



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 90100430.8

[51] Int.Cl⁵

A01N 31/02

[43] 公开日 1991 年 8 月 14 日

[22] 申请日 90.1.31

[71] 申请人 威顿化学有限公司

地址 英国萨福克(郡)

[72] 发明人 埃里克·伦奇

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
代理部

代理人 李 瑛

C07C 47/02 C07C 47/12 A61L 2/00

说明书页数: 13 附图页数:

[54] 发明名称 抗菌剂

[57] 摘要

戊二醛是一种有用的抗菌剂,但它在使用时有一定危险并产生令人不快的气味,而且对热不稳定。尽管有这些缺点,但仍专门用于抑制建筑物空调设备之冷却塔中的细菌,以及油井中的厌氧性硫酸盐还原菌。本发明提供了用作抗菌剂的醛或二醛的亚硫酸氢盐加成复合物。该复合物比游离戊二醛毒性小。在冷却塔中,它可缓慢氧化为游离二醛。在油井中,它可被硫酸盐还原菌消化释放出游离二醛。用以抑制细菌生长。以这些方式使用抗菌添加剂可更为经济,对环境也更为安全。

权 利 要 求 书

1. 一种用作抗菌剂的醛或二醛亚硫酸氢盐加成化合物。
2. 一种抗菌组合物，特征在于它含有作为活性成分的醛或二醛的亚硫酸氢盐加成化合物。
3. 根据权利要求2的组合物，其中醛或二醛包括戊二醛。
4. 根据权利要求2的组合物，其中醛或二醛包括苯甲醛。
5. 根据权利要求2、3或4的组合物，特征在于其中有表面活性剂。
6. 一种抑制流体中细菌生长的方法，其包括向流体内加入一定量醛或二醛的亚硫酸氢盐加成化合物。
7. 根据权利要求6的方法，其中流体是含在空气调节设备的冷却塔内的水。
8. 根据权利要求6的方法，其中流体是工业生产过程中的水基淤浆。
9. 根据权利要求6的方法，其中流体是在缺氧环境中。
10. 根据权利要求9的方法，其中流体是在井的底部。
11. 根据权利要求10的方法，其中流体是在从中开采石油产品的井的底部。

抗 菌 剂

本发明涉及抗菌剂，特别是涉及抑制存在于大型建筑物空调系统冷却塔、油井厌氧流体及工业加工厂水基淤浆中之细菌的抗菌剂及其应用。

1, 5 - 戊烷二醛(通常称为戊二醛)是已知的消毒剂。市场上的专卖组合物包括BASF公司的PROTECTOL(商品名)和Union Carbide公司的AQUGAR(商品名)。这些产品基本上都是戊二醛的水溶液。它们专门用于抑制冷却塔中细菌及油井环境中厌氧菌脱硫脱硫弧菌(*Desulfovibrio desulfuricans*)的生长。

然而，戊二醛是相当活泼的，如果不是以特定方式储存和使用，将很易于失去效力，如温度高于30℃，PH大于7时即很容易聚合。在油井的热环境中，这种效力的丧失将会造成严重问题和经济损失。

无控制的释放高浓度戊二醛不是理想的办法，因为这样的高浓度在生物学上是有害的。因此，在严格控制污染物释放的情况下，只能极其小心地使用戊二醛。

本发明的目的是提供更为经济并最大限度减少环境危害的抗微生物有效的戊二醛。

根据本发明的一个方面，首先提供了用作抗菌剂的醛或二醛的亚硫酸^氢盐加成复合物。

根据本发明的第二个方面，进一步提供了在某部位引入醛或二醛的亚硫酸氢盐加成复合物，以抑制该部位细菌生长的方法。

所说的部位，例如，可以是建筑物空调系统冷却塔中的水体。在这种情况下，可将呈水溶液形式的加成复合物加入其中，为此醛或二醛复合物应是水溶性的。如其中混有表面活性剂将有助于复合物与待清除微生物之间的接触。冷却塔的作用可使水直接与大气氧接触，氧化复合物，以释放醛或二醛，从而得以消毒水体。如下文所述，该加成复合物可有效地抑制 *Legionella pneumophila*。

施用的部位也可以是染有脱硫脱硫弧菌的油井。申请人进行的试验已证明了亚硫酸氢盐复合物在对抗这种细菌中的效力。其机理可能是脱硫脱硫弧菌利用复合物的亚硫酸盐作为终末电子受体，从而释放出可杀死细菌的醛或二醛。通常的方法是用戊二醛抑制这种细菌。作为二醛，其加成复合物有两个亚硫酸氢根基团，两基团被细菌利用之后可释放出解复合的醛，效力可取决于细菌对加成复合物中亚硫酸盐利用率与对石油中亚硫酸盐利用率的相对比例（后者可在没有加成复合物存在的情况下被细菌利用）。

亚硫酸氢盐加成复合物也可按相似方法用于在造纸行业作为填料的重质碳酸钙淤浆中。这些产品常常被脱硫脱硫弧菌污染，变为散发浓重硫化氢味及其他有害产物的淤浆，而加入很低浓度的复合物即可防止这种不利影响。因此，使用复合物要比其他常用杀菌剂更为经济、可长期有效并很少不利影响。

在所有这些应用中，其价值即在于加成复合物比解复合的醛或二醛对热更为稳定，而且很少发生聚合。冷却塔氧化作用是由水体中溶

解的复合物内释放解复合生物杀伤剂的一个慢性机制。在油井中，该复合物可以无限期地保留，以控制细菌生长，只有当存在硫酸盐还原菌并利用它时才会被消耗。因此，可能只消耗掉很少的抗微生物剂，而且很少需要再次补充。鉴于起始浓度很低，这样，即使释放出含该抗微生物剂的流体，也几乎不会造成污染。

可按下述方法制备醛合亚硫酸氢盐复合物。

将所需量的偏亚硫酸氢钠溶解于水中并升温至40℃。加入所需量的醛并将混合物搅拌1小时。搅拌期间使混合物变得均匀并确保反应完全。下列表1中显示了各次实验的结果。因为苯甲醛的溶解度有限，故须在50℃下反应。一小时后，大多数苯甲醛均可参予反应。

下列实施例将进一步阐明本发明。

实施例1

于0时间在试管内接种硫酸盐还原菌，35℃保温并定时监测细菌细胞生长的程度，以检验醛合亚硫酸氢盐复合物的抗菌活性，结果如表1所示。

细菌接种物是脱硫脱硫弧菌的培养物，于35℃无氧条件下接种在Postgates培养基中。该培养基的组成在下列表2中给出。

试管分为每组三支。各对照组试管中含有20ml Postgates培养基和含盐还原剂（每升蒸馏水中9g NaCl和0.1g 巯基乙酸钠）的混合物。

试验组各试管（20ml）内，分别含有浓度为100、1000或5000mg/L的表1所示各种亚硫酸氢盐复合物。

每天根据生长培养基变黑程度来检测接种的试管内细菌生长情况。

最大可能数 (MPN) 方法为定量估计于任何特定时间存在的硫酸盐还原菌数目提供了基础。表3中给出了各试管的监测结果, (+) 代表生长, (-) 代表不生长。各种抗菌剂分别用表1中给出的缩写符号标示, 如使用亚硫酸氢盐复合物则在缩写名称后面标以符号B。

实施例2

检测表1所示各亚硫酸氢盐复合物对酵母(酿酒酵母)、革兰氏阳性菌(粪链球菌)和革兰氏阴性菌(大肠杆菌)的抗菌作用。于0时间在接种细菌培养物的试管内加入浓度为5000mg/L的复合物, 然后在持续振荡下保温, 并于5和24小时后估算细胞数。结果如表4所示, 并以细菌细胞起始浓度的百分减少率表示。

实施例3

按照German指南和Kelsey与Sykes推荐的最小抑制浓度试验法(MIC), 比较在有或没有空气氧化作用的情况下戊二醛复合物与纯戊二醛的抗菌能力。试验对象为Legionella菌和假单胞菌, 并使用下列培养物:

1. *Pseudomonas fluorescens* - Muellor
Hinton液体培养基;

2. *Legionella pneumophila* - Muellor Hinton
液体培养基, 加有Legionella C7E碱和添加物。

假单胞菌的稀释管在室温下保温, *Legionella Pneumophila* 在35℃下保温。所有试管均不振荡。

结果如下列表5所示。(+)代表细菌生长, (-)代表没有生长。

进一步检测了在空气氧化条件下, 戊二醛复合物对水中和富集培

培养基中之荧光假单胞菌(*Pseudomonas fluorescens*) 存活力的影响。结果如下列表6所示, 其中上部分显示对水中细菌的试验结果、下部分显示对培养基中细菌的试验结果。(+++) 代表强生长, (+) 代表微弱生长, (-) 代表不生长。

实施例 4

Mueller-Hinton 液体培养基并入杀微生物化学制剂培养基。在制菌试验中出现任何水平的生长率降低均表明存在活性杀微生物剂。因此, 在有高初始细胞浓度的情况下, 只要看到小的菌落即表明细菌细胞生长受到抑制, 并进而证明杀微生物剂是有活性的。

用蒸馏水稀释 35℃下生长过夜的起始培养物。以 1 : 100 和 1 : 10, 000 倍稀释革兰氏阴性(大肠杆菌) 和革兰氏阳性(粪链球菌) 试验菌培养物, 并铺敷在含各种浓度(mg / L) 之特定杀菌剂的 Mueller Hinton 培养基上。于 35℃下保温扩散平皿。1 天后计数大肠杆菌平皿上的菌落数, 3 天后计数粪链球菌平皿上的菌落数。结果如表 7 所示。表中各符号的意义同前。“NN”代表“计数的菌落数很大”; “W”代表“微弱生长”, “WW”代表“极微弱生长”。

该表显示戊二醛和苯甲醛亚硫酸氢盐复合物对粪链球菌的生长有强抑制作用, 对大肠杆菌的生长也有很好的抑制作用, 但作用稍差。其他抗菌剂虽然表现有抑菌作用, 但均没有这样明显。

低分子量醛或二醛的亚硫酸氢盐复合物比相应的游离醛或二醛更易于处理, 而且毒性低。其意外释放所引起的环境危害很小, 而且它更耐热并不易聚合。另外, 当醛复合物被氧化或受微生物的作用时,

很容易释放出有杀菌作用的游离醛，所以至少可以作为抗菌有效的游离醛或二醛发挥抗菌剂作用。因此，与现有的戊二醛处理方法相比，只要消耗很少的这种抗菌剂即可达到抗菌效果。

在一定时间内，杀菌剂向环境中，如冷却塔的水体中释放的速率一般是由亚硫酸氢盐复合物的氧化速率决定的。氧化速率可受水与周围空气的接触程度等因素控制。因此，为了最有效地使用本发明的亚硫酸氢盐复合物，应使冷却塔的结构和运转更为精确合理。

一般可使用钠或钾加成复合物并选择适当的醛或二醛，以制得生产成本低 便于使用并具有广泛实用性的水溶性亚硫酸氢盐加成复合物。

表 1

醛 (及其缩写符号)	亚硫酸氢盐复 合物的 E C O I N 号	批 号	使用量 (g)			每升含量 (g)		
			醛	Na HSO ₃	水	醛	Na HSO ₃	水
苯甲醛 (B-A)	4657.12.9	201089/4	108	80	1764	60.63	45.8	904.6
乙二醛 (G-O)	517.21.5	201089/5	114.6	190	2325	54.37	71.2	874.18
戊二醛 (G-A)	7420.89.5	201089/1	200	190	2690	65	61.75	874.25
甲 醛 (F-A)	870.72.4	201089/2	166.5	190	2320	62.6	70.8	866.6
乙 醛 (A-A)	918.04.7	202089/3	88	190	2682	29.7	64.0	903.8

表 2
培 养 基

浓 度	含 量 (g)
K_2HPO_4	0.5
NH_4Cl	1.0
Na_2SO_4	1.0
$CaCl_2 \cdot 2H_2O$	0.1
$MgSO_4 \cdot 7H_2O$	2.0
乳酸钠 (70 % 溶液)	5.0 ml
酵母提取物	1.0
蒸馏水	1000
向上述组分的基本培养基内加入:	
巯基乙酸钠	0.02
抗坏血酸钠	0.02
硫酸亚铁	0.1

表 3

		天 数							
抗菌剂	浓 度 (mg/l)	1	3	4	5	6	7	10	12
空白 (对照)	-	---	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
(G-A)B (G-A)B	5000 1000	---	---	---	---	---	---	---	---
G-A	1000	---	---	---	---	---	---	---	---
(G-A)B	100	---	+-	+++	+++	+++	+++	+++	+++
G-A	100	---	---	(±)---	(±)---	-(±)-	-(±)-	-(±)-	-(±)-
(B-A)B (B-A)B	5000 1000	---	---	---	(±)++	+++	+++	+++	+++
B-A	1000	---	---	---	---	---	---	---	---
(B-A)B	100	---	---	+++	+++	+++	+++	+++	+++
B-A	100	---	---	(±)++	+++	+++	+++	+++	+++
(A-A)B (A-A)B	5000 1000	---	---	---	---	--(±) +++	---	---	---
(F-A)B (F-A)B	5000 1000	---	---	---	---	---	---	---	---
(G-0)B (G-0)B	5000 1000	---	(±)(±)-	(±)(±)-	(±)+	++(±)	++(±)	++(±)	+++

表 4

微生物 (初始浓度) 细胞数 / ml	时 间 (小时)	酸 复 合 物				
		(G-A)B	(A-A)B	(G-O)B	(B-A)B	(F-A)B
酵 母 (11.5×10^5)	5	21.1	34.6	18.7	87	0
	24	52.6	0	0	100	99.99
G + Ve	5	99.99	72.4	99.97	100	87.1
	24	100	91.1	100	100	0
G - Ve	5	87.1	58.7	79.6	82.6	0
	24	100	0	0	100	99.9

表 5

杀菌剂	24 小时后 光假单胞菌生物								
浓 度 (mg/l)	0	200	400	500	1000	2000	4000	5000	
戊二醛复合物	+	+	+	+	+	+	+	+	
50%戊二醛	+	+	-	-	-	-	-	-	
杀菌剂	共5天 (34°C, 2天) 后 Legionella M + B 富集培养基生长情况								
浓 度 (mg/l)	0	200	400	500	1000	2000	4000	5000	
戊二醛复合物	+	+	-	-	-	-	-	-	
50%戊二醛	+	+	+						

表 6

时 间	复合物浓度 (m g / L)				
水	0	200	1000	5000	10,000
0	+++	+++	+++	+++	+++
4 小时	+++	+++	+++	+++	+++
8 小时	+	+	-	-	-
2 4 小时	-	-	-	-	-
4 8 小时	-	-	-	-	-
7 2 小时		-	-	-	-
富基培养基					
0	+++	+++	+++	+++	+++
4 小时	+++	+++	+++	+++	+++
8 小时	+++	+++	+		
2 4 小时	+++	+	+	+	+
4 8 小时	+++	-	-	-	-
7 2 小时	+++	-	-	-	-

细 菌 (浓度)	对照组	(G-A)B 5000	(G-A)B 1000	G-A 1000	(G-O)B 5000	(A-A)B 5000	(F-A)B 5000	(B-A)B 5000	B-A 1000
大肠杆菌 1:100	NN +++	NN +++	NN +++	NN +++	NN +++	NN +++	NN +++	NN +++	NN +++
粪链球菌 1:100	NN +++	-	NN +++	NN +	W	NN +++	W	-	-
大肠杆菌 1:10,000	>10,000	6,000	NN >10,000	>6,000	NN >10,000	>6,000	>6,000	4,276	6,000
粪链球菌 1:10,000	5,444	-	8,024	581	W	1,000	W	-	-