

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 584 555**

51 Int. Cl.:

C02F 1/76 (2006.01)

A01N 25/02 (2006.01)

A01N 47/28 (2006.01)

C07C 273/18 (2006.01)

D21H 21/36 (2006.01)

C07C 275/66 (2006.01)

C02F 103/42 (2006.01)

C02F 103/28 (2006.01)

C02F 103/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.06.2010 E 10727323 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.05.2016 EP 2445842**

54 Título: **Uso de monoclorourea para tratar aguas industriales**

30 Prioridad:

26.06.2009 US 269668 P

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

28.09.2016

73 Titular/es:

SOLENIS TECHNOLOGIES CAYMAN, L.P.

(100.0%)

Mühlentalstrasse 38

8200 Schaffhausen, CH

72 Inventor/es:

JERUSIK, RUSSELL, J.;

DAVID, MAREN y

HENDERSON, JAY, C.

74 Agente/Representante:

MARTÍN BADAJOZ, Irene

ES 2 584 555 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

Uso de monoclorourea para tratar aguas industriales

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a un método de producción de monoclorourea o monoclorourea modificada, y al uso de la misma para controlar el crecimiento de microorganismos en un sistema de aguas industriales.

10 **Antecedentes de la invención**

El crecimiento de microorganismos incontrolado en sistemas de producción industrial puede tener graves consecuencias tales como disminución de la calidad de los productos, degradación o deterioro de productos, contaminación de productos e interferencia con una amplia gama de procesos industriales importantes. El crecimiento de microorganismos sobre superficies expuestas a agua (por ejemplo, sistemas de recirculación, intercambiadores de calor, sistemas de calentamiento y enfriamiento de un solo paso, sistemas de procesos de pasta y papel, etc.) puede ser especialmente problemático, ya que muchos de estos sistemas proporcionan un entorno adecuado para el crecimiento de bacterias y otros tipos de microorganismos. Aguas de procesos industriales a menudo proporcionan condiciones de temperatura, nutrientes, pH, etc. que permiten el crecimiento de microorganismos en el agua y sobre superficies sumergidas. El crecimiento de microorganismos incontrolado a menudo se manifiesta en la columna de agua con grandes cantidades de células en flotación libre (planctónicas) así como sobre superficies sumergidas donde las condiciones favorecen la formación de biopelículas.

La formación de biopelículas es un problema grave en sistemas industriales acuosos. La formación de biopelículas comienza cuando las células planctónicas entran en contacto con superficies sumergidas o bien como resultado de turbulencias en el flujo de agua o bien mediante el movimiento activo hacia la superficie. Si las condiciones son favorables para el crecimiento, los microorganismos pueden adherirse a la superficie, crecer y comenzar a producir biopolímeros que proporcionan integridad tridimensional a la biopelícula. A lo largo del tiempo, la biopelícula se vuelve más gruesa y compleja internamente a medida que las células se reproducen y producen más biopolímeros. La comunidad microbiana de una biopelícula puede consistir en una sola especie o en varias especies.

Muchos tipos de procesos, sistemas, y productos pueden verse afectados negativamente por el crecimiento de microorganismos incontrolado en biopelículas y en aguas de procesos industriales. Tales problemas incluyen corrosión de metales acelerada, descomposición acelerada de madera y otros materiales biodegradables, flujo restringido a través de tuberías, obstrucción o incrustación de válvulas y medidores de flujo, y eficacia reducida del intercambio de calor o enfriamiento sobre superficies de intercambio de calor. Las biopelículas también pueden ser problemáticas con respecto a la limpieza e higienización en equipos médicos, cervecerías, bodegas, lecherías y otros sistemas de aguas de procesos industriales de alimentos y bebidas. Además, bacterias reductoras de sulfato son a menudo problemáticas en aguas usadas para la recuperación secundaria de petróleo o para la perforación petrolera en general. Aunque las bacterias reductoras de sulfato pueden formar biopelículas sobre equipos y en tuberías, el problema significativo provocado por estas bacterias es que generan subproductos metabólicos que tienen olores sumamente desagradables, son tóxicos y pueden provocar corrosión de superficies de metal acelerando la acción galvánica. Por ejemplo, estos microorganismos reducen sulfatos presentes en el agua de inyección generando ácido sulfhídrico, un gas altamente tóxico que tiene un olor sumamente desagradable (es decir, olor a huevos podridos), es corrosivo y reacciona con superficies de metal formando productos de corrosión de sulfuro de hierro insolubles.

La producción de papel es particularmente susceptible a efectos adversos de biopelículas. Las aguas de procesos de papel tienen condiciones (por ejemplo, temperatura y nutrientes) que favorecen el crecimiento de microorganismos en el agua y sobre superficies expuestas. Las biopelículas en sistemas de procesos de papel se denominan a menudo limo o depósitos de limo y contienen fibra de papel y otros materiales usados en la producción de papel. Pueden desprenderse depósitos de limo de las superficies del sistema e incorporarse en el papel, lo que da como resultado agujeros y defectos o roturas y desgarros en la hoja. Tales problemas dan como resultado una calidad de producto inferior o un producto inaceptable que se rechaza. Esto obliga a parar la producción de papel para limpiar los equipos, lo que da como resultado la pérdida de tiempo de producción.

Con el fin de controlar los problemas provocados por microorganismos en aguas de procesos industriales, tienen que emplearse numerosos agentes antimicrobianos (es decir, biocidas) para eliminar, inhibir o reducir el crecimiento microbiano. Se usan biocidas solos o en combinación para evitar o controlar los problemas provocados por el crecimiento de microorganismos. Habitualmente se añaden biocidas directamente a una corriente de agua de proceso; el método de adición típico es tal que el biocida se distribuye por todo el sistema de proceso. De esta manera, pueden controlarse los microorganismos planctónicos y aquellos en biopelículas sobre superficies en contacto con el agua de proceso.

Dependiendo de su composición química y modo de acción, los biocidas se clasifican como oxidantes o no oxidantes. Los biocidas oxidantes y no oxidantes pueden usarse solos o en combinación, dependiendo de la

aplicación. Los biocidas oxidantes se han usado ampliamente en la industria durante décadas, especialmente en la producción de pasta y papel donde se han usado oxidantes fuertes para controlar poblaciones microbianas. Se han usado ampliamente biocidas oxidantes tales como gas cloro, hipoclorito de sodio, ácido hipobromoso y dióxido de cloro como biocidas para tratar aguas de recirculación en muchos tipos de industrias. Dos de los principales motivos para usar estos y otros biocidas oxidantes es que tales oxidantes son: (1) económicos; y (2) no específicos con respecto a qué tipos de microorganismos se inhiben; si se alcanzan concentraciones suficientes de biocidas oxidantes prácticamente todos los microorganismos pueden inhibirse.

De los biocidas oxidantes, el cloro es el más ampliamente usado para tratar sistemas de aguas de recirculación. Se conoce bien la química del cloro. Cuando se añade a agua, el cloro puede existir en dos formas, HOCl y OCl⁻, dependiendo del pH. Estas especies químicas del cloro, también denominadas "cloro libre", reaccionan con una amplia variedad de compuestos orgánicos en sistemas acuosos.

La naturaleza altamente reactiva del cloro también puede ser un inconveniente, ya que parte del oxidante se usará (por ejemplo, se consumirá) durante reacciones con material no biológico. Por tanto, con el fin de proporcionar suficiente oxidante para reaccionar con los microorganismos en una corriente de proceso, la cantidad total de oxidante necesaria para inhibir microorganismos incluirá la usada en reacciones con componentes no biológicos del sistema. Las reacciones con componentes no biológicos de agua de proceso no solo se suman al coste del tratamiento, sino que pueden generarse subproductos no deseados y pueden verse afectados negativamente otros aditivos en la corriente de proceso.

Las corrientes de proceso, tales como en fábricas de papel, son especialmente problemáticas para oxidantes altamente reactivos debido a las altas concentraciones de materiales orgánicos e inorgánicos particulados y disueltos. Tales aguas de proceso presentan una "demanda" muy alta del oxidante. "Demanda" se define como la cantidad de cloro que reacciona con sustancias distintas de los microorganismos diana en el agua de proceso. Con el fin de mantener una concentración eficaz de cloro en un sistema acuoso para inhibir microorganismos, debe aplicarse una cantidad en exceso de la demanda. Los tipos y las cantidades de materiales orgánicos e inorgánicos en una corriente de proceso definirán la demanda de un oxidante. Por ejemplo, se sabe que muchas sustancias reaccionan con cloro y dan como resultado cloro que no es biocida; tales sustancias incluyen sulfuros, cianuros, iones de metal, lignina y, entre otros, diversos productos químicos de tratamiento de agua (por ejemplo, algunos inhibidores de la incrustación y corrosión).

Aunque son eficaces como biocidas, oxidantes fuertes tales como hipoclorito de sodio pueden provocar muchos problemas en una corriente de proceso industrial tales como tasas de corrosión aumentadas, consumo aumentado de aditivos finales húmedos y, entre otros, disminución de la vida útil de los fieltros usados en máquinas de papel.

Debido a la reactividad inherente del cloro y oxidantes fuertes relacionados con materiales no biológicos orgánicos e inorgánicos, es deseable tener el oxidante en una forma que tenga actividad antimicrobiana pero que sea menos reactivo con materiales no biológicos. Se sabe que la cloración de diversos compuestos orgánicos e inorgánicos que contienen nitrógeno puede reducir los efectos negativos del cloro sobre los aditivos y los equipos usados en entornos industriales. Esta reactividad menor también puede permitir que las especies de nitrógeno cloradas penetren en una biopelícula y reaccionen con los microorganismos, en lugar de consumirse en reacciones no específicas con materiales abióticos e inorgánicos en el agua.

Sigue habiendo la necesidad de biocidas mejorados que sean eficaces en condiciones ambientales severas tales como las encontradas en la industria de fabricación de papel y otros procesos industriales.

Se ha usado N-clorourea, también denominada monoclorourea (MCU), en muchas aplicaciones, incluyendo blanqueo (patente estadounidense n.º 3.749.672), deslignificación de algodón y eliminación del apresto de materiales textiles, y se ha usado como herbicida. También se ha usado MCU como producto intermedio de reacción en la síntesis de *trans*-2-clorociclopentanol y 2-clorociclohexanona. Se ha mostrado que MCU es el producto de reacción inicial en la formación de hidrazina, en la que se mezcla hipoclorito de sodio con urea en presencia de gelatina.

El documento WO2004/032979 es un ejemplo adicional de la técnica anterior que describe una composición desinfectante a base de urea.

Sumario de la invención

La presente invención comprende el uso de monoclorourea o monoclorourea modificada para controlar el control del crecimiento microbiano en aguas de procesos industriales. La invención también proporciona un método de producción de monoclorourea o monoclorourea modificada.

Un aspecto de la invención es el uso de una solución acuosa de monoclorourea o monoclorourea modificada en un sistema de aguas industriales para controlar el crecimiento de microorganismos donde la solución de monoclorourea o monoclorourea modificada es tal que más del 20 % de los sólidos en una base molar son monoclorourea o

monoclorourea modificada.

Otro aspecto de la invención es un método de producción de monoclorourea o monoclorourea modificada, comprendiendo el método la etapa de añadir una fuente de cloro a una velocidad de entre 0,5 equivalentes molares por hora y 20 equivalentes por hora a una solución acuosa de urea o urea modificada en el que el pH de la solución es de entre 2 y menos de 5 y el pH de la lejía es de entre 6 y 13 en el que la conversión de urea o urea modificada en la monoclorourea o monoclorourea modificada es mayor del 20 % en una base molar seca, y la razón molar de urea o urea modificada con respecto a la fuente de cloro es de entre 1,5:1 y 1:5.

10 Descripción detallada de la invención

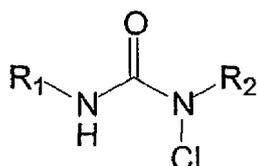
La presente invención se refiere a un método que puede aplicarse a aguas de procesos industriales, tales como sistemas de proceso de pasta y papel, para controlar el crecimiento de microorganismos tanto planctónicos como asociados a biopelículas. La presente invención proporciona monoclorourea o monoclorourea modificada que va a añadirse a un sistema de aguas industriales para controlar el crecimiento microbiológico.

El método comprende añadir monoclorourea o monoclorourea modificada en una cantidad eficaz a un sistema de aguas de procesos industriales para controlar el crecimiento microbiano. Los sistemas de aguas de procesos incluyen pero no se limitan a sistema de agua de enfriamiento, un sistema de agua recreativo, una instalación de tratamiento de agua o cualquier sistema de agua circulante (es decir una instalación de fabricación de papel).

Aunque la monoclorourea ofrece muchas ventajas como agente activo biocida, existen varios otros derivados que también pueden ser eficaces. Específicamente, aquellos con sustituyentes alifáticos, tanto lineales como ramificados, o aromáticos en una o ambas de las posiciones N y/o N'. Las ventajas de estos materiales surgen de sus diferentes solubilidades, estabilidades y capacidades para repartirse en biopelículas o a través de membranas biológicas. Por ejemplo, eliminando alguno de los protones de urea se dificulta la formación de la forma desprotonada que se cree que conduce a descomposición. Adicionalmente, los sustituyentes a lo largo de la estructura principal de carbono tienen la capacidad de proporcionar un ajuste fino adicional a la reactividad y estabilidad a través de factores electrónicos así como sus capacidades para formar productos intermedios de anillo estabilizados. Además, la adición de grupos funcionales también puede ayudar en la determinación de la solubilidad, estabilidad y reactividad de la molécula así como influir en el reparto en biopelículas y a través de la membrana bacteriana.

Fuentes de urea útiles como material de partida para preparar una monoclorourea sustituida pueden incluir urea sustituida, por ejemplo N-monoalquilurea, N,N'-dialquilurea, N,N-dialquilurea y alquilurea funcionalizada.

Monoclorourea o monoclorourea sustituida tiene la fórmula general:



en la que R₁ y R₂, independientemente son H, o alquilo, arilo, o cadenas de carbono aromáticas u otras funcionalizadas que tienen entre 1 y 10 átomos de carbono. El grupo alquilo o arilo puede ser lineal o ramificado.

Los grupos alquilo o arilo pueden tener grupos funcionales tales como CH₃, COOH, Cl, Br, NO₂, NH₂, SO₃H u OH.

En una realización preferida R₁ y R₂, independientemente son H o metilo o grupos metilo funcionalizados.

Los ejemplos de monoclorourea o monoclorourea sustituida incluyen, pero no se limitan a, N-clorourea, N,N'-diclorourea, N-cloro-N,N'-dimetilurea, N-cloro-N-metilurea, N-cloro-N'-metilurea y N-cloro-N,N'-bishidroximetilurea.

En la presente invención, se ha encontrado que monoclorourea y monoclorourea modificada presentan un alto grado de actividad antimicrobiana en comparación con oxidantes fuertes, tales como hipoclorito de sodio. Monoclorourea y monoclorourea modificada son menos reactivas, y por consiguiente, más estables que hipoclorito de sodio u otros biocidas que generan cloro libre. La urea no es un secuestrante, estabilizador o adyuvante para hipoclorito.

La pureza de la monoclorourea o monoclorourea modificada que se alimentará a las aguas industriales es de al menos el 20 % de monoclorourea o monoclorourea modificada activa en una base molar de sólidos secos, preferentemente mayor del 30 % de monoclorourea o monoclorourea modificada activa, preferentemente mayor del 50 % de monoclorourea o monoclorourea modificada activa.

- Las concentraciones eficaces de monoclourea o monoclourea modificada en el sistema de aguas industriales, en una base de nivel activo, son de aproximadamente 0,01 miligramos por litro (mg/l) a aproximadamente 1000 mg/l en peso, (es decir, basándose en el peso medido mediante la cantidad de cloro disponible [en mg/l]) y preferentemente desde aproximadamente 0,05 a aproximadamente 200 mg/l, más preferentemente desde aproximadamente 0,1 mg/l a aproximadamente 100 mg/l, más preferentemente desde aproximadamente 0,1 mg/l a aproximadamente 10 mg/l e incluso más preferentemente desde aproximadamente 0,1 mg/l a aproximadamente 5 mg/l. Por tanto, con respecto a los biocidas, los límites inferior y superior de las concentraciones requeridas dependen sustancialmente del sistema que va a tratarse.
- Tanto monoclourea como monoclourea modificada pueden producirse como líquidos o un sólido, y pueden alimentarse al sistema de agua como un líquido o un sólido. Si se desea un producto sólido por su facilidad de suministro, pero se desea un producto líquido por su facilidad de tratamiento, el producto sólido puede combinarse con agua *in situ* y después alimentarse al sistema de aguas industriales. Ambos materiales también pueden prepararse *in situ* mediante la adición de una fuente de cloro oxidante.
- Las cantidades de dosificación de la monoclourea y monoclourea modificada requeridas para la eficacia generalmente dependen de la naturaleza del sistema acuoso que está tratándose, el nivel de organismos presentes en el sistema acuoso y el nivel de inhibición deseado. Un experto en la técnica, usando la información divulgada en el presente documento podría determinar la cantidad necesaria sin excesiva experimentación.
- La monoclourea y la monoclourea modificada son efectivas para controlar e inhibir el crecimiento y la reproducción de microorganismos en sistemas acuosos y sistemas acuosos de aditivos. Los sistemas acuosos incluyen sistemas de aguas industriales tales como sistemas de agua de enfriamiento, sistemas de pasta y papel, operaciones de petróleo, lubricantes y refrigerantes industriales, lagunas, lagos y estanques.
- Adicionalmente, los sistemas acuosos en los que puede usarse la presente invención incluyen, pero no se limitan a, los implicados en el procesamiento, la fabricación y/o el uso de pinturas, cuero, madera, pasta de madera, virutas de madera, almidón, arcillas, adyuvantes de retención, agentes de encolado, antiespumantes, aditivos de resistencia en seco y en húmedo, suspensiones de pigmentos (por ejemplo, carbonato de calcio precipitado), materiales proteínicos, maderos, pieles de animales, líquidos de curtido vegetal, cosméticos, formulaciones de artículos de baño y cuidado personal, emulsiones, adhesivos, recubrimientos, fluidos metalúrgicos, aguas de piscinas y balnearios, materiales textiles, intercambiadores de calor, formulaciones de reactivos de diagnóstico y farmacéuticos, lubricantes de perforación geológica y composiciones agroquímicas.
- Los sistemas acuosos incluyen sistemas acuosos de aditivos. Se define "aditivo" como un producto o sustancia disuelto o suspendido en agua que se añade o que se añadirá a un sistema acuoso mayor. Los ejemplos de aditivos usados en la industria de pasta y papel incluyen, pero no se limitan a, adyuvantes de retención, agentes de encolado, antiespumantes, aditivos de resistencia en seco y en húmedo y suspensiones de pigmentos.
- La elección de la velocidad de adición y el pH puede tener un efecto significativo sobre el rendimiento y la distribución de productos para monoclourea, tal como puede observarse en el ejemplo 1. A través de la elección sensata de las condiciones también puede obtenerse N,N'-diclorourea. Lo mismo es cierto para otros derivados de urea tal como se ejemplifica mediante los resultados para N,N'-dimetil-N-clourea. La dimetilurea es menos sensible a las condiciones de reacción y pueden aislarse rendimientos casi cuantitativos de cloro-dimetilurea por medio de velocidades de adición lenta o adición instantánea tal como se observa en el ejemplo 2. Se requiere un ligero exceso de lejía si el pH de la solución de dimetilurea no es ácido.
- Se consigue la producción de monoclourea o monoclourea modificada con el porcentaje de conversión mayor del 20 % en una base molar, preferentemente mayor del 25 %, y preferentemente mayor del 30 % con respecto a monoclourea o monoclourea modificada en solución mediante la adición de una fuente de cloro, tal como lejía, a una solución acuosa de urea. La solución de urea está a un pH de entre 2 y menos de 5, y lo más preferentemente 2-4. La fuente de cloro o solución de lejía está a un pH de entre 5-13 y lo más preferentemente 5-8. Es preferible que haya una diferencia de al menos 1 unidad de pH entre el pH de la solución de urea y el pH de la fuente de cloro. Las fuentes de cloro incluyen, pero no se limitan a, lejía comercial, gas cloro, N-clorosuccinimida, sal de un hipoclorito o lejía generada *in situ* electrolíticamente. La concentración de urea es preferentemente de menos del 25 % en peso. La concentración de lejía es preferentemente de menos del 25 % en peso. La concentración de la urea debe estar entre el 0,5-15 % en peso, preferentemente entre el 0,5 y el 10 %, más preferentemente entre el 0,5 y el 5 % y la concentración de la fuente de cloro o lejía debe estar entre el 1-15 % en peso, preferentemente entre el 1 y el 10 %, más preferentemente entre el 1 y el 5 %. El pH final de la clourea o de la clourea modificada es, preferentemente, de menos de 7. El pH del producto de clourea o clourea modificada final debe estar entre 2 y 7, lo más preferentemente entre 2 y 5. Los efectos de los cambios producidos en estas condiciones pueden observarse en los ejemplos 1 y 2.
- En la invención, la velocidad de adición de la fuente de cloro o lejía debe estar entre 0,5 equivalentes molares por hora y 20 equivalentes por hora, preferentemente entre 0,5 y 10 equivalentes por hora, y lo más preferentemente entre 0,5 y 4 equivalentes por hora.

En la invención se divulga un método para la producción de monoclorourea, comprendiendo el método la etapa de añadir una fuente de cloro, tal como lejía, a una velocidad de entre 0,5 equivalentes molares por hora y 20 equivalentes por hora, preferentemente de 0,5 a 10 equivalentes molares por hora, a una solución de urea en el que el pH de la urea es de entre 2 y menos de 5, preferentemente entre 2 y 4, y el pH de la fuente de cloro es de entre 5 y 13 en el que la conversión de urea en la monoclorourea es mayor del 20 % en una base molar seca. La razón de urea con respecto a la fuente de cloro es de entre 1,5:1 y 1:5. Se prefiere más que la razón molar de urea con respecto a la fuente de cloro sea aproximadamente equimolar (estando "aproximadamente" dentro del 25 %) hasta un exceso de lejía, tal como 1:5.

Normalmente, se hace reaccionar urea o urea modificada con una fuente de cloro en una razón molar de urea con respecto a cloro (como Cl₂) en el intervalo de 1,5:1 hasta 1:3 y más preferentemente desde 1,25:1 hasta 1:2. Se prefiere más que la razón molar de urea con respecto a la fuente de cloro sea aproximadamente equimolar (estando "aproximadamente" dentro del 25 %) hasta un exceso de lejía, tal como 1:5 o 1:3 o 1:2.

También puede producirse monoclorourea añadiendo hipoclorito de terc-butilo a una solución de urea en un disolvente no acuoso tal como metanol. Se retira el disolvente concentrando la mezcla de reacción a presión reducida, y se recogen los cristales de monoclorourea resultantes. Pueden producirse monocloroureas modificadas tales como dimetilclorourea y bishidroximetilclorourea mediante el mismo método, pero a menudo se aíslan como aceites.

No debe considerarse la urea un resto de nitrógeno (fuente de nitrógeno) de la misma manera que el amonio. También se conoce la urea por los nombres químicos carbamida, carbonildiamida y carbonildiamina entre otros. La denominación química adecuada del grupo químico CONH₂ es una carbamida. La química de la urea y la reacción del oxidante es distinta de la reacción química de aminas con oxidantes tal como se describe en las patentes de Yang *et al.* (documentos US 6.669.904 y US 6.270.722) y de Sweeney *et al.* (documento US 5.565.109).

Como ejemplo, se sabe bien que las aminas se protonarán o desprotonarán en función del pH. Los grupos NH₂ en la urea son significativamente menos propensos a este efecto de protonación/desprotonación. La reactividad de los grupos NH₂ en la urea es distinta de aminas típicas debido a la carga parcial positiva portada por el carbono alfa de carbonilo deficiente en electrones con respecto a la amina. Esto eleva el pKa de la amina por encima de 26 (frente a 5 para amoníaco, 9 para NH₄Cl, 7 para alquilaminas o 18 para sulfonamidas). Esta diferencia de pKa es indicativa del entorno y la naturaleza químicos significativamente diferentes de los nitrógenos en urea y derivados de urea.

Normalmente se producen compuestos de cloramina a un pH alcalino de 8 o mayor para potenciar la estabilidad y el rendimiento biocida; sin embargo, la estabilidad y eficacia biocida de la monoclorourea no requieren un pH alcalino. De hecho, clorourea y cloroureas modificada son estables en una amplia variedad de condiciones de pH. Presentan estabilidad limitada pero significativa en condiciones básicas, y son altamente estables en condiciones ácidas. Esto puede observarse en los ejemplos 13 y 14.

Pueden generarse monoclorourea o monoclorourea modificada en soluciones con un intervalo de pH amplio, preferentemente pH 2-8. Pueden producirse con materiales de partida muy económicos al tiempo que proporcionan una mejora significativa para el tratamiento de aguas industriales en comparación con sistemas antibacterianos basados en oxidante actualmente usados.

En una realización de la invención el pH de la clorourea antes de la adición al agua que va a tratarse puede ser menor de pH 8, menor de pH 7 y menor de pH 5. El pH del producto de clorourea acuoso puede oscilar entre 2-8, preferentemente entre 2-5, lo más preferible 2-4.

Las fuentes de cloro útiles en la invención pueden incluir, pero no se limitan a, cloro, hipoclorito de metal alcali térreo, hipoclorito de metal alcalinotérreo, hipoclorito orgánico, dióxido de cloro, isocianuratos clorados, hipocloritos generados electrolíticamente, hidantoínas cloradas y cloruro de bromo. La fuente preferida es hipoclorito de metal alcalinotérreo.

También se espera que monobromourea y monobromoureas modificadas actúen como biocidas de manera similar a monoclorourea y monoclorourea modificada.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos pretenden ser ilustrativos de la presente invención. Sin embargo, estos ejemplos no pretenden limitar el alcance de la invención o su protección de ninguna manera.

Ejemplo 1

Se encontró que las diferencias significativas en el porcentaje de agentes activos obtenidas en la solución de clorourea final pueden obtenerse dependiendo de las condiciones usadas (tabla 1). Se emplearon dos tipos de

5 velocidades de adición. En la adición instantánea se inyectaron rápidamente dos jeringas, conteniendo una de ellas una solución de urea (15 %) y conteniendo la otra lejía (13 %), a través de un mezclador en t con el fin de generar la solución de clorourea. La distribución de producto, el porcentaje de agentes activos y la estabilidad se vieron algo afectados por el pH inicial de cada solución, pero la cantidad del agente activo con respecto a los otros productos nunca fue superior al 18 %.

10 En el segundo tipo de adición se añadió la lejía a una velocidad mucho más lenta, de entre 0,5 y 2 equivalentes molares por hora a una solución de urea. En este método lento se colocó la urea en 40-50 ml de agua y se diluyó la cantidad requerida de lejía hasta un volumen total de 20 ml con agua. Se añadió la solución de lejía posteriormente a velocidades de 0,33 ml/min hasta 1 ml/min. Los resultados se ejemplifican en la tabla 1. En el método de adición lenta, se obtuvieron tasas de conversión de hasta el 71 % para monoclorourea, con hasta el 15 % de diclorourea. Esto representa un aumento significativo en la concentración de las especies activas.

15 Tabla 1. Rendimientos de clorourea y diclorourea basados en velocidades de adición, pH y concentraciones.

N.º de exp.	pH de urea	pH de lejía	Tipo de adición	Urea:Lejía	% de MCU	% de DCU
1A*	nativo	12,0	instantánea	3:1	16	~1
1B*	nativo	12,0	instantánea	1:3	0	~1
1C*	nativo	12,0	instantánea	1:1	18	~1
1D*	nativo	8,2	instantánea	1:1	15-20	~1
1E*	13,0	7,5	instantánea	1:1	7-8	~1
1F*	5,0	7,5	instantánea	1:1	17	~1
1G	2,5	6,3	lenta	1:1	68-69	9-10
1H	2,5	5,8	lenta	1:2	67	4
1J	2,5	5,8	lenta	1:3	71	14
1K	2,5	5,8	lenta	1:4	71	15
1L*	5,0	6,0	lenta	1:1	14	~1

* no según la invención

Ejemplo 2

20 Se realizó el mismo experimento como en el ejemplo 1, usando N,N'-dimetilurea (DMU) con diferentes velocidades de adición y pH inicial, e indicaron una tendencia similar (tabla 2). La adición instantánea proporcionó rendimientos de entre el 58-68 %, pero las velocidades de adición más lentas, específicamente aquellas en las que la DMU estaba en una condición ácida proporcionaron rendimientos cuantitativos con solo un equivalente molar de lejía.

25 Tabla 2. Rendimientos de dimetilclorourea basados en velocidades de adición, pH y concentraciones.

N.º de exp.	pH de DMU	pH de lejía	Tipo de adición	DMU:Lejía	% de DMCU
2A*	2,5	12,0	instantánea	1:1	58
2B*	7,0	12,0	instantánea	1:1	68
2C*	2,5	12,0	lenta	1:0,5	36
invención	2,5	12,0	lenta	1:1	100
2D*	7,0	12,0	lenta	1:0,5	25
*	7,0	12,0	lenta	1:1	58
*	7,0	12,0	lenta	1:1,5	98

* no según la invención

Ejemplo 3

30 Existen diferencias entre monoclorourea e hipoclorito de sodio, concretamente, el hipoclorito de sodio es un biocida que genera cloro libre mientras que monoclorourea no lo es. Se miden el cloro libre y total usando los reactivos DPD de Hach Company. La prueba es una prueba colorimétrica en la que resulta un desarrollo de un color más intenso cuanto más cloro oxidante esté presente en la muestra. La velocidad a la cual el colorante reacciona con el producto químico oxidante depende de si el cloro está libre o unido. El cloro total incluye cloro tanto libre como unido.

35 La velocidad a la cual el colorante reacciona con el cloro total se acelera por la adición de yoduro a la prueba: Esto diferencia el cloro libre y total. El yoduro reacciona rápidamente con cloro oxidante unido formando yodo y cloruro. El yodo, un halógeno oxidante libre, reacciona muy rápidamente con el colorante DPD.

40 Se prepararon soluciones de mil ppm (como Cl₂ total) de monoclorourea e hipoclorito de sodio en agua dura sintética con 250 ppm de dureza. Se tomaron lecturas de cloro libre y total a los 0 minutos, 30 minutos, 2 horas y 4 horas. Se usaron como blancos soluciones de agua dura sin tratar. Se almacenaron las muestras a 35°C +/- 2°C con agitación

suave. Se proporcionan los valores de pH como puntos de referencia para las condiciones de las especies de cloro en los diversos tiempos de prueba.

5 La tabla 3 compara muestras por duplicado de hipoclorito de sodio y monoclourea. Existen diferencias significativas entre los valores de cloro libre y total de estos productos químicos. La liberación de cloro libre desde monoclourea es una reacción energéticamente desfavorable. La monoclourea es una especie de cloro combinada que funciona destruyendo bacterias no como donador de cloro libre, sino como biocida en sí mismo.

Procedimiento:

- 10 Preparar 1 litro de muestra de agua dura sintética con 250 ppm de dureza.
- Tomar alícuotas de 100 ml y establecer muestras por duplicado de biocidas de al menos 1.000 ppm basándose en lecturas de cloro total.
- 15 Monitorizar el pH, cloro libre y cloros totales a intervalos programados de 0 min, 30 min, 2 horas y 4 horas.
- Monitorizar el agua dura sin tratar (blanco) a tiempo 0 para que sirva como nivel inicial.
- 20 Entre los muestreos se almacenaron todas las muestras a 35°C +/- 2°C en un calentador/agitador con agitación suave.

Tabla 3: Valores de cloro libre frente a total

	Tiempo = 0			Tiempo = 30 min			Tiempo = 2 horas			Tiempo = 4 horas		
	Cl libre	Cl tot	pH	Cl libre	Cl tot	pH	Cl libre	Cl tot	pH	Cl libre	Cl tot	pH
Blanco ¹	10	0	7,9									
MCU-1 ²	0	1620	7,1	10	1500	7,1	10	1490	6,9	10	1230	6,6
MCU-2	0	1190	7,2	20	1210	7,2	30	1120	6,9	20	1000	6,6
Lejía-1 ³	900	950	8,5	860	890	8,4	810	920	8,4	840	940	8,4
Lejía-2	950	1060	8,5	880	1020	8,5	840	1010	8,3	950	1040	8,3

¹Agua dura sintética de 250 ppm (disolvente usado para especies de cloro)

²MCU = Monoclourea (según el ejemplo 3)

³Lejía = Hipoclorito de sodio de calidad de reactivo (13,8 %)

25 Ejemplo 4

La estabilidad de la clourea y los derivados de clourea en presencia de demanda de cloro es significativamente diferente de la de lejía o clouaminas. Esto puede observarse en la tabla 4 a continuación. Se usaron alícuotas de 20 ml de un caldo de nutrientes 0,1X y se añadieron las especies activas de manera que la concentración inicial de cada una era equivalente a 5 ppm de cloro tal como se mide mediante el medidor de Hach. Para preparar el caldo de nutrientes se disolvió caldo de nutrientes de Difco (8 gramos) en 1 l de agua desionizada, y posteriormente se diluyó hasta 0,1X de la concentración inicial antes de esterilizarse en autoclave a 121°C durante 15 minutos. Se prepararon soluciones de 100 ml de cada uno de los agentes activos, y se midió la concentración usando procedimientos de prueba de Hach convencionales en un espectrofotómetro BetzDearborn DR 2010. Se preparó y se colocó en cada punto de tiempo una dilución 1:10 de la solución en agua DI en la célula del espectrofotómetro. Se añadió reactivo de cloro total DPD Permachem de Hach y se colocó la célula en el espectrofotómetro. Se midieron las ppm de Cl₂ a 0, 1, 3, 6, 24 y 48 horas. Se preparó una dilución nueva en cada punto de tiempo, si era necesario, y se colocaron las botellas de solución en un incubador con agitación a 37°C entre las tandas. Se indica dimetilmonoclourea como DMCU. Bis-hidroxitometilclourea es BHMCU.

Tabla 4. Comparación de las estabildades de lejía y monoclouamina con respecto a clourea (MCU) y derivados de clourea.

	0 h	1 h	3 h	6 h	24 h	48 h	72 h
monoclouamina	100 %		24 %	6 %	2 %	1 %	
Lejía	100 %		22 %	6 %	2 %	1 %	
DMCU	100 %		87 %	87 %	72 %	58 %	
MCU	100 %		81 %	80 %	61 %	46 %	
BHMCU	100 %	70 %	49 %	38 %			3 %

45 Ejemplo 5 (Ejemplo de referencia)

Se sintetizó monoclourea añadiendo metanol (30 ml) a un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con una

5 barra de agitación magnética, y se enfrió todo en un baño de sal-hielo hasta 0°C. Se añadió otra alícuota de metanol (10 ml) a un vial pequeño que posteriormente se selló y enfrió hasta 0°C. Se añadió urea (0,76 g, 12,63 mmol) al matraz y se agitó en solución. Se diluyó hipoclorito de t-butilo (0,96 ml, 8,84 mmol) en el vial con metanol, y posteriormente se añadió esta solución lentamente a la solución de urea, gota a gota, a lo largo de un periodo de cinco a diez minutos. Se agitó la solución combinada durante otros quince minutos, tras los cuales, se retiró el baño de hielo y se llevó la reacción hasta temperatura ambiente durante una hora. Se retiró el disolvente a vacío, dando como resultado un sólido blanco. Se caracterizó el sólido mediante ¹³C-RMN que produjo la especiación mostrada en la tabla 5. Este sólido en bruto puede enriquecerse adicionalmente mediante precipitación de metanol en hexanos. El material enriquecido contiene el 70 % de monoclorourea y el 30 % de urea.

10 Tabla 5. Distribución de especies químicas tras la adición lenta de hipoclorito de t-butilo a una solución de urea.

Especies	% en moles	% en peso
Urea	42,3	36,6
Monoclorourea	39,5	53,8
Metanol	16,1	7,4
t-butanol	2,1	2,2

15 Ejemplo 6

Se sometió a prueba la eficacia de monoclorourea como biocida, tal como se sintetizó en el ejemplo 1, frente a la bacteria *Pseudomonas aeruginosa*. Se usó la prueba de cloro DPD de Hach (Hach Company, Loveland, Colo.) para medir las concentraciones de cloro disponible total de cada biocida sometido a prueba. Se notifican las concentraciones en unidades de miligramos por litro como Cl₂. Se hizo crecer *P. aeruginosa* durante la noche en caldo de soja tréptica a 37°C. Se dividió el cultivo en alícuotas de igual volumen, se suspendió en solución salina tamponada fisiológicamente (PBS). En este ejemplo, se expusieron los cultivos a 1,0 mg/ml, 5,0 mg/l, 10,0 mg/L y 15,0 mg/L de biocida durante 60 minutos. Entonces se evaluaron los cultivos midiendo los recuentos de células viables tras la exposición a los biocidas. La tabla 6 muestra los resultados de pruebas realizadas comparando monoclorourea e hipoclorito de sodio.

25 Tabla 6. Comparación de la reducción en la viabilidad de cultivos de *P. aeruginosa* en PBS inducida mediante monoclorourea (MCU) e hipoclorito (NaOCl). Los valores representan el log₁₀ de ufc viables/ml que permanecen tras la exposición, y representan el promedio de tres determinaciones.

	Control sin tratar	5,0 mg/l	10,0 mg/l	15,0 mg/l
MCU	9,4	4,0	2,7	2,3
NaOCl	9,7	9,7	9,1	4,4

30 Ejemplo 7 (Ejemplo de referencia)

Se sintetizó N-cloro-N,N'-dimetilurea añadiendo metanol (60 ml) a un matraz de fondo redondo de 250 ml equipado con una barra de agitación magnética sin enfriamiento. Se añadió otra alícuota de metanol (20 ml) a un vial pequeño. Se añadió N,N'-dimetilurea (2,0 g, 24,37 mmol) al matraz y se agitó en solución. Se diluyó hipoclorito de t-butilo (2,21 ml, 19,50 mmol) en el vial con metanol, y posteriormente se añadió esta solución a la solución de urea a lo largo de un periodo de menos de cinco minutos. Se agitó la solución combinada durante hasta dos horas adicionales. Se retiró el disolvente a vacío, dando como resultado un aceite incoloro y transparente. Se caracterizó el sólido mediante ¹H-RMN que indicó que era el 70 % de N-cloro-N,N'-dimetilurea. Este material en bruto puede purificarse mediante cromatografía ultrarrápida (R_f = 0,65) sobre sílice con acetato de etilo. El material purificado contiene >95 % del producto deseado.

45 Ejemplo 8

Se sometió a prueba la eficacia de dimetilmonoclorourea (DMCU) como biocida, tal como se sintetizó en el ejemplo 5, frente a la bacteria *Pseudomonas aeruginosa*. Se usó la prueba de cloro DPD de Hach (Hach Company, Loveland, Colo.) para medir las concentraciones de cloro disponible total de cada biocida sometido a prueba. Se notifican las concentraciones en unidades de miligramos por litro como Cl₂. Se hizo crecer *P. aeruginosa* durante la noche en caldo de soja tréptica a 37°C. Se dividió el cultivo en alícuotas de igual volumen y se suspendió en solución salina tamponada fisiológicamente (PBS). En este ejemplo, se expusieron los cultivos a 1,0 mg/ml, 5,0 mg/l, 10,0 mg/l y 15,0 mg/l de biocida durante 60 minutos. Entonces se evaluaron los cultivos midiendo los recuentos de células viables tras la exposición a los biocidas. La tabla 7 muestra los resultados de pruebas realizadas comparando monoclorourea e hipoclorito de sodio.

55 Tabla 7. Comparación de la reducción en la viabilidad de cultivos de *P. aeruginosa* en PBS inducida mediante dimetilmonoclorourea (DMCU) e hipoclorito (NaOCl). Los valores representan el log₁₀ de la reducción de ufc viables/ml, y representan el promedio de tres determinaciones.

DMCU	mg/l	0,3	0,9	1,5
	LR	0,45	1,49	3,99
NaOCl	mg/l	1	3	5
	LR	5,3	5,4	6,7

Ejemplo 9 (Ejemplo de referencia)

5 Puede sintetizarse N-cloro-N,N'-bishidroximetilurea de la misma manera que N-cloro-N,N'-dimetilurea. Se añadió la bishidroximetilurea (1,0 g, 8,33 mmol) a metanol (60 ml) en un matraz de fondo redondo de 250 ml equipado con una barra de agitación magnética sin enfriamiento. Se añadió otra alícuota de metanol (20 ml) a un vial pequeño. Se diluyó hipoclorito de t-butilo (0,75 ml, 6,66 mmol) en el vial con metanol, y posteriormente se añadió esta solución a la solución de urea a lo largo de un periodo de menos de cinco minutos. Se agitó la solución combinada durante hasta dos horas más. Se retiró el disolvente a vacío, dando como resultado un aceite incoloro y transparente que solidificó tras reposo prolongado. Se caracterizó el sólido mediante ¹H-RMN que indicó que era el 20-30 % de N-cloro-N,N'-bishidroximetilurea. La tabla 8 muestra la reducción en la viabilidad de cultivos expuestos a bishidroximetilurea.

15 Tabla 8. Log de la reducción en las poblaciones de *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus warneri* expuestas a 0,3 ppm (*P. aeruginosa*) o 1,5 ppm (*S. warneri*) de bishidroximetilurea tras una exposición de 1 o 2 horas. Los valores son el promedio de dos determinaciones.

Microbio	Log de la reducción	
	1 h	2 h
<i>P. aeruginosa</i>	3,63	6,98
<i>S. warneri</i>	6,37	6,52

Ejemplo 10

20 Este ejemplo demuestra la eficacia de monoclourea en agua de proceso de una fábrica de papel. Se recogieron muestras de agua de proceso de fábrica de papel de una fábrica de papel que produce papel supercalandrado. Se inocularon muestras con *P. aeruginosa*, y a continuación se dosificó monoclourea e hipoclorito de sodio y se sembraron en placas tras 60 minutos. Los resultados se muestran en la tabla 9.

25 Tabla 9. Comparación de la reducción en la viabilidad de cultivos de *P. aeruginosa* en agua de proceso de fábrica de papel inducida mediante monoclourea (MCU) e hipoclorito (NaOCl). Los números representan el log₁₀ de ufc viables/ml, y representan el promedio de tres valores.

	Control sin tratar	1,0 mg/l	3,0 mg/l	5,0 mg/l	10,0 mg/l
MCU	9,9	9,9	4,3	3,2	3,1
NaOCl	9,9	9,9	9,8	8,7	4,5

Ejemplo 11

35 El efecto del pH sobre la estabilidad de monoclourea fue significativo. Se usó urea marcada con carbono 13 para examinar la estabilidad de los productos durante la noche en D₂O. En condiciones básicas, la clourea presentaba estabilidad limitada y en 12 horas no pudo detectarse ningún pico en la ¹³C-RMN de clourea. Sin embargo, la acidificación completa de todas las soluciones hasta un pH de 2,5 tuvo un efecto significativo tanto sobre el rendimiento como sobre la estabilidad del producto. La monoclourea generada y almacenada en condiciones ácidas no dio ninguna indicación mediante ¹³C-RMN de descomposición durante la noche.

Ejemplo 12

45 También se examinó la estabilidad de dimetilclourea en diversas condiciones diferentes, incluyendo el pH y la temperatura. Tal como puede observarse en la tabla 10 el material es estable en condiciones tanto ácidas como básicas a temperatura ambiente, con semividas de entre 2 y 100 días. En la siguiente tabla se proporcionan la concentración inicial C₀, la concentración final C_t, el tiempo final t_f y la semivida t_{1/2}.

Tabla 10. Estabilidad de soluciones acuosas de dimetilclourea a diferentes intervalos de pH y temperatura medida mediante espectroscopía UV-Vis.

50

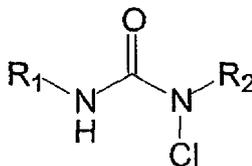
ES 2 584 555 T3

<u>Temp. °C</u>	<u>pH</u>	<u>C₀ ppm</u>	<u>C_f ppm</u>	<u>t_f</u>	<u>t1/2</u>	
TA	2	393	220	34	41	Días
TA	3	577	402	28	54	Días
TA	5	603	456	34	84	Días
TA	7	590	474	33	104	Días
TA	9	589	475	33	106	Días
TA	12	423	280	1	2	Días
50	3	575	491	1	4	Días
50	5	576	561	3	82	Días
50	12	478	315	6	10	Horas
75	3	576	231	24	18	Horas
75	7	590	562	1	14	Días
75	12	423	4	24	4	Horas

TA significa temperatura ambiente

REIVINDICACIONES

1. Un método de producción de monoclorourea o monoclorourea modificada, comprendiendo el método la etapa de añadir una fuente de cloro a una velocidad de entre 0,5 equivalentes molares por hora y 20 equivalentes por hora a una solución acuosa de urea o urea modificada en el que el pH de la solución es de entre 2 y menos de 5, el pH de la fuente de cloro es de entre 5 y 13, la razón molar de urea o urea modificada con respecto a la fuente de cloro es de entre 1,5:1 y 1:5, y la conversión de urea o urea modificada en la monoclorourea o monoclorourea modificada es mayor del 20 % en una base molar seca.
2. El método según la reivindicación 1, en el que el pH de la solución de urea es de entre 2 y 4.
3. El método según la reivindicación 1, en el que el pH de la fuente de cloro es de entre 6 y 8.
4. El método según la reivindicación 1, en el que la velocidad de adición de la fuente de cloro es de entre 0,5 y 10 equivalentes molares por hora.
5. El método según la reivindicación 1, en el que el pH de la monoclorourea o monoclorourea modificada resultante está a un pH de entre 2 y 7, preferentemente a un pH de entre 2 y 5.
6. Uso de una solución acuosa de monoclorourea o monoclorourea modificada obtenida mediante el método según la reivindicación 1 para controlar el crecimiento de microorganismos en un sistema de aguas industriales en el que la solución de monoclorourea o monoclorourea modificada se caracteriza de manera que más del 20 % de los sólidos en una base molar son monoclorourea o monoclorourea modificada.
7. El uso según la reivindicación 6, en el que la monoclorourea modificada comprende N-cloro-N,N'-dimetilurea.
8. El uso según la reivindicación 6, en el que la monoclorourea modificada comprende N-cloro-N,N'-bishidroximetilurea.
9. El uso según la reivindicación 6, en el que la monoclorourea modificada comprende N-cloro-N-metilurea.
10. El uso según la reivindicación 6, en el que la monoclorourea modificada comprende N-cloro-N,N'-dimetilurea.
11. El uso según la reivindicación 6, en el que la concentración de monoclorourea o monoclorourea modificada en las aguas industriales, medida mediante la cantidad de cloro disponible, oscila entre 0,1 mg/l y 20,0 mg/l.
12. El uso según la reivindicación 6, en el que el pH de la solución acuosa de monoclorourea o monoclorourea modificada oscila entre 2 y 8.
13. Elso según la reivindicación 6, en el que la monoclorourea o monoclorourea modificada tiene la fórmula de:



- 45 en la que R₁ y R₂ independientemente son H, cadenas de alquilo, arilo o alquilo funcionalizado que tienen entre 1 y 10 átomos de carbono, y en la que el grupo alquilo o arilo es lineal o ramificado.
14. El uso según la reivindicación 13, en el que los grupos funcionales se seleccionan de los grupos que consisten en CH₃, NO₂, COOH, NH₂, Cl, Br, SO₃H y OH.
15. El uso según la reivindicación 13, en el que R₁ y R₂ independientemente son H, metilo o metilo funcional.