

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 577 353**

51 Int. Cl.:

A01N 43/80 (2006.01)

A01N 35/02 (2006.01)

A01P 1/00 (2006.01)

A01P 3/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.06.2008 E 08802896 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.03.2016 EP 2157862**

54 Título: **Composición biocida que contiene glutaraldehído y al menos una isotiazolinona**

30 Prioridad:

05.06.2007 EP 07109610

22.08.2007 EP 07114735

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

14.07.2016

73 Titular/es:

**THOR GMBH (100.0%)
LANDWEHRSTRASSE 1
67346 SPEYER, DE**

72 Inventor/es:

**GRABBE, ROMAN;
WUNDER, THOMAS y
BAUM, RÜDIGER**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 577 353 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composición biocida que contiene glutaraldehído y al menos una isotiazolinona

La invención se refiere a una composición biocida que contiene como componentes activos microbiocidas glutaraldehído, y como otro(s) componente(s) uno o varios derivados de isotiazolin-3-ona seleccionados a partir del grupo constituido por N-alquil-1,2-benzoisotiazolin-3-onas y 2-n-octilisotiazolin-3-ona (OIT).

Los agentes biocidas se emplean en muchos sectores, a modo de ejemplo para el combate de bacterias, hongos y algas. Desde hace tiempo es conocido el empleo de isotiazolin-3-onas (que se denominan también 3-isotiazolonas) en tales agentes biocidas, ya que bajo esta clase de compuestos se encuentran compuestos biocidas muy eficaces.

Uno de los compuestos biocidas eficaces citados anteriormente es 5-cloro-2-metilisotiazolin-3-ona. Este compuesto presenta ciertamente una buena acción biocida, pero en su manejo práctico tiene diversos inconvenientes. A modo de ejemplo, el compuesto desencadena frecuentemente alergias en personas que manejan el mismo. En algunos países existen también limitaciones legales para el valor AOX, es decir, éste no debe sobrepasar una determinada concentración de compuestos orgánicos de cloro, bromo y yodo, que se absorben en carbón activo, en el agua. Esto impide el empleo de 5-cloro-2-metilisotiazolin-3-ona en cierta medida. Además, la estabilidad de este compuesto no es suficiente bajo determinadas condiciones, por ejemplo a valores de pH elevados o en presencia de nucleófilos o agentes reductores.

Otra isotiazolin-3-ona con acción biocida conocida es la 2-metilisotiazolin-3-ona. Este compuesto evita ciertamente diversos inconvenientes de la 5-cloro-2-metilisotiazolin-3-ona, a modo de ejemplo el riesgo de alergias mencionado anteriormente, pero tiene una acción biocida sensiblemente más reducida. Por lo tanto, una simple substitución de 5-cloro-2-metilisotiazolin-3-ona por 2-metilisotiazolin-3-ona no es posible sin más.

Del mismo modo es conocido el empleo de una combinación de diversas isotiazolin-3-onas. A modo de ejemplo, el documento EP 0 676 140 A1 da a conocer una composición biocida sinérgica, que contiene 2-metilisotiazolin-3-ona (2-metil-3-isotiazolona) y 2-n-octilisotiazolin-3-ona (2-n-octil-3-isotiazolona).

Por el documento EP 1 005 271 B1 son conocidas otras composiciones biocidas que contienen una combinación sinérgica de productos activos constituida por 2-metilisotiazolin-3-ona y 1,2-benzoisotiazolin-3-ona. Estas composiciones biocidas están exentas de 5-cloro-2-metilisotiazolin-3-ona.

Del mismo modo, el documento EP 1 030 558 B1 da a conocer una composición biocida sinérgica que contiene 2-metilisotiazolin-3-ona y carbamato de 3-yodo-2-propinil-N-butilo. Esta composición sinérgica es apropiada para el combate de microorganismos nocivos ya a bajas concentraciones.

Otras composiciones biocidas, que presentan una acción sinérgica mediante selección apropiada de los componentes activos microbiocidas, se dan a conocer en el documento EP 0 393 948 A1. Este documento da a conocer composiciones que contienen 1,2-benzoisotiazolin-3-ona, agua, un tampón, así como una cantidad suficiente de glutaraldehído. En este caso se emplean como tampón en especial ácido acético y acetato sódico.

Partiendo del estado de la técnica, la invención toma como base la tarea de poner a disposición otra composición biocida cuyos componentes activos microbiocidas cooperan de manera sinérgica, y por lo tanto se pueden emplear simultáneamente en menores concentraciones, en comparación con las concentraciones necesarias en el caso de componentes aislados.

La invención soluciona este problema mediante una composición biocida que contiene como componentes activos microbiocidas glutaraldehído y como otro(s) componentes(s) uno o varios derivados de isotiazolin-3-ona, seleccionados a partir del grupo constituido por N-alquil-1,2-benzoisotiazolin-3-onas y 2-n-octilisotiazolin-3-ona (también llamada OIT a continuación).

De las N-alquil-1,2-benzoisotiazolin-3-onas se puede emplear una sola. No obstante, también se pueden emplear 2 o más N-alquil-1,2-benzoisotiazolin-3-onas. Además, según la invención se puede emplear una N-alquil-1,2-benzoisotiazolin-3-ona, o bien OIT, respectivamente en combinación con glutaraldehído. También es posible emplear OIT y una o varias N-alquil-1,2-benzoisotiazolin-3-onas en combinación con glutaraldehído.

N-alquil-1,2-benzoisotiazolin-3-onas preferentes son aquellas con C₁₋₅-alquilo. Los ejemplos de estos compuestos incluyen N-n-butil-, n-metil-, N-etil-, N-n-propil-, N-isopropil-, N-n-pentil-, N-ciclopentil-, N-isobutil- y N-terc-butil-1,2-benzoisotiazolin-3-ona. Es especialmente preferente la N-alquil-1,2-benzoisotiazolin-3-ona, la N-metil-1,2-benzoisotiazolin-3-ona o la N-n-butil-1,2-benzoisotiazolin-3-ona.

La composición biocida según la invención tiene la ventaja de que su(s) componente(s) activo(s) de isotiazolin-3-ona coopera, o bien cooperan de manera sinérgica con el glutaraldehído, y por lo tanto se puede emplear en menores concentraciones en el caso de empleo simultáneo, en comparación con las concentraciones necesarias en el caso del componente aislado. Además, en caso necesario, la composición biocida según la invención se puede obtener solo con agua como medio líquido. Estas composiciones están ventajosamente exentas de disolventes orgánicos.

En una forma de ejecución, la composición biocida según la invención contiene el derivado de isotiazolin-3-ona, o bien los derivados de isotiazolin-3-ona, seleccionados a partir del grupo constituido por una o varias N-alquil-1,2-benzoisotiazolin-3-ona(s) y OIT y el glutaraldehído (también conocido bajo la denominación glutardialdehído o bajo la abreviatura GDA), habitualmente en una proporción ponderal de (1 a 100) : (1 a 400), preferentemente en una proporción ponderal de (1 a 10) : (5 a 150), en especial en una proporción ponderal de 1 : (5 a 50).

Una mezcla que contiene exclusivamente la N-alquil-1,2-benzoisotiazolin-3-ona, o bien las N-alquil-1,2-benzoisotiazolin-3-onas y/o OIT y glutaraldehído en las proporciones ponderales indicadas, sin presencia de otro componente, se denomina a continuación "mezcla biocida según la invención". En el ámbito de la manifestación de la invención, el concepto "N-alquil-1,2-benzoisotiazolin-3-ona" se debe entender tanto como un único derivado de N-alquil-1,2-benzoisotiazolin-3-ona, como también como una mezcla de varios derivados de N-alquil-1,2-benzoisotiazolin-3-ona. Una "composición biocida según la invención" puede contener uno o varios componentes adicionales además de la N-alquil-1,2-benzoisotiazolin-3-ona y/o OIT y glutaraldehído en las proporciones ponderales indicadas. El componente adicional o los componentes adicionales pueden presentar en este caso una acción microbiciada, o pueden no presentar una acción microbiciada, es decir, pueden ser un disolvente, dispersantes o agente de suspensión.

Es ventajoso que la composición biocida según la invención contenga la o las N-alquil-1,2-benzoisotiazolin-3-ona(s) y/o OIT y glutaraldehído en una concentración total de un 5 a un 50 % en peso, preferentemente un 10 a un 30 % en peso, de modo especialmente preferente de un 22 a un 28 % en peso, referido respectivamente a la composición biocida total.

La fracción respectiva de derivados de isotiazolin-3-ona se puede variar a través de amplios intervalos por parte del especialista según aplicación de la composición biocida según la invención. De este modo, una composición biocida según una forma de ejecución de la invención puede comprender solo un derivado de isotiazolin-3-ona. No obstante, según otra forma de ejecución de la invención, la composición según la invención puede comprender también dos o tres derivados de isotiazolin-3-ona. Si la composición según la invención comprende dos o tres derivados de isotiazolin-3-ona, la fracción correspondiente de N-alquil-1,2-benzoisotiazolin-3-ona y/o OIT se puede determinar por el especialista sin contribución inventiva. Según una forma de ejecución de la invención, la composición resultante puede presentar de este modo un sinergismo mejorado, es decir, frente a una composición según la invención con únicamente un derivado de isotiazolin-3-ona se pueden emplear cantidades menores de componentes activos microbiocidas.

En otra forma de ejecución, la composición biocida según la invención está constituida predominantemente por una o varias N-alquil-1,2-benzoisotiazolin-3-ona(s) y/o OIT y glutaraldehído en las proporciones de mezcla indicadas anteriormente (es decir, la mezcla biocida según la invención). Esto significa que la composición biocida según la invención contiene como componente principal la mezcla biocida según la invención, preferentemente en una cantidad mayor o igual a un 50 % en peso, de modo más preferente en una cantidad igual o mayor a un 70 % en peso, en especial en una cantidad igual o mayor a un 90 % en peso, en especial en una cantidad igual o mayor a un 95 % en peso de mezcla, referida a la masa total de producto activo biocida. Además puede estar presente al menos otro biocida, así como uno o varios disolventes, dispersantes o agentes de suspensión.

En otra forma de ejecución de la invención, la composición biocida según la invención está constituida esencialmente por la mezcla biocida según la invención, es decir, además de la mezcla puede estar contenido también uno o varios biocidas, pero éstos se presentan en una cantidad en la que no se presenta una contribución del respectivo biocida, diferente a los componentes de la mezcla, al efecto total de la mezcla producida. Es decir, si la acción biocida de una composición biocida según la invención, que presenta – además de los componentes de la mezcla biocida según la invención como componente esencial – uno o varios biocidas adicionales en concentración subordinada, o bien insignificante, no se ha modificado frente al empleo de la mezcla biocida según la invención, ésta se denomina "esencialmente aprobada" en relación con la presente invención. Pueden estar presentes uno o varios componentes adicionales sin una acción biocida, por ejemplo disolventes.

En otra forma de ejecución, la composición biocida según la invención puede estar constituida por los componentes de la mezcla biocida según la invención como únicos productos activos biocidas, es decir un contenido en producto activo de un 100 % de N-alquil-1,2-benzoisotiazolin-3-ona y/o OIT y glutaraldehído en las proporciones ponderales indicadas. En tal caso es únicamente posible que estén presentes uno o varios componentes adicionales sin una acción biocida, por ejemplo disolventes.

En otra forma de ejecución preferente, la composición biocida según la invención está exenta de BIT (1,2-benzoisotiazolin-3-ona). Esto significa que BIT está presente en una cantidad menor o igual a un 5 % en peso, preferentemente menor o igual a un 2 % en peso, en especial menor a un 0,1 % en peso. También es posible que no esté contenida BIT (es decir, esto no se puede identificar con los métodos de análisis habituales).

- 5 En otra forma de ejecución preferente, la composición biocida según la invención está exenta de DCOIT (4,5-dicloro-2-octil-4-isotiazolin-3-ona). Esto significa que DCOIT está presente en una cantidad menor o igual a un 5 % en peso, preferentemente menor que un 2 % en peso, en especial menor que un 0,1 % en peso. También es posible que no esté contenida DCOIT (es decir, esto no se puede identificar con los métodos de análisis habituales).

- 10 En otra forma de ejecución preferente, la composición biocida según la invención está exenta de MIT (2-metilisotiazolin-3-ona). Esto significa que MIT está presente en una cantidad menor o igual a un 5 % en peso, preferentemente menor que un 2 % en peso, en especial menor que un 0,1 % en peso. También es posible que no esté contenida MIT (es decir, esto no se puede identificar con los métodos de análisis habituales).

- 15 En otra forma de ejecución preferente, la composición biocida según la invención está exenta de 5-cloro-2-metilisotiazolin-3-ona. Esto significa que 5-cloro-2-metilisotiazolin-3-ona está presente en una cantidad menor o igual a un 5 % en peso, preferentemente menor que un 2 % en peso, en especial menor que un 0,1 % en peso. También es posible que no esté contenida 5-cloro-2-metilisotiazolin-3-ona (es decir, esto no se puede identificar con los métodos de análisis habituales).

- 20 En otra forma de ejecución preferente, la composición biocida según la invención está exenta de IPBC (carbamato de 3-yodo-2-propinilbutilo). Esto significa que IPBC está presente en una cantidad menor o igual a un 5 % en peso, preferentemente menor que un 2 % en peso, en especial menor que un 0,1 % en peso. También es posible que no esté contenido IPBC (es decir, esto no se puede identificar con los métodos de análisis habituales).

- 25 En otra forma de ejecución preferente, la composición biocida según la invención está exenta de piritiona y/o sales de piritiona. Esto significa que la piritiona y/o las sales de piritiona están presentes en una cantidad menor o igual a un 5 % en peso, preferentemente menor que un 2 % en peso, en especial menor que un 0,1 % en peso. También es posible que no esté contenida piritiona y/o sales de piritiona (es decir, esto no se puede identificar con los métodos de análisis habituales).

- 30 En otra forma de ejecución preferente, la composición biocida según la invención está exenta de formaldehído y/o donadores de formaldehído. Esto significa que el formaldehído y/o los donadores de formaldehído están presentes en una cantidad menor o igual a un 5 % en peso, preferentemente menor que un 2 % en peso, en especial menor que un 0,1 % en peso. También es posible que no esté contenido formaldehído y/o donadores de formaldehído (es decir, esto no se puede identificar con los métodos de análisis habituales).

En una forma de ejecución ventajosa, la composición biocida se presenta en forma de un preparado líquido, a modo de ejemplo como disolución, suspensión o dispersión en un medio líquido. No obstante, naturalmente, la composición biocida según la invención se puede mezclar también directamente en el producto a conservar.

- 35 Es conveniente que la composición biocida según la invención se presente en combinación con un medio líquido polar o apolar para la aplicación.

- 40 Medios líquidos polares preferentes son agua, alcoholes alifáticos con 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo etanol e isopropanol, un glicol, por ejemplo etilenglicol, dietilenglicol, 1,2-propilenglicol, dipropilenglicol y tripropilenglicol, un glicoléter, por ejemplo butilglicol y butildiglicol, un glicoléster, por ejemplo acetato de butildiglicol o monoisobutirato de 2,2,4-trimetilpentanodiol, un polietilenglicol, un propilenglicol, N,N-dimetilformamida, o una mezcla de dos o más medios de tal naturaleza. El medio líquido polar es especialmente agua y/o glicol.

Como medios líquidos apolares se pueden emplear, por ejemplo, productos aromáticos, preferentemente xileno y tolueno, también estos se pueden emplear por separado o como mezclas de dos o más medios de tal naturaleza.

- 45 La composición biocida según la invención se puede combinar también simultáneamente con un medio líquido polar y un medio líquido apolar.

De modo preferente, la composición biocida según la invención, en su valor de pH, es ligeramente ácida y presenta un valor de pH que se ha ajustado a un valor de 3 a 6.

- 50 Además es posible adaptar la composición biocida según la invención a campos de aplicación especiales mediante la adición de otros productos activos, a modo de ejemplo en el sentido de una acción elevada o una compatibilidad mejorada con las sustancias a proteger ante los microorganismos. Estas sustancias adicionales son conocidas por

el especialista en el campo de biocidas, y se pueden seleccionar por el mismo en dependencia de la aplicación de la composición biocida según la invención.

A continuación se indican ejemplos especiales de tales productos activos biocidas:

- 5 alcohol bencílico; alcohol 2,4-diclorobencílico; 2-fenoxietanol; alcohol feniletílico; 5-bromo-5-nitro-1,3-dioxano; bronopol; ácido sórbico; ácido benzoico; ácido salicílico; p-hidroxibenzoato; cloroacetamida; fenoles, como p-cloro-m-cresol y o-fenilfenol; compuestos amónicos cuaternarios, como cloruro de N-alkil-N,N-dimetilbencilamonio y cloruro de di-n-decildimetilamonio; cloruro de cetilpiridinio; diguanidina; polibiguanida; clorohexidina; 1,2-dibromo-2,4-dicianobutano; sales de tetra-(hidroximetil)-fosfonio; 3,5-dicloro-4-hidroxibenzaldehído; sales de tetra-(hidroximetil)-fosfonio; diclorofeno; amida de ácido 2,2-dibromo-3-nitrilopropiónico, carbamato de 3-yodo-2-propinil-N-butilo; carbamato de metil-N-bencimidazol-2-ilo; di-N-metilamida de ácido 2,2'-ditiodibenzoico; 2-tiocianometiltiobenzotiazol; bistiocianato de metileno; clorotalonina; propioconazol; tebuconazol; TCMTB; terbutrina, ciflutrina, isoproturón, triclosán, diurón e irgarol.
- 10

- La composición biocida según la invención puede contener además otros componentes habituales, que son conocidos por el especialista en el campo de biocidas como aditivos. Estos son, por ejemplo, agentes espesantes, antiespumantes, sustancias para el ajuste y tamponado del valor de pH, sustancias perfumantes, agentes auxiliares dispersantes y sustancias colorantes o que evitan una coloración, agentes complejantes y estabilizadores.
- 15

Las isotiazolin-3-onas empleadas como componente activo microbicida son sustancias conocidas, y son obtenibles como tales en el comercio o se pueden obtener según métodos conocidos.

- 20 La composición biocida según la invención se puede emplear para la conservación en campos muy diferentes. Es apropiada, a modo de ejemplo, para el empleo como agente para la conservación de sulfonatos de lignina y preparaciones de almidón, así como para el empleo en pinturas, como por ejemplo tintas, esmaltes, barnices y revoques, en emulsiones, látices, dispersiones de polímero, suspensiones de creta, suspensiones minerales, masas cerámicas, pegamentos, sustancias perfumantes, productos que contienen caseína, productos que contienen almidón, emulsiones bituminosas, disoluciones de agentes tensioactivos, combustibles, agentes de limpieza, pastas pigmentarias y dispersiones pigmentarias, tintas, líquidos litográficos, espesantes, productos cosméticos, artículos de baño, circuitos de agua, líquidos en la elaboración de papel, líquidos en la elaboración de madera, líquidos en la obtención de petróleo, líquidos en la obtención de cuero, líquidos en la obtención de materiales textiles, aceites de perforación y corte, líquidos hidráulicos y lubricantes de refrigeración, contra el ataque, a modo de ejemplo, debido a
- 25
- 30 bacterias, hongos filamentosos, levaduras y algas.

- La composición biocida según la invención se emplea preferentemente contra el ataque de microorganismos en sulfonatos de lignina y preparaciones de almidón, así como en pinturas, como por ejemplo tintas, esmaltes, barnices y revoques, en emulsiones, látices, dispersiones de polímero, pegamentos, agentes de limpieza, suspensiones minerales, masas cerámicas, pastas pigmentarias y dispersiones pigmentarias, así como masas de sellado. Campos de empleo especialmente preferentes son la conservación de sulfonatos de lignina, preparaciones de almidón, así como la conservación de circuitos de agua, líquidos en la elaboración de papel, líquidos en la elaboración de madera, líquidos en la obtención de petróleo, líquidos en la obtención de cuero, líquidos en la obtención de materiales textiles, aceites de perforación y corte, líquidos hidráulicos y lubricantes de refrigeración.
- 35

- En la aplicación práctica, la composición biocida se puede introducir en la sustancia a conservar como mezcla acabada, o bien mediante adición separada de componentes activos microbiocidas de la composición.
- 40

- En la sustancia a conservar contra el ataque debido a microorganismos con la composición biocida según la invención está contenido el derivado de isotiazolin-3-ona, al menos uno, preferentemente en una cantidad de 5 a 200 ppm, preferentemente en una cantidad de 10 a 100 ppm, en especial preferentemente en una cantidad de 25 a 75 ppm. La cantidad de glutaraldehído en la sustancia a conservar asciende preferentemente a 1 hasta 5000 ppm, preferentemente 50 a 2500 ppm, de modo especialmente preferente 100 a 1500 ppm.
- 45

- Según una forma de ejecución, la composición biocida según la invención se presenta como concentrado, que se añade a las sustancias a conservar. El concentrado presenta ventajosamente la o las N-alkil-1,2-benzisotiazolin-3-ona(s) y/o el OIT en una cantidad de un 0,1 a un 10 % en peso, preferentemente en una cantidad de un 0,5 a un 5 % en peso, de modo especialmente preferente en una cantidad de un 1 a un 3 % en peso, referido a la masa total de concentrado. La cantidad de glutaraldehído en el concentrado asciende preferentemente a un 5 hasta un 50 % en peso, preferentemente un 10 a un 30 % en peso, de modo especialmente preferente un 15 a un 25 % en peso, referido a la masa total de concentrado.
- 50

La composición biocida según la invención se puede obtener al mezclarse los componentes bajo agitación en cualquier orden a una temperatura de 25+/-20°C.

Según una forma preferente de ejecución de la invención, la, o bien las N-alquil-1,2-benzisotiazolin-3-ona(s) y/o la OIT y los productos activos biocidas, adicionales en caso dado, de la composición biocida según la invención, se encierran en el interior de las denominadas microcápsulas. Se describen microcápsulas, en cuyo interior están encerrados biocidas, en el documento WO 2004/000953 del solicitante. Materiales preferentes para la pared de microcápsula son resinas de melamina-formaldehído.

Una ventaja inesperada que se identificó en relación con la invención de la composición biocida dada a conocer anteriormente consistía en que se consigue actividad biocida sinérgica si se emplea(n) uno o varios derivados de isotiazolin-3-ona, seleccionados a partir del grupo constituido por una o varias N-alquil-1,2-benzisotiazolin-3-ona(s) y 2-n-octilisotiazolin-3-ona, junto con glutaraldehído.

Los siguientes ejemplos sirven para la ilustración adicional de la presente invención.

Ejemplo 1

Investigación de la acción sinérgica

Se sometió a ensayo el sinergismo de una combinación de glutaraldehído con 2-n-octil-isotiazolin-3-ona (OIT). Como organismo de ensayo se empleó la bacteria gram-positiva *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538). A tal efecto se obtuvo mezclas acuosas con diferentes concentraciones de glutaraldehído y OIT, y se verificó su acción sobre *Staphylococcus aureus*. Las mezclas acuosas contenían además un Müller-Hinton-Bouillon (producto comercial "Merck n° 10393") como medio nutriente. La densidad celular de *Staphylococcus aureus* se situaba en 10^6 gérmenes por ml.

El tiempo de incubación ascendía a 72 horas a 25°C. Cada muestra se incubó con 120 rpm en un agitador de incubación. Tras 72 horas se analizó visualmente un crecimiento de *Staphylococcus aureus*. El crecimiento se mostró mediante un enturbiamiento del medio nutriente. De este modo se determinaron las concentraciones de inhibición mínimas (MHK) de ambos productos activos por separado y en combinación. La MHK es aquella concentración a la que ya no se produce un enturbiamiento del medio nutriente.

El sinergismo que se presenta se representó numéricamente mediante cálculo del índice sinérgico (SI). El cálculo se efectuó según el método habitual de F. C. Kull et al., Applied Microbiology, tomo 9 (1961), página 538. En este se calcula el SI según la siguiente fórmula:

$$\text{índice sinérgico SI} = Q_a/Q_A + Q_b/Q_B$$

En la aplicación de esta fórmula sobre el sistema biocida analizado en este caso OIT + glutaraldehído, las magnitudes en la fórmula tienen el siguiente significado:

Q_a = concentración de glutaraldehído en la mezcla OIT + glutaraldehído

Q_A = concentración de glutaraldehído como único biocida

Q_b = concentración de OIT en la mezcla biocida

Q_B = concentración de OIT como único biocida

Si el índice sinérgico presenta un valor superior a 1, esto significa que se presenta un antagonismo.

Si el índice sinérgico adopta el valor 1, esto significa que se da una adición de la acción de ambos biocidas. Si el índice sinérgico adopta un valor inferior a 1, esto significa que existe un sinergismo de ambos biocidas.

Tabla 1

Cálculo del índice sinérgico de OIT + glutaraldehído respecto a <i>Staphylococcus aureus</i> en un tiempo de incubación de 72 horas a 25 °C.							
MHK en Q _a Concentración de GDA	MHK en Q _b Concentración de OIT	Concentración total GDA+OIT Q _a + Q _b	Concentración		Q _a /Q _A	Q _b /Q _B	Índice sinérgico
			GDA	OIT			
[ppm]	[ppm]	[ppm]	(% en peso)				
0	30	30	0,0	100,0	0,00	1,00	1,00
30	20	50	60,0	40,0	0,20	0,67	0,87
40	10	50	80,0	20,0	0,27	0,33	0,60
100	5	105	95,2	4,8	0,67	0,17	0,83
150	0	150	100,0	0,0	1,00	0,00	1,00
Q _a = concentración de glutaraldehído (mezcla de OIT y glutaraldehído), que muestra un punto final Q _A = concentración de glutaraldehído (solo glutaraldehído), que muestra un punto final Q _b = concentración de OIT (composición OIT + glutaraldehído), que muestra un punto final Q _B = concentración de OIT (solo OIT), que muestra un punto final							

De la tabla 1 se desprende que el sinergismo óptimo, es decir, el menor índice sinérgico (0,60) de una composición biocida de OIT y aldehído glutárico se sitúa en una proporción de un 20 % en peso de OIT respecto a un 80 % en peso de glutaraldehído.

Ejemplo 2

Investigación de la acción sinérgica

El experimento del ejemplo 1 se repitió análogamente, pero con el organismo *Candida albicans* (ATCC 10231) en lugar de *Staphylococcus aureus*. La tabla 2 muestra las concentraciones de inhibición mínimas halladas y los índices sinérgicos calculados del sistema analizado.

Tabla 2

Cálculo del índice sinérgico de OIT + glutaraldehído respecto a <i>Candida albicans</i> en un tiempo de incubación de 72 horas a 25 °C.							
MHK en Q _a Concentración de GDA	MHK en Q _b Concentración de OIT	Concentración total GDA+OIT Q _a + Q _b	Concentración		Q _a /Q _A	Q _b /Q _B	Índice sinérgico
			GDA	OIT			
[ppm]	[ppm]	[ppm]	(% en peso)				
0	7,5	7,5	0,0	100,0	0,00	1,00	1,00
125	5	130	96,2	3,8	0,25	0,67	0,92
250	1	251	99,6	0,4	0,50	0,13	0,63
500	0	500	100,0	0,0	1,00	0,00	1,00
Q _a = concentración de glutaraldehído (mezcla de OIT y glutaraldehído), que muestra un punto final Q _A = concentración de glutaraldehído (solo glutaraldehído), que muestra un punto final Q _b = concentración de OIT (composición OIT + glutaraldehído), que muestra un punto final Q _B = concentración de OIT (solo OIT), que muestra un punto final							

De la tabla 2 se desprende que el sinergismo óptimo, es decir, el mínimo índice sinérgico (0,63) de una composición biocida constituida por OIT y glutaraldehído se sitúa en una proporción de un 99,6 % en peso de glutaraldehído respecto a un 0,4 % en peso de OIT.

Ejemplo 3

Para la investigación más detallada de la eficacia de la composición biocida según la invención se analizó su eficacia frente a bacterias y levaduras en una serie de ensayos adicional. A tal efecto se resuspendieron los respectivos organismos en disolución fisiológica de sal común, y se añadieron a las muestras en una proporción volumétrica de 1 : 100, de modo que las muestras contenían en suma 10^7 células bacterianas, o bien 10^6 células de levadura. El volumen de muestra ascendía respectivamente a 50 ml, a éstos se añadieron 0,5 ml de suspensión de bacterias, o bien levaduras. Tras incubación de seis días a 30°C (bacterias), o bien 25°C (levaduras) en el incubador, se determinó el índice celular de supervivencia por medio del procedimiento de extensión en placas. El ensayo se repitió respectivamente 4 veces en una carga repetitiva. La escala de valoración se encuentra en la tabla 3, los resultados de las investigaciones de eficacia se representan en las tablas 4 y 5.

Tabla 3

Escala de valoración para bacterias y levaduras	
Velocidad de crecimiento	Crecimiento en la superficie agraria
0	Crecimiento nulo
1	Crecimiento mínimo; se observan aproximadamente 1 a 10 colonias en la extensión total
2	Ligero crecimiento, máximo 100 colonias
3	Crecimiento moderado, máximo 300 a 400 colonias
4	Crecimiento uniforme, se pueden identificar aun convenientemente colonias aisladas, > 400 colonias
5	Fuerte crecimiento, demasiadas colonias para recuento, pero la superficie total no está invadida
6	Crecimiento superficial, apenas se pueden identificar aún colonias aisladas, la extensión total está invadida

Tabla 4

Resultados de investigaciones de eficacia en una mezcla bacteriana que contiene los organismos *Aeromonas hydrophila*, *Alcaligenes faecalis*, *Cellulomonas flavigena*, *Corynebacterium ammoniagenes*, *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumonia*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas stutzeri*, *Serratia liquefaciens* en el sustrato sulfonato de calcio-lignina

Denominación de muestra	Crecimiento bacteriano tras inoculación			
	1.	2.	3.	4.
Blanco sin biocida	4	4	2	2
+ 1000 ppm de glioxal	0	0	0	0
+ 960 ppm de glutaraldehído	0	0	0	0
+ 50 ppm de OIT	0	0	0	0
+ 45 ppm de OIT + 1200 ppm de HCHO en total	0	0	0	0
+ 75 ppm de OIT + 600 ppm de HCHO en total	0	0	0	0
+ 50 ppm OIT + 960 ppm de glutaraldehído	0	0	0	0
Blanco sin biocida	4	4	2	2
+ 50 ppm de OIT + 1000 ppm de glioxal	0	1	0	0

De la tabla 4 se desprende claramente la eficacia de la composición biocida según la invención contra la mezcla bacteriana. El empleo de glutaraldehído en combinación con OIT en lugar de las combinaciones conocidas de formaldehído con OIT o glioxal con OIT muestra igualmente una fuerte acción contra el ataque bacteriano de envases. Por consiguiente, la presente invención pone a disposición una composición microbicida muy eficaz, exenta de formaldehído, que es extraordinariamente apropiada como agente conservante industrial para la protección de

productos técnicos hidratados.

Tabla 5

Resultados de investigaciones de eficacia en una mezcla que contiene las levaduras <i>Candida rubra</i> , <i>Rhodotoruba rubra</i> y <i>Saccharomyces cerevisiae</i> en el sustrato sulfonato de calcio-lignina				
	Crecimiento de levadura tras inoculación			
Denominación de muestra	1.	2.	3.	4.
Blanco sin biocida	4	6	6	6
+ 1000 ppm de glioxal	5	6	6	6
+ 960 ppm de aldehído glutárico	4	6	6	6
+ 50 ppm de OIT	0	1	3	4
+ 45 ppm de OIT + 1200 ppm de HCHO en total	0	0	0	0
+ 75 ppm de OIT + 600 ppm de HCHO en total	0	0	0	0
+ 50 ppm de OIT + 960 ppm de glutaraldehído	0	0	0	0
+ 50 ppm OIT + 1000 ppm de glioxal	5	6/6	6	6

De la tabla 5 se desprende claramente la eficacia de la composición biocida según la invención contra las levaduras indicadas anteriormente. El empleo de glutaraldehído en combinación con OIT en lugar de las combinaciones conocidas de formaldehído con OIT o glioxal con OIT muestra igualmente una fuerte acción contra el ataque bacteriano de envases. Por consiguiente, la presente invención pone a disposición una composición microbiciada muy eficaz, exenta de formaldehído, que es extraordinariamente apropiada como agente conservante industrial para la protección de productos técnicos hidratados.

10 Ejemplo 4

Investigación de la acción sinérgica de glutaraldehído con N-metil-1,2-benzisotiazolin-3-ona (M-BIT)

Se sometió a ensayo el sinergismo de una combinación de glutaraldehído con N-metil-1,2-benzisotiazolin-3-ona, a continuación denominada también M-BIT. Como organismo de ensayo se empleó la bacteria gram-positiva *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538). A tal efecto se obtuvo mezclas acuosas con diferentes concentraciones de glutaraldehído y N-metil-1,2-benzisotiazolin-3-ona, y se verificó su acción sobre *Staphylococcus aureus*. Las mezclas acuosas contenían además un Müller-Hinton-Bouillon (producto comercial "Merck n° 10393") como medio nutritivo. La densidad celular de *Staphylococcus aureus* se situaba en 10^6 gérmenes por ml.

El tiempo de incubación ascendía a 72 horas a 25°C. Cada muestra se incubó con 120 rpm en un agitador de incubación. Tras 72 horas se analizó visualmente un crecimiento de *Staphylococcus aureus*. El crecimiento se mostró mediante un enturbiamiento del medio nutritivo. De este modo se determinaron las concentraciones de inhibición mínimas (MHK) de ambos productos activos por separado y en combinación. La MHK es aquella concentración a la que ya no se produce un enturbiamiento del medio nutritivo.

El sinergismo que se presenta se representó numéricamente mediante cálculo del índice sinérgico (SI). El cálculo se efectuó según el método habitual de F. C. Kull et al., Applied Microbiology, tomo 9 (1961), página 538. En este se calcula el SI según la siguiente fórmula:

$$\text{índice sinérgico SI} = Q_a/Q_A + Q_b/Q_B$$

En la aplicación de esta fórmula sobre el sistema biocida analizado en este caso N-metil-1,2-benzisotiazolin-3-ona + glutaraldehído, las magnitudes en la fórmula tienen el siguiente significado:

Q_a = concentración de glutaraldehído en la mezcla N-metil-1,2-benzisotiazolin-3-ona + glutaraldehído

30 Q_A = concentración de glutaraldehído como único biocida

Q_b = concentración de N-metil-1,2-benzisotiazolin-3-ona en la mezcla biocida

Q_B = concentración de N-metil-1,2-benzisotiazolin-3-ona como único biocida

Si el índice sinérgico presenta un valor superior a 1, esto significa que se presenta un antagonismo.

Si el índice sinérgico adopta el valor 1, esto significa que se da una adición de la acción de ambos biocidas. Si el índice sinérgico adopta un valor inferior a 1, esto significa que existe un sinergismo de ambos biocidas.

5 Tabla 6

Cálculo del índice sinérgico de N-metil-1,2-benzisotiazolin-3-ona (M-BIT) + glutaraldehído respecto a *Staphylococcus aureus* en un tiempo de incubación de 72 horas a 25°C

MHK en Q_a Concentración de GDA	MHK en Q_b Concentración de M-BIT	Concentración total GDA+M-BIT $Q_a + Q_b$	Concentración		Q_a/Q_A	Q_b/Q_B	Índice sinérgico
[ppm]	[ppm]	[ppm]	GDA	M-BIT			
			(% en peso)				
0	12,5	12,5	0,0	100,0	0,00	1,00	1,00
20	10	30	66,7	33,3	0,13	0,80	0,93
50	5	55	90,9	9,1	0,33	0,40	0,73
100	2,5	102,5	97,6	2,4	0,67	0,20	0,87
125	1	126	99,2	0,8	0,83	0,08	0,91
150	0	150	100,0	0,0	1,00	0,00	1,00
Q_a = concentración de glutaraldehído (mezcla de M-BIT y glutaraldehído), que muestra un punto final Q_A = concentración de glutaraldehído (solo glutaraldehído), que muestra un punto final Q_b = concentración de M-BIT (mezcla de M-BIT + glutaraldehído), que muestra un punto final Q_B = concentración de M-BIT (solo M-BIT), que muestra un punto final							

- 10 De la tabla 6 se desprende que el sinergismo óptimo, es decir, el mínimo índice sinérgico (0,73) de una composición biocida constituida por N-metil-1,2-benzisotiazolin-3-ona y glutaraldehído se sitúa en una proporción de un 9,1 % en peso de N-metil-1,2-benzisotiazolin-3-ona respecto a un 90,9 % en peso de glutaraldehído.

Ejemplo 5

Investigación de la acción sinérgica de glutaraldehído con N-n-butil-1,2-benzisotiazolin-3-ona (B-BIT)

- 15 El experimento del ejemplo 4 se repitió de modo análogo, en lugar de N-metil-1,2-benzisotiazolin-3-ona se empleó la N-n-butil-1,2-benzisotiazolin-3-ona, a continuación denominada también B-BIT, para investigar un sinergismo entre glutaraldehído y N-butil-1,2-benzisotiazolin-3-ona. Como organismo de ensayo se empleó también en este caso la bacteria gram-positiva *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538).

Tabla 7

- 20 Cálculo del índice sinérgico de N-n-butil-1,2-benzisotiazolin-3-ona (B-BIT) + glutaraldehído respecto a *Staphylococcus aureus* en un tiempo de incubación de 72 horas a 25°C.

MHK en Q _a Concentración de GDA	MHK en Q _b Concentración de B- B-BIT	Concentración total GDA+B-BIT Q _a + Q _b	Concentración		Q _a /Q _A	Q _b /Q _B	Índice sinérgico
			GDA	B-BIT			
[ppm]	[ppm]	[ppm]	(% en peso)				
0	20	20	0,0	100,0	0,00	1,00	1,00
30	15	45	66,7	33,3	0,20	0,75	0,95
50	10	60	83,3	16,7	0,33	0,50	0,83

MHK en Q _a Concentración de GDA	MHK en Q _b Concentración de B- B-BIT	Concentración total GDA+B-BIT Q _a + Q _b	Concentración		Q _a /Q _A	Q _b /Q _B	Índice sinérgico
			GDA	B-BIT			
[ppm]	[ppm]	[ppm]	(% en peso)				
75	7,5	82,5	90,9	9,1	0,50	0,38	0,88
100	5	105	95,2	4,8	0,67	0,25	0,92
150	0	150	100,0	0,0	1,00	0,00	1,00
Q _a = concentración de glutaraldehído (mezcla de B-BIT y glutaraldehído, que muestra un punto final) Q _A = concentración de glutaraldehído (solo glutaraldehído, que muestra un punto final) Q _b = concentración de B-BIT (mezcla de B-BIT + glutaraldehído, que muestra un punto final) Q _B = concentración de B-BIT (solo B-BIT, que muestra un punto final)							

De la tabla 7 se desprende que el sinergismo óptimo, es decir, el mínimo índice sinérgico (0,83) de una composición biocida constituida por N-n-butil-1,2-benzisotiazolin-3-ona y glutaraldehído se sitúa en una proporción de un 16,7 % en peso de N-n-butil-1,2-benzisotiazolin-3-ona respecto a un 83,3 % en peso de glutaraldehído.

5 Ejemplo 6

Investigación de la acción sinérgica de glutaraldehído con N-n-butil-1,2-benzisotiazolin-3-ona en el organismo *Candida albicans*

El experimento del ejemplo 5 se repitió análogamente, pero con el organismo *Candida albicans* (ATCC 10231) en lugar de *Staphylococcus aureus*. La tabla 8 muestra las concentraciones de inhibición mínimas halladas y los índices sinérgicos calculados del sistema analizado.

Tabla 8

Cálculo del índice sinérgico de N-n-butil-1,2-benzisotiazolin-3-ona y glutaraldehído respecto a *Candida albicans* en un tiempo de incubación de 72 horas a 25°C

MHK en Q _a Concentración de GDA	MHK en Q _b Concentración de B- B-BIT	Concentración total GDA+B-BIT Q _a + Q _b	Concentración		Q _a /Q _A	Q _b /Q _B	Índice sinérgico
			GDA	B-BIT			
[ppm]	[ppm]	[ppm]	(% en peso)				
1300	0	1300	100,0	0,0	1,00	0,00	1,00
1000	5	1005	99,5	0,5	0,77	0,10	0,87
750	15	765	98,0	2,0	0,58	0,30	0,88
300	30	330	90,9	9,1	0,23	0,60	0,83
0	50	50	0,0	100,0	0,00	1,00	1,00
Q _a = concentración de glutaraldehído (mezcla de B-BIT y glutaraldehído, que muestra un punto final) Q _A = concentración de glutaraldehído (solo glutaraldehído, que muestra un punto final) Q _b = concentración de B-BIT (mezcla de B-BIT + glutaraldehído, que muestra un punto final) Q _B = concentración de B-BIT (solo B-BIT, que muestra un punto final)							

De la tabla 8 se desprende que el sinergismo óptimo, es decir, al mínimo índice sinérgico (0,83) de una composición biocida de B-BIT y glutaraldehído se sitúa en una proporción de un 90,9 % en peso de glutaraldehído respecto a un 9,1 % en peso de B-BIT.

REIVINDICACIONES

- 1.- Composición biocida que contiene glutaraldehído y, como componente(s) adicional(es), uno o varios derivado(s) de isotiazolin-3-ona, seleccionados a partir del grupo constituido por N-alkuil-1,2-benzoisotiazolin-3-onas y 2-n-octilisotiazolin-3-ona (OIT).
- 5 2.- Composición biocida según la reivindicación 1, seleccionándose el derivado o los derivados de isotiazolin-3-ona a partir de N-metil-1,2-benzoisotiazolin-3-ona, N-n-butil-1,2-benzoisotiazolin-3-ona y 2-n-octilisotiazolin-3-ona.
- 3.- Composición biocida según la reivindicación 1 o 2, estando encerrado en microcápsulas al menos uno de los derivados de isotiazolin-3-ona.
- 10 4.- Composición biocida según la reivindicación 3, comprendiendo la microcápsula una resina aminoplástica como material de encapsulado.
- 5.- Composición biocida según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada por que el derivado o los derivados de isotiazolin-3-ona y el glutaraldehído se presentan en proporción ponderal de (1 a 100) : (1 a 400).
- 15 6.- Composición biocida según la reivindicación 1 o 2, caracterizada por que ésta contiene el glutaraldehído y el derivado de isotiazolin-3-ona, o bien los derivados de isotiazolin-3-ona, en una concentración total de un 5 a un 50 % en peso, referido a la composición biocida total.
- 7.- Composición biocida según una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada por que comprende un medio polar y/o apolar.
- 8.- Composición biocida según una de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizada por que contiene como medio líquido polar agua, un alcohol alifático con 1 a 4 átomos de carbono, un glicol, un glicoléter, un glicoléster, un polietilenglicol, un polipropilenglicol, N,N-dimetil-formamida, monoisobutirato de 2,2,4-trimetilpentanodiol, o una mezcla de los mismos.
- 20 9.- Composición biocida según una de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizada por que comprende como medio polar agua o glicol, o una mezcla de los mismos.
- 25 10.- Composición biocida según una de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizada por que la composición presenta un valor de pH de 3 a 6.
- 11.- Composición biocida según una de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizada por que se presenta como preparado líquido.
- 12.- Empleo de la composición biocida según una de las reivindicaciones 1 a 11 para la conservación de envases.
- 30 13.- Empleo de la composición biocida según la reivindicación 12 para la conservación de envases de sulfonatos de lignina, preparaciones de almidón, pinturas, como tintas, esmaltes y revoques, de dispersiones de polímero, emulsiones, látices y pegamentos.
- 14.- Producto conservado que contiene una composición biocida, como se describe en una de las reivindicaciones 1 a 11.
- 35 15.- Producto conservado según la reivindicación 14, seleccionado a partir de sulfonatos de lignina y preparaciones de almidón en pinturas, tintas, esmaltes, barnices y revoques, emulsiones, látices, dispersiones de polímero, suspensiones de creta, suspensiones minerales, masas cerámicas, pegamentos, sustancias perfumantes, productos que contienen caseína, productos que contienen almidón, emulsiones bituminosas, disoluciones de agentes tensioactivos, combustibles, agentes de limpieza, pastas pigmentarias y dispersiones pigmentarias, tintas, líquidos litográficos, espesantes, productos cosméticos, artículos de baño, circuitos de agua, líquidos en la elaboración de madera, líquidos en la obtención de petróleo, líquidos en la elaboración de papel, líquidos en la obtención de cuero, líquidos en la obtención de materiales textiles, aceites de perforación y corte, líquidos hidráulicos y lubricantes de refrigeración.
- 40