

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl<sup>7</sup>

A61K 7/50

A61P 17/00

# [12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 95193220.9

[45]授权公告日 2001年10月17日

[11]授权公告号 CN 1072928C

[22]申请日 1995.5.22

[21]申请号 95193220.9

[30]优先权

[32]1994.6.1 [33]US [31]08/252,298

[86]国际申请 PCT/EP95/01944 1995.5.22

[87]国际公布 WO95/32705 英 1995.12.7

[85]进入国家阶段日期 1996.11.22

[73]专利权人 尤尼利弗公司

地址 荷兰鹿特丹

[72]发明人 M·藤原 C·文森特

K·阿南塔帕曼纳汉 V·维拉

[56]参考文献

EP0024031 1981. 2. 18 C11D1/90

EP0024031 1981. 2. 18 C11D1/90

WO9109923 1991. 7. 11 C11D1/12

WO9218100 1992. 10. 29 A61K7/02

审查员 刘 健

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 邵 红 姜建成

权利要求书1页 说明书20页 附图页数4页

[54]发明名称 温和的抗微生物液体洗涤制剂

[57]摘要

本发明涉及液体皮肤洗涤组合物,其含有:(1)温和的表面活性剂体系;(2)0.1—10%(重量)的缓冲组合物 pH 值的化合物;和(3)1—99%(重量)的水以加强杀菌活性。在本发明第二实施方案中,缓冲化合物加强已经含有杀菌剂的组合物的杀菌作用。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

## 权 利 要 求 书

1.一种皮肤洗涤组合物，其含有：

5 (1) 1 - 99 % (重量) 的表面活性剂体系，该表面活性剂体系含有一种或多种表面活性剂，这些表面活性剂在用溶解的玉米醇溶蛋白的百分数测量时它们单独或一起是比皂更温和的；

(2) 0.1 - 10 % (重量) 的缓冲组合物 pH 的化合物，它们使得组合物在用水稀释的稀释度范围是 1 : 0.5 - 1 : 100 时的 pH 为 3.0 - 5.0，

10 该缓冲 pH 的化合物选自：

(a) 取代或非取代的、饱和或不饱和的  $C_4 - C_{10}$  脂肪酸或它们的酸酐，

(b) 羟基羧酸，或它们的酸酐，和

(c) 聚合酸；和

15 (3) 1 - 99 % (重量) 的水。

2.根据权利要求 1 的组合物，其还含有 0.001 - 5 % (重量) 的抗菌剂。

3.根据权利要求 1 或 2 的组合物，其中表面活性剂体系占组合物重量的 2 - 85 %。

20 4.根据权利要求 1 的组合物，其中所说的聚合酸是含有羧酸或酸酐的重均分子量至少是 3000 和羧基官能度摩尔百分数至少是 40 % 的聚合物。

5.根据权利要求 4 的组合物，其中聚合酸选自聚丙烯酸，聚甲基丙烯酸，果胶酸和其混合物。

25 6.根据权利要求 1 的组合物，其中羟基羧酸是乳酸。

7.根据权利要求 1 或 2 的组合物，其中表面活性剂体系含有 1 - 15 % (重量) 的酰基羟乙磺酸盐。

# 说明书

## 温和的抗微生物液体洗涤剂

### 5 本发明的背景

本发明涉及具有增强抗微生物作用的液体洗涤剂组合物。具体而言，本发明涉及一种或几种化合物，这些化合物通过缓冲制剂的 pH 值使得在使用条件下 pH 值升高不超过 5.5，优选在 2.5-5.5 之间（与起始 pH 相对）以提高液体洗涤剂的抗微生物活性。

10 市场上大量需要另外具有抗菌作用的温和的液体洗涤剂。人们优选抗菌洗涤剂是因为它们杀死病菌，优选温和的人体洗涤剂以减小皮肤刺激、干燥等。但是，实现温和洗涤剂和强抗菌作用的结合是困难的。因此，例如，尽管皂提供了抗菌作用，它们对皮肤不是温和的。当使用非常温和的非皂表面活性剂时，其抗菌作用被极大地减弱。

15 平衡提供温和和有效的抗菌作用在例如 WO92/18100 中被考虑。在该公开说明书中，据说通过使用水溶性阳离子聚合物（见第 10 页，第 24 - 29 行）提供了改善的临床温和性。阳离子聚合物明显被用于替代附加的乙氧基化表面活性剂，因为乙氧基化温和表面活性剂的百分率必须被减小以便不影响抗菌作用（第 7 页第 4 - 6 行）。

20 提供温和功效但没有影响抗菌性能的另一途径好象是被 Dial 在，例如，Liquid Dial Plus with Moisturizers Antibacterial Soap<sup>®</sup>中使用。在这里，通过使用给化合物增加水分而不是通过仅仅使用非常温和的表面活性剂明显提供了温和的益处，后者如上所述会影响抗菌作用。

25 在两种情况中可以容易看到，在非常温和的表面活性剂存在下提供有效的抗菌作用是相当困难的。相反地，有必要减少那些温和表面活性剂的存在，使用大量较烈性(harsh)的表面活性剂或皂和通过提供阳离子温和调节剂（WO92/18100）或水分剂（如在 Dial 产品中）来掩蔽烈度(harshness)的影响。

30 如果抗菌作用可以通过提供一种或几种化合物，它们单独或一起缓冲液体组合物的 pH，使 pH 低至足够为组合物制剂提供抗菌作用；或者通过提供一种或几种化合物，它们单独或一起缓冲含有抗菌剂的液

体组合物的 pH，由此增强（即，加强）即使存在于非常温和的表面活性剂体系中的抗菌剂的作用，这将是非常有益的。

脂肪酸及其酯衍生物已经在食品、药品和化妆品中被用于提供抗菌作用（参见，例如 EP0244144；US4002775；US4406884；  
5 US4997851；和 Kabara 在 JAOCs，vol.61No.2，（February，1984））。

短链脂肪酸通常作为杀菌剂的增强剂的用途也是已知的。例如，这些脂肪酸已经被用作与卤化杀虫剂在高 pH 和与 isethiazolones 的增强剂（参见 FR2223049 和 EP488606）。

10 Lewandowski 的 US3218260 公开了含有各种有机或无机酸的清洁剂组合物。这些组合物的 pH（小于 2）远低于本发明皮肤洗涤组合物的 pH。

在这些参考文献中没有一篇提到或建议一种或多种化合物被用于或者增强在液体皮肤洗涤组合物中的抗菌作用，或者在其主体发明的  
15 权利要求所说明的 pH 下加强其可能在液体皮肤洗涤组合物中可能已经存在的抗菌化合物。

Greene 等人的 US5132037 提到其中可以使用 C<sub>8</sub> - C<sub>22</sub> 游离脂肪酸的含水组合物。所有实例（棕榈酸，硬脂酸）都清楚地针对较长链脂肪酸，而对短链脂肪酸的抗菌或增强作用彻底没有认识。

20 出乎预料的是申请人现已发现一种或多种化合物（例如，短链脂肪酸，羧基酸和聚合酸）可以被用于缓冲组合物的 pH，使其限于所定义的低 pH 范围内并且因此：

（1）增强液体皮肤洗涤组合物的抗菌作用；和/或

（2）加强已经含有抗菌剂的液体皮肤洗涤组合物的抗菌作用。

25 本发明的概述

本发明涉及液体皮肤洗涤组合物，其含有：

（1）含量从约 1 - 99（重量）%，优选 2 - 85（重量）%，更  
30 优选 3 - 40（重量）%的任何温和表面活性剂体系（即任何一种或多种其单独或一起被临床试验证明（例如玉米蛋白试验）是比皂本身更温和的）；

(2) 0.1 - 10%, 优选 0.1 - 5%, 更优选 0.5 - 5.0 (重量)% 的一种或几种化合物, 其单独或一起缓冲液体皮肤洗涤组合物以使其 pH 在使用条件下 (即, 产物在水中 1: 0.5 - 1: 100 稀释度, 优选 1: 1 - 1: 25 稀释度) 为 3.0-5.0; 该 pH 缓冲化合物选自:

- 5 (a) 取代或非取代、饱和或不饱和的  $C_4-C_{10}$  的脂肪酸或其酸酐;  
(b) 羟基羧酸或其酸酐; 和  
(c) 聚合酸; 和

(3) 1 - 99% (重量), 优选 15 - 97% (重量), 最优选 60 - 97% (重量) 的水。

- 10 在本发明第二实施方案中, 液体皮肤洗涤组合物还含有 0.001 - 5% (重量) 的抗菌剂, 缓冲化合物用于加强组合物的抗微生物/抗菌作用。

### 发明详述

- 15 本发明涉及含有 1 - 99, 优选 2 - 85, 更优选 3 - 40% (重量) 的温和表面活性剂体系的液体皮肤洗涤组合物, 该温和表面活性剂体系含有一种或多种表面活性剂, 所述表面活性剂过玉米蛋白溶液化试验测量, 已经被临床试验证明其单独或一起比皂本身更温和 (皂产生 80% 玉米蛋白溶液化)。优选地, 温和性是指使得玉米蛋白在 10 - 60% 范围内溶液化。

- 20 许多阴离子, 非离子, 阳离子和两性表面活性剂可以用于本发明表面活性剂体系中, 当然其条件是该表面活性剂体系如果在单独或作为表面活性剂混合物使用时, 通过玉米蛋白溶液化试验测量表明比皂更温和。

- 25 适当的阴离子共活化剂(coactive)是烷基醚硫酸盐, 酰基羟乙磺酸盐, 烷基醚磺酸盐, 肌氨酸盐, 磺基琥珀酸盐, 牛磺酸盐及它们的结合物。其中适当的两性共活化剂可以包括烷基甜菜碱, 酰胺基丙基甜菜碱, 酰胺基丙基磺基甜菜碱(amidopropyl sultaine)及其结合物。

- 30 烷基醚硫酸盐可以具有通式  $R-(OCH_2CH_2)_nOSO_3-M^+$ , 其中 R 为从  $C_8 - C_{20}$  烷基, 优选  $C_{12} - C_{15}$  烷基, n 是 1 - 40 的整数, 优选 2 - 9, 理想的是约 3, 和  $M^+$  是钠, 钾, 铵或三乙醇铵阳离子。

典型的该类商品共活化剂列于下表:

商标	化学名称	物理形式	生产商
Steol CS 330	Sodium Laureth Sulfate	液体	Stepan
Standopol ES - 3	Sodium Laureth Sulfate	液体	Henkel
Alkasurf ES - 60	Sodium Laureth Sulfate	浆糊状	Alkaril
Cycloryl TD	TEA Laureth Sulfate	浆糊状	Cyclo
Standapol 125 - E	Sodium Laureth-12 Sulfate	液体	Henkel
Cedepal TD407MF	Sodium Trideceth Sulfate	浆糊状	Mirano
Standopol EA - 2	Ammonium Laureth Sulfate	液体	Henkel

烷基醚磺酸盐也可以用于本发明。该类的实例已知被称为 Avenel S - 150、通常已知为 C<sub>12</sub> - C<sub>15</sub>Parath - 15 磺酸钠商业产品。

5 另一类适合使用的共活化剂是磺基琥珀酸盐(sulfosuccinate)。该类物质最好用具有式 RO<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>CH(SO<sub>3</sub>-Na<sup>+</sup>)COO-M<sup>+</sup> 的单烷基磺基琥珀酸盐表示；和式： RCONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>CH(SO<sub>3</sub>-M<sup>+</sup>)COO-M<sup>+</sup> 的酰胺基 - MEA 磺基琥珀酸盐；其中 R 为 C<sub>8</sub> - C<sub>20</sub> 烷基，优选 C<sub>12</sub> - C<sub>15</sub> 烷基和 M<sup>+</sup> 是钠，钾，铵或三乙醇铵阳离子。这些共活化剂代表性的典型商业产品列于下面的表中：

10

商标	化学名称	物理形式	生产商
Emcol 4400 - 1	月桂基磺基琥珀酸二钠	固体	Witco

Witco C5690	椰油酰胺基 (cocoamido)MEA 磺 基琥珀酸二钠	液体	Witco
McIntyre Mackanate CM40F	椰油酰胺基 (cocoamido)MEA 磺 基琥珀酸二钠	液体	McIntyre
Schercopol CMSNa	椰油酰胺基 (cocoamido)MEA 磺 基琥珀酸二钠	液体	Scher
Emcol 4100M	肉豆蔻酰胺基 MEA 磺基琥珀酸二钠	浆糊状	Witco
Schercopol	油酰胺基 MEA 二钠	液体	Scher
Varsulf S13333	蓖麻油酰胺基 MEA 磺基琥珀酸二钠	固体	Scherex

肌氨酸盐也可以在本发明中用作共活化剂。该类物质通式为  $RCON(CH_3)CH_2CO_2-M^+$ ，其中 R 为  $C_8 - C_{20}$  烷基，优选  $C_{12} - C_{15}$  烷基和  $M^+$  是钠，钾，铵或三乙醇铵阳离子。这些共活化剂代表性的典型商业产品列于下表中：

商标	化学名称	物理形式	生产商
Hamposyl L - 95	月桂酰基肌氨酸 钠	固体	W.R.Grace
Hamposyl TOC - 30	TEA 椰油酰基 (cocoyl)/肌氨酸 盐	液体	W.R.Grace

牛磺酸盐也可以在本发明中用作共活化剂。它们通常用式  $RCONR'CH_2CH_2SO_3 - M^+$  表示，其中 R 为  $C_8 - C_{20}$  烷基，优选  $C_{12}$

- C<sub>15</sub> 烷基, R' 是 C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> 烷基, 和 M<sup>+</sup> 是钠, 钾, 铵或三乙醇铵阳离子。这些共活化剂代表性的典型商业产品列于下表中:

商标	化学名称	物理形式	生产商
Igepon TC42	甲基椰油酰基 (cocoyl)牛磺酸 钠	浆糊状	GAF
Igepon T-77	甲基油酸酰基 牛磺酸钠	浆糊状	GAF

5 在两性表面活性剂中有三大类适合于本发明。它们包括式 RN<sup>+</sup> (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub> - M<sup>+</sup> 的烷基甜菜碱, 式 RCONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N<sup>+</sup> (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub> - M<sup>+</sup> 的酰胺基丙基甜菜碱和式 RCONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N<sup>+</sup> (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> - M<sup>+</sup> 的酰胺基丙基磺基甜菜碱, 其中 R 为 C<sub>8</sub> - C<sub>20</sub> 烷基, 优选 C<sub>12</sub> - C<sub>15</sub> 烷基, M<sup>+</sup> 是钠, 钾, 铵或三乙醇铵阳离子。

10 这些共活化剂代表性的典型商业产品列于下表中:

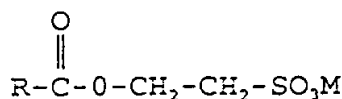
商标	化学名称	物理形式	生产商
Tegobetaine F	椰油酰胺基 (cocoamido)丙基甜菜 碱	液体	Goldschmidt
Lonzaine C	椰油酰胺基 (cocoamido)丙基甜菜 碱	液体	Lonza
Lonzaine CS	椰油酰胺基 (cocoamido)丙基羧基 磺基甜菜碱(sultaine)	液体	Lonza
Lonzaine 12C	椰油 - 甜菜碱(coco- betaine)	液体	Lonza

Schercotaine MAB	肉豆蔻酰胺基丙基甜 菜碱	液体	Lonza
Velvetex OLB - 50	油烯基甜菜碱	浆糊状	Henkel

在众多液体共活化剂中，最有效的是烷基硫酸盐，烷基醚硫酸盐，烷基醚磺酸盐，磺基琥珀酸盐，和酰胺基丙基甜菜碱。

另一优选的表面活性剂是具有下式的酰基羟乙磺酸盐：

5



其中 R 表示直链或支链烷基，M 表示碱金属或碱土金属或胺。

10 以使用的其他表面活性剂是单烷基或二烷基磷酸盐表面活性剂。

还可以使用的另一种温和表面活性剂是椰油甘油基醚磺酸钠(coco glyceryl ether sulfonate)(sodium coco AGS)，其优选作为与上面提到的共活化剂相结合的主表面活性剂(primary surfactant)。该椰油 AGS 单独并不提供理想的起泡乳化性能，它适合使用是因为它的温和性质。

15 乳化优选 90/10 的椰油/牛脂烷基 AGS 钠分布。除钠盐以外的盐，如 TEA -、铵、和 K-AGS，和除链长分布为 90/10 椰油/牛脂之外的链长分布在中等水平亦可使用。也可以加入某些皂以提高起泡量和起泡速度。与 AGS 结合使用的某些次表面活性剂(secondary surfactant)也可以提供更好的乳状液和更稳定的泡沫。这些次表面活性剂本身也应该是温和的。已经找到的尤其适合的一种次表面活性剂是月桂酰基肌氨酸钠（例如由 Hampshire Chemical 生产的 Hamposyl L）。

20 上面提到的两性的甜菜碱和磺基甜菜碱(sultaine)可以作为单独的表面活性剂使用，但更优选的是作为辅助表面活性剂或共活化剂。如果需要高发泡的话，在该产品中非离子表面活性剂通常不能用作单独的表面活性剂；但是，它们可以作为辅助表面活性剂被掺入。

25

可以使用的非离子和阳离子表面活性剂包括在 Parran, Jr. 的 US3761418 中描述的那些非离子和阳离子中的任何一种，并入此处，引为参考。

5 皂可以以约 1 - 10 % 的含量使用。皂可以以更高的含量使用，其条件是表面活性剂混合物比皂更温和。这些皂可以纯的加入，或者通过原位向游离脂肪酸中加入碱，例如 NaOH 而就地生产。

当然，如上所述，皂用作辅助表面活性剂应该仅仅到这种程度，即表面活性剂体系比皂本身更温和。

10 优选的表面活性剂活性体系中酰基羟乙磺酸盐占总组合物重量的 1 - 15 %，除酰基羟乙磺酸盐以外的一种阴离子表面活性剂（例如，月桂基醚硫酸铵）占总组合物重量的 1 - 15 %，一种两性表面活性剂占总组合物重量的 0.5 - 15 %。

#### 缓冲组分

15 本发明的液体组合物的第二基本组分是这样的化和物或化合物的组合，它们在使用条件下单独或者一起缓冲制剂的 pH 值以使 pH 为 3.0-5.0，优选从 3.5 至低于 5.0。

使用条件是指在使用过程中产品在水中的稀释度是 1: 0.5 - 1: 100，优选 1: 1 - 1: 25。

20 这种或这些化合物可以是任何有机酸或有机酸酐（包括聚合有机酸和酸酐）或无机酸，其在使用中降低组合物的 pH，优选从 2.5 至最高达 5.5，并且在该 pH 起缓冲作用。

可以降低 pH 和在该 pH 起缓冲作用的无机酸的实例是磷酸或碳酸。有机酸及其酸酐的实例包括羧酸，羟基羧酸和聚合酸。聚合酸是含有羧酸或羧酸酐的聚合物，其平均分子量至少是 3000，羧基官能度的摩尔百分数至少是 40 %。适当的物料实例包括聚丙烯酸，聚甲基丙烯酸和果胶酸及其混合物。

30 在低 pH 起缓冲作用的优选的有机酸是短链脂肪酸。虽然不希望受到理论的束缚，人们认为链越长越增加溶解度，功效越好（例如，更高级的取代）。然而，通常优选较短的链长。脂肪酸通常为组合物重量的约 0.1 - 10 %。

可以使用的另一类有机酸是羟基羧酸。它包括具有至少一个羧基和至少一个羟基的任何有机酸。优选的是链长为  $C_2 - C_{18}$ ，优选  $C_2 - C_{12}$  的酸。许多酸可以使用，包括柠檬酸，乳酸，乙醇酸(glycolic acid)， $\alpha$ -羟基  $C_8$  酸， $\alpha$ -羟基  $C_{16}$  酸，酰基化柠檬酸和  $\beta$ -羟基丁酸。特别优选乳酸。

在本发明的第二实施方案中，本发明的液体皮肤洗涤组合物含有抗菌剂。在本发明的该实施方案中，上面描述的起缓冲作用的化合物不仅其本身可以提供抗菌作用，也可以增强(加强)抗菌剂的抗菌作用。

抗菌剂可以占组合物重量的约 0.001% - 约 5%，典型地为 0.01% - 2%，优选 0.01% - 1.5%。该含量可以选择以提供所需的抗菌活性水平，如果需要的话可以被调节。优选的抗菌剂是 2-羟基-4, 2', 4'-三氯二苯基醚(DP300)。其他抗菌剂在下面列出。可以使用本领域技术人员已知的许多抗菌剂和例如，US3835057 和 US4714563 中披露的抗菌剂。二者在此前被引用作为参考。

#### 15 抗微生物剂

本发明可以使用的适当的抗菌剂包括：

2-羟基-4, 2', 4'-三氯二苯基醚(DP300)；

2, 6-二甲基-4-羟基氯苯(PCMX)；

3, 4, 4'-三氯对称二苯脲(TIC)；

20 3-三氯甲基-4, 4'-二氯对称二苯脲(TFC)；

2, 2'-二羟基-3, 3', 5, 5', 6, 6'-六氯二苯基甲烷；

2, 2'-二羟基-3, 3', 5, 5'-四氯二苯基甲烷；

2, 2'-二羟基-3, 3'-二溴-5, 5'-二氯二苯基甲烷；

2-羟基-4, 4'-二氯二苯基醚；

25 2-羟基-3, 5', 4-三溴二苯基醚；和

1-羟基-4-甲基-6-(2, 4, 4-三甲基戊基)-2(1H)

-吡啶酮(Octopirox)。

其他适当的材料包括：

氯苄烷铵；

30 氯化苄甲乙氧铵；

苯酚；

Cloflucarbon ( Irgasan CF3; 4,4' - 二氯 - 3 - ( 三氟甲基 ) 对称二苯脲 ) ;

Chlorhexidine ( CHX ; 1 , 6 - 二 ( 4' - 氯苯基 - 二胍基 ) 己烷 ) ;

5 甲苯基酸 ;

Hexetidine ( 5 - 氨基 - 1 , 3 - 二 ( 2 - 乙基己基 ) - 5 - 甲基六氢嘧啶 ) ;

碘递体 ;

甲基氯化苄甲乙氧铵 ;

10 聚乙烯吡咯烷酮 - 碘 ( Povidone-iodine ) ;

二硫化四甲基秋兰姆 ( TMTD ; Thiram ) ; 和

三溴化的 N - 水杨酰苯胺。

除了温和的表面活性剂化合物, pH 缓冲化合物, 水和选择性地( 如果在一种实施方案中被要求 ), 抗微生物剂之外, 液体皮肤洗涤组合物可以含有任选组分。

15 任选组分包括有机溶剂, 如乙醇; 增稠剂, 如羧甲基纤维素, 硅酸铝镁, 羟乙基纤维素, 甲基纤维素或水溶乙烯基聚合物(carbopol); 香料; 螯合剂, 如数量为 0.01% - 1%, 优选 0.01% - 0.05 % ( 重量 ) 的乙二胺四乙酸 ( EDTA ) 四钠盐, EHDP 或混合物; 着色剂; 遮光剂; 20 和珠光剂如硬脂酸锌, 硬脂酸镁, TiO<sub>2</sub>, EGMS ( 乙二醇单硬脂酸酯 ) 或 Lytron 621 ( 苯乙烯/丙烯酸酯共聚物 ); 所有这些用于改善产品的外观或化妆品性质。

下列防腐剂也可以用于本发明的液体皮肤洗涤剂中:

液体皮肤洗涤剂防腐剂

25

防腐剂	化学名称
Bronopol	2 - 溴 - 2 - 硝基丙 - 1 , 3 - 二醇
Dowicil 200	1 - ( 3 - 氯烯丙基 ) - 3 , 5 , 7 - 三氮杂 - 1 - 氮鎓金刚烷 - 氯化物的顺式异构体或 Quaternium 15
Glycacil	丁基氨基甲酸 3 - 碘 - 2 - 丙炔基酯

Glydant XL 1000	DMDM 乙内酰脲或二羟甲基二甲基乙内酰脲
Glydant Plus	DMDM 乙内酰脲或丁基氨基甲酸 3 - 碘 - 2 - 丙炔基酯
甲醛	甲醛
Germall 11	N - (羟甲基) - N - (1, 3 - 二羟甲基 - 2, 5 - 二氧代 - 4 - 咪唑烷基) - N' - (羟甲基) 脲或二唑烷基脲
Germall 115	N, N' - 亚甲基 - 二 - [N' - 1 - (羟甲基) - 2, 5 - 二氧代 - 4 - 咪唑烷基]脲或咪唑烷基脲
戊二醛	戊二醛
Kathon CG	5 - 氯 - 2 - 甲基 - 4 - 异噻唑啉 - 3 - 酮和 2 - 甲基 - 4 - 异噻唑啉 - 3 - 酮的混合物或甲基、氯甲基异噻唑啉酮和甲基异噻唑啉酮的混合物
对羟基苯甲酸酯	对羟基苯甲酸甲酯, 和对羟基苯甲酸乙酯, 对羟基苯甲酸丙酯和对羟基苯甲酸丁酯或对羟基苯甲酸的其他酯
苯氧基乙醇	2 - 苯氧基乙醇
水杨酸	水杨酸或邻羟基苯甲酸
山梨酸	山梨酸, 山梨酸钾

椰子酰基单 - 或二乙醇酰胺作为促泡剂, 使用强电离盐如氯化钠和硫酸钠是有利的。

5 如果适当的话, 以约 0.01 % (重量) 或更高的量使用抗氧化剂如, 例如, 丁基化羟基甲苯 (BHT) 是有利的。

可以使用的阳离子调节剂(conditioner)包括 Quatrisoft LM-200 (Polyquaternium - 24); 聚乙二醇如

Polyox	WSR-205	PEG 14M,
	WSR-N-60K	PEG 45M,或
	WSR-N-750	PEG 7M;和

Merquat plus 3330 - polyquaternium 39 .

可以使用的增稠剂包括 Americoll Polymer HN 1500 ( Nonoxynyl Hydroethyl Cellulose ) ; Glucan DOE 120 ( PEG 120 Methyl Glucose Diolate ) .

除非另有说明, 本说明书、实施例和权利要求中的百分比是重量百分比。

本发明通过下列非限定实施例说明。

#### 附图

- 附图 1 显示加入己酸的杀菌活性作用。
- 附图 2 显示含有 2 % (重量) 不同链长脂肪酸的液体洗涤制剂的杀菌活性。
- 附图 3 显示液体洗涤制剂的己酸浓度对杀菌活性的作用。
- 附图 4 显示有和没有 2 % (重量) 己酸的实施例 1 的液体洗涤制剂的 pH 对杀菌活性的作用。
- 附图 5 显示 2%(重量)己酸对一系列市售的皮肤洗涤产品杀菌活性的作用。
- 附图 6 显示 2 % (重量)脂肪酸对实施例 1 的液体洗涤制剂的泡沫高度的作用

10

#### 实施例

使用体外杀菌试验测量下列实施例中的抗微生物活性。试验方法在下面列出:

#### 体外杀菌试验

- 15 使用体外杀菌试验测定在短接触时间内产品对金色葡萄球菌 ATCC # 6538 的杀菌作用。将 1 毫升细菌 (约  $10^8$  细胞) 在液体皮肤洗涤组合物的 1 % 溶液中暴露 1 分钟。将样品加入水中, 混合, 进一步在 0.1 % 蛋白胨中稀释。将适当稀释的两份样品放到平皿中的中性

介质上。此外，将细菌培养物放到平皿中以测定接种的微生物的实际数目。将平皿在 34 °C 温育 48 小时并计数。将数量范围在 30 - 300 的平皿的稀释体的 CFU/ml（每毫升的菌落形成单位）一起平均得到最终的 CFU/ml。

5 结果可以用 CFU/ml 的对数表示。培养物对照物指示接种的细菌的实际数量而水对照物反映没有产品存在下再生的微生物的数量。数目越小，杀菌的溶液越有效。

在该试验中，取样误差大约在 0.5 对数左右，因此产品之间 0.5 对数的差别不明显。因此，数据应看作变化趋势而不是绝对数值。

10

### 实施例 1

本实施例用于测试 2% 己酸在 (1) 水中的效果；如下面给出的成品液体皮肤洗涤制剂含有或不含 Triclosan (DP300)。结果列于附图 1 中。

15 使用的制剂如下：

成分	% (重量)
酰基羟基乙磺酸盐	1 - 15
非酰基羟基乙磺酸盐阴离子 (SLES) *	1 - 15
两性表面活性剂**	5 - 15
pH 缓冲化合物 (己酸)	1 - 5
螯合剂 (EDTA 或 EHDP)	0.01 - 0.1
增湿剂 (例如阳离子聚合物)	0.05 - 3.0
标准添加剂 (例如, 染料, 香料)	0 - 10
水	平衡量

\* 月桂基醚硫酸钠

\*\* 椰子酰胺基丙基甜菜碱 (cocoamidopropyl betaine)

20 如附图 1 所示，己酸增加含有或不含 Triclosan 的成品制剂的抗微生物活性。

## 实施例 2

### 玉米醇溶蛋白增溶试验

#### 体外“温和”试验/评价温和性

人们通常认为表面活性剂是刺激性的，因为它们渗入角质层然后与表皮内层细胞反应。

传统的经皮吸收研究已经集中在测量化学品通过角质层的扩散。

我们通过使用体外试验已经得到本发明组合物的温和性的信息，这种体外试验已经被证明与体外试验密切相关。

Gotte 在 Proc. Int. Cong. Surface Active Subs., 4th Brussels(1964), 3, 83 - 90 和 Schwinger 在 Kolloid - Z.Z.Poly.,(1969), 233, 898 中已经表明溶液化玉米醇溶蛋白的能力与刺激性能密切相关，这是一种不溶的玉米蛋白。

具体而言，玉米醇溶蛋白溶液化越大，组合物的刺激性越大。

为了测试刺激性，将 1% (活性成分重量百分比) 的表面活性剂溶液 (30 毫升) 加入 1.5g 玉米醇溶蛋白中并在室温搅拌 1 小时。通过离心收集剩余的玉米醇溶蛋白并在真空干燥至衡重。将起始和剩余物重量的差值用于计算溶解的玉米醇溶蛋白百分数。

某些皮肤洗涤制剂的玉米醇溶蛋白溶解值与皂的一般比较在下面列出：

20

皂 (Ivory®)	82.4%
Dove® 美观棒 (beauty bar)	55.0%
液体 Lever 2000®	41.9%

使用玉米醇溶蛋白溶解试验，本发明的制剂都显示出玉米醇溶蛋白溶液化百分数远低于皂的百分数。具体而言，实施例 1 的组合物的溶解度约为 28%。当使用辛酸时，溶解度约为 31%。

25

## 实施例 3

为了观察到本发明化合物的链长在抗菌效果上的作用，本申请人在实施例 1 的液体洗涤制剂中用各种饱和或不饱和 C<sub>2</sub> - C<sub>20</sub> 脂肪酸进行试验以测定它们的作用。结果列于附图 2 中。

从附图 2 中可以看到，链长较短导致增强抗菌作用。CFU 表示菌落形成单位，CFU/ml 减小等于抗菌作用更大。

#### 实施例 4

将己酸以不同浓度加入实施例 1 的液体洗涤制剂中以测定浓度对抗菌效果的作用。结果列于附图 3 中。

10 如附图 3 中所示，在浓度低至 0.5 % 时看到效果。

#### 实施例 5

为了测定 pH 作用，在不同 pH 范围将己酸加入实施例 1 的制剂中。用 1N 盐酸或氢氧化钠调节实施例 1 的液体洗涤制剂的 pH 值。

15 如附图 4 中所示，当 pH 低于 5 时抗菌作用明显增强。

#### 实施例 6

该实施例测定己酸在市售的组合物中的作用。其结果列于附图 5 中。组合物 1 是实施例 1 的组合物。

20 附图 5 中市售的组合物的估算组成或成分列表在下面列出：

组合物 2	估算的重量百分比
sodium laurel sulfate	4.5
氯化钠	2.0
Quaternium - 15	1.7
共水解胶原蛋白钾	1.7
月桂基聚葡萄糖	1.6
椰子酰胺(Cocoamide)MEA	0.4
Triclosan	0.24
水	86.0

#### 组合物 3 (估计的成分列表)

Triclosan

水

C<sub>14</sub> - C<sub>16</sub> 烯属磺酸钠

月桂酰胺 DEA

水解丝蛋白

椰子酰胺基丙基甜菜碱

Polyquaternium - 7

芦荟

甘油

EDTA

氯化钠

乙内酰脲

染料和香料

组合物 4 (估计成分)

估计重量百分比

月桂基硫酸铵	6.6
Sodium Laureth Sulfate	5.2
月桂酰胺 DEA	3.5
甘油	1.5
异硬脂酸酰胺基丙基吗啉乳酸盐	0.6
柠檬酸	0.2
蓖麻酸酰胺基 MEA 磺基琥珀酸二钠	0.1
Triclosan	0.2
水	80.9
染料, EDTA, 乙内酰脲	

实施例 5a (估计的成分)

氯二甲苯酚 (Chloroxylenol)

水

C<sub>14</sub> - C<sub>16</sub> 烯属磺酸钠

月桂基硫酸铵  
亚油酸酰胺 DEA  
椰子酰胺 DEA  
椰子酰胺基丙基甜菜碱  
氯化钠  
甘油  
香料  
EDTA 二钠  
柠檬酸  
PEG - 45M  
甲基氯代异噻唑啉酮  
甲基异噻唑啉酮  
染料

实施例 5b (估计的成分)  
氯二甲苯酚 (Chloroxylenol)  
水  
C<sub>14</sub> - C<sub>16</sub> 烯属磺酸钠  
月桂酰胺 DEA  
丝肽  
水解丝蛋白  
椰子酰胺基丙基甜菜碱  
聚 - Quaternium-7  
芦荟 Vera Gel  
甘油  
EDTA 四钠  
氯化钠  
DMDM - 乙内酰脲  
柠檬酸  
香料  
染料

实施例 5c (主要成分列表)

水

丙二醇

羟乙磺酸钠

烷基苯磺酸钠

Sodium Laureth Sulfate

椰子基羟乙磺酸钠

牛脂/椰子钠皂

对羟基苯甲酸甲酯

对羟基苯甲酸丙酯

EDTA, EHDP

脂肪酸

磺基琥珀酸盐

实施例 5d (估计的成分)

估计的重量百分比

Sodium Laureth Sulfate

6.8

月桂基硫酸钠

5.0

月桂酰胺 DEA

2.2

硫酸钠

2.6

椰子酰胺基丙基甜菜碱

1.8

氯化钠

0.6

苯乙烯/丙烯酸酯共聚物

0.8

水

79.9

杂项 ( Octoxyne - 9 ,  
DMDM 乙内酰脲, EDTA 四  
钠, 柠檬酸)

5 从附图可以看到, 不管杀菌剂存在与否, 己酸在各种不同的组合物中起作用。

### 实施例 7

为了确定本发明缓冲化合物是否对泡沫高度具有负面作用，将实施例 1 组合物用各种脂肪酸试验。泡沫高度通过在 ASTM D1173 - 53 中描述的方法测量，其被本申请引用作为参考。具体而言，1% 液体皮肤洗涤制剂的发泡能力向在 ASTM D1173 - 53 中所说明的那样，5 通过将 200 毫升来自 Miles 移液管的溶液滴加到 50 毫升在玻璃圆筒内的溶液中测量。1 分钟后在 25 °C 读取泡沫高度。如附图 6 中所示，泡沫的高度几乎保持不变。

### 10 实施例 8

本发明的缓冲化合物也用于下列制剂中。

制剂 A	
组分	重量百分数
羟乙磺酸钠	3 - 5
链烯基苯磺酸钠	1 - 3
Sodium Laureth Sulfate	3 - 5
椰子基羟乙磺酸钠	8 - 12
牛脂/椰子钠皂(Sodium Tallow/Coconut Soap)	1 - 3
防腐剂(例如, 对羟基苯甲酸甲酯)	0.1 - 0.5
螯合剂	0.01 - 0.05
脂肪酸(例如硬脂酸)	7 - 10
磺基琥珀酸盐	3 - 5
水 + 微量物	平衡量

制剂 B	
组分	重量百分数
椰子基羟乙磺酸钠	5 - 8
椰子酰胺基丙基甜菜碱	5 - 8
磺基琥珀酸盐	2 - 5

脂肪酸	6 - 9
羟乙磺酸钠	1 - 3
硅氧烷乳状液	3 - 7
螯合剂	0.01 - 0.05
水 + 微量物	平衡量

# 说明书附图

图 1

□ 没有己酸存在

▨ 存在2%己酸

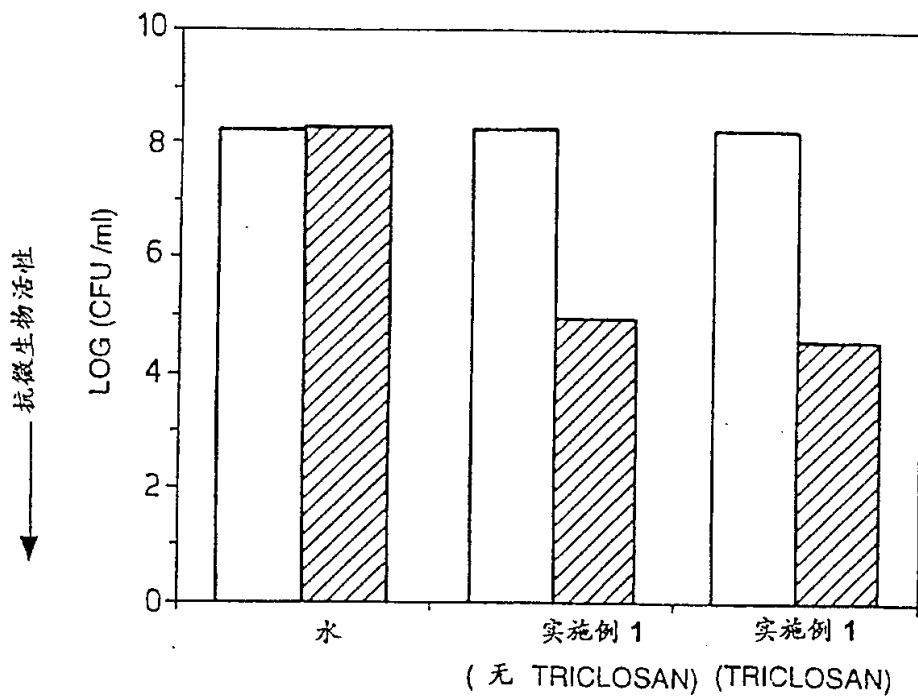


图 2

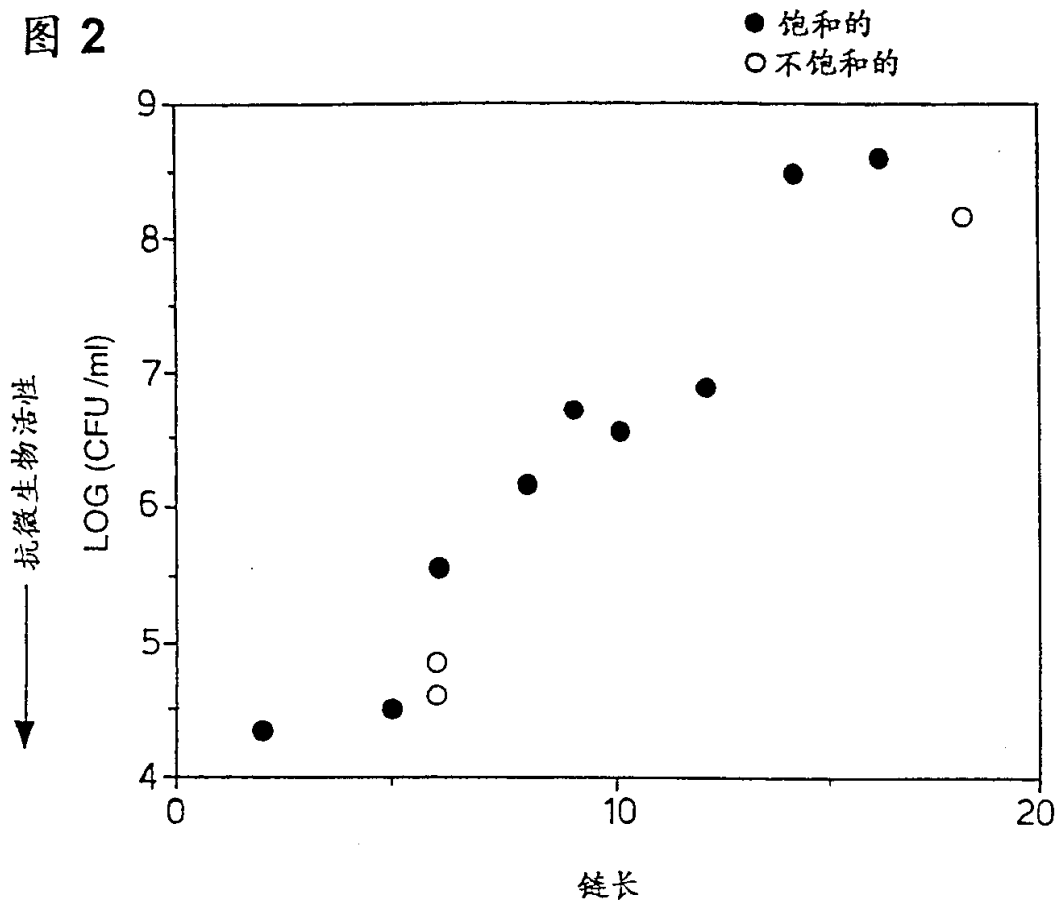
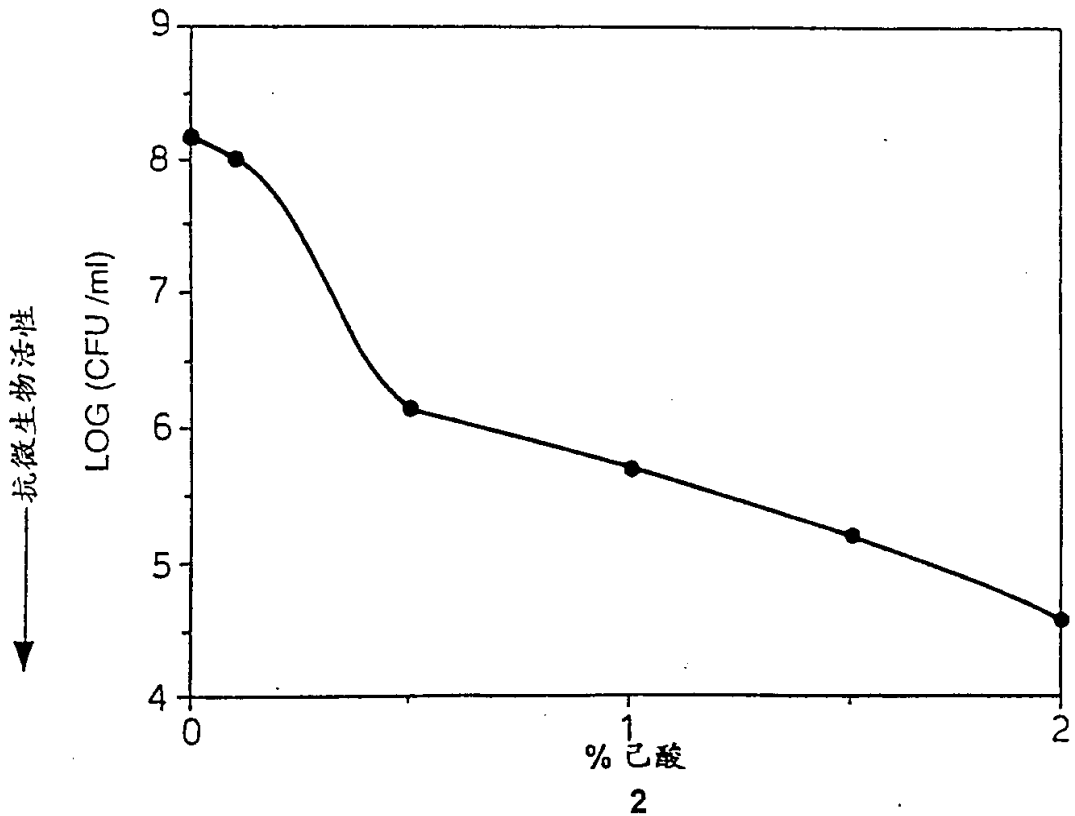


图 3



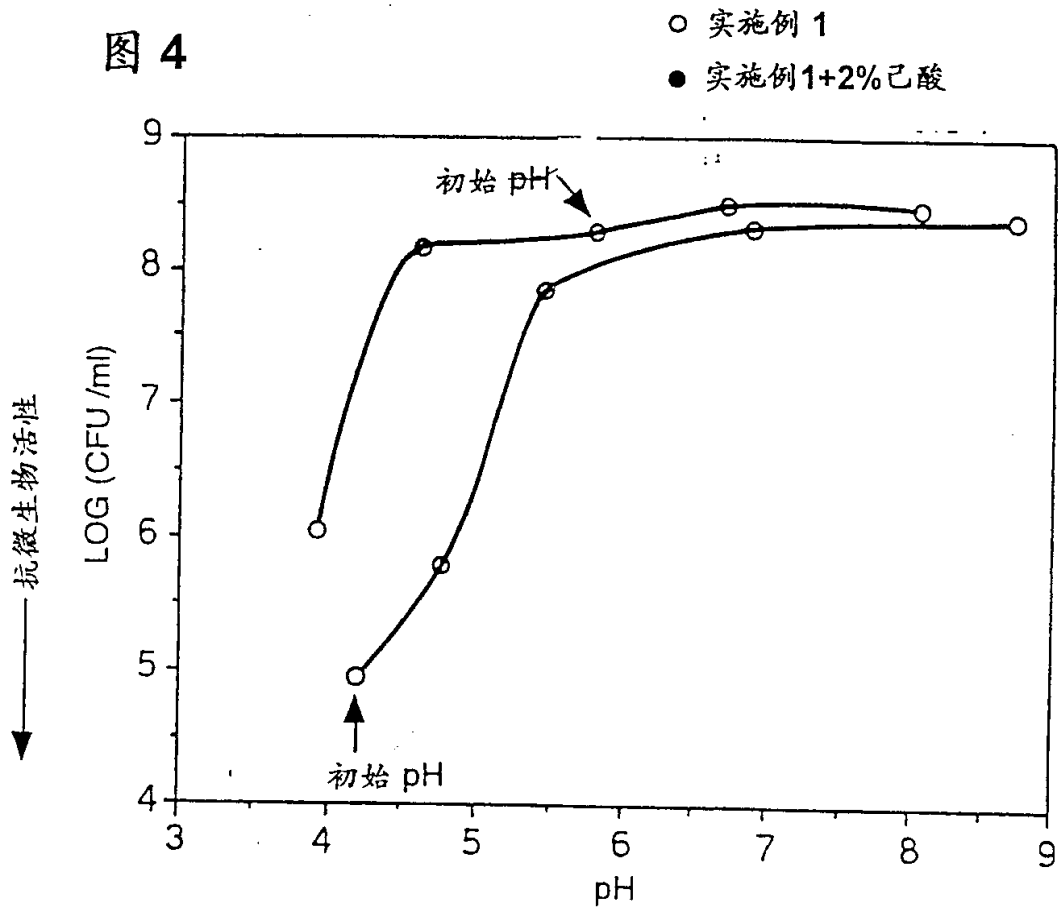


图 6

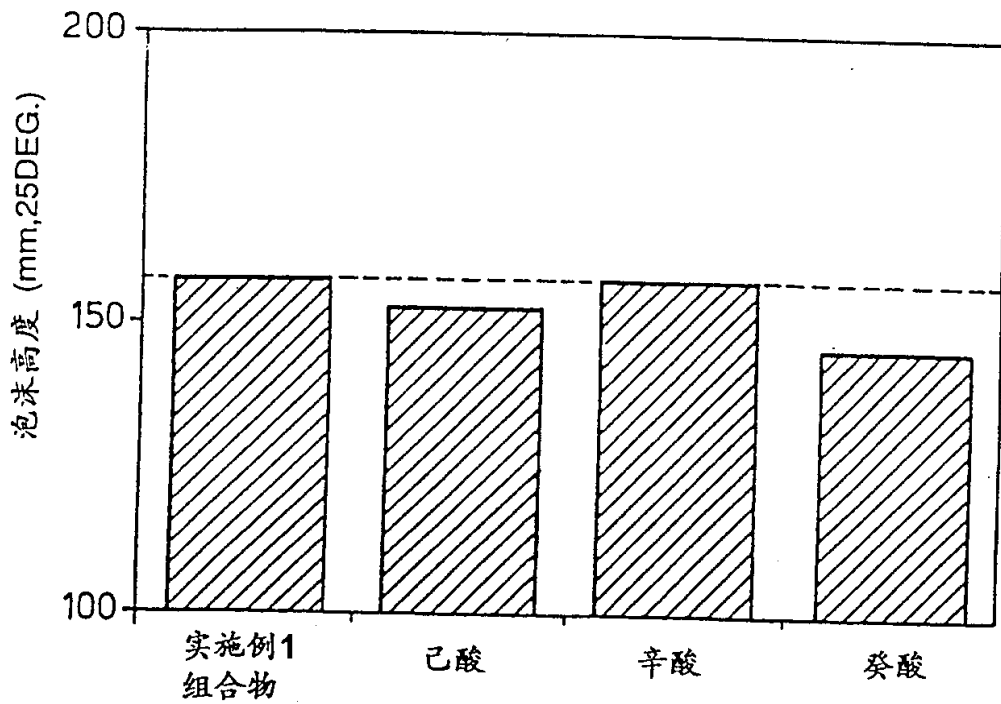


图5

