



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101296621 B

(45) 授权公告日 2012. 05. 30

(21) 申请号 200680039871. 8

(22) 申请日 2006. 08. 24

(30) 优先权数据

60/711, 508 2005. 08. 26 US

11/509, 158 2006. 08. 24 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2008. 04. 25

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2006/033155 2006. 08. 24

(87) PCT申请的公布数据

W02007/025087 EN 2007. 03. 01

(73) 专利权人 赫尔克里士公司

地址 美国特拉华州

(72) 发明人 M·J·迈耶 F·L·辛格尔顿

(74) 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司
72002

代理人 程大军

(56) 对比文件

WO 2004007378 A2, 2004. 01. 22, 权利要求
1-3, 说明书 21-23 页.

JP 252087 A, 1990. 02. 21, 全文.

CN 1161681 A, 1997. 10. 08, 全文.

US 1884546, 1932. 10. 25, 全文.

US 1989380, 1935. 01. 29, 全文.

FRANK W. TILLEY. GERMICIDAL EFFICIENCY
OF CHLORINE AND THE N-CHLORO DERIVATIVES OF
AMMONIA, METHYLAMINE AND GLYCINE AGAINST
ANTHRAX SPORES. 《J. BACTERIOLOGY》. 1930, 第 19
卷全文.

N. ROBERT WARD. Effect of
pH, Application Technique, and
Chlorine-to-Nitrogen Ratio on Disinfectant
Activity of Inorganic Chloramines with Pure
Culture Bacteria. 《APPLIED AND ENVIRONMENTAL
MICROBIOLOGY》. 1984, 第 48 卷 (第 3 期), 全文.

审查员 田瑞增

(51) Int. Cl.

A01N 59/00 (2006. 01)

A01N 33/14 (2006. 01)

A61L 2/18 (2006. 01)

A01P 1/00 (2006. 01)

C02F 1/76 (2006. 01)

权利要求书 2 页 说明书 13 页 附图 3 页

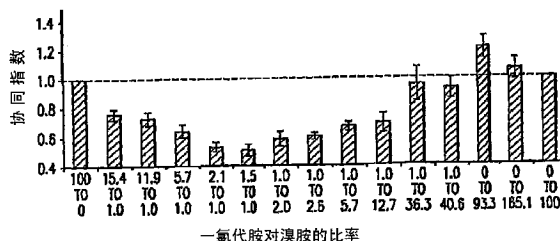
(54) 发明名称

一种协同性抗微生物剂以及控制微生物生长
的方法

(57) 摘要

本发明公开了卤代胺的协同性混合物以及它
们控制水体中微生物生长的用途。使用所述协
同性混合物的方法需要将有效量的一卤代胺和
有效量的二卤代胺加入到水体中。选择一卤代
胺对二卤代胺的比率以获得协同性抗微生物效
果。

在PH 8下一氯代胺与溴胺协同性研究



CN 101296621 B

1. 一种控制水体系中微生物生长的方法,其包括形成一氯代胺对二氯代胺比率为 20 : 1-1 : 5 的一氯代胺和二氯代胺的混合物,然后向所述水体系中加入有效量的所述一氯代胺和二氯代胺的混合物,其中所述水体系为纸浆和纸张制造厂用水体系,并且具有的 pH 为 5-8。

2. 如权利要求 1 的方法,其中所述 pH 为 5-7。

3. 如权利要求 1 或 2 的方法,其中通过将铵源或胺源与氯化氧化剂接触或者通过在氯源存在下将该铵源或胺源与氧化剂接触来制备所述一氯代胺。

4. 如权利要求 3 的方法,其中所述胺源选自多胺、伯胺、仲胺、环胺、脂肪胺、芳香胺、含伯氮和仲氮的聚合物以及它们的混合物。

5. 如权利要求 3 的方法,其中所述铵源或胺源选自二甲胺、乙醇胺、乙二胺、二乙醇胺、三乙醇胺、十二烷基乙醇胺、十六烷基乙醇胺、油酸乙醇胺、三亚乙基四胺、二丁胺、三丁胺、谷氨酰胺、二月桂胺、二硬脂胺、牛油甲胺、椰油甲胺、n-烷基胺、n-乙酰葡萄糖胺、二苯胺、乙醇甲胺、二异丙醇胺、n-甲基苯胺、n-己基-n-甲胺、n-庚基-n-甲胺、n-辛基-n-甲胺、n-壬基-n-甲胺、n-癸基-n-甲胺、n-十二烷基-n-甲胺、n-十三烷基-n-甲胺、n-十四烷基-n-甲胺、n-苯甲基-n-甲胺、n-苯乙基-n-甲胺、n-苯丙基-n-甲胺、n-烷基-n-乙胺、n-烷基-n-羟乙胺、n-烷基-n-丙胺、n-丙基庚基-n-甲胺、n-乙基己基-n-甲胺、n-乙基己基-n-丁胺、n-苯乙基-n-甲胺、n-烷基-n-羟基丙胺、n-烷基-n-异丙胺、n-烷基-n-丁胺和 n-烷基-n-异丁胺、n-烷基-n-羟基胺、胼、脲、胍、双胍以及它们的混合物。

6. 如权利要求 3 的方法,其中所述氯化氧化剂选自氯、次氯酸盐、次氯酸、氯化异氰脲酸酯以及它们的混合物。

7. 如权利要求 3 的方法,其中所述铵源或胺源是铵盐或氨。

8. 如权利要求 3 的方法,其中所述氧化剂选自臭氧、过氧化合物或它们的混合物。

9. 如权利要求 3 的方法,其中所述氯化氧化剂为次氯酸或次氯酸盐。

10. 如权利要求 1 或 2 的方法,其中通过使铵源或胺源与氯化氧化剂反应来制备所述二氯代胺。

11. 如权利要求 1 或 2 的方法,其中通过降低含一氯代胺溶液的 pH 来制备所述二氯代胺。

12. 如权利要求 1 或 2 的方法,其中通过改变含一氯代胺溶液中氯与氮的比例来制备所述二氯代胺。

13. 如权利要求 1 或 2 的方法,其中由包括氨或氢氧化铵的胺源或铵源来制备所述一氯代胺。

14. 如权利要求 1 或 2 的方法,其中由包括铵盐的胺源或铵源来制备所述一氯代胺。

15. 如权利要求 14 的方法,其中所述铵盐选自硫酸铵、乙酸铵、碳酸氢铵、碳酸铵、氯化铵、柠檬酸铵、碘化铵、钼酸铵、硝酸铵、草酸铵、过硫酸铵、磷酸铵、硫化铵、氨基磺酸铵以及它们的混合物。

16. 如权利要求 1 或 2 的方法,其中基于所处理水体系的体积,在活性水平基础上的一氯代胺的量以 Cl_2 计为 0.01-1000mg/l。

17. 如权利要求 1 或 2 的方法,其中在活性水平基础上的一氯代胺的量以 Cl_2 计为 0.05-200mg/l。

18. 如权利要求 1 或 2 的方法, 其中将所述一氯代胺和二氯代胺的混合物连续、间断或交替地加入到水体系中。

19. 如权利要求 1 或 2 的方法, 其中基于所处理水体系的体积, 在活性水平基础上的二氯代胺的量以 Cl_2 计为 0.01-1000mg/l。

20. 如权利要求 1 或 2 的方法, 其中在活性水平基础上的二氯代胺的量以 Cl_2 计为 0.05-200mg/l。

一种协同性抗微生物剂以及控制微生物生长的方法

技术领域

[0001] 本发明涉及卤代胺的协同性混合物以及它们在水体系中,更具体在工业制备用水中控制微生物生长的用途。

背景技术

[0002] 工业制备体系中微生物未受控制的生长可带来严重的后果,如产品质量降低、产品遭降解或变质损坏、产品遭污染,并妨碍大范围重要的工业制备过程。微生物在暴露于水(例如,再循环体系、热交换器、直流式加热和冷却体系、纸浆和纸张加工体系等)的表面上生长可能是特别有问题的,因为这些体系中许多都提供了适于细菌和其它类微生物生长的环境。工业制备用水常常提供允许微生物大量生长的温度、养分、pH等条件。微生物未受控制的生长常常出现在具有大量自由漂浮(浮游)细胞的水柱中,以及具有促进生物膜形成的条件的水下表面上。

[0003] 导致生物膜形成的过程下面进行详细描述。生物膜形成的第一阶段是浮游细胞由于水流湍流或者通过向表面主动运动而接触水下表面。如果表面,包括该表面-水界面的物理和化学特性有利于生长,微生物会附着于该表面,生长,并开始产生为生物膜提供三维完整性的外多糖。因为细胞再生并产生更多外多糖,生物膜随时间变得更厚并且内部复杂。生物膜的微生物群可由单一物种或多个物种组成。

[0004] 就我们所知生物膜普遍存在于所有存在细菌的自然环境、医学环境和工业环境中。微生物可在许多非生物疏水或亲水表面,包括玻璃、金属和塑料上形成生物膜。

[0005] 许多类的方法、体系和产品可受到生物膜和工业制备用水中微生物不受控制的生长的不利影响。这类问题包括加速金属腐蚀、加速木材和其它可生物降解材料的分解、流通管受限制、阀门和流量计堵塞或阻塞、以及在热交换器表面上热交换或冷却效率下降。在医疗器械、啤酒厂、葡萄酒厂、牛奶场和其它工业食品及饮料制备用水体系中,生物膜在清洁和卫生方面也可能是有问题的。而且,硫酸盐还原细菌在石油二次回收用水或石油钻探用水中常常是有问题的。尽管硫酸盐还原细菌可以在器械上以及在管道内形成生物膜,由这些细菌引起的明显问题是它们产生的代谢副产物具有非常讨厌的气味,是有毒的,并可通过加速电流作用而引起金属表面的腐蚀。例如,这些微生物还原存在于注射水中的硫酸盐而生成硫化氢,硫化氢是一种具有非常讨厌气味(臭鸡蛋气味)的十分有毒的气体,是腐蚀性的,并与金属表面反应生成不溶的硫化铁腐蚀产物。

[0006] 纸张制备特别容易受到生物膜的不利影响。纸张制备用水的调节(如温度和养分)有利于水中以及暴露表面上微生物的生长。造纸工艺体系表面上的生物膜可是非常厚的,并包含纸纤维和纸张制备中所用的其它材料;所得材料称作粘液或粘液沉积物。粘液沉淀物可从体系表面分离,并混入到纸张中,这导致纸页中断裂和撕裂增加。另外,粘液可在最终产品上引起难看的斑点或洞,这导致产品质量较低或产品不合格。这使得需要停止纸张制备来清洗设备,导致制备时间的损失。

[0007] 为了控制工业制备用水中微生物引起的问题,众多抗微生物剂已经被用于消除、

抑制或减少微生物生长。抗微生物剂被单独或组合使用以防止或控制由微生物生长引起的问题。通常将抗微生物剂直接加入制备用水流中或制备中使用的材料中。当用于防止生物膜形成时,典型的加入方法使得抗微生物剂分布遍及整个制备体系。这样,可以控制浮游微生物以及与制备用水接触的表面上的生物膜内的微生物。

[0008] 许多有机和无机物质被用作工业制备体系中的抗微生物剂。用于给定体系的抗微生物剂的类型将依据许多因素,其包括,但不限于,加入抗微生物剂的介质的性质;有问题的微生物;以及该工业特殊的要求,包括安全和管理考虑。不是所有的抗微生物剂都是可互换的。在一种环境中起很好作用的抗微生物剂可能在另一种环境中不起作用。例如,形成生物膜的微生物很难控制,因为许多抗微生物剂不能穿透微生物周围形成的鞘。

[0009] 根据它们的化学组成和作用模式,抗微生物剂分为氧化型或非氧化型。氧化型和非氧化型抗微生物剂根据应用可单独使用或结合使用。氧化型抗微生物剂几十年来已广泛用于工业中,尤其用在已经使用强氧化剂控制微生物群体的纸浆和纸张制备中。氧化型抗微生物剂如氯气、次氯酸钠、次溴酸和二氧化氯被广泛用作抗微生物剂来处理许多类工业中的再循环水。使用这些和其它氧化型抗微生物剂的主要两个原因是这类氧化剂是:(1)便宜的;以及(2)没有特定的涉及所抑制的微生物类型;如果氧化型抗微生物剂达到足够浓度,就几乎可以抑制所有微生物。

[0010] 氧化型抗微生物剂中,氯是最广泛用于处理再循环水体系的。氯的化学性是公知的。其它卤素如溴、氟和碘已知具有抗微生物活性。当加入到水中时,根据 pH,氯化物可以两种形式的任一种存在,HOCl 和 OCl^- 。溴与水反应类似于氯。氯的这些化学物种,也被称作“游离氯”,与水体系中很多种化合物反应。

[0011] 作为消毒剂,HOCl(次氯酸)比 OCl^- (次氯酸盐)有效得多。当 HOCl 接触微生物时,氧化剂可迅速与任何大量细胞成分相互作用,导致生长受抑制。已报道,抑制细胞需要非常短的接触时间(即 < 0.1 秒)。接触微生物的氯可迅速引起 Fenton 型反应,其中产生羟基并且那些自由基带来抑制作用。

[0012] 氯的高反应性也可能是缺点,因为在与非生物材料反应期间将使用(如消耗)一些氧化剂。因此,为了提供足够的氧化剂与工业制备液流中的微生物反应,抑制微生物所需的氧化剂总用量将包括用于与体系中非生物成分反应的那些。与制备用水的非生物成分的反应不仅增加处理成本,而且可产生不想要的副产物,工业制备液流中的其它添加剂可能受到不利的影响。

[0013] 例如在造纸厂中的工业制备液流对于高反应性氧化剂是特别有问题的,因为溶解的和颗粒的无机物和有机物的高浓度。这类工业用水对氧化剂表现出非常高的“需求”。“需求”被定义为与除了工业用水中目标微生物以外的物质反应的氯的用量。为了保持水体中氯的有效浓度来抑制微生物,必须使用超过需求的用量。工业制备液流中无机物和有机物的类型和量将确定对氧化剂的需求。例如,已知许多物质与氯反应,并导致氯不抗微生物;这类物质包括硫化物、氰化物、金属离子、木质素、以及尤其各种水处理化学物(如一些污垢抑制剂和腐蚀抑制剂)。

[0014] 尽管强氧化剂如次氯酸钠作为抗微生物剂是有效的,但在工业制备液流中它可引起许多问题,例如腐蚀速度增加、湿部添加剂的消耗增加、以及尤其用在造纸机上的毛毡的寿命减少。

[0015] 由于氯和相关的强氧化剂对非生物有机物和无机物固有的反应性,理想的是氧化剂的形式会具有抗微生物活性但较少与非生物材料反应。氯胺化工艺已经被用于避免一些与使用强氧化剂有关的问题。氯胺化可以许多方式发生:(1)将氯加入到含有已知低浓度氨的水体系中,(2)将氨加入到含有已知低浓度氯的水体系中。在这两个任一情况下,氯和氨原位反应生成氯胺。由氯和氨反应产生的氯胺包括一氯代胺(NH_2Cl)、二氯代胺(NHCl_2)和三氯代胺(NCl_3)。决定将存在于体系中的氯胺种类的两个重要参数是 pH 和 Cl 对 N 的比率。

[0016] 作为气体或液体的氯与氨常常化合生成氯胺。其它卤素如溴可取代氯。其它含有胺(RNH_2)基团的物质也能生成卤代胺如氯胺。氯胺的抗微生物活性依赖于含胺化合物的化学性质。例如,氢氧化胺能与氧化性卤素供体如次氯酸钠反应生成一氯代胺;这种氯胺将是有效的抗微生物剂。但是,如果氨基酸如氨基乙酸($\text{NH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$)与次氯酸钠反应,胺基团将被氯化,生成一氯代胺或二氯代胺种类。氯化的氨基乙酸与由氢氧化胺产生的一氯代胺相比,抗微生物活性较小。

[0017] 氯胺由于它们的原位稳定性、容易应用和控制以及低资金和操作成本而对水处理有吸引力。尽管实验室研究已经证明游离氯比氯胺在使微生物失活上更有效,但研究也已证明氯胺的抗微生物活性在较低 pH 以及较高温度和浓度下更大。

[0018] 制备高浓度形式的氯胺,包括无水氯胺的方法已经取得专利权(美国专利 2,678,258 ;2,837,409 ;3,038,785 ;2,710,248 ;和 3,488,164,每个专利的内容在此并入作为参考)。

[0019] 一氯代胺是优选的用于消毒供水体系的化学物种。二氯代胺被报道是优良的消毒剂,但具有负面特性如高挥发性和气味。氯和一氯代胺在反应性和特性方面的差异可使后者穿透生物膜并与生物反应,而前者在其完全穿透生物膜前就在与水中的物质或生物膜的非生物成分的非特定反应中而被消耗。

[0020] 一氯代胺被用作单一活性物质来处理水以控制水和废水体系中微生物的生长。研究已表明水体系的 pH 影响一氯代胺的功效;其功效随 pH 降低而增加。体系的其它物理和化学参数可通过影响化合物的稳定性而影响氯胺的功效。例如,已经证明参数如 pH、温度和其它化学物的存在对水中一氯代胺的稳定性有影响,一氯代胺在 4°C 比在 35°C 具有明显更长的稳定性。

[0021] 尽管氯胺被广泛实践用于处理市政用水分配体系,但它通常不用于工业体系中。在造纸体系中氯(以漂白剂或氯气形式)与氨结合使用。在之后的年代造纸体系中有向使用其它氧化型和非氧化型抗微生物剂转变。但是,最近似乎在造纸体系中对使用氯胺重新产生兴趣(参见美国专利 6,478,973 ;6,132,628 ;5,976,386,各个专利的内容在此并入作为参考)。例如,已经表明用次氯酸钠活化的溴化胺为工业应用制备出有效的抗微生物剂。而且,该抗微生物剂对控制 pH 在碱性范围的纸浆和纸张制备用水中微生物生长相关的问题特别有效。由溴化胺产生的抗微生物剂,被描述为“溴化物活化的氯胺”,有效地减少了 pH 为中性到碱性的体系内(即相关的生物膜以及浮游细菌)的总微生物群落。接受水优选的 pH 应该是 7-9;该抗微生物剂在碱性纸张制备用水中是有效的,但不干扰其它纸浆和纸张制备以及功能添加剂(例如湿和干强度添加剂、施胶剂、染料等),这与其它普通的氧化剂不同。

[0022] 仍需要改善抗微生物剂使其在如造纸工业和其它工业制备中建立的苛刻环境条件下有效。

发明内容

[0023] 本发明涉及卤代胺的特定混合物的用途以及防止工业制备用水中微生物生长的工艺或方法。

[0024] 更具体而言,本发明针对含有一卤代胺和二卤代胺的协同性混合物的用途,所述一卤代胺和二卤代胺的实例是一氯代胺和二氯代胺。本发明中含水工业制备用水中微生物群通过对水体施用有效量的一卤代胺和二卤代胺来控制,结果是协同性的。

[0025] 卤代胺的新型混合物以及实施本发明组合物的工艺(方法)表现出意想不到的协同抗微生物活性。

附图说明

[0026] 图 1 :pH 对一氯代胺和二氯代胺之间的协同性的影响。

[0027] 图 2 :一氯代胺和二氯代胺的协同性。

[0028] 图 3 :一氯代胺和溴胺在 pH 8 下的协同性。

[0029] 图 4 :一氯代胺和溴胺在 pH 7 下的协同性。

[0030] 图 5 :一氯代胺和溴胺在 pH 8 下的协同性。

具体实施方式

[0031] 为本发明的目的,将卤代胺定义为具有包括一个或多个与胺基团结合的卤素原子并具有抗微生物活性的组成的化学药品。氮可与或不与除氢以外的其它原子键合。卤素原子包括氯、氟、溴和碘。氯是用于本发明的最优选的卤素。

[0032] 本发明涉及在水体系中包括一卤代胺和二卤代胺如一氯代胺和二氯代胺的新型协同性抗微生物混合物。这些新型协同性抗微生物混合物,当用于水体系中时,对抑制或控制水体系中微生物的生长是有效的。本发明还涉及一种抑制或控制微生物生长的方法,其通过施用或添加有效量的一卤代胺和有效量的二卤代胺,导致这里所定义的低于 1 的协同指数。优选的卤代胺是氯胺和溴胺。

[0033] 一卤代胺,当在水体系中与二卤代胺一起使用时,意外地提供了增强的抗微生物活性,其大于单独成分的抗微生物活性。本发明的抗微生物混合物拥有高度抗微生物活性,其不可能从所述混合物所包括的单独成分的已知活性预见到。所述混合物增强的活性使得有效处理水体系所需的抗微生物剂的总量明显减少。

[0034] 待处理的水体系的 pH 值为 4-10, 优选 5-9。

[0035] 一卤代胺,当在水体系中与二卤代胺一起使用时,意外地提供了增强的抗微生物活性,其大于单独成分的抗微生物活性。一卤代胺和二卤代胺的实例包括氯胺、溴胺和碘胺。本发明的抗微生物混合物拥有高度抗微生物活性,其不可能从所述混合物所包括的单独成分的已知活性预见到。所述混合物增强的活性使得有效处理水体系所需的抗微生物剂的总量明显减少。

[0036] 由于卤素如氯和相关的强氧化剂与非生物有机物和无机物的固有反应性,理想的

是氧化剂的形式有抗微生物活性,但较少与非生物材料反应。氯胺化工艺已经被用于避免一些与使用强氧化剂有关的问题。氯胺化工艺能产生氯胺,其包括一氯代胺(NH_2Cl)、二氯代胺(NHCl_2)和三氯代胺(NCl_3)。决定将存在于体系中的氯胺种类的两个重要参数是 pH 和 Cl 对 N 的比率。随着水体系的 pH 降低,一卤代胺种类将转变为二卤代胺种类。随着体系中氯的量相对于可用胺源的量增加,平衡推动一卤代胺种类转变为二卤代胺种类。

[0037] 气体或液体的氯与氨常常化合生成氯胺。但是,其它含有胺基团的物质也能生成氯胺或卤代胺。卤代胺如氯胺的抗微生物活性依赖于含胺化合物的化学性质。例如氢氧化胺能与氧化性卤素供体如次氯酸钠反应生成一氯代胺;这种氯胺将是有效的抗微生物剂。但是,如果氨基酸如氨基乙酸($\text{NH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$)与次氯酸钠反应,胺基团将被氯化,生成一氯代胺或二氯代胺种类。氯化的氨基乙酸,与由氢氧化胺产生的一氯代胺相比,抗微生物活性较小。

[0038] 本发明涉及含一卤代胺和二卤代胺的协同性混合物。卤代胺,不仅一卤代胺而且二卤代胺,都可通过将胺源或铵源与卤化的氧化剂化合来制备。如果体系还含有卤素源,胺源或铵源可与非卤化氧化剂化合生成卤代胺。卤素源的实例包括,但不限于,含卤素的盐或酸。卤代胺的实例是氯胺(一氯代胺或二氯代胺)和溴胺(一溴代胺和二溴代胺)。卤代胺混合物可通过调节 pH 和 / 或卤素对氮的比率来调整以得到期望的一卤代胺对二卤代胺的比率。一旦一卤代胺转变为二卤代胺,它就是稳定的并不易再转变回去。

[0039] 二氯代胺可由一氯代胺溶液制备。由一氯代胺制备二氯代胺的一种方法是降低一氯代胺溶液的 pH。由一氯代胺溶液制备二氯代胺的另一种方法是调节溶液中氯对氮的比率,例如通过将额外的氯加入到一氯代胺溶液中。一旦一氯代胺转变为二氯代胺,它就是稳定的并不易再转变回去。可均衡 pH 和 Cl 对 N 的比率来制备出预期的一氯代胺和二氯代胺混合物。在 pH 低于 12 时一氯代胺容易转变成二氯代胺。在大多数条件下,在 pH 为 10 或更低时,溴胺将以二溴化胺形式存在。

[0040] 可用于制备卤代胺的任何方法都考虑作为用于本发明目的的可能的卤代胺源。一卤代胺和二卤代胺的比率可通过已知的方法来调节以达到产生抗微生物协同效果的理想比率。

[0041] 本发明的一个变体中,胺或铵源与含卤素的氧化剂反应生成一卤代胺。接着调节一卤代胺的 pH 以达到理想的一卤代胺对二卤代胺的比率。

[0042] 另一个变体中,胺或铵源与含卤素的氧化剂反应生成一卤代胺。接着调节氯对氮的比率以达到理想的一卤代胺对二卤代胺的比率。

[0043] 第三个变体中,胺或铵源与含卤素的氧化剂反应生成一卤代胺。接着分离并调节部分一卤代胺生成二卤代胺。二卤代胺和一卤代胺在待处理的体系中以一定比率使用以达到理想的一卤代胺对二卤代胺的比率。

[0044] 第四个变体中,分别制备一卤代胺和二卤代胺,并分别或在共有管道中与待处理的水体系接触。选择一氯代胺和二氯代胺的用量以达到用于产生协同效果的理想的一卤代胺对二卤代胺的比率。

[0045] 用于本发明的胺源或铵源包括,但不限于,氨和铵盐以及胺。铵盐的意思是指具有 NH_4^+ 阳离子和相关阴离子的那些盐。铵盐的实例包括,但不限于,乙酸铵、碳酸氢铵、二氟化铵、溴化铵、碳酸铵、氯化铵、柠檬酸铵、氟化铵、氢氧化铵、碘化铵、钼酸铵、硝酸铵、草酸铵、

过硫酸铵、磷酸铵、硫酸铵、硫化铵、硫酸铁铵、硫酸亚铁铵和氨基磺酸铵。优选的铵盐是碳酸铵、柠檬酸铵、氢氧化铵、硫酸铵和氯化铵。季铵盐不考虑作为用于本发明的胺源,并不包括在用于本发明目的的术语铵盐中。

[0046] 用于本发明的胺源也可以是伯胺 (RNH_2)、仲胺 (R_2NH) 或叔胺 (R_3N)。另外的铵和 / 或胺源包括氨、二甲胺、乙醇胺、乙二胺、二乙醇胺、三乙醇胺、十二烷基乙醇胺、十六烷基乙醇胺、油酸乙醇胺、三亚乙基四胺、二丁胺、三丁胺、谷氨酰胺、二月桂胺、二硬脂胺、牛油甲胺、椰油甲胺、n- 烷基胺、n- 乙酰葡萄糖胺、二苯胺、乙醇甲胺、二异丙醇胺、n- 甲基苯胺、n- 己基 -n- 甲胺、n- 庚基 -n- 甲胺、n- 辛基 -n- 甲胺、n- 壬基 -n- 甲胺、n- 癸基 -n- 甲胺、n- 十二烷基 -n- 甲胺、n- 十三烷基 -n- 甲胺、n- 十四烷基 -n- 甲胺、n- 苯甲基 -n- 甲胺、n- 苯乙基 -n- 甲胺、n- 苯丙基 -n- 甲胺、n- 烷基 -n- 乙胺、n- 烷基 -n- 羟乙基胺、n- 烷基 -n- 丙胺、n- 丙基庚基 -n- 甲胺、n- 乙基己基 -n- 甲胺、n- 乙基己基 -n- 丁胺、n- 苯乙基 -n- 甲胺、n- 烷基 -n- 羟丙基胺、n- 烷基 -n- 异丙胺、n- 烷基 -n- 丁胺和 n- 烷基 -n- 异丁胺、n- 烷基 -n- 羟基胺、胼、脲、胍、双胍、多胺、伯胺、仲胺、环胺、二环胺、低环胺、脂肪胺、芳香胺、含伯氮和仲氮的聚合物。季铵类不包括在可用于本发明的胺源中。季铵类是饱和的且不与氧化剂反应。它们不充分反应生成本发明的抗微生物剂。

[0047] 氧化剂与胺源反应生成可用于本发明的抗微生物剂。用于本发明的氧化剂包括,但不限于,氯、次氯酸盐、次氯酸、二氧化氯、氯化异氰脲酸酯、溴、次溴酸盐、次溴酸、氯化溴、电解产生的亚氯酸盐、电解产生的亚溴酸盐、卤化乙内酰脲、臭氧、和过氧化物如过硼酸盐、过碳酸盐、过硫酸盐、过氧化氢、过羧酸以及过乙酸。

[0048] 在本发明的一个特别有利的实施方案中,铵和 / 或胺源是氢氧化铵,而氧化剂是次氯酸钠。

[0049] 在本发明的另一个特别有利的实施方案中,铵和 / 或胺源是硫酸铵,而氧化剂是次氯酸钠。

[0050] 本发明的抗微生物混合物或方法对于控制和抑制水体系和加入式水体系 (additive aqueous systems) 中微生物的生长和繁殖是有效的。水体系包括工业用水体系如冷却水体系、纸浆和纸张体系、石油作业、工业润滑剂及冷却剂、污水池、湖和池塘。水体系包括加入式水体系。此外,其中可应用本发明的水体系包括,但不限于,那些涉及油漆、皮革、木材、木浆、木屑、淀粉、粘土、助留剂、施胶剂、消泡剂、干及湿强度添加剂、颜料浆 (例如沉淀碳酸钙)、蛋白质材料、木材、动物皮革、植物鞣皮液、化妆品、化妆品配方、乳液、粘合剂、涂料、金属加工液、泳池用水、纺织品、热交换器、药物剂型、地质钻探润滑剂以及农用化学组合物的体系。

[0051] 加入式水体系是加入或将加入至更大的水体系中的水体系。在纸浆和纸张工业中这样的加入式水体系包括,但不限于,助留剂、施胶剂、消泡剂、干及湿强度添加剂以及颜料浆。

[0052] 本发明有效性所需的一卤代胺和二卤代胺的给料量通常取决于所处理水体系的性质、存在于水体系中的微生物群水平以及想要的抑制程度。本领域熟练技术人员利用此处公开的信息无需过多试验即可确定所必需的量。

[0053] 一卤代胺如一氯代胺在活性水平基础上的有效浓度为约 0.01 毫克每升 (mg/l) 至约 1000mg/l (即,基于由可用氯 [以 mg/l] 的量测量的一卤代胺的重量),并优选为约

0.05-约200mg/l,更优选为约0.1mg/l-约100mg/l,更优选为约0.1mg/l-约10mg/l,还更优选为约0.1mg/l-约5mg/l。在活性水平基础上的二卤代胺的量为约0.01重量份每百万(mg/l)-约1000mg/l(即,基于由可用氯[以mg/l]的量测量的二卤代胺的重量),并优选为约0.05-约200mg/l,更优选为约0.1mg/l-约100mg/l,更优选为约0.1mg/l-约10mg/l,还更优选为约0.1mg/l-约5mg/l。因此,对于抗微生物剂,所需的浓度的下限和上限基本取决于所处理的体系。

[0054] 一卤代胺对二卤代胺的比率为约400:1-约1:100,优选约200:1-约1:100,优选约20:1-约1:5。

[0055] 在本发明的一个实施方案中,一卤代胺在二卤代胺之前加入到水体系中。在本发明的另一个实施方案中,二卤代胺在一卤代胺之前加入。在本发明的又一个实施方案中,一卤代胺和二卤代胺同时加入到待处理的体系中。

[0056] 在另一个实施方案中,加入一卤代胺后,将二卤代胺加入到水体系中。加入一卤代胺和二卤代胺的时间间隔可以是,但不限于,最多30分钟,或最多15分钟,或最多5分钟,或最多1分钟。

[0057] 在另一个实施方案中,加入二卤代胺后,将一卤代胺加入到水体系中。加入二卤代胺和一卤代胺的时间间隔可以是,但不限于,最多30分钟,或最多15分钟,或最多5分钟,或最多1分钟。

[0058] 在又一个实施方案中,将一卤代胺和二卤代胺同时加入到水体系中。

[0059] 在又一个实施方案中,混合的卤代胺混合物可以通过以下方式原位制备:将铵或胺源和卤化氧化剂加入到制备用水中导致生成一氯代胺,其后向水中加入适当量的酸以降低pH到足够导致生成二氯代胺的点。

[0060] 在任何实施方案中,一卤代胺可以根据任何已知的在水体系中提供想要的一卤代胺浓度的方法加入。与一卤代胺类似,在任何实施方案中,二卤代胺可以根据任何已知的在水体系中提供想要的二卤代胺浓度的方法加入。一卤代胺和二卤代胺之一或两者都可连续、间断或交替地加入到水体系中。

[0061] 卤代胺可作为独立物料或者与加入处理的水体系中的其它材料结合加入到体系中。例如,一卤代胺和二卤代胺的协同混合物可与淀粉、粘土、颜料浆、沉淀碳酸钙、助留剂、施胶助剂、干和/或湿强度添加剂、消泡剂或其它纸浆或纸张产品制备中所用的添加剂一起加入。

[0062] 可将卤代胺连续、间断或交替加入到水体系和/或加入式体系中。上述添加抗微生物剂的进料策略取决于微生物种群的生长、有问题的微生物类型以及在特定体系中表面污损的程度。一卤代胺和二卤代胺混合物可用于处理加入式体系,(即starch makedown solution、retention aid makedown solution、沉淀碳酸钙浆等)或水体系内的其它进料点(即短或长的环路、废纸浆池、节省器、浓浆料、混合浆池、流浆箱)。

[0063] 实施例

[0064] 采用剂量方案确定活性物质及混合物的功效。在pH值为5.5与8.0的合成白水中评估所述活性物质(参见Smith等的美国专利6,361,963)。以含有约等数量的六种菌株的多物种细菌聚生体(也称作人造聚生体)测定该材料。尽管受试菌株代表存在于造纸体系中的微生物群,但效果却不限于这些细菌。其中两种菌株为肺炎克雷白氏杆菌(ATCC

13883) 和铜绿假单胞菌 (ATCC 15442)。另外的四种菌株从造纸体系中分离出来并被认定为萎蔫短小杆菌、洋葱伯克霍尔德菌、摩洛哥芽孢杆菌 (*Bacillus maroccanus*) 以及格氏假单胞菌 (*Pseudomonas glathei*)。每个菌株都在 37°C 下在胰蛋白酶大豆琼脂上过夜生长。用消毒棉头药签在无菌条件下将细胞转移到无菌盐溶液中。将每个细胞悬浮液制备成想要的浓度, 所需浓度通过浊度测量, 然后结合等体积的每种菌株以制备聚生体。该细菌聚生体在加入一卤代胺和 / 或二卤代胺前分配至微量滴定板的孔中。将该微量滴定板在 37°C 下保温。在起始时 (t_0) 和保温 4 小时 (t_4) 后记下在 650nm 下的光密度 (O. D.) 读数。

[0065] 按照下列公式将原始数据转化为“细菌生长抑制百分率”:

[0066] $\%抑制 = [(a-b) \div a] * 100$

[0067] 其中:

[0068] $a = (\text{对照物在 } t_n \text{ 时的 O. D.}) - (\text{对照物在 } t_0 \text{ 时的 O. D.})$

[0069] $b = (\text{处理物在 } t_n \text{ 时的 O. D.}) - (\text{处理物在 } t_0 \text{ 时的 O. D.})$

[0070] 可以将抑制值对各个活性成分及特定混合物的剂量作图。这得到剂量响应曲线图, 由该图可计算出得到 50% 抑制 (I_{50}) 的剂量。在下述实施例 (图表) 中, I_{50} 值表示为活性材料的 mg/l。

[0071] 协同指数 (SI) 由以下等式计算, 而且其基于达到细菌生长的 50% 抑制所需的量。

[0072] 协同指数 (SI) = $(QA \div Qa) + (QB \div Qb)$

[0073] 其中:

[0074] QA = 达到终点时混合物中化合物 A 的数量

[0075] Qa = 单独作用达到终点时化合物 A 的数量

[0076] QB = 达到终点时混合物中化合物 B 的数量

[0077] Qb = 单独作用达到终点时化合物 B 的数量

[0078] 如果 SI 小于 1, 则存在协同作用; 若 SI 大于 1, 则存在拮抗作用; 若 SI 等于 1, 则存在加合作用。

[0079] 一氯代胺和二氯代胺单独及组合的抗菌功效用标准免疫性试验进行对比。为进行该试验, 人造细菌聚生体使用与微量滴定试验相同的那些物种来制备。通过混合 K_2HPO_4 (1.2mg/l)、 KH_2PO_4 (0.624mg/l)、 $(NH_4)_2SO_4$ (0.05g/l) 和 NaCl (0.1mg/l) 来制备无机盐溶液。该溶液用热压处理 (121°C, 15 分钟) 来灭菌, 并且在冷却后, 用以下溶液来调理: 10ml/l 过滤法消毒的 0.5% (w/v) $CaCl_2 \cdot 6H_2O$ 溶液; 10ml/l 过滤法消毒的 2% $MgSO_4 \cdot 7H_2O$ 溶液; 过滤法消毒的葡萄糖 (0.01g/l, 最终浓度); 1ml 过滤法消毒的含 Na_2EDTA (乙二胺四乙酸盐) (1.58g/100ml)、 $ZnSO_4 \cdot 7H_2O$ (0.7g/100ml) 的溶液; $MnSO_4 \cdot H_2O$ (0.18g/100ml); $FeSO_4 \cdot 7H_2O$ (0.16g/100ml); $CoCl_2 \cdot 6H_2O$ (0.052g/100ml); $NaMoO_4 \cdot 2H_2O$ (0.042g/100ml); 以及 $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ (0.047g/100ml)。接着混合等体积的每种菌株的细胞悬浮液以制备聚生体。将该细菌聚生体分配到消毒的玻璃容器中并立刻用于免疫研究。为确定无机盐溶液的 pH 对一氯代胺、二氯代胺及其混合物的功效的影响, 适当的话, 用氢氧化钠或磷酸将细胞悬浮液的 pH 调节到想要的水平。在免疫性试验研究中测试的 pH 值是 5.0、6.0、7.0 和 8.0。该 pH 值代表典型的大多数造纸厂白水的 pH。

[0080] 活性化学物种的存在用扫描分光光度计通过测量 200-350nm 的吸光度来证实。为确定吸收光谱, 将一定量的—氯代胺和 / 或二氯代胺溶液加入到石英比色皿中并在分光光

度计内扫描。得到的该溶液光谱曲线证明活性化学物种之一或两者都存在,并与公开的一氯代胺和二氯代胺的光谱一致。

[0081] 244nm 处的吸收峰高度与溶液中一氯代胺的浓度线性相关。同样,295nm 处的吸收峰与溶液中二氯代胺的浓度线性相关。监测该峰的高度可以证实一氯代胺和二氯代胺在试验溶液中的浓度。对于 UV 吸收,已知 NHBr_2 在 350nm 处, NH_2Br 在 278nm 处, OCl^- 在 292nm 处而 OBr^- 在 329nm 处。

[0082] 制备了一卤代胺溶液后,将达到想要的最终浓度所需的量转移到先前制备的细菌聚生体中。细菌聚生体的样品在加入一氯代胺前和一定的接触时间,通常是 1、10 和 20 分钟之后,立刻进行收集。对照物是未处理的细胞悬浮液。

[0083] 涉及化学物品浓度而使用的术语“百分数”是基于每体积重量。

[0084] 此处报道的一氯代胺和二氯代胺的浓度单位是以 Cl_2 计毫克每升。该单位,以 Cl_2 计毫克每升(或 mg/ml Cl_2 或 mg/ml) 根据 Hach DPD 氯测试(Hach Company, Loveland, Colorado) 基于样品中总有效氯浓度来确定。总有效氯是指样品中与 Hach 试验终所用的指示剂 N, N-二乙基-p-苯二胺草酸盐反应的氯的量。为确定样品中一氯代胺或二氯代胺的量,将部分样品转移到干净容器中,用适量去离子水稀释,并根据 Hach DPD 氯测试来试验。该试验测量了能与指示剂反应的氯的总量。该反应通过测定 530nm 处的吸光度来测量。因此,为了本发明的目的,由单位 mg/l 表示的一氯代胺或二氯代胺的量意味着含有指定量的毫克每升反应性氯的一氯代胺或二氯代胺的量。因此,例如,用 1mg/l 一氯代胺或二氯代胺处理的样品将含有 1mg/l 的总有效氯浓度。类似地,用 0.5mg/l 一氯代胺和 0.5-mg/l 二氯代胺处理的样品将含有 1mg/l 的总有效氯浓度。

[0085] 对于检测的活性分子使用的术语“比率”是基于每个活性分子在毫克每升基准上的量。例如,所含有的一氯代胺对二氯代胺比率为 1 : 1 的溶液会含有 X mg/l(以 Cl_2 计)的一氯代胺和 X mg/l(以 Cl_2 计)的二氯代胺,其中 X = 分数或整数。同样,所含有的一氯代胺对二氯代胺比率为 5 : 1 的溶液会含有 5X mg/l(以 Cl_2 计)的一氯代胺和 X mg/l(以 Cl_2 计)的二氯代胺,其中 X = 分数或整数。

[0086] 一氯代胺可以使用胺源来产生,所述胺源例如溴化铵、硫酸铵、氢氧化铵、磷酸铵、氯化铵等。在本实施例中使用氢氧化铵作为胺源来生成卤代胺。

[0087] 为进行免疫研究,通过将适量的 30% 氢氧化铵和 6.2% 次氯酸钠在一定体积的去离子水中混合以得到等摩尔比率的 Cl^- 和 NH_2^+ 来制备想要浓度的一氯代胺。在制备一氯代胺溶液后,溶液的纯度通过测定它的吸收光谱来检验。为制备二氯化铵溶液,将一氯代胺溶液的 pH 调到 5.0 以下。这确保一氯代胺向二氯代胺转变。二氯代胺溶液的光谱特征表明去离子水中一氯代胺溶液的 pH 降低确实导致生成二氯代胺。溶液中一氯代胺和二氯代胺的浓度通过 Hach DPD 氯试验测量总氯浓度来确定。

[0088] 调节 pH 时使用光谱分析来检验一氯代胺向二氯代胺的转变。

[0089] 下述实施例用于举例说明本发明。但是,这些实施例绝非意欲以任何方式限制本发明的保护范围。这些实施例说明了用本发明组合物所获得的协同关系。

[0090] 实施例 1

[0091] 将测定量的一氯代胺和测定量的二氯代胺加入到细菌悬浮液和保温一定时间段的细胞悬浮液中。抗微生物剂混合物的效力通过在额外适当的保温时间后测量其生长或缺

失来确定。该样品表明在同时进料策略下作用于 pH 为 5.5 和 8.0 的合成白水中人造细菌聚生体的一氯代胺和二氯代胺间的协同活性。 < 1.00 的协同指数值说明两种活性物质的协同效果。

[0092] 表 1 一氯代胺和二氯代胺混合物的协同指数

[0093]

NH ₂ Cl & NHCl ₂ @ pH 5.5				
mg/l NHCl ₂	mg/l NH ₂ Cl	比率 NHCl ₂ : NH ₂ Cl	%抑制	协同指数
17.23	0.00	---	50	1.00
15.13	0.73	20.8:1.0	50	0.92*
14.03	1.45	9.7:1.0	50	0.89*
13.45	2.91	4.6:1.0	50	0.94*
11.38	3.75	3.0:1.0	50	0.87*
8.87	5.81	1.5:1.0	50	0.83*
5.69	9.00	1.0:1.6	50	0.82*
3.34	11.63	1.0:3.5	50	0.83*
2.84	12.29	1.0:4.3	50	0.84*
1.42	14.59	1.0:10.3	50	0.88*
0.71	15.60	1.0:21.5	50	0.88*
0.36	15.85	1.0:44.6	50	0.89*
0.18	15.28	1.0:85.9	50	0.85*
0.09	15.60	1.0:175.6	50	0.86*
0.04	15.82	1.0:356.1	50	0.87*
0.00	18.21	---	50	1.00
NH ₂ Cl & NHCl ₂ @ pH 8.0				
mg/l NHCl ₂	mg/l NH ₂ Cl	比率 NHCl ₂ : NH ₂ Cl	%抑制	协同指数
0.59	0.00	---	50	1.00
0.57	0.73	1.0:1.3	50	1.05
0.48	1.45	1.0:3.0	50	0.99*
0.36	2.14	1.0:6.0	50	0.87*
0.29	2.91	1.0:10.2	50	0.85*
0.18	3.86	1.0:21.7	50	0.78*
0.09	5.22	1.0:58.8	50	0.81*

	0.07	5.81	1.0:88.8	50	0.84*
[0094]	0.04	6.88	1.0:154.7	50	0.94*
	0.00	7.96	---	50	1.00

[0095] 表 1 显示出一氯代胺和二氯代胺间的协同性。该协同性受 pH 影响。例如，一氯代胺和二氯代胺的协同比率在 pH 为 8 下比在 pH 为 5 下更宽。更高 pH 下，一氯代胺的比率可以小于 1 : 1 或大于 1 : 1, 且仍旧是协同的。在 pH 为 5 下, 大于 1 : 1 的比率 (一氯代胺 : 二氯代胺) 是协同的。较低的 pH 提供更大的协同性。

[0096] 实施例 2

[0097] 该实施例中, 将测定量的一氯代胺和测定量的二氯代胺加入到制备的密度为约 1×10^6 细胞每毫升的细菌聚生体和保温一定时间段的细胞悬浮液中。所述细菌聚生体如上描述。抗微生物剂混合物的效力通过测量接触时间后存活的细菌数量来确定。对比不同 pH 值下一氯代胺、二氯代胺和这两种活性物质的混合物的功效。在 pH 调节到选定值的无机盐溶液中制备细菌聚生体, 并用一氯代胺和二氯代胺及其组合来免疫。以一定的时间间隔收集样品以计算存活细菌的数量。

[0098] 表 2 在与一氯代胺 (MCA)、二氯代胺 (DCA) 及其混合物接触 20 分钟后存活细菌的数量。数量是 \log_{10} 变换且代表三个值的平均值。

[0099]

pH	0.5mg/l MCA	1.0mg/l MCA	0.5mg/l DCA	1.0mg/l DCA	0.5mg/l MCA+ 0.5mg/l DCA
5.0	4.97	3.94	5.58	4.47	0.00
6.0	5.14	5.14	5.17	3.62	3.06
7.0	5.47	5.17	5.52	5.40	3.95
8.0	5.74	5.71	5.62	5.26	4.49

[0100] 在表 2 中很明显的是, 一氯代胺和二氯代胺 1 : 1 比率的混合物在杀灭确定物种聚生体中的细菌上比任一种单独活性物质都更有效。该表也显示 pH 对一氯代胺和二氯代胺的效力以及协同效果的影响。pH 对一氯代胺与二氯代胺间协同性的影响通过对比作为 pH 函数的效力 (通过 20 分钟接触时间后存活细菌数量来显示) 看是明显的。所述协同性在 pH 5-8 是显而易见的就说明一起使用两种活性物质的潜在效用。

[0101] 实施例 3

[0102] 尽管当一氯代胺和二氯代胺以 1 : 1 比率混合时检测到协同性, 但实施例 1 的结果表明最佳比率大于 1 : 1 (一氯代胺 : 二氯代胺)。在该实施例中, 在加入细胞前, 将无机盐溶液的 pH 立刻调节到选定水平来制备细菌聚生体。通过将适量的 30% 氢氧化铵和 6.2% 次氯酸钠在一定体积的去离子水中混合以获得等摩尔比率的 Cl^- 和 NH_2^+ 来制备想要浓度的一氯代胺。在制备一氯代胺溶液后, 通过测定溶液的吸收光谱来检验它的纯度。为制备二

氯代胺溶液,将一氯代胺溶液的 pH 调节到 3.0 以下。这确保了一氯代胺向二氯代胺的转变。二氯代胺溶液的光谱特征表明去离子水中一氯代胺溶液的 pH 降低确实导致生成二氯代胺。溶液中一氯代胺和二氯代胺的浓度通过 Hach DPD 氯试验测量总氯浓度来确定。加入选定比率的一氯化铵和二氯代胺,确定 20 分钟接触时间后存活的细菌数量。该研究中,测试了 0.5mg/l 一氯代胺和 0.5mg/l 二氯代胺。另外,通过改变加入到细胞悬浮液中的每种活性物质的量来调节一氯代胺对二氯代胺的比率,同时保持加入的氯胺总量为 0.5mg/l。例如,通过加入 0.4mg/l 一氯代胺和 0.1mg/l 二氯代胺,加入的总量是 0.5mg/l(以 Cl₂ 计)但比率变为 4 : 1。

[0103] 图 1 示出一氯代胺对二氯代胺的比率影响了协同性。随着一氯代胺对二氯代胺的比率降低,协同效果增强。较低的 pH 增强了协同效果。

[0104] 图 1 示出 pH 对一氯代胺和二氯代胺间协同性的影响。将细菌暴露在指定浓度下 20 分钟,然后测定存活数量。MCA = 一氯代胺, DCA = 二氯代胺。

[0105] 实施例 4

[0106] 在另一个使用该剂量方案的剂量免疫研究中,一氯代胺对二氯代胺的期望比率以及单独活性物质的范围从 1 : 1 扩大到 10 : 1(一氯代胺 : 二氯代胺)。20 分钟接触时间后,测定存活细菌的数量。该实验中,所有体系都用 0.5mg/l(以 Cl₂ 计)活性物质作免疫。如图 2 所示,随着一氯代胺对二氯代胺的比率由 1 : 1 增加到 10 : 1,不论 pH 是多少,协同性都增加。

[0107] 图 2 示出 pH 和所选的一氯代胺对二氯代胺比率对细菌聚生体的影响。将细菌暴露在指定的一氯代胺和二氯代胺混合物中 20 分钟,之后确定存活者的数量。

[0108] 图 2 呈现的结果说明了同时使用两种活性物质处理一定 pH 值范围下的再循环水的潜在效用。

[0109] 实施例 5

[0110] 用剂量方案和标准免疫试验来检验一氯代胺和溴胺。该实施例中,溴胺通过使次溴酸(HOBr)与氢氧化铵反应生成一溴代胺来制备。因为在 pH 低于 10 的溶液中一溴代胺迅速转变为二溴代胺,所以协同试验中所用的溴胺主要由二溴代胺组成。该实施例中,测试了一氯代胺对溴胺的一系列比率。结果证明具有协同性的一氯代胺与溴胺的混合范围是 15 份一氯代胺 : 1 份溴胺至 1 份一氯代胺 : 50 份溴胺。预期比率超过 15 份一氯代胺 : 1 份溴胺显示出协同性。

[0111] 图 3 示出在 pH 8.0 下测试一氯代胺与溴胺间协同性的结果。

[0112] 图 4 示出在 pH 7.0 下测试一氯代胺与溴胺间协同性的结果。

[0113] 图 5 示出在 pH 8.0 下测试一氯代胺与溴胺间协同性的结果。

[0114] 尽管就其特定实施方案而言描述了本发明,显然,本发明的许多其他形式以及变化对本领域技术人员是显而易见的。所附权利要求书以及本发明通常应理解为涵盖了所有在本发明精神和范围之内明显的形式和变化。

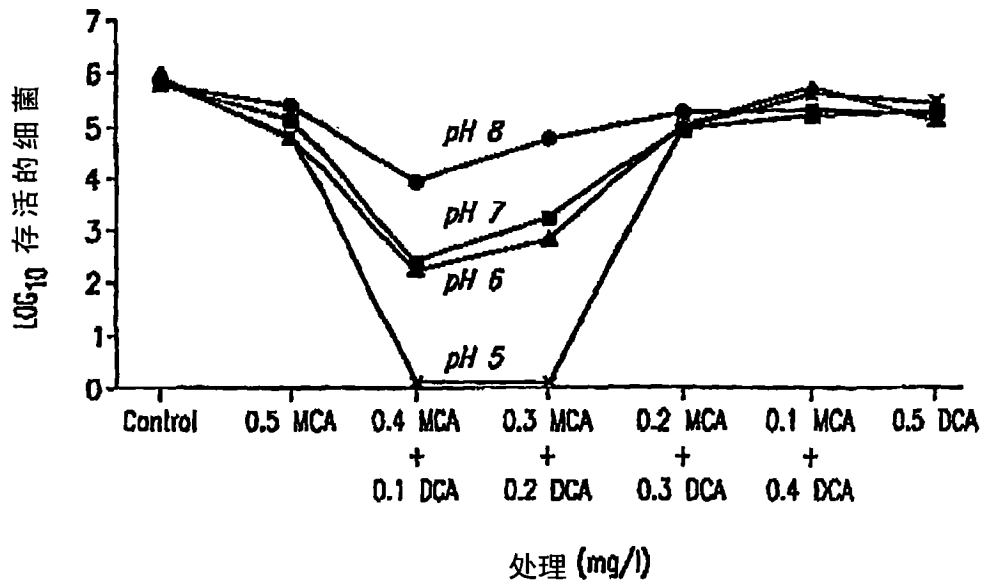
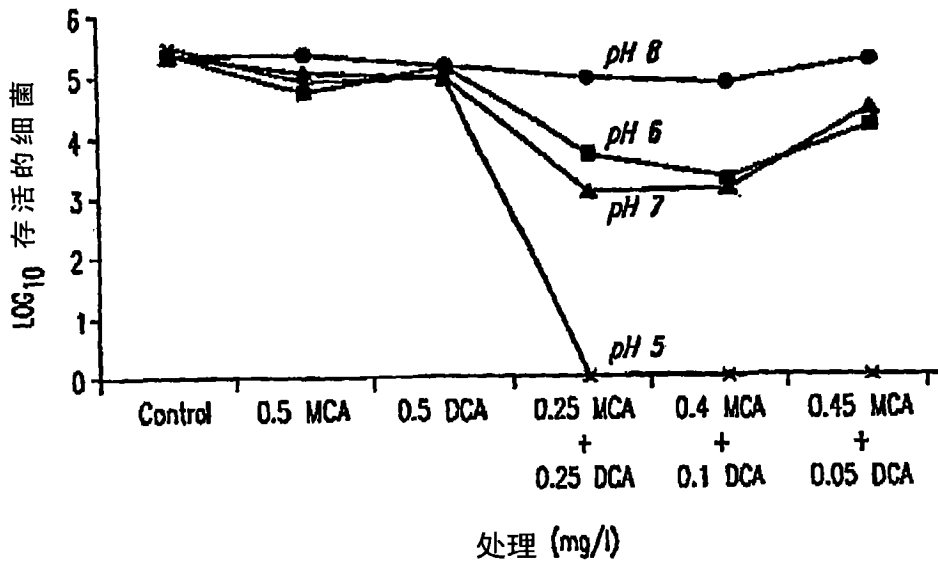


图 1



(注: 由于采样误差, 基于之前的结果计算0.5mg/l DCA的PH 5平板计数)

图 2

在PH 8下一氯代胺与溴胺协同性

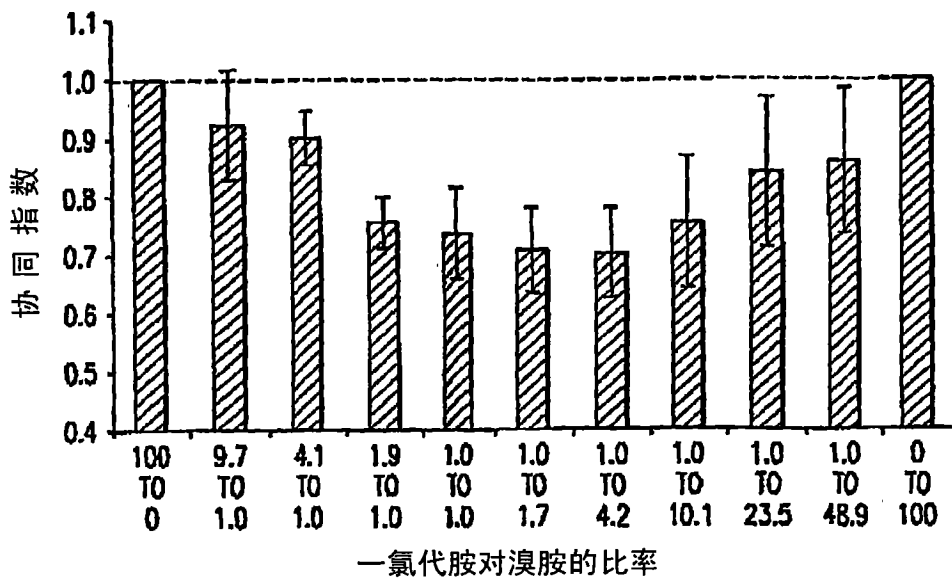


图 3

在PH 7下一氯代胺与溴胺协同性研究

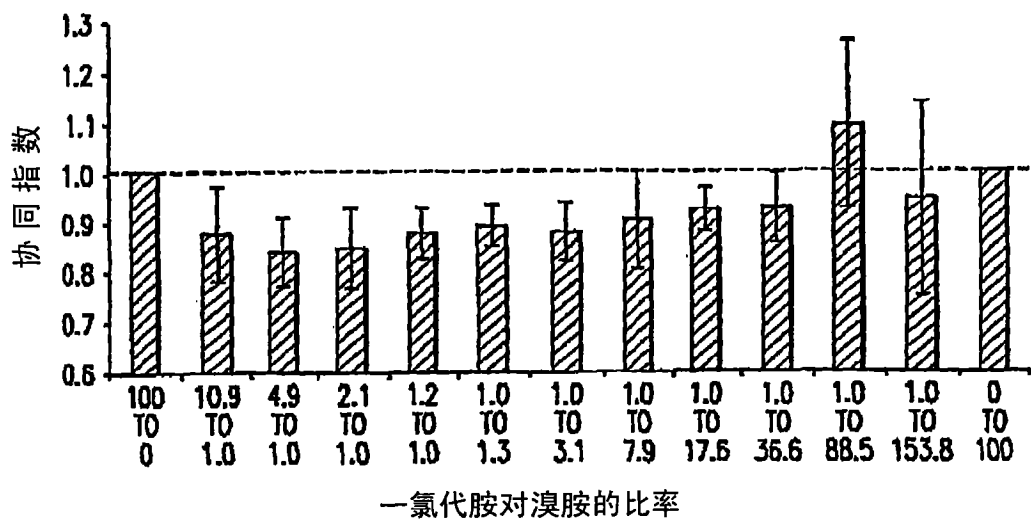


图 4

在PH 8下一氯代胺与溴胺协同性研究

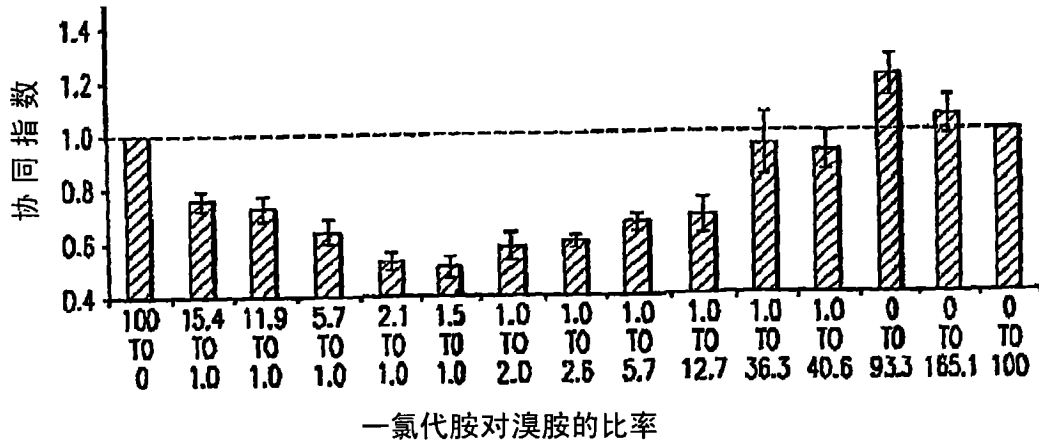


图 5