



PI04027604
PI04027604

REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
MINISTÉRIO DO DESENVOLVIMENTO, INDÚSTRIA E COMÉRCIO EXTERIOR
INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CARTA PATENTE Nº PI 0402760-4

O INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL concede a presente PATENTE DE INVENÇÃO, que outorga ao seu titular a propriedade da invenção caracterizada neste título, em todo o território nacional, garantindo os direitos dela decorrentes, previstos na legislação em vigor.

(21) Número do Depósito: PI 0402760-4

(22) Data do Depósito: 12/07/2004

(43) Data da Publicação do Pedido: 28/06/2005

(51) Classificação Internacional: A01N 43/80; A01N 37/34

(30) Prioridade Unionista: 24/07/2003 US 60/489698

(54) Título: COMPOSIÇÃO MICROBICIDA SINÉRGICA

(73) Titular: ROHM AND HAAS COMPANY, Companhia Norte Americana. Endereço: 100 Independence Mall West, Philadelphia, Pennsylvania 19106-2399, Estados Unidos da América (US).

(72) Inventor: TERRY MICHAEL WILLIAMS; LI-LIANG SHEN CHIA

Prazo de Validade: 10 (dez) anos contados a partir de 14/07/2015, observadas as condições legais.

Expedida em: 14 de Julho de 2015.

Assinado digitalmente por:

Liane Elizabeth Caldeira Lage
Diretora de Patentes Substituta



“COMPOSIÇÃO MICROBICIDA SINÉRGICA”

Esta invenção refere-se a uma combinação de microbicidas selecionados que têm maior atividade do que a que seria observada para os microbicidas individuais.

5 Em alguns casos, os microbicidas comerciais não podem fornecer um controle eficaz de microorganismos, até mesmo a altas concentrações de uso, em virtude da fraca atividade contra certos tipos de microorganismos, por exemplo, aqueles resistentes a alguns microbicidas. Combinações de microbicidas diferentes são às vezes usadas para fornecer um
10 controle global de microorganismos em um ambiente de uso final em particular. Por exemplo, uma combinação de (i) uma mistura 3:1 de 5-cloro-2-metilisotiazolin-3-ona e 2-metilisotiazolin-3-ona e (ii) 2,2-dibromo-3-nitrilopropionamida é divulgada na Patente U.S. Nº. 3.929.562. No entanto, há uma necessidade de combinações adicionais de microbicidas que têm
15 atividade melhorada contra várias cepas de microorganismos para fornecer um controle eficaz dos microorganismos que seja tanto rápido quanto duradouro. Além disso, há uma necessidade de combinações que contenham baixos níveis de isotiazolonas halogenadas. O problema tratado por esta invenção é fornecer tais combinações adicionais de microbicidas.

20 DECLARAÇÃO DA INVENÇÃO

A presente invenção é dirigida a uma composição microbicida que compreende: (a) 2-metil-4-isotiazolin-3-ona e (b) 2,2-dibromo-3-nitrilopropionamida; em que a dita composição não contém mais do que 12% de 4-isotiazolona-3-onas halogenadas.

25 DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

“MI” é a 2-metil-4-isotiazolin-3-ona, também denominada 2-metil-3-isotiazolona. A “DBNPA” é a 2,2-dibromo-3-nitrilopropionamida.

Como usado neste caso, os termos a seguir têm as definições designadas, a não ser se o contexto indicar de outra maneira. O termo

“microbicida” refere-se a um composto capaz de inibir o crescimento ou de controlar o crescimento de microorganismos em um local; os microbicidas incluem os bactericidas, os fungicidas e os algicidas. O termo “microorganismo” inclui, por exemplo, os fungos (tais como levedura e bolor), bactérias e algas. O termo “local” refere-se a um sistema industrial ou produto em questão para contaminação por microorganismos. As abreviações a seguir são usadas durante todo o relatório descritivo: ppm = partes por milhão em peso (peso/peso), mL = mililitro, ATCC = American Type Culture Collection e MIC = concentração inibidora mínima. A não ser se for especificado de outra maneira, as temperaturas estão em graus centesimais (°C) e as referências às percentagens (%) estão em peso. “Isento de sal” significa que a composição contém zero ou até 0,5%, de preferência zero ou até 0,1% e mais preferivelmente zero ou até 0,01%, de sal de metal, baseado no peso da composição.

Verificou-se inesperadamente que as composições da presente invenção fornecem eficácia microbicida melhorada a um nível de ingrediente ativo combinado inferior ao dos microbicidas individuais. As composições microbicidas da presente invenção contêm níveis relativamente baixos de 3-isotiazolonas halogenadas, de preferência não mais do que 5%, mais preferivelmente não mais do que 2%, mais preferivelmente não mais do que 1,2%, mais preferivelmente não mais do que 0,5% e mais preferivelmente ainda não mais do que a 0,1%. As percentagens de 3-isotiazolonas halogenadas na composição desta invenção estão baseadas no peso total de ingredientes ativos na composição, isto é, os microbicidas excluindo-se quaisquer quantidades de solventes, veículos, dispersantes, estabilizadores ou outros materiais que possam estar presentes. As composições microbicidas que dependem da presença de 3-isotiazolona halogenada, são suscetíveis de degradação química e podem requerer componentes estabilizadores adicionais, tais como os estabilizadores de sal de metal mencionados acima;

os estabilizadores de sal às vezes criam propriedades inaceitáveis em formulações acabadas. Por esta razão é desejável fornecer formulações microbidas substancialmente isentas de 3-isotiazolona halogenada, porém que ainda fornecem o grau de proteção antimicrobiana fornecido pelas 3-isotiazolonas halogenada; tais são as composições microbidas da presente invenção que estão baseadas na 2-metil-3-isotiazolona, que não requer estabilizadores de metal.

Preferencialmente, uma proporção em peso de 2-metil-4-isotiazolin-3-ona para 2,2-dibromo-3-nitrilopropionamida é desde 150:1 até 1:10, mais preferivelmente desde 100:1 até 1:7, mais preferivelmente desde 10:1 até 1:1 e mais preferivelmente ainda desde 6:1 até 1:1.

Os microbidas na composição desta invenção podem ser usados “como tal” ou podem ser primeiro formulados com um solvente ou com um veículo sólido. Os solventes adequados incluem, por exemplo, água, glicóis, tais como etileno glicol, propileno glicol, dietileno glicol, dipropileno glicol, polietileno glicol e polipropileno glicol; éteres de glicol; álcoois, tais como metanol, etanol, propanol, álcool fenetílico e fenoxipropanol; cetonas, tais como acetona e metil etil cetona; ésteres, tais como acetato de etila, acetato de butila, citrato de triacetila e triacetato de glicerol; carbonatos, tais como carbonato de propileno e carbonato de dimetila e misturas dos mesmos. É preferível que o solvente seja selecionado entre água, glicóis, éteres de glicol, ésteres e misturas dos mesmos. Os veículos sólidos adequados incluem, por exemplo, ciclodextrina, sílicas, terra diatomácea, ceras, materiais celulósicos, sais (por exemplo, cloreto, nitrato, brometo, sulfato) de metal alcalino e de metal alcalino terroso (por exemplo, de sódio, de magnésio, de potássio) e carvão vegetal.

Quando um componente microbicida for formulado em um solvente, a formulação pode opcionalmente conter tensoativos. Quando tais formulações contêm tensoativos, estes estão geralmente na forma de

concentrados emulsificáveis, emulsões, concentrados microemulsificáveis ou microemulsões. Os concentrados microemulsificáveis formam microemulsões pela da invenção de uma quantidade suficiente de água. Tais concentrados emulsificáveis e microemulsificáveis são geralmente bem conhecidos na
5 técnica, é preferível que tais formulações estejam isentas de tensoativos. A Patente U.S. Nº. 5.444.078 pode ser consultada para outros detalhes gerais e específicos sobre a preparação de várias microemulsões e vários concentrados microemulsificáveis.

Um componente microbicida também pode ser formulado na
10 forma de uma dispersão. O componente solvente da dispersão pode ser um solvente orgânico ou água, de preferência água. Tais dispersões podem conter adjuvantes, por exemplo, co-solventes, espessantes, agentes anticongelamento, dispersantes, cargas, pigmentos, tensoativos, biodispersantes, sulfossuccinatos, terpenos, furanonas, polications,
15 estabilizadores, inibidores de incrustação e aditivos anticorrosão.

Os microbicidas podem ser formulados separadamente ou juntos. Quando ambos os microbicidas são cada um primeiro formulado com um solvente, o solvente usado para o primeiro microbicida pode ser o mesmo que ou diferente do solvente usado para formular o outro microbicida
20 comercial. É preferível que os dois solventes sejam miscíveis. Na alternativa, o primeiro microbicida e o outro microbicida podem ser combinados diretamente e então um solvente adicionado à mistura.

Aqueles peritos na técnica irão reconhecer que os componentes microbicidas da presente invenção podem ser adicionados a um
25 local seqüencialmente, simultaneamente ou podem ser combinados antes de serem adicionados ao local. É preferível que o primeiro componente microbicida e o segundo componente microbicida sejam adicionados a um local simultaneamente ou combinados antes de serem adicionados ao local. Quando os microbicidas são combinados antes de serem adicionados a um

local, tal combinação pode opcionalmente conter adjuvantes, tais como, por exemplo, solvente, espessantes, agentes anticongelamento, colorantes, sequestrantes (tais como ácido etilenodiamina tetraacético, ácido etilenodiaminadissuccínico, ácido iminodissuccínico e sais dos mesmos),
5 dispersantes, tensoativos, biodispersantes, sulfossuccinatos, terpenos, furanonas, polications, estabilizadores, inibidores de incrustação e aditivos anticorrosivos.

As composições microbicidas da presente invenção podem ser usadas para inibir o crescimento de microorganismos por introdução de uma
10 quantidade microbicidamente eficaz das composições sobre, dentro ou em um local sujeito a ataque microbiano. Locais adequados incluem, por exemplo: torres de resfriamento; lavadores de ar; lamas minerais; tratamento de esgoto; fontes ornamentais; filtração por osmose reversa; ultrafiltração; água para lastro; condensadores para evaporação; trocadores de calor; fluidos de
15 processamento para pasta e papel; plásticos; emulsões; dispersões; tintas; látex; revestimentos, tais como vernizes; produtos para construção, tais como mastigues, calafates e selantes; adesivos para construção, tais como adesivos para cerâmica, adesivos para reforço de carpetes e adesivos para laminação; adesivos industriais ou para consumidores; substâncias químicas para
20 fotografia; fluidos para impressão; produtos domésticos, tais como agentes de limpeza para banheiros e cozinhas; cosméticos; produtos para toalete; xampus; sabões; detergentes; agentes de limpeza industrial; agentes de polimento para pisos; água para enxágüe em lavanderias; fluidos para processamento de metais; lubrificantes para transportadoras; fluidos
25 hidráulicos; couro e produtos de couro; têxteis; produtos têxteis; madeira e produtos de madeira, tais como madeira compensada, placa de madeira, placa de flocos; fluidos para processamento de petróleo; combustível; fluidos para campo de petróleo, tais como água de injeção, fluidos de fratura e lamas de perfuração; conservantes adjuvantes para agricultura; conservantes para

tensoativos; dispositivos para medicina; conservantes para reagentes para diagnóstico; conservantes para alimentos, tais como plástico ou envoltório de papel para alimentos; piscinas e balneários.

Preferencialmente, as composições microbidas da presente invenção são usadas para inibir o crescimento de microorganismos em um local selecionado entre um ou mais de emulsões, dispersões, tintas, látex, produtos domésticos, cosméticos, produtos para toalete; xampus; sabões; detergentes; fluidos para usinagem e agentes de limpeza industrial. Em particular, as composições microbidas são úteis em emulsões, dispersões, tintas e látex.

Quando as composições sinérgicas da presente invenção forem usadas em composições para cuidado pessoal, as composições formuladas também podem compreender um ou mais ingredientes selecionados entre agentes de absorção de radiação, tensoativos, modificadores de reologia ou espessantes, fragrâncias, hidratantes, umectantes, emolientes, agentes condicionadores, emulsificantes, auxiliares anti-estáticos, pigmentos, corantes, tintas, colorantes, anti-oxidantes, agentes redutores e agentes oxidantes.

A quantidade específica da composição desta invenção necessária para inibir ou controlar o crescimento de microorganismos em um local depende do local em particular a ser protegido. Tipicamente, a quantidade da composição da presente invenção para controlar o crescimento de microorganismos em um local é suficiente se esta fornecer de 0,1 até 10.000 ppm de ingrediente ativo da composição no local. É preferível que os ingredientes ativos da composição estejam presentes no local em uma quantidade de pelo menos 0,5 ppm, mais preferivelmente pelo menos 1 ppm, mais preferivelmente pelo menos 10 ppm e mais preferivelmente ainda pelo menos 50 ppm. É preferível que os ingredientes ativos da composição estejam presentes no local em uma quantidade de não mais do que 5000 ppm, mais

preferivelmente de não mais do que 3000 ppm, mais preferivelmente não mais do que 1000 ppm e mais preferivelmente ainda não mais do que 500 ppm.

EXEMPLOS

5 A sinergia da combinação da presente invenção foi demonstrada por testagem de uma ampla faixa de concentrações e de razões dos compostos.

Uma medida da sinergia é o método aceito industrialmente descrito por Kull, F.C.; Eisman, P.C.; Sylwestrowicz, H.D. e Mayer, R.L., em Applied Microbiology 9: 538-541 (1961), que usa a razão determinada pela
10 fórmula:

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

em que:

Q_A = concentração de composto A (primeiro componente) em ppm, agindo sozinho, que produziu um ponto final (MIC de Composto A).

Q_a = concentração de composto A em ppm, na mistura, que
15 produziu um ponto final.

Q_B = concentração de composto B (segundo componente) em ppm, agindo sozinho, que produziu um ponto final (MIC de Composto B).

Q_b = concentração de composto B em ppm, na mistura, que produziu um ponto final.

20 Quando a soma de Q_a/Q_A e Q_b/Q_B for maior do que um, o antagonismo é indicado. Quando a soma for igual a um, é indicada a atividade e quando menor do que um, é demonstrada sinergia. Quando menor o SI, maior a sinergia apresentada por aquela mistura em particular. A concentração inibidora mínima (MIC) de um microbicida é a menor
25 concentração testada sob um conjunto específico de condições que evita o crescimento de microorganismos adicionados.

Os testes de sinergia foram conduzidos usando-se ensaios padronizados com placa de microtítulo com meios projetados para

crescimento ótimo do microorganismo teste. Foi usado meio nutriente de concentração completa (Trypticase Soy Broth, TSB (Caldo de Tripticase de Soja)) ou meio de sais minerais / glicose (M9G) com extrato de levedura adicionado para testagem de bactérias. Foram determinadas MICs com alta
5 resolução por adição de quantidades variáveis de microbicida a uma coluna de uma placa de microtítulo e obtendo-se diluições subseqüentes dez vezes usando-se um sistema automatizado de manipulação de líquido para se obter uma série de pontos finais na faixa de desde 2 ppm até 10.000 ppm de ingrediente ativo. As combinações da presente invenção foram testadas em
10 relação a três bactérias, *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa* – ATCC #15442), *Enterobacter aerogenes* (ATCC #13048) e *Klebsiella pneumoniae* (ATCC #13883). As bactérias foram usadas a uma concentração de aproximadamente 10^8 bactérias por mL. Estes microorganismos são representativos de contaminantes naturais em muitas aplicações de consumo e
15 industriais. As placas foram avaliadas visualmente para crescimento microbiano (turbidez) para determinar a MIC após vários tempos de incubação a 30°C.

Para avaliar a “Velocidade de Eliminação” uma alíquota de 30 g de TSB a pH 8 foi colocada em recipientes estéreis de 60 mL. Foi
20 adicionada solução estoque de biocidas em cada recipiente para se conseguir a concentração final. As amostras para teste foram inoculadas com 0,3 ml de inóculo bacteriano misto (resultando em 10^6 /ml de bactérias por ml de solução de teste). As amostras foram então colocadas em um banho-maria com agitação a 30 g. O crescimento bacteriano foi monitorado pelo método de
25 microtítulo MPN que usa a BECKMAN AUTOMATIC 2000 Workstation após 30 minutos, 1, 4, 24, 48, 72 horas e de novo 6-7 dias de tempo de contato. As placas de microtítulo foram inoculadas a 30°C durante 2 dias.

Os resultados do teste para demonstração de sinergia das combinações de microbicida da presente invenção são apresentados a seguir
30 nas Tabelas. Em cada teste o Primeiro Componente (A) era MI e O Segundo Componente (B) era DBNPA. “NG” significa que não foi observado

5 crescimento. Cada tabela apresenta as combinações específicas de MI e os resultados do segundo componente em relação ao microorganismo testado com tempos de incubação; a atividade de ponto final em ppm medida pela MIC para MI sozinho (Q_A), para o segundo componente sozinho (Q_B), para MI na mistura (Q_a) e para o segundo componente na mistura (Q_b); o valor de SI calculado e a faixa de razões sinérgicas para cada combinação testada (MI / segundo componente ou A/B).

Tabela I. MI Sozinho e em Combinação com DBNPA vs. Bactérias em Meio TSB

PPM de AI adicionadas		CFU/ ml de Redução de Log de Bactérias vs. Controle após a 30°C para:						
MI	DBNPA	30 min	1 h	4 h	24 h	48 h	72 h	168
0	0							
25	0	-0,3	0,0	0,2	-1,3	-2,0	-	-
	1	-1,1	0,2	0,0	-1,4	-	-	-
	2	0,6	-0,3	-0,3	-0,8	-	-	-
	5	-0,1	0,0	0,0	-1,2	-2,3	-	-
	9	0,4	0,4	0,2	0,7	-2,0	-	-
	23	0,8	-0,4	0,2	4,6	>5,4	3,2	-2,6
50	0	0,4	0,2	0,2	-0,6	-1,6	-	-
	1	0,4	0,0	0,2	0,0	-2,0	-	-
	2	0,2	0,0	0,0	0,4	-1,0	-	-
	5	0,4	0,6	0,0	0,7	-2,-	-	-
	9	0,4	0,2	0,0	1,1	-1,0	-	-
	23	0,6	0,4	0,4	>5,4	>5,4	5,0	-2,6
75	0	0,2	0,2	-0,3	0,2	-2,0	-	-
	1	-0,1	0,0	-0,3	1,2	-1,6	-	-
	2	0,6	0,2	0,4	0,8	-2,3	-	-
	5	0,2	-0,3	0,0	1,2	0,0	-2,3	-
	9	0,6	0,7	0,2	1,0	0,0	-0,8	-
	23	0,6	1,0	0,4	>5,4	4,0	4,9	0,4
100	0	0,4	0,4	0,2	0,8	1,7	0,0	-2,8
	1	0,6	0,2	0,2	0,8	1,4	0,0	-2,8
	2	0,2	0,4	0,2	1,0	1,6	0,2	-2,8
	5	-0,1	0,0	0,4	2,0	2,2	1,2	-2,8
	9	0,6	0,2	0,7	2,0	1,7	1,0	-2,6
	23	-0,1	0,2	0,0	>5,4	>5,4	>5,4	1,7
150	0	0,6	0,2	0,7	-0,2	1,7	0,4	2,0
	1	0,2	0,0	1,2	1,4	2,0	1,0	-2,0
	2	0,4	-0,3	0,7	1,0	1,6	1,4	-2,2
	5	0,6	0,0	0,7	1,6	2,0	2,2	-2,2
	9	0,2	0,4	1,2	1,0	2,4	2,7	-2,6
	23	0,6	0,2	-1,0	>5,4	>5,4	>5,4	1,2
0	1	0,6	-0,6	-0,8	-2,6	-	-	-
	2	-0,1	-0,3	-0,8	-1,4	-	-	-
	5	0,4	-0,3	-1,0	-1,6	-	-	-
	9	0,4	0,0	-1,0	-2,0	-	-	-
	23	0,4	0,2	-1,0	-1,4	-	-	-

A redução de Log foi calculada baseada na redução bacteriana vs. 0 tempo da amostra não tratada.

Limite de detecção = 1,1 log crescimento bacteriano

Os valores negativos (-) de redução de log indicam crescimento.

- 5 **Tabela II.** Sinergia de MI em Combinação com DBNPA vs. Bactérias Mistas em TSB em Velocidade de Teste de Eliminação (critérios de redução de 5 log usados para sinergia)

Tempo	Concentração eficaz mínima (ppm AI) SOZINHO*		Concentração eficaz mínima (ppm AI) EM COMBINAÇÃO		S.I.
	MI	DBNPA	MI	DBNPA	
24 h	300	46	50,0	23	0,67
48 h	300	46	25,0	23	0,58
72 h	300	46	50,00	23	0,67

- 10 * As concentrações eficazes mínimas sozinhas foram determinadas pelo método de Lazonby (quando não foi medido valor de ponto final, isto é, o mais alto nível sozinho falhou, o valor relatado na tabela para representar um nível eficaz mínimo era 2 x o nível mais alto testado), ver, por exemplo, a Patente U.S. Nº. 5.980.758.

Tabela III. Resultados de Sinergia de MI e DBNPA usando os Testes de Concentração Inibidora Mínima (MIC) versus Bactérias Mistas

Meios de teste	Concentração eficaz mínima (ppm AI) SOZINHO*		Concentração eficaz mínima (ppm AI) EM COMBINAÇÃO		S.I.
	DBNPA	MI	DBNPA	MI	
1/10 TSB	45	38	8,1	19	0,68
M9G+0,1% extrato de levedura	45	38	8,1	10	0,44
M9G+0,1% extrato de levedura	45	38	16,2	2,5	0,43

- 15 Valores de MIC determinados após 24 horas a 30°C.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição microbicida sinérgica, caracterizada pelo fato de que compreende:

(a) 2-metil-4-isotiazolin-3-ona e

5 (b) 2,2-dibromo-3-nitrilopropionamida;

em que a dita composição contém de 0 a 0,5% em peso de 4-isotiazolona-3-onas halogenadas, baseada no peso total dos ingredientes ativos; e em que a razão em peso de 2-metil-4-isotiazolin-3-ona e 2,2-dibromo-3-nitrilopropionamida é de 150:1 a 75:23.

10 2. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a proporção em peso de 2-metil-4-isotiazolin-3-ona para 2,2-dibromo-3-nitrilopropionamida é desde 100:1 até 75:23.

3. Composição de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo fato de que a proporção em peso de 2-metil-4-isotiazolin-3-ona para 2,2-dibromo-3-nitrilopropionamida é desde 10:1 até 75:23.

15

RESUMO**“COMPOSIÇÃO MICROBICIDA SINÉRGICA”**

Uma composição microbicida que contém (a) 2-metil-4-isotiazolin-3-ona e (b) 2,2-dibromo-3-nitrilopropionamida.