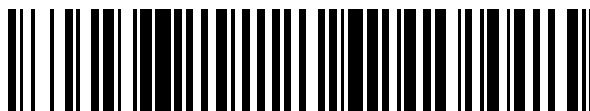


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 401 323**

51 Int. Cl.:

A61K 8/27 (2006.01)

A61K 8/19 (2006.01)

A61K 8/49 (2006.01)

A61Q 17/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.06.2000 E 00946852 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.12.2012 EP 1189504**

54 Título: **Biocidas de piritiona potenciados con iones cinc**

30 Prioridad:

25.06.1999 US 141195 P
22.06.2000 US 599371

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.04.2013

73 Titular/es:

ARCH CHEMICALS, INC. (100.0%)
5660 New Northside Drive NW Suite 1100
Atlanta, GA 30328, US

72 Inventor/es:

NELSON, JOHN, D., JR.;
PALYS, THOMAS y
GEIGER, JON, R.

74 Agente/Representante:

URÍZAR ANASAGASTI, Jesús María

ES 2 401 323 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

Biocidas de piritiona potenciados con iones cinc.

5 **Antecedentes de la invención****1. Campo de la invención**

10 La presente invención se refiere a biocidas de piritiona, y más particularmente a una composición biocida que presenta un efecto biocida potenciado, que comprende una combinación antimicrobiana eficaz de acuerdo con la reivindicación 1.

2. Breve Descripción de la técnica relacionada

15 Se sabe que las sales metálicas polivalentes de piritiona (también conocida como 1-hidroxi-2-piridinotona; 2-piridinotiol-1-óxido; 2-piridinotona; 2-mercaptopiridin-N-óxido; piridinotona; y piridinotona-N-óxido) son agentes biocidas eficaces, y se usan ampliamente como fungicidas y bactericidas en pinturas y fluidos de metalurgia. Las piritionas también se usan como fungicidas y bactericidas en productos de cuidado personal tales como champús anticaspa. Las sales metálicas polivalentes de piritiona son solamente poco solubles en agua e incluyen piritiona magnésica, piritiona de bario, piritiona de bismuto, piritiona de estroncio, piritiona de cobre, piritiona de cinc, piritiona de cadmio y piritiona de circonio. Las sales de piritiona divalentes más ampliamente usadas son piritiona de cinc y piritiona de cobre.

25 La piritiona de cinc y de cobre son útiles como agentes antimicrobianos activos contra bacterias gram positivas y gram negativas, hongos y levaduras. La piritiona de cinc se usa como un componente anticaspa en champús, mientras que se usan suspensiones técnicas de piritiona de cinc y/o piritiona de cobre como conservantes en pinturas y polímeros. Se describe síntesis de sales de piritiona polivalentes en la Patente de Estados Unidos N° 2.809.971 de Berstein *et al.* Otras patentes que describen compuestos y procesos similares para realizarlas incluyen las Patentes de Estados Unidos N° 2.786.847; 3.589.999; 3.590.035; 3.773.770.

30 Aunque se ha demostrado que los biocidas de piritiona son útiles para una amplia serie de aplicaciones como se ha resumido anteriormente, la utilidad de estos compuestos se limita al control de especies y cepas selectas de hongos y bacterias. Además, aunque se ha observado que concentraciones mayores de piritiona o sus sales combaten el crecimiento de una serie de organismos más amplia, la cantidad útil de piritiona o sus sales que puede añadirse a un producto comercial está limitada por consideraciones de eficacia y económicas y, en menor grado, preocupaciones ambientales y toxicológicas.

35 Los compuestos de cobre, tales como sulfato de cobre y óxido cuproso, se han usado ampliamente como fungicidas, antiincrustantes, y algicidas en una amplia serie de aplicaciones incluyendo pinturas, agua para piscinas y productos de madera tales como miembros estructurales para edificios o barcos. De forma similar, las sales inorgánicas de cinc tales como cloruro de cinc, sulfato de cinc y óxido de cinc, se han empleado como compuestos bacteriostáticos y/o fungistáticos en una amplia diversidad de productos incluyendo pinturas, revestimientos y antisépticos. Sin embargo, aunque las sales de cobre y sales de cinc son menos tóxicas que piritiona o sus sales, estos compuestos no poseen la alta eficacia biocida que se desea en muchas aplicaciones comerciales.

45 Se conocen en la técnica ciertas combinaciones de piritiona y cinc. De forma ilustrativa, las Patentes de Estados Unidos N° 5.854.266 y 5.883.154 desvelan una composición antimicrobiana acuosa protegida contra decoloración atribuible a la presencia de ion férrico o ion cúprico en la misma, en la que la composición comprende piritiona y una cantidad inhibidora de decoloración (entre 0,001% y 10%) de un compuesto de cinc seleccionado del grupo que consiste en sales de cinc de ácidos orgánicos, sales de cinc de ácidos inorgánicos, hidróxido de cinc, óxido de cinc y combinaciones de los mismos. En otra ilustración, la Patente de Estados Unidos N° 4.161.526 describe una sal de piritiona de blanco a amarillo crema o dipiritiona para aplicación a piel o pelo que contiene de 0,01% a 1% de la sal de cinc de un ácido orgánico o inorgánico, hidróxido de cinc, óxido de cinc o combinaciones de los mismos. Sin embargo, esta patente no describe ningún efecto ventajoso entre piritiona y la sal de cinc.

55 Aunque las bacterias y hongos han presentado problemas de contaminación microbiana durante muchos años, se han apreciado recientemente las biopelículas como una nueva fuente significativa de contaminación microbiana. Las biopelículas se caracterizan en general como agregados de células adheridas entre sí o a superficies por una capa extracelular de limo. Las biopelículas se encuentran habitualmente como contaminantes en fluidos de metalurgia debido a que estos fluidos contienen buenas fuentes de carbono para el crecimiento de los organismos que se encuentran en las biopelículas. Sin embargo, las altas concentraciones de biopelículas en fluidos de metalurgia dan como resultado el rápido deterioro del fluido y pueden provocar problemas y fallos del equipamiento.

60 El crecimiento de biopelículas en superficies también puede potenciar las tasas de corrosión de superficies metálicas y degradación de pinturas, revestimientos de superficie y los materiales de construcción que subyacen a estos revestimientos. En cascos de barcos, la presencia de biopelículas puede conducir a aumento del arrastre y puede

potenciar la colonización por bioincrustación de organismos invertebrados mayores. Las biopelículas son responsables con frecuencia de infecciones tanto cutáneas como internas. El aumento de la resistencia de las biopelículas a tratamientos antimicrobianos con frecuencia hace a las infecciones relacionadas con biopelícula más difíciles de tratar. Los dispositivos médicos, tales como implantes cardiacos y catéteres, e instrumentos médicos, tales como máquinas de diálisis y líneas de agua dentales también se contaminan por biopelículas y pueden propagar la infección.

Aunque se han realizado intentos previos para combatir el crecimiento y proliferación de biopelículas, estos esfuerzos han encontrado solamente éxito limitado. La investigación ha indicado que las células de las biopelículas son mucho más resistentes a desinfección que las células que viven en libertad, debido en gran parte a la capa de limo extracelular que actúa como un revestimiento protector. Además, se desarrollaron típicamente estrategias para combatir la contaminación microbiana hasta ahora en el laboratorio frente a organismos que viven en libertad, y se ha prestado poca o ninguna atención a determinar la eficacia de agentes antimicrobianos contra biopelícula. Desafortunadamente, las biopelículas resistentes generalmente no se ven afectadas por compuestos antimicrobianos empleados previamente. Si no se retiran o destruyen, las biopelículas pueden provocar una multitud de problemas en el funcionamiento de las aplicaciones fluidas, tales como corrosión, obstrucción, acumulación de limo en las superficies, malos olores, inestabilidad de los fluidos, tiempo de parada de las máquinas y similares.

Son patentes y publicaciones representativas adicionales que muestran el estado de la técnica en el área de la desinfección microbiana las siguientes:

La Patente de Estados Unidos N° 5.462.589 describe una composición compuesta de una sal de cobre y una piritona sódica, y quelados de las mismas. La mezcla se aplica secuencialmente o simultáneamente, fijando el conservante en la madera.

La Patente de Estados Unidos 4.654.213 describe una composición antimicrobiana en la que una sal soluble en agua de cinc potencia la actividad del aducto de $MgSO_4$ de 2,2'-ditiopiridina-1,1'-dióxido (MDS).

La Patente de Estados Unidos 4.370.325 describe una composición que contiene 2,2'-ditiopiridina-1,1'-dióxido o uno de sus aductos de sales metálicas, incluyendo $MgSO_4$ (MDS) y sales de Zn, para tratar irritación e inflamación de ojo y oído.

La Patente de Estados Unidos 4.235.873 describe una composición desodorante que contiene 2,2'-ditiopiridina-1,1'-dióxido o uno de sus aductos de sales metálicas, incluyendo sales de $MgSO_4$ (MDS) y Zn.

La Patente Británica GB 2 230 190 A describe una composición conservante que contiene una isotiazolona y el aducto de $ZnCl_2$ de 2,2'-ditiopiridina-1,1'-dióxido. Sin embargo, esta patente no describe ningún efecto ventajoso entre la piritona y la sal de cinc.

La solicitud de Patente Japonesa 6-134227 describe un filtro antibacteriano que incorpora ZnO o ZnO y piritona de cinc. Sin embargo, esta patente no describe ningún efecto ventajoso entre piritona y la sal de cinc.

La solicitud de Patente Japonesa 7-118103 describe una composición antimicrobiana para revestir tambores de lavadoras de acero inoxidable para evitar la incrustación en superficies interiores en la que se usa ZnO como un vehículo en un revestimiento de resina termoplástica ZPT. Sin embargo, esta patente no describe ningún efecto ventajoso entre piritona y la sal de cinc.

La solicitud de Patente Japonesa 06256689 describe revestimientos antifúngicos compuestos de zeolitas impregnadas con metales pesados, preferentemente plata, y un bencimidazol o una sal metálica de 2-piridiltio-1-óxido, preferentemente, cinc.

ZnO puede potenciar las actividad de hinoquitol, y ciertos antibióticos contra biopelículas artificiales de *S. aureus* (Effects of Zinc Oxide on the Attachment of *Staphylococcus aureus* Strains, H. Akiyama, *et al.*, J. Dermatol. Science 17: 67-74, 1998).

Se descubrió que la presencia de cobre metálico 0,2% o cinc metálico 0,2% reducía la actividad biocida de piritona sódica en 12 fluidos de metalurgia diferentes (E. O. Bennet *et al.* (1982) Int. Biodeterioration Bull. 18[1]: 7-12).

En consecuencia, lo que se necesita en la técnica es una composición biocida que ofrezca la eficacia biocida de piritona y sus derivados contra organismos que viven en libertad y biopelículas, que sea altamente eficaz y rentable, pero sin efectos ambientales y toxicológicos. Se cree que la presente invención es una respuesta a esa necesidad.

Sumario de la invención

En un aspecto, la presente invención se refiere a una composición antimicrobiana, adecuada para combustibles o lubricantes, que comprende una piritona o un complejo de piritona, y una fuente de cinc, cobre o plata; caracterizada

5 porque la fuente de cinc, cobre o plata se selecciona del grupo que consiste en sales de cinc, cobre o plata, óxidos de
 10 cinc, cobre o plata, hidróxidos de cinc, cobre o plata, sulfatos de cinc, cobre o plata, cloruros de cinc, cobre o plata,
 15 metales de cinc, cobre o plata, complejos de cinc, cobre o plata y combinaciones de los mismos, estando la relación en
 peso de dicha fuente de cinc, cobre o plata y dicha piritiona o dicho complejo de piritiona en el intervalo de
 aproximadamente 1:300 a aproximadamente 50:1; seleccionándose dicha fuente de cinc del grupo que consiste en
 acetato de cinc, óxido de cinc, carbonato de cinc, cloruro de cinc, sulfato de cinc, hidróxido de cinc, citrato de cinc,
 fluoruro de cinc, yoduro de cinc, lactato de cinc, oleato de cinc, oxalato de cinc, fosfato de cinc, propionato de cinc,
 salicilato de cinc, selenato de cinc, silicato de cinc, estearato de cinc, sulfuro de cinc, tanato de cinc, tartrato de cinc,
 valerato de cinc, gluconato de cinc, undecilato de cinc y combinaciones de los mismos, seleccionándose dicho complejo
 de piritiona del grupo que consiste en piritiona sódica, piritiona de cinc, y combinaciones de las mismas, estando la
 relación en peso de dicha fuente de cinc y dicho complejo de piritiona en el intervalo de aproximadamente 1:100 a
 aproximadamente 1:10 y teniendo dicha composición antimicrobiana un efecto biocida potenciado, que es mayor de lo
 que podría esperarse basándose en el efecto aditivo de los componentes individuales por sí solos, frente a
 microorganismos seleccionados del grupo que consiste en microorganismos que viven en libertad, microorganismos
 parasitarios, microorganismos adherentes, biopelículas y combinaciones de los mismos.

20 En un aspecto preferido, la presente invención se refiere a la composición antimicrobiana, comprendiendo dicha
 composición antimicrobiana agua en combinación con un disolvente orgánico, siendo dicho disolvente orgánico una
 alcanolamina.

25 En un aspecto preferido adicional, la presente invención se refiere a la composición antimicrobiana, en la que dicho
 complejo de piritiona es piritiona sódica y dicha fuente de cinc se selecciona del grupo que consiste en cloruro de
 cinc, sulfato de cinc y combinaciones de los mismos.

30 En un aspecto preferido más, la presente invención se refiere a la composición antimicrobiana, en la que dicha
 fuente de cinc se genera de forma electrolítica.

35 En otro aspecto preferido, la presente invención se refiere al uso de la composición antimicrobiana para tratar
 microorganismos seleccionados del grupo que consiste en microorganismos que viven en libertad, microorganismos
 parasitarios, microorganismos adherentes, biopelículas y combinaciones de los mismos en combustibles o
 lubricantes, tales como fluidos de metalurgia, fluidos de corte, fluidos de motor, fluidos de transmisión.

40 En otro aspecto más, la presente invención se refiere a un método para inhibir el crecimiento de microorganismos
 seleccionados del grupo que consiste en microorganismos que viven en libertad, microorganismos parasitarios,
 microorganismos adherentes, biopelículas y combinaciones de los mismos, caracterizado por las etapas de

- proporcionar un concentrado que contenga la composición antimicrobiana y los otros componentes de fluidos
 funcionales seleccionados del grupo de combustibles o lubricantes, tales como fluidos de metalurgia, fluidos de
 corte, fluidos de motor, fluidos de transmisión, comprendiendo la composición antimicrobiana una piritiona o un
 complejo de piritiona, y una fuente de cinc, cobre o plata; caracterizado por que la fuente de cinc, cobre o plata
 se selecciona del grupo que consiste en sales de cinc, cobre o plata, óxidos de cinc, cobre o plata, hidróxidos de
 cinc, cobre o plata, sulfatos de cinc, cobre o plata, cloruros de cinc, cobre o plata, metales de cinc, cobre o plata,
 complejos de cinc, cobre o plata y combinaciones de los mismos, estando la relación en peso de dicha fuente
 de cinc, cobre o plata y dicha piritiona o dicho complejo de piritiona en el intervalo de aproximadamente 1:300 a
 aproximadamente a 50:1; seleccionándose dicha fuente de cinc del grupo que consiste en acetato de cinc, óxido
 de cinc, carbonato de cinc, cloruro de cinc, sulfato de cinc, hidróxido de cinc, citrato de cinc, fluoruro de cinc,
 yoduro de cinc, lactato de cinc, oleato de cinc, oxalato de cinc, fosfato de cinc, propionato de cinc, salicilato de
 cinc, selenato de cinc, silicato de cinc, estearato de cinc, sulfuro de cinc, tanato de cinc, tartrato de cinc, valerato
 de cinc, gluconato de cinc, undecilato de cinc y combinaciones de los mismos, seleccionándose dicho complejo
 de piritiona del grupo que consiste en piritiona sódica, piritiona de cinc, y combinaciones de los mismos, estando
 la relación en peso de dicha fuente de cinc y dicho complejo de piritiona en el intervalo de aproximadamente
 1:100 a aproximadamente 1:10 y teniendo dicha composición antimicrobiana un efecto biocida potenciado, que
 es mayor que el que podría esperarse basándose en el efecto aditivo de los componentes individuales por sí
 solos, contra dichos microorganismos;
- diluir dicho concentrado a un fluido funcional de trabajo; y
- diluir dicho concentrado a un fluido funcional de trabajo; y
- poner en contacto dichos microorganismos con el concentrado diluido.

60 En un aspecto preferido, la presente invención se refiere al método en el que dicha composición antimicrobiana se
 mezcla con un medio acuoso.

65 En un aspecto preferido más, la presente invención se refiere al método, en el que dicha composición antimicrobiana
 se mezcla con agua o agua en combinación con uno o más disolventes orgánicos.

En un aspecto preferido más, la presente invención se refiere al método en el que dicho disolvente orgánico es una
 alcanolamina.

En un aspecto preferido más, la presente invención se refiere al método en el que el concentrado se diluye al fluido funcional de metalurgia a una tasa de dilución de entre 1:10 y 1:100.

5 En otro aspecto más, la presente invención se refiere a un concentrado para un fluido de metalurgia que contiene una cantidad total de hasta 15 por ciento en peso de la composición antimicrobiana.

Además para comparación, la presente descripción se refiere a aspectos adicionales.

10 En un aspecto la presente descripción se refiere a una composición antimicrobiana, que comprende: piritiona o un complejo de piritiona; y una fuente de cinc, cobre o plata seleccionada del grupo que consiste en sales de cinc, cobre o plata, óxidos de cinc, cobre o plata, hidróxidos de cinc, cobre o plata, sulfatos de cinc, cobre o plata, cloruros de cinc, cobre o plata, metales de cinc, cobre o plata, complejos de cinc, cobre o plata y combinaciones de los mismos; estando la relación en peso de la fuente de cinc, cobre o plata y la piritiona o el complejo de piritiona en el intervalo de aproximadamente 1:300 a aproximadamente 50:1; y teniendo la composición antimicrobiana un efecto biocida potenciado frente a microorganismos seleccionados del grupo que consiste en microorganismos que viven en libertad, microorganismos parasitarios, microorganismos adherentes, biopelículas y combinaciones de los mismos.

20 En otro aspecto, la presente descripción se refiere a un método para inhibir el crecimiento de microorganismos seleccionados del grupo que consiste en microorganismos que viven en libertad, microorganismos parasitarios, microorganismos adherentes, biopelículas y combinaciones de los mismos, que comprenden la etapa de poner en contacto los microorganismos con una composición antimicrobiana que comprende piritiona o un complejo de piritiona, y una fuente de cinc, cobre o plata seleccionada del grupo que consiste en sales de cinc, cobre o plata, óxidos de cinc, cobre o plata, hidróxidos de cinc, cobre o plata, sulfatos de cinc, cobre o plata, cloruros de cinc, cobre o plata, metales de cinc, cobre o plata, complejos de cinc, cobre o plata y combinaciones de los mismos; estando la relación en peso de la fuente de cinc, cobre o plata y la piritiona o el complejo de piritiona en el intervalo de aproximadamente 1:300 a aproximadamente 50:1; y teniendo la composición antimicrobiana un efecto biocida potenciado frente a microorganismos.

30 En otro aspecto más, la presente descripción se refiere a un combustible, fluido o lubricante, que comprende agua o un fluido de base orgánica y una composición antimicrobiana, comprendiendo la composición antimicrobiana piritiona o un complejo de piritiona; y una fuente de cinc, cobre o plata seleccionada del grupo que consiste en sales de cinc, cobre o plata, óxidos de cinc, cobre o plata, hidróxidos de cinc, cobre o plata, sulfatos de cinc, cobre o plata, cloruros de cinc, cobre o plata, metales de cinc, cobre o plata, complejos de cinc, cobre o plata y combinaciones de los mismos; estando la relación en peso de la fuente de cinc, cobre o plata y la piritiona o el complejo de piritiona en el intervalo de aproximadamente 1:300 a aproximadamente 50:1; y teniendo la composición antimicrobiana un efecto biocida potenciado frente a microorganismos seleccionados del grupo que consiste en microorganismos que viven en libertad, microorganismos parasitarios, microorganismos adherentes, biopelículas y combinaciones de los mismos.

40 En otro aspecto más, la presente descripción se refiere a un sustrato revestido que comprende un sustrato junto con un revestimiento en el sustrato, produciéndose el revestimiento: (a) poniendo en contacto el sustrato con una composición de revestimiento que comprende piritiona o un complejo de piritiona; y una fuente de cinc, cobre o plata seleccionada del grupo que consiste en sales de cinc, cobre o plata, óxidos de cinc, cobre o plata, hidróxidos de cinc, cobre o plata, sulfatos de cinc, cobre o plata, cloruros de cinc, cobre o plata, metales de cinc, cobre o plata, complejos de cinc, cobre o plata y combinaciones de los mismos; estando la relación en peso de la fuente de cinc, cobre o plata y la piritiona o el complejo de piritiona en el intervalo de aproximadamente 1:300 a aproximadamente 50:1; y teniendo la composición antimicrobiana un efecto biocida potenciado frente a microorganismos seleccionados del grupo que consiste en microorganismos que viven en libertad, microorganismos parasitarios, microorganismos adherentes, biopelículas y combinaciones de los mismos; y (b) secando la composición de revestimiento en el sustrato para producir el sustrato revestido.

55 En otro aspecto más, la presente descripción se refiere a una composición de revestimiento, que comprende: (a) un medio de base que comprende agua o un sistema de resina disolvente seleccionado del grupo que comprende en resinas vinílicas, alquídicas, epoxi, acrílicas, de poliuretano y de poliéster, y combinaciones de las mismas; y (b) un biocida que comprende una composición antimicrobiana que consiste esencialmente en piritiona o un complejo de piritiona; y una fuente de cinc, cobre o plata seleccionada del grupo que consiste en sales de cinc, cobre o plata, óxidos de cinc, cobre o plata, hidróxidos de cinc, cobre o plata, sulfatos de cinc, cobre o plata, cloruros de cinc, cobre o plata, metales de cinc, cobre o plata, complejos de cinc, cobre o plata y combinaciones de los mismos; estando la relación en peso de la fuente de cinc, cobre o plata y la piritiona o el complejo de piritiona en el intervalo de aproximadamente 1:300 a aproximadamente 50:1; y teniendo la composición antimicrobiana un efecto biocida potenciado frente a microorganismos seleccionados del grupo que consiste en microorganismos que viven en libertad, microorganismos parasitarios, microorganismos adherentes, biopelículas y combinaciones de los mismos.

65 En otro aspecto más, la presente descripción se refiere a una composición que comprende un plástico o una fibra tejida o no tejida, o un textil que comprende, en combinación, un plástico o una fibra y una composición

antimicrobiana que consiste esencialmente en piritiona o un complejo de piritiona; y una fuente de cinc, cobre o plata seleccionada del grupo que consiste en sales de cinc, cobre o plata, óxidos de cinc, cobre o plata, hidróxidos de cinc, cobre o plata, sulfatos de cinc, cobre o plata, cloruros de cinc, cobre o plata, metales de cinc, cobre o plata, complejos de cinc, cobre o plata y combinaciones de los mismos; estando la relación en peso de la fuente de cinc, cobre o plata y la piritiona o el complejo de piritiona en el intervalo de aproximadamente 1:300 a aproximadamente 50:1; y teniendo la composición antimicrobiana un efecto biocida potenciado frente a microorganismos seleccionados del grupo que consiste en microorganismos que viven en libertad, microorganismos parasitarios, microorganismos adherentes, biopelículas y combinaciones de los mismos.

En otro aspecto más, la presente descripción se refiere a una composición antimicrobiana para tratar microorganismos seleccionados del grupo que consiste en microorganismos que viven en libertad, microorganismos parasitarios, microorganismos adherentes, biopelículas y combinaciones de los mismos, que comprende: una sal de piritiona; y una sal metálica de cinc; estando la relación en peso de la sal metálica de cinc soluble en agua y la sal de piritiona en el intervalo de aproximadamente 1:300 a aproximadamente 50:1, y teniendo la composición antimicrobiana un efecto biocida potenciado frente a microorganismos que viven en libertad, microorganismos parasitarios, microorganismos adherentes, biopelículas y combinaciones de los mismos.

En otro aspecto más, la presente descripción se refiere a una composición adhesiva, que comprende: (a) un medio de base adhesiva; y (b) un biocida que comprende una composición antimicrobiana que consiste esencialmente en piritiona o un complejo de piritiona; y una fuente de cinc, cobre o plata seleccionada del grupo que consiste en sales de cinc, cobre o plata, óxidos de cinc, cobre o plata, hidróxidos de cinc, cobre o plata, sulfatos de cinc, cobre o plata, cloruros de cinc, cobre o plata, metales de cinc, cobre o plata, complejos de cinc, cobre o plata y combinaciones de los mismos; estando la relación en peso de la fuente de cinc, cobre o plata y la piritiona o el complejo de piritiona en el intervalo de aproximadamente 1:300 a aproximadamente 50:1; y teniendo la composición antimicrobiana un efecto biocida potenciado frente a microorganismos seleccionados del grupo que consiste en microorganismos que viven en libertad, microorganismos parasitarios, microorganismos adherentes, biopelículas y combinaciones de los mismos.

En otro aspecto más, la presente descripción se refiere a una composición de elastómero que comprende: (a) un medio de base elastomérica; y (b) un biocida que comprende una composición antimicrobiana que consiste esencialmente en piritiona o un complejo de piritiona; y una fuente de cinc, cobre o plata seleccionada del grupo que consiste en sales de cinc, cobre o plata, óxidos de cinc, cobre o plata, hidróxidos de cinc, cobre o plata, sulfatos de cinc, cobre o plata, cloruros de cinc, cobre o plata, metales de cinc, cobre o plata, complejos de cinc, cobre o plata y combinaciones de los mismos; estando la relación en peso de la fuente de cinc, cobre o plata y la piritiona o el complejo de piritiona en el intervalo de aproximadamente 1:300 a aproximadamente 50:1; y teniendo la composición antimicrobiana un efecto biocida potenciado frente a microorganismos seleccionados del grupo que consiste en microorganismos que viven en libertad, microorganismos parasitarios, microorganismos adherentes, biopelículas y combinaciones de los mismos.

En otro aspecto más, la presente invención se refiere a una composición sellante, que comprende: (a) un medio de base sellante; y (b) un biocida que comprende una composición antimicrobiana que consiste esencialmente en piritiona o un complejo de piritiona; y una fuente de cinc, cobre o plata seleccionada del grupo que consiste en sales de cinc, cobre o plata, óxidos de cinc, cobre o plata, hidróxidos de cinc, cobre o plata, sulfatos de cinc, cobre o plata, cloruros de cinc, cobre o plata, metales de cinc, cobre o plata, complejos de cinc, cobre o plata y combinaciones de los mismos; estando la relación en peso de la fuente de cinc, cobre o plata y la piritiona o el complejo de piritiona en el intervalo de aproximadamente 1:300 a aproximadamente 50:1; y teniendo la composición antimicrobiana un efecto biocida potenciado frente a microorganismos seleccionados del grupo que consiste en microorganismos que viven en libertad, microorganismos parasitarios, microorganismos adherentes, biopelículas y combinaciones de los mismos.

En otro aspecto más, la presente descripción se refiere a una composición de cuidado de la piel, que comprende: (a) una base de cuidado de la piel; y (b) un biocida que comprende una composición antimicrobiana que consiste esencialmente en piritiona o un complejo de piritiona; y una fuente de cinc, cobre o plata seleccionada del grupo que consiste en sales de cinc, cobre o plata, óxidos de cinc, cobre o plata, hidróxidos de cinc, cobre o plata, sulfatos de cinc, cobre o plata, cloruros de cinc, cobre o plata, metales de cinc, cobre o plata, complejos de cinc, cobre o plata y combinaciones de los mismos; estando la relación en peso de la fuente de cinc, cobre o plata y la piritiona o el complejo de piritiona en el intervalo de aproximadamente 1:300 a aproximadamente 50:1; y teniendo la composición antimicrobiana un efecto biocida potenciado frente a microorganismos seleccionados del grupo que consiste en microorganismos que viven en libertad, microorganismos parasitarios, microorganismos adherentes, biopelículas y combinaciones de los mismos.

En otro aspecto más, la presente descripción se refiere a un método para conservar material basado en celulosa, que comprende las etapas de: poner en contacto un material basado en celulosa con una composición antimicrobiana, que comprende piritiona o un complejo de piritiona; y una fuente de cinc, cobre o plata seleccionada del grupo que consiste en sales de cinc, cobre o plata, óxidos de cinc, cobre o plata, hidróxidos de cinc, cobre o plata, sulfatos de cinc, cobre o plata, cloruros de cinc, cobre o plata, metales de cinc, cobre o plata, complejos de

5 cinc, cobre o plata y combinaciones de los mismos; estando la relación en peso de la fuente de cinc, cobre o plata y la piritona o el complejo de piritona en el intervalo de aproximadamente 1:300 a aproximadamente 50:1, y teniendo la composición antimicrobiana un efecto biocida potenciado contra a microorganismos seleccionados del grupo que consiste en microorganismos que viven en libertad, microorganismos parasitarios, microorganismos adherentes, biopelículas y combinaciones de los mismos.

10 En otro aspecto más, la presente descripción se refiere a un método para conservar detergentes o tensioactivos, que comprende las etapas de: poner en contacto un detergente o tensioactivo con una composición antimicrobiana, que comprende: piritona o un complejo de piritona; y una fuente de cinc, cobre o plata seleccionada del grupo que
15 consiste en sales de cinc, cobre o plata, óxidos de cinc, cobre o plata, hidróxidos de cinc, cobre o plata, sulfatos de cinc, cobre o plata, cloruros de cinc, cobre o plata, metales de cinc, cobre o plata, complejos de cinc, cobre o plata y combinaciones de los mismos; estando la relación en peso de la fuente de cinc, cobre o plata y la piritona o el complejo de piritona en el intervalo de aproximadamente 1:300 a aproximadamente 50:1 y teniendo la composición antimicrobiana un efecto biocida potenciado frente a microorganismos seleccionados del grupo que consiste en microorganismos que viven en libertad, microorganismos parasitarios, microorganismos adherentes, biopelículas y combinaciones de los mismos.

20 En otro aspecto más, la presente descripción se refiere a una composición farmacéutica, que comprende: (a) un vehículo farmacéuticamente aceptable; y (b) una composición antimicrobiana, que comprende piritona o un complejo de piritona; y una fuente de cinc, cobre o plata seleccionada del grupo que consiste en sales de cinc, cobre o plata, óxidos de cinc, cobre o plata, hidróxidos de cinc, cobre o plata, sulfatos de cinc, cobre o plata, cloruros de cinc, cobre o plata, metales de cinc, cobre o plata, complejos de cinc, cobre o plata y combinaciones de los mismos; estando la relación en peso de la fuente de cinc, cobre o plata y la piritona o el complejo de piritona en el
25 intervalo de aproximadamente 1:300 a aproximadamente 50:1, y teniendo la composición antimicrobiana un efecto biocida potenciado frente a microorganismos seleccionados del grupo que consiste en microorganismos que viven en libertad, microorganismos parasitarios, microorganismos adherentes, biopelículas y combinaciones de los mismos.

30 Estos y otros aspectos resultarán evidentes tras la leer la siguiente descripción detallada de la invención.

Descripción detallada de la invención

35 Se ha descubierto ahora sorprendentemente, de acuerdo con la presente invención, que se proporciona una solución al problema de proporcionar una composición biocida que posea eficacia biocida potenciada en relación con una piritona o sus derivados por sí solos. Los presentes inventores han resuelto este problema desarrollando una composición antimicrobiana que comprende piritona o un complejo de piritona en combinación con una fuente de cinc, cobre o plata de acuerdo de la reivindicación 1. La composición de la invención presenta un efecto biocida potenciado, en relación con la piritona solamente, en una amplia serie de microorganismos en estado tanto de vida en libertad como en biopelícula. El rendimiento antimicrobiano es mayor de lo que podría esperarse basándose en el
40 efecto aditivo de los componentes individuales de esta composición. La eficacia biocida potenciada asociada con la composición de la presente invención permite el uso de cantidades menores del componente de piritona de la presente composición, en comparación con las cantidades empleadas convencionalmente de biocidas basados en piritona. La reducción en cantidad de piritona, a su vez, da como resultado la eliminación más eficaz de una amplia serie de microorganismos que viven en libertad, microorganismos parasitarios, microorganismos adherentes, biopelículas y combinaciones de los mismos a un menor coste.

45 Como se define en el presente documento, la expresión “efecto biocida potenciado” se refiere a una interacción entre el componente de piritona o sal de piritona y la fuente de ion metálico de la composición que da como resultado que el efecto biocida de la composición sea mayor que cada uno de los componentes tomados de forma individual. Por lo tanto, los resultados antimicrobianos exceden el efecto biocida esperado de la combinación basándose en el rendimiento de los componentes individuales.

50 Como se define en el presente documento, la expresión “composición de cuidado de la piel” se refiere a materiales aplicados por vía tópica a la piel que benefician, mejoran o potencian la condición de la piel, o tratan la piel que padece una afección infecciosa o de enfermedad. Tales composiciones y cuidado de la piel incluyen bases tales como bases de jabón, bases cosméticas, bases de medicamento, bases de crema, bases de emolientes y combinaciones de los mismos, así como otras bases conocidas en la técnica.

55 El siguiente análisis explica en detalle varias características particulares de las biopelículas. Como se define en el presente documento, el término “biopelícula” se refiere a cualquier agregado de células ancladas entre sí, o a superficies, por limo extracelular. Aunque la mayoría de los organismos unicelulares producen un revestimiento de limo protector, las células agregadas en biopelículas son físicamente diferentes de las células que viven en libertad y producen mucho más limo extracelular que células que viven en libertad. Las estructuras de limo que componen parte de la biopelícula son bastante complejas tanto biológica como arquitectónicamente. Están compuestas de agregados microbianos discretos (microcolonias) separados por canales de agua que pueden formar grandes
60 estructuras en forma de torre o forma de hongo. A medida que se desarrollan las biopelículas se separan células

que viven en libertad de la biopelícula y migran a través del ambiente en busca de nuevas áreas para colonizar y formar nueva biopelícula. En fluidos de metalurgia, una acumulación de biopelículas puede provocar muchos problemas, incluyendo deterioro/degradación del fluido, malos olores, corrosión, obstrucción de los filtros, líneas de transferencia, boquillas y grietas, incrustaciones en superficies de máquinas, tiempo de parada de las máquinas, vida más corta de las herramientas, incrustaciones y daños en la pieza de trabajo y similares. Como se ha mencionado anteriormente, las biopelículas también pueden potenciar la tasa de degradación de otros fluidos tales como pinturas u otros revestimientos de superficie. El equipamiento médico, tal como implantes cardíacos, catéteres, máquinas de diálisis, líneas de agua dentales y similares, también pueden contaminarse por biopelículas y propagar la infección.

Las biopelículas poseen una heterogeneidad física y química extensiva que no se encuentra en las células que viven en libertad que residen en el volumen del fluido. Debido a que las células de biopelículas están en contacto íntimo entre sí en la biopelícula, la interacción ecológica entre los organismos individuales puede volverse compleja y extensiva. Debido al alto grado de complejidad y heterogeneidad que está presente en una biopelícula, las células de biopelículas poseen parámetros metabólicos drásticamente diferentes en comparación con células que viven en libertad (por ejemplo, tasa metabólica, tasa de crecimiento, preferencia por nutrientes específicos, etc.). Además, las células halladas en biopelículas generalmente presentan una mayor diversidad de especies y tipos de organismos en comparación con células que viven en libertad halladas en el volumen del fluido.

Como se ha indicado anteriormente, la presente invención se refiere a una composición antimicrobiana, que comprende una piritiona o un complejo de piritiona; y una fuente de cinc, cobre o plata; caracterizada porque la fuente de cinc, cobre o plata se selecciona del grupo que consiste en sales de cinc, cobre o plata, óxidos de cinc, cobre o plata, hidróxidos de cinc, cobre o plata, sulfatos de cinc, cobre o plata, cloruros de cinc, cobre o plata, metales de cinc, cobre o plata, complejos de cinc, cobre o plata y combinaciones de los mismos; estando la relación en peso de dicha fuente de cinc, cobre o plata y dicha piritiona o dicho complejo de piritiona en el intervalo de aproximadamente 1:300 a aproximadamente 50:1; seleccionándose dicha fuente de cinc del grupo que consiste en acetato de cinc, óxido de cinc, carbonato de cinc, cloruro de cinc, sulfato de cinc, hidróxido de cinc, citrato de cinc, fluoruro de cinc, yoduro de cinc, lactato de cinc, oleato de cinc, oxalato de cinc, fosfato de cinc, propionato de cinc, salicilato de cinc, selenato de cinc, silicato de cinc, estearato de cinc, sulfuro de cinc, tanato de cinc, tartrato de cinc, valerato de cinc, gluconato de cinc, undecilato de cinc y combinaciones de los mismos, seleccionándose dicho complejo de piritiona del grupo que consiste en piritiona sódica, piritiona de cinc, y combinaciones de los mismos, estando la relación en peso de dicha fuente de cinc y dicho complejo de piritiona en el intervalo de aproximadamente 1:100 a aproximadamente 1:10 y teniendo dicha composición antimicrobiana un efecto biocida potenciado, que es mayor que el que podría esperarse basándose en el efecto aditivo de los componentes individuales por sí solos, frente a microorganismos seleccionados del grupo que consiste en microorganismos que viven en libertad, microorganismos parasitarios, microorganismos adherentes, biopelículas y combinaciones de los mismos. Cada uno de estos componentes se analizará en más detalle posteriormente.

La piritiona en su forma ácida, o un complejo de piritiona pueden usarse en la composición de la presente invención. Como se define en el presente documento, la expresión "complejo de piritiona" se refiere a combinaciones de una o más moléculas de piritiona y uno o más metales o ligandos, tales como, tales como sales de piritiona y aductos de piritiona.

Los ejemplos de sales de piritiona que son útiles en la presente composición incluyen piritiona sódica, piritiona potásica, piritiona de litio, piritiona de amonio, piritiona de cinc, piritiona de cobre, piritiona de calcio, piritiona de magnesio, piritiona de estroncio, piritiona de plata, piritiona de oro, piritiona de manganeso y combinaciones de los mismos. También pueden usarse sales de piritiona no metálicas, tales como la sal de etanolamina, sal de quitosano, y la sal de disulfuro de piritiona (que está disponible en el mercado como OMADINE MDS u OMDs). Las dos sales más preferidas de piritiona útiles en la presente invención son la sal de sodio (es decir, piritiona sódica) y piritiona de cinc. La piritiona sódica es un producto comercial bien conocido que habitualmente se realiza haciendo reaccionar 2-cloropiridina-N-óxido con NaSH y NaOH, como se ilustra en la descripción de la Patente de Estados Unidos N° 3.159.640. Puede realizar piritiona de cinc haciendo reaccionar 1-hidroxi-2-piridinotona (es decir, ácido de piritiona) o una sal soluble de la misma con una sal de cinc (por ejemplo, sulfato de cinc) para formar un precipitado de piritiona de cinc, como se ilustra en la Patente de Estados Unidos N° 2.809.971.

Los ejemplos de aductos de piritiona útiles incluyen 2,2'-ditiopiridina-1,1'-dióxido (también conocido como disulfuro de omadina) y complejos alcalinos o alcalinotérreos de 2,2'-ditiopiridina-1,1'-dióxido (por ejemplo, la sal de magnesio de 2,2'-ditiopiridina-1,1'-dióxido, también conocido como disulfuro de piritiona de magnesio o MDS):

Las fuentes de cinc, cobre o plata útiles en la composición de la presente invención incluyen, por ejemplo, metal de cinc, cobre o plata en bruto, sales de cinc, cobre o plata, óxidos de cinc, cobre o plata, hidróxidos de cinc, cobre o plata, sulfatos de cinc, cobre o plata, cloruros de cinc, cobre o plata, complejos de cinc, cobre o plata y combinaciones de los mismos. Como se define en el presente documento, el término "complejos" se refiere a una asociación de un ion metálico con un agente de formación de complejos (típicamente un ligando orgánico o inorgánico). Los ejemplos de agentes de formación de complejos incluyen, pero sin limitación, zeolitas, dióxido de titanio, carbono u otro soporte inerte, azoles, EDTA (ácido etilendiamintetraacético), EGTA (ácido etilen-bis-

(oxietilennitrilo)-tetra-acético), éteres de corona, criptatos, ciclodextrinas y similares. Las fuentes de cinc, cobre o plata usadas en la composición de la presente invención también puede generarse de forma electrolítica, por ejemplo a partir de un ánodo de plata, cobre o cinc.

5 Los ejemplos de sales de cinc que pueden usarse en la composición de la presente invención incluyen acetato de cinc, óxido de cinc, carbonato de cinc, hidróxido de cinc, cloruro de cinc, sulfato de cinc, citrato de cinc, fluoruro de cinc, yoduro de cinc, lactato de cinc, oleato de cinc, oxalato de cinc, fosfato de cinc, propionato de cinc, salicilato de cinc, selenato de cinc, silicato de cinc, estearato de cinc, sulfuro de cinc, tanato de cinc, tartrato de cinc, valerato de cinc, gluconato de cinc, undecilato de cinc y similares. También pueden usarse en la composición de la invención
10 combinaciones de sales de cinc.

Los ejemplos de sales de cobre adecuadas incluyen citrato disódico de cobre, trietanolamina de cobre, carbonato de cobre, carbonato de amonio cuproso, hidróxido cúprico, cloruro de cobre, cloruro cúprico, complejo de etilendiamina de cobre, oxiclورو de cobre, sulfato de oxiclورو de cobre, óxido cuproso, tiocianato de cobre y similares. También
15 pueden usarse en la composición de la invención combinaciones de estas sales de cobre. Además, también pueden usarse en la composición de la invención combinaciones de sales de cobre y sales de cinc.

Puede usarse también una diversidad de formas de plata en la composición de la invención. Los ejemplos de especies de plata útiles incluyen plata coloidal, sales de plata y complejos de plata, tales como bromuro de plata, cloruro de plata, citrato de plata, yoduro de plata, lactato de plata, nitrato de plata, óxido de plata, picrato de plata y
20 similares.

Además, otros iones metálicos pueden ser útiles en la composición de la presente invención como una fuente de iones metálicos. Otros iones metálicos útiles incluyen titanio, cobalto, cadmio, cromo, manganeso, platino, paladio, vanadio y similares.
25

Las cantidades útiles de las sales de cinc, cobre o plata y piritona o sales de piritona varían de aproximadamente 1:300 a aproximadamente 50:1, y más preferentemente de aproximadamente 1:100 a aproximadamente 1:10, y más preferentemente de aproximadamente 1:100 a aproximadamente 1:1, cada relación expresada basándose en
30 peso:peso.

La composición de la invención puede realizarse mezclando una o más fuentes seleccionadas de cinc y uno o más complejos de piritona en un medio o vehículo apropiado, o añadiendo los componentes individuales por separada a la mezcla o fluido funcional que se trate para transmitir protección antimicrobiana. Los medios o vehículos útiles para
35 la composición incluyen medios acuosos tales como agua, o agua en combinación con uno o más disolventes orgánicos. Los disolventes orgánicos útiles incluyen alcoholes, tales como metanol, etanol, alcanolaminas, éteres tales como glicol éteres, ésteres y similares.

La composición antimicrobiana de la invención es útil como un algicida, bactericida, fungicida, insecticida, protozoocida, y/o nematocida, y es particularmente útil en la inhibición del crecimiento de microorganismos que viven en libertad (incluyendo microorganismos saprofiticos) microorganismos parasitarios (incluyendo microorganismos intracelulares, multicelulares y unicelulares), microorganismos adherentes, biopelículas y combinaciones de los mismos. Los ejemplos de microorganismos que se tratan eficazmente por la composición de la invención incluyen:
45 *Pseudomonas aeruginosa*, *Aspergillus niger*, *Fusarium*, *Cephalosporium*, *Pseudomonas fluorescens*, *Pseudomonas rubescens*, *Pseudomonas stutzeri*, *Pseudomonas olearans*, *Alcaligenes faecalis*, *Escherichia coli*, *Citrobacter freundii*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, *Pityrosporum ovale* y similares. La composición antimicrobiana de la invención es un aditivo útil en fluidos industriales (por ejemplo, fluidos de metalurgia), pinturas, revestimientos, adhesivos, sellantes, elastómeros, productos de cuidado personal (por ejemplo, champús anticaspa, jabones, medicamentos de cuidados de la piel, cosméticos y similares), productos para piscinas, productos de madera,
50 productos de plástico, productos médicos, fibras tejidas o no tejidas (por ejemplo, algodón, lana, seda, lino, cuero y similares), textiles, o cualquier otra aplicación en la que deba detenerse o ralentizarse el crecimiento de microorganismos, y particularmente crecimiento de biopelículas.

Una aplicación de uso significativa para las composiciones antimicrobianas de la presente invención es en combustibles, fluidos o lubricantes, tales como fluidos de metalurgia, fluidos de corte, fluidos de motor, fluidos de transmisión, y similares. Estos fluidos funcionales se proporcionan típicamente como un concentrado que contiene la composición antimicrobiana y los otros componentes del fluido funcional. En el concentrado se proporciona una cantidad suficiente de la composición antimicrobiana de modo que el fluido funcional "de trabajo" contenga una cantidad biocídicamente eficaz de la misma. Para satisfacer este requisito, el concentrado para un fluido de
60 metalurgia, por ejemplo, preferentemente contiene una cantidad total de hasta aproximadamente 15 por ciento en peso, o más, de la composición antimicrobiana, proporcionando de este modo hasta aproximadamente 1.500 ppm o más, de la composición antimicrobiana en el fluido de trabajo basándose en una proporción de dilución del concentrado y el fluido de trabajo de entre aproximadamente 1:10 y aproximadamente 1:100.

65 Las composiciones antimicrobianas de la presente invención también son útiles en revestimientos tales como pinturas, incluyendo pinturas domésticas de interiores y exteriores, pinturas industriales y comerciales. Se obtienen

resultados particularmente ventajosos cuando se utilizan las composiciones antimicrobianas de la presente invención, preferentemente en una cantidad total de entre aproximadamente 0,01% y aproximadamente 10% en peso basándose en el peso de la pintura, como conservantes en lata durante el almacenamiento y antes del uso de la pintura. Aunque las composiciones antimicrobianas también son adecuadas para su uso junto con pinturas marinas para su uso, por ejemplo, en cascos de barcos, debería tenerse cuidado para evitar lixiviación de los componentes solubles de la composición fuera de la pintura. La lixiviación puede controlarse adecuadamente mediante el uso de técnicas de encapsulación conocidas.

La composición de pintura de la presente invención puede usarse como una pintura para materiales naturales o sintéticos, por ejemplo, madera, papel, metales, textiles y plásticos. Es particularmente adecuada como una pintura de exteriores, y excelente para su uso como una pintura marina.

Además de pinturas, la composición antimicrobiana de la presente invención también es útil como un aditivo para otros revestimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, la composición antimicrobiana de la invención puede añadirse a un revestimiento realizado a partir de una base de una mezcla de dispersión de polímero de uretano, una emulsión de polímero acrílico de metilmetacrilato hidroxilado, y un reticulador para formar un revestimiento que es resistente a crecimiento microbiano.

La composición antimicrobiana de la presente invención también es útil como un aditivo en adhesivos, particularmente adhesivos basados en agua, para ralentizar o detener el crecimiento microbiano. La naturaleza basada en agua de este tipo de adhesivo mitiga el uso y eliminación de compuestos orgánicos tóxicos. La regulación gubernamental del uso y eliminación de sustancias orgánicas tóxicas ha obligado a muchos fabricantes a usar composiciones basadas en agua. Además, la naturaleza basada en agua de este tipo de composiciones adhesivas da como resultado que se generan menos gases orgánicos volátiles durante los procesos de aplicación y secado.

En una realización, la composición antimicrobiana de la presente invención puede añadirse a una base adhesiva basada en agua realizada a partir de, entre otras, una combinación de resinas de uretano alifático basadas en agua. En otra realización, la composición antimicrobiana de la presente invención puede añadirse a una base adhesiva basada en agua compuesta de, entre otras cosas, una dispersión de estireno-butadieno/látex (denominada "SBR") y una dispersión de poliuretano alifático acuosa. Como ejemplo, puede usarse el siguiente medio de base adhesiva:

COMPONENTE	PARTES HÚMEDAS
Aceite	55,0
Resina de hidrocarburo	45,0
Ácido de Rosina	10,0
Tensioactivo	1,6
Urea	2% seco/seco
Hidróxido potásico	40,00
Pasta de arcilla	190
Látex SBR	94
Espesante de poliacrilato	18,0

Se apreciará, sin embargo, que puede usarse cualquier base adhesiva en combinación con la composición antimicrobiana de la presente invención.

La composición antimicrobiana de la presente invención también puede añadirse a un sellante o un elastómero para proporcionar control o eliminar el crecimiento microbiano en esas composiciones. Las composiciones de sellante o elastómero conocidas típicamente incluyen un medio de base compuesto de uretano, poliuretano o una prepolímero de uretano y se combinan frecuentemente con catalizadores u otros agentes para proporcionar a la composición de sellante o elastómero cualidades deseadas. Se sabe que otros sellantes y elastómeros están hechos de dienos conjugados, copolímeros de estireno-butadieno, polímeros de estireno, copolímeros aleatorios de dienos conjugados e hidrocarburos aromáticos de vinilo, cloroprenos (por ejemplo, neoprenos), isoprenos (por ejemplo, látex natural), poliacrilatos y polisiloxanos (por ejemplo, gomas de silicona). Se proporcionan ejemplos de composiciones de base de elastómero y sellante en las Patentes de Estados Unidos N° 4.374.237; 4.687.533; 4.374.237; 5.844.021; 4.410.644; 4.595.724; y 4.925.894.

Las composiciones de la presente invención son útiles, en cualquiera de la diversidad de aplicaciones descritas en el presente documento, como desinfectantes y conservantes, en una forma líquida o sólida para untar, sola o en combinación con un vehículo inerte tal como agua, hidrocarburos líquidos, etanol, isopropanol o similares. La composición antimicrobiana de la presente invención es particularmente útil en una base de jabón, cuidado de la piel o cosmético para actuar como un conservante. La composición de la invención puede emplearse usando procedimientos convencionales para combatir bacterias y hongos en diversos sustratos, y puede aplicarse a organismos bacterianos o fúngicos o sus sustratos en una cantidad antimicrobiana por procedimientos convencionales tales como pulverización, inmersión, impregnación por empapado y similares.

La composición de la presente invención también es útil como un conservante para madera u otros materiales basados en celulosa, tales como maderas, papel, cartón y similares, en los que puede producirse crecimiento microbiano. Los ejemplos de usos de la presente invención en la conservación de madera y materiales basados en celulosa incluyen, pero sin limitación, maderas encontradas en los muelles, cascos de barcos, terrazas de patios, palés de almacenamiento u otros materiales de construcción y/o estructurales. La composición de la presente invención también puede usarse como un conservante para detergentes y/o tensioactivos, tales como detergentes o tensioactivos iónicos, no iónicos y zwitteriónicos habitualmente conocidos en la técnica y en los que el crecimiento de microorganismos es problemático.

La composición de la presente invención también puede usarse como una composición farmacéutica para combatir el crecimiento de cualquiera de los organismos microbianos anteriores en un paciente que padece su infección sistémica. La composición farmacéutica de la invención se administra preferentemente por vía interna, por ejemplo, por vía intravenosa, en forma de preparaciones farmacéuticas convencionales, por ejemplo en vehículos farmacéuticamente aceptables enterales o parenterales convencionales, tales como agua, gelatina, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, gomas, alcohol, vaselina o similares. La composición farmacéutica puede estar en formas sólidas convencionales, por ejemplo, comprimidos, grageas, supositorios, cápsulas o similares, o formas líquidas convencionales, tales como suspensiones, emulsiones o similares. Si se desea, pueden esterilizarse y/o contener adyuvantes farmacéuticos convencionales, tales como conservantes, agentes estabilizadores, agentes humectantes, agentes emulsionantes, tamponantes, o sales usados para el ajuste de la presión osmótica. Las preparaciones farmacéuticas también pueden contener otros materiales terapéuticamente activos. La preparación farmacéutica de la invención debería incluir una cantidad del compuesto de la invención eficaz para actividad antimicrobiana. La dosificación eficaz dependerá de la actividad antimicrobiana y toxicidad del compuesto particular empleado y está por lo tanto dentro de la experiencia habitual de la técnica determinarla para cualquier mamífero hospedador particular u otro organismo hospedador. Las dosificaciones adecuadas pueden estar, por ejemplo, en el intervalo de aproximadamente 0,5-15 mg por kg para un ser humano.

La presente invención permite el uso de cantidades reducidas del biocida primario de piritiona, junto con co-biocida de sal metálica soluble en agua que es más barato que el biocida primario, proporcionando de este modo una composición antimicrobiana que es económica de producir y que posee la característica anteriormente mencionada de eficacia antimicrobiana potenciada contra una diversidad de microorganismos.

Se pretende que los siguientes ejemplos ilustren, pero no limiten de ningún modo el alcance de la presente invención. Todas las partes y porcentajes están en peso y todas las temperaturas están en grados Celsius a no ser que se indique de forma explícita de otro modo.

Ejemplos

EJEMPLO 1: El efecto de Cu (II) 0,5 ppm en la concentración Inhibidora Mínima (MIC) de Piritiona Sódica (NaPT)

Se diluyeron en serie NaPT y piritiona de cobre (CuPT₂) en placas de microtitulación en Caldo de Soja Trípico (TSB). También se diluyó NaPT en TSB modificado con 1 ppm de Cu (II) (CuSO₄•5H₂O). Se añadieron volúmenes iguales de suspensión bacteriana (10⁶ bacterias por mililitro de TSB) que contenía *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027 o suspensión de esporas fúngicas (10⁵ esporas por mililitro de TSB) que contenían *Aspergillus niger* ATCC 6275 o especies de *Fusarium* y *Cephalosporium* aisladas de fluido de metalurgia contaminado a cada pocillo de placa de microtitulación y las placas se incubaron 28 °C. Se prepararon controles para cultivos inoculados con TSB con y sin Cu (II). Después de un periodo de 4 a 8 días, se observó la concentración mínima de biocida que provoca la inhibición del crecimiento visible. Los resultados se muestran en la Tabla 1.

Como se muestra en la Tabla 1, Cu (II) no tuvo efecto por sí mismo o en la MIC de NaPT contra la bacteria, pero redujo la MIC_{NaPT} de cuatro a dieciséis veces para los hongos. El pH del medio de caldo de cultivo no se vio influido por el ion de cobre.

El efecto antifúngico de CuPT₂ para *Aspergillus niger* fue mayor que el de NaPT. La MIC molar de CuPT₂ (0,051 mM) fue un diecisieteavo de la de NaPT. Sin embargo, la cantidad de CuPT₂ (0,008 mM) formada teóricamente en la mezcla (Cu (II) 0,5 ppm + NaPT8 ppm) fue significativamente menor que la MIC_{CuPT2}. Por lo tanto, la potenciación de la actividad biocida de NaPT no puede atribuirse simplemente a la formación de las especies de CuPT₂ más activas.

TABLA 1

Organismo de Ensayo *	MIC (ppm)			
	Cu(II)	NaPT (sin Cu)	NaPT (con Cu 0,5 ppm)	CuPT2
Bacterias:				
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	>0,5	256	256	>1024
Hongos:				
<i>Aspergillus niger</i>	>0,5	128	8	16

Organismo de Ensayo *	MIC (ppm)			
	Cu(II)	NaPT (sin Cu)	NaPT (con Cu 0,5 ppm)	CuPT2
<i>Fusarium sp.</i>	>0,5	256	8	-
<i>Cephalosporium sp.</i>	>0,5	64	16	-

* *P. aeruginosa* se incubó 5 – 6 días; *A. niger* se incubó 7 – 8 días; *Fusarium* y *Cephalosporium* se incubaron 5 días.

EJEMPLO 2: Interacciones de Sales de Piritiona e Ion de Zn(II): Ensayo de Zona de Inhibición

5 Los cultivos de bacterias se dejaron crecer durante 24 h en Agar de Soja Tríptico (TSA), y se prepararon suspensiones que contenían 10^8 células por mililitro de agua estéril. Las placas de TSA se inocularon con hisopos de algodón estériles y discos de papel de 6,5 mm estériles empapados en soluciones que contenían soluciones de piritiona 0,135% (NaPT y el aducto de $MgSO_4 \cdot 3H_2O$ de 2,2'-ditiopiridina-1,1'-dióxido (MDS) en agua, o piritiona de cinc (ZPT) en dimetilsulfóxido (DMSO)), $ZnCl_2$ 0,10% o una mezcla molar 1:1 de piritiona y $ZnCl_2$. Se aplicaron los discos y las placas se incubaron a 28 °C durante 24 h. El diámetro de cada zona de inhibición se midió con una regla. Los resultados se muestran en la Tabla 2.

10 Como se muestra en la Tabla 2, el cloruro de cinc no produjo por sí mismo zona de inhibición para ninguno de los tres cultivos y redujo la zona de inhibición para algunas mezclas, pero aumentó la zona de inhibición de MDS para *Pseudomonas aeruginosa*, lo que indica un efecto favorable.

15

Tabla 2
Zona de inhibición (mm)

Solución de Ensayo	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 27217	<i>Escherichia coli</i> ATCC 10536	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> NCIMB 6749
DMSO	0	0	0
$ZnCl_2$, 0,1%	0	0	0
NaPT, 0,135%	31	35	8
ZPT, 0,135%	27	31	10
MDS, 0,135%	28	31	0
NaPT, 0,135% + $ZnCl_2$, 0,1%	27	24	8
ZPT, 0,135% + $ZnCl_2$, 0,1%	26	27	10
MDS, 0,135% + $ZnCl_2$, 0,1%	28	32	9

EJEMPLO 3: Interacciones de Sales de Piritiona e Ion de Zn(II) y Ag(I): Ensayo de Concentración Inhibidora Mínima en Damero

20 Se ensayaron mezclas de piritiona y cinc o plata en diversas proporciones con respecto a eficacia relativa por una modificación de procedimiento descrito por Dougherty, *et al.*

25 Para evaluar el ion de Zn (Tabla 3a), se diluyeron en serie soluciones madre acuosas de piritiona y sales de cinc ($ZnSO_4$ o ZnO) y mezclas de las dos en TSB en placas de microtitulación. Se añadieron volúmenes iguales de bacterias (10^6 células/ml) u hongos (10^5 esporas/ml) a cada pocillo de placa de microtitulación. Las placas se incubaron a 28 °C durante 3 días (bacterias) o 5 días (hongos), y se determinó la concentración inhibidora mínima (MIC) de biocida. Se determinó la Concentración Inhibidora Fraccional (FIC = Concentración de biocida en una mezcla inhibidora dividida por la MIC del biocida puro), y se calculó el Índice de FIC (suma de las dos FIC). El tipo de interacción se categorizó de acuerdo con la magnitud del Índice: Sinérgico (<1), Aditivo (1) o Antagonista (>1).

30

Tabla 3a – Interacción de Piritionas con Sales de Cinc

Organismo de Ensayo	MIC (ppm)				
	Sal de piritiona	Zn(II)	Piritiona	Zn(II)/ piritiona	Índice de FIC
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 27217	NaPT+ $ZnSO_4$	200	0	-	-
		50	≤1	≥50/1	≤0,5
		25	≤1	≥25	≤0,8
		12,5	2	6/1	0,6
		6,3-0,8	4	2/1-1/5	1,0
	ZPT+ $ZnSO_4$	0	4	-	-
		200	0	-	-
		50	1	50/1	0,5
		25-12,5	2	13/1-6/1	0,6-0,6
		6,3 - 0,8	4	2/1 - 1/5	1,0

ES 2 401 323 T3

Organismo de Ensayo	Sal de piritiona	MIC (ppm)			Índice de FIC
		Zn(II)	Piritiona	Zn(II)/ piritiona	
		0	4	-	-
	MDS+ZnSO ₄	200	0	-	-
		50	1	50/1	0,4
		25	2	13/1	0,3
		12,5-6,3	4	3/1 - 2/1	0,5 - 0,6
		3,1 - 0,8	8	1/3-1/10	1,0
		0	8	-	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> NCIMB 6749	NaPT+ZnSO ₄	>200	0	-	-
		50	8	6/1	<0,3
		25	16	2/1	<0,3
		12,5	64	1/5	<0,6
		6,3 - 0,8	128	1/20-1/160	<1,0
		0	128	-	-
	ZPT+ZnSO ₄	>200	0	-	-
		50-12,5	16	3/1-1/1	<(0,1-0,3)
		6,3	128	1/20	<0,5
		3,1 - 0,8	256	83/1 - 320/1	<1,0
		0	256	-	-
	MDS+ZnSO ₄	<200	0	-	-
		50-25	32	2/1 - 1/1	<(0,2-0,3)
		12,5	128	1/10	<0,2
		6,3	512	1/81	<0,5
3,1 - 0,8		1024	1/330-1/1280	<1,0	
	0	1024	-	-	
<i>Fusarium sp.</i>	NaPT+ZnSO ₄	>200	0	-	-
		50 - 6,3	51	1/1 -1/8	<(0,2-0,4)
		3,1 -1,6	103	1/33 -1/64	<0,3
		0,8	205	1/256	<0,5
		0	411	-	-
	ZPT+ZnSO ₄	<200	0	-	-
		50-25	256	1/5 - 1/10	<(4,1 - 4,3)
		12,5	128	1/10	<2,1
		6,3	64	1/10	<1,0
		3,1	128	1/41	<2,0
		1,6 - 0,8	64	1/40 - 1/80	<1,0
		0	64	-	-
	MDS+ZnSO ₄	>200	0	-	-
		50-6,3	115	½ - 1/18	<(0,1 -0,3)
		3,1	230	1/75	<0,2
1,6		461	1/288	<0,3	
0,8		1843	1/2300	<1,0	
	0	>1843	-	-	
<i>Ps. Aeruginosa</i> ATCC 9027	ZPT+ZnO	>1645	0	-	-
		51	64	1/1	<0,16
		0	512	-	-
<i>Aspergillus niger</i> ATCC 6275	ZPT+ZnO	>1645	0	-	-
		206	32	6/1	<0,63
		0	64	-	-

De forma consecuente con el ejemplo anterior, Zn(II) potenció la actividad de MDS. Los Índices de FIC fueron <1 para el intervalo de Zn(II)/MDS de 1/288 a 50/1 para dos bacterias y un hongo (Tabla 3a). Sin embargo, la interacción no fue técnicamente sinérgica, debido que el reactivo de Zn²⁺ por sí mismo no produjo efecto detectable a las concentraciones usadas. En contraste con los resultados del Ejemplo 1, Zn(II) potenció sorprendentemente las actividades de las otras dos piritionas. Los Índices de FIC fueron <1,0 para el intervalo de Zn(II)/piritiona de 1/256 a ≥50/1.

El complejo de cinc de piritiona (ZPT) y la sal de sodio de piritiona (NaPT) y sales de plata se ensayaron en diversas relaciones de acuerdo con el procedimiento en damero descrito anteriormente. Brevemente, se ensayaron mezclas de piritionas e iones de plata en diversas proporciones con respecto a eficacia relativa por el procedimiento modificado de Dougherty *et al.* descrito anteriormente. Se diluyeron en serie soluciones madre acuosas de piritionas

ES 2 401 323 T3

5 y sales de plata (Ag₂O o AgCl) y mezclas de los dos en placas de microtitulación en caldo de soja de triptona (TSB), pH 7,3 (bacterias y *Candida*) o Medio de Ushijima (Microbiol. Immunol. 25:1109, 1981), pH 5,5 (*Pyrosporium*). Se añadieron volúmenes iguales de bacterias (10⁶ células/ml) u hongos (10⁵ esporas/ml) a cada pocillo de placas de microtitulación. Las placas se incubaron a 35 °C durante 1 a 2 días, y se determinó la concentración inhibidora mínima (MIC) de biocida. Se determinó la Concentración Inhibidora Fraccional (FIC, concentración de biocida en una mezcla inhibidora dividida por la MIC del biocida puro) de cada biocida, y se calculó el Índice de FIC ("S" suma de las dos FIC). El tipo de interacción se categoriza de acuerdo con la magnitud del Índice, en el que la sinérgica se define como <1, la aditiva es aproximadamente 1 y la antagonista es >1.

10 Tabla 3b – Interacción de Piritonas con Sales de Plata

Organismo	MIC (ppm)			Relación o relaciones de (PT/Ag ⁺¹)	S
	ZPT	NaPT	Ion de Ag ⁺¹		
<i>Staphylococcus aureus</i> 27217	4	-	(Fuente: Ag ₂ O) 0	-	-
	4	-	0,9-3,7	4,30-1,07	1,03-1,13
	2	-	7,4	0,27	0,75
	1	-	14,9	0,07	0,75
	0	-	29,8	-	-
	-	4	0	-	-
	-	4	0,9	4,30	1,03
	-	2	1,90-7,40	1,05-0,26	0,56-0,75
	-	0,25	14,9	0,02	0,56
	-	0	29,8	-	-
<i>Escherichia coli</i> 10536	8	-	0	-	-
	2	-	0,9	2,15	0,75
	0,25	-	0,9	0,25	0,53
	0	-	1,9	-	-
	-	16	0	-	-
	-	1	0,9-1,9	1,02-0,54	0,19-0,31
	-	0,5	3,7	0,13	0,53
-	0	7,4	-	-	
<i>Staphylococcus aureus</i> 27217	-	8	(Fuente: AgCl ₂) 0	-	-
	-	16	0	106,24	2,03
	-	8	0,15	26,56-6,64	1,03-1,13
	-	2	0,3-1,2	0,86	0,50
	-	0,25	2,3	0,05	0,53
	-	0	4,7 9,5	-	-
<i>Escherichia coli</i> 10536	-	16	0	-	-
	-	16	0,8-1,5	21,24-10,62	1,04-1,08
	-	4	2,3	1,77	0,38
	-	1	2,3	0,44	0,18
	-	0,5	4,5	0,11	0,27
	-	0,13	9,79	0,01	0,53
-	0	18,8	-	-	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 9027	-	256	0	-	-
	-	256	0,1-3,8	340,00-68,00	1,0-2,0
	-	2-1	0,8	2,36-1,18	0,27-0,26
	-	4-1	1,9	2,12-0,53	0,52-
	-	8-2	3,8	2,12-0,53	0,56
-	0	3,8	-	1,03- 1,01-	
<i>Candida albicans</i> 10251	-	16	(Fuente: AgCl ₂) 0	-	-
	-	16	0,8-1,5	21,25-10,62	1,08-1,16
	-	8	2,3	3,54	0,74
	-	2	4,5	0,44	0,59
	-	0	9,8	-	-
<i>Pityrosporium ovale</i> 1452	-	4	0	-	-
	-	2	0,2	13,28	0,63
	-	1	0,3	3,32	0,50
	-	0,5	0,6	0,83	0,63
	-	0	1,2	-	-

Como se muestra en la Tabla 3b, tanto las sales de plata como las piritionas mostraron inhibición sinérgica de bacterias tanto Gram positivas como Gram negativas y levaduras, incluyendo el agente causante de caspa.

EJEMPLO 4: Eficacia de una Mezcla de NaPT e Iones de Zn o Cu en una Emulsión de Fluido de Metalurgia

Se añadió una mezcla de 250 ppm (v/v) de NaPT (40% activa) y 10 ppm de Cu (II) ($\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$) o Zn(II) ($\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$) a un fluido de metalurgia (MWF). Se preparó una emulsión a partir de dilución al 5% de un concentrado, que consistía en aceite mineral (83,5%), hidrocarburo sulfonado (10,7%), ácido oleico (1,0%), trietanolamina (0,8%), metil tallowato (3,0%) y propilenglicol éter (1,0%) y se distribuyó en matraces de Erlenmeyer. Cada muestra se expuso dos veces durante un periodo de 40 días a 10^7 células de bacterias y 10^5 esporas fúngicas por mililitro de emulsión. La exposición consistió en siete cepas de bacterias y 2 cepas de hongos aisladas originalmente de fluido de metalurgia contaminado: *Pseudomonas rubescens* NCIMB 12202, *Pseudomonas stutzeri* sp., *Pseudomonas fluorescens* NCIMB 12202, *Pseudomonas aeruginosa* CIMB 6749, *Pseudomonas olevorans* NCIMB 6576, *Alcaligenes faecalis* sp., *Citrobacter freundii* CIMB 12203, *Fusarium* sp., y *Cephalosporium* sp. Los fluidos se agitaron continuamente en un agitador rotatorio, y las bacterias y hongos supervivientes se enumeraron periódicamente por recuentos en placas viables en Agar de Soja Trípico.

Cu(II) (10 ppm), por sí sólo, tuvo poco efecto en la reducción del crecimiento de hongos. Sin embargo, la combinación de Cu(II) y NaPT mostró un efecto fungicida potenciado (Figura 2). Como se muestra en la Figura 1, Cu(II), por sí mismo, redujo significativamente los recuentos bacterianos hasta la segunda exposición, mientras que Cu(II) + NaPT mostraron solamente una ligera mejora frente a la eficacia antibacteriana de NaPT, supuestamente el resultado de la conversión de NaPT a la sal de Cu menos soluble en agua de piritiona.

El efecto favorable de Zn(II) en la eficacia de NaPT fue mucho más pronunciado que el efecto observado con Cu(II). Las actividades antibacterianas y antifúngicas aumentaron significativamente y persistieron hasta la segunda exposición (Figuras 1 y 2). Las concentraciones de 1 y 100 ppm de Zn(II) produjeron potenciaciones proporcionales de la eficacia de NaPT.

EJEMPLO 5: Investigación de la eficacia de una mezcla de piritiona y sales metálicas para inhibir el crecimiento de biopelículas en fluidos de metalurgia

Se realizaron experimentos para investigar la eficacia de la composición de la presente invención para inhibir la supervivencia, el crecimiento y la proliferación de poblaciones que viven en libertad y de biopelículas de bacterias y hongos en fluidos de metalurgia. Los microorganismos de ensayo incluyeron dos especies bacterianas, *P. aeruginosa* 9027 y *E. coli* 8739, y un aislado fúngico, *Fusarium* sp. Los fluidos de metalurgia (MWF) empleados incluyeron MWF de aceite soluble 5%, MWF semi-sintético 5% o MWS sintético 5%. Para ensayar frente a bacterias, los fluidos de metalurgia se complementaron con 2% (relación en peso (p:p)) de extracto de levadura 5 g/l (Difco). Los fluidos de metalurgia se complementaron con 2% (en peso (p:p)) de Caldo de Soja Trípico (Difco) para ensayos fúngicos.

Para cada experimento, se añadieron tres ml de un fluido de metalurgia 5% a cada uno de doce tubos de cultivo de vidrio estériles, de 16 mm X 150 mm. Cada tubo contenía un disco de policarbonato (12,70 mm de diámetro X 3,18 mm de grosor) que actuó como una superficie para unión de biopelículas. Para ensayos bacterianos, se añadieron *P. aeruginosa* 9027 o *E. coli* 8739 a los tubos a concentraciones finales de 10^7 células/ml. Se añadió *Fusarium* sp. a los tubos hasta concentraciones finales de 10^5 esporas/ml para los ensayos fúngicos. Los tubos se incubaron durante 3 días a 28 °C y 180 rpm.

Después de la incubación, se asignaron de forma aleatoria tres tubos de cultivo repetidos a cuatro grupos de tratamiento que recibieron los siguientes tratamientos: control no tratado, piritiona 100 ppm o 50 PPM (concentración final), Zn (II) ($\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$) 10 ppm (concentración final), o piritiona 100 PPM o 50 PPM + Zn (II) 10 ppm (concentraciones finales). Después de haberse realizado las adiciones de tratamientos, los tubos de cultivo volvieron a incubación a 28 °C, 180 rpm durante 4 días adicionales.

Después de 4 días, los tubos de cultivo se retiraron del incubador y se determinaron los recuentos viables de organismos del volumen de fluido de MWF y la biopelícula usando técnicas de dilución en serie y siembra en placas en gotas. Para las biopelículas, se retiraron discos de policarbonato de los tubos, se aclararon por inmersión en tres lavados sucesivos de agua desionizada para retirar las células unidas débilmente y se transfirieron a tubos de cultivo de 25 mm X 150 mm que contenían 10 ml de agua desionizada estéril. Las biopelículas se retiraron de los discos y se resuspendieron agitando tubos en vórtex durante 30 segundos. Las bacterias se sembraron en placas de Agar R2A y se incubaron a 37 °C. Los hongos se sembraron en placas de Agar de Malta y se incubaron a 28 °C. Se determinaron las unidades formadoras de colonias medias por ml (para el volumen) y por cm cuadrado (cm^2) de biopelícula para cada tratamiento experimental.

Las Tablas 4a-b muestran los resultados de experimentos que ensayan la eficacia de NaPT 100 PPM o ZPT 50 PPM en combinación con iones de Zn(II) 10 PPM frente a microorganismos que viven en libertad y de biopelículas en tres fluidos de metalurgia y en Caldo de Soja Trípico (TSB). Los microorganismos expuestos en estos ensayos incluyen dos aislados bacterianos, *Pseudomonas aeruginosa* 9027 y *Escherichia coli* 8739 y un aislado fúngico de *Fusarium* sp.

Además de presentar el microorganismo, el tipo de fluido de metalurgia y las concentraciones de biocida usadas en cada ensayo, las Tablas 4a y 4b presentan el número medio de microorganismos que viven en libertad viables por ml y el número medio de microorganismos de biopelícula viables por cm². Se usó análisis de varianza de dos vías con replicación de datos transformados logarítmicos para ensayar estadísticamente con respecto a sinergia (interacción de piritona X cinc).

5

TABLA 4a. Eficacia de piritona sódica 100 PPM + Zn (II) 10 PPM frente a organismos que viven en libertad en fluidos de metalurgia.

Microorganismo	Medio	células / ml			
		No tratado	NaPT 100 PPM	Zn (II) 10 PPM	NaPT 100 PPM Zn (II) 100 PPM
<i>P. aeruginosa 9027</i>	aceite soluble 5%	1,1 X 10 ⁵	8,1 X 10 ⁵	1,5 X 10 ⁶	2,6 X 10 ^{3*}
	aceite soluble 5%	1,6 X 10 ⁵	1,3 X 10 ⁵	1,1 X 10 ⁵	3,0 X 10 ^{3*}
	aceite soluble 5%	1,3 X 10 ⁶	2,1 X 10 ⁶	7,2 X 10 ⁵	0*
	semisint. 5%	1,4 X 10 ⁵	6,8 X 10 ⁴	1,6 X 10 ⁴	0*
	semisint. 5%	1,2 X 10 ⁵	1,9 X 10 ⁵	2,4 X 10 ⁵	3,8 X 10 ^{2*}
	semisint. 5%	8,9 X 10 ⁴	2,3 X 10 ⁴	8,0 X 10 ⁴	20*
	sintético 5%	9,1 X 10 ⁶	7,8 X 10 ⁶	2,7 X 10 ⁴	9,8 X 10 ⁴
	sintético 5%	3,6 X 10 ⁶	7,0 X 10 ⁵	8,1 X 10 ³	3,5 X 10 ⁵
	sintético 5%	6,6 X 10 ⁶	5,4 X 10 ⁵	1,1 X 10 ⁶	6,5 X 10 ⁵
	<i>E. coli 8739</i>	TSB 10%	1,3 X 10 ⁹	9,1 X 10 ⁸	5,8 X 10 ⁸
aceite soluble 5%		1,0 X 10 ⁸	5,3 X 10 ⁷	2,1 X 10 ⁴	2,4 X 10 ⁴
semisint. 5%		NC	NC	NC	NC
semisint. 5%		NC	NC	NC	NC
sintético 5%		1,8 X 10 ⁵	3,7 X 10 ³	2,2 X 10 ³	3,6 X 10 ^{3*}
sintético 5%		1,1 X 10 ⁶	0	0	0
<i>Fusarium sp.</i>	TSB 100%	2,0 X 10 ⁶	0	3,4 X 10 ⁶	0
	aceite soluble 5%	4,8 X 10 ⁷	4,2 X 10 ⁶	2,4 X 10 ⁶	0*
	semisint. 5%	5,1 X 10 ⁵	2,8 X 10 ⁵	4,6 X 10 ⁵	0*
	sintético 5%	1,3 X 10 ⁷	6,0 X 10 ⁶	8,7 X 10 ⁶	0*

NC, no hay crecimiento
*, interacción estadísticamente significativa, P < 0,05

10

TABLA 4b. Eficacia de piritona sódica 100 PPM + Zn (II) 10 PPM frente a organismos de biopelículas en fluidos de metalurgia

Microorganismo	Medio	células / cm ²			
		No tratado	NaPT 100 PPM	Zn (II)10 PPM	NaPT 100 PPM Zn (II) 10 PPM
<i>P. aeruginosa 9027</i>	aceite soluble 5%	2,3 X 10 ⁴	2,6 X 10 ⁴	2,9 X 10 ⁴	2,5 X 10 ^{2*}
	aceite soluble 5%	6,9 X 10 ³	2,6 X 10 ⁴	1,6 X 10 ⁴	2,4 X 10 ^{2*}
	aceite soluble 5%	1,0 X 10 ⁴	2,0 X 10 ⁵	7,7 X 10 ³	70*
	semisint. 5%	5,3 X 10 ⁴	4,1 X 10 ⁴	1,7 X 10 ⁵	3,9 X 10 ²
	semisint. 5%	4,7 X 10 ³	1,1 X 10 ³	4,3 X 10 ³	7*
	semisint. 5%	4,3 X 10 ³	4,9 X 10 ²	2,9 X 10 ³	0*
	sintético 5%	3,6 X 10 ⁵	4,1 X 10 ⁵	3,6 X 10 ²	8,9 X 10 ⁴
	sintético 5%	2,1 X 10 ⁵	9,9 X 10 ⁴	1,6 X 10 ³	3,2 X 10 ⁵
	sintético 5%	3,0 X 10 ⁵	2,1 X 10 ⁵	1,4 X 10 ⁶	8,1 X 10 ⁵
	<i>E. coli 8739</i>	10% TSB	1,6 X 10 ⁶	1,4 X 10 ⁶	6,5 X 10 ⁵

Microorganismo	Medio	células / cm ²			NaPT 100 PPM Zn (II) 10 PPM
		No tratado	NaPT 100 PPM	Zn (II)10 PPM	
<i>Fusarium sp.</i>	aceite soluble 5%	2,8 X 10 ⁵	1,6 X 10 ⁵	1,8 X 10 ³	3,3 X 10 ³
	semisint. 5%	NC	NC	NC	NC
	semisint. 5%	NC	NC	NC	NC
	sintético 5%	3,1 X 10 ⁴	77	55	2,0 X 10 ²
	sintético 5%	1,6 X 10 ³	1,1 X 10 ²	1,1 X 10 ²	26*
<i>Fusarium sp.</i>	100% TSB	5,4 X 10 ⁴	96	3,3 X 10 ⁴	6,8 X 10 ²
	aceite soluble 5%	6,8 X 10 ⁴	4,6 X 10 ⁵	4,0 X 10 ⁴	5,3*
	semisint. 5%.	23	18	27	0*
	sintético 5%	1,3 X 10 ⁵	7,3 X 10 ⁴	1,4 X 10 ⁵	6,2 X 10 ² *

NC, no hay crecimiento
*, interacción estadísticamente significativa, P < 0,05

Como se muestra en las Tablas 4a y 4b, cultivos tratados con NaPT 100 PPM solamente o con Zn (II) 10 PPM solamente presentan habitualmente menos de un orden de magnitud menos células viables de *P. aeruginosa* y *Fusarium sp.* que viven en libertad y de biopelículas en comparación con cultivos no tratados en los tres fluidos de metalurgia. Una excepción a esto, sin embargo, incluye la eficacia del tratamiento con Zn (II) 10 PPM solamente contra *P. aeruginosa* en este fluido sintético que redujo los recuentos viables en cultivos tratados en aproximadamente dos órdenes de magnitud en comparación con controles no tratados. También es notable que *E. coli* fue sensible a NaPT 100 PPM solamente en este fluido sintético y a Zn (II) 10 PPM solamente en este aceite soluble y fluidos de metalurgia sintéticos. Se sabe que la eficacia de los biocidas está influida por las formulaciones específicas de los fluidos de metalurgia y puede variar dentro de y entre tipos de fluidos de metalurgia.

A diferencia de la ineficacia de NaPT 100 PPM o Zn (II) 10 PPM por sí solos frente a cultivos de *P. aeruginosa* y *Fusarium*, los cultivos tratados con una combinación de NaPT 100 PPM y Zn (II) 10 PPM mostraron de 1,5 hasta 6,0 órdenes de magnitud menos recuentos viables de células que viven en libertad y de biopelículas de *P. aeruginosa* y *Fusarium* que los cultivos de control no tratados. Un análisis de varianza indicó la presencia de actividades antimicrobianas sinérgicas (P < 0,05) entre NaPT 100 PPM e iones de Zn (II) 10 PPM frente a células que viven en libertad y células de biopelículas de *P. aeruginosa* en aceite soluble y fluidos de metalurgia semi-sintéticos y frente *Fusarium sp* que viven en libertad y de biopelículas en fluidos de metalurgia de aceite soluble, semi-sintéticos y sintéticos.

La Tabla 5 muestra los números medios de células de biopelícula de *P. aeruginosa* viables presentes en diferentes tipos de superficies de crecimiento cuando se cultivan durante tres días en los diferentes tipos de fluidos de metalurgia. Estos resultados sugieren que los fluidos de metalurgia de aceite soluble y sintéticos soportan biopelículas de mayor densidad celular que los fluidos semi-sintéticos. Además, las superficies de goma tienden a permitir mayor crecimiento de biopelículas que las superficies de acero inoxidable o policarbonato.

Tabla 5 – Media de ufc/cm² de *P. aeruginosa* cuando se cultiva en composiciones de superficies seleccionadas

Superficie	Tipo de Fluido de Metalurgia		
	Aceite Soluble	Semi-Sintético	Sintético
Acero Inoxidable	2,8 x 10 ⁴	6,9 x 10 ³	4,6 x 10 ⁶
Goma	2,8 x 10 ⁷	1,2 x 10 ⁶	1,6 x 10 ⁷
Policarbonato	6,1 x 10 ⁶	5,6 x 10 ³	6,5 x 10 ⁵

Se sabe que los microorganismos se adhieren y/o forman biopelículas en todo tipo de superficies. Por lo tanto, se realizaron experimentos adicionales para investigar la eficacia de la composición de la presente invención para inhibir la supervivencia, crecimiento y proliferación de bacterias que viven en libertad y de biopelículas de la composición de la presente invención para inhibir la supervivencia, crecimiento y proliferación de bacterias que viven en libertad y de biopelículas unidas a diferentes tipos de superficie en fluidos de metalurgia. Como se ha descrito en los experimentos anteriores, se añadieron tres ml de un fluido de metalurgia de aceite soluble al 5% a tubos de cultivo de vidrio estériles de 16 mm X 150 mm. Los tubos contenían un disco de policarbonato (12,70 mm de diámetro X 3,18 mm de grosor), discos de goma de neopreno (12,70 mm de diámetro X 6,35 mm de grosor), o arandelas de acero (10,16 mm de diámetro externo, 5,08 mm de diámetro interno, X 0,76 mm de grosor). Se añadió *P. aeruginosa* 9027 a los tubos a concentraciones finales de 10⁷ células/ml y los tubos se incubaron durante 3 días a

28 °C y 180 rpm. Para cada tipo de superficie (policarbonato, goma o acero), se asignaron aleatoriamente tres tubos repetidos a uno de cuatro grupos de tratamiento: control no tratado, piritiona sódica 100 ppm (concentración final), Zn(II) (ZnSO₄•7H₂O) 2,5 ppm (concentración final), o piritiona sódica 100 PPM + Zn(II) 2,5 ppm (concentraciones finales). Los tubos de cultivo reanudaron la incubación a 28 °C, 180 rpm durante 4 días adicionales. La toma de muestras de volumen de fluido y organismos de biopelícula es como se ha descrito anteriormente. Se muestran los resultados de este experimento en las Tablas 6a y 6b.

TABLA 6a. Eficacia de la Combinación de Piritiona Sódica y Cinc contra *P. aeruginosa* que vive en libertad en el volumen de fluido de fluido de metalurgia de aceite soluble 5%

Organismo	Superficie	células / ml			
		No tratado	NaPT 100 PPM	Zn(II) 2,5 PPM	NaPT 100 PPM Zn(II) 2,5 PPM
<i>P. aeruginosa</i> 9027	Policarbonato	3,7 X 10 ⁴	4,9 X 10 ⁵	3,1 X 10 ⁵	2,6 X 10 ^{3*}
	Goma	2,0 X 10 ⁶	50	8,0 X 10 ⁵	0*
	Acero	6,1 X 10 ⁵	3,5 X 10 ⁶	2,1 X 10 ⁶	2,0 X 10 ^{2*}

*, interacción estadísticamente significativa, P < 0,05

TABLA 6b. Eficacia de la Combinación de Piritiona Sódica y Cinc contra *P. aeruginosa* en la biopelícula de fluido de metalurgia de aceite soluble 5%

Organismo	Superficie	células / cm ²			
		No tratado	NaPT 100 PPM	Zn(II) 2,5 PPM	NaPT 100 PPM Zn(II) 2,5 PPM
<i>P. aeruginosa</i> 9027	Policarbonato	1,3 X 10 ⁴	2,8 X 10 ⁵	4,7 X 10 ⁴	9,7 X 10 ^{2*}
	Goma	3,0 X 10 ⁷	5,3 X 10 ²	2,4 X 10 ⁷	8,0 X 10 ^{2*}
	Acero	4,2 X 10 ³	1,1 X 10 ⁵	1,5 X 10 ⁴	83*

*, interacción estadísticamente significativa, P < 0,05

Los resultados mostrados en las Tablas 6a y 6b muestran que los cultivos tratados con la combinación de NaPT 100 PPM y Zn (II) 2,5 PPM tuvieron menos células que viven en libertad viables y menos células de biopelículas viables cuando se cultivaron en policarbonato, goma o acero, respectivamente, que los cultivos no tratados. La eficacia de la mezcla de NaPT 100 PPM y Zn(II) 2,5 PPM también demostró una eficacia mucho mayor frente a bacterias que viven en libertad y de biopelículas en policarbonato y acero que NaPT o iones de Zn(II) por sí solos. Un análisis de la varianza detectó la presencia de actividades antimicrobianas sinérgicas (interacción; P < 0,05) entre NaPT 100 PPM y Zn(II) 2,5 PPM frente a células que viven en libertad y de biopelículas en todos los casos, excepto biopelículas que han crecido en superficies de goma. La eficacia de la combinación de NaPT 100 PPM e iones Zn(II) 2,5 PPM frente a biopelículas de *P. aeruginosa* que han crecido en diversos tipos de superficies es similar a la de la combinación de NaPT 100 PPM e iones Zn(II) 10 PPM frente a biopelículas que han crecido en policarbonato. Esto sugiere que la utilización de iones de Zn(II) 2,5 PPM con NaPT 100 PPM será eficaz en la desinfección de células que viven en libertad y de biopelículas que han crecido en una amplia serie de tipos de superficies y que la adición de Zn(II) 2,5 PPM a NaPT 100 PPM es aproximadamente tan eficaz como añadir iones de Zn (II) 10 PPM.

Se emprendieron experimentos similares para ensayar la eficacia de una combinación de NaPT 100 PPM y Zn(II) 2,5 PPM frente a células de biopelículas y que viven en libertad de consorcios bacterianos compuestos de varias especies de bacterias halladas con frecuencia en fluidos de metalurgia contaminados. Estas bacterias incluyeron *Pseudomonas aeruginosa* 9027, *Pseudomonas putida* sp., *Pseudomonas fluorescens* NICMB 12201, *Pseudomonas rubescens* NICMB 12202, *Escherichia coli* 8379, *Citrobacter freundii* NCIMB 6576 y *Alcaligenes faecalis* sp. Estos experimentos se realizaron en los tres tipos de fluidos de metalurgia y se dejaron crecer biopelículas en superficies de policarbonato, goma y acero inoxidable. Los resultados de estos experimentos indican que en fluidos de aceite soluble y semi-sintéticos, el tratamiento de cultivos con la combinación de NaPT 100 PPM y Zn(II) 2,5 PPM redujo las células de consorcios que viven en libertad viables en aproximadamente cinco órdenes de magnitud y redujo las células de biopelículas viables en dos órdenes de magnitud.

La eficacia de las combinaciones de NaPT 100 PPM y 10 PPM de otros iones metálicos seleccionados frente a células de biopelículas y que viven en libertad de *P. aeruginosa* se muestra en las Tablas 7a, 7b y 7c. Estos experimentos se realizaron en tres tipos de fluidos de metalurgia y se dejaron crecer biopelículas en superficies de policarbonato. Las Tablas 7a, 7b y 7c presentan el número medio de células que viven en libertad viables por ml y células de biopelícula por centímetro cuadrado.

TABLA 7a. Eficacia de piritiona sódica 100 PPM y diversos iones metálicos frente a *P. aeruginosa* que viven en libertad y de biopelículas en fluido de metalurgia de aceite soluble 5%.

Células que viven en libertad / ml						
	NaPT 100 PPM + Cu(II)	NaPT 100 PPM + Fe(II)	NaPT 100 PPM + Mn(II)	NaPT 100 PPM + Mg(II)	NaPT 100 PPM + Na) 10 PPM	NaPT 100 PPM + Co(II) 10 PPM
Sin tratar	10 PPM	10 PPM	10 PPM	10 PPM	PPM	10 PPM
	$4,0 \times 10^5$	$2,4 \times 10^6$	$2,1 \times 10^4$	$1,2 \times 10^5$	$4,4 \times 10^5$	$9,1 \times 10^5$
Células de biopelícula / cm ²						
	NaPT 100 PPM + Cu(II)	NaPT 100 PPM + Fe(II)	NaPT 100 PPM + Mn(II)	NaPT 100 PPM + Mg(II)	NaPT 100 PPM + Na) 10 PPM	NaPT 100 PPM + Co(II) 10 PPM
Sin tratar	10 PPM	10 PPM	10 PPM	10 PPM	PPM	10 PPM
	$1,0 \times 10^4$	$6,1 \times 10^4$	$9,3 \times 10^5$	$6,6 \times 10^5$	$1,2 \times 10^7$	$4,6 \times 10^5$

5 **TABLA 7b.** Eficacia de piritiona sódica 100 PPM y diversos iones metálicos frente a *P. aeruginosa* que viven en libertad y de biopelículas en fluido de metalurgia semi-sintético 5%.

Células que viven en libertad / ml						
	NaPT 100 PPM + Cu(II)	NaPT 100 PPM + Fe(II)	NaPT 100 PPM + Mn(II)	NaPT 100 PPM + Mg(II)	NaPT 100 PPM + Na) 10 PPM	NaPT 100 PPM + Co(II) 10 PPM
Sin tratar	10 PPM	10 PPM	10 PPM	10 PPM	PPM	10 PPM
	$2,7 \times 10^4$	$3,7 \times 10^4$	$1,3 \times 10^5$	$3,9 \times 10^5$	$3,4 \times 10^5$	$3,3 \times 10^5$
Células de biopelícula / cm ²						
	NaPT 100 PPM + Cu(II)	NaPT 100 PPM + Fe(II)	NaPT 100 PPM + Mn(II)	NaPT 100 PPM + Mg(II)	NaPT 100 PPM + Na) 10 PPM	NaPT 100 PPM + Co(II) 10 PPM
Sin tratar	10 PPM	10 PPM	10 PPM	10 PPM	PPM	10 PPM
	$1,5 \times 10^5$	$5,3 \times 10^5$	$4,3 \times 10^5$	$1,1 \times 10^2$	$2,3 \times 10^5$	$2,5 \times 10^4$

TABLA 7c. Eficacia de piritiona sódica 100 PPM y diversos iones metálicos frente a *P. aeruginosa* que viven en libertad y de biopelículas en fluido de metalurgia sintético 5%.

Células que viven en libertad / ml						
	NaPT 100 PPM + Cu(II)	NaPT 100 PPM + Fe(II)	NaPT 100 PPM + Mn(II)	NaPT 100 PPM + Mg(II)	NaPT 100 PPM + Na) 10 PPM	NaPT 100 PPM + Co(II) 10 PPM
Sin tratar	10 PPM	10 PPM	10 PPM	10 PPM	PPM	10 PPM
	$3,8 \times 10^5$	$2,6 \times 10^5$	$4,9 \times 10^5$	$9,6 \times 10^2$	$6,6 \times 10^5$	$3,0 \times 10^4$
Células de biopelícula / cm ²						
	NaPT 100 PPM + Cu(II)	NaPT 100 PPM + Fe(II)	NaPT 100 PPM + Mn(II)	NaPT 100 PPM + Mg(II)	NaPT 100 PPM + Na) 10 PPM	NaPT 100 PPM + Co(II) 10 PPM
Sin tratar	10 PPM	10 PPM	10 PPM	10 PPM	PPM	10 PPM
	$4,0 \times 10^5$	$2,4 \times 10^3$	$2,6 \times 10^6$	$1,1 \times 10^3$	$7,1 \times 10^3$	$7,9 \times 10^3$

10 Los resultados de estos experimentos muestran que, en fluidos semi-sintéticos y de aceite soluble, los cultivos tratados con NaPT 100 ppm y Cu(II), Fe(II), Mg(II), Na o Co(II) 10 ppm contienen aproximadamente el mismo o mayores números de células que viven en libertad y de biopelículas viables que los cultivos no tratados. La combinación de NaPT 100 ppm y Mn(II) 10 ppm, sin embargo, reduce los recuentos de células de biopelículas viables en tres órdenes de magnitud. En fluidos sintéticos, los cultivos tratados con NaPT 100 ppm y 10 ppm de cualquier ion metálico distinto de Fe(II) presentaron dos órdenes de magnitud menos células de biopelículas viables que cultivo no tratado. Debido que NaOM 100 ppm por sí solo tiene poca eficacia contra células de biopelícula de *P. aeruginosa* en fluidos de metalurgia, estos resultados sugieren que la adición de una amplia serie de iones metálicos a NaPT 100 ppm puede aumentar la eficacia de NaPT en fluidos de metalurgia sintéticos.

20 **EJEMPLO 6: Efecto de Zn²⁺ en la eficacia de piritiona de cinc en un fluido de metalurgia de aceite soluble**

Los nuevos efectos del ion de Zn en la actividad antimicrobiana de piritiona se ilustran en este ejemplo. En ejemplos anteriores, los fluidos de metalurgia se dosificaron con una mezcla de 100 ppm de NaPT y 10 ppm de Zn²⁺. La cantidad teórica de ZPT generada en el fluido sería de 48,5 ppm. En este ejemplo, se complementaron 50 ppm de ZPT añadida con 10 ppm adicionales de Zn²⁺ y se compararon con la mezcla de NaPT/Zn.

25 Se modificó un fluido de metalurgia con ZPT e ion de Zn y se expuso a siete cultivos de bacterias y dos cultivos de hongos como se ha descrito previamente. Para comparación, también se ensayaron muestras del fluido modificado con 50 ppm de la sal de cobre de piritiona (CuPT) y 10 ppm de Zn²⁺. Los resultados se muestran en la Tabla 8 expresados como UFC/ml.

Tabla 8 Efecto de Zn^{2+} en la eficacia de piritiona de cinc en un fluido de metalurgia de aceite soluble

DÍA	Blanco	Zn 10 ppm	NaPT 100 ppm + Zn 10 ppm	ZPT 50 ppm	ZPT 50 ppm + Zn 10 ppm	CuPT 50 ppm	CuPT 50 ppm + Zn 10 ppm
BACTERIAS (ufc/ml)							
0	$3,2 \times 10^7$	$3,2 \times 10^7$	$3,2 \times 10^7$	$3,2 \times 10^7$	$3,2 \times 10^7$	$3,2 \times 10^7$	$3,2 \times 10^7$
6	$2,0 \times 10^7$	$4,7 \times 10^7$	$1,5 \times 10^7$	1000	10	$1,5 \times 10^7$	10
13	$2,1 \times 10^7$	$1,1 \times 10^7$	$2,3 \times 10^7$	4400	10	$9,7 \times 10^6$	10
20	$2,3 \times 10^7$	$7,2 \times 10^7$	$3,0 \times 10^7$	7700	10	$1,9 \times 10^6$	10

DÍA	Blanco	Zn 10 ppm	NaPT 100 ppm + Zn 10 ppm	ZPT 50 ppm	ZPT 50 ppm + Zn 10 ppm	CuPT 50 ppm	CuPT 50 ppm + Zn 10 ppm
HONGOS (ufc/ml)							
0	$2,4 \times 10^5$	$2,4 \times 10^5$	$2,4 \times 10^5$	$2,4 \times 10^5$	$2,4 \times 10^5$	$2,4 \times 10^5$	$2,4 \times 10^5$
6	$1,7 \times 10^5$	$7,5 \times 10^4$	$1,5 \times 10^4$	1000	5800	1000	690
13	$2,2 \times 10^5$	$3,5 \times 10^4$	10	10	90	680	830
20	$1,5 \times 10^5$	$2,2 \times 10^4$	100	10	10	370	880

5 Como se muestra en la Tabla 8, los datos bacterianos mostraron que los iones de Zn (II) mejoraron significativamente las actividades de ZPT por encima del nivel esperado de la cantidad de ZPT generada *in situ* a partir de Zn y NaPT añadidos. Se obtuvieron resultados similares con CuPT. El fenómeno no resultó evidente en los datos fúngicos: ZPT y CuPT, por sí solos fueron fuertemente fungicidas. En consecuencia, estos datos sugieren que el ion de Zn potencia inesperadamente las actividades de biocidas de piritiona en general.

10 **EJEMPLO 7: Eficacia de NaPT 100 PPM e iones de Zn (II) 15 PPM frente a microorganismos que viven en libertad y asociados con biopelículas en sistema de fluido de metalurgia simulado**

15 Se desinfectó un tanque de acuario de vidrio de 18,3 litros con lejía y se preparó para simular un sistema de fluido de metalurgia en recirculación. Se unió una bomba de acuario al tanque como un medio para recircular el fluido a través del tanque. Para proporcionar superficies de muestra para el crecimiento de biopelículas, se unieron muestras para ensayo de arandelas de acero inoxidable (área de superficie, $1,2 \text{ cm}^2$) y muestras para ensayo de discos de policarbonato (área de superficie, $3,8 \text{ cm}^2$) a soportes de muestras para ensayo de portaobjetos de vidrio con cinta para alfombras de doble adhesivo. Los soportes de muestras para ensayo se unieron después por la cinta para alfombras al suelo y a los laterales del tanque. Se situaron dos muestras para ensayo de acero y dos de policarbonato en cada soporte. Se añadieron al tanque 12,5 litros de fluido de metalurgia semi-sintético diluido (1:20). Se añadieron bacterias a una concentración final de 10^6 bacterias/ml. El inóculo bacteriano consistió en un número igual de células de *Pseudomonas aeruginosa* 9027, *Escherichia coli* 8379, *Pseudomonas fluorescens* 12201, *Pseudomonas rubescens* 12202 y *Pseudomonas putida*. Se añadieron esporas fúngicas al tanque a concentraciones finales de 10^4 esporas/ml. Las adiciones fúngicas consistieron en un número igual de esporas de aislados de campo de fluido de metalurgia de *Fusarium* sp y *Cephalosporium* sp. Se repitieron las adiciones bacterianas y fúngicas tres veces por semana.

30 El tanque se recirculó a temperatura ambiente ($23 \text{ }^\circ\text{C} \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$) durante 19 días y después se tomaron muestras de densidades bacterianas y fúngicas iniciales en el volumen de fluido y biopelícula. Para el volumen de fluido, las muestras del tanque se diluyeron en serie (1:10) en agua estéril desionizada y se sembraron en extensión en placas para recuentos bacterianos y fúngicos en Agar de Soja Triptico más cicloheximida 90 PPM y Agar de Malta más estreptomycinina 900 PPM más Penicilina G 550 PPM, respectivamente. Para muestras de biopelículas, se retiraron soportes de muestras para ensayo del fondo y los laterales del tanque. Las muestras para ensayo se retiraron de los soportes, se aclararon por inmersión en agua estéril y se transfirieron a tubos de cultivo desechables de vidrio de 25 mm X 150 mm que contenían 10 ml de agua desionizada estéril. Se liberaron biopelículas de las muestras para ensayo y se resuspendieron agitando los tubos en vórtex a velocidad máxima durante 30 segundos. Después se diluyeron en serie las biopelículas resuspendidas y se sembraron para recuentos bacterianos y fúngicos como se describe para las muestras de volumen de fluido. Se tomaron muestras de 0,5 ml de material de limo de los laterales del tanque en la interfaz de fluido-aire mediante una jeringa sin aguja, estéril, y se resuspendieron en agua desionizada estéril y mediante agitación en vórtex. También se determinaron los recuentos de bacterias y hongos en las muestras de limo como se ha descrito previamente para muestras de volumen de fluido. Las placas se incubaron a $28 \text{ }^\circ\text{C}$ durante dos a tres días y después se puntuaron con respecto a unidades formadoras de colonias. Para muestras de biopelículas, exceptuando el material de limo, las unidades formadoras de colonias por ml se convirtieron a unidades formadoras de colonias por cm^2 .

45 Se añadieron NaPT e iones de Zn(II) ($ZnSO_4 \cdot 7H_2O$) al tanque a concentraciones finales de 100 PPM y 15 PPM, respectivamente. Se permitió que el tanque recirculara durante cuatro días. El día 4 después del tratamiento con NaPT y Zn (II), se determinaron las densidades bacterianas y fúngicas en el volumen de fluido y la biopelícula como se ha descrito anteriormente para la toma de muestras inicial. La Tabla 9 muestra los resultados de este experimento.

Tabla 9 La eficacia de NaPT 100 PPM e iones de Zn (II) 15 PPM frente a microorganismos que viven en libertad y asociados a biopelículas en sistema de fluido de metalurgia simulado.

Muestra	Pretratamiento		Postratamiento	
	Bacterias/ml	Hongos/ml	Bacterias/ml	Hongos/ml
Volumen de fluido				
1	$1,3 \times 10^7$	$7,0 \times 10^3$	$1,3 \times 10^4$	0
2	$1,2 \times 10^7$	$6,0 \times 10^3$	$1,4 \times 10^4$	0
Biopelícula del suelo del tanque				
<u>Acero inoxidable</u>				
1	$4,4 \times 10^6$	$9,2 \times 10^4$	$7,0 \times 10^3$	10
2	$2,0 \times 10^6$	$1,3 \times 10^5$	$1,3 \times 10^4$	0
<u>Policarbonato</u>				
1	$5,6 \times 10^6$	$1,5 \times 10^5$	$4,0 \times 10^4$	0
2	$2,4 \times 10^6$	$1,3 \times 10^5$	$5,6 \times 10^4$	0
Biopelícula del lateral del tanque				
<u>Acero inoxidable</u>				
1	$2,3 \times 10^6$	$1,1 \times 10^4$	$1,0 \times 10^4$	0
2	$2,3 \times 10^6$	$3,0 \times 10^4$	$2,4 \times 10^4$	0
<u>Policarbonato</u>				
1	$2,8 \times 10^6$	$2,0 \times 10^4$	$2,8 \times 10^3$	0
2	$2,0 \times 10^6$	$1,6 \times 10^4$	$2,2 \times 10^3$	0
Limo de área de salpicadura del lateral del tanque				
1	$1,9 \times 10^5$	$1,0 \times 10^4$	$4,8 \times 10^3$	30

- 5 Como se muestra en la Tabla 9, el tratamiento del tanque con NaPT 100 PPM e iones de Zn (II) 15 PPM dio como resultado una reducción de 1000 veces de los números bacterianos y una reducción de 6000 veces de los números fúngicos en el volumen de fluido. No pudieron detectarse hongos en el volumen de fluido. Además, el tratamiento redujo los recuentos de bacterias de biopelículas en aproximadamente 100 a 1000 veces y recuentos fúngicos de biopelículas en 10.000 a 100.000 veces. No pudo detectarse casi ningún hongo en las biopelículas sumergidas o en el material de limo en la interfaz de aire-fluido. Estos datos sugieren que la composición de la presente invención es operativa en condiciones similares a las halladas en el campo.

EJEMPLO 8. Eficacia de diversas mezclas de NaPT e iones de Zn(II) frente a microorganismos en fluidos de metalurgia

15 Se prepararon tubos de cultivo desechables, de vidrio, estériles (16 mm X 150 mm) que contenían tres ml de fluido de metalurgia 5% para cada uno de los siguientes tipos de fluido de metalurgia: aceite soluble, semi-sintético y sintético. A cada tubo se añadieron bacterias hasta una concentración final de 10^7 bacterias/ml. El inóculo bacteriano consistió en un número igual de células de *Pseudomonas aeruginosa* 9027, *Escherichia coli* 8379, *Pseudomonas fluorescens* 12201, *Pseudomonas rubescens* 12202 y *Pseudomonas putida*. Se añadieron esporas fúngicas a cada tubo a concentraciones finales de 10^5 esporas/ml. Las adiciones fúngicas consistieron en un número igual de esporas de aislados de campo de fluido de metalurgia de *Fusarium* sp y *Cephalosporium* sp. Los tubos se incubaron a 28 °C y 180 rpm durante siete días.

25 Se determinaron las densidades celulares pretratamiento de bacterias y hongos diluyendo en serie muestras de fluidos (1:10) en agua desionizada estéril y sembrando en extensión en placas las diluciones para recuentos bacterianos y fúngicos en Agar de Soja Trípico más cicloheximida 90 PPM y Agar de Malta más estreptomycinina 900 PPM más Penicilina G 550 PPM, respectivamente. Las placas se incubaron a 28 °C durante dos a tres días y después se puntuaron con respecto a unidades formadoras de colonias (ufc). Después de la toma de muestras inicial, los tubos recibieron los siguientes tratamientos con biocidas. Para cada tipo de fluido, se estableció un tubo de control no tratado que no contenía NaPT o iones de Zn (II). Se añadió NaPT solo para construir varios tubos de control de NaPT sin cinc presente. De forma similar, se usaron iones de Zn (II) ($ZnSO_4 \cdot 7H_2O$) solamente para preparar varios tubos de control de cinc que no contenían NaPT. También se construyeron tubos de tratamiento de ensayo que consistían en mezclas de NaPT e iones de Zn (II). Los tubos reanudaron la incubación a 28 °C y 180 rpm y se tomaron muestras para densidades bacterianas y fúngicas los días 1, 2, 4 o 7 después del tratamiento. Los resultados experimentales se muestran en las tablas 10a y 10b.

ES 2 401 323 T3

TABLA 10a Eficacia de diversas mezclas de NaPT e iones de cinc frente a bacterias en fluido de metalurgia 5%

NaPT PPM	Zn (II) PPM	Relación Zn: PT	Bacterias / ml			
			Día 1	Día 2	Día 4	Día 7
Aceite soluble						
0	0	--	4,0 X 10 ⁵	2,0 X 10 ⁵	ND	2,0 X 10 ⁴
0	0	--	6,1 X 10 ⁵	ND	3,9 X 10 ⁶	ND
0	10	--	5,0 X 10 ⁵	1,7 X 10 ⁵	ND	2,0 X 10 ⁵
0	20	--	1,4 X 10 ⁵	1,6 X 10 ⁵	ND	2,0 X 10 ⁴
0	30	--	3,0 X 10 ⁴	7,5 X 10 ⁴	ND	2,0 X 10 ³
0	100	--	2,0 X 10 ⁶	ND	0	ND
0	500	--	0	ND	0	ND
0	1000	--	0	ND	0	ND
0	5000	--	0	ND	0	ND
100	0	--	2,4 X 10 ⁵	6,0 X 10 ³	ND	2,0 X 10 ⁴
100	0	--	5,9 X 10 ⁶	ND	1,5 X 10 ⁶	ND
100	10	1:10	1,2 X 10 ^{4***}	0***	ND	0***
100	20	1:5	5,5 X 10 ^{4*}	0***	ND	0***
100	30	1:3,3	1,0 X 10 ^{3***}	0***	ND	0***
100	100	1:1	0***	ND	0	ND
100	500	5:1	0	ND	0	ND
100	1000	10:1	0	ND	0	ND
100	5000	50:1	0	ND	0	ND
300	0	--	7,1 X 10 ⁴	9,0 X 10 ³	ND	0
300	10	1:30	1,3 X 10 ⁴	560***	ND	0
300	20	1:25	3,0 X 10 ³	0***	ND	0
300	30	1:10	2,9 X 10 ⁴	1,4 X 10 ^{3*}	ND	0
500	0	--	ND	450	ND	0
500	10	1:50	4,0 X 10 ⁵	260*	ND	0
500	20	1:25	1,1 X 10 ⁴	420	ND	0
500	30	1:16,7	3,2 X 10 ⁴	610	ND	0
Semi-sintético						
0	0	--	1,9 X 10 ³	1,2 X 10 ⁵	ND	4,0 X 10 ³
0	0	--	2,6 X 10 ⁶	ND	8,0 X 10 ⁴	ND
0	10	--	170	3,2 X 10 ⁵	ND	4,8 X 10 ⁴
0	20	--	1,5 X 10 ⁵	1,4 X 10 ⁴	ND	4,0 X 10 ³
0	30	--	1,7 X 10 ³	1,5 X 10 ⁵	ND	1,3 X 10 ⁵
0	100	--	4,9 X 10 ⁴	ND	5,7 X 10 ⁴	ND
0	500	--	9,5 X 10 ⁴	ND	1,1 X 10 ⁵	ND
0	1000	--	0	ND	0	ND
0	5000	--	0	ND	0	ND
100	0	--	1,8 X 10 ⁵	1,9 X 10 ⁵	ND	510
100	0	--	1,7 X 10 ⁴	ND	1,2 X 10 ⁴	ND
100	10	1:10	200	0***	ND	0***
100	20	1:5	4,7 X 10 ⁴	150***	ND	0***
100	30	1:3,3	1,1 X 10 ⁴	100***	ND	0***
100	100	1:1	0***	ND	0***	ND
100	500	5:1	0***	ND	0***	ND
100	1000	10:1	0	ND	0***	ND
100	5000	50:1	0	ND	0	ND
300	0	--	1,2 X 10 ⁵	0	ND	0
300	10	1:30	2,0 X 10 ⁴	0*	ND	0***
300	20	1:15	1,9 X 10 ⁴	0	ND	0
300	30	1:10	1,6 X 10 ⁴	0*	ND	0***
500	0	--	ND	0	ND	0
500	10	1:50	ND	0*	ND	0***
500	20	1:25	2,7 X 10 ⁴	0	ND	0
500	30	1:16,7	1,6 X 10 ⁴	0*	ND	0***
Sintético						
0	0	--	5,3 X 10 ⁶	1,2 X 10 ⁵	ND	1,3 X 10 ⁴
0	0	--	8,4 X 10 ⁶	ND	3,5 X 10 ⁶	ND
0	10	--	30	0	ND	0
0	20	--	190	0	ND	0
0	30	--	0	0	ND	0
0	100	--	0	ND	0	ND
0	500	--	0	ND	0	ND

ES 2 401 323 T3

NaPT PPM	Zn (II) PPM	Relación Zn: PT	Bacterias / ml			
			Día 1	Día 2	Día 4	Día 7
0	1000	--	0	ND	0	ND
0	5000	--	0	ND	0	ND
100	0	--	2,9 X 10 ⁶	1,7 X 10 ⁵	ND	1,5 X 10 ⁴
100	0	--	2,1 X 10 ⁶	ND	2,0 X 10 ⁵	ND
100	10	1:10	2,2 X 10 ⁴	0	ND	0
100	20	1:5	3,0 X 10 ³	0	ND	0
100	30	1:3,3	0	0	ND	0
100	100	1:1	0	ND	0	ND
100	500	5:1	0	ND	0	ND
100	1000	10:1	0	ND	0	ND
100	5000	50:1	0	ND	0	ND
300	0	--	5,0 X 10 ⁴	4,0 X 10 ³	ND	0
300	10	1:30	80	0	ND	0
300	20	1:15	250	0	ND	0
300	30	1:10	1,8 X 10 ⁴	20	ND	0
500	0	--	1,2 X 10 ⁵	1,0 X 10 ³	ND	50
500	10	1:50	0	0	ND	0
500	20	1:25	810	0	ND	0
500	30	1:16,7	360	0	ND	0

ND, no determinado.

TABLA 10b Eficacia de diversas mezclas de NaPT e iones de cinc frente a hongos en fluido de metalurgia 5%

NaPT PPM	Zn (II) PPM	Relación Zn:PT	Hongos /ml			
			Día 1	Día 2	Día 4	Día 7
Aceite soluble						
0	0	--	3,0 X 10 ⁴	6,0 X 10 ⁴	ND	4,0 X 10 ⁴
0	0	--	4,1 X 10 ⁴	ND	3,9 X 10 ⁴	ND
0	10	--	3,3 X 10 ⁴	4,2 X 10 ⁴	ND	3,3 X 10 ⁴
0	20	--	4,0 X 10 ⁴	5,6 X 10 ⁴	ND	2,3 X 10 ⁴
0	30	--	1,8 X 10 ⁴	5,0 X 10 ³	ND	1,9 X 10 ⁴
0	100	--	2,7 X 10 ⁴	ND	7,5 X 10 ²	ND
0	500	--	3,5 X 10 ²	ND	0	ND
0	1000	--	5,5 X 10 ²	ND	0	ND
0	5000	--	7,7 X 10 ²	ND	0	ND
100	0	--	3,2 X 10 ⁴	2,9 X 10 ⁴	ND	1,5 X 10 ⁴
100	0	--	3,6 X 10 ⁴	ND	2,9 X 10 ⁴	ND
100	10	1:10	2,3 X 10 ^{4*}	610***	ND	0***
100	20	1:5	2,0 X 10 ^{4**}	560***	ND	0***
100	30	1:3,3	1,6 X 10 ^{4**}	20***	ND	0***
100	100	1:1	1,1 X 10 ^{4**}	ND	0***	ND
100	500	5:1	0***	ND	0	ND
100	1000	10:1	0***	ND	0	ND
100	5000	50:1	0***	ND	0	ND
300	0	--	1,7 X 10 ⁴	1,0 X 10 ⁴	ND	560
300	10	1:30	2,5 X 10 ⁴	1,5 X 10 ⁴	ND	0***
300	20	1:15	2,4 X 10 ⁴	2,0 X 10 ^{3*}	ND	0**
300	30	1:10	3,5 X 10 ⁴	2,0 X 10 ⁴	ND	0***
500	0	--	1,9 X 10 ⁴	2,8 X 10 ⁴	ND	610
500	10	1:50	2,4 X 10 ⁴	1,3 X 10 ^{4*}	ND	0***
500	20	1:25	2,9 X 10 ⁴	3,5 X 10 ⁴	ND	0***
500	30	1:16,7	1,6 X 10 ⁴	1,5 X 10 ³	ND	0***
Semi-sintético						
0	0	--	1,0 X 10 ⁴	1,4 X 10 ⁴	ND	4,0 X 10 ³
0	0	--	2,4 X 10 ⁴	ND	1,4 X 10 ⁴	ND
0	10	--	1,0 X 10 ⁴	5,0 X 10 ³	ND	4,8 X 10 ²
0	20	--	1,2 X 10 ⁴	1,6 X 10 ⁴	ND	4,0 X 10 ³
0	30	--	1,2 X 10 ⁴	1,5 X 10 ⁴	ND	1,3 X 10 ³
0	100	--	3,3 X 10 ⁴	ND	1,1 X 10 ⁴	ND
0	500	--	4,4 X 10 ⁴	ND	2,0 X 10 ⁴	ND
0	1000	--	4,1 X 10 ⁴	ND	1,0 X 10 ⁴	ND

ES 2 401 323 T3

NaPT PPM	Zn (II) PPM	Relación Zn:PT	Hongos /ml			
			Día 1	Día 2	Día 4	Día 7
0	5000	--	0	ND	0	ND
100	0	--	1,1 X 10 ⁴	1,3 X 10 ³	ND	0
100	0	--	2,0 X 10 ⁴	ND	1,0 X 10 ⁴	ND
100	10	1:10	200***	0***	ND	0
100	20	1:5	70***	0***	ND	0
100	30	1:3,3	150***	0***	ND	0
100	100	1:1	40***	ND	0***	ND
100	500	5:1	2,2 X 10 ² ***	ND	0***	ND
100	1000	10:1	0***	ND	0***	ND
100	5000	50:1	0	ND	0	ND
300	0	--	3,0 X 10 ³	570	ND	0
300	10	1:30	510*	0***	ND	0
300	20	1:15	250**	0***	ND	0
300	30	1:10	630*	0***	ND	0
500	0	--	9,0 X 10 ³	300	ND	0
500	10	1:50	560**	0***	ND	0
500	20	1:25	290***	0***	ND	0
500	30	1:16,7	620***	0***	ND	0
Sintético						
0	0	--	4,2 X 10 ⁴	2,3 X 10 ⁴	ND	3,5 X 10 ⁴
0	0	--	3,5 X 10 ⁴	ND	3,2 X 10 ⁴	ND
0	10	--	7,5 X 10 ⁴	3,1 X 10 ⁴	ND	1,4 X 10 ⁴
0	20	--	3,9 X 10 ⁴	2,2 X 10 ⁴	ND	1,3 X 10 ⁴
0	30	--	4,2 X 10 ⁴	2,1 X 10 ⁴	ND	5,0 X 10 ³
0	100	--	2,1 X 10 ⁴	ND	6,0 X 10 ³	ND
0	500	--	9,0 X 10 ³	ND	5,0 X 10 ³	ND
0	1000	--	4,0 X 10 ³	ND	2,0 X 10 ³	ND
0	5000	--	2,0 X 10 ³	ND	4,0 X 10 ³	ND
100	0	--	3,0 X 10 ⁴	2,0 X 10 ³ *	ND	2,0 X 10 ³
100	0	--	9,0 X 10 ³	ND	5,0 X 10 ³	ND
100	10	1:10	3,9 X 10 ⁴	2,0 X 10 ³	ND	200**
100	20	1:5	2,8 X 10 ⁴	1,0 X 10 ⁴	ND	420*
100	30	1:3,3	5,0 X 10 ⁴	1,0 X 10 ⁴	ND	0***
100	100	1:1	7,0 X 10 ³ *	ND	0***	ND
100	500	5:1	3,0 X 10 ³ *	ND	0***	ND
100	1000	10:1	2,1 X 10 ² **	ND	0***	ND
100	5000	50:1	0***	ND	0***	ND
300	0	--	2,9 X 10 ⁴	2,1 X 10 ⁴	ND	1,2 X 10 ⁴
300	10	1:30	4,4 X 10 ⁴ *	1,7 X 10 ⁴ *	ND	130***
300	20	1:15	3,2 X 10 ⁴	1,3 X 10 ⁴ *	ND	370***
300	30	1:10	7,0 X 10 ⁴	1,4 X 10 ⁴ *	ND	220***
500	0	--	2,7 X 10 ⁴	4,0 X 10 ³	ND	3,0 X 10 ³
500	10	1:50	3,5 X 10 ⁴ *	1,3 X 10 ⁴	ND	30***
500	20	1:25	5,2 X 10 ⁴	1,8 X 10 ⁴	ND	40***
500	30	1:16,7	5,1 X 10 ⁴	1,4 X 10 ⁴	ND	80***

ND, no determinado

- En las Tablas 10a y 10b, “*” indica eficacia potenciada para la mezcla; por ejemplo, la eficacia de la mezcla de NaPT e iones de cinc es mayor que la suma de las eficacias de los controles de NaPT e iones de cinc correspondientes.
- 5 “***” indica eficacia potenciada para la mezcla; por ejemplo, la eficacia de la mezcla de NaPT e iones de cinc es al menos 5 veces mayor que la suma de las eficacias de los controles de NaPT e iones de cinc correspondientes. “****” indica eficacia potenciada para la mezcla; por ejemplo, la eficacia de la mezcla de NaPT e iones de cinc es al menos 10 veces mayor que la suma de las eficacias de los controles de NaPT e ion de cinc correspondientes.
- 10 Como se muestra en las Tabla 10a y 10b, la toma de muestras inicial de tubos demostró que todos los tubos de cultivo de ensayo tenían al menos 10⁵ bacterias/ml y 10⁴ hongos/ml antes del tratamiento. Los diferentes tipos de fluidos de metalurgia variaron los efectos de los tratamientos en la contaminación bacteriana y fúngica presente. La eficacia microbicida de los controles y tratamientos se definió como la diferencia de células/ml entre los cultivos tratados y el control no tratado (por ejemplo, log₁₀ de células/ml no tratadas – log₁₀ de células/ml tratadas). La
- 15 potenciación de la eficacia para mezclas de NaPT e ion de cinc (II) se indicó siempre que la eficacia de las mezclas fue mayor que la suma de las eficacias de los controles de NaPT y cinc (II) correspondientes. Los resultados indican que las mezclas de piritiona e iones de cinc (II) con las relaciones en peso de iones de cinc (II) y piritiona de 50:1 a

1:50 demostraron una potenciación inesperada de la actividad microbicida frente a las bacterias y los hongos en fluido de metalurgia en algún punto durante los siete días de tratamiento.

- 5 Aunque la invención se ha mostrado y descrito con respecto a realizaciones ilustrativas de la misma, debería apreciarse que los anteriores y diversos otros cambios, omisiones y adiciones en la forma y detalle de los mismos pueden realizarse sin separarse del alcance de la invención como se define en las reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Una composición antimicrobiana adecuada para combustibles o lubricantes, que comprende una piritiona o un complejo de piritiona, y una fuente de cinc, cobre o plata;

5 **caracterizado por que** la fuente de cinc, cobre o plata se selecciona del grupo que consiste en sales de cinc, cobre o plata, óxidos de cinc, cobre o plata, hidróxidos de cinc, cobre o plata, sulfatos de cinc, cobre o plata, cloruros de cinc, cobre o plata, metales de cinc, cobre o plata, complejos de cinc, cobre o plata y combinaciones de los mismos,

10 en la que la relación en peso de dicha fuente de cinc, cobre o plata y dicha piritiona o dicho complejo de piritiona está en el intervalo de aproximadamente 1:300 a aproximadamente 50:1;

15 en la que dicha fuente de cinc se selecciona del grupo que consiste en acetato de cinc, óxido de cinc, carbonato de cinc, cloruro de cinc, sulfato de cinc, hidróxido de cinc, citrato de cinc, fluoruro de cinc, yoduro de cinc, lactato de cinc, oleato de cinc, oxalato de cinc, fosfato de cinc, propionato de cinc, salicilato de cinc; selenato de cinc, silicato de cinc, estearato de cinc, sulfuro de cinc, tanato de cinc, tartrato de cinc, valerato de cinc, gluconato de cinc, undecilato de cinc y combinaciones de los mismos,

20 en la que dicho complejo de piritiona se selecciona del grupo que consiste en piritiona sódica, piritiona de cinc en la que la relación en peso de dichas sales de cinc y dicho complejo de piritiona está en el intervalo de aproximadamente 1:100 a aproximadamente 1:10 y

25 teniendo dicha composición antimicrobiana un efecto biocida potenciado, que es mayor de lo que podría esperarse basándose en el efecto aditivo de los componentes individuales por sí solos, frente a microorganismos seleccionados del grupo que consiste en microorganismos que viven en libertad, microorganismos parasitarios, microorganismos adherentes, biopelículas y combinaciones de los mismos.

25 2. La composición antimicrobiana de la reivindicación 1, comprendiendo dicha composición antimicrobiana agua en combinación con un disolvente orgánico, siendo dicho disolvente orgánico una alcanolamina.

30 3. La composición antimicrobiana de la reivindicación 1 en la que dicho complejo de piritiona es piritiona sódica y dicha fuente de cinc se selecciona del grupo que consiste en cloruro de cinc, sulfato de cinc y combinaciones de los mismos.

35 4. La composición antimicrobiana de la reivindicación 1, en la que dicha fuente de cinc se genera de forma electrolítica.

35 5. Uso de la composición antimicrobiana de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para tratar microorganismos seleccionados del grupo que consiste en microorganismos que viven en libertad, microorganismos parasitarios, microorganismos adherentes, biopelículas y combinaciones de los mismos en combustibles, o lubricantes, tales como fluidos de metalurgia, fluidos de corte, fluidos de motor, fluidos de transmisión.

40 6. Un método para inhibir el crecimiento de microorganismos seleccionados del grupo que consiste en microorganismos que viven en libertad, microorganismos parasitarios, microorganismos adherentes, biopelículas y combinaciones de los mismos, **caracterizado por** las etapas de

45 - proporcionar un concentrado que contiene la composición antimicrobiana y los otros componentes de fluidos funcionales seleccionados del grupo de combustibles o lubricantes, tales como fluidos de metalurgia, fluidos de corte, fluidos de motor, fluidos de transmisión, la composición antimicrobiana que comprende una piritiona o un complejo de piritiona y una fuente de cinc, cobre o plata;

50 **caracterizado por que** la fuente de cinc, cobre o plata se selecciona del grupo que consiste en sales de cinc, cobre o plata, óxidos de cinc, cobre o plata, hidróxidos de cinc, cobre o plata, sulfatos de cinc, cobre o plata, cloruros de cinc, cobre o plata, metales de cinc, cobre o plata, complejos de cinc, cobre o plata y combinaciones de los mismos,

55 en el que la relación en peso de dicha fuente de cinc, cobre o plata y dicha piritiona o dicho complejo de piritiona está en el intervalo de aproximadamente 1:300 a aproximadamente 50:1;

55 en el que dicha fuente de cinc se selecciona del grupo que consiste en acetato de cinc, óxido de cinc, carbonato de cinc, cloruro de cinc, sulfato de cinc, hidróxido de cinc, citrato de cinc, fluoruro de cinc, yoduro de cinc, lactato de cinc, oleato de cinc, oxalato de cinc, fosfato de cinc, propionato de cinc, salicilato de cinc, selenato de cinc, silicato de cinc, estearato de cinc, sulfuro de cinc, tanato de cinc, tartrato de cinc, valerato de cinc, gluconato de cinc, undecilato de cinc y combinaciones de los mismos,

60 en el que dicho complejo de piritiona se selecciona del grupo que consiste en piritiona sódica, piritiona de cinc, y combinaciones de las mismas, en el que la relación en peso de dicha fuente de cinc y dicho complejo de piritiona está en el intervalo de aproximadamente 1:100 a aproximadamente 1:10 y

60 teniendo dicha composición antimicrobiana un efecto biocida potenciado, que es mayor que el que podría esperarse basándose en el efecto aditivo de los componentes individuales por sí solos, frente a dichos microorganismos;

65 - diluir dicho concentrado a un fluido funcional de trabajo; y

- poner en contacto dichos microorganismos con el concentrado diluido.

ES 2 401 323 T3

7. Un método de acuerdo con la reivindicación 6, en el que dicha composición antimicrobiana se mezcla con un medio acuoso.
- 5 8. Un método de acuerdo con la reivindicación 6, en el que dicha composición antimicrobiana se mezcla con agua o agua en combinación con uno o más disolventes orgánicos.
9. Un método de acuerdo con la reivindicación 8, en el que dicho disolvente orgánico es una alcanolamina.
- 10 10. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9 en el que el concentrado se diluye al fluido funcional de metalurgia a una tasa de dilución de entre 1:10 y 1:100.
11. Un concentrado para un fluido de metalurgia que contiene una cantidad total de hasta aproximadamente 15 por ciento en peso de la composición antimicrobiana de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5.