

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200380105894.0

[51] Int. Cl.

A01N 43/90 (2006.01)

A01N 43/80 (2006.01)

[43] 公开日 2006 年 1 月 25 日

[11] 公开号 CN 1725953A

[22] 申请日 2003.10.25

[21] 申请号 200380105894.0

[30] 优先权

[32] 2002.11.8 [33] DE [31] 10251915.3

[86] 国际申请 PCT/EP2003/011884 2003.10.25

[87] 国际公布 WO2004/040980 德 2004.5.21

[85] 进入国家阶段日期 2005.6.13

[71] 申请人 兰克赛斯德国有限公司

地址 德国勒沃库森

[72] 发明人 P·瓦赫特勒 M·科格勒

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司

代理人 陈剑华

权利要求书 1 页 说明书 7 页

[54] 发明名称

杀微生物剂物质

[57] 摘要

本发明涉及杀微生物的 1,2-苯并异噻唑啉酮 (BIT) 和四羟甲基乙炔二脲 (TMAD) 的协同活性混合物。

1. 一种杀生物活性化合物的混合物，其特征在于，它包含四羟甲基乙炔二脲（TMAD），以及 1,2-苯并异噻唑啉酮（BIT）和/或其钠盐、钾盐或锂盐。

5 2. 如权利要求 1 所述的混合物，其特征在于，1,2-苯并异噻唑啉酮（BIT）和/或其钠盐、钾盐或锂盐与四羟甲基乙炔二脲（TMAD）的重量比为 9:1 至 1:9。

3. 一种杀微生物组合物，它包含权利要求 1 和 2 中至少一个所述的活性化合物混合物，以及至少一种助剂，所述助剂选自溶剂或溶剂混合物、补充剂、表面活性剂、以及，如果合适的话，其它抗微生物活性化合物。

10 4. 权利要求 1 和 2 中至少一个所述的混合物用于保护工业材料免受微生物攻击和/或破坏的用途。

5. 如权利要求 4 所述的用途，其特征在于，所述工业材料是水性工业产品和水性功能流体。

15 6. 一种保护工业材料免受微生物攻击和/或破坏的方法，其特征在于，用权利要求 1 和 2 中至少一个所述的混合物处理或混合工业材料。

7. 一种制备权利要求 1 和 2 中至少一个所述的混合物的方法，其特征在于，混合各个成分，如果合适的话，添加溶剂或溶剂混合物、补充剂、表面活性剂和其它抗微生物活性化合物。

20 8. 一种工业材料，它包含权利要求 1 和 2 中至少一个所述的活性化合物混合物。

杀微生物剂物质

5

技术领域

本申请提供了包含 1,2-苯并异噻唑啉酮（BIT）和四羟甲基乙炔二脲（TMAD）的新颖的混合物，它们的制备方法和它们用于保护工业材料和产品免受微生物攻击和破坏的用途，以及基于这些新颖混合物的杀微生物的组合物。

10

背景技术

1,2-苯并异噻唑啉酮（BIT）及其钠盐、钾盐或锂盐是长期以来实际用于制备杀微生物活性制剂的活性化合物。1,2-苯并异噻唑啉酮（BIT）因其良好的化学和热稳定性而受到关注，并且大体上具有广谱抗微生物（细菌、真菌、酵母菌）作用。但是，抗某些种类的细菌的效果并不总是令人满意的，并且在某些情况下观察到的发生作用速度不足以避免对材料的微生物引起的损坏。

四羟甲基乙炔二脲（TMAD）是已知的基于甲醛释放化合物的杀生物活性化合物，并且已经用于工业防腐（粘合剂、漆、混凝土掺合料）的各种用途中。四羟甲基乙炔二脲（TMAD）具有通常合适甲醛释放化合物的优良的性能，例如良好的杀菌活性、迅速发生作用、以及在气相中的活性。但是，由于甲醛释放化合物的活性谱有限（主要是针对细菌），在实践中，为了得到令人满意的结果，在某些情况下所需的施药量需要在安全和经济使用方面有所改进。

令人惊喜的是，我们现在发现了基于 1,2-苯并异噻唑啉酮（BIT）及其钠盐、钾盐或锂盐，以及四羟甲基乙炔二脲（TMAD）的新颖的混合物，它以有益的方式克服了各个单一成分的缺点，因此改进了现有技术。

发明内容

因此，本发明涉及这样的混合物，其特征在于，它们包含 1,2-苯并异噻唑啉酮（BIT）及其钠盐、钾盐和/或锂盐，以及四羟甲基乙炔二脲（TMAD）作为

活性成分。

本发明的混合物是对微生物具有高活性的，可用来保护工业材料免受微生物的攻击和破坏。

5 另外，令人吃惊的是，本发明的混合物的卓越之处在于，以特定的混合比例，它们具有出人意料的高的、协同增强的活性。因此，本发明的混合物用以保护工业材料所需的浓度相比各个单独的化合物所需的浓度可减小。这从经济、生态和技术的角度考虑是及其有益的，并且可增加防腐质量。

本发明的活性化合物混合物宜用来保护易受微生物攻击的功能性流体和水性工业产品。

10

具体实施方式

以下的工业材料和产品可通过例子来提及，但是不限于这些例子，本发明的活性化合物混合物的可能的用途如下：

- 漆、颜料、石膏和其它涂覆材料
- 15 - 淀粉溶液或浆液，或者其它淀粉系产品，例如印刷增稠剂或淀粉胶
- 其它原料的浆液，例如彩色颜料（例如，氧化铁颜料、炭黑颜料、二氧化钛颜料），或者填料和涂覆颜料的浆液，例如高岭土、碳酸钙或滑石
- 用于建筑工业的化学产品，例如，基于例如糖浆、木质素磺酸盐或聚丙烯酸酯的混凝土掺合料，沥青乳液或密封剂
- 20 - 基于已知的动物、蔬菜或合成原料的胶和粘合剂
- 基于例如特别是聚丙烯酸酯、聚丙烯酸苯乙烯酯、苯乙烯丁二烯、聚乙酸乙烯酯的聚合物
- 用于工业和家庭用途的洗涤剂和清洁剂
- 矿物油或矿物油产品（例如柴油）
- 25 - 用于基于含矿物油、半合成或合成精矿的金属加工用的冷却润滑剂
- 用于皮革、织物或光化学工业的助剂
- 化学工业的前体和中间体，例如在染料的制造和存储中
- 溶剂系或水系油墨
- 蜡和粘土乳液

本发明的混合物可另外包含一种或多种其它杀生物活性化合物。所述化合物如下：

- 苄基半缩甲醛
- 溴硝丙二醇
- 5 氯甲基异噻唑啉酮
- 对氯代-间甲酚
- 二羟甲基脲
- 4,5-二氯代-2-正辛基异噻唑啉-3-酮
- 1,2-二溴代-2,4-二氰基丁烷
- 10 2,2-二溴代-3-次氨基丙酰胺
- 乙二醇半缩甲醛
- 乙二醇二半缩甲醛
- 戊二醛
- 丁基氨基甲酸碘炔丙酯
- 15 甲基异噻唑啉酮
- N-羟甲基脲
- 2-正辛基异噻唑啉-3-酮
- 2-苯氧基乙醇
- 苯氧基丙醇
- 20 邻苯基苯酚
- 季铵盐，例如 N-烷基-N,N-二甲基苄基-氯化铵
- 三亚甲基-2-甲基异噻唑啉-3-酮

如果合适的话，其它化合物可称为共成分。

- 本发明的混合物中 1,2-苯并异噻唑啉酮（BIT）和/或其钠盐、钾盐或锂盐
- 25 与四羟甲基乙炔二脲（TMAD）的量可在较宽的范围内改变。在用来保护功能性流体和水性工业产品的具有广谱抗微生物作用的混合物中，1,2-苯并异噻唑啉酮（BIT）与四羟甲基乙炔二脲（TMAD）的重量比通常为 9:1 至 1:9，较好是 5:1 至 1:5，特别好是 1:1 至 1:5。

在保护材料的过程中，本发明的混合物可用来保护工业材料，具体是保护

水性功能性流体；它们能有效地防止细菌、霉菌、酵母菌，并且还能防止粘泥微生物。可例举以下微生物，但是不对它们进行限制：

链格孢属，例如链格孢属真菌，曲霉属，例如黑曲霉，毛壳属，例如球毛壳霉，镰孢属，例如茄病镰刀菌，香蕈属，例如虎皮香菇，青霉属，例如灰绿

5 青霉；

产碱菌属，例如粪产碱菌，杆菌属，例如枯草杆菌，埃希杆菌属，例如大肠杆菌，假单胞菌属，例如绿脓假单胞菌或荧光假单胞菌，葡萄球菌属，例如金黄色葡萄球菌；

念珠菌属，例如白色念珠菌，地丝菌属，例如白地霉，红类酵母菌属，例如深红类酵母菌。

本发明的混合物可通过混合各单个成分，如果合适的话添加一种或多种溶剂以及（如果合适的话）其它抗微生物活性化合物。

根据它们各自的物理和/或化学性能，本发明的混合物可以计量添加各单个活性化合物的形式分别施加，其中浓度之比可根据出现的防腐问题单独调节，或者可计量添加最终的混合物。这里，还可预先将本发明的混合物转化为常规剂型，例如溶液、乳液、悬浮液、粉末、泡沫、糊、颗粒、气溶胶、以及聚合物质的微胶囊。

这些剂型以原本已知的方式来制备，例如通过混合本发明的混合物或者构成它们的各单个活性化合物，补充剂（即，液体溶剂、加压液化气和/或固体载体），以及（如果合适的话）表面活性剂（即，乳化剂和/或分散剂和/或泡沫成形剂）。

如果使用的补充剂是水，还可使用例如有机溶剂作为助溶剂。大体上，合适的液体溶剂包括：醇，例如丁醇或二醇，以及它们的醚和酯，酮，例如丙酮、甲基乙基酮、甲基异丁基酮或环己酮，强极性溶剂，例如二甲基甲酰胺或二甲基亚砷，以及水；液化气补充剂或载体要理解为在室温和大气压力下呈气态的液体，例如气溶胶喷射剂，如卤化烃，以及丁烷、丙烷、氮气和二氧化碳；合适的固体载体是，例如地面天然矿物质，例如高岭土、粘土、滑石、白垩、石英、硅镁土、蒙脱石或硅藻土，以及地面合成矿物质，例如细分二氧化硅、氧化铝和硅酸盐；适用于颗粒的固体载体是，例如粉碎并分级的天然岩石，例如方解石、大理石、浮石、海泡石和白云石，以及无机和有机岩粉的合成颗粒，和有机材料（例如锯屑、椰壳、玉米棒和烟草茎）的颗粒；合适的乳化剂和/或泡沫成形剂是，例如非离子和阴离子乳化剂，如聚氧

乙烯脂肪酸酯、聚氧乙烯脂肪醇醚如烷芳基聚二醇醚、烷基磺酸盐、烷基硫酸盐、芳基磺酸盐、以及蛋白质水解产物；合适的分散剂是，例如亚硫酸纸浆废液。

可在所述制剂中使用增粘剂和增稠剂，例如羧甲基纤维素以及呈粉末、颗粒或胶乳形式的天然及合成聚合物，例如阿拉伯树胶、聚乙烯醇、聚乙酸乙烯酯，以及天然磷脂，例如脑磷脂和卵磷脂，以及合成磷脂。其它可用的添加剂是矿物质和

5 蔬菜油。

本发明还提供了基于本发明的活性化合物混合物的杀微生物组合物，该组合物包含至少一种溶剂或稀释剂，以及（如果合适的话）加工助剂，和（如果合适的话）其它抗微生物活性化合物。

10 用来保护工业材料的杀微生物组合物或原液包含活性化合物 1,2-苯并异噻唑啉酮（BIT）和/或其钠盐、钾盐或锂盐，以及四羟甲基乙炔二脲（TMAD），以两种化合物的总和计，浓度为 5-80 重量%，较好是 10-60 重量%。

根据本发明要使用的活性化合物组合物的使用浓度取决于要控制的微生物的性质和发生，初始的微生物负载量，以及要保护的材料的组成。在实际使用之前，用于具体应用的最优用量可通过实验室中的一系列试验来确定。通常，

15 使用浓度为本发明混合物的 0.01-5 重量%，较好是 0.05-1.0 重量%，以要保护的材料计。

对于实践中特别相关的一些微生物，例如荧光假单胞菌或绿脓假单胞菌（参见实施例 1-2），本发明混合物的协同效果是非常显著的，即，混合物的

20 活性大于各单个成分的活性。

可通过以下数学方法来确定本发明混合物的观察到的协同作用（参见 F.C. Kull、P.C. Elisman、H.D. Sylwestrowicz 和 P.K. Mayer 的 Appl. Microbiol. 9, 538（1961））：

$$\text{协同指数 (SI)} = (Q_a/O_A) + (Q_b/Q_B)$$

25 式中，

Q_a = 需要达到所需效果（即，没有微生物生长）的活性化合物混合物中成分 A 的用量

Q_A = 施加其自身时，抑制微生物生长的成分 A 的用量

Q_b = 抑制微生物生长的活性化合物混合物中成分 B 的用量

Q_B = 施加其自身时，抑制微生物生长的成分 B 的用量。

协同指数 $SI < 1$ 表明活性化合物混合物产生协同作用。

使用下述计算方法，通过实施例来证明协同活性的增强，但是本发明不限于这些实施例。

5

实施例

实施例 1

协同作用 BIT/TMAD

试验微生物：荧光假单胞菌

10

括弧内的数字表示混合物中活性化合物的重量比。

$$\text{协同指数 (SI)} = (Q_a/O_A) + (Q_b/Q_B)$$

$$A = \text{BIT}/B = \text{TMAD}$$

	荧光假单胞菌	SI
抑制生长所需的纯活性化合物的用量 (ppm)		
BIT	20	
TMAD	500	
抑制生长所需的活性化合物混合物的用量 (ppm)		
BIT/TMAD (9:1)	4.5/1	0.23
BIT/TMAD (8:2)	4/2	0.2
BIT/TMAD (7:3)	3.5/1	0.2
BIT/TMAD (6:4)	4.5/3	0.32
BIT/TMAD (5:5)	5/10	0.27
BIT/TMAD (4:6)	4/12	0.32
BIT/TMAD (3:7)	6/14	0.33
BIT/TMAD (2:8)	4/16	0.23
BIT/TMAD (1:9)	5/90	0.43

15

本发明的组合物产生显著的协同作用。

实施例 2

协同作用 BIT/TMAD

试验微生物：绿脓假单胞菌

括弧内的数字表示混合物中活性化合物的重量比。

$$\text{协同指数 (SI)} = (Q_a/O_A) + (Q_b/Q_B)$$

$$A = \text{BIT}/B = \text{TMAD}$$

	绿脓假单胞菌	SI
抑制生长所需的纯活性化合物的用量 (ppm)		
BIT	20	
TMAD	500	
抑制生长所需的活性化合物混合物的用量 (ppm)		
BIT/TMAD (9:1)	4.5/1	0.23
BIT/TMAD (8:2)	4/2	0.2
BIT/TMAD (7:3)	3.5/3	0.18
BIT/TMAD (6:4)	4.5/6	0.24
BIT/TMAD (5:5)	5/10	0.27
BIT/TMAD (4:6)	4/12	0.32
BIT/TMAD (3:7)	3/14	0.18
BIT/TMAD (2:8)	4/16	0.23
BIT/TMAD (1:9)	5/90	0.43

5

本发明的组合物产生显著的协同作用。