

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 765 800**

51 Int. Cl.:

<b>A01N 37/16</b>	(2006.01) <b>A23L 3/3508</b>	(2006.01)
<b>A01N 59/00</b>	(2006.01) <b>A23L 3/358</b>	(2006.01)
<b>A01N 33/14</b>	(2006.01)	
<b>A01P 1/00</b>	(2006.01)	
<b>A23B 4/12</b>	(2006.01)	
<b>A23B 4/24</b>	(2006.01)	
<b>A23B 7/10</b>	(2006.01)	
<b>A23B 7/157</b>	(2006.01)	
<b>A23B 9/26</b>	(2006.01)	
<b>A23B 9/30</b>	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.10.2016 PCT/US2016/059261**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **04.05.2017 WO17075311**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.10.2016 E 16794478 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.12.2019 EP 3367795**

54 Título: **Disoluciones acuosas microbicidas que incluyen una monocloramina y un perácido, y métodos de uso de las mismas**

30 Prioridad:

**28.10.2015 US 201562247351 P**  
**14.10.2016 US 201615294212**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**11.06.2020**

73 Titular/es:

**BUCKMAN LABORATORIES INTERNATIONAL,  
INC. (100.0%)  
1256 North McLean Boulevard  
Memphis, TN 38108-0305, US**

72 Inventor/es:

**OPPONG, DAVID;  
ZUGNO, LUIS;  
MCNEEL, THOMAS, E. y  
FRENZEL, SHAWN, PAUL**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

ES 2 765 800 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**

Disoluciones acuosas microbicidas que incluyen una monocloramina y un perácido, y métodos de uso de las mismas

## 5 Antecedentes de la invención

La presente invención se refiere a disoluciones o formulaciones acuosas y a métodos no terapéuticos de control del crecimiento de microorganismos en una variedad de medios, sustratos y en sistemas líquidos. Más particularmente, la invención se refiere a usar monocloramina y ácido peracético, en disoluciones acuosas de tratamiento.

10 Muchos materiales y medios industriales, cuando están húmedos o se someten a tratamiento en agua, son susceptibles a deterioro o degradación bacteriana, fúngica y/o por algas. Una gran variedad de materiales o productos comerciales, industriales, agrícolas y de madera se someten al ataque o la degradación microbiológica que reduce o destruye su valor económico. Estos materiales y medios industriales incluyen, pero no se limitan a, por  
15 ejemplo, pulpa de madera, astillas de madera, madera, adhesivos, recubrimientos, pellejos de animales, líquidos de fábricas de papel, formulaciones farmacéuticas, formulaciones cosméticas, formulaciones de aseo personal, lubricantes de perforación geológica, productos petroquímicos, composiciones agroquímicas, pinturas, cueros, plásticos, semillas, plantas, madera, líquidos de metalistería, agua de refrigeración, agua recreacional, agua de alimentación de plantas, agua residual, pasteurizadores, hornos de retorta, líquidos o disoluciones curtientes,  
20 almidón, materiales proteináceos, emulsiones de pintura de látex acrílico, y textiles. Las diversas temperaturas a las que se fabrican, almacenan o usan dichos materiales o productos, así como sus características intrínsecas, los hacen susceptibles al crecimiento, ataque y degradación por microorganismos comunes tales como algas, hongos, levaduras y bacterias. Estos microorganismos se pueden introducir durante un proceso de fabricación u otro proceso industrial, por exposición al aire, tanques, tuberías, equipo, y seres humanos. También se pueden introducir mientras  
25 se usa un material o producto, por ejemplo, por múltiples aperturas y cierres de envases o de la agitación o retirada de material con objetos contaminados.

Para controlar el deterioro o la degradación provocada por los microorganismos, se usan diversos microbicidas industriales. Los trabajadores del comercio han seguido buscando biocidas mejorados que tengan baja toxicidad,  
30 sean rentables, y también sean capaces de presentar un efecto biocida prolongado contra una amplia variedad de microorganismos con uso regular.

Los sistemas acuosos también están altamente sujetos al crecimiento, ataque y degradación microbiológico. Estos sistemas acuosos pueden ser sistemas de agua dulce, salobre o salada. Los sistemas acuosos a modo de ejemplo  
35 incluyen, pero no se limitan a, látex, tensioactivos, dispersantes, estabilizadores, espesantes, adhesivos, almidones, ceras, proteínas, agentes emulsionantes, productos de celulosa, fluidos de metalistería, agua de refrigeración, agua residual, emulsiones acuosas, detergentes acuosos, composiciones de recubrimiento, composiciones de pintura, y resinas formuladas en disoluciones, emulsiones o suspensiones acuosas. Estos sistemas contienen frecuentemente cantidades relativamente grandes de agua y material orgánico que hacen que sean muy adecuadas para el entorno  
40 para el crecimiento microbiológico y así el ataque y la degradación.

La degradación microbiológica de sistemas acuosos se puede manifestar ella misma como una variedad de problemas, tales como pérdida de viscosidad, formación de gas, olores inaceptables, pH reducido, rotura de emulsiones, cambio de color y gelificación. Además, el deterioro microbiológico de sistemas acuosos puede  
45 provocar la incrustación del sistema de manipulación del agua relacionado, que puede incluir torres de refrigeración, bombas, intercambiadores de calor y tuberías, sistemas de calefacción, sistemas de lavado, y otros sistemas similares.

Otro fenómeno inaceptable que ocurre en los sistemas acuosos, particularmente en los fluidos acuosos de procesos industriales, es la formación de limo. La formación de limo puede ocurrir en sistemas de agua dulce, salobre o  
50 salada. El limo consiste en depósitos apelmazados de microorganismos, fibras y residuos. Puede ser fibroso, pastoso, gomoso, de tipo tapioca, o duro, y puede tener un olor característico no deseable que es diferente de aquél del sistema acuoso en el que se forma. Los microorganismos implicados en su formación son principalmente diferentes especies de bacterias formadoras de esporas y no formadoras de esporas, particularmente formas  
55 encapsuladas de bacterias que secretan sustancias gelatinosas que envuelven o recubren las células. Los microorganismos de limo también incluyen bacterias filamentosas, hongos filamentosos de tipo moho, levadura, y organismos de tipo levadura. El limo reduce los rendimientos en la producción y provoca el taponamiento, engrosamiento, y otros problemas en los sistemas de agua industrial.

60 Se conocen de los documentos de patente WO 2010/080305, WO 2013/184605, WO 2011/037819 y CN 104 054 750 A composiciones microbicidas que incluyen, entre otras, monocloramina y ácido peracético.

Una combinación de cinc y un biocida, por ejemplo monocloramina o ácido peracético, se desvela en el documento de patente WO 2013/045638 para el tratamiento de agua de proceso. Russell et al. comparan en J. Food Prot. (2005) vol. 68, no. 4, páginas 758-763, la monocloramina con el hipoclorito de sodio, y la desinfección usando ácido peracético e hipoclorito sódico se desvela en el documento de patente GB 2 207 354 A.

También se presta atención al documento de patente WO 2016/118382, que desvela una combinación de un tensoactivo y un biocida, por ejemplo monocloramina o ácido peracético, que no entró en la fase regional europea, pero que se publicó en julio de 2016.

A pesar de la existencia de dichos microbicidas, la industria está constantemente buscando tecnología más rentable que ofrezca protección igual o mejor a menor coste y menor concentración. La concentración de microbicidas convencionales y los costes de tratamiento correspondientes para dicho uso pueden ser relativamente altos. Factores importantes en la búsqueda de microbicidas rentables incluyen la duración del efecto microbicida, la facilidad de uso, y la eficacia del microbicida por unidad de peso.

#### Sumario de la invención

Es una característica de la presente invención proporcionar una disolución acuosa microbicida capaz de controlar el crecimiento de al menos un microorganismo, durante periodos de tiempo cortos, o durante periodos de tiempo prolongados. Es una característica adicional de la presente invención proporcionar dichas disoluciones acuosas que sean económicas de usar. Los métodos no terapéuticos de control del crecimiento de al menos un microorganismo también son característicos de la presente invención.

Se describen disoluciones acuosas y procesos útiles para controlar el crecimiento de uno o más microorganismos. Se describen disoluciones acuosas y métodos de prevención del daño durante el almacenamiento provocado por los microorganismos.

La presente invención se refiere, en parte, a una disolución o formulación acuosa y, más particularmente, una disolución o formulación acuosa microbicida.

La presente invención proporciona una disolución acuosa que comprende (a) monocloramina a una concentración de 1 ppm a 500 ppm y (b) ácido peracético a una concentración de 1 ppm a 500 ppm, en donde los componentes (a) y (b) están presentes en una cantidad combinada sinérgicamente microbicidamente eficaz para controlar el crecimiento de al menos un microorganismo, en donde el pH de la disolución acuosa es desde 5 hasta 12 y en donde dicho microorganismo es *Pseudomonas aeruginosa* o *Enterobacter aerogenes*.

La presente invención también proporciona un método no terapéutico de control del crecimiento de al menos un microorganismo en o sobre un producto, material o medio susceptible de ataque por un microorganismo, en donde dicho microorganismo es *Pseudomonas aeruginosa* o *Enterobacter aerogenes*, comprendiendo el método tratar el producto, material o medio con una disolución acuosa como se ha definido anteriormente.

La presente invención proporciona, además, un método de prevención o ralentizamiento del deterioro de un producto, material o medio provocado por un microorganismo seleccionado de *Pseudomonas aeruginosa* o *Enterobacter aerogenes*, en donde el método comprende aplicar al producto, material, o medio, una disolución acuosa como se ha definido anteriormente.

Las características y ventajas adicionales de diversas realizaciones se expondrán en parte en la descripción que sigue, y en parte serán evidentes a partir de la descripción, o pueden ser aprendidas por la práctica de diversas realizaciones. Los objetivos y otras ventajas de diversas realizaciones se realizarán y obtendrán por medio de los elementos y combinaciones particularmente indicados en la descripción y reivindicaciones adjuntas.

Se entiende que tanto la descripción general anterior como la siguiente descripción detallada son a modo de ejemplo y explicativas solo, y no son restrictivas de la presente invención como se reivindica.

#### Descripción detallada

La presente invención proporciona una disolución acuosa para controlar el crecimiento de al menos un microorganismo que comprende una mezcla (o una formulación) de a) monocloramina y b) ácido peracético. El pH de la disolución acuosa es desde 5 hasta 12, tal como desde 7 hasta 10, o desde 7,1 hasta 12, o desde 7,5 hasta 10, o desde 8 hasta 10. La disolución acuosa puede incluir además al menos un agente de control del pH, tal como al menos una base o al menos un ácido. La disolución acuosa puede incluir al menos una base, tal como hidróxido sódico y/u otra base. La adición o presencia de al menos una base junto con la monocloramina y el perácido en la disolución acuosa puede proporcionar control óptimo de las bacterias patógenas. La monocloramina y el perácido están presentes en una cantidad combinada sinérgicamente eficaz para controlar el crecimiento de al menos un microorganismo. El uso combinado de a) monocloramina y b) perácido puede proporcionar actividad microbicida superior a bajas concentraciones u otras concentraciones contra un amplio intervalo de microorganismos. El término "disolución acuosa", como se usa en el presente documento, se puede referir, como un ejemplo, a una disolución que es predominantemente agua (por ejemplo, más de 50 % en volumen de agua, tal como más de 75 % en volumen, más de 95 % en volumen, o más de 99 % en volumen de agua) y retiene las características de disolución del agua. Si la disolución acuosa contiene disolventes además del agua, el agua es normalmente el disolvente

predominante.

Las disoluciones acuosas que comprenden monocloramina y perácido de la presente invención se pueden usar en un método de control del crecimiento de al menos un microorganismo en o sobre un producto, material o medio susceptible al ataque por el microorganismo. Este método incluye la etapa de añadir a, aplicar a, o poner en contacto de otro modo el producto, material, o medio, con a) monocloramina y b) ácido peracético y, si se usa, al menos una base. El pH de la disolución acuosa o el producto, material o medio, o ambos, es desde 5 hasta 12, tal como desde 7 hasta 10, o desde 7,1 hasta 12, o desde 7,5 hasta 10, o desde 8 hasta 10. Los componentes a) y b) están presentes en cantidades combinadas microbicidamente sinérgicamente eficaces para controlar el crecimiento del microorganismo.

La cantidad microbicidamente sinérgicamente eficaz varía según el material o medio que se va a tratar y se puede determinar rutinariamente, para una aplicación particular, por un experto en la técnica en vista de la presente divulgación.

En lugar de añadir la disolución acuosa de la presente invención a un material o medio que se va a tratar, la monocloramina y el ácido peracético, y, si se usa, al menos una base, se pueden añadir por separado al producto, material o medio que se va a tratar. Estos componentes se añaden individualmente de manera que la cantidad final de la mezcla de monocloramina y ácido peracético en el momento de uso sea la cantidad microbicidamente sinérgicamente eficaz para controlar el crecimiento de al menos un microorganismo.

Como se estableció antes, el uso combinado de a) monocloramina y b) perácido en una disolución acuosa es útil en preservar diversos tipos de productos, medios, o materiales, susceptibles al ataque por al menos un microorganismo. El uso combinado de a) monocloramina y b) perácido también es útil en formulaciones agroquímicas con el fin de proteger semillas o cultivos contra el deterioro microbiano. Estos métodos de preservación y protección se llevan a cabo añadiendo o poniendo de otro modo en contacto una disolución acuosa que comprende a) monocloramina y b) perácido con los productos, medios, o materiales, en una cantidad que pueda ser preferentemente microbicidamente o sinérgicamente eficaz para preservar o controlar los productos, medios, o materiales, del ataque por al menos un microorganismo, o para proteger eficazmente las semillas o cultivos contra el deterioro microbiano.

En la presente invención, las disoluciones acuosas que comprenden a) monocloramina y b) perácido (y opcionalmente al menos una base o agente de control del pH) son útiles en preservar o controlar el crecimiento de al menos un microorganismo en diversos tipos de productos industriales y/o alimenticios, medios, o materiales, susceptibles al ataque por microorganismos. Dichos medios o materiales incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, colorantes, pastas, madera, cueros, textiles, pulpa, astillas de madera, líquido curtiende, líquido de fábricas de papel, fibra de vidrio, procesamiento de productos lácteos, procesamiento de aves de corral, procesamiento de la carne (por ejemplo, res, cerdo, cordero o pollo), planta de envasado de carne, mataderos de animales, emulsiones de polímeros, pinturas, papel y otros agentes de recubrimiento y encolado, líquidos de metalistería, lubricantes de perforación geológica, productos petroquímicos, sistemas de agua de refrigeración, agua recreacional, agua de alimentación de plantas, agua residual, pasteurizadores, hornos de retorta, formulaciones farmacéuticas, formulaciones cosméticas y formulaciones de aseo personal.

El uso combinado de a) monocloramina y b) perácido (y opcionalmente la al menos una base o agente de control del pH) en las disoluciones acuosas también se puede usar para tratar o preservar materiales y medios que incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, pulpa de madera, astillas de madera, madera, adhesivos, recubrimientos, pellejos de animales, líquidos de fábricas de papel, formulaciones farmacéuticas, formulaciones cosméticas, formulaciones de aseo personal, lubricantes de perforación geológica, productos petroquímicos, composiciones agroquímicas, pinturas, cueros, plásticos, semillas, plantas, madera, líquidos de metalistería, agua de refrigeración, agua recreacional, agua de alimentación de plantas, agua residual, pasteurizadores, hornos de retorta, líquidos o disoluciones curtiendes, almidón, materiales proteináceos, emulsiones de pintura de látex acrílico, y textiles.

El uso combinado de a) monocloramina y b) perácido (y opcionalmente al menos una base o agente de control del pH) en las disoluciones acuosas se puede usar para tratar o preservar los sistemas acuosos, tales como los sometidos a crecimiento, ataque y degradación microbiológica. Estos sistemas acuosos pueden ser o incluir, pero no se limitan a, sistemas de agua dulce, salobre o salada. Los sistemas acuosos a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, látex, tensioactivos, dispersantes, estabilizadores, espesantes, adhesivos, almidones, ceras, proteínas, agentes emulsionantes, productos de celulosa, fluidos de metalistería, agua de refrigeración, agua residual, emulsiones acuosas, detergentes acuosos, composiciones de recubrimiento, composiciones de pintura, y resinas formuladas en disoluciones, emulsiones o suspensiones acuosas. Además, con la presente invención, se puede prevenir o controlar el deterioro microbiológico de sistemas acuosos que incluyen, pero no se limita a, sistema de manipulación del agua relacionado, que puede incluir torres de refrigeración, bombas, intercambiadores de calor y tuberías, sistemas de calefacción, sistemas de lavado, y otros sistemas similares, y similares.

El uso combinado de a) monocloramina y b) perácido (y opcionalmente la al menos una base o agente de control del pH) en las disoluciones acuosas también se puede usar para proteger o tratar o preservar alimentos y/o superficies

en contacto con comida, tales como alimentos frescos (por ejemplo, verduras y frutas) o carnes, o productos lácteos o procesamiento de productos lácteos, por ejemplo, para prolongar la estabilidad en almacén. La presente invención se puede usar para proteger o tratar instalaciones que procesan alimentos (carnes, frutas, verduras) que incluyen, pero no se limitan a, las superficies y la maquinaria y los dispositivos que se ponen en contacto con el alimento o animal.

El uso combinado de a) monocloramina y b) perácido (y opcionalmente al menos una base o agente de control del pH) en las disoluciones acuosas también puede ser útil en formulaciones agroquímicas con el fin de proteger las semillas o los cultivos del deterioro microbiano.

Según los métodos de la presente invención, el control o la inhibición del crecimiento de al menos un microorganismo incluye la reducción y/o la prevención de dicho crecimiento.

Se debe entender además que por "control" (es decir, prevención) del crecimiento de al menos un microorganismo, se inhibe el crecimiento del microorganismo. En otras palabras, no existe crecimiento o esencialmente ningún crecimiento del microorganismo. "Controlar" el crecimiento de al menos un microorganismo mantiene la población de microorganismos a un nivel deseado, reduce la población a un nivel deseado (incluso hasta límites indetectables, por ejemplo, población cero), y/o inhibe el crecimiento del microorganismo. Así, en la presente invención, los productos, material o medios susceptibles al ataque por el al menos un microorganismo se pueden preservar de este ataque y el deterioro resultante y otros efectos perjudiciales provocados por el microorganismo. Además, también se debe entender que "controlar" el crecimiento de al menos un microorganismo también incluye reducir biostáticamente y/o mantener un bajo nivel de al menos un microorganismo de forma que se mitigue el ataque por el microorganismo y cualquier deterioro resultante u otros efectos perjudiciales, es decir, se ralentiza y/o elimina la velocidad de crecimiento de microorganismos o la velocidad de ataque de microorganismos.

Cuando se mezclan dos microbicidas químicos y se añaden al producto, o se añaden por separado, son posibles tres resultados:

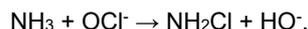
- 1) El producto químico en el producto produciría un efecto aditivo (neutro).
- 2) El producto químico en el producto produciría un efecto antagonista, o
- 3) El producto químico en el producto produciría un efecto sinérgico.

Un efecto aditivo no tiene ventaja económica con respecto a los componentes individuales. El efecto antagonista produciría un impacto negativo. Solo un efecto sinérgico, que es menos probable que o un efecto aditivo o uno antagonista, produciría un efecto positivo y, por tanto, poseería ventajas económicas.

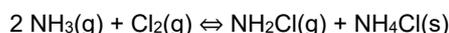
Se conoce en la bibliografía microbicida que no existe método teórico para anticipar efectos aditivos, antagonistas, o sinérgicos cuando se mezclan dos biocidas para dar una nueva formulación. Ni hay un método para predecir las proporciones relativas de los diferentes biocidas requeridos para producir uno de los tres efectos descritos anteriormente.

Así, la combinación de a) monocloramina y b) perácido (y opcionalmente al menos una base o agente de control del pH) en las disoluciones acuosas según la invención logra actividad microbicida superior, es decir, superior a aditiva, incluso a bajas concentraciones, contra *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacter aerogenes*. La combinación de a) monocloramina y b) perácido de la presente invención puede tener una baja toxicidad.

La monocloramina (NH<sub>2</sub>Cl) (también denominada aquí MCA) se puede obtener o fabricar en el sitio. En disolución acuosa diluida, la cloramina se prepara mediante la reacción de amoniaco con hipoclorito sódico:



Esto también es la primera etapa de la síntesis de hidracinas de Raschig. La reacción se lleva a cabo en un medio ligeramente alcalino (pH 8,5 a 11). El agente de cloración que actúa en esta reacción es ácido hipoclorítico (HOCl), que se tiene que generar por protonación de hipoclorito, y luego reacciona en una sustitución nucleófila del grupo hidroxilo contra el amino. La reacción ocurre lo más rápido a alrededor pH 8. A valores de pH más altos, la concentración de ácido hipoclorítico es más baja, a valores de pH más bajos el amoniaco se protona formando iones amonio NH<sub>4</sub><sup>+</sup>, que no reaccionan adicionalmente. La disolución de cloramina se puede concentrar por destilación a vacío y pasando el vapor a través de carbonato de potasio que absorbe el agua. La cloramina se puede extraer con éter. Se puede extraer cloramina gaseosa a partir de la reacción de amoniaco gaseoso con gas cloro (diluido con gas nitrógeno):



Se puede preparar cloramina pura pasando fluoramina a través de cloruro de calcio:



Se conoce que se pueden adaptar métodos para la generación de cloramina *in situ* para su uso en el método de la presente invención. Por ejemplo, en vez de añadir cloramina pura al producto, material, o sistema, se puede añadir disolución de hipoclorito sódico o cloro junto con amoníaco o sales de amonio para generar la cloramina *in situ* antes de o en el momento de la combinación con el perácido. Se puede usar un único tipo de cloramina o combinaciones de diferentes cloraminas.

El perácido comprende ácido peracético ( $\text{CH}_3\text{CO--OOH}$ ). Se pueden usar mezclas de perácidos. Por ejemplo, se puede mezclar ácido peracético con otros ácidos orgánicos y sus perácidos correspondientes, tales como con uno o más perácidos derivados de ácidos monocarboxílicos alifáticos que tienen 3 a 10 átomos de carbono (es decir, perácidos monocarboxílicos alifáticos que tienen 3 a 10 átomos de carbono), por ejemplo, ácido perhexanoico, ácido perheptanoico, ácido per(2-etil)hexanoico, ácido peroctanoico, ácido pernonaico, y/o ácido perdecanoico. Una combinación puede ser ácido peracético con ácido peroctanoico ( $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{CO--OOH}$ ).

Un perácido puede funcionar mejor en un entorno ácido, mientras que MCA puede funcionar mejor en un entorno alcalino. Para los fines de la presente invención, se ha descubierto que se pueden lograr resultados incluso mejores cuando el pH de la disolución acuosa y/o el producto, material o medio que se pone en contacto con la disolución acuosa de la presente invención es desde 7 hasta 12, tal como desde 7 hasta 10, o desde 7,1 hasta 12, o desde 7,5 hasta 10, o desde 8 hasta 10. Este intervalo de pH deseado se puede lograr de cualquier modo conocido. Preferentemente, se pueden usar o añadir al menos una base u otro agente de ajuste del pH para lograr este intervalo de pH.

Puede estar presente al menos una base o incluirse en la disolución acuosa, por ejemplo, para ajustar, por ejemplo, afinar, el pH para efecto óptimo o sinergia entre el perácido y MCA desde un punto de vista de eficiencia biocida, o perspectiva de coste, o ambos. Además, se puede usar control de pH para controlar la volatilización de ácido peracético. Se puede usar cualquier base en el presente documento como auxiliar de ajuste del pH para ajustar el pH (por ejemplo, aumentando el pH). La base puede ser hidróxido de metal alcalino, hidróxido de metal alcalinotérreo, o cualquier combinación de los mismos. La base puede ser hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de calcio, hidróxido de bario, hidróxido de magnesio, carbonato sódico, o cualquier combinación de los mismos. Las bases preferidas para el ajuste del pH pueden incluir álcalis solubles en agua tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico, o mezclas de los mismos. La base se puede usar como una disolución acuosa. La base se puede añadir a la disolución acuosa antes del tratamiento de un producto, material o medio, y/o se puede añadir al producto, material o medio antes o después del tratamiento con la disolución acuosa, o ambos. Como se indica, la base se puede usar como agente de control del pH. Si es deseable reducir el pH, tal como, por ejemplo, para proporcionar o mantener un pH de no más de 12 u otro valor de pH con un intervalo de 5 a 12, se puede usar un agente de control del pH que sea al menos un ácido. El al menos un ácido, si se usa, puede ser ácido acético, ácido cítrico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, u otros ácidos, o alumbre, o cualquier combinación de los mismos.

La cantidad de base añadida puede ser la cantidad necesaria para ajustar la disolución acuosa al valor o intervalo de pH deseado. La concentración de la base puede ser cualquier concentración comercialmente disponible (por ejemplo, 0,1 N o 0,01 N, o base concentrada) y/o se puede diluir hasta cualquier concentración deseada o apropiada. La base puede estar presente en una concentración de manera que la disolución acuosa tenga un pH de desde 5 hasta 12, o desde 6 hasta 11, o desde 7 hasta 10, o desde aproximadamente 7,1 hasta aproximadamente 9,9, o desde aproximadamente 7,5 hasta aproximadamente 9,5, o desde aproximadamente 8 hasta aproximadamente 9, u otros valores.

La disolución acuosa a la que se añade la al menos una base puede ser un depósito o corriente en circulación de líquido acuoso que ya contiene monoclорamina pero aún no perácido. Por ejemplo, después de que se añada la al menos una base al líquido acuoso que comprende monoclорamina, el líquido acuoso tratado con base resultante se puede modificar adicionalmente mediante la adición del perácido antes de que el líquido acuoso que comprende los tres componentes se introduzca en un sistema acuoso (o producto, material o medio) que se va a tratar. Como otra opción, el líquido acuoso que comprende la monoclорamina y al menos una base se puede añadir al sistema acuoso (o producto, material o medio) que se va a tratar, y el perácido se puede añadir por separado al sistema acuoso aguas arriba o aguas abajo del mismo. Como otra opción, la al menos una base, monoclорamina, y perácido se pueden añadir por separado a un sistema acuoso (o producto, material o medio) que se va a tratar, en donde la disolución acuosa se prepara esencialmente simultáneamente con el tratamiento por ella. El sistema acuoso o medio que se puede tratar en cualquiera de estos modos con la disolución acuosa puede ser el líquido acuoso (por ejemplo, agua sola, o disoluciones predominantes de agua, u otras disoluciones basadas en agua) mantenido en una piscina, recipiente, o líquido acuoso en circulación en un conducto o corriente en circulación abierta, u otros sistemas acuosos. El sistema o medio líquido puede ser un abrevadero de agua para animales o canaleta a través de la que circula el agua de beber o se encuentra. Como se estableció, la presente invención también integra la adición separada de la monoclорamina y ácido peracético y, si se usa, la al menos una base o agente de control del pH, a productos, materiales o medios. Según esta opción, los componentes se añaden individualmente a los productos, materiales o medios, de manera que la cantidad final de cada componente presente en el momento de uso pueda ser preferentemente esa cantidad microbicidamente o sinérgicamente eficaz, para controlar el crecimiento de al menos un microorganismo.

La monocloramina y el perácido, y, si se usa, la al menos una base o agente de control del pH, se pueden añadir por separado al producto, material o medio, o sistema o entorno que contiene el producto, material o medio. Cuando se añaden por separado, cada uno de la monocloramina y el perácido, y, si se usan, la al menos una base o agente de control del pH, se pueden añadir simultáneamente, casi simultáneamente (en el plazo de 0,1 s a 5 minutos entre sí, por ejemplo en el plazo de 5 segundos, en el plazo de 10 segundos, en el plazo de 30 segundos, en el plazo de 1 minuto, en el plazo de 2 minutos, en el plazo de 5 minutos, o en el plazo de 10 minutos entre sí), o en secuencia y en cualquier orden (por ejemplo, monocloramina primero o perácido primero). Además, en esta opción o en cualquier realización de la presente invención, la monocloramina se puede formar *in situ* en presencia de (o solo antes de los contactos de MCA) el producto, material o medio, que está tratándose o se protege. La formación *in situ* de la monocloramina se puede hacer antes o después de que el perácido esté presente. Después de añadir (o formar) cada uno de la monocloramina y el perácido, y, si se usa, la al menos una base o agente de control del pH, en una disolución líquida, medio o entorno, se puede usar opcionalmente mezcla o agitación para mezclar los dos (o tres) componentes juntos durante cualquier cantidad de tiempo (por ejemplo, 1 segundo a 10 minutos o más). Cada componente se puede aplicar pulverizando, nebulizando, recubriendo, sumergiendo, o cualquier otra técnica/aplicación que permita la puesta en contacto del producto, material, medio o sistema con cada uno de a) monocloramina y b) perácido.

Los microbicidas en la disolución acuosa de la presente invención se pueden usar "tal cual", o se pueden formular primero con un disolvente o un vehículo sólido. Los disolventes adecuados incluyen, por ejemplo, agua; glicoles, tales como etilenglicol, propilenglicol, dietilenglicol, dipropilenglicol, polietilenglicol y polipropilenglicol; éteres de glicol; alcoholes, tales como metanol, etanol, propanol, alcohol fenético y fenoxipropanol; cetonas, tales como acetona y metiletilcetona; ésteres, tales como acetato de etilo, acetato de butilo, citrato de triacetilo y triacetato de glicerol; carbonatos, tales como carbonato de propileno y carbonato de dimetilo; y mezclas de los mismos. El disolvente se puede seleccionar de agua, glicoles, éteres de glicol, ésteres y mezclas de los mismos. Los vehículos sólidos adecuados incluyen, por ejemplo, ciclodextrina, sílices, tierra de diatomeas, ceras, materiales celulósicos, sales (por ejemplo, cloruro, nitrato, bromuro, sulfato) de metales alcalinos y alcalinotérreos (por ejemplo, sodio, magnesio, potasio) y carbón vegetal.

También se puede formular un componente microbicida en forma de una dispersión. El componente de disolvente de la dispersión puede ser un disolvente orgánico o agua. Dichas dispersiones pueden contener adyuvantes, por ejemplo, co-disolventes, espesantes, agentes anticongelantes, dispersantes, cargas, pigmentos, tensioactivos, biodispersantes, sulfosuccinatos, terpenos, furanonas, policationes, estabilizadores, inhibidores de la cascarilla y/o aditivos anticorrosión.

Cuando se formula un componente microbicida en un disolvente, la formulación puede contener opcionalmente tensioactivos. Cuando dichas formulaciones contienen tensioactivos, están, en general, en forma de concentrados emulsivos, emulsiones, concentrados microemulsivos, o microemulsiones. Los concentrados emulsivos forman emulsiones tras la adición de una cantidad suficiente de agua. Los concentrados microemulsivos forman microemulsiones tras la adición de una cantidad suficiente de agua. Dichos concentrados emulsivos y microemulsivos se conocen bien, en general, en la técnica; se prefiere que dichas formulaciones estén libres de tensioactivos. Se puede consultar la patente de EE.UU. N° 5.444.078 para detalles generales y específicos adicionales sobre la preparación de diversas microemulsiones y concentrados microemulsivos.

Como se ha descrito anteriormente, los componentes (a) monocloramina (MCA) y (b) perácido (y opcionalmente la al menos una base o agente de control del pH) se usan preferentemente en disolución acuosa en cantidades microbicidamente sinérgicamente eficaces. Las relaciones ponderales entre (a) y (b) varían dependiendo del tipo de microorganismos y el producto, material o medios a los que se aplica la disolución acuosa. En vista de la presente invención, un experto en la técnica puede determinar fácilmente, sin excesiva experimentación, las relaciones ponderales apropiadas para una aplicación específica. La relación ponderal entre componente (a) y componente (b) usada en disolución acuosa varía preferentemente desde 1:99 hasta 99:1, más preferentemente desde 1:30 hasta 30:1, y lo más preferentemente 1:2 a 2:1. Por ejemplo, en una disolución acuosa o formulación, la MCA puede estar presente a una concentración de desde 1 ppm hasta 500 ppm, o desde 1 ppm hasta 100 ppm, o desde 1 ppm hasta 75 ppm, o desde 1 ppm desde 50 ppm, o desde 5 ppm desde 500 ppm, y el perácido puede estar presente a una concentración de desde 1 ppm desde 500 ppm, o desde 5 ppm desde 100 ppm.

Estas concentraciones en ppm pueden ser para la disolución acuosa que se va a tratar y/o pueden ser las concentraciones de ppm de la disolución acuosa preparadas y usadas para tratar una disolución acuosa.

Dependiendo de la aplicación específica, la disolución acuosa se puede preparar en forma líquida disolviendo, dispersando, o formando *in situ*, la monocloramina y al menos un perácido, y, si se usa, al menos una base o agente de control del pH, en agua u otro líquido acuoso. El conservante que contiene la disolución acuosa de la presente invención se puede preparar en una forma de emulsión emulsionándolo en agua, o si fuera necesario, añadiendo un tensioactivo. Los productos químicos adicionales, tales como insecticidas, se pueden añadir a las preparaciones y disoluciones acuosas anteriores dependiendo del uso previsto de la preparación.

El modo, así como las tasas de aplicación, de la disolución acuosa de la presente invención podrían variar dependiendo del uso previsto. La disolución acuosa se podría aplicar pulverizando o aplicando con brocha sobre el material o producto. El material o producto en cuestión también se podría tratar por inmersión en una formulación adecuada de la disolución acuosa. En un líquido o medio de tipo líquido, la disolución acuosa se podría añadir en el medio por vertido, o dosificándolo con un dispositivo adecuado de manera que se pueda producir una disolución o una dispersión de la disolución acuosa.

La actividad microbicida y sinérgica de las combinaciones descritas anteriormente se ha confirmado usando técnicas convencionales de laboratorio como se ilustran a continuación. Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar, no limitar, la presente invención.

Evaluación microbicida

Método

Se preparó caldo nutritivo (2,5 g/litro de agua desionizada) y se dispensó en cantidades de 5 ml en tubos de ensayo y se esterilizó en autoclave durante 20 minutos a 121 °C. Los biocidas se añadieron a los tubos de ensayo en las concentraciones deseadas, y entonces se añadieron 100 microlitros de una suspensión cultivada 24 horas de células de *Pseudomonas aeruginosa* o *Enterobacter aerogenes* a los tubos de ensayo respectivos dando un recuento final de aproximadamente 10<sup>6</sup> ufc/ml y se incubaron a 37 °C en los tiempos de contacto indicados.

La concentración más baja de cada mezcla o compuesto que previno completamente el crecimiento de las bacterias en los tiempos indicados se consideró el punto final para los cálculos de sinergia. Entonces se compararon los puntos finales para las diversas mezclas con los puntos finales para los principios activos puros solos en matraces o tubos de ensayo simultáneamente preparados.

Se demostró sinergia por el método descrito por Kull, E. C., et al., APPLIED MICROBIOLOGY 9:538-541 (1961):

$$Q_A/Q_a + Q_B/Q_b$$

en donde:

Q<sub>a</sub>=Concentración de compuesto A en partes por millón, que actúa solo, que produjo un punto final.

Q<sub>b</sub>=Concentración más baja de compuesto B en partes por millón, que actúa solo, que produjo un punto final.

Q<sub>A</sub>=Concentración más baja de compuesto A en partes por millón, en la mezcla, que produjo un punto final.

Q<sub>B</sub>=Concentración más baja de compuesto B en partes por millón, en la mezcla, que produjo un punto final.

Cuando la suma de Q<sub>A</sub>/Q<sub>a</sub> y Q<sub>B</sub>/Q<sub>b</sub> es mayor que uno, se indica antagonismo. Cuando la suma es igual a uno, se indica aditividad. Cuando la suma es inferior a uno, existe sinergia.

Este procedimiento para demostrar la sinergia de las disoluciones acuosas de la presente invención es un procedimiento ampliamente usado y aceptable. Más información detallada se proporciona en el artículo de Kull et al. Información adicional referente a este procedimiento está contenida en la patente de EE.UU. N° 3.231.509.

Basándose en los criterios anteriores, como se muestra más adelante, se observa una actividad sinérgica contra bacterias cuando la monocloramina se combina con el ácido peracético. Los ejemplos que muestran resultados sinérgicos se pueden encontrar en la tabla a continuación.

Ejemplo 1

En el Ejemplo 1, se demostró un efecto sinérgico probando la combinación de ácido peracético, designada componente A, y monocloramina (MCA), designada componente B, en una serie de pruebas en relaciones variables y un intervalo de concentraciones contra la bacteria, *Enterobacter aerogenes*, usando el método descrito anteriormente. El tiempo de contacto fue 15 horas. La MCA se obtuvo por combinaciones de sulfato de amonio en forma de Oxamine 6150 o Busan 1215 (todos de Buckman Laboratories, Memphis, Tennessee) y el oxidante, Bulab 6004 (de Buckman Laboratories). El ácido peracético fue de Sigma-Aldrich (32 % en peso en ácido acético diluido) que se diluyó en agua desionizada hasta el intervalo de concentración deseado antes de añadirlo a los sistemas de ensayo.

Cantidades que producen puntos finales (ppm)						
Q <sub>a</sub>	Q <sub>A</sub>	Q <sub>b</sub>	Q <sub>B</sub>	Q <sub>A</sub> /Q <sub>a</sub>	Q <sub>B</sub> /Q <sub>b</sub>	Q <sub>A</sub> /Q <sub>a</sub> + Q <sub>B</sub> /Q <sub>b</sub>
25,0	-	-	-	-	-	-
	10		50	0,4	0,5	0,9
	5,0		50	0,2	0,5	0,7
	2,5		50	0,1	0,5	0,6

(continuación)

Cantidades que producen puntos finales (ppm)						
Q <sub>a</sub>	Q <sub>A</sub>	Q <sub>b</sub>	Q <sub>B</sub>	Q <sub>A</sub> /Q <sub>a</sub>	Q <sub>B</sub> /Q <sub>b</sub>	Q <sub>A</sub> /Q <sub>a</sub> + Q <sub>B</sub> /Q <sub>b</sub>
	1,0		50	0,04	0,5	0,54
	10		25	0,4	0,25	0,65
	10,0		20	0,4	0,2	0,60
-	-	100			0,5	

Ejemplo 2

5 En el Ejemplo 2, se demostró un efecto sinérgico probando la combinación de ácido peracético, designado componente A, y monocloramina (MCA), designada componente B en una serie de pruebas en relaciones variables y un intervalo de concentraciones contra la bacteria, *Pseudomonas aeruginosa*, usando el método descrito anteriormente. El tiempo de contacto fue 24 horas. Se obtuvieron MCA y ácido peracético del mismo modo que en el

10

Cantidades que producen puntos finales (ppm)						
Q <sub>a</sub>	Q <sub>A</sub>	Q <sub>b</sub>	Q <sub>B</sub>	Q <sub>A</sub> /Q <sub>a</sub>	Q <sub>B</sub> /Q <sub>b</sub>	Q <sub>A</sub> /Q <sub>a</sub> + Q <sub>B</sub> /Q <sub>b</sub>
10	-	-	-	-	-	-
	2,5		25	0,25	0,5	0,75
	5		10	0,5	0,2	0,7
-	-	50	-			

15

La presente invención puede incluir cualquier combinación de estas diversas características o realizaciones anteriores y/o a continuación como se exponen en frases y/o párrafos. Cualquier combinación de características desveladas en el presente documento se considera parte de la presente invención y no está prevista limitación con respecto a características combinables.

20

Además, cuando una cantidad, concentración, u otro valor o parámetro, se da como o un intervalo, intervalo preferido, o una lista de valores preferibles superiores y valores preferibles inferiores, esto se debe entender como que desvela específicamente todos los intervalos formados de cualquier par de cualquier límite de intervalo superior o valor preferido y cualquier límite de intervalo inferior o valor preferido, independientemente de si los intervalos se desvelan por separado. Donde se cita un intervalo de valores numéricos en el presente documento, a menos que se establezca de otro modo, el intervalo pretende incluir los puntos finales de los mismos, y todos los números enteros y fracciones dentro del intervalo. No se pretende que el alcance de la invención se limite a los valores específicos citados cuando se defina un intervalo.

25

Otras realizaciones de la presente invención serán evidentes para los expertos en la técnica a partir de la consideración de la memoria descriptiva y la práctica de la invención desvelada en el presente documento. Se pretende que la memoria descriptiva y los ejemplos se consideren a modo de ejemplo solo, siendo indicado un cierto alcance de la invención por las siguientes reivindicaciones.

30

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Una disolución acuosa que comprende (a) monocloramina a una concentración de 1 ppm a 500 ppm y (b) ácido peracético a una concentración de 1 ppm a 500 ppm, en donde los componentes (a) y (b) están presentes en una cantidad combinada sinérgicamente microbicidamente eficaz para controlar el crecimiento de al menos un microorganismo, en donde el pH de la disolución acuosa es desde 5 hasta 12 y en donde dicho microorganismo es *Pseudomonas aeruginosa* o *Enterobacter aerogenes*.
- 10 2. La disolución acuosa de la reivindicación 1, en donde el pH de la disolución acuosa es desde 7 hasta 10.
3. La disolución acuosa de la reivindicación 1, en donde la disolución acuosa comprende además al menos una base.
- 15 4. La disolución acuosa de la reivindicación 1, en donde al menos un agente de control del pH está presente en una concentración de manera que la disolución acuosa tenga un pH de desde 5 hasta 12.
5. La disolución acuosa de la reivindicación 3, en donde la base comprende hidróxido sódico.
- 20 6. La disolución acuosa de la reivindicación 3, en donde la base está presente en una concentración tal que la disolución acuosa tenga un pH de desde 7 hasta 10.
7. La disolución acuosa de la reivindicación 4, en donde el agente de control del pH es al menos una base o al menos un ácido.
- 25 8. Un método no terapéutico de control del crecimiento de al menos un microorganismo en o sobre un producto, material o medio susceptible al ataque por un microorganismo, en donde dicho microorganismo es *Pseudomonas aeruginosa* o *Enterobacter aerogenes*, comprendiendo el método tratar el producto, material o medio con una disolución acuosa según cualquier reivindicación precedente.
- 30 9. El método de la reivindicación 8, en donde el componente a) y al menos una base se combinan en un líquido acuoso antes de añadir el líquido acuoso a dicho producto, material o medio, en donde el componente b) se añade adicionalmente al líquido acuoso antes de la adición o se aplica por separado a dicho producto, material o medio.
- 35 10. El método de la reivindicación 8, en donde dicha monocloramina se forma *in situ* en dicho medio o en presencia de dicho producto o material.
- 40 11. El método de la reivindicación 8, en donde el material o medio es pulpa de madera o papel, astillas de madera, madera, pinturas, cueros, adhesivos, recubrimientos, pellejos de animales, líquido curtiente, líquido de fábricas de papel, fibra de vidrio, procesamiento de productos lácteos, procesamiento de aves de corral, instalaciones de envasado de carne, procesamiento de carne, líquidos de metalistería, productos petroquímicos, formulaciones farmacéuticas, agua de refrigeración, agua recreacional, colorantes, arcillas, suspensiones minerales, tensioactivos catiónicos, formulaciones con tensioactivos catiónicos, agua de alimentación, agua residual, pasteurizadores, hornos de retorta, formulaciones cosméticas, formulaciones de aseo personal, textiles, lubricantes de perforación geológica, o composiciones agroquímicas para la protección de cultivos o semillas.
- 45 12. El método de la reivindicación 8, en donde el material o medio está en forma de un sólido, una dispersión, una emulsión, o una disolución.
- 50 13. Un método no terapéutico para prevenir o ralentizar el deterioro de un producto, material o medio provocado por un microorganismo seleccionado de *Pseudomonas aeruginosa* o *Enterobacter aerogenes*, en donde el método comprende aplicar al producto, material o medio una disolución acuosa según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.
- 55 14. El método de la reivindicación 13, en donde el componente a) y al menos una base se combinan en un líquido acuoso antes de añadir el líquido acuoso a dicho producto, material o medio, en donde el componente b) se añade adicionalmente al líquido acuoso antes de la adición o se aplica por separado a dicho producto, material o medio.
15. El método de la reivindicación 13, en donde dicho material o medio es una superficie, dispositivo, y/o maquinaria utilizada en la preparación o el procesamiento o envasado de carne, verdura o fruta.