

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A01N 33/12

A01N 57/12



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 96198864.9

[43] 授权公告日 2003 年 4 月 2 日

[11] 授权公告号 CN 1104196C

[22] 申请日 1996.11.26 [21] 申请号 96198864.9

[30] 优先权

[32] 1995.12.8 [33] JP [31] 320460/1995

[86] 国际申请 PCT/JP96/03451 1996.11.26

[87] 国际公布 WO97/21348 英 1997.6.19

[85] 进入国家阶段日期 1998.6.5

[71] 专利权人 花王株式会社

地址 日本东京

[72] 发明人 佐多珠里 田村辰仙 长谷部惠子
守山忠志

[56] 参考文献

DE2335901A 1974.02.14 A01N33/12

EP0018492A 1980.11.12 A01N33/12

US4748158 1988.05.31 A61K31/70

审查员 刘 建

[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

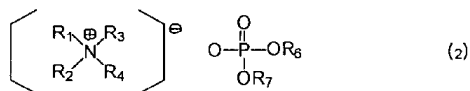
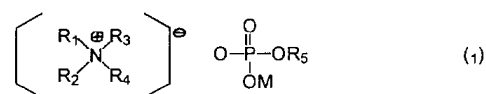
代理人 刘金辉

权利要求书 3 页 说明书 23 页

[54] 发明名称 杀菌组合物

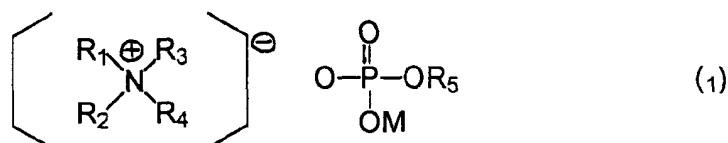
[57] 摘要

一种优选用于肌体的杀菌组合物，该组合物含有：i) 一种式(1)化合物：其中 R_1 、 R_2 与 R_3 中至少一个代表直链或支链 C_{8-30} 烷基或链烯基，其余的基团相同或不同，各自代表甲基、乙基或苄基； R_4 代表甲基或乙基； R_5 代表直链或支链 C_{1-30} 烷基或链烯基、或者具有直链或支链 C_{1-30} 烷基或链烯基的聚氧化烯烷基醚或聚氧化烯链烯基醚；以及 M 代表氢原子或碱金属原子；和 ii) 一种式(2)化合物：其中 R_1 至 R_4 定义同上， R_6 与 R_7 相同或不同，各自的定义同上 R_5 ，其中所述化合物(1)与所述化合物(2)的重量比为 99:1 至 80:20。该组合物产生很小皮肤刺激作用并具有优异的灭菌作用，因此可用于对皮肤或头发的杀菌清洗。



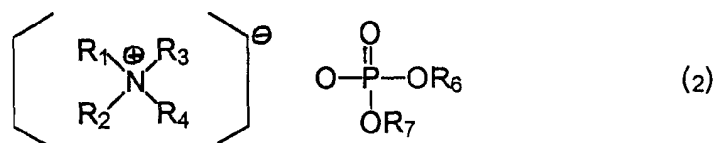
1. 一种杀菌组合物，该组合物含有：

i) 一种式(1)化合物：



其中 R_1 、 R_2 与 R_3 中至少一个代表直链或支链 C_8-30 烷基或链烯基，其余的基团相同或不同，各自代表甲基、乙基或苄基； R_4 代表甲基或乙基； R_5 代表直链或支链 C_1-30 烷基或链烯基、或者具有直链或支链 C_1-30 烷基或链烯基的聚氧化烯烷基醚或聚氧化烯链烯基醚；以及 M 代表氢原子或碱金属原子；和

ii) 一种式(2)化合物：



其中 R_1 至 R_4 定义同上， R_6 与 R_7 相同或不同，各自的定义同上 R_5 ；

其中所述化合物(1)与所述化合物(2)的重量比为 99:1 至 80:20。

2. 根据权利要求 1 的杀菌组合物，其中 R_1 是直链 C_8-20 烷基。

3. 根据权利要求 1 的杀菌组合物，其中 R_1 是直链或支链 C_8-20 烷基或链烯基； R_2 为苄基； R_3 为甲基； R_5 、 R_6 与 R_7 为直链或支链 C_{12-20} 烷基；和 M 为氢原子。

4. 根据权利要求 1 的杀菌组合物，其中 R_5 、 R_6 与 R_7 相同或不同，各自代表直链或支链 C_{12-20} 烷基或链烯基。

5. 根据权利要求 1 的杀菌组合物，其中 R_1 代表直链或支链 C_8-30 烷基或链烯基； R_2 代表苄基； R_3 代表甲基。

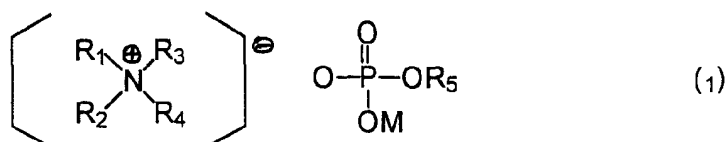
6. 根据权利要求 1 的杀菌组合物，其中由式(1)和式(2)代表的化合物各自的氯离子含量小于或等于 2.0%。

7 · 根据权利要求 1 的杀菌组合物, 其中所述化合物(1)与所述化合物(2)的总浓度在 0.005 至 90 重量% 内, 以整个组合物计。

8 · 一种杀菌洗涤剂组合物, 该组合物含有:

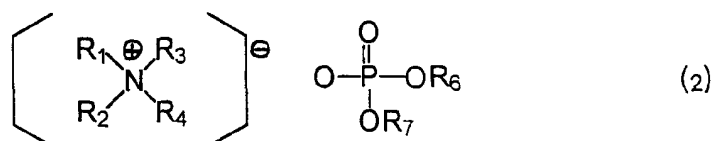
(a) 一种组合物, 该组合物含有

i) 一种式(1)化合物:



其中 R_1 、 R_2 与 R_3 中至少一个代表直链或支链 C_{8-30} 烷基或链烯基, 其余的基团相同或不同, 各自代表甲基、乙基或苄基; R_4 代表甲基或乙基; R_5 代表直链或支链 C_{1-30} 烷基或链烯基、或者具有直链或支链 C_{1-30} 烷基或链烯基的聚氧化烯烷基醚或聚氧化烯链烯基醚; 以及 M 代表氢原子或碱金属原子; 和

ii) 一种式(2)化合物:

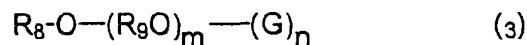


其中 R_1 至 R_4 定义同上, R_6 与 R_7 相同或不同, 各自的定义同上 R_5 ; 和

(b) 至少一种选自烷基糖苷、糖酰胺和其混合物的表面活性剂;

其中所述化合物(1)与所述化合物(2)的重量比为 99:1 至 80:20。

9 · 根据权利要求 8 的杀菌洗涤剂组合物, 其中所述的烷基糖苷具有下式(3):



其中 R_8 代表直链或支链 C_{8-18} 烷基、链烯基或烷基苯基; R_9 代表 C_{2-4} 亚烷基; G 代表 C_{5-6} 还原糖; m 为一个 0 - 10 的整数; 和 n 为一个平均为 1 - 10 的整数。

10 · 根据权利要求 8 的杀菌洗涤剂组合物, 其中所述的糖酰胺具有下式(4):



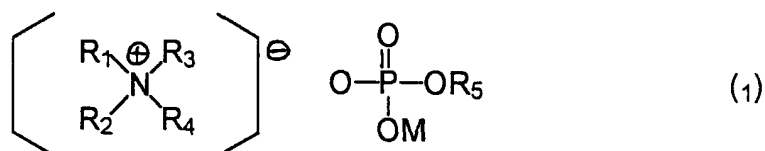
其中 R_{10} 代表可被羟基取代的直链或支链 $\text{C}_5 - 31$ 烷基或链烯基； R_{11} 代表氢原子或可被羟基取代的直链或支链 $\text{C}_1 - 4$ 烷基； Z 代表糖残基或糖醇残基或该残基的烷氧基化衍生物。

11 · 一种皮肤或头发的清洗方法，该方法包括使用权利要求 8 的组合物。

12 · 一种杀菌洗涤剂组合物，该组合物含有

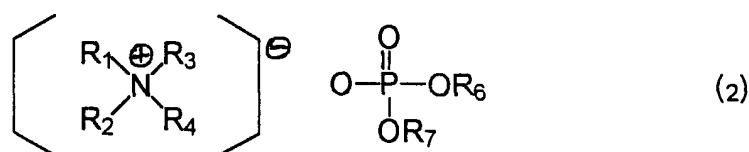
(a) 一种组合物，该组合物含有

i) 一种式(1)化合物：



其中 R_1 、 R_2 与 R_3 中至少一个代表直链或支链 $\text{C}_8 - 30$ 烷基或链烯基，其余的基团相同或不同，各自代表甲基、乙基或苄基； R_4 代表甲基或乙基； R_5 代表直链或支链 $\text{C}_1 - 30$ 烷基或链烯基、或者具有直链或支链 $\text{C}_1 - 30$ 烷基或链烯基的聚氧化烯烷基醚或聚氧化烯链烯基醚；以及 M 代表氢原子或碱金属原子；和

ii) 一种式(2)化合物：



其中 R_1 至 R_4 定义同上， R_6 与 R_7 相同或不同，各自的定义同上 R_5 ；和

(c) 至少一种润湿剂，该润湿剂选自山梨糖醇、甘油和其混合物；

其中所述化合物(1)与所述化合物(2)的重量比为 99:1 至 80:20。

13 · 一种皮肤或头发的清洗方法，该方法包括使用权利要求 12 的组合物。

14 · 根据权利要求 1 的组合物，该组合物进一步含有乙醇。

15 · 一种皮肤的灭菌方法，该方法包括用权利要求 1 的组合物清洗皮肤。

16 · 一种皮肤的灭菌方法，该方法包括用权利要求 14 的组合物清洗皮肤。

杀菌组合物

技术领域

本发明涉及杀菌组合物，优选为肌体用杀菌组合物。该肌体用杀菌组合物所产生的皮肤刺激作用水平较低，且具有优异的消毒性质，且可用于手及手指的灭菌消毒；人体皮肤和毛发的灭菌消毒，人体皮肤例如面部皮肤和人的头皮，毛发例如头发；以及动物皮肤的灭菌消毒。

背景技术

季铵盐具有优异的灭菌作用。它们已被用于各种常规用途，包括建筑物与环境的消毒和灭菌，例如谷仓和食品工厂，以及木料的抗菌。它们还被用于手及手指的消毒和外科手术时的皮肤消毒。

不过不幸的是，季铵盐在正常使用时易对皮肤产生较强的刺激作用，而且易导致手部皸裂或出疹。其结果是，每天正常使用含季铵盐类的浓度和范围受到了限制。因此，它们在用于皮肤等部位时没有产生足够的功效。

为了解决这些问题，日本未审特许公开 218605/1990 号公开了一种消毒抗菌剂，其中季铵盐的相反离子有多种变化，该消毒抗菌剂减少了皮肤刺激作用。

不过这些季铵盐的作用并不一致，也就不能获得稳定的效果。

因此，人们需要一种杀菌剂，优选为肌体用杀菌剂，该杀菌剂减少了皮肤刺激作用或产生很小的皮肤刺激作用，且具有更大的安全性和优异的灭菌作用。

本发明的公开

于是，在进行了广泛研究之后，本发明的一个目的是提供一种杀菌组合物，优选为一种肌体用杀菌组合物，该杀菌组合物所产生的皮肤刺激作用水平非常低，且具有优异的灭菌作用。

本发明的另一个目的是提供一种杀菌组合物，优选为一种肌体用杀菌

组合物，包括使两种季铵盐化合物以特定比例混合，每种季铵盐化合物含有一个特定的相反离子，该杀菌组合物所产生的皮肤刺激作用非常小，且具有优异的灭菌作用。

本发明的另一个目的是提供一种杀菌组合物，优选为一种肌体用杀菌组合物，该杀菌组合物产生很小的皮肤刺激作用，具有优异的灭菌作用和洗净力。

本发明的另一个目的是提供一种杀菌洗涤剂组合物，优选为一种肌体用杀菌洗涤剂组合物，该杀菌洗涤剂组合物含有一种组合物，该组合物含有季铵盐与一种表面活性剂的组合，该表面活性剂例如烷基糖苷或糖酰胺。

本发明还有一个目的是提供一种杀菌组合物，优选为一种肌体用杀菌组合物，该杀菌组合物所产生的皮肤刺激作用甚至小于上述组合物，该杀菌组合物含有一种季铵盐和一种润湿剂如山梨糖醇或甘油。

本发明的另一个目的是提供一种清洗方法，优选为清洗皮肤或毛发的方法，该方法包括使用本发明的杀菌组合物或杀菌洗涤剂组合物。

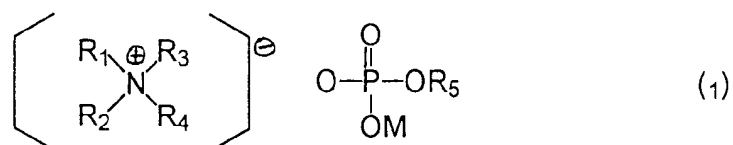
本发明的另一个目的是提供一种灭菌方法，优选为皮肤灭菌的方法，该方法包括用本发明的杀菌组合物或杀菌洗涤剂组合物清洗皮肤。

本发明的这些及其它目的通过杀菌组合物、优选为肌体用杀菌组合物可以实现，该杀菌组合物具有优异的灭菌作用与洗净力和很小的皮肤刺激作用。该杀菌组合物用在人体皮肤或毛发上的效果较为理想，例如手指、手、面部皮肤、头发或头皮，用在动物皮肤上的效果也较为理想。

优选实施方式的详细说明

本发明的优选用于肌体的杀菌组合物含有

i) 一种式(1)的季铵化合物：



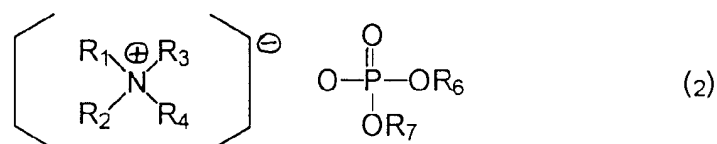
其中 R_1 、 R_2 与 R_3 中至少一个代表直链或支链 C_{8-30} 烷基或链烯基，其余的基团相同或不同，各自代表甲基、乙基或苄基；

R_4 代表甲基或乙基;

R_5 代表直链或支链 C_{1-30} 烷基或链烯基、或者具有直链或支链 C_{1-30} 烷基或链烯基的聚氧化烯烷基醚或聚氧化烯链烯基醚; 以及

M 代表氢原子或碱金属原子; 和

ii) 一种式(2)的季铵化合物:



其中 R_1 至 R_4 定义同上; 以及

R_6 与 R_7 相同或不同, 各自的定义同上 R_5 ; 以及

其中季铵盐化合物(1)与季铵盐化合物(2)的重量比为 99:1 至 80:20。

本发明的优选用于肌体的杀菌洗涤剂组合物含有下列成分(a)和(b):

(a) 一种含有式(1)和式(2)季铵盐的组合物; 和

(b) 一种或多种选自烷基糖苷和糖酰胺的表面活性剂。

本发明另一种优选用于肌体的杀菌洗涤剂组合物含有下列成分(a)和(c):

(a) 一种含有式(1)和式(2)季铵盐的组合物; 和

(c) 至少一种选自山梨糖醇、甘油及其混合物的润湿剂。

本发明优选用于皮肤或毛发的清洗方法包括使用一种上述杀菌组合物和/或杀菌洗涤剂组合物。

本发明优选用于皮肤的灭菌方法包括用一种上述杀菌组合物和/或杀菌洗涤剂组合物清洗皮肤。

对于本发明的式(1)和式(2)季铵化合物来说, 由 R_1 、 R_2 或 R_3 代表的直链 C_{8-30} 烷基的实例包括但不限于正辛基、正壬基、正癸基、正十一烷基、正十二烷基、正十四烷基、正十六烷基和正十八烷基; 由 R_1 、 R_2 或 R_3 代表的支链 C_{8-30} 烷基的实例包括但不限于 2-乙基己基、2-甲基十二烷基、2-甲基十四烷基、2-丁基辛基、2-己基癸基、2-庚基十一烷基、2-辛基十二烷基和 2-癸基十四烷基; 由 R_1 、 R_2 或 R_3 代表的直链或支链 C_{8-30} 链烯基的实例包括但不限于十六碳烯基、十八碳烯基、十六碳二烯基、十八碳二烯基和二十碳二烯基。

每种由式(1)和式(2)代表的化合物可以来源于合成产物或天然产物。

杀菌组合物和/或杀菌洗涤剂组合物可含有至少两种季铵化化合物的混合物,该季铵化合物选自含有上述对 R_1 、 R_2 与 R_3 进行举例说明的基团的季铵化合物。

优选的式(1)和式(2)季铵化合物是其中 R_1 为直链或支链 $C_8 - 30$ 烷基或链烯基, R_2 为苄基, R_3 为甲基的化合物。这些季铵化合物中尤其优选的是其中 R_1 为直链 $C_8 - 20$ 烷基的化合物。

对于本发明的式(1)和式(2)季铵化合物来说,由 R_5 、 R_6 或 R_7 代表的直链 $C_1 - 30$ 烷基的实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、正丁基、正戊基、正己基和正庚基、和上述对 R_1 、 R_2 及 R_3 进行举例说明的直链烷基;支链 $C_1 - 30$ 烷基的实例包括但不限于异丙基、异丁基、仲丁基、叔丁基、和上述对 R_1 、 R_2 及 R_3 进行举例说明的支链烷基;链烯基的实例包括烯丙基、甲代烯丙基、和上述对 R_2 及 R_3 进行举例说明的链烯基。

由 R_5 、 R_6 或 R_7 代表的含有直链或支链 $C_1 - 30$ 烷基的聚氧化烯烷基醚的说明性实例包括但不限于聚氧乙烯鲸蜡基醚、聚氧乙烯硬脂基醚、聚氧乙烯十六烷基醚和聚氧丙烯鲸蜡基醚。

由 R_5 、 R_6 或 R_7 代表的含有直链或支链 $C_1 - 30$ 链烯基的聚氧化烯链烯基醚的说明性实例包括但不限于聚氧乙烯十六碳烯基醚和聚氧乙烯十八碳烯基醚。这里所加入的氧化烯基团摩尔数优选为 1 - 30。

优选地, R_5 、 R_6 和 R_7 代表直链或支链 $C_{12} - 20$ 烷基或链烯基。更优选地, R_5 、 R_6 和 R_7 代表直链 $C_{12} - 20$ 烷基。

式(1)中由 M 代表的碱金属实例包括钾和钠。优选地, M 为氢原子。

本发明所优选的式(1)或式(2)季铵化合物是含有直链或支链 $C_8 - 20$ 烷基或链烯基作为 R_1 、苄基作为 R_2 、甲基作为 R_3 、直链或支链 $C_{12} - 20$ 烷基分别作为 R_5 、 R_6 及 R_7 、氢原子作为 M 的那些。

本发明的由式(1)或式(2)代表的季铵盐可按目前已知的方法进行制备,例如,用一种离子交换树脂使一种相反离子为卤原子的季铵盐转化为 OH 型季铵盐,然后用一种对应于阴离子残余物的磷酸酯化合物进行中和。在这种情况下,如此得到的季铵盐可能含有碱金属盐、胺盐、有机胺盐等,但不致于破坏本发明的作用。

另一种能够制得季铵盐的方法是在碱性条件下处理季铵卤化物，用电渗析法脱盐，然后用一种对应于阴离子残余物的磷酸酯化合物进行中和。

本发明由式(1)或式(2)代表的季铵盐优选的制备方法是在一种有机溶剂与水的混合溶剂中，将一种相反离子为卤原子的季铵盐与一种对应于阴离子残余物的磷酸酯化合物（含有碱金属作为M）混合；加热所得混合物使其反应；使反应混合物进行相分离；然后从有机相中得到目标化合物。在这种制备方法中，优选的有机溶剂实例包括乙醇和异丙醇。也优选将相反离子为卤原子的季铵盐与一种对应于阴离子残余物的磷酸酯化合物混合，混合的摩尔比优选为1.5:1至1:1.5，更优选为1.2:1至1:1.2。水与该有机溶剂混合的重量比优选为10:1至1:2，更优选为6:1至1:1。另外，向季铵卤化物中加水，加入水的重量比优选为20:1至2:1，更优选为12:1至5:1。

在制备式(1)或式(2)代表的季铵化合物时，来源于原料或反应副产物的氯离子存在于目标化合物中。这里所用的“氯离子含量”一词指的是，用硝酸银溶液对样本中含有的氯离子进行电位滴定，由硝酸银溶液的消耗量测得氯离子的量，然后以相对于样本的百分率(%)表示氯离子的量而得到的数值。由式(1)或式(2)代表的季铵化合物中氯离子的含量优选小于或等于2.0%，更优选小于或等于1.0%，最优选小于或等于0.6%。氯离子含量超过2.0%的话，对皮肤的刺激作用增加，还会腐蚀用于制备或处理季铵化合物的容器，因此应当避免氯离子含量超过2%。

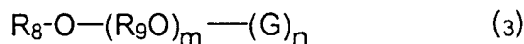
为了减少对皮肤的刺激作用，获得优异的灭菌作用，按照本发明的优选用于肌体的杀菌组合物应当含有一种式(1)和式(2)的季铵化合物的混合物，二者的重量比优选为99:1至80:20，更优选为98:2至83:17。

本发明的杀菌组合物中，对式(1)和式(2)的季铵化合物的量没有特别的限制。不过需要二者混合后的总浓度优选在0.005至90 wt %的范围内，更优选在0.01至50 wt %内，进一步优选在0.02至25 wt %内，以整个组合物为基准计。

本发明优选用于肌体的杀菌洗涤剂组合物含有(b)一或多种表面活性剂，选自烷基糖苷和糖酰胺，与(a)一种含有本发明式(1)和式(2)季铵化合物的组合物的组合，该杀菌洗涤剂组合物产生很小的皮肤刺激作用、优异的

灭菌性质和良好的洗净力。

可用于这样一种杀菌洗涤剂组合物的烷基糖苷实例包括由下式(3)代表的化合物：



其中 R_8 代表直链或支链 $C_8 - 18$ 烷基、链烯基或烷基苯基；

R_9 代表 $C_2 - 4$ 亚烷基；

G 代表 $C_5 - 6$ 还原糖；

m 为一个 $0 - 10$ 的整数；以及

n 为一个平均为 $1 - 10$ 的整数。

上式中，优选地， R_8 代表直链或支链 $C_8 - 16$ 烷基（癸基、月桂基、肉豆蔻基等）。优选地， m 代表 $0 - 10$ ，更优选为 $0 - 3$ ，最优选为 0 。进一步地，糖苷部分（对应于式(3)中的 G ）是一个具有 $C_5 - 6$ 还原糖作为基本单元的亲水性基团。还原糖的实例包括葡萄糖、半乳糖和果糖。糖苷的聚合度 S （对应于式(3)中的 n ）为 $1 - 10$ ，其中至少 80% 的聚合度为 $1 - 4$ 。平均聚合度 S 可按质子 NMR 法测定。

烷基糖苷表面活性剂的实例包括但不限于 β -烷基糖类，如辛基葡糖苷、壬基葡糖苷、癸基麦芽糖苷、十二烷基麦芽糖苷、十三烷基麦芽糖苷和聚氧乙烯(2E.O.)十二烷基葡糖苷，每一种均由目前已知的 Koenigs-Knorr 法合成；还原糖，如葡萄糖、半乳糖和麦芽糖；以及从高级醇或聚氧乙烯烷基醚醇合成的那些（美国专利 3219656、3839318 和 4223129）。

其中特别优选的是式(3)烷基糖苷，其中 R_8 代表直链或支链 $C_8 - 16$ 烷基， G 代表葡萄糖， n 代表平均 $1.1 - 4$ ， m 代表 0 。

本文所用的“糖酰胺”一词指的是由下式(4)代表的化合物：



其中 R_{10} 代表可被羟基取代的直链或支链 $C_5 - 31$ 烷基或链烯基； R_{11} 代表氢原子或可被羟基取代的直链或支链 $C_1 - 4$ 烷基； Z 代表糖残基或糖醇残基或该残基的烷氧基化衍生物。

式(4)中，优选的 R_{10} 实例包括 $C_7 - 19$ 烷基及链烯基，尤其优选 $C_{11} - 17$ 烷基及链烯基。优选的 R_{11} 实例包括直链 $C_1 - 4$ 烷基，尤其优选甲基和乙基。

由 Z 代表的残基及其衍生物中, 优选的还原糖实例包括还原糖残基。优选的还原糖实例包括葡萄糖、果糖、麦芽糖、乳糖、半乳糖、甘露糖和木糖。糖醇的实例是那些由还原糖的还原性胺化反应得到的糖醇, 包括但不限于- $\text{CH}_2(\text{CHOH})_l\text{-CH}_2\text{OH}$ 和 $\text{-CH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{-(CHOH)}_{l-1}\text{-CH}_2\text{-OH}$ (其中 l 代表一个 3 - 5 的整数, 优选为 4)。

在按照本发明优选用于肌体的杀菌洗涤剂组合物中, 对成分(a)的量没有特别的限制。不过, 需要加入式(1)和式(2)季铵化合物的量以组合物总重量百分比计, 优选为 0.005-90 wt %, 更优选为 0.01-50 wt %, 进一步优选为 0.02-25 wt %。

表面活性剂或成分(b)的加入量优选为 3 - 30 wt %, 更优选为 5 - 20 wt %, 以整个组合物计。

组合物优选不经稀释或用水稀释后使用。

若按照本发明的上述杀菌组合物或杀菌洗涤剂组合物进一步含有山梨糖醇和/或甘油, 则由该组合物所产生的皮肤刺激作用的程度会更低。山梨糖醇和/或甘油的含量优选为 1 - 30 wt %, 更优选为 3 - 20 wt %, 以整个组合物重量计。

本发明的杀菌组合物或杀菌洗涤剂组合物可进一步含有一种盐、一种上述那些以外的表面活性剂和一种水溶性增稠剂, 其含量不至于破坏本发明组合物的效果。

所述盐的实例包括但不限于羧酸的金属盐, 所述羧酸如琥珀酸、丙二酸、柠檬酸、葡萄糖酸和戊二酸; 磷酸化合物的金属盐, 所述磷酸如三磷酸(tripolyphosphoric acid)、六偏磷酸(hexamethaphosphoric acid)和磷酸; 无机盐, 如 Na_2SO_4 和 MgSO_4 。它们可单独或组合使用。

附加的表面活性剂实例包括非离子、阴离子和两性表面活性剂。它们的加入量为 0 - 30 wt %, 优选为 0 - 20 wt %, 更优选为 2 - 5 wt %, 以整个优选用于肌体的杀菌组合物计。

阴离子表面活性剂的实例包括但不限于高级脂肪酸盐、烷基硫酸盐、烷基磺酸盐、聚氧乙烯烷基硫酸盐、烷基苯磺酸盐、N - 酰基肌氨酸盐、N - 酰基 - N - 甲基牛磺酸盐、 α - 烯炔磺酸盐、烷基醚乙酸盐、聚氧乙烯烷基醚乙酸盐和聚氧乙烯烷基酰胺醚乙酸盐。

非离子表面活性剂的实例包括但不限于蔗糖脂肪酸酯、聚甘油脂肪酸酯、聚氧化烯烷基醚、烷基胺氧化物和脂肪酸多元醇酯。

两性表面活性剂的实例包括但不限于酰氨基氨基酸碱、羧基甜菜碱(carbobetaine base)、磺基甜菜碱、酰胺磺基甜菜碱、咪唑啉鎓甜菜碱、氨基酸甜菜碱和二氧磷基甜菜碱。

水溶性增稠剂可任意选自天然、半合成和合成的水溶性增稠剂。这种水溶性增稠剂的加入量约为 0-3.0 wt %，优选为约 0.05-1.5 wt %，更优选为 0.05-0.5 wt %，以整个组合物计。

天然水溶性增稠剂的实例包括但不限于细菌衍生的 咕吨胶与 xanflow 和植物衍生的果胶、阿拉伯胶及瓜耳胶。

半合成的水溶性增稠剂的实例包括但不限于甲基化的、羧基烷基化的或羟基烷基化的纤维素与淀粉衍生物，如甲基纤维素、羧甲基纤维素和羟甲基纤维素。

合成的水溶性增稠剂的实例包括但不限于聚丙烯酸盐、聚马来酸盐、聚乙烯吡咯烷酮和季戊四醇 EO 加合物。

此外，优选将本发明的组合物制成含有乙醇作为基质的乙醇杀菌组合物。对作为基质加入的乙醇的量没有特别的限制。不过，优选乙醇的加入量为 20 - 90 wt %，更优选为 25 - 85 wt %，以整个组合物计。

按照本发明的肌体杀菌组合物可用于人体或动物体。例如，可将其制成药用消毒抗菌剂、用于动物的医用消毒抗菌剂、化妆品、香波、香皂、洗发液或洗涤剂。

药用消毒抗菌剂例如包括消毒抗菌剂，使用时在其稀释溶液中浸入手指和手，还包括擦洗型灭菌洗涤剂，使用时擦洗手。

用于动物的医用消毒抗菌剂例如包括动物皮肤的消毒抗菌剂。

化妆品的实例包括杀菌膏霜、杀菌洗液、和杀菌护理产品。

香波、香皂、洗发液或洗涤剂的实例包括药物香波、药皂、具有灭菌性质的洗手液、药物洗发液、除臭剂和卫生消毒剂。

在这些各种应用中，特别优选的是用于皮肤和头发的杀菌洗涤剂。

实施例

以下借助实施例将对本发明作进一步详细的描述。不过应当引起注意的是本发明不限于下列实施例，或不受下列实施例所限制。

实施例 1

表 1 概括了用在下列试验中的本发明的季铵盐实例和供对比的季铵盐实例。表 1 所示季铵盐的氯离子含量小于或等于 1.0 %。

表 1

		阳离子部分	相反离子部分 ⁽¹⁾	
				MAP-DAP ⁽²⁾
本发明 产品	季铵盐 1	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3(\text{CH}_2)_{11}-\text{N}^+-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{OR} \\ \\ \text{O}-\text{P}-\text{O}-(\text{CH}_2)_{15}\text{CH}_3 \\ \\ \text{O} \end{array}$	95:5
	季铵盐 2	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3(\text{CH}_2)_{11}-\text{N}^+-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{OR} \\ \\ \text{O}-\text{P}-\text{O}-(\text{CH}_2)_{15}\text{CH}_3 \\ \\ \text{O} \end{array}$	85:15
对比产 品	季铵盐 3	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3(\text{CH}_2)_{11}-\text{N}^+-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{OR} \\ \\ \text{O}-\text{P}-\text{O}-(\text{CH}_2)_{15}\text{CH}_3 \\ \\ \text{O} \end{array}$	100:0
	季铵盐 4	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3(\text{CH}_2)_{11}-\text{N}^+-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{OR} \\ \\ \text{O}-\text{P}-\text{O}-(\text{CH}_2)_{15}\text{CH}_3 \\ \\ \text{O} \end{array}$	70:30
	季铵盐 5	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3(\text{CH}_2)_{11}-\text{N}^+-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{OR} \\ \\ \text{O}-\text{P}-\text{O}-(\text{CH}_2)_{15}\text{CH}_3 \\ \\ \text{O} \end{array}$	50:50

注 (1): R 代表氢原子或 $\text{C}_{16}\text{H}_{33}$

(2): MAP 代表单烷基磷酸酯, DAP 代表二烷基磷酸酯。数字代表相反离子中所含有的重量比。

季铵盐的灭菌活性

对本发明季铵盐针对各种微生物的灭菌活性进行了研究。灭菌活性由最低灭菌浓度($\mu\text{g/ml}$, 24h)测定。结果总结在表 2 中。

表 2

	大肠杆菌	金黄色葡萄 球菌	白色念珠菌	黑曲霉
季铵盐 1	10	5	10	200
季铵盐 2	10	5	10	200
季铵盐 3	10	5	20	200
季铵盐 4	200	250	200	>1000
季铵盐 5	400	500	400	>1000

季铵盐的抗菌活性

对表 1 中列出的季铵盐针对细菌的抗菌活性进行了研究。抗菌试验方法如下：在 35℃ 下在 SCD 培养基（Nippon Seiyaku Co., Ltd. 的产品）上预温育供试细菌（金黄色葡萄球菌；IF012732）。将预温育的培养物涂抹在 SCD 琼脂培养基（Nippon Seiyaku Co., Ltd. 的产品）上。在直径 8mm 的纸碟（厚型，ADVANTEC 公司产品）上倒上 50 μl 季铵盐的 0.5 % 水溶液，然后用水洗涤，再将此纸碟置于涂抹了培养物的琼脂培养基上。在 35℃ 下保温二十四小时后，测量抑菌区的直径(mm)，据此判断抗菌活性。结果如表 3 所示。

表 3

	金黄色葡萄球菌
季铵盐 1	46(mm)
季铵盐 2	44
季铵盐 3	18
季铵盐 4	15
季铵盐 5	10

季铵盐的皮肤刺激作用(I)

用电动剪毛机或电动剃刀将体重 300 – 400g 的 Hartley 白豚鼠(雌性)腹部一侧皮肤除毛。三至六小时后，用一支浸入季铵盐的 2.5 % 水溶液样本中的特氟隆(Teflon)棒末端画一个直径约 2cm 的圆，使样本涂在除毛部位。每天涂一次，共涂四天。每次涂之前判断一下涂了样本的皮肤部位的反应情况。判断也要进行四次。将看不到反应的皮肤与看到红班的皮肤区别开来。每组（有 5 只豚鼠）中看到红班的豚鼠只数如表 4 所示。

表 4

	平均等级			
	第一次	第二次	第三次	第四次
季铵盐 1	0	0	0	2
季铵盐 2	0	0	0	2
季铵盐 3	0	0	0	3
季铵盐 4	0	0	0	2
季铵盐 5	0	0	0	1

季铵盐的皮肤刺激作用(II)

将 15 名健康男性的臂内侧部位贴上浸渍了约 0.02ml（浓度： 0.3 %）季铵盐样本的滤纸，用夹层盒(fin chamber)密封 48 小时。四十八小时后除去夹层盒，判断 3 小时、 24 小时和 48 小时后的皮肤反应情况。按照下列标准进行评价， 15 名男性的平均等级结果如表 5 所示。

判断标准	等级
看不到反应	0
看到轻微红斑	1
看到明显红斑	2

表 5

	平均等级		
	3 小时	24 小时	48 小时
季铵盐 1	0.47	0.20	0.27
季铵盐 2	0.40	0.20	0.13
季铵盐 3	0.47	0.27	0.40
季铵盐 4	0.33	0.13	0.20
季铵盐 5	0.27	0.13	0.07

实施例 2

使用按照表 6 - 16 所示的配方 1 - 11 制得的制剂，分别试验它们通过洗涤和使用后所产生的灭菌作用。配方中各量均以重量份表示。

表 6

配方 1：手指及手用洗涤剂

本发明产品或对比产品的季铵盐	2.5
烷基糖苷（有效含量：40 %） ^{*)}	40.0
POE（20）脱水山梨糖醇单月桂酸酯	1.0
山梨糖醇	5.0
纯化水	余量
	100.0

*)：烷基（C₈₋₁₄，平均 10.4）糖苷（聚合度 n=1.3）

表 7

配方 2：体用洗涤剂

本发明产品或对比产品的季铵盐	3.0
月桂酸	15.0
月桂酰基二乙醇酰胺	5.0
月桂基二甲基氧化胺溶液（35 %）	5.0
甘油	20.0
螯合剂	1.2

氢氧化钾	4.2
纯化水	余量
	100.0

表 8

配方 3：香波	
本发明产品或对比产品的季铵盐	3.0
POE(3)月桂基醚硫酸钠	30.0
月桂酰基二乙醇酰胺	9.0
甘油	5.0
螯合剂	1.2
纯化水	余量
	100.0

表 9

配方 4：洗发液	
本发明产品或对比产品的季铵盐	3.0
硅油	3.0
液体石蜡	1.0
鲸蜡醇	1.5
硬脂醇	1.0
硬脂基三甲基氯化铵	0.7
甘油	3.0
纯化水	余量
	100.0

表 10

配方 5：洗面剂	
本发明产品或对比产品的季铵盐	5.0
月桂基磷酸	20.0
氢氧化钠	3.1
月桂基二甲基氧化胺溶液(35%)	2.5
丙二醇	3.0

甘油	15.0
螯合剂	1.2
纯化水	余量
	100.0

表 11

配方 6：洗液

本发明产品或对比产品的季铵盐	2.0
1，3-丁二醇	6.0
甘油	4.0
油醇	0.1
POE(20)脱水山梨糖醇单月桂酸酯	0.5
POE(15)月桂基醚	0.5
乙醇	10.0
纯化水	余量
	100.0

表 12

配方 7：乳状洗液

本发明产品或对比产品的季铵盐	4.0
鲸蜡醇	1.0
凡士林	2.0
角鲨烷	6.0
二甲基聚硅氧烷	2.0
1，3-丁二醇	4.0
甘油	4.0
油醇	0.1
POE(10)单油酸酯	1.0
甘油单硬脂酸酯	1.0
乙醇	5.0
纯化水	余量
	100.0

表 13

配方 8：膏霜

本发明产品或对比产品的季铵盐	4.0
硬脂醇	6.0
硬脂酸	2.0
氢化羊毛脂	4.0
角鲨烷	9.0
2 - 辛基十二烷醇	10.0
1, 3 - 丁二醇	6.0
聚乙二醇 1500	4.0
POE(25)鲸蜡醚	3.0
甘油单硬脂酸酯	2.0
纯化水	余量
	100.0

表 14

配方 9：手用膏霜

本发明产品或对比产品的季铵盐	3.0
甘油	20.0
尿素	2.0
POE(60)甘油异硬脂酸酯	2.5
鲸蜡醇	4.0
凡士林	2.0
液体石蜡	10.0
纯化水	余量
	100.0

表 15

配方例 10：除臭洗液

本发明产品或对比产品的季铵盐	3.0
乙醇	15.0
1, 3 - 丁二醇	3.0

POE(40)氢化蓖麻油	0.5
水溶性增稠剂	1.0
纯化水	余量
	100.0

表 16

配方 11：卫生消毒剂

本发明产品或对比产品的季铵盐	3.0
乙醇	30.0
POE(20)脱水山梨糖醇单月桂酸酯	3.0
POE(25)氢化蓖麻油	2.0
纯化水	余量
	100.0

表 17

配方 12：快干擦洗(rubbing-in)型手及手指用消毒剂

本发明产品或对比产品的季铵盐	0.5
乙醇	80.0
2-乙基己基甘油三酯	3.0
尿囊素	0.5
纯化水	余量
	100.0

洗涤的灭菌效果试验

按照配方 1 和 2 制备洗涤剂。将手掌用水稍微湿润一下，然后使水流掉。手掌轻轻按压 SCDLP 琼脂培养基。将 1.5ml 每种配方 1 和 2 的洗涤剂置于手掌上。手摩擦一分钟使其发泡，然后用流水洗 30 秒钟，洗去泡沫。使水缓缓从手上流掉，然后手掌轻轻按压 SCDLP 琼脂培养基。将洗手前与洗手后的 SCDLP 琼脂培养基上的细菌在 28℃ 下培养 48 小时。计数每种情况中形成的菌落数，记为存活数。每例中 $n = 3$ 所得的平均结果如表 18 所示。表中“配方”一栏前一个数字指配方实施例号，后一个数字指季铵盐的种类（下同）。

表 18

	配方	洗手之前的存活数	洗手之后的存活数
季铵	1 - 1	450	1
盐 1	2 - 1	563	2
季铵	1 - 2	568	2
盐 2	2 - 2	420	3
季铵	1 - 3	633	4
盐 3	2 - 3	526	2
季铵	1 - 4	594	102
盐 4	2 - 4	588	132
季铵	1 - 5	430	240
盐 5	2 - 5	890	420
空白	1 - B	453	252
(流水)	2 - B	393	256

灭菌和致裂试验

按照配方 5 - 8 制备洗面剂、洗液、乳状洗液和膏霜。请六名女性连续使用该洗面剂、洗液、乳状洗液和膏霜 5 天（每种 $n = 2$ ）。测量灭菌作用和皮肤致裂，同时听取她们使用后的感觉（A - 好，B - 一般，C - 差）。灭菌试验方法如下：在第一天第一次洗脸之前用 SCDLP 琼脂培养基 (7.07cm^2) 按压面部皮肤，然后在使用洗液或乳状洗液后 1 小时和 4 小时按压面部皮肤，进行细菌收集。细菌在 $28\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下培养 48 小时后，计数所形成的菌落数，记为存活数。结果如表 19 所示。

表 19

	配方				洗面之前 的存活数	洗面之后 1 小 时的存活数	洗面之后 4 小 时的存活数	致 裂
	洗面剂	洗液	乳状洗液	膏霜				
季铵盐 1	5-1	6-1	7-1	8-1	32	0	0	A
季铵盐 2	5-2	6-2	7-2	8-2	39	1	1	A
季铵盐 3	5-3	6-3	7-3	8-3	27	1	10	B

季铵盐 4	5-4	6-4	7-4	8-4	22	5	12	A
季铵盐 5	5-5	6-5	7-5	8-5	29	11	20	A
空白(无 灭菌 剂)	5-B	6-B	7-B	8-B	40	21	33	A

香波与洗发液的使用效果试验 1

分别按照配方 3 和 4 制备香波和洗发液，并试验它们的使用效果。

每天使用不含季铵盐的香波与洗发液（空白），使用 2 周。然后一整天不洗发，第二天观察头皮状况，进行如下分级：

A - 没有观察到任何异常

B - 观察到有轻微的瘙痒和头屑

C - 观察到有瘙痒和头屑

然后，按照配方 3 和 4 的香波和洗发液分别使用两周。同样一整天不洗发，第二天观察头皮状况，进行如上分级（ $n = 1$ ）。结果如表 20 所示。

表 20

	空白配方				杀菌配方			
	配方		头部皮肤状况		配方		头部皮肤状况	
	香波	洗发液	瘙痒	头屑	香波	洗发液	瘙痒	头屑
季铵盐 1	3-B	4-B	C	C	3-1	4-1	A	A
季铵盐 2	3-B	4-B	C	C	3-2	4-2	A	A
季铵盐 3	3-B	4-B	C	C	3-3	4-3	B	B
季铵盐 4	3-B	4-B	C	C	3-4	4-4	C	C
季铵盐 5	3-B	4-B	C	C	3-5	4-5	C	C

除臭洗液的使用效果试验 2

按照配方 10 制备除臭洗液，并试验其使用效果。

每天将不含季铵盐的洗液（空白）涂在腋部，共涂 2 周，然后对腋部的臭味进行观察和分级。同样，每天使用配方 10 的除臭洗液，使用 2 周，然后对腋部的臭味进行观察和分级（ $n = 5$ ）。

按照下列标准进行评价：

判断标准	评价
基本上无臭味	0
有轻微的臭味	1
有臭味	2
有难闻的臭味	3
有非常难闻的臭味	4

结果总结在表 21 中。

表 21

	空白配方		灭菌配方	
	配方	等级	配方	等级
季铵盐 1	10-B	2.6	10-1	0.8
季铵盐 2	10-B	2.8	10-2	0.6
季铵盐 3	10-B	2.8	10-3	1.0
季铵盐 4	10-B	2.2	10-4	1.8
季铵盐 5	10-B	3.0	10-5	2.8

除菌用卫生消毒剂的使用效果试验

按照配方 11 制备卫生消毒剂，并试验其使用效果。

将 5ml 配方 11 的卫生消毒剂倒在纸巾上，然后用该纸巾擦手。擦手前和擦手后用手掌按压 SCDLP 琼脂培养基，进行细菌收集。所收集的细菌在 28℃ 下培养 48 小时。测量培养后的存活数，按照下式计算除菌率：

处理前的存活数－处理后的存活数

$$\text{除菌率}(\%) = \frac{\text{处理前的存活数} - \text{处理后的存活数}}{\text{处理前的存活数}} \times 100$$

每个配方的平均值 (n = 3) 如表 22 所示。

表 22

	配方	除菌率(%)
季铵盐 1	11-1	98
季铵盐 2	11-2	97
季铵盐 3	11-3	98
季铵盐 4	11-4	82
季铵盐 5	11-5	56
空白 (纯化水)	11-B	32

手用膏霜的使用效果试验 3

按照配方 9 制备手用膏霜，并试验其使用效果。

用配方 1 的手及手指用洗涤剂（其中使用了季铵盐 1）洗手后，将配方 9 的手用膏霜涂抹在手上。正常情况下经过一个小时，用手掌按压 SCDLP 琼脂培养基，进行细菌收集。所收集的细菌在 28 ℃ 下培养 48 小时。计数培养后的菌落数，记为存活数。每个配方的存活数平均值 (n = 2) 如表 23 所示。

表 23

	配方	涂抹手用膏霜前的存活数	涂抹手用膏霜后的存活数
季铵盐 1	9-1	2	2
季铵盐 2	9-2	2	3
季铵盐 3	9-3	1	2
季铵盐 4	9-4	3	10
季铵盐 5	9-5	3	25
空白	9-B	2	40

具有灭菌抗菌作用的消毒剂使用效果试验

按照配方 12 制备快干擦洗型手及手指用消毒剂，并试验其使用效果。

将 3ml 消毒剂倒在手上。双手相互摩擦使消毒剂均匀分布在手及手指上。分别在使用消毒剂前和使用后用手掌按压 SCDLP 琼脂培养基，收集细菌。所收集的细菌在 28℃ 下培养 48 小时。

在用消毒剂处理后的两小时与四小时后，分别再用手掌按压 SCDLP 琼脂培养基，进行细菌收集。所收集的细菌在 28℃ 下培养 48 小时。

计数培养后的菌落数，按照下式计算灭菌率和抗菌值：

$$\text{灭菌率 (\%)} = \frac{\text{处理前的存活数} - \text{刚处理后的存活数}}{\text{处理前的存活数}} \times 100$$

$$\text{抗菌值} = \frac{\text{随时间推移的存活数}}{\text{刚处理后的存活数}}$$

判断标准：

- A：抗菌值小于 1
- B：抗菌值至少为 1 但小于 2
- C：抗菌值至少为 2 但小于 5
- D：抗菌值至少为 5

每个配方的平均值（n = 3）如表 24 所示。

表 24

	配 方	灭菌率 (%)	2小时后的 抗菌值	4小时后的 抗菌值	4小时后的 判断结果
季铵盐 1	12-1	99.7	0.7	0.9	A
季铵盐 2	12-2	99.0	0.57	0.76	A
季铵盐 3	12-3	98.3	1.0	1.46	B
季铵盐 4	12-4	92.0	1.03	1.33	B
季铵盐 5	12-5	88.7	1.27	2.07	C
空白(纯化 水)	12-B	20.0	2.0	5.0	D