

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：94102561

※申請日期：94.1.28

※IPC 分類：

A61L 3/06
C07C 47/00

一、發明名稱：(中文/英文)

含有苯基丙二醛類型化合物或苯基丙二醛類型化合物與苯二醛的混合物之殺菌組成物，及使用該等組成物於消毒或殺菌之方法

GERMICIDAL COMPOSITIONS CONTAINING
PHENYLMALONALDEHYDE-TYPE COMPOUNDS, OR MIXTURES
OF PHENYLMALONALDEHYDE-TYPE COMPOUNDS AND
PHTHALALDEHYDES, AND METHODS OF USING SUCH
COMPOSITIONS FOR DISINFECTION OR STERILIZATION

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商艾司康公司

ETHICON, INC.

代表人：(中文/英文)

史喬思/SHIRTZ, JOSEPH F.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國紐澤西州桑姆市羅特路 22 號

U.S. Route 22, Somerville, NJ 08876, U.S.A.

國籍：(中文/英文)

美國/U.S.A.

三、發明人：(共 2 人)

姓名：(中文/英文)

1. 朱潮權/ZHU, PETER C.

2. 羅伯特/ROBERTS, CHARLES G.

國 籍：(中文/英文)

1.及 2.均為美國/U.S.A.

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項☐第一款或☐第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家(地區)申請專利：

【格式請依：受理國家(地區)、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

美國；西元 2004 年 1 月 30 日；10/769,598

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

國 籍：(中文/英文)

1.及 2.均為美國/U.S.A.

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

美國；西元 2004 年 1 月 30 日；10/769,598

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明

【發明所屬之技術領域】

背景

本發明之具體實施例係關於一種殺菌組成物及使用該
5 組成物於消毒或殺菌之方法。

背景資料

許多殺菌化合物、含有殺菌化合物之組成物、使用該
等化合物或組成物於消毒或殺菌之方法已於文獻中被討
論。

10 在殺菌化合物中，有醛或二醛化合物，例如甲醛、戊
二醛、或鄰苯二醛(亦已知為苯二醛或 OPA)。甲醛及戊二
醛具有不欲的性質，甲醛為潛在致癌的且具有令人不愉快
的氣味，同樣地，戊二醛具有令人不愉快的氣味且在儲存
期間可為化學上不穩定的。苯二醛具有優於甲醛及戊二醛
15 之特定優點，苯二醛通常不被視為具致癌性，且實質上為
無氣味的。然而，苯二醛可將特定表面染為黑色，可被染
為黑色之表面包括皮膚、頭髮、一些衣服、一些手套、及
一些環境表面。苯二醛也可將蛋白質沾染於不當清潔的醫
療器具上。在某些情況下，沾染係無法洗掉且難以去除。
20 雖然此沾染可潛在地輔助指示不當的清潔，但一些開業醫
師發現此沾染性質令人不愉快。苯二醛也具有於水中有限
的溶解度且已使用昂貴可混溶的溶劑以增加水溶解度。這
些及其他已知殺菌化合物之其他潛在問題在於微生物可適

應化合物且使得對其等殺菌性質有抗性。因而，這些化合物之殺菌功效可能隨時間降低。

因此，在此技藝中存在對於消毒或殺菌用的新穎殺菌化合物之一般需求。在一方面，對於具有降低沾染性質的殺菌化合物有一需求。在另一方面，對於具有增加於水中溶解度的殺菌化合物有一需求。

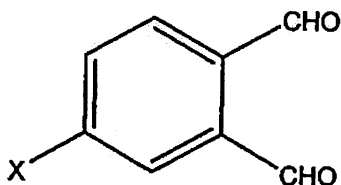
【發明內容】

詳細說明

10 在下列說明中，一些特定細節被闡明。但是，可瞭解的是，本發明的具體實施例可不須這些特定細節而被實施。在其他例子中，已知的結構及技術已不詳細顯示以避免對此說明之理解模糊。

I. 殺菌之 4-鹵基-苯二醛

15 本發明人已發現含有 4-鹵基-苯二醛化合物之新穎殺菌組成物，以及使用該 4-鹵基-苯二醛化合物於消毒或殺菌之方法。本發明之具體實施例包括一種涉及具有一般式(I)的 4-鹵基-苯二醛殺菌化合物之組成物或殺菌方法：



(I)

20 其中 X 為鹵素，例如氟、氯、溴、或碘。當 X 為氟時，該化合物為 4-氟-苯二醛(亦已知為 4-氟-1,2-苯二甲醛；

[89226-83-5])；當 X 為氯時，該化合物為 4-氯-苯二醛(亦已知為 4-氯-1,2-苯二甲醛；[13209-31-9])；當 X 為溴時，該化合物為 4-溴-苯二醛(亦已知為 4-溴-1,2-苯二甲醛；[13209-32-0])；等等。本發明的其他具體實施例包括製造

5 4-鹵基-苯二醛化合物之方法(參見段落 VIII)。

4-鹵基-苯二醛化合物具有殺菌活性且可用於消毒或殺菌。一般而言，該等化合物可用於形成殺菌組成物，包括作為活性成分之該化合物及稀釋劑。如已知者，稀釋劑為可用於稀化或降低另一成分濃度之稀釋試劑，其藉由與其他成分組合或混合於稀釋液中。稀釋劑可包括一或多種溶劑，合適的稀釋劑包括但不限於水、水溶液、醇類(例如甲醇、乙醇、異丙醇、丁醇等)、多元醇(例如乙二醇或其寡合物或聚合物，丙二醇或其寡合物或聚合物，甘油等)、其他有機溶劑(例如四氫呋喃、二甲亞砜、二甲基甲醯胺、丙酮、二噁烷等)、及這些稀釋劑之組合。水溶液通常為合適的並具經濟效益，且可包括其他成分例如 pH 調節劑、緩衝鹽類、螯合劑、腐蝕抑制劑、界面活性劑，醇類、或其他可混溶的溶劑、香料、著色劑、及類似者。

10

15

在後續之實例 1 至 3 中，含有 4-氯、4-溴、或 4-碘-苯二醛化合物之一些殺菌溶液係被測試以利用細菌懸浮試驗測定其等殺死至少 1×10^6 /毫升的土分支桿菌(*Mycobacterium terrae*)細菌之功效。所使用之細菌懸浮試驗敘述於段落 VII 中。

20

溶液係藉由將合適量的殺菌化合物加入水溶液中製備。除非另外提及，本文所報導的所有濃度係以(w/v)%表示。溶液的 pH 值未被調整，試驗是在溫度約 20°C (室溫) 進行，結果是以降低對數值/毫升顯示。可瞭解的是這些實
 5 例以及本文中的其他實例係僅以例示性而非限制性方式解釋。

【實施方式】

實例 1

10 含有 0.25% 的 4-氟-苯二醛之殺菌溶液係在 30 及 60 分鐘暴露時間被測試，結果示於表 1 中。

表 1.

暴露時間(分鐘)	降低對數值/毫升(0.25%， 20°C)
30	5.6
60	完全殺死

結果顯示在測試條件下約 0.25% 的 4-氟-苯二醛係有效
 15 於 20°C 溫度 30 至 60 分鐘內達到完全殺死細菌。

實例 2

含有 0.2 或 2.7% 的 4-氯-苯二醛之殺菌溶液係在 5 分鐘暴露時間時測試，2.7% 溶液包括 20% 異丙醇以增加溶解
 20 度，結果係示於表 2 中。

表 2.

化合物濃度(w/v%)	降低對數值/毫升(20°C , 5 分鐘)
0.2	5.9
2.7(於 20%異丙醇)	完全殺死

結果顯示在測試條件下介於約 0.2 至 2.7%的 4-氯-苯二醛之濃度係有效於 20°C 溫度僅 5 分鐘內即達到完全殺死細菌。基於 0.2%溶液之高降低對數值，其可能以低於 1% 的化合物達到完全殺死細菌。在一分別的實驗中，不含有氯化化合物之 20%異丙醇溶液被發現於 20°C 五分鐘有細菌佈滿(超過太多細菌可被計數)，顯示異丙醇在降低對數值並無顯著效果。

實例 3

含有 0.1%的 4-溴-苯二醛之殺菌溶液在 10 及 30 分鐘暴露時間被測試，結果係示於表 3 中。

表 3.

暴露時間(分鐘)	降低對數值/毫升(0.1% , 20 °C)
10	5.6
30	完全殺死

結果顯示在測試條件下約 0.1%的 4-溴-苯二醛係有效於 20°C 溫度 10 至 30 分鐘內達到完全殺死細菌。

在一方面，殺菌組成物可包括殺菌有效量之 4-鹵基-
苯二醛化合物於水溶液中或其他適當稀釋劑中，該量可有
效在與該組成物接觸少於一小時、少於 30 分鐘、或少於 5
分鐘內殺死至少 1×10^6 個土分支桿菌細菌，其在 20°C 溫
度下以細菌懸浮試驗進行。如於實例 1 中證實，包括約
0.25% 的 4-氟-苯二醛之組成物係有效在 20°C 溫度 30 至 60
分鐘內達到完全殺死細菌。如實例 2 所示，包括約 0.2 至
2.7%、或計算低於 1% 的 4-氯-苯二醛之組成物係有效於 20
°C 溫度僅 5 分鐘內達到完全殺死所有細菌。最後，如實例
3 所證實，包括約 0.1% 的 4-溴-苯二醛之組成物係有效於
20°C 溫度 10 至 30 分鐘內達到完全殺死細菌。

在另一方面，視暴露時間及溫度而定，以使用中殺菌
上有效濃度之組成物可包括 0.05 至超過 2%、或 0.1 至 1%
之殺菌化合物。較高濃度可用於運送組成物至使用地點，
且接著組成物可被稀釋為所欲使用的濃度。若合意時，水
可混溶的共溶劑例如特別是甲醇、乙醇、異丙醇、乙二
醇、四氫呋喃、二甲亞砜、或二噁烷可用於增加化合物之
溶解度。

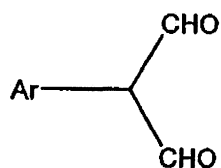
含有殺菌有效量的鹵化化合物之組成物可用於消毒或
殺菌。根據一個具體實施例之方法可包括消毒一表面，其
藉由使該表面與組成物接觸一段時間且於有效達到該表面
消毒或殺菌之溫度進行。表面可藉由例如浸潤、噴灑或塗
覆而與組成物接觸。

本發明人已發現新穎的 4-鹵基-苯二醛類也具有不可預期且優越之性質，即其等比苯二醛實質上較少沾染、或為實質上無沾染。如此技藝中已知，苯二醛可易於沾染特定表面，可被沾染之表面包括皮膚、頭髮、一些衣服、一
5 修手套及一些環境表面。苯二醛也可將蛋白質沾染於不當清潔的醫療器具上。在某些情況下，沾染係無法洗掉且難以去除。一些開業醫師發現此沾染性質為所不欲的，沾染實驗顯示當以相同濃度使用時各 4-鹵基-苯二醛沾染較苯二
10 可預期且顯著的，且可特別吸引發現苯二醛沾染性質令人不愉快的開業醫師。

已於商業上使用之已知殺菌劑的潛在問題為微生物可對殺菌劑產生抗性。曾經相當容易殺死之微生物例如結核病可成為對殺菌劑有抗性且相當更難以殺死，特定細菌已
15 對戊二醛產生抗性。具有與已知或目前使用的殺菌劑極小結構差異性之新穎殺菌劑可抵消或減弱微生物的抗性或耐性。因此，本文揭示的新穎殺菌劑可大大增進消毒或殺菌之技藝。

20 II. 殺菌的丙烷二醛類

本案發明人已發現一些丙烷二醛化合物具有殺菌功效。本發明之具體實施例包含一種殺菌組成物，其包括稀釋劑及殺菌上有效量之具有下式的丙烷二醛：



(II)

其中 Ar 為芳基。本案發明人所調查之特定化合物列於表 4。

表 4

化合物	名稱
	苯基-丙烷二醛
	3-(1-甲醯基-2-氧代乙基)-2-硝基-苯甲酸
	4-嘓啖基-丙烷二醛

5

當 Ar 為苯基時，化合物為苯基-丙烷二醛(亦已知為 2-苯基-1,3-丙烷二醛；[26591-66-2])；當 Ar 為 4-嘓啖基時，化合物為 4-吡啖基-丙烷二醛(亦已知為 2-(4-吡啖基)-丙烷-1,3-二酮；[51076-46-1])；當 Ar 為 2-(3-羧基-2-硝基)

10 苯基時，化合物為 3-(1-甲醯基-2-氧代乙基)-2-硝基-苯甲酸

[205680-83-7]。化合物為商業上可獲得自 Columbia, South Carolina 之 Matrix Scientific。至少 3-(1-甲醯基-2-氧代乙基)-2-硝基-苯甲酸及 4-嘧啶基-丙烷二醛也商業上可獲得自 Loughborough, Leicestershire, United Kingdom 之 Acros Organics。

本案發明人已發現丙烷二醛化合物具有殺菌活性且可用於消毒或殺菌之新穎目的。一般而言，化合物將用於形成殺菌組成物，其包括作為活性成份之化合物及稀釋劑。合適的稀釋劑包括但不限於水、水溶液、醇類(例如甲醇、乙醇、異丙醇、丁醇等)、多元醇(例如乙二醇或其寡合物或聚合物，丙二醇或其寡合物或聚合物，甘油等)、其他有機溶劑(例如四氫呋喃、二甲亞砜、二甲基甲醯胺、丙酮、二噁烷等)、及這些稀釋劑之組合。水溶液通常為合適的且可包括其他成分例如 pH 調節劑、緩衝鹽類、螯合劑、腐蝕抑制劑、界面活性劑，醇類、或其他可混溶的溶劑、香料、著色劑、及類似者。

在後續之實例 4 至 5 中，含有任一丙烷二醛化合物之一些殺菌溶液係被測試以利用討論於段落 VII 中的細菌懸浮試驗測定其等殺死至少 1×10^6 /毫升的土分支桿菌細菌之功效。溶液係藉由將適當量的殺菌化合物加入水溶液中製備。溶液的 pH 值未被調整，測試是在溫度約 20°C(室溫)進行。

實例 4

含有 0.2%至 1%苯基-丙烷二醛之一系列殺菌溶液係在介於 5 至 60 分鐘的暴露時間下測試，結果係示於表 5 中。

表 5.

濃度 (%)	降低對數值/毫升(20℃)				
	5 分鐘	10 分鐘	15 分鐘	30 分鐘	60 分鐘
0.2	未測試	未測試	未測試	未測試	2.1
0.3	未測試	未測試	未測試	2.1	3.7
0.4	未測試	未測試	未測試	2.5	完全殺死
0.7	未測試	2.5	完全殺死	未測試	未測試
(~1%)	4.5	未測試	未測試	未測試	未測試

5

結果顯示在測試條件下約 0.3 至 0.4%的苯基-丙烷二醛係在 20℃溫度下 60 分鐘內達到完全殺死細菌。約 0.4 至 0.7%的苯基-丙烷二醛係在相同溫度下 15 分鐘內達到完全殺死細菌。1%溶液可在僅 5 分鐘內殺死超過 4 個對數值。

10

實例 5

以 4-吡啶基-丙烷二醛或 3-(1-甲醯基-2-氧代乙基)-2-硝基-苯甲酸飽和之殺菌溶液係在五分鐘暴露時間測試，結果係示於表 6 中。

15

表 6.

殺菌化合物	濃度(w/v%)	降低對數值/毫升 (5 分鐘，20℃)
4-吡啶基-丙烷二 醛	飽和(~2.3%)	4.0
3-(1-甲醯基-2-氧 代乙基)-2-硝基- 苯甲酸	飽和(~2.1%)	4.0

結果顯示在測試條件下約 2.3%的 4-吡啶基-丙烷二醛或 2.1%的 3-(1-甲醯基-2-氧代乙基)-2-硝基-苯甲酸係有效在 20℃溫度下與組成物接觸五分鐘內殺死至少 1×10^4 個土分支桿菌細菌。在更久暴露時間、更高殺菌化合物的濃度、及/或更高溫度下預期可完全殺死。

在一方面，殺菌組成物可包括殺菌有效量的丙烷二醛於水溶液或其他合適稀釋劑中。如實例 4 所證實，包括約 0.3 至 0.4%或更多的苯基-丙烷二醛之組成物係有效在 20℃溫度 60 分鐘內達到完全殺死土分支桿菌細菌。包括約 0.4 至 0.7 或更多的苯基-丙烷二醛之組成物係有效在相同溫度 15 分鐘內達到完全殺死細菌。包括約 1%或更多的苯基-丙烷二醛之組成物可於相同溫度下僅 5 分鐘內殺死超過 4 個對數值的細菌。此外，如實例 5 所證實，包括約 2.3%或更多的 4-吡啶基-丙烷二醛或約 2.1%或更多的 3-(1-甲醯基-2-

氧代乙基)-2-硝基-苯甲酸之組成物係有效在 20°C 溫度下與組成物接觸五分鐘內殺死至少 1×10^4 個土分支桿菌細菌。

在另一方面，以使用中殺菌有效濃度之組成物可包括介於 0.1% 至飽和濃度、或由 0.3% 至飽和濃度之殺菌化合物。若合意時，水可混溶的共溶劑例如特別是甲醇、乙醇、異丙醇、乙二醇、四氫呋喃、二甲亞砜、或二噁烷可用於增加化合物之溶解度。較高濃度可用於運送組成物至使用地點，且接著可以水稀釋組成物至所欲使用濃度。

含有殺菌有效量的化合物之組成物可用於消毒或殺菌。根據一個具體實施例之方法可包括消毒一表面，其藉由使表面與該組成物接觸一段時間且於有效達到該表面消毒或殺菌之溫度進行。表面可藉由例如浸潤、噴灑或塗覆而與組成物接觸。丙烷二醛化合物通常為非沾染的、且通常具有低揮發性。

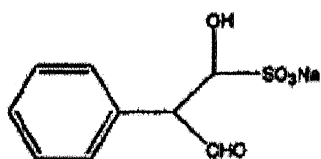
III. 殺菌之 α -羥基磺酸醛類

本案發明人已發現一些新穎之水溶性 α -羥基磺酸酯醛化合物，其具有 α -羥基磺酸酯基團 $[-CH(OH)SO_3]$ 及醛基團 $(-CHO)$ ，且其具有殺菌功效。本發明之一個具體實施例包含一種具有實質高溶解度之水溶性化合物，例如至少 5 (w/v)% 於水中。新穎化合物之特定實例列於表 7 中。

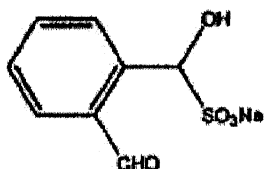
表 7

化合物

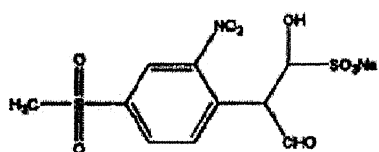
名稱



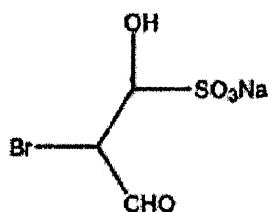
1-羥基-3-氧代-苯基-丙烷-
1-磺酸，鈉鹽



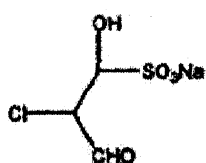
(2-甲醯基-苯基)-羥基-甲烷
磺酸，鈉鹽



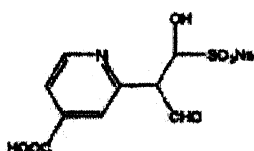
1-羥基-2-(4-甲烷磺醯基-2-
硝基-苯基)-3-氧代-丙烷-1-
磺酸，鈉鹽



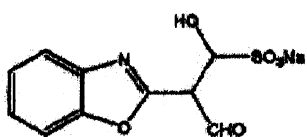
2-溴-1-羥基-3-氧代-丙烷-1-
磺酸，鈉鹽



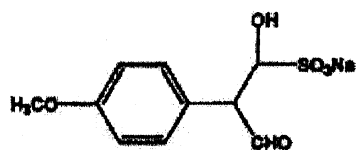
2-氯-1-羥基-3-氧代-丙烷-1-
磺酸，鈉鹽



2-(1-甲醯基-2-羥基-2-磺醯
基乙基)-異菸鹼酸，鈉鹽



2-苯并呋唑-2-基-1-羥基-3-
氧代-丙烷-1-磺酸，鈉鹽



1-羥基-2-(4-甲氧基-苯基)-
3-氧代-丙烷-1-磺酸，鈉鹽

在上述各化合物中，磺酸酯基團($-\text{SO}_3^-$)及羥基($-\text{OH}$)係連接至相同碳上。此部分包括羥基、磺酸酯基團、分開其等的單一碳在本文中可指羥基-甲烷磺酸酯基團或部分。

5 鈉離子(Na^+)的使用並非必要，且其他離子也可視情況使用。化合物也可具有酸形式，通常在相當低的 pH 值。經常，在用於消毒或殺菌之前可適當將酸形式轉換為離子化形式。一方法可包括增加含有化合物的酸形式之培養基的 pH 值，例如藉由加入鹼以使化合物由酸形式轉換為離子化形式。在上述許多化合物中， α -羥基磺酸酯基團係緊鄰醛基。在各化合物中， α -羥基磺酸酯基團係以少於四個碳原子與醛基分離。在大部分化合物中，如 1-羥基-3-氧代-2-苯基-丙烷-1-磺酸鹽、及可衍生自 1,3-丙烷二醛結構之其他化合物， α -羥基磺酸酯基團係僅以二個碳原子與醛基分開。

15 本案發明人已發現化合物具有殺菌活性且已發展出化合物用於消毒或殺菌之新用途。一般而言，化合物或化合物的混合物將用於形成殺菌組成物，其包括殺菌有效量之作為活性成分的化合物或混合物、及稀釋劑例如水。部分由於磺酸酯基團，其包括羥基，化合物為實質可溶於水中。一般而言，該等化合物比其中磺酸酯基團被醛基置換之相對應化合物較可溶於水中。經常，於水中之溶解度超過 5 (w/v)%。於水中之實質溶解度可促進化合物於水及其他極性溶劑中之溶解。由於增加的水溶解度，化合物可以於水中比典型常見二醛殺菌劑較高之濃度使用。化合物通

常亦為非揮發性的，可包含於組成物之其他成分包括 pH 調節劑、緩衝鹽類、螯合劑、腐蝕抑制劑、界面活性劑，醇類、或其他可混溶的溶劑、香料、著色劑、及類似者。組成物可用於殺死細菌或消毒表面，其藉由使細菌或表面與該組成物接觸一段時間且於足以達到殺死或消毒之溫度進行。

在後續實例 6-7 中，含有列於表 7 中的化合物之一些殺菌溶液係測試以利用細菌懸浮試驗測定其等殺死至少 1×10^6 /毫升的土分支桿菌(*Mycobacterium terrae*)細菌之功效。溶液的 pH 值未被調整，試驗是在溫度約 20°C(室溫)進行，結果是以降低對數值/毫升顯示。

實例 6

含有不同濃度的 1-羥基-3-氧代-2-苯基-丙烷-1-磺酸鈉鹽係在介於 5 至 60 分鐘的暴露時間測試，結果係示於表 8 中。

表 8.

濃度 (%)	降低對數值/毫升(20°C)						
	5 分 鐘	10 分 鐘	15 分 鐘	20 分 鐘	25 分 鐘	30 分 鐘	60 分 鐘
0.6	2.1	未測 試	2.4	2.5	2.9	3.5	完全 殺死
2.5	未測 試	完全 殺死	未測 試	未測 試	未測 試	完全 殺死	未測 試

9.4	未測 試	未測 試	未測 試	未測 試	未測 試	完全 殺死	未測 試
-----	---------	---------	---------	---------	---------	----------	---------

結果顯示在測試條件下 1-羥基-3-氧代-2-苯基-丙烷-1-磺酸鈉鹽具有殺菌功效且約 0.6%的濃度係有效於 20°C 溫度 60 分鐘內達到完全殺死超過 1×10^6 個土分支桿菌細菌。結果亦顯示 2.5%或更高的濃度係有效於僅 10 分鐘內完全殺死細菌。

實例 7

含有來自表 7 的不同化合物之殺菌溶液是在 20°C 溫度下 30 至 120 分鐘暴露時間測試，結果係示於表 9 中。

表 9

化合物	濃度 (%)	降低對數值/毫升(20°C)		
		30 分鐘	60 分鐘	120 分鐘
(2-甲醯基-苯基)-羥基-甲烷磺酸鹽	8.9	2.0	3.5	5.7
1-羥基-2-(4-甲烷磺醯基-2-硝基-苯基)-3-氧代-丙烷-1-磺酸鹽	14	完全殺死	未測試	未測試
2-溴-1-羥基-3-氧代-丙烷-1-磺酸鹽	9.5	完全殺死	未測試	未測試

2-氯-1-羥基-3-氧代- 丙烷-1-磺酸鹽	7.9	完全殺 死	未測試	未測試
2-(1-甲醯基-2-羥基- 2-磺醯基乙基)-異菸 鹼酸鹽	11.1	完全殺 死	未測試	未測試
2-苯并呋唑-2-基-1-羥 基-3-氧代-丙烷-1-磺 酸鹽	11.1	未測試	5.0	完全殺 死
1-羥基-2-(4-甲氧基- 苯基)-3-氧代-丙烷-1- 磺酸鹽	10.5	完全殺 死	未測試	未測試

結果顯示在測試條件下所有化合物具有殺菌功效。除了(2-甲醯基-苯基)-羥基-甲烷磺酸鹽以外，所有化合物可以在 20°C 溫度 120 分鐘(兩小時)內達到完全殺死超過 1×10^6 個土分支桿菌細菌。除了(2-甲醯基-苯基)-羥基-甲烷磺酸鹽以及 2-苯并呋唑-2-基-1-羥基-3-氧代-丙烷-1-磺酸鹽以外，所有化合物可於 30 分鐘內達到完全殺死。

在一方面，殺菌組成物可包括殺菌有效量之一或多個化合物於水溶液或其他合適稀釋劑中。基於實例中提供之數據，該量可為以細菌懸浮試驗於 20°C 溫度在與組成物接觸兩小時、一小時、30 分鐘、或 10 分鐘內有效殺死至少 1×10^6 個土分支桿菌細菌。實例中所列濃度並非必須的，且或是若使用較長時間或較高溫度時可提供較低量。在另一

方面，組成物可包括 0.1%至飽和量的化合物。對某些化合物而言，視飽和量而定，其可介於約 0.1%至 15%。

含有殺菌有效量的化合物之組成物可用於消毒或殺菌。根據一個具體實施例之方法可包括消毒一表面，其藉由使表面與該組成物接觸一段時間且於有效達到該表面消毒或殺菌之溫度進行。表面可藉由例如浸潤、噴灑或塗覆而與組成物接觸。

本發明的其他具體實施例包括一種製造這類化合物之方法，或由此方法所製造之化合物，或包括這類化合物之殺菌組成物，或使用這類化合物於消毒或殺菌之方法。根據一具體實施例，方法可包括提供聚醛化合物(例如二醛化合物)，且由二醛化合物形成具有醛基及 α -羥基磺酸酯基團之水溶性化合物(較二醛化合物更可溶)。製造水溶性化合物可包括將適當量例如近當量莫耳量之硫酸氫鈉與聚醛合併、及誘發反應。用於製造該等化合物之合適的二醛化合物包括但不限於苯基-丙烷二醛、苯二醛、[4-(甲基磺醯基)-2-硝基苯基]-丙烷二醛、溴-丙烷二醛、氯-丙烷二醛、及 2-(1-甲醯基-2-氧代-乙基)-異菸鹼酸、2-苯并呋啶基-丙烷二醛、以及 4-甲氧基苯基-丙烷二醛、及其等組合。

一些這類化合物例如苯二醛係已知具有殺菌功效。本案發明人已發現以羥基-甲烷磺酸酯基團(為 α -羥基磺酸酯基團)置換聚醛的醛基之一不會消除殺菌功效但使水溶解度增加。廣泛而言，本發明之具體實施例包括具有類似於已知殺菌聚醛(例如二醛)、例如但不限於苯二醛的結構之新

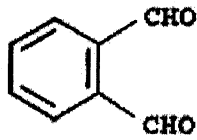
穎殺菌化合物，但其中二醛之一醛基被置換以產生含有羥基-甲烷磺酸酯基團之 α -羥基磺酸酯。在一方面，被置換的醛基可與硫酸氫鹽(例如硫酸氫鈉， NaHSO_3)、亞硫酸鹽(例如亞硫酸鈉， Na_2SO_3)、或偏硫酸氫鹽(例如偏硫酸氫鈉， $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$)反應，以使醛轉換為 α -羥基磺酸酯。鈉的使用並非必要的且其他離子(例如鉀)可視情況使用。化合物的其他醛基或部分可於 α -羥基磺酸酯中保留或未反應，此獲得具有殺菌功效以及增進水溶性及較低揮發性之新穎殺菌化合物。此段落之實例證實許多具有歧異性結構及化學性質的化合物(例如芳族相對於非芳族、鹵化相對於未鹵化、酸性相對於非酸性等)之顯著殺菌功效。此顯示此方法用於製造殺菌化合物之廣泛可接受度。

IV. 包括苯二醛與一或多種其異構物間苯二醛和鄰苯二醛之殺菌組成物

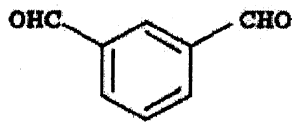
本案發明人已發現一些新穎的殺菌組成物，其包括苯二醛(1,2-苯二甲醛)混合一或多種其異構物間苯二醛(1,3-苯二甲醛)及鄰苯二醛(1,4-苯二甲醛)。為方便起見，吾等將苯二醛縮寫為 OPA、間苯二醛縮寫為 IPA 且鄰苯二醛縮寫為 TPA。OPA、IPA 及 TPA 的結構給予於表 10 中。

表 10

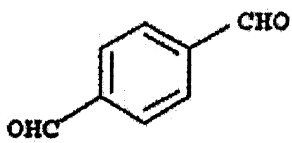
化合物	名稱
-----	----



苯二醛(OPA)



間苯二醛(IPA)



鄰苯二醛(TPA)

OPA、IPA 及 TPA 為商業上可得自許多來源者，包括特別是 Sigma-Aldrich、Alfa Aesar 及 Fluka。

根據本發明之一個具體實施例，殺菌組成物可包括稀釋劑，例如那些於本文其他處討論者，OPA，及 IPA。由於介於 OPA 及 IPA 間明顯的協乘效果，組成物通常具有不可預期之增進殺菌功效。此外，組成物通常具有新穎、不可預期的及優越的性質，即其等沾染少於主要由相同濃度的 OPA 組成之組成物(例如單獨 OPA 及稀釋劑，不含 IPA)，此係不僅由於是 OPA 的沾染性質被“稀釋”且可由於不可預期或協乘的效果。組成物之其他潛在優點包括其幾乎無氣味且通常與不鏽鋼以及其他常用於形成醫療裝置的材料相容。使用 IPA 可提供其他潛在優點，例如降低相關於 OPA 之毒性。

實例 8

一些殺菌溶液係測試以利用細菌懸浮試驗測定其等於殺死至少 1×10^6 /毫升個土分枝桿菌細菌之功效。含有 0.08 至 0.28% 的 OPA、稀釋於 20% 異丙醇之 0.3% IPA、或 0.14% OPA 以及 0.2% IPA 之殺菌溶液在 5 及 30 分鐘暴露時間測試。溶液之 pH 值未調整，測試係在約 20°C 的溫度 (室溫) 進行，結果係以降低對數值/毫升顯示於表 11 中。

表 11

組成物	降低對數值/毫升(20°C)	
	5 分鐘	30 分鐘
0.08% OPA	未測試	3.1
0.10% OPA	未測試	3.4
0.14% OPA	4.8	5.8
0.28% OPA	5.5	未測試
0.3% IPA ^a	佈滿	未測試
0.14% OPA + 0.2% IPA	完全殺死	未測試

^a 溶於 20% 異丙醇。

此結果顯示在測試條件下包括約 0.14% OPA 及 0.2% IPA、或更高濃度的活性成分之殺菌組成物係有效於 20°C 溫度 5 分鐘內達到完全殺死細菌。結果亦顯示混合 OPA 及 IPA 會促進殺菌功效或其中介於 OPA 及 IPA 間之殺菌協乘性。可注意到的是當使用約兩倍的 OPA 濃度(0.28%) 5 分鐘時不會達到完全殺死細菌。亦注意的是，較高濃度的

IPA (0.3%)不會明顯殺死細菌(佈滿)。OPA 及 IPA 混合物之此增進或殺菌協乘性為不可預期且明顯的。

實例 9

5 測試含有 OPA、IPA、或 OPA 及 IPA 組合之溶液以測定其等沾染性質。來自豬耳朵之皮膚係得自加州橘郡之亞洲食品超市。將豬皮膚切開至方便的大小且將切片平置於表面上。約 10 微升的溶液係置於豬皮膚表面，使滴液保留於豬皮膚上在室溫下約 24 小時。然後，藉由比較在每滴液位置上的豬皮膚顏色與未處理豬皮膚周圍的顏色來分析每一溶液的沾染性質。結果係示於表 12 中。

表 12

組成物	沾染結果
0.14% OPA	深色沾染
0.20% IPA	未沾染
0.14% OPA + 0.20% IPA	幾乎未沾染

結果顯示在測試條件下 OPA 溶液為深色沾染，IPA 溶液為未沾染，且 OPA 及 IPA 溶液為幾乎不沾染。這些結果顯示 IPA 降低 OPA 之沾染性質。

根據本發明的另一具體實施例，殺菌組成物可包括一稀釋劑，例如於本文其他處所討論者，殺菌有效量之 OPA、IPA 及 TPA。由於介於 TPA 與 IPA 及 OPA 間的明顯協乘效果，包括 TPA 之組成物具有優於僅包括 OPA 的組成物之不可預期的增進殺菌效果。另外，組成物通常具

有新穎、不可預期的及優越的性質，即其沾染少於包括相同濃度的單獨 OPA 之組成物。事實上，本案發明人已發現 TPA 進一步降低由 OPA 所造成的沾染，優於 OPA 及 IPA 之混合物。此係不僅由於是 OPA 的沾染性質被“稀釋”。組成物之其他潛在優點包括其幾乎無氣味且通常與用於形成醫療裝置的材料相容。

實例 10

一些殺菌溶液係測試以利用細菌懸浮試驗測定其等殺死至少 1×10^6 /毫升個土分支桿菌細菌之功效。含有 TPA 或 TPA 與 OPA、IPA、或二者的混合物之殺菌溶液係於 5 分鐘暴露時間及 20°C 溫度測試。溶液的 pH 值未調整，測試係於約 20°C 溫度(室溫)下進行。結果係以降低對數值/毫升顯示於表 13 中。

表 13

組成物	降低對數值/毫升(20°C，5 分鐘)
0.2% TPA ^a	佈滿
0.1% TPA + 0.1% OPA	佈滿
0.1% TPA + 0.2% IPA	佈滿
0.1% TPA + 0.2% IPA + 0.1% OPA	完全殺死

^a 溶於 20% 異丙醇。

結果顯示在測試條件下，包括約 0.1% TPA、及 0.2% IPA、及 0.1% OPA、或更高濃度之殺菌組成物係有效在 20°C 溫度下 5 分鐘內達到完全殺死細菌。結果也顯示 TPA 與 IPA 之混合物增進 OPA 的殺菌功效或存在殺菌協乘性。

5 亦即，包括 TPA、IPA、及 OPA 之組成物具有優於僅包括 OPA 的組成物之不可預期的增進殺菌功效。由實例 8 可知，0.1% 的 OPA 無法有效達到完全殺死細菌，亦注意的是，0.1% TPA 與 0.2% IPA 的混合物不具有顯著的殺菌(佈滿)。此增進或殺菌協乘性為不可預期且顯著的。

10 如上述實施的沾染實驗顯示 OPA、IPA、及 TPA 組成物通常具有新穎、不可預期的且優越的性質，即其沾染少於包括單獨相同濃度的 OPA 之組成物。事實上，此數據也顯示 TPA 進一步降低由 OPA 所造成之沾染，超過 OPA 與 IPA 之混合物。

15 一般而言，上述討論的各組成物可包括殺菌有效量之 OPA。苯二醛可以 0.025% 至 2.0%、或 0.1 至 1 重量% 的使用中濃度用於組成物中。若合意時可使用更高濃度例如達 5%。更高濃度的苯二醛可用於運送組成物至使用地點，且接著組成物可以水稀釋為所欲使用的濃度。苯二醛於水中的溶解度為約 5 重量%，其可藉由包含水可混溶的或至少
20 更水溶性的共溶劑而增加。合適的溶劑包括特別是甲醇、乙醇、異丙醇、正丁醇、第三丁醇、乙二醇、四氫呋喃、二甲亞碸、及二噁烷。

在一方面，由於 IPA 所致之增進，殺菌有效量的 OPA 可少於當使用 OPA 而不含 IPA 時所須的量。OPA 殺菌有效量之此上限的許多估計值為此技藝中已知者。基於美國專利案第 4,971,999 號中所示結果，當與 IPA 使用時 OPA 的殺菌有效量可為約 0.25% 或更少，以在 20°C 溫度下 10 分鐘內或更短有效對抗結核分支桿菌、牛分支桿菌 BCG、及小兒麻痺病毒第 I 型。或者，當與 IPA 使用時 OPA 的殺菌有效量可為約 0.25% 或更少，以於 20°C 溫度 24 小時內有效對抗枯草桿菌及梭狀芽孢桿菌孢子。如另一選擇，當與 IPA 使用時 OPA 的殺菌有效量可為約 1% 或更少以達到於 10 小時內殺菌。

在另一方面，殺菌有效量可以細菌懸浮試驗有效在 20°C 溫度與組成物接觸少於 5 分鐘內殺死至少 1×10^6 個土分支桿菌細菌。如實例 8 中所證實，包括約 0.14% OPA 及 0.2% IPA 或更高濃度之組成物係在 20°C 溫度 5 分鐘內達到完全殺死細菌。如實例 9 中所證實，包括約 0.1% TPA 及 0.2% IPA 及 0.1% OPA 或更高濃度之組成物係在 20°C 溫度 5 分鐘內達到完全殺死細菌。

在一方面，IPA、TPA、或 IPA 與 TPA 的組合可以有效增進 OPA 功效或降低 OPA 沾染性質至所欲程度之量使用。至少至一程度，IPA、TPA、或 IPA 加 TPA 愈多時，增進 OPA 功效或降低 OPA 沾染性質之程度愈高。可使用 IPA、TPA、或 IPA 及 TPA 之相當小量或部分以達到相對較小效果，或是可使用一或多個這些成分之相對較大量或

部分以達到相對較大的效果。在許多方面中，IPA 對 OPA 的莫耳或重量比例一般介於約 0.1：1 至約 10：1；經常介於約 0.2：1 至約 5：1，且可介於約 0.5：1 至約 2：1。同樣地，在許多方面中 TPA 對 OPA 的莫耳或重量比例一般介於約 0.1：1 至約 10：1；經常介於約 0.2：1 至約 5：1，且可介於約 0.5：1 至約 2：1。

表 14 係摘述 OPA、IPA、TPA、及 OPA 與 IPA 及 IPA 加 TPA 的混合物之殺菌功效及沾染特性。如所示，OPA 具有良好殺菌功效，但傾向於沾染特定表面。IPA 與 TPA 不會沾染但具有遠為較差的殺菌功效。本案發明人已發現包括 OPA 與 IPA 及 OPA 加 IPA 與 TPA 之組成物具有良好殺菌功效及降低沾染。

表 14

組成物	沾 染	殺菌功效
PA	+	良好
IPA	-	差
TPA	-	差
OPA + IPA	-	良好
OPA + IPA + TPA	-	良好

上述討論之組成物可用於消毒或殺菌且具降低裝置及其他表面之沾染。根據一個具體實施例，方法可包括消毒一表面，藉由使該表面與組成物接觸一段時間且在有效達到該表面的消毒或殺菌之溫度進行。

V. 包括苯基-丙烷二醛及一或多個芳族二醛之殺菌組成物

本案發明人已發現新穎組成物，其包括苯基-丙烷二醛(亦已知為苯基-丙二醛(molonaldehyde)或簡單稱為 PMA)及一或多個芳族二醛例如間苯二醛(IPA)或 IPA 與鄰苯二醛(TPA)的組合。IPA 及 IPA 與 TPA 的組合不可預期且顯著
5 增進苯基-丙烷二醛組成物之殺菌功效。

根據本發明一個具體實施例，殺菌組成物可包括一稀釋劑，例如在本文其他處所討論者，殺菌有效量之苯基-丙烷二醛，及 IPA 以增進苯基-丙烷二醛之殺菌功效。或者，IPA 可被 IPA 與 TPA 的組合置換。根據本發明另一具體實
10 施例，殺菌組成物可包括一稀釋劑、殺菌有效量的苯基-丙烷二醛、及 IPA 與 TPA 的組合以增進苯基-丙烷二醛之殺菌功效。如下實例 11 所證實，由於介於苯基-丙烷二醛及 IPA、或 IPA 與 TPA 的組合之間的明顯協乘效果，這些組成物一般具有不可預期之增進殺菌功效。組成物的其他潛
15 在優越性質包括其等幾乎無氣味、不會明顯沾染、且具有與不鏽鋼及許多其他物質的良好相容性。

實例 11

包含 PMA、PMA 與 IPA、及 PMA 與 IPA 及 TPA 之
20 一些殺菌溶液係利用細菌懸浮試驗測試其等殺死至少 1×10^6 /毫升個土分枝桿菌細菌之功效。測試係於約 20°C 溫度(室溫)進行，溶液的 pH 值未調整。結果係以降低對數值/毫升顯示於表 15 中。

表 15

組成物	降低對數值/毫升 (20°C)				
	5 分鐘	10 分鐘	15 分鐘	30 分鐘	60 分鐘
0.22% PMA	未測試	未測試	未測試	未測試	2.1
0.33% PMA	未測試	未測試	未測試	2.1	3.7
0.44% PMA	未測試	未測試	未測試	2.5	完全殺死
0.66% PMA	< 2.5	2.5	完全殺死	未測試	未測試
~1% PMA	4.5	未測試	未測試	未測試	未測試
0.3% IPA ^a	佈滿	未測試	未測試	未測試	未測試
~1% PMA + 0.2% IPA ^a	5.3	未測試	未測試	未測試	未測試
0.2% IPA + 0.1% TPA	佈滿	未測試	未測試	未測試	未測試
0.68% PMA + 0.2% IPA + 0.1% TPA	> 6.0	未測試	未測試	未測試	未測試

^a 溶於 20% 異丙醇中。

結果顯示在測試條件下 IPA 及 IPA 與 TPA 的組合兩者均增進 PMA 的殺菌功效。包括 0.68% PMA、0.2% IPA、0.1% TPA、或更高濃度之組成物係利用細菌懸浮試

驗在 20°C 溫度在與組成物接觸少於 5 分鐘內有效殺死至少 1×10^6 個土分支桿菌細菌。相較於主要由稀釋至相同濃度的 PMA 組成之組成物(亦即不含 IPA 或 IPA 與 TPA)，此結果顯著且不可預期地較佳。

- 5 一般而言，上述所討論之各組成物可包括殺菌有效量的苯基-丙烷二醛。例如苯基-丙烷二醛可以 0.025% 至飽和濃度之使用中濃度用於組成物中。苯基-丙烷二醛於水中之溶解度為約 1%，且可由包含一水可混溶的、或至少較為水溶性之共溶劑而增加。若合意時，較高濃度的殺菌化合物
- 10 可用於運送組成物至使用地點，且接著組成物可以水稀釋至所欲使用的濃度。

- 在一方面，IPA、或 IPA 與 TPA 可以有效增進苯基-丙烷二醛功效至所欲程度之量使用。至少至一程度，愈多之 IPA、或 IPA 與 TPA 的結合量，則增進程度愈大。可使
- 15 用 IPA、或 IPA 與 TPA 之相對小量或部分以達到相對較小的效果，或可使用這些成分的一或多個之相對大量或部分以達到相對較大的效果。在許多方面，IPA、或 IPA 與 TPA 相對於苯基-丙烷二醛之莫耳或重量比例一般由約 0.1：1 至約 2：1，該比例經常為至少約 0.2：1。

20 **VI. 包括 α -羥基磺酸酯醛一或多個芳族二醛之殺菌組成物**

 本案發明人以進一步發現新穎組成物，其包括(2-甲醯基-苯基)-羥基-甲烷磺酸酯及一或多種芳族二醛例如苯二醛(OPA)、間苯二醛(IPA)、及鄰苯二醛(TPA)、及其組合。

本案發明人已發現該等組成物可具有不可預期且顯著的性質，例如增進殺菌的功效、或降低沾染特性。

根據本發明一個具體實施例，殺菌組成物可包括(2-甲
醯基-苯基)-羥基-甲烷磺酸酯、及一或多個選自包括
5 OPA、IPA、TPA、或其組合的芳族二醛。如實例 12 所證
實，包括 IPA、TPA、或 IPA 與 TPA 之組成物具有增進殺
菌的功效。本案發明人亦發現(2-甲醯基-苯基)-羥基-甲烷
磺酸酯可以降低 OPA 的沾染性質。

10

實例 12

含有(2-甲醯基-苯基)-羥基-甲烷磺酸酯(H-SULF)與
OPA、IPA、TPA、或 IPA 與 TPA 的組合之混合物的一些
殺菌組成物係利用細菌懸浮試驗測試其等殺死至少 1×10^6 /
毫升個土分支桿菌細菌。此測試係在約 20°C 的溫度(室溫)
15 進行，結果係以降低對數值/毫升顯示於表 16 中。

表 16

組成物	降低對數值/毫升 (20°C，5 分鐘)
9.1% H-SULF	佈滿
0.9% H-SULF + 0.5% OPA	完全殺死
1.1% H-SULF + 0.3% IPA	完全殺死
2.3% H-SULF + 0.3% IPA	完全殺死
4.5% H-SULF + 0.3% IPA	完全殺死
9.1% H-SULF + 0.1% TPA	4.5

1.1% H-SULF + 0.2% IPA + 0.1% TPA	完全殺死
2.3% H-SULF + 0.2% IPA + 0.1% TPA	完全殺死

結果顯示包括(2-甲醯基-苯基)-羥基-甲烷磺酸酯(H-SULF)與 OPA、IPA、TPA、及 IPA 與 TPA 的組合之組成物各具有增進的殺菌功效。包括相當高濃度之約 9.1%的(2-甲醯基-苯基)-羥基-甲烷磺酸酯且不含任何二醛之組成物被發現在 5 分鐘後為佈滿。相反地，包括一或多個先前提及的芳族二醛之一些組成物具有顯著且不可預期之較佳殺菌功效。

包括 0.9%或更高的(2-甲醯基-苯基)-羥基-甲烷磺酸酯及 0.5% OPA 之第一組成物被測定為有效於 5 分鐘內達到完全殺死細菌。此外，沾染試驗顯示該組成物沾染少於主要由稀釋至相同濃度的 OPA 組成之組成物，亦即不含(2-甲醯基-苯基)-羥基-甲烷磺酸酯。包括 1.1%或更高的(2-甲醯基-苯基)-羥基-甲烷磺酸酯及 0.25% IPA 之第二組成物被測定為有效在 5 分鐘內達到完全殺死細菌。包括 9.1%或更高的(2-甲醯基-苯基)-羥基-甲烷磺酸酯及 0.1% TPA 之第三組成物係被測定為有效於 5 分鐘內達到約 4.5 的降低對數值。包括 1.1%或更高的(2-甲醯基-苯基)-羥基-甲烷磺酸酯、0.2% IPA、及 0.1% TPA 之第四組成物係被測定為有效於 5 分鐘內達到完全殺死細菌。在功效上之此增加以及 OPA 沾染之降低為顯著且不可預期的。

VII. 懸浮試驗

此實例示範用於測定功效之熟知細菌懸浮試驗程序。在此試驗方法中，9 毫升欲檢測的殺菌劑係置於一管中、置入水浴且使其至所欲溫度。一毫升的測試微生物，包括至少 7 個對數值/毫升的土分支桿菌細菌，被加入 9 毫升欲檢測的殺菌劑中。稀釋獲致至少 6 個對數值/毫升的細菌於混合物中。熟習該項技藝者將瞭解的是，也可使用經適當稀釋及計算之其他濃度。

在適當時間間隔，1 毫升等分量之殺菌劑-細胞懸浮液被除去且直接加入 9 毫升的 1%甘胺酸溶液(中和劑)中並徹底混合以中和經移轉懸浮液中的殺菌劑。甘胺酸溶液係由固體甘胺酸製得，其特別是可得自 VWR Scientific Products。上述 10 毫升經中和的溶液接著被倒入通過具有平均孔徑 0.45 微米的薄膜濾紙。然後以每次至少 150 毫升的 1%甘胺酸溶液清洗濾紙兩次，接著將濾紙置於瓊脂培養盤上且在 37°C 培養 21 天。在上述程序中，若稀釋為必要時，則 1 毫升殺菌-細胞懸浮液在加入至 9 毫升的 1%甘胺酸溶液之前被稀釋於 99 毫升的磷酸鹽緩衝液中。磷酸鹽緩衝液為 DiLu-LoK™ Butterfields 磷酸鹽緩衝液，其可得自 Santa Maria, California 的 Hardy Diagnostics。

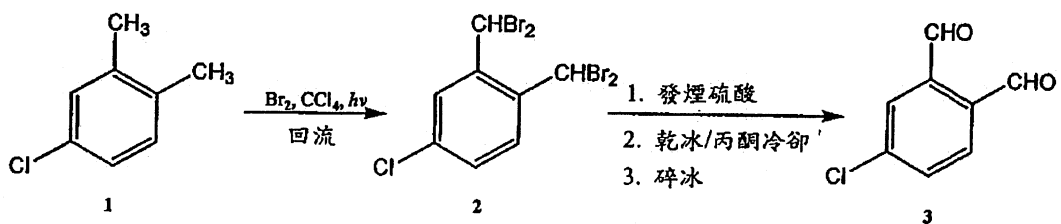
然後計數存活的菌落，此數據以 S/S_0 對時間作圖。 S_0 為至少 10^6 個細菌/毫升之上述 10 毫升溶液中細菌的原始菌數，且 S 為瓊脂培養盤上來自上述濾紙的存活細菌。實驗結果係以降低對數值顯示，降低對數值為 $\log(S_0)$ 與 $\log(S)$

間之差異值。舉一實例，若 $\log(S_0) = 6.2$ ，且若有 100 個細菌存活，則 $\log(S) = 2$ ，且降低對數值係報導為 4.2。

VIII. 殺菌化合物之合成

A. 4-經取代苯二醛之合成

- 5 此段落顯示如何藉由使用 4-氯-鄰二甲苯(化合物 1)作為起始物質合成 4-氯-苯-1,2-甲醛(化合物 3)。合成係根據下列兩個連續反應進行：



- 在第一反應中，化合物 1 係經由與四氯化碳回流而溴化
 10 且經光照射以形成 4-氯-1,2-雙(二溴甲基)苯(化合物 2)。在第二反應中，化合物 2 首先與發煙硫酸反應而形成一複合物且接著在乾冰/丙酮溫度下水解而產生化合物 3。

1. 溴化作用

- 首先，吾等以更詳細討論第一反應開始。化合物 1 係
 15 以 $\geq 98\%$ 的純度得自 Aldrich。將 5 公克的化合物 1 及約 200 毫升的四氯化碳(CCl_4)加入配置磁性攪拌棒、200 毫升額外漏斗、冷凝器及瓶塞之 250 毫升三頸圓底燒瓶中。冷凝器的出口係經由 Tygon 管連接至一燒杯中，其裝填飽合碳酸氫鈉(NaHCO_3)溶液以捕捉反應期間所產生之溴化氫
 20 (HBr)。

首先將燒瓶中的溶液於矽油浴中在四氯化碳的沸騰溫度下加熱至回流，然後將液態溴由該額外漏斗逐滴加入。溴加入速率係手動控制以控制燒瓶內溶液中溴之濃度。若溶液顏色變得較淡或無色時，加入額外的溴。兩個 250W 鎢絲燈用於照射混合物以增進溴化作用。若合意時，反應之進展可由溶液取樣而監測，且接著使用氣體層析(GC)以測定化合物 2 於樣本中的量。使此反應進行約 6 小時。

然後，在正常壓力下經由在 130°C 蒸餾將四氯化碳除去，直到約 180 毫升的四氯化碳除去為止。接著將各約 20 毫升的甲醇連續五次加入燒瓶內的殘留物中，以經由在 130°C 蒸餾而共沸地除去殘留四氯化碳。在最後蒸餾，當約 20 毫升的溶液保留於燒中時，使溶液冷卻至室溫。然後，以旋轉式蒸發器在約 10 mmHg 下於 40°C 將剩餘溶劑除去，以於燒瓶底部產生一固體。使該固體於約 150 毫升己烷中沸騰直到溶解為止，且將所得溶液過濾。使濾液冷卻至室溫以形成白色針狀結晶之化合物 2。將結晶過濾且以約 20 毫升的冷己烷洗滌，得到約 12 公克的白色針狀結晶之化合物 2。GC 顯示 99% 的純度(產率~72%)。

2. 水解作用

其次，吾等更詳細討論水解反應。約 6.4 公克的化合物 2 被磨成粉末且加入配置磁性攪拌棒之乾燥的 100 毫升圓底燒瓶中。將約 20 毫升的發煙硫酸(得自 Fisher Scientific AC419975000, oleum, 20%游離 SO_3)倒入燒瓶中且同時以磁性攪拌棒攪拌。使混合物在室溫下攪拌約 1

小時。在該一小時期間，粉末溶解且溶液顏色逐漸呈深棕色。

然後，將含磁性攪拌棒之溶液倒入浸入乾冰/丙酮浴的 100 毫升燒瓶中。將約 25 公克的碎冰在攪拌下逐步加入深棕色溶液中以使溶液溫度不會快速增加。在加入碎冰後，
5 溶液的溫度逐漸增加至室溫。接著，將約 100 毫升的乙酸乙酯兩次連續加入而適時萃取溶液，在此萃取之後，以三個 50 毫升之 5%碳酸鈉(Na_2CO_3)溶液萃取有機相。在以碳酸鈉溶液萃取後，再次以三個 50 毫升之飽和氯化鈉(NaCl)
10 溶液萃取有機相。這些萃取可幫助移除雜質，例如含有羧酸基之化合物、或氧化醛。使所得有機相在約 10 公克硫酸鈉(Na_2SO_4)上於室溫乾燥隔夜。在乾燥後，將剩餘溶液在 40°C 藉由旋轉式蒸發器在 10 mmHg 下除去而得到一黃色固體。將黃色固體在約 30 毫升的己烷中沸騰直到溶解為
15 止，且接著將其過濾。使濾液冷卻至室溫以得到白色結晶，得到約 1.7 公克的白色結晶(GC 純度 99%，產率 =72%)。

本案發明人亦已藉由類似上述對於 4-氯-OPA 討論的程序合成其他 4-鹵基 OPA，例如 4-溴-OPA 及 4-氟-
20 OPA。在為液體的 4-氟-OPA 之情況下，管柱層析係用於分離。在 4-溴-OPA 之情況下，如上述討論 4-氯-OPA 之情況，結晶及再結晶係用於分離。許多類似及不同處係列於表 16 中。

表 16.

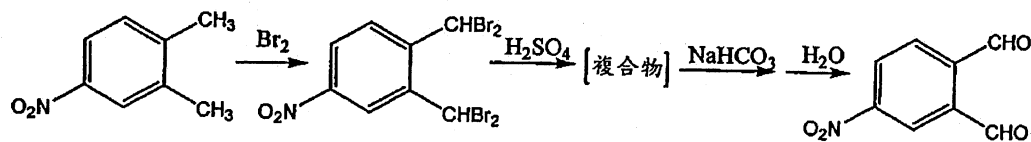
	條件變數	4-氯-OPA	4-溴-OPA	4- 氯 - OPA
溴化作用	溴化時間	~ 6 小時	~ 2 小時	~ 6 小時
	分離	一般結晶	使用熱己烷以由 3-溴-1-溴甲基-2-二溴甲基苯中分離 4-溴-1,2-雙(二溴甲基)苯	一般結晶
水解作用	發煙 H_2SO_4	使用 24 當量莫耳的發煙硫酸	使用 12 當量莫耳的發煙硫酸	
	CaCl_2 乾燥管	發現當使用足夠硫酸時，由於燒瓶可不須顯著壓力發展而關閉，無須使用乾燥管。	使用 CaCl_2 乾燥管以保護發煙硫酸混合物免於潮濕，同時使溴及 HBr 蒸氣由溶液中逸出，此也預防累積蒸氣壓力於燒瓶內。	
分離&純化		經由結晶&再結晶	經由結晶&再結晶	經由層析：

				矽石管 柱，洗提 液：己 烷：乙酸 乙酯(2： 1)
--	--	--	--	---

現在，透過合成這些化合物之廣泛研究，本案發明人已發現合成這些及其他 4-經取代的芳族二醛化合物之改良方法，其提供增加的產率。在本發明的一個具體實施例中，該改良的方法可涉及控制導入發煙硫酸的量。在本發明
5 明的另一個具體實施例中，該改良的方法可涉及再加入水以及水解作用之前加入一固體鹼，例如碳酸氫鈉 (NaHCO_3)。本案發明人已發現此方法可顯著增加最終產物的產率，全部程序類似於上述所揭示者，僅有記於下列段落中之少數重要差異。

10 先考慮本案發明人由化合物 2 製備 4-溴-OPA 已使用之改良方法。在一圓底燒瓶中，加入 1 莫耳當量的溴化化合物或溴化反應的產物，以及 12 莫耳當量的發煙硫酸。酸對溴化化合物之此特定莫耳比例並非必要者。在本發明之一具體實施例中，可加入足夠量的硫酸以得到介於約 10：
15 1 至 14：1 之硫酸對溴化化合物起始物質的莫耳比例。燒瓶係配置一橡皮塞及 CaCl_2 乾燥管。將混合物攪拌直到所有溴化物溶解為止。當混合物於冰浴中攪拌時加入或導入 8 莫耳當量之固體碳酸氫鈉 (NaHCO_3) 粉末。 NaHCO_3 通常

中和硫酸，使用此特定量之 NaHCO_3 為非必要的。一般而言，該量應為足以中和、或至少降低硫酸的量。在本發明的一個具體實施例中，可加入或導入足夠量的碳酸氫鈉以得到 5:1 至 11:1 之碳酸氫鈉對溴化起始化合物的莫耳比
 5 例。在混合物停止起泡後，加入水以進行水解，得到所欲的二醛。因此，導入水、及水解作用係在導入 NaHCO_3 之後進行。此改良方法可以下列連續反應表示：



為證實在產率上之增進，本案發明人已將上述揭示的改良方法所得到之產率與以先前技術方法合成這些化合物之產率作比較。Li 等人(Huaxue Shijie, 26(5), pp. 168-70, 1985)討論藉由水解偕(gem)-二溴化物製備芳族聚醛、包括鄰苯二醛之方法。如摘要中所討論，藉由以發煙硫酸水解對應的 $\text{C}_6\text{H}_{6-n}(\text{CHBr}_2)_n$ 而製備良好產率的芳族聚醛 $\text{C}_6\text{H}_{6-n}(\text{CHO})_n$ ($n = 2, 3$)。二溴化物係經 $\text{C}_6\text{H}_{6-n}(\text{CH}_3)_n$ 於 CCl_4 中
 10 光溴化而得到。
 15

本案發明人已使用 Li 等人所討論的方法合成鄰苯二醛(OPA)，且已將其中討論的方法延伸以合成 4-氯-OPA、4-溴-OPA、及 4-硝基-OPA。為方便起見，Li 等人中討論之方法在本文中將稱為“先前技術”合成方法。然後本案發明人藉由上述之改良合成方法合成鄰苯二醛、4-氯-OPA、4-
 20

溴-OPA、及 4-硝基-OPA。表 17 列示先前技術合成方法所得到的產率，且改良的合成方法係以經控制的酸、或添加的鹼而增進。

表 17.

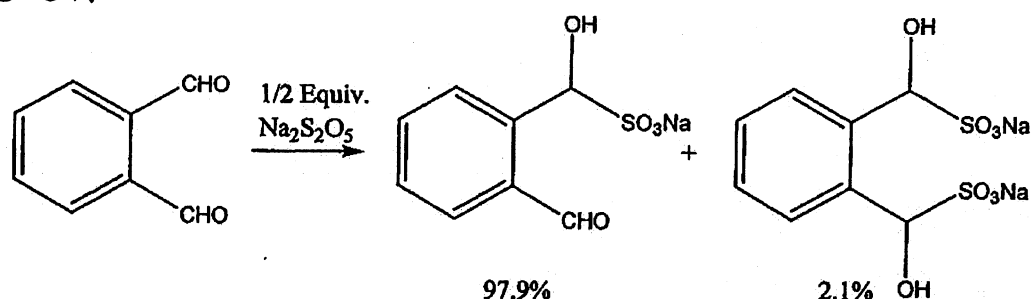
化合物	方法	至起始物 質中 H_2SO_4 之 莫耳當量	至起始物 質中 NaHCO_3 之莫耳當 量	產率 (%)
OPA	先前技術 (1)	28.4	0	79
	以經控制 的酸增進	12	0	86
	以添加的 鹼增進	12	8	91
4-氯-OPA	先前技術 (1)	28.4	0	66
	以經控制 的酸增進	12	0	88
	以添加的 鹼增進	12	8	88
4-溴-OPA	先前技術 (1)	28.4	0	17

	以經控制的 酸增進	12	0	88
	以添加的 鹼增進	12	8	92
4-硝基- OPA	先前技術 (1)	28.4	0	2
	以經控制的 酸增進	12	0	28
	以添加的 鹼增進	12	5.5	44
		12	8	48

如上示，兩種增進之方法係提供各化合物顯著高於先前技術方法之產率。在 4-溴-OPA 及 4-硝基-OPA 觀察到產率上最大相對之增進。

5 B. α -羥基磺酸酯醛之合成

此段落顯示如何藉由使用鄰苯二醛作為起始物質合成 (2-甲磺基-苯基)-羥基-甲烷磺酸鈉鹽。合成係根據下列反應進行：



在此反應中，鄰苯二醛係在水溶液中與偏亞硫酸氫鈉 ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$) 反應而形成產物(2-甲醯基-苯基)-羥基-甲烷磺酸鈉鹽。第一溶液係藉由溶解 5 公克(37.3 毫莫耳)的苯二醛於 200 毫升水中而製備。苯二醛係在其他來源中可得自位於 St. Peter Strasse 25, P.O. Boc 296, A-4021 Linz/Austria 之 DSM Chemie Linz。第二溶液是藉由溶解 3.54 公克(18.64 毫莫耳)的偏亞硫酸氫鈉於 24.5 公克水中而製備。偏亞硫酸氫鈉係在其他來源中可得自 Saint Louis, Missouri 之 Sigma-Aldrich Co.。接著，含有偏亞硫酸氫鈉的第二溶液係由滴液漏斗在約室溫持續攪拌下逐步加入含有苯二醛的燒瓶內之第一溶液中，滴入速率為約每 11 秒一滴。最終溶液具有約 250 毫升之合併體積，將未反應的 OPA 以乙酸乙酯(3 x 30 毫升+1 x 10 毫升)萃取四次且除去，並以 GC 分析為約 0.1 公克。

15 C.商業上可獲得之其他化合物

本文中揭示的一些其他化合物為商業上可獲得者。為進一步輔助熟習該項技藝者製備及使用本文中揭示的組成物，販賣商的簡要名單被提供，即使其他販賣商也可為潛在上可得者。

20 苯基-丙烷二醛係可得自 Columbia, South Carolina 之 Matrix Scientific。4-吡啶基-丙烷二醛可得自 Loughborough, Leicestershire, United Kingdom 之 AKos Building Blocks, Acros Organics、及 Matrix Scientific。3-(1-甲醯基-2-氧代乙基)-2-硝基-苯甲酸可得自 Acros

Organics 及 Matrix Scientific。4-噻啉基-丙烷二醛可得自 Acros Organics 及 Matrix Scientific。2-苯并呋唑基-丙烷二醛可得自 Acros Organics 及 Matrix Scientific。(4-甲氧基苯基)-丙烷二醛可得自 Matrix Scientific。[4-(甲基磺醯基)-2-硝基苯基]-丙烷二醛可得自 Acros Organics 及 Matrix Scientific。1,2-苯二甲醛可得自 Ward Hill, Massachusetts, Fluka 之 Alfa Aesar、及 St. Louis, Missouri 之 Sigma-Aldrich。1,3-苯二甲醛可得自 Alfa Aesar, Fluka、及 Sigma-Aldrich。1,4-苯二甲醛可得自 Alfa Aesar, Fluka、及 Sigma-Aldrich。

IX. 其他情事

在如上敘述中，為解釋之目的，一些特定細節被闡明以提供對本發明具體實施例之徹底瞭解。然而，對熟習該項技藝者將明瞭的是，可實施另外的具體實施例而不須這些特定的細節。在其他例子中，熟知的結構、裝置、及技術已示於方塊圖形式或不須細節以避免使此說明的理解模糊。

本文中所包括之實例係以本發明特定的具體實施例提供，以說明性質及證實其實際的優點，且以使熟習該項技藝者利用本發明。可理解的是這些實例係僅以說明性被解釋，例如，殺菌化合物之特定濃度為非必要者，至少在此點，較高濃度通常提供較大的殺菌功效、或較短殺菌的時間，而較低濃度可在較長時間或較高溫度時使用。較高濃

度亦可用於運送化合物至使用地點且接著可使用稀釋以達到適當使用濃度。

一般而言，殺菌化合物將使用於殺菌組成物中，其包括作為活性成分的化合物及一或多種其他成分。一或多種其他成分可包括稀釋劑、增強劑、pH 調整劑、緩衝鹽類、螯合劑、腐蝕抑制劑、界面活性劑、著色劑、及類似者。增強劑可用於增進殺菌劑之殺菌功效或改變殺菌劑之性質，例如沾染性質。合適的稀釋劑包括但不限於水、水溶液、醇類(例如甲醇、乙醇、異丙醇、丁醇等)、多元醇(例如乙二醇或其寡合物或聚合物，丙二醇或其寡合物或聚合物，甘油等)、其他有機溶劑(例如四氫呋喃、二甲亞砜、二甲基甲醯胺、丙酮、二噁烷等)、及這些稀釋劑之組合。

殺菌劑不須在 20°C(室溫)使用。以水性殺菌組成物之消毒或殺菌可在介於約 10°C 至 80°C、特別是約 20°C 至 60°C 之溫度進行。通常，較熱溫度會增進殺菌功效、或縮短殺菌時間。如另一實例中，殺菌組成物可用於殺死除了土分支桿菌以外之細菌。土分支桿菌一般被視為在消毒目的上較難以被殺死的細菌之一。較不具抗性的細菌可在較短的時間內、或以較少量的殺菌化合物殺死。同樣地，較具抗性的微生物(包括孢子)可在較長時間內、且以較大量的殺菌化合物殺死。

許多方法係以其等最基礎形式敘述，但操作者可在不偏離本發明基本範圍下自任一方法增加或刪除。熟習該項技藝者將可明瞭的是可做許多其他修飾及修改。特定具體實

施例並非提供用於限制本發明而是說明本發明，本發明之範圍並不是由上述提供的特定實例、而是僅由下列申請專利範圍決定。

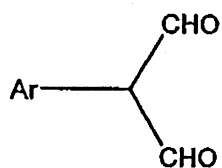
應可理解的亦為，此說明書內所指“一個具體實施例”或
5 “具體實施例”係表示一特定的特徵可包含於本發明的實施中。類似地，應理解的是，在本發明代表性具體實施例的如上說明中，為使揭示合理化且幫助一或多個許多發明方面理解之目的，許多特徵有時係一起集合於單一具體實施例、圖式、或其說明內。然而，此揭示的方法應不被解釋
10 為反映所請發明需要比清楚敘述於每一申請專利範圍中較多的特性之意圖。反而，如下列申請專利範圍所反映，發明方面係在於少於單一先前揭示的具體實施例之所有特徵。因此，詳細說明之後的申請專利範圍因而清楚地併入此詳細說明中，且各申請專利範圍本身各自作為此發明的
15 各別具體實施例。

在申請專利範圍中，未明確陳述實施特定功能的“手段”、或實施特定功能的“步驟”之任何元素並不被解釋為
35 U.S.C.第 112 條第 6 段中所明定的“手段”或“步驟”子句。特別是，本文中“步驟”並不意欲為訴諸於 35
20 U.S.C.第 112 條第 6 段之規定。

當本發明已以一些具體實施例敘述時，熟習該項技藝者將認知到本發明並非限於所述具體實施例中，而是可以在所附申請專利範圍的精神及範圍內修飾及改變而實施。說明因而被視為說明性而非限制性。

五、中文發明摘要：

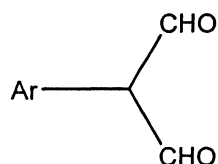
本發明揭示含有苯基丙二醛類型化合物或苯基丙二醛類型化合物與苯二醛的混合物之殺菌組成物，及使用該等組成物於殺死細菌、消毒或殺菌之方法。在一方面，殺菌組成物可包括一稀釋劑、及一具有下式的殺菌化合物：



其中 Ar 為芳基，其選自包括苯基、4-嘧啶基、及 2-(2-硝基-3-甲醯基-苯基)。在另一方面，該組成物可包括殺菌功效增強劑，例如間苯二醛或間苯二醛與鄰苯二醛的組合。

六、英文發明摘要：

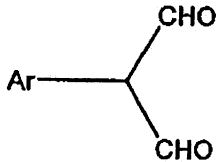
[0096] Germicidal compositions containing phenylmalonaldehyde-type compounds, or mixtures of phenylmalonaldehyde-type compounds and phthalaldehydes, and methods of using such compositions for killing bacteria, disinfection, or sterilization, are disclosed. In one aspect, a germicidal composition may include a diluent, and a germicidal compound having the formula:



wherein Ar is an aryl group that is selected from the group consisting of phenyl, 4-pyrimidinyl, and 2-(2-nitro-3-formyl-phenyl). In a further aspect, the composition may also include a germicidal efficacy enhancer such as isophthalaldehyde or a combination of isophthalaldehyde and terephthalaldehyde.

十、申請專利範圍

1. 一種殺菌組成物，其包含
一稀釋劑；及
一殺菌化合物，其具下式：



5

其中 Ar 為芳基，其選自包括苯基、4-嘧啶基、及 2-(2-硝基-3-甲醯基-苯基)。

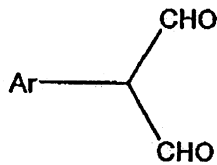
2. 如申請專利範圍第 1 項之組成物，其中該組成物包含殺菌有效量之該化合物。
- 10 3. 如申請專利範圍第 1 項之組成物，其進一步包含：
一緩衝劑；
一螯合劑；
一腐蝕抑制劑；及
一界面活性劑。
- 15 4. 如申請專利範圍第 3 項之組成物，其進一步包含：
一香料；及
一著色劑。
5. 一種包含殺死細菌之方法，其藉由使細菌與申請專利範圍第 1 項的組成物接觸。
- 20 6. 一種包含消毒表面之方法，其藉由使該表面與申請專利範圍第 1 項的組成物接觸一段時間且在有效消毒表面的溫度進行。

7. 如申請專利範圍第 1 項之組成物，其中 Ar 為苯基。
8. 如申請專利範圍第 7 項之組成物，其中殺菌有效量之該
化合物係以細菌懸浮試驗有效在 20°C 溫度下與該組成物
接觸少於一小時內殺死至少 1×10^6 個土分支桿菌細
菌。
9. 一種包含消毒表面之方法，其藉由使該表面與申請專利
範圍第 8 項的組成物接觸一段時間且在有效消毒表面的
溫度進行。
10. 如申請專利範圍第 7 項之組成物，其進一步包含一增強
劑以增進殺菌化合物之殺菌功效，該增強劑選自包括
間苯二醛及間苯二醛與鄰苯二醛的組合。
11. 如申請專利範圍第 1 項之組成物，其中 Ar 為 4-嘧啶
基。
12. 一種包含消毒表面之方法，其藉由使該表面與申請專利
範圍第 11 項的組成物接觸一段時間且在有效消毒表面
的溫度進行。
13. 如申請專利範圍第 11 項之組成物，其中殺菌有效量之
該化合物係以細菌懸浮試驗有效在 20°C 溫度下與該組
成物接觸少於五分鐘內殺死至少 1×10^4 個土分支桿菌
細菌。
14. 如申請專利範圍第 1 項之組成物，其中 Ar 為 2-(2-硝
基-3-甲醯基-苯基)。

15. 一種包含消毒表面之方法，其藉由使該表面與申請專利範圍第 14 項的組成物接觸一段時間且在有效消毒表面的溫度進行。

5 16. 如申請專利範圍第 14 項之組成物，其中殺菌有效量之該化合物係以細菌懸浮試驗有效在 20°C 溫度下與該組成物接觸少於五分鐘內殺死至少 1×10^4 個土分支桿菌細菌。

17. 一種包含殺死細菌之方法，其藉由使細菌與具有下式之化合物接觸：



10

其中 Ar 為芳基，其選自包括苯基、4-嘧啶基、或 2-(2-硝基-3-甲醯基-苯基)。

15 18. 如申請專利範圍第 17 項之方法，其進一步包含消毒一表面，其藉由使該表面與申請專利範圍第 13 項的化合物接觸一段時間且在有效消毒表面的溫度進行。

19. 一種殺菌組成物，其包含：

一稀釋劑；

苯基-丙烷二醛；及

間苯二醛。

20 20. 如申請專利範圍第 19 項之組成物，其中間苯二醛為苯基-丙烷二醛的殺菌功效之增強劑。

21. 一種包含殺死細菌之方法，其藉由使細菌與申請專利範圍第 19 項的組成物接觸。
22. 如申請專利範圍第 19 項之組成物，其進一步包含鄰苯二醛。
- 5 23. 如申請專利範圍第 22 項之組成物，其中間苯二醛及鄰苯二醛為苯基-丙烷二醛的殺菌功效之增強劑。
24. 一種包含消毒表面之方法，其藉由使該表面與申請專利範圍第 23 項的組成物接觸。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（ ）圖。無

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

5

10

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

15 無