

P.- 33.210

U.S. Serial Nº 502.577



MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

d e

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

formulada el 21 de Octubre de 1.966, con el núm. 332.535

e n

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de COLGATE-PALMOLIVE COMPANY, entidad norteamerica, establecida en 300 Park Avenue, Nueva York, N.Y., Estados Unidos de América, por:

"UN METODO PARA PREPARAR UNA COMPOSICION ANTIBACTERIANA EFICAZ CONTRA LAS BACTERIAS GRAM-POSITIVAS Y GRAM-NEGATIVAS"

-----

Esta invención se refiere a composiciones antibacterianas. Más particularmente, esta invención se refiere a composiciones antibacterianas que contienen, en combinación, un éter difenilo con salicilanilidas halogenadas o carbanilidas halogenadas, y a composiciones detergentes que contienen dichas composiciones antibacterianas

5

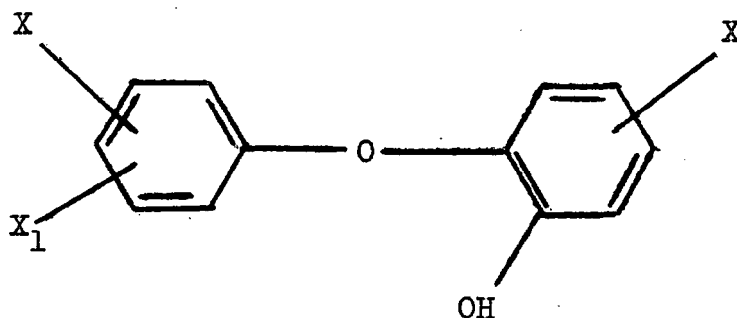
según se describen más adelante.



De acuerdo con esta invención, el método para la preparación de una composición antibacteriana efectiva, contra las bacterias, tanto gram-positivas como gram-negativas contiene en combinación, (1) un compuesto de difeniléter cuya fórmula es:

5

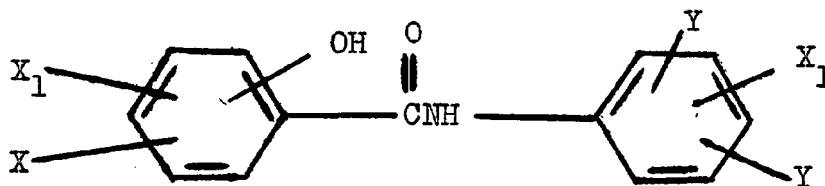
10



en que X es un halógeno, y X<sub>1</sub> es un miembro seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y un halógeno; y (2) de por lo menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en, (i) salicilanilidas polihalogenadas cuya fórmula es, preferiblemente:

15

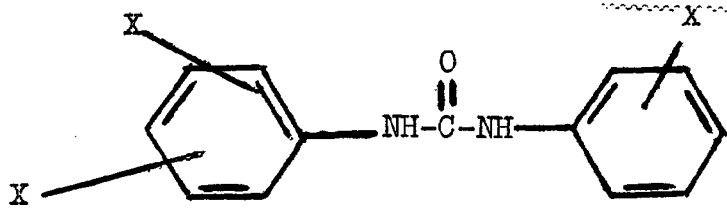
20



25

en que cada X<sub>1</sub> representa un miembro seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y un halógeno, X representa un halógeno, e Y representa un miembro seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, trifluorometilo y un halógeno y (ii) carbanilidas polihalogenadas cuya fórmula es preferiblemente:

30



5

10

15

20

25

30

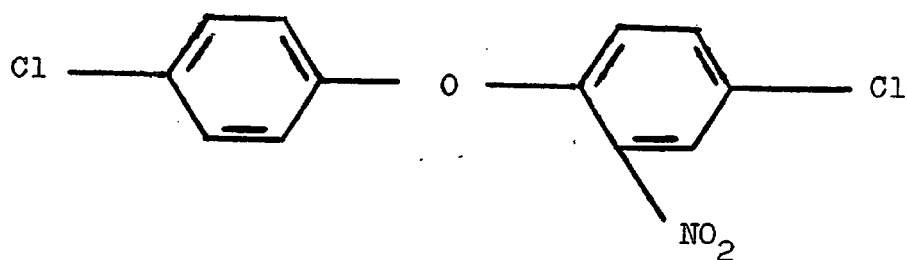
en que X es un halógeno; siendo la proporción entre (1) y (2), adecuadamente, entre 1:9 y 9:1, más o menos. Sea entendido que para los fines de esta invención, la materia representada por (2) puede contener también una mezcla de salicilanilida halogenada y carbanilida halogenada.

Se ha observado que las combinaciones de las ya mencionadas sustancias representadas por el compuesto (1) y (2) efectúan resultados en que el grado de actividad antibacteriana es mayor que el que sería de esperar de los componentes individuales tomados independientemente. Además, se ha encontrado, sorprendentemente, que las composiciones antibacterianas de la presente invención ponen en evidencia no sólo un aumento de bacteriostasis sino que también son altamente substantivas en su efecto bacteriostático. En este último aspecto, deberá observarse que si las bacterias son simplemente inhibidas, pueden ser rápidamente reactivadas por impulsos externos, tales como la humedad, temperatura y otros semejantes. Este factor de reactivación es una consideración especialmente importante en el caso de una composición detergente antibacteriana destinada a combatir la ya mencionada flora cutánea. Es, por consiguiente deseable que el agente antibacteriano empleado en una composición detergente no sea simplemente bacteriostático o bactericida, sino que sea también substantivo para el cutis o piel; es decir, que la



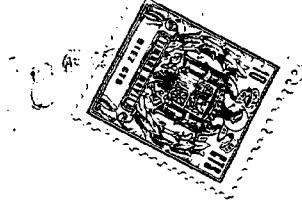
actividad antibacteriana persista en el cutis durante un largo tiempo después de su aplicación.

Las composiciones de éter difenilo empleadas en la práctica de esta invención son, preferiblemente, bien éter 4,2',4'-tricloro-2-hidroxi difenilico ó éter 4,4'-bicloro-2-hidroxi difenilico. De estos dos compuestos, se ha observado que el de tricloro es particularmente eficaz. El éter 4,4'-bicloro-2-hidroxi difenilico puede prepararse adecuadamente haciendo reaccionar inicialmente 3-cloro-6-fluoro-1-nitrobenzeno con sal sódica de p-clorofenol en solución en alcohol etílico calentada hasta ebullición. De aquí se obtiene el siguiente precursor:



20 Este compuesto se reduce luego por reacción con HCl y NaNO<sub>2</sub> y después se introduce en agua de donde se obtiene el hidroxi-dicloro difenil éter. Para la obtención del compuesto triclorico, la sal sódica de biclorofenol-2,4 puede usarse en lugar de la sal sódica de p-clorofenol en la anterior reacción.

25 El segundo ingrediente esencial de la composición de la presente invención puede ser, bien una salicilanilida halogenada o una carbanilida halogenada. Pueden emplearse también mezclas de estas materias. Entre las salicilanilidas halogenadas útiles para la práctica de esta



invención están las siguientes:

3,5-dibromosalicilanilida

5,4'-dibromosalicilanilida

3,5,4'-tribromosalicilanilida

5 Si así se desea, las mezclas de estas salicilanilidas pueden emplearse también en las composiciones de esta invención.

Entre las carbanilidas halogenadas útiles para la práctica de la presente invención están las siguientes:

10

3,4,4'-triclorocarbanilida

3,3',4-triclorocarbanilida

3,3',4,4'-tetraclorocarbanilida

15 Como ejemplo ilustrativo, una combinación de 3,4,4'-triclorocarbanilida o 3,5,4'-tribromosalicilanilida, o una mezcla de 3,5-dibromosalicilanilida y 3,5,4'-tribromosalicilanilida, con los antedichos difenil éteres efectúan una acción sinérgica o potenciación que se ha observado es particularmente deseable en la práctica de esta invención. Este último efecto es de importancia debido a que, como consecuencia, pueden emplearse menores proporciones de cada una y obtener aún el deseado nivel de actividad antibacteriana. Esto es también importante desde el punto de vista económico.

25

Tanto las componentes de salicilanilida como de carbanilida de la presente composición son conocidos agentes bacteriostáticos y se han usado anteriormente en composiciones antibacterianas. Su efecto, no obstante, aumenta considerablemente, según observaciones, combinándolas con los antedichos difenil éteres para formar las

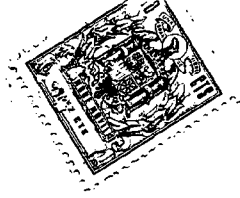
30



composiciones que integran la presente invención.

En la práctica de la presente invención, la proporción entre los difenil éteres y los componentes, bien de salicililanilida o de carbanilida puede ser, adecuadamente, de entre 9:1 a 1:9, más o menos, y, preferiblemente, entre 1:3 y 3:1, más o menos. Particularmente preferible, para obtener el óptimo efecto de actividad sinérgica, es la composición en que la proporción del difenil éter a la salicilanilida o la carbanilida es 1:1. En este aspecto, una composición adecuada contiene más o menos cantidades iguales de éter 4,2',4'-tricloro-2-hidroxidifenílico, y una mezcla de 3,5-dibromosalicilanilida y 3,5,4'-tribromosalicilanilida, estando esta última en la proporción de aproximadamente 12-24% del compuesto de dibromo a aproximadamente 76-88% del compuesto de tricloro. Opcionalmente, también puede obtenerse una composición altamente eficaz usando substancialmente un 100% de tribromosalicilanilida en combinación con partes iguales del difenil éter.

Otro aspecto de la presente invención incluye una composición tensioactiva que contiene las composiciones antibacterianas descritas previamente. A este respecto, las composiciones detergentes que contienen las ya mencionadas composiciones antibacterianas son eficaces para reducir la flora cutánea, tanto del tipo gram-positivo como gram-negativo, cuando se emplea en los procedimientos ordinarios de lavado. Como ejemplo ilustrativo, las composiciones detergentes que contienen un compuesto tensioactivo y las composiciones antibacterianas de la presente invención, son efectivas para reducir las bacterias



gram-positivas, tales como Staphylococcus aureus y Bacillus subtilis y las bacterias gram-negativa, tales como Escherichia coli, siendo el Staphylococcus aureus, el agente principal que causa la antedicha descomposición del sebo y sudor con el consiguiente olor ofensivo, y siendo las antedichas bacterias gram-negativas el agente que se cree responsable de las irritaciones cutáneas y otras formas de infección.

En la práctica de esta invención, el término "compuesto tensioactivo" incluye adecuadamente los detergentes aniónicos, no iónicos, catiónicos y anfóteros y sus mezclas.

Entre los detergentes aniónicos adecuados se incluyen los jabones solubles en agua y los detergentes sintéticos sulfatados o sulfonados. A este respecto, los jabones útiles para la presente invención son generalmente las sales solubles en agua de los ácidos grasos superiores (incluso los ácidos resínicos) que se derivan generalmente de grasas, aceites y ceras de origen animal, vegetal y marítimo, v. gr. los jabones de sebo, aceite de coco, aceite de pino, aceite de palma y otros semejantes. Los jabones especialmente preferibles son las sales de sodio y potasio de las mezclas de aceite de coco-sebo en proporción de 10-60 partes de sales de aceite de coco a 90-40 partes de sales de sebo.

Con respecto a los detergentes sintéticos sulfonados, es preferible emplear un sulfonato alquílico superior y de arilo, tal como un detergente de benceno sulfonato alquílico cuyo grupo alquílico tiene entre 8 y 18 átomos de carbono. Ejemplos adecuados son el benceno sulfo



nato de decilo sódico, los dodecil y pentadecil sulfonatos sódicos, en que los grupos dodecilo y pentadecilo se derivan de un polímero de propileno, y benceno sulfonatos de alquilo lineal, tal como benceno sulfonato de querilo sódico. Otros agentes adecuados son las sales tensioactivas solubles en agua de los compuestos alifáticos sulfatados o sulfonados, que tengan, preferiblemente, de 8 a 22 átomos de carbono. Ejemplo de estos compuestos son los sulfonatos de alquilo y los ésteres de ácido sulfúrico de alcoholes polihídricos o polivalentes incompletamente esterificados con ácidos grasos superiores (v. gr., monosulfato de monoglicérido de aceite de coco y sodio); los sulfatos de alquilos superiores de cadena larga, puros o mezclados (v. gr. lauril sulfato sódico, sulfato de alcohol graso de coco); sulfatos de los alcoholes alifáticos superiores etoxilados, tales como sulfato trietoxámico de alcohol laurílico y amonio; los sulfatos etanolamidas de ácidos grasos superiores (v. gr., sulfato etanolamida de ácido graso de coco y sodio); las amidas de ácidos grasos superiores de los ácidos aminoalquil sulfónicos (v. gr. amida de ácido laúrico y taurina sódica; los ésteres de ácidos grasos superiores del ácido isetiónico y otros semejantes. Estos agentes aniónicos tensioactivos se usan generalmente en forma de sus sales solubles en agua, tales como las de metal alcalino (v. gr. sodio, potasio), aunque pueden usarse también otras sales solubles, tales como sales de amonio, de alquilolamina y de metales alcalino-térreos, si así se desea, según la clase particular de detergente.

Otros detergentes aniónicos apropiados son los



detergentes sintéticos que tienen un grupo de carboxilato y particularmente las amidas de ácidos grasos superiores de los compuestos de aminoácidos alifáticos. Ejemplos típicos son los sarcosinatos de acilos grasos superiores que tienen entre 10 y 18 átomos de carbono y más generalmente entre 12 y 14 átomos de carbono, en el radical acilo, siendo preferibles las sales solubles en agua de N-lauroil o N-cocoil sarcosina. Otras materias son las amidas de ácidos grasos superiores de los polipéptido aminoácidos, obtenidos por hidrólisis de proteínas que se conocen con el nombre de Lamepons y Maypons. Otros detergentes apropiados con grupos carboxilato son diversos detergentes catiónicos y anfóteros que se describen más adelante. También pueden usarse sulfatos adecuados que contengan éter, tales como los alquil fenol poliglicol éter sulfatos v. gr., lauril fenol polietilenoxi sulfatos y los poliglicol éter sulfatos de alquilo, v. gr. etilenoxi sulfatos de laurilo, cada uno con un contenido de 10 a 18 átomos de carbono en dichos grupos alquílicos y generalmente con un promedio de unos 2 a 10 moles de óxido de etileno, por lo general de 3 a 4 moles, por molécula.

También pueden emplearse diversos agentes no iónicos, tales como los condensados de óxido de polialquilenos no iónicos con un grupo hidrofóbico alifático o aromático. El grupo orgánico hidrofóbico contiene generalmente por lo menos de 8 a 30 átomos de carbono condensados con, por lo menos, 5 y generalmente hasta con 50 grupos de óxido de alquilenos. Ejemplos de éstos son los condensados de óxido de polietileno con fenoles alquílicos que tienen de 6 a 20 átomos de carbono en el grupo alquílico,



tal como Igepal CA y CO; los ésteres de óxido de polietileno con ácidos grasos superiores, tales como los ácidos de aceite de tall o ácido láurico condensados con unos 16 ó 20 grupos de óxido de etileno; los condensados de óxido de polietileno con alcoholes alifáticos superiores, tales como alcoholes laurílico, miristílico, oléilico o estearílico con 6 a 30 moles de óxido de etileno; los condensados de óxido de polioxietileno con amidas de ácidos grasos superiores, tales como la amida de ácidos grasos de coco que contiene de 10 a 50 moles de óxido de etileno. Los condensados de polioxietileno solubles en agua con glicoles de polioxipropileno hidrofóbicos pueden usarse igualmente. Sea entendido que los anteriores detergentes son simplemente ejemplos ilustrativos y que pueden usarse otras sustancias detergentes.

Los detergentes catiónicos cuyo nitrógeno cuaternario es parte de una estructura de cadena abierta o heterocíclica pueden usarse también solos o en combinación con otros detergentes compatibles. Sales adecuadas son el cloruro, bromuro, acetato, metosulfato y otras semejantes. Ejemplos de tales sales son el bromuro de lauroil piridinio, cloruro de N (lauroil colamino formilmetil) piridinio, cloruro de cetil trimetil amonio cloruro de cetil piridinio, cloruro de estearil u oleil dimetilbencil amonio, acetato de estearil amina, hidrocioruro de estearil dimetil amina.

Otros agentes tensioactivos adecuados que pueden, bajo ciertas condiciones, tener un carácter catiónico y que pueden usarse, incluyen los óxidos de aminas de alquillos superiores tales como el óxido de lauril dimetil



amina. En lugar del radical laurilo, pueden usarse también otros radicales alquílicos de cadena larga, preferiblemente los que tienen de 10 a 18 átomos de carbono. En lugar de uno o ambos radicales metilo, pueden usarse otros radicales alquilo o hidroxialquilo inferiores, tales como los que tienen dos átomos de carbono cada uno. Los ejemplos apropiados incluyen una mezcla de óxidos de alquilo superior dimetil amina que tienen esencialmente entre 12 y 14 átomos de carbono en los grupos alquílicos superiores.

Pueden emplearse también en las composiciones de la presente invención cualquiera de los materiales detergentes anfóteros (anfólíticos). Entre éstos están las imidazolinas de alquilos grasos o superiores, tales como la imidazolina de 1-coco-5-hidroxietyl-5-carboximetilo conocida como Miranol CM; y las beta-alaninas de alquilo superior, tales como la dodecil beta-alanina conocida como Deriphats, teniendo dichas materias comúnmente un grupo alquílico de 10 a 18 átomos de carbono y estando el grupo carboxilato en forma de sal soluble en agua. Otros ejemplos son la sal disódica del ácido 1-lauril-cicloimidio-2-etoxi-ácido etiónico-2-etiónico y su correspondiente derivado de 2-lauril sulfato.

En la realización representada por la composición detergente antibacteriana, la mezcla de éter difenílico con salicilanilida o carbanilida deberá incluirse adecuadamente en cantidades de entre aproximadamente 0,01 por ciento a aproximadamente 5 por ciento en peso de la composición detergente y, preferiblemente, entre como aproximadamente 1 por ciento a aproximadamente 2 por ciento. Se ha observado que un producto de particular excelen



5      cia consiste en una pastilla de jabón que consiste en fragmentos de jabón amasados y extruídos preparada a partir de 20% de jabón sódico de coco y 80% de jabón sódico de sebo y que contiene de 0,5 a 1,5 por ciento en peso de éter 4,2',4'-tricloro-2-hidroxidifenílico y 0,5 a 1,5 por ciento en peso de una mezcla de 3,5-dibromosalicilanilida y 3,5,4'-tribromosalicilanilida.

10      Las composiciones antibacterianas de esta invención pueden incluirse en composiciones detergentes, tales como pastillas de jabón, composiciones sólidas granuladas y secadas por pulverización, pastillas detergentes sintéticas no jabonosas y pastillas de detergentes sintéticos y jabón combinados y composiciones detergentes líquidas y similares de cualquier manera adecuada conocida en la técnica. Pueden incluirse también en las composiciones para la limpieza prequirúrgica las cuales se usan extensamente en el campo de la medicina. Estas últimas composiciones detergentes consisten generalmente en una composición líquida que contiene un detergente tal como un jabón de potasio, un lauril sulfato de trietanolamina, un lauril éter sulfato sódico y semejante. Se entendido que pueden incluirse otros diversos ingredientes además de las composiciones antibacterianas y los detergentes propiamente dichos, tales como las sales reforzantes inorgánicas solubles en agua. Entre los más comunes de estos compuestos están las sales solubles en agua, generalmente las sales de amonio o metal alcalino de los ácidos sulfúrico, fosfórico, silícico, carbónico, bórico e hidroc্লórico y sus derivados. De las sales reforzantes, los polifosfatos son de la mayor utilidad y aplicación, pero el sulfato de

15

20

25

30



sodio y potasio, el carbonato de sodio, silicato de sodio, bicarbonato de sodio, perborato de sodio, bórax, cloruro de sodio, los fosfatos de sodio, tal como el fosfato de hidrógeno disódico, para nombrar solo unos pocos, ejercen también recomendables actividades reforzantes.

Pueden agregarse otros diversos ingredientes coadyuvantes si se considera conveniente, incluidos perfumes, sustancias colorantes, preventivos contra la corrosión y enmohecimiento, abrillantadores fluorescentes, espesadores, disolventes, lubricantes (para promover la fluidez), incrementadores de espuma y estabilizadores, ceras, materias coloidales, tales como la bentonita y otras, que sean compatibles. Estas sustancias coadyuvantes están usualmente presentes en pequeñas cantidades y raras veces exceden del 20% y a menudo suman en total como el 5% y se incorporan generalmente para mejorar las características específicas de comportamiento o estéticas. La cantidad de disolvente puede ser hasta la mitad del disolvente acuoso de un detergente líquido. Si así se desea, la composición antibacteriana puede disolverse inicialmente en un disolvente apropiado antes de su introducción en un sistema de detergente.

En la formulación de la pastilla de jabón preferida de esta invención, un método adecuado consiste en mezclar fragmentos de jabón con la composición antibacteriana, bien en forma granular o líquida (v. gr., disuelta en un disolvente) más los coadyuvantes que se deseen, introduciendo la mezcla así formada en una amasadora de jabón a fin de obtener una mezcla uniforme de todos los ingredientes y así extruir y prensar la mezcla según la for

28 U.S.



ma deseada.

Los siguientes ejemplos describen con mayor claridad el alcance y práctica de esta invención. Sea entendido, no obstante, que estos ejemplos son puramente ilustrativos y no se considerarán de ningún modo como una limitación del alcance de las composiciones que integran esta invención. Salvo en los casos indicados, las proporciones y porcentajes empleados son en peso.

En los Ejemplos, una mezcla de 3,5-dibromosalicilánida y 3,5,4'-tribromosalicilánida en una proporción de aproximadamente 15:85 será representada por la designación "TBS", en tanto que la 3,4,4'-triclorocarbanilida será representada por la designación "TCC". Además, los siguientes procedimientos de ensayo están entre los empleados para determinar la eficacia de las composiciones de la presente invención.

A. ENSAYO DE VETAS O FRANJAS

Este ensayo consiste en añadir una solución detergente que contiene un bacteriostato o agente bacteriostático a una cantidad predeterminada de agar, extracto de glucosa y triptona caliente, en cantidades suficientes para obtener la deseada concentración de bacteriostato en el fluido de agar. Esta mezcla flúida se vierte entonces en una placa Petri y se deja endurecer. Después se añade a la placa Petri un lazo normalizado de 4 mm de cultivo de Staphylococcus aureus, FDA cepa 209, preparado el día anterior y se distribuye uniformemente por la superficie del agar endurecido. Entonces, la placa Petri es incubada durante 48 horas a 37°C. y el desarrollo bacte-

riano se clasifica como sigue:

0 = desarrollo negativo

+ = desarrollo leve

+2 = desarrollo mediano

+3 = desarrollo intenso



B. ENSAYO DE DESTRUCCION EN FUNCION DEL TIEMPO.

Este ensayo fue desarrollado por Cade y Halverson (Cade, A.R., y Halverson, H.O., revista SOAP, Vol. 10, No. 9, página 25). Este ensayo incluye los pesos de preparar una parte alícuota de una solución detergente procedente de una pastilla de jabón u otro tipo de composición detergente que contenga la deseada cantidad de composición bacteriostática. Esta solución se agrega ahora al caldo nutricio FDA en cantidades suficientes para obtener la deseada concentración del bacteriostato en el caldo de cultivo. El flúido de agente bacteriostático, caldo de cultivo y detergente se calienta entonces a 37°C. en un baño de agua y se inocular con una solución de 0,1 ml. de cultivo normal de Staphylococcus aureus (FDA 209) preparado el día anterior (u otras bacterias empleadas en su lugar). Después de 10 minutos de incubación, una parte alícuota de la mezcla se saca y diluye en un diluyente de agua con 0,1% de peptona y se mezcla con cierta cantidad de agar de soja y tripticasa caliente. Esta mezcla final se vierte ahora en una placa Petri y después de la solidificación del agar, la placa Petri es incubada a 37°C. durante 24 horas. Durante este período de incubación las células bacterianas o supervivientes se desarrollan en colonias de bacterias. Estas colonias se cuentan ahora en un contador



Quebec de colonias normal. La cantidad resultante representa el número de células de bacterias que sobrevivieron a una exposición de diez minutos a los efectos de la composición antibacteriana.

5

C. ENSAYO DE DILUCION CONSECUTIVA

Con objeto de determinar la cantidad mínima de agente antibacteriano necesario para inhibir el desarrollo bacteriano se emplea el ensayo de Dilución Consecutiva o en Serie. En este ensayo se prepara una solución de la composición antibacteriana usando sulfóxido de dimetilo como disolvente adecuado. Una parte alícuota de esta solución se añade al primero de una serie de tubos que contienen caldo de soja tripticasa, de donde resulta una mezcla flúida de caldo con una cierta concentración de composición antibacteriana. Esta concentración se reduce así consecutivamente extrayendo una parte alícuota del primer tubo y agregándola al segundo tubo y así hasta obtener una serie de soluciones con cantidades decrecientes de composición antibacteriana. Los tubos se inoculan con un cultivo del día anterior del organismo de ensayo y se incubaban durante 48 horas a 37°C. La mínima concentración inhibidora se registra como la concentración más baja a que no ocurrió un desarrollo visible.

25

Si así se desea, pueden emplearse otros ensayos, como por ejemplo, el llamado ensayo "Cade" de lavado a mano, recuento bacteriano axilar directo, y otros semejantes, como procedimientos de ensayo.

EJEMPLO I

30

Las composiciones antibacterianas de acuerdo



con la presente invención se preparan mezclando íntimamente los ingredientes de la Tabla 1 siguiente, en las proporciones dadas. Los números representan las proporciones de los ingredientes entre sí. Así, por ejemplo, una parte del éter 4,2',4'-tricloro-2-hidroxi difenílico está combinada con una porción igual, v. gr., una parte de TBS, en la columna A. De la misma manera, las columnas restantes representan la proporción de ingredientes en partes o fracciones de partes, entre sí, para formar composiciones ilustrativas de esta invención.

5

10

TABLA 1

Composición	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
Eter 4,2',4'-tricloro-2-hidroxi difenílico	1,0	1,0			0,5	1,5	0,5	1,5	0,67	
Eter 4,4'-dicloro-2-hidroxi difenílico			1,0	1,0						0,67
TBS	1,0		1,0		1,5	0,5			0,67	0,67
TCC		1,0		1,0			1,5	0,5	0,67	0,67



18 1952



Se ha observado que las anteriores composiciones exhiben notables propiedades bacteriostáticas tanto contra bacterias gram-negativas como gram-positivas, tales como: Escherichia coli y Staphylococcus aureus.

5

#### EJEMPLO II

En este ejemplo se prepara una serie de barras o pastillas de jabón amasadas y extruidas y cuyo contenido de jabón es 94,32%, porcentaje que contiene un 20% de jabón sódico derivado de aceite de coco y un 80% de jabón sódico derivado de sebo. Cada una de las barras de jabón contiene 2% en peso de un ingrediente activo, según se indica más adelante en la Tabla 2. Se observará que las barras "K" y "O" son barras de "control" en que el ingrediente activo es exclusivamente éter 4,2',4'-tricloro-2-hidroxi difenílico o TBS. Las barras "L", "M" y "N" representan barras de acuerdo con la presente invención en que el ingrediente activo es una composición antibacteriana de la presente invención, en proporciones variables, según se indica.

10

15

20

El resto de la Tabla 2 presenta los resultados obtenidos usando el "ensayo de franjas" previamente definido. El procedimiento empleado en este ensayo es como sigue:

25

Se preparan las soluciones para la antedicha barra de jabón que contiene una composición antibacteriana, siendo dichas soluciones de variable concentración para que cuando se agrega al agar nutricio de extracto de glucosa y triptona, se obtienen las siguientes concentraciones de jabón en el agar: 8, 16 y 32 partes por millón,

30



respectivamente. En cada una de estas tres mezclas flúidas la composición bacteriana está presente en cantidades de 0,16, 0,32 y 0,64 ppm, respectivamente. Cada una de estas tres mezclas flúidas se vierte separadamente en una placa Petri diferente y se deja endurecer. Un lazo normal de 4 mm. del cultivo bacteriano de Staphilococcus aureus preparada el día anterior se agrega a la placa Petri. El contenido de dicha placa Petri es ahora incubado durante 48 horas a 37°C. y el desarrollo bacteriano se clasifica de acuerdo con la descripción explicativa indicada en la tabla siguiente:

TABLA 2

ppm de Jabón ppm de agente bacterios- tático	32	16	8	0,64	0,32	0,16	Desarrollo Indicado		
15	Contenido activo de la Barra								
	K 2,0% Eter 4,2',4'-triclora-2-hidroxi difenílico	+	+	+					
20	L 1,5% Eter 4,2',4'-triclora-2-hidroxi difenílico +0,5% TBS	0	0	+					
	M 1,0% Eter 4,2',4'-triclora-2-hidroxi difenílico + 1,0% TBS	0	0	+					
	N 0,5% Eter 4,2',4'-triclora-2-hidroxi difenílico + 1,5% TBS	0	+	+					
25	O 2,0% TBS	+	+3	+3					

Descripción explicativa:

- 0 = Desarrollo negativo
- + = Desarrollo leve
- +2 = Desarrollo mediano
- +3 = Desarrollo intenso

### EJEMPLO III



Para este ejemplo se preparan barras de jabón amasadas y extruídas en las que el contenido de jabón es de 94,32%, porcentaje que consiste en una mezcla de 20% de jabón sódico derivado de aceite de coco y 80% de jabón sódico derivado de sebo. En cada una de dichas barras se incorpora un 2% en peso de los siguientes activos de acuerdo con la presente invención en proporciones variables, como sigue:

Barra	Porcentaje de éter 4,2',4'-tricloro-2-hidroxi difenílico	Porcentaje de TBS
1	90	10
2	80	20
3	70	30
4	60	40
5	50	50
6	40	60
7	30	70
8	20	80
9	10	90

Las barras indicadas en la tabla anterior resultaron ser bacteriostáticas e inhibidoras del desarrollo tanto del Staphylococcus aureus, como del Bacillus subtilis y el Escherichia coli, usando el "ensayo de destrucción en función del tiempo" o el "ensayo de dilución consecutiva" descritos previamente.

### EJEMPLO IV

Según la tabla siguiente se prepararon seis composiciones. Mediante el "ensayo de dilución consecuti-



va", se determina la cantidad mínima de agente antibacteriano necesario para inhibir el desarrollo bacteriano de las bacterias gram-positivas, *Bacillus subtilis*. El procedimiento de este ensayo es como sigue:

5                    En una serie de 10 tubos de ensayo, cada uno de los cuales tiene 13 x 100 mm., se deposita caldo de soja tripticasa, como sigue:

10                    En el primer tubo se depositan 3,6 cc. del caldo. En los tubos 2 a 10, se depositan 2,0 cc. del caldo de soja. Después se prepara una solución al 1% de cada uno de los ingredientes activos indicados más adelante, diluyendo los mismos en sulfóxido de dimetilo; 0,4 cc. de esta solución se introduce con la pipeta en el primer tubo de ensayo usando, al efecto, una pipeta Bicknell de  
15                    2,0 mm.; el contenido de cada tubo se mezcla ahora completamente. Del primer tubo de ensayo se sacan 2 cc. y se depositan en el segundo tubo. Este procedimiento se repite después con los tubos restantes. Cada uno de los tubos es inoculado entonces con 0,1 cc. del cultivo de Bacillus  
20                    subtilis, preparado el día anterior, el y se incubaba durante 48 horas a 37°C. Después se registra la concentración inhibidora mínima como la concentración más baja en microgramos/mililitro en que no ocurrió desarrollo perceptible visualmente.



TABLA 3

	<u>Solución que Contiene</u> <u>0,1% de Ingrediente Activo</u> <u>(a), (b), (c), (d) y (e)</u>	<u>Concentración Inhibidora</u> <u>Mínima en microgramos/ml.</u>
5	(a) Eter 4,2',4'-tricloro -2-hidroxi difenílico	1,56
	(b) TBS	1,56
	(c) TCC	3,12
	(d) Eter 4,2',4'-tricloro -2-hidroxi difenílico + TBS	0,39 + 0,39
10	(e) Eter 4,2',4'-tricloro -2-hidroxi difenílico + TCC	0,39 + 0,39

EJEMPLO V

	<u>Componentes</u>	<u>Porcentaje</u>
15	Sulfato de amonio trietoxámero de alcohol láurico	14,00
	Etanol	6,00
	Monoetanolamida (70:30) láurico/ mirística	6,00
20	Alquil benceno sulfonato sódico en que el grupo alquílico es una mezcla de C <sub>10</sub> -C <sub>13</sub>	18,30
	Xileno sulfonato sódico	7,00
	Agua	47,20
	Sulfato de sodio	1,00
	Eter 4,2',4'-tricloro-2-hidroxi difenílico	0,05
25	TBS	0,05
	Substancias auxiliares (color, per- fume, etc.)	0,40
	Total	100,00

30 El detergente líquido anterior ha dado pruebas  
evidentes de alta actividad bacteriostática. Los ingre-



dientes activos, v. gr., el éter difenílico y el TBS se disuelven inicialmente en una solución de 95% de alcohol que incluye aproximadamente 150 ppm de trietanolamina, con anterioridad a la adición de la formulación líquida.

5

EJEMPLO VI

	<u>Componentes</u>	<u>Porcentajes</u>
	Tridecibencenosulfonato sódico lineal	21,00
	Carboximetil celulosa sódica	0,40
10	Alcohol polivinílico	0,20
	Decahidrato de bórax	1,00
	Silicato de sodio	7,00
	Sulfato de sodio	25,80
	Tripolifosfato pentasódico	27,00
15	Pirofosfato tetrasódico	7,00
	Eter 4,2',4'-tricloro-2-hidroxi difenílico	0,05
	TBS	0,05
	Substancias auxiliares (abrillantadores, estabilizadores, perfume, etc).	2,00
20	Agua	<u>8,50</u>
	Total	100,00

La anterior composición detergente extrafuerte se prepara secando por pulverización una mezcla o suspensión pastosa, efectuada en un mezclador, de los ingredientes anteriores, menos los ingredientes de éter difenílico y TBS. Una solución al 3% de la mezcla secada por pulverización se prepara a continuación. Los ingredientes activos se disuelven inicialmente en una solución alcohólica al 95%, la cual incluye aproximadamente 150 ppm de trietanolamina, y después se agregan a la solución al

25

30



3%, previamente preparada, con agitación. Esta composición da pruebas evidentes de una alta actividad bacteriostática.

5

EJEMPLO VII

	<u>Componentes</u>	<u>Porcentaje</u>
	Alcohol superior Etoxilado que tiene 14 a 18 átomos de carbono en el grupo alquílico superior y unos 9,5 moles de óxido de etileno	9,00
	Carboximetil celulosa sódica	0,30
10	Silicato de sodio	3,00
	Alcohol polivinílico	0,13
	Tripolifosfato pentasódico	27,00
	Pirofosfato tetrasódico	7,00
	Sulfato de sodio	44,60
15	Eter 4,2',4'-tricloro-2-hidroxi difenílico	0,04
	TBS	0,04
	Agua	8,50
	Substancias auxiliares (perfume, abrillantadores, estabilizadores)	<u>resto</u>
	Total	100,00

20

La anterior composición detergente extrafuerte se prepara secando por pulverización una mezcla pastosa, efectuada en un mezclador, de la anterior composición, menos los ingredientes de éter difenílico y TBS. Una solución al 3% de la mezcla secada por pulverización se prepara a continuación. Los ingredientes activos se disuelven inicialmente en una solución alcohólica al 95% la cual incluye aproximadamente 150 ppm de trietanolamina, y después se agregan a la solución al 3%, previamente preparada, con agitación. Esta composición da pruebas evidentes de una alta actividad bacteriostática.

25

30

EJEMPLO VIII



	<u>Componentes</u>	<u>Porcentaje</u>
	Xileno sulfonato potásico	9,92
	Tridecilbencenosulfonato sódico	8,76
5	Alcohol trietoxámero sulfato de sodio en que el grupo alquílico del alcohol es una mezcla de C <sub>12</sub> -C <sub>14</sub> átomos	5,40
	Sulfato de sodio	1,48
	Pirofosfato tetrapotásico	15,00
	Isopropanolamida Láurica/Mirística	1,00
10	Dietanolamida Láurica/Mirística	1,00
	Cera de ricino	0,60
	Alcohol polivinílico	0,25
	Eter 4,4'-dicloro-2-hidroxi difenílico	0,06
	TCC	0,06
15	Agua	54,09
	Substancias auxiliares (perfume, abrillantadores, etc.)	<u>resto</u>
	Total	100,00

20 El detergente líquido extrafuerte de la formulación anterior se prepara añadiendo TCC en polvo y éter difenílico, en las cantidades indicadas, a una mezcla del resto de los ingredientes de la anterior formulación. Esta composición da pruebas evidentes de su alta actividad bacterios-tática.

EJEMPLO IX



	<u>Componentes</u>	<u>Porcentaje</u>
	Lauril sulfato de trietanolamonio	16,00
	Sulfato de éter de laurilo sódico	10,00
5	Aceite mineral	2,00
	Miristato de isopropilo	1,00
	Lanolina etoxilada (16 moles de óxido de etileno)	3,00
	Dietanolamida Láurica/Mirística	1,50
10	Eter monoetílico de dietilenoglicol	3,00
	Eter 4,2',4'-tricloro-2-hidroxi difenílico	1,00
	TBS	1,00
	Hidroxipropil metilcelulosa	0,83
	Agua desionizada	58,22
15	Substancias auxiliares (perfume, color)	2,45
	Total	100,00

La anterior composición es una composición para la limpieza quirúrgica que demuestra un alto efecto bacteriostático contra las bacterias gram-positivas y gram-negativas.

EJEMPLO X

En este ejemplo se preparan fragmentos de barra de detergente sintético cuya fórmula se da a continuación:



	<u>Componentes</u>	<u>Porcentaje</u>
	Alcohol de sebo sulfato sódico	12,50
	Monoglicérido de coco hidrogenado-sulfato sódico	53,40
5	Cloruro de sodio	5,10
	Sulfato de sodio	6,50
	Mezcla de alcoholes grasos de C <sub>16</sub> -C <sub>18</sub>	13,00
	Substancias auxiliares	8,00
	Agua	<u>resto</u>
10	Total	100,00

A 50 gramos de fragmentos de barra de detergente sintético se añade 0,25 gramos de éter 4,4'-dicloro-2-hidroxi difenílico pulverizado, y 0,25 gramos de TCC pulverizado. A otra tanda de 50 gramos de dichos fragmentos se agregan 0,25 gramos de éter 4,4'-dicloro-2-hidroxi difenílico y 0,25 gramos de TBS pulverizado.

Cada tanda de 50 gramos se mezcla después completamente y se amasa y prensa para formar barras de detergente sintético que contienen una composición antibacteriana de la presente invención. Dichas barras exhiben una notable actividad bacteriostática.

EJEMPLO XI

De manera igual al Ejemplo X, se prepara una barra combinada de jabón y que tiene la siguiente formulación:



	<u>Componentes</u>	<u>Porcentajes</u>
	Sólidos de jabón preparados con una mezcla de 15 partes de aceite de coco y 85 partes de sebo	76,50
5	Sal sódica de éster metílico alfa-sulfonado de ácidos grasos de sebo	12,60
	Sulfato de sodio	0,90
	Eter 4,4'-dicloro-2-hidroxi difenílico	0,50
	TCC	0,50
	Agua	9,00
10	Total	100,00

Esta barra mostfo una alta actividad bacteriostática.

EJEMPLO XII

15 En este ejemplo se preparan una serie de barras de jabón amasadas y extruídas, incorporando diversas concentraciones de una mezcla 1:1 de éter 4,2',4'-tricloro-2-hidroxi difenílico y TBS. El jabón empleado es una combinación de un 20% de jabón sódico de coco y un 80% de jabón sódico de sebo, siendo la composición total de jabón de la barra de un 94 por ciento, siendo el resto el porcentaje de la composición antibacteriana, más las substancias auxiliares.

25 En las barras de jabón, los porcentajes de la composición antibacteriana de la presente invención varían entre el 0,1 por ciento en peso y el 5 por ciento en peso. Cada una de las barras exhibe un pronunciado efecto bacteriostático y las barras en las que la composición antibacteriana está presente en proporción entre el 0,5% y 30 el 2%, por peso, son las más efectivas.



La presente solicitud que corresponde a la presentada en los Estados Unidos de América, el 22 de Octubre de 1.965, bajo el número 502.577, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

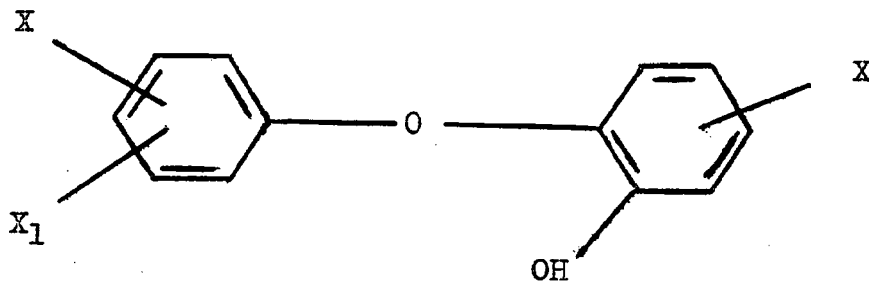
5

N O T A

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

10

1.- Un método para preparar una composición antibacteriana eficaz contra las bacterias gram-positivas y gram-negativas la cual contiene (1) un compuesto de éter difenílico cuya fórmula es:



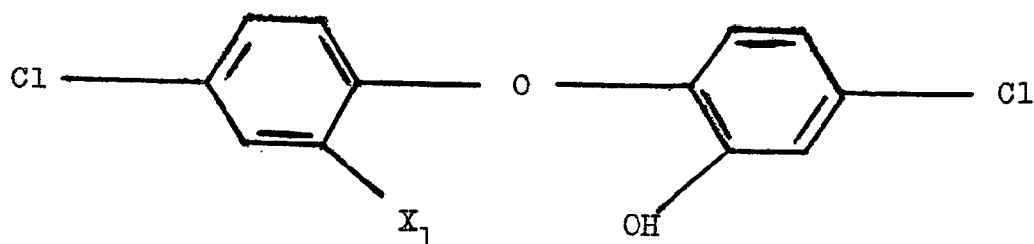
en que X es un halógeno y X<sub>1</sub> es un miembro seleccionado del grupo que consta de hidrógeno y un halógeno; y (2) por lo menos un compuesto seleccionado del grupo consistente

15



en (i) salicilanidas polihalogenadas y (ii) carbanilidas polihalogenadas; siendo la proporción entre (1) y (2) de 1:9 aproximadamente a 9:1 aproximadamente.

5 2.- Un método según la reivindicación 1 que consiste en combinar (1) un compuesto de éter difenílico cuya fórmula es:



10 en que  $X_1$  es un miembro seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y cloro; y (2) por lo menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en 3,4,4'-tricloro carbanilida, 3,5-dibromosalicilanilida y 3,5,4'-tribromosalicilanilida; siendo la proporción de (1) a (2) de 1:9 aproximadamente a 9:1 aproximadamente.

15 3.- Un método como el de la reivindicación 2, en que el éter difenílico es éter 4,2',4'-tricloro-2-hidroxidi difenílico.

4.- Un método como el de la reivindicación 2, en que el éter difenílico es éter 4,4'-dicloro-2-hidroxidi difenílico.

20 5.- Un método para preparar una composición antibacteriana eficaz contra bacterias gram-positivas y gram-negativas el cual consiste en combinar (1) éter 4,2',4'-tricloro-2-hidroxidi difenílico y (2) una mezcla de  
23 3,5-dibromosalicilanilida y 3,5,4'-tribromosalicilanilida,



siendo la proporción del éter (1) a la mezcla (2), entre 1:3 y 3:1.

5 6.- Un método como el de la reivindicación 5, en que la mezcla de salicilanilida consiste en 12 a 24 por ciento en peso de 3,5-dibromosalicilanilida y 88 a 76 por ciento en peso de 3,5,4'-tribromosalicilanilida.

10 7.- Un método para preparar una composición antibacteriana eficaz contra bacterias gram-positivas y gram-negativas que consiste en combinar (1) éter 4,2',4'-tricloro-2-hidroxi difenilico y (2) salicilanilida halogenada seleccionada de un grupo que consiste en 3,5-dibromosalicilanilida, 3,5,4'-tribromosalicilanilida y sus mezclas, siendo la proporción de dicho éter difenilico a dicha salicilanilida de 1:1.

15 8.- Un método para preparar una composición antibacteriana eficaz contra bacterias gram-positivas y gram-negativas el cual consiste en combinar partes iguales en peso, de éter 4,4'-dicloro-2-hidroxi difenilico y una mezcla de 3,5-dibromosalicilanilida y 3,5,4'-tribromosalicilanilida.

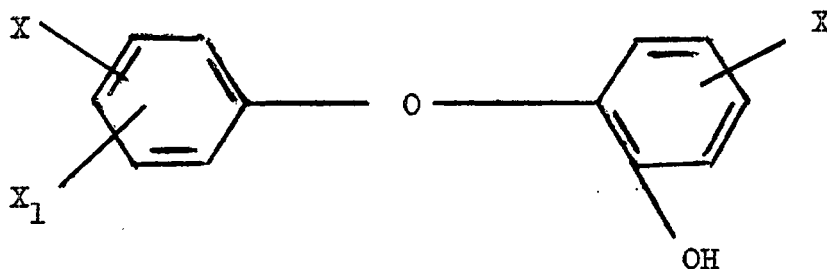
20 9.- Un método para preparar una composición antibacteriana eficaz contra bacterias gram-positivas y gram-negativas el cual consiste en combinar partes iguales, en peso, de éter 4,4'-dicloro-2-hidroxi difenilico y 3,4,4'-triclorocarbanilida.

25 10.- Un método para preparar una composición antibacteriana eficaz contra bacterias gram-positivas y gram-negativas el cual consiste en combinar partes iguales, en peso, de éter 4,2',4'-tricloro-2-hidroxi difenilico y 3,4,4'-triclorocarbanilida.



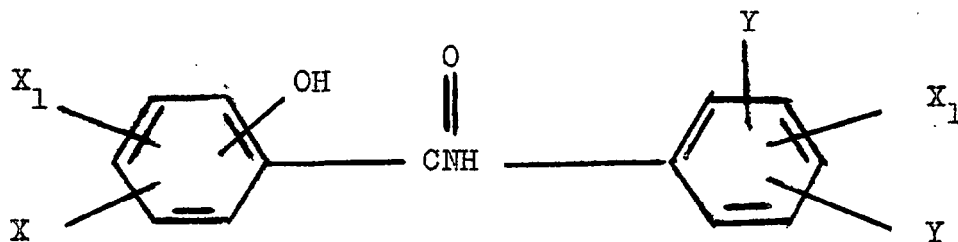
11.- Un método para preparar una composición  
detergente antibacteriana eficaz contra bacterias gram-po  
sitivas y gram-negativas el cual consiste en combinar un  
agente tensioactivo y entre aproximadamente 0,01% y apro-  
ximadamente 5% en peso de una mezcla de (1) un compuesto  
de éter difenílico cuya fórmula es:

5



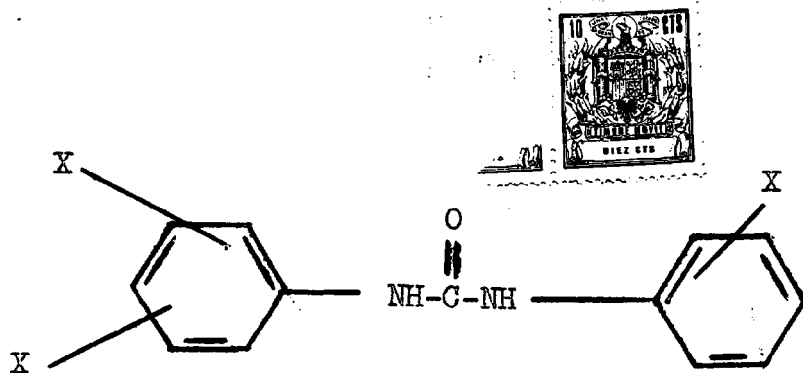
en que X es un halógeno y X<sub>1</sub> es un miembro seleccionado  
de un grupo que consiste en hidrógeno y un halógeno; y  
de (2) por lo menos un compuesto seleccionado de un gru-  
po que consiste en (i) salicilanilidas halogenadas cuya  
fórmula es la siguiente:

10



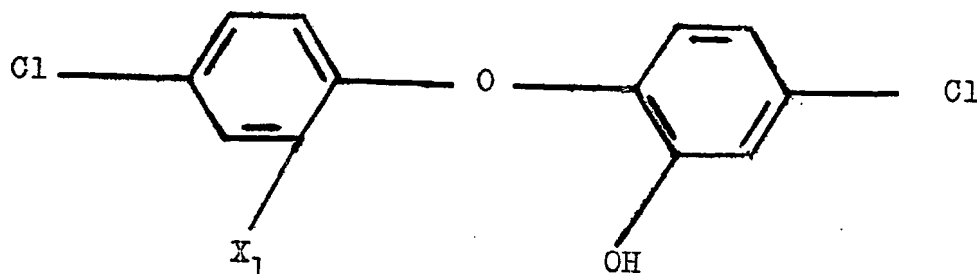
en que cada X<sub>1</sub> representa un miembro seleccionado del gru-  
po que consiste en hidrógeno y un halógeno, X representa  
un halógeno e Y representa un miembro seleccionado del  
grupo que consiste en hidrógeno, trifluorometilo y un ha-  
lógeno, y (ii) carbanilidas halogenadas cuya fórmula es:

15



en que X es un halógeno; siendo la proporción entre (1) y (2) de 1:9 aproximadamente y 9:1 aproximadamente.

5 12.- Un método para preparar una composición detergente antibacteriana eficaz contra bacterias gram-ne  
gativas así como gram-positivas el cual consiste en com  
binar un compuesto tensioactivo seleccionado del grupo  
que consiste en detergentes aniónicos, no iónicos, catióni  
cos y anfóteros y sus mezclas y desde aproximadamente  
10 0,01 a aproximadamente 5 por ciento en peso de una mezcla  
de (1) un compuesto de éter difenílico cuya fórmula es:



en que X<sub>1</sub> es un miembro seleccionado del grupo que consis  
te en hidrógeno y cloro; y (2) por lo menos un compuesto  
seleccionado del grupo que consiste en 3,4,4'-triclorocar  
banilida, 3,5-dibromosalicilanilida y 3,5,4'-tribromosali  
15 cilanilida; siendo proporción de (1) a (2) de 1:9 aproxi  
madamente a 9:1 aproximadamente.

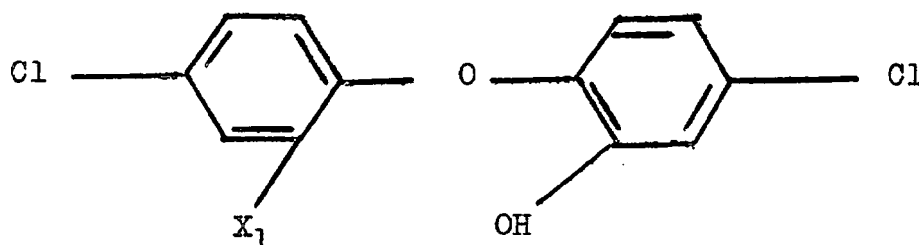
17

13.- Un método como el de la reivindicación



12, en que el éter difenílico es éter 4,2',4'-tricloro-2-hidroxi difenílico.

5 14.- Un método para preparar una composición antibacteriana eficaz contra bacterias gram-negativas así como gram-positivas el cual consiste en combinar un jabón que contiene dispersados en él desde aproximadamente 1,0 a 2,0 por ciento en peso de una mezcla de (1) compuesto de éter difenílico cuya fórmula es:



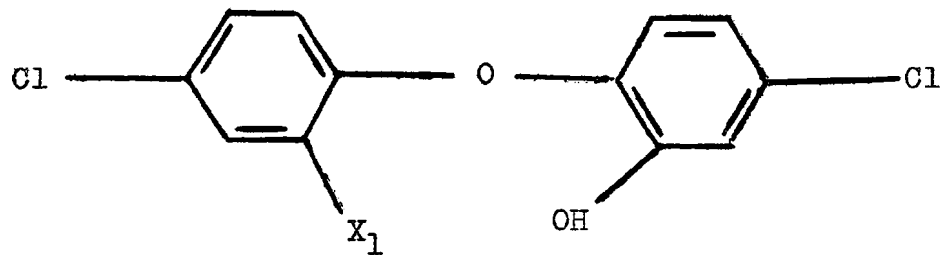
10 en que  $X_1$  es un miembro seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y cloro; y (2) por lo menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en 3,4,4'-triclorocarbani-  
15 lida, 3,5-dibromosalicilanilida y 3,5,4'-tribromosalicilanilida; siendo la proporción de (1) a (2) de 1:9 aproximadamente a 9:1 aproximadamente.

20 15.- Un método de acuerdo con la reivindicación 14, en que el jabón es una mezcla seleccionada de entre los jabones de sodio y potasio derivados del aceite de coco y del sebo, siendo la proporción de dicho jabón de aceite de coco a jabón de sebo, entre 10:60 y 90:40.

23 16.- Un método para preparar una composición detergente antibacteriana eficaz contra bacterias gram-negativas y gram-positivas la cual consiste en una barra o



pastilla de jabón amasada y extruída que contiene dispersada en ella una mezcla antibacteriana que consiste en aproximadamente 0,5 a 1,5 por ciento en peso de un compuesto de éter difenílico cuya fórmula es:



5 en que  $X_1$  es un miembro seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y cloro, y aproximadamente 0,5 a 1,5 por ciento de un miembro seleccionado del grupo que consiste en 3,4,4'-triclorocarbanilida, 3,5-dibromosalicilanilida y 3,5,4'-tribromosalicilanilida y sus mezclas.

10 17.- Un método según la reivindicación 16, en que el jabón de dicha barra es una mezcla de aproximadamente 20% en peso de jabón sódico derivado de ácidos grasos de aceite de coco y aproximadamente 80 por ciento en peso de jabón sódico derivado de ácidos grasos de sebo.

15 18.- Un método según la reivindicación 17, en que la mezcla consiste en aproximadamente 1,0 por ciento en peso de éter 4,2',4'-tricloro-2-hidroxi difenílico y aproximadamente 1,0 por ciento en peso de 3,5,4'-tribromosalicilanilida.

20 19.- Un método según la reivindicación 17, en que la mezcla consiste en aproximadamente 1,0 por ciento en peso de éter 4,2',4'-tricloro-2-hidroxi difenílico y  
23 aproximadamente 1,0 por ciento en peso de una mezcla que



consiste en 12 a 24 por ciento de 3,5-dibromosalicilanilida y de 88 a 76 por ciento en peso de 3,5,4'-tribromosalicilanilida.

5 20.- Un método para preparar una composición antibacteriana eficaz contra las bacterias gram-positivas y gram-negativas.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

10 Esta Memoria consta de treinta y siete hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

P. A.