

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INV

ENTRADA EN FASE

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-114807-00000-0000

Fecha: 2011-09-06 16:42:49 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 62

Fecha: 2011-09-06 16:42:49 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 64

21. EXPEDIENTE No. _____

EFFECTOS ANTI-PERDIDA DE HUESO Y PÉRDIDA DE ANTI-ADHERIMIENTO

54. TITULO

~~DE UNA COMPOSICIÓN ORAL~~

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

COLGATE-PALMOLIVE COMPANY

71. SOLICITANTE

NEW YORK, NY, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

DOMICILIO

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

74. APODERADO

22. BOGOTÁ, D.C.

AS: 117.811

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



No. 11-114807- -00000-0000

Fecha: 2011-09-06 16:42:49 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 62

Fecha: 2011-09-06 16:42:49 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 64

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 numero de radicación (del poder).

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: BARNES, Virginia; TRIVEDI, Harsh M.; WANG, Wei; XU, Tao; SHIMIZU,
Emi; PARTRIDGE, Nicola.

Dirección: 115 Back Brook Road, Ringoes, New Jersey 08551, Estados Unidos de
América; 30 Burniston Court, Hillsborough, New Jersey 08844 Estados Unidos de
América; 239 Bromley Place, East Brunswick, New Jersey 08816, Estados Unidos
de América; 41 Jermee Drive, East Brunswick, New Jersey 08816, Estados
Unidos de América; 6408 Cranbury Cross Road, North Brunswick, New Jersey
08902, Estados Unidos de América; 345 East 24* Street, 902A, New York, New
York, Estados Unidos de América, respectivamente.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América respectivamente.

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No.

PCT/US2010/029670

Fecha

01.04.2010

Publicación Internacional No

WO 2010/115031

A1

Fecha

07.10.2010

6 Título (54):

EFFECTOS ANTI-PERDIDA DE HUESO Y PÉRDIDA DE ANTI-ADHERIMIENTO
DE UNA COMPOSICIÓN ORAL

7 Clasificación Internacional (51):

8 Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI ☒

NO ☐

US

01.04.2009

61/165,685

9 Comprobante de pago No. 11-63181-11-33039

Fecha 02-09-2011

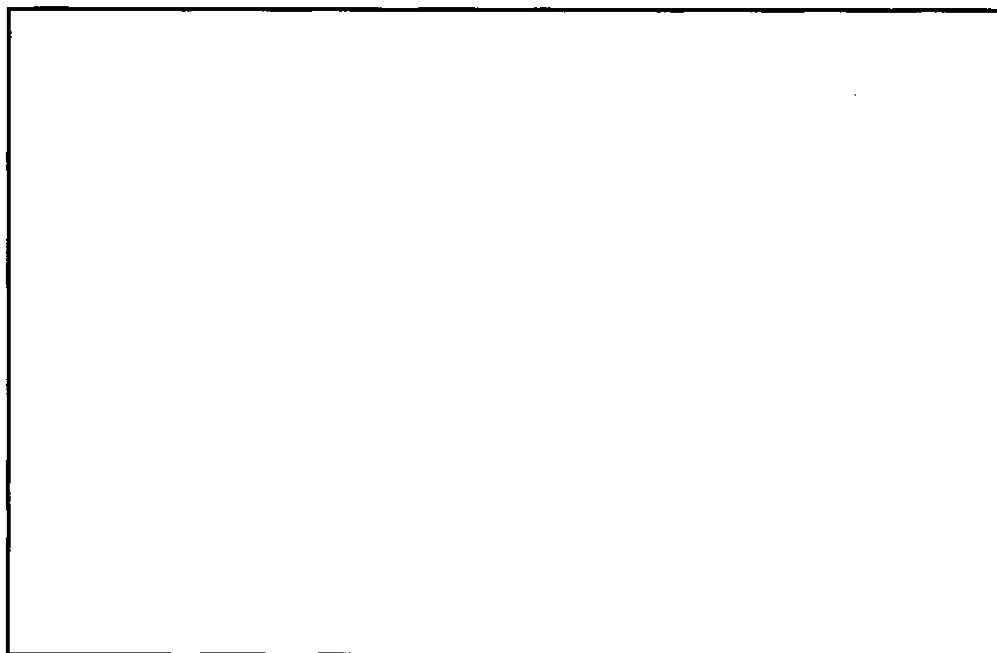
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. \$ 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 \$ 54.000 (2*\$27.000).

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:



12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JUAN PABLO CADENA SARMIENTOFIRMA: 

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

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

117911 3

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



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0063181

Bogotá D.C., Junio 30 de 2011 - 08:30:19

RECIBIDO DE : BRIGARD & CASTRO S.A. NI 860.047.372

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	430542291	29/06/2011	29.559.200.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	571.000.00	571.000.00
				\$571.000.00

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

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

No. 11-114807-00000-0000

Fecha: 2011-09-06 16:42:49 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 62

No. 11-114807-00000-0000

Fecha: 2011-09-06 16:42:49 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 64

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

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

Junio 30 de 2011 - 08:30:27

7779114

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



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0033039

Bogotá D.C., Abril 11 de 2011 - 07:12:31

RECIBIDO DE : BRIGARD & CASTRO S.A. NI 860.047.372

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	391765975	08/04/2011	43.684.700.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	54.000.00	54.000.00
				\$54.000.00

SON: **CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-114807- -00000-0000
Fecha: 2011-09-06 16:42:49 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eva: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 64

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
7 October 2010 (07.10.2010)(10) International Publication Number
WO 2010/115031 A1(51) International Patent Classification:
G01N 33/569 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2010/029670

(22) International Filing Date:

1 April 2010 (01.04.2010)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/165,685 1 April 2009 (01.04.2009) US

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): BARNES, Virginia [US/US]; 115 Back Brook Road, Ringoes, New Jersey 08551 (US). TRIVEDI, Harsh M. [US/US]; 30 Burniston Court, Hillsborough, New Jersey 08844 (US). WANG, Wei [CN/US]; 239 Bromley Place, East Brunswick, New Jersey 08816 (US). XU, Tao [US/US]; 41 Jermee Drive, East Brunswick, New Jersey 08816 (US). SHIMIZU, Emi [JP/US]; 6408 Cranbury Cross Rd., North Brunswick, New Jersey 08902 (US). PARTRIDGE, Nicola C. [US/US]; 345 East 24th Street, 902A, New York, New York (US).

(74) Agent: TRAUT, Donald L.; COLGATE-PALMOLIVE COMPANY, Patent Department, 909 River Road, Piscataway, New Jersey 08855 (US).

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

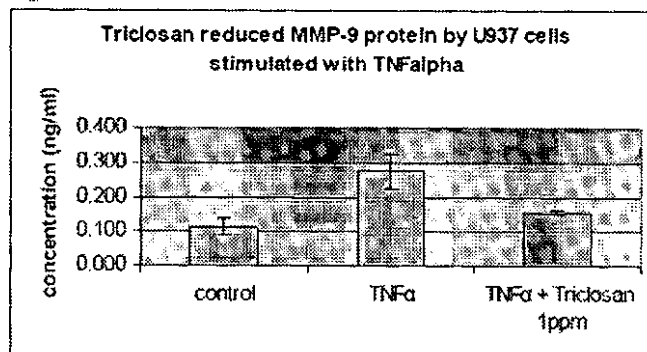
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS,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

Published:

- with international search report (Art. 21(3))
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments (Rule 48.2(h))

(54) Title: ANTI BONE-LOSS AND ANTI ATTACHMENT-LOSS EFFECTS OF AN ORAL COMPOSITION

Figure 1:



(57) Abstract: Methods for identifying compounds useful for treating diseases and conditions of the oral cavity are described herein.

EFECTOS ANTI-PERDIDA DE HUESO Y PÉRDIDA DE ANTI-ADHERIMIENTO DE UNA COMPOSICIÓN ORAL

ANTECEDENTES

[0001] La periodontitis es caracterizada en parte, por la degradación anormal y excesiva de la matriz orgánica periodontal. Esta matriz incluye la gingiva, el ligamento periodontal, el cemento y hueso alveolar. Por lo menos una porción de la destrucción de la matriz es mediada por la sobreproducción de la metaloproteinasas de matriz (MMPs), una familia de endopeptidasas dependientes del zinc. Las MMPs también facilitan la reabsorción del hueso mediante la degradación de la osteoide (es decir, la matriz de hueso no desmineralizada y sintetizada nuevamente), luego degradan la matriz. Estos eventos resultan en la manifestación clínica de la periodontitis, incluyendo la recesión gingival, formación de bolsillos, pérdida del adherimiento, y eventual pérdida del diente.

RESUMEN

[0002] La invención incluye un método para tratar la periodontitis en un mamífero, en la necesidad del mismo, que comprende contactar una célula en la boca del mamífero con un agente que regula decrecientemente, al menos una metaloproteinasa de matriz, seleccionado del grupo que consiste de MMP-9 y MMP-13, en donde la regulación decreciente de la metaloproteinasa se correlaciona con una reducción en al menos un síntoma asociado con la periodontitis.

[0003] La invención también incluye un método para identificar un compuesto útil en el tratamiento de la periodontitis en un mamífero, el método comprende contactar una célula con un compuesto de prueba, y determinar si el compuesto de prueba regula decrecientemente al menos una metaloproteinasa de la matriz seleccionada a partir de MMP-9 y MMP-13, en donde la regulación decreciente de la menos una de las metaloproteinasas de matriz, es una indicación que el compuesto de prueba es útil para tratar la periodontitis.

[0004] La invención también incluye un método para tratar la periodontitis en un mamífero en la necesidad del mismo, que comprende administrar a la cavidad oral del mamífero una composición oral que comprende éter de 2,4,4'-triclora-2'-hidroxidifenil en una cantidad que es efectiva para regular decrecientemente al menos una metaloproteinasa de matriz en la cavidad oral del mamífero, la metaloproteinasa de matriz son seleccionado del grupo que consiste de MMP-9 y

MMP-13, en donde la regulación decreciente de la metaloproteinasa de matriz resulta en el tratamiento de la periodontitis en el mamífero.

[0005] La invención incluye adicionalmente un método para reducir un exceso patológico de la actividad metaloproteinasa de matriz en la cavidad oral de un mamífero en la necesidad del mismo, que comprende administrar a la cavidad oral del mamífero una composición oral que comprende éter de 2,4,4'-tricloro-2'-hidroxidifenilo en una cantidad que es efectiva para reducir la actividad de la metaloproteinasa de matriz en la cavidad oral del mamífero, la metaloproteinasa de matriz es seleccionada del grupo que consiste de MMP-9 y MMP-13, en donde la inhibición de la actividad de la metaloproteinasa de matriz resulta, en la inhibición de una degradación excesiva de los componentes del tejido conectivo de la matriz proteica.

[0006] La invención incluye un método de reducción de un exceso patológico de la metaloproteinasa de la matriz, en la cavidad oral de un mamífero en la necesidad del mismo, que comprende administrar a la cavidad oral del mamífero, una composición oral que comprende éter de 2,4,4'-tricloro-2'-hidroxidifenilo en una cantidad que es efectiva para reducir el nivel de la metaloproteinasa de matriz en la cavidad oral, en donde la inhibición del nivel de la metaloproteinasa de matriz resulta en la inhibición de una degradación excesiva de los componentes del tejido conectivo de la matriz proteica, y en donde la metaloproteinasa de matriz es seleccionada del grupo que consiste de MMP-9 y MMP-13.

[0007] En una configuración, un método incluye una composición oral que comprende 0-36% por peso de un agente de pulido de silicio; 0.25%-0.35% por peso de un agente no-catiónico antibacterial substancialmente insoluble en agua seleccionado del grupo que consiste de esteres di-fenilo halogenados, Salicilanilidas halogenados, esteres benzoicos, carbanilidas halogenados y compuestos fenólicos; y una cantidad efectiva de 0.01%-4.0% por peso de un agente antibacterial-mejorado, el cual mejora la liberación y adherencia de dicho agente antibacterial a, y la retención del mismo sobre, las superficies orales de los dientes y encías, en donde dicho agente *antibacterial-mejorado* es (i) un copolímero de ácido o anhídrido maleico con otro monómero polimerizable inerte etilénicamente no saturado o (ii) poli (ácido beta-estireno-fosfónico) o poli (ácido alfa-estierofosfónico) polímero o un copolímero, ya sea de ácido estirenofosfónico con otro monómero etilénicamente no saturado, y la composición que comprende opcionalmente una cantidad de una fuente que proporciona iones de fluoruro suficiente para suministrar 25 ppm a 5,000 ppm de iones de fluoruro. En otra

configuración, una composición oral comprende 0.01-36% por peso de un agente de pulido de silicio. En otra configuración, una composición oral no comprende un agente de pulido silicio.

[0008] En una configuración, un método incluye una composición oral que comprende una cantidad efectiva de un anti-cálculo de al menos una sal polifosfato lineal molecularmente deshidratada soluble en agua como un agente de anti cálculo esencial, una cantidad efectiva anti placa de un compuesto antibacterial no catiónico substancialmente insoluble en agua como un agente anti placa esencial, y opcionalmente, una cantidad de una fuente que proporciona iones de fluoruro, suficiente para proporcionar 25 ppm a 5,000 ppm de iones de fluoruro. En un aspecto el éter de éter de 2,4,4'-tricloro-2'-hidroxidifenilo está presente en una composición a una concentración desde 1 ppm a 100 ppm.

[0009] En una configuración, una composición oral es un enjuague bucal. En un aspecto, el enjuague bucal no comprende un agente de pulido silicio.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

[0010] La Figura 1 ilustra el efecto de éter de 2,4,4'-tricloro-2'-hidroxidifenilo sobre la producción inducida TNF α de monocitos MMP-9.

[0011] La Figura 2 ilustra el efecto de éter de 2,4,4'-tricloro-2'-hidroxidifenilo sobre la producción inducida PTH de osteoblastos MMP-13.

[0012] La Figura 3 ilustra el efecto de un dentífrico de la presente invención sobre la producción inducida PTH de osteoblastos MMP-13.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0013] Los tres mayores MMPs destructivos en la periodontitis son MMP-8, MMP-9, y MMP-13. MMP-8 y MMP-13 son colagenasas, y MMP-9 es una gelatinasa. Todas las tres enzimas pueden encontrarse en el tejido periodontal enfermo y en el fluido gingival crevicular. Los niveles de estas enzimas están correlacionadas positivamente con los índices clínicos de periodontitis. Ello, es niveles elevados o "por encima de lo normal" de MMP-8, MMP-9, y MMP-13 es un indicativo de periodontitis. Las medidas pueden hacerse a partir de enzimas de MMP-8, MMP-9, y MMP-13, RNA, o la actividad biológica.

[0014] Como se indicó con anterioridad, es ahora mostrado que una composición oral que comprende éter de 2,4,4'-tricloro-2'-hidroxidifenilo (Triclosán) puede usarse para reducir los niveles de al menos uno de MMP-8, MMP-9, y MMP-13, en la cavidad oral de un mamífero. En una configuración, la composición oral es un

dentífrico. En otra configuración, la composición oral comprende entre otras cosas, un enjuague bucal, un parche, o un gel. En otro aspecto, el compuesto antibacterial puede usarse para reducir los niveles de uno de MMP-8, MMP-9, y MMP-13 en la cantidad oral de mamífero.

[0015] Como es usado a lo largo, los rangos son usados como un atajo para describir cada uno y todos los valores que se encuentran dentro del rango. Cualquier valor dentro del rango puede seleccionarse como el término del rango. Adicionalmente, todas las referencias aquí citadas son aquí incorporadas en su totalidad por referencia. En el caso de un conflicto en una definición de la presente revelación y la de la referencia citada, la presente revelación es la que prevalece.

[0016] Como es aquí usado, el término "periodontitis" se refiere a una degradación anormal y excesiva de la matriz orgánica periodontal, incluyendo la gingiva, el ligamento periodontal, el cemento y el hueso alveolar. La manifestación clínica de la periodontitis, incluye, pero no se limita a la recesión gingival, formación de bolsillos, pérdida de la adherencia de la matriz, pérdida de dientes y huesos. La periodontitis puede caracterizarse por una periodontitis temprana, moderada, o una periodontitis avanzada. Sin embargo, como será entendido por una persona versada en el arte, la periodontitis no debe limitarse sólo a los síntomas y secuelas arriba mencionadas. La periodontitis temprana es manifestada clínicamente, entre otros síntomas, por uno o más de: sangrado a la exploración, la presencia de bolsillos (3 a 4 mm); áreas localizadas de recesión; pérdida de adherimiento (3 a 4 mm); pérdida del hueso (por ejemplo, horizontal); e invasión de áreas de furcación de clase I. La periodontitis moderada es manifestada clínicamente, entre otros síntomas, por uno o más de: la presencia de bolsillos (4 a 6 mm); la presencia de pérdida de adherimiento (4 a 6 mm); sangrado a la exploración; invasión a las áreas de furcación del grado I y/o grado II; movilidad dental de la clase I; pérdida dental (por ejemplo, horizontal y/o vertical); y pérdida de 1/3 del hueso de soporte alveolar (es decir, corona hasta la raíz proporción de 1:1). La periodontitis avanzada es clínicamente manifestada por uno o más de los siguientes: sangrado después de la exploración, la presencia de bolsillos (por encima de los 6 mm); pérdida de adherimiento (por encima de 6 mm); invasión de las áreas de furcación del grado II y/o grado III; movilidad dental de la clase II y/o clase III; pérdida dental (por ejemplo, horizontal y/o vertical); y pérdida del hueso de soporte alveolar por encima de 1/3 (es decir, corona a la raíz de 2:1 o más). La periodontitis es dividida en subdivisiones que incluyen, pero no se limita a: la

periodontitis adulta (por ejemplo, asociada a la placa); periodontitis de inicio temprano (por ejemplo, prepubertal, juvenil, progresiva rápidamente y similares); la periodontitis asociada con enfermedades sistémicas; periodontitis ulcerativas necrotizantes; periodontitis refractaria; peri-implantitis y similares.

[0017] El término "tratar", como es aquí usado, se refiere a una mejora detectable en una condición adversa y/o una disminución de los síntomas de la condición, al contactar un mamífero con una composición oral de la invención y/o de acuerdo a un método de la invención.

[0018] El término "tratamiento de la periodontitis" deberá entenderse a incluir la prevención de la periodontitis en un mamífero, así como la inhibición de la progresión de uno o más de las condiciones pre-existentes asociadas con la periodontitis en un mamífero. Como es aquí usado, el término "inhibir" e "inhibición" se refiere a una inhibición parcial o a una inhibición completa de la periodontitis, comparado con la condición sin tratarla, tal que resulte el tratamiento terapéutico y/o profilaxis. El tratamiento de la periodontitis de acuerdo con la invención por lo tanto incluye la reducción, inhibición de, mejora de, disminución, mengua, cesación o eliminación de uno o más de los síntomas y/o secuelas aquí indicadas.

[0019] Como es aquí usado, "exceso patológico" se refiere a la actividad por encima de un nivel normal aceptado. Por ejemplo, un "exceso patológico" de la actividad metaloproteinasa de la matriz es un nivel de la actividad metaloproteinasa de la matriz que se encuentra por encima del nivel normal encontrado en un estado no enfermo. Como es aquí usado, un "exceso patológico de la actividad metaloproteinasa de la matriz" es un nivel de la actividad metaloproteinasa de la matriz asociada con periodontitis.

[0020] Como es aquí usado, el término "regular en decrecimiento" se refiere a un descenso en la actividad enzimática, un descenso en el nivel de la actividad enzimática, un descenso en el nivel de la proteína y/o ácido nucleico codificando tal proteína, o un descenso en el efecto bioquímico de la presencia de una proteína, tal como una o más de MMP-8, MMP-9, y MMP-13.

[0021] En un aspecto la invención, proporciona un método de reducir un exceso patológico de al menos uno de MMP-8, MMP-9 y MMP-13 en la cavidad oral de un mamífero en la necesidad del mismo, que comprende administrar a la cavidad oral del mamífero una composición oral que comprende éter de 2,4,4'-tricloro-2'-hidroxidifenilo en una cantidad que es efectiva para reducir el nivel de la metaloproteinasa de matriz en la cavidad oral del mamífero, en donde la inhibición

del nivel de la metaloproteinasa de matriz resulta en la inhibición de una degradación excesiva de los componentes del tejido conectivo de la matriz proteica.

[0022] Un MMP, tal como MMP-8, MMP-9 o MMP-13, pueden reducirse en la cavidad oral en una de múltiples formas, como se establece aquí. En una configuración, un MMP puede reducirse en la cavidad oral mediante la regulación en decrecimiento del MMP al nivel del ácido nucleico, tal como se establece aquí en cualquier parte. Tal reducción puede resultar en la reducción de uno o más de los ácidos nucleicos que codifican el MMP (por ejemplo, mRNA) y la enzima MMP expresada en la cavidad oral. Como lo entenderá una persona versada en la materia cuando se encuentre al tanto de la revelación aquí establecida, la reducción del mRNA que codifica una MMP, por ejemplo, puede efectuarse mediante una o más de las múltiples técnicas. Los ejemplos incluyen reducir la transcripción del mRNA que codifica el MMP y la degradación/eliminación del mRNA que codifica al MMP.

[0023] En otra configuración, un MMP puede seleccionarse en la cavidad oral mediante la reducción directa de la cantidad de enzima MMP. Como lo entenderá una persona versada en la materia cuando se encuentre al tanto de la revelación aquí establecida, la reducción de la enzima MMP puede efectuarse por una o más de las múltiples técnicas. Los ejemplos incluyen la inhibición de la enzima a través de un inhibidor de pequeña molécula, inhibición a través de una molécula natural o biológicamente derivada, degradación proteolítica de la enzima, y la afinidad basada en el aclaramiento de la enzima de la cavidad oral, entre otros. Un agente que reduce uno o más de MMP-8, MMP-9 o MMP-13, puede ser un agente como se describe aquí, tal como el éter de 2,4,4'-tricloro-2'-hidroxidifenilo (TRICLOSÁN), o puede ser otro agente antibacterial. En otro aspecto, un agente puede ser otra cosa que un agente antibacterial. Como tal, la invención proporciona métodos para tratar un individuo afligido con periodontitis.

[0024] En un aspecto de la invención, se proporciona un método para reducir un exceso patológico de la actividad metaloproteinasa de la matriz en la cavidad oral de un mamífero en la necesidad del mismo, que comprende administrar a la cavidad oral del mamífero, una composición oral que comprende éter de 2,4,4'-tricloro-2'-hidroxidifenilo en una cantidad que es efectiva para reducir la actividad de la metaloproteinasa de matriz, al menos de uno de MMP-8, MMP-9 y MMP-13, en la cavidad oral del mamífero, en donde la inhibición de la actividad de la metaloproteinasa de matriz, resulta en la inhibición de la degradación excesiva de

los componentes del tejido conectivo de la matriz proteica. En otro aspecto, el administrar a la cavidad oral del mamífero una composición oral que comprende éter de 2,4,4'-tricloro-2'-hidroxidifenilo, es efectuado en una cantidad que es efectiva para reducir el nivel de al menos uno de MMP-8, MMP-9 y MMP-13, en la cavidad oral del mamífero, en donde la reducción del nivel de la metaloproteinasa de matriz resulta en una reducción en toda la actividad enzimática de la metaloproteinasa, resultando en la degradación excesiva de los componentes del tejido conectivo de la matriz proteica. En una configuración, un exceso patológico de uno o más MMPs puede reducirse como se describe aquí en cualquier arte, con respecto a la reducción en la cantidad de MMP en la cavidad oral de un mamífero. Ello es, un MMP puede reducirse en uno o ambos niveles del ácido nucleico y proteína. Como es descrito aquí en cualquier parte, la reducción en un exceso patológico de uno o más de tales MMP's puede proporcionar tratamiento de la periodontitis en un mamífero.

[0025] En otro aspecto, la invención proporciona un método de reducción de la actividad de al menos uno de MMP-8, MMP-9 y MMP-13 en la cavidad oral de un mamífero en la necesidad del mismo, que comprende administrar a la cavidad oral del mamífero una composición oral que comprende éter de 2,4,4'-tricloro-2'-hidroxidifenilo en una cantidad que es efectiva para reducir el nivel de la metaloproteinasa de matriz en la cavidad oral del mamífero, en donde la inhibición del nivel de la metaloproteinasa de matriz, resulta en la inhibición de la degradación excesiva de los componentes del tejido conectivo de la matriz proteica. En una configuración, la actividad de uno o más MMPs puede reducirse. Como es descrito aquí en cualquier parte con respecto a la reducción en la cantidad de la proteína MMP en la cavidad oral de un mamífero. Ello es, un MMP puede reducirse en uno o ambos niveles de ácido nucleico y proteína, reduciendo así en la cavidad oral la actividad de MMPs, ya sea mediante la reducción directa de la actividad de MMP o indirectamente, mediante la reducción del nivel de MMP proteína y/o ácido nucleico.

[0026] En otro aspecto, la invención proporciona métodos de tratar la periodontitis en un mamífero en la necesidad del mismo, que comprende contactar una célula en la cavidad oral del mamífero con un agente que regula decrecientemente uno o ambos de al menos uno de MMP-8, MMP-9 y MMP-13. De acuerdo con la invención, la regulación en decrecimiento de la metaloproteinasa se correlaciona con una reducción de al menos uno de los síntomas asociados con la periodontitis.

[0027] Un MMP, tal como MMP-8, MMP-9 o MMP-13, puede ser regulado decrecientemente en el nivel ácido nucleico. Mediante un ejemplo no limitativo, un MMP puede ser regulado decrecientemente, según la invención, mediante la regulación en decreciente del mRNA que codifica MMP. En una configuración, un método de la invención comprende contactar la cavidad oral de un mamífero con un agente que regula decrecientemente uno o más de MMP-8, MMP-9 o MMP-13. un agente que regula decrecientemente uno o más de MMP-8, MMP-9 o MMP-13, puede ser un agente aquí descrito, tal como TRICLOSÁN, o puede ser otro agente antibacterial. En otro aspecto, un agente puede ser algo distinto que un agente antibacterial. Como tal, la invención proporciona métodos de tratamiento de un individuo afligido con periodontitis.

[0028] En otro aspecto, la invención proporciona un método de tratar periodontitis en un mamífero en la necesidad del mismo. En una configuración, un método de tratar periodontitis en un mamífero en la necesidad del mismo comprende administrar a la cavidad oral del mamífero una composición oral que comprende éter de 2,4,4'-tricloro-2'-hidroxidifenilo en una cantidad que es efectiva para regular decrecientemente por lo menos uno de MMP-8, MMP-9 y MMP-13, en donde la regulación en decrecimiento de la metaloproteinasa de la matriz resulta en el tratamiento de la periodontitis en el mamífero. En otra configuración, un método de tratar la periodontitis en un mamífero en la necesidad del mismo, que comprende administrar a la cavidad oral del mamífero una composición oral que comprende éter de 2,4,4'-tricloro-2'-hidroxidifenilo en una cantidad que es efectiva para reducir el nivel de al menos uno de MMP-8, MMP-9 y MMP-13, en donde la reducción en el nivel de la metaloproteinasa de la matriz, resulta en el tratamiento de la periodontitis en el mamífero. En aún otra configuración, un método de tratar periodontitis en un mamífero en la necesidad del mismo comprende administrar a la cavidad oral del mamífero una composición oral que comprende éter de 2,4,4'-tricloro-2'-hidroxidifenilo en una cantidad que es efectiva para reducir el nivel de la actividad de al menos uno de MMP-8, MMP-9 y MMP-13, en donde la reducción en el nivel de la actividad de la metaloproteinasa de la matriz resulta en el tratamiento de la periodontitis en el mamífero.

[0029] En un método de tratar la periodontitis mediante la administración a la cavidad oral del mamífero una composición oral, se puede reducir la actividad de uno o más de MMPs, como es descrito aquí en cualquier parte, con respecto a la reducción en la cantidad de MMP en la cavidad oral de un mamífero. Ello es, un MMP puede reducirse en uno o ambos niveles de ácido nucleico y proteína,

reduciendo así la actividad de MMPs en la cavidad oral. Similarmente, la regulación decreciente de un MMP o la reducción en el nivel de un MMP puede afectarse por la acción ya sea en uno o ambos niveles del ácido nucleico y proteína, como es descrito en detalle aquí en cualquier parte.

[0030] En otro aspecto, la invención proporciona un método para identificar un compuesto útil en el tratamiento de la periodontitis en un mamífero en la necesidad del mismo, que comprende contactar una célula con un compuesto de prueba y determinar si el compuesto de prueba regula decrecientemente uno o ambos de al menos uno de MMP-8, MMP-9 y MMP-13. La regulación decreciente de al menos uno de la metaloproteinasas de matriz es una indicación que el compuesto de prueba es útil para tratar la periodontitis.

[0031] En una configuración, un método de tratar periodontitis comprende administrar un agente identificado por un ensayo de escaneo aquí descrito, o una combinación de agentes que inhiben uno o más marcadores de la periodontitis, en donde al menos uno es un agente identificado por el ensayo de escaneo, aquí descrito.

[0032] En una configuración, la invención proporciona un método para tratar la periodontitis, que comprende el paso de administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente que inhibe la enfermedad periodontal y/o desorden periodontal, a un sujeto que necesite tal tratamiento. Como es aquí descrito, una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente (es decir, una dosis efectiva) se encuentra en el rango desde 0.001 a 30 mg/kg peso por cuerpo, preferiblemente 0.01 a 25 mg/kg peso por cuerpo, más preferiblemente 0.1 a 20 mg/kg peso por cuerpo, y aún más preferiblemente 1 a 10 mg/kg, 2 a 9 mg/kg, 3 a 8 mg/kg, 4 a 7 mg/kg, o 5 a 6 mg/kg peso por cuerpo. Una persona versada en la materia podrá apreciar que ciertos factores pueden influenciar la dosis requerida para tratar efectivamente un sujeto, incluyendo pero no limitado a la severidad de la enfermedad o desorden, tratamientos previos, la salud en general y/o edad del sujeto, y otras enfermedades presentes. Más aún, el tratamiento de un sujeto con una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor, puede incluir un tratamiento único, o preferiblemente, puede incluir una serie de tratamiento. Se podrá igualmente apreciar que la dosis efectiva para el tratamiento, puede aumentar o disminuir sobre el curso de un tratamiento en particular. Cambios en la dosificación pueden resultar de los ensayos del diagnóstico como se describe aquí.

[0033] Una persona versada en la materia entenderá como detectar la presencia de la periodontitis. Adicionalmente, la persona versada en la materia entenderá cómo identificar un elevado nivel de uno o más de MMP-8, MMP-9, y MMP-13. Un método ejemplar para detectar la presencia o ausencia de la periodontitis en un mamífero comprende, obtener una muestra biológica de la cavidad oral de un sujeto en prueba, y contactar la muestra biológica con un compuesto o un agente que es capaz de detectar uno o más de los marcadores de la periodontitis (es decir MMP-8, MMP-9, o MMP-13) aquí descritos, por ejemplo, el marcador ácido nucleico (por ejemplo, mRNA, ADN genómico, entre otros) o el marcador péptido (por ejemplo, un fragmento péptido o proteína, entre otros) codificado por el marcado ácido nucleico, tal que la presencia de un marcador de ácido nucleico o péptido, codificado por el ácido nucleico es detectado en la muestra biológica. En una configuración, un agente para detectar un marcador mRNA o ADN genómico, es una sonda de ácido nucleico etiquetado, capaz de hibridizar al marcador mRNA o ADN genómico. La sonda de ácido nucleico puede ser, por ejemplo, un marcador de ácido nucleico de larga longitud o una porción del mismo. Otras sondas adecuadas para el uso en los ensayos diagnósticos de la invención son aquí descritos. En otra configuración, la actividad de un marcador de la periodontitis es usado como una forma de detectar el marcador (es decir, la actividad MMP-8, MMP-9, o MMP-13). Cualquier ensayo conocido o desarrollado posteriormente para detectar la actividad de un marcador, se encuentra aquí incluido.

[0034] En otra configuración, un agente para detectar el marcador péptido es un anticuerpo capaz de enlazar a un marcador péptido, tal como un anticuerpo con una etiqueta detectable. Los anticuerpos pueden ser policlonales o monoclonales. Se puede usar, un anticuerpo intacto, o un fragmento del mismo (por ejemplo, Fab o F(ab').sub.2). El término "etiquetado," con respecto a una sonda o anticuerpo, intenta acoplar, comprendiendo el etiquetado directo de la sonda o el anticuerpo (es decir, físicamente enlazado) una sustancia detectable a la sonda o anticuerpo, así como el etiquetado indirecto de la sonda o anticuerpo, mediante la reactividad con otro agente que es etiquetado directamente. Los ejemplos de etiquetado indirecto incluyen la detección de un anticuerpo primario, usando un anticuerpo fluorescentemente etiquetado secundario, y un etiquetado final de una sonda de ADN con biotina, tal que se pueda detectar con estreptavidina fluorescentemente etiquetada.

[0035] El término "muestra biológica" como es aquí usado, intenta referirse a tejidos, células y fluidos biológicos aislados de la cavidad oral de un sujeto, así como tejidos, células y fluidos presentes dentro de la cavidad oral de un sujeto. Ello es, el método de detección de la invención puede usarse para detectar el marcador mRNA, péptido (por ejemplo, proteína), o una muestra biológica *in vitro* así como *in vivo*. A un modo de ejemplo no limitativo, las técnicas *in vitro* para la detección del marcador mRNA incluye las hibridizaciones Northern así como las hibridizaciones *in situ*. Las técnicas *in vitro* para la detección de un marcador péptido incluyen ensayos de enzimas unidas a inmunoabsorbentes (ELISAs), Western blots, inmunoprecipitaciones e inmunofluorescencias. Las técnicas *in vitro* para la detección del marcador péptido incluyen hibridizaciones Southern. Las técnicas *in vivo* para la detección del marcador péptido incluyen, introducir en la cavidad oral de un sujeto un anti marcador de anticuerpo etiquetado. Por ejemplo, el anticuerpo puede ser etiquetado con un marcador radioactivo cuya presencia y locación en un sujeto puede ser detectado mediante técnicas de imagen estándar.

[0036] En una configuración, los métodos incluyen adicionalmente el obtener una muestra biológica a partir de un sujeto control, contactar la muestra de control con un compuesto o agente capaz de detectar el marcador péptido, mRNA, o ADN genómico, tal que la presencia del marcador péptido, mRNA o ADN genómico es detectado en la muestra biológica, y comparar la presencia de marcadores péptidos, mRNA o ADN genómico en la muestra de control con la presencia del marcador péptido, mRNA o ADN genómico en la muestra de prueba. Alternativamente, la presencia del marcador péptido, mRNA o ADN genómico en la muestra de prueba, puede compararse con la información de una base de datos o una cuadro resultado de la detección o diagnóstico. En otra configuración, los métodos involucran adicionalmente el uso de una muestra biológica de control, obtenida a partir del sujeto antes del inicio de la periodontitis (es decir, cuando el sujeto estaba sano o en un estado "normal", de no-periodontitis).

[0037] Mediante un ejemplo no limitativo, el nivel de MMP-9 puede determinarse *in vitro* mediante el contacto de una célula con TNF α . En una configuración, una célula es monocito. Después de contactar la célula con TNF α , el nivel de MMP-9 es detectado en cualquier nivel de la proteína o el ácido nucleico. En un aspecto, el nivel de MMP-9 es igualmente determinado *in vitro* mediante el contacto de una célula con TNF α en la presencia de un agente antibacterial. En una configuración, el agente antibacterial es éter de 2,4,4'-tricloro-2'-hidroxidifenilo. En otra configuración, un agente es doxiciclina. En otro aspecto, un agente puede ser

algo distinto que un agente antibacterial. En una configuración, un agente es un inhibidor MMP.

[0038] En una configuración de la invención, una medición de regulación decreciente de MMP-9 mediante la detección del nivel MMP-9, es determinado *in vitro* mediante el contacto de una célula con TNF α en la presencia de un agente, tales como un agente antibacterial, y comparando el nivel de MMP-9, es determinado *in vitro* mediante el contacto de una célula con TNF α en la ausencia de un agente antibacterial, en donde las condiciones experimentales son por lo demás idénticas. Un nivel inferior de MMP-9 proteína, ácido nucleico o actividad enzimática en la presencia de un agente antibacterial, que en la ausencia de un agente antibacterial, es una indicación que el compuesto antibacterial regula decrecientemente MMP-9. Basado en la revelación antes establecida aquí, se deberá entender que se pueden usar los mismos métodos para evaluar MMP-8 y/o MMP-13.

[0039] Se deberá entender que las medidas *in vitro* de la regulación decreciente de MMP-8, MMP-9 y/o MMP-13 pueden correlacionarse con un efecto, observación o resultado *in vivo*. En un aspecto, la regulación decreciente de la metaloproteinasa de la matriz *in vitro* es una confirmación de la observación *in vivo*, incluyendo pero no limitado a, tratamiento de la periodontitis, un método de reducción de un exceso patológico de la metaloproteinasa y/o actividad de la metaloproteinasa *in vivo*, y un método de identificar un compuesto útil para tratar la periodontitis y/o reducir el exceso patológico de la metaloproteinasa y/o actividad de la metaloproteinasa *in vivo*. Ver, por ejemplo, Golub y otros, *Inflamm. Res.* (1997) 46:310-9, Preshaw y otros, *J. Clin. Periodontal.* (2004) 31:697-707; Mantyla y otros, *J. Periodontal. Res.* (2003) 38:436-439; Lorencini y otros, *Histol. Histopathol.* (2009) 24:157-166; and Pozo y otros., *J. Periodontal Res.* (2005) 40:199-207. En otro aspecto, la regulación decreciente de la metaloproteinasa medida *in vitro* es una predicción de un resultado *in vivo*, incluyendo, pero no limitado a, el tratamiento de la periodontitis, un método para reducir un exceso patológico de la metaloproteinasa y/o actividad de la metaloproteinasa *in vivo*, y un método para identificar un compuesto útil en el tratamiento de la periodontitis y/o reducción del exceso patológico de la metaloproteinasa y/o actividad de la metaloproteinasa *in vivo*.

[0040] A través de otro ejemplo no limitativo, el nivel de MMP-13 puede ser determinado *in vitro* mediante el contacto de una célula con la hormona para tiroidea (PTH). En una configuración, una célula es un osteoblasto. Después de

contactar la célula con PTH, el nivel de MMP-13 es detectado ya sea en el nivel de la proteína o del ácido nucleico. En un aspecto, el nivel de MMP-13 es también determinado in vitro mediante el contacto de una célula con PTH en la presencia de un agente antibacterial. En una configuración, el agente antibacterial es éter de 2,4,4'-tricloro-2'-hidroxidifenilo. Un nivel inferior de MMP-13 proteína, ácido nucleico o actividad enzimática en la presencia de un agente antibacterial, que en la ausencia de un agente antibacterial, es una indicación que el compuesto antibacterial regula decrecientemente MMP-13.

[0041] En un aspecto, la habilidad de una composición oral, como es aquí establecida, de tratar la periodontitis es determinado por la comparación del efecto del éter de 2,4,4'-tricloro-2'-hidroxidifenilo sobre la regulación en decrecimiento de la metaloproteínasa, con el efecto de la composición oral sobre la regulación en decrecimiento de la metaloproteínasa. En otro aspecto, la habilidad de cualquier composición oral de tratar la periodontitis, es determinado por la comparación del efecto de la composición oral, ya sea in vivo o in vitro, con el efecto de una composición oral como ha sido establecida aquí.

[0042] La invención incluye adicionalmente una composición oral, tales como, entre otros, un dentífrico, un gel, un parche, un enjuague bucal, o un espray, para su uso en un método de la invención. En un aspecto, una composición oral comprende un agente antibacterial. En una configuración ejemplificativa, el agente antibacterial es un agente antibacterial no catiónico. Ver, por ejemplo, Patente EEUU. No. 5,288,480, que es aquí incorporada por referencia en su totalidad. El agente antibacterial no catiónico está presente en la composición oral, en una cantidad de anti placa efectiva de 0.25-0.35% por peso, preferiblemente 0.3%. El agente antibacterial es substancialmente insoluble en agua, lo que significa que su solubilidad es menor que 1% por peso en agua a 25 °C, y puede ser aún menor que 0.1%. Cuando una composición oral es un enjuague bucal, por ejemplo, la concentración del agente antibacterial puede reducirse hasta de 10-veces que es usado en otro dentífrico, tales como una pasta de diente. En una configuración, el agente antibacterial es éter de 2,4,4'-tricloro-2'-hidroxidifenilo. En otra configuración, la composición oral comprende dos o más agentes antibacterial.

[0043] En una configuración, un agente antibacterial-mejorado (AEA) mejora la liberación del agente antibacterial a, y por tanto la retención sobre las superficies orales. En un aspecto, un AEA comprende un material adherente. Ver patente de los Estados Unidos de América No. 5,288,480 para las descripciones de

materiales y composiciones de la presente invención, así como para las descripciones generales de las composiciones orales, tales como composiciones dentífricas, útiles en la presente invención. Por vía de ejemplo no limitativo, un material adherente en una composición es un polímero que tiene un número promedio de peso molecular entre 100,000 y 2,500,000, inclusive. En un aspecto, al material adherente es seleccionado a partir de polímeros de ácido fosfónico de polivinilo, poli (L-fosfonopropeno), ácido sulfónico, poli (ácido beta fosfónico estireno), el ácido alfa estireno fosfónico, policarboxilato de polímeros sintéticos aniónicos, anhídrido maleico, ácido málico, y el éter de metilo de vinilo. En otro aspecto, la molécula adherente es un polímero de éter de metilo de vinilo y anhídrido maleico. Un agente antibacterial-mejorado puede ser usado a un nivel que es 0.01%-4.0% por peso de una composición oral.

[0044] Como es aquí usado, un "grupo de liberación-mejorada" se refiere a uno que se adhiere o substantivamente, adhesivamente o cohesivamente une al AEA (que lleva la gente antibacterial) a las superficies orales (por ejemplo, diente y encía), "liberando" así el agente antibacterial a dichas superficies. El grupo orgánico de retención-mejorada, generalmente hidrofóbico, adhiere o por el contrario enlaza el agente antibacterial al AEA, promoviendo así la retención del agente antibacterial al AEA, e indirectamente a las superficies orales. En algunos casos, el acoplamiento al agente antibacterial ocurre a través del atrapamiento físico del AEA, especialmente cuando el AEA es un polímero reticulado, la estructura la cual proporciona sitios inherentemente aumentados para que ocurra tal atrapamiento. La presencia de un peso molecular mayor, mayores fracciones hidrofóbicas reticuladas promoverán aún más el atrapamiento físico del agente antibacterial al o mediante el polímero AEA reticulado.

[0045] En una configuración, un agente antibacterial-mejorado que aumenta la liberación y adherencia de dicho agente antibacterial, al, y la retención del mismo sobre, las superficies orales como los dientes y encía, es (i) un copolímero de ácido o anhídrido maleico con otro monómero inerte polimerizable etilénicamente no saturado o (ii) un polímero poli (ácido beta-estireno-fosfónico) o polímero polo (ácido alfa-estirenofosfónico) o un copolímero ya sea del ácido estirenofosfónico con otro monómero etilénicamente no saturado. Sin embargo, una persona versada en la materia entenderá que la presente invención no está limitada por el agente antibacterial mejorado específico usado, y que se encuentran comprendido por la presente invención, otros agentes antibacterial mejorados.

[0046] En un ejemplo dentífrico de ejemplo, está presente un vehículo aceptable que incluye una fase de agua con humectantes. El agua está presente típicamente en una cantidad de por lo menos 3% por peso, generalmente 3-35% y el humectante, preferiblemente glicerina y/o sorbitol, típicamente total 6.5-75% o 80% por peso del dentífrico, más típicamente 10-75%. A pesar de que no es requerido en la presente invención, en donde 0-25-0.35% del agente antibacterial no catiónico insoluble en agua está presente, opcionalmente, puede incorporarse en el vehículo humectante-agua, un ingrediente que asiste en la solubilización en la saliva del agente antibacterial. Tales agentes solubilizantes opcionales incluyen polioles humectantes tales como glicol propileno, glicol dipropileno y glicol hexileno, cellosolves tales como cellosolve de metilo y cellosolve de etilo, aceites vegetales y ceras que contienen en la cadena larga, por lo menos 12 carbonos, tales como: aceite de oliva, aceite de ricino y petrolato y esteres tales como amil acetato, etilo acetato y benzoato bencilo. Como es aquí usado "el glicol propileno" incluye 1,2-propileno glicol y 1,3-propileno glicol. Se deben evitar grandes cantidades de polietileno glicol, particularmente del peso molecular de 600 o más, ya que el polietileno glicol inhibe efectivamente la actividad antibacterial del agente antibacterial no catiónico. Por ejemplo, cuando polietileno glicol (PEG) 600 está presente con Triclosán en una proporción de peso de 25 Triclosán:1 PEG 600, se reduce la actividad antibacterial del Triclosán por un factor de 10-20 de cuando prevalece la ausencia del polietileno glicol.

[0047] El pH de una composición oral está generalmente en el rango de 4.5 a 10 y en otro aspecto, 6.5 a 7.5. Es digno de mención que las composiciones de la invención pueden aplicarse oralmente a un pH por debajo de 5, sin descalcificar substancialmente o dañar de alguna forma el esmalte dental. El pH puede controlarse con ácido (por ejemplo ácido cítrico o ácido benzoico) o base (por ejemplo hidróxido de sodio) o buffer (como el citrato de sodio, benzoato, carbonato, o bicarbonato, fosfato de hidrógeno de di sodio, etc.).

[0048] Se pueden usar cualquier partícula abrasiva, y puede seleccionarse a partir de bicarbonato de sodio, fosfato de calcio (por ejemplo, *Fosfato de Di calcio Dihidrato*), sulfato de calcio, carbonato de calcio precipitado, sílice (por ejemplo, sílice hidratada), óxido de hierro, perlita, partículas plásticas, por ejemplo, polietileno, y combinaciones de los mismos. En particular, el abrasivo puede seleccionarse a partir de un fosfato de calcio (por ejemplo, *Fosfato de Di calcio Dihidrato*), sulfato de calcio, carbonato de calcio precipitado, sílice (por ejemplo, sílice hidratada), pirofosfato de calcio y combinaciones. Cualquier tipo de sílice

puede ser usado, tales como sílices precipitadas o geles de sílice. Son preferidas las comercialmente disponibles tales como INEOS AC43, disponible por Ineos Silicas, Warrington, United Kingdom. Se pueden usar también otros abrasivos, según la presente invención. Como se encuentra establecido en la Patente de EEUU No. 4,358,437, las formas en polvo de calcio en un abrasivo, constituyen una importante clase de tales abrasivos. Ejemplos de estos abrasivos son limestuno molido o de mármol, tizas tales como aragonita, calcita o sus mezclas, y las tizas sintéticamente precipitadas, tales como tiza de abastecimiento de agua. Generalmente, el carbonato de calcio debe tener un peso medio de diámetro inferior a 40 micrones, preferiblemente menos de 15 micrones. Una segunda clase de abrasivos por las sílices en polvo, particularmente las xerogeles de sílice tal como han sido definidas en la Patente de los Estados Unidos de América No. 3,538,230.

[0049] En una configuración, una composición oral comprende un agente de pulido silicio. El agente de pulido puede ser un material silicio tal como un gel de sílice hidroso, un xerogel de sílice o un complejos de metales alcalinos o de aluminosilicato amorfo zirconosilicato o una sílice precipitada. Materiales de sílice coloidales incluyen aquellos que se venden particularmente bajo la marca comercial SYLOID, como aquellos que han sido vendidos como SYLOID 72 y SYLOID 74. Las sílices precipitadas incluyen aquellas vendidas bajo la marca ZEODENT tales como ZEODENT 113 y ZEODENT 115 y ZEODENT 119.

[0050] Un enjuague bucal no va a comprender generalmente un abrasivo particular, o un pulido particular. Un parche va a comprender generalmente un abrasivo particular o un pulido particular.

[0051] Sin enlazarnos a la teoría en donde las ventajas de esta invención son logrados, se cree que aún en la ausencia de un material solubilizante especial para un agente antibacterial (por ejemplo, éter de 2,4,4'-triclono-2'-hidroxidifenilo), cuando la cantidad del agente es de 0.25%-0.35% por peso, y se encuentra presente un policarboxilato, suficiente agente estará presente para efectuar el tratamiento de la periodontitis, mediante la regulación decreciente de al menos uno de MMP-8, MMP-9 o MMP-13. Ello es igualmente aplicable a los otros agentes antibacterial insolubles en agua aquí descritos.

[0052] Una composición oral (por ejemplo, dentífrico) puede también contener como agente anti-carries, una fuentes de iones de fluoruro, o un componente que proporcione flúor, en una cantidad suficiente para proporcionar 25 ppm a 5,000 ppm de iones de flúor. Estos compuestos pueden ser ligeramente solubles en

agua o pueden ser completamente solubles en agua. Se caracterizan por su habilidad de liberar los iones de flúor en agua, y por su substancial libertad de una reacción no deseada con otros compuestos de la preparación oral. Entre estos materiales se encuentran las sales de flúor inorgánicas, tales como las sales de metal alcalino, las sales de metal alcalinotérreo, por ejemplo, fluoruro de sodio, fluoruro de potasio, fluoruro de amonio, fluoruro de calcio, un flúor de cobre tal como flúor cuproso, flúor de zinc, flúor de bario, fluorosilicato de sodio, fluorosilicato de amonio, fluorozirconato de sodio, fluorozirconato de amonio, monofluorofosfato de sodio, mono y di fluorofosfato de aluminio, y fluorados de pirofosfato de calcio y sodio. Son preferidos los metales alcalinos y fluoruros de estaño, como los fluoruros de sodio y de estaño, monofluorofosfato sódico (MFP) y sus mezclas. Típicamente, en los casos de fluoruros de metal alcalinos, este componente se encuentra presente en una cantidad de hasta de 2% por peso, basado en el peso de la preparación, y preferiblemente en el rango de 0.05% a 1%. En el caso de monofluorofosfatos de sodio, el compuesto puede estar presente en la cantidad de 0.1-3%, y, en una configuración, 0.7-0.8%.

[0053] En un aspecto, una composición comprende adicionalmente un agente seleccionado a partir de un agente de iones de estaño; un compuesto de flúor, fluoruro de sodio, la clorhexidina; alexidina; hexetidina; sanguinarina, cloruro de benzalconio; salicilanilida; bromuro de domifen, cloruro de cetilpiridina (CPC), cloruro de tetradecilpiridinio (TPC); N-tetradecil-4-cloruro de etilpiridinio (TDEPC); octenidina; delmopinol; octapinol nisina; agente de iones de zinc, agente de iones de cobre, aceites esenciales; furanones; bacteriocinas, arginato etillauroil, los extractos de Magnolia, una fuente de iones de metal, la arginina, bicarbonato de arginina, honokiol, magonol, ácido ursólico, ácido úrsico, morina, extracto de espinos cervales de mar, un peróxido, una enzima, un extracto de la camelia, un flavonoide, un flavan, éter difenil halogenados, creatina, y propóleos.

[0054] Algunas configuraciones de la presente invención, proporcionan método para identificar un compuesto útil para tratar una enfermedad o condición de la cavidad oral, el método comprende: obtener una primera muestra gingival de un mamífero que sufre de una enfermedad o condición de la cavidad oral; obtener una segunda muestra gingival de la cavidad oral de dicho mamífero, contactando dicha primera muestra con un compuesto de prueba; contactar dicha segunda muestra con un control positivo, en donde dicho control positivo es un compuesto conocido por regular decrecientemente la expresión de uno o más metaloproteinasas de matriz; midiendo la medida a la cual la expresión de uno o

más de dichas metaloproteinasas de matriz es regulado decrecientemente por dicho compuesto de prueba; midiendo la medida a la cual la expresión de uno o más de dicha metaloproteinasas de matriz es regulada decrecientemente por dicho control positivo; y comparando las medidas a las cuales la expresión de uno o más de dicha metaloproteinasas de matriz es regulada decrecientemente por dicho compuesto de prueba, con la medida a la cual la expresión de uno o más de dicha metaloproteinasas de matriz es regulado decrecientemente por dicho control positivo; en donde un compuesto de prueba que regula decrecientemente la expresión de uno o más de dicha metaloproteinasas de matriz a una medida igual o mayor que la medida de dicho control positivo, es un compuesto útil en tratar una enfermedad o condición de la cavidad oral.

[0055] En otras configuraciones, el uno o más metaloproteinasas de matriz son seleccionadas del grupo que consiste de: MMP-8, MMP-9, y MMP-13. En configuraciones adicionales, el control positivo regula decrecientemente la expresión de MMP-8, MMP-9, y MMP-13.

[0056] En algunas configuraciones, la enfermedad o condición de la cavidad oral es gingivitis o periodontitis. En otras configuraciones, el control positivo es un difenileter halogenado. En aún otras configuraciones, el control positivo es Triclosán.

[0057] En algunas configuraciones, el compuesto de prueba regula decrecientemente la expresión de una o más de dichas metaloproteinasas de matriz a una mayor medida que dicho control positivo. En configuraciones adicionales, el compuesto de prueba regula decrecientemente la expresión de MMP-9, y MMP-13, a una mayor medida que dicho control positivo. Aún configuraciones adicionales, proporcionan métodos en donde el compuesto de prueba regula decrecientemente la expresión de MMP-8, MMP-9, y MMP-13, a una mayor medida que el control positivo.

[0058] En algunas configuraciones, el control positivo regula decrecientemente la expresión de MMP-8. En algunas configuraciones, el control positivo regula decrecientemente la expresión de MMP-9. En aún otras configuraciones, el control positivo regula decrecientemente la expresión de MMP-13.

[0059] La invención es descrita adicionalmente en los siguientes ejemplos. Los ejemplos son meramente ilustrativos y en ninguna forma intentan limitar el ámbito de la invención como es descrito y reivindicado.

EJEMPLOS

Ejemplo 1: Preparación y Caracterización de MMP-9

[0060] Se obtuvieron a partir de de ATCC, células U937 y un medio de cultivo RPMI 1640. A partir de R & D Sistemas, se obtuvieron MMP-9 Kit ELISA (QUANTIKINE) humanos. Se obtuvo de VWR, suero bovino fetal (FBS), y la penicilina, estreptomicina y la solución del factor de necrosis tumoral α (TNF) se obtuvieron de Sigma.

[0061] U937 Humanos leucemia linfoma de células monocitos se cultivaron en un medio RPMI 1640 suplementado con 10% FBS y 1% de la solución de penicilina-estreptomicina. Las células fueron incubadas a 37 ° C en un ambiente húmedo con 5% de CO2 y 95% de aire. Antes del tratamiento, las células fueron transferidas a RPMI con 1% FBS para la noche. Las células fueron colocadas en un plato hondo 48. Se incluyó un medio de cultivo celular ya sea con TNF α (250ng/mL), Triclosán (1 ppm), o ambos agentes juntos o ningún agente (control). Las células fueron incubadas después del tratamiento durante 24 horas. Medios condicionados fueron recogidos y almacenados a -80 ° C hasta su análisis. Las muestras de medios condicionados fueron sometidos a análisis de enlaces de enzimas inmunoabsorbentes (ELISA) para la MMP-9, según el protocolo comercial de ELISA (La Figura 1).

[0062] Las células U937 estimuladas con TNF produjeron un aumento del nivel de la MMP-9. MMP El Triclosán a 1 ppm redujo significativamente el nivel de MMP-9 en células U037 estimuladas con TNF α .

[0063] Tabla 1: Datos para la Figura 1, demostrando el efecto del Triclosán sobre la producción de MMP-9

	Promedio(ng/ml)	Desviación standard (ng/ml)
control	0.114	0.024333
TNF α	0.275	0.048665
TNF α + Triclosán 1ppm	0.155	0.004867

Ejemplo 2: Preparación y caracterización de MMP-13

[0064] La hormona para tiroidea (PTH rata 1-34) se compró a Sigma. Células UMR 106-01 fueron cultivadas en un medio mínimo esencial de Eagle (EMEM) suplementado con 25 mM Hepes pH 7,4, 1% aminoácidos no esenciales, 100

unidades / ml de penicilina, 100 mg / ml de estreptomicina, 5% de suero fetal bovino. Se condujo RT-PCR de Tiempo Real Cuantitativo, según el siguiente método: Células UMR 106-01 fueron sembradas en placas de 12 pocillos y se cultivaron durante 2-3 días en los medios de cultivo celular. Cuando las células fueron confluentes, el medio de cultivo de células fue intercambiado con el 1% de suero fetal bovino para la noche de la inanición de la célula. Las células fueron pre-incubadas con triclosán o con un dentífrico que contiene triclosán - (ver, por ejemplo, Patente EEUU No. 4,894,220, 5,032,386, y patentes relacionadas) por 15 min, y luego incubadas con PTH (10^{-8} M) por 4 horas.

[0065] El ARN total fue aislado de UMR 106-01 células estimuladas con o sin la PTH con el reactivo de TRIzol. El ARN total (0.1 µg) fue inversamente transcrito a ADNc utilizando el kit de Invitrogen SUPERÍNDICE de acuerdo a las instrucciones del fabricante. De PCR se realizó en ADNc utilizando cebadores, las secuencias de los cuales se exponen en Tabla 2. Los ADNc se amplificaron mediante la adición de 2,5 µl de cDNA a la mezcla de PCR (22,5 microlitro) que contiene cada cebador (0,2 µM) y 12,5 µl de la Platinum SYBR Green qPCR SuperMix UDG (Invitrogen). Las reacciones se incubaron a 50 ° C durante 2 minutos para descontaminar dU-que contiene el ADN de UDG, luego a 95 ° C durante 2 minutos para inactivar la UdG y activar Taq. El programa PCR continuó 49 ciclos de desnaturalización a 95 ° C durante 15 segundos, hibridación y alargamiento de los cebadores a 60 ° C durante 30 segundos. La cuantificación relativa de la expresión genética fue determinada mediante el método 2-Delta Delta CT, en donde veces los cambios en la expresión génica son relativos al control de las muestras. Todas las muestras fueron normalizados a β-actina.

[0066] Todos los resultados fueron expresados como medios ± error estándar (SE) de las mediciones por triplicado, con todos los experimentos habiéndose repetidos al menos tres veces. Los análisis estadísticos se realizaron mediante la prueba Student.

[0067] Las células UMR estimuladas con PTH produjeron un aumento de la expresión MMP-13. El Triclosán a 10 ppm, 4 ppm y 1 ppm redujo significativamente la expresión MMP-13 en el PTH de las células UMR estimuladas. Una mezcla que contiene triclosán dentífrico que contiene 10 ppm de Triclosán redujo significativamente la expresión MMP-13 de la PTH de las células UMR estimuladas.

[0068] Tabla 2: Primera Secuencia.

Rat MMP-13 gen
5'-GCCCTATCCCTTGATGCCATT-3' (sense)
5'-ACAGTTCAGGCTCAACCTGCTG-3' (antisense)
Rat -actin gen
5'-AGCCATGTACGTAGCCATCC-3' (sense)
5'-ACCCTCATAGATGGGCACAG-3' (antisense)

[0069] Tabla 3: Datos para la Figura 2 demostrando que el Triclosán inhibe la expresión MMP-13

	Promedio	Desviación standard
Control	0.558546	0.388464
PTH	78.84402	14.45422
Triclosán 10 ppm	1.518275	0.702455
Triclosán 4 ppm	1.423882	0.162156
Triclosán 1 ppm	0.416584	0.23855
Triclosán 10 ppm + PTH	3.011772	1.497531
Triclosán 4 ppm + PTH	10.55882	6.868653
Triclosán 1 ppm + PTH	35.38321	3.934183

[0070] Tabla 4: Datos para La Figura 3 demostrando que un dentífrico que contiene triclosán inhibe la expresión MMP-13

	Promedio	Desviación del standard
control	0.917758	0.116307
PTH	370.6579	20.64484
Pasta dentífrica conteniendo triclosán- conteniendo 10 ppm Triclosán	8.625401	5.675636
PTH + Pasta dentífrica conteniendo triclosán- conteniendo 10 ppm Triclosán	7.904052	3.23775

REIVINDICACIONES

1. Un método para identificar un compuesto que es útil para tratar una enfermedad o condición de la cavidad oral, dicho método comprendiendo:
 - Obtener una primera muestra gingival, a partir de un mamífero que sufre de una enfermedad o condición de la cavidad oral;
 - Obtener una segunda muestra gingival de la cavidad oral de dicho mamífero;
 - Contactar dicha primera muestra con un compuesto de prueba;
 - Contactar dicha segunda muestra con un control positivo, en donde dicho control positivo es un compuesto conocido por regular decrecientemente la expresión de uno o más metaloproteinasas de matriz;
 - Medir la extensión de uno o más de dicha metaloproteinasas de matriz que es regulada decrecientemente por dicho compuesto de prueba;
 - Medir la extensión a la cual la expresión de uno o más de dicha metaloproteinasas de matriz es regulada decrecientemente, por dicho control positivo; y
 - Comparar la extensión a la cual la expresión de una o más de dicha metaloproteinasas de matriz es regulada decrecientemente, por dicho compuesto de prueba, con la medida con la que la expresión de uno o más de dichas metaloproteinasas de matriz es regulada decrecientemente por dicho control positivo;
 - En donde un compuesto de prueba que regula decrecientemente la expresión de uno o más de dichas metaloproteinasas de matriz a una medida igual o mayor que la de dicho control positivo, es un compuesto útil en tratar una enfermedad o condición de una cavidad oral.
2. El método de la reivindicación 1, en donde dicha una o más metaloproteinasas de matriz son seleccionadas del grupo que consiste de: MMP-8, MMP-9, y MMP-13.
3. El método de las reivindicaciones 1 o 2, en donde dicho control positivo regula decrecientemente la expresión de MMP-8, MMP-9, y MMP-13.

4. El método de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde dicha enfermedad o condición de la cavidad oral, es una gingivitis o periodontitis.
5. El método de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde dicho control positivo es un difenileter halogenado.
6. El método de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el control positivo es triclosán.
7. El método de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde dicho compuesto de control regula decrecientemente la expresión de uno o más de dichas metaloproteinasas de matriz a una medida mayor que la del control positivo.
8. El método de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde dicho compuesto de prueba regula decrecientemente la expresión de MMP-9, y MMP-13, a una mayor extensión que la de dicho control positivo.
9. El método de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde dicho compuesto de prueba regula decrecientemente la expresión de MMP-8, MMP-9, y MMP-13, a una mayor medida que dicho control positivo.
10. El método de la reivindicación 2, en donde dicho control positivo regula decrecientemente la expresión de MMP-8.
11. El método de la reivindicación 2, en donde dicho control positivo regula decrecientemente la expresión de MMP-9.
12. El método de la reivindicación 2, en donde dicho control positivo regula decrecientemente la expresión de MMP-13.

RESUMEN

En la presente invención se describen los métodos para identificar los compuestos que son útiles para tratar las enfermedades y condiciones de la cavidad oral.

Figura 1

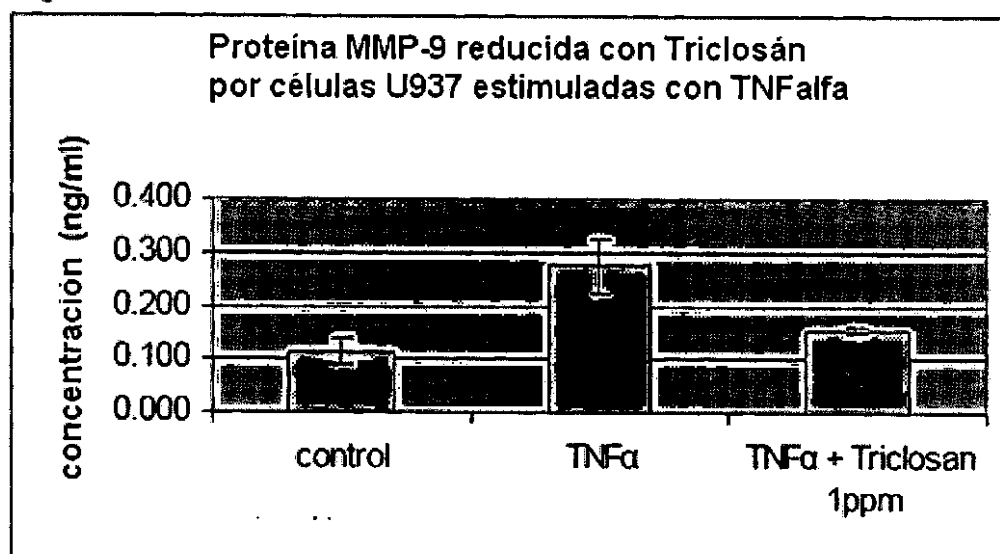


Figura 2

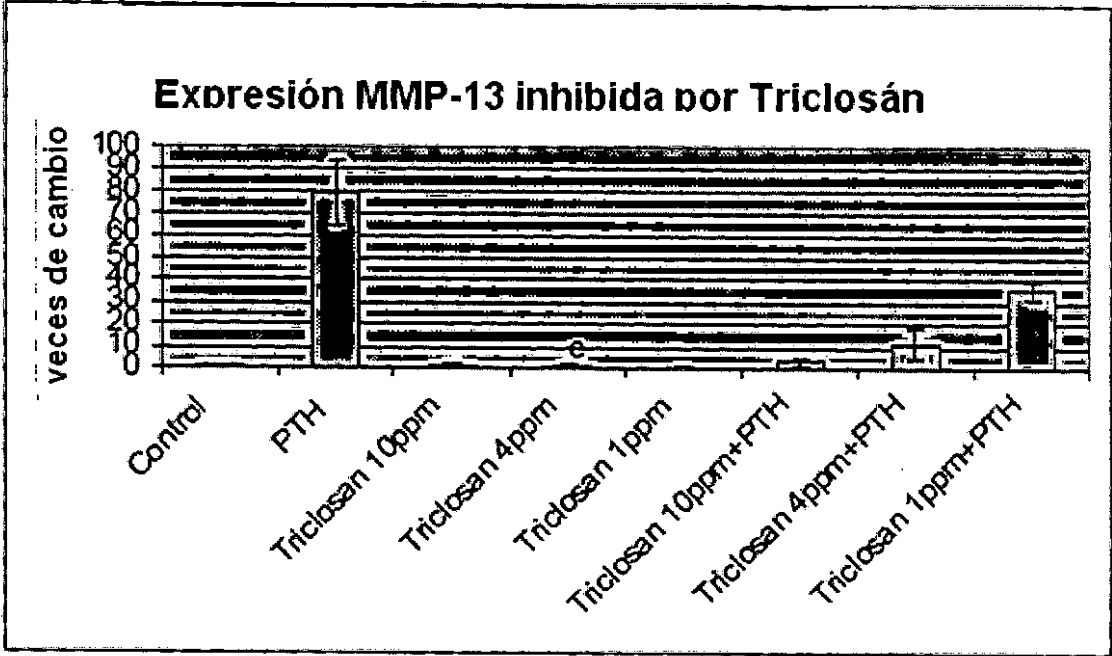
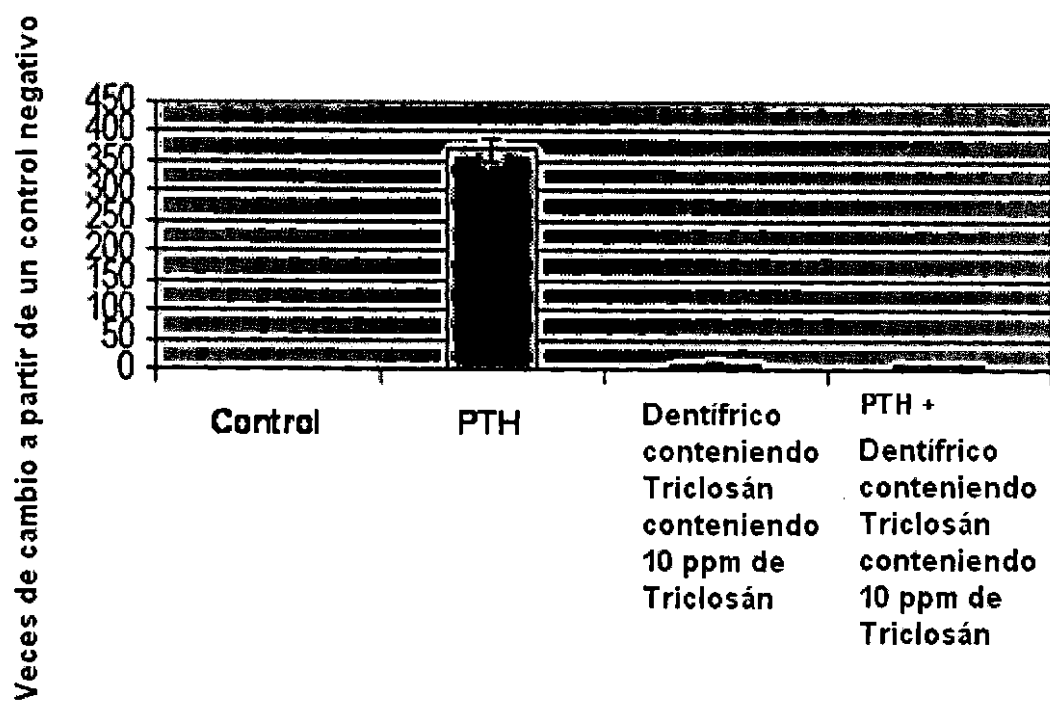


Figura 3



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



Handwritten signature of Andrew P. Sidamon-Eristoff.

Certificate Number: 121016874

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

8467-00-CO-01-OC

I, Michele Konrad, of COLGATE-PALMOLIVE COMPANY, do hereby declare that the copy attached hereto is a true photocopy of the assignment of United States Patent Application Serial No. 61/165,685 filed April 1, 2009.



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

Subscribed and sworn to
Before me this 6 day
of July 2011

x Emily Lang



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

ASSIGNMENT

WHEREAS, WE, Virginia Barnes, Harsh M. Trivedi, Wei Wang, and Tao Xu (below referred to as ASSIGNORS), residing, respectively, as set forth hereinafter, have made an invention for which application for Letters Patent was filed in the United States Patent and Trademark Office as U.S. Provisional Application Serial No. 61/165,685, filed April 1, 2009, naming the ASSIGNOR(S) as inventor(s), and entitled "Anti Bone-Loss and Anti Attachment-Loss Effects of an Oral Composition"; 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;

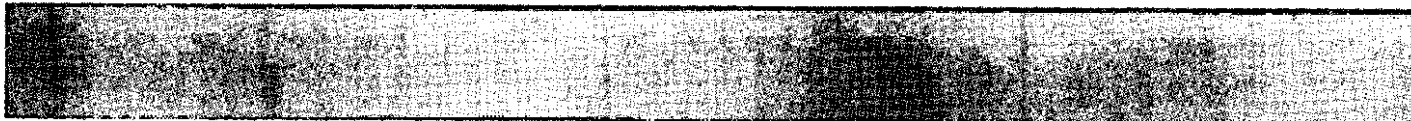
ASSIGNOR(S) hereby covenant that ASSIGNOR(S) have full right to convey the entire interest herein assigned, and that ASSIGNOR(S) have not executed, and will not execute, any agreement in conflict herewith;

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.

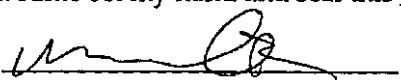
ASSIGNOR(S) hereby authorize attorneys for ASSIGNEE to enter on this document any applicable serial numbers and filing dates after ASSIGNOR(S)' execution of this document.

This Assignment is effective as of: April 1, 2009
(date of filing)

(Sheet 1 of 4)



IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal this 3 day of may 2010.


Virginia Barnes

Address: 115 Back Brook Road
Ringoes, New Jersey 08551 US

State of New Jersey
County of Middlesex

On this 3 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 _____ day of _____ 20____.

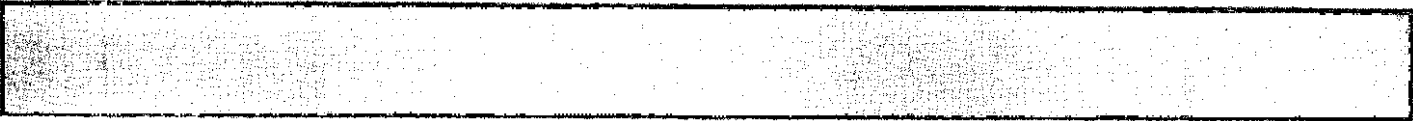
Harsh M. Trivedi

Address: 30 Burniston Court
Hillsborough, New Jersey 08844 US

State of _____
County of _____

On this _____ day of _____ 20____, 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 _____ day of _____ 20__.

Virginia Barnes

Address: 115 Back Brook Road
Ringoes, New Jersey 08551 US

State of
County of

On this _____ day of _____ 20__, 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 17th day of May 2010.

Harsh M. Trivedi

Harsh M. Trivedi

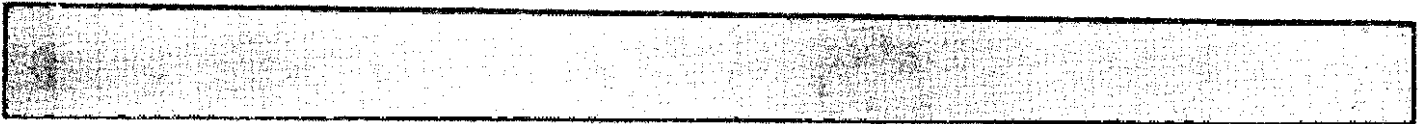
Address: 30 Burniston Court
Hillsborough, New Jersey 08844 US

State of New Jersey
County of Middlesex

On this 17 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.

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 17 day of May 2010.
Wei Wang
Wei Wang

Address: 239 Bromley Place
East Brunswick, New Jersey US

State of New Jersey
County of Middlesex

On this 17 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.

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 _____ day of _____ 20____.

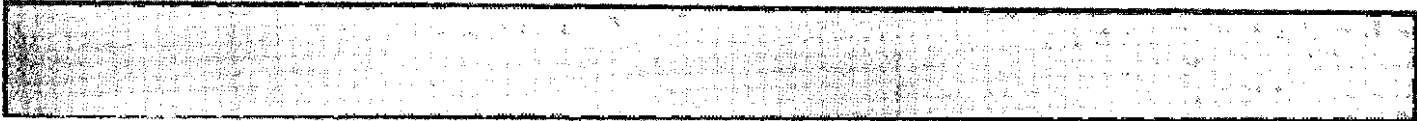
Tao Xu

Address: 160 Pine Street
Newton, MA 02466 US

State of _____
County of _____

On this _____ day of _____ 20____, 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 _____ day of _____ 20__.

Wei Wang

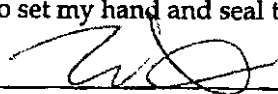
Address: 239 Bromley Place
East Brunswick, New Jersey US

State of _____
County of _____

On this _____ day of _____ 20__, 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 26th day of April 2010

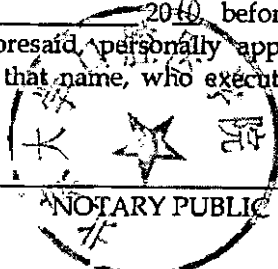


Tao Xu

Address: 160 Pine Street
Newton, MA 02466 US

State of _____
County of _____

On this 26th 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.



NOTARY PUBLIC

COPY

ASSIGNMENT

WHEREAS, WE, **Emi Shimizu and Nicola C. Partridge** (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 U.S. Provisional Application Serial No. 61/165,685, filed April 1, 2009, naming the ASSIGNOR(S) as inventor(s), and entitled **Anti Bone-Loss and Anti Attachment-Loss Effects of an Oral Composition**"; and

WHEREAS, University of Medicine and Dentistry of New Jersey, a body corporate and politic of the State of New Jersey, , United States of America and having its principal office and place of business at One Worlds Fair Drive, Somerset, New Jersey 08873 (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;

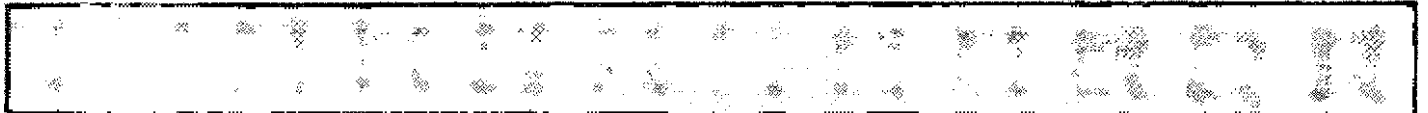
ASSIGNOR(S) hereby covenant that ASSIGNOR(S) have full right to convey the entire interest herein assigned, and that ASSIGNOR(S) have not executed, and will not execute, any agreement in conflict herewith;

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)

(Sheet 1 of 2)



IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal this 4th day of August 2010.

Emi Shimizu
Emi Shimizu

Address: 640B Cranbury Cross Road
North Brunswick, New Jersey
08902 US

State of ny
County of ny

On this 4 day of August 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.

Rosemary Guarino
NOTARY PUBLIC

ROSEMARY GUARINO
Notary Public, State of New York
No. 24-4717261
Qualified in Kings County
Commission Expires 1/31/2011

IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal this 4th day of August 2010.

Nicola C. Partridge
Nicola C. Partridge

Address: 345 East 24th Street, 902A
New York, NY 10010-4086

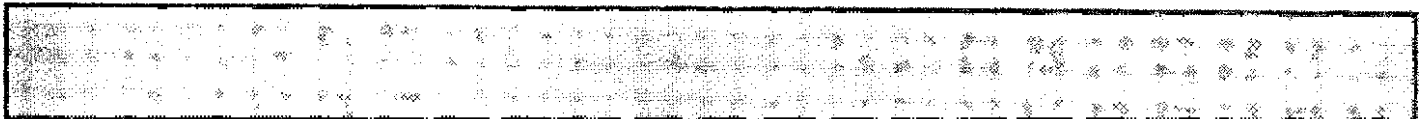
State of ny
County of ny

On this 4 day of August 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.

Rosemary Guarino
NOTARY PUBLIC

ROSEMARY GUARINO
Notary Public, State of New York
No. 24-4717261
Qualified in Kings County
Commission Expires 1/31/2011

(Sheet 2 of 2)



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: 121016874

Verifique este sello en línea en

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

8467-00-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 de los Estados Unidos Serial No. 61/165,685 presentada el 01 de abril de 2009.

(firma)

Michele Konrad
Asistente Legal Senior - Patentes
Colgate-Palmolive Company

Suscrito y jurado ante mi este 06 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, Virginia Barnes, Harsh M. Trivedi, Wei Wang y Tao Xu (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. 61/165,685 el 01 de abril de 2009, titulada EFECTOS ANTI-PERDIDA DE HUESO Y PÉRDIDA DE ANTI-ADHERIMIENTO DE UNA COMPOSICION ORAL; y

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

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

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

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

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

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

Expediente de abogado No. 8467P-00-OC

EN TESTIMONIO DE LA CUAL, he puesto mi firma y sello el 03 de mayo de 2010.

(firma)
VIRGINIA BARNES
Dirección: 115 Back Brook Road
Ringoos, New Jersey 08551 US

Estado de New Jersey
Condado de Middlesex

El 03 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. 8467-00-OC

EN TESTIMONIO DE LA CUAL, he puesto mi firma y sello el 17 de mayo de 2010.

(firma)
HARSH M. TRIVEDI
Dirección: 30 Burniston Court
Hillsborough, New Jersey 08844 US

Estado de New Jersey

Condado de Middlesex

El 17 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. 8467P-00-OC

EN TESTIMONIO DE LA CUAL, he puesto mi firma y sello el 17 de mayo de 2010.

(firma)

WEI WANG

Dirección: 239 Bromley Place
East Brunswick, New Jersey US

Estado de New Jersey

Condado de Middlesex

El 17 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. 8467P-00-OC

EN TESTIMONIO DE LA CUAL, he puesto mi firma y sello el 26 de abril de 2010.

(firma)

TAO XU

Dirección: 160 Pine Street
Newton, MA 02466 US

Estado de

Condado de

El 26 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

CESIÓN

CONSIDERANDO QUE NOSOTROS, **Emi Shimizu y Nicola C. Partridge** (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. 61/165,685 el 01 de abril de 2009, titulada EFECTOS ANTI-PERDIDA DE HUESO Y PÉRDIDA DE ANTI-ADHERIMIENTO DE UNA COMPOSICION ORAL; y

CONSIDERANDO QUE, la UNIVERSIDAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGÍA DE NEW JERSEY, un cuerpo corporativo y político del estado de New Jersey, Estados Unidos de América y que tiene sus oficinas principales y lugar de operación en One Worlds Fair Drive, Somerset, New Jersey 08873 (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)

(Hoja 1 de 2)

EN TESTIMONIO DE LA CUAL, he puesto mi firma y sello el 04 de agosto de 2010.

(firma)

EMI SHIMIZU

Dirección: 640B Cranbury Cross Road
North Brunswick, New Jersey
08902 US

Estado de NY

Condado de NY

El 04 de agosto 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:
ROSEMARY GUARINO
Notario Público. Estado de New York
No. 24-4717261
Acreditado en el condado de Kings
Mi Comisión vence el 31 de enero de 2011

EN TESTIMONIO DE LA CUAL, he puesto mi firma y sello el 04 de agosto de 2010.

(firma)

NICOLA C. PARTRIDGE

Dirección: 345 East 24th Street, 902A
New York, NY 10010-4086
08902 US

Estado de NY

Condado de NY

El 04 de agosto 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:
ROSEMARY GUARINO
Notario Público. Estado de New York
No. 24-4717261
Acreditado en el condado de Kings
Mi Comisión vence el 31 de enero de 2011

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



Handwritten signature of Andrew P. Sidamon-Eristoff.

Certificate Number: 121016867

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

8467-00-CO-01-OC

I, Michele Konrad, of COLGATE-PALMOLIVE COMPANY, do hereby declare that the copy attached hereto is a true photocopy of the assignment from University of Medicine and Dentistry of New Jersey to Colgate-Palmolive Company of United States Patent Application Serial No. 61/165,685 filed April 1, 2009.



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

Subscribed and sworn to
Before me this 6 day
of July 2011

x Emily Lang

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

NOTARY PUBLIC
STATE OF NEW JERSEY

ASSIGNMENT

WHEREAS, University of Medicine and Dentistry of New Jersey, a body corporate and politic of the State of New Jersey, United States of America, having its principal office and place of business at One Worlds Fair Drive, Somerset, New Jersey 08873 (hereinafter "UMDNJ"), being the Assignee from Emi Shimizu and Nicola C. Partridge, of an invention for which application for Letters Patent was filed in the United States Patent and Trademark Office as U.S. Provisional Application Serial No. 61/165,685, filed April 1, 2009, entitled **Anti Bone-Loss and Anti Attachment-Loss Effects of an Oral Composition**"; 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 (hereinafter "COLGATE"), 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, UMDNJ, by these presents do sell, assign and transfer to COLGATE, 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 UMDNJ hereby authorizes and requests 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 COLGATE, or to its successors, assigns or legal representatives;

UMDNJ hereby covenants that UMDNJ has full right to convey the entire interest herein assigned, and that UMDNJ has not executed, and will not execute, any agreement in conflict herewith;

UMDNJ agrees to communicate to COLGATE 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 COLGATE 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 COLGATE'S title in and to the invention and patent rights therein.

UMDNJ hereby authorizes attorneys for COLGATE to enter on this document any applicable serial numbers and filing dates after UMDNJ'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 7th day
of March 2011.

University of Medicine and Dentistry of New Jersey

Aimee Mulkeen

Name:

Title:

State of New Jersey
County of Somerset

On this 7th day of March 2011, before me, a Notary Public in and for the State and County aforesaid, personally appeared the above signatory, known to me to be the person of that name, who executed the foregoing instrument in my presence.

Mona L. Daniels
NOTARY PUBLIC

Mona L. Daniels
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires March 26, 2014

TRADUCCIÓN AL ESPAÑOL DEL DOCUMENTO DE CESIÓN A COLGATE-
PALMOLIVE COMPANY firmado por el cedente 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: 121016867
Verifique este sello en línea en
https://www1.state.nj.us/TYTR_StandingCert/JSP/Verify_Cert.jsp

8467-00-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 Universidad de Medicina y Odontología de New Jersey a Colgate-Palmolive Company de la solicitud de patente de los Estados Unidos Serial No. 61/165,685 presentada el 01 de abril de 2009.

(firma)

Michele Konrad
Asistente Legal Senior - Patentes
Colgate-Palmolive Company

Suscrito y jurado ante mi este 06 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 la **Universidad de Medicina y Odontología de New Jersey**, un cuerpo corporativo y político del estado de New Jersey, Estados Unidos de América y que tiene sus oficinas principales y lugar de operación en One Worlds Fair Drive, Somerset, New Jersey 08873 (referida en adelante como UMDNJ, por sus siglas en inglés), siendo el cesionario de Emi Shimizu y Nicola C. Partridge, de 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. 61/165,685 el 01 de abril de 2009, titulada EFECTOS ANTI-PERDIDA DE HUESO Y PÉRDIDA DE ANTI-ADHERIMIENTO DE UNA COMPOSICION ORAL; y

CONSIDERANDO QUE, Colgate-Palmolive Company, una corporación debidamente organizada y existente bajo las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América y que tiene sus oficinas principales y lugar de operación en 300 Park Avenue, New York, New York 10022, y oficinas y sede de negocios en 909 River Road, Piscataway, New Jersey 08855 (referida en adelante como el "COLGATE") 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, la UMDNJ por la presente vende, cede y transfiere a COLGATE 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 la UMDNJ 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 a COLGATE, o sus sucesores, representantes legales y a quienes para tal efecto designe;

La UMDNJ, acuerda que UMDNJ tiene pleno derecho para comunicar la totalidad del interés aquí cedido y que LA UMDNJ no ha ejecutado y no ejecutará, ningún acuerdo en conflicto con el presente;

La UMDNJ acuerda comunicar a COLGATE 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 a COLGATE 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 de COLGATE en y para la invención y derechos de patente de la misma.

La UMDNJ por la presente autoriza a los abogados de COLGATE a ingresar en este documento cualquier número de serie aplicable y fechas de presentación después de la ejecución por parte de la UMDNJ de este documento.

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

Expediente de abogado No. 8467-00-OC

EN TESTIMONIO DE LA CUAL, he puesto mi firma y sello el 07 de marzo de 2011.

Universidad de Medicina y Odontología de New Jersey

(firma)

Nombre:

Cargo:

Estado de New Jersey

Condado de Somerset

El 07 de marzo de 2011, 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:
MONA L. DANIELS
Notario Público de New Jersey
Mi Comisión vence el 26 de marzo de 2014

Brigard & Castro

SANTA FE DE BOGOTA - COLOMBIA

PODER

POWER OF ATTORNEY

Yo (nosotros)

domiciliado(s) en

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

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

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

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

Otorgado y firmado en

hoy de

Firma

Nombre

I (We)

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

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

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

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

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

domiciled in Carrera 7 No. 16-56, Piso 9, my (our) attorney(s) in fact, with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys.

New York, N.Y.



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 construida 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.

Notario Público (sello)

CERTIFICADO NOTARIAL
PERSONA NATURAL

COUNTY

Hoy de de , comparecieron
ante mí

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

Notario Público (sello)

LEGALIZACION POR APOSTILLA ES REQUERIDA

On this OCT 29 day of of
personally appeared before me

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

VICE PRESIDENT &
ASSOCIATE GENERAL COUNSEL
TRADEMARK
COLGATE-PALMOLIVE COMPANY

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

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

State of Delaware
under date of May 13, 1997

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

Notary Public (Seal)

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

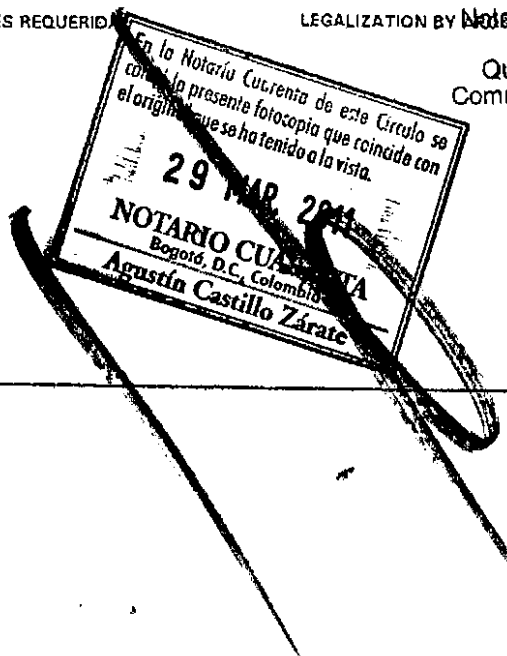
On this OCT 29 day of of
personally appeared before me

SCOTT E THOMPSON

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

Notary Public (Seal)

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





252373 Form 1

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

Rosie S. Dizon

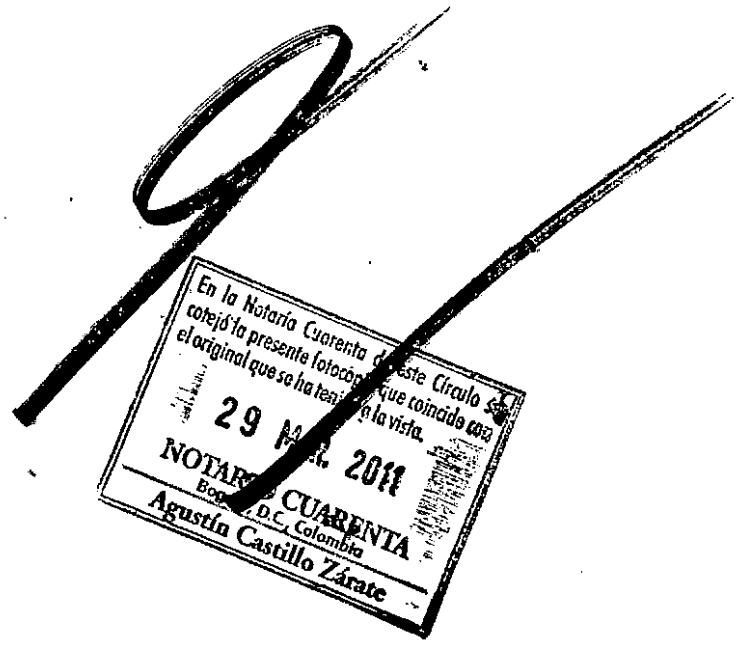
whose name is subscribed to the annexed affidavit, deposition, certificate of acknowledgment or proof, was at the time of taking the same a NOTARY PUBLIC in and for the State of New York duly commissioned, sworn and qualified to act as such; that pursuant to law, a commission or a certificate of his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

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

OCT 30 2001

FEE PAID \$3.00

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



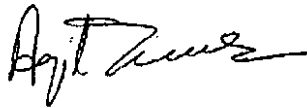
Apostille

(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**

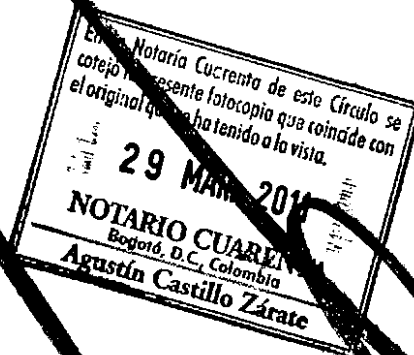
Certified

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: 2/8/96)



APOSTILLE

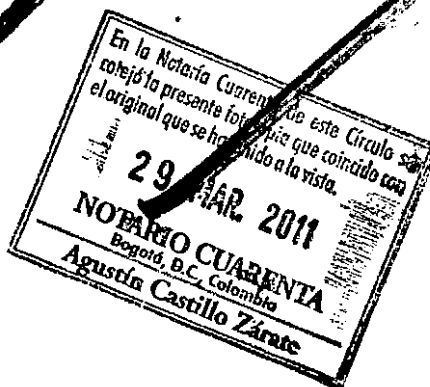
(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

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



Certificado Notarial

252373

En la Notaría Cuarenta de este Circuito se
cotejó la presente fotocopia que coincide con
el original que se notifica a la vista.

29 MAR. 2011

NOTARIO CUARENTA
Bogotá, D.C., Colombia
Agustín Castillo Zárate



GAVIRI A

ORGANIZACION ELECTORAL
REGISTRADURIA NACIONAL DEL ESTADO CIVIL

REGISTRO CIVIL DE DEFUNCION

Indicativo 5562241
Serial

Datos de la oficina de registro											
Clase de oficina: ... Registraduría		Notaría ☒		Consulado		Corregimiento		Insp. de Policía		Código 9795	
País - Departamento - Municipio - Corregimiento o Inspección de Policía											
COLOMBIA CUNDINAMARCA BOGOTA D.C. NOTARIA 32											
Datos del Inscrito											
Apellidos y nombres completos											
CASTRO DUQUE RAMIRO											
Documento de Identificación (Clase y número)											
C.C. No. 170322 DE BOGOTA											
Sexo (en Letras)											
MASCULINO											
Datos de la defunción											
Lugar de la Defunción: País - Departamento - Municipio - Corregimiento o Inspección de Policía											
COLOMBIA CUNDINAMARCA BOGOTA 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											
Luzada que prolija 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.											
Documento de Identificación (Clase y número)											
C.C. No. 15.030.154 DE LORICA/ CORDOBA											
Firma											
Firma											
Primer testigo											
Apellidos y nombres completos											
Documento de Identificación (Clase y número)											
Firma											
Segundo testigo											
Apellidos y nombres completos											
Documento de Identificación (Clase y número)											
Firma											
Fecha de inscripción											
Año 2004		Mes 1		Día 02		Notario y firma del funcionario que autoriza					
						BLANCA NOTARIO RESTREPO					
PADRES: ALFONSO CASTRO ESPACIO PARA NOTAS											
MERCEDES DUQUE											

ORIGINAL PARA LA OFICINA DE REGISTRO

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

CERTIFICO: QUE:

La presente acta es fiel copia del original tomada del registro
civil de defunciones serial identificativa número: 556224
que expido en la ciudad de Bogotá D.C. hoy: 05 NOV. 2004

NOTARIA 32 DEL CIRCULO
Nelson Flores G.
SECRETARIO DELEGADO

NELSON FLORES G.
SECRETARIO DELEGADO PARA COPIAS
DECRETO 1184 DE 1993

PATENTE DE INVENCION ☐ MODELO DE U1

☐ 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 ☐