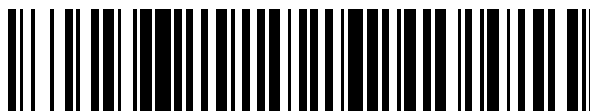


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 421 003**

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 11161691 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.04.2013 EP 2338337**

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:

28.08.2013

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 2 421 003 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 escogidos que tiene mayor actividad que la que se observaría para los microbicidas considerados individualmente.

5 En algunos casos, los microbicidas comerciales no pueden proporcionar un control eficaz de los microorganismos, incluso aunque se usen a altas concentraciones, debido a su débil actividad contra ciertos tipos de microorganismos, por ejemplo, aquéllos resistentes a algunos microbicidas, o debido a condiciones ambientales agresivas. Algunas veces se utilizan combinaciones de diferentes microbicidas para proporcionar un control completo de los microorganismos en un medio ambiente para un uso final específico. Por ejemplo, el documento de la solicitud de
10 patente de Estados Unidos 2007/0078118 describe combinaciones sinérgicas de N-metil-1,2-benciisotiazolin-3-ona (MBIT) con otros biocidas.

El documento de la patente de Estados Unidos US-A-5460833 describe composiciones desinfectantes que consisten en un monoéster de glicerol o propilenglicol de los ácidos caprílico, cáprico y láurico y un ácido o agente secuestrante como ácido láctico; el documento de la patente WO-A-01/43549 describe formulaciones antimicrobianas que comprenden un monoéster de un ácido graso como un monoéster de glicerol o propilenglicol de
15 ácido caprílico, cáprico o láurico y un mejorante escogido entre un agente secuestrante, un ácido orgánico y un alcohol; y el documento de la patente de Estados Unidos US-A-4067997 describe composiciones microbicidas sinérgicas que tienen un monoéster de un poliol ácido de 12 átomos de carbono y un microbicida fenólico. Sin embargo, se necesitan más combinaciones de microbicidas que tengan actividad mejorada frente a diversas cepas de microorganismos con el fin de proporcionar un control eficaz de los microorganismos. Además, se necesitan combinaciones que tengan niveles bajos de microbicidas para obtener beneficios económicos y medioambientales. El problema que aborda esta invención es proporcionar tales combinaciones adicionales de microbicidas.

Resumen de la invención

25 La presente invención se refiere a una composición microbicida que comprende: (a) N-metil-1,2-benciisotiazolin-3-ona y (b) monolaurato de propilenglicol, en la que la proporción de peso de monolaurato de propilenglicol a N-metil-1,2-benciisotiazolin-3-ona es de 1 : 0,286 a 1 : 0,0286.

Descripción detallada de la invención

Según se usan en el presente documento, los términos siguientes tienen las definiciones especificadas, a menos que el contexto indique claramente otra cosa. "MBIT" significa N-metil-1,2-benciisotiazolin-3-ona. El término "microbicida" se refiere a un compuesto capaz de matar, inhibir el crecimiento o controlar el crecimiento de microorganismos en un lugar; los microbicidas incluyen bactericidas, fungicidas y alguicidas. El término "microorganismo" incluye, por ejemplo: hongos (como levaduras y mohos), bacterias y algas. El término "lugar" se refiere a un sistema industrial o a un producto sometido a contaminación por microorganismos. Se usan las siguientes abreviaturas en el presente documento: ppm = partes por millón en peso (peso/peso); ml = mililitro; ATCC = "American Type Culture Collection" (colección de cultivos tipo americana, una colección ampliamente utilizada de recursos de cepas de microorganismos); MBC = concentración de biocida mínima (por sus siglas en inglés) y MIC = concentración inhibitoria mínima, (por sus siglas en inglés). A menos que se especifique otra cosa, las temperaturas se dan en grados centígrados, °C, y las referencias a porcentajes (%) son en peso. Las cantidades de microbicidas orgánicos se dan en ppm (peso/peso) tomando como base un ingrediente activo.

40 Se ha encontrado, de manera inesperada, que las composiciones de la presente invención proporcionan una eficacia microbicida mejorada a un nivel de ingredientes activos combinados más bajo que la de los microbicidas por separado. En la composición pueden estar presentes otros microbicidas aparte de los listados en las reivindicaciones.

45 La composición antimicrobiana comprende N-metil-1,2-benciisotiazolin-3-ona y monolaurato de propilenglicol, de modo que la proporción de peso de monolaurato de propilenglicol a N-metil-1,2-benciisotiazolin-3-ona es de 1 : 0,286 a 1 : 0,0286.

Los microbicidas de la presente invención se pueden utilizar "tal cual" o bien pueden, en primer lugar, formularse con un disolvente o con un vehículo sólido. Entre los disolventes adecuados se incluyen, por ejemplo, agua; glicoles como etilenglicol, propilenglicol, dietilenglicol, dipropilenglicol, polietilenglicol y polipropilenglicol; éteres de glicol; alcoholes como metanol, etanol, propanol, alcohol fenético y fenoxipropanol; cetonas, como acetona y metiletilcetona; ésteres, como acetato de etilo, acetato de butilo, citrato de triacetilo y triacetato de glicerol; carbonatos, como carbonato de propileno y carbonato de dimetilo; y mezclas de estos productos. Se prefiere escoger el disolvente entre los siguientes: agua, glicoles, éteres de glicol, ésteres y sus mezclas. Entre los vehículos o portadores sólidos adecuados se incluyen, por ejemplo: ciclodextrina, sílices, tierras de diatomeas, ceras, materiales celulósicos, sales (por ejemplo, cloruro, nitrato, bromuro, sulfato) metálicas de metales alcalinos o alcalinotérreos (por ejemplo, de sodio, magnesio, potasio) y carbón vegetal.

5 Cuando se formula un componente microbicida en un disolvente, la formulación puede contener, de manera opcional, tensioactivos. Cuando tal formulación contiene tensioactivos, éstos están generalmente en forma de concentrados de emulsiones, de emulsiones, de concentrados de microemulsiones o de microemulsiones. Los concentrados para emulsiones forman emulsiones cuando se les añade una cantidad de agua suficiente. Los concentrados de microemulsiones forman microemulsiones cuando se les añade la cantidad suficiente de agua. De manera general, tales concentrados de emulsiones y de microemulsiones son bien conocidos en la técnica; se prefiere que tales formulaciones estén libres de tensioactivos. Se puede consultar el documento de la patente de Estados Unidos número 5.444.078 para más detalles generales y específicos acerca de la preparación de diversas microemulsiones y concentrados de microemulsiones.

10 También se puede formular un componente microbicida en forma de 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 anticongelación, dispersantes, rellenos o cargas, pigmentos, tensioactivos, biodispersantes, sulfocuccinatos, terpenos, furanonas, policationes, estabilizantes, inhibidores de la formación de incrustaciones y aditivos anticorrosión.

15 Cuando ambos microbicidas se formulan en primer lugar cada uno de ellos con un disolvente, el disolvente que se usa para el primer microbicida puede ser el mismo que el disolvente que se usa para formular el otro microbicida comercial o puede ser diferente, si bien, se prefiere el agua en la mayoría de las aplicaciones biocidas industriales. Se prefiere que los dos disolventes sean miscibles.

20 Las personas expertas en la técnica se darán cuenta de que los componentes microbicidas de la presente composición se pueden añadir a un lugar de manera secuencial, de manera simultánea o que se pueden combinar antes de ser añadidos al lugar. Se prefiere que el primer microbicida y el segundo microbicida se añadan a un lugar de manera simultánea o secuencial. Cuando los microbicidas se añaden de forma simultánea o secuencial, cada componente por separado, considerado individualmente, puede contener adyuvantes como, por ejemplo, disolvente, espesantes, agentes anti-congelación, colorantes, secuestrantes (como ácido etilendiaminotetraacético, ácido etilendiaminosuccínico, ácido iminodisuccínico y sales de ellos), dispersantes, tensioactivos, biodispersantes, sulfodisuccinatos, terpenos, furanonas, policationes, estabilizantes, inhibidores de la formación de incrustaciones y aditivos anti-corrosión.

30 Las composiciones microbicidas de la presente invención se pueden usar para inhibir el crecimiento de microorganismos o de formas superiores de vida acuática (como protozoos, invertebrados, briozoos, dinoflagelados, crustáceos, moluscos, etc) introduciendo una cantidad microbicidamente eficaz de las composiciones sobre, en o en el interior del lugar sujeto al ataque microbiano. Entre los lugares adecuados se incluyen, por ejemplo, aguas de procesos industriales; sistemas de deposición por electrorevestimiento; torres de enfriamiento; lavaderos por aire; limpiadores de gas; lodos minerales; aguas de tratamientos de residuos; fuentes ornamentales; sistemas de filtración por ósmosis inversa; sistemas de ultrafiltración; aguas de lastre de barcos; condensadores evaporativos; intercambiadores de calor; fluidos y aditivos de procesado de pasta de papel y de papel; almidón; plásticos; emulsiones; dispersiones; pinturas; látex; materiales de revestimiento, como barnices; productos de construcción, como masillas, materiales impermeabilizantes o de calafateo y selladores; adhesivos para la construcción, como adhesivos cerámicos, adhesivos para el dorso de moquetas y adhesivos de laminación; adhesivos industriales o para gran consumo; productos químicos para fotografía; fluidos de impresión; productos para el cuidado del hogar, como limpiadores para el baño o para la cocina y toallitas sanitarias; cosméticos; productos de perfumería; champús; jabones; detergentes; limpiadores industriales; productos para la limpieza de suelos; aguas de aclarado de lavanderías; fluidos para el trabajo de metales; lubricantes de cintas transportadoras; fluidos hidráulicos; cuero y productos para el cuero; textiles; productos textiles; madera y productos para la madera, como madera contrachapada, madera prensada, paneles o tableros, tableros de partículas, haces laminados, tableros de tiras orientadas, aglomerados y tableros de partículas; fluidos para el procesado de petróleo; fluidos para usar en yacimientos petrolíferos, como agua de inyección, fluidos de fractura y lodos de perforación; conservación de adyuvantes en agricultura; conservación de tensioactivos; dispositivos médicos; conservación de reactivos de diagnóstico; conservación de alimentos, como envoltorios de alimentación de plástico o de papel; productos de pasteurización en procesos industriales, de alimentación y de bebidas; inodoros; agua de lugares recreativos; piscinas y balnearios.

55 Preferentemente, las composiciones microbicidas de la presente invención se usan para inhibir el crecimiento de microorganismos en un lugar escogido entre uno o más de los siguientes: lodos y lechadas minerales; fluidos y aditivos de procesado de papel y pasta de papel; almidón; emulsiones; dispersiones; pinturas; látex; revestimientos; adhesivos de construcción, como adhesivos cerámicos y adhesivos para moquetas; productos químicos para fotografía; fluidos de impresión; productos para el cuidado del hogar, como limpiadores para el baño o para la cocina y toallitas sanitarias; cosméticos; productos de perfumería; champús; jabones; detergentes; limpiadores industriales; productos para la limpieza de suelos; aguas de aclarado de lavanderías; fluidos para el trabajo de metales; productos textiles; madera y productos de madera; conservación de adyuvantes en agricultura; conservación de tensioactivos; conservación de alimentos y productos de pasteurización en procesos industriales, de alimentación y de bebidas.

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 lugar depende del lugar concreto que se va a proteger. Típicamente, la cantidad de composición de la presente invención para controlar el crecimiento de microorganismos en un lugar es suficiente si proporciona de 0,1 a 1.000 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 al menos 0,5 ppm, más preferentemente de al menos 4 ppm y mejor aún de al menos 10 ppm. Se prefiere que los ingredientes de isotiazolona de la composición estén presentes en el lugar en una cantidad de no más de 1000 ppm, más preferentemente de no más de 500 ppm y, lo más preferible, de no más de 200 ppm.

Ejemplos

10 Materiales y métodos

Se demostró el efecto sinérgico de la combinación de la presente invención ensayando un amplio intervalo de concentraciones y proporciones de los compuestos.

Una medida del efecto sinérgico puede realizarse mediante el método industrialmente aceptado descrito por Kull, F.C.; Eisman, P.C.; Sylwestrowicz, H.D. y Nayer, R. L. en Applied Microbiology, 9 : 538-541, (1961), utilizando la relación determinada por la fórmula:

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

en la cual:

Q_A = concentración de compuesto A (primer componente) en ppm, actuando solo, que produce un punto final (MIC del compuesto A).

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

Q_B = concentración de compuesto B (segundo componente) en ppm, actuando solo, que produce un punto final (MIC del compuesto B).

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

25 Cuando la suma de Q_a / Q_A y Q_b / Q_B es mayor de uno, ello indica antagonismo. Cuando la suma es igual a uno, indica que se produce un efecto aditivo y, si es menor de uno, entonces se demuestra un efecto sinérgico. Cuanto menor es el IS, mayor es el efecto sinérgico que muestra una mezcla específica. La concentración inhibitoria mínima (MIC, por sus siglas en inglés) de un microbicida es la mínima concentración ensayada con un conjunto específico de condiciones que evita el crecimiento de microorganismos añadidos.

30 Los ensayos de sinergismo se llevaron a cabo utilizando ensayos de placa estándar de micro-valoración con medios diseñados para el crecimiento óptimo de los microorganismos de ensayos. Para probar las bacterias se usó un medio con la cantidad mínima de sales suplementado con 0,2 % de glucosa y 0,1 % de extracto de levadura (medio M9GY); para el ensayo de las levaduras y los mohos se empleó caldo de dextrosa y patata (medio PBD, por sus siglas en inglés). En este método se probaron numerosas combinaciones de microbicidas llevando a cabo ensayos MIC de alta resolución en presencia de diversas concentraciones de MBIT. Se determinaron las MIC de alta resolución añadiendo 35 cantidades variables de microbicida a una columna de una placa de micro-valoración y realizando posteriores diluciones dividiendo la concentración por diez, utilizando un sistema de manipulación de líquidos automatizado para obtener una serie de puntos finales que variaban de 2 ppm a 10.000 ppm de ingrediente activo.

40 La sinergia de la combinación de la presente invención se determinó frente a varios microorganismos, como se describe en la tablas que van a continuación. Las bacterias se usaron a una concentración de aproximadamente $5 \cdot 10^6$ bacterias por ml y las levaduras y los mohos a $5 \cdot 10^5$ hongos por ml. Estos microorganismos son representativos de los contaminantes naturales en muchas aplicaciones industriales y de consumo. Se evaluó visualmente el crecimiento microbiano (turbidez) en las placas para determinar la MIC después de diversos tiempos de incubación a 25 °C (levaduras y mohos) o 30 °C (bacterias).

45 Los resultados de los ensayos 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 frente a los microorganismos ensayados con los tiempos de incubación; la actividad de punto final en ppm medida por la MIC para la MBIT solo (Q_B), para el otro componente solo (Q_A), para la MBIT en la mezcla (Q_b) y para el otro componente en la mezcla (Q_a); el valor calculado del IS; y el intervalo de proporciones 50 sinérgicas para cada combinación ensayada (otro componente/MBIT o A/B).

Tabla 1

Ca: ppm de ingrediente activo de CAPMUL®PG12 (monolaurato de propilenglicol)

ES 2 421 003 T3

Cb: ppm de ingrediente activo de MBIT (N-metil-1,2-benciisotiazolina-3-ona)

Proporción: Ca:Cb

| Organismos de ensayo | Tiempo de contacto | Ca | Cb | IS (índice de sinergia) | Ca:Cb |
|-------------------------|--------------------|-----------------------------|----------|-------------------------|----------|
| A. niger ATCC #16404 | 3 días | 1100 | - | - | - |
| | | - | 37,5 | - | - |
| | | 110 | 18,8 | 0,60 | 1:0,1709 |
| | | 200 | 18,8 | 0,68 | 1:0,0940 |
| | 7 días | 300 | 18,8 | 0,77 | 1:0,0627 |
| | | 425 | 18,8 | 0,89 | 1:0,0442 |
| | | 525 | 18,8 | 0,98 | 1:0,0358 |
| | | 650 | 18,8 | 1,09 | 1:0,0289 |
| | | 1100 | 2,4 | 1,06 | 1:0,0022 |
| | | 1100 | - | - | - |
| | | - | 75 | - | - |
| | | 300 | 37,5 | 0,77 | 1:0,1250 |
| | | 425 | 37,5 | 0,89 | 1:0,0882 |
| | | 525 | 37,5 | 0,98 | 1:0,0714 |
| | | 1100 | 2,4 | 1,03 | 1:0,0022 |
| | | C. albicans ATCC # 10231 | 48 horas | 1100 | - |
| - | 30 | | | - | - |
| 52,5 | 15 | | | 0,55 | 1:0,2857 |
| 110 | 15 | | | 0,60 | 1:0,1364 |
| 72 horas | 200 | | 15 | 0,68 | 1:0,0750 |
| | 300 | | 15 | 0,77 | 1:0,0500 |
| | 425 | | 15 | 0,89 | 1:0,0353 |
| | 525 | | 15 | 0,98 | 1:0,0286 |
| | 650 | | 15 | 1,09 | 1:0,0231 |
| | 1100 | | 0,94 | 1,03 | 1:0,0009 |
| | 1100 | | - | - | - |
| | - | | 30 | - | - |
| | 52,5 | | 15 | 0,55 | 1:0,2857 |
| | 110 | | 15 | 0,60 | 1:0,1364 |
| | 200 | | 15 | 0,68 | 1:0,0750 |
| | 300 | | 15 | 0,77 | 1:0,0500 |
| 425 | 15 | 0,89 | 1:0,0353 | | |
| 525 | 15 | 0,98 | 1:0,0286 | | |
| 650 | 15 | 1,09 | 1:0,0231 | | |
| 1100 | 0,94 | 1,03 | 1:0,0009 | | |

REIVINDICACIONES

1. Una composición microbicida que comprende:

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

(b) monolaurato de propilenglicol,

5 en la que la proporción de peso de monolaurato de propilenglicol a N-metil-1,2-benciisotiazolin-3-ona es de 1 : 0,286 a 1 : 0,0286.