



[12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 95108605.7

[51]Int.Cl⁶

A61K 31/41

[43]公开日 1996年5月1日

[22]申请日 95.7.26

[30]优先权

[32]94.7.29 [33]JP[31]6-179343

[71]申请人 索玛株式会社

地址 日本东京都

[72]发明人 船津亮二

[74]专利代理机构 柳沈知识产权律师事务所

代理人 巫肖南

A61K 31:02 A61K 31:04

权利要求书 4 页 说明书 18 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 抗菌组合物

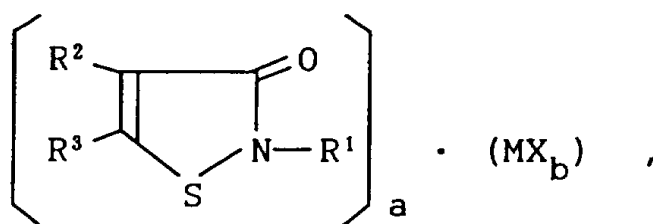
[57]摘要

本发明涉及一种新型抗菌组合物，它在使用大量水的不同工业领域中如在造纸工业的白水系统中非常有用。本发明的组合物是一个三组分组合物，包括：
(A) 一种异噻唑酮化合物的无机盐络合物，例如 5-氯-2-甲基-3-异噻唑酮硝酸镁和 2-甲基-3-异噻唑酮硝酸镁，与选自下列物组中的两种化合物相混合，该物组包括 (B) 三溴硝基甲烷，(C1) 第一个溴硝基醇，例如 2, 2-二溴-2-硝基乙醇，和 (C2) 第二个溴硝基烷二醇，例如 2-溴-2-硝基-1, 3-丙二醇。

权 利 要 求 书

1、一种抗菌组合物，它作为一种混合物包括：

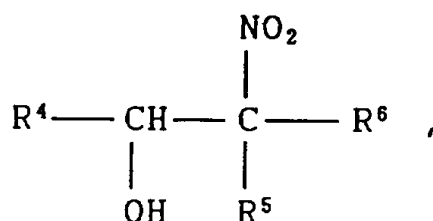
(A) 通式所示的一种异噻唑酮化合物



其中 R^1 是氢原子或含有1至8个碳原子的一价烃基， R^2 和 R^3 是各自相互独立的氢原子或卤素原子，M是金属阳离子或铵阳离子，X是可形成络合物的阴离子，下标a是1或2，下标b是使 MX_b 呈电中性的一正数；和选自下列物组的两种化合物，该物组包括：

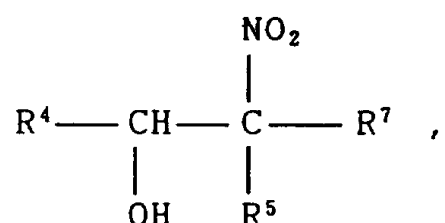
(B) 三溴硝基甲烷；

(C1) 由通式所示的第一个硝基醇化合物



其中R⁴是氢原子或甲基，R⁵和R⁶是各自相互独立的氢原子或卤素原子；和

(C2)由通式所示的第二个硝基醇化合物



其中R⁴和R⁵各自与上面定义的相同，R⁷是具有1至8个碳原子的羟烷基。

2、一种如权利要求1所述的抗菌组合物，其中在表示组分(A)的通式中，R¹是氢原子或烷基，MX₂是硝酸镁或氯化钙。

3、一种如权利要求2所述的抗菌组合物，其中组分(A)是5-氯-2-甲基-3-异噻唑酮硝酸镁或2-甲基-3-异噻唑酮硝酸镁。

4、一种如权利要求1所述的抗菌组合物，它是组分(A)、(B)和(C1)或(A)、(B)和(C2)的混合物。

5、一种如权利要求1所述的抗菌组合物，其中组分(C1)是通式所示的溴硝基醇化合物，其中R⁴是氢原子或甲基，R⁵和R⁶每个都是溴原子。

6、一种如权利要求5所述的抗菌组合物，其中组分(C1)是2,2-二溴-2-硝基乙醇。

7、一种如权利要求1所述的抗菌组合物，其中组分(C2)是通式所示的溴硝基醇化合物，其中R⁴是氢原子或甲基，R⁵是溴原子，R⁷

是具有1至4个碳原子的羟烷基。

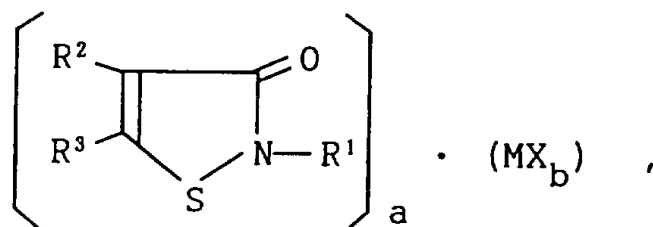
8、一种如权利要求7所述的抗菌组合物，其中组分(C2)是2-溴-2-硝基-1,3-丙二醇或3-溴-3-硝基-2,4-戊二醇。

9、一种如权利要求1所述的抗菌组合物，其中组分(A)占选自组分(B)、(C1)和(C2)中的两种组分总量的重量比范围是1:1至1:200。

10、一种如权利要求4所述的抗菌组合物，其中组分(B)与组分(C1)或(C2)的重量比范围是1:1至1:10000。

11、一种在水基系统中防止微生物增殖的方法，该方法包括在水基系统中加入抗菌化合物的混合物，它含有：

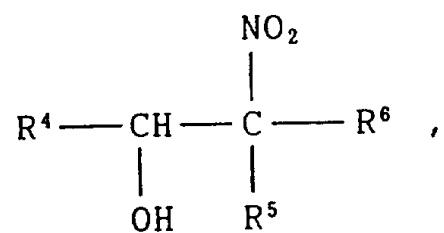
(A)一种通式所示的异噻唑酮化合物



其中R¹是含有1至8个碳原子的一价烷基，R²和R³是各自相互独立的氢原子或卤素原子，M是金属阳离子或铵阳离子，X是能形成络合物的阴离子，下标a是1或2，下标b是使MX_b呈电中性的一正数；和选自下列物组的两种化合物，该物组包括：

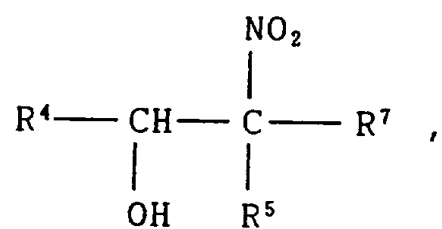
(B)三溴硝基甲烷；

(C1)由通式所示的第一个硝基醇化合物



其中 R^4 是氢原子或甲基, R^5 和 R^6 是各自相互独立的氢原子或卤素原子; 和

(C2) 由通式所示的第二个硝基醇化合物



其中 R^4 和 R^5 分别与上面定义的相同, R^7 是具有1至8个碳原子的羟烷基。

说明书

抗菌组合物

本发明涉及一种新型抗菌组合物，尤其是一种具有非常宽的抗菌范围的抗菌组合物，该抗菌组合物可显示出出色的抗细菌和抗真菌活性从而有效抑制不同种类微生物的增殖，同时在贮藏中具有良好的稳定性因而在种类繁多的工业应用中是实用的。

在使用大量水的工业中，如纸浆和纸张工业的水处理设备和系统（例如所谓的白水由纸张制造过程流出又流回的循环系统）中，以及在不同工业和工业制造的产品（如水基涂料、纸涂层液体组合物、胶乳、聚合物乳剂、织物印染浆料、粘合剂、金属工作液如切削油、皮革及其类似物）中冷却水的循环系统中，难以解决的一个重要的问题在于不同种类的微生物在水中或在水系统的壁表面增殖以致于降低了过程的产量或者可导致水质量的恶化，这自然或多或少地会导致产品质量的降低。尤其是在纸浆和纸张工业中，由于细菌、真菌和酵母菌的增殖会经常在水系统中形成粘泥并容易在纸浆流过的管道中沉积而形成层状，尤其是在有些粗糙的得以与纸浆接触的表面或者在纸浆流速低的地方，如箱柜、流速盒、输送管道线路和其它地方，会导致纸浆停滞。

以层状形式沉积于管壁表面的粘泥有时会从表面落下并进入纸浆中而导致纸张损坏，污染纸浆或纸制品，更不用提其它如卫生问题的麻烦了。当造纸过程是使用高速机进行时，这些麻烦自然很严

重，可导致产量大幅度降低因而造成经济损失。

当微生物的增殖发生在与金属工作液及类似物有关的冷却水循环系统中时，会导致系统的冷却能力或乳化能力降低，更不用提恶臭味的散发对工作环境和公共卫⽣的恶劣影响。在几乎所有的日常使用大量水的工业中都会碰到类似的问题。

不用说，在这些工业中使用不同种类的抗菌剂并将其加至水系统中，目的是破坏或抑制有害微生物的增殖。不断发展并且经工业实践应用的抗菌剂被归为几类，包括例如有机金属化合物、含氯有机化合物、有机硫酸和硫酸盐化合物以及季铵盐。这些化学物质作为抗菌剂来保护水的质量，但是也有缺陷，因为它们通常对人体有毒，而且还散发恶臭味，并且有时会在水与这些化学物质的混合表面上产生泡沫。另外，不能将含有这些化学物质的废水释放到公用水系统，如江河、湖泊和海洋，因为这些化学物质对于水界的生命体，如鱼类和哺乳动物，毒性很大，可导致环境污染的严重问题。

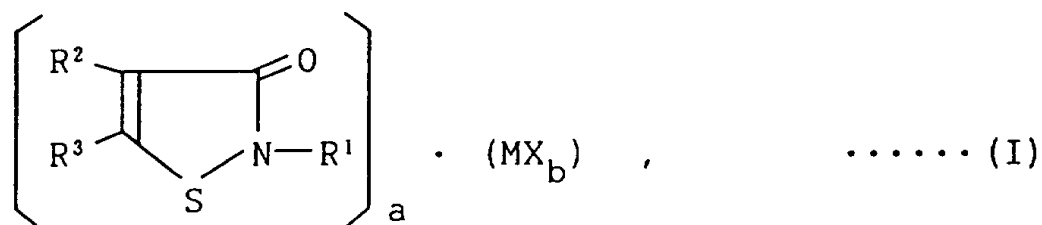
为了消除这些缺陷的目的以及为了解决现有技术中工业应用的抗菌剂所带来的问题，人们已经提出了许多建议并做了大量尝试以提供改进的抗菌组合物，包括公开于日本专利特公开2-53703中的那些含有2,2-二溴-2-硝基乙醇（以下指的是DBNE），和一种3-异噻唑酮化合物的金属盐络合物作为有效成分的抗菌剂，公开于日本专利特公开63-316702中的那些含有重量比为1:10至10:1的异噻唑酮基络合物和二溴硝基醇的抗菌剂，公开于日本专利特公开58-4682中的那些含有2-溴-2-硝基-1,3-丙二醇和一种异噻唑酮化合物作为有效成分的抗菌剂，公开于日本专利特公开4-9305中的含有一种异噻唑酮化合物和一种氟基溴化合物的水基制剂，公开

于日本专利特许公开2-134302中的那些含有DBNE和2-溴-2-硝基-1,3-丙二醇的抗菌剂等等。

但是, 上述作为抗菌剂的两组分组合物的抗菌谱并不够宽, 以致于抗菌组合物可有效针对的微生物种类难免有限。而且, 它们在贮藏方面很不稳定以致工业实用中常不令人满意。

这样, 本发明的目的是提供一种新型改良的抗菌组合物, 该组合物不存在抗菌剂现有技术中上述的问题和缺点并具有十分广的抗菌谱, 即使以与应用上述常规的两组分组合物大约相同浓度水平时也表现出抗细菌和抗真菌作用的高活性, 从而破坏和抑制不同种微生物的增殖, 该抗菌组合物还有良好的贮藏稳定性。

因此, 本发明的抗菌组合物是至少三种成分的混合物, 包括:
(A) 一种通式(I)所示的异噻唑酮化合物

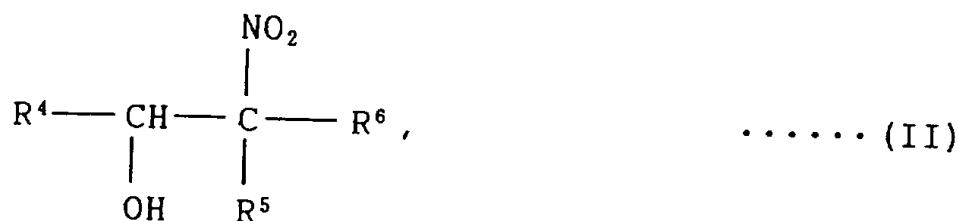


其中 R^1 是含有1至8个碳原子的氢原子或一价烃基, R^2 和 R^3 是各自相互独立的氢原子或卤素原子, M 是金属阳离子或铵阳离子, X 是可形成络合物的阴离子, 下标 a 是1或2, 下标 b 是使 MX_b 呈电中性的一正数; 和

选自下列物组的至少两种化合物, 该物组包括:

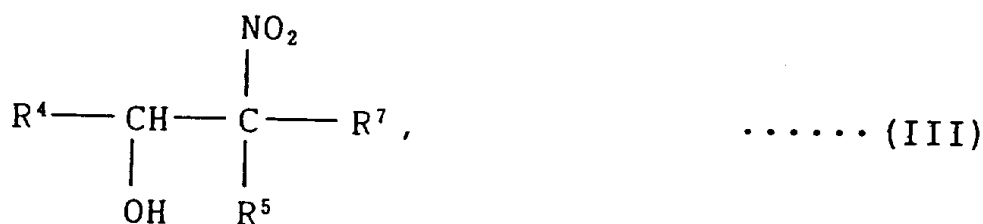
(B) 三溴硝基甲烷;

(C1) 一种通式II所示的化合物



其中R⁴是氢原子或甲基, R⁵和R⁶是各自相互独立的氢原子或卤素原子; 和

(C2) 一种通式III所示的化合物



其中R⁴和R⁵各自与上面定义的相同, R⁷是具有1至8个碳原子的羟烷基。

特别优选地, 表示组分(A)的通式中R¹是氢原子或烷基, MX_b是硝酸镁或氯化钙。作为成分(A)优选化合物的例子包括5-氯-2-甲

基-3-异噻唑酮硝酸镁和2-甲基-3-异噻唑酮硝酸镁。

而且，优选的有创造性的抗菌组合物是组分(A)、(B)和(C1)或(A)、(B)和(C2)的混合物，组分(C1)或(C2)分别是通式(II)或(III)所示的溴硝基醇化合物，其中 R^4 是氢原子或甲基，通式(II)中 R^5 和 R^6 中至少一个或通式(III)中的 R^5 是溴原子，通式(III)中的 R^7 是含有1至4个碳原子的羟烷基。优选的溴硝基醇化合物的例子包括作为组分(C1)的2,2-二溴-2-硝基乙醇和作为组分(C2)的2-溴-2-硝基-1,3-丙二醇和3-溴-3-硝基-2,4-戊二醇。

如上所述，抗菌组合物是一种包括组分(A)和选自组分(B)、(C1)和(C2)中两种化合物的三组分组合物。

组分(A)是一种异噻唑酮化合物，其本身是一种已知的化合物，如上述通式(I)所示。在通式中 R^1 是氢原子或一价烃基或优选地是具有1至8个碳原子的烷基如甲基、乙基、丁基、戊基、己基和辛基。通式中 R^2 和 R^3 是各自独立的氢原子或卤素原子如氯和溴。

通式(I)中的M是金属阳离子或铵离子，X是可形成络合物的反阴离子。下标a是1或2而下标b是保证 MX_b 呈电中性的一正数。例如，当阳离子M为p价，阴离子X为q价时，b的数值即为p/q， MX_b 的例子包括(尽管不特别限制)为氯化锌、溴化锌、碘化锌、硫酸锌、醋酸锌、氯化铜、溴化铜、硝酸铜、氯化镍、氯化钙、氯化镁、硝酸镁、氯化铁、氯化锰、氯化钠、氯化钡和氯化铵，其中优选的是硝酸镁和氯化钙。

能与上述 MX_b 形成适于作组分(A)络合物的异噻唑酮化合物的例子包括2-乙基-3-异噻唑酮，2-丙基-3-异噻唑酮，2-辛基-3-异噻唑酮，2-环己基-3-异噻唑酮，4-氯-2-甲基-3-异噻唑酮，5-氯-2-

甲基-3-异噻唑酮, 4-溴-5-氯-2-甲基-3-异噻唑酮及其类似物。尤其优选作为组分(A)的异噻唑酮基络合物是5-氯-2-甲基-3-异噻唑酮硝酸镁和2-甲基-3-异噻唑酮硝酸镁, 因为它们具有很好的杀菌活性。

根据作为组分(A)的需要, 这些异噻唑酮基络合物可以单独使用, 也可与两种或更多种混合使用。当组分(A)是两种异噻唑酮基络合物的混合物时, 优选使用5-氯-2-甲基-3-异噻唑酮硝酸镁和2-甲基-3-异噻唑酮硝酸镁以重量比为约3:1或5:1至1:5范围的混合物。

与上述组分(A)混合的组分(B)是三溴硝基甲烷, 组分(C1)和(C2)分别是通式(II)和(III)所示的硝基醇化合物, 其中 R^4 是氢原子或甲基, R^5 和 R^6 是各自相互独立的氢原子或卤素原子, 如氯原子和溴原子, R^7 是含有1至10个碳原子的羟烷基如羟甲基、羟乙基、羟丙基、羟丁基、羟辛基和羟壬基。特别优选的通式(II)所示的硝基醇化合物是那些化合物, 其通式中 R^4 为氢原子或甲基, R^5 和 R^6 中至少一个是溴原子, 其余的任何一个都是氢原子, 通式(III)中羟烷基 R^7 优选具有1至4个碳原子。

优选的作为组分(C1)和(C2)的溴硝基醇化合物的例子包括作为组分(C1)的2,2-二溴-2-硝基乙醇, 2,2-二溴-2-硝基-1-甲基乙醇和1,1-二溴-1-硝基丙-2-醇以及作为组分(C2)的2-溴-2-硝基丙-1,3-二醇, 3-溴-3-硝基戊-2,4-二醇和2-溴-2-硝基丁-1,3-二醇, 其中更优选分别作为组分(C1)和(C2)的是2,2-二溴-2-硝基乙醇和2-溴-2-硝基丙-1,3-二醇, 因为它们具有良好的杀菌和抗菌活性。

在有创造性的抗菌组合物的配方中, 可任选的是使用作为组分(C1)或(C2)的这些硝基醇化合物中的一种与组分(B)混合, 或者

省去组分(B)，将作为组分(C1)和(C2)的这些硝基醇化合物中的两种或多种用于混合。当省去组分(B)，使用组分(C1)和(C2)的混合物时，优选的混合物由2,2-二溴-2-硝基乙醇和2-溴-2-硝基丙-1,3-二醇以重量比为100:1至100:100或更优选地以100:1至100:70制造，因为这两种化合物的协同效应使得该组合物具有良好的杀菌活性。当后一种化合物相对于前一种的重量比太小时，该组合物的抗细菌和真菌的杀菌活性会有所降低，而当此重量比太大时，该组合物的抗细菌和真菌的抑制增殖活性会有所降低。

在有创造性的抗菌组合物配方中，组分(A)相对于组分(B)和(C1)或(C2)的总量的重量比，或者当省去组分(B)时，相对于组分(C1)和(C2)的总量的重量比范围是从1:1至1:200，或者优选地，从1:2至1:100以获得这些组分之间良好的协同作用。当组分(A)的重量比太小时，会导致组合物的抗细菌活性降低，而当组分(A)的重量比太大时，会导致组合物的抗真菌活性降低。当有创造性的抗菌组合物的配方是以组分(B)和组分(C1)或(C2)相混合时，组分(B)相对于组分(C1)或(C2)的重量比范围是从1:1至1:10000，或优选地从1:2至1:1000。当组分(B)的量相对于组分(C1)或(C2)太小时，会导致该组合物抗真菌和杀细菌活性的降低，而当组分(B)的量太大时，会导致该组合物抗细菌和杀真菌活性的降低。

虽然在有创造性的抗菌组合物中的必需成分包括组分(A)和选自组分(B)、(C1)和(C2)的至少两种化合物，但该有创造性的组合物的施用方式并不特别局限地包括没有稀释剂或分散剂的这些必需成分的单独混合物，必需成分溶于水或有机溶剂或水乳剂的溶液。当有创造性的组合物的施用方式是溶于有机溶剂的溶液时，该有机

溶剂选自醇、酮、醚和烃，但是优选那些具有水溶性的，包括如三醇如丙三醇和三甲基醇丙烷和二元醇如烯化乙二醇，二烯基乙二醇和二烯基乙二醇-烷基醚，其中优选丙三醇、三甲基醇丙烷、乙烯乙二醇、丙烯乙二醇、二乙烯乙二醇、二乙烯乙二醇-丁基醚，二乙烯乙二醇-甲基醚和二丙烯乙二醇。丙烯碳酸酯、乙烯碳酸酯、7-丁内酯、N-甲基吡咯烷酮、四氢糠醇及其类似物可被用作此溶剂，也可与上述溶剂混合使用。当有创造性的抗菌组合物的施用方式是水乳剂时，通过用适当的包括阴离子型和非离子型的表面活性剂作为乳化剂在水介质中使必需成分被乳化。

进一步任选的有创造性的抗菌组合物的施用方式是固体，它得自于通过吸收或吸着来支持必需成分的固体载体材料，这样就将有创造性组合物的施用领域扩展了许多。

加入到应防止微生物侵害的系统中的有创造性抗菌组合物的量自然需根据不同的因素来决定，这些因素包括系统的性质、其中微生物的浓度及其它。在纸浆和纸张工业中的水系统抗菌处理的典型场合下，水中该有创造性抗菌组合物的重量浓度范围是1至50 ppm，这是根据此处所用必需成分的总量来计算的。当此组合物用于水基涂料、印染浆料、皮革及其类似物的抗菌添加剂时，其中该组合物中必需成分的重量浓度范围是从20至400 ppm。

当然可以任选的是有创造性抗菌组合物与常规用于抗菌组合物的不同种已知添加剂相混合，每种已知添加剂的用量是限定的，包括稳定剂、表面活性剂及其类似物。

因为将至少三种化合物混合的独特配方显示出意料之外的高协同作用，这是任何一种组分单独的抗菌活性难以期望的，因此该有

创造性的抗菌组合物的抗菌谱令人惊奇地宽，对许多种不同的微生物均表现出高的抗菌活性，同时贮藏稳定性良好。因此，有创造性的抗菌组合物的工业应用领域(其中抑制微生物增殖是必需的)包括，尤其是，造纸过程中的白水，不同工业、水基涂料、纸张涂层液体组合物、胶乳、染印浆料、金属工作液如机器中的切削油、粘合剂、皮革等等的制造过程中使用的循环冷却水系统。

下面将通过实施例更详细地描述有创造性的抗菌组合物的配方及其抗菌活性，但是这绝不限制本发明的范围，以下“份数”一词都是指“重量份数”。

配方1号至15号

在每个配方中，抗菌组合物是将三种或四种活性成分溶解制备得到的，包括：：在溶剂二乙烯乙二醇-甲基醚，以下称为 S_1 ；或它与三乙烯乙二醇混合的溶剂，以下称为 S_2 中的5-氯-2-甲基-3-异噻唑酮硝酸镁和2-甲基-3-异噻唑酮硝酸镁重量比为3:1的混合物，以下称为 A_1 ；三溴硝基甲烷，以下称为B；2,2-二溴-2-硝基乙醇，以下称为 C_1 ；和2-溴-2-硝基丙-1,3-二醇，以下称为 C_2 。

下列表1所示各组合物的配方是以每个成分所占份数的量来表示：

表 1

配方, 份数						
No.	A ₁	B	C ₁	C ₂	S ₁	S ₂
1	1.3	0.1	19.9	-	20.0	58.7
2	1.0	0.5	19.5	-	20.0	59.0
3	0.8	2.0	18.0	-	20.0	59.2
4	0.4	5.0	15.0	-	20.0	59.6
5	1.3	0.1	-	19.9	20.0	58.7
6	1.0	0.5	-	19.5	20.0	59.0
7	0.8	2.0	-	18.0	20.0	59.2
8	0.4	5.0	-	15.0	20.0	59.6
9	1.3	0.1	10.0	10.0	20.0	58.6
10	1.0	0.5	10.0	10.0	20.0	58.5
11	1.3	-	8.0	2.0	88.4	-
12	1.3	-	16.0	4.0	78.7	-
13	1.3	-	12.0	8.0	78.7	-
14	1.3	-	20.0	5.0	73.7	-
15	1.3	-	15.0	10.0	73.7	-

配方16号至33号

为了比较的目的，在这些配方中的每一个中，抗菌组合物是通过将两种或三种活性成分溶解制备得到的，包括在溶剂 S_1 或溶剂 S_1 和 S_2 的混合物中的上述 A_1 ；以重量比9:1相混合的2-甲基-5-氯异噻唑啉-3-酮和2-甲基异噻唑啉-3-酮的混合物，以下称为 A_2 ；如上所述的B、 C_1 、 C_2 ；和2-羟甲基-2-硝基丙-1,3-二醇，以下称为 C_3 。

下表2所示的每种组合物的配方是以每种成分所占份数的量来表示的。

表 2

配方, 份数								
No.	A ₁	A ₂	B	C ₁	C ₂	C ₃	S ₁	S ₂
16	1.3	-	-	20.0	-	-	20.0	58.7
17	1.0	-	-	20.0	-	-	20.0	59.0
18	0.8	-	-	20.0	-	-	20.0	59.2
19	0.4	1.4	-	20.0	-	-	20.0	58.2
20	1.3	2.0	-	-	20.0	-	20.0	56.7
21	1.0	0.5	-	-	20.0	-	20.0	58.5
22	0.8	-	-	-	20.0	-	20.0	59.2
23	0.4	-	-	-	20.0	-	20.0	59.6
24	-	1.3	20.0	-	-	-	20.0	58.7
25	-	-	-	10.0	10.0	-	20.0	60.0
26	1.3	-	-	10.0	-	-	88.7	-
27	1.3	-	-	-	10.0	-	88.7	-
28	1.3	-	-	20.0	-	-	78.7	-
29	1.3	-	-	-	20.0	-	78.3	-
30	1.3	-	-	25.0	-	-	73.7	-
31	1.3	-	-	-	25.0	-	73.7	-
32	-	1.3	-	20.0	-	-	78.3	-
33	1.3	-	-	-	-	20	78.3	-

试验实施例

根据本发明的上述配方，或者为了比较的目的而制备的每种抗菌组合物都要进行抗微生物增殖的活性试验，抗粘泥形成的活性试验、贮藏稳定性试验和抗菌谱试验，下面将描述各个试验的过程。

(1) 抗微生物增殖的活性试验和在造纸过程中的白水里抗粘泥形成的活性试验

在造纸厂造纸过程中的白水池中加入抗菌组合物，每天三次，每八小时一次，每次40分钟，历时7天，以这种频率加入直至在白水中抗菌组合物中有效成分的浓度为20 ppm（重量），检测白水中存活微生物的数目。

白水试样中微生物数目的测量是如下进行的：用无菌水稀释试样，将一份经稀释的白水加入到平皿中熔化的Waksman琼脂培养基中，在32°C下温育48小时后，微生物增殖形成的菌落数目用菌落计数器来清数。将检测结果转化为每毫升白水中微生物的数目后，列于下表3中。用于对照的白水池中并没有加入抗菌组合物，每毫升白水中含菌量为 10^8 ，甚至更多。

进一步地，在以正常状态运行的造纸过程中记录可能由于白水系统中粘泥的出现而造成的纸张破损的数目，历时7天，我们发现，当在白水池中加入按配方1号至15号（除了5号和6号）制备的抗菌组合物时，绝不会发生纸张破损。如表3所示，当在白水池中加入按配方16至33号中的一种制备的抗菌组合物时，纸张破损数为3至9。

表 3

配方号	每 ml 白水中 微生物 的数目	纸张 破损, 次数	配方号	每 ml 白水中 微生物 的数目	纸张 破损, 次数
1	$10^2 \geq$	0	18	3.1×10^4	5
2	1.3×10^2	0	19	1.2×10^5	6
3	1.2×10^2	0	20	1.3×10^4	4
4	3.4×10^2	0	21	2.2×10^4	6
5	$10^2 \geq$	1	22	2.6×10^4	3
6	1.8×10^2	1	23	1.4×10^5	4
7	2.0×10^2	0	24	1.2×10^4	3
8	4.1×10^2	0	25	1.8×10^5	6
9	$10^2 \geq$	0	26	4.8×10^4	6
10	$10^2 \geq$	0	27	6.5×10^4	5
11	2.8×10^2	0	28	1.2×10^3	5
12	1.0×10^2	0	29	2.8×10^3	6
13	$10^2 \geq$	0	30	4.3×10^2	3
14	$10^2 \geq$	0	31	6.9×10^2	3
15	$10^2 \geq$	0	32	5.2×10^3	6
16	1.4×10^4	3	33	1.8×10^6	9
17	2.8×10^4	4			

(2) 在纸涂层液体组合物中抗微生物增殖的试验

将一体积淀粉基纸涂层液体组合物与特定体积的肉汤液体培养基和已变腐的纸涂层液体组合物相混合以形成试验混合液，其中以混合液中活性成分浓度300 ppm（重量）的量加入试验的抗菌组合物。

在32℃下将培养基温育5天后，检测每ml液体试样中存活的微生物的数目，结果列于下表4中。当试样混合液中未加入抗菌组合物时，含菌数为 8.6×10^6 。

表 4

配方号	存活的 微生物数目/ml	配方号	存活的 微生物数目/ml
1	$10^2 \geq$	18	2.9×10^4
2	2.2×10^2	19	1.5×10^5
3	2.4×10^2	20	1.8×10^4
4	6.8×10^2	21	2.6×10^4
5	$10^2 \geq$	22	3.9×10^4
6	2.1×10^2	23	1.2×10^5
7	4.0×10^2	24	1.3×10^4
8	8.1×10^2	25	4.6×10^4
9	$10^2 \geq$	26	2.3×10^5
10	$10^2 \geq$	27	4.9×10^5
11	1.6×10^2	28	1.6×10^4
12	$10^2 \geq$	29	2.8×10^4
13	$10^2 \geq$	30	9.6×10^5
14	$10^2 \geq$	31	1.2×10^4
15	$10^2 \geq$	32	8.2×10^4
16	1.1×10^4	33	3.8×10^7
17	3.1×10^4		

(3) 贮藏稳定性试验

将取自抗菌组合物的试样的一小部分在密闭容器中保持在40℃下，贮藏15天和30天后用液相色谱法分析试样，以测定每种活性成分的浓度。记录下相对于所制备的组合物中相同成分的浓度，剩余未被分解的各成分所占百分数。结果是，除了下表5所示的根据30号至33号配方制备的那些组合物，在组合物中所有成分浓度中没有发现降低。这些结果支持了这样的结论，即本发明的抗菌组合物与常规组合物相比不存在贮藏稳定性的问题。

表 5

配方号	未分解的百分数，%					
	15 天后			30 天后		
	组分			组分		
	(A)	(B)	(C)	(A)	(B)	(C)
30	100	-	97	100	-	95
31	100	-	100	100	-	99
32	70	-	100	68	-	98
33	100	-	98	100	-	97

(4) 抗菌谱

将下表6和7所列的六种微生物中的一种接种于Waksman琼脂培养基中，将培养基与一种活性成分的浓度为5 ppm（重量）的抗菌组合物相混合，然后在试管中32℃下振荡培养24小时。检测该振荡培养后培养基中微生物的增殖，配方1号至15号的结果记录于表6中，配方16号至33号的结果见表7，根据标准分为三个级别：（+）表示明显增殖；（±）表示虽不明显但有增殖迹象；和（-）表示绝对不出现增殖。

表 6

配方号	铜绿假单胞菌	产气气杆菌	黑色曲霉	葡枝根霉	柑桔青霉	啤酒糖酵母
1	-	-	-	-	-	±
2	-	-	-	-	-	-
3	-	-	-	-	-	-
4	-	±	-	-	-	±
5	-	±	-	-	-	±
6	-	-	-	-	-	±
7	±	±	-	-	-	±
8	-	±	-	-	-	-
9	-	-	-	-	-	-
10	-	-	-	-	-	±
11	±	-	-	-	-	-
12	-	-	-	-	-	±
13	-	±	-	-	-	±
14	-	-	-	-	-	-
15	-	-	-	-	-	-

表 7

配方号	铜绿假 单胞菌	产气 气杆菌	黑色 曲霉	葡枝 根霉	柑桔 青霉	啤酒 糖酵母
16	-	-	+	+	+	±
17	±	±	±	±	±	±
18	±	-	+	+	+	±
19	±	±	+	+	+	±
20	±	±	+	+	+	+
21	±	±	±	±	+	+
22	±	±	+	±	±	+
23	±	±	+	-	+	+
24	±	±	+	+	+	+
25	±	±	±	±	±	±
26	±	±	+	+	+	±
27	±	±	±	±	±	-
28	-	-	±	±	±	-
29	-	-	±	±	±	±
30	-	-	+	+	+	-
31	-	-	±	+	+	-
32	±	±	+	+	±	±
33	+	+	±	±	+	+