



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200410082090. X

[43] 公开日 2005 年 8 月 3 日

[11] 公开号 CN 1647632A

[22] 申请日 2004. 12. 17
[21] 申请号 200410082090. X
[30] 优先权
[32] 2003. 12. 19 [33] US [31] 10/741525
[71] 申请人 伊西康公司
地址 美国新泽西州
[72] 发明人 S • - S • S • 吴 X • 陈
H • 陈 - 迈尔斯 A • M • 肖佩雷纳
P • C • 朱 C • G • 罗伯茨
R • 赫鲁佐 Y • 特兰

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 关立新 李连涛

权利要求书 2 页 说明书 40 页 附图 5 页

[54] 发明名称 改良的杀菌组合物的分配和制备方法

[57] 摘要

此处公开了杀菌组合物、成套组件、制备该杀菌组合物的方法以及用该组合物进行消毒和灭菌的方法。一方面，固体组合物可以包含一水溶性大于苯二甲醛的固体，和稀释于该固体中的杀菌剂。另一方面，用于制备杀菌剂溶液的成套组件可包含一杀菌剂、一杀菌剂的增强剂和至少两个用来容纳杀菌剂和增强剂的隔间。另一方面，一装置可被用于制备杀菌溶液。该装置可包括接收包含有效杀菌化合物的第一溶液制备组合物的第一入口，接收包含有效杀菌化合物的增强剂的第二溶液制备组合物的第二入口，水源，控制从第一和第二组合物以及水来制备杀菌溶液的杀菌溶液制备逻辑电路。

ISSN 1008-4274

1. 一种固体组合物，其包含：一具有水溶性大于苯二甲醛的固体；和稀释于该固体中的苯二甲醛。
- 5 2. 权利要求 1 的固体组合物，其中的固体包含一种盐类。
3. 权利要求 2 的固体组合物，其中的盐类包含一有效增强盐类，其选自碳酸盐、碳酸氢盐、磷酸盐、卤化盐和它们的混合物所组成的组。
4. 权利要求 1 的固体组合物，其进一步包含含有固体苯二甲醛的纳米颗粒。
- 10 5. 权利要求 4 的固体组合物，其进一步包含其中含有苯二甲醛的纳米颗粒中的固体以加速该纳米颗粒的溶解。
6. 权利要求 1 的固体组合物，其进一步包含具有预先确定尺寸和形状的含有该组合物的成型固体。
7. 权利要求 1 的固体组合物，其进一步包含含有该组合物的粉末，其中
15 中该粉末包含稀释在固体颗粒之中的苯二甲醛颗粒。
8. 一种装置，其包含一含有如权利要求 1 所述的固体组合物于其中的防水容器。
9. 一种由权利要求 8 所述的固体组合物制备杀菌溶液，并用所制备的组合物杀死微生物的方法，其包含：
20 打开容器；
 从容器中移去固体组合物；
 将固体组合物与一溶剂合并；
 将固体组合物溶于溶剂中以制备杀菌溶液；和
 通过对微生物使用该溶液而杀死微生物。
- 25 10. 一种制备杀菌溶液的成套组件，其包含：
 苯二甲醛；
 一种苯二甲醛的增强剂；
 至少两个用来容纳苯二甲醛和增强剂的隔间。
- 30 11. 权利要求 10 的成套组件，其中的增强剂包含选自由碳酸盐、卤化盐和磷酸盐组成的组的一种增强剂。

12. 权利要求 10 的成套组件, 其进一步包含一种溶剂, 其中该溶剂位于两个隔间之一或第三隔间。
13. 权利要求 10 的成套组件, 其进一步包含苯二甲醛的固体苯二甲醛。
14. 权利要求 10 的成套组件, 其进一步包含含有苯二甲醛的第一组合
5 物和第二组合物, 其中的第一组合物具有小于 8 的 pH, 并且第二组合物具有较第一组合物更为碱性的 pH 使得第一组合物和第二组合物的混合物具有大于 8 的 pH。
15. 一种使用权利要求 10 的成套组件制备杀菌溶液的方法, 该方法包含使用一自动机械以自动将苯二甲醛和增强剂相合并。
- 10 16. 一种杀菌溶液制备装置, 包含:
接收第一溶液制备组合物的第一入口, 该第一溶液制备组合物包括一有效杀菌化合物;
接收第二溶液制备组合物的第二入口, 该第二溶液制备组合物包括一有效杀菌化合物的增强剂;
15 水源;
控制从第一和第二组合物以及水来制备杀菌溶液的杀菌溶液制备逻辑电路。
17. 权利要求 16 的装置, 其中的杀菌有效化合物包含苯二甲醛。
18. 权利要求 17 的装置, 其中的增强剂包含选自由碳酸盐、碳酸氢盐、
20 磷酸盐、碱金属卤化盐及其混合物组成的组的一种增强剂。。
19. 权利要求 16 的装置, 其进一步包含以加速有效杀菌化合物溶解的一加热器。
20. 权利要求 19 的装置, 其中的加热器是用来熔化有效杀菌化合物。
21. 权利要求 16 的装置, 其进一步包含一该装置的杀菌溶液查核系统
25 以测定有效杀菌化合物的浓度。
22. 权利要求 16 的装置, 其进一步包含一反馈控制机构以自第一入口提供第一溶液制备组合物。
23. 权利要求 16 的装置, 其进一步包含一反馈控制机构以自第二入口提供第二溶液制备组合物。

改良的杀菌组合物的分配和制备方法

5 相关申请的相互参考

本申请涉及与美国专利申请号为_____的、名称为“用于杀菌剂的增效剂”的共同申请、共同审查中、共同转让的申请案。此相关专利申请于此并入作为参考。

背景

10 技术领域

本发明的具体实施例涉及杀菌组合物、制备该杀菌组合物的成套组件和方法，以及使用该组合物消毒或杀菌的方法。

背景资料

许多以醛为基础的杀菌组合物为商业上已知并在文献中被讨论过。较普遍的以醛为基础的杀菌组合物包括甲醛、戊二醛或邻苯二甲醛（也简称苯二甲醛）。苯二甲醛具有超过甲醛和戊二醛的特定优点。甲醛是潜在的致癌物质且具有难闻的气味。戊二醛同样具有难闻的气味，且在储存中可能具有化学上不稳定性。苯二甲醛通常不被认为是致癌物质，且实质上无气味，并具有快速的杀菌作用。基于此种和其它优点，本领域通常需要新的和改进的包含苯二甲醛的杀菌组合物。

测量杀菌剂性能的标准之一是其杀死孢子的能力。Bruckner 等人于 1990 年 11 月 20 日颁布的美国专利第 4,971,999 号部分揭示了含有苯二甲醛的无气味的杀菌消毒液。据报导，该溶液具有杀死枯草杆菌(*Bacillus subtilis*)和梭状芽孢杆菌(*Clostridium sporogenes*)的孢子的活性。如其所报导的，一种含有低浓度苯二甲醛（如 0.25%）作为单一活性成分的组合在 20℃下及 24 小时中具有杀死枯草杆菌和梭状芽孢杆菌的孢子的活性。在较高浓度的苯二甲醛（如 1.0%）下，在 10 小时内可完成杀菌。

杀菌效果和完成消毒或杀菌的时间通常是杀菌组合物的重要特性。本领域通常需要新的和改进的包含苯二甲醛的杀菌组合物，其与以苯二甲醛作为单一活性成分的组合相比具有更高的杀菌效果和更快的杀菌活性。

附图简要说明

本发明最好通过参考下列描述和伴随着用于图解说明本发明具体实施例的附图被理解。在这些图中：

图 1 是碳酸盐类物种的分布图，即碳酸 (H_2CO_3)、碳酸氢根 (HCO_3^-) 和碳酸根 (CO_3^{2-}) 在水溶液中作为溶液 pH 的作用。

图 2A 表示了根据本发明一个具体实施例所述的含有碳酸化的苯二甲醛杀菌溶液与二氧化碳气体密封其内的容器。

图 2B 表示了根据本发明另一个具体实施例所述的含有碳酸化的苯二甲醛杀菌溶液与二氧化碳气体密封其内的另一容器。

图 3 表示了根据本发明一个具体实施例所述的含有苯二甲醛和至少一种水溶性盐的纳米尺寸或微米尺寸的颗粒。

图 4 表示了根据本发明一个具体实施例所述的用于制备杀菌溶液的密封于防水容器中的固体组合物。

图 5 表示了根据本发明一个具体实施例所述的用于制备杀菌溶液的例示的杀菌成套组件。

图 6 表示了根据本发明一个具体实施例所述的用于制备含有苯二甲醛、苯二甲醛增强剂和/或其它化学药品的杀菌溶液的杀菌成套组件。

图 7 表示了根据本发明一个具体实施例所述的包括一个含有一溶剂的第一隔间、含有含苯二甲醛的固体组合物的第二隔间、以及含有用于苯二甲醛的增强剂或其它化学药品的第三隔间的容器的例示的杀菌成套组件。

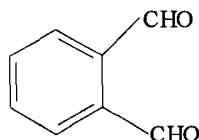
图 8 表示了根据本发明一个具体实施例所述的一种杀菌溶液制备装置。

发明详述

此处描述的是杀菌组合物、制备杀菌组合物的成套组件和方法以及使用该组合物消毒或杀菌的方法。在以下描述中，许多特殊细节将加以陈述。然而，能够理解的是本发明的具体实施例在没有这些特殊细节下也可以实施。在其它例子中，公知的结构和技术并未详细显示以使此描述的理解不致混淆。

I. 苯二甲醛

此处所揭示的杀菌组合物包括作为活性成分的苯二甲醛。苯二甲醛也被称为邻-苯二甲醛或 1,2-苯二醛，是具有以下结构的芳香族二醛：



可用于此组合物的苯二甲醛所使用的重量浓度从 0.025% 到 2.0%，或 0.1% 到 1%。较高的浓度，如高达 5% 若需要也可被使用。较高浓度的苯二甲醛可被用于运送组合物到使用点，接着该组合物可用水稀释到想要的使用浓度。苯二甲醛在水中的溶解度约为 5 重量%，其可通过包含一可溶于水或至少水溶性较高的助溶剂而增加。合适的溶剂其中包括甲醇、乙醇、异丙醇、正-丁醇、叔-丁醇、乙二醇、四氢呋喃、二甲亚砜和二噁烷。

该组合物还可包含一种或多种可加强苯二甲醛的杀菌效果的增强剂。如下节所述，发明人发现卤化盐（例如碱金属卤化盐和聚烷基铵卤化盐）、碳酸盐和磷酸盐增强了苯二甲醛的杀菌效果。

II. 卤化盐类对苯二甲醛的杀菌效果的增强

发明人发现卤化盐类增强了苯二甲醛的杀菌效果（参见实施例 3-7）。基于此发现，发明人开发了较仅含有苯二甲醛的组合物更有效的改良的杀菌组合物。

在本发明的一个具体实施例中，杀菌组合物，如消毒组合物或杀菌组合物，可包括苯二甲醛和用来增强苯二甲醛杀菌效果的增效的卤化盐类。合适的增效的卤化盐类包括，但不限于，无机金属卤化盐类，如碱金属卤化盐类。例示的碱金属卤化盐类包括卤化锂、卤化钠、卤化钾及其组合物。卤化物可包括氟化物、氯化物、溴化物或碘化物。发明人相信这些盐类的卤离子引起增强苯二甲醛的杀菌效果。广泛多样的例示的卤化盐类公开如下，尽管本发明不局限于这些特定的卤化盐类，其它能够释放出卤离子的盐类或化学药品也可任选地被使用。

发明人的实验指出卤化钠增强了苯二甲醛的杀菌效果。如实施例 4 所示，氟化钠（NaF）、氯化钠（NaCl）、溴化钠（NaBr）、和碘化钠（NaI）各增强了苯二甲醛的杀菌效果。由苯二甲醛与卤化钠的混合物所进行的对数降低试验（log reduction）明显并且出乎意料地大于苯二甲醛与卤化钠分别进行对数降低试验所得之总和。当单独使用时，0.3%（w/v）的苯二甲醛溶液在 24 小时之内可达到约 2.9 的枯草杆菌（*Bacillus subtilis*）孢子对数降低。卤化钠本身具有非常有

限，如果有，的杀菌活性。卤化钠通常在 6-对数尺度 (6-logs) 上在 24 小时之内仅能达到约 0.2 的对数降低。但是，苯二甲醛与卤化钠的混合物的对数降低通常明显并且出乎意料地大于苯二甲醛与卤化钠分别进行对数降低试验所得之总和。

5 为了说明的目的，包含至少 0.3% 苯二甲醛和 1000mM 或更多的 NaF 的溶液仅在 4 小时之内即可达到完全杀死大于 6-对数孢子的效果。此外，含有同样浓度的苯二甲醛和 1000mM 或更多的 NaBr 或 NaI 的溶液仅在 8 小时内即可达到完全杀死的效果。更进一步，含有同样浓度的苯二甲醛和 1000mM 或更多的 NaCl 的溶液在 24 小时之内即可达到完全杀死孢子的效果。

10 这种对数降低的明显的增加和杀菌效果的改良清楚地表明卤化钠增强了苯二甲醛的杀菌效果。该增强效果是基于苯二甲醛和增强剂部分的协同或联合作用，以致于混合物的联合效应大于苯二甲醛与卤化盐增强剂单独效应之总和。该增强效应是出乎意料地和明显的。

再次回顾实施例 4，其结果似乎表明 NaF 比其它卤化钠类更能够增强杀菌
15 效果，且 NaBr 和 NaI 比 NaCl 更能够增强杀菌效果。另一方面，卤化盐可包含氟化盐，如碱金属氟化盐，例如，碱金属氟化盐可包含氟化锂、氟化钠、氟化钾或其混合物。

发明人的其它试验表明其它碱金属卤化物增强了苯二甲醛的杀菌效果。如
实施例 5 所示，氟化锂 (LiF) 和氟化钾 (KF) 也增强了苯二甲醛的杀菌效果。
20 含有 1000mM 的 KF 的 0.3% 的苯二甲醛溶液仅在 4 小时之内可达到对数降低 5.8 的效果，并且在 24 小时之内可达到杀死大于 6-对数的效果。同样地，具有同样浓度的苯二甲醛的 1000mM 的 LiF 溶液在 24 小时之内可达到杀死大于 6-对数孢子的效果。

其它适用的卤化盐类包括，但不局限于，碱金属氯化物、溴化物、碘化物
25 及其混合物。例示的碱金属氯化物包括氯化锂、氯化钠、氯化钾及其混合物。例示的碱金属溴化物包括溴化锂、溴化钠、溴化钾及其混合物。例示的碱金属碘化物包括碘化锂、碘化钠、碘化钾及其混合物。

其它无机和有机卤化盐类以及其它能够释放卤离子的材料也可以任选地使用以增强苯二甲醛的杀菌效果。在不希望被理论所束缚的情形下，相信碱金属
30 卤化盐类的卤离子组分在增强效果中扮演一个重要的角色，并且其它能够释放

卤离子的材料也将具有增强的能力。需要注意的是发明人关注碱金属卤化盐类是基于它们通常良好的溶解度、易于取得性和通常的低成本，虽然本发明亦不受其限制。

发明人进行了额外的实验来测定卤化盐浓度对增强苯二甲醛杀菌效果的影响。实施例 3 表示了一个较高的卤化盐浓度，至少在氟化钠 (NaF) 的情况下，通常在 100 到 1000mM 范围内提供了更大的增强效果。并发现含有至少 0.3% 苯二甲醛和 1000mM 或更多 NaF 的溶液在 4 小时内可达到完全杀死的效果，然而含有 400mM 或更多 NaF 的溶液要在 8 小时内才能达到完全杀死的效果，且含有 100mM 或更多 NaF 的溶液在 24 小时内才能达到完全杀死孢子的效果。

一般而言，发明人期望使用各种浓度的卤化盐增强剂以达到想要的增强程度。典型情况下，卤化盐增强剂的使用浓度从至少约 100mM 至一饱和浓度。很难给所有适用的盐类的饱和浓度界定一个明确的范围，因为这可能取决于其它因素如特定盐类的溶解度、温度、以及其它物质的存在或不存在。然而，饱和浓度由本领域技术人员不需通过过度的实验就可能很容易地测定出来。一方面，卤化盐可被使用的浓度范围是从 500 到 1000mM，或更高（如 2000mM）。更高的卤化盐浓度通常会提供更大的增强效果。

对于相对较低溶解度的化学药品而言，如特定的有机和无机卤化盐类，增强剂的数量可能稍微受限于溶解度或卤素离子的浓度。如果需要，一种溶解性增强剂可被使用以增加溶解度或至少卤素离子的浓度。例如，EDTA 或其它络合剂或螯合剂可被加入以络合卤化盐的阳离子，以使平衡移动至所欲的增加的卤素离子的浓度。作为另一种选择，多种不同的卤化盐类可被使用以提供一种增加的合并的卤素离子浓度。例如，氯化钙 (CaCl_2)、氟化镁 (MgF_2)、氟化铝 (AlF_3)、氟化四丁基铵 ($[\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3]_4\text{NF}$) 和氯化四丁基铵 ($[\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3]_4\text{NCl}$) 的组合物可被一起使用以增加卤素离子的总浓度。这种方法可有助于提供较高浓度的卤素离子，且通常提供较大的增强效果。

可有帮助的是回顾前述讨论的苯二甲醛可在一个杀菌有效浓度下被使用。典型情况下，苯二甲醛的适用浓度是从至少约 0.025% (w/v) 到约饱和浓度。通常地，苯二甲醛的适用浓度是从约 0.1% 到 1% (w/v)。

发明人已进行了额外的实验来测定 pH 值或碱度对增强杀菌效果的影响。实验表明提高 pH 值或碱度可增强杀菌效果。如实施例 6 所示，较高的 pH 值

通常增强了一种含有碱金属卤化盐，至少在氟化钾（KF）及 pH 值范围从 6.6 到 10.1 的情况下，的苯二甲醛溶液的杀菌效果。在 pH 值为 10.1 时，该溶液仅在 4 小时内就能达到完全杀死大于 6-对数孢子的效果。

为达到良好的消毒或杀菌，可适当地提供从 6 到 10 的使用的 pH 值。通常可适当地提供具有使用 pH 值为至少 6.5，至少 7，至少 7.5，至少 8 的组合物以达到更大的杀菌效果。甚至达到约 11 的更高的 pH 值也可被使用，虽然如此高或碱性 pH 值可能潜在地在消毒或杀菌过程中损坏特定的材料，如橡胶。在特定情况下，取决于应用方式，可适当地保持使用 pH 值低于 9，或更经常低于 10，以提供橡胶和其他材料更大的相容性。

酸、碱、缓冲液或其它 pH 值调节剂可以有选择地使用以达到任何想要的 pH 值调节。实施例 6 使用的 pH 值调节剂是碱，即氢氧化钠（NaOH），或酸，如盐酸，虽然其它 pH 值调节剂也可以有选择地使用。其它合适的可被用于杀菌组合物的例示的 pH 值调节剂或缓冲液包括，但不限于，硼砂加 HCl、碳酸盐加碳酸氢盐、二乙基巴比妥酸盐（佛罗那（veronal））与 HCl、 KH_2PO_4 加硼砂、N-2-羟乙基哌嗪-N'-2-乙烷磺酸与 NaOH、及磷酸盐。另一例示的 pH 值调节剂是磷酸盐缓冲液，如 KH_2PO_4 和 Na_2HPO_4 磷酸盐缓冲液，其可缓冲的 pH 值范围从约 6 到 7.5。另一个例示的 pH 值调节剂是 EDTA（乙二胺四乙酸）的自由酸、单-、二-、三-或四-盐形式，或含有这种形式的组合物的缓冲液，其允许缓冲的 pH 值范围是从约 3 到 10。EDTA 也可作为螯合剂以帮助防止沉淀。例如，其它碱化或酸化剂，如有机酸盐（如柠檬酸钠、醋酸钠、邻苯二甲酸氢钾、柠檬酸钾、醋酸钾）、无机硼酸盐（如硼酸钾或硼酸钠），及此类试剂的混合物，皆可潜在地被使用。可意识到的是，这种缓冲液也可以选择地被使用在于此所揭示的其它组合物中。pH 值调节剂可以以足够量存在，如 0.05wt% 到 2.5 wt%，以产生所要的 pH 值。

发明人已发现特定的卤化物与其它盐类的组合物提供了较高的苯二甲醛杀菌效果。如实施例 7 所示，特定的卤化钠盐类，如氯化钠（NaCl）、溴化钠（NaBr）及碘化钠（NaI），及其它钠盐，如硫酸钠（ Na_2SO_4 ），可以增强含有苯二甲醛和氟化钠（NaF）的溶液的杀菌效果。由苯二甲醛、NaF 及其盐类混和组成物的对数降低，即 5.6、5.9、5.9 及 >6.0 ，均明显大于组成物中分别不含 NaCl、NaBr、NaI 及 Na_2SO_4 等盐类所观测的对数降低 4.7。若需要，一种卤化盐增强

剂与 NaCl、NaBr、NaI 及 Na_2SO_4 等盐类其中之一可被使用于与苯二甲醛组合或协同于一杀菌溶液中以提供进一步的增强效果。

发明人已进行了实验以测定含有多种卤化盐增强剂的杀菌组合物对一般材料材料相容性。如实施例 8 所示, 碱金属卤化物, 如卤化钠及卤化钾, 在 72 小时期间, 靠目测, 都相容于不锈钢与杜邦™ 特氟龙® 品牌的聚四氟乙烯。不锈钢和特氟龙® 是医疗设备和其他工业中广泛使用的材料。一方面, 结果显示所揭示的组合物可被使用于包括不锈钢或特氟龙® 的表面或设备的消毒或杀菌。例如, 所揭示的组合物可被用于含有不锈钢或特氟龙® 的内窥镜的消毒或杀菌。

含有苯二甲醛和卤化盐增强剂的杀菌组合物的特殊实例揭示于实施例 18-22 中。每一组合物在仅仅 4 小时内可达到完全杀死所有受测枯草杆菌的效果。

若需要, 苯二甲醛加卤化盐增强剂的组合物可额外包含一种或多种其它于此揭示的增强剂。例如, 该组合物可包含碳酸氢盐或碳酸盐。若需要, 该组合物可以碳酸化或固体的组合物的方式提供以帮助保持苯二甲醛在储存中的稳定性, 此部分以下将进一步讨论。所使用的组合物也可以由一成套组件制备, 如下面所揭示的, 苯二甲醛可作为第一组合物, 其可以是一固体组合物或液体组合物, 以及卤化盐增强剂可作为分离的第二组合物。该组合物可分别含有容器或隔间。在固体组合物的情况下, 该成套组件可以有选择地包括一溶剂, 例如分别在一个容器或隔间内, 以帮助溶解固体组合物。

III. 碳酸盐类对苯二甲醛杀菌效果的增强

发明人已发现碳酸盐类, 如碳酸盐或碳酸氢盐, 增强了苯二甲醛的杀菌效果 (参照实施例 9-17)。基于此发现, 发明人已开发了比不含增强剂的含苯二甲醛的组合物具有更大效果的改良的杀菌组合物。

在本发明的一个具体实施例中, 一种杀菌组合物, 如一种消毒组合物或一种灭菌组合物, 可包括一含有苯二甲醛和一碳酸盐增强剂的水溶液。合适的碳酸盐增强剂包括, 但不限于, 碳酸盐类、碳酸氢盐类及其混合物。

合适的碳酸盐包括, 但不限于, 碳酸钠 (Na_2CO_3)、碳酸钾 (K_2CO_3)、碳酸钙 (CaCO_3)、碳酸镁 (MgCO_3)、碳酸锂 (Li_2CO_3) 及其混合物。合适的碳酸氢盐包括, 但不限于, 碳酸氢钠 (NaHCO_3)、碳酸氢钾 (KHCO_3)、碳酸氢锂 (LiHCO_3) 及其混合物。如在以下进一步讨论的, 物质如二氧化碳 (CO_2)

和碳酸 (H_2CO_3) 也是合适的碳酸盐增强剂来源。

图 1 是一个已知的碳酸盐物种平衡分布图, 即碳酸 (H_2CO_3)、碳酸氢根 (HCO_3^-) 和碳酸根 (CO_3^{2-}) 在水溶液中作为溶液 pH 值的作用。该物种的分布以 y-轴作图, 溶液 pH 值以 x-轴作图。碳酸盐物种在溶液平衡中存在的浓度取决于溶液的 pH 值。当 pH 值低于约 6.4 时碳酸占优势, 然而 pH 值高于约 6.4 时碳酸氢根占优势。当 pH 值大于约 8.3 时碳酸根的浓度开始缓慢增加。作为读取图的一个实例, 在 pH 值为约 7.0 时, 碳酸盐物种在水溶液中的分布为约 80% 的碳酸氢根, 20% 的碳酸及小于 1% 的碳酸根。

如在以下进一步讨论的, 该图显示了根据本发明会产生许多变化。加入二氧化碳在溶液中可以水合而形成碳酸。在一方面, 提高溶液 pH 值将碳酸转变为碳酸氢根和碳酸根。另一方面, 溶液通过降低 pH 值可将部分碳酸氢根和碳酸根转变成碳酸而被碳酸化。碳酸化的溶液可密封在加压容器中以保持碳酸化。

发明人的实验指出碳酸盐和碳酸氢盐各可增强苯二甲醛的杀菌效果。如实例 9 所示, 杀死孢子的效果, 其通过对数降低实验证实, 因碳酸盐和碳酸氢盐而增强。提高碳酸氢盐浓度增加了增强效果。碳酸氢钠浓度为 63mM 或更高, 是足以在 24 小时内达到完全杀死所有孢子的杀菌效果。此种增强是出乎意料且明显的。整体而言, 当苯二甲醛不存在下使用碳酸盐或碳酸氢盐时, 发明人观察到可忽略的对数降低。苯二甲醛和碳酸盐或碳酸氢盐的混合物的对数降低通常明显地且出乎意料地大于当苯二甲醛和碳酸盐分别使用时所达到的对数降低的总和。此种增强是明显且出乎意料的。

为使前文中现有的研究受到注意 (且为协助读者理解本发明的重要性), 简短列举一些现在有关碳酸盐和碳酸氢盐作用了解的研究是有帮助的。两个最近的研究文献报导了碳酸盐显然不能增强一些醛类, 如甲醛或丁醛的效果, 然而其可明显增强其它如戊二醛的效果。这似乎指出碳酸盐类对多种以醛为基础的杀菌剂的影响具有高度的不可预测性。

E.G.M. Power 和 A.D.Russell 在标题为《碱性戊二醛的杀孢子作用: 影响活性的因素和与其它醛类的比较》的文章 (应用细菌学期刊, 69, 第 261-268 页, 1989) 中研究部分 2% 碱性戊二醛在室温下杀孢子的作用和其它醛类如甲醛、乙二醛和丁醛以及商业上可取得的配方杀孢子的作用。其部分报导了碱性

戊二醛杀孢子效果的增加是由于不止一个简单的 pH 值效应, 以及将 NaOH 加入酸性戊二醛中并不会提高其杀生物的活性, 加入等量的 NaHCO_3 亦同。其还报导了将 0.3% (w/v) NaHCO_3 加入乙二醛和丁醛中不影响其杀孢子的作用。苯二甲醛未被研究。

- 5 Jose-Luis Sagripanti 和 Aulin Bonifacino 在标题为《盐和血浆对液体消毒剂的杀孢子作用的影响》的文章 (AOAC 国际期刊, 10 (6), 第 1198-1207 页, 1997) 中部分报导了不同浓度的盐或血浆对以戊二醛、次氯酸钠、抗坏血酸铜、过氧化氢、过醋酸、甲醛或酚杀死枯草杆菌孢子的影响。盐类仅影响戊二醛, 当碳酸氢钠或氯化钠的浓度提高时其杀死孢子的活性会增加。过醋酸、次氯酸钠、过氧化氢和抗坏血酸铜以及低杀孢子活性的酚和甲醛的杀孢子活性并不被
10 盐类从 0 到 1M 的变化范围所影响。因此, 碳酸氢盐和氯化钠影响部分但非全部的消毒剂, 包括部分但非全部的醛类。苯二甲醛没有包括在此研究中。

再次回顾发明人的实验, 特别是实施例 9, 碳酸盐与碳酸氢盐分别为钠盐和钾盐。发明人的其它实验描述了苯二甲醛杀菌效果可通过其它碱金属碳酸盐
15 及碳酸氢盐而增强。如实施例 11 所示, 其它碱金属碳酸盐, 如碳酸锂, 也是合适的增强剂。其列出了三种在仅仅 4 小时内达到完全杀死孢子效果的不同的溶液。

发明人还有其它实验描述了同样适于作碳酸盐增强剂的物种如二氧化碳 (CO_2) 和碳酸 (H_2CO_3)。如实施例 12 所示, 将二氧化碳导入碱性溶液提供
20 了一合适的碳酸盐以增强苯二甲醛的杀菌效果。其它可反应生成二氧化碳、碳酸、碳酸盐或碳酸氢盐的物质也潜在的适合。

再次于其它实施例中回顾实施例 9, 提高碳酸氢盐或碳酸盐的浓度可提高增强度。典型情况下, 碳酸盐增强剂的使用浓度是从约 10mM 到饱和浓度。饱和浓度由本领域技术人员不需要通过过度的实验就能很容易地测定出来。一方面, 碳酸盐或碳酸氢盐的适用浓度为从约 50mM 至 500mM。在同样 pH 下进
25 行的实验表明较高的碳酸盐浓度通常会产生较高的增强度。

发明人还进行了额外的实验以确定 pH 或碱度对杀菌效果增强的影响。实验表明杀菌效果会随着 pH 或碱度的增加而增强。如实施例 10 所示, 较高或更碱性的 pH, 至少在 8.2 至 10.3 的范围中, 通常可增强含有苯二甲醛和碳酸氢
30 盐溶液杀死孢子的效果。

为了达到良好的消毒或灭菌，可适当的提供一适用的 pH 为从约 6 至 10。通常可适当的提供一具有适用的 pH 为至少 6.5，至少 7，至少 7.5，或至少 8 的组合物以达到较大的杀菌效果。甚至更高的 pH 高达约 11 也可以使用，虽然这种高或碱性 pH 在消毒或灭菌的时候可能潜在地损害特定的材料，例如橡胶。

5 在特定的情况下，取决于应用方式，可适当的保持使用的 pH 为小于 9，或更经常小于 10，以提供与橡胶和其它材料的更大的相容性。一方面，适用的 pH 值可从约 7.5 到 9 以提供良好的增强度和材料相容性。酸、碱、缓冲液或其它 pH 值调节剂可被使用作为任何想要的 pH 值调节。pH 值调节剂可以一足够量存在，例如 0.05wt% 到 2.5wt% 以产生想要的 pH 值。

10 发明人已测定了许多额外的作为苯二甲醛或苯二甲醛与碳酸盐的混合物的效果增强剂的盐类。如实施例 13 所示，磷酸盐增强了苯二甲醛与碳酸氢盐共同使用时杀死孢子的能力。无碳酸氢盐时磷酸盐表现出非常微小的增强效果。

多种卤化盐类也明显增强了苯二甲醛与碳酸氢盐共同使用时杀死孢子的能力。如实施例 14 所示，卤化钾类，即氯化钾 (KCl)、溴化钾 (BrK)、碘化钾
15 (KI) 或氟化钾 (KF) 增强了苯二甲醛与碳酸氢盐共同使用时杀死孢子的能力。

其它碱金属卤化盐类，如卤化钠，也增强了苯二甲醛杀死孢子的能力。如实施例 15 所示，卤化钠可以增强苯二甲醛在碳酸氢盐存在或不存在下的杀菌效果。即使在低浓度下，几种卤化钠，即氟化钠 (NaF)、溴化钠 (NaBr) 及
20 碘化钠 (NaI) 可以增强苯二甲醛在碳酸氢盐存在或不存在下杀死孢子的能力。同时，在同样低的浓度下，一些卤化钠，即氯化钠 (NaCl) 和氟化钠 (NaF) 可以增强苯二甲醛在碳酸氢盐存在下杀死孢子的能力。

氯化钠 (NaCl) 所提供的增强性进一步在实施例 16 中被研究。氯化钠 (NaCl) 增强了苯二甲醛与碳酸氢盐共同使用时杀死孢子的能力。当浓度为从
25 50 到 100mM 时增强性开始可注意的改变，随着浓度升至至少 200mM，增强性提高。

更进一步地，如实施例 17 所示，聚烷基铵卤化物如氟化正-四丁基铵 (Bu₄NF)、氯化正-四丁基铵 (Bu₄NCl)、溴化正-四丁基铵 (Bu₄NBr) 及碘化正-四丁基铵 (Bu₄NI) 增强了苯二甲醛与碳酸氢盐共同使用时杀死微生物的能力。Bu₄NCl 和 Bu₄NBr 显示出在测试条件下可提供较 Bu₄NF 和 Bu₄NI 稍大的
30

增强性。

一方面，一种或多种这类增强剂，即磷酸盐、碱金属卤化物和聚烷基铵卤化物，可被包含在苯二甲醛加上碳酸盐或碳酸氢盐的杀菌组合物中以增强苯二甲醛的杀菌效果并改善消毒和灭菌。作为一实施例，磷酸盐和碳酸氢钠可被包含在苯二甲醛组合物中以增强苯二甲醛的效果。这类增强剂的一种潜在的优点是降低碳酸氢盐或碳酸盐浓度的能力。在其它动机中，碳酸盐的减少可帮助简化制造和包装上的需要，部分是因为降低了潜在的二氧化碳释放，还帮助避免硬水中不溶的钙和镁的碳酸盐类。

IV. 杀死微生物，消毒和灭菌

杀菌组合物可用作消毒剂或灭菌剂。消毒剂通常指能够杀死所有非-孢子性微生物而不是孢子性微生物的材料。高度的消毒剂通常指能够杀死一些孢子，如枯草杆菌及梭状芽孢杆菌，并杀死非-孢子性微生物的材料。灭菌剂通常指能够杀死所有孢子性和非孢子性的材料。

一种使用该组合物以消毒或灭菌的方法包括使微生物接触该组合物、或将其将组合物用于微生物的方式，在空气中、在表面上或在其它液体中杀死微生物。例如，该组合物可通过喷雾应用于空气中、或通过浸泡、喷雾、涂覆、流动或类似的方法应用于表面上，或通过将该组合物与液体混合应用于液体中。通常，该组合物通过将其与表面接触，如浸泡、喷雾、涂覆、流动该组合物一段时间并在一可有效达到消毒或灭菌的温度下可被用于对表面的消毒或灭菌。该组合物可手动使用，如在处理盆内，或用于自动系统，如自动内窥镜再处理仪（AER）。一般而言，该溶液具有使消毒或灭菌不需要昂贵成本灭菌仪器，并易被健康人们使用，且是有效与可信赖等优点。

杀菌剂的有效程度通常受活性成分的使用浓度、处理时间、温度和测试方法所影响。颁布于1990年11月20日的由Bruckner等人的美国专利第4,971,999号部分揭示了含有至少0.25%重量的苯二甲醛作为单一活性成分的组合物通过测定它在10分钟内及20℃下杀死牛型结核分支杆菌(*Mycobacterium bovis*)BCG的能力可有效达到高度消毒。在大约同样的苯二甲醛浓度和温度下，此处揭示的组合物，其也包含一或多种苯二甲醛增强剂者，在甚至更短的时间内可达到高度消毒。

‘999号专利也揭示了含有一低浓度苯二甲醛（如0.25%）作为单一活性

成分的组合物在 24 小时内及温度 20℃下具有杀死枯草杆菌和梭状芽孢杆菌的孢子的活性。在较高浓度的苯二甲醛（如 1.0%）下，灭菌在 10 小时内完成。发表在 ‘999 号专利的杀菌结果是基于 AOAC（官方分析化学家协会）杀孢子试验，如特定的官方分析化学家协会的官方分析方法，第 14 版，1984。见 ‘999 5 号专利的实施例 8 和 9。

一些研究人员相信 AOAC 测试可能不足以定量且在达到消毒或灭菌时会导致高度误差和时间变化。这些研究人员所提出的一个潜在问题是载体上孢子的数目可能有高度变化。例如，Danielson（Penicylinder 上枯草杆菌孢子微生物负载的估计，J. AOAC Int, 76:355-360, 1993）报导了一个载体可含有少至仅 10 500 个孢子或约 2.7 个对数，且符合 AOAC 的标准。一般可接受的是杀孢子剂的表现可取决于被杀死孢子的数量。这将意味着少量的孢子，如仅 500 个孢子，比大量的孢子，如至少 1,000,000 个孢子（至少 6 个对数），可被更快地杀死。

于此进行的试验，除非另有特定，都是基于 6 个对数的孢子，且必须提供更精确和更定量的达到消毒或灭菌的时间估计。这意味着很难直接对比 ‘999 15 号专利报导的基于 AOAC 测试的消毒或灭菌时间与于此报导的基于改良的悬浮试验的时间。然而，无论如何，在大约相同的苯二甲醛浓度和温度下，于此揭示的增强的组合物在使用相同的测试条件下比 ‘999 号专利中所揭示的组合物可以达到更有效和更快地消毒或灭菌。

V. 苯二甲醛的化学稳定性

20 储存稳定性和产品的易用性是选择灭菌与高度消毒溶液时两个重要的考虑点。如美国专利第 3,016,328 号和第 4,971,999 讨论的，戊二醛和其它具有 α -氢的类似的醛类在碱性 pH 值下可能自动聚合。含有这些醛类的组合物在碱性 pH 值下可能经历醛的有效浓度随时间的降低和，因此，可能具有受限制的储存稳定性。为克服这个问题，戊二醛组合物可被包装为 2 个或更多个组分。醛类可 25 在酸性 pH 值下被配制成水溶液，且在使用前用碱化剂立即活化，转移 pH 值到碱性范围。

如 ‘999 号专利进一步讨论的，不同于前述醛类，苯二甲醛不含有 α -氢，因此通常在碱性 pH 值下不会经历自动聚合。更进一步地，‘999 号专利讨论到含有苯二甲醛的组合物通常以单一组分配制，且在 pH 值范围 3 到 9 中具有优良 30 的稳定性。它们在储存中没有失去其的有效性。

然而，发明人已经意识到碱性苯二甲醛溶液经过较长时间的储存后可能会相对地化学上不稳定，特别是在更为碱性的条件下，是因为苯二甲醛具有参与公知的坎尼扎罗反应（Cannizzaro reaction）的倾向。

大体上，坎尼扎罗反应通常导致苯二甲醛的损失和溶液杀菌效果的降低。

- 5 当 pH 值从 6 到 10 或从 7.5 到 9 时，通常会增强苯二甲醛-碳酸盐溶液的效果，较高或碱性 pH 通常也促进坎尼扎罗反应。实验表明苯二甲醛溶液可在 pH 值 7 或更低且约 40°C 室温下储存约 11 周而没有可注意的苯二甲醛损失。然而，若同样的溶液在室温下及 pH 值 9 时储存 11 周，会有约 14% 的苯二甲醛损失。如果储存期更长、温度更高或 pH 值高于 9，则会有更多的苯二甲醛会转变。因此，坎尼扎罗反应可明显降低碱性苯二甲醛溶液在公知的使用储存期限内的效果和降低储存时间。

发明人进行了许多在下面章节中揭示的研究使得苯二甲醛可被储存更长时间而不会明显损失其效果，且可接着作为可增强杀菌效果的具有碱性 pH 值的杀菌溶液。

15 VI. 碳酸化的杀菌溶液

- 根据本发明的另一个具体实施例，含有苯二甲醛的碳酸化的杀菌溶液可被密封于容器中。发明人发现碳酸化有助于改善苯二甲醛的化学稳定性。当碳酸化或通入 CO₂ 时，杀菌溶液可具有酸性 pH 值，如 pH 低于 6，其通过有助于抑制坎尼扎罗反应而促进苯二甲醛的化学稳定性。其次，当需要时，密封容器可被打开，使溶液变为去-碳酸化。溶液的去-碳酸化可自动提高溶液的 pH 值，如 pH 值从约 6 至 10 或从 7.5 至 9。这样高的或碱性 pH 值可增强苯二甲醛的杀菌效果。

- 碳酸化通常涉及将二氧化碳导入或注入溶液中。二氧化碳是一种丰富的且相对较节约成本的商业上可用的来源广泛的气体，包括但不限于康涅狄格州丹伯里市（Danbury, Connecticut）的 Praxair 公司。根据本发明的一个具体实施例，一种制造密封容器中加压的杀菌溶液例示的方法，可包括合并苯二甲醛和其它可选择的成分（如增强剂）在一溶液中，将二氧化碳气体导入溶液中，将该溶液注入容器内，及接着密封容器。苯二甲醛和二氧化碳可以依任何想要的顺序加入溶液中，且这可在溶液注入容器之前、中、后进行。有关将二氧化碳气体导入液体，包括水，的各种方法已是本领域公知的。在碳酸化水工业上，如起

泡、喷射、搅拌或混合的方法常用于改善二氧化碳和水的接触。这类方法可用在将二氧化碳气体导入杀菌溶液中。固体形式的二氧化碳，如干冰，也可被注入溶液中以将二氧化碳气体导入溶液中。

另一将二氧化碳气体导入或注入溶液中的方法可以包括将碳酸盐或碳酸氢盐与溶液合并。碳酸盐或碳酸氢盐可以被加入酸性溶液，或可与酸化剂一起加入溶液中，以引起盐类反应于溶液中生成碳酸和二氧化碳。这种方法可避免操作气态二氧化碳。这种方法生产的碳酸化杀菌溶液的特定实施例如实施例 23 所示。

一旦被加入，二氧化碳可帮助酸化溶液。在水溶液中，加入的二氧化碳可与水反应生成碳酸。足够的二氧化碳可被加入以达到有助于抑制在储存时的坎尼扎罗反应的 pH 值。在酸性溶液中，坎尼扎罗反应相对进行较慢，且这种酸性溶液的稳定性明显比中性或碱性溶液的稳定性好。一方面，足够的二氧化碳可被导入以降低 pH 值到小于约 8 或 6。另一方面，溶液可被二氧化碳充分地饱和。若需要，溶液可有选择地被冷却并加压以增加二氧化碳的溶解度。容器中碳酸化的溶液可按照使用点来分配，并将储存到需要时。这类碳酸化溶液实质上比碱性溶液更稳定，且可储存更长时间。

再次回顾水溶液中碳酸盐物种的分布，如图 1 所示。可见平衡溶液中碳酸盐物种的存在取决于溶液 pH 值。将二氧化碳导入溶液中可形成碳酸，其倾向于降低溶液 pH 值。该图也显示了通过提高 pH 值碳酸可转变为碳酸氢盐或碳酸盐。

当需要时，使用者可从库房得到容器。根据本发明的一个具体实施例，一种方法可包括打开容器，将碳酸化的溶液从容器中移出，及通过用碳酸化的溶液接触表面而消毒或灭菌该表面。同碳酸饮料一样，当打开容器后不久，二氧化碳的气泡开始形成并基于在环境压力下较易由碳酸转变为可溶的二氧化碳而从溶液中释出。气泡通过提起或其它从被处理的表面或装置带走污染物，如灰尘、微生物或孢子，可潜在地有助于增强消毒或灭菌。

一般在气泡生成的同时，溶液的 pH 值开始提高且当碳酸盐和碳酸氢盐形成时可能变成碱性。碳酸化的量、碳酸盐或碳酸氢盐和任何其它 pH 值调节剂可被平衡以达到去-碳酸化的 pH 值从约 6 到 10，或从约 7.5 到 9。如上述讨论的，这样高的或碱性 pH 值会增强苯二甲醛的效果，并导致改善其消毒或灭菌。

通过在杀菌溶液中包括更多的碳酸盐或类似的碱化剂，更高的 pH 值高达约 11 也能达到，，虽然这样高的 pH 值基于在消毒或灭菌时对材料的潜在腐蚀性而通常被避免。

参照图 1，当在 pH 值小于约 8 及特别是小于约 6.5 下进行消毒或灭菌时，
5 基于碳酸形成易于释出和逸出的二氧化碳的能力，pH 值可能倾向于升高且碳酸盐增强剂可能损失。若需要，可提供高于环境压力的压力，如在加压室中，以帮助抑制二氧化碳的释出并稳定 pH 值。这可助于维持长期下碳酸盐的增强性。此外，pH 值调节剂，如 EDTA 缓冲液，可被使用来帮助稳定 pH 值低于 7.5。在其它选择下，酸化剂或 pH 值调节剂，如二氧化碳，可适当地加入溶液中，
10 或基于 pH 控制以保持 pH 值低于约 7.5。

苯二甲醛的化学稳定性和溶液的效果可通过检测容器打开时或打开后的压力或气泡来检查或测定。通常，当装有碳酸化溶液的容器被打开时，会有一压力指标，如气体逸出容器的声音，及打开后不久二氧化碳气泡会形成并从容器中逸出。压力和气泡通常指示适当的碳酸化量，相应的低 pH 值和确定容器并未泄漏或有其它缺陷而使得二氧化碳逸出。如上述讨论的，碳酸化帮助降低 pH
15 值并提高苯二甲醛的化学稳定性。压力和气泡通常确定溶液的效果。相反的，缺乏压力和气泡可能意味着高的或碱性 pH 值，并可能潜在地指出溶液的效果在储存时因坎尼扎罗反应而受影响，或该溶液在最初就是不足量地碳酸化。

一方面，容器上可粘附着—个标签，其含有具有压力的指示（如容器打开
20 时气体逸出容器的声音）或近期打开容器中气泡的产生或二者都有的所存放溶液的效果或品质相关的信息。该标签可含有指示使用者若压力或气泡不存在则丢弃溶液的信息。例如，标签可必要地叙述“如果打开容器后无气泡形成则丢弃溶液”。杀菌溶液的使用者可阅读此标签，打开容器，并检查压力（如打开容器时听逸出气体的声音）或检查打开容器后溶液的气泡，或两者，作为杀菌
25 溶液的效果或品质的指标。基于该指示性检验，如果压力或气泡被确定，使用者可使用该溶液消毒或灭菌表面，或否则将溶液丢弃。

作为另一种选择，容器可包括一个压力指示器以指示容器内压力是否大于环境压力。例如，容器可具有一个在其表面上形成的外部半球壳体便于使用者测试容器是否受压。在正常储存情况下，外部半球壳体须倾向外部。使用者可
30 对着容器内部将半球壳体压向内部。如果容器内压大于环境压力半球壳体会反

向外部；若容器未受压或压力不足，则半球壳体保持向内。一方面，半球壳体反向外部的最低内压可能基于对应溶液 pH 值的碳酸化程度，以提供在预测定或保证储存期内用于至少预测定苯二甲醛的最小有效浓度(MEC)的稳定性。其它压力指示器也可潜在地使用，包括但不限于，压力阀、压电装置和其它本领域公知的压力指示器。

作为另一种选择，使用者可测量、测试或其它确定近期已打开的溶液的 pH 值，以测定 pH 值是否由于储存中二氧化碳的逸出而不适当的升高。pH 值计、pH 值试纸或其它 pH 值敏感材料均可被使用。不适当的高 pH 值可能意指碳酸化的损耗及基于在碱性 pH 下促进坎尼扎罗反应而使得苯二甲醛浓度的潜在性降低。

图 2A 表示了根据本发明一个具体实施例，一个密封有碳酸化的苯二甲醛杀菌溶液 204 和二氧化碳气体 206 的容器 202。该容器可以是玻璃、金属（如铝）或特别是塑料容器，且包括一个可以打开以从容器中移走杀菌溶液的盖子 208。一方面，该容器包括一透明或半透明材料以利于观察容器内溶液的气泡。一压力指示器 210，如半球壳体，在容器表面成型。该容器也有一标签 212，上包含关于使用前如何测试溶液的说明。该容器可被设计成可适应内部二氧化碳气体的压力，如在范围从 1 到 50psi 或从 5 到 30psi 之间。使用图 1 所示的碳酸盐物种分布图时，二氧化碳的压力可通过如碳酸盐总量、pH 值、温度、二氧化碳在溶液中的溶解度、溶液体积和容器内气体体积等因素被估计。

本发明不限于任何已知尺寸或形状的容器。图 2B 显示了根据本发明另一个具体实施例的容器 203，其具有不同的形状和更大的尺寸。一阀控制的开口 209，如一塞子控制的开口，可被使用于从容器中移走或分配杀菌溶液 204。大尺寸和塞子可使所需部分的溶液从容器中移出。由于塞子位于容器最底部，在塞子上面有明显量的液体。塞子上的液体可帮助提供水头或压力以助于保持容器‘密封’，即使在打开容器移走部分溶液后，还有助于保持溶液至少部分碳酸化。因此，容器内未使用的部分溶液可保持酸性 pH 值，且即使在容器打开之后仍可长期使用。

VII. 固体组合物

发明人发现了含有苯二甲醛的固体组合物可在使用时分配，储存，及接着用来制备用作消毒或灭菌的杀菌溶液。坎尼扎罗反应在没有可促进该反应的水

存在的干燥固体中即使有也通常进行缓慢。因此，固体组合物提供了储存苯二甲醛的化学稳定环境，即使苯二甲醛存在于含一般碱性成分，如碳酸盐的组合物中。固体组合物的其它潜在的优点包括基于减少溶剂而降低的运输成本和储存空间。

- 5 根据本发明的一个具体实施例，固体组合物可包括固体盐和分散或另外稀释在固体盐中的固体苯二甲醛。将苯二甲醛在固体中稀释有助于降低苯二甲醛结块或其它形式的堆积。较佳的盐类可具有比苯二甲醛高的水溶解度，以助于固体组合物溶解在溶剂中。一方面，该盐类可包括苯二甲醛的有效增强盐，如碳酸盐、磷酸盐、碱金属卤化盐、聚烷基铵卤化盐或此类盐的组合物。另一方面，高水溶性盐，无论是否增强，如硫酸钠 (Na_2SO_4)，可被使用。可溶的非盐类如淀粉或纤维素也可被选择地使用。

- 10 其它可包含在固体组合物中的可选择性成分包括 pH 值调节剂、螯合剂（如 EDTA）、腐蚀抑制剂（如苯并三唑）、表面活性剂、染料和香料。合适的 pH 值调节剂包括但不限于磷酸盐缓冲液、碳酸氢盐缓冲液、羧酸/盐缓冲液如 EDTA 缓冲液、HCl 和 NaOH。这些调节剂可以足量使用来调节杀菌溶液的 pH 值，例如从 6 到 10 或从 7.5 到 9 之间的范围。

- 在固体配制物中，坎尼扎罗反应是极不可能发生，以至于具有高（碱性）固体电位 pH 值（SPP）的固体可被设计。SPP 是指固体组合物溶于水中的电位 pH。其优点包含一提供给苯二甲醛稳定的储存环境的固体组合物，且具有一旦溶于水中可引起高（碱性）pH 值的电位，可增强苯二甲醛效果。类似的，具有低（酸性）SPP 的固体酸，如有机酸（如柠檬酸、抗坏血酸等）可与 OPA 混合以产生低（酸性）SPP 固体组合物。这可以提供选择使用加压容器。具有高 SPP 或低 SPP 的固体组合物可有不同的应用。二者都可为高稳定性和长的储存期。此对于高温下运输和储存具有特别的优点（如不需空调）。

- 25 一般而言，固体组合物可包括微米尺寸或纳米尺寸的颗粒或其它细分部分的苯二甲醛以加速苯二甲醛的溶解。一方面，颗粒可包括具有小于约 100 纳米的纳米颗粒。颗粒或纳米颗粒可通过研磨、磨粉、喷雾干燥或其它本领域公知的方法（如潜在地使用 Raleigh 喷嘴或旋转圆盘雾化器）制备。颗粒也可通过超临界气流干燥，如超临界二氧化碳干燥，而形成。

- 30 在研磨时，苯二甲醛颗粒或苯二甲醛粉末可通过在研磨装置中破碎大块固

体苯二甲醛来形成。合适的研磨装置包括但不限于研钵和杵、机械研磨装置、磨粉机、球磨机和气体喷嘴磨粉机。根据一具体实施例，制备粉末的方法可包括将固体苯二甲醛和盐，如碳酸氢钠，放入如含有金属或陶瓷球的笼状旋转装置如球磨机的研磨装置中，接着将固体苯二甲醛和盐研磨或磨粉形成稀释于盐颗粒中的苯二甲醛颗粒或纳米颗粒。固体苯二甲醛和盐的磨粉可助于降低颗粒尺寸，且将苯二甲醛混合或稀释于盐中有助于降低结饼、结块或其它堆积。

另一方面，含有苯二甲醛加盐和任何其它选择性的成分的固体可先被制备，接着磨成颗粒。苯二甲醛、盐和其它选择性的成分可被溶解于溶液中。接着该溶液可被干燥以形成含有苯二甲醛、盐和其它选择性的成分的混合物的固体组合物。接着该固体组合物被研磨。这种均一的或接近均一的苯二甲醛和盐的颗粒的合并可促进颗粒在溶液中的分散和溶解。通过这种方法制备的固体组合物的特别实施例如实施例 24 所示。

在喷雾干燥时，可形成苯二甲醛颗粒或含有盐的苯二甲醛颗粒。根据一具体实施例，制备颗粒的方法可包含将含有已溶解的苯二甲醛的溶液喷雾干燥以形成含有固体苯二甲醛的颗粒。适合的喷雾干燥方法是本领域公知的。在代表性的喷雾干燥实施例中，含有苯二甲醛和可选择的盐的溶液可被制备。接着，该溶液在潜在地具有内压的蒸发或干燥室中被喷雾成细的薄雾状或气溶胶状液滴。接着，该溶液中水或其它溶剂可在蒸发室中被移除以形成固体颗粒或纳米颗粒。

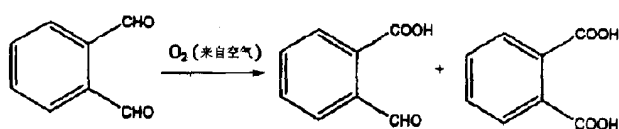
一方面，溶解的盐，如增强盐类，可被包含在经喷雾干燥以形成含有固体苯二甲醛和固体盐的混合物颗粒的溶液中。图 3 表示根据本发明一个具体实施例的含有苯二甲醛 320 和至少一水溶性盐 322 的纳米尺寸或微米尺寸的颗粒。合适的水溶性盐包括前述讨论的增强盐类，以及其它无论是否具有增强效果的水溶性盐类，如硫酸钠 (Na_2SO_4)，及这些盐类的组合。非盐类化合物如淀粉、葡萄糖或纤维素只要是可溶的也可选择性地被使用。该盐类或非盐类可快速溶于水或其它极性溶剂中并可加速颗粒的溶解。按此方法制备固体组合物的特定实施例表示于实施例 25 中。

喷雾干燥颗粒的尺寸通常取决于液滴尺寸和液滴内所溶解固体的量。一般而言，液滴越小，所溶解固体的量则越少，喷雾干燥形成的颗粒就越小。通过喷雾干燥形成颗粒或纳米颗粒的其它实施例在美国专利第 6,565,885 号、

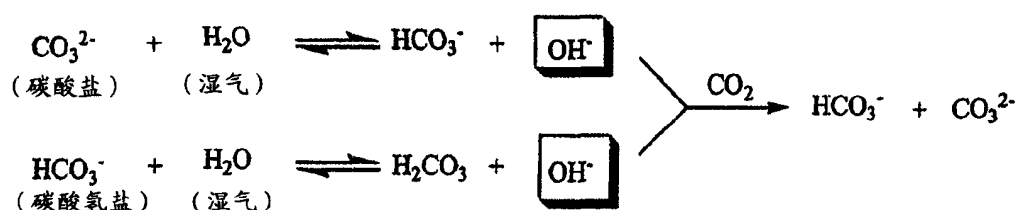
6,451,349 号以及 6,001,336 号中被讨论。另外, 进一步关于喷雾干燥的背景资料, 若需要, 可获得自喷雾干燥手册, 第 4 版, Keith Masters 著, John Wiley&Sons 出版, 1985 年 5 月出版, ISBN: 0470201517。

固体组合物可以预先确定形状和尺寸的粉末或成型固体而被使用。合适的成型固体包括但不限于块状、小片状、胶囊状、薄片状及类似形状。成型固体可通过在压力机或片状压力机中压缩苯二甲醛和稀释剂如盐类而形成。常规的水溶性粘结剂材料如那些用在医药片剂或洗衣清洁剂片剂, 可被包括以助于增强形状的完整性。此外, 通过使用模具成型固体可被成型为各种形状。熔融液体可被注入模具中, 冷却, 并在其中固化形成模具所定型的成型固体。成型固体可具有足以提供在预先测定的溶液体积中适当的量或浓度的材料如苯二甲醛的大小。该溶液的体积, 可例如可为一升、一加仑或一标准室的体积(如一医院处理盆)。成型固体的盐类可作为分散剂以助于固体于注入溶剂时分散。成型固体潜在的优点可包括更易操作和改善的溶液浓度控制。

固体组合物可置于水蒸气或液体不能渗透或其它可防水的容器如金属(如铝)、外覆薄层金属的塑料或塑料袋或包中, 并将其密封在内。防水容器可有助于避免水、湿气的进入, 此二者会促进因坎尼扎罗反应而造成的苯二甲醛损失。铝或其它不透光的材料可适于阻挡光线穿透, 从而有助于避免潜在的光化学反应如苯二甲醛的光二聚化反应。铝或其它防穿透的材料也可适于帮助降低外界物质穿透进入固体组合物。这有助于降低潜在的苯二甲醛氧化(如下所示):



在其它选择中, 该袋或其它容器可充满氮气、二氧化碳或其它合适的惰性气体。包含这类惰性气体有助于避免湿气穿透且有助于保持组合物干燥。氮气有助于避免包装中潜在的, 若有, 化学反应。二氧化碳可与微量的氢氧离子(OH^-)反应, 通过水和碳酸氢盐反应可生成该氢氧离子(OH^-), 如下:



这有助于消耗包装中的水或湿气。这方面是选择性的。保存的固体组合物可接着依使用点被分配，并储存直至需要时。

图 4 表示了根据本发明的一个具体实施例的用于制备密封于防水容器 430 中的杀菌溶液的固体组合物 432。该固体组合物可包括含有苯二甲醛和一增强盐如卤化盐或碳酸氢盐的成型固体。

根据本发明的一个具体实施例，制备杀菌溶液的方法可包括打开容器，如防水袋或包，从容器中移走含有固体盐和固体苯二甲醛的固体组合物，将该固体组合物与溶剂如水合并，并将该固体组合物溶于该溶剂中。接着，杀菌溶液即可制得而可用于消毒或灭菌。

VIII. 组合物的可选择性成分

于此揭示的组合物可选择性地包含螯合剂、腐蚀抑制剂、表面活性剂、染料、香料和其它想要的成分。这些成分可以适当的量使用以达到想要的螯合、抑制腐蚀、染色或其它效果。

可用于杀菌溶液的合适的螯合剂的实例包括，但不限于，BDTA (N,N'-1,4-丁烷二基双[N-(羧甲基)甘氨酸])、EDTA、不同离子化形式的 EDTA、EGTA (N'-乌索脱氧胆基-二乙烯基三胺-N,N,N'-三醋酸)、PDTA (N,N'-1,3-丙烷二基双[N-(羧甲基)甘氨酸])、TTHA(3,6,9,12-四吡四癸二酸, 3,6,9,12-四(羧甲基))、三钠 HEDTA (N-[2[双羧甲基胺基]乙基]-N-(2-羟基乙基)-甘氨酸)，有时称为 Versenol 120。许多其它本领域公知的螯合剂也可以任选地被使用。

可用于杀菌溶液的合适的腐蚀抑制剂的实例包括，但不限于，抗坏血酸、苯甲酸、苯并咪唑、柠檬酸、1H-苯并三唑、1-羟基-1H-苯并三唑、磷酸盐、磷酸、吡啶和苯甲酸钠。许多其它的本领域公知的腐蚀抑制剂也可以任选地使用。

可用于杀菌溶液的合适的染料的实例包括，但不限于，若需蓝色时可用蓝色 1 (Brilliant Blue FCF)、若需绿色时可用 D&C 绿色 5 号、D&C 绿色 6 号和 D&C 绿色 8 号、若需黄色时可用黄色 5 号，等等。许多其它的本领域公知的

染料也可以任选地使用。

IX 杀菌成套组件

发明人已发展了用于保持、储存和分配制备杀菌溶液的成分的杀菌容器及成套组件。该成套组件在同一容器中或不同容器中可包含多个隔间。该容器可
5 包括罐、水箱、瓶、盒、袋、金属罐、囊或其它本领域公知的刚性或柔性的容器。在许多方面，该成套组件可以提供固体组合物中的苯二甲醛来降低因坎尼扎罗反应而产生的损失，或者该成套组件可以提供不同的隔间以区分苯二甲醛与碳酸盐或其它可能潜在地与苯二甲醛产生负面反应的成分。该成套组件潜在的
10 优点包括较高的苯二甲醛的稳定性和因不需要或减少了液体组分而潜在地降低运输成本和存储空间。

根据本发明的一个具体实施例，用于制备杀菌溶液的成套组件可包括苯二甲醛、一增强剂和一任选的溶剂，其中苯二甲醛、增强剂和溶剂包含于至少两个隔间或容器中。根据本发明的一个具体实施例，图 5 表示了一例示的用于制备杀菌溶液的杀菌成套组件 540。该成套组件包括一含有含苯二甲醛的固体组
15 合物 544 的第一容器 542。该固体组合物可类似于这里讨论的其它固体组合物。所描述的成套组件还包括一含有帮助固体组合物溶解的溶剂 548 的任选的第二容器 546。该溶剂可以与固体组合物合并于第一容器、第二容器或另一适合的容器（例如桶或处理盆）中。值得重视的是第二容器不是必需的并且来自其它来源的溶剂，例如来自水龙头的水也可任选地用于溶解固体组合物。另一方面，
20 苯二甲醛可被包含于第一容器中，及苯二甲醛的增强剂可被包含于第二容器中。其它的安排也可被考虑。苯二甲醛、增强剂和/或其它化学药品，可以是液体或固体。此外，所描述的成套组件包含两个分开的容器和隔间，虽然具有两个隔间的单一容器也可以任选地被使用。

在本发明的另一个具体实施例中，一成套组件可包含两个或多个分开的容
25 器，或具有分开的隔间的单一容器，以区分苯二甲醛与一种或多种可潜在地同苯二甲醛反应的其他成分或对苯二甲醛有副作用的其他成分。根据本发明的一个具体实施例，图 6 表示了用于制备杀菌溶液的杀菌成套组件 650，其含有苯二甲醛及苯二甲醛的增强剂或其它化学产品。该成套组件含有多个隔间的容器 652，其具有第一隔间 654 和第二隔间 656。成套组件的第一组合物 658 包含于
30 第一隔间中，及第二组合物 660 包含于第二隔间中。在适合与特定的实施方式

下, 第一和第二组合物可包含液体或固体。第一隔间和第二隔间是物理上分离的并且在储存时告别完全分隔第一组合物与第二组合物。该容器可包含用于移去第一组合物的第一盖或开关和用于移去第二组合物的第二盖或开关。

第一组合物可包含苯二甲醛。苯二甲醛可以以干燥固体或溶于水或有机溶剂的形式提供。在溶液情况下, 该溶液可具有足够低的或酸性的 pH 以抑制坎尼扎罗反应并有助于改善苯二甲醛的化学稳定性。pH 调节剂, 例如 EDTA 游离酸或其它羧酸, 可被包含于第一组合物中来帮助酸化 pH。可包含足够的 pH 调节剂以得到小于约 7.5 或小于约 6 的 pH 值。在干燥的固体情况下, 坎尼扎罗反应通常非常缓慢地进行。

第二组合物可包含苯二甲醛的增强剂, 如卤化盐、碱金属卤化盐、碳酸盐、碳酸氢盐等等。其它的盐类增强剂, 如磷酸盐, 也可以任选地被包含, 以及任选的 pH 调节剂 (例如缓冲剂)、螯合剂、腐蚀抑制剂、表面活性剂、染料、香料和其它想要的成分。一般而言, 可潜在地对苯二甲醛具有反作用的成分可被包含于第二组合物中。当组合物为溶液时, 当与第一组合物合并时, 第二溶液的 pH 值要足够的高或碱性使得最终的 pH 值为从约 6 到 10, 或从约 7.5 到 9。如前所讨论的, 这样的 pH 值通常增强苯二甲醛的杀菌效果。因此该成套组件允许第一隔间里的苯二甲醛可自第二隔间里的碱性环境中分离, 否则会因坎尼扎罗反应而导致苯二甲醛的损失。

一方面, 一种使用该成套组件制备杀菌溶液的方法可包括打开容器, 及合并第一组合物和第二组合物。在一实施例中, 隔间的内容物可由使用者或自动机械如自动内窥镜再处理器 (AER) 依次移去或倒入处理盆或其它容器中。接着, 取决于所需要的苯二甲醛浓度, 水或其它溶剂可被加入处理盆中进行稀释。此外, 隔间的内容物可被合并于容器中。在本发明的一个具体实施例中, 具有打开容器时自动混合第一溶液和第二溶液的机械装置的容器可被使用。这种容器为本领域所公知。例示的适合容器揭示于美国专利第 5,540,326 号。也可通过破裂、撕裂、打开盖子等方法在隔间之间形成开放空间来达到合并各成分。作为另一种选择, 使用者或自动机械如 AER 可使水按预先确定的次序依次流经隔间, 接着将水和内容物移至处理盆中。一旦合适浓度的杀菌溶液在处理盆中被制备出来, 其可接着被用于消毒、灭菌或两者皆为。另外, 水或其它溶剂可由使用者或自动机械平行地流经隔间。

在另一实施例中，成套组件可包括三个独立的容器，每个具有一个隔间，或一具有三个分开的隔间的单一容器，以便在长期储存中分离可能潜在地具有相互反作用的成分。图 7 表示根据本发明的一个具体实施例的例示的杀菌成套组件 760，其包括具有含溶剂 768 的第一隔间 764、具有含苯二甲醛固体组合
5 物 772 的第二隔间 770 和含增强剂或其它用于苯二甲醛的化学药品 776 的第三隔间 774 的容器 762。实施者或自动机械如 AER 可合并各容器或隔间的内容物。一方面，内容物按预先确定的次序合并。例如，自动机械可首先自动合并第一隔间或容器中的溶剂与第二隔间或容器中的苯二甲醛。在多隔间容器的情况下，此可包括在两隔间之间壁上形成一开口。接着，该机械可合并溶剂-苯二甲醛溶
10 液与第三隔间或容器中的增强剂或其它化学药品。接着，该机械将得到的溶液加入到处处理盆中。作为另一种选择，在图示的多隔间容器情况下，该机械可使水按预先确定的次序依次流经各隔间以生成杀菌溶液。

在本发明的另一个具体实施例中，具有加热功能的容器或隔间可被用于储存并加热固体苯二甲醛组合物。加热功能可用于加热固体苯二甲醛组合物至高
15 于环境温度的温度以加速苯二甲醛在杀菌溶液中的溶解。一方面，固体苯二甲醛组合物被加热至苯二甲醛的熔点温度以熔化苯二甲醛而生成可快速溶解于溶剂或水中的液体。合适的加热功能包括但不限于可用于传热至容器或隔间内部的热导材料或表面、电阻加热器、放热反应加热器和其它本领域公知的加热器。若需要，具有加热功能的容器或隔间可被包含于此处描述的具有其它容器或隔
20 间的成套组件。

一杀菌溶液制备装置可被用于制备杀菌溶液。图 8 表示了根据本发明的一个具体实施例的杀菌溶液制备装置 870。该装置包括接收第一溶液制备组合物 873 的第一入口 872 和接收第二溶液制备组合物 875 的可选择的第二入口 874。若需要，其它可选择的入口如第三可选择的入口和第四可选择的入口可被包
25 括。一方面，三个入口可被包括以自包含苯二甲醛的第一分离组合物、包含增强剂或用于苯二甲醛的其它化学药品的第二分离组合物和包含溶剂的第三分离组合物制备杀菌溶液。实施者可将第一及第二组合物倒入装置入口。例如，实施者可将组合物倒入入口或连接容器或具有入口的隔间。一方面，第一组合物可包括含苯二甲醛的组合物，第二组合物可包括溶剂或苯二甲醛的效果增强
30 剂。装置可包括反馈控制机构以通过入口提供组合物。若需要，一个或多个入

口可包括加热功能，如加热器，以促进组合物的溶解或熔化。例如，入口可包括加热器以熔化苯二甲醛。

该装置也包括水源 878、储存所制备的杀菌溶液的杀菌溶液储存室 876、控制从组合物和水制备杀菌溶液的杀菌溶液制备逻辑电路 888 和用所制得的杀菌溶液进行消毒或灭菌的处理室 886。水源是可选择的并可包括自来水或去离子水管线。入口、室和水管线各自与装置的管路系统 880 流动地连接。管路系统通常提供环绕装置的流体运动的流动路径。

溶液制备逻辑电路 888 提供了从组合物和水制备杀菌溶液的计算机逻辑。它包括硬件、软件或一组合，并可限定流量、时间等，以达到组合物与水的合适的混合。在图示的具体实施例中，该逻辑电路提供了控制信号 C1-C5 到位于连接至入口、室和水源与管路系统的线路上控制器 881-885，如阀。该逻辑电路可使用控制信号将组合物和水加入到储存室中。一方面，该控制可提供将第一组合物水洗至储存室，接着将第二组合物洗至储存室，接着在储存室中加入适量的水以达到想要的苯二甲醛的稀释。控制信号也可控制所制备的杀菌溶液从储存室加入至处理室。此时杀菌溶液可用于消毒或灭菌。一方面，该溶液可用于医疗装置的消毒或灭菌。例如，在包括自动内窥镜再处理器的装置中，实施者可把内窥镜放在装置中。装置可包括歧管和连接器以使流体流经内窥镜的管道，使溶液接触内窥镜表面以消毒或灭菌该表面。

基于通过该装置制备杀菌溶液代替了带有品质控制的预制备和在生产环境中测试，其适当地可包括可选择的用于装置以在使用前查核或测试所制备的杀菌溶液的功能。一方面，该装置可包括在用于消毒或灭菌前进行查核或测试杀菌溶液的杀菌溶液查核或测试系统 890。例如，该装置可包括紫外光谱系统或其它浓度测定仪器，以测定所制备杀菌溶液中苯二甲醛的浓度。OPA 浓度的测定可直接测定或通过测定 OPA 与其它化学药品如甘氨酸反应产物的浓度。浓度可于储存室、处理室（如所示的）或管路系统的线路中测定。其它基于测试条或类似物的测试系统也可被选择地使用。

X. 实施例

如通常描述的，以下给出的实施例作为本发明的特定的具体实施例来说明部分特点并描述其实施的优点，并使本领域技术人员使用本发明。可以理解的是这些实施例被解释仅仅是为了说明而非限制。例如，苯二甲醛在 0.3%重量

浓度下进行实验，虽然该浓度不需要。较低浓度低至约 0.025%重量可在较长暴露时间或较高温度下使用，或较高浓度高达约 2%重量可在较短暴露时间下使用。

如另一实施例，实验在约 20°C（室温）下进行以避免加热或冷却，虽然
5 此特定温度并非必须。一般而言，消毒或灭菌可在约 10°C至 80°C或特别地在 20°C至 60°C的温度下进行。可通过少量加热或使用热水浴达到 20°C至 60°C的温度。通常较高的温度改良了杀菌效果。

如另一实施例，实验用高抗性枯草杆菌孢子进行，虽然其不是必须的。组合物通常能在较短时间或以较低浓度或温度下杀死低抗性微生物如分枝杆菌、
10 非脂质或小型病毒或真菌；即使是较具抗性的微生物，也可潜在地于较长暴露时间、较高浓度或较高温度下被杀死。

实施例 1

本实施例描述了如何制备 0.3%（w/v）苯二甲醛杀菌溶液。该溶液通过溶解 0.3g 苯二甲醛于去离子水中，接着加入额外的水制得 100 毫升（mL）溶液。
15 苯二甲醛从位于 St. Peter Strasse 25，邮政信箱 296，A-4021 Linz/奥地利的 DSM Chemie Linz 公司获得。若适当，列于下表的成分可进一步以适当量包含于苯二甲醛溶液中以得到具有表中指定浓度的溶液。

实施例 2

本实施例描述了用于确定效果的公知的孢子悬浮测试步骤。在此测试方法
20 中，9mL 待测杀菌剂被置于一试管中，放在水浴中并使之达到想要的温度。1mL 的受测生物体，包括至少 7 对数/mL 枯草杆菌孢子，加入 9mL 的杀菌剂进行测试。混合物稀释到至少 6 对数/mL 的孢子。应意识到的是本领域技术人员通过适当的稀释和计算可使用其它浓度。

在适当的时间间隔，将 1mL 杀菌剂-细胞悬浮液移出并直接加入 9mL 1%
25 甘氨酸溶液（中和剂）并完全混合以中和转移悬浮液中的杀菌剂。甘氨酸溶液制备自固体甘氨酸，其可由 VWR 科学产品公司获得。接着将上述 10mL 中和溶液通过具有平均孔径为 0.45 微米的过滤膜。其后过滤膜被冲洗两次，每次至少使用 150 mL 1%甘氨酸溶液。接着过滤膜在 37°C下被放置在琼脂平板上培养至少两天。在上述步骤中，如果需要稀释，则 1mL 杀菌剂-细胞悬浮液在加入
30 9mL 1%甘氨酸溶液前用 99mL 磷酸盐缓冲液稀释。该磷酸盐缓冲液为 Di-Lu-

Lok™ Butterfield 的磷酸盐缓冲液, 获得自加利福尼亚州圣达玛利亚市的 Hardy Diagnostics 公司。

接着计算存活的菌落。其数据以 S/S_0 对时间作图。 S_0 是前述 10mL 的至少 10^6 孢子/mL 的溶液中初次计算的孢子数, 和 S 是前述琼脂平板上的过滤膜上存活的孢子数。实验结果用对数降低来表示。对数降低是指 $\log(S_0)$ 与 $\log(S)$ 之间的差异。作为一个实例, 如果 $\log(S_0)=6.2$, 且如果存活数为 100, 则 $\log(S)=2$, 且对数降低为 4.2。

实施例 3

一含有 1000mM 氟化钠 (NaF) 而不含苯二甲醛的溶液, 和多种含有从 100mM 到 1000mM 的 NaF 和 0.3% 的苯二甲醛的溶液, 被测试以测定它们杀死枯草杆菌孢子的效果。溶液在 20°C 的温度及在暴露时间为 4、8 和 24 小时下被测试。pH 值的差异是基于不具进一步 pH 值控制的化学添加物所产生。其结果见表 1。

表 1

[OPA]	[NaF]	pH	对数降低/mL (20°C)		
			4 小时	8 小时	24 小时
0%	1000mM	7.6	未测试	0.0	0.0
0.3%	0 mM	7.0	0.5	0.6	2.9
0.3%	100mM	7.3	0.9	1.7	全部杀死
	200mM	7.5	3.8	4.6	全部杀死
	400mM	7.6	4.7	全部杀死	全部杀死
	800mM	7.7	>6.0	未测试	未测试
	1000mM	7.7	全部杀死	未测试	未测试

结果显示 NaF 增强了苯二甲醛的杀菌效果。结果也显示了较高的 NaF 浓度, 至少在 100 到 1000mM 范围内, 通常提供较大的增强性。对于受测的 0.3% 苯二甲醛溶液, 1000mM NaF 溶液仅在 4 小时内可达到完全杀死的效果, 400mM NaF 溶液在 8 小时内可达到完全杀死的效果, 而 100 和 200mM NaF 溶液在 24 小时内可达到完全杀死的效果。含有 1000mM NaF 的不含苯二甲醛的溶液不能在 24 小时内达到大于 0.0 对数降低孢子的效果。这表明 1000mM 的 NaF 实际上对孢子无杀菌效果。

实施例 4

许多种各含卤化钠盐，即氟化钠 (NaF)、氯化钠 (NaCl)、溴化钠 (NaBr) 和碘化钠 (NaI) 的溶液被测试，分别含或不含苯二甲醛，以测定它们杀死枯草杆菌孢子的效果。第一部分的溶液包括 1000mM 浓度的卤化钠盐但不含苯二甲醛。第二部分的溶液包括 1000mM 浓度的卤化钠盐和 0.3%苯二甲醛。溶液在 20℃温度及在暴露时间为 4、8 和 24 小时下被测试。pH 值差异是基于不具进一步 pH 值控制的化学添加物所产生。其结果见表 2。

表 2

[OPA]	1000mM 的[NaX]	pH	对数降低/mL (20℃)		
			4 小时	8 小时	24 小时
0%	NaF	7.6	未测试	0.0	0.0
	NaCl	7.2	未测试	未测试	0.2
	NaBr	6.2	0.0	未测试	0.1
	NaI	8.3	0.0	0.0	0.1
0.3%	0 mM	7.0	0.5	0.6	2.9
0.3%	NaF	7.7	全部杀死	未测试	未测试
	NaCl	5.9	未测试	3.3	全部杀死
	NaBr	6.5	1.9	全部杀死	全部杀死
	NaI	7.2	2.8	全部杀死	全部杀死

结果显示每一种卤化钠 NaF、NaCl、NaBr 和 NaI 增强苯二甲醛的杀菌效果。单独的 0.3%苯二甲醛溶液通常在 4 小时内仅能达到 0.5 对数降低的效果，8 小时内为 0.6，24 小时内为 2.9。然而，含有卤化钠的 0.3%苯二甲醛溶液可达到明显较大的对数降低。特别地，含有 NaF 的 0.3%苯二甲醛溶液仅在 4 小时内可达到完全杀死的效果，含有 NaBr 及 NaI 的溶液在 8 小时内可达到完全杀死的效果，而含有 NaCl 的溶液在 8 小时内可达到对数降低 3.3 的效果。该结果，与不含有苯二甲醛的卤化钠溶液在 24 小时内仅具有可忽略的对数降低的数据（少于 0.2 对数降低）合并观之，表明卤化钠增强了苯二甲醛的杀菌效果。该数据也似乎指出 NaF 增强杀菌的效果较其他卤化钠为高，且 NaBr 及 NaI 增强的效果较 NaCl 为佳。

实施例 5

许多种各含无机氟化盐，即氟化钾（KF）或氟化锂（LiF）的溶液被测试，分别含或不含苯二甲醛，以测定它们杀死枯草杆菌孢子的效果。第一部分的溶液包含氟化盐但不含苯二甲醛。第二部分的溶液包含氟化盐和 0.3%苯二甲醛。

- 5 氟化盐以足够达到 1000mM 氟离子（F⁻）的浓度而被使用。溶液在 20℃温度及在暴露时间为 4、8 和 24 小时下被测试。pH 值差异是基于不具进一步 pH 值控制的化学添加物所产生。其结果见表 3。

表 3

[OPA]	[F]的浓度	pH	对数降低/mL (20℃)		
			4 小时	8 小时	24 小时
0%	1000mM 的 KF	7.9	未测试	0.0	0.1
	100 mM 的 LiF	9.5	未测试	未测试	0.0
0.3%	0mM	7.0	0.5	0.6	2.9
0.3%	1000mM 的 KF	8.0	5.8	未测试	>6.0
	100 mM 的 LiF	9.1	1.8	3.4	>6.0

- 10 结果显示碱金属氟化盐 KF 和 LiF 增强了苯二甲醛的杀菌效果。单独的 0.3% 苯二甲醛溶液通常在 4 小时内仅能达到 0.5 对数降低的效果，8 小时内为 0.6，24 小时内为 2.9。然而，含有 KF 和 LiF 氟化盐的 0.3%苯二甲醛溶液可在 4 小时和 8 小时内达到明显较大的对数降低。特别地，含有 KF 的 0.3%苯二甲醛溶液仅在 4 小时内就可达到 5.8 对数降低的效果，且含有 LiF 的溶液在 4 小时内
- 15 可达到 1.8 和在 8 小时内达到 3.4 对数降低的效果。相反地，不含苯二甲醛的氟化盐溶液在 24 小时内仅具有可忽略的对数降低的数据（少于 0.3 对数降低），表明碱金属氟化盐和苯二甲醛之间具有协同作用或增强作用。

实施例 6A

- 许多种含 0.3%苯二甲醛和 1000mM 氟化钾（KF）的溶液在 pH 值范围从
- 20 6.6 到 10.1 下被测试，以测定它们杀死枯草杆菌孢子的效果。溶液在 20℃温度及在暴露时间为 4、8 和 24 小时下被测试。pH 值通过加入 NaOH 调节。其结果见表 4A。

表 4A

[OPA]	[KF]	pH	对数降低/mL (20℃)		
			4 小时	8 小时	24 小时
0.3%	0 mM	7.0	0.5	0.6	2.9
0.3%	1000mM KF	6.6	2.0	未测试	全部杀死
		7.0	3.5	未测试	全部杀死
		8.0	5.5	未测试	全部杀死
		9.0	>6.0	未测试	全部杀死
		10.1	全部杀死	未测试	全部杀死

结果显示提高的碱度或较高的 pH 值通常会增强含碱金属卤化盐如氟化钾的苯二甲醛溶液在至少从 6.6 到 10.1 的 pH 值范围中的杀菌效果。结果还显示含 1000mM KF 的 0.3%苯二甲醛溶液在从 6.6 到 10.1 的 pH 值范围中在 24 小时内可达到完全杀死孢子的效果。在 pH 值为 10.1 时，溶液仅在 4 小时内就能达到完全杀死的效果。

实施例 6B

含有 0.3%苯二甲醛或 2.4%戊二醛的溶液被测试，分别含有或不含有碱金属卤化盐，以测定它们杀死枯草杆菌孢子的效果。戊二醛是非-芳香族醛类。受测的特定的碱金属卤化盐包括 1000mM KF、1000mM KI 及 1000mM KF 和 1000mM KI 的混合物。具有相同卤化盐浓度的对照溶液也同时测试。测试在 20℃温度及在暴露时间为 3 小时且 pH 值为 8 下进行。pH 值是基于不具进一步 pH 值控制的化学添加物所产生。其结果见表 4B。

表 4B

[KF]	[KI]	[OPA]	[戊二醛]	对数降低/mL (3 小时, 20°C, pH=8)
0	0	0.3%	0	0.10
0	0	0	2.4%	<1.1
1000mM	0	0	0	0.0
0	1000mM	0	0	0.0
1000mM	1000mM	0	0	0.0
1000mM	0	0	2.4%	4.2
1000mM	1000mM	0	2.4%	全部杀死
1000mM	1000mM	0.3%	0	全部杀死

结果显示碱金属卤化盐增强了戊二醛的杀菌效果。不含碱金属卤化盐的 2.4%戊二醛溶液在 3 小时内能达到<1.1 的对数降低。然而, 当 2.4%戊二醛中含有 1000mM KF 时, 可达到更高的对数降低 4.2。类似地, 当 2.4%戊二醛中含有 1000mM KF 和 1000mM KI 时, 仅在 3 小时内就可达到全部杀死的效果。此结果可表示卤化盐具有一般增强二醛类杀菌剂或通常潜在的杀菌剂的效果的能力。

实施例 7

许多种含 0.3%苯二甲醛和 0 或 250mM 的多种盐 (氯化钠 (NaCl)、溴化钠 (NaBr)、碘化钠 (NaI)、硫酸钠 (Na₂SO₄)、KH₂PO₄/K₂HPO₄ 和 EDTA • 3Na) 的溶液被测试, 分别含有或不含 400mM 的氟化钠 (NaF), 以测定它们杀死枯草杆菌孢子的效果。溶液在 20°C 温度及在暴露时间为 4 小时下被测试。pH 值差异是基于不具进一步 pH 值控制的化学添加物所产生。其结果见表 5。

表 5

[OPA]	盐 (250mM)	[NaF], 0mM		[NaF], 400mM	
		pH	对数降低/mL (20℃, 4 小时)	pH	对数降低/mL (20℃, 4 小时)
0.3	无	7.9	0.4	7.6	4.7
	NaCl	4.8	0.4	7.6	5.6
	NaBr	4.8	0.3	7.7	5.9
	NaI	7.2	0.5	7.7	5.9
	Na ₂ SO ₄	5.9	0.5	7.8	>6.0

结果显示 NaCl、NaBr、NaI 和 Na₂SO₄ 增强了含有苯二甲醛和 NaF 的溶液的杀菌效果。其对数降低为 5.6、5.9、5.9 和>6.0，分别明显大于所观测到的不含 NaCl、NaBr、NaI 和 Na₂SO₄ 盐类的对数降低 4.7。

5 实施例 8

许多种含 0.3%苯二甲醛和 1000mM 卤化钠或钾的杀菌溶液被测试，以测定它们对不锈钢和杜邦™ 特氟龙®牌聚四氟乙烯的材料相容性。这些材料一般被用在内窥镜和其它医疗装置上。测试在 20℃温度及在暴露时间为 72 小时下进行。相容性通过目测判断。其结果见表 6。

10 表 6

	0.3%OPA+1000mM(NaX 或 KX)在 20℃下 72 小时	
NaX 或 KX	不锈钢	特氟龙
NaF	可相容	可相容
NaCl	可相容	可相容
NaBr	可相容	可相容
NaI	可相容	可相容
KF	可相容	可相容
KCl	可相容	可相容
KBr	可相容	可相容
KI	可相容	可相容

结果显示所有溶液都与不锈钢和特氟龙相容。

实施例 9

一系列含有从 0mM（毫摩尔浓度）到 500mM 的碳酸氢钠（NaHCO₃）或 0mM 或 250mM 碳酸钾（K₂CO₃）的杀菌溶液被测试，以测定它们在 20℃温度
15 及在几个从 2 到 24 小时的暴露时间下杀死枯草杆菌孢子的效果。其结果见表 7。

表 7

[OPA]	[NaHCO ₃] mM	[K ₂ CO ₃] mM	pH	对数降低/mL (20℃)				
				2 小时	4 小时	6 小时	8 小时	24 小时
0.3%	0	0	7.7	0.4	0.5	0.7	0.6	2.9
	17	0	8.6	0.4	0.6	0.7	0.7	4.8
	63	0	8.6	0.7	1.5	2.4	3.5	全部杀死
	125	0	8.7	1.2	3.5	5.1	5.6	全部杀死
	250	0	8.7	3.4	5.2	5.7	>6.0	全部杀死
	0	250	8.4	未测试	4.7	未测试	未测试	未测试
	500	0	8.4	3.0	5.0	5.8	>6.0	全部杀死

结果显示如对数降低所证明的杀死孢子的效果可被碳酸盐和碳酸氢盐所增强。增强性随着碳酸氢盐浓度的增加而提高。碳酸氢钠浓度为 63mM 或更高即足以在 24 小时内达到完全杀死所有孢子的灭菌效果。

5 实施例 10

含有 250mM 碳酸氢钠 (NaHCO₃) 的溶液被测试以测定其在 pH 值为 8.2、9.2 和 10.3 下、在 20℃ 温度及在暴露时间 4 小时下杀死枯草杆菌孢子的效果。通过加入 HCl 或 NaOH 以达到所列 pH 值来保持 pH 值。其结果见表 8。

表 8

OPA	NaHCO ₃	温度	pH	对数降低/mL 在 4 小时暴露时间下
0.3%	250mM	20℃	8.2	5.1
			9.2	5.4
			10.3	5.7

10 结果显示较高的或更加碱性的 pH 值，至少在从 8.2 到 10.3 范围中，通常可增强含有苯二甲醛和碳酸氢盐的溶液杀死孢子的效果。

实施例 11

15 许多种含有 63mM 的磷酸盐和来自不同盐类的碳酸氢盐或碳酸盐的杀菌溶液被测试，以测定其杀死枯草杆菌孢子的效果。溶液在 20℃ 温度及在暴露时间为 2 和 4 小时下被测试。pH 值差异是基于不具进一步 pH 值控制的化学添加物所产生。其结果见表 9。

表 9

[OPA]	碳酸盐来源	磷酸盐	pH	对数降低/mL (20℃)	
				2 小时	4 小时
0.3%	250mM NaHCO ₃ 200mM NaCl 30g EDTA · 3Na	63mM	8.4	2.1	全部杀死
	125mM LiCO ₃		8.6	1.9	全部杀死
	125mM K ₂ CO ₃		8.3	1.9	全部杀死

结果显示三种溶液各在 4 小时或更短时间内达到完全杀死的效果。此结果还确定了衍生自不同碱金属盐的碳酸盐提供了合适的增强剂。

实施例 12

- 5 一种不含碳酸盐的杀菌溶液、一种含有 125mM 碳酸氢钠 (NaHCO₃) 的杀菌溶液和一种含有在大气压下通气碳酸化至氢氧化钠 (NaOH) 溶液饱和的杀菌溶液被测试, 以测定其杀死枯草杆菌孢子的效果。溶液在 20℃ 温度及在暴露时间为 4 和 24 小时下被测试。pH 值差异是基于不具进一步 pH 值控制的化学添加物所产生。其结果见表 10。

10 表 10

[OPA]	碳酸盐来源	pH	对数降低/mL (20℃)	
			4 小时	24 小时
0.3%	无	7.0	1.5	2.9
	125mM NaHCO ₃	8.6	3.3	全部杀死
	125mM 的 NaOH 溶液, 通入 CO ₂ 气直到 pH 值稳定	7.6	2.5	全部杀死

结果显示含有碳酸氢盐的苯二甲醛溶液可在 24 小时内达到完全杀死枯草杆菌孢子的效果。不含碳酸氢盐或二氧化碳的苯二甲醛溶液不能达到完全杀死, 而仅在 24 小时内达到 2.9 的对数降低。结果还显示碱性溶液的碳酸化提供了合适的增强性碳酸盐来源。

15 实施例 13

含有 0mM 或 63mM 磷酸盐, 及分别含 0mM、125mM 或 250mM 碳酸氢钠 (NaHCO₃) 的杀菌溶液被测试, 以测定其杀死枯草杆菌孢子的效果。溶液

在 20℃ 温度及在暴露时间为 4 小时下被测试。pH 值在 7.9 到 8.4 之间，和其基于不具进一步 pH 值控制的化学添加物所产生。其结果见表 11。

表 11

[OPA]	[NaHCO ₃]	[磷酸盐], 0mM		[磷酸盐], 63mM	
		pH	对数降低/mL (20℃, 4 小时)	pH	对数降低/mL (20℃, 4 小时)
0.3%	0mM	7.9	0.4	8.3	0.7
	125mM	8.3	3.0	8.4	5.3
	250mM	8.3	4.0	8.4	5.5

结果显示磷酸盐增强了苯二甲醛与碳酸氢盐共同使用时杀死孢子的效果。

- 5 不含碳酸氢盐时，磷酸盐表现出提供一非常低的增强性。结果也确定了碳酸氢钠增强苯二甲醛的杀死效果，且增强性通常随从 0mM 到 250mM 的受测范围而提高。

实施例 14

- 10 一种不含有卤化钾的杀菌溶液和许多种含有 100mM 的氯化钾 (KCl)、溴化钾 (KBr)、碘化钾 (KI) 或氟化钾 (KF) 之一的杀菌溶液，含有或不含有 63mM 的碳酸氢钠 (NaHCO₃)，被测试以测定其杀死枯草杆菌孢子的效果。溶液在 20℃ 温度及在暴露时间为 4 小时下被测试。pH 值的差异是基于不具进一步 pH 控制的化学添加物所产生。其结果见表 12。

表 12

[OPA]	[KX] (100Mm)	[NaHCO ₃], 0mM		[NaHCO ₃], 63mM	
		pH	对数降低/mL (20℃, 4 小时)	pH	对数降低/mL (20℃, 4 小时)
0.3%	无 KX	7.7	0.5	8.6	1.5
	KCl	4.9	0.3	8.6	4.8
	KBr	6.9	0.5	8.7	4.9
	KI	6.9	0.5	8.5	4.7
	KF	8.0	0.8	8.4	4.9

- 15 结果显示卤化钾增强了苯二甲醛与碳酸氢盐共同使用时杀死孢子的效果。

实施例 15

一种不含有卤化钠的杀菌溶液和许多种含有 100mM 的氯化钠 (NaCl)、溴化钠 (NaBr)、碘化钠 (NaI) 或氟化钠 (NaF) 之一的杀菌溶液，含有或不

含有 63mM 的碳酸氢钠 (NaHCO_3), 被测试以测定其杀死枯草杆菌孢子的效果。溶液在 20℃ 温度及在暴露时间为 4 小时下被测试。pH 值的差异是基于不具进一步 pH 控制的化学添加物所产生。其结果见表 13。

表 13

[OPA]	[NaX] (100mM)	[NaHCO ₃], 0mM		[NaHCO ₃], 63mM	
		pH	对数降低/mL (20℃, 4 小时)	pH	对数降低/mL (20℃, 4 小时)
0.3%	无 NaX	7.7	0.5	8.6	1.5
	NaCl	6.8	0.4	8.4	2.3
	NaBr	6.6	1.3	8.5	2.2
	NaI	7.0	1.5	8.5	2.1
	NaF	7.3	0.9	8.7	2.5

- 5 结果显示即使在低浓度下, 许多种卤化钠, 即 NaF、NaBr 和 NaI 可增强苯二甲醛在不含碳酸氢盐使用时的杀死孢子的效果。同时, 许多种卤化钠, 即 NaCl 和 NaF 可增强苯二甲醛与碳酸氢盐共同使用时的杀死孢子的效果。更进一步地, 结果显示个别或合并的卤化钠和碳酸氢盐增强苯二甲醛的效果。

实施例 16

- 10 含有从 0mM 到 250mM 氯化钠 (NaCl) 的杀菌溶液, 含有或不含有 63mM 的碳酸氢钠 (NaHCO_3), 被测试以测定其杀死枯草杆菌孢子的效果。溶液在 20℃ 温度及在暴露时间为 4 小时下被测试。pH 值的差异是基于不具进一步 pH 控制的化学添加物所产生。其结果见表 14。

表 14

[OPA]	[NaCl]	[NaHCO ₃], 0mM		[NaHCO ₃], 63mM	
		pH	对数降低/mL (20℃, 4 小时)	pH	对数降低/mL (20℃, 4 小时)
0.3%	0mM	7.7	0.5	8.6	1.5
	50mM		未测试	8.4	1.5
	100mM		未测试	8.4	1.9
	200mM		未测试	8.4	2.9
	250mM	6.8	0.4		未测试

结果显示 NaCl 增强了苯二甲醛与碳酸氢盐共同使用时的杀死孢子的效果。在从 50 到 100mM 的浓度下该增强效果开始可注意的变化，且随着浓度提高到至少 200mM 而提高增强性。结果也显示在测试条件下，当不含碳酸氢盐时 NaCl 不能增强其杀死效果。

5 实施例 17

一种不含聚烷基铵卤化物的杀菌溶液和多种含 200mM Bu₄NF、Bu₄NCl、Bu₄NBr 或 Bu₄NI 之一的杀菌溶液，含和不含 63mM 的碳酸氢钠 (NaHCO₃)，被测试以测定其杀死枯草杆菌孢子的效果。溶液在 20℃ 温度及在暴露时间为 4 小时下被测试。pH 值的差异是基于不具进一步 pH 控制的化学添加物所产生。

10 其结果见表 15。

表 15

[OPA]	[Bu ₄ NX] (200mM)	[NaHCO ₃], 0mM		[NaHCO ₃], 63mM	
		pH	对数降低/mL (20℃, 4 小时)	pH	对数降低/mL (20℃, 4 小时)
0.3%	无 Bu ₄ NX	7.0	0.5	8.6	1.4
	Bu ₄ NF	6.7	0.5	8.4	2.8
	Bu ₄ NCl	6.7	0.4	8.5	3.9
	Bu ₄ NBr	6.7	0.5	8.4	3.9
	57mM 的 Bu ₄ NI	6.7	0.4	8.7	2.9

结果显示聚烷基铵卤化物增强了苯二甲醛与碳酸氢盐共同使用时的杀死孢子的效果。Bu₄NCl 和 Bu₄NBr 的增强性在测试条件下表现出提供稍强于 Bu₄NF 和 Bu₄NI 的增强效果。须注意 Bu₄NI 的浓度为 57mM，这是它的溶解度。

15 实施例 18

一种具有列于表 16 中浓度的杀菌水溶液被制备并测试，以测定其杀死枯草杆菌孢子的效果。测试在 pH 值约 7.5 时、20℃ 温度及在暴露时间为 4 小时下进行。其结果显示溶液在 4 小时内可达到完全杀死孢子的效果。

表 16

成分	浓度
苯二甲醛	0.3% (w/v)
NaF	900mM
EDTA • 2Na	5mM
EDTA • 4Na	5mM
水	剩余量

实施例 19

一种具有列于表 17 中浓度的杀菌水溶液被制备并测试，以测定其杀死枯草杆菌孢子的效果。测试在 pH 值约 7.5 时、20℃温度及在暴露时间为 4 小时下进行。其结果显示溶液在 4 小时内可达到完全杀死孢子的效果。

表 17

成分	浓度
苯二甲醛	0.3% (w/v)
KF	1000mM
K ₂ HPO ₄	30mM
KH ₂ PO ₄	10mM
EDTA • 3Na	10mM
水	剩余量

实施例 20

一种具有列于表 18 中浓度的杀菌水溶液被制备并测试，以测定其杀死枯草杆菌孢子的效果。测试在 pH 值约 7 时、20℃温度及在暴露时间为 4 小时下进行。其结果显示溶液在 4 小时内可达到完全杀死孢子的效果。

表 18

成分	浓度
苯二甲醛	0.55% (w/v)
KF	1000mM
K ₂ HPO ₄	25mM
KH ₂ PO ₄	10mM
水	剩余量

实施例 21

一种具有列于表 19 中浓度的杀菌水溶液被制备并测试，以测定其杀死枯草杆菌孢子的效果。测试在 pH 值约 7.5 时、20℃温度及在暴露时间为 4 小时下进行。其结果显示溶液在 4 小时内可达到完全杀死孢子的效果。

5 表 19

成分	浓度
苯二甲醛	0.55% (w/v)
KF	1000mM
苯并三唑	1mM
水	剩余量

实施例 22

一种具有列于表 20 中浓度的杀菌水溶液被制备并测试，以测定其杀死枯草杆菌孢子的效果。测试在 pH 值约 7.5 时、20℃温度及在暴露时间为 4 小时下进行。其结果显示溶液在 4 小时内可达到完全杀死孢子的效果。

10 表 20

成分	浓度
苯二甲醛	0.55% (w/v)
KF	1000mM
K ₂ HPO ₄	25 mM
KH ₂ PO ₄	10 mM
EDTA • 2Na	5mM
EDTA • 4Na	5mM
水	剩余量

实施例 23

以列于表 21 中的成分溶于约一升水中制备一种杀菌溶液。接着溶液的 pH 值可被测量，且足量的盐酸或氢氧化钠被加入使 pH 值为约 7.2。溶液可被储存在设计为内压从 5 到 30psi 以有助于避免二氧化碳逸出的密闭压力容器中。

表 21

成分	浓度
苯二甲醛	0.55% (w/v)
NaCl	0-250 mM
NaHCO ₃	250mM
Na ₂ HPO ₄ · H ₂ O	250mM
EDTA · 2Na	5mM
EDTA · 4Na	5mM
苯并三唑	0-0.1 mM
水	剩余量

实施例 24

此预期的实施例描述了用于制备根据表 22 的固体组合物的第一种方法。具有纳米尺寸或微米尺寸的苯二甲醛细微颗粒通过研磨制备。其它成分的细微颗粒被研磨并过筛以得到具有 200-mesh 或更细微尺寸的颗粒。在另一预期的实施例中，所有成分被合并在一起，接着研磨至合适的颗粒尺寸。苯二甲醛和其它成分被合并及混合。接着，混合的组合物被放在机械压力机上并压为成型固体。该成型固体密封于一密闭薄片铝袋中。

表 22

成分	量
苯二甲醛	4-6 克
Na ₂ CO ₃	25-55 克
EDTA · 4Na	0-4 克
EDTA (游离酸)	0-60 克
NaH ₂ PO ₄ · H ₂ O	30-40 克
柠檬酸	0-20 克
苯并三唑	0-0.05 克
NaCl、Na ₂ SO ₄ 、KF 或其组合	0-50 克
淀粉	0-2 克

10 实施例 25

在此预期的实施例中，根据表 22 的固体组合物可通过溶解所有成分在溶液中及接着喷雾干燥溶液形成细粉末而制备。细粉末可如前述讨论的被压缩并包装。

XI.一般事项

如前所描述的，为说明的目的，许多特定细节被列出以提供本发明的具体实施例的完全理解。然而，对本领域技术人员而言，没有这些特定细节，其它的具体实施例显然可被实施。在其它例子中，公知的结构、装置和技术已表示
5 在方块图中或无需详述以免对此描述的理解产生不清楚。

许多方法被描述为它们的最基础形态，但操作者可在不偏离本发明基本范围下对任一这些方法增加或减少。对本领域技术人员而言，许多进一步的修饰和改变显然可被进行。特定的具体实施例并非用来限制而是用来说明本发明。本发明的范围并非由前面提供的特定的实施例而是仅由下述的权利要求来确定的
10 的。

也要注意的是说明书全文中所涉及的“一个具体实施例”或“一具体实施例”意指一包含于本发明实践中的特定内容。类似地，应注意的是在前述例示的本发明的具体实施例中，有时在一单一具体实施例中形成群组的各种特征，图示或它的说明，其目的在于有效地揭示和帮助理解一或更多不同的发明
15 内容。然而，这种揭示的方法并非解释为反映所主张的发明需要更多特征的意图而是表示于每一权利要求的书面范围中。相反地，如下列权利要求所反映的，发明特征在于比前述单一披露的具体实施例的所有特征要少。因此，在发明详述后的权利要求在这里特别地与发明详述合为一体，而每一权利要求都基于其本身在本发明中的独立的具体实施例。

20 在权利要求中，未明确陈述的任何元素“意指 (means for)”执行一特定功能，或“进行 (step for)”执行一特定功能，如 35 U.S.C.第 112 节，第 6 段中规定的并非解释为“意指”或“进行”的句子。特别地，于此处权利要求所使用的“进行”并非想要引用 35 U.S.C.第 112 节，第 6 段的规定。

纵然本发明已通过许多具体实施例加以描述，本领域技术人员会意识到本
25 发明不限于所描述的具体实施例，但可基于后附的权利要求的精神和范围内加以修饰和改变以实施之。因此说明部分应被认为是描述而非限制。

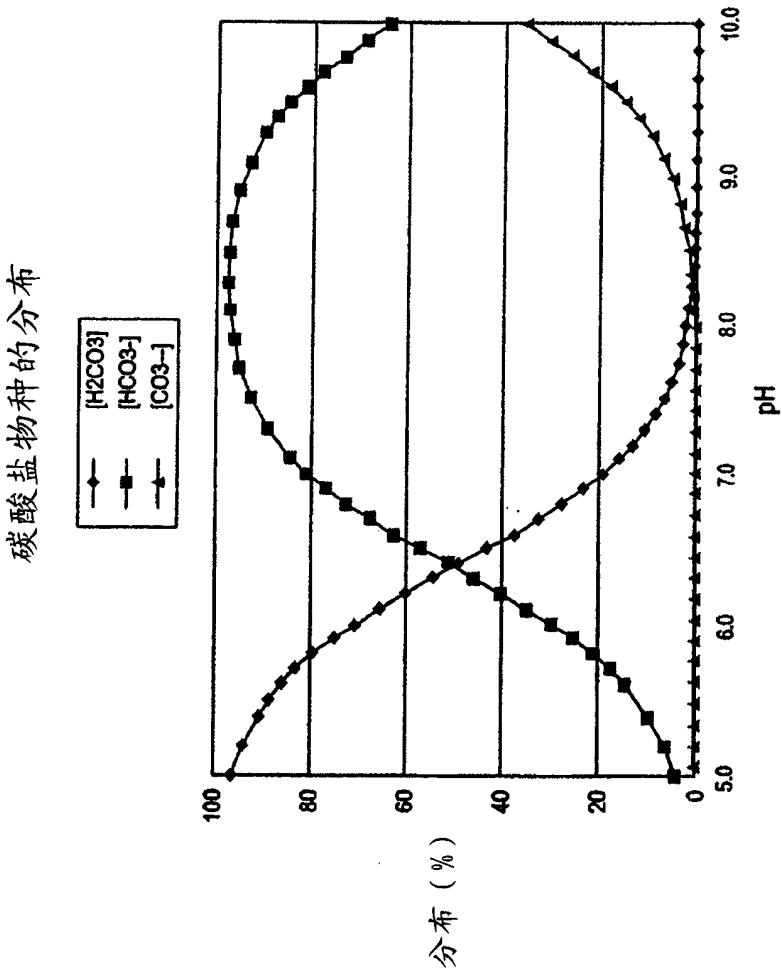


图 1

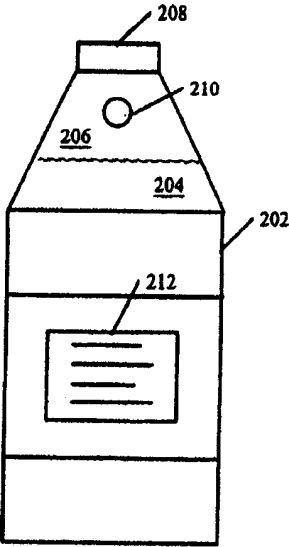


图 2A

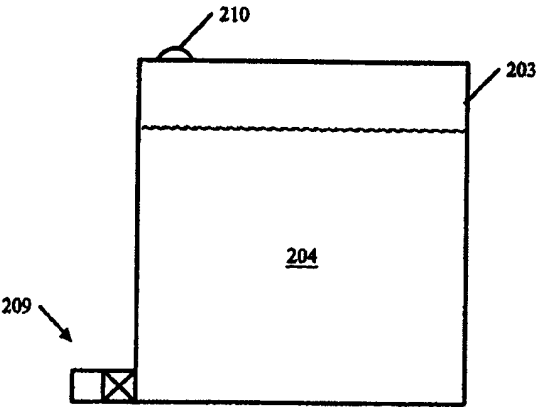


图 2B

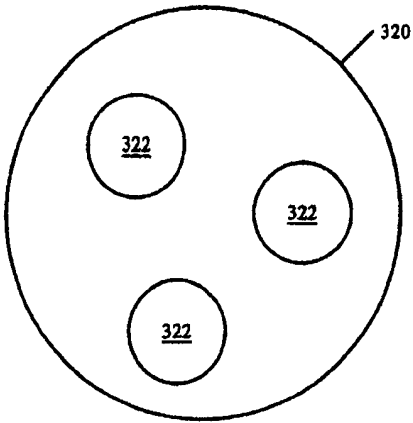


图 3

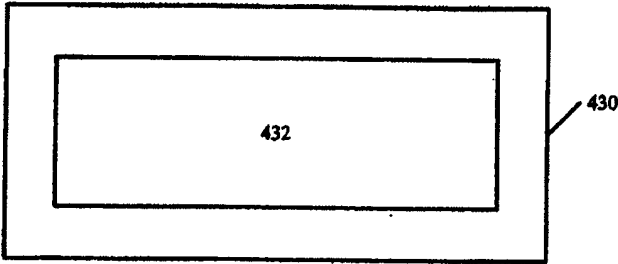


图 4

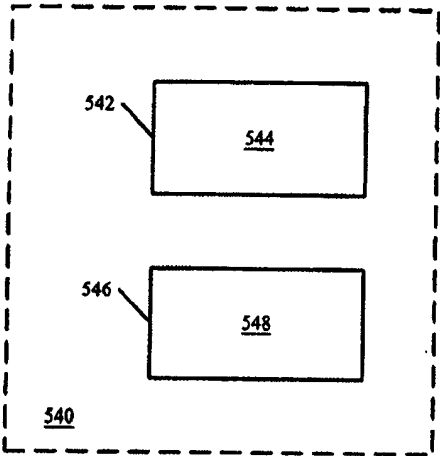


图 5

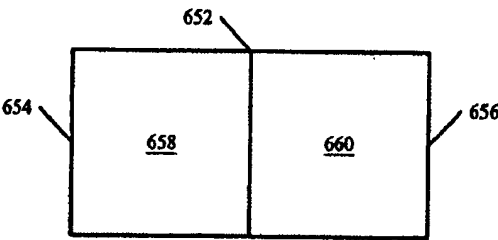


图 6

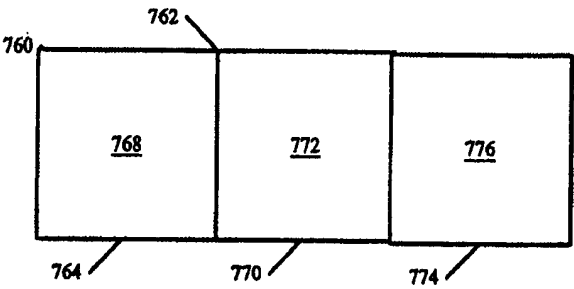


图 7

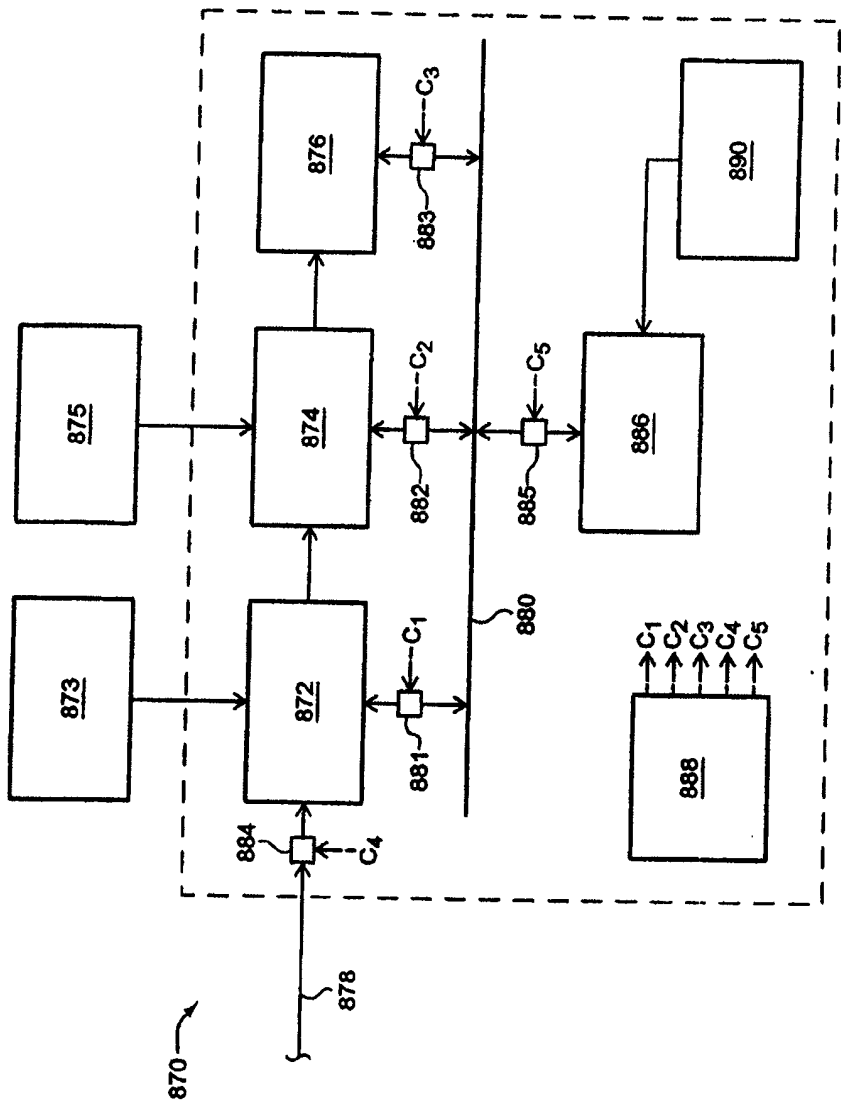


图 8