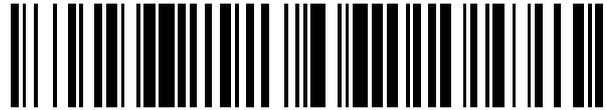


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 475 969**

51 Int. Cl.:

A61K 8/49 (2006.01)

A01N 31/06 (2006.01)

A61K 8/34 (2006.01)

A61Q 17/02 (2006.01)

A01N 43/32 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.09.2008 E 08806269 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.04.2014 EP 2200430**

54 Título: **Composición que contiene p-mentano-3,8-diol y su uso como repelente de insectos**

30 Prioridad:

13.09.2007 GB 0717782

27.03.2008 GB 0805561

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

11.07.2014

73 Titular/es:

**CHEMIAN TECHNOLOGY LIMITED (100.0%)
Unit 2, Eastmount Road
Darlington Durham DL1 1LA, GB**

72 Inventor/es:

DELL, IAN THOMAS

74 Agente/Representante:

TRULLOLS DURÁN, María Del Carmen

ES 2 475 969 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

Composición que contiene *p*-mentano-3,8-diol y su uso como repelente de insectos

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a composiciones repelentes de insectos que comprenden *p*-mentano-3,8-diol.

10 **Antecedentes de la invención**

10 Los extractos de la planta eucalipto limón *Corymbia citriodora* (*Eucalyptus citriodora*, *Eucalyptus maculate var. citriodora*) se han usado en China con el nombre *Quwenling* con fines de repulsión de mosquitos (Li *et al.*, 1974 *Studies on the Repellent Quwenling, Malaria Res.*, p. 6). Se ha demostrado que el ingrediente activo repelente principal de estos extractos es *p*-mentano-3,8-diol (Trigg y Hill, (1996) *J Am. Mosq. Control Assoc*, 12, 243-246; Trigg y Hill (1996) *Phytother., Res.*, 10, 313-316; Govere *et al.*, (2000), *Med., Vet., Entomol.*, 14,441-444; Moore *et al.*, (2002 *J. Am. Mosq. Control Assoc*, 18, 107-110).

20 Aunque el *p*-mentano-3,8-diol se puede obtener por extracción de las hojas de *Corymbia spp.*, esto queda restringido económicamente a los lugares en los que las plantas crecen en cantidad suficiente para que sea viable comercialmente. En consecuencia, se han propuesto métodos de producción de *p*-mentano-3,8-diol mediante síntesis química.

25 P. Barbier y G. Leser (1896) (*Compt. Rend* 124, 1308) ofrecen una monografía temprana de la síntesis de *p*-mentano-3,8-diol, obteniendo *p*-mentano-3,8-diol junto con isopulegol en la ciclación de citronelal en ácido sulfúrico diluido. La reacción sigue probablemente dos etapas: en primer lugar la ciclación de citronelal en isopulegol seguido de la hidratación de este último material a *p*-mentano-3,8-diol (O. Wallach, *Ann.*, 1908, 360, 102). En estos informes tempranos no se hace ninguna mención de uso potencial alguno para el diol resultante.

30 Zimmerman y English describen un procedimiento de ciclación/hidratación básicamente similar en *J. Am Chem. Soc.*, 75, 2367 (1953) y este proceso se sigue en el documento de Patente de Estados Unidos N° 5.298.250 (R&C Products PTY Ltd) que reivindica un repelente de insectos que comprende *p*-mentano-3,8-diol con "acetales sinérgicos", siendo estos acetales los productos de condensación del material de partida de citronelal y el *p*-mentano-3,8-diol resultante de la reacción. Aunque no presentan ninguna actividad de repelencia de insectos por sí mismos, el documento de Patente de Estados Unidos N° 5.298.250 indica que existe una sinergia en la actividad de repelencia de insectos cuando estos compuestos acetales se encuentran junto con el *p*-mentano-3,8-diol. Los presentes inventores han sido incapaces de demostrar tal efecto.

40 El documento de Patente de Estados Unidos N° 5.959.161 (Takasago International Corporation) reivindica un método de producción de *p*-mentano-3,8-diol por tratamiento de citronelal con ácido sulfúrico muy diluido pero, en los demás aspectos, es básicamente igual que el método de Barbier y Leser. La elevada pureza reivindicada del *p*-mentano-3,8-diol final es el resultado de un procedimiento de extracción con disolvente y recristalización.

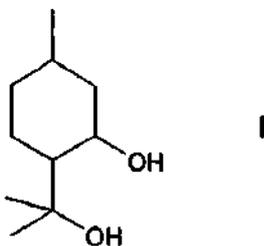
45 Por lo tanto, se conocen bien las composiciones que comprenden *p*-mentano-3,8-diol. Sin embargo, existen limitaciones fisicoquímicas en lo que respecta a la concentración de *p*-mentano-3,8-diol que se puede usar en una composición y, por lo tanto, a la eficacia de los productos disponibles en el mercado. Una desventaja principal de las composiciones conocidas de *p*-mentano-3,8-diol es que a una concentración de un 60 % p/p se produce la sobresaturación del *p*-mentano-3,8-diol y, por lo tanto, comienzan a formarse cristales. Los productos conocidos convencionalmente evitan habitualmente este problema mediante el uso de un disolvente, tal como dipropilenglicol y/o mediante el uso de concentraciones inferiores, en la región de un 45 a un 50 %.

50 Los inventores han descubierto sorprendentemente una nueva composición y un nuevo proceso de preparación de *p*-mentano-3,8-diol que supera o atenúa las desventajas de las composiciones y procesos de la técnica anterior.

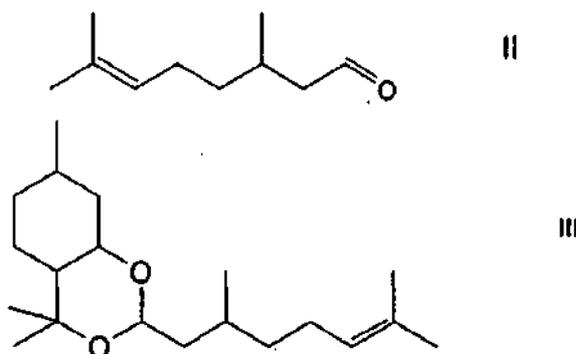
55 **Sumario de la invención**

60 Por lo tanto, los inventores han producido una calidad líquida de *p*-mentano-3,8-diol adecuada para su uso como repelente de insectos mediante un método sencillo de bajo coste y/o para proporcionar una composición de alta concentración que tiene una eficacia mejorada cuando se compara con las composiciones de *p*-mentano-3,8-diol conocidas convencionalmente. El producto final contiene cantidades controladas de productos secundarios inactivos y es adecuado para su uso como base para repelente de insectos. El método es la ciclación e hidratación de citronelal con un ácido que contiene un catalizador de transferencia de fase. Controlando las condiciones de reacción, es posible controlar la formación de productos secundarios inactivos. Sorprendentemente, mediante el control adecuado de la reacción, el producto final permanece en forma líquida. El producto final comprende principalmente para-mentano-3,8-diol, el acetal formado por la reacción de para-mentano-3,8-diol con citronelal (denominado en lo sucesivo en el presente documento acetal PMD-citronelal), isopulegol y pequeñas cantidades de citronelal.

Generalmente, el *p*-mentano-3,8-diol (I) se forma por reacción de citronelal (II) con ácido sulfúrico diluido:



5 El acetal PMD-citronelal (III) habitualmente indeseable se forma por reacción del producto *p*-mentano-3,8-diol (I) con citronelal (II):



10 Usando métodos convencionales, la cantidad de acetal PMD-citronelal (III) producido está habitualmente en la región de un 5 % a un 8 % p/p.

15 Los inventores han descubierto que incorporando mayores cantidades de acetal PMD-citronelal en la composición, aumenta la solubilización del *p*-mentano-3,8-diol.

20 Por lo tanto, de acuerdo con la invención, los inventores proporcionan un líquido moderadamente viscoso adecuado para usarse como repelente de insectos que comprende de un 5 a un 12 % p/p de acetal PMD-citronelal (III), de un 7 a un 14 % de isopulegol y siendo el resto *p*-mentano-3,8-diol.

Las composiciones más eficaces son preferentes y, por lo tanto, la cantidad de *p*-mentano-3,8-diol es preferentemente de un 75 a un 85 % p/p.

25 La cantidad de acetal PMD-citronelal (III) puede ser preferentemente de un 10 a un 15 % p/p, más preferentemente de un 12 a un 15 % p/p y especialmente de un 14 a un 15 % p/p.

30 En la composición de la invención, es evidente que el acetal PMD-citronelal (III) actúa básicamente como disolvente de *p*-mentano-3,8-diol. Por lo tanto, los inventores proporcionan el uso del acetal PMD-citronelal (III) como disolvente. Los inventores proporcionan especialmente el uso del acetal PMD-citronelal (III) como disolvente de *p*-mentano-3,8-diol.

35 Por lo tanto, los expertos en la materia entenderán que el acetal PMD-citronelal (III) se podría añadir por separado a la composición de la invención. Sin embargo, los inventores describen un método de preparación de *p*-mentano-3,8-diol en el que se puede controlar la cantidad de acetal PMD-citronelal (III) en el producto final. Por lo tanto, los inventores proporcionan un método para producir para-mentano-3,8-diol que comprende la etapa de tratar citronelal con un ácido en presencia de un catalizador de transferencia de fase para producir *p*-mentano-3,8-diol.

40 Los productos secundarios de acetales son comunes en las reacciones de alcoholes con aldehídos y son difíciles de evitar. La inclusión de un catalizador de transferencia de fase, junto con el control de las condiciones de reacción, puede limitar la formación de acetales. Además, es posible controlar la reacción para formar un producto final que permanezca líquido en condiciones ambiente. Esto puede ser ventajoso durante la utilización posterior de la mezcla de reacción en la preparación de productos repelentes de insectos.

Preferentemente, el método comprende llevar a cabo la reacción en una mezcla de reacción acuosa o básicamente acuosa. La fuente de citronelal puede ser, por ejemplo, aceites esenciales que tienen citronelal.

- Además, el método tiene la ventaja de permitir el control de los niveles de otras impurezas en el producto. En particular, se puede controlar el nivel de citronelol y, por lo tanto, puede ser menos de un 1 % p/p, preferentemente menos de un 0,75 % p/p, más preferentemente menos de un 0,5 % p/p y lo más preferentemente el citronelol está ausente o al menos es indetectable usando métodos convencionales conocidos por sí mismos, por ejemplo, cromatografía gas-líquido.
- Por lo tanto, los inventores proporcionan una composición como se ha descrito anteriormente en el presente documento en la que el nivel de citronelol es menos de un 1 % p/p, preferentemente menos de un 0,75 % p/p, más preferentemente menos de un 0,5 % p/p y lo más preferentemente el citronelol está ausente o al menos es indetectable usando métodos convencionales conocidos por sí mismos, por ejemplo, cromatografía gas-líquido.
- De acuerdo con la invención, los inventores proporcionan una formulación repelente de insectos que comprende una composición de *p*-mentano-3,8-diol de acuerdo con la reivindicación 1.

Una desventaja adicional de las composiciones conocidas que comprenden, por ejemplo, *p*-mentano-3,8-diol, es que tales composiciones poseen un fuerte olor, por ejemplo, un olor alimonado. Por lo tanto, las composiciones conocidas son inadecuadas para incluir cualquier esencia o aceite aromático adicional ya que el olor alimonado del ingrediente activo podría enmascarar su olor. Por lo tanto, el método de la presente invención tiene la ventaja especial de que, entre otras cosas, se podrían evitar impurezas odoríferas volátiles o retirarse del producto final. Impurezas odoríferas volátiles particulares que se pueden mencionar incluyen, por ejemplo, citronelol (3,7-dimetil-oct-6-en-1-ol); 1,8-cineol (1,3,3-trimetil-2-oxabicyclo[2.2.2]octano); acetato de citronelilo (éster de 3,7-dimetil-oct-6-enilo de ácido acético); linalol (3,7-dimetil-octa-1,6-dien-3-ol); β -pineno (6,6-dimetil-2-metileno-bicyclo[3.1.1]heptano); α -terpinol (2-(4-metil-ciclohex-3-enil)-propan-2-ol); d-limoneno (4-isopropenil-1-metilciclohexeno); citronelal (3,7-dimetil-oct-6-en-1-al); geranial (3,7-dimetil-2,6-octadienal) y geraniol (3,7-dimetil-2,6-octa-dien-1-ol).

Por lo tanto, la composición de la invención tiene la ventaja de poder minimizar los niveles de impurezas odoríferas. Los expertos en la materia entenderán que la composición o formulación repelente de la invención se puede usar como repelente frente a una diversidad de insectos y artrópodos hematófagos tales como moscas picadoras, ácaros, mosquitos pequeños, pulgas, mosquitos, garrapatas y piojos y la referencia a "repelente de insectos" se debería interpretar en consecuencia.

La composición o formulación de la invención se puede aplicar tópicamente a la piel, pellejo, pelo, pelaje, plumas u otra superficie de un mamífero, tal como un ser humano o un animal domesticado, que sirve como huésped para un insecto como se han definido anteriormente en el presente documento.

La formulación de la invención administrada tópicamente se puede formular en forma de un lavado, aclarado, loción, proyección, tónico o tonificante corporal, geles de baño y ducha, productos de espuma (por ejemplo, espumas de afeitado), maquillaje, desodorantes, champú, lacas capilares/aclarados capilares, composiciones de jabón personales (por ejemplo, jabones de manos y jabones de baño/ducha) u otros tratamientos o paliativos de cuidado personal, y agentes de limpieza tales como detergentes y disolventes, y ambientadores y eliminadores de olores. Tales productos se pueden fabricar, por ejemplo, en forma de un líquido pulverizable, un aerosol, una espuma, una crema, una pomada, un gel, una pasta, un polvo o un sólido desmenuzable.

Descripción detallada de la invención

El citronelal que se usa como material de partida se puede obtener por purificación de aceites esenciales que contienen citronelal tales como aceite de citronela (de *Cymbopogon nardus*, *Cymbopogon winterianus*), *Corymbia citriodora* (*Eucalyptus citriodora*, *Eucalyptus maculate var. citriodora*), de aceite de melisa (*Melissa officinalis*) o por cualquier otro medio.

Es conveniente para el método utilizar aceite de eucalipto limón que se ha liberado por destilación de componentes de bajo punto de ebullición que incluyen limoneno (dipenteno), 1,8-cineol y citronelol. El aceite refinado resultante contiene habitualmente un 85 - 90 por ciento de citronelal, siendo el resto casi completamente isopulegol (7,2 -14,4 por ciento).

Con el fin de obtener un producto final con una alta cantidad de para-mentano-3,8-diol y una baja cantidad de productos secundarios de acetales, es ventajoso evitar el contacto del para-mentano-3,8-diol y el citronelal sin reaccionar en la mezcla de reacción. En el método, esto se consigue controlando la adición del aceite que contiene citronelal al ácido, combinado con una agitación eficaz para dispersar finamente del aceite y manteniendo la dispersión fina por medio de un catalizador de transferencia de fase tensioactivo.

El método es como se indica a continuación. Los expertos en la materia conocerán los detalles reales del procesamiento:

1. Se cargó en un reactor una solución de bromuro de hexadeciltrimetilamonio (0,05 %) en sulfúrico al 5 % y se agitó vigorosamente. Se alimentó citronelal al reactor en una cantidad equivalente de un 33,32 % de la carga total durante un periodo de cinco horas manteniéndose la temperatura a, o por debajo de, 35 °C. La agitación se continuó durante un periodo adicional de tres horas.
- 5 2. Se detuvo la agitación y se dejó que se separaran las dos fases. La solución acuosa inferior de ácido se retiró para usarse en otros lotes. La temperatura se debería mantener por encima de 30 °C para facilitar la separación.
3. La fase orgánica se lavó con una solución de álcali suave tal como carbonato sódico o bicarbonato sódico para retirar el ácido residual hasta que una alícuota agitada con agua mostró un pH de 5,0 - 8,0. El producto se filtró a través de un filtro de 100 µm para retirar agua residual y cualquier sólido suspendido.
- 10 4. El producto resultante es un líquido transparente o ligeramente opaco, casi incoloro, moderadamente viscoso, con un ligero olor floral agradable bastante distinto que el del material de partida.

El análisis del producto del proceso anterior muestra una composición típica:

Acetal PMD-citronelal	5-12 %
Isopulegol	7-14 %
para-Mentano-3,8-diol	resto

- 15 Sorprendentemente, aunque el para-mentano-3,8-diol es un material cristalino a temperatura ambiente que se separa como largos cristales en forma de aguja en otros métodos de síntesis, el método de la presente invención da como resultado un producto que es un líquido viscoso. Se cree que la presencia de isopulegol y de acetal condensado de citronelal con para-mentano-3,8-diol se aproxima a un eutéctico ternario.

- 20 Es evidente que en el método descrito se pueden utilizar otros ácidos fuertes para las reacciones de hidratación/ciclación y que otros materiales tensioactivos pueden actuar como catalizadores de transferencia de fase. Ejemplos de otros ácidos fuertes adecuados incluyen ácido clorhídrico, y ácido fosfórico. Catalizadores de transferencia de fase alternativos incluyen agentes tensioactivos aniónicos, no iónicos y zwitteriónicos.

- 25 En lo que respecta a la proporción de ácido sulfúrico acuoso con respecto al citronelal, es preferente usar de 1 a 10 partes en peso de ácido sulfúrico que contiene el catalizador de transferencia de fase con respecto a una parte en peso de citronelal para obtener para-mentano-3,8-diol en la proporción más adecuada junto con el isopulegol y el acetal y más preferentemente usar tres partes de ácido sulfúrico acuoso que contiene el catalizador de transferencia de fase con respecto a una parte en peso de citronelal o de aceite esencial que contiene citronelal.

- 30 El tiempo de reacción no se restringe y se ha descubierto que la adición del citronelal a la mezcla de ácido/catalizador durante un periodo de tres a doce horas y un tiempo de reacción adicional de una a diez horas, más preferentemente un tiempo de adición de cinco horas y un tiempo de reacción adicional de tres horas, proporciona un producto de una composición adecuada.

- 35 La temperatura de reacción está preferentemente entre 20 °C y 50 °C, más preferentemente en el intervalo de 25 °C a 35 °C. Las temperaturas superiores tienden a aumentar la condensación del para-mentano-3,8-diol con citronelal para formar el acetal y las temperaturas inferiores prolongan el tiempo de reacción.

- 40 Después de lavado con solución de álcali y retirada de cualquier fase acuosa residual, la mezcla tiene una calidad adecuada para su uso como repelente de insectos sin purificación adicional.

- 45 El método da como resultado una composición que contiene un setenta y cinco por ciento de para-mentano-3,8-diol que tiene una excelente acción repelente particularmente frente a insectos nocivos. El método es sencillo y se produce para-mentano-3,8-diol con un alto rendimiento, sin complicaciones y de forma económica sin el uso de equipo complicado para procesos de purificación usando citronelal o aceites esenciales que tienen citronelal como materiales de partida.

REIVINDICACIONES

1. Líquido moderadamente viscoso adecuado para usarse como repelente de insectos que comprende de un 5 a un 12 % p/p de acetal para-mentano-3,8-diol-citronelal, de un 7 a un 14 % de isopulegol y siendo el resto *p*-mentano-3,8-diol.
2. Líquido moderadamente viscoso de acuerdo con la reivindicación 1 en el que la cantidad de *p*-mentano-3,8-diol es de un 75 a un 85 % p/p.