



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11) Número de publicación: **2 356 794**

51) Int. Cl.:

**A01N 47/44** (2006.01)

**A01N 43/80** (2006.01)

**A01N 47/12** (2006.01)

**A01N 43/40** (2006.01)

**A01N 31/08** (2006.01)

**A01N 43/78** (2006.01)

**A01P 1/00** (2006.01)

**A01P 3/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96) Número de solicitud europea: **08171601 .1**

96) Fecha de presentación : **15.12.2008**

97) Número de publicación de la solicitud: **2196091**

97) Fecha de publicación de la solicitud: **16.06.2010**

54

Título: **Combinación sinérgica de uno o varios fungicidas con sales de guanidinio.**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**13.04.2011**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**13.04.2011**

73

Titular/es: **LANXESS DEUTSCHLAND GmbH**  
**51369 Leverkusen, DE**

72

Inventor/es: **Straetmans, Udo y**  
**Straetmans, Felix**

74

Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 356 794 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

La invención se refiere a una combinación con acción antimicrobiana y/o fungicida de uno o varios fungicidas del grupo que comprende IPBC (3-yodopropinilbutilcarbamato), isotiazolinonas, piritión y sus sales de Na, Cu o Zn, tiabendazol, aril o alquilfenoles, también sustituidos, y al menos una sal de guanidinio.

5 Las composiciones de este tipo se conocen por los documentos US-B1-6342522 y EP 0 891 710 B1 y sirven en general para la inhibición del crecimiento microbiano y presentan numerosas aplicaciones industriales y no industriales.

Las sales de guanidinio previamente conocidas como biocidas y también las sales de poliguanidinio destacan porque son compuestos catiónicos que mediante esta propiedad obtienen su carácter biocida, como por ejemplo las sales de dodecilguanidinina.

10 Así, por ejemplo, de "Directory of microbicides for the protection of materials", Springer 2005, páginas 726 a 731, se sabe que las guanidininas y las biguanidinas de cadena media y larga como, por ejemplo, acetatos de cocopropilendiamina-1,5-bis-guanidinio, triacetatos de bis(guanidinoctil)amina, clorhidratos de poli(hexameten-biguanidina), di(4'-clorofenildiguanido)hexanos, digluconatos de clorhexidina, diacetatos de clorhexidina, presentan acción antimicrobiana. La acción se atribuye a reacciones químicas catiónicas con membranas celulares.

15 Además, se conoce usar tales compuestos de guanidinina de cadena media y larga junto con otros principios activos antimicrobianos y/o fungicidas. Así, por ejemplo, se conoce la combinación con IPBC o sustancias de liberación prolongada de formaldehído. Así, por ejemplo, el documento EP 0 891 710 enseña el uso combinado de clorhidrato de dodecilguanidinina e IPBC.

20 A pesar de las numerosas combinaciones de principios activos conocidas, ahora mismo existe, debido a las crecientes reglamentaciones medioambientales, una demanda de otros procedimientos de conservación y mejorados y especialmente libres de formaldehído. Así, por ejemplo, debido a los decretos y las normativas deben sustituirse combinaciones de principios activos que ya no están a disposición y la eficacia de las combinaciones conocidas debe aumentarse para poder satisfacer los nuevos límites superiores. Por tanto, existe la necesidad de una elevada eficacia con al mismo tiempo cantidad reducida de biocidas. Además, existe una necesidad de productos líquidos de color estable con contenido de principio activo estable durante largos periodos de tiempo de almacenamiento.

25 Además, existe la necesidad de principios activos toxicológicamente inocuos, por ejemplo, para productos de limpieza y cosméticos que presenten buenas propiedades organolépticas. Además, tales principios activos presentarán un espectro de acción equilibrado durante un intervalo de acción lo más ancho posible y especialmente no tendrán vacíos de acción. Además, tales principios activos también serán químicamente estables en el intervalo alcalino.

30 Además, existe la necesidad de combinaciones antimicrobianas y/o fungicidas que también presenten acción protectora contra la corrosión o que al menos no actúen de forma corrosiva.

35 Por tanto, es objetivo de la presente invención especificar una combinación que presente una conservación libre de formaldehído con una elevada eficacia durante un amplio espectro de microorganismos con al mismo tiempo una cantidad de uso reducida. Además, es objetivo de la invención especificar una combinación que también sea de color estable en forma líquida y cuyo contenido de principio activo también permanezca estable en álcalis durante largo tiempo. Además, es objetivo de la invención especificar una combinación tal que también presente buenas propiedades organolépticas y posea un espectro de acción lo más equilibrado posible y evite las desventajas anteriormente mencionadas.

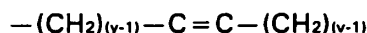
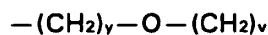
Este objetivo se alcanza mediante una combinación según la reivindicación 1, así como un uso según la reivindicación 12 ó 13. Las reivindicaciones dependientes 2 a 11 especifican variantes ventajosas.

40 La solución según la invención se basa en el sorprendente hallazgo de que sales de guanidinina de cadena corta en combinación con IPBC, isotiazolinonas, piritión y sus sales de Na, Cu o Zn, tiabendazoles y/o aril o alquilfenoles, también sustituidos, desarrollan una acción sinérgica que conduce a combinaciones antimicrobianas y/o fungicidas que hacen posible una conservación libre de formaldehído con un espectro de acción muy bueno y equilibrado. Además, tales combinaciones destacan sorprendentemente por una elevada eficacia con al mismo tiempo cantidad necesaria reducida de biocidas. Además, tales combinaciones también pueden almacenarse líquidas y con color estable con un contenido de principio activo estable en álcalis durante largo tiempo. Además, tales combinaciones presentan muy buenas propiedades organolépticas y toxicológicas.

50 Por tanto, sobre la idoneidad de las sales de guanidinina de cadena corta es sorprendente que no presenten cationogenia y que su acción biocida y/o fungicida no pueda explicarse precisamente mediante reacciones catiónicas con membranas celulares. Correspondientemente, tales sales de guanidinina de cadena corta de bajo peso molecular, es decir, las sales de guanidinio con restos que juntos presentan tres a ocho átomos de C, no eran conocidas como biocidas o fungicidas.

5

Una combinación según la invención con acción antimicrobiana y/o fungicida de uno o varios fungicidas del grupo IPBC (3-yodopropinilbutilcarbamato), isotiazolinonas, piritió y sus sales de Na, Cu o Zn, tiabendazol, aril o alquilfenoles, también sustituidos, y al menos una sal de guanidina presenta según la invención la propiedad que al menos una sal de guanidina es una sal de mono o dialquilguanidina o de diguanidinas. A este respecto, el resto alquilo de la monoalquilguanidina presenta tres a ocho átomos de C. Ambos restos de la sal de dialquilguanidina son a este respecto idénticos o no idénticos y presentan juntos tres a ocho átomos de C. A este respecto, la sal de diguanidina presenta centrado entre los grupos guanidina uno de los siguientes compuestos:



$$y \quad y + v = x$$

$$y \quad y + v + w = x$$

$$y \quad x = 3 - 8.$$

10

Una combinación tal en la que la relación de los componentes individuales puede variarse discrecionalmente presenta las ventajas expuestas y además es relativamente sencilla de preparar.

Una combinación tal presenta un campo de aplicación muy amplio. Así, una combinación tal puede usarse no sólo industrialmente, por ejemplo, como aditivo para refrigerantes y/o lubricantes o pinturas y barnices (acuosos), sino que también se aplica en productos de limpieza o cosméticos.

15

Es especialmente ventajoso cuando la combinación según la reivindicación 2 se elige de forma que los restos de las sales de mono o dialquilguanidinas sean restos alquilo saturados, insaturados, ramificados, lineales o cíclicos que también contienen heteroátomos.

Tales combinaciones son especialmente sencillas de preparar y presentan una compatibilidad medioambiental especialmente buena.

20

Estos restos alquilo según la reivindicación 3 están formados preferiblemente por cicloalquilos, etoxilatos, propoxilatos, hidroxilalquilos, alcoxilalquilos, aminoalquilos y/o heterociclos.

25

Es especialmente ventajoso cuando según la reivindicación 4 para la formación de sales con las mono, dialquilguanidinas o diguanidas se usan los ácidos sulfúrico, clorhídrico, acético o carboxílicos orgánicos con seis a diez átomos de C, especialmente ácido glucónico o isononanoico. Las sales generadas de esta manera presentan una acción sinérgica especialmente alta y son especialmente baratas y sencillas de preparar. Además, mediante ellas puede conseguirse una acción inhibitoria de la corrosión de la combinación.

Ventajosamente, las isotiazolinonas según la reivindicación 5 están formadas por metilisotiazolinona, 5-cloro-N-metilisotiazolinona, bencilisotiazolinona, N-octilisotiazolinona, trimetilenisotiazolinona y N-butilisotiazolinona. Estas sustancias presentan junto con las sales de mono o dialquilguanidinio o diguanidas según la invención una acción sinérgica, antimicrobiana y fungicida especialmente fuerte.

30

Los aril o alquilfenoles según la reivindicación 6 son preferiblemente o-fenilfenol o p-clorometacresol. Dentro de los aril y alquilfenoles, estas sustancias presentan junto con las sales de mono o dialquilguanidinas o mono o diguanidas según la invención una acción sinérgica, antimicrobiana y fungicida especialmente alta. Lo mismo rige para el uso de

Sal de N,N'-1,4-butanodiil-bis(guanidina)

CAS 544-05-8

35

Sal de N,N'-1,3-propanodiil-bis(guanidina)

CAS 62476-84-0

Sal de 1,1'-tetrametilen-bis(guanidina)

CAS 36587-93-6

Sal de 1-(2-isopropilpropilamino-etil)guanidina

CAS 14156-83-3

Sal de N,N"-1,5-pentanodiilbisguanidinio

CAS 58585-48-1

5 como diguanidas según la reivindicación 7.

Es especialmente ventajosa una formulación según la reivindicación 8 con

30 - 40 % en peso de sales de alquil, dialquilguanidinio o sal de diguanida,

40 - 50 % en peso de propilenglicol,

2 - 5 % en peso de tensioactivos, por ejemplo, mono-dodeciléter de polietilenglicol,

10 10 - 20 % en peso de agua y

2 - 3, especialmente 2,5 % en peso de IPBC (industrial del 98 %).

Una combinación tal presenta una eficacia y estabilidad especialmente altas y además es comparativamente sencilla de producir.

15 Es especialmente ventajoso cuando los compuestos individuales se eligen de forma que la combinación según la reivindicación 9 presente tanto acción antimicrobiana como fungicida.

La combinación según la invención según la reivindicación 10 contiene ventajosamente otros principios activos, aditivos y/o coadyuvantes funcionales. Mediante tales constituyentes adicionales puede aumentarse adicionalmente la eficacia y pueden conseguirse efectos adicionales como, por ejemplo, una administración especialmente buena, y capacidad de procesamiento.

20 Según la reivindicación 11 es especialmente ventajoso usar como excipiente un alcohol polihidroxílico, especialmente un diol, preferiblemente un glicol y los más preferidos etilenglicol, propilenglicol, butilenglicol, pentanodiol o éster glicólico y éter glicólico, especialmente éteres mono y dimetílicos, etílicos, butílicos y hexílicos de monoglicoles y poliglicoles, por ejemplo, etileno, propileno y butileno, así como sus ésteres, por ejemplo acetatos, o cualquier mezcla de los mismos, con especial preferencia butiltriglicol, butildiglicol o éter monometílico de dipropilenglicol.

25 Estos excipientes han demostrado ser especialmente adecuados para mantener estables principios activos durante un tiempo lo más largo posible y son adecuados para hacer posible una producción rentable y para usar eficazmente la combinación para numerosos usos.

La invención también se alcanza mediante un uso según la reivindicación 12 en el que la combinación como agente antimicrobiano y/o fungicida.

30 La combinación según la invención presenta ventajas especiales en el uso como agente antimicrobiano y/o fungicida, por lo que se prefiere especialmente un uso correspondiente.

35 El objetivo también se alcanza mediante un uso según la reivindicación 13 en el que la combinación según la invención se usa como aditivo para lubricantes de refrigeración, productos de limpieza o pinturas y barnices acuosos. Especialmente para tales usos, la combinación según la invención ha demostrado ser especialmente ventajosa en lo referente a las propiedades anteriormente mencionadas y para propiedades especialmente importantes para las aplicaciones mencionadas.

40 Las realizaciones han mostrado que las soluciones según la invención presentan una gran ventaja en lo referente a los aspectos anteriormente mencionados. Otras adaptaciones a los objetivos respectivamente planteados son posibles sin problemas por el experto sin abandonar el campo de la invención. Posibles formas de realización que sin embargo la invención no limita de ninguna manera se expondrán de forma puramente ejemplar y esquemáticamente mediante los siguientes ejemplos para especificar otras ventajas y formas de realización.

Por ejemplo, una formulación puede elegirse del siguiente modo:

2 - 3, especialmente 2,5 % en peso de IPBC (yodopropinilbutilcarbamato industrial del 98 %)

30 - 40 % en peso de sales de alquil, dialquilguanidinio o sales de diguanida (según la invención)

40 - 50 % en peso de propilenglicol

2 - 5 % en peso de tensioactivos (por ejemplo, mono-dodeciléter de polietilenglicol)

hasta el 100 % en peso con agua.

5 En la formulación anterior es decisivamente importante que el fungicida insoluble en agua IPBC se use en una formulación que contenga el principio activo en disolución (por ejemplo, disolventes ideales y tensioactivos). Otra mejora se consigue logrando una acción humectante mediante los tensioactivos. De esta manera, el principio activo biocida llega a la membrana celular de microorganismos y puede desarrollar completamente su acción.

10 Con esta formulación se realizó un estudio microbiológico con soluciones al 0,1 y al 0,2 %. A este respecto, como procedimiento de ensayo puede usarse un ensayo según la Farmacopea europea 1997 (se corresponde con DAB: VIII. 14). Como cepas de ensayo se usaron *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas putida*, *Pseudomonas vesicularis*, *Pseudomonas fluorescens*, *Pseudomonas cepacia*, *Acinetobacter spec.* Además, se usaron los hongos *Acremonium spec.* y *Fusarium spec.*

15 Después de un tiempo de incubación de dos días se produjo una reducción de las bacterias del 99,99 % y una reducción de los hongos del 100 %. Para la comparación se realizaron estudios con solución acuosa al 0,10 y al 0,20 % de sal de alquil, dialquilguanidinio, sal de diguanidinio con las mismas cepas de ensayo y hongos. Después de un tiempo de incubación de dos días aquí se produjo una reducción de las bacterias del 0 % y una reducción de los hongos de también el 0 %. Para la comparación se probó una solución de IPBC al 0,1 o al 0,2 % a base de en agua con las cepas de ensayo y los hongos anteriormente mencionados. Después de un tiempo de incubación de dos días se produjo una reducción de las bacterias del 0 % y una reducción de los hongos del 100 %.

20 Por tanto, es evidente que los componentes usados solos no pueden explicar una reducción de las bacterias y los hongos como presenta la formulación según la invención. La acción según la invención se consigue precisamente mediante la combinación sinérgica descrita. Incluso si se sumaran la reducción de las bacterias y los hongos de los dos constituyentes (IPBC y sal de guanidinio), de esta manera no podría explicarse una reducción de las bacterias del 99,99 %.

Como otro ejemplo para la realización de la invención puede especificarse la siguiente formulación:

25 15 - 25 % en peso de o-fenilfenol (OPP)

30 - 40 % en peso de sales de alquil, dialquilguanidinio o sales de diguanidina (según la invención)

20 - 40 % en peso de éter poliglicólico

2 - 5 % en peso de tensioactivo (por ejemplo, mono-dodeciléter de polietilenglicol)

0,5 % en peso de potasa cáustica (al 50 %)

30 hasta el 100 % en peso de agua

En este ejemplo, la baja solubilidad de OPP representa un reto. Para conseguir la deseada buena acción contra los microorganismos en solución acuosa se necesitan disolventes correspondientes (por ejemplo, butildiglicol), tensioactivos (por ejemplo, mono-dodeciléter de polietilenglicol) y potasa cáustica, que mejora claramente la solubilidad de OPP.

35 Esto también se muestra en los estudios microbiológicos realizados respectivamente una con una solución al 0,1 y/o al 0,2 %. Éstas se realizaron como las anteriormente explicadas y después de dos días de incubación mostraron una reducción de las bacterias del 99,9 % y una reducción de los hongos del 99,99 %. De nuevo, en este ejemplo también es muy clara la acción sinérgica.

Como otro ejemplo puede considerarse la formulación:

5 - 15 % en peso de piritión sódico (40 %)

40 30 - 40 % en peso de sales de alquil, dialquilguanidinio o sales de diguanidina (según la invención)

2 - 5 % en peso de tensioactivos (por ejemplo mono-dodeciléter de polietilenglicol)

hasta el 100 % en peso con agua.

En este ejemplo, la formulación es claramente más sencilla ya que el principio activo piritión sódico es muy soluble en agua. Pero aquí también es necesaria la adición de tensioactivos para la optimización de la acción antimicrobiana.

45 Esta formulación también se estudió microbiológicamente en soluciones acuosas tanto al 0,1 como al 0,2 % bajo

las condiciones anteriormente mencionadas y después de dos días de incubación mostró una reducción de las bacterias del 99,9 % y una reducción de los hongos del 99,99 %.

Como cuarto ejemplo puede citarse la siguiente formulación:

5 - 15 % en peso de benzoisotiazolin-3-ona (BIT)

5 30 - 40 % en peso de sales de alquil, dialquilguanidinio y/o sales de diguanidina (según la invención)

2 - 5 % en peso de tensioactivos (por ejemplo mono-dodeciléter de polietilenglicol)

0,5 % en peso de potasa cáustica (50 %)

hasta el 100 % en peso con agua

10 Este ejemplo es muy similar al ejemplo anterior ya que la BIT también es muy soluble en agua en medio débilmente alcalino. Aquí también aumenta adicionalmente la acción antimicrobiana mediante el uso de tensioactivos. Esta formulación también se estudió microbiológicamente bajo la condición anteriormente mencionada y muestra después de un tiempo de incubación de dos días una reducción de las bacterias del 100 % y una reducción de los hongos del 99,9 %.

15 Tanto las realizaciones generales anteriores como también los ejemplos citados junto con los estudios microbiológicos muestran que la combinación según la invención presenta una elevada acción sinérgica y es muy adecuada para la solución del objetivo. Otras formulaciones en el sector de la protección pueden ser fácilmente encontradas por el experto dependiendo del planteamiento del problema y adaptarse al uso previsto respectivo.

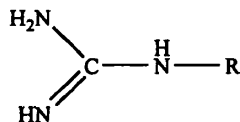
REIVINDICACIONES

5

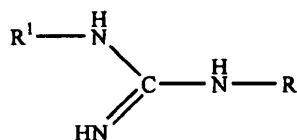
1.- Combinación con acción antimicrobiana y/o fungicida de uno o varios fungicidas del grupo que comprende IPBC (3-yodopropinilbutilcarbamato), isotiazolinonas, piritión y sus sales de Na, Cu o Zn, tiabendazol, aril o alquilfenoles, también sustituidos, y al menos una sal de guanidina, caracterizado porque la al menos una sal de guanidina posee las siguientes estructuras químicas:

sales de mono o dialquilguanidina a o b,

a)



b)

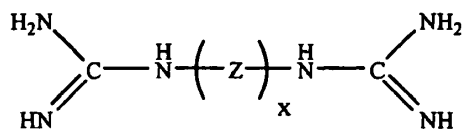


10

en las que los restos alquilo R, R<sup>1</sup> presentan conjuntamente 3 - 8 átomos de C:

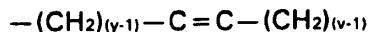
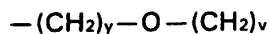
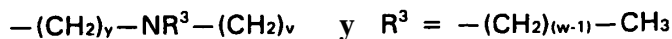
o diguanidinas c,

c)



15

en la que Z =



$$y \quad y + v = x$$

$$y \quad y + v + w = x$$

$$y \quad x = 3 - 8.$$

20

2.- Combinación según la reivindicación 1, caracterizada porque los restos alquilo Z, R, R<sup>1</sup> son saturados, insaturados, ramificados, lineales o cíclicos, que también contienen heteroátomos.

3.- Combinación según la reivindicación 2, caracterizada porque los restos alquilo están formados por cicloalquilo, etoxilatos, propoxilatos, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, aminoalquilo o heterociclos.

4.- Combinación según la reivindicación 1 - 3, caracterizada porque las sales de mono, dialquilguanidina o

diguanidinas proceden de los ácidos sulfúrico, clorhídrico, acético o carboxílicos orgánicos con 6 - 10 átomos de C, especialmente ácido glucónico o isononanoico.

5 5.- Combinación según la reivindicación 1 - 4, caracterizada porque las isotiazolinonas están formadas por metilisotiazolinona, 5-cloro-N-metilisotiazolinona, bencilisotiazolinona, N-octilisotiazolinona, trimetilenisotiazolinona y N-butilisotiazolinona.

6.- Combinación según una de las reivindicaciones 1 - 4, caracterizada porque los aril o alquilfenoles son o-fenilfenol o p-clorometacresol.

7.- Combinación según una o varias de las reivindicaciones precedentes 1 ó 3 - 6, caracterizada por una o varias de las siguientes mono y diguanidinas:

10 sal de N,N'-1,4-butanodiil-bis(guanidina)

CAS 544-05-8

sal de N,N'-1,3-propanodiil-bis(guanidina)

CAS 62476-84-0

sal de 1,1'-tetrametilen-bis(guanidina)

15 CAS 36587-93-6

sal de 1-(2-isopropilpropilamino-etil)guanidina

CAS 14156-83-3

sal de N,N''-1,5-pentanodiilbisguanidina

CAS 58585-48-1

20 8.- Combinación según una o varias de las reivindicaciones precedentes 1 - 7, caracterizada por la siguiente composición:

30 - 40 % en peso de sales de alquil, dialquilguanidina o sales de diguanidina

40 - 50 % en peso de propilenglicol

2 - 5 % en peso de tensioactivos, por ejemplo, mono-dodeciléter de polietilenglicol

25 10 - 20 % en peso de agua

2 - 3, especialmente 2,5 % en peso de IPBC (industrial del 98 %)

9.- Combinación según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque la combinación presenta actividad tanto antimicrobiana como fungicida.

30 10.- Combinación según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque la combinación contiene otros principios activos, aditivos y/o coadyuvantes funcionales.

35 11.- Combinación según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque la combinación contiene como excipiente líquido un alcohol polihidroxílico, especialmente un diol, preferiblemente un glicol y los más preferidos etilenglicol, propilenglicol, butilenglicol, pentanodiol o éster glicólico y éter glicólico, especialmente éteres mono y dimetílicos, etílicos, butílicos y hexílicos de monoglicoles y poliglicoles, por ejemplo, etileno, propileno y butileno, así como sus ésteres, por ejemplo, acetatos, o cualquier mezcla de los mismos, con especial preferencia butiltriglicol, butildiglicol o éter monometílico de dipropilenglicol.

12.- Uso de la combinación según una reivindicación precedente como agente antimicrobiano y/o fungicida.

13.- Uso de la combinación según una de las reivindicaciones precedentes 1 a 11 como aditivo para lubricantes de refrigeración, productos de limpieza o pinturas y barnices acuosos.