

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 381 524**

51 Int. Cl.:
C07D 275/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **01931865 .8**
96 Fecha de presentación: **18.05.2001**
97 Número de publicación de la solicitud: **1296966**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.04.2003**

54 Título: **Composiciones para inhibir el crecimiento de microorganismos en los fluidos de procesamiento de metales**

30 Prioridad:
26.05.2000 GB 0012786

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
29.05.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
29.05.2012

73 Titular/es:
**ARCH UK BIOCIDES LIMITED
WHELDON ROAD
CASTLEFORD, WEST YORKSHIRE WF1, GB**

72 Inventor/es:
**EASTWOOD, Ian Michael y
MCGEECHAN, Paula Louise**

74 Agente/Representante:
Carvajal y Urquijo, Isabel

ES 2 381 524 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 para inhibir el crecimiento de microorganismos en los fluidos de procesamiento de metales

La presente invención se relaciona con un fluido de procesamiento de metales, especialmente un fluido de procesamiento de metales soluble oleoso, sintético o semisintético.

5 Los fluidos de procesamiento de metales se utilizan en operaciones de procesamiento de metales tales como las operaciones de corte, perforación, explotación, trituración, molienda, laminado, diseño, troquelado y torneado de metales. La función primaria del fluido de procesamiento de metales es proporcionar refrigeración y lubricación al metal y herramientas empleados en las operaciones de procesamiento. Los fluidos de procesamiento de metales se emplean también para proteger a los metales y herramientas de procesamiento de metales contra la corrosión y
10 formación de óxidos, como recubrimientos superficiales temporales para proteger nuevos artículos maquinados tales como bobinas y resortes, como fluidos supresores y como fluidos de moldeado.

Los fluidos de procesamiento de metales pueden contaminarse con microorganismos durante preparación, almacenamiento y uso del fluido. Un crecimiento incontrolado de microorganismos en un fluido de procesamiento de metales puede dar como resultado una serie de problemas indeseables, incluyendo pérdida de estabilidad de la emulsión, variaciones del f, variaciones de viscosidad, pérdida de propiedades lubricantes, decoloración, producción de olores desagradables y el crecimiento de limos y otros depósitos de biomasa. El crecimiento de limos y otros depósitos de biomasa es particularmente indeseable porque pueden obstruir los conductos, filtros y pantallas empleados en los sistemas de manipulación de fluidos de procesamiento de metales.

Para evitar estos problemas se agregan conservantes en los fluidos de procesamiento de metales para inhibir o prevenir el crecimiento de microorganismos. Se conocen muchos conservantes para el uso en los fluidos de procesamiento de metales. La EE.UU. 4.279.762, por ejemplo divulga el uso de 3 isotiazolinonas. Otros isotiazolin-3-onas de uso general incluyen 2 n-octil-4-isotiazolin-3-onas (comercializadas por Rohm y Haas bajo la marca registrada Kathon 893 MW) y una mezcla de 5 cloro-2-metil-4- isotiazolin-3-onas y 2 metil-4-isotiazolin-3-onas (comercializadas por Rohm y Haas bajo la marca registrada Kathon MWC). Otros conservantes de uso general incluyen el 1-óxido de piridina-2-tiol, sal de sodio (comercializada como omadina sódica comercial de Arch Chemicals) y el carbamato de 3 iodo-2-propinil-N-n-butilo (comercializado como polifase Troysan comercial de Troy Corporation).

Los fluidos de procesamiento de metales se suministran a menudo como concentrado que se diluye con agua antes de su uso por parte del usuario. El concentrado diluido se puede utilizar directamente en operaciones de procesamiento de metales. Alternativamente, se puede diluir parcialmente el concentrado y almacenarlo en depósitos como una premezcla antes de la dilución adicional y su empleo en el procesamiento de metales. Estos concentrados y premezclas se pueden almacenar por largos periodos del tiempo antes de su uso, a menudo a temperatura elevada. Es, por tanto, importante que un conservante en un concentrado/una premezcla sea capaz de soportar estas condiciones hostiles sin degradación ni pérdida de eficacia en el fluido de procesamiento de metales.
35 Si existe pérdida del conservante durante el almacenamiento, pueden proliferar microorganismos en el concentrado o la premezcla. Además, cuando el concentrado/la premezcla se diluye antes del uso, es posible una degradación microbiológica adicional, porque la dilución puede reducir la concentración del conservante a un nivel inferior al requerido para inhibir el crecimiento de microorganismos. Si ocurre una pérdida de conservante, se debe agregar conservante adicional al fluido, lo que resulta costoso en tiempo y dinero.

40 Hemos descubierto que muchos de los conservantes generalmente empleados en los fluidos de procesamiento y que los concentrados, especialmente las isotiazolinonas y piridinetionas de metales, se degradan y pierden durante el almacenamiento de los fluidos de procesamiento de metales a alta temperatura. Hay por lo tanto una necesidad de un conservante que proporcione un alto nivel de protección contra el crecimiento de microorganismos indeseables y que sea estable cuando se aloje en un fluido de procesamiento de metales en condiciones de temperatura adversas.

La GB 1,531,431 revela 2-(C₁₋₃-alquil)-benzisotiazolin-3-onas y su empleo como biocidas industriales, incluyendo fungicidas, en sistemas acuosos tales como los fluidos de procesamiento de metales y películas de pintura. El compuesto preferente es 2-metilbenzisotiazolin-3-ona porque ha demostrado tener una mayor actividad que los compuestos con grupos alquílicos de cadena más larga.

50 La EP 475,123 revela 2-(n-C₆₋₈-alquil)-benzisotiazolin-3-onas como biocidas industriales y especialmente fungicidas para materiales de pintura y materiales plásticos.

La US 3,517,022 revela benzisotiazolonas 2-sustituidas y en particular benzisotiazolonas 4,5-,6- y 7-sustituidas, cuando el 2-sustituyente es un alquilo que contiene de 4 a 24 átomos de carbono, para un rango de aplicaciones.

5 La WO 99/65315 revela una composición biocida comprendiendo C₃₋₅-alquil-1,2-benzisotiazolin-3-ona y un complejo metálico de un ácido tiohidroxámico cíclico, en particular para inhibir el crecimiento de deteriorógenos de los materiales plásticos en condiciones de enterramiento en suelo.

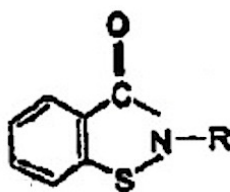
La GB 2230190 revela composiciones conteniendo un derivado de isotiazolin(ti)ona (tales como 1,2-benzisotiazolin-3-ona) y un derivado de 1-óxido de 2-mercaptopiridina para su uso como biocidas industriales.

10 La JP 57156405 revela un fungicida industrial conteniendo N-óxidos de 2-mercaptopiridina y 1,2-benzisotiazolin-3-onas, especialmente para su uso en sistemas de tratamiento de aguas tales como fosos de desperdicios y sistemas acuáticos subterráneos.

Hemos descubierto ahora sorprendentemente que ciertas benzisotiazolin-3-onas son estables al almacenamiento a alta temperatura en los fluidos de procesamiento de metales y proporcionan un alto grado de protección contra el crecimiento microbiológico indeseable.

15 Conforme a un primer aspecto de la presente invención, se proporciona un fluido de procesamiento de metales oleoso sintético, semisintético o soluble conteniendo una formulación comprendiendo:

(a) de 10 a 60 partes del compuesto de Fórmula (1)



Fórmula (1)

donde: R es n-butilo; y

20 (b) de 90 a 40 partes de un disolvente miscible en agua seleccionado entre dietilenglicol y dipropilenglicol; y

(c) 1-óxido de piridina-2-tiol, sal de sodio; donde las partes (a) y (b) son en peso y la suma de las partes de (a) y (b) = 100, y la relación de peso de componente (a) un componente (c) es de 1:2 a 2:1.

25 En vista de las anteriores preferencias, el compuesto de la Fórmula (1) es 2-n-butil-1,2-benzisotiazolin-3-ona. Hemos descubierto que este compuesto es muy estable al almacenamiento a alta temperatura para fluidos de procesamiento de metales. Además, este compuesto tiene muy buena compatibilidad con un amplio rango de fluidos de procesamiento de metales, particularmente aquellos que contengan altos niveles de aminas.

Los compuestos de la Fórmula (1) pueden prepararse usando procesos conocidos. Un proceso apropiado se describe en la GB 484,130 donde se hace reaccionar cloruro de 2-clorosulfenilbenzoilo con una alquilamina.

30 El fluido de procesamiento de metales contiene preferentemente una concentración microbiológicamente efectiva del compuesto de Fórmula (1). La concentración requerida para inhibir el crecimiento de microorganismos dependerá del tipo de fluido de procesamiento de metales y de las condiciones a las que se almacenará y empleará. Hemos descubierto que una concentración de 50 a 300, más preferentemente de 75 a 200ppm y especialmente de 100 a 150 ppm en peso del compuesto de Fórmula (1), inhibe el crecimiento de microorganismos en el fluido de procesamiento de metales. No obstante, en algunas aplicaciones puede ser deseable el uso de una mayor

35 concentración, por ejemplo, como tratamiento de choque a un fluido que ha sido fuertemente contaminado por crecimiento fúngico.

40 Cuando el compuesto de Fórmula (1) se añade a un concentrado o premezcla, se prefiere que se emplee una mayor concentración del compuesto de Fórmula (1) de forma que, por dilución, el fluido diluido contenga una concentración suficiente del compuesto de Fórmula (1) para mantener la protección contra el crecimiento de microorganismos durante el uso del fluido de procesamiento de metales. Por ejemplo, si el concentrado/premezcla se diluye con 5

volúmenes de agua antes de su aplicación en la operación de procesamiento de metales, se prefiere que el concentrado contenga 5 veces las concentraciones antes preferentes del compuesto de Fórmula (1).

5 El compuesto de Fórmula (1) es apropiado para su uso en un amplio rango de composiciones de fluido de procesamiento de metales, por ejemplo, aceites convencionales, fluidos supresores y fluidos de moldeado. En la invención, el compuesto de Fórmula (1) se emplea en fluidos de procesamiento de metales oleosos solubles, semisintéticos o sintéticos.

10 Los fluidos de procesamiento de metales se basan habitualmente en formulaciones conteniendo aceites minerales, aceites vegetales, aceites derivados de animales o lubricantes sintéticos y derivados y mezclas de los mismos. Los aceites minerales apropiados incluyen aquellos derivados de productos petrolíferos, por ejemplo, aceites de base nafténica y parafínica. Los derivados útiles de aceites minerales incluyen aceites sulfurizados y aceites clorinados, que tienen ambas buenas propiedades lubricantes en condiciones extremas de presión.

Los aceites convencionales son productos de base oleica que están sustancialmente libres de agua. Los aceites típicamente convencionales comprenden aceites minerales o una mezcla de aceites minerales con aceites vegetales grasos.

15 Los aceites solubles comprenden una emulsión de aceite mineral en agua obtenida emulsificando el aceite en agua con un agente emulsificante apropiado. El tamaño de partícula del aceite en la emulsión es típicamente de 2 a 10µm. Los aceites solubles tienen un alto contenido en aceite mineral de aproximadamente el 40 al 65% en peso de aceite.

20 Los fluidos de procesamiento de metales semisintéticos son también emulsiones de aceite mineral en agua. No obstante, estos aceites tienen típicamente un tamaño de partícula del aceite de 0.1 a 1 µm y un menor contenido en aceite de aproximadamente un 5 a 40% en peso de aceite comparado con aceites solubles.

Los fluidos sintéticos de procesamiento de metales se basan en lubricantes sintéticos. Los fluidos de procesamiento de metales típicamente sintéticos comprenden una emulsión de uno o más lubricante(s) sintético(s) en un medio acuoso. Los lubricantes sintéticos apropiados incluyen glicoles tales como los glicoles de polioalquilenos y los ésteres glicólicos.

25 Los fluidos supresores comprenden generalmente agua y uno o más humectantes, por ejemplo, glicoles y éteres glicólicos.

30 Los productos anticorrosión hidrosolubles son formulaciones empleadas para proporcionar una protección contra la corrosión a corto plazo de piezas recién maquinadas. Estas formulaciones típicamente contienen lubricantes sintéticos similares a aquellos encontrados en los fluidos sintéticos de procesamiento de metales y uno o más inhibidores de la corrosión.

Los fluidos de moldeado contienen ceras, grafitos, y otros de base oleica lubricantes similares a aquellos encontrados en los fluidos de procesamiento de metales oleicos sintéticos, semisintéticos y solubles.

El fluido de procesamiento de metales tiene preferentemente un pH de 3 a 10, más preferentemente de 7 a 10 y especialmente de 6 a 9.

35 Los fluidos de procesamiento de metales pueden contener una variedad de aditivos adicionales, por ejemplo, emulsificantes apropiados y surfactantes (tensoactivos) que pueden ser catiónicos o más preferentemente aniónicos o no-iónicos; modificadores de la viscosidad; agentes desespumantes; inhibidores de la corrosión; e inhibidores de la oxidación.

40 El presente método es efectivo para inhibir el crecimiento de microorganismos, especialmente hongos tales como: *Fusarium solani*, *Penicillium* sp., *Acremonium strictum* y *Geotrichum candidum*.

45 El fluido de procesamiento de metales es un fluido de procesamiento de metales oleoso sintético, semisintético o soluble, porque hemos descubierto que el compuesto de Fórmula (1) empleado en el presente método proporciona una protección particularmente buena contra el crecimiento indeseable de microorganismos y tiene una excelente estabilidad térmica en estos fluidos, en comparación con conservantes convencionales como compuestos de piridintiona, isotiazolin-3-onas y 3-yodo-2-propinil butilcarbamatos (butilcarbamatos de yodopropinilo).

Para facilidad de manipulación y dosificación, el compuesto de Fórmula (1) se formula con un portador.

La formulación es preferentemente una solución, suspensión, emulsión o microemulsión del compuesto de Fórmula (1) en el medio líquido.

El portador es un disolvente miscible en agua seleccionado entre dietilenglicol y dipropilenglicol .

Si la formulación se encuentra en la forma de una suspensión o una emulsión, contendrá también preferentemente un agente de superficie activa para producir una dispersión estable o para mantener la fase no-continua distribuida uniformemente a través de toda la fase continua. Puede emplearse cualquier agente de superficie activa que no tenga un efecto adverso significativo sobre la actividad biocida del compuesto de la fórmula (1). Los agentes de superficie activa apropiados incluyen emulsificantes y surfactantes (tensoactivos) y mezclas de los mismos. Los emulsificantes/surfactantes (tensoactivos) pueden ser no-iónicos, aniónicos o una mezcla de los mismos. Los emulsificantes y surfactantes (tensoactivos) aniónicos apropiados incluyen los sulfonatos de alquilarilo (por ejemplo, dodecibencenosulfonato cálcico), sulfatos de alquilo (por ejemplo, dodecilsulfato sódico), sulfosuccinatos (por ejemplo, dioctilsulfosuccinato sódico), sulfatos de éter alquílico, sulfatos de éter alquilarílico, carboxilatos de éter alquílico, carboxilatos de éter alquilarílico, sulfonatos de lignina o ésteres de fosfato. Los emulsificantes y surfactantes (tensoactivos) no-iónicos apropiados incluyen etoxilatos de ácido graso, etoxilatos de éster, etoxilatos de glicéridos (por ejemplo, aceite de castor etoxilado), éteres poliglicólicos de alquilarilo (por ejemplo, etoxilatos de nonilfenol), etoxilatos alcohólicos, óxido de propileno-óxido de etileno productos de condensación, etoxilatos amínicos, etoxilatos amídicos, óxidos amínicos, alquilpoliglucósidos, ésteres de sorbitán de ácido graso, ésteres polioxietilénicos de sorbitán de ácido graso, ésteres polioxietilénicos de sorbitol o etoxicarboxilatos alcohólicos, especialmente aquellos obtenibles a partir de alcoholes C₁₂₋₁₄.

Una formulación apropiada para su empleo en los fluidos de procesamiento de metales oleicos sintéticos, semisintéticos y solubles comprende:

(a) de 10 a 60, más preferentemente de 15 a 45 y especialmente de 18 a 25 partes del compuesto de Fórmula (1); y

(b) de 90 a 40, más preferentemente de 85 a 55 y especialmente de 82 a 75 partes de un disolvente miscible en agua seleccionado de un C₂₋₁₂-diol y un polialquilenglicol conteniendo hasta 12 átomos de carbono;

donde las partes son en peso y la suma de las partes (a) + (b) = 100.

Los ejemplos de formulaciones preferentes incluyen aquellos en los que la relación de componente (a) a componente (b) es de 40: 60 y 20:80 en peso.

El compuesto de Fórmula (1) se emplea en conjunto con uno o más compuesto(s) antimicrobiano(s) adicional(es). La adición de otros compuesto(s) antimicrobiano(s) al fluido de procesamiento de metales puede proporcionar un espectro más amplio de actividad antimicrobiana que el compuesto de Fórmula (1) solo. Además, la combinación del compuesto de Fórmula (1) y otros compuesto(s) antimicrobiano(s) puede proporcionar un efecto sinérgico.

El(los) compuesto(s) antimicrobiano(s) adicional(es) puede(n) poseer actividad anti-bacteriana, antifúngica, anti-algas u otra actividad antimicrobiana. El compuesto antimicrobiano adicional que se emplea es 1-óxido de piridina-2-tiol, sal de sodio.

La cantidad de compuesto(s) antimicrobiano(s) adicional(es) empleado(s) dependerá del compuesto antimicrobiano adicional y el fluido de procesamiento de metales al que se añade(n) el(los) compuesto(s). La relación en peso de 1-óxido de piridina-2-tiol, sal de sodio : peso total del compuesto de Fórmula (1) es de 2:1 a 1:2.

El(los) compuesto(s) antimicrobiano(s) adicional(es) y el compuesto de Fórmula (1) pueden añadirse al fluido de procesamiento de metales en cualquier orden o simultáneamente. Cuando el(los) compuesto(s) antimicrobiano(s) adicional(es) y el compuesto de Fórmula (1) se añaden simultáneamente se formulan preferentemente juntos, opcionalmente con un portador. Son portadores apropiados como los definidos anteriormente en referencia al primer aspecto de la presente invención, especialmente los portadores líquidos descritos anteriormente. Cuando el portador es un líquido, la formulación puede comprender una emulsión, microemulsión, suspensión o solución del compuesto de Fórmula (1) y compuesto(s) antimicrobiano(s) adicional(es) en el portador líquido.

Los compuestos de Fórmula (1) son aceitosos líquidos a temperatura ambiente. Hemos descubierto que el compuesto de Fórmula (1) es un disolvente para muchos compuestos orgánicos anti-microbianos. Esta propiedad puede utilizarse para formar una solución del compuesto antimicrobiano adicional en el compuesto de Fórmula (1), de ese modo formando un concentrado líquido sin necesidad de disolventes adicionales. El concentrado líquido puede entonces añadirse convenientemente al fluido de procesamiento de metales directamente o puede diluirse adicionalmente por ejemplo, usando un disolvente, o emulsificando el concentrado en un portador líquido con un agente emulsificante apropiado.

En la presente invención el compuesto antimicrobiano adicional es una sal sódica de 1-óxido de piridina-2-tiol (por ejemplo, el comercializado por Arch Chemicals bajo el nombre comercial omadina sódica).

Hemos descubierto que el uso de una composición comprendiendo un compuesto de Fórmula (1) y una sal sódica de 1-óxido de piridina-2-tiol, en el método conforme a la presente invención proporciona un efecto sinérgico, comparado con el uso de los dos compuestos solos, especialmente contra hongos tales como *Fusarium solana*. La composición tiene una suma de la concentración inhibitoria fraccional (en adelante FIC) para cada componente que tiene un valor menor de 1. La FIC es la relación de la cantidad de cada componente en la composición respecto a su concentración inhibitoria mínima (MIC) cuando se emplea solo. De este modo, cuando la suma de los valores de FIC es uno, los dos componentes tienen un mero efecto aditivo. Cuando la suma de los valores de FIC es inferior a uno, la mezcla es sinérgica. Cuando la suma de los valores de FIC está entre uno y dos, los dos componentes se considera que actúan independientemente. Cuando la suma de los valores de FIC es mayor que dos, la mezcla es antagonista. Los valores de FIC son preferentemente determinados construyendo un isoblograma donde cada componente en un arreglo matricial se varía gradualmente con una concentración en exceso de la MIC hasta cero ppm. Por ello, un isoblograma, permite determinar el mínimo valor de la suma de las FICs para cada componente en la composición y de ahí la concentración óptima para cada componente en la composición.

Resulta especialmente preferente que la relación de pesos de los dos componentes esté cercano a la relación que resulta como el valor mínimo para la suma de los valores de FIC para cada componente de la composición. Esta relación se determina fácilmente con un isoblograma como el descrito anteriormente.

La suma de los valores de FIC de los componentes en la composición es preferentemente no mayor de 0.8, más preferentemente no mayor de 0.7 y especialmente no mayor de 0.5.

Las composiciones conforme al segundo aspecto de la invención han demostrado ser particularmente útiles al inhibir el crecimiento de microorganismos en los fluidos de procesamiento de metales. Puede apreciarse fácilmente que la composición puede emplearse también para proteger otros medios, especialmente medios industriales y formulaciones de cuidado personal, que sean susceptibles a la degradación microbiológica y especialmente fúngica. Ejemplos de estos medios industriales son licores de torre de enfriamiento, lodos de perforación geológica, fluidos hidráulicos, látices, pinturas, lacas, adhesivos, sellantes, madera, cuero, pigmentos y tintas. Ejemplos de formulaciones de cuidado personal incluyen champús, cosméticos, fragancias y lociones de manos. Generalmente, la cantidad de la composición conforme al segundo aspecto de la invención vale de 1 a 250 ppm y preferentemente de 10 a 100 ppm de la composición relativa al medio.

La invención se ilustra adicionalmente con los siguientes ejemplos en los que todas las partes son en peso salvo que se indique lo contrario:

Ejemplos comparativos de A a C estabilidad térmica de 2-n-butil-benzisotiazolin-3-ona en los fluidos sintéticos de procesamiento de metales

Los biocidas mostrados en la tabla 1 se añadieron a Trim C111A (ex. Master Chemical Corporation, USA, un fluido sintético de corte y trituración miscible en agua empleado como refrigerante y lubricante en procesos de extracción de metales). La concentración inicial del biocida en el fluido de procesamiento de metales se muestra en la tercera columna de la Tabla 1. El fluido de procesamiento de metales se almacenó entonces a 50°C durante 45 días.

La concentración de biocida restante tras el almacenamiento se midió usando cromatografía líquida en fase inversa de alta eficacia (HPLC) tras la preparación inicial de la muestra. En el caso de las 2-n-butil-benzisotiazolin-3-onas, 2-n-octilisotiazolin-3-onas y 3-iodo-2-propinil-N-butilcarbamatos preparación de la muestra incluida extracción del disolvente del fluido activo de procesamiento de metales. Para la piritiona sódica, la preparación inicial de la muestra fue por derivatización para producir un compuesto fácilmente detectable por HPLC. La concentración de cada biocida restante tras el almacenamiento a 50°C se muestra en la cuarta columna de la Tabla 1.

Tabla 1: Estabilidad en Fluidos Sintéticos de procesamiento de metales

Ejemplo	Biocida	Concentración inicial (ppm)	% Restante tras el almacenamiento a 50°C durante 45 días
A	BBIT	1500	23
B	BBIT	2000	38

(continuación)

Ejemplo	Biocida	Concentración inicial (ppm)	% Restante tras el almacenamiento a 50°C durante 45 días
C	BBIT	2500	40
Comparativo 1	Omadina sódica	2500	0
Comparativo 2	OIT	2000	0
Comparativo 3	IPBC	5000	0

Nota de pie de Tabla 1:

BBIT es 2-n-butil-1,2-benzisotiazolin-3-ona, de Avecia Ltd

Omadina sódica es un nombre comercial para 1-óxido de piridina-2-tiol, sal de sodio, de Arch Chemicals

OIT es 2-n-octil-isotiazolin-3-ona, de Rohm & Haas

IPBC es 3-iodo-2-propinil-N-n-butil carbamato, de Arch Chemicals

5 La Tabla 1 muestra claramente que la 2-n-butil-1,2-benzisotiazolin-3-ona es considerablemente más estable al almacenamiento a alta temperatura que los biocidas de los ejemplos comparativos. Por ejemplo, en el ejemplo comparativo C, en vez de usar dos veces la concentración inicial de IPBC que la BBIT del Ejemplo C, no quedó IPBC tras el almacenamiento. Por el otro lado, un 40% de la BBIT (es decir, un compuesto de Fórmula (1)) quedó en el fluido de procesamiento de metales.

Ejemplos comparativos de D a I estabilidad térmica de 2-n-butil-benzisotiazolin-3-ona en los fluidos de procesamiento de metales oleicos semisintéticos y solubles

10 La estabilidad de los biocidas mostrados en las tablas 2 y 3 en los fluidos de procesamiento de metales oleosos semisintéticos y solubles se calculó usando el mismo método descrito anteriormente en el Ejemplo 1.

Tabla 2: Estabilidad en Fluidos semisintéticos de procesamiento de metales (fluido Quaker nº 12717, de Quaker Inc.)

Ejemplo	Biocida	Concentración inicial (ppm)	% Restante tras el almacenamiento a 50°C durante 45 días
D	BBIT	1500	33
E	BBIT	2000	40
F	BBIT	2500	46
Comparativo 4	Omadina sódica	2500	0
Comparativo 5	OIT	2000	0
Comparativo 6	IPBC	5000	0

Tabla 3: Estabilidad en Fluidos de procesamiento de metales oleicos solubles

Ejemplo	Biocida	Concentración inicial (ppm)	% Restante tras el almacenamiento a 50°C durante 45 días
G	BBIT	1000	80
H	BBIT	2000	78
I	BBIT	600	50
Comparativo 7	IPBC	5000	13
Comparativo 8	Omadina sódica	2500	0
<p>Notas al pie de las Tablas 2 y 3:</p> <p>BBIT, OIT, IPBC y omadina sódica son tal y como se definieron en la nota de pie de la Tabla 1.</p>			

Las tablas 2 y 3 muestran que la 2-n-butil-1,2-benzisotiazolin-3-ona es significativamente más estable que los biocidas comparativos.

5 **Ejemplo comparativo J Inhibición de Microorganismos en Fluidos de procesamiento de metales Concentrados**

Se estudiaron las siguientes cepas microbianas:

Organismo	Cepa Número
Bacteria	
Pseudomonas oleovorans	ATCC 8062
Escherichia coli	ATCC 8739
Proteus mirabilis	ATCC 4675
Citrobacter freundii	ex MWF

(continuación)

	Organismo	Cepa Número
5	Bacteria	
	Pseudomonas stutzeri	ATCC17588
	Fusarium solani	ATCC 58877/IMI 314228
	Penicillium sp.	ATCC 66782
	Acremonium strictum	ATCC 36111/IMI 321985
10	Geotrichum candidum	IMI 321760

Método

15 Los biocidas mostrados en la tablas 4, 5 y 6 se añadieron al fluido de procesamiento de metal mostrado en cada Tabla y calculado para resistencia microbiana por un método basado en la ASTM E686-91: Método Estándar de Ensayo para la Evaluación de Agentes Antimicrobianos en Los fluidos acuosos de procesamiento de metales como se describen abajo.

Los fluidos de procesamiento de metal empleados en el cálculo fueron los mismos que aquellos empleados en los Ejemplos de A a I.

Inóculo

20 Las bacterias y hongos se aclimataron gradualmente al fluido de procesamiento de metales. Los organismos crecieron en fluido de procesamiento de metales libre de biocida (conteniendo 50%(v/v) de caldo mínimo) con aireación a 25°C hasta que la cuenta microbiana alcanzó 10⁹ cfu/ml. Cada 7 días cada microorganismo se subcultivó en 90ml (10ml inóculo) y se reincubó. El subcultivo se efectuó para un mínimo de tres ciclos antes de su uso.

25 Procedimiento de Ensayo Microbiológico

30 A frascos de vidrio con tapón de rosca de 1L, se añadieron 900ml de fluido de procesamiento de metales a concentración de aplicación (diluido un 5% con agua de 125ppm de dureza debida al calcio). Se añadieron 100ml de inóculo y se mezcló (se extrajeron y desecharon 100ml de la cantidad total). El fluido de procesamiento de metales se dejó asentar sin perturbaciones durante 64horas. El fluido de procesamiento de metales se mezcló y se muestreó para ensayo microbiológico.

35 Las bacterias y hongos se enumeraron vetando una muestra sobre nutriente o malta-agar apropiadamente. Las mezclas se airearon usando conductos capilares para hacer burbujear aire en el fondo de la botella (introducido por medio de un colector multiválvula de aire). Se añadió también antiespumante. Tras 5 días, se paró la ventilación y es reemplazado el volumen con agua destilada estéril. La mezcla se dejó asentar durante 64 horas y entonces se mezcló. Se emplearon 10ml de inóculo para re-inocular y todas las pérdidas se reemplazaron con fluido de procesamiento de metales conteniendo biocida. El pH del fluido de procesamiento de metales se midió al inicio del ensayo y cada 7 días. El estado físico del fluido de procesamiento de metales se anotó al inicio del ensayo y cada 7 días. La aireación se reanudó y el régimen se repitió durante un mínimo de 6 semanas o hasta el fallo.

Resultados

Tabla 4: Fluido Sintético de procesamiento de metales

		Contaminación fúngica tras (días)			
Biocida	Conc. (un.i.)	10	31	87	110
Control	0ppm	+++	+++	+++	+++
Kathon 893W + Omadina sódica	45ppm + 50ppm	-	+	+	++
BBIT	75ppm	-	-	-	-
BBIT	100ppm	-	-	-	-
BBIT	150ppm	-	-	-	-
Omadina sódica	150ppm	++	+++	+++	+++
IPBC	75ppm	-	-	-	-

Tabla 5 Fluido Semisintético de procesamiento de metales

		Contaminación fúngica tras (días)			
Biocida	Conc. (un.i.)	10	31	87	110
Control	0ppm	-	+	+	++
Kathon 893W + Omadina sódica	45ppm + 50 ppm	-	-	-	+
BBIT	75ppm	-	-	+	+
BBIT	100ppm	-	-	-	-
BBIT	150ppm	-	-	-	-
Omadina sódica	150ppm	-	-	+	+
IPBC	75ppm	-	-	-	-

Tabla 6 Fluido oleico Soluble de procesamiento de metales

		Contaminación fúngica tras (días)			
Biocida	Conc. (un.i.)	10	31	87	110
Control	0ppm	+++	+++	+++	+++
Vantropol T + Omadina sódica	1140ppm + 50ppm	-	-	+	+++
Vantropol T + IPBC	1140ppm + 45ppm	-	-	-	-
Vantropol T + BBIT	1140ppm + 50ppm	-	-	-	-
Vantropol T + BBIT	1140ppm + 30ppm	-	-	-	-
Vantropol T + BBIT	760ppm + 50ppm	-	-	-	+
Vantropol T + BBIT	760ppm + 100ppm	-	-	-	-

Notas al pie de las Tablas 4, 5 y 6

BBIT es 2-n-N-butyl-1,2-benzisotiazolin-3-ona, de Avecia Limited

Kathon 893 W es un nombre comercial para la 2-n-octil-4-isotiazolin-3-ona, de Rohm y Haas

Omadina sódica es un nombre comercial para el 1-óxido de piridina-2-tiol, sal de sodio, de Arch Chemicals

IPBC es carbamato de 3-iodo-2-propinil-N-n-butilo, de Arch Chemicals

Vantropol T es un nombre comercial para la 1,3,5-tris(hidroxiethyl)-1,3,5-triazina, de Avecia Limited.

+++ indica crecimiento confluyente

++ indica crecimiento moderado

+ indica ligero crecimiento

- indica no crecimiento

Los datos de las Tablas 4 a 6 muestran que el método conforme a la presente invención proporciona una buena protección contra el crecimiento de hongos, levaduras y bacterias en los fluidos de procesamiento de metales.

5 Ejemplo 9: Composiciones Sinérgicas

10 El hongo *Fusarium solani* (ATCC 58877/ IMI 314228) se hizo crecer en malta-agar durante 7-14 días a 25°C para presentar un crecimiento micelial y las esporas fueron cosechadas de la superficie usando salino fisiológico para obtener una suspensión conteniendo aproximadamente 10^6 esporas fúngicas/ml. Esta se diluyó entonces con caldo de malta para dar una suspensión de esporas conteniendo 10^4 esporas/ml. Una muestra de 100µl de esta suspensión de esporas se añadió a cada pocillo de una placa de microtitulación excepto al primer pocillo que contenía 180µl.

15 La 2-n-butyl-1,2-benzisotiazolin-3-ona (BBIT) se disolvió en dimetilformamida a una concentración de 0.25mg/ml. Una muestra de 20 µl de esta solución se añadió al primer pocillo de la placa de microtitulación y se mezcló con intensidad. Se retiraron 100 µl del primer pocillo, se añadieron al segundo pocillo y se mezclaron. Este proceso se repitió a lo largo de cada fila de pocillos en la placa de microtitulación de forma que la concentración del producto químico en evaluación se redujera progresivamente mediante una técnica de doble dilución. El crecimiento de hongos se calculó por inspección visual tras la incubación durante 5 días a 25°C para determinar el valor de MIC de

BBIT frente a cada uno de los hongos de la Tabla 1. Este procedimiento se repitió para determinar el MIC de 1-óxido de piridina-2-tiol, sal sódica (Omadina sódica). Los resultados se muestran en la Tabla 7:

Tabla 7

	Valores de concentración inhibitoria mínima MIC (ppm)
BBIT	1-óxido de piridina-2-tiol, sal de sodio
6.4	18.5

5 b) Determinación de FIC Concentración Inhibitoria Fraccional

10 Se ejecutó una matriz de 10 x 10 pocillos de microtitulación donde la concentración de cada producto químico se modificaba gradualmente por dilución en serie de una concentración de dos veces la MIC hasta cero. Como cada placa de microtitulación contiene sólo 96 pocillos, se omitió la combinación de los dos compuestos que constituyen las concentraciones extremas (máxima y mínima). Cada mezcla (100µl) se añadió a la placa de forma que el volumen total se mantuviera en 200µl. Transfiriendo 100µl de cada pocillo al pocillo adyacente conteniendo 100µl de nutriente se redujo de manera gradual la concentración del producto químico de dos veces la MIC a cero.

15 La presencia o ausencia de crecimiento se determinó visualmente tras la incubación. Las placas conteniendo hongos se incubaron durante 40-72 horas a 25°C. Se creó un isoblograma de la matriz y se calculó la FIC para cada producto químico de la composición. La FIC es la relación de la concentración del producto químico que inhibe el crecimiento cuando se aplica como combinación de productos químicos respecto a la MIC para ese producto químico cuando se aplica solo.

20 Los valores de FIC para ambos compuestos en la mezcla se calcularon y los resultados se muestran en la tabla 8. La suma de estas dos figuras da una indicación de la acción de los dos biocidas. U valor menor de uno indica un efecto sinérgico. Si el total es uno o mayor, la acción es aditiva y si el valor es mayor de dos los biocidas son antagonicos. Si se construye una gráfica con ejes que representen concentraciones inhibitorias fraccionales (FIC) de biocida en escalas lineales, cuando la combinación es aditiva el isobolo (es decir, la línea que une los puntos que representan todas las combinaciones con el mismo efecto incluyendo las concentraciones igualmente efectivas del biocidas empleado solo) es recta, combinaciones sinérgicas muestran isobolos cóncavos y las combinaciones antagonicas muestran isobolos convexos.

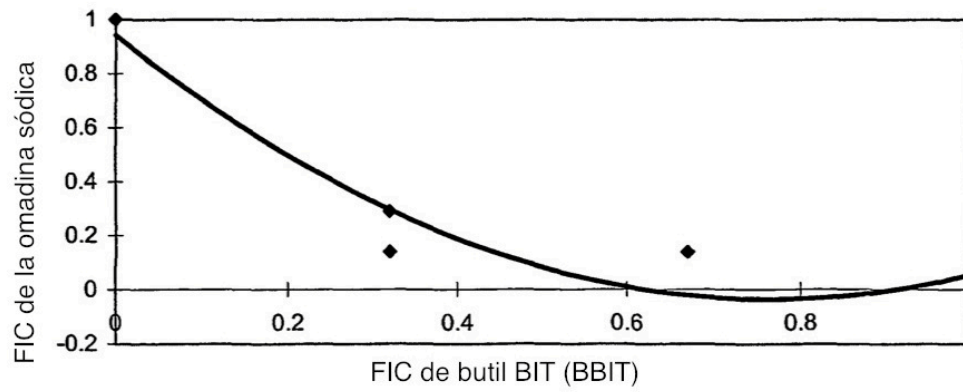
25 Tabla 8

Biocida	Valor FIC				
BBIT	0	0.33	0.33	0.67	1
Omadina sódica	1	0.29	0.15	0.15	0
Suma de valores FIC	1	0.62	0.48	0.82	1

La Tabla 8 muestra claramente la sinergia entre BBIT y Omadina sódica contra el Fusarium solani.

La gráfica 1 es un isoblograma que ilustra el efecto sinérgico encontrado usando una composición de BBIT y Omadina sódica en un fluido de procesamiento de metales como la especificada por los resultados de la Tabla 8.

Gráfica 1



Notas al pie de las Tablas 7 y 8 y Gráfica 1

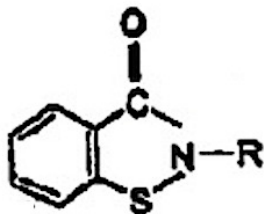
Omadina sódica es un nombre comercial para 1-óxido de piridina-2-tiol, sal de sodio, de Arch Chemicals.

5 BBIT representa 2-n-N-butil-1,2-benzisotiazolin-3-ona de Avecia Limited.

REIVINDICACIONES

1. Fluido de procesamiento de metales sintético, semisintético o soluble oleoso conteniendo una formulación comprendiendo:

(a) de 10 a 60 partes del compuesto de Fórmula (1)



5

Formula (1)

donde: R es n-butil;

(b) de 90 a 40 partes de un disolvente miscible en agua seleccionado de dietilenglicol y dipropilenglicol;

10 (c) 1-óxido de piridina-2-tiol, sal de sodio; donde las partes (a) y (b) son en peso y la suma de las partes de (a) y (b) = 100, y la relación de peso de componente (a) un componente (c) es de 1:2 a 2:1.