



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 102 51 915 A1** 2004.05.19

(12)

Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: **102 51 915.3**

(22) Anmeldetag: **08.11.2002**

(43) Offenlegungstag: **19.05.2004**

(51) Int Cl.⁷: **A01N 47/28**
A01N 43/80

(71) Anmelder:
Bayer AG, 51373 Leverkusen, DE

(72) Erfinder:
Wachtler, Peter, Dipl.-Chem. Dr., 47800 Krefeld, DE; Kugler, Martin, Dipl.-Biol. Dr., 42799 Leichlingen, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

(54) Bezeichnung: **Mikrobizide Mittel**

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft antimikrobielle, synergistisch wirksame Mischungen aus 1,2-Benzisothiazolinon (BIT) und Tetramethylolacetylendiharnstoff (BHF).

Beschreibung

[0001] Gegenstand der vorliegenden Anmeldung sind neue Mischungen enthaltend 1,2-Benzisothiazolinon (BIT) und Tetramethylolacetylendiarnstoff (TMAD), Verfahren zu deren Herstellung und deren Verwendung zum Schutz von technischen Materialien und Produkten vor Befall und Zerstörung durch Mikroorganismen sowie mikrobizide Mittel auf Basis dieser neuen Mischungen.

[0002] 1,2-Benzisothiazolinon (BIT) bzw. dessen Natrium-, Kalium- oder Lithiumsalze sind seit langem in der Praxis verwendete Wirkstoffe zur Herstellung mikrobizid wirksamer Formulierungen. 1,2-Benzisothiazolinon (BIT) zeichnet sich durch eine gute chemische und thermische Stabilität aus und verfügt grundsätzlich über eine breite antimikrobielle Wirkung (Bakterien, Pilze, Hefen). Allerdings ist die Wirkhöhe gegen bestimmte Bakterienarten nicht immer zufriedenstellend und die beobachtete Wirkgeschwindigkeit in manchen Fällen zur Vermeidung mikrobiologisch induzierter Materialschäden nicht ausreichend.

[0003] Tetramethylolacetylendiarnstoff (TMAD) ist ein bekannter Biozidwirkstoff auf Basis eines Formaldehydabspalters und ist bereits für die verschiedensten Anwendungen in der industriellen Konservierung (Klebstoffe, Anstrichmittel, Betonadditive etc.) verwendet worden. Tetramethylolacetylendiarnstoff (TMAD) verfügt über die für einen Formaldehydabspalter typischen günstigen Eigenschaften wie z.B. gute bakterizide Wirksamkeit, schnellen Wirkeintritt oder Gasphasenaktivität. Allerdings sind aufgrund des limitierten Wirkspektrums von Formaldehydabspaltern (Schwerpunkt gegen Bakterien) in der Praxis zur Erzielung zufriedenstellender Ergebnisse in manchen Fällen Dosiermengen notwendig, die im Sinne einer sicheren und ökonomischen Verwendung verbesserungswürdig erscheinen.

[0004] Überraschenderweise wurden nun neue Mischungen auf Basis von 1,2-Benzisothiazolinon (BIT) und Tetramethylolacetylendiarnstoff (TMAD) gefunden, die die Nachteile der jeweiligen Einzelkomponenten in vorteilhafter Weise überwinden und somit zu einer Verbesserung des Standes der Technik beitragen.

[0005] Die vorliegende Erfindung betrifft daher Mischungen die dadurch gekennzeichnet sind, dass sie 1,2-Benzisothiazolinon (BIT) und/oder dessen Natrium-, Kalium- oder Lithiumsalze und Tetramethylolacetylendiarnstoff (TMAD) als wirksame Komponenten enthalten.

[0006] Die erfindungsgemäßen Mischungen weisen eine starke Wirkung gegen Mikroorganismen auf und können zum Schutz von technischen Materialien gegen Befall und Zerstörung durch Mikroorganismen eingesetzt werden.

[0007] Darüber hinaus zeichnen sich die erfindungsgemäßen Mischungen überraschend dadurch aus, dass sie in spezifischen Mischungsverhältnissen eine unerwartet hohe, synergistische Wirkungssteigerung aufweisen. Daraus folgt, dass die zum Schutz technischer Produkte im Falle der erfindungsgemäßen Mischungen benötigten Konzentrationen, verglichen mit den nötigen Konzentrationen im Falle der jeweiligen Einzelwirkstoffe, herabgesetzt werden können. Dies ist unter ökonomischen, ökologischen und anwendungstechnischen Gesichtspunkten ausgesprochen vorteilhaft und stellt einen Beitrag zur Erhöhung der Konservierungsqualität dar.

[0008] Bevorzugt können mit den erfindungsgemäßen Wirkstoffmischungen funktionelle Flüssigkeiten und wasserhaltige technische Produkte, die anfällig sind gegen den Befall durch Mikroorganismen, konserviert werden.

[0009] Beispielhaft, jedoch ohne zu limitieren seien als mögliche Verwendungen der erfindungsgemäßen Wirkstoffmischungen die folgenden technischen Materialien und Produkte genannt:

- Anstrichmittel, Farben, Putze und sonstige Beschichtungsmittel
- Stärke-lösungen, oder -slurrys oder andere auf Basis von Stärke hergestellte Produkte wie z.B. Druckverdicker
- Slurrys anderer Rohstoffe wie Farbpigmente (z.B. Eisenoxidpigmente, Rußpigmente, Titandioxidpigmente) oder Slurrys von Füllstoffen und Streichpigmenten wie Kaolin, Calciumcarbonat oder Talkum
- Bauchemische Produkte wie Betonadditive beispielsweise auf Basis von Melasse, Ligninsulfonaten oder Polyacrylaten, Bitumenemulsionen oder Fugendichtungsmassen
- Leime und Klebstoffe auf Basis der bekannten tierischen, pflanzlichen oder synthetischen Rohstoffe
- Polymerdispersionen auf Basis von z.B. Polyacrylat, Polystyrolacrylat, Styrolbutadien, Polyvinylacetat u.a.
- Detergentien und Reinigungsmittel für den technischen und Haushaltsbedarf
- Mineralöle oder Mineralölprodukte (wie z.B. Dieselkraftstoffe)
- Kühlschmierstoffe zur Metallverarbeitung auf Basis von Mineralöl-haltigen, halbsynthetischen oder synthetischen Konzentraten
- Hilfsmittel für die Leder-, Textil- oder fotochemische Industrie
- Vor- und Zwischenprodukte der chemischen Industrie, z.B. bei der Farbstoff-produktion und -lagerung.
- Tinten oder Tuschen
- Wachs- und Tonemulsionen

[0010] Die erfindungsgemäßen Mischungen können zusätzlich einen oder mehrere weitere biozide Wirkstoffe enthalten. Als Mischungspartner seien die Verbindungen

Benzylhemiformal

Bronopol

Chlormethylisothiazolinon

p-Chlor-m-kresol

Dimethylolharnstoff

4,5-Dichlor-2-n-octylisothiazolin-3-on

1,2-Dibrom-2,4-dicaynobutan

2,2-Dibrom-3-nitrilopropionsäureamid

Ethylenglykolhemiformal

Ethylenglykol-bis-hemiformal

Glutaraldehyd

Iodpropargylbutylcarbamate

N-Methylolharnstoff

2-n-Octylisothiazolin-3-on

2-Phenoxyethanol

Phenoxypropanol

o-Phenyl-phenol

Quatäre Ammoniumsalze, wie z.B. N-Alky1-N,N-dimethyl-benzyl-ammoniumchlorid Trimethylen-2-methylisothiazolinon-3-on und ggf. weitere Stoffe genannt.

[0011] Die Mengen an 1,2-Benzisothiazolinon (BIT) und/oder dessen Natrium-, Kalium- oder Lithiumsalzen und Tetramethylolacetylendiarnstoff (TMAD) in den erfindungsgemäßen Mischungen können über einen weiten Bereich variieren. In solchen Mischungen mit breiter antimikrobieller Wirkung, die zum Schutz funktioneller Flüssigkeiten und wasserhaltiger technischer Produkte dienen, liegt das Verhältnis von 1,2-Benzisothiazolinon (BIT) zu Tetramethylolacetylendiarnstoff (TMAD) im Allgemeinen im Gewichtsverhältnis von 9 : 1 bis 1 : 9, bevorzugt 5 : 1 bis 1 : 5, besonders bevorzugt 1:1 bis 1:5.

[0012] Die erfindungsgemäßen Mischungen können im Materialschutz zum Schutz technischer Materialien, insbesondere zum Schutz von wässrigen funktionellen Flüssigkeiten verwendet werden; sie sind wirksam gegen Bakterien, Schimmelpilze, Hefen sowie gegen Schleimorganismen. Beispielfhaft, jedoch ohne zu limitieren seien die folgenden Mikroorganismen genannt:

Alternaria wie Alternaria tenuis, Aspergillus wie Aspergillus niger, Chaetomium wie Chaetomium globosum, Fusarium wie Fusarium solani, Lentinus wie Lentinus tigrinus, Penicillium wie Penicillium glaucum;

Alcaligenes wie Alcaligenes faecalis, Bacillus wie Bacillus subtilis, Escherichia wie Escherichia coli, Pseudomonas wie Pseudomonas aeruginosa oder Pseudomonas fluorescens, Staphylococcus wie Staphylococcus aureus;

Candida wie Candida albicans, Geotrichum wie Geotrichum candidum, Rhodotorula wie Rhodotorula rubra.

[0013] Die erfindungsgemäßen Mischungen können hergestellt werden, indem man die Einzelkomponenten, gegebenenfalls unter Zugabe eines oder mehrerer Lösungsmittel und gegebenenfalls weiterer antimikrobiell wirksamer Verbindungen vermischt.

[0014] Die Applikation der erfindungsgemäßen Mischungen kann, in Abhängigkeit von ihren jeweiligen physikalischen und/oder chemischen Eigenschaften, entweder separat in Form einer Zudosierung der Einzelwirkstoffe erfolgen, wobei je nach vorliegendem Konservierungsproblem eine individuelle Einstellung des Konzentrationsverhältnisses vorgenommen werden kann, oder es kann eine Zudosierung der fertigen Mischung erfolgen. Dabei ist es auch möglich, die erfindungsgemäße Mischung zuvor in eine übliche Formulierung wie z.B. Lösungen, Emulsionen, Suspensionen, Pulver, Schäume, Pasten, Granulate, Aerosole und Feinstverkapselungen in polymeren Stoffen, zu überführen.

[0015] Diese Formulierungen werden in an sich bekannter Weise hergestellt, z.B. durch Vermischen der erfindungsgemäßen Mischung oder darin enthaltenen Einzelwirkstoffe mit Streckmitteln, also flüssigen Lösungsmitteln, unter Druck stehenden verflüssigten Gasen und/oder festen Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung von oberflächenaktiven Mitteln, also Emulgiermitteln und/oder Dispergiermitteln und/oder schaumzeugenden Mitteln. Im Falle der Benutzung von Wasser als Streckmittel können z.B. auch organische Lösungsmittel als Hilfslösungsmittel verwendet werden. Als flüssige Lösungsmittel kommen im wesentlichen infrage: Alkohole, wie Butanol oder Glykol sowie deren Ether und Ester, Ketone, wie Aceton, Methyläthylketon, Methylisobutylketon oder Cyclohexanon, stark polare Lösungsmittel, wie Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid, sowie Wasser; Mit verflüssigten gasförmigen Streckmitteln oder Trägerstoffen sind solche Flüssigkeiten gemeint, welche bei normaler Temperatur und unter Normaldruck gasförmig sind, z.B. Aerosol-Treibgase, wie Halogenkohlenwasserstoffe sowie Butan, Propan, Stickstoff und Kohlendioxid; als feste Trägerstoffe kommen infrage: z.B. natürliche Gesteinsmehle, wie Kaoline, Tonerden, Talkum, Kreide, Quarz, Attapulgit, Montmorillonit oder Diatomeenerde und synthetische Gesteinsmehle, wie hochdisperse Kieselsäure, Aluminiumoxid und Silikate; als feste Trägerstoffe für Granulate kommen infrage: z.B. gebrochene und fraktionierte natürliche Gesteine wie Calcit, Marmor, Bims, Sepiolith, Dolomit sowie synthetische Granulate aus anorganischen und

organischen Mehlen sowie Granulate aus organischem Material wie Sägemehl, Kokosnussschalen, Maiskolben und Tabakstengel; als Emulgier- und/oder schaumzeugende Mittel kommen in Frage: z.B. nicht ionogene und anionische Emulgatoren, wie Polyoxyethylen-Fettsäureester, Polyoxyethylen-Fettalkohol-Ether, z.B. Alkylarylpolglykolether, Alkylsulfonate, Alkylsulfate, Arylsulfonate sowie Eiweißhydrolysate; als Dispergiermittel kommen z.B. Ligninsulfitablaugen und Methylcellulose in Frage.

[0016] Es können in den Formulierungen Haftmittel und Verdicker wie Carboxymethylcellulose, natürliche und synthetische, pulverige, körnige oder latexförmige Polymere verwendet werden, wie Gummiarabicum, Polyvinylalkohol, Polyvinylacetat, sowie natürliche Phospholipide, wie Kepheline und Lecithine und synthetische Phospholipide. Weitere Additive können mineralische und vegetabile Öle sein.

[0017] Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind weiterhin mikrobizide Mittel auf Basis der erfindungsgemäßen Wirkstoffmischungen, enthaltend mindestens ein Lösungs- oder Verdünnungsmittel sowie gegebenenfalls Verarbeitungshilfsmittel und gegebenenfalls weitere antimikrobiell wirksame Stoffe.

[0018] Die zum Schutz von technischen Materialien zu verwendenden mikrobiziden Mittel oder formulierten Konzentrate enthalten die Wirkstoffe 1,2-Benzisothiazolinon (BIT) und/oder dessen Natrium-, Kalium- oder Lithiumsalze und Tetramethylolacetylendiharnstoff (TMAD), gerechnet als Summe beider Wirkstoffe, in einer Konzentration von 5 bis 80 Gew.-%, vorzugsweise 10 bis 60 Gew.-%.

[0019] Die Anwendungskonzentrationen der erfindungsgemäß zu verwendenden Wirkstoffkombinationen richtet sich nach der Art und dem Vorkommen der zu bekämpfenden Mikroorganismen, der mikrobiellen Ausgangsbelastung sowie nach der Zusammensetzung des zu schützenden Materials. Die optimale Einsatzmenge für eine bestimmte Anwendung kann vor dem Praxiseinsatz durch Testreihen im Labor ermittelt werden. Im allgemeinen liegen die Anwendungskonzentrationen im Bereich von 0,01 bis 5 Gew.-%, vorzugsweise von 0,05 bis 1,0 Gew.-% der erfindungsgemäßen Mischung, bezogen auf das zu schützende Material.

[0020] Gegen bestimmte, insbesondere praxisrelevante Keime wie z.B. *Pseudomonas fluorescens* oder *Pseudomonas aeruginosa* (siehe Beispiele 1 und 2), zeichnen sich die erfindungsgemäßen Mischungen durch synergistische Effekte aus, d.h. die Wirksamkeit der Mischung ist größer als die Wirksamkeit der Einzelkomponenten.

[0021] Der gefundene Synergismus der erfindungsgemäßen Mischungen lässt sich über folgenden mathematischen Ansatz ermitteln (vgl. F.C. Kull, P.C. Elisman, H.D. Sylwestrowicz and P.K. Mayer, Appl. Microbiol. 9, 538 (1961):

$$\text{synergistischer Index (SI)} = \frac{Q_a}{Q_A} + \frac{Q_b}{Q_B}$$

mit

Q_a = Menge Komponente A in der Wirkstoffmischung, die den gewünschten Effekt, d.h. kein mikrobielles Wachstum, erzielt,

Q_A = Menge Komponente A, die allein eingesetzt, das Wachstum der Mikroorganismen unterdrückt,

Q_b = Menge Komponente B in der Wirkstoffmischung, die das Wachstum der Mikroorganismen unterdrückt, und

Q_B = Menge Komponente B, die allein eingesetzt, das Wachstum der Mikroorganismen unterdrückt.

[0022] Ein synergistischer Index von $SI < 1$ zeigt für die Wirkstoffmischung einen synergistischen Effekt an.

[0023] Beispielhaft, ohne zu limitieren, wird anhand der nachfolgenden Berechnungen die synergistische Wirkungsverstärkung dokumentiert.

Beispiele

Beispiel 1

[0024] Synergismus BIT / TMAD

Testkeim: *Pseudomonas fluorescens*

[0025] Die Angaben in Klammern ist das Gewichtsverhältnis der Wirkstoffe.

$$\text{synergistischer Index (SI)} = \frac{Q_a}{Q_A} + \frac{Q_b}{Q_B}$$

A = BIT / B = TMAD

| | Pseudomonas fluorescens | SI |
|---|--------------------------------|------|
| Mengenanteile der reinen Wirkstoffe, die das Wachstum unterdrücken (ppm) | | |
| BIT | 20 | |
| TMAD | 500 | |
| Mengenanteile in den Wirkstoffmischungen, die das Wachstum unterdrücken (ppm) | | |
| BIT / TMAD (9:1) | 4,5 / 1 | 0,23 |
| BIT / TMAD (8:2) | 4 / 2 | 0,2 |
| BIT / TMAD (7:3) | 3,5 / 1 | 0,2 |
| BIT / TMAD (6:4) | 4,5 / 3 | 0,32 |
| BIT / TMAD (5:5) | 5 / 10 | 0,27 |
| BIT / TMAD (4:6) | 4 / 12 | 0,32 |
| BIT / TMAD (3:7) | 6 / 14 | 0,33 |
| BIT / TMAD (2:8) | 4 / 16 | 0,23 |
| BIT / TMAD (1:9) | 5 / 90 | 0,43 |

[0026] Die erfindungsgemäßen Kombinationen weisen eine ausgeprägte synergistische Wirkung auf.

Beispiel 2

[0027] Synergismus BIT / TMAD

Testkeim: *Pseudomonas aeruginosa*

[0028] Die Angaben in Klammern sind die Gewichtsverhältnisse der Wirkstoffe.

$$\text{synergistischer Index (SI)} = \frac{Q_a}{Q_A} + \frac{Q_b}{Q_B}$$

A = BIT / B = TMAD

| | Pseudomonas aeruginosa | SI |
|---|-------------------------------|------|
| Mengenanteile der reinen Wirkstoffe, die das Wachstum unterdrücken (ppm) | | |
| BIT | 20 | |
| TMAD | 500 | |
| Mengenanteile in den Wirkstoffmischungen, die das Wachstum unterdrücken (ppm) | | |
| BIT / TMAD (9:1) | 4,5 / 1 | 0,23 |
| BIT / TMAD (8:2) | 4 / 2 | 0,2 |
| BIT / TMAD (7:3) | 3,5 / 3 | 0,18 |
| BIT / TMAD (6:4) | 4,5 / 6 | 0,24 |
| BIT / TMAD (5:5) | 5 / 10 | 0,27 |
| BIT / TMAD (4:6) | 4 / 12 | 0,32 |
| BIT / TMAD (3:7) | 3 / 14 | 0,18 |
| BIT / TMAD (2:8) | 4 / 16 | 0,23 |
| BIT / TMAD (1:9) | 5 / 90 | 0,43 |

[0029] Die erfindungsgemäßen Kombinationen weisen eine ausgeprägte synergistische Wirkung auf.

Patentansprüche

1. Mischung biozider Wirkstoffe, **dadurch gekennzeichnet**, dass sie Tetramethylolacetylendiharnstoff (TMAD) und 1,2 Benzisothiazolinon (BIT) und/oder dessen Natrium-, Kalium- oder Lithiumsalz enthält.

2. Mischung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Gewichtsverhältnis von 1,2-Benzisothiazolinon (BIT) und/oder dessen Natrium-, Kalium- oder Lithiumsalz zu Tetramethylolacetylendiharnstoff (TMAD) 9 : 1 bis 1 : 9 beträgt.

3. Mikrobizides Mittel enthaltend eine Wirkstoffmischung gemäß wenigstens einem der Ansprüche 1 und 2 und mindestens ein Hilfsmittel aus der Reihe der Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemische, Streckmittel, oberflächenaktiven Verbindungen und gegebenenfalls weitere antimikrobiell wirksame Verbindungen.

4. Verwendung einer Mischung gemäß wenigstens einem der Ansprüche 1 und 2 zum Schutz von technischen Materialien vor Befall und/oder Zerstörung durch Mikroorganismen.

5. Verwendung gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei den technischen Materialien um wasserhaltige technische Produkte und wasserhaltige funktionelle Flüssigkeiten handelt.

6. Verfahren zum Schutz von technischen Materialien vor Befall und/oder Zerstörung durch Mikroorganismen, dadurch gekennzeichnet, dass man die technischen Materialien mit einer Mischung gemäß wenigstens einem der Ansprüche 1 und 2 versetzt oder behandelt.

7. Verfahren zur Herstellung einer Mischung gemäß wenigstens einem der Ansprüche 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, dass man die Einzelkomponenten gegebenenfalls unter Zugabe von Lösungsmitteln oder Lösungsmittelgemischen, Streckmitteln, oberflächenaktiven Mitteln und weiteren antimikrobiell wirksamen Verbindungen vermischt.

8. Technische Materialien enthaltend eine Wirkstoffmischung gemäß wenigstens einem der Ansprüche 1

und 2.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen