(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107683145 A
(43)申请公布日 2018.02.09

(21)申请号 201680031363.9

(22)申请日 2016.05.26

(30)优先权数据
62/167,994 2015.05.29 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2017.11.29

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2016/034368 2016.05.26

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2016/196205 EN 2016.12.08

(71)申请人 强生消费者公司
地址 美国新泽西州

(72)发明人 J·巴拉匝 R·姆尼兹

(74)专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司 31100
代理人 余颖 张静

(51)Int.Cl.
A61K 47/14(2006.01)
A61K 47/02(2006.01)
A61K 45/06(2006.01)
A61K 47/34(2017.01)
A61K 47/46(2006.01)
A61P 1/04(2006.01)
A61P 1/00(2006.01)
A61P 1/14(2006.01)

权利要求书1页 说明书7页

(54)发明名称

具有高抗微生物能力的有机柑橘类提取物作为液体、乳液、悬浮液、霜膏和抗酸剂中的防腐剂体系的用途

(57)摘要

本发明公开了含有柑橘类提取物的液体抗酸剂组合物。该液体抗酸剂组合物具有对微生物攻击的优异抗性。

CN 107683145 A

1.一种液体抗酸剂组合物,包含处于水性媒介物中的以下物质:

a)抗酸剂;

b)柑橘类提取物;以及

c)任选地,一种或多种其它药学上可接受的赋形剂。

2.根据权利要求1所述的液体抗酸剂组合物,其中所述抗酸剂选自氢氧化铝、氢氧化钙、氢氧化镁、碳酸氢钠和氧化镁。

3.根据权利要求1所述的液体抗酸剂组合物,其中所述组合物的pH为约7至约9。

4.根据权利要求2所述的液体抗酸剂组合物,其中所述抗酸剂为氢氧化镁。

5.根据权利要求2所述的液体抗酸剂组合物,其中所述抗酸剂为氢氧化铝。

6.一种用于中和人类或低级动物的过多胃酸的方法,包括向所述人类或低级动物以口服方式施用有效量的根据权利要求1所述的液体抗酸剂组合物。

7.一种用于治疗人类或低级动物的肠胃失调的方法,包括向所述人类或低等动物施用有效量的根据权利要求1所述的液体抗酸剂组合物。

8.根据权利要求7所述的方法,其中所述肠胃失调选自酸性消化不良、烧心、食滞、酸胃、反流性食管炎、裂孔疝和气胀症。

9.根据权利要求1所述的液体抗酸剂组合物,还包含选自下列的防腐剂:尼泊金丁酯、尼泊金甲酯和尼泊金丙酯。

10.根据权利要求1所述的液体抗酸剂组合物,还包含药学上有效量的组胺H2受体拮抗剂。

11.根据权利要求10所述的液体抗酸剂组合物,其中所述组胺H2受体拮抗剂选自西米替丁、雷尼替丁、尼扎替丁和法莫替丁。

12.根据权利要求1所述的液体抗酸剂组合物,还包含山梨醇。

13.根据权利要求1所述的液体抗酸剂组合物,还包含西甲硅油。

具有高抗微生物能力的有机柑橘类提取物作为液体、乳液、悬浮液、霜膏和抗酸剂中的防腐剂体系的用途

[0001] 本申请要求2015年5月29日提交的美国临时申请序列号62/167,994权益的优先权，其内容据此全文以引用方式并入。

背景技术

技术领域

[0002] 本发明涉及液体抗酸剂组合物及其制备方法。更具体地，本发明涉及含有柑橘类提取物的液体抗酸剂组合物。该组合物对微生物污染具有增强的抗性。相关领域描述

[0003] 抗酸剂广泛用于治疗各种肠胃失调诸如消化道溃疡和胃炎。抗酸剂还用于缓解酸性消化不良、烧心、食滞、酸胃、反流性食管炎等。抗酸剂的临床用途是基于其中和胃酸并且提高胃分泌物pH的能力。尽管抗酸剂不中和所有胃酸，但是将胃内pH从1.3提高至2.3中和了90％的胃酸，并且将胃内pH提高至3.3中和了99％的胃酸。为了最佳地治愈消化道溃疡，大多数临床医生认为胃内pH应保持在约3至3.5。因此，希望抗酸剂具有高的酸中和能力和快速的胃酸中和速率的特征。

[0004] 现今使用的抗酸剂由多种无机盐制成，诸如碳酸钙、碳酸氢钠、镁盐和铝盐。氢氧化镁和氢氧化铝是最有效的镁化合物和铝化合物，通常结合地使用。此外，还采用氧化镁、碳酸镁、磷酸铝、水化铝酸镁和三硅酸镁。

[0005] 抗酸剂以液体悬浮液形式以及以固体剂型例如片剂和粉末可用。一般来讲，因为液体悬浮液更快速和有效地溶解并且具有与胃酸反应以及中和的更强能力，所以液体悬浮液是优选的。

[0006] 液体抗酸剂组合物的一个问题是，由于抗酸剂活性物质的味道差和通常添加的防腐剂的苦味，患者的顺从性不足。另一个问题是液体抗酸剂组合物通常易受微生物污染影响的事实。“Microbiological Stability of Oral Dosage Forms,Problems with Liquid Antacids”,S.T.P.Pharma,1(8)720-726(1985)。保持水基溶液的适当pH有助于控制溶液中的微生物生长。一般来讲，相比于中性溶液(约pH 6至9)，酸性溶液(低于约pH 4.5)或碱性溶液(超过约pH 9.5)较不利于微生物生长。“Preservative-Free and Self-Preserving Cosmetics and Drugs”,J.J.Kabara和D.S.Orth编辑，第245至246页(1996)。尽管在大多数情况下，微生物生长可用防腐剂限制，但是成品的pH可影响防腐剂的劣化。本发明的另一个优点是避免了一些风味剂和尼泊金之间的相互作用。

[0007] 山梨酸盐如山梨酸钾或山梨酸钙通常用作液体药学产品中的防腐剂。山梨酸钾和山梨酸钙微溶于水，并且在低于其pKa值的pH(例如小于约5的pH)下更易溶。抗酸剂液体具有高得多的pH(大于约7.0)。山梨酸盐较难溶于抗酸剂制剂中，并且因此对于用作防腐剂，具有较差效果。需要在液体制剂中在高pH水平下正常且有效的防腐剂。

[0008] 尽管对羟基苯甲酸的烷基酯(即，尼泊金，例如尼泊金丁酯、尼泊金甲酯和尼泊金丙酯)经常用作防腐剂，但是它们随时间推移而劣化，并且此劣化过程随着pH的提高而指数

级地增加。“A Comparative Study of the Effectiveness of Preservatives in Twelve Antacid Suspensions”Drug Development and Industrial Pharmacy,13(8),1429-1446(1987)。因此,为了在具有碱性pH的产品的整个储存寿命中实现足够的防腐剂含量水平,必须添加较高含量水平的防腐剂。另选地,在一些情况下,可采用各种尼泊金诸如尼泊金甲酯、尼泊金丙酯和尼泊金丁酯的组合以减轻任一种尼泊金的劣化;这可进一步影响产品的味道。这可影响成品的味道。

[0009] 已知尼泊金在碱性pH环境诸如中和胃酸需要的那些下经历水解。尼泊金的水解产生酚,其被认为对人体健康有危害。作为回应,消费者已经要求消费品公司从其产品中除去或在产品中限制尼泊金。

[0010] 另外,已知尼泊金随时间推移而吸附到塑料容器上并且与塑料容器键合,这可导致配方中的损失和作为防腐剂的效果的潜在损失。

[0011] 在一些情况下,一些消费者对抗酸剂产品的实际使用可有助于配方中和包装表面上的微生物增殖。已知消费者和患者利用封装为直接给药装置的抗酸剂瓶,而不使用注射器或量杯。这种类型的行为可加速微生物的生长,因而强调对有效防腐体系的需要。

[0012] 因此,需要用于液体抗酸剂组合物的防腐剂体系,该防腐剂体系在产品的储存寿命中有效地抑制微生物污染,而不会不利地影响成品的味道。

[0013] 授予McNeil-PPC,Inc.的美国专利5,455,050公开了在碳酸钙/镁盐抗酸剂悬浮液中使用缓冲剂诸如柠檬酸和酒石酸来降低pH以抑制防腐剂的劣化。

[0014] 授予Proctor&Gamble Company的美国专利5,498,426公开了包含碱土金属碳酸盐例如碳酸钙、碱金属磷酸盐例如磷酸钾和碱金属碳酸氢盐例如碳酸氢钾的液体抗酸剂组合物。

[0015] 授予McLean的美国专利5,496,567公开了具有缓冲特性的包含碳酸钙($CaCO_3$)和氧化镁(MgO;氧化镁)或氢氧化镁($Mg(OH)_2$)的液体药物组合物。

[0016] 授予McNeil PPC-Inc.的美国专利5,874,112公开了由水性胶态氢氧化铝凝胶形成的半透明抗酸剂组合物,其中氢氧化铝的平均粒度小于约0.5微米。

[0017] 授予McNeil-PPC,Inc.的美国专利5,914,135公开了含有一种或多种保持pH大于9.0的pH调节剂的碳酸钙液体抗酸剂组合物。

[0018] 授予McNeil-PPC,Inc.的美国专利5,976,578公开了含有三酯或二酯缓冲剂诸如甘油三乙酸酯的液体抗酸剂组合物。

[0019] 授予Rhone Poulenc的加拿大专利CA2179682公开了含有抗酸剂活性物质、糖或糖醇和药学上无害性溶剂的抗酸剂组合物。

[0020] 授予Warner Lambert的国际申请WO9510290公开了含有碳酸钙、柠檬酸钙或柠檬酸镁和/或磷酸钙的双重或三重组合的抗酸剂组合物。

发明内容

[0021] 本发明涉及含有对微生物污染具有优异抗性的柑橘类提取物的液体抗酸剂组合物。

[0022] 柑橘类提取物可与其它防腐剂结合以便改善抗微生物的效果测试。在一个实施方案中,可将木糖醇添加到悬浮液中以防止在制备期间或在最终瓶式封装制剂中形成生物

膜。在一个实施方案中，将木糖醇和柑橘类提取物结合以形成在本发明的液体中的防腐剂体系。在一个实施方案中，以按组合物的重量计约0.05％至约5％，例如按组合物的重量计约0.2％至约1.5％添加木糖醇。

[0023] 在一个实施方案中，柑橘类提取物可与尼泊金防腐剂结合，与不含柑橘类提取物的配方相比，这允许使用更低含量水平的尼泊金。

[0024] 已知木糖醇和山梨醇的组合降低细菌代谢，并且因此降低细菌发育。已知木糖醇具有良好抗链球菌(Streptococci)活性。由于木糖醇的抗变异链球菌(S.mutans)和生物膜形成的活性，木糖醇已用于口腔护理产品中。

[0025] 还可采用改善抗酸剂组合物的风味和/或味道且/或增强抗微生物活性的赋形剂。

[0026] 将潜在防腐剂的最大、中等和最小浓度分别与其它药物赋形剂结合并进行评估。含有柑橘类提取物的抗酸剂组合物被确定具有优异的特性。

[0027] 如果需要pH调整，则酸诸如柠檬酸可用在制剂中。如果使用，则酸不应影响抗酸剂的作用机制或所提出防腐剂的效果。根据实施方案，悬浮液的pH为约7至9。

[0028] 本发明的液体抗酸剂组合物具有包括例如以下项的优点：

[0029] (1)该组合物在碱性pH环境中保持抗微生物活性；

[0030] (2)该组合物的组分在整个储存寿命内不经历水解；

[0031] (3)该组合物通过根据USP标准的挑战性测试；

[0032] (4)该组合物含有有助于体系的微生物学完整性为天然产物的天然组分；

[0033] (5)该组合物有效地抗革兰氏阳性和阴性细菌、酵母以及霉菌；

[0034] (6)一些组分为GRAS(一般被认为是安全的-21C.F.R.§170.30)；以及

[0035] (7)一些组分由美国食品及药物管理局认证为安全摄取的原料。

[0036] 在消费产品中采用柑橘类提取物是已知的，例如授予Jones的WO1998014200公开了使用衍生自柑橘类植物的材料来产生或保持体重减轻。

[0037] 授予Ancile Pharmaceuticals,Inc.的WO2001045725公开了使用包括柑橘类提取物的植物提取物来治疗炎性肠病。

[0038] 授予Sorbent Technologies,Inc.的US20100323043公开了含有水、乙醇、柑橘类提取物和表面活性剂的抗微生物组合物及其清洁和/或保护物体表面的用途。

[0039] 授予Nestec S.A.的美国专利8,859,018公开了抗微生物精油在食品和饮料组合物中的用途。

[0040] 授予Bertoli的WO2014060990公开了用于制备用于食品工业的防腐剂的方法。

[0041] 授予Sorbent Technologies,Inc.的美国公布申请20120100231和20100323043公开了抗微生物(例如，杀霉菌剂、杀真菌剂、杀细菌剂和杀病毒剂)组合物及其涂布各种表面以提供持久抗微生物和抗病毒效应的用途。

[0042] 授予BioEnvelop Agro Inc.的美国公布申请20060216246公开了在牙科规程诸如牙齿增白期间使用含有食品级成分的水性口腔凝胶以保护或隔离口腔软组织，或牙齿。

[0043] 授予纽约市哥伦比亚大学(Columbia University in the City of New York)受托人的美国公布申请20140322147公开了与苄醇和一种或多种附加试剂结合的柑橘类提取物诸如来自Biosecur®的440D Foodgard®作为用于个人护理产品、食品、饮料的天然防腐剂以及作为局部或表面消毒剂的用途，该附加试剂选自月桂酰精氨酸酯/甘油月桂酸酯和

精油或其成分诸如高良姜油、百里香油、百里酚、肉桂叶油、肉桂皮油、柠檬草油、橙油、松油、香柏油、咖喱叶油和迷迭香油。

[0044] 本文引用的所有专利申请、专利以及其它出版物均全文以引用方式并入。

[0045] 仍然需要保存抗酸剂液体组合物的方法，该方法还将产生具有令人愉快味道的产品。

具体实施方式

[0046] 本发明涉及含有防腐剂体系的抗酸剂组合物，当在其整个储存寿命中经受挑战性测试时，该防腐剂体系不分解。

[0047] 本发明具体地涉及包含有效量的抗酸剂、柑橘类提取物和任选的一种或多种其它药学上可接受的赋形剂的液体抗酸剂组合物。优选地，制剂含有氢氧化铝、氢氧化镁和/或碳酸钙。在其它实施方案中，制剂可包括碳酸氢钠和/或氧化镁。优选地，制剂含有20-50mg/5ml的氢氧化物和5-40mg/5ml抗酸剂的消泡剂和柑橘类提取物。

[0048] 根据本发明可使用的柑橘类提取物为柑橘类水果(酸橙(C.aurantium amara,CAS 72968-50-4)、柑橘(creticulata,CAS 84929-38-4)和橙子(csinensis,CAS 8028-48-6))的水溶性提取物。使用柠檬水果的组合制造含有抗坏血酸、甘油、蛋白质和多酚的最终产品。用于制造柑橘类提取物的所有成分出于其预期用途均为食品级且一般认为安全(GRAS)。

[0049] 类黄酮(或生物类黄酮)(来自拉丁文“flavus”，其含义为黄色，类黄酮天然的颜色)为一类植物次生代谢物。在化学上，类黄酮具有由两个苯环(A和B)和杂环(C)组成的15-碳骨架的通式结构。

[0050] 类黄酮已被示出在体外研究中具有宽泛的生物和药理活性。示例包括抗过敏活性、抗炎活性、抗氧化活性、抗微生物(抗菌、抗真菌和抗病毒)活性、抗癌活性和抗痴疾活性。

[0051] 在莱纳斯·鲍林研究所(Linus Pauling Institute)和欧洲食品安全局(European Food Safety Authority)的研究表明，类黄酮在人体中吸收不良(小于5%)，其中所吸收的大部分被迅速代谢和排泄掉。

[0052] 柑橘类类黄酮包括橙皮素(黄烷酮橙皮素的配糖)、橼皮素、芦丁(黄酮醇橼皮素的两种配糖)和黄酮红橘素。

[0053] 类黄酮可用作直接抗氧化剂和自由基清除剂，并且具有调节酶活性和抑制细胞增殖的能力。在植物中，类黄酮显现对入侵病原体，包括细菌、真菌和病毒，起到防御作用。柑橘类水果的皮为类黄酮的丰富来源。柑橘类类黄酮具有广谱生物活性，并且已被记录具有对宽泛围革兰氏阴性细菌的抗菌活性。

[0054] 此外，可按一定量添加pH调节剂以使制剂的pH达到期望含量水平。

[0055] 可例如每天2至4次施用根据本发明的处于单位剂型的组合物。剂量将取决于采用的活性剂、所治疗的病症以及患者的年龄和体重。典型剂量包括约10ml至20ml制剂，其含有经选择以实现期望酸中和效应的抗酸剂的剂量。用于抗酸剂的合适剂量范围为约100mg至约2000mg。可采用每天约5mL到至多约60mL的剂量。60mL＝9600mg氢氧化物。

[0056] 本发明的液体组合物为水性悬浮液，其含有与通常在用于口服的水性悬浮液中发

现的药学上可接受的赋形剂掺混的活性成分。此类赋形剂可为合适悬浮剂，例如丙二醇、藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、黄蓍胶、阿拉伯树胶、黄原胶、刺槐豆胶和纤维素衍生物诸如羧甲基纤维素钠、微晶纤维素、羟乙基纤维素、甲基纤维素或羟丙基甲基纤维素或它们的混合物。还可包括分散剂或润湿剂，诸如脱水山梨糖醇酯或卵磷脂、抗胶凝添加剂、表面改性剂、水性或非水性媒介物诸如山梨醇溶液、乙醇或分馏植物油或溶剂。

[0057] 组合物还可适当地含有调味剂、着色剂和/或甜味剂。合适的风味剂包括水果风味剂、胡椒薄荷、甘草或口香糖风味剂。甜味剂可为例如填充型甜味剂或多元醇(例如，麦芽糖醇、山梨醇)和/或强力甜味剂诸如糖精、天冬甜素或安赛蜜K。

[0058] 可将其它活性剂添加到制剂中。例如，可以以通常用于治疗肠胃功能障碍的剂量添加抗气胀药、止痛药、止泻药、H_2受体拮抗剂(如西米替丁、雷尼替丁、尼扎替丁或法莫替丁)、质子泵抑制剂(诸如奥美拉唑和兰索拉唑)、止痉挛剂或消泡剂(如西甲硅油)以及其它肠胃剂。

[0059] 组胺H2受体拮抗剂是减少酸分泌的试剂，并且在治疗许多胃病上有效。例如通过美国专利5,229,137和国际申请WO9200102已知组胺H2受体拮抗剂和抗酸剂的共同施用。典型制剂每剂量单位(例如，每5ml)可含有约100mg至约400mg西米替丁，或50mg至约150mg雷尼替丁，或10mg至40mg法莫替丁。通常，组胺H2受体拮抗剂采用为游离碱，或采用为以生理上可接受的盐的形式，诸如在雷尼替丁的情况下的盐酸盐。

[0060] 消旋卡多曲、右卡多曲和依卡多曲是充当脑啡肽酶抑制剂的止泻药。典型制剂可含有约10mg至约200mg的消旋卡多曲、右卡多曲和/或依卡多曲。

[0061] 本发明的液体抗酸剂组合物可根据药物工业中熟知的常规技术制备。因此，例如，如果需要，可将抗酸剂和柑橘类提取物与合适赋形剂掺混并且分散在水性媒介物中。

[0062] 如上所述，在抗酸剂组合物中使用柑橘类提取物提供对微生物生长的优异抗性，而不损害抗酸剂的酸中和能力。另外，因为不需要大量防腐剂诸如尼泊金，所以成品的味道相比于现有技术极大地改善。另外，相比于当前市售抗酸剂悬浮液，产品的预期储存寿命可增加。

[0063] 本发明可通过以下实施例进一步说明，提供该实施例是为了说明而不是限制本发明的范围。

[0064] 实施例1

[0065] 液体抗酸剂组合物

[0066] 液体抗酸剂组合物制备如下：

[0067] 在合适的制备容器诸如清洁的不锈钢容器中，添加并且混合溶剂和所提出的防腐剂。然后，添加并且混合抗酸剂基本成分(氢氧化铝、氢氧化镁)、山梨醇和少量尼泊金。然后，可添加西甲硅油和风味剂，并且搅拌混合物。然后，将该悬浮液进行均质，在指定温度下进行巴氏杀菌并装入瓶中。

[0068] 微生物学标准

[0069] 抗微生物效果测试

[0070] 使用USP标准生物体，根据包括由巴西药典和美国药典建立的那些规程的规程，测试抗酸剂组合物对微生物生长的抗性。

[0071] 根据测试要求，测试结果应满足以下要求：

[0072] (1) USP NF 37-第4类-抗酸剂:对于细菌、酵母和霉菌,在第14天和第28天时,从初始计算的计数起,无计数增加。

[0073] 有机柑橘类提取物

[0074] 对于有机柑橘类提取物的所有三种测试浓度(0.5%、1.0%和1.9%),挑战性测试结果令人满意。未发现甲醛或其它合成防腐剂的痕迹。

[0075] 1)结果

[0076] 在含有所测试柑橘类提取物(0.025%至1.90%)以及柑橘类提取物与木糖醇的组合的所有配方中。

[0077] 2)表12:配方比较

[0078]

当前抗酸剂配方(mg/ml)	
氢氧化铝	80.000
氢氧化镁	80.000
西甲硅油	6.000
染料/着色剂*	0.04-0.06

[0079]

人造风味剂	2.50-3.50
尼泊金甲酯	1.70
尼泊金丙酯	0.30
糖精钠	0.10-0.35
柠檬酸	0.200-0.300
纯化水	q.s.p
山梨醇溶液 70%	45.00-60.00

[0080] (*)如有必要添加的话

[0081]

新的抗酸剂配方(mg/ml)	
氢氧化铝	80.000
氢氧化镁	80.000
西甲硅油	6.000
染料/着色剂*	0.04-0.06
人造风味剂	0.02-0.05
糖精钠/三氯蔗糖	0.01-0.30
柑橘类提取物	0.005–1.900
柠檬酸	0.200-0.300
纯化水	q.s.p
山梨醇溶液 70%	45.00-60.00
尼泊金	0.02-0.009

[0082] (*)如有必要添加的话

[0083] 使用柑橘类提取物准许减少尼泊金浓缩物的使用,并且因而减少合成防腐剂的使用。

[0084] 虽然上文已参考本发明的具体实施方案描述了本发明，但明显的是，在不脱离本文所公开的发明构思的条件下，可作出多种变化、修改和变型。因此，本文旨在涵盖属于所附权利要求书的实质和广义范围内的所有此类变化、修改和变型。

[0085] 参考文献

[0086] 1.MILGROM P.,LY K.A.,ROTHEN M.,Research findings on xylitol and the development of xylitol vehicles to address public health needs,National Center for Biotechnology Information,NIH Public Access,作者手稿,2009年7月可在线获得。

[0087] 2.MÄKINEN K.M.、EVA S.,Effect of Xylitol on some Food-Spoilage Microorganisms,Journal of Food Science,46:950-951,2006。

[0088] 3.SODERLING E.、HIRVONEN A.、KARJALAINEN S.、FONTANA M.、CATT D.、SEPPA L.,The effect of Xylitol on the composition of the oral flora:A Pilot Study,European Journal of Dentistry,第5卷,201年1月,第24-31页。

[0089] 4.AKSOY A、NIZAMI D、KOKSAL F.,In vitro and in vivo antimicrobial effects of mastic chewing gum against Streptococcus mutans and mutans streptococci,Archives of Oral Biology,第51卷第6期,2006年6月,第47-481页。

[0090] 5.CHEMYUNION QUÍMICAL tda.,HEBEATOL:Aditivo multifunctional de origem vegetal。

[0091] 6.CHEMYUNION QUÍMICAL tda.,HEBEATOL:Aditivo multifunctional de origem vegetal“free form”。

[0092] 7.ROWE.C.R.、SHESKEY J.P.、QUINN E.M.,Handbook of Pharmaceutical Excipients,第六版,Pharmaceutical Press,2009,ISBN 978-0-85369-792-3。

[0093] 8.COSTERTON,J.W.、LEWANDOWSKI,Z.、CALDWELL,D.E.、KORBER,D.R.、LAPPIN-SOCOTT,H.M.,Microbial Biofilms.Ann.Rev.Microbiol,第49卷,第711-745页,1995。

[0094] 9.KATSUYAMA M、MASAKO K、ICHIKAWA H等人,A novel method to control the balance of skin microflora.第一部分.Attack on biofilm of Staphylococcus aureus without antibiotics,J Dermatol Sci 2005;38(3):197-205。

[0095] 10.“Safety assessment of esters of p-hydroxybenzoic acid(parabens)”,M.G.Soni、I.G.Carabin、G.A.Burdock,Food and Chemical Toxicology 43(2005)985-1015。

[0096] 11.美国环境保护局(United States Environmental Protection Agency)http://www.epa.gov/airtoxics/hlthef/phenol.html。