



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 112655707 A

(43) 申请公布日 2021.04.16

(21) 申请号 202110061766.0

(51) Int.Cl.

(22) 申请日 2014.03.25

A01N 37/34 (2006.01)

(30) 优先权数据

A01N 33/20 (2006.01)

20135287 2013.03.25 FI

A01N 25/30 (2006.01)

(62) 分案原申请数据

A01N 25/04 (2006.01)

201480018371.0 2014.03.25

A01N 25/10 (2006.01)

A01P 1/00 (2006.01)

(71) 申请人 凯米罗总公司

地址 芬兰赫尔辛基

(72) 发明人 M.科拉里 J.劳蒂艾南

H-P.亨特茨 H-L.阿拉科米

P.福斯塞尔

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司  
72001

代理人 鲁炜 杨戩

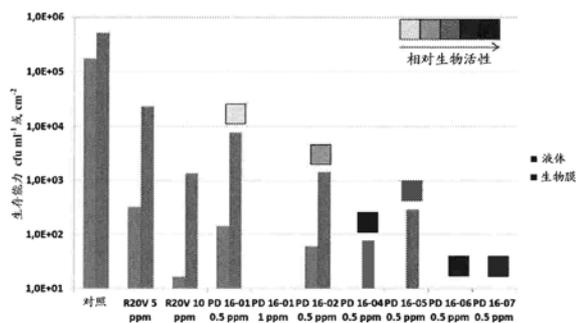
权利要求书1页 说明书11页 附图2页

(54) 发明名称

用于处理水的杀生物剂制剂和方法

(57) 摘要

本发明提供一种在胶束中包含杀生物剂的杀生物剂制剂,其中所述胶束包含具有杀生物剂-增溶部分和水溶性部分的嵌段共聚物以及季铵稳定化合物。本发明还提供一种通过消除和/或防止在含水环境中生物膜形成,用于防治微生物的方法。



1. 一种在胶束中包含杀生物剂的杀生物剂制剂,其特征在于所述胶束包含
  - 嵌段共聚物,该嵌段共聚物为非离子三嵌段共聚物,包含侧面有两个聚氧乙烯(聚(环氧乙烷))的亲水链的聚氧丙烯(聚(环氧丙烷))的中心疏水链,和
  - 季铵稳定化合物,其特征还在于,
  - 所述杀生物剂选自2,2-二溴-3-次氨基丙酰胺(DBNPA)和2-溴-2-硝基丙-1,3-二醇。
2. 权利要求1的杀生物剂制剂,其特征在于其进一步包含选自聚(二烯丙基二甲基氯化铵)(PDADMAC)、聚乙烯亚胺(PEI)、聚醚胺和聚胺的阳离子聚电解质。
3. 权利要求1的杀生物剂制剂,其特征在于所述季铵稳定化合物选自正烷基二甲基苄基氯化铵、烯基二甲基乙基氯化铵、二癸基二甲基氯化铵(DDAC)和二甲基二(十八烷基)溴化铵(DDAB)。
4. 权利要求2的杀生物剂制剂,其特征在于所述杀生物剂包含螯合剂。
5. 权利要求1的杀生物剂制剂,其特征在于其含有约10-25% (w/w)的杀生物剂。
6. 权利要求1的杀生物剂制剂,其特征在于其含有15-50% (w/w)的嵌段共聚物。
7. 权利要求1的杀生物剂制剂,其特征在于其含有30-50% (w/w)的嵌段共聚物。
8. 权利要求1的杀生物剂制剂,其特征在于其含有约5-30% (w/w)的季铵稳定化合物。
9. 权利要求2的杀生物剂制剂,其特征在于其作为包含第一组分和第二组分的双组分制剂存在,所述第一组分包含膜透化剂,所述第二组分包含杀生物剂、嵌段共聚物和季铵稳定化合物。
10. 一种通过在含水环境中消除和/或防止微生物,用于控制生物膜的方法,其特征在于所述方法包括提供前述权利要求中任一项的杀生物剂制剂,和向含水环境给予所述杀生物剂制剂。
11. 权利要求10的方法,其特征在于所述含水环境为工业水系统。
12. 权利要求11的方法,其特征在于所述工业水系统选自造纸系统、冷却水系统、工业原水系统、饮用水分布系统、消毒饮用水系统、油生产或回收系统、燃料储存系统、金属工作系统、换热器、反应器、用于储存和处理液体的设备、锅炉和相关的蒸气发生单元、散热器、快速蒸发单元、冷藏单元、反渗透设备、气体洗涤单元、高炉、糖蒸发单元、蒸气发电厂、地热单元、核冷却单元、水处理单元、池再循环单元、采矿线路、封闭的回路加热单元;用于操作的机械加工流体;液压流体和冷却流体。
13. 权利要求12的方法,其特征在于所述冷却水系统为冷却塔、敞开和封闭的回路冷却单元;所述油生产或回收系统为油田水系统或钻井液;所述操作为钻探、钻孔、研磨、扩孔、拉伸、拉削、旋转、切割、缝合、碾磨、螺纹切削、成形、自旋和滚动。
14. 权利要求12或13的方法,其特征在于所述工业水系统选自纸浆、纸或硬纸板机器的循环水和工业原水。
15. 权利要求10-14中任一项的方法,其特征在于将所述杀生物剂制剂投料至0.3-50 ppm。
16. 权利要求15的方法,其特征在于将所述杀生物剂制剂投料至1-5 ppm的浓度。

## 用于处理水的杀生物剂制剂和方法

[0001] 本申请是国际申请日为2014年3月25日、国际申请号为PCT/FI2014/050216、进入中国国家阶段的申请号为201480018371.0、发明名称为“用于处理水的杀生物剂制剂和方法”的PCT申请的分案申请。

### 发明领域

[0002] 本发明涉及一种在胶束中包含杀生物剂的杀生物剂制剂。更具体地，胶束包含嵌段共聚物和季铵稳定化合物。本发明还涉及通过消除微生物和/或防止微生物的生长，用于处理水和控制生物膜的方法。

### [0003] 发明背景

水-集约的过程（例如造纸和冷却水过程）提供肥沃的环境用于微生物生长。因此在各种水-集约的过程中通常需要杀生物处理。在Handbook of Papermaking chemistry（造纸化学手册）2007, Raimo Alen（编辑），芬兰赫尔辛基Finnish Paper Engineers' Association中，由Marko Kolari在第6章“造纸机微生物学”第181-198页呈现造纸机微生物学和常见的杀生物剂的综述。在工业中杀生物处理的目的是不总是工艺用水的完全灭菌，而是采用成本高效的方式，在可接受的水平上保持微生物的生长中找到稳定的动态平衡的贡献。现有技术涉及在水-集约的工业内，不同种类的应用中的宽泛杀生物剂，纸工业为最大的应用之一。常用的技术在例如US7285224和US6429181中描述。据估计，在水-集约的工业内的一部分杀生物剂应用当前正使用这样的技术：如果基于靶向杀生物剂可以找到更有效的生物膜-控制技术，那么此类技术可以被代替。

[0004] 生物膜为微生物的聚集体，其中细胞在表面上彼此粘附。这些粘附的细胞通常嵌入细胞外聚合物（EPS）的自身产生的基质内。也称为粘液的生物膜EPS为通常包含细胞外多糖、DNA和蛋白质的聚合的团块。生物膜可在活的或非活的表面上形成，并且在自然、工业和医院含水设施中可为流行的。在生物膜中生长的微生物细胞通常与相同有机体的浮游细胞在生理上不同，相比之下，浮游细胞为可在液体介质中漂浮或游动的单细胞。

[0005] 形成生物膜由自由漂浮微生物与表面附着开始。这些第一移住民开始时经由范德华力通过弱的可逆的粘着与表面粘附。如果移住民不立即与表面分离，利用细胞粘着结构（例如纤毛），它们可能可更永久地自身锚接。一些物类不能自己与表面附着，但是通常能够自身与EPS基质锚接或直接与较早的移住民锚接。利用信号例如AHL化合物，经由群体感应，在该建群期间细胞能通讯。一旦已开始建群，通过细胞分裂和募集的组合，生物膜生长。生物膜形成的最终阶段称为发展，并且为其中建立生物膜的阶段，并且可能仅改变形状和尺寸。生物膜的发展可能允许聚集体细胞集落（或多个集落）日益耐抗微生物剂。

[0006] 在含水工业系统中，尤其是在再循环系统（例如造纸机或冷却系统）中，生物膜在许多问题中做出贡献。生物膜积聚可引起问题，例如由于清洁机器、堵塞管线或阀或喷嘴而不定期的停车时间，传热差，高能耗，腐蚀，提高的维修开支，缩短的系统寿命，较高的操作成本等。

[0007] 杀生物剂为可阻止，使得无害，或对任何有害的有机体施加控制效果的抗微生物

化学物质。杀生物剂常用于工业。抗微生物杀生物剂可进一步分类为例如杀菌剂、抗菌剂、抗病毒剂、抗真菌剂、抗原生动物或抗寄生虫。

[0008] 大多数当前的杀生物剂最初开发用于控制浮游细菌。在通常使用的低浓度下,这些杀生物剂对生物膜不是非常有效。通过产生EPS的微生物形成的鞘或基质使得它们耐受较高剂量的大多数常见的杀生物剂。使用较高剂量的杀生物剂可能在经济上不可行或者可引起其它问题,例如腐蚀设备。另外,由于杀生物剂旨在杀灭活的有机体,提高杀生物产品的剂量将也提高使用该特定的水-集约的过程工作的人员的健康风险。

[0009] 在现有技术中描述的一些杀生物剂制剂采用或多或少的两亲分散剂,其实现两个主要功能:a) 生物膜的可湿性,用于降低生物膜层(生物湿润剂),或者b) 延迟和防止在表面上的生物膜生长(生物稳定剂)。

[0010] 在现有技术中描述的备选的技术包括,例如,基于脂质的双层制剂例如脂质体(WO2010/107533)或杀生物剂的水包油型乳液用于控制工业生物污损(US6096225)。

[0011] 需要可针对在表面上的生物膜使用的更好的杀生物剂和杀生物剂制剂。它们应能够靶向生物膜,并且还能够渗透生物膜和杀灭生物膜有机体。这样的杀生物剂应在低剂量下有效。

[0012] 发明概述

本发明的目的是通过新的杀生物制剂更有效的生物膜控制,其中通过嵌段共聚物的杀生物剂溶解和胶束形成与表面吸附和膜透化性质组合。出于该目的,形成自身装配的混合胶束,除了杀生物剂和嵌段共聚物以外,其还含有膜透化剂和/或阳离子聚电解质,用于改善的表面吸附。这能够逐步改变性能(约10倍),尤其是当与基于溶剂的制剂相比较时。

[0013] 本发明提供一种在胶束中包含杀生物剂的杀生物剂制剂,其中所述胶束包含具有杀生物剂-增溶部分和水溶性部分的嵌段共聚物以及季铵化合物,该季铵化合物稳定胶束并且还可能改善制剂的透化性质。

[0014] 本发明还提供一种通过在含水环境中消除和/或防止微生物,用于控制生物膜的方法,所述方法包括提供所述杀生物剂制剂,和向含水环境给予所述杀生物剂制剂。

[0015] 通过采用另外的添加剂来增强杀生物性能,即,通过另外的膜透化剂和通过改善的表面吸附(例如,使用阳离子聚电解质),并且通过协同作用从而能够逐步改变性能,本发明比起现有技术具有优点。显示杀生物性能在硬水和纤维悬浮液中也是良好的。

[0016] 本发明的优点在于,其在胶束递送和膜透化之间呈现意外的协同杀生物作用,能够降低截止剂量值(浮游和生物膜细胞的零生存能力)达甚至4-20倍。杀生物剂可渗透生物膜,并且在生物膜基质中攻击微生物。与现有技术的已知的产品制剂相比,尽管制剂潜在的较高的成本,成本-性能可潜在地提高2-10倍。同时使用较少的杀生物剂改善环境影响并且降低暴露于杀生物剂的工人的健康风险,使其成为更加可持续发展的技术。

[0017] 本发明的一个优点在于杀生物剂可靶向在表面上的生物膜。

[0018] 本发明的另一个优点在于其可使用现有的生产技术来实现,并且基于市售可得的原料。

[0019] 本发明的另一个优点在于制剂具有足够的保存期。此外,它们可使用常见的工业化学泵来泵送。

[0020] 附图简述

图1显示比较商品含有DBNPA的杀生物剂(R20V)与本发明的新的制剂(PD16-01至PD16-07),生物膜灭活/杀灭实验的结果。所有浓度作为mg/l (ppm) DBNPA来指示。

[0021] 图2显示比较商品含有DBNPA的杀生物剂(R20V)与本发明的新的制剂(PD22-01)和其它制剂,生物膜灭活/杀灭实验的结果。

[0022] 图3显示两个测试的结果的图,显示相对于不含DBNPA的类似制剂的膜透化(NPN摄取测试),具有不同的DDAC浓度的Pluronic+DBNPA制剂的细菌生存能力结果(生物膜杀灭/灭活测试)。

[0023] 发明详述

在含水环境中,本发明提供一种杀生物剂在生物膜表面上的靶向释放,能够改善微生物控制。在新的制剂中,通过嵌段共聚物的杀生物剂溶解和胶束形成与表面吸附和膜透化性质组合。

[0024] 一个实例描述具有低水-溶解度的杀生物剂(例如,DBNPA)在混合胶束内的溶解,该混合胶束通过以下形成:a) 包含杀生物剂-增溶和水溶性嵌段的嵌段共聚物,和b) 另外的稳定剂(例如,DDAC)和/或c) 改善表面吸附和制剂在表面处的保留的另外的阳离子聚电解质(例如,PDADMAC或PEI)。

[0025] 在一个实例中,混合胶束通过嵌段共聚物、季铵稳定剂和任选的另外的阳离子聚电解质形成。后者的功能是改善杀生物的自装配的聚集体在表面(例如,钢)处的保留。采用该方式,经处理的表面显示较长的保护时间和较少的微生物污染,即使采用非连续方式(“冲击投料”)给予杀生物制剂,意味着水相在一段时间点可能不含任何杀生物剂残余物。制剂的另外的添加剂还可包括消泡剂、脱气剂、流变调节剂、杀生物剂稳定剂或其它工艺用化学品。

[0026] 本发明提供一种在胶束中包含杀生物剂(或杀生物剂的混合物)的杀生物剂制剂,其中所述胶束包含具有杀生物剂-增溶部分和水溶性部分的嵌段共聚物,以及季铵稳定化合物。除了这些活性成分以外,制剂可含有其它成分,例如活性成分的稳定剂和残余的或痕量的其它剂,例如盐、柠檬酸盐、防腐剂、溶剂等。

[0027] 胶束为在液体介质中分散的两亲分子的聚集体。在含水溶液中的典型的胶束为聚集体,其亲水部分与周围的溶剂接触,隔绝在胶束中心的疏水部分。采用产生界面曲率的方式,通过包装疏水分子实体,发生胶束相形成。采用这种方式,形成球形、圆柱形或圆盘样离散的聚集体。正常的相胶束(水包油型胶束)在胶束的中心具有疏水部分,在胶束界面处具有亲水基团。反向胶束在中心具有头基,其中尾部延伸出(油包水型胶束)。胶束通常大致为球形形状。其它胶束相也是可能的,包括例如椭球、圆柱和双层形状。胶束的形状和尺寸为其表面活性剂分子的分子几何形状和溶液条件(例如表面活性剂浓度、温度、pH和离子强度)的函数。形成胶束的过程称为胶束化,并且根据它们的多态性形成许多脂质和其它两亲分子的部分相行为。在脂质-水系统中的胶束例如通过J. M. Seddon和R. H. Templer在“Polymorphism of Lipid-Water Systems (脂质-水系统的多态性)”,Handbook of Biological Physics (生物物理手册),第1卷,R. Lipowsky和E. Sackmann编辑,(c) 1995, Elsevier Science B.V. ISBN 0-444-81975-4进一步讨论。

[0028] 胶束在水中自发形成,该自发聚集是由于形成胶束的分子的两亲性质。它们的疏水实体的吸引相互作用基于它们的聚集。当疏水尾部不与水隔绝时,结果是围绕疏水尾部

形成有组织的笼,并且熵变化是不利的。然而,当两亲分子形成胶束时,疏水尾部彼此相互作用,并且该相互作用从疏水尾部释放水,导致有利地提高熵。由于自发形成胶束,制备本发明的杀生物剂制剂的最简单的方式是混合成分,让胶束形成。

[0029] 仅当表面活性剂的浓度大于临界胶束浓度(CMC)时才形成胶束。表面活性剂为当进入后能分离(part)表面的任何表面活性材料。当胶束自发形成时,CMC为超过表面活性剂的浓度。该浓度越高,则存在越多的胶束。胶束形成还取决于Krafft温度。该温度为表面活性剂将形成胶束时的温度。如果温度低于Krafft温度,则不能自发形成胶束。当温度提高时,表面活性剂将转变为可溶形式,并且将能够由结晶状态形成胶束。

[0030] 可用于本发明的胶束的尺寸可为约5-30 nm,例如约5-20 nm,例如5-15 nm。通常胶束的平均尺寸为约10 nm。这样的胶束也可称为纳米颗粒或纳米球体,其通常指大体上球形形状的单元,在适当的条件下由两亲材料自装配,使得核疏水,而冠亲水。胶束可为在含水溶液中的纳米乳液或纳米悬浮液形式。这样的纳米乳液可能能够跨越生物学屏障,例如微生物膜。可能的路径包括例如吞噬、胞饮和胞吞。

[0031] 杀生物剂可为能杀灭微生物的任何合适的杀生物剂(抗微生物剂),例如形成生物膜的微生物。在一个实施方案中,杀生物剂作为两种或更多种不同的杀生物剂的混合物存在。杀生物剂可能可溶于水,或者其可能具有低水溶解度或者其可能甚至为非水溶性的。有利的是杀生物剂不与胶束的化合物反应,并且制剂作为整体是稳定的。通常杀生物剂制剂含有至少2% (w/w)的杀生物剂(抗微生物剂)。在一个实施方案中,杀生物剂制剂含有约5-50% (w/w)的杀生物剂。在一个实施方案中,杀生物剂制剂含有约10-25% (w/w)的杀生物剂。在一个实施方案中,杀生物剂制剂含有约15-25% (w/w)的杀生物剂。在一个实施方案中,杀生物剂制剂含有约13-17% (w/w)的杀生物剂。在一种特定的实施方案中,杀生物剂制剂含有约15% (w/w)的杀生物剂。

[0032] 本文使用的术语“水不溶性”或具有“低水溶解度”的化合物指具有低水溶解度(包括非常低水溶解度)的化合物。低溶解度可为例如约1 g/100 g水的溶解度,例如约10 g/100 g水,或约50 g/100 g水。

[0033] 杀生物剂可通常分类为两组:氧化和非氧化(或常规的)杀生物剂。非氧化杀生物剂包括杀生物剂,例如DNBPA、戊二醛、异噻唑酮等。用于本发明的制剂的合适的杀生物剂的一个实例包括非氧化杀生物剂。杀生物剂还可通过功能机理分组。亲电试剂包括氧化剂,例如卤素和过氧化物,以及亲电试剂,例如甲醛、甲醛-释放剂、异噻唑酮、溴硝丙二醇和Cu、Hg和Ag。膜活性杀生物剂包括溶解的杀生物剂,例如季铵化合物、双胍、酚类和醇,和质子载体(protonophores),例如对羟基苯甲酸酯、弱酸和吡啶硫酮。

[0034] 非氧化杀生物剂的实例包括戊二醛、2,2-二溴-3-次氨基丙酰胺(DBNPA)、2-溴-2-硝基丙-1,3-二醇(溴硝丙二醇)、5-氯-2-甲基-4-异噻唑啉-3-酮(CMIT)、2-甲基-4-异噻唑啉-3-酮(MIT)、CMIT和MIT的混合物、1,2-二溴-2,4-二氰基丁烷、双(三氯甲基)砷、2-溴-2-硝基苯乙烯、4,5-二氯-1,2-二硫杂环戊-3-酮(1,2-dithiol-3-one)、2-正辛基-4-异噻唑啉-3-酮、1,2-苯并异噻唑啉-3-酮、邻苯二甲醛、胍、双胍、吡啶硫酮、氨基甲酸酯、3-碘丙炔基-N-丁基氨基甲酸酯、磷酸盐例如四羟基甲基磷酸硫酸盐(THPS)、3,5-二甲基-1,3,5-噻二嗪烷-2-硫酮(Dazomet)、2-(硫氰基甲硫基)苯并噻唑、亚甲基双硫氰酸酯(MBT),和它们的组合。

[0035] 优选的非氧化杀生物剂包括戊二醛;2,2-二溴-3-次氨基丙酰胺 (DBNPA);5-氯-2-甲基-4-异噻唑啉-3-酮 (CMIT);2-甲基-4-异噻唑啉-3-酮 (MIT);CMIT和MIT的混合物;氨基甲酸酯;和磷 鎓 盐,例如四羟基甲基磷 鎓 硫酸盐 (THPS)、3,5-二甲基-1,3,5-噻二嗪烷-2-硫酮 (Dazomet)、2-(硫氰基甲硫基)苯并噻唑、亚甲基双硫氰酸酯 (MBT),和它们的组合。使用这些杀生物剂的优点在于它们常用于纸浆和纸工业,并且它们的行为为公知的。

[0036] 在一个实施方案中,非氧化杀生物剂选自戊二醛、2,2-二溴-3-次氨基丙酰胺 (DBNPA)、5-氯-2-甲基-4-异噻唑啉-3-酮 (CMIT)、2-甲基-4-异噻唑啉-3-酮 (MIT) 以及CMIT和MIT的混合物。这些杀生物剂具有有利的杀灭速度,并且它们提供优选的作用模式。此外,所需的量合理地低,因此使得成本可负担得起。

[0037] 氧化杀生物剂的实例包括氯、碱金属和碱土金属次氯酸盐、次氯酸、氯化异氰脲酸酯、溴、碱金属和碱土金属次溴酸盐、次溴酸、溴氯化物、二氧化氯、臭氧、过氧化氢、过氧化合物例如过乙酸、过甲酸、过碳酸盐或过硫酸盐、卤代乙内酰脲例如单卤代二甲基乙内酰脲例如单氯二甲基乙内酰脲,或二卤代二甲基乙内酰脲例如氯溴二甲基乙内酰脲、单氯胺、单溴胺、二卤代胺、三卤代胺、与其它含氮化合物例如尿素反应的活性卤素化合物,和它们的组合。

[0038] 用于纸浆和造纸过程的最常见类型的非氧化杀生物剂包括2-溴-2-硝基丙-1,3-二醇、5-氯-2-甲基-4-异噻唑啉-3-酮、DBNPA、正辛基-异噻唑啉-3-酮、MBT、季铵化合物、THPS和戊二醛。

[0039] 在一个实施方案中,杀生物剂为2,2-二溴-2-氰基乙酰胺 (也称为2,2-二溴-3-次氨基丙酰胺或二溴次氨基丙酰胺, DBNPA), 其为白色结晶粉末,熔点为124.5°C,在20°C下的水溶解度为约15000 mg/l,在20°C下的蒸气压为9.00 E-4 mm Hg。DBNPA在酸性和碱性条件二者下容易水解。虽然DBNPA与许多化学类别 (包括氧化剂) 相容,其容易与亲核剂和含硫还原剂反应。DBNPA为非氧化杀生物剂,并且其不是溴释放杀生物剂。DBNPA的确与典型的卤素杀生物剂相类似地起作用。DBNPA与微生物常见的含硫亲核试剂 (例如谷胱甘肽或半胱氨酸) 的反应基于其抗微生物作用的模式。不像其它硫醇-反应性杀生物剂,除了形成二硫化物物类以外,其作用还使得基于硫醇的氨基酸 (例如半胱氨酸) 被氧化。该反应不可逆地扰乱细胞-表面组分的功能,中断横过细胞膜运输,和抑制关键的生物学功能。

[0040] 胶束包含具有杀生物剂-增溶部分 (或部分) 和水溶性部分 (或部分) 的嵌段共聚物。杀生物剂-增溶部分可为脂溶性部分或非水溶性部分。通常可使用泊洛沙姆 (例如可由商品名Pluronic或Kolliphor得到)。泊洛沙姆为非离子三嵌段共聚物,包含侧面有两个聚氧乙烯 (聚 (环氧乙烷)) 的亲水链的聚氧丙烯 (聚 (环氧丙烷)) 的中心疏水链。在一些情况下,嵌段共聚物也可称为增溶剂。在一个实施方案中,嵌段共聚物为聚 (环氧乙烷)-聚 (环氧丙烷) (PEO-PPG) 嵌段共聚物。在制剂中嵌段共聚物的含量可为15-50% (w/w)。

[0041] 在一个实施方案中,在制剂中嵌段共聚物的含量可为约15-30% (w/w),例如约20-25% (w/w)。尤其是在低或适度的储存温度 (<30°C) 下,方便地使用较低量的嵌段共聚物,与基于溶剂的系统相比,仍得到增强的效力。

[0042] 在另一实施方案中,在制剂中嵌段共聚物的含量较高,优选30-50% (w/w),尤其是当需要增强的温度 (>30°C) 稳定性时。更优选嵌段共聚物的含量为30-45% (w/w),最优选34-40% (w/w),提供优良的稳定性和明显增强的效力。限制该范围的上限,以优化聚合物的

成本。

[0043] 季铵稳定化合物(或“稳定剂”)可为例如季铵阳离子,也称为季铵化合物。它们为结构 $\text{NR}_4^+$ 的带正电荷的多原子离子,R为烷基或芳基。与铵离子( $\text{NH}_4^+$ )和伯、仲或叔铵阳离子不同,季铵阳离子永久带电荷,独立于它们的溶液的pH。季铵盐或季铵化合物(在油田说法中称为季胺)为季铵阳离子与阴离子的盐。

[0044] 在本发明的一个实施方案中,季铵稳定化合物还可显示透化性质,因此其可具有双重效果。

[0045] 季铵稳定化合物可选自例如正烷基二甲基苄基氯化铵、烯基二甲基乙基氯化铵、二癸基二甲基氯化铵(或N,N-二癸基-N,N-二甲基氯化铵,DDAC,可得自例如商品名Bardac-22)和二甲基二(十八烷基)溴化铵(DDAB)。

[0046] 在制剂中季铵稳定化合物的含量可为约5-30% (w/w),例如约5-10% (w/w)。

[0047] 杀生物剂制剂还可包含膜透化剂例如阳离子聚电解质或螯合剂。在一个实施方案中,阳离子聚电解质选自聚(二烯丙基二甲基氯化铵)(PDADMAC)和聚乙烯亚胺(PEI,可得自例如商品名Retaminol<sup>®</sup>)、聚醚胺(例如聚醚二胺或聚醚三胺,可得自例如商品名Jeffamine),或聚胺,例如亚精胺和精胺。在制剂中阳离子聚电解质膜透化剂的含量可为0.5-5% (w/w)。

[0048] 如果膜透化剂存在于本发明的杀生物剂制剂中,其应为与季铵稳定化合物相同的化合物。

[0049] 在一个实施方案中,螯合剂选自聚氨基聚羧酸,例如TTHA(三亚乙基四胺-N,N,N',N'',N''',N''''-六乙酸)、EDTA(乙二胺四乙酸)、DTPA(二亚乙基三胺五乙酸)、HEDTA(N-(羟乙基)-乙二胺三乙酸)、EDDS(乙二胺二琥珀酸);聚氨基聚亚甲基膦酸,例如DTPMPA(二亚乙基三胺-五亚甲基膦酸)、TTHMPA(三亚乙基三胺-六亚甲基膦酸)、EDTMPA(乙二胺四(亚甲基膦酸));和AES(N-双[2-(1,2-二羧基-乙氧基)乙基]天冬氨酸)。最优选螯合剂为DTPA。

[0050] 聚二烯丙基二甲基氯化铵(聚DADMAC或聚DDA)为二烯丙基二甲基氯化铵(DADMAC)的均聚物。聚DADMAC的分子量通常为数十万g/mol,对于一些产品,甚至高达百万。聚DADMAC通常作为液体浓缩物递送,其固体水平为10-50%。其为高电荷密度阳离子聚合物。

[0051] 聚乙烯亚胺为阳离子聚合物,其可为含有所有仲胺的线性的,或者为含有伯、仲或叔氨基的支化的。

[0052] 膜透化剂还可为表面活性剂。表面活性剂通常为两亲的有机化合物,意味着它们含有疏水基团(它们的尾)和亲水基团(它们的头)二者。因此,表面活性剂含有水-不溶性(或油溶性)组分和水溶性组分二者。表面活性剂将在水中扩散和在空气和水之间在界面处吸附,或者,在水与油混合的情况下,在油和水之间在界面处吸附。不溶性疏水基团可延伸超出本体水相,进入空气或进入油相,而水溶性头基保留在水相中。在表面处表面活性剂的该排列改变在水/空气或水/油界面处水的表面性质。

[0053] 在一个实施方案中,杀生物剂制剂还包含消泡剂。消泡剂(消泡剂)为通常用于降低由于气体、含氮材料或蛋白质的发泡的物质,这些发泡可干扰处理。消泡剂的一般性实例包括长链脂肪醇、有机磷酸酯、硅酮流体等。

[0054] 在一个实施方案中,杀生物剂制剂含有约15-23% (w/w)的杀生物剂,例如DBNPA,约15-25% (w/w)的嵌段共聚物,例如泊洛沙姆,约5-30% (w/w)的季铵稳定化合物,例如

DDAC。任选杀生物剂制剂还可含有1-5% (w/w)的膜透化剂。在一个实施方案中,杀生物剂制剂还含有少量的柠檬酸盐,例如约0.2% (w/w),其可稳定活性成分。在一种特定的实施方案中,杀生物剂制剂含有约15% (w/w)的DBNPA作为杀生物剂,约15-25% (w/w)的PEO-PPO作为嵌段共聚物,和约20-30% (w/w)的DDAC作为季铵稳定化合物。除非另外指示,否则本文使用的百分数通常指杀生物剂制剂作为整体的总含量。

[0055] 制剂可作为乳液或乳液浓缩物存在,其可含有乳液总含量的40-50% (w/w)的水。在一个实例中,加入阳离子或另一种水溶性聚合物导致形成包含杀生物剂的胶束溶液的水包水型乳液。

[0056] 在一个实施方案中,杀生物剂制剂作为包含第一组分和第二组分的双组分制剂存在,所述第一组分包含膜透化剂,所述第二组分包含杀生物剂、嵌段共聚物和季铵稳定化合物。第二组分通常作为成分的混合物存在。第一组分和/或第二组分还可含有其它成分,例如活性成分的稳定剂和残余的或痕量的其它剂,例如盐、柠檬酸盐、防腐剂、溶剂等。在加入或投料至含水环境之前,将第一组分和第二组分排列组合,以得到最终的杀生物剂制剂。

[0057] 本发明还提供一种用于在含水环境中,将杀生物剂靶向至生物膜表面上的方法,所述方法包括提供杀生物剂制剂,和使所述生物膜表面与所述杀生物剂制剂接触。表面可为例如塑料、陶瓷或金属表面,例如钢、不锈钢或铜表面。通常通过生物膜细菌的建群在塑料表面上最大,在铜表面上最少。靶向还可包括受控释放和/或递送杀生物剂,导致通过膜透化,杀生物剂对微生物改善的摄取。

[0058] 本发明还提供用于处理水的方法,所述方法包括提供所述杀生物剂制剂,和向水中加入或给予所述杀生物剂制剂。所述方法目的是消除和/或防止在表面上的生物膜形成,以清洁和/或除去正形成的或已形成的粘液或生物膜。“给予(或者投料)”通常指连续地以一定的量,将化学品加入或进料至过程流体,或以一定的间隔进行以给出足够的时间使化学品反应或显示结果。

[0059] 用于本文描述的方法的杀生物剂制剂可以生物抑制或杀生物量加入或投料至待处理的水中。生物抑制量指足以至少抑制微生物或生物膜的活性和/或生长的量。杀生物量指更有效的活性,例如能杀灭大多数或所有微生物的量。

[0060] 本发明还提供一种通过消除微生物和/或防止其在含水环境中生长,用于控制生物膜的方法,所述方法包括提供杀生物剂制剂,和向含水环境加入或给予所述杀生物剂制剂。本文使用的“含水环境”指水系统,例如含有含水溶液的工业水系统。消除和/或防止指任何生物抑制或杀生物效果,例如杀灭、降低、除去或抑制生物膜的生长,或者灭活或清洁生物膜。消除可为全部或部分。防止指降低或抑制微生物的生长从而全部或部分防止形成生物膜的任何预防性消除作用。

[0061] 本发明还提供所述杀生物剂制剂用于在含水过程中控制(例如消除、灭活和/或防止)生物膜或微生物的用途。在一个实施方案中,微生物为生物膜形式。这导致在表面上协同控制附着的微生物(生物膜)。

[0062] 本发明还提供另外的阳离子聚电解质用于在表面(例如,用于工艺用水的管线或槽的钢表面)处保留杀生物制剂(例如,胶束),从而获得延长的保护的用途。

[0063] 本文使用的“含水溶液”指含有水的任何溶液。所述含水溶液通常为含有足够量的水相以用于本申请的任何溶液。所述含水溶液可为例如水、表面水、地下水、废水、工业水、

工业原水、污泥或固体悬浮液、纸浆悬浮液或任何其它合适的含水溶液。

[0064] 含水环境可为工业过程,例如水处理过程。工业过程可选自多种过程,例如木纸浆、纸、纸板、工业废水处理、石油钻探、机器工具工业、油切割工具、水力等和用于这样的过程的设备。应用靶可为例如任何工业水系统,其通常指设计的再循环水系统,例如造纸系统、冷却水系统(例如,冷却塔、敞开和封闭的回路冷却单元)、工业原水系统、饮用水分布系统、消毒饮用水系统、油生产或回收系统(油田水系统、钻井液)、燃料储存系统、金属工作系统、换热器、反应器、用于储存和处理液体的设备、锅炉和相关的蒸气发生单元、散热器、快速蒸发单元、冷藏单元、反渗透设备、气体洗涤单元、高炉、糖蒸发单元、蒸气发电厂、地热单元、核冷却单元、水处理单元、池再循环单元、采矿线路、封闭的回路加热单元;用于操作例如钻探、钻孔、研磨、扩孔、拉伸、拉削、旋转、切割、缝合、碾磨、螺纹切削、成形、自旋和滚动的机械加工流体;液压流体、冷却流体等。

[0065] 可将杀生物剂制剂加入到纸浆、纸或硬纸板机器的循环水中。在一个实例在中,将杀生物剂制剂加入或投料至纸浆和/或纸加工系统。通常可在整个系统中利用制剂,以防止在系统表面上生物膜形成和使之最小化。制剂可在系统中的几乎任何点加入,以通常在整个系统中保持微生物控制。在某些实例中,在系统的短的水回路中加入制剂。合适的加入点的其它实例为用于工艺用水的大的储存塔(循环水塔、滤液水塔)、澄清或浑浊的滤液储存槽、碎浆机或碎浆机上游/下游的过程流、其中的容器上游/下游破碎的系统或过程流、伏辊坑上游/下游的伏辊坑过程流、水回收部分、坑上游/下游的金属丝坑过程流、柜上游/下游的造纸机共混柜过程流和槽上游/下游的喷淋水槽过程流。

[0066] 在一个实施方案中,将制剂加入或投料至工业原水,其通常为进入的水,其可为源自表面水(例如江或湖)的未经处理的或澄清的天然水。

[0067] 本发明的制剂可作为固体(例如干粉末)或以液体形式加入到待处理的液体或水。其可连续或作为分批过程周期性投料。用于过程的合适的浓度的实例为约0.3-50 ppm,更特别是0.35-10 ppm,例如1-5 ppm。在分批过程中,制剂可进料每次约3-45分钟,一天约6-24次,或者例如约10-30分钟,一天约12-24次。

[0068] 有利地,本发明在胶束递送和膜透化之间提供一种协同杀生物效果,能够降低截止剂量值(即,浮游和生物膜细胞的零生存能力)达1-20倍,优选4-10倍。

[0069] 尽管与当前的产品制剂相比,潜在的较高的制剂成本,但是成本-性能可潜在地提高2-10倍。同时,使用较少的杀生物剂改善环境影响,并且使其成为更加可持续发展的技术。

[0070] 接着参考以下非限制性实施例来详细描述本发明。

## 实施例

[0071] 在该文件中显示的所有生物膜灭活/杀灭实验通过采用本文描述的相同的测试方法来进行:形成生物膜的细菌(痴呆属(*Deinococcus*)、亚栖热菌(*Meiothermus*)和假黄色单胞菌(*Pseudoxanthomonas*)属的菌株)在+50°C下在工业R2液体生长培养基中生长。1 ml该微生物悬浮液用于接种覆盖有无菌滤纸的无菌R2A琼脂板。测试有机体在这些覆盖有滤纸的琼脂板上生长1天。在滤纸上安装圆的不锈钢试样,在+50°C下孵育6天。在该孵育期间,在钢试样上形成生物膜。将每一个试样与滤纸分离,插入测试室,各自填充100 ml调节至pH 8

和+50℃的市政自来水。根据测试计划,将杀生物剂制剂施用于每一个室,总是使用三个重复室。总是包括不含任何杀生物剂的室和具有商品参比杀生物剂的室。在暴露阶段结束时,通过使用标准板计数方法,从室液体(=针对浮游、自由漂浮细胞的性能)和通过擦拭样品从不锈钢表面(=针对生物膜的性能)制备细菌培养物,定量测试的杀生物剂制剂的效力。

[0072] 本文显示的试验用作商品参比杀生物剂Fennosan R20V产品(Kemira,芬兰)。其为游离DBNPA在聚乙二醇作为溶剂中的20%溶液。在本文显示的新的杀生物剂制剂中,接着不同数字的名称“Pluronic”指得自BASF GmbH的不同级别的PEO-PP0嵌段共聚物。“Bardac-22”指得自Lonza Inc的DDAC产品。“Retaminol”为PEI—聚乙烯亚胺产品(Kemira)的商品名。

[0073] 实施例1:比较不同的杀生物剂组合物

实施该研究用于比较不同的杀生物组合物对在生物膜和在液体中的细菌细胞的杀生物性能。参比杀生物剂为含有DBNPA的商品(R20V)。将其与不同的新的制剂相比较,在所有新的制剂中均具有DBNPA作为杀生物活性剂。所有剂量作为杀生物活性剂DBNPA的剂量(mg/l,ppm)显示。如以上解释的执行生物膜测试。在图1中的结果显示,当以R20V产品形式(=游离DBNPA)投料时,10 ppm的DBNPA显示浮游细胞良好的杀灭效力。然而,在该剂量下,针对生物膜的效力不强。在1 ppm或更少(ppm,基于DBNPA含量)的剂量水平下,新的胶束制剂(PD16-01至PD16-07)已开始显示针对浮游和生物膜细胞强的效果。因此,新的制剂能提高生物膜控制性能高达10倍。所有新的制剂的DBNPA含量为25%,但是具有不同的Pluronic F68含量(20%-30%)和不同的Bardac-22含量(10%-30%)。最佳表现的制剂PD16-06含有25%的DBNPA、20%的Pluronic和20%的Bardac-22。结果证明这些新的制剂以提高的生物膜灭活/杀灭形式具有明显的益处。

[0074] 实施例2:比较不同的杀生物剂组合物

出于两个原因实施该研究。第一,用于评价PEI加入对新的杀生物剂制剂性能的影响。第二,制备混合物以评价不同组分的相对影响。组成在表1中显示。

[0075] 表1. 样品系列PD-22。

样品编 码	Fennosan R20	Pluronic F68	Milli-Q 水(+柠 檬酸)	DBNPA	Bardac-22 (50% DDAC)	Retaminol	组合物的 “名称”
PD22-01		1.88 g (18.8%)	3.07 g (30.7%)	2.5 g (25%)	2.25 g (25%)	0.3 g (3%)	GMC
PD22-02		1.88 g (18.8%)	8.12 g (81.2%)				Pluronic
PD22-03			5.25 g (52.5%)	2.5 g (25%)	2.25 g (22.5%)		DDAC+ DBNPA <sup>(1)</sup>
PD22-04			9.7 g (97%)			0.3 g (3%)	PEI
PD22-05		1.88 g (18.8%)	5.87 g (58.7%)		2.25 g (22.5%)		DDAC+ Pluronic
PD22-06	7.75 g (77.5%)				2.25 g (22.5%)		R20+DDAC

[0076] <sup>1)</sup>当与DDAC混合时,观察到DBNPA不完全溶解,将其排除在生物膜测试之外。

[0077] 如以上说明的执行生物膜测试。图2中的结果显示,当以R20V产品(=游离DBNPA)形式投料DBNPA时,5 ppm的DBNPA具有非常弱的杀灭效力,强的杀灭效力需要10 ppm的DBNPA。在0.5 ppm下,制剂PD22-01 (“GMC”)显示非常强的杀灭效力,并且在1.0 ppm剂量下得到全部灭菌。这证明具有稳定季铵化合物和PEI作为透化剂组分的胶束DBNPA制剂高度有效。当与R20V参比比较时,本发明的该组合物显示超过10倍的效力改善。PD22-02 (“Pluronic”)不具有明显的杀灭效果,证明单独的PEO-PP0嵌段共聚物不有效。PD22-03 (“DBNPA+DDAC”)混合物不溶解,并且不能测试。PD22-04 (“PEI”)不具有明显的杀灭效果,证明单独的阳离子PEI聚合物不有效。PD22-05 (“DDAC+Pluronic”)仅显示非常小的杀灭效果(细菌量约0.5对数降低),证明具有季铵化合物但是不具有DBNPA的PEO-PP0嵌段共聚物不是真的有效。PD22-06 (“R20V+DDAC”)显示具有高相对剂量的季铵化合物DDAC的游离DBNPA具有明显的杀生物效果。然而,与本发明的组合物(“GMC”,PD22-01)相比,需要较高的剂量。此外,“GMC”在生物膜杀灭/灭活方面相对更好。

[0078] 这些结果证明本发明的组合物具有杀灭性能,超过组合物的单个组分。还观察到“CMC”制剂显示至少18周的储存稳定性,而没有任何相分离或颜色变化。

[0079] 实施例3:透化研究

使用胶束Pluronic+DBNPA制剂进行生物膜杀灭/灭活测试,均具有9% DBNPA含量,但是具有不同的DDAC含量。测量杀灭效力。此外,使用绿脓假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*)细菌的细胞作为模型有机体,使用已知的“NPN摄取方法”(Hancock & Wong. AAC. 第26卷,第1期:48-52。1984年7月;Alakomi等人,Weakening Effect of Cell Permeabilizers on Gram-Negative Bacteria Causing Biodeterioration(细胞透化剂对引起生物劣化的格兰氏阴性细菌的弱化效果),Appl Environ Microbiol.2006年7月;72(7):4695-4703)执行膜透化研究。在该方法中,由于膜透化,在1-N-苯基萘基胺(NPN)摄取后,测量荧光性。通过使用与在生物膜杀灭测试中类似但是排除DBNPA的制剂,研究季铵化合物DDAC的膜透化效果。图3显示得自这两个研究的绘制的结果。当用于制备胶束Pluronic+DBNPA+DDAC制剂时,关于NPN摄取给出最强响应(最强透化)的那些含有DDAC的制剂也给出DBNPA的杀生物活性的最佳协同放大。最佳表现的组合物之一含有DBNPA 9%、Pluronic 27%、DDAC 4.5%和PEI 2.3% (PD24-01)。杀生物活性随着制剂的膜透化性质强烈提高,证实季铵化合物作为胶束Pluronic+DBNPA制剂的一部分提供本发明的组合物改善的杀灭效力。

[0080] 实施例4:比较不同的杀生物剂组合物的稳定性和杀生物效力

实施该研究以比较不同的杀生物组合物的稳定性和杀灭效力。在+25°C和+45°C下5周后目测观察稳定性。

[0081] 杀生物组合物开始时为均质和无色的;相形成和/或带黄色认为是稳定性差。制剂的稳定性组成示于表2。

[0082] 通过使用以上提及的测试方法,分析制剂的杀生物杀灭效力。结果示于图4。

[0083] 表2. 样品系列PD 46、PD 47和PD 48的组成和稳定性

样品编码	Fennosan R20	嵌段共聚物*	Milli-Q 水 (+柠檬酸)	DBNPA	DDAC	在+25℃下的稳定性	在+45℃下的稳定性
PD 47-01		40%	29%	20%	11%	> 35 天	> 35 天
PD 47-02		34%	36%	20%	10%	19 天	9 天
PD 46-03		28%	42%	20%	8%	7 天	1 天
PD 48-01		26%	46%	20%	8%	7 天	< 1 天
PD 48-03		24%	49%	20%	7%	7 天	< 1 天
PD 48-05		23%	50%	20%	7%	7 天	< 1 天
R20	100%					> 35 天	> 35 天

\*嵌段共聚物为Pluronic L35、L64、PE6800或PE3500。

[0084] 表2显示具有低(< 30%)嵌段共聚物和低(< 10%) DDAC含量,但是具有高(> 40%)水含量的杀生物组合物遭受稳定性问题,尤其是在+45℃储存下。与此相反,含有高(> 30%)嵌段共聚物和高(> 10%) DDAC,但是低(< 40%)水浓度的那些组合物得到优良的稳定性。

[0085] 图4显示在0.5 ppm下PD 46-03 (< 30%嵌段共聚物)的杀生物杀灭效力,在0.5 ppm下PD 47-01和PD 47-02二者(> 30%嵌段共聚物含量)显著好于在5 ppm下的Fennosan R20 (基于溶剂的DBNPA产品)。

[0086] 因此,得到的结果指示具有超过20%嵌段共聚物组成的所有测试的新的胶束杀生物剂组合物比基于溶剂的DBNPA (Fennosan R20)更有效。此外,所有制剂显示在+25℃下几天的稳定性。使用高(>30%)嵌段共聚物、高(> 10%) DDAC和低(< 40%)水含量得到提高的温度稳定性。这对于某些工业应用是有益的。

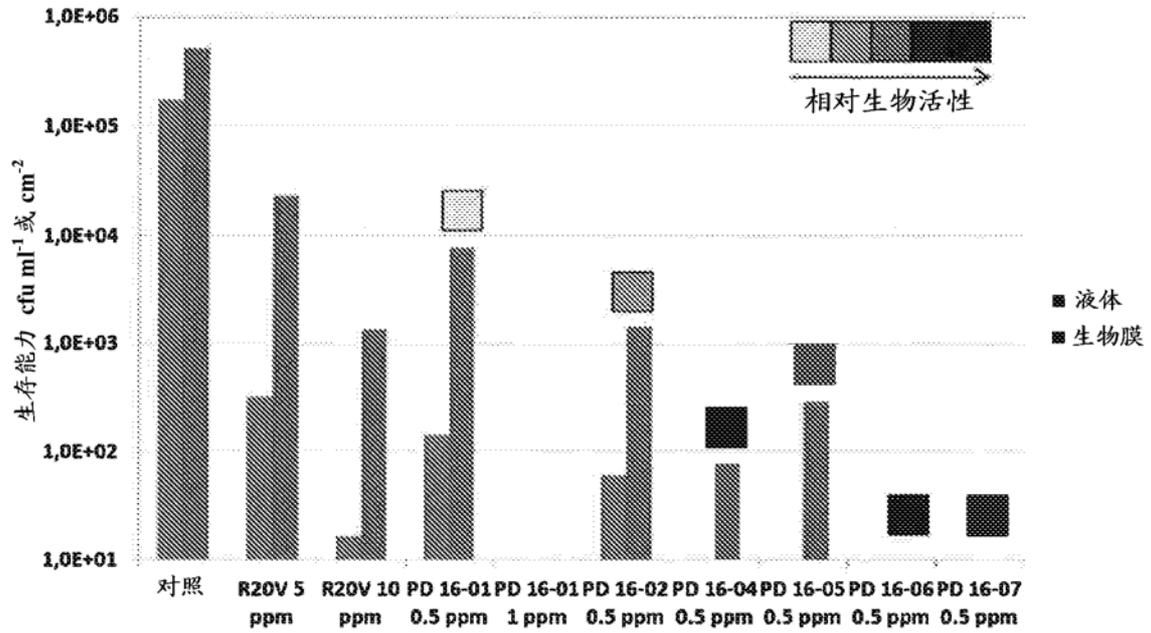


图 1

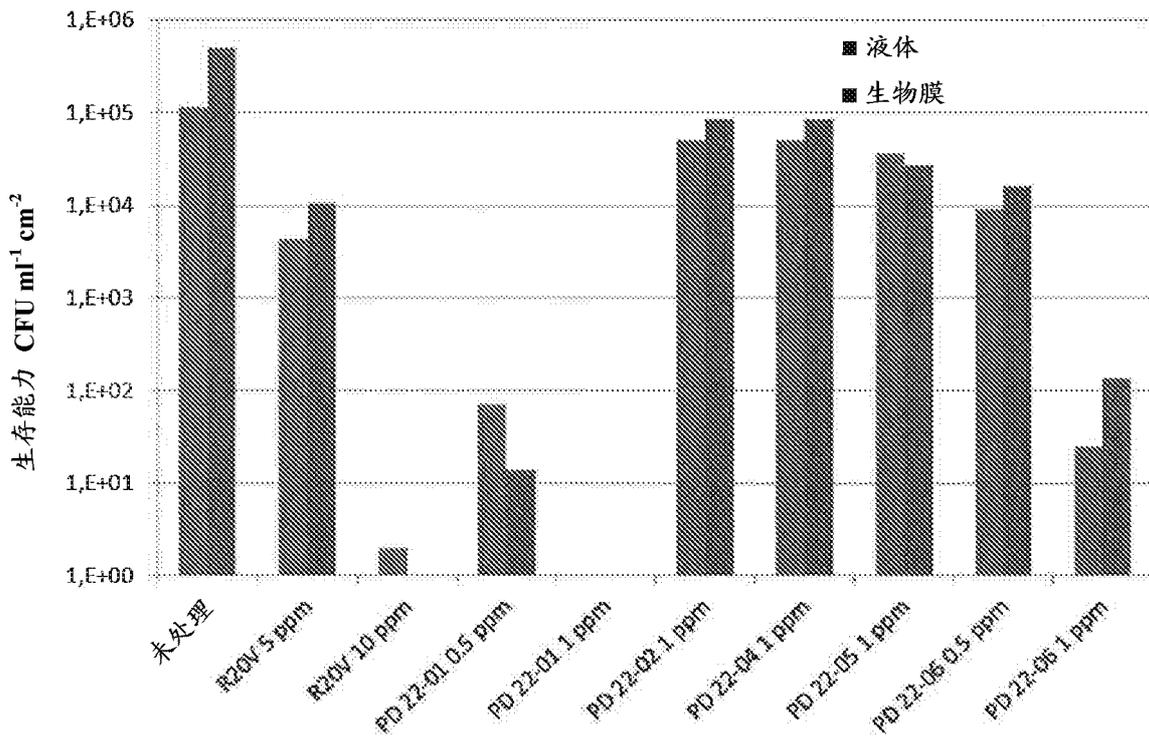


图 2

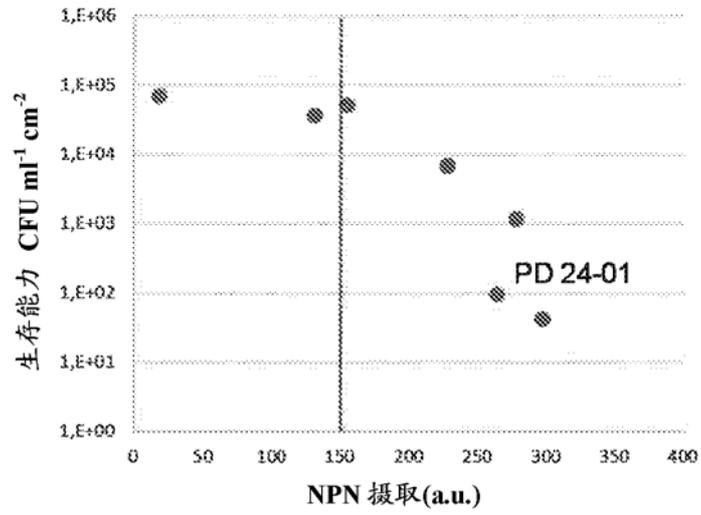


图 3

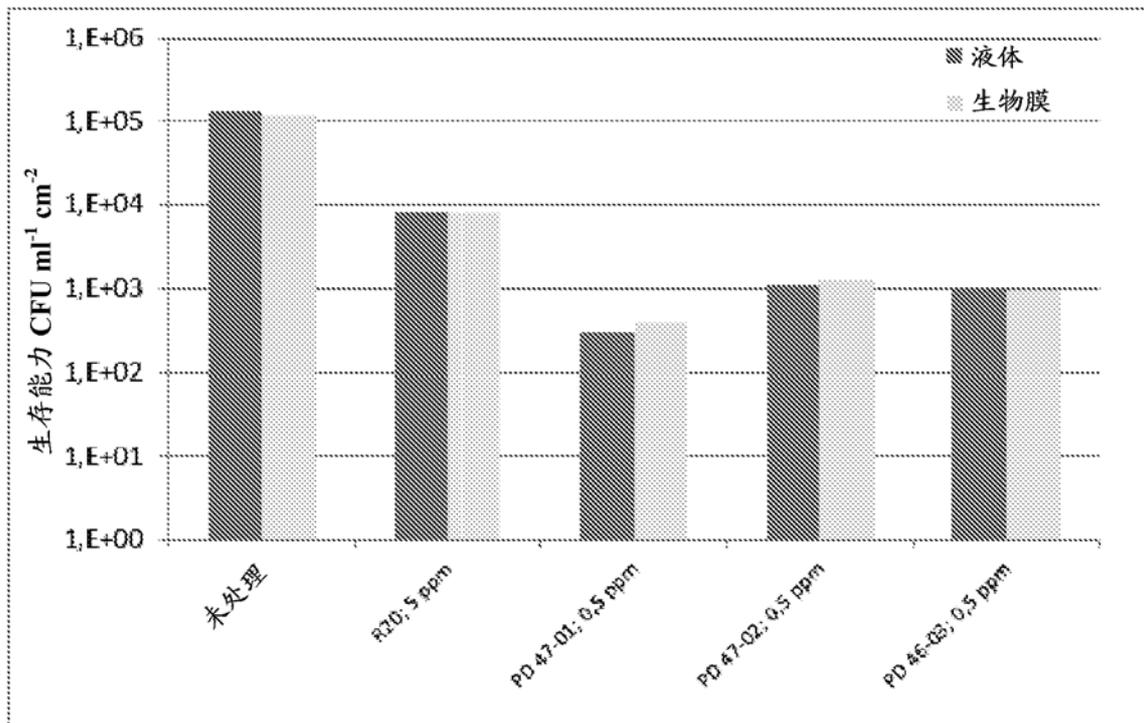


图 4