



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109289059 A

(43)申请公布日 2019.02.01

(21)申请号 201811437423.4

A61P 31/02(2006.01)

(22)申请日 2018.11.28

(71)申请人 广州润虹医药科技股份有限公司

地址 510730 广东省广州市经济技术开发区永和经济区永盛路10号(6)栋第5层

(72)发明人 谢佩思 车七石 刘少辉

(74)专利代理机构 广州胜沃园专利代理有限公司 44416

代理人 徐翔

(51) Int. Cl.

A61K 49/22(2006.01)

A61K 31/11(2006.01)

A61K 31/085(2006.01)

A61K 47/44(2017.01)

A61K 47/10(2006.01)

权利要求书1页 说明书6页

(54)发明名称

一种杀菌型医用超声耦合剂及其制备方法

(57)摘要

本发明属于医药卫生领域,具体涉及一种杀菌型医用超声耦合剂及其制备方法。所述超声耦合剂主要由以下重量百分数的原料制成:卡波姆0.1~2.0%、湿润剂2~20%、三乙醇胺0.1~1.0%、杀菌剂0.5~2.0%、增溶剂0.06~1.50%、吐温-800.5~1.0%和水73~96%。该发明以原儿茶醛和三氯生作为主要的杀菌成分,具有协同增效的作用,可显著提高耦合剂整体的杀菌效果,添加的增溶剂可显著提高三氯生在水溶液中的有效含量,大大提高整体耦合剂的杀菌效果。

1. 一种杀菌型医用超声耦合剂,其特征在于,所述超声耦合剂主要由以下重量百分数的原料制成:卡波姆0.1~2.0%、湿润剂2~20%、三乙醇胺0.1~1.0%、杀菌剂0.5~2.0%、增溶剂0.06~1.50%、吐温-800.5~1.0%和水73~96%。

2. 根据权利要求1所述的超声耦合剂,其特征在于,所述超声耦合剂还包括0.001~0.01%的香兰基丁基醚。

3. 根据权利要求2所述的超声耦合剂,其特征在于,所述超声耦合剂主要由以下重量百分数的原料制成:卡波姆0.5~1.5%、湿润剂5~15%、三乙醇胺0.2~1.0%、杀菌剂1.0~2.0%、增溶剂0.5~1.5%、吐温-800.5~0.8%、香兰基丁基醚0.002~0.008%和水80~96%。

4. 根据权利要求3所述的超声耦合剂,其特征在于,所述超声耦合剂由以下重量百分数的原料制成:卡波姆0.6%、湿润剂11%、三乙醇胺0.3%、杀菌剂1.2%、增溶剂1.2%、吐温-800.8%、香兰基丁基醚0.005%和余量水。

5. 根据权利要求1~4任一所述的超声耦合剂,其特征在于,所述杀菌剂由原儿茶醛和三氯生按1:(0.05~1.5)的重量比组成。

6. 根据权利要求5所述的超声耦合剂,其特征在于,所述杀菌剂由原儿茶醛和三氯生按1:0.2的重量比组成。

7. 根据权利要求1~4任一所述的超声耦合剂,其特征在于,所述增溶剂由聚氧乙烯醚-40氢化蓖麻油和蓖麻油聚氧乙烯醚按照重量比1:(0.01~10)组成。

8. 根据权利要求7所述的超声耦合剂,其特征在于,所述增溶剂由聚氧乙烯醚-40氢化蓖麻油和蓖麻油聚氧乙烯醚按照重量比1:0.5组成。

9. 根据权利要求1~4任一所述的超声耦合剂,其特征在于,所述湿润剂选自丙二醇和丙三醇中的一种或两种。

10. 根据权利要求2~8任一所述的超声耦合剂的制备方法,其特征在于,包括以下步骤:

S1、取相应量的卡波姆溶于相应量的水中,溶胀5~7h,得溶液A;

S2、取相应量的增溶剂和吐温-80混合搅拌均匀,加入相应量的香兰基丁基醚,加热至70~80℃搅拌5~15min,冷却,得溶液B;

S3、取相应量的湿润剂和杀菌剂混合搅拌均匀,加入步骤S2所得溶液B,搅拌20~30min至澄清并静置消泡,10~30转/min搅拌10~20min,得溶液C;

S4、将步骤S3所得溶液C加入步骤S1所得溶液A中,真空搅拌30~60min,滴加相应量的三乙醇胺,搅拌至透明凝胶状,调节溶液pH为6~8,10~30转/min搅拌15~25min,质检,灌装,灭菌,即得。

一种杀菌型医用超声耦合剂及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明属于医药卫生领域,具体涉及一种杀菌型医用超声耦合剂及其制备方法。

背景技术

[0002] 当超声波入射到两种不同媒介的分界时,二者阻抗相差越大,反射系数越大,穿过界面进入另一媒质的声能就越少。对于医用超声,如果让探头与皮肤“干接触”,由于二者之间空气层的强烈反射作用,探头所发射的超声波根本无法进入人体,为此,必须在探头表面和皮肤之间充填某种物质,以驱除空气,形成使超声波顺畅和不失真传播的通道,这种物质就称为医用超声耦合剂。由于超声耦合剂是直接涂布在皮肤表面,与探头直接接触,除了不能刺激皮肤,不损坏探头之外,还需要具有良好的声学性能,需要注意的是,为了防止临床交叉感染,还需要具有一定的抑菌、杀菌性能。

[0003] 中国专利申请CN105983107A公开了一种新型医用消毒杀菌超声耦合剂,该耦合剂采用厚朴酚作为主要快速消毒杀菌成分,以丁香酸、茴香酸、甘草酸二钾及香兰素作为协同作用成分,通过处方复配,提高超声等检测是消毒杀菌的效率,降低医用超声耦合剂的细胞毒性、皮肤刺激性及致敏性,避免了临床上超声仪器检查的交叉感染等问题,但是该发明主要以植物提取物作为杀菌活性成分,稳定性低,杀菌率低,杀菌效果有待提高。

[0004] 三氯生是三氯羟基二苯醚俗名之一,具有很强的表面活性、溶于有机溶剂、对强酸强碱及热具有高度稳定性、具有广泛的杀抑菌作用和对皮肤无刺激性等特性,广泛应用于香皂、漱口水、化妆品等个人护理品中作为杀菌剂,也用于器械、手、皮肤消毒,其杀菌原理为:通过损伤细菌细胞膜和使酶蛋白变性而达到杀菌效果。中国专利申请CN104258427A公开了一种用于创面超声诊疗的杀菌型医用超声耦合剂,包括卡波姆、丙二醇、丙三醇、三乙醇胺、三氯生、壳寡糖、薄荷醇和纯化水,该杀菌型医用超声耦合剂具有广谱杀菌的效果,声学性能好,图形清晰,分辨率高;生物相容性好,无细胞毒性、不致敏、无致突变性,不刺激皮肤创面;不腐蚀医用超声探头。但在实际应用中,三氯生根据毒理学急性毒性分级标准,属于低毒,规定添加量不超过0.3%,单独使用较难在短时间(3min)内杀灭病原微生物,杀菌效果达不到要求。而且三氯生与水性高分子凝胶制剂的相容性较差,导致杀菌型产品结块和浑浊,影响产品的品质和使用效果。

[0005] 另外,耦合剂在冬天使用时会因为温度低易引起皮肤不适,在使用时常采用加热装置进行加热或持续保温,操作比较繁琐。

[0006] 因此,迫切需要提供一种声学性能好、生物相容性好、可快速高效杀菌且使用时舒适感好的医用产生耦合剂及其制备方法。

发明内容

[0007] 本发明旨在提供一种声学性能好、生物相容性好、可快速高效杀菌且使用时舒适感好的医用产生耦合剂及其制备方法。

[0008] 为了达到上述目的,本发明采用以下技术方案:

[0009] 一种杀菌型医用超声耦合剂,所述超声耦合剂主要由以下重量百分数的原料制成:卡波姆0.1~2.5%、湿润剂2~20%、三乙醇胺0.1~1.0%、杀菌剂0.5~2.0%、增溶剂0.06~1.50%、吐温-800.5~1.0%和水73~96%。

[0010] 进一步地,所述超声耦合剂还包括0.001~0.01%的香兰基丁基醚。

[0011] 更进一步地,所述超声耦合剂主要由以下重量百分数的原料制成:卡波姆0.5~1.5%、湿润剂5~15%、三乙醇胺0.2~1.0%、杀菌剂1.0~2.0%、增溶剂0.5~1.5%、吐温-800.5~0.8%、香兰基丁基醚0.002~0.008%和水80~96%。

[0012] 进一步地,所述超声耦合剂由以下重量百分数的原料制成:卡波姆0.6%、湿润剂11%、三乙醇胺0.3%、杀菌剂1.2%、增溶剂1.2%、吐温-800.8%、香兰基丁基醚0.005%和余量水。

[0013] 更进一步地,所述杀菌剂由原儿茶醛和三氯生按1:(0.05~1.5)的重量比组成。

[0014] 进一步地,所述杀菌剂由原儿茶醛和三氯生按1:0.2的重量比组成。

[0015] 更进一步地,所述增溶剂由聚氧乙烯醚-40氢化蓖麻油和蓖麻油聚氧乙烯醚按照重量比1:(0.01~10)组成。

[0016] 进一步地,所述增溶剂由聚氧乙烯醚-40氢化蓖麻油和蓖麻油聚氧乙烯醚按照重量比1:0.5组成。

[0017] 更进一步地,所述湿润剂选自丙二醇和丙三醇中的一种或两种。

[0018] 另外,本发明还提供了一种所述的超声耦合剂的制备方法,包括以下步骤:

[0019] S1、取相应量的卡波姆溶于相应量的水中,溶胀5~7h,得溶液A;

[0020] S2、取相应量的增溶剂和吐温-80混合搅拌均匀,加入相应量的香兰基丁基醚,加热至70~80℃搅拌5~15min,冷却,得溶液B;

[0021] S3、取相应量的湿润剂和杀菌剂混合搅拌均匀,加入步骤S2所得溶液B,搅拌20~30min至澄清并静置消泡,10~30转/min搅拌10~20min,得溶液C;

[0022] S4、将步骤S3所得溶液C加入步骤S1所得溶液A中,真空搅拌30~60min,滴加相应量的三乙醇胺,搅拌至透明凝胶状,调节溶液pH为6~8,10~30转/min搅拌15~25min,质检,灌装,灭菌,即得。

[0023] 本发明将原儿茶醛与三氯生联用,具有协同增效的作用:一方面,两者联用可以使整体杀菌效果显著提高;另一方面,两者联用还可以显著缩短杀菌时间,达到快速杀菌的效果。这点从实施例1可以看出,本发明实施例1~4制备的耦合剂在2min内对大肠杆菌、金黄色葡萄球菌和白色念珠菌的杀菌率均高达99%以上,显著优于标准要求的3min杀菌率 $\geq 90\%$,而对比例2(去掉三氯生)所制备的耦合剂杀菌效果显著降低,在3min内都无法达到标准要求,对比例1(去掉原儿茶醛)三氯生含量高达1.2%,存在一定的毒性。

[0024] 另外,由于三氯生不溶于水,与水性高分子凝胶制剂的相溶性较差,导致杀菌型产品结块和浑浊,影响杀菌效果,而申请人意外的发现,将聚氧乙烯醚-40氢化蓖麻油和蓖麻油聚氧乙烯醚一定的比例作为增溶剂,可以显著提高耦合剂的杀菌效果。由实验例1可见,对比例3或4(分别去掉聚氧乙烯醚-40氢化蓖麻油和蓖麻油聚氧乙烯醚)所制备的耦合剂杀菌效果显著降低,在3min内都无法达到标准要求。

[0025] 为了提高使用者的使用感受,本发明还添加了香兰基丁基醚,其可以渗透到皮肤表层下由里慢慢向外发热,低刺激性,热感温和,减小使用者在冬天寒冷的天气里由于温差

带来的不适感,使皮肤感觉温暖舒适。这点从实验例2可以看出,本发明实施例1~4制备的耦合剂的临床反馈舒适度均在95%以上,可显著改善环境与皮肤温差带来的冰冷、刺激感,给使用者带来舒适感。而实施例5(去掉香兰基丁基醚)不适感显著上升至57%。

[0026] 本发明具有以下优点:

[0027] (1) 本发明一种杀菌型医用超声耦合剂,以原儿茶醛和三氯生作为主要的杀菌成分,具有协同增效的作用,可显著提高耦合剂整体的杀菌效果,并在2min内达到99%以上的杀菌率。

[0028] (2) 本发明一种杀菌型医用超声耦合剂,以一定比例的聚氧乙烯醚-40氢化蓖麻油和蓖麻油聚氧乙烯醚作为增溶剂,可显著提高三氯生在水溶液中的有效含量,大大提高整体耦合剂的杀菌效果。

[0029] (3) 本发明一种杀菌型医用超声耦合剂,通过添加一定量的香兰基丁基醚,可以显著减少使用者在冬天寒冷的天气里由于温差带来的不适感,使皮肤感觉温暖舒适。

具体实施方式

[0030] 以下通过实施例形式的具体实施方式,对本发明的上述内容作进一步的详细说明。但不应将此理解为本发明上述主题的范围仅限于以下实施例。

[0031] 其中,本发明所用试剂均为常用试剂,均可购于常规试剂生产销售公司。

[0032] 实施例1~4杀菌型医用超声耦合剂

[0033] 本发明实施例1~4杀菌型医用超声耦合剂由表1所示组分及其重量百分数制成。

[0034] 表1实施例1~4杀菌型医用超声耦合剂原料及其重量百分数

[0035]

原料	实施例 1	实施例 2	实施例 3	实施例 4
卡波姆(%)	0.1	2.0	0.6	1.0
丙二醇(%)	1.0	10.0	6.0	4.0
丙三醇(%)	1.0	10.0	5.0	4.0
三乙醇胺(%)	0.1	1.0	0.3	0.5
吐温-80(%)	0.5	1.0	0.8	0.5
香兰基丁基醚(%)	0.001	0.01	0.005	0.002
聚氧乙烯醚-40 氢化蓖麻油	0.05	0.2	0.8	0.5

[0036]

(RH-40)(%)				
蓖麻油聚氧乙烯醚(EL-40)(%)	0.01	1.2	0.4	0.5
原儿茶醛(%)	1.5	0.2	1.0	1.2
三氯生(%)	0.1	0.3	0.2	0.2
水(%)	95.6	72.1	84.9	87.6

[0037] 制备方法:

[0038] S1、取相应量的卡波姆溶于相应量的水中,溶胀6h,得溶液A;

[0039] S2、取相应量的增溶剂和吐温-80混合搅拌均匀,加入相应量的香兰基丁基醚,加热至75℃搅拌10min,冷却,得溶液B;

[0040] S3、取相应量的湿润剂和杀菌剂混合搅拌均匀,加入步骤S2所得溶液B,搅拌25min至澄清并静置消泡,20转/min搅拌15min,得溶液C;

[0041] S4、将步骤S3所得溶液C加入步骤S1所得溶液A中,真空搅拌30~60min,滴加相应量的三乙醇胺,搅拌至透明凝胶状,调节溶液pH为7,20转/min搅拌20min,质检,灌装,灭菌,即得。

[0042] 实施例5一种超声耦合剂

[0043] 与实施例3不同之处在于,实施例5去掉香兰基丁基醚,其余参数及制备方法参考实施例3。

[0044] 对比例1一种超声耦合剂

[0045] 与实施例3不同之处在于,对比例1去掉原儿茶醛,增加三氯生的重量百分数至1.2%,其余参数及制备方法参考实施例3。

[0046] 对比例2一种超声耦合剂

[0047] 与实施例3不同之处在于,对比例2去掉三氯生,增加原儿茶醛的重量百分数至1.2%,其余参数及制备方法参考实施例3。

[0048] 对比例3一种超声耦合剂

[0049] 与实施例3不同之处在于,对比例3去掉聚氧乙烯醚-40氢化蓖麻油(RH-40),增加蓖麻油聚氧乙烯醚(EL-40)的重量百分数至1.2%,其余参数及制备方法参考实施例3。

[0050] 对比例4一种超声耦合剂

[0051] 与实施例3不同之处在于,对比例4去掉蓖麻油聚氧乙烯醚(EL-40),增加聚氧乙烯醚-40氢化蓖麻油(RH-40)的重量百分数至1.2%,其余参数及制备方法参考实施例3。

[0052] 实验例1耦合剂性能检测

[0053] 对实施例1~4制备的杀菌型医用超声耦合剂进行物理性能检测、声学检测 and 安全性检测,对实施例1~4和对比例1~4制备的超声耦合剂进行杀菌性能检测,其中,声学检测参照YY0299-2009,安全性检测参照GB16886.5-2003与GB16886.10-2005,物理性能检测、声学检测 and 安全性检测参见表2,杀菌性能检测参见表3。

[0054] 表2物理性能、声学 and 安全性检测结果

[0055]

指标	标准要求	实施例 1	实施例 2	实施例 3	实施例 4
外观	无色或浅色透明凝胶状，无或仅有少量气泡，无不溶性异物	符合要求	符合要求	符合要求	符合要求
pH 值	5.5~8.0	6.5	7.6	6.8	6.7
粘度(pa.s)	≥15	380	594	525	564
声速(m/s)	1520~1620	1525.2	1534.9	1540.6	1535.0
声阻抗率 (pa*s/m)	$1.5 \times 10^6 \sim 1.7 \times 10^6$	1.533×10^6	1.559×10^6	1.548×10^6	1.550×10^6
声衰减 DB/(cm*MHz)	≤0.1	0.005	0.047	0.014	0.021
体外细胞毒性	细胞毒性≤1 级	符合要求	符合要求	符合要求	符合要求
迟发型超敏	无致敏性	无致敏性	无致敏性	无致敏性	无致敏性
皮内反应	平均记分≤1.0	符合要求	符合要求	符合要求	符合要求

[0056] 表3杀菌性能检测结果

[0057]

杀菌时间	作用 2min 杀菌性能(%)			作用 3min 杀菌性能(%)		
	大肠杆菌	金黄色葡萄球菌	白色念珠菌	大肠杆菌	金黄色葡萄球菌	白色念珠菌
菌种						

[0058]

标准要求	/	/	/	≥90	≥90	≥90
实施例 1	99.6	99.6	99.5	99.8	99.8	99.7
实施例 2	99.8	99.9	99.7	99.8	99.9	99.8
实施例 3	99.9	99.9	99.7	99.9	99.9	99.9
实施例 4	99.9	99.9	99.7	99.9	99.9	99.9
对比例 1	96.5	97.2	93.8	99.7	99.8	99.5
对比例 2	40.8	38.6	36.3	56.2	53.4	51.7
对比例 3	55.1	53.5	50.4	71.9	70.2	68.5
对比例 4	56.4	55.1	52.0	72.5	73.6	69.8

[0059] 由表2和表3可知,本发明实施例1~3制备的耦合剂各指标均符合国家对于耦合剂的标准要求。在杀菌性能检测中,本发明实施例1~4制备的耦合剂在2min内对大肠杆菌、金黄色葡萄球菌和白色念珠菌的杀菌率均高达99%以上,显著优于标准要求的3min杀菌率≥90%。而对比例1(去掉原儿茶醛)以高浓度的三氯生可以在3min内达到标准杀菌要求,但是三氯生浓度较高,具有一定的毒性,对比例2~4(分别去掉三氯生、聚氧乙烯醚-40氢化蓖麻油和蓖麻油聚氧乙烯醚)所制备的耦合剂杀菌效果显著降低,在3min内都无法达到标准要求。

[0060] 实验例2耦合剂临床试验

[0061] 对150位需要B超检测的患者进行临床试验,分成五组分别使用本发明实施例1~5制备的耦合剂,记录患者的使用感受,结果参见表4。

[0062] 表4耦合剂临床试验结果

[0063]

效果	实施例1	实施例2	实施例3	实施例4	实施例5
舒适	98%	97%	100%	100%	43%
不适	2%	3%	0	0	57%

[0064] 由表4可知,本发明实施例1~4制备的耦合剂的临床反馈舒适度均在95%以上,可显著改善环境与皮肤温差带来的冰冷、刺激感,给使用者带来舒适感。而实施例5(去掉香兰基丁基醚)不适感显著上升至57%。

[0065] 上述实施例仅例示性说明本发明的原理及其功效,而非用于限制本发明。任何熟悉此技术的人士皆可在不违背本发明的精神及范畴下,对上述实施例进行修饰或改变。因此,举凡所属技术领域中具有通常知识者在未脱离本发明所揭示的精神与技术思想下所完成的一切等效修饰或改变,仍应由本发明的权利要求所涵盖。