

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 534 858**

51 Int. Cl.:

**A01N 47/40** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.10.2007 E 07863585 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.03.2015 EP 2094090**

54 Título: **Composiciones microbicidas que incluyen un cianoditidocarbimato y un segundo microbicida y métodos para usar las mismas**

30 Prioridad:

**01.11.2006 US 555301**

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

**29.04.2015**

73 Titular/es:

**BUCKMAN LABORATORIES INTERNATIONAL,  
INC. (100.0%)  
1256 NORTH MCLEAN BOULEVARD  
MEMPHIS, TN 38108-0305, US**

72 Inventor/es:

**BRYANT, STEPHEN D.**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 534 858 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

Composiciones microbicidas que incluyen un cianoditiocarbimato y un segundo microbicida y métodos para usar las mismas

**Antecedentes de la invención**

5 La presente invención se refiere a composiciones y métodos para combatir el crecimiento de microorganismos en una variedad de medios, sustratos y en sistemas acuosos. Más particularmente, la invención se refiere a una combinación de un cianoditiocarbimato con uno o más microbicidas.

10 Muchos materiales y medios industriales cuando están húmedos o sometidos a tratamiento en agua son sensibles al deterioro o la degradación por bacterias, hongos y/o algas. Una gran variedad de materiales o productos comerciales, industriales, agrícolas y madereros están sometidos a ataque o degradación microbiológicos que reducen o destruyen su valor económico. Estos materiales y medios industriales incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, pasta de madera, troceados de madera, maderos, adhesivos, revestimientos, pieles de animales, líquidos de fábricas de papel, formulaciones farmacéuticas, formulaciones cosméticas, formulaciones para el aseo, lubricantes para perforaciones geológicas, productos petroquímicos, composiciones agroquímicas, pinturas, cueros, 15 plásticos, semillas, plantas, madera, fluidos para labrado de metales, agua refrigerante, agua recreativa, agua industrial afluyente, agua residual, pasteurizadoras, autoclaves de cocción, líquidos o soluciones de curtido, almidón, materiales proteínicos, emulsiones de pintura de látex acrílico y producto textiles. Las diversas temperaturas a las que tales materiales o productos se fabrican, almacenan o usan así como sus características intrínsecas los hacen sensibles al crecimiento, el ataque y la degradación por microorganismos comunes tales como algas, hongos, 20 levaduras y bacterias. Estos microorganismos se pueden introducir durante un procedimiento de fabricación u otro procedimiento industrial, por exposición a aire, depósitos, conductos, equipos y seres humanos. También se pueden introducir mientras se usa un material o producto, por ejemplo, mediante múltiples aperturas y cierres de los envases o a partir de la agitación o la retirada de material con objetos contaminados

25 Para combatir el deterioro o la degradación provocados por microorganismos, se usan diversos microbicidas industriales. Los proveedores han continuado buscando biocidas mejorados que tengan baja toxicidad, sean económicos y también sean capaces de exhibir un efecto biocida prolongado contra una amplia variedad de microorganismos con el uso normal.

30 Los sistemas acuosos también están muy sometidos al crecimiento, el ataque y la degradación microbianos. Estos sistemas acuosos pueden ser sistemas de agua dulce, semisalada o salada. Sistemas acuosos ejemplares incluyen, pero no se limitan a, látex, tensioactivos, dispersantes, estabilizantes, espesantes, adhesivos, almidones, ceras, proteínas, agentes emulsionantes, productos celulósicos, fluidos de labrado de metales, agua refrigerante, agua residual, emulsiones acuosas, detergentes acuosos, composiciones de revestimiento, composiciones de pintura y resinas formuladas en soluciones, emulsiones o suspensiones acuosas. Estos sistemas contienen frecuentemente cantidades relativamente grandes de agua y material orgánico que los convierten en ambientes muy adecuados para 35 el crecimiento y así el ataque y la degradación biológicos.

40 La degradación microbiológica de sistemas acuosos se puede manifestar como una variedad de problemas, tales como pérdida de viscosidad, formación de gases, olores desagradables, disminución del pH, rotura de emulsiones, cambio de color, y gelificación. Adicionalmente, el deterioro microbiológico de los sistemas acuosos puede provocar formación de incrustaciones en el sistema de manejo de agua relacionado, que puede incluir torres de enfriamiento, bombas y tuberías, sistemas de calentamiento, sistemas de lavado de gases y otros sistemas similares.

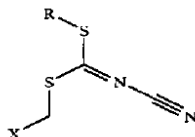
Otro fenómeno indeseable que se produce en los sistemas acuosos, particularmente en fluidos acuosos de procedimientos industriales, es la formación de lodos. La formación de lodos se puede producir en sistemas de agua dulce, semisalada o salada. El lodo consiste en depósitos apelmazados de microorganismos, fibras y residuos. Puede ser fibroso, pastoso, gomoso, similar a la tapioca o duro, y puede tener un olor no deseable característico que es diferente al del sistema acuoso en el que se forma. Los microorganismos implicados en esta formación son principalmente especies diferentes de bacterias esporulantes y no esporulantes, particularmente formas con cápsula de bacterias que secretan sustancias gelatinosas que envuelven o encierran las células. Microorganismos del lodo también incluyen bacterias filamentosas, hongos filamentosos de tipo moho, levaduras y organismos similares a levaduras. El lodo reduce los rendimientos de producción y provoca obturación, aumento de volumen y otros 50 problemas en sistemas de agua industrial.

A pesar de la existencia de tales microbicidas, la industria está buscando constantemente una tecnología más económica que ofrezca una protección igual o mejor con un coste inferior y una concentración inferior. Por ejemplo, WO 96/25044 divulga mezclas de S-arilcianimidotiocompuestos con otros agentes protectores para la protección de materiales técnicos. La concentración de los microbicidas convencionales y los costes de tratamiento correspondientes para tal uso pueden ser relativamente altos. Factores importantes en la búsqueda de microbicidas económicos incluyen la duración del efecto microbicida, la facilidad de uso y la eficacia del microbicida por unidad de 55 peso.

**Compendio de la invención**

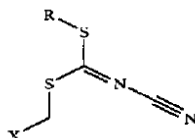
Una particularidad de esta invención es proporcionar una composición microbicida capaz de combatir el crecimiento de al menos un hongo, a lo largo de períodos de tiempo cortos o prolongados. Una particularidad adicional de esta invención es proporcionar tales composiciones que sean de uso económico. Los métodos para combatir el crecimiento de al menos un hongo también son particularidades de esta invención.

La presente invención proporciona una composición que comprende (a) un cianoditiocarbimato de Fórmula (I)



en la que X es Cl y R es un grupo hexilo y (b) al menos un segundo microbicida seleccionado de 1,4-bis(bromoacetoxi)-2-buteno, 2-(tiocianometiltio)benzotiazol, un bis(tiocianato) de metileno, N-dodecilmorfolina, butilcarbamato de yodopropargilo, 4,5-dicloro-2-N-octil-4-isotiazolin-3-ona, 2-N-octil-4-isotiazolin-3-ona, una sal de bis-amonio cuaternario; p-clorometacresol, o-fenilfenol, diyodometil-p-tolilsulfona, diyodometil-p-clorofenilsulfona o bronopol.

La presente invención también proporciona un método para combatir el crecimiento de al menos un hongo en o sobre un producto, material o medio sensible al ataque por el microorganismo. Este método incluye la etapa de añadir al producto, material o medio (a) un cianoditiocarbimato de Fórmula (I)



en la que X es Cl y R es un grupo hexilo y (b) al menos un segundo microbicida seleccionado de 1,4-bis(bromoacetoxi)-2-buteno, 2-(tiocianometiltio)benzotiazol, un bis(tiocianato) de metileno, N-dodecilmorfolina, butilcarbamato de yodopropargilo, 4,5-dicloro-2-N-octil-4-isotiazolin-3-ona, 2-N-octil-4-isotiazolin-3-ona, una sal de bis-amonio cuaternario; p-clorometacresol, o-fenilfenol, diyodometil-p-tolilsulfona, diyodometil-p-clorofenilsulfona o bronopol.

La presente invención también incluye la adición separada del cianoditiocarbimato y el segundo microbicida a productos, materiales o medios. Según esta realización, los componentes se añaden individualmente a los productos, materiales o medios de modo que la cantidad final de cada componente presente en el momento del uso sea la cantidad sinérgicamente eficaz para combatir el crecimiento de al menos un microorganismo.

Las composiciones de la presente invención son útiles para conservar o combatir el crecimiento de al menos un hongo en diversos tipos de productos, medios o materiales industriales sensibles al ataque por hongos. Tales medios o materiales incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, colorantes, pastas, maderos, cueros, materiales textiles, pasta de madera, troceados de madera, un líquido de curtido, un líquido de una fábrica de papel, emulsiones de polímero, pinturas, papel y otros agentes de revestimiento y apresto, fluidos de labrado de metales, lubricantes para perforaciones geológicas, productos petroquímicos, sistemas de agua de refrigeración, agua recreativa, agua industrial afluyente, agua residual, pasteurizadoras, autoclaves de cocción, formulaciones farmacéuticas, formulaciones cosméticas y formulaciones para el aseo.

La composición también puede ser útil en formulaciones agroquímicas con el propósito de proteger semillas o cultivos frente a la destrucción microbiana.

**Descripción detallada de ciertas realizaciones**

Las composiciones de la presente invención se pueden usar en un método para combatir el crecimiento de al menos un hongo en o sobre un producto, material o medio sensible al ataque por el microorganismo. Este método incluye la etapa de añadir al producto, material o medio una composición de la presente invención, donde los componentes de la composición pueden estar presentes en cantidades sinérgicamente eficaces para combatir el crecimiento del microorganismo.

La cantidad sinérgicamente eficaz varía según el material o medio que se va a tratar y, para una aplicación particular, se puede determinar convencionalmente por un experto en la técnica considerando esta divulgación.

En lugar de añadir la composición de la presente invención a un material o medio que se va a tratar, el

cianoditiocarbimato y el segundo microbicida se pueden añadir separadamente al material o medio que se va a tratar. Estos componentes se añaden individualmente de modo que la cantidad final de la mezcla de cianoditiocarbimato y el segundo microbicida en el momento del uso pueda ser la cantidad sinérgicamente eficaz para combatir el crecimiento de al menos un hongo.

- 5 Como se indica previamente, las composiciones de la presente invención son útiles para conservar diversos tipos de productos, medios o materiales industriales sensibles al ataque por al menos un hongo. Las composiciones de la presente invención también son útiles en formulaciones agroquímicas con el propósito de proteger semillas o cultivos contra la destrucción microbiana. Estos métodos de conservación y protección se efectúan añadiendo la composición de la presente invención a los productos, medios o materiales en una cantidad que puede ser sinérgicamente eficaz para conservar los productos, medios o materiales frente al ataque por al menos un hongo o para proteger eficazmente las semillas o los cultivos frente a la destrucción microbiana.

Según los métodos de la presente invención, combatir o inhibir el crecimiento de al menos un hongo incluye la reducción y/o la prevención de tal crecimiento.

- 15 Se ha de entender que "combatiendo" (es decir, previniendo) el crecimiento de al menos un microorganismo fúngico, el crecimiento del microorganismo se inhibe. En otras palabras, no hay crecimiento o esencialmente no hay crecimiento del microorganismo. "Combatir" el crecimiento de al menos un microorganismo mantiene la población del microorganismo a un nivel deseado, reduce la población hasta un nivel deseado (incluso hasta límites indetectables, p. ej., población cero) y/o inhibe el crecimiento del microorganismo. Así, en una realización de la presente invención, los productos, materiales o medios sensibles al ataque por el al menos un microorganismo se conservan frente a este ataque y la destrucción y otros efectos perjudiciales resultantes provocados por el microorganismo. Además, también se entiende que "combatir" el crecimiento de al menos un microorganismo incluye además reducir y/o mantener bioestáticamente un nivel bajo de al menos un microorganismo de modo que se mitigue el ataque por el microorganismo y cualquier destrucción u otros efectos perjudiciales resultantes, es decir, la velocidad del crecimiento del microorganismo o la velocidad de ataque del microorganismo se frene y/o se elimine.

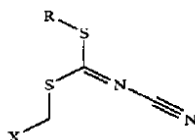
Cuando dos microbicidas químicos se mezclan y se añaden al producto, o se añaden separadamente, son posibles tres resultados:

- 1) Los productos químicos producirían un efecto aditivo (neutro) en el producto.
- 2) Los productos químicos producirían un efecto antagonista en el producto, o
- 3) Los productos químicos producirían un efecto sinérgico en el producto.

Un efecto aditivo no tiene ninguna ventaja económica sobre los componentes individuales. El efecto antagonista produciría un impacto negativo. Sólo un efecto sinérgico, que es menos probable que un efecto bien aditivo o bien antagonista, produciría un efecto positivo y por lo tanto poseería ventajas económicas.

- 35 Se sabe en la bibliografía de los microbicidas que no existe un método teórico para anticipar efectos aditivos, antagonistas o sinérgicos cuando dos biocidas se mezclan para dar una nueva formulación. Tampoco existe un método para predecir las proporciones relativas de los diferentes biocidas requeridas para producir uno de los tres efectos descritos anteriormente

El cianoditiocarbimato es de fórmula (I)



- 40 en la que X es Cl y el sustituyente R es un grupo hexilo.

El cianoditiocarbimato de fórmula (I) es así clorometilcianoditiocarbimato de hexilo.

- 45 El cianoditiocarbimato usado en la presente invención se puede preparar según la Publicación de Solicitud de Patente de EE. UU. N° 2005/0109975. Métodos sintéticos publicados para cianoditiocarbimatos también se presentan en C. Fieseler, W. Walek y U. Thust, Tag.-Ber. Akad. Landwirtsch.-Wiss. DDR, Berlín (1990) 291. 317-321; y la Patente Alemana DD 275433 CYANOIMIDODITHIOCARBONATES AS WOOD PRESERVATIVES de W. Walek, J. Nauman, H. D. Pfeiffer, U. Thust, K. Trautner, C. Fieseler, M. Heschel, R. Hesse, H. Kirk y D. Mielke.

La cantidad eficaz que va a estar presente con un segundo o segundos microbicida o microbicidas puede ser determinada fácilmente por un experto en la técnica. Para una aplicación particular, la cantidad de elección se puede

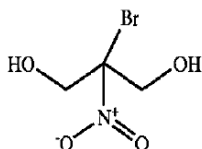
determinar mediante pruebas convencionales de diversas cantidades antes del tratamiento del sustrato o sistema. En general, una cantidad eficaz usada sobre un sustrato o medio varía de aproximadamente 0,0001% a aproximadamente 4% (p/p); preferiblemente de aproximadamente 0,0001% a aproximadamente 0,2%. Con sistemas acuosos, una cantidad eficaz puede variar de aproximadamente 5 a aproximadamente 1.000 partes por millón del sistema acuoso, preferiblemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 500 partes por millón, y más preferiblemente es de aproximadamente 300 partes por millón.

En los métodos de la invención, el cianoditiocarbimato de fórmula (I) se puede formular en diversas formas conocidas en la técnica. Por ejemplo, se puede preparar en forma líquida como una solución, dispersión, emulsión o suspensión acuosa, una dispersión o suspensión en un disolvente no acuoso, o como una solución disolviendo el compuesto o los compuestos que se van a usar en un disolvente o una combinación de disolventes. Disolventes adecuados incluyen, pero no se limitan a, éteres metilícos de glicoles, M-pirol, o destilados de petróleo, diluyentes tales como productos vegetales que incluyen aceites de: soja, pino, algodón, maíz, colza, cacahuete, palma, arroz, oliva, nuez de tung, ricino, linaza, cítricos o dátil. El cianoditiocarbimato se puede preparar como un concentrado para dilución antes de su uso pretendido. Se pueden usar aditivos comunes tales como tensioactivos, emulsionantes, dispersantes y similares, según se conoce en la técnica, para incrementar la solubilidad en una composición o sistema líquidos, tales como una composición o sistema acuosos. En muchos casos, el compuesto de cianoditiocarbimato usado se puede solubilizar mediante simple agitación.

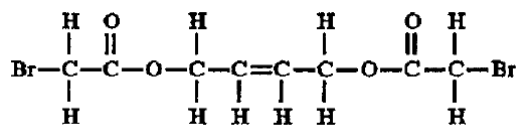
Las composiciones que contienen un cianoditiocarbimato para ser usadas en la presente invención también se pueden formular en forma sólida, por ejemplo como un polvo o comprimido, usando medios conocidos en la técnica. Una forma líquida se puede depositar sobre un vehículo tal como tierra diatomácea, zeolitas, caolín o una matriz salina soluble en agua para formar un polvo o comprimido.

En cuanto a los segundos microbicidas, un compuesto N-alquiheterocíclico que se puede usar en la presente invención es la N-dodecilmorfolina (DDM). La DDM es fabricada por BASF GmbH y por Buckman Laboratories International Inc., Memphis, Tenn.

Se puede usar un microbicida con un átomo de halógeno activado como el segundo microbicida, a saber bronopol. El bronopol también se conoce como 2-bromo-2-nitropropano-1,3-diol. El bronopol está disponible como MYACIDE® de ANGUS Chemical Company, Northbrook Ill. La fórmula química del bronopol es:



Se puede usar 1,4-bis(bromoacetoxi)-2-buteno (BBAB) como el segundo microbicida en la presente invención y puede tener la siguiente fórmula:



La síntesis de este compuesto se describe en la Patente de EE. UU. N° 2.840.598. El n° del CAS para el BBAB es 20679-58-7. El BBAB tiene un peso molecular de 330 y está disponible comercialmente como un producto de calidad industrial de Bromine Compounds Ltd. En el análisis de HPLC, la calidad industrial de BBAB es aproximadamente 87% de BBAB, 4% de 1-bromoacetoxi-4-dibromoacetoxi-2-buteno (MBAB) y 4% de 1-bromoacetoxi-4-hidroxi-2-buteno (BAHB). Todos estos compuestos son ingredientes activos y se consideran microbicidas. Para los propósitos de la presente invención, el BBAB puede incluir la presencia de uno o más de estos otros compuestos en pequeñas cantidades.

El punto de ebullición del BBAB es aproximadamente 135°-136°C a 0,005 mm de Hg, y el punto de congelación del BBAB está por debajo de -20°C. La solubilidad del BBAB en agua es extremadamente baja. El BBAB es soluble en dimetilformamida y éter monometílico de etilenglicol. El BBAB también es soluble en un isopropanol, n-butanol, glicerol, etilenglicol, propilenglicol y dietilenglicol. El peso específico de la calidad industrial de BBAB es 1,74 a 20°C.

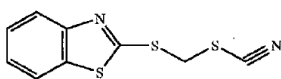
Debido a que el BBAB tiene un peso específico alto, tiene una densidad superior que el agua, lo que se suma al problema de que el BBAB no se dispersa bien en sistemas acuosos tales como agua. En otras palabras, el BBAB se puede considerar insoluble.

La formulación concentrada emulsionada de la presente invención contiene al menos BBAB como un ingrediente

activo. La formulación también puede contener un emulsionante no iónico que tiene un intervalo de peso molecular de aproximadamente 500 a aproximadamente 8.000, preferiblemente de aproximadamente 800 a aproximadamente 7.000 y más preferiblemente de aproximadamente 1.000 a aproximadamente 6.000; y un valor del HLB de aproximadamente 7 a aproximadamente 24, preferiblemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 20 y más preferiblemente de aproximadamente 13 a aproximadamente 18. La formulación puede contener un aceite epoxidado, un disolvente hidrófilo y/o un emulsionante aniónico.

El emulsionante aniónico está presente generalmente en una cantidad de aproximadamente 1% en peso a aproximadamente 10% en peso, y preferiblemente aproximadamente 5% en peso. Se puede usar la formulación de BBAB descrita en el documento U.S. 5.681.581, incorporada en la presente mediante referencia.

Se puede usar 2-(tiocianometiltio)benzotiazol (TCMTB) como el segundo microbicida. El TCMTB es útil para combatir bacterias y hongos en diversos sistemas acuosos y está disponible comercialmente de Buckman Laboratories, Inc., Memphis, Tenn., bajo los nombres comerciales BUSAN® 30WB y BUSAN® 1030 como un 30% de ingrediente activo, y el producto BUSAN® 30L y el producto BUSAN® 1118. La preparación y el uso de 2-(tiocianometiltio)-benzotiazol como un microbicida y un conservante se describen en las Patentes de EE. UU. N° 3.520.976, 4.293.559, 4.866.081, 4.595.691, 4.944.892, 4.839.373, 5.073.638 y 4.479.961. La Patente de EE. UU. N° 5.413.795 describe composiciones que tienen TCMTB adsorbido sobre un vehículo sólido. El TCMTB tiene la siguiente estructura química:

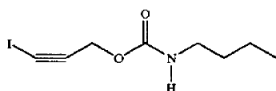


Se puede usar bis(tiocianato) de metileno (MTC, por sus siglas en inglés) como un segundo microbicida, y se describe en la Patente de EE. UU. N° 3.524.871. El 2-(tiocianometiltio)benzotiazol y el bis(tiocianato) de metileno están ambos disponibles comercialmente y también se sintetizan fácilmente a partir de materias primas disponibles comercialmente. El MTC también se conoce como bis(tiocianato) de 2-metileno.

La mezcla de 2-(tiocianometiltio)benzotiazol y bis(tiocianato) de metileno se vende en diversas concentraciones bajo nombres comerciales tales como Busan® 1009, MECT, etc. Estos productos comerciales están disponibles de Buckman Laboratories International, Inc. y otros distribuidores. Busan® 1009 es un concentrado emulsionable de 10% en peso de 2-(tiocianometiltio) benzotiazol y 10% en peso de bis(tiocianato) de metileno. Las cantidades de los ingredientes activos en la mezcla usada como un componente en esta invención pueden variar preferiblemente de aproximadamente 1% a aproximadamente 80%, preferiblemente de aproximadamente 1% a aproximadamente 40%, en peso de 2-(tiocianometiltio)benzotiazol y de aproximadamente 1% a aproximadamente 80%, preferiblemente de 1% a aproximadamente 40%, en peso de bis(tiocianato) de metileno.

Un compuesto de halopropinilo que se puede usar en la presente invención es el butilcarbamato de 3-yodo-2-propinilo (IPBC, por sus siglas en inglés).

El IPBC también se conoce como butilcarbamato de yodopropargilo. El IPBC se puede obtener de Troy Chemical, Newark, N.J. El IPBC se divulga en las Patentes de EE. UU. N° 3.923.870 y 5.219.875, incorporadas mediante referencia en la presente. El IPBC tiene la siguiente fórmula química:



La composición puede incluir uno o más fenoles como el segundo microbicida. Fenoles adecuados son o-fenilfenol (OPP, por sus siglas en inglés) y para-cloro-meta-cresol (vendido bajo el nombre comercial PCMC por Howard Hall Div. R.W. Greeff and Co., Inc).

Otra clase de segundos microbicidas son las yodosulfonas, en particular diyodometil-p-tolilsulfona (N° Reg. del CAS 20018-09-01) y diyodometil-p-clorofenilsulfona (N° Reg. del CAS 20018-12-6) y sus mezclas. Estas sulfonas se conocen por sus marcas comerciales respectivas de AMICAL 48 y AMICAL 77; se prefiere AMICAL FLOWABLE (N° Reg. de la EPA 48301-24, de Angus Chem. Co.). En general, se pueden usar las yodosulfonas AMICAL.

Otra clase de un segundo microbicida son los compuestos de amonio cuaternario, en particular sales de bis-amonio cuaternario (ejemplos de productos incluyen 1,10-bis(2-metil-4-cloruro de aminoquinolinio)-decano, 1,6-bis(1-metil-3-(2,2,6-trimetilciclohexil)-cloruro de propildimetilamonio]hexano o cloruro de triclobisonio, y el compuesto biscuaternario denominado CDQ de Buckman Brochures).

Por otra parte, ejemplos de segundos microbicidas que pueden estar presentes según la invención son isotiazolonas, tales como N-octilisotiazolona (p. ej. Kathon 893 = 45% de N-octilisotiazolona en 1,2-propilenglicol) y 4,5-dicloro-N-octilisotiazolona.

- Los microbicidas de la composición de esta invención se pueden usar "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 sólidos 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.
- 5
- 10 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 las incrustaciones y aditivos anticorrosión.
- 15 Cuando un componente microbicida se formula en un disolvente, la formulación puede contener opcionalmente tensioactivos. Cuando estas 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. Tales concentrados emulsivos y microemulsivos generalmente son muy conocidos en la técnica; se prefiere que estas formulaciones estén libres de tensioactivos. La Patente de EE. UU. N° 5.444.078 puede consultarse con respecto a detalles generales y específicos adicionales sobre la preparación de microemulsiones y concentrados microemulsivos diversos.
- 20
- 25 Como se describe anteriormente, los componentes (a) cianoditiocarbimato y (b) el segundo microbicida se pueden usar en cantidades sinérgicamente eficaces. Las relaciones en peso de (a) a (b) varían dependiendo del tipo de microorganismos y producto, material o medio al que se aplique la composición. Considerando la presente invención, un experto en la técnica puede determinar fácilmente, sin una experimentación excesiva, las relaciones en peso apropiadas para una aplicación específica. La relación de componente (a) a componente (b) varía preferiblemente de 1:99 a 99:1, más preferiblemente de 1:30 a 30:1 y lo más preferiblemente de 1:2 a 2:1.
- 30 Dependiendo de la aplicación específica, la composición se puede preparar en forma líquida disolviendo la composición en agua o en un disolvente orgánico, o en forma seca adsorbiéndola en un vehículo adecuado, o combinando en forma de comprimido. El conservante que contiene la composición de la presente invención se puede preparar en forma de emulsión emulsionándolo en agua o, si es necesario, añadiendo un tensioactivo. Productos químicos adicionales, tales como insecticidas, se pueden añadir a las preparaciones precedentes dependiendo del uso pretendido de la preparación.
- 35 El modo así como las dosis de aplicación de la composición de esta invención podrían variar dependiendo del uso pretendido. La composición se podría aplicar pulverizando o aplicando con brocha sobre el material o producto. El material o producto en cuestión también se podría tratar sumergiendo en una formulación adecuada de la composición. En un medio líquido o semilíquido, la composición se podrían añadir al medio vertiendo o dosificando con un dispositivo adecuado de modo que se pudiera producir una solución o una dispersión de la composición.
- 40 La actividad sinérgica de las combinaciones descritas anteriormente se ha confirmado usando técnicas de laboratorio estándar como las ilustradas posteriormente. Los siguientes ejemplos están destinados a ilustrar, no a limitar, la presente invención.

#### Evaluación microbicida

#### Evaluación fúngica

- 45 Se uso medio de sales minerales-glucosa. Para preparar el medio, los siguientes ingredientes se añadieron a 1 litro de agua desionizada: 0,7 g de  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ; 0,7 g de  $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ; 1,0 g de  $\text{HN}_4\text{NO}_3$ ; 0,005 g de  $\text{NaCl}$ ; 0,002 g de  $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ; 0,002 g de  $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ; 0,001 g de  $\text{MnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ; 10 g de glucosa. El pH del medio se ajustó hasta 6 con  $\text{NaOH}$  1N. El medio se distribuyó en cantidades de 5 ml en tubos de ensayo y se trató en autoclave a  $121^\circ\text{C}$  durante 20 minutos. El hongo, *Aspergillus niger*, se hizo crecer sobre un cultivo inclinado de agar de dextrosa de patata durante de 5 a 10 días y se preparó una suspensión de esporas lavando las esporas del cultivo inclinado hacia una solución salina estéril. Después de la adición de los biocidas en las concentraciones deseadas en el medio estéril de sales minerales-glucosa, se añadió la suspensión de esporas fúngicas. La concentración de esporas final era aproximadamente  $10^6$  ufc/ml. El medio inoculado se incubó a  $25^\circ\text{C}$  durante 7 días. El diseño experimental se denomina un "experimento objetivo" en el que cada concentración de prueba de compuesto A se combina con cada concentración de prueba de compuesto B.
- 50
- 55

En los siguientes ejemplos, se demostró la sinergia en experimentos separados mediante combinaciones de prueba del a) cianoditiocarbimato (denominado componente A) y b) un compuesto N-alquilheterocíclico; un microbicida con un átomo de halógeno activado; 1,4-bis(bromoacetoxi)-2-buteno; 2-(tiocianometilitio)benzotiazol; un bis(tiocianato) de

metileno; un compuesto de halopropinilo; una yodosulfona; un fenol; o un compuesto de amonio cuaternario (denominado componente B) en una serie de pruebas en relaciones variables y un intervalo de concentraciones contra el hongo *Aspergillus niger*.

5 La concentración más baja de cada mezcla o compuesto que impedía completamente el crecimiento del hongo durante siete días se tomó como el punto final para los cálculos de la sinergia. Los puntos finales para las diversas mezclas se compararon a continuación con los puntos finales para los ingredientes activos puros solos en matraces o tubos de ensayo preparados conjuntamente.

La sinergia se demostró mediante el método descrito por Kull, E. C., et al., APPLIED MICROBIOLOGY 9:538-541 (1961):

10  $QA/Qa+QB/Qb$

en donde

Qa = Concentración del compuesto A en partes por millón, actuando solo, que producía un punto final.

Qb = Concentración más baja del compuesto B en partes por millón, actuando solo, que producía un punto final.

QA = Concentración más baja del compuesto A en partes por millón, en la mezcla, que producía un punto final.

15 QB = Concentración más baja del compuesto B en partes por millón, en la mezcla, que producía un punto final.

Cuando la suma de QA/Qa y QB/Qb es mayor de uno, se indica antagonismo. Cuando la suma es igual a uno, se indica aditividad. Cuando la suma es menor de uno, existe sinergia.

20 Este procedimiento para demostrar la sinergia de las composiciones de esta invención es un procedimiento ampliamente usado y aceptable. Se proporciona información más detallada en el artículo de Kull et al. Información adicional relativa para este procedimiento está contenida en la Patente de EE. UU. N° 3.231.509, cuya divulgación se incorpora en la presente en su totalidad mediante referencia.

Basándose en los criterios anteriores, se observa una actividad sinérgica contra hongos cuando un cianoditiocarbimato se combina con los segundos microbicidas identificados. Ejemplos que muestran resultados sinérgicos se pueden encontrar en la tabla posterior.

25 En general, se puede obtener una respuesta fungicida eficaz cuando la combinación sinérgica se emplea en concentraciones que varían de aproximadamente 0,01 ppm a 1% (es decir, 10.000 ppm) del cianoditiocarbimato, preferiblemente de 0,1 a 5.000 ppm y lo más preferiblemente de 0,1 ppm a 1.000 ppm; y de aproximadamente 0,01 a 5.000 ppm del segundo microbicida, preferiblemente de 0,1 a 3.000 ppm, y lo más preferiblemente de 0,1 a 1.000 ppm.

30 Este estudio examinaba la interacción entre el S-clorometil-S'-hexilcianoditioimidocarbimato y un segundo microbicida seleccionado de TCMTB, MTC, DDM (microbicida BUSPERSE® 2180), microbicida BUSAN® 1144 (Bromopol), microbicida BUSAN® 1210 (BBAB), IPBC, 4,5-dicloro-2-N-octil-4-isotiazolin-3-ona, 2-N-octil-4-isotiazolin-3-ona, microbicida BUSAN® 1014 (CDQ), Preventol WB (PCMC+OPP) y Amical.

Para:

35  $X < 1$  A y B son sinérgicos

$X = 1$  A y B son aditivos

$X > 1$  A y B son antagonistas

Para combinaciones de cianoditiocarbimato con el segundo microbicida seleccionado, los valores calculados de X en cada caso son:

40



## ES 2 534 858 T3

| <u>Segundo microbicida</u>                  | <u>Prueba 1</u> | <u>Prueba 2</u> | <u>Prueba 3</u> |
|---|-----------------|-----------------|-----------------|
| TCMTB                                       | 0,27            | 0,25            | 0,7             |
| MTC   | 0,64            | 0,46            | 0,29            |
| BUSPERSE 2180                               | 0,62            | 0,74            | ---             |
| IPBC  | 0,86            | 0,3             | ---             |
| 4,5-dicloro- 2-N-octil-4- isotiazolin-3-ona | 0,7             | 0,5             | ---             |
| 2- N -octil-4-isotiazolin-3-ona             | 0,64            | ---             | ---             |
| BUSAN 1014                                  | 0,27            | 0,31            | ≤0,53           |
| PREVENTOL WB                                | <0,84           | ≤0,22           | ≤0,21           |
| AMICAL                                      | 0,34            | 0,65            | 1,03            |
| BUSAN 1144                                  | 0,69            | 0,57            | ---             |
| BUSAN 1210                                  | 0,59            | 0,61            | ---             |

Ejemplos de valores de Q observados usados en el cálculo de una relación de sinergia:

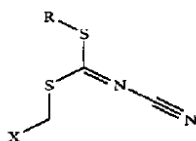
Compuesto A = S-Hexil-S'-clorometilcianoditiocarbimato

5 Q = ppm de ingrediente activo

| <u>Compuesto B</u>                  | <u>Q<sub>A</sub></u> | <u>Q<sub>a</sub></u> | <u>Q<sub>B</sub></u> | <u>Q<sub>b</sub></u> |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| TCMTB                               | 0,15                 | 0,35                 | 0,05                 | 1,0                  |
| MTC                                 | 0,05                 | 0,35                 | 0,1                  | > 0,7                |
| Bsp 2180                            | 0,05                 | 0,3                  | 20,0                 | > 140,0              |
| IPBC                                | 0,025                | 0,25                 | 0,05                 | 0,35                 |
| 4,5-Dicloro-2-N-octilisotiazolinona | 0,05                 | 0,25                 | 0,1                  | 0,2                  |
| 2-N-octilisotiazolinona             | 0,1                  | 0,3                  | 0,025                | > 0,175              |
| Busan 1014                          | 0,1                  | 0,3                  | 10,0                 | 40,0                 |
| Preventol WB                        | 0,15                 | 0,25                 | 20,0                 | > 140,0              |
| Amical                              | 0,025                | 0,175                | 0,05                 | 0,1                  |
| Busan 1144                          | 0,2                  | 0,3                  | 50,0                 | > 550,0              |
| Busan 1210                          | 0,05                 | 0,3                  | 0,25                 | > 2,75               |

## REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende (a) un cianoditiocarbimato de Fórmula (I)



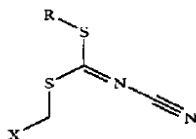
5 en la que X es Cl y R es un grupo hexilo y (b) al menos un segundo microbicida seleccionado de 1,4-bis(bromoacetoxi)-2-buteno, 2-(tiocianometiltio)benzotiazol, un bis(tiocianato) de metileno, N-dodecilmorfolina, butilcarbamato de yodopropargilo, 4,5-dicloro-2-N-octil-4-isotiazolin-3-ona, 2-N-octil-4-isotiazolin-3-ona, una sal de bis-amonio cuaternario; p-clorometacresol, o-fenilfenol, diyodometil-p-tolilsulfona, diyodometil-p-clorofenilsulfona o bronopol.

10 2. La composición según la reivindicación 1, en la que (a) a (b) están presentes en una relación en peso de aproximadamente 1:99 a aproximadamente 99:1.

3. La composición según la reivindicación 1, en la que (a) a (b) están presentes en una relación en peso de aproximadamente 1:30 a aproximadamente 30:1.

4. La composición según la reivindicación 1, en la que (a) a (b) están presentes en una relación en peso de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 2:1.

15 5. Un método para combatir el crecimiento de al menos un hongo en o sobre un producto, material o medio sensible al ataque por un microorganismo, comprendiendo el método añadir al producto, material o medio (a) un cianoditiocarbimato de Fórmula (I)



20 en la que X es Cl y R es un grupo hexilo y (b) al menos un segundo microbicida seleccionado de 1,4-bis(bromoacetoxi)-2-buteno, 2-(tiocianometiltio)benzotiazol, un bis(tiocianato) de metileno, N-dodecilmorfolina, butilcarbamato de yodopropargilo, 4,5-dicloro-2-N-octil-4-isotiazolin-3-ona, 2-N-octil-4-isotiazolin-3-ona, una sal de bis-amonio cuaternario; p-clorometacresol, o-fenilfenol, diyodometil-p-tolilsulfona, diyodometil-p-clorofenilsulfona o bronopol.

25 6. El método según la reivindicación 5, en el que el material o medio es pasta de madera, troceados de madera, maderos, pinturas, cueros, adhesivos, revestimientos, pieles de animales, un líquido de curtido, un líquido de una fábrica de papel, fluidos para labrado de metales, productos petroquímicos, formulaciones farmacéuticas, agua refrigerante, agua recreativa, colorantes, arcillas, suspensiones minerales, tensioactivos catiónicos, formulaciones con tensioactivos catiónicos, agua afluyente, agua residual, pasteurizadoras, autoclaves de cocción, formulaciones cosméticas, formulaciones de aseo, materiales textiles, lubricantes para perforaciones geológicas o composiciones agroquímicas para la protección de cultivos o semillas.

30 7. El método según la reivindicación 5, en el que el material o medio está en la forma de un sólido, una dispersión, una emulsión o una solución.