

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 690 730**

51 Int. Cl.:

**C07C 211/00** (2006.01)

**A01N 47/28** (2006.01)

**A01N 59/00** (2006.01)

**A01P 1/00** (2006.01)

**C07C 273/18** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.09.2011 PCT/IL2011/000740**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.03.2012 WO12038954**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.09.2011 E 11826511 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.09.2018 EP 2619169**

54 Título: **Método de preparación de la bromourea**

30 Prioridad:

**21.09.2010 US 384953 P**

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

**22.11.2018**

73 Titular/es:

**BROMINE COMPOUNDS LTD. (100.0%)**

**Makleff House P.O.B. 180**

**84894 Beer-Sheva, IL**

72 Inventor/es:

**ANTEBI, SHLOMO y**

**FELDMAN, DAVID**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

ES 2 690 730 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

Método de preparación de la bromourea

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a un método para fabricar una composición de bromourea ácida acuosa.

10 **Antecedentes de la invención**

10 La preparación de bromourea como una solución biocida se ha descrito anteriormente y se ha empleado la  
 bromación directa de una solución concentrada de urea con Br<sub>2</sub>. Aunque la bromourea preparada por este método  
 15 mostró una actividad biocida significativa, solo tenía una estabilidad limitada, Especialmente a temperaturas  
 elevadas. Se puede preparar una solución de clorourea a través de la cloración de una solución de urea concentrada  
 y transportarla al sitio de tratamiento, donde la solución de bromourea se puede preparar mezclando la solución de  
 clorourea con una cantidad equimolar de NaBr (basado en el Cl<sub>2</sub> total). Sin embargo, Incluso la clorourea tiene una  
 20 estabilidad limitada a temperaturas más altas. Por lo tanto, un objeto de esta divulgación es proporcionar una  
 tecnología alternativa que proporcione soluciones madre con mayor estabilidad para ser transportadas al sitio de  
 tratamiento deseado y para su uso en la formación de una solución de bromourea *in situ*, sin los inconvenientes de  
 los materiales y métodos anteriores. El documento WO 03/073848 describe un biocida que comprende hipoclorito y  
 bromuro estabilizados para funcionar en un ambiente alcalino. El documento WO 2010/143183 se refiere a  
 proporcionar una composición antiincrustante que contiene urea y una fuente de halógeno.

25 Otro objeto de la divulgación es proporcionar un método para fabricar una solución derivada de bromourea en el sitio  
 de necesidad, que comprende combinar al menos dos soluciones acuosas que tienen una estabilidad  
 suficientemente alta para ser transportadas con seguridad al sitio de necesidad.

30 Todavía es un objeto de la invención proporcionar una solución de bromourea en el sitio de necesidad, que  
 comprende hacer reaccionar al menos dos corrientes acuosas que comprenden al menos dos reactivos de  
 estabilidad relativamente alta.

Otros objetos y ventajas de la presente invención aparecerán a medida que avance la descripción.

35 **Sumario de la invención**

35 La invención proporciona un método para fabricar una composición de bromourea ácida acuosa como se define en  
 la reivindicación 1 adjunta, que comprende hacer reaccionar una sal o aducto de urea de la estructura general A-U,  
 donde A representa un ácido seleccionado de HBr, HCl, y una mezcla de HBr con HCl, y U representa urea, con un  
 40 oxidante que es NaOCl, donde dicho derivado de urea está en un exceso molar sobre dicho ácido, y la relación  
 molar de dicho ácido y dicho oxidante es al menos 1,0. Dicha urea está, preferentemente, en al menos cuatro veces  
 el exceso molar sobre dicho ácido y al menos diez veces el exceso sobre dicho oxidante. Preferentemente, dicha  
 urea tiene un exceso molar de aproximadamente quince veces sobre dicho ácido, donde dicha relación molar de  
 dicho ácido y dicho oxidante es al menos 2.0. En una realización preferida, el método de la invención para fabricar  
 45 una composición acuosa de bromourea ácida comprende hacer reaccionar una sal o aducto de la estructura general  
 A-U con un oxidante que es NaOCl, donde A representa HCl o HBr, y donde U representa urea. En una realización  
 preferida de la invención, A significa HCl, y el método comprende i) hacer reaccionar dicha sal o aducto con NaOCl,  
 formando de este modo clorourea, y ii) añadiendo a dicha clorourea una solución que comprende NaBr, obteniendo  
 así una composición que comprende bromourea. En otra realización preferida, A representa HBr o una mezcla de  
 50 HBr con HCl, y el método comprende hacer reaccionar dicha sal o aducto con NaOCl, formando así bromourea, y  
 obteniendo una composición que comprende bromourea. El método de acuerdo con la invención comprende  
 combinar al menos dos corrientes de líquido, uno de los cuales comprende una solución acuosa de dicho oxidante, y  
 uno de los cuales comprende una solución acuosa de clorhidrato de urea o bromhidrato de urea.

55 El método de la divulgación se puede usar para producir una composición biocida que comprende una solución  
 acuosa que contiene un derivado de urea parcialmente bromado, donde la parte no bromada de dicho derivado de  
 urea está en al menos cuatro veces el exceso molar sobre la parte bromada de dicho derivado de urea. Dicha  
 composición biocida se puede obtener en un proceso que comprende hacer reaccionar una sal o aducto de dicho  
 derivado de urea de la estructura general A-U, donde A representa un ácido y U representa la urea, con NaOCl  
 60 como oxidante en una mezcla que contiene dicho derivado de urea, dicho ácido, y dicho oxidante, donde dicho  
 derivado de urea está en un exceso molar de al menos cuatro veces sobre dicho ácido y un exceso molar de al  
 menos diez veces sobre dicho oxidante. Dicha composición biocida se puede obtener en un proceso que comprende  
 hacer reaccionar una sal o un aducto de urea de la estructura general A-U, donde A representa el ácido  
 seleccionado de HCl o HBr, y U representa urea, con un oxidante que comprende NaClO en una mezcla que  
 65 contiene urea, dicho ácido, y dicho oxidante, donde dicha urea está en un exceso molar de al menos diez veces  
 sobre dicho ácido y en un exceso molar de al menos veinte veces sobre dicho oxidante. Dicha composición biocida  
 puede comprender una mezcla acuosa de un derivado de urea, un derivado de la urea bromada y cloruro, donde

dicho derivado de urea está en un exceso molar de al menos diez veces sobre dicho derivado de urea bromada y en un exceso molar de al menos diez veces dicho oxidante. Dicha composición biocida puede comprender una mezcla acuosa de urea, bromourea y cloruro, donde dicha urea está en un exceso molar de al menos diez veces sobre dicho derivado bromado y en un exceso molar de al menos diez veces dicho cloruro. La composición biocida puede comprender bromourea obtenida haciendo reaccionar urea acuosa con un ácido hidrohálico e hipoclorito de sodio en un exceso molar de urea sobre el ácido de al menos 10.

Es posible llevar a cabo un método de limpieza de equipos industriales y agrícolas, que comprende poner en contacto las superficies o volúmenes a limpiar con una composición acuosa que contiene un derivado de urea parcialmente bromada, donde la parte no bromada de dicho derivado de urea está en al menos cuatro veces el exceso molar sobre la parte bromada de dicho derivado de urea. Una composición acuosa que contiene un derivado de urea parcialmente bromada, donde la parte no bromada de dicho derivado de urea está en un exceso molar de al menos cuatro veces la parte bromada de dicho derivado de urea, puede usarse en la limpieza de equipos industriales y agrícolas, particularmente tuberías de riego.

### Descripción detallada de la invención

La presente invención permite fabricar bromourea en un procedimiento que comprende hacer reaccionar una sal de urea o un aducto de la estructura general A-U, donde A representa un ácido seleccionado de HBr, HCl, y una mezcla de HBr con HCl, y U representa urea, con un oxidante en forma de NaOCl, mientras se mezcla y, en última instancia, se enfría la mezcla, donde la relación molar de dicho ácido y dicho oxidante es al menos 1,0 y donde la relación molar de dicha urea y dicho oxidante es al menos 1,0. El ácido es, en una realización preferida, HCl, de modo que se clorourea, donde la clorourea se convierte en bromourea mediante la reacción con un bromuro, a saber, NaBr, el ácido puede comprender HBr, o una mezcla de HCl y HBr, o una mezcla de HBr con cualquier otro ácido, cuando se produce directamente bromourea.

Dicha urea está, preferentemente, en un exceso molar de al menos cuatro veces sobre dicho ácido y en un exceso molar de al menos diez veces sobre dicho oxidante., donde dicha relación molar de dicho ácido y dicho oxidante es al menos 1.0. En una realización preferida de la invención, dicho derivado de urea está en un exceso molar de al menos quince veces sobre dicho ácido, donde dicha relación molar de dicho ácido y dicho oxidante es al menos 2.0. En una realización preferida de la invención, se proporciona un método para fabricar un derivado de bromuro que comprende hacer reaccionar una sal o aducto de la estructura general A-U, donde A representa HCl o HBr, y donde U representa urea. En un aspecto de la invención, dicho A representa HCl, y el método comprende i) hacer reaccionar dicha sal o aducto con NaOCl, formando de este modo clorourea, y ii) añadiendo a dicha clorourea una solución que comprende NaBr, obteniendo así una composición que comprende bromourea. En otro aspecto de la invención, dicho A representa HBr o una mezcla de HBr con HCl, que comprende hacer reaccionar dicha sal o aducto con NaOCl, dando como resultado la formación de bromourea y la obtención de una composición que comprende bromourea. El método de la invención comprende poner en contacto o mezclar al menos dos corrientes de líquido, uno de los cuales comprende una solución acuosa de dicho oxidante. En la invención, se proporciona así un método para fabricar un derivado de urea bromada, que comprende mezclar al menos dos corrientes líquidas, una primera corriente que comprende una solución acuosa de un aducto o sal de un derivado de urea de la estructura general A-U, donde A significa HBr, HCl, o una mezcla de los mismos, y U representa la urea, una segunda corriente que comprende un oxidante en forma de NaOCl. En una realización de la invención, el método comprende mezclar dos corrientes, una primera corriente que comprende un derivado de urea de la estructura general A-U donde A representa HBr, y una segunda corriente que comprende un oxidante en forma de NaOCl. En otra realización de la invención, el método comprende mezclar tres corrientes, una primera corriente que comprende un derivado de urea de la estructura general A-U donde

A significa HCl, una segunda corriente que comprende un oxidante en forma de NaOCl, y una tercera corriente que comprende anión bromuro. En otro aspecto de la invención, se proporciona un método para la fabricación de bromourea, que comprende mezclar tres corrientes líquidas, una primera corriente que comprende una solución acuosa de un aducto o sal de urea de la estructura general A-U, donde A representa un ácido que no es HBr, y U representa urea, una segunda corriente que comprende un oxidante en forma de NaOCl, y una tercera corriente que comprende ion bromuro. En aún otro aspecto de la invención, se proporciona un método para la fabricación de bromourea, que comprende mezclar al menos dos corrientes líquidas, una de las corrientes que comprende una solución acuosa de un aducto o sal de urea de la estructura general A-U, donde A significa HBr, HCl, o una mezcla de los mismos, y U representa urea. En una realización preferida de la invención, el método comprende mezclar dos corrientes, una primera corriente que comprende un aducto o sal de urea de la estructura general A-U, donde A representa HBr, y una segunda corriente que comprende un oxidante en forma de NaOCl. En otra realización preferida de la invención, el método comprende mezclar tres corrientes, una primera corriente que comprende un aducto o sal de urea de la estructura general A-U donde A representa HCl, una segunda corriente que comprende un oxidante en forma de NaOCl, y una tercera corriente que comprende anión bromuro, a saber, NaBr. En una realización preferida, el método comprende poner en contacto al menos dos corrientes de líquido, una primera corriente que comprende una solución acuosa de bromhidrato de urea en un exceso de urea, y una segunda corriente que comprende hipoclorito. En otra realización preferida de la invención, el método comprende mezclar tres corrientes acuosas, una de las cuales comprende clorhidrato de urea, otro comprende hipoclorito, y el tercero

comprende anión bromuro, a saber, NaBr. En una realización preferida, la invención está dirigida a un método para la fabricación de bromourea, que comprende mezclar dos corrientes acuosas, una que comprende una sal o aducto de urea de la estructura general A-U y la otra que comprende NaOCl, donde A representa un ácido que es HBr o una mezcla de HBr con HCl, y U representa urea, donde dicha urea está en un exceso molar sobre dicho ácido, y dicho ácido está en un exceso molar sobre dicho NaOCl.

Cuando se relaciona con una sal o aducto de urea o derivado de urea de la estructura general A-U, se pretende una mezcla equimolar de urea con un ácido que tiene la fórmula A; en las realizaciones preferidas de la divulgación, dicha sal o aducto está presente en la solución acuosa en presencia de un exceso de urea libre. El término derivado de bromourea apunta a la misma entidad química que el término derivado de urea bromada. La invención permite la producción de una composición de derivado de bromourea que comprende una solución acuosa en la que una parte de dicho derivado de urea está bromada y una parte no lo está, donde la parte no bromada de dicho derivado de urea está en un exceso molar de al menos cinco veces y, preferentemente en un exceso molar de al menos diez veces sobre la parte bromada de dicho derivado de urea. Dicho derivado de urea bromada se obtiene en un proceso que comprende hacer reaccionar una sal o aducto de dicho derivado de urea de la estructura general A-U, donde A representa un ácido y U representa dicha urea, con un oxidante en forma de NaOCl en una mezcla que contiene dicho derivado de urea, dicho ácido, y dicho oxidante, donde dicho derivado de urea está en un exceso molar de al menos diez veces sobre dicho ácido y en un exceso molar de al menos veinte veces sobre dicho oxidante. Dicho derivado de urea bromada se obtiene, preferentemente, en un proceso que comprende hacer reaccionar una sal o aducto de derivado de urea de la estructura general A-U, donde A representa el ácido seleccionado de HCl o HBr, y U representa urea, con un oxidante que comprende NaClO en una mezcla que contiene urea, y que contiene además dicho ácido y dicho oxidante, donde dicha urea está en un exceso molar de al menos diez veces sobre dicho ácido y en un exceso molar de al menos veinte veces sobre dicho oxidante. La divulgación permite la producción de una composición biocida que comprende un derivado de urea que está parcialmente bromado, que comprende una mezcla acuosa que contiene dicho derivado de urea en forma no bromante, dicho derivado de urea en forma bromada, y más cloruro, donde dicha forma no bromante está en un exceso molar de al menos tres veces, preferentemente, en un exceso molar de al menos diez veces sobre dicha forma bromada, y en un exceso molar de al menos tres veces, preferentemente un exceso molar de al menos diez veces sobre dicho cloruro. Dicha composición de derivado de urea bromada puede comprender una mezcla acuosa de urea, bromourea y cloruro, donde dicha urea está en un exceso molar de al menos tres veces, preferentemente un exceso molar de al menos diez veces sobre dicha bromourea, y en un exceso molar de al menos tres veces, preferentemente un exceso molar de al menos diez veces sobre dicho cloruro. Se puede realizar un método de limpieza de equipos industriales y agrícolas, que comprende poner en contacto las superficies o volúmenes a limpiar con una composición acuosa que contiene un derivado de urea parcialmente bromada, donde la parte no bromada de dicho derivado de urea está en al menos cuatro veces el exceso molar sobre la parte bromada de dicho derivado de urea. Dicha composición acuosa puede utilizarse para la limpieza de equipos industriales y agrícolas, particularmente tuberías de riego.

El método de la divulgación comprende mezclar / poner en contacto al menos dos corrientes líquidas, una de las cuales comprende una solución acuosa de dicho oxidante NaOCl. Dichas corrientes pueden comprender una solución acuosa de clorhidrato de urea o bromhidrato de urea. En una realización preferida, dichas corrientes pueden comprender una solución acuosa que contiene aniones de bromuro, tales como iones originados de un bromuro o ácido bromhídrico u otras fuentes de bromuro, donde los iones bromuro reaccionan con una solución de clorourea estable preparada a partir de dicho aducto de urea y ácido clorhídrico, A-U y NaOCl. La invención permite la preparación de una solución de bromuro fabricada de acuerdo con el método superior anterior.

El nuevo método para la producción de bromourea se desarrolló para evitar la cloración directa de la urea con gas Cl<sub>2</sub> y para facilitar su uso en el campo en el sitio de la aplicación mediante el uso de soluciones madre más estables. Las soluciones madre adecuadas se combinan en el sitio de la aplicación deseada para producir un derivado de bromourea o bromourea.

Se sabe que la reacción del NaOCl con la urea resulta fácilmente en la descomposición de la urea en N<sub>2</sub> y CO<sub>2</sub>. Sin embargo, se encontró que, en ciertas condiciones, particularmente en un ambiente ácido, la descomposición puede ser inhibida. Por ejemplo, sal de urea, o sales de otros derivados de urea como biuret, poliurea o tiourea, teniendo una estructura general HBU donde H representa cationes de hidrógeno, donde B se selecciona de Cl<sup>-1</sup>, Br<sup>-1</sup>, SO<sub>4</sub><sup>-2</sup>, PO<sub>4</sub><sup>-3</sup>, y otros iones mono o multivalentes, y U representa la urea o su derivado, puede reaccionar con NaOCl en condiciones ácidas. Se cree que una reacción de comporación de un átomo de halógeno que tiene valencia -1 con un átomo de halógeno que tiene valencia + 1 en presencia de exceso de urea o derivado de urea proporciona una composición de cualidades biocidas superiores.

En una realización preferida, la divulgación emplea una solución estable de clorhidrato de urea, eventualmente con ácido fosfórico u otros ácidos. En otra realización preferida, la divulgación emplea una solución estable de clorhidrato de urea, fosfato de urea y similares en presencia de una fuente de bromuro. En aún otra realización preferida, la divulgación emplea una solución estable de bromhidrato de urea. Dichas soluciones estables se combinan con un oxidante *in situ*, mientras se añade una fuente de bromuro cuando falta. Preferentemente, la solución madre usada es una solución de bromhidrato de urea. La cantidad del oxidante añadido (es decir, NaOCl) no debe superar la cantidad equivalente de ácido que se introduce (es decir, la relación molar entre HBr y NaOCl debe ser mayor o igual

a 1). La relación molar de urea y el ácido puede ser, por ejemplo, entre 4:1 y 50:1. La cantidad de urea está, preferentemente, en exceso, hasta el nivel de solubilidad de la urea en la solución acuosa. La divulgación comprende la oxidación de una sal de urea, que es estable y se puede utilizar como solución madre para liberar en el sitio de tratamiento. Dicha solución estable puede comprender un hidrohialuro de urea que se mezcla con un oxidante (NaOCl) para formar halogenurea. Dicho hidrohialuro puede ser clorhidrato o bromhidrato, o una mezcla de bromhidrato con otro ácido, para formar clorourea o bromourea, respectivamente.

La divulgación se refiere a un método que comprende mezclar la solución de clorourea con NaBr (sólido o solución, o cualquier otra fuente de bromuro, tal como, HBr, bromuro de amonio y similares) para formar bromourea. Un método alternativo para la preparación de la solución de bromourea es la adición paralela de un oxidante (es decir, NaOCl) y una solución acuosa de NaBr a una solución de clorhidrato de urea. Otra alternativa más es mezclar una solución que comprende urea y NaBr con una solución de un oxidante (es decir, NaOCl). Aún otra alternativa para la preparación de bromourea comprende la preparación de bromhidrato de urea mezclando una solución acuosa de HBr (es decir, al 48 %) con urea y, a continuación, haciendo reaccionar esta solución con NaOCl.

La preparación de bromourea puede implicar el uso de dos corrientes o tres corrientes de soluciones. Por ejemplo, se puede obtener una solución de bromourea mezclando una sal de bromhidrato de urea como primera corriente con un oxidante como segunda corriente. Un método alternativo es utilizar tres corrientes, es decir, una corriente de sal de clorhidrato de urea con solución de NaOCl como segunda corriente junto con una tercera corriente de una solución de NaBr. Otro método alternativo más utiliza dos corrientes que comprenden una solución que contiene una sal de clorhidrato de urea, y NaBr como una primera corriente con una solución de un oxidante (es decir, NaOCl) como una segunda corriente.

La divulgación se refiere a métodos de preparación de derivados de bromourea a partir de urea por bromación, sin emplear cloro ni bromo elemental. El método de la divulgación comprende hacer reaccionar una sal o aducto de un derivado de urea de la estructura general A-U, donde A representa un ácido y U representa la urea, con un oxidante en forma de NaOCl, mientras se agita una mezcla que comprende dicha urea, dicho ácido, y dicho oxidante, donde dicho derivado de urea está en un exceso molar sobre dicho ácido y sobre dicho oxidante. Dicha mezcla de reacción no comprende cloro o bromo elemental, y, preferentemente, comprende un bromuro como fuente de bromo para bromar dicho derivado de urea, el bromuro que comprende, por ejemplo, bromuro de sodio, bromuro de hidrógeno o bromuro de amonio. Dicha mezcla de reacción comprende NaOCl como oxidante.

El método de la divulgación para la fabricación de una bromourea, que comprende hacer reaccionar una sal de urea o un aducto A-U donde A representa un ácido y una U con un oxidante, puede emplear diversas modificaciones. En un aspecto, el método de la invención puede comprender mezclar urea y HCl en agua para obtener un aducto de HCl-U, oxidando el aducto con NaOCl para obtener clorourea y añadiendo una solución de NaBr para obtener bromourea. De acuerdo con el método de la divulgación, se pueden llevar soluciones madre acuosas estables al sitio de tratamiento antes de la formación de bromourea, incluyendo, por ejemplo, una solución madre que comprende urea y HCl o una solución madre que contiene clorourea. Las soluciones madre pueden comprender urea con HBr, o urea y HBr y otro ácido, o clorhidrato de urea y bromuro de sodio. Otras soluciones madre pueden comprender, por ejemplo, ácido acuoso y bromuro acuoso. En otro aspecto de la divulgación, el método comprende mezclar urea con HBr o con una mezcla de HCl y HBr en agua y añadir oxidante, sin el empleo de sal de bromuro. El oxidante debe añadirse lentamente. Normalmente, la relación entre urea y oxidante es al menos 4:1, preferentemente, en el último 10:1, y la relación entre la urea y el ácido es, preferentemente mayor que 4, por ejemplo aproximadamente 15, posiblemente hasta 20 o más. El pH suele ser entre 1,15 - 2,3. La cantidad total de ácido en relación con el oxidante es, en una realización, preferentemente 2,3:1. Un oxidante más diluido proporciona un mayor rendimiento del producto oxidado.

El método de la divulgación proporciona un derivado de urea parcialmente bromado en una solución acuosa que contiene una cantidad de dicho derivado que está bromado y una cantidad que no está bromada, donde la cantidad no bromada está en exceso molar sobre la cantidad bromada. El derivado de urea bromada se obtiene haciendo reaccionar una sal o aducto de dicho derivado de urea de la estructura general A-U, donde A representa un ácido y U representa dicha urea, con un oxidante en una mezcla que contiene dicha urea, dicho ácido, y dicho oxidante, donde que dicha urea está, preferentemente, en un exceso molar de al menos tres veces sobre dicho ácido. Dicha urea puede estar en un exceso molar de al menos cinco veces sobre dicho ácido. Normalmente, mayor exceso proporciona mayor rendimiento de oxidación. Dicha urea puede estar en un exceso molar de aproximadamente 5 veces sobre dicho ácido, o en un exceso molar de aproximadamente 10 veces sobre dicho ácido o en un exceso molar de aproximadamente 15 sobre dicho ácido, o en un exceso molar de aproximadamente 20 veces sobre dicho ácido, o en un exceso molar de aproximadamente 25 veces sobre dicho ácido o más. A puede significar ácido seleccionado de HCl o HBr, y U representa urea, mientras que dicho oxidante comprende NaClO. La mezcla de reacción puede contener urea y ácido en una relación molar de al menos 4, preferentemente entre 10 y 20, por ejemplo aproximadamente 15. Cuando se prepara una composición biocida que comprende bromourea, la relación molar de urea y el ácido en la mezcla de reacción puede estar entre 5 y 40, más típicamente entre 10 y 20, por ejemplo aproximadamente 15; la relación molar de urea y el oxidante en la mezcla de reacción puede estar entre 5 y 50, más típicamente entre 20 y 50, por ejemplo aproximadamente 35. El derivado de urea bromada acuosa final puede comprender un derivado de urea y su forma bromada en una relación molar de entre 10 y 50. La composición

biocida acuosa que comprende bromourea contiene típicamente urea, bromourea y cloruro de sodio, donde la relación molar de urea y bromourea está entre 10 y 50, por ejemplo, aproximadamente 35, y la relación molar de urea y cloruro de sodio está entre 5 y 50. Dicha composición contiene además ácido residual, típicamente clorhídrico o bromhídrico, donde la relación de urea y el ácido es, por ejemplo, entre 20 y 40. El bromo activo, medido como el cloro total por yodometría, está, preferentemente, entre 0,5 y 5 %, generalmente más del 1 %.

Por tanto, la divulgación se refiere a composiciones biocidas que comprenden derivados de urea bromada, preferentemente bromourea, y a métodos de su preparación a partir de derivados de urea por bromación sin emplear cloro o bromo elemental. En una realización preferida, la divulgación se refiere a un método que comprende una etapa de oxidación de una sal de urea o aducto, preferentemente en una solución acuosa estable, con NaOCl. En una realización preferida, la invención se refiere a un método que comprende una etapa de mezclar una solución de clorourea con NaBr.

## Ejemplos

### Ejemplo 1

Preparación de la solución de clorourea (relación molar urea:HCl: NaOCl 36:2,2:1)

En un matraz de fondo redondo de 250 ml equipado con una barra de agitación magnética, un embudo de goteo y un termopar, Se disolvieron 46,04 g de urea (Mw 60, 767 mmol) en 35,3 g de H<sub>2</sub>O, seguido de la adición (al enfriarse, exotérmica) de 5,37 g de HCl al 32 % (Mw 36,64, 46,9 mmol). A la solución se añadieron después de enfriar 13,3 g de una solución acuosa de NaOCl al 10,7 % (% en peso como Cl<sub>2</sub> activo, 20 mmol) durante 14 minutos. Se obtuvo una solución ligeramente amarilla que retuvo 1,27 % de Cl<sub>2</sub> (% en peso como Cl<sub>2</sub>total, valoración yodométrica, en relación con 1,5 % en peso teórico como Cl<sub>2</sub>). El análisis UV mostró la absorción típica de clorourea a 244 nm. La solución fue estable durante al menos 1 semana.

### Ejemplo 2

Preparación de la solución de NaOCl:HCl:urea:NaBr a una relación molar de 1:2,3:38:0,9)

En un matraz de fondo redondo de 250 ml equipado con una barra de agitación magnética, un embudo de goteo y un termopar, Se disolvieron 46,04 g de urea (Mw 60, 767 mmol) en 35,3 g de H<sub>2</sub>O, seguido de la adición (al enfriarse, exotérmica) de 5,37 g de HCl al 32 % (Mw 36,64, 46,9 mmol). A la solución se añadieron después de enfriar 13,4 g de una solución acuosa de NaOCl al 10,7 % (% en peso como Cl<sub>2</sub> activo, 20,2 mmol) durante 14 minutos. Se obtuvo una solución ligeramente amarilla que retuvo 1,24 % de Cl<sub>2</sub> (peso como Cl<sub>2</sub> total, valoración yodométrica, 1,46 % teórica). Se añadió sal de NaBr (1,8 g, 17,45 mmol) a la solución. El color de la solución cambió de amarillo a naranja (pH 2,03),

### Ejemplo 3

Preparación de solución de bromourea añadiendo una solución acuosa de NaOCl al 10,7 / (% en peso como Cl<sub>2</sub>) y na solución acuosa de NaBr al 38 % (% en peso) a una solución de clorhidrato de urea (relación molar de NaOCl:HCl:urea:NaBr 1:2,2:37,7:0,8)

En un matraz de fondo redondo de 250 ml equipado con una barra de agitación magnética, un embudo de goteo y un termopar, Se disolvieron 46,04 g de urea (Mw 60, 767 mmol) en 30,6 g de H<sub>2</sub>O, seguido de la adición (al enfriarse, exotérmica) de 5,4 g de HCl al 32 % (Mw 36,64, 47,2 mmol). Se obtuvo una solución de clorhidrato de urea. Se introdujeron 13,5 g de una solución de NaOCl al 10,7 / (% en peso como Cl<sub>2</sub>, 20,3 mmol) en un embudo de adición y 4,84 g de la solución de NaBr al 38 se introdujeron en otro embudo de adición. La solución de NaOCl se agregó a la solución de clorhidrato de urea y, tras un retraso de 1 minuto, se añadió el NaBr acuoso al 38 % a la misma solución. Se obtuvo una solución naranja, (pH 2,02), mostrando una absorción a 275 nm (UV), típica de la bromourea. La valoración yodométrica detectó 1,275 % de Cl<sub>2</sub> (% en peso, como Cl<sub>2</sub> total 1,5 % teórico).

### Ejemplo 4

Preparación de la solución de bromourea (relación molar de urea: HBr:NaOCl 36:2,6:1)

En un matraz de fondo redondo de 250 ml equipado con una barra de agitación magnética, un embudo de goteo y un termopar, Se disolvieron 46 g de urea (Mw 60, 767 mmol) en 31,8 g de H<sub>2</sub>O, seguido de la adición (al enfriarse, exotérmica) de 8,96 g de 48 % de HBr (Mw 80,92, 53,15 mmol). A la solución se añadieron después de enfriar 13,4 g de una solución acuosa de NaOCl al 10,7 % (% en peso, como Cl<sub>2</sub> total, 20,2 mmol) durante 10 minutos. Se obtuvo con una solución naranja reteniendo 1 % de Cl<sub>2</sub> (% en peso, como Cl<sub>2</sub> total, valoración yodométrica, en relación al 1,43 % teórico). El análisis UV mostró la absorción típica de bromourea a 275 nm. La solución fue estable durante al menos 24 horas.

**Ejemplo 5**

Preparación de la solución de bromourea añadiendo una solución acuosa de 10,9 % de NaOCl (% en peso /% en peso como Cl<sub>2</sub>) a una solución compuesta de 32 % de HCl (% en peso / peso), 48 % de HBr acuoso (% en peso /% en peso) y urea (relación molar de NaOCl: HCl:HBr:urea de 1:1,15: 1,15:10,5)

Solución A: En un matraz de 100 ml, se disolvió urea (12,8 g, 213,5 mmol) en 79,8 g de H<sub>2</sub>O, seguido de la adición de 2,68 g de HCl al 32 % (23,5 mmol) y 3,95 g de HBr acuoso al 48 % (23,4 mmol).

Solución B: Una solución de NaOCl (1,66 % en peso /% en peso como C12) recién preparada a partir de 13,3 g de una solución acuosa de NaOCl al 10,9 % (% en peso /% en peso como C12, 20,4 mmol) diluido en 73,9 g de H<sub>2</sub>O.

La solución A y la solución B se añadieron simultáneamente durante 24 minutos a un matraz de fondo redondo de 250 ml que contenía H<sub>2</sub>O (14,4 g) y equipado con un agitador magnético.

Se obtuvo una solución naranja, (pH 1,34), mostrando una absorción a 274 nm (UV), típica de la bromourea. La valoración yodométrica detectó 0,64 % de C12 (% en peso /% en peso, como C12 total, siendo 0,72 % el valor teórico).

**Ejemplo 6**

Actividad biocida contra sistemas de biopelículas simuladas (perlas de alginato)

Un sistema de simulación de biopelículas, perlas de alginato, desarrollado por el Biofilm Bozeman Institute Montana (Grobe, K.J, Zahller, J y Stewart P.S., 2002 en "Role of dose concentration in biocide efficacy against Pseudomonas aeruginosa Biofilms", J. Industrial Microbiology & Biotechnology, vol. 29, pág. 10-15), se utilizó para evaluar la eficacia de bromo / urea contra la biopelícula.

Preparación de las perlas de alginato

La simulación de biopelículas fue creada atrapando bacterias en perlas de gel de alginato. Una placa de agar R2A se sembró con *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 15442) y se incubó a 35 °C durante la noche. Se utilizó tampón fosfato a pH 7,2 para eliminar las bacterias de la placa de agar y crear una suspensión. La suspensión bacteriana se mezcló con un volumen igual de una solución acuosa de alginato de sodio al 4 %, para hacer una solución final de alginato al 2 %. El alginato y la suspensión bacteriana se colocaron en una jeringa de 50 ml unida a una aguja de calibre (22), conectada a un tanque de aire comprimido, permitiendo que la jeringa se presurizara. A una presión de 20 psig, se expulsó una corriente de pequeñas gotas a una solución agitada de CaCl<sub>2</sub> 50 mM. El Ca<sup>+2</sup> reticuló el alginato y se formaron perlas semisólidas con células bacterianas atrapadas. Las perlas se dejaron agitar en la solución de CaCl<sub>2</sub> durante aproximadamente 20 minutos y luego se enjuagaron en una solución de CaCl<sub>2</sub> 5 mM diluida. Varios matraces que contenían 100 perlas cada uno se incubaron durante la noche a 35 °C en un agitador rotatorio en una solución tampón (a pH 7) con adición de CaCl<sub>2</sub> 5 mM para mantener la estructura de las perlas. El diámetro de las perlas resultantes es de aproximadamente 2 mm

Descripción general del experimento

Al comienzo del experimento, el sobrenadante de la suspensión de tampón de perlas que contenía CaCl<sub>2</sub> 5 mM se decantó y se reemplazó por la solución de biocida de 100 ml con la concentración requerida. Las composiciones de clorourea preparadas como en el Ejemplo 1 y la composición de bromourea preparada como en el Ejemplo 2, se utilizaron para los experimentos biocidas. Las composiciones de urea-bromo se prepararon disolviendo urea 15,02 g (250,3 mmol, concentración del 15 %) y 1,17 g de Br<sub>2</sub> (7,32 mmol, 1,1 7% de concentración) en 84 g de H<sub>2</sub>O (relación molar 34,2:1 de urea:Br<sub>2</sub>). Tras diferentes intervalos de tiempos de contacto se eliminaron 10 perlas y se colocaron en una solución de 5 g / l de tiosulfato de sodio que contenía citrato de sodio 50 mM. El citrato de sodio se utilizó para disolver el gel de alginato y liberar las bacterias en la solución. La solución de citrato-neutralizante se colocó en el refrigerador durante 2 horas, a continuación se diluyó y colocó en placas de agar R2A utilizando la técnica de placa de vertido. Las placas se incubaron a 35 °C durante 24-48 horas y se contaron. Se comprobaron la eficacia y la toxicidad del neutralizante, así como un experimento de control sin adición de biocida. Se evaluaron cuatro concentraciones (0,5, 1,2,5 y 5 ppm) en cuatro tiempos de contacto diferentes (5, 15, 30 y 60 minutos). La Tabla 1-2 describe las unidades formadoras de colonias (UFC) supervivientes de las bacterias después de diferentes tratamientos con biocidas en diferentes tiempos de contacto.

Tabla 1: Eficacia biocida de la bromourea contra las perlas bacterianas: supervivencia de las bacterias (UFC) en función de la carga de biocida y el tiempo de contacto

Tiempo de contacto	Concentración de biocida (ppm como Cl <sub>2</sub> )			
	0,5	1	2,5	5
0	9,22 x 10 <sup>6</sup>	9,22 x 10 <sup>6</sup>	9,22 x 10 <sup>6</sup>	9,22 x 10 <sup>6</sup>
5	8,10 x 10 <sup>6</sup>	9,30 x 10 <sup>6</sup>	2,72 x 10 <sup>6</sup>	3,00 x 10 <sup>5</sup>

ES 2 690 730 T3

Tiempo de contacto	Concentración de biocida (ppm como Cl <sub>2</sub> )			
	0,5	1	2,5	5
15	8,00 x 10 <sup>6</sup>	1,73 x 10 <sup>6</sup>	6,08 x 10 <sup>2</sup>	<1,00
30	3,50 x 10 <sup>6</sup>	1,00 x 10 <sup>4</sup>	5,00 x 10 <sup>1</sup>	<1,00
60	7,37 x 10 <sup>5</sup>	<1,00	<1,00	<1,00

Tabla 2: Eficacia biocida de la clorourea contra las perlas bacterianas: supervivencia de las bacterias (UFC) en función de la carga de biocida y el tiempo de contacto

Tiempo de contacto	Concentración de biocida (ppm como Cl <sub>2</sub> )			
	0,5	1	2,5	5
0	2,28 x 10 <sup>7</sup>	2,28 x 10 <sup>7</sup>	2,28 x 10 <sup>7</sup>	2,28 x 10 <sup>7</sup>
5	2,80 x 10 <sup>7</sup>	1,89 x 10 <sup>7</sup>	2,20 x 10 <sup>7</sup>	2,16 x 10 <sup>7</sup>
15	2,43 x 10 <sup>7</sup>	1,61 x 10 <sup>7</sup>	1,42 x 10 <sup>7</sup>	1,00 x 10 <sup>6</sup>
30	2,28 x 10 <sup>7</sup>	1,66 x 10 <sup>7</sup>	3,56 x 10 <sup>5</sup>	3,25 x 10 <sup>3</sup>
60	1,00 x 10 <sup>7</sup>	6,40 x 10 <sup>5</sup>	1,58 x 10 <sup>3</sup>	<1,00

**REIVINDICACIONES**

1. Un método para fabricar una composición de bromourea ácida acuosa, que comprende
  - 5 (i) proporcionar una solución acuosa que comprende una sal o aducto de urea de la estructura general A-U, donde A representa un ácido seleccionado de HBr, HCl y una mezcla de HBr con HCl, y donde U representa urea, estando dicha urea en un exceso molar sobre dicho ácido;
  - (ii) proporcionar una solución acuosa de NaOCl, siendo la relación molar de dicho NaOCl y dicho ácido en la etapa (i) como máximo 1,0; y
  - 10 (iii) combinar al menos dos corrientes líquidas, una de las cuales comprende la solución proporcionada en la etapa (i) y la otra comprende la solución proporcionada en la etapa (ii), por lo que se forma clorourea o dicha bromourea, y se añade a dicha clorourea una solución que comprende NaBr;

obteniendo de este modo dicha composición de bromourea ácida acuosa *in situ*.
- 15 2. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicha urea está en un exceso molar de al menos cuatro veces sobre dicho ácido y un exceso molar de al menos diez veces sobre dicho NaOCl.
3. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicha urea está en un exceso molar de quince veces sobre dicho ácido y donde dicha relación molar de dicho ácido y dicho NaCl es al menos 2,0.
- 20 4. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, donde A representa HCl, que comprende
  - i) hacer reaccionar dicha sal o aducto con NaOCl, formando así clorourea, y
  - 25 ii) añadir a dicha clorourea una solución que comprende NaBr, obteniendo así una composición que comprende bromourea.
5. Un método según la reivindicación 1, donde A representa HBr o una mezcla de HBr con HCl, que comprende hacer reaccionar dicha sal o aducto con NaOCl, formando así bromourea y obteniendo una composición que comprende bromourea.
- 30 6. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende combinar al menos dos corrientes líquidas, en cualquier orden, una de las cuales comprende una solución acuosa de dicho NaOCl.
- 35 7. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende combinar al menos dos corrientes líquidas, en cualquier orden, una de las cuales comprende una solución acuosa de clorhidrato de urea o bromhidrato de urea.
8. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende combinar al menos dos corrientes líquidas, en cualquier orden, una de las cuales comprende clorourea o NaOCl.
- 40 9. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende combinar al menos dos corrientes líquidas, en cualquier orden, una de las cuales comprende una solución acuosa que contiene anión bromuro.