



No. 14-134420- 00000-0000

Fecha: 2014-06-20 15:09:28 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 5

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO: COMPOSICIONES QUE COMPRENDEN GALATOS y GALAMIDAS

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL A61K 8/37

71. SOLICITANTE: COLGATE-PALMOLIVE COMPANY

DOMICILIO: New York, Estados Unidos de América

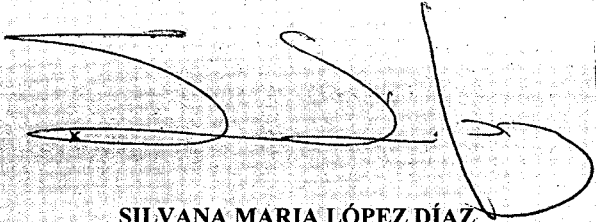
74. APODERADA SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ

22. BOGOTÁ, D.C.

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 14-134420- -00000-0000 Fecha: 2014-06-20 15:09:28 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 5
--	--

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL – PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo I ☒ Capítulo II		
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)			
Solicitud Internacional No. PCT/US2012/070062 Fecha 17 de Diciembre de 2012				
Publicación Internacional No. WO 2013/096182 A2 Fecha 27 de Junio de 2013				
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)			
COMPOSICIONES QUE COMPRENDEN GALATOS y GALAMIDAS				
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP) A61K 8/37			
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria			
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN	TIPO
COLGATE-PALMOLIVE COMPANY				
6	DATOS DEL SOLICITANTE			
DIRECCIÓN: 300 Park Avenue New York, No. TELÉFONO:				
CIUDAD: New York 10022, CORREO ELECTRONICO:				
PAÍS DE RESIDENCIA: Estados Unidos de América LUGAR DE CONSTITUCIÓN: Estados Unidos de América				
7	INVENTOR (ES)			
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD	
1.JARACZ,		Stanislav	Estadunidense	
2.XU,		Guofeng	Estadunidense	
3.MILLER,		Steven	Estadunidense	
4.LEIGH,		Leonora	Estadunidense	
5.PICQUET,		Guillaume	Estadunidense	
6.DU-THUMM,		Laurence	Estadunidense	
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:				
8	DATOS INVENTOR (ES)			
DIRECCIÓN		CIUDAD	PAÍS RESIDENCIA	
1. 22 Heather Drive,		Somerset, New Jersey 08873,	Estados Unidos de América	
2. 40 Silvers Lane,		Plainsboro, New Jersey 08536,	Estados Unidos de América	
3. 66 Sycamore Lane,		Skillman, New Jersey 08558,	Estados Unidos de América	
4. 243 Dorset Court,		Piscataway, New Jersey 08854,	Estados Unidos de América	
5. 51 Glen Ridge Drive,		Long Valley, New Jersey 07853,	Estados Unidos de América	
6. 16 Woodfield Court,		Princeton, New Jersey 08540,	Estados Unidos de América	
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)				
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.				
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO			
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN	
LÓPEZ DÍAZ		SILVANA MARIA	C.C. 22.468.787 T.P. 147463 CSJ	
DIRECCIÓN Cra. 11 No. 86 – 53, Piso 6		No. TELÉFONO 6181088		
CIUDAD Bogotá, D.C.		CORREO ELECTRÓNICO notificaciones@clarkemodet.com.co.		
PAÍS Colombia				
10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO			
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA AAA/MM/DD
Estados Unidos de América		US	13/333.209	2011/12/21

11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS		
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.			
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES		
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.			
13	REDUCCIÓN DE TASAS		
Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.			
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐			
Universidades públicas o privadas ☐			
Entidades sin ánimo de lucro ☐			
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos			
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☐ NO		
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.			
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	N° 14-058435 14-062405	Fecha 04/06/2014 12/06/2014
16	FIRMA DEL APODERADO :		
 SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ C.C. 22.468.787 T.P. 147463 CSJ			
17	ANEXOS		
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano		Documentación Jurídica	
1. ☒ Descripción N° de folios 42		9. ☒ Poderes, si fuera el caso.	
2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 25		10. ☒ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.	
3. ☐ Dibujos y/o figuras N° folios:		11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.	
4. ☒ Resumen.		12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.	
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.		13. Reducción de tasas	
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.		Micro, pequeñas o medianas empresas	
7. ☐ Arte final 12 x 12.		☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.	
8. ☐ Anexo formato digital.		☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.	
		Universidades públicas o privadas	
		☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación	
		Entidades sin ánimo de lucro	
		☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.	
		☐ Hoja de información complementaria.	
		☐ Otros, especificar	
		14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.	
		15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.	
		16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.	
		17. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.	

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

2

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0058435

Bogotá D.C., Junio 04 de 2014 - 07:44:01

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	596597595	03/06/2014	99.651.000.00

*** Conceptos Pagados ***

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

SON: **QUINIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-134420-00000-0000

Fecha: 2014-06-20 15:09:28

Tra. 11 PATENTE I Y II

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR. NUEVAS CR

Eve: 379 FASE NACIONAL II

Folios: 5

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

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

Junio 4 de 2014 - 07:44:16

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

3



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0062405

Bogotá D.C., Junio 12 de 2014 - 10:20:23

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	596597606	12/06/2014	9.393.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
15	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	31.000.00	465.000.00
				\$465.000.00

SON: **CUATROCIENTOS SESENTA Y CINCO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-134420- -00000-0000

Fecha: 2014-06-20 15:09:28 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 5

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

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

Junio 12 de 2014 - 10:20:26

4

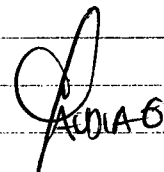
Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA RELACIÓN DE ANEXOS	
Dependencia: 2020		Fecha: ____/____/____ AAAA MM DD 2014 6 20	
		Recorrido: 4	
Tipo de Radicación: Entrada: ☒ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐			
Radicador:		Planilla:	

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1	14-134420-	0	7
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

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

Observaciones:

El cd Anexo contiene un total de Archivos:
 1 Archivo en formato PDF, los cuales fueron
 procesados en el folio 4 correctamente


 ADIAS

PATENTE DE INVENCION ☐ MODELO I

☐ Indicación que se solicita una patente.

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

☐ Descripción de la invención

☐ Dibujos de ser estos pertinentes

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

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☐ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☐ Indicación que se solicita una PCT

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

☐ Dibujos de ser estos pertinentes

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

Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

☐ Indicación que se solicita Diseño industrial

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

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

☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado

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

☐ Representación gráfica de un esquema de trazado

☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

COMPOSICIONES QUE COMPRENDEN GALATOS y GALAMIDAS

Antecedentes

[0001] Los polifenoles son una gran familia de compuestos naturales que se encuentran en una amplia variedad de plantas, frutas y vegetales. En los años recientes, los polifenoles han atraído la atención de la comunidad científica y en los medios gracias a sus potenciales beneficios para la salud. Por ejemplo, se sabe que los polifenoles son antioxidantes fuertes, y por eso se cree que tienen potencial antiinflamatorio y propiedades anticancerígenas. El té verde es relativamente rico en polifenoles, que incluye galato de epigallocatecina (EGCG), también conocido como epigallocatecina 3-galato (éster de epigallocatecina y ácido gálico). El EGCG es conocido por sus propiedades antioxidantes y también por sus propiedades antibacterianas. Por suprimir las bacterias orales, el EGCG puede suprimir la gingivitis, y se conocen productos para el cuidado oral que comprenden EGCG.

[0002] Los péptidos antimicrobianos (PAM) tales como LL-37 se producen en las células de los mamíferos, que liberan estos péptidos para defensa contra las infecciones bacterianas. Los PAM son atraídos hacia las bacterias por una atracción electrostática hacia la membrana bacteriana aniónica. Son anfifílicos, lo cual permite que los PAM atraviesen y rompan la membrana, creando poros y matando a las bacterias. Los PAM son específicos para bacterias, dado que las células humanas están estabilizadas por el colesterol y proteínas. WO 2010/121213 (cuyos contenidos se incorporan a la presente a modo de referencia), postula que los polifenoles naturales tal como EGCG, que tiene grupos trihidroxibenzoato, además de sus propiedades antioxidantes, son eficaces como agentes antibacterianos por estimular la

producción de ciertos PAM endógenos, particularmente el péptido LL-37, de las células epiteliales, que puede matar bacterias en la cavidad oral, promoviendo de este modo la una condición periodontal saludable.

[0003] Sin embargo, el EGCG tiene algunas desventajas. Primero, debido a su estructura compleja, no se puede sintetizar eficazmente y a bajo costo, a la vez que los extractos de fuentes naturales pueden ser muy variables en calidad, pureza y concentración. Segundo, el EGCG es inestable y se degrada relativamente rápido formando productos de color marrón, probablemente relacionado con los procesos de oxidación. El EGCG se puede estabilizar usando ácidos, por ejemplo, ácido ascórbico, pero este requiere un pH menor de 4, que no es aceptable para un dentífrico. A pH=7, el ácido ascórbico es ineficaz para proteger el EGCG. En el dentífrico, el inicio de la decoloración se puede retrasar por el agregado de cloruro de estaño y por disminución del contenido de agua, pero esto tiene un impacto negativo en la eficacia del producto.

[0004] Se han descrito una gran cantidad de compuestos sintéticos que tienen grupos galato, por ejemplo, en Kazi, *et al.*, Anticancer Res. (2004) 24: 943-954 como inhibidores de proteasomas para el potencial uso anticancerígeno, en WO 2010/043631 como inhibidores de proteína quinasa potencialmente útiles para el tratamiento de cáncer, síndrome de Down o anemia de células falciformes, y en US 2010/0137194 como inhibidores del inhibidor del activador de plasminógeno 1 (PAI-1) potencialmente útil para modular el metabolismo de lípidos. Estas referencias sin embargo no describen o muestran que los compuestos descritos tienen potencial actividad

antibacteriana o utilidad para la aplicación tópica o en productos para el cuidado oral o personal, o que tienen ventajas sobre EGCG para dicho uso.

[0005] Por consiguiente, hay una necesidad por compuestos que tienen actividad antibacteriana similar o mejor que EGCG, pero que son más baratos para fabricarlos y más estables en formulaciones.

Síntesis

[0006] La invención provee composiciones para uso tópico por ejemplo, una composición para el cuidado oral o personal, que comprende una concentración eficaz contra bacterias de un compuesto galato o galamida que es un cicloalquilo o heterocicloalquilo polisustituido, en donde los sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en hidroxilo, hidroximetilo, fluoro, cloro, amino, nitro, o un grupo de fórmula $-X-(CO)-(3,4,5\text{-trihidroxifenil})$, en donde X se elige del grupo que consiste en O y NH, con la condición que los sustituyentes comprenden al menos dos grupos de fórmula $-X-(CO)-(3,4,5\text{-trihidroxifenil})$ unidos a carbonos adyacentes (los compuestos algunas veces referidos de aquí en adelante por conveniencia como cicloalquil galato o CAG). La invención además provee el uso de un CAG como agente antimicrobiano, por ejemplo, para el uso en formulaciones tópicas para el cuidado personal u oral, por ejemplo un jabón de manos antibacteriano, o una pasta dental o enjuague bucal, y métodos para tratar y reducir las infecciones bacterianas y condiciones inflamatorias, por ejemplo, gingivitis, que comprende administrar tópicamente una cantidad eficaz de estos compuestos galato o galamida a un sujeto que lo necesita, por ejemplo métodos para tratar gingivitis que comprende administrar tópicamente una composición para el cuidado oral que

comprende una cantidad eficaz de un CAG a la cavidad oral a un paciente que lo necesita.

[0007] Otras áreas de aplicación de la presente invención resultarán evidentes a partir de la descripción detallada provista a continuación en la presente. Se debe entender que la descripción detallada y los ejemplos específicos, si bien indican la forma de realización preferida de la invención, tienen como intención solamente propósitos ilustrativos y no tienen como intención limitar el alcance de la invención.

Descripción detallada

[0008] La siguiente descripción de la o las formas de realización preferidas es meramente ejemplificativa en naturaleza y de ningún modo tiene intención de limitar la invención, su aplicación, o usos.

[0009] La identificación de análogos de EGCG útiles para los productos para el cuidado oral tales como dentífricos o enjuagues bucales involucró primero la identificación de los elementos estructurales asociados con actividad y luego tamizar los compuestos seleccionados. El diseño se basó en estudios de la relación de estructura-actividad disponibles en la literatura, modelado molecular, análisis conformacional, predicción de estabilidad y consideraciones relacionadas con la facilidad de síntesis. La información sobre análogos de síntesis de EGCG es bastante rara e involucra la alteración mínima de la estructura de EGCG. Los productos naturales similares que tienen sólo un anillo 1,2,3-trihidroxibenceno (por ejemplo epigallocatecina, catecina galato) fueron significativamente menos potentes en la producción de LL-37 que EGCG. Adicionalmente, tres grupos hidroxilo en el anillo benceno y su orientación relativa 1,2,3 también parece esencial para su actividad. Los

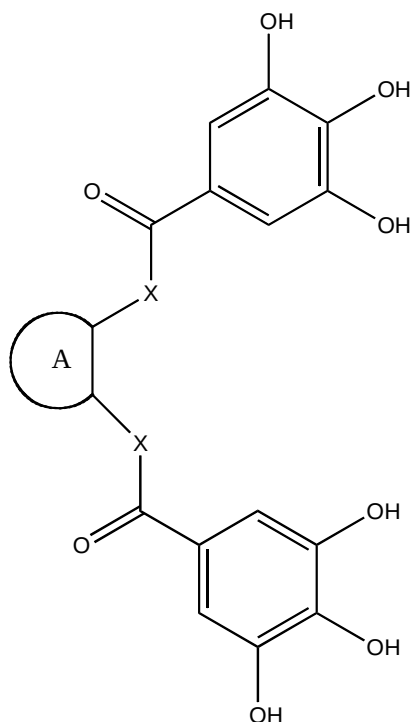
inventores realizaron el modelado molecular con el programa de computación Chem3D usando mecanismos moleculares. El análisis conformacional de EGCG genera dos estructuras, que muestran que las dos unidades 1,2,3-trihidroxibenceno están apiladas una sobre la otra (confórmero sin) o cercanos a 90 grados de orientación relativa (confórmero anti). Esto sugiere que el análogo funcional de EGCG debe tener 2 unidades trihidroxibenceno cercanas una a la otra.

[0010] Con el objetivo de aumentar la estabilidad del material contra la oxidación, se desea agregar un sustituyente que retire electrones del anillo aromático. El grupo carbonilo se presta como un grupo potencial de conexión para unir las dos unidades 1,2,3-trihidroxibenceno juntas por medio de un esqueleto diseñado. Dicha conexión podría ser facilitada usando cetona, amida o éster. El esqueleto se diseña de modo que fuerce las unidades 1,2,3-trihidroxibenceno a estar cercanas una con la otra para proveer los beneficios saludables del EGCG natural sin decoloración y problemas de estabilidad. Dicho esqueleto preferentemente es un cicloalquilo o cicloheteroalquilo, con al menos dos grupos hidroxilo o amino en carbonos adyacentes para formar ésteres o amidas con ácido gálico, y opcionalmente además sustituido por hidroxilo, cloro, fluoro, nitro, amino, y/o sustituyentes adicionales que portan grupos 1,2,3-trihidroxibenceno. Entonces, por ejemplo, el esqueleto podría ser ciclopentano, ciclohexano, trans-1,2-dihidroxiciclohexano, cis-1,2-dihidroxiciclohexano, trans-1,2-ciclohexanodiamina, cis-1,2-ciclohexanodiamina, cis-1,2-dihidroxiciclopentano, cis-1,2-ciclopentanodiamina, hexahidro-piridazina o pirazolidina, o podría estar basado en un anillo

monosacárido, por ejemplo, furanosa o piranosa, que tendría ventajas de costos para la producción a escala mayor.

[0011] En base a estas consideraciones y experimentos *in silico*, los compuestos se tamizan y además se caracterizan como se describe en los ejemplos, particularmente respecto a su capacidad para obtener el péptido LL-37 de las células epiteliales y su capacidad antioxidante.

[0012] La invención por lo tanto provee una composición para el uso tópico (Composición 1), por ejemplo, una composición para el cuidado oral o personal, que comprende una concentración eficaz como bactericida de un compuesto galato o galamida que es un cicloalquilo o heterocicloalquilo polisustituido (por ejemplo ciclopentilo, ciclohexilo, tetrahidrofurano, o tetrahidropirano), en donde los sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en hidroxilo, hidroximetilo, fluoro, cloro, amino, nitro, o un grupo de fórmula $-X-(CO)-(3,4,5\text{-trihidroxifenil})$, en donde X se elige del grupo que consiste en O y NH, con la condición que los sustituyentes comprenden al menos dos grupos de fórmula $-X-(CO)-(3,4,5\text{-trihidroxifenil})$ unidos a carbonos adyacentes; en forma libre o sal oralmente o tópicamente aceptable; por ejemplo, una composición para el cuidado oral o personal, que comprende una concentración eficaz como bactericida de un compuesto galato o galamida de fórmula 1:



Fórmula 1

en donde X es O o NH, A es ciclopentilo, ciclohexilo, tetrahidrofurano, o tetrahidropirano, opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, hidroximetilo, o grupo de fórmula $-X-(CO)-(3,4,5\text{-trihidroxifenil})$; en forma libre o sal oralmente o tópicamente aceptable;

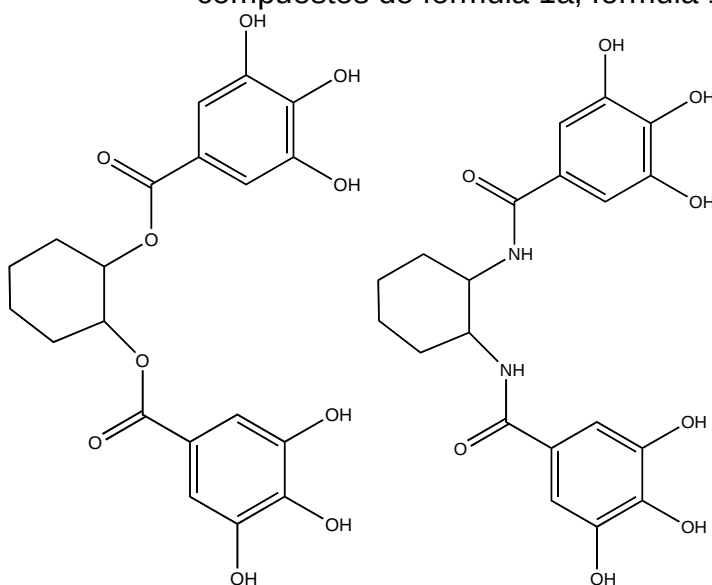
por ejemplo,

- 1.1. Composición 1 en donde X es O;
- 1.2. Composición 1 en donde X es NH;
- 1.3. Cualquiera de las composiciones anteriores en donde los dos grupos de fórmula $-X-(CO)-(3,4,5\text{-trihidroxifenil})$ en carbonos adyacente en el compuesto galato o galamida tienen la configuración *cis* en relación uno con el otro;
- 1.4. Cualquiera de las composiciones anteriores en donde los dos grupos de fórmula $-X-(CO)-(3,4,5\text{-trihidroxifenil})$ en carbonos

adyacente en el compuesto galato o galamida tienen la configuración *trans* en relación uno con el otro;

1.5. Cualquiera de las composiciones anteriores en donde el compuesto galato o galamida es de fórmula 1 y A es ciclohexilo o ciclopentilo;

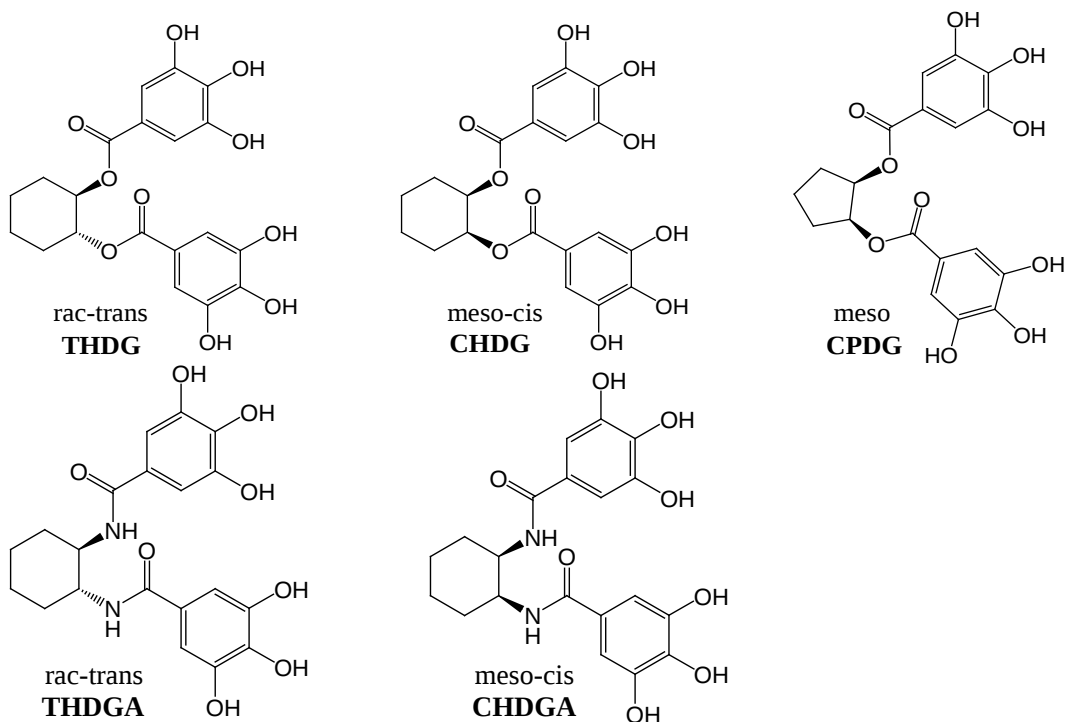
1.6. Cualquiera de las composiciones anteriores en donde el compuesto galato o galamida se elige del grupo que consiste en compuestos de fórmula 1a, fórmula 1b y mezclas de los mismos:



Fórmula 1a

Fórmula 1b

1.7. Cualquiera de las composiciones anteriores en donde el compuesto de fórmula 1 se elige del grupo que consiste en *trans*-1,2 ciclohexanodiol digalato (THDG), *cis*-1,2-ciclohexanodiol digalato (CHDG), *cis*-1,2-ciclopentanodiol digalato (CPDG), *trans*-1,2-ciclohexano digalamida (THDGA), y *cis*-1,2-ciclohexano digalamida (CHDGA):



y mezclas de los mismos.

- 1.8. Cualquiera de las composiciones anteriores que además comprende un tensioactivo, un agente antioxidante, y/o una solución amortiguadora;
- 1.9. Cualquiera de las composiciones anteriores en la forma de un jabón antimicrobiano, ungüento, limpiador o crema para aplicación tópica para la piel;
- 1.10. Cualquiera de las composiciones anteriores en donde por “concentración antibacterialmente eficaz” de un compuesto de fórmula 1 se hace referencia a una concentración eficaz para inducir la liberación del péptido antibacteriano LL-37 por las células epiteliales humanas;

2. Por ejemplo, la invención provee cualquiera de las composiciones anteriores que es una composición para el cuidado oral (Composición 2), por ejemplo,
 - 2.1. La Composición 2 que además comprende una cantidad eficaz de fluoruro, por ejemplo, en donde el fluoruro es una sal que se elige del grupo que consiste en fluoruro de estaño, fluoruro de sodio, fluoruro de potasio, monofluorofosfato de sodio, fluorosilicato de sodio, fluorosilicato de amonio, fluoruro de amina (por ejemplo, *N'*-octadeciltrimetilendiamina-*N,N,N'*-tris(2-etanol)-dihidrofluoruro), fluoruro de amonio, fluoruro de titanio, hexafluorosulfato, y combinaciones de los mismos;
 - 2.2. Cualquiera de las composiciones 2 anteriores y siguientes que comprenden l-arginina en forma libre o sal oralmente aceptable;
 - 2.3. Cualquiera de las composiciones 2 anteriores y siguientes que comprenden agentes amortiguadores, por ejemplo, solución amortiguada con fosfato de sodio (por ejemplo, fosfato monobásico de sodio y fosfato disódico)
 - 2.4. Cualquiera de las composiciones 2 anteriores y siguientes que comprenden un humectante, por ejemplo, que se elige del grupo que consiste en glicerina, sorbitol, propilenglicol, polietilenglicol, xilitol, y mezclas de los mismos;
 - 2.5. Cualquiera de las composiciones 2 anteriores y siguientes que además comprenden un abrasivo o particulado;
 - 2.6. La composición inmediatamente precedente en donde el abrasivo o particulado se elige del grupo que consiste en bicarbonato de

sodio, fosfato de calcio (por ejemplo, fosfato de dicalcio dihidrato), sulfato de calcio, carbonato de calcio precipitado, sílice (por ejemplo, sílice hidratada), óxido de hierro, óxido de aluminio, perlita, partículas plásticas, por ejemplo, polietileno, y combinaciones de los mismos;

- 2.7. Cualquiera de las composiciones 2 anteriores y siguientes que comprenden un abrasivo en una cantidad entre aproximadamente 15 % en peso y aproximadamente 70 % en peso del peso total de la composición;
- 2.8. Cualquiera de las composiciones 2 anteriores y siguientes que comprenden uno o más tensioactivos, por ejemplo, seleccionados entre tensioactivos aniónicos, catiónicos, zwitteriónicos, y no iónicos, y mezclas de los mismos, por ejemplo, que comprende un tensioactivo aniónico, por ejemplo, un tensioactivo que se elige del grupo que consiste en lauril sulfato de sodio, éter lauril sulfato de sodio, y mezclas de los mismos, por ejemplo en una cantidad de entre aproximadamente 0,3% y aproximadamente 4,5% en peso;
- 2.9. Cualquiera de las composiciones 2 anteriores y siguientes que además comprenden al menos un polímero, por ejemplo, que se elige del grupo que consiste en polietilenglicoles, copolímeros de polivinilmetiléter del ácido maleico, polisacáridos (por ejemplo, derivados de celulosa, por ejemplo carboximetilcelulosa, o gomas polisacáridos, por ejemplo goma xantano o goma carragenano), y combinaciones de los mismos;

- 2.10. Cualquiera de las composiciones 2 anteriores y siguientes que comprenden tiras o fragmentos de goma;
- 2.11. Cualquiera de las composiciones 2 anteriores y siguientes que además comprenden saborizante, fragancia y/o colorante;
- 2.12. Cualquiera de las composiciones 2 anteriores y siguientes que además comprenden agua;
- 2.13. Cualquiera de las composiciones 2 anteriores y siguientes que comprenden uno o más agentes antibacterianos además del compuesto de fórmula 1, por ejemplo que comprende un agente antibacteriano que se elige del grupo que consiste en difenil éter halogenado (por ejemplo triclosán), extractos de hierbas y aceites esenciales (por ejemplo, extracto de romero, extracto de té, extracto de magnolia, timol, mentol, eucaliptol, geraniol, carvacrol, citral, hinoquitol, catecol, metilsalicilato, galato de epigallocatecina, epigallocatecina, ácido gálico, extracto de miswak, extracto de quinotos), antisépticos de bisguanida (por ejemplo, clorhexidina, alexidina o octenidina), compuestos de amonio cuaternario (por ejemplo, cloruro de cetilpiridinio (CPC), cloruro de benzalconio, cloruro de tetradecilpiridinio (TPC), cloruro de *N*-tetradecil-4-etilpiridinio (TDEPC)), antisépticos fenólicos, hexetidina, octenidina, sanguinarina, yodo povidona, delmopinol, salífluor, iones metálicos (por ejemplo, sales de zinc, por ejemplo, citrato de zinc, sales de estaño, sales de cobre, sales de hierro), sanguinarina, propóleos y agentes oxigenantes (por ejemplo, peróxido de hidrógeno, peroxiborato o peroxicarbonato de sodio

amortiguado), ácido ftálico y sus sales, ácido monopertálico y sus sales y ésteres, estearato de ascorbilo, oleoil sarcosina, alquil sulfato, dioctil sulfosuccinato, salicilanilida, bromuro de domifeno, delmopinol, octapinol y otros derivados de piperidino, preparaciones de nicina, sales de clorito; y mezclas de cualquiera de los anteriores; por ejemplo, que comprenden triclosán o cloruro de cetilpiridinio;

- 2.14. Cualquiera de las composiciones 2 anteriores y siguientes que además comprenden un compuesto antiinflamatorio, por ejemplo, un inhibidor de al menos uno de los factores proinflamatorios del huésped que se elige del grupo que consiste en metaloproteinasas de matriz (MMP), ciclooxigenasas (COX), PGE2, interleuquina 1 (IL-1), enzima convertidora de IL-1 β (ICE), factor de crecimiento transformante β 1 (TGF- β 1), óxido nítrico sintasa inducible (iNOS), hialuronidasa, catepsinas, factor nuclear kappa B (NF- κ B), y quinasa asociada a receptor de IL-1 (IRAK), por ejemplo, que se elige del grupo que consiste en aspirina, ketorolac, flurbiprofeno, ibuprofeno, naproxeno, indometacina, aspirina, ketoprofeno, piroxicam, ácido meclofenámico, ácido nordihidroguaiarético, y mezclas de los mismos;
- 2.15. Cualquiera de las composiciones 2 anteriores y siguientes que además comprenden un antioxidante, por ejemplo, que se elige del grupo que consiste en Coenzima Q10, PQQ, Vitamina C, Vitamina E, Vitamina A, anetol-ditionona, y mezclas de los mismos;

- 2.16. Cualquiera de las composiciones 2 anteriores y siguientes que además comprenden un agente de blanqueamiento, por ejemplo, uno que se elige del grupo que consiste en peróxidos, cloritos de metales, perboratos, percarbonatos, peroxiácidos, hipocloritos, y combinaciones de los mismos;
- 2.17. Cualquiera de las composiciones 2 anteriores y siguientes que además comprenden peróxido de hidrógeno o una fuente de peróxido de hidrógeno, por ejemplo, peróxido de urea o sal o complejo de peróxido (por ejemplo, tal como peroxifosfato, peroxicarbonato, perborato, peroxisilicato, o sales de persulfato; por ejemplo peroxifosfato de calcio, perborato de sodio, peróxido carbonato de sodio, peroxifosfato de sodio, y persulfato de potasio);
- 2.18. Cualquiera de las composiciones 2 anteriores y siguientes que además comprenden un agente que interfiere con o previene la unión bacteriana, por ejemplo, solbrol o quitosán;
- 2.19. 1.30. Cualquiera de las composiciones precedentes que además comprenden una fuente de calcio y fosfato que se elige del grupo que consiste en (i) complejos de calcio-vidrio, por ejemplo, fosfosilicatos de calcio y sodio, y (ii) complejos de calcio-proteína, por ejemplo, fosfopéptido de caseína-fosfato de calcio amorfo;
- 2.20. Cualquiera de las composiciones 2 anteriores y siguientes que además comprenden una sal de calcio soluble, por ejemplo, que se elige del grupo que consiste en sulfato de calcio, cloruro de

calcio, nitrato de calcio, acetato de calcio, lactato de calcio, y combinaciones de los mismos;

- 2.21. Cualquiera de las composiciones 2 anteriores y siguientes que además comprenden una sal de potasio fisiológicamente aceptable, por ejemplo, nitrato de potasio o cloruro de potasio, en una cantidad eficaz para reducir la sensibilidad dental;
- 2.22. Cualquiera de las composiciones 2 anteriores y siguientes que además comprenden un refrescante para el aliento, fragancia o saborizante;
- 2.23. Cualquiera de las composiciones 2 anteriores y siguientes eficaces con la aplicación en la cavidad oral, por ejemplo, con el cepillado, para (i) inhibir la formación de biopelícula microbiana en la cavidad oral, (ii) para reducir la acumulación de placa, (iii) reducir o inhibir la desmineralización y promover la remineralización de los dientes, (iv) reducir la hipersensibilidad de los dientes, (v) reducir o inhibir la gingivitis, (vi) promover el curado de llagas o cortes en la boca, (vii) reducir los niveles de bacterias productoras de ácido, (viii) para aumentar los niveles relativos de bacterias no cariogénicas y/o no formadoras de placa, (ix) reducir o inhibir la formación de caries dentales, (x), reducir, reparar o inhibir las lesiones precario del esmalte, por ejemplo, como se detecta por fluorescencia cuantitativa inducida por luz (QLF) o medida de caries eléctrica (ECM), (xi) tratar, aliviar o reducir la boca seca, (xii) limpiar los dientes y la cavidad oral, (xiii) reducir la erosión, (xiv) blanquear los dientes; y/o (xv) promover la

salud sistémica, que incluye salud cardiovascular, por ejemplo, por reducir el potencial de infección sistémica a través de tejidos orales;

- 2.24. Una composición obtenida o que se puede obtener por combinación de los ingredientes como se indica en cualquiera de las composiciones precedentes;
- 2.25. Cualquiera de las composiciones 2 anteriores y siguientes en una forma que se elige del grupo que consiste en lavado bucal, pasta dental, gel para dientes, polvo para dientes, gel no abrasivo, crema, espuma, aspersor para boca, grageas, tableta oral, instrumento dental, y producto para el cuidado oral de mascotas;
- 2.26. Cualquiera de las composiciones 2 anteriores y siguientes que además comprenden cantidades eficaces de agentes adicionales que se elige del grupo que consiste en fluoruro, l-arginina en forma libre o sal oralmente aceptable, agentes antibacterianos además del compuesto de fórmula 1, compuestos antiinflamatorios, y agentes de blanqueamiento;
- 2.27. Cualquiera de las composiciones 2 anteriores y siguientes en donde la composición es una pasta dental o enjuague bucal que además opcionalmente comprende uno o más de agua, abrasivos, tensioactivos, agentes espumantes, vitaminas, polímeros, enzimas, humectantes, espesantes, agentes antimicrobianos, conservantes, saborizantes, colorantes y/o combinaciones de los mismos;

2.28. Cualquiera de las composiciones 2 anteriores y siguientes en donde la composición es una pasta dental;

2.29. Cualquiera de las composiciones 2 anteriores -2.28 en donde la composición es un enjuague bucal.

[0013] En otra forma de realización, la invención provee métodos para (i) inhibir la formación de biopelícula microbiana en la cavidad oral, (ii) para reducir la acumulación de placa, (iii) reducir o inhibir la desmineralización y promover la remineralización de los dientes, (iv) reducir la hipersensibilidad de los dientes, (v) reducir o inhibir la gingivitis, (vi) promover el curado de llagas o cortes en la boca, (vii) reducir los niveles de bacterias productoras de ácido, (viii) para aumentar los niveles relativos de bacterias no cariogénicas y/o no formadoras de placa, (ix) reducir o inhibir la formación de caries dentales, (x), reducir, reparar o inhibir las lesiones precario del esmalte, por ejemplo, como se detecta por fluorescencia cuantitativa inducida por luz (QLF) o medida de caries eléctrica (ECM), (xi) tratar, aliviar o reducir la boca seca, (xii) limpiar los dientes y la cavidad oral, (xiii) reducir la erosión, (xiv) blanquear los dientes; y/o (xv) promover la salud sistémica, que incluye salud cardiovascular, por ejemplo, por reducir el potencial de infección sistémica a través de tejidos orales; que comprende aplicar a la cavidad oral una cantidad eficaz de una composición que comprende un compuesto de fórmula 1, como se describe de aquí en adelante, por ejemplo, composiciones para cuidado oral, por ejemplo cualquiera de la Composición 2, y siguientes.

[0014] La invención además provee un método para reducir, inhibir, o tratar infecciones microbianas tópicas o superficiales, por ejemplo para tratar, reducir o inhibir infecciones de la piel tópicas, por ejemplo, acné, infecciones de

piel superficiales, cortes menores, colonización de patógenos, y condiciones de inflamatorias de piel, que comprende aplicar una composición que comprende una cantidad eficaz como bactericida de un compuesto de fórmula 1, por ejemplo, la Composición 1 y siguientes a la piel o uñas afectadas de un sujeto que tiene la necesidad del mismo.

[0015] La invención además provee el uso de un compuesto de fórmula 1 en la fabricación de una formulación para la aplicación tópica, por ejemplo, una Composición 1 y siguientes o 2 y siguientes, por ejemplo, para uso en cualquiera de los métodos como se describe en los dos párrafos precedentes, así como métodos para fabricar una composición para el cuidado oral, por ejemplo, Composición 1, y siguientes, que comprende combinar un compuesto de fórmula 1 con un transportador o vehículo tópicamente aceptable.

[0016] Oralmente o tópicamente aceptable: Las composiciones de la invención se pretenden para uso tópico sobre la piel o en la boca, por lo cual los excipientes para uso en la presente invención deben ser oralmente o tópicamente aceptables, es decir, seguros para el uso tópico en la boca o en la piel, en las cantidades y concentraciones provistas. Los excipientes oralmente y tópicamente aceptables para formulaciones son conocidos en el arte y se ejemplifican adicionalmente en la presente. Cuando los compuestos de la invención tienen la capacidad de formar sales, por ejemplo, sales de adición ácida o básica, las sales para uso en la presente invención deben ser oralmente o tópicamente aceptables, es decir, seguras para uso tópico en la boca o la piel, en las cantidades y concentraciones provistas. Las sales adecuadas incluyen sales conocidas en el arte por ser sales farmacéuticamente aceptables, que generalmente son consideradas como

oralmente y tópicamente aceptables para este propósito en las cantidades y concentraciones provistas.

[0017] *Agentes activos:* La concentración eficaz de los ingredientes activos que se usa en la presente dependerá del agente particular y del sistema de administración que se use. Si bien los compuestos de fórmula 1 tienen actividad antibacteriana intrínseca, sin estar ligado a ninguna teoría, los inventores creen que la mayor parte del efecto antibacteriano de los compuestos de fórmula 1 cuando se administran es debido a su inducción de la liberación del péptido antibacteriano LL-37 de las células epiteliales. Por lo tanto, una concentración antibacteriana del compuesto de fórmula 1 incluye una concentración eficaz para inducir la liberación del péptido antibacteriano LL-37 de las células epiteliales humanas, por ejemplo, una concentración en presencia de la célula en el orden de aproximadamente 0,05%. Además se entiende que una pasta dental o jabón por ejemplo típicamente se diluirá con agua al usarlo, mientras que un enjuague para la boca o preparación farmacéutica tópica típicamente no lo será, y la concentración en la composición debe tener en cuenta cualquier dilución esperada con el uso. Por lo tanto, una concentración eficaz de activo en una pasta dental, por ejemplo, será ordinariamente entre 5 y 15x mayor que la requerida para un enjuague para boca. Las concentraciones eficaces de un compuesto de fórmula 1 en una composición para uso en la presente invención son por lo tanto, por ejemplo, entre 0,001 y 5%, por ejemplo, entre aproximadamente 0,01 y 0,1% para un enjuague para boca y entre aproximadamente 0,1 y 1% para una pasta dental.

[0018] Otros activos, cuando están presentes en composiciones de la invención, se proveen en cantidades eficaces. La arginina, cuando está

presente, puede encontrarse en niveles entre, por ejemplo, aproximadamente 0,1 y aproximadamente 20 % en peso (expresado como peso de base libre), por ejemplo, entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 3 % en peso para un enjuague bucal, entre aproximadamente 1 y aproximadamente 10 % en peso para una pasta dental de consumidor o entre aproximadamente 7 y aproximadamente 20 % en peso para un producto para tratamiento profesional o con prescripción. El fluoruro cuando está presente puede encontrarse en niveles entre, por ejemplo, aproximadamente 25 y aproximadamente 25.000 ppm, por ejemplo entre aproximadamente 25 y aproximadamente 250 ppm para un enjuague bucal, entre aproximadamente 750 y aproximadamente 2.000 ppm para una pasta dental del consumidor, o entre aproximadamente 2.000 y aproximadamente 25.000 ppm para un producto para tratamiento profesional o con prescripción. Los niveles de agentes antibacterianos además del compuesto de fórmula 1 variarán similarmente, con niveles usados en una pasta dental entre, por ejemplo, aproximadamente 5 y aproximadamente 15 veces mayores que las usadas en el enjuague bucal. Por ejemplo, un enjuague bucal con triclosán puede contener, por ejemplo, aproximadamente 0,03 % en peso de triclosán mientras que una pasta dental con triclosán puede contener aproximadamente 0,3 % en peso de triclosán.

[0019] *Fuente de ion fluoruro:* Las composiciones para cuidado oral además pueden incluir una o más fuentes de ion fluoruro, por ejemplo, sales solubles de fluoruro. Se puede emplear una amplia variedad de materiales que rinden iones de fluoruro como fuentes de fluoruro soluble en las presentes composiciones. Los ejemplos de materiales adecuados que generan iones fluoruro se hallan en la Patente de los EE.UU. No. 3.535.421, de Briner *et al.*; la

Patente de los EE.UU. No. 4.885.155, de Parran, Jr. *et al.* y la Patente de los EE.UU. No. 3.678.154, de Widder *et al.*, que se incorporan a la presente a modo de referencia. Las fuentes representativas de ion fluoruro incluyen, a título enunciativo no taxativo, fluoruro estañoso, fluoruro de sodio, fluoruro de potasio, monofluorofosfato de sodio, fluorosilicato de sodio, fluorosilicato de amonio, fluoruro de amina, fluoruro de amonio, y combinaciones de los mismos. En ciertas formas de realización la fuente de iones fluoruro incluye fluoruro estañoso, fluoruro de sodio, monofluorofosfato de sodio así como también mezclas de los mismos. En ciertas formas de realización, la composición de cuidado oral de la invención también puede contener una fuente de iones fluoruro o ingrediente que provee fluoruro en cantidades suficientes como para proveer entre aproximadamente 25 ppm y aproximadamente 25.000 ppm de iones fluoruro, generalmente al menos aproximadamente 500 ppm, por ejemplo, entre aproximadamente 500 y aproximadamente 2000 ppm, por ejemplo, entre aproximadamente 1000 y aproximadamente 1600 ppm, por ejemplo, aproximadamente 1450 ppm. El nivel apropiado de fluoruro dependerá de la aplicación particular. Un enjuague bucal, por ejemplo, típicamente podría tener entre aproximadamente 100 y aproximadamente 250 ppm de fluoruro. Una pasta dental para uso del consumidor general típicamente tendría entre aproximadamente 1000 y aproximadamente 1500 ppm, con las pastas para dientes pediátricas teniendo un poco menos. Un dentífrico o recubrimiento para aplicación profesional podría tener tanto como aproximadamente 5.000 o incluso aproximadamente 25.000 ppm de fluoruro. Las fuentes de iones fluoruro se pueden agregar a las composiciones de la invención hasta un nivel entre aproximadamente 0,01 %

en peso y aproximadamente 10 % en peso en una forma de realización o entre aproximadamente 0,03 % en peso y aproximadamente 5 % en peso, y en otra forma de realización entre aproximadamente 0,1 % en peso y aproximadamente 1 % en peso de la composición en otra forma de realización. Los pesos de las sales de fluoruro para proveer el nivel apropiado de ion fluoruro obviamente variarán basados en el peso del contraión en la sal.

[0020] Abrasivos: Las composiciones de la invención, por ejemplo Composición 2 y siguientes pueden comprender un abrasivo de fosfato de calcio, por ejemplo, fosfato de tricalcio ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$), hidroxiapatita ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$), o fosfato de dicalcio dihidrato ($\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, a veces también referido en la presente como DiCal) o pirofosfato de calcio. Las composiciones pueden incluir uno o más abrasivos adicionales, por ejemplo abrasivos de sílice tal como sílices precipitados que tienen un tamaño de partícula medio de hasta aproximadamente 20 micrones, tal como Zeodent 115[®], comercializado por J. M. Huber. Otros abrasivos útiles también incluyen metafosfato de sodio, metafosfato de potasio, silicato de aluminio, alúmina calcinada, bentonita u otros materiales silíceos, o combinaciones de los mismos. Los materiales de pulido abrasivos de sílice útiles en la presente, así como los otros abrasivos, generalmente tienen un tamaño de partícula promedio que varía en un rango entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 30 micrones, aproximadamente entre 5 y aproximadamente 15 micrones. Los abrasivos de sílice pueden estar compuestos de sílice precipitada o geles de sílice, tal como los xerogeles de sílice descritos en la Patente de los EE.UU. No. 3.538.230, de Pader *et al.* y la Patente de los EE.UU. No. 3.862.307, de Digiulio, ambas incorporadas a la presente a modo

de referencia. Los xerogeles de sílice particulares se comercializan bajo el nombre comercial Syloid[®] por la División Química W. R. Grace & Co., Davison. Los materiales de sílice precipitada incluyen aquellos comercializados por J. M. Huber Corp. bajo el nombre comercial Zeodent[®], que incluye la sílice que lleva la designación Zeodent 115 y 119. Estos abrasivos de sílice se describen en la Patente de los EE.UU. No. 4.340.583, de Wason, que se incorpora a la presente como referencia. En ciertas formas de realización, los materiales abrasivos útiles en la práctica de las composiciones para cuidado oral de acuerdo con la invención incluyen geles de sílice y sílice amorfo precipitado que tienen un valor de absorción de aceite de menos de aproximadamente 100 cc/100 g de sílice y en el rango de entre aproximadamente 45 cc/100 g y aproximadamente 70 cc/100 g de sílice. Los valores de absorción de aceite se miden usando el Método D281 de ASTA Rub-Out. En ciertas formas de realización, las sílices son partículas coloidales que tienen un tamaño promedio de partícula de entre aproximadamente 3 micrones y aproximadamente 12 micrones, y entre aproximadamente 5 y aproximadamente 10 micrones. Los abrasivos de sílice de baja absorción de aceite que son particularmente útiles en la práctica de la invención se comercializan bajo la marca Silodent XWA[®] de la Davison Chemical Division de W.R. Grace & Co., Baltimore, Md. 21203. Silodent 650 XWA[®]. Un hidrogel de sílice compuesto de partículas de sílice coloidal que tiene un contenido de agua de 29% en peso promediando entre aproximadamente 7 y aproximadamente 10 micrones de diámetro, y una absorción de aceite de menos de aproximadamente 70 cc/100 g de sílice es un ejemplo de un sílice de baja absorción de aceite que es útil en la práctica de la presente invención. El abrasivo está presente en la composición para cuidado

oral de la presente invención a una concentración de entre aproximadamente 10 y aproximadamente 60% en peso, en otra forma de realización entre aproximadamente 20 y aproximadamente 45% en peso, y en otra forma de realización aproximadamente entre 30 y aproximadamente 50% en peso.

[0021] Las composiciones para cuidado oral de la invención también pueden incluir un agente para incrementar la cantidad de espuma que se produce cuando se cepilla la cavidad oral. Los ejemplos ilustrativos de agentes que incrementan la cantidad de espuma incluyen, a título enunciativo no taxativo, a polioxietileno y ciertos polímeros que incluyen, a título enunciativo no taxativo, a polímeros de alginato. El polioxietileno puede incrementar la cantidad de espuma y el espesor de la espuma que se genera por parte del componente transportador para cuidado oral de la presente invención. También se conoce comúnmente al polioxietileno como polietilenglicol ("PEG") u óxido de polietileno. Los polioxietilenos que son adecuados para esta invención tendrán un peso molecular de entre aproximadamente 200.000 y aproximadamente 7.000.000. En una forma de realización el peso molecular será entre aproximadamente 600.000 y aproximadamente 2.000.000 y en otra forma de realización entre aproximadamente 800.000 y aproximadamente 1.000.000. Poliox® es la marca comercial para el polioxietileno de alto peso molecular producido por Union Carbide. El polioxietileno puede estar presente en una cantidad de entre aproximadamente 1% y aproximadamente 90%, en una forma de realización entre aproximadamente 5% y aproximadamente 50% y en otra forma de realización entre aproximadamente 10% y aproximadamente 20% en peso del componente transportador para cuidado oral de las composiciones para cuidado oral de la presente invención. La dosificación del

agente espumante en la composición para cuidado oral (o sea, una dosis individual) es de entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 0,9 % en peso, entre aproximadamente 0,05 y aproximadamente 0,5% en peso, y en otra forma de realización entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 0,2 % en peso.

[0022] Tensioactivos: Las composiciones útiles en la invención pueden contener tensioactivos aniónicos, por ejemplo

- i. sales solubles en agua de monosulfatos de monoglicéridos de ácidos grasos superiores, tales como la sal de sodio del monoglicérido monosulfatado de ácidos grasos de aceite de coco hidrogenado tales como taurato sódico de N-metil N-cocoilo, sulfato sódico de cocomonoglicérido,
- ii. sulfatos de alquilos superiores, tales como sulfato lauril sódico,
- iii. sulfatos de alquiléteres superiores, por ejemplo, de fórmula $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_m\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{OSO}_3\text{X}$, en donde m es entre 6 y 16, por ejemplo, 10, n es entre 1 y 6, por ejemplo, 2, 3 o 4, y X es Na o K, por ejemplo laureth-2 sulfato de sodio $(\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_2\text{OSO}_3\text{Na})$.
- iv. sulfonatos de alquilarilos superiores tales como dodecil benceno sulfonato de sodio (lauril benceno sulfonato sódico)
- v. sulfoacetato de alquilos superiores, tales como lauril sulfoacetato de sodio (dodecil sulfoacetato de sodio), ésteres de ácidos grasos superiores de 1,2 dihidroxi propano sulfonato, sulfocolaurato (sulfoacetamida de N-2-etil laurato de potasio) y lauril sarcosinato de sodio.

[0023] Como “alquilo superior” se designa a, por ejemplo, C₆₋₃₀ alquilo. En formas de realización particulares, el tensioactivo aniónico se selecciona entre lauril sulfato de sodio y lauril éter sulfato de sodio. El tensioactivo aniónico puede estar presente en una cantidad que es eficaz, por ejemplo, > 0,01% en peso de la formulación, pero no a una concentración que fuese irritante para el tejido oral, por ejemplo, <10%, y las concentraciones óptimas dependen de la formulación particular y el tensioactivo particular. Por ejemplo, las concentraciones que se usan en un enjuague bucal típicamente están en el orden de un décimo de la que se usa para una pasta dental. En una forma de realización, el tensioactivo aniónico está presente en una pasta dental a entre aproximadamente 0,3% y aproximadamente 4,5% en peso, por ejemplo, aproximadamente 1,5%. Las composiciones de la invención opcionalmente pueden comprender mezclas de tensioactivos, por ejemplo, que comprenden tensioactivos aniónicos y otros tensioactivos que pueden ser aniónicos, catiónicos, zwitteriónicos o no iónicos. En general, los tensioactivos son aquellos que son razonablemente estables a lo largo de un amplio rango de pH. Los tensioactivos se describen más completamente, por ejemplo, en la Patente de los EE.UU. No. 3.959.458, de Agricola et al.; la Patente de los EE.UU. No. 3.937.807, de Haefele; y la Patente de los EE.UU. No. 4.051.234, de Gieske et al., las que se incorporan a la presente como referencia. En ciertas formas de realización, los tensioactivos aniónicos que son útiles en la presente incluyen a las sales solubles en agua de alquil sulfatos que tienen entre aproximadamente 10 y aproximadamente 18 átomos de carbono en el radical alquilo y las sales solubles en agua de monoglicéridos sulfonados de ácidos grasos que tienen entre aproximadamente 10 y aproximadamente 18

átomos de carbono. El lauril sulfato de sodio, el lauril sarcosinato de sodio y los sulfonatos sódicos de monoglicérido de coco son ejemplos de tensioactivos aniónicos de este tipo. En una forma de realización particular, la composición de la invención, por ejemplo, la Composición 1, y siguientes, comprenden lauril sulfato de sodio.

[0024] En otra forma de realización, los tensioactivos catiónicos que son útiles en la presente invención se pueden definir ampliamente como derivados de compuestos alifáticos de amonio cuaternario que tienen una cadena de alquilo largo que contiene entre aproximadamente 8 y aproximadamente 18 átomos de carbono tal como el lauril cloruro de trimetilamonio, cetil cloruro de piridinio, cetil bromuro de trimetilamonio, cloruro de diisobutilfenoxietildimetilbencilamonio, nitrito de alquiltrimetilamonio de coco, cetil fluoruro de piridinio, y mezclas de los mismos. Los tensioactivos catiónicos indicativos son los fluoruros de amonio cuaternarios que se describen en la Patente de los EE.UU. No. 3.535.421, de Briner et al., que se incorpora a la presente como referencia. Ciertos tensioactivos catiónicos también pueden actuar como germicidas en las composiciones.

[0025] Los tensioactivos no iónicos ilustrativos que se pueden usar en las composiciones de la invención se pueden definir ampliamente como compuestos que se producen por la condensación de grupos óxidos de alquilenos (de naturaleza hidrofílica) con un compuesto hidrofóbico orgánico que puede ser de naturaleza alifática o alquilaromática. Los ejemplos de tensioactivos no iónicos adecuados incluyen, a título enunciativo no taxativo, a los plurónicos, óxidos de polietileno condensados de alquil fenoles, productos derivados de la condensación de óxido de etileno con el producto de reacción

de óxido de propileno y etilendiamina, condensados de óxido de etileno de alcoholes alifáticos, óxidos de aminas terciarias de cadena larga, óxidos de fosfinas terciarias de cadena larga, dialquil sulfóxidos de cadena larga y mezclas de dichos materiales.

[0026] En ciertas formas de realización, los tensioactivos sintéticos zwitteriónicos que son adecuados en la presente invención se pueden describir ampliamente como compuestos derivados de amonio cuaternario alifático, fosfonio, y sulfonio, en los que los radicales alifáticos pueden ser de cadena lineal o ramificada, y en donde uno de los sustituyentes alifáticos contiene entre aproximadamente 8 y aproximadamente 18 átomos de carbono y uno contiene un grupo solubilizante en agua aniónico, por ejemplo, carboxilo, sulfonato, sulfato, fosfato o fosfonato. Los ejemplos ilustrativos de los tensioactivos adecuados para incluir en la composición incluyen, a título enunciativo no taxativo, a alquil sulfato de sodio, lauril sarcosinato de sodio, cocoamidopropil betaína y polisorbato 20, y combinaciones de los mismos.

[0027] El tensioactivo o mezclas de tensioactivos compatibles pueden estar presentes en las composiciones de la presente invención a entre aproximadamente 0,1% y aproximadamente 5,0%, en otra forma de realización a entre aproximadamente 0,3% y aproximadamente 3,0% y en otra forma de realización a entre aproximadamente 0,5% y aproximadamente 2,0% en peso de la composición total.

[0028] Agentes Saborizantes: Las composiciones para cuidado oral de la invención también pueden incluir a agente saborizante. Los agentes saborizantes que se usan en la práctica de la presente invención incluyen, a título enunciativo no taxativo, a aceites esenciales así como también diferentes

saborizantes de aldehídos, ésteres, alcoholes, y materiales similares. Los ejemplos de los aceites esenciales incluyen a aceites de hierbabuena, menta, pirola, sasafrás, clavo de olor, salvia, eucalipto, mejorana, canela, limón, lima, pomelo, y naranja. También son útiles químicos tales como mentol, carvone, y anetol. Ciertas formas de realización emplean los aceites de menta y hierbabuena. El agente saborizante se puede incorporar en la composición oral a una concentración de entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 5% en peso y entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 1,5% en peso. La dosificación del agente saborizante en la dosificación de composición para cuidado oral individual (o sea, una dosis individual) es entre aproximadamente 0,001 y 0,05% en peso y en otra forma de realización entre aproximadamente 0,005 y aproximadamente 0,015 % en peso.

[0029] Polímeros: Las composiciones para cuidado oral de la invención opcionalmente también incluyen uno o más polímeros, tales como polietilenglicoles, copolímeros de polivinilmetil éter de ácido maleico, polisacáridos (por ejemplo, derivados de celulosa, por ejemplo carboximetil celulosa, o gomas de polisacáridos, por ejemplo goma xantano o goma carragenano). Los polímeros ácidos, por ejemplo geles de poliacrilato, se pueden proveer como sus ácidos libres o como sales de metales alcalinos (por ejemplo, potasio y sodio) o de amonio solubles en agua parcialmente o totalmente neutralizadas.

[0030] La eficacia de los compuestos de Fórmula 1 y otros agentes antibacterianos no catiónicos, por ejemplo, triclosán, en un dentífrico se pueden potenciar mediante la inclusión de entre aproximadamente 0,05 y aproximadamente 5% de un agente que potencie la administración y retención

de los agentes, y de los mismos sobre las superficies orales. Dichos agentes que son útiles en la presente invención se divulgan en las Patentes de los EE.UU. Nos. 5.188.821 y 5.192.531; e incluyen a policarboxilatos poliméricos aniónicos sintéticos, tales como copolímeros 1:4 a 4:1 de anhídrido o ácido maleico con otro monómero insaturado polimerizable etilénicamente, preferentemente metil vinil éter/anhídrido maleico con un peso molecular (P.M.) de entre aproximadamente 30.000 y aproximadamente 1.000.000, más preferentemente entre aproximadamente 30.000 y aproximadamente 800.000. Estos copolímeros están disponibles por ejemplo como Gantrez, por ejemplo, AN 139 (P.M. 500.000), AN 119 (P.M. 250.000) y preferentemente S-97 Grado Farmacéutico (P.M. 700.000) disponibles de ISP Technologies, Inc., Bound Brook, N.J. 08805. Los agentes potenciadores cuando están presentes lo hacen en cantidades en el rango entre aproximadamente 0,05 y aproximadamente 3% en peso. Otros polímeros operativos incluyen a aquellos tales como los copolímeros 1:1 de anhídrido maleico con etil acrilato, hidroxietil metacrilato, N-vinil-2-pirollidona, o etileno, en donde el último está disponible por ejemplo de Monsanto EMA No. 1103, P.M. 10.000 y EMA Grado 61, y copolímeros 1:1 de ácido acrílico con metil o hidroxietil metacrilato, metil o etil acrilato, isobutil vinil éter o N-vinil-2-pirrolidona. En general son apropiados los ácidos carboxílicos insaturados polimerizados olefínicamente o etilénicamente que contienen un enlace doble olefínico carbono-carbono activado y al menos un grupo carboxilo, o sea, un ácido que contiene un enlace doble olefínico que funciona fácilmente en la polimerización debido a su presencia en la molécula monomérica ya sea en la posición alfa-beta con respecto a un grupo carboxilo o bien como parte de un agrupamiento metileno terminal. Ilustrativos de dichos

ácidos son los ácidos y anhídridos acrílico, metacrílico, etacrílico, alfa-cloroacrílico, crotónico, beta-acriloxi propiónico, sórbico, alfa-clorosórbico, cinámico, beta-estirilacrílico, muciónico, itacónico, citracónico, mesaciónico, glutaciónico, aconítico, alfa-fenilacrílico, 2-bencil acrílico, 2-ciclohexilacrílico, angélico, umbélico, fumárico, maleico. Otros monómeros olefínicos diferentes copolimerizables con dichos monómeros carboxílicos incluyen a acetato de vinilo, cloruro de vinilo, maleato de dimetilo y similares. Los copolímeros contienen suficientes grupos de sales carboxílicas para la solubilidad en agua. Un caso adicional de agentes poliméricos incluyen a una composición que contiene homopolímeros de acrilamidas sustituidas y/o homopolímeros de ácidos sulfónicos insaturados y sales de los mismos, en particular en donde los polímeros son a base de ácidos sulfónicos insaturados que se seleccionan del grupo de ácidos acrilamidoalcano sulfónicos tales como ácido 2-acrilamida 2 metilpropano sulfónico que tiene un peso molecular de entre aproximadamente 1.000 y aproximadamente 2.000.000, que se describe en la Patente de los EE.UU. No. 4.842.847, de 27 de Junio de 1989 de Zahid, que se incorpora a la presente como referencia. Otra clase útil de agentes poliméricos incluyen a los poliamino ácidos que contienen proporciones de aminoácidos aniónicos superficialmente activos tales como ácido aspártico, ácido glutámico y fosfoserina, por ejemplo como se divulga en la Patente de los EE.UU. No. 4.866.161 de Sikes et al., que se incorpora a la presente como referencia. En la preparación de composiciones para cuidado oral, a veces es necesario agregar algún material espesante para proveer una consistencia deseada o para estabilizar o mejorar el desempeño de la formulación. En ciertas formas de realización, los agentes espesantes son polímeros de carboxivinilo,

carragenano, hidroxietil celulosa y sales solubles en agua de éteres de celulosa tales como carboximetil celulosa de sodio y carboximetil hidroxietil celulosa de sodio. También se pueden incorporar gomas naturales tales como karaya, goma arábica, y goma tragacanto. se puede usar silicato de magnesio y aluminio coloidal o sílice finamente dividido como componente de la composición espesante para mejorar adicionalmente la textura de la composición. En ciertas formas de realización, los agentes espesantes se usan en una cantidad de entre aproximadamente 0,5% y aproximadamente 5,0% en peso de la composición total.

[0031] Enzimas: Las composiciones para cuidado oral de la invención opcionalmente también pueden incluir una o más enzimas. Las enzimas útiles incluyen a cualquiera de las proteasas, glucanohidrolasas, endoglicosidasas, amilasas, mutanasas, lipasas y mucinasas disponibles o mezclas compatibles de las mismas. En ciertas formas de realización, la enzima es una proteasa, dextranasa, endoglicosidasa y mutanasa. En otra forma de realización, la enzima es papaína, endoglicosidasa o una mezcla de dextranasa y mutanasa. Otras enzimas adecuadas para usar en la presente invención se divulgan en la Patente de los EE.UU. No. 5.000.939 de Dring et al., la Patente de los EE.UU. No. 4.992.420; la Patente de los EE.UU. No. 4.355.022; la Patente de los EE.UU. No. 4.154.815; la Patente de los EE.UU. No. 4.058.595; la Patente de los EE.UU. No. 3.991.177; y la Patente de los EE.UU. No. 3.696.191 en donde todos se incorporan a la presente como referencia. Una enzima de una mezcla de varias enzimas compatibles en la invención corriente constituye entre aproximadamente 0,002% y aproximadamente 2,0% en una forma de realización o entre aproximadamente 0,05% y aproximadamente 1,5% en otra

forma de realización o en aun otra forma de realización entre aproximadamente 0,1% y aproximadamente 0,5%.

[0032] Agua: También puede haber agua presente en las composiciones orales de la invención. El agua, que se emplea en la preparación de composiciones orales comerciales debe ser desionizada y libre de impurezas orgánicas. Comúnmente el agua constituye el balance de las composiciones e incluye entre aproximadamente 10% y aproximadamente 90%, entre aproximadamente 20% y aproximadamente 60% o entre aproximadamente 10% y aproximadamente 30% en peso de las composiciones orales. Esta cantidad de agua incluye el agua libre que se agrega más esa cantidad que se introduce con otros materiales tales como con sorbitol o cualquier componente de la invención.

[0033] Humectantes: En ciertas formas de realización de las composiciones orales, también es deseable incorporar un humectante para prevenir que la composición se endurezca ante su exposición al aire. Ciertos humectantes también pueden impartir una dulzura o sabor deseable a las composiciones de dentífrico. El humectante, basado en humectante puro, en general incluye entre aproximadamente 15% y aproximadamente 70% en una forma de realización o entre aproximadamente 30% y aproximadamente 65% en otra forma de realización por peso de la composición de dentífrico. Los humectantes adecuados incluyen a alcoholes polihídricos comestibles tales como glicerina, sorbitol, xilitol, propilenglicol así como también otros polioles y mezclas de estos humectantes. Se pueden usar mezclas de glicerina y sorbitol en ciertas formas de realización como componente humectante de la pasta dental composiciones de la presente.

[0034] Otros ingredientes opcionales: Además de los componentes que se describieron previamente, las formas de realización de esta invención pueden contener una variedad de ingredientes opcionales, algunos de los cuales se describen a continuación. Los ingredientes opcionales incluyen, por ejemplo, a título enunciativo no taxativo, a agentes espumantes, saborizantes o fragancias, agentes adicionales antiplaca o antibiopelícula, y agentes colorantes. Estos y otros componentes opcionales, por ejemplo, se describen adicionalmente en la Patente de los EE.UU. No. 5.004.597, de Majeti; la Patente de los EE.UU. No. 3.959.458 de Agrícola et al. y la Patente de los EE.UU. No. 3.937.807, de Haefele, todas las cuales se incorporan a la presente como referencia.

[0035] La síntesis de los compuestos de Fórmula 1 se describe en, por ejemplo, Kazi, et al., Anticancer Res. (2004) 24: 943-954, WO 2010/043631, y US 2010/0137194, cada uno de los cuales se incorpora a la presente como referencia. Por ejemplo, los compuestos se pueden hacer mediante una reacción convencional de Schotten-Baumann, haciendo reaccionar el andamiaje de polihidroxilo o poliamino deseado, por ejemplo, 1,2-dihidroxiciclohexano, 1,2-dihidroxiciclopentano, 1,2-diaminociclohexano, 1,2-diaminociclopentano, furanosa o piranosa, con ácido gálico en forma de cloruro de ácido O-protegido, recuperando el compuesto éster o amida de ácido gálico O-protegido formado allí, y desprotegiendo para obtener los compuestos de Fórmula 1.

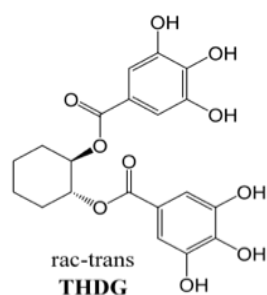
[0036] Tal como se usan a lo largo de la misma, se usan rangos como abreviaturas para describir todos y cada uno de los valores que están dentro del rango. Se puede seleccionar cualquier valor dentro del rango como extremo

del rango. Además, todas las referencias que se citan en la presente se incorporan a la presente como referencia en sus totalidades. En el caso de un conflicto en una definición en la presente divulgación y la de una referencia citada, la presente divulgación es la que tiene la prioridad. A menos que se especifique de otra manera, todos los porcentajes y cantidades que se expresan en la presente y en cualquier lugar de la memoria descriptiva deben interpretarse como en referencia a porcentajes en peso. Las cantidades dadas están basadas en el peso activo del material.

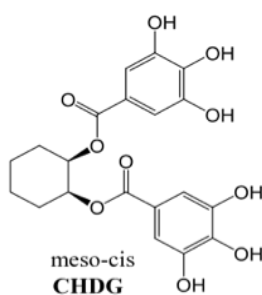
EJEMPLOS

Ejemplo 1

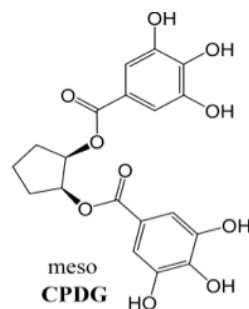
[0037] Basados en el modelo molecular y los cribados preliminares, los siguientes compuestos de galato o galamida (ésteres y amidas) se continúan evaluando en forma adicional:



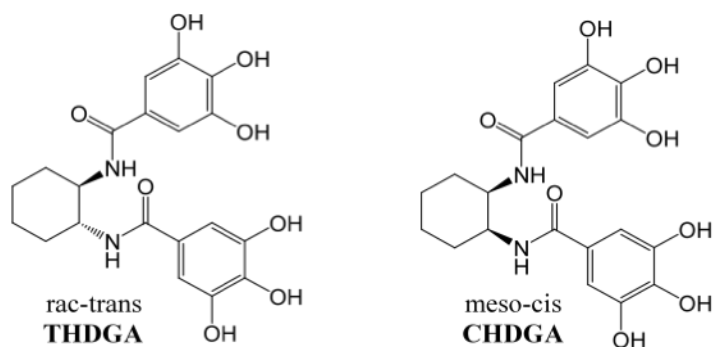
Trans-1,2 ciclohexanediol digalato
M29810
logP = 2.77



Cis-1,2 ciclohexanediol digalato
M29812
logP = 2.77



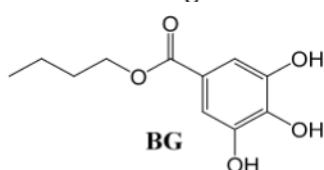
Cis-1,2 ciclopentanediol digalato
M29814
logP = 2.27



Trans-1,2 ciclohexano digalamida

M29811

logP = 0.82



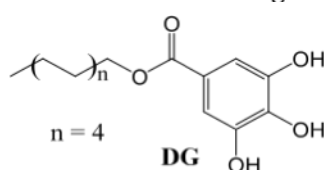
Galato de butilo, M29502

logP = 2.29

Cis-1,2 ciclohexano digalamida

M29813

logP = 0.82

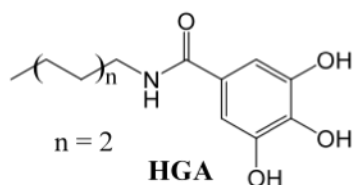


Galato de decilo, M29815

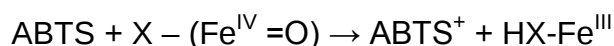
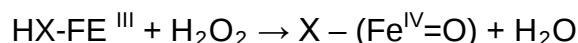
logP = 5.32

Hexil galamida,
M29816

logP = 2.32



[0038] Ensayo antioxidante: Los compuestos se prueban usando un conjunto de componentes de ensayo antioxidante disponible comercialmente (Sigma, no. de catálogo CS0790). El principio del ensayo antioxidante es la formación de un radical de ferril mioglobina a partir de metmioglobina e peróxido de hidrógeno, que oxida al ABTS (2,2'-azino-bis(ácido-3-etilbenzotiazolin-6-sulfónico) para producir un radical catiónico de ABTS⁺, un cromógeno soluble que es de color verde y que se puede determinar espectrofotométricamente a 405 nm.



En esta ecuación, $\text{HX-Fe}^{\text{III}}$ es metmioglobina y $\text{X} - (\text{Fe}^{\text{IV}}=\text{O})$ es ferril mioglobina. La metmioglobina se oxida mediante el peróxido de hidrógeno a ferril mioglobina, que a la vez oxida al marcador ABTS a su radical catiónico ABTS^+ . Los antioxidantes suprimen la acción del en una forma dependiente de la concentración y la intensidad de color disminuye proporcionalmente, lo que significa que menos verde en este ensayo en presencia de un compuesto de prueba corresponde a mejor actividad antioxidante por parte del compuesto de prueba. El Trolox® (ácido 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxílico, un derivado soluble en agua de la vitamina E que se sabe que es un antioxidante potente) sirve como control o antioxidante estándar. La actividad antioxidante se expresa en términos de equivalencia a mM de Trolox®. Todos los compuestos probados, excepto DG, muestra una actividad que es igual o que excede a la de EGCG.

Tabla 1

Nombre del Análogo	Concentración (mM)	Equivalencia Antioxidante en mM de Trolox
CHDG	2,38	7,3
THDG	2,38	7,6
CPDG	2,46	6,9
CHDGA	2,39	6,7
THDGA	2,39	6,7

BG	4,42	8,4
DG	0,64	0,8
HGA	3,96	6,5
EGCG	1,96	5,6

[0039] Aplicabilidad de la formulación: Los compuestos se evalúan para estudiar la estabilidad con el almacenamiento. Ninguno de los compuestos de prueba exhibe el amarronamiento que se ve con el EGCG. Los compuestos son polvos blancos o amarillos. Las soluciones frescas en DMSO/agua son incoloras. No se ve decoloración a 1 M a temperatura ambiente, aparte de un amarillento leve para el HGA. Los compuestos de prueba en general son lipofílicos y menos solubles en agua que el EGCG.

[0040] Ensayo antibacteriano: Se lleva a cabo un ensayo de inhibición de crecimiento (GI) para determinar la capacidad de los análogos de EGCG para inhibir el crecimiento bacteriano. Se diluye un cultivo de una noche de *Actinomyces viscosus* (ATCC # 43146) a una DO 610 ~ 0,2 en caldo de soja y tripticasa (TSB) estéril. Se agregan nueve mililitros de *Actinomyces viscosus* diluido por triplicado a tubos de cultivo estériles de 15 ml para cada muestra o control probado. Se agrega un ml de cada análogo al correspondiente tubo de cultivo y se agita con vórtex brevemente. Se incuban los cultivos a 37°C en un baño de agua agitado. Se sacan sobrenadantes a 2, 4, 6, y 24 horas y se lee la DO 610. Se promedian los resultados de las muestras por triplicado y se grafica el crecimiento como función del tiempo. Cada uno de los compuestos anteriores tiene una actividad antibacteriana modesta en cultivo de bacterias a

100 ppm, lo mismo que para el EGCG, con la excepción de DG, que tiene actividad a 20 ppm.

[0041] Inducción de Péptidos Anti-Microbianos (PAM): Se crecen células epiteliales gingivales humanas y se tratan con los compuestos de prueba en solución al 0,1% y 0,05% (el DG se prueba a concentraciones menores debido a su baja solubilidad) a 4 y 16 horas, se colectan los sobrenadantes y se prueban para niveles de PAM mediante ELISA para LL-37 y β -defensina.

Tabla 2

Compuesto de prueba	LL-37 (ng/ml) al 0,1% (0,025% para DG) después de 4 horas	LL-37 (ng/ml) al 0,05% (0,01% para DG) después de 16 horas	β -defensina (ng/ml) al 0,1% (0,025% para DG) después de 4 horas
CHDG	5200	3700	150
THDG	4100	5900	280
CPDG	120	160	0,5
CHDGA	100	120	0,7
THDGA	100	130	1,5
BG	100	50	0
DG	110	10	0
HGA	180	0	0,4
EGCG (fuente TeaVigo)	160	20	4,3
EGCG (fuente Kenko)	160	15	--

A una concentración de 0,05%, los compuestos de prueba que tienen un andamiaje de ciclohexilo o ciclopropilo son más potentes que EGCG en la inducción de la expresión de LL-37, y tienen un efecto sostenido sobre la inducción de LL-37. La inducción de la expresión de defensina es más débil que la inducción de la expresión de LL-37 para todos los compuestos probados. Por consiguiente, estos compuestos tendrían una actividad antibacteriana significativa en la boca, en exceso de su actividad antibacteriana intrínseca, debido a su capacidad para inducir a las células epiteliales en la liberación del péptido antibacteriano LL-37.

Ejemplo 2

Base de Dical – Fórmula CDC

[0042] Se agregan compuestos seleccionados a pastas para dientes convencionales para determinar la estabilidad, como sigue:

0,2% de THDG en base de sílice, que comprende 1,8% de SLS con fluoruro (HSLs)

0,2% de THDG en base de Dical (CDC)

0,2% de CHDG en base de sílice, que comprende 1,8% de SLS con fluoruro

0,2% de CHDG en base de Dical

[0043] Las formulaciones se hacen mediante postagregado y mezclado en una Mezcladora Speed. Se incuban las muestras en condiciones ambientales, no se agregan controladores del pH, ni se agregan estabilizantes. La recuperación del compuesto de prueba se mide después de una y dos semanas:

	0,2% en CDC		0,2% en HSLS	
Recuperación de	1 semana a TA	2 semanas a TA	1 semana a TA	2 semanas a TA
THDG	90%	84%	79%	n/a
CHDG	n/a	87%	91%	n/a

[0044] Se evalúa la estabilidad de THDG y CHDG como sigue: (i) Estabilidad de materiales puros: polvos blancos a blancuzcos, vida útil a corto plazo aceptable; (ii) estabilidad de soluciones de CHDG/THDG en DMSO/agua: pH entre 6,1 y 6,5, no decoloración después de 4 M a TA vs. EGCG de Teavigo bajo las mismas condiciones – se decolora en < 1 semana; (iii) estabilidad en saliva (24 h a 37°C): ninguna decoloración a decoloración verde profunda-específica de sujeto, dependiendo del pH de la saliva (entre 6,5 y 8); (iv) estabilidad en dentífrico: decoloración leve en base de CDC en 2 semanas vs. 2 días para Teavigo; decoloración moderada en base de sílice en 1 semana vs. 2 días para Teavigo. Por consiguiente, aunque se requiere alguna optimización para ser un producto comercial, los compuestos muestran sin embargo ventajas de estabilidad significativas por sobre el EGCG.

[0045] Usando un ensayo comercial Vitro-Skin® para medir la captación potencial en la piel, los inventores ven una captación para todas las formulaciones, pero tienen mejor captación en la formulación de Dical que en la formulación de sílice/SLS (unidades en microgramos/cm²):

0,2% de THDG/CDC: 4,9

0,2% de THDG/HSLs: 0,6

0,2% de CHDG/CDC: 4,4

0,2% de CHDG/CDC: 0,8

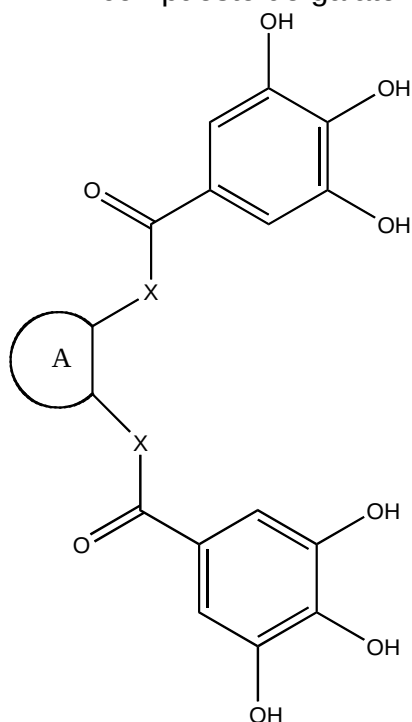
0,3% de Triclosán (control positivo): 7,7

[0046] Por consiguiente, incluso sin una optimización de la formulación, los compuestos muestran una estabilidad y administración razonables en la formulación, y son significativamente mejores en términos de estabilidad que el EGCG.

[0047] Mientras que la invención se ha descrito con respecto a ejemplos específicos, incluidos los modos preferidos de llevar a cabo la invención en la presente, las personas con experiencia en el arte apreciarán que existen numerosas variaciones y permutaciones de los sistemas y técnicas que se describieron previamente. Se debe comprender que se pueden utilizar otras formas de realización y que se pueden realizar modificaciones estructurales y funcionales sin alejarse del alcance de la presente invención. Por consiguiente, el alcance de la invención se debe interpretar en forma amplia, como se establece en las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Una composición para uso tópico CARACTERIZADA PORQUE comprende una concentración eficaz como bactericida de un compuesto de galato o galamida, que es un cicloalquilo o heterocicloalquilo polisustituido, en donde los sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en hidroxilo, hidroximetilo, fluoro, cloro, amino, nitro, o un grupo de fórmula $-X-(CO)-(3,4,5\text{-trihidroxifenilo})$, en donde X se selecciona entre O y NH, con la condición de que los sustituyentes comprendan al menos dos grupos de fórmula $-X-(CO)-(3,4,5\text{-trihidroxifenilo})$ unidos a carbonos adyacentes; en forma de sal libre o aceptable para aplicación oral o tópica.
2. La composición de la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE el compuesto de galato o galamida es un compuesto de fórmula 1:



Formula 1

en donde X es O o NH, A es ciclopentilo, ciclohexilo, tetrahidrofurano, o tetrahidropirano, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan del grupo de uno o más de hidroxilo, hidroximetilo, y el grupo de fórmula $-X-(CO)-(3,4,5\text{-trihidroxifenilo})$; en forma de sal libre o aceptable para aplicación oral o tópica.

3. La composición de acuerdo a la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE X es O.
4. La composición de acuerdo a la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE X es NH.
5. La composición de las reivindicaciones 1 a 4, CARACTERIZADA PORQUE A es ciclohexilo o ciclopentilo.
6. La composición de las reivindicaciones 1 a 5, CARACTERIZADA PORQUE el compuesto de galato o galamida se selecciona entre *trans*-1,2 ciclohexanediol digalato (THDG), *cis*-1,2-ciclohexanediol digalato (CHDG), *cis*-1,2-ciclopentanediol digalato (CPDG), *trans*-1,2-ciclohexano digalamida (THDGA), y *cis*-1,2-ciclohexano digalamida (CHDGA) y mezclas de los mismos.
7. La composición de la reivindicación 6, CARACTERIZADA PORQUE el compuesto de galato o galamida se selecciona entre *trans*-1,2 ciclohexanediol digalato (THDG), *cis*-1,2-ciclohexanediol digalato (CHDG) y mezclas de los mismos.
8. La composición de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, CARACTERIZADA PORQUE además comprende un tensioactivo, un agente oxidante, y/o una solución amortiguadora.

9. La composición de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, CARACTERIZADA PORQUE la concentración eficaz como bactericida de un compuesto de fórmula 1 es la concentración eficaz para inducir la liberación del péptido antibacteriano LL-37 por parte de células epiteliales humanas.
10. La composición de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, CARACTERIZADA PORQUE es en la forma de un jabón, ungüento, limpiador o crema antimicrobiana para aplicación tópica en la piel.
11. La composición de las reivindicaciones 1 a 9, CARACTERIZADA PORQUE es para cuidado oral.
12. La composición de la reivindicación 11, CARACTERIZADA PORQUE es una pasta dental o enjuague bucal que además comprende uno o más de agua, un abrasivo, un tensioactivo, un agente espumante, una vitamina, uno polímero, una enzima, un humectante, un espesante, un agente antimicrobiano, un preservante, un saborizante, un colorante y/o combinaciones de los mismos;
13. La composición de acuerdo a la reivindicación 12, CARACTERIZADA PORQUE comprende un abrasivo, y dicho abrasivo está presente en una cantidad de entre aproximadamente 15 % en peso y aproximadamente 70 % en peso del peso de la composición total.
14. La composición de las reivindicaciones 11 a 13, que es una composición para el cuidado oral, CARACTERIZADA PORQUE además comprende una cantidad eficaz de un agente adicional que se selecciona del grupo formado por una fuente de ion fluoruro, arginina en forma de sal libre o aceptable para aplicación oral, un agente antibacteriano además de un

compuesto de fórmula 1, un agente antiinflamatorio, un agente blanqueador, y una combinación de dos o más de los mismos.

15. Un método para (i) inhibir la formación de biopelícula microbiana en la cavidad oral, (ii) reducir la acumulación de placa, (iii) reducir o inhibir la gingivitis, (iv) reducir o inhibir la formación de caries dentales, (v), reducir, reparar o inhibir lesiones pre-cariosas del esmalte, (vi) limpiar el diente y la cavidad oral, y/o (vii) promover la salud del cuerpo completo; CARACTERIZADO PORQUE comprende aplicar a la cavidad oral una cantidad eficaz de una composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 ó 11 a 14.
16. Un método para reducir, inhibir, o tratar infecciones microbianas tópicas o superficiales, por ejemplo para tratar, reducir o inhibir infecciones tópicas en la piel, por ejemplo, acné, infecciones superficiales de la piel, cortes menores, colonización de patógenos, y condiciones inflamatorias de la piel, CARACTERIZADO PORQUE comprende aplicar una composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 sobre la piel o uñas afectadas de un sujeto que lo necesite.
17. El uso de una concentración eficaz como bactericida de un compuesto de galato o galamida que es un cicloalquilo o heterocicloalquilo polisustituido en donde los sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en hidroxilo, hidroximetilo, fluoro, cloro, amino, nitro, o un grupo de fórmula $-X-(CO)-(3,4,5\text{-trihidroxifenilo})$, en donde X se selecciona entre O y NH, con la condición de que los sustituyentes comprendan al menos dos grupos de fórmula $-X-(CO)-(3,4,5\text{-trihidroxifenilo})$ unidos a carbonos adyacentes, CARACTERIZADO PORQUE es en la fabricación

de una formulación para usar en un método de acuerdo a la reivindicación 15.

18. El uso de acuerdo a la reivindicación 17, CARACTERIZADO PORQUE la formulación para aplicación tópica es una formulación para cuidado oral que se selecciona del grupo formado por una pasta dental y un enjuague bucal.
19. El uso de una concentración eficaz como bactericida de un compuesto de galato o galamida que es un cicloalquilo o heterocicloalquilo polisustituido en donde los sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en hidroxilo, hidroximetilo, fluoro, cloro, amino, nitro, o un grupo de fórmula $-X-(CO)-(3,4,5\text{-trihidroxifenilo})$, en donde X se selecciona entre O y NH, con la condición de que los sustituyentes comprendan al menos dos grupos de fórmula $-X-(CO)-(3,4,5\text{-trihidroxifenilo})$ unidos a carbonos adyacentes, CARACTERIZADO PORQUE es en la fabricación de una formulación para usar en un método de acuerdo a la reivindicación 16.

COMPOSICIONES QUE COMPRENDEN GALATOS y GALAMIDAS**RESUMEN**

Composiciones para uso tópico que comprenden una concentración eficaz como bactericida de un compuesto de galato o galamida, que es un cicloalquilo o heterocicloalquilo polisustituido, en donde los sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en hidroxilo, hidroximetilo, fluoro, cloro, amino, nitro, o un grupo de fórmula $-X-(CO)-(3,4,5\text{-trihidroxifenilo})$, en donde X se selecciona entre O y NH, con la condición de que los sustituyentes comprendan al menos dos grupos de fórmula $-X-(CO)-(3,4,5\text{-trihidroxifenilo})$ unidos a carbonos adyacentes en forma de sal libre o aceptable para aplicación oral o tópica, así como también métodos para elaborar y usar las mismas.

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

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
27 June 2013 (27.06.2013)



(10) International Publication Number
WO 2013/096182 A2

(51) International Patent Classification:

A61K 8/37 (2006.01) A61P 31/04 (2006.01)
A61K 31/235 (2006.01) A61P 17/10 (2006.01)
A61K 31/166 (2006.01) A61P 17/02 (2006.01)
C07C 69/88 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
C07C 235/54 (2006.01) A61K 8/67 (2006.01)
A61K 8/42 (2006.01) A61K 8/66 (2006.01)
A61Q 11/00 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2012/070062

(22) International Filing Date:

17 December 2012 (17.12.2012)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

13/333,209 21 December 2011 (21.12.2011) US

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

(72) Inventors: JARACZ, Stanislav; 22 Heather Drive,
Somerset, New Jersey 08873 (US). XU, Guofeng; 40 Sil-
vers Lane, Plainsboro, New Jersey 08536 (US). MILLER,
Steven; 66 Sycamore Lane, Skillman, New Jersey 08558
(US). LEIGH, Leonora; 243 Dorset Court, Piscataway,
New Jersey 08854 (US). PICQUET, Guillaume; 51 Glen
Ridge Drive, Long Valley, New Jersey 07853 (US). DU-
THUMM, Laurence; 16 Woodfield Court, Princeton,
New Jersey 08540 (US).

(74) Agents: HEBLE, Nikhil A. et al.; Colgate-Palmolive
Company, Patent Department, 909 River Road, Piscat-
away, 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, BN, 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, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU,
RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ,
TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA,
ZM, ZW.

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

Published:

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

(54) Title: COMPOSITIONS COMPRISING GALLATES AND GALLAMIDES

(57) Abstract: Described herein are compositions for topical use comprising an antibacterially effective concentration of a gallate or gallamide compound which is a polysubstituted cycloalkyl or heterocycloalkyl wherein the substituents are selected from hydroxy, hydroxymethyl, fluoro, chloro, amino, nitro, or a moiety of formula -X-(CO)-(3,4,5-trihydroxyphenyl), wherein X is selected from O and NH, provided that the substituents comprise at least two moieties of formula -X-(CO)-(3,4,5-trihydroxyphenyl) attached to adjacent carbons in free or in orally or topically acceptable salt form, as well as methods of making and using the same.

WO 2013/096182 A2

Our Ref: 9478-00-WO-OC

Your Ref:

16 May 2014

International Preliminary Examining Authority,
European Patent Office,
P.B. Box 5818 Patentlaan, 2,
2280 HV RIJSWIJK (ZH),
Netherlands.

Dear Sirs,

Intl. Patent Appln. No. PCT/US2012/070062
Colgate-Palmolive Company

We refer to the Written Opinion of the International Searching Authority dated 20 February 2014 issued with regard to the above-referenced patent application.

We file herewith an amended set of claims to be substituted for the set of claims currently on file and replacement pages 24 and 25 of the description to be substituted for the corresponding pages currently on file.

Claim Amendments

The subject-matter of previous claim 11 has been incorporated into claim 1, such that the composition of claim 1 is specified to be an oral care composition. Furthermore, the reference to heterocycloalkyl has been removed from claim 1.

The references to tetrahydrofuran and tetrahydropyran have been removed from claim 2.

Previous claims 10, 11, 16 and 19 have been deleted.

New claims 16 to 25 have been inserted.

New claim 16 corresponds to original claim 1 with the exceptions that the references to "heterocycloalkyl" and "orally acceptable form" have been removed, and 'X' is limited to 'O'.

New claim 17 is based in original claim 2.

New claims 18 to 23 are based on original claims 5 to 10, respectively.

New claim 24 is based on original claim 16.

New claim 25 is based on original claim 19 and has been limited in an analogous manner to new claim 16.



**page white
and farrer**

Patent and
Trade Mark Attorneys

Bedford House
John Street
London WC1N 2BF
Tel +44(0)20 7831 7929
Fax +44(0)20 7831 8040
email@pagewhite.com

www.pagewhite.com

Partners:
P D Jenkins
V R Driver
J N Daniels
K C Style
C M Hill
J P Ruuskanen
J P Cornish
D J Williams
M N Evans
M J Townsend
C J Stephens
R J Gordon-Brown

Senior Associates:
T J Byrne

Associates:
C A Keetch
E H Folwell
D G Roberts
C J Terblanche
H J Claughton
R Deb
E R Mills
M D Pinney

D T Murley
K J Peel

Page White and Farrer is a trading style of Page White and Farrer Limited, registered in England & Wales (registration number 1319458), regulated by the Intellectual Property Regulation Board. A list of the names of the directors is available at the registered office at the above address. The word "partner" is used to refer to a member of staff of appropriate seniority and not as an indication of membership of any partnership, or as an indication of director status.

Description Amendments

Section (iv) of paragraph [44] has been re-written to define more clearly the results provided in paragraph [43].

Novelty

Document D1 (JP 2005-213194)

Document D1 is directed to antibacterial agents comprising polyphenol derivatives. D1 discloses an exemplary antibacterial agent comprising a cyclohexyl moiety substituted with two moieties of the formula NH-(CO)-(3,4,5-trihydroxyphenyl) (see Formula 13 in Table 2). D1 discloses that the agents are used in external skin preparations (paragraph [27]).

There is no disclosure in D1 of providing a gallate or gallamide compound as defined in claim 1, in an oral care formulation. Therefore, it is respectfully submitted that claims 1 to 15 are novel over D1.

Furthermore, it is respectfully submitted that D1 does not disclose any cycloalkyl- based compounds comprising at least two -O-(CO)-(3,4,5-trihydroxyphenyl) substituents. Therefore, it is respectfully submitted that claims 16 to 25 are also novel over D1.

Document D2 (US2010/0330001)

Document D2 is directed to antibacterial compositions comprising trihydroxybenzoate derivatives for treating gum diseases. D2 states that trihydroxybenzoate derivatives useful in the antibacterial compositions include 3,4,5-trihydroxybenzoic acid (i.e., gallic acid), its isoform, 2,3,4-trihydroxybenzoic acid, C₁₋₄alkyl 3,4,5-trihydroxybenzoate (e.g., ethyl 3,4,5-trihydroxybenzoate), C₁₋₄ alkyl 2,3,4-trihydroxybenzoate (e.g., ethyl 2,3,4-trihydroxybenzoate), EGCG and mixtures thereof, in free or salt form (see paragraphs [7], [9] and [10]).

There is no disclosure in D2 of a gallate or gallamide compound which is a polysubstituted cycloalkyl, comprising at least two X-(CO)-(3,4,5-trihydroxyphenyl) substituents, where X is O or NH.

Therefore, it is respectfully submitted that claims 1 to 25 are novel over D2.

Document D3 (US 2003/0105027)

Document D3 is directed to a nutritional supplement composition for the prevention, reduction or treatment of radiation injury due to exposure to ionizing radiation.

D3 states that the compositions may be formulated as tablets, lozenges, and toothpastes, or in liquid form such as syrups, mouthwashes or sprays (see paragraphs [60] to [65]).

The Examiner has contended that D3 discloses compounds comprising four or five 3, 4, 5-trihydroxy phenyl moieties linked via a glucopyranose ring system. However, the Examiner has

not mentioned specifically which compounds disclosed in D3 allegedly fall within the scope of the claims.

D3 discloses that the nutritional supplement composition may comprise vitamin D3 analogues (paragraphs [27] to [31]), antioxidants including vitamin A, vitamin E and vitamin C of derivatives thereof, and polyphenols such as epigallocatechin-3-gallate (EGCG), catechin, galangin, rutin, luteolin, morin, fisetin, silymarin, apigenin, ginkgolides, hesperitin, cyanidin, citrin, curcuminoids and structurally similar derivatives thereof (paragraph [34]). D3 further discloses that the nutritional supplement composition may comprise one or more flavonoid or flavonoid derivatives such as 1, 2, 3, 6-tetra-o-gallyol- β -d-glucose (paragraph [47]).

As the skilled person would clearly understand, a cycloalkyl group comprises a (singly bonded) carbon ring structure with no substituents within the ring. It is also to be noted that the present claims require at least two specific -CO-X- linkages (i.e. where there is a double-bond between the C atom and the O atom) connecting the cycloalkyl and the at least two five 3, 4, 5-trihydroxy phenyl moieties.

It is respectfully submitted that none of the aforementioned compounds of D3 comprise a polysubstituted cycloalkyl comprising at least two -X-(CO)-(3,4,5-trihydroxyphenyl) substituents, where X is O or NH, as required by the claims.

In light of the above, it is respectfully submitted that claims 1 to 25 are novel over D3. However, should the Examiner maintain objections of lack of novelty, it is requested that the Examiner indicates specifically which compounds of D3 he considers to fall with the scope of the amended claims.

Document D4 (US 2006/0293257)

Document D4 is directed to topical compositions comprising one or more flavonoids for the reduction of scar tissue.

Again, Examiner has contended that D4 discloses compounds comprising four or five 3, 4, 5-trihydroxy phenyl moieties linked via a glucopyranose ring system without mentioning specifically which compounds disclosed in D4 allegedly fall within the scope of the claims.

D4 provides numerous examples of flavonoids that may be included in the compositions including 2, 3, 6-tetra-o-gallyol- β -d-glucose (paragraph [25]).

However, it is respectfully submitted that none of these compounds comprise a polysubstituted cycloalkyl comprising at least two -X-(CO)-(3,4,5-trihydroxyphenyl) substituents, where X is O or NH, as required by the claims.

Moreover, it is respectfully submitted that there is no disclosure in D4 of providing a polysubstituted cycloalkyl as defined in claim 1, in the form of an oral care composition.

Therefore, it is respectfully submitted that claims 1 to 25 are novel over D4. However, should the Examiner maintain objections of lack of novelty, it is requested that the Examiner indicates specifically which compounds of D4 he considers to fall with the scope of the amended claims.

Document D5 (US2011/0135772)

Document D5 is directed to skin care compositions comprising a polygallate molecule, optionally in combination with a gallic acid ester. In a preferred embodiment, the polygallate ester is pentagalloyl glucose (see Formula 3).

However, there is no disclosure in D5 of a polysubstituted cycloalkyl as defined in claim 1. Moreover, there is no disclosure in D5 of a polysubstituted cycloalkyl in the form of an oral care composition.

Inventive Step

Claims 1 to 15

Document D2 may be regarded as the closest prior art document since it is directed to the same purpose as the present invention, namely providing antibacterial oral care compositions.

As discussed above, D2 discloses oral antibacterial compositions comprising trihydroxybenzoate derivatives for treating gum diseases. D2 specifically mentions 3,4,5-trihydroxybenzoic acid (i.e., gallic acid), its isoform, 2,3,4-trihydroxybenzoic acid, C₁₋₄alkyl 3,4,5-trihydroxybenzoate (e.g., ethyl 3,4,5-trihydroxybenzoate), C₁₋₄ alkyl 2,3,4-trihydroxybenzoate (e.g., ethyl 2,3,4-trihydroxybenzoate), EGCG.

The difference between D2 and the amended claims, is that the amended claims specifically require a cycloalkyl- based gallate or gallamide compound comprising at least two -X-(CO)-(3,4,5-trihydroxyphenyl) substituents, where X is NH or O.

The technical effect of this difference is that the compositions of the present invention are effective in both stimulating anti-microbial peptide (for example LL-37) production by gingival epithelial cells and in sustaining anti-microbial peptide production, in addition to having intrinsic anti-bacterial activity. This is clearly demonstrated in Table 2. It can be seen in Table 2 that compounds according to the present invention having a cycloalkyl- based structure comprising at least two -O-(CO)-(3,4,5-trihydroxyphenyl) substituents (CHDG, THDG, CPDG, CHDGA and THDGA) are more effective in stimulating LL-37 production by gingival epithelial cells, and in maintaining LL-37 production over a period of at least 16 hours, as compared to other compounds comprising a linear alkyl group and having only one 3,4,5-trihydroxyphenyl substituent (BG, DG and HGA). It can further be seen from Table 2 that replacing the cycloalkyl group with another structure, whilst maintaining at least two 3,4,5-trihydroxyphenyl substituents (see data relating to EGCG), results in a reduced maintenance of LL-37 production.

The objective technical problem may therefore be regarded as the provision of an oral care composition which has an improved maintenance of antibacterial efficacy (for example, over a period of at least 16 hours).

D2 merely discloses that LL-37 and hBD2 protein expression in human gingival epithelial cells is induced by specific trihydroxybenzoate derivatives. D2 generally discloses that these derivatives may include 3,4,5-trihydroxybenzoic acid (i.e., gallic acid), its isoform, 2,3,4-

trihydroxybenzoic acid, C₁₋₄alkyl 3,4,5-trihydroxybenzoate (e.g., ethyl 3,4,5-trihydroxybenzoate), C₁₋₄ alkyl 2,3,4-trihydroxybenzoate (e.g., ethyl 2,3,4-trihydroxybenzoate), and EGCG (see paragraph [188]). D2 further discloses that LL-37 mRNA expression in human cheek epithelial cells is up-regulated after only 5 minutes from application of a mouthwash comprising EGCG (see paragraph [190]). D2 additionally discloses that the use of a mouthwash comprising trihydroxybenzoate derivatives increases the amount of LL-37 in saliva, as measured at “various time points” (see paragraph [204]).

As can be seen from Table 2 and as discussed above, both the cycloalkyl group and the presence of at least two 3,4,5-trihydroxyphenyl substituents are critical to the sustained production of antimicrobial peptides. It is respectfully submitted that there is no hint or suggestion in D2 of providing antibacterial oral care compositions which have sustained antibacterial efficacy (e.g. over a period of at least 16 hours). Moreover, in light of D2, the skilled person would have absolutely no motivation to replace the specific trihydroxybenzoate derivatives that are disclosed with a cycloalkyl- based gallate or gallamide compound comprising at least two -X-CO)-(3,4,5-trihydroxyphenyl) substituents.

Turning to D1, D1 is entirely directed to skin care compositions and thus lies in a different field to the present invention. Accordingly, the skilled person would not turn to this document when attempting to provide an oral care composition which has an improved maintenance of antibacterial efficacy.

However, even if the skilled person were to turn to D1, D1 merely discloses the minimum growth inhibitory concentration of various polyphenol compounds including a cycloalkyl-based 3,4,5-trihydroxyphenyl derivative (see Formula 13) against various skin pathogens. There is no hint or suggestion in D1 that the cycloalkyl-based 3,4,5-trihydroxyphenyl derivative would have anti-bacterial efficacy in an oral environment over a sustained period of time. Furthermore, in light of D1 and when attempting to solve the objective technical problem, the skilled person would have absolutely no motivation to select a cycloalkyl-based 3,4,5-trihydroxyphenyl derivative over all the other polyphenol compounds disclosed in D1.

Turning to documents D3, D4 and D5, these all lie in a technical field that is distinct from the present invention: D3 is directed to the prevention and reduction of radiation injury; D4 is directed to compositions for reducing scar tissue; and D5 is directed to skin care compositions that improve skin condition. Thus, the skilled person would not turn to these documents when attempting to solve the objective technical problem.

However, even if the skilled person were to turn to D3, D4 or D5, there is no hint or suggestion in any of the documents that a cycloalkyl-based 3,4,5-trihydroxyphenyl derivative, as recited in claim 1, would have anti-bacterial efficacy in an oral environment over a sustained period of time.

In view of the above, it is respectfully submitted that amended claims 1 to 25 involve an inventive step.

Claims 16 to 25

Document D1 may be regarded as the closest prior art document since it is directed to the same purpose as the present invention, namely to provide antibacterial compositions for topical use.

D1 discloses numerous polyphenol compounds, wherein in each compound, the polyphenol groups are connected to a specific moiety by amide linkages. D1 specifically discloses a cyclohexyl moiety substituted with two moieties of the formula $\text{NH}-(\text{CO})-(3,4,5\text{-trihydroxyphenyl})$ (see Formula 13 in Table 2).

The difference between D1 and amended claims 16 to 25 is that amended claims 16 to 25 require a cycloalkyl-based gallate compound comprising at least two $-\text{O}-(\text{CO})-(3,4,5\text{-trihydroxyphenyl})$ substituents.

The technical effect of this difference is that the compounds of the present invention are effective in both inducing and sustaining anti-microbial peptide production over a period of at least 16 hours (see Table 2), and are stable during storage (i.e. resist browning) (see paragraph [39] and Example 2).

The objective technical problem may therefore be regarded as the provision of an improved anti-bacterial compound which is effective in inducing and sustaining anti-microbial peptide production, and which is stable during storage.

It is respectfully submitted that there is no hint or suggestion in D1 that cycloalkyl-based gallate compounds comprising at least two $-\text{O}-(\text{CO})-(3,4,5\text{-trihydroxyphenyl})$ substituents would be effective in inducing and sustaining anti-microbial peptide production, or that such compounds would be stable during storage. D1 merely indicates the effects of the disclosed compounds on bacterial growth and does not address the technical problem of storage stability or anti-microbial peptide production.

Turning to D2, as discussed above, D2 merely discloses that LL-37 and hBD2 protein expression in human gingival epithelial cells is induced by specific trihydroxybenzoate derivatives. However, none of these specifically mentioned derivatives comprise a cycloalkyl group. Moreover, D2 does not provide any indication of sustained anti-microbial peptide production, nor does D2 address the technical problem of storage stability. Accordingly, it would in no way be obvious to the skilled person that cycloalkyl-based gallate compounds as recited in claim 16 are effective in both inducing and sustaining the production of anti-microbial peptide compounds, whilst being stable during storage.

Turning to D3, D4 and D5, the skilled person would have no motivation in light of these documents to replace the disclosed heterocycloalkyl-based compounds with a cycloalkyl-based gallate compound as recited in claim 16. Moreover, it would in no way be obvious to the skilled person that a cycloalkyl-based gallate compound as recited in claim 16 is effective in both inducing and sustaining anti-microbial peptide compounds, whilst being stable during storage.

In light of the above, it is respectfully submitted that new claims 16 to 25 involve an inventive step.

Accordingly, we look forward to receiving a favourable IPRP.

Yours faithfully

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Roona Deb', is written over a light blue rectangular background.

ROONA DEB
Authorised Representative

At 0.05% concentration, test compounds having a cyclohexyl or cyclopropyl scaffold are more potent than EGCG in inducing expression of LL-37, and have a sustained effect on LL-37 induction. Induction of defensin expression is weaker than induction of LL-37 expression for all compounds tested. Accordingly, these compounds would have significant antibacterial activity in the mouth, in excess of their intrinsic antibacterial activity, by virtue of their ability to induce epithelial cells to release the antibacterial peptide LL-37.

Example 2

Dical base – CDC formula

[0042] Selected compounds are added to conventional toothpastes to determine stability, as follows:

0.2% THDG in silica base, comprising 1.8% SLS with fluoride (HSLS)

0.2% THDG in Dical base (CDC)

0.2% CHDG in silica base, comprising 1.8% SLS with fluoride

0.2% CHDG in Dical base

[0043] Formulations are made by post-addition and mixing in a Speed Mixer. Samples are aged at ambient conditions, no pH control, no stabilizers added. Recovery of test compound is measured after one and two weeks:

	0.2% in CDC		0.2% in HSLS	
Recovery of	1 week RT	2 weeks RT	1 week RT	2 weeks RT
THDG	90%	84%	79%	n/a
CHDG	n/a	87%	91%	n/a

[0044] The stability of THDG and CHDG is assessed as follows: (i) Stability of neat materials: white to off white powders, short term shelf stability acceptable; (ii) stability of CHDG/THDG solutions in DMSO/water: pH 6.1 – 6.5, no discoloration after 4M at RT vs. Teavigo EGCG under the same conditions – discolored in < 1 week; (iii) stability in saliva (24 h at 37°C): no discoloration to deep green discoloration - subject specific, depending on saliva pH (6.5 – 8); (iv) stability in dentrifice prototypes: for dical base, slight discoloration can be visible for THDG and

CHDG prototypes after 2 weeks, while for Teavigo (EGCG) prototype, this happens in only 2 days; for silica base, moderate discoloration can be visible for THDG/CHDG prototypes after 1 week, while for Teavigo prototype, this happens in only 2 days. Thus, while some optimization is required for consumer acceptable product, the claimed compounds nevertheless show significant stability advantages over EGCG.

[0045] Using a commercial Vitro-Skin® assay to measure potential uptake in skin, we see uptake from all the formulations, but have better uptake in the Dical formulation than in the silica/SLS formulation (units in micrograms/cm²):

0.2% THDG/CDC: 4.9

0.2% THDG/HSLs: 0.6

0.2% CHDG/CDC: 4.4

0.2% CHDG/CDC: 0.8

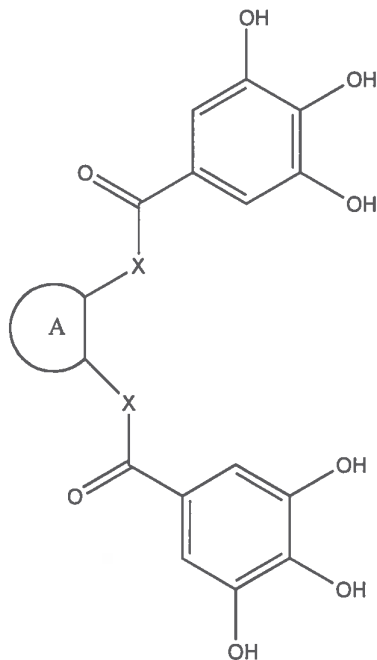
0.3% Triclosan (positive control): 7.7

[0046] Thus, even without formulation optimization, the compounds show reasonable stability and delivery in formulation, and are significantly better in terms of stability than EGCG.

[0047] While the invention has been described with respect to specific examples including presently preferred modes of carrying out the invention, those skilled in the art will appreciate that there are numerous variations and permutations of the above described systems and techniques. It is to be understood that other embodiments may be utilized and structural and functional modifications may be made without departing from the scope of the present invention. Thus, the scope of the invention should be construed broadly as set forth in the appended claims.

CLAIMS

1. An oral care composition for topical use comprising an antibacterially effective concentration of a gallate or gallamide compound which is a polysubstituted cycloalkyl, wherein the substituents are selected from hydroxy, hydroxymethyl, fluoro, chloro, amino, nitro, or a moiety of formula $-X-(CO)-(3,4,5\text{-trihydroxyphenyl})$, wherein X is selected from O and NH, provided that the substituents comprise at least two moieties of formula $-X-(CO)-(3,4,5\text{-trihydroxyphenyl})$ attached to adjacent carbons; in free or in orally or topically acceptable salt form.
2. The composition of claim 1 wherein the gallate or gallamide compound is a compound of Formula 1:



Formula 1

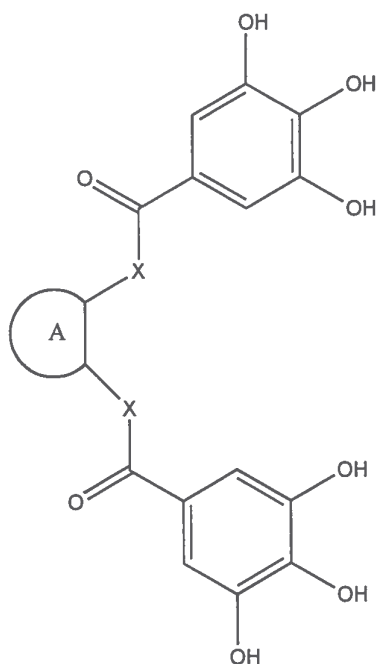
wherein X is O or NH, A is cyclopentyl or cyclohexyl, optionally substituted with one or more substituents selected from one or more of hydroxy, hydroxymethyl, and moiety of formula $-X-(CO)-(3,4,5\text{-trihydroxyphenyl})$; in free or in orally or topically acceptable salt form.

3. The composition according to claim 1 wherein X is O.
4. The composition according to claim 1 wherein X is NH.
5. The composition of claims 1 to 4, wherein A is cyclohexyl or cyclopentyl.

6. The composition of claims 1 to 5, wherein the gallate or gallamide compound is selected from *trans*-1,2 cyclohexanediol digallate (THDG), *cis*-1,2-cyclohexanediol digallate (CHDG), *cis*-1,2-cyclopentanediol digallate (CPDG), *trans*-1,2-cyclohexane digallamide (THDGA), and *cis*-1,2-cyclohexane digallamide (CHDGA) and mixtures thereof.
7. The composition of claim 6, wherein the gallate or gallamide compound is selected from *trans*-1,2 cyclohexanediol digallate (THDG), *cis*-1,2-cyclohexanediol digallate (CHDG) and mixtures thereof.
8. The composition of any foregoing claim further comprising a surfactant, an antioxidizing agent, and/or a buffer.
9. The composition of any foregoing claim, wherein the antibacterially effective concentration of a compound of formula 1 is the concentration effective to induce release of the antibacterial peptide LL-37 by human epithelial cells.
10. The composition of any preceding claim, wherein the composition is a toothpaste or mouthwash further comprising one or more of water, an abrasive, a surfactant, a foaming agent, a vitamin, a polymer, an enzyme, a humectant, a thickener, an antimicrobial agent, a preservative, a flavoring, a coloring and/or combinations thereof;
11. The composition according to claim 10, wherein the composition comprises an abrasive, and said abrasive is present in an amount of about 15 wt. % to about 70 wt. % of the total composition weight.
12. The composition of any preceding claim, which is an oral care composition further comprising an effective amount of an additional agent selected from a fluoride ion source, arginine in free or orally acceptable salt form, an antibacterial agent in addition to a compound of formula 1, an anti-inflammatory agent, a whitening agent, and a combination of two or more thereof.
13. A method to (i) inhibit microbial biofilm formation in the oral cavity, (ii) reduce plaque accumulation, (iii) reduce or inhibit gingivitis, (iv) reduce or inhibit formation of dental caries, (v), reduce, repair or inhibit pre-carious lesions of the enamel, (vi) clean the teeth and oral cavity, and/or (vii) promote whole body health; comprising applying to the oral cavity an effective amount of a composition according to any one of claims 1 to 12.
14. The use of an antibacterially effective concentration of a gallate or gallamide compound which is a polysubstituted cycloalkyl wherein the substituents are selected from hydroxy,

hydroxymethyl, fluoro, chloro, amino, nitro, or a moiety of formula $-X-(CO)-(3,4,5\text{-trihydroxyphenyl})$, wherein X is selected from O and NH, provided that the substituents comprise at least two moieties of formula $-X-(CO)-(3,4,5\text{-trihydroxyphenyl})$ attached to adjacent carbons in the manufacture of a formulation for use in a method according to claim 13.

15. The use according to claim 14 wherein the formulation for topical application is an oral care formulation selected from a toothpaste and a mouthrinse.
16. A composition for topical use comprising an antibacterially effective concentration of a gallate compound which is a polysubstituted cycloalkyl wherein the substituents are selected from hydroxy, hydroxymethyl, fluoro, chloro, amino, nitro, or a moiety of formula $-X-(CO)-(3,4,5\text{-trihydroxyphenyl})$, wherein X is selected from O, provided that the substituents comprise at least two moieties of formula $-X-(CO)-(3,4,5\text{-trihydroxyphenyl})$ attached to adjacent carbons; in free or in topically acceptable salt form.
17. The composition of claim 16 wherein the gallate compound is a compound of Formula 1:



Formula 1

wherein X is O, A is cyclopentyl or cyclohexyl, optionally substituted with one or more substituents selected from one or more of hydroxy, hydroxymethyl, and moiety of formula $-X-(CO)-(3,4,5\text{-trihydroxyphenyl})$; in free or topically acceptable salt form.

18. The composition of claims 16 or 17, wherein A is cyclohexyl or cyclopentyl.
19. The composition of any of claims 16 to 18, wherein the gallate compound is selected from *trans*-1,2 cyclohexanediol digallate (THDG), *cis*-1,2-cyclohexanediol digallate (CHDG), *cis*-1,2-cyclopentanediol digallate (CPDG), *trans*-1,2-cyclohexane digallamide (THDGA), and *cis*-1,2-cyclohexane digallamide (CHDGA) and mixtures thereof.
20. The composition of claim 19, wherein the gallate compound is selected from *trans*-1,2 cyclohexanediol digallate (THDG), *cis*-1,2-cyclohexanediol digallate (CHDG) and mixtures thereof.
21. The composition of any of claims 16 to 20 further comprising a surfactant, an antioxidizing agent, and/or a buffer.
22. The composition of any of claims 16 to 21, wherein the antibacterially effective concentration of a compound of formula 1 is the concentration effective to induce release of the antibacterial peptide LL-37 by human epithelial cells.
23. The composition of any of claims 16 to 22, in the form of an antimicrobial soap, ointment, cleanser or cream for topical application to the skin.
24. A method to reduce, inhibit, or treat topical or superficial microbial infections, optionally acne, superficial skin infections, minor cuts, pathogen colonization, and inflammatory skin conditions, comprising applying a composition according to any one of claims 16 to 23 to the affected skin or nails of a subject in need thereof.
25. The use of an antibacterially effective concentration of a gallate compound which is a polysubstituted cycloalkyl wherein the substituents are selected from hydroxy, hydroxymethyl, fluoro, chloro, amino, nitro, or a moiety of formula $-X-(CO)-(3,4,5\text{-trihydroxyphenyl})$, wherein X is O, provided that the substituents comprise at least two moieties of formula $-X-(CO)-(3,4,5\text{-trihydroxyphenyl})$ attached to adjacent carbons in the manufacture of a formulation for use in a method according to claim 24.

NOVEDAD DE LA INVENCION

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

5

REIVINDICACIONES

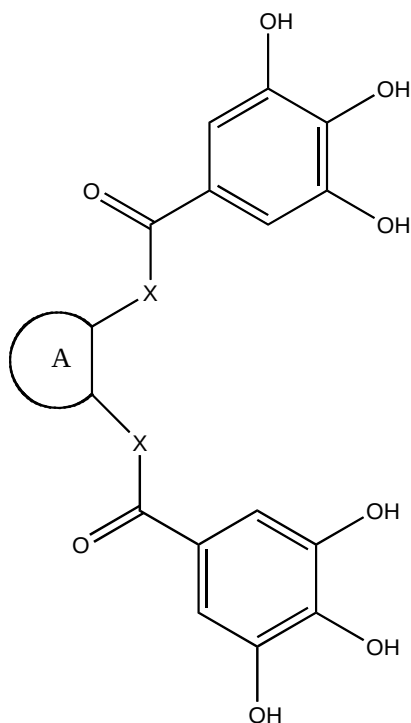
1. Una composición para uso tópico caracterizada porque comprende una concentración eficaz como bactericida de un compuesto de galato o galamida, que es un cicloalquilo polisustituido, en donde los sustituyentes se seleccionan del
10 grupo que consiste en hidroxilo, hidroximetilo, fluoro, cloro, amino, nitro o un grupo de la fórmula $-X-(CO)-(3,4,5-$ trihidroxifenilo), en donde X se selecciona entre O y NH, con la condición de que los sustituyentes comprendan al menos dos porciones de fórmula $-X-(CO)-(3,4,5-$ trihidroxifenilo) unidos
15 a carbonos adyacentes; en forma de sal libre o aceptable para aplicación oral o tópica.

2. La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el compuesto de galato o galamida es un compuesto de la Fórmula 1:

20

5

10



Fórmula 1

15

en donde X es O, o NH, A es ciclopentilo o ciclohexilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan del grupo de uno o más de hidroxilo, hidroximetilo, y el grupo de la fórmula -X-(CO)-(3,4,5-trihidroxifenilo); en forma de sal libre o aceptable para aplicación oral o tópica.

20

3. La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque X es O.

4. La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque X es NH.

5. La composición de conformidad con las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada porque A es ciclohexilo o ciclopentilo.

6. La composición de conformidad con las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada porque el compuesto de galato o galamida se selecciona entre *trans*-1,2 ciclohexanediol digalato (THDG), *cis*-1,2-ciclohexanediol digalato (CHDG), *cis*-1,2-ciclopentanediol digalato (CPDG), *trans*-1,2-ciclohexano digalamida (THDGA) y *cis*-1,2-ciclohexano digalamida (CHDGA) y mezclas de los mismos.

7. La composición de conformidad con la reivindicación 6, caracterizada porque el compuesto de galato o galamida se selecciona entre *trans*-1,2 ciclohexanediol digalato (THDG), *cis*-1,2-ciclohexanediol digalato (CHDG) y mezclas de los mismos.

8. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque además comprende un tensoactivo, un agente oxidante y/o una solución amortiguadora.

9. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la concentración eficaz como bactericida de un compuesto de la fórmula 1 es la concentración eficaz para inducir la liberación del péptido antibacteriano LL-37 por parte de células epiteliales humanas.

10. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la

composición es una pasta dental o enjuague bucal que además comprende uno o más de agua, un abrasivo, un tensoactivo, un agente espumante, una vitamina, uno polímero, una enzima, un humectante, un espesante, un agente antimicrobiano, un conservador, un saborizante, un colorante y/o combinaciones de los mismos.

11. La composición de conformidad con la reivindicación 10, caracterizada porque comprende un abrasivo y dicho abrasivo está presente en una cantidad de entre aproximadamente 15 % en peso hasta aproximadamente 70 % en peso del peso de la composición total.

12. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque es una composición para el cuidado oral que además comprende una cantidad eficaz de un agente adicional que se selecciona del grupo formado por una fuente de ion de fluoruro, arginina en forma de sal libre o aceptable para aplicación oral, un agente antibacteriano además de un compuesto de la fórmula 1, un agente antiinflamatorio, un agente blanqueador y una combinación de dos o más de los mismos.

13. Un método para (i) inhibir la formación de biopelícula microbiana en la cavidad oral, (ii) reducir o inhibir la acumulación de placa, (iii) reducir o inhibir la gingivitis, (iv) reducir o inhibir la formación de caries

dentales, (v) reducir, reparar o inhibir lesiones precariosas del esmalte, (vi) limpiar el diente y la cavidad oral, y/o (vii) promover la salud del cuerpo completo; caracterizado porque comprende aplicar a la cavidad oral una
5 cantidad eficaz de una composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.

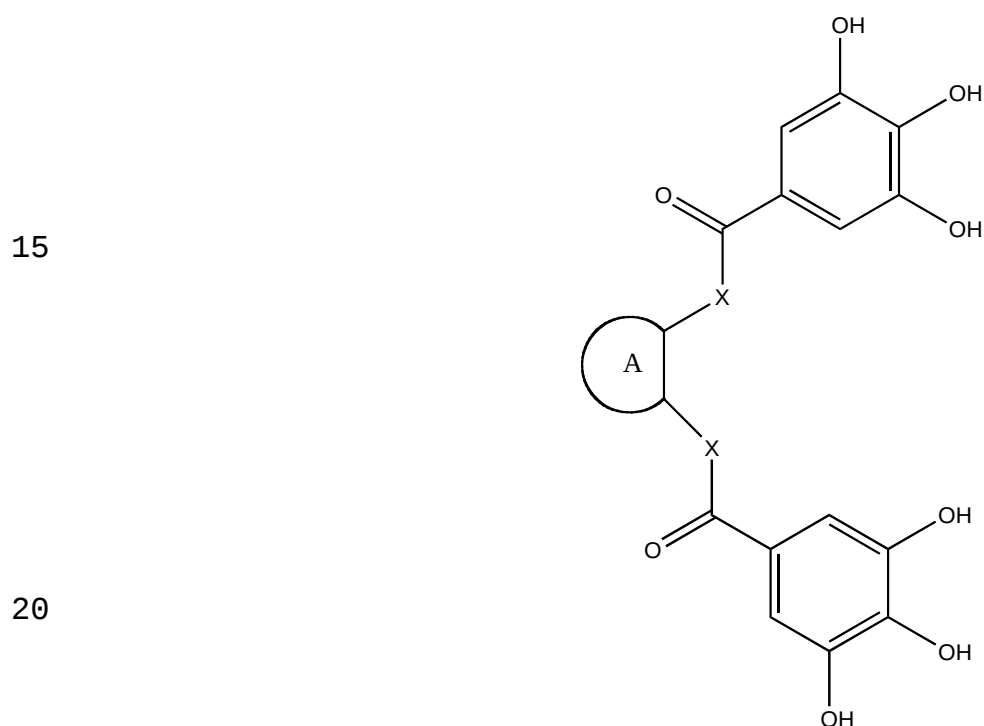
14. El uso de una concentración eficaz como bactericida de un compuesto de galato o galamida que es un cicloalquilo o heterocicloalquilo polisustituido, en donde los sustituyentes
10 se seleccionan del grupo que consiste en hidroxilo, hidroximetilo, fluoro, cloro, amino, nitro, o un grupo de la fórmula $-X-(CO)-(3,4,5\text{-trihidroxifenilo})$, en donde X se selecciona entre O y NH, con la condición de que los sustituyentes comprendan al menos dos porciones de la fórmula
15 $-X-(CO)-(3,4,5\text{-trihidroxifenilo})$ unidos a carbonos adyacentes, en la fabricación de una formulación para usar en un método de conformidad con la reivindicación 13.

15. El uso de conformidad con la reivindicación 14, en donde la formulación para aplicación tópica es una
20 formulación para el cuidado oral que se selecciona del grupo formado por una pasta dental y un enjuague bucal.

16. Una composición para uso tópico, caracterizada porque comprende una concentración eficaz como bactericida de un compuesto de galato o galamida que es un cicloalquilo o

heterocicloalquilo polisustituido, en donde los sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en hidroxilo, hidroximetilo, fluoro, cloro, amino, nitro, o un grupo de la fórmula $-X-(CO)-(3,4,5\text{-trihidroxifenilo})$, en donde X se
 5 selecciona de 0, con la condición de que los sustituyentes comprendan al menos dos grupos de la fórmula $-X-(CO)-(3,4,5\text{-trihidroxifenilo})$ unidos a carbonos adyacentes, en forma de una sal libre o tópicamente aceptable.

17. La composición de conformidad con la reivindicación
 10 16, caracterizada porque el compuesto de galato es un compuesto de la Fórmula 1:



Fórmula 1

en donde X es 0, A es ciclopentilo o ciclohexilo, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes

seleccionados de uno o más hidroxilo, hidroximetilo y una porción de la fórmula $-X-(C=)-(3,4,5\text{-trihidroxifenilo})$; en forma de una sal libre o tópicamente aceptable.

18. La composición de conformidad con las reivindicaciones 16 o 17, caracterizada porque A es ciclohexilo o ciclopentilo.

19. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 16 a 18, caracterizada porque el compuesto de galato se selecciona de *trans*-1,2 ciclohexandiol digalato (THDG), *cis*-1,2-ciclohexandiol digalato (CHDG), *cis*-1,2-ciclopentandiol digalato (CPDG), *trans*-1,2-ciclohexano digalamida (THDGA) y *cis*-1,2-ciclohexano digalamida (CHDGA) y mezclas de los mismos.

20. La composición de conformidad con la reivindicación 19, caracterizada porque el compuesto de galato se selecciona de *trans*-1,2-ciclohexanediol digalato (THDG) y *cis*-1,2-ciclohexanediol digalato (CHDG) y mezclas de los mismos.

21. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 16 a 20 caracterizada porque también comprende un tensoactivo, un agente antioxidante y una solución amortiguadora.

22. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 16 a 21, caracterizada porque la concentración eficaz antibacteriana de un compuesto de la

fórmula 1 es la concentración eficaz para inducir la liberación de un péptido antibacteriano LL-37 por las células epiteliales humanas.

23. La composición de conformidad con cualquiera de las
5 reivindicaciones 16 a 22, caracterizada porque está en forma de un jabón antimicrobiano, ungüento, limpiador o crema para aplicación tópica en la piel.

24. Un método para reducir, inhibir o tratar las infecciones microbianas de forma tópica o superficial, de
10 forma opcional el acné, las infecciones superficiales de la piel, cortadas menores, colonización patógena, y condiciones inflamatorias de la piel, caracterizado porque comprende aplicar una composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 16 a 23 a la piel o uñas afectadas de una
15 sujeto que lo necesita.

25. El uso de una concentración eficaz como bactericida de un compuesto de galato o galamida que es un cicloalquilo o heterocicloalquilo polisustituido en donde los sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en hidroxilo,
20 hidroximetilo, fluoro, cloro, amino, nitro o un grupo de la fórmula $-X-(CO)-(3,4,5\text{-trihidroxifenilo})$, en donde X es O, con la condición de que los sustituyentes comprendan al menos dos grupos de la fórmula $-X-(CO)-(3,4,5\text{-trihidroxifenilo})$ unidos a carbonos adyacentes, en la fabricación de una

fórmula para uso en el método de conformidad con la
reivindicación 24.

5

10

15

20

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

Se describen composiciones para uso tópico que comprenden una concentración eficaz como bactericida de un compuesto de galato o galamida, que es un cicloalquilo o
5 heterocicloalquilo polisustituido, en donde los sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en hidroxilo, hidroximetilo, fluoro, cloro, amino, nitro o un grupo de fórmula $-X-(CO)-(3,4,5\text{-trihidroxifenilo})$, en donde X se selecciona entre O y NH, con la condición de que los
10 sustituyentes comprendan al menos dos grupos de fórmula $-X-(CO)-(3,4,5\text{-trihidroxifenilo})$ unidos a carbonos adyacentes en forma de sal libre o aceptable para aplicación oral o tópica, así como también métodos para elaborar y usar las mismas.

15

20

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

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

PODER

Yo (nosotros), abajo firmante(s)

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

COLGATE-PALMOLIVE COMPANY

una sociedad organizada y existente de acuerdo con las leyes de

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

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

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

Dado y firmado en

a los días de

POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned
Michael F. Morgan

legal representative(s) of

COLGATE-PALMOLIVE COMPANY

an organization existing under the laws of
Delaware

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

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

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

Granted and signed at Piscataway, NJ USA

on this 25 day of July of 2013


Michael F. Morgan
Associate Patent Counsel

ASSIGNMENT

WHEREAS, WE, **Stanislav Jaracz, Guofeng Xu, Steven Miller, Leonora Leigh, Guillaume Picquet and Laurence Du-Thumm** (below referred to as ASSIGNORS), residing, respectively, as set forth hereinafter, have made an invention for which application for Letters Patent of the United States was filed in the United States Patent and Trademark Office as Application Serial No.: **13/333,209** filed **December 21, 2011**, naming the ASSIGNOR(S) as inventor(s), and entitled **COMPOSITIONS COMPRISING GALLATES AND GALLAMIDES** and

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

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

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

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

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

This Assignment is effective as of: December 21, 2011.
(date of filing)

IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal this 21st day of
December 2011.



Stanislaw Jaracz

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

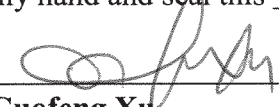
Address: 22 Heather Drive
Somerset, New Jersey 08873
United States of America

State of New Jersey
County of Middlesex

On this 21st day of December 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.


NOTARY PUBLIC

IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal this 22nd day of
December 2011.


Guofeng Xu

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

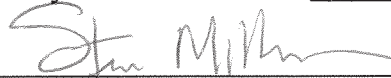
Address: 40 Silvers Lane
Plainsboro, New Jersey 08536
United States of America

State of New Jersey
County of Middlesex

On this 22nd day of December 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.


NOTARY PUBLIC

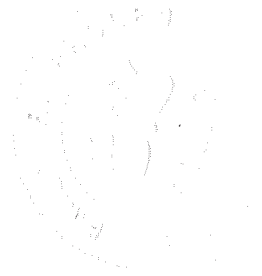
IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal this 3rd day of January 2012.



Steven Miller

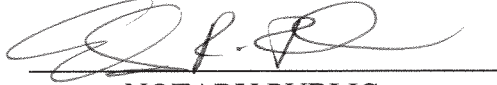
EMILY R. RHODEN
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
My Commission Expires 7/28/2015

Address: 66 Sycamore Lane
Skillman, New Jersey 08558
United States of America



State of New Jersey
County of Middlesex

On this 3rd day of January 20 12 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

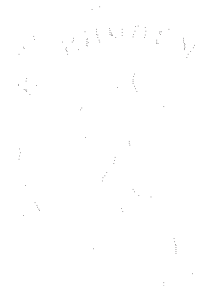
IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal this 4th day of January 2012



Leonora Leigh

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

Address: 243 Dorset Court
Piscataway, New Jersey 08854
United States of America



State of New Jersey
County of Middlesex

On this 4th day of January 20 12 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 3 day of

January 2012.



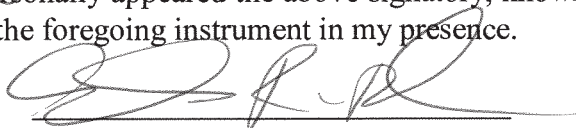
Guillaume Picquet

Address: 51 Glen Ridge Drive
Long Valley, New Jersey 07853
United States of America

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

State of New Jersey
County of Middlesex

On this 3rd day of January 2012, before me, a Notary Public in and for the State and County aforesaid, personally appeared the above signatory, known to me to be the person of that name, who executed the foregoing instrument in my presence.



NOTARY PUBLIC

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

December 2011.



Laurence Du-Thumm

Address: 16 Woodfield Court
Princeton, New Jersey 08540
United States of America

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

State of New Jersey
County of Middlesex

On this 21st day of December 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.



NOTARY PUBLIC

CESIÓN

CONSIDERANDO QUE, NOSOTROS, **Stanislav Jaracz, Guofeng Xu, Steven Miller, Leonora Leigh, Guillaume Picquet y Laurence Duthumm** (abajo referidos como CEDENTES), residiendo, respectivamente, como se expone a partir de ahora, habiendo hecho una invención para la cual la solicitud para Título de Patente se presentó en la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos como la Solicitud con No. de Serie **13/333,209** presentada el **21 de Diciembre de 2011**, nombrando al (los) CEDENTE(S) como inventor(es), y titulada **COMPOSICIONES QUE COMPRENDEN GALATOS Y GALAMIDAS**; y

CONSIDERANDO QUE, Colgate-Palmolive Company, una corporación debidamente organizada y existente bajo las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América y teniendo su oficina principal y lugar de negocios en 300 Park Avenue, Nueva York, Nueva York 10022, y oficinas y domicilio social en 909 River Road, Piscataway, Nueva Jersey 08855 (abajo referido como "CESIONARIO", está deseoso de obtener el derecho entero, título e interés en y para la invención anteriormente mencionada y solicitud de patente y los derechos de la patente correspondientes internacionalmente;

AHORA, POR LO TANTO, como contraprestación válida y efectiva, la recepción y suficiencia de la cual por la presente es reconocida, el CESIONARIO(S), por estos documentos vende, cede y

transfiere al CESIONARIO, el derecho, titulo e interés completo y exhaustivo en y para la invención antedicha, la Solicitud de Patente Internacional antedicha y todas las solicitudes de patente extranjeras, todas las divisionales, continuación, continuación en parte, reexpedición, re-examen, y cualquiera de las solicitudes de Patente de los Estados Unidos que reclamen la prioridad a la solicitud Internacional antedicha, y todos los Títulos de Patente o derechos comparables que se emitan de la misma en los Estados Unidos y en todos los países extranjeros, junto con el derecho(s) de prioridad bajo la Convención Internacional para la Protección de Propiedad Industrial, Convención Inter-Americana Con Respecto a las Patentes, Diseños y Modelos Industriales, y cualquiera de los acuerdos internacionales a los cuales los Estados Unidos de América se adhiere, 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 expedir todos los Títulos de Patente o derechos comparables que se expiden en cualquier solicitud como se menciona por el CESIONARIO, o a sus sucesores, cesionarios o representantes legales;

el (los) CEDENTE(S) por la presente acuerda(n) que el (los) CEDENTE(S) tiene(n) el completo derecho de transmitir todo el derecho cedido en la presente, y que el (los) CESIONARIO(S) no ha(n) ejecutado, y no ejecutará (n), ningún acuerdo en conflicto con la misma;

el (los) CEDENTE(S) acuerda(n) comunicar al CESIONARIO o a sus sucesores, cesionarios o representantes legales cualquiera y todos los hechos conocidos por ellos o a cualquiera de ellos con

respecto a la invención, y sin remuneración adicional, testificar en cualquier procedimiento legal, firmar todos los documentos legales, ejecutar todas las solicitudes divisionales, continuación, de continuación en parte, reexpedición, y re-examen; hacer todos los juramentos legítimos y hacer generalmente todos los actos legales para ayudar al CESIONARIO o sus sucesores, cesionarios o representantes legales para obtener y hacer cumplir la protección de patente apropiada para dicha invención en todos los países y mejorar o perfeccionar el título del CESIONARIO en y para la invención y derechos de patente de la misma.

El (los) CEDENTE(S) por la presente autoriza(n) a los apoderados del CESIONARIO ingresar en este documento cualquiera de los números de serie y fechas de presentación después de la ejecución de este documento por el (los) CESIONARIO(S).

Esta Cesión es efectiva a partir de: 21 de Diciembre de 2011

(fecha de presentación)

Expediente del Apoderado No.: 9478-00-OC

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, estampo mi firma y sello
este día 21 de diciembre de 2011.

(rúbrica)
Stanislav Jaracz
Dirección: 22 Heather Drive
Somerset, Nueva Jersey 08873
Estados Unidos de América

EMILY R. RHODEN
NOTARIO PÚBLICO DE NUEVA JERSEY
MI COMISIÓN EXPIRA EL 28/7/2015

Estado de Nueva Jersey
Condado de Middlesex

Este día 21 de diciembre de 2011, ante mí, un
Notario Público en y para el Estado y Condado antedicho, se
presentó personalmente el firmante anterior, conocido por mí
que es la persona de ese nombre, quien ejecutó el documento
anterior en mi presencia.

(rúbrica)
NOTARIO PÚBLICO

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, estampo mi firma y sello
este día 22 de diciembre de 2011.

(rúbrica)
Guofeng Xu
Dirección: 40 Silvers Lane
Plainsboro, Nueva Jersey 08536
Estados Unidos de América

EMILY R. RHODEN
NOTARIO PÚBLICO DE NUEVA JERSEY
MI COMISIÓN EXPIRA EL 28/7/2015

Estado de Nueva Jersey
Condado de Middlesex

Este día 22 de diciembre de 2011, ante mí, un
Notario Público en y para el Estado y Condado antedicho, se
presentó personalmente el firmante anterior, conocido por mí
que es la persona de ese nombre, quien ejecutó el documento
anterior en mi presencia.

(rúbrica)
NOTARIO PÚBLICO

Expediente del Apoderado No.: 9478-00-OC

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, estampo mi firma y sello
este día 3 de enero de 2012.

(rúbrica)

Steven Miller

**Dirección: 66 Sycamore Lane
Skillman, Nueva Jersey 08558
Estados Unidos de América**

EMILY R. RHODEN
NOTARIO PÚBLICO DE NUEVA JERSEY
MI COMISIÓN EXPIRA EL 28/7/2015

Estado de Nueva Jersey
Condado de Middlesex

Este día 3 de enero de 2012, ante mí, un Notario
Público en y para el Estado y Condado antedicho, se presentó
personalmente el firmante anterior, conocido por mí que es la
persona de ese nombre, quien ejecutó el documento anterior en
mi presencia.

(rúbrica)

NOTARIO PÚBLICO

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, estampo mi firma y sello
este día 4 de enero de 2012.

(rúbrica)

Leonora Leigh

**Dirección: 243 Dorset Court
Piscataway, Nueva Jersey 08854
Estados Unidos de América**

EMILY R. RHODEN
NOTARIO PÚBLICO DE NUEVA JERSEY
MI COMISIÓN EXPIRA EL 28/7/2015

Estado de Nueva Jersey
Condado de Middlesex

Este día 4 de enero de 2012, ante mí, un Notario
Público en y para el Estado y Condado antedicho, se presentó
personalmente el firmante anterior, conocido por mí que es la
persona de ese nombre, quien ejecutó el documento anterior en
mi presencia.

(rúbrica)

NOTARIO PÚBLICO

Expediente del Apoderado No.: 9478-00-OC

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, estampo mi firma y sello
este día 3 de enero de 2012.

(rúbrica)
Guillaume Picquet
Dirección: 51 Glen Ridge Drive
Long Valley, Nueva Jersey 07853
Estados Unidos de América

EMILY R. RHODEN
NOTARIO PÚBLICO DE NUEVA JERSEY
MI COMISIÓN EXPIRA EL 28/7/2015

Estado de Nueva Jersey
Condado de Middlesex

Este día 3 de enero de 2012, ante mí, un Notario
Público en y para el Estado y Condado antedicho, se presentó
personalmente el firmante anterior, conocido por mí que es la
persona de ese nombre, quien ejecutó el documento anterior en
mi presencia.

(rúbrica)
NOTARIO PÚBLICO

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, estampo mi firma y sello
este día 21 de diciembre de 2011.

(rúbrica)
Laurence Du-Thumm
Dirección: 16 Woodfield Court
Princeton, Nueva Jersey 08540
Estados Unidos de América

EMILY R. RHODEN
NOTARIO PÚBLICO DE NUEVA JERSEY
MI COMISIÓN EXPIRA EL 28/7/2015

Estado de Nueva Jersey
Condado de Middlesex

Este día 21 de diciembre de 2011, ante mí, un
Notario Público en y para el Estado y Condado antedicho, se
presentó personalmente el firmante anterior, conocido por mí
que es la persona de ese nombre, quien ejecutó el documento
anterior en mi presencia.

(rúbrica)
NOTARIO PÚBLICO

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



RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0058435

Bogotá D.C., Junio 04 de 2014 - 07:44:01

RECIBIDO DE : CLARKE MODET NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	596597595	03/06/2014	99.651.000.00

*** Conceptos Pagados ***

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

SON: **QUINIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

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

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 14 - 0062405
		Bogotá D.C., Junio 12 de 2014 - 10:20:23

RECIBIDO DE : CLARKE MODET		NI 830.008.643			
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	596597606	12/06/2014	9.393.000.00

*** Conceptos Pagados ***				
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
15	50005-01-01	SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	31.000.00
				465.000.00
				\$465.000.00
			=====	

SON: **CUATROCIENTOS SESENTA Y CINCO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____