

AS: 82.855

REPUBLICA DE COLOMBIA



SUPERINTENDENCIA
DE INDUSTRIA
Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00058420 00000000
Fecha (AMD): 2000-08-03 15:48:53
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Folios: 21

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social

COLGATE - PALMOLIVE COMPANY

No. de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica)

País de Domicilio

Estados Unidos de América

Departamento o Estado

New York

Ciudad

New York

Dirección

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre

RAMIRO CASTRO DUQUE

Dirección

Cra 7 No. 16-56 Piso 9

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es)

Prem K. Sreenivasan, Nuran Nabi, Abdul Gaffar

Dirección y Domicilio

Westfield; Cranbury; Princeton, New Jersey, Estados
Unidos de América (Respectivamente).

Identificación

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención COMPOSICIONES ANTIBACTERIANAS ORALES DE LUPULONA

HIDROGENADA ESTABLE

PRIORIDAD REIVINDICADA
BAJO EL CONVENIO DE PARIS

SI ☒

NO ☐

(33) País US

(32) Fecha 99-08-04

(31) No. Solicitud 09/366.892

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

A 61 K 7/16

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

Suministrar 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.

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica	☐
Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la S.I.C. Protocolo No.131	☒
Recibo de la tasa respectiva \$608.000 (Recibo No.41.514)	☒
Si se reivindica prioridad, el certificado respectivo (copia legalizada)	☐
Traducción oficial	☐
Capítulo descriptivo	☒
Dibujos, planos necesarios	☐
Capítulo reivindicatorio	☒
Tarjeta archivo propietarios según formato	☒
Tarjeta archivo temático según formato	☐
Extracto para resumen o para publicación según formato	☐
Arte final 12 x 12 cms	☐

SOLICITO LA CONCESION DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD


FIRMA DEL APODERADO

Agosto 02, 2000
CPB/hsr.
CC.170.322 de Btá TP.No. 1003 del C.S.J.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO	
Radicacion : 00058420 00000000	Folios: 21
Fecha (AMD): 2000-08-03 15:48:53	
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC.	
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES	

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 41,514
FECHA : JULIO 5 DE 2000

***** CONSIGNACION *****

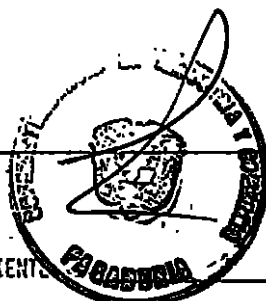
DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	Nº. PAGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOSOTA	050 00110-6	2575891	9,858,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	608,000.00
	TOTAL :	\$ 608,000.00

SON: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE :



RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

Nota:

El folio 4, tarjeta archivo propietarios, fue
retirado para archivar.

Octubre 11, 2000

COMPOSICIONES ANTIBACTERIANAS ORALES DE LUPULONA

HIDROGENADA ESTABLE

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

1. Ambito 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. La Especialidad Anterior

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 tensoactivo 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 de Estados Unidos 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 de Estados Unidos 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 de Estados Unidos N° 5.286.506; 5.455.038). Además, la forma hidrogenada, la hexahidrolupulona, inhibe el crecimiento de algunos *Lactobacilli* (Patente de Estados Unidos N° 5.082.975). Las lupulonas hidrogenas parecen ser

40
5

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 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 de Estados Unidos Nº 5.082.975.

Como se demostrará de ora 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 tensoactivo aniónico, y ajustando el pH a un rango de aproximadamente 8.0 a aproximadamente 0.5 para preparar una premezcla y después agregar la premezcla 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.

7X
6

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 aproximadamente 0.003 a aproximadamente 2%; preferiblemente aproximadamente 0.02 a aproximadamente 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 aproximadamente 15 a aproximadamente 40% por peso y el humectante de glicerina, sorbitol y/o glicol de alquilenos típicamente totaliza aproximadamente 20 a aproximadamente 75% por peso de la composición oral, más típicamente aproximadamente 25% a aproximadamente 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 aproximadamente 10% a aproximadamente 60% por peso, preferiblemente aproximadamente 10% a aproximadamente 30% en un gel y aproximadamente 25% a aproximadamente 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 aproximadamente 0.1 a aproximadamente 10% por peso, preferiblemente aproximadamente 0.5 a aproximadamente 5% por peso. Los espesadores o agentes de gelificación apropiados incluyen musgo Irlandés, carragenina iota, carragenina kappa, tragacanto de goma, almidón, polivinilpirrolidona, celulosa de hidroxietilpropilo, celulosa de hidroxibutilmetilo, celulosa de

1 7

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 aproximadamente 3:1 a 10:1 y preferiblemente aproximadamente 4:1 a aproximadamente 6:1. El alcohol es un alcohol no tóxico, tal como etanol o isopropanol. Un humectante, tales como glicerina, sorbitol o un glicol de alquilenos o mezclas de los mismos, puede hacer presente en una cantidad de aproximadamente 10 a aproximadamente 40% por peso. Los enjuagues bucales típicamente contienen aproximadamente 50 a aproximadamente 80% de agua, aproximadamente 0 a 20% por peso de un alcohol no tóxico y aproximadamente 10 a aproximadamente 40% por peso del humectante.

Los agentes tensoactivos aniónicos 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 tensoactivo aniónico desempeña también un papel en la estabilización de la lupulona hidrogenada. Los ejemplos apropiados de agentes tensoactivos 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-dihidroxiopropano, 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).

8

8

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

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

Los agentes antizarro, 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 aproximadamente 0.5 a aproximadamente 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 aproximadamente de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 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.

✓ ~~9~~
9

Los aceites saboreadores 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 saboreador y el agente edulcorante comprenden cada uno desde aproximadamente 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 aproximadamente 0.05 a aproximadamente 2% por peso y preferiblemente 0.1 a aproximadamente 1% por peso.

Polímeros aniónicos de policarboxilato que tienen un peso molecular de aproximadamente 1.000 a aproximadamente 5.000.000, preferiblemente aproximadamente 30.000 a aproximadamente 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 aproximadamente 30.000 a aproximadamente 1.000.000, muy preferiblemente aproximadamente 30.000 a aproximadamente 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 aproximadamente 0.75% a aproximadamente 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 aproximadamente 0.05 a aproximadamente 5%, preferiblemente aproximadamente 0.1 a aproximadamente 3% por peso.

Para preparar la composición oral de la presente invención, se prepara separadamente una solución de premezcla de la lupulona hidrogenada, en donde una solución acuosa que contiene aproximadamente 2 a aproximadamente 2.5% por peso del agente tensoactivo aniónico, preferiblemente calentada a una temperatura de 60 a 80°C, se mezcla con una solución acuosa que contiene aproximadamente 10 a aproximadamente 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 aproximadamente 0.03 a aproximadamente 0.3% por peso, el aceite saboreador en cantidades de aproximadamente 0.15 a aproximadamente 1% por peso y un alcohol alifático, tal como etanol o isopropanol, en una cantidad de aproximadamente 15 a aproximadamente 25% por peso. Al terminarse la mezcla, se ajusta el pH de las soluciones mezcladas hasta un pH de aproximadamente 8 a aproximadamente 10.5, preferiblemente aproximadamente 8.5 a aproximadamente 9.5.

Las composiciones orales de la presente invención pueden prepararse mezclando convenientemente la solución de premezcla 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 premezcla de lupulona hidrogenada dispersa en la mezcla de alcohol, humectante, agente tensoactivo y saboreador se agrega a una solución

7 ~~X~~ 11

acuosa de cualesquiera ingredientes adicionales que se harán presentes en el enjuague bucal y se mezcla bajo vacío por aproximadamente 15-30 minutos. Se empaqueta después el producto de enjuague resultante. Los dentífricos se preparan de manera semejante, incluyéndose el espesador 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 de Estados Unidos 5.370.863, cuyos ingredientes se enumeran a continuación en la Tabla II.

TABLA I	
Ingrediente	% por 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 premezcla de HHBA utilizada para preparar el enjuague bucal se preparó como sigue:

- Paso I: El sulfato de laurilo de sodio del agente tensoactivo 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.

10-12

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 premezcla de HHBA. La premezcla 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 tensoactivo Pluronic F127 en agua caliente (60-70°C). Después, se agregó glicerol y se mezcló. El agente tensoactivo Pluronic F127 es un agente tensoactivo 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

11
X
13

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.

13
15

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 en la inhibición bacteriana	MIC como función de la concentración activa (en ppm)
Enjuague de la Tabla I	0.39	2.3
Enjuague de 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 las 2 horas	OD Bacteriana a las 24 horas
Enjuague de la Tabla I	.3	0.5
Enjuague de 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

• **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

16

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 de 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 óptica bacteriana a 610 nm 24 horas después del tratamiento
Dentífrico de la Tabla IV	0.43
Dentífrico de Placebo	0.91

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.

15
8/17

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	% por 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

16
18

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 IX	
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.

19
28

REIVINDICACIONES

1. Un método para preparar una composición oral antibacteriana estable que contiene una lupulona hidrogenada, comprendiendo el método preparar una premezcla 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 tensoactivo aniónico que ajusta el pH de las soluciones combinadas a un rango de 8.0 a 10.5 y agregar después la premezcla 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 aproximadamente 0.003 a aproximadamente 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 la 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 tensoactivo aniónico es sulfato de laurilo de sodio. *Equal Sulfate de Sodio*
7. El método de la reivindicación 1, en el que el agente tensoactivo 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 tensoactivo aniónico se hace presente en la composición oral en una cantidad que varía desde aproximadamente 0.25 a aproximadamente 3.0% por peso.
9. El método de la reivindicación 1, en el que un polímero de policarboxilato aniónico se hace presente en la composición oral en una cantidad de aproximadamente 0.05 a aproximadamente 5.0% por peso.
10. Una composición oral estable preparada por el método de la reivindicación 1.

28
2021

11. Una composición oral antibacteriana estable que comprende aproximadamente 0.003 a aproximadamente 2% por peso de una lupulona hidrogenada y aproximadamente 0.25 a 3.0% por peso de un agente tensoactivo aniónico.
12. La composición oral de la reivindicación 11, en la que un polímero de policarboxilato aniónico se hace presente en una cantidad de aproximadamente 09.05 a aproximadamente 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.



REQUISITOS MINIMOS PARA ADMIS

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00058420 00000000 Folios: 21
Fecha (AMD): 2000-08-03 15:48:53
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION [X]

MODELO DE UTILIDAD []

• Nombre e identificación del Solicitante

[]

• Nombre e identificación del Inventor

[]

• Título o nombre de la Invención

[]

• Descripción

[]

• Reivindicaciones

[]

• Resumen

[]

• Comprobante de Pago

[]

COMPLETA [X]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

• Nombre e identificación del peticionario

[]

• Nombre e identificación del inventor o diseñador

[]

• Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse

[]

• Representación gráfica

[]

• Comprobante de pago

[]

COMPLETA []

INCOMPLETA []


Firma Responsable

Fecha: _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 00-58420

Fecha: 4 de Agosto del 2000.

Se certifica que:

Desde fecha 2 de agosto de 1972
del folio 612 al folio 616 del
libro de Protocolo N° 3, obra el poder
N° 131 conferido por COLGATE
PALMOLIVE COMPANY

domiciliado(a) en New York, New York, E.U.A.

al doctor RAMIRO CASTRO DUQUE y/o RAFAEL
BERNAL SALAMANCA

Representante en Santafé de Bogotá D.C. los
mismos

Facultad para desistir SI.

Revisado

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

EXPEDIENTE 00-58420

Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de Patente de Invención:

SI ☒ NO ☐ NO APLICABLE ☐ Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a).

SI ☒ NO ☐ NO APLICABLE ☐ Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94).

SI ☒ NO ☐ NO APLICABLE ☐ Presentó, en forma correcta, el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 02 del 4 de Enero del 2000)

SI ☒ NO ☐ EXTEMPORANEAMENTE ☐ Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de París.

SI ☐ NO ☒ NO APLICABLE ☐ Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional.

SI ☐ NO ☒ NO APLICABLE ☐ Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de París; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.).

SI ☐ NO ☒ CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS

OBSERVACIONES JURÍDICAS CONVENIO DE PARIS: Deberá presentar copia certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, en cualquier momento dentro del plazo de tres (3) meses, contados a partir de la fecha de depósito de la solicitud posterior. La omisión de esta formalidad implicará la pérdida del derecho de prioridad.

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

SI ☐ NO ☒ Se ajusta a los aspectos FORMALES indicados en la Decisión 344 y por tanto,

SI ☐ NO ☒ Se recomienda PUBLICAR el extracto correspondiente.

Santafé de Bogotá, D.C., 4 de Agosto del 2000

EXAMINADOR JURIDICO.
202022

Carrera 13 N° 27-00 Pisos 5° y 10°
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TECNICO
EXPEDIENTE
IPC

1327
00 058.420
A 61 K 7/16

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**:

- SI ☒ NO ☐ Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a).
 SI ☒ NO ☐ Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a).
 SI ☒ NO ☐ Contiene el resumen con el objeto o finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e).
 SI ☒ NO ☐ Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b).
 SI ☒ NO ☐ Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c).
 SI ☒ NO ☐ Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 /94).
 SI ☒ NO ☐ Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art.14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980).
 SI ☒ NO ☐ Contiene una o más reivindicaciones, en forma correcta, que precisen la materia para la cual se solicita la protección mediante la patente (Art.13-d).
 SI ☐ NO ☒ Contiene el extracto y cumple con los requisitos para publicación (Art.14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
 SI ☐ NO ☒ Contiene el arte final del dibujo característico y cumple con los requisitos (Art.14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
 SI ☐ NO ☒ Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
 SI ☒ NO ☐ Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).

SI ☐ NO ☒ CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS

OBSERVACIONES Y OTROS: SI ☒ NO ☐ ver hoja(s) anexa(s)

Santa Fe de Bogotá, D.C.,
Octubre 11, 2000

EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES
202007

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES**PRIMER EXAMEN DE FORMA**

CONCEPTO TECNICO	1327
EXPEDIENTE	00 058.420
IPC	A 61 K 7/16

Realizado el primer examen de forma de esta solicitud se hacen las siguientes observaciones:

1. Debe adjuntarse el extracto para publicación con el resumen de lo más característico de las composiciones antibacterianas orales de lupulona inventadas.
2. Debe adjuntarse el arte final de la fórmula química característica en papel fotográfico o papel mantequilla, tamaño 12 X 12 cm, por duplicado. Y otro, tamaño 6 X 6 cm, para la tarjeta del archivo temático.
3. Adjuntar también la tarjeta del archivo temático con el debido resumen.
4. En las reivindicaciones las expresiones: "cantidad efectiva" y "aproximadamente" no definen ni concretan el alcance de la invención. Hacer la aclaración necesaria.

EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES 202007	JEFE DIVISIÓN NUEVAS CREACIONES	Santa Fe de Bogotá, D.C. Octubre 11 del 2000
--	--	---

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

EXPEDIENTE 00-58420

AUTO 2679

LA JEFE DE DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

DISPONE:

ARTICULO PRIMERO: Reconocer personería al doctor RAMIRO CASTRO DUQUE como apoderado de la Sociedad solicitante, en los términos y para los efectos del poder conferido.

ARTICULO SEGUNDO: Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiérsele al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complemente los antecedentes señalados en el examen de forma.

ARTICULO TERCERO: Notificar por estado el presente auto, advirtiéndole que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

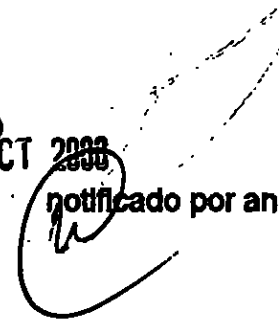
NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dado en Santafé de Bogotá D.C., a los 24 OCT. 2000

LA JEFE DE LA DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES,


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO


Santafé de Bogotá D.C.,

notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI ☐ NO ☐

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA