(19)

SUOMI - FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 942497 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS**
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE PUBLIC

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application 942497

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation - International patent classification
A01N 43/80
A01N 25/22

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **27.05.1994**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **27.05.1994**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **29.11.1994**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

28.05.1993 US 068459

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • **Zeneca Inc.,** 1800 Concord Pike, Wilmington Del. 19897, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • **Brown, Scott A.,** USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
2 • **Young, Terry B.,** USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention
Isotiatsolinonibiosidien suojaaminen vapailta radikaaleilta

Skyddande av isotiazolinonbiosider mot fria radikaler

Isotiatsolinonibiosidien suojaaminen vapailta radikaaleilta

Keksinnön ala

Esillä oleva keksintö koskee isotiatsolinoni- tai isotiatsolotionibiosidikoostumusta, joka on stabiloitu vapaiden radikaalien hyökkäystä vastaan, sekä menetelmää biosidien stabiloimiseksi.

Keksinnön tausta

Biosidit ovat aineita, jotka tappavat mikro-organismeja, kuten bakteereja, sieniä ja leviä, tai estävät niiden kasvun. Biosidikemikaaleja ovat klooratut hiilivedyt, metallo-orgaaniset yhdisteet, halogeenia vapauttavat yhdisteet, metallisuolat, kvaternaariset ammoniumyhdisteet, fenolit ja orgaaniset rikkiyhdisteet.

Esimerkkeinä orgaanisista rikkiyhdisteistä ovat yhdisteet, joissa on isotiatsolinoni- tai isotiatsolotionirakenne. Näiden yhdisteiden biosidinen vaikutus perustuu siihen, että mikrobimetabolialle välttämättömät entsyymit, joiden aktiivisuus edellyttää sulfhydryyliryhmiä, inaktivoidaan. Tällaisia entsyymejä ovat fosfoenolipyruvaatti-transfosforaasi ja jotkut dehydrogenaasit. Isotiatsolinoni- tai isotiatsolotioniyhdisteet reagoivat entsyymin vapaiden sulfhydryyliryhmien kanssa, muodostaen disulfidisidoksen entsyymimolekyylin ja isotiatsolinoni- tai isotiatsolotionimolekyylin välille, jolloin sulfhydryyliryhmä ei ole enää vapaa reagoimaan substraatti- tai efektorimolekyylien kanssa.

Isotioatsolinoni- ja isotiatsolotioniyhdisteitä on käytetty laajasti lateksien säilytysaineena. Useimmat lateksiemulsiot ovat vesipohjaisia ja alttiita mikrobihyökkäykselle. Biosideja lisätään tavallisesti valmiiseen lateksiin valmistusvaiheen lopuksi suojaamaan lateksia mikrobien hyökkäykseltä.

Valmistettaessa lateksia emulsiopolymerisaation avulla, tarvitaan tiettyjä vapaita radikaaleja muodostavia

kemikaaleja polymeroinnin aloittamiseksi. Kohotetuissa lämpötiloissa nämä radikaaleja muodostavat yhdisteet käyvät läpi homolyyttisen hajoamisen, jolloin muodostuu aktiivisia vapaita radikaaleja, jotka ottavat osaa lisääntymisreaktioon, joka mahdollistaa polymeroitumisen. Nykyisin käytetään useita erityyppisiä lämpöinitiaattoreita; esimerkkeinä ovat atsoyhdisteet ja peroksiyhdisteet, kuten 2,2'-atsobisisobutyronitriili, peroksidisulfaatti-ioni, bentsoyyliperoksidi ja t-butyylivetyperoksidi. Vaihtoehtoisesti polymerointi voidaan aloittaa redox-initiaattorisysteemillä, joka sisältää hapettimen ja pelkistimen. Redox-systeemit voivat myös kehittää vapaita radikaaleja; esimerkkeinä ovat rauta(2)ioni ja vetyperoksidi, natriumformaldehydisulfoksylaatti, natriumtiosulfaatti ja natriummetabisulfiitti.

Lateksin valmistuksen aikana polymeroinnin harvoin annetaan edetä 100-%:isesti monomeerista polymeeriksi, sillä kun muuttuminen lähenee 100 %:a, liiallinen ketjun haaroittuminen ja polymeerirakenteen molekyylipainojakauman negatiiviset vaikutukset tulevat esiin. Polymeroinnin jälkeinen lateksi sisältää siten huomattavan määrän monomeerejä.

Viime aikoina lateksinvalmistajat ovat lisänneet pyrkimyksiään vähentää valmiin lateksin monomeeripitoisuutta kohottaakseen lateksiemulsion stabiiliutta. Redoxsysteemejä, kuten sellaisia, jotka kuvattiin edellä, tai t-butyylihydroperoksidia ja bisulfiittisuolaa, tai edellä kuvattuja lämpöinitiaattoreita lisätään usein lateksiin polymeroinnin jälkeen monomeeripitoisuuden vähentämiseksi. Systeemit toimivat siten, että ne kehittävät vapaita radikaaleja ja aktivoivat jäljellä olevat monomeerit, jotka sitten sidotaan additioreaktiolla polymeeriin, jolloin vapaiden monomeerien konsentraatio on noin 0,1 % tai vähemmän. Näissä reaktioissa kuluu paljon redox-systeemikomponentteja tai muita radikaaleja kehittäviä kemikaaleja,

joita lisätään lateksiin joko aloittamaan polymerointi tai vähentämään polymeroinnin jälkeistä monomeeripitoisuutta. Silti valmiissa lateksissa on edelleen jonkin verran jäljellä näitä radikaaleja kehittäviä kemikaaleja. On todettu, että jäljelle jäävät radikaaleja kehittävät kemikaalit reagoivat biosidiformulaatioiden vaikuttavien aineosien kanssa ja tuhoavat niiden biosidisen vaikutuksen.

Biosideja, joita käytetään laajasti lateksisäilytysaineina, ovat PROXEL® GXL, jossa vaikuttavana aineosana on 1,2-bentsisotiatsolin-3-oni (BIT), PROMEXAL® W50, jossa vaikuttavana aineosana on 2-metyyli-4,5-trimetyleeni-4-isotiatsolin-3-oni, joita kumpaakin myy Zeneca Inc., ja KATHON® LX, seos, jossa on 5-kloori-2-metyyli-4-isotiatsolin-3-onia ja 2-metyyli-4-isotiatsolin-3-onia vaikuttavina aineosina ja jota myy Rohm and Haas Company. Biosidisen vaikutuksen väheneminen on lopputuloksena lateksissa, joka ei ole riittävästi suojattu mikrobihyökkäykseltä, ja biosidin tuottavuus heikkenee. Siten on edullista, että stabiloidaan biosidit, joita käytetään tuotteissa ja menetelmissä, joissa muodostuu vapaita radikaaleja, stabiloimalla biosidit vapaan radikaalin hajottavaa vaikutusta vastaan.

Vaikka orgaanisia stabilisaattoreita isotiatsolinoneille, kuten ortoesteri- ja epoksiyhdisteille, on tuotu esille US-patenttijulkaisuissa 4 906 274 ja 5 127 935, vastaavassa järjestyksessä, nämä patentit koskevat erityisesti isotiatsolinonien suojaamista molekyyleiltä, jotka sisältävät nukleofiilisiä ryhmiä. Nukleofiilit ovat ioneja tai molekyylejä, jotka voivat luovuttaa elektroniparin, jolloin muodostuu kovalenttinen sidos toisen atomin kanssa. Molekyylissä, joka sisältää nukleofiilisen ryhmän, on paljon elektroneja ja siksi molekyyli luovuttaa mielellään elektroniparin sidoksenmuodostukseen. Vapaat radikaalit ovat päinvastoin molekyylifragmentteja, joissa on yksi tai useampia parittomia elektroneja, ja reaktiossa ne etsivät yksittäistä lisäelektronia. Siten vapaita radikaaleja ei

pidetä nukleofiileinä, eivätkä sinänsä tunnetut isotiatsolinonistabilisaattorit suojaisi yhdisteitä vapaiden radikaalien hyökkäykseltä ja hajotukselta.

Kuparisuolastabilisaattoreita, joissa on öljyliukoisia, veteen liukenemattomia isotiatsolinoneja, on tuotu esille US-patenttijulkaisussa 5 108 500. Esille tuodut suolat eivät kuitenkaan ole vapaita radikaaleja poistavia aineita.

Selvästikin tarvitaan yhdisteitä, jotka voivat stabiloida isotiatsolinoni- tai isotiatsolotionibiosideja, eli suojata ne vapaiden radikaalien hyökkäykseltä ja hajotukselta. Tällaisten stabilointiaineiden vuoksi on mahdollista käyttää pienempiä määriä isotiatsolinoni- tai isotiatsolotionibiosideja ja samanaikaisesti ylläpitää biosidinen vaikutus ja parantaa biosidisten yhdisteiden tuottavuuttaa säilytysaineina.

Keksinnön yhteenveto

Siten eräänä esillä olevan keksinnön näkökohtana on stabiloitu koostumus, joka käsittää biosidista isotiatsolinoni- tai isotiatsolotioniyhdistettä tai sen suolaa tai kompleksia, sekä vapaita radikaaleja poistavaa ainetta määränä, joka tehokkaasti suojaa biosidista yhdistettä hajoamasta vapaiden radikaalien vaikutuksesta.

Toisena keksinnön näkökohtana on menetelmä, jolla stabiloidaan biosidinen isotiatsolinoni- tai isotiatsolotioniyhdiste tai sen suola tai kompleksi, ja siinä biosidinen yhdiste sekoitetaan vapaita radikaaleja poistavan aineen kanssa, jota on määränä, joka tehokkaasti suojaa biosidista yhdistettä hajoamasta vapaiden radikaalien vaikutuksesta.

Lyhyt kuvaus piirroksista

Edellä oleva yhteenveto kuin myös edullisten suoritusmuotojen yksityiskohtainen kuvaus tulevat paremmin ymmärretyiksi, kun ne luetaan yhdessä liitteenä olevien piirrosten kanssa.

Kuvio 1 on piirros, joka kuvaa BIT:n ja sen hapetustuotteen (Soxide) konsentraatiot 3,3-tiodipropionihappokonsentraation funktiona siten, että mukana on muuttumaton konsentraatio ammoniumpersulfaattia.

Kuvio 2 on piirros, joka kuvaa BIT:n ja Soxiden konsentraatiot dietyylihydroksiamiinin funktiona siten, että mukana on muuttumaton konsentraatio t-butyylivetyperoksidia.

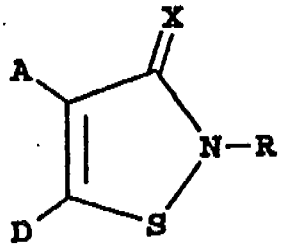
Kuvio 3 on piirros, joka kuvaa BIT:n ja Soxiden konsentraatiot L-askorbiinihappokonsentraation funktiona siten, että mukana on muuttumaton konsentraatio t-butyylivetyperoksidia.

Kuvio 4 on piirros, joka kuvaa BIT:n ja Soxiden konsentraatiot glutaraldehydikonsentraation funktiona siten, että mukana on muuttumaton konsentraatio ammoniumpersulfaattia.

Edullisten suoritusmuotojen yksityiskohtainen kuvaus

Esillä olevan keksinnön koostumus ja menetelmä ovat käyttökelpoisia suojattaessa biosidisia isotiatsolinoneja tai isotiatsolotioneja vapaiden radikaalien aiheuttamaa hajoamista vastaan. Keksinnön avulla saadaan stabiloituja koostumuksia, jotka sisältävät biosidisen isotiatsolinonin tai isotiatsolotionin ja vapaita radikaaleja poistavan yhdisteen, ja vapaita radikaaleja poistavaa yhdistettä on mukana määränä, joka tehokkaasti suojaa biosidisen yhdisteen vapaiden radikaalien aiheuttamalta hajoamiselta. Suojattuja biosidisia yhdisteitä ovat isotiatsolinonit tai isotiatsolotionit tai niiden suola tai kompleksi.

Esillä olevan keksinnön mukaiset isotiatsolinonit tai isotiatsolotionit ovat seuraavan yleisen kaavan (I) mukaisia:



(I)

tai niiden suola tai kompleksi, jossa

X on happi tai rikki;

R on vety, substituoitu tai substituoimaton hydrokarbyyliryhmä, substituoitu tai substituoimaton hydrokarbyylitioryhmä, substituoitu tai substituoimaton hydrokarbyylioksiryhmä tai karbamoyyliryhmä; ja

kumpikin, A ja D, ovat toisistaan riippumatta vety, halogeeniatomi, syaaniryhmä, substituoitu tai substituoimaton hydrokarbyyliryhmä tai suora sidos toiseen A:han tai D:hen.

Kun R, A ja D ovat, tai niissä on, substituoituja hydrokarbyyliryhmiä, substituentit valitaan edullisesti toisistaan riippumatta seuraavista: halogeeni, alkoksi tai alkyylitio, jossa alkyyliryhmissä on 1 - 4 hiiliatomia. Jos R on karbamoyyliryhmä, se on edullisesti yleistä tyyppiä $-CON(H)(R^1)$, jossa R^1 on vetyatomi tai hydrokarbyyliryhmä, joka voi olla substituoitu halogeeni-, alkoksi-, alkyylitiosubstituenteilla. Yleisesti on edullista, että R on vetyatomi tai alempi alkyyliryhmä, jossa on 1 - 4 hiiliatomia. Edullisimmin R on vety tai metyyliryhmä.

A ja D muodostavat edullisesti yhdessä niiden hiiliatomien kanssa, joihin ne kiinnittyvät, viisi- tai kuusiatomisen substituoidun tai substituoimattoman renkaan. Renkaan substituentit ovat edullisesti halogeeni, alkyyli, jossa on 1 - 4 hiiliatomia, alkoksi, jossa on 1 - 4 hiiliatomia, tai alkyylitio, jossa on 1 - 4 hiiliatomia. Renkaassa voi olla heteroatomi, kuten typpiatomi, joka korvaa hiiliatomin. Edullisimmin A ja D muodostavat hiilivetyrenkaan, kuten bentseenin, syklopenteenin tai sykloheksеenin.

Vaihtoehtoisesti A ja D ovat erillisiä ryhmiä. Edullisesti ainakaan toinen A:sta ja D:stä ei ole vetyatomi, ja edullisimmin ainakin toinen A:sta ja D:stä on halogeeniatomi tai alkyyliryhmä, jossa on 1 - 4 hiiliatomia.

Biosidisia isotiatsolinoniyhdisteitä ovat 5-kloori-2-metyyli-4-isotiatsolin-3-oni (jossa R on metyyli, A on vety ja D on kloori); 2-metyyli-4-isotiatsolin-3-oni (jossa R on metyyli ja A ja D ovat kummatkin vetyjä); 4,5-dikloori-2-metyyli-isotiatsolin-3-oni (jossa R on metyyli ja A ja D ovat kumpikin klooreja); 2-*n*-oktyyli-isotiatsolin-3-oni (jossa R on *n*-oktyyli ja A ja D ovat kumpikin vetyjä); 1,2-bentsisotiatsolin-3-oni (jossa R on vety ja A ja D muodostavat yhdessä niiden hiiliatomien kanssa, joihin ne kiinnittyvät, bentseenirenkaan); 4,5-trimetyleeni-4-isotiatsolin-3-oni (jossa R on vety ja A ja D muodostavat yhdessä niiden hiiliatomien kanssa, joihin ne kiinnittyvät, syklopenteenirenkaan) ja 2-metyyli-4,5-trimetyleeni-4-isotiatsolin-3-oni (jossa R on metyyli ja A ja D muodostavat yhdessä niiden hiiliatomien kanssa, joihin ne kiinnittyvät, syklopenteenirenkaan).

Edullisimmin biosidinen yhdiste on sellainen, jossa R on vety ja A ja D muodostavat yhdessä substituoimattoman 5- tai 6-atomisen hiilivetyrenkaan, kuten yhdisteissä 1,2-bentsisotiatsolin-3-oni ja 4,5-trimetyleeni-4-isotiatsolin-3-oni.

Tietyt isotiatsolinoni- tai isotiatsolotioniyhdisteistä, joita voidaan käyttää biosidisena yhdisteenä, voivat olla paremmin veteen liukenevia, kun ne ovat suolan tai kompleksin muodossa. Suola tai kompleksi voi käsittää minkä tahansa sopivan kationin, kuten amiinin (mukaan lukien alkanolamiini) tai metallin. Edullisesti kaikki metallisuolat tai -kompleksit sisältävät yhdenarvoisen metallin, kuten alkalimetallin. Alkalimetalli voi olla litium, natrium tai kalium. Edullisimmin alkalimetallisuola

on natriumsuola, sillä se on helposti saatavissa sopivista natriumyhdisteistä, joista suola valmistetaan.

Tietyt isotiatsolinoni- tai isotiatsootioniyhdisteet, jotka ovat käyttökelpoisia biosidiyhdisteinä, hajoavat emäksen läsnä ollessa. Esimerkkeinä emäsherkistä yhdisteistä ovat 5-kloori-2-metyyli-4-isotiatsolin-3-oni ja 2-metyyli-4-isotiatsolin-3-oni. Siten esillä olevan keksinnön koostumusten, jotka ovat emäksille herkkiä, pH tulisi pitää arvossa, joka on korkeintaan noin 8. pH:ta voidaan säätää lisäämällä epäorgaanisia yhdisteitä, kuten ammoniakkia, natriumhydroksidia, kaliumhydroksidia, natriumkarbonaattia ja kaliumkarbonaattia.

Vapaita radikaaleja poistavia yhdisteitä, joita käytetään keksinnössä, ovat yhdisteet, jotka suojaavat isotiatsolinoneja vapaiden radikaalien hyökkäykseltä ja hajotukselta, joita vapaita radikaaleja kehittävät yhdisteet, jotka käyvät läpi homolyyttisen hajoamisen, jolloin muodostuu vapaita radikaaleja, sekä redox-initiaattorisysteemit, joissa on hapetin ja pelkistin. Esimerkkeinä vapaita radikaaleja poistavista aineista ovat antioksidanttiyhdisteet. Edullisesti vapaita radikaaleja poistavia yhdisteitä ovat 3,3-tiodipropionihappo, L-askorbiinihappo, D-askorbiinihappo, fumaarihappo, dietyylihydroksyyliamiini, glutaraldehydi, butyraldehydi, L-viinihappo, 4-metoksifenoli ja propyyligallaatti. Edullisimmin vapaita radikaaleja poistava aine on 3,3-tiodipropionihappo.

Keksinnön mukaiset stabiloidut koostumukset sisältävät ainakin yhden biosidisesti vaikuttavan, edellä kuvatun isotiatsolinonin tai isotiatsolotionin sekä vähintään yhden vapaita radikaaleja poistavan aineen. Tyypilliset formulaatiorajat esitetään taulukossa 1 sekä väkeville että laimeille stabiloiduille isotiatsoloni- tai isotiatsolotioniliuoksille. Kaikki taulukon 1 prosentit ovat likimääräisiä painoprosentteja. Formulaatiorajoissa 2 esite-

tään edullinen suoritusmuoto; formulaatiorajoissa 3 esitetään vielä edullisempi suoritusmuoto.

Taulukko 1

Formulaatiorajat

Formulaatioraja	Biosidi Vaikuttava aine	Radikaaleja poistava aine	Liuotin
1	0,1 - 99,9 %	0,1 - 99,9 %	0 - 99,8 %
2	1 - 50 %	1 - 25 %	25 - 98 %
3	1 - 25 %	1 - 10 %	65 - 98 %

Keksinnön stabiloituja koostumuksia käytetään yleensä kaikissa sellaisissa paikoissa, jotka voivat kontaminoitua bakteerien, sienten tai levien vaikutuksesta ja joissa on mukana usein vapaita radikaaleja. Vaikka stabiloitujen koostumusten pääkäyttösovellus lienee lateksien, kuten akryyli-, vinyyliasetaattiakryyli-, polyvinyyliasetaatti-, styreenibutadieeni- ja silikonilateksien valmistuksessa, niitä voidaan soveltaa myös maaleihin, nahan- ja puunkäsittelynesteisiin, metallintyöstönesteisiin, jäähdytysveteen ja muovimateriaaleihin ja moniin muihin käyttösovelluksiin, joissa on mukana vettä ja orgaanisia aineita olosuhteissa, jotka mahdollistavat ei-toivotun mikro-organismien kasvun.

Esillä olevaa keksintöä valaistaan nyt yksityiskohtaisemmin seuraavin, erityisin, ei-rajoittavin esimerkein.

Esimerkit

Biosidisesti vaikuttavan 1,2-bentsisotiatsolin-3-onin (BIT) suojaaminen vapaita radikaaleja poistavilla yhdisteillä vapaiden radikaalien aiheuttamaa hajoamista vastaan arvioitiin esimerkeissä 1 - 5. Valmistettiin tunnetut määrät radikaalia kehittävää ainetta, radikaalia poistavaa ainetta ja biosidia, ja biosidisesti vaikuttava yhdiste, joka jäi jäljelle inkubointiajan jälkeen, määritettiin. Radikaalia muodostavat aineet ja radikaalia pois-

tavat aineet identifioidaan kussakin tutkimuksessa. Biosidiformulaatio oli PROXEL® GXL, joka on vesidispersio, jossa on noin 19 % BIT:tä dipropyleeniglykolissa ja vedessä. Näytteiden BIT-pitoisuus mitattiin suuren erotuskyvyn nestekromatografilla (HPLC) HYPERSIL® ODS -kolonnilla (4,6 mm x 25 cm), eluoiden isokraattisesti virtausnopeudella, joka oli 1,5 ml/min, 77 % vedellä, 11 % asetonitriilillä, 9 % metanolilla ja 3 % jääetikkahapolla. Retentioaika BIT:lle oli noin 7,5 minuuttia. 1,2-bentsisotiatsolin-3-onisulfoksidipitoisuus, tästä eteenpäin "Soxide", yhdiste, joka muodostuu BIT:n hapettuessa, mitattiin myös HPLC:llä samoissa olosuhteissa. Retentioaika on Soxidelle noin 3 minuuttia. Soxide on pääyhdiste, joka muodostuu vapaan radikaalin hyökätessä BIT:hen.

Esimerkki 1

Radikaalia poistavan aineen seulonta vedessä

Radikaalia poistavia aineita seulottiin niiden vesiympäristössä BIT:tä suojaavan vaikutuksensa mukaan. Valmistettiin vesiliuoksia, joissa oli radikaalia muodostavaa yhdistettä, radikaalia poistavaa yhdistettä ja BIT:n (PROXEL® GXL) laimennoksia vedessä. Kantaliuokset sekoitettiin siten, että radikaalia muodostavaa yhdistettä ("Radikaali" taulukossa 2), radikaalia poistavaa yhdistettä ("Poistoaine" taulukossa 2) ja BIT:tä oli mukana noin yhtä suuret määrät moolisuhteina.

Kolmea erillistä kantaliuosta kuumennettiin 60 °C:isessa vedessä ja yhtä suuret tilavuudet radikaalia muodostavan yhdisteen liuosta ja radikaalia poistavan aineen liuosta sekoitettiin yhteen ja annettiin reagoida yksi tunti 60 °C:ssa. Kuumennettu, sekoitettu liuos sekoitettiin sitten yhtä suuren tilavuuden kanssa laimeaa PROXEL® GXL -liuosta. Seoksen annettiin reagoida yksi tunti 60 °C:ssa. Reaktioajan lopussa liuos laimennettiin edelleen ja siitä analysoitiin BIT ja Soxide HPLC:llä.

Kutakin koesarjaa kohden suoritettiin kolme kontrollia. Kaikki komponentit sisältyivät kuhunkin koesarjaan. Radikaalikontrolli sisälsi ainoastaan radikaalia muodostavaa ainetta ja BIT:tä; radikaalin poistoainekontrolli sisälsi ainoastaan radikaalia poistavaa ainetta ja BIT:tä; BIT-kontrolli sisälsi ainoastaan BIT:tä. Käytetyt radikaaleja kehittävät aineet olivat joko *t*-butyylivetyperoksidi (TBHP) tai ammoniumpersulfaatti (APS). Yhdessä koesarjassa radikaalia poistava aine, 3,3-tiodipropionihappo, puskuroitiin fosfaatilla pH-arvoon, joka oli noin 8.

Taulukko 2

BIT-suojaus vedessä

Poistoaine	Radikaali	%A[1]	Koekierros	Radikaali-kontrolli	%D[2]	Poistoaine-kontrolli	Bit-kontrolli
L-askorbiini	TBHP	98 %	962	268	72,5 %	959	974
Glutaraldehydi	APS	28 %	731	146	84,5 %	985	952
L-askorbiinihappo	APS	28 %	362	130	86,3 %	961	950
D-askorbiinihappo	APS	87 %	923	193	81,4 %	1 026	1 034
3,3-tiodipropioni-happo*	TBHP	102 %	969	282	70,4 %	971	954
3,3-tiodipropioni-happo*	APS	98 %	950	154	84,0 %	747	964
Butyraldehydi	TBHP	14 %	420	321	69,2 %	1 051	1 042
Butyraldehydi	APS	31 %	447	189	81,4 %	1 003	1 017
3,3-tiodipropioni-happo+	APS	92 %	968	151	85,4 %	1 014	1 037
L-viinihappo	APS	33 %	507	223	79,3 %	1 067	1 076
4-metoksifenoli	APS	57 %	692	206	80,4 %	1 134	1 052
Propyyligallaatti	APS	57 %	659	204	79,7 %	1 007	1 005

(1) %A-sarake kuvaa radikaalia poistavan aineen vaikutusta. Kaava %A:n laskemiseksi on seuraava: (koesarja - radikaalikontrolli)/(BIT-kontrolli - radikaalikontrolli) x 100.
(2) %D-sarake kuvaa alkuperäisen BIT:n määrää, jonka radikaali hajottaa, kun radikaalia poistavaa ainetta ei ole mukana, se on 1 - (radikaalikontrolli/BIT-kontrolli) x 100. Kaikki arvot ovat ppm BIT:tä.
* Puskuroimaton
+ Puskuroitu

Kokeen tulokset, jotka on esitetty taulukossa 2, osoittavat, että luetellut vapaita radikaaleja poistavat yhdisteet ovat tehokkaita BIT:tä suojaavina aineina vedessä. Lueteltujen radikaalia poistavien yhdisteiden vaikutus oli suuruusluokkaa 14 - 102 % ± koemenetelmän virhe. Radikaalia poistavan aineen kontrollin tulokset osoittavat myös, että yksikään luetelluista radikaalia poistavista yhdisteistä ei hajottanut merkittävästi BIT:tä, lukuun ottamatta puskuroimatonta 3,3-tiodipropionihappoa. Puskuroimattoman 3,3-tiodipropionihapon tapauksessa mitattu BIT-konsentraatio pieneni 23 %, kun APS oli radikaalia kehittävänä aineena. Tuloksen uskotaan johtuvan siitä, että BIT:n liukoisuus on heikompi alhaisessa pH:ssa. Radikaalikontrollitulosten vertailu BIT-kontrollituloksiin kaikissa kokeissa osoittaa, että ammoniumpersulfaatin ja *t*-butyylihydroperoksidin tapauksessa alkuperäistä BIT:tä hajoaa noin 70 - 86 %.

Esimerkit 2 - 5

BIT:n suojaaminen lateksiemulsioissa

Käytettiin yleistä koejärjestelmää radikaalia poistavien yhdisteiden, 3,3-tiodipropionihapon, dietyylihydroksyyliamiinin, L-askorbiinihapon ja glutaraldehydin testaamiseksi BIT:n suoja-aineina lateksiemulsion läsnä ollessa. Kaikki näytteet ja kontrollit valmistettiin ja analysoitiin HPLC:ssä kaksoiskappaleina. Koeolosuhteet esimerkeille 2 - 5 annetaan taulukossa 3.

Taulukko 3

Esim. nro	Poistoaine	Poistoaine ppm	Radikaali	Radikaali ppm	BIT ppm
2	3,3-tiodi-propioni-happo	195 390 585 780 1 170 1 560 2 340	Ammonium-persul-faatti	1 000	132
3	dietyyli-hydroksi-amiini (DEHA)	500 1 000 1 500 2 000 2 500	*t*-butyyli-vetyperok-sidi	2 000	304
4	L-askor-biinihappo	500 1 000 1 500 2 000	*t*-butyyli-vetyperok-sidi	2 000	304
5	glutar-aldehydi	250 500 750 1 000 1 250 1 500	ammonium-persulfaatti	1 000	285

Lateksitasamäärät, jotka lateksit ovat Reichhold Chemicals, Inc.:sta (esimerkki 2) tai Dow Chemical Companystä (esimerkit 3 - 5) laitettiin näytepulloihin ja niitä ravisteltiin kuumentaen 60 °C:seen. Tunnettu määrä

radikaalia kehittävää yhdistettä lisättiin. Näyteliuosten annettiin palautua 60 °C:seen ja lisättiin erilaiset määrät radikaalia poistavaa yhdistettä näytteisiin. Näytteiden annettiin palautua 60 °C:seen ja sitten niiden annettiin reagoida tunti sen jälkeen kun oli saavutettu 60 °C:n lämpötila. Tunnin ajanjakson lopussa näytteet poistettiin hauteelta ja niiden annettiin jäähtyä huoneenlämpötilaan. Jäähdyttämisen jälkeen näytteisiin lisättiin PROXEL® GXL:ää tunnetun BIT-konsentraation saamiseksi. Näytteitä ravisteltiin yön yli ja tasamääristä analysoitiin HPLC:llä BIT ja Soxide seuraavana päivänä.

Valmistettiin kolme kontrollia samalla tavoin. Lateksikontrolli valmistettiin ilman radikaalia poistavia ja radikaalia kehittäviä yhdisteitä. Vesikontrolli valmistettiin korvaamalla lateksiemulsio vedellä ja jättämällä radikaalia poistavat ja radikaalia kehittävät yhdisteet pois. Radikaalikontrolli valmistettiin ilman radikaalia poistavaa yhdistettä.

Lateksikontrollin vertailu vesikontrolliin kussakin esimerkissä 2 - 5 osoittaa, että merkittävää BIT:n hajoamista ei ollut havaittavissa lateksiemulsion tapauksessa. Lateksikontrollit kuvaavat BIT-konsentraatiota, joka on alussa mukana kussakin koenäytteessä. Radikaalilkontrollit kuvaavat BIT:n määrää, jonka valittu vapaata radikaalia kehittävä yhdiste hajottaa.

Kuvioissa 1 - 4 kuvataan graafisesti esimerkkien nrot 2 - 5 koetulokset vastaavissa järjestyksissä. Tulokset osoittavat lateksiemulsioissa olevan, BIT:n suoja-aineina testattavan radikaalia poistavan aineen tehokkuuden. Kunkin kuvion ylhäällä oleva suora viiva kuvaa lateksikontrolliarvoa ppm:nä BIT:tä, paitsi kuviossa 3, jossa arvo (kuvan ulkopuolella) oli 345 ppm BIT:tä. Kasvatettaessa radikaalia poistavan yhdisteen konsentraatiota, mukana olevan BIT:n määrä kasvaa. Päinvastoin kaikissa kokeissa Soxide-konsentraatio vähenee radikaalia poistavan

yhdisteen konsentraation kasvaessa. BIT:n prosentuaalinen hapettuminen voidaan laskea jakamalla radikaalikontrolli-BIT-arvo (piirretty arvona 0 ppm radikaalia poistavaa ainetta) lateksikontrolli-BIT-arvolla ja vähentämällä saatu arvo 1:stä. BIT:n hapettuminen oli noin 76 % esimerkissä 2 (kuvio 1), noin 64 % esimerkissä 3 (kuvio 2) ja noin 98 % esimerkissä 5 (kuvio 4), kun radikaalia poistavaa ainetta ei ollut mukana. Esimerkissä 4 (kuva 3) radikaalikontrolliarvo oli poikkeava, eikä sitä piirretty. Tulokset, jotka on piirretty kuvioon 3, osoittavat kuitenkin BIT-suojauksen kasvavan radikaalia poistavan aineen konsentraation funktiona. Siten esimerkkien nrot 2 - 5 tulokset osoittavat, että radikaalia poistavat yhdisteet suojaavat BIT:n hapettumiselta ja sen jälkeiseltä inaktivoitumiselta.

Vapaita radikaaleja poistava lisäyhdiste, jonka odotetaan olevan tehokas isotiatsolinonia tai isotiatsolotionia suojaavana aineena, on fumaarihappo, tunnettu antioksidantti. Alustavat tiedot tutkimuksista, joissa on käytetty redox-systeemiä, joka sisältää natriumetabisulfiittia, osoittavat, että BIT-suojaus ilmenee kasvavan fumaarihappokonsentraation funktiona.

Esillä oleva keksintö voidaan esittää muissa spesifisissä muodoissa poikkeamatta keksinnön perushengestä, ja siten tulisi viitata mukana oleviin patenttivaatimuksiin, jotka osoittavat keksinnön suojapiirin, mieluummin kuin edellä olevaan selitysosaan.

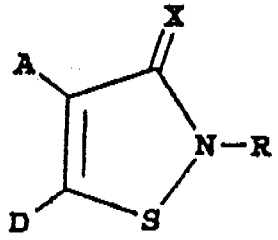
Patenttivaatimukset

1. Stabiloitu koostumus, t u n n e t t u siitä, että se sisältää:

(a) biosidistä isotiatsolinoni- tai isotiatsolotioniyhdistettä tai sen suolaa tai kompleksia; ja

(b) vapaita radikaaleja poistavaa ainetta määrän, joka tehokkaasti suojaa biosidisen yhdisteen vapaiden radikaalien aiheuttamalta hajoamiselta ja joka on valittu ryhmästä, joka koostuu seuraavista: 3,3'-tiodipropionihappo, L-askorbiinihappo, D-askorbiinihappo, dietyylihydroksyyliamiini, viinihappo ja propyyliligallaatti, sillä edellytyksellä, että kun isotiatsolinoni on 2-metyyli-isotiatsolinoin ja 5-kloori-2-metyyli-isotiatsolinonin seos, silloin mainittu vapaita radikaaleja poistava aine ei ole 3,3'-tiodipropionihappo eikä propyyliligallaatti.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen koostumus, t u n n e t t u siitä, että komponentti (a) on yhdiste, jolla on kaava (I)



(I)

tai sen suolan tai kompleksin; jolloin

X on happi tai rikki;

R on vety, substituoitu tai substituoimaton hydrokarbyyliryhmä, substituoitu tai substituoimaton hydrokarbyylitioryhmä, substituoitu tai substituoimaton hydrokarbyylioksiryhmä tai karbamoyyliryhmä, jossa substituentit ovat halogeeni, alkoksi, jossa on 1 - 4 hiiliatomia, tai alkyylitio, jossa on 1 - 4 hiiliatomia; ja

A ja D ovat kumpikin, toisistaan riippumatta, vety, halogeeniatomi, syaaniryhmä, substituoitu tai substituoimaton hydrokarbyyliryhmä tai suora sidos toiseen A:sta ja D:stä, ja jossa substituentit ovat halogeeni, alkoksi, jossa on 1 - 4 hiiliatomia, tai alkyylitio, jossa on 1 - 4 hiiliatomia.

3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen koostumus, t u n n e t t u siitä, että A ja D muodostavat yhdessä niiden hiiliatomien kanssa, joihin ne kiinnittyvät, viisi- tai kuusiatomisen subsituoidun tai substituoimattoman renkaan.

4. Patenttivaatimuksen 2 tai 3 mukainen koostumus, t u n n e t t u siitä, että X on happi.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen koostumus, t u n n e t t u siitä, että biosidinen yhdiste on 1,2-bentsisotiatsolin-3-oni, 2-metyyli-4,5-trimetyleeni-4-isotiatsolin-3-oni, 5-kloori-2-metyyli-4-isotiatsolin-3-oni tai 2-metyyli-4-isotiatsolin-3-oni tai näiden seos.

6. Jonkin patenttivaatimuksista 1 - 5 mukainen koostumus, t u n n e t t u siitä, että biosidinen yhdiste on 1,2-bentsisotiatsolin-3-oni tai 2-metyyli-4,5-trimetyleeni-4-isotiatsolin-3-oni ja vapaita radikaaleja poistava aine on 3,3-tiodipropionihappo.

7. Jonkin patenttivaatimuksista 1 - 6 mukainen stabiloitu koostumus, t u n n e t t u siitä, että se lisäksi käsittää liuotinta.

8. Patenttivaatimuksen 7 mukainen koostumus, t u n n e t t u siitä, että se sisältää noin 1 - 25 osaa biosidistä yhdistettä, noin 1 - 10 osaa vapaita radikaaleja poistavaa ainetta ja noin 65 - 98 osaa liuotinta.

9. Menetelmä patenttivaatimuksessa 1 määritellyn biosidisen isotiatsolinoni- tai isotiatsolotioniyhdisteen tai sen suolan tai kompleksin stabiloimiseksi, t u n n e t t u siitä, että sekoitetaan biosidisen yhdisteen kanssa patenttivaatimuksessa 1 määriteltyä vapaita radi-

kaaleja poistavaa ainetta määrä, joka tehokkaasti suojaa biosidisen yhdisteen vapaiden radikaalien aiheuttamalta hajoamiselta.

10. Jonkin patenttivaatimuksista 1 - 8 mukaisen koostumuksen, käyttö väliaineen suojaamiseen mikrobiologiselta hajoamiselta.

11. Patenttivaatimuksen 10 mukainen käyttö, t u n n e t t u siitä, että väliaine on lateksi.

FIG. 1

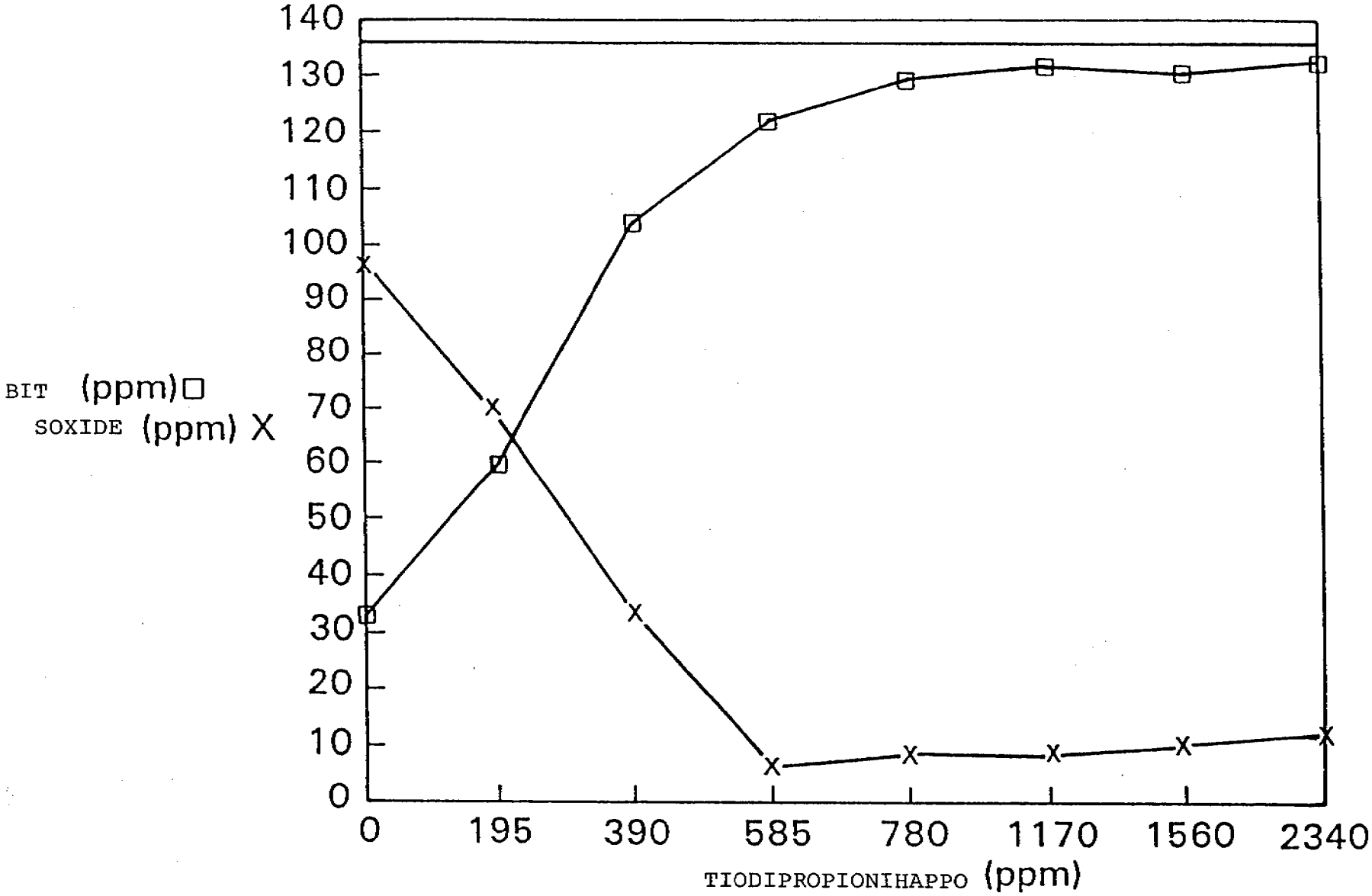

140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
BIT (ppm)□
SOXIDE (ppm) X
0
195
390
585
780
1170
1560
2340
TIODIPROPIONIHAPPO (ppm)

FIG. 2

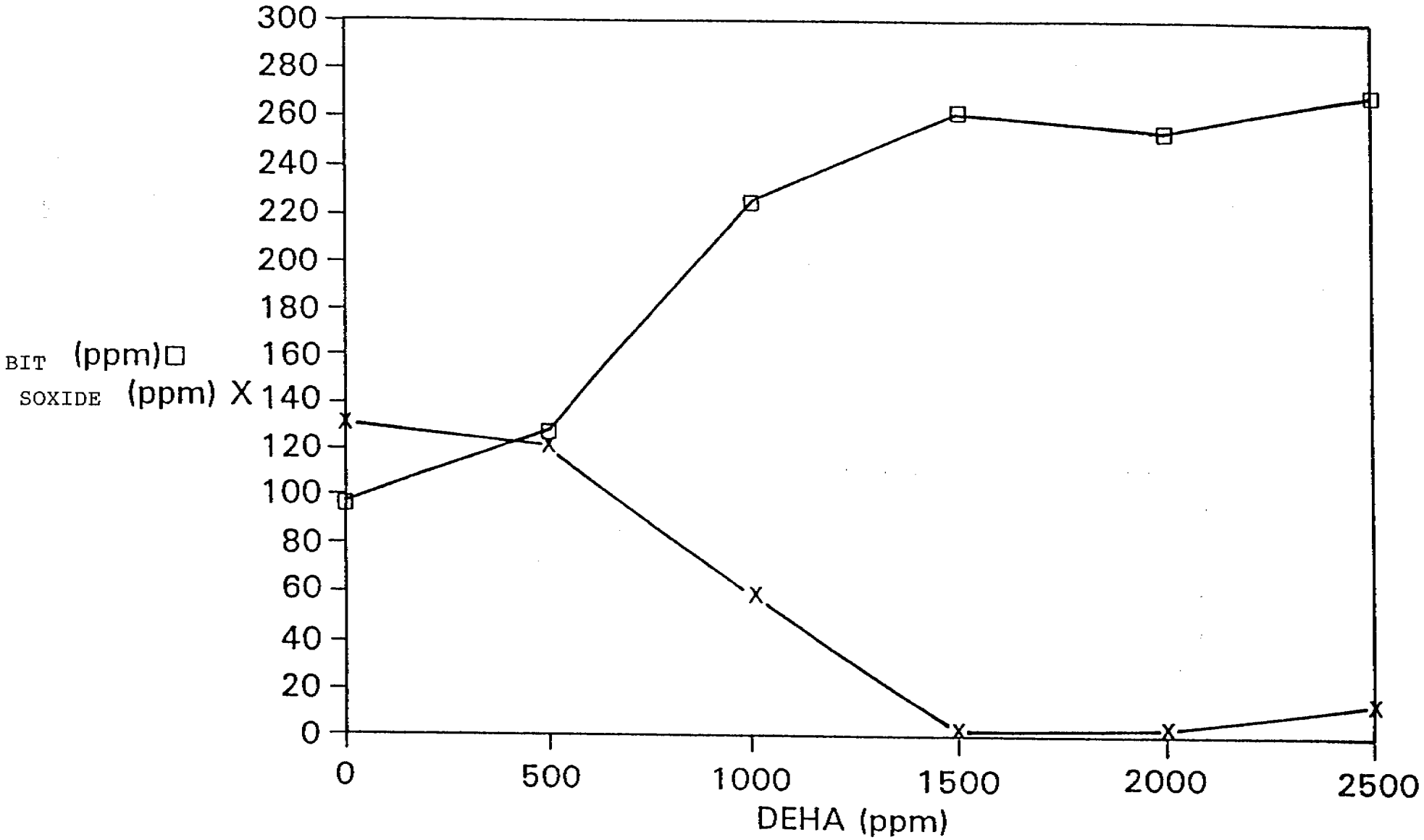

300
280
260
240
220
200
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0
0
500
1000
1500
2000
2500
DEHA (ppm)
BIT (ppm)□
SOXIDE (ppm) X

FIG. 3

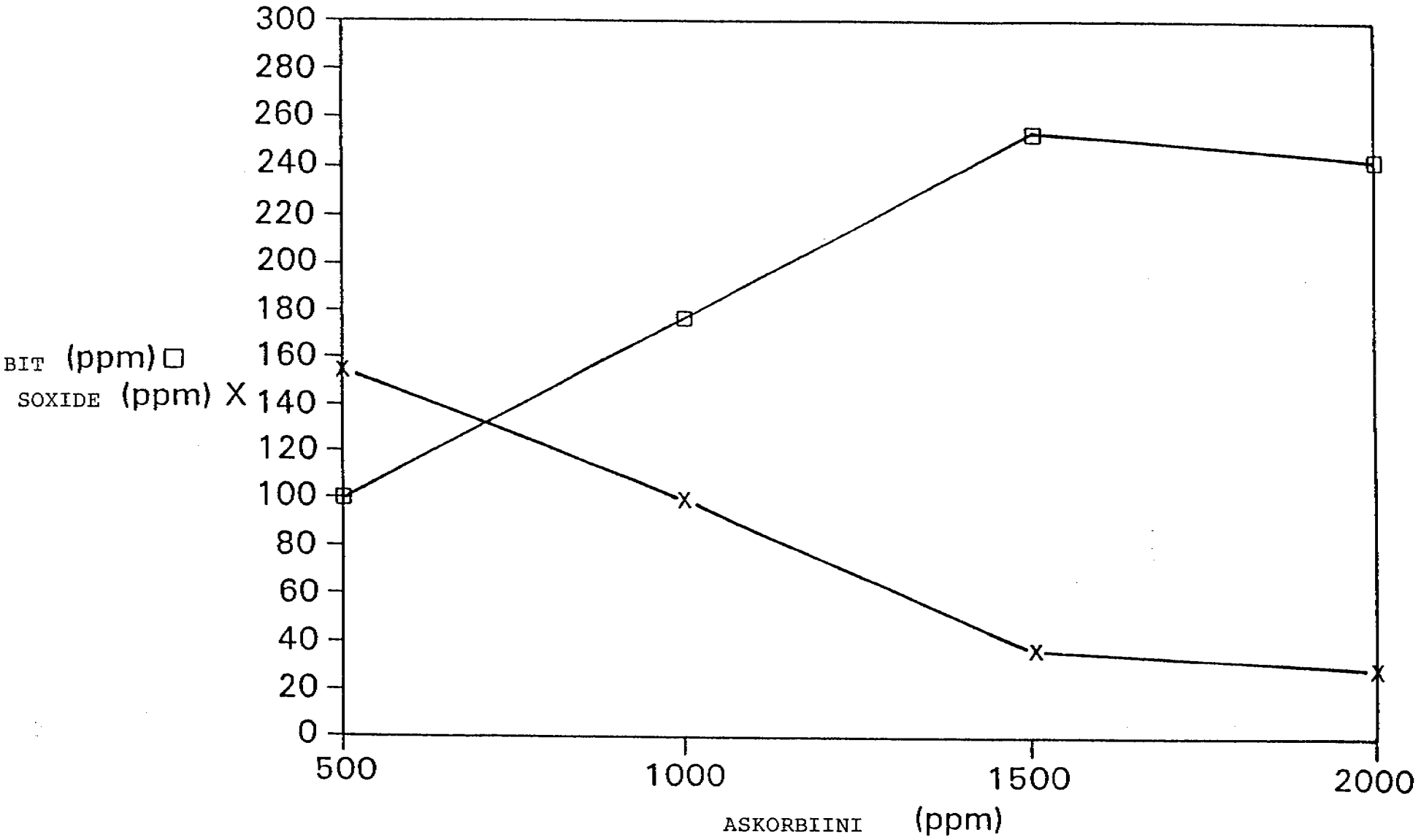
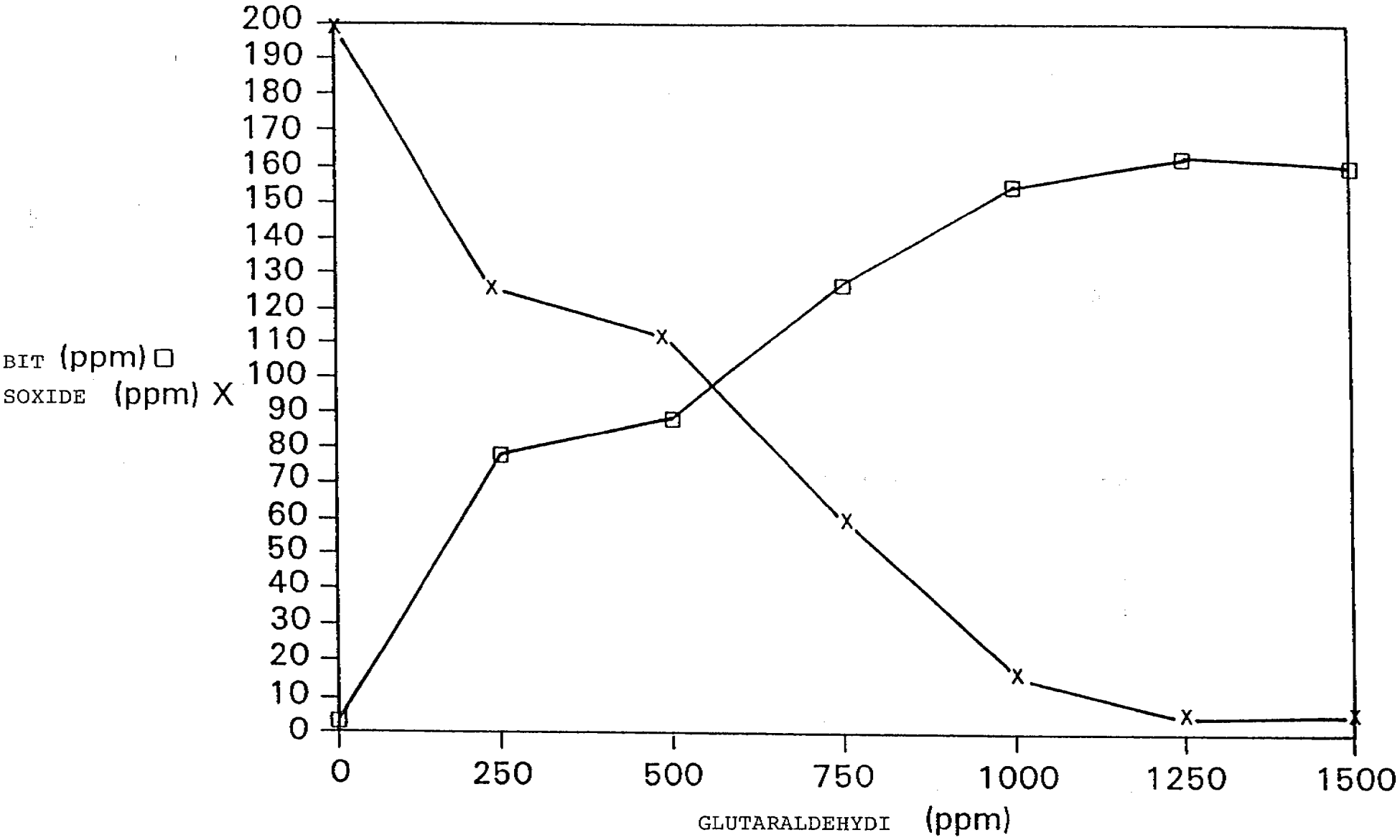

300
280
260
240
220
200
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0
BIT (ppm) □
SOXIDE (ppm) X
500
1000
1500
2000
ASKORBIINI (ppm)

FIG. 4


200
190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
BIT (ppm) □
SOXIDE (ppm) X
0
250
500
750
1000
1250
1500
GLUTARALDEHYDI (ppm)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS **TUTKIMUSRAPORTTI**
Patentti- ja innovaatiolinja

PATENTTIHAKEMUS NRO	LUOKITUS
942497	A01N 43/80

TUTKITTU AINEISTO
Patenttijulkaisukokoelma (FI, SE, NO, DK, DE, CH, EP, WO, GB, US), tutkitut luokat
Tiedonhaut ja muu aineisto

VIITEJULKAISUT

Kategoria*)	Julkaisun tunnistetiedot	Koskee vaatimuksia
	EP-A-435439 A01N 43/80 Cosmetic & Toiletries vol 98 no 12 1983, ss 77-85 J.J. Zelle et al. Multifunctional preservatives ...	

*) X Patentoitavuuden kannalta merkittävä julkaisu yksinään tarkasteltuna
Y Patentoitavuuden kannalta merkittävä julkaisu, kun otetaan huomioon tämä ja yksi tai useampi samaan kategoriaan kuuluva julkaisu
A Yleistä tekniikan tasoa edustava julkaisu, ei kuitenkaan patentoitavuuden este

Päiväys	Tutkija
14.9.2001	