

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 909 880**

51 Int. Cl.:

A01N 25/10 (2006.01)
A01N 25/22 (2006.01)
A01N 55/02 (2006.01)
A01N 59/16 (2006.01)
A01P 1/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.09.2016 PCT/US2016/053692**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **06.04.2017 WO17058708**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.09.2016 E 16777879 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.01.2022 EP 3355696**

54 Título: **Método de preparación de una composición antimicrobiana**

30 Prioridad:

30.09.2015 US 201562234858 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.05.2022

73 Titular/es:

NUTRITION & BIOSCIENCES USA 1, LLC (50.0%)
3490 Winton Place
Rochester, NY 14623, US y
ROHM AND HAAS COMPANY (50.0%)

72 Inventor/es:

MITCHELL, NICHOLAS P.;
RUSSELL, BRANDON y
VARGO, KEVIN B.

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 909 880 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Método de preparación de una composición antimicrobiana

5 La presente invención se refiere a un método de preparación de una composición antimicrobiana.

La amenaza constante de contaminación microbiana y las repercusiones asociadas sobre la salud y el bienestar, así como los efectos adversos que los microbios pueden provocar a la estética y durabilidad de los productos ha hecho que las soluciones antimicrobianas sean un componente ubicuo de los productos de consumo e institucionales. Muchos materiales tales como textiles, pinturas y revestimientos y materiales de construcción pueden ser un soporte para el crecimiento de microbios y a menudo se protegen con antimicrobianos. Algunos antimicrobianos tales como triclosán ya no son aceptables en muchas de estas aplicaciones debido a cuestiones sobre la seguridad humana y ambiental. Algunos antimicrobianos son aceptables, pero son difíciles de aplicar dentro o sobre materiales. Iones metálicos inorgánicos tales como plata, cobre y cinc pueden proporcionar beneficios antimicrobianos a los materiales. Sin embargo, muchos antimicrobianos de iones metálicos se aportan como materiales en partículas inorgánicas que son difíciles de incorporar. Las formulaciones líquidas que no están en partículas de antimicrobianos metálicos son más fáciles de incorporar, pero estas formulaciones a menudo tienen poca estabilidad y una semivida corta. Por lo tanto, hay una necesidad de desarrollo de nuevas formulaciones líquidas, estables que no estén en partículas de iones metálicos que sean fáciles de incorporar en o aplicarse sobre materiales y que puedan proporcionar eficacia antimicrobiana mantenida.

El documento US 7390774 divulga una de dichas formulaciones. La referencia citada describe una composición antimicrobiana que comprende un metal en complejo con un polímero, en la que el metal se selecciona de cobre, plata, oro, estaño, cinc y combinaciones de los mismos. Se ha descubierto que aunque dichas composiciones son eficaces, las propias formulaciones no tienen estabilidad aceptable durante periodos prolongados de tiempo. Por tanto, existe una necesidad en la técnica de aumentar la estabilidad de estas composiciones antimicrobianas metálicas/poliméricas.

El documento WO 2013/064798 divulga aditivos para su uso en la conservación de la madera. El documento US 5561097 divulga un método de control de la densidad de ligando acoplado sobre soportes y productos derivados de los mismos. El documento EP 1584236 divulga un sustrato fibroso provisto de un acabado antibacteriano que contiene un metal en complejo con un polímero. Bernabé L Rivas *et al.* divulgan "Interacciones de polímero-iones metálicos solubles en agua" en *Progress in Polymer Science*, 1 de enero de 2003, páginas 173-208.

La presente invención resuelve el problema en la técnica proporcionando un método para preparar una formulación estable, que comprende:

i) proporcionar una solución de:

a) una sal de un metal, en la que el metal es plata;

b) una base que contiene nitrógeno seleccionada del grupo que consiste en una amina primaria seleccionada del grupo que consiste en metilamina, monoetanolamina y mezclas de las mismas, o hidróxido de amonio, o mezclas de las mismas; y

c) agua

ii) mezclar la solución con un polímero, en el que el polímero contiene ligandos de iones metálicos seleccionados del grupo que consiste en vinilimidazol y vinilpiridina,

en el que "estable" significa producir una mezcla sin precipitación tras la mezcla.

Como se usa en este documento, "estable" significa producir una mezcla sin precipitación tras la mezcla. Cuando se dice que una solución es inestable significa que se ha formado un precipitado después de la mezcla.

Para conseguir la formulación estable de la presente invención, el orden de adición de los constituyentes de la formulación es de gran importancia. De acuerdo con el presente método, se proporciona una solución que comprende una sal metálica soluble, una base que contiene nitrógeno y agua. Como se usa en este documento, por soluble se entiende que la sal metálica se disuelve completamente en la solución de agua y base que contiene nitrógeno. La sal metálica soluble es una sal de plata.

Como se usa en este documento, "base que contiene nitrógeno" se define como una amina primaria o hidróxido de amonio. La amina primaria se selecciona del grupo que consiste en metilamina, monoetanolamina y mezclas de las mismas. En la presente invención también pueden usarse mezclas de hidróxido de amonio y aminas primarias. La combinación de la sal metálica y la amina primaria puede conseguirse por métodos convencionales conocidas por los expertos en la materia.

Esta solución entonces se mezcla con un polímero que contiene ligandos de iones metálicos seleccionados del grupo que consiste en vinilimidazol y vinilpiridina. Se describen polímeros adecuados que contienen ligandos de iones metálicos en los documentos US 7.390.774 y US 7.927.379. La combinación de la solución y polímero puede conseguirse por métodos convencionales conocidos por los expertos en la materia.

De acuerdo con la presente invención, puede añadirse agua adicional. El agua puede añadirse en cualquier punto en el método. Por ejemplo, puede añadirse agua adicional al polímero. Como alternativa, el agua se añade después de mezclar el polímero con la solución. La cantidad de agua añadida se determina mediante la concentración deseada de iones metálicos en la formulación final y mediante la relación deseada de iones metálicos polímero.

Además, el método de la presente invención puede incluir opcionalmente añadir uno o más agentes antimicrobianos, con la condición de que la estabilidad física y química de la composición antimicrobiana resultante no se vea sustancialmente afectada por dicha inclusión. Agentes antimicrobianos adecuados para su uso con la presente invención incluyen, por ejemplo, carbamato de 3-yodo-2-propinilbutilo; 3-isotiazolonas incluyendo 2-n-octil-3-isotiazolona; piritona de cinc; biocidas de amonio cuaternario tales como sales de dialquildimetil amonio; fungicidas de trazol tales como tebuconazol; 2-tiocianometiltio benzotiazol; tiabendazol; diyodometiltolilsulfona; y compuestos fenólicos tales como éter 2,4,4'-tricloro-2'-hidroxidifenílico.

Algunas realizaciones de la presente invención se describirán ahora en detalle en los siguientes ejemplos. Todas las fracciones y porcentajes expuestos a continuación en los ejemplos son en peso salvo que se indique de otro modo.

Descripción de polímeros

La tabla I describe la composición monomérica de cada producto polimérico

Tabla I

Composición monomérica	Polímero 1	Polímero 2	Polímero 3	Polímero 4	Polímero 5
1-Vinilimidazol (VI)	45%	20%	75%	75%	
4-Vinilpiridina (VP)					30%
Éter metílico de polietilenglicol				25%	70%
Ácido acrílico glacial de metacrilato (Mn 300)	15%	40%	10%		
Acrilato de butilo	40%	40%	15%		
% de sólidos en el polímero	32%	31,2%	31,8%	32%	31,1%

Los polímeros de la presente invención se prepararon de acuerdo con los métodos descritos en los documentos US 7.390.774 y US 7.927.379.

Ejemplos 1-9: Método para formular composición antimicrobiana

Se prepararon formulaciones antimicrobianas que contienen metal usando los siguientes tres métodos de orden de adición con las cantidades respectivas enumeradas en la tabla II:

Método A*) Polímero 1, solución acuosa de nitrato metálico, hidróxido de amonio, agua DI;

Método B*) Polímero 1, hidróxido de amonio, solución acuosa de nitrato metálico, agua DI;

Método C) Solución acuosa de nitrato metálico, hidróxido de amonio, polímero 1, agua DI.

* Comparativo

El método de formulación se evaluó mediante observación de precipitación tras la mezcla después de añadir el último componente. La estabilidad de la formulación se muestra en la tabla III. La estabilidad se indica como o y la inestabilidad o precipitación se indica como x. El método C produce formulaciones estables que son composiciones con relaciones molares de VI:metal de 11,6:1.

ES 2 909 880 T3

Tabla II

Componente	Form. 1	Form. 2	Form. 3	Form. 4	Form. 5	Form. 6	Form. 7	Form. 8	Form. 9
Nitrato de plata (50 %) (g)	0,31	0,31	0,31	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Nitrato de cobre (50 %) (g)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,45	0,45	0,45
Nitrato de cinc (50 %) (g)	0,00	0,00	0,00	0,55	0,55	0,55	0,00	0,00	0,00
Hidróxido de amonio (28 % de amoniaco) (g)	0,45	0,68	0,90	0,45	0,68	0,90	0,45	0,68	0,90
Polímero (g)	7,04	7,04	7,04	7,04	7,04	7,04	7,04	7,04	7,04
Agua DI (g)	2,20	1,97	1,75	1,96	1,74	1,51	2,07	1,84	1,62

* Form. = formulación

Tabla III

	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4*	Ejemplo 5*	Ejemplo 6*	Ejemplo 7*	Ejemplo 8*	Ejemplo 9*
Metal	Plata	Plata	Plata	Cinc	Cinc	Cinc	Cobre	Cobre	Cobre
Relación de amoníaco:metal	8:1	12:1	16:1	8:1	12:1	16:1	8:1	12:1	16:1
Método A*	x	x	x	x	x	x	x	x	X
Método B*	x	x	x	x	x	x	x	x	X
Método C	0	0	0	0	0	0	0	0	0

* Comparativo

Ejemplos 10-18: Método para formular composición antimicrobiana. Se prepararon formulaciones antimicrobianas que contienen metal usando los siguientes tres métodos de orden de adición con las cantidades respectivas enumeradas en la tabla IV:

5 Método A*) Polímero 1, solución acuosa de nitrato metálico, hidróxido de amonio, agua DI;

 Método B*) Polímero 1, hidróxido de amonio, solución acuosa de nitrato metálico, agua DI;

 Método C) Solución acuosa de nitrato metálico, hidróxido de amonio, polímero 1, agua DI.

10

* Comparativo

El método de formulación se evaluó mediante observación de precipitación tras la mezcla después de añadir el último componente. La estabilidad de la formulación se muestra en la tabla V. La estabilidad se indica como o y la inestabilidad o precipitación se indica como x. El método C produce formulaciones estables que son composiciones con relaciones molares de VI:metal de 8:1.

15

Tabla IV

Componente	Form. 10	Form. 11	Form. 12	Form. 13	Form. 14	Form. 15	Form. 16	Form. 17	Form. 18
Nitrato de plata (50 %) (g)	0,31	0,31	0,31	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Nitrato de cobre (50 %) (g)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,45	0,45	0,45
Nitrato de cinc (50 %) (g)	0,00	0,00	0,00	0,55	0,55	0,55	0,00	0,00	0,00
Hidróxido de amonio (g)	0,45	0,68	0,90	0,45	0,68	0,90	0,45	0,68	0,90
Polímero (g)	4,85	4,85	4,85	4,85	4,85	4,85	4,85	4,85	4,85
Agua DI (g)	4,39	4,16	3,94	4,15	3,93	3,70	4,25	4,03	3,80

20

Tabla V

	Ejemplo 10	Ejemplo 11	Ejemplo 12	Ejemplo 13*	Ejemplo 14*	Ejemplo 15*	Ejemplo 16*	Ejemplo 17*	Ejemplo 18*
Metal	Plata	Plata	Plata	Cinc	Cinc	Cinc	Cobre	Cobre	Cobre
Relación de amoníaco:metal	8:1	12:1	16:1	8:1	12:1	16:1	8:1	12:1	16:1
Método A*	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Método B*	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Método C	0	0	0	x	0	0	x	0	0

* Comparativo

Ejemplos comparativos 19-24: Método para formular composición antimicrobiana con diversos polímeros. Se prepararon formulaciones antimicrobianas que contienen cinc usando los siguientes tres métodos de orden de adición con las cantidades respectivas enumeradas en la tabla VI:

- 5 Método A) Polímero indicado de la tabla 1, solución acuosa de nitrato de cinc, hidróxido de amonio, agua DI;
 Método B) Polímero indicado de la tabla 1, hidróxido de amonio, solución acuosa de nitrato de cinc, agua DI;
 10 Método C) Solución acuosa de nitrato de cinc, hidróxido de amonio, polímero indicado de la tabla 1, agua DI.

El método de formulación se evaluó mediante observación de precipitación tras la mezcla después de añadir el último componente. La estabilidad de la formulación se muestra en la tabla VII. La estabilidad se indica como o y la inestabilidad o precipitación se indica como x. El método C produce formulaciones estables.

Tabla VI

Componente	Formulación 19	Formulación 20	Formulación 21	Formulación 22	Formulación 23	Formulación 24
Nitrato de cinc (50 %) (g)	0,55	0,55	0,55	0,55	0,55	0,55
Hidróxido de amonio (g)	0,68	0,68	0,68	0,68	1,35	1,35
Producto polimérico	Polímero 2	Polímero 3	Polímero 4	Polímero 5	Polímero 3	Polímero 4
Polímero (g)	7,23	2,93	2,91	8,36	2,93	2,91
Agua DI (g)	1,55	5,85	5,86	0,42	5,17	5,19

Tabla VII

	Ejemplo 19*	Ejemplo 20*	Ejemplo 21*	Ejemplo 22*	Ejemplo 23*	Ejemplo 24*
Relación de amoníaco:metal	12:1	12:1	12:1	12:1	24:1	24:1
Método A	x	x	x	x	x	x
Método B	x	x	x	x	x	x
Método C	o	x	x	o	o	o

* Comparativo

Ejemplos comparativos 25-28: Método para formular composición antimicrobiana sin amoníaco. Se prepararon formulaciones antimicrobianas que contienen cinc usando los siguientes tres métodos de orden de adición con las cantidades respectivas enumeradas en la tabla VIII:

- 25 Método A) Polímero 1, solución acuosa de nitrato de cinc, amina primaria de la tabla VIII, agua DI;
 Método B) Polímero 1, amina primaria en la tabla VIII, solución acuosa de nitrato de cinc, agua DI;
 30 Método C) Solución acuosa de nitrato de cinc, amina primaria de la Tabla VIII, polímero 1, agua DI.

La relación molar de amina:metal se mantuvo a 16:1. El método de formulación se evaluó mediante observación de precipitación tras la mezcla después de añadir el último componente. La estabilidad de la formulación se muestra en la tabla IX. La estabilidad se indica como o y la inestabilidad o precipitación se indica como x. El método C produce formulaciones estables para aminas primarias.

Tabla VIII

Componente	Formulación 25	Formulación 26	Formulación 27	Formulación 28
Nitrato de cinc (50 %) (g)	0,55	0,55	0,55	0,55
Amina (g)	1,67	1,50	0,91	1,15
Amina	Dimetilamina	Trietilamina	Monoetanolamina	Metilamina
Polímero (g)	4,85	4,85	4,85	4,85
Agua DI (g)	2,93	3,10	3,70	3,45

5

Tabla IX

	Ejemplo 25*	Ejemplo 26*	Ejemplo 27*	Ejemplo 28*
Método A	x	x	x	x
Método B	x	x	x	x
Método C	x	x	o	o

* Comparativo

Ejemplos 29-32: Método para formular composición antimicrobiana a bajos niveles de metal. Se prepararon formulaciones antimicrobianas que contienen plata usando los siguientes tres métodos de orden de adición con las cantidades respectivas enumeradas en la tabla X:

10

Método A*) Polímero 1, solución acuosa de nitrato de plata, hidróxido de amonio, agua DI;

Método B*) Polímero 1, hidróxido de amonio, solución acuosa de nitrato de plata, agua DI;

15

Método C) Solución acuosa de nitrato de plata, hidróxido de amonio, polímero 1, agua DI.

* Comparativo

20

El método de formulación se evaluó mediante observación de precipitación tras la mezcla después de añadir el último componente. La estabilidad de la formulación se muestra en la tabla XI. La estabilidad se indica como o y la inestabilidad o precipitación se indica como x. El método C produce formulaciones estables de plata al 0,05 % y 0,1 %.

25

Tabla X

Componente	Formulación 29	Formulación 30	Formulación 31	Formulación 32
Nitrato de plata (10%) (g)	0,16	0,08	0,16	0,08
Hidróxido de amonio (g)	0,07	0,03	0,14	0,07
Polímero (g)	0,48	0,24	0,48	0,24
Agua DI (g)	9,29	9,65	9,22	9,61

Tabla XI

	Ejemplo 29	Ejemplo 30	Ejemplo 31	Ejemplo 32
Relación de amoníaco:metal	12:1	12:1	24:1	24:1
Método A*	x	x	x	x
Método B*	x	x	x	x
Método C	x	x	o	o

* Comparativo

30

Ejemplo 33: Método para formular composición antimicrobiana a altos niveles de metal. Se prepararon formulaciones antimicrobianas que contienen plata usando los siguientes tres métodos de orden de adición con las cantidades respectivas enumeradas en la tabla XII:

Método A*) Polímero 1, solución acuosa de nitrato de plata, hidróxido de amonio, agua DI;

35

Método B*) Polímero 1, hidróxido de amonio, solución acuosa de nitrato de plata, agua DI;

Método C) Solución acuosa de nitrato de plata, hidróxido de amonio, polímero 1, agua DI.

5 * Comparativo

El método de formulación se evaluó mediante observación de precipitación tras la mezcla después de añadir el último componente. La estabilidad de la formulación se muestra en la tabla XIII. La estabilidad se indica como o y la inestabilidad o precipitación se indica como x.

10

El método C produce una formulación estable de plata al 3 %.

Tabla XII

Componente	Formulación 33
Nitrato de plata (50 %) (g)	0,94
Hidróxido de amonio (g)	1,35
Polímero (g)	7,27
Agua DI (g)	0,43

15

Tabla XIII

	Ejemplo 33
Método A*	x
Método B*	x
Método C	o
* Comparativo	

20 **Ejemplo 34: Método para formular composición antimicrobiana.** Se prepararon formulaciones antimicrobianas que contienen plata usando los siguientes tres métodos de orden de adición con las cantidades respectivas enumeradas en la tabla XIV:

Método A*) Polímero 1, solución acuosa de nitrato de plata, hidróxido de amonio, agua DI;

25

Método B*) Polímero 1, hidróxido de amonio, solución acuosa de nitrato de plata, agua DI;

Método C) Solución acuosa de nitrato de plata, hidróxido de amonio, polímero 1, agua DI.

30 * Comparativo

El método de formulación se evaluó mediante observación de precipitación tras la mezcla después de añadir el último componente. La estabilidad de la formulación se muestra en la tabla XV. La estabilidad se indica como o y la inestabilidad o precipitación se indica como x. El método C produce una formulación estable basada en plata con una relación molar de VI:plata de 4,9:1 y una relación molar de amoniaco:metal de 6,8:1.

35

Tabla XIV

Receta	Formulación 34
Nitrato de plata (50 %) (g)	0,31
Hidróxido de amonio (g)	0,38
Polímero (g)	2,97
Agua DI (g)	6,33

Tabla XV

	Ejemplo 34
Método A*	x
Método B*	x
Método C	o
* Comparativo	

Ejemplo 35: Método para formular composición antimicrobiana

5 Se prepararon formulaciones antimicrobianas que contienen plata usando los siguientes tres métodos de orden de adición con las cantidades respectivas enumeradas en la tabla XVI con y sin agitación:

10 Método A*) Polímero 1 diluido hasta un 21 % de sólidos, solución acuosa de nitrato de plata, hidróxido de amonio, agua DI;

Método B*) Polímero 1 diluido hasta un 21 % de sólidos, hidróxido de amonio, solución acuosa de nitrato de plata, agua DI;

15 Método C) Solución acuosa de nitrato de plata, hidróxido de amonio, polímero 1 diluido hasta un 21 % de sólidos, agua DI.

* Comparativo

20 El método de formulación se evaluó mediante observación de precipitación tras la mezcla después de añadir el último componente. La estabilidad de la formulación se muestra en la tabla XVII. La estabilidad se indica como o y la inestabilidad o precipitación se indica como x. El método C produce una formulación estable.

25 Tabla XVI

Receta	Formulación 35
Nitrato de plata (50 %) (g)	0,90
Hidróxido de amonio (g)	2,0
Polímero (g)	10,0

Tabla XVII

	Ejemplo 35 Sin agitación	Ejemplo 35 Con agitación
Método A*	x	x
Método B*	x	x
Método C	o	o
* Comparativo		

REIVINDICACIONES

1. Un método para preparar una formulación estable, que comprende:
 - 5 i) proporcionar una solución de:
 - a) una sal de un metal, en la que el metal es plata;
 - 10 b) una base que contiene nitrógeno seleccionada del grupo que consiste en una amina primaria seleccionada del grupo que consiste en metilamina, monoetanolamina y mezclas de las mismas, o hidróxido de amonio, o mezclas de las mismas; y
 - c) agua
 - 15 ii) mezclar la solución con un polímero, en el que el polímero contiene ligandos de iones metálicos seleccionados del grupo que consiste en vinilimidazol y vinilpiridina,
en el que "estable" significa producir una mezcla sin precipitación tras la mezcla.
- 20 2. El método de la reivindicación 1, en el que la base que contiene nitrógeno es hidróxido de amonio.
3. El método de la reivindicación 1, en el que la base que contiene nitrógeno es una amina primaria seleccionada del grupo que consiste en metilamina, monoetanolamina y mezclas de las mismas.
- 25 4. El método de la reivindicación 1, en el que se añade agua al polímero.
5. El método de la reivindicación 1, en el que se añade agua después de mezclar el polímero con la solución.