

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200480035630.7

[51] Int. Cl.

A01N 59/00 (2006.01)

A01N 37/36 (2006.01)

A01N 31/02 (2006.01)

A61K 31/19 (2006.01)

A61K 33/08 (2006.01)

A61K 33/26 (2006.01)

[43] 公开日 2007年1月3日

[11] 公开号 CN 1889843A

[51] Int. Cl. (续)

A61K 33/30 (2006.01)

A61K 33/34 (2006.01)

A01N 59/16 (2006.01)

A01N 59/20 (2006.01)

[22] 申请日 2004.12.2

[21] 申请号 200480035630.7

[30] 优先权

[32] 2003.12.3 [33] GE [31] AP2003005325

[32] 2004.11.26 [33] GE [31] AP8516

[86] 国际申请 PCT/GE2004/000006 2004.12.2

[87] 国际公布 WO2005/053714 英 2005.6.16

[85] 进入国家阶段日期 2006.6.1

[71] 申请人 瓦洛迪亚·帕迪乌拉什维里

地址 格鲁吉亚第比利斯

共同申请人 塔马兹·亚纳什维里

[72] 发明人 瓦洛迪亚·帕迪乌拉什维里

塔马兹·亚纳什维里

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司

代理人 陶家蓉

权利要求书 2 页 说明书 8 页 附图 2 页

[54] 发明名称

药物组合物、获得方法及其用途

[57] 摘要

发明涉及医药领域，用作药物、兽药中、生物、药物和食品工业中、家用、浴室、公共厕所、美容沙龙等使用的消毒组合物。可用于治疗，作为抗菌剂。技术结果是建立生产简单、廉价和具有高消毒和抗菌性质的无害药物组合物，药物组合物含有弱硝酸、氨合成催化剂废弃残余物(与其它化合物混合的不少于 50% 的镜铁矿)、柠檬酸、乙醇、芳香剂和水。以质量%计，各组份比：弱硝酸 0.3 - 10.0；氨合成催化剂废弃残余物 0.1 - 5.0；柠檬酸 0.1 - 2.0；乙醇 0.1 - 5.0；芳香剂 0.05 - 0.1；余量的水。

1.一种含有弱无机酸、无机物盐和溶剂的药物组合物，其特征在于，作为有机酸使用弱硝酸，作为无机物盐使用氨合成催化剂废弃残余物，所述氨合成催化剂废弃残余物含有与其他化合物混合的不少于 50%的镜铁矿，作为溶剂使用水和乙醇，其中所述溶液还含有柠檬酸和芳香剂，组份比以质量%计，如下：

弱硝酸	0.3-10.0
氨合成催化剂废弃残余物	0.1-5.0
柠檬酸	0.1-2.0
乙醇	0.1-5.0
芳香剂	0.05-0.1
水	余量。

2.如权利要求 1 所述的药物组合物，其特征在于，所述氨合成催化剂废弃残余物含有铁、铬、镁、锌、铜和其它元素的氧化物。

3.如权利要求 1、2 所述的药物组合物，其特征在于，所述氨合成催化剂废弃残余物含有不少于 50%的镜铁矿。

4.一种获得权利要求 1-3 所述的药物组合物的方法，使弱无机酸、无机物盐和溶剂相互作用，其特征在于，作为无机酸使用硝酸，作为盐使用氨合成催化剂废弃残余物，作为溶剂使用水和乙醇，在其中加入柠檬酸和芳香剂，其中首先将氨合成催化剂废弃残余物和柠檬酸与乙醇混合，直到获得均匀物质，然后加入弱硝酸，用水稀释，加热并置于压力下，直到获得透明部分，然后除去沉淀剂，加入芳香剂，组份比以质量%计，各组份比如下：

弱硝酸	0.3-10.0
氨合成催化剂废弃残余物	0.1-5.0
柠檬酸	0.1-2.0
乙醇	0.1-5.0
芳香剂	0.05-0.1
水	余量。

5.如权利要求 4 所述的方法，其特征在于，药物组合物的组分的混合和相互作用

用是在密闭系统中进行的，例如，在反应器或相似的技术仪器中。

6.如权利要求4和5所述的方法，其特征在于，反应器中的过程在25-90°C和 1.013×10^4 - 1.013×10^5 帕斯卡压力下进行。

7.用权利要求4、5、6所述的方法获得的权利要求1、2、3所述的药物组合物。

8.权利要求1、2、3所述的药物组合物作为消毒剂的用途。

9.使用作为消毒剂的药物组合物，对表面进行处理的方法，其特征在于，用权利要求1、2、3的药物组合物进行处理。

10.使用作为消毒剂的药物组合物，对表面进行处理的方法，其特征在于，用权利要求4、5、6的方法获得的药物组合物进行处理。

11.使用作为消毒剂的药物组合物，对表面进行处理的方法，其特征在于，用根据权利要求4、5、6的方法获得的权利要求1、2、3的药物组合物进行处理。

12.如权利要求9、10、11所述的方法，其特征在于，通过滴加至完全覆盖，或用湿抹布清洁，或气溶胶喷雾，或冲洗直到完全湿润处理被污染的表面。

13.权利要求1、2、3所述的药物组合物作为抗菌剂的用途。

14.如权利要求13所述的用途，通过用湿抹布清洁表面，或喷射气溶胶，或施加湿润绷带进行。

药物组合物、获得方法及其用途

本申请中提出的发明涉及医药领域，并用作医药、兽医、生物学、药物和食品工业、家用等的消毒剂。可用于治疗目的。作为抗菌剂。

如已知的，消毒剂和抗菌剂广泛应用于医院和其它保健机构的表面抗微生物处理。它们被广泛应用于预防感染性疾病和医院感染。

常规抗微生物物质可以被分成三组：1)用于破坏环境中微生物的消毒剂；2)用于局部抵抗伤口、皮肤和粘膜中的微生物的抗菌剂；3)用于治疗感染性疾病的化学和治疗剂。

消毒剂的一般范围更广泛。它们代表了一类化学药剂，其能够在一定范围内破坏或停止微生物在活生物体、或在一些物质中、或在其表面的生长。

本申请中介绍的药剂具有强消毒性以及充分的抗菌性。

已知许多消毒剂具有上述特性(Pharmaceutic and Therapeutic Reference Book, TRINUS F. P., p. 453, 477)。例如硼酸或水杨酸(silicum)，以及基于它们制备的不同种类的消毒和抗菌剂。其在受感染表面的抗微生物作用机制是通过建立酸环境调控的。由于微生物细胞侵入，它们被分解，并导致在其中(微生物细胞内)蛋白结合和沉淀(蛋白变性)。这些酸可被认为是弱消毒剂。

另一种已知的消毒剂(苏联创作者证书 N1172514 A01N37/02)是通过在混合过氧化氢和甲酸的过程中，用具有某种波长的紫外光辐照获得的。

该方法的缺陷是用紫外光对混合成分进行辐照操作的技术复杂，因此需要特殊的装置和仪器。另外，紫外辐照对活生物体有负作用。实行该方法时，涂用甲酸和过氧化氢导致人皮肤灼伤，因此需要使用单独的保护措施。

另一种广泛传播的消毒剂是“Lysoformin-3000”(Methodological Instructions of Using “Lysoform 3000”, Dr. Hans Rosemann GmbH)。它含有戊二醛、葡糖醛、二癸基二甲基氯化胺和加到其中的活性成分、氧化抑制剂、稳定剂、着色剂和赋形剂、获得该消毒剂的技术过程非常复杂。同时，在施用前，需要遵守严格的安全措施来保护呼吸道、皮肤和眼睛。施用该溶液后，宜用肥皂水清洁所有

的东西并用蒸馏水清洁两次。同时，消毒溶液必须储藏在暗处、通风储藏室和一般用途得不到的地方，因为它有自燃性质。考虑对维护人员的毒性，使用该溶液是危险的。

已知消毒剂“Pharmadez”含有过氧化氢和氟化钾，在其中加有促进剂(互联网：<http://www.farmahim.ru>，制剂“Farmadez”，2002.05.20)。值得注意的是，所述消毒剂实现最终目标的作用时间是60-120分钟，与其它消毒剂相比更长。同时，必须注意过氧化氢和氟化钾的侵蚀，其混合产生侵蚀性很强和有毒的物质，例如导致中毒和灼伤的氟酸。因此，需要观察并使用其安全标准和措施。它们也需要特殊的储藏环境。

这里必须特别指出，现有类似物(Pharmaceutic and Therapeutic Reference Book, TRINUS F. P., p. 453, 477; Methodological Instruction of Using "Lysoform 3000", Dr. Hans Rosemann GmbH; 互联网<http://www.farmahim.ru>，制剂“Farmadez”，2002.05.20)作为抗菌剂的用途是我们未知的。

本发明的目的是建立一种生产简单、廉价和具有高消毒和抗菌性质的无害药物组合物。

提出的发明的本质是一种药物组合物，它含有弱无机酸、无机物的盐和溶剂；作为无机酸使用弱硝酸，作为无机物盐使用氨合成催化剂废弃残余物，它含有与其它化合物混合的不少于50%的镜铁矿；作为溶剂使用了水和乙醇。此外，还在溶液中加入柠檬酸芳香剂。该组合物以下列组分比存在(质量%)：

弱硝酸	0.3-10.0
氨合成催化剂废弃残余物	0.1-5.0
柠檬酸	0.1-2.0
乙醇	0.1-5.0
芳香剂	0.05-0.1
水	余量

一种获得该药物组合物的方法的特征是，首先将氨合成催化剂废弃残余物(含有其他混合物和不少于50%的镜铁矿)和混合柠檬酸与乙醇，直到形成均匀物质，然后加入弱硝酸和水。此后加热溶液并在压力下静置，直到获得透明部分。纯化除

去沉淀，加入芳香剂。以下列组分比(质量%)获得该药物组合物：

弱硝酸	0.3-10.0
氨合成催化剂废弃残余物	0.1-5.0
柠檬酸	0.1-2.0
乙醇	0.1-5.0
芳香剂	0.05-0.1
水	余量

本发明的药物组合物用于消毒。其具有显著的高化学稳定性。

通过本药物消毒溶液，用下列方法进行表面消毒：滴上直到完全覆盖，或用湿抹布清洁、或气溶胶喷雾、或冲洗直到完全湿润。为此，使用下列组分比(重量%)弱硝酸、含有与其它化合物混合的不少于 50%的镜铁矿氨合成催化剂废弃残余物、柠檬酸、乙醇、芳香剂和水的药物组合物：

弱硝酸	0.3-10.0
氨合成催化剂废弃残余物	0.1-5.0
柠檬酸	0.1-2.0
乙醇	0.1-5.0
芳香剂	0.05-0.1
水	余量

本申请中的药物组合物用作处理皮肤不显著创伤的抗菌剂。

用如下方法获得提出的药物组合物：

取占总体积 0.1-5.0%的氨合成催化剂废弃残余物和占总体积 0.1-2.0%的柠檬酸，与占总体积 0.1-5.0%的乙醇混合，然后在混合物中加入占总体积 0.3-10.0%的弱硝酸，加入水直到 100%。上述所有的再混合一次，25-90℃加热，置于 1.013×10^4 - 1.013×10^5 帕斯卡压力下，直到获得透明部分。将该透明部分倾倒入另一个容器。再加入芳香剂。在溶液制备过程中发生的活化和催化过程实现了均匀和活性混合物。同时，混合物具有良好的湿润特性。制备经济。

在制备目标药物组合物时，使用少于或超过极限值的加入成分将对获得的消毒剂质量或使用条件有负作用。

药物组合物中所含的物质之一，例如弱硝酸是基于浓酸计算的。弱硝酸量少

于 0.3% 降低杀菌和杀病毒性质，而高于 10% 对混合物质量和性质具有负作用。

氨合成催化剂废弃残余物量少于 0.1% 导致获得的终产物不稳定和效力低，高于 5.0% 的量使得分离的沉淀物量增加，而不会改善化合物的质量。应注意的是，废弃催化剂已丧失催化性质，并与组合物组分结合显示非常有效的消毒性质。虽然使用未曾使用的催化剂，与已使用的催化剂比较，显示不同(效果更差)的消毒性。

取量少于 0.1% 的柠檬酸不能有效活化该化合物，而 2.0% 以上导致溶液 pH 剧烈改变。

取量少于 0.1% 的乙醇对于溶剂功能是不够的，而超过 5.0% 的量由于导致稀释降低了最终产物的效力，同时增加了不必要的支出。

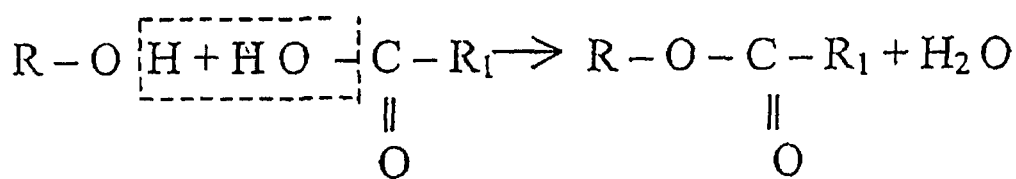
作为芳香剂，使用那些不改变组合物性质，并同时具有美好香味的化合物。

为了获得均匀化合物，用普通的水作为溶剂。

为了获得药物组合物，使用单价醇溶液——乙醇。使用该组的其它代表例将得到类似的技术效果，但我们避免用它们，因为它们有毒。本发明的目的是获得安全的通用消毒剂。

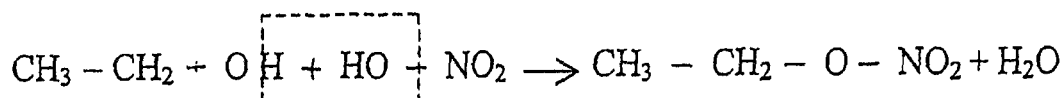
我们使用的有机酸，柠檬酸，代表了三价羟酸。用单价或二价有机酸是不可取的，因为它们会和硝酸反应，得到轻易可燃和爆炸的物质。

在本方法制备的药物组合物中，发生酯化，同时获得了具有非常稳定作用的化合物。根据框图模型进行了酯化：从酸取羟基，醇取氢。两种酯化过程都是可逆的。



乙醇 柠檬酸 混合酯 水

乙醇和柠檬酸反应，结果得到水和混合酯。



乙醇 硝酸 硝酸乙酯 水

乙醇和硝酸产生水和混合酯。

混合酯容易水化。在水中，它们分解成原来的成分。由于酯化的不可逆性质，最终发生化学平衡。

在反应器或相似的技术装备中获得药物组合物。溶液置于反应器中，25-95℃温度下加热，置于 1.013×10^4 - 1.013×10^5 帕斯卡压力下，直到获得透明部分。

在反应器中发生等容过程。在自动化模式的该过程中，调节了其中溶液的体积、温度、密度、pH 和压力。其比例是稳定值。

用化学过程的成分填充反应器至 70% 体积。在使用反应器时消耗较少的原料和能源。

下列详述了获得药物组合物的方法的具体实施例。

实施例 1

取 0.1% 氨合成催化剂废弃残余物和 0.1% 柠檬酸，在容器中与 0.1% 乙醇混合，加入 0.3% 弱硝酸，用水填充至 100%，混合所有上述物质，75℃ 加热并在 7.0×10^4 帕斯卡压力下静置，直到获得透明部分。将透明部分倒入独立容器中。获得的物质对被细菌饱和的生理溶液的 6 小时的作用在 20 分钟内杀死了 100% 的细菌和病毒。

实施例 2

取 1.0% 氨合成催化剂废弃残余物和 0.8% 柠檬酸，在容器中与 1.0% 乙醇混合，加入 1.5% 弱硝酸，用水填充至 100%，混合所有上述物质，55℃ 加热并 7.0×10^4 帕斯卡压力下静置，直到获得透明部分。将透明部分倒入独立容器中。获得的物质对被细菌饱和的生理溶液的 6 小时的作用在 5 分钟接触后杀死了 100% 的细菌，在 20 分钟内杀死了 100% 病毒。

实施例 3

取 1.5% 氨合成催化剂废弃残余物和 0.1% 柠檬酸，在容器中与 2.5% 乙醇混合，加入 5.0% 弱硝酸，用水填充至 100%，混合所有上述物质，45℃ 加热并 4.0×10^4 帕斯卡压力下静置，直到获得透明部分。将透明部分倒入独立容器中。获得的物质对被细菌饱和的生理溶液的 6 小时的作用在 5 分钟接触后杀死了 100% 的细菌，和在 10 分钟内杀死了 100% 病毒。

实施例 4

取 5.0%氨合成催化剂废弃残余物和 2.0%柠檬酸，在容器中与 5.0%乙醇混合，加入 10.0%弱硝酸，用水填充至 100%，混合所有上述物质，35℃加热并 4.0×10^4 帕斯卡压力下静置，直到获得透明部分。将透明部分倒入独立容器中。获得的物质对被细菌饱和的生理溶液的 6 小时的作用在 5 分钟内提供了 100%的杀细菌和杀病毒作用。

可用几种方法使用组合物对表面消毒。在一些情况下，使用气溶胶法改善了消毒用途的技术过程。

在用消毒溶液处理物体表面之前，必须用一般常规方法清洁任何机械和有机污染。

用作消毒溶液的本药物组合物与现有的不同，在于它能方便的从表面清除高分子有机物质(脂肪、蛋白、碳水化合物等)，并与之结合，使之变硬，而在相同情况下，现存同类物使，这些高分子有机物质溶解，从而污染工作溶液，使得同类的消毒溶液不能用于进一步消毒和使用。

就我们而言，可用简单的实验室方法过滤消毒溶液，从而分离变硬的有机物质，从而能再次使用该溶液。

根据作用和稀释条件，本消毒剂对下列种类的细菌和病毒(见表 1 和表 2)有抑菌(减少微生物生长和繁殖)或杀菌(杀死微生物)作用。表 1 和表 2 中的符号：+表示细菌和病毒生长；-表示未观察到生长。

下列条件影响本组合物的抗微生物和抗病毒效果：

- 消毒溶液的浓度及其分解程度。浓度越高，效果越好；
- 消毒溶液作用持续时间。延长作用时间相应提高了其效力，反之亦然；
- 被存在于工作表面上的高分子有机物质污染的程度。在消毒被高分子有机物质污染的物体时，抗微生物和抗病毒力根据污染程度和质量减少，或相应提高。
- 消毒剂温度。通过升高或降低消毒溶液的温度，溶液消毒作用的力度增加或减少(不多，但仍有)；
- 微生物和病毒种类。在相同的消毒溶液浓度下，具有相等力(相同结果)的溶液不会对所有可能的微生物和病毒具有作用。

该作为消毒剂的药物组合物可用于公共场合(学校、幼儿园、市场、家庭用品、电影院)，以及用于处理家具、卫生和技术装备、餐厅和实验室玻璃器皿、床单、

医药库存品，用于纺织品的清洁和消毒；用于中和病人的排泄物；用于抵抗医院感染。可用本制剂处理任何用橡胶、塑料、玻璃、金属制备的用于医药和预防机构的材料。

药物组合物具有以下特征：

-以最小浓度施用，立即开始活性作用；

-迅速干燥，且在被处理表面不留痕迹。

根据配制和作用机制，作为抗微生物物质的本药物组合物涉及具有酸性的一组消毒剂。

可简单解释药物组合物的化学和生物学本质。

视浓度而异，局部作用于组织上的酸性介质会产生结合(弱稀释)或刺激、坏死作用(高稀释度)。酸介质的所述作用是由于它与蛋白质的作用，使蛋白质失水并浓缩(变性蛋白)。当施用强酸介质时，存在的变性蛋白是稳定的，因此组织损伤是浅表的(所谓的凝固坏死)。所述机制也由酸介质的抗微生物作用调控，侵入微生物细胞后分解，从而导致其中(在微生物细胞内)结合和沉淀。结果微生物被杀死或不再发育和增殖。

表 3 列出了药物组合物的稀释度及其效果。表 4 列出了对消毒表面所进行的实验的结果。因此应如下理解常规符号：

---被消毒

⊗ 部分被消毒

+ 未被消毒

在下列条件下进行研究：空气湿度% 75-86；消毒剂溶液温度；仓库中的气温不低于 10℃

同时，为了获得 1 升 0.5%溶液，取 50ml 10%浓缩液，对于 1.0%，取 100ml，对于 2.0%，取 200ml，剩余为水。为了稀释，用普通的水。

由于药物作用，本药物消毒组合物显示一般抗菌性质。

作为抗菌剂，用于治疗皮肤的非显著创伤，例如擦伤、开裂、切口。

为了治疗所述疾病，使用药物组合物的 1-3%溶液。为了治疗，需要用溶液洗涤伤处，或在上覆盖用溶液处理过的绷带。根据需要，这些方法重复数次。

用本药物组合物作为抗菌剂的实施例

由急诊医疗人员对在身上有不同复杂性的皮下伤口的50个病人测试了本药物组合物。在所有治疗伤口的情况下，用3%本药物组合物的溶液处理过的绷带清洁伤口表面及其周围皮肤，然后用相同溶液处理过的绷带包扎伤口，并洗去污染物。在所有情况下，这样的伤口处理对于保护伤口不受原发感染有最好的结果。没有禁忌症的情况。

作为抗菌剂的本消毒性药物组合物的特征不仅在于良好的治疗作用，还在于施用简单。实际施用清楚的显示作为抗菌剂的该组合物比同组的硼酸和水杨酸更强、活性更高。

为了获得本发明的药物组合物，使用化工厂的剩余催化剂(含有与其它化合物混合的不少于50%的镜铁矿)，这是我们提出的获得非常经济的消毒剂的前提。同时，获得该组合物的技术方法很简单，不需要复杂的仪器和装置，因此我们得到了具有独特化学性质的药物组合物，并且从化学角度看，显示具有不同作用机制的消毒剂性质。组合物即使在被高分子有机物质显著污染的器具表面，也具有高质量的杀菌和杀病毒作用。

稀释浓缩组合物和在其应用时，不必要使用单独的保护措施。值得注意的是，在人体上存在少量的弱硝酸、氨合成催化剂废弃残余物(含有与其他化合物混合的不少于50%的镜铁矿)、柠檬酸和乙醇，及其化合物时不导致任何的负作用。

表1 测试杀菌作用的结果

细菌名称	接触分钟	消毒溶液浓度, %						对照
		0.05	0.1	0.2	0.5	1	2	
鼠疫耶尔森氏菌 (<i>Yersinia Pestis</i>)	3	-	-	-	-	-	-	+
	5	-	-	-	-	-	-	+
小肠结肠炎耶尔森氏菌 (<i>Yersinia enterocolitica</i>)	3	+	+	+	-	-	-	+
	5	+	+	-	-	-	-	+
鼠伤寒沙门氏菌 (<i>Salm. typhimurium</i>)	3	+	+	+	-	-	-	+
	5	+	+	-	-	-	-	+
产气克雷伯氏菌 (<i>Klebsiela aerobacter</i>)	3	+	+	+	-	-	-	+
	5	+	+	-	-	-	-	+
霍乱弧菌 (<i>Vibrio cholerae</i>)	3	+	-	-	-	-	-	+
	5	-	-	-	-	-	-	+
痢疾志贺氏菌 (<i>Shigella disentericae</i>)	3	+	-	-	-	-	-	+
	5	-	-	-	-	-	-	+
大肠杆菌	3	+	+	+	+	-	-	+
	5	+	+	+	-	-	-	+
金黄色葡萄球菌	3	+	+	+	+	-	-	+
	5	+	+	+	+	-	-	+

表2 测试杀菌作用的结果

病毒名称	接触分钟	消毒溶液浓度, %						对照
		0.05	0.1	0.2	0.5	1	2	
所谓的黄尼罗河热	3	-	-	-	-	-	-	+
	5	-	-	-	-	-	-	+
流感病毒 A-1	3	+	-	+	-	-	-	+
	5	-	-	-	-	-	-	+
柯萨基病毒 B-1	3	+	+	-	-	-	-	+
	5	+	+	-	-	-	-	+
肝炎病毒 A-1	3	+	+	+	+	-	-	+
	5	+	+	+	+	-	-	+

图 1

表 3 考虑浓度的处理领域和时间

浓度% 指定名称	浓度, %			
	0.5%	1.0%	1.5%	2.0%
细菌和病毒的 消毒		30 分钟		20 分钟
金黄色葡萄球 菌和乙肝			1 小时	30 分钟
医院感染				1 小时
工具和表面处 理				30 分钟
组织处理	1 小时			
手处理		3 分钟		

表 4 消毒表面时的实验结果

细菌种类	溶液浓度%	溶液用量 1/m ²	表面上溶液施加的		实验数量	消毒结果	接触小时
			次数	1/m ²			
金黄色葡萄 球菌	0.25	0.5	2	(0.250)	3	+	3
	0.5	0.5	1	(0.5)	3	⊙	3
	0.5	0.4	2	(0.2)	3	---	2
	1.0	0.2	1	(0.2)	3	+	3
	1.0	0.3	2	(0.15)	3	---	3

图 2