

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 418 579**

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 11161690 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.04.2013 EP 2338336**

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:

14.08.2013

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 2 418 579 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, ni siquiera a altas concentraciones de uso, debido a la débil actividad contra ciertos tipos de microorganismos, p. ej., los resistentes a algunos microbicidas, o debido a condiciones ambientales agresivas. A veces se utilizan combinaciones de diferentes microbicidas para proporcionar un control global de microorganismos en un ambiente de uso final particular. Por ejemplo, la Sol. Pat. EE. UU. nº Pub. 2007/0078118 divulga combinaciones sinérgicas de
10 N-metil-1,2-bencisotiazolin-3-ona (MBIT) con otros biocidas; el documento US-A-5460833 divulga composiciones desinfectantes que consisten en un monoéster glicerólico o propilenglicólico de ácido caprílico, cáprico o láurico y un ácido o agente quelante tal como ácido láctico; el documento WO-A-0143549 divulga composiciones antimicrobianas que comprenden un monoéster de ácido graso tal como un monoéster glicerólico o propilenglicólico de ácido caprílico, cáprico o láurico y un potenciador seleccionado de un agente quelante, un ácido orgánico y un alcohol; y el
15 documento US-A-4067997 divulga composiciones microbicidas sinérgicas que comprenden un monoéster poliólico ácido de 12 átomos de carbono y un microbicida fenólico. Sin embargo, existe una necesidad de combinaciones adicionales de microbicidas que tengan una actividad potenciada contra diversas cepas de microorganismos para proporcionar un control eficaz de los microorganismos. Por otra parte, existe una necesidad de combinaciones que contengan niveles inferiores de microbicidas individuales para un beneficio medioambiental y económico. El
20 problema tratado por esta invención es proporcionar tales combinaciones adicionales de microbicidas.

Exposición de la invención

La presente invención se dirige a una composición microbicida que comprende: (a) N-metil-1,2-bencisotiazolin-3-ona; y (b) caprilato de propilenglicol, en la que la relación en peso de caprilato de propilenglicol a N-metil-1,2-bencisotiazolin-3-ona es de 1:0,0442 a 1:0,0018.

25 Descripción detallada de la invención

Según se utilizan en la presente memoria, los siguientes términos tienen las definiciones indicadas, a menos que el contexto indique claramente otra cosa. "MBIT" es N-metil-1,2-bencisotiazolin-3-ona. El término "microbicida" se refiere a un compuesto capaz de destruir, inhibir el crecimiento de o controlar el crecimiento de microorganismos en un emplazamiento; los microbicidas incluyen bactericidas, fungicidas y alguicidas. El término "microorganismo" incluye, por ejemplo, hongos (tales como levaduras y mohos), bacterias y algas. El término "emplazamiento" se refiere a un sistema industrial o producto sometido a contaminación por microorganismos. Las siguientes abreviaturas se utilizan en la memoria descriptiva: ppm = partes por millón en peso (peso/peso), ml = mililitros, ATCC = American Type Culture Collection, CBM = concentración biocida mínima, y CIM = concentración inhibidora mínima. A menos que se especifique otra cosa, las temperaturas son en grados centígrados (°C), y las referencias a los porcentajes (%) son en peso. Las cantidades de microbicidas orgánicos se dan sobre una base de ingrediente activo en ppm (p/p).

Se ha encontrado inesperadamente que las composiciones de la presente invención proporcionan una eficacia microbicida potenciada a un nivel de ingredientes activos combinados menor que el de los microbicidas individuales. Microbicidas adicionales aparte de los listados en las reivindicaciones pueden estar presentes en la composición.

40 La composición antimicrobiana comprende N-metil-1,2-bencisotiazolin-3-ona y caprilato de propilenglicol, en donde la relación en peso de caprilato de propilenglicol a N-metil-1,2-bencisotiazolin-3-ona es de 1:0,442 a 1:0,0018. Los microbicidas de la composición de esta invención se pueden utilizar "como tales" o se pueden formular en primer lugar con un disolvente o un vehículo sólido. Disolventes adecuados incluyen, por ejemplo, agua; glicoles, tales como etilenglicol, propilenglicol, dietilenglicol, dipropilenglicol, polietilenglicol y polipropilenglicol; éteres glicólicos; 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 glicólicos, ésteres y sus mezclas. Vehículos adecuados incluyen, por ejemplo, ciclodextrina, sílices, tierra diatomácea, 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 se formula en un disolvente, la formulación puede contener opcionalmente tensioactivos. Cuando tales formulaciones contienen tensioactivos, generalmente están en la forma de concentrados emulsivos, emulsiones, concentrados microemulsivos o microemulsiones. Los concentrados emulsivos forman emulsiones al añadir una cantidad suficiente de agua. Los concentrados microemulsivos forman microemulsiones al añadir una cantidad suficiente de agua. Generalmente, tales concentrados emulsivos y microemulsivos son 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 diversas microemulsiones y concentrados microemulsivos.

Un componente microbicida también se puede formular 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, codisolventes, espesantes, agentes anticongelantes, dispersantes, cargas, pigmentos, tensioactivos, biodispersantes, sulfosuccinatos, terpenos, furanonas, policationes, estabilizantes, inhibidores de incrustaciones y aditivos anticorrosión.

Cuando ambas microbicidas se formulan en primer lugar cada uno con un disolvente, el disolvente utilizado para el primer microbicida puede ser igual que o diferente del disolvente utilizado para formular el otro microbicida comercial, aunque se prefiere el agua para la mayoría de las aplicaciones de biocidas industriales. Se prefiere que los dos disolventes sean miscibles.

Los expertos en la técnica apreciarán que los componentes microbicidas de la presente invención se pueden añadir a un emplazamiento secuencialmente, simultáneamente o se pueden combinar antes de añadirse al emplazamiento. Se prefiere que el primer microbicida y el segundo componente microbicida se añadan a un emplazamiento simultáneamente o secuencialmente. Cuando los microbicidas se añaden simultáneamente o secuencialmente, cada componente individual puede contener adyuvantes, tales como, por ejemplo, un disolvente, espesantes, agentes anticongelantes, colorantes, secuestradores (tales como ácido etilendiaminotetraacético, ácido etilendiaminodisuccínico, ácido iminodisuccínico y sus sales), dispersantes, tensioactivos, biodispersantes, sulfosuccinatos, terpenos, furanonas, policationes, estabilizantes, inhibidores de incrustaciones y aditivos anticorrosión.

Las composiciones microbicidas de la presente invención se pueden utilizar para inhibir el crecimiento de microorganismos o formas superiores de vida acuática (tales como protozoos, invertebrados, briozoos, dinoflagelados, crustáceos, moluscos, etc.) introduciendo una cantidad microbicidamente eficaz de las composiciones sobre, dentro de o en un emplazamiento sometido a ataque microbiano. Emplazamientos adecuados incluyen, por ejemplo: agua de procedimientos industriales; sistemas de deposición por revestimiento galvánico, torres de enfriamiento; depuradores de aire; lavadores de gases; suspensiones minerales; tratamiento de aguas residuales; fuentes ornamentales; filtración por ósmosis inversa; ultrafiltración; agua de lastre; condensadores evaporativos; cambiadores de calor; fluidos y aditivos de procesamiento de pasta papelera y papel; almidón; plásticos; emulsiones; dispersiones; pinturas; látices; revestimientos, tales como barnices; productos de construcción, tales como masillas, impermeabilizadores y selladores; adhesivos de construcción, tales como adhesivos cerámicos, adhesivos para reversos de alfombras y adhesivos de estratificación; adhesivos industriales o de consumo; productos químicos fotográficos; fluidos de impresión; productos para el hogar, tales como limpiadores y toallitas para baño y cocina; cosméticos; artículos de tocador; champús; jabones; detergentes; limpiadores industriales; abrillantadores de suelos; agua de enjuague para ropa; fluidos de labrado de metales; lubricantes de cintas transportadoras; fluidos hidráulicos; cuero y productos de cuero; materiales textiles; productos textiles; madera y productos de madera, tales como madera contrachapada, cartón-madera, madera laminar para paredes, tablero de viruta de madera, vigas estratificadas, tablero trenzado orientado, tablero de aglomerado y tablero de partículas; fluidos de procesamiento de petróleo; combustible; fluidos de campos petrolíferos, tales como agua para inyección, fluidos de fractura y lodos de perforación; conservación de adyuvantes agrícolas; conservación de tensioactivos; dispositivos médicos; conservación de reactivos de diagnóstico; conservación de alimentos, tales como envolturas para alimentos de plástico o papel; pasteurizadores para procesamiento de alimentos, bebidas e industriales; inodoros; agua de instalaciones recreativas; piscinas; y balnearios.

Preferiblemente, las composiciones microbicidas de la presente invención se utilizan para inhibir el crecimiento de microorganismos en un emplazamiento seleccionado de uno o más de suspensiones minerales, fluidos y aditivos de procesamiento de pasta papelera y papel, almidón, emulsiones, dispersiones, pinturas, látices, revestimientos, adhesivos de construcción, tales como adhesivos cerámicos, adhesivos para reversos de alfombras, productos químicos fotográficos, fluidos de impresión, productos para el hogar tales como limpiadores y toallitas para baño y cocina, cosméticos, artículos de tocador, champús, jabones, detergentes, limpiadores industriales, abrillantadores de suelos, agua de enjuague para ropa, fluidos de labrado de metales, productos textiles, madera y productos de madera, conservación de adyuvantes agrícolas, conservación de tensioactivos, conservación de reactivos de diagnóstico, conservación de alimentos y pasteurizadores para procesamiento de alimentos, bebidas e industriales.

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

Ejemplos

Materiales y métodos

La sinergia de la combinación de la presente invención se demostró probando un amplio intervalo de concentraciones y relaciones de los compuestos.

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

5

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

en la que:

10 Q_A = concentración del compuesto A (primer componente) en ppm, que actuaba solo, que producía un punto final (CIM del Compuesto A).

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

Q_B = concentración del compuesto B (segundo componente) en ppm, que actuaba solo, que producía un punto final (CIMMIC del Compuesto B).

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

15 Cuando la suma de Q_n/Q_A y Q_i/Q_B es mayor de uno, se indica antagonismo. Cuando la suma es igual a uno, se indica aditividad, y cuando es menor de uno, se demuestra sinergia. Cuanto menor es el IS, mayor es la sinergia mostrada por esa mezcla particular. La concentración inhibidora mínima (CIM) de un microbicida es la concentración más baja probada bajo un grupo de condiciones específico que impide el crecimiento de microorganismos añadidos.

20 Las pruebas de sinergia se efectuaron utilizando ensayos en placa de microvaloración estándar con medios diseñados para el crecimiento óptimo del microorganismo de prueba. Medio salino mínimo complementado con 0,2% de glucosa y 0,1% de extracto de levadura (medio M9GY) se utilizó para probar bacterias; caldo de dextrosa de patata (medio PDB) se utilizó para probar levaduras y mohos. En este método, se probó un amplio intervalo de combinaciones de microbicidas efectuando ensayos de CIM de alta resolución en presencia de diversas concentraciones de MBIT. Se determinaron CIM de alta resolución añadiendo cantidades variables de microbicida a una columna de una placa de microvaloración y realizando diluciones de diez veces posteriores utilizando 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 La sinergia de las combinaciones de la presente invención se determinó contra varios microorganismos, según se describe en las Tablas posteriores. Las bacterias se utilizaron a una concentración de aproximadamente 5×10^6 bacterias por ml y las levaduras y los mohos a 5×10^5 hongos por ml. Estos microorganismos son representativos de contaminantes naturales en muchas aplicaciones de consumo e industriales. Las placas se evaluaron visualmente con respecto al crecimiento microbiano (turbidez) para determinar la CIM después de diversos tiempos de incubación a 25°C (levaduras y mohos) o 30°C (bacterias).

30 Los resultados de prueba para la demostración de la sinergia de las combinaciones de MBIT de la presente invención se muestran en la Tabla 1. En cada prueba, 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; resultados contra los microorganismos probados con los tiempos de incubación; la actividad en el punto final medida mediante la CIM para MBIT sola (Q_B), para el otro componente solo (Q_A), para MBIT en la mezcla (Q_b) y para el otro componente de la mezcla (Q_a); el valor de IS calculado; y el intervalo de relaciones sinérgicas para cada combinación probada (otro componente/MBIT o A/B).

40

ES 2 418 579 T3

Tabla 1

Ca: ppm AI de CAPMUL® PG8 (caprilato de propilenglicol)

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

Relación: Ca:Cb

Organismos de Prueba	Tiempo de Contacto	Ca	Cb	I.S.	Ca:Cb
A. niger ATCC nº 16404	3 días	875	-	-	-
		-	37,5	-	-
		42,5	18,8	0,55	1:0,4424
		65	18,8	0,58	1:0,2892
		87,5	18,8	0,60	1:0,2149
		110	18,8	0,63	1:0,1709
		200	18,8	0,73	1:0,0940
		300	18,8	0,84	1:0,0627
		425	18,8	0,99	1:0,0442
		425	9,4	0,74	1:0,0221
		525	9,4	0,85	1:0,0179
		650	9,4	0,99	1:0,0145
		525	4,7	0,73	1:0,0090
		650	4,7	0,87	1:0,0072
		875	4,7	1,13	1:0,0054
		650	2,4	0,81	1:0,0037
		875	2,4	1,06	1:0,0027
		650	1,2	0,77	1:0,0018
	875	1,2	1,03	1:0,0014	
	1100	7 días	-	-	-
	-		75	-	-
	525		37,5	0,98	1:0,0714
	650		37,5	1,09	1:0,0577
	650		18,8	0,84	1:0,0289
	875		18,8	1,05	1:0,0215
	875		9,4	0,92	1:0,0107
	1100		9,4	1,13	1:0,0085
875		4,7	0,86	1:0,0054	
1100		4,7	1,06	1:0,0043	
875		2,4	0,83	1:0,0027	
1100		2,4	1,03	1:0,0022	
1100		1,2	1,02	1:0,0011	

ES 2 418 579 T3

C.albicans ATCC nº 10231	48 h	200	-	-	-
		-	30	-	-
		65	15	0,83	1:0,2308
		87,5	15	0,94	1:0,1714
		110	15	1,05	1:0,1364
		110	7,5	0,80	1:0,0682
		200	3,75	1,13	1:0,0188
		200	1,86	1,06	1:0,0093
		200	0,94	1,03	1:0,0047
	72 h	200	-	-	-
		-	30	-	-
		65	15	0,83	1:0,2308
		87,5	15	0,94	1:0,1714
		110	15	1,05	1:0,1364
		200	0,94	1,03	1:0,0047

REIVINDICACIONES

1. Una composición microbicida que comprende:

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

(b) caprilato de propilenglicol,

5 en la que la relación en peso de caprilato de propilenglicol a N-metil-1,2-bencisotiazolin-3-ona es de 1:0,442 a 1:0,0018.