

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁶

A01N 33/12

/(A01N33/12,31/

02,59:12)

[12]发明专利说明书

[21] ZL 专利号 92109200.8

[45]授权公告日 1999 年 10 月 6 日

[11]授权公告号 CN 1045362C

[22]申请日 92.7.3 [24]颁证日 99.7.30

[21]申请号 92109200.8

[30]优先权

[32]91.7.3 [33]ES [31]9101563

[73]专利权人 玛丽亚·罗莎莉亚·加西亚·努涅斯

地址 西班牙马德里

[72]发明人 玛丽亚·罗莎莉亚·加西亚·努涅斯

[56]参考文献

AU333976A 1976.12.27 A0IN37/20

EP252310A 1988.1.13 A0IN37/20

FR2379508A 1978.9.1 A0IN37/20

US4042368A 1977.8.16 A0IN37/20

审查员 汪晓平

[74]专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

代理人 刘国平

权利要求书 2 页 说明书 17 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 含有碘化物的杀菌组合物

[57]摘要

含有通式为 I 和 II 的碘化合物的杀菌组合物,式中 n 是整数,R 是癸烯基团。这些组合物还可包含具有杀菌和消毒功效以及协同和提高上述化合物 I 和 II 的活性的其它化合物。所述化合物 I 和 II 可以从它们相应的氯化物中加碘,这样使得氯被碘置换。这些杀菌组合物可用于医院、食品罐装、制药和其它工业中预防感染。

ISSN 1008-4274

权 利 要 求 书

1、一种含有有效量的碘化物的广谱杀菌组合物，其特征在于所说的组合物包括：

—二甲基十八烷基苯甲基季铵（I）碘化物……45%

—N-1-(3-三甲基铵)-丙基-十一碳烯酸酰胺（II）碘化物……10%

—含有 8 摩尔环氧乙烷的环氧乙烷脂肪醇……10%

—升华后的金属碘……4%

—聚环氧乙烷化脂肪酸的单酸甘油酯……10%

—甘油……5%

—乙二醇……16%以及

足以将组合物的 pH 值调至 4.5 的无机酸，

其中所有比例是用组合物总重量的重量百分比来表示的。

2、制备权利要求 1 所述的杀菌组合物的方法，其特征在于该方法包括下述步骤：

a) 将适量的已熔化的二甲基十八烷基苯甲基季铵氯化物装入带搅拌装置的反应器中；

b) 轻轻搅拌下加入适量的 N-1-(3-三甲基铵)-丙基-十一碳烯酸酰胺（II）氯化物；

c) 加入适量乙二醇；

d) 加快搅拌，缓慢加入适当化学计算量比例的升华后的碘；

e) 然后加入适量的：

I) 聚环氧乙烷脂肪酸的单酸甘油酯,

II) 甘油,

III) 含有 8 摩尔环氧乙烷的环氧乙烷脂肪醇;

f) 加入适量的无机酸直到组合物的 pH 值大约为 4.5。

3、一种表面杀菌的方法, 包括向所述的表面施加有效量的权利要求 1 所述的杀菌组合物的步骤。

说明书

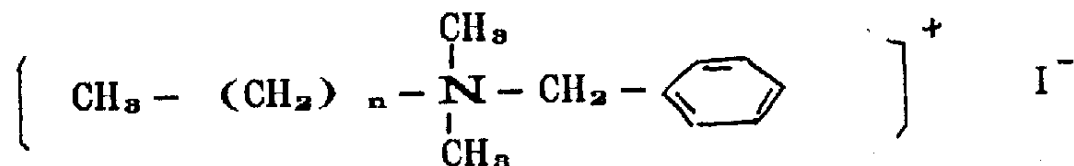
含有碘化物的杀菌组合物

本发明涉及一种制备具有杀菌活性的碘的衍生物制剂的方法。此外，本发明提供了新的杀菌组合物，该组合物包括本发明碘的衍生物和其它化学产品。为达到灭菌和消毒作用，或协同和提高活性碘化物的主要作用，这些产品具有不同的和特殊的功能。

本发明提供的碘化物有一个复杂结构，包含碘通过置换反应与其结合的一些高分子量分子。

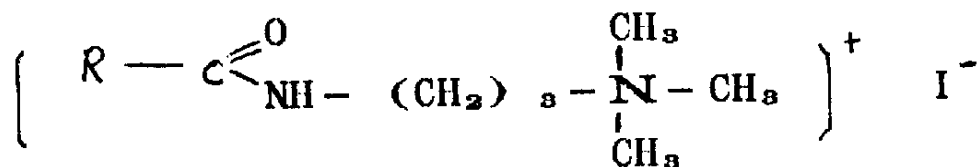
具体地说，本发明提供的碘化物具有下列化学式：

a) 具有下列通式的二甲基烷基苯甲基季胺 (dimethyl alkyl benzylalconium) 碘化物 (化合物 I)：



其中 n 是 1 到 20 之间的一个整数 (包括 1 和 20)，和

b) 具有下列通式的季铵酰胺 (Quaternary ammonium amide) 碘化物 (化合物 II)：



其中 R 是癸烯基团。

本发明提供的碘化物 I 和 II 适用于预防医院感染，它们的主要活性是避免和控制例如手术后并发症等在医

疗操作中引起的或其它方式经常引起的感染，这样就降低了这些原因引起的死亡率和减少医疗费用。

另外，本发明的化合物 I 和 II 还可用于工业，特别在食品罐装和制药工业上。

医院感染能以不同方式传播并影响到医院中的每一个人。不仅患者，而且医护人员乃至看望者也将被传染而受影响。这个问题很难解决但又十分重要。据 William Poeger 先生说，9% 的美国住院患者是医院传染病感染的而不是直接与入院的原发病因有关。保健费的增加也与它非常有关。

在医院规模进行的使用含有前面提到的碘化物 I 和 II 的本发明提供的杀菌组合物的试验得到结论，表明可以通过使用上述杀菌组合物使感染问题得到满意的解决。

文献中没有发现有其他相似的体系或化合物可以不仅解决医院感染，而且解决由于细菌引起的影响工业导致经济损失的感染。在检索文献中仅发现几篇文献有涉及一些化合物，它们在允许使用的浓度都不能满意地解决上述问题。

为了更好地理解本发明，下面将简要描述目前用于抗微生物的体系和试剂。

我们知道灭菌是完全毁坏所有的甚至是孢子形成的微生物，而一般消毒却指杀死引起感染疾病的微生物。

用来灭菌的体系可以是物理或化学的，在物理体系中，可涉及下面所列出的：

a) 仅用于液体和空气的适当过滤；

- b)** 干热，如灼烧或燃烧；
- c)** 常压湿热，象巴氏灭菌法和间隙灭菌法；
- d)** 使用压力锅的高压湿热；
- e)** 超声波，尤其适用于杀细菌；

f) 辐射，特别是紫外线，离子， γ 辐射和放射杀菌。紫外线照射对某些病毒和其它格兰氏阴性菌不是很有效。离子辐射具有特定杀菌效果而对塑料材料杀菌时杀菌效果靠不住。 α 和 γ 辐射对几乎所有的细菌都是致命的但不能在医院或工业工程中使用。放射杀菌存在的缺点是它需用钴-60发生器，这不是所有团体可提供的。

g) 使用气体如 I) 环氧乙烷，它的缺点是产生毒性剩余物，必须通风处理，此外还产生一种爆炸性混合物。所以，在 **CE** 中它被禁用；II) β -丙烯内酯，它因致癌而不被使用，III) **Cianhidric acid** 因其毒性而使用十分有限。

用于杀灭微生物的常用化学产品或试剂必须具有下列特点：

- a)** 杀菌力强和广谱。
- b)** 在极性和非极性环境中可溶解性。
- c)** 表面张力低。
- d)** 无毒，无腐蚀和最好无味。
- e)** 稳定并在用于清洁和消毒时与其它化学物质互溶（肥皂，等）。

常用于消毒的化学产品中，提到的有下列：

a) 氧化剂如 I) 过氧化氢，作用很短暂；II) 高锰酸钾，因它使处理过的表面染色而不多使用；和卤化物，将待以后考察。

b) 酸类，因其腐蚀作用而不多用。

c) 碱性物质，如氢氧化钠，达到使用剂量时有毒。

d) 醇类，如乙醇，不能杀菌但与碘有协同作用，它也能增加其它化学剂象苯酚，甲醛和重金属的杀菌活性。

e) 醛类，如 I) 甲醛，因致癌性被 EC 禁用；II) 甲醛防腐剂因其对人类有毒性和它能产生毒气而不多用。III) glutaldehyde，不稳定且有毒。

f) 酚类衍生物，如 I) 苯酚，对皮肤有刺激性；II) 六氯苯酚，仅能抑菌并且用 3% 溶液给新生儿洗澡能引起中枢神经系统疾病；III) 甲氧甲酚，因有毒性而不使用；IV) 苦味酸，因其毒性而限制使用；

g) 卤化物类，如 I) 氯和其某些衍生物如次氯酸钠或钙，以及氯胺；II) 碘，是一个好的杀菌剂，一般常以碘染料形式被使用。而且，碘的衍生物一般对皮肤有一定刺激作用，由此它常与非离子表面活性剂混合来减少上述刺激作用，这样得到的碘化物如碘化聚乙烯吡咯烷酮有很强的杀菌效果，但由于它在水中溶解度低，分解释放出碘而不能使用。

h) 双胍化合物类，如洗必太 (chlorhexidine)，其主要活性是双氯苯基-双胍己烷，是一个好的杀菌剂，特别是抗格兰氏阳性微生物，但它使处理过的纺织品染

色并且不与甲醛，阴离子化合物，肥皂等相容，这样它的使用更加受到限制。

i) 表面活性剂，用 0.5% 醇溶液洗手和皮肤以及在食品工业中使用。在这一组中，湿润剂可以是阳离子、阴离子或非离子型的，它们必须是引人注目的。洁尔灭 (Benzalconium chloride) 经常使用，但已经表明蛋白质和细胞纤维素可降低它的效果。

j) 金属化合物，如 I) 汞的化合物 (可溶解和不可溶的)，它们中一些有毒性和刺激性；II) 银的化合物，因其有限的杀菌力而对大面积消毒不是很有效；III) 铜盐，可用作在敞口容器中的杀真菌剂，但需恒定湿度，因而限制了它的使用。

k) 金属有机化合物类，象硫柳汞和汞-铬，对患处杀菌有效，但受光的影响，因此而排除了其在工业性规模中的作用。

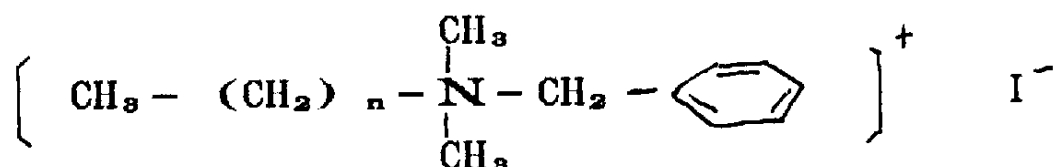
l) 用作消毒剂的其他化学剂是 acrydine 染料和松树挥发油，它们在一些情况下可能有毒性 (acrydine 染料)，经常用于密室的消毒除臭。

可以说目前还没有一种可以用来灭菌或杀菌的物理的或化学的体系能适当解决这些在灭菌过程中出现的问题，并且所出现的许多问题限制了它们的使用。尽管如此，使用含有前面已详细说明的其他表面活性剂、碘的衍生物 I 和 II 的本发明杀菌组合物，可以解决提到过的问题，并适宜于对各类型的房间和仪器消毒。

按照本发明的一个实施例，提供了获得碘衍生物 I

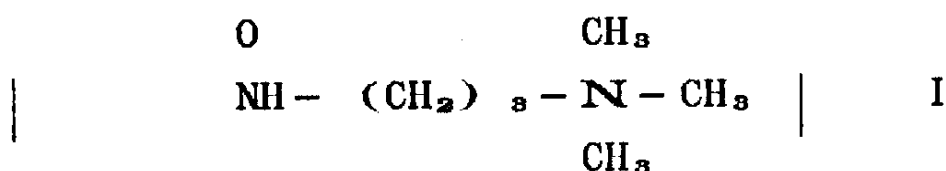
和 II 的方法，该碘衍生物是

a) 具有下列通式的二甲基烷基苯甲基季胺碘化物 (衍生物 I) :



其中 n 是 1 到 20 之间的一个整数 (包括 1 和 20)
和

b) 具有下列通式的季铵酰胺碘化物 (衍生物 II) :



其中 **R** 是癸烯基团。

癸烯基团是一个含 10 个碳原子的链烯基团，并在基团的任一位置有一双键。

上面提到的化合物 I 和 II 可以由相应的氯化物与碘反应得到，其中发生了氯被碘置换的反应。在评价本发明杀菌组合物的制备过程时将给出该方法的更详细的描述。根据本发明的另一个实施例，将给出适用于房间、仪器设备杀菌消毒的杀菌组合物。该组合物包括碘化物 I 和 II 以及具有上面详细提到的活性的其他化学物质。可以与碘化物 I 和 II 一起存在于组合物中的化学物质是下列这些：

- 含有 8 摩尔环氧乙烷的环氧乙烷化脂肪醇；
- 升华后的碘；

- 甘油，为避免组合物中最后的游离碘的收敛作用；
- 聚氧乙烯化脂肪酸的单酸甘油酯，用来降低环境的表面张力，从而达到迅速湿润细菌细胞壁或破坏形成病毒被膜的不同蛋白；

- 乙二醇，为避免游离碘与杀菌组合物中的其他组分反应。

本发明最佳实施例提供的杀菌组合物，组成如下：

- 二甲基-十八烷基苯甲基季铵碘化物………45%
- N-1-(3-三甲基胺)-丙基-十一烷基酰胺(II)
碘化物………10%

- 含有8摩尔环氧乙烷的环氧乙烷化脂肪醇…10%
- 升华后的碘………4%
- 聚环氧乙烷脂肪酸的单酸甘油酯………10%
- 甘油………5%
- 乙二醇………16%

所有比例都是用占组合物总重量的重量百分比表示。
本发明的杀菌组合物可用包括下述步骤的方法来制

得：

a) 将适量已熔化的二甲基烷基苯甲基季铵氯化物，加到一个带搅拌装置的反应器中；

b) 轻轻搅拌的同时加入适量十一碳烯酸酰胺季铵盐；

c) 加入适量乙二醇；

d) 加速搅拌时缓慢加入适当化学计量比例的升华过的碘；

e) 加入适量的下述物质：

I) 聚环氧乙烷脂肪酸的单酸甘油酯，

II) 甘油，

III) 含有8摩尔环氧乙烷的环氧乙烷化脂肪醇；

f) 加无机酸至PH大约为4.5。

一般，该步骤在温度稍高于20℃，搅拌速度在400和1600转/分之间进行。

按这种操作方法，使得存在于反应物质中的氯被转移而使碘的取代得以实现，上面提到的碘的衍生物由此形成。

已表明本发明杀菌组合物表现出活性的机理如下：

- 抽提出细胞基础代谢物；
- 使细胞蛋白变性；
- 与细胞类脂质反应；
- 激发酶的不稳定性并抑制微生物必需的辅酶以及
- 打破渗透平衡而把维持生命必需物质通过细胞膜驱出细胞。

这种机理能使本发明提供的杀菌组合物不仅对格兰氏阳性和格兰氏阴性菌，而且对抗病毒均很有效，因此，它们能用于对室内、仪器设备等进行灭菌消毒。

本发明提供的杀菌组合物，特别是前面提到的优选组合物在使用剂量试验中是无刺激性，无过敏性和无致变性。实施例5到7说明了这一点。该组合物对于不同类型的细菌是很有效的（实施例2）。

从本发明的描述，本领域的熟练技术人员将注意到

本发明在于将季铵盐中的氯用碘置换取代，本发明碘分子的杀菌和杀真菌活性是由这个反应产生的。

所有其它可能的改进，如用其他芳香基团取代化合物 I 中苯甲基以及 $-\text{CH}_2-$ 基团的数目或其排列方式（直链或支链）的变更是次要的变化，这些变化并不影响本发明化合物 I 和 II 的杀菌或杀真菌活性。

下面给出实现本发明的不同方法的实施例，以及说明评价本发明组合物杀菌活性的一些其他的实施例。这些实施例并不限制本发明的范围。

实施例 1

在一带搅拌装置的不锈钢反应器中加入 **450 g** 已熔化的二甲基-十八烷基苯甲基季铵。然后以 **500 转/分** 的速度搅拌并在 **20°C** 加入 **100 g** 十一碳烯酸酰胺。继续搅拌，大约 **10 分钟** 所有组分完全混合，随后加入 **160 g** 乙二醇并仍保持相同的转速和温度直到混合完全。再缓慢加入 **40 g** 升华过的碘并将搅拌转速度增加至 **1500 转/分**。继续搅拌直到碘完全溶解，并与其他组分反应完全。最后的混合物不应有悬浮的颗粒。

然后将下列化合物加到所得的混合物中：

I) **100 g** 含有 **8 摩尔** 环氧乙烷的环氧乙烷化脂肪醇；

II) **50 g** 甘油；和

III) **100 g** 聚环氧乙烷化脂肪酸的单酸甘油酯

搅拌至少持续 15 分钟，最后加无机酸直到所得溶液 PH 约 4.5。继续搅拌 1 小时。经检验，在没有游离碘的剩余物存在后，把得到的组合物装瓶。

实施例 2 抗不同类型细菌的效果测定

进行一些微生物试验来测定按例 1 得到的组合物的杀微生物活性。试验了三种不同类型的微生物：细菌、酵母和真菌。

用肉汤和葡萄糖酵母作培养基，细菌是：

I) 金黄色酿脓葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*)

II) 椭圆酵母 (*Saccharomyces ellipsoideus*)；和

III) 产黄青霉菌 (*Penicillium crysogenum*)。

采用连续稀释技术，按 1, 5, 10, 20, 50, 100 和 200ppm 的浓度接种上述细菌的 48 小时培养物（每种情况均为 0.01cm^3 ）用 nefelometry 方法作生长测定。

在第二次试验中使用不同稀释液，其移植剂量在第一次试验的剂量之间，首先测定出细菌的生长情况。最后，在琼脂环境下，用活性培养方法测定杀菌活性。得出结果如下：

第一次试验

细 菌	菌活性（不生长）包含的剂量范围（ppm）
-----	----------------------

金黄色酿脓

葡萄球菌

1 和 5

椭圆酵母

1 0 和 2 0

产黄青霉菌

2 0 和 3 0

第二次试验

细 菌

杀菌活性 (ppm)

一部分在

金黄色酿脓

葡萄球菌

3

333.333

椭圆酵母

1 2

85.333

产黄青霉菌

2 2

45.000

这些结果表明例 1 杀菌组合物对被测试的细菌有杀菌效力。

实施例 3 在饮用水中杀菌活性的测试

进行试验来找出实施例 1 制备的组合物对饮用水中微生物的杀菌活性。试验是按瑞士临床微生物学 **ASM 1991** 标准进行，该标准主要包括：

a) 用无菌去离子水稀释杀菌组合物；

b) 在振荡装置中把 1 0ml 饮用水样品和 1 0ml 稀释过的杀菌组合物混匀；

c) 混合 1 5 分钟，把 1 ml 上述样品转移到 1 0ml

穆勒-欣顿氏凝胶中，在45℃加热，迅速将它转移到培养基平皿中。同时将1ml水-杀菌组合物的混合物转移到1ml浓缩二倍的穆勒-欣顿氏凝胶中。获得的制品在37℃培养24小时。

得到下列结果：

1. 饮用水的杀菌试验

1.1 每ml细菌数407.5

1.2 分离出的细菌：

臭味假单孢菌 (*Pseudomonas putida*)

嗜麦芽黄杆菌 (*Xanthomonas maltophilia*)

链球菌 (*Streptococcus*)

色素杆菌 (*Chromobacter*)

葡萄球菌凝固酶 (*Staphylococcus coagulase*)

sp芽胞杆菌 (*Bacillus sp*)

黑曲霉 (*Aspergillus niger*)

sp曲霉属菌种 (*Aspergillus sp*)

2. 抗菌力

杀菌组合物的稀释物

10^{-2}	5×10^{-2}	10^{-2}	2.5×10^{-2}	5×10^{-2}	10^{-1}	1.5×10^{-1}
生长 -	-	-	-	-	+	+

由得到的结果表明，本发明的杀菌组合物的浓度在1/2500至1/5000之间的稀释液可以对饮用水消毒。

实施例 4 口服急性毒性实验

进行一些实验来获得对健康有潜在危害的数据，由此找出实施例 1 杀菌组合物的单次剂量。

实验开始前选择体重在 400 至 550 g 之间的威斯他白化 (Wistar albino) 小鼠，按标准方法 (标准 79/831，附录 VIII，部分 B，B₂ (评估化学物质的毒理学的方法))。实验持续 7 天，然后杀死存活下来的动物。

使用稀释度为 1/10 和 1/30 的实施例 1 杀菌组合物的两种不同稀释液。在实验的第一天使用的单次剂量为 2000 毫升/千克重量。在使用这个剂量后，观察 30 分钟，4 小时，24 小时，48 小时直到 7 天的死亡率、发病率、行为和毒性特征。得出的结果是：

实验 A

实验动物数：8 (雄性)

剂量：2000 ml/kg 体重

杀菌组合物的稀释度：1/10

开始重量 (g)	剂量 (ul)	最后重量 (g)	观察结果
502	1000	473	死亡
489	980	395	死亡
429	860	390	死亡
434	870	428	死亡
423	850	401	死亡

460	920	284	死亡
443	890	419	死亡
455	910	455	死亡

实验结束前所有动物均死亡。因此，按1/10稀释的杀菌组合物对实验动物具有毒性致死性能。

实验 B

实验动物数：8（雄性）

剂量：2000ml/kg体重

杀菌组合物的稀释度：1/30

开始重量 (g)	剂量 (ml)	最后重量 (g)	观察结果
414	0.8	380	呼吸困难
506	1.0	400	呼吸困难
532	1.1	471	呼吸困难
493	1.0	474	呼吸困难 ×
546	1.1	513	呼吸困难
499	1.0	458	轻微呼吸困难
461	0.9	397	轻微呼吸困难
473	0.9	438	中等呼吸困难

×使用该剂量一天后死亡

从这个实验中，表明其DL₅₀一定在110mg/kg（按1/10稀释）和36.6mg/kg（按1/30稀释）之间。

实施例 5 几内亚猪的迟缓性过敏实验

进行一些试验来获得对健康有潜在危害，尤其是皮肤致敏的数据，由此找出实施例 1 杀菌组合物的单次剂量。

将用于实验的 7 - 8 周龄、体重在 450 至 700 g 之间的白化几内亚猪 (albino Guinea pigs) 的用药部位刮去毛。按本说明书中已提到的 EC 标准进行时间为 28 天的实验。

在没有多孔外皮的动物胁腹部使用 1/300 稀释的样品。动物分为两组：对照组由 5 只动物组成，另一组由 5 只雄性和 5 只雌性动物组成。

操作过程：

a) 准备步骤

在处理前 24 小时以及在第 7 天和第 14 天将动物胁腹部刮去毛，在第 1 天、第 8 天和第 15 天以 0.5ml 的剂量使用杀菌组合物，对照动物经过相同处理但不使用杀菌组合物。

b) 最后步骤

在第 28 天，刮掉所有动物（处理组的和对照组的）皮肤区。第 28 天，6 小时内用 0.5ml 所述的组合物处理所有动物。然后，将敷料和皮肤小心地分离。获得如下结果。

对照组

稀释度：1/300

天 数

性别	开始重量	最后重量	0	7	14	28	29 - 30
雄	582	603	-	-	-	0	0
雄	643	660	-	-	-	0	0
雄	660	708	-	-	-	0	0
雄	569	595	-	-	-	0	0
雄	590	613	-	-	-	0	0

实验组

稀释度：1/300

性别	开始重量	最后重量	0	7	14	28	29 - 30
雄	609	652	0	0	0	0	0
雄	591	626	0	0	0	0	0
雄	646	677	0	0	0	0	0
雄	626	649	0	0	0	0	0
雄	515	559	0	0	0	0	0
雄	545	567	0	0	0	0	0
雄	539	558	0	0	0	0	0
雄	547	564	0	0	0	0	0
雄	595	619	0	0	0	0	0
雄	496	523	0	0	0	0	0

皮肤反应的评估：

数值 0：无刺激，无反应

数值 -：有轻微刺激

结果表明，在实验条件下， 实施例 1 的组合物不会由于接触引起任何过敏。

用1/10稀释液作相同实验，也得到无刺激性的证据。

实施例 6 对兔的刺激性 / 腐蚀性实验

将实施例 1 得到的组合物 (0.5 g 按 1/10 稀释) 样品用在 3 只白化兔的 6 cm² 表面的闭合外皮上。邻近没有处理的皮肤部分作为对照。用药后 1, 24, 48 和 72 小时进行观察，为了检验延迟反应，7 天后也进行观察。

实验后七天没有观察到动物有任何刺激反应。因此该实验剂量无刺激性。

实施例 7 诱变逆转实验

为检测实施例 1 的杀菌组合物是否具有致癌和诱变性，进行了 Ames 和 Purchase 实验。

使用将实施例 1 组合物按 1/50000 比例稀释的 100 毫升样品，得到的结果可以说明在实验条件下该杀菌组合物不能在细菌中诱发突变。因此在实验条件下，杀菌组合物是没有致变性的。