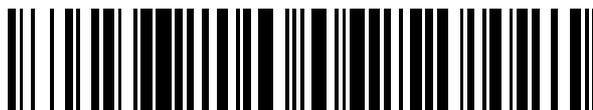


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 562 854**

51 Int. Cl.:

A01N 43/90 (2006.01)
A01P 1/00 (2006.01)
A61K 31/34 (2006.01)
A61K 8/49 (2006.01)
A61Q 17/00 (2006.01)
A61Q 19/00 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 31/047 (2006.01)
A61K 31/341 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.07.2012 E 12741261 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.11.2015 EP 2739146**

54 Título: **Empleo de monoésteres de isosorbida como productos activos fungicidas**

30 Prioridad:

04.08.2011 DE 102011109435

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

08.03.2016

73 Titular/es:

**CLARIANT INTERNATIONAL LTD (100.0%)
Rothausstrasse 61
4132 Muttenz, CH**

72 Inventor/es:

**PILZ, MAURICE FREDERIC;
KLUG, PETER;
SCHERL, FRANZ-XAVER y
GROHMANN, JOERG**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 562 854 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

Empleo de monoésteres de isosorbida como productos activos fungicidas

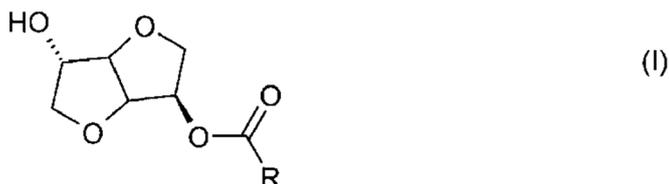
La presente invención se refiere al empleo de monoésteres de isosorbida como fungicida.

5 En la industria se emplean agentes conservantes o biocidas para proteger productos, como por ejemplo composiciones cosméticas, dermatológicas o farmacéuticas, formulaciones fitosanitarias, agentes de lavado o limpieza, o colorantes o pinturas, contra el ataque microbiano. Para este fin son conocidos numerosos agentes conservantes. A modo de ejemplo, se pueden emplear a tal efecto agentes conservantes de Annex V de la norma para cosméticos EU o biocidas de la norma para biocidas EU.

10 No obstante, en el empleo de muchos agentes conservantes es desventajoso que su obtención es frecuentemente costosa y se basa en materias primas sintéticas. Además, su acción conservante requiere mejora con frecuencia, de modo que son necesarias altas concentraciones de empleo para una conservación suficiente.

15 Por lo tanto, existía la tarea de poner a disposición productos activos antimicrobianos, que presentan un rendimiento ventajoso como agente conservante, y además se distinguen por la ventaja de basarse en materias primas regenerativas.

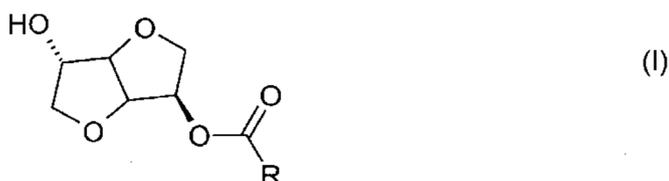
Sorprendentemente, ahora se descubrió que este problema se soluciona mediante compuestos de la fórmula (I)



donde

20 R es un grupo alquilo lineal o ramificado con 5 a 11, preferentemente 7 a 9, y de modo especialmente preferente 7 átomos de carbono, o un grupo alqueno lineal o ramificado, mono- o poliinsaturado, con 5 a 11, preferentemente 7 a 9, y de modo especialmente preferente 7 átomos de carbono.

Por consiguiente, es objeto de la invención el empleo de uno o varios compuestos de la fórmula (I)



donde

25 R es un grupo alquilo lineal o ramificado con 5 a 11, preferentemente 7 a 9, y de modo especialmente preferente 7 átomos de carbono, o un grupo alqueno lineal o ramificado, mono o poliinsaturado, con 5 a 11, preferentemente 7 a 9, y de modo especialmente preferente 7 átomos de carbono, como fungicida.

Los compuestos de la fórmula (I) presentan muy buen rendimiento como agente conservantes y son apropiados para empleo como fungicidas. Además se basan en materias primas regenerativas.

30 En comparación con el empleo de ácidos orgánicos como agentes conservantes, los compuestos de la fórmula (I) poseen además la ventaja de una eficacia sobre un intervalo de valor de pH más amplio. Mientras que los ácidos orgánicos muestran frecuentemente una buena acción sólo en el intervalo de pH de 3,5 a 6, los compuestos de la fórmula (I) se pueden emplear ventajosamente también a valores de pH más elevados.

35 Las composiciones que se basan al menos parcialmente en materias primas regenerativas y se pueden emplear como agentes conservantes, son ya conocidas.

5 El documento DE 10 2009 022 444 (Clariant) describe composiciones líquidas que contienen monocaprilato de sorbitano y productos activos antimicrobianos, como por ejemplo ácidos orgánicos especiales y sus sales, donadores de formaldehído especiales, isotiazolinonas especiales, ésteres de parabeno especiales y sus sales, y piridonas especiales y sus sales, así como su empleo para la conservación de productos cosméticos, dermatológicos o farmacéuticos.

En el documento DE 10 2009 022 445 (Clariant) se dan a conocer composiciones líquidas que contienen monocaprilato de sorbitano y alcohol y su empleo para la conservación de productos cosméticos, dermatológicos o farmacéuticos.

10 En el documento JP 8187070 (A) (Lion) se da a conocer una mezcla de monoésteres de ácido graso de ácidos grasos C_8-C_{18} , y al menos un poliol seleccionado a partir de sorbitol, 1,5-sorbitano, 1,4-sorbitano e isosorbida, y diésteres de ácido graso de éstos ácidos grasos y polioles en una proporción ponderal de monoéster : diéster de 33 : 7 a 9 : 1 como producto activo antimicrobiano contra bacterias para productos alimenticios o bebidas.

15 Los compuestos de la fórmula (I) se pueden obtener, por ejemplo, según métodos de uso común para el especialista. A modo de ejemplo, los compuestos de la fórmula (I) se pueden obtener mediante esterificación de isosorbida según métodos habituales y conocidos por el especialista, siendo a su vez adquiribles tanto la propia isosorbida, como también los componentes ácidos empleados para la esterificación.

20 El compuesto o los compuestos de la fórmula (I) se emplean como fungicida. En el ámbito de la presente invención, esto significa que el compuesto o los compuestos de la fórmula (I) se pueden emplear preferentemente como producto activo antimicrobiano frente a levaduras y hongos. El compuesto o los compuestos de la fórmula (I) se emplean de modo especialmente preferente como producto activo antimicrobiano frente a hongos.

El resto R es preferentemente un resto alquilo lineal saturado con 7 a 9 átomos de carbono en el compuesto o los compuestos de la fórmula (I). De modo especialmente preferente, el resto R en el compuesto o los compuestos de la fórmula (I) es un resto alquilo lineal saturado con 7 átomos de carbono.

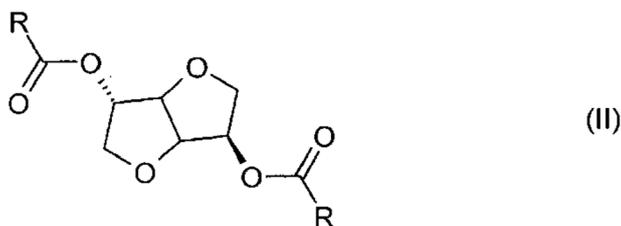
25 Según la invención, el compuesto o los compuestos de la fórmula (I) se pueden emplear como fungicida por separado o en composiciones que contienen una o varias sustancias diferentes. Estas composiciones se denominan "composiciones A" a continuación.

30 En una forma preferente de ejecución de la invención, las composiciones A contienen uno o varios compuestos de la fórmula (I), y adicionalmente una o varias sustancias diferentes seleccionadas a partir del grupo constituido por sorbitol, ésteres de sorbitol (en el caso de ésteres de sorbitol se puede tratar de mono-, di-, tri-, tetra-, penta- y/o hexaésteres), sorbitano, ésteres de sorbitano (en el caso de ésteres de sorbitano se puede tratar de mono-, di-, tri- y/o tetraésteres), isosorbida, diésteres de isosorbida y ácidos carboxílicos. En el caso de "sorbitano" se puede tratar, a modo de ejemplo, de 1,4- o 1,5-sorbitano. Tanto los propios ácidos carboxílicos, como también los ácidos carboxílicos que sirven como base para los componentes ácidos de los citados ésteres, corresponden a la fórmula $RCOOH$, donde R posee el significado indicado en la fórmula (I), y es preferentemente un resto alquilo lineal saturado con 7 átomos de carbono, es decir, el ácido carboxílico $RCOOH$ es preferentemente ácido caprílico.

En una forma especialmente preferente de ejecución de la invención, las composiciones A contienen uno o varios compuestos de la fórmula (I), y adicionalmente

40 I) isosorbida y

II) uno o varios diésteres de isosorbida de la fórmula (II)



donde R posee el significado indicado en la fórmula (I), y siendo el diéster de isosorbida preferentemente dicaprilato de isosorbida.

Entre éstos, las composiciones A citadas igualmente contienen a su vez preferentemente uno o varios compuestos de la fórmula (I), y adicionalmente

I) 0,05 a 0,7, preferentemente 0,1 a 0,7, y de modo especialmente preferente 0,2 a 0,5 partes en peso de isosorbida, y

5 II) 0,1 a 1,0, preferentemente 0,2 a 1,0, y de modo especialmente preferente 0,4 a 0,8 partes en peso de uno o varios diésteres de isosorbida de la fórmula (II), siendo el diéster de isosorbida preferentemente dicaprilato de isosorbida,

referido respectivamente a 1,0 parte en peso del compuesto o los compuestos de la fórmula (I), y referido preferentemente a 1,0 parte en peso de monocaprilato de isosorbida.

10 En una forma, a su vez preferente entre éstas, de ejecución de la invención, las composiciones A citadas igualmente no contienen ácido carboxílico RCOOH, o contienen hasta 0,1, preferentemente 0,001 a 0,05, y de modo especialmente preferente 0,002 a 0,01 partes en peso de ácido carboxílico RCOOH, poseyendo R el significado indicado anteriormente en la fórmula (I), y siendo el ácido carboxílico preferentemente ácido caprílico, referido a 1,0 parte en peso de uno o varios compuestos de la fórmula (I), y referido preferentemente a 15 1,0 parte en peso de monocaprilato de isosorbida.

En otra forma especialmente preferente de ejecución de la invención, las composiciones A contienen uno o varios compuestos de la fórmula (I) y uno o varios ésteres de sorbitano constituidos por sorbitano y ácidos carboxílicos R^aCOOH, preferentemente seleccionados a partir de ésteres de sorbitano constituidos por 1,4- y/o 20 1,5-sorbitano y ácidos carboxílicos R^aCOOH, siendo R^a un grupo alquilo lineal o ramificado, saturado, con 5 a 11, preferentemente 7 a 9, y de modo especialmente preferente 7 átomos de carbono, o un grupo alqueno lineal o ramificado, mono- o poliinsaturado, con 5 a 11, preferentemente 7 a 9, y de modo especialmente preferente 7 átomos de carbono, y siendo la proporción ponderal del compuesto o de los compuestos de la fórmula (I) respecto al éster de sorbitano o a los ésteres de sorbitano citados igualmente de 70 : 30 a 100 : 0, preferentemente de 80 : 20 a 100 : 0, de modo especialmente preferente de 90 : 10 a 100 : 0, y en especial 25 preferentemente de 95 : 5 a 100 : 0. La proporción ponderal indicada de "100 : 0" significa que las composiciones A, citadas igualmente, no deben contener ningún éster de sorbitano en esta forma especialmente preferente de ejecución de la invención.

Entre las composiciones A citadas igualmente son preferentes aquellas donde el éster o los ésteres de sorbitano constituidos por sorbitano y ácidos carboxílicos R^aCOOH son seleccionados a partir de ésteres de sorbitano 30 constituidos por sorbitano y ácido caprílico, y son seleccionados preferentemente a partir de ésteres de sorbitano constituidos por 1,4- y/o 1,5-sorbitano y ácido caprílico, y el éster de sorbitano es monocaprilato de sorbitano de modo especialmente preferente.

En estas composiciones A, el índice de OH de la mezcla del compuesto o los compuestos de la fórmula (I) y el éster de sorbitano o los ésteres de sorbitano (contenidos en caso dado), constituidos por sorbitano y ácidos 35 carboxílicos R^aCOOH, es preferentemente menor o igual a 320, de modo especialmente preferente menor o igual a 285, en especial preferentemente menor o igual a 245, y de modo extraordinariamente preferente menor o igual a 225.

En otra forma especialmente preferente de ejecución de la invención, el índice de OH de la mezcla del compuesto o los compuestos de la fórmula (I), y el compuesto o los compuestos seleccionados a partir del 40 grupo constituido por sorbitol, ésteres de sorbitol, sorbitano, ésteres de sorbitano, isosorbida, diésteres de isosorbida y ácidos carboxílicos en las composiciones A, es menor o igual a 320, preferentemente menor o igual a 285, de modo especialmente preferente menor o igual a 245, y en especial preferentemente menor o igual a 225.

En otra forma especialmente preferente de ejecución de la invención, las composiciones A no contienen 45 compuestos seleccionados a partir de sorbitol y ésteres de sorbitol.

En otra forma especialmente preferente de ejecución de la invención, las composiciones A no contienen compuestos seleccionados a partir de sorbitano y ésteres de sorbitano.

En tanto las composiciones A contienen uno o varios compuestos seleccionados a partir de sorbitol y ésteres de sorbitol (siendo el ácido carboxílico que sirve como base del componente ácido de éstos ésteres 50 preferentemente ácido caprílico), estos compuestos están contenidos en las composiciones A conjuntamente, de modo preferente, en una cantidad menor o igual a un 5,0 % en peso, de modo especialmente preferente en una cantidad menor o igual a un 3,0 % en peso, en especial preferentemente en una cantidad menor o igual a un 1,0 % en peso, y de modo extraordinariamente preferente en una cantidad menor o igual a un 0,5 % en peso,

refiriéndose los datos en % en peso respectivamente al peso total de las composiciones A acabadas.

5 En tanto las composiciones A contengan uno o varios compuestos seleccionados a partir de sorbitano y ésteres de sorbitano (siendo el ácido carboxílico que sirve como base para el componente ácido de estos ésteres preferentemente ácido caprílico), estos compuestos están contenidos conjuntamente, de modo preferente, en una cantidad menor o igual a un 20,0 % en peso, de modo especialmente preferente en una cantidad menor o igual a un 10,0 % en peso, en especial preferentemente en una cantidad menor o igual a un 5,0 % en peso, y de modo extraordinariamente preferente en una cantidad menor o igual a un 1,0 % en peso en las composiciones A, refiriéndose los datos en % en peso respectivamente al peso total de las composiciones A acabadas.

10 En otra forma especialmente preferente de ejecución de la invención, las composiciones A contienen el compuesto o los compuestos de la fórmula (I) en cantidades de al menos un 30 % en peso, preferentemente en cantidades de al menos un 50 % en peso, y de modo especialmente preferentes en cantidades de al menos un 60 % en peso, referido respectivamente al peso total de las composiciones A acabadas.

Se entiende por índice de hidroxilo u OH de una sustancia aquella cantidad de KOH en mg que es equivalente a la cantidad de ácido acético enlazada en la acetilación de 1 g de sustancia.

15 Métodos de determinación apropiados para el cálculo del índice de OH son, por ejemplo, DGF C-V 17 a (53), Ph. Eur. 2.5.3 Method A y DIN 53240.

20 En el ámbito de la presente invención, los índices de OH se determinan en ajuste a DIN 53240-2. En este caso se procede como sigue: se pesa 1 g sobre 0,1 mg exactamente de la muestra homogeneizada a medir. Se añaden 20,00 ml de mezcla de acetilación (mezcla de acetilación: en 1 litro de piridina se introducen con agitación 50 ml de anhídrido de ácido acético). La muestra se disuelve completamente en la mezcla de acetilación, en caso dado bajo agitación y calentamiento. Se añaden 5 ml de disolución de catalizador (disolución de catalizador: se disuelven 2 g de 4-dimetilaminopiridina en 100 ml de piridina). Se cierra el recipiente de reacción y se coloca 10 minutos en el baño de agua precalentado a 55°C, y en este caso se entremezcla. La disolución de reacción se mezcla a continuación con 10 ml de agua completamente desalinizada, el recipiente de reacción se cierra de nuevo, y se deja reaccionar de nuevo 10 minutos en baño de agua agitada. La muestra se enfría a temperatura ambiente (25°C). A continuación se añaden 50 ml de 2-propanol y 2 gotas de fenoltaleína. Esta disolución se titra con hidróxido sódico (hidróxido sódico c = 0,5 mol/l) (Va). Bajo las mismas condiciones, pero sin pesada de muestra, se determina el valor eficaz de la mezcla de acetilación (Vb).

30 A partir del consumo de la determinación del valor eficaz y de la titración de la muestra se calcula el índice de OH (OHZ) según la siguiente fórmula:

$$OHZ = \frac{(Vb - Va) \cdot c \cdot t \cdot M}{E}$$

OHZ = índice de hidroxilo en mg de KOH/g de sustancia,

Va = consumo de hidróxido sódico en ml en la titración de la muestra,

35 Vb = consumo de hidróxido sódico en ml en la titración del valor eficaz,

c = concentración de cantidades de sustancia de hidróxido sódico en mol/l,

t = título de hidróxido sódico,

M = masa molar de KOH = 56,11 g/mol,

E = pesada de muestra en g.

40 (Va-Vb) es aquella cantidad de hidróxido sódico empleado en ml, que es equivalente a la cantidad de ácido acético enlazado en la acetilación de la muestra a medir descrita anteriormente.

El método para la determinación del índice de OH, descrito igualmente, se designa a continuación "método OHZ-A".

El empleo según la invención tiene lugar preferentemente en composiciones cosméticas, dermatológicas o

farmacéuticas, en formulaciones fitosanitarias, en agentes de lavado o limpieza o en colorantes o pinturas. Los agentes fitosanitarios contienen preferentemente uno o varios pesticidas.

5 Las composiciones cosméticas, dermatológicas o farmacéuticas, las formulaciones fitosanitarias, los agentes de lavado o limpieza, o los colorantes o las pinturas, contienen el compuesto o los compuestos de la fórmula (I) preferentemente en cantidades de un 0,01 a un 10,0 % en peso, de modo especialmente preferente en cantidades de un 0,1 a un 5,0 % en peso, y en especial preferentemente en cantidades de un 0,2 a un 3,0 % en peso, referido respectivamente al peso total de las composiciones cosméticas, dermatológicas o farmacéuticas acabadas, formulaciones fitosanitarias, agentes de lavado o limpieza o colorantes o pinturas.

10 Las composiciones cosméticas, dermatológicas o farmacéuticas, las formulaciones fitosanitarias, los agentes de lavado o limpieza o los colorantes o las pinturas tienen viscosidades preferentemente en el intervalo de 50 a 200 000 mPa.s, de modo especialmente preferente en el intervalo de 500 a 100 000 mPa.s, en especial preferentemente en el intervalo de 2 000 a 50 000 mPa.s, y de modo extraordinariamente preferente en el intervalo de 5 000 a 30 000 mPa.s (20°C, Brookfield RVT, set de husillos RV a 20 revoluciones por minuto).

15 Las composiciones cosméticas, dermatológicas o farmacéuticas se presentan preferentemente en forma de fluidos, geles, espumas, sprays, lociones o cremas.

En el caso de las composiciones cosméticas, dermatológicas o farmacéuticas se trata preferentemente de agentes para el tratamiento de pie de atleta o de agentes anticaspa. El empleo según la invención tiene lugar como fungicida contra pie de atleta y contra caspa en estos casos.

20 Las composiciones cosméticas, dermatológicas o farmacéuticas, las formulaciones fitosanitarias, los agentes de lavado o limpieza o los colorantes o las pinturas están constituidos preferentemente sobre base acuosa o acuoso-alcohólica, o se presentan como emulsiones o dispersiones. De modo especialmente preferente se presentan como emulsiones, y en especial se presentan como emulsiones de aceite en agua.

25 Las composiciones cosméticas, dermatológicas o farmacéuticas, las formulaciones fitosanitarias, los agentes de lavado o limpieza, o los colorantes o las pinturas, pueden contener como agentes auxiliares y aditivos adicionales todas las sustancias empleadas habitualmente para la respectiva aplicación, a modo de ejemplo aceites, ceras, emulsionantes, co-emulsionantes, dispersantes, agentes tensioactivos, antiespumantes, solubilizadores, electrólitos, hidroxiaácidos, estabilizadores, polímeros, filmógenos, espesantes, agentes gelificantes, agentes superengrasantes, reengrasantes, otros productos activos antimicrobianos, productos
30 activos biógenos, astringentes, sustancias activas, sustancias desodorantes, agentes antisolares, antioxidantes, oxidantes, agentes humectantes, disolventes, colorantes, pigmentos, agentes de brillo nacarado, sustancias perfumantes, agentes de opacidad y/o siliconas.

Las composiciones cosméticas, dermatológicas o farmacéuticas, las formulaciones fitosanitarias, los agentes de lavado o limpieza, o los colorantes o las pinturas, poseen valores de pH preferentemente de 2 a 11, de modo especialmente preferente de 4,5 a 8,5, y en especial preferentemente de 5,5 a 6,5.

35 Los siguientes ejemplos y aplicaciones deben explicar la invención más detalladamente, pero sin limitarla a los mismos. En el caso de todos los datos porcentuales se trata de % en peso (% en peso), en tanto no se indique explícitamente lo contrario.

Ejemplos comparativos

A) Obtención de caprilato de isosorbida

40 En un aparato de agitación con pieza superpuesta de destilación se disponen 190,0 g (1,3 moles) de isosorbida ("Sorbon" de Ecogreen Oleochemicals) y 187,5 g (1,3 moles) de ácido octanoico (ácido caprílico) a 80°C junto con 0,38 g de hidróxido sódico (al 18 % en peso, acuoso), como catalizador. Bajo agitación y paso de nitrógeno (10-12 litros por hora) se calentó la mezcla de reacción en primer lugar a 180°C, comenzando a destilar el agua de reacción. La carga se calienta entonces 1 hora a 190°C y en 2 horas más a 210°C. Una vez alcanzados
45 210°C se esterifica hasta que se ha alcanzado un índice de ácido de < 1 mg de KOH/g. Se obtiene 345,7 g de caprilato de isosorbida de color ámbar (97 % de la teoría). El valor de pH (5 % en peso en etanol/agua 1 : 1) asciende a 5,9. El valor de pH se midió según DIN EN 1262.

Otros datos característicos analíticos de caprilato de isosorbida:

índice de ácido: 0,9 mg de KOH/g, medido según DIN EN ISO 2114,

ES 2 562 854 T3

índice de hidroxilo: 206 mg de KOH/g, medido en ajuste a DIN 53240-2 según método OHZ-A,

índice de saponificación: 204 mg de KOH/g, medido según DIN EN ISO 3681.

El caprilato de isosorbida posee la siguiente composición:

Substancia	% en peso
Ácido caprílico	0,4
Isosorbida	18,1
Monocaprilato de isosorbida	50,9
Dicaprilato de isosorbida	30,6

5 Esta composición se denomina a continuación "caprilato de isosorbida 1).

B) Determinación de la eficacia antimicrobiana de caprilato de isosorbida 1

A continuación se investiga la eficacia antimicrobiana de caprilato de isosorbida 1 en butilpoliglicol contra bacterias, hongos y levaduras. Para el ensayo con bacterias se diluyó caprilato de isosorbida 1 con butilpoliglicol y a continuación se añadió a caso-agar (caseína-peptona-agar) líquido, tamponado a pH 7 (+/- 0,2) a 50°C en diferentes concentraciones (a continuación llamadas composiciones B1, B2, etc.). Para el ensayo con hongos y con levaduras se diluyó caprilato de isosorbida 1 con butilpoliglicol, y a continuación se añadió a agar Sabouraud-4 %-dextrosa líquido, tamponado a pH 5,6 (+/- 0,2) en diferentes concentraciones (a continuación llamadas composiciones PH1, PH2, etc.). Cada una de las composiciones B1, B2, etc, o bien PH1, PH2, etc, se vertió en placas de Petri, y se inoculó respectivamente con la misma cantidad de bacterias, hongos y levaduras. La concentración de inhibición mínima (MHK) es la concentración a la que se presenta una inhibición del crecimiento de bacterias, hongos y levaduras en las composiciones B1, B2, etc, o bien PH1, PH2, etc.

Los valores determinados e indicados a continuación en la tabla 1 para las concentraciones de inhibición mínimas de caprilato de isosorbida 1 ya están corregidos en el efecto de dilución de butilpoliglicol.

Tabla 1: concentraciones de inhibición mínimas (MHK) de caprilato de isosorbida 1

Bacterias (B), hongos (P) o levaduras (H) investigados	MHK de caprilato de isosorbida 1 [ppm]
<i>Staphylococcus aureus</i> (B)	2500
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (B)	10000
<i>Escherichia coli</i> (B)	7500
<i>Enterobacter aerogenes</i> (B)	10000
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (B)	10000
<i>Proteus vulgaris</i> (B)	5000
<i>Pseudomonas oleovorans</i> (B)	10000
<i>Citrobacter freundii</i> (B)	10000

Bacterias (B), hongos (P) o levaduras (H) investigados	MHK de caprilato de isosorbida 1 [ppm]
<i>Candida albicans</i> (H)	600
<i>Aspergillus brasiliensis</i> (P)	800
<i>Penicillium minioluteum</i> (P)	600
<i>Aspergillus terreus</i> (P)	600
<i>Fusarium solani</i> (P)	600
<i>Penicillium funiculosium</i> (P)	400

En los resultados indicados en la tabla 1 se identifica que caprilato de isosorbida 1 posee una eficacia antimicrobiana, en especial contra las levaduras *Candida albicans* y los hongos sometidos a ensayo.

C) Eficacia antimicrobiana de componentes de caprilato de isosorbida 1

- 5 Ácido caprílico posee una eficacia antimicrobiana. No obstante, ya que ácido caprílico se presenta en la composición „caprilato de isosorbida 1“ sólo en un 0,4 % en peso, su eficacia antimicrobiana en esta composición es despreciablemente reducida. Además, ácido caprílico no tiene una eficacia antimicrobiana a valores de pH de 6 o más.

- 10 Análogamente a la determinación de la eficacia antimicrobiana de caprilato de isosorbida 1, en series de ensayos adicionales se determinó la eficacia antimicrobiana de una mezcla que contiene un 89,6 % en peso de dicaprilato de isosorbida y un 9,4 % en peso de monocaprilato de isosorbida (resto: 1 % en peso) (a continuación llamado „dicaprilato de isosorbida“) por una parte, e isosorbida pura por otra parte. Los resultados se representan en la tabla 2.

Tabla 2: concentraciones de inhibición mínimas (MHK) de dicaprilato de isosorbida e isosorbida

Bacterias (B), hongos (P) o levaduras (H) investigados	MHK de dicaprilato de isosorbida [ppm]	MHK de isosorbida [ppm]
<i>Staphylococcus aureus</i> (B)	10000	10000
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (B)	10000	10000
<i>Escherichia coli</i> (B)	10000	10000
<i>Enterobacter aerogenes</i> (B)	10000	10000
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (B)	10000	10000
<i>Proteus vulgaris</i> (B)	10000	10000
<i>Pseudomonas oleovorans</i> (B)	10000	10000

Bacterias (B), hongos (P) o levaduras (H) investigados	MHK de dicaprilato de isosorbida [ppm]	MHK de isosorbida [ppm]
<i>Citrobacter freundii</i> (B)	10000	10000
<i>Candida albicans</i> (H)	10000	10000
<i>Aspergillus brasiliensis</i> (P)	10000	10000
<i>Penicillium minioluteum</i> (P)	10000	10000
<i>Aspergillus terreus</i> (P)	10000	10000
<i>Fusarium solani</i> (P)	5000	10000
<i>Penicillium funiculosium</i> (P)	5000	10000

Como se desprende de los resultados de la tabla 2, ni isosorbida ni dicaprilato de isosorbida poseen una eficacia antimicrobiana.

5 Debido a la deficiente eficacia antimicrobiana de los compuestos ácido caprílico, isosorbida y dicaprilato de isosorbida contenidos en la composición caprilato de isosorbida 1 por una parte, y a la eficacia antimicrobiana de la composición „caprilato de isosorbida 1“ que se desprende de los resultados de la tabla 1 por otra parte, se concluye que el compuesto monocaprilato de isosorbida, contenido igualmente en la composición caprilato de isosorbida 1, posee una eficacia antimicrobiana significativa, en especial como fungicida frente a levaduras y hongos.

10 Por este motivo se parte de que la actividad insignificante de la composición dicaprilato de isosorbida frente a los hongos *Fusarium solani* y *Penicillium funiculosium* se puede atribuir al compuesto monocaprilato de isosorbida contenido en la misma.

D) Ejemplos de aplicación

El empleo según la invención puede tener lugar, a modo de ejemplo, en las siguientes formulaciones.

Ejemplo de formulación 1: crema hidratante revitalizante

Fase	Substancia de contenido	% en peso
	Hostacerin [®] SFO	2,0
	Sunflower Seed Oil Sorbitol Esters	
	Velsan [®] CCT	4,5
	Triglicéridos caprílicos/cápricos	
	Cetiol [®] OE	4,5
A	Dicaprililéter	

ES 2 562 854 T3

Fase	Substancia de contenido	% en peso
	Lanette [®] 22	4,0
	Alcohol behénico	
	Lanette [®] 18	4,0
	Alcohol esteárico	
	Fucogel [®] 1000	1,0
	Goma biosacárida-1	
B	Coenzyme [®] Q 10	0,1
	Ubiquinonas	
C	Agua	hasta 100
	Glicerina	10,0
	Hostaphat [®] CK 100	0,6
	Cetilfosfato potásico	
D	Fenoxietanol	1,0
	Caprilato de isosorbida 1	1,0
E	NaOH (al 10 % en peso en agua)	q.s.

Obtención:

- I se mezclan los componentes de A y se calienta a 80°C,
- II se mezclan los componentes de C y se calienta a 80°C,
- 5 III se añade B a I,
- IV se añade II a III y se agita hasta que la mezcla se ha enfriado a temperatura ambiente,
- V se añade D a IV,
- VI se ajusta el valor de pH con E a 5,5.

Ejemplo de formulación 2:

ES 2 562 854 T3

Fase	Substancia de contenido	% en peso
A	Hostacerin [®] EWO poligliceril-2-sesquisoestearatos (y) cera Alba (y) cera Carnauba (y) estearato de etilhexilo (y) estearato de magnesio (y) estearato de magnesio (y) estearato de aluminio	16,0
	Palmitato de isopropilo	10,0
	Aceite de aguacate	2,0
	Velsan [®] CCT	2,5
	Triglicéridos caprílicos/cápricos	
B	Octopirox [®]	0,05
	Piroctone Olamine	
	Propilenglicol	1,0
C	Agua	hasta 100
	Glicerina	4,0
	Sulfato de magnesio * 7 H ₂ O	0,7
	Alantoína	0,5
D	Acetato de tocoferilo	0,5
	Rosmarinus Officinalis (Rosemary) Leaf Oil	0,1
	Urea	10,0
	Caprilato de isosorbida 1	1,0
	Fenoxietanol	0,8

Obtención:

- I se mezclan los componentes de A y se calienta a 80°C,
- II se mezclan los componentes de B hasta que todas las sustancias están disueltas (eventualmente bajo ligero calentamiento),
- III se añade II a I,
- IV se mezclan los componentes de C y se calienta a 50°C,

V se agita IV con alta velocidad hasta enfriamiento a 35°C,

VI se añade D a 35°C a V.

Ejemplos de formulación 3 y 4: formulaciones fitosanitarias

Nº de formulación	3	4
Substancia de contenido	Cantidad de substancia de contenido respectiva [% en peso]	
Atrazina	43,6	43,6
Dispersogen [®] PSL 100	-	1,7
Genapol [®] LSS	-	1,6
Dispersogen [®] LFS	2,1	-
Propilenglicol	4,3	4,3
Defoamer [®] SE 57	0,6	0,6
Kelzan [®] S (2 % en peso en agua)	7,3	7,3
Caprilato de isosorbida 1	0,3	0,2
Alcohol bencílico	1,0	1,0
Agua	hasta 100	hasta 100

5 Obtención:

El producto activo se dispersa previamente con las demás substancias de contenido (excepto la disolución de Kelzan[®]S), y a continuación se somete a un molturado fino, hasta que el tamaño de partícula medio asciende a < 2 micrómetros. A continuación se introduce con agitación la disolución de Kelzan[®]S.

Ejemplo de formulación 5: detergente lavavajillas manual

Substancia de contenido	% en peso
Hostapur [®] SAS 60 (alcanosulfonato, 60 % en peso en agua)	40,0
Hostapur [®] OS liquid (C14-16 alquilsulfonato sódico, 40 % en peso en agua)	11,0
Genaminox [®] LA (óxido de dimetil-lauramina, 30 % en peso en agua)	3,0
Genagen [®] CAB (coco-amidopropilbetaina, 30 % en peso en agua)	3,0

Substancia de contenido	% en peso
Caprilato de isosorbida 1	0,8
Alcohol bencílico	0,8
Agua	hasta 100

Ejemplo de formulación 6: limpiador de superficies (limpiador universal)

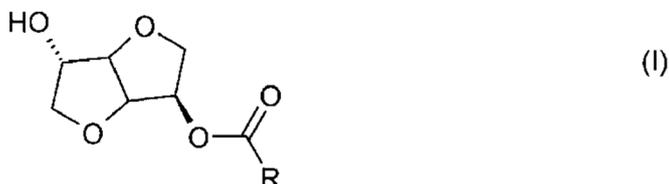
Substancia de contenido	% en peso
Hostapur [®] SAS 60 (alcanosulfonato, 60 % en peso en agua)	5,0
Genapol [®] UD 080 (undecanol + 8 EO)	2,0
Genaminox [®] LA (óxido de dimetil-lauramina, 30 % en peso en agua)	2,0
Metilisotiazolinona	0,01
Caprilato de isosorbida 1	1,0
Agua	hasta 100

Obtención de los ejemplos de formulación 5 y 6

- 5 Se dispone la mitad de la cantidad de agua, y se introduce con agitación los componentes en el orden que se indica en las tablas indicadas en los ejemplos de formulación 5 y 6. Después se añade adicionalmente la cantidad de agua restante. Resultan composiciones claras, acuosas.

REIVINDICACIONES

1.- Empleo de uno o varios de los compuestos de la fórmula (I)



5 donde

R es un grupo alquilo lineal o ramificado con 5 a 11 átomos de carbono, o un grupo alquenilo lineal o ramificado, mono- o poliinsaturado, con 5 a 11 átomos de carbono,

como fungicida.

10 2.- Empleo según la reivindicación 1, caracterizado por que el resto R en la fórmula (I) es un resto alquilo lineal saturado con 7 a 9 átomos de carbono.

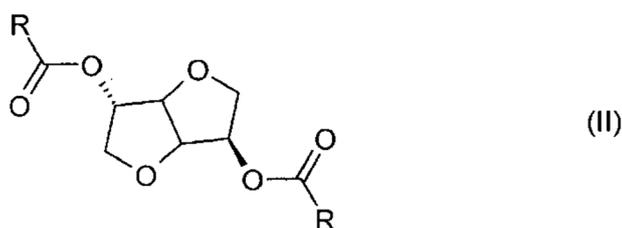
3.- Empleo según la reivindicación 2, caracterizado por que el resto R en la fórmula (I) es un resto alquilo lineal saturado con 7 átomos de carbono.

15 4.- Empleo según una o varias de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por que se emplean el compuesto o los compuestos de la fórmula (I) en una composición que contiene uno o varias sustancias diferentes seleccionadas a partir del grupo constituido por sorbitol, ésteres de sorbitol, sorbitano, ésteres de sorbitano, isosorbida, diésteres de isosorbida y ácidos carboxílicos.

5.- Empleo según la reivindicación 4, caracterizado por que la composición contiene uno o varios compuestos de la fórmula (I), y adicionalmente

I) isosorbida y

20 II) uno o varios diésteres de isosorbida de la fórmula (II)



donde R posee el significado indicado en la fórmula (I).

6.- Empleo según la reivindicación 4 o 5, caracterizado por que la composición contiene uno o varios compuestos de la fórmula (I), y adicionalmente

25 I) 0,05 a 0,7 partes en peso de isosorbida, y

II) 0,1 a 1,0 partes en peso de uno o varios diésteres de isosorbida de la fórmula (II),

referido respectivamente a 1,0 parte en peso del compuesto o los compuestos de la fórmula (I).

30 7.- Empleo según una o varias de las reivindicaciones 4 a 6, caracterizado por que la composición contiene uno o varios compuestos de la fórmula (I) y uno o varios ésteres de sorbitano constituidos por sorbitano y ácidos carboxílicos R^aCOOH, siendo R^a un grupo alquilo lineal o ramificado, saturado, con 5 a 11 átomos de carbono, o un grupo alquenilo lineal o ramificado, mono- o poliinsaturado, con 5 a 11 átomos de carbono, y la proporción

ponderal del compuesto o de los compuestos de la fórmula (I) respecto al éster de sorbitano o a los ésteres de sorbitano citados igualmente es de 70 : 30 a 100 : 0.

- 5 8.- Empleo según la reivindicación 7, caracterizado porque el éster de sorbitano o los ésteres de sorbitano constituidos por sorbitano y ácidos carboxílicos R^2COOH son seleccionados a partir de ésteres de sorbitano constituidos por sorbitano y ácido caprílico.
- 9.- Empleo según una o varias de las reivindicaciones 4 a 8, caracterizado porque el índice de OH de la mezcla de uno o varios compuestos de la fórmula (I) y de uno o varios compuestos seleccionados a partir del grupo constituido por sorbitol, ésteres de sorbitol, sorbitano, ésteres de sorbitano, isosorbida, diésteres de isosorbida y ácidos carboxílicos en la composición es menor o igual a 320.
- 10 10.- Empleo según una o varias de las reivindicaciones 4 a 9, caracterizado porque la composición contiene el compuesto o los compuestos de la fórmula (I) en cantidades de al menos un 30 % en peso, referido respectivamente al peso total de la composición acabada.
- 11.- Empleo según una o varias de las reivindicaciones 1 a 10 en composiciones cosméticas, dermatológicas o farmacéuticas, en formulaciones fitosanitarias, en agentes de lavado o limpieza, o en colorantes o pinturas.
- 15 12.- Empleo según la reivindicación 11, caracterizado porque las composiciones cosméticas, dermatológicas o farmacéuticas, las formulaciones fitosanitarias, los agentes de lavado o limpieza, o los colorantes o las pinturas, contienen uno o varios compuestos de la fórmula (I) en cantidades de un 0,01 a un 10,0 % en peso, referido respectivamente al peso total de las composiciones cosméticas, dermatológicas o farmacéuticas acabadas, formulaciones fitosanitarias, agentes de lavado o limpieza, o colorantes o pinturas.
- 20 13.- Empleo según la reivindicación 11 o 12, caracterizado porque las composiciones cosméticas, dermatológicas o farmacéuticas, las formulaciones fitosanitarias, los agentes de lavado o limpieza, o los colorantes o las pinturas, están constituidas sobre base acuosa o acuoso-alcohólica, o se presentan como emulsión o dispersión, y preferentemente como emulsión.
- 25 14.- Empleo según una o varias de las reivindicaciones 11 a 13, caracterizado porque las composiciones cosméticas, dermatológicas o farmacéuticas, las formulaciones fitosanitarias, los agentes de lavado o limpieza, o los colorantes o las pinturas, presentan un valor de pH de 2 a 11.