

**Paulina Teper
Iwona Stachurek**

Wyższa Szkoła Zarządzania Ochroną Pracy w Katowicach
Katedra Inżynierii Środowiska i Higieny Pracy
ul. Bankowa 8, 40 – 007 Katowice

Oddziaływanie na zdrowie człowieka i środowisko czwartorzędowych amin jako składników środków dezynfekujących

The impact of quaternized amines as components of
disinfectants on human health and the environment

Streszczenie

Czwartorzędowe związki amoniowe (QACs), szczególnie sole z anionami chloru lub bromu, są szeroko stosowane jako środki dezynfekujące. Ich budowa chemiczna powoduje, że wykazują one działanie antybakteryjne, przeciwgrzybicze oraz przeciwporostowe. Powszechne użycie tych związków stwarza nowe zagrożenie w środowisku naturalnym. W artykule przedstawiono informacje na temat struktury i zastosowania QACs. Bardzo interesującą grupą związków, stanowiących czwartorzędowe związki amoniowe, są czwartorzędowe polimery, które zyskały zainteresowanie wśród naukowców, w tym obszarze, z powodu możliwości ich użycia na różnych powierzchniach. Ich zaletą jest trwale - kowalencyjne wiązanie do powierzchni. Wiązanie takie zmniejsza ryzyko oddziaływania na środowisko naturalne. W przeglądzie podkreślono również wpływ QACs na zdrowie człowieka i środowisko.

Słowa kluczowe: *czwartorzędowe związki amoniowe, czwartorzędowane polimery, biocydy, powierzchnie antybakteryjne*

Abstract

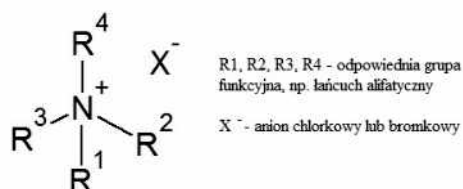
Quaternary ammonium compounds (QACs), especially salts with chloride or bromide atoms, have been widely used as disinfectants. Chemical structure of these compounds causes that they exhibit antibacterial, antifungal and antifouling effect.

Their wide use brings new environmental hazards. In the present work, we provide some information about the chemical structure and application of the QACs. Very interesting groups of quaternized amines compounds are quaternized polymer which gained significant attention among researchers in this area due to the possibilities of their use on different surfaces. Their advantage is the possible permanent - covalent bonding to the surface. This bonding reduces the risk of contamination of the environment. In this review, the effects of QACs on human health and the environmental are also highlighted.

Keywords: *quaternary ammonium compounds, quaternized polymers, biocides, antibacterial surfaces*

1. Wprowadzenie

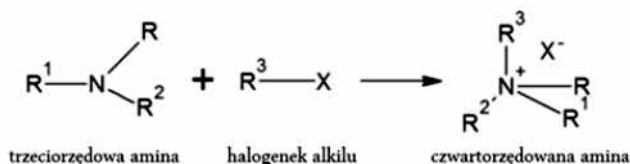
Czwartorzędowe związki amoniowe (quaternary ammonium compounds – QACs) należą do związków organicznych o charakterze jonowym. W swojej budowie zawierają atom azotu, do którego przyłączone są cztery takie same lub różne grupy, stanowiące łańcuch lub pierścień alkilowy, pierścień heterocykliczny, aromatyczny lub łańcuch polimerowy. Taka budowa chemiczna powoduje, że organiczny fragment cząsteczki naładowany jest dodatnio. Ponadto związki QACs posiadają część hydrofilową, jest nią kation azotu, oraz hydrofobową, którą stanowią przyłączone do azotu podstawniki węglowodorowe. Dwojaki charakter cząsteczki i dodatnie naładowanie jej fragmentu organicznego decyduje o unikalnych właściwościach tych związków, szczególnie ujawniające się na granicy faz w roztworach wodnych. W artykule przedstawiono związki QACs, które znajdują największe zastosowania i są to ich sole (w skrócie QAS) oraz wodorotlenki. Schemat budowy czwartorzędowej soli amoniowej przedstawiono na rysunku 1 [1-2].



Rys. 1. Schemat czwartorzędowej soli amoniowej (QAS)
 Fig. 1. Scheme of quaternary ammonium salt (QAS)

Warto zaznaczyć, że czwartorzędowe związki amoniowe powszechnie występują w środowisku naturalnym i organizmach żywych. Przykładem takiego związku jest acetylocholina, czwartorzędowy neurohormon, czy też glicynobetaina, występująca w organizmach roślin i niektórych grzybów [3]. Natomiast syntetyczne związki tego typu otrzymywano na skalę laboratoryjną i przemysłową już na początku XX w. Jedną z najprostszych metod otrzymywania czwartorzędowych

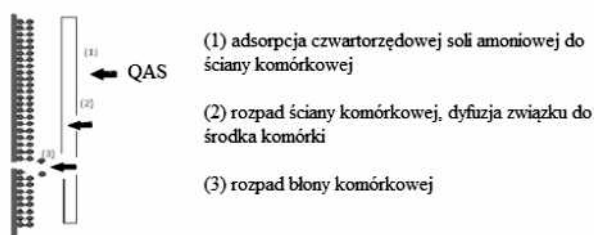
soli jest alkilacja amin, głównie trzeciorzędowych, ale także drugo- i pierwszorzędowych. Rzędowość amin określana jest poprzez ilość podstawionych do azotu atomów węgla w miejsce atomów wodoru i wolnej pary elektronowej. Powszechnie stosowanymi czynnikami alkilującymi, nazywanymi również czwartorzędującymi, są bromki lub chlorki alkilowe, przy czym najczęściej jest to chlorek lub bromek metylu lub etylu [4]. Schemat procesu czwartorzędowania trzeciorzędowej aminy przedstawiono na rysunku 2 [5].



Rys. 2. Schemat czwartorzędowania aminy trzeciorzędowej
 Fig. 2. Scheme of quaternization of tertiary amine

Opis mechanizmu czwartorzędowania amin pierwszo- i drugorzędowych, stosujący jeden etap syntezy, zaczęto opisywać w latach siedemdziesiątych XX w., a jedną z prac otrzymywania czwartorzędowej aminy była publikacja H. Z. Somera i L. L. Jacksona. Substratem wyjściowym do procesu była amina pierwszo- i drugorzędowa, do układu dodawano czynnik alkilujący i następnie był on ogrzewany pod refluks [4].

Należy podkreślić, że związki czwartorzędowych amin, w szczególności ich sole, stanowią dużą grupę kationowych surfaktantów, inaczej mówiąc związków powierzchniowo czynnych. Dodatnie naładowanie ich fragmentu organicznego powoduje, że związki te ulegają silnej adsorpcji na powierzchni różnych substancji. Innymi charakterystycznymi właściwościami jakie posiadają te związki to zdolności zwilżające, pianotwórcze, emulgujące i dyspergujące. Fakt, iż cząsteczki posiadają zarówno hydrofobową, jak i hydrofilową część, powoduje, że związki te rozpuszczają się zarówno w substancjach polarnych, jak i niepolarnych i doskonale przenikają przez błony biologiczne. Natomiast aktywność biologiczna QACs przejawia się w oddziaływaniu na drobnoustroje. Związki te wykazują działanie antybakteryjne, przeciwprzotniakowe, ale także działają na niektóre wirusy (np. wirus HBV, czy HIV) [2]. Działanie antybakteryjne QACs polega na oddziaływaniu dodatnio naładowanej cząstki na ujemnie naładowaną komórkę bakteryjną. Związek taki jest w stanie dyfundować do środka komórki uszkadzając warstwę fosfolipidów na błonie komórkowej, co prowadzi do jej rozpadu. W efekcie liza błon komórkowych zaburza mechanizm komórkowy, prowadząc do zahamowania dalszego rozwoju lub śmierci bakterii. Schemat działania czynnika antybakteryjnego stanowiącego czwartorzędową sól amoniową przedstawiono na rysunku 3.

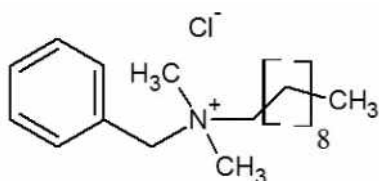


Rys. 3. Schemat działania czwartorzędowej soli amoniowej na komórkę bakteryjną
 Fig. 3. Functional diagram of a quaternary ammonium salt to the bacterial cell

Oddziaływanie QAS na komórkę bakteryjną powoduje, że związki te są używane powszechnie jako środki dezynfekujące. Niestety, jak pokazują badania naukowe, częste użycie związków tego typu wiąże się z negatywnym oddziaływaniem na organizm człowieka oraz środowisko naturalne, a w szczególności na środowisko wodne [1-2,6].

2. Przykłady czwartorzędowych związków amoniowych oraz ich zastosowanie

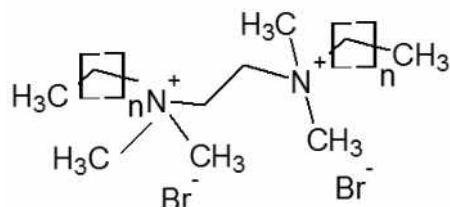
Najpowszechniejszym zastosowaniem czwartorzędowych soli amoniowych, jest ich dodawanie do preparatów odkażających oraz czyszczących. Związki te występują jako małowcząsteczkowe substancje organiczne, dlatego ich oddziaływanie na organizmy żywe jest duże. Przykładami takich związków są chlorek benzalkonium, bromek laurylopirydyniowy, bromek alkilodimetylobenzyloamoniowy, bromek benzylodecyldimetyloamoniowy. Na rysunku 4 przedstawiono wzór chemiczny chlorku benzylodecyldimetyloamoniowego (chlorku benzalkonium).



Rys. 4. Schemat budowy chlorku benzalkonium
 Fig. 4. Chemical structure of benzalkonium chloride

Wymienione tu związki stosowane są przede wszystkim w preparatach do odkażania i czyszczenia powierzchni, narzędzi lub skóry i błon śluzowych, jednak w tym drugim przypadku użycie niektórych z nich może być ograniczone. Jako anionów w solach amoniowych stosuje się przede wszystkim anion chlorkowy lub anion bromkowy, ponieważ wykazano, że obecność któregoś z tych pierwiastków wzmacnia działanie antybakteryjne. Kolejnym przeznaczeniem wymienionych związków jest ich stosowanie jako środki powierzchniowo czynne, ponieważ

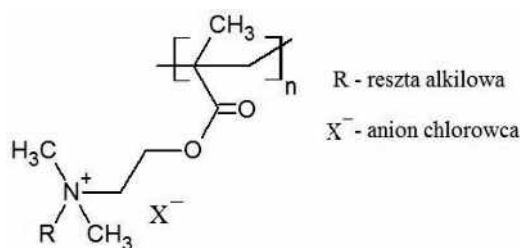
zawarta w nich grupa kationowa powoduje, że posiadają one zdolność obniżania napięcia powierzchniowego [1-2]. Właściwość ta jest wykorzystywana nie tylko w środkach piorących, ale także w substancjach zapobiegającym korozji oraz antyelektrostatycznych. Ponieważ związki te wykazują również działanie przeciwegrybiczne to znalazły one zastosowanie w takich gałęziach przemysłu jak: motoryzacyjny (ochrona układów chłodniczych), rolniczy (ochrona roślin) oraz w ochronie drewna. Czwartorzędowe sole amoniowe wykorzystywane są też na szeroką skalę w medycynie i farmacji, przede wszystkim w anestezjologii, gdzie wykorzystuje się ich zdolność do zwiotczania mięśni szkieletowych, jako biocydy: dezynfekcja nieuszkodzonej skóry i błon śluzowych, narzędzi chirurgicznych, sal operacyjnych itp., dodatek do plomb i cementów dentystycznych. Związki te stosuje się również w niektórych lekach, np. na cukrzycę, arytmie serca, nerwicę, alergię, jako terapia skojarzeniowa przy leczeniu nowotworów, okulistyce. Związki QAS dodawane są także do tkanin i w tym przypadku najczęściej stosuje się dimeryczne, bliźniacze czwartorzędowe sole amoniowe, zwane również gemini (z ang.). Ich budowę przedstawiono na rysunku 5 [6-8]. Dodawanie takich związków do tkanin ma jednak pewne wady. Przede wszystkim związki te nie posiadają takich grup funkcyjnych, które umożliwiłyby trwałe przyłączenie do materiału, dlatego po pewnym czasie ulegają one wypłukiwaniu. Zjawisko to, co należy podkreślić, niekorzystnie wpływa na środowisko przyrodnicze, ale także obniża wartość użytkową tkaniny.



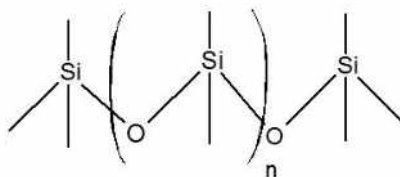
Rys. 5. Schemat budowy bromku alkanedyl- α,ω -bis(dimetyloalkiloamonu)
 Fig. 5. Chemical structure of alkanedyl- α,ω -bis(dimethylalkylammonium bromide)

Obecnie prowadzone są badania nad metodami otrzymywania nowych związków należących do grupy czwartorzędowych związków amoniowych. Głównym powodem prowadzonych prac jest wytwarzanie odporności komórek bakteryjnych na już istniejące i stosowane związki. Ponadto, jak pokazały badania, związki z dużą ilością atomów węgla w cząsteczce wykazują mniejszą cytotoksyczność z zachowaniem właściwości antibakteryjnych [9-12]. Do związków tego typu należą polimery, którym w literaturze poświęcono już wiele prac na temat ich antibakteryjnego i przeciwegrybicznego działania. Przykładami najczęściej spotykanych związków tego typu są związki stanowiące pochodne kwasu akrylowego lub metakrylowego, takie jak np. poli(metakrylan N,N'-dimetyloaminoetylu), które następnie czwartorzędowane są w reakcji z bromkami lub chlorkami alkanów. Schemat budowy takiego polimeru przedstawiono na rysunku 6 [13-14]. Inną

ważną grupę polimerów, wykazujących właściwości antybakteryjne, stanowią polisiloksany z czwartorzędową grupą aminową. Przykładem takiego związku jest sól polisiloksanu z grupą N,N'-dialkylimidazolu. Schemat budowy polisiloksanu przedstawiono na rysunku 7 [8].



Rys. 6. Schemat czwartorzędowanego poli(metakrylanu N,N'-dimetyloaminoetylu)
Fig. 6. Scheme of quaternization of poly(N,N'-dimethylaminoethyl methacrylate)



Rys. 7. Schemat budowy polisiloksany
Fig. 7. Chemical structure of polysiloxanes

Coraz częściej związki te wykorzystywane są do otrzymywania antybakteryjnych powierzchni polimerowych, które mogą stanowić alternatywę dla używanych obecnie detergentów i środków dezynfekcyjnych [15-17]. Ich podstawową zaletą jest to, że czynnik biobójczy przyłączony jest do powierzchni chemicznie - trwałym wiązaniem kowalencyjnym. Połączenie takie powoduje, że związki nie wypłukują się z powierzchni podczas użytkowania i tym samym nie stanowią zagrożenia dla zdrowia człowieka i środowiska. Dużą zaletą jest również to, że warstwy polimerowe otrzymuje się na wielu różnych powierzchniach, takich jak szklane, krzemowe, stalowe, a także powierzchnie z tworzyw sztucznych. Do tego celu stosowanych jest kilka metod, a jej wybór uzależniony jest od rodzaju polimeru i powierzchni [18]. Murata i wsp. otrzymali warstwę czwartorzędowanego poli(metakrylan N,N'-dimetyloaminoetylu) na powierzchniach krzemowych, które to powierzchnie wykazywały działanie antybakteryjne przeciw szczepom bakterii *Escherichia coli* [19]. Natomiast zespół Lee i wsp. dowiedli możliwość przyłączenia tego samego polimeru na powierzchnie szklane i papierowe i jak pokazały badania powierzchnie te działają na bakterie zarówno *Escherichia coli*, jak i *Bacillus subtilis* [20]. Polimery z grupami czwartorzędowych amin przyłączane mogą być także do magnetycznych nanocząstek. Syntezę taką przeprowadził zespół Dong i wsp., do

badania został wybrany polimer czwartorzędowanego poli(metakrylan N,N'-dime-tyloaminoetylu) [21]. Obecnie prowadzone są także badania przyłączania polime-rów antybakteryjnych do tkanin lub otrzymywania nanowłókien [22-23].

3. Wpływ na zdrowie człowieka i środowisko

Czwartorzędowe sole amoniowe, ze względu na ich cytotoksyczność (toksycz-ność wobec komórek), wykazują niekorzystne oddziaływanie na organizmy żywe. Z danych literaturowych wynika, że QACs należą do związków o niskiej lub śred-niej toksyczności, przy czym dawka bezpieczna dla człowieka wynosi 27 mg na dobę [6]. Należy podkreślić, że podana wartość odnosi się do związków mało-cząsteczkowych, używanych powszechnie w medycynie, farmacji, czy też środków dodawanych do antyseptyków (środków dezynfekujących), do których należy np. chlorek benzalkonium. Pomimo niedużej toksyczności dłuższe narażenie na tego typu związki może wywoływać niepożądane objawy oraz choroby. W kontakcie ze skórą związki te wywołują podrażnienia prowadząc do kontaktowego zapalenia skóry i reakcje alergiczne. Szczególnie niebezpieczny może być kontakt z tymi substancjami przez zranioną skórę. Związki stanowiące czwartorzędowe aminy mogą wchłaniać się do organizmu również drogą wziewną. Ekspozycja na ich pary powoduje nieżyt górnych dróg oddechowych, podrażnienie błon śluzowych, a nawet może przyczyniać się do rozwinięcia astmy oskrzelowej. W ekstremalnych przypadkach, z uwagi na wywoływanie alergii, może wystąpić wstrząs anafilak-tyczny u osób narażonych na bezpośredni kontakt z preparatami zawierającymi czwartorzędowe związki amoniowe. Do głównych objawów narażenia na działanie czwartorzędowych amin należą:

- nieżyt nosa,
- kaszel,
- wysypka,
- duszności,
- świąd lub pieczenie w miejscu narażenia [1-2, 10].

Nie bez znaczenia jest również wpływ takich amin na środowisko naturalne. Szczególnie szkodliwie związki te oddziałują na środowisko wodne, trafiając do niego wraz ze ściekami. W środowisku tym najbardziej narażone na ich oddziały-wanie są ryby oraz glony. Substancje o takiej budowie chemicznej powodują naru-szenie struktury lipidowej tkanek i komórek ryb, a to prowadzi do przechodzenia związków do jamy okołoskrzelowej, powodując zahamowanie procesu oddychania i w efekcie śmierć osobnika. Ponadto wpływają one również w istotny sposób na płodność organizmów wodnych, prowadząc do całkowitego zahamowania ich rozmnażania lub zaburzając rozwój młodych osobników. Niebezpieczne jest to, że bardzo niewielkie ilości tych związków w wodzie (nawet około 1 ppm) mogą niekorzystnie oddziaływać na środowisko wodne. Jednak związki te wykazują nis-ki potencjał bioakumulacyjny, czyli możliwość gromadzenia się w tkankach

organizmów żywych np. w tłuszczu lub wątrobie, co może niwelować ich szkodliwe oddziaływanie na środowisko wodne. Właściwości powierzchniowo czynne powodują, że w wodach zanieczyszczonych związkami czwartorzędowymi amin zwiększa się rozpuszczalność innych obecnych w niej zanieczyszczeń, często o wiele bardziej niebezpiecznych, takich jak na przykład pestycydy. Zjawisko to stanowi jeden z największych problemów zanieczyszczenia wód detergentami i innymi środkami zawierającymi QACs. Opisane działanie związków, mimo iż najbardziej szkodliwe dla środowiska wodnego, powoduje jednak zaburzenie w funkcjonowaniu całego ekosystemu, dlatego konieczne jest ich odpowiednie użytkowanie i zapobieganie przedostawania się do systemów wodnych [6].

4. Podsumowanie

Od wielu lat znane jest zastosowanie czwartorzędowych związków amoniowych, określanych w skrócie QACs, jako składników środków dezynfekujących, w preparatach do odkażania i czyszczenia powierzchni oraz jako środki powierzchniowo czynne. Są one również szeroko stosowane w medycynie i farmacji, jako biocydy czy składniki leków. Natomiast w ostatnim czasie prowadzone są prace nad zastosowaniem związków QACs w procesie otrzymywania antybakteryjnych powierzchni polimerowych które, jak pokazują badania, mogą stanowić alternatywę dla używanych obecnie detergentów i środków dezynfekcyjnych, a ich ogromną zaletą jest trwałe wiązanie z powierzchnią, odpowiednimi grupami chemicznymi. Trwałe wiązanie powoduje, że zmniejszone jest ryzyko zanieczyszczenia środowiska, jak ma to miejsce przy użyciu obecnych środków.

Ogromne zainteresowanie tymi związkami wynika z ich właściwości, ponieważ wykazują one działanie antybakteryjne, przeciwgrzybicze oraz przeciwporostowe. Należy jednak podkreślić, że związki QACs należą do związków o niskiej lub średniej toksyczności i przy długotrwałym narażeniu człowieka na tego typu związki substancje mogą pojawić się niepożądane objawy, reakcje alergiczne oraz choroby. Preparaty zawierające czwartorzędowane aminy są również szkodliwe dla środowiska naturalnego, szczególnie dla ekosystemów wodnych, gdzie trafiają wraz ze ściekami.

LITERATURA

- [1] Lipińska-Ojrzanowska A., Walusiak-Skorupa J.: *Czwartorzędowe związki amoniowe – nowe zagrożenie w środowisku pracy*, Medycyna Pracy, 2014, nr 5, s 675–682.
- [2] Obłąk E., Gamian A.: *Biologiczna aktywność czwartorzędowych soli amoniowych (CSA)*, Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej, 2010, nr 64, s. 201 – 211.
- [3] Lawrence S.A., *Amines: Synthesis, Properties and Applications*, Cambridge University Press, Cambridge 2004.

- [4] Sommer H. Z., Jackson L. L.: *Alkylation of amines. New method for the synthesis of quaternary ammonium compounds from primary and secondary amines*, The Journal of Organic Chemistry, 1970, nr 5, s.1558–1562.
- [5] Morrison R., Boyd T.: *Chemia organiczna*, PWN, Warszawa 2012.
- [6] Grabińska – Sota E.: *Ocena oddziaływania czwartorzędowych soli amoniowych na środowisko wodne*, Zeszyty Naukowe Politechniki Śląskiej, Gliwice 2004.
- [7] Zanoaga M., Tanasa F.: *Antimicrobial reagents as functional finishing for textiles intended for biomedical applications. I. Synthetic organic compounds*, Chemistry Journal of Moldova, 2014, nr 1, s. 14–32.
- [8] Jain A., Duvvuri L. S., Farah S., Beyth N., Domb A. J., Khan W.: *Antimicrobial Polymers*, Advanced Healthcare Materials, 2014, nr 3, s. 1969–1985.
- [9] Jennings M.C., Minbiole K.P.C., Wuest W.M.: *Quaternary Ammonium Compounds: An antimicrobial mainstay and platform for innovation to address bacterial resistance*, The Journal of Infectious Diseases, 2015, nr 1, s. 288–303.
- [10] Moerman F.: *Antimicrobial materials, coatings and biomimetic surfaces with modified micrography to control microbial fouling of product contact surfaces within food processing equipment: legislation, requirements, effectiveness and challenges*, Journal of Hygienic Engineering Design, 2014, nr 7, 8–27.
- [11] Timofeeva L., Kleshcheva N.: *Antimicrobial polymers: mechanism of action, factors of activity, and applications*, Applied Microbiology and Biotechnology, 2011, nr 89, s. 475–492.
- [12] Carmona – Ribeiro A.M., Dias de Melo Carrasco L.: *Cationic antimicrobial polymers and their assemblies*, International Journal of Molecular Sciences, 2013, nr 5, s. 9906–9946.
- [13] Punyani S., Singh H.: *Synthesis, characterization, and antimicrobial properties of novel quaternary amine methacrylate copolymers*, Journal of Applied Polymer Science, 2008, nr 107, s. 2861–2870.
- [14] Xu J.-W., Wang Y., Yang Y.-F., Ye X.-Y., Yao K., Ji J., Xu Z.-K., *Effects of quaternization on the morphological stability and antibacterial activity of electrospun poly(DMAEMA-co-AMA) nanofibers*, Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, 2015, nr 133, s. 148–155.
- [15] Ravikumar T., Murata H., Koepsel R.R., Russell A.J.: *Surface-active antifungal polyquaternary amine*, Biomacromolecules, 2006, nr 7, s. 2762–2769.
- [16] Arora S., Yadav V., Kumar P., Gupta R., Kumar D.: *Polymer based antimicrobial coatings as potential biomaterial: a review*, International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research, 2013, nr 2, s. 279–290.
- [17] Yu Q., Wu Z., Chen H.: *Dual–function antibacterial for biomedical applications*, Acta Biomaterialia, 2015, nr 16, s. 1–13.
- [18] Charnley M., Textor M., Acikgoz C.: *Designed polymer structures with antifouling – antimicrobial properties*, Reactive & Functional Polymers, 2011, nr 71, s. 329 – 334.

- [19] Murata H., Koepsel R.R., Morley S.W., Matyjaszewski K., Sun Y., Russell A.J.: *Permanent, nonleaching, antibacterial surfaces-2: How high density cationic surfaces kill bacterial cells*, *Biomaterials*, 2007, nr 28, s. 4870 – 4879.
- [20] Lee S.B., Koepsel R.R., Morley S.W., Matyjaszewski K., Sun Y., Russell A.J.: *Permanent, nonleaching, antibacterial surfaces. 1. Synthesis by atom transfer radical polymerization*, *Biomacromolecules*, 2004, nr 5, s. 877 – 882.
- [21] Dong H., Huang J., Koepsel R.R., Ye P., Russell A.J., Matyjaszewski K.: *Recyclable antibacterial magnetic nanoparticles grafted with quaternized poly(2-(dimethylamino)ethyl methacrylate) brushes*.
- [22] Huang J., Koepsel R.R., Murata H., Wu W., Lee S.B., Kowalewski T., Russell A.J., Matyjaszewski K.: *Nonleaching antibacterial glass surfaces via “grafting onto”: the effect of the number of quaternary ammonium groups on biocidal activity*, *Langmuir*, 2008, nr 24, s. 6785 – 6795.
- [23] Roy D., Knapp J.S., Guthrie J.T., Perrier S.: *Antibacterial cellulose fiber via RAFT surface graft polymerization*, *Biomacromolecules*, 2008, nr 9, s. 91 – 99.