



**RÉPUBLIQUE
FRANÇAISE**

*Liberté
Égalité
Fraternité*

EXAMEN DE QUALIFICATION EN VUE DE L'INSCRIPTION SUR LA LISTE DES PERSONNES QUALIFIÉES EN PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

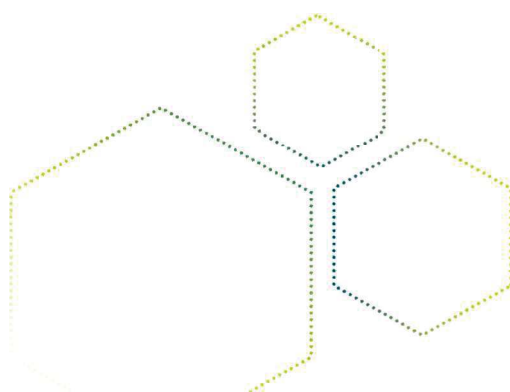
MENTION BREVETS D'INVENTION

SESSION 2024

06/02/2025

**Secteur chimie/pharmacie
ÉPREUVES ÉCRITES et ORALES**

inpi



SOMMAIRE

AVERTISSEMENT

INSTRUCTIONS EPREUVE 1

SUJET ÉPREUVE 1

INSTRUCTIONS EPREUVE 2

SUJET ÉPREUVE 2

INSTRUCTIONS EPREUVE ORALE

SUJET ÉPREUVE ORALE

AVERTISSEMENT

L'Institut national de la propriété industrielle publie pour chaque session d'examen des annales destinées à donner aux candidats une base pour leur préparation à cet examen.

Ces annales regroupent les textes des épreuves écrites de l'examen.

Ces annales sont publiées par secteur technique.

Cet examen est mis en place conformément à l'arrêté du 23 septembre 2004 modifié portant application des dispositions des articles R. 421-1, R. 421-2 et R. 421-5 à R. 421-8 du code de la propriété intellectuelle.

Instructions aux candidats

PREMIÈRE ÉPREUVE ÉCRITE

Dans cette épreuve, le candidat doit supposer qu'il a reçu de son client le courrier annexé au sujet, qui comporte la description d'une invention pour laquelle son client souhaite obtenir un brevet français, ainsi que des renseignements et/ou documents relatifs à l'état de la technique le plus pertinent dont son client a connaissance.

Le candidat doit accepter les faits exposés dans le sujet de l'épreuve et fonder ses réponses sur ces faits. Il décide sous sa propre responsabilité s'il fait usage de ces faits, et dans quelle mesure.

Le candidat doit admettre que l'état de la technique, dans le domaine spécifique de l'invention que lui soumet son client, est effectivement celui qui est indiqué dans l'épreuve et/ou ses documents annexes, et que cet état de la technique, le cas échéant complété des connaissances générales nécessaires sur lesquelles il pourrait s'appuyer de façon implicite, est exhaustif.

Il est demandé au candidat de rédiger sauf instruction contraire, en les présentant dans cet ordre : (1) la partie introductive de la description de la demande de brevet souhaitée par le client, et (2) un jeu de revendications comprenant au moins une revendication indépendante et quelques revendications dépendantes.

Il est entendu par partie introductive :

- l'indication du domaine technique auquel se rapporte l'invention ;
- l'indication de l'état de la technique antérieure, connu du demandeur, pouvant être considérée comme utile pour l'intelligence de l'invention et pour l'établissement du rapport de recherche ; les documents servant à refléter l'état de la technique antérieure sont, autant que possible, cités ;
- un exposé de l'invention, telle que caractérisée dans les revendications, permettant la compréhension du problème technique ainsi que la solution qui lui est apportée ; sont indiqués, le cas échéant, les avantages de l'invention par rapport à l'état de la technique antérieure.

La ou les revendication(s) indépendante(s) sera(ont) rédigée(s) de façon à donner au client la protection la plus étendue possible, tout en respectant les critères de brevetabilité et les exigences formelles applicables.

Les revendications dépendantes, seront rédigées de façon à définir une position de repli utile pour le cas où un art antérieur affectant la généralité de chaque revendication indépendante serait découvert après le dépôt de la demande brevet.

L'exercice de rédaction demandé se limite à une seule demande de brevet français, qui devra satisfaire aux exigences d'unité d'invention. Au cas où, dans la pratique, il demanderait la protection d'autres inventions en déposant une ou plusieurs autres demandes distinctes, le candidat devra indiquer succinctement, dans une troisième partie, l'objet de la principale revendication indépendante de chaque autre demande distincte, la rédaction détaillée de telles revendications indépendantes n'étant cependant pas requise.

Enfin le candidat peut, sauf instruction contraire du sujet, indiquer dans une note séparée les raisons du choix de sa solution, et par exemple expliquer pourquoi il a choisi telle ou telle forme de revendication, telle ou telle caractéristique pour une revendication indépendante, tel ou tel élément particulier de l'état de la technique comme point de départ, toute note de ce genre devant cependant rester brève.

SUJET DE LA PREMIERE EPREUVE ECRITE

Chimie/Pharmacie

Vous trouverez, ci-joint, une note technique transmise par votre client, le Laboratoire Dolore Limited.

Trois documents de l'art antérieur que votre client a préalablement identifiés sont également joints.

Après avoir pris connaissance de l'ensemble des documents, vous rédigerez le jeu de revendications d'une demande de brevet français ainsi que la partie introductive de sa description, en veillant à protéger au mieux les intérêts de votre client tout en respectant les critères de brevetabilité, de clarté et d'unité d'invention.

Dans la lettre à votre client, accompagnant votre projet, vous lui indiquerez les raisons du choix de la solution retenue, lui ferez part de toutes vos suggestions et répondrez succinctement aux questions posées par la note technique.

Si vous estimez que plus d'une demande de brevet est nécessaire pour protéger au mieux les intérêts de votre client, vous indiquerez brièvement, dans la lettre au client, l'objet de la principale revendication indépendante de chaque autre demande distincte, une rédaction détaillée de telles revendications indépendantes n'étant cependant pas requise.

La rédaction des revendications représente environ deux tiers de la note finale, tandis que la lettre au client et la partie introductive de la description représentent environ un tiers de la note. Ce barème est donné à titre indicatif.

Annexes:

- Lettre du client (9 pages)
- Document D1 : Abstract « Addiction Conference » (1 page)
- Document D2 : EP2 300 000 B1 (11 pages)
- Document D3 : EP82 000 001.2 A1 (11 pages)

Bonjour,

Notre laboratoire, **Dolore Limited**, est spécialisé dans la recherche médicale et travaille depuis de nombreuses années sur les dérivés de molécules classées comme produits stupéfiants. Nous employons plusieurs juristes spécialisés en contrats de consortium et de collaboration, ainsi qu'un ingénieur mécanicien, **Monsieur CÉPAIS Yves**, qui suit actuellement les cours du CEIPI à Strasbourg (il a malheureusement échoué à l'examen l'année dernière).

En son absence, et en attendant qu'il soit diplômé, nous souhaitons vous solliciter pour nous assister sur nos problématiques de brevets.

Notre activité s'est tournée depuis cinq ans sur la prévention des risques liés à la consommation de molécules classées comme stupéfiants telles que la cocaïne, l'héroïne ou encore l'opium.

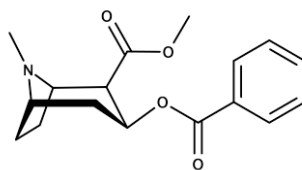
Notre directrice générale, **Madame Dee LEUSE**, est pharmacienne de formation et a conçu l'unité du laboratoire qui travaille sur les modifications de ces molécules. Sous l'impulsion de notre directeur de la Santé et addictologie, **Monsieur Jésus AKHROH**, notre laboratoire a également développé des outils de prévention contre les addictions aux drogues dures en proposant des trousseaux (kits) de prévention et des dispositifs jetables à l'usage des consommateurs, notamment des cocaïnomanes et des héroïnomanes.

Comme vous le savez, les stupéfiants sont majoritairement des molécules qui ont été initialement développées pour leur effet antalgique, mais qui ont ensuite été très largement détournées de leur usage initial pour être utilisées en tant que drogues récréatives.

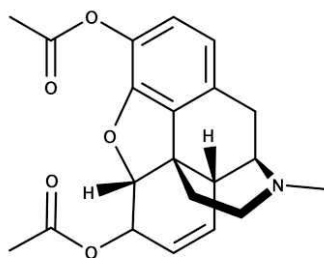
Les toxicomanes se procurent les opiacés par des filières illégales, ou plus communément à partir de médicaments commercialisés en pharmacie contenant un analgésique opioïde, tel que l'oxycodone, la morphine ou la méthadone, ces médicaments étant alors écrasés, broyés et/ou dissouts dans un solvant aqueux ou alcoolique, afin d'en extraire le composé opioïde désiré.

Cette seconde filière étant la plus utilisée par les toxicomanes, il est souhaitable de limiter l'accès à ces composés addictifs dans un but de santé publique.

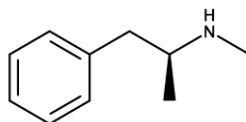
Nous nous sommes, pour notre part, attachés à développer des composés analogues de certaines drogues, afin de traiter les individus atteints d'une addiction aux stupéfiants. Ces drogues d'intérêt pour notre laboratoire sont les suivantes :



- la cocaïne, de formule CN1[C@H]2CC[C@@H]1[C@H]([C@H]([C@H]2C(=O)OC)OC(=O)c3ccccc3)C, aussi appelée (1R,2R,3S,5S)-3-(benzoyloxy)-8-méthyl-8-azabicyclo[3.2.1]octane-2-carboxylate de méthyle ;



- l'héroïne, de formule CC(=O)Oc1ccc2c3c1O[C@H]4[C@@H](OC(=O)C)C=C[C@H]5[C@@H](C2)N(C)CC[C@]345, aussi appelée diacétate de (5 α ,6 α)-7,8-didéhydro-4,5-époxy-17-méthylmorphinan-3,6-diol ; et



- la méthamphétamine, de formule CN(C)[C@H](C)Cc1ccccc1, aussi appelée (S) (+)-N-méthyl-1-phénylpropane-2-amine.

Nous travaillons sur ces trois drogues qui sont connues pour être les plus addictives, seules ou en combinaison, et dont l'impact personnel et sociétal est considérable. Elles agissent toutes sur des récepteurs des neurones du cerveau, soit en stimulant artificiellement l'activité des neurones, soit en modulant (le plus souvent en stimulant) la sécrétion de neurotransmetteurs, ces molécules qui permettent la transmission de l'information neuronale.

La cocaïne empêche la réabsorption de la dopamine, l'un des neurotransmetteurs de la récompense, par les neurones, ce qui induit chez le consommateur une sensation d'invincibilité, bien connue des consommateurs.

La méthamphétamine agit de manière similaire sur la régulation de la dopamine.

L'héroïne, quant à elle, bien qu'agissant sur le système dopaminergique, exerce également au niveau cellulaire une action stimulatrice des endorphines (neurotransmetteurs du bien-être), créant une sensation de plénitude chez le consommateur

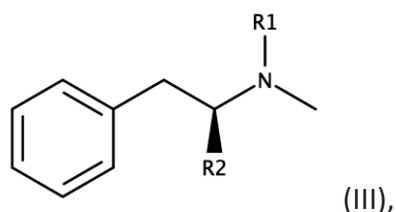
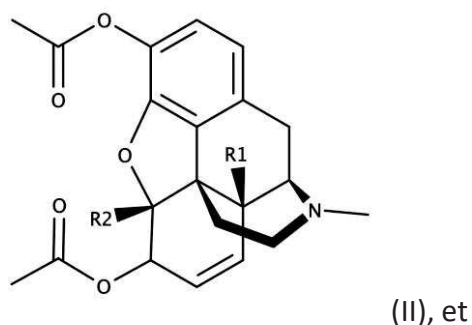
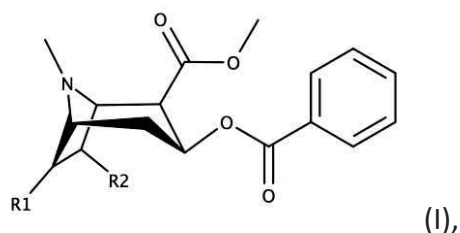
Le sevrage de ces produits stupéfiants très addictifs est très difficile et sans aide médicale. Les symptômes d'un sevrage brutal non médicalisé sont notamment l'agitation, des lombalgies, une sensibilité accrue à la douleur (hyperalgésie), une augmentation de la transpiration, l'accélération du transit intestinal avec diarrhée et parfois vomissements, de la tachycardie, de l'hypertension et une dilatation anormale des pupilles (mydriase).

Enfin, le taux de rechute est très important : de plus de 90%.

Après des recherches intenses sur le mécanisme d'action des trois drogues décrites ci-dessus, nous avons montré que certaines modifications (substitutions particulières) de ces composés produisaient un effet assez inattendu en ce qu'ils agissent comme des inhibiteurs compétitifs des drogues (cocaïne, héroïne et méthamphétamine). Aussi, pris concomitamment avec une drogue ou après l'absorption d'une drogue, ces composés modifiés atténuent, voire suppriment, les effets de la drogue.

Ces composés, pour être efficaces, doivent avoir une affinité pour le récepteur qu'ils ciblent plus importante que les composés dont ils dérivent (ce qui signifie que la constante d'affinité (K_{aff}) doit être plus faible).

Nous avons donc synthétisé différents composés de formules I, II et III suivantes :



où R1 est H, un alkyle en C1-C6, un aryle, ou un halogène, et

où R2 est H, un alkyle en C1-C4, une amine, une amide, un azide, ou un halogène.

Ces différents composés de formule I, II et III ont été testés *in vitro* en mesurant leur affinité (K_{aff}) pour le récepteur DAT pour les dérivés de cocaïne et de méthamphétamines, et pour le récepteur aux endorphines pour les dérivés d'héroïne.

En détail, les différentes drogues ont été immobilisées sur des colonnes de type HiTraP™, et des extraits de cellules surexprimant soit le récepteur DAT, soit le récepteur aux endorphines ont été déposés sur la colonne. L'équilibre a été réalisé à l'aide d'un tampon phosphate ($\text{Na}_2\text{HPO}_4/\text{NaH}_2\text{PO}_4$) 1M puis les colonnes ont été éluées à l'aide d'une concentration croissante en MgCl_2/KCl de 1mM à 1M pendant 50 minutes, en présence d'albumine afin de préserver la viabilité cellulaire.

Les fractions ont été collectées tous les 0,5 mL sur un volume total de 20 mL d'élution, et traitées avec un anticorps fluorescent anti-récepteur DAT ou anti récepteur aux endorphines, puis la quantité de cellules dans les fractions a été mesurée par cytométrie de flux, afin de détecter la fluorescence.

La constante d'affinité K_{aff} a ensuite été calculée pour chaque composé testé.

En contrôle, l'affinité a été mesurée en présence des composés non modifiés.

Les résultats des mesures de l'affinité sont présentés dans les tableaux suivants :

Molécule de base	R1	R2	K_{aff}
Cocaïne (témoin)	H	H	96 μM
Cocaïne	H	CH3	104 μM
Cocaïne	H	C2H5	250 μM

Cocaïne	H	n-propyle ou iso-propyle	450 μ M
Cocaïne	H	Butyle	94 nM
Cocaïne	H	N3	2 μ M
Cocaïne	H	Cl	950 μ M
Cocaïne	CH3	H	300 μ M
Cocaïne	CH3	C2H5	500 μ M
Cocaïne	CH3	NH2	1 mM
Cocaïne	C2H5	H	150 nM
Cocaïne	C2H5	CH3	2 nM
Cocaïne	n-propyle	H	96 pM
Cocaïne	C4H9	Cl	100 μ M
Cocaïne	Al	H	15 mM
Cocaïne	Al	C2H5	15 mM
Cocaïne	Al	Al	60 mM

Molécule de base	R1	R2	K _{aff}
Méthamphétamine (témoin)	H	H	100 nM
Méthamphétamine	H	CH3	1 nM
Méthamphétamine	H	C2H5	5 nM
Méthamphétamine	H	n-propyle ou iso-propyle	3 nM
Méthamphétamine	H	Butyle	15 nM
Méthamphétamine	H	N3	50 nM
Méthamphétamine	C2H5	CH3	25 nM
Méthamphétamine	n-propyle	H	6 nM
Méthamphétamine	C4H9	Cl	12 nM
Méthamphétamine	C4H9	N3	0,5 μ M

Molécule de base	R1	R2	K _{aff}
Héroïne (témoin)	H	H	5 nM
Héroïne	H	CH3	0,2 nM
Héroïne	H	C2H5	0,2 nM
Héroïne	H	n-propyle ou iso-propyle	0,2 nM
Héroïne	H	Butyle	0,2 nM
Héroïne	H	N3	0,2 nM
Héroïne	C2H5	CH3	0,2 nM
Héroïne	n-propyle	H	0,2 nM
Héroïne	C4H9	Cl	0,2 nM
Héroïne	C4H9	N3	0,2 nM

Ces résultats font apparaître que, quelle que soit la modification, les dérivés de la méthamphétamine ou de l'héroïne ont tous une affinité plus importante que celle de la molécule dont ils dérivent non modifiée. A l'inverse il semble que la majorité des dérivés de la cocaïne voient leur affinité dégradée pour le récepteur DAT. Toutefois, certains composés semblent assez intéressants.

Nous avons proposé de divulguer nos travaux à L'ADDICTION CONFERENCE de cette année qui se tiendra à Hangzhou en juillet. Nous souhaitons soumettre demain un résumé (abstract) décrivant nos travaux. Puisque les organisateurs du congrès publient les résumés qui leurs sont soumis, nous souhaitons protéger nos données au plus vite.

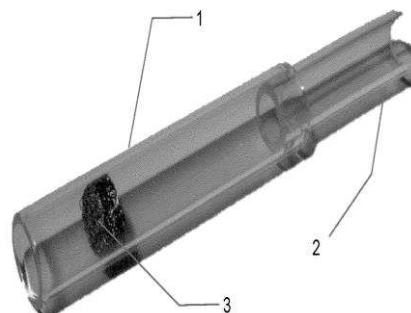
D'ailleurs le sujet des dérivés de cocaïne semble être à la mode, car l'équipe de Madame Cí Xǐ, surnommée l'impératrice de l'addictologie, et dont les travaux font référence, a déjà soumis un abstract, et elle participera à la séance plénière sur le thème « *How Heroin derivatives can be used in the treatment of Heroin Addiction* ». Madame Dee LEUSE, qui a fait son post-doc dans l'équipe de Madame Cí Xǐ, pense que des résultats identiques aux nôtres ont été obtenus, ou sont en passe de l'être.

Récemment, notre laboratoire a également développé des kits de prévention à destination des consommateurs de drogues, tels que des seringues, des patchs désinfectants, des sachets d'acides ascorbique ou citrique pour diluer les drogues injectables. Récemment, nous avons mis au point une trousse ou kit permettant de fumer certaines drogues dures (notamment le crack). Ce kit n'a pas pour objectif d'empêcher les utilisateurs de se droguer, mais plutôt de protéger contre les maladies lors de l'échange de matériel. Afin de bénéficier d'aides du Ministère de la Santé et de l'OMS, nous envisageons également de protéger ce kit.

Ce kit est très simple. Monsieur CÉPAIS Yves ayant eu connaissance de ce projet, a proposé une revendication pour protéger par un brevet le kit, même s'il a échoué l'année dernière au CEIPI dans ce type d'épreuve.

Kit pour la consommation de solides ou semi-solides par inhalation, comportant un tube ainsi qu'un élément filtrant susceptible d'être introduit dans ledit tube (1) caractérisé en ce que ledit tube d'inhalation est formé par une pipe et un embout (2) escamotable, ledit élément filtrant (3) est constitué par un cylindre formé par une compression de fil de métal en acier inoxydable d'une section comprise entre 150 et 300 micromètres, ledit élément présentant une section extérieure sensiblement identique à la section intérieure du tube d'inhalation.

Voici également le dessin correspondant qui illustre notre kit :



N'y connaissant rien, nous nous interrogeons sur le caractère brevetable de ce kit. En outre, Monsieur CÉPAIS Yves ne semble pas non plus très familier avec les revendications. En effet, l'année dernière, il a insisté pour nous faire déposer une demande de brevet sur une méthode de diagnostic de l'overdose. Il s'est avéré que cette méthode n'était pas brevetable. Nous sommes donc sceptiques quant à sa proposition concernant notre kit.

En marge de nos travaux, et toujours en relation avec ceux de nos concurrents chinois, nous avons appris que le gouvernement Chinois allait autoriser la mise sur le marché de trois nouveaux médicaments pour traiter la douleur, sur la base des drogues que nous étudions. Tout comme l'OxyContin (qui est interdit en Chine), ces molécules sont assez révolutionnaires car elles sont capables, lors d'une libération prolongée, de traiter les différentes douleurs, même les plus résistantes aux opiacés.

Comme vous le savez peut-être, l'un des problèmes du système Contin® de Purdue Pharma, qui permet une libération prolongée, est qu'il peut être contourné en humidifiant les cachets d'OxyContin®. Après humidification, un simple frottement du comprimé permet d'éliminer le système Contin®, et l'oxycodone au préalable protégé est libérée et simplement accessible. L'oxycodone peut alors être inhalée, voire injectée.

Les trois médicaments dont nous parlons sont :

- PainKill12h®, un comprimé à effet retard à base de silicate encapsulant de l'héroïne,
- MethaCalmine®, un comprimé à base de maïs et de sorgho, ayant un maillage ultra fin et emprisonnant de la méthamphétamine, pour une libération prolongée, et
- CocaCalmLong®, un comprimé à base d'un gel sec de polysaccharides, renfermant de la cocaïne et qui, en étant acidifié peut libérer de manière continue et constante le principe actif sur 12 à 24h.

Ces trois médicaments seront malheureusement très probablement disponibles sur internet, et les personnes dépendantes pourront les commander, les réduire en poudre et les consommer. Nous sommes conscients des ravages causés par l'Oxycontin® aux Etats-Unis, où l'oxycodone à libération prolongée a été détournée de son utilisation contre la douleur, et nous souhaiterions que de tels ravages ne se produisent pas en France avec la cocaïne, l'héroïne, ou la méthamphétamine issues des produits chinois.

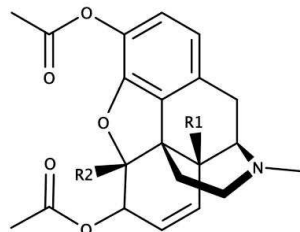
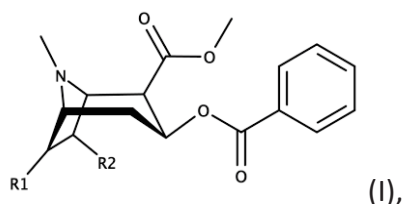
Mademoiselle **Solange KIPASS**, une biochimiste en stage dans notre équipe, a montré que le l'association de chacun de nos composés I, II et III avec un agent alcalinisant permettait d'obtenir de très bons résultats en termes de traitement à la douleur.

En outre, les composés I, II et III ainsi traités, ne sont pas solubles dans un solvant tel que de l'eau ou de l'alcool ; il est donc quasiment impossible de les inhaler ou de les injecter à partir des comprimés.

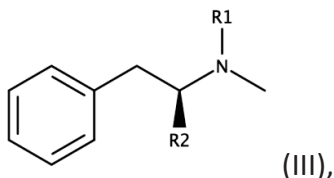
Aussi, les composés I, II et III traités avec un agent alcalinisant et protégés par un enrobage à effet retard de type Contin® ou équivalent seraient de très bons équivalents aux produits chinois dont nous vous avons parlé.

Même si nous ne pourrions pas limiter le marché noir venu de Chine, notre objectif est de protéger cette nouvelle méthode et de la proposer sur le marché européen, afin que les utilisateurs puissent avoir accès à un analgésique puissant et efficace, mais qui ne puisse pas être détourné et entraîner une addiction comme cela a été le cas pour les drogues de base ou l'OxyContin®, qui a tout de même entraîné la mort d'environ cinq cent mille personnes aux Etats-Unis.

Nos composés phares sont les composés



(II) et



où R1 est un éthyle ou un n-propyle, et R2 est un atome d'hydrogène ou un méthyle.

Ces trois composés ont un effet analgésique très puissant, sans pour autant avoir un effet aussi addictif que les molécules de base. Ils agissent un peu comme la méthadone, mais avec moins d'effets secondaires.

Lorsqu'on les associe à un agent alcalinisant, par exemple la méglumine, la monoéthanolamine, la diéthanolamine et la triéthanolamine, les composés I, II et III que nous développons conservent leur capacité d'absorption au niveau de l'appareil digestif, mais ne sont pas ou peu solubles ni dans l'eau ni dans l'alcool.

Nous souhaiterions proposer à l'ANSM des nouvelles formulations de type PainKill12h®, MethaCalmine® et CocaCalm® fondées sur notre technologie d'alcalinisation, et demander que cette agence interdise au moins en France la commercialisation des produits chinois.

Ces nouvelles formulations sont très simples à fabriquer. Il suffit de combiner ses différents constituants par mélange à sec, par granulation aqueuse, ou par granulation à sec. Il est toutefois essentiel que dans ce procédé de fabrication, la formulation soit comprimée avec une matrice ou encapsulée dans celle-ci, à défaut de quoi la libération prolongée ne pourrait être obtenue.

Les données obtenues sont les suivantes :

La figure 1, montre la dissolution de notre composition dans un fluide gastrique reconstitué *in vitro* pour les composés indiqués :

Témoins	Composés testés
A : héroïne	D : Composé de formule (I) (R1 : butyle, R2 : H)
B : Cocaïne	E : Composé de formule (I) (R1 : n-propyle, R2 : H)
C : méthamphétamine	F : Composé de formule (I) (R1 : butyle, R2 : butyle)
	G : Composé de formule (I) (R1 : H, R2 : N3)
	H : Composé de formule (II) (R1 : butyle, R2 : H)
	I : Composé de formule (II) (R1 : n-propyle, R2 : H)
	J : Composé de formule (II) (R1 : butyle, R2 : butyle)
	K : Composé de formule (III) (R1 : H, R2 : N3)

Tous les composés se dissolvent bien dans le liquide gastrique (système gastrique reconstitué in vitro) comme le montre la figure 1.

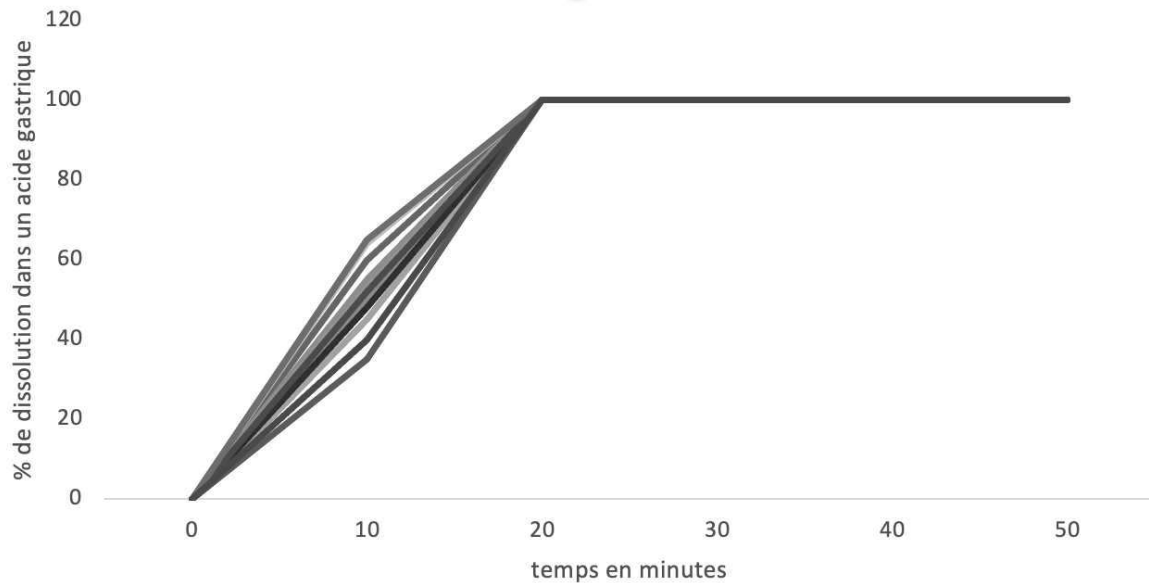


Figure 1 : Pourcentage de dissolution dans un liquide gastrique en fonction du temps en minutes.

La figure 2, montre la dissolution de notre composition dans de l'eau pour les composés A-K.

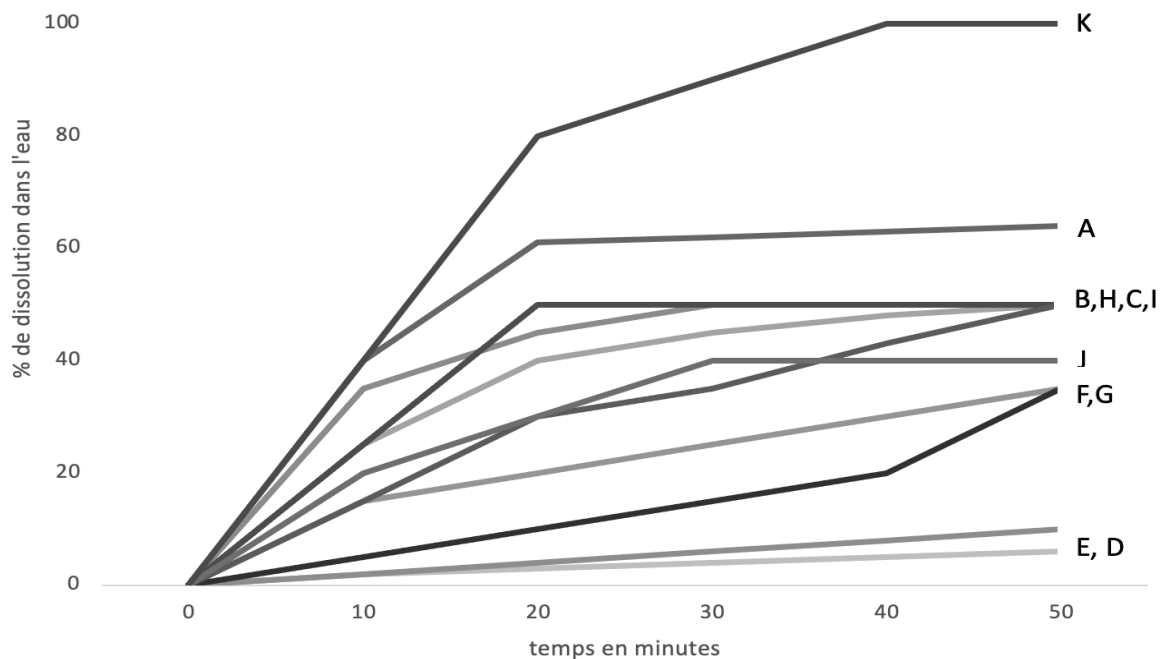


Figure 2 : pourcentage de dissolution dans l'eau en fonction du temps en minutes.

Des résultats similaires sont obtenus avec le l'alcool (éthanol).

Au vu de ce que nous vous avons expliqué ci-dessus, nous souhaiterions que vous nous aidiez à protéger tout ce qui peut l'être.

Nous joignons également 3 documents que nous avons, avec Dee LEUSE, identifiés et qui peuvent vous aider.

Nous vous informons que nous avons des discussions confidentielles très poussées avec la FDA, l'agence du médicament des Etats-Unis, et que nous sommes sur le point d'obtenir une autorisation de mise sur le marché dès qu'une demande de brevet sera déposée aux Etats-Unis. La FDA nous recommande de déposer sans délai une demande provisoire américaine, avant même tout dépôt français. Pensez-vous que cela soit une bonne idée ?

D'un point de vue stratégique, nous souhaiterions que la demande de brevet soit déposée par une filiale de Dolore Limited, **OPIOFARM**, qui est en cours d'enregistrement auprès de Guichet Unique de l'INPI. Pensez-vous que cela soit possible ?

Les inventeurs sont Dee LEUSE et Solange KIPASS. Nous avons à cet égard signé un contrat de prestation inventive avec cette dernière en plus de sa convention de stage. Merci de nous confirmer que tout en ordre de ce point de vue.

Nous attendons votre retour d'ici demain matin avec

- un courrier explicatif,
- un projet de demande de brevet, ou plusieurs,

car nous souhaitons que nos innovations soient déposées demain, jour du 50^{ème} anniversaire de notre entreprise. Notez que notre budget taxe est limité, et nous ne voulons pas payer de taxes de revendications supplémentaires.

Dans l'attente de vous lire,

Bien à vous,

Pr. Reginald Johnston
PDG Dolore Limited



ADDICTION CONFERENCE 2024 – 20 July 2024 – HANGZHOU CHINA

2024 年成瘾大会 - 2024 年 7 月 20 日 - 中国杭州市

Abstract #1205

摘要 #1205

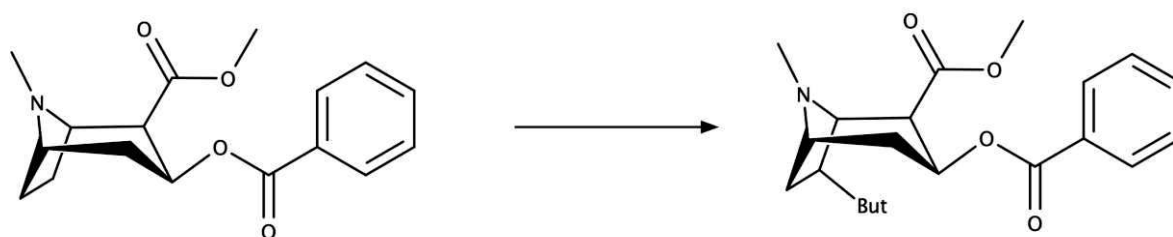
Dèng Jiāopǐng, Jiǎng Jièshí, Pù Yí, Sūnzhōng Shān and Cí Xǐ
University of Beijing

Process of degradation of cocaine

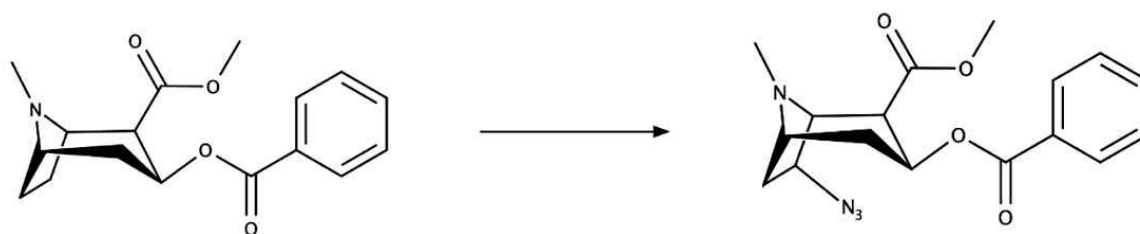
Cocaine is one of the most widely used recreational drugs in the world. Its addictive effect is well known, but the mechanism by which it is metabolized and eliminated has yet to be determined.

As part of our research, we monitored the breakdown of cocaine in drug-addicted volunteers who were given a labelled analogue of cocaine.

Results: Inhaled cocaine is metabolised after 6 hours into an alkyl derivative, which increases its renal clearance. This modification is essentially linked to butylation (-C₄H₅) by butyl transferase in the liver.



It is also notable that samples taken from people who had died of cocaine overdoses showed a significant quantity of an azide derivative (-N₃), which contributes to the drug's toxic effect. This modification is linked to overactivation of the CYP450 enzyme as a result of overstimulation of cholinergic neurons.



Conclusion: Cocaine is broken down in the body within 6 hours and forms a toxic derivative which is responsible for or associated with overdose. Further experiments are needed to understand the mechanism of overdose.



(11) **EP 2 300 000 B1**

(12) **FASCICULE DE BREVET EUROPÉEN**

(45) Date de publication et mention
de la délivrance du brevet :
20.03.2003 Bulletin 2003/12

(51) Int Cl :
A61K 31/485 ^(2006.01) **A61K 31/137** ^(2006.01)
A61K 47/26 ^(2006.01) **A61K 47/18** ^(2006.01)
A61P 25/36 ^(2006.01) **A61P 25/30** ^(2006.01)

(21) Numéro d'application : **09831343.0**

(22) Date de dépôt : **14.12.2000**

(86) Numéro de la demande internationale :
PCT/CA2001/000001

(87) Numéro de publication internationale :
WO 2001/060034 (17.06.2001 Gazette 2001/24)

(54) **FORMULATIONS DE STUPÉFIANTS PRÉSENTANT UN POTENTIEL D'ABUS RÉDUIT**
NARKOTISCHE ARZNEIMITTELFÖRMULIERUNGEN MIT VERRINGERTEM MISSBRAUCHSPOTENTIAL
FORMULATIONS MÉDICAMENTEUSES NARCOTIQUES AVEC UN POTENTIEL D 'ABUS RÉDUIT

(84) États contractants désignés :
**AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR
HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL
PT RO SE SI SK SM TR**

(30) Priorité : **12.12.1999 US 122117 P**

(43) Date de publication de la demande :
26.10.2002 Bulletin 2002/43

(73) Propriétaire : **Paladin Labs Inc.**
Montréal, QC H4P 2T4 (CA)

(72) Inventeurs :
• **VINSON, Robert**
Beaconsfield
Québec H9W 5L9 (CA)
• **GOSSELIN, Patrick**
Laval, Québec H7V 4A6 (CA)
• **BETANCOURT, Aimesther, Ojito**
Montréal
Québec H1E 3W5 (CA)

(74) Représentant : **Jansen, Cornelis Marinus**
VEREENIGDE
Johan de Wittlaan 7
2517 JR Den Haag (NL)

(56) Références citées :
CA-A1- 2 671 197 US-A- 3 885 027
US-A- 3 980 766 US-A1- 2006 019 872
US-B2- 6 663 893

• **DATABASE MEDLINE [En ligne] US NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (NLM), BETHESDA, MD, US ; février 1978 (1978-02), CHROMY V ET AL : "Tampon de D(-)-N-Méthylglucamine pour pH 8,5 à 10,5", XP002660650, Numéro d'accès à la base de données. NLM23911 & CHIMIE CLINIQUE FEV 1978 LNKD- PUBMED:23911, vol. 24, no. 2, Février 1978 (1978-02), pages 379-381, ISSN : 0009-9147**
• **"Monoethanolamine" In : KIBBE A H ET AL : "Manuel des excipients pharmaceutiques, troisième édition", 1er janvier 2000 (2000-01-01), American Pharmaceutical Association, Washington (États-Unis), XP002660651, ISBN : 978-0-85369-381-9 pages 350-351, * l'ensemble du document ***
• **"Diethanolamine" In : KIBBE A H ET AL : "Manuel des excipients pharmaceutiques, troisième édition", 1er janvier 2000 (2000-01-01), American Pharmaceutical Association, Washington (États-Unis), XP002660652, ISBN : 978-0-85369-381-9 pages 180-181, * l'ensemble du document ***
• **"Triethanolamine" In : KIBBE A H ET AL : "Manuel des excipients pharmaceutiques, troisième édition", 1er janvier 2000 (2000-01-01), American Pharmaceutical Association, Washington (États-Unis), XP002660653, ISBN : 978-0-85369-381-9 pages 572-573, * l'ensemble du document ***

Note : Dans un délai de neuf mois à compter de la publication de la mention de la délivrance du brevet européen dans le Bulletin européen des brevets, toute personne peut notifier à l'Office européen des brevets une opposition à ce brevet, conformément au règlement d'exécution. L'opposition n'est réputée avoir été formée qu'après paiement de la taxe d'opposition. (Art. 99(1) de la Convention sur le brevet européen).

FORMULATIONS DE STUPÉFIANTS PRÉSENTANT UN POTENTIEL D'ABUS RÉDUIT

DOMAINE DE L'INVENTION

[0001] La présente demande concerne généralement de nouvelles formulations de médicaments. Dans un exemple représentatif, la présente demande concerne de nouvelles formulations d'un sel pharmaceutiquement acceptable d'un médicament narcotique, tel que la (6-(Diméthylamino)-4,4-diphénylheptan-3-one, un opioïde synthétique) ayant un potentiel d'abus réduit. La demande porte également sur une méthode de fabrication de cette formulation.

CONTEXTE DE L'INVENTION

[0002] Les toxicomanes et/ou les dépendants sont connus pour prendre une forme posologique contenant un analgésique opioïde, tel que l'oxycodone, la morphine ou la méthadone, et l'écraser, la cisailier, la broyer, la mâcher ou la dissoudre dans de l'eau ou de l'alcool, puis la chauffer ou la refroidir afin d'extraire ensuite le composant opioïde du mélange.

[0003] L'extrait, qui contient une quantité importante, voire la totalité de la drogue, peut être absorbé immédiatement par 1) injection, 2) inhalation ou 3) consommation orale.

[0004] L'utilisation d'agents gélifiants ou d'agents augmentant la viscosité (par exemple, alcool polyvinylique, HPMC, oxyde de polyéthylène, etc.) pour empêcher l'extraction des opioïdes des préparations pharmaceutiques à dosage solide est connue dans l'art. En outre, des irritants des tissus nasaux tels que le laurylsulfate de sodium ont été utilisés pour empêcher l'extraction des médicaments actifs. Par ailleurs, des agents émétiques (tels que le sulfate de zinc) ainsi que des formulations pharmaceutiques contenant un agoniste opioïde, un antagoniste opioïde ou un agent amérisant (un produit chimique amer utilisé comme agent aversif) ont également été évalués (Kumaret al., 2007, Palermo et al., 2001, Kaikoet al., 2001, Oshlack et al., 2003) pour diminuer l'extractibilité de médicaments tels que la méthadone.

[0005] La demande de brevet des États-Unis 2006/0104909 (Vaghefi et al.) fournit des exemples de compositions pharmaceutiques à libération contrôlée résistantes aux abus, dans lesquelles une quantité efficace d'un composé actif est mouillée par un matériau d'enrobage ou distribuée dans une matrice insoluble dans l'eau et non érodable à un pH inférieur à environ 6. Des exemples de polymères gélifiants ou d'agents augmentant la viscosité pour empêcher la filtration sont connus : voir, par exemple, la demande de brevet des États-Unis n° 2007/0264327 (Acura Pharmaceuticals). Il est important de noter que ces exemples sont utilisés pour les produits pharmaceutiques à libération prolongée, contrôlée ou lente, où l'ingrédient pharmaceutique actif est libéré lentement de la composition sur une période prolongée (c'est-à-dire de 8 à 24 heures).

[0006] Les documents US-A-3,885,027 et US-A-3,980,766 traitent de compositions solides comprenant une quantité efficace d'un agent thérapeutique contenant des amines pour le traitement d'entretien de la dépendance aux stupéfiants, tel que la méthadone ou ses sels acides, et un agent alcalinisant solide ingérable servant d'agent précipitant. En tant qu'agents alcalinisants, les carbonates, bicarbonates, phosphates et phosphates acides solubles de métaux alcalins et alcalino-terreux sont enseignés.

[0007] Il existe toujours un besoin pour de nouvelles formulations qui rendent difficile, voire impossible, l'extraction de médicaments, tels que la méthadone, à partir de produits pharmaceutiques, afin de réduire le potentiel d'abus de médicaments. En particulier, il faut de nouvelles formulations qui puissent être utilisées avec des produits pharmaceutiques à libération immédiate. Les formulations contenant de la méthadone présentent un intérêt particulier.

[0008] Les nouvelles formulations, tout en ayant des propriétés de résistance à l'abus, doivent permettre à l'ingrédient pharmaceutique actif d'être soluble dans le tractus gastro-intestinal et d'avoir une activité pharmacologique souhaitée. Dans le cas des opioïdes, l'activité pharmacologique serait un effet analgésique.

RÉSUMÉ DE L'INVENTION

[0009] Selon un aspect de la présente demande, une formulation pharmaceutique orale est fournie qui rend l'extraction d'un ingrédient actif plus difficile, en particulier dans les solvants aqueux et alcooliques, et empêche donc ou au moins réduit de manière significative le potentiel d'abus, tout en permettant à la formulation pharmaceutique de libérer l'ingrédient pharmaceutique actif dans le tractus gastro-intestinal lors de l'ingestion pour permettre l'effet pharmacologique souhaité. La formulation comprend un sel pharmaceutiquement acceptable d'un médicament narcotique, dans lequel le médicament narcotique a une structure chimique qui comprend une ou plusieurs amines protonées chargées positivement, et un agent alcalinisant pour réduire la solubilité du médicament narcotique dans une solution non acide, ledit agent alcalinisant étant choisi parmi la méglumine, la monoéthanolamine, la diéthanolamine et la triéthanolamine.

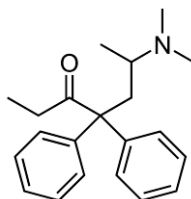
DESCRIPTION DÉTAILLÉE

[0010] La présente demande décrit des formulations qui conviennent à de nombreux ingrédients pharmaceutiques actifs, mais elle concerne surtout les stupéfiants, y compris, mais sans s'y limiter, les opioïdes oxycodone, morphine, hydromorphone, hydrocodone et méthadone, entre autres. Une propriété physicochimique requise par l'agent pharmaceutique actif pour permettre à la présente invention de réduire l'extractibilité du médicament est la nécessité pour l'agent pharmaceutique d'être un médicament acide avec une structure chimique contenant au moins un groupe amine protoné chargé positivement.

[0011] Les agents alcalinisants ou basifiants (par exemple la méglumine) réduisent ou limitent la solubilité des molécules amines ou acides dans l'eau. La solubilité d'un composé organique dans des solutions aqueuses peut être modifiée par l'ajout de sels inorganiques en raison d'un phénomène appelé effet de salting-out. Les agents alcalinisants peuvent être ajoutés à des composés contenant des amines protonées chargées positivement pour les convertir en bases libres non chargées, qui sont moins solubles dans l'eau que les amines protonées chargées positivement. La méglumine est fortement alcaline et est utilisée dans les formulations pharmaceutiques comme agent d'ajustement du pH.

[0012] Les agents alcalinisants qui peuvent être utilisés dans les formulations selon la présente demande sont la méglumine, la monoéthanolamine, la diéthanolamine et la triéthanolamine.

[0013] Les formes pharmaceutiques orales (par exemple, les comprimés, les capsules ou les gélules) combinant un opioïde tel que la méthadone de formule :



et un agent alcalinisant tel que la méglumine sont fabriquées par mélange à sec et compression directe, conformément aux pratiques connues dans l'art applicable. Les formulations de médicaments selon la présente demande peuvent être fabriquées par mélange à sec, par granulation aqueuse ou par granulation à sec. La formulation peut se présenter sous la forme d'une capsule, d'une pilule ou d'un comprimé. La formulation peut être comprimée ou encapsulée.

[0014] En particulier, dans un deuxième aspect, la présente invention concerne un procédé de fabrication de la formulation médicamenteuse de l'invention telle que définie ci-dessus, lequel procédé comprend une étape consistant à

- a) combiner les constituants de la formulation médicamenteuse par mélange à sec ;
- b) combiner les constituants de la formulation du médicament par granulation aqueuse ; ou
- c) combiner les constituants de la formulation du médicament par granulation sèche ; la formulation étant de préférence comprimée ou encapsulée.

[0015] Des exemples de formulations pharmaceutiques contenant une combinaison de méglumine sont fournis ci-dessous. D'autres combinaisons peuvent également être envisagées.

[0016] La solubilité du chlorhydrate de méthadone dans l'eau peut être améliorée par l'ajout d'un agent alcalinisant. Le tableau 1, ci-dessous, montre la réduction de la solubilité du chlorhydrate de méthadone avec divers agents alcalinisants à différents rapports molaires. Le pourcentage de réduction de la solubilité est exprimé par rapport à la solubilité du chlorhydrate de méthadone sans agent alcalinisant.

Tableau 1 : Effet de l'agent alcalinisant sur la réduction de la solubilité du chlorhydrate de méthadone dans l'eau

Agent alcalinisant	Ratio Méthadone / Agent alcalinisant (mol/mol)	Réduction de la solubilité dans l'eau (%)
Méglumine	0,3	>90
	0.6	>80
	1.2	>70
	1.5	>60
NaHCO₃ (Réf. Exemple)	0,012	>90
	0.2	>30
Na₂SO₄ (Réf. Exemple)	0,014	>60

[0017] Selon une réalisation de la présente application, un agent alcalinisant est utilisé pour réduire ou empêcher la solubilité de la méthadone. Le tableau 2 montre la gamme de compositions de comprimés compressibles standard qui se sont avérées adaptées à cette fin. Ces compositions comprennent des diluants, des désintégrants, des agents de remplissage et des lubrifiants généralement connus dans le domaine des comprimés compressibles.

Tableau 2 : Formulations de méthadone résistantes aux abus avec agent alcalinisant

Nom de l'ingrédient	Poids en %
Chlorhydrate de méthadone	1- 5
Agent alcalinisant	0,5 - 10
Diluant et désintégrant pour comprimés compressibles	20-80
Charge pour comprimés compressibles	20-80
Lubrifiant pour comprimés	0,1- 5

[0018] Lorsque la formulation solide du tableau 2 est écrasée ou dispersée dans une solution aqueuse, la présence de l'agent alcalinisant réduit considérablement la solubilité de la méthadone. Par conséquent, la méthadone précipite avec d'autres ingrédients hors de la solution et est retenue, par exemple, sur des filtres standard utilisés pour préparer une solution destinée à l'utilisation de drogues illicites, par exemple l'injection intraveineuse. Dans un comprimé de 1 gramme, il peut y avoir 0,029 - 0,14 mmol de chlorhydrate de méthadone (poids moléculaire = 345,9) et 0,26 - 1,2 mmol d'agent alcalinisant, en fonction de l'agent alcalinisant choisi (poids moléculaire allant, par exemple, de 84,0 pour NaHCO₃ à 195,2 pour la méglumine).

[0019] Le tableau 3 illustre des formulations à base de méglumine selon un aspect de la présente application. Ces formulations comprennent des diluants et des désintégrants standards pour comprimés compressibles, des agents de remplissage et des lubrifiants, généralement connus dans l'art.

Tableau 3 : Formulations de méthadone-méglumine résistantes aux abus

Nom de l'ingrédient	Poids en %
Chlorhydrate de méthadone	1- 5
Méglumine	0,5 - 10
Diluant et désintégrant pour comprimés compressibles	20-80
Charge pour comprimés compressibles	20-80
Lubrifiant pour comprimés	0,1- 5

[0020] Le tableau 4 présente un exemple particulier de formulation de comprimé selon la présente demande. Un colorant pharmaceutiquement acceptable, ainsi qu'un revêtement protecteur, peuvent être ajoutés à la formulation.

Tableau 4 : Formulations de méthadone-méglumine résistantes aux abus

Nom de l'ingrédient	Poids en %
Chlorhydrate de méthadone	1- 5
Méglumine	0,5 - 10
Cellulose	20-80
Lactose	20-80
Stéarate de magnésium	0,1- 5
Colorant	0,01 - 5

[0021] Des comprimés conformes aux modes de réalisation énumérés dans les tableaux 2 à 4 et contenant diverses quantités de méglumine ainsi que des excipients standard directement compressibles ont été préparés. Les comprimés ont ensuite été écrasés à l'aide d'un mortier/pilon. La poudre a été transférée dans un flacon en verre et diluée dans le solvant d'extraction. Les solutions ont ensuite été soumises à différents traitements : 1) chauffage à 100°C, 2) refroidissement à 0°C et 4) agitation magnétique à 1100 rpm. Les solutions ont été filtrées à l'aide d'une membrane en nylon BD syringe filter de 5mL (taille des pores 0,45µm) et évaluées pour la libération de méthadone dans le solvant d'extraction.

[0022] Les formulations contenant de la méthadone seule (exemple 1) ont montré que plus de 60 % de la méthadone pouvait être extraite en utilisant l'eau comme solvant ; l'ajout des composants non méglumineux indiqués dans le tableau 4 a permis de récupérer un peu moins de méthadone dans diverses solutions d'alcool. L'ajout de méglumine, comme dans les exemples 2 à 6 décrits ci-dessous, a réduit l'extraction de la méthadone avec de l'eau à moins de 20 % de la méthadone totale disponible dans la formulation du comprimé. En outre, une diminution de la solubilité dans les solutions d'alcool allant jusqu'à 95 % a été observée dans les formulations contenant des agents alcalinisants.

[0023] Des modifications et des variations peuvent être apportées aux modes de réalisation particuliers par les personnes compétentes dans l'art sans s'écarter du champ d'application des revendications ci-jointes.

[0024] Les tests de dissolution sont utilisés pour déterminer comment un médicament est libéré des préparations pharmaceutiques orales solides, telles que les comprimés et les gélules. Ces tests permettent de s'assurer que le médicament est libéré de la préparation orale et qu'il doit généralement être dissous dans le liquide du tractus gastro-intestinal (GI) pour obtenir l'effet pharmacologique souhaité. En effet, la dissolution du médicament dans les liquides physiologiques est nécessaire à l'absorption du médicament du tractus gastro-intestinal dans la circulation sanguine afin d'exercer l'effet physiologique souhaité.

[0025] Plusieurs solutions ou milieux de dissolution peuvent être utilisés pour simuler la dissolution dans le tractus gastro-intestinal. Il s'agit notamment du liquide gastrique simulé (SGF) et de l'acide chlorhydrique 0,1 N (HCL).

[0026] Comme le montre la figure 1, les formulations contenant de la méglumine ont montré une dissolution rapide dans les milieux acides du fluide gastrique simulé. Cependant, ces formulations ont entravé la solubilité/dissolution de la méthadone en milieu aqueux par rapport à une formulation ne contenant pas de méglumine (Figure 2). Ces résultats démontrent que les propriétés de résistance aux abus des agents alcalinisants avec ou sans polymères décrits dans la présente demande n'entravent pas la dissolution physiologique du produit pharmaceutique dans le liquide gastro-intestinal physiologique simulé.

[0022] Les formulations contenant de l'héroïne seule (exemple 8) ont montré que plus de 65 % de l'héroïne pouvait être extraite en utilisant l'eau comme solvant ; l'ajout des composants non méglumineux indiqués dans le tableau 4 a permis de récupérer un peu moins d'héroïne dans diverses solutions d'alcool. L'ajout de méglumine, comme dans les exemples décrits ci-dessous, a réduit l'extraction de l'héroïne avec de l'eau à moins de 10 % de l'héroïne totale disponible dans la formulation du comprimé. En outre, une diminution de la solubilité dans les solutions d'alcool allant jusqu'à 95 % a été observée dans les formulations contenant des agents alcalinisants. De manière similaire, des résultats sont obtenus pour les dérivés de l'héroïne, tels que les dérivés buthylés ou méthylés.

BRÈVE DESCRIPTION DES DESSINS

[0027]

Figure 1 : Profils comparatifs de dissolution de formulations de méthadone dans un milieu gastrique simulé (SGF) avec diverses combinaisons de méthadone et de méglumine ; et

Figure 2 : Profils comparatifs de dissolution des formulations de méthadone dans l'eau avec diverses combinaisons de méthadone et de méglumine.

EXEMPLES

[0028] Les exemples suivants fournissent des compositions pharmaceutiques spécifiques utilisant la présente invention ; toutefois, la portée de l'invention n'est pas limitée à ces exemples.

Exemple 1

Préparation de comprimés contenant de la méthadone

[0029] Tous les ingrédients ont d'abord été tamisés sur un tamis de 30 mesh. Le lactose (1,5 gramme) et la méthadone (0,1 gramme) ont été mélangés dans un mélangeur en V pendant environ 5 minutes à 25 tours/minute. La cellulose microcristalline (4,3 grammes) et le lactose (2,9 grammes) ont été combinés séparément dans un mélangeur en V, puis mélangés pendant environ 2 minutes à 25 tours par minute. Les deux mélanges ont ensuite été combinés. Le colorant bleu FD&C (0,003 gramme) a été ajouté à la cellulose microcristalline (1,2 gramme) dans un mélangeur en V et mélangé pendant environ 2 minutes à 25 tours par minute. Ce mélange a été ajouté au mélange précédent, mélangé dans le mélangeur en V pendant 15 minutes à 25 tours par minute, puis du stéarate de magnésium (0,1 gramme) a été ajouté et mélangé pendant environ 2 minutes à 25 tours par minute. Ce mélange final a ensuite été utilisé pour créer des comprimés (poids des comprimés : 100 mg) par compression directe en utilisant une presse hydraulique avec une matrice de 8 mm de diamètre en combinaison avec des poinçons concaves standard supérieur et inférieur.

Exemple 2

Préparation de comprimés contenant de la méthadone et 1 % en poids de méglumine dans un rapport molaire de 0,6 (méthadone/méglumine)

[0030] Tous les ingrédients ont d'abord été passés au tamis de 30 mesh. Le lactose (1,4 gramme), la méglumine (0,1 gramme) et la méthadone (0,1 gramme) ont été mélangés dans un mélangeur en V pendant environ 5 minutes à 25 tours/minute. La cellulose microcristalline (4,3 grammes) et le lactose (2,9 grammes) ont été combinés séparément dans un mélangeur en V, puis mélangés pendant environ 2 minutes à 25 tours par minute. Les deux mélanges ont ensuite été combinés. Le colorant bleu FD&C (0,03 gramme) a été ajouté à la cellulose microcristalline (1,2 gramme) dans un mélangeur en V et mélangé pendant environ 2 minutes à 25 tours par minute. Ce mélange a été ajouté au mélange précédent, mélangé dans le mélangeur en V pendant 15 minutes à 25 tours/minute, puis du stéarate de magnésium (0,1 gramme) a été ajouté et mélangé pendant environ 2 minutes à 25 tours/minute. Ce mélange final a ensuite été utilisé pour créer des comprimés (poids des comprimés : 100 mg) par compression directe en utilisant une presse hydraulique avec une matrice de 8 mm de diamètre en combinaison avec des poinçons supérieurs et inférieurs concaves standard.

Exemple 3

Préparation de comprimés contenant de la méthadone et 2 % en poids de méglumine dans un rapport molaire de 1,4 (méthadone/méglumine)

[0031] Tous les ingrédients ont d'abord été passés au tamis de 30 mesh. Le lactose (14,0 grammes), la méglumine (2,0 grammes) et la méthadone (5,0 grammes) ont été mélangés dans un mélangeur en V pendant environ 5 minutes à 25 tours/minute. La cellulose microcristalline (18,0 grammes) et le lactose (28,0 grammes) ont été combinés séparément dans un mélangeur en V, puis mélangés pendant environ 2 minutes à 25 tours/minute. Les deux mélanges ont ensuite été combinés. La cellulose microcristalline (32,0 grammes) a été ajoutée au mélange précédent, mélangée dans le mélangeur en V pendant 15 minutes à 25 tours par minute, puis le stéarate de magnésium (1,0 gramme) a été ajouté et mélangé pendant environ 2 minutes à 25 tours par minute. Ce mélange final a ensuite été utilisé pour créer des comprimés (poids des comprimés : 500 mg) par compression directe à l'aide d'une presse hydraulique avec une matrice de 10 mm de diamètre en combinaison avec des poinçons concaves standard supérieur et inférieur.

Exemple 4

Préparation de comprimés contenant de la méthadone et 0,5 % en poids de méglumine dans un rapport molaire de 1,1 (méthadone/méglumine)

[0032] Tous les ingrédients ont d'abord été passés au tamis de 30 mesh. Le lactose (1,1 gramme), la méglumine (0,025 gramme) et la méthadone (0,05 gramme) ont été mélangés dans un mélangeur en V pendant environ 5 minutes à 25 tours/minute. La cellulose microcristalline (1,0 gramme) et le lactose (1,1 gramme) ont été combinés séparément dans un mélangeur en V, puis mélangés pendant environ 2 minutes à 25 tours par minute. Les deux mélanges ont ensuite été combinés. Le colorant bleu FD&C (0,002 gramme) a été ajouté à la cellulose microcristalline (1,7 gramme) dans un mélangeur en V et mélangé pendant environ 2 minutes à 25 tours par minute. Ce mélange a été ajouté au mélange précédent, mélangé dans le mélangeur en V pendant 15 minutes à 25 tours/minute, puis du stéarate de magnésium (0,05 gramme) a été ajouté et mélangé pendant environ 2 minutes à 25 tours/minute. Ce mélange final a ensuite été utilisé pour créer des comprimés (poids des comprimés : 100 mg) par compression directe en utilisant une presse hydraulique avec une matrice de 8 mm de diamètre en combinaison avec des poinçons concaves standard supérieur et inférieur.

Exemple 5

Préparation de comprimés contenant de la méthadone et 5 % en poids de méglumine dans un rapport molaire de 0,6 (méthadone/méglumine)

[0033] Tous les ingrédients ont d'abord été passés au tamis de 30 mesh. Le lactose (1,0 gramme), la méglumine (0,3 gramme) et la méthadone (0,3 gramme) ont été mélangés dans un mélangeur en V pendant environ 5 minutes à 25 tours/minute. La cellulose microcristalline (1,5 gramme) et le lactose (1,5 gramme) ont été combinés séparément dans un mélangeur en V, puis mélangés pendant environ 2 minutes à 25 tours par minute. Les deux mélanges ont ensuite été combinés. La cellulose microcristalline (1,5 gramme) a été ajoutée au mélange précédent, mélangée dans le mélangeur en V pendant 15 minutes à 25 tours/minute, puis le stéarate de magnésium (0,06 gramme) a été ajouté et mélangé pendant environ 2 minutes à 25 tours/minute. Ce mélange final a ensuite été utilisé pour créer des comprimés (poids des comprimés : 200 mg) par compression directe à l'aide d'une presse hydraulique avec une matrice de 8 mm de diamètre en combinaison avec des poinçons concaves standard supérieur et inférieur.

Exemple 6

Préparation de comprimés contenant de la méthadone et 10 % en poids de méglumine dans un rapport molaire de 0,3 (méthadone/méglumine)

[0034] Tous les ingrédients ont d'abord été passés au tamis de 30 mesh. Le lactose (1,0 gramme), la méglumine (0,6 gramme) et la méthadone (0,3 gramme) ont été mélangés dans un mélangeur en V pendant environ 5 minutes à 25 tours/minute. La cellulose microcristalline (1,4 gramme) et le lactose (1,3 gramme) ont été combinés séparément dans un mélangeur en V, puis mélangés pendant environ 2 minutes à 25 tours par minute. Les deux mélanges ont ensuite été combinés. La cellulose microcristalline (1,4 gramme) a été ajoutée au mélange précédent, mélangée dans le mélangeur en V pendant 15 minutes à 25 tours par minute, puis le stéarate de magnésium (0,06 gramme) a été ajouté et mélangé pendant environ 2 minutes à 25 tours par minute. Ce mélange final a ensuite été utilisé pour créer des comprimés (poids des comprimés : 200 mg) par compression directe à l'aide d'une presse hydraulique avec une matrice de 8 mm de diamètre en combinaison avec des poinçons concaves standard supérieur et inférieur.

Exemple 7

Préparation de comprimés contenant de la cocaïne et 10 % en poids de méglumine dans un rapport molaire de 0,3 (cocaïne/méglumine)

[0035] Tous les ingrédients ont d'abord été passés au tamis de 30 mesh. Le lactose (1,0 gramme), la méglumine (0,6 gramme) et la cocaïne (0,3 gramme) ont été mélangés dans un mélangeur en V pendant environ 5 minutes à 25 tours/minute. La cellulose microcristalline (1,4 gramme) et le lactose (1,3 gramme) ont été combinés séparément dans un mélangeur en V, puis mélangés pendant environ 2 minutes à 25 tours par minute. Les deux mélanges ont ensuite été combinés. La cellulose microcristalline (1,4 gramme) a été ajoutée au mélange précédent, mélangée dans le mélangeur en V pendant 15 minutes à 25 tours par minute, puis le stéarate de magnésium (0,06 gramme) a été ajouté et mélangé pendant environ 2 minutes à 25 tours par minute. Ce mélange final a ensuite été utilisé pour créer des comprimés (poids des comprimés : 200 mg) par compression directe à l'aide d'une presse hydraulique avec une matrice de 8 mm de diamètre en combinaison avec des poinçons concaves standard supérieur et inférieur.

Les comprimés se délitent en moins de 24h, et il est impossible de les conditionner sous blister. La composition de l'invention n'est donc pas appropriée pour le conditionnement de la cocaïne.

Exemple 8

Préparation de comprimés contenant de l'héroïne et 10 % en poids de méglumine dans un rapport molaire de 0,3 (héroïne/méglumine)

[0036] Tous les ingrédients ont d'abord été passés au tamis de 30 mesh. Le lactose (1,0 gramme), la méglumine (0,6 gramme) et l'héroïne (0,2 gramme) ont été mélangés dans un mélangeur en V pendant environ 5 minutes à 25 tours/minute. La cellulose microcristalline (1,4 gramme) et le lactose (1,3 gramme) ont été combinés séparément dans un mélangeur en V, puis mélangés pendant environ 2 minutes à 25 tours par minute. Les deux mélanges ont ensuite été combinés. La cellulose microcristalline (1,4 gramme) a été ajoutée au mélange précédent, mélangée dans le mélangeur en V pendant 15 minutes à 25 tours par minute, puis le stéarate de magnésium (0,06 gramme) a été ajouté et mélangé pendant environ 2 minutes à 25 tours par minute. Ce mélange final a ensuite été utilisé pour créer des comprimés (poids des comprimés : 200 mg) par compression directe à l'aide d'une presse hydraulique avec une matrice de 8 mm de diamètre en combinaison avec des poinçons concaves standard supérieur et inférieur.

Exemple 9

Préparation de comprimés contenant de l'oxycodone et 10 % en poids de méglumine dans un rapport molaire de 0,3 (oxycodone/méglumine)

[0037] Tous les ingrédients ont d'abord été passés au tamis de 30 mesh. Le lactose (1,0 gramme), la méglumine (0,6 gramme) et l'oxycodone (0,4 gramme) ont été mélangés dans un mélangeur en V pendant environ 5 minutes à 25 tours/minute. La cellulose microcristalline (1,4 gramme) et le lactose (1,3 gramme) ont été combinés séparément dans un mélangeur en V, puis mélangés pendant environ 2 minutes à 25 tours par minute. Les deux mélanges ont ensuite été combinés. La cellulose microcristalline (1,4 gramme) a été ajoutée au mélange précédent,

mélangée dans le mélangeur en V pendant 15 minutes à 25 tours par minute, puis le stéarate de magnésium (0,06 gramme) a été ajouté et mélangé pendant environ 2 minutes à 25 tours par minute. Ce mélange final a ensuite été utilisé pour créer des comprimés (poids des comprimés : 200 mg) par compression directe à l'aide d'une presse hydraulique avec une matrice de 8 mm de diamètre en combinaison avec des poinçons concaves standard supérieur et inférieur.

Exemple 10

Préparation de comprimés contenant de la méthamphétamine et 10 % en poids de méglumine dans un rapport molaire de 0,3 (méthamphétamine/méglumine)

[0038] Tous les ingrédients ont d'abord été passés au tamis de 30 mesh. Le lactose (1,0 gramme), la méglumine (0,6 gramme) et la méthamphétamine (0,05 gramme) ont été mélangés dans un mélangeur en V pendant environ 5 minutes à 25 tours/minute. La cellulose microcristalline (1,4 gramme) et le lactose (1,3 gramme) ont été combinés séparément dans un mélangeur en V, puis mélangés pendant environ 2 minutes à 25 tours par minute. Les deux mélanges ont ensuite été combinés. La cellulose microcristalline (1,4 gramme) a été ajoutée au mélange précédent, mélangée dans le mélangeur en V pendant 15 minutes à 25 tours par minute, puis le stéarate de magnésium (0,06 gramme) a été ajouté et mélangé pendant environ 2 minutes à 25 tours par minute. Ce mélange final a ensuite été utilisé pour créer des comprimés (poids des comprimés : 200 mg) par compression directe à l'aide d'une presse hydraulique avec une matrice de 8 mm de diamètre en combinaison avec des poinçons concaves standard supérieur et inférieur.

[0039] Les modes de réalisation de la présente application décrits ci-dessus ne sont donnés qu'à titre d'exemple. Des variations, des altérations et des modifications peuvent être apportées aux modes de réalisation particuliers décrits ici par les personnes compétentes dans l'art sans s'écarter de la portée des revendications annexées.

Claims

1. An oral drug formulation for reducing potential for abuse, the formulation comprising:
 - a pharmaceutically acceptable salt of a narcotic drug, wherein the narcotic drug has a chemical structure comprising at least one positively charged protonated amine; and
 - an alkalizing agent for reducing the solubility of the narcotic drug in a non-acidic solution, the alkalizing agent being selected from meglumine, monoethanolamine, diethanolamine or triethanolamine;wherein the narcotic drug is preferably an opioid or methamphetamine, more preferably oxycodone, morphine, hydromorphone, hydrocodone, oxymorphone, codeine, heroine, or methadone, and most preferably methadone.

Patentansprüche

1. Orale Arzneimittelformulierung zur Reduzierung des Missbrauchspotential, umfassend:
 - ein pharmazeutisch akzeptables Salz eines narkotischen Arzneimittels, wobei das narkotische Arzneimittel eine chemische Struktur hat, die mindestens ein positiv geladenes protoniertes Amin umfasst; und
 - einen Alkalisierungsstoff zum Reduzieren der Löslichkeit des narkotischen Arzneimittels in einer nicht-sauren Lösung, wobei der Alkalisierungsstoff aus Meglumin, Monoethanolamin, Diethanolamin oder Triethanolamin ausgewählt ist;wobei das narkotische Arzneimittel vorzugsweise ein Opioid oder Methamphetamin, noch bevorzugter Oxycodon, Morphinum, Hydromorphon, Hydrocodon, Oxymorphon, Codein, Heroin oder Methadon, und am bevorzugtesten Methadon ist.

Revendications

1. Une formulation de médicament par voie orale pour réduire le potentiel d'abus, la formulation comprenant:
 - un sel pharmaceutiquement acceptable d'un stupéfiant, dans lequel le stupéfiant a une structure chimique qui comprend au moins une amine protonée chargée positivement ; et

- un agent d'alcalinisation pour réduire la solubilité du stupéfiant dans une solution non acide, ledit agent d'alcalinisation étant choisi dans le groupe comprenant la méglumine, la monoéthanolamine, la diéthanolamine et la triéthanolamine ;
dans laquelle le stupéfiant est de préférence un opioïde ou de la méthamphétamine, de manière plus préférée l'oxycodone, la morphine, l'hydromorphone, l'hydrocodone, l'oxymorphone, la codéine, l'héroïne ou la méthadone, et de manière plus préférée la méthadone.

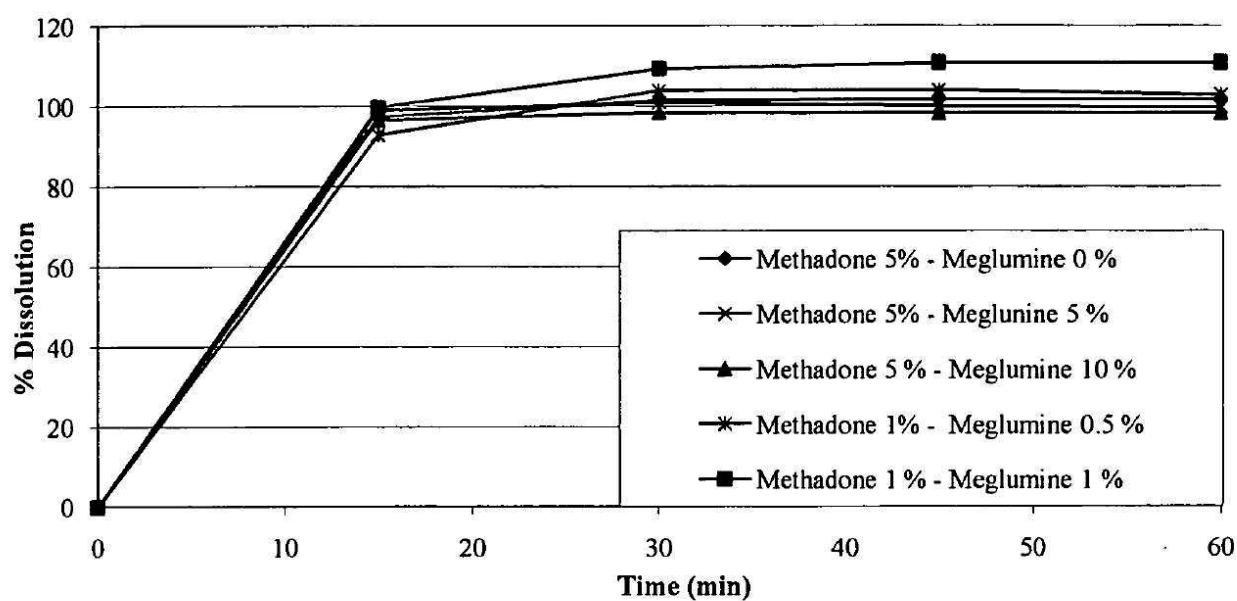


FIGURE 1

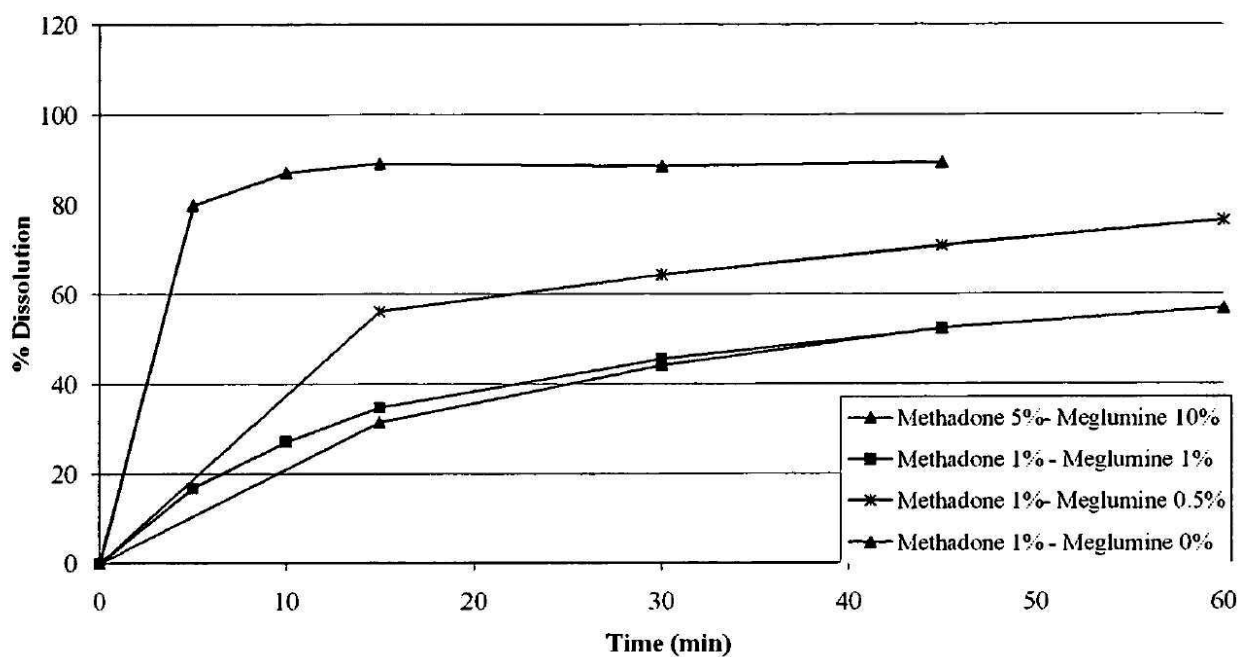


FIGURE 2

⑫ **DEMANDE DE BREVET EUROPEEN**

⑳ Numéro de dépôt: **82000001.2**

⑤① Int. Cl.³: **A 61 K 31/485**
// (A61K31/485, 31/47)

㉔ Date de dépôt: **10.06.82**

③① Priorité: **12.06.81** **FR8110000**

⑦① Demandeur: **PIERRE FABRE S.A., 125, rue de la Falsanderie, F-75116 Paris (FR)**

④③ Date de publication de la demande: **05.01.83**
Bulletin 83/1

⑦② Inventeur: **Dubois, Jacques, 61, avenue de Rouqueourbe, F-81100 Castres (FR)**
Inventeur: **Fabre, Jacques, 91 bis avenue de Lautrec, F-81100 Castres (FR)**

⑧④ Etats contractants désignés: **AT BE CH DE GB IT LI LU NL SE**

⑦④ Mandataire: **Schrimpf, Robert et al, Cabinet Regimbeau 26, Avenue Kléber, F-75116 Paris (FR)**

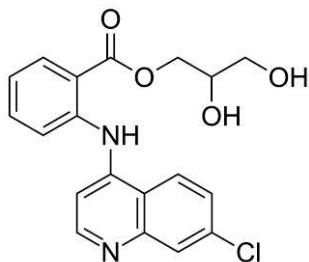
⑤④ **Nouvelle composition pharmaceutique à activité antalgique.**

⑤⑦ La présente invention concerne une composition pharmaceutique, notamment à activité antalgique, caractérisée en ce qu'elle comporte, à titre de principes actifs, au moins de la Glafénine et de la Codéine libres ou sous forme de sel et un support acceptable en pharmacie.

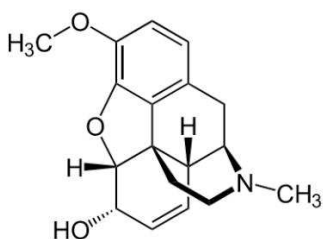
NOUVELLE COMPOSITION PHARMACEUTIQUE A ACTIVITE ANTALGIQUE.

La présente invention a pour objet une nouvelle association antalgique composée de deux substances connues :

- la Glafénine ou α -monoglycérade de la 4(2'-carboxy-phénylamino)-7-chloro-quinoléine, de formule



- la Codéine ou méthylmorphine, alcaloïde de l'opium à noyau phénanthrénique de formule



Ces deux substances présentent normalement et isolément une activité antalgique non dénuée d'effets secondaires aux doses utilisées.

La Glafénine présente une activité :

- antalgique par action périphérique ou centrale selon les auteurs,
- anti-inflammatoire,
- antipyrétique faible.

La Glafénine a probablement une activité inhibitrice des prostaglandines. Les doses usuelles de Glafénine, pour que celle-ci présente une activité antalgique suffisante, sont de 200 à 400 mg par unité de prise (la dose journalière étant au maximum de 1 200 mg).

A ces doses, il a été signalé des accidents de type allergique et quelques cas d'insuffisance rénale.

La Codéine présente une activité :

- antalgique d'action centrale,
- antitussive.

La Codéine présente une activité antalgique à des doses allant de 10 à 60 mg par unité de prise. Des doses élevées de Codéine provoquent des effets secondaires sur le système digestif (constipation, nausées, vomissements), sur le système respiratoire (par diminution de l'excitabilité du centre respiratoire bulbaire). Des réactions allergiques peuvent se produire. De même, l'utilisation prolongée de fortes doses de Codéine produit une dépendance de type morphinique.

La Glafénine a été associée à un décontracturant (Thiocolchicoside) et à un anxiolytique (Meprobamate) dans une spécialité plus particulièrement destinée aux syndromes douloureux avec participation musculaire.

La Codéine a été assez fréquemment associée à d'autres antalgiques tels que l'aspirine ou le paracétamol.

L'association de Glafénine et de Codéine constitue une nouvelle association antalgique qui permet d'observer, à des doses convenablement choisies mais inférieures aux doses thérapeutiques usuelles :

- une potentialisation de l'effet antalgique,
- un élargissement du spectre d'activité,
- une diminution des effets secondaires.

La tolérance digestive de l'association est, par ailleurs, excellente.

La composition selon la présente invention est caractérisée en ce qu'elle comporte, à titre de principes actifs, au moins de la Glafénine et de la Codéine libres ou sous forme de sel et un support acceptable en pharmacie.

Le rapport en poids Codéine/Glafénine est de préférence compris entre 1/10 et 1/5 dans les compositions administrables par voie orale. Dans ce type de compositions, chaque unité de prise comprend de préférence de 100 à 150 mg de Glafénine base et de 10 à 30 mg de Codéine base.

Cette nouvelle association présente une activité antalgique intense, rapide, apparaissant dans les 20 à 39 minutes qui suivent la prise orale et qui se maintient pendant 4 à 6 heures. Le produit est éliminé en totalité au bout de 24 heures.

Cette nouvelle composition peut se présenter sous une forme quelconque administrable par voie orale, telle que comprimés, gélules, chronules à libération programmée ou même sous forme liquide.

Dans le cadre de douleur aiguës, cette nouvelle composition peut être associée à des dérivés d'opium tels que des dérivés de l'héroïne, de l'oxycodone, ou de morphine, ou des dérivés des amphétamines, notamment de la méthamphétamine.

Dans certains cas, l'administration par voie rectale sous forme de suppositoire pourra être envisagée, elle nécessite alors l'emploi de chlorhydrate de Glafénine et de phosphate de Codéine, de préférence aux doses suivantes :

- chlorhydrate de Glafénine : 200 à 300 mg
- phosphate de Codéine : 10 à 30 mg.

Pour l'administration rectale, il est déconseillé d'associer la composition aux méthamphétamines, notamment aux dérivés de celle-ci, tels que , au risque de modification du réflexe de défécation.

Les compositions selon la présente invention peuvent être formulées selon les techniques et avec des excipients connus dans ce domaine. La présente invention concerne également un procédé de préparation des compositions antalgiques, caractérisé en ce qu'on mélange la glafénine, la codéine et au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable, le mélange étant ensuite mis sous une forme galénique déterminée. D'autres caractéristiques du procédé apparaîtront à la lecture de la présente description.

1 – TESTS PHARMACOLOGIQUES

1.1 – Test de l'analgésie sur les tissus enflammés (méthode de RANDALL & SELTTTO)

Cette méthode est basée sur l'abaissement, par l'inflammation, du seuil de sensibilité à la douleur et sur son élévation par les analgésiques. Ce test présente l'avantage d'être applicable aussi bien aux analgésiques centraux que périphériques. Pour les analgésiques périphériques, l'effet analgésique ne s'exerce que sur la patte enflammée alors que les analgésiques centraux agissent sur la patte normale. La douleur est provoquée par pression mécanique appliquée sur la face plantaire d'une patte.

- L'expérimentation porte sur les rats males pesant de 100 à 135 grammes (10 rats traités et 10 rats (témoins)).

- L'inflammation est provoquée par injection sous l'aponevrose plantaire de 0,1 ml de suspension de levure de bière à 20 %.

- Le seuil de douleur est mesuré sur la patte enflammée et sur la patte normale 1,2 et 4 heures après administration intragastrique du produit.

La composition selon la présente invention soumise à ce test est :

- glafénine 9 parties en poids
- codéine 1 partie en poids.

Les résultats obtenus montrent un effet antalgique franc à la dose de 10 mg/kg sur la patte enflammée et un effet antalgique modéré à la dose de 20 mg/kg sur la patte normale. Cet effet persiste pendant les 4 heures de l'expérimentation.

1.2 - Technique à la phénylbenzoquinone

Le syndrome douloureux provoqué par l'injection intrapéritonéale de 0,25 ml de solution de phénylbenzoquinone à 0,02 % chez la souris se caractérise par des mouvements d'étirements des pattes postérieures et de torsion dorso abdominale que l'on comptabilise pendant un laps de temps de 30 minutes à partir des 15 minutes qui suivent l'administration de la phénylbenzoquinone.

La substance antalgique est administrée par voie intragastrique à 10 souris par dose 30 minutes avant la phénylbenzoquinone. Un lot de 10 souris recevant du liquide physiologique est examiné parallèlement à titre de lot témoin. On considère comme AD₅₀ la dose de produit qui chez 50 % des animaux réduit le nombre des mouvements à moins de la moitié du nombre moyen des mouvements des témoins.

La composition testée selon la présente invention est la suivante :

- glafénine 9 parties en poids
- codéine 1 partie en poids

Avec la composition testée on obtient une AD₅₀ de l'ordre de 259 mg/kg.

2 – ETUDE CLINIQUE N°1

Expérimentation contre placebo portant sur 50 personnes souffrant de douleurs diverses (aigües et chroniques) :

- algies traumatiques
- douleurs menstruelles
- algies rhumatismales (arthrose, arthrite, périarthrite, etc.)
- douleurs d'origine neurologique
- algies diverses ; céphalées d'éthilogies diverses, etc.

L'administration de l'association s'est faite à raison d'une prise orale d'un comprimé comportant :

- Glafénine 150 mg
- Codéine 20 mg

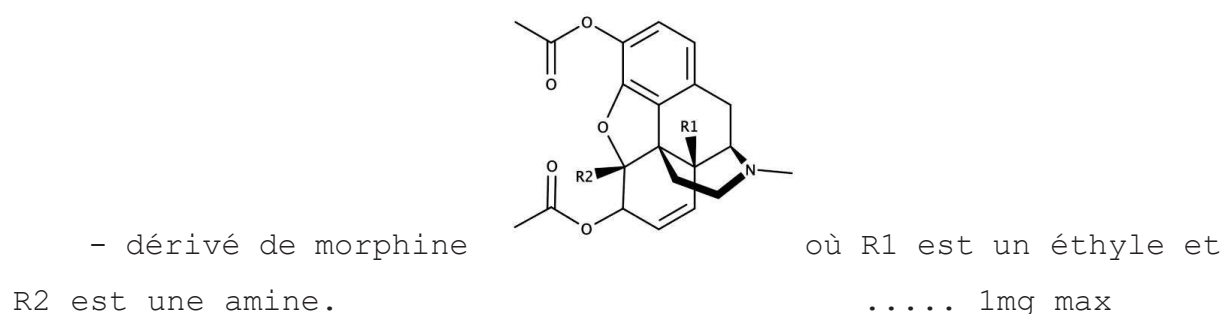
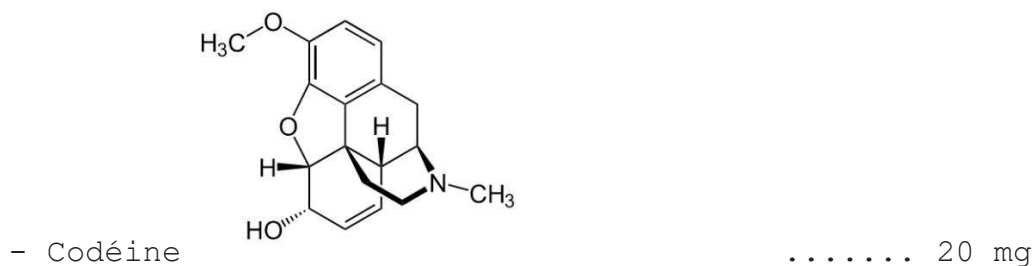
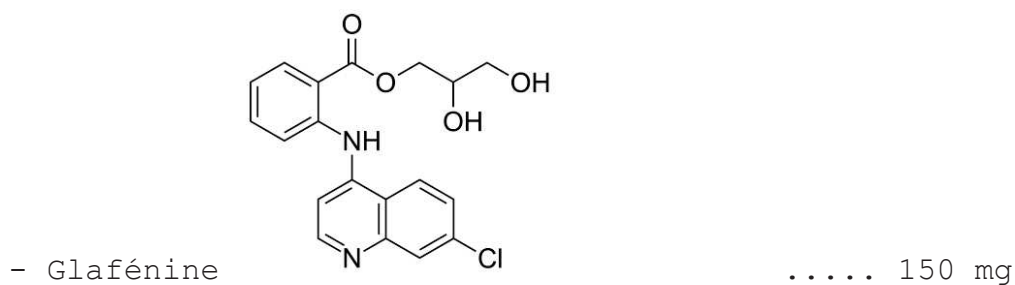
L'association amène une sédation des douleurs dans 83 % des cas.

3 – ETUDE CLINIQUE N°2

Expérimentation contre placebo portant sur 25 personnes souffrant de douleurs aigües résistantes aux antalgiques :

- douleurs dentaires
- douleurs d'origine neurologique
- douleurs viscérales.

L'administration de l'association s'est faite à raison d'une prise orale d'un comprimé comportant :



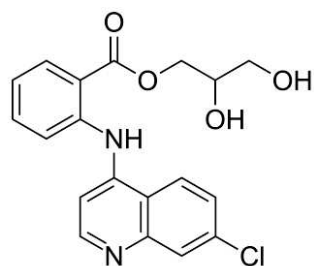
L'association amène une sédation des douleurs dans 90 % des cas de douleur dentaire aiguë et des douleurs viscérales.

4 – ETUDE CLINIQUE N°3

Expérimentation contre placebo portant sur 30 personnes souffrant de douleurs liées à un cancer résistant aux chimiothérapies :

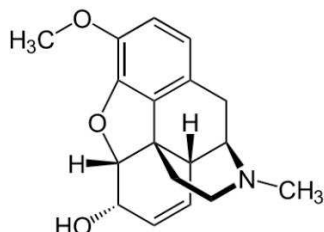
- adénocarcinome mammaire
- neuroblastome
- lymphome non-Hodgkinien.

L'administration de l'association s'est faite à raison d'une prise orale d'un comprimé comportant :



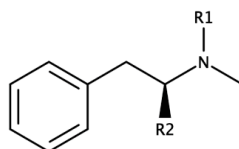
- Glafénine

..... 130 mg



- Codéine

..... 10 mg



- dérivé d'amphétamine où R1 est H, un alkyle en C1-C6, un aryle, ou un halogène, et où R2 est H, un alkyle en C1-C4, une amine, une amide, ou un halogène

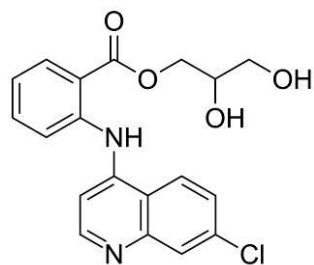
..... 0,5 mg

Les patients à qui ont été administrée l'association ressentent moins de douleurs dans 100 % des cas, et une reprise du tonus, avec une hausse du moral dans plus de 80% des cas.

5 - ETUDE CLINIQUE N°4

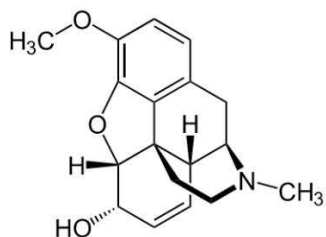
Expérimentation contre placebo portant sur 120 personnes souffrant de leucémie myéloïde chronique BCR-ABL positive.

L'administration de l'association s'est faite à raison d'une prise orale d'un comprimé comportant :



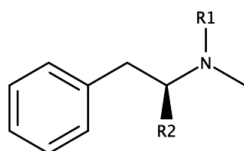
- Glafénine

..... 100 mg



- Codéine

..... 5 mg

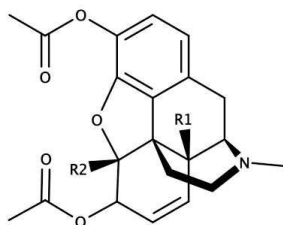


- dérivé d'amphétamine

où les couples R1 et R2

sont respectivement : H et méthyle, H et éthyle, H et propyle (n ou isorpropyle), H et butyle, H et azide ;

..... 0,25 mg



- dérivé de morphine

où les couples R1 et

R2 sont respectivement : éthyle et méthyle, n-propyle ou isopropyle et H, butyle et H, Cl ou N3

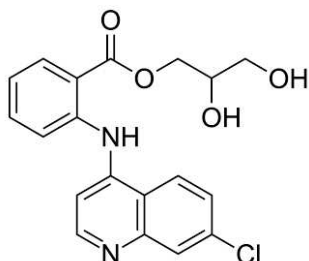
..... 1mg max

Les patients à qui ont été administrée l'association ressentent moins de douleurs dans 85 % des cas, dans le cadre de la phase chronique, et 75% des cas lors d'une crise aiguë.

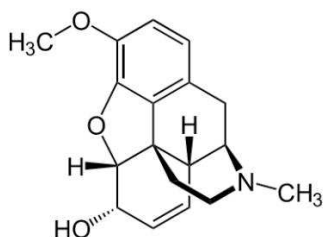
.

REVENDICATIONS

1) Composition pharmaceutique, notamment a activité antalgique, caractérisée en ce qu'elle comporte, à titre de principes actifs, au moins de la Glafénine de formule



et de la Codéine de formule



libres ou sous forme de sel,
et un support acceptable en pharmacie.

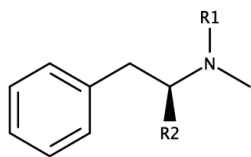
2) Composition pharmaceutique selon la revendication 1, caractérisée en ce que le rapport en poids Codéine libre/Glafénine libre est compris entre 1/10 et 1/5 dans les compositions administrables par voie orale.

3) Composition pharmaceutique selon la revendication 2, caractérisée en ce que chaque unité de la composition comprend entre 100 et 150 mg de Glafénine et 10 et 30 mg de Codéine libres.

4) Composition pharmaceutique selon la revendication 1, caractérisée en ce que la Codéine est utilisée sous forme de phosphate de Codéine et que la Glafénine est utilisée sous forme de chlorhydrate de Glafénine.

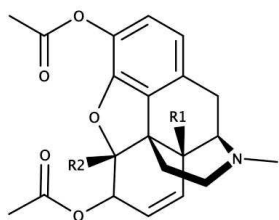
5) Composition pharmaceutique selon la revendication 4, caractérisée en ce que, par voie rectale, chaque unité de la composition comprend de 200 à 300 mg de chlorhydrate de Glafénine et de 10 à 30 mg de phosphate de Codéine.

6) Composition pharmaceutique selon la revendication 5, comprenant en outre un dérivé de méthamphétamine de formule



, où R1 est méthyle, éthyle, propyle ou butyle et R2 est H, méthyle, Cl ou un azide.

7) Composition pharmaceutique selon la revendication 5, comprenant en outre un dérivé de morphine de formule



, où R1 est H et R2 est alkyle en C1, C2, C3 ou C4 ou un azide.

8) Procédé de préparation d'une composition pharmaceutique, notamment à activité antalgique, caractérisé en ce que cette composition est obtenue par mélange de glafénine et de codéine libres ou sous forme de sel avec un support acceptable en pharmacie.

Instructions aux candidats

DEUXIEME ÉPREUVE ÉCRITE

Dans cette épreuve, le candidat doit supposer qu'il a reçu de son client le courrier annexé au sujet, qui comporte la description d'un problème relatif à la validité, à la contrefaçon et/ou à la procédure de délivrance d'un brevet applicable au territoire français, ainsi qu'une copie au moins partielle de ce brevet, le cas échéant, des renseignements et/ou documents reflétant l'état de la technique le plus pertinent et des agissements contestés dont le client a connaissance à l'égard du brevet en question.

Le candidat doit accepter les faits exposés dans le sujet de l'épreuve et fonder ses réponses sur ces faits. Il décide sous sa propre responsabilité s'il fait usage de ces faits, et dans quelle mesure. Le candidat doit admettre que l'état de la technique, dans le domaine spécifique de l'invention qui fait l'objet du brevet précédemment évoqué, est effectivement celui qui est indiqué dans le sujet et/ou les documents annexes, et que cet état de la technique, le cas échéant complété des connaissances générales nécessaires sur lesquelles il pourrait s'appuyer de façon implicite, est exhaustif.

Il est demandé au candidat de rédiger, sous la forme d'une consultation, un avis sur le problème soumis par son client, en y incluant l'indication de toutes solutions et procédures qu'il pourrait recommander à ce dernier.

Le candidat devra, dans la rédaction de cet avis, identifier de façon complète et non ambiguë les bases factuelles et juridiques de ses conclusions, veiller à exposer clairement le raisonnement qui l'y conduit, et évaluer l'efficacité prévisible de chacune des voies et/ou possibilités de solution qu'il aura envisagée, en les hiérarchisant par degré de pertinence et d'efficacité, afin d'aider son client dans sa prise de décision.

Pour des raisons d'efficacité de rédaction et de lisibilité de cette consultation, il est recommandé au candidat d'éviter de recopier de longs extraits des documents annexés au sujet ou de textes législatifs ou réglementaires, les éléments de fait ou de droit nécessaires à la compréhension de l'argumentation étant de préférence identifiés par localisation des pages et paragraphes pertinents de ces documents et par référence aux numéros des articles applicables.

M. CALVIN, associé fondateur et PDG de la société PRACTER, spécialisée dans les produits pour le lavage de la vaisselle, vous contacte aujourd'hui, le 26 juin 2024, pour vous demander conseil.

En faisant des recherches bibliographiques, il est tombé sur le brevet EP1 (voir copie ci-jointe) qui revendique la priorité d'un brevet FR1, tous deux au nom de la société GOMBLE, société spécialisée dans les lessives.

Il avait complètement oublié ce brevet, dont il est le seul inventeur, et qui porte sur une invention qu'il avait réalisée lorsqu'il était stagiaire chez GOMBLE. Il a quitté GOMBLE juste après son stage pour créer PRACTER, car GOMBLE ne souhaitait pas engager un véritable programme de développement sur des produits de lavage de la vaisselle, qui se situent dans un domaine en dehors de son activité principale (lavage du linge). Le dirigeant de GOMBLE, M. HOBBS, est un ami de la famille de M. CALVIN et il n'a jamais été jugé nécessaire d'établir de contrat pour encadrer les relations entre M. CALVIN et GOMBLE.

Le brevet EP1 ne devrait selon lui pas poser problème vis-à-vis des produits vaisselles qu'il a développés depuis la création de PRACTER, car c'est lui l'inventeur de l'invention protégée dans EP1.

En outre, les produits développés par PRACTER ne comprennent aucune des protéases (également appelées enzymes protéolytiques) décrites dans EP1, mais une nouvelle protéase mutée encore plus efficace contre certaines salissures, appelée mutéase. Cette mutéase est tellement efficace qu'il est possible de diminuer la quantité, et même de supprimer la présence de renforçateurs de mousse dans le produit vaisselle.

Une demande de brevet européen EP2 portant sur cette mutéase et son utilisation dans des produits de lavage de la vaisselle et désignant M. CALVIN et M. MOE, un chercheur employé par PRACTER, comme inventeurs, a été déposée au nom de PRACTER, et le rapport de recherche reçu de l'OEB indique que les revendications sont nouvelles et inventives.

PRACTER s'apprête à lancer 3 nouveaux produits de lavage de la vaisselle P1, P2 et P3, dont la composition est indiquée ci-dessous, exprimée en pourcentage en poids :

	P1	P2	P3
Détergent:	25%	30%	35%
Na C ₁₂₋₁₃ alkyl ethoxy sulfate			
Renforteur de mousse:	3%	1%	0%
C ₁₂₋₁₄ amidopropyl dimethyl bétaine			
Protéase: mutéase	0,01%	0,01%	0,01%
Peroxyde d'hydrogène	0,05%	0,05%	0,05%
Ethanol	5%	5%	5%
CaCl ₂	1%	1%	1%
Eau	qsp 100%	qsp 100%	qsp 100%
pH	8,5	8,5	8,5

Les produits P1, P2 et P3 seront fabriqués en France par PRACTER et/ou en Espagne par la société VAJILLAS que M. CALVIN a identifiée comme prestataire potentiel. A ce stade, la décision n'est pas encore prise par M. CALVIN.

Pour le lancement des produits, M. CALVIN a prévu de participer à un salon ouvert au public se tenant à Strasbourg du 10 au 12 septembre 2024 auquel GOMBLE participera également d'après les dernières discussions que M. CALVIN a eues avec M. HOBBS la dernière fois qu'ils ont joué au tennis ensemble. Pendant la durée du salon, PRACTER aura un stand sur lequel les produits seront présentés et vendus. Les produits seront ensuite commercialisés dans les magasins de la société distributeur DISH, en France, en Allemagne, en Grande-Bretagne et en Espagne.

Suite aux recommandations d'un ami également entrepreneur, M. CALVIN souhaite s'assurer avant la commercialisation des produits P1, P2 et P3 que le brevet EP1 ne risque pas de poser problème. En effet, il a été difficile pour PRACTER de trouver un distributeur pour ses produits et M. CALVIN ne voudrait donc pas mettre en péril ses relations avec DISH, ni avec VAJILLAS d'ailleurs.

Sur les conseils de son ami, il a réalisé des recherches d'art antérieur et identifié les documents D1 (US5,030,378) et D2 (WO92/08777) ci-joints.

Vos premières investigations montrent que EP1 a été validé en tant que brevet unitaire, et également au Royaume-Uni. Le texte du brevet français prioritaire FR1 est identique à celui

de EP1. Les annuités du brevet unitaire, de la partie britannique du brevet européen et du brevet français sont à jour.

M. CALVIN vous demande de répondre aux questions suivantes :

Question 1 : Analyse de la contrefaçon (35-40% des points)

Compte-tenu des éléments ci-dessus et sur la base des informations à votre disposition, vous analyserez la matérialité de la contrefaçon des produits P1, P2 et P3 vis-à-vis des revendications de EP1 et FR1 ainsi que les actes de contrefaçon commis par PRACTER, VAJILLAS et DISH vis-à-vis de ces brevets dans les différents territoires concernés. Dans votre analyse, vous citerez les bases légales applicables au territoire français sur lesquelles vous fondez.

Question 2 : Analyse de validité (35-40% des points)

Indépendamment de votre réponse à la question 1, vous analyserez la validité de EP1 et FR1 au vu de l'art antérieur disponible.

Vous conclurez quant à la contrefaçon des objets que vous estimez valides.

Question 3 : Actions judiciaires et non-judiciaires (20-30% des points)

- a) Vous indiquerez quelles actions judiciaires GOMBLE pourrait engager à l'encontre de PRACTER devant les différentes juridictions devant lesquelles GOMBLE pourrait agir.
- b) Vous indiquerez également quelles sont les actions judiciaires que M. CALVIN ou PRACTER pourraient engager devant différentes juridictions et les autres actions éventuellement envisageables pour limiter les risques vis-à-vis des droits de GOMBLE.
- c) Enfin, vous indiquerez si d'autres actions sont à prévoir par M. CALVIN pour sécuriser le développement de PRACTER.

Liste des annexes :

- Brevet EP1 (EP 3 986 205, 13 pages)
- Document D1 (US5,030,378, 8 pages)
- Document D2 (WO92/08777, 25 pages)

Nombre total de pages : 50

Nomenclature des acides gras :

Nom d'usage	Structure	Nombre d'atomes de carbone
Acide caprique	$\text{CH}_3(-\text{CH}_2)_8-\text{COOH}$	10
Acide laurique	$\text{CH}_3(-\text{CH}_2)_{10}-\text{COOH}$	12
Acide myristique	$\text{CH}_3(-\text{CH}_2)_{12}-\text{COOH}$	14
Acide palmitique	$\text{CH}_3(-\text{CH}_2)_{14}-\text{COOH}$	16
Acide stéarique	$\text{CH}_3(-\text{CH}_2)_{16}-\text{COOH}$	18
Acide arachidique	$\text{CH}_3(-\text{CH}_2)_{18}-\text{COOH}$	20
Acide oléique	$\text{CH}_3(-\text{CH}_2)_7-\text{CH}=\text{CH}(-\text{CH}_2)_7-\text{COOH}$	18

(12) EUROPEAN PATENT SPECIFICATION

(45) Date of publication and mention of the grant of the patent:
02.08.2023 Bulletin 2023/31

(51) Int Cl.⁶: C11 D 3/386, C1 1D 17/00, C11D 1/94, C11D 1/86

(21) Application number: 20757542.8

(86) International application number:
PCT/FR2020/025120

(22) Date of filing: 19.06.2020

(87) International publication number:
WO 2020/254365 (24.12.2020 Gazette 2020/52)

(54) LIGHT DUTY LIQUID OR GEL DISHWASHING DETERGENT COMPOSITIONS CONTAINING PROTEASE

MILDE, FLÜSSIGE ODER GELFÖRMIGE, PROTEASE ENTHALTENDE GESCHIRRSPÜLMITTELZUSAMMENSETZUNG EN

DETERGENTS DOUX ADDITIONNES DE PROTEASE, SOUS FORME LIQUIDE OU DE GEL

(84) Designated Contracting States: AL AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO RS SE SI SK SM TR (30) Priority: 21.06.2019 FR 1956472 (43) Date of publication of application: 27.04.2022 Bulletin 2022/17 (73) Proprietor: GOMBLE (FR) (72) Inventor: • CALVIN, Bob (FR)	(56) References cited: WO-A-92/06171 WO-A-94/25561 US-A- 3 707 505 US-A- 3 634 266 US-A- 4 305 837
---	---

Note: Within nine months from the publication of the mention of the grant of the European patent in the European Patent Bulletin, any person may give notice to the European Patent Office of opposition to that patent, in accordance with the Implementing Regulations. Notice of opposition shall not be deemed to have been filed until the opposition fee has been paid. (Art. 99(1) European Patent Convention).

DescriptionTECHNICAL FIELD

- 5 **[0001]** The present invention relates to detergent compositions containing detergent surfactants and low levels of protease for consumer preferred skin condition.

BACKGROUND OF THE INVENTION

- 10 **[0002]** Light-duty liquid or gel dishwashing detergent compositions are well known in the art. Mildness is often achieved by the usage of certain surfactants such as sulfates of highly ethoxylated alcohols, (see e.g. U.S. Patent 3,743,233, Rose & Thiele), and/or alkyl ethoxy carboxylates (See Japanese Patent Applications 48-60706 and 48-64102). Betaines have also been suggested for use in improving mildness as well as the sudsing of a liquid dishwashing composition.

- 15 **[0003]** Likewise, the art is replete with detergent compositions containing enzymes for cleaning (see e.g., U.S. Patent 3,799,879, Francke et al; U.S. Patent 3,634,266, Thiele et al; U.S. Patent 3,707,505, Maeda et al; and 4,162,987, Maguire, Jr. et al; 4,101,457, Place; 5,030,378, Venegas, and 4,305,837, Kaminsky et al. It has been found that proteases added to a light-duty liquid or gel dishwashing detergent composition improves the mildness of the composition, even those compositions containing harsh surfactants, and surprisingly improves the dryness of skin. A consumer test was placed in 1983 with compositions for washing dishes which contained 13.0% of ammonium alkyl EO1 sulfate, 14.0% of ammonium alkyl EO12 sulfate, 5.0% of amine oxide, 3.0% of potassium chloride, 1.0% of ammonium xylene sulphonate, 1.0% of ethyleneglycol distearate, 6.5% of ethanol, 1.0% of sodium formate. The compositions had a pH of 7.3 and comprised respectively, 1.3%, 0.085%, and 0.43% maxatase (a protease), and remainder water.

SUMMARY OF THE INVENTION

- [0004]** The present invention relates to a detergent composition comprising by weight:

- 30 (a) from 5% to 99% of detergent surfactant selected from the group consisting of C₈₋₂₂ alkyl sulfates; C₉₋₁₅ alkyl benzene sulfonates; C₈₋₂₂ alkyl ethoxy sulfates; C₈₋₂₂ olefin sulfonates; C₈₋₂₂ paraffin sulfonates; C₈₋₂₂ alkyl glyceryl ether sulfonates; fatty acid ester sulfonates; secondary alcohol sulfates; C₁₂₋₁₆ alkyl ethoxy carboxylates; and mixtures thereof; and
- 35 (b) from 0.001% to 0.08% active protease; preferably, the protease is selected from the group consisting of serine proteolytic enzyme obtained from *Bacillus subtilis*, *Bacillus licheniformis* and mixtures thereof,
- 40 (c) from 1% to 20% of a suds booster selected from the group consisting of betaines, amine oxide semi-polar nonionics, cationic surfactants and mixtures thereof;

said composition having a pH between 4 and 11.

- 45 **[0005]** In another embodiment, the present invention further relates to a process of washing dishes with a light duty liquid or gel dishwashing detergent composition comprising by weight:

- 50 (a) from 5% to 99% of detergent surfactant selected from the group consisting of C₈₋₂₂ alkyl sulfates; C₉₋₁₅ alkyl benzene sulfonates; C₈₋₂₂ alkyl ethoxy sulfates; C₈₋₂₂ olefin sulfonates; C₈₋₂₂ paraffin sulfonates; C₈₋₂₂ alkyl glyceryl ether sulfonates; fatty acid ester sulfonates; secondary alcohol sulfates; C₁₂₋₁₆ alkyl ethoxy carboxylates; and mixtures thereof; and
- 55 (b) from 0.001% to 0.08 % active protease; preferably, the protease is selected from the group consisting of serine proteolytic enzyme obtained from *Bacillus subtilis*, *Bacillus licheniformis* and mixtures thereof,
- (c) from 1% to 20% of a suds booster selected from the group consisting of betaines, ethylene oxide condensates, amine oxide semi-polar nonionics, cationic surfactants and mixtures thereof;

said composition having a pH between 4 to 11.

- 60 **[0006]** In yet another embodiment, the present invention relates to the use of a protease, in a light duty liquid or gel dishwashing detergent composition for improving the feel of skin. The present invention also relates to the use

of a protease for the manufacture of a liquid or gel dishwashing composition for improving skin mildness of the composition, and/or for improving the dryness of skin.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

[0007] The detergent compositions in the present invention contain three essential components:

- (1) detergent surfactants;
- (2) low levels of protease effective at the pH of the detergent composition; and (3) suds boosters.

[0008] Optional ingredients can be added to provide various performance and aesthetic characteristics.

[0009] The term "light-duty dishwashing detergent composition" as used herein refers to those compositions which are employed in manual (i.e. hand) dishwashing.

Detergent Surfactant

[0010] The compositions in this invention contain from 5% to 99%, preferably from 10% to 70%, most preferably from 20% to 60% of selected detergent surfactant.

[0011] Included in this category are several anionic surfactants commonly used in liquid or gel dishwashing detergents. The cations associated with these anionic surfactants are preferably selected from the group consisting of calcium, sodium, potassium, magnesium, ammonium or alkanol-ammonium, and mixtures thereof, preferably sodium, ammonium, calcium and magnesium and/or mixtures thereof. Examples of anionic surfactants that are useful in the present invention are the following:

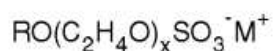
(1) Alkyl benzene sulfonates in which the alkyl group contains from 9 to 15 carbon atoms, preferably 11 to 14 carbon atoms in straight chain or branched chain configuration. An especially preferred linear alkyl benzene sulfonate contains about 12 carbon atoms. U.S. Pat. Nos. 2,220,099 and 2,477,383 describe these surfactants in detail.

(2) Alkyl sulfates obtained by sulfating an alcohol having 8 to 22 carbon atoms, preferably 12 to 16 carbon atoms. The alkyl sulfates have the formula $\text{ROSO}_3^-\text{M}^+$ where R is the C_{8-22} alkyl group and M is a mono- and/or divalent cation.

(3) Paraffin sulfonates having 8 to 22 carbon atoms, preferably 12 to 16 carbon atoms, in the alkyl moiety. These surfactants are commercially available as Hostapur SAS from Hoechst Celanese.

(4) Olefin sulfonates having 8 to 22 carbon atoms, preferably 12 to 16 carbon atoms. U.S. Pat. No. 3,332,880 contains a description of suitable olefin sulfonates.

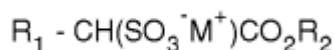
(5) Alkyl ethoxy sulfates derived from ethoxylating an alcohol having 8 to 22 carbon atoms, preferably 12 to 16 carbon atoms, less than 30, preferably less than 12, moles of ethylene oxide. The alkyl ethoxy sulfates having the formula:



where R is the C_{8-22} alkyl group, x is 1-30, and M is a mono- or divalent cation.

(6) Alkyl glyceryl ether sulfonates having 8 to 22 carbon atoms, preferably 12 to 16 carbon atoms, in the alkyl moiety.

(7) Fatty acid ester sulfonates of the formula:



wherein R_1 is straight or branched alkyl from C_8 to C_{18} , preferably C_{12} to C_{16} , and R_2 is straight or branched alkyl from about C_1 to C_6 , preferably primarily C_1 , and M^+ represents a mono- or divalent cation.

(8) Secondary alcohol sulfates having 6 to 18 carbon atoms, preferably 8 to 16 carbon atoms.

(9) Alkyl ethoxy carboxylates of the generic formula $\text{RO}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_x\text{CH}_2\text{COO}^-\text{M}^+$ wherein R is a C_{12} to C_{16} alkyl group, x ranges from 0 to 10, and the ethoxylate distribution is such that, on a weight basis, the amount of material where x is 0 is less than 20%, preferably less than 15%, most preferably less than 10%, and the amount of material where x is greater than 7 is less than 25%, preferably less than 15%, most preferably less than 10%, the average x is from 2 to 4 when the average R is C_{13} or less, and the average x is from 3 to 6 when the average R is greater than C_{13} and M is a cation preferably chosen from alkali metal, ammonium, mono-, di-, and tri-ethanolammonium, most preferably from sodium, potassium,

ammonium, and mixtures thereof. The preferred alkyl ethoxycarboxylates are those where R is a C₁₂ to C₁₄ alkyl group.

(10) Mixtures thereof.

5 **[0012]** The above described anionic surfactants are all available commercially. It should be noted that although both dialkyl sulfosuccinates and fatty acid ester sulfonates will function well at neutral to slightly alkaline pH, they will not be chemically stable in a composition with pH much greater than about 8.5.

Protease Enzyme

10 **[0013]** The compositions in this invention contain from 0.001% to 0.08 %, more preferably from 0.003% to 0.08 %, most preferably from 0.005% to 0.08 %, by weight, of active protease enzyme. Protease activity may be expressed in Anson units (A.U.) per kilogram of detergent. Levels of from 0.01 to 150, preferably from 0.05 to 80, most preferably from 0.1 to 40 A.U. per kilogram have been found to be acceptable in compositions in the present invention.

15 **[0014]** The proteolytic enzyme can be of animal, vegetable or microorganism (preferred) origin. More preferred is serine proteolytic enzyme of bacterial origin. Purified or nonpurified forms of this enzyme may be used. Proteolytic enzymes produced by chemically or genetically modified mutants are included by definition, as are close structural enzyme variants. Particularly preferred is bacterial serine proteolytic enzyme obtained from *Bacillus*, *Bacillus subtilis* and/or *Bacillus licheniformis*.

20 **[0015]** Suitable proteolytic enzymes include Alcalase®, Esperase®, Durazym®, Savinase® (preferred); Maxatase®, Maxacal® (preferred), and Maxapem® 15 (protein engineered Maxacal); Purafect® (preferred) and subtilisin BPN and BPN'; which are commercially available. Preferred proteolytic enzymes are also modified bacterial serine proteases, such as those described in European Patent Application Serial Number 87 303761.8 (EP-A-0 251446), filed April 28, 1987 (particularly pages 17, 24 and 98), and which is called herein "Protease B", and in US5,030,378, Venegas, published July 9, 1991, which refers to a modified bacterial serine proteolytic enzyme which is called "Protease A" herein. Preferred proteolytic enzymes, then, are selected from the group consisting of Savinase®, Alcalase®, Esperase®, Maxacal®, Purafect®, BPN', Protease A and Protease B, and mixtures thereof; more preferably Alcalase®, Savinase®, BPN' Protease B, and mixtures thereof; most preferred is Protease B.

25 **[0016]** It is believed that the protease functions primarily by providing a desquamatory action to the detergent composition. It is believed that the proteases remove damaged (e.g. dry) skin cells on the surface of the skin, thereby reducing the rough feel associated therewith. The protease removes the effect of prior damage to the skin giving the skin a fresher, more youthful appearance and feel. When the protease is combined with a detergent surfactant the overall effect is to promote the health of the skin and to provide the consumer with a perceived mildness or skin feel/ appearance advantage over other similar detergent compositions which do not contain both of the essential ingredients herein while still maintaining good cleaning performance. Accordingly, in another aspect of the invention, there is provided the use of a protease, in a liquid or gel dishwashing composition for improving the feel of skin, or the use of a protease, for the manufacture of such a composition, for improving skin mildness of the composition and/or for improving the dryness of skin.

pH of the Composition

30 **[0017]** Dishwashing compositions in the invention will be subjected to acidic stresses created by food soils when put to use, i.e., diluted and applied to soiled dishes. If a composition with a pH greater than 7 is to be more effective in improving performance, it should contain a buffering agent capable of maintaining the alkaline pH in the composition and in dilute solutions, i.e., 0.1% to 0.4% by weight aqueous solution, of the composition. The pKa value of this buffering agent should be 0.5 to 1.0 pH units below the desired pH value of the composition (determined as described above). Preferably, the pKa of the buffering agent should be from 7 to 9.5. Under these conditions the buffering agent most effectively controls the pH while using the least amount thereof.

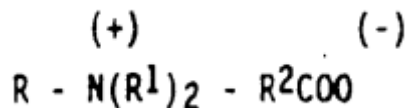
35 **[0018]** The buffering agent may be an active detergent in its own right, or it may be a low molecular weight, organic or inorganic material that is used in this composition solely for maintaining an alkaline pH. Preferred buffering agents for compositions in this invention are nitrogen-containing materials. Some examples are amino acids or lower alcohol amines like mono-, di-, and tri-ethanolamine. Other preferred nitrogen-containing buffering agents are 2-amino-2-ethyl-1,3-propanediol, 2-amino-2-methyl-propanol, 2-amino-2-methyl-1,3-propanediol, tris-(hydroxymethyl)aminomethane (a.k.a. tris) and disodium glutamate. N-methyl diethanolamine, 1,3-diamino-2-propanol N,N'-tetramethyl-1,3-diamino-2-propanol, N,N-bis(2-hydroxyethyl)glycine (a.k.a. bicine), and N-tris (hydroxymethyl)methyl glycine (a.k.a. tricine) are also preferred. Mixtures of any of the above are acceptable.

40 **[0019]** The buffering agent is present in the compositions in the invention thereof at a level of from 0.1% to 15%, preferably from 1% to 10%, most preferably from 2% to 8%, by weight of the composition.

Suds Boosters

[0020] The compositions used in the process of the present invention also include from 1% to 20%, preferably from 2% to 15% of suds boosters selected from the group of betaines, ethylene oxide condensates, amine oxide semi-polar nonionics, cationic surfactants, and mixtures thereof.

5 [0021] The composition in this invention can contain betaine detergent surfactants having the general formula:



10 wherein R is a hydrophobic group selected from the group consisting of alkyl groups containing from 10 to 22 carbon atoms, preferably from 12 to 18 carbon atoms, alkyl aryl and aryl alkyl groups containing a similar number of carbon atoms with a benzene ring being treated as equivalent to 2 carbon atoms, and similar structures interrupted by amido or ether linkages; each R¹ is an alkyl group containing from 1 to 3 carbon atoms; and R² is an alkylene group containing from 1 to 6 carbon atoms.

15 [0022] Examples of preferred betaines are dodecyl dimethyl betaine, cetyl dimethyl betaine, dodecyl amidopropyldimethyl betaine, tetradecyldimethyl betaine, tetradecylamidopropyldimethyl betaine, and dodecyldimethylammonium hexanoate.

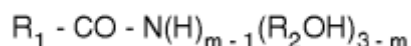
[0023] Other suitable amidoalkylbetaines are disclosed in U.S. Pat. Nos. 3,950,417; 4,137,191; and 4,375,421; and British Patent GB No. 2,103,236.

20 [0024] It will be recognized that the alkyl (and acyl) groups for the above betaine surfactants can be derived from either natural or synthetic sources, e.g., they can be derived from naturally occurring fatty acids; olefins such as those prepared by Ziegler, or Oxo processes; or from olefins separated from petroleum either with or without "cracking".

25 [0025] The ethylene oxide condensates are broadly defined as compounds produced by the condensation of ethylene oxide groups (hydrophilic in nature) with an organic hydrophobic compound, which can be aliphatic or alkyl aromatic in nature. The length of the hydrophilic or polyoxyalkylene radical which is condensed with any particular hydrophobic group can be readily adjusted to yield a water-soluble compound having the desired balance between hydrophilic and hydrophobic elements.

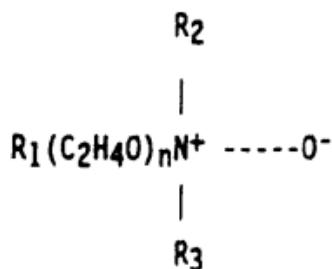
30 [0026] Examples of such ethylene oxide condensates suitable as suds stabilizers are the condensation products of aliphatic alcohols with ethylene oxide. The alkyl chain of the aliphatic alcohol can either be straight or branched and generally contains from 8 to 18, preferably from 8 to 14, carbon atoms for best performance as suds stabilizers, the ethylene oxide being present in amounts of from 8 moles to 30, preferably from 8 to 14 moles of ethylene oxide per mole of alcohol.

35 [0027] Examples of the optional amide surfactants useful herein include the ammonia, monoethanol, and diethanol amides of fatty acids having an acyl moiety containing from 8 to 18 carbon atoms and represented by the general formula:

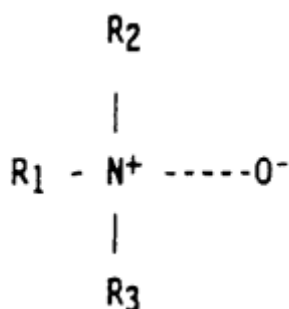


40 wherein R is a saturated or unsaturated, aliphatic hydrocarbon radical having from 7 to 21, preferably from 11 to 17 carbon atoms; R₂ represents a methylene or ethylene group; and m is 1, 2, or 3, preferably 1. Specific examples of said amides are mono-ethanol amine coconut fatty acid amide and diethanol amine dodecyl fatty acid amide. These acyl moieties may be derived from naturally occurring glycerides, e.g., coconut oil, palm oil, soybean oil, and tallow, but can be derived synthetically, e.g., by the oxidation of petroleum or by hydrogenation of carbon monoxide by the Fischer-Tropsch process. The monoethanol amides and diethanolamides of C₁₂₋₁₄ fatty acids are preferred.

45 [0028] Amine oxide semi-polar nonionic surfactants comprise compounds and mixtures of compounds having the formula:

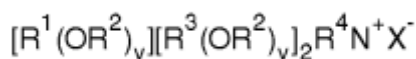


wherein R₁ is an alkyl, 2-hydroxyalkyl 3-hydroxyalkyl or 3-alkoxy-2-hydroxypropyl radical in which the alkyl and alkoxy, respectively, contain from 8 to 18 carbon atoms, R₂ and R₃ are each methyl, ethyl, propyl, isopropyl, 2-hydroxyethyl, 2-hydroxypropyl, or 3-hydroxypropyl, and n is from 0 to 10. Particularly preferred are amine oxides of the formula:

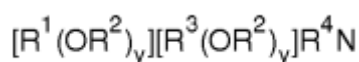


wherein R₁ is a C₁₂₋₁₆ alkyl and R₂ and R₃ are methyl or ethyl. The above ethylene oxide condensates, amides, and amine oxides are more fully described in U.S. Pat. No. 4,316,824 (Pancheri).

[0029] The composition in this invention can also contain certain cationic quaternary ammonium surfactants of the formula:



or amine surfactants of the formula:



wherein R¹ is an alkyl or alkyl benzyl group having from 6 to 16 carbon atoms in the alkyl chain; each R² is selected from the group consisting of -CH₂CH₂-, -CH₂CH(CH₃)-, -CH₂CH(CH₂OH)-, -CH₂CH₂CH₂-, and mixtures thereof; each R³ is selected from the group consisting of C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ hydroxyalkyl, benzyl, and hydrogen when y is not 0; R⁴ is the same as R³ or is an alkyl chain wherein the total number of carbon atoms of R¹ plus R⁴ is from 8 to 16; each y is from 0 to 10, and the sum of the y values is from 0 to 15; and X is any compatible anion.

[0030] Preferred of the above are the alkyl quaternary ammonium surfactants, especially the mono-long chain alkyl surfactants described in the above formula when R⁴ is selected from the same groups as R³. The most preferred quaternary ammonium surfactants are the chloride, bromide, and methylsulfate C₈₋₁₆ alkyl trimethylammonium salts, C₈₋₁₆ alkyl di(hydroxyethyl)methyl ammonium salts, the C₈₋₁₆ alkyl hydroxyethyldimethylammonium salts, C₈₋₁₆ alkyloxypropyl trimethylammonium salts, and the C₈₋₁₆ alkyloxypropyl dihydroxyethylmethylammonium salts. Of the above, the C₁₀₋₁₄ alkyl trimethylammonium salts are preferred, e.g., decyl trimethylammonium methylsulfate (C₁₀), lauryl trimethylammonium chloride (C₁₂), and myristyl trimethylammonium bromide (C₁₄).

Other Optional Components

[0031] In addition to the essential ingredients described hereinbefore, the compositions contain other conventional ingredients, especially those associated with dishwashing compositions.

Process Aspect

[0032] In the process aspect of this invention, soiled dishes are contacted with an effective amount, typically from 0.5 ml. to 20 ml. (per 25 dishes being treated), preferably from 3 ml. to 10 ml., of the detergent composition in the present invention. The actual amount of liquid detergent composition used will be based on the judgement of user, and will typically depend upon factors such as the particular product formulation of the composition, including the concentration of active ingredient in the composition, the number of soiled dishes to be cleaned, the degree of soiling on the dishes, and the like. The particular product formulation, in turn, will depend upon a number of factors, such as the intended market (i.e., U.S., Europe, Japan, etc.) for the composition product. The following are examples of typical processes in which the detergent compositions in the present invention may be used to clean dishes.

[0033] These examples are for illustrative purposes and are not intended to be limiting.

[0034] In atypical U.S. application, from 3 ml. to 15 ml., preferably from 5 ml. to 10 ml. of a liquid detergent composition is combined with from 1,000 ml. to 10,000 ml., more typically from 3,000 ml. to about 5,000 ml. of water in a sink having a volumetric capacity in the range of from 5,000 ml. to 20,000 ml., more typically from 10,000 ml. to 15,000 ml. The detergent composition has a surfactant mixture concentration of from 21% to 44% by weight, preferably from 25% to 40% by weight. The soiled dishes are immersed in the sink containing the detergent composition and water, where they are cleaned by contacting the soiled surface of the dish with a cloth, sponge, or similar article. The cloth, sponge, or similar article may be immersed in the detergent composition and water mixture prior to being contacted with the dish surface, and is typically contacted with the dish surface for a period of time ranging from 1 to 10 seconds, although the actual time will vary with each application and user. The contacting of the cloth, sponge, or similar article to the dish surface is preferably accompanied by a concurrent scrubbing of the dish surface.

[0035] In a typical European market application, from 3 ml. to 15 ml., preferably from about 3 ml. to 10 ml. of a liquid detergent composition is combined with from 1,000 ml. to 10,000 ml., more typically from 3,000 ml. to 5,000 ml. of water in a sink having a volumetric capacity in the range of from 5,000 ml. to 20,000 ml., more typically from 10,000 ml. to 15,000 ml. The detergent composition has a surfactant mixture concentration of from 20% to 50% by weight, preferably from 30% to 40%, by weight. The soiled dishes are immersed in the sink containing the detergent composition and water, where they are cleaned by contacting the soiled surface of the dish with a cloth, sponge, or similar article. The cloth, sponge, or similar article may be immersed in the detergent composition and water mixture prior to being contacted with the dish surface, and is typically contacted with the dish surface for a period of time ranging from 1 to 10 seconds, although the actual time will vary with each application and user. The contacting of the cloth, sponge, or similar article to the dish surface is preferably accompanied by a concurrent scrubbing of the dish surface.

[0036] In a typical Latin American and Japanese market application, from 1 ml. to 50 ml., preferably from 2 ml. to 10 ml. of a detergent composition is combined with from 50 ml. to 2,000 ml., more typically from 100 ml. to 1,000 ml. of water in a bowl having a volumetric capacity in the range of from 500 ml. to 5,000 ml., more typically from 500 ml. to 2,000 ml. The detergent composition has a surfactant mixture concentration of from 5% to 40% by weight, preferably from 10% to 30% by weight. The soiled dishes are cleaned by contacting the soiled surface of the dish with a cloth, sponge, or similar article. The cloth, sponge, or similar article may be immersed in the detergent composition and water mixture prior to being contacted with the dish surface, and is typically contacted with the dish surface for a period of time ranging from 1 to 10 seconds, although the actual time will vary with each application and user. The contacting of the cloth, sponge, or similar article to the dish surface is preferably accompanied by a concurrent scrubbing of the dish surface.

[0037] Another process will comprise immersing the soiled dishes into a water bath without any liquid dishwashing detergent. A device for absorbing liquid dishwashing detergent such as a sponge, is placed directly into a separate quantity of undiluted liquid dishwashing composition for a period of time typically ranging from 1 to 5 seconds. The absorbing device, and consequently the undiluted liquid dishwashing composition, is then contacted individually to the surface of each of the soiled dishes to remove said soiling. The absorbing device is typically contacted with each dish surface for a period of time ranging from 1 to 10 seconds, although the actual time of application will be dependent upon factors such as the degree of soiling of the dish. The contacting of the absorbing device to the dish surface is preferably accompanied by concurrent scrubbing.

[0038] As used herein, all percentages, parts, and ratios are by weight unless otherwise stated.

[0039] The following Examples illustrate the invention and facilitate its understanding.

EXAMPLE I

[0040] A commercial enzyme (a protease), Maxatase®, was added at the level of 26 Anson Units per kilogram of product (Composition A) to a mild, light duty dishwashing liquid (Composition B) comprising 13 parts ammonium C₁₂₋₁₃ alkylpolyethoxylate(1) sulfate, 14 parts ammonium C₁₂₋₁₃ alkylpolyethoxylate(12) sulfate, and 5 parts C₁₂ alkyldimethyl amine oxide.

[0041] A home usage test was conducted with 120 panelists. Half of them used the enzyme containing product (Composition A) and the other half used the non-enzyme product (Composition B) for two weeks. They were then asked to compare the test product with their own product. Composition A was rated significantly higher (>95% confidence level) for product mildness, softness of hands, and smoothness of hands.

[0042] Similarly, in a hand immersion test, panelists were asked to soak their hands in the two different product solutions for 30 minutes each day, Monday through Thursday. Their hand conditions were then evaluated by expert graders to evaluate the overall health and the extent of flakiness and panelist preferences between treatments were determined. All results indicated that Composition A treated skin was moister and smoother than Composition B and was more preferred by the panelists.

EXAMPLE II

[0043] Light duty liquid dishwashing detergent formulae are as follows:

	Composition		
	F	G	H
Ingredient	% Weight		
Ammonium C ₁₂ C ₁₃ alkyl ethoxy (1) sulfate	15.500	15.500	15.500
Ammonium alkyl ethoxy (Ave 6.5) sulfate	11.900	11.900	11.900
Amine oxide	5.000	5.000	5.000
Ammonium xylene sulfonate	4.000	4.000	4.000
Ethanol	5.500	5.500	5.500
Sodium chloride	1.000	1.000	1.000
Ammonium citrate	0.100	0.100	0.100
Perfume	0.090	0.090	0.090
Hydrogen peroxide	0.165	0.165	0.165
Protease B	0.000	0.050	0.150
Water and minors	-----Balance-----		

[0044] The pH of compositions F, G and H is 7.100.

[0045] A hand immersion test in which panelists were asked to soak their hands twice a day for 15 minutes each for four days resulted in significantly improved skin condition for lower protease containing compositions (G) as compared to control (F) and containing 0.15% active protease (Composition H).

EXAMPLE III

[0046] Light duty liquid dishwashing detergent formulae are as follows:

Ingredient	Composition		
	I	J	K
	% Weight		
Sodium C ₁₂₋₁₃ alkyl ethoxy (1) sulfate	6.000	6.000	6.000
Sodium C ₁₂₋₁₃ alkyl ethoxy (1-3) sulfate	13.200	13.200	13.200
C ₁₂ Glucose Amide	6.000	6.000	6.000
Coconut amine oxide	2.000	2.000	2.000
Hydrogen peroxide	0.006	0.006	0.006
Ethanol	5.500	5.500	5.500
Neodol® C ₁₁ E ₉ ¹	5.000	5.000	5.000
Sodium diethylene penta acetate (40%)	0.030	0.030	0.030
Perfume	0.090	0.090	0.090
Magnesium++ (added as chloride)	0.700	0.700	0.700
Calcium++ (added as chloride)	0.400	0.400	0.400
Sodium sulfate	0.060	0.060	0.060
Protease B	0.000	0.050	0.010
Water and minors	-----Balance-----		
pH @10% (As made)	7.100	7.100	7.100
¹ Nonionic surfactant from Shell			

[0047] A hand immersion test consisting of eighteen panelists soaking their hands in test products once a day for 30 minutes for a total of four days resulted in significant improvements in overall skin condition for both levels of protease containing compositions (J and K) as compared to control (I).

EXAMPLE IV

[0048] Concentrated light duty liquid dishwashing detergent compositions are as follows:

Ingredients	% By Weight			
	L	M	N	O I.
Diethylenetriamine penta acetate	0.06	0.06	0.06	0.06
Ethanol	9.15	9.15	9.15	9.15
Magnesium hydroxide	2.18	2.18	2.18	2.18
Sucrose	1.50	1.50	1.50	1.50
Alkyl ethoxy _(1.0) sulfate	34.14	34.14	34.14	34.24
Sodium hydroxide	1.13	1.13	1.13	1.13
Polyhydroxy fatty acid amide	6.50	6.50	6.50	6.50
Amine oxide	3.00	3.00	3.00	3.00
Cocoamidopropyl betaine	2.00	2.00	2.00	2.00
Perfume	0.23	0.23	0.23	0.23
Calcium xylene sulfonate	2.05	2.05	0.00	0.00
Alkyl diphenyl oxide disulfonate ¹	0.00	0.00	2.30	2.30
Calcium formate	0.53	0.53	1.14	1.14
Protease B	0.05	0.08	0.05	0.08
Water	-----Balance-----			

¹DOWFAX® 2A

[0049] The pH of compositions L, M, N and O is 7.100.

[0050] Other compositions of the present invention are obtained when Protease B is substituted with other proteases such as Maxacal®, Savinase®, and BPN.

Claims

1. A detergent composition comprising by weight:

(a) from 5% to 99% of detergent surfactant selected from the group consisting of C₈₋₂₂ alkyl sulfates; C₉₋₁₅ alkyl benzene sulfonates; C₈₋₂₂ alkyl ethoxy sulfates; C₈₋₂₂ olefin sulfonates; C₈₋₂₂ paraffin sulfonates; C₈₋₂₂ alkyl glyceryl ether sulfonates; fatty acid ester sulfonates; secondary alcohol sulfates; C₁₂₋₁₆ alkyl ethoxy carboxylates; and mixtures thereof; and

(b) from 0.001% to 0.08% active protease;

(c) from 1% to 20% of a suds booster selected from the group consisting of betaines, amine oxide semi-polar nonionics, cationic surfactants and mixtures thereof;

said composition having a pH between 4 and 11.

2. A process of washing dishes with a light duty liquid or gel dishwashing detergent composition comprising by weight:

(a) from 5% to 99% of detergent surfactant selected from the group consisting of C₈₋₂₂ alkyl sulfates; C₉₋₁₅ alkyl benzene sulfonates; C₈₋₂₂ alkyl ethoxy sulfates; C₈₋₂₂ olefin sulfonates; C₈₋₂₂ paraffin sulfonates; C₈₋₂₂ alkyl glyceryl ether sulfonates; fatty acid ester sulfonates; secondary alcohol sulfates; C₁₂₋₁₆ alkyl ethoxy carboxylates; and mixtures thereof; and

(b) from 0.001% to 0.08% active protease;

(c) from 1% to 20% of a suds booster selected from the group consisting of betaines, amine oxide semi-polar nonionics, cationic surfactants and mixtures thereof;

said composition having a pH between 4 to 11.

3. The use of a protease, in a light duty liquid or gel dishwashing detergent composition, for improving the feel of skin.

5 4. The use of a protease, for the manufacture of a liquid or gel dishwashing detergent composition, for improving skin mildness of the composition, and/or for improving the dryness of skin.

10 5. The composition of claim 1, process of claim 2 or use of claims 3 or 4, wherein the detergent surfactant is selected from the group consisting of C₈₋₂₂ alkyl sulfates; C₉₋₁₅ alkyl benzene sulfonates, C₈₋₂₂ alkyl ethoxy sulfates; C₈₋₂₂ alkyl glyceryl ether sulfonates; fatty acid ester sulfonates; secondary alcohol sulfates; C₁₂₋₁₆ alkyl ethoxy carboxylates; and mixtures thereof.

15 6. The composition, process or use according to the preceding claims, wherein said composition comprises from 0.003% to 0.08% active protease, wherein the protease is selected from the group consisting of Savinase®, Maxacal®, Protease A, Protease B, and mixtures thereof.

7. The composition, process or use according to the preceding claims, wherein said detergent surfactant is selected from the group consisting of C₈₋₂₂ alkyl sulfates; C₈₋₂₂ alkyl ethoxy sulfates; C₁₂₋₁₆ alkyl ethoxy carboxylates.

20 8. The composition, process or use according to any of the preceding claims wherein said composition comprises from 10% to 70% detergent surfactant.

Patentansprüche

25 1. Waschmittelzusammensetzung, umfassend auf Gewichtsbasis:

30 (a) 5 bis 99 % Waschtensid, gewählt aus der Gruppe, bestehend aus C₈₋₂₂-Alkylsulfaten; C₉₋₁₅-Alkylbenzolsulfonaten; C₈₋₂₂-Alkylethoxysulfaten; C₈₋₂₂-Olefin sulfonaten; C₈₋₂₂-Paraffinsulfonaten; C₈₋₂₂-Alkylglyceryl ethersulfonaten; Fettsäureestersulfonaten; Sekundäralkoholsulfaten; C₁₂₋₁₆-Alkylethoxycarboxylaten; und Mischungen hiervon;

(b) 0.001 bis 0.08 % aktive Protease;

(c) 1 bis 20 % eines Schaumverbesserers, gewählt aus der Gruppe, bestehend aus Betainen, semipolaren nichtionischen Aminoxid-Verbindungen, kationischen Tensiden und Mischungen hiervon;

wobei die Zusammensetzung einen pH zwischen 4 und 11 aufweist.

35 2. Verfahren zum Waschen von Geschirr mit einer milden flüssigen oder gelförmigen Geschirrspülmittelzusammensetzung, umfassend auf Gewichtsbasis:

40 (a) 5 bis 99 % Waschtensid, gewählt aus der Gruppe, bestehend aus C₈₋₂₂-Alkylsulfaten; C₉₋₁₅-Alkylbenzolsulfonaten; C₈₋₂₂-Alkylethoxysulfaten; C₈₋₂₂-Olefin sulfonaten; C₈₋₂₂-Paraffinsulfonaten; C₈₋₂₂-Alkylglyceryl ethersulfonaten; Fettsäureestersulfonaten; Sekundäralkoholsulfaten; C₁₂₋₁₆-Alkylethoxycarboxylaten; und Mischungen hiervon;

(b) 0.001 bis 0.08 % aktive Protease;

45 (c) 1 bis 20 % eines Schaumverbesserers, gewählt aus der Gruppe, bestehend aus Betainen, semipolaren nichtionischen Aminoxid-Verbindungen, kationischen Tensiden und Mischungen hiervon;

wobei die Zusammensetzung einen pH zwischen 4 und 11 aufweist.

50 3. Verwendung einer Protease in einer milden flüssigen oder gelförmigen Geschirrspülmittelzusammensetzung zur Verbesserung des Hautgefühls.

4. Verwendung einer Protease zur Herstellung einer flüssigen oder gelförmigen Geschirrspülmittelzusammensetzung, zur Verbesserung der Hautmildheit der Zusammensetzung und/oder zur Verbesserung der Hauttrockenheit.

55 5. Zusammensetzung nach Anspruch 1, Verfahren nach Anspruch 2 oder Verwendung nach den Ansprüchen 3 oder 4 wobei das Waschtensid aus der Gruppe gewählt ist, bestehend aus C₈₋₂₂-Alkylsulfaten; C₉₋₁₅-Alkylbenzolsulfonaten; C₈₋₂₂-Alkylethoxysulfaten; C₈₋₂₂-Alkylglyceryl ethersulfonaten; Fettsäureestersulfonaten; Sekundäralkoholsulfaten; C₁₂₋₁₆-Alkylethoxycarboxylaten; und Mischungen hiervon.

6. Zusammensetzung, Verfahren oder Verwendung nach mindestens einem der vorangehenden Ansprüche, wobei die Zusammensetzung 0,003 bis 0,08 % aktive Protease umfaßt, wobei die Protease aus der Gruppe gewählt ist, bestehend aus Savinase®, Maxacal®, Protease A, Protease B und Mischungen hiervon.

7. Zusammensetzung, Verfahren oder Verwendung nach mindestens einem der vorangehenden Ansprüche, wobei das Waschtensid aus der Gruppe gewählt ist, bestehend aus C₈₋₂₂-Alkylsulfaten; C₈₋₂₂-Alkylethoxysulfaten; C₁₂₋₁₆-Alkylethoxycarboxylaten.

8. Zusammensetzung, Verfahren oder Verwendung nach mindestens einem der vorangehenden Ansprüche, wobei die Zusammensetzung 10 bis 70 % Waschtensid umfaßt.

Revendications

1. Composition détergente comprenant en poids:

(a) de 5% à 99% de tensioactif détergent choisi dans le groupe constitué par les alkyl (en C₈₋₂₂)sulfates; les alkyl(en C₉₋₁₅)benzènesulfonates; les alkyl(en C₈₋₂₂)éthoxysulfates; les oléfine(en C₈₋₂₂)sulfonates; les paraffine(en C₈₋₂₂)sulfonates; les alkyl (en C₈₋₂₂)glycéryléthersulfonates; les estersulfonates d'acides gras; les sulfates d'alcools secondaires; les alkyl (en C₁₂₋₁₆)éthoxycarboxylates; et leurs mélanges; et

(b) de 0,001% à 0,08% de protéase active,

(c) de 1% à 20% d'un renforçateur de mousse choisi dans le groupe constitué par les bétaines, les non-ioniques semi-polaires de type oxyde d'amine, les tensioactifs cationiques et leurs mélanges ;

ladite composition ayant un pH compris entre 4 et 11.

2. Procédé de lavage de la vaisselle avec une composition détergente liquide ou sous forme de gel, douce, pour le lavage de la vaisselle, comprenant en poids:

(a) de 5% à 99% de tensioactif détergent choisi dans le groupe constitué par les alkyl (en C₈₋₂₂)sulfates; les alkyl(en C₉₋₁₅)benzènesulfonates; les alkyl(en C₈₋₂₂)éthoxysulfates; les oléfine(en C₈₋₂₂)sulfonates; les paraffine(en C₈₋₂₂)sulfonates; les alkyl (en C₈₋₂₂)glycéryléthersulfonates; les estersulfonates d'acides gras; les sulfates d'alcools secondaires; les alkyl (en C₁₂₋₁₆)éthoxycarboxylates; et leurs mélanges; et

(b) de 0,001% à 0,08% de protéase active,

(c) de 1% à 20% d'un renforçateur de mousse choisi dans le groupe constitué par les bétaines, les non-ioniques semi-polaires de type oxyde d'amine, les tensioactifs cationiques et leurs mélanges ;

ladite composition ayant un pH compris entre 4 et 11.

3. Utilisation d'une protéase dans une composition détergente liquide ou sous forme de gel, douce, pour le lavage de la vaisselle, pour améliorer le toucher de la peau.

4. Utilisation d'une protéase pour la fabrication d'une composition détergente liquide ou sous forme de gel pour le lavage de la vaisselle, en vue d'améliorer la douceur de la composition pour la peau et/ou en vue d'améliorer l'état de sécheresse de la peau.

5. Composition selon la revendication 1, procédé selon la revendication 2 ou utilisation selon la revendication 3 ou la revendication 4, dans lesquels le tensioactif détergent est choisi dans le groupe constitué par les alkyl(en C₈₋₂₂)sulfates; les alkyl(en C₉₋₁₅) benzènesulfonates; les alkyl(en C₈₋₂₂)éthoxysulfates; les alkyl(en C₈₋₂₂)glycéryléthersulfonates; les estersulfonates d'acides gras; les sulfates d'alcools secondaires; les alkyl(en C₁₂₋₁₆)éthoxycarboxylates; et leurs mélanges.

6. Composition, procédé ou utilisation selon les revendications précédentes, dans lesquels ladite composition comprend de 0,003% à 0,08% de protéase active, ladite protéase étant choisie dans le groupe constitué par Savinase®, Maxacal®, Protéase A, Protéase B, et leurs mélanges.

7. Composition, procédé ou utilisation selon les revendications précédentes, dans lesquels ledit tensioactif détergent est choisi dans le groupe constitué par les alkyl (en C₈₋₂₂)sulfates; les alkyl (en C₈₋₂₂)éthoxysulfates; les alkyl (en C₁₂₋₁₆)éthoxycarboxylates.

8. Composition, procédé ou utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lesquels ladite composition comprend de 10% à 70% de tensioactif détergent.

United States Patent [19]**Venegas****[11] Patent Number: 5,030,378****[45] Date of Patent: Jul. 9, 1991****[54] LIQUID DETERGENTS CONTAINING ANIONIC SURFACTANT, BUILDER AND PROTEOLYTIC ENZYME****[75] Inventor:** Manuel G. Venegas, Cincinnati, Ohio**[73] Assignee:** The Procter & Gamble Company, Cincinnati, Ohio**[21] Appl. No.:** 563,884**[22] Filed:** Aug. 6, 1990**Related U.S. Application Data**

[63] Continuation of Ser. No. 462,961, Jan. 2, 1990, abandoned, which is a continuation of Ser. No. 361,800, May 30, 1989, abandoned, which is a continuation of Ser. No. 253,309, Sep. 30, 1988, abandoned, which is a continuation of Ser. No. 110,078, Oct. 13, 1987, abandoned, which is a continuation of Ser. No. 9,641, Jan. 27, 1987, abandoned, which is a continuation of Ser. No. 723,105, Apr. 15, 1986, abandoned.

[51] Int. C1.⁵ C11D 1/12; C11D 3/386**[52] U.S. Cl.** 252/174.12; 252/DIG. 12; 252/550; 252/553; 435/263; 435/264**[58] Field of Search** 252/174.12, DIG. 12; 435/263, 264**[56] References Cited****U.S. PATENT DOCUMENTS**

3,557,002 1/1971 McCarty 252/89
 3,558,498 1/1971 Eymery et al. 252/135
 3,560,392 2/1971 Eymery et al. 252/138
 3,623,957 11/1971 Feldman 195/66 R
 3,749,671 7/1973 Gedge 252/89
 3,790,482 2/1974 Jones et al. 252/525
 3,985,686 10/1976 Banat 252/547
 4,011,169 3/1977 Diehl et al. 252/95
 4,090,973 5/1978 Maguire et al. 252/89 R
 4,111,855 9/1978 Banat et al. 252/545
 4,142,999 3/1979 Bloching et al. 252/544

4,242,219 12/1980 Bogerman et al. 252/174.12
 4,243,543 1/1981 Guilbert et al. 252/105
 4,261,868 4/1981 Hora et al. 252/529
 4,318,818 3/1982 Letton et al. 252/174.12
 4,381,247 4/1983 Nakagawa et al. 252/95
 4,404,115 9/1983 Tai 252/135
 4,404,128 9/1983 Anderson 252/546
 4,507,219 3/1985 Hughes 252/118
 4,529,525 7/1985 Dormal 252/132
 4,537,706 8/1985 Severson 252/545
 4,537,707 8/1985 Severson 252/545
 4,561,998 12/1985 Wertz et al. 252/547
 4,652,394 3/1987 Inamorato et al. 252/174.12
 4,771,003 9/1988 Stellwag et al. 435/221

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

130756 1/1985 European Pat. Off. .

OTHER PUBLICATIONS

U.S. patent application Ser. No. 609,944, Severson, filed 5-14-84.

U.S. patent application Ser. No. 723,103, Venegas, filed 4-15-85.

U.S. patent application Ser. No. 609,945, Severson, filed 5-14-84.

Prima Examiner—Paul Lieberman

Assistant Examiner—Cynthia Leslie

Attorney, Agent, or Firm—Donald E. Hasse; Thomas H. O'Flaherty; Richard C. Witte

[57]**ABSTRACT**

Heavy-duty liquid laundry detergents containing ani-onic synthetic surfactant, detergency builder, specific proteolytic enzyme, and calcium ion are disclosed. The compositions provide improved cleaning performance, particularly through-the-wash, on enzyme-sensitive stains.

11 Claims, No Drawings

5,030,378

1

LIQUID DETERGENTS CONTAINING ANIONIC SURFACTANT, BUILDER AND PROTEOLYTIC ENZYME

This is a continuation of application Ser. No. 462,961, filed on Jan. 2, 1990, now abandoned, which is a continuation of Ser. No. 07/361,800, filed on May 30, 1989, now abandoned, which is a continuation of Ser. No. 07/253,309, filed on Sept. 30, 1988, now abandoned, which is a continuation of Ser. No. 07/110,078, filed on Oct. 13, 1987, now abandoned, which is a continuation of Ser. No. 07/009,641, filed on Jan. 27, 1987, now abandoned, which is a continuation of Ser. No. 07/723,105, filed on Apr. 15, 1986, also now abandoned.

TECHNICAL FIELD

The present invention relates to heavy-duty liquid laundry detergent compositions containing anionic synthetic surfactant, detergency builder, specific proteolytic enzyme and calcium ion. The compositions provide improved cleaning performance, particularly through-the-wash, of enzyme-sensitive stains such as grass, blood, gravy and chocolate pudding.

Laundry detergents containing high levels of anionic surfactant and builder, and capable of providing superior cleaning performance, are currently available. Some of these compositions also contain enzymes to enhance removal of enzyme-sensitive stains. However, it is believed that such compositions are enzyme-limited in that they can denature and expose stains to enzymatic action faster than currently available enzymes can cleave and break up the stains.

Enzyme performance can also be limited by a lack of adequate stability in liquid detergents. The stabilization of enzymes is particularly difficult in built, heavy-duty liquid detergents containing high levels of anionic surfactant and water. Anionic surfactants, especially alkyl sulfates, tend to denature enzymes and render them inactive. Detergent builders can sequester the calcium ion needed for enzyme activity and/or stability.

Thus, there is a continuing need for the development of new enzymes that provide improved performance and better stability in liquid detergent compositions, particularly those containing high levels of anionic surfactant and builder.

BACKGROUND ART

U.S. Pat. No. 4,261,868, Hora et al., issued Apr. 14, 1981, discloses liquid detergents containing enzymes and, as an enzyme-stabilizing system, 2-25% of a polyfunctional amino compound selected from diethanolamine, triethanolamine, di-isopropanolamine, triisopropanolamine and tris(hydroxymethyl) aminomethane, and 0.25-15% of a boron compound selected from boric acid, boric oxide, borax, and sodium ortho-, meta- and pyroborate. The compositions can contain 10-60% surfactant, including anionics, and up to 40% builder.

U.S. Pat. No. 4,404,115, Tai, issued Sept. 13, 1983, discloses liquid cleaning compositions, preferably built liquid detergents, containing enzyme, 1-15% alkali metal pentaborate, 0-15% alkali metal sulfite, and 0-15% of a polyol having 2-6 hydroxy groups. The compositions can contain 1-60% surfactant, preferably a mixture of anionic and nonionic in a weight ratio of 6:1 to 1:1, with or without soap. The compositions also preferably contain 5-50% builder.

2

U.S. Pat. No. 4,318,818, Letton et al., issued Mar. 9, 1982, discloses liquid detergents containing enzymes and an enzyme-stabilizing system comprising calcium ion and a low molecular weight carboxylic acid or salt, preferably a formate. The compositions preferably contain from about 20% to 50% surfactant, which can be anionic. In a preferred embodiment, the compositions contain about 3% to 15% of a saturated fatty acid. They are otherwise substantially free of builders, but can contain minor amounts of sequestrants.

European Patent Application 130,756, published Jan. 9, 1985, discloses the proteolytic enzymes herein and methods for their preparation. The enzymes are said to be useful in laundry detergents, both liquid and granular. They can be combined with surfactants (including anionics), builders, bleach and/or fluorescent whitening agents, but there is no disclosure of specific detergent compositions.

SUMMARY OF THE INVENTION

This invention relates to heavy-duty liquid laundry detergent compositions comprising, by weight:

- (a) from about 7% to about 50% of an anionic synthetic surfactant;
- (b) from about 5% to about 40% of a detergency builder;
- (c) from about 0.01% to about 5% of the proteolytic enzyme characterized by the following amino acid sequence:

1 Ala Gln Ser Val Pro Tyr Gly Val Ser Gln Ile Lys Ala Pro

20 Ala Leu His Ser Gln Gly Tyr Thr Gly Ser Asn Val Lys Val

30 Ala Val Ile Asp Ser Gly Ile Asp Ser Ser His Pro Asp Leu

40 Lys Val Ala Gly Gly Ala Ser Met Val Pro Ser Glu Thr Asn

50 Pro Phe Gln Asp Asn Asn Ser His Gly Thr His Val Ala Gly

60 Thr Val Ala Ala Leu Asn Asn Ser Ile Gly Val Leu Gly Val

70 Ala Pro Ser Ala Ser Leu Tyr Ala Val Lys Val Leu Gly Ala

80 Asp Gly Ser Gly Gln Tyr Ser Trp Ile Ile Asn Gly Ile Glu

90 Trp Ala Ile Ala Asn Asn Met Asp Val Ile Asn Met Ser Leu

100 Gly Gly Pro Ser Gly Ser Ala Ala Leu Lys Ala Ala Val Asp

110 Lys Ala Val Ala Ser Gly Val Val Val Val Ala Ala Ala Gly

120 Asn Glu Gly Thr Ser Gly Ser Ser Ser Thr Val Gly Tyr Pro

130 Gly Lys Tyr Pro Ser Val Ile Ala Val Gly Ala Val Asp Ser

140 Ser Asn Gln Arg Ala Ser Phe Ser Ser Val Gly Pro Glu Leu

150 Asp Val Met Ala Pro Gly Val Ser Ile Gln Ser Thr Leu Pro

3

-continued

-continued-

220

Gly Asn Lys Tyr Gly Ala Tyr Asn Gly Thr Ser Met Ala Ser

230

Pro His Val Ala Gly Ala Ala Ala Leu Ile Leu Ser Lys His

250

Pro Asn Trp Thr Asn Thr Gln Val Arg Ser Ser Leu Glu Asn

260

Thr Thr Thr Lys Leu Gly Asp Ser Phe Tyr Tyr Gly Lys Gly

270

275

Leu Ile Asn Val Gln Ala Ala Ala Gln.

(hereinafter referred to as Protease A); or wherein the Gly at position 166 is replaced with Asn, Ser, Lys, Arg, His, Gln, Ala or Glu; the Gly at position 169 is replaced with Ser; the Met at position 222 is replaced with Gln, Phe, Cys, His, Asn, Glu, Ala or Thr; the Gly at position 166 is replaced with Lys and the Met at position 222 is replaced with Cys; or the Gly at position 169 is replaced with Ala and the Met at position 222 is replaced with Ala;

- (d) from about 0.01 to about 50 millimoles of calcium ion per liter of composition; and
- (e) from about 10% to about 80% of water; said composition containing at least about 20% of (a)+(b) and having an initial pH of from about 6.5 to about 9.5 at a concentration of about 0.2% in water at 20° C.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The liquid detergents of the present invention contain, as essential components, anionic synthetic surfactant, detergency builder, specific proteolytic enzyme, calcium ion, and water. The compositions herein provide improved cleaning performance, particularly through-the-wash, on enzyme-sensitive stains such as grass, blood, gravy and chocolate pudding.

While not intending to be limited by theory, it is believed that the relatively high level of anionic surfactant and builder in the present compositions provides an effective matrix for denaturing stains and exposing sites to enzymatic action. The anionic surfactant is believed to be the primary denaturing agent, whereas the builder controls water hardness that would otherwise complex the anionic surfactant and interfere with its denaturing action. Once the stains are denatured, enzymes bind to the exposed sites and clip chemical bonds before returning to solution to begin the cycle again. After a sufficient number of clips are made, the stained fragments are removed and/or solubilized by the surfactants. However, it is believed that the surfactant and builder matrix herein can denature and expose more sites on stains than currently available enzymes can cleave during the washing process. This is particularly true at low washing temperatures (e.g., in the range of 15° C. to 35° C.) where enzymes are catalytically slow. The present proteolytic enzymes appear to be superior to other proteases in catalytic efficiency. They thus can take advantage of the stain denaturing power of the compositions herein and provide significant stain removal benefits. In contrast, they provide little or no benefits in detergent compositions containing less anionic surfactant and builder.

4

ANIONIC SYNTHETIC SURFACTANT

The compositions of the present invention contain from about 7% to about 50%, preferably from about 10% to about 40%, and most preferably from about 15% to about 30%, by weight of an anionic synthetic surfactant. Suitable anionic synthetic surfactants are disclosed in U.S. Pat. No. 4,285,841, Barrat et al., issued Aug. 25, 1981, and in U.S. Pat. No. 3,929,678, Laughlin et al., issued Dec. 30, 1975, both incorporated herein by reference.

Useful anionic surfactants include the water-soluble salts, particularly the alkali metal, ammonium and alkylolammonium (e.g., monoethanolammonium or triethanolammonium) salts, of organic sulfuric reaction products having in their molecular structure an alkyl group containing from about 10 to about 20 carbon atoms and a sulfonic acid or sulfuric acid ester group. (Included in the term "alkyl" is the alkyl portion of aryl groups.) Examples of this group of synthetic surfactants are the alkyl sulfates, especially those obtained by sulfating the higher alcohols (C_8 - C_{18} carbon atoms) such as those produced by reducing the glycerides of tallow or coconut oil; and the alkylbenzene sulfonates in which the alkyl group contains from about 9 to about 15 carbon atoms, in straight chain or branched chain configuration, e.g., those of the type described in U.S. Pat. Nos. 2,220,099 and 2,477,383. Especially valuable are linear straight chain alkylbenzene sulfonates in which the average number of carbon atoms in the alkyl group is from about 11 to 14.

Other anionic surfactants herein are the water-soluble salts of: paraffin sulfonates containing from about 8 to about 24 (preferably about 12 to 18) carbon atoms; alkyl glyceryl ether sulfonates, especially those ethers of C₈₋₁₈ alcohols (e.g., those derived from tallow and coconut oil); alkyl phenol ethylene oxide ether sulfates containing from about 1 to about 4 units of ethylene oxide per molecule and from about 8 to about 12 carbon atoms in the alkyl group; and alkyl ethylene oxide ether sulfates containing about 1 to about 4 units of ethylene oxide per molecule and from about 10 to about 20 carbon atoms in the alkyl group.

Other useful anionic surfactants include the water-soluble salts of esters of alpha-sulfonated fatty acids containing from about 6 to 20 carbon atoms in the fatty acid group and from about 1 to 10 carbon atoms in the ester group; water-soluble salts of 2-acyloxy-alkane-1-sulfonic acids containing from about 2 to 9 carbon atoms in the acyl group and from about 9 to about 23 carbon atoms in the alkane moiety; water-soluble salts of olefin sulfonates containing from about 12 to 24 carbon atoms; and beta-alkyloxy alkane sulfonates containing from about 1 to 3 carbon atoms in the alkyl group and from about 8 to 20 carbon atoms in the alkane moiety.

Preferred anionic surfactants are the C₁₀-C₁₈ alkyl sulfates and alkyl ethoxy sulfates containing an average of up to about 4 ethylene oxide units per mole of alkyl sulfate, C₁₁-C₁₃ linear alkylbenzene sulfonates, and mixtures thereof.

The compositions preferably contain from about 1% to about 5%, more preferably from about 2% to about 4%, by weight of unethoxylated alkyl sulfate. These alkyl sulfates are desired for best detergency performance, in part because they are very denaturing to stains.

5,030,378

5

The compositions herein can optionally contain other synthetic surfactants known in the art, such as the non-ionic, cationic, zwitterionic, and ampholytic surfactants described in the above-cited Barrat et al. and Laughlin et al. patents.

A preferred cosurfactant, used at a level of from about 1% to about 25%, preferably from about 3% to about 15%, by weight of the composition, is an ethoxylated nonionic surfactant of the formula $R^1(OC_2H_4)_nOH$, wherein R^1 is a C_{10} - C_{16} alkyl group or a C_8 - C_{12} alkyl phenyl group, n is from about 3 to about 9, and said nonionic surfactant has an HLB (hydrophile-lipophile balance) of from about 6 to about 14, preferably from about 10 to about 13. These surfactants are more fully described in U.S. Pat. Nos. 4,285,841, Barrat et al., issued Aug. 25, 1981, and 4,284,532, Leikhim et al., issued Aug. 18, 1981, both incorporated herein by reference. Particularly preferred are condensation products of C_{12} - C_{15} alcohols with from about 3 to about 8 moles of ethylene oxide per mole of alcohol, e.g., C_{12} - C_{13} alcohol condensed with about 6.5 moles of ethylene oxide per mole of alcohol.

Preferred cosurfactants for use with the above ethoxylated nonionic surfactants are amides of the formula



wherein R^1 is an alkyl, hydroxyalkyl or alkenyl radical containing from about 8 to about 20 carbon atoms, and R^2 and R^3 are selected from the group consisting of hydrogen, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, 2-hydroxyethyl, 2-hydroxypropyl, 3-hydroxypropyl, and said radicals additionally containing up to about 5 ethylene oxide units, provided at least one of R^2 and R^3 contains a hydroxyl group.

Preferred amides are the C_8 - C_{20} fatty acid alkylol amides in which each alkylol group contains from 1 to 3 carbon atoms, and additionally can contain up to about 2 ethylene oxide units. Particularly preferred are the C_{12} - C_{16} fatty acid monoethanol and diethanol amides.

Certain compositions herein preferably contain from about 5% to about 20%, preferably from about 6% to about 15%, more preferably from about 7% to about 12%, by weight of a mixture of the above ethoxylated nonionic surfactant and amide surfactant in a weight ratio of from about 4:1 to 1:4, preferably from about 3:1 to about 1:3, more preferably from about 2:1 to about 1:2. In addition, the weight ratio of anionic synthetic surfactant (on an acid basis) to the total nonionic surfactant (both the ethoxylated nonionic and the amide) should be from about 2:1 to about 4:1, preferably from about 2.5:1 to about 3.5:1, to ensure the formation and adsorption of sufficient hardness surfactants at the oil/water interface to provide good greasy/oily soil removal.

Other preferred cosurfactants, used at a level of from about 0.5% to about 3%, preferably from about 0.7% to about 2%, by weight are the quaternary ammonium, amine or amine oxide surfactants described in U.S. Pat. No. 4,507,219, Hughes, issued Mar. 26, 1985, incorporated herein by reference.

While the compositions herein can contain di-long chain quaternary ammonium cationic surfactants (e.g., those having 2 chains, each containing an average of from about 16 to about 22 carbon atoms), such as disclosed in British Patent 2,041,968, Murphy, published

6

Sept. 19, 1979, incorporated herein by reference, the compositions preferably contain less than about 2%, more preferably less than about 1%, by weight of such surfactants. Most preferably, the compositions are substantially free of such surfactants because they appear to be detrimental to the stability of the proteolytic enzymes herein.

DETERGENCY BUILDER

The compositions herein contain from about 5% to about 40%, preferably from about 8% to about 30%, more preferably from about 10% to about 25%, by weight of a detergent builder material. In addition, the composition should contain at least about 20%, preferably from about 25% to about 60%, more preferably from about 30% to about 50%, by weight of the anionic synthetic surfactant and builder. Since the proteolytic enzymes herein appear to provide optimum performance benefits versus other enzymes when the builder to water hardness ratio is close to one, the compositions preferably contain sufficient builder to sequester from about 2 to about 10, preferably from about 3 to about 8, grains per gallon of hardness.

Useful builders are fatty acids containing from about 10 to about 22 carbon atoms. Preferred are saturated fatty acids containing from about 10 to about 18, preferably from about 10 to about 14, carbon atoms. When present, the fatty acid preferably represents about 5% to about 20%, more preferably from about 8% to about 16%, by weight of the composition.

Suitable saturated fatty acids can be obtained from natural sources such as plant or animal esters (e.g., palm kernel oil, palm oil and coconut oil) or synthetically prepared (e.g., via the oxidation of petroleum or by hydrogenation of carbon monoxide via the Fisher-Tropsch process). Examples of suitable saturated fatty acids for use in the compositions of this invention include capric, lauric, myristic, coconut and palm kernel fatty acid. Preferred are saturated coconut fatty acids; from about 5:1 to 1:1 (preferably about 3:1) weight ratio mixtures of lauric and myristic acid; mixtures of the above with minor amounts (e.g., 1%-30% of total fatty acid) of oleic acid; and palm kernel fatty acid.

Detergent builders useful herein also include the polycarboxylate, polyphosphonate and polyphosphate builders described in U.S. Pat. No. 4,284,532, Leikhim et al., issued Aug. 18, 1981, incorporated herein by reference. Water-soluble polycarboxylate builders, particularly citrates, are preferred of this group. Polycarboxylate builders preferably represent from about 1% to about 20% by weight of the composition.

Suitable polycarboxylate builders include the various aminopolycarboxylates, cycloalkane polycarboxylates, ether polycarboxylates, alkyl polycarboxylates, epoxy polycarboxylates, tetrahydrofuran polycarboxylates, benzene polycarboxylates, and polyacetal polycarboxylates.

Examples of such polycarboxylate builders are sodium and potassium ethylenediaminetetraacetate; sodium and potassium nitrilotriacetate; the water-soluble salts of phytic acid, e.g., sodium and potassium phytates, disclosed in U.S. Pat. No. 1,739,942, Eckey, issued Mar. 27, 1956, incorporated herein by reference; the polycarboxylate materials described in U.S. Pat. No. 3,364,103, incorporated herein by reference; and the water-soluble salts of polycarboxylate polymers and copolymers de-

5,030,378

7

scribed in U.S. Pat. No. 3,308,067, Diehl, issued Mar. 7, 1967, incorporated herein by reference.

Useful detergent builders also include the water-soluble salts of polymeric aliphatic polycarboxylic acids having the following structural and physical characteristics: (a) a minimum molecular weight of about 350 calculated as to the acid form; (b) an equivalent weight of about 50 to about 80 calculated as to acid form; (3) at least 45 mole percent of the monomeric species having at least two carboxyl radicals separated from each other by not more than two carbon atoms; (d) the site of attachment of the polymer chain of any carboxyl-containing radical being separated by not more than three carbon atoms along the polymer chain from the site of attachment of the next carboxyl-containing radical. Specific examples of such builders are the polymers and copolymers of itaconic acid, aconitic acid, maleic acid, mesaconic acid, fumaric acid, methylene malonic acid, and citraconic acid.

Other suitable polycarboxylate builders include the water-soluble salts, especially the sodium and potassium salts, of mellitic acid, citric acid, pyromellitic acid, benzene pentacarboxylic acid, oxydiacetic acid, carboxymethylloxysuccinic acid, carboxymethylloxymalonic acid, cis-cyclohexanhexacarboxylic acid, cis-cyclopentanetetra-carboxylic acid and oxydisuccinic acid.

Other polycarboxylates for use herein are the polyacetal carboxylates described in U.S. Pat. Nos. 4,144,226, issued Mar. 13, 1979 to Crutchfield et al., and 4,146,495, issued Mar. 27, 1979 to Crutchfield et al., both incorporated herein by reference.

Other detergent builders useful herein include the aluminosilicate ion exchange material described in U.S. Pat. No. 4,405,483, Kuzel et al., issued Sept. 20, 1983, incorporated herein by reference.

As part of the builder system, the compositions herein preferably contain from about 0.1% to about 1%, more preferably from about 0.2% to about 0.6%, by weight of water-soluble salts of ethylenediamine tetramethylenephosphonic acid, diethylenetriamine pentamethylenephosphonic acid, ethylenediamine tetraacetic acid, or diethylenetriamine pentaacetic acid to enhance cleaning performance when pretreating fabrics.

PROTEOLYTIC ENZYME

The compositions of the present invention contain from about 0.01% to about 5%, preferably from about 0.1% to about 2%, by weight of the composition of Protease A as previously defined, or variants thereof in which the Gly at position 166 is replaced with Asn, Ser, Lys, Arg, His, Gln, Ala or Glu; the Gly at position 169 is replaced with Ser; the Met at position 222 is replaced with Gln, Phe, Cys, His, Asn, Glu, Ala or Thr; the Gly at position 166 is replaced with Lys and the Met at position 222 is replaced with Cys; or the Gly at position 169 is replaced with Ala and the Met at position 222 is replaced with Ala.

These proteases, andly at position 169 is replaced with Ala and the Met at position 222 is replaced with Ala.

These proteases, and methods for their preparation, are described in European Patent Application 130,756, published Jan. 9, 1985, incorporated herein by reference.

The above enzyme is preferably included in an amount sufficient to provide an activity of from about 0.001 to about 0.1, more preferably from about 0.005 to

8

about 0.07, most preferably from about 0.01 to about 0.04, Anson units per gram of composition.

The proteases herein are preferably purified, prior to incorporation in the finished composition, so that they have no detectable odor at a concentration of less than about 0.002 Anson units per gram in distilled water. They preferably have no detectable odor at a concentration of less than about 0.0025, more preferably less than about 0.003, Anson units per gram of distilled water.

Proteases herein can be odor purified by any method known in the art. Examples include the solvent precipitation methods described in *Precipitation of the Enzymes and Their Stability in High Alcohol Concentrations* by Bauer et al. in the Israel J. Chem. 5(3), pages 117-20 (1967) and *Enzyme Preparations* by Sugiura et al. and Yakusaigaku 1967, Volume 27(2), pages 135-9.

Solvent initiated precipitation of a crude commercial enzyme solution results in most of the enzymatic activity being precipitated from solution and most of the odor and color impurities remaining in the supernatant liquid. Decantation or centrifugation of the supernatant liquid from the precipitated enzyme results in an enzyme fraction with enriched enzymatic activity/gram and improved odor and color.

Various solvents or solvent pair combinations can be used to effect the desired precipitation. For example, methanol, ethanol, acetone, other organic solvents, and combinations of organic solvents with and without water can be used. A highly preferred solvent is a combination of water and 30-70% by weight ethanol. This appears to be optimal to prevent enzyme deactivation and maximum recovery of activity.

Purification of protease enzymes also provide benefits in the area of product color stability.

CALCIUM ION

The composition also contains from about 0.01 to about 50, preferably from about 0.1 to about 30, more preferably from about 1 to about 20, millimoles of calcium ion per liter. The level of calcium ion should be selected so that there is always some minimum level available for the enzyme, after allowing for complexation with builders, etc., in the composition. Any water-soluble calcium salt can be used as the source of calcium ion, including calcium chloride, calcium formate, and calcium acetate. A small amount of calcium ion, generally from about 0.05 to about 0.4 millimoles per liter, is often also present in the composition due to calcium in the enzyme slurry and formula water.

WATER

Finally, the compositions herein contain from about 10% to about 80%, preferably from about 20% to about 60%, more preferably from about 30% to about 50%, by weight of water.

OPTIONAL COMPONENTS

The compositions of the present invention can also contain other materials known in the art to enhance enzyme stability. Preferably the compositions herein contain from about 0.1% to about 10%, more preferably from about 0.25% to about 5%, most preferably from about 0.5% to about 3%, by weight of boric acid or a compound capable of forming boric acid in the composition (calculated on the basis of the boric acid). Boric acid is preferred, although other compounds such as boric oxide, borax and other alkali metal borates (e.g.,

9

sodium ortho-, meta- and pyroborate, and sodium pentaborate) are suitable. Substituted boric acids (e.g., phenylboronic acid, butane boronic acid, and p-bromophenylboronic acid) can also be used in place of boric acid.

Other preferred enzyme stabilizers are polyols containing only carbon, hydrogen and oxygen atoms. They preferably contain from 2 to 6 carbon atoms and from 2 to 6 hydroxy groups. Examples include propylene glycol (especially 1,2 propane diol, which is preferred), ethylene glycol, glycerol, sorbitol, mannitol, and glucose. The polyol generally represents from about 1% to about 15%, preferably from about 1.5% to about 10%, by weight of the composition. Preferably, the weight ratio of polyol to boric acid is at least 1, more preferably at least about 1.3.

The compositions can also contain the water-soluble, short chain carboxylates described in U.S. Pat. No. 4,318,818, Letton et al., issued Mar. 9, 1982, incorporated herein by reference. The formates are preferred and can be used at levels of from about 0.05% to about 5%, preferably from about 0.2% to about 2%, most preferably from about 0.4% to about 1.5%, by weight of the composition.

The compositions herein have an initial pH of from about 6.5 to about 9.5, preferably from about 7 to about 8.5, most preferably from about 7.2 to about 8.0, at a concentration of 0.2% by weight in distilled water at 20° C. Preferred pH buffers include monoethanolamine and triethanolamine. Monoethanolamine and triethanolamine also further enhance enzyme stability, and preferably are included at levels of from about 0.5% to about 10%, preferably from about 1% to about 4%, by weight of the composition.

Other optional components for use in the liquid detergents herein include soil removal agents, anti-redeposition agents, suds regulants, hydrotropes, opacifiers, antioxidants, bactericides, dyes, perfumes, and brighteners known in the art. Such optional components generally represent less than about 15%, preferably from about 1% to about 10%, by weight of the composition.

Particularly preferred stable isotropic liquid detergents herein are described in U.S. Pat. No. 4,507,219, Hughes, issued Mar. 26, 1985, incorporated herein by reference.

The following examples illustrate the compositions of the present invention.

All parts, percentages and ratios used herein are by weight unless otherwise specified.

EXAMPLE I

The following detergent compositions were prepared.

Component	Wt. %				
	A	B	C	D	E
C ₁₃ linear alkylbenzene sulfonate	7.2	8.0	—	—	8.0
C ₁₄₋₁₅ alkyl polyethoxysulfate (2.25) sulfate	10.8	12.0	—	—	12.0
C ₁₂₋₁₄ alkyl polyethoxysulfate (1) sulfate (Alkyl sulfate)	—	—	8.8	—	—
C ₁₂₋₁₃ alcohol polyethoxysulfate (6.5)	(2.5)	(2.8)	(3.9)	—	(2.8)
C ₁₄₋₁₅ alcohol polyethoxysulfate (7)*	6.5*	5.0*	21.5	—	5.0*
C ₁₂ alkyl trimethylammonium chloride	—	—	—	18.0	—
	1.2	0.6	—	—	0.6

5,030,378

10

-continued

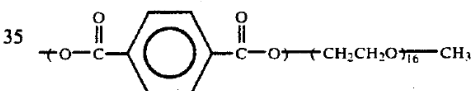
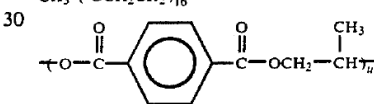
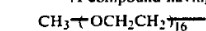
Component	Wt. %				
	A	B	C	D	E
5 Ditallowalkyl dimethyl ammonium chloride	—	—	—	3.6	—
C ₁₂₋₁₄ alkyl dimethyl amine oxide	—	—	—	4.0	—
C ₁₂₋₁₄ fatty acid	13.0	10.0	—	—	7.7
Palm kernel fatty acid	—	—	—	—	3.3
10 Oleic acid	2.0	0.5	—	—	2.0
Citric acid (anhydrous)	4.0	4.0	—	—	4.0
Sodium diethylenetriamine pentaacetate	0.3	0.3	—	—	0.3
Protease enzyme	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
Amylase enzyme (325 Am. U/g)	—	—	—	—	0.16
TEPA-E ₁₅₋₁₈ **	1.5	2.0	—	—	2.0
15 Soil release compound****	—	—	—	—	2.5
Monoethanolamine	2.0	2.0	—	—	1.0
Sodium hydroxide	1.7	4.0	—	—	2.0
Potassium hydroxide	4.0	1.6	—	—	5.4
1,2 Propane diol	7.25	4.0	—	—	6.5
Ethanol	7.75	8.5	5.7	7.5	7.0
20 Sodium formate	1.0	1.0	1.6	—	1.0
Total calcium ion*** (mm/l)	9.65	9.65	0.25	0.25	9.65
Minors and water	Balance to 100				
Initial pH of 0.2% solution in distilled water at 20° C.	7.5	7.5	7.2	7.2	7.5

*Alcohol and monoethoxylated alcohol removed.

**Tetraethylene pentamine ethoxylated with 15-18 moles (avg.) of ethylene oxide at each hydrogen site.

***Includes estimated 0.25 millimoles of calcium ion per liter from enzyme slurry and formula water.

****A compound having a range of copolymers of the formula:



in which about 20% by weight of the material has a value of n higher than 5 is dissolved about 15% level in anhydrous ethanol; cooled to about 10° C.; the insoluble portion (~20%) is filtered; and enough ethanol is distilled to reduce the ethanol level to within the level in the formula

When used in Compositions A and B (which were tested at a concentration of 2000 parts per million [ppm] in water), Protease A of the present invention provided significantly better through-the-wash cleaning of enzyme-sensitive stains such as grass, blood, gravy, and/or chocolate pudding than did equivalent amounts (providing either 0.0012, 0.015 or 0.03 Anson units of activity per gram of composition) of the commercially available proteolytic enzymes Alcalase® (Novo Industries A.S.), Maxatase® (Gist-Brocades N.V.) and Maxacal® (Gist-Brocades N.V.). With pretreatment, Protease A provided smaller, generally directional benefits, but with some losses, versus Alcalase on enzyme-sensitive stains. Protease A also provided similar benefits relative to Alcalase when the pH of Composition A in the wash solution was adjusted from 7.5 to 7.1, 7.3, 8.0 and 8.5. Protease A provided similar benefits relative to Maxatase when the pH of Composition B in the wash solution was adjusted to 8.0 and 8.5. Significant advantages on grass and chocolate pudding for Protease A were also obtained when the solution pH of Composition B was adjusted to 9.0 and 9.5, although the magnitude of the benefit was reduced at these higher pH's.

In Compositions C (which was tested at a concentration of 900 ppm in water) and D (tested at a concentration of 2000 ppm in water), both of which are not within the scope of the invention, Protease A exhibited little or

5,030,378

13

4. A composition according to claim 2 wherein the polycarboxylate builder comprises citrate.

5. A composition according to claim 4 comprising from about 0.01% to about 1% of a water-soluble salt of ethylenediamine tetramethylenephosphonic acid, diethylenetriamine pentamethylenephosphonic acid, ethylenediamine tetraacetic acid, or diethylenetriamine pentaacetic acid.

6. A composition according to claim 1 comprising from about 30% to about 50% of the anionic synthetic surfactant and detergency builder.

7. A composition according to claim 6 comprising from about 15% to about 30% of the anionic synthetic surfactant.

8. A composition according to claim 7 comprising from about 1% to about 5% of an unethoxylated C₁₀-C₁₈ alkyl sulfate surfactant.

9. A composition according claim 8 comprising from about 10% to about 25% of the detergency builder.

10. A composition according to claim 9 wherein the polycarboxylate builder comprises citrate.

11. A composition according to claim 10 wherein the proteolytic enzyme is characterized by the following amino acid sequence

```

1           10
Ala Gln Ser Val Pro Tyr Gly Val Ser Gln Ile Lys Ala Pro

20
Ala Leu His Ser Gln Gly Tyr Thr Gly Ser Asn Val Lys Val

30           40
Ala Val Ile Asp Ser Gly Ile Asp Ser Ser His Pro Asp Leu

50
Lys Val Ala Gly Gly Ala Ser Met Val Pro Ser Glu Thr Asn

60           70
Pro Phe Gln Asp Asn Asn Ser His Gly Thr His Val Ala Gly

```

14

-continued

```

80
Thr Val Ala Ala Leu Asn Asn Ser Ile Gly Val Leu Gly Val

90
Ala Pro Ser Ala Ser Leu Tyr Ala Val Lys Val Leu Gly Ala

100           110
Asp Gly Ser Gly Gln Tyr Ser Trp Ile Ile Asn Gly Ile Glu

120
Trp Ala Ile Ala Asn Asn Met Asp Val Ile Asn Met Ser Leu

130           140
Gly Gly Pro Ser Gly Ser Ala Ala Leu Lys Ala Ala Val Asp

150
Lys Ala Val Ala Ser Gly Val Val Val Val Ala Ala Ala Gly

160
Asn Glu Gly Thr Ser Gly Ser Ser Ser Thr Val Gly Tyr Pro

170           180
Gly Lys Tyr Pro Ser Val Ile Ala Val Gly Ala Val Asp Ser

190
Ser Asn Gln Arg Ala Ser Phe Ser Ser Val Gly Pro Glu Leu

200           210
Asp Val Met Ala Pro Gly Val Ser Ile Gln Ser Thr Leu Pro

220
Gly Asn Lys Tyr Gly Ala Tyr Asn Gly Thr Ser Met Ala Ser

230
Pro His Val Ala Gly Ala Ala Ala Leu Ile Leu Ser Lys His

240           250
Pro Asn Trp Thr Asn Thr Gln Val Arg Ser Ser Leu Glu Asn

260
Thr Thr Thr Lys Leu Gly Asp Ser Phe Tyr Tyr Gly Lys Gly

270           275
Leu Ile Asn Val Gln Ala Ala Ala Gln

* * * * *

```

45

50

55

60

65

PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁵ : C11D 1/06, 1/83, 10/04 C11D 17/00	A1	(11) International Publication Number: WO 92/08777 (43) International Publication Date: 29 May 1992 (29.05.92)
(21) International Application Number: PCT/US91/08280 (22) International Filing Date: 8 November 1991 (08.11.91) (30) Priority data: 614,531 16 November 1990 (16.11.90) US 614,532 16 November 1990 (16.11.90) US (71) Applicant: THE PROCTER & GAMBLE COMPANY [US/US]; One Procter & Gamble Plaza, Cincinnati, OH 45202 (US). (72) Inventors: CRIPE, Thomas, Anthony ; 1577 Summithills Drive, Cincinnati, OH 45255 (US). OFOSU-ASANTE, Kofi ; 1209 Brushwood Avenue, Cincinnati, OH 45224 (US).		(74) Agent: REED, T., David; The Procter & Gamble Com- pany, Ivorydale Technical Ctr., 5299 Spring Grove Ave., Cincinnati, OH 45217-1087 (US). (81) Designated States: AT, AT (European patent), AU, BB, BE (European patent), BF (OAPI patent), BG, BJ (OAPI patent), BR, CA, CF (OAPI patent), CG (OAPI patent), CH, CH (European patent), CI (OAPI patent), CM (OAPI patent), CS, DE, DE (European patent), DK, DK (European patent), ES, ES (European patent), FI, FR (European patent), GA (OAPI patent), GB, GB (Eu- ropean patent), GN (OAPI patent), GR (European pa- tent), HU, IT (European patent), JP, KP, KR, LK, LU, LU (European patent), MC, MG, ML (OAPI patent), MN, MR (OAPI patent), MW, NL, NL (European pa- tent), NO, PL, RO, SD, SE, SE (European patent), SN (OAPI patent), SU ⁺ , TD (OAPI patent), TG (OAPI pa- tent). Published <i>With international search report.</i> <i>Before the expiration of the time limit for amending the</i> <i>claims and to be republished in the event of the receipt of</i> <i>amendments.</i>
(54) Title: LIGHT-DUTY DISHWASHING DETERGENT COMPOSITION CONTAINING AN ALKYL ETHOXY CAR- BOXYLATE SURFACTANT AND CALCIUM OR MAGNESIUM IONS (57) Abstract A light-duty liquid or gel dishwashing detergent composition containing an alkyl ethoxy carboxylate surfactant mixture and calcium or magnesium ions. The compositions containing magnesium ions require a magnesium chelating agent, and a buffering agent to maintain the pH of the composition from about 8 to 10. Compositions containing calcium ions may require a calcium chelating agent, particularly at pH levels above 9, to prevent the formation of CaCO₃ precipitates during storage. The compositions exhibit good grease removal while manifesting mildness to the skin. The compositions also have good storage stability. A preferred type of dishwashing detergent composition is in the liquid form. High pH and calcium or magnesium ions of the compositions increase grease removal properties while maintaining mildness.		

+ DESIGNATIONS OF "SU"

Any designation of "SU" has effect in the Russian Federation. It is not yet known whether any such designation has effect in other States of the former Soviet Union.

FOR THE PURPOSES OF INFORMATION ONLY

Codes used to identify States party to the PCT on the front pages of pamphlets publishing international applications under the PCT.

AT	Austria	ES	Spain	MG	Madagascar
AU	Australia	FI	Finland	ML	Mali
BB	Barbados	FR	France	MN	Mongolia
BE	Belgium	GA	Gabon	MR	Mauritania
BF	Burkina Faso	GB	United Kingdom	MW	Malawi
BG	Bulgaria	GN	Guinea	NL	Netherlands
BJ	Benin	GR	Greece	NO	Norway
BR	Brazil	HU	Hungary	PL	Poland
CA	Canada	IT	Italy	RO	Romania
CF	Central African Republic	JP	Japan	SD	Sudan
CG	Congo	KP	Democratic People's Republic of Korea	SE	Sweden
CH	Switzerland	KR	Republic of Korea	SN	Senegal
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SU ⁺	Soviet Union
CM	Cameroon	LK	Sri Lanka	TD	Chad
CS	Czechoslovakia	LU	Luxembourg	TC	Togo
DE	Germany	MC	Monaco	US	United States of America
DK	Denmark				

WO 92/08777

PCT/US91/08280

- 1 -

LIGHT-DUTY DISHWASHING DETERGENT COMPOSITION CONTAINING AN
ALKYL ETHOXY CARBOXYLATE SURFACTANT AND CALCIUM OR MAGNESIUM IONS

5

Technical Field

The present invention relates to light-duty liquid or gel dishwashing detergent compositions containing alkyl ethoxy carboxylate surfactants (alternatively labeled alkyl polyethoxy carboxy methylates, alkyl polyethoxy acetates, alkyl polyether carboxylates, etc.) of the type disclosed in U.S. Pat. Nos. 2,183,853; 2,653,972; 3,003,954; 3,038,862; 3,741,911; and 3,941,710; British Pat. Nos. 456,517 and 1,169,496; Canadian Pat. No. 912,395; French Pat. Nos. 2,014,084 and 2,042,793; Netherland Patent Application Nos. 7,201,735-Q and 7,406,336; and Japanese Patent Application Nos. 96,579/71 and 99,331/71.

15

Background Art

There has been considerable demand for light-duty liquid or gel dishwashing detergents capable of providing good grease removal. These compositions are well known in the art and are described, for example, in U.S. Pat. Nos. 4,316,824 (Pancheri), 4,681,704 (Bernardino et al.), 4,133,779 (Hellyer et al.), and 4,615,819 (Leng et al). These compositions, although being good grease and soil cleaners, can be harsh to the skin under certain conditions, particularly when used during the dry winter months.

20

Likewise, the art is replete with detergent compositions that are mild to the skin. These mild compositions often contain sulfates of highly ethoxylated alcohols. See, for example, U.S. Pat. No. 3,743,233, Rose and Thiele. Betaines have also been suggested for use in improving mildness of a liquid dishwashing composition. See, for example, U.S. Pat. No. 4,555,360 (Bissett et al). Alkyl ethoxy carboxylates are also known as mild surfactants for use in liquid detergent compositions. See Japanese Patent Applications 48-60706 and 48-64102. These alkyl ethoxy carboxylate surfactants, however, have been described as

30
35

- 2 -

being poor in their grease cutting ability and require the use of other surfactants to achieve the desired cleaning.

Rarely have these two important features of mildness and grease cutting ability been incorporated in one product. It is generally thought that one must be sacrificed for the benefit of the other. It has been discovered that detergent compositions containing a particular alkyl ethoxy carboxylate surfactant mixture provide a detergent composition that exhibits good grease removal while manifesting mildness to the skin. This dual benefit is enhanced when the composition has a pH of from about 7 to 11 and contain a small amount of divalent ions, e.g. magnesium or calcium.

These alkaline compositions containing magnesium ions may exhibit poor stability during storage though. In an alkaline environment, the precipitation of magnesium hydroxide can be a substantial problem. Therefore, it is an object of this invention to provide a detergent composition that exhibits good grease removal and mildness to the skin while providing superior stability during storage of the composition.

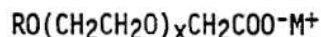
20

Summary of the Invention

The present invention relates to a light-duty liquid or gel, preferably liquid, dishwashing detergent composition comprising: (a) from about 5% to 70% of a surfactant mixture comprising:

25

(i) from about 80% to 100% of alkyl ethoxy carboxylates of the formula:



30

wherein R is a C₁₂ to C₁₆ alkyl group, x ranges from 0 to about 10 and the ethoxylate distribution is such that, on a weight basis, the amount of material where x is 0 is less than about 20% and the amount of material where x is greater than 7 is less than about 25%, the average x is from about 2 to 4 when the average R is C₁₃ or less, and the average x is from about 3 to 6 when the average R is greater than C₁₃, and M is a cation;

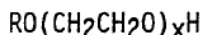
35

WO 92/08777

PCT/US91/08280

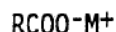
- 3 -

(ii) from 0% to about 10% of alcohol ethoxylates of the formula:



wherein R is a C₁₂ to C₁₆ alkyl group and x ranges from 0 to about 10 and the average x is less than about 6; and

(iii) from 0% to about 10% of soaps of the formula:



wherein R is a C₁₁ to C₁₅ alkyl group and M is a cation; and

(b) from about 0.1% to 4% calcium or magnesium ions; and

(c) a calcium or magnesium chelating agent which forms a soluble calcium or magnesium complex, having a log of formation constant, log K_f, between about 0.5 and 5, in an amount sufficient to prevent the formation of calcium carbonate or magnesium hydroxide precipitates in the composition;

wherein a 10% by weight aqueous solution of said composition has a pH from about 7 to 11.

Detailed Description of the Invention

The light-duty liquid or gel, preferably liquid, dishwashing detergent compositions of the present invention contain a surfactant mixture comprising a major amount of an alkyl ethoxy carboxylate surfactant and little or no alcohol ethoxylate and soap by-product contaminants, and a source of calcium or magnesium ions. In compositions hereof containing magnesium ions, magnesium chelating agent and an alkalinity buffering agent are also required. The compositions hereof containing calcium ions may also require a calcium chelating agent. These and other complementary optional ingredients typically found in liquid or gel dishwashing compositions are set forth below.

Alkyl Ethoxy Carboxylate-Containing Surfactant Mixture

The liquid compositions of this invention contain from about 5% to 50% by weight, preferably from about 10% to 40%, most preferably from about 12% to 30%, of a surfactant mixture restricted in the levels of contaminants. Gel compositions of

- 4 -

this invention contain from about 5% to about 70%, preferably from about 10% to about 45%, most preferably from about 12% to about 35%, of the surfactant mixture.

5 The surfactant mixture contains from about 80% to 100%, preferably from about 85% to 95%, most preferably from about 90% to 95%, of alkyl ethoxy carboxylates of the generic formula $RO(CH_2CH_2O)_xCH_2COO^-M^+$ wherein R is a C₁₂ to C₁₆ alkyl group, x ranges from 0 to about 10, and the ethoxylate distribution is such that, on a weight basis, the amount of material where x is 0 is
10 less than about 20%, preferably less than about 15%, most preferably less than about 10%, and the amount of material where x is greater than 7 is less than about 25%, preferably less than about 15%, most preferably less than about 10%, the average x is from about 2 to 4 when the average R is C₁₃ or less, and the
15 average x is from about 3 to 6 when the average R is greater than C₁₃, and M is a cation, preferably chosen from alkali metal, alkaline earth metal, ammonium, mono-, di-, and tri-ethanol-ammonium, most preferably from sodium, potassium, ammonium, and mixtures thereof with magnesium ions. The preferred alkyl ethoxy
20 carboxylates are those where R is a C₁₂ to C₁₄ alkyl group.

Suitable alcohol precursors of the alkyl ethoxy carboxylates of this invention are primary aliphatic alcohols containing from about 12 to about 16 carbon atoms. Other suitable primary aliphatic alcohols are the linear primary alcohols obtained from
25 the hydrogenation of vegetable or animal fatty acids such as coconut, palm kernel, and tallow fatty acids or by ethylene build up reactions and subsequent hydrolysis as in the Ziegler type processes. Preferred alcohols are n-octyl, n-nonyl, n-decyl, n-undecyl, n-dodecyl, n-tridecyl, n-tetradecyl, n-pentadecyl, and
30 n-hexadecyl. Other suitable alcohol precursors include primary alcohols having a proportion of branching on the beta or 2-carbon atoms wherein the alkyl branch contains from 1 to 4 carbon atoms. In such alcohols at least 30% of the alcohol of each specific chain length is desirably linear and the branching preferably
35 comprises about 50% of methyl groups with smaller amounts of ethyl, propyl and butyl groups. These alcohols are conveniently

- 5 -

produced by reaction of linear olefins having from about 11 to 17 carbon atoms with carbon monoxide and hydrogen. Both linear and branched chain alcohols are formed by these processes and the mixtures can either be used as such or can be separated into individual components and then recombined to give the desired blend.

Typical processes for producing "Oxo" halides which are then used to prepare alcohols are disclosed in U.S. Patent Nos. 2,564,456 and 2,587,858 and the direct hydroformylation of olefins to give alcohols is disclosed in U.S. Patent Nos. 2,504,682 and 1,581,988. All of these patents are incorporated herein by reference.

The desired average ethoxy chain length on the alcohol ethoxylate can be obtained by using a catalyzed ethoxylation process, wherein the molar amount of ethylene oxide reacted with each equivalent of fatty alcohol will correspond to the average number of ethoxy groups on the alcohol ethoxylated. The addition of ethylene oxide to alkanols is known to be promoted by a catalyst, most conventionally a catalyst of either strongly acidic or strongly basic character. Suitable basic catalysts are the basic salts of the alkali metals of Group I of the Periodic Table, e.g., sodium, potassium, rubidium, and cesium, and the basic salts of certain of the alkaline earth metals of Group II of the Periodic Table, e.g., calcium, strontium, barium, and in some cases magnesium. Suitable acidic catalysts include, broadly, the Lewis acid of Friedel-Crafts catalysts. Specific examples of these catalysts are the fluorides, chlorides, and bromides of boron, antimony, tungsten, iron, nickel, zinc, tin, aluminum, titanium, and molybdenum. The use of complexes of such halides with, for example, alcohols, ethers, carboxylic acids, and amines have also been reported. Still other examples of known acidic alkoxylation catalysts are sulfuric and phosphoric acids; perchloric acid and the perchlorates of magnesium, calcium, manganese, nickel, and zinc; metals oxalates, sulfates, phosphates, carboxylates, and acetates; alkali metal fluoroborates, zinc titanate; and metal salts of benzene sulfonic acid. The type

- 6 -

of catalyst used will determine the distribution of the range of ethoxy groups. Stronger catalysts will result in a very tight or narrow distribution of the ethoxy groups around the mean. Weaker catalysts will result in a wider distribution.

5 The surfactant mixture also contains from 0% to about 10%, preferably less than about 8%, most preferably less than about 5%, of alcohol ethoxylates of the formula $RO(CH_2CH_2O)_xH$ wherein R is a C_{12} to C_{16} alkyl group and x ranges from 0 to about 10 and the average x is less than 6. The surfactant mixture also contains 0%
10 to about 10%, preferably less than about 8%, most preferably less than about 5%, of soaps of the formula $RCOO-M^+$ wherein R is a C_{11} to C_{15} alkyl group and M is a cation as described above.

15 The uncarboxylated alcohol ethoxylates noted above are a detriment to the alkyl ethoxy carboxylate surfactant mixture, especially with respect to the performance benefits provided therefrom. Therefore, it is critical that the alkyl ethoxy carboxylate-containing surfactant mixture used in this invention contain less than about 10% by weight of the alcohol ethoxylates they are derived from. Although commercially available alkyl
20 ethoxy carboxylates contain 10% or more of alcohol ethoxylates, there are known routes to obtain the desired high purity alkyl ethoxy carboxylates. For example, unreacted alcohol ethoxylates can be removed by steam distillation, U.S. Pat. No. 4,098,818 (Example I), or by recrystallization of the alkyl ethoxy carboxylate, British Pat. No. 1,027,481 (Example 1). Other
25 routes to the desired carboxylates are the reaction of sodium hydroxide or sodium metal and monochloroacetic acid, or its salt, with alcohol ethoxylates under special pressure and temperature combinations, as described in U.S. Pat. Nos. 3,992,443 and
30 4,098,818; and Japanese Patent Application No. 50-24215, all incorporated herein by reference.

35 The cations for the alkyl ethoxy carboxylates herein can be alkali metals, alkaline earth metals, ammonium, and lower alkanol ammonium ions. The source of cations for the alkyl ethoxy carboxylates come from neutralization of the alkyl ethoxy carboxylic acid and from additional ingredients, e.g., performance enhancing divalent ion-containing salts.

- 7 -

Preferred cations for compositions of the invention are ammonium, sodium, and potassium. For compositions having a pH between about 7 and 8, ammonium is most preferred, but at pH levels above about 8, it is undesirable due to the release of small amounts of ammonia gas resulting from deprotonation of the ammonium ions in the composition.

For liquid compositions of the invention, potassium is preferred over sodium since it makes the compositions of the invention more resistant to precipitate formation at low temperatures and provides improved solubility to the composition. On the other hand, for gel compositions of the invention, sodium is preferred over potassium since it makes it easier to gel a composition. Mixtures of the cations may be present in any of the compositions of the invention.

pH of the Composition

Traditionally, liquid dishwashing compositions have a pH of about 7. It is known for detergent compositions containing the alkyl ethoxy carboxylate surfactant that a more alkaline pH greatly improves the grease cleaning as compared to a neutral pH, particularly in soft water conditions. This cleaning benefit appears to be unique to compositions containing the present alkyl ethoxy carboxylates surfactant. Surprisingly, the compositions of this invention are also more mild to hands at this alkaline pH than at a pH of 7. The compositions of this invention have a pH from about 7 to 11, preferably from 8 to 10, most preferably from 8 to 9.5, determined as the pH of a 10% by weight aqueous solution with a pH meter.

If a composition with a pH greater than about 7 is to be most effective in improving performance, it should contain a buffering agent capable of maintaining the alkaline pH in the composition and in dilute solutions, i.e., about 0.1% to 0.2% by weight aqueous solution, of the composition. The pKa value of this buffering agent should be about 0.5 to 1.0 pH units below the desired pH value of the composition (determined as described above).

- 8 -

Dishwashing compositions of the invention will be subjected to acidic stresses created by food soils when put to use, i.e., diluted and applied to soiled dishes. To maintain the performance benefits of the compositions in use, a buffering agent having a pKa value about 0.5 to 1.0 pH units below the desired pH value should be present therein. Under these conditions the buffering agent most effectively controls the pH while using the least amount thereof.

The buffering agent may be an active detergent in its own right, or it may be a low molecular weight, organic or inorganic material that is used in this composition solely for maintaining an alkaline pH. Suitable buffering agents for compositions of this invention are nitrogen-containing materials. Some examples are glycine or other amino acids or lower alcohol amines like mono-, di-, and tri-ethanolamine. The preferred nitrogen-containing buffering agents are 2-amino-2-ethyl-1,3-propanediol, 2-amino-2-methylpropanol, 2-amino-2-methyl-1,3-propanediol, and tris-(methanol) aminomethane, (a.k.a. tris) N-methyldiethanolamine, 1,3-diamino-2-propanol, N,N-tetramethyl -1,3-diamino-2-propanol, bis(2-ethanol)glycine (a.k.a. bicine) imidazole, N-tris-(methanol)methylglycine (a.k.a. tricine) are also preferred.

These buffering agents are typically present at a level of from about 0.1% to 15% by weight, preferably from about 1% to 10%, most preferably from about 1.5% to 8%.

Calcium of Magnesium Ions

It has been found for composition containing the present alkyl ethoxy carboxylates that the presence of divalent cations greatly improves the cleaning of greasy soils. This is especially true when the compositions are used in softened water that contains few divalent ions. Dishwashing liquid compositions that contain alkyl ethoxy carboxylates that do not conform to the narrow definition of this invention will be less benefited by the addition of divalent ions and, in many cases, will actually exhibit reduced cleaning performance upon the addition of divalent

- 9 -

cations. It is believed that divalent ions increase the packing of the present alkyl ethoxy carboxylates at the oil/water interface, thereby reducing interfacial tension and improving grease cleaning.

5 Furthermore, it has been found that formulating such divalent ion-containing compositions in alkaline pH matrices is difficult due to the incompatibility of the divalent ions with hydroxide ions. When both divalent ions and alkaline pH are combined with the surfactant mixture of this invention, grease cleaning is
10 achieved that is superior to that obtained by either alkaline pH or divalent ions alone. Yet, during storage, the stability of these compositions becomes poor due to the formation of hydroxide precipitates. This is particularly evident in compositions containing magnesium ions.

15 It has now been discovered that compositions of the invention hereof containing calcium or magnesium ions exhibit good grease removal, manifest mildness to the skin, and provide good storage stability. Calcium ions are present in the compositions hereof at a level of from about 0.1% to 4% preferably from about 0.5% to
20 3.5% by weight. The incorporation of a magnesium chelating agent (described below) into the compositions herein prevents the formation of magnesium hydroxide precipitates and makes it possible to incorporate larger doses of magnesium ions, at higher pH levels, required in soft water areas where the divalent ion
25 concentration is low. Therefore, the level of magnesium ions in the composition is from about 0.1% to 3%, preferably from about 0.3% to 2%, most preferably from about 0.5 to 1%, by weight.

Preferably, the calcium or magnesium ions are added as a chloride, acetate, or nitrate salt to compositions containing an
30 alkali metal or ammonium salt of the alkyl ethoxy carboxylate, most preferably the sodium salt, after the composition has been neutralized with a strong base.

At pH levels between about 7 and 9 compositions containing calcium or magnesium ions exhibit superior grease cleaning
35 benefits. Without being held to theory, it is believed that calcium or magnesium binds the alkyl ethoxy carboxylate molecules

- 10 -

tighter allowing for tighter packing at the water/oil interface. Lower inter-facial tension (IFT) measurements are exhibited by composition containing calcium ions as compared to compositions containing other divalent ions. Furthermore, at these pH levels, compositions of the invention hereof provide better storage stability over other compositions as described above.

At pH levels between about 9 and 11, although both calcium-containing and magnesium-containing compositions require chelating agents to prevent precipitate formation, the amount of such chelating agent required for calcium containing compositions is lower than that required for magnesium-containing compositions.

Formulating compositions containing calcium ions is easier than that for compositions containing magnesium ions since the pH level of such compositions can be readily adjusted without inducing precipitate formation, whereas in formulating the magnesium compositions once hydroxide precipitates are formed they cannot be readily dissolved.

Alkaline compositions hereof can tolerate a higher level of calcium ions at higher pH levels without forming undesirable precipitates, provided some amount of a chelating agent is used.

The amount of calcium or magnesium ions present in compositions of the invention will be dependent upon the amount of total anionic surfactant present therein, including the amount of alkyl ethoxy carboxylates. The molar ratio of divalent ions to total anionic surfactant is from about 0.25:1 to about 2:1 for compositions of the invention containing calcium and from about 0.25:1 to about 1:1 for compositions of the invention containing magnesium.

Calcium or Magnesium Chelating Agent

The composition of the invention hereof may contain a calcium or magnesium chelating agent to sequester calcium or magnesium ions present in the liquid phase of the composition thereby inhibiting the interaction between the calcium or magnesium ions and hydroxide ions which would result in the formation of CaCO_3 or Mg(OH)_2 precipitates, particularly at pH levels between about 9 and 11.

- 11 -

5 The amount of chelating agent present in the composition of the invention hereof is that amount sufficient to prevent the formation of CaCO_3 or Mg(OH)_2 precipitates in the composition. This amount is dependent upon three factors: the desired pH of the composition, the level of calcium or magnesium ions in the composition and the strength of the chelating agent, i.e. its log K_f .

10 At pH levels between about 7 and 9 it is unlikely that calcium precipitates formation will form (see above). Therefore, it is unlikely that a chelating agent will be required in compositions having such pH levels. However, at pH levels between about 9 and 11 the tendency of calcium carbonate precipitates increases (see above) and therefore some amount of a calcium chelating agent may be required.

15 As for compositions containing magnesium ions, higher desired pH levels of a composition in dilute solution results in higher concentrations of hydroxide ions in the composition. This in turn results in more hydroxide ions in the composition available to interact with magnesium ions in the composition and a higher tendency to form Mg(OH)_2 precipitates therein. This requires a higher level of chelating agent incorporated into the composition provided the same chelating agent is used.

20 Examples of suitable chelating agents, bicine (bis(2-ethanol) glycine), N-(2-hydroxyethyl)iminodiacetic acid (HIDA), N-(2,3-dihydroxypropyl)iminodiacetic acid (GIDA), and their alkali metal salts. Mixtures of the above are acceptable.

The preferred chelating agent is bicine.

30 Particular chelating agents and alkalinity buffering agents work well together in compositions of the invention hereof containing magnesium. These include: citrate with alkanol amines (including 2-amino-2-ethyl-1,3-propanediol, 2-amino-2-methyl-1,3-propanediol, and 2-amino-2-methylpropanol); bicine with tris; bicine with N-methyldiethanolamine; bicine with diethanolamine; bicine with 1,3-diamino-2-propanol; and bicine with triethanol-
35 amine. Those combinations containing bicine are most preferred.

Co-Surfactants

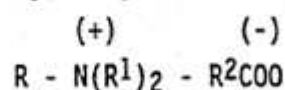
The compositions of this invention preferably contain certain co-surfactants to aid in the foaming, detergency, and/or mildness.

Included in this category are several anionic surfactants commonly used in liquid or gel dishwashing detergents. The cations associated with these anionic surfactants can be the same as the cations described previously for the alkyl ethoxy carboxylates. Examples of anionic co-surfactants that are useful in the present invention are those selected from the group consisting of alkylbenzene sulfonates, alkyl sulfates, paraffin sulfonates, olefin sulfonates, alkyl ether sulfates, fatty acid ester sulfonates, alkyl polyglucosides, polyhydroxy fatty acid amines, and mixtures thereof.

Suds Booster

Another component which may be included in the composition of this invention is a suds stabilizing surfactant (suds booster) at a level of less than about 15%, preferably from about 0.5% to 12%, more preferably from about 1% to 10%. Optional suds stabilizing surfactants operable in the instant composition are of five basic types -- betaines, ethylene oxide condensates, fatty acid amides, amine oxide semi-polar nonionics, and cationic surfactants.

The composition of this invention can contain betaine detergent surfactants having the general formula:



wherein R is a hydrophobic group selected from the group consisting of alkyl groups containing from about 10 to about 22 carbon atoms, preferably from about 12 to about 18 carbon atoms, alkyl aryl and aryl alkyl groups containing a similar number of carbon atoms with a benzene ring being treated as equivalent to about 2 carbon atoms, and similar structures interrupted by amido or ether linkages; each R^1 is an alkyl group containing from 1 to about 3 carbon atoms; and R^2 is an alkylene group containing from 1 to about 6 carbon atoms.

Examples of preferred betaines are dodecyl dimethyl betaine, cetyl dimethyl betaine, dodecyl amidopropyldimethyl betaine,

- 13 -

tetradecyldimethyl betaine, tetradecylamidopropyldimethyl betaine, and dodecyldimethylammonium hexanoate.

Other suitable amidoalkylbetaines are disclosed in U.S. Pat. Nos. 3,950,417; 4,137,191; and 4,375,421; and British Patent GB
5 No. 2,103,236, all of which are incorporated herein by reference.

It will be recognized that the alkyl (and acyl) groups for the above betaine surfactants can be derived from either natural or synthetic sources, e.g., they can be derived from naturally occurring fatty acids; olefins such as those prepared by Ziegler,
10 or Oxo processes; or from olefins separated from petroleum either with or without "cracking".

The ethylene oxide condensates are broadly defined as compounds produced by the condensation of ethylene oxide groups (hydrophilic in nature) with an organic hydrophobic compound,
15 which can be aliphatic or alkyl aromatic in nature. The length of the hydrophilic or polyoxyalkylene radical which is condensed with any particular hydrophobic group can be readily adjusted to yield a water-soluble compound having the desired balance between hydrophilic and hydrophobic elements.

20 Examples of such ethylene oxide condensates suitable as suds stabilizers are the condensation products of aliphatic alcohols with ethylene oxide. The alkyl chain of the aliphatic alcohol can either be straight or branched and generally contains from about 8 to about 18, preferably from about 8 to about 14, carbon atoms for
25 best performance as suds stabilizers, the ethylene oxide being present in amounts of from about 8 moles to about 30, preferably from about 8 to about 14 moles of ethylene oxide per mole of alcohol.

Examples of the amide surfactants useful herein include the
30 ammonia, monoethanol, and diethanol amides of fatty acids having an acyl moiety containing from about 8 to about 18 carbon atoms and represented by the general formula:

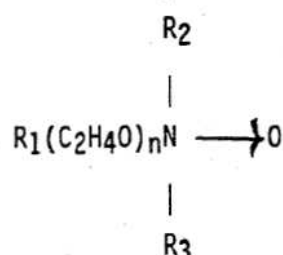


wherein R is a saturated or unsaturated, aliphatic hydrocarbon
35 radical having from about 7 to 21, preferably from about 11 to 17 carbon atoms; R₂ represents a methylene or ethylene group; and m

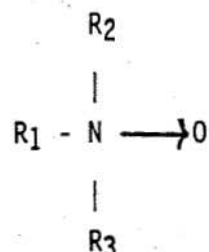
- 14 -

is 1, 2, or 3, preferably 1. Specific examples of said amides are mono-ethanol amine coconut fatty acid amide and diethanol amine dodecyl fatty acid amide. These acyl moieties may be derived from naturally occurring glycerides, e.g., coconut oil, palm oil, soybean oil, and tallow, but can be derived synthetically, e.g., by the oxidation of petroleum or by hydrogenation of carbon monoxide by the Fischer-Tropsch process. The monoethanol amides and diethanolamides of C₁₂₋₁₄ fatty acids are preferred.

Amine oxide semi-polar nonionic surfactants comprise compounds and mixtures of compounds having the formula

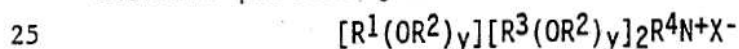


wherein R₁ is an alkyl, 2-hydroxyalkyl, 3-hydroxyalkyl, or 3-alkoxy-2-hydroxypropyl radical in which the alkyl and alkoxy, respectively, contain from about 8 to about 18 carbon atoms, R₂ and R₃ are each methyl, ethyl, propyl, isopropyl, 2-hydroxyethyl, 2-hydroxypropyl, or 3-hydroxypropyl, and n is from 0 to about 10. Particularly preferred are amine oxides of the formula:

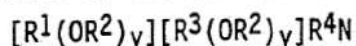


wherein R₁ is a C₁₂₋₁₆ alkyl and R₂ and R₃ are methyl or ethyl. The above ethylene oxide condensates, amides, and amine oxides are more fully described in U.S. Pat. No. 4,316,824 (Pancheri), incorporated herein by reference.

The composition of this invention can also contain certain cationic quarternary ammonium surfactants of the formula:



or amine surfactants of the formula:



- 15 -

wherein R^1 is an alkyl or alkyl benzyl group having from about 6 to about 16 carbon atoms in the alkyl chain; each R^2 is selected from the group consisting of $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)-$, $-CH_2CH(CH_2OH)-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, and mixtures thereof; each R^3 is
5 selected from the group consisting of C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ hydroxyalkyl, benzyl, and hydrogen when y is not 0; R^4 is the same as R^3 or is an alkyl chain wherein the total number of carbon atoms of R^1 plus R^4 is from about 8 to about 16; each y is from 0 to about 10, and the sum of the y values is from 0 to about 15;
10 and X is any compatible anion.

Preferred of the above are the alkyl quaternary ammonium surfactants, especially the mono-long chain alkyl surfactants described in the above formula when R^4 is selected from the same groups as R^3 . The most preferred quaternary ammonium surfactants
15 are the chloride, bromide, and methylsulfate C₈-16 alkyl trimethylammonium salts, C₈-16 alkyl di(hydroxyethyl)methylammonium salts, the C₈-16 alkyl hydroxyethyldimethylammonium salts, C₈-16 alkyloxypropyl trimethylammonium salts, and the C₈-16 alkyloxypropyl dihydroxyethylmethylammonium salts. Of the above,
20 the C₁₀-14 alkyl trimethylammonium salts are preferred, e.g., decyl trimethylammonium methylsulfate, lauryl trimethylammonium chloride, myristyl trimethylammonium bromide and coconut trimethylammonium chloride, and methylsulfate.

The suds boosters used in the compositions of this invention
25 can contain any one or mixture of the suds boosters listed above.

Additional Optional Ingredients

In addition to the ingredients described hereinbefore, the compositions can contain other conventional ingredients suitable for use in liquid or gel dishwashing compositions.

30 The following Examples illustrate the invention and facilitate its understanding.

Example I

The following liquid composition of the present invention is prepared according to the descriptions set forth below. The alkyl
35 ethoxy carboxylate and the appropriate co-surfactant the booster,

- 16 -

ethanol, sodium chloride, and the buffer are blended. The pH of the mixture is adjusted with ammonium hydroxide to about 8. Then, the calcium ions (added as calcium chloride dihydrate) are added and the final pH adjusted, if necessary, to about 7.2. Final viscosity and minor pH adjustments can be made at this time, followed by the addition of perfume and dye. The balance is water.

		% By Weight
<u>Components</u>		
10	Sodium C ₁₂₋₁₃ alkyl ethoxy (3.5 ave.) carboxylate*	20
	C ₁₂₋₁₃ alkyl ethoxy (3.5 ave.) alcohol*	1.23
15	Sodium C ₁₂₋₁₃ alkyl ethoxy (1.0 ave.) sulfate	8
	C ₁₂₋₁₄ alkyl amidopropyl dimethyl betaine	3
	C ₁₂₋₁₄₋₁₆ alkyl dimethyl amine oxide	3
20	Calcium ions (added as CaCl ₂ ·2H ₂ O)	1
	Triethanol amine	6
	Sodium chloride	0.5
	Ethanol	7.5
25	Water and minor	

-----Balance-----

pH (10% aqueous solution) 9.4 9.4 8.5 9.4

* The surfactant mixture contains about 94.2% alkyl ethoxy carboxylates of the formula $RO(CH_2CH_2O)_xCH_2COO^-Na^+$ where R is a C₁₂₋₁₃ alkyl averaging 12.5; x ranges from 0 to about 10, and the ethoxylate distribution is such that the amount of material where x is 0 is about 1.0 and the amount of material where x is greater than 7 is less than about 2% by weight of the alkyl ethoxy carboxylates. The average x in the distribution is 3.5. The surfactant mixture also contains about 5.8% of alcohol ethoxylates of the formula $RO(CH_2CH_2O)_xH$ with R being a C₁₂₋₁₃ alkyl averaging 12.5 and the average x = 3.5. The surfactant mixture contains 0% soap materials.

WO 92/08777

PCT/US91/08280

- 17 -

5 The above formulation give excellent combinations of grease cleaning and mildness and are stable to storage at elevated temperatures (up to 120°F). The cleaning provided by this composition at pH of about 7.2-7.5 is better than that provided by a similar composition containing an equivalent (molar basis) amount of magnesium ions. These formulations also provide superior stability during storage especially when compared to similar compositions containing magnesium ions.

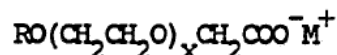
- 18 -

Claims:

1. A light-duty liquid or gel dishwashing detergent composition characterized by comprising, by weight:

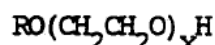
(a) from 5% to 70% of a surfactant mixture comprising, by weight:

(i) from 80% to 100% of alkyl ethoxy carboxylates of the formula:



wherein R is a C_{12} to C_{16} alkyl group, x ranges from 0 to 10 and the ethoxylate distribution is such that, on a weight basis, the amount of material where x is 0 is less than 20% and the amount of material where x is greater than 7 is less than 25%, the average x is from 2 to 4 when the average R is C_{13} or less, and the average x is from 3 to 6 when the average R is greater than C_{13} , and M is a cation;

(ii) from 0% to 10% of alcohol ethoxylates of the formula:



wherein R is a C_{12} to C_{16} alkyl group and x ranges from 0 to 10 and the average x is less than 6; and

(iii) from 0% to 10% of soaps of the formula:



wherein R is a C_{11} to C_{15} alkyl group and M is a cation;

(b) from 0.1% to 4% of calcium or magnesium ions;

(c) a calcium or magnesium chelating agent which forms a soluble calcium or magnesium complex, having a log of formation constant, $\log K_f$, between 0.5 and 5, in an amount sufficient to prevent the formation of calcium carbonate or magnesium hydroxide precipitates in the composition;

wherein a 10% by weight aqueous solution of said composition has a pH from 7 to 11.

2. The composition according to Claim 1 wherein the surfactant mixture comprises from 90% to 95% alkyl ethoxy carboxylates.

- 19 -

3. The composition according to Claim 1 or 2 wherein the pH is from 8 to 10.

4. The composition according to any one of the preceding claims wherein the surfactant mixture comprises less than 5% of the alcohol ethoxylates.

5. The composition according to any one of the preceding claims wherein the surfactant mixture comprises less than 5% of the soaps.

6. The liquid composition according to any one of the preceding claims comprising from 12% to 30% of the surfactant mixture.

7. The gel composition according to any one of the preceding claims comprising from 10% to 45% of the surfactant mixture.

8. The composition according to any one of the preceding claims further comprising a co-surfactant selected from the group consisting of alkyl benzene sulfonates, alkyl sulfates, paraffin sulfonates, olefin sulfonates, alkyl ether sulfates, fatty acid ester sulfonates, alkyl polyglucosides, and polyhydroxy fatty acid amides, and mixtures thereof.

9. The composition according to any one of the preceding claims further comprising a suds booster selected from the group consisting of betaines, ethylene oxide condensates, fatty acid amides, amine oxide semi-polar nonionics, cationic surfactants, and mixtures thereof.

10. The composition according to any one of the preceding claims further comprising sufficient alkalinity buffering agent to maintain the pH of the composition between about 8 and 10.

11. The composition according to any one of the preceding claims wherein the calcium or magnesium chelating agent is selected from the group consisting of sarcosine, bicine, citrate, N-(2-hydroxyethyl) iminodiacetic acid, N-(2,3-dihydroxypropyl) iminodiacetic acid, and their alkali metal salts, and mixtures thereof.

12. The composition according to any one of the preceding claims wherein the buffering agent is selected from the group consisting of N-methyl diethanolamine, 1,3-diamino-2-propanol, bicine, N,N'-tetramethyl-1,3-diamino-2-propanol.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/US 91/08280

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (If several classification symbols apply, indicate all) ⁶		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC		
Int.Cl. 5 C11D1/06;	C11D1/83;	C11D10/04; C11D17/00
II. FIELDS SEARCHED		
Minimum Documentation Searched ⁷		
Classification System	Classification Symbols	
Int.Cl. 5	C11D	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched ⁸		
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT⁹		
Category ¹⁰	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³
A	EP,A,0 107 946 (PROCTER & GAMBLE) 9 May 1984 see page 7, line 17 - page 9, line 16; claims ---	1,6,8,9
A	FR,A,2 373 508 (PROCTER & GAMBLE) 7 July 1978 see page 11, line 4 - line 31; claims 1-7,11-13 ---	1,2,6-8, 10,11
A	EP,A,0 384 982 (HULS AG) 5 September 1990 see page 3, line 50 - page 4, line 13; claims 1-3,5-8 ---	1,6-9
A	US,A,4 098 818 (H.K. KRUMMEL ET AL.) 4 July 1978 cited in the application see column 7, line 47 - column 8, line 5; claim 1; example I ---	1,6,8, 10-12
A	FR,A,2 014 084 (HOECHST AG) 10 April 1970 cited in the application see page 2, line 12 - page 4, line 29; claims ---	1,6,8,9
-/-		
¹⁰ Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family		
IV. CERTIFICATION		
Date of the Actual Completion of the International Search	Date of Mailing of this International Search Report	
19 MARCH 1992	27. 03. 92	
International Searching Authority	Signature of Authorized Officer	
EUROPEAN PATENT OFFICE	SERBETSOGLOU A. 	

International Application No

PCT/US 91/08280

III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT (CONTINUED FROM THE SECOND SHEET)		
Category °	Citation of Document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to Claim No.
X,P	EP,A,0 399 752 (PROCTER & GAMBLE) 28 November 1990 see the whole document	1-12

**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.**

US 9108280
SA 54179

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information. 19/03/92

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0107946	09-05-84	CA-A- 1217112 JP-A- 59135292	27-01-87 03-08-84
FR-A-2373508	07-07-78	DE-A- 2754210 JP-A- 53104582	15-06-78 11-09-78
EP-A-0384982	05-09-90	DE-A- 3905938 CA-A- 2010787 JP-A- 2248498	30-08-90 25-08-90 04-10-90
US-A-4098818	04-07-78	None	
FR-A-2014084	10-04-70	DE-A- 1792175 GB-A- 1225218	14-10-71 17-03-71
EP-A-0399752	28-11-90	AU-A- 5575090 CA-A- 2012172 CN-A- 1048059 JP-A- 3031398	22-11-90 22-11-90 26-12-90 12-02-91

Instructions aux candidats

Épreuve orale

Le choix du secteur technique est effectué par le candidat au moment de l'inscription (mécanique/électricité ou chimie/pharmacie).

Pour cette épreuve, il est remis au candidat le sujet composé soit d'une note décrivant les éléments du contexte à étudier, soit d'une décision de justice à commenter. Il peut être remis également le texte du brevet en cause, les documents de l'art antérieur (en langue française, anglaise ou allemande) et l'objet suspecté d'être contrefaisant ou une description ou une représentation de celui-ci.

L'épreuve orale consiste en un exposé, suivi d'un entretien avec la commission d'examen, sur l'acquisition et l'exploitation d'un brevet en France, notamment sur les aspects techniques, juridiques et/ou contentieux d'un problème de validité, de propriété et/ou de contrefaçon. Lors de l'entretien, des questions concernant la déontologie professionnelle, l'application des conventions européennes ou internationales et des règlements et directives communautaires ainsi que les droits étrangers prévus au règlement de l'examen pourront être posées. Pour la session 2023 les pays sont : Allemagne et Etats-Unis d'Amérique.

Le candidat dispose de 1h30 pour préparer le sujet qu'il traitera devant le jury pendant environ 30 minutes, sans toutefois que cela excède 45 minutes, questions comprises.

Enfin, à la fin de l'épreuve, le candidat ne devra conserver aucun document écrit ou note personnelle, et devra restituer les documents ou objets qui lui ont été éventuellement remis pour analyse.

Sujet Oral Chimie Pharmacie 2024

Vous représentez la société PEINEKILLER, une société pharmaceutique qui fabrique des médicaments comprenant i) un analgésique dérivé d'opium et ii) un agent alcalinisant.

Les propriétés de ces combinaisons sont d'une part de permettre une diffusion lente du médicament et ainsi augmenter l'effet antalgique du fait de l'action prolongée, et d'autre part d'empêcher la dissolution des opioïdes dans l'eau, lorsque le médicament y est écrasé.

Cette formule empêche ainsi les toxicomanes de s'injecter le médicament par voie intraveineuse.

PEINEKILLER a déposé une demande de brevet français le 13 mars 2020 portant sur le mélange d'un dérivé d'opium et d'agent alcalinisant. Un brevet français a été délivré le 24 décembre 2023, et il est maintenu en vigueur.

Le lundi 15 mars 2021, PEINEKILLER a déposé sous priorité française une demande de brevet européen, et le brevet européen a été délivré le 31 octobre 2023. Aucun effet unitaire n'a été demandé.

La société NODREUGUE a formé opposition le 3 novembre 2023 au motif que l'invention objet du brevet n'impliquait pas d'activité inventive. Une procédure orale est prévue le 27 novembre 2024 et l'opinion préliminaire n'est pas favorable à votre cliente.

NODREUGUE est un concurrent direct de votre cliente et fabrique en Andorre dans son usine d'Andorre-la-Vieille, un médicament composé de codéine et de méglumine. NODREUGUE importe le médicament dans son usine de stockage de Llivia, une enclave espagnole en Catalogne française, où elle l'offre en vente en France depuis son site internet, et met à disposition les produits dans son magasin de Llivia aux seuls particuliers.

Ledit brevet européen a été validé en Italie et en Espagne, et les taxes annuelles ont été acquittées dans les Etats parties à l'article 1(1) de l'accord de Londres portant application de l'article 65 CBE.

Votre Cliente a découvert que la société GEALPAHMAL fabrique dans son usine de Sophia Antipolis des préparations pharmaceutiques mélangeant de la morphine et un agent alcalinisant en vue de l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché. Elle a obtenu son AMM le 1^{er} novembre 2024. Elle a publié sur les réseaux sociaux qu'elle allait mettre sur le marché son médicament en France et en Allemagne dans une semaine.

La filiale italienne de NODREUGUE, NODROGUA Srl, fabrique en Italie des agents alcalinisants et offre de livrer ces agents en Italie seulement en précisant qu'ils sont aptes et destinés à reconstituer des médicaments classés dans la catégorie des stupéfiants, notamment des dérivés d'opium, afin de les rendre impropres à la consommation par re-suspension dans l'eau et injection intraveineuse. Cette offre est faite en Italie seulement à un réseau de pharmacies (Les pharmacies du bonheur) afin de leur permettre de préparer, à l'unité, des mélanges de dérivés d'opium et d'agents alcalinisants sur prescription médicale. Les pharmacies du bonheur envisagent de reconstituer ces médicaments en France et en Belgique.

La société TEGUERIT fabrique quant à elle dans son usine de Vierzon une spécialité pharmaceutique composée de méthylxycodone et de méglumine. TEGUERIT est un nouvel acteur sur le marché et est une émanation des pharmacies du bonheur qui sont très intéressées par le marché des antalgiques. Son produit sera commercialisé dans une indication de traitement de la douleur et un intervalle d'administration recommandé de 24h. La méthylxycodone est un dérivé méthylé de l'oxycodone et possède un effet analgésique identique à celui de l'oxycodone.

TEGUERIT a également contacté votre cliente pour l'informer qu'elle va mettre sur le marché un mélange de codéine et de triéthanolamine, car elle a constaté que votre cliente n'est pas en mesure de fournir le marché français suite aux inondations dévastatrices qui ont arrêté ses trois seules usines de production.

Votre cliente, ayant eu connaissance de la JUB et des décisions peu favorables à l'industrie pharmaceutique, envisage un opt-out.

Votre cliente demande quelles actions sont envisageables à l'encontre de

- NODREUGUE
- GEASPAHMAL
- NODROGUA Srl
- TEGUERIT
- Les pharmacies du bonheur

sur la base de quel titre.

Par actions à l'encontre des différentes sociétés, votre cliente précise qu'elle entend les actions contentieuses ou précontentieuses, mais également des actions concernant ses brevets.

PJ.

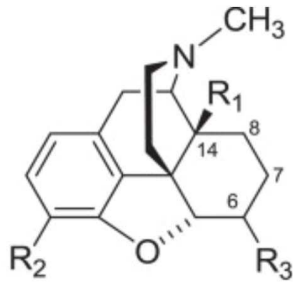
Revendications du brevet FR (1 page)

Revendications du brevet EP (1 page)

Avis préliminaire de la division d'opposition (2 pages)

Revendications FR :

- 1- Composition comprenant :
 - Un dérivé d'opium, de formule



Où R1 est H, -OH, ou -OCH₃

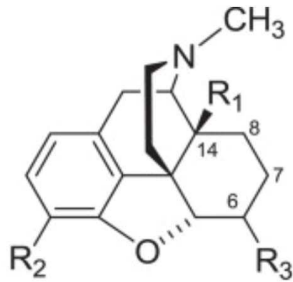
R2 est -OH, ou -OCH₃

R3 -OH, $\Delta^{7,8}$ ou =O, et

- un agent alcalinisant.
- 2- Composition selon la revendication 1, où l'agent alcalinisant est la méglumine, la monoéthanolamine, la diéthanolamine ou la triéthanolamine.
 - 3- Composition selon la revendication 1 ou 2, où le dérivé d'opium est l'un des composés suivants
 - la codéine, où R1 est H, R2 est -OCH₃ et R3 est -OH, $\Delta^{7,8}$, et
 - la morphine où R1 est H, R2 est -OH et R3 est -OH, $\Delta^{7,8}$.
 - 4- Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, pour son utilisation en tant que médicament.
 - 5- Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, pour son utilisation en tant qu'antidouleur, notamment pour le traitement des douleurs chroniques résistantes aux opiacés.
 - 6- Composition pour son utilisation selon la revendication 5, ladite composition étant administrée toutes les 24h.

Revendications EP :

- 1- Composition comprenant :
 - Un dérivé de d'opium, de formule

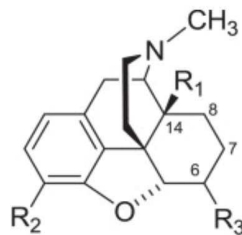


Où R1 et R2 sont indépendamment l'un de l'autre -OH ou -OCH3, et R3 est =O.

- Un agent alcalinisant qui est la méglumine.
- 2- Composition selon la revendication 1, comprenant de c et de la méglumine.
 - 3- Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, pour son utilisation en tant que médicament.
 - 4- Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, pour son utilisation en tant qu'antidouleur, notamment pour le traitement des douleurs chroniques résistantes aux opiacés.

1. L'opposant requiert la révocation du brevet car l'objet de l'invention ne satisfait pas aux dispositions de l'Article 100(a) CBE au vu des articles 52 et 56 CBE.
2. L'opposant requiert le rejet de l'opposition
3. Les deux parties ont requis la convocation d'une procédure orale selon l'article 116(1) CBE.
4. Il est fait référence aux documents suivants :
D1 : GB 10510001 publié le 14 décembre 1966
D2 : FR 2800655 publié le 26 mars 2005
D3 : Martin Shultz et al. Nature, 2016, vol 3, pages 1-9
D4 : données expérimentales concernant l'activité antalgique du 14-OMO et du 14-OMC.
5. Après examen du mémoire d'opposition et la réponse de la titulaire, la division d'opposition émet l'avis préliminaire suivant :
6. **Activité inventive (Article 100(a) CBE).**
 - 6.1 La nouveauté de la revendication principale n'est pas contestée par l'opposante.
 - 6.2 D3 est le document de l'état de la technique le plus proche de l'invention puisqu'il vise à fournir des compositions de dérivés d'opium insolubles dans l'eau.
 - 6.3 L'effet technique associé aux agents alcalinisant est de permettre d'une part une augmentation de l'efficacité antalgique des dérivés d'opium et d'autre part l'impossibilité de solubiliser dans l'eau le médicament une fois mélangé audit agent alcalinisant.
 - 6.4 Le brevet illustre dans son premier exemple les effets synergiques de l'association entre la méglumine et l'oxycodone. Les tests comparatifs montrent que l'effet antalgique de l'oxycodone est augmenté d'un facteur 10.
 - 6.5 Le brevet illustre également aux exemples 2 et 3 les effets synergiques de l'association entre la morphine ou la codéine et un agent alcalinisant (méglumine, la monoéthanolamine, la diéthanolamine ou la triéthanolamine). Les tests comparatifs montrent un effet augmenté de 15 et 20 fois pour la morphine et la codéine, respectivement.

- 6.6 D2 décrit des associations d'oxycodone avec la diéthanoline ou la triéthanoline, et conclut que ces deux agents alcalinisant inhibent l'effet antalgiques de l'oxycodone.
- 6.7 D1 décrit la monoéthanoline comme toxique lorsqu'elle est associée à de l'oxymorphone. D1 rappelle également les relations structurelles entre les différents dérivés d'opium.



Morphine	R ₁ = H	R ₂ = OH	R ₃ = α -OH, $\Delta^{7,8}$
Codeine	R ₁ = H	R ₂ = OCH ₃	R ₃ = α -OH, $\Delta^{7,8}$
Oxycodone	R ₁ = OH	R ₂ = OCH ₃	R ₃ = O
14-OMC	R ₁ = OCH ₃	R ₂ = OCH ₃	R ₃ = O
Oxymorphone	R ₁ = OH	R ₂ = OH	R ₃ = O
14-OMO	R ₁ = OCH ₃	R ₂ = OH	R ₃ = O

- 6.8 L'opposante montre dans D4 que l'association de 14-OMO avec la méglumine, mais aussi que l'association de 14-OMC avec un quelconque agent alcalinisant inhibe l'effet antalgique des deux dérivés d'opium.
- 6.9 Il semble donc que la revendication 1 ne soit pas inventive dans la mesure où le problème technique n'est pas résolu sur toute la portée de la revendication.
- 6.10 Les caractéristiques des autres revendications ne permettent non plus de résoudre le problème technique.
- 6.11 La division d'opposition est d'avis que le brevet devrait être révoqué.



**RÉPUBLIQUE
FRANÇAISE**

*Liberté
Égalité
Fraternité*



www.inpi.fr



+33 (0)1 56 65 89 98



INPI France

inpi