

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 637 199**

51 Int. Cl.:

A01N 43/80 (2006.01)
A01N 43/40 (2006.01)
A01N 31/04 (2006.01)
A01N 31/14 (2006.01)
A01N 39/00 (2006.01)
A01N 59/00 (2006.01)
A01P 1/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.08.2007** **E 07115191 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.06.2017** **EP 1902617**

54 Título: **Preparaciones microbidas basadas en 1,2-bencisotiazolin-3-ona que contienen alcohol aromático**

30 Prioridad:

21.09.2006 DE 102006045066

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.10.2017

73 Titular/es:

AIR LIQUIDE SANTÉ (INTERNATIONAL) (100.0%)
10 rue Cognacq-Jay
75341 Paris Cedex 07, FR

72 Inventor/es:

BEILFUSS, WOLFGANG;
HAHN, GISELA;
WEBER, KLAUS;
GRADTKE, RALF y
SIEGERT, WOLFGANG

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 637 199 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

Preparaciones microbidas basadas en 1,2-bencisotiazolin-3-ona que contienen alcohol aromático

La presente invención se refiere a preparaciones microbidas basadas en 1,2-bencisotiazolin-3-ona.

5 Se conocen preparaciones conservantes que comprenden isotiazolin-3-onas (isotiazolona) en combinación con derivados de N-óxido de 2-mercaptopiridina (pirtiona posteriormente), entre otras cosas, para el uso como conservantes de envasado. Por ejemplo, se conoce una combinación de 1,2-bencisotiazolona con la sal de cinc de N-óxido de 2-mercaptopiridina (pirtiona de cinc) en emulsiones o dispersiones al agua. Sin embargo, la pirtiona de cinc es virtualmente insoluble en disolventes orgánicos y por los tanto no se puede formular con 1,2-bencisotiazolona para dar concentrados homogéneos transparentes. Puesto que tienen una tendencia a formar
10 fases heterogéneas y son difíciles de dosificar, preferiblemente las dispersiones no se usan como conservantes de envasado.

El documento EP 1 013 751 A1 divulga, en los ejemplos, una combinación hidrosoluble preparada a partir de dos componentes para el uso como fluido de corte que comprende 1,2-bencisotiazolona, la sal sódica de N-óxido de 2-mercaptopiridina (pirtiona sódica), etilendiamina y carbonato sódico y bromuro sódico y que está presente a un pH
15 de 11,8. Debido al contenido de etilendiamina, las combinaciones de este tipo tienen desventajas. Por ejemplo, la etilendiamina es comparativamente volátil y tiene un olor desagradable. A través de la fase gaseosa, conduce a un medio fuertemente alcalino en la zona circundante (es decir a riesgo de corrosión, p. ej. para materiales que contienen aluminio) y puede conducir a decoloraciones en las preparaciones. La formación de nitrosamina a partir de derivados de etilendiamina que se pueden formar a partir de reacciones con ingredientes adicionales de las preparaciones microbidas no se descarta.
20

El documento DE 100 40 814 A1 divulga una composición biocida con un contenido de una pirtiona como ingrediente activo biocida que se caracteriza por que comprende un carbamato de yodoalquilo o una 2-alquilisotiazolin-3-ona como un ingrediente activo biocida adicional. Aparte de las desventajas ya descritas de la pirtiona de cinc preferida según DE 100 40 814 como pirtiona, el uso de 2-n-octilisotiazolona preferida como 2-alquilisotiazolona también está asociado con desventajas. La 2-n-octilisotiazolona es virtualmente insoluble en agua y así no es homogéneamente y claramente soluble y distribuible en composiciones que contienen agua, lo que, según se menciona, se requiere para conservantes de envasado. Además de esto, está el hecho de que se ha encontrado que las 2-alquilisotiazolonas son de estabilidad solo limitada en medio alcalino, se degradan y entonces son insuficientemente eficaces microbicidamente.
25

El documento DE 195 34 532 describe combinaciones de 2-n-octilisotiazolona con pirtiona sódica y promotores de la solubilidad. Sin embargo, la cantidad de promotor de la solubilidad requerida cuando se usa alquilisotiazolona para preparar una solución transparente es indeseablemente alta.
30

El documento WO 94/16564 divulga una composición estable que comprende de 5 a 25% en peso de una sal alcalina de 1,2-bencisotiazolin-3-ona y de 40% a 60% en peso de dipropilenglicol y que tiene un pH entre aproximadamente 8,9 y aproximadamente 10.
35

El documento US 2006/0106024 divulga una composición microbida que contiene 1,2-bencisotiazolin-3-ona y al menos otro microbida.

El documento GB 2 230 190 A divulga una composición antimicrobiana que contiene un derivado de isotiazolin(ti)ona y un derivado de 1-óxido de 2-mercaptopiridina.

40 El documento US 5.854.266 divulga una composición antimicrobiana sinérgica de pirtiona y alcohol, preferiblemente un alcohol aromático

El documento GB 2 138 798 divulga una combinación de isotiazolona y de un fenol etoxilado y su uso para el tratamiento de sistemas acuosos.

Por otra parte, se conocen preparaciones que comprenden formaldehído o compuestos donantes de formaldehído. Las preparaciones de este tipo tienen alta eficacia microbida. Las preparaciones que requieren definitivamente la presencia de formaldehído y compuestos donantes de formaldehído para el efecto microbida no se desean para ciertas aplicaciones por razones de toxicidad. Esto también es cierto para las triacinas alguicidas, que se prescriben según el documento DE 102 37 264 A1, que son N2-, N4-, N6-trialquil-1,3,5-triacinas.
45

Un objetivo de la invención es proporcionar preparaciones conservantes que

- 50 - sean microbicidamente eficaces a lo largo de un amplio intervalo de pH, incluyendo en particular en el intervalo de pH alcalino,
- tengan alta estabilidad, incluyendo una alta estabilidad como concentrado, estabilidad de color, estabilidad a baja temperatura, estabilidad de los ingredientes activos a diversos valores de pH y temperaturas,

- sean económicos de usar,
 - también sean microbicidamente eficaces en fase de vapor,
 - sean aceptables para los clientes, las autoridades y las agencias de valoración (esto requiere un bajo potencial alérgico) y
- 5 - se puedan formular como concentrados transparentes y soluciones de uso transparentes.

Según la invención, se ha encontrado que estos y otros objetivos se alcanzan mediante una preparación conservante según la reivindicación 1.

10 La invención se basa, entre otras cosas, en el hecho de que se ha encontrado que las 1,2-bencisotiazolonas se pueden formular a valores de pH altos y en presencia de alcohol aromático y N-óxido de 2-mercaptopiridina para dar preparaciones transparentes. En una realización preferida, la preparación según la invención está libre de 2-alkilisotiazolonas, según se describe, por ejemplo, en combinación con piritonas en el documento DE 100 40 814 A1. Las 2-alkilisotiazolonas no son estables al almacenamiento durante un período prolongado, particularmente a valores de pH superiores, algo que se muestra en los ejemplos de la presente solicitud.

15 En una realización preferida adicional, la preparación según la invención está libre de formaldehído y compuestos donantes de formaldehído que, aunque son muy eficaces en fase gaseosa, son tóxicos e irritan los ojos, los órganos respiratorios y la piel. Las preparaciones según la invención se caracterizan por el hecho de que son excepcionalmente eficaces incluso en ausencia de formaldehído y compuestos donantes de formaldehído.

20 En una realización preferida adicional, las preparaciones según la invención están libres de triacinas alguicidas como las conocidas, por ejemplo, del documento DE 102 37 264 en combinación con isotiazolonas. El uso de triacinas alguicidas está asociado con desventajas debido a que las triacinas alguicidas no tienen virtualmente eficacia bactericida o fungicida, son superfluas en conservantes de envasado, además son comparativamente costosas y virtualmente insolubles en agua.

25 En una realización preferida adicional, las preparaciones según la invención están libres de compuestos de amonio cuaternario. Aunque los compuestos de amonio cuaternario, como se conoce del documento DE 101 44 187, son excepcionalmente eficaces incluso a valores de pH altos y son muy resistentes a ser eliminados por lavado, el uso de compuestos de amonio cuaternario está asociado con desventajas debido a que tienen una tendencia a la espumación y son hidrosolubles solo en un grado limitado en medios fuertemente alcalinos. Cuando se usa la preparación según la invención, p. ej. en productos para el hogar, los compuestos de amonio cuaternario son incompatibles con los tensioactivos aniónicos habituales en los mismos.

30 Además, las preparaciones según la invención preferiblemente están libres de compuestos de yodopropinilbutilo. Los compuestos de yodopropinilbutilo son muy ligeramente solubles en agua, sensibles a la hidrólisis e inestables en medio alcalino. Contribuyen al contenido de AOX (no deseado) de una preparación y tienen tendencia a las decoloraciones.

35 Por otra parte, las preparaciones preferidas según la invención están libres de derivados de ácido 1,3,5-triacino-2,4,6-tris-alkilaminocarboxílico según el documento DE 41 38 090 A1. Los derivados de ácido triacino-carboxílico del documento DE 41 38 090 son inhibidores de la corrosión con baja eficacia bactericida y fungicida en comparación con los compuestos de bencisotiazolona o piritona según la invención. Por ejemplo, el derivado de triacina Becrosan 2126 (una triacinoalcanolamida) es insuficientemente eficaz contra bacterias y hongos. Las sustancias que contienen grupos NH, tales como los derivados de ácido triacino-carboxílicos del documento DE 41 40 38 090, pueden reaccionar con nitrito para dar nitrosaminas. No se requieren inhibidores de la corrosión en las composiciones actualmente reivindicadas (conservación de envases).

45 En una realización preferida, la preparación comprende más de 30% en peso de agua, preferiblemente más de 50% en peso de agua, más preferiblemente de 60 a 80% en peso de agua, tal como, por ejemplo, 70% en peso de agua. En una realización preferida adicional, el pH de la preparación es al menos 12, preferiblemente al menos 12,3, más preferiblemente de 12,6 a 13,6, en particular de 12,8 a 13,3.

En una realización preferida, la cantidad de componente a) es de 1 a 20% en peso, preferiblemente de 3 a 15% en peso, más preferiblemente de 6 a 12% en peso, tal como de 8 a 10% en peso, por ejemplo aproximadamente 9% en peso.

50 La cantidad de componente b) en la preparación según la invención es de 1 a 15% en peso, preferiblemente de 2 a 11% en peso, más preferiblemente de 3 a 9% en peso, tal como de 4 a 8% en peso, por ejemplo de 5 a 6% en peso.

En una realización preferida adicional, la relación en peso de componente a) a componente b) es de 1:100 a 100:1, preferiblemente de 1:10 a 10:1, en particular de 1:2 a 2:1.

Las preparaciones según la invención comprenden de 1 a 25% en peso, preferiblemente de 3 a 20% en peso, más preferiblemente de 5 a 15% en peso, tal como de 7 a 13% en peso, por ejemplo aproximadamente 10% en peso, del

componente c) .

Agentes alcalinizantes usados según la invención son hidróxido potásico o una mezcla de hidróxido sódico e hidróxido potásico son particularmente preferidos como componente d). En una realización en la que se usa una mezcla que consiste en hidróxido sódico e hidróxido potásico como agente alcalinizante, el hidróxido potásico constituye preferiblemente de 20 a 95% en peso de la mezcla, más preferiblemente de 50 a 90% en peso, en particular de 70 a 85% en peso, tal como aproximadamente 80% en peso (según esto, la fracción de hidróxido sódico en la mezcla es de 5 a 80% en peso, de 10 a 50% en peso, de 15 a 30% en peso, tal como aproximadamente 20% en peso).

La cantidad de componente d) en las preparaciones según la invención es preferiblemente de 0,5 a 10% en peso, más preferiblemente de 1 a 8% en peso, en particular de 2 a 7% en peso, tal como de 3 a 6% en peso, por ejemplo de 4 a 5% en peso.

Cuando se prepara una preparación según la invención, no es absolutamente necesario que el componente d) se añada separadamente, pero también es posible asegurar el pH alto de la preparación prescrito según la invención al introducir agente alcalinizante con el componente a) y/o el componente b), por ejemplo, al usar una sal de 1,2-bencisotiazolin-3-ona (lo que no se prefiere, pero es posible) o al usar una sal de N-óxido de 2-mercaptopiridina (lo que, en una realización preferida, es realmente el caso, en particular piritona sódica).

En una realización particular, el N-óxido de 2-mercaptopiridina está presente como una sal de metal alcalino (en particular la sal sódica) o se usa como tal, y están presentes en la preparación cantidades equimolares de componente a) y componente d). En una realización adicional que se prefiere, un exceso molar de agente alcalinizante está presente en la preparación (además de la sal de metal alcalino de N-óxido de 2-mercaptopiridina, en particular la sal sódica), basado en la cantidad de componente a). Un exceso de agente alcalinizante es, en combinación con un pH alto, un requisito previo particularmente bueno para la formulación de un concentrado líquido estable. También es particularmente ventajosa la elección del agente alcalinizante KOH o una mezcla de KOH y NaOH. El fenoxietanol contribuye adicionalmente a la estabilidad a baja temperatura y a la eficacia microbicida de la fase gaseosa.

En una realización particularmente preferida, la preparación se prepara a partir de

a) aproximadamente 9,0% en peso de bencisotiazolona,

b) aproximadamente 5,6% en peso de sal sódica de N-óxido de 2-mercaptopiridina,

c) aproximadamente 10,0% en peso de fenoxietanol,

d) aproximadamente 3,6% en peso de hidróxido potásico y aproximadamente 0,9% en peso de hidróxido sódico y

e) agua como el resto.

Esta preparación tiene muy buena estabilidad en todo el intervalo de temperatura investigado de -18°C a +60°C a lo largo de al menos tres meses.

La invención se basa, entre otras cosas, en el hecho de que se ha encontrado que las 1,2-bencisotiazolonas forman sales hidrosolubles con hidróxidos de metales alcalinos, mientras que las 2-alquilisotiazolonas, tales como 2-n-octilisotiazolona, no forman sales con hidróxidos de metales alcalinos, también son virtualmente insolubles en agua en un medio alcalino y, además, son inestables.

Las preparaciones según la invención se caracterizan por el hecho de que tienen buena solubilidad y capacidad de distribución en productos con un alto contenido de agua, y una alta aceptación por los clientes y las agencias de valoración. Además, los componentes trabajan sinérgicamente entre sí. Por otra parte, las preparaciones según la invención tienen buena estabilidad al almacenamiento, en particular buena estabilidad a baja temperatura. Por otra parte, la invención se refiere a un procedimiento para preparar las preparaciones según la invención en el que el componente b) (opcionalmente como una dispersión acuosa) se introduce inicialmente en agua, a continuación se añade el componente a) y a continuación el componente d) y finalmente el componente c)

Por otra parte, la invención se refiere al uso de la preparación para prevenir o reducir el ataque microbicida de una composición, en particular para preservar y conservar productos al agua, tales como productos cosméticos o farmacéuticos, productos para el hogar o productos industriales.

Además, la invención se refiere a un método para prevenir o reducir el ataque microbicida de una composición en el que la composición (por ejemplo un producto al agua) se trata con una cantidad eficaz de la preparación según la invención.

Ejemplos de ingredientes activos adicionales que se pueden usar en las preparaciones según la invención son los ingredientes activos conservantes del Anexo 6 de the Cosmetics Ordinance, alcoholes tales como etanol, propanol, polioles o derivados de los mismos, por ejemplo butilenglicol, pentanodiol-1,2, hexanodiol-1,2, octanodiol-1,2,

decanodiol-1,2, octoxiglicerol (2-etilhexil-glicerol-éter), octilglicerol, dodecilglicerol, monoésteres de glicerol tales como monolaurato de glicerol, caprilato de glicerol, caprato de glicerol, N-acilaminoácidos o derivados de los mismos, tales como N-octanoilglicina, sales de sulfito de metal alcalino, sales de bisulfito de metal alcalino o mezclas de estas sustancias.

- 5 Ingredientes activos biocidas preferidos son compuestos organohalogenados tales como as bronopol, butilcarbamato de yodopropinilo, dibromodicianobutano, alcohol diclorobencílico, clorofenesina, ácidos carboxílicos o sales de los mismos tales como ácido fórmico, ácido sórbico, ácido salicílico, ácido benzoico, ácido deshidracético, ácido undecilénico, fenoles tales como parabenos o sales de los mismos (p. ej. metil-, etil-, propil- y butilparabeno),
- 10 donantes de aldehído tales como compuestos donantes de formaldehído (p. ej. O- o N-formales tales como bishemiformal de etilenglicol, bishemiformal de alcohol bencílico, Grotan BK, Grotan OX, Grotan OF, Grotan OK, tetrametilacetilendiurea, dimetiloldimetilhidantoína, diazolidinilurea, dimetilolurea), compuestos donantes de succinaldehído (p. ej. dimetoxitetrahidrofurano), compuestos donantes de glutardialdehído (p. ej. alcoxidihidropiranos, alcoxitetrahidropiranos), isotiazolonas tales como metil-, clorometil-, octilisotiazolona,
- 15 compuestos catiónicos y compuestos de amonio cuaternario tales como cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, Vantocil IB, Bardac 22, sales de clorhexidina, sales de alexidina, peróxidos tales como H₂O₂, peróxido de metil-etil-cetona, hidroperóxido de t-butilo, ácido peracético o mezclas de los mismos.

Ejemplos de aditivos funcionales son agentes complejantes tales como EDTA, NTA, correctores de pH o tampones tales como citratos, fosfatos, antioxidantes tales como vitamina E, derivados fenólicos, estabilizantes para bajas

20 temperaturas tales como glicoles, éteres glicólicos, promotores de la solubilidad tales como alcoholes, glicoles, éteres glicólicos, p. ej. etilenglicol, trietilenglicol, 1,2-propilenglicol, preventivos de la cristalización, modificadores de la viscosidad, espesantes o sales de los mismos o mezclas de estas sustancias.

Las ventajas de la invención son particularmente evidentes a partir de los siguientes ejemplos.

Ejemplos

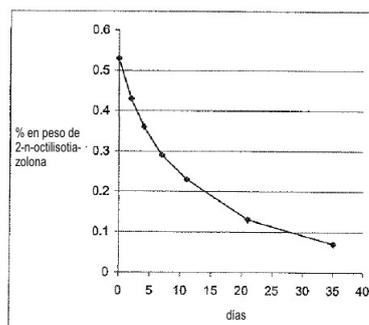
25 Ejemplo 1

Descomposición de 2-n-octilisotiazolona a un pH de aproximadamente 13

Se usaron 1,1% en peso de Kathon 893F (2-n-octilisotiazolona, concentración al 45% en glicol), 48,89% en peso de metanol y 50% en peso de solución de hidróxido sódico (c=0,5 mol/l) para preparar una mezcla con un pH de

30 un período de 35 días. El almacenamiento tuvo lugar a 20°C. Los resultados se muestran posteriormente.

Días	2-n-Octilisotiazolona
0	0,53
2	0,43
4	0,36
7	0,29
11	0,23
21	0,13
35	0,07



Esto muestra que las 2-alkilisotiazolonas, tales como 2-n-octilisotiazolona, no son estables bajo condiciones alcalinas.

Ejemplo 2

35 Las siguientes preparaciones se prepararon al mezclar los componentes indicados. Los datos cuantitativos en la tabla se refieren a las cantidades de constituyente activo. Se usó N-óxido de 2-mercaptopiridina como la sal sódica piritona sódica (solución acuosa con 40% de concentración), se usó 1,2-bencisotiazolinona como sólido hidratado con una concentración de 85%. En cada caso, se usaron hidróxido potásico e hidróxido sódico como una solución acuosa con una concentración de 45%.

	I	II (comparación)	III	IV (comparación)
Piriflona sódica	5,6	5,6	5,6	5,6
1,2-Bencisotiazolin-3-ona	9,0	9,0	9,0	9,0
Hidróxido potásico	3,6	4,5	4,5	-
Hidróxido sódico	0,9	-	-	-
Fenoxietanol	10,0	-	10,0	10,0
Agua	hasta 100	hasta 100	hasta 100	hasta 100
Solubilidad	Disuelto después de 10 min	No disuelto	Disuelto después de 10 min	No disuelto
Apariencia después de preparar la preparación	Solución pardusca-amarilla transparente	2 fases, mucho sedimento blanco, por encima solución amarilla-naranja con floculos blancos	Solución pardusca-amarilla transparente	Solución amarillenta turbia con mucho sedimento
Número de color Gardner después de la preparación	3,9		4	
pH (papel pH) después de la preparación	13-14	13-14	13-14	8-9
Apariencia después del almacenamiento durante 2 días a -5°C	Sin cambio	Sin cambio	Sin cambio	Sin cambio
Apariencia después del almacenamiento durante 2 días a +4°C	Sin cambio		Sin cambio	
Apariencia después del almacenamiento durante 2 días a 25°C	Sin cambio		Sin cambio	

5 La preparación de comparación II muestra que, particularmente con un alto contenido de piritiona sódica y 1,2-bencisotiazolona, un alto pH por sí mismo no produce automáticamente preparaciones transparentes con estabilidad a baja temperatura. Los resultados con la preparación de comparación IV muestran que la presencia del alcohol aromático fenoxietanol por sí misma probablemente no sea una condición adecuada para producir una preparación transparente con estabilidad a baja temperatura. Las preparaciones I y III según la invención tanto con un pH alto como con un contenido de alcohol aromático demuestran que a través de la formulación de preparaciones según la invención, se vencen los problemas de (i) solubilidad y (ii) estabilidad (a baja temperatura).

REIVINDICACIONES

1. Preparación conservante que comprende
 - a) 1,2-bencisotiazolin-3-ona,
 - b) al menos una sal de N-óxido de 2-mercaptopiridina seleccionada de una sal de metal alcalino, metal alcalinotérreo o cinc;
 - c) al menos un alcohol aromático seleccionado de fenoxietanol, fenoxipropanoles, alcohol bencílico y mezclas de los mismos.
 - d) al menos un hidróxido de metal alcalinodonde la preparación tiene un pH de al menos 11.
2. Preparación según la reivindicación 1, que comprende más de 30% en peso de agua.
3. Preparación según la reivindicación 1 o 2, que está libre de N-alquilisotiazolin-3-ona.
4. Preparación según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por que su pH es al menos 12.
5. Preparación según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por que la cantidad de componente a) es de 1 a 20% en peso.
6. Preparación según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por que la sal de N-óxido de 2-mercaptopiridina es la sal sódica.
7. Preparación según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por que la cantidad de componente b) es de 1 a 15% en peso.
8. Preparación según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por que la cantidad de componente d) es de 0,5 a 10% en peso.
9. Procedimiento para preparar la preparación según una de las reivindicaciones 2 a 8, en el que el componente b) se introduce inicialmente en agua, a continuación se añade el componente a) y a continuación el componente d) y finalmente el componente c).
10. Uso de la preparación según una de las reivindicaciones 1 a 8, para prevenir o reducir el ataque microbica de una composición.
11. Método para prevenir o reducir el ataque microbica de una composición en el que la composición se trata con una cantidad eficaz de la preparación según una de las reivindicaciones 1 a 8.