

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 417 014**

51 Int. Cl.:

A01N 43/80 (2006.01)

A01N 37/12 (2006.01)

A01P 1/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.07.2008 E 11161692 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.04.2013 EP 2338338**

54 Título: **Composición microbicida**

30 Prioridad:

18.07.2007 EP 07290902

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

05.08.2013

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**EL A'MMA, BEVERLY JEAN;
PAREEK, KIRAN;
HEER, BEAT;
LEVY, RICHARD y
ASHMORE, JOHN WILLIAM**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 417 014 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 tienen mayor actividad que la que se observaría para los microbicidas individuales.

5 En algunos casos, los microbicidas comerciales no pueden proporcionar represión efectiva de los microorganismos, incluso a altas concentraciones de uso, debido a la débil actividad contra ciertos tipos de microorganismos, por ejemplo, los resistentes a algunos microbicidas, o debido a las agresivas condiciones medioambientales. Se usan a veces combinaciones de diferentes microbicidas para proporcionar represión total de microorganismos en un particular medio de uso final. Por ejemplo, la publicación de solicitud de patente de EE.UU. No. 2007/0078118 describe combinaciones sinérgicas de N-metil-1,2-bencisotiazolin-3-ona (MBIT) con otros biocidas; el documento US-A-5460833 describe composiciones desinfectantes que consisten en un monoéster de glicerol o propilenglicol de ácido caprílico, cáprico y láurico, y un ácido o agente de quelación tal como ácido láctico; el documento WO-A-01/43549 describe formulaciones antimicrobianas que comprenden un monéster de ácido graso tal como un monoéster de glicerol o propilenglicol de ácido caprílico, cáprico o láurico, y un mejorador seleccionado de un agente de quelación, o un ácido orgánico y un alcohol; y el documento US-A-4067997 describe composiciones microbicidas sinérgicas que comprenden un monoéster de un poliál-acido de 12 átomos de carbono y un microbicida fenólico. Sin embargo, se necesitan combinaciones adicionales de microbicidas que tengan actividad mejorada contra varias cepas de microorganismos para proporcionar la represión efectiva de los microorganismos. Además, se necesitan combinaciones que contengan menores concentraciones de microbicidas individuales para beneficio medioambiental y económico. El problema tratado por esta invención es proporcionar tales combinaciones adicionales de microbicidas.

Enunciado de la invención

La presente invención se refiere a una composición microbicida que comprende: (a) N-metil-1,2-bencisotiazolin-3-ona; y (b) monolaurato de glicerol, en la que la relación en peso de monolaurato de glicerol a N-metil-1,2-bencisotiazolin-3-ona es de 1:0,143 a 1:0,0004.

Descripción detallada de la invención

Tal como se usan aquí, los siguientes términos tienen las definiciones designadas, a menos que el contexto claramente diga lo contrario. "MBIT" es N-metil-1,2-bencisotiazolin-3-ona, El término "microbicida" se refiere a un compuesto capaz de matar, inhibir el crecimiento de o reprimir el crecimiento de microorganismo en un lugar; microbicidas incluye bactericidas, fungicidas y alguicidas. El término "microorganismo" incluye, por ejemplo, hongos (tales como levadura y moho), bacterias y algas. El término "lugar" se refiere a un sistema industrial o producto objeto de contaminación por microorganismos. Se usan las siguientes abreviaturas en toda la memoria descriptiva: ppm = partes por millón en peso (peso/peso), ml = mililitro, ATCC = American Type Culture Collection; MBC = mínima concentración de biocida, y MIC = mínima concentración inhibitoria. A menos que se especifique lo contrario, las temperaturas están en grados centígrados (°C), y las referencias a porcentajes (%) son en peso. Las cantidades de microbicidas orgánicos se dan en base a un ingrediente activo en ppm (peso/peso).

Se he encontrado inesperadamente que las composiciones de la presente invención proporcionan eficacia microbicida mejorada a una concentración de ingrediente activo combinado menor que la de los microbicidas individuales. Pueden estar presentes en la composición microbicidas adicionales además de los listados en las reivindicaciones.

La composición antimicrobiana comprende N-metil-1,2-bencisotiazolin-3-ona y monolaurato de glicerol, en la que la relación en peso de monolaurato de glicerol a N-metil-1,2-bencisotiazolin-3-ona es de 1:0,143 a 1:0,0004.

Los microbicidas en la composición de esta invención se pueden usar "tal como están" o se pueden formular primero con un disolvente o un vehículo sólido. Los disolventes apropiados 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 metil-etil-cetona; ésteres, tales como acetato de etilo, acetato de butilo, citrato de triacetilo, y triacetato de glicerol; carbonatos, tales como carbonato de propileno y carbonato de dimetilo; y sus mezclas. Se prefiere que el disolvente se seleccione de agua, glicoles, éteres de glicol, ésteres y sus mezclas. Los vehículos sólidos apropiados incluyen, por ejemplo, ciclodextrina, sílices, tierra de diatomeas, ceras, materiales celulósicos, sales (por ejemplo, cloruro, nitrato, bromuro, sulfato) de metal alcalino y alcalinotérreo (por ejemplo, sodio, magnesio, potasio) y carbón vegetal.

Cuando un componente microbicida se formula en un disolvente, la formulación puede contener opcionalmente tensioactivos. Cuando tales formulaciones contienen tensioactivos, están generalmente en la forma de concentrados emulsivos, emulsiones, concentrados microemulsivos, y microemulsiones. Los concentrados emulsivos forman emulsiones con la adición de una suficiente cantidad de agua. Los concentrados microemulsivos forman microemulsiones con 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 libres de tensioactivos. La

patente de EE.UU. No. 5.444.078 se puede consultar para detalles generales y específicos adicionales sobre la preparación de varias microemulsiones y concentrados microemulsivos.

5 Un componente microbicida se puede formular también en la forma de una dispersión. El componente disolvente de la dispersión puede ser un disolvente orgánico o agua, preferentemente agua. Tales dispersiones pueden contener adyuvantes, por ejemplo, codisolventes, espesantes, agentes anticongelantes, dispersantes, cargas, pigmentos, tensioactivos, biodispersantes, sulfocianatos, terpenos, furanonas, policonaciones, estabilizantes, inhibidores de incrustaciones y aditivos anticorrosión.

10 Cuando ambos microbicidas se formulan cada uno primero con un disolvente, el disolvente usado para el primer microbicida puede ser el mismo o diferente del disolvente usado para formular el otro microbicida comercial, aunque se prefiere agua para la mayor parte 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 se pueden añadir a un lugar secuencialmente, simultáneamente, o se pueden combinar antes de ser añadidos al lugar. Se prefiere que el primer microbicida y el segundo componente microbicida se añadan a un lugar simultáneamente o secuencialmente. Cuando los microbicidas se añaden simultáneamente o secuencialmente, cada componente individual puede contener adyuvantes, tales como, por ejemplo, disolvente, espesantes, agentes anticongelantes, colorantes, sequestrantes (tales como ácido etilendiaminotetracético, ácido etilendiaminodisuccínico, ácido iminodisuccínico y sus sales), dispersantes, tensioactivos, biodispersantes, sulfosuccinatos, terpenos, furanonas, policonaciones, estabilizantes, inhibidores de incrustaciones y aditivos anticorrosión.

20 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 efectiva microbicida de las composiciones sobre, dentro o en un lugar sujeto a ataque microbiano. Los lugares apropiados incluyen, por ejemplo, agua de procesos industriales; sistemas de deposición por electrodeposición; torres de refrigeración; lavadores de aire; depuradoras de gas; suspensiones minerales; tratamiento de aguas residuales; fuentes ornamentales; filtración por ósmosis inversa; ultrafiltración; agua de lastre; condensadores de evaporación; intercambiadores de calor; fluidos y aditivos de procesos de pasta papelera y papel; almidón; plásticos; emulsiones; dispersiones; pinturas; látex; revestimientos, tales como barnices; productos de construcción, tales como masillas, calafateos, y sellantes; adhesivos de construcción, tales como adhesivos cerámicos, adhesivos del reverso de moquetas, y adhesivos de estratificación; adhesivos industriales o de consumo; productos químicos fotográficos; fluidos de impresión; productos domésticos, tales como limpiadores de cocina y baño y toallas sanitarias; productos cosméticos; artículos de tocador; champús; jabones; detergentes; limpiadores industriales; pulidores de suelo; agua de lavado de lavandería; fluidos metalúrgicos; lubricantes de cintas transportadoras; fluidos hidráulicos; cuero y productos de cuero; tejidos; productos textiles; madera y productos de madera, tales como madera contrachapada, cartón, madera para paneles, aglomerado, tabloneros estratificados, tablero de partículas orientadas, cartón de madera, y tablero aglomerado; fluidos de procesamiento del petróleo; combustible; fluidos de pozos petrolíferos, tales como agua de inyección; fluidos de fractura, y barros de perforación; conservación de reactivos de diagnóstico; conservación de alimentos, tales como envolturas de alimentos de papel o plástico; comida, bebidas, y pasteurizadoras de procesos industriales; tazas del váter; agua recreativa; piscinas; y spas.

40 Preferentemente, las composiciones microbicidas de la presente invención se usan para inhibir el crecimiento de microorganismos en un lugar seleccionado del uno o más suspensiones minerales, fluidos y aditivos de procesamiento de pasta papelera y papel, almidón, emulsiones, dispersiones, pinturas, látex, revestimientos, adhesivos de construcción, tales como adhesivos cerámicos, adhesivos del reverso de moquetas, productos químicos fotográficos, fluidos de impresión, productos domésticos tales como limpiadores de cocina y baño y toallitas sanitarias, productos cosméticos, artículos de tocador, champús, jabones, detergentes, limpiadores industriales, ceras para suelos, agua de lavado de lavandería, fluidos metalúrgicos, productos textiles, madera y productos de madera, conservación de adyuvantes de agricultura, conservación de tensioactivos, conservación de reactivos de diagnóstico, conservantes alimentarios, y comida, bebida, y pasteurizadoras de procesos industriales.

50 La cantidad específica de la composición de esta invención necesaria para inhibir o reprimir el crecimiento de microorganismos y formas de vida acuática superior en un lugar depende del lugar particular a proteger. Típicamente, la cantidad de la composición de la presente invención para reprimir el crecimiento de microorganismos en un lugar es suficiente si proporciona de 0,1 a 1,00 ppm del ingrediente de isotiazolona de la composición en el lugar. Se prefiere que los ingredientes de isotiazolona de la composición estén presentes en el lugar en una cantidad de por lo menos 0,5 ppm, más preferentemente por lo menos 4 ppm y lo más preferentemente 10 ppm. Se prefiere que los ingredientes de isotiazolona de la composición estén presentes en el lugar en una cantidad de no más de 1.000 ppm, más preferentemente no más de 500 ppm, y lo más preferentemente no más de 200 ppm.

Ejemplos

Materiales y métodos

La sinergia de la combinación de la presente invención se demostró analizando una amplia gama de concentraciones y relaciones de los compuestos.

- 5 Una medida de la sinergia es el método industrialmente aceptado descrito por Kull, F.C.; Eisman, P.C.; Sylwestrowicz, H.D., and Mayer, R.L., en *Applied Microbiology* 9:538-541 (1961), que usa la relación determinada por la fórmula:

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

en la que:

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

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

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

- 20 Se efectuaron ensayos de sinergia usando ensayos de placas de microtitulación estándar con medio diseñado para el crecimiento óptimo del microorganismo de ensayo. Se usó medio de sal mínima enriquecido con 0,2% de glucosa y 0,1% de extracto de levadura (medio M9GY) para ensayar bacterias; se usó caldo de dextrosa de patata (medio PDB) para ensayar levadura y moho. En este método, se ensayaron una amplia gama de combinaciones de microbicidas realizando ensayos de MIC de alta resolución en presencia de varias concentraciones de MBIT. Los MICs de alta resolución se determinaron añadiendo cantidades variables de microbicida a una columna de una placa de microtitulación y efectuando diluciones a la décima parte subsecuentes usando un sistema de manejo de líquidos automatizado para obtener una serie de puntos finales que varían de 2 ppm a 10.000 ppm de ingrediente activo.

- 25 Se determinó la sinergia de las combinaciones de la presente invención contra varios microorganismos, como se describe en las tablas a continuación. Las bacterias se usaron a una concentración de alrededor de 5×10^6 bacterias por ml y la levadura y moho a 5×10^5 hongos por ml. Estos microorganismos son representativos de los contaminantes naturales de muchas aplicaciones de consumo e industriales. Las placas se evaluaron visualmente para ver el crecimiento (turbidez) microbiano para determinar la MIC después de varios tiempos de incubación a 25°C (levadura y moho) o 30°C (bacterias).

- 30 Los resultados del ensayo para la demostración de la sinergia de las combinaciones de MBIT de la presente invención se muestran en la Tabla 1. En cada ensayo, el Segundo Componente (B) era MBIT y el Primer Componente (A) era el otro microbicida comercial. Cada tabla muestra las combinaciones específicas de MBIT y el otro componente; los resultados contra el microorganismo ensayado con tiempos de incubación; la actividad del punto final en ppm medida por el MIC para MBIT solo (Q_B), para el otro componente solo (Q_A), para MBIT en la mezcla (Q_b) y para el otro componente en la mezcla (Q_a); el valor del SI calculado; y intervalo de relaciones sinérgicas para cada combinación ensayada (otro componente/MBIT o A/B).
- 35
- 40

ES 2 417 014 T3

Tabla 1

Ca: ppm de IA de CAPMUL® GML (monolaurato de glicerol)

Cb: ppm de IA de MBIT (N-metil-1,2-bencisotiazolin-3-ona)

Relación: Ca:Cb

Organismos de ensayo	Tiempo de contacto	Ca	Cb	S.I.	Ca:Cb
A. niger ATCC #1604	3 días	11.000	-	-	-
		-	37,5	-	-
		200	18,8	0,52	1:0,0940
		425	18,8	0,54	1:0,0442
		650	18,8	0,56	1:0,0289
		1.100	18,8	0,60	1:0,0171
		2.000	18,8	0,68	1:0,0094
		3.000	18,8	0,77	1:0,0063
		4.250	18,8	0,89	1:0,0044
		5.250	18,8	0,98	1:0,0036
		6.500	18,8	1,09	1:0,0029
		1.100	9,4	0,35	1:0,0085
		2.000	9,4	0,43	1:0,0047
		3.000	9,4	0,52	1:0,0031
		4.250	9,4	0,64	1:0,0022
		5.250	9,4	0,73	1:0,0018
		6.500	9,4	0,84	1:0,0014
		11.000	4,7	1,13	1:0,0004
	11.000	2,4	1,06	1:0,0002	
	7 días	11.000	-	-	-
	-	-	37,5	-	-
	2.000	18,8	0,68	1:0,0094	
	3.000	18,8	0,77	1:0,0063	
	4.250	18,8	0,89	1:0,0044	
	5.250	18,8	0,98	1:0,0036	
	6.500	18,8	1,09	1:0,0029	
	1.100	18,8	0,60	1:0,0171	
	11.000	9,4	1,25	1:0,0009	
	11.000	4,7	1,13	1:0,0004	
	11.000	2,4	1,06	1:0,0002	

Tabla 1 (continuación)

Organismos de ensayo	Tiempo de contacto	Ca	Cb	S.I.	Ca:Cb
C. albicans ATCC #10231	48 horas	11.000	-	-	-
		-	30	-	-
		525	15	0,55	1:0,0286
		875	15	0,58	1:0,0171
		1.100	15	0,60	1:0,0136
		2.000	15	0,68	1:0,0075
		3.000	15	0,77	1:0,0050
		4.250	15	0,89	1:0,0035
		5.250	15	0,98	1:0,0029
		6.500	15	1,09	1:0,0023
		4.250	7,5	0,64	1:0,0018
		5.250	7,5	0,73	1:0,0014
		6.500	7,5	0,84	1:0,0012
		8.750	7,5	1,05	1:0,0009
		5.250	3,75	0,60	1:0,0007
		6.500	3,75	0,72	1:0,0006
		8.750	3,75	0,92	1:0,0004
		11.000	3,75	1,13	1:0,0003
		5.250	1,86	0,54	1:0,0004
		6.500	1,86	0,65	1:0,0003
		8.750	1,86	0,86	1:0,0002
		11.000	1,86	1,06	1:0,0002
		11.000	0,94	1,03	1:0,0001
		72 horas	11.000	-	-
	-	30	-	-	
	1.100	15	0,60	1:0,0136	
	2.000	15	0,68	1:0,0075	
	3.000	15	0,77	1:0,0050	
	4.250	15	0,89	1:0,0035	
	5.250	15	0,98	1:0,0029	
	6.500	15	1,09	1:0,0023	
	5.250	7,5	0,73	1:0,0014	
6.500	7,5	0,84	1:0,0012		
8.750	7,5	1,05	1:0,0009		
11.000	1,86	1,06	1:0,0002		
11.000	0,94	1,03	1:0,0001		

ES 2 417 014 T3

Tabla 1 (continuación)

Organismos de ensayo	Tiempo de contacto	Ca	Cb	S.I.	Ca:Cb
Ps. aeruginosa ATCC #9027	24 horas	11.000	-	-	-
		-	125	-	-
		525	75	0,65	1:0,1429
		650	75	0,66	1:0,1154
		875	75	0,68	1:0,0857
		1.100	75	0,70	1:0,0682
		2.000	75	0,78	1:0,0375
		3.000	75	0,87	1:0,0250
		4.250	75	0,99	1:0,0176
S. aureus ATCC #6538	24 horas	650	-	-	-
		-	15	-	-
		300	7,5	0,96	1:0,0250
	48 horas	400	7,5	1,12	1:0,0188
		2.000	-	-	-
		-	15	-	-
		300	7,5	0,65	1:0,0250
		650	7,5	0,83	1:0,0115
		875	7,5	0,94	1:0,0086
1.100	7,5	1,05	1:0,0068		

REIVINDICACIONES

1. Una composición microbicida que comprende:

(a) N-metil-1,2-bencisotiazolin-3-ona; y

(b) monolaurato de glicerol

5 en la que la relación en peso de monolaurato de glicerol a N-metil-1,2-bencisotiazolin-3-ona es de 1:0,143 a 1:0,0004.