

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 97193220.4

[45] 授权公告日 2002 年 5 月 8 日

[11] 授权公告号 CN 1084149C

[22] 申请日 1997.2.11 [24] 颁证日 2002.5.8

[21] 申请号 97193220.4

[30] 优先权

[32]1996.2.12 [33]US [31]08/600,058

[86] 国际申请 PCT/US97/02183 1997.2.11

[87] 国际公布 WO97/28691 英 1997.8.14

[85] 进入国家阶段日期 1998.9.21

[73] 专利权人 海尔斯波因特有限公司

地址 美国得克萨斯州

[72] 发明人 诺曼·A·迈纳 威廉·H·沃勒

爱德华·L·安德森

戴维·W·霍布森

[56] 参考文献

CA2132475A 1995.3.22 A61K33/40

CA2132475A 1995.3.22 A61L2/18

JP-A-8-67667-A 1996.3.12 A01N37/16

SU1572478A 1990.6.23 A01K51/00

US4129517A 1978.12.12 C11D3/395

US5139788A 1992.8.18 A61K33/40

WO91/08981 1991.6.27 C01B15/037

WO93/05016 1993.3.18 C07C409/24

审查员 杨明

[74] 专利代理机构 北京三幸商标专利事务所

代理人 刘激扬

权利要求书 1 页 说明书 22 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 快速化学消毒剂

[57] 摘要

主要用于医疗器械在半小时以内消毒的低气味、室温快速消毒剂。该组合物含有发生反应及协同作用的过氧化氢和大约 1%~30% (重量) 的水溶性有机酸或其盐, 该酸优选自丙二酸和琥珀酸。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

权 利 要 求 书

1.一种 pH 值为 2.0-6.0 的低气味、室温下快速作用的水溶性消毒剂 and/或灭菌剂，它含有：1 重量%~30 重量%的过氧化氢，以及 1 重量%~30 重量%的水溶性有机酸或其盐，它们选自丙二酸和琥珀酸，或它们的混合物。

2.如权利要求 1 的水溶性消毒剂和/或灭菌剂，其中过氧化氢的浓度为 1 重量%~12 重量%。

3.一种 pH 值为 2.0-6.0 的低气味、室温下快速作用、基本无毒的水溶性消毒剂和/或灭菌剂，它主要含有：1 重量%~30 重量%的水溶性有机酸或其盐，它们选自丙二酸和琥珀酸或它们的盐，还含有 0.1 重量%~1.0 重量%的与过氧化氢及有机酸相容的阴离子或非离子表面活性剂。

4.在室温下对医疗器械快速消毒而又不损害这些器械的方法，它主要包括：在室温下，使这些器械与 pH 值为 2.0~6.0 的无气味水溶性消毒溶液接触足够灭菌的时间，这种溶液主要包括 1.0 重量%~30.0 重量%的过氧化氢和 1.0 重量%~30.0 重量%的低气味水溶性有机酸或其盐，它们选自丙二酸和琥珀酸或它们的混合物。

5.如权利要求 4 的方法，其中有机酸是琥珀酸。

6.如权利要求 4 的方法，其中的水溶性消毒溶液含有与有机酸相容的表面活性剂。



说明书

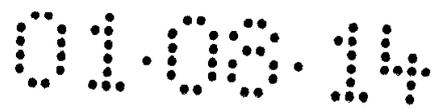
快速化学消毒剂

发明背景

医用器具、牙科器具和其他器具经常用高质量的不锈钢制造，它们在不同的病人之间使用时可以用高温高压蒸汽清洗和灭菌。这种灭菌方法迅速、可靠、无臭、无毒且廉价。与这种情况相反，现在越来越多的器具由对热敏感的塑料、橡胶、玻璃镜头和电子元件制成。这些带有柔性镜头和硬镜头的器具能在体内进行相对非损害性的诊断和治疗操作。用这些对热敏感器具可以进行的非损害性操作在医疗实践中具有很大的优越性。在使用的过程中，这些器具可能被致命的病原体，如人体免疫缺损病毒(HIV)、肝炎病毒和耐抗菌素结核菌，以及其他的细菌所污染。因此，在使用这些热敏器具之前杀灭所有的微生物是不可避免的。过去对热敏感的器具使用的化学灭菌剂具有许多使它们难于使用问题。

多年以来，过氧化氢的抗微生物性能是人所共知的。然而，6%的过氧化氢在室温下，需要至少 6 小时才能通过标准的官方分析化学家协会(AOAC)的杀孢子测试。在美国，这是一种将液体化学灭菌剂定义为“消毒剂”的测试。过乙酸的抗微生物性能也是公知的。过乙酸具有很强的刺鼻气味，当对鼠类皮肤进行试验时，已知它是作为一种肿瘤促进剂。因此用过乙酸作为化学灭菌剂被限制在低浓度，且用于密闭系统中。

过氧化氢和过乙酸的协同抗菌作用是一件无争议的事实。通过混合过氧化氢和过乙酸制备的这类组合物可以得到过氧化氢、醋酸和过乙酸的平衡溶液。有许多科学文献和专利文献涉及到过氧化氢-过乙酸溶液用于灭菌。仅仅作为一个例子，在明尼苏达州，明尼那波利斯的 Minntech 公司就具有可用于灭菌的过氧化



氢-过乙酸溶液的套药或灭菌盒。然而，就象单独使用过乙酸一样，刺鼻的气味和潜在毒性的同样问题限制了这种联合的使用。这经常就意味着这样的配方只在很稀的浓度下使用，使得快速杀孢子活性很低，或者将此溶液限制在含有刺鼻蒸汽的密闭系统中。

俄亥俄州，门脱尔的 Steris 公司开发了 Steris system 1 号产品。它使用了含在机器中的低浓度过乙酸(大约 0.2%)，加热到 120F°时就实现了快速灭菌。比较低的过乙酸浓度与高温相结合，使过乙酸分解，将其限制在一个使用周期。需要加热的单周期密闭机器系统是昂贵的，不符合要求。

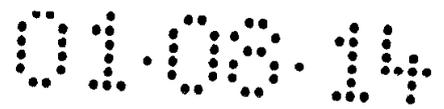
另一种化学灭菌剂是 2%的碱性戊二醛。在 25°C下戊二醛需要大约 10 小时才能通过 AOAC 杀孢子测试。由于这个曝露时间很长，使用戊二醛一般在接受消毒时要妥善处理较短的曝露时间，而不是更安全的灭菌条件。再有，戊二醛具有刺激眼睛、鼻子和喉粘膜的气味。反复曝露戊二醛，一些人会引起头痛和变态反应。由于这些原因，戊二醛不是一种令人满意的化学灭菌剂。

许多含氯的化合物能够快速地杀孢子，可以进行灭菌。例如漂白粉，其活性成分是 HOCl、HClO₂、ClO₂ 和 HCl。然而，虽然这些化学品能够迅速杀灭孢子，但是它们对于金属和弹性体有很强腐蚀性，无法在医用器具、牙科器具和其它器具的灭菌中找到任何实际的应用。

因此可以看到，对于一种用于对热敏感器具的有效、实用、安全、易得的灭菌剂，以及对于在蒸汽灭菌范围以外的所有应用就有着持续的需求。本发明的首要目标就是满足这种需求。

发明概要

本发明涉及一种室温快速灭菌剂。这是一种 pH 值为 2-6 的低气味水性灭菌剂。它同时包括 1%~30%(重量)的能够释放羟基游离基的过氧化氢和 1%~30%(重量)的水溶性有机酸，或者 C3 或更高的单羧基、二羧基、三羧基或多羧基的有机酸的盐，而且



有机酸优选丙二酸和琥珀酸，或者同时使用它们。据认为在过氧化氢和羧酸之间可能发生反应，产生会引起在环境温度(18-24℃)下和短时间(即在30分钟内)内迅速杀死细菌孢子和其它微生物的第三种化学品或条件。可以与过氧化氢一起使用的羧酸选自无味、无毒、可溶和廉价的一大类化合物。

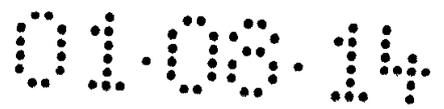
发明的详细叙述

本发明的灭菌和消毒溶液具有各式各样的用途。该溶液具有优异的灭菌和消毒性能，可以用来为精致的医用器具如内窥镜灭菌而不会对该器具的敏感部分造成损害。

本方法可以用于内窥镜这一事实是有特殊意义的，因为相对非损害性的内窥镜操作使外科手术的方法取得进展。正如在早些时候所叙述的，使用蒸汽灭菌的方法不太能迅速而可靠地为硬性或柔性内窥镜灭菌，因为内窥镜的塑料、橡胶和精确定位的玻璃镜头使其与蒸汽灭菌器的热是不相容的。而它们必须使用较低的温度和一般是较慢的方法来灭菌。这也必须使用非腐蚀性的灭菌溶液。

内窥镜只不过是可以使用本发明的组合物灭菌的器具的一个例子。所有类型的传统外科器具、显微外科器械组、麻醉装置等也可以用其处理。一般说来，本文公开的组合物可以用于为任何进入无菌组织或血管系统，或者在任何外科手术中与组织相接触的物品灭菌。如果该溶液对于这些高级的医用器具是有效的，它必然也可以用于中级和低级器具和表面的灭菌。因为该配方是比较无气味和无毒的，所以可以用它为刚刚消过毒或刚清洁过的表面灭菌，或者可以稀释该配方用来消毒而不仅是杀菌。该组合物也可以用作防腐剂用来杀灭皮肤上的芽孢。因此在用途上是多功能的。

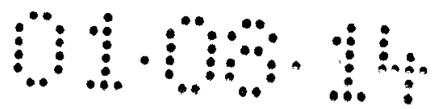
在前面已经认为，过氧化氢和过乙酸联合使用能通过标准的AOAC 灭菌测试的效果是因为“过”酸与过氧化氢一起使用大大增强了自由羟基游离基的形成过程。因此，认为必须在杀菌配方中



直接加入过氧乙酸。令人意外的是，本发明人发现，向灭菌配方中加入有毒而有不良气味的过乙酸并不是必须的。相反，按照其溶解度、无气味和无毒的性能选择的某些低级羧酸可以与过氧化氢一起使用，在环境温度下和较短的曝露时间内实现灭菌的效果。具体说来，该羧酸可以是 C_3 或更高级的单羧基、二羧基或多羧基的羧酸，碳链可长达 C_{12} ，可以是饱和或不饱和的。由于其组成，可以免去对于含有有毒化学品的复杂而昂贵装置的需求，因为使用的酸是弱有机酸，明显地降低了材料的腐蚀。结果，只要使用在本文中所叙述的水平，在所定义的水溶性有机酸和过氧化物之间就会有反应或协同的关系，即使在较低的温度下也会实现非腐蚀性灭菌。再有，这些化学品一般是廉价和无气味的，因此在包装上是经济和简单的。当然，气味小和毒性小意味着可以使用较高的浓度，也就伴随着较快的灭菌速度。比如在 $30^{\circ}\text{C}\sim 40^{\circ}\text{C}$ 或 50°C 的较高曝露温度下，需要达到灭菌效果的曝露时间甚至快于在环境温度下的曝露时间。

该组合物的第一组分是 $1\%\sim 30\%$ (重量) 的过氧化物。过氧化物的量优选为消毒溶液重量的 $1\%\sim 12\%$ ，更优选为消毒溶液重量的 $6\%\sim 10\%$ 。优选的过氧化物浓度还随着从在较低浓度的防腐到较高浓度的低温快速灭菌的不同应用而变化。当然所选择的过氧化物是最容易得到的过氧化物即过氧化氢。然而，本发明并不限于过氧化氢，也可以应用其它的过氧化物。比如包括过硼酸盐、饱和和不饱和的过链烷酸，如过乙酸、过甲酸、过丙酸等。关键的因素是它要是与弱羧酸组分相容的水溶性过氧化物。

本发明的弱羧酸组分优选较低的 C_{12} 或更短碳链羧酸的二酸，优选自丙二酸和琥珀酸。属于这类酸的例子还有苹果酸、草酸和酒石酸。这些酸，当处于适当的浓度时，是低气味的、适当溶解度的和非腐蚀性的。羧酸组分的数量一般在灭菌或消毒溶液重量的 $1\%\sim 30\%$ ，最优选为溶液组合物重量的 $1\%\sim 12\%$ ，更优选为溶液组合物重量的 $3\%\sim 6\%$ 。如同过氧化物一样，羧酸的优选浓度与理想的最终用途有关。



一般说来，以及作为一种指导，过氧化物组分的浓度应该为 0.2M~10M，优选 0.2M~4.0M。有机酸组分的浓度应该为 0.05M~4.0M，优选 0.05M~2.0M。

虽然醋酸本身由于其正常条件下的刺鼻气味是不可接受的，但是是一些醋酸在与本文中叙述的其它酸一起使用时可以成功地使用。因此，对于本发明来说，关键是存在着在本文中叙述的联合使用，或者说它们的反应产物。

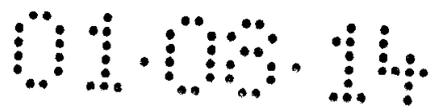
一般说来，过氧化物组分的数量和羧酸组分数量是平衡的，pH 值为 2.0~6.0，优选 3.0~5.0。

虽然只用这两个组分就可以达到适当的灭菌和消毒溶液，但本领域的专业人员理解，可以添加其它的组分。实际上，加入少量的洗涤剂如非离子或阴离子洗涤剂可以加强灭菌和消毒能力。洗涤剂的加入量可以为 0.05%~1.0%(重量)，优选 0.1%~0.5%(重量)。洗涤剂的数量应该足以加强灭菌和消毒作用，但很少引起大量泡沫的数量。

对于本领域的一般专业人员来说，适当的合成洗涤剂是已知的，但一般说来这些表面活性剂选自阴离子和非离子表面活性剂。优选非离子的具有醚键的表面活性剂比如 Laureth[®]4 或 Laureth[®]23。

烷基表面活性剂是本发明使用的一类重要的表面活性剂。烷基表面活性剂具有通式 ROSO_3M ，其中 R 是 $\text{C}_{10}\text{-C}_{24}$ 的烷基，优选具有 $\text{C}_{10}\text{-C}_{20}$ 烷基组分的烷基或羟基烷基，更优选 $\text{C}_{12}\text{-C}_{18}$ 的烷基或羟基烷基，M 是氢或阳离子，比如碱金属阳离子(如钠、钾或锂)、取代或未取代的铵阳离子，如甲基、二甲基和三甲基铵以及季铵阳离子，比如四甲基铵和二甲基吡啶盐，以及源于烷基醇胺的阳离子，如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺以及它们的混合物等。对于较低的洗涤温度(比如低于 50°C)一般优选 $\text{C}_{12}\text{-C}_{16}$ 的烷基链，而对于较高的洗涤温度(比如高于 50°C)，优选 $\text{C}_{16}\text{-C}_{18}$ 的烷基链。

烷基烷氧基硫酸盐的表面活性剂是另一类有用的阴离子表



面活性剂。这些表面活性剂是一般通式为 $RO(A)MSO_3M$ 的水溶性盐或酸，其中 R 是未取代的 $C_{10}-C_{24}$ 烷基或具有 $C_{10}-C_{24}$ 烷基组分的羟基烷基，优选 $C_{12}-C_{20}$ 的烷基或羟基烷基，更优选 $C_{12}-C_{18}$ 的烷基或羟基烷基，A 是乙氧基或丙氧基基团，m 大于 0，一般为 0.5~6，更优选为 0.5~3，M 是氢或阳离子，它们可以是比如金属阳离子(比如钠、钾、锂、钙、镁等)、铵或取代的铵阳离子。本文中烷基乙氧基化硫酸盐表面活性剂以及烷基丙氧基化硫酸盐表面活性剂是预期使用的。取代的铵阳离子的特定例子包括：甲基、二甲基、三甲基铵和季铵阳离子，诸如四甲基铵、二甲基 N-酰基哌啶(dimethyl piperidinium)和源于烷醇胺的阳离子，比如一乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺和它们的混合物。表面活性剂的例子有 $C_{12}-C_{18}$ 烷基聚乙氧基醚(1.0)硫酸盐、 $C_{12}-C_{18}$ 烷基聚乙氧基醚(2.25)硫酸盐、 $C_{12}-C_{18}$ 烷基聚乙氧基醚(3.0)硫酸盐和 $C_{12}-C_{18}$ 烷基聚乙氧基醚(4.0)硫酸盐，其中 M 一般选自钠和钾。

其它的用于洗涤目的的阴离子表面活性剂也可以包括在其混合物中。这可以包括皂的盐(包括比如钠、钾、铵以及取代的铵盐诸如一乙醇胺、二乙醇胺和三乙醇胺盐)、 C_9-C_{20} 线形烷基苯磺酸盐、 C_8-C_{22} 伯或仲烷磺酸盐、 C_8-C_{24} 的烯烃磺酸盐、磺化的多元羧酸、烷基甘油磺酸盐、脂肪酰基甘油磺酸盐、脂肪油酰基甘油硫酸盐、烷基酚环氧乙烷醚硫酸盐、石蜡磺酸盐、烷基磷酸盐、羟基乙磺酸盐如酰基羟基乙磺酸盐、N-酰基牛磺酸盐、甲基牛磺酰胺的脂肪酸酰胺、烷基琥珀酰胺酸盐和磺酰琥珀酸盐、磺酰琥珀酸盐单酯(特别是饱和的和不饱和的 $C_{12}-C_{18}$ 单酯)、磺酰琥珀酸盐二酯(特别是饱和的和不饱和的 C_6-C_{14} 二酯)、N-酰基肌氨酸盐、烷基聚糖的硫酸盐如烷基聚葡萄糖苷硫酸盐、带支链的伯烷基硫酸盐、烷基聚乙氧基羧酸盐，如通式为 $RO(CH_2CH_2O)_kCH_2COO-M^+$ 的盐，其中 R 是 C_8-C_{22} 的烷基，k

是 0~10 的整数, M 是水溶性成盐的阳离子, 以及羟基乙磺酸酯化的脂肪酸和用氢氧化钠中和的脂肪酸。其它的例子在 Schwartz, Perry 和 Berch 的《表面活性剂和洗涤剂》(Surface Active Agents and Detergents)卷 I 和卷 II 中给出。

适当的非离子洗涤剂表面活性剂一般公开在 Laughlin 等人在 1975 年 12 月 30 日注册的美国专利 3,929,678 的第 13 栏 14 行至第 16 栏 6 行, 此专利在此引作参考。下面列举的是可用的非离子表面活性剂的非限定性例子。

烷基酚的聚环氧乙烷缩聚物、聚环氧丙烷缩聚物和聚环氧丁烷缩聚物。一般优选聚环氧乙烷缩聚物。这些化合物包括具有直链或支链构形的含有 6~12 个碳原子烷基的烷基酚和环氧链烷的缩合产物。一般将这些化合物看作是烷基酚聚氧亚烷基醚(如烷基酚聚氧乙烯醚)。

脂肪醇与 1~25 摩尔的环氧乙烷的缩合产物。脂肪醇的烷基链可以是直链或直链、伯醇或仲醇, 一般含有 8~22 个碳原子。特别优选具有含 10~20 个碳原子烷基的醇与每摩尔醇 2~18 摩尔的环氧乙烷缩合的产物。

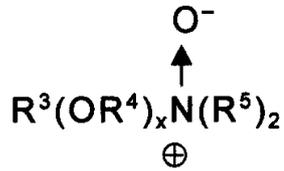
环氧乙烷与环氧丙烷-丙二醇缩合形成的亲水碱的缩合产物。这类化合物的例子包括某些 BASF 公司商品名为 Pluronic™的商品表面活性剂。

环氧乙烷与环氧丙烷-1, 2 乙二胺反应产物的缩合产物。这类非离子表面活性剂的例子包括某些 BASF 公司商品名 Tetronic™的商品表面活性剂。

半极性非离子表面活性剂是一类特定的非离子表面活性剂, 它包括含有一个 10~18 个碳原子的烷基链段和两个选自含有 1~3 个碳原子烷基和羟基烷基的水溶性氧化胺、含有一个 10~18 个碳原子的烷基链段和两个选自含有 1~3 个碳原子烷基和羟基烷基的水溶性氧化膦和含有一个 10~18 个碳原子的烷基链段和一个选自

含有 1~3 个碳原子烷基和羟基烷基的水溶性亚砷。

半极性非离子洗涤剂表面活性剂包括具有下式的氧化胺表面活性剂

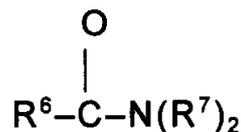


式中， R^3 是含有 8~22 个碳原子的烷基、羟基烷基或烷基苯基，或者它们的混合物； R^4 是含有 2~3 个碳原子的亚烷基或羟基亚烷基，或者它们的混合物； x 是 0~3；每个 R^5 是含有 1~3 个碳原子的烷基或羟基烷基，或者是含有 1~3 个环氧乙烷基团的聚环氧乙烷基团。 R^5 基团可以通过比如氧或氮相互连接形成环状结构。

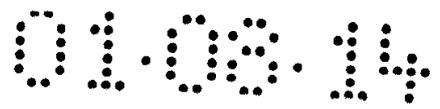
这些氧化胺表面活性剂具体包括 C_{10} - C_{18} 烷基二甲基氧化胺和 C_8 - C_{12} 烷氧基乙基二羟基乙基氧化胺。

Llenado 于 1986 年 1 月 21 日注册的美国专利 4,565,647 中公开的具有 6~30 个碳原子，优选 10~16 个碳原子的烷基聚糖，和含有 1.3~10 个，优选 1.3~3 个，最优选 1.3~2.7 个糖单元亲水基团的聚糖，比如聚糖苷。可以使用任何含有 5 或 6 个碳原子的还原糖，比如葡萄糖、半乳糖，可以用葡萄糖基链段取代半乳糖基链段。(在 2-、3-、4-等位置上任选地连接有疏水基团。这样与葡糖苷或半乳糖苷相反，给出葡萄糖或半乳糖)。糖间的键可以是，比如在后加的糖单元的一个位置与前面一个糖单元的 2-、3-、4-和/或 6-位置之间。

具有如下通式的脂肪酸酰胺表面活性剂：



式中， R^6 是含有 7~21 个，优选 9~17 个碳原子的烷基，每个 R^7 选自氢、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 羟基烷基和 $-(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_x\text{H}$ ，这里



x 为 1~3。

除了上述的以外，如果需要的话，可以使用很少数量，即以 0.01%~0.1%(重量)的腐蚀抑制剂，适当的腐蚀抑制剂可以包括已知并可以购得的，比如配合脂肪胺盐，如 N,N'-二丁基硫脲等。

优选非离子醚链接的表面活性剂，比如 Laureth®23 或 Laureth®4。

除了上面的一切以外，正如本领域的专业人员所理解的，可以使用少量的其它物质，使基础组合物在制药学上更具有特色。比如可以加入很少量的染料作为着色剂，醇作为稀释剂，以及缓冲剂等。除了如醇的稀释剂有较高的含量以外，其余的小含量一般不超过 0.001%~0.01%(重量)。

该组合物可以被用作医疗器具、牙科器具植入医疗设施、牙科设施和器械的灭菌剂，用于无生命表面的消毒，用作皮肤消毒的抗菌剂，比如用于病人术前皮肤消毒或健康人洗手，也可以用于隐形眼镜的消毒，口腔消毒或灭菌，一般可以用于常规的、中等和低水平的消毒，以及作为工业应用的灭菌剂。

该组合物的包装并不复杂。它可以以干的形式预包装，如果需要按说明在现场混合溶液使用，或者预包装成溶液是形式，理想地是双包装(一个是过氧化物组分，另一个是有机酸组分)，在使用现场混合。这样加强的新鲜度，使设施的精确度更符合说明。

给出下面的实施例是为了说明，而不是限制本发明的方法，显示出令人惊讶的结果，与醋酸相比，使用较弱的长链酸如琥珀酸可以得到满意的结果。

从历史上看，美国环保局管理杀菌剂。对于液体杀菌剂的灭菌能力(灭菌剂)测试是分析化学家协会(AOAC)杀孢子活性消毒剂测试 966.04。这个测试将在载体表面上的干燥孢子暴露在杀菌剂之下。为了作为灭菌剂制造一个标记的要求范围，杀菌剂必须在规定的暴露时间和暴露温度内，在总数为 720 个检测钢管内必须

得到 720 个灭菌钢管。在美国灭菌剂的法律定义是能够通过这个测试的化合物。在下面的测试中，单独使用过氧化物组合物与单独使用醋酸的组合物相比较，与醋酸钠组合物相比较，按照 AOAC 杀孢子测试方法，用产芽孢梭状芽孢杆菌标记的载体的灭菌能力。

表 I

配方	在 20±1°C 下暴露 30 分钟。总测试 数中(+)号钢管数	灭菌钢管的百分数
6% H ₂ O ₂ , pH 4.7	20/20	0
6% H ₂ O ₂ +0.5% 醋酸, pH 2.7	2/20	90%
0.5% 醋酸, pH 2.8	20/20	0
6% H ₂ O ₂ +0.5% 醋酸钠, pH 6.7	20/20	0
0.5% 醋酸钠, pH 7.7	20/20	0

进行一些改变重复此测试，意图杀灭 100% 的用产芽孢梭状芽孢杆菌标记的钢管。结果如下：

表 II

配方	在 20±1°C 下 暴露的分钟数	总测试数中(+) 号钢管数	灭菌钢管 的百分数
8% H ₂ O ₂ , pH 4.5	30	20/20	0
8% H ₂ O ₂ +2% 醋酸, pH 2.4	10	9/20	55%
	20	0/20	100%
	30	0/20	100%
8% H ₂ O ₂ +1% 醋酸, pH 2.6	10	10/20	50%
	20	8/20	60%
	30	0/20	100%
8% H ₂ O ₂ +0.5% 醋酸, pH 2.7	10	11/20	45%
	20	9/20	55%
	30	0/20	100%
2% 醋酸, pH 2.7	30	20/20	0

在环境条件下进行过氧化氢与醋酸、丙二酸、琥珀酸、戊二酸和柠檬酸等羧酸一起使用时快速杀孢子活性测试的比较。数据的各组合物报告在表 III 中。

表 III

使用 H_2O_2 加醋酸、丙二酸或琥珀酸的配方，对产芽孢梭状芽孢杆菌标记的陶瓷管的灭菌效果。

配方	在 $20\pm 1^\circ C$ 下 曝露的分钟数	20 个产芽孢梭状芽 孢杆菌标记管中灭 菌的百分数
8% H_2O_2 + 1% 醋酸, pH 2.5	10	50%
	20	80%
	30	100%
8% H_2O_2 + 1% 丙二酸, pH 1.8	10	0
	20	40%
	30	85%
8% H_2O_2 + 0.5% 丙二酸, pH 1.9	10	5%
	20	25%
	30	100%
8% H_2O_2 + 1% 琥珀酸, pH 2.4	10	0
	20	15%
	30	95%

用双氧水和戊二酸及柠檬酸进行进一步的测试，结果列于表 IV 和表 V 中。

表 IV

用双氧水加醋酸、戊二酸和柠檬酸的配方为孢子标记的陶瓷管的灭菌效果。

配方	pH 值	在 $20^\circ C$ 下曝 露的分钟数	灭菌钢管 的百分数
8% H_2O_2 + 0.2M 醋酸	2.4	20	100%
		30	100%
	4.3	20	100%
		30	100%
8% H_2O_2 + 0.2% 戊二酸	2.2	20	100%
		30	100%
	5.0	20	0
		30	0
8% H_2O_2 + 0.2M 柠檬酸	1.9	20	0
		30	0
	6.6	20	0
		30	0

表 V

在曝露在双氧水加醋酸、戊二酸或柠檬酸的配方之后，湿的枯草菌孢子的存活菌落数。

配方	pH 值	在20°C 下曝露 的分钟 数	在不同的稀释因子下存活的枯草菌 菌落数				
			5x10 ¹	5x10 ²	5x10 ³	5x10 ⁴	5x10 ⁵
8% H ₂ O ₂ +0.2M 醋酸	2.8	15		19	1	0	0
		30	0	0	0		
		60	0	0	0		
	4.4	15		236	121	26	1
		30	0	0	0		
		60	0	0	0		
8% H ₂ O ₂ +0.2% 戊二酸	2.6	15	CONF	CONF	CONF	265	70
		30		25	13		
		60		0	0		
	5.0	15	CONF	CONF	CONF	TNTC	101
		30		TNTC	206	39	
		60	0	0	0		
8% H ₂ O ₂ +0.2M 柠檬酸	2.0	15	CONF	CONF	CONF	TNTC	198
		30	CONF	CONF	CONF	TNTC	
		60	CONF	CONF	TNTC		
	6.4	15	CONF	CONF	CONF	CONF	283
		30	CONF	CONF	CONF	CONF	
		60	CONF	CONF	CONF		

CONF=融合=超过 1000 个菌落全部接触在一起(融合)。

TNTC=数字太多无法计数=300~1000 个菌落/板。

下面表 VI 的实施例比较了用双氧水加醋酸、丙二酸或琥珀酸杀灭枯草菌孢子的速度。测试方法是悬浮的湿枯草菌孢子(不在载体上)。这是一种能够比定性测试(灭菌或未灭菌)更为精确地进行比较的定量测试。

表 VI

配方号	配方说明	pH 值	D 值(分)
1	8% H_2O_2 +0.2M(1.2%)醋酸	pH 2.7	7.5
2	8% H_2O_2 +0.2M(1.2%)醋酸	pH 4.2	8.5
3	8% H_2O_2 +0.2M(2.1%)丙二酸	pH 1.8	8.5
4	8% H_2O_2 +0.2M(2.1%)丙二酸	pH 3.0	7.8
5	8% H_2O_2 +0.2M(2.4%)琥珀酸	pH 2.4	6.0
6	8% H_2O_2 +0.2M(2.4%)琥珀酸	pH 4.2	9.0

*D 值是杀死 $4\log_{10}$ 枯草菌数的时间再除以 4。

一般性的结论是，结合使用 8% 的双氧水和醋酸、丙二酸或琥珀酸意外地具有大致相同的杀死悬浮(湿)枯草菌孢子的速度。酸性较大的 pH 值为 2-3 的杀死速度比酸性更小的 pH 值大于 4 的杀死速度快得多。

表 VII 和表 VIII 的测试表明了测量的在浓度递增的醋酸或琥珀酸加 8% 的双氧水和杀死枯草菌湿孢子速度之间的关系。该测试使用了枯草菌湿孢子的悬浮液，测试对于不同的配方存活孢子与暴露时间的关系，这是一种定量的测试，能够比 AOAC 杀孢子测试更好地测试配方之间微小的差别。所有的测试都是在 $20\pm 1^\circ C$ 下进行的。

醋酸：

用醋酸进行配方测试，D 值的结果如下：

表 VII

配方号	配方说明	pH 值	D 值
1	8% H_2O_2 1.0M(6%)醋酸 0.5%BioTerge AS-40	4.2	小于 3 分
2	8% H_2O_2 0.5M(3%)醋酸 0.5%BioTerge AS-40	4.2	3.5 分
3	8% H_2O_2 0.25M(1.5%)醋酸 0.5%BioTerge AS-40	4.3	3.75 分
4	8% H_2O_2 0.125M(0.75%)醋酸 0.5%BioTerge AS-40	4.3	4.0 分

BioTerge 是 Stepan 公司的商品牌号，是烯烴磺酸钠用琥珀酸进行配方测试，D 值如下在表 VIII 中：

表 VIII

配方号	配方说明	pH 值	D 值
1	8% H_2O_2 1.0M(11.8%)琥珀酸 0.5%BioTerge AS-40	4.3	小于 3 分
2	8% H_2O_2 0.5M(5.9%)琥珀酸 0.5%BioTerge AS-40	4.2	3.5 分
3	8% H_2O_2 0.25M(2.95%)琥珀酸 0.5%BioTerge AS-40	4.2	3.5 分
4	8% H_2O_2 0.125M(1.47%)琥珀酸 0.5%BioTerge AS-40	4.2	3.0 分

正如在表 VII 和表 VIII 所显示的，在相等的摩尔数和相同 pH=4.2 下，在与 8% 的双氧水及 BioTerge AS-40 一起使用时，醋酸和琥珀酸在增强杀孢子方面没有多大的差别。

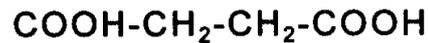
因为覆盖了从高达 1.0M 到低达 0.125M 的范围，差别达到 8 倍，杀孢子的速度从最慢的 4.0 分钟到最快的 3.0 分钟，变化很小。对于 1.0M 的醋酸或琥珀酸，变化是一致的，总是显示出比较低浓度更快的杀孢子速度，但是变化很小。

8%的双氧水(2.35M)加 1%(0.17M)醋酸，或者加 0.2M 醋酸在 pH=2.5 下(所有的醋酸都呈酸的形式)，或者在 pH=4.3(一半醋酸呈酸的形式，一半是醋酸钠的形式)，在 $20\pm 1^\circ\text{C}$ 下，在 30 分钟内杀死产芽孢梭状芽孢杆菌体和枯草菌的孢子。在 15 分钟内，在较低的 pH 值(2.5)下比在较高的 pH 值(4.3)下有更多的枯草菌孢子被杀死，但是对于两个 pH 值，在 30 分钟内完全杀死。

8%的双氧水加 0.5%的丙二酸或 0.5%的琥珀酸



丙二酸



琥珀酸

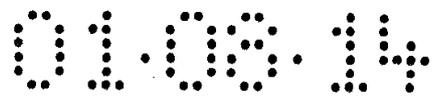
在 $20\pm 1^\circ\text{C}$ 下，在 30 分钟内，在 pH 值为 1.8–2.4 的范围内都能杀死用产芽孢梭状芽孢杆菌体标记的陶瓷管。

8%的双氧水加 0.2M 的戊二酸($\text{COOH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-COOH}$)的活性比琥珀酸低，但比柠檬酸高。8%的双氧水加 0.2M 的戊二酸在 $20\pm 1^\circ\text{C}$ 下，在 60 分钟内，在 pH 值为 2.2–2.6 的范围内都能杀死枯草菌，但是在 pH=5.0(这时一半戊二酸以酸的形式存在，一半以钠盐的形式存在)就不行。

8%双氧水加 0.2M 柠檬酸，即 $\text{COOH-CH}_2\text{-CHCOOH-CH}_2\text{-COOH}$ ，在 $20\pm 1^\circ\text{C}$ 下，在 60 分钟内，无论在 pH=2.0 还是 pH=6.4 完全不能杀死枯草菌湿孢子。与此类似，8%的双氧水加 0.2M 柠檬酸在 pH=1.9 或 pH=6.6 时在 $20\pm 1^\circ\text{C}$ 下，将不能杀死任何产芽孢梭状芽孢杆菌体。

如上的测试导致了如下的观察意见：

由于过乙酸(CH_3COOOH)和醋酸(CH_3COOH)具有类似的化



学结构，进行了初始的测试。测试了下面的配方(1)6%的 H_2O_2 ， $\text{pH}=4.7$ ，(2)6%的 $\text{H}_2\text{O}_2+0.5\%$ 醋酸， $\text{pH}=2.7$ ，(3)6%的 $\text{H}_2\text{O}_2+0.5\%$ 醋酸钠， $\text{pH}=6.7$ ，(4)0.5%的醋酸， $\text{pH}=2.8$ ，以及(5)0.5%的醋酸钠， $\text{pH}=7.7$ 。按照 AOAC 杀孢子测试 966.04 方法，在 $20\pm 1^\circ\text{C}$ 下在 30 分钟内，将用 10^6 产芽孢梭状芽孢杆菌标记的未镶边陶瓷管暴露在如上的 5 个配方中。在总数为 20 的孢子标记管中，当暴露在 6%的 $\text{H}_2\text{O}_2+0.5\%$ 醋酸(上面的配方 2)时，有 18 个被灭菌。当类似地暴露在其他的配方下时 20 个当中没有(0 个)被灭菌。

在总数 20 个管中有两个没有被上述的配方 2 灭菌。下面的测试是增加 H_2O_2 和醋酸的浓度，测试对产芽孢梭状芽孢杆菌标记干管的灭菌作用。在 $20\pm 1^\circ\text{C}$ 下，在 20 分钟内，8%的 $\text{H}_2\text{O}_2+2\%$ 醋酸能够灭菌，在 $20\pm 1^\circ\text{C}$ 下，在 30 分钟内，8%的 $\text{H}_2\text{O}_2+1\%$ 醋酸，以及 8%的 $\text{H}_2\text{O}_2+0.5\%$ 醋酸也能够灭菌。

然后扩大上述的测试以确定其他的二元或多元弱羧酸能否与 H_2O_2 协同用于快速杀孢子活性。测试的二元羧酸是丙二酸($\text{COOH}-\text{CH}_2-\text{COOH}$)和琥珀酸($\text{COOH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$)。在 $20\pm 1^\circ\text{C}$ 下，在 30 分钟内，8%的 $\text{H}_2\text{O}_2+1\%$ 醋酸， $\text{pH}=2.5$ 可以灭菌，在 $20\pm 1^\circ\text{C}$ 下，在 30 分钟内，8%的 $\text{H}_2\text{O}_2+1\%$ 丙二酸， $\text{pH}=1.8$ 能够杀灭 20 个管中的 17 个，在 $20\pm 1^\circ\text{C}$ 下，在 30 分钟内，8%的 $\text{H}_2\text{O}_2+0.5\%$ 琥珀酸，在 $\text{pH}=2.4$ 能够杀灭 20 个管中的 19 个。测试的是在陶瓷试管上的产芽孢梭状芽孢杆菌。

双氧水加弱羧酸得到 pH 值为 2-3 的配方。然而，通过将其 pH 值制成其分子一半是酸形(CH_3COOH)，一半是共轭碱(CH_3COO^-)的形式，这些羧酸可以作为缓冲剂。这些较高的 pH 值($\text{pH}=4-5$)会比较低的 pH 值更能与材料相容。在 $\text{pH}=1.9$ 或

pH=6.6 下, 8%的 $\text{H}_2\text{O}_2+0.2\text{M}$ 的柠檬酸(三元羧酸)不能杀灭产芽孢梭状芽孢杆菌标记的试管, 在 $20\pm 1^\circ\text{C}$ 下, 在 30 分钟内, 8%的 $\text{H}_2\text{O}_2+0.2\text{M}$ 戊二酸($\text{COOH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$)能够灭菌, 但是在 pH=5.0 时就不能。在 $20\pm 1^\circ\text{C}$ 下, 在 30 分钟内, 8%的 $\text{H}_2\text{O}_2+0.2\text{M}$ 琥珀酸($\text{COOH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$)在 pH=1.8 和 pH=3.0 都能够灭菌。在 $20\pm 1^\circ\text{C}$ 下, 在 30 分钟内, 8%的 $\text{H}_2\text{O}_2+0.2\text{M}$ 醋酸, 在 pH=2.7 和 pH=4.2 时也都能够灭菌。这些研究都是针对产芽孢梭状芽孢杆菌标记的试管。

使用这些配方针对在陶瓷管上的呈干孢子形式或在悬浮液中呈湿孢子的枯草菌孢子进行了研究。对枯草菌得到的结果和对产芽孢梭状芽孢杆菌的结果上一致的, 结果如下: 在 $20\pm 1^\circ\text{C}$ 下, 在 60 分钟内, 8%的 $\text{H}_2\text{O}_2+0.2\text{M}$ 柠檬酸, 在 pH=2.0 和 pH=6.4 时不能够杀灭枯草菌孢子。在 $20\pm 1^\circ\text{C}$ 下, 在 30 分钟内, 8%的 $\text{H}_2\text{O}_2+0.2\text{M}$ 醋酸(在 pH=2.7 或 pH=4.2)能够杀灭湿的或干的枯草菌。8%的 $\text{H}_2\text{O}_2+0.2\text{M}$ 丙二酸, 在 pH=1.8 下比在 pH=3.0 下杀死枯草菌湿孢子要快。8%的 $\text{H}_2\text{O}_2+0.2\text{M}$ 琥珀酸在 pH=2.4 下可以杀死枯草菌的湿孢子或干孢子, 但是在 pH=4.2 下效果要差。8%的 $\text{H}_2\text{O}_2+0.2\text{M}$ 戊二酸, 在 pH=2.6 下比在 pH=5.0 下杀死枯草菌湿孢子要快更有效。下面叙述个别的测试结果。

此实施例比较了 H_2O_2 +醋酸、丙二酸或琥珀酸配方的杀枯草菌孢子的速度。该测试方法使用了在悬浮液中(无载体)的枯草菌湿孢子。这是一种定量的测试, 它使得配方的比较比定性方法(灭菌或不灭菌)如 AOAC 杀孢子测试更精确。开始时的枯草菌细胞数很高, 为 3.1×10^8 个细胞。在 $20\pm 1^\circ\text{C}$ 下, 需要 60 分钟的曝露时间能够杀死所有这些细胞。

结果如下:

表 IX

配方号	配方说明	pH 值	D 值(分)
1	8% H_2O_2 +0.2M(1.2%)醋酸	pH2.7	7.5
2	8% H_2O_2 +0.2M(1.2%)醋酸	pH4.2	8.5
3	8% H_2O_2 +0.2M(2.1%)丙二酸	pH 1.8	8.5
4	8% H_2O_2 +0.2M(2.1%)丙二酸	pH 3.0	7.8
5	8% H_2O_2 +0.2M(2.4%)琥珀酸	pH 2.4	6.0
6	8% H_2O_2 +0.2M(2.4%)琥珀酸	pH 4.2	9.0

*D 值是杀死 $4\log_{10}$ 枯草菌数的时间再除以 4。

一般的结论是，8% H_2O_2 +醋酸、丙二酸或琥珀酸对于在悬浮液中的枯草菌(湿)孢子具有大体相同的杀灭速度。pH 值为 2-3 的酸性较强的酸比 pH 值为 4 的酸性较弱的酸杀灭得更快。

其次，将 8% H_2O_2 的三个配方 (pH=2.00 的琥珀酸配方、pH=4.35 的琥珀酸配方和 pH=4.23 的醋酸配方)放入带有松开-固定塑料盖的塑料皿中。在环境温度($22\pm 2^\circ C$)下，将不同组合的不锈钢器具、内窥镜零件和呼吸保健设备浸入到各配方中 14 天。也研究两种商品消毒剂(2%的碱性戊二醛和 0.25%的在 15%异丙醇中的季铵化合物)作为比较。

在 H_2O_2 配方中、连续浸泡 14 天以后，优质的 Sklarlite®不锈钢器具的质量没有发生变化。廉价的电镀较差的器具被三个 H_2O_2 配方所锈蚀。通过比较，优质的 Sklarlite®不锈钢器具被 2%的碱性戊二醛轻度锈蚀，被醇类消毒剂严重锈蚀。例外的是，内窥镜零件和呼吸保健设备对于任何的 H_2O_2 +羧酸配方都不显示变化。下面报道测试的详细细节。

这些实施例的研究限制在对材料相容性的肉眼观测，使用的配方如前面所述。具体说来，使用的配方是：

#1 配方**8% H_2O_2** **0.5M 醋酸****0.25%的 Bio-Terge AS-40 洗涤剂****0.25MNaOH**

用美国药典纯去离子水配置

pH=4.23**#2 配方****8% H_2O_2** **0.5M 琥珀酸****0.25%的 Bio-Terge AS-40 洗涤剂****0.5M NaOH**

用美国药典纯去离子水配置

pH=4.35**#3 配方****8% H_2O_2** **0.5M 琥珀酸****0.25%的 Bio-Terge AS-40 洗涤剂**

用美国药典纯去离子水配置

pH=2.00

材料被浸泡在上述的测试配方中，或者浸泡在如下的液体中：

0.25%的氯化季胺盐在 15%异丙醇中的溶液，或者**2%的碱性戊二醛。**

浸泡的物体是：

8 个带有松开-固定塑料盖的 Cambro 塑料皿；**5 个 Sklarlite®不锈钢 Halsted Mosq. STR 5”****止血器。Sklar 医院分类号#23-2105，新的；**

3 把不良电镀的廉价剪刀，但是在良好的条件下没有锈蚀；

一套呼吸保健装置：

一件 Y 形塑料接头

一件面罩

气管内插管

一段兰色胶乳呼吸袋

两套内窥镜零件，第一套是：

插管、弯曲橡胶件、活组织检查管、可折叠内径约 1/3 英寸的接头、内径约 1/2 英寸的硬接头和直径约 1/2 英寸的盖。

第二套是插管、弯曲橡胶件、活组织检查管、直径约 1/2 英寸的硬接头、直径约 1/2 英寸的盖和带有不锈钢开孔的直径约 1/2 英寸的盖。

在开始时，所有的零件都是新的或处于良好条件下。

将 200mL 消毒剂和各种器具、零件和装置被放入 8 个塑料皿中。盖上塑料皿，在环境温度下($22\pm 2^{\circ}\text{C}$)放置 14 天。在整个 14 天内，在不同的时间间隔进行观察，结果报道在下面表 X 中。

结果：

表 X

材料相容性观察

消毒剂	器具	在消毒剂中的曝露时间				
		第2天	第3天	第6天	第9天	第14天
2%碱性戊二醛	止血器	N.C.	N.C.	N.C.	铰接处稍锈	铰接处稍锈
0.25%氯化季胺盐在 15%异丙醇中的溶液	止血器	N.C.	铰接处 2-3mm 锈斑	铰接处 较多锈	铰接处较 多锈	铰接处较 多锈
#1 配方						
8% H_2O_2	止血器	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.
0.5M 醋酸						
0.25%BioTerge AS-40	剪刀	N.C.	N.C.	轻微 变暗	把手和铰 接处变暗	把手和铰 接处变暗
0.25M NaOH pH=4.23						

#3 配方

8% H_2O_2	止血器	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.
0.5M 琥珀酸						
0.25%BioTer ge AS-40 pH=2.00	剪刀	N.C.	N.C.	轻微 变暗	把手和铰 接处变暗	把手和铰 接处变暗

#2 配方

8% H_2O_2	止血器	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.
0.5M 琥珀酸						
0.25%BioTer ge AS-40 0.5M NaOH pH=4.35	剪刀	N.C.	铰接 处轻 微变 暗	轻微 变暗	把手和铰 接处变暗	把手和铰 接处变暗

#2 配方

8% H_2O_2	Y形接头	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.
0.5M 琥珀酸	面罩	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.
0.25%BioTer ge AS-40 0.5M NaOH pH=4.35	气管内插管 呼吸管	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.

#3 配方

8% H_2O_2	插管	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.
0.5M 琥珀酸	活组织检查管	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.
0.25%BioTer ge AS-40 pH=2.00	弯曲橡胶件 可折叠接头 硬接头 硬盖	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C. 破碎 N.C. N.C.

#2 配方

8% H_2O_2	插管	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.
0.5M 琥珀酸	活组织检查管	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.
0.25%BioTer ge AS-40 0.5M NaOH pH=4.35	弯曲橡胶件 硬盖 硬接头 带有不锈钢 开孔的硬盖	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C. N.C. N.C. N.C.

N.C.=无变化

正如在表 X 中的数据所看到的，对于优质的 Sklarlite®器具，配方 1、2 和 3 不会引起任何变化。这些配方对于不良电镀的器具会造成变暗。pH=2.00 的 8%双氧水，琥珀酸配方引起比其它两个配方更严重的变暗。

作为比较，2%的碱性戊二醛引起优质的 Sklarlite®止血器少量锈蚀，0.25%的氯化季胺盐在 15%异丙醇的溶液引起 Sklarlite®止血器较多锈蚀。

pH=2.00 的 8%双氧水，琥珀酸配方引起一个零件，即可折叠内窥镜接头的严重破裂，轻轻一压它就破碎。不知道这个偏差是否是由于这个单个的零件的弹性体的本性造成的。然而，在测试的过程中，没有其他的零件受到琥珀酸配方的损伤。

配方 2 和 3 对于其他的内窥镜零件不引起任何明显的变化。对于呼吸保健设备，配方 2 也不引起任何明显的变化。

虽然还没有希望找到是什么理论支配本发明的工作，但是上面的实施例中的数据表明，特别是在过氧化氢和某些所述的羧酸之间有着明显的反应和协同关系。很可能将如下的说法延伸到过氧化氢，即释放出在环境温度下(18-24°C)引起快速杀死细菌孢子和所有其它微生物的氢氧游离基。用不着加热，可以在 30 分钟内实现灭菌。还可以看出，反应产物可以就地生成，它们可以被分离，而且本身被用作快速灭菌剂，因此本发明期待这样的实施方案是在其范围之内。

因此可以看到，本发明实现了它所陈述的所有目标。