



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

05-22450

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO

Composiciones Antimicrobianas

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

AG 38/48 - C11D 3/38

71. SOLICITANTE

Lanza Inc.

DOMICILIO

New Jersey, USA.

74. APODERADO

Dilia Maria Rodriguez D' Aleman

22. BOGOTÁ, D.C.,

Marzo 10/05

**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT**

ENTRADA EN FASE NACIONAL 12-03-2005

1) SOLICITUD DE:			
☒ Patente de invención		☐ Patente de Modelo de Utilidad	
☐ Capítulo I.		☒ Capítulo II.	
2) SOLICITANTE (71)	Nombre: LONZA, INC. Dirección: 17-17 Route 208, Fair Lawn, NJ 07410 USA Nacionalidad o domicilio: New Jersey, Estados Unidos Lugar de constitución: New Jersey, Estados Unidos		IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT: ☐ C.E. ☐ OTRO ☐ Cual _____ NÚMERO _____
	Teléfono: _____ Fax: _____ E. Mail: _____		
3) REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN Dirección: Carrera 11 N°. 93-43 Of. 404 Bogotá D.C. Teléfono: 6350835 Fax: 6350824 E. Mail: clarkemodet@clarkemodet.com.co		IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT: ☐ C.E. ☐ OTRO ☐ NÚMERO: 41.654.882 TP: 20824 CSJ
4) INVENTOR (ES) (72)	Nombre: 1. PATRICK JAY LUTZ; 2. OLGA BOROKHOV; 3. SHIBU ABRAHAM Dirección: 1. 5735 Kesslerville Road, Nazareth, PA 18064 USA; 2. 420 River Road, Apartment B-6, Chatham, NJ 07928, USA; 3. 9 Spring Run Lane, Stewartville, NJ 08886, USA. Nacionalidad o Domicilio: Todos los anteriores: Estadounidenses		
5) PCT (86)			
Solicitud Internacional No. PCT/US2003/025090 Fecha: Agosto 12, 2003			
Publicación Internacional No. WO 2004/014416 A1 Fecha: Febrero 19, 2004			
6) Título (54) COMPOSICIONES ANTIMICROBIANAS			
7) Clasificación Internacional: A61K 38/78, C11D 3/38			
8) PRIORIDAD	33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐	Estados Unidos	Agosto 12, 2002	60/403,169
	Estados Unidos	Agosto 12, 2002	60/403,004
9) Comprobante de pago N°. 05-18.161 Fecha: Marzo 9, 2005			
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario. Ver reverso de esta página			

603 *h*

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 500050 0000000 Folios: 121
Fecha (Año): 2005-05-10 17:27:51
Trámite : 011 PCT-TRÁMITE 3º FASE NÚM 411 PRESCRIPCIÓN
Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREATIVIDADES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 840174089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 18.161
FECHA : MARZO 9 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

POSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CLARKE RODET Y CO. COLOMBIA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	35850486	09/03/2005	5,932,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
		TOTAL :	443,000.00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS



RESPONSABLE : _____

33

10)

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona Jurídica
- ☐ Poderes, si fuera el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicación, Dibujos).
- ☒ Traducción de la solicitud Internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicación, Dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 x 12 y 6 x 6 cm
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ Otros:

11) FIGURA CARACTERÍSTICA:

12) Solicitud concesión de la patente,

NOMBRE: DILIA RODRÍGUEZ D'ALEMAN

FIRMA:

C.C. 41.654.882 de Bogotá TP 20824 CSJ

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario. Ver reverso de esta página

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
19 February 2004 (19.02.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/014416 A1

- (51) International Patent Classification⁷: A61K 38/78, C11D 3/38
- (21) International Application Number: PCT/US2003/025090
- (22) International Filing Date: 12 August 2003 (12.08.2003)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
60403,169 12 August 2002 (12.08.2002) US
60403,004 12 August 2002 (12.08.2002) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): LONZA INC. [US/US]; 17-17 Route 208, Fair Lawn, NJ 07410 (US).
- (72) Inventors; and
(73) Inventors/Applicants (for US only): LUTZ, Patrick, Jay [US/US]; 5735 Kennelville Road, Nazareth, PA 18064 (US). BOROKHOV, Olga [RU/US]; 420 River Road, Apartment B-6, Chatham, NJ 07928 (US). ABRAHAM, Shibu [US/US]; 9 Spring Run Lane, Stewartville, NJ 08886 (US).
- (81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SI, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TO).
- Published:
— with international search report
— before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: ANTIMICROBIAL COMPOSITIONS

(57) Abstract: The present invention provides an antimicrobial composition comprising an antimicrobial effective amount (such as a preservative, bactericidal, and/or fungicidal effective amount) of a mixture comprising at least two of: (a) lemon grass oil; (b) cinnamaldehyde, cinnamon oil, cinnamonum cassia, cinnamon extract, cassia leaf oil, 3,4-dihydroxycinnamic acid or salt thereof, or a mixture thereof; (c) sorbic acid, or a salt thereof; (d) erythorbic acid, or a salt thereof; (e) benzoic acid, or a salt thereof; (f) arabinoxylan, galactomannan, or a mixture thereof; (g) a hexahydro-iso-alpha-acid, tetrahydro-iso-alpha-acid, or a mixture thereof; (h) Achillea fragrantissima oils, Santolina fragrantissima oils, Fennel oils, Lavender cotton oils; and (i) Glucono Delta Lactone. The present invention also provides a product (preferably a product other than a foodstuff, pharmaceutical, or cosmetic) comprising a preservative effective amount of cinnamaldehyde or a mixture of cinnamaldehyde and one or more alcohol-dialkyl hydantoins.

WO 2004/014416 A1

5408/2L899-WO

ANTIMICROBIAL COMPOSITIONS

[1] This application claims the benefit of prior U.S. Provisional Application No. 60/403,004, filed August 12, 2002, and prior U.S. Provisional Application No. 60/403,169, filed August 12, 2002, the entire contents both of which are incorporated herein by reference.

Field of the Invention

[2] The present invention relates to (1) antimicrobial compositions, (2) methods of killing and/or inhibiting the growth of microorganisms, (3) preserving products with the same, and (4) methods of potentiating antimicrobial compositions.

Background of the Invention

[3] Natural products, while often safe, are generally expensive and do not have biocidal efficacy against a broad spectrum of organisms such as gram negative and positive bacteria and fungi. Most natural products are only effective against gram positive bacteria at relatively high concentrations and are not effective against gram negative bacteria or fungi.

[4] Cinnamaldehyde is a natural product which has been used (1) as a flavoring agent, (2) in preservative systems, and (3) to control insect and arachnid populations. See U.S. Patent Nos. 4,525,480, 5,306,707, 5,536,501, 5,676,958, and 5,839,224.

{M:\5408\2L899\00041639.DOC [REDACTED] }

[5] There is a continuing need for low cost and safe preservative systems which are effective against a broad spectrum of microorganisms.

Summary of the Invention

[6] The present invention provides an antimicrobial composition comprising an antimicrobial effective amount (such as a preservative, bactericidal, and/or fungicidal effective amount) of a mixture comprising at least two of:

- (a) lemon grass oil;
- (b) cinnamaldehyde, cinnamon oil, cinnamomum cassia, cinnamon extract, cassia leaf oil, 3,4-dihydroxycinnamic acid or salt thereof, or a mixture thereof;
- (c) sorbic acid, or a salt thereof;
- (d) erythorbic acid, or a salt thereof;
- (e) benzoic acid, or a salt thereof;
- (f) arabinogalactan, galactoarabinan, or a mixture thereof;
- (g) a hexahydro-iso-alpha-acid, tetrahydro-iso-alpha-acid, or a mixture thereof;
- (h) *Achillea fragrantissima* oils, *Santolina fragrantissima* oils, *Porsak* oils, Lavender cotton oils; and
- (i) glucono delta lactone.

Preferably the mixtures of the present invention include an antimicrobial (e.g., preservative, bactericidal, and/or fungicidal) synergistic effective amount of the aforementioned ingredients.

[7] Preferred mixtures of the present invention include, but are not limited to, those shown in the table below.

27

Mixture No.	Component (a)	Component (b)	Component (c)
1	cinnamaldehyde, lemon grass oil, arabinogalactan, galactoarabinan, or a mixture thereof	sorbic acid or a salt thereof	-
2	cinnamaldehyde	achillea oil, arabinogalactan, galactoarabinan, or a mixture thereof	-
3	cinnamaldehyde	arabinogalactan, galactoarabinan, or a mixture thereof	sorbic acid or salt thereof
4	cinnamaldehyde	sorbic acid or a salt thereof	-
5	cinnamaldehyde	erythorbic acid or a salt thereof	-
6	benzoic acid or a salt thereof (e.g., sodium benzoate)	erythorbic acid or a salt thereof	-
7	sorbic acid or a salt thereof	erythorbic acid or a salt thereof	-
8	cinnamaldehyde, benzoic acid or a salt thereof (e.g., sodium benzoate), or sorbic acid or a salt thereof	glucono delta lactone	-

[8] In all of the aforementioned mixtures containing erythorbic acid (or salt thereof) or glucono delta lactone, the erythorbic acid (or salt thereof) or glucono delta lactone potentiates the antimicrobial efficacy of the preservative (e.g., sorbic acid or benzoic acid) in the mixture.

[9] Another embodiment is a method of killing and/or inhibiting the growth of microorganisms on a substrate or in or on a product by applying an effective amount of the antimicrobial composition of the present invention to the substrate or the product.

[10] Another embodiment is a method for potentiating the antimicrobial efficacy of an antimicrobial composition containing sorbic acid, benzoic acid, or salts thereof, by adding or including erythorbic acid or a salt thereof, or glucono delta lactone in the antimicrobial composition.

[11] Yet another embodiment is a product comprising an antimicrobial, preservative, bactericidal, and/or fungicidal effective amount of the antimicrobial composition of the present invention. The product may be a solid or liquid. The antimicrobial compositions of the present invention are particularly effective as preservatives for personal care products.

[12] Yet another embodiment is a method of preserving a product (e.g., a personal care product) by incorporating a preservative effective amount of the antimicrobial composition of the present invention into the product.

[13] Yet another embodiment is a method of killing and/or inhibiting the growth of tree or other plant fungus on a plant (such as a tree) by applying an effective amount of the antimicrobial composition of the present invention to the plant and/or the soil surrounding the plant.

[14] Yet another embodiment is a product (preferably a product other than a foodstuff, pharmaceutical, or cosmetic) comprising a preservative effective amount of

cinamaldehyde or erythorbic acid or a salt thereof (e.g., sodium erythorbate). The product is generally substantially free or completely free of parabens (such as methylparaben, ethylparaben, and propylparaben). The product may be, for example, a household (e.g., personal care), industrial, or institutional product. Preferred personal care products include, but are not limited to, shampoos, lotions (e.g., body lotions), conditioners, and soaps. Suitable household products include, but are not limited to, fabric softeners, laundry detergents, and hard surface cleaners. According to one embodiment, the product contains less than about 1, 0.5, 0.4, 0.3, 0.25, 0.2, 0.15, 0.1, 0.09, 0.08, 0.07, 0.06, 0.05, 0.04, 0.03, 0.02, or 0.01% by weight of parabens, based upon 100% total weight of product. According to one preferred embodiment, the product contains less than a smelling effective amount of cinamaldehyde. The product preferably contains more than 0.01, 0.03, 0.05, 0.07, 0.09, or 0.1% by weight of cinamaldehyde. The product is preferably substantially free or completely free of cinnamon oil. According to one embodiment, the product does not contain a preservative effective amount of a preservative other than cinamaldehyde or erythorbic acid or a salt thereof. According to another embodiment, the only preservative in the product is cinamaldehyde or erythorbic acid or a salt thereof.

[15] Yet another embodiment is a method of killing and/or inhibiting the growth of microorganisms in or on a product (such as a product other than a foodstuff, pharmaceutical, or cosmetic) comprising applying an effective amount of cinamaldehyde to the product. The product is preferably substantially free or completely free of parabens.

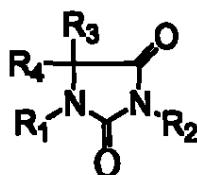
[16] Yet another embodiment is a method of preserving a product (preferably a product other than a foodstuff, pharmaceutical, or cosmetic) comprising applying an effective amount of cinamaldehyde to the product. The product may be substantially free or completely free of parabens.

[17] Yet another embodiment is a method of killing and/or inhibiting the growth of microorganisms in or on a product (such as (i) a product other than a foodstuff or (ii) a product other than a foodstuff, pharmaceutical, or cosmetic) comprising applying an effective amount of erythorbic acid or a salt thereof to the product.

[18] Yet another embodiment is a method of preserving a product (preferably (i) a product other than a foodstuff or (ii) a product other than a foodstuff, pharmaceutical, or cosmetic) comprising applying an effective amount of erythorbic acid or a salt thereof to the product. The product may be substantially free or completely free of parabens.

[19] Yet another embodiment of the present invention is a method of killing and/or for inhibiting the growth of microorganisms on a substrate by applying an antimicrobial or preservative effective amount of cinnamaldehyde or erythorbic acid or a salt thereof (preferably without applying any parabens).

[20] Yet another embodiment is a preservative formulation comprising an antimicrobial synergistic mixture comprising cinnamaldehyde and at least one conventional personal care preservative, such as isothiazolinones, benzisothiazolinones, and/or formaldehyde donors, such as alkanol substituted dialkylhydantoins. Preferably, the alkanol substituted dialkyl hydantoin is a compound of formula:



(V)

wherein R_1 and R_2 are each independently hydrogen or $(CH_2)OH$, with the proviso that both R_1 and R_2 cannot be hydrogen, and R_3 and R_4 are each independently methyl, ethyl, propyl, or aryl. Preferred alkanol substituted dialkylhydantoins include, but are not limited to, 1,3-dimethylol-5,5-dimethylhydantoin (DMDMH) and monomethylol dimethylhydantoin (MMDMH). Preferably, the preservative formulation comprises a preservative effective amount of the synergistic mixture. According to one embodiment, the preservative formulation comprises a bactericidally and/or fungicidally effective amount of the synergistic mixture. The preservative formulation may contain less than a smelling effective amount of cinnamaldehyde. Preferably, the preservative formulation is substantially free or completely free of parabens. The preservative formulation may be incorporated into a product, such as those discussed in this application.

[21] Yet another embodiment is a method of killing and/or inhibiting the growth of microorganisms in or on a product (such as a product other than a foodstuff, pharmaceutical, or cosmetic) comprising applying an effective amount of the aforementioned preservative formulation to the product. According to one embodiment, the product is substantially free or completely free of parabens.

[22] Yet another embodiment of the present invention is a method of killing and/or for inhibiting the growth of microorganisms on a substrate by applying an antimicrobial or preserving effective amount of the preservative formulation of the present invention.

[23] Yet another embodiment is a method of killing and/or inhibiting the growth of fungi on a substrate comprising applying an effective amount of the aforementioned preservative formulation to the product. According to one embodiment, the product is substantially free or completely free of parabens.

[24] The formulations and products of the present invention preferably have a pH less than 10, 9, 8.5, or 8.

12

Brief Description of the Drawings

[25] Figure 1 is a bar graph of the stability of (a) an unpreserved shampoo, (b) a shampoo containing 0.5% (w/w) lemon grass oil, (c) a shampoo containing 1.2% (w/w) potassium sorbate, and (d) a shampoo containing 0.5% (w/w) lemon grass oil and 0.3% (w/w) potassium sorbate after 21 days (based on bacterial count).

[26] Figure 2 is a bar graph of the stability of (a) an unpreserved shampoo, (b) a shampoo containing 0.05% (w/w) cinnamaldehyde, (c) a shampoo containing 1.2% (w/w) potassium sorbate, (d) a shampoo containing 0.05% cinnamaldehyde and 0.5% potassium sorbate, and (e) a shampoo containing 0.1% (w/w) cinnamaldehyde and 0.5% (w/w) potassium sorbate after 21 days (based on bacterial count).

[27] Figure 3 shows a bar graph of the stability of (a) an unpreserved shampoo, (b) a shampoo containing 0.05% (w/w) cinnamaldehyde, (c) a shampoo containing 1.0% (w/w) achillea oil, and (d) a shampoo containing 0.05% (w/w) cinnamaldehyde and 0.75% (w/w) achillea oil after 21 days (based on bacterial count).

[28] Figure 4 is a bar graph of the stability of (a) an unpreserved shampoo, (b) a shampoo containing 0.1% (w/w) cinnamaldehyde, (c) a shampoo containing 1.0% (w/w) Hexahop Gold™, and (d) a shampoo containing 0.1% (w/w) cinnamaldehyde and 0.4% (w/w) Hexahop Gold™ after 7 days (based on fungal count).

[29] Figure 5 is a bar graph of the stability of (a) an unpreserved shampoo, (b) a shampoo containing 1.0% (w/w) Larex™ (arabinogalactan), (c) a shampoo containing 0.6% (w/w) potassium sorbate, and (d) a shampoo containing 0.5% (w/w) Larex™ and 0.5% (w/w) potassium sorbate after 14 days (based on fungal count).

[30] Figure 6 is a bar graph of the stability of (a) an unpreserved shampoo, (b) a shampoo containing 0.25% (w/w) lemon grass oil, (c) a shampoo containing 0.6% (w/w)

potassium sorbate, and (d) a shampoo containing 0.1% (w/w) lemon grass oil and 0.5% (w/w) potassium sorbate after 7 days (based on fungal count).

[31] Figure 7 is a bar graph of the stability of (a) an unpreserved shampoo, (b) a shampoo containing (w/w) Hexahop Gold™, (c) a shampoo containing 0.6% (w/w) potassium sorbate shampoo, (d) a shampoo containing 0.1% (w/w) cinnamaldehyde, and (e) a shampoo containing 0.3% (w/w) Hexahop Gold™, 0.1% (w/w) cinnamaldehyde, and 0.6% (w/w) potassium sorbate after 7 days.

Detailed Description of the Invention

Definitions

[32] The term "microorganisms" includes, but is not limited to, bacteria, fungi, yeasts, algae, insects, and pests.

[33] The term "about" or "approximately" means within an acceptable error range for the particular value as determined by one of ordinary skill in the art, which will depend in part on how the value is measured or determined, i.e., the limitations of the measurement system. For example, "about" can mean within 1 or more than 1 standard deviations, per the practice in the art. Alternatively, "about" can mean a range of up to 20%, preferably up to 10%, more preferably up to 5%, and more preferably still up to 1% of a given value. Alternatively, particularly with respect to biological systems or processes, the term can mean within an order of magnitude, preferably within 5-fold, and more preferably within 2-fold, of a value. Where particular values are described in the application and claims, unless otherwise stated the term "about" meaning within an acceptable error range for the particular value should be assumed.

14.

[34] The term "personal care products" refers to products intended for application to the human body, such as to skin, hair, and nails, including, but not limited to, shampoos, conditioners, creams, lotions (such as body lotions), cosmetics, and soaps.

[35] The term "smelling effective amount" refers to a sufficient amount of an agent incorporated into a product to give the product an odor.

[36] The term "potentiating" refers to the ability of a compound or composition to enhance or increase the effect of an antimicrobial compound or composition. Preferably, the efficacy of the combined mixture is greater than the additive effect of the ingredients.

[37] Suitable salts of sorbic acid, erythorbic acid, and benzoic acid include, but are not limited to, alkali metal or alkali earth metal salts, such as potassium and sodium.

Components for Mixtures

[38] Cinnamaldehyde from any source may be used in the present invention. For example, the cinnamaldehyde may be derived from cinnamon bark extracts (such as from bark and leaf), cassia leaf oil, cinnamomum cassia, cinnamon oils, cinnamal, cinnamyl alcohol, and mixtures thereof.

[39] A preferred salt of sorbic acid is potassium sorbate.

[40] A preferred salt of erythorbic acid is sodium erythorbate.

[41] A preferred salt of benzoic acid is sodium benzoate.

[42] Arabinogalactan and galactoarabinan may be derived from *Larix trea*. Arabinogalactan is available as Larex UF™ from Larex Inc. of White Bear Lake, MN.

[43] Preferred hexahydro-iso-alpha-acids and tetrahydro-iso-alpha-acids are those obtained from hops extracts, such as Hexahop Gold™ (also referred to as Hexahop hercin) available from John I. Hesa, Inc. of Washington, D.C.

[44] A preferred *Achillea fragrantissima* oils is *Achillea* oil.

[45] According to a specific embodiment, the antimicrobial composition contains at least 0.1% of sorbic acid, or a salt thereof, such as potassium sorbate.

Examples of Preferred Mixtures

(i) Cinnamaldehyde and Sorbic Acid, Erythorbic Acid, or a Salt Thereof

[46] A preferred mixture is cinnamaldehyde and sorbic acid or a salt thereof, such as potassium sorbate. Another preferred mixture is cinnamaldehyde and erythorbic acid or a salt thereof, such as sodium erythorbate. The weight ratio of cinnamaldehyde to (i) sorbic acid or a salt thereof or (ii) erythorbic acid or a salt thereof is preferably from about 10:1 to about 0.1:1 and more preferably from about 5:1 to about 0.2:1.

[47] Concentrates of the mixture preferably include from about 2 to about 40% by weight of cinnamaldehyde and from about 10 to about 60% by weight of sorbic acid, erythorbic acid, or a salt thereof, in water, with or without a hydroxyl co-solvent (such as glycerin or ethanol, which increase the solubility and stability of the cinnamaldehyde in the blends).

[48] Preferably, the pH of formulations including a mixture of (i) cinnamaldehyde and (ii) sorbic acid, erythorbic, or a salt thereof is less than 10, 9, 8.5, or 8. At a pH of less than 9, such formulations exhibit improved color stability. According to one preferred embodiment, the pH of a formulation containing a mixture of cinnamaldehyde and sorbic acid, erythorbic acid, or a salt thereof is lowered with hydrochloric acid. Preferably, a sufficient amount of hydrochloric acid is included in the formulation to lower its pH to less than 9, 8.5, or 8.

[49] A preferred preservative formulation includes from about 5 to about 20% (w/w) cinnamaldehyde, from about 20 to 50% potassium sorbate, ethanol, and water. A

more preferred preservative formulation includes about 15% cinnamaldehyde, about 40% potassium sorbate, 10% ethanol, and 35% water.

(ii) Combinations of Erythorbic Acid or a Salt Thereof, Citric Acid or a Salt Thereof, Glucono Delta Lactone, Benzoic Acid or a Salt Thereof, Sorbic Acid, EDTA, or a Salt Thereof

[50] Another preferred mixture is (a) erythorbic acid or a salt thereof (e.g., sodium erythorbate) and (b) one or more of (i) citric acid or a salt thereof, (ii) glucono delta lactone, (iii) benzoic acid or a salt thereof (e.g., sodium benzoate), (iv) sorbic acid or a salt thereof, or (v) ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) or a salt thereof.

[51] Another preferred mixture is (a) benzoic acid or a salt thereof (e.g., sodium benzoate) and (b) one or more of (i) citric acid or a salt thereof, (ii) glucono delta lactone, (iii) sorbic acid or a salt thereof, or (iv) ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) or a salt thereof.

[52] Erythorbic acid and salts thereof typically are not color stable in formulations, such as shampoos. Surprisingly, it has been found that these mixtures are color stable. It has also been surprisingly found that erythorbic acid and salts thereof and glucono delta lactone potentiate the biocidal efficacy of citric acid, benzoic acid, EDTA, and salts thereof.

[53] Preferred mixtures include, but are not limited to, those in the table below. Preferred and more preferred weight ratios are also provided in the table.

17

Mixture No.	Component (a)	Component (b)	Preferred Weight Ratio	More Preferred Weight Ratio
1	Benzoic Acid or a Salt Thereof	Erythorbic Acid or a Salt Thereof	about 0.1:1 to about 20:1	about 0.2:1 to about 5:1
2	Sorbic Acid or a Salt Thereof	Erythorbic Acid or a Salt Thereof	about 0.1:1 to about 20:1	about 0.2:1 to about 5:1
3	Benzoic Acid or a Salt Thereof	Glucono Delta Lactone	about 0.1:1 to about 20:1	about 0.2:1 to about 5:1
4	Glucono Delta Lactone	Erythorbic Acid or a Salt Thereof	about 0.1:1 to about 20:1	about 0.2:1 to about 5:1
5	Glucono Delta Lactone	Benzoic Acid or a Salt Thereof	about 0.1:1 to about 20:1	about 0.2:1 to about 5:1

[54] More preferred mixtures include, but are not limited to, those shown in the table below.

Mixture No.	Component (a)	Component (b)	Preferred Weight Ratio	More Preferred Weight Ratio
1	Sodium Benzoate	Sodium Erythorbate	about 1:1 to about 5:1	about 3:1
2	Potassium Sorbate	Sodium Erythorbate	about 1:1 to about 5:1	about 3:1
3	Sodium Benzoate	Glucono Delta Lactone	about 1:1 to about 5:1	about 3:1
4	Glucono Delta Lactone	Sodium Erythorbate	about 1:1 to about 5:1	about 3:1
5	Glucono Delta Lactone	Sodium Benzoate	about 1:1 to about 5:1	about 3:1

Antimicrobial Compositions

[55] The antimicrobial compositions of the present invention are useful as antimicrobial, fungicidal, and bactericidal agents (such as against allergens, tree and plant fungi, and plant and tree bacteria) and as preservatives in the papermaking, textile, agricultural, and coating industries and in personal care, household, industrial, and institutional products. The antimicrobial composition may be incorporated into substrates susceptible to microbial growth to preserve them. For example, the preservative system may be incorporated into or be a personal care product, such as a shampoo, conditioner, cream, lotion (such as body lotion), cosmetic, or soap; a household product, such as a fabric softener, laundry detergent, or hard surface cleaner; or an industrial product, such as paint, coatings, wood, textile, adhesive, sealant, leather, rope, paper, pulp, paper board, sheet rock, ceiling

{M:\5408\21899\00041659.DOC [REDACTED]}

tiles, plastic, fuel, petroleum, oil, rubber working fluid, metal working fluid, starches (such as pet food starch), or mineral slurry, such as a slurry of clay, calcium carbonate, or titanium oxide (TiO_2).

[56] Generally, the product contains an antimicrobial, preservative, bactericidal, and/or fungicidal effective amount of the antimicrobial composition. According to one embodiment, the product contains from about 0.01 to about 2.0% by weight of each component of the antimicrobial composition, based upon 100% total weight of product. According to another embodiment, the product includes from about 0.1 to about 1 or 2% by weight of the antimicrobial composition, based upon 100% weight of total product.

Cinnamaldehyde Preservative Systems

[57] Cinnamaldehyde and mixtures of (i) cinnamaldehyde and (ii) at least one of an alkanol dialkyl hydantoin, isothiazolone, and benzisothiazolinone (hereinafter referred to as "the preservative system") are useful as antimicrobial, fungicidal, and bactericidal agents (such as against allergens, tree fungi, and tree bacteria) and as preservatives in the papermaking, textile, agricultural, and coating industries and in personal care, household, industrial, and institutional products. The preservative system may be incorporated into substrates susceptible to microbial growth to preserve them. For example, the preservative system may be incorporated into or be a personal care product, such as a shampoo, conditioner, cream, lotion (such as body lotion), cosmetic, or soap; a household product, such as a fabric softener, laundry detergent, or hard surface cleaner; or an industrial product, such as paint, coatings, wood, textile, adhesive, sealant, leather, rope, paper, pulp, paper board, sheet rock, ceiling tiles, plastic, fuel, petroleum, oil, rubber working fluid, metal working fluid, starches (such as pet food starch), or mineral slurry, such as a slurry of clay, calcium carbonate, or titanium oxide (TiO_2).

{M:\5408\21899\00041639.DOC [REDACTED]}

20/10

[58] Generally, the antimicrobial composition and preservative system of the present invention acts quickly (e.g., reduces the microorganism (e.g., bacteria and/or fungi) count by 95, 99, 99.9, or 99.99% typically within an hour) and maintains efficacy (e.g., maintains less than 10 cfu/g) over long periods of time (e.g., for at least 7, 10, 14, or 28 days). The term "preservative effective amount" refers to an amount of the preservative system which maintains the microorganism count below 1000, 100, or 10 cfu/g for at least 1, 4, 7, 10, 14, or 28 days.

[59] The antimicrobial composition and preservative system may include a solvent, such as water and water miscible solvents, including, but not limited to, alcohols (e.g., methanol, ethanol, propanol, iso-propanol, and butanol), glycols (e.g. glycerin, diglycerin, butylene glycol, butoxydiglycol, propylene glycol, and dipropylene glycol), esters, ethers, polyethers, and any combination of any of the foregoing. For example, the solvent may comprise water and one or more glycol and/or one or more alcohol, such as glycerin, phenoxyethanol, benzyl alcohol, or ethanol. A specific solvent system comprises water and a glycol, such as glycerin. A second specific solvent system comprises water and an alcohol, such as ethanol.

[60] Other adjuvants may be included in the antimicrobial composition and preservative system as known to one of ordinary skill in the art. Suitable adjuvants include, but are not limited to, preservatives; solubilizing agents; chelating agents, such as ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) and salts thereof and zeolites; surfactants, such as cationic, anionic, nonionic, and amphoteric surfactants; antioxidants, such as butylated hydroxyanisole (BHA) and butylhydroxytoluene (BHT); amine oxides; tertiary amines; zinc compounds; hydrotropes; fluoride compounds; magnesium salts; calcium salts; carboxylic acids; phosphates; phosphonates; formaldehyde donors; glycereth-7; myristyl myristate; glutaraldehydes; biguanides; natural products, such as geraniol, usnic acid, and tea tree oils;

(M:\5408\21899\00041659.DOC [REDACTED])

and any combination of any of the foregoing. Suitable preservatives include, but are not limited to, quaternary ammonium chlorides; quaternary ammonium carbonates; benzalkonium chloride; iodine containing compounds, such as 3-iodo-2-propynyl butyl carbamate (IPBC); hydantoins, such as dimethylhydantoin and halogenated hydantoins; isothiazolinones; parabens, such as methylparaben, ethylparaben, and propylparaben; dehydroacetic acid and salts thereof; isocit; chloroxylenol; chlorhexidine; phenoxyethanol; benzyl alcohol; phenethyl alcohol; benzoic acid and salts thereof such as sodium benzoate; chlorobutanol; sorbic acid and salts thereof; triclosan; triclocarban; and any combination of any of the foregoing.

[61] The antimicrobial composition and preservative system may be incorporated into an aqueous or oil based system or an emulsion. A suitable solvent for an oil based system is phenoxyethanol and/or benzyl alcohol.

[62] The antimicrobial composition can be a liquid or a solid.

[63] When the synergistic mixture contains only two ingredients from the list above, the weight ratio of the first component to the second component typically ranges from about 0.01:100 to about 100:0.01, preferably ranges from about 0.1:20 to about 20:0.1, and more preferably ranges from about 1:10 to about 10:1. When the synergistic mixture contains three components, the third component can be in any amount, but typically the weight ratio of the third component to either of the first two components is from about 0.01:100 to about 100:0.01.

[64] To prepare a formulation containing the product of the present invention, a concentrate of the antimicrobial composition and preservative system is generally first prepared. The concentrate may include from about 0.01 to about 100% by weight of the antimicrobial composition and preservative system and preferably contains from about 5 to about 80% by weight of the antimicrobial composition, based upon 100% total weight of concentrate. For a two-component antimicrobial composition, the concentrate broadly

{M:\5408\21899\00041659.DOC [REDACTED]}

22
11

contains from about 0.01 to about 99.99% by weight of the first component and from about 99.99% to about 0.01% by weight of the second component (based upon 100% total weight of concentrate). When the preservatives system is cinnamaldehyde, the concentrate may include from about 0.01 to about 100% cinnamaldehyde by weight and preferably contains from about 5 to about 80% cinnamaldehyde by weight, based upon 100% total weight of concentrate. Table A illustrates the components and the ranges of components present in a typical concentrate for the cinnamaldehyde/alkanol substituted dialkylhydantoin mixtures (based upon 100% total weight of concentrate).

Table A

Ranges	Cinnamaldehyde	Alkanol Substituted Dialkylhydantoin, Isothiazolinone, Benzisothiazolinone
Broad	from about 0.01 to about 99.99%	from about 99.99 to about 0.01%
Preferred	from about 5 to about 95%	from about 95 to about 5%

[65] Before use, the concentrate is diluted, preferably with the same solvent as was used in the concentrate, and/or incorporated into a product. Use dilutions of the composition typically comprise an antimicrobial, preservative, fungicidally, or bactericidally effective amount of the antimicrobial composition or preservative system.

[66] Generally, use dilutions contain from about 0.0001% or 0.01% to about 2% by weight of the concentrate. According to one preferred embodiment, use dilutions contain from about 0.1 to about 1% by weight of the concentrate. In more preferred embodiments, the use dilution contains 0.2, 0.25 or 0.30% by weight of the concentrate. The use dilution generally contains from about 0.01, to about 2.0% by weight of each (M:\5408\21899\00041639.DOC 11/11/2003 10:00 AM)

antimicrobial ingredient, based upon 100% total weight of use dilution. According to a preferred embodiment, the antimicrobial composition contains from about 0.001 to about 10%, preferably from about 0.01 to about 1%, and more preferably from about 0.05 to about 0.5% by weight of each antimicrobial ingredient (e.g., cinnamaldehyde). When the preservative system is cinnamaldehyde, the use dilution may contain from about 0.001, 0.005, 0.01, 0.02, 0.03, 0.04, 0.05, 0.06, 0.07, 0.08, 0.09, or 0.1% to about 1, 0.5, 0.4, 0.3, 0.25, 0.2, 0.15, 0.1, 0.09, 0.08, 0.07, 0.06, 0.05, 0.04, 0.03, 0.02, or 0.01% by weight based upon 100% total weight of use dilution. Table B illustrates the components and generally the ranges of components present in the use dilution (based upon 100% total weight of use dilution).

Table B

Ranges	Cinnamaldehyde	Alkanol Substituted Dialkylhydantoin, Isothiazolinone, Benzisothiazolinone
Broad	from about 0.001 to about 10%	from about 0.001 to about 10%
Preferred	from about 0.01 to about 1%	from about 0.01 to about 1%
More Preferred	from about 0.05 to about 0.5%	from about 0.05 to about 0.5%

[67] According to another embodiment, the aforementioned preservative system is incorporated into a product at a concentration of about 0.1 to about 1 or 2% by weight, based upon 100% total weight of product.

[68] Another embodiment of the present invention is a method for inhibiting the growth of microorganisms, bacteria (e.g., *S. aureus* (ATCC # 6538), *P. aeruginosa* (M:\5408\21899\00041659.DOC [REDACTED])

(ATCC # 9027), and *E. coli* (ATCC # 8739)), and/or fungi (including plant and tree fungi) (e.g., *Candida albicans*, *Aspergillus niger* and *Phytophthora ramorum*) on a substrate by applying an antimicrobial, preservative, bactericidal, or fungicidal effective amount of the antimicrobial composition or preservative system of the present invention to the substrate. The antimicrobial composition or preservative system may be applied to the substrate by any method known in the art including, but not limited to, brushing, dipping, soaking, vacuum impregnation, and pressure treatment. A specific embodiment is a method for inhibiting the growth of the tree fungus *Phytophthora ramorum* by applying a fungicidal effective amount of the antimicrobial composition or preservative system of the present invention to the tree fungus or substrate (such as a tree) on which the tree fungus grows. *Phytophthora ramorum* causes Sudden Oak Death.

[69] The antimicrobial composition of the present invention may be prepared by mixing the antimicrobial components, and optionally, solvents, and adjuvants. The mixture may be heated and/or stirred to expedite mixing.

Examples

[70] The following examples illustrate the invention without limitation. All parts and percentages are given by weight unless otherwise indicated.

Example 1

[71] Each anionic shampoo sample in Figures 1-3 were tested as follows. A standardized mixed bacterial solution was prepared according to the following procedure. 3 agar stabs of *S. aureus* (ATCC # 6538), *P. aeruginosa* (ATCC # 9027), and *E. coli* (ATCC # 8739) were separately incubated at about 35°C for about 24 hours. Each stab was then washed with 3 mL of sterile 0.85% saline solution. The washes of the 3 stabs were pooled

(M:\5405\21899\00041639.DOC 2/2/2004 10:11 AM)

together to form an organism mixture. The absorbance of the organism mixture at 530 nm was adjusted to about 1.00 by adding saline. The spectrometer was calibrated with a saline blank. A 5 mL aliquot of the organism mixture was mixed together to produce the standardized mixed bacterial solution. Then, 40 g of each shampoo sample was inoculated with 0.2 mL of the standardized mixed bacterial solution and mixed. 1 g of the mixture was added to a sterile 20 x 150 mm screw can test tube.

[72] 9 mL of sterile D/E neutralizer broth was added to the test tube and mixed to form a 10^{-1} dilution. Serial dilutions were prepared through to a 10^{-6} dilution with phosphate buffered water. The serial dilutions were plated onto Tryptic Soy Agar and incubated for 2 days at about 35°C. Bacteria counts were performed after 21 days.

[73] The anionic protein shampoo composition was comprised of 35% by weight of sodium lauryl ether sulfate; 25% by weight of triethanolamine lauryl sulfate; 3% by weight coconut diethanolamide (cocamide DEA); 1% by weight of hydrolyzed collagen, available as Polypro 5000™ from Hormel Foods of Austin, MN; and 36% by weight of deionized water.

[74] The antimicrobial composition containing samples were prepared by mixing the appropriate amounts of the antimicrobial ingredients and the aforementioned anionic protein shampoo composition and heating the mixture to about 50° C for about 15 minutes.

[75] The results are shown in Figures 1-3.

Example 2

[76] Each anionic shampoo sample in Figures 4-7 were tested as follows. A standard mixed bacterial solution was prepared according to the following procedure. 2 agar slants of *Candida albicans* and 4 agar slants of *Aspergillus niger* were separately incubated at

about 25°C for about 48 hours and 7 days, respectively. Each slant was washed with 3 mL of sterile 0.85% saline solution, collected and macerated in a tissue grinder. Sufficient amounts of 0.85% saline solution were added to each slant to obtain a visual count under a microscope with a Neubauer Hemocytometer of each inoculum of *C. albicans* and *A. niger*. Equal volumes of each standardized inoculum of *C. albicans* and *A. niger* were mixed together to form the standardized mixed fungal solution.

[77] 40g of each shampoo sample was inoculated with 0.4 mL of the standardized mixed fungal solution and mixed. 1g of the mixture was added to a sterile 20 x 150mm screw cap test tube.

[78] 9 mL of sterile D/E neutralizer broth was added to the test tube and mixed to form a 10^{-1} dilution. Serial dilutions were prepared through to a 10^{-6} dilution with phosphate buffered water. The serial dilutions were plated onto Sabouraud dextrose agar and incubated 5 days at about 25°C. Fungal counts were performed after 0, 7, and/or 14 days.

[79] The anionic protein shampoo composition is described in Example 1. The shampoo samples were prepared by mixing the appropriate amounts of the antimicrobial ingredients and the anionic protein shampoo composition and heating the mixture to about 50°C for about 15 minutes.

[80] The results are shown in Figures 4-7.

Example 3

[81] The procedure described in Example 1 was repeated with the preservative formulations set forth in Table 1 below. The pH of the shampoo was adjusted to 6.5. The results are also shown in Table 1.

27/27

Table 1

Preservative Formulation	Day 0 cfu/g.	Day 7 cfu/g.	Day 14 cfu/g.	Day 28 cfu/g.
0.3% w/w of a mixture containing 75% potassium sorbate and 25% sodium erythorbate	$1-3 \times 10^6$	<10	<10	<10
0.3% w/w of a mixture containing 75% sodium benzoate and 25% sodium erythorbate	$1-3 \times 10^6$	<10	<10	<10
0.45% w/w sodium erythorbate	$1-3 \times 10^6$	$>3 \times 10^6$	$>3 \times 10^6$	$>3 \times 10^6$
0.45% w/w sodium benzoate	$1-3 \times 10^6$	1×10^5	7×10^5	<10
0.45% w/w potassium sorbate	$1-3 \times 10^6$	1×10^5	6×10^4	N.D.
Unpreserved Shampoo	$1-3 \times 10^6$	$>3 \times 10^6$	$>3 \times 10^6$	$>3 \times 10^6$

[82] From Table 1, synergism for (1) a 0.3% dilution of potassium sorbate (75%) and sodium erythorbate (25%) and (2) a 0.3% dilution of sodium benzoate (75%) and sodium erythorbate (25%) against mixed bacteria in shampoo was calculated by the method described in C.B. Kull *et al.*, "Mixtures of Quaternary Ammonium Compounds and Long-chain Fatty Acids as Antifungal Agents", *Applied Microbiology*, 9:538-541 (1961). The synergism value $(Q_A/Q_B + Q_B/Q_A)$ was determined. Q_A is the concentration of potassium sorbate or sodium benzoate (in percent by weight) in the mixture, which yielded 100% retardation of the bacteria, *i.e.*, resulted in a plate count of < 10 cfu/g after 7 days. Q_B is the concentration of potassium sorbate or sodium benzoate alone (in percent by weight) required to yield 100% retardation of the bacteria. Q_B is the concentration of sodium erythorbate (in percent by weight) in the mixture, which yielded 100% retardation of the bacteria. Q_b is the concentration of sodium erythorbate alone (in percent by weight) required to yield 100% retardation of the bacteria.

28
20

[83] When the value of $(Q_A/Q_a + Q_B/Q_b)$ is less than one, the mixture is synergistic. Values for $(Q_A/Q_a + Q_B/Q_b)$ of 1 and greater represent an additive effect and an antagonistic effect, respectively. The results are shown in Table 2 below.

Table 2

Preservative Mixture	Q_A	Q_B	Q_a	Q_b	$Q_A/Q_a + Q_B/Q_b$
75% potassium sorbate and 25% sodium erythorbate	0.225%	0.075%	0.45%	0.45%	0.67 (<1)
75% Sodium Benzoate and 25% Sodium erythorbate	0.225%	0.075%	0.45%	0.45%	0.67

Example 4

[84] Each anionic shampoo sample in Table 3 below was tested as follows. A standardized mixed bacterial solution was prepared according to the following procedure. 3 agar stabs of *S. aureus* (ATCC # 6538), *P. aeruginosa* (ATCC # 9027), and *E. coli* (ATCC # 8739) were separately incubated at about 35°C for about 24 hours. Each stab was then washed with 3 mL of sterile 0.85% saline solution. The washes of the 3 stabs were pooled together to form an organism mixture. The absorbance of the organism mixture at 530 nm was adjusted to about 1.00 by adding saline. The spectrometer was calibrated with a saline blank. A 5 mL aliquot of the organism mixture was mixed together to produce the standardized mixed bacterial solution. Then, 40 g of each shampoo sample was inoculated with 0.2 mL of the standardized mixed bacterial solution and mixed. 1 g of the mixture was added to a sterile 20 x 150 mm screw cap test tube.

[85] 9 mL of sterile D/E neutralizer broth was added to the test tube and mixed to form a 10^{-1} dilution, . Serial dilutions were prepared through to a 10^{-6} dilution with phosphate buffered water. The serial dilutions were plated onto Tryptic Soy Agar and

{M:\S408\21899\00041639.DOC ~~XXXXXXXXXX~~}

29

incubated for 2 days at about 35°C. Bacteria counts were performed after 0, 7, and 14 days. The results are shown in Table 1.

[86] The anionic protein shampoo composition was comprised of 35% by weight of sodium lauryl ether sulfate; 25% by weight of triethanolamine lauryl sulfate; 3% by weight coconut dioethanolamids (cocamide DEA); 1% by weight of hydrolyzed collagen, available as Polypro 5000™ from Hormel Foods of Austin, MN; and 36% by weight of deionized water.

[87] The cinnamaldehyde and other preservative containing samples were prepared by mixing the appropriate amounts of the preservatives and the aforementioned anionic protein shampoo composition and heating the mixture to about 50° C for about 15 minutes.

Table 3

Shampoo	<i>S. aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i> , and <i>E. coli</i> (cfu/g)		
	Day 0	Day 7	Day 14
Unpreserved Anionic Protein Shampoo Composition	3.0×10^7	3.0×10^7	3.0×10^7
0.25% Cinnamaldehyde	3.0×10^7	< 10	< 10
0.20% Cinnamaldehyde	3.0×10^7	< 10	< 10
0.10% Cinnamaldehyde	3.0×10^7	1.0×10^1	< 10
1.0% Benzyl Alcohol	3.0×10^7	5.0×10^6	5.3×10^6
1.0% LiquaPar Optima*	3.0×10^7	3.0×10^7	2.0×10^7
1% Tea Tree Oil	3.0×10^7	3.0×10^7	3.0×10^7
1% d-Limonene	3.0×10^7	3.0×10^7	3.0×10^7
1% Geraniol	3.0×10^7	3.0×10^7	3.0×10^7

{M:\5408\21899\00041659.DOC [REDACTED]}

1% Nerol	3.0×10^7	3.0×10^7	3.0×10^7
1% Citral	3.0×10^7	3.0×10^7	3.0×10^7
1% Eugenol	3.0×10^7	3.0×10^7	3.0×10^7
1% Hexahop	3.0×10^7	3.0×10^7	3.0×10^7

[88] * - LiquaPar Optima is phenoxyethanol (and) methylparaben (and) isopropylparaben (and) isobutylparaben (and) butylparaben and is available from ISP Labs of Wayne, NJ.

[89] All percentages in Table 3 are in percent by weight based upon 100% by weight of total shampoo.

Example 5

[90] Each anionic shampoo sample in Table 4 below was tested as follows. A standard mixed bacterial solution was prepared according to the following procedure. 2 agar slants of *Candida albicans* and 4 agar slants of *Aspergillus niger* were separately incubated at about 25°C for about 48 hours and 7 days, respectively. Each slant was washed with 3 mL of sterile 0.85% saline solution, collected and macerated in a tissue grinder. Sufficient amounts of 0.85% saline solution were added to each slant to obtain a visual count under a microscope with a Neubauer Hemocytometer of each inoculum of *C. albicans* and *A. niger*. Equal volumes of each standardized inoculum of *C. albicans* and *A. niger* were mixed together to form the standardized mixed fungal solution.

[91] 40g of each shampoo sample was inoculated with 0.4 mL of the standardized mixed fungal solution and mixed. 1g of the mixture was added to a sterile 20 x 150mm screw cap test tube.

{M:\5405\21899\00041659.DOC [REDACTED]}

[92] 9mL of sterile D/E neutralizer broth was added to the test tube and mixed to form a 10^{-1} dilution. Serial dilutions were prepared through to a 10^{-6} dilution with phosphate buffered water. The serial dilutions were plated onto Sabouraud dextrose agar and incubated 5 days at about 25°C. Fungal counts were performed after 0 and 14 days. The results are shown in Table 9.

[93] The anionic protein shampoo composition is described in Example 4. The shampoo samples were prepared by mixing the appropriate amounts of the preservatives and the anionic protein shampoo composition and heating the mixture to about 50°C for about 15 minutes.

Table 4

Shampoo	Fungal Plate Count (cfu/g)		
	Day 0	Day 7	Day 14
Unpreserved Anionic Protein Shampoo Composition	1.0×10^5	4.5×10^4	8.5×10^4
0.20 Cinnamaldehyde	1.0×10^5	< 10	< 10
0.10% Cinnamaldehyde	1.0×10^5	3.0×10^1	< 10
0.05% Cinnamaldehyde	1.0×10^5	8.0×10^3	< 10
1.0% Benzyl Alcohol	1.0×10^5	6.0×10^3	6.0×10^4
1.0% LiquaPar Optima	1.0×10^5	4.0×10^4	3.0×10^4

Example 6

[94] Each cream sample in Table 5 below was tested by the procedure described in Example 1. A glyceryl monostearate (GMS) cream as described in Table 3 below was prepared as follows. The polyoxyethylene glyceryl monostearate, glyceryl monostearate, cetearyl alcohol, and myristyl propionate were mixed and heated to 60° C in a first container. {M:\5408\21899\00041659.DOC [REDACTED] }

32
32

The glycerin and sterile deionized water were mixed and heated to 60° C in a second container. The solution in the first container was poured into the second container. The second container was maintained at 60° C for 10 minutes. The solution in the second container was allowed to cool. The pH of the solution was adjusted to pH 7 with sodium hydroxide to yield the GMS cream.

Table 5

Ingredient Trade Name	Chemical Name	Amount (% w/w)
Aldospere [®] MS-20 (Lonza)	Polyoxyethylene (POE) glyceryl monostearate	4.00
Aldo [®] (Lonza)	Glyceryl monostearate	6.00
TA 1618 (Proctor & Gamble)	Cetearyl alcohol	1.50
Lonzest [®] 143-S (Lonza)	Myristyl propionate	8.00
Glycon [®] G-100 (Lonza)	Glycerin	5.00
-	Sterile Deionized Water	75.50
Total		100.00

[95] The cream samples shown in Table 6 below were prepared by mixing the appropriate amounts of the preservatives and the GMS cream and heating the mixture to 50° C for 10-15 minutes. The results are shown in Table 6 below.

33

Table 6

Cream	<i>S. aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i> , and <i>E. coli</i> (cfu/g)		
	Day 0	Day 7	Day 14
Unpreserved GMS Cream	3.0×10^7	3.0×10^7	3.0×10^7
0.25% Cinnamaldehyde	3.0×10^7	< 10	< 10
0.10% Cinnamaldehyde	3.0×10^7	4.0×10^4	9.3×10^5

[96] The cream samples shown in Table 7 below were prepared by mixing the appropriate amounts of the preservatives and the GMS cream and heating the mixture to 50° C for 10-15 minutes. The results are shown in Table 7 below.

Table 7

Cream	Fungal Plate Count (cfu/g)		
	Day 0	Day 7	Day 14
Unpreserved GMS Cream	1.0×10^5	2.3×10^5	1.5×10^5
0.25% Cinnamaldehyde	1.0×10^5	< 10	< 10
0.10% Cinnamaldehyde	1.0×10^5	< 10	< 10

Example 7

[97] The procedure in Example 4 was repeated with the shampoo samples shown in Table 8 below. The results are shown in Table 8.

34

Table 8

Cream	<i>S. aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i> , and <i>E. coli</i> (cfu/g)		
	Day 0	Day 7	Day 14
Unpreserved Anionic Protein shampoo Composition	3.0×10^6	3.0×10^7	3.0×10^7
0.10% Cinnamaldehyde	3.0×10^6	1.0×10^1	< 10
0.05% Cinnamaldehyde	3.0×10^6	6.5×10^6	1.0×10^7
0.05% Glydant 2000™ *	3.0×10^6	2.0×10^2	1.0×10^2
0.02% Glydant 2000™ and 0.025% Cinnamaldehyde	3.0×10^6	< 10	< 10

[98] * - Glydant 2000™ is a 70% solution of hydantoin species including about 36% dimethylol dimethyl hydantoin (DMDMH), about 29% monomethylol dimethylhydantoin (MMDMH), and about 5% dimethyl hydantoin (DMH); and 30% water and is available from Lonza, Inc. of Fair Lawn, NJ.

[99] Synergism for the cinnamaldehyde/Glydant 2000™ solutions in Table 8 against *S. aureus*, *P. aeruginosa*, and *E. coli* was calculated by the method described in C.B. Kull *et al.*, "Mixtures of Quaternary Ammonium Compounds and Long-chain Fatty Acids as Antifungal Agents", *Applied Microbiology*, 9:538-541 (1961). The synergism value ($Q_A/Q_B + Q_B/Q_A$) in Table 7 was determined. Q_A is the concentration of cinnamaldehyde (in percent by weight) in the mixture, which yielded 100% retardation of the bacteria, i.e., resulted in a plate count of < 10 cfu/g after 14 days. Q_b is the concentration of cinnamaldehyde alone (in percent by weight) required to yield 100% retardation of the bacteria. Q_B is the concentration of Glydant 2000™ (in percent by weight) in the mixture, which yielded 100% retardation of the

bacteria. Q_b is the concentration of Glydant 2000™ alone (in percent by weight) required to yield 100% retardation of the bacteria.

[100] When the value of $(Q_A/Q_a + Q_B/Q_b)$ is less than one, the mixture is synergistic. Values for $(Q_A/Q_a + Q_B/Q_b)$ of 1 and greater than 1, represent an additive effect and an antagonistic effect, respectively.

[101] The results are shown in Tables 9 and 10 below.

Table 9

For Day 7

Preservative Mixture	Q_A	Q_B	Q_a	Q_b	$Q_A/Q_a + Q_B/Q_b$
0.05% Glydant 2000™	-	-	0.05%	-	-
0.10% Cinnamaldehyde	-	-	-	0.1%	-
0.02% Glydant 2000™ and 0.025% Cinnamaldehyde	0.02%	0.025%	-	-	0.65

Table 10

For Day 14

Preservative Mixture	Q _A	Q _B	Q _C	Q _D	Q _A /Q _C + Q _B /Q _D
0.05% Glydant 2000™	-	-	0.05%	-	-
0.10% Cinnamaldehyde	-	-	-	0.05%	-
0.02% Glydant 2000™ and 0.025% Cinnamaldehyde	0.02%	0.025%	-	-	0.90

Example 8

[102] The Minimum Inhibitory Concentration (MIC) of the preservative mixtures was tested. The MIC is the lowest concentration of an ingredient that will inhibit the growth of an organism. This study was conducted using the Hamilton Micro Lab AT Plus Autodilutor Liquid handling System. The programs for the auto-dilutor were based on Lonza's Standard Application Method SAPM# 412-01-1. The Hamilton Autodilutor was used to dilute the starting concentrations of the preservative combination by 50% using nutrient broth in 96 well micro titer plates and also to inoculate the microorganism in the test samples.

[103] This preservatives tested were Isocil™ (a blend of methyl isothiazolinone and methyl-chloro-isothiazolinone), Benzocil™ (benzisothiazolinone) and Lonzagard™ (benzethonium chloride), all of which are available from Lonza Inc. of Fair Lawn, NJ, in various concentrations and combinations with cinnamaldehyde. Controls were also included in each test plate. Each preservative combination was tested in duplicate against *Staphylococcus aureus* (ATCC # 6538) and *Escherichia coli* (ATCC # (MAS408V21899/00041659.DOC [REDACTED]))

32
37

8739).

[104] Test plates were diluted by the Hamilton Autodilutor and then inoculated with the test organism to achieve approximately 10⁶ colony forming units / gram in the test sample (cfu/g). The plates were then incubated in a 32 degree Celsius oven for 72 hours. Results were determined by checking for growth in the test samples versus the control wells on each plate (visual determination of turbidity in the wells). The MIC shown below in Table 11 was reported as the lowest test levels of preservative or preservative blend that did not show any growth.

[105] A mixture of 7.5 ppm (active) BenzocilTM and 25 ppm cinnamaldehyde effectively inhibited growth. Also, a mixture of 0.47 ppm (active) IsocilTM and 6.3 ppm cinnamaldehyde effectively inhibited growth.

Table 11

Test Material	MIC for <i>S. Aureus</i>
Cinnamaldehyde	125 ppm
Isocil TM (Isothiazolinone)	0.585 ppm (active)
Benzocil TM (Benzoisothiazolinone)	9.375 ppm (active)

[106] Synergism values for the IsocilTM/cinnamaldehyde and BenzocilTM/cinnamaldehyde combinations were calculated from the MIC values reported in Table 11 by the method described in Kull, *supra*, referred to above, and are set forth in Tables 12 and 13, below.

38
38

Table 12

Preservative Mixture	Q _A	Q _B	Q _A	Q _B	Q _A /Q _A + Q _B /Q _B
0.585 ppm (active) Isocil™	-	-	0.585	-	-
125 ppm Cinnamaldehyde	-	-	-	125	-
0.47ppm (active) Isocil™ and 6.3 ppm Cinnamaldehyde	0.47	6.3	-	-	0.85

Table 13

Preservative Mixture	Q _A	Q _B	Q _A	Q _B	Q _A /Q _A + Q _B /Q _B
9.375 ppm (active) Benzocil™	-	-	>9.375	-	-
125 ppm Cinnamaldehyde	-	-	-	>125	-
7.5 ppm (active) Benzocil™ and 25 ppm Cinnamaldehyde	7.5	25	-	-	<1.0

Example 9

[107] The color stability of the cinnamaldehyde/potassium sorbate mixtures described below were tested with a Gardner color test. Hydrochloric acid was added to adjust the pH of the formulation to the pH specified. The results are shown below

35
39

Stabilizer	None			Hydrochloric Acid	
Temperature	Initial	Room Temperature	37° C	Room Temperature	37° C
Initial pH	10.60	10.60	10.60	8.96	8.96
Color	6	10-11	14-15	7-8	11-12
Water	33.9	34.2	34.1	34.0	34.4
K sorbate	41.5	42.3	42.3	44.0	43.4
Cinnamaldehyde	14.8	15.1	14.9	15.5	15.6
Final pH	9.91	9.83	9.82	8.67	8.67

* * * * *

[108] All patents, applications, articles, publications, and test methods mentioned above are hereby incorporated by reference.

[109] Many variations of the present invention will suggest themselves to those skilled in the art in light of the above detailed description. Such obvious variations are within the full intended scope of the appended claims.

We claim:

1. An antimicrobial composition comprising an antimicrobial effective amount of a mixture comprising at least two of:

- (a) lemon grass oil;
- (b) cinnamaldehyde, cinnamon oil, cinnamonum cassia, cinnamon extract, cassia leaf oil, 3,4-dihydroxycinnamic acid or salt thereof, or a mixture thereof;
- (c) sorbic acid, or a salt thereof;
- (d) erythorbic acid, or a salt thereof;
- (e) benzoic acid, or a salt thereof;
- (f) arabinogalactan, galactoarabinan, or a mixture thereof;
- (g) a hexahydro-iso-alpha-acid, tetrahydro-iso-alpha-acid, or a mixture thereof;
- (h) *Achillea fragrantissima* oils, *Santolina fragrantissima* oils, Forsak oils, Lavender cotton oils; and
- (i) Glucono Delta Lactone.

2. The antimicrobial composition of claim 1, wherein the mixture comprises (a) cinnamaldehyde; and (b) sorbic acid or a salt thereof.

3. The antimicrobial composition of claim 2, wherein component (b) the salt is potassium sorbate.

4. The antimicrobial composition of claim 1, wherein the mixture comprises (a) erythorbic acid or a salt thereof, and (b) one or more of citric acid, glucono delta lactone, benzoic acid, sorbic acid, EDTA, or a salt thereof.

5. The antimicrobial composition of claim 1, wherein the mixture comprises (a) benzoic acid or a salt thereof, and (b) one or more of citric acid, glucono delta lactone, sorbic acid, EDTA, or a salt thereof.

6. The antimicrobial composition of claim 4, wherein the mixture comprises potassium sodium erythorbate and potassium sorbate.

7. The antimicrobial composition of claim 6, further comprising benzoic acid or a salt thereof.

8. The antimicrobial composition of claim 7, wherein the salt of benzoic acid is sodium benzoate.

9. The antimicrobial composition of claim 5, wherein the mixture comprises (a) sodium benzoate and sodium erythorbate.

10. The antimicrobial composition of claim 1, further comprising a solvent.

11. The antimicrobial composition of claim 10, wherein the solvent is selected from water, glycols, alcohols, and mixtures thereof.

41

42

12. The antimicrobial composition of claim 11, wherein the solvent is a mixture of water and a glycol.

13. The antimicrobial composition of claim 12, wherein the glycol is glycerin.

14. The antimicrobial composition of claim 10, wherein the solvent is a mixture of water and an alcohol.

15. The antimicrobial composition of claim 14, wherein the alcohol is ethanol.

16. The antimicrobial composition of claim 1, wherein the mixture comprises (a) cinnamaldehyde and (b) sorbic acid or a salt thereof.

17. The antimicrobial composition of claim 1, wherein the composition mixture is present at a concentration of from about 0.01 to about 2% by weight, based on 100% weight of the total composition.

18. A method of killing and/or inhibiting the growth of microorganisms on a substrate comprising applying an effective amount of the antimicrobial composition of claim 1 to the substrate.

19. The method of claim 18, wherein the microorganisms are selected from *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, *Candida albicans*, *Aspergillus niger* and *Phytophthora ramorum*.

20. A product other than a foodstuff, pharmaceutical, or cosmetic comprising a preservative effective amount of cinnamaldehyde, wherein the product is substantially free of parabens.

21. The product of claim 20, wherein the product is a household, industrial, or institutional product.

22. The product of claim 20, wherein the product is a personal care product.

23. The product of claim 22, wherein the personal care product is a shampoo, body lotion, conditioner, or soap.

24. The product of claim 20, wherein the product comprises less than a smelling effective amount of cinnamaldehyde.

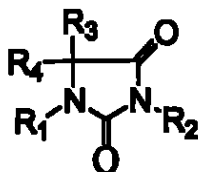
25. The product of claim 20, wherein the product is free of cinnamon oil.

26. A preservative formulation comprising an antimicrobial effective amount of a synergistic mixture comprising

- (a) cinnamaldehyde; and
- (b) at least one alkylol substituted dialkylhydantoin.

27. The preservative formulation of claim 26, wherein the alkylol substituted dialkyl hydantoin has the formula:

{M:1540882189900041639.DOC [REDACTED]}



wherein R_1 and R_2 are each independently hydrogen or $(CH_2)OH$, with the proviso that both R_1 and R_2 cannot be hydrogen, and R_3 and R_4 are each independently methyl, ethyl, propyl, or aryl.

28. The preservative formulation of claim 27, wherein the alkanol substituted dialkylhydantoin is dimethylol dimethylhydantoin.

29. A method of killing and/or inhibiting the growth of microorganisms on a product other than a foodstuff, pharmaceutical, or cosmetic, the method comprising applying an effective amount of cinnamaldehyde to the product, wherein the product is free of parabens.

30. A method of inhibiting the growth of microorganisms comprising applying an effective amount of the preservative formulation of claim 26.

31. A method of killing and/or inhibiting the growth of fungi on a substrate comprising applying an effective amount of cinnamaldehyde to the product, wherein the product is free of parabens.

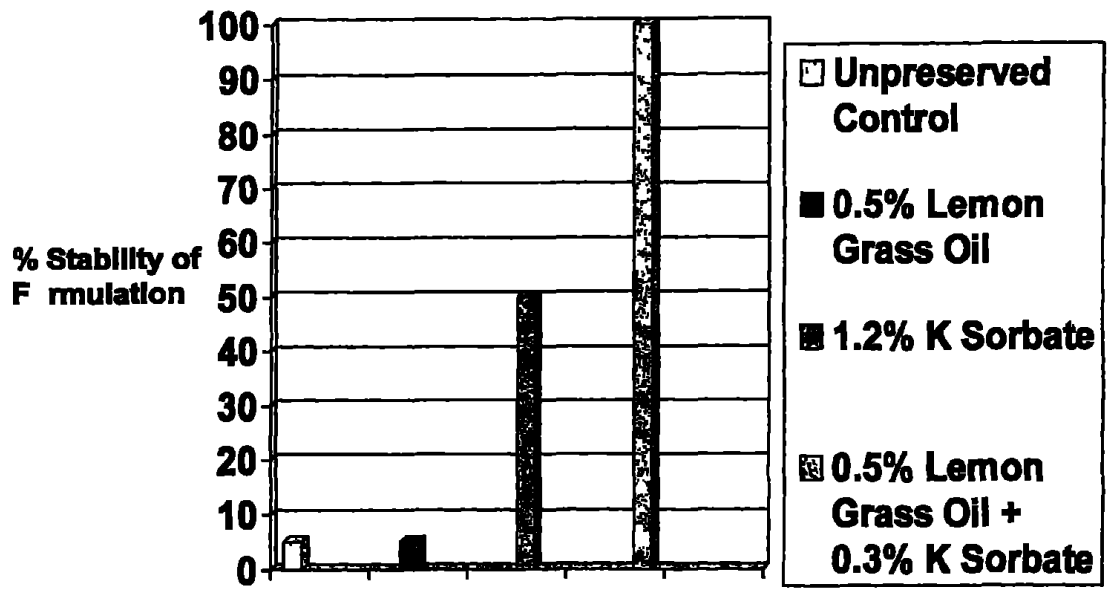
32. A method of inhibiting the growth of fungi on a substrate comprising applying an effective amount of the preservative formulation of claim 26.

Figure 1

WFO 2004/01416

1/7

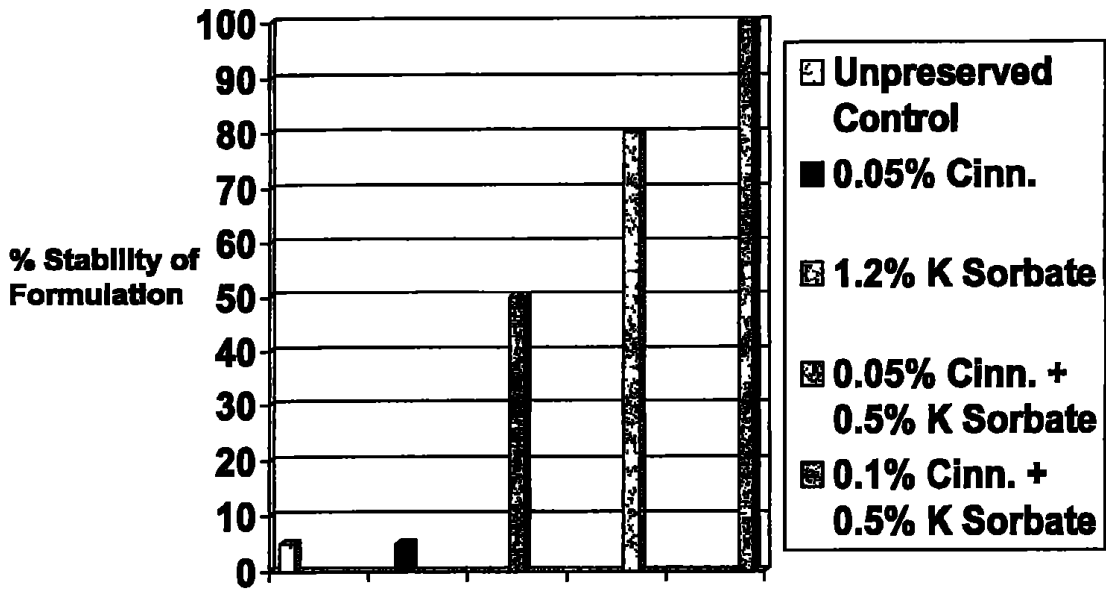
PCV/US2003/025090



% stability based on Bactera count at Day 21 of test - $>10^5$ organisms in formulation gives less than 10% stability, $10^3 - 10^4$ organisms in formulation gives <50% stability, $10^2 - 10^1$ organisms gives >80% stability, and <10 organisms gives 100% stability

[Handwritten mark]

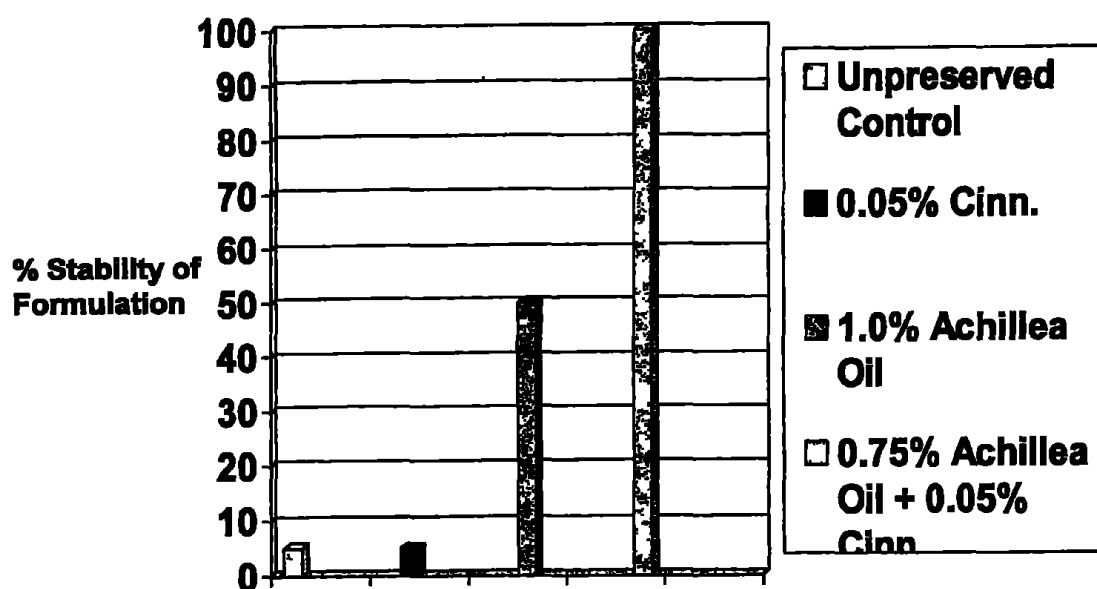
Figure 2



% stability based on Bacteria count at Day 21 of test - $>10^5$ organisms in formulation gives less than 10% stability, 10^3 - 10^4 organisms in formulation gives <50% stability, 10^2 - 10^1 organisms gives >80% stability, and <10 organisms gives 100% stability

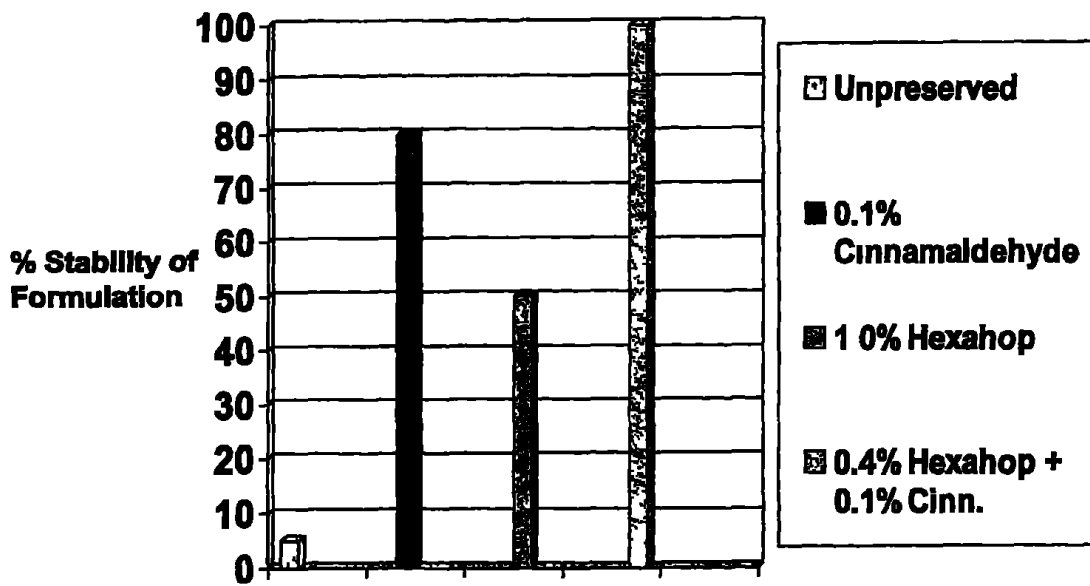
[Handwritten signature]

Figure 3



% stability based on Bacteria count at Day 14 of test - $>10^5$ organisms in formulation gives less than 10% stability, 10^3 - 10^4 organisms in formulation gives <50% stability, 10^2 - 10^1 organisms gives >80% stability, and <10 organisms gives 100% stability

Figure 4



% stability based on Fungal count at Day 7 of test - $>10^4$ organisms in formulation gives less than 10% stability, 10^2-10^3 organisms in formulation gives <50% stability, >10 organisms gives 80% stability, and <10 organisms gives 100% stability

5

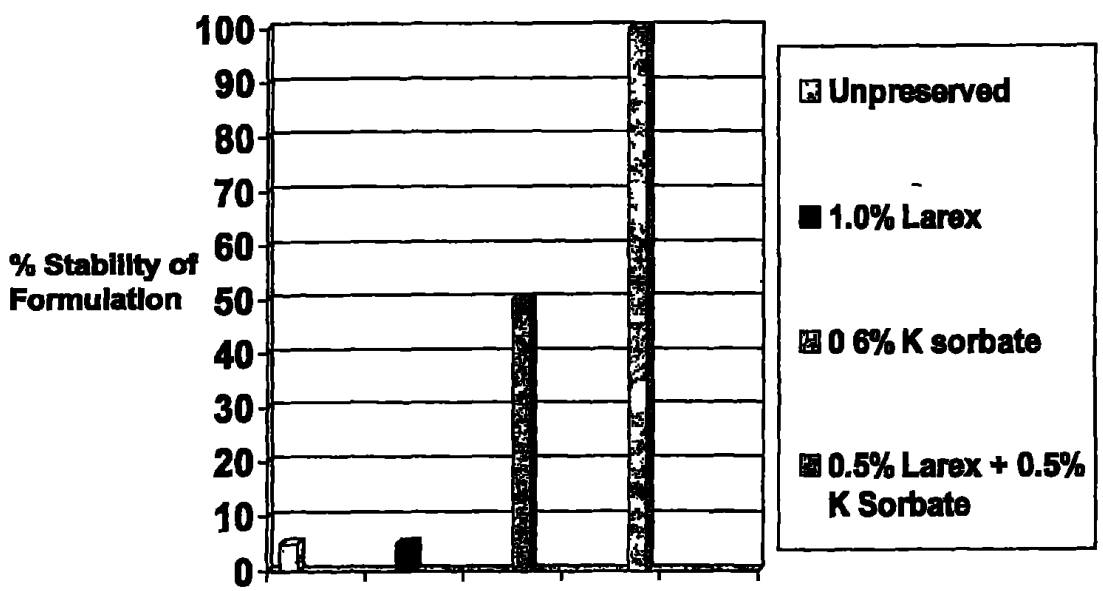
50

Figure 5

WFO 2004/01416

S7

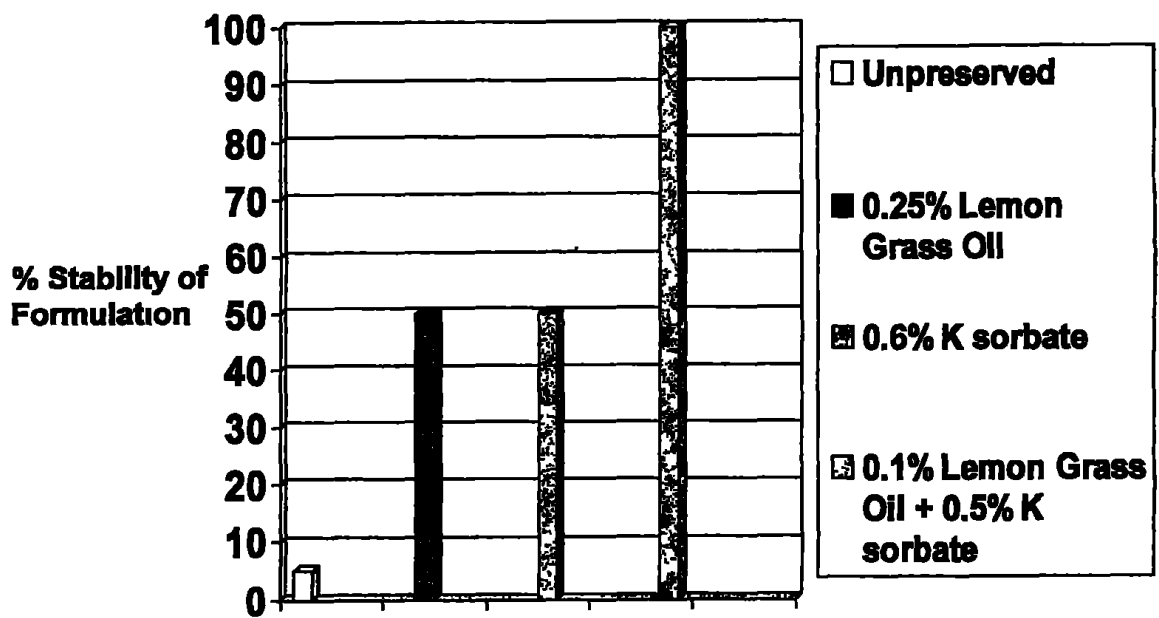
PC1/US2003/025090



% stability based on Fungal count at Day 14 of test - $>10^4$ organisms in formulation gives less than 10% stability, 10^2 - 10^3 organisms in formulation gives <50% stability, >10 organisms gives 80% stability, and <10 organisms gives 100% stability

50

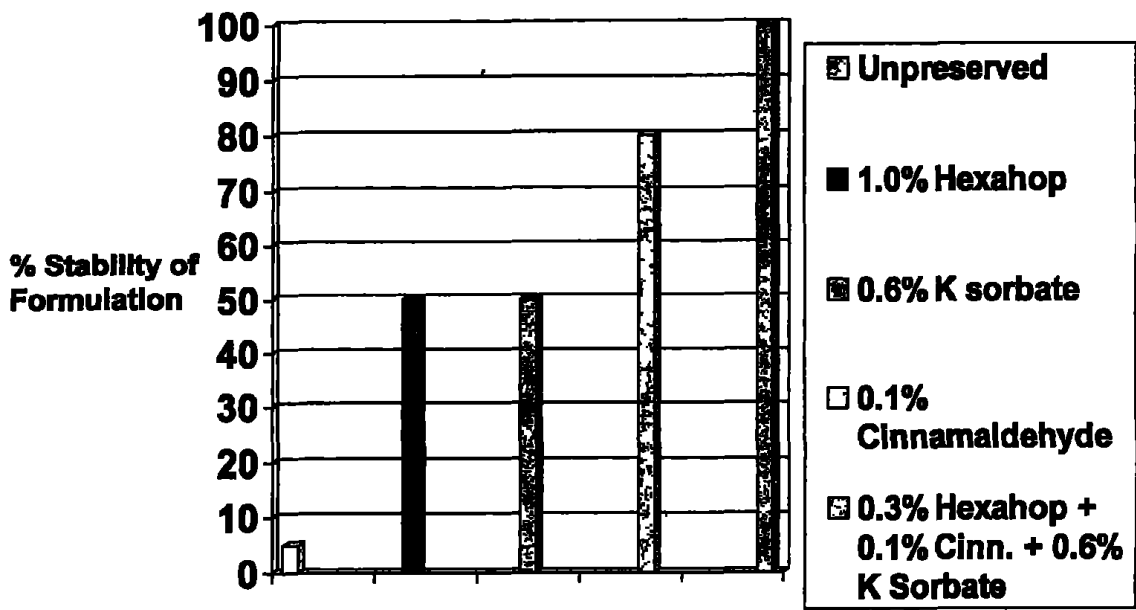
Figure 6



% stability based on Fungal count at Day 7 of test - $>10^4$ organisms in formulation gives less than 10% stability, 10^2 - 10^3 organisms in formulation gives <50% stability, >10 organisms gives 80% stability, and <10 organisms gives 100% stability

51

Figure 7



% stability based on Fungal count at Day 7 of test - $>10^4$ organisms in formulation gives less than 10% stability, 10^2 - 10^3 organisms in formulation gives <50% stability, >10 organisms gives 80% stability, and <10 organisms gives 100% stability

52

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US03/25080

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(7) : A61K 38/78; C11D 3/38

US CL : 424/739, 774; 514/881; 510/463

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

U.S. : 424/739, 774; 514/881; 510/463

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data bases consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
Please See Confirmation Sheet

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y, P — A, P	US 6,359,110 B1 (LOPES) 05 May 2003 (05.05.2003), see entire document.	1, 4-11, 14-16, 29
Y — A	US 6,330,784 B1 (SQUIRRE) 25 February 2002 (25.02.2002), see entire document.	2-3, 12-13, 17-28, 30-32 1-3, 5, 10-25, 29
Y — A	US 2002/0089981 A1 (LOPES) 04 April 2002 (04.04.2002), see entire document.	4, 6-9, 26-28, 30-32 1, 4-11, 14-16, 29
Y — A	US 5,965,518 A (NAKATRU et al.) 12 October 1999 (12.10.1999), see entire document.	2-3, 12-13, 17-28, 30-32 1-32
Y — A	US 4,489,674 A (SEAH et al.) 04 September 1984 (04.09.1984), see entire document.	1-3, 5, 10-25, 29 4, 6-9, 26-28, 30-32

☐ Further documents are listed in the continuation of Item C.

☐ See patent family member.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"B" earlier application or patent published on or after the international filing date

"C" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another document or other special reason (as specified)

"D" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"E" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"F" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to substantiate the principle or theory underlying the invention

"G" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"H" 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, each combination being obvious to a person skilled in the art

"I" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

05 December 2003 (05.12.2003)

Date of mailing of the international search report

11 DEC 2003

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, AIA: ISA/US

Commissioner for Patents

P.O. Box 1450

Alexandria, Virginia 22315-1450

Facsimile No. (703)305-3230

Authorized officer

Diana Jagon

Telephone No. (703) 308-1235

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

3F
5A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US02/25090

Continuation of B. FIELDS SEARCHED Item 3:

WEST 2.1 search terms: azoximicrobial, sorbic acid, cinnamaldehyde, sorbic acid, sodium sorbate, potassium sorbate, erythorbic acid, sodium erythorbic acid, potassium erythorbate, butyric acid alkylol dialkyl hydantoin, dimethylol dimethylhydantoin

67
55

COMPOSICIONES ANTIMICROBIANAS

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se relaciona con (1) las
5 composiciones antimicrobianas, (2) métodos para exterminar
y/o inhibir el crecimiento de microorganismos, (3)
conservar productos con los mismos, y (4) métodos para
potenciar las composiciones antimicrobianas.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

10

Los productos naturales, con frecuencia seguros,
en general son caros y no tienen eficacia biocida contra
una amplia gama de organismos tales como por ejemplo,
bacterias gram negativas y positivas y hongos. La mayoría
15 de productos naturales sólo son eficaces contra bacterias
gram positivas a concentraciones relativamente altas y no
son eficaces contra las bacterias gram negativas u hongos.

El cinamaldehído es un producto natural que se
ha utilizado (1) como un agente saborizante, (2) en
20 sistemas conservadores, y (3) para controlar poblaciones
de insectos y arácnidos. Véanse las patentes de los
Estados Unidos Nos. 4,525,480, 5,306, 707,5, 536,501,
5,676, 958, y 5,839, 224.

Existe una necesidad continua por sistemas
25 conservadores de bajo costo y seguros que sean eficaces

56
96

contra una amplia gama de microorganismos.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

La presente invención proporciona una
5 composición antimicrobiana que comprende una cantidad
eficaz antimicrobiana (tal como por ejemplo, un
conservador, bactericida, y/o cantidad eficaz fungicida)
de una mezcla que comprende al menos dos de:

- (a) aceite de limoncillo;
- 10 (b) cinamaldehído, aceite de canela, casia de
canela, extracto de canela, aceite de hoja de casia, ácido
3,4-dihidroxicinámico o una sal del mismo, o una mezcla de
los mismos;
- (c) ácido sórbico, o una sal del mismo;
- 15 (d) ácido eritórbito o una sal del mismo;
- (e) ácido benzoico, o una sal del mismo;
- (f) arabinogalactano, galactoarabinano o una
mezcla de los mismos;
- (g) un hexahidro-iso-alfa-ácido, tetrahydro-
20 iso-alfa-ácido, o una mezcla de los mismos;
- (h) aceites de Achillea fragrantissima, aceites
de Santolina fragrantissima, aceites de Forssk, aceites de
algodón de lavanda; y
- (i) glucono delta lactona.

25 De preferencia, las mezclas de la presente

57
57

invención incluyen una cantidad eficaz sinérgica antimicrobiana (por ejemplo, conservador, bactericida y/o fungicida) de los ingredientes mencionados anteriormente.

Las mezclas preferidas de la presente invención incluyen de manera enunciativa, aquellas mostradas en la siguiente tabla.

Mezcla No.	Componente (a)	Componente (b)	Componente (c)
10	1	Cinamaldehído, aceite de limoncillo, arabinogalactano, galactoarabinano o una mezcla de los mismos	Ácido sórbico o una sal del mismo
15	2	Cinamaldehído	Aceite de achillea, arabinogalactano, galactoarabinano o una mezcla de los mismos
20	3	Cinamaldehído	Arabinogalactano, galactoarabinano o una mezcla de los mismos
	4	Cinamaldehído	Ácido sórbico o una sal del mismo
25	5	Cinamaldehído	Ácido eritórbito o una sal del mismo

5

10

15

Mezcla No.	Componente (a)	Componente (b)	Componente (c)
6	Ácido benzoico o una sal del mismo (por ejemplo, benzoato de sodio)	Ácido eritórbito o una sal del mismo	
7	Ácido sórbico o una sal del mismo	Ácido eritórbito o una sal del mismo	
8	Cinamaldehído, ácido benzoico o una sal del mismo (por ejemplo, benzoato de sodio), o ácido sórbico o una sal del mismo	Glucono Delta Lactona	

20

25

En todas las mezclas mencionadas anteriormente que contienen ácido eritórbito (o una sal del mismo) o glucono delta lactona el ácido eritórbito (o una sal del mismo) o glucono delta lactona potencia la eficacia antimicrobiana del conservador (por ejemplo, ácido sórbico o ácido benzoico) en la mezcla.

Otra modalidad es un método para exterminar y/o inhibir el crecimiento de microorganismos en un substrato o en un producto al aplicar una cantidad eficaz de la composición antimicrobiana de la presente invención al

substrato o al producto.

Otra modalidad es un método para potenciar la eficacia antimicrobiana de una composición antimicrobiana que contiene ácido sórbico, ácido benzoico, o sales de los mismos, al agregar incluir ácido eritórbito o una sal del mismo, o glucono delta lactona en la composición antimicrobiana.

Todavía otra modalidad es un producto que comprende una cantidad eficaz antimicrobiana, conservadora, bactericida y/o fungicida de la composición antimicrobiana de la presente invención. El producto puede ser un sólido o líquido. Las composiciones antimicrobianas de la presente invención son particularmente eficaces como conservadores en los productos para el cuidado personal.

Todavía otra modalidad es un método para conservar un producto (por ejemplo, un producto para el cuidado personal) al incorporar una cantidad eficaz conservadora de la composición antimicrobiana de la presente invención en el producto.

Todavía otra modalidad es un método para exterminar y/o inhibir el crecimiento de hongos arborícola u otros vegetales en una planta (tal como por ejemplo, un árbol) al aplicar una cantidad eficaz de la composición antimicrobiana de la presente invención a la planta y/o al

suelo que rodea la planta.

Todavía otra modalidad es un producto (de preferencia un producto distinto de un comestible, farmacéutico, o cosmético) que comprende una cantidad eficaz conservadora de cinamaldehído o ácido eritórbito o una sal del mismo (por ejemplo, eritorbato de sodio). El producto en general está prácticamente libre o totalmente libre de parabenos (tales como por ejemplo, metilparabeno, etilparabeno, y propilparabeno). El producto puede ser, por ejemplo, un producto doméstico (por ejemplo, para el cuidado personal), industrial, o institucional. Los productos para el cuidado personal preferidos incluyen de manera enunciativa: champús, lociones (por ejemplo, lociones corporales), acondicionadores y jabones. Los productos domésticos adecuados incluyen de manera enunciativa: suavizantes de telas detergentes para lavandería y limpiadores para superficie dura. De acuerdo con una modalidad, el producto contiene menos de aproximadamente 1, 0.5, 0.4, 0.3, 0.25, 0.2, 0.15, 0.1, 0.09, 0.08, 0.07, 0.06, 0.05, 0.04, 0.03, 0.02 ó 0.01% en peso de parabenos, con base en el 100% del peso total del producto. De acuerdo con una modalidad preferida, el producto contiene menos de una cantidad eficaz aromática de cinamaldehído. El producto de preferencia contiene más de 0.01, 0.03, 0.05, 0.07, 0.09 ó 0.1% en peso de

cinamaldehído. El producto de preferencia está prácticamente libre o completamente libre de aceite de canela. De acuerdo con una modalidad, el producto no contiene una cantidad eficaz conservadora de un conservador distinto a cinamaldehído o ácido eritórbito o una sal del mismo. De acuerdo con otra modalidad, el único conservador en el producto es cinamaldehído o ácido eritórbito o una sal del mismo.

Todavía otra modalidad es un método para exterminar y/o inhibir el crecimiento de microorganismos en un producto (tal como por ejemplo, un producto distinto de un comestible, producto farmacéutico o cosmético) que comprende aplicar una cantidad eficaz de cinamaldehído al producto. El producto de preferencia está prácticamente libre o completamente libre de parabenos.

Todavía otra modalidad es un método para conservar un producto (de preferencia un producto distinto a un comestible, producto farmacéutico o cosmético) que comprende aplicar una cantidad eficaz de cinamaldehído al producto. El producto puede estar prácticamente libre o completamente libre de parabenos.

Todavía otra modalidad es un método para exterminar y/o inhibir el crecimiento de microorganismos en un producto (tal como por ejemplo (i) un producto distinto a un comestible o (ii) un producto distinto a

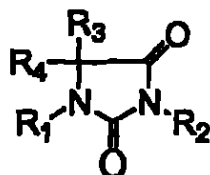
62
62

comestible, producto farmacéutico o cosmético) que comprende aplicar una cantidad eficaz de ácido eritórbito o una sal del mismo al producto.

5 Todavía otra modalidad es un método para conservar un producto (de preferencia (i) un producto distinto a un comestible o (ii) un producto distinto a un comestible, producto farmacéutico o cosmético) que comprende aplicar una cantidad eficaz de ácido eritórbito o una sal del mismo al producto. El producto puede estar
10 prácticamente libre o completamente libre de parabenos.

Todavía otra modalidad de la presente invención es un método para exterminar y/o inhibir el crecimiento de microorganismos en un sustrato al aplicar una cantidad eficaz antimicrobiana o conservadora de cinamaldehído o
15 ácido eritórbito o una sal del mismo (de preferencia sin aplicar ninguno de los parabenos).

Todavía otra modalidad es una formulación conservadora que comprende una mezcla sinérgica antimicrobiana que comprende cinamaldehído y al menos un
20 conservador para cuidado personal convencional, tal como por ejemplo, isotiazolinonas, benzisotiazolinonas y/o donadores de formaldehído, tales como por ejemplo, dialquilhidantoínas alcohol sustituidas. De preferencia, la dialquilhidantoína alcohol sustituida es un compuesto
25 de la fórmula:



(V)

5

en donde R_1 y R_2 cada uno son independientemente hidrógeno o $(CH_2)OH$, con la condición de que tanto R_1 como R_2 no puedan ser hidrógeno, y R_3 y R_4 cada uno son independientemente metilo, etilo, propilo o arilo. Las

10 dialquilhidantoínas alcanol sustituidas preferidas incluyen de manera enunciativa: 1,3-dimetilol-5,5-dimetilhidantoína (DMDMH, por sus siglas en inglés) y monometilol dimetilhidantoína (MMDMH, por sus siglas en inglés). De preferencia, la formulación conservadora

15 comprende una cantidad eficaz conservadora de la mezcla sinérgica. De acuerdo con una modalidad, la formulación conservadora comprende una cantidad bactericida y/o fungicidamente eficaz de la mezcla sinérgica. La formulación conservadora puede contener menos de una

20 cantidad eficaz aromática de cinamaldehído. De preferencia, la formulación conservadora está prácticamente libre o completamente libre de parabenos. La formulación conservadora se puede incorporar en un producto, tal como por ejemplo, aquellos analizados en

25 esta solicitud.

6X

Todavía otra modalidad es un método para exterminar y/o inhibir el crecimiento de microorganismos en un producto (tal como por ejemplo, un producto distinto a un comestible, producto farmacéutico o cosmético) que comprende aplicar una cantidad eficaz de la formulación conservadora mencionada anteriormente al producto. De acuerdo con una modalidad, el producto está prácticamente libre o completamente libre de parabenos.

Todavía otra modalidad de la presente invención es un método para exterminar y/o inhibir el crecimiento de microorganismos en un sustrato al aplicar una cantidad eficaz antimicrobiana o conservadora de la formulación conservadora de la presente invención.

Todavía otra modalidad es un método para exterminar y/o inhibir el crecimiento de hongos en un sustrato que comprende aplicar una cantidad eficaz de la formulación conservadora mencionado anteriormente al producto. De acuerdo con una modalidad, el producto está prácticamente libre o completamente de parabenos.

Las formulaciones y productos de la presente invención de preferencia tienen un pH menor a 10, 9, 8.5 ó 8.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La Figura 1 es una gráfica de barras de la estabilidad de (a) un champú sin conservador, (b) un

champú que contiene 0.5% (p/p) de aceite de limoncillo,
(c) un champú que contiene 1.2% (p/p) de sorbato de
potasio, y (d) un champú que contiene 0.5% (p/p) de aceite
de limoncillo y 0.3% (p/p) de sorbato de potasio después
5 de 21 días (con base en un conteo bacteriano).

La Figura 2 es una gráfica de barras de la
estabilidad de (a) un champú sin conservador, (b) un
champú que contiene 0.05% (p/p) de cinamaldehído, (c) un
champú que contiene 1.2% (p/p) de sorbato de potasio, (d)
10 un champú que contiene 0.05% de cinamaldehído y 0.5% de
sorbato de potasio, y (e) un champú que contiene 0.1%
(p/p) de cinamaldehído y 0.5% (p/p) de sorbato de potasio
después de 21 días (con base en un conteo bacteriana).

La Figura 3 muestra una gráfica de barra de la
15 estabilidad de (a) un champú sin conservador, (b) un
champú que contiene 0.05% (p/p) de cinamaldehído, (c) un
champú que contiene 1.0% (p/p) de aceite de achillea, y
(d) un champú que contiene 0.05% (p/p) de cinamaldehído y
0.75% (p/p) de aceite de achillea después de 21 días (con
20 base en un conteo bacteriano).

La Figura 4 es una gráfica de barras de la
estabilidad de (a) un champú sin conservador, (b) un
champú que contiene 0.1% (p/p) de cinamaldehído, (c) un
champú que contiene 1.0% (p/p) de Hexahop Gold^{HR}, y (d) un
25 champú que contiene 0.1% (p/p) de cinamaldehído y 0.4%

66

(p/p) de Hexahop Gold^{MR} después de 7 días (con base en la conteo fungal).

La Figura 5 es una gráfica de barras de la estabilidad de (a) un champú sin conservador, (b) un champú que contiene 1.0% (p/p) de Larex^{MR} (arabinogalactano), (c) un champú que contiene 0.6% (p/p) de sorbato de potasio, y (d) un champú que contiene 0.5% (p/p) de Larex^{MR} y 0.5% (p/p) de sorbato de potasio después de 14 días (con base en un conteo fungal).

La Figura 6 es una gráfica de barras de la estabilidad de (a) un champú sin conservador, (b) un champú que contiene 0.25% (p/p) de aceite de limoncillo, (c) un champú que contiene 0.6% (p/p) de sorbato de potasio, y (d) un champú que contiene 0.1% (p/p) de aceite de limoncillo y 0.5% (p/p) de sorbato de potasio después de 7 días (con base en un conteo fungal).

La Figura 7 es una gráfica de barras de la estabilidad de (a) un champú sin conservador, (b) un champú que contiene (p/p) de Hexahop Gold^{MR}, (c) un champú que contiene 0.6% (p/p) de sorbato de potasio, (d) un champú que contiene 0.1% (p/p) de cinamaldehído, y (e) un champú que contiene 0.3% (p/p) de Hexahop Gold^{MR}, 0.1% (p/p) de cinamaldehído, y 0.6% (p/p) de sorbato de potasio después de 7 días.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓNDefiniciones

El término "microorganismos" incluye de manera enunciativa bacterias, hongos, levaduras, algas, insectos, y plagas.

El término "aproximadamente" o "de aproximadamente" significa que está dentro de una variación de error aceptable para el valor particular según se determina por alguien con experiencia en la técnica, que dependerá en parte de la forma en que el valor se mida o determine, es decir, las limitaciones del sistema de medición. Por ejemplo, "aproximadamente" puede significar dentro de 1 o más de 1 desviaciones estándar, por la práctica en la técnica. Alternativamente, "aproximadamente" puede significar una variación de hasta 20%, de preferencia hasta 10%, más mayor preferencia hasta 5%, y con la máxima preferencia incluso hasta 1% de un valor determinado. Alternativamente, en particular con respecto a sistemas o procesos biológicos, el término puede significar que está dentro de un orden de magnitud, de preferencia dentro de 5 veces, y de mayor preferencia dentro de 2 veces, de un valor. Cuando se describen valores particulares en la solicitud y reivindicaciones, a menos que se establezca de otra manera, el término "aproximadamente" significa que está dentro de una

68

variación de error aceptable para el valor particular que se deba asumir.

El término "producto para el cuidado personal" se refiere a productos destinados a la aplicación al cuerpo humano, tales como por ejemplo, a la piel, cabello, y uñas, incluyendo de manera enunciativa, champús, acondicionadores, cremas, lociones (tales como por ejemplo lociones corporales), cosméticos y jabones.

El término "cantidad eficaz aromática" se refiere a una cantidad suficiente de un agente incorporado en un producto para proporcionar al producto un olor.

El término "potenciar" se refiere a la capacidad de un compuesto o composición para intensificar o aumentar el efecto de un compuesto o composición antimicrobiana. De preferencia, la eficacia de la mezcla combinada es mayor que el efecto aditivo de los ingredientes.

Las sales adecuadas de ácido sórbico, ácido eritórbito y ácido benzoico incluyen de manera enunciativa, sales de metal alcalino o metal alcalinotérreo, tales como por ejemplo, potasio y sodio.

Componentes para las mezclas

El cinamaldehído proveniente de cualquier fuente se puede utilizar en la presente invención. Por ejemplo, el cinamaldehído se puede derivar de extractos de corteza

de canela (tales como por ejemplo, de corteza y hoja), aceite de hoja de casia, casia de canela, aceites de canela, cinnamal, alcohol de cinamílico y mezclas de los mismos.

5 Una sal preferida de ácido sórbico es sorbato de potasio.

 Una sal preferida de ácido eritórbito es eritorbato de sodio.

 Una sal preferida de ácido benzoico es benzoato
10 de sodio.

 El arabinogalactano y galactoarabinano se pueden derivar árboles Larex. El arabinogalactano está disponible como Larex UF^{MR} de Larex Inc. de White Bear Lake, MN.

15 Los hexahidro-iso-alfa-ácidos y tetrahidro-iso-alfa-ácidos preferidos son aquellos obtenidos de extractos de lúpulo, tales como por ejemplo, Hexahop Gold^{MR} (también denominado como Hexahop en la presente) disponible de John I. Haas, Inc. de Washington, D. C.

20 Un aceite de Achillea fragrantissima preferido es aceite de Achillea.

 De acuerdo con una modalidad específica, la composición antimicrobiana contiene al menos 0.1% de ácido sórbico, o una sal del mismo, tal como por ejemplo,
25 sorbato de potasio.

20

Ejemplos de mezclas preferidas

(i) Cinamaldehído y ácido sórbico, ácido eritórbito y una sal de los mismos

5 Una mezcla preferida es cinamaldehído y ácido sórbico o una sal del mismo, tal como por ejemplo, sorbato de potasio. Otra mezcla preferida es cinamaldehído y ácido eritórbito o una sal del mismo, tal como por ejemplo, eritorbato de sodio. La proporción en peso de
10 cinamaldehído a (i) ácido sórbico o una sal del mismo o (ii) ácido eritórbito o una sal del mismo de preferencia está entre aproximadamente 10:1 hasta 0.1:1 y de mayor preferencia entre aproximadamente 5:1 hasta 0.2:1.

 Los concentrados de la mezcla de preferencia
15 incluyen entre aproximadamente 2 hasta 40% en peso de cinamaldehído y entre aproximadamente 10 hasta 60% en peso de ácido sórbico, ácido eritórbito, o una sal del mismo, en agua, con o sin un co-solvente de hidróxilo (tal como por ejemplo, glicerina o etanol, que aumenta la
20 solubilidad y estabilidad del cinamaldehído en las combinaciones).

 De preferencia, el pH de la formulación incluyendo una mezcla de (i) cinamaldehído y (ii) ácido sórbico, eritórbito o una sal de los mismos es menor a
25 10,9, 8.5 ó 8. A un pH menor a 9, estas formulaciones

21

exhiben una estabilidad mejorada de color. De acuerdo con una modalidad preferida, el pH de una formulación que contiene una mezcla de cinamaldehído y ácido sórbico, ácido eritórbito, o una sal de los mismos se disminuye con ácido clorhídrico. De preferencia, una cantidad suficiente de ácido clorhídrico se incluye en la formulación para disminuir su pH a menos de 9, 8.5 ó 8.

Una formulación conservadora preferida incluye entre aproximadamente 5 hasta 20% (p/p) de cinamaldehído, entre aproximadamente 20 hasta 50% de sorbato de potasio, etanol y agua. Una formulación conservadora más preferida incluye aproximadamente 15% de cinamaldehído, aproximadamente 40% de sorbato de potasio, 10% de etanol y 35% de agua.

15

(ii) Combinaciones de ácido eritórbito y una sal del mismo, ácido cítrico o una sal del mismo, glucono delta lactona, ácido benzoico o una sal del mismo, ácido sórbico, EDTA, o una sal del mismo

20

Otra mezcla preferida es (a) ácido eritórbito o una sal del mismo (por ejemplo, eritorbato de sodio) y (b) uno o más de (i) ácido cítrico o una sal del mismo, (ii) glucono delta lactona, (iii) ácido benzoico o una sal del mismo (por ejemplo, benzoato de sodio), (iv) ácido sórbico o una sal del mismo, o (v) ácido etilendiamintetracético

25

72

(EDTA, por sus siglas en inglés) o una sal del mismo.

Otra mezcla preferida es (a) ácido benzoico o una sal del mismo (por ejemplo, benzoato de sodio) y (b) uno o más de (i) ácido cítrico o una sal del mismo, (ii) glucono delta lactona, (iii) ácido sórbico o una sal del mismo, o (iv) ácido etilendiamintetracético (EDTA) o una sal del mismo.

El ácido eritórbito y las sales del mismo típicamente no tienen color estable en las formulaciones, tales como por ejemplo, champús. De manera sorprendente, se ha encontrado que estas mezclas tienen color estable. También se ha encontrado sorprendentemente que el ácido eritórbito y las sales del mismo y glucono delta lactona potencian la eficacia biocida del ácido cítrico, ácido benzoico, EDTA, y las sales de los mismos.

Las mezclas preferidas incluyen de manera enunciativa: aquellas de la siguiente tabla. También se proporcionan en la tabla las proporciones en peso preferidas y más preferidas.

73

5

10

15

20

25

Mezcla No.	Componente (a)	Componente (b)	Proporción en peso preferida	Proporción en peso más preferida
1	Ácido benzoico o una sal del mismo	Ácido eritórbito o una sal del mismo	entre aproximadamente 0.1:1 hasta 20:1	entre aproximadamente 0.2:1 hasta 5:1
2	Ácido sórbico o una sal del mismo	Ácido eritórbito o una sal del mismo	entre aproximadamente 0.1:1 hasta 20:1	entre aproximadamente 0.2:1 hasta 5:1
3	Ácido benzoico o una sal del mismo	Glucona delta lactona	entre aproximadamente 0.1:1 hasta 20:1	entre aproximadamente 0.2:1 hasta 5:1
4	Glucona delta lactona	Ácido eritórbito o una sal del mismo	entre aproximadamente 0.1:1 hasta 20:1	entre aproximadamente 0.2:1 hasta 5:1
5	Glucona delta lactona	Ácido benzoico o una sal del mismo	entre aproximadamente 0.1:1 hasta 20:1	entre aproximadamente 0.2:1 hasta 5:1

2X
7A

Las mezclas más preferidas incluyen de manera enunciativa aquellas mostradas en la siguiente tabla.

5	Mezcla No.	Componente (a)	Componente (b)	Proporción en peso preferida	Proporción en peso más preferida
	1	Benzoato de sodio	Eritorbato de sodio	entre aproximadamente 1:1 hasta 5:1	aproximadamente 3:1
10	2	Sorbato de potasio	Eritorbato de sodio	entre aproximadamente 1:1 hasta 5:1	aproximadamente 3:1
15	3	Benzoato de sodio	Glucona delta lactona	entre aproximadamente 1:1 hasta 5:1	aproximadamente 3:1
	4	Glucona delta lactona	Eritorbato de sodio	entre aproximadamente 1:1 hasta 5:1	aproximadamente 3:1
20	5	Glucona delta lactona	Benzoato de sodio	entre aproximadamente 1:1 hasta 5:1	aproximadamente 3:1

35
75Composiciones antimicrobianas

Las composiciones antimicrobianas de la presente invención son útiles como agentes antimicrobianos, fungicidas y bactericida (tales como por ejemplo, contra
5 alergenos, hongos arborícolas y vegetales y bacterias vegetales y arborícolas) y como conservadores en las industrias papeleras, textiles, agrícolas y de recubrimiento y en productos para el cuidado personal, domésticos, industriales e institucionales. La
10 composición antimicrobiana se puede incorporar en substratos susceptibles a crecimiento microbiano para conservarlos. Por ejemplo, el sistema conservador se puede incorporar o ser un producto para el cuidado personal, tal como por ejemplo, un champú, acondicionador,
15 crema, loción (tal como por ejemplo, loción corporal), cosmético, o jabón; un producto doméstico, tal como por ejemplo, un suavizante para telas, detergente para lavandería o limpiador de superficies duras; o un producto industrial, tal como por ejemplo, pintura, recubrimientos,
20 madera, textiles, adhesivos, sellantes, cuero, soga, papel, pulpa, cartón, placa de yeso, tejas para techos, plástico, combustible, petróleo, aceite, fluido para trabajar caucho, fluido para trabajar metales, almidones (tales como por ejemplo, almidón para alimento de
25 mascotas), o suspensión mineral, tal como por ejemplo, una

suspensión de arcilla, carbonato de calcio, u óxido de titanio (TiO₂).

En general, el producto contiene una cantidad eficaz antimicrobiana, conservadora, bactericida y/o fungicida de la composición antimicrobiana. De acuerdo con una modalidad, el producto contiene entre aproximadamente 0.01 hasta 2.0% en peso de cada componente de la composición antimicrobiana, con base en el 100% del peso total del producto.

De acuerdo con otra modalidad, el producto incluye entre aproximadamente 0.1 hasta 1 ó 2% en peso de la composición antimicrobiana, con base en el 100% en peso del producto total.

Sistemas conservadores de cinamaldehído

El cinamaldehído y mezclas de (i) cinamaldehído y (ii) al menos uno de una alcanodialquilhidantoína, isotiazolona y benzisotiazolinona (en lo sucesivo denominada como "el sistema conservador") son útiles como agentes antimicrobianos, fungicidas y bactericidas (tal como por ejemplo, contra alérgenos, hongos arborícolas y bacterias arborícolas) y como conservadores en las industrias papelera, textil, agrícola y de recubrimiento y en productos para el cuidado personal, domésticos, industriales e institucionales. El sistema conservador se

puede incorporar en substratos susceptibles a crecimiento microbiano para conservarlos. Por ejemplo, el sistema conservador se puede incorporar o ser un producto para el cuidado personal, tal como por ejemplo, un champú, acondicionador, crema, a loción (tal como por ejemplo, loción corporal), cosmético, o jabón; un producto doméstico, tal como por ejemplo, un suavizante de telas, detergente para lavandería, o limpiador de superficies duras; o un producto industrial, tal como por ejemplo, pintura, recubrimientos, madera, textil, adhesivo, sellante, cuero, soga, papel, pulpa, cartón, yeso, tejas para techo, plástico, combustible, petróleo, aceite, fluido para trabajar caucho, fluido para trabajar metales, almidones (tales como por ejemplo, almidón para alimento de mascotas), o suspensión mineral, tal como por ejemplo, una suspensión de arcilla, carbonato de calcio u óxido de titanio (TiO_3).

En general, la composición antimicrobiana y el sistema conservador de la presente invención actúa rápidamente (por ejemplo, reduce el conteo de microorganismos (por ejemplo, bacterias y/u hongos) en 95, 99, 99.9 ó 99.99% típicamente en una hora) y mantiene la eficacia (por ejemplo, mantiene menos de 10 ufc/g) durante períodos prolongados de tiempo (por ejemplo, durante al menos 7, 10, 14, ó 28 días).

El término "cantidad eficaz conservadora" se refiere a una cantidad del sistema conservador que mantiene el conteo de microorganismos por debajo de 1000, 100 ó 10 ufc/g durante al menos 1, 4, 7, 10, 14 ó 28 días.

5 La composición antimicrobiana y el sistema conservador pueden incluir un solvente, tal como por ejemplo, agua y solventes miscible en agua, incluyendo de manera enunciativa: alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, propanol, iso-propanol, y butanol), glicoles (por
10 ejemplo, glicerina, diglicerina, butilenglicol, butoxidiglicol, propilenglicol y dipropilenglicol), ésteres, éteres, poliéteres y cualquier combinación de cualquiera de los anteriores. Por ejemplo, el solvente puede comprender agua y uno o más de glicol y/o uno o más
15 alcoholes, tales como por ejemplo, glicerina, fenoxietanol, alcohol bencílico o etanol. Un sistema de solvente específico comprende agua y un glicol, tal como por ejemplo, glicerina. Un segundo sistema de solvente específico comprende agua y un alcohol, tal como por
20 ejemplo, el etanol.

 Se pueden incluir otros adyuvantes en la composición antimicrobiana y el sistema conservador conocidos por alguien con experiencia en la técnica. Los adyuvantes adecuados incluyen de manera enunciativa:
25 conservadores; agentes solubilizantes; agentes quelantes,

x
A

tales como por ejemplo ácido etilendiamintetracético (EDTA) y sales del mismo y zeolitas; surfactantes, tales como por ejemplo, surfactantes catiónicos, aniónicos, no iónicos y anfotéricos; antioxidante tales como por ejemplo, hidroxianisol (BHA) y butilhidroxitolueno (BHT) butilados; óxidos de amina; aminas terciarias; compuesto de zinc; hidrótropos; compuestos de fluoruro; sales de magnesio; sales de calcio; ácidos carboxílicos; fosfatos; fosfonatos; donadores de formaldehído; glicereth-7; miristil miristato; glutaraldehídos; biguanidas; productos naturales, tales como por ejemplo, geranoilo, ácido úsnico y aceites de árbol de té; y cualquier combinación de cualquiera de los anteriores. Los conservadores adecuados incluyen de manera enunciativa; cloruros de amonio cuaternario; carbonatos de amonio cuaternario; cloruro de benzalconio; yodo que contiene los compuestos, tales como por ejemplo, butilcarbamato de 3-iodo-2-propinilo (IPBC, por sus siglas en inglés); hidantoínas, tales como por ejemplo, dimetilhidantoína e hidantoínas halogenadas; isotiazolinonas; parabenos, tales como por ejemplo, metilparabeno, etilparabeno y propilparabeno; ácido deshidroacético y sales del mismo; isocilo; cloroxilenol; clorhexidina; fenoxietanol; alcohol bencílico; alcohol fenético; ácido benzoico y sales del mismo tales como por ejemplo, benzoato de sodio; clorobutanol; ácido

sorbico y sales del mismo; triclosan; triclocarbano; y cualquier combinación de cualquiera de los anteriores.

La composición antimicrobiana y el sistema conservador se pueden incorporar en un sistema con base acuosa u oleosa o una emulsión. Un solvente adecuado para un sistema con base oleosa es fenoxietanol y/o alcohol bencílico.

La composición antimicrobiana puede ser un líquido o un sólido.

10 Cuando la mezcla sinérgica contiene únicamente dos ingredientes provenientes de la lista anterior, la proporción en peso del primer componente al segundo componente típicamente varía entre aproximadamente 0.01:100 hasta 100:0.01, y de mayor preferencia varía 15 entre aproximadamente 0.1:20 hasta 20:0.1, y aún de mayor preferencia varía entre aproximadamente 1:10 hasta 10:1. Cuando la mezcla sinérgica contiene tres componentes, el tercer componente puede estar en cualquier cantidad, aunque típicamente la proporción en peso del tercer 20 componente a cualquiera de los dos primeros componentes está entre aproximadamente 0.01:100 hasta 100:0.01.

Para preparar una formulación que contenga el producto de la presente invención, en general se prepara primero un concentrado de la composición antimicrobiana y 25 el sistema conservador. El concentrado puede incluir

27
el

entre aproximadamente 0.01 hasta 100% en peso de la composición antimicrobiana y el sistema conservador y de preferencia contiene entre aproximadamente 5 hasta aproximadamente 80% en peso de la composición antimicrobiana, con base en el 100% del peso total del concentrado. Para una composición antimicrobiana de dos componente, el concentrado contiene ampliamente entre aproximadamente 0.01 hasta 99.99% en peso del primer componente y entre aproximadamente 99.99% hasta aproximadamente 0.01% en peso del segundo componente (con base en el 100% del peso total del concentrado). Cuando el sistema de conservadores es cinamaldehído, el concentrado puede incluir entre aproximadamente 0.01 hasta 100% de cinamaldehído en peso y de preferencia contiene entre aproximadamente 5 hasta 80% de cinamaldehído en peso, con base en el 100% del peso total del concentrado. La tabla A ilustra los componentes y las variaciones de componentes presentes en un concentrado típico para las mezclas de dialquilhidantoína sustituida con cinamaldehído/alcohol (con base en el 100% del peso total del concentrado).

81
82Tabla A

	Variaciones	Cinamaldehído	Dialquilindantoina, isotiazolidona, bencisotiazolinona sustituida con alcanol
5	Amplias	entre aproximadamente 0.01 hasta 99.99%	entre aproximadamente 99.99 hasta 0.01%
	Preferidas	entre aproximadamente 5 hasta 95%	entre aproximadamente 95 hasta 5%

10 Antes de utilizarse, el concentrado se diluye,
de preferencia con el mismo solvente según se utilizó en
el concentrado, y/o se incorpora en un producto. El uso
de diluciones de la composición típicamente comprende una
cantidad eficaz antimicrobiana, conservadora, fungicida o
15 bactericida de la composición antimicrobiana o el sistema
conservador.

En general, las diluciones de uso contienen
entre aproximadamente 0.0001% ó 0.01% hasta 2% en peso del
concentrado. De acuerdo con una modalidad preferida, las
20 diluciones de uso contienen entre aproximadamente 0.1
hasta 1% en peso del concentrado. En modalidades más
preferidas, la dilución de uso contiene 0.2, 0.25 ó 0.30%
en peso del concentrado. La dilución de uso en general
contiene entre aproximadamente 0.01 hasta 2.0% en peso de
25 cada ingrediente antimicrobiano, con base en el 100% del
peso total de la dilución de uso. De acuerdo con una

23
83

modalidad preferida, la composición antimicrobiana contiene entre aproximadamente 0.001 hasta 10%, de preferencia entre 0.01 hasta 1%, y de mayor preferencia entre aproximadamente 0.05 hasta 0.5% en peso de cada ingrediente antimicrobiano (por ejemplo, cinamaldehído). Cuando el sistema conservador es cinamaldehído, la dilución de uso puede contener entre aproximadamente 0.001, 0.005, 0.01, 0.02, 0.03, 0.04, 0.05, 0.06, 0.07, 0.08, 0.09 ó 0.1% y a aproximadamente 1, 0.5, 0.4, 0.3, 0.25, 0.2, 0.15, 0.1, 0.09, 0.08, 0.07, 0.06, 0.05, 0.04, 0.03, 0.02 ó 0.01% en peso con base en el 100% del peso total de la dilución de uso. La tabla B ilustra los componentes y en general las variaciones de componentes presentes en la dilución de uso (con base en el 100% del peso total de la dilución de uso).

Tabla B

	Variaciones	Cinamaldehído	Dialquilindantoina, isotiazolidona, bencisotiazolinona sustituida con alcanol
20	Amplias	entre aproximadamente 0.001 hasta 10%	entre aproximadamente 0.001 hasta 10%
	Preferidas	entre aproximadamente 0.01 hasta 1%	entre aproximadamente 0.01 hasta 1%
25	Más preferidas	entre aproximadamente 0.05 hasta 0.5%	entre aproximadamente 0.05 hasta 0.5%

8/1
01

De acuerdo con otra modalidad, el sistema conservador mencionado anteriormente se incorpora en un producto a una concentración entre aproximadamente 0.1 hasta 1 ó 2% en peso, con base en el 100% del peso total del producto.

Otra modalidad de la presente invención es un método para inhibir el crecimiento de microorganismos, bacterias (por ejemplo, *S aureus* (ATCC # 6538), *P. aeruginosa* (ATCC # 9027), y *E. coli* (ATCC # 8739)), y/u hongos (incluyendo hongos vegetales y arborícolas) (por ejemplo, *Candida albicans*, *Aspergillus niger* y *Phytophthora ramrum*) en un substrato al aplicar una cantidad eficaz antimicrobiana, conservadora, bactericida o fungicida de la composición antimicrobiana o sistema conservador de la presente invención al substrato. La composición antimicrobiana o sistema conservador se puede aplicar al substrato mediante cualquier método conocido en la técnica incluyendo de manera enunciativa: mediante cepillado, inmersión, remojo, impregnación al vacío y tratamiento a presión. Una modalidad específica es un método para inhibir el crecimiento del hongo arborícola *Phytophthora ramrum* al aplicar una cantidad eficaz fungicida de la composición antimicrobiana o sistema conservador de la presente invención al hongo arborícola o substrato (tal como por ejemplo, un árbol) sobre el cual

crece el hongo arborícola. *Phytophthora ramorum* provoca la muerte súbita en robles.

La composición antimicrobiana de la presente invención se puede preparar al mezclar los componentes antimicrobianos, y opcionalmente, solventes y adyuvantes.

La mezcla se puede calentar y/o agitar para acelerar el mezclado.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran la invención sin limitación. Todas las porciones y porcentajes se proporcionan en peso a menos que se indique de otra manera.

Ejemplo 1

Cada muestra de champú aniónico de las Figuras 1-3 se probó como sigue. Se preparó una solución bacteriana mezclada estandarizada de acuerdo con el siguiente procedimiento. 3 cultivos bacterianos en agar de *S. aureus* (ATCC #6538), *P. aeruginosa* (ATCC # 9027) y *E. coli* (ATCC # 8739) se incubaron por separado a aproximadamente 35°C durante aproximadamente 24 horas. Cada cultivo luego se lavó con 3 ml de solución salina estéril al 0.85%. Los lavados de los 3 cultivos se reunieron para formar una mezcla de organismos. La

absorbancia de la mezcla de organismos a 530 nm se ajustó a aproximadamente 1.00 al agregar solución salina. El espectrómetro se calibró con solución salina pura. Una alicuota de 5 ml de la mezcla de organismos se mezcló para producir la solución bacteriana mezclada estandarizada. Luego, se inocularon 40 g de cada muestra de champú con 0.2 ml de la solución bacteriana mezclada estandarizada y se mezclaron. Se agregó 1 g de la mezcla a un tubo para prueba con tapa roscada estéril de 20 x 150 mm.

Se agregaron 9 ml del caldo neutralizador D/E estéril al tubo para prueba y se mezcló para formar una dilución 10^{-1} . Se prepararon diluciones en serie hasta una dilución 10^{-6} con agua amortiguada con fosfato. Las diluciones en serie se colocaron en placas en soya agar triptica y se incubaron durante 2 días a aproximadamente 35°C. Los conteos bacterianos se realizaron después de 21 días.

La composición de champú con proteína aniónica comprendió 35% en peso de lauriléter sulfato de sodio; 25% en peso de laurilsulfato de trietanolamina; 3% en peso de dietanolamida de coco (cocamida DEA); 1% en peso de colágeno hidrolizado disponible como Polypro 5000^{MR} de Hormel Foods de Austin, MN; y 36% en peso de agua desionizada.

Las muestras que contienen la composición

87
07

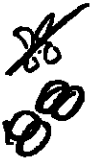
antimicrobiana se prepararon al mezclar las cantidades adecuadas de los ingredientes antimicrobianos y la composición de champú con proteína aniónica mencionada anteriormente y calentando la mezcla hasta aproximadamente 50°C durante aproximadamente 15 minutos.

Los resultados se muestran en las Figuras 1-3.

Ejemplo 2

Cada muestra de champú aniónico de las Figuras 4-7 se probó como sigue. Se preparó una solución bacteriana mezclada estándar de acuerdo con el siguiente procedimiento. 2 superficies en agar de *Candida albicans* y 4 superficies en agar de *Aspergillus niger* se incubaron por separado a aproximadamente 25°C durante aproximadamente 48 horas y 7 días, respectivamente. Cada superficie se lavó con 3 ml de solución salina estéril al 0.85%, se recolectó y se maceró en una trituradora de tejido. Se agregaron cantidades suficientes de solución salina al 0.85% a cada superficie para obtener un conteo visual bajo un microscopio con un hemocitómetro Neubauer de cada inóculo de *C. albicans* y *A. niger*. Volúmenes iguales de cada inóculo estandarizado de *C. albicans* y *A. niger* se mezclaron para formar la solución fungal mezclada estandarizada.

40 g de cada muestra de champú se inoculó con



0.4 ml de la solución fungal mezclada estandarizada y se mezcló. Se agregó 1 g de la mezcla a un tubo para prueba con tapa roscada estéril de 20 x 150 mm.

Se agregaron 9 ml del caldo neutralizador D/E estéril al tubo para prueba y se mezclaron para formar una dilución 10^{-1} . Se prepararon diluciones en serie hasta una dilución 10^{-6} con agua amortiguada con fosfato. Las diluciones en serie se colocaron en dextrosa agar Sabourand y se incubaron 5 días a aproximadamente 25°C. Los conteos fungales se realizaron después de 0, 7 y/o 14 días.

La composición de champú con proteína aniónica se describe en el Ejemplo 1. Las muestras de champú se prepararon al mezclar las cantidades adecuadas de los ingredientes antimicrobianos y la composición de champú con proteína aniónica y calentando la mezcla a aproximadamente 50°C durante aproximadamente 15 minutos.

Los resultados se muestran en las Figuras 4-7.

20

Ejemplo 3

El procedimiento descrito en el Ejemplo 1 se repitió con las formulaciones conservadoras mostradas en la Tabla 1 más adelante. El pH del champú se ajustó a 6.5. Los resultados también se muestran en la Tabla 1.

25

29
31

Tabla 1

	Formulación conservadora	Día 0 ufc/g.	Día 7 ufc/g.	Día 14 ufc/g.	Día 28 ufc/g.
5	0.3% p/p de una mezcla que contiene sorbato de potasio al 75% y eritorbato de sodio al 25%	1-3 x 10 ⁶	<10	<10	<10
10	0.3% p/p de una mezcla que contiene benzoato de sodio al 75% y eritorbato de sodio al 25%	1-3 x 10 ⁶	<10	<10	<10
	0.45% p/p de eritorbato de sodio	1-3 x 10 ⁶	>3 x 10 ⁶	>3 x 10 ⁶	>3 x 10 ⁶
	0.45% p/p de benzoato de sodio	1-3 x 10 ⁶	1 x 10 ⁵	7 x 10 ⁵	<10
15	0.45% p/p de sorbato de potasio	1-3 x 10 ⁶	1 x 10 ⁵	6 x 10 ⁴	N.D.
	Champú sin conservador	1-3 x 10 ⁶	>3 x 10 ⁶	>3 x 10 ⁶	>3 x 10 ⁶

20 A partir de la Tabla 1, el sinergismo para (1)
de una dilución al 0.3% de sorbato de potasio (75%) y
eritorbato de sodio (25%) y (2) una solución al 0.3% de
benzoato de sodio (75%) y eritorbato de sodio (25%) contra
las bacterias mezcladas en el champú se calculó mediante
25 el método descrito en C. E. Kull et al., "Mixtures of
Quaternary Ammonium Compounds and Long-chain Fatty Acids

as Antifungal Agents", Applied Microbiology, 9: 538-541 (1961). Se determinó el valor de sinergismo ($Q_A/Q_a + Q_b/Q_b$). Q_A es la concentración de sorbato de potasio o benzoato de sodio (en porcentaje en peso) en la mezcla, lo
5 cual proporcionó un retardo al 100% de las bacterias, es decir, resultado en el conteo de placas de <10 ufc/g después de 7 días. Q_a es la concentración de sorbato de potasio o benzoato de sodio solo (en por ciento en peso) requerido para proporcionar un 100% de retardo de las
10 bacterias. Q_b es la concentración de eritorbato de sodio (en por ciento en peso) en la mezcla, lo cual proporcionó un 100% de retardo de las bacterias. Q_b es la concentración de eritorbato de sodio solo (en por ciento en peso) requerida para proporcionar un 100% de retardo de
15 las bacterias.

Cuando el valor de $(Q_A/Q_a + Q_b/Q_b)$ es menor a uno, la mezcla es sinérgica. Los valores para $(Q_A/Q_a + Q_b/Q_b)$ de 1 y mayores representan un efecto aditivo y un efecto antagonista, respectivamente. Los resultados se
20 muestran en la siguiente Tabla 2.

91

Tabla 2

Mezcla conservadora	Q _A	Q _B	Q _A	Q _B	Q _A /Q _A + Q _B /Q _B
Sorbato de potasio al 75% y eritorbato de sodio al 25%	0.225%	0.075%	0.45%	0.45%	0.67 (<1)
Benzoato de sodio al 75% y eritorbato de sodio al 25%	0.225%	0.075%	0.45%	0.45%	0.67

Ejemplo 4

Cada muestra de champú aniónico de la Tabla 3 más adelante se probó como sigue. Se preparó una solución bacteriana mezclada estandarizada de acuerdo con el siguiente procedimiento. 3 cultivos en agar de *S. aureus* (ATCC #6538), *P. aeruginosa* (ATCC # 9027), y *E. coli* (ATCC #8739) se incubaron por separado a aproximadamente 35°C durante aproximadamente 24 horas. Cada cultivo luego se lavó con 3 ml de solución salina estéril al 0.85%. Los lavados de los 3 cultivos se recolectaron para formar una mezcla de organismos. La absorbancia de la mezcla de organismos a 530 nm se ajustó a aproximadamente 1.00 al agregar solución salina. El espectrómetro se calibró con una solución salina blanca. Una alícuota de 5 ml de la mezcla de organismos se mezcló para producir la solución

st
a2

bacteriana mezclada estandarizada. Luego, 40 g de cada muestra de champú se inocularon con 0.2 ml de la solución bacteriana mezclada estandarizada y se mezclaron. Se agregó 1 g de la mezcla a un tubo para prueba con tapa roscada estéril de 20 x 150 mm.

9 mL de caldo neutralizador D/E estéril se agregó al tubo de prueba y se mezcló para formar una dilución 10^{-1} . Se prepararon diluciones en serie hasta una dilución 10^{-6} con agua amortiguada con fosfato. Las diluciones en serie se colocaron en placas en soya agar triptica y se incubaron durante 2 días a aproximadamente 35°C. Los conteos bacterianos se realizaron después de 0, 7 y 14 días. Los resultados se muestran en Tabla 1.

La composición de champú con proteína aniónica comprendió 35% en peso de laurilétersulfato de sodio; 25% en peso de laurilsulfato de trietanolamina; 3% en peso de dietanolamida de coco (cocamida DEA); 1% en peso de colágeno hidrolizado, disponible como Polypro 5000^{MR} de Hormel Foods de Austin, MN; y 36% en peso de agua desionizada.

El cinamaldehído y otras muestras que contienen el conservador se prepararon al mezclar las cantidades adecuadas de los conservadores y la composición de champú con proteína aniónica y calentando la mezcla a aproximadamente 50°C durante aproximadamente 15 minutos.

93

Tabla 3

Champú	S. aureus, P. aeruginosa y E. coli (ufc/g)		
	Días 0	Día 7	Día 14
5 Composición de champú con proteína aniónica sin conservador	3.0 x 10 ⁷	3.0 x 10 ⁷	3.0 x 10 ⁷
Cinamaldehído al 0.25%	3.0 x 10 ⁷	<10	<10
Cinamaldehído al 0.20%	3.0 x 10 ⁷	<10	<10
10 Cinamaldehído al 0.10%	3.0 x 10 ⁷	1.0 x 10 ¹	<10
Alcohol bencílico al 1.0%	3.0 x 10 ⁷	5.0 x 10 ⁶	5.3 x 10 ⁶
LiquaPar Optima* al 1.0%	3.0 x 10 ⁷	3.0 x 10 ⁷	2.0 x 10 ⁷
Aceite de árbol de té al 1%	3.0 x 10 ⁷	3.0 x 10 ⁷	3.0 x 10 ⁷
d-limoneno al 1%	3.0 x 10 ⁷	3.0 x 10 ⁷	3.0 x 10 ⁷
Gerniol al 1%	3.0 x 10 ⁷	3.0 x 10 ⁷	3.0 x 10 ⁷
15 Nerol al 1%	3.0 x 10 ⁷	3.0 x 10 ⁷	3.0 x 10 ⁷
Citral al 1%	3.0 x 10 ⁷	3.0 x 10 ⁷	3.0 x 10 ⁷
Eugenol al 1%	3.0 x 10 ⁷	3.0 x 10 ⁷	3.0 x 10 ⁷
Hexahop al 1%	3.0 x 10 ⁷	3.0 x 10 ⁷	3.0 x 10 ⁷

20 * - LiquaPar Optima es fenoxietanol (y)
metilparabeno (e) isopropilparabeno (e) isobutilparabeno
(y) butilparabeno y está disponible de ISP Labs de Wayne,
NJ.

25 Todos los porcentajes de la Tabla 3 están en por
ciento en peso con base en el 100% en peso del champú
total.

94
94Ejemplo 5

Cada muestra de champú aniónico en la siguiente Tabla 4 se probó como sigue. Se preparó una solución bacteriana mezclada estándar de acuerdo con el siguiente procedimiento. 2 superficies en agar de *Candida albicans* y 4 superficies en agar de *Aspergillus niger* se incubaron por separado a aproximadamente 25°C durante aproximadamente 48 horas y 7 días, respectivamente. Cada superficie se lavó con 3 ml de solución salina estéril al 0.85%, se recolectó y se maceró en una trituradora de tejidos. Se agregaron cantidades suficientes de solución salina al 0.85% a cada superficie para obtener un conteo visual bajo microscopio con un hemocistómetro Neubauer de cada inóculo de *C. albicans* y *A. niger*. Volúmenes iguales de cada inóculo estandarizado de *C. albicans* y *A. niger* se mezclaron para formar la solución fungal mezclada estandarizada.

40 g de cada muestra de champú se inocularon con 0.4 ml de la solución fungal mezclada estandarizada y se mezclaron. Se agregó 1 g de la mezcla a un tubo para prueba con tapa roscada estéril de 20 x 150 mm.

9 ml de caldo neutralizador D/E estéril se agregaron al tubo de prueba y se mezclaron para formar una dilución 10^{-1} . Se prepararon diluciones en serie hasta una

95

dilución 10^{-6} con agua amortiguada con fosfato. Las diluciones en serie se colocaron sobre dextrosa agar sabourand y se incubaron 5 días a aproximadamente 25°C. Los conteos fungales se realizaron después de 0 y 14 días.

5 Los resultados se muestran en la Tabla 9.

La composición de champú con proteína aniónica se describe en el Ejemplo 4. Las muestras de champú se prepararon al mezclar las cantidades adecuadas de los conservadores y la composición de champú con proteína aniónica y calentando la mezcla a aproximadamente 50°C durante aproximadamente 15 minutos.

Tabla 4

15	Champú	Conteo de placas fungales (ufc/g)		
		Día 0	Día 7	Día 14
	Composición de champú con proteína aniónica sin conservador	1.0×10^5	4.5×10^4	8.5×10^4
20	Cinamaldehído al 0.20%	1.0×10^5	<10	<10
	Cinamaldehído al 0.10%	1.0×10^5	3.0×10^1	<10
	Cinamaldehído al 0.05%	1.0×10^5	8.0×10^3	<10
	Alcohol bencílico al 1.0%	1.0×10^5	6.0×10^3	6.0×10^4
	LiquaPar Optima al 1.0%	1.0×10^5	4.0×10^4	3.0×10^4

25

56
96

Ejemplo 6

Cada muestra de crema de la Tabla 5 más adelante se probó mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 1. Una crema de monoestearato de glicerilo (GMS, por sus siglas en inglés) según se describe en la Tabla 3 se preparó como sigue. El gliceril monoestearato de polioxietileno, monoestearato de glicerilo, alcohol cetearílico, y propionato de miristilo se mezclaron y se calentaron a 60°C en un primer recipiente. La glicerina y agua desionizada estéril se mezclaron y se calentaron a 60°C en un segundo recipiente. La solución en el primer recipiente se vació en el segundo recipiente. El segundo recipiente se mantuvo a 60°C durante 10 minutos. La solución en el segundo recipiente se dejó enfriar. El pH de la solución se ajustó a pH 7 con hidróxido de sodio para proporcionar la crema de GMS.

Tabla 5

Nombre comercial del ingrediente	Nombre químico	Cantidad (% p/p)
Aldosperse® MS-20 (Lonza)	Gliceril monoestearato de polioxietileno (POE)	4.00
Aldo® (Lonza)	Monoestearato de glicerilo	6.00

SJF
97

5

Nombre comercial del ingrediente	Nombre químico	Cantidad (% p/p)
TA 1618 (Proctor & Gamble)	Alcohol cetearílico	1.50
Lonzest® 143-S (Lonza)	Propionato de miristilo	8.00
Glycon® G-100 (Lonza)	Glicerina	5.00
-	Agua desionizada estéril	75.50
Total		100

10

Las muestras de crema mostradas en la siguiente Tabla 6 se prepararon al mezclar las cantidades adecuadas de los conservadores y la crema de GMS y calentando la mezcla a 50°C durante 10-15 minutos. Los resultados se muestran en la siguiente Tabla 6.

15

Tabla 6

20

Crema	S. aureus, P. aeruginosa, y E. coli (ufc/g)		
	Día 0	Día 7	Día 14
Crema de GMS sin conservador	3.0 x 10 ⁷	3.0 x 10 ⁷	3.0 x 10 ⁷
Cinamaldehído al 0.25%	3.0 x 10 ⁷	<10	<10
Cinamaldehído al 0.10%	3.0 x 10 ⁷	4.0 x 10 ⁴	9.3 x 10 ⁵

25

Las muestras de crema mostradas en la siguiente Tabla 7 se prepararon al mezclar las cantidades adecuadas de los conservadores y la crema de GMS y calentando la mezcla a 50°C durante 10-15 minutos. Los resultados se

muestran en la siguiente Tabla 7.

Tabla 7

Crema	Conteo de placas fungales (ufc/g)		
	Día 0	Día 7	Día 14
Crema de GMS sin conservador	1.0×10^5	2.3×10^5	1.5×10^5
Cinamaldehído al 0.25%	1.0×10^5	<10	<10
Cinamaldehído al 0.10%	1.0×10^5	<10	<10

Ejemplo 7

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 4 con las muestras de champú mostradas en la siguiente Tabla 8. Los resultados se muestran en la Tabla 8.

Tabla 8

Crema	<i>S. aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i> y <i>E. coli</i> (ufc/g)		
	Día 0	Día 7	Día 14
Composición de champú con proteína aniónica sin conservador	3.0×10^6	3.0×10^7	3.0×10^7
Cinamaldehído al 0.10%	3.0×10^6	1.0×10^1	<10
Cinamaldehído al 0.05%	3.0×10^6	6.5×10^6	1.0×10^7
Glydant 200 ^{MR*}	3.0×10^6	2.0×10^2	1.0×10^2
Glydant 200 ^{MR*} y cinamaldehído al 0.025%	3.0×10^6	<10	<10

* - Glydant 2000^{MR} es una solución al 70% de especies de hidantoína incluyendo aproximadamente 36% de dimetiloldimetilhidantoína (DMDMH), aproximadamente 29% de monometiloldimetilhidantoína (MMDMH) y aproximadamente 5% de dimetilhidantoína (DMH); y 30% de agua y está disponible de Lonza, Inc. de Fair Lawn, NJ.

El sinergismo para las soluciones de cinamaldehído/Glydant 2000^{MR} de la Tabla 8 contra *S. aureus*, *P. aeruginosa* y *E. coli* se calculó mediante el método descrito en C. E. Kull et al., "Mixtures of Quaternary Ammonium Compounds and Long-chain Fatty Acids as Antifungal Agents", *Applied Microbiology*, 9:53 8-541 (1961). Se determinó el valor de sinergismo ($Q_A/Q_A + Q_B/Q_B$) de la Tabla 7. Q_A es la concentración de cinamaldehído (en por ciento en peso) en la mezcla que proporcionó un 100% de retardo de las bacterias es decir, lo que dio por resultado en un conteo de placas de <10 ufc/g después de 14 días. Q_A es la concentración de cinamaldehído solo (en por ciento en peso) requerida para proporcionar un 100% de retardo de las bacterias. Q_B es la concentración de Glydant 2000^{MR} (en por ciento en peso) en la mezcla que proporcionó un 100% de retardo de las bacterias. Q_B es la concentración de Glydant 2000^{MR} solo (en por ciento en peso) requerida para proporcionar un 100% de retardo de las bacterias.

100

Cuando el valor de $(Q_A/Q_a + Q_B/Q_b)$ es menor a uno, la mezcla es sinérgica. Los valores para $(Q_A/Q_a + Q_B/Q_b)$ de 1 y mayores a 1, representan un efecto aditivo y un efecto antagónico, respectivamente.

5 Los resultados se muestran en las siguientes Tablas 9 y 10.

Tabla 9
Para el día 7

10	Mezcla conservadora	Q_A	Q_B	Q_a	Q_b	$Q_A/Q_a + Q_B/Q_b$
	Glydant 2000MR al 0.05%	-	-	0.05%	-	-
	Cinamaldehído al 0.10%	-	-	-	0.1%	-
15	Glydant 2000 ^{MR} al 0.02% y cinamaldehído al 0.025%	0.02%	0.025%	-	-	0.65

Tabla 10
Para el día 14

20	Mezcla conservadora	Q_A	Q_B	Q_a	Q_b	$Q_A/Q_a + Q_B/Q_b$
	Glydant 2000 ^{MR} al 0.05%	-	-	0.05%	-	-
	Cinamaldehído al 0.10%	-	-	-	0.05%	-
25	Glydant 2000 ^{MR} al 0.02% y cinamaldehído al 0.025%	0.02%	0.025%	-	-	0.90

101

Ejemplo 8

Se probó la concentración inhibitoria mínima (MIC, por sus siglas en inglés) de las mezclas conservadoras. La MIC es la concentración más baja de un ingrediente que inhibirá el crecimiento de un organismo. Este estudio se condujo utilizando el sistema de manipulación de líquidos Hamilton Micro Lab AT Plus Autodilutor. Los programas para el Autodilutor se basan en el Método de Aplicación estándar de Lonza SAPM# 412-01-1. El Autodilutor Hamilton se utilizó para diluir las concentraciones de partida de la combinación conservadora al 50% utilizando caldo nutritivo en placas microtituladoras de 96 cavidades y también para inocular el microorganismo en las muestras de prueba.

Estos conservadores probados fueron Isocil^{MR} (una combinación de isotiazolinona de metilo y metil-cloro-isotiazolinona), benzocil (benzisotiazolinona) y Lonzagard^{MR} (cloruro de benzetonio) todos están disponibles de Lonza Inc. de Fair Lawn, NJ, diversas concentraciones y combinaciones con cinamaldehído. En cada placa de esfera también se incluyeron controles. Cada combinación conservadora se probó por duplicado contra *Staphylococcus aureus* (ATCC # 6538) y *Escherichia coli* (ATCC # 8739).

Las placas para prueba se diluyeron con el Hamilton Autodilutor y luego se inocularon con el

102

organismo de prueba para alcanzar aproximadamente 10⁶ unidades formadoras de colonias/gramo en la muestra de prueba (ufc/g). Las placas luego se incubaron en un horno a 32 grado Celsius durante 72 horas. Los resultados se determinaron al verificar el crecimiento en las muestras de prueba contra las cavidades control en cada placa (determinación visual de turbiedad en las cavidades). La MIC mostrada enseguida en la Tabla 11 se reportó como los niveles de prueba más bajos de conservador o combinación de conservadores que no muestran ningún crecimiento.

Una mezcla de 7.5 ppm (activo) Benzocil^{MR} y 25 ppm de cinamaldehído inhibieron eficazmente el crecimiento. También, una mezcla de 0.47 ppm (activo) Isocil^{MR} y 6.3 ppm de cinamaldehído inhibieron eficazmente el crecimiento.

Tabla 11

	Material de prueba	MIC para S. Aureus
	Cinamaldehído	125 ppm
20	Isocil ^{MR} (isotiazolinona)	0.585 ppm (activa)
	Benzocil ^{MR} (Benzoisotiazolinona)	9.375 ppm (activa)

Los valores de sinergismo para las combinaciones de Isocil^{MR}/cinamaldehído Benzocil^{MR}/cinamaldehído y se calcularon a partir de los valores MIC reportados en la Tabla 11 mediante el método descrito en Kull, *supra*, al

103
p3

que se le hizo referencia anteriormente, y se muestran en las siguientes Tablas 12 y 13.

Tabla 12

5	Mezcla conservadora	Q_A	Q_B	Q_A	Q_B	$Q_A/Q_A + Q_B/Q_B$
	0.585 ppm (activa) Isocil ^{MR}	-	-	0.585	-	-
	125 ppm cinamaldehído	-	-	-	125	-
10	0.585 ppm (activa) Isocil ^{MR} y 6.3 ppm cinamaldehído	0.47	6.3	-	-	0.85

Tabla 13

15	Mezcla conservadora	Q_A	Q_B	Q_A	Q_B	$Q_A/Q_A + Q_B/Q_B$
	9.375 ppm (activa) Benzocil ^{MR}	-	-	>9.375	-	-
	125 ppm cinamaldehído	-	-	-	>125	-
20	7.5 ppm (activa) Benzocil ^{MR} y 25 ppm cinamaldehído	7.5	25	-	-	<1.0

Ejemplo 9

La estabilidad de color de las mezclas de cinamaldehído/sorbato de potasio descrita más adelante se probaron con una prueba de color Gardner. Se agregó ácido

427
104

clorhídrico para ajustar el pH de la formulación al pH
especificó. Los resultados se muestran enseguida.

5	Estabilizante	Ninguno			Ácido clorhídrico	
	Temperatura	Inicial	Temperatura ambiente	30°C	Temperatura ambiente	30°C
10	pH inicial	10.60	10.60	10.60	8.96	8.96
	Color	6	10-11	14-15	7-8	11-12
	Agua	33.9	34.2	34.1	34.0	34.4
	Sorbato de potasio	41.5	42.3	42.3	44.0	43.4
	Cinamaldehído	14.8	15.1	14.9	15.5	15.6
	pH final	9.91	9.83	9.82	8.67	8.67

* * * * *

15 Todas las patentes, solicitudes, artículos,
publicaciones y métodos de prueba mencionados
anteriormente se incorporan en la presente como
referencia.

20 Se sugerirán por sí mismas muchas variaciones de
la presente invención para aquellos expertos en la técnica
a la luz de la descripción detallada anteriormente. Estas
variaciones evidentes quedan dentro del alcance pretendido
total de las reivindicaciones anexas.

105
105**NOVEDAD DE LA INVENCION**

Habiendo descrito el presente invento, se considera como una novedad y, por lo tanto, se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes

5

REIVINDICACIONES:

1. Una composición antimicrobiana caracterizada porque comprende una cantidad eficaz antimicrobiana de una mezcla que comprende al menos dos de:
 - 10 (a) aceite de limoncillo;
 - (b) cinamaldehído, aceite de canela, casia de canela, extracto de canela, aceite de hojas de casia, ácido 3,4-dihidroxicinámico o una sal del mismo, o una mezcla de los mismos;
 - 15 (c) ácido sórbico, o una sal del mismo;
 - (d) ácido eritórbito, o una sal del mismo;
 - (e) ácido benzoico, o una sal del mismo;
 - (f) arabinogalactano, galactoarabinano o una mezcla de los mismos;
 - 20 (g) un hexahidro-iso-alfa-ácido, tetrahydro-iso-alfa-ácido, o una mezcla de los mismos;
 - (h) aceites de Achillea fragrantissima, aceites de Santolina fragrantissima, aceites de Forssk, aceites de algodón de lavanda; y
 - 25 (i) glucono delta lactona.

106
106

2. La composición antimicrobiana según la reivindicación 1, caracterizada porque la mezcla comprende (a) cinamaldehído; y (b) ácido sórbico o una sal del mismo.

5 3. La composición antimicrobiana según la reivindicación 2, caracterizada porque la sal del componente (b) es sorbato de potasio.

4. La composición antimicrobiana según la reivindicación 1, caracterizada porque la mezcla comprende
10 (a) ácido eritórbito o una sal del mismo, y (b) uno o más de ácido cítrico, glucono delta lactona, ácido benzoico, ácido sórbico, EDTA, o una sal del mismo.

5. La composición antimicrobiana según la reivindicación 1, caracterizada porque la mezcla comprende
15 (a) ácido benzoico o una sal del mismo, y (b) uno o más de ácido cítrico, glucono delta lactona, ácido sórbico, EDTA, o una sal de los mismos.

6. La composición antimicrobiana según la reivindicación 4, caracterizada porque la mezcla comprende
20 eritorbato de potasio-sodio y sorbato de potasio.

7. La composición antimicrobiana según la reivindicación 6, caracterizada además porque comprende ácido benzoico o una sal del mismo.

8. La composición antimicrobiana según la
25 reivindicación 7, caracterizada porque la sal de ácido

107

benzoico es benzoato de sodio está.

9. La composición antimicrobiana según la reivindicación 5, caracterizada porque la mezcla comprende (a) benzoato de sodio y eritorbato de sodio.

5 10. La composición antimicrobiana según la reivindicación 1, caracterizada además porque comprende un solvente.

10 11. La composición antimicrobiana según la reivindicación 10, caracterizada porque el solvente se selecciona de agua, glicoles, alcoholes y mezclas de los mismos.

12. La composición antimicrobiana según la reivindicación 11, caracterizada porque el solvente es una mezcla de agua y un glicol.

15 13. La composición antimicrobiana según la reivindicación 12, caracterizada porque el glicol es glicerina.

20 14. La composición antimicrobiana según la reivindicación 10, caracterizada porque el solvente es una mezcla de agua y un alcohol.

15. La composición antimicrobiana según la reivindicación 14, caracterizada porque el alcohol es etanol.

25 16. La composición antimicrobiana según la reivindicación 1, caracterizada porque la mezcla comprende

(a) cinamaldehído y (b) ácido sórbico o una sal del mismo.

17. La composición antimicrobiana según la reivindicación 1, caracterizada porque la mezcla de la composición está presente a una concentración entre
5 aproximadamente 0.01 hasta 2% en peso, con base en el 100% en peso de la composición total.

18. Un método para exterminar y/o inhibir el crecimiento de microorganismos en un substrato caracterizado porque comprende aplicar una cantidad eficaz
10 de la composición antimicrobiana según la reivindicación 1 al substrato.

19. El método según la reivindicación 18, caracterizado porque los microorganismos se seleccionan de *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, *Candida albicans*,
15 *Aspergillus niger* y *Phytophthora ramrum*.

20. Un producto distinto a un comestible, farmacéutico, o cosmético caracterizado porque comprende una cantidad eficaz conservadora de cinamaldehído, en donde el producto está prácticamente libre de parabenos.

20 21. El producto según la reivindicación 20, caracterizado porque el producto es un producto doméstico, industrial o institucional.

22. El producto según la reivindicación 20, caracterizado porque el producto es un producto para el
25 cuidado personal.

105
109

23. El producto según la reivindicación 22, caracterizado porque el producto para el cuidado personal es un champú, loción corporal, acondicionador o jabón.

24. El producto según la reivindicación 20, caracterizado porque el producto comprende menos de una cantidad eficaz aromática de cinamaldehído.

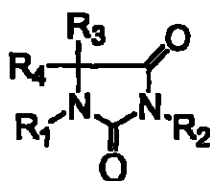
25. El producto según la reivindicación 20, caracterizado porque el producto está libre de aceite de canela.

26. Una formulación conservadora que comprende una cantidad eficaz antimicrobiana de una mezcla sinérgica caracterizada porque comprende:

(a) cinamaldehído; y

(b) al menos una dialquilhidantonina sustituida con alcohol.

27. La formulación conservadora según la reivindicación 26, caracterizada porque la dialquilhidantoína sustituida con alcohol tiene la fórmula:



(V)

en donde R_1 y R_2 son cada uno independientemente

hidrógeno o $(CH_2)OH$, con la condición de que tanto R_1 como R_2 no sean hidrógeno, y R_3 y R_4 cada uno son independientemente metilo, etilo, propilo o arilo.

28. La formulación conservadora según la reivindicación 27, caracterizada porque la dialquilhidantoína sustituida con alcohol es dimetilol dimetilhidantoína.

29. Un método para exterminar y/o inhibir el crecimiento de microorganismos en un producto distinto a un comestible, farmacéutico o cosmético, el método caracterizado porque comprende aplicar una cantidad eficaz de cinamaldehído al producto, en donde el producto está libre del parabenos.

30. Un método para inhibir el crecimiento de microorganismos caracterizado porque comprende aplicar una cantidad eficaz de la formulación conservadora según la reivindicación 26.

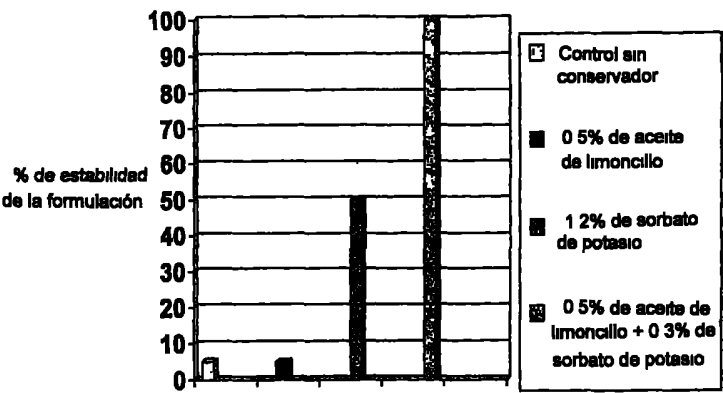
31. Un método para exterminar y/o inhibir el crecimiento de hongos en un substrato caracterizado porque comprende aplicar una cantidad eficaz de cinamaldehído al producto, en donde producto está libre parabenos.

32. Un método para inhibir el crecimiento de hongos en un substrato caracterizado porque comprende aplicar una cantidad eficaz de la formulación conservadora según la reivindicación 26.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención proporciona una composición antimicrobiana que comprende una cantidad antimicrobiana eficaz (tal como por ejemplo, un conservador, y/o una cantidad eficaz bactericida, y/o fungicida) de una mezcla que comprende al menos dos de: (a) aceite de limoncillo; (b) cinamaldehído, aceite de canela, casia de canela, extracto de canela, aceite de hoja de casia, ácido 3,4-dihidroxicinámico o sales de los mismos, o una mezcla de los mismos; (c) ácido sórbico, o una sal del mismo; (d) ácido eritórbito, o una sal del mismo; (e) ácido benzoico, o una sal del mismo; (f) arabinogalactano, galactoarabinano, o una mezcla de los mismos; (g) un hexahidro-iso-alfa-ácido, tetrahydro-iso-alfa-ácido, o una mezcla de los mismos; (h) aceites de *Achillea fragrantissima*, aceites de *Santolina fragrantissima*, aceites de Forssk, aceites de algodón de lavanda; e (i) Glucono Delta Lactona. La presente invención también proporciona un producto (de preferencia un producto distinto de un comestible, farmacéutico, o cosmético) que comprende una cantidad eficaz conservadora de cinamaldehído o una mezcla de cinamaldehído y una o más hidantoínas de alcanol-dialquilo.

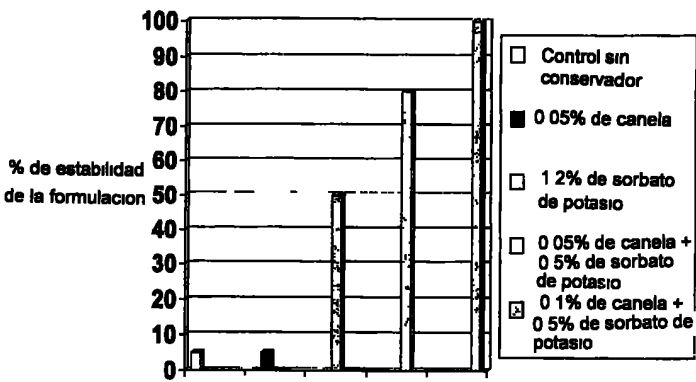
Figura 1



% de estabilidad con base en el conteo de bacterias en el día 21 de la prueba ->10⁸ organismos en la formulación proporciona menos de 10% de estabilidad 10²-10⁶ organismos en la formulación proporciona <50% de estabilidad 10²-10⁷ organismos proporciona >80% de estabilidad y <10 organismos proporciona 100% de estabilidad

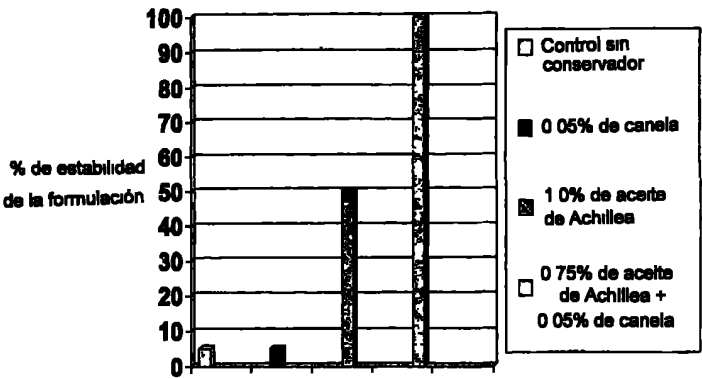
17

Figura 2



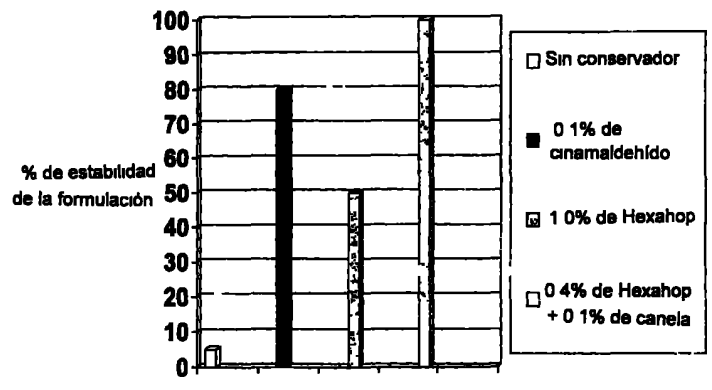
% de estabilidad con base en el conteo de bacterias en el día 21 de la prueba >105 organismos en la formulación proporciona menos de 10% de estabilidad 103-104 organismos en la formulación proporciona <50% de estabilidad 102-101 organismos proporciona >80% de estabilidad y <10 organismos proporciona 100% de estabilidad

Figura 3



% de estabilidad con base en el conteo de bacterias en el día 14 de la prueba ->105 organismos en la formulación proporciona menos de 10% de estabilidad 103-104 organismos en la formulación proporciona <50% de estabilidad 102-101 organismos proporciona >80% de estabilidad y <10 organismos proporciona 100% de estabilidad

Figura 4

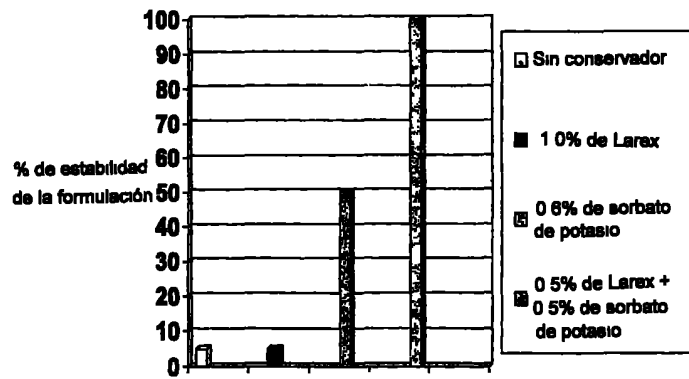


% de estabilidad con base en el conteo fungal en el día 7 de la prueba ->104 organismos en la formulación proporciona menos de 10% de estabilidad 102-103 organismos en la formulación proporciona <50% de estabilidad >10 organismos proporciona 80% de estabilidad y <10 organismos proporciona 100% de estabilidad

4/7

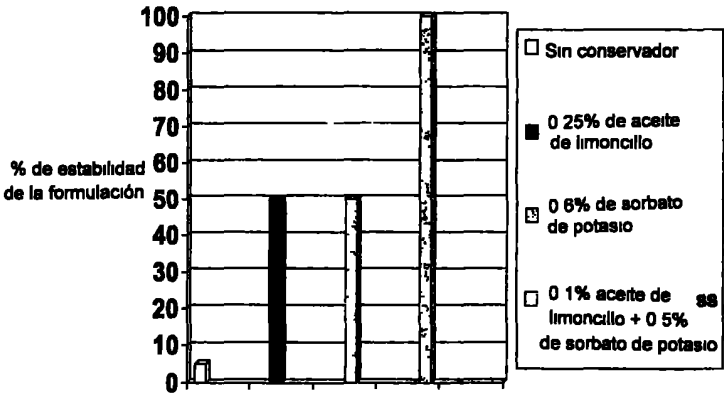
✗

Figura 5



% de estabilidad con base en el conteo fungal en el día 14 de la prueba ->104 organismos en la formulación proporciona menos de 10% de estabilidad 102-103 organismos en la formulación proporciona <50% de estabilidad >10 organismos proporciona 80% de estabilidad y <10 organismos proporciona 100% de estabilidad

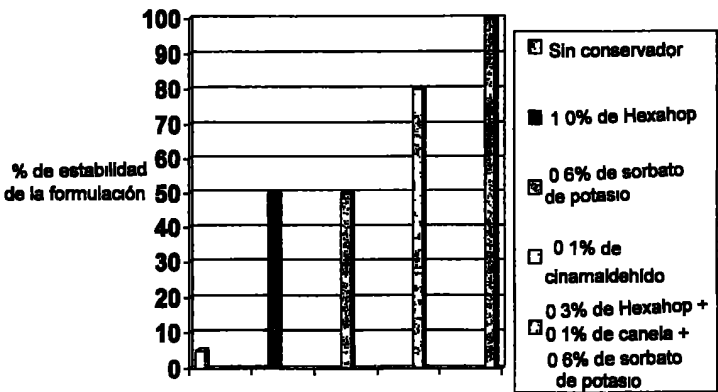
Figura 6



% de estabilidad con base en el conteo fungal en el día 7 de la prueba ->104 organismos en la formulación proporciona menos de 10% de estabilidad 102 103 organismos en la formulación proporciona <50% de estabilidad >10 organismos proporciona 80% de estabilidad y <10 organismos proporciona 100% de estabilidad

7

Figura 7



% de estabilidad con base en el conteo fungal en el día 7 de la prueba ->104 organismos en la formulación proporciona menos de 10% de estabilidad 102-103 organismos en la formulación proporciona <50% de estabilidad >10 organismos proporciona 80% de estabilidad y <10 organismos proporciona 100% de estabilidad

118

LEYENDAS DE LAS FIGURAS P1125/05mx

Figura 1

% de estabilidad con base en el conteo de bacterias en el día 21 de la prueba ->10⁵ organismos en la formulación proporciona menos de 10% de estabilidad, 10³-10⁴ organismos en la formulación proporciona <50% de estabilidad, 10²-10¹ organismos proporciona >80% de estabilidad y <10 organismos proporciona 100% de estabilidad.

Figura 2

% de estabilidad con base en el conteo de bacterias en el día 21 de la prueba ->10⁵ organismos en la formulación proporciona menos de 10% de estabilidad, 10³-10⁴ organismos en la formulación proporciona <50% de estabilidad, 10²-10¹ organismos proporciona >80% de estabilidad y <10 organismos proporciona 100% de estabilidad.

Figura 3

% de estabilidad con base en el conteo de bacterias en el día 14 de la prueba ->10⁵ organismos en la formulación proporciona menos de 10% de estabilidad, 10³-10⁴ organismos

en la formulación proporciona <50% de estabilidad, 10^2 - 10^1 organismos proporciona >80% de estabilidad y <10 organismos proporciona 100% de estabilidad.

Figura 4

% de estabilidad con base en el conteo fungal en el día 7 de la prueba -> 10^4 organismos en la formulación proporciona menos de 10% de estabilidad, 10^2 - 10^3 organismos en la formulación proporciona <50% de estabilidad, >10 organismos proporciona 80% de estabilidad y <10 organismos proporciona 100% de estabilidad.

Figura 5

% de estabilidad con base en el conteo fungal en el día 14 de la prueba -> 10^4 organismos en la formulación proporciona menos de 10% de estabilidad, 10^2 - 10^3 organismos en la formulación proporciona <50% de estabilidad, >10 organismos proporciona 80% de estabilidad y <10 organismos proporciona 100% de estabilidad.

Figura 6

% de estabilidad con base en el conteo fungal en el día 7 de la prueba -> 10^4 organismos en la formulación proporciona menos de 10% de estabilidad, 10^2 - 10^3 organismos

en la formulación proporciona <50% de estabilidad, >10 organismos proporciona 80% de estabilidad y <10 organismos proporciona 100% de estabilidad.

Figura 7

% de estabilidad con base en el conteo fungal en el día 7 de la prueba ->10⁴ organismos en la formulación proporciona menos de 10% de estabilidad, 10²-10³ organismos en la formulación proporciona <50% de estabilidad, >10 organismos proporciona 80% de estabilidad y <10 organismos proporciona 100% de estabilidad.

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL
TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION	()	()
MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
- Descripción de la invención.	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

DISEÑO INDUSTRIAL ()

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

ESQUEMA DE TRAZADO ()

- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

Firma Responsable:



Fecha:

SUPERINTENDENCIA Y OFICIO
Radicación : 0002400 0000000 Folio 121
Fecha (FEB): 2005-10-10 11:01:01
Tramite : 011 PCI-TRAMITE S/P FOLIO 121 411 MESERIA
Dependencia: 010 DIVISION DE NUEVOS DISEÑOS

Folio ~~123~~

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor(a)
DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

Oficio N° 11053

ASUNTO:	Radicación N°	05-22450
	Solicitud internacional	PCT/US2003/025090
	Fecha límite inicio fase nacional	12/03/2005
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- Si fuere el caso, el solicitante debe adjuntar la traducción de los anexos del reporte de examen preliminar internacional (Art. 36.2.b) del tratado PCT.
- La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.
- La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


DORIS ELENA POLO CORDOBA
Jefe de la División de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha, 27 MAR 2005

202027