



NORGE

(12) **UTLEGNINGSSKRIFT**

(19) NO

(11) **179992**

(13) B

(51) Int Cl⁶ A 01 N 37/34, 43/80

Styret for det industrielle rettsvern

(21) Søknadsnr	911674	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	
(22) Inng. dag	26.04.91	(85) Videreføringdag	
(24) Løpedag	26.04.91	(30) Prioritet	27.04.90, GB, 9009529
(41) Alm. tilgj.	28.10.91		27.04.90, GB, 9009530
(44) Utlegningsdato	21.10.96		

(71) Søker	Zeneca Ltd, Imperial Chemical House, Millbank, London SW1P 3JF, England, GB
(72) Oppfinner	Fraser Forrest Morpeth, Bury, Lancashire, England, GB
(74) Fullmektig	Dag Dawes, Bryn & Aarflot AS, 0104 OSLO

(54) Benevnelse **Biocid blanding og anvendelse derav**

(56) Anførte publikasjoner Ingen

(57) Sammendrag Blanding som inneholder et 4,5-polymetylen-4-isotiazolin-3-on og enten et 2-halogen-2-halogenmetylglutaronitril eller et definert isotiazolinon som er forskjellig fra 4,5-polymetylen-4-isotiazolin-3-on og som kan være et 4,5-eventuelt halogenert N-alkylisotiazolin-3-on. Blandingene har antimikrobiell aktivitet, og visse kombinasjoner er overraskende effektive mot bakterier.

Biocid blanding og anvendelse derav

Foreliggende oppfinnelse vedrører blandinger som er nyttige som industrielle biocider og anvendelse av disse for inhibering av veksten av mikroorganismer på eller i et medium.

Industrielle biocider kan anvendes til å forhindre industrielle ødeleggelser, spesielt slike som forårsakes av bakterier og sopp. Industrielle biocider finner anvendelse ved konservering av maling, latekser, klebemidler, lær, tre, metallbearbeidende fluider og kjølevann.

En gruppe av forbindelser som kan anvendes som industrielt biocid, er basert på isotiazolinonstrukturen. Det er mange beskrivelser av isotiazolinonderivater som hevdes å ha anvendbare biocid egenskaper. US patent 3.761.488 beskriver isotiazolinonderivater hvori alkyl, alkenyl, alkynyl, sykloalkyl, aralkyl eller arylgrupper, som eventuelt kan være substiuert, er bundet til nitrogenatomet og 4- og 5-stillingene er usubstituert eller er substituert med halogen eller lavere alkylgrupper. US patent 4.165.318 beskriver en løsning av et isotiazolin-3-on i et polart organisk løsningsmiddel, hvori løsningen også inneholder en stabiliserende mengde formaldehyd. Stabilisering av lignende forbindelser blir også hevdet i US patent 4.067.878 hvor den stabiliserende forbindelse er et nitritt eller et nitrat av et metallkation. Britisk patentsøknad 2.087.388 beskriver 4,5-polymetylen-4-isotiazolin-3-oner og derivater derav hvori polymetylenkjeden har tre eller fire karbonatomer.

Ytterligere en gruppe forbindelser som har funnet anvendelse som industrielle biocider er 2-halogen-2-halogenmetyl-glutarnitrilene. Slike forbindelser er beskrevet og gjort krav på blant annet i USP 3.833.731.

Forbindelser og blandinger av foregående typer, og beslektede forbindelser av den samme generelle type, er effektive i varierende grad, avhengig av den spesielle forbindelse eller blanding, mot en rekke bakterier og/eller

sopp. For imidlertid å redusere kostnadene ved anvendelse av disse forbindelser er det ønskelig å forbedre deres effektivitet som antimikrobielle stoffer.

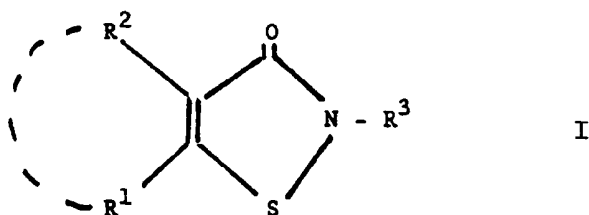
Det er blitt foreslått blandinger som inneholder mer enn en forbindelse som har antimikrobielle egenskaper. Vanligvis vil slike forbindelser vise en samling av egenskapene til de forbindelser som er tilstede i blandingen. Typisk vil slike blandinger inneholde en forbindelse som har nyttige antibakterielle egenskaper sammen med en anderledes forbindelse som har nyttige antisopegenskaper.

Vi har nå funnet at visse blandinger har overraskende nyttige antimikrobielle og spesielt antibakterie-egenskaper.

Ifølge den foreliggende oppfinnelse tilveiebringes således en blanding som omfatter

- (a) minst ett 4,5-polymetylen-4-isotiazolin-3-on eller et derivat derav, og
- (b) minst ett 2-halogen-2-halogenmetylglutarnitril, eller
- (c) minst ett isotiazolin-3-on-derivat som ikke inneholder en sammensmeltet ring forbundet med isotiazolringen.

4,5-Polymetylen-4-isotiazolin-3-on-derivatet som er komponent a) i blandingen, er typisk en forbindelse med den generelle formel I

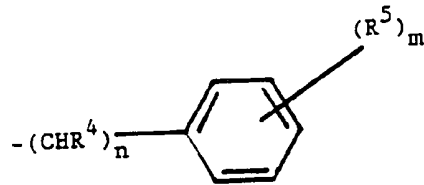


hvor:

R¹ og R² tilsammen representerer en polymetylenkjede som har 3 eller 4 karbonatomer som eventuelt er substituert med minst ett lavere alkylradikal som har fra 1 til 4 karbonatomer;

R³ representerer hydrogen; en lineær eller forgrenet alkylgruppe som har fra 1 til 12 karbonatomer; en lineær eller

forgrenet alkylgruppe som har fra 1 til 3 karbonatomer substituert med én eller flere hydroksylgrupper; en alkenylgruppe som har fra 3 til 6 karbonatomer; et radikal med formelen



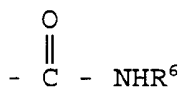
hvor:

n er 0 eller 1;

m er 1 eller 2;

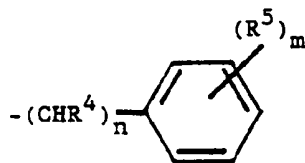
R^4 representerer hydrogen eller en lavere alkylgruppe; og

R^5 representerer hydrogen, lavere alkyl, nitro, trifluor-metyl eller halogen, fortrinnsvis klor, brom eller jod; cykloalkyl som har fra 3 til 6 karbonatomer; og et radikal med formelen



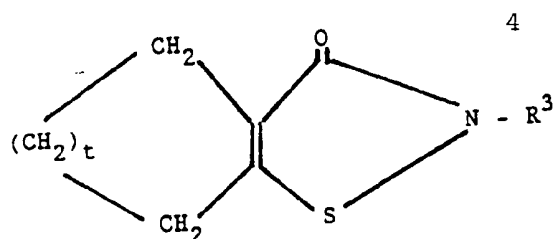
hvor

R^6 representerer hydrogen, lineær eller forgrenet alkyl som har fra 1 til 12 karbonatomer eller et radikal med formelen



som definert ovenfor, og deres salter eller komplekser med en mineralsyre eller en organisk syre, eller med en base.

I en foretrukket utførelse ifølge oppfinnelsen kan 4,5-polymetylen-4-isotiazolin-3-on representeres ved den generelle formelen II



II

hvor

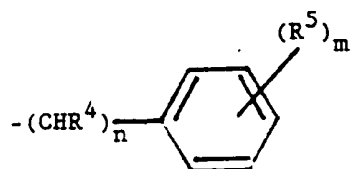
t er 1 eller 2, og R^3 er som definert ovenfor. Disse forbindelser er således derivater av 4,5-trimetylen- eller 4,5-tetrametylen-4-isotiazolin-3-oner.

R^3 i formlene I og II kan være en lineær eller forgrenet alkylgruppe, såsom metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tert-butyl, heksyl, oktyl eller dodecyl.

Når R^3 betyr alkyl substituert med én eller flere hydroksylgrupper, omfatter denne f.eks. hydroksymetyl, 2-hydroksyetyl, 2-hydroksypropyl og 1,2-dihydroksypropyl.

Som eksempel på alkenyl som representert ved R^3 , kan nevnes allyl.

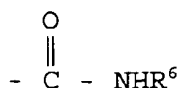
Når R^3 betyr et radikal med formelen



kan dette være f.eks. fenyl, klorfenyl, 2,4-diklorfenyl, benzyl, 4-klorbenzyl eller 2,4-diklorbenzyl.

Når R^3 betyr cykloalkyl som har fra 3 til 6 karbonatomer, kan dette f.eks. være cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl eller cykloheksyl.

Når R^3 betyr et radikal med formelen



kan det være karbamoyl, N-metylkarbamoyl, N-etylkarbamoyl, N-isopropylkarbamoyl, N-propylkarbamoyl, N-fenylkarbamoyl, N-cykloheksylkarbamoyl, N-butylkarbamoyl eller N-oktylkarbamoyl.

Til slutt, når forbindelsen med formelen I danner et kompleks med en base, er R^3 et kation. Dette kation kan ha en valens på mer enn én, men er spesielt et enverdig kation såsom

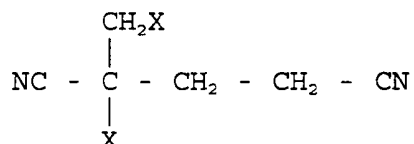
et alkalimetall, et amin eller kvaternært ammoniumkation.

De salter som dannes mellom forbindelsen med formelen I og en mineralsyre eller organisk syre, og de komplekser som dannes mellom forbindelsen med formelen I og en base, er vanligvis vannløselige og kan derfor anvendes i vandig løsning.

Betegnelsen lavere alkyl representert ved R^4 ovenfor omfatter lineære eller forgrenede alkylkjeder inneholdende opp til 4 karbonatomer såsom metyl, etyl, isopropyl, butyl og tertiær butyl.

Som spesifikke eksempler på forbindelser som kan anvendes som komponent (a) av blandingen ifølge den foreliggende oppfinnelse, kan nevnes 2-metyl-4,5-trimetylenisotiazolin-3-on (formel II, hvori t er 1 og R^3 er metyl), og 4,5-trimetylenisotiazolin-3-on (formel II, hvori t er 1 og R^3 er hydrogen).

Komponent (b) i blandingen ifølge den foreliggende oppfinnelse er i det minste en forbindelse med den generelle formel



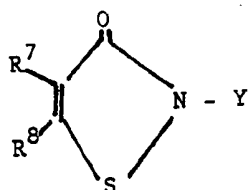
hvori

hver X, som kan være de samme eller forskjellige, er et halogenatom, spesielt klor eller brom.

Fortrinnsvis er begge X-substituentene det samme halogen, og er spesielt bromatomer.

Som eksempler kan det nevnes 2-klor-2-klormetyl-glutarnitril og spesielt 2-brom-2-brommetyl-glutarnitril.

Komponenten (c) i blandingen er et isotiazolin-3-on med den generelle formel III



III

hvor

Y er et hydrogenatom, en alkyl, substituert alkyl, alkenyl, alkynyl, cykloalkyl, aralkyl eller arylgruppe;

R⁷ er hydrogen, halogen eller en alkylgruppe; og

R⁸ er hydrogen, halogen eller en alkylgruppe.

Når Y er alkyl, er den fortrinnsvis en alkylgruppe inneholdende fra 1 til 18 karbonatomer og spesielt fra 1 til 4 karbonatomer og spesielt en metylgruppe.

Når Y er cykloalkyl, er den fortrinnsvis en cykloalkylgruppe inneholdende fra 3 til 12 karbonatomer og spesielt fra 3 til 8 karbonatomer og spesielt en cykloheksylgruppe.

Når Y er alkyl eller aralkyl, inneholder den fortrinnsvis opp til 10 karbonatomer. Selve arylgruppene kan også bære substituenten såsom halogen, spesielt klor, eller alkyl eller alkoksygrupper inneholdende opp til 4 karbonatomer, såsom metyl og metoksy.

Når R⁷ og/eller R⁸ er halogen, er den fortrinnsvis klor eller brom, og når R⁷ og/eller R⁸ er alkyl, er den spesielt en alkylgruppe inneholdende fra 1 til 4 karbonatomer, og spesielt metyl.

Spesielt viktige innenfor denne gruppen av forbindelser er de hvor Y betyr en lineær eller forgrenet alkylgruppe inneholdende opp til 8 karbonatomer, og hvor R⁷ og R⁸ uavhengig betyr hydrogen eller klor. Som spesifikke eksempler på forbindelser som således kan anvendes som komponent (c) i blandingen ifølge den foreliggende oppfinnelse, kan nevnes 2-metylisotiazolin-3-on (formel III, hvor Y er metyl, R⁷ og R⁸ begge er hydrogen), 5-klor-2-metyl-isotiazolin-3-on (formel III, hvor Y er metyl, R⁷ er klor og R⁸ er hydrogen) og 4,5-diklor-2-metyl-isotiazolin-3-on (formel III, hvor Y er metyl, R⁷ og R⁸ begge er klor). Slike forbindelser kan representere komponenten (c) i blandingen ifølge den foreliggende oppfinnelse som individuelle kjemiske forbindelser eller de kan være tilstede i kombinasjon.

Som en spesiell utførelse ifølge den foreliggende oppfinnelse tilveiebringes en blanding omfattende 2-metyl-4,5-

trimetylen-4-isotiazolin-3-on og 2-brom-2-brommetyl-glutarnitril.

Ytterligere en spesielt anvendbar kombinasjon er blitt funnet å være en som omfatter 2-metyl-4,5-trimetylen-4-isotiazolin-3-on sammen med minst én av 2-metyl-isotiazolin-3-on, 5-klor-2-metyl-isotiazolin-3-on og 4,5-diklor-2-metyl-isotiazolin-3-on.

I forskjellige typer av anvendelser er det ofte nødvendig eller beleilig å formulere isotiazolin-3-on som representert ved formel I eller formel III i løsning, spesielt ved anvendelse av vann eller polare organiske løsningsmidler såsom alkoholer. Selv om en slik formulering ikke har noen virkning på stabiliteten eller funksjonen av isotiazolin-3-oner som antimikrobielle midler dersom de anvendes relativt raskt, kan forlenget lagring av de formulerte løsninger, spesielt ved forhøyet temperatur, føre til kjemisk spalting av isotiazolin-3-on, og således føre til redusert biocid effektivitet. Det er derfor vanlig å stabilisere slike formuleringer ved tilsetning av nitritt eller nitratsalter av metaller. Det er også mulig å stabilisere slike forbindelser ved tilstedeværelse av formaldehyd eller forbindelser som avgir formaldehyd.

Når isotiazolin-3-oner ifølge de foran nevnte strukturer som representert ved formlene I og III blir anvendt i vandig løsning, kan deres løselighet forbedres ved å danne deres salter med sterke organiske og/eller uorganiske syrer såsom saltsyre, svovelsyre, ravsyre og sitronsyre.

De relative forhold mellom komponentene i blandingen kan variere, og blandinger med nyttige egenskaper kan oppnås som inneholder fra 1 vektdel av komponent (a) eller av komponent (b) eller komponent (c) og tilsvarende opp til 2000 vektdeler av komponent (b) eller komponent (c) eller komponent (a). De foretrukne mengdeforhold er avhengig av de forbindelser som anvendes som komponent (a) og komponent (b) eller komponent (c) og også av det spesielle system hvori blandingen skal anvendes.

Vanligvis vil blandingen omfattende komponentene (a) og

(b) inneholde én del av komponenten (a) og minst 20 vektdeler av komponent (b) og spesielt én del av komponent (a) og minst 100 vektdeler av komponent (b). Typisk vil blandingen inneholdende komponent (a) og komponent (b) inneholde 1 vektdel av komponent (a) og ikke mer enn 800 vektdeler av komponent (b). Spesielt nyttige virkninger er blitt oppnådd med blandinger inneholdende én del av komponent (a) og ikke mer enn 600 vektdeler av komponent (b).

Vanligvis vil de blandinger som inneholder komponent (a) og komponent (c) inneholde minst 1 vektdel av en komponent og ikke mer enn 100 vektdeler av den andre komponent.

Spesielt foretrukne blandinger omfattende komponent (a) og komponent (c) er de hvor forholdet av komponent (a) til komponent (c) er mellom 1:10 og 10:1 og fortrinnsvis mellom 1:5 og 5:1 såsom f.eks. 1:1.

Blandingene ifølge den foreliggende oppfinnelse har antimikrobielle egenskaper. Det er funnet at blandningene ifølge den foreliggende oppfinnelse er aktive mot både bakterier og sopp, og er spesielt aktive mot bakterier. Dessuten er blandningene ifølge den foreliggende oppfinnelse slik at summen av den fraksjonelle inhiberende konsentrasjon (FIC) for alle komponentene i blandingen er mindre enn 1, og med foretrukne blandinger er mindre enn 0,9. Spesielt foretrukne blandinger er de blandinger som inneholder komponent (a) og komponent (b), hvori summen av FIC for alle komponentene i blandingen ikke er høyere enn 0,7. FIC er forholdet av konsentrasjonen av en enkelt komponent til den minimalt inhiberende konsentrasjonen av denne komponent. Det vil forstås at dersom verdien av summen av FIC for alle komponentene i blandingen er mindre enn 1, er blandingen synergistisk, og graden av synergi er angitt ved den verdi hvorved summen av FIC-verdiene er under 1. Det er funnet at noen blandinger ifølge den foreliggende oppfinnelse er slik at summen av FIC-verdiene er mindre enn 0,7.

Når det gjelder blandinger som inneholder komponent (a) og komponent (c), blir spesielt de blandinger foretrukket hvori summen av FIC-verdiene er mindre enn 0,6.

Blandingene ifølge den foreliggende oppfinnelse har antimikrobielle egenskaper, og er egnet for anvendelse som industrielle biocider. De gir god beskyttelse i våt tilstand, og kan derfor anvendes som koserveringsmiddel for skjærefluider og også i kjølevannsanvendelser. De kan også anvendes i papirfabrikkenes væskesystemer. Dessuten kan blandingen anvendes til å beskytte industrielt viktige blandinger, spesielt vannbaserte blandinger, som anvendes til farging, såsom fargestoffer og trykkfarger. De kan også anvendes i den agrokjemiske industri til konservering av blandinger såsom herbicider og pesticider i flytbar tilstand.

Enda viktigere anvendelser av blandingene ifølge den foreliggende oppfinnelse omfatter deres anvendelse i hydrokarbonfluider såsom dieselmotorer. De kan også innbefattes i klebemidler for å inhibere mikrobielle ødeleggelser.

Konservering av tre og lær er enda en annen viktig anvendelse av blandingene.

Spesielt viktig er anvendelsen av blandingene ifølge den foreliggende oppfinnelse i malinger, spesielt i vannbaserte latekser.

En spesielt foretrukket anvendelse av blandingene ifølge den foreliggende oppfinnelse er konservering av polyvinylakrylat og spesielt akryllatekser, spesielt dem hvis pH er over 7, og spesielt de som inneholder ammoniakk eller aminer.

De stoffer som er komponent (a) og komponent (b) i blandingen ifølge den foreliggende oppfinnelse, er løselige i mange polare løsningsmidler, selv om løseligheten er avhengig av karakteren av de spesielle forbindelser som er tilstede i blandingen. Mange av forbindelsene er imidlertid løselige i vann, alkoholer, etere, ketoner og andre polare løsningsmidler eller blandinger derav.

Blandingene ifølge den foreliggende oppfinnelse kan anvendes alene som antimikrobielt stoff, men kan også anvendes i, eller på et egnet bærer materiale.

Som et ytterligere trekk ifølge den foreliggende oppfinnelse tilveiebringes således en biocid blanding omfattende en bærer og en effektiv mengde av en blanding av komponent (a)

og komponent (b) eller komponent (c) i samsvar med oppfinnelsen.

Bæreren er typisk et stoff som viser liten, om noen antimikrobiell aktivitet, og kan være, eller innbefatte, et stoff som er mottagelig for vekst av mikroorganismer, spesielt bakterier. Bæreren er fortrinnsvis et flytende medium, og biocidblandingen kan være en løsning, en oppslemming eller emulsjon av blandingen av komponentene (a) og (b) i en flytende bærer. Bæreren kan være vann, hvori én eller alle av komponentene (a), (b) og (c) er løselige, eller kan være en væske såsom eddiksyre, N,N-dimetylformamid, propylenglykol, dimetylsulfoksyd eller N-metyl-2-pyrrolidon hvori minst én, og fortrinnsvis alle av komponentene (a), (b) og (c) er løselige. Alternativt kan det anvendes en blanding av væsker, hvorav én er et løsningsmiddel for komponent (a), (b) og (c), og den andre er et ikke-løsningsmiddel for alle komponentene, og ved anvendelse av disse vil blandingen typisk omfatte en emulsjon eller dråper av en løsning av komponentene (a), (b) og (c) i løsningsmiddelet for disse, dispergert i ikkeløsningsmiddelet. Dersom det anvendes en oppslemming eller emulsjon, vil denne passende inneholde et overflateaktivt middel som effektivt vil holde den ikke-kontinuerlige fase som en oppslemming eller emulsjon. Et hvilket som helst overflateaktivt middel som er kjent for anvendelse i biocide blandinger kan anvendes i et slikt system, f.eks. alkylenyoksydaddukter av fettalkoholer, alkylfenoler og aminer såsom etylendiamin.

Selv om det er fordelaktig ved anvendelse av blandingen ifølge den foreliggende oppfinnelse å tilsette komponent (a) og komponent (b) eller komponent (c) samtidig, vil man forstå at under visse omstendigheter kan det være fordelaktig å tilsette komponent (a) og komponent (b) eller komponent (c) etter hverandre.

Den mengde av blandingen som er tilstede i biocidblandingen, kan være akkurat tilstrekkelig til å ha antimikrobiell virkning, eller blandingen kan være tilstede i betydelig større andel. Man vil forstå at den biocide blanding kan tilveiebringes som en konsentrert løsning som deretter

fortynnnes for anvendelse som antimikrobielt materiale. De høyere konsentrasjoner av biocid-blandingen er nyttige f.eks. ved bulk-transport av blandingen. Menden av blandingen av komponentene (a) og (b) eller (c) som er tilstede i biocid-blandingen vil således typisk være i området fra 0,0001% opp til 30 vekt-% av biocidblandingen.

Blandingen ifølge den foreliggende oppfinnelse er spesielt effektiv til å gi antibakteriell virkning. Blandingene kan således anvendes for behandling av forskjellige medier for å inhibere veksten av mikroorganismer.

Som et ytterligere trekk ifølge den foreliggende oppfinnelse tilveiebringes en fremgangsmåte for inhibering av veksten av mikroorganismer på, eller i, et medium som omfatter behandling av mediet med en blanding av komponentene (a) og (b) eller (c) som definert heri tidligere.

Blandingen kan anvendes under betingelser hvori mikroorganismene vokser og forårsaker problemer. Systemer hvori mikroorganismene forårsaker problemer, omfatter flytende, spesielt vandige systemer, såsom kjølevannsvæsker, væsker i papirfabrikker, metallbearbeidingsfluider, smøremidler for geologisk boring, polymeremulsjoner og overflatebelegg-blandinger såsom maling, ferniss og lakk og også faste stoffer såsom tre og lær. Blandingen ifølge den foreliggende oppfinnelse kan innbefattes i slike stoffer for å gi antimikrobiell virkning. Mengden av blandingen er typisk i området fra 0,0001 opp til 10%, fortrinnsvis 0,001 opp til 5% og spesielt 0,002 til 1 vekt-% av blandingen i forhold til det system som den blir tilsatt. I mange tilfeller har man oppnådd mikrobiell inhibering med mellom 0,005% og 0,1 vekt-% av blandingen.

Komponentene (a) og (b) eller (c) i blandingen ifølge den foreliggende oppfinnelse kan være de eneste antimikrobielle forbindelser eller kan anvendes sammen med ytterligere forbindelser som har antimikrobielle egenskaper. Blandingen kan inneholde mer enn én forbindelse som er komponent (a) sammen med en eller flere forbindelser som er enten komponent (b) eller komponent (c). Alternativt kan det anvendes en blanding

av komponentene (a) og (b) eller (c) i samsvar med den foreliggende oppfinnelse sammen med en eller flere kjente antimikrobielle forbindelser. Anvendelse av en blanding av antimikrobielle forbindelser kan gi en blanding som har et bredere antimikrobielt spektrum og følgelig en som er mere generelt effektiv enn komponentene derav. Det kjente antimikrobielle middel kan være ett som har antibakteriell, antisopp, antialge eller andre antimikrobielle egenskaper. Sammensetningen av blandingen ifølge den foreliggende oppfinnelse med andre antimikrobielle forbindelser inneholder typisk fra 1 til 99 vekt-%, i forhold til vekten av de samlede antimikrobielle aktive forbindelser, av blandingen av komponentene (a) og (b) eller (c), og spesielt fra 40 til 60 vekt-% av blandingen av komponentene (a) og (b) eller (c).

Som eksempler på kjente antimikrobielle forbindelser som kan anvendes, sammen med blandingen ifølge den foreliggende oppfinnelse, kan det nevnes kvaternære ammoniumforbindelser såsom dietyldodecylbenzylammoniumklorid; dimetyloktadecyl- (dimetylbenzyl)ammoniumklorid; dimetyldidecylammoniumklorid; dimetyldidodecylammoniumklorid; trimetyl-tetradecylammoniumklorid; benzyldimetyl(C₁₂-C₁₈alkyl)ammoniumklorid; diklorbenzyl-dimetyldodecylammoniumklorid; heksadecylpyridiniumklorid; heksadecylpyridiniumbromid; heksadecyltrimetylammoniumbromid; dodecylpyridiniumklorid; dodecylpyridiniumbisulfat; benzyl-dodecyl-bis(beta-hydroksyetyl)ammoniumklorid; dodecylbenzyltrimetylammoniumklorid; benzyldimetyl(C₁₂-C₁₈alkyl)ammoniumklorid; dodecyldimetyletyl-ammoniumetylsulfat; dodecyldimetyl-(1-naftylmetyl)ammoniumklorid; heksadecyldimetylbenzyl-ammoniumklorid; dodecyldimetylbenzyl-ammoniumklorid og (1-(3-klorallyl)-3,5,7-triaza-1-azonia-adamantanklorid; ureaderivater såsom 1,3-bis(hydroksymetyl)5,5-dimetylhydantoin; bis(hydroksymetyl)urea; tetrakis(hydroksymetyl)acetylendiurea; 1-(hydroksymetyl)-5,5-dimetylhydantoin og imidazolidinylurea; aminoforbindelser såsom 1,3-bis(2-etylheksyl)-5-metyl-5-aminoheksahydropyrimidin; heksametylentetraamin; 1,3-bis(4-aminofenoksy)propan; og 2-[(hydroksymetyl)-amino]etanol; imidazolderivater såsom 1[2-(2,4-diklorfenyl)-2-(2-propenyl-

oksy)etyl]-1H-imidazol; 2-(metoksykarbonylamino)-benzimidazol; nitrilfobindelser såsom 2,4,5,6-tetraklorisofthalodinitril; tiocyanatderivater såsom metylen-bis-tiocyanat; tinnforbindelser eller komplekser såsom tributyltinnoksyd, klorid, naftoat, benzoat eller 2-hydroksybenzoat; tiazolderivater såsom 2-(tiocyanometyltio)-benztiazol; og merkaptobenztiazol; nitroforbindelser såsom tris(hydroksymetyl)nitrometan; 5-brom-5-nitro-1,3-dioksan og 2-brom-2-nitropropan-1,3-diol; aldehyder og derivater såsom glutraldehyd-(pentanedial)-p-klorfenyl-3-jodpropargylformaldehyd og glyoksal; amider såsom kloracetamid; N,N-bis(hydroksymetyl)kloracetamid; N-hydroksymetyl-kloracetamid og ditio-2,2-bis(benzmetylamid); guanidinderivater såsom polyheksametylenbiguanid og 1,6-heksametylen-bis[5-(4-klorfenyl)biguanid]; tioner såsom 3,5-dimetyltetrahydro-1,3,5-2H-tiodiazin-2-tion; triazinderivater såsom heksahydrotriazin og 1,3,5-tri-(hydroksyetyl)-1,3,5-heksahydrotriazin; oksazolidin og derivater derav såsom bis-oksazolidin; furan og derivater derav såsom 2,5-dihydro-2,5-dialkoksy-2,5-dialkylfuran; karboksylsyrer og saltene og esterne derav såsom sorbinsyre og saltene derav og 4-hydroksybenzosyre og saltene og esterne derav; fenol og derivater derav såsom 5-klor-2-(2,4-diklorfenoksy)fenol; tio-bis(4-klorfenol) og 2-fenylfenol; sulfonderivater såsom dijodmetyl-paratolylsulfon, 2,3,5,6-tetraklor-4-(metylsulfonyl)pyridin og heksaklordimetylsulfon.

Ytterligere trekk ifølge den foreliggende oppfinnelse er beskrevet i følgende illustrerende eksempler.

I de følgende eksempler ble blandinger ifølge den foreliggende oppfinnelse underkastet evaluering av blandingenes antimikrobielle egenskaper. Evalueringen ble gjennomført hele tiden under sterile betingelser som følger:

I den mikrobiologiske evalueringen ble forskjellige blandinger testet for antimikrobiell aktivitet mot bakterier og sopp. Den anvendte bakterie var *Escherichia coli* og den anvendte sopp var *Aspergillus niger*.

Mikrobiologisk evaluering

Stoffene, eller blandingen av stoffer, som skal testes

ble tilsatt til et næringsmiddelsubstrat i mengder til å gi en ønsket konsentrasjon av det tilsatte stoff. De tilsatte stoffer ble tilsatt i konsentrasjoner fra null til over den minimalt inhiberende konsentrasjon av det spesielle stoff. I blandingene ble konsentrasjonene av hvert stoff variert på systematisk måte for å gi en matriks av blandinger med forskjellige relative mengdeforhold og forskjellige total-konsentrasjoner.

Virkingen på inhiberingen av bakterieveksten ble undersøkt ved å inokulere hver substratprøve med tilstrekkelig av testbakterien til å gi ca. 10^5 celler cm^{-3} . Blandingen ble inkubert ved 30°C i 48 timer. Ved slutten av testperioden viste tilstedeværelse av turbiditet i substratet av det hadde funnet sted vekst av bakterien. Mangel på turbiditet var tegn på at ingen vekst hadde forekommet. Resultatene ble anvendt til å lage et isobologram hvorifra summen av den fraksjonelle inhiberende konsentrasjon for en blanding kan bestemmes.

Eksempel 1

Den mikrobiologiske evaluering som beskrevet ble utført ved anvendelse av bakterien *Escherichia coli*. Den testede sammensetning var en blanding av 2-metyl-4,5-trimetylen-4-isotiazolin-3-on og 2-brom-2-brometylglutarnitril.

Et isobologram ble laget ved anvendelse av konsentrasjoner på 0, 110, 221, 332, 444, 555, 665, 777, 888 og 1000 mikrogram cm^{-3} av glutarnitrilen og 0, 0,2, 0,5, 0,7, 0,9, 1,1, 1,4, 1,6, 1,8 og 2 mikrogram cm^{-3} av isotiazolinonet.

Utifra de oppnådde resultater ble det funnet at den laveste sum av de fraksjonelt inhiberende konsentrasjonene (FIC) var 0,61 som ble oppnådd med en blanding inneholdende 110 mikrogram cm^{-3} av 2-brom-2-brometylglutarnitril og 0,2 mikrogram cm^{-3} av 2-metyl-4,5-trimetylen-4-isotiazolin-3-on. Dette kan ses i motsetning til de minimalt inhiberende konsentrasjoner (MIC) av de to enkeltkomponentene mot den samme mikroorganisme, som ble funnet å være henholdsvis 221 mikrogram cm^{-3} og 1,8 mikrogram cm^{-3} .

Eksempel 2

Eksempel 1 ble gjentatt bortsett fra at den anvendte

bakterie ble erstattet med soppen *Aspergillus niger*.

Igjen ble det laget et isobologram ved anvendelse av konsentrasjoner på 0, 166, 333, 500, 666, 833, 1000, 1166, 1333 og 1500 mikrogram cm^{-3} av glutarnitrilen og 0, 55, 111, 166, 221, 277, 332, 388, 444 og 500 mikrogram cm^{-3} av isotiazolinonet.

Utifra de oppnådde resultater ble det funnet at den laveste sum av FIC-verdier var 0,67 som ble oppnådd med en blanding inneholdende 500 mikrogram cm^{-3} av 2-brom-2-brommetylglutarnitrilen og 111 mikrogram cm^{-3} av 2-metyl-4,5-trimetylen-4-isotiazolin-3-on. Dette kan igjen sees i sammenheng med de to MIC-verdiene mot den samme mikroorganisme som ble funnet å være henholdsvis 1500 og 332 mikrogram $^{-3}$.

Virkingen på inhiberingen av bakterieveksten ble undersøkt ved å inokulere hver substratprøve med tilstrekkelig av testmikroorganismen til å gi ca. 10^5 celler cm^{-3} . Blandingen ble inkubert ved 30°C i 48 timer. Ved slutten av testperioden viste tilstedeværelse av turbiditet i substratet at vekst av testmikroorganismen hadde forekommet. Mangel på turbiditet var en indikasjon på en ingen vekst hadde forekommet. Resultatene ble anvendt til å lage et isobologram hvorifra summen av de fraksjonelt inhiberende konsentrasjonene for en blanding kan bestemmes.

Eksempel 3

Den mikrobiologiske evaluering som beskrevet ble utført ved anvendelse av bakterien *Escherichia coli*. Den testede sammensetning var en blanding av 2-metyl-4,5-trimetylen-4-isotiazolin-3-on og 5-klor-2-metyl-isotiazolin-3-on.

Et isobologram ble laget ved anvendelse av konsentrasjoner på 0, 0,2, 0,5, 0,7, 0,9, 1,1, 1,4, 1,6, 1,8 og 2 mikrogram cm^{-3} av trimetylen-isotiazolinonet av 0, 0,2, 0,5, 0,7, 0,9, 1,1, 1,4, 1,6, 1,8 og 2 mikrogram cm^{-3} av klorisotiazolinonet.

Utifra de oppnådde resultater ble det funnet at den laveste sum av de fraksjonelt inhiberende konsentrasjonene var 0,54, som ble oppnådd med en blanding av 0,2 mikrogram cm^{-3} av 2-metyl-4,5-trimetylen-4-isotiazolin-3-on og 0,2 mikrogram cm^{-3}

av 5-klør-2-metyl-isotiazolin-3-on. Dette kan sees i sammenheng med de minimalt inhiberende konsentrasjonene (MIC) for de to enkeltforbindelser mot den samme mikroorganismen, som ble funnet å være henholdsvis 1,4 mikrogram cm^{-3} og 0,5 mikrogram cm^{-3} .

P a t e n t k r a v

1. Biocid blanding,

k a r a k t e r i s e r t v e d at den består av eller inneholder

a) minst ett 4,5-polymetylen-4-isotiazolin-3-on eller et derivat derav, og

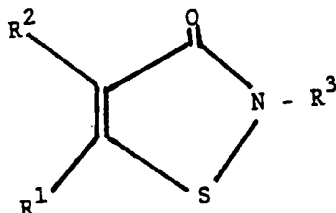
b) minst ett 2-halogen-2-halogenmetylglutarnitril, eller

c) minst ett isotiazolin-3-on-derivat som ikke inneholder en sammensmeltet ring forbundet med isotiazolringen.

2. Blanding ifølge krav 1,

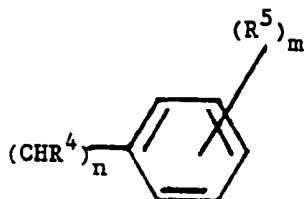
k a r a k t e r i s e r t v e d at

a) er minst en forbindelse med den generelle formel:



hvor R^1 og R^2 sammen representerer en polymetylenkjede som har 3 eller 4 karbonatomer, som eventuelt er substituert med minst et lavere alkylradikal som har fra 1 til 4 karbonatomer;

R^3 betyr hydrogen; lineær eller forgrenet alkyl som har opp til 12 karbonatomer; lineær eller forgrenet alkyl som har opp til 3 karbonatomer substituert med minst én hydroksylgruppe; en alkenylgruppe som har fra 3 til 6 karbonatomer; et radikal med formelen



hvor: -

n er 0 eller 1;

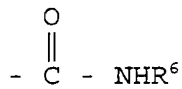
m er 1 eller 2;

R⁴ betyr hydrogen eller alkyl som har fra 1 til 4 karbonatomer;

og

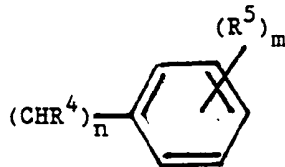
R⁵ betyr hydrogen, alkyl som har fra 1 til 4 karbonatomer,

nitro, trifluormetyl eller halogen, cykloalkyl som har fra 3 til 6 karbonatomer, et radikal med formelen



hvor

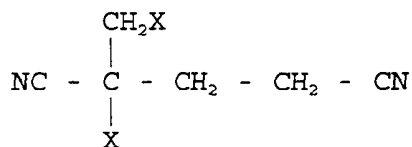
R⁶ betyr hydrogen, lineær eller forgrenet alkyl som har opp til 12 karbonatomer eller et radikal med formelen



som definert ovenfor, eller deres salter eller komplekser med en mineral- eller organisk syre, eller med en base.

3. Blanding ifølge enten krav 1 eller krav 2, karakterisert ved at komponent a) er enten 4,5-trimetylen-4-isotiazolin-3-on eller 2-metyl-4,5-trimetylen-4-isotiazolin-3-on.

4. Blanding ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 3 hvor komponent b) er minst en forbindelse med den generelle formel

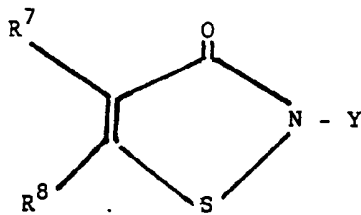


karakterisert ved at hver X, som kan være de samme eller forskjellige, er et halogenatom.

5. Blanding ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 4, karakterisert ved at komponent b) er enten

2-klor-2-klormetylglutarnitril eller 2-brom-2-brommetylglutarnitril.

6. Blanding ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 3, karakterisert ved at komponent c) er minst en forbindelse med den generelle formel



hvor Y er et hydrogenatom, en alkyl, substituert alkyl, alkenyl, alkynyl, cykloalkyl, aralkyl eller aryl; og R⁷ er hydrogen, halogen eller en alkylgruppe; og R⁸ er hydrogen, halogen eller en alkylgruppe.

7. Blanding ifølge krav 6, karakterisert ved at komponent c) er valgt fra 2-metylisotiazolin-3-on, 5-klor-2-metylisotiazolin-3-on og 4,5-diklor-2-metylisotiazolin-3-on enten alene eller i kombinasjon.

8. Blanding ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 7, karakterisert ved at den inneholder et vektforhold av komponent (a) til enten komponent (b) eller komponent (c) som er fra 1:2000 til 2000:1.

9. Blanding ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 8, karakterisert ved at summen av de fraksjonelt inhiberende konsentrasjonene av komponentene er mindre enn 0,7.

10. Anvendelse av en blanding ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 9 for inhibering av veksten av mikroorganismer på eller i et medium.