一种抑菌剂配伍在制备阴道用组合物中的用途与阴道用组合物

技术领域

本发明涉及一种抑菌剂配伍在制备阴道用组合物中的用途，可用于制备治疗性或非治疗性的各种阴道用组合物。还涉及一种阴道用组合物，可用于阴道卫生保健、预防和治疗阴道感染性疾病。

背景技术

健康女性阴道黏膜表面栖居着粗大的革兰阳性杆菌，称为“阴道正常菌群”，此类粗大革兰阳性杆菌以乳杆菌为主，能代谢阴道黏膜上皮细胞中的糖原、产酸，使阴道酸度保持在 pH 值 3.5～4.3 的范围，对女性生殖道抵御病菌感染极为重要。

很多因素可干扰阴道菌群，导致阴道抗感染力下降，因而阴道感染很常见，如细菌性阴道病、需氧菌阴道炎、假丝酵母菌阴道炎等等，多与阴道中大肠杆菌、金黄色葡萄球菌、B 组链球菌，以及阴道加德纳菌、普雷沃氏菌、假丝酵母菌等有害菌的数量增加有关。因而，在抑制有害细菌、有害真菌的同时，避免抑制或破坏有益的乳杆菌，对于预防和治疗生殖道感染具有重要临床意义。

但目前本领域尚缺乏有效的技术或方法，既能选择性地抑制大肠杆菌、金黄色葡萄球菌、及其它有害细菌、有害真菌，又可保护和促进阴道中的有益乳杆菌。

发明内容

本发明的目的是提供一种抑菌剂组合物，该组合物对大肠杆菌、和/或金黄色葡萄球菌、和/或假丝酵母菌具有较强抑制作用，用于阴道可促进有益乳

杆菌的恢复和增强阴道酸度。

如何选择性地抑制有害的细菌、真菌，促进有益的乳杆菌，一直是妇科感染领域关注的前沿课题。本发明人研究发现：苯乙醇、苯甲酸和/或其钠盐、和丙酸和/或其盐分别单独作用，均可选择性地抑制乳酸乳球菌的生长，对乳杆菌生长则无显著抑制作用！其它一些抑菌物质，如乙酸、脱氢乙酸、辛酸等，对乳酸乳球菌和乳杆菌的抑制作用则没有明显选择性。

研究还发现：苯乙醇和/或苯氧乙醇，与苯甲酸和/或其钠盐和/或对甲氧基苯甲酸和/或其钠盐和/或苯甲酸酯类物质配伍；或苯乙醇和/或苯氧乙醇，与丙酸和/或其盐和/或乙酰丙酸和/或其盐和/或乙酸和/或其钠盐配伍，对大肠杆菌、和/或金黄色葡萄球菌具有协同抑菌作用。特别当下述三类物质配伍时，其对大肠杆菌、和/或金黄色葡萄球菌、和/或假丝酵母菌的抑制作用更强：（1）苯乙醇和/或苯氧乙醇；（2）苯甲酸和/或其钠盐和/或对甲氧基苯甲酸和/或其钠盐和/或苯甲酸酯类物质；（3）丙酸和/或其盐和/或乙酰丙酸和/或其盐和/或乙酸和/或其钠盐。

但苯乙醇、和/或苯氧乙醇与其它抑菌物质的配伍，如与脱氢乙酸和/或其钠盐的配伍、或与山梨酸和/或其钾盐的配伍，其抑菌作用则不及前述的配伍。

本发明提供一种抑菌剂配伍在制备阴道用组合物中的用途，其中，所述组合物含有以下抑菌剂：（1）总含量以苯乙醇计的 0.05~0.60%(w/v)的苯乙醇和/或苯氧乙醇；（2）总含量以丙酸钠计的 0.25~0.70%(w/v)的丙酸和/或丙酸钠和/或丙酸钙和/或乙酰丙酸和/或乙酰丙酸钠和/或乙酸和/或乙酸钠；和/或总量以苯甲酸钠计的 0.05~0.15%(w/v)的苯甲酸和/或苯甲酸钠和/或对甲氧基苯甲酸和/或对甲氧基苯甲酸钠和/或苯甲酸酯类物质。

本发明的丙酸类物质与乙酸类物质同属常用的短链脂肪酸抑菌防腐剂，优选丙酸和/或其钠盐。苯甲酸酯类物质包括苯甲酸甲酯、苯甲酸乙酯、苯甲酸丙酯、以及苯甲酸丁酯等，优选苯甲酸乙酯。

本发明所述以苯乙醇计的苯氧乙醇的含量系指将苯氧乙醇的含量换算为苯乙醇的含量，换算方法为：苯乙醇的分子量除以苯氧乙醇的分子量，再乘以苯氧乙醇的含量，所得结果即为苯氧乙醇换算为苯乙醇的含量。例如，苯乙醇分子量 122，苯氧乙醇分子量 138，0.034%（w/v）苯氧乙醇的含量，换算为苯乙醇的含量为 0.030%（w/v）。反之，0.030%（w/v）苯乙醇的含量，

换算为苯氧乙醇的含量为 0.034%（w/v）。余以此类推，反之亦然。

本发明所述以苯甲酸钠计的苯甲酸、对甲氧基苯甲酸和/或其钠盐、苯甲酸酯类物质等物质的含量，系指将苯甲酸等物质的含量，换算为苯甲酸钠的含量。换算方法为：以苯甲酸钠的分子量除以苯甲酸等物质的分子量，再乘以苯甲酸等物质的含量，所得结果即为苯甲酸等物质的含量换算为苯甲酸钠的含量。例如，苯甲酸钠的分子量为 144，苯甲酸的分子量为 122，对甲氧基苯甲酸的分子量为 152，对甲氧基苯甲酸钠的分子量为 174，苯甲酸乙酯的分子量为 150。分别将 0.1%（w/v）苯甲酸、或 0.127%（w/v）对甲氧基苯甲酸、或 0.145%（w/v）对甲氧基苯甲酸钠、或 0.125%（w/v）苯甲酸乙酯，换算为苯甲酸钠的含量，其结果均为 0.12%（w/v）。余以此类推，反之亦然。

本发明所述以丙酸钠计的丙酸和/或其钙盐、乙酰丙酸和/或其钠盐、乙酸和/或其钠盐等物质的含量，系指将丙酸等物质的含量，换算为丙酸钠的含量。换算方法为：以丙酸钠的分子量除以丙酸等物质的分子量，再乘以丙酸等物质的含量，所得结果即为丙酸等物质的含量换算为丙酸钠的含量。例如，丙酸钠的分子量为 96，丙酸的分子量为 74，乙酰丙酸的分子量为 116，乙酰丙酸钠的分子量为 138，乙酸的分子量为 60，乙酸钠的分子量为 82。分别将 0.31%（w/v）丙酸、或 0.48%（w/v）乙酰丙酸、或 0.575%（w/v）乙酰丙酸钠、或 0.25%乙酸（w/v）、或 0.341%乙酸钠（w/v），换算为丙酸钠的含量结果均为 0.4%（w/v）。余以此类推，反之亦然。

优选的总量以苯乙醇计的苯乙醇和/或苯氧乙醇的总含量为 0.10~0.40%(w/v)；总量以丙酸钠计的的丙酸和/或丙酸钠和/或丙酸钙和/或乙酰丙酸和/或乙酰丙酸钠和/或乙酸和/或乙酸钠的总含量为 0.525~0.575%(w/v)；总量以苯甲酸钠计的苯甲酸和/或苯甲酸钠和/或对甲氧基苯甲酸和/或对甲氧基苯甲酸钠和/或苯甲酸酯类物质的总含量为 0.065~0.090%（w/v）。

优选的所述组合物含有（1）苯乙醇和/或苯氧乙醇；（2）丙酸和/或丙酸钠和/或丙酸钙和/或乙酰丙酸和/或乙酰丙酸钠和/或乙酸和/或乙酸钠；（3）苯甲酸和/或苯甲酸钠和/或对甲氧基苯甲酸和/或对甲氧基苯甲酸钠和/或苯甲酸酯类物质。

优选的所述抑菌剂为苯乙醇、丙酸和/或丙酸钠、苯甲酸和/或苯甲酸钠。

优选的所述组合物还选用一种或多种选自下组的抑菌或抗菌物质：脱氢

乙酸、脱氢乙酸钠、山梨酸、山梨酸钾、山梨酸钠、双乙酸、双乙酸钠、辛酸、辛酸钠、癸酸、葵酸钠、十一烯酸、十一烯酸钠、月桂酸、月桂酸钠、纳他霉素、乳铁蛋白、乳铁蛋白肽、溶菌酶、抑菌蛋白、抗菌肽、地衣酸、虎耳草素、环庚三烯酚酮、氯原酸、黄藤素、苯甲醇、丙烯苯氧乙醇、1,2-戊二醇、1,2-己二醇、1,6-己二醇、1,2-辛二醇、1,2-葵二醇、甲基丙二醇、乙基己基丙三醇、过氧化苯甲酰。所述抑菌剂或抗菌剂用于进一步增强本发明制备的阴道用组合物对金黄色葡萄球菌、大肠杆菌、及假丝酵母菌，以及对其它有害微生物如 HIV、HPV 等病毒的抑菌或抗菌作用。

优选的所述组合物还选用 1.0~9.0%(w/v)的一种或多种选自下组的糖用于本发明的用途：葡萄糖、果糖、甘露糖、蔗糖、异麦芽酮糖、蔗果三糖、蔗果四糖、蔗果五糖、麦芽糖、异麦芽糖、异麦芽三糖、异麦芽四糖、异麦芽五糖、海藻糖、纤维二糖、蜜二糖、龙胆二糖、低聚龙胆糖、棉子糖、潘糖、麦芽寡糖、低聚异麦芽酮糖、低聚果糖、葡甘聚糖、糊精、淀粉和糖原。本发明制备的含糖的阴道用组合物具有双相调节阴道菌群的作用，亦即既可选择性抑制大肠杆菌、和/或金黄色葡萄球菌、和/或假丝酵母菌等，又可选择性地促进阴道中有益的乳杆菌。与现有技术比较，其调节阴道菌群、增强阴道酸度、维护阴道有益乳杆菌的作用更为优越，可增强阴道抗感染力，适用于预防和/或治疗阴道乳杆菌减少、或阴道菌群失调、或细菌性阴道病，或用于抗菌治疗生殖道感染后恢复阴道的正常菌群，或用于生殖道感染的辅助治疗。本发明人还发现，当糖的总浓度低于 1%（w/v），其促进乳杆菌生长和产酸的作用较弱；当糖浓度高于 9%（w/v），则可能对阴道粘膜产生刺激性。

优选的所述组合物还选用 0.1~10.0%(w/v)的一种或多种选自下组的氨基酸用于本发明的用途：谷氨酸、谷氨酰胺、天冬氨酸、天冬氨酰胺、异亮氨酸、苯丙氨酸、颉氨酸、亮氨酸、脯氨酸和苏氨酸。本发明制备的含氨基酸的阴道用组合物可减少阴道菌群产酸，可用于治疗或辅助治疗细胞溶解性阴道病、乳杆菌性阴道病、和真菌性阴道炎。本发明人还发现，当氨基酸总浓度低于 0.1%（w/v），其调节阴道菌群产酸的作用较弱；当总浓度高于 10%（w/v），则可能引起阴道菌群异常演变。

优选的所述组合物还选用 0.001~1.0%(w/v)的一种或多种选自下组雌激素类和/或植物雌激素类的物质用于本发明的用途：己烯雌酚、雌二醇、雌三醇、

大豆甙、大豆甙元、染料木甙、染料木素、黄豆黄素、黄豆黄素甙元、鸡豆黄素、香豆雌酚和芒柄花黄素。己烯雌酚、雌二醇、雌三醇为雌激素类物质，大豆甙、大豆甙元、染料木甙、染料木素、黄豆黄素、黄豆黄素甙元、鸡豆黄素、香豆雌酚和芒柄花黄素为植物雌激素类物质。本发明制备的含有雌激素和/或植物雌激素类物质的阴道用组合物，可促进阴道粘膜上皮细胞合成糖原，维护或恢复阴道微环境的正常，以及促进有益的乳杆菌生长，恢复微生态系统平衡。

优选的所述组合物还选用一种或多种选自下组的物质用于本发明的用途：0.01~5.0%(w/v)的芦荟提取物、0.01~5.0% (w/v)的薰衣草提取物、0.001~1.0%(w/v)的维生素 E、0.001~1.0%(w/v)的维生素 A、0.001~1.0% (w/v)的维生素 D 和 0.001~1.0%(w/v)的维生素 C。本发明制备的含上述物质的阴道用组合物可用于保护阴道粘膜，促进损伤的阴道粘膜修复。

优选的所述阴道用组合物的剂型为溶液剂、或水溶性凝胶剂、或乳剂型软膏剂，其中所述组合物 pH 值为 3.0~4.3。

根据本发明的用途，其中所述阴道用组合物可为非治疗性的阴道用健康产品、或阴道用日用品、或阴道保健用品、或阴道护理用品、或阴道用化妆品、或阴道用卫生用品、或阴道用清洁用品；或为治疗性的阴道用健康产品、阴道用医疗器械、或阴道用消毒器械、或阴道用药物器械、或阴道用药品；或为用于阴道的洗剂、或清洁剂、或养护剂、或除异味剂、或止痒剂、或清新剂、或湿润剂、或润滑剂、或消毒剂、或抗菌剂、或抑菌剂、或黏膜表面杀微生物剂、或微生态调节剂、或微生物调节剂。

本发明还提供一种用于阴道的组合物，所述组合物含有：（1）总量以苯乙醇计的 0.05~0.6%(w/v)的苯乙醇和/或苯氧乙醇；（2）总量以丙酸钠计的 0.25~0.7%(w/v)的丙酸和/或丙酸钠和/或丙酸钙和/或乙酰丙酸和/或乙酰丙酸钠和/或乙酸和/或乙酸钠；和/或总量以苯甲酸钠计的 0.05~0.15%(w/v)的苯甲酸和/或苯甲酸钠和/或对甲氧基苯甲酸和/或对甲氧基苯甲酸钠和/或苯甲酸酯类物质。

其中，所述组合物剂型为溶液剂、或水溶性凝胶剂、或乳剂型软膏剂，优选水溶性凝胶剂；组合物的 pH 值为 3.0~4.3。

优选的总量以苯乙醇计的苯乙醇和/或苯氧乙醇的总含量为

0.10~0.40%(w/v); 总量以丙酸钠计的的丙酸和/或丙酸钠和/或丙酸钙和/或乙酰丙酸和/或乙酰丙酸钠和/或乙酸和/或乙酸钠的总含量为 0.525~0.575%(w/v); 总量以苯甲酸钠计的苯甲酸和/或苯甲酸钠和/或对甲氧基苯甲酸和/或对甲氧基苯甲酸钠和/或苯甲酸酯类物质的总含量为 0.065~0.090%（w/v)。

优选的所述组合物含有（1）苯乙醇和/或苯氧乙醇；（2）丙酸和/或丙酸钠和/或丙酸钙和/或乙酰丙酸和/或乙酰丙酸钠和/或乙酸和/或乙酸钠；（3）苯甲酸和/或苯甲酸钠和/或对甲氧基苯甲酸和/或对甲氧基苯甲酸钠和/或苯甲酸酯类物质。

优选的所述抑菌剂为苯乙醇、丙酸和/或丙酸钠、苯甲酸和/或苯甲酸钠。

优选的所述组合物还含有一种或多种选自下组的抑菌剂或抗菌剂：脱氢乙酸、脱氢乙酸钠、山梨酸、山梨酸钾、山梨酸钠、双乙酸、双乙酸钠、辛酸、辛酸钠、癸酸、葵酸钠、十一烯酸、十一烯酸钠、月桂酸、月桂酸钠、纳他霉素、乳铁蛋白、乳铁蛋白肽、溶菌酶、抑菌蛋白、抗菌肽、地衣酸、虎耳草素、环庚三烯酚酮、氯原酸、黄藤素、苯甲醇、丙烯苯氧乙醇、1,2-戊二醇、1,2-己二醇、1,6-己二醇、1,2-辛二醇、1,2-葵二醇、甲基丙二醇、乙基己基丙三醇、过氧化苯甲酰。

优选的所述组合物还含有总量为 0.001~ 1.0%(w/v)的一种或多种选自下组的物质：己烯雌酚、雌二醇、雌三醇、大豆甙、大豆甙元、染料木甙、染料木素、黄豆黄素、黄豆黄素甙元、鸡豆黄素、香豆雌酚和芒柄花黄素。

优选的所述组合物还含有总量为 1.0~9.0%(w/v)的一种或多种选自下组的糖：葡萄糖、果糖、甘露糖、蔗糖、异麦芽酮糖、蔗果三糖、蔗果四糖、蔗果五糖、麦芽糖、异麦芽糖、异麦芽三糖、异麦芽四糖、异麦芽五糖、海藻糖、纤维二糖、蜜二糖、龙胆二糖、低聚龙胆糖、棉子糖、潘糖、麦芽寡糖、低聚异麦芽酮糖、低聚果糖、葡甘聚糖、糊精、淀粉和糖原。

优选的所述糖为总含量为 2.0~6.5%(w/v)的一种或多种选自下组的糖：葡萄糖、果糖、甘露糖、蔗糖、麦芽糖、异麦芽酮糖、异麦芽糖、海藻糖、麦芽寡糖。

优选的所述组合物还含有一种或多种选自下组的物质：0.01~ 5.0%(w/v)的芦荟提取物、0.01~5.0%(w/v)的薰衣草提取物、0.001~1.0%(w/v)的维生素 E、0.001~1.0%(w/v)的维生素 A、0.001~ 1.0%(w/v)的维生素 D 和 0.001~1.0%(w/v)

的维生素 C。

优选的所述组合物还含有 0.1~10%(w/v)的一种或多种选自下组的氨基酸和/或其盐：谷氨酸、谷氨酰胺、天冬氨酸、天冬氨酰胺、异亮氨酸、苯丙氨酸、颉氨酸、亮氨酸、脯氨酸和苏氨酸。

优选的所述氨基酸的含量为 1.0~5.0%(w/v)，其中所述氨基酸为谷氨酸和/或天冬氨酸。

本发明的组合物可采用多种方式包装，包括但不限于单次剂量、无菌、密封包装，或包装于阴道用器械中，或包装于一次性阴道施用器中；优选单次剂量、无菌、密封包装。其制备工艺、方法和辅料的选择，都是本领域普通技术人员可以根据本发明的公开内容结合其背景知识可以想见的。

根据本发明的组合物，可选择性地含有低剂量抗菌药物甲硝唑或替硝唑，其中所述甲硝唑或替硝唑的含量为使组合物的每单位施用剂量或每单次剂量包装（单位剂型）如一粒片剂、一粒栓剂、或一支单次剂量包装的软膏等的甲硝唑和/或替硝唑总含量为 0.001~0.5 毫克，优选 0.01~0.25 毫克。含低剂量甲硝唑或替硝唑的本发明组合物具有护理和/或调节阴道微生态、抗厌氧细菌、和维护阴道微生态平衡的作用。

本发明还提供一种用于阴道的组合物的制造方法，该方法包括以下步骤：向水和/或水溶性胶体基质和/或乳剂型软膏基质中加入（1）总含量以苯乙醇计的 0.05~0.60%(w/v)的苯乙醇和/或苯氧乙醇；（2）总含量以丙酸钠计的 0.25~0.70%(w/v)的丙酸和/或丙酸钠和/或丙酸钙和/或乙酰丙酸和/或乙酰丙酸钠和/或乙酸和/或乙酸钠；和/或总量以苯甲酸钠计的 0.05~0.15%(w/v)的苯甲酸和/或苯甲酸钠和/或对甲氧基苯甲酸和/或对甲氧基苯甲酸钠和/或苯甲酸酯类物质。

例如，在制备胶体组合物时,采用粘性、非流动性、水溶性胶状基质，如卡波姆（Caromer）、和/或甲基纤维素（MC）、和/或葡甘聚糖、和/或黄芪胶、和/或西黄芪胶、和/或黄原胶等，优选黄原胶,可按本领域技术人员已知的方法例如下述工艺流程制备：按比例定量取（1）苯乙醇和/或苯氧乙醇；（2）丙酸和/或丙酸钠和/或丙酸钙和/或乙酰丙酸或/或乙酰丙酸钠和/或乙酸和/或乙酸钠；和/或苯甲酸和/或苯甲酸钠和/或对甲氧基苯甲酸和/或对甲氧基苯甲酸钠和/或苯甲酸酯类物质；（3）其它组分，以及（4）黄原胶。将以上各组分混匀，

定量加蒸馏水，搅拌，各组分溶解、黄原胶溶胀呈均匀胶体；用酸和/或碱调组合物 pH 值至 3.0~4.3 的范围。可进一步做灭菌处理，灭菌可选择如下工艺：辐射灭菌，间歇灭菌（如先 60°C、15 分钟处理，然后置 36°C、6~12 小时，再 60°C、15 分钟处理，再置 36°C、6~12 小时，最后再 60°C、15 分钟处理），或将苯乙醇、丙酸钠或苯甲酸钠等组分单独配制成溶液后滤过除菌，再添加到经灭菌的水溶性胶状基质中。

例如，当制备乳剂型软膏剂时，可选用本领域技术人员已知的物质，如单硬脂酸甘油酯、和/或石蜡、和/或蜂蜡、和/或白凡士林、和/或月桂醇硫酸钠、和/或聚山梨酯，等等。

例如，当制备溶液剂时，可将除水溶性胶状基质以外的上述各组分混匀，加水，溶解各组分，灭菌，备用；可用棉球或棉条浸湿用于阴道施用，或做成阴道洗剂。

根据本发明的技术方案，本发明的组合物可以用于消除或减轻阴道外阴瘙痒、疼痛、和/或性交痛等不适，和/或改善白带性状，和/或消除白带嗅味，和/或清洁护理阴道。

因而，本发明还涉及一种预防和/或治疗阴道感染性疾病的方法，其中所述方法为包括向有此需要的女性的阴道内给予有效量的本发明的组合物。其中所述阴道感染性疾病包括但不限于真菌性阴道炎、细胞溶解性阴道病、乳杆菌性阴道病、阴道菌群失调、老年性阴道炎、需氧菌性阴道炎、细菌性阴道病。根据本发明的技术方案，将所述组合物施用于有此需要的女性阴道内，如用给药器将本发明的水溶性凝胶剂型的组合物施用于阴道内，或用棉条或棉球或阴道塞浸湿溶液剂型的本发明的组合物后放置于阴道内。

具体实施方式

组合物实施例

实施例 1：

将苯甲酸钠 0.05 克、丙酸钠 0.25 克、黄原胶 1.0 克混匀，加入蒸馏水 100 毫升，搅拌，使苯甲酸钠与丙酸钠溶解、黄原胶溶胀呈均匀粘性胶状，加苯乙醇 0.05 克，调溶液的 pH 至 3.0，再 60°C、15 分钟加热，即得本发明的水溶性胶体组合物。

实施例 2：

按下述配比称取原料，基本按实施例 1 的方法制备了 100 毫升组合物。

苯乙醇	0.60%（w/v）
丙酸钠	0.70%（w/v）
葡萄糖	1.00%（w/v）
黄原胶	2.15%（w/v）
蒸馏水	100 毫升
pH	4.0

实施例 3：

按下述配比称取原料，基本按实施例 1 的方法制备了 100 毫升组合物。

苯乙醇	0.06%（w/v）
丙酸钠	0.55%（w/v）
苯甲酸钠	0.12%（w/v）
麦芽糖	6.50%（w/v）
黄原胶	2.0%（w/v）
蒸馏水	100 毫升
pH	3.2

实施例 4

按下述配比称取原料，基本按实施例 1 的方法制备了 100 毫升组合物。

苯乙醇	0.50%（w/v）
苯甲酸钠	0.075%（w/v）
蒸馏水	100 毫升
pH	3.5

实施例 5：

按下述配比称取原料，基本按实施例 1 的方法制备了 100 毫升组合物。

苯乙醇	0.45%（w/v）
丙酸钠	0.60%（w/v）
蒸馏水	100 毫升
pH	4.0

实施例 6：

按下述配比称取原料，基本按实施例 1 的方法制备了 100 毫升组合物。

苯乙醇	0.35%(w/v)
丙酸钠	0.55%(w/v)
谷氨酸	3.0%
天冬氨酸	3.0%
黄原胶	1.5%（w/v）
蒸馏水	100 毫升
pH	4.0

实施例 7：

按下述配比称取原料，基本按实施例 1 的方法制备了 100 毫升组合物。

苯乙醇	0.20%(w/v)
丙酸钠	0.575%(w/v)
苯甲酸钠	0.075%(w/v)
麦芽糖	5.00%(w/v)
黄原胶	1.00%（w/v）
蒸馏水	100 毫升
pH	3.5

实施例 8：

按下述配比称取原料，基本按实施例 1 的方法制备了 100 毫升组合物。

苯乙醇 0.3 克， 丙酸钠 0.5 克，苯甲酸钠 0.06 克，乳铁蛋白 0.5 克；

谷氨酸 0.5 克，谷氨酰胺 0.25 克，天冬氨酸 0.5 克，天冬酰胺 0.25 克，异亮氨酸 0.25 克，蛋氨酸 0.25 克，苯丙氨酸 0.25 克，颉氨酸 0.25 克，亮氨酸 0.25 克，脯氨酸 0.25 克

黄原胶 1.5 克，蒸馏水 100 毫升，pH 调至 3.5

实施例 9

按下述配比称取原料，基本按实施例 1 的方法制备了 100 毫升组合物。

苯氧乙醇	0.05%（w/v）
丙酸钠	0.50%（w/v）
苯甲酸钠	0.15%（w/v）
黄原胶	1.2%（w/v）

蒸馏水 100 毫升

pH 4.3

实施例 10

按本领域常规的方法，制备如下溶液剂：

苯乙醇 0.60%（w/v）

苯甲酸钠 0.15%（w/v）

丙酸钠 0.70%（w/v）

蒸馏水 100 毫升

pH 4.0

实验实施例

实验实施例一

1、目的：观察特定浓度范围的苯乙醇、丙酸和/或其盐、苯甲酸和/或其钠盐、乙酸和/或其盐、脱氢乙酸和/或其盐、辛酸和/或其盐对乳酸乳球菌、乳杆菌的抑制作用。

2、实验方法：

2.1 试验菌株：乳酸乳球菌、詹氏乳杆菌各 1 株，均为临床分离株。

2.2 基础凝胶：以 MRS 培养液为基础，添加 1.0%黄原胶、1.5%异麦芽酮糖、10%小牛血清，调 pH 值至 5.0。

2.3 以基础凝胶为基质，配制如表 1~6 所示含不同浓度抑菌剂的凝胶实验管，再加 10%小牛血清，分装每管 5 毫升，备用。

2.4 实验方法：如表 1~6 所示的含不同浓度抗菌剂的各凝胶实验管，同时接种浊度为 0.5 麦氏单位的乳酸乳球菌菌悬液、詹氏乳杆菌菌悬液各 100 微升，37°C、5%CO_2 培养，32 小时，观察凝胶 pH 值变化，涂片、革兰染色，观察细菌种类和数量。

3、实验结果：

3.1 如表 1 所示，0.35~0.45%苯乙醇对乳酸乳球菌生长的抑制作用强，对乳杆菌生长的抑制作用弱；但 pH 值为 4.1~4.6，未降至 3.8，提示产酸受抑制。

表 1. 苯乙醇对乳酸乳球菌、詹氏乳杆菌生长的抑制作用

浓度（%）	0.15	0.2	0.25	0.3	0.35	0.4	0.45	0.5

pH 值	<3.8	<3.8	<3.8	<3.8	3.8~4.1	4.4	4.6	4.8
涂片	G^{+c}++++ G^{+b}+	G^{+c}++++ G^{+b}+	G^{+c}++++ G^{+b}+	G^{+c}++++ G^{+b}+	G^{+c}+~++ G^{+b}+++	G^{+c}+ G^{+b}+++	G^{+c}0~+ G^{+b}++	G^{+c}0~+ G^{+b}+

3.2 如表 2 所示，0.4~0.6%丙酸钠对乳酸乳球菌生长的抑制作用强、对乳杆菌生长的抑制作用弱，具有选择性抑菌作用；但 pH 值为 4.4~4.6，未降至 3.8，提示产酸受抑制。

表 2. 丙酸钠对乳酸乳球菌、詹氏乳杆菌生长的抑制作用

浓度（%）	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7
pH 值	3.8	3.8	3.8	4.4	4.4~4.6	4.6	4.8
涂片	G^{+c}++++ G^{+b}+	G^{+c}++++ G^{+b}+	G^{+c}++++ G^{+b}+	G^{+c}+ G^{+b}+++	G^{+c}+ G^{+b}+++	G^{+c}0~+ G^{+b}++	G^{+c}0~+ G^{+b}+

3.3 如表 3 所示，0.065~0.1%苯甲酸钠对乳酸乳球菌生长的抑制作用强、对乳杆菌生长的抑制作用弱，具有选择性抑菌作用；但 pH 值为 4.1~4.6，未降至 3.8，提示产酸受抑制。

表 3. 苯甲酸钠对乳酸乳球菌、詹氏乳杆菌生长的抑制作用

浓度（%）	0.035	0.05	0.065	0.10
pH 值	<3.8	<3.8	4.1	4.6
涂片	G^{+c}++++ G^{+b}+	G^{+c}++++ G^{+b}+	G^{+c}++ G^{+b}++	G^{+c}+ G^{+b}+++

3.4 如表 4 所示，未观察到 0.1~0.8%乙酸钠对乳酸乳球菌生长的抑制作用，乳酸乳球菌生长多，乳杆菌生长少。

表 4. 乙酸钠对乳酸乳球菌、詹氏乳杆菌生长的抑制作用

浓度（%）	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8
pH 值	<3.8	<3.8	<3.8	<3.8	<3.8	3.8	3.8	3.8~4.1
涂片	G^{+c}++++	G^{+c}++++	G^{+c}++++	G^{+c}++++	G^{+c}++++	G^{+c}++++	G^{+c}++++	G^{+c}++++

	G^{+b}+	G^{+b}+	G^{+b}+	G^{+b}+	G^{+b}+	G^{+b}+	G^{+b}+	G^{+b}+

3.5 如表 5 所示，未观察到 0.005~0.035%脱氢乙酸钠对乳酸乳球菌生长的抑制作用，乳酸乳球菌生长多、乳杆菌生长少。

表 5. 脱氢乙酸钠对乳酸乳球菌、詹氏乳杆菌生长的抑制作用

浓度（%）	0.005	0.010	0.015	0.020	0.025	0.030	0.035
pH 值	3.8	3.8	3.8	3.8	3.8	3.8	3.8
涂片	G^{+c}++++	G^{+c}++++	G^{+c}++++	G^{+c}++++	G^{+c}++++	G^{+c}++++	G^{+c}++++
	G^{+b}+	G^{+b}+	G^{+b}+	G^{+b}+	G^{+b}+	G^{+b}+	G^{+b}+

3.6 如表 6 所示，未观察到 0.010~0.020%辛酸钠对乳酸乳球菌生长的抑制作用，乳酸乳球菌生长多、乳杆菌生长少。而 0.05%辛酸钠对乳酸乳球菌、乳杆菌的抑制作用较强。

表 6. 辛酸钠对乳酸乳球菌、詹氏乳杆菌生长的抑制作用

浓度（%）	0.000	0.010	0.015	0.020	0.050
pH 值	<3.8	<3.8	<3.8	3.8	4.8
涂片	G^{+c}++++	G^{+c}++++	G^{+c}++++	G^{+c}++++	G^{+c}0~+
	G^{+b}+	G^{+b}+	G^{+b}+	G^{+b}+	G^{+b}0~+

4、结论：特定浓度范围的苯乙醇、丙酸和/或其盐、苯甲酸和/或其钠盐对乳酸乳球菌的抑制作用强，对詹氏乳杆菌的抑制作用弱，抑菌作用具有一定选择性；尚未观察到特定浓度范围的乙酸和/或其盐、脱氢乙酸和/或其盐、辛酸和/或其盐对乳酸乳球菌、乳杆菌的抑制作用具有类似的选择性。

实验实施例二

1、目的：观察苯乙醇、苯甲酸钠、丙酸钠、脱氢乙酸钠两两配伍溶液组合物的抑菌作用。

2、实验方法：

A. 实验菌株：大肠杆菌(ATCC25922)、金黄色葡萄球菌(ATCC6538).

B．实验分组：抑菌液分 a、b 两大组

抑菌液 a：均含水和抑菌剂，各抑菌剂配伍具体见表 7A，pH 值 4.3；

抑菌液 b：均含水、抑菌剂、和 6.5%（w/v）麦芽糖，各抑菌剂配伍与 a 组相同，具体见表 7B，pH 值 4.3。

C. 实验方法：基本参照 GB15979-2002 附录 C 的方法，完成实验。

3、实验结果：如表 7A、7B 所示，pH 值为 4.3 的各抑菌液的抑菌率：

表 7A. 两种抑菌剂配伍的溶液对大肠杆菌和金黄色葡萄球菌的抑菌作用

分组	pH	抑菌剂（%）				大肠杆菌		金黄色葡萄球菌	
		苯乙醇	丙酸钠	苯甲酸钠	脱氢乙酸钠	20min 菌落数	抑菌率	20min 菌落数	抑菌率
抑菌液 1	4.3	**0.35**	0	0	0	49	0.00%	32	31.25%
抑菌 2	4.3	0	**0.5**	0	0	47	0.00%	37	18.75%
抑菌液 3	4.3	0	0	**0.06**	0	54	0.00%	33	28.13%
抑菌液 4	4.3	0	0	0	**0.02**	32	17.95%	48	0.00%
抑菌液 5	4.3	**0.35**	**0.5**	0	0	7	82.05%	13	71.74%
抑菌液 6	4.3	**0.35**	0	**0.06**	0	2	94.12%	1	96.77%
抑菌液 7	4.3	**0.35**	0	0	**0.02**	32	17.65%	37	19.36%
抑菌液 8	4.3	0	**0.5**	**0.06**	0	31	20.0%	24	46.88%
抑菌液 9	4.3	0	**0.5**	0	**0.02**	23	41.18%	48	0.00%
抑菌液 10	4.3	0	0	**0.06**	**0.02**	42	0.00%	37	19.35%
阳性对照	7.0	0	0	0	0	39	0.00%	46	0.00%
阴性对照	7.0	0	0	0	0	0	0.00%	0	0.00%

表 7B. 两种抑菌剂配伍的溶液对大肠杆菌和金黄色葡萄球菌的抑菌作用

分组	pH	麦芽糖（%）	抑菌剂（%）				大肠杆菌		金黄色葡萄球菌	
			苯乙醇	丙酸钠	苯甲酸钠	脱氢乙酸钠	20min 菌落数	抑菌率	20min 菌落数	抑菌率
抑菌液 1	4.3	6.5	**0.35**	0	0	0	53	0.00%	44	8.70%
抑菌液 2	4.3	6.5	0	**0.5**	0	0	56	0.00%	41	15.22%
抑菌液 3	4.3	6.5	0	0	**0.06**	0	61	0.00%	40	17.39%
抑菌液 4	4.3	6.5	0	0	0	**0.02**	45	12.82%	50	0.00%
抑菌液 5	4.3	6.5	**0.35**	**0.5**	0	0	12	76.92%	16	67.39%
抑菌液 6	4.3	6.5	**0.35**	0	**0.06**	0	4	92.31%	2	95.65%
抑菌液 7	4.3	6.5	**0.35**	0	0	**0.02**	43	17.95%	41	15.22%
抑菌液 8	4.3	6.5	0	**0.5**	**0.06**	0	40	23.08%	26	45.65%
抑菌液 9	4.3	6.5	0	**0.5**	0	**0.02**	27	48.72%	51	0.00%
抑菌液 10	4.3	6.5	0	0	**0.06**	**0.02**	53	0.00%	38	21.74%
阳性对照	7	6.5	0	0	0	0	52	0.00%	48	0.00%
阴性对照	7	0	0	0	0	0	0	0.00%	0	0.00%

4、结论：

4.1 抑菌剂配伍相同、pH 值均为 4.3 的、含 6.5%（w/v）麦芽糖的各抑菌

液与不含麦芽糖的各抑菌液两两比较，其抑菌率无显著差异。

4.2 当溶液 pH 值为 4.3 时，0.35%（w/v）苯乙醇与 0.06%（w/v）苯甲酸钠配伍的溶液，对大肠杆菌、金黄色葡萄球菌具有协同抑菌作用，抑菌率超过 50%；0.35%（w/v）苯乙醇与 0.5%（w/v）丙酸钠配伍，对大肠杆菌、金黄色葡萄球菌具有协同抑菌作用，抑菌率均超过 50%。

4.3 当溶液 pH 值为 4.3 时，0.35%（w/v）苯乙醇与 0.02%（w/v）脱氢乙酸钠配伍，或 0.06%（w/v）苯甲酸钠与 0.02%（w/v）脱氢乙酸钠配伍，或 0.5%（w/v）丙酸钠与 0.02%（w/v）脱氢乙酸钠配伍，或 0.06%（w/v）苯甲酸钠与 0.5%（w/v）丙酸钠配伍，其抑菌作用均较弱。

4.4 综上所述，在 pH 值 4.3，特定浓度范围的苯乙醇与苯甲酸钠配伍，对大肠杆菌(ATCC 25922)、金黄色葡萄球菌(ATCC 6538)存在协同抑菌作用。特定浓度范围的苯乙醇与丙酸钠配伍，对大肠杆菌(ATCC 25922)、金黄色葡萄球菌(ATCC 6538)存在协同抑菌作用。

但苯乙醇与脱氢乙酸钠配伍，丙酸钠与脱氢乙酸钠的配伍，丙酸钠与苯甲酸钠的配伍，脱氢乙酸钠与苯甲酸钠的配伍，其对大肠杆菌、金黄色葡萄球菌的抑菌作用，均不及苯乙醇与苯甲酸钠或与丙酸钠的配伍。

实验实施例三

1、目的：观察 pH 值对两两配伍的抑菌剂的抑菌作用的影响。

2、实验方法：

A. 实验菌株：大肠杆菌(ATCC25922)、金黄色葡萄球菌(ATCC 6538)

B. 实验分组：各抑菌液组均含水和抑菌剂，具体见表 8、表 9；

C. 实验方法：基本参照 GB15979-2002 附录 C 的方法，完成实验。

3、实验结果：如表 8、表 9 所示，pH 值 4.1 和 pH 值 4.5 的抑菌溶液的抑菌率：

表 8. pH 4.1 的抑菌剂配伍溶液对大肠杆菌和金黄色葡萄球菌的抑菌作用

分组	pH	抑菌剂（%）				大肠杆菌		金黄色葡萄球菌	
		苯乙醇	丙酸钠	苯甲酸钠	脱氢乙酸钠	20min 菌落数	抑菌率	20min 菌落数	抑菌率
抑菌液 1	4.1	**0.35**	**0.5**	0	0	6	95.45%	20	92.34%
抑菌液 2	4.1	**0.35**	0	**0.06**	0	1	99.24%	1	99.62%
抑菌液 3	4.1	**0.35**	0	0	**0.02**	94	28.79%	133	49.04%
抑菌液 4	4.1	0	**0.5**	**0.06**	0	122	7.58%	184	29.50%
抑菌液 5	4.1	0	**0.5**	0	**0.02**	68	48.48%	245	6.13%
抑菌液 6	4.1	0	0	**0.06**	**0.02**	73	44.70%	220	15.71%

阳性对照	7.0	0	0	0	0	132	0.00%	261	0.00%
阴性对照	7.0	0	0	0	0	0	0	0	0

表 9. pH 4.5 的抑菌剂配伍溶液对大肠杆菌和金黄色葡萄球菌的抑菌作用

分组	pH	抑菌剂（%）				大肠杆菌		金黄色葡萄球菌	
		苯乙醇	丙酸钠	苯甲酸钠	脱氢乙酸钠	20min 菌落数	抑菌率	20min 菌落数	抑菌率
抑菌液 1	4.5	**0.35**	**0.5**	0	0	30	34.78%	61	12.86%
抑菌液 2	4.5	**0.35**	0	**0.06**	0	39	15.22%	61	12.86%
抑菌液 3	4.5	**0.35**	0	0	**0.02**	53	0.00%	84	0.00%
抑菌液 4	4.5	0	**0.5**	**0.06**	0	69	0.00%	75	0.00%
抑菌液 5	4.5	0	**0.5**	0	**0.02**	41	10.87%	48	31.43%
抑菌液 6	4.5	0	0	**0.06**	**0.02**	78	0.00%	77	0.00%
阳性对照	7.0	0	0	0	0	46	0.00%	70	0.00%
阴性对照	7.0	0	0	0	0	0	0	0	0

4、结论：

本实验实施例与前述实验实施例 2 比较，各抑菌剂浓度未改变，但 pH 值分别调为 4.1 和 4.5，观察 pH 值对抑菌作用的影响。

当溶液 pH 值为 4.1 时，0.35%（w/v）苯乙醇分别与 0.5%（w/v）丙酸钠、0.06%（w/v）苯甲酸钠配伍的溶液，其对大肠杆菌（ATCC 25922）、金黄色葡萄球菌（ATCC 6538）存在较强抑菌作用，抑菌率高于 pH 值为 4.3 的对应的溶液。但当溶液 pH 值为 4.5 时，0.35%（w/v）苯乙醇与 0.5%（w/v）丙酸钠配伍、或其与 0.06%（w/v）苯甲酸钠配伍的溶液对大肠杆菌、金黄色葡萄球菌的抑菌作用较弱。

但即便溶液 pH 值为 4.1，苯乙醇与脱氢乙酸钠的配伍，或苯甲酸钠与脱氢乙酸钠的配伍，或丙酸钠与脱氢乙酸钠的配伍，或苯甲酸钠与丙酸钠的配伍，其抑菌作用仍较弱，其抑菌率均低于 50%。

综上所述并结合实施例 2 可见：本实验实施例再次验证了特定浓度范围的苯乙醇与苯甲酸钠的配伍、苯乙醇与丙酸钠的配伍，对大肠杆菌、金黄色葡萄球菌具有协同抑菌作用；pH 值对苯乙醇与苯甲酸钠配伍溶液的抑菌作用、和苯乙醇与丙酸钠配伍溶液的抑菌作用均具有显著影响，在 4.1~4.5 的范围内，溶液 pH 值越低，协同抑菌作用越强，溶液 pH 值越高，协同抑菌作用越弱。

实验实施例四

1、目的：观察两两配伍的抑菌剂凝胶的抑菌作用

2、实验方法：

A. 实验菌株：大肠杆菌(ATCC25922)、金黄色葡萄球菌(ATCC 6538)

B. 实验分组：各抑菌凝胶组均含水、抑菌剂和黄原胶，具体见表 10；

C. 实验方法：基本参照 GB15979-2002 附录 C 的方法，完成实验。

3、实验结果：如表 10 所示，不同配伍的 pH 值 4.3 的各抑菌凝胶的抑菌率：

表 10 两种抑菌剂配伍的凝胶对大肠杆菌和金黄色葡萄球菌的抑菌作用

分组	pH	黄原胶(%)	抑菌剂（%）				大肠杆菌		金黄色葡萄球菌	
			苯乙醇	丙酸钠	苯甲酸钠	脱氢乙酸钠	20min 菌落数	抑菌率	20min 菌落数	抑菌率
抑菌剂 1	4.3	1.0	**0.375**	0	0	0	127	0.00%	95	16.67%
抑菌剂 2	4.3	1.0	0	**0.55**	0	0	150	0.00%	67	41.23%
抑菌剂 3	4.3	1.0	0	0	**0.06**	0	100	10.71%	130	0.00%
抑菌剂 4	4.3	1.0	0	0	0	**0.02**	100	10.71%	138	0.00%
抑菌剂 5	4.3	1.0	**0.375**	**0.55**	0	0	29	74.11%	33	71.05%
抑菌剂 6	4.3	1.0	**0.375**	0	**0.06**	0	66	41.07%	56	50.88%
抑菌剂 7	4.3	1.0	**0.375**	0	0	**0.02**	80	28.57%	114	0.00%
抑菌剂 8	4.3	1.0	0	**0.55**	**0.06**	0	86	23.21%	116	0.00%
抑菌剂 9	4.3	1.0	0	**0.55**	0	**0.02**	92	17.86%	110	3.51%
抑菌剂 10	4.3	1.0	0	0	**0.06**	**0.02**	78	30.36%	161	0.00%
阳性对照	7	1.0	0	0	0	0	112	0.00%	114	0.00%
阴性对照	7	0	0	0	0	0	0	0.00%	0	0.00%

4、结论：

4.1 当抑菌凝胶的 pH 值为 4.3 时，0.375%（w/v）苯乙醇与 0.06%（w/v）苯甲酸钠配伍，对大肠杆菌、金黄色葡萄球菌具有协同抑菌作用，其中对金黄色葡萄球菌的抑菌率超过 50%；0.375%（w/v）苯乙醇与 0.55%（w/v）丙酸钠配伍，对大肠杆菌、金黄色葡萄球菌均具有协同抑菌作用，且抑菌率均超过 50%。

4.2 当抑菌凝胶 pH 值为 4.3 时，0.375%（w/v）苯乙醇与 0.02%（w/v）脱氢乙酸钠配伍，或 0.06%（w/v）苯甲酸钠与 0.02%（w/v）脱氢乙酸钠配伍，或 0.55%（w/v）丙酸钠与 0.02%（w/v）脱氢乙酸钠配伍，或 0.06%（w/v）苯甲酸钠与 0.55%（w/v）丙酸钠配伍，其抑菌作用均不及前述苯乙醇与苯甲酸钠或丙酸钠的配伍。

综上所述，本实施例观察抑菌剂凝胶的抑菌作用，进一步验证了苯乙醇与丙酸钠的配伍、苯乙醇与苯甲酸钠的配伍，对大肠杆菌、和/或金黄色葡萄球菌具有较强的协同抑菌作用。

实验实施例五

1、目的：观察苯乙醇分别与乙酸钠、山梨酸钾、苯甲酸乙酯、对甲氧基苯甲酸钠配伍，对大肠杆菌、金黄色葡萄球菌的抑菌作用。

2、实验方法：

A. 实验菌株：大肠杆菌(ATCC25922)、金黄色葡萄球菌(ATCC 6538)

B. 实验分组：各抑菌液组均含水、抑菌剂，具体见表 11；

C. 实验方法：基本参照 GB15979-2002 附录 C 的方法，完成实验。

3、实验结果：苯乙醇与乙酸钠配伍溶液的抑菌作用如表 11 所示；苯乙醇与山梨酸钾配伍溶液的抑菌作用如表 12 所示；苯乙醇与苯甲酸乙酯配伍溶液的抑菌作用如表 13 所示；苯乙醇与对甲氧基苯甲酸钠配伍溶液的抑菌作用如表 14 所示：

表 11 苯乙醇与乙酸钠配伍对大肠杆菌和金黄色葡萄球菌的抑菌作用

分组	pH	抑菌剂（%）		大肠杆菌		金黄色葡萄球菌	
		苯乙醇	乙酸钠	20min 菌落数	抑菌率	20min 菌落数	抑菌率
抑菌液 1	3.5	**0.35**	0	117	13.97%	161	13.44%
抑菌液 2	3.5	**0.4**	0	101	25.74%	168	9.68%
抑菌液 3	3.5	0	**0.6**	113	16.91%	163	12.37%
抑菌液 4	3.5	0	**0.8**	122	10.29%	168	9.68%
抑菌液 5	3.5	**0.35**	**0.6**	24	82.35%	150	19.35%
抑菌液 6	3.5	**0.4**	**0.6**	0	100.00%	167	10.22%
抑菌液 7	3.5	**0.35**	**0.8**	0	100.00%	164	11.83%
抑菌液 8	3.5	**0.4**	**0.8**	0	100.00%	161	13.44%
阳性对照	7.0	0	0	136	0.00%	186	0.00%
阴性对照	7.0	0	0	0	0.00%	0	0.00%

表 12 苯乙醇与山梨酸钾配伍对大肠杆菌和金黄色葡萄球菌的抑菌作用

分组	pH	抑菌剂（%）		大肠杆菌		金黄色葡萄球菌	
		苯乙醇	山梨酸钾	20min 菌落数	抑菌率	20min 菌落数	抑菌率
抑菌液 1	3.5	**0.35**	0	125	19.35%	203	10.96%
抑菌液 2	3.5	**0.4**	0	110	29.03%	188	17.54%
抑菌液 3	3.5	0	**0.06**	155	0.00%	233	0.00%
抑菌液 4	3.5	0	**0.09**	125	19.35%	179	21.49%
抑菌液 5	3.5	**0.35**	**0.06**	70	54.84%	180	21.05%
抑菌液 6	3.5	**0.4**	**0.06**	7	95.48%	150	34.21%
抑菌液 7	3.5	**0.35**	**0.09**	2	98.71%	89	60.96%
抑菌液 8	3.5	**0.4**	**0.09**	0	100.00%	78	65.79%
阳性对照	7.0	0	0	155	0.00%	228	0.00%
阴性对照	7.0	0	0	0	0.00%	0	0.00%

表 13 苯乙醇与苯甲酸乙酯配伍对大肠杆菌和金黄色葡萄球菌的抑菌作用

分组	pH	抑菌剂（%）		大肠杆菌		金黄色葡萄球菌	
		苯乙醇	苯甲酸乙酯	20min 菌落数	抑菌率	20min 菌落数	抑菌率
抑菌液 1	3.5	**0.2**	0	84	18.45%	201	0.00%
抑菌液 2	3.5	**0.3**	0	65	36.89%	122	33.70%
抑菌液 3	3.5	0	**0.025**	94	8.74%	185	0.00%
抑菌液 4	3.5	0	**0.05**	79	23.30%	113	38.59%
抑菌液 5	3.5	**0.2**	**0.025**	74	28.16%	105	42.93%
抑菌液 6	3.5	**0.3**	**0.025**	44	57.28%	50	72.83%
抑菌液 7	3.5	**0.2**	**0.05**	32	68.93%	44	76.09%
抑菌液 8	3.5	**0.3**	**0.05**	0	100.00%	40	78.26%
阳性对照	7.0	0	0	103	0.00%	184	0.00%
阴性对照	7.0	0	0	0	0.00%	0	0.00%

表 14 苯乙醇与对甲氧基苯甲酸钠配伍对大肠杆菌和金黄色葡萄球菌的抑菌作用

分组	pH	抑菌剂（%）		大肠杆菌		金黄色葡萄球菌	
		苯乙醇	对甲氧基苯甲酸钠	20min 菌落数	抑菌率	20min 菌落数	抑菌率
抑菌液 1	3.5	**0.35**	0	86	31.75%	144	15.79%
抑菌液 2	3.5	**0.4**	0	83	34.13%	139	18.71%
抑菌液 3	3.5	0	**0.08**	107	15.08%	136	20.47%
抑菌液 4	3.5	0	**0.1**	93	26.19%	132	22.81%
抑菌液 5	3.5	**0.35**	**0.08**	48	61.90%	136	20.47%
抑菌液 6	3.5	**0.4**	**0.08**	8	93.65%	116	32.16%
抑菌液 7	3.5	**0.35**	**0.1**	24	80.95%	150	12.28%
抑菌液 8	3.5	**0.4**	**0.1**	6	95.24%	128	25.15%
阳性对照	7.0	0	0	126	0.00%	171	0.00%
阴性对照	7.0	0	0	0	0.00%	0	0.00%

4、结论：

低 pH 值条件下（pH 值 3.5），观察到 0.35~0.4%（w/v）的苯乙醇与 0.6~0.8%（w/v）的乙酸钠配伍的溶液，对大肠杆菌具有协同抑菌作用；未观察到其对金黄色葡萄球菌具有协同抑菌作用。

低 pH 值（3.5）条件下，0.35~0.4%（w/v）苯乙醇与 0.09%山梨酸钾（w/v）配伍的溶液，对大肠杆菌、金黄色葡萄球菌均具有协同抑菌作用，但其对金黄色葡萄球菌的抑菌率显著低于 0.35%（w/v）苯乙醇与 0.05%（w/v）苯甲酸钠配伍的、pH 值为 4.1 的溶液对金黄色葡萄球菌的抑菌率（>99%）。

低 pH 值（3.5）条件下，0.3%（w/v）苯乙醇与 0.025%（w/v）苯甲酸乙酯配伍的溶液，对大肠杆菌和金黄色葡萄球菌均具有协同抑菌作用；0.2~0.3%（w/v）苯乙醇与 0.050%（w/v）苯甲酸乙酯配伍，对大肠杆菌和金黄色葡萄

球菌均具有协同抑菌作用。但对金黄色葡萄球菌的抑菌率，低于 0.35%（w/v）苯乙醇与 0.05%（w/v）苯甲酸钠配伍的、pH 值为 4.1 的溶液对金黄色葡萄球菌的抑菌率（>99%）。

低 pH 值（3.5）条件下，0.35~0.4%（w/v）苯乙醇与 0.08~0.1%（w/v）对甲氧基苯甲酸钠配伍，对大肠杆菌具有协同抑菌作用；但未观察到其对金黄色葡萄球菌的协同抑菌作用。

实验实施例六

1、目的：观察三种抑菌剂配伍溶液的抑菌作用。

2、实验方法：

A. 实验菌株：大肠杆菌(ATCC25922)、金黄色葡萄球菌(ATCC6538)

B. 实验分组：各抑菌液组均含水和抑菌剂，具体见表 15；

C. 实验方法：基本参照 GB15979-2002 附录 C 的方法，完成实验。

3、实验结果：如表 15 所示， pH 值 4.3 抑菌溶液的杀菌效果。

表 15 三种抑菌剂配伍溶液对大肠杆菌和金黄色葡萄球菌的抑菌作用

分组	pH	抑菌剂（%）				大肠杆菌		金黄色葡萄球菌	
		苯乙醇	丙酸钠	苯甲酸钠	脱氢乙酸钠	20min 菌落数	抑菌率	20min 菌落数	抑菌率
抑菌液 1	4.3	**0.35**	**0.5**	**0.05**	**0.02**	0	100.00%	0	100.00%
抑菌液 2	4.3	0	**0.5**	**0.05**	**0.02**	23	54.00%	27	0.00%
抑菌液 3	4.3	**0.35**	0	**0.05**	**0.02**	3	94.00%	10	62.96%
抑菌液 4	4.3	**0.35**	**0.5**	**0.05**	0	0	100.00%	0	100.00%
抑菌液 5	4.3	**0.35**	**0.5**	0	**0.02**	0	100.00%	14	48.15%
阳性对照	7.0	0	0	0	0	50	0.00%	27	0.00%
阴性对照	7.0	0	0	0	0	0	0	0	0

4、结论：

本实施例的 pH 值为 4.3 的三种抑菌剂配伍溶液中，“0.35%（w/v）苯乙醇+0.5%（w/v）丙酸钠+0.05%（w/v）苯甲酸钠”的配伍溶液的抑菌作用最强，对大肠杆菌、金黄色葡萄球菌的抑菌率达 100%，显著优于相同 pH 值条件下（pH 值 4.3）、相同抑菌剂浓度的“0.35%（w/v）苯乙醇+0.5%（w/v）丙酸钠”、“0.35%（w/v）苯乙醇+0.05%（w/v）苯甲酸钠”的两种抑菌剂配伍溶液的抑菌作用，而与“0.35%（w/v）苯乙醇+0.5%（w/v）丙酸钠+0.05%（w/v）苯甲酸钠+0.02%脱氢乙酸钠”四种抑菌剂配伍溶液的抑菌率一致。

实验实施例七

1、目的：观察较低 pH 值时苯乙醇、丙酸钠、苯甲酸钠三者配伍溶液的抑菌作用。

2、实验方法：

A. 实验菌株：大肠杆菌(ATCC25922)、金黄色葡萄球菌(ATCC6538)

B. 实验分组：各抑菌液组均含水和抑菌剂，具体见表 16；

C. 实验方法：基本参照 GB15979-2002 附录 C 的方法，完成实验。

3、实验结果：如表 16 所示，不同配伍的 pH 值 4.1 的各抑菌溶液的杀菌效果。

表 16 三种抑菌剂配伍对大肠杆菌和金黄色葡萄球菌的抑菌作用

分组	pH	抑菌剂（%）				大肠杆菌		金黄色葡萄球菌	
		苯乙醇	丙酸钠	苯甲酸钠	脱氢乙酸钠	20min 菌落数	抑菌率	20min 菌落数	抑菌率
抑菌液 1	4.1	**0.35**	**0.5**	**0.05**	**0.02**	0	100.00%	0	100.00%
抑菌液 2	4.1	0	**0.5**	**0.05**	**0.02**	56	0.00%	21	59.62%
抑菌液 3	4.1	**0.35**	0	**0.05**	**0.02**	5	86.49%	0	100.00%
抑菌液 4	4.1	**0.35**	**0.5**	**0.05**	0	0	100.00%	0	100.00%
抑菌液 5	4.1	**0.35**	**0.5**	0	**0.02**	17	54.05%	0	100.00%
阳性对照	7.0	0	0	0	0	37	0.00%	52	0.00%
阴性对照	7.0	0	0	0	0	0	0	0	0

4、结论

pH 值为 4.1 的三种抑菌剂配伍溶液对金黄色葡萄球菌的抑菌作用强于 pH 值为 4.3 的相同抑菌剂配伍的溶液，其中仍以“0.35%（w/v）苯乙醇+0.5%（w/v）丙酸钠+0.05%（w/v）苯甲酸钠”配伍的溶液抑菌作用最强，对大肠杆菌、金黄色葡萄球菌的抑菌率达 100%；亦强于相同 pH 值、相同抑菌剂浓度的“0.35%（w/v）苯乙醇+0.5%（w/v）丙酸钠”和“0.35%苯乙醇+0.05%苯甲酸钠”的两种抑菌剂配伍的溶液；与“0.35%（w/v）苯乙醇+0.5%（w/v）丙酸钠+0.05%（w/v）苯甲酸钠+0.02%（w/v）脱氢乙酸钠”四种抑菌剂配伍溶液的抑菌率一致。

不含苯乙醇的“0.5%（w/v）丙酸钠+0.05%（w/v）苯甲酸钠+0.02%（w/v）脱氢乙酸钠”的配伍溶液抑菌作用最弱。其对大肠杆菌无抑菌作用，对金葡菌的抑菌率为 59.62%。

实验实施例八

1、目的：观察三种抑菌剂配伍凝胶的抑菌作用。

2、实验方法：

A. 实验菌株：大肠杆菌(ATCC25922)、金黄色葡萄球菌(ATCC 6538)

B. 实验分组：各抑菌凝胶组均含水、抑菌剂和黄原胶，具体见表 17；

C. 实验方法：基本参照 GB15979-2002 附录 C 的方法，完成实验。

3、实验结果：如表 17 所示，不同配伍的 pH 值 4.1 的各抑菌凝胶的杀菌效果。

表 17. 三种抑菌剂配伍对大肠杆菌和金黄色葡萄球菌的抑菌作用

分组	pH	黄原胶(%)	抑菌剂（%）				大肠杆菌		金黄色葡萄球菌	
			苯乙醇	丙酸钠	苯甲酸钠	脱氢乙酸钠	20min 菌落数	抑菌率	20min 菌落数	抑菌率
抑菌剂 1	4.1	1.0	**0.4**	**0.55**	**0.07**	**0.01**	32	89.08%	28	89.86%
抑菌剂 2	4.1	1.0	**0.4**	**0.55**	**0.07**	0	1	99.66%	24	91.30%
抑菌剂 3	4.1	1.0	**0.4**	**0.55**	0	**0.01**	147	49.83%	51	81.52%
抑菌剂 4	4.1	1.0	**0.4**	0	**0.07**	**0.01**	1	99.66%	30	89.13%
抑菌剂 5	4.1	1.0	0	**0.55**	**0.07**	**0.01**	220	24.91%	208	24.64%
阳性对照	7	1.0	0	0	0	0	293	0.00%	276	0.00%
阴性对照	7	1.0	0	0	0	0	0	0.00%	0	0.00%

4、结论

本实施例的 pH 值为 4.1 的三种抑菌剂配伍的各组凝胶中，“0.4%（w/v）苯乙醇+0.55%（w/v）丙酸钠+0.07%（w/v）苯甲酸钠”配伍的凝胶其抑菌作用最强，对大肠杆菌、金黄色葡萄球菌的抑菌率为 99.66%和 91.30%；不含苯乙醇的由丙酸钠、苯甲酸钠、脱氢乙酸钠三者配伍的凝胶其抑菌作用最弱，对大肠杆菌和金黄色葡萄球菌的抑菌率均低于 50%。

实验实施例九

1、目的：观察苯氧乙醇与苯甲酸钠、丙酸钠、乙酸钠、脱氢乙酸钠配伍溶液的抑菌作用。

2、方法：

A. 实验菌株：大肠杆菌(ATCC25922)、金黄色葡萄球菌(ATCC 6538)

B. 实验分组：各抑菌液组均含水和抑菌剂，具体见表 18、表 19、表 20 和表 21；

C. 实验方法：基本参照 GB15979-2002 附录 C 的方法，完成实验。

3、结果：苯氧乙醇与苯甲酸钠配伍溶液的抑菌作用如表 18 所示；苯氧乙醇与丙酸钠配伍溶液的抑菌作用如表 19 所示；苯氧乙醇与乙酸钠配伍溶液

的抑菌作用如表 20 所示；苯氧乙醇与脱氢乙酸钠配伍溶液的抑菌作用如表 21 所示：

表 18 苯氧乙醇与苯甲酸钠配伍对大肠杆菌和金黄色葡萄球菌的抑菌作用

分组	pH	抑菌剂（%）		大肠杆菌		金黄色葡萄球菌	
		苯氧乙醇	苯甲酸钠	20min 菌落数	抑菌率	20min 菌落数	抑菌率
抑菌液 1	3.5	**0.3**	0	103	0.96%	215	2.71%
抑菌液 2	3.5	**0.4**	0	90	13.46%	220	0.45%
抑菌液 3	3.5	0	**0.06**	101	2.88%	221	0.00%
抑菌液 4	3.5	0	**0.08**	91	12.50%	171	22.62%
抑菌液 5	3.5	0	**0.1**	60	42.31%	153	30.77%
抑菌液 6	3.5	**0.3**	**0.06**	26	75.00%	102	53.85%
抑菌液 7	3.5	**0.4**	**0.06**	3	97.12%	58	73.76%
抑菌液 8	3.5	**0.3**	**0.08**	1	99.04%	74	66.52%
抑菌液 9	3.5	**0.4**	**0.08**	0	100.00%	8	96.38%
抑菌液 10	3.5	**0.3**	**0.1**	0	100.00%	26	88.24%
抑菌液 11	3.5	**0.4**	**0.1**	0	100.00%	0	100.00%
阳性对照	7.0	0	0	104	0.00%	221	0.00%
阴性对照	7.0	0	0	0	0.00%	0	0.00%

表 19 苯氧乙醇与丙酸钠配伍对大肠杆菌和金黄色葡萄球菌的抑菌作用

分组	pH	抑菌剂（%）		大肠杆菌		金黄色葡萄球菌	
		苯氧乙醇	丙酸钠	20min 菌落数	抑菌率	20min 菌落数	抑菌率
抑菌液 1	3.5	**0.3**	0	116	3.33%	179	0.00%
抑菌液 2	3.5	**0.4**	0	101	15.83%	153	14.53%
抑菌液 3	3.5	0	**0.4**	68	43.33%	129	27.93%
抑菌液 4	3.5	0	**0.5**	66	45.00%	169	5.59%
抑菌液 5	3.5	0	**0.55**	91	24.17%	162	9.50%
抑菌液 6	3.5	**0.3**	**0.4**	109	9.17%	138	22.91%
抑菌液 7	3.5	**0.4**	**0.4**	60	50.00%	84	53.07%
抑菌液 8	3.5	**0.3**	**0.5**	86	28.33%	126	29.61%
抑菌液 9	3.5	**0.4**	**0.5**	67	44.17%	70	60.89%
抑菌液 10	3.5	**0.3**	**0.55**	87	27.50%	109	39.11%
抑菌液 11	3.5	**0.4**	**0.55**	64	46.67%	102	43.02%
阳性对照	7.0	0	0	120	0.00%	179	0.00%
阴性对照	7.0	0	0	0	0.00%	0	0.00%

表 20 苯氧乙醇与乙酸钠配伍对大肠杆菌和金黄色葡萄球菌的抑菌作用

分组	pH	抑菌剂（%）		大肠杆菌		金黄色葡萄球菌	
		苯氧乙醇	乙酸钠	20min 菌落数	抑菌率	20min 菌落数	抑菌率
抑菌液 1	3.5	**0.3**	0	95	0.00%	154	8.33%
抑菌液 2	3.5	**0.4**	0	97	14.91%	109	35.12%
抑菌液 3	3.5	0	**0.4**	60	47.37%	117	30.36%

抑菌液 4	3.5	0	**0.5**	55	51.75%	110	34.52%
抑菌液 5	3.5	0	**0.55**	37	67.54%	109	35.12%
抑菌液 6	3.5	**0.3**	**0.4**	32	71.93%	126	25.00%
抑菌液 7	3.5	**0.4**	**0.4**	30	73.68%	68	59.52%
抑菌液 8	3.5	**0.3**	**0.5**	42	63.16%	88	47.62%
抑菌液 9	3.5	**0.4**	**0.5**	27	76.32%	30	82.14%
抑菌液 10	3.5	**0.3**	**0.55**	31	72.81%	119	29.17%
抑菌液 11	3.5	**0.4**	**0.55**	21	81.58%	16	90.48%
阳性对照	7.0	0	0	114	0.00%	168	0.00%
阴性对照	7.0	0	0	0	0.00%	0	0.00%

表 21 苯氧乙醇与脱氢乙酸钠配伍对大肠杆菌和金黄色葡萄球菌的抑菌作用

分组	pH	抑菌剂（%）		大肠杆菌		金黄色葡萄球菌	
		苯氧乙醇	脱氢乙酸钠	20min 菌落数	抑菌率	20min 菌落数	抑菌率
抑菌液 1	3.5	**0.3**	0	95	0.00%	154	8.33%
抑菌液 2	3.5	**0.4**	0	97	15.65%	109	35.12%
抑菌液 3	3.5	0	**0.015**	102	11.30%	147	12.50%
抑菌液 4	3.5	0	**0.02**	98	14.78%	147	12.50%
抑菌液 5	3.5	0	**0.025**	96	16.52%	140	16.67%
抑菌液 6	3.5	**0.3**	**0.015**	72	37.39%	119	29.17%
抑菌液 7	3.5	**0.4**	**0.015**	41	64.35%	94	44.05%
抑菌液 8	3.5	**0.3**	**0.02**	75	34.78%	114	32.14%
抑菌液 9	3.5	**0.4**	**0.02**	71	38.26%	71	57.74%
抑菌液 10	3.5	**0.3**	**0.025**	67	41.74%	107	36.31%
抑菌液 11	3.5	**0.4**	**0.025**	70	39.13%	86	48.81%
阳性对照	7.0	0	0	115	0.00%	168	0.00%
阴性对照	7.0	0	0	0	0.00%	0	0.00%

4、结论：

0.3~0.4%（w/v）苯氧乙醇与 0.06~0.10%（w/v）苯甲酸钠配伍，对大肠杆菌、金黄色葡萄球菌具有协同抑菌作用。

0.4%（w/v）苯氧乙醇与 0.4~0.55%（w/v）丙酸钠配伍的溶液，其对大肠杆菌和金黄色葡萄球菌的抑菌率约为 40~60%，具有一定协同抑菌作用，但其抑菌作用较前述苯氧乙醇与苯甲酸钠配伍的溶液弱。

0.4%（w/v）苯氧乙醇与 0.4~0.55%（w/v）乙酸钠配伍，对大肠杆菌、金黄色葡萄球菌具有协同抑菌作用。

0.4%（w/v）苯氧乙醇与 0.015~0.025%（w/v）脱氢乙酸钠配伍，其对大肠杆菌、金黄色葡萄球菌的抑菌率约为 40~65%，具有一定协同抑菌作用，但其抑菌作用较前述苯氧乙醇与苯甲酸钠配伍的溶液弱。

实验实施例十

1、实验目的：观察本发明的抑菌剂配伍溶液对大肠杆菌和金黄色葡萄球菌的生长抑制作用。

2、实验方法：

（1）试验材料

a、试验菌株：大肠埃希氏菌 3 株，金黄色葡萄球菌 3 株，均为自阴道炎患者的阴道分泌物分离株。

b.增菌液：1%酵母浸出粉，9%蔗糖，0.025%硫酸锰（$MnSO_4.4H_2O$），0.058%硫酸镁（$MgSO_4.7H_2O$），0.9%乳酸，调 pH 值至 4.8，灭菌备用；

（2）试验分组：严格按无菌技术要求，配制无菌试验管：

a.苯甲酸钠组：5 毫升增菌液试验管 3 支，添加 0.05%（w/v）苯甲酸钠；

b.苯乙醇组：5 毫升增菌液试验管 3 支，添加 0.05%（w/v）苯乙醇；

c.丙酸钠组：5 毫升增菌液试验管 3 支，添加 0.25%（w/v）丙酸钠；

d.“苯甲酸钠+丙酸钠组”：5 毫升增菌液试验管 3 支，添加 0.05%（w/v）苯甲酸钠、0.25%（w/v）丙酸钠；

e.“苯甲酸钠+苯乙醇组”：5 毫升增菌液试验管 3 支，添加 0.05%（w/v）苯甲酸钠、0.05%（w/v）苯乙醇；

f.“丙酸钠+苯乙醇”组：5 毫升增菌液试验管 3 支，添加 0.25%（w/v）丙酸钠、0.05%（w/v）苯乙醇；

g.“苯甲酸钠+丙酸钠+苯乙醇”组：5 毫升增菌液试验管 3 支，添加 0.05%（w/v）苯甲酸钠、0.25%（w/v）丙酸钠、0.05%（w/v）苯乙醇；

h.阳性对照：含大肠埃希菌或金黄色葡萄球菌，但不含苯乙醇、苯甲酸钠、丙酸钠的增菌液试验管。

i.阴性对照：为不含大肠埃希菌或金黄色葡萄球菌、苯乙醇、苯甲酸钠、丙酸钠的增菌液试验管；

（3）试验方法：

严格无菌操作技术下制备菌液，将大肠埃希菌和金黄色葡萄球菌菌落分别用生理盐水稀释，浊度仪调浊度至 0.5M（约 10^8CFU/ml），然后分别吸取 1ml 0.5M 的菌液加入到增菌液 9ml 中，稀释十倍，使菌液含菌 10^7CFU/ml。

严格无菌操作技术下吸取上述配备好的菌液 100μl，分别加入到前述 a~h 实验管和阳性对照管中，阴性对照管 i 中不加菌液。

将上述各试管放置37℃生化培养箱中培养，于24小时观察、记录各试管溶液的浊度变化。

3、实验结果：

如表22A所示：

表22A. 抑菌剂溶液对大肠埃希菌和金黄色葡萄球菌生长的影响

菌株	大肠埃希菌			金黄色葡萄球菌		
	1	2	3	1	2	3
a. 0.05%苯甲酸钠	+	+	+	+	+	+
b. 0.05%苯乙醇	+	+	+	+	+	+
c. 0.25%丙酸钠	+	+	+	+	+	+
d. 0.05%苯甲酸钠+0.25%丙酸钠	+	+	+	+	+	+
e. 0.05%苯甲酸钠+0.05%苯乙醇	-	+	+	+	+	+
f. 0.25%丙酸钠+0.05%苯乙醇	-	+	+	+	-	+
g. 0.05%苯甲酸钠+0.25%丙酸钠+0.05%苯乙醇	-	+	-	+	-	-
h. 阳性对照	+	+	+	+	+	+
i. 阴性对照	-	-	-	-	-	-

注：“+”：有菌生长；“-”：无菌生长。

4、结论：

（1）本实施例中，各抑菌剂单独作用，0.05%（w/v）苯甲酸钠、0.05%（w/v）苯乙醇、0.25%(w/v)丙酸钠，均不能抑制大肠埃希菌和金黄色葡萄球菌生长。

（2）本实施例中，未观察到“0.05%（w/v）苯甲酸钠+0.25%（w/v）丙酸钠”的配伍对大肠杆菌、金黄色葡萄球菌生长具有抑制作用。

（3）本实施例中，“0.05%（w/v）苯甲酸钠+0.05%（w/v）苯乙醇”的配伍，对1/3大肠杆菌株生长具有抑制作用，对金黄色葡萄球菌株生长无抑制作用。“0.25%（w/v）丙酸钠+0.05%（w/v）苯乙醇”的配伍，对1/3金黄色葡萄球菌株的生长具有抑制作用，对1/3大肠杆菌株的生长具有抑制作用。

（4）本实施例中，“0.05%（w/v）苯乙醇+0.05%（w/v）苯甲酸钠+0.25%(w/v)丙酸钠”的配伍，对2/3大肠杆菌株和2/3金黄色葡萄球菌株生长具有抑制作用。提示三种抑菌剂的配伍对大肠杆菌和金黄色葡萄球菌具有协同抑菌作用。

实验实施例十一

1、实验目的：观察本发明的抑菌剂配伍溶液对白假丝酵母菌的生长抑制作用。

2、实验方法：

（1）试验材料：

a.试验菌株：白假丝酵母菌 9 株，为自真菌性阴道炎患者的阴道分泌物分离的临床菌株，且均能在含 0.025%（w/v）苯甲酸钠的增菌液中生长。

b.增菌液：1%酵母浸出粉，9%蔗糖，0.025%硫酸锰（$MnSO_4.4H_2O$），0.058%硫酸镁（$MgSO_4.7H_2O$），0.9%乳酸，调 pH 值至 4.5，灭菌备用；

（2）试验分组：严格按无菌技术要求，配制无菌试验管：

a.苯甲酸钠组：5 毫升增菌液试验管 1 支，添加 0.025%（w/v）苯甲酸钠；

b.苯乙醇组：5 毫升增菌液试验管 1 支，添加 0.050%（w/v）苯乙醇；

c.丙酸钠组：5 毫升增菌液试验管 1 支，添加 0.125%（w/v）丙酸钠；

d.“苯甲酸钠+丙酸钠组”：5 毫升增菌液试验管 1 支，添加 0.025%（w/v）苯甲酸钠、0.125%（w/v）丙酸钠；

e.“苯甲酸钠+苯乙醇组”：5 毫升增菌液试验管 1 支，添加 0.025%（w/v）苯甲酸钠、0.050%（w/v）苯乙醇；

f.“丙酸钠+苯乙醇”组：5 毫升增菌液试验管 1 支，添加 0.125%（w/v）丙酸钠、0.050%（w/v）苯乙醇；

g.“苯甲酸钠+丙酸钠+苯乙醇”组：5 毫升增菌液试验管 1 支，添加 0.025%（w/v）苯甲酸钠、0.125%（w/v）丙酸钠、0.050%（w/v）苯乙醇；

h.阳性对照：含白假丝酵母菌，但不含苯乙醇、苯甲酸钠、丙酸钠的增菌液试验管。

i.阴性对照：为不含白假丝酵母菌、苯乙醇、苯甲酸钠、丙酸钠的增菌液试验管；

（3）试验方法：

严格无菌操作技术下制备菌液，将各株白假丝酵母菌菌落分别用生理盐水稀释，浊度仪调浊度至 0.5M（约 10^8CFU/ml），然后分别吸取 1ml 0.5M 的菌液加入到增菌液 9ml 中，稀释十倍，使菌液含菌 10^7CFU/ml。

严格无菌操作技术下吸取上述配备好的菌液 100μl，分别加入到前述 a~i 实验管和阳性对照管中，阴性对照管 f 中不加菌液。

将上述各试管放置37℃生化培养箱中培养，于24小时观察、记录各试管假丝酵母菌生长情况。

3、实验结果：

如表22B所示：

表22B.苯甲酸钠与有机酸防腐剂配伍对白假丝酵母菌的抑制作用

菌株	1	2	3	4	5	6	7	8	9
d. 0.025%苯甲酸钠	+	+	+	+	+	+	+	+	+
e. 0.050%苯乙醇	-	+	+	+	+	+	-	+	+
f. 0.125%丙酸钠	+	+	-	+	+	+	-	+	-
d. 0.025%苯甲酸钠+0.125%丙酸钠	-	+	-	-	-	+	-	+	-
e. 0.025%苯甲酸钠+0.050%苯乙醇	-	+	-	+	-	-	-	+	+
f. 0.125%丙酸钠+0.050%苯乙醇	-	+	-	+	-	+	-	+	-
g. 0.025%苯甲酸钠+0.125%丙酸钠+0.050%苯乙醇	-	-	-	-	-	-	-	-	-
h. 阳性对照管	+	+	+	+	+	+	+	+	+
i. 阴性对照管	-	-	-	-	-	-	-	-	-

注：“+”：有菌生长；“-”：无菌生长。

4、结论：

（1）0.025%（w/v）苯甲酸钠单独作用，9株白假丝酵母菌均生长；0.050%（w/v）苯乙醇单独作用，9株白假丝酵母菌中7株生长；0.125%(w/v)丙酸钠单独作用，9株白假丝酵母菌中6株生长。提示各浓度的抑菌剂单独作用，不能抑制全部9株白假丝酵母菌生长。

（2）“0.025%（w/v）苯甲酸钠+0.125%（w/v）丙酸钠”的配伍，9株假丝酵母菌中3株生长；“0.025%（w/v）苯甲酸钠+0.050%（w/v）苯乙醇”的配伍，9株假丝酵母菌中4株生长；“0.125%（w/v）丙酸钠+0.050%（w/v）苯乙醇”的配伍，9株中4株生长。提示三种抑菌剂两两配伍，对假丝酵母菌具有一定协同抑菌作用。

（3）抑菌剂配伍组：0.050%（w/v）苯乙醇+0.025%（w/v）苯甲酸钠+0.125%(w/v)丙酸钠配伍后，9株菌均无生长。提示三种抑菌剂的配伍对白假丝酵母菌具有较强的协同抑菌作用。

实验实施例十二

1、目的：观察含“9.0%（w/v）麦芽糖+0.05%（w/v）苯乙醇+0.075%（w/v）苯甲酸钠”配伍的凝胶对恒河猴阴道菌群的调节作用。

2、实验方法：

A．实验制剂：按本发明的制备方法，制备含9.0%（w/v）麦芽糖，0.05%

（w/v）苯乙醇，0.075%（w/v）苯甲酸钠，2.2%（w/v）黄原胶,凝胶 pH 值 3.0。

B．实验动物：1 只。成年雌性恒河猴，阴道分泌物 pH 值>5.4，阴道拭子涂片染色以革兰阴性菌（G^{-b}）为主，及较多革兰阴性球菌（G^{-c}）、革兰阳性球菌（G^{+c}），粗大革兰阳性杆菌（G^{+b}）极少。

C. 动物处理：阴道局部给予 A 的凝胶 0.5 毫升，每天 1 次、连续 5 天，第 6 天采阴道拭子，测阴道分泌物 pH 值，涂片染色，显微镜下观察阴道细菌种类和数量，并与给药前比较。

3、实验结果

如表 23A 所示：

表 23A 复方抑菌凝胶对恒河猴阴道菌群的影响

动物编号	给药前		停药后第 1 天	
	pH 值	细菌种类、数量	pH 值	细菌种类、数量
23736	5.4	G^{-b}+++, G^{+c}+, G^{-c}+	3.8	G^{+b}+++

4.结论

本发明的含“9.0%（w/v）麦芽糖+0.05%（w/v）苯乙醇+0.075%（w/v）苯甲酸钠”的凝胶可调节恒河猴阴道菌群、使阴道菌群恢复正常，并降低阴道分泌物 pH 值。

实验实施例十三

1、目的：观察含“5.5%（w/v）麦芽糖+1.0%（w/v）异麦芽酮糖+0.05%（w/v）苯乙醇+0.15%（w/v）苯甲酸钠”配伍的凝胶对恒河猴阴道 BV 样菌群的调节作用。

2、实验方法：

A．实验制剂：按本发明的制备方法，制备含 5.5%（w/v）麦芽糖，1.0%（w/v）异麦芽酮糖，0.05%（w/v）苯乙醇，0.15%（w/v）苯甲酸钠，2.15%（w/v）黄原胶,凝胶 pH 值 3.3。

B．实验动物：2 只。成年雌性恒河猴，阴道分泌物 pH 值 5.4，阴道拭子涂片染色以革兰阴性菌为主，粗大革兰阳性杆菌极少。

C. 动物处理：阴道局部给予 A 的凝胶 0.5 毫升，每天 1 次、连续 5 天，第 6 天采阴道拭子，测阴道分泌物 pH 值，涂片染色，显微镜下观察阴道细菌

种类和数量，并与给药前比较。

3、实验结果

如表 23B 所示：

表 23B 复方抑菌凝胶对恒河猴阴道菌群的影响

动物编号	给药前		停药后第 1 天	
	pH 值	细菌种类、数量	pH 值	细菌种类、数量
3966	5.4	G^{-b}+++	<3.8	G^{+b}+++
1204156	>5.4	G^{-b}+++	5.4	G^{-b}+++，WBC+

4.结论

本发明的含“5.5%（w/v）麦芽糖+1.0%（w/v）异麦芽酮糖+0.05%（w/v）苯乙醇+0.15%（w/v）苯甲酸钠”的凝胶，具有一定的调节阴道菌群的作用，可使 1/2 恒河猴的阴道菌群恢复正常，和使 1/2 恒河猴的阴道分泌物的 pH 值降低。

实验实施例十四

1、目的：观察含“6.5%（w/v）蔗糖+0.10%（w/v）苯乙醇+0.05%（w/v）苯甲酸钠”配伍的凝胶对恒河猴阴道菌群的调节作用。

2、实验方法：

A．实验制剂：按本发明的制备方法，制备含 6.5%（w/v）蔗糖，0.10%（w/v）苯乙醇，0.05%（w/v）苯甲酸钠，2.15%（w/v）黄原胶,凝胶 pH 值 3.8。

B．实验动物：2 只。成年雌性恒河猴，阴道分泌物 pH 值 5.4，阴道拭子涂片染色以革兰阴性菌为主，粗大革兰阳性杆菌极少。

C. 动物处理：阴道局部给予 A 的凝胶 0.5 毫升，每天 1 次、连续 5 天，第 6 天采阴道拭子，测阴道分泌物 pH 值，涂片染色，显微镜下观察阴道细菌种类和数量，并与给药前比较。

3、实验结果

如表 24 所示：

表 24 复方抑菌凝胶对恒河猴阴道菌群的影响

动物编号	给药前	停药后第 1 天

	pH 值	细菌种类、数量	pH 值	细菌种类、数量
3966	5.4	G^{-b}+++	3.8	G^{+b}+++
13046	5.4	G^{-b}+++，G^{+c}+++，偶见粗大 G^{+b}	<3.8	G^{+b}+++，上皮细胞较多

4.结论

本发明的含“6.5%（w/v）蔗糖+0.10%（w/v）苯乙醇+0.05%（w/v）苯甲酸钠”的凝胶可调节恒河猴的阴道菌群、使阴道菌群恢复正常，并降低阴道分泌物 pH 值。

实验实施例十五

1、目的：观察含“1.0%（w/v）葡萄糖+0.30%（w/v）苯乙醇+0.085%（w/v）苯甲酸钠”配伍的凝胶对恒河猴阴道菌群的调节作用。

2、实验方法：

A．实验制剂：按本发明的制备方法，制备含 1.0%（w/v）葡萄糖，0.30%（w/v）苯乙醇，0.085%（w/v）苯甲酸钠，2.15%（w/v）黄原胶,凝胶 pH 值 3.8。

B．实验动物：1 只。成年雌性恒河猴，阴道分泌物 pH 值 5.4，阴道拭子涂片染色以革兰阴性菌为主，粗大革兰阳性杆菌极少。

C. 动物处理：阴道局部给予 A 的凝胶 0.5 毫升，每天 1 次、连续 5 天，第 6 天采阴道拭子，测阴道分泌物 pH 值，涂片染色，显微镜下观察阴道细菌种类和数量，并与给药前比较。

3、实验结果

如表 25 所示：

表 25 复方抑菌凝胶对恒河猴阴道菌群的影响

动物编号	给药前		停药后第 1 天	
	pH 值	细菌种类、数量	pH 值	细菌种类、数量
13284	5.4	G^{-b}+++ 可见粗大 G^{+b} 杆菌	3.8~4.1	G^{+b}+++，G^{+c}+，WBC+

4.结论

本发明的含“1.0%（w/v）葡萄糖+0.30%（w/v）苯乙醇+0.085%（w/v）苯甲酸钠”的凝胶可有效调节恒河猴的阴道菌群、使阴道菌群恢复正常，降低恒河猴阴道分泌物的 pH 值。

实验实施例十六

1、目的：观察含“5.0%（w/v）果糖+0.40%（w/v）苯乙醇+0.09%（w/v）苯甲酸钠”配伍的凝胶对恒河猴阴道菌群的调节作用。

2、实验方法：

A. 实验制剂：按本发明的制备方法，制备含 5.0%（w/v）果糖，0.4%（w/v）苯乙醇，0.09%（w/v）苯甲酸钠，2.15%（w/v）黄原胶,凝胶 pH 值 4.1。

B．实验动物：2 只。成年雌性恒河猴，阴道分泌物 pH 值 5.4，阴道拭子涂片染色以革兰阴性菌为主，粗大革兰阳性杆菌极少。

C. 动物处理：阴道局部给予 A 的凝胶 0.5 毫升，每天 1 次、连续 5 天，第 6 天采阴道拭子，测阴道分泌物 pH 值，涂片染色，显微镜下观察阴道细菌种类和数量，并与给药前比较。

3、实验结果

如表 26 所示：

表 26 复方抑菌凝胶对恒河猴阴道菌群的影响

动物编号	给药前		停药后第 1 天	
	pH 值	细菌种类、数量	pH 值	细菌种类、数量
13278	5.4	G^{-b}+++，G^{+c}++	<3.8	G^{+b}++
6058	5.4	G^{-b}+++，G^{+c}++，G^{+b}+，WBC 0~+	4.4	G^{+b}++， WBC++

4.结论

本发明的含“5.0%（w/v）果糖+0.4%（w/v）苯乙醇+0.09%（w/v）苯甲酸钠”凝胶具有一定的调节恒河猴阴道菌群的作用，可使阴道菌群恢复正常，并降低阴道分泌物 pH 值。

实验实施例十七

1、目的：观察含“4.0%（w/v）甘露糖+0.10%（w/v）苯乙醇+0.35%（w/v）

丙酸钠”配伍的凝胶对恒河猴阴道菌群的调节作用。

2、实验方法：

A．实验制剂：按本发明的制备方法，制备含 4.0%（w/v）甘露糖，0.10%（w/v）苯乙醇，0.35%（w/v）丙酸钠，2.15%（w/v）黄原胶,凝胶 pH 值 3.5。

B．实验动物：1 只。成年雌性恒河猴，阴道分泌物 pH 值 5.4，阴道拭子涂片染色以革兰阴性菌为主，粗大革兰阳性杆菌极少。

C. 动物处理：阴道局部给予 A 的凝胶 0.5 毫升，每天 1 次、连续 5 天，第 6 天采阴道拭子，测阴道分泌物 pH 值，涂片染色，显微镜下观察阴道细菌种类和数量，并与给药前比较。

3、实验结果

如表 27 所示：

表 27 复方抑菌凝胶对恒河猴阴道菌群的影响

动物编号	给药前		停药后第 1 天	
	pH 值	细菌种类、数量	pH 值	细菌种类、数量
13524	5.4	G^{-b}+++，G^{+c}++，偶见粗大 G^{+b}	4.8	G^{+b}、G^{+c}，G^{+c}较小，WBC++，上皮细胞多

4.结论

本发明的含“4.0%（w/v）甘露糖+0.10%（w/v）苯乙醇+0.35%（w/v）丙酸钠”凝胶具有一定的调节阴道菌群的作用，可使恒河猴的阴道菌群部分恢复正常，并可降低阴道分泌物 pH 值，但尚未降至 4.1 及以下。

实验实施例十八

1、目的：观察含“6.5%（w/v）低聚异麦芽糖+0.10%（w/v）苯乙醇+0.475%（w/v）丙酸钠”配伍的凝胶对恒河猴阴道菌群的调节作用。

2、实验方法：

A．实验制剂：按本发明的制备方法，制备含 6.5%（w/v）低聚异麦芽糖，0.10%（w/v）苯乙醇，0.475%（w/v）丙酸钠，2.15%（w/v）黄原胶,凝胶 pH 值 3.3。

B．实验动物：2 只。成年雌性恒河猴，阴道分泌物 pH 值 5.4，阴道拭子涂片染色以革兰阴性菌为主，粗大革兰阳性杆菌极少。

C. 动物处理：阴道局部给予 A 的凝胶 0.5 毫升，每天 1 次、连续 5 天，第 6 天采阴道拭子，测阴道分泌物 pH 值，涂片染色，显微镜下观察阴道细菌种类和数量，并与给药前比较。

3、实验结果

如表 28 所示：

表 28 复方抑菌凝胶对恒河猴阴道菌群的影响

动物编号	给药前		停药后第 1 天	
	pH 值	细菌种类、数量	pH 值	细菌种类、数量
6048	5.4	G^{-b}+++，G^{+c}+，典型 BV 样菌群	3.8~4.1	G^{-b}++, G^{+b}++, G^{+c}++
13132	5.4	G^{-b}+++, G^{+c}+~++, G^{+b}+。WBC -，典型 BV 样菌群	<3.8	G^{+b}++

4.结论

本发明的含“6.5%（w/v）低聚异麦芽糖+0.10%（w/v）苯乙醇+0.475%（w/v）丙酸钠”凝胶可调节恒河猴的阴道菌群，恢复阴道菌群正常，并降低恒河猴阴道分泌物的 pH 值。

实验实施例十九

1、目的：观察含“2.0%（w/v）麦芽糖+3.5%（w/v）果糖+0.10%（w/v）苯乙醇+0.575%（w/v）丙酸钠”配伍的凝胶对恒河猴阴道菌群的调节作用。

2、实验方法：

A．实验制剂：按本发明的制备方法，制备含 2.0%（w/v）麦芽糖，3.5%（w/v）果糖，0.10%（w/v）苯乙醇，0.575%（w/v）丙酸钠，2.15%（w/v）黄原胶,凝胶 pH 值 3.3。

B．实验动物：1 只。成年雌性恒河猴，阴道分泌物 pH 值 5.4，阴道拭子涂片染色以革兰阴性菌为主，粗大革兰阳性杆菌极少。

C. 动物处理：阴道局部给予 A 的凝胶 0.5 毫升，每天 1 次、连续 5 天，第 6 天采阴道拭子，测阴道分泌物 pH 值，涂片染色，显微镜下观察阴道细菌种类和数量，并与给药前比较。

3、实验结果

如表 29 所示：

表 29 复方抑菌凝胶对恒河猴阴道菌群的影响

动物编号	给药前		停药后第 1 天	
	pH 值	细菌种类、数量	pH 值	细菌种类、数量
13362	5.4	G^{-b}+++，G^{+c}+，偶见粗大 G^{+b}	3.8~4.1	G^{+b}+++，WBC+，上皮细胞较多

4.结论

本发明的含“2.0%（w/v）麦芽糖+3.5%（w/v）果糖+0.10%（w/v）苯乙醇+0.575%（w/v）丙酸钠”凝胶可调节恒河猴的阴道菌群、使阴道菌群恢复正常，并降低恒河猴阴道分泌物的 pH 值。

实验实施例二十

1、目的：观察含“4.0%（w/v）麦芽糖+1.0%异麦芽酮糖+0.10%（w/v）苯氧乙醇+0.35%（w/v）乙酸钠”配伍的凝胶对恒河猴阴道菌群的调节作用。

2、实验方法：

A．实验制剂：按本发明的制备方法，制备含 4.0%（w/v）麦芽糖+1.0%异麦芽酮糖+0.10%（w/v）苯氧乙醇+0.35%（w/v）乙酸钠，2.15%（w/v）黄原胶,凝胶 pH 值 3.3。

B．实验动物：1 只。成年雌性恒河猴，阴道分泌物 pH 值 5.4，阴道拭子涂片染色以革兰阴性菌为主，粗大革兰阳性杆菌极少。

C. 动物处理：阴道局部给予 A 的凝胶 0.5 毫升，每天 1 次、连续 5 天，第 6 天采阴道拭子，测阴道分泌物 pH 值，涂片染色，显微镜下观察阴道细菌种类和数量，并与给药前比较。

3、实验结果

如表 30 所示：

表 30 复方抑菌凝胶对恒河猴阴道菌群的影响

动物编号	给药前		停药后第 1 天	
	pH 值	细菌种类、数量	pH 值	细菌种类、数量
	5.4	G^{-b}+++，G^{+c}++，偶见粗大 G^{+b}	4.6	G^{+b}++、G^{+c}，G^{+c} 较小，WBC+，上皮细胞多

4.结论

本发明的含“4.0%（w/v）麦芽糖+1.0%异麦芽酮糖+0.10%（w/v）苯氧乙醇+0.35%（w/v）乙酸钠”的凝胶具有一定的调节恒河猴阴道菌群的作用，可使阴道菌群部分恢复正常，并可降低恒河猴阴道分泌物的 pH 值，但尚未降至 4.1 及以下。

实验实施例二十一

1、目的：观察含“3.5%（w/v）蔗糖+1.0%（w/v）麦芽糖+0.06%（w/v）苯乙醇+0.525%（w/v）丙酸钠+0.15%（w/v）苯甲酸钠”配伍的凝胶对恒河猴阴道菌群的调节作用。

2、实验方法：

A. 实验制剂：按本发明的制备方法，制备含 3.5%（w/v）蔗糖，1.0%（w/v）麦芽糖，0.06%（w/v）苯乙醇，0.525%（w/v）丙酸钠，0.15%（w/v）苯甲酸钠，2.15%（w/v）黄原胶,凝胶 pH 值 3.3。

B．实验动物：2 只。成年雌性恒河猴，阴道分泌物 pH 值 5.4，阴道拭子涂片染色以革兰阴性菌为主，粗大革兰阳性杆菌极少。

C. 动物处理：阴道局部给予 A 的凝胶 0.5 毫升，每天 1 次、连续 5 天，第 6 天采阴道拭子，测阴道分泌物 pH 值，涂片染色，显微镜下观察阴道细菌种类和数量，并与给药前比较。

3、实验结果

如表 31 所示：

表 31 复方抑菌凝胶对恒河猴阴道菌群的影响

动物编号	给药前	停药后第 1 天

	pH 值	细菌种类、数量	pH 值	细菌种类、数量
3902	5.4	G^{-b}+++，G^{+c}+，典型 BV 样菌群	4.1	G^{-b} ++，G^{+b}+++
13060-2	5.4	G^{-b}+++，偶见 G^{+b}	5.4	G^{-b} +，WBC++

4.结论

本发明的含“3.5%（w/v）蔗糖+1.0%（w/v）麦芽糖+0.06%（w/v）苯乙醇+0.525%（w/v）丙酸钠+0.15%（w/v）苯甲酸钠”凝胶作用于 2 例恒河猴，其中 1 例恒河猴的阴道分泌物 pH 值从 5.4 降到 4.1，G^{-b} 显著减少、G^{+b} 显著增加，菌群基本恢复正常；另 1 例 pH 值虽然没有变化，但阴道菌群中 G^{-b} 菌量变少。提示本组合对恒河猴阴道菌群有一定的调节作用，可使阴道菌群部分恢复正常、阴道分泌物 pH 值部分恢复正常。

实验实施例二十二

1、目的：观察含“3.0%（w/v）麦芽糖+1.0%（w/v）果糖+0.065%（w/v）苯乙醇+0.55%（w/v）丙酸钠+0.12%（w/v）苯甲酸钠”配伍的凝胶对恒河猴阴道菌群的调节作用。

2、实验方法：

A．实验制剂：按本发明的制备方法，制备含 3.0%（w/v）麦芽糖，1.0%（w/v）果糖，0.065%（w/v）苯乙醇，0.55%（w/v）丙酸钠，0.12%（w/v）苯甲酸钠，2.15%（w/v）黄原胶,凝胶 pH 值 3.3。

B．实验动物：8 只。成年雌性恒河猴，阴道分泌物 pH 值 5.4，阴道拭子涂片染色以革兰阴性菌为主，粗大革兰阳性杆菌极少。

C. 动物处理：阴道局部给予 A 的凝胶 0.5 毫升，每天 1 次、连续 5 天，第 6 天采阴道拭子，测阴道分泌物 pH 值，涂片染色，显微镜下观察阴道细菌种类和数量，并与给药前比较。

3、实验结果

如表 32 所示：

表 32 复方抑菌凝胶对恒河猴阴道菌群的影响

动物编号	给药前	停药后第 1 天

	pH 值	细菌种类、数量	pH 值	细菌种类、数量
13296	>5.4	G^{-b}+++，典型 BV 样菌群	5.4	G^{+b}+++
13684	5.4	G^{-b}+++，G^{+c}+，WBC+	<3.8	G^{-b}+，G^{+b}+++
3774	5.4	G^{-b}+++, G^{+c}+, 典型 BV 样菌群	<3.8	G^{-b}+，G^{+b}+++
13442	5.4	G^{-b}+++, G^{+c}+, 典型 BV 样菌群	<3.8	G^{+b}+++，G^{+c}+
11290	5.4	G^{-b}+++，典型 BV 样菌群	4.1	G^{-b}+ ， G^{+b}+++ ，WBC+
13588	5.4	G^{-b}+++，典型 BV 样菌群	<3.8	G^{+b}+++
13468	5.4	G^{-b}+++，典型 BV 样菌群	4.1	G^{-b}+ ， G^{+b}+++ ，WBC+
4086	5.4	G^{-b}+++，典型 BV 样菌群	5.4	G^{-b}+++，G^{+c}+++

4.结论

本发明的含“3.0%（w/v）麦芽糖+1.0%（w/v）果糖+0.065%（w/v）苯乙醇+0.55%（w/v）丙酸钠+0.12%（w/v）苯甲酸钠”凝胶用于 8 例恒河猴，其中 4 例恒河猴的阴道分泌物 pH 值从 5.4 降到 3.8 以下，菌群恢复正常；2 例从 5.4 降到 4.1，细菌以粗大的革兰阳性杆菌为主；2 例 pH 值未变化，菌群与给予凝胶前比较无显著变化。显示本发明的含“3.0%（w/v）麦芽糖+1.0%（w/v）果糖+0.065%（w/v）苯乙醇+0.55%（w/v）丙酸钠+0.12%（w/v）苯甲酸钠”的凝胶具有较好的调节恒河猴阴道菌群的作用，可使多数恒河猴阴道菌群恢复正常，和使多数恒河猴阴道分泌物 pH 值降至 4.1 或以下。

实验实施例二十三

1、目的：观察含“0.10%（w/v）苯乙醇+0.575%（w/v）丙酸钠+0.09%（w/v）苯甲酸钠”配伍的凝胶对恒河猴阴道菌群的调节作用。

2、实验方法：

A. 实验制剂：按本发明的制备方法，制备含 0.10%（w/v）苯乙醇，0.575%（w/v）丙酸钠，0.09%（w/v）苯甲酸钠，2.15%（w/v）黄原胶,凝胶 pH 值 3.3。

B. 实验动物：4 只。成年雌性恒河猴，阴道分泌物 pH 值 5.4，阴道拭子涂片染色以革兰阴性菌为主，粗大革兰阳性杆菌极少。

C. 动物处理：阴道局部给予 A 的凝胶 0.5 毫升，每天 1 次、连续 5 天，第 6 天采阴道拭子，测阴道分泌物 pH 值，涂片染色，显微镜下观察阴道细菌种类和数量，并与给药前比较。

3、实验结果

如表 33 所示：

表 33 复方抑菌凝胶对恒河猴阴道菌群的影响

动物编号	给药前		停药后第 1 天	
	pH 值	细菌种类、数量	pH 值	细菌种类、数量
13174	5.4	G^{-b}+++，典型 BV 样菌群	5.4	G^{+b}+，WBC+
13126	5.4	G^{-b}+++，WBC+	4.1	G^{+b}+++，WBC+
13508	5.4	G^{-b}+++，G^{+c}+，偶见 G^{+b}	5.4	偶见 G^{+b}，G^{-b}+，WBC+
6924	5.4	G^{-b}+++，WBC+	5.4	G^{+b}+，WBC+

4.结论

本发明的含“0.10%（w/v）苯乙醇+0.575%（w/v）丙酸钠+0.09%（w/v）苯甲酸钠”凝胶用于 4 例恒河猴，其中 1 例恒河猴的阴道分泌物 pH 值从 5.4 降到 4.1，细菌以粗大革兰阳性杆菌为主。其余 3 例恒河猴阴道分泌物 pH 值未降低。提示“0.10%（w/v）苯乙醇+0.575%（w/v）丙酸钠+0.09%（w/v）苯甲酸钠”凝胶可调节恒河猴阴道菌群，但恢复阴道菌群、降低阴道 pH 值的作用不及本发明的含糖的制剂。

实验实施例二十四

1、目的：观察含“0.60%（w/v）苯乙醇+0.70%（w/v）丙酸钠”配伍的凝胶对恒河猴阴道菌群的影响。

2、实验方法：

A．实验制剂：按本发明的制备方法，制备含 0.60%（w/v）苯乙醇，0.70%（w/v）丙酸钠，2.15%（w/v）黄原胶,凝胶 pH 值 4.1。

B．实验动物：2 只。成年雌性恒河猴，阴道分泌物 pH 值 5.4，阴道拭子涂片染色以革兰阴性菌为主，粗大革兰阳性杆菌极少见。

C. 动物处理：阴道局部给予 A 的凝胶 0.5 毫升，每天 1 次、连续 5 天，第 6 天采阴道拭子，测阴道分泌物 pH 值，涂片染色，显微镜下观察阴道细菌种类和数量，并与给药前比较。

3、实验结果

如表 34 所示：

表 34 复方抑菌凝胶对恒河猴阴道菌群的影响

动物编号	给药前		停药后第 1 天	
	pH 值	细菌种类、数量	pH 值	细菌种类、数量
13262	5.4	G^{-b}+++，典型 BV 样菌群	5.4	细菌少，WBC+
13187	5.4	G^{-b}+++，WBC++	5.4	细菌少，偶见 G^{+b}+，WBC+

4.结论

本发明的含“0.60%（w/v）苯乙醇+0.70%（w/v）丙酸钠”的凝胶用于 2 例恒河猴，阴道分泌物涂片染色镜检、并与给予凝胶前比较，2 例的阴道细菌数量均显著减少，其中 1 例偶见粗大革兰阳性杆菌（G^{+b}），但 2 例恒河猴的阴道分泌物 pH 值均未降低。提示本发明的“0.60%（w/v）苯乙醇+0.70%（w/v）丙酸钠”的凝胶可抑制恒河猴阴道中的细菌、尤其是革兰阴性杆菌（G^{-b}），尽管其中 1 例恒河猴偶见粗大革兰阳性杆菌，但菌群未恢复正常，阴道分泌物的 pH 值亦未降至 4.1 或以下。

实验实施例二十五

1、目的：观察含“2.0%（w/v）果糖+4.0%（w/v）异麦芽糖+0.06%（w/v）苯乙醇+0.575%（w/v）丙酸钠+0.12%（w/v）苯甲酸钠”配伍的凝胶对恒河猴阴道菌群的调节作用。

2、实验方法：

A. 实验制剂：按本发明的制备方法，制备含 2.0%（w/v）果糖，4.0%（w/v）

异麦芽糖，0.06%（w/v）苯乙醇，0.575%（w/v）丙酸钠，0.12%（w/v）苯甲酸钠，2.15%（w/v）黄原胶,凝胶 pH 值 3.3。

B．实验动物：3 只。成年雌性恒河猴，阴道分泌物 pH 值 5.4，阴道拭子涂片染色以革兰阴性菌为主，粗大革兰阳性杆菌极少。

C. 动物处理：阴道局部给予 A 的凝胶 0.5 毫升，每天 1 次、连续 5 天，第 6 天采阴道拭子，测阴道分泌物 pH 值，涂片染色，显微镜下观察阴道细菌种类和数量，并与给药前比较。

3、实验结果

如表 35 所示：

表 35 复方抑菌凝胶对恒河猴阴道菌群的影响

动物编号	给药前		停药后第 1 天	
	pH 值	细菌种类、数量	pH 值	细菌种类、数量
12266	5.4	G^{-b}+++，典型 BV 样菌群	<3.8	G^{+b}+，WBC+
3902	5.4	G^{-b}+++，WBC+	<3.8	G^{+b}+++，WBC+
3790	5.4	G^{-b}+++，G^{+c}+，偶见 G^{+b}	4.1	偶见 G^{+b}，G^{-b}+，WBC+

4.结论

本发明的含“2.0（w/v）%果糖+4.0%（w/v）异麦芽糖+0.06%（w/v）苯乙醇+0.575%（w/v）丙酸钠+0.12%（w/v）苯甲酸钠”的凝胶可调节恒河猴阴道菌群，恢复阴道菌群正常，降低阴道 pH 值。

实验实施例二十六

1、目的：观察含“5.5%（w/v）麦芽糖+1.0%异麦芽酮糖+0.10%（w/v）苯乙醇+0.575%（w/v）丙酸钠+0.065%（w/v）苯甲酸钠”配伍的凝胶对恒河猴阴道菌群的调节作用。

2、实验方法：

A．实验制剂：含 5.5%（w/v）麦芽糖，1.0%异麦芽酮糖，0.10%（w/v）苯乙醇，0.575%（w/v）丙酸钠，0.065%（w/v）苯甲酸钠，2.15%（w/v）黄

原胶,凝胶 pH 值 4.3。

B．实验动物：2 只。成年雌性恒河猴，阴道分泌物 pH 值 5.4，阴道拭子涂片染色以革兰阴性菌为主，粗大革兰阳性杆菌极少。

C. 动物处理：阴道局部给予 A 的凝胶 0.5 毫升，每天 1 次、连续 5 天，第 6 天采阴道拭子，测阴道分泌物 pH 值，涂片染色，显微镜下观察阴道细菌种类和数量，并与给药前比较。

3、实验结果

如表 36 所示：

表 36 复方抑菌凝胶对恒河猴阴道菌群的影响

动物编号	给药前		停药后第 1 天	
	pH 值	细菌种类、数量	pH 值	细菌种类、数量
13444	5.4	G^{-b}++++，G^{+c}+，典型 BV 样菌群	<3.8	G^{+b}++，WBC+~++
13126	5.4	G^{-b}++++，G^{+c}++，G^{+b}+偶见，典型 BV 样菌群，WBC+	4.1	G^{+b}++

4.结论

本发明的含“5.5%（w/v）麦芽糖+1.0%异麦芽酮糖+0.10%（w/v）苯乙醇+0.575%（w/v）丙酸钠+0.065%（w/v）苯甲酸钠”的凝胶可调节恒河猴阴道菌群，使阴道菌群恢复正常，并降低恒河猴阴道分泌物的 pH 值。

实验实施例二十七

1、目的：观察含“2.0%（w/v）麦芽糖+0.20%（w/v）苯乙醇+0.575%（w/v）丙酸钠+0.065%（w/v）苯甲酸钠”配伍的凝胶对恒河猴阴道菌群的调节作用。

2、实验方法：

A．实验制剂：按本发明的制备方法，制备含 2.0%（w/v）麦芽糖，0.20%（w/v）苯乙醇，0.575%（w/v）丙酸钠，0.065%（w/v）苯甲酸钠，2.15%（w/v）黄原胶,凝胶 pH 值 3.3。

B．实验动物：5 只。成年雌性恒河猴，阴道分泌物 pH 值 5.4，阴道拭子涂片染色以革兰阴性菌为主，粗大革兰阳性杆菌极少。

C. 动物处理：阴道局部给予 A 的凝胶 0.5 毫升，每天 1 次、连续 5 天，第 6 天采阴道拭子，测阴道分泌物 pH 值，涂片染色，显微镜下观察阴道细菌种类和数量，并与给药前比较。

3、实验结果

如表 37 所示：

表 37 复方抑菌凝胶对恒河猴阴道菌群的影响

动物编号	给药前		停药后第 1 天	
	pH 值	细菌种类、数量	pH 值	细菌种类、数量
6374	5.4	G^{-b}++++，G^{+c}+，典型 BV 样菌群	4.1	G^{+b}+++
13296	5.4	G^{-b}++++，G^{+c}++，G^{+b}+偶见，典型 BV 样菌群，WBC+	4.1	G^{+b}+++
13518	5.4	G^{-b}++++，G^{+c}+，典型 BV 样菌群	4.1	G^{+b}+++
11284	5.4	G^{-b}++++，G^{+c}+，典型 BV 样菌群	4.4	G^{+b}+++，G^{+c}+

4.结论

本发明的含“2.0%（w/v）麦芽糖+0.20%（w/v）苯乙醇+0.575%（w/v）丙酸钠+0.065%（w/v）苯甲酸钠”凝胶可调节恒河猴阴道菌群，使阴道菌群恢复正常，并降低恒河猴阴道分泌物的 pH 值。