

273016

-1-



273016

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

por VEINTE años en España, por "PROCEDIMIENTO

PARA PREPARAR UNA COMPOSICION GERMICIDA"

a favor de

ARMOUR PHARMACEUTICAL COMPANY

domiciliado en Chicago, Illinois, EE.UU.

PRIORIDAD: Solicitud de patente estadounidense nº 76.100 del 16-DICIEMBRE-1960

INVENTORES: Donal Jack Berenschot
Elmer Guenther King
Robert Kendrick Stubbs
George Robert Bobalik

//la//

273 013

27



Esta invención se relaciona con combinaciones de aminas y compuestos amónicos cuaternarios que poseen eficacia en el control de tipos heterogéneos de organismos presentes en sistemas acuosos.

5 La eliminación de algas, bacterias y hongos es esencial en algunos sistemas acuosos tales como en piscinas, siendo tal control altamente deseable en sistemas acuosos refrigerantes y en instalaciones de almacenamiento de fueloil.

10 El cloro y el bromo se usan corrientemente en piscinas para inhibir o destruir microorganismos que se producen en el agua estancada. Sin embargo, estos desinfectantes comúnmente usados presentan muchas deficiencias notables. Son muy irritantes para la piel y ojos de los nadadores; son indeseablemente volátiles, por lo cual se consumen con gran rapidez; y son relativamente ineficaces contra ciertos organismos comúnmente producidos. El agua que contiene concentraciones de cloro 15 muy superiores a 1,0 ppm se considera generalmente demasiado irritante para uso en piscinas.

20 Los organismos productores de mucilagos y ácidos que frecuentemente se encuentran en el agua de sistemas refrigerantes y torres de refrigeración crean a menudo situaciones embarazosas. Durante la recirculación del agua refrigerante pueden desarrollarse microorganismos de este tipo y producir un cine mucilaginoso que recubre el sistema refrigerante, causando una disminución en la eficacia de la transferencia térmica y una circulación dificultosa del refrigerante debido al atascamiento de controles y válvulas. Además de los formadores de mucilagos, 25 otros organismos, especialmente las bacterias reductoras de sulfatos; crean unas condiciones ácidas en sistemas de refrigeración que conducen a la corrosión de los metales y la creación de condiciones inestables en el cemento que forma contacto con los refrigerantes ácidos. Se han empleado varios compuestos amónicos cuaternarios para controlar 30 el desarrollo de bacterias, pero a bajas concentraciones estos compues-

273016



tos son ineficaces contra ciertos organismos, tendiendo además a producir una copiosa espuma, que es muy inconveniente en sistemas refrigerantes.

5 El desarrollo de bacterias en los fondos acuosos de depósitos de almacenamiento de combustible para motores crea serias dificultades de funcionamiento en los motores accionados por tales combustibles. En la fase acuosa de una mezcla combustible almacenada se desarrollan varios tipos de bacterias que luego pasan a la fase hidrocarburo. Durante el funcionamiento de los motores accionados por estos combustibles, su
10 eficacia resulta perjudicada por el bloqueamiento de los filtros del combustible y el defectuoso funcionamiento de los calibradores de aquél.

15 En consecuencia, el objeto principal de esta invención es la provisión de combinaciones sinérgicas de compuestos nitrogenados que sean eficaces a bajas concentraciones en flúidos acuosos para controlar el desarrollo de una amplia gama de algas, bacterias y hongos. Otro objeto es el de proporcionar composiciones germicidas atóxicas y de bajo espumado. Otro objeto es el de suministrar germicidas que actúen de -
inhibidores de la corrosión además de combatir el desarrollo de condiciones que conducen a la corrosión.

20 Para conseguir estos objetos, la invención proporciona combinaciones sinérgicas de una sal amina primaria alquímica que tenga de 10 a 18 carbonos aproximadamente, una sal amónica cuaternaria que tenga - por lo menos un grupo alquílico conteniendo de 10 a 18 carbonos, y una sal amónica cuaternaria que tenga por lo menos un grupo alquílico conteniendo de 10 a 18 carbonos y de 2 a 25 moléculas-gramo de sustitutivo -
25 óxido alquilénico de 2 a 4 carbonos. Estas combinaciones sinérgicas son sorprendentemente eficaces contra las algas, bacterias y hongos a bajas concentraciones. A concentraciones eficaces, son relativamente atóxicas y no irritantes, inodoras, incoloras, escasamente espumantes, resisten-
30 tes a la inactivación por impurezas comunes tales como materia orgánica y dureza acuosa, y son altamente estables y preparados no -

273016



volátiles de prolongada actividad.

5 El primer componente de muestra combinación es una sal amina primaria alquílica que tiene de 10 a 18 carbonos aproximadamente en la cadena alquílica. Pueden emplearse varias sales, tales como el hidroclo-
ruro, acetato, nitrito, sulfato, hidrobromuro e hidrioduro, aunque -
ordinariamente preferimos usar la sal hidrocioruro.

10 Las siguientes aminas primarias son ejemplos de las utilizables en el primer componente: hidrocioruro de decilamina, acetato de endecilamina, nitrito de dodecilamina, hidrocioruro de tridecilamina, hidrocioruro de tetradecilamina, hidrocioruro de pentadecilamina, hidrocioruro de hexadecilamina, hidrocioruro de eptadecilamina e hidrocioruro de octadecilamina. También pueden prepararse para uso en las combinaciones, mezclas de aminas adecuadas que tengan sus substitutivos alquílicos derivados de materiales de producción natural, tales como aceite de coco, aceite de palma, aceite de haba de soja, aceite de manteca, sebo y aceites marinos. Preferiblemente, usamos hidrocioruro de dodecilamina como el primer componente de nuestras combinaciones.

15 Como segundo componente de nuestras combinaciones germicidas, suministramos una sal amónica cuaternaria que tenga por lo menos un grupo alquílico de 10 a 18 carbonos. Para uso general, la porción -
20 aniónica de esta sal puede ser el cloruro. Hemos descubierto que combinaciones que contenían sales amónicas cuaternarias provistas de grupos alquílicos de superior longitud de cadena, tales como las derivadas del sebo, poseen una actividad germicida inesperadamente elevada.
25 Las sales amónicas cuaternarias que contienen radicales bencilos o tienen substitutivos derivados de varias grasas y aceites tales como el haba de soja, o que tienen varios substitutivos amónicos tales como el sulfato de metilo, figuran también entre los compuestos adecuados para su incorporación como segundo componente de las combinaciones.

30 Como tercer componente de la combinación, suministramos una sal am-

73016



5 nica cuaternaria que tenga por lo menos un grupo alquilico de 10 a 18 carbonos y que adicionalmente contenga de 2 a 25 moléculas-gramo de un óxido alquilénico provisto de 2 a 4 carbonos. Preferimos que estos compuestos contengan de 2 a 10 moléculas-gramo de óxido de propileno u óxido de etileno. Pueden utilizarse en este componente varios aniones tales como los cloruros, pero el sulfato de metilo es preferido ordinariamente.

10 Bajo condiciones en las que la corrosión constituye un problema, pueden aplicarse sales nitritos de los componentes para preparar combinaciones útiles en la prevención del desarrollo de condiciones corrosivas.

15 Los extraordinarios efectos inhibidores de microorganismos pueden obtenerse en una amplia variedad de concentraciones de los componentes, pero observamos unos resultados especialmente buenos cuando se mezclan 5 partes del compuesto cuaternario de óxido alquilénico con 1 a 10 partes de la sal amina alquilica, y aproximadamente 1 a 10 partes de la sal amónica cuaternaria. Para uso general, observamos que puede constituirse un preparado altamente adecuado mezclando partes iguales por peso de los componentes.

20 Se ha comprobado que la mezcla puede efectuarse fácilmente disolviendo o dispersando la sal alquilamina en agua y añadiendo los otros dos componentes, preferiblemente en isopropanol, en cantidades adecuadas para alcanzar una concentración final que no sea tan elevada que cause indeseable viscosidad en los preparados de materiales. Las combinaciones pasan a ser por lo general indeseablemente viscosas a concen-
25 traciones superiores al 72% de ingredientes activos.

30 Las combinaciones, aunque germicidas inesperadamente eficaces a baja concentración, muestran una toxicidad oral muy baja. Tienen una toxicidad sustancialmente inferior de lo que cabría esperar por los componentes que contienen. Por ejemplo, el cloruro de trimetilhidrogenado-



273016

seboamonio solo tiene una toxicidad oral en ratones de 550 gramos -
aproximadamente de dosis máxima tolerada por kilogramo de peso del -
cuerpo; una combinación de partes iguales por peso de hidrócloruro de
dodecilamina trimetilcuaternario y metilsulfato octadecilmetildipolio-
5 xipropileno amónico, tiene una dosis máxima tolerada de más de 1600 -
gramos por kilogramo de peso del cuerpo.

Además de su toxicidad sorprendentemente baja, las combinacio-
nes son esencialmente no espumantes a concentraciones efectivas, aunque
es bien sabido que los cuaternarios poseen propiedades altamente espu-
10 mantes.

Las concentraciones, componentes específicos de las combinacio-
nes y condiciones de uso de éstas variarán ampliamente según sea la -
aplicación particular y las circunstancias con que se tropieza, pero
hemos observado, por ejemplo, que la adición de una parte de la combi-
15 nación, dotada de una concentración activa del 36% aproximadamente, en
80.000 partes de agua de una piscina, actúa eficazmente destruyendo
prácticamente todos los tipos de microorganismos ordinariamente existen-
tes en tales aguas.

Los siguientes ejemplos serán sólo para facilitar la comprensión
20 de la invención, entendiéndose que ésta no se limita a los materiales
particulares, proporciones o procedimientos que en ellos se indican.

Ejemplo I

Se combinaron partes iguales de hidrócloruro de dodecilamina,
metilsulfato metilhidrogenado sebo di-(2-hidroxipropil) amónico y clo-
25 ruro trimetilseboamónico) se determinaron unas concentraciones inhibido-
ras mínimas en partes por millón y se comparó la eficacia de la combina-
ción con los componentes individuales. Se efectuaron lecturas de bacte-
rias después de que se hubieron incubado diluciones en tubos seriados
a 37°C durante 24 horas después de que la primera se mantuvo a la tem-
30 peratura ambiente durante 24 horas; las lecturas de hongos se efectua-
ron después de 72 horas a la temperatura ambiente.



273016

BACTERIAS

Preparado	M. pyogenes	B. cereus	E.Coli	Salmon
(1) ClH dodecilamina	7.8	15.7	15.7	15.7
(2) Metilsulfato metilhidrogenadosebohidroxipropilamónico	2.0	2.0	15.7	15.7
(3) Cloruro trimetilseboamónico	0.5	1.0	7.8	31.3
Combinación	0.28	1.125	4.5	4.5

Ejemplo II

Mediante el siguiente procedimiento se demostraron las eficacias de los
 eficacia en presencia de dureza de agua. Se diluyó agua residual sedimentada
 oiones conteniendo 23.000 organismos por milímetro y 12.000 organismos por mi
 bonato cálcico producido normalmente en agua dura y que como es sabido se comi
 su inactivación con resultante precipitación de minerales. Se añadió la combi
 aguas residuales con una dilución de 4,5 partes por millón y se determinó a i
 organismos:

Tabla 2

Minutos	23.000 organismos/ml				
	10	20	30	60	120
Agua destilada					
Numero supervivientes	1700	600	210	180	140
% reduccion	92,4	97,4	99,1	99,2	99,4
CO ₃ Ca 210 ppm					
Numero supervivientes	2100	1000	410	190	160
% reduccion	190,1	95,6	98,2	99,2	99,3



BACTERIAS				HONGOS			
genes	B. cereus	E.Coli	Salmonella	A.niger	C.albicans	M.canis	T.cremoris
	15.7	15.7	15.7	12.5	12.5	12.5	12.5
	2.0	15.7	15.7	31.3	0.39	1.0	0.5
	1.0	7.8	31.3	15.7	0.25	2.0	0.125
8	1.125	4.5	4.5	9.0	0.57	1.125	0,57

Ejemplo II

ento se demostraron las eficacias de los germicidas contra organismos mezolados además de su
 ua. Se diluyó agua residual sedimentada con suficiente agua destilada para formar unas dilu-
 por milímetro y 12.000 organismos por mililitro. Se añadió a una serie de dos diluciones car-
 en agua dura y que como es sabido se combina con germicidas tales como el cloro para causar
 itación de minerales. Se añadió la combinación germicida del Ejemplo I a las diluciones de -
 4,5 partes por millón y se determinó a intervalos de tiempo seleccionados la reducción de -

Tabla 2

3.000 organismos/ml			12.000 organismos/ml				
30	60	120	10	20	30	60	120
210	180	140	1300	340	184	92	69
99,1	99,2	99,4	94,5	98,5	99,2	99,6	99,7
410	190	160	1600	510	340	230	210
98,2	99,2	99,3	93,2	97,8	98,5	99,0	99,1

27-011



Ejemplo III

Empleando las mismas combinaciones germicidas a 4,5 ppm como en el Ejemplo I, se usó el procedimiento de Fitzgerald, "Applied Microbiology" 7:205 (1959) para evaluar su actividad algioida. En una serie, los organismos objeto de ensayo fueron suspendidos en agua que contenía 210 ppm de CO₃Ca. Debido a la precipitación de sales fosfatos en el agua dura se empleó 0,05 M de amortiguador de citrato en lugar del amortiguador de fosfato en el medio de Allen.

Tabla 3

Phormidium retzii Chlorella pyrenoidosa

	1	2	3	1	2	3
Tiempo en semanas	1	2	3	1	2	3
Germicida en agua destilada	-(')	-	-	-	-	-
Germicida en 210 ppm de CO ₃ Ca	-	-	-	-	-	-
Sin germicida (control)	+	+	+	+	+	+

(') indica inhibición
 + Sin inhibición

Los subcultivos de los cultivos negativos no mostraron algas viables al cabo de una semana de incubación. Se obtiene la conclusión de que la combinación germicida es algioida a esta concentración.

Ejemplo IV

Se determinaron las propiedades irritantes de la piel de la combinación del Ejemplo I a una concentración de 4,5 ppm. Los lomos de tres conejos "New Zealand Albino" resultaron rapados. Una zona del lomo resulto descarnada. Se aplicó la combinación a las zonas del lomo descarnadas e intactas. Las zonas tratadas fueron cubiertas con pantallas plásticas para mantener al material el contacto con la piel. Empleando el método de añadido de Draize y otros, "J.Pharmacology, Exp. Therap." 82:377 (1944) se efectuó una evaluación de la irritación de la piel en varios intervalos de tiempo. Los resultados se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4

Evaluación Numérica después de

	<u>24 horas</u>	<u>48 horas</u>	<u>72 horas</u>
--	-----------------	-----------------	-----------------

	Intacto	Descarnado	Intacto	Descar- nado	Intacto	Descar- nado
Animal nº 1	0 (')	0	0	0	0	0
Animal nº 2	0-	0	0	0	0	0
5 Animal nº 3	0	0	0	0	0	0

(') Grado de descarnado 0-8 (0 sin irritación, 8 máxima irritación)

La aplicación de la combinación germicida no produjo signos visibles de irritación en la piel de los conejos.

10

Ejemplo V

Empleando el método de Draize y otros se determinó el grado de irritación ocular resultante de la aplicación de la combinación del Ejemplo I a 4,5 ppm en agua, en conejos albinos. Se instaló 0,1 ml. de la dilución en el saco conjuntival del ojo derecho del conejo. Se efectuaron observaciones con intervalos de 24 horas durante tres días. Se empleó una solución acuosa al 2% de fluoresceína para determinar el daño ocular. Se llegó a la conclusión de que el germicida instalado en el saco conjuntival no produjo ningún signo discernible de irritación en los ojos de los conejos.

20

Aunque en la anterior descripción se han ofrecido varias versiones de esta invención con un detalle considerable a efectos ilustrativos, los expertos en la materia comprenderán que esta invención es susceptible de otras versiones y que muchos de aquellos detalles pueden variarse ampliamente sin apartarse del concepto básico y espíritu de la invención.

25

REIVINDICACIONES

En resumen, la Patente de Invención que se solicita, recaerá sobre las reivindicaciones siguientes:

30

1. Procedimiento para preparar una composición germicida caracterizado por la fase de combinar una sal amónica cuaternaria que contiene por lo menos un grupo alquílico de 10 a 18 átomos de carbono con una



273016

sal alquilamínica que contiene de 10 a 18 átomos de carbono en el sustitutivo alquílico, y un compuesto amónico cuaternario que tiene por lo menos un grupo alquílico de 10 a 18 átomos de carbono aproximadamente y contiene de 2 a 25 moléculas-gramo aproximadamente de un sustitutivo de óxido alquilénico que tiene de 2 a 4 átomos de carbono.

2. El procedimiento de la reivindicación 1 en el cual 5 partes del compuesto amónico cuaternario ultimamente citado se combinan con 1 a 10 partes de los otros ingredientes definidos en la reivindicación 1.

3. El procedimiento de la reivindicación 1 en el cual los tres ingredientes se combinan en cantidades sustancialmente iguales.

4. El procedimiento de la reivindicación 1 en el cual dicha sal alquilamínica es una sal alquilamina primaria y en el cual dicho compuesto amónico cuaternario es una sal cuaternaria monoalquílica.

5. El procedimiento de la reivindicación 1 en el cual dicha sal alquilamínica es sal dodecilamina.

6. El procedimiento de la reivindicación 1 en el cual dicha sal amónica cuaternaria primeramente citada es sal amónica trimetilmonoalquílica y en el cual dicha sal alquilamínica es una alquilamina primaria y en el cual dicho compuesto amónico cuaternario contiene de 2 a 25 moléculas-gramo de un sustitutivo-alquílico seleccionado de la clase consistente de óxido de propileno y óxido de etileno.

7. El procedimiento de la reivindicación 6 en el cual el grupo alquílico del compuesto amónico cuaternario deriva del sebo.

8. Procedimiento para preparar una composición germicida caracterizado por la fase de combinar partes alícuotas de hidrócloruro de dodecilamina, cloruro trimetilhidrogenadoseboamónico y metilosulfato octadecilmetildipolioxipropilenoamónico.

9. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer

5

10

15

20

25

30

273016

la Patente de Invención que se solicita: "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UNA COMPOSICION GERMICIDA".

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria que consta de once páginas escritas a maquina.

Madrid, 16 de diciembre de 1.961.

ALFONSO UNGRIA

P.P. 