

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 369 823**

51 Int. Cl.:  
**A01N 43/80** (2006.01)  
**A01N 43/90** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **09170115 .1**  
96 Fecha de presentación: **29.09.2006**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2149303**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **03.02.2010**

54 Título: **COMPOSICIÓN MICROBICIDA.**

30 Prioridad:  
**04.10.2005 EP 05292073**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**07.12.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**07.12.2011**

73 Titular/es:  
**ROHM AND HAAS COMPANY  
100 INDEPENDENCE MALL WEST  
PHILADELPHIA PENNSYLVANIA 19106-2399, US**

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

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 369 823 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

## Composición microbicida

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

- 5 En algunos casos, los microbicidas comerciales no pueden proporcionar un control eficaz de microorganismos incluso usando concentraciones altas, debido a la débil actividad frente a ciertos tipos de microorganismos, por ejemplo, los resistentes a algunos microbicidas o debido a las condiciones agresivas ambientales. A veces se usan combinaciones de diferentes microbicidas para proporcionar un control global de microorganismos en un ambiente particular del uso final. Por ejemplo, la Publicación de Patente U.S. nº. 2004/0014799 da a conocer una combinación sinérgica de N-(n-butil)-1,2-benzoisotiazolin-3-ona (BBIT) y 2-metil-4-isotiazolin-3-ona (MI) en un intervalo limitado de relaciones de BBIT a MI de 10:1 a 1,67:1. Sin embargo, hay necesidad de combinaciones adicionales de microbicidas que tengan una actividad intensificada frente a diversas cepas de microorganismos para proporcionar un control eficaz de los microorganismos. Además, hay necesidad de combinaciones que contengan niveles más bajos de los microbicidas individuales para tener un beneficio ambiental y económico. El problema al que se dirige esta invención es proporcionar tales combinaciones adicionales de microbicidas.

**Planteamiento de la invención**

La presente invención está dirigida a una composición microbicida que comprende (a) N-(n-butil)-1,2-benzoisotiazolin-3-ona y (b) cloruro de 1-(3-cloroalil)-3,5,7-triaza-1-azoniaadamantano.

- 20 La presente invención está dirigida además a una composición microbicida que comprende (a) N-metil-1,2-benzoisotiazolin-3-ona y (b) cloruro de 1-(3-cloroalil)-3,5,7-triaza-1-azoniaadamantano.

**Descripción detallada de la invención**

“BBIT” es N-(n-butil)-1,2-benzoisotiazolin-3-ona. “MBIT” es N-metil-1,2-benzoisotiazolin-3-ona.

- 25 Tal como se usan aquí, los siguientes términos tienen las definiciones designadas, a no ser que el contexto indique lo contrario. El término “microbicida” se refiere a un compuesto capaz de matar, inhibir el crecimiento o controlar el crecimiento de microorganismos de un locus; microbicidas incluye bactericidas, fungicidas y algicidas. El término “microorganismo” incluye, por ejemplo, hongos (tales como levadura y moho), bacterias y algas. El término “locus” se refiere a un sistema o producto industrial sometido a contaminación por microorganismos. A lo largo de la memoria se usan las abreviaturas siguientes: ppm = partes por millón en peso (p/p), ml = mililitros, ATCC = American Type Culture Collection, MBC = concentración mínima biocida y MIC = concentración mínima inhibidora. A no ser que se indique lo contrario, las temperaturas son en grados centígrados (°C) y las referencias a porcentajes (%) son en peso. Las cantidades de microbicidas orgánicos se dan sobre la base de ingrediente activo en ppm (p/p).

- 30 Se ha encontrado inesperadamente que las composiciones de la presente invención proporcionan una eficacia microbicida intensificada a un nivel de ingrediente activo combinado más bajo que el de los microbicidas individuales. En una realización de la invención, las composiciones antimicrobianas que contienen 3-isotiazolonas halogenadas contienen niveles relativamente bajos de las mismas, preferiblemente de no más de 1000 ppm, más preferiblemente de no más de 500 ppm, más preferiblemente de no más de 100 ppm y, muy preferiblemente, de no más de 50 ppm. Las concentraciones de 3-isotiazolonas halogenadas en la composición de la invención están basadas en el peso total de ingredientes activos en la composición, esto es, los microbicidas excluidos cualesquiera cantidades de disolventes, vehículos, dispersivos, estabilizadores y otros materiales que puedan estar presentes. En una realización de la invención, la composición antimicrobiana contiene menos de 1000 ppm de 5-cloro-2-metil-4-isotiazolin-3-ona, más preferiblemente no más de 500 ppm, más preferiblemente no más de 100 ppm y, muy preferiblemente, no más de 50 ppm.

- 45 En una realización de la invención, la composición antimicrobiana comprende N-(n-butil)-1,2-benzoisotiazolin-3-ona y cloruro de 1-(3-cloroalil)-3,5,7-triaza-1-azoniaadamantano. La relación ponderal de N-(n-butil)-1,2-benzoisotiazolin-3-ona a cloruro de 1-(3-cloroalil)-3,5,7-triaza-1-azoniaadamantano es de 1:0,5 a 1:200 y, preferiblemente, se 1:1 a 1:200.

- 50 En una realización de la invención, la composición antimicrobiana comprende N-metil-1,2-benzoisotiazolin-3-ona y cloruro de cis-1-(3-cloroalil)-3,5,7-triaza-1-azoniaadamantano. La relación ponderal de N-metil-1,2-benzoisotiazolin-3-ona a cloruro de cis-1-(3-cloroalil)-3,5,7-triaza-1-azoniaadamantano es de 1:0,2 a 1:400 y, preferiblemente, de 1:0,3 a 1:200.

Los microbicidas de la composición de esta invención pueden usarse “tal como son” o pueden formularse primeramente con un disolvente o un vehículo sólido. Entre los disolventes adecuados figuran, 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 mezclas de los mismos. Se prefiere seleccionar el disolvente entre agua, glicoles, glicol éteres, ésteres y mezclas de los mismos. Entre los vehículos sólidos adecuados figuran, 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.
- 5
- Cuando se formula un componente microbicida en un disolvente, la composición puede contener opcionalmente tensioactivos. Cuando tales composiciones contienen tensioactivos, generalmente se preparan en forma de concentrados emulsivos, emulsiones, concentrados microemulsivos o microemulsiones. Los concentrados emulsivos forman emulsiones después de añadir una cantidad suficiente de agua. Tales concentrados emulsivos y microemulsivos generalmente son bien conocidos en la técnica; se prefiere que tales formulaciones estén exentas de tensioactivos. Para conocimiento adicional y detalles específicos de la preparación de diversas microemulsiones y concentrados microemulsivos se puede consultar la patente U.S. nº. 5.444.078.
- 10
- Un componente microbicida se puede formular también en forma de una dispersión. El componente disolvente de la dispersión puede ser un disolvente orgánico o agua, preferiblemente agua. Tales dispersiones pueden contener coadyuvantes, por ejemplo, codisolventes, espesativos y agentes anticongelación, dispersivos, cargas, pigmentos, tensioactivos, biodispersivos, sulfosuccinatos, terpenos, furanonas, policaciones, estabilizadores, inhibidores de la formación de cascarilla y aditivos anticorrosivos.
- 15
- Cuando cada uno de ambos microbicidas se formula primeramente con un disolvente, el disolvente usado para el primer microbicida puede ser el mismo o diferente del disolvente usado para formular el otro microbicida comercial, aunque para la mayoría de las aplicaciones de biocidas industriales se prefiere el agua. Se prefiere que ambos disolventes sean miscibles.
- 20
- Los expertos en la técnica apreciarán que los componentes microbicidas de la presente invención se pueden añadir a un locus sucesivamente, simultáneamente o se pueden combinar antes de añadirlos al locus. Se prefiere que el primer microbicida y el segundo microbicida se añadan simultánea o sucesivamente. Cuando los microbicidas se añaden simultánea o sucesivamente, cada uno de los componentes individuales puede contener coadyuvantes tales como, por ejemplo, disolvente, espesativos y anticongelantes, colorantes, secuestradores (tales como ácido metilendiaminotetraacético, ácido etilendiaminodisuccínico, ácido iminodisuccínico y sales de los mismos), dispersivos, tensioactivos, biodispersivos, sulfosuccinatos, terpenos, furanonas, policaciones, estabilizadores, inhibidores de cascarillas y aditivos anticorrosivos.
- 25
- 30
- Las composiciones microbicidas de la presente invención se pueden usar para inhibir el crecimiento de microorganismos o formas superiores de vida acuática (tales como protozoos, invertebrados, briozoos, dinoflagelados, crustáceos, moluscos, etc.) introduciendo una cantidad eficaz como microbicida de las composiciones sobre, dentro o en un locus sometido a un ataque microbiano. Como locus adecuados figuran, por ejemplo, agua de procesos industriales, sistemas de depósito de electrorrevestimientos, torres de refrigeración, lavadoras de aire, purificadores de gas, lechadas minerales, tratamiento de aguas residuales, fuentes ornamentales, filtración por ósmosis inversa, ultrafiltración, agua de lastre, condensadores por evaporación, intercambiadores de calor, fluidos de procesamiento de pulpa y papel y aditivos, almidón, plásticos, emulsiones, dispersiones, pinturas, látex, revestimientos tales como barnices, productos de construcción tales como masillas y material para calafatear y de selladura, adhesivos para construcción tales como adhesivos cerámicos, adhesivos para soportes de alfombras y adhesivos para laminación, adhesivos industriales o para consumidores, productos químicos fotográficos, líquidos para impresión, productos domésticos tales como material de limpieza para baños y cocinas, cosméticos artículos de limpieza de retretes, champúes, jabones, detergentes, material de limpieza industriales, materiales para pulido de suelos, agua para enjuagar ropa en instalaciones de lavado, líquidos para trabajado de metales, lubricantes para transportes, fluidos hidráulicos, cuero y productos de cuero, textiles, productos textiles, madera y productos de madera tales como contrachapeados, tableros de aglomerados de virutas, tableros aglomerados, tableros de aglomerados de virutas finas, vigas laminadas, tableros de hilos orientados, tableros duros y tableros de partículas, fluidos para procesamiento de vaselinas, combustibles, fluidos para combustibles crudos tales como agua de inyección, fluidos para disgregación y perforación, conservación de coadyuvantes de agricultura, conservación de tensioactivos, dispositivos médicos, conservación de reactivos para diagnóstico, conservación de alimentos tales como envolturas de plástico o papel para alimentos, comida, bebida y pasteurizadores de procesos industriales, tazas de retrete, agua para recreativos, piscinas y spas.
- 35
- 40
- 45
- 50
- Preferiblemente, las composiciones microbicidas de la presente invención se usan para inhibir el crecimiento de microorganismos en un locus seleccionado entre uno o varios de pulpas de minerales, fluidos de procesamiento de pulpa y papel y aditivos, almidón, emulsiones, dispersiones, pinturas, látex, revestimientos, adhesivos para construcción tales como adhesivos cerámicos, adhesivos para soporte de alfombras, productos químicos fotográficos, fluidos para impresión, productos domésticos tales como material de limpieza de cocinas y baños,
- 55

cosméticos, materiales para limpieza de retretes, champúes, jabones, detergentes, materiales de limpieza industriales, materiales para pulido de suelos, agua de enjuagadura de instalaciones de lavado de ropa, líquidos para trabajado de metales, productos textiles, conservación de coadyuvantes para agricultura, conservación de tensioactivos, conservación de reactivos para diagnóstico, conservación de alimentos y pasteurizadores para comida, bebida y procesos industriales.

La cantidad específica de la composición de esta invención necesaria para inhibir o controlar el crecimiento de microorganismos y formas superiores de vida acuática en un locus depende del locus particular a proteger. Típicamente, la cantidad de la composición de la presente invención para controlar el crecimiento de microorganismos en un locus es suficiente para que proporcione de 0,1 a 1.000 ppm del ingrediente isotiazolona de la composición en el locus. Se prefiere que los componentes isotiazolona de la composición estén presentes en el locus en una cantidad de como mínimo 0,5 ppm, más preferiblemente de como mínimo 4 ppm y, muy preferiblemente, de como mínimo 10 ppm. Se prefiere que los ingredientes isotiazolona de la composición estén presentes en el locus en una cantidad de no más de 1000 ppm, más preferiblemente de no más de 500 ppm y, muy preferiblemente, de no más de 200 ppm.

En una realización de la invención, la composición está sustancialmente exenta de biocidas enzimáticos. Preferiblemente, cuando se combinan BBIT o MBIT y metilparabeno o etilparabeno, la composición está sustancialmente exenta de biocidas enzimáticos. Los biocidas enzimáticos son enzimas que tienen actividad frente a microbios, según se define en, por ejemplo, la Publicación de Solicitud de Patente U.S. nº. 2002/0028754.

#### **Materiales y procedimientos**

Se demostró la sinergia de la combinación de la presente invención ensayando una amplia gama de concentraciones y relaciones de los compuestos.

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 (1991) usando la relación determinada por la fórmula:

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

en la que:

$Q_A$  = concentración del compuesto A (primer componente) en ppm, actuando solo, que produjo un punto final (MIC de compuesto A).

$Q_a$  = concentración del compuesto A en ppm, en la mezcla, que produjo un punto final.

$Q_B$  = concentración del compuesto B (segundo componente) en ppm, actuando solo, que produjo un punto final (MIC de compuesto B).

$Q_b$  = concentración del compuesto B en ppm, en la mezcla, que produjo un punto final.

Cuando la suma de  $Q_a/Q_A$  y  $Q_b/Q_B$  es mayor que uno, ello indica antagonismo. Cuando la suma es igual a uno, ello indica aditividad y cuando la suma es inferior a uno, ello demuestra sinergia. Cuanto más bajo es el SI, mayor es la sinergia mostrada por esa mezcla particular. La concentración inhibidora mínima (MIC) de un microbicida es la concentración más baja ensayada en un conjunto específico de condiciones que impide el crecimiento de microorganismos añadidos.

Los ensayos de sinergia se realizaron usando ensayos con placas de microtitulación estándar con medios diseñados para crecimiento óptimo del microorganismo de ensayo. Para ensayar bacterias se usó medio salino mínimo suplementado con 0,2% de glucosa y 0,1% de extracto de levadura (medio M9GY); para ensayar levadura y moho se usó el medio de caldo de dextrosa de patata (medio PDB). En este método se ensayó una amplia gama de combinaciones de microbicidas y otras materias primas para el cuidado personal realizando ensayos de MIC de alta resolución en presencia de varias concentraciones de BBIT o MBIT. Las MIC de alta resolución se determinaron añadiendo cantidades variables de microbicida a una columna de placa de microtitulación y haciendo luego diluciones de diez veces usando un sistema automatizado de manipulación de líquidos para obtener una serie de puntos finales que variaban de 2 ppm a 10.000 ppm de ingrediente activo.

La sinergia de las combinaciones de la presente invención se determinó frente a una bacteria, *Escherichia coli* (E. coli – ATCC nº. 8739), una levadura, *Candida albicans* (C. albicans – ATCC 10231) y un moho, *Aspergillus niger* (A-niger – ATCC 16404). Las bacterias se usaron a una concentración de aproximadamente  $5 \times 10^6$  bacterias por ml, y la levadura y el moho a una concentración de  $5 \times 10^5$  hongos por ml. Estos microorganismos son representativos de contaminantes naturales en muchas aplicaciones de consumo e industriales. Las placas se evaluaron visualmente en cuanto al crecimiento microbiano (turbiedad) para determinar la MIC después de diversos tiempos de incubación a 25°C (levadura y moho) o 30°C (bacteria).

5 Los resultados de los ensayos de demostración de sinergia de las combinaciones de BBIT de la presente invención se muestran en la siguiente Tabla 1. En cada ensayo, el primer componente (A) fue BBIT y el segundo componente (B) fue el otro microbicida comercial. Cada tabla muestra las combinaciones específicas de BBIT y el segundo componente; los resultados frente los microorganismos ensayados con los tiempos de incubación; la actividad en el punto final en ppm medida por la MIC para BBIT sola ( $Q_A$ ), para el segundo componente solo ( $Q_B$ ), para BBIT en la mezcla ( $Q_a$ ) y el segundo componente en la mezcla ( $Q_b$ ); el valor calculado de SI y el intervalo de ratios sinérgicos para cada combinación ensayada (BBIT/segundo componente o A/B).

10 En la siguiente Tabla 2 se muestran los resultados de los ensayos de demostración de sinergia de las combinaciones de MBIT de la presente invención. En cada ensayo, el primer componente (A) fue MBIT y el segundo componente (B) fue el otro microbicida comercial. Cada tabla muestra las combinaciones específicas de MBIT y el segundo componente; los resultados frente los microorganismos ensayados con los tiempos de incubación; la actividad en el punto final en ppm medida por la MIC para MBIT sola ( $Q_A$ ), para el segundo componente solo ( $Q_B$ ), para MBIT en la mezcla ( $Q_a$ ) y el segundo componente en la mezcla ( $Q_b$ ); el valor calculado de SI y el intervalo de ratios sinérgicos para cada combinación ensayada (MBIT/segundo componente o A/B).

15

**Tabla 1**

Primer componente (A) = N-(n-butil)-1,2-benzoisotiazolinona (BBIT)

Segundo componente (B) = Quaternium-15 (principio activo cloruro de 1-(3-cloroalil)-3,5,7-triaza-1-azonia-adamantano)

Microorganismo	$Q_a$	$Q_b$	SI	A/B
E. coli 8739-M9GY (72 horas)	0	200	1,00	—
	40	50	0,43	1/1
	40	60	0,43	1/1
	40	80	0,44	1/2
	40	100	0,45	1/3
	40	200	0,50	1/5
	40	300	0,55	1/8
	40	400	0,60	1/10
	40	500	0,65	1/13
	40	600	0,70	1/15
	40	800	0,80	1/20
	200	0	1,00	—
C. albicans 10231-PDB (24 horas)	0	600	1,00	—
	5	50	0,75	1/10
	5	60	0,77	1/12
	5	80	0,80	1/16
	5	100	0,83	1/20
	7,5	0	1,00	—
A. níger 16404-PDB (4 días)	0	3000	1,00	—
	10	1000	0,58	1/100
	10	2000	0,92	1/200
	20	1000	0,83	1/50
	40	0	1,00	—

## ES 2 369 823 T3

Las relaciones BBIT/cloruro de 1-(3-cloroalil)-3,5,7-triaza-1-azoniaadamantano ensayadas variaron de 1/0,02 a 1/5000

**Tabla 2**

- 5 Primer componente (A) = N-metil-1,2-benzisotiazolin-3-ona (MBIT)  
 Segundo componente (B) = Quaternium-15 (principio activo cloruro de 1-(3-cloroalil)-3,5,7-triaza-1-azoniaadamantano)

Microorganismo	Q <sub>a</sub>	Q <sub>b</sub>	SI	A/B
E. coli 8739-M9GY (24 horas)	0	50	1,00	—
	5	20	0,90	1/400
	7,5	2	0,79	1/0,3
	7,5	3	0,81	1/0,4
	7,5	4	0,83	1/0,5
	7,5	5	0,85	1/0,7
	7,5	6	0,87	1/0,8
	7,5	8	0,91	1/1
	7,5	10	0,95	1/1
	10	0	1,00	—
C. albicans 10231-PDB (24 horas)	0	500	1,00	—
	2,5	500	1,33	1/200
	5	300	1,27	1/60
	7,5	0	1,00	—
A. níger 16404-PDB (3 días)	0	3000	1,00	—
	10	1000	0,58	1/100
	10	2000	0,92	1/200
	20	1000	0,83	1/50
	40	5	1,00	—

- 10 Las relaciones MBIT/cloruro de 1-(3-cloroalil)-3,5,7-triaza-1-azoniaadamantano ensayadas variaron de 1/0,01 a 1/4000.

15

20

**REIVINDICACIONES**

1. Una composición microbicida que comprende:
  - (a) N-(n-butil)-1,2-benzisotiazolin-3-ona y
  - (b) cloruro de 1-(3-cloroalil)-3,5,7-triaza-1-azoniaadamantano, en la que la relación ponderal de N-(n-butil)-1,2-benzisotiazolin-3-ona a cloruro de 1-(3-cloroalil)-3,5,7-triaza-1-azoniaadamantano es de 1:0,5 a 1:200.
- 5 2. La composición microbicida de la reivindicación 1, en la que la relación ponderal de N-(n-butil)-1,2-benzisotiazolin-3-ona a cloruro de 1-(3-cloroalil)-3,5,7-triaza-1-azoniaadamantano es de 1:1 a 1:200.
3. Una composición microbicida que comprende:
  - (a) N-metil-1,2-benzisotiazolin-3-ona y
  - (b) cloruro de cis-1-(3-cloroalil)-3,5,7-triaza-1-azoniaadamantano, en la que la relación ponderal de N-(n-butil)-1,2-benzisotiazolin-3-ona a cloruro de cis-1-(3-cloroalil)-3,5,7-triaza-1-azoniaadamantano es de 1:0,2 a 1:400.
- 10 4. La composición microbicida de la reivindicación 3, en la que la relación ponderal de N-metil-1,2-benzisotiazolin-3-ona a cloruro de cis-1-(3-cloroalil)-3,5,7-triaza-1-azoniaadamantano es de 1:0,3 a 1:200.