

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 00034035 00000002 Folios: 26
Fecha (AMD): 2000-08-22 15:03:20
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 444 REPUESTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Señores

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Santafé de Bogotá, D.C.

02-01-444 -
Re.: Expediente No. 00 - 34.035

Solicitud de Patente

En relación con la última providencia recaída en este expediente, le manifiesto lo siguiente:

- 1.- Con mi escrito del 30 de Junio del 2000 y debidamente traducida, acompañé la copia oficial de la solicitud de patente básica estadounidense No. 09/309.686.
- 2.- Se acompaña el arte final por triplicado.
- 3.- Modifico el título de la invención en la siguiente forma:

"FORMULACIONES ANTISEPTICAS QUE COMPRENDEN ISOTIAZOLONA COMO INHIBIDORES ANTIBACTERIANOS"
- 4.- Modifico el texto de la reivindicación 10.
- 5.- Modifico el texto de la reivindicación 19.
- 6.- Modifico el texto de la reivindicación 20.

- 7.- Modifico el texto de la reivindicación 21.
- 8.- Acompaño nuevo texto de la descripción, reivindicaciones y resumen con las modificaciones introducidas.
- 9.- Por motivo de lo anterior, acompaño nueva carátula, extracto, tarjeta de archivo temático y tarjeta de propietario.
- 10.- Nuevamente le informo que el poder de mi cliente se encuentra protocolizado bajo el No. [REDACTED]

Le solicito ordenar la publicación del extracto.

De Ustedes atentamente,



GERMAN CASTILLO GRAU

T.P. No. 2978 del C.S.J.

70 73 4

ESTABILIZACIÓN DE ISOTIAZOLONA

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a fórmulas estabilizadas de sistemas antisépticos mezclados que comprenden isotiazolona, un dador de formaldehído, un estabilizador para isotiazolona, y un solvente hidroxilo, y los métodos para su uso para la inhibición o retardo del crecimiento de microbios en composiciones.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La necesidad de una composición antiséptica efectiva y económica es bien conocida. Varios productos requieren antisépticos para protegerse contra la contaminación y el crecimiento de microbios, incluyendo los productos de cuidado personal tales como shampoo, cremas, lociones, cosméticos, y jabones, productos de limpieza tales como detergentes, limpiadores de superficies, suavizantes de ropa, y varios productos industriales. En particular, las composiciones de productos de cuidados personal son medios ricos en nutrientes los cuales se benefician con la incorporación de antisépticos para controlar el crecimiento de microorganismos y para prevenir su deterioro. Generalmente, la vida en estante de estos productos depende de la resistencia al deterioro microbiano de componente contenidos en los mismos. Es entonces deseable el formular un antiséptico el cual controle la contaminación microbiana en productos de cuidado personal, productos de limpieza, y productos industriales.

Para las solicitudes a continuación la demanda para un antiséptico estable de amplio espectro ha sido incrementada. Por ejemplo, los derivados de formaldehído e isotiazolona han sido mostrados como antisépticos insecticidas altamente efectivos. La Patente Norteamericana No. 3.987.184 a nombre de Foelsch divulga al 1,3-dimetilol-5,5-dimetilhidantoína (DMDMH) como un compuesto dador de formaldehído útil para la preservación de productos de cuidado personal, cosméticos, y productos de limpieza e industriales.

71 24

La investigación en los compuestos dadores de formaldehído ha sido fructífera. Por ejemplo, en el caso del DMDMH, las fórmulas mejoradas y los procesamientos han resultado en composiciones que contienen muy baja cantidad de formaldehído libre. (Ver la Patente Norteamericana No. 5.405.862). Además, las leyes gubernamentales actuales demandan productos de bajo formaldehído libre. De esta manera, sería deseable formular un sistema preservativo que contenga mínimas cantidades de formaldehído libre.

Varias composiciones pueden ser preservadas utilizando isotiazolona y DMDMH como un dador de formaldehído. La isotiazolona nunca ha sido premezclada con un dador de formaldehído en una mezcla estabilizada, tal que la isotiazolona retenga su actividad como antiséptico para cualquier período de tiempo significativo, previo al agregado de estos componentes activos al producto final a ser preservado. En vez de que los componentes activos sean agregados separadamente a la composición a ser preservada. Sería beneficioso si se diseñara un sistema estable antiséptico de isotiazolona que contenga una mezcla de los activos, tal que el agregado del producto final pueda ser realizado en un paso único.

La isotiazolona es altamente tóxica y muy inestable bajo la mayoría de las circunstancias, tales como cuando se presenta en agua u con otra molécula reactiva. Para hacer que el componente sea estable se le agregan grandes cantidades de sales catiónicas y la isotiazolona es diluida (usualmente alrededor del 14% o menos). Mientras que bajo estas condiciones, la isotiazolona es estable a temperatura ambiente a un bajo pH (desde 1 a 4). Durante las condiciones de almacenaje y manufactura la temperatura y el pH puede incrementarse haciendo que la isotiazolona se convierta en inestable. Esta es altamente útil para el control de la bacteria, hongos y otros microbios contaminantes de los productos finales, la inestabilidad de la isotiazolona bajo condiciones ideales menores resulta en una remarcada pérdida de actividad. De esta manera, sería ventajoso el proveer un sistema antiséptico que contenga isotiazolona el cual sea estable en un amplio rango de temperatura y pH.

Además, pueden ser fácilmente formulados con isotiazolona, bajo condiciones de pH muy ácidas, algunos productos finales como los productos de cuidado personal. En los niveles de pH menos ácidos, se necesitan, en una formulación antiséptica, comparativamente mayores cantidades de isotiazolona, debido a que existe cierta pérdida de actividad. Un sistema antiséptico debe ser

75
72

fácil para formular y debe tener bajos niveles de isotiazolona estable, para que no sea tóxico e irritante, pero debe proveer todavía actividad insecticida. Las fórmulas de isotiazolona estable las cuales son efectivas en un nivel de pH menos ácido no han sido de esta manera fácilmente obtenidas.

Además, no están disponibles sistemas antisépticos efectivos de amplio espectro que contengan dadores de formaldehído con bajo formaldehído libre e isotiazolona estable para el uso en aplicaciones a niveles de pH menos ácidos, libre de sales catiónicas y los cuales no sean tóxico.

RESUMEN DE LA INVENCION

Para sobrellevar las dificultades mencionadas anteriormente en el arte previo, se ha descubierto que se puede preparar una fórmula antiséptica altamente estable que tiene actividad insecticida de alto espectro mediante la mezcla de uno o más isotiazolonas con un dador de formaldehído, tales como dimetilhidantoínas alcanol, y metilidantoins, y una hidantoína como estabilizador para la isotiazolona.

Las fórmulas estabilizadas retienen su estabilidad a un nivel pH menos ácido y a una alta temperatura. El pH de la fórmula antiséptica puede ser ajustado a pH: 4-8 según sea necesario. De esta manera, el sistema antiséptico de la invención puede soportar las altas temperaturas encontradas durante la fabricación o en el medio ambiente del negocio. Más aún, los altos niveles de sales metálicas, las cuales son tradicionalmente utilizadas para preservar las composiciones que contienen isotiazolona, no son requeridas o incluso deseables en las composiciones de la presente invención.

El sistema antiséptico de la invención es especialmente útil en productos para el cuidado personal, tales como shampoo, cosméticos, cremas, lociones, y jabones líquidos, los cuales tienen un rango de pH mas neutro (5-7), y se mantienen estables a temperatura ambiente y a temperaturas mayores, en la ausencia de sales metálicas.

Otra ventaja es que el sistema antiséptico de la invención cumple con las leyes gubernamentales, dado que tiene una baja cantidad de formaldehído libre, por ejemplo, menos del 0,2%.

Es una ventaja posterior de la invención que el antiséptico que contiene una isotiazolona altamente estable permite el uso de menos componentes activos, y de esta manera provee una fórmula antiséptica altamente efectiva y no tóxica. De esta manera, el sistema

76
73 ~~10~~

antiséptico estabilizado puede ser menos costoso, tanto para manufactura como para el usuario final, mientras se provee una fórmula no irritante cuando es utilizado para productos del cuidado personal.

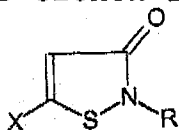
Otra ventaja de la invención es que la isotiazolona estabilizada puede mantenerse clara e incolora, inclusive luego de dos meses de almacenaje a temperatura ambiente con luz fluorescente, y se mantiene estable bajo condiciones de congelamiento y descongelamiento.

La invención provee además métodos para reducir o inhibir el crecimiento de microbios en productos del cuidado personal, limpieza, o industriales por medio de la incorporación del sistema antiséptico estabilizado de la invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Todas las Patentes, publicaciones de Patentes, y literatura de referencia citadas en esta solicitud son incorporadas a la presente a modo de referencia en su totalidad.

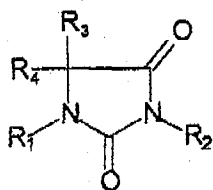
El primer componente activo del sistema antiséptico estabilizado de la invención comprende uno o más 3-isotiazolona que tienen la fórmula I:



I

donde X es hidrógeno o halógeno, preferentemente cloro, y R es una cadena alquilo de a partir de 1 a 22 átomos de carbono. Los componentes de isotiazolona preferidos incluyen 5-cloro-2-metil-4-isotiazolin-3-ona (CMI) y 2-metil-4-isotiazolin-3-ona (MI), y mezclas de los mismos (por ejemplo CMI/MI). Se pueden utilizar en la invención otras 3-isotiazolonas, que incluyen 4-cloro-2-metil-4-isotiazolin-3-ona, dicloroisotiazolonas tales como 4,5-dicloro-2-metil-4-isotiazolin-3-ona, bromoisotiazolonas tales como 5-bromo-2-metil-4-isotiazolin-3-ona, n-octilisotiazolonas tales como 2-n-octil-4-isotiazolin-3-ona, y bencisotiazolona.

Un segundo componente activo del sistema antiséptico estabilizado de la invención es un dador de formaldehído, tal como hidantoínas, N,N"-metileno-bis [N'-(hidroximetil)-2,5-dioxo-4-imidazolidinil]urea, N'-(hidroximetil)-N-(1,3-dihidroximetil-2,5-dioxo-4-imidazolidinil)-N'-(hidroximetil)urea, y Cuaternario 15. Preferentemente los compuestos son hidantoínas de alcanol dialquilo que tienen la fórmula II:



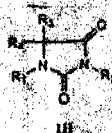
II

77
74

donde R_1 y R_2 son cada uno independientemente hidrógeno o $(CH_2)OH$, con la salvedad de que ambas R_1 y R_2 no pueden ser hidrógeno, y R_3 y R_4 son cada una independientemente hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo o un grupo arilo.

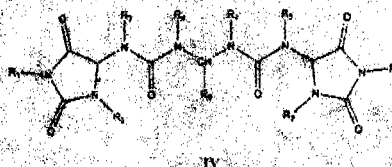
Se utilizan preferentemente, los compuestos dimetil hidantoínas alcohólicas sustituidos. Ellos incluyen aquellos descritos en las Patentes US Nos. 3.987.184 y 4.172.140. Estos son productos de condensación de 5,5-dimetil hidantoína con uno o más moles de formaldehído (por ejemplo, 1,3-dimetilol-5,5-dimetilhidantoína, 1-metilol-5,5-dimetilhidantoína, o 3-metilol-5,5-dimetilhidantoína y 1-metilol-3-metiloloximetileno-5,5-dimetilhidantoína, y mezclas de los mismos). También se pueden utilizar mezclas de los compuestos de DMH alcohólicas sustituidos. Otros dadores de formaldehído incluyen los compuestos y las formas de n-hidroximetil-ureas tales como imidazolinil urea y diazolinidil urea, diaminometanos, 1,3-oxazolidines, sales cuaternarias de hexamonio tales como Cuaternario 15, C-metiloles, tales como Bronopol, 2-bromo-2-nitro-propan-1-ol, y O-hidroximetil.

Los estabilizadores utilizados en la presente invención incluyen hidantoínas, ureas y derivados de las mismas. Las hidantoínas están representadas por la fórmula III:



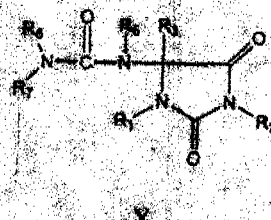
donde R_1 a R_4 son independientemente seleccionados a partir de H, y un grupo alquilo de C_1 a C_{22} .

La N,N'-metilenbis[N'-2,5-dioxo-4-imidazolidinil]urea y sus derivados están representados por la fórmula IV:



donde R_1 a R_5 son independientemente seleccionados a partir de H o C_1 a C_{22} .

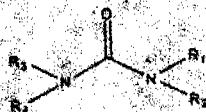
El 2,5-dioxo-4-imidazolinidil urea (5-ureidohidantoína) y sus derivados están representados por la fórmula V:



78
75

donde R_1 a R_7 son independientemente seleccionados a partir de H, CH_3 , C_2H_5 o C_3H_7 .

La urea y sus derivados están representados por la fórmula VI:



donde R_1 a R_4 son independientemente seleccionados de H o C_1 a C_{12} . Cuando todos los grupos R son H, el compuesto es urea.

Preferentemente, el estabilizador es 5,5-dimetilhidantoina o metiletilhidantoina (MEH).

El solvente preferentemente utilizado en la presente invención es agua. Adicionalmente, se puede utilizar como solvente un hidroxilo el cual incluye alcoholes mono-, di-, y polihidroxilos. Por ejemplo, se pueden utilizar alcoholes monohidroxilo que tienen alrededor de 1 a 5 átomos de carbono, más preferentemente etanol y propanol. Es ventajoso utilizar alcoholes dihidroxilo (por ejemplo glicoles) tales como dioles C_2 a C_8 (por ejemplo propilenglicol y butilenglicol. Otros compuestos que pueden ser utilizados incluyen dipropilen glicol, glicerina, diglicerina, PPG-9, PPG-2-butet-2, butoxipropanol, butoxidiglicol, PPG-2 butil éter, gliceret-7, sorbitol, isopentildioli, miristil miristato, y fenoxietanol.

La Tabla 1 provee los rangos del antiséptico concentrado estabilizado de amplio espectro de dador de formaldehído/isotiazolona de la invención.

TABLA 1
Antiséptico concentrado estabilizado de amplio espectro

	Rango de amplitud en % en peso	Rango preferido en % en peso
DMH Dialcanol- substituido	20 a 95	50 a 70
Isotiazolo na	0.02 a 20	0.05 a 1.5

75
76

Estabiliza dor, de hidantoína libre (DMH)	1 a 30	5 a 20
solvente hidroxilo	0 a 60	2 a 45
Rango de pH	4 a 8	5 a 6

La relación entre el dador de formaldehído y el compuesto isotiazolona para el amplio espectro del concentrado podría ampliamente ser a partir de alrededor de 5000:1 a 1:1, preferentemente alrededor de 1000:1 a 5:1. La relación entre el estabilizador total y el compuesto isotiazolona en los concentrados de más arriba podría ampliamente ser a partir de alrededor de 1:1 a 2000:1, preferentemente alrededor de 50:1 a 1500:1. Esta formulación está libre del formaldehído a concentraciones de menos de un 1% en peso, preferentemente menos que 0,2% en peso. La concentración total de formaldehído es desde de 5% en peso a 25% en peso, y preferentemente desde 12% en peso a 17% en peso.

Un alcañol dialquil hidantoína preferido es 1,3-dimetilol-5,5-dimetilhidantoína (DMDMH), y puede ser obtenido convenientemente en una mezcla tal como Glydant II (Lonza Inc., Fair Lawn, NJ), la cual contiene un 70% de sólidos (65% de DMDMH, un 30% de monometil dimetil hidantoína (MMDMH), y un 5% de dimetilhidantoína (DMH)) y el remanente es agua. El Glydant II tiene un contenido total de formaldehído del 17%.

El concentrado antiséptico de la invención puede ser rápidamente preparado de acuerdo con los procedimientos bien conocidos por aquellos expertos en el arte, simplemente mezclando los cuatro componentes mostrados en la Tabla 1 de más arriba, y ajustando el pH utilizando cualquier ácido orgánico o mineral (por ejemplo ácido clorhídrico y ácido acético), adecuados para usarse en estos propósitos. La manera en la que estos componentes son mezclados puede ser modificada de acuerdo a las necesidades del formulador, como se discute más abajo, sin salirse del espíritu de la invención.

La concentración de los compuestos activos en la dilución de uso depende de la naturaleza de los microorganismos a ser combatidos y de la composición del producto final a ser preservado. Por ejemplo, la cantidad óptima del antiséptico para ser usado en una composición acuosa antiséptica puede ser determinado por medio de ensayos de cribado conocidos en el arte, y de acuerdo con

80
77 ~~10~~

los rangos de la formulación provista en las tablas 1 y 2. Cuando el antiséptico es una composición acuosa, el nivel de uso es generalmente de 0,00005 a 5% en peso, preferentemente a partir de alrededor de 0,01 a 1% de la composición final. Las formulaciones antisépticas de la invención también pueden ser utilizadas directamente tal como ellas son elaboradas, sin dilución; o de cualquier otra manera utilizada tradicionalmente en la elaboración, tal como por medidas.

En otra realización de la invención, el estabilizador puede ser combinado con la isotiazolona. El solvente hidroxilo puede ser agregado si se desea. La composición resultante puede ser utilizada para hacer la formulación antiséptica de la invención mezclándola con un dador de formaldehído.

En la formulación estabilizada que contiene ambos ingredientes, el estabilizador DMH también sirve para minimizar la cantidad de formaldehído libre. Sin embargo, cuando los dos ingredientes activos son utilizados, la cantidad de DMH típicamente presente en las composiciones de dadores de formaldehído no es suficiente para estabilizar la isotiazolona. Además, en la formulación antiséptica estabilizada de la invención, la concentración total de alquil hidantoína debe ser considerada para determinar cuanto alquil hidantoína deberá ser agregado para estabilizar la isotiazolona. La concentración total de alquil hidantoína es igual a la alquil hidantoína libre más alquil hidantoína reaccionante (por ejemplo, la DMH en los productos de condensación MMDDH y DMDMH).

La concentración "total" de alquil hidantoína es diferente de la concentración de alquil hidantoína "agregada". Dado que la alquil hidantoína (libre y reaccionante puede estar presente en ciertas composiciones dadoras de formaldehído, se puede agregar una cantidad de alquil hidantoína para encontrar una cantidad estabilizante para la isotiazolona. En una realización la alquil hidantoína es agregada para preparar una composición dadora de formaldehído (por ejemplo, Glydant II) que contiene alquil hidantoína libre y reaccionante, tal que la alquil hidantoína agregada en combinación con la alquil hidantoína de la composición dadora de formaldehído proveyendo una concentración total de alquil hidantoína que estabiliza la isotiazolona.

El antiséptico de la invención es utilizado para combatir microorganismos y, en particular para la asepsia de lo hogares, las industrias y los productos de cuidado personal, tales como cosméticos, lociones, cremas, desodorantes, shampoos, y jabones. Los productos para el cuidado personal incluyen cualquier producto que es

85
78 X

aplicado o está en contacto con el cuerpo de los seres humanos o animales, en su uso habitual. La siguiente es una lista de los productos que pueden beneficiarse con la incorporación del sistema antiséptico de la invención pero esta no intenta limitar la invención: adhesivos, aprestos, papel y cartón, textiles, cuero, madera y productos de madera, pinturas y artículos hechos de plástico, limpiadores líquidos para todo propósito, detergentes, líquidos para el lavado de platos, limpiadores para automóviles, soluciones surfactantes, pulidores del hogar, cera para automóviles, refrescantes de aire, shampoo para alfombras, quita manchas, productos líquidos de lavandería, pesticidas para el crecimiento de cultivos, fungicidas para no alimentos, herbicidas para no alimentos, insecticidas para no alimentos, repelentes para no alimentos, biopesticidas para no alimentos, productos antioxidantes, esponjas prehumedecidas, hisopos prehumedecidos, recubridores, emulsiones de polímeros, látex natural, lechadas minerales, lechadas de pigmentos, compuestos de la construcción basados en agua, rellenos de grietas, selladores, fluidos para trabajar el metal, fluidos para limpiar el metal, fluidos hidráulicos, fluidos de electrodeposición, agua para procesamiento industrial, sistemas de lavado aire, inyección de agua en campos de aceite, combustibles hidrocarbonados líquidos, agua enfriada de recirculación industrial, lubricantes, y otros materiales los cuales pueden ser atacados o decompuestos por microorganismos.

Los microorganismos que pueden afectar por contaminación o degradación a un producto acuoso incluyen bacterias, hongos, levaduras, algas, y mohos. Los siguientes géneros de microorganismos son ejemplos: *Alternaria*, tal como *Alternaria tenuis*, *Aspergillus*, tal como *Aspergillus Níger*, *Chaetomium*, tal como *Chaetomium globosum*, *Candida*, tal como *Candida albicans*, *Lentinus*, tal como *Lentinus tigrinus*, *Penicillium*, tal como *Penicillium galucum*, *Trichophyton*, tal como *Trichophyton mentagrophytes*, *Aureobasidium*, tal como *Aureobasidium pullulans*, *Enterobacter*, tal como *Enterobacter gergoviae*, *Trichoderma*, tal como *Trichoderma viride*, *Escherichia*, tal como *Escherichia coli*, *Pseudomonas*, tal como *Pseudomonas aeruginosa* y *Burkholderia cepacia*, y *Staphylococcus*, tal como *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermis*.

El siguiente Ejemplo se provee para mostrar además la invención y no intenta limitar el alcance de la misma.

EJEMPLO 1

La estabilidad de la isotiazolona fue ensayada bajo condiciones de conservación aceleradas y luego recuperada y comparada con formulaciones mantenidas a temperatura ambiente (RT). Se prepararon tres formulaciones de ensayo mezclando un 14% de isotiazolona (CMI/MI 2,8:1) con Glydant II (Lonza Inc., Fair Lawn, NJ), con o sin el agregado de una cantidad estabilizante de DMH, y ajustando el pH a aproximadamente 5,0; 5,5 y 6,0 utilizando ácido cítrico (CA) o HCl. Se prepararon un total de 9 formulaciones que tenían una concentración final de los componentes tal como se describe en la Tabla 2. Para los ensayos 1-3, el pH fue de alrededor de 5,0. Para los ensayos 4-6, el pH fue de alrededor de 5,5 y para los ensayos 7-9, el pH fue de alrededor de 6,0.

Para los ensayos de estabilidad del isotiazolona, 9 formulaciones fueron sujetas a un ensayo de estabilidad acelerado a RT y alta temperatura (54°C) por un periodo de 14 días.

Después se determinó el porcentaje recuperado de clorometilisotiazolona (CMI). Ver Tabla 3.

El pH de cada formulación ensayada fue anotado antes y después del periodo de 14 días. La fluctuación en el pH de las formulaciones ensayadas fue despreciable y tenía un efecto insignificante sobre la recuperación de la isotiazolona.

TABLA 2
Concentración final de los componentes usados en el ensayo de las formulaciones

Componente	Ensa yo 1, 4, 7 (%)	Ensa yo 2, 5, 8 (%)	Ensa yo 3, 6, 9 (%)
Formaldehí do	15.1	15.1	15.1
Isotiazolo na	0.04 8	0.04 8	0.04 8
Estabiliza dor DMH agregado	0	8.2	8.2
Estabiliza dor DMH total	47.0	55.2	55.2
Isotiazolo na:estabilizador	1:98 0	1:11 50	1:11 50
Ajustador de acidez	CA	CA	HCl

83
80

La tabla 3 muestra la efectividad del 5,5-dimetilhidantoína como un estabilizador de la isotiazolona en las formulaciones de la invención. Bajo condiciones de conservación aceleradas la recuperación del CMI estabilizado fue significativamente mejor que la recuperación del CMI que no había sido estabilizado. Por ejemplo en la formulación número 4 ensayada, la recuperación del CMI no estabilizado a un pH de 5,5 (CA como ajustador de pH), fue del 78% bajo condiciones aceleradas. Sin embargo, en la formulación número 5 ensayada, cuando estaba presente una cantidad de DMH, la recuperación de CMI se incrementó a un 88%. Se obtuvieron aún mayores recuperaciones cuando el HCl fue el ajustador de pH (91% de recuperación a pH 5,5; ver el ensayo número 6, de la Tabla 3).

Comparando las recuperaciones a RT versus condiciones aceleradas a varios niveles de pH, es claro que la recuperación de CMI disminuyó marcadamente sin estabilización. A un pH alrededor de 6 el cual típicamente causa el rompimiento de isotiazolona, el porcentaje recuperado del CMI estabilizado, utilizando HCl como ajustador de pH fue de 95% y 89% a RP y en condiciones aceleradas, respectivamente. Ver el ensayo número 9, de la Tabla 3. La relación de recuperación bajo estas condiciones fue de 94%. La recuperación del CMI no estabilizado, con ácido cítrico a alrededor del mismo pH fue de 108% (alrededor del 100%) y 75% bajo RT y condiciones de conservación aceleradas, respectivamente. Ver ensayo número 7, de la Tabla 3. Sin embargo, la relación de esta recuperación fue solo del 69%. Las diferencias en la recuperación bajo condiciones estabilizantes versus no estabilizantes es marcada, e indica que DMH mejora altamente la estabilidad del isotiazolona a niveles de pH más alcalinos y a más altas temperaturas. Esta propiedad estabilizante del DMH de ninguna manera podría haber sido hasta ahora predicha.

EJEMPLO 2

Este ejemplo demuestra el uso de la formulación antiséptica estabilizada de la invención para preservar un shampoo proteico típico. La composición del shampoo proteico y la de la formulación antiséptica son mostrados en la Tabla 4 de más abajo. Inicialmente, el pH del shampoo proteico fue ajustado a un pH de 7,0, y el pH de la formulación antiséptica fue ajustado a un pH de 5,5 utilizando HCl. La formulación antiséptica fue preparada de acuerdo con la formulación de la Tabla 2 (ensayos 3, 6 y 9).

TABLA 4% de la composición de fórmula intermedias

84
81

Shampoo Proteico	
Agua estéril DI	35.61
Sulfato de sodio	35.0
Laureth	25.0
Lauril Sulfato TEA	3.0
Cocomida DEA	1.0
PoliPro 5000	0.39
ácido cítrico	100
Total	
Formulación	
Antiséptica	88.5
Composición del	0.32
dador de Formaldehído ¹	10.0
Isotiazolona (14%	0.1665
CMI/MI) ²	1.0135
DMH agregado	100
HCl (10%)	
Agua DI	
Total	

¹ La composición dadora de formaldehído fue de 35% de DMDMH, 30% de MMDMH, 5% de DMH y 30% de agua

² La composición de isotiazolona contiene una mezcla convencional de 14% de CMI/MI.

Se prepararon cinco formulaciones de ensayo de shampoo proteico y se ensayaron: una sin el agregado de la formulación antiséptica y cuatro con el agregado de cantidades variables de la formulación antiséptica.

Las concentraciones del shampoo proteico y del antiséptico utilizadas están representadas por la formulación 1-5 mostrada en la Tabla 5.

TABLA 5

% de la composición del Shampoo proteico en las formulaciones de ensayo

85
 22

Formulación	1	2	3	4	5
Shampoo Proteico	1.00	9.8	9.9	9.95	9.975
Antiséptico	0	.2	.1	.05	.025
Total	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00

Una mezcla en cantidades iguales de *S. aureus* (ATCC#6538), *E. Coli* (ATCC#8739), y *P. aeruginosa* (ATCC#9027) fueron agregadas a la mezcla de shampoo/antiséptico y se midió la cantidad de bacterias presentes (día=0). Se realizaron mediciones a intervalos de siete días durante cuatro semanas y los niveles de bacterias en cada una de las cinco muestras fueron registrados tal como se muestra en la Tabla 6.

TABLA 6

Resultados del ensayo de desafío de la mezcla biocida del shampoo proteico utilizando una mezcla de bacterias

Formulación	1	2	3	4	5
D	8	4	8	8	1

~~86~~
~~83~~

1a 0		.3 x 10	.5 x 10	.3 x 10	.1 x 10	.1 x 10
1a 7	D	NTC	T	<	<	<
1a 14	D	NTC	T	<	<	<
1a 21	D	NTC	T	<	<	<
1a 28	D	NTC	T	<	<	<

TNTC= demasiado numeroso para ser contado

Tal como se muestra en los datos de la Tabla 6, la mezcla antiséptica estabilizada DMDMH:CMI/MI controló efectivamente el crecimiento de la mezcla de bacterias en el shampoo proteico en cada uno de los niveles de antisépticos usados en el ensayo.

87
84 X

REIVINDICACIONES

Habiendo así especialmente descrito y determinado la naturaleza de la presente invención y la forma como la misma ha de ser llevada a la práctica, se declara reivindicar como de propiedad y derecho exclusivo:

1. Una formulación antiséptica de amplio espectro que comprende un dador de formaldehído, una isotiazolona, y una hidantoína de alquilo estabilizadora, donde la relación de la hidantoína de alquilo y la isotiazolona es suficiente para estabilizar la isotiazolona.

2. La formulación antiséptica de la reivindicación 1, donde la relación del estabilizador hidantoína de alquilo con la isotiazolona es desde entre 1:1 a 2000:1.

3. La formulación antiséptica de la reivindicación 1, donde la formulación contiene un 20 a 95% en peso de un dador de formaldehído, 0,02 a 90% en peso de isotiazolona, 1 a 30% en peso de una hidantoína de alquilo estabilizadora y más del 60% de un solvente hidroxilo.

4. La formulación antiséptica de la reivindicación 1, donde el compuesto dador de formaldehído es una dimetilhidantoína sustituida.

88
85 18

5. La formulación antiséptica de la reivindicación 1, donde el compuesto dador de formaldehído es 1,3-dimetilol-5,5-dimetilhidantoína, 1-metilol-5,5-dimetilhidantoína, 3-metilol-5,5-dimetilhidantoína o 1-metilol-3-metilol-oximetileno-5,5-dimetilhidantoína, o mezclas de los mismos.

6. La formulación antiséptica de la reivindicación 1, donde el compuesto de isotiazolona es por lo menos uno de los compuestos seleccionados de 5-cloro-2-metil-4-isotiazolin-3-ona, 2-metil-4-isotiazolin-3-ona, 4-cloro-2-metil-4-isotiazolin-3-ona, 4,5-dicloro-2-metil-4-isotiazolin-3-ona, 5-bromo-2-metil-4-isotiazolin-3-ona, 2-n-octil-4-isotiazolin-3-ona.

7. La formulación antiséptica de la reivindicación 6, donde la isotiazolona es una mezcla de 5-cloro-2-metil-4-isotiazolin-3-ona y 2-metil-4-isotiazolin-3-ona.

8. La formulación antiséptica de la reivindicación 1, donde el estabilizador es seleccionado de metil etil hidantoína y dimetil hidantoína.

9. La formulación antiséptica de la reivindicación 1, donde los componentes están disueltos en agua.

85
86 17

10. La formulación antiséptica de la reivindicación 1, cuyo pH va entre 4 y 8.

11. La formulación antiséptica de la reivindicación 1, donde la concentración de formaldehído libre no es mayor que el 0,2% y la concentración total de formaldehído es por lo menos del 5%.

12. Un producto para el cuidado personal, producto para casa de familia, o producto industrial que comprende la formulación antiséptica de acuerdo a la reivindicación 1.

13. Un producto para el cuidado personal de la reivindicación 12 seleccionado a partir de shampoos, cremas, lociones, jabones y cosméticos.

14. Un producto para el cuidado personal de la reivindicación 12, donde la formulación antiséptica contiene dimetil hidantoína como estabilizante.

15. Una solución de isotiazolona que comprende isotiazolona y una hidantoína de alquilo, donde la relación entre la hidantoína de alquilo y la isotiazolona es desde 1:1 a 2000:1.

80
87

16. La solución de la reivindicación 15, donde el estabilizante es seleccionado a partir de dimetilhidantoína y metilhidantoína.

17. La solución estabilizante de la reivindicación 16, donde el estabilizante es 5,5-dimetilhidantoína.

18. La solución estabilizante de la reivindicación 15, donde la isotiazolona es 5-cloro-2-metil-3-isotiazolin-4-ona y 2-metil-3-isotiazolin-4-ona.

19. La solución estabilizante de la reivindicación 15, cuyo pH va entre 4 y 8.

20. Un producto para el cuidado personal, un producto para el hogar, o un producto de uso industrial, que comprende:

- Una cantidad efectiva de un antimicrobiano liberador de formaldehído;
- Una isotiazolona; y
- Una hidantoína para estabilizar la isotiazolona;
- En donde la relación del agente liberador de formaldehído con la isotiazolona es de 1000/1 a 50/1 y la relación del estabilizador con la isotiazolona es de 1/1 a 2000/1.

88 AT X

21. Una composición que inhibe el crecimiento y desarrollo bacteriano, a la cual se le agrega un agente liberador de formaldehído, una isotiazolona y un estabilizador hidantoína alquilo, en donde la relación entre dicho estabilizador y dicha isotiazolona va entre los rangos de 1/1 a 2000/1 como para garantizar la estabilidad de la isotiazolona.

69 92 27

RESUMEN

La presente invención provee una formulación altamente estable que tiene propiedades antisépticas de amplio espectro. La formulación es una mezcla a agregarse de dimetil hidantoína de alcohol sustituida, uno o más compuestos isotiazolona, un estabilizador hidantoína, y un solvente hidroxilo. La formulación es altamente estable en rangos de pH de alrededor de 4 a 8. Preferentemente los compuestos activos son dimetiloldimetilhidantoína, cloro metilisotiazolona y metilisotiazolona, y el estabilizador es dimetil hidantoína. La formulación tiene un contenido de formaldehído libre menor del 0,2% y es útil para preservar varias composiciones acuosas, incluyendo productos del hogar e industriales, y especialmente productos para el cuidado personal, los cuales requieren un rango de pH de menor acidez que en el cual la isotiazolona es estable en la presencia de sales catiónicas.

NOTA: Se retiraron los folios 93 = extracto para publicación.

Folio 94 = Tarjeta de propietario

Folio 95 = Tarjeta de archivo temático.



**FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS**



**Royal
Technologies S.A.**
Autoproducción y Distribución de Software

90

Expediente No		2000 34035	No de Folio
		No de unidades	90
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA		
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO	x	1
10	OTROS:		✓

Observaciones:

Arte Final

Castillo Grau & Associates

LAW OFFICES
P.O. BOX 251473
BOGOTA, COLOMBIA

90

Re.: Expediente No. 00 - 34.035
Solicitud de Patente
Contiene arte final por triplicado

91
91

2do. EXAMEN DE FORMA PATENTE DE INVENCION

Folio 99

Radicación no 00-34035

Concepto Técnico no SS2

Clasificación Internacional de Patentes AGIK 31/115, 31/265
ADIN 25/04

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

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

OBSERVACIONES Y OTROS: SI ☒ NO ☐ ver hoja(s) anexa(s) * nuevo título de la invención folio 71.* Nuevo texto de la descripción folios 73 a 86 * Nuevo capítulo reivindicatorio folios 89 a 91. Nuevas Tarjetas = de archivo temático folio 95, de Propietario folio 94.* Nuevo extracto para publicación folio 93.

EXAMINADOR TÉCNICO

202039

Bogotá D. C., 21 Mayo / 2002



INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 00-34035

Fecha: 19 de abril de 2002

MANTENIMIENTO DE PROTOCOLOS

Numero : 19653
Fecha : 02/09/1999
Conferido: LONZA INC.

Pais : US ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
Ciudad : 320 FAIR LAWN, NEW JERSEY
Represent: S Sustituir: S Desistir: S
No. Radicacion: 99 55273 Clase: 0 Seev: 0 Seac: 0

Secuencia	Código	Ctrl	Nombre
1	126	C	CASTILLO GERMAN GERMAN
2	4933		CASTILLO GIBSONE ADRIANA
3	5371		CASTILLO GIBSONE LUIS FELIPE

Encontrados (1/) registro(s)



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Folio 99

416
2002-06-27

2020
Bogotá DC

00838

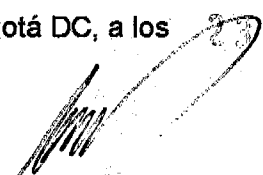
Doctor
GERMAN CASTILLO GRAU
Apoderado

REFERENCIA:	Radicación No.	00-34035
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	416
	Oficio No.	
	Folios	001

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

Cúmplase

Dado en Bogotá DC, a los 27 ABR. 2002


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

Bogotá, DC, Enero/2003 El extracto de esta solicitud fue publicado en el número 517 de la Gaceta de Propiedad Industrial, de fecha 27-06-2002. El término hábil señalado por la ley expiró el 24-sept-2002 y SI NO X se presentaron oposiciones por parte de terceros.

202027

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 382 2695
E-mail: info@sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

94
94

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

EDICTO No.

RADICACION: 00 34035

00002701

LA SECRETARIA GENERAL AD - HOC

HACE SABER:

31 ENE. 2003

Que esta Superintendencia profirió la Resolución No. 3092 de _____. Que el contenido de la parte resolutive es como sigue: El Superintendente de Industria y Comercio, en ejercicio de sus facultades legales y CONSIDERANDO....

RESUELVE

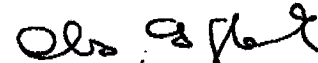
ARTICULO PRIMERO: Declarar abandonada la solicitud de privilegio de patente de invención contenida en el expediente de la referencia.

ARTICULO SEGUNDO: Notificar personalmente el contenido de la presente resolución al doctor Germán Castillo Grau, o a quien haga sus veces, quien actúa como apoderado de Lonza, Inc., entregándole copia de la misma, advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición interpuesto ante el Superintendente de Industria y Comercio, al momento de la notificación o dentro de los 5 días hábiles siguientes a ella.

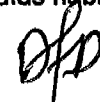
NOTIFÍQUESE Y CUMPLASE

Dada en Bogotá, D.C., a los

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO (E),


CARLOS GERMÁN CAYCEDO ESPINEL

Para notificar a los interesados, se fija el presente EDICTO en lugar visible al público en la SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO, por el término de (10) diez días hábiles contados a partir de las 8:30 a.m. de hoy.

Secretaría General Ad - Hoc 26 FEB. 2003 

Este edicto se desfija hoy 11 MAR. 2003 a las cinco (5:00 p.m.)

Secretaría General Ad - Hoc 