

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 758 300**

51 Int. Cl.:

A61K 8/49 (2006.01)

A61Q 17/00 (2006.01)

A01N 43/36 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.07.2016 PCT/EP2016/068008**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.02.2017 WO17029092**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.07.2016 E 16744764 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.09.2019 EP 3337449**

54 Título: **Solubilidad de lactama mejorada**

30 Prioridad:

20.08.2015 EP 15181856

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

05.05.2020

73 Titular/es:

**UNILEVER N.V. (100.0%)
Weena 455
3013 AL Rotterdam, NL**

72 Inventor/es:

**PRICE, PAUL, DAMIEN y
PARRY, NEIL, JAMES**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 758 300 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

Solubilidad de lactama mejorada

La presente solicitud reivindica prioridad respecto del documento EP 15181856.4 presentado el 20 de Agosto de 2015.

5 La presente invención se refiere a composiciones que comprenden lactamas y un lactato de alquilo o alquenoilo. Las composiciones son adecuadas para su uso como composiciones antimicrobianas, anti-biopelículas y bacteriostáticas.

Los documentos WO 2007/085042 y WO 2004/016588 divulgan lactamas para beneficio antimicrobiano y etapas hacia su síntesis. El documento WO2014/118240 divulga composiciones antimicrobianas que comprenden una lactama y un hidrófobo.

10 Sin embargo, el uso de estas lactamas está limitado por una solubilidad relativamente baja, especialmente en composiciones acuosas o sustancialmente acuosas.

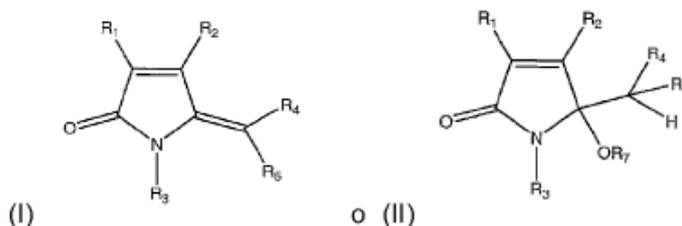
La presente invención se refiere a combinaciones de lactamas y un lactato de alquilo o alquenoilo tal como se define en la reivindicación 1.

Se ha demostrado que la combinación mejora la solubilidad de la lactama. Esta es especialmente marcada en composiciones acuosas o sustancialmente acuosas.

15 Más específicamente, la presente invención se refiere a lactamas tal como se describen en los documentos WO 2007/085042 y WO 2004/016588 en combinación con un lactato de alquilo o alquenoilo.

Los contenidos de los documentos WO 2007/085042 y WO 2004/016588, y en particular las estructuras de lactama expuestas explícitamente en los mismos.

20 En un primer aspecto, la presente invención se refiere a una composición que comprende una lactama y un lactato de alquilo o alquenoilo, en la que la lactama es una lactama de fórmula (I) o (II):



en las que:

R_1 y R_2 se seleccionan, cada uno independientemente, de entre hidrógeno, halógeno, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, oxoalquilo, alquenoilo, heterociclilo, heteroarilo, arilo y arilalquilo; y

30 R_3 se selecciona de entre hidrógeno, hidroxilo, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, oxoalquilo, alquenoilo, heterociclilo, heteroarilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo y $-C(O)CR_6=CH_2$;

R_4 y R_5 se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, arilo, heterociclilo, heteroarilo y arilalquilo; y

R_6 se selecciona de entre hidrógeno y metilo; y

R_7 se selecciona de entre hidrógeno $-C(O)CR_6=CH_2$; y

35 Preferentemente, al menos uno de entre R_4 y R_5 es hidrógeno.

Se apreciará que, cuando sea apropiado, los grupos apropiados pueden estar opcionalmente sustituidos. Los sustituyentes opcionales pueden incluir halógenos, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} (por ejemplo, CF_3) y alcoxi C_{1-4} .

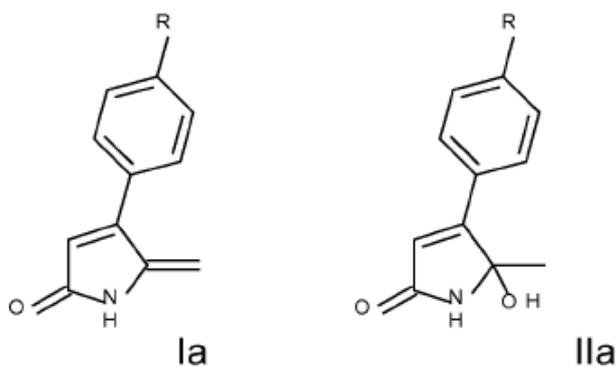
Los alquilos pueden ser, por ejemplo, alquilos C_{1-12} , como alquilos C_{1-6} . Los arilos pueden ser, por ejemplo, arilos C_{6-10} , por ejemplo, fenilos.

40 Preferentemente, al menos uno de entre R_1 y R_2 se selecciona de entre heterociclilo, heteroarilo, arilo y arilalquilo.

Preferentemente, R_1 es hidrógeno Preferentemente, R_3 es hidrógeno Preferentemente, R_4 es hidrógeno Preferentemente,

R₅ es hidrógeno Preferentemente, R₆ es hidrógeno Preferentemente, R₇ es hidrógeno Preferentemente, R₂ es arilo o aralalquilo. Más preferentemente, R₂ es un grupo fenilo o un grupo fenilo sustituido, por ejemplo, un grupo fenilo monosustituido. La sustitución puede ser orto, meta o para. Preferentemente, es para. Los sustituyentes preferentes incluyen halógeno y metilo. Por ejemplo, y sin limitación, R₂ puede seleccionarse de entre fenilo, 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-bromofenilo y 4-metilfenilo.

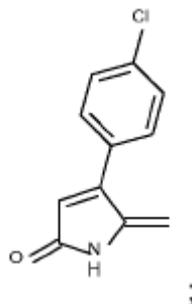
La presente invención proporciona una composición que comprende una lactama y un lactato de alquilo o alqueno, en la que la lactama es una lactama de Fórmula Ia o Fórmula IIa:



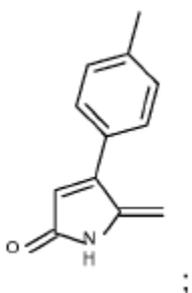
en la que R es H, halógeno (preferentemente, F, Cl o Br) o alquilo C₁₋₄ (preferentemente metilo).

En algunas realizaciones, la lactama es una lactama de fórmula Ia. En algunas realizaciones, la lactama es una lactama de fórmula IIa.

Las lactamas preferentes incluyen:

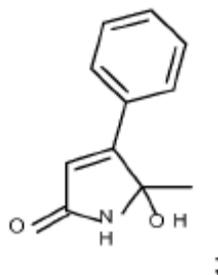


4-(4-clorofenil)-5-metilen-pirrol-2-ona (Ref. 488);



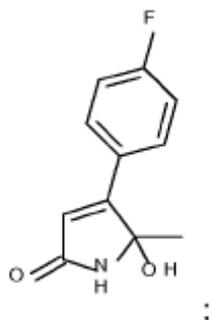
5-metilen-4-(p-tolil)pirrol-2-ona (Ref. 491)

5



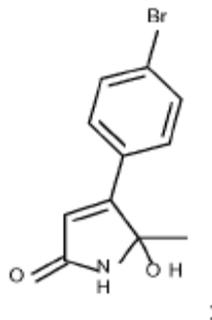
4-fenil-5-hidroxi-5-metil-1H-pirrol-2-ona (Ref. 131)

10



15 4-(4-fluorofenil)-5-hidroxi-5-metil-1H-pirrol-2-ona (Ref. 258)

20



4-(4-bromofenil)-5-hidroxi-5-metil-1H-pirrol-2-ona (Ref. 316).

La composición es acuosa.

25 La composición comprende al menos 60% en peso de agua, más preferentemente al menos 70% en peso de agua.

La composición puede ser, sin limitación, cualquiera de entre una composición para el cuidado personal, una composición para el cuidado del hogar, una composición farmacéutica o una composición industrial, tal como un revestimiento o pintura anti-biopelícula, por ejemplo, para su uso en entornos marítimos. La composición puede ser también un químico agrícola. Las composiciones pueden ser adecuadas para su uso como composiciones antimicrobianas, anti-biopelículas y bacteriostáticas. En la presente memoria se proporcionan ejemplos no limitativos de dichas composiciones. Las composiciones pueden usarse también como composiciones aditivas; en otras palabras, la composición puede combinarse con ingredientes adicionales, tales como excipientes, para formar una composición tal como se ha descrito anteriormente.

35 Preferentemente, la composición es una composición acuosa para el cuidado del hogar o una composición acuosa para el cuidado personal (por ejemplo, una composición limpiadora de la piel).

40 De manera adecuada, el lactato de alquilo o alquenoilo es un lactato de alquilo o alquenoilo C₂₋₂₀, por ejemplo, un lactato de alquilo o alquenoilo C₁₂₋₁₅. Por ejemplo, el lactato de alquilo o alquenoilo puede ser un lactato de alquilo C₁₂₋₁₅. Las cadenas alquilo y alquenoilo pueden incluir aquellas derivadas de ácidos grasos incluyendo ácido palmítico, ácido oleico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico y ácido esteárico. En algunos casos, la composición comprende un lactato de alquilo tal como se describe.

Alquilo y alqueniilo, tal como se usan en la presente memoria, se refieren a grupos tanto lineales como ramificados. En algunos casos, el grupo es lineal. En algunos casos, el grupo es ramificado. Cuando se proporciona un intervalo de átomos de carbono para la longitud de la cadena, se apreciará que puede haber presente una mezcla de longitudes de cadena, aunque en algunos casos, lactato de alquilo o alqueniilo se refiere a un único compuesto que tiene un grupo alquilo o alqueniilo definido.

La cantidad de lactato puede ser al menos el 0,01% en peso de la composición, por ejemplo, al menos el 0,1% en peso de la composición, al menos el 0,5% en peso de la composición, al menos el 1% en peso de la composición, o superior.

Un lactato de alquilo preferente es el lactato de etilo. Este mejora la solubilidad incluso a bajas concentraciones y está clasificado como un "disolvente verde". Es respetuoso con el medio ambiente y las materias primas para su producción pueden generarse a partir de biomasa mediante fermentación.

En composiciones acuosas, la cantidad de lactato de etilo puede ser de hasta el 10% en peso de la composición. Por ejemplo, puede ser de hasta el 7% en peso, hasta el 5% en peso, hasta el 3% en peso, o incluso tan bajo como hasta el 1% en peso.

El lactato de alquilo o alqueniilo puede ser también un lactato de cadena más larga. Por ejemplo, el lactato puede ser un lactato de alquilo o alqueniilo C₁₂₋₁₅, por ejemplo, tal como se usa en Dow SunSpheres®. Se entenderá que las cantidades descritas anteriormente pueden aplicarse de manera similar.

Preferentemente, la composición contiene del 0,000001 al 50% en peso de lactama, más preferentemente del 0,001 al 50% en peso, incluso más preferentemente del 0,01 al 5% en peso, más preferentemente del 0,01 al 2%.

Se apreciará que las opciones y preferencias descritas con respecto al primer aspecto se aplican igualmente, cuando sea posible, a los otros aspectos, y viceversa.

Descripción

Las lactamas pueden obtenerse usando los métodos descritos en los documentos WO 2007/085042 y WO 2004/01 6588.

Composiciones

Las composiciones descritas en la presente memoria pueden ser composiciones que tienen actividad antimicrobiana. En algunos casos, las composiciones son antibacterianas. Pueden tener actividad bactericida y/o bacteriostática. Los inventores han observado actividad bacteriostática deseable. Por consiguiente, en algunos casos, la composición es una composición bacteriostática.

Las composiciones pueden también prevenir y/o inhibir la formación de biopelículas. Las biopelículas se forman cuando los microorganismos se adhieren a una superficie. Pueden formarse sustancias poliméricas extracelulares de biopelícula. Las biopelículas (a las que se hace referencia también como limo) presentan problemas en entornos industriales; por ejemplo, pueden formarse en tuberías en aparatos, o en estructuras industriales y agrícolas, sobre paneles solares y en cascos de barcos y otras estructuras marinas. Las biopelículas pueden suponer también un problema en entornos domésticos. Por ejemplo, las biopelículas pueden formarse en electrodomésticos, tales como lavadoras. Las biopelículas están presentes también en el cuidado personal, por ejemplo, pueden formarse en las superficies de los dientes.

Las composiciones adecuadas para cualquiera y todas estas aplicaciones están dentro del alcance de la invención. En algunos casos, la composición es una pintura u otro revestimiento. En dichos casos, la composición puede comprender además un aglutinante, opcionalmente un pigmento y opcionalmente uno o más aditivos convencionales (por ejemplo, para modificar la tensión superficial, mejorar las propiedades de flujo, mejorar el aspecto acabado, aumentar el borde húmedo, mejorar la estabilidad del pigmento, etc. – dichos aditivos son conocidos en la técnica). La composición puede comprender un disolvente acuoso o un disolvente orgánico para adaptarse al propósito.

La composición puede usarse también en aplicaciones médicas, por ejemplo, para revestir equipos, incluyendo dispositivos médicos.

En algunos casos, la composición es una composición farmacéutica. En otras palabras, la composición puede comprender una lactama, tal como se describe en la presente memoria, y un excipiente farmacéuticamente aceptable. La composición puede ser adecuada para uso tópico (por ejemplo, puede ser una crema o loción), puede ser adecuada para uso ocular (por ejemplo, puede usarse como una gota para ojos farmacéutica), puede ser adecuada para uso ótico (por ejemplo, puede usarse como una gota para los oídos), puede ser adecuado como un enjuague bucal o puede ser adecuado para la administración oral.

En algunos casos, la composición es una composición adecuada para su uso en el hogar (a la que se hace referencia frecuentemente como composición para el cuidado del hogar) o en instituciones. Las composiciones para el cuidado del

hogar incluyen, sin limitación, productos de limpieza, detergentes para la ropa y acondicionadores de tela. En algunos casos, la composición es una composición para el cuidado del hogar, por ejemplo, un líquido para lavar ropa. Por lo tanto, la composición puede comprender un tensioactivo detergente y un adyuvante. La composición puede ser un acondicionador de tejidos (denominado también suavizante de tejidos) y puede comprender un agente antiestático. La composición puede ser también un producto de limpieza doméstico.

En algunos casos, la composición es una composición para el cuidado personal. Por ejemplo, la composición puede estar destinada a ser usada sobre la piel (por ejemplo, una crema, un limpiador o un suero). Por ejemplo, la composición puede ser útil en la prevención o el tratamiento del acné. Por ejemplo, la composición puede comprender uno o más de entre dimeticona, vaselina, un humectante tal como ácido hialurónico o glicerina; y ceramida(s). En algunos casos, la composición es una composición para el cuidado personal que comprende un detergente, por ejemplo, la composición puede ser un gel de lavado de cara o de ducha o champú para el cabello. La composición puede ser una composición para el tratamiento del cabello distinta de un champú. La composición puede ser una composición desodorante (por ejemplo, un polvo, pasta o líquido desodorante). La composición puede ser una composición para el cuidado bucal (tal como una pasta de dientes o un enjuague bucal y puede incluir, por ejemplo, fluoruro y/o saborizantes).

En algunos casos, la composición es un líquido limpiador de lentes de contacto.

La composición puede ser una composición adecuada para su uso en agricultura, por ejemplo, como aditivo para suelos (sólido o líquido).

La composición puede ser una composición adecuada para su uso en el tratamiento o la fabricación de vidrio o lentes, por ejemplo, como aditivo/tratamiento para paneles solares.

20 Ejemplos

El siguiente ejemplo usa, sin limitación, 4-(4-clorofenil)-5-metilen-pirrol-2-ona y lactato de etilo.

Se colocó lactama sólida en exceso (~3 mg) en un vial de muestras Whatman® Mini Uniprep, equipado con un filtro de nylon de 0,45 µm. Se añadió agua o agua + lactato de etilo (500 µl), la mezcla se agitó y se golpeó brevemente para dispersar inicialmente el sólido y la mezcla, a continuación, se agitó durante 48 horas usando un agitador de placa equipado con un soporte de viales (véase la imagen a continuación). Después de 48 horas, el sólido se eliminó del sistema presionando hacia abajo el émbolo con un filtro integral en el vial (véase la imagen a continuación). Esto elimina el sólido y proporciona una solución filtrada en el interior de la cámara interna que entonces está lista para el análisis.

El nivel de lactama disuelta en solución se cuantificó mediante análisis por HPLC. Las muestras se analizaron en un dispositivo HPLC Agilent serie 1200® equipado con una columna Thermo Hypersil® Gold C18 (15 x 2,1 x 3 µm), elución isocrática con 60/40 metanol/agua (+0,1% de ácido fórmico), caudal de 0,4 ml/min, usando un detector DAD a 285 nm. La 4-(4-clorofenil)-5-metilen-pirrol-2-ona tiene un tiempo de retención de ~2,8 minutos.

Se midió el nivel absoluto de lactama en solución y se informó como un aumento en la solubilidad de la lactama con relación al agua sola. Los resultados se muestran a continuación.

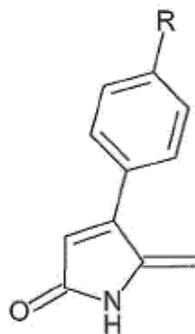
Aditivo	% de aditivo en agua	Nivel medio de lactama en solución (ppm)	Aumento de solubilidad vs agua sola
Lactato de etilo	0	5,7	1,00
	0,5	6,9	1,21
	1	6,9	1,21
	2	11,3	1,99
	5	26,4	4,63
	10	60,2	10,57

Se apreciará que, salvo que se indique expresamente lo contrario, todas las preferencias son combinables.

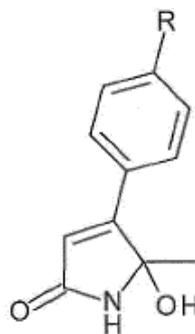
REIVINDICACIONES

1. Composición que comprende una lactama y un lactato de alquilo o alqueniilo, en la que la lactama es una lactama de Fórmula Ia o Fórmula IIa:

5



Ia



IIa

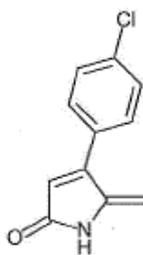
10

en las que R es H, halógeno o alquilo C₁₋₄; en la que la composición es al menos el 60% en peso de agua.

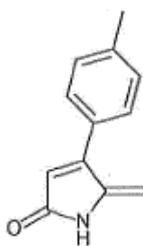
2. Composición según la reivindicación 1, en la que R es H, F, Cl, Br o Me.

3. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la lactama se selecciona de entre:

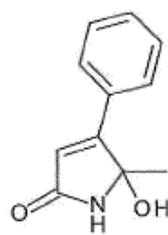
15



(Ref. 488);

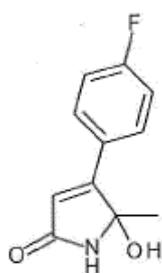


(Ref. 491);

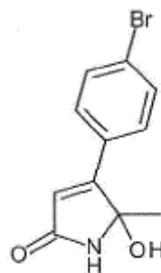


(Ref. 131);

20



(Ref. 258);



(Ref. 316).

25

4. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que la composición es al menos el 70% en peso de agua.

5. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el lactato es lactato de etilo.

6. Composición según la reivindicación 5, en la que la cantidad de lactato de etilo es del 0,01 al 10% en peso de la composición.

7. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el lactato es un lactato de alquilo C₁₂₋₁₅.

8. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la composición es una composición para el cuidado del hogar.

35

9. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que la composición es una composición para el cuidado personal.