



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,  
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(51) МПК

A01N 43/80 (2006.01)

A01N 47/44 (2006.01)

A01N 43/40 (2006.01)

A01N 35/02 (2006.01)

A01N 33/18 (2006.01)

A01N 31/08 (2006.01)

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2003108729/04, 23.05.2001

(24) Дата начала действия патента: 23.05.2001

(30) Приоритет: 31.08.2000 DE 10042894.0

(43) Дата публикации заявки: 10.12.2004

(45) Опубликовано: 10.02.2006 Бюл. № 4

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: WO 9601562 A1, 25.01.1996. WO 9908530 A1, 25.02.1999. JP 11071210, 16.03.1999. EP 398795 A2, 22.11.1990. EP 513637 A2, 19.11.1992. EP 694258 A2, 31.01.1996. US 5464850, 07.11.1995. US 4732905, 22.03.1988. RU 2091024 C1, 27.09.1997.

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: 31.03.2003

(86) Заявка РСТ:  
EP 01/05939 (23.05.2001)

(87) Публикация РСТ:  
WO 02/17716 (07.03.2002)

Адрес для переписки:  
129010, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3,  
ООО "Юридическая фирма Городисский и  
Партнеры", пат.пов. Е.Е.Назиной

(72) Автор(ы):  
АНТОНИ-ЦИММЕРМАНН Дагмар (DE),  
БАУМ Рюдигер (DE),  
ШМИДТ Ханс-Юрген (DE),  
ВУНДЕР Томас (DE)

(73) Патентообладатель(ли):  
ТОР ГМБХ (DE)

## (54) КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ БОРЬБЫ С МИКРООРГАНИЗМАМИ, ЕЕ ПРИМЕНЕНИЕ ДЛЯ БОРЬБЫ С ВРЕДНЫМИ МИКРООРГАНИЗМАМИ

(57) Реферат:

Описывается композиция для борьбы с микроорганизмами, содержащая биоцидный активный ингредиент - 2-метилизотиазолин-3-он и добавочный биоцидный активный ингредиент, выбранный из формальдегида или вещества, высвобождающего формальдегид, 2-бром-2-нитро-1,3-пропандиола, полигексаметиленбигуанида, о-фенилфенола, пириитона цинка, железа, меди, N-бутил-1,2-бензоизотиазолин-3-она, N-

гидроксиметил-1,2-бензоизотиазолин-3-она, где 2-метилизотиазолин-3-он и добавочный биоцидный активный ингредиент присутствуют в массовом соотношении 1:100-100:1. Описывается также применение указанной композиции для борьбы с вредными микроорганизмами. Технический результат - композиция действует синергически и может быть использована с низкой общей концентрацией биоцидных компонентов. 2 н. и 14 з.п. ф-лы, 18 табл.



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,  
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

*A01N 43/80* (2006.01)*A01N 47/44* (2006.01)*A01N 43/40* (2006.01)*A01N 35/02* (2006.01)*A01N 33/18* (2006.01)*A01N 31/08* (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2003108729/04, 23.05.2001**(24) Effective date for property rights: **23.05.2001**(30) Priority: **31.08.2000 DE 10042894.0**(43) Application published: **10.12.2004**(45) Date of publication: **10.02.2006 Bull. 4**(85) Commencement of national phase: **31.03.2003**(86) PCT application:  
**EP 01/05939 (23.05.2001)**(87) PCT publication:  
**WO 02/17716 (07.03.2002)**

Mail address:  
**129010, Moskva, ul. B.Spaskaja, 25, str.3,  
OOO "Juridicheskaja firma Gorodisskij i  
Partnery", pat.pov. E.E.Nazinoj**

(72) Inventor(s):  
**ANTONI-TsIMMERMANN Dagmar (DE),  
BAUM Rjudiger (DE),  
ShMIDT Khans-Jurgen (DE),  
VUNDER Tomas (DE)**

(73) Proprietor(s):  
**TOR GMBKh (DE)**

**(54) COMPOSITION FOR PESTIFEROUS MICROORGANISM CONTROLLING AND USES THEREOF**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: claimed composition contains 2-methylisotiazolin-3-one as biocide active ingredient and additional biocide active ingredient selected from group containing formaldehyde or compound releasing the same, 2-bromo-2-nitro-1,3-propanediol, polyhexamethylene biguanidine, o-phenylphenol, zinc, iron, copper pyriithione, N-buthyl-1,2-benzoisothiazoline-3-

one, N-hydroxymetnyl-1,2-benzoisothiazoline-3-one in 2-methylisotiazolin-3-one/additional biocide active ingredient mass ratio of 1:100-100:1. Application of claimed composition for pestiferous microorganism controlling also is described.

EFFECT: synergic composition effective at low total concentration of biocide ingredients.

16 cl, 18 tbl, 9 ex

Изобретение относится к биоцидной композиции, содержащей 2-метилизотиазолин-3-он в качестве биоцидного активного ингредиента (MIT) и, по крайней мере, один добавочный биоцидный активный ингредиент в качестве добавки к материалам, подвергаемым действию вредных микроорганизмов.

5 Биоцидные агенты используют во многих областях, например, для борьбы с вредными бактериями, грибами и водорослями. Давно известно, что в таких композициях используют 4-изотиазолин-3-оны (также называемые как 3-изотиазолон), поскольку данная группа включает в себя сильнодействующие биоцидные соединения.

Одним из таких соединений является 5-хлор-2-метилизотиазолин-3-он. Несмотря на то что указанное соединение оказывает хорошее биоцидное действие, оно имеет некоторые недостатки, выявляемые на практике. Например, соединение часто вызывает аллергии у людей, работающих с таким соединением. Кроме того, в некоторых странах существуют допустимые пределы величины АОХ для промышленных сточных вод, т.е. определенные концентрации хлорорганических, броморганических и йодорганических соединений, 15 которые могут адсорбироваться на активированном угле, не должны быть превышенными в воде. Данное ограничение препятствует использованию 5-хлор-2-метилизотиазолин-3-она настолько, насколько это желательно. Кроме того, стабильность указанного соединения является недостаточной при определенных условиях, например, при высоких значениях рН или в присутствии нуклеофилов или восстановителей.

20 Другим биоцидно активным, известным изотиазолин-3-оном является 2-метилизотиазолин-3-он. Несмотря на то, что соединение лишено недостатков, свойственных 5-хлор-2-метилизотиазолин-3-ону, например, лишено высокого риска аллергии, оно является существенно менее активным как биоцидное соединение. Поэтому простой обмен 5-хлор-2-метилизотиазолин-2-она на 2-метилизотиазолин-2-он является 25 невозможным.

Кроме того, известно использование комбинаций различных изотиазолин-3-онов или комбинаций, по крайней мере, одного изотиазолин-3-она и других соединений. Например, EP 0676140 A1 описывает синергическую биоцидную композицию, содержащую 2-метилизотиазолин-3-он (2-метил-3-изотиазолон) и 2-н-октилизотиазолин-3-он (2-н-октил-30 3-изотиазолон).

Патент США 5328926 описывает синергические биоцидные композиции, которые представляют собой комбинации 1,2-бензоизотиазолин-3-она (BIT) и йодпропаргильного соединения (йодпропинильного соединения). Например, одним из таких упомянутых соединений является 3-йодпропаргил-N-бутилкарбамат.

35 Целью изобретения является обеспечить биоцидную композицию, которая по существу свободна от 5-хлор-2-метилизотиазолин-3-она, т.е. в которой весовое соотношение MIT к 5-хлор-2-метилизотиазолин-3-ону составляет, по крайней мере, 100:1. Кроме того, компоненты биоцидной композиции должны действовать синергически таким образом, что при одновременном применении они могут быть использованы в низких концентрациях по сравнению с теми концентрациями, которые требуются в случае использования индивидуальных компонентов. Такая композиция должна быть менее вредной для людей и окружающей среды и ее использование позволит снизить затраты на борьбу с вредными микроорганизмами.

45 Данная цель достигается путем обеспечения биоцидной композиции типа композиции, которая упомянута в начале описания, содержащей в качестве добавочного биоцидного активного ингредиента формальдегид (НСНО) или вещество, высвобождающее формальдегид, 2-бром-2-нитро-1,3-пропандиол (бронопол, BNP), полигексаметиленбигуанид (PMG), о-фенилфенол (OPP), пиритион (2-пиридинтиол-1-оксид), предпочтительно пиритион цинка (ZnPy), пиритион натрия (NaPy), пиритион меди (CuPy) и пиритион железа (FePy), N-бутил-1,2-бензоизотиазолин-3-он (BBIT), N-гидроксиметил-1,2-бензоизотиазолин-3-он (HMBIT) и/или хлорид бензалкония, 50 предпочтительно хлорид диметилбензилалкония (BAC). Указанные добавочные биоцидные активные ингредиенты могут присутствовать в биоцидной композиции в каждом случае

индивидуально или в комбинации, по крайней мере, из двух вышеуказанных соединений в дополнение к МІТ.

Биоцидная композиция согласно изобретению отличается, между прочим, тем, что комбинация МІТ и одного из вышеупомянутых добавочных биоцидных активных ингредиентов действует синергически и поэтому может быть использована с низкой общей концентрацией биоцидных компонентов.

Биоцидная композиция согласно изобретению имеет преимущество, заключающееся в том, что в ней могут быть заменены активные ингредиенты, которые ранее использовали на практике, но которые являются неблагоприятными для здоровья человека и окружающей среды, например 5-хлор-2-метилизотиазолин-3-он. Кроме того, если требуется, биоцидная композиция согласно изобретению может быть изготовлена с использованием только воды в качестве благоприятной среды. Кроме того, изобретение позволяет адаптировать композицию для специфических применений за счет добавления других активных ингредиентов, например, что касается улучшенного биоцидного действия, увеличенной длительной защиты материалов, подвергаемых воздействию микроорганизмов, лучшей совместимости с материалами, которые нужно защищать, или улучшенного токсикологического или экотоксикологического поведения.

Биоцидная композиция согласно изобретению обычно содержит МІТ и вышеупомянутый добавочный биоцидный активный ингредиент в массовом соотношении от 1:100 до 100:1, предпочтительно в массовом соотношении от 1:20 до 10:1.

МІТ и вышеупомянутый добавочный биоцидный активный ингредиент присутствуют в биоцидной композиции в общей концентрации, предпочтительно, от 0,1 до 100% масс., в частности, от 1 до 50% масс., особенно предпочтительно от 1 до 20% масс., причем в каждом случае исходя из всей биоцидной композиции.

Целесообразным является использование биоцидов композиции согласно изобретению в комбинации с полярной или неполярной жидкой средой. В этой связи, такая среда, например, может уже находиться в биоцидной композиции и/или в материале, который нужно защищать.

Предпочтительной полярной жидкой средой является вода, спирт, такой как алифатический спирт, имеющий от 1 до 4 атомов углерода, например, этанол и изопропанол, сложный эфир, гликоль, например, этиленгликоль, диэтиленгликоль, 1,2-пропиленгликоль, дипропиленгликоль и трипропиленгликоль, простой гликолевый эфир, например, бутилгликоль и бутилдигликоль, сложный гликолевый эфир, например, ацетат бутилдигликоля или моноизобутират 2,2,4-триметилпентандиола, полиэтиленгликоль, полипропиленгликоль, N,N-диметилформамид или смеси таких материалов.

Неполярными жидкими средами могут служить, например, ароматические соединения, предпочтительно ксилол, толуол и алкилбензолы, и парафины, неполярные сложные эфиры, такие как фталаты и сложные эфиры жирных кислот, эпоксидированные жирные кислоты и их производные и кремнийорганические масла.

Биоцидная композиция согласно изобретению также может быть объединена одновременно с полярной и неполярной жидкой средой.

В дополнение к МІТ и к другим вышеупомянутым биоцидным активным ингредиентам, биоцидная композиция согласно изобретению дополнительно может содержать один или более добавочных биоцидных активных ингредиентов, которые выбирают соответственно области применения. Специфические примеры таких добавочных биоцидных активных ингредиентов представлены ниже.

Бензиловый спирт

2,4-Дихлорбензиловый спирт

2-Феноксиэтанол

Полуацеталь формальдегида 2-феноксиэтанола

Фенилэтиловый спирт

5-Бром-5-нитро-1,3-диоксан

Диметилдидиметилгидантоин

- Глиоксаль  
 Глутардиальдегид  
 Сорбиновая кислота  
 Бензойная кислота  
 5 Салициловая кислота  
 п-Гидроксibenзойные сложные эфиры  
 Хлорацетамид  
 N-Метилхлорацетамид  
 Фенолы, такие как п-хлор-м-крезол  
 10 N-Метилмочевина  
 N,N'-Диметилмочевина  
 Бензилформаль  
 4,4-Диметил-1,3-оксазолидин  
 Производные 1,3,5-гексагидротриазина  
 15 Четвертичные аммониевые основания, такие как  
 Хлорид N-алкил-N,N-диметилбензиламмония и  
 Хлорид ди-н-децилдиметиламмония  
 Хлорид цетилпиридиния  
 Дигуанидин  
 20 Хлоргексидин  
 1,2-Дибром-2,4-дицианобутан  
 3,5-Дихлор-4-гидроксibenзальдегид  
 Полуацеталь формальдегида этиленгликоля  
 Тетра(гидроксиметил)фосфониевые соли  
 25 Дихлорфен  
 2,2-Дибром-3-нитрилопропионамид  
 3-Иод-2-пропинил-N-бутилкарбамат  
 Метил N-бензимидазол-2-илкарбамат  
 2-н-Октилизотиазолин-3-он  
 30 4,5-Дихлор-2-н-октилизотиазолин-3-он  
 4,5-Триметилен-2-метилизотиазолин-3-он  
 ди-N-метил-2,2'-дитиодибензамид  
 2-Тиоцианометилтиобензотиазол  
 С-формали, такие как  
 35 2-гидроксиметил-2-нитро-1,3-пропандиол  
 Метиленбистиоцианат  
 Продукты реакции аллантаина с формальдегидом.

Кроме того, биоцидная композиция согласно изобретению может содержать другие  
 обычные компоненты, которые в качестве добавок известны специалистам в области  
 40 биоцидных соединений. Примерами таких компонентов являются загустители,  
 противовспениватели, pH-регуляторы и стабилизаторы, отдушки, диспергирующие  
 реагенты, красители и стабилизаторы от обесцвечивания, например,  
 комплексообразующие реагенты, и от деградации активного ингредиента.

MIT является известным соединением и может быть получено, например, как описано в  
 45 патенте США 5466818. Полученный реакционный продукт может быть очищен, например,  
 колоночной хроматографией.

HCHO, как известно, является широко доступным коммерческим соединением.

BNP является коммерчески доступным, например, от компании BASF AG, под торговым  
 названием "Myacid® AS".

50 PMG доступно от компании Avecia под торговым названием "Vantocil IB".

OPP доступно от компании Bayer под торговым названием "Preventol O extra".

Пиритионы доступны от компании Arch Chemicals, например, ZnPy под торговым  
 названием "Zinc-Omadine" и NaPy под торговым названием "Natrium-Omadine". CuPy и FePy

могут быть получены известными способами путем взаимодействия NaPu с солями меди или солями железа соответственно.

ВВІТ доступно от компании Avesia под торговым названием "Vanquish 100".

НМВІТ может быть получен путем кристаллизации реакционной смеси формальдегида и ВІТ.

ВАС доступно от компании Thor GmbH под торговым названием "ВАС 50".

Биоцидная композиция согласно изобретению может быть использована в самых различных областях. Например, она может быть подходящей для использования в красках, грунтовках, лигносульфонатах, меловых суспензиях, клеях, фотохимических реактивах, казеинсодержащих продуктах, крахмалсодержащих продуктах, битумных эмульсиях, растворах поверхностно-активных веществ, топливе, очистителях, косметических продуктах, водных циклах, полимерных дисперсиях и охлаждающих смазывающих реагентах против воздействия, например, бактерий, гифомицетов, дрожжей и водорослей.

В таких материалах, которые нужно защищать, биоциды используют, в основном, в общей концентрации в интервале от 1 до 100000 ч/млн, предпочтительно от 10 до 10000 ч/млн исходя из всего материала, который нужно защищать.

При использовании на практике биоцидную композицию можно вводить либо в виде готовой смеси, либо путем отдельного добавления биоцидов и необязательных остальных компонентов композиции к материалу, который нужно защищать.

Примеры иллюстрируют изобретение.

Пример 1

Данный пример иллюстрирует синергизм действия комбинаций МІТ и НСНО в биоцидной композиции согласно изобретению.

С этой целью изготавливали водные смеси с различными концентрациями МІТ и НСНО и исследовали действие полученных смесей на микроорганизм *Pseudomonas aeruginosa*.

Кроме биоцидного компонента и воды водные смеси также содержали питательную среду, а именно, коммерчески доступный бульон Muller-Hinton. Плотность клеток составляла  $10^6$  клеток/мл. Время инкубации было 96 часов при 25°C. Каждый образец инкубировали в инкубаторе с перемешиванием при 120 об./мин.

В представленной ниже таблице I указаны используемые концентрации МІТ и НСНО. Из данной таблицы также видно, имеет ли место рост микробов (символ "+") или нет (символ "-").

Таким образом, в таблице I приведены также минимальные ингибирующие концентрации (MICs). Соответственно, величина MIC, составляющая 60 ч/млн, достигается при использовании только МІТ, и величина MIC, составляющая 100 ч/млн, достигается при использовании только НСНО. В сравнении с этим, величины MIC смесей, состоящих из МІТ и НСНО, значительно ниже, что свидетельствует о том, что комбинация МІТ и НСНО действует синергически.

40

Таблица I  
Pseudomonas aeruginosa: величины MIC смесей МІТ + НСНО при времени инкубации 96 ч/25°C

Концентрация МІТ (ч/млн)	Концентрация НСНО (ч/млн)								
	250	200	150	125	100	75	50	25	0
100	-	-	-	-	-	-	-	-	-
80	-	-	-	-	-	-	-	-	-
45	60	-	-	-	-	-	-	-	-
40	-	-	-	-	-	-	-	-	+
30	-	-	-	-	-	-	-	-	+
20	-	-	-	-	-	-	-	+	+
15	-	-	-	-	-	-	-	+	+
10	-	-	-	-	-	-	-	+	+
50	0	-	-	-	-	-	+	+	+

Полученный синергизм представлен цифровыми данными, используя расчеты синергического индекса, указанного в таблице II. Синергический индекс рассчитан методом F.C.Kull et al., Applied Microbiology, vol. 9 (1961), p. 538. В данном случае

синергический индекс вычисляли, используя следующую формулу:

$$\text{Синергический индекс SI} = Q_a/Q_A + Q_b/Q_B.$$

При употреблении указанной формулы к биоцидной системе, тестируемой в настоящем изобретении, параметры в формуле имеют следующие значения:

5  $Q_a$  = концентрация MIT в биоцидной смеси MIT/НСНО,

$Q_A$  = концентрация MIT в качестве единственного биоцида,

$Q_b$  = концентрация НСНО в биоцидной смеси MIT/НСНО,

$Q_B$  = концентрация НСНО в качестве единственного биоцида.

10 Если синергический индекс имеет величину выше 1, это означает, что имеет место антагонизм. Если синергический индекс составляет величину 1, это означает, что существует аддитивное действие двух биоцидов. Если синергический индекс составляет величину менее 1, это означает, что существует синергическое действие двух биоцидов.

15 Таблица II  
Pseudomonas aeruginosa: вычисление синергического индекса смеси MIT + НСНО при времени инкубации 96 ч/25°C

МИС при		Общая концентрация MIT+НСНО $Q_a+Q_b$ (ч/млн)	Концентрация		$Q_a/Q_A$	$Q_b/Q_B$	Синергический индекс $Q_a/Q_A + Q_b/Q_B$
Концентрация MIT $Q_a$ (ч/млн)	Концентрация НСНО $Q_b$ (ч/млн)		MIT (% масс.)	НСНО (% масс.)			
0	100	100	0,0	100,0	0,00	1,00	1,00
10	75	85	11,8	88,2	0,17	0,75	0,95
10	50	60	16,7	83,3	0,17	0,50	0,67
15	50	65	23,1	76,9	0,25	0,50	0,75
20	50	70	28,6	71,4	0,33	0,50	0,83
30	25	55	54,5	45,5	0,50	0,25	0,75
40	25	65	61,5	38,5	0,67	0,25	0,92
60	0	60	100,0	0,0	1,00	0,00	1,00

20

25

Как видно из таблицы II, оптимальный синергизм, т.е. самый низкий синергический индекс (0,67), смеси MIT/НСНО достигается при использовании смеси, состоящей из 16,7% масс. MIT и 83,3% масс. НСНО.

30 Пример 2

Аналогично примеру 1 был показан синергизм действия MIT и BNP по отношению к микроорганизму Pseudomonas aeruginosa.

И опять, экспериментальные партии содержали в качестве питательной среды бульон Muller-Hinton. Плотность клеток составляла  $10^6$  клеток/мл. Время инкубации было 72 часа при 25°C. Каждый образец инкубировали в инкубаторе с перемешиванием при 120 об./мин.

Из таблицы III ниже можно увидеть величины МИС тестируемой биоцидной композиции. Величина МИС составляла 40 ч/млн при использовании только MIT и 20 ч/млн при использовании только BNP.

40 Таблица III  
Pseudomonas aeruginosa: величины МИС смесей MIT + BNP при времени инкубации 72 часа/25°C

Концентрация MIT (ч/млн)	Концентрация BNP (ч/млн)							
	50	40	30	20	15	10	5	0
60	-	-	-	-	-	-	-	-
50	-	-	-	-	-	-	-	-
45 40	-	-	-	-	-	-	-	-
30	-	-	-	-	-	-	-	+
20	-	-	-	-	-	-	-	+
15	-	-	-	-	-	-	-	+
10	-	-	-	-	-	-	+	+
5	-	-	-	-	-	+	+	+
50 0	-	-	-	-	+	+	+	+

Синергизм достигался при одновременном применении MIT и BNP. Вычисление синергического индекса можно увидеть из таблицы IV. Таким образом, самый низкий

синергический индекс для *Pseudomonas aeruginosa* (0,63) был найден для смеси, состоящей из 75,0% масс. MIT и 25% масс. BNP.

5  
10

Таблица IV  
*Pseudomonas aeruginosa*: вычисление синергического индекса смеси MIT + BNP при времени инкубации 72 часа/25°C

МИС при		Общая концентрация MIT+BNP Q <sub>a</sub> +Q <sub>b</sub> (ч/млн)	Концентрация		Q <sub>a</sub> /Q <sub>A</sub>	Q <sub>b</sub> /Q <sub>B</sub>	Синергический индекс Q <sub>a</sub> /Q <sub>A</sub> + Q <sub>b</sub> /Q <sub>B</sub>
Концентрация MIT Q <sub>a</sub> (ч/млн)	Концентрация BNP Q <sub>b</sub> (ч/млн)		MIT (% масс.)	BNP (% масс.)			
0	20	20	0,0	100,0	0,00	1,00	1,00
5	15	20	25,0	75,0	0,13	0,75	0,88
10	10	20	50,0	50,0	0,25	0,50	0,75
15	5	20	75,0	25,0	0,38	0,25	0,63
20	5	25	80,0	20,0	0,50	0,25	0,75
40	0	40	100,0	0,0	1,00	0,00	1,00

15 **Пример 3**

Аналогично примеру 1 был продемонстрирован синергизм действия MIT и PMG по отношению к микроорганизму *Pseudomonas aeruginosa*.

И опять экспериментальные партии содержали в качестве питательной среды бульон Muller-Hinton. Плотность клеток составляла 10<sup>6</sup> клеток/мл. Время инкубации было 48 часов при 25°C. Каждый образец инкубировали в инкубаторе с перемешиванием при 120 об./мин.

Из таблицы V ниже можно увидеть величины МИС тестируемых биоцидных композиций. Величина МИС составляла 40 ч/млн при использовании только MIT и 30 ч/млн при использовании только PMG.

25  
30  
35

Таблица V  
*Pseudomonas aeruginosa*: величины МИС смесей MIT + PMG при времени инкубации 48 часов/25°C

Концентрация MIT (ч/млн)	Концентрация PMG (ч/млн)							
	100	75	50	40	30	20	10	0
50	-	-	-	-	-	-	-	-
40	-	-	-	-	-	-	-	-
30	-	-	-	-	-	-	-	+
20	-	-	-	-	-	-	-	+
15	-	-	-	-	-	-	-	+
10	-	-	-	-	-	-	-	+
7,5	-	-	-	-	-	-	-	+
5	-	-	-	-	-	-	-	+
0	-	-	-	-	-	+	+	+

Синергизм достигался при одновременном применении MIT и PMG. Вычисление синергического индекса можно увидеть из таблицы VI. Таким образом, самый низкий синергический индекс для *Pseudomonas aeruginosa* (0,46) был найден для смеси, состоящей из 33,3% масс. MIT и 66,7% масс. PMG.

45  
50

Таблица VI  
*Pseudomonas aeruginosa*: вычисление синергического индекса смеси MIT + PMG при времени инкубации 48 часов/25°C

МИС при		Общая концентрация MIT+PMG Q <sub>a</sub> +Q <sub>b</sub> (ч/млн)	Концентрация		Q <sub>a</sub> /Q <sub>A</sub>	Q <sub>b</sub> /Q <sub>B</sub>	Синергический индекс Q <sub>a</sub> /Q <sub>A</sub> + Q <sub>b</sub> /Q <sub>B</sub>
Концентрация MIT Q <sub>a</sub> (ч/млн)	Концентрация PMG Q <sub>b</sub> (ч/млн)		MIT (% масс.)	PMG (% масс.)			
0	30	30	0,0	100,0	0,00	1,00	1,00
5	20	25	20,0	80,0	0,13	0,67	0,79
5	10	15	33,3	66,7	0,13	0,33	0,46
7,5	10	17,5	42,9	57,1	0,19	0,33	0,52
10	10	20	50,0	50,0	0,25	0,33	0,58
15	10	25	60,0	40,0	0,38	0,33	0,71
20	10	30	66,7	33,3	0,50	0,33	0,83
40	0	40	100,0	0,0	1,00	0,00	1,00



## Пример 4

Аналогично примеру 1 был продемонстрирован синергизм действия MIT и OPP по отношению к микроорганизму *Pseudomonas aeruginosa*.

И опять экспериментальные партии содержали в качестве питательной среды бульон Muller-Hinton. Плотность клеток составляла  $10^6$  клеток/мл. Время инкубации было 72 часа при 25°C. Каждый образец инкубировали в инкубаторе с перемешиванием при 120 об./мин.

Из таблицы VII ниже можно увидеть величины MIC тестируемой биоцидной композиции. Величина MIC составляла 40 ч/млн при использовании только MIT и 750 ч/млн при использовании только OPP.

Концентрация MIT (ч/млн)	Концентрация OPP (ч/млн)											
	750	500	375	250	200	150	50	37,5	25	12,5	0	
50	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
40	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
30	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
25	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
20	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
15	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
12,5	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+
10	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+
7,5	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+
5	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2,5	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
0	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Синергизм достигался при одновременном применении MIT и OPP. Вычисление синергического индекса можно увидеть из таблицы VIII. Таким образом, самый низкий синергический индекс (0,52) для *Pseudomonas aeruginosa* был найден для смеси, состоящей из от 2,9 до 4,8% масс. MIT и от 97,1 до 95,2% масс. OPP.

MIC при		Общая концентрация MIT+OPP $Q_a+Q_b$ (ч/млн)	Концентрация		$Q_a/Q_A$	$Q_b/Q_B$	Синергический индекс $Q_a/Q_A + Q_b/Q_B$
Концентрация MIT $Q_a$ (ч/млн)	Концентрация OPP $Q_b$ (ч/млн)		MIT (% масс.)	OPP (% масс.)			
0	750	750	0,0	100,0	0,00	1,00	1,00
2,5	500	502,5	0,5	99,5	0,06	0,67	0,73
5	500	505	1,0	99,0	0,13	0,67	0,79
7,5	375	382,5	2,0	98,0	0,19	0,50	0,69
7,5	250	257,5	2,9	97,1	0,19	0,33	0,52
10	200	210	4,8	95,2	0,25	0,27	0,52
12,5	200	212,5	5,9	94,1	0,31	0,27	0,58
15	150	165	9,1	90,0	0,38	0,20	0,58
20	150	170	11,8	88,2	0,50	0,20	0,70
25	150	175	14,3	85,7	0,63	0,20	0,83
40	0	40	100,0	0,0	1,00	0,00	1,00

## Пример 5

Аналогично примеру 1 был продемонстрирован синергизм действия MIT и ZnPy по отношению к микроорганизму *Pseudomonas aeruginosa*.

И опять экспериментальные партии содержали в качестве питательной среды бульон Muller-Hinton. Плотность клеток составляла  $10^6$  клеток/мл. Время инкубации было 72 часа при 25°C. Каждый образец инкубировали в инкубаторе с перемешиванием при 120 об./мин.

Из таблицы IX ниже можно увидеть величины MIC тестируемой биоцидной композиции.

Величина MIC составляла 40 ч/млн при использовании только MIT и выше 100 ч/млн при использовании только ZnPy.

5  
10

Концентрация MIT (ч/млн)	Концентрация ZnPy (ч/млн)							
	100	75	50	40	30	20	10	0
100	-	-	-	-	-	-	-	-
80	-	-	-	-	-	-	-	-
60	-	-	-	-	-	-	-	-
40	-	-	-	-	-	-	-	-
30	-	-	-	-	-	-	-	+
20	-	-	-	-	-	-	-	+
15	-	-	-	-	-	-	-	+
10	-	-	-	-	-	-	-	+
0	+	+	+	+	+	+	+	+

15  
20

Синергизм достигался при одновременном применении MIT и ZnPy. Вычисление синергического индекса можно увидеть из таблицы X. В случае ZnPy величина MIC, равная 100 ч/млн, была использована в качестве основы для такого вычисления. Таким образом, самый низкий синергический индекс для Pseudomonas aeruginosa (0,35) был найден для смеси, состоящей из 50% масс. MIT и 50% масс. ZnPy.

25  
30

MIC при		Общая концентрация MIT+ZnPy Q <sub>a</sub> +Q <sub>b</sub> (ч/млн)	Концентрация		Q <sub>a</sub> /Q <sub>A</sub>	Q <sub>b</sub> /Q <sub>B</sub>	Синергический индекс Q <sub>a</sub> /Q <sub>A</sub> + Q <sub>b</sub> /Q <sub>B</sub>
Концентрация MIT Q <sub>a</sub> (ч/млн)	Концентрация ZnPy Q <sub>b</sub> (ч/млн)		MIT (% масс.)	ZnPy (% масс.)			
0	100	100	0,0	100,0	0,00	1,00	1,00
10	10	20	50,0	50,0	0,25	0,10	0,35
15	10	25	60,0	40,0	0,38	0,10	0,48
20	10	30	66,7	33,3	0,50	0,10	0,60
30	10	40	75,0	25,0	0,75	0,10	0,85
40	0	40	100,0	0,0	1,0	0,00	1,00

#### Пример 6

35 Аналогично примеру 1 был продемонстрирован синергизм действия MIT и NaPy по отношению к микроорганизму Pseudomonas aeruginosa.

И опять экспериментальные партии содержали в качестве питательной среды бульон Muller-Hinton. Плотность клеток составляла 10<sup>6</sup> клеток/мл. Время инкубации было 96 часов при 25°C. Каждый образец инкубировали в инкубаторе с перемешиванием при 120 об./мин.

40 Из таблицы XI ниже можно увидеть величины MIC тестируемой биоцидной композиции. Величина MIC составляла 60 ч/млн при использовании только MIT и 200 ч/млн при использовании только NaPy.

45  
50

Концентрация MIT (ч/млн)	Концентрация NaPy (ч/млн)							
	300	200	150	100	75	50	25	0
100	-	-	-	-	-	-	-	-
80	-	-	-	-	-	-	-	-
60	-	-	-	-	-	-	-	-
40	-	-	-	-	-	-	+	+
30	-	-	-	-	-	-	+	+
20	-	-	-	-	-	+	+	+
15	-	-	-	-	-	+	+	+
10	-	-	-	-	+	+	+	+
0	-	-	+	+	+	+	+	+

Синергизм достигался при одновременном применении MIT и NaPy. Вычисление синергического индекса можно увидеть из таблицы XII. Таким образом, самый низкий синергический индекс (0,63) для *Pseudomonas aeruginosa* был найден для смеси, состоящей из 16,7% масс. MIT и 83,3% масс. NaPy.

Таблица XII  
*Pseudomonas aeruginosa*: вычисление синергического индекса смеси MIT + NaPy при времени инкубации 96 часов/25°C

МИС при		Общая концентрация MIT+NaPy Q <sub>a</sub> +Q <sub>b</sub> (ч/млн)	Концентрация		Q <sub>a</sub> /Q <sub>A</sub>	Q <sub>b</sub> /Q <sub>B</sub>	Синергический индекс Q <sub>a</sub> /Q <sub>A</sub> + Q <sub>b</sub> /Q <sub>B</sub>
Концентрация MIT Q <sub>a</sub> (ч/млн)	Концентрация NaPy Q <sub>b</sub> (ч/млн)		MIT (% масс.)	NaPy (% масс.)			
0	200	200	0,0	100,0	0,00	1,00	1,00
10	150	160	6,3	93,8	0,17	0,75	0,92
10	100	110	9,1	90,9	0,17	0,50	0,67
15	75	90	16,7	83,3	0,25	0,38	0,63
20	75	95	21,1	78,9	0,33	0,38	0,71
30	50	80	37,5	62,5	0,50	0,25	0,75
40	50	90	44,4	55,6	0,67	0,25	0,92
60	0	60	100,0	0,0	1,00	0,00	1,00

#### Пример 7

Аналогично примеру 1 был продемонстрирован синергизм действия MIT и BBIT по отношению к микроорганизму *Pseudomonas aeruginosa*.

И опять экспериментальные партии содержали в качестве питательной среды бульон Muller-Hinton. Плотность клеток составляла 10<sup>6</sup> клеток/мл. Время инкубации было 72 часа при 25°C. Каждый образец инкубировали в инкубаторе с перемешиванием при 120 об./мин.

Из таблицы XIII ниже можно увидеть величины МИС тестируемой биоцидной композиции. Величина МИС составляла 40 ч/млн при использовании только MIT и свыше 500 ч/млн при использовании только BBIT.

Таблица XIII  
*Pseudomonas aeruginosa*: величины МИС смесей MIT + BBIT при времени инкубации 72 часа/25°C

Концентрация MIT (ч/млн)	Концентрация BBIT (ч/млн)							
	500	375	250	200	150	100	50	0
50	-	-	-	-	-	-	-	-
40	-	-	-	-	-	-	-	-
30	-	-	-	-	-	-	-	+
20	-	-	-	-	-	-	-	+
15	-	-	-	-	-	-	-	+
10	-	-	-	-	-	-	+	+
5	+	+	+	+	+	+	+	+
0	+	+	+	+	+	+	+	+

Синергизм достигался при совместном применении MIT и BBIT. Вычисление синергического индекса можно увидеть из таблицы XIV. В случае с BBIT величина МИС, составляющая 500 ч/млн, была использована в качестве основы для такого вычисления. Таким образом, самый низкий синергический индекс для *Pseudomonas aeruginosa* (0,45) был найден для смеси, состоящей из 9,1% масс. MIT и 90,9% масс. BBIT.

Таблица XIV  
*Pseudomonas aeruginosa*: вычисление синергического индекса смеси MIT + BBIT при времени инкубации 72 часа/25°C

МИС при		Общая концентрация MIT+BBIT Q <sub>a</sub> +Q <sub>b</sub> (ч/млн)	Концентрация		Q <sub>a</sub> /Q <sub>A</sub>	Q <sub>b</sub> /Q <sub>B</sub>	Синергический индекс Q <sub>a</sub> /Q <sub>A</sub> + Q <sub>b</sub> /Q <sub>B</sub>
Концентрация MIT Q <sub>a</sub> (ч/млн)	Концентрация BBIT Q <sub>b</sub> (ч/млн)		MIT (% масс.)	BBIT (% масс.)			
0	500	500	0,0	100,0	0,00	1,00	1,00
10	100	110	9,1	90,9	0,25	0,20	0,45
15	50	65	23,1	76,9	0,38	0,10	0,48

20	50	70	28,6	71,4	0,50	0,10	0,60
30	50	80	37,5	62,5	0,75	0,10	0,85
40	0	40	100,0	0,0	1,00	0,00	1,00

Пример 8

5 Синергизм действия MIT и HMBIT по отношению к микроорганизму *Pseudomonas aeruginosa* был продемонстрирован аналогично тому, как описано в примере 1.

И опять экспериментальные партии содержали в качестве питательной среды бульон Muller-Hinton. Плотность клеток составляла  $10^6$  микроорганизмов/мл. Время инкубации было 48 часов при 30°C. Каждый образец инкубировали в инкубаторе с перемешиванием при 120 об./мин.

В таблице XV ниже представлены величины MIC тестируемой биоцидной композиции. При использовании только MIT величина MIC составляла 50 ч/млн и при использовании только HMBIT она была 150 ч/млн.

15

Таблица XV  
*Pseudomonas aeruginosa*: величины MIC смесей MIT + HMBIT при времени инкубации 48 часов/30°C

Концентрация MIT (ч/млн)	Концентрация HMBIT (ч/млн)							
	150	100	75	50	25	10	5	0
50	-	-	-	-	-	-	-	-
40	-	-	-	-	-	-	+	+
30	-	-	-	-	-	+	+	+
20	-	-	-	-	+	+	+	+
15	-	-	-	-	+	+	+	+
10	-	-	+	+	+	+	+	+
5	-	-	+	+	+	+	+	+
0	-	+	+	+	+	+	+	+

20

25

Синергизм достигался при одновременном применении MIT и HMBIT. Вычисление синергического индекса можно увидеть из таблицы XVI. Согласно данной таблице, самый низкий синергический индекс (0,63) для *Pseudomonas aeruginosa* был найден для смеси, состоящей из 23,1% масс. MIT и 76,9% масс. HMBIT.

30

Таблица XVI  
*Pseudomonas aeruginosa*: вычисление синергического индекса смеси MIT + HMBIT при времени инкубации 48 часов/30°C

MIC при		Общая концентрация MIT+HMBIT Q <sub>a</sub> +Q <sub>b</sub> (ч/млн)	Концентрация		Q <sub>a</sub> /Q <sub>A</sub>	Q <sub>b</sub> /Q <sub>B</sub>	Синергический индекс Q <sub>a</sub> /Q <sub>A</sub> + Q <sub>b</sub> /Q <sub>B</sub>
Концентрация MIT Q <sub>a</sub> (ч/млн)	Концентрация HMBIT Q <sub>b</sub> (ч/млн)		MIT (% масс.)	HMBIT (% масс.)			
0	150	150	0,0	100,0	0,00	1,00	1,00
5	100	105	4,8	95,2	0,10	0,67	0,77
15	75	90	16,7	83,3	0,30	0,50	0,80
15	50	65	23,1	76,9	0,30	0,33	0,63
20	50	70	28,6	71,4	0,40	0,33	0,73
30	25	55	54,5	45,5	0,60	0,17	0,77
40	10	50	80,0	20,0	0,80	0,07	0,87
50	0	50	100,0	0,0	1,00	0,00	1,00

35

40

Пример 9

45 Синергизм действия MIT и BAC по отношению к микроорганизму *Pseudomonas aeruginosa* был продемонстрирован аналогично тому, как описано в примере 1.

И опять экспериментальные партии содержали в качестве питательной среды бульон Muller-Hinton. Плотность клеток составляла  $10^6$  микроорганизмов/мл. Время инкубации было 48 часов при 25°C. Каждый образец инкубировали в инкубаторе с перемешиванием при 120 об./мин.

50

В таблице XVII ниже представлены величины MIC тестируемой биоцидной композиции. При использовании только MIT величина MIC составляла 40 ч/млн и при использовании только BAC она была 80 ч/млн.

5

10

Концентрация MIT (ч/млн)	Концентрация BAC (ч/млн)								
	100	80	60	50	40	30	20	10	0
60	-	-	-	-	-	-	-	-	-
50	-	-	-	-	-	-	-	-	-
40	-	-	-	-	-	-	-	-	-
30	-	-	-	-	-	-	-	-	+
20	-	-	-	-	-	-	-	-	+
15	-	-	-	-	-	+	+	+	+
10	-	-	-	-	-	+	+	+	+
5	-	-	-	-	-	+	+	+	+
0	-	-	+	+	+	+	+	+	+

15

Синергизм достигался при одновременном применении MIT и BAC. Вычисление синергического индекса можно увидеть из таблицы XVIII. Согласно данной таблице, самый низкий синергический индекс (0,63) для Pseudomonas aeruginosa был найден для смеси, состоящей из 11,1% масс. MIT и 88,9% масс. BAC, и для смеси, состоящей из 66,7% масс. MIT и 33,3% масс. BAC.

20

25

30

MIC при		Общая концентрация MIT+BAC Q <sub>a</sub> +Q <sub>b</sub> (ч/млн)	Концентрация		Q <sub>a</sub> /Q <sub>A</sub>	Q <sub>b</sub> /Q <sub>B</sub>	Синергический индекс Q <sub>a</sub> /Q <sub>A</sub> + Q <sub>b</sub> /Q <sub>B</sub>
Концентрация MIT Q <sub>a</sub> (ч/млн)	Концентрация BAC Q <sub>b</sub> (ч/млн)		MIT (% масс.)	BAC (% масс.)			
0	80	80	0,0	100,0	0,00	1,00	1,00
5	60	65	7,7	92,3	0,13	0,75	0,88
5	50	55	9,1	90,9	0,13	0,63	0,75
5	40	45	11,1	88,9	0,13	0,50	0,63
10	40	50	20,0	80,0	0,25	0,50	0,75
15	40	55	27,3	72,7	0,38	0,50	0,88
20	30	50	40,0	60,0	0,50	0,38	0,88
20	20	40	50,0	50,0	0,50	0,25	0,75
20	10	30	66,7	33,3	0,50	0,13	0,63
30	10	40	75,0	25,0	0,75	0,13	0,88
40	0	40	100,00	0,0	1,00	0,00	1,00

#### 35 Формула изобретения

1. Композиция для борьбы с микроорганизмами, содержащая 2-метилизотиазолин-3-он в качестве биоцидного активного ингредиента и, по крайней мере, один добавочный биоцидный активный ингредиент в качестве добавки к материалам, способным подвергаться воздействию вредных микроорганизмов, отличающаяся тем, что в качестве добавочного биоцидного активного ингредиента композиция содержит биоцидный активный ингредиент, выбранный из формальдегида или вещества, высвобождающего формальдегид, 2-бром-2-нитро-1,3-пропандиола, полигексаметиленбигуанида, о-фенилфенола, пиритиона цинка, железа, меди, N-бутил-1,2-бензоизотиазолин-3-она, N-гидроксиметил-1,2-бензоизотиазолин-3-она, где 2-метилизотиазолин-3-он и добавочный биоцидный активный ингредиент присутствуют в массовом соотношении 1:100-100:1.

2. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что в качестве добавочного биоцидного активного ингредиента она содержит формальдегид или вещество, высвобождающее формальдегид.

3. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что в качестве добавочного биоцидного активного ингредиента она содержит 2-бром-2-нитро-1,3-пропандиол.

4. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что в качестве добавочного биоцидного активного ингредиента она содержит полигексаметилен-бигуанид.

5. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что в качестве добавочного биоцидного активного ингредиента она содержит о-фенилфенол.

6. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что в качестве добавочного биоцидного активного ингредиента она содержит пиритион.

5 7. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что в качестве добавочного биоцидного активного ингредиента она содержит N-бутил-1,2-бензоизотиазолин-3-он.

8. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что в качестве добавочного биоцидного активного ингредиента она содержит N-гидроксиметил-1,2-бензоизотиазолин-3-он.

10 9. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что 2-метилизотиазолин-3-он и добавочный биоцидный активный ингредиент присутствуют в массовом соотношении от 20:80 до 80:20.

10. Композиция по любому из пп.1-9, отличающаяся тем, что 2-метилизотиазолин-3-он присутствует в концентрации от 1 до 50 мас.% исходя из всей композиции.

15 11. Композиция по любому из пп.1-10, отличающаяся тем, что добавочный биоцидный активный ингредиент присутствует в концентрации от 1 до 50 мас.% исходя из всей композиции.

12. Композиция по любому из пп.1-9, отличающаяся тем, что 2-метилизотиазолин-3-он и добавочный биоцидный активный ингредиент присутствуют в общей концентрации от 0,1 до 100 мас.% исходя из всей композиции.

20 13. Композиция по п.12, отличающаяся тем, что 2-метилизотиазолин-3-он и добавочный биоцидный активный ингредиент присутствуют в общей концентрации от 1 до 50 мас.% исходя из всей композиции.

14. Композиция по любому из пп.1-13, отличающаяся тем, что в ней присутствует полярная жидкая среда.

15. Композиция по п.14, отличающаяся тем, что полярной жидкой средой является вода.

25 16. Применение композиции по любому из пп.1-15 для борьбы с вредными микроорганизмами.

30

35

40

45

50