

Drigard & Castro

-4 Abogados

Apartado 3692

Cra. 7 16-56
Bogotá - Colombia S.A.

Tel. Conn. 3802200
Tel./Fax: (57.1) 2827976
Fax: (57.1) 2802700

AS: 84.403

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 01015483 00000002 Folios: 48 astro.com.co
Fecha (VR): 2001-06-12 17:41:07
Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 444 RESPUESTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

REF: Expediente No.01 015.483 - Solicitud de Patente
a favor de COLGATE - PALMOLIVE COMPANY

Titulada: METODO Y COMPOSICIÓN ORAL ANTIPLACA

RAMIRO CASTRO DUQUE, vecino de Bogotá, portador de la tarjeta profesional No. 1003, obrando como apoderado de la sociedad COLGATE - PALMOLIVE COMPANY, según lo acredita el documento de poder protocolizado en esa División bajo el número 131, para dar cumplimiento al requerimiento notificado por fijación en lista el 26 de Abril de 2001, y de acuerdo con los artículos 38 y 39 de la Decisión 486 de la comisión de la Comunidad Andina, me permito anexar al presente escrito los siguientes documentos:

1. Documento donde consta la cesión del derecho a la Patente otorgado por los inventores al solicitante, debidamente apostillado.
2. Copia certificada por la Oficina de Patentes de Estados Unidos de la primera solicitud presentada para la misma invención, de la cual REIVINDICAMOS PRIORIDAD, junto con su correspondiente traducción del inglés al castellano.
3. Extracto para publicación y Tarjeta de archivo temático.

Brigard & Castro
Abogados

26
A
Apartado 3692

Cra. 7 16-56
Bogotá - Colombia S.A.

Tel. Conn. 3802200
Tel./Fax: (57.1) 2827978
(57.1) 3802700

E-Mail: bricas@brigardycastro.com.co

Del señor Jefe atentamente,



RAMIRO CASTRO DUQUE

C.C. No. 170.322 de Bogotá

Código 340

Cra 7a. No. 16-56 Piso 9

Bogotá, Junio 12, 2000
CPB/hsr.

Se retiran folios 27 y 28 correspondientes a extracto y tarjeta.

Quijelly

12-12-02

APOSTILLE*(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)*

f

1. Country: United States of America

This public document

2. has been signed by W. Montgomery

3. acting in the capacity of Certifying Officer

4. bears the seal/stamp of Patent and Trademark Office

Certified

5. at Washington, D.C.

6. the twenty-third of May, 2001

7. by Assistant Authentication Officer, United States Department of State

8. No. 01018476-10

9. Seal/Stamp:

10. Signature:

Patrick O. Hatchett
Patrick O. Hatchett

PA 368703



28

7

THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE

United States Patent and Trademark Office

February 27, 2001

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: 09/514,605

FILING DATE: February 28, 2000



By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS

W. Montgomery
W. MONTGOMERY
Certifying Officer

Signature: Paul Shapiro

Date

2/28/00

TRANSMITTAL FOR FILING A NEW UTILITY PATENT APPLICATION

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

Case Docket No. IR 6439-00

Transmitted herewith for filing is the **UTILITY** patent application of:

Inventor(s): Dale S. Scherl
Lori Seelen
Tao Xu
Abdul Gaffar
For (title): Antiplaque Oral Composition and Method
Docket No.: IR 6439-00
Deposited for Filing: Via Express Mail EL 424888800 US on Feb. 28, 2000
Enclosed are:

- ☒ Utility Patent Application consisting of 12 Total Pages (9 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-1586" 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	Column 1 Total Claims		Column 2 Extra Claims		\$800.00
Total Claims	14 - 20	= 0	◇	X18	0
Independent Claims	1 - 3	= 0	◇	X78	0
Multiple Dependent Claims Presented ◇				+280	0
			TOTAL FEES		\$880.00

- ☒ Please charge my deposit Account No. 03-2455, the amount of \$880.00. 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
(732) 878-7547

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

The PTO did not receive the following listed item(s) *Transmitted*
ALL received through original trans

ANTIPLAQUE ORAL COMPOSITION AND METHOD

5

BACKGROUND OF THE INVENTION1. Field of the Invention

This invention relates to an antiplaque oral composition containing an alkoxy substituted 2-hydroxy benzophenone which exhibits heightened antibacterial efficacy against plaque causing oral bacteria.

2. The Prior Art

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. Hence, beside being unsightly, it is implicated in the occurrence of gingivitis.

It is difficult to predict the efficacy of antibacterial agents when incorporated in oral compositions. For example, cationic antibacterial materials 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 anionic surfactants required for the effective performance of oral compositions such as toothpaste and mouthrinses. Nonionic antibacterial materials are compatible with anionic ingredients in oral compositions and nonionic halogenated hydroxydiphenyl ethers such as Triclosan have been effectively employed in oral compositions as antibacterial antiplaque agents when admixed with neutral materials such as humectants, abrasives and thickeners used in the formulation of oral compositions. Notwithstanding the antibacterial efficacy of Triclosan, there is a continuing interest in the oral composition field for antibacterial agents which are compatible with anionic surfactants present in such compositions.

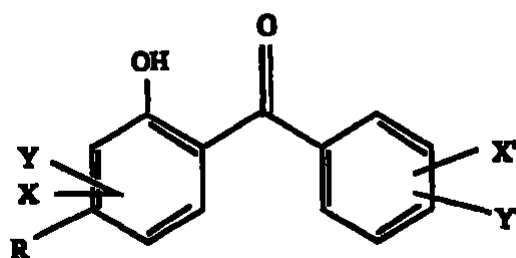
It is known to the art, US 3,993,779, that 2-hydroxy benzophenone, and certain alkyl, benzene, halogen and cyclohexyl-substituted 2-hydroxy benzophenones have antibacterial action and are suitable for use as preservatives and disinfectants.



Japanese Patent 03170414 discloses the use of 2-hydroxybenzophenone in toothpaste, for the prevention and treatment of periodontal disorders. Although effective for this purpose, the antiplaque efficacy of the toothpaste containing the hydroxybenzophenone compound is limited and an improvement in its efficacy is required for acceptability in commercial use.

SUMMARY OF THE INVENTION

In accordance with the present invention there is provided an oral antiplaque composition exhibiting heightened antibacterial efficacy against plaque causing oral bacteria which is comprised of an alkoxy substituted 2-hydroxybenzophenone orally acceptable vehicle containing a mixture of an anionic surfactant such as sodium lauryl sulfate and a betaine based surfactant the 4-alkoxy substituted 2-hydroxy benzophenone having the following formula:



where X, Y, X' and Y' represent hydrogen, and lower straight chain or branched alkyl radicals such as C₁-C₄ radicals such as methyl, ethyl, propyl, isopropyl and butyl, or cycloalkyls such as C₃-C₆, such as cyclopropyl, cyclobutyl or cyclohexyl, and R represents lower alkoxy radicals, such as C₁-C₈ radicals, such as methoxy, ethoxy, propoxy, and octyloxy radicals or combinations thereof and the salts thereof.

As will hereinafter be disclosed, the presence in the oral composition vehicle of the mixture of anionic surfactant and betaine compound provides an unexpected increase the antiplaque efficacy of the oral composition.

DETAILED DESCRIPTION OF THE PREFERRED EMBODIMENTS

X

Representative 4-alkoxy substituted 2-hydroxyphenone compounds useful in the practice of the present invention include but are not limited to 2-hydroxy-4-ethoxybenzophenone, 2-hydroxy-4-isopropoxybenzophenone, 2-hydroxy-4-methoxy-4'-t-butylbenzophenone, 2-hydroxy-4-methoxy-5-methylbenzophenone. The compound 2-hydroxy-4-methoxybenzophenone is preferred for use in the present invention as the very low toxicity indicated by an LD-50 (oral/rats) of 12.8 g/kg, LD-50 being a standard measure of acute toxicity and defined as lethal dose at which 50% of the rat population dies, Merck Index, Eleventh Ed., Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA (1989). The fact that the 4-alkoxy substituted 2-hydroxyphenone is non-halogenated suggests that it will be suitable as an ingredient in daily use oral hygiene products such as dentifrice and mouth rinse formulations and will be easily biodegradable.

The 4-alkoxy 2-hydroxy benzophenone is incorporated in the oral compositions of the present invention in a non-toxic, effective antiplaque amount, typically in a range of about 0.003 to about 5%, preferably about 0.005 to about 3% and more preferably about 0.02 to about 1% by weight.

The surfactant mixture present in the compositions of the present invention in addition to their normal functionality to achieve thorough and complete dispersion of the 4-alkoxy substituted 2-hydroxybenzophenone antibacterial agent throughout the oral cavity also unexpectedly increase the antibacterial efficacy of the hydroxybenzophenone compound. The anionic surfactant and betaine based surfactants are present in the composition at a weight ratio of about 0.5:2.0 and preferably about 1:1.

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-

09514 05-022800

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.

12

5 The term "betaine based surfactant" includes amphoteric compounds such as amidobetaine compounds such as cocoamidoethylbetaine, cocoamidopropyl betaine, laurylamido propyl betaine and related compounds as for example fatty acid amido alkyl betaines and mixtures thereof.

10 The anionic surfactant is incorporated in the oral composition, a concentration of about 0.5 to about 2% by weight and preferably 0.75 to 1% by weight and the betaine based surfactant is incorporated in the oral composition at a concentration of about 0.5 to about 2% by weight and preferably about 0.5 to about 1% by weight.

15 Linear molecularly dehydrated polyphosphate salts can be optionally employed herein as anticalculus agents. They are well known, being generally employed in the form of their wholly or partially neutralized water soluble alkali metal (e.g. potassium or sodium) or ammonium salts, and any mixtures thereof. Representative examples include sodium tripolyphosphate, monosodium triacid-, disodium diacid-, trisodium monoacid-, and tetrasodium-
20 pyrophosphates, the corresponding potassium salts and the like. In the present invention, they can be employed in the oral compositions in approximate weight amounts of about 0.1 to about 3%, typically about 1 to about 2.5%, more typically about 1.5 to about 2%, especially about 2%. Preferred anticalculus agents are tetraalkali metal pyrophosphates such as tetrasodium and tetrapotassium pyrophosphates, and mixtures thereof.

25 Fluoride ions may also be included in the oral compositions of the present invention to provide an anticaries effect. Among these materials are inorganic fluoride salts, such as soluble alkali metal fluoride salts, for example, sodium fluoride, potassium fluoride, sodium monofluorophosphate and sodium hexafluorosilicate. Alkali metal and tin fluorides, such as sodium and stannous fluorides, sodium monofluorophosphate and mixtures thereof, are
30 preferred.

35 The amount of fluorine-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 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.

09514505-022800

The oral composition of the present invention may be a solution of ingredients such as a mouthrinse or it may be a semi-solid such as a toothpaste or gel dentifrice.

In the aspect of this invention wherein the oral composition is a gel or paste, an orally acceptable vehicle, including a water-phase with humectant which is preferably glycerine or sorbitol or an alkylene glycol such as polyethylene glycol or propylene glycol is present, wherein water is present typically in an amount of about 15 to about 40% by weight and glycerine, sorbitol and/or the alkylene glycol (preferably propylene glycol) typically total about 20-75% by weight of the oral composition, more typically about 25 to about 60% by weight.

When the oral composition is substantially semi-solid or pasty in character, such as a toothpaste or gel, the dentifrice vehicle may contain a dentally acceptable abrasive material such as sodium bicarbonate or water insoluble abrasive material such as 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 and sodium carboxymethyl cellulose.

In the aspect 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 glycerine, sorbitol or an alkylene glycol such as polyethylene glycol or preferably propylene glycol may be present in amount of about 10-30% by weight. Mouthrinses typically contain about 50-85% of water, about 0 to 20% by weight of a non-toxic alcohol and about 10-40% by weight of the humectant.

Any suitable flavoring or sweetening material may also be employed. Examples of suitable flavoring constituents are flavoring oils, e.g. oil of spearmint, peppermint, wintergreen, sassafras, clove, sage, eucalyptus, cinnamon, lemon, and orange, and methyl salicylate. Suitable sweetening agents include sucrose, lactose, maltose, xylitol, sodium cyclamate, perillartine, aspartyl phenyl alanine methyl ester, saccharine and the like. Suitably, flavor and sweetening agents may each or together comprise from about 0.1% to 5% or more of the preparation.

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

Polycarboxylate polymers may be included in the oral composition and those prepared for use in the practice of the present invention include a natural or synthetic anionic polycarboxylates having a molecular weight of about 1,000 to about 5,000,000, preferably about 30,000 to about 500,000. Synthetic anionic polycarboxylates are generally employed 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. Preferred 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 anionic polycarboxylate polymers useful in the practice of the present invention include the 1:1 copolymers of maleic anhydride with ethyl acrylate, hydroxyethyl methacrylate, N-vinyl-2-pyrrolidone, or ethylene, the latter being available, for example, as Monsanto EMA[®] No: 1103, M.W. 10,000 and Grade 61, and 1:1 copolymers of acrylic acid with methyl or hydroxyethyl methacrylate, methyl or ethyl acrylate, isobutyl methacrylate, isobutyl vinyl ether or N-vinyl-2-pyrrolidone.

Additional operative useful polycarboxylate compounds include copolymers of maleic anhydride with styrene, isobutylene or ethyl vinyl ether, polyacrylic, polyitaconic and polymaleic acids, and sulfonacrylic oligomers of M.W. as low as 1,000 available under the trade designation Uniroyal ND-2.

✓

Also useful in the practice of the present invention are the so-called carboxyvinyl polymers, commercially available, for example, under the trade designation Carbopol 934, 940 and 941 from B.F. Goodrich, these polymers consisting of a colloidal water-soluble polymer of polyacrylic acid crosslinked with from about 0.75% to about 2.0% of polyallyl sucrose or polyallyl pentaerythritol as a cross linking agent, often with M.W.'s up to 4-5 million or more.

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

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

The oral compositions of the present invention may be prepared by suitably mixing the ingredients. For instance, in the preparation of a mouthrinse, the 4-alkoxy substituted 2-hydroxybenzophenone antibacterial agent is dispersed in a mixture of ingredients, e.g. alcohol, humectants, anionic and betaine based surfactants and salts such as sodium fluoride and flavor are then added and mixed. The ingredients are then 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.

09514605-022 00

5

10

15

20

25

3A
37

EXAMPLE

A dentifrice slurry was prepared using the following ingredients:

Ingredients	Weight %
Glycerin (99.7% stock)	20.0
Sorbitol (70% stock)	20.0
Propylene glycol	0.05
Sodium lauryl sulfate	1.0
Betaine*	1.0
Sodium fluoride	0.24
Oxybenzone	0.5
Flavor oil	1.0
Water Q.S. to 100	

* Cocoamidopropyl betaine

The antiplaque efficacy of the dentifrice formulation was evaluated using *A. viscosus* as the test bacteria.

- 10 The evaluation was performed using whole human saliva, which is applied to eight hydroxyapatite (HAP) disks to form a pellicle. After 45 minutes of pellicle formation, the media flow is started and the plaque-forming bacteria is pumped across the disks. Then the saliva, together with bacteria media composed of proteose peptone, trypticase peptone, potassium chloride, cysteine hydrochloride, yeast extract, and dextrose, is continuously pumped
- 15 through the chamber at the rate of 1 ml/min. After four hours, a 10mL treatment of dentifrice slurry is applied across the HAP disks, after which the saliva flow, at 1 ml/min., is resumed for 10 minutes to wash out residual slurry. After six hours the same procedure (involving a 30-second dentifrice slurry treatment) is repeated for a total of four treatments over three days. After 72 hours the resulting HAP disks are removed and added to two milliliters of 0.025%
- 20 Trypsin solution and incubated for 45 minutes. The disks are then removed and the solution is sonicated for three seconds. The bacterial growth into the HAP disks is measured as turbidity or optical density of the Trypsin solution at an absorbance at 610 nm using a

008220-50941560

40
38
X

spectrophotometer. Optical density measurements indicate the degree of plaque growth on the plates, that is, the lower the optical density, the greater the antiplaque efficacy of the dentifrice slurry being tested.

5 For purposes of comparison the procedure of the Example was repeated except that 2% by weight betaine was substituted for the SLS/Betaine mixture (Dentifrice C) or 2% SLS was substituted for the SLS/betaine surfactant mixture (Dentifrice C1). The results of the evaluation are recorded in the Table below. A commercial dentifrice which contained 2% by weight SLS and no antibacterial agent was used as a control.

10

TABLE

Dentifrice	Optical Density	Percent Reduction vs Control (p<0.05)
Control	0.60 ± 0.05	****
Example	0.11 ± 0.01	62
C	0.18 ± 0.03	41
C1	0.18 ± 0.04	40

The results recorded in the Table show that the dentifrice containing oxybenzone and the SLS/betaine surfactant combination exhibited significantly better antiplaque activity than the comparative dentifrices (C and C1) which contained only SLS or betaine.

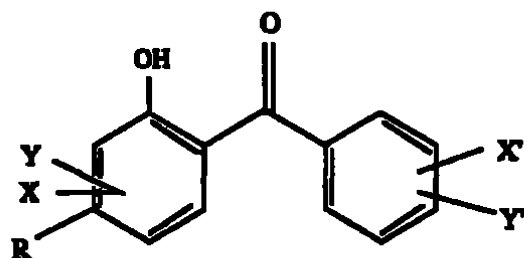
09514605-022800
15

39
8

CLAIMS

What is claimed is:

1. An oral antiplaque composition which exhibits heightened antibacterial efficacy against plaque causing oral bacteria which is comprised of an orally acceptable vehicle containing a mixture of anionic and amphoteric betaine based surfactants and an effective antiplaque amount of a 4-alkoxy substituted 2-hydroxy benzophenone having the formula:



where X, Y, X' and Y' represent hydrogen, and lower straight chain or branched C₁-C₄ alkyl radicals, C₃-C₆ cycloalkyls and R represents lower C₁-C₈ alkoxy radical combinations thereof and salts thereof.

2. The composition of claim 1 wherein the 4-alkoxy substituted 2-hydroxy benzophenone is present in the oral composition in an amount in the range of about 0.003 to about 5.0% by weight.
3. The composition of claim 1 wherein the benzophenone compound is 2-hydroxy-4-methoxy benzophenone.
4. The composition according to claim 1 wherein the anionic surfactant is sodium lauryl sulfate.
5. The composition according to claim 1 wherein the amphoteric betaine based surfactant is an amido betaine.
6. The composition of claim 5 wherein the amidobetaine is cocoamidopropyl betaine.
7. The composition of claim 1 wherein the anionic and betaine based surfactants are present at a ratio of 1:1.

40

Handwritten mark

8. A method of promoting oral hygiene comprising applying to a dental surface an effective amount of a composition as defined in claim 1.

5 9. The method of claim 8 wherein the 4-alkoxy substituted 2-hydroxy benzophenone is present in the composition in an amount in the range of about 0.003 to about 5.0% by weight.

10. The method of claim 8 wherein the benzophenone compound is 2-hydroxy-4-methoxy benzophenone.

10

11. The method according to claim 8 wherein the anionic surfactant is sodium lauryl sulfate.

12. The method according to claim 1 wherein the amphoteric betaine based surfactant is an amidobetaine betaine.

13. The method according to claim 12 wherein the amidobetaine is cocoamidopropyl betaine.

14. The method according to claim 8 wherein the anionic and amphoteric betaine based surfactants are present at a ratio of 1:1.

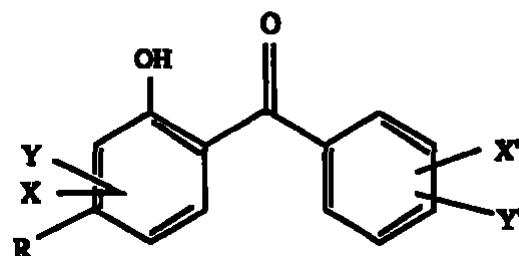
008220-50947560
15
09514605-022800
20

23 41
/

ABSTRACT

An oral antiplaque composition comprising an orally acceptable vehicle and an effective antiplaque amount of 4-alkoxy substituted 2-hydroxy benzophenone compound

5 having the following formula:



where X, Y, X' and Y' represent hydrogen, and lower straight chain or branched C₁-C₄ alkyl radicals, C₃-C₆ cycloalkyls and R represents lower C₁-C₈ alkoxy radicals.

09514605:022800 10 15

[Handwritten signature]

COMBINED DECLARATION AND POWER OF ATTORNEY

Attorney Docket No.

IR 6439-00

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

Antidiarrheal Oral Composition and Method

(A) the specification of which

(check one) ☒ is attached hereto.

☐ was filed on _____ as U.S. Application No. or PCT Int. Appl. 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.

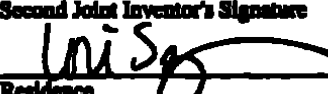
(Application Serial No.)	(Filing Date)	(Status) (pending, pending, abandoned)
(Application Serial No.)	(Filing Date)	(Status) (pending, pending, abandoned)
(Application Serial No.)	(Filing Date)	(Status) (pending, pending, abandoned)

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

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 Milano, Reg. No. 29,674; Richard E. Nunfeldt, Reg. No. 27,050; James Scrifino, Reg. No. 29,346; Paul Shapiro, Reg. No. 22,322; Martin Baranek, 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 Dale S. Scherl			
Sole or First Inventor's Signature 		Date 2/28/00	
Residence 215 Kingsberry Drive, Somerset, New Jersey 08873, U.S.A.		Occupation Senior Technical Associate	
Citizenship U.S.A.		Date of Birth 9/29/59	
Post Office Address Same as residence above.			
FULL LEGAL Name of SECOND Joint Inventor, if any Lori Szelen			
Second Joint Inventor's Signature 		Date 28 FEB 2000	
Residence 102 Rollin Drive, Old Bridge, New Jersey 08857, U.S.A.		Occupation Scientist	
Citizenship U.S.A.		Date of Birth 1/5/76	
Post Office Address Same as residence above.			
FULL LEGAL Name of THIRD Joint Inventor, if any Tao Xu			
Third Joint Inventor's Signature 		Date Feb 28, 2000	
Residence 160 Pine Street, Newton, Massachusetts 02466, U.S.A.		Occupation Manager of Technology	
Citizenship U.S.A.		Date of Birth 2/26/58	
Post Office Address Same as residence above.			
FULL LEGAL Name of FOURTH Inventor, if any Abdul Gaffar			
Fourth Joint Inventor's Signature 		Date Feb 28, 2000	
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 CASTELLANO de la Solicitud de
Patente de los Estados Unidos No.09/514,605 relacionada con:

COMPOSICIÓN ORAL ANTIPLACA Y MÉTODO

ANEXOS. La Solicitud de Patente de los Estados Unidos Serie No.09/
514,605 arriba mencionada, Declaración y Poder, Solicitud de Patente,
Certificación del Comisionado de Patentes y Marcas de los 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

Febrero 27, 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: 09/514,605

FECHA DE PRESENTACION: Febrero 28, 2000

**Por autorización del
COMISIONADO DE PATENTES Y MARCAS
W. Montgomery (Firmado)
W. MONTGOMERY
Funcionario de Certificaciones**

SELLO ADHERIDO

IR 6439-00

COMPOSICIÓN ORAL ANTIPLACA Y MÉTODO

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

1. Campo de la Invención

AG 2 46

Esta invención se relaciona con una composición oral antiplaca que contiene 2-hidroxi benzofenona alcoxi sustituida que muestra eficacia antibacteriana aumentada contra las bacterias orales que causan la placa dental.

2. El Arte Previo

La placa dental es un depósito blando que se forma en los dientes en oposición al cálculo, la cual es un depósito duro calcificado sobre los dientes. A diferencia del cálculo, la placa puede formarse sobre cualquier parte de la superficie dental, particularmente en el borde de las encías. Así, además de ser desagradable se implica en la ocurrencia de la gingivitis.

Resulta difícil pronosticar la eficacia de los agentes antibacterianos cuando se incorporan en las composiciones orales. Por ejemplo, los materiales antibacterianos catiónicos, tales como clorhexidina, cloruro de benzotonio y cloruro de cetil piridina han sido utilizados en el arte como agentes antibacterianos antiplaca en las composiciones orales. Sin embargo, generalmente dichos agentes son no eficaces cuando se presentan los agentes tensioactivos aniónicos requeridos para el desempeño efectivo de las composiciones orales, tales como pasta de dientes y enjuagues bucales. Los materiales antibacterianos no iónicos son compatibles con los ingredientes aniónicos en las composiciones orales y se han utilizado hidroxidifenil éteres halogenados no iónicos, tales como Triclosan, en las composiciones orales para actuar como agentes antibacterianos antiplaca cuando se mezclan con materiales neutros, tales como humectantes, abrasivos y espesantes utilizados en la formulación de composiciones orales. No obstante la eficacia antibacteriana del Triclosan, existe un continuo interés en el campo de las composiciones orales útiles como agentes antibacterianos compatibles con agentes tensioactivos aniónicos presentes en dichas composiciones.

Se conoce en el arte, Patente US No. 3.993.779, que la 2-hidroxi benzofenona y algunas 2-hidroxi benzofenonas alquilo, benceno, halógeno y ciclohexilo-sustituidas tienen acción antibacteriana y son adecuadas para utilizarse como preservativos y desinfectantes.

La Patente japonesa 03170414 revela la utilización de 2-hidroxi benzofenonas en las pastas de dientes para la prevención y tratamiento de los trastornos periodontales. Si bien es efectiva para este propósito, la eficacia antiplaca de la pasta de diente que contiene el compuesto hidroxibenzofenona está limitada y se requiere de una mejora en su eficacia para ser aceptada en uso a nivel comercial.

RESUMEN DE LA INVENCION

De acuerdo con la presente invención se proporciona una composición oral antiplaca que muestra eficacia antibacteriana incrementada contra las bacterias orales que causan la placa, cuya composición está compuesta por 2-hidroxibenzofenona alcoxi sustituida, un vehículo oralmente aceptable contentivo de una mezcla de un agente tensioactivo aniónico, tal como lauril sulfato de sodio, y un agente tensioactivo de base betaina, la 2-hidroxi benzofenona 4-alcoxi sustituida tiene la fórmula que se especifica a continuación:

(ver fórmula en la página 2 del original traducido)

donde X, Y, X' y Y' representan hidrógeno y radicales alquilo inferiores de cadena recta o ramificada, tales como radicales C₁-C₄, por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo y butilo, o cicloalquilos tales como C₃-C₆ por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo o ciclohexilo, y R representa radicales alcoxi inferiores, tales como radicales C₁-C₈, por ejemplo metoxi, etoxi, propoxi y octiloxi o combinaciones de los mismos y las sales de los mencionados.

Tal como se revelará en lo siguiente, la presencia en el vehículo de la composición oral de la mezcla del agente tensioactivo aniónico y del compuesto betaina proporcionará un aumento inesperado de la eficacia antiplaca de la composición oral.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS MODALIDADES PREFERIDAS

Compuestos 2-hidroxifenona 4-alcoxi sustituidos representativos útiles en la práctica de la presente invención incluyen, mas no se limitan a, 2-hidroxi-4-etoxibenzofenona, 2-hidroxi-4-isopropoxibenzofenona, 2-hidroxi-4-metoxi-4'-t-butil-benzofenona, 2-hidroxi-4-metoxi-5-metil-benzofenona. El compuesto 2-hidroxi-4-metoxibenzofenona es el preferido para utilizarse en la presente invención debido a la muy baja toxicidad indicada por un LD-50 (oral/ratas) de 12,8 g/kg, siendo el LD-50 una medida estándar de la toxicidad aguda y definido como la dosis legal a la cual muere el 50% de la población de las ratas, Indice Merck, Eleventh Ed., Merck & Co., Inc., Tahway, NJ, US. (1989). El hecho que la 2-hidroxifenona 4-alcoxi sustituida sea no halogenada sugiere que será adecuada como un ingrediente en los productos para la higiene oral diaria del usuario, tales como formulaciones dentífricas y enjuagues bucales y será fácilmente biodegradable.

La 4-alcoxi 2-hidroxi benzofenona se incorpora en las composiciones orales de la presente invención en una cantidad antiplaca efectiva, no tóxica, característicamente en el rango desde alrededor de

0,003 hasta alrededor de 5%, preferiblemente alrededor de 0,005 hasta alrededor de 3% y, más preferiblemente alrededor de 0,02 hasta alrededor de 1% en peso.

La mezcla tensioactiva presente en las composiciones de la presente invención, además de su funcionalidad normal para lograr la dispersión completa del agente antibacteriano 2-hidroxibenzofenona 4-alcoxi sustituido a través de la cavidad oral también aumenta inesperadamente la eficacia antibacteriana del compuesto hidroxibenzofenona. El agente tensioactivo aniónico y los agentes tensioactivos de base betaina están presentes en la composición en una relación en peso de alrededor de 0,5:2,0 y, preferiblemente, alrededor de 1:1.

Ejemplos de agentes tensioactivos aniónicos en la práctica de la presente invención incluyen sales solubles en agua de monosulfatos monoglicéridos de ácido graso superior, tales como la sal de sodio del monoglicérido monosulfatado de ácidos grasos de aceite de nuez de coco hidrogenado, alquil sulfatos superiores tales como lauril sulfato sódico, alquil aril sulfonatos tales como dodecil benceno sulfonato sódico, alquil sulfoacetatos superiores, ésteres de ácido graso superior de 1,2-dihidroxi propano sulfonato y las acil amidas alifáticas superiores esencialmente saturadas de compuestos de ácido amino carboxílico alifático inferior, tales como aquellas que tienen 12 hasta 16 carbonos en los radicales de ácido graso, alquilo o acilo y alcoil taurinas, y similares. Ejemplos de las amidas y tauratos antes mencionados son N-lauroil sarcosina y las sales de sodio, potasio y etanolamina de N-lauroil, N.miristoil o N-palmitoil sarcosina, que deberán estar esencialmente libres de jabón u otro material de ácido graso superior así como N-metil-N-cocoil (u oleoil o palmitoil) taurinas.

El término "agente tensioactivo de base betaina" incluye compuestos anfotéricos tales como compuestos amidobetaina, tales como cocoamidoetilbetaina, cocoamidopropilbetaina, laurilamidopropilbetaina y los compuestos relacionados, como por ejemplo amido alquil betainas de ácido graso y sus mezclas.

El agente tensioactivo aniónico se incorpora en la composición oral en una concentración de alrededor de 0,5 hasta alrededor de 2% en peso y, preferentemente, 0,75 hasta 1% en peso y el agente tensioactivo de base betaina se incorpora en la composición oral en una concentración de alrededor de 0,5 hasta alrededor de 2% en peso, y, de preferencia, alrededor de 0,5 hasta alrededor de 1% en peso.

Las sales polifosfato deshidratadas molecularmente lineales pueden ser opcionalmente empleadas como agentes anticálcico de

52

49

acuerdo con la presente invención. Estas son bien conocidas, empleadas generalmente en forma de su metal alcalino soluble en agua total o parcialmente neutralizado (por ejemplo, potasio o sodio) o sales de amonio, y cualesquiera de sus mezclas. Ejemplos representativos incluyen tripolifosfato de sodio, pirofosfatos monosódico triácido, disódico diácido, trisódico monoácido y tetrasódico, las sales de potasio correspondientes y similares. En la presente invención, los mismos pueden emplearse en las composiciones orales en cantidades en peso aproximadas desde alrededor de 0,1 hasta alrededor de 3%, característicamente desde alrededor de 1 hasta alrededor de 2,5%, más característicamente desde alrededor de 1,5 hasta alrededor de 2%, especialmente alrededor de 2%. Los agentes anticálcico preferidos son pirofosfatos metálicos tetraalcalinos, tales como pirofosfatos tetrasódico y tetrapotásico, y sus mezclas.

Los iones fluoruro también pueden incluirse en las composiciones orales de la presente invención con el objetivo de suministrar un efecto anticaries. Entre estos materiales se encuentran las sales de fluoruro inorgánicas, tales como sales de fluoruro de metal alcalino solubles, por ejemplo, fluoruro de sodio, fluoruro de potasio, monofluorofosfato de sodio y hexafluosilicato de sodio. Los fluoruros de estaño y metal alcalino, tales como fluoruros de sodio y estaño, monofluorofosfato sódico y sus mezclas son los preferidos.

La cantidad de sal que proporciona el flúor está generalmente presente en la composición oral en una concentración que alcanza desde alrededor de 0,0005 hasta alrededor de 3,0% en peso. Se puede utilizar cualquier cantidad mínima adecuada de dicha sal mas de preferencia se emplea una sal fluoruro suficiente para liberar desde alrededor de 300 hasta 2.000 ppm, más preferiblemente alrededor de 800 hasta alrededor de 1.500 ppm de ion fluoruro.

La composición oral de la presente invención puede ser una solución de ingredientes, tales como un enjuague bucal o puede ser semisólido, tal como una pasta de dientes o un dentífrico en gel.

En el aspecto de esta invención donde la composición oral es un gel o pasta, se hace presente un vehículo oralmente aceptable, incluyendo una fase-agua con humectante que es preferiblemente glicerina o sorbitol o un alquilenglicol, tal como polietilenglicol o propilenglicol, donde el agua está presente en una cantidad de alrededor de 15 hasta alrededor de 40% en peso y glicerina, sorbitol y/o alquilenglicol (preferiblemente propilenglicol) total característicamente en una cantidad de 20-75% en peso de composición oral, más característicamente desde alrededor de 25 hasta alrededor de 60% en peso.



Cuando la composición oral es esencialmente semisólida o en pasta, tal como una pasta de dientes o un gel dental, el vehículo dentífrico puede contener un material abrasivo dentalmente aceptable, tal como bicarbonato de sodio o material abrasivo insoluble en agua, tal como metafosfato de sodio, metafosfato de potasio, fosfato tricálcico, fosfato dicálcico dihidratado, fosfato dicálcico anhidro, pirofosfato de calcio, carbonato de calcio, silicato de aluminio, alúmina hidratada, alúmina calcina, sílice, bentonita y mezclas de los recién mencionados.

El material abrasivo está presente, en general, en la pasta o composición en gen en concentraciones en peso desde alrededor de 10% hasta alrededor de 60%, preferiblemente desde alrededor de 10% hasta alrededor de 30% en un gel y de alrededor de 25% hasta alrededor de 60% en una pasta.

Las pastas de dientes así como los geles dentífricos contienen característicamente un espesante natural o sintético o un agente de formación de gel en proporciones que varían desde alrededor de 0,1 hasta alrededor de 10% en peso, preferiblemente alrededor de 0,5 hasta alrededor de 5% en peso. Los espesantes o agentes de formación de gel adecuados incluyen liquen de Irlanda, iota-carrageenina, kappa - carrageenina, goma tragacanto, almidón, polivinilpirrolidona, hidroxietil propil celulosa, hidroxibutil metil celulosa, hidroxipropil metil celulosa, hidroxietil celulosa y carboximetil celulosa de sodio.

En otro aspecto de la presente invención donde la composición oral es esencialmente de carácter líquido, tal como un lavado o enjuague bucal, el vehículo característico es una mezcla de agua-alcohol. En general, la relación en peso de agua a alcohol está en el rango desde alrededor de 3:1 hasta 10:1 y, de preferencia, alrededor de 4:1 hasta alrededor de 6:1. El alcohol es un alcohol no tóxico, tal como etanol o isopropanol. Puede estar presente un humectante, tal como glicerina, sorbitol o alquilenglicol, tal como el polietilenglicol o preferiblemente propilenglicol, en una cantidad desde alrededor de 10-30% en peso. Los enjuagues bucales característicamente contienen alrededor de 50-85% de agua, alrededor de 0 hasta 20% en peso de un alcohol no tóxico y alrededor de 10-40% en peso de un humectante.

También se puede emplear cualquier material edulcorante o agente de sabor adecuado. Ejemplos de constituyentes de sabor adecuados son aceites de sabor, por ejemplo aceite de menta romana, menta piperita, pirola, sasafrás, clavo de olor, salvia, eucalipto, canela, limón y naranja y salicilato de metilo. Los agentes edulcorantes adecuados incluyen sacarosa, lactosa, maltosa, xilitol, ciclamato de sodio, perillartina, aspartil fenil alanina metil éster, sacarina y similares. Lo adecuado es que l s

7

51

agentes de sabor y edulcorante comprendan, cada uno o juntos, desde alrededor de 0,1% hasta 5% o más de la preparación.

Los agentes utilizados para disminuir la sensibilidad de los dientes, tales como cloruro de potasio, nitrato de potasio y citrato de potasio también pueden ser incluidos en las composiciones orales de la presente invención en concentraciones que alcanzan desde alrededor de 0,1 hasta alrededor de 10% en peso.

Se pueden incluir polímeros policarboxilato en la composición oral y aquellos preparados para utilizarse en la práctica de la presente invención incluyen policarboxilatos natural o sintético aniónico, que tiene un peso molecular de alrededor de 1.000 hasta alrededor de 5.000.000, preferiblemente alrededor de 30.000 hasta alrededor de 500.000. En general, los policarboxilatos aniónicos sintéticos se emplean en la forma de sus ácidos libres, o preferiblemente, sales de amonio (por ejemplo potasio y, preferiblemente, sodio) metal alcalino solubles en agua, de preferencia parcialmente o más preferiblemente completamente neutralizadas. Los copolímeros preferidos son 1:4 hasta 4:1 de anhídrido o ácido maleico con otro monómero polimerizable etilénicamente insaturado, preferiblemente metil vinil éter/ anhídrido maleico que tiene un peso molecular (M.W.) desde alrededor de 30.000 hasta alrededor de 1.000.000, más preferiblemente alrededor de 30.000 hasta alrededor de 500.000. Estos copolímeros están disponibles, por ejemplo, bajo la designación comercial Gantrez AN 139 (M.W. 500.000), AN 119 (M.W. 250.000); y, preferiblemente, Gantrez S-97 Grado Farmacéutico (M.W. 70.000) de GAF Corporation.

Otros polímeros policarboxilato aniónicos útiles en la práctica de la presente invención incluyen los copolímeros 1:1 de anhídrido maleico con etil acrilato, hidroxietil metacrilato, N-vinil-2-pirrolidona, o etileno, este último disponible a nivel comercial, por ejemplo, como Monsanto EMA No. 1103, M.W. 10.000 y Grado 61, y los copolímeros 1:1 de ácido acrílico con metil o hidroxietil metacrilato, metil o etil acrilato, isobutil metacrilato, isobutil vinil éter o N-vinil-2-pirrolidona.

Los compuestos policarboxilato operativos adicionales útiles incluyen los copolímeros de anhídrido maleico con estireno, isobutileno o etil vinil éter, ácidos poliacrílico, poliitacónico y polimaleico y oligómeros sulfonacrílicos de M.W. tan bajo como 1.000 disponibles bajo la designación comercial Uniroyal ND-2.

También son útiles en la práctica de la presente invención los denominados polímeros carboxivinilo, comercialmente disponibles bajo la designación comercial, por ejemplo, Carbopol 934, 940 y 941 de B.F.

55

8

52

Goodrich, estos polímeros consiste de un polímero coloidalmente soluble en agua de ácido poliacrílico entrecruzado con desde alrededor de 0,75% hasta alrededor de 2,0% de polialil sacarosa o polialil pentaeritritol como agente de entrecruzamiento, con frecuencia con pesos moleculares que alcanzan hasta 4-5 millones o más.

El polímero policarboxilato, cuando empleado, se incorpora a las composiciones de la presente invención en cantidades en peso de alrededor de 0,05 hasta alrededor de 5%, preferiblemente alrededor de 0,1 hasta alrededor de 3%.

Se pueden incorporar otros materiales diferentes en las composiciones orales de la invención, incluyendo agentes blanqueadores tales como peróxido de urea, peróxido de hidrogeno, preservativos, tales como benzoato de sodio, vitaminas y compuestos clorofila y agentes desensibilizantes, tales como cloruro de potasio y nitrato de potasio. Estos adyuvantes, cuando presentes, se incorporan en las composiciones en cantidades que no afectan esencialmente de manera adversa las propiedades así como las características deseadas.

Las composiciones orales de la presente invención pueden ser preparadas mezclando de una manera adecuada los ingredientes. Por ejemplo, en la preparación de un enjuague bucal, el agente antibacteriano 2-hidroxibenzofenona 4-alcoxi sustituido se dispersa en una mezcla de ingredientes, por ejemplo, alcohol, humectantes, agentes tensioactivos aniónicos y de base betaína y se agregan sales, tales como fluoruro de sodio y sabores y luego se mezclan. Los ingredientes se mezclan bajo vacío, durante alrededor de 15-30 minutos. El producto de enjuague resultante luego es envasado. Los dentífricos se preparan de manera similar, incluyéndose agentes de pulido y espesantes adicionales en la última o penúltima etapa.

Los Ejemplos siguientes ilustran mejor la presente invención, mas se debe entender que la invención no se limita a dichos ejemplos. Todas las cantidades y proporciones presentes así como en las reivindicaciones anexas son en peso, a menos que se especifique de otro modo.

EJEMPLO

Se preparó una lechada de dentífrico utilizando los ingredientes que se especifican a continuación:

<u>Ingredientes</u>	<u>% en peso</u>
Glicerina (99,7% stock)	20,0
Sorbitol (70% stock)	20,0
Propilenglicol	0,05

Lauril sulfato de sodio	1,0
Betaína*	1,0
Fluoruro de sodio	0,24
Oxibenzona	0,5
Aceite de sabor	1,0
Agua q.s. para 100	
* Cocoamidopropil betaína.	

La eficacia antiplaca de la formulación dentífrica fue evaluada utilizando *A. Viscosus* como bacteria de prueba.

La evaluación fue realizada utilizando saliva humana completa, que se aplica a ocho discos de hidroxipatita (HAP) para formar una película. Después de 45 minutos de formación de la película, se comienza el flujo del medio y se bombea la bacteria de formación de placa a través de los discos. Luego, la saliva junto con los medios de bacteria compuestos de proteosa peptona, tripticasa peptona, cloruro de potasio, clorhidrato de cisteína, extracto de fermento y dextrosa es bombeada de manera continua a través de la cámara a una tasa de 1 ml/min. Después de cuatro horas, se aplica un tratamiento de 10 mL de dentífrico a través de los discos HAP, después de lo cual se retoma el flujo de salida, a 1 ml/min, durante 10 minutos para enjuagar la lechada residual. Después de seis horas (que supone un tratamiento con la lechada de dentífrico de 30 segundos) se repite un total de cuatro tratamientos durante los tres días. Después de transcurridas las 72 horas, se retiran los discos HAP y se agregan a dos mililitros de 0,025% solución Tripsina, luego de lo cual se incuban durante 45 minutos. Posteriormente, se retiran los discos y la solución es sonicada durante tres segundos. El crecimiento bacteriano en los discos HAP se mide como turbiedad o densidad óptica de la solución Tripsina a una absorbancia de 610 nm utilizando un espectrofotómetro. Las mediciones de la densidad óptica indican el grado de crecimiento de la placa en las láminas, o sea, cuanto menor la densidad óptica mayor la eficacia antiplaca de la lechada dentífrica que está siendo probada.

Con fines de comparación, el procedimiento del ejemplo se repitió salvo que 2% en peso de betaína fue sustituida por la mezcla SLS/Betaína (Dentífrico C) o 2% SLS fue sustituido por la mezcla SLS/agente tensioactivo de betaína (Dentífrico C1). Los resultados de la evaluación son registrados en la Tabla que se presenta a continuación. Un dentífrico comercial que contenía 2% en peso de SLS y ningún agente antibacteriano fue utilizado como control.

TABLA

<u>Dentífrico</u>	Densidad Óptica	Porcentaje Reducción
-------------------	-----------------	----------------------

		<u>Vs. Control ($p < 0.05$)</u>

Control	$0,60 \pm 0,05$	62
Ejemplo	$0,11 \pm 0,01$	41
C	$0,18 \pm 0,03$	40
C1	$0,18 \pm 0,04$	

Los resultados registrados en la Tabla demuestran que el dentífrico contentivo de oxibenzona y la combinación de SLS/agente tensioactivo betaina mostró una actividad antiplaca significativamente mejor que los dentífricos comparativos (C y C1) que contenían únicamente SLS o betaina.

REIVINDICACIONES:

1. Una composición oral antiplaca que muestra una eficacia antibacteriana mejorada contra la bacteria oral causante de la placa, cuya composición comprende un vehículo oralmente aceptable, que contiene una mezcla de agentes tensioactivos de base betaina aniónicos y anfotéricos, y una cantidad antiplaca efectiva de una 2-hidroxi benzofenona 4-alcoxi-sustituída que tiene la fórmula:
(ver fórmula en el original traducido)
donde X, Y, X' y Y' representan hidrógeno y radicales C₁-C₄ alquilo inferior de cadena recta o ramificada, C₃-C₆ cicloalquilo y R representa radicales C₁-C₈ alcoxi inferior, las combinaciones de los mismos y sus sales.
2. La composición de la reivindicación 1, donde la 2-hidroxi benzofenona 4-alcoxi-sustituída está presente en la composición oral en una cantidad que se encuentra dentro del rango de desde alrededor de 0,003 hasta alrededor de 5,0% en peso.
3. La composición de la reivindicación 1, donde el compuesto benzofenona es 2-hidroxi-4-metoxi- benzofenona.
4. La composición de la reivindicación 1, donde el agente tensioactivo aniónico es lauril sulfato de sodio.
5. La composición de la reivindicación 1, donde el agente tensioactivo anfotérico de base betaina es una amido betaina.
6. La composición de la reivindicación 5, donde la amidobetaina es cocoamidopropil betaina.
7. La composición de la reivindicación 1, donde los agentes tensioactivos de base betaina y aniónico están presentes en una relación de 1:1.

8. Un método de promoción de la higiene oral, que comprende aplicar a una superficie dental una cantidad efectiva de una composición conforme se define en la reivindicación 1.

9. El método de la reivindicación 8, donde la 2-hidroxi benzofenona 4-alcoxi sustituida está presente en la composición en una cantidad dentro del rango de desde alrededor de 0,003 hasta alrededor de 5,0% en peso.

10. El método de la reivindicación 8, donde el compuesto benzofenona es 2-hidroxi-4-metoxi- benzofenona.

11. El método de la reivindicación 8, donde el agente tensioactivo aniónico es lauril sulfato de sodio.

12. El método de la reivindicación 1, donde el agente tensioactivo anfotérico de base betaina es una amido betaina.

13. El método de la reivindicación 12, donde la amidobetaina es cocoamidopropil betaina.

14. El método de la reivindicación 8, donde los agentes tensioactivos de base betaina anfotéricos y aniónicos se encuentran presentes en una relación de 1:1.

EXTRACTO

Una composición oral antiplaca que comprende un vehículo oralmente aceptable y una cantidad antiplaca efectiva de un compuesto 2-hidroxi benzofenona 4-alcoxi-sustituido que tiene la siguiente fórmula:

(ver fórmula en el original traducido)

donde X, Y, X' y Y' representan hidrógeno y radicales C₁-C₄ alquilo inferior, de cadena recta o ramificada, C₃-C₆ cicloalquilo, y R representa radicales C₁-C₄ alcoxi inferior.

ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA DEL DOCUMENTO ANEXO
TERMINADA ESTE 10 DE JUNIO, 2001.

APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

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

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 29TH DAY OF MARCH 2001
7. BY: Peter R Lawrance, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A129859
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



STATE OF NEW JERSEY
County of Middlesex

} ss.

I, ELAINE M. FLYNN, Clerk of the County of Middlesex, do hereby certify that said Court is a Court of Record, having by law
a seat; that **CAROL M. STANLEY**

whose name is subscribed to the annexed certificate or proof of acknowledgment of the annexed instrument was at the time of taking
the same a

NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
acting in and for said county, duly commissioned and sworn, and qualified to act as such; that as such

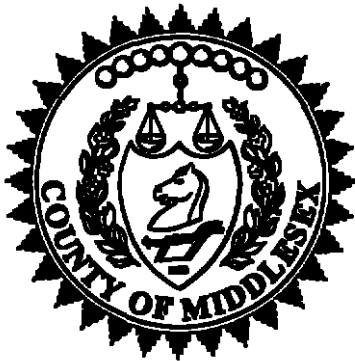
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
he was duly authorized by the laws of the State of New Jersey to take and certify depositions; to administer oaths and affirmations; to
take affidavits and certify the acknowledgment and proof of deeds and other written instruments for lands, tenements and heredita-
ments to be used in evidence or recorded in this state; and further, that I am well acquainted with the handwriting of such

NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
and verify that the signature to such proof or acknowledgment is genuine.

IN TESTIMONY WHEREOF, I have hereunto set my hand and affixed the seal of said Court at the City of New Brunswick, in
the County of Middlesex, this **26** day of **FEBRUARY** 20 **01**

Elaine M. Flynn

CLERK



COUNTY OF MIDDLESEX

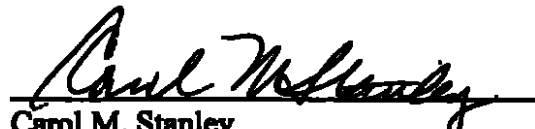
STATE OF NEW JERSEY

UNITED STATES OF AMERICA

I, Elizabeth M. Dunne, of COLGATE-PALMOLIVE COMPANY, do hereby declare that the copy attached hereto is a true photocopy of the assignment executed by the inventor(s) in support of U.S. Serial No. 09/514,605 filed February 28, 2000.


Elizabeth M. Dunne
International Patent Manager

Subscribed and sworn to
before me this 12th day
of February, 2001.


Carol M. Stanley
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires November 18, 2005

Use - Colmbi

68

59

ASSIGNMENT

WHEREAS, we, Dale S. Scherl, Lori Szeles, Tao Xu and Abdul Gaffar (below referred to as ASSIGNORS), residing, respectively, as set forth hereinafter, have made an invention for which application for Letters Patent of the United States was filed in the United States Patent and Trademark Office as Application Serial No. 09/514,605, filed Feb. 28, 2000 naming the ASSIGNORS as an inventor, and entitled Antiplaque Oral Composition and Method; and

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

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

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

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

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

63
60
A
Z

IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal this 28 day of February 2000.

Address:

Dale S. Schert
215 Kingsberry Drive
Somerset, New Jersey 08873, U.S.A.

State of New Jersey
County of Middlesex

On this 28th day of February 2000, before me, a Notary Public in and for the State and County aforesaid, personally appeared the above signatory, known to me to be the person of that name, who executed the foregoing instrument in my presence.

MARIA V. LOGATTO
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires 8/8/2000

Maria V. Logatto
NOTARY PUBLIC

IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal this 28 day of FEBRUARY 2000.

Address:

Lori Szeles
Lori Szeles
102 Rellim Drive
Old Bridge, New Jersey 08857, U.S.A.

State of New Jersey
County of Middlesex

On this 28th day of February 2000, before me, a Notary Public in and for the State and County aforesaid, personally appeared the above signatory, known to me to be the person of that name, who executed the foregoing instrument in my presence.

Maria V. Logatto

MARIA V. LOGATTO
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires 8/8/2000

NOTARY PUBLIC

IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal this 28 day of
February 2000.

Address:

Tao Xu
160 Pine Street
Newton, Massachusetts 02466, U.S.A.

State of New Jersey
County of Middlesex

On this 28th day of February 2000, before me, a Notary Public in
and for the State and County aforesaid, personally appeared the above signatory, known to
me to be the person of that name, who executed the foregoing instrument in my presence.

MARIA V. LOGATTO
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires 8/8/2000

Maria V. Logatto
NOTARY PUBLIC

IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal this 28th day of
February 2000.

Address:

Abdul Gaffar
89 Carter Road
Princeton, New Jersey 08540, U.S.A.

State of New Jersey
County of Middlesex

On this 28th day of February 2000, before me, a Notary Public in
and for the State and County aforesaid, personally appeared the above signatory, known to
me to be the person of that name, who executed the foregoing instrument in my presence.

Maria V. Logatto
NOTARY PUBLIC

MARIA V. LOGATTO
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires 8/8/2000



2do. EXAMEN DE FORMA PATENTE DE INVENCION

Folio 65

Radicación no 01-15483

Concepto Técnico no 1855

Clasificación Internacional de Patentes: A61K 7/24 // 31/05

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 38 de la Decisión 486 se determinó que esta solicitud de Patente de Invención:

- SI [☒] NO [☐] Contiene un resumen de la invención (Art.26-e).
- SI [☒] NO [☐] Contiene el título o nombre de la invención (Art.27-d).
- SI [☒] NO [☐] Contiene la descripción de la invención (Art.26-b).
- SI [☒] NO [☐] NO ES APLICABLE [☐] Contiene los dibujos necesarios para comprender la invención (Art.26-d)
- SI [☒] NO [☐] Contiene una o más reivindicaciones. (Art.26-c).
- SI [☐] NO [☐] NO ES APLICABLE [☒] Han sido desarrollados los productos y/o procedimientos a partir de recursos genéticos o de sus productos derivados de los que cualquiera de los Países Miembros es país de origen. (Art. 26- h).
- SI [☐] NO [☐] NO ES APLICABLE [☒] Los productos y/o procedimientos han sido obtenidos o desarrollados a partir de los conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas, afroamericanas, o locales de los países miembros, de acuerdo a lo establecido en la Decisión 391 y sus modificaciones y reglamentaciones vigentes.(Art.26-i).
- SI [☐] NO [☒] La invención se refiere a un producto relativo a un material biológico. (Art.26-j).
- SI [☒] NO [☐] La prioridad coincide con la materia reivindicada.
- SI [☒] NO [☐] **CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS**

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

EXAMINADOR TÉCNICO
202048

Bogotá D. C., Diciembre 23 del 2002.

Folio: 66

2020
Bogotá DC

Doctor(a)
RAMIRO CASTRO DUQUE
Apoderado(a)

REFERENCIA:	Radicación No.	01-15483
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	416
	Oficio No.	2348
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 26 y 27 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, y en las demás disposiciones vigentes sobre la materia, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 40 de la misma Decisión.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC, a los 20 DIC. 2020


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

202048

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