

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 03825041.1

[51] Int. Cl.

A01N 51/00 (2006.01)

A01P 3/00 (2006.01)

A01N 43/80 (2006.01)

A01N 35/08 (2006.01)

A01N 33/04 (2006.01)

[45] 授权公告日 2007 年 4 月 18 日

[11] 授权公告号 CN 1310586C

[22] 申请日 2003.9.25 [21] 申请号 03825041.1

[30] 优先权

[32] 2002.10.2 [33] GB [31] 0222843.5

[86] 国际申请 PCT/GB2003/004176 2003.9.25

[87] 国际公布 WO2004/030458 英 2004.4.15

[85] 进入国家阶段日期 2005.5.10

[73] 专利权人 巴斯福股份公司

地址 德国路德维希港

[72] 发明人 D·W·阿什沃思 J·R·胡夫

M·S·夸雷谢 D·V·罗佩尔

L·A·斯塔尼福思 D·泽勒

W·G·格里思

[56] 参考文献

GB815538A 1959.6.24

EP0358072A 1990.3.14

JP63048202A 1988.2.29

EP0072426A 1983.2.23

US4158001A 1979.6.12

审查员 兰 琪

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄革生 林柏楠

权利要求书 3 页 说明书 13 页

[54] 发明名称

杀微生物组合物及其用途

[57] 摘要

包含 N' - 羟基 - N - 环己基二氮烯鎓氧化物 (KHDO) 的钾盐和稀释剂的组合物可用于杀灭真菌。该组合物通常可用于对抗微生物, 其中所述组合物可另外包括至少一种某些其它杀真菌活性组分。所述其它杀真菌活性组分选自醇类、异噻唑酮类、活性卤素化合物、甲醛释放化合物、酚类化合物、醛类、酸和酯类、联苯类、脲衍生物、O - 缩醛类、O - 缩甲醛类、N - 缩醛类、N - 缩甲醛类、苄脘类、苯邻二甲酰亚胺类、吡啶衍生物、季铵化合物和磷化合物、胺类、两性化合物、二硫代氨基甲酸盐/酯类、含有活性氧的化合物以及它们中任一混合物。

1. 基于水且 pH 至少为 4 的组合物在对抗微生物以防止工业材料被微生物侵袭及由此保护工业材料免受微生物侵袭中的用途, 其中所述组合物包含作为组分的(A)N'-羟基-N-环己基二氮烯鎓氧化物(KHDO)的钾盐, 其量为液体介质(包括所处理的任何液体环境)重量的 0.001 wt%-10wt%, 和(B)另一种其它杀微生物活性组分, 组分(A)和(B)在组合物中各自的量以(A)和(B)的总重量计为 1 至 99wt %的组分(A)和 1 至 99wt %的组分(B), 其中所述组分(B)选自:

2-溴-2-硝基丙-1,3-二醇(BNPD);

1,2-苯并异噻唑-3 (2H)-酮(BIT);

由 95wt% 乙烯胺和 5wt% 乙烯甲酰胺单元组成的聚乙烯胺(PVA); 及苯扎氯铵(BACI)。

2. 权利要求 1 的用途, 其中所述的组分(A)的量以液体介质的重量计为 0.01wt %-10wt%。

3. 权利要求 2 的用途, 其中所述的组分(A)的量以液体介质的重量计为 0.02wt %-10wt%。

4. 权利要求 1 的用途, 其中所述的组分(A)和(B)各自的量以组分(A)和(B)的总重量计为 10 至 90wt %的组分(A)和 10 至 90wt %的组分(B)。

5. 权利要求 4 的用途, 其中所述的组分(A)和(B)各自的量以组分(A)和(B)的总重量计为 40 至 60wt %的组分(A)和 40 至 60wt %的组分(B)。

6. 权利要求 1 的用途, 其中除 KHDO 以外的唯一杀真菌活性组分选自 BNPD、BIT、PVA 和 BACI。

7. 权利要求 1 的用途, 其中的微生物是真菌。

8. 权利要求 1 的用途, 由此微生物被杀灭。

9. 对抗微生物以防止工业材料被微生物侵袭及由此保护工业材料免受微生物侵袭的方法, 该方法包括将包含作为组分的(A)N'-羟基-N-环己基二氮烯鎓氧化物(KHDO)的钾盐, 其量为液体介质(包括所处理的任何液体环境)重量的 0.001 wt%-10wt%, 和(B)另一种其它杀微生物活性组分的基

于水且 pH 至少为 4 的组合物施用于微生物,组分(A)和(B)在组合物中各自的量以组分(A)和(B)的总重量计为 1 至 99wt %的组分(A)和 1 至 99wt %的组分(B), 其中所述(B)选自:

2-溴-2-硝基丙-1,3-二醇(BNPD);

1,2-苯并异噻唑-3 (2H)-酮(BIT);

由 95wt% 乙烯胺和 5wt% 乙烯甲酰胺单元组成的聚乙烯胺(PVA); 及
苯扎氯铵(BACI)。

10. 权利要求 9 的方法, 其中所述的组分(A)的量以液体介质的重量计为 0.01wt %-10wt%。

11. 权利要求 10 的方法, 其中所述的组分(A)的量以液体介质的重量计为 0.02wt %-10wt%。

12. 权利要求 9 的方法, 其中所述的组分(A)和(B)各自的量以组分(A)和(B)的总重量计为 10 至 90wt %的组分(A)和 10 至 90wt %的组分(B)。

13. 权利要求 12 的方法, 其中所述的组分(A)和(B)各自的量以组分(A)和(B)的总重量计为 40 至 60wt %的组分(A)和 40 至 60wt %的组分(B)。

14. 权利要求 13 的方法, 其中除 KHDO 以外的唯一杀真菌活性组分选自 BNPD、BIT、PVA 和 BACI。

15. 权利要求 13 的方法, 其中的微生物是真菌。

16. 权利要求 13 的方法, 其中微生物被杀灭。

17. 杀微生物组合物, 用于防止工业材料被微生物侵袭及由此保护工业材料免受微生物侵袭, 其中, 该组合物基于水且 pH 至少为 4, 并且包含作为组分的(A)N'-羟基-N-环己基二氮烯氧化物(KHDO)的钾盐, 其量为液体介质(包括所处理的任何液体环境)重量的 0.001 wt%-10wt%, 和(B)另一种其它杀微生物活性组分, 组分(A)和(B)在组合物中各自的量以组分(A)和(B)的总重量计为 1 至 99wt %的组分(A)和 1 至 99wt %的组分(B), 其中所述组分(B)选自:

2-溴-2-硝基丙-1,3-二醇(BNPD);

1,2-苯并异噻唑-3 (2H)-酮(BIT);

由 95wt% 乙烯胺和 5wt% 乙烯甲酰胺单元组成的聚乙烯胺(PVA); 及

苯扎氯铵(BACI)。

18. 权利要求 17 的组合物，其中除 KHDO 以外的唯一杀真菌活性组分选自 BNPD、BIT、PVA 和 BACI。

19. 权利要求 17 的组合物，其中组分(A)和(B)在组合物中各自的量以(A)和(B)的总重量计为 1 至 99 wt%的(A)和 1 至 99wt%的(B)。

20. 权利要求 17 的组合物，其中(A)和(B)各自的量为 40 至 60 wt%的(A)和 40 至 60 wt%的(B)。

21. 权利要求 17 的组合物，其中所述的组分(A)的量以液体介质的重量计为 0.01wt %-10wt%。

22. 权利要求 17 的用途，其中所述的组分(A)的量以液体介质的重量计为 0.02wt %-10wt%。

23. 权利要求 17 至 22 中任一项所述的组合物，为糊剂、乳剂或溶液剂的形式。

24. 权利要求 17 至 22 中任一项所述的组合物，其中所述组合物的 pH 值至少为 7。

25. 权利要求 24 的组合物，其中所述组合物的 pH 值为 8 至 12。

杀微生物组合物及其用途

本发明涉及杀微生物组合物及其用途。

有害微生物可对多种材料、产品和方法产生危害。因此，需要有预防这种危害的新的杀微生物组合物，尤其是在高 pH 值下有效的组合物。

多种对抗微生物的杀微生物组合物可自商业购得。例如，已知在高 pH 值下有效的杀微生物剂是季铵化合物，如氯化十六烷基吡啶、二-N-癸基-二甲基氯化铵或 N-十六烷基-N,N-三甲基溴化铵。然而，这些化合物会产生泡沫，并且难以处理。

多年来，已知(GB-A-815538) N-烷基-N-硝基羟胺(也称为 N'-羟基-N-烷基二氮烯鎓(diazenium)氧化物)的碱金属盐可有效抑制真菌生长。

GB-A-2106392 公开了使用 N'-羟基-N-环己基二氮烯鎓氧化物的碱金属(尤其是钾)盐与三烯丙基锡化合物的混合物来对抗细菌和真菌生长以处理织物、可塑材料、粘合剂、建材、纸张、皮革、钻孔和切割设备以及循环冷却水。

GB-A-1438154 公开了使用甲基(2-苯并咪唑)氨基甲酸酯与具体是 N-硝基-N-环己基羟胺的铝盐的混合物来对抗真菌和昆虫，而 EP-A-0358672 公开了一种控制在潮湿环境下生长的生物体如藻类和地衣的方法，该方法通过用 N'-羟基-N-环己基二氮烯鎓氧化物的某些金属盐(特别是铜盐或锡盐)或胺盐处理来控制所述生物体。

然而，上述所有文献所关注的是控制微生物，即预防微生物的生长。

我们已经出人意料地发现：可通过向真菌施用具体是 N'-羟基-N-环己基-二氮烯鎓氧化物(KHDO)的钾盐来杀灭真菌。

我们还出人意料地发现：KHDO 与任何其它各种杀生物剂的混合物可表现出广谱抗微生物的协同作用。

根据第一方面，本发明提供了包含 KHDO 的盐和稀释剂的组合物在杀灭真菌中的用途。

根据第二方面，本发明提供了杀灭真菌的方法，该方法包括将包含KHDO和稀释剂的组合物施用于真菌。

根据第三方面，本发明提供了包含(A) KHDO和(B)选自下述给出化合物的另一种其它杀微生物活性组分的组合物在对抗微生物中的用途。该用途可导致微生物被杀灭。

根据第四方面，本发明提供了包含(A) KHDO和(B)选自下述给出化合物B的另一种其它杀微生物活性组分的杀微生物组合物。使用该组合物可导致微生物被杀灭。

在本发明第三和第四方面，组分(B)的化合物选择范围如下：

1. 醇类，包括卤代醇类；
2. 异噻唑酮类；
3. 活性卤素化合物；
4. 甲醛释放化合物；
5. 酚类化合物；
6. 醛类；
7. 酸和酯类；
8. 联苯类；
9. 脲衍生物；
10. O-缩醛类、O-缩甲醛类；
11. N-缩醛类、N-缩甲醛类；
12. 苕脒类；
13. 苯邻二甲酰亚胺类；
14. 吡啶衍生物；
15. 季铵化合物和磷化合物；
16. 胺类；
17. 两性化合物；
18. 二硫代氨基甲酸盐/酯类；
19. 含有活性氧的化合物，如过氧化物。

作为组分(B)，所述化合物可以单独存在或者作为上述任何化合物的混

合物而存在。

可用作杀微生物有效组分(B)的醇类化合物的实例是2-溴-2-硝基丙-1,3-二醇和2-(羟甲基)-2-硝基-1,3-丙二醇。异噻唑酮类化合物的实例是5-氯-2-甲基-2H-异噻唑-3-酮(CIT)、2-甲基-2H-异噻唑-3-酮(MIT)、1,2-苯并异噻唑-3(2H)-酮、2-正辛基-2H-异噻唑-3-酮、4,5-二氯-2-辛基-2H-异噻唑-3-酮和2-丁基-苯并[d]异噻唑-3-酮以及它们相互之间的混合物,包括CIT与MIT的混合物,或者CIT或MIT与1,2-苯并异噻唑-3(2H)-酮、2-辛基-2H-异噻唑-3-酮、4,5-二氯-2-辛基-2H-异噻唑-3-酮和2-丁基-苯并[d]异噻唑-3-酮中任何化合物的混合物。其它化合物的实例是二溴二氟基丁烷、 β -溴- β -硝基苯乙烯、7 α -乙基二氢-1H,3H,5H-噁唑并[3,4-c]噁唑、四氢-1,3,4,6-四(羟甲基)-咪唑并[4,5-d]咪唑-2,5(1H,3H)-二酮、1,3-二甲基-5,5-二甲基乙内酰脲、二偶氮烷基脲类(diazolidinyl ureas)和咪唑烷基脲类、N'-(3,4-二氯苯基)-N,N-二甲基脲、3,3'-亚甲基双(5-甲基-噁唑烷)、碘代-2-丙炔基丁基氨基甲酸酯、2-硫羟基钠吡啶-N-氧化物及其金属盐、二溴次氨基丙酰胺、四羟甲基磷盐、邻苯基苯酚及邻苯基苯酚的盐、1-(3-氯烯丙基)-3,5,7-三氮杂-1-氮杂金刚烷盐、(5-氯-2,4-二氯苯氧基)苯酚、3,4,4'-三氯碳酰苯胺(三氯卡班)、邻苯并对氯酚、对羟基苯甲酸盐/酯、2-(氟硫基甲硫基)苯并噻唑、3,5-二甲基-1,3,5-噻二嗪烷-2-硫酮、2,4-二氯苄醇、百菌清、亚甲基双(硫氰酸酯)、过乙酸、4,4-二甲基-噁唑烷、苯氧基乙醇、苯氧基丙醇、乙酸2,6-二甲基-间-二噁-4-酯、戊二醛、乙二醛、邻苯二醛、4-(2-硝基丁基)-吗啉、三嗪类如1,3,5-三-(2-羟乙基)-1,3,5-六氢三嗪、季铵化合物如苯扎氯铵、聚亚己基双胍盐、聚二氯(氧亚乙基(二甲基亚氨基)亚乙基(二甲基亚氨基)亚乙基)、葡萄糖酸氯己定、氯化异氰脲酸盐/酯、卤化乙内酰脲如1-溴-3-氯-5,5-二甲基乙内酰脲和聚胺类如聚乙烯胺-和聚乙烯亚胺衍生物。

优选的组分(B)是2-溴-2-硝基丙-1,3-二醇、2-甲基-2H-异噻唑-3-酮、1,2-苯并异噻唑-3(2H)-酮、2-正辛基-2H-异噻唑-3-酮、5-氯-2-甲基-2H-异噻唑-3-酮与2-甲基-2H-异噻唑-3-酮的混合物、二溴二氟基丁烷、四氢-1,3,4,6-四(羟甲基)-咪唑并[4,5-d]咪唑-2,5(1H,3H)-二酮、3,3'-亚甲基双(5-甲基-噁唑烷)、1,3-二甲基-5,5-二甲基乙内酰脲、四羟甲基磷盐、邻苯基苯酚及邻

苯基苯酚的盐、1-(3-氯烯丙基)-3,5,7-三氮杂-1-氮杂金刚烷盐、(5-氯-2,4-二氯苯氧基)苯酚、3,4,4'-三氯碳酰苯胺(三氯卡班)、对羟基苯甲酸盐/酯、2-(氟硫基甲硫基)苯并噻唑、3,5-二甲基-1,3,5-噻二嗪烷-2-硫酮、2,4-二氯苄醇、百菌清、亚甲基双(硫氰酸酯)、苯氧基乙醇、苯氧基丙醇、三嗪类如1,3,5-三-(2-羟乙基)-1,3,5-六氢三嗪、季铵化合物如苯扎氯铵、聚亚乙基双胍盐、聚二氯(氧亚乙基(二甲基亚氨基)亚乙基(二甲基亚氨基)亚乙基)、葡萄糖酸氯己定、氯化异氰脲酸盐/酯和聚乙烯胺,尤其是 WO-A-97/32477 中公开的聚胺类化合物。

令人惊奇的是,我们发现:当与 2-溴-2-硝基丙-1,3-二醇、1,2-苯并异噻唑-3 (2H)-酮、1,3,5-三-(2-羟乙基)-1,3,5-六氢三嗪、5-氯-2-甲基-2H-异噻唑-3-酮、2-甲基-2H-异噻唑-3-酮、四氢-1,3,4,6-四(羟甲基)-咪唑并[4,5-d]咪唑-2,5 (2H,3H)-二酮、1,3-二甲基-5,5-二甲基乙内酰脲和聚乙烯胺且尤其是含有 80-100%、更优选 90-98wt% 的乙烯胺单元和 0-20wt%、更优选 2-10wt% 的乙烯甲酰胺单元的聚胺组合使用时, KHDO 是特别适合的。

最优选的是,与 KHDO 组合使用的组分在高 pH 值下是稳定的。

如上所述,即使作为唯一的杀微生物活性组分, KHDO 仍然不仅可用于对抗微生物(包括病毒)的生长,而且还可用于杀灭某些微生物,特别是真菌,更特别是黑曲霉(*Aspergillus niger*)和球毛壳菌(*Chaetomium globosum*),还有酵母如酿酒酵母(*Saccharomyces cerevisiae*)、白色念珠菌(*Candida albicans*)和引起头皮屑的酵母样糠状鳞斑霉(*Malassezia furfur*),以及某些细菌如荧光假单胞菌(*Pseudomonas fluorescens*)、铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*)、粪产碱菌(*Alcaligenes faecalis*)和金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)。

确实,我们出人意料地发现, KHDO 的抗真菌作用比人们预计的要强得多,并且能有效对抗更广谱的微生物、尤其是某些酸败菌(spoilage bacteria)。

因此,目前可能通过使用 KHDO 来杀灭微生物或者至少是控制微生物的生长,而无需使用有毒的重金属如铅或汞。

由此, KHDO 可用于金属加工流体和过程流体(process fluids) (例如冷

却塔中的水处理或纸浆及纸处理)的防腐以及保护物品如皮革、织物、织物辅料、皮革辅料、化妆品、清洁剂、润滑剂、金属加工流体、去污剂、纸、纸板、塑料、建材、色素制品、涂料制品、粘合剂和密封剂免受微生物的侵袭。优选 KHDO 用于工业处理如冷却塔和纸浆及纸处理中。KHDO 另一优选的用途是用于配制产品如涂料和化妆产品的容器内防腐。而且，如上所述，我们出人意料地发现，KHDO 可非常有效地保护产品、物品和制品来对抗某些酸败菌和真菌，所述的酸败菌尤其是荧光假单胞菌、铜绿假单胞菌、粪产碱菌和金黄色葡萄球菌，所述的真菌尤其是黑曲霉、球毛壳菌和酿酒酵母，且尤其是引起头皮屑的酵母秕糠状鳞斑霉，这使得 KHDO 在化妆产品中的用途成为另一优选的应用。上文所提及的微生物在所述应用中普遍存在，但是通常难以对付。迄今为止，人们尚不知道 KHDO 可有效对抗这些难以对付的生物体。

可将 KHDO 配制在基于水或有机溶剂以及任选的一种或多种共配料(如乳化剂或 pH-调节添加剂)的浓缩物中。优选的制剂是基于水的，并且含有少量、更优选不含有挥发性有机化合物(VOC)。KHDO 浓缩物可含有占浓缩物整体重量的 5%至 60%、更优选 10%至 45%、还更优选 20%至 40%、尤其是 20%至 30%的 KHDO。

应用时，优选使用 KHDO 以使终浓度为液体介质(包括所处理的任何液体环境)重量的 0.001%至 10%、更优选 0.01%至 5%、尤其是 0.02%至 0.5%。

特别地，虽然 KHDO 浓缩物的 pH 值可在 2 至 12 之间变化，如所处理的介质可在此范围内变化一样，但是浓缩碱性制剂可特别有效地对抗微生物。因此，优选浓缩物且更特别是所处理产品的 pH 值至少为 4，更优选至少为 7，还更优选至少为 8，尤其是 8 至 12。

优选产品的 pH 用氢氧化钾调节至至少为 7，更优选至少为 8。与大多数可在高 pH 值环境下使用的杀微生物剂(如季铵化合物)相反，KHDO 不会产生泡沫且易于处理。

KHDO 可配制在例如糊剂、乳剂或溶液剂中，或者置于固态载体上。如果需要的话，可以以单独或组合的方式使用表面活性剂、乳化剂、螯合

剂、增溶剂/溶剂、盐、缓蚀剂、染料、芳香剂、消泡剂或分散剂。

如上所述，作为组分(A)，KHDO可通过与另一种如上文所定义的杀微生物有效组分(B)混合而使得效力更强。

本发明的组合物包括那些具有特别强的杀微生物作用和特别广的微生物谱、从而可用于有效对抗多种不希望的微生物的组合物。所述的组合活性组分和由此制备的制剂可通过化学途径来破坏、阻碍有害微生物或使之无害或者预防其有害作用，或者可以以其它方式起作用。本发明的制剂可用于预防工业材料被微生物侵袭，换言之，它们可用于容器内防腐。它们还可用作产品的杀微生物修饰剂，换言之，它们可用于薄膜防腐。

“工业材料”可被理解为非-生命材料，它们在技术-工业操作中被微生物攻击。可用本发明的制剂进行保护以免受微生物损害或破坏的工业材料例如是装修物(finishings)、钻探油、分散液、乳液、染料、粘合剂、石灰、漆、色素制品、纸、纸加工材料、织物、织物加工材料、皮革、皮革加工材料、木材、涂料、防污着色剂、塑料制品、化妆品、洗涤和清洁材料、冷却润滑剂、液压流体、接头密封化合物、窗户接合剂、增稠溶液、羊毛状物和地毯以及其它可被微生物攻击或破坏的材料。

同样，本发明的制剂可用于水处理。水处理被理解为加入制剂以处理水，例如，在造纸工业中对抗腐浆(slime)以及在糖工业中控制有害生物体。它们在冷却循环系统、空气加湿或石油工业的钻探及运输流体中预防或控制微生物的生长。

本发明的制剂可用于例如瓶子、器械、手、废品、流出水以及在洗涤中消毒。在此，可被提及的具体实例是在医院、疗养院和养老院中的消毒，在这些地方，上述材料和物品的消毒起着特定的作用，因为在其中的患者通常对感染的抵抗力最弱。

能感染和甚至是损害或破坏工业材料的微生物是细菌、真菌(例如酵母和霉菌)以及它们的芽孢、藻类和粘液生物体。优选本发明的制剂可有效对抗细菌和真菌，尤其是酵母和霉菌。

革兰氏阳性菌的实例是微球菌科(*Micrococcaceae*)、链球菌科(*Streptococcaceae*)、杆菌(*Bacilli*)、乳杆菌科(*Lactobacillaceae*)、放线菌目

(*Actinomycetales*), 尤其是分支杆菌属(*Mycobacterium*)、嗜皮菌属(*Dermatophilus*)、诺卡氏菌科(*Nocardaceae*)、链霉菌属(*Streptomyces*)和棒杆菌属(*Corynebacterium*)。革兰氏阴性微生物的实例是螺旋体目(*Spirochaetales*) (例如螺旋体科(*Spirochaetaceae*)和钩端螺旋体科(*Leptospiraceae*))、假单胞菌科(*Pseudomonadaceae*)、军团菌科(*Legionellaceae*)、奈瑟氏球菌科(*Neisseriaceae*)、肠杆菌科(*Enterobacteriaceae*)、弧菌科(*Vibrionaceae*)、巴斯德氏菌科(*Pasteurellaceae*)、拟杆菌科(*Bacteroidaceae*)、韦荣氏球菌科(*Veillonellaceae*)、立克次氏体科(*Rickettsiaceae*)、巴尔通氏体科(*Bartonellaceae*)和衣原体科(*Chlamydiaceae*)以及布鲁氏菌科(*Brucellaceae*)。

酵母的实例包括隐球酵母科(*Cryptococcaceae*)和掷孢酵母科(*Sporobolomycetaceae*), 在其中发现有人致病性种类的假丝酵母属(*Candida*)、*Trichosporos* 以及新型隐球酵母(*Cryptococcus neoformans*)。它们的实例是白色念珠菌(*Candida albicans*)和酿酒酵母(*Saccharomyces cerevisiae*)。

接合菌纲(*zygomycetes*)家族中霉菌的实例是毛霉目(*Mucorales*); *Hypomycetes* 的实例是曲霉属(*Aspergillus*)和青霉属(*Penicillium*), *Bodariales* 的实例是脉孢菌属(*Neurospora*)。最常提及的代表性霉菌例如是链格孢(*Alternaria alternata*)、黑曲霉(*Aspergillus niger*)和绳状青霉(*Penicillium funiculosum*)。

在包含(A)和(B)的组合的本发明的组合物中, 组分(A)和(B)在组合物中各自的量优选为 1 至 99 wt%的(A)和 1 至 99 wt%的(B), 更优选为 10 至 90 wt%的(A)和 90 至 10 wt%的(B), 特别是 40 至 60 wt%的(A)和 40 至 60 wt%的(B)。

与含有 KHDO 作为唯一的杀微生物活性组分的组合物的情形一样, 含有各组分(A)和(B)的本发明的组合物可配制在基于水或有机溶剂以及任选的一种或多种共配料(如乳化剂或 pH-调节添加剂)的浓缩物中。同样, 优选的制剂是基于水的, 并且含有少量、更优选不含有挥发性有机化合物

(VOC)。该浓缩物可含有占浓缩物整体重量的 5%至 60%、更优选 10%至 45%、还更优选 20%至 40%、尤其是 20%至 30%的各组分(A)和(B)的组合。

应用时,优选使用活性组分(A)和(B)的组合以使(A)和(B)的终浓度为液体介质(包括所处理的任何液体环境)重量的 0.001%至 10%、更优选 0.01%至 5%、尤其是 0.02%至 0.5%。

特别地,虽然浓缩物的 pH 值可在 2 至 12 之间变化,如所处理的介质可在此范围内变化一样,但是浓缩碱性制剂可特别有效地对抗微生物。因此,优选浓缩物且更特别是所处理产品的 pH 值至少为 4,更优选至少为 7,还更优选至少为 8,尤其是 8 至 12。

优选产品的 pH 用氢氧化钾调节至至少为 7,更优选至少为 8。

根据其理化性质,包含组分(A)和(B)的组合的本发明的组合物可配制在常规的制剂和制品中,例如乳剂、悬浮液、分散液、溶液剂、粉末、糊剂,或者与载体物质组合。

在组合中可以以单独或相互组合的方式任选地加入表面活性试剂如表面活性剂,例如乳化剂,例如阴离子型表面活性剂如烷基磺酸盐和醚硫酸盐;非离子型表面活性剂,如脂肪醇乙氧基化物、脂肪醇硫醇酯(fatty alcohol esterthiolate)、脱水山梨糖醇酯和聚亚烷基二醇;以及两性表面活性剂;螯合剂,例如乙二胺四乙酸、氮三乙酸和甲基甘氨酸二乙酸;增溶剂和/或溶剂,例如醇类如乙醇、正丙醇和异丙醇,以及乙二醇类如丙二醇和聚丙二醇,酸和碱,例如磷酸和苛性苏打,无机盐和/或其它添加剂如缓蚀剂、消泡剂、染料和芳香剂。

尤其出人意料的是:包含(A)KHDO 和(B)另一种杀微生物有效组分的组合的本发明的组合物表现出如此强的且在某些情形下确实是协同的广谱抗微生物的作用。

可观察到如此强的或甚至是协同的对抗例如金黄色葡萄球菌、大肠埃希氏杆菌(*Escherichia coli*)、奇异变形菌(*Proteus mirabilis*)、弗氏柠檬酸细菌(*Citrobacter freundii*)、荧光假单胞菌、铜绿假单胞菌、粪产碱菌、白色念珠菌、酿酒酵母、链格孢、黑曲霉、绳状青霉和球毛壳菌的作用。

例如, (A)KHDO 和(B)由 95wt% 乙烯胺和 5wt% 乙烯甲酰胺单元组成的聚胺的组合具有非常强的对抗铜绿假单胞菌(PSA)、白色念珠菌(CA)、奇异变形菌(PRM)、金黄色葡萄球菌(STA)、黑曲霉(ASN)和大肠埃希氏杆菌 (EC)的作用, 并且表现出显著的对抗 STA、PRM、PSA 和 CA 的协同作用。

确实, 使用该组合来对抗铜绿假单胞菌(PSA)是特别有利的, 因为协同因子 I 为 0.13 是特别低的。铜绿假单胞菌是导致医院感染的致病体。

类似地, (A)KHDO 与(B)1,2-苯并异噻唑-3 (2H)-酮(BIT)的组合表现出极好的对抗铜绿假单胞菌、金黄色葡萄球菌、白色念珠菌和黑曲霉的协同作用。

以下每种均可观察到特别强的杀生物活性:

1. 作为唯一活性组分的 KHDO;
2. (A) KHDO + (B)2-溴-2-硝基丙-1,3-二醇(BNPD), 可作为 Bronopol 自商业购得;
3. (A) KHDO + (B)1,2-苯并异噻唑-3 (2H)-酮(BIT);
4. (A) KHDO + (B)由 95wt% 乙烯胺和 5wt% 乙烯甲酰胺单元组成的聚乙烯胺;
5. (A) KHDO + (B)苯扎氯铵;
6. (A) KHDO + (B)三嗪。

现在将参考下述实施例更为详细地描述本发明的实施方案。

实施例 1

KHDO/BIT 组合的防腐负荷测试

将苯乙烯丁二烯乳剂用 1×10^6 的测试培养物接种, 于 25°C 储存 7 天, 然后对菌落形成单位进行半定量测定。使用代表性的细菌(铜绿假单胞菌 ATCC 9027)、代表性的酵母(白色念珠菌 ATCC 10231)和代表性的霉菌(黑曲霉 ATCC 16404)进行该负荷测试, 连续几周, 直至产品已经接受(至少)三种不同负荷的每种培养物。当观察到测试生物体没有恢复时, 此时防腐

试剂的浓度即为测试终点，并认为防腐是足够的。

测试结果：

Butofan DS 2258, pH 6.8

活性成分	浓度(活性成分, ppm)
KHDO	1000
BIT	200
KHDO/BIT 混合物(1:1 比例)	75
KHDO/BIT 混合物(3:1 比例)	125

Butofan 305D, pH 6.9

活性成分	浓度(活性成分, ppm)
KHDO	1500
BIT	250
KHDO/BIT 混合物(1:1 比例)	37.5
KHDO/BIT 混合物(3:1 比例)	50

首先，出人意料的是，即使在中性条件下作为唯一的活性成分使用，**KHDO** 仍然不仅能抑制而且能有效杀灭在代表性聚合物乳剂中的代表性酸败微生物(细菌、酵母和霉菌)。

其次，出人意料的是，两种主要的抗真菌活性组分 **KHDO** 和 **BIT** 的组合在代表性聚合物乳剂中可提供有效的广谱控制，其浓度低于通过简单累加效应达到该控制所需的浓度。

实施例 2

KHDO/BNPD 组合对抗细菌和真菌的作用

材料：

0.1%蛋白胨水 + 0.85%盐稀释液(Oxoid)

胰蛋白胨大豆琼脂板(Oxoid)

胰蛋白胨大豆琼脂(Oxoid)

沙氏葡糖琼脂板(Oxoid)

沙氏葡糖琼脂(Oxoid)

测试生物体:

- 铜绿假单胞菌 NCIB 8626
- 金黄色葡萄球菌 NCIB 9518

方法:

给药方案

将未防腐的基于丙烯酸酯的聚合物胶乳分散液分为 8 × 40ml 等分试样并进行给药，给出表 1 中详细列出的浓度。

测试方案

将样品以 7 天为间隔进行接种并检查测试生物体的恢复。所有样品经历四次连续侵袭。

需氧微生物总存活计数(TVC)

在 0.1%蛋白胨稀释液中制备样品的连续稀释系列。将 1ml 所述稀释系列铺在胰蛋白胨大豆琼脂(TSA)上以计算需氧细菌的数量，铺在沙氏葡糖琼脂(SAB)上以计算酵母和霉菌的数量。将 TSA 板于 30 ± 1℃ 和将 SAB 板于 25 ± 1℃培养至少 5 天。

多重攻击测试

将每种不同样品分为 2 × 20ml 等分试样，置于无菌容器中。等分试样 1 用 0.2ml 混合细菌接种物(铜绿假单胞菌和金黄色葡萄球菌)接种。等分试样 2 用混合真菌接种物(黑曲霉&白色念珠菌)接种。产物中接种物的浓度约为 1.0 × 10⁶ cfu ml⁻¹。在测试期内，将测试制品于 25 ± 1℃储存。

于 25 ± 1℃培养 7 天后，如下对菌落形成单位进行半定量测定：将 10µl 每种样品在 TSA 板表面划线以计算需氧细菌的数量，在沙氏葡糖琼脂(SAB)表面划线以计算酵母和霉菌的数量。TSA 板于 30±1℃培养 3 天，SAB 板于 25±1℃培养至少 5 天。在每 7 天取样后，再次将等分试样接种，直至完成四次攻击。

丙烯酸酯，100ppm BNPD，375ppm KHDO	通过	通过	通过	通过
------------------------------	----	----	----	----

丙烯酸酯, 100ppm BNPO, 750ppm KHDO	通过	通过	通过	通过
丙烯酸酯, 未经防腐, 经接种	失败	失败	失败	失败

实施例 3

KHDO/聚乙烯胺共聚物的组合对抗各种微生物的作用。

测试方法:

通过试验确定杀微生物剂及杀微生物性质。非常适合的测试方法在关于消毒剂检测的 German Society for Hygiene and Microbiology (GGHM) 中有详细描述。

为了测定 MIC, 根据“化学消毒法操作的检查和评估规则(regulations for the examination and evaluation of chemical disinfection procedures) (第 1.1.81 版, 操作略有修改)”, 使用煤油肽-大豆粉肽培养基(kerosene peptide-soya bean meal peptide medium)进行培养管稀释试验。使用不含其它试剂如表面活性剂的具有标准硬度的水进行稀释。用 0.1mol/NaOH 或 0.1mol/HCl 将 pH 值调节至 7.2 ± 0.2 。根据 GGHM 所提出的浓缩步骤, 制备测试浓度梯度。在于 36°C 培养 72 小时后进行评估。

下表给出了微生物的菌株编号:

所检测的微生物

金黄色葡萄球菌(STA)	ATCC 6538
大肠埃希氏杆菌(EC)	ATCC 11229
奇异变形菌(PRM)	ATCC 14153
铜绿假单胞菌(PSA)	ATCC 15442
白色念珠菌(CA)	ATCC 10231
黑曲霉(ASN)	ATCC 16404

制剂

将 1 份聚乙烯胺与 4.2 份环己基二氮烯鎓二氧基钾(cyclohexyldiazeniumdioxy potassium)混合, 所述聚乙烯胺由 95 wt% 乙烯

单元和 5 wt% 乙烯甲酰胺单元组成，K-值为 90。该混合物的固体含量为 14.7%。根据上述方法测定效力。

结果

	MIC 实施例 [%]	MIC 实施例 [ppm a.i.]	MIC 聚乙烯胺 [ppm a.i.] A	MIC 环己基二 氮烯鎓二 氧基钾 [ppm a.i.] B	聚乙烯胺 的计算比 率 a	环己基二 氮烯鎓二 氧基钾的 计算比率 b	$I = a/A + b/B$
STA	0.25	370	600	750	70	300	0.52
EC	0.25	370	1600	350	70	300	0.90
PRM	0.25	370	6000	750	70	300	0.41
PSA	0.25	370	2000	3000	70	300	0.13
CA	0.1	150	1600	350	30	120	0.36
ASN	0.1	150	20000	175	30	120	0.68

此处所述的 MIC 表示最低有效浓度，其中 a. i. (活性成分) 表示活性组分。

设定协同因子 $I < 1$ ，以表示组合的效力增加的程度。I 值越小于 1，协同作用就越大。