

發明專利說明書 200418381

(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：92127332

※ 申請日期：92.10.2

※IPC 分類：A01N 33/26

壹、發明名稱：(中文/英文)

抗微生物組合物及其用途

MICROBICIDAL COMPOSITIONS AND THEIR USE

貳、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

德商巴地斯顏料化工廠

BASF AKTIENGESELLSCHAFT

代表人：(中文/英文)

1. 史達克

PPA. STARK

2. 衛克

PPA. WICKE

住居所或營業所地址：(中文/英文)

德國來恩河勞域沙芬市

67056 LUDWIGSHAFEN, GERMANY

國 籍：(中文/英文)

德國 GERMANY

參、發明人：(共 7 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 大衛 威爾遜 艾須渥斯

DAVID WILSON ASHWORTH

2. 喬俊 雷納 赫夫

JUERGEN REINER HUFF

3. 莫罕默德 蕭艾伯 奎瑞須

MOHAMMED SHOAIB QURESHI

4. 大衛 文森 洛伯

DAVID VINCENT ROPER

5. 羅潤斯 艾倫 史丹尼佛斯

LAWRENCE ALAN STANIFORTH

6. 迪爾特 塞勒

DIETER ZELLER

7. 華特 葛瑞翰 古斯李

WALTER GRAHAM GUTHRIE

住居所地址：(中文/英文)

1. 英國諾汀翰夏郡洛德翰市莫利路5號

5 MORLEY'S CLOSE, LOWDHAM, NOTTINGHAMSHIRE NG14
7HN, U.K.

2. 英國諾汀翰夏郡赫洛史東路1A號

1A HOLLOWSTONE, NOTTINGHAM NG1 1JH, U.K.

3. 英國諾汀翰夏郡賓漢市楓樹路4號

4 MAPLE CLOSE, BINGHAM, NOTTINGHAM NG13 8GY, U.K.

4. 英國諾汀翰夏郡西布里基福特市別疏花園15號

15 BEAULIEU GARDENS, WEST BRIDGEFORD, NOTTINGHAM
NG2 7TL, U.K.

5. 英國諾汀翰夏郡耐頓市李屈福特路14號

14 LICHFIELD ROAD, SNEINTON, NOTTINGHAMSHIRE NG2 4GG,
U.K.

6. 德國史拜爾市瑞林街1A號

REMLINGSTRASSE 1A, D-67346 SPEYER, GERMANY

7. 英國雷塞斯特夏郡羅伯洛市東里克路洛普華克廣場7號

7 ROPE WALK, EAST LEAKE, LOUGHBOROUGH,

LEICESTERSHIRE LE12 6NR, U.K.

國 籍：(中文/英文)

1., 3., 4., 5., 7.均英國 UNITED KINGDOM

2., 6.均德國 GERMANY

肆、聲明事項：

☐ 本案係符合專利法第二十條第一項 ☐ 第一款但書或 ☐ 第二款但書規定之期間，其日期為： 年 月 日。

☒ 本案申請前已向下列國家（地區）申請專利：

1. 英國；2002年10月02日；0222843.5

2.

3.

4.

5.

☒ 主張國際優先權(專利法第二十四條)：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 英國；2002年10月02日；0222843.5

2.

3.

4.

5.

☐ 主張國內優先權(專利法第二十五條之一)：

【格式請依：申請日；申請案號數 順序註記】

1.

2.

☐ 主張專利法第二十六條微生物：

☐ 國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

玖、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於殺微生物組合物及其用途。

【先前技術】

因有害微生物會對許多材料、生產品及處理過程造成傷害，為避免此現象發生，故有需要新穎的殺微生物組合物，特別是在高pH值下具有效力之組合物。

許多對抗微生物之殺微生物組合物已上市販售，例如，已知在高pH值下具有效力之殺微生物劑為四級銨化合物，諸如，氯化鯨蠟吡鎂、氯化二-N-十基-二甲基銨或溴化十六基-N,N-三甲基銨，然而，這些化合物會產生泡沫，且難以操作。

多年以來，咸已知(GB-A-815538)N-烷基-N-硝基羥基胺(別名為N'-羥基-N-烷基重氮氧化物)的鹼金屬鹽類對抑制真菌生長上具有效果。

GB-A-2106392揭示以N'-羥基-N-環己基重氮氧化物之鹼金屬(特別是鉀)鹽與三丙烯基錫化合物之混合物處理織品、塑膠物質、粘著物、建築材料、材料、皮革、穿孔及切割輔助器及循環冷卻水，以對抗細菌及真菌生長上之用途。

GB-A-1438154揭示(2-苯并咪唑)胺基甲酸甲酯與(特別是)N-硝基-N-環己基羥基胺鋁鹽之混合物在對抗真菌及昆蟲上之用途，而EP-A-0358672揭示經N'-羥基-N-環己基重氮氧化物之某些金屬鹽類(特別是銅或錫)處理，以控制潮濕環

境下生長之有機體之方法，諸如，藻類及苔蘚。

然而，所有上述專利案中所關注者係控制微生物，即是避免微生物的生長。

【發明內容】

我們驚訝地發現，施用(明確言之)N'-羥基-N-環己基-重氮氧化物(KHDO)之鉀鹽可殺死真菌。

我們亦驚訝地發現KHDO及任何其他廣泛使用之殺生物劑之混合物於對抗很多微生物時具有加乘效應。

根據第一個方面，本發明提供以包括KHDO及稀釋劑之一組合物殺死真菌之用途。

根據第二個方面，本發明提供一種殺死真菌之方法，該方法包括投與真菌包括KHDO及稀釋劑之組合物。

根據第三個方面，本發明提供包括(A)KHDO及(B)另一額外選自下列範圍化合物之殺微生物活性物質之組合物，以對抗微生物之用途。該用途會殺死微生物。

根據第四個方面，本發明提供一種包括(A)KHDO及(B)另一額外選自下列範圍化合物之殺微生物活性物質之殺微生物組合物。施用該組合物可殺死微生物。

在本發明第三個及第四個方面中，化合物範圍中成分(B)係選自下列：

1. 醇類，包括鹵素化醇類，
2. 異噻唑酮類，
3. 活化鹵素化合物，
4. 甲醛釋放化合物，

5. 酚類化合物，
6. 醛類，
7. 酸類及酯類，
8. 聯苯類，
9. 脲衍生物，
10. O-縮醛類、O-二甲醛類(O-formals)，
11. N-縮醛類、N-二甲醛類，
12. 苺脒類，
13. 酞醯亞胺類，
14. 吡啶衍生物，
15. 四級銨及磷化合物，
16. 胺類，
17. 雙性化合物，
18. 二硫代胺基甲酸鹽類，
19. 含有活性氧化合物，諸如過氧化合物。

作為成分(B)之該等化合物不是單獨使用，就是該等化合物任一之混合物。

作為殺微生物有效成分(B)之醇類化合物實例為2-溴-2-硝基丙烷-1,3-二醇及2-(羥基甲基)-2-硝基-1,3-丙烷二醇。異噻唑酮類化合物的實例為5-氯-2-甲基-2H-異噻唑-3-酮(CIT)、2-甲基-2H-異噻唑-3-酮(MIT)、1,2-苯并異噻唑-3(2H)-酮、2-辛基-2H-異噻唑-3-酮、4,5-二氯-2-辛基-2H-異噻唑-3-酮及2-丁基-苯并[d]異噻唑-3-酮及CIT與MIT的混合物，或CIT或MIT與1,2-苯并異噻唑-3(2H)-酮、2-正-辛

基-2H-異噻唑-3-酮、4,5-二氯-2-辛基-2H-異噻唑-3-酮及2-丁基-苯并[d]異噻唑-3-酮中任一化合物之混合物。其他化合物之實例為二溴二氯基丁烷、 β -溴- β -硝基苯乙烯、7a-乙基二氫-1H,3H,5H-噁唑并[3,4-c]噁唑、四氫-1,3,4,6-肆(羥基甲基)-咪唑并[4,5-d]咪唑-2,5-(1H,3H)-二酮、1,3-二甲基-5,5-二甲基尿囊素、二唑啉基脲及咪唑啉基脲、N'-(3,4-二氯苯基)-N,N-二甲基脲、3,3-伸甲基雙(5-甲基-噁唑啉)、碘-2-丙炔基丁基胺基甲酸鹽、2-硫吡啶-N-氧化物鈉及其金屬鹽類、二溴乙腈基丙醯胺、肆羥基甲基磷鹽、鄰-苯基酚及鄰-苯基酚鹽、1-(3-氯丙烯基)-3,5-7-三氯-1-偶氮金剛烷鹽、(5-氯-2,4-二氯苯氧基)酚、3,4,4'-三氯二苯脲(三氯卡班)、o-苯并-p-氯酚、p-羥基苯甲酸、2-(硫氰基甲基硫)苯并噻唑、3,5-二甲基-1,3,5-硫二氮雜環己烷-2-硫酮、2,4-二氯苄基醇、四氯異苯腈、伸甲基雙(硫氰酸)、過乙酸、4,4-二甲基-噁唑啉、苯氧乙醇、苯氧丙醇、2,6-二甲基-m-二環氧乙基-4-醇-乙酸、戊二醛、乙二醛、鄰-酞醛、4-(2-硝基丁基)-嗎啉、三井(諸如，1,3,5-三-(2-羥基乙基)-1,3,5-六氯三井)、四級銨化合物(諸如，氯化苯二甲煙銨)、聚六伸甲基雙胍鹽、聚(氧伸乙基(二甲基亞胺基)伸乙基(二甲基亞胺基)-伸乙基二氯、氯己啶葡萄糖酸鹽、氯異氰酸、鹵素化尿囊素(諸如1-溴-3-氯-5,5-二甲基尿囊素)及聚胺(諸如聚乙炔胺-及聚伸乙基亞胺衍生物)。

較佳成分(B)為2-溴-2-硝基丙烷-1,3-二醇、2-甲基-2H-異噻唑-3-酮、1,2-苯并異噻唑-3(2H)-酮、2-正-辛基-2H-異噻

唑-3-酮、5-氯-2-甲基-2H-異噻唑-3-酮與2-甲基-2H-異噻唑-3-酮的混合物、二溴二氰基丁烷、四氫-1,3,4,6-肆(羥基甲基)-咪唑并[4,5-d]咪唑-2,5-(1H,3H)-二酮、3,3'-伸甲基雙(5-甲基-噁唑啉)、1,3-二甲基-5,5-二甲基尿囊素、肆羥基甲基磷鹽、鄰-苯基酚及鄰-苯基酚鹽、1-(3-氯丙烯基)-3,5-7-三氯-1-偶氮金剛烷鹽、(5-氯-2,4-二氯苯氧基)酚、3,4,4'-三氯二苯脲(三氯卡班)、p-羥基苯甲酸、2-(硫氰基甲基硫)苯并噻唑、3,5-二甲基-1,3,5-硫二氮雜環己烷-2-硫酮、2,4-二氯苄基醇、四氯異苯腈、伸甲基雙(硫氰酸)、苯氧乙醇、苯氧丙醇、三井(諸如, 1,3,5-三-(2-羥基乙基)-1,3,5-六氯三井)、四級銨化合物(諸如, 氯化苯二甲煙銨)、聚六伸甲基雙胍鹽、聚(氧伸乙基(二甲基亞胺基)伸乙基(二甲基亞胺基)-伸乙基二氯、氯己啶葡萄糖酸鹽、氯異氰酸、及聚乙烯胺, 特別是WO-A-97/32477中所揭示之聚胺類化合物。

令人驚訝地, 頃發現KHDO特別適合與2-溴-2-硝基丙烷-1,3-二醇、1,2-苯并異噻唑-3(2H)-酮、1,3,5-三-(2-羥基乙基)-1,3,5-六氯三井、5-氯-2-甲基-2H-異噻唑-3(2H)-酮、2-甲基-2H-異噻唑-3(2H)-酮、四氫-1,3,4,6-肆(羥基甲基)-咪唑并[4,5-d]咪唑-2,5-(2H,3H)-二酮、1,3-二甲基-5,5-二甲基尿囊素及聚乙烯胺, 特別是含有80-100%重量比乙烯胺單位及0-20%重量比乙烯基甲醯胺單位之聚胺, 更佳者含有90-98%重量比乙烯胺單位及2-10%重量比乙烯基甲醯胺單位者。

最佳地, 與KHDO組合使用之成分在高pH值下是穩定的。

如前所述，即使KHDO作為唯一之殺微生物活性物質，其不只可以對抗微生物的生長(包括病毒)，亦可殺死某些微生物，特別是真菌，更明確言之，係黑麴黴菌及球毛殼菌，及酵母(例如酵母菌)、白色念珠球菌及皮屑芽胞菌(造成頭皮屑的酵母菌)及某些細菌(諸如螢光假單胞菌、綠膿桿菌、糞產鹼桿菌及金黃葡萄球菌)。

事實上，我們驚訝地發現KHDO在對抗真菌上比前已了解之物質更具有強力的效應，且對許多微生物具有活性，特別是某些腐敗性細菌。

據此，藉由KHDO的應用，因此現今有可能不使用具有毒性的重金屬(諸如鉛或汞)的情況下，即可殺死或至少控制微生物的生長。

因此，KHDO可用以保存運轉中的流體、加工過程的流體(例如，冷卻塔或紙漿及紙加工過程之水處理)，並保護產品(諸如皮革、織品、織品助劑、皮革助劑、化妝品、清潔用品、潤滑劑、金屬工作流體、清潔劑、紙張、硬紙板、塑膠品、建築材料、色素產品、油漆調配物、粘著物及密封劑)，以免受到微生物的侵害。較佳者，KHDO係用於工業加工，諸如冷卻塔及紙漿及紙張加工。KHDO另一種較佳的用途是罐裝調配產品的保存，諸如油漆及化妝品產品。除此之外，如前所述，咸已驚訝地發現，KHDO在保護產品、物品及調配物以對抗某些腐敗性細菌(特別是螢光假單胞菌、綠膿桿菌、糞產鹼桿菌及金黃葡萄球菌)、真菌(特別是黑麴黴菌、球毛殼菌及酵母菌及特別是造成頭皮屑之酵母

菌(皮屑芽胞菌，其可使得KHDO在化妝品上成為另一種較佳的應用)上非常有效。上述微生物在所提及的應用非常的獨特，但正常狀態下難以對抗。截至目前，尚未得知KHDO在對抗此等頑劣生物上的有效性。

KHDO可調配成以水或有機溶劑為基礎，並視情況含有一或多種共同調配劑(諸如，乳化劑或pH-調節劑)之濃縮物。較佳的調配物係以水為基礎，並含有少量或更佳者不含有揮發性有機化合物(VOC)。以總濃縮物的重量而定，KHDO濃縮物中含有介於5及60%之間的KHDO，更佳者介於10及45%之間，更佳者介於20至40%之間，特別是20至30%。

在應用上，所使用的KHDO較佳提供的濃度以液體基質而定(包括欲處理之任何液體環境)，最終濃度0.001至10%，更佳者0.01至5%，特別是0.02至0.5%。

明確言之，雖然KHDO濃縮物的pH值可根據所欲處理的基質於2-12間變化，但是濃縮鹼性調配物對抗微生物特別有效。據此，較佳者係該濃縮物及更特別是欲處理的產品之pH值至少為4，更佳者至少為7，更佳者至少為8，特別是8-12。

較佳的產品係以氫氧化鉀將pH值調整為至少7，更佳者至少8。與大多數可在高pH值下使用的殺微生物劑(諸如，四級銨化合物)相反的是KHDO不會產生泡沫，且容易操作。

KHDO可調配成例如糊狀物、乳化物或溶液，或置入固態載體中，若有需要，可單獨加入表面活性劑、乳化劑、螯合劑、溶解劑/溶劑、鹽類、腐蝕抑制劑、染劑、芳香劑、

抗泡沫劑或分散劑或該等物質之組合。

如前所述，作為成分(A)之KHDO混與前述另一種有效殺微生物活性成分(B)將更為有效果。

包括該等組合之本發明組合物具有特別強力及廣泛之殺微生物效果，因此可有效地用以對抗不想要的微生物。據此所製備之此組合活性成分及調配物可藉由化學途徑作用破壞、防止或使得無害、有害有機體，以避免有害效應，或以其他方式作用。本發明調配物可用以避免工業材料之微生物繁殖，換言之，可作為罐裝產品保存之用。其亦可作為產品殺微生物重要的步驟，換言之，其可作為影片保存之用。

咸欲了解"工業材料"係指非-生命物質，因其係在技術工作加工過程中受到侵害。藉由本發明調配物可免受微生物傷害或破壞之工業材料包括，例如，建築設備、鑽孔油、分散液、乳化液、染劑、粘著劑、石灰、漆、色素產品、紙張、紙張加工材料、織品、織品加工材料、皮革、皮革加工材料、木頭、屠覆物質、抗沉積的色素、塑膠產品、化妝品、洗潔及清潔材料、冷卻潤滑劑、油壓流體、接縫密合化合物、窗戶用接合劑、粘稠溶液、襯裡及地毯內層級其他會受到微生物侵害或破壞之物質。

同理，本發明調配物可用於水處理。咸欲了解水處理是將調配物加至處理水中，例如，以對抗紙工業的糊粘物，及控制糖工業中有害的有機體。其預防或控制冷卻循環系統、空氣潮濕器或油脂工業中鑽孔及傳送液體中微生物的

生長。

本發明調配物可用以消毒，例如，瓶子、器具、手部、廢棄物、排放水及清潔水。本專利說明書中，特別是所述之醫院、安養之家及老人之家的實例，消毒上述材料及物體是非常特別的工作，因為大部分的病患對感染具有極低的抗性。

能夠在工業材料上繁殖，甚至侵害或破壞工業材料之微生物為細菌、真菌(例如，酵母菌及黴菌)及其孢子、藻類及粘狀有機物。較佳地本發明調配物能有效對抗細菌及真菌，特別是酵母菌及黴菌。

格蘭氏陽性細菌實例為微球菌科、鏈球菌科、芽孢桿菌、乳酸桿菌科、放線菌目，特別是分枝桿菌屬、嗜皮菌屬、努卡氏菌屬、鏈黴菌屬及棒狀桿菌屬。格蘭氏陰性微生物為螺旋體目(例如，螺旋體科及鉤端螺旋體科)、甲單胞菌科、退伍軍人菌科、奈瑟氏菌科、腸內菌科、弧菌科、巴斯德桿菌科、擬桿菌科、瑋瑋球菌科、立克次氏體科、巴爾通氏體科及衣原體科及布魯氏體科。

酵母菌的實例包括隱球菌科及射出孢子酵母科，其中發現為人類病源種者為念珠菌、毛狀孢及新型隱球菌。這些實例為白色念珠球菌及酵母菌。

屬於接合菌科之黴菌實例為白黴菌屬；屬於絲孢綱科之實例者為曲黴菌屬及青黴菌屬，屬於Bodariales科者之實例為脈孢黴。黴菌代表大部分為，例如，互隔交鏈孢黴、黑麴黴菌及繩狀青黴。

在包括(A)及(B)組合之本發明組合物中，組合物中成分(A)及(B)個別含量較佳為1至99%重量比之(A)及1至99%重量比之(B)，更佳者為10至90%重量比之(A)及10至90%重量比之(B)，特佳者為40至60%之(A)及40至60%之(B)。

以KHDO為唯一殺微生物活性成分之組合物而言，包括個別成分(A)及(B)之本發明可調配成以水或及有機溶劑為基礎，並視情況含有一或多種共同調配劑(諸如，乳化劑或pH-調節添加劑)之濃縮物。另外，較佳的調配物係以水為基礎，並含有少量，更佳者不含有揮發性有機化合物(VOC)。以總濃縮物的重量計，濃縮物含有介於5及60%之間之個別成分(A)及(B)的組合，更佳介於10及45%之間，更佳介於20至40%之間，特佳者介於20至30%之間。

在應用上，所使用的活性成分(A)及(B)組合較佳提供的濃度以液體基質而定(包括欲處理之任何液體環境)，最終濃度0.001至10%之(A)及(B)，更佳者0.01至5%，特別是0.02至0.5%。

明確言之，雖然KHDO濃縮物的pH值可根據所欲處理的基質於2-12間變化，但是濃縮鹼性調配物對抗微生物特別有效。據此，較佳者係該濃縮物及更特別是欲處理的產品之pH值至少為4，更佳者至少為7，更佳者至少為8，特別是8-12。

較佳的產品係以氫氧化鉀將pH值調整為至少7，更佳者至少8。

包括成分(A)及(B)組合之本發明組合物根據其化學及物

理特性可製成一般用的調配物及產品，例如，乳化物、懸浮液、分散液、溶液、粉末、糊狀物或與載體物質組合使用。

在組合物中可視情況加入表面活性藥劑(諸如，表面活性劑)，例如，乳化劑，例如，陰離子表面活性劑(諸如，烷基磺酸鹽及醚硫酸鹽)；非離子性表面活性劑(諸如脂肪醇乙氧基化物、脂肪醇酯硫化物、山梨糖酯及聚烷基丙二醇)；及雙性表面活性劑；螯合劑(例如，乙二胺四乙酸、次氮基三乙酸及甲基丙胺酸二乙酸)；溶解劑及/或溶劑(例如，醇，諸如，乙醇、正-丙醇及異-丙醇，及乙二醇(例如，丙二醇及聚丙二醇)；酸及鹼(例如，磷酸及苛性鹼)；無機鹽及/或其他添加物，例如，腐蝕抑制劑、抗泡沫劑、染劑及芳香劑，可單獨使用，抑或與另一種化合物組合使用。

特別驚奇的是，包括(A)KHDO及(B)另一有效殺微生物成分之組合之本發明組合物在對抗許多微生物上具有強力的效果，事實上，在某些情況下是加乘效果。

此強力，或甚至是加乘性效果可發現係對抗，例如，金黃葡萄球菌、大腸桿菌、奇異變形桿菌、弗氏檸檬酸桿菌、螢光假單胞菌、綠膿桿菌、糞產鹼桿菌、白色念珠球菌、酵母菌、互隔交鏈孢黴、黑麴黴菌、繩狀青黴及球毛殼菌。

例如，包括(A)KHDO及95%重量比乙烯胺及5%重量比乙烷基甲醯胺所組成之聚胺(B)之組合混合物具有非常強力對抗綠膿桿菌(PSA)、白色念珠球菌(CA)、奇異變形桿菌(PRM)、金黃葡萄球菌(STA)、黑麴黴菌(ASN)及大腸桿菌

(EC)之效果，且在對抗STA、PRM、PSA及CA上具有相當大的加乘效果。

事實上，使用此組合在對抗綠膿桿菌(PSA)特別具有優勢，因為0.13的加乘因子I特別低。綠膿桿菌是一種會導致醫院感染的病原菌。

同理，(A)KHDO與(B)1,2-苯并異噻唑-3(2H)-酮的組合具有良好對抗綠膿桿菌、金黃葡萄球菌、白色念珠球菌及黑麴黴菌之加乘效應。

發現下列每一項具有特強的殺生物活性：

1. KHDO為唯一的活性成分。
2. (A)KHDO+(B)2-溴-2-硝基丙烷-1,3-二醇(BNPD)，其市售商品名為溴諾普(Bronopol)。
3. (A)KHDO+(B)1,2-苯并異噻唑-3(2H)-酮(BIT)。
4. (A)KHDO+95%重量比乙烯胺及5%重量比乙烯基甲醯胺單位所組成之(B)聚乙烯胺。
5. (A)KHDO+(B)氯化苯二甲烴銨。
6. (A)KHDO+(B)三氯井。

【實施方式】

關於下列實例將更詳細說明本發明具體實例。

實例 1

KHDO/BIT組合之保存負荷試驗

苯乙烯丁二烯 將 1×10^6 的試驗培養菌接種至乳化液中，在25℃下保存7天，而後以半-定量方式測定菌落形成單位。此負荷試驗以代表性細菌(綠膿桿菌ATCC 9027)、代

表酵母菌(白色念珠球菌 ATCC 10231)及代表黴菌(黑麴黴菌 ATCC 16404)連續進行數週，直至產品經過每種培養菌檢驗(至少)三次的個別負荷試驗。沒有檢測到試驗菌株的保存劑之濃度即為該試驗的終點，並假設保存作用已經足夠。

試驗結果

步特分(Butofan) DS 2258，pH 6.8

活性成分	濃度(活性物之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

步特分(Butofan) 305D，pH 6.9

活性成分	濃度(活性物之ppm)
KHDO	1000
BIT	250
KHDO/BIT混合物(1：1比例)	37.5
KHDO/BIT混合物(3：1比例)	50

第一，令人驚訝的是在中性條件之典型聚合物乳化物中，即使KHDO即使為唯一的活性成分，其不只可以抑制，也可活性地殺死代表性腐敗性微生物(細菌、酵母菌及黴菌)。

第二，令人驚訝的是兩種主要的抗真菌活性物質KHDO及BIT能夠有效的控制典型聚合物乳化物中的微生物，其濃度低於只添加一種所得效果之預期濃度。

實例2

KHDO/BNPD組合對抗細菌及真菌的效應

材料

0.1%蛋白胨水+0.85%鹽稀釋液(歐索德)

胰蛋白胨大豆瓊脂培養盤(歐索德)

胰蛋白胨大豆瓊脂(歐索德)

sabouraud葡萄糖瓊脂培養盤(歐索德)

sabouraud葡萄糖瓊脂(歐索德)

試驗有機體

綠膿桿菌 NCIB 8626

金黃葡萄球菌 NCIB 9518

方法

劑量方式

將以未保存丙烯酸為基礎之聚合物乳膠分散液分為8 x 40毫升之分液，並分配產生表1詳列之濃度。

試驗方式

樣品接種試驗有機體，並每隔7天間隔檢查試驗的有機體。所有的樣品進行連續四次的結果。

活的好氧菌總數(TVC)

將樣品在0.1%蛋白胨中進行一連串連續稀釋，將1毫升這些連續稀釋液培養在胰蛋白胨大豆瓊脂(TSA)(計算好氧細菌的數目)及Sabouraud葡萄糖瓊脂(SAB)(計算酵母菌及黴菌的數目)上。TSA培養盤置於 $30\pm 1^{\circ}\text{C}$ ，而SAB培養盤置於 $25\pm 1^{\circ}\text{C}$ 下至少培養5天。

多重挑戰試驗

每個不同的樣品以2 x 20毫升分液分散至無菌容器中，分液1接種0.2毫升的混合細菌菌體(綠膿桿菌及金黃葡萄球菌)。分液2接種混合真菌菌體(黑麴黴菌及白色念珠球菌)，

接種濃度使產品的濃度約 1.0×10^6 菌落形成單位 毫升^{-1} 。試驗產品在試驗期間保存在 $25 \pm 1^\circ\text{C}$ 下。

在 $25 \pm 1^\circ\text{C}$ 下培養 7 天後，以半定量方式測定菌落形成單位，其係將每一樣品取出 10 微升以畫線方式劃在 TSA 培養盤(以計算出好氧細菌數目)及 Sabouraud 葡萄糖瓊脂(SAB)培養盤(以計算酵母菌及黴菌的數目)上。將 TSA 培養盤置於 $30 \pm 1^\circ\text{C}$ 下培養 3 天，而 SAB 培養盤置於 $25 \pm 1^\circ\text{C}$ 下培養 5 天。在樣品完成每一 7 天後，分液再接種菌體，直至完成四次的實驗。

丙烯酸 100 ppm BNPD 375 ppm KHDO	通過	通過	通過	通過
丙烯酸 100 ppm BNPD 750 ppm KHDO	通過	通過	通過	通過
丙烯酸 未保存 接種菌體	失敗	失敗	失敗	失敗

實例 3

以 KHDO/聚乙酰胺共聚物組合對抗各式微生物。

試驗方法

以試驗方式測定殺微生物藥劑及殺微生物的特性。良好適用的試驗方法詳述於德國衛生及微生物協會(GGHM)之消毒劑之試驗方法中。

為了要測定 MIC，根據"測定及評估化學消毒方法之規範(第 1.1.81 版，步驟稍作修正)，利用煤油肽-大豆肽培養基進行培養試管稀釋試驗。以標準化決不含有另外藥劑(諸如表

面活性劑)之水進行稀釋作用，用0.1莫耳/NaOH或0.1莫耳/HCl將pH值調至 7.2 ± 0.2 。根據GGHM所提議的濃度步驟測定測試濃度的級數，在 36°C 下培養72小時後進行評估。

下列表格列有微生物的菌株編號：

檢測的微生物

金黃葡萄球菌(STA)	ATCC 6538
大腸桿菌(EC)	ATCC 11229
奇異變形桿菌(PRM)	ATCC 14153
綠膿桿菌(PSA)	ATCC 15442
白色念珠球菌(CA)	ATCC 10231
黑麴黴菌(ASN)	ATCC 16404

調配物

一份具有90 K-值之聚乙烯胺(由95%重量比乙烯單位及5%重量比之乙烯基甲鹽胺單位所組成)與4.2份環己基重氮二氧鉀混合，此混合物的固態含量為14.7%。根據上述的方法測定有效性。

結果

	MIC 樣品 [%]	MIC 樣品 [ppm a.i.]	MIC 聚乙烯- 胺 [ppm a.i.] A	MIC 環己基 重氮二 氧化鉀 B	聚乙烯 胺的計 算比例 a	環己基 重氮二 氧化鉀 的計 算 比例 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

此處所述MIC係指達到效果之最小濃度，其中a.i.(活性成

分)係指活性成分。

所得加乘係數 $I < 1$ 係為顯示組合效應上升的效果。數值比1小，表示加乘效果越大。

伍、中文發明摘要：

本發明係關於包括 N'-羥基-N-環己基重氮氧化物鉀鹽 (KHDO) 及稀釋劑以用於殺死真菌之組合物，此組合物額外添加包括至少一種某類其他殺真菌活性物質可用以對抗一般的微生物，此其他殺真菌活性物質選自於：

醇類、異噻唑酮類、活化鹵素化合物、甲醛釋放化合物、酚類化合物、醛類、酸類及酯類、聯苯類、脲衍生物、O-縮醛類、O-二甲氧甲烷類、N-縮醛類、N-二甲氧甲烷類、苄脒類、酞醯亞胺類、吡啶衍生物、四級銨及磷化合物、胺類、雙性化合物、二硫代胺基甲酸鹽類、含有活性氧化合物及這些任一化合物之混合物。

陸、英文發明摘要：

A composition comprising a potassium salt of N'-hydroxy-N-cyclohexyldiazenium oxide (KHDO) and a diluent is useful for killing fungi. Such a composition but which additionally includes at least one of certain other fungicidally active components is useful for combating microorganisms in general. Such other fungicidally active component is selected from:

alcohols, isothiazolones, activated halogen compounds, formaldehyde release compounds, phenolic compounds, aldehydes, acids and esters, biphenyls, urea derivatives, O-acetals, O-formals, N-acetals, N-formals, benzamidines, phthalimides, pyridine derivatives, quaternary ammonium and phosphonium compounds, amines, amphoteric compounds, dithiocarbamates, compounds containing active oxygen and mixtures of any of these.

拾、申請專利範圍：

1. 一種以包括 N'-羥基-N-環己基重氮氧化物鉀鹽 (KHDO) 及稀釋劑之組合物殺死真菌之用途。
2. 根據申請專利範圍第1項之用途，其中 KHDO 是組合物中唯一殺死真菌之活性成分。
3. 根據申請專利範圍第1項之用途，其中組合物另外包括其他殺真菌活性成分，其選自於：
醇類、異噻唑酮類、活化鹵素化合物、甲醛釋放化合物、酚類化合物、醛類、酸類及酯類、聯苯類、脲衍生物、O-縮醛類、O-二甲氧甲烷類、N-縮醛類、N-二甲氧甲烷類、苄脒類、酞醯亞胺類、吡啶衍生物、四級銨及磷化合物、胺類、雙性化合物、二硫代胺基甲酸鹽類、含有活性氧化合物及這些任一化合物之混合物。
4. 根據申請專利範圍第3項之用途，其中其他殺真菌活性成分選自至少 2-溴-2-硝基丙烷-1,3-二醇、1,2-苯并異噻唑-3(2H)-酮、1,3,5-三-(2-羥基乙基)-1,3,5-六氫三井、5-氯-2-甲基-2H-異噻唑-3-酮、2-甲基-2H-異噻唑-3-酮、四氫-1,3,4,6-肆(羥基甲基)-咪唑并[4,5-d]咪唑-2,5-(2H,3H)-二酮、1,3-二甲基-5,5-二甲基尿囊素、及一聚乙烯胺中之一。
5. 一種殺死真菌之方法，該方法包括投予真菌一包括 N'-羥基-N-環己基重氮氧化物鉀鹽 (KHDO) 及稀釋劑之組合物。
6. 根據申請專利範圍第5項之方法，其中 KHDO 是組合物中

唯一殺死真菌之活性成分。

7. 根據申請專利範圍第6項之用途，其中組合物另外包括其他殺真菌活性成分，其選自於：

醇類、異噻唑酮類、活化鹵素化合物、甲醛釋放化合物、酚類化合物、醛類、酸類及酯類、聯苯類、脲衍生物、O-縮醛類、O-二甲氧甲烷類、N-縮醛類、N-二甲氧甲烷類、苄脒類、酞醯亞胺類、吡啶衍生物、四級銨及磷化合物、胺類、雙性化合物、二硫代胺基甲酸鹽類、含有活性氧化合物及這些任一化合物之混合物。

8. 根據申請專利範圍第7項之用途，其中其他殺真菌活性成分選自至少2-溴-2-硝基丙烷-1,3-二醇、1,2-苯并異噻唑-3(2H)-酮、1,3,5-三-(2-羥基乙基)-1,3,5-六氫三井、5-氯-2-甲基-2H-異噻唑-3-酮、2-甲基-2H-異噻唑-3-酮、四氫-1,3,4,6-肆(羥基甲基)-咪唑并[4,5-d]咪唑-2,5-(2H,3H)-二酮、1,3-二甲基-5,5-二甲基尿囊素、及一聚乙炔胺中之一。

9. 一種組合物在對抗微生物上之用途，該組合物包括(A)N'-羥基-N-環己基重氮氧化物鉀鹽(KHDO)及(B)另一種選自於：醇類、異噻唑酮類、活化鹵素化合物、甲醛釋放化合物、酚類化合物、醛類、酸類及酯類、聯苯類、脲衍生物、O-縮醛類、O-二甲氧甲烷類、N-縮醛類、N-二甲氧甲烷類、苄脒類、酞醯亞胺類、吡啶衍生物、四級銨及磷化合物、胺類、雙性化合物、二硫代胺基甲酸鹽類、含有活性氧化合物及這些任一化合物之混合物

之額外殺微生物活性物質。

10. 根據申請專利範圍第9項之用途，其中活性成分選自至少2-溴-2-硝基丙烷-1,3-二醇、1,2-苯并異噻唑-3(2H)-酮、1,3,5-三-(2-羥基乙基)-1,3,5-六氫三井、5-氯-2-甲基-2H-異噻唑-3-酮、2-甲基-2H-異噻唑-3-酮、四氫-1,3,4,6-肆(羥基甲基)-咪唑并[4,5-d]咪唑-2,5-(2H,3H)-二酮、1,3-二甲基-5,5-二甲基尿囊素、及一聚乙酰胺中之一。
11. 根據申請專利範圍第9或10項之用途，其係用以殺死真菌。
12. 一種對抗微生物之方法，其包括投予真菌包括(A)N'-羥基-N-環己基重氮氧化物鉀鹽(KHDO)及(B)另一種額外殺微生物活性成分之組合物，其中額外殺微生物活性成分選自於：
醇類、異噻唑酮類、活化鹵素化合物、甲醛釋放化合物、酚類化合物、醛類、酸類及酯類、聯苯類、脲衍生物、O-縮醛類、O-二甲氧甲烷類、N-縮醛類、N-二甲氧甲烷類、苄脒類、酞醯亞胺類、吡啶衍生物、四級銨及磷化合物、胺類、雙性化合物、二硫代胺基甲酸鹽類、含有活性氧化合物及這些任一化合物之混合物之額外殺微生物活性物質。
13. 根據申請專利範圍第12項之方法，其中其他殺真菌活性成分選自至少2-溴-2-硝基丙烷-1,3-二醇、1,2-苯并異噻唑-3(2H)-酮、1,3,5-三-(2-羥基乙基)-1,3,5-六氫三井、5-氯-2-甲基-2H-異噻唑-3-酮、2-甲基-2H-異噻唑-3-酮、四

氫 -1,3,4,6- 肆 (羥 基 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 尿 囊 素、及
一 聚 乙 烯 胺 中 之 一。

14. 根據申請專利範圍第12或13項之方法，其中藉此殺死微生物。

15. 一種殺死微生物之組合物，其包括(A)N'-羥基-N-環己基重氮氧化物鉀鹽(KHDO)及(B)另一種額外殺微生物活性成分之組合物，其中額外殺微生物活性成分選自於：

醇類、異噻唑酮類、活化鹵素化合物、甲醛釋放化合物、酚類化合物、醛類、酸類及酯類、聯苯類、脲衍生物、O-縮醛類、O-二甲氧甲烷類、N-縮醛類、N-二甲氧甲烷類、苄脒類、酞醯亞胺類、吡啶衍生物、四級銨及磷化合物、胺類、雙性化合物、二硫代胺基甲酸鹽類、含有活性氧化合物及這些任一化合物之混合物之額外殺微生物活性物質。

16. 根據申請專利範圍第15項之組合物，其中活性成分(B)選自至少2-溴-2-硝基丙烷-1,3-二醇、1,2-苯并異噻唑-3(2H)-酮、1,3,5-三-(2-羥基乙基)-1,3,5-六氫三井、5-氯-2-甲基-2H-異噻唑-3-酮、2-甲基-2H-異噻唑-3-酮、四氫-1,3,4,6-肆(羥基甲基)-咪唑并[4,5-d]咪唑-2,5-(2H,3H)-二酮、1,3-二甲基-5,5-二甲基尿囊素、及一聚乙胺中之一。

17. 根據申請專利範圍第15或16項之組合物，其中組合物中個別成分(A)及(B)含量為(A)及(B)重量比總量之1至99%

重量比(A)及1至99%重量比(B)。

18. 根據申請專利範圍第15項之組合物，其中(A)及(B)個別含量為40至60%重量比(A)及40至60%重量比(B)。
19. 根據申請專利範圍第15或16項之組合物，其為糊狀物、乳化液或溶液形式。
20. 根據申請專利範圍第19項之組合物，其pH至少為7。
21. 根據申請專利範圍第20項之組合物，其pH為8至12。

柒、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(無)