



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 362 933**

51 Int. Cl.:
A01N 43/80 (2006.01)
A01N 43/16 (2006.01)
A01P 1/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07119664 .6**
96 Fecha de presentación : **29.09.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1897442**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.03.2008**

54 Título: **Composiciones microbidas sinérgicas que comprenden N-alquil-1,2-benzisotiazolin-3-ona y ácido dehidroacético.**

30 Prioridad: **04.10.2005 EP 05292073**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
15.07.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
15.07.2011

73 Titular/es: **ROHM AND HAAS COMPANY**
100 Independence Mall West
Philadelphia, Pennsylvania 19106-2399, US

72 Inventor/es: **Diehl, Megan Anne;**
Shaw, Dolores Ann;
Levy, Richard y
Warwick, Eileen Fleck

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 362 933 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

Composiciones microbicidas sinérgicas que comprenden N-alquil-1,2-benzisotiazolin-3-ona y ácido dehidroacético

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a una combinación sinérgica de microbicidas seleccionados, que tiene una actividad mayor que la que se observaría para los microbicidas individuales.

En algunos casos, los microbicidas comerciales no pueden proporcionar un control efectivo de microorganismos, incluso a altas concentraciones de uso, debido a una débil actividad contra ciertos tipos de microorganismos, por ejemplo, los resistentes a algunos microbicidas, o debido a condiciones medioambientales agresivas. Algunas veces se usan combinaciones de diferentes microbicidas para proporcionar un control global de microorganismos en un entorno de uso final particular. Por ejemplo, la publicación de solicitud de patente US No. 2004/0014799 divulga una combinación sinérgica de N-(n-butil)-1,2-benzisotiazolin-3-ona (BBIT) y 2-metil-4-isotiazolin-3-ona (MI) sobre el intervalo limitado de relaciones de BBIT a MI de 10:1 a 1,67:1. Sin embargo, hay una necesidad de combinaciones adicionales de microbicidas que tengan actividad mejorada contra varias cepas de microorganismos para proporcionar un control efectivo de los microorganismos. Además, hay una necesidad de combinaciones que contengan niveles inferiores de microbicidas individuales, para beneficio económico y del medio ambiente. El problema abordado por la presente invención es proporcionar dichas combinaciones adicionales de microbicidas.

Definición de la invención

La presente invención se refiere a una composición microbicida que comprende: (a) N-(n-butil)-1,2-benzisotiazolin-3-ona; y (b) ácido dehidroacético o sus sales.

20 La presente invención está dirigida además a una composición microbicida que comprende: (a) N-metil-1,2-benzisotiazolin-3-ona; y (b) ácido dehidroacético o sus sales.

Descripción detallada de la invención

“BBIT” es N-(n-butil)-1,2-benzisotiazolin-3-ona. “EDTA” es ácido etilendiamina tetraacético. “MBIT” es N-metil-1,2-benzisotiazolin-3-ona.

25 Tal como se usan en la presente memoria, los términos siguientes tienen las definiciones designadas, si el contexto no indica claramente lo contrario. El término “microbicida” se refiere a un compuesto capaz de matar, inhibir el crecimiento de microorganismos o controlar el crecimiento de microorganismos en un sitio; los microbicidas incluyen bactericidas, fungicidas y algicidas. El término “microorganismo” incluye, por ejemplo, hongos (tales como levadura y moho), bacterias y algas. El término “sitio” se refiere a un producto o un sistema industrial sujeto a contaminación por microorganismos. Las siguientes abreviaturas se usan a lo largo de la especificación: ppm = partes por millón por peso (peso/peso), mL = mililitro, ATCC = Colección Americana de Cultivos Tipo, MBC = concentración biocida mínima y MIC = concentración inhibidora mínima. Sin no se especifica lo contrario, las temperaturas están en grados centígrados (°C) y las referencias a porcentajes (%) son en peso. Las cantidades de microbicidas orgánicos se proporcionan en base a un ingrediente activo en ppm (p/p).

35 Se ha encontrado, inesperadamente, que las composiciones de la presente invención proporcionan una eficacia microbicida mejorada a un nivel menor de ingrediente activo combinado que el de los microbicidas individuales. En una realización de la invención, aquellas composiciones antimicrobianas que contienen 3-isotiazolonas halogenadas contienen niveles relativamente bajos de las mismas, preferentemente no más de 1.000 ppm, más preferentemente no más de 500 ppm, más preferentemente no más de 100 ppm, y más preferentemente no más de 50 ppm. Las concentraciones de 3-isotiazolonas halogenadas en la composición de la presente invención están basadas en el peso total de los ingredientes activos en la composición, es decir, los microbicidas excluyendo cualquier cantidad de solventes, portadores, dispersantes, estabilizantes u otros materiales que puedan estar presentes. En una realización de la invención, la composición antimicrobiana contiene menos de 1.000 ppm de 5-cloro-2-metil-4-isotiazolin-3-ona, más preferentemente, no más de 500 ppm, más preferentemente no más de 100 ppm y más preferentemente no más de 50 ppm.

45 En una realización de la invención, la composición antimicrobiana comprende N-(n-butil)-1,2-benzisotiazolin-3-ona y ácido dehidroacético o sus sales, preferentemente dehidroacetato de sodio, en la que la relación de pesos de N-(n-butil)-1,2-benzisotiazolin-3-ona a ácido dehidroacético o sus sales es de 1:0,5 a 1:7. Preferentemente, la relación de pesos es de 1:0,7 a 1:5.

50 En una realización de la invención, la composición antimicrobiana comprende N-metil-1,2-benzisotiazolin-3-ona y ácido dehidroacético o sus sales, preferentemente dehidroacetato de sodio, en la que la relación de pesos de N-metil-1,2-benzisotiazolin-3-ona a ácido dehidroacético o sus sales es de 1:1 a 1:5.

Los microbicidas en la composición de la presente invención pueden ser usados "tal cual" o pueden ser formulados primero con un solvente o un portador sólido. Los solventes adecuados incluyen, por ejemplo, agua, glicoles, tales como etilenglicol, propilenglicol, dietilenglicol, dipropilenglicol, polietilenglicol y polipropilenglicol, glicol éteres, alcoholes, tales como metanol, etanol, propanol, alcohol fenético y fenoxipropanol; cetonas, tales como acetona y metil etil cetona; 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 sus mezclas. Es preferente que el solvente sea seleccionado de entre agua, glicoles, glicol éteres, ésteres y sus mezclas. Los portadores sólidos adecuados incluyen, por ejemplo, ciclodextrina, sílices, tierra diatomácea, ceras, materiales celulósicos, sales (por ejemplo, cloruro, nitrato, bromuro, sulfato) de metales alcalinos y alcalinotérreos (por ejemplo, sodio, magnesio, potasio) y carbón.

5 Cuando un componente microbicida es formulado en un solvente, la formulación puede contener, opcionalmente, tensoactivos. Cuando dichas formulaciones contienen tensoactivos, éstos están, generalmente, 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 son, en general, bien conocidos en la materia; es preferente que dichas formulaciones estén libres de tensoactivos. Puede consultarse la patente US No. 5.444.078 para detalles generales y específicos adicionales acerca de la preparación de varias microemulsiones y concentrados microemulsivos.

10 Un componente microbicida puede ser formulado también en forma de una dispersión. El componente solvente de la dispersión puede ser un solvente orgánico o agua, preferentemente agua. Dichas dispersiones pueden contener adyuvantes, por ejemplo, co-solventes, espesantes, agentes anti-congelantes, dispersantes, cargas, pigmentos, tensoactivos, biodispersantes, sulfosuccinatos, terpenos, furanonas, policationes, estabilizantes, inhibidores de escala y aditivos anti-corrosión.

15 Cuando ambos microbicidas están formulados, cada uno de ellos, con un solvente, el solvente usado para el primer microbicida puede ser el mismo o diferente del solvente usado para formular el otro microbicida comercial, aunque el agua es preferente para la mayoría de las aplicaciones biocidas industriales. Es preferente que los dos solventes sean miscibles.

20 Las personas con conocimientos en la materia reconocerán que los componentes microbicidas de la presente invención pueden ser añadidos a un sitio secuencialmente, simultáneamente, o pueden ser combinados antes de ser añadidos al sitio. Es preferente que el primer componente microbicida y el segundo componente microbicida sean añadidos a un sitio simultánea o secuencialmente. Cuando los microbicidas son añadidos simultánea o secuencialmente, cada componente individual pueden contener adyuvantes, tales como, por ejemplo, solvente, espesantes, agentes anti-congelantes, colorantes, secuestrantes (tales como ácido etilendiamina-tetraacético, ácido etilendiaminadisuccínico, ácido iminodisuccínico y sus sales), dispersantes, tensoactivos, biodispersantes, sulfosuccinatos, terpenos, furanonas, policationes, estabilizantes, inhibidores de escala y aditivos anti-corrosión.

25 30 35 40 45 50 Las composiciones microbicidas de la presente invención pueden ser usadas para inhibir el crecimiento de microorganismos o formas superiores de vida acuática (tales como protozoos, invertebrados, briozoos, dinoflagelados, crustáceos, moluscos, etc.) introduciendo una cantidad microbicidamente efectiva de las composiciones sobre, en el interior o en un sitio sujeto a ataque microbiano. Los sitios adecuados incluyen, por ejemplo: agua de procesos industriales, sistemas de revestimiento por electrodeposición, torres de refrigeración, purificadores de aire, depuradores de gases, pulpas minerales, tratamiento de aguas residuales, fuentes ornamentales, filtración por osmosis inversa, ultrafiltración, agua de lastre, condensadores evaporativos, intercambiadores de calor, aditivos e fluidos para el procesamiento de pulpa y papel, almidón, plásticos, emulsiones, dispersiones, pinturas, latices, revestimientos, tales como barnizados, productos de la construcción, tales como masillas, calafateados y sellantes, adhesivos de la construcción, tales como adhesivos cerámicos, adhesivos para el revés de moquetas y adhesivos de laminación, adhesivos industriales o de consumo, sustancias químicas fotográficas, fluidos de impresión, productos del hogar, tales como limpiadores de baño y cocina, cosméticos, artículos de tocador, champús, jabones, detergentes, limpiadores industriales, ceras para suelos, agua del aclarado de la colada, fluidos de trabajo de metales, lubricantes de cintas transportadoras, fluidos hidráulicos, cuero y productos de cuero, textiles, productos textiles, madera y productos de madera, tales como madera contrachapada, madera aglomerada, tablero aglomerado de partículas, vigas laminadas, tablero de virutas orientadas, tablero duro y tablero de partículas, fluidos de procesamiento de petróleo, combustible, fluidos de los yacimientos de petróleo, tales como agua de inyección, fluidos de fractura y lodos de perforación, conservación de adyuvantes para la agricultura, conservación de tensoactivos, dispositivos médicos, conservación de reactivos diagnósticos, conservación de alimentos, tales como envoltorios de plástico o papel para alimentos, alimentos, bebidas y pasteurizadores de procesos industriales, tazas de inodoros, agua recreativa, piscinas y spas.

55 Preferentemente, las composiciones microbicidas de la presente invención se usan para inhibir el crecimiento de microorganismos en un sitio seleccionado de entre uno o más de entre pulpas minerales, aditivos y fluidos de procesamiento de pulpa y papel, almidón, emulsiones, dispersiones, pinturas, latices, revestimientos, adhesivos de la

5 construcción, tales como adhesivos cerámicos, adhesivos para el revés de moquetas, sustancias químicas fotográficas, fluidos para impresión, productos del hogar, tales como limpiadores de baño y de cocina, cosméticos, artículos de tocador, champús, jabones, detergentes, limpiadores industriales, ceras para suelos, agua del aclarado de la colada, fluidos de trabajo de metales, productos textiles, conservación de adyuvantes para la agricultura, conservación de tensoactivos, conservación de reactivos diagnósticos, conservación de alimentos y alimentos, bebidas y pasteurizadores de procesos industriales.

10 La cantidad específica de la composición de la presente invención necesaria para inhibir o controlar el crecimiento de microorganismos y formas de vida acuáticas superiores en un sitio, depende del sitio particular a proteger. Típicamente, la cantidad de la composición de la presente invención, para controlar el crecimiento de microorganismos en un sitio, es suficiente si proporciona de 0,1 a 1.000 ppm del ingrediente isotiazolona de la composición en el sitio. Es preferente que los ingredientes de isotiazolona de la composición estén presentes en el sitio en una cantidad de al menos 0,5 ppm, más preferentemente de al menos 4 ppm y más preferentemente de al menos 10 ppm. Es preferente que los ingredientes de isotiazolona de la composición estén presentes en el sitio en una cantidad no superior a 1.000 ppm, más preferentemente no superior a 500 ppm, y más preferentemente no superior a 200 ppm.

15 En una realización de la invención, la composición está sustancialmente libre de biocidas enzimáticos. Preferentemente, cuando se combinan BBIT o MBIT y metilparabeno o etilparabeno, la composición está sustancialmente libre de biocidas enzimáticos. Los biocidas enzimáticos son enzimas que tienen actividad contra los microbios, tal como se define, por ejemplo, en la publicación de solicitud de patente US No. 2002/0028754.

Ejemplos

20 **Materiales y procedimientos**

La sinergia de la combinación de la presente invención se demostró ensayando un amplio intervalo de concentraciones y relaciones de los compuestos.

25 Una medida de la sinergia es el procedimiento industrialmente aceptado descrito por Kull, F.C.; Eisman, P.C.; Sylwestrowicz, H.D. y Mayer, R.L., en Applied Microbiology 9:538-541 (1961), usando la relación determinada mediante la fórmula:

$$Q_a / Q_A + Q_b / Q_B = \text{Índice de sinergia ("IS")}$$

en la que:

Q_A = concentración del compuesto A (primer componente) en ppm, actuando solo, que produjo un criterio de valoración (MIC del Compuesto A).

30 Q_a = concentración del compuesto A en ppm, en la mezcla, que produjo un criterio de valoración.

Q_B = concentración del compuesto B (segundo componente) en ppm, actuando solo, que produjo un criterio de valoración (MIC del Compuesto B).

Q_b = concentración del compuesto B en ppm, en la mezcla, que produjo un criterio de valoración.

35 Cuando la suma de Q_a/Q_A y Q_b/Q_B es mayor de uno, indica antagonismo. Cuando la suma es igual a uno, indica aditividad, y cuando es menor que uno, demuestra sinergia. Cuanto menor sea el IS, mayor es la sinergia mostrada por esa mezcla particular. La concentración inhibitoria mínima (MIC) de un microbicida es la menor concentración ensayada bajo un conjunto específico de condiciones que previene el crecimiento de microorganismos añadidos.

40 Los ensayos de sinergia fueron realizados usando ensayos con placas microtitulación estándares con medios designados para un crecimiento óptimo de los microorganismos de ensayo. Se usó medio mínimo de sales suplementado con 0,2% glucosa y 0,1% extracto de levadura (medio M9GY) para ensayar bacterias; se usó agar dextrosa patata (medio PDB) para ensayar levadura y moho. En este procedimiento, un amplio intervalo de combinaciones de microbicidas y otros materiales crudos de uso personal fueron ensayados, mediante la realización de ensayos MIC de alta resolución en presencia de varias concentraciones de BBIT o MBIT. Las MICs de alta resolución fueron determinadas añadiendo cantidades variables de microbicida a una columna de una placa de microtitulación y realizando sucesivas diluciones 1 en 10, usando un sistema de manipulación de líquidos automatizado, para obtener una serie de criterios de valoración en el intervalo de 2 ppm a 10.000 ppm de ingrediente activo.

45 La sinergia de las combinaciones de la presente invención se determinó contra una bacteria, Escherichia coli (E. coli – No. ATCC 8739), una levadura, Candida albicans (C. albicans – ATCC 10231) y un moho, Aspergillus niger (A. niger – ATCC 16404). Las bacterias fueron usadas a una concentración de aproximadamente 5×10^6 bacterias por mL y la levadura y el moho a 5×10^5 hongos por mL. Estos microorganismos son representativos de los contaminantes naturales en muchas

aplicaciones industriales y de consumo. Las placas fueron evaluadas visualmente para crecimiento microbiano (turbidez) para determinar la MIC después de varios tiempos de incubación a 25°C (levadura y moho) o 30°C (bacterias).

5 Los resultados del ensayo para la demostración de sinergia de las combinaciones BBIT de la presente invención se muestran en la Tabla 1 siguiente. En cada ensayo, el Primer Componente (A) era BBIT y el Segundo Componente (B) era el otro microbicida comercial. Cada tabla muestra las combinaciones específicas de BBIT y el segundo componente; los resultados contra los microorganismos ensayados con los tiempos de incubación; la actividad del criterio de valoración en ppm, medida mediante MIC para BBIT solo (Q_A), para el segundo componente solo (Q_B), para BBIT en la mezcla (Q_a) y para el segundo componente en la mezcla (Q_b); el valor IS calculado; y el intervalo de relaciones sinérgicas para cada combinación ensayada (BBIT/segundo componente o A/B).

10 Los resultados de los ensayos para la demostración de la sinergia de las combinaciones MBIT de la presente invención se muestran en la Tabla 2 siguiente. En cada ensayo, el Primer Componente (A) era MBIT y el Segundo Componente (B) era el otro microbicida comercial. Cada tabla muestra las combinaciones específicas de MBIT y el segundo componente, los resultados contra los microorganismos ensayados con los tiempos de incubación; la actividad del criterio de valoración en ppm, medida mediante MIC para MBIT solo (Q_A), para el segundo componente solo (Q_B), para MBIT en la mezcla (Q_a) y para el segundo componente en la mezcla (Q_b); el valor IS calculado; y el intervalo de relaciones sinérgicas para cada combinación ensayada (MBIT/segundo componente o A/B).

Tabla 1

Primer componente (A) = N-(n-butyl)-1,2-benzisotiazolinona (BBIT)

Segundo componente (B) = ácido dehidroacético, sal de sodio (SDHA)

Microorganismo	Q_a	Q_b	IS	A/B
E. coli 8739 – M9GY	0	20.000	1,00	----
(24 horas)	20	20.000	1,10	1/1.000
	40	20.000	1,20	1/500
	60	20.000	1,30	1/333
	80	20.000	1,40	1/250
	100	20.000	1,50	1/200
	200	0	1,00	----
Microorganismo	Q_a	Q_b	IS	A/B
C. albicans 10231 – PDB	0	40	1,00	----
(24 horas)	4	10	0,75	1/3
	6	4	0,85	1/0,7
	6	5	0,88	1/0,8
	6	6	0,90	1/1
	6	8	0,95	1/1
	8	0	1,00	----

(Cont.)

Microorganismo	Q _a	Q _b	IS	A/B
A. Niger 16404 - PDB	0	200	1,00	-----
(7 días)	20	80	0,65	1/4
	20	100	0,75	1/5
	40	50	0,75	1/3
	40	60	0,80	1/2
	40	80	0,90	1/2
	80	0	1,00	-----

Las relaciones de BBIT/ácido dehidroacético, sal de sodio ensayadas estaban en el intervalo de 1/0,02 a 1/5.000.

Tabla 2

Primer componente (A) = N-metil-1,2-benzisotiazolin-3-ona (MBIT)

Segundo componente (B) = ácido dehidroacético, sal de sodio (SDHA)

Microorganismo	Q _a	Q _b	IS	A/B
E. coli 8739 – M9GY	0	20.000	1,00	-----
(24 horas)	2,5	20.000	1,25	1/8.000
	5	20.000	1,50	1/4.000
	7,5	20.000	1,75	1/2.667
	10	0	1,00	-----
Microorganismo	Q _a	Q _b	IS	A/B
C. albicans 10231 – PDB	0	40	1,00	-----
(24 horas)	2	40	1,25	1/20
	4	30	1,25	1/8
	6	8	0,95	1/1
	8	0	1,00	-----
Microorganismo	Q _a	Q _b	IS	A/B
A. Niger 16404 - PDB	0	200	1,00	-----
(7 días)	20	80	0,80	1/4
	20	100	0,90	1/5
	30	50	0,85	1/2
	30	60	0,90	1/2
	50	0	1,00	-----

Las relaciones de MBIT/ácido dehidroacético, sal de sodio ensayadas estaban en el intervalo de 1/0,01 a 1/4.000.

REIVINDICACIONES

1. Composición microbicida que comprende:
 - (a) N-(n-butil)-1,2-benzisotiazolin-3-ona; y
 - (b) ácido dehidroacético o sus sales, en la que la relación de pesos entre N-(n-butil)-1,2-benzisotiazolin-3-ona a ácido dehidroacético o sus sales es de 1:0,5 a 1:7.
- 5 2. Composición microbicida según la reivindicación 1, en la que la relación de pesos entre N-(n-butil)-1,2-benzisotiazolin-3-ona a ácido dehidroacético o sus sales es de 1:0,7 a 1:5.
3. Composición microbicida según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende dehidroacetato de sodio.
4. Composición microbicida que comprende:
- 10 (a) N-metil-1,2-benzisotiazolin-3-ona; y
- (b) ácido dehidroacético o sus sales, en la que la relación de pesos entre N-metil-1,2-benzisotiazolin-3-ona a ácido dehidroacético o sus sales es de 1:1 a 1:5.
5. Composición microbicida según la reivindicación 4, que comprende dehidroacetato de sodio.