

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁶

A01N 47/36

C11D 3/48

//(A01N47/36,
47:10)

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 89100616.8

[45]授权公告日 1999年2月10日

[11]授权公告号 CN 1041989C

[22]申请日 89.2.2 [24]颁证日 98.11.28

[21]申请号 89100616.8

[30]优先权

[32]88.2.3 [33]US[31]151,702

[73]专利权人 伦萨公司

地址 美国新泽西州

[72]发明人 马文·罗森 肯尼斯·J·伊安多里

[56]参考文献

EP0194466 1986. 9. 17 A61K7/00

US3987184 1976. 10. 19 C01B15/02

WO8402058 1984. 6. 7 A01N43/30

审查员 赵喜元

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事
务所

代理人 辛敏忠

权利要求书 2 页 说明书 23 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 协同杀菌组合物

[57]摘要

本发明介绍了一种广谱防腐剂组合物,它包括(a)甲醛给予体和(b)卤代 炔丙化合物;包括这些组合物(特别是个人护洗用品和家庭用品)的处方;抑制微生物生长的方法,它包括将所说的微生物与防腐剂组合物接触。

权 利 要 求 书

1. 协同杀菌组合物，它含有(a)无毒的，无气味的甲醛给予体和(b)卤炔丙化合物的混合物，且其中成分(a)对成分(b)的重量比为73.3：1至1：1。

2. 权利要求1所述的组合物，其中混合物为二羟甲基二甲基乙内酰脲和3-碘-2-炔丙基丁基氨基甲酸酯。

3. 权利要求1所述的组合物，其成分(a)是二羟甲基二甲基乙内酰脲或N，N''-亚甲基双〔N'-(1-(羟甲基)-2,5-二氧-4-咪唑烷基)脲〕。

4. 权利要求1所述的组合物，其中成分(b)是3-碘-2-炔丙基丁基氨基甲酸酯。

5. 权利要求1所述的组合物，其中成分(a)对成分(b)的重量比从50：1到1：1。

6. 权利要求1所述的组合物，其中成分(a)对成分(b)的重量比是从20：1到10：1。

7. 个人护洗用品组合物，它含有有效量的权利要求1的组合物。

8. 权利要求7所述的组合物，其中组合物是皮肤乳剂，洗洁剂，香波或肥皂。

9. 家庭用品组合物，它含有有效量的权利要求1组合物。

10. 权利要求9所述的家庭用品组合物，其中组合物是洗涤剂、去污粉，织物软化剂或房间除臭剂。

11. 权利要求 1 的组合物用于抑制微生物的生长。

说明书

协同杀菌组合物

本发明涉及具有协同杀菌作用的组合物。

对于有效的、经济的防腐组合物的需求是众所周知的。在众多的应用中都需要抑制微生物的生长，诸如个人护洗用品 (personal care products) 中的香波、乳剂、洗洁剂、化妆品、肥皂以及家庭用品 (household products) 中的洗涤剂、去污粉 (hard surface cleaners) 织物软化剂。这些产品的货架寿命取决于它们对微生物腐败的抵抗力。

此外，许多工业也广为使用抑菌剂，如油漆、木材、纺织、胶粘剂、密封剂、皮毛、绳缆、纸浆、塑料、燃料、石油和橡胶以及金属加工润滑剂。在纸浆厂、造纸厂和冷却塔中控制产生粘液的细菌及真菌具有现实的商业价值。

有些化合物早已为人所知作防腐剂用。如美国专利 3,987,184 表明，1,3-二羟甲基-5,5-二甲基乙内酰脲 (DMDMH) 是一个有效的甲醛给予体、用于个人护洗用品、化妆品，家庭用品以及工业产品的防腐。虽然它杀伤各种不同的细菌是经济而有效的，但在抑制霉菌和酵母时它的杀伤速度很慢。

另一方面，卤代炔丙基氨基甲酸酯类化合物被认为有杀真菌活性。然而它非常昂贵，仅在可以承受昂贵费用的特殊领域中使用。

其它已知商品防腐剂有季盐-15 (Dowicil 200, Dow 化学公司的商品名)。这个化合物有一个缺点，即它是一个固体物质，必须先在水中增溶再用于最终产品。在水溶液中它显现 pH 值漂移，并产生构成变化问题，特别是粘性和颜色的改变。

咪唑烷基脲 (G e r m a l 1 1 5 , S u t t o n 公司的商品名) 本来并没有杀真菌活性, 但该产品制造者介绍它与对羟苯甲酸酯类一起使用具有杀真菌的作用。

福尔马林中的游离态甲醛作用时间比较短, 同时它被蛋白质失活。

甲氯异噻唑啉酮和甲基异噻唑啉酮的混和物 (K a t h o n C G , R o h m & H a a s 公司的商品名) 在有机硫化物存在时是不稳定的, 其成分通常用于个人护洗用品中。它们还和原料中存在的一些过氧化物杂质如氧化胺反应。

2-溴-2-硝丙基-1,3-二醇 (L e x g a r d B r o n o p o l , I n o l e x 公司的商品名) 的杀真菌活性有限, 必须与对羟苯甲酸酯类合用才能对微生物产生活性。

对羟苯甲酸烷基酯类 (如甲基, 乙基, 丙基) 有一定的杀菌作用。因为其水溶性较差, 通常须溶于油中, 它们常被一些日用品如明胶、甲基纤维素和聚乙二醇所失活。

很久以来, 人们一直希望开发一种廉价、广谱、有效的协同组合物。例如美国专利 4, 454, 146 的防腐组合物含有两个成分 (第一种是苯甲酸、甲醛或由异噻唑啉酮组成的混合物, 第二种是含有稠合芳环的化合物)。此外, 美国专利 3, 699, 231 记载, 二甲基二硫氨基甲酸钠和甲醛的协同混合物用于杀伤钻机润滑油中的细菌; 美国专利 3, 929, 561 记载, 异噻唑啉酮和双 (三氯甲基) 砒的混合物在工业生产中具有抑制粘液细菌生长的作用; 美国专利 4, 655, 815 记载了 2-溴-2-溴羟甲基戊二腈与甲醛给予体组成的协同剂, 这些甲醛给予体的例子有二羟甲基二甲基乙内酰脲、羟基氨基丙醇、羟乙基硝基丙二醇、羟甲基氮杂二氧杂二环辛烷

和羟甲基氨基乙醇的混合物，氯代烯丙基迭氮金钢烷氯化物，氯代烯丙基己亚胺鎓 (heximinium) 氯化物和六亚甲四胺卤代烃季盐。

遗憾的是，上述组合物由于具有不良毒性，特别是对皮肤和眼睛的刺激以及与常用成分的不相容性，不适宜用于个人护洗用品和家庭用品中。

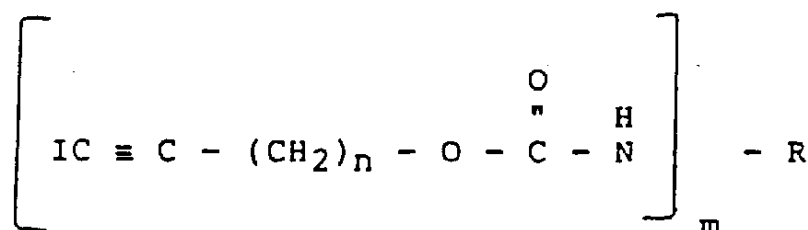
根据本发明，现已找到了一种由选择的甲醛给予体和碘炔丙化合物组成的协同组合物。它具有广谱杀细菌和真菌的活性，适用于个人护洗用品和家庭用品的防腐。本发现的特别惊人之处在于，极少量的昂贵的卤炔丙氨基甲酸酯与甲醛给予体组合后，得到一种组合物，它具有突出的杀真菌活性。这种活性是无法由已知的单一成分的杀菌作用预测出来的。

两种成分相对的比例可在很大范围里变化，并且最佳比例与所选的化合物的不同及期望用途的不同有关。已经发现，在总组合物中仅含少至 $1/50$ 的昂贵的碘炔丙化合物所具有的杀真菌活性，超过相同总重量的卤炔丙氨基甲酸酯单独使用的作用。特别令人惊奇的是这种作用的增加是由无杀真菌活性的甲醛给予体实现的。

本发明的协同组合物的第一种成分选自已知的甲醛给予体，它们的理化特性与其在个人护洗用品中的用途相一致。当然，这些产品在用于皮肤时必须无气味、无刺激、无毒性。这些化合物包括：二羟甲基二甲基乙内酰脲，N, N''-亚甲基双[N'-(1-(羟甲基)-2,5-二氧-4-咪唑烷基脲)]和N-(羟甲基)-N-(1,3-二羟甲基-2,5-二氧-4-咪唑烷基)-N'-(羟甲基)脲；1-(3-氯烯丙基)-3,5,7-三氮杂-1-氮鎓金钢烷

氯化物的顺式异构体。

本发明中可能用作第二种成分的化合物的例子是有杀真菌活性的碘炔丙化合物的衍生物。它们包括炔丙基或碘炔丙基醇的衍生物，如酯、醚、缩醛、氨基甲酸酯及碳酸酯，还可以是其它化合物的碘炔丙基的衍生物，如嘧啶，三唑啉酮、四唑、三叠氮酮、磺胺、苯并噻唑、胺盐、羧酰胺、羟氨酸酯、和脲的碘炔丙基衍生物。其中较好的是3-碘-2-炔丙基丁基氨基甲酸酯 (IPBC)。这个化合物属于一类有广泛用途的化合物，其通式为：



其中R可选自取代的和不取代的烷基、芳基和烷基取代芳基，所含碳原子数目从1到20，m和n是从1到3独立的整数。

如上所述，两种成分的比例变化取决于用途和所选择的特定成分。一般说来，第一种成分与可能使用的第二种成分的重量比通常从50:1到1:1，较好的是从30:1到2:1，最好的是20:1到10:1。

本发明的组合物已被证明可以有效抑制细菌，霉菌和酵母的生长。被抑制的霉菌和酵母包括：黑曲霉、白色念珠菌、洁酶香菇、密粘榴菌、采绒革盖菌、绿色木霉、互生子菌、斜卧青霉、灰质葡萄孢霉、咖啡刺盘孢、大丽花轮枝孢、和须发癣菌。细菌包括猪霍乱沙门氏菌、粘质沙雷氏菌、肺炎杆菌、肠产气菌、产气气杆菌、枯草杆菌、普通变形杆菌、粪链球菌、绿脓杆菌、大肠杆菌和金黄色葡萄球菌。

将本发明的组合物应用于个人护洗用品和家庭用品是按照标准做法进行的。

除在实施例中所叙述的以外，典型的个人护洗用品组合物按下列表格所述：

个人护洗用品
传统的全能香波

成分	百分比(重量)	功效
月桂基硫酸钠	35.00	表面活性剂
椰子酰二乙醇胺 (Cocodiethanolamide)	4.00	粘滞剂
氯化钠	0.80	
柠檬酸	0.17	
防腐剂	足够量	
去离子水	60.03	

制做香波时，为确保均匀性，需在搅拌下将柠檬酸、氯化钠、月桂基硫酸钠和防腐剂溶于水中，然后加入椰子酰二乙醇胺。

个人护洗用品

香波

成分	百分比(重量)	功效
月桂基醚(2)硫酸钠	35.0	表面活性剂
月桂基硫酸四乙胺	25.0	表面活性剂

椰子酰二乙醇胺	3.0	泡沫促进剂
水解动物蛋白	1.0	调节剂
防腐剂	足够量	
去离子水	36.0	

在配制香波时，除防腐剂外，所有成分都加入水中并加热到 65℃。在搅拌下放冷至室温，加入防腐剂得到一澄清溶液。如果需要，可用 50% 柠檬酸和三乙醇胺调节 pH 值至 7.0。

个人护洗用品

婴儿香波

成分	百分比(重量)	功效
---	-----	---
椰子酸两性羧基甘氨酸盐 (Cocoamphocarboxyglycinate), 月桂基硫酸钠和乙氧化月桂基硫酸钠	20.0	两性表面活性剂、浓缩剂
椰子酸两性羧基甘氨酸盐	10.0	两性表面活性剂
脱水山梨醇月桂酸单酯 (20) 聚氧化乙烯	5.0	眼刺激缓和剂
聚乙二醇 6000	1.3	粘滞剂
二硬脂酸酯		
柠檬酸	0.3	
防腐剂	足够量	
去离子水	63.36	

在制作这种香波时，应将柠檬酸溶于水中，加热后，按所列顺序加入各成分。聚乙二醇6000二硬脂酸酯要在75℃溶解。混合物在搅拌下冷却至室温，在室温下加入防腐剂。

个人护洗用品

阳离子护发调节剂

成分	百分(重量)	功效
十八烷基二甲基苄铵氯化物	8.0	调节剂
氢化淀粉水解物	3.0	润湿剂
甘油单硬脂酸酯, S. e.	1.0	乳化剂, 遮光剂
脱水山梨醇三硬脂酸酯	0.5	乳化剂
20 (聚氧化乙烯)		
氯化钾	0.4	
防腐剂	足够量	
去离子水	87.1	

该处方中，将一半水加热到70℃，在搅拌下加入甘油硬脂酸单酯和聚氧化乙烯-20脱水山梨醇三硬脂酸酯。然后，把事先加热到70℃的季盐和氢化淀粉水解物一齐加入，继续搅拌15-30分钟，在另一个容器中，把氯化钾和溶于另一半水中，加热到65℃，并加入到前述溶液中。该乳剂在搅动下慢慢冷却到40℃。

个人护洗用品

护发膏

— — —

成 分	百分比 (重量)	功 效
— — —	— — — — —	— — —
乙酰胺羟乙醇胺 (MEA)	5 · 0	润滑剂
十八烷基铵氯化物	4 · 5	调节剂
月桂基硫酸钠	3 · 5	乳化剂
氢化淀粉水解物	5 · 0	湿润剂
聚季碱-11	4 · 0	支持剂
聚季碱-10	0 · 7	支持剂
月桂醇(23)乙氧化物	0 · 5	增溶剂
防腐剂	足够量	
去离子水	76 · 5	

温和搅动下, 将季碱-10分散到水中, 加热到70℃, 然后将十八烷基铵氯化物, 月桂基硫酸钠, 氢化淀粉水解物, 季碱-11和月桂基醇乙氧化物一齐加入, 充分混合, 在温和搅拌下将其冷却并加入防腐剂。

个人护洗用品

斥水防晒霜

— — — — —

成 分	百分比 (重量)	功 效
— — —	— — — — —	— — —
A相		

肉豆蔻基丙酸酯	2.0	软化剂
硅油	10.0	斥水剂
辛基二甲基对氨基苯甲酸	5.0	防晒剂
硬脂酸甘油酯	1.5	乳化剂
		遮光剂
三压硬酯酸	3.5	肥皂乳化剂
貂油	5.0	皮肤调节剂
B相		
氢化淀粉水解物	5.0	湿润剂
三乙醇胺	1.0	肥皂乳化剂
防腐剂	足够量	
去离子水	66.7	

A相成分和B相成分均不加防腐剂，在不同容器中混合，各相在75℃溶化，然后将B相在搅拌下慢慢加到A相中，混合物不断搅拌冷却至室温。防腐剂在冷却条件下加入。

下列是家庭用品的例子。

家庭用品

软性液体洗涤剂

成分	百分比(重量)	功效
月桂基醚硫酸钠(60%)	14.50	表面活性剂
直链烷基磺酸钠(60%)	28.50	表面活性剂
椰子酰二乙醇胺	4.50	粘滞剂

柠檬酸 (50%)	0.15
防腐剂	足够量
去离子水	52.35

这些成分按表中列出的顺序用水混合，当每种成分加入后搅拌直至溶液澄清。

家庭用品

精细织物洗涤剂

成分	百分比(重量)	功效
---	-----	---
肉豆蔻胺氧化物	5.00	泡沫促进剂
椰子酰二乙醇胺	2.00	粘滞剂，泡沫促进剂
直链烷基磺酸钠 (60%)	15.00	表面活性剂
α -链烯磺酸钠 (40%)	25.00	表面活性剂
无水柠檬酸	0.25	
防腐剂	足够量	
水	52.75	

先将柠檬酸溶解在水中，在搅拌下将剩余成分按所列顺序先后加入，直至混合均匀。

家庭用品

织物软化剂

成分	百分比(重量)	功效
二(动物)脂二酰胺甲基硫酸酯或	4.0	软化剂
二(动物)脂二甲铵氯化物	4.0	
聚乙二醇硬脂酸酯 400	1.5	乳化剂, 遮光剂
防腐剂	足够量	
水	96.0	

将季盐、防腐剂和 水混合直至均匀。

家庭用品

固体凝胶室内除臭剂

成分	百分比(重量)	功效
西黄蓍树胶	15.0	增稠剂
或洋槐豆树胶		
防腐剂	足够量	
水	85.0	

制作这个产品时, 首先将防腐剂加入水中, 然后逐渐加入增稠剂, 同时用奥氏(oster)掺和器以低速搅拌。速度逐渐增高直至制

备物呈现石油胶状。加热到55℃后，转移到适当容器中。

按上述个人护洗用品和家庭用品的例子，将协同组合物掺入。一般防腐剂按重量计是0.01~1.0%，最好是0.01~0.4%。

当然，在该组合物的调制中，协同组合物的量必须足以有效地对抗应该受抑制的微生物。这个最小抑菌浓度可用标准化的实验技术，依靠简单实验室实验就可确定。

为了更完整地阐明本发明，请注意下面实施例。

实施例

———

为证明协同组合物产生的抑制微生物的效应，制备了乳剂和洗洁剂的处方。二羟甲基二甲基乙内酰胺 (DMDMH) 和3-碘-2-烯丙基-丁基氨基甲酸酯 (IPBC) 以各种使用水平加入，并进行微生物免疫实验。

乳剂有如下配方：

成 分	重量百分比
———	———
聚乙二醇-20甘油硬脂酸酯	4.0
单硬脂酸甘油酯	6.0
鲸蜡烯芳基醇 (TA 16185)	1.5
肉豆蔻基丙酸酯	8.0
甘油, 99%	5.0
去离子水	75.5

制备乳剂时，首先将油相在60-65℃溶解。将水相（甘油和水）加热到相同温度，并加入到油相中混合。温度保持在48-

5 2℃，并加入防腐剂。产品在搅拌下冷却至室温。

洗洁剂有如下列配方：

成分	百分比(重量)	功效
A相		
硬脂酸(美国药典/国家处方集)	3.0	乳化剂
肉豆蔻基丙酸酯	2.0	润滑剂
甘油单硬脂酸酯	1.5	乳化剂
鲸蜡醇	1.0	二级乳化剂
乙氧基(5)羊毛脂醇	0.5	润滑剂
乙氧基(25)羊毛脂醇	0.3	乳化剂
B相		
氢化淀粉水解物	5.0	湿润剂
三乙醇胺, (99%)	0.4	乳化剂
防腐剂	足够量	
去离子水	85.3	
C相		
水解动物蛋白	1.0	吸湿剂

为制备这种洗洁剂(即三乙醇胺硬酯酸洗洁剂), A相和B相分别加热到65℃, 将C相加入到A相中混合, 将混合物在60℃条件下加到B相中。然后, 在该温度下加入防腐剂。如果必要, 用50%乙酸将混合物pH值调到7。搅拌下冷却至室温, 以完成该处方。

微生物抗原剂量实验进行如下。首先, 将白色念珠菌(ATCC NO. 10231)和黑曲霉(ATCC NO. 16404)接种到含有

不同量防腐剂的40克处方中，其浓度为每克处方中含大约 5×10^6 个微生物。样品的温度保持在 $48 \sim 52^\circ\text{C}$ ，样品的粘度应足够低，以保证接种微生物均匀分布。样品在 $18 \sim 22^\circ\text{C}$ 培养整整7天，在培养0、1、2、3和7天时，从每一试样中各取1 ml，再将浓度分步稀释 10^6 倍，每个稀释样品放在喜菌琼脂介质中，并在 $20 \sim 25^\circ\text{C}$ 培养3至7天。经过培养后，从0~7天的试样中得到每毫升菌落数(cfu/ml)，数据列在表1~3中。

表 1

DMDMH 和 IPBC * 的协同作用
单硬脂酸甘油酯乳剂中的白色念珠菌

系统号	DMDMH %	IPBC %	总重量 %	DMDMH/IPBC 比 值	3 天的菌落数
30	0.00	0.00	0.00		2,000,000
26	0.22	0.00	0.22		600,000
5	0.00	0.0244	0.0244		900
1	0.22	0.0244	0.2444	9.02	< 10
26	0.22	0.00	0.22		600,000
10	0.00	0.0122	0.0122		20,000
6	0.22	0.0122	0.2322	18.03	< 10
26	0.22	0.00	0.22		600,000
15	0.00	0.0061	0.0061		500,000
11	0.22	0.0061	0.2261	36.06	200

表 1 (续)

系统号	DMDMH %	IPBC %	总重量 %	DMDMH/IPBC 比值	3 天的菌落数
26	0.22	0.00	0.22		600,000
20	0.00	0.0030	0.0030		700,000
16	0.22	0.0030	0.2230	73.33	2,000
27	0.165	0.00	0.165		2,000,000
5	0.00	0.0244	0.0244		900
2	0.165	0.0244	0.1894	6.76	< 10
27	0.165	0.00	0.165		2,000,000
10	0.00	0.0122	0.0122		20,000
7	0.165	0.0122	0.1772	13.52	< 10
27	0.165	0.00	0.165		2,000,000
15	0.00	0.0061	0.0061		500,000
12	0.165	0.0061	0.01671	27.05	20

表 1 (续)

系统号	DMDMH %	IPBC %	总重量 %	DMDMH/IPBC 比值	3 天的菌落数
28	0.11	0.00	0.11		900,000
5	0.00	0.0244	0.0244		900
3	0.11	0.0244	0.1344	4.51	< 10
28	0.11	0.00	0.11		900,000
10	0.00	0.0122	0.0122		20,000
8	0.11	0.0122	0.1222	9.02	< 10
28	0.11	0.00	0.11		900,000
15	0.00	0.0061	0.0061		500,000
13	0.11	0.0061	0.1161	18.03	1,100

表 1 (续)

系统号	DMDMH %	IPBC %	总重量 %	DMDMH/IPBC 比值	3 天的菌落数
28	0.11	0.00	0.11		900,000
20	0.00	0.0030	0.0030		700,000
18	0.11	0.0030	0.1130	36.66	8,000
29	0.055	0.00	0.055		4,000,000
5	0.00	0.0244	0.0244		900
4	0.055	0.0244	0.794	2.25	< 10

表 1 (续)

系统号	DMDMH %	IPBC %	总重量, %	DMDMH/IPBC 比值	3 天的菌落数
29	0.055	0.00	0.055		4,000,000
10	0.00	0.0122	0.0122		20,000
9	0.055	0.0122	0.0672	4.51	< 10
29	0.055	0.00	0.055		4,000,000
15	0.00	0.0061	0.0061		500,000
14	0.055	0.0061	0.0611	9.02	200

* DMDMH 为二羟甲基二甲基乙内酰胺, IPBC 为 3-碘-2-烯丙基丁基氨基甲酸酯。

表 2

DMDMH 和 IPBC 的协同作用
三乙醇胺硬脂酸洗洁剂中的白色念珠菌

系统号	DMDMH %	IPBC %	总重量 %	DMDMH/IRBC 比值	3 天的菌落数
7	0.00	0.0000	0.000		7,000,000
3	0.22	0.0000	0.2200		2,000
11	0.00	0.0122	0.0122		20,000
1	0.22	0.0122	0.2322	18.03	< 10
8	0.22	0.0000	0.2200		2,000
12	0.00	0.0061	0.0061		40,000
2	0.22	0.0061	0.2261	36.06	< 10
9	0.165	0.0000	0.165		4,000,000
11	0.00	0.0122	0.0122		20,000
3	0.165	0.0122	0.1772	13.52	< 10

表 2 (续)

系统号	DMDMH %	IPBC %	总重量 %	DMDMH/IRBC 比值	3 天的菌落数
9	0.165	0.0000	0.165		4,000,000
12	0.00	0.0061	0.0061		40,000
4	0.165	0.0061	0.1711	27.05	< 10
10	0.11	0.0000	0.11		7,000,000
11	0.00	0.0122	0.0122		20,000
5	0.11	0.0122	0.1222	9.02	< 10
10	0.11	0.0000	0.11		7,000,000
12	0.00	0.0061	0.0061		40,000
6	0.11	0.0061	0.1161	18.03	< 10

表 3

DMDMH 和 IPBC 的协同作用
单硬脂酸甘油酯乳剂中的黑曲霉

系统号	DMDMH %	IPBC %	总重量 %	DMDMH/IPBC 比 值	1 天的菌落数
30	0.00	0.00	0.00		200,000
28	0.11	0.00	0.11		30,000
5	0.00	0.0244	0.0244		3,000,000
3	0.11	0.0244	0.1344	4.51	10
28	0.11	0.00	0.11		30,000
10	0.00	0.0122	0.0122		700,000
8	0.11	0.0122	0.1222	9.02	10

从上面表中可以看出，对于所试微生物，本发明的协同组合物比任何单一成分的作用要好得多。