



82.855

REPUBLICA DE COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

CONTESTACION A REPAROS - OBSERVACIONES
APORTACION DE NUEVA DOCUMENTACION A
UNA SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION O
MODELO DE UTILIDAD O DISEÑO INDUSTRIAL

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 00058420 00000001

Folios: 46

Fecha (AMD): 2000-11-03 18:07:36

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 329 COMPLEMEN

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Solicitud de Patente
Expediente No. 00 058.420

CONTESTACION: Reparos ☐

Observaciones ☐

Otros ☐

NUEVA DOCUMENTACION APORTADA ☒

☒ PATENTE

☐ MODELO DE UTILIDAD

☐ DISEÑO INDUSTRIAL

TITULO: **COMPOSICIONES ANTIBACTERIANAS ORALES DE LUPULONA HIDROGENADA ESTABLE**

SOLICITANTE: **COLGATE - PALMOLIVE COMPANY**

INDICE DE DOCUMENTOS QUE SE ACOMPAÑAN

- | | |
|---|--------------------------|
| ☒ Copia certificada por la Oficina de Patentes de | ☐ |
| ☐ Estados Unidos de la primera solicitud presen- | ☐ |
| ☐ tada para la misma invención, de la cual REI- | ☐ |
| ☐ VINDICAMOS PRIORIDAD, junto con su correspon- | ☐ |
| ☐ diente traducción del Inglés al español. | ☐ |
| ☐ | ☐ |

APODERADO: **RAMIRO CASTRO DUQUE** Código - 340

DOMICILIO: **Cra. 7 No. 16-56 Piso 9**

TEL: **2-812424**

FIRMA:

NUMERO DE HOJAS **46**

RADICADO POR: Nombres y Apellidos

Noviembre 3, 2000
CPB/hsr.



CONSULADO DE COLOMBIA
WASHINGTON, D.C.

No. 2228

EL CONSULADO DE COLOMBIA

CERTIFICA:

Que es auténtica la firma de PATRICK O. HATCHETT.

quien el día 13 DE AGOSTO DEL 2000

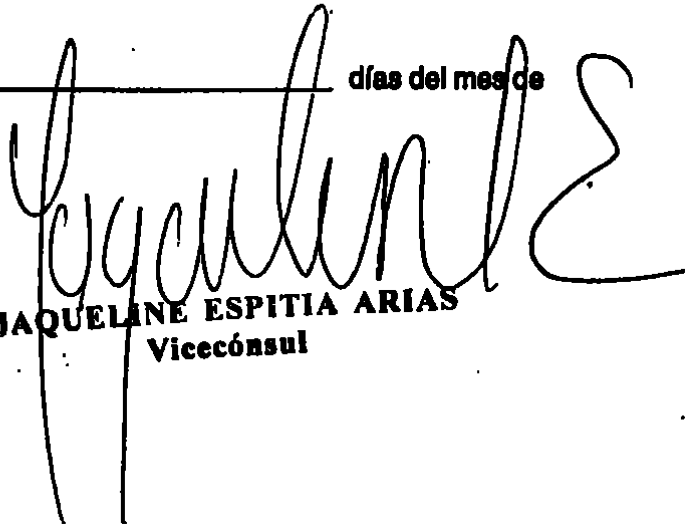
desempeñaba las funciones de OFICIAL DE AUTENTICACIONES DEPARTAMENTO DE ESTADO.

la cual aparece al pie de los documentos anexos relacionados con CERTIFICADO-PRODUCTO PARA APLICACION PATENTE.

Dado en Washington, D.C. a los PRIMER (1) días del mes de SEPTIEMBRE del año dos mil (2000)

Pagado Impuesto de Timbre 7. =
Pagado Derecho Consular 15. =
Total 22. =

(El Consulado no asume ninguna
responsabilidad por el contenido de los
documentos anexos)


JAQUELINE ESPITIA ARIAS
Vicecónsul

00045368-10
United States of America

72855 243
29



DEPARTMENT OF STATE



To all to whom these presents shall come, Greetings:



I Certify That the document hereunto annexed is under the Seal of the Patent and Trademark Office, Department of Commerce, United States of America, and that such Seal is entitled to full faith and credit.*.

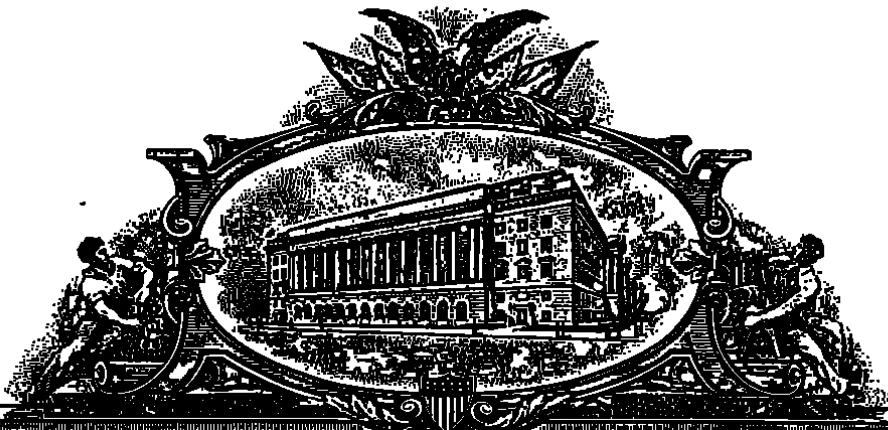
In testimony whereof, I, Madeleine K. Albright, Secretary of State, have hereunto caused the seal of the Department of State to be affixed and my name subscribed by the Assistant Authentication Officer, of the said Department, at the city of Washington, in the District of Columbia, this thirtieth day of August, 2000.

Madeleine K. Albright
Secretary of State
By Rand O. Newman
Assistant Authentication Officer,
Department of State

Issued pursuant to CHXIV, State of
Sept. 15, 1789, 1 Stat. 68-69; 22
USC 2657; 22 USC 2651a; 5 USC
301; 28 USE 1733 et. seq.; 8 USC
1443(f); RULE 44 Federal Rules of
Civil Procedure.

**For the contents of the annexed document, the Department assumes no responsibility*

This certificate is not valid if it is removed or altered in any way whatsoever



THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE

United States Patent and Trademark Office

August 04, 2000

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED HERETO IS A TRUE COPY FROM THE RECORDS OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE OF THOSE PAPERS OF THE BELOW IDENTIFIED PATENT APPLICATION THAT MET THE REQUIREMENTS TO BE GRANTED A FILING DATE UNDER 35 USC 111.

APPLICATION NUMBER: 09/366,892

FILING DATE: August 04, 1999



**By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS**

T. Wallace
T. WALLACE
Certifying Officer



08/04/99

32
31

CERTIFICATE OF EXPRESS MAILING

I hereby certify that this document and all its noted attachments listed below are being deposited with the United States Postal Service "Express Mail Post Office to Addressee" service under 37 CFR 1.10 addressed to the BOX PATENT APPLICATION, Assistant Commissioner for Patents, The United States Patent and Trademark Office, Washington, D.C. 20231 Via Express Mail Label EL 362262804 US on August 4, 1999.

Signature: Maria V. Logatto

Date

8/4/99

TRANSMITTAL FOR FILING A NEW UTILITY PATENT APPLICATION

Box Patent Application
Assistant Commissioner for Patents
The United States Patent and Trademark Office
Washington, D.C. 20231

IR 6346-00

Transmitted herewith for filing is the UTILITY patent application of:

Inventor(s): Prem K. Sreenivasan
Nuran Nahi
Abdul Gaffar
For (title): Stable Hydrogenated Lupulone Antibacterial Oral Compositions
Deposited for Filing: Via Express Mail # EL 362262804 US on August 4, 1999

Enclosed are:

- ☒ Utility Patent Application consisting of 19 Total Pages (16 pages of specification, 2 pages of claims and 1 page of abstract).
☒ Executed Declaration ☐ Non-Executed Declaration
☐ An assignment of the invention to the Colgate-Palmolive Company. A separate "Recordation Form Cover Sheet - PTO Form-1595" is also attached.
☐ An associate power of attorney
☐ FORMAL drawings No. of Sheets: ☐ Figures: ☐
☐ INFORMAL drawings No. of Sheets: ☐ Figures: ☐
☐ Information Disclosure Statement with Form 1449 and Copies of References

CALCULATIONS FOR PATENT APPLICATION FEE				Other Than a Small Entity	
FOR	CLAIMS		EXTRA NO.	RATE	FEE
Basic Fee					780.00
	Column 1 Total Claims	Column 2 Extra Claims			
Total Claims	15 - 20	= 0	0	X18	0
Independent Claims	2 - 3	= 0	0	X78	0
Multiple Dependent Claims Presented ☐				+280	☐
			TOTAL FEES		\$780.00

- ☒ Please charge my deposit Account No. 03-2455, the amount of \$780.00. A duplicate copy of this sheet is enclosed.
☒ The Commissioner is hereby authorized to charge payment of the following fees associated with this communication or credit any overpayment to Deposit Account No. 03-2455. A duplicate copy of this sheet is enclosed.
☒ Any additional filing fees required under 37 CFR 1.1.
☒ Any patent application processing fees under 37 CFR 1.17.
☒ The Commissioner is hereby authorized to charge payment of the following fees during the pendency of this application or credit any overpayment to Deposit Account No. 03-2455. A duplicate copy of this sheet is enclosed.
☒ Any patent application processing fees under 37 CFR 1.17.
☒ Any filing fees under 37 CFR 1.16 for presentation of extra claims.

Respectfully submitted,

Paul Shapiro

Paul Shapiro
Attorney for Applicant; Registration No. 22,322
Telephone No. (732) 878-7547

COLGATE-PALMOLIVE COMPANY
909 River Road, P.O. Box 1343
Piscataway, New Jersey 08855-1343

**STABLE HYDROGENATED LUPULONE
ANTIBACTERIAL ORAL COMPOSITIONS**

5

BACKGROUND OF THE INVENTION

1. Field of the Invention

10

This invention relates to a stable oral composition containing an effective antibacterial amount of a hydrogenated lupulone derived from beer hops.

2. The Prior Art

15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65
70
75
80
85
90
95
100

It is difficult to predict the efficacy of antibacterial agents when incorporated in any delivery vehicle and particularly in oral compositions. For example, dental plaque is a soft deposit which forms on teeth as opposed to calculus which is a hard calcified deposit on teeth. Unlike calculus, plaque may form on any part of the tooth surface, particularly at the gingival margin and is implicated in the occurrence of gingivitis. Cationic antibacterial compounds such as chlorhexidine, benzthonium chloride and cetyl pyridinium chloride have been used by the art as antibacterial antiplaque agents in oral compositions. However, such agents are generally not effective when there is also present in the oral composition an anionic surfactant required for the effective performance of oral compositions such as toothpaste and mouthrinses.

25

30

Beta-acids, also known as lupulones, derived from beer hops, are known to the art to exhibit antibacterial action in oral compositions. For example, US 3,932,603 discloses that hop extract resins, such as lupulone and humulone, are effective as antimicrobials against cariogenic streptococci. US 5,370,863 discloses oral compositions containing hop acids such as tetrahydroisohumulone which inhibit gram positive bacteria and plaque formation and periodontal disease.

Lupulones are also known to inhibit the growth of food pathogens, such as *Listeria monocytogenes* (US Patent Nos. 5,286,506; 5,455,038). In addition, the hydrogenated form, hexahydrolupulone, inhibits the growth of certain *Lactobacilli* (US Patent No. 5,082,975).

5 Hydrogenated lupulones appear to be more active and stable than their non-hydrogenated parent compounds. For example, hexahydrocolupulone is believed to be more antibacterial active than colupulone while hexahydrolupulone has been found to be more stable than lupulone. Hexahydrocolupulone can be made by the chemical hydrogenation of colupulone using a number of methods known in the art. For example, hydrogenation can be achieved
10 with platinum (IV) oxide as a catalyst as described by Riedl (Ber. 89:1863 (1956) or by Carson (J. Am. Chem. Soc. 73:1850 (1951). A method for preparing hexahydrolupulone is described in US Patent No. 5,082,975.

As will hereinafter be demonstrated, a disadvantage to the use of hydrogenated lupulones in oral compositions such as dentifrices, is that the lupulone is not stable and separates into soluble and insoluble components on storage, this lack of stability discouraging commercial acceptance by consumers.

SUMMARY OF THE INVENTION

In accordance with the present invention there is provided a stable oral composition containing a hydrogenated lupulone which composition is prepared by admixing (1) a solution of the hydrogenated lupulone in a flavor oil and an aliphatic alcohol such as ethanol with (2) humectant solution containing an anionic surfactant and adjusting the pH to a range of about
25 8.0 to about 0.5 to prepare a premix and then adding the premix to the other ingredients of the oral composition.

The presence, in the hydrogenated lupulone containing oral composition, of an anionic polycarboxylate polymer such as a maleic anhydride/methyl vinyl ether copolymer, as will
30 hereinafter be demonstrated, materially enhances the antibacterial properties of the oral composition.

DETAILED DESCRIPTION OF THE PREFERRED EMBODIMENTS

The term "hydrogenated lupulone" as used herein, includes within its meaning hydrogenated lupulones, derivatives and analogs thereof as well as pharmaceutically acceptable salts thereof. Hexahydrolupulone and hexahydrocolupulone and mixtures thereof are hydrogenated lupulones preferred in the practice of the present invention.

The hydrogenated lupulone used to prepare oral compositions of the present invention such as dentifrices, gels and mouthrinses is incorporated in the oral composition in an effective antiplaque amount, typically in a range of about 0.003 to about 2%, preferably about 0.02 to about 1% by weight. A mixture of hydrogenated lupulones namely hexahydrolupulone (35% by weight) and hexahydrocolupulone (65% by weight) is available commercially from Haas Hop Products, Washington, D.C.

When the oral composition is a gel or paste, such composition is prepared using an orally acceptable vehicle, including a water-phase with humectant which is preferably glycerine, sorbitol, an alkylene glycol or mixtures thereof wherein water is present typically in an amount of about 15 to about 40% by weight and glycerine, sorbitol and/or the alkylene glycol humectant typically total about 20 to about 75% by weight of the oral composition, more typically about 25 to about 60% by weight.

The vehicle of the oral paste or gel composition may also contain a dentally acceptable abrasive material such as sodium bicarbonate, sodium metaphosphate, potassium metaphosphate, tricalcium phosphate, dihydrated dicalcium phosphate, anhydrous dicalcium phosphate, calcium pyrophosphate, calcium carbonate, aluminum silicate, hydrated alumina, calcined alumina, silica, bentonite, and mixtures thereof. The abrasive material is generally present in the paste or gel composition in weight concentrations of about 10% to about 60% by weight, preferably about 10% to about 30% in a gel and about 25% to about 60% in a paste.

Toothpastes as well as gel dentifrices typically contain a natural or synthetic thickener or gelling agent in proportions of about 0.1 to about 10% by weight, preferably about 0.5 to about 5% by weight. Suitable thickeners or gelling agents include Irish moss, iota-carrageenan, kappa-carrageenan, gum tragacanth, starch, polyvinylpyrrolidone, hydroxyethyl propyl cellulose, hydroxybutyl methyl cellulose, hydroxypropyl methyl cellulose, hydroxyethyl cellulose, sodium carboxymethyl cellulose and silica thickeners such as Sylodent 15..

In the embodiment of the present invention wherein the oral composition is substantially liquid in character such as a mouthwash or rinse, the vehicle is typically a water-alcohol mixture. Generally, the weight ratio of water to alcohol is in the range of from about 3:1 to 10:1 and preferably about 4:1 to about 6:1. The alcohol is a non-toxic alcohol such as ethanol or isopropanol. A humectant such as glycerin, sorbitol or an alkylene glycol or mixtures thereof, may be present in amount of about 10 to about 40% by weight. Mouthrinses typically contain about 50 to about 85% of water, about 0 to 20% by weight of a non-toxic alcohol and about 10 to about 40% by weight of the humectant .

Anionic surfactants are used in the oral compositions of the present invention to achieve increased prophylactic action and foaming. Unexpectedly, the presence of the anionic surfactant also plays a role in the stabilization of the hydrogenated lupulone. Suitable examples of anionic surfactants useful in the practice of the present invention include water-soluble salts of higher fatty acid monoglyceride monosulfates, such as the sodium salt of the monosulfated monoglyceride of hydrogenated coconut oil fatty acids, higher alkyl sulfates such as sodium lauryl sulfate, alkyl aryl sulfonates such as sodium dodecyl benzene sulfonate, higher alkyl sulfoacetates, higher fatty acid esters of 1,2- dihydroxy propane sulfonate, and the substantially saturated higher aliphatic acyl amides of lower aliphatic amino carboxylic acid compounds, such as those having 12 to 16 carbons in the fatty acid, alkyl or acyl radicals and alkoyl taurines, and the like. Examples of the last mentioned amides and taurates are N-lauroyl sarcosine, and the sodium, potassium and ethanolamine salts of N-lauroyl, N-myristoyl, or N-palmitoyl sarcosine which should be substantially free from soap or similar higher fatty acid material as well as N-methyl-N-cocoyl (or oleoyl or palmitoyl) taurines.

The anionic surfactant is present in the oral compositions of the present invention in an amount effective to stabilize the hydrogenated lupulone, which amount ranges from about 0.25 to about 3.0% by weight and preferably about 0.5 to about 2.0% by weight.

37
36

When surfactants other than anionic surfactants are used in hydrogenated lupulone containing oral compositions, the hydrogenated lupulone on storage is observed to be unstable.

5 Other agents which may be included in the oral composition of the present invention are fluoride salts to provide an anticaries effect, as for example, sodium fluoride, potassium fluoride, sodium monofluorophosphate and sodium hexafluorosilicate. The fluoride-ion providing salt is generally present in the oral composition at a concentration of about 0.0005 to about 3.0% by weight. Any suitable minimum amount of such salt may be used, but it is
10 preferable to employ sufficient fluoride salt to release about 300 to 2,000 ppm, more preferably about 800 to about 1,500 ppm, of fluoride ion.

Antitartar agents such as sodium tripolyphosphate, tetrapotassium or tetrasodium pyrophosphate, or mixtures thereof, may be present in the oral compositions of the present invention at concentrations from about 0.5 to about 8% by weight.

Agents used to diminish teeth sensitivity such as potassium chloride, potassium nitrate and potassium citrate may also be included in oral compositions of the present invention at concentrations of about 0.1 to about 10% by weight.

Various other materials may be incorporated in oral compositions of this invention including preservatives, such as sodium benzoate, peroxide whitening compounds vitamins and chlorophyll compounds. These adjuvants, when present, are incorporated in the compositions in amounts which do not substantially adversely affect the properties and characteristics
25 desired.

Flavoring oils useful in the practice of the present invention to dissolve the hydrogenated lupulone and to impart palatability to the oral composition include oil of spearmint, peppermint, wintergreen, sassafras, clove, sage, eucalyptus, cinnamon, lemon, and
30 orange, and methyl salicylate.

Sweetening agents may also be present and include sucrose, lactose, maltose, xylitol, sodium cyclamate, perillartine, aspartyl phenyl alanine methyl ester and saccharine.

38
37

Suitably the flavor oil and sweetening agent each comprise from about 0.1% to 2% of the oral composition.

Antibacterial agents in addition to the hydrogenated lupulone may be included in the oral composition of the present invention and particularly noncationic halogenated diphenyl ethers agents which are desirable from considerations of effectiveness and safety such as 2',4,4' trichloro-2 hydroxy-diphenyl ether (Triclosan) and 2,2'-dihydroxy-5,5' dibromophenyl ether. The antibacterial agent, when present in the oral composition is present in concentrations of about 0.05 to about 2% by weight and preferably 0.1 to about 1% by weight.

Anionic polycarboxylate polymers having a molecular weight of about 1,000 to about 5,000,000, preferably about 30,000 to about 500,000 in the form of their free acids or preferably partially or more preferably fully neutralized water soluble alkali metal (e.g. potassium and preferably sodium) or ammonium salts are included in the hydrogenated lupulone containing oral composition of the present invention to enhance the antibacterial efficacy of the hydrogenated lupulone. Preferred anionic polycarboxylate polymers are 1:4 to 4:1 copolymers of maleic anhydride or acid with another polymerizable ethylenically unsaturated monomer, preferably methyl vinyl ether/maleic anhydride having a molecular weight (M.W.) of about 30,000 to about 1,000,000, most preferably about 30,000 to about 500,000. These copolymers are available, for example, under the trade designation Gantrez AN 139 (M.W. 500,000), AN 119 (M.W. 250,000); and preferably Gantrez S-97 Pharmaceutical Grade (M.W. 70,000), of GAF Corporation.

Other polycarboxylate polymers useful in the practice of the present invention are carboxyvinyl polymers commercially available, for example, under the trade designation Carbopol 934, 940 and 941 from B.F. Goodrich, these polymers being comprised of a colloiddally water-soluble polymer of polyacrylic acid crosslinked with from about 0.75% to about 2.0% of polyalkyl sucrose or polyalkyl pentaerythritol often with molecular weights of 4 to 5 million or more.

The anionic polycarboxylate polymer when employed in the oral composition of the present invention is incorporated in the composition in amounts of about 0.05 to about 5%, preferably about 0.1 to about 3% by weight.

WASHINGTON

To prepare the oral composition of the present invention a premix solution of the hydrogenated lupulone is prepared separately, wherein an aqueous solution containing about 2 to about 2.5% by weight of the anionic surfactant, preferably warmed to a temperature of 60 to 80°C, is admixed with an aqueous solution containing about 10 to about 15% by weight of one or more humectants such as glycerin, sorbitol or propylene glycol to provide a combined solution containing the hydrogenated lupulone in amounts of about 0.03 to about 0.3% by weight, the flavor oil in amounts of about 0.15 to about 1% by weight and an aliphatic alcohol such as ethanol or isopropanol in an amount of about 15 to about 25% by weight. Upon completion of admixing, the pH of the admixed solutions is adjusted to a pH of about 8 to about 10.5, preferably about 8.5 to about 9.5.

The oral compositions of the present invention may be prepared by suitably mixing the hydrogenated lupulone premix solution, prepared as previously described, with the other ingredients of the oral composition. For example, in the preparation of a mouthrinse, the premix of hydrogenated lupulone dispersed in the mixture of alcohol, humectant, surfactant, and flavor is added to an aqueous solution of any additional ingredients to be present in the mouthrinse and mixed under vacuum for about 15-30 minutes. The resulting rinse product is then packaged. Dentifrices are prepared similarly, additional thickener and polishing agents being included in the last or penultimate step.

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

Example I

A mouthrinse containing a mixture of hydrogenated lupulones, namely, hexahydrolupulone (35% by weight) and hexahydrocolupulone (65% by weight), the mixture hereinafter being referred to as "HHBA" was prepared. The ingredients of the mouthrinse are listed in Table I below. For the purpose of comparison, a hydrogenated lupulone containing a mouthrinse was prepared having the composition disclosed in US 5,370,863, the ingredients of which are listed in Table II below.

TABLE I	
Ingredient	% by Weight
HHBA	0.03
Ethanol	15.0
Glycerin	10.0
Sodium lauryl sulfate	0.75
Sorbitol	10.0
Propylene glycol	15.0
Flavor oil	0.1
KOH (10%)	0.2
KH ₂ PO ₄ (25%)	0.1
Distilled water q.s. ad.	100.00

The HHBA premix used to prepare the mouthrinse was prepared as follows:

- Stage I: The anionic surfactant sodium lauryl sulfate, was dissolved in warm (60-70°C) water.
- Stage II: A separate solution of HHBA dissolved in flavor oil, followed by the addition of ethanol, was prepared.
- Stage III: A separate solution of sorbitol, propylene glycol and glycerin was prepared.

The solutions prepared in Stages I and III were admixed followed by admixing with the solution of Stage II. The pH of the combined solutions were adjusted to 7.0 with 10% KOH followed by further adjustment of the pH to 9.0 with 25% K₂HPO₄ to prepare the HHBA premix. The premix was then added to the remainder of the mouthrinse ingredients to prepare the mouthrinse of Table I.

The comparative mouthrinse of Table II was prepared as follows:

AT
40

- Stage I: Sodium saccharin and Pluronic F127 surfactant were dissolved in warm (60-70°C) water. Next glycerol was added and mixed. Pluronic F127 surfactant is a polyoxyethylene/polyoxypropylene block copolymer nonionic surfactant available from BASF Corporation, Parsippany, New Jersey 07064.
- Stage II: HHBA was dissolved in flavor oil.
- Stage III: A separate solution of ethanol and benzoic acid was prepared.

The solutions prepared in Stages I and III were admixed with the solution in Stage II. Thereafter the color and sodium hydroxide were added.

09355392-080495

42
4

TABLE II	
Ingredient	% by Weight
Tetrahydroisohumulone	0.0025
Ethanol	16.25
Glycerin	10.0
Pluronic F127	0.12
Benzoic acid	0.05
Sodium saccharin	0.05
Flavor oil	0.15
Color	0.04
Sodium hydroxide (10% sol.)	0.15
Distilled water q.s. ad.	100.00

Stability Test

After being stored in sealed glass jars for 3 days at 22°C, the mouthrinse of Table I remained a clear, homogeneous solution, whereas the comparative mouthrinse of Table II when subjected to the same aging conditions, separation of the HHBA into soluble and insoluble components was observed.

09765593-2609260
5
664080-08499

49
42

Example II

There is provided in Table III below the ingredients of a stable HHBA dentifrice containing a dicalcium phosphate abrasive prepared in the manner previously described.

TABLE III	
Ingredient	% by Weight
Glycerin	10.0
Carageenan gum	0.8
Sorbitol (70%)	16.0
HHBA	0.2
Sodium saccharin	0.2
Sodium fluoride	0.25
Dicalcium phosphate dihydrate	48.0
Sodium lauryl sulfate	2.0
Flavor oil	1.0
Polyethylene glycol 600	1.0
Sodium monofluorophosphate	0.76
Tetrasodium pyrophosphate	0.25

09365692.08049

44
43

Example III

There is provided in Table IV below, the ingredients of a stable HHBA dentifrice containing dicalcium phosphate and precipitated calcium carbonate abrasives prepared in the manner previously described.

5

TABLE IV	
Ingredient	% by Weight
Glycerin	15.0
Carageenan gum	0.65
Sorbitol (70%)	10.0
HHBA	0.3
Sodium Saccharin	0.15
Sodium Fluoride	0.25
Precipitated calcium carbonate	36.0
Dicalcium phosphate	13.0
Sodium lauryl sulfate	2.3
Flavor oil	0.95
Water q.s.	100.00

Example IV

The mouthrinse of Table I was tested using a microbiological assay, namely, Minimum Inhibitory Concentration (MIC) and bacterial growth inhibition on hydroxyapatite discs. The gram-positive oral bacterium *Actinomyces viscosus* was routinely grown overnight in trypticase soy broth (Difco Labs, Detroit, MI) at 37°C. A gram strain of the cultures was prepared to determine the purity of the cultures prior to in vitro testing of the mouthrinse.

MIC ASSAY

The bacterial strain grown for 18 hours at 37°C in trypticase soy broth (TSB) was diluted in fresh broth to adjust its optical density between 0.1 and 0.2 absorption units at 610 nm prior to MIC determinations.

09356892-080499

45
44

The mouthrinse of Table I and a placebo mouthrinse were diluted in TSB and the MIC was determined using the microtiter format according to standard procedures (Manual of Clinical Microbiology, 1995). The placebo mouthrinse was prepared in the same manner as the mouthrinse of Table I except HHBA was not included in the mouthrinse. The MIC results are recorded in Table V below.

Bacterial Growth Inhibition Assay on Hydroxyapatite Disks

The antiplaque effect of the mouth rinse of Table I and the placebo rinse described above were assessed by a growth inhibition test with *A. viscosus* using hydroxyapatite disks treated with the rinse and bacterial growth was monitored by measuring optical density (OD) at 610 nm after 2 hours and 24 hours after treatment of the disks. In this test, the hydroxyapatite disk was placed in a test tube containing clarified human saliva and incubated overnight at 37°C. Thereafter, the saliva was removed from the tube and replaced with mouthrinse solution and incubated for 30 minutes at 37°C whereupon the disk was placed in a transparent plastic tube containing bacterial strains diluted in TSB to an OD of 0.25 at 610 nm. The results of the microbiological assays are recorded in Table VI below.

TABLE V		
Composition	MIC as a function of % rinse concentration for bacterial inhibition	MIC as a function of active concentration (in ppm)
Table I Rinse	0.39	2.3
Placebo Rinse	1.56	—

The results in Table V indicate that the HHBA mouthrinse of Table I was active against *A. viscosus* and provided better antibacterial efficacy than the placebo rinse.

TABLE VI		
Composition	Bacterial OD at 2 hrs.	Bacterial OD at 24 hrs.
Table I Rinse	0.3	0.5
Placebo Rinse	0.52	1.35

The results recorded in Table VI indicate that treatment with the mouthrinse of Table I resulted in fewer bacteria as determined by lower bacterial OD as compared to the placebo rinse.

45

Antibacterial efficacy of dentifrices

- **Zone of Bacterial Inhibition with dentifrices:**

5 The antibacterial efficacy of the dentifrice of Table IV and a placebo dentifrice were assessed by a zone of bacterial inhibition test with *A. viscosus*. The placebo dentifrice was prepared in the same manner as the dentifrice of Table IV except HHBA was not included in the dentifrice. In this test, hydroxyapatite disks were treated with a HHBA containing dentifrice or the placebo and placed on an agar plate containing *A. viscosus*. The inhibition of bacterial growth around each disk zone was measured after 48 hours of incubation and the results are shown in Table VII below.

TABLE VII	
Composition	Zone of inhibition in centimeters
Table IV dentifrice	2.17
Placebo dentifrice	1.77

The results recorded in Table VII indicate that the Table IV dentifrice had a higher zone of inhibition than the placebo dentifrice indicating antibacterial efficacy.

- **Bacterial Growth Inhibition on hydroxyapatite**

20 The antibacterial effects of the Table IV dentifrice was assessed by a growth inhibition test with *A. viscosus*. The placebo dentifrice was prepared in the same manner as the dentifrice of Table IV except HHBA was not included in the dentifrice. In this test, hydroxyapatite disks were treated with the dentifrice and bacterial growth monitored by measuring optical density at 610 nm after 24 hours post-treatment. The results are shown in Table VIII below.

TABLE VIII	
Composition	Bacterial Optical Density at 610 nm 24 hours post-treatment
Table IV dentifrice	0.43
Placebo dentifrice	0.91

25

A7
46

The results recorded in Table VIII indicate the highest optical density (a measure of bacterial growth) was observed with the placebo dentifrice, and a lower optical density from disks treated with the Table IV dentifrice indicating that the HHBA containing dentifrice provided antibacterial efficacy.

Example IV

There is provided in Table IX below, the ingredients of a stable HHBA dentifrice containing an anionic polycarboxylate polymer, Gantrez S-97.

TABLE IX	
Ingredient	% by Weight
Silica abrasive	20.0
Sylodent 15	1.5
Glycerin	20.0
Iota carageenan	0.4
Sorbitol (70%)	20.85
HHBA	0.3
Sodium saccharin	0.3
Sodium fluoride	0.243
Sodium lauryl sulfate	1.5
Flavor	1.0
Propylene glycol	0.5
Titanium dioxide	0.5
Gantrez S-97	2.0
Sodium carboxymethyl cellulose	1.1
Water	q.s.

The antibacterial efficacies of the dentifrice of Table IX (Dentifrice Table IX) and a dentifrice identical to the dentifrice of Table IX except that Gantrez S-97 was absent from the dentifrice (Dentifrice C) were determined by examining the ability of each dentifrice to inhibit the growth of bacteria. For this test, a slurry of each dentifrice was prepared in water. The slurries were centrifuged and the resulting supernatant used to treat saliva coated hydroxyapatite disks for 30 minutes. The dentifrice treated hydroxyapatite disks were washed with water and incubated with a culture of *Actinomyces viscosus*. The growth of the culture was determined

0936592.080499

48
47

24hours after incubation with the dentifrice treated disks. The results from triplicate samples are shown in Table X below and indicate bacterial growth as determined by measuring the optical density of each culture at 610 nm. Water treated disks were used as a control.

TABLE X	
Treatment	Bacterial Optical Density at 610 nm
Dentifrice Table IX	0.50
Dentifrice C	0.61
Control	1.49

5

The results recorded in Table X indicate that although the dentifrice containing 0.3% by weight HHBA (Dentifrice C) inhibits the growth of bacteria as evidenced by the lower bacterial optical density, the dentifrice containing HHBA and Gantrez (Dentifrice Table IX) is more effective in inhibiting bacterial growth.

664080-26899260

44
48

CLAIMS

What is claimed is:

1. A method for preparing a stable antibacterial oral composition containing a hydrogenated lupulone, the method comprising preparing a premix of (1) a solution of the hydrogenated lupulone in a mixture of flavor oil and an aliphatic alcohol with (2) a humectant solution containing an anionic surfactant adjusting the pH of the combined solutions to a range of 8.0 to 10.5 and then adding the premix to the other ingredients of the oral composition.
2. The method of claim 1 wherein the hydrogenated lupulone is present in the composition in an amount in the range of about 0.003 to about 2.0% by weight.
3. The method of claim 1 wherein the hydrogenated lupulone is hexahydrolupulone.
4. The method of claim 1 wherein the hydrogenated lupulone is hexahydrocolupulone.
5. The method of claim 1 wherein the hydrogenated lupulone is a mixture of hexahydrocolupulone and hexahydrolupulone.
6. The method of claim 1 wherein the anionic surfactant is sodium lauryl sulfate.
7. The method of claim 1 wherein the anionic surfactant is present in the composition in an amount effective to stabilize the hydrogenated lupulone.
8. The method of claim 1 wherein the anionic surfactant is present in the oral composition in an amount ranging from about 0.25 to about 3.0% by weight.
9. The method of claim 1 wherein an anionic polycarboxylate polymer is present in the oral composition in an amount of about 0.05 to about 5.0% by weight.
10. A stable oral composition prepared by the method of claim 1.
11. A stable antibacterial oral composition comprising about 0.003 to about 2% by weight of a hydrogenated lupulone and about 0.25 to 3.0% by weight of an anionic surfactant.

58
49

12. The oral composition of claim 11 in which an anionic polycarboxylate polymer is present in an amount of about 0.05 to about 5.0% by weight.

5 13. The oral composition of claim 12 wherein the anionic polycarboxylate polymer is a copolymer of maleic anhydride and methyl vinyl ether.

14. The oral composition of claim 11 which is a toothpaste.

10 15. The oral composition of claim 11 which is a mouthrinse.

00366992-080499

51
50

ABSTRACT

A stable antibacterial oral composition containing a hydrogenated lupulone and an anionic surfactant.

5

09365892-080499

52
51

COMBINED DECLARATION AND POWER OF ATTORNEY	Attorney Docket No. IR 6346-00
--	-----------------------------------

As a below named inventor, I hereby declare that:

My residence, post office address and citizenship are as stated below next to my name,

I believe I am the original, first and sole inventor (if only one name is listed below) or an original, first and joint inventor (if plural names are listed below) of subject matter which is claimed and for which a patent is sought on the invention entitled
Stable Hydrogenated Lupulone Antibacterial Oral Composition

(A) the specification of which

- (check one) ☒ is attached hereto.
- ☐ was filed on _____ as U.S. Application No. or PCT Int. Appln. No. _____
- ☐ and was amended on _____
(if applicable)

(B) described and claimed of therein; that I understand the content of the attached specification; that this application in part discloses and claims subject matter disclosed in my earlier filed pending application Serial No. _____ filed _____, that, as to the subject matter of this application which is common to said earlier application I do not know and I do not believe that printed publication in any country before my invention thereof or more than one year prior to said earlier application, or in public use or on sale in the United States of America for more than one year prior to said earlier application; that said common subject matter has not been patented or made the subject of an inventor's certificate issued before the date of said earlier application in any country foreign to the United States of America on an application filed by me or my legal representatives or assigns more than twelve months prior to said application; and that no application for patent or inventor's certificate on said common subject matter has been filed in any country foreign to the United States of America prior to this application by me or my legal representatives or assigns, except as follows:

that, as to the subject matter of the foregoing specification, which is not common to said application Serial No. _____, I do not know and I do not believe that the same was ever known or used before my invention thereof or patented or described in any printed publication in any country before my invention or discovery thereof or more than one year prior to this application, or in public use or on sale in the United States of America for more than one year prior to this application; that said non-common subject matter has not been patented or made the subject of an inventor's certificate issued in this application; and that no application for patent or inventor's certificate on said non-common subject matter has been filed in any country foreign to the United States of America prior to this application by me or my legal representatives or assigns, except as follows:

I hereby state that I have reviewed and understand the contents of the above-identified specification, including the claims, as amended by any amendment referred to above.

I acknowledge the duty to disclose to the Office all information known to me to be material to patentability as defined in Title 37, Code of Federal Regulations, §1.56.

I hereby claim foreign priority benefits under Title 35, United States Code, §119 of any foreign application(s) for patent or inventor's certificate listed below and have also identified below any foreign application for patent or inventor's certificate having a filing date before that of the application on which priority is claimed:

Prior Foreign Application(s)			Priority Claimed	
(Application Serial No.)	(Country)	(Day/Month/Year filed)	Yes	No
_____	_____	_____	_____	_____
(Application Serial No.)	(Country)	(Day/Month/Year filed)	Yes	No

I hereby claim the benefit under Title 35, United States Code, § 120 of any United States application(s) listed below and, insofar as the subject matter of each of the claims of this application is not disclosed in the prior United States application in the manner provided by the first paragraph of Title 35, United States Code, § 112. I acknowledge the duty to disclose to the Office all information known to me to be material to patentability as defined in Title 37, Code of Federal Regulations, § 1.56 which became available between the filing date of the prior application and the national or PCT international filing date of this application

(Application Serial No.)	(Filing Date)	(Status) (patented, pending, abandoned)
(Application Serial No.)	(Filing Date)	(Status) (patented, pending, abandoned)
(Application Serial No.)	(Filing Date)	(Status) (patented, pending, abandoned)

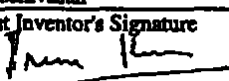
I hereby claim the benefit under Title 35, United States Code 119(e) of any United States provisional applications listed below.

(Application Serial No.)	(Filing Date)	(Status) (patented, pending, abandoned)
(Application Serial No.)	(Filing Date)	(Status) (patented, pending, abandoned)
(Application Serial No.)	(Filing Date)	(Status) (patented, pending, abandoned)

I hereby declare that all statements made herein of my own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true; and further that these statements were made with the knowledge that willful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment, or both, under Section 1001 of Title 18 of the United States Code and that such willful false statements may jeopardize the validity of the application or any patent issued thereon.

51
53

POWER OF ATTORNEY: As a named inventor, I hereby appoint the following attorney(s) and/or agent(s) to prosecute this application and transact all business in the Patent and Trademark Office connected therewith: Richard Ancel, Reg. No. 26,438; Henry S. Goldfine, Reg. No. 38,468; Bernard Lieberman, Reg. No. 26,194; Michael M. McGreal, Reg. No. 25,356; Rosemary Miano, Reg. No. 29,674; Richard B. Nanfeldt, Reg. No. 27,050; James Serafino, Reg. No. 29,346; Paul Shapiro, Reg. No. 22,322; Martin Barancik, Reg. No. 25,189; my attorneys with full power of substitution and revocation.

Send Correspondence To: Colgate-Palmolive Company 909 River Road P.O. Box 1343 Piscataway, New Jersey 08855-1343		Direct Telephone Calls To: Paul Shapiro (732) 878-7547	
FULL LEGAL Name of SOLE or FIRST Inventor Prem K. Sreenivasan			
Sole or First Inventor's Signature 		Date August 4, 1999	
Residence 45 Woodbrook Circle, Westfield, New Jersey 07090, U.S.A.		Occupation Sr. Research Scientist	
Citizenship U.S.A.		Date of Birth 12/26/62	
Post Office Address Same as residence above.			
FULL LEGAL Name of SECOND Joint Inventor, if any Muran Nabi			
Second Joint Inventor's Signature 		Date August 3, 1999	
Residence 58 Kinglet Drive South, Cranbury, New Jersey 08512, U.S.A.		Occupation Manager of Technology	
Citizenship U.S.A.		Date of Birth 5/1/49	
Post Office Address Same as residence above.			
FULL LEGAL Name of THIRD Joint Inventor, if any Abdul Gaffar			
Third Joint Inventor's Signature 		Date 8/2/99	
Residence 89 Carter Road, Princeton, New Jersey 08540, U.S.A.		Occupation Immunochemist	
Citizenship U.S.A.		Date of Birth 12/10/40	
Post Office Address Same as residence above.			

TRADUCCIÓN DEL INGLÉS AL ESPAÑOL de la Solicitud de Patente de los Estados Unidos No. 09/366,892 relacionada con:

**COMPOSICIONES ANTIBACTERIANAS ORALES DE LUPULONA
HIDROGENADA ESTABLE**

ANEXOS. La Solicitud de Patente de los Estados Unidos Serie No. 09/366,892 arriba mencionada, Declaración y Poder, Solicitud de Patente, Certificación del Comisionado de Patentes y Marcas de los Estados Unidos de América, Certificación del Secretario de Estado de los Estados Unidos de América; Legalización ante el Consulado de Colombia en Washington, D. C., Estados Unidos de América.

LOS ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

**DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS DE
AMÉRICA**

Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

Agosto 04, 2000

ESTE PARA CERTIFICAR QUE ANEXO AL PRESENTE SE ENCUENTRA UNA FIEL COPIA TOMADA DE LOS REGISTROS DE LA OFICINA DE PATENTES Y MARCAS DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AQUELLOS DOCUMENTOS DE LA SOLICITUD DE PATENTE IDENTIFICADA ABAJO LA CUAL CUMPLE LOS REQUISITOS PARA CONCEDERLE UNA FECHA DE PRESENTACIÓN BAJO LA NORMA 35USC 111.

NUMERO DE SOLICITUD: 09/366,892
FECHA DE PRESENTACION: Agosto 04, 1999

Por autorización del
COMISIONADO DE PATENTES Y MARCAS
T. Wallace (Firmado)
T. WALLACE
Funcionario de Certificaciones

SELLO ADHERIDO

00045368-10

ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

DEPARTAMENTO DE ESTADO

**A TODOS AQUELLOS A QUIENES LAS PRESENTES LLEGAREN,
SALUD:**

Certifico que el documento aquí anexo se encuentra bajo el sello de la oficina de Patentes y Marcas, Departamento de Comercio de los Estados Unidos de América, y que dicho sello es digno de toda fe y crédito.*

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, Yo, Madeleine K. Albright, Secretario de Estado, he causado que se fije el Sello del Departamento de Estado y que mi nombre sea suscrito por el funcionario de Autenticaciones del dicho Departamento en la ciudad de Washington, en el Distrito de Columbia, este trigésimo día de Agosto, 2000.

**Madeleine K. Albright (firmado).
Secretario de Estado**

**Por : (firma ilegible)
Funcionario de Autenticaciones Asistente
Departamento de Estado**

(* El Departamento no asume responsabilidad alguna por el contenido del documento anexo).

SELLO EN RELIEVE

Este certificado no es Válido si se retira o altera en cualquier forma.

58
56

**COMPOSICIONES ANTIBACTERIANAS ORALES DE LUPULONA
HIDROGENADA ESTABLE**

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

1. Campo de la Invención

Esta invención se relaciona con una composición oral estable que contiene una cantidad efectiva antibacteriana de una lupulona hidrogenada derivada de lúpulos de cerveza.

2. El arte previo

Es difícil predecir la eficacia de los agentes antibacterianos cuando se incorporan en cualquier vehículo de administración y particularmente en composiciones orales. Por ejemplo, la placa dental es un depósito blando que se forma sobre los dientes en cuanto opuesto al cálculo que es un depósito calcificado duro sobre los dientes. De manera diferente que el cálculo, la placa puede formarse sobre cualquier parte de la superficie dental, particularmente en el margen gingival y está implicada en la incidencia de la gingivitis. Los compuestos antibacterianos catiónicos, tales como clorhexidina, cloruro de benztonio y cloruro de piridinio de cetilo, han sido utilizados como agentes antibacterianos antiplaca. Sin embargo, estos agentes generalmente no son efectivos cuando se hace también presente en la composición oral un agente tensioactivo aniónico necesario para la efectiva realización de los compuestos orales, tales como la pasta dentífrica y los enjuagues de boca.

Se conoce en la especialidad que los ácidos beta, también conocidos como lupulonas, derivados de lúpulos de cerveza presentan una acción antibacteriana en las composiciones orales. Por ejemplo, la Patente US 3,932,603 expone que las resinas de extractos de lúpulos, tales como la lupulona y la humulona, son efectivas como agentes antimicrobianos contra los estreptococos cariogénicos. La Patente US 5,370,863 expone composiciones orales que contienen ácidos de lúpulos, tal como la tetrahidroisohumulona, que inhiben las bacterias gram-positivas, la formación de placa y la enfermedad periodóntica.

También se sabe que las lupulonas inhiben el crecimiento de patógenos de alimentos, tal como la *Listeria monocytogenes* (Patentes US No. 5,286,506; 5,455,038). Además, la forma hidrogenada, la hexahidrolupulona, inhibe el crecimiento de algunos *Lactobacilli* (Patente US No. 5.082.975). Las lupulonas hidrogenas parecen ser más activas y estables que sus compuestos de origen no hidrogenados. Por ejemplo, se cree que la hexahidrocolupulona es un agente antibacteriano más activo que la colupulona, mientras que se ha observado que la

59
57

hexahidrolupulona es más estable que la lupulona. La hexahidrocolupulona puede hacerse por la hidrogenación química de la colupulona utilizando una variedad de métodos conocidos en la especialidad. Por ejemplo, la hidrogenación puede conseguirse con óxido de platino (IV) como catalizador, según lo descrito por Riel (Ber. 89:1863 (1956) o por Carson (J. Am. Chem. Soc. 73:1850 (1951)). Un método para la preparación de hexahidrolupulona se describe en la Patente US No. 5,082,975.

Como se demostrará en adelante, una desventaja en el uso de lupulonas hidrogenadas en composiciones orales, tales como dentífricos, es que la lupulona no es estable y, al conservarse, se separa en sus componentes solubles e insolubles, desanimando esta falta de esta falta de estabilidad la aceptación comercial por parte de los consumidores.

RESUMEN DE LA INVENCION

De acuerdo con la presente invención, se provee en ella una composición oral estable que contiene una lupulona hidrogenada, la cual composición se prepara mezclando (1) una solución de la lupulona hidrogenada en un aceite aromático y un alcohol alifático, tal como etanol, con (2) una solución humectante que contiene un agente tensioactivo aniónico, y ajustando el pH a un rango de alrededor de 8.0 a alrededor de 0.5 para preparar una mezcla previa y después agregar la mezcla previa a los otros ingredientes de la composición oral.

La presencia, en la lupulona hidrogenada que contiene la composición oral, de un polímero de policarboxilato aniónico, tal como un copolímero de anhídrido maléico/éter de metilvinilo como se demostrará en adelante, mejora sustancialmente las propiedades antibacterianas de la composición oral.

DESCRIPCION DETALLADA DE LAS MODALIDADES PREFERIDAS

El término "lupulona hidrogenada", según aquí se utiliza, incluye dentro de su significado lupulonas hidrogenadas, derivados y análogos de las mismas, así como también sus sales farmacéuticamente aceptables. La hexahidrolupulona y la hexahidrocolupulona y mezclas de las mismas son lupulonas hidrogenadas preferidas en la práctica de la presente invención.

La lupulona hidrogenada utilizada para preparar las composiciones orales de la presente invención, tales como dentífrico, geles y enjuagues de boca, se incorpora en la composición oral en una cantidad antiplaca

efectiva, típicamente en un rango de alrededor de 0.003 a alrededor de 2%; preferiblemente alrededor de 0.02 a alrededor de 1% por peso. Una mezcla de lupulonas hidrogenadas, es decir, hexahidrolupulona (35% por peso) y hexahidrocolupulona (65% por peso) está disponible comercialmente en Haas Hop Products, Washington, D.C.

Cuando la composición oral es un gel o una pasta, esta composición se prepara utilizando un vehículo oralmente aceptable, que incluye una fase de agua con humectante que es preferiblemente glicerina, sorbitol, un glicol de alquilenos o mezclas de los mismos, en donde el agua se hace presente típicamente en una cantidad de alrededor de 15 a alrededor de 40% por peso y el humectante de glicerina, sorbitol y/o glicol de alquilenos típicamente totaliza alrededor de 20 a alrededor de 75% por peso de la composición oral, más típicamente alrededor de 25% a alrededor de 60% por peso.

El vehículo de la composición de pasta o gel orales puede también contener un material abrasivo dentalmente aceptable, tales como bicarbonato de sodio, metafosfato de sodio, metafosfato de potasio, fosfato de tricalcio, fosfato de dicalcio dihidratado, fosfato de dicalcio anhidro, pirofosfato de calcio, carbonato de calcio, silicato de aluminio, alúmina hidratada, alúmina calcinada, sílice, bentonita y mezclas de los mismos. El material abrasivo se hace generalmente presente en la composición de pasta o gel en unas concentraciones de peso de alrededor de 10% a alrededor de 60% por peso, preferiblemente alrededor de 10% a alrededor de 30% en un gel y alrededor de 25% a alrededor de 60% en una pasta.

Las pastas de dientes, así como también los dentífricos de gel contienen típicamente un espesador o agente de gelificación natural o sintético, en proporciones de alrededor de 0.1 a alrededor de 10% por peso, preferiblemente alrededor de 0.5 a alrededor de 5% por peso. Los espesadores o agentes de gelificación apropiados incluyen musgo Irlandés, carragenina iota, carragenina kappa, tragacanto de goma, almidón, polivilpirrolidona, celulosa de hidroxietilpropilo, celulosa de hidroxibutilmetilo, celulosa de hidroxipropilmetilo, celulosa de hidroxietilo, celulosa de carboximetilo de sodio y espesadores de sílice, tal como Sylodent 15.

En la modalidad de la presente invención en la que la composición oral es sustancialmente líquida en su composición, tal como un enjuague de boca o un lavado de boca, el vehículo es típicamente una mezcla de alcohol y agua. Generalmente, la proporción por peso de agua con respecto al alcohol es de desde alrededor de 3:1 a 10:1 y preferiblemente alrededor de 4:1 a alrededor de 6:1. El alcohol es un alcohol no tóxico, tal como etanol o isopropanol. Un humectante, tales como glicerina, sorbitol

o un glicol de alquileo o mezclas de los mismos, puede hacer presente en una cantidad de alrededor de 10 a alrededor de 40% por peso. Los enjuagues bucales típicamente contienen alrededor de 50 a alrededor de 80% de agua, alrededor de 0 a 20% por peso de un alcohol no tóxico y alrededor de 10 a alrededor de 40% por peso del humectante.

Los agentes tensioactivos aniónico se utilizan en las composiciones orales de la presente invención para conseguir un aumento de la acción profiláctica y la formación de espuma. Inesperadamente, la presencia de un agente tensioactivo aniónico desempeña también un papel en la estabilización de la lupulona hidrogenada. Los ejemplos apropiados de agentes tensioactivos aniónicos útiles en la práctica de la presente invención incluyen sales solubles en agua de monosulfatos de monoglicéridos de ácidos grasos superiores, tal como la sal de sodio del monoglicérido monosulfatado de ácidos grasos de aceite de coco hidrogenado, sulfatos de alquilo superior, tal como sulfato de laurilo de sodio, sulfonatos de alquilarilo, tal como sulfonato de benceno de dodecilo de sodio, sulfoacetatos de alquilo superior, ésteres de ácidos grasos superiores de sulfonato de 1,2-dihidroxipropano, y las amidas de acilo alifáticas superiores sustancialmente saturadas de compuestos alifáticos inferiores de ácido aminocarboxílico, tales como las que tienen de 12 a 16 átomos de carbono en el ácido graso, radicales de alquilo o acilo y taurinas de alcoilo, y similares. Ejemplos de las últimas amidas mencionadas y de tauratos son sarcosina de N-lauroilo y las sales de sodio, potasio y etanolamina de sarcosina de N-lauroilo, N-miristoilo, o N-palmitoilo, que debe estar sustancialmente libre de jabón o un material similar de ácido graso superior, así como también taurinas de N-metil-N-cocoilo (u oleoilo o palmitoilo).

El agente tensioactivo aniónico se hace presente en las composiciones orales de la presente invención en una cantidad efectiva para estabilizar la lupulona hidrogenada, cuya cantidad varía desde alrededor de 0.25 a alrededor de 3.0% por peso y preferiblemente alrededor de 0.5 a alrededor de 2.0% por peso.

Cuando se utilizan agentes tensioactivos diferentes de los agentes tensioactivos aniónicos en las composiciones orales que contienen lupulona hidrogenada, se observa que la lupulona hidrogenada en conservación es inestable.

Otros agentes que pueden ser incluidos en la composición oral de la presente invención son sales de fluoruro para proporcionar un efecto anticaries, como por ejemplo fluoruro de sodio, fluoruro de potasio, monofluorofosfato de sodios y hexafluorosilicato de sodio. La sal que proporciona iones de fluoruro se hace generalmente presente en la

7 60

composición oral en una concentración de alrededor de 0.0005 a alrededor de 3.0% por peso. Puede utilizarse cualquier cantidad mínima apropiada de dicha sal, pero es preferible emplear sal de fluoruro suficiente para liberar alrededor de 300 a 2.000 ppm, más preferiblemente alrededor de 800 a alrededor de 1.500 ppm, de iones de fluoruro.

Los agentes antisarro, tales como tripolifosfato de sodio, pirofosfato de tetrapotasio o tetrasodio, o mezclas de los mismos, pueden hacerse presente en las composiciones orales de la presente invención en concentraciones desde alrededor de 0.5 a alrededor de 8% por peso.

Los agentes empleados para disminuir la sensibilidad de los dientes, tales como cloruro de potasio, nitrato de potasio y citrato de potasio, pueden también incluirse en las composiciones orales de la presente invención en concentraciones alrededor de de alrededor de 0.1 a alrededor de 10% por peso.

Otros diversos materiales pueden incorporarse en las composiciones orales de esta invención, incluyendo preservativos, tal como benzoato de sodio, compuestos de peróxido para blanquear, vitaminas y compuestos de clorofila. Estos adyuvantes, cuando se hacen presentes se incorporan en las composiciones en cantidades que no afecten adversamente de una manera sustancial a las propiedades y características deseadas.

Los aceites saborizantes útiles en la práctica de la presente invención para disolver la lupulona hidrogenada e impartir sabor agradable a la composición oral incluyen aceite de menta, yerba buena, gaulteria, sasafrás, clavo, salvia, eucaliptos, canela, limón y naranja y salicilato de metilo.

Agentes edulcorantes pueden también hacerse presentes incluyen sacarosa, lactosa, maltosa, xilitol, ciclamato de sodio, perillartina, éster de metilo de aspartilfenilalanina y sacarina.

Convenientemente, el aceite saborizante y el agente edulcorante comprenden cada uno desde alrededor de 0.1% a 2% de la composición oral.

Agentes antibacterianos, además de la lupulona hidrogenada, pueden ser incluidos en la composición oral de la presente invención y, particularmente, agentes de éteres de difenilo halogenados no catiónicos que son deseables por consideraciones de eficiencia y seguridad tales como éter de 2',4,4'-tricloro-2-hidroxi-difenilo (Triclosan) y éter de 2,2'-

dihidroxi-5,5'- dibromofenilo. El agente antibacteriano cuando se hace presente en la composición oral se presenta en concentraciones de alrededor de 0.05 a alrededor de 2% por peso y preferiblemente 0.1 a alrededor de 1% por peso.

Polímeros aniónicos de policarboxilato que tienen un peso molecular de alrededor de 1.000 a alrededor de 5.000.000, preferiblemente alrededor de 30.000 a alrededor de 500.000, en la forma de sus ácidos libres, o un metal alcalino soluble en agua preferiblemente parcialmente, o más preferiblemente totalmente, neutralizado (por ejemplo, potasio y preferiblemente sodio) o sales de amonio se incluyen en la composición oral que contiene lupulona hidrogenada de la presente invención para mejorar la eficacia antibacteriana de la lupulona hidrogenada. Los polímeros de policarboxilato aniónicos preferidos son copolímeros de 1:4 a 4:1 de anhídrido o ácido maléico con otro monómero polimerizable etilénicamente insaturado, preferiblemente éter de metilvinilo/anhídrido maléico, que tiene un peso molecular (M.W.) de alrededor de 30.000 a alrededor de 1.000.000, muy preferiblemente alrededor de 30.000 a alrededor de 500.000. Estos copolímeros están disponibles, por ejemplo, bajo la designación comercial de Gantrez AN 139 (M.W. 500.000), AN 119 (M.W. 250.000); y preferiblemente Gantrez S-97, Grado farmacéutico (Peso molecular 70.000), de GAF Corporation.

Otros polímeros de policarboxilato útiles en la práctica de la presente invención son los polímeros de carboxivinilo comercialmente disponibles, por ejemplo, bajo la designación comercial Carbopol 934.940 y 941 de B.F. Goodrich, comprendiendo estos polímeros un polímero coloidalmente soluble en agua de ácido poliacrílico con enlace cruzado formando desde alrededor de 0.75% a alrededor de 2.0% de sacarosa de polialquilo o pentaeritritol de polialquilo frecuentemente con pesos moleculares de 4 a 5 millones o más.

El polímero de carboxilato aniónico cuando se emplea en la composición oral de la presente invención se incorpora en la composición en cantidades de alrededor de 0.05 a alrededor de 5%, preferiblemente alrededor de 0.1 a alrededor de 3% por peso.

Para preparar la composición oral de la presente invención, se prepara separadamente una solución de mezcla previa de la lupulona hidrogenada, en donde una solución acuosa que contiene alrededor de 2 a alrededor de 2.5% por peso del agente tensioactivo aniónico, preferiblemente calentada a una temperatura de 60 a 80°C, se mezcla con una solución acuosa que contiene alrededor de 10 a alrededor de 15% por peso de uno o más humectantes, tales como glicerina, sorbitol o

propilenglicol, para proporcionar una solución combinada que contiene la lupulona hidrogenada en cantidades de alrededor de 0.03 a alrededor de 0.3% por peso, el aceite saborizante en cantidades de alrededor de 0.15 a alrededor de 1% por peso y un alcohol alifático, tal como etanol o isopropanol, en una cantidad de alrededor de 15 a alrededor de 25% por peso. Al terminarse la mezcla, se ajusta el pH de las soluciones mezcladas hasta un pH de alrededor de 8 a alrededor de 10.5, preferiblemente alrededor de 8.5 a alrededor de 9.5.

Las composiciones orales de la presente invención pueden prepararse mezclando convenientemente la solución de mezcla previa de lupulona hidrogenada, preparada como se describió anteriormente, con los otros ingredientes de la composición oral. Por ejemplo, en la preparación de un enjuague bucal, la mezcla previa de lupulona hidrogenada dispersa en la mezcla de alcohol, humectante, agente tensioactivo y saborizante se agrega a una solución acuosa de cualesquiera ingredientes adicionales que se harán presentes en el enjuague bucal y se mezcla bajo vacío por alrededor de 15-30 minutos. Se empaqueta después el producto de enjuague resultante. Los dentífricos se preparan de manera semejante, incluyéndose el espesante adicional y agentes de pulimentación en la última o penúltima fase.

Los siguientes ejemplos ilustran más la presente invención, pero se entiende que la invención no queda limitada por ellos. Todas las cantidades y proporciones aquí mencionadas y en las reivindicaciones anexas son por peso, a no ser que se indique de otra manera.

Ejemplo I

Se preparó un enjuague bucal que contenía una mezcla de lupulonas hidrogenadas, es decir, hexahidrolupulona (35% por peso) y hexahidrolupulona (65% por peso), mencionados en adelante la mezcla como "HHBA". Los ingredientes del enjuague bucal se enumeran a continuación en la Tabla I. Para propósitos de comparación, se preparó un enjuague bucal que contenía lupulona hidrogenada, teniendo la composición expuesta en la Patente US 5,370,863, cuyos ingredientes se enumeran a continuación en la Tabla II.

Tabla I	
Ingrediente	% en peso

HHBA	0.03
Etanol	15.0
Glicerina	10.0
Sulfato de Laurilo de Sodio	0.75
Sorbitol	10.0
Propilenglicol	15.0
Aceite de Sabor	0.1
KOH (10%)	0.2
KH ₂ PO ₄ (25%)	0.1
Agua destilada, q.s ad.	100.0

La mezcla previa de HHBA utilizada para preparar el enjuague bucal se preparó como sigue:

- Paso I: El sulfato de laurilo de sodio del agente tensioactivo aniónicos e disolvió en agua caliente (60-70°C).
- Paso II: Se preparó una solución separada de HHBA disuelta en aceite de sabor, seguido por la agregación de etanol.
- Paso III. Se preparó una solución separada de sorbitol, propilenglicol y glicerina.

Se mezclaron las soluciones preparadas en los Pasos I y III, seguido por la mezcla con la solución del Paso II. El pH de las soluciones combinadas se ajustó a 7.0 con KOH al 10%, seguido por un ulterior ajuste del pH a 9.0 con K₂HPO₄ al 25%, para preparar la mezcla previa de HHBA. La mezcla previa fue después agregada al resto de los ingredientes del enjuague bucal para preparar el enjuague bucal de la Tabla I.

El enjuague bucal comparativo de la Tabla II se preparó como sigue:

- Paso I: Se disolvieron sacarina de sodio y agente tensioactivo Pluronic F127 en agua caliente (60-70°C). Después, se agregó glicerol y se mezcló. El agente tensioactivo Pluronic F127 es un agente tensioactivo noniónico de copolímero de bloques de polioxietileno/polioxipropileno, disponible en BASF Corporation, Parsippany, New Jersey 07064.
- Paso II: Se disolvió HHBA en aceite de sabor.
- Paso III: Se preparó una solución separada de etanol y ácido benzoico.

Las soluciones preparadas en los Pasos I y III se mezclaron con la solución en el Paso II. Después, se agregaron el color y el hidróxido de sodio.

TABLA II	
Ingrediente	% por Peso
Tetrahidroisohumulona	0.0025
Etanol	16.25
Glicerina	10.0
Pluronic F127	0.12
Acido Benzoico	0.05
Sacarina de Sodio	0.05
Aceite de Sabor	0.15
Color	0.04
Hidróxido de Sodio (solución 10%)	0.15
Agua destilada, q.s ad.	100.0

Prueba de Estabilidad

Después de conservarse en jarras de vidrio selladas durante 3 días a 22°C, el enjuague bucal de la Tabla I permaneció como una solución clara y homogénea, mientras que el enjuague bucal comparativo de la Tabla II, cuando se sometió a las mismas condiciones de conservación, se observó la separación del HHBA en los componentes solubles e insolubles.

Ejemplo II

Se presentan a continuación en la Tabla III los ingredientes de un dentífrico estable de HHBA que contiene un abrasivo de fosfato de dicalcio preparado de la manera anteriormente descrita.

TABLA III	
Ingrediente	% por Peso
Glicerina	10.0
Goma carragenina	0.8
Sorbitol (70%)	16.0
HHBA	0.2
Sacarina de sodio	0.2
Fluoruro de sodio	0.25
Dihidrato de fosfato de dicalcio	48.0
Sulfato de laurilo de sodio	2.0
Aceite de sabor	1.0
Propilenglicol 600	1.0
Monofluorofosfato de sodio	0.76
Pirofosfato de tetrasodio	0.25

Ejemplo III

Se presentan a continuación en la Tabla IV los ingredientes de un dentífrico estable de HHBA que contiene abrasivos de fosfato de dicalcio y carbonato de calcio precipitado, preparados de la manera anteriormente descrita.

TABLA IV	
Ingrediente	% por Peso
Glicerina	15.0
Goma carragenina	0.65
Sorbitol (70%)	10.0
HHBA	0.3
Sacarina de sodio	0.15
Fluoruro de sodio	0.25
Carbonato de calcio precipitado	36.0
Fosfato de dicalcio	13.0
Sulfato de laurilo de sodio	2.3
Aceite de sabor	0.95
Agua q.s.	100.00

Ejemplo IV

Se experimentó el enjuague bucal de la Tabla I utilizando un análisis microbiológico, es decir, la Concentración Inhibidora Mínima (MIC) y la inhibición del crecimiento bacteriano sobre discos de hidroxiapatita. Se cultivó de la manera acostumbrada durante una noche la bacteria oral gram-positiva *Actinomyces viscosus* en caldo de soya de tripticasa (Difco Labs, Ditroit, MI) a 37°C. Se preparó una cepa gram de los cultivos para determinar la pureza de los cultivos antes de la experimentación in vitro del enjuague bucal.

Análisis de la MIC

La cepa bacteriana cultivada durante 18 horas a 37°C en caldo de soya de tripticasa (TSB) fue diluida en caldo reciente para ajustar su densidad óptica entre 0.1 y 0.2 de unidades de absorción a 610 nm antes de la determinación de la MIC.

El enjuague bucal de la Tabla I y un enjuague bucal de placebo se diluyeron en TSB y se determinó la MIC utilizando el formato de microtítulo conforme a los procedimientos normales (Manual de Microbiología Clínica, 1995). Se preparó el enjuague bucal de placebo de la misma manera que el enjuague bucal de la Tabla I excepto que no se incluyó HHBA en el enjuague bucal. Los resultados de la MIC se registran más adelante en la Tabla V.

Análisis de la Inhibición del Crecimiento Bacteriano sobre Discos de Hidroxiapatita

Los efectos antiplaca del enjuague bucal de la Tabla I y el enjuague de placebo, descritos anteriormente, fueron analizados por medio de una prueba de inhibición del crecimiento con *A. viscosus* utilizando discos de hidroxiapatita tratados con el enjuague y se examinó el crecimiento bacteriano midiendo la densidad óptica (OD) a 610 nm después de 2 horas y 24 horas después del tratamiento de los discos. En esta prueba, el disco de hidroxiapatita se colocó en un tubo de ensayo que contenía saliva humana clarificada y se incubó durante una noche a 37°C. Después, se retiró la saliva del tubo y se reemplazó con la solución de enjuague bucal y se incubó durante 30 minutos a 37°C, después de lo cual el disco se colocó en un tubo de plástico transparente que contenía cepas bacterianas diluidas en TSB hasta una OD de 0.25 a 610 nm. Los resultados de las pruebas microbiológicas se registran a continuación en la Tabla VI.

TABLA V		
Composición	MIC como función del % de concentración de enjuague para inhibición bacteriana	MIC como una función de la concentración activa (en ppm)
Enjuague de la Tabla I	0,39	2,3
Enjuague placebo	1,56	--

Los resultados en la Tabla V indican que el enjuague bucal con HHBA de la Tabla I fue activo contra *A. viscosus* y proporcionó una mejor eficacia antibacteriana que el enjuague de placebo.

TABLA VI		
Composición	OD bacteriana a 2 horas	OD bacteriana a 24 horas
Enjuague de la Tabla I	0,3	0,5
Enjuague placebo	0,52	1.35

Los resultados registrados en la Tabla VI indican que el tratamiento con el enjuague bucal de la Tabla I resultó en menos bacterias, determinado por una más baja OD bacteriana en comparación con el enjuague de placebo.

Eficacia Antibacteriana de los dentífricos

67

• Zona de Inhibición Bacteriana con dentífricos:

La eficacia antibacteriana del dentífrico de la Tabla IV y el dentífrico de placebo se analizaron por medio de una prueba de inhibición bacteriana con *A. viscosus*. El dentífrico de placebo se preparó de la misma manera que el dentífrico de la tabla IV excepto que no se incluyó HHBA en el dentífrico. En esta prueba, los discos de hidroxiapatita fueron tratados con dentífrico que contenía HHBA o el placebo y se colocaron sobre una placa de agar que contenía *A. viscosus*. La inhibición del crecimiento bacteriano alrededor de cada zona de discos se midió después de 48 horas de incubación y los resultados se presentan a continuación en la Tabla VII.

TABLA VII	
Composición	Zona de Inhibición en centímetros
Dentífrico de la Tabla IV	2,17
Dentífrico placebo	1,77

Los resultados registrados en la Tabla VII indican que el dentífrico de la Tabla IV tuvo una zona más alta de inhibición que el dentífrico de placebo, indicando una eficacia antibacteriana.

• Inhibición del Crecimiento bacteriano sobre Hidroxiapatita

Los efectos antibacterianos del dentífrico de la Tabla IV se valoraron por medio de una prueba de inhibición del crecimiento con *A. viscosus*. El dentífrico de placebo se preparó de la misma manera que el dentífrico de la Tabla IV excepto que no se incluyó HHBA en el dentífrico. En esta prueba, los discos de hidroxiapatita fueron tratados con el dentífrico y se examinó el crecimiento bacteriano midiendo la densidad óptica a 610 nm después de 24 horas después del tratamiento. Los resultados se presentan a continuación en la Tabla VIII.

TABLA VIII	
Composición	Densidad Optica Bacteriana a 610 nm 24 horas después del tratamiento
Dentífrico de la Tabla IV	0,43
Dentífrico placebo	0,91

68

Los resultados registrados en la Tabla VIII indican que se observó una mayor densidad óptica (una medida del crecimiento bacteriano) con el dentífrico de placebo, y una menor densidad óptica en los discos tratados con el dentífrico de la Tabla IV, indicando que el dentífrico que contiene HHBA proporcionó una eficacia antibacteriana.

Ejemplo IV

A continuación en la Tabla IX se presentan los ingredientes de un dentífrico de HHBA estable que contiene un polímero de policarboxilato aniónico, Gantrez S-97.

TABLA IX	
Ingrediente	% en peso

Abrasivo de Sílice	20.0
Sylodent 15	1.5
Glicerina	20.0
Carragenina Iota	0.4
Sorbitol (70%)	20.85
HHBA	0.3
Sacarina de sodio	0.3
Fluoruro de sodio	0.243
Sulfato de Laurilo de Sodio	1.5
Sabor	1.0
Propilenglicol	0.5
Dióxido de Titanio	0.5
Gantrez S-97	2.0
Celulosa de carboximetilo de sodio	1.1
Agua	q.s.

La eficacia antibacteriana del dentífrico de la Tabla IX (Dentífrico Tabla IX) y la de un dentífrico idéntico al dentífrico de la Tabla IX excepto que se retiró del dentífrico el Gantrez S-97 (Dentífrico C) se determinaron examinando la capacidad de cada dentífrico para inhibir el crecimiento de bacterias. Para esta prueba, se preparó una lechada de cada dentífrico en agua. Las lechadas se centrifugaron y el sobrenadante resultante se utilizó para tratar durante 30 minutos discos de hidroxiapatita revestidos con saliva. Los discos de hidroxiapatita tratados con dentífrico fueron lavados con agua e incubados con un cultivo de *Actinomyces viscosus*. Se determinó el crecimiento del cultivo 24 horas después de una incubación con los discos tratados con dentífrico. Los resultados de muestras triplicadas se presentan a continuación en la Tabla X e indican el crecimiento bacteriano determinado midiendo la densidad óptica de cada cultivo a 610 nm. Se utilizaron como control discos tratados con agua.

TABLA X	
Tratamiento	Densidad óptica bacteriana a 610 nm
Dentífrico Tabla IX	0.50
Dentífrico C	0.61
Control	1.49

Los resultados registrados en la Tabla X indican que, aunque el dentífrico que contiene 0.3% por peso de HHBA (Dentífrico C) inhibe el crecimiento de bacterias, como se evidencia por la menor densidad óptica bacteriana, el dentífrico que contiene HHBA y Gantrez (Dentífrico Tabla IX) es más efectivo para inhibir el crecimiento bacteriano.

REIVINDICACIONES

1. Un método para preparar una composición oral antibacteriana estable que contiene una lupulona hidrogenada, comprendiendo el método preparar una mezcla previa de (1) una solución de la lupulona hidrogenada en una mezcla de aceite de sabor y un alcohol alifático con (2) una solución humectante que contiene un agente tensioactivo aniónico que ajusta el pH de las soluciones combinadas a un rango de 8.0 a 10.5 y agregar después la mezcla previa a los otros ingredientes de la composición oral.

2. El método de la reivindicación 1, en el que la lupulona hidrogenada se hace presente en la composición en una cantidad del rango de alrededor de 0.003 a alrededor de 2.0% por peso.

3. El método de la reivindicación 1, en el que la lupulona hidrogenada es hexahidrolupulona.

4. El método de la reivindicación 1, en el que la lupulona hidrogenada es hexahidrocolupulona.

5. El método de reivindicación 1, en el que la lupulona hidrogenada es una mezcla de hexahidrocolupulona y hexahidrolupulona.

6. El método de la reivindicación 1, en el que el agente tensioactivo aniónico es sulfato de laurilo de sodio.

7. El método de la reivindicación 1, en el que el agente tensioactivo aniónico se hace presente en la composición en una cantidad efectiva para estabilizar la lupulona hidrogenada.

8. El método de la reivindicación 1, en el que el agente tensioactivo aniónico se hace presente en la composición oral en una cantidad que varía desde alrededor de 0.25 a alrededor de 3.0% por peso.

9. El método de la reivindicación 1, en el que el un polímero de policarboxilato aniónico se hace presente en la composición oral en una cantidad de alrededor de 0.05 a alrededor de 5.0% por peso.

10. Una composición oral estable preparada por el método de la reivindicación 1.

11. Una composición oral antibacteriana estable que comprende alrededor de 0.003 a alrededor de 2% por peso de una lupulona hidrogenada y alrededor de 0.25 a 3.0% por peso de un agente tensioactivo aniónico.

18 71

12. La composición oral de la reivindicación 11, en la que un polímero de policarboxilato aniónico se hace presente en una cantidad de alrededor de 09.05 a alrededor de 5.0% por peso.

13. La composición oral de la reivindicación 12, en la que el polímero de policarboxilato aniónico es un copolímero de anhídrido maléico y éter de metilvinilo.

14. La composición oral de la reivindicación 11, que es una pasta de diente.

15. La composición oral de la reivindicación 11, que es un enjuague bucal.

RESUMEN

Una composición antibacteriana oral estable que contiene una lupulona hidrogenada y un agente tensioactivo aniónico.

EN ESPAÑOL: La legalización ante el Consulado de Colombia en Washington, D.C., Estados Unidos de América, bajo el número 2228 de fecha 1 Septiembre, 2000.

ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA DEL DOCUMENTO ANEXO
TERMINADA ESTE 28 DE OCTUBRE DE 2000.