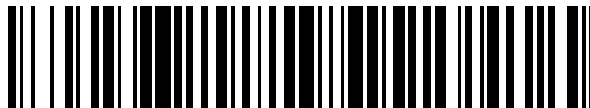


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 414 860**

51 Int. Cl.:

A01N 43/80 (2006.01)

A01P 1/00 (2006.01)

A01N 37/52 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.11.2005 E 10179171 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.03.2013 EP 2289328**

54 Título: **Composición microbicida**

30 Prioridad:

16.11.2004 US 628326 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.07.2013

73 Titular/es:

**ROHM AND HAAS COMPANY (100.0%)
100 Independence Mall West
Philadelphia, Pennsylvania 19106-2399, US**

72 Inventor/es:

**LEVY, RICHARD;
DIEHL, MEGAN, ANNE;
SHAW, DOLORES, ANN y
WARWICK, EILEEN, FLECK**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 414 860 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composición microbicida

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

5 En algunos casos, los microbicidas comerciales no pueden proporcionar un control eficaz de los microorganismos, incluso a altas concentraciones de uso, debido a una débil actividad contra ciertos tipos de microorganismos, p.ej., los resistentes a algunos microbicidas, o debido a condiciones del entorno agresivas. Algunas veces se usan combinaciones de diferentes microbicidas para proporcionar un control global de los microorganismos en un entorno de uso final particular. Por ejemplo, se describen combinaciones de 2-metil-4-isotiazolin-3-ona y otros biocidas en la
10 publicación de la solicitud de patente de EE.UU. N° 2004/0014799. Sin embargo, hay una necesidad de combinaciones adicionales de microbicidas que tengan una actividad mejorada contra diversas cepas de microorganismos, para proporcionar un control eficaz de los microorganismos. Además, hay una necesidad de combinaciones que contengan niveles más bajos de microbicidas individuales para un beneficio medioambiental y económico. El problema tratado por esta invención es proporcionar tales combinaciones adicionales de microbicidas.

15 **Compendio de la invención**

La presente invención está dirigida a una composición microbicida que comprende: (a) 2-metil-4-isotiazolin-3-ona; y (b) diisetionato de hexamidina.

Descripción detallada de la invención

20 "MI" es 2-metil-4-isotiazolin-3-ona, también referida por el nombre 2-metil-3-isotiazolona. Como se emplea en la presente memoria, los siguientes términos tienen las definiciones designadas, a menos que el contexto indique claramente lo contrario. El término "microbicida" se refiere a un compuesto capaz de matar, inhibir el crecimiento de, o controlar el crecimiento de microorganismos en un locus; los microbicidas incluyen bactericidas, fungicidas y algicidas. El término "microorganismo" incluye, por ejemplo, hongos (tales como levadura y moho), bacterias y algas. El término "locus" se refiere a un sistema industrial o producto sometido a una contaminación por
25 microorganismos. Se usan las siguientes abreviaturas en toda la memoria descriptiva: ppm = partes por millón en peso (peso/peso), ml = mililitros, ATCC = Colección Americana de Cultivos Tipo, CBM = concentración biocida mínima, y CIM = concentración inhibitoria mínima. A menos que se especifique lo contrario, las temperaturas son en grados centígrados (°C), y las referencias a porcentajes (%) son en peso. Las cantidades de microbicidas orgánicos se dan en base a ingrediente activo en ppm (p/p).

30 Se ha encontrado, inesperadamente, que las composiciones de la presente invención proporcionan una eficacia microbicida mejorada a un nivel de ingredientes activos combinados más bajo que el de los microbicidas individuales. En una realización de la invención, las composiciones antimicrobianas que contienen 3-isotiazolonas halogenadas contienen niveles relativamente bajos de las mismas, preferiblemente no más que 1.000 ppm, más preferiblemente no más que 500 ppm, más preferiblemente no más que 100 ppm, y lo más preferiblemente no más que 50 ppm. Las concentraciones de 3-isotiazolonas halogenadas en la composición de esta invención están basadas en el peso total de los ingredientes activos en la composición, es decir, los microbicidas, sin incluir cualesquiera cantidades de disolventes, vehículos, dispersantes, estabilizantes u otros materiales que puedan estar presentes. En una realización de la invención, la composición antimicrobiana contiene menos que 1.000 ppm de 5-
35 cloro-2-metil-4-isotiazolin-3-ona, más preferiblemente no más que 500 ppm, más preferiblemente no más que 100 ppm, y lo más preferiblemente no más que 50 ppm.

En una realización de la invención, la composición antimicrobiana comprende 2-metil-4-isotiazolin-3-ona y diisetionato de hexamidina. Preferiblemente, una relación de pesos de 2-metil-4-isotiazolin-3-ona a diisetionato de hexamidina es de 1:0,0005 a 1:70, más preferiblemente de 1:0,001 a 1:60.

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

55 Cuando un componente microbicida es formulado en un disolvente, la formulación puede contener opcionalmente tensioactivos. Cuando tales formulaciones contienen tensioactivos, éstos están generalmente en la forma de concentrados emulsivos, emulsiones, concentrados microemulsivos o microemulsiones. Los concentrados emulsivos forman emulsiones tras la adición de una cantidad suficiente de agua. Los concentrados microemulsivos forman

microemulsiones tras la adición de una cantidad suficiente de agua. Tales concentrados emulsivos y microemulsivos son generalmente bien conocidos en la técnica; se prefiere que tales formulaciones estén exentas de tensioactivos. Se puede consultar la patente de EE.UU. Nº 5.444.078 para más detalles generales y específicos sobre la preparación de diversas microemulsiones y concentrados microemulsivos.

5 Un componente microbicida también puede ser formulado en la forma de una dispersión. El componente disolvente de la dispersión puede ser un disolvente orgánico o agua, preferiblemente agua. Tales dispersiones pueden contener adyuvantes, por ejemplo, co-disolventes, espesantes, agentes anticongelantes, dispersantes, cargas, pigmentos, tensioactivos, biodispersantes, sulfosuccinatos, terpenos, furanonas, policationes, estabilizantes, inhibidores de incrustación y aditivos anticorrosión.

10 Cuando ambos microbicidas son formulados primero con un disolvente cada uno, el disolvente usado para el primer microbicida puede ser el mismo que o diferente del disolvente usado para formular el otro microbicida comercial, aunque se prefiere el agua para la mayoría de las aplicaciones biocidas industriales. Se prefiere que los dos disolventes sean miscibles.

15 Los expertos en la técnica reconocerán que los componentes microbicidas de la presente invención pueden ser añadidos a un locus secuencialmente, simultáneamente, o pueden ser combinados antes de ser añadidos al locus. Se prefiere que el primer componente microbicida y el segundo componente microbicida sean añadidos a un locus simultáneamente o secuencialmente. Cuando los microbicidas son añadidos simultáneamente o secuencialmente, cada componente individual puede contener adyuvantes, tales como, por ejemplo, disolvente, espesantes, agentes anticongelantes, colorantes, secuestrantes (tales como ácido etilendiaminotetraacético, ácido etilendiaminodisuccínico, ácido iminodisuccínico y sales de los mismos), dispersantes, tensioactivos, biodispersantes, sulfosuccinatos, terpenos, furanonas, policationes, estabilizantes, inhibidores de incrustación y aditivos anticorrosión.

25 Las composiciones microbicidas de la presente invención se pueden usar para inhibir el crecimiento de microorganismos o formas superiores de vida acuática (tales como protozoos, invertebrados, briozoos, dinoflagelados, crustáceos, moluscos, etc.) introduciendo una cantidad eficaz desde el punto de vista microbicida de las composiciones sobre, dentro o en un locus sometido a un ataque microbiano. Los loci adecuados incluyen, por ejemplo: agua de procesos industriales; sistemas de deposición por electrorrevestimiento; torres de refrigeración; lavadores de aire; separadores de gases; lodos minerales; tratamiento de aguas residuales; fuentes ornamentales; filtración por ósmosis inversa; ultrafiltración; agua de lastre; condensadores evaporativos; intercambiadores de calor; fluidos y aditivos para el procesamiento de pulpa y papel; almidón; plásticos; emulsiones; dispersiones; pinturas; látices; revestimientos, tales como barnices; productos de la construcción, tales como masillas, calafateos y sellantes; adhesivos para la construcción, tales como adhesivos para cerámica, adhesivos para soporte de alfombras y adhesivos para laminación; adhesivos industriales o para el consumidor; productos químicos fotográficos; fluidos para impresión; productos domésticos, tales como limpiadores de baño y cocina; cosméticos; artículos de aseo personal; champús; jabones; detergentes; limpiadores industriales; abrillantadores de suelos; agua de aclarado de lavanderías; fluidos para trabajo con metales; lubricantes para cintas transportadoras; fluidos hidráulicos; cuero y productos de cuero; tejidos; productos textiles; madera y productos de madera, tales como contrachapado, aglomerado, tableros de astillas de madera, vigas laminadas, tableros de virutas de madera orientadas, tableros duros y tableros de partículas; fluidos del procesamiento del petróleo; combustible; fluidos para campos petrolíferos, tales como agua de inyección, fluidos de fractura y barros de perforación; conservación de adyuvantes agrícolas; conservación de tensioactivos; dispositivos médicos; conservación de reactivos de diagnóstico; conservación de alimentos, tales como envoltorios de plástico o papel para alimentos; pasteurizantes de alimentos, bebidas y procesos industriales; inodoros; aguas recreativas; piscinas, y spas.

45 Preferiblemente, las composiciones microbicidas de la presente invención se usan para inhibir el crecimiento de microorganismos en un locus seleccionado de uno o más de lodos minerales, fluidos y aditivos para el procesamiento de pulpa y papel, almidón, emulsiones, dispersiones, pinturas, látices, revestimientos, adhesivos para la construcción, adhesivos para cerámica, adhesivos para soporte de alfombras, productos químicos fotográficos, fluidos para impresión, productos domésticos, tales como limpiadores de baño y cocina, cosméticos, artículos de aseo personal, champús, jabones, detergentes, limpiadores industriales, abrillantadores de suelos, agua de aclarado de lavanderías, fluidos para trabajo con metales, productos textiles, conservación de adyuvantes agrícolas, conservación de tensioactivos, conservación de reactivos de diagnóstico, conservación de alimentos, y pasteurizantes de alimentos, bebidas y procesos industriales.

55 La cantidad específica de la composición de esta invención necesaria para inhibir o controlar el crecimiento de microorganismos y formas superiores de vida acuática en un locus depende del locus particular a ser protegido. Típicamente, la cantidad de la composición de la presente invención para controlar el crecimiento de microorganismos en un locus es suficiente si proporciona de 0,1 a 1.000 ppm del ingrediente de isotiazolona de la composición en el locus. Se prefiere que los ingredientes de isotiazolona de la composición estén presentes en el locus en una cantidad de al menos 0,5 ppm, más preferiblemente al menos 4 ppm y lo más preferiblemente al menos 10 ppm. Se prefiere que los ingredientes de isotiazolona de la composición estén presentes en el locus en una cantidad de no más que 1.000 ppm, más preferiblemente no más que 500 ppm, y lo más preferiblemente no más que 200 ppm.

En una realización de la invención, la composición está sustancialmente exenta de biocidas enzimáticos. Preferiblemente, cuando se combinan BIT y metilparabeno o bien etilparabeno, la composición está sustancialmente exenta de biocidas enzimáticos. Los biocidas enzimáticos son enzimas que tienen actividad contra los microbios, como se define, p.ej., en la publicación de la solicitud de patente de EE.UU. N° 2002/0028754.

5 Ejemplos

Materiales y métodos

El sinergismo de la combinación de la presente invención fue demostrado ensayando un amplio intervalo de concentraciones y proporciones de los compuestos.

10 Una medida del sinergismo es el método aceptado industrialmente descrito por Kull, F.C.; Eisman, P.C.; Sylwestrowicz, H.D. y Mayer, R.L., en *Applied Microbiology*, 9:538-541 (1961), usando la relación determinada por la fórmula:

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

en donde:

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

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

Q_B = concentración de compuesto B (primer componente) en ppm, actuando solo, que produjo un punto final (CIM del Compuesto B).

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

20 Cuando la suma de Q_a/Q_A y Q_b/Q_B es mayor que uno, se indica antagonismo. Cuando la suma es igual a uno, se indica aditividad, y cuando es menos que uno, se demuestra sinergismo. Cuanto más bajo es el IS, mayor es la sinergia mostrada por esa mezcla particular. La concentración inhibitoria mínima (CIM) de un microbicida es la concentración más baja ensayada bajo un conjunto específico de condiciones que impide el crecimiento de microorganismos añadidos.

25 Se realizaron ensayos de sinergia usando ensayos en placas de microtitulación estándar con medios diseñados para el crecimiento óptimo del microorganismo de ensayo. Se usó Caldo Digerido de Soja y Caseína (Caldo de Soja Tríplico, medio TSB) o medio salino mínimo suplementado con glucosa al 0,2% y extracto de levadura al 0,1% (medio M9GY) para ensayar bacterias; se usó Caldo de Dextrosa de Patata (medio PDB) para ensayar levadura y moho. En este método, se ensayó un amplio intervalo de combinaciones de microbicidas realizando ensayos de CIM de alta resolución en presencia de diversas concentraciones de MI (metilisotiazolona). Las CIM de alta resolución se determinaron añadiendo cantidades variantes de microbicida a una columna de una placa de microtitulación y haciendo diluciones posteriores con un factor de dilución diez, usando un sistema de manejo de líquidos automatizado para obtener una serie de puntos finales que oscilaron de 2 ppm a 10.000 ppm de ingrediente activo.

30 Para las combinaciones de MI, la sinergia de las combinaciones de la presente invención se determinó contra dos bacterias, *Escherichia coli* (E. coli -- ATCC #8739) o *Pseudomonas aeruginosa* (P. aeruginosa -- ATCC #15442), una levadura, *Candida albicans* (C. albicans -- ATCC 10231), y un moho, *Aspergillus niger* (A. niger -- ATCC 16404). Las bacterias se usaron a una concentración de aproximadamente 5×10^6 bacterias por ml, y la levadura y el moho a 5×10^5 hongos por ml. Estos microorganismos son representativos de los contaminantes naturales en muchas aplicaciones para el consumidor e industriales. Las placas fueron evaluadas visualmente en cuanto al crecimiento microbiano (turbidez) para determinar la CIM después de diversos tiempos de incubación a 25°C (levadura y moho) o 30°C (bacterias).

40 Los resultados de ensayo para la demostración de la sinergia de las combinaciones de MI de la presente invención se muestran a continuación en la Tabla 1. En cada ensayo, el Primer Componente (A) fue MI y el Segundo Componente (B) fue el otro microbicida comercial. Cada tabla muestra las combinaciones específicas de MI y el segundo componente; los resultados contra los microorganismos ensayados con tiempos de incubación; la actividad de punto final en ppm medida por la CIM para la MI sola (Q_A), para el segundo componente solo (Q_B), para la MI en la mezcla (Q_a) y para el segundo componente en la mezcla (Q_b); el valor de IS calculado; y el intervalo de relaciones sinérgicas para cada combinación ensayada (MI/segundo componente o A/B).

ES 2 414 860 T3

Tabla 1

Primer Componente (A) = 2-metil-3-isotiazolona

Segundo Componente (B) = Diisetionato de hexamidina

Microorganismo	Q_a	Q_b	IS	A/B
P. aeruginosa 15442 - TSB (72 horas)	0	2.000	1,00	----
	5	100	0,32	1/20
	5	200	0,57	1/40
	5	300	0,82	1/60
	10	100	0,39	1/10
	10	200	0,64	1/20
	10	300	0,89	1/30
	20	40	0,39	1/2
	20	50	0,41	1/2,5
	20	60	0,44	1/3
	20	80	0,49	1/4
	20	100	0,54	1/5
	20	200	0,79	1/10
	30	60	0,58	1/2
	30	80	0,63	1/2,7
	30	100	0,68	1/3,3
	30	200	0,93	1/6,7
	40	40	0,67	1/1
	40	50	0,70	1/1,25
	40	60	0,72	1/1,5
	40	80	0,77	1/2
	40	100	0,82	1/2,5
	50	50	0,84	1/1
	50	60	0,86	1/1,2
	50	80	0,91	1/1,6
	50	100	0,96	1/2
	60	20	0,91	1/0,33
	60	30	0,93	1/0,5
	60	40	0,96	1/0,67
	60	50	0,98	1/0,83
	70	0	1,00	----

ES 2 414 860 T3

Microorganismo	Q _a	Q _b	IS	A/B
S. aureus 6538 - TSB (72 horas)	0	4.000	1,00	-----
	25	2	0,28	1/0,08
	25	3	0,38	1/0,12
	25	4	0,48	1/0,16
	25	5	0,58	1/0,2
	25	6	0,68	1/0,24
	25	8	0,88	1/0,32
	50	1	0,27	1/0,02
	50	2	0,37	1/0,04
	50	3	0,47	1/0,06
	50	4	0,57	1/0,08
	50	5	0,67	1/0,1
	50	6	0,77	1/0,12
	50	8	0,97	1/0,16
	75	0,6	0,31	1/0,008
	75	0,8	0,33	1/0,01
	75	1	0,35	1/0,01
	75	2	0,45	1/0,03
	75	3	0,55	1/0,04
	75	4	0,65	1/0,05
	75	5	0,75	1/0,07
	75	6	0,85	1/0,08
	100	0,5	0,38	1/0,005
	100	0,6	0,39	1/0,006
	100	0,8	0,41	1/0,008
	100	1	0,43	1/0,01
	100	2	0,53	1/0,02
	100	3	0,63	1/0,03
	100	4	0,73	1/0,04
	100	5	0,83	1/0,05
	100	6	0,93	1/0,06
	125	0,5	0,47	1/0,004
125	0,6	0,48	1/0,005	
125	0,7	0,49	1/0,006	
125	0,8	0,50	1/0,006	

ES 2 414 860 T3

Microorganismo	Q_a	Q_b	IS	A/B
	125	1	0,52	1/0,008
	125	2	0,62	1/0,016
	125	3	0,72	1/0,024
	125	4	0,82	1/0,032
	125	5	0,92	1/0,04
	150	0,4	0,54	1/0,003
	125	0,5	0,47	1/0,004
	125	0,6	0,48	1/0,0048
	125	0,8	0,50	1/0,0064
	125	1	0,52	1/0,008
	125	2	0,62	1/0,016
	125	3	0,72	1/0,024
	125	4	0,82	1/0,032
	125	5	0,92	1/0,04
	150	0,4	0,54	1/0,003
	150	0,5	0,55	1/0,003
	150	0,6	0,56	1/0,004
	150	0,8	0,58	1/0,005
	150	1	0,60	1/0,007
	150	2	0,70	1/0,013
	150	3	0,80	1/0,02
	150	4	0,90	1/0,03
	175	0,2	0,60	1/0,001
	175	0,3	0,61	1/0,002
	175	0,4	0,62	1/0,002
	175	0,5	0,63	1/0,003
	175	0,6	0,64	1/0,003
	175	0,8	0,66	1/0,004
	175	1	0,68	1/0,006
	175	2	0,78	1/0,011
	175	3	0,88	1/0,017
	175	4	0,98	1/0,03
	200	0,2	0,69	1/0,001
	200	0,3	0,70	1/0,015
	200	0,4	0,71	1/0,002

ES 2 414 860 T3

Microorganismo	Q _a	Q _b	IS	A/B
	200	0,5	0,72	1/0,0025
	200	0,6	0,73	1/0,003
	200	0,8	0,75	1/0,004
	200	1	0,77	1/0,005
	200	2	0,87	1/0,01
	200	3	0,97	1/0,015
	300	0	1,00	----
C. albicans 10231 - PDB (48 horas)	0	2.000	1,00	----
	50	40	0,75	1/0,8
	50	50	0,88	1/1
	100	5	0,56	1/0,05
	100	6	0,58	1/0,06
	100	8	0,60	1/0,08
	100	10	0,63	1/0,1
	100	20	0,75	1/0,2
	100	30	0,88	1/0,3
	125	2	0,65	1/0,16
	125	3	0,66	1/0,024
	125	4	0,68	1/0,032
	125	5	0,69	1/0,04
	125	6	0,70	1/0,048
	125	8	0,73	1/0,064
	125	10	0,75	1/0,08
	125	20	0,88	1/0,16
	150	2	0,78	1/0,01
	150	3	0,79	1/0,02
	150	4	0,80	1/0,03
	150	5	0,81	1/0,03
	150	6	0,83	1/0,04
	150	8	0,85	1/0,05
	150	10	0,88	1/0,07
	200	0	1	----

Las relaciones sinérgicas de MI/Diisetonato de hexamidina varían de 1/0,001 a 1/60. Las combinaciones de MI/Diisetonato de hexamidina muestran un control mejorado de levaduras y bacterias.

REIVINDICACIONES

1. Una composición microbicida, que comprende:

(a) 2-metil-4-isotiazolin-3-ona; y

(b) diisetionato de hexamidina.

5 2. La composición de la reivindicación 1, que comprende una relación de pesos de 2-metil-4-isotiazolin-3-ona a diisetionato de hexamidina de 1:0,0005 a 1:70.

3. La composición de la reivindicación 2, que comprende una relación de pesos de 2-metil-4-isotiazolin-3-ona a diisetionato de hexamidina de 1:0,001 a 1:60.