



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102573851 B

(45) 授权公告日 2013.08.14

(21) 申请号 201080036614.5

(22) 申请日 2010.08.17

(30) 优先权数据

61/234, 456 2009.08.17 US

12/856, 867 2010.08.16 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2012.02.17

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2010/045679 2010.08.17

(87) PCT申请的公布数据

W02011/022345 EN 2011.02.24

(73) 专利权人 奥麒个人护理产品公司

地址 美国新泽西州

(72) 发明人 黛安娜·T·奇科尼亚尼

凯文·N·迪尼科拉

凯瑟琳·P·罗伯茨

劳拉·M·希姆恰克

(74) 专利代理机构 上海胜康律师事务所 31263

代理人 李献忠

(51) Int. Cl.

A61K 31/60 (2006.01)

A61K 31/19 (2006.01)

(56) 对比文件

US 2009035243 A1, 2009.02.05, 全文.

US 2008312195 A1, 2008.12.18, 全文.

审查员 庄崧

权利要求书1页 说明书36页

(54) 发明名称

广谱防腐混合物

(57) 摘要

一种具有有效广谱防腐活性的混合物,其包括苯甲醇,水杨酸,山梨酸和由下列群组中选出的化合物:1,3-丙二醇、甘油和它们的组合。

1. 具有有效广谱防腐活性的混合物,其包括(a)苯甲醇,(b)水杨酸,(c)山梨酸和(d)由下列群组中选出的化合物:1,3-丙二醇、甘油和它们的组合,其中,基于该混合物的总重量,组分(a)的浓度为70wt%至90wt%,组分(b)的浓度为1wt%至15wt%,组分(c)的浓度为1wt%至4wt%,以及组分(d)的浓度为1wt%至15wt%,但是组分(b)和(c)的总浓度不超过15wt%。

2. 根据权利要求1所述的混合物,其中,该混合物是实质上无水的。

3. 根据权利要求1所述的混合物,其中,组分(a)、(b)、(c)和(d)的重量百分比总和为100%。

4. 根据权利要求1所述的混合物,其中,基于该混合物的总重量,组分(a)的浓度是77wt%至86wt%,组分(b)的浓度是3%至12%,组分(c)的浓度是2.5wt%到3.5wt%,和组分(d)的浓度是1wt%到10wt%。

5. 根据权利要求1所述的混合物,其中,组分(d)是甘油,其浓度是2%至5%。

6. 根据权利要求1所述的混合物,其中,组分(d)是1,3-丙二醇,其浓度是2%至5%。

7. 根据权利要求1所述的混合物还可以包含脱氢乙酸,其中,水杨酸、山梨酸和脱氢乙酸的总含量不超过该混合物的15wt%。

8. 根据权利要求7所述的混合物,其中,脱氢乙酸与组分(d)的重量比率范围是从3:1至1:1。

9. 根据权利要求1所述的混合物,其中,基于该混合物的总重量,组分(a)的浓度为77%到86%,组分(b)的浓度为8%至11%,组分(c)的浓度为2.5%到3.5%并且组分(d)是甘油,该甘油的浓度是2%到5%。

10. 局部制剂,其包括权利要求1中所述的混合物。

11. 根据权利要求10所述的局部制剂,其中,基于所述制剂的重量,所述权利要求1中所述的混合物的浓度为0.5%至1.5%。

12. 根据权利要求11所述的局部制剂,其中,基于所述制剂的重量,所述权利要求1的混合物的浓度为0.6%至1%。

13. 根据权利要求10所述的局部制剂,其中,所述制剂是水包油型乳剂。

14. 根据权利要求10所述的局部制剂,其中,所述制剂是油包水型乳剂。

广谱防腐混合物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求享有序列号为 61/234, 456、申请日为 2009 年 8 月 17 日的美国临时专利申请的权益, 该美国临时专利申请所披露的内容通过引用的方式全部并入本申请。

技术领域

[0003] 本发明涉及广谱防腐混合物。尤其是, 本发明涉及含有苯甲醇、水杨酸、山梨酸和添加剂的防腐混合物。添加剂选自 1, 3- 丙二醇、脱氢乙酸、甘油以及他们的混合物。本发明的防腐混合物在低温环境下是稳定的以及在比预期 pH 值范围还要宽的范围内对广谱的微生物具有很高的效能。

背景技术

[0004] 防腐剂在个人护理、工业、健康和卫生、医药和木材保护等领域具有广泛的应用。防腐剂可以是一种单一的试剂或多种试剂的混合。

[0005] 理想的情况下, 防腐剂对所有类型的微生物在不同 pH 水平下具有广谱的活性。防腐剂同时应具有很高的效能, 从而使得只需使用最少量的防腐剂以节省成本并且避免或减少由防腐剂所造成的任何可能的副反应。此外, 理想的是, 防腐剂对于在制造、包装、和运输过程中以及在存储过程中遇到的任何温度变化是稳定的。再者, 理想的防腐剂能在物理性上 and 化学性质上与不同应用系统中的成分相兼容, 以致于一种防腐剂就可以加入到各种各样的产品中。

[0006] 苯甲醇、水杨酸和山梨酸是已知的防腐剂, 但他们单独使用时广谱活性有限, 因为这些活性成分已知在偏中性和碱性 pH 值的条件下活性很差。此外, 水杨酸和山梨酸很难溶解至高浓度, 因此很能达到有效浓度。

[0007] 某些包含苯甲醇、水杨酸、山梨酸中的一种或多种的防腐混合物是已知的。例如, 源自于 ISP 的 **Optiphen**[®] 牌 BSB-N 是苯甲酸、山梨酸, 苯甲醇和甘油的组合。来自于 Sharon Laboratories (沙龙实验室) 的 **Sharomix**[®] 705 是苯甲醇、苯甲酸、山梨酸和脱氢乙酸的液体混合物。然而, 这些防腐剂的应用是有限的, 因为它们只适合于低 pH 值的系统 (pH 值最高不超过 6.5)。

[0008] Air Liquide Sante(液化空气桑特公司)的公开号为 2009/0123577 的美国专利申请(该申请全部并入本发明), 公开了一种用于保存化妆品的浓缩液, 该浓缩液包括羧酸组分(A)和醇组分(B), 该羧酸组分(A)含有选自下列物质中的至少两种羧酸: 苯甲酸、丙酸、水杨酸、山梨酸、4- 羟基苯甲酸、脱氢乙酸、甲酸和 10- 十一碳烯酸; 该醇组分(B)选自苯氧乙醇、苯甲醇。不幸的是, 该公开文本中披露的防腐剂浓缩液需使用高达 40% 的水作为溶剂。由于水在 0℃ 时会结冰, 这在低温时处理所披露的浓缩物可能会导致困难。此外, 所披露的防腐剂适合于在 pH 值小于 7 的系统中使用, 特别是小于 6 的系统中使用。

[0009] 因此, 一直需求另外的防腐剂, 该防腐剂在低温条件下是稳定的, 在很宽的 pH 范

围内对广谱的微生物具有高效能。本发明对这种需求提供了一个答案。

发明内容

[0010] 本发明的一个方面是针对具有有效的广谱防腐活性的混合物,该混合物包括(a)苯甲醇、(b)水杨酸、(c)山梨酸和(d)由下列群组中选出的化合物:1,3-丙二醇、甘油和它们的组合。在该混合物中,基于该混合物的总重量,组分(a)的浓度为约70wt%至约90wt%,组分(b)的浓度为约1wt%至15wt%,组分(c)的浓度为约1wt%至4wt%,以及组分(d)的浓度为约1wt%至15wt%,但是组分(b)和(c)的总浓度不超过15wt%。该混合物可选地含有脱氢乙酸。

[0011] 本发明的另一个方面是针对具有有效的广谱防腐活性的混合物,该混合物包括苯甲醇、水杨酸、山梨酸、和甘油,其中,基于该组合物的总重量,苯甲醇的浓度为约77wt%到约86wt%,水杨酸的浓度为约8wt%至约11wt%,山梨酸的浓度为约2.5wt%到约3.5wt%和甘油的浓度是约3wt%到约5wt%。

[0012] 本发明还有的一个方面是针对含有本发明防腐剂的局部制剂。

具体实施方式

[0013] 本发明提供了稳定的防腐混合物(preservation blend composition),其在中性、酸性和碱性pH值条件下,具有有效的广谱防腐活性。该混合物包括:(a)苯甲醇、(b)水杨酸、(c)山梨酸、和(d)选自1,3-丙二醇、甘油和它们的组合物的化合物。

[0014] 根据本发明防腐混合物的组分(a)-(d)之含量是可以有所不同的。优选是,苯甲醇占该混合物总重量的约70wt%至约90wt%,更优选是,约77wt%至约86wt%。基于该混合物总重量,水杨酸的浓度是约1wt%至约15wt%,优选是约3wt%至12wt%,更优选是8wt%至11wt%;山梨酸的浓度是约1wt%至约4wt%,优选是2.5wt%到3.5wt%,和组分(d)的浓度为1wt%至15wt%,优选是1wt%到10wt%,更优选是2wt%至5wt%。优选的是,组分(b)和(c)总含量所占该组合物总重量的比重不超过15%。在一些实施例中,组分(a)、(b)、(c)和(d)的重量百分比总和为100%。

[0015] 可选地,本发明防腐混合物还可以包含脱氢乙酸。如果其存在的话,水杨酸、山梨酸和脱氢乙酸的总含量不超过该防腐混合物总重量的15wt%。在一个实施例中,该防腐混合物的脱氢乙酸与组分(d)的重量比率是从约3:1至约1:1。

[0016] 在本发明的一些实施例中,防腐混合物是无水的或者是实质上无水的。在另外的实施例中,混合物是无苯甲酸的或者是实质上无苯甲酸的。此处使用的“实质上无”意指该混合物优选包含小于1000ppms,更优选小于100ppms,最优选0ppms的水或苯甲酸。

[0017] 在一个优选的实施例中,本发明提供了一种防腐混合物,其包括,基于该混合物的总重量,约77wt%至约86wt%的苯甲醇,约8wt%至约11wt%的水杨酸,约2.5wt%至约3.5wt%的山梨酸和约2wt%至约5wt%的甘油。

[0018] 此处使用的术语“有效防腐活性”是指,其活性是这样的,对该混合物或制剂的保护可持续一段时间,特别是在所谓的产品“保质期”期间可持续。用现有技术中公知的方法来测定产品的“保质期”。

[0019] 本说明书和权利要求中使用术语“广谱”是指,防腐剂对广泛的微生物具有良好的

防腐性能, 这些微生物通常会导致诸如化妆品等个人护理产品以及诸如药物组合物、木材防腐剂系统、工业、健康和卫生等其它应用中的各种产品变质或腐败。

[0020] 本发明防腐混合物具有相对较高的有机酸水平, 在低温下仍然稳定。它们在低浓度时是有效的, 对各类微生物具有广谱的活性。本发明防腐混合物还在中性、酸性和碱性 pH 值条件下具有意想不到的抗微生物性能, 可以加入到广泛的制剂中。

[0021] 本发明的混合物可以由苯甲醇、水杨酸、山梨酸和组分(d) 以任何顺序混合而成。它可以合适地加入到各种产品中, 例如, 个人护理制剂、药物组合物、木材防腐系统、工业、健康和卫生用品。

[0022] 在一个实施例中, 本发明还涉及包含此处定义的防腐混合物的局部制剂。优选的是, 基于局部制剂总重量, 该防腐混合物的浓度为约 0.5wt% 至约 1.5wt%, 更优选为约 0.6wt% 至约 1wt%。局部组合物(Topical composition) 包括皮肤科制剂(或局部药物制剂), 以及化妆品制剂。局部制剂可进一步包含用于皮肤科配方或化妆品配方的其他成分或添加剂, 包括其他活性成分。

[0023] 根据本发明的制剂被配制成适用于个人护理产品的形式, 尤其是乳剂。

[0024] 根据本发明的局部制剂, 另外还可以包含进一步的成分或添加剂, 例如溶剂, 表面活性剂, 乳化剂, 稠度因子(consistency factors), 调理剂, 软化剂, 护肤成分, 保湿剂, 增稠剂, 润滑剂, 填充剂, 抗氧化剂, 其他防腐剂, 活性成分, 特别是皮肤病活性成分, 芳香剂及其类似物, 以及它们的混合物。此处提及的活性成分包括, 例如消炎, 抗菌, 抗真菌及类似的试剂。适合局部应用的活性成分是特别优选的。

[0025] 合适的表面活性剂包括: 诸如十二烷基硫酸钠, 十二烷基硫酸铵之类的烷基硫酸盐类; 鲸蜡硬脂醇硫酸钠(sodium cetearyl sulfate); 诸如十二烷基磺基乙酸钠(sodium lauryl sulfoacetate) 之类的磺基乙酸烷基酯类(alkyl sulfoacetates); 诸如十二烷基醚硫酸钠(sodium laureth sulfate) 之类的烷基醚硫酸盐类; 十三烷醇聚醚硫酸钠(sodium trideceth sulfate); 油醇聚醚硫酸酯钠(sodium oleth sulfate); 十二酯硫酸铵; 诸如月桂醇聚醚磺基琥珀酸酯二(disodium laureth sulfosuccinate) 之类的烷基醚磺化琥珀酸盐(alkyl ether sulfosuccinates); 例如癸糖苷等烷基糖苷; 十二烷基糖苷烷基; 诸如烷基酰胺甜菜碱之类的两性烷基羟乙基磺酸盐(alkyl isethionates amphoteric); 椰油酰两性基乙酸钠(sodium cocoamphoacetate); 月桂酰两性基乙酸钠(sodium lauroamphodiacetate), 月桂酰两性醋酸二钠(disodium lauroamphodiacetate); 椰油酰两性基醋酸二钠(disodium cocoamphoacetate); 月桂酰两性基丙酸钠(sodium lauroamphopripionate), 月桂酰两性丙酸二钠(disodium lauroamphopripionate); 上述两性化合物的钾盐或者铵盐; 辛酰/癸酰氨基丙基甜菜碱(capryl/capramidopropyl betaine); 十一碳烯酰胺丙基甜菜碱(undecylenamidopropyl betaine); 十二碳烯酰胺丙基甜菜碱(lauroamidopropyl betaine); 和脂肪醇聚乙二醇醚(fatty alcohol polyglycol ethers)。

[0026] 适合的乳化剂是例如阴离子类, 如脂肪酸盐, 例如硬脂酸钠或棕榈酸酯钠, 有机皂类, 例如单-、二-或三-乙醇氨基油酸盐(mono-, di- or triethanolaminoleate), 硫酸化物或磺化物, 例如十二烷基硫酸钠或十六烷基磺酸钠, 皂角苷类, 雷米邦类(lamepones); 阳离子类, 如季铵盐; 非离子类, 如脂肪醇, 具有饱和或不饱和脂肪酸的脂肪酸酯, 脂肪酸的

聚氧乙烯酯或聚氧乙烯醚(polyoxyethylenesters or polyoxyethylenethers of fatty acids), 环氧乙烷和环氧丙烷或丙二醇的聚合物, 两性化合物如磷脂, 蛋白质如明胶, 酪蛋白烷基酰胺甜菜碱, 烷基甜菜碱和两性甘氨酸盐, 烷基磷酸盐, 烷基聚氧乙烯磷酸酯或者相应的酸, 硅酮衍生物, 例如烷基聚二甲基硅氧烷共聚物。

[0027] 合适的稠度因子是例如脂肪醇或者其与脂肪酸酯的混合物, 例如乙酰化羊毛脂醇, 硬脂酸铝, 卡波姆, 鲸蜡醇, 油酸甘油酯, 硬脂酸甘油酯, 硬脂酸甘油酯(和) PEG100 硬脂酸, 硬脂酸镁, 硫酸镁, 油酸, 硬脂酸, 硬脂醇, 肉豆蔻酸肉豆蔻酯, 棕榈酸异丙酯, 蜂蜡及其合成等价物, 卡波姆等等。合适的调理剂是例如烷基酰氨基乳酸铵, 十六烷基三甲基氯化铵(cetrimonium chloride), 和二硬酯酰基乙基羟乙基单甲铵甲基硫酸盐(distearoyl ethyl hydroxyethylmonium methosulfate) 和鲸蜡硬脂醇, 十六烷基二甲聚硅氧烷(cetyl dimethicone), 十六烷基蓖麻醇酸酯, 二甲聚硅氧烷, 月桂醇聚醚-23(laureth-23), 月桂醇聚醚-4(laureth-4), 聚癸烯, 棕榈酸视黄酯, 季铵化蛋白水解物, 季铵化纤维素和淀粉衍生物, 丙烯酸或甲基丙烯酸或其盐的季铵化共聚物(quaternized copolymers of acrylic or methacrylic acid or salts), 季铵化硅酮衍生物。

[0028] 合适的软化剂例如鲸蜡硬脂异壬酸乙酯, 鲸蜡硬脂基辛酸酯, 油酸癸酸酯, 硬脂酸异辛酯, 椰油辛酸酯/癸酸酯, 羟基硬脂酸乙己酯(ethylhexyl hydroxystearate), 异壬酸乙己酯(ethylhexyl isononanoate), 异硬脂酸异丙酯, 肉豆蔻酸异丙酯, 油酸油酯, 月桂酸己酯, 液体石蜡(**paraffinum liquidum**), PEG-75 羊毛脂, PEG-7 甘油椰油酸酯, 凡士林, 地蜡环甲基硅酮, 二甲基硅氧烷, 二甲基硅氧烷共聚醇(dimethicone copolyol), 二辛酰基醚, 牛油树, 荷荷芭油, 油菜油, 巴西棕榈蜡(carnauba cera), 巴西棕榈树(copernicia cerifera), 月见草, 油棕, 甜李(prunus dulcis), 角鲨烷, 玉米, 劳豆(glycine soja), 向日葵, 羊毛脂, 氢化蓖麻油, 氢化椰子油, 氢化聚异丁烯, 蔗糖椰油酸酯, 硬脂氧基聚二甲硅氧烷, 羊毛脂醇, 异十六烷。

[0029] 合适的护肤成分是如植物提取物, 红没药醇, 抗炎剂, 尿素, 尿囊素, 泛酰醇和泛酰醇衍生物, 植烷三醇, 维生素 A、E、C、D, 动物或植物源的神经酰胺, 卵磷脂等。

[0030] 合适的保湿物是例如丁二醇, 鲸蜡醇, 聚二甲基硅氧烷, 酒石酸二肉豆蔻基酯, 葡萄糖甘油聚氧乙烯(26)醚(glucose glycereth-26), 甘油, 硬脂酸甘油酯, 水解奶蛋白质, 乳酸, 乳糖和其他糖类, 月桂醇聚氧乙烯(8)醚(laureth-8), 卵磷脂, 辛氧基甘油, PEG-12, PEG135, PEG-150, PEG-20, PEG-8, 戊二醇, 己二醇, 植烷三醇, 聚季铵-39PPG-20 甲基葡萄糖醚, 丙二醇, 透明质酸钠, 乳酸钠, 吡咯烷酮酸钠, 山梨醇, 琥珀酰葡聚糖, 合成蜂蜡, 柠檬酸三-C14-15 烷基酯, 淀粉。

[0031] 合适的增稠剂是例如丙烯酸酯/硬脂醇聚氧乙烯(20)醚甲基丙烯酸酯共聚物(acrylates/steareth-20methacrylate copolymer), 卡波姆, 羧甲基淀粉, 白蜂蜡, 聚二甲基硅氧烷/乙烯基聚二甲基硅氧烷交联聚合物, 丙二醇藻朊酸盐, 羟乙基纤维素, 羟丙基甲基纤维素, 二氧化硅, 二甲基甲硅烷基化硅石(silica dimethyl silylate), 黄原胶, 氢化丁烯/乙烯/苯乙烯共聚物。

[0032] 合适的润滑剂是例如己二酸, 富马酸及其盐, 苯甲酸及其盐, 三乙酸甘油酯, 月桂基硫酸钠或镁, 硬脂酸镁, 固体聚乙二醇, 聚乙烯吡咯烷酮, 硼酸, 单月桂酸酯或单棕榈酸酯, 肉豆蔻醇, 鲸蜡醇, 鲸蜡基硬脂醇(cetylstearyl alcohol), 滑石, 高级脂肪酸的钙盐或

镁盐,高级脂肪酸的单一,二一或三一甘油酯,聚四氟乙烯(polytetrafluorethylen)。

[0033] 合适的抗氧化剂是例如亚硫酸盐,例如亚硫酸钠,维生素 E 或其衍生物,维生素 C 或其衍生物,柠檬酸,没食子酸丙酯,几丁质甘醇酸酯(chitosan glycolate),半胱氨酸, N-乙酰基半胱氨酸加硫酸锌,硫代硫酸盐,例如硫代硫酸钠,多酚等等。

[0034] 所述混合物可进一步包含活性成分,如抗微生物剂,抗炎剂,植物提取物,红没药醇,泛酰醇,维生素 E,用于防刺感,防刺激性或防头屑应用的活性成份,或抗衰老试剂,如维生素 A,蜜二糖,等。其他合适的活性成分是如苜蓿山茱萸(Medicago officinalis),中华猕猴桃(Actinidia chinensis),尿囊素,翠叶芦荟,毛叶蕃荔枝(Anona cherimolia),白花春黄菊,落花生,蒙大拿山金车,燕麦,β-胡萝卜素,红没药醇,玻璃苣,丁二醇,金盏花,茶,樟脑,念珠菌(Candida bombicola),辛酰基甘氨酸,番木瓜,矢车菊,十六烷基氯化吡啶鎓,甘菊,藜谷,金鸡纳(Chinchona succirubra),角叉菜,酸橙,毛橘红,柠檬,椰子,小果咖啡,山楂(Crataegus monogina),菜瓜,二氯苯基咪唑二氧戊环,扁苣苔,问荆,乙氧基二甘醇,乙基泛酰醇,金合欢醇,阿魏酸,草莓(Fragaria chiloensis),黄龙胆,银杏,甘油,甘油月桂酸酯,洋甘草,弗吉尼亚金缕梅,天芥菜精,氢化棕榈酸甘油酯,柠檬酸盐,水解蓖麻油,水解小麦蛋白,贯叶连翘,香根鸢尾,欧洲刺柏,乳蛋白,乳糖,散沫花,沉香醇,亚麻,赖氨酸,天门冬氨酸镁,杣稻(Magnifera indica),欧锦葵,甘露醇,互生叶白千层,辣薄荷,薄荷醇,乳酸薄荷酯,含羞草,白睡莲,奥拉氟,水稻,泛酰醇,液体石蜡,PEG-20M,PEG-26 霍霍巴酸(jojoba acid),PEG-26 霍霍巴醇(jojoba alcohol),PEG-35 蓖麻油,PEG-40 氢化蓖麻油,PEG-60 氢化蓖麻油,PEG-8 辛酸/癸酸,鳄梨(Persea gratissima),凡士林,天门冬氨酸钾,山梨酸钾,丙二醇,甜扁桃(Prunus amygdalus dulcis),杏,长梗扁桃,棕榈酸视黄酯,蓖麻,狗蔷薇,迷迭香,复盆子,水杨酸,黑接骨木,肌氨酸,锯叶棕榈,希蒙得木,羧甲基β-葡聚糖钠,椰油氨基酸钠,透明质酸钠,棕榈酰脯氨酸钠,硬脂氧基三甲基硅烷,硬脂醇,硫化-TEA 蓖麻醇酸酯(sulfurized TEA-ricinoleate),滑石,麝香草,小叶槲,维生素 E,维生素 E 乙酸酯,十三烷醇聚氧乙烯(9)醚(trideceth-9),小麦,酪氨酸,十一碳烯酰甘氨酸,尿素,黑果越桔,缬氨酸,氧化锌,硫酸锌。

[0035] 本发明的防腐混合物可以用在乳剂(水包油型或者油包水型)中,水溶液中,PIT(相变型温度(phase inversion temperature))乳液中,油性溶液中,发泡化妆品制剂(泡沫)中,以及在所谓的复合乳液中,例如三重乳液(例如水/油/水乳剂)中。

[0036] 本发明的防腐混合物,也可配制成霜剂,凝胶,液体或乳液。他们可以用于洗发水,护发素,染发剂,头发定型剂(hair preparations),剃须后乳液(aftershave lotions),沐浴皂和洗涤剂,芳香用品,防晒用品,室内晒黑制品,身体和手用品,个人清洁用品,剃须用品,滋补品,美发和其他头发梳理助剂,保湿制剂,护肤品,擦剂等等。这些混合物也可用于各种非个人护理产品中。

[0037] 本发明的局部制剂是通过向如本文定义的混合物中添加其它成份或将本文定义的混合物加入到其他成份的混合物中来制备的。可选地,所述制剂还可通过将各成分分别混合或者分组混合来制备。随后可加入其他的特定成分,如香料。

[0038] 下面通过实施例进一步详细描述本发明。除非另有明示,所有分数和百分比都是按重量计算的,并且所有的温度是摄氏度。

[0039] 实施例

[0040] 实施例 1 防腐剂浓缩液的稳定性

[0041] 步骤 :通过把所述组分温热混合在一起制备如表 1 和 2 所示的防腐混合物 ETC1-6 和对照混合物 A-G。混合物存储在 2-4℃的冰箱中或者在 -17℃的冰柜中,然后可加热至室温。表 1 和表 2 中概述了这些混合物在 2℃和在 -17℃冷冻后的特性。

[0042] 结果 :如表 1 所示,当水杨酸、山梨酸和脱氢乙酸的总和少于 15wt %时,使用 1,3-丙二醇和甘油共溶剂有助于低温条件下这些酸在苯甲醇中的稳定性。虽然共溶剂并不能防止混合物在 -17℃时发生冻结,但它确实能通过或者不通过有限的搅拌使混合物易于解冻和溶解。

[0043] 如表 2 所示,当水杨酸和山梨酸的总量大于 15%时,虽然使用了 1,3-丙二醇共溶剂,但混合物在 2-4℃存储后还是出现冻结。混合物在 -17℃存储后,有晶体析出并且需要通过搅拌来重新溶解沉淀物。

[0044] 表 1 :共溶剂(1,3-丙二醇和甘油)在冷藏和冷冻条件下对混合物特性的影响

[0045]

混合物#	苯甲醇	水杨酸	山梨酸	脱氢乙酸	1,3-丙二醇	甘油	在2℃和在-17℃冷冻后的特性
ECT 1	83%	11%	3%	-	3%	-	2℃时澄清溶胶， 冷冻/解冻循环后 晶体析出
ECT 2	83%	4%	3%	7%	3%	-	2℃时澄清溶胶， 冷冻/解冻循环后 晶体析出
ECT 3	83%	8%	3%	3%	3%	-	2℃时澄清溶胶， 由冷冻/解冻循环 形成的晶体在无 搅拌时再溶解
ECT 4	83%	11%	3%	-	-	3%	2℃时澄清溶胶， 冷冻/解冻循环形 成的少量晶体在 无搅拌时全部再 溶解
ECT 5	83%	4%	3%	7%	-	3%	2℃时澄清溶胶， 由冷冻/解冻循环 形成的晶体在无 搅拌时再溶解
ECT 6	83%	8%	3%	3%	-	3%	2℃时澄清溶胶， 冷冻/解冻循环形 成的微量晶体在 无搅拌时全部再 溶解

[0046] 表 2 :共溶剂(1,3- 丙二醇) 在冷藏条件下对混合物特性的影响

[0047]

混合物 (对照)	苯甲 醇	水杨酸	山梨 酸	1,3-丙二 醇	在 2-4℃冰箱中 存储后的特性	冷冻/解冻循环后 的特性
A	81.0%	13.0%	6.0%	-	在低温下冻 结,通过搅拌 回到溶液中	很厚的结晶层析 出,搅拌约 1 小时 后回到溶液中
B	80.0%	13.0%	6.0%	1.0%	在低温下冻 结,通过搅拌 回到溶液中	厚的结晶层析 出,搅拌约 40 分 钟后回到溶液中
C	81.0%	12.5%	5.5%	1.0%	在低温下冻 结,通过搅拌 回到溶液中	结晶层析出,搅拌 约 10 分钟后回到 溶液中
D	79.0%	13.0%	6.0%	2.0%	未彻底冻结(冰 沙状),通过搅拌 回到溶液中	很厚的结晶层析 出,搅拌约 10 分 钟后回到溶液中
E	80.0%	12.5%	5.5%	2.0%	未彻底冻结(冰 沙状),通过搅拌 回到溶液中	厚的结晶层析出, 搅拌约 10 分钟后 回到溶液中
F	80.0%	12.0%	5.0%	3.0%	未冻结,少量晶 体析出,通过搅 拌回到溶液中	薄的结晶层析 出,搅拌约 5 分 钟后回到溶液中
G	79.0%	12.5%	5.5%	3.0%	冻结但迅速溶 解成有少量晶 体的溶液,通过 搅拌回到溶液 中	薄的结晶层析 出,搅拌约 10 分 钟后回到溶液中

[0048] 实施例 2 微生物学效能 -1% 的防腐混合物

[0049] CTFA 挑战性测试步骤(Challenge Test Procedure):遵循与 CTFA 方法类似的挑战性测试方案来评估针对光谱微生物的效能。五种独立的接种物分别为:金黄色葡萄球菌(ATCC6538),混合绿脓杆菌(ATCC9027)和洋葱伯克霍尔德菌(ATCC25416),混合肺炎克雷伯菌(ATCC4352)和日沟维肠杆菌(ATCC33028),白色念珠菌(ATCC10231),和霉菌的混合物:黑曲霉(ATCC16404)和从化妆品中分离出来的 2 青霉菌(2Penicillium sp.)。样本(每份 35 克)用 2,000,000 细菌/克、10 万酵母菌或霉菌孢子/克接种。各挑战测试分别由细菌和酵母菌的过夜斜面培养的培养物和大量孢子形成的 7-10 天的霉菌培养物预备。24 小时后以及每周最多 4 周,所有样本平板定量观察生物活性。用霉菌孢子接种的样本也在 48 小时后进行平板测试。4 周(或在适当的情况下更早)后,再次测试样品并采用相同的采样方式。

[0050] 推荐的“合格”的标准 :CTFA 建议,每次测试后 7 天内至少减少 99.9% 的无性细菌,和至少减少 90% 的酵母菌和霉菌,随后计数不增加。

[0051] 测试配方

[0052] 用来证明我们的混合物效能的配方如下 :

[0053] i. 水包油型乳液, pH6.5, AR12-034

[0054] ii. 护发素, pH3.99, AR13-069 (与 AR5-024 相同)

[0055] iii. 卸妆液, pH5.15, AR12-067 (编号 # KKL9-181)

[0056] iv. 乳液 (Lotion), pH7.85, KKL14-46

[0057] v. 油包水型乳剂, pH N/A, AR12-068

[0058] vi. 卸妆液, pH8.1, KKL14-45

[0059] 防腐剂浓缩液被添加到这些配方中直到最终浓度为 1%。

[0060] 测试结果摘要 :

[0061] (i) 水包油型乳液, pH6.5, AR12-034 (数据显示在表 3 至 5d 中)

[0062] 用 ECT1、ECT2 和 ECT3 混合物进行的初始筛选显示了在 24 小时内在防腐处理的样本中对所有测试微生物的明显减灭作用,在 1 周内都被降低到 $<10\text{cfu/g}$,而未经防腐处理的对照样本在测试期间计数很高。

[0063] 表 3. 接种物 - 每克 pH 值为 6.5 的水包油型乳液中加入的菌落形成单位 (CFU/g)

[0064]

	测试#1	测试#2
微生物	CFU/g	CFU/g
金黄色葡萄球菌	2.9×10^8	1.6×10^8
肺炎克雷伯菌+日沟维肠杆菌	4.0×10^8	2.9×10^8
绿脓杆菌+洋葱伯克霍尔德菌	2.0×10^8	1.2×10^8
白色念珠菌	8.5×10^4	1.6×10^5
霉菌的混合物	9.0×10^4	9.0×10^4

[0065] 表 4. 从未经防腐处理的 pH 值为 6.5 的水包油型乳液在 0 小时收集的接种物 - 菌落形成单位每克 (CFU/g)

[0066]

	测试 #1	测试 #2
微生物	CFU/g	CFU/g
金黄色葡萄球菌	1.3×10^6	1.9×10^6
肺炎克雷伯菌+日沟维肠杆菌	3.1×10^6	7.0×10^6
绿脓杆菌+洋葱伯克霍尔德菌	7.9×10^4	4.2×10^6
白色念珠菌	6.8×10^4	1.3×10^5
霉菌的混合物	8.0×10^4	7.0×10^4

[0067] 表 5a. - 未经防腐处理的 pH 值为 6.5 的水包油型乳液 - 菌落形成单位每克 (CFU/g)

[0068]

	测试 #1				测试 #2			
微生物	24 小时	48 小时	1 周	2 周	24 小时	48 小时	1 周	2 周
金黄色葡萄球菌	1.4×10^6	▪	4.8×10^5	3.3×10^4	2.1×10^6	▪	1.1×10^6	6.0×10^5
肺炎克雷伯菌+ 日沟维肠杆菌	9.4×10^5	▪	3.0×10^6	1.4×10^6	5.9×10^6	▪	4.5×10^6	9.9×10^5
绿脓杆菌+洋葱 伯克霍尔德菌	$<10^2$	▪	1.6×10^2	<10	2.4×10^6	▪	2.8×10^6	1.8×10^6
白色念珠菌	3.6×10^4	▪	2.0×10^4	2.6×10^4	8.0×10^4	▪	8.9×10^4	8.0×10^4
霉菌的混合物	1.8×10^4	1.1×10^4	1.7×10^4	3.0×10^4	2.8×10^4	2.0×10^4	2.0×10^4	2.8×10^4

[0069] 表 5b. - 用 1%ECT-1 处理的 pH 值为 6.5 的水包油型乳液 - 菌落形成单位每克 (CFU/g)

[0070]

微生物	测试 #1				测试 #2			
	24 小时	48 小时	1周	2周	24 小时	48 小时	1周	2周
金黄色葡萄球菌	<10	*	<10	<10	<10	*	<10	<10
肺炎克雷伯菌+日 沟维肠杆菌	<10	*	<10	<10	<10*	*	<10	<10
绿脓杆菌+洋葱 伯克霍尔德菌	<10	*	<10	<10	<10	*	<10	<10
白色念珠菌	3.0×10^1	*	<10	<10	<10	*	<10	<10
霉菌的混合物	1.0×10^3	2.0×10^1	<10	<10	2.0×10^2	6.0×10^1	<10	<10

[0071] * 芽孢杆菌污染

[0072] 表 5c. - 用 1%ECT-2 处理的 pH 值为 6.5 的水包油型乳液 - 菌落形成单位每克 (CFU/g)

[0073]

微生物	测试 #1				测试 #2			
	24 小时	48 小时	1周	2周	24 小时	48 小时	1周	2周
金黄色葡萄球菌	7.9×10^4	*	<10	<10	4.9×10^4	*	<10	<10
肺炎克雷伯菌+日 沟维肠杆菌	<10	*	<10	<10	<10	*	<10	<10
绿脓杆菌+洋葱 伯克霍尔德菌	<10	*	<10	<10	<10	*	<10	<10
白色念珠菌	2.9×10^3	*	<10	<10	1.8×10^4	*	<10	<10
霉菌的混合物	1.2×10^4	1.0×10^2	<10	<10*	5.0×10^3	8.0×10^1	<10	<10

[0074] * 芽孢杆菌污染

[0075] 表 5d. - 用 1%ECT-3 处理的 pH 值为 6.5 的水包油型乳液 - 菌落形成单位每克 (CFU/g)

[0076]

微生物	测试 #1				测试 #2			
	24 小时	48 小时	1 周	2 周	24 小时	48 小时	1 周	2 周
金黄色葡萄球菌	1.1×10^2	-	<10	<10	9.0×10^1	-	<10	<10
肺炎克雷伯菌+日沟维肠杆菌	<10	-	<10	<10	<10	-	<10	<10
绿脓杆菌+洋葱伯克霍尔德菌	<10	-	<10	<10	<10	-	<10	<10
白色念珠菌	1.8×10^3	-	<10	<10	1.4×10^4	-	<10	<10
霉菌的混合物	6.0×10^3	4.0×10^1	<10	<10	1.7×10^3	<10	<10	<10

[0077] (ii) 护发素, pH3.99, AR13-069 (与 AR5-024 相同) (数据显示在表 6 到 8c 中)。

[0078] 防腐处理的样本在 24 小时内所有测试微生物明显减少, 在 1 周内所有测试微生物减少到 <10cfu/g。虽然金黄色葡萄球菌在未经防腐处理的样本中 1 周内逐渐死亡, 但防腐剂在 24 小时采样时间内对该微生物有明显的效能。

[0079] 表 6. 接种物 - 每克护发素中加入的菌落形成单位 (CFU/g)

[0080]

微生物	测试 #1	测试 #2
	CFU/g	CFU/g
金黄色葡萄球菌	2.1×10^6	2.6×10^6
肺炎克雷伯菌+日沟维肠杆菌	4.0×10^6	3.5×10^6
绿脓杆菌+洋葱伯克霍尔德菌	3.8×10^6	4.4×10^6
白色念珠菌	4.8×10^4	1.7×10^4
霉菌的混合物	1.4×10^5	1.0×10^5

[0081] 表 7. 从未经防腐处理的护发素在 0 小时收集的接种物 - 菌落形成单位每克 (CFU/g)

[0082]

	测试 #1	测试 #2
微生物	CFU/g	CFU/g
金黄色葡萄球菌	9.2×10^5	1.0×10^5
肺炎克雷伯菌+日沟维肠杆菌	1.4×10^8	2.7×10^8
绿脓杆菌+洋葱伯克霍尔德菌	1.4×10^8	1.0×10^8
白色念珠菌	3.1×10^4	1.9×10^7
霉菌的混合物	4.8×10^4	2.9×10^4

[0083] 表 8a. - 未经防腐处理的护发素 - 菌落形成单位每克 (CFU/g)

[0084]

	测试 #1						测试 #2					
微生物	24 小时	48 小时	1 周	2 周	3 周	4 周	24 小时	48 小时	1 周	2 周	3 周	4 周
金黄色葡萄球菌	3.5×10^3	*	<10	<10	<10	<10	3.5×10^5	*	<10	<10	<10	<10
肺炎克雷伯菌 +日沟维肠杆 菌	9.4×10^5	*	3.4×10^5	9.0×10^7	2.2×10^8	2.6×10^8	9.4×10^5	*	1.2×10^8	5.5×10^7	1.4×10^7	3.5×10^8
绿脓杆菌+洋 葱伯克霍尔德 菌	4.9×10^5	*	$>10^8$	2.1×10^8	6.0×10^8	3.0×10^8	4.9×10^5	*	5.6×10^8	$>10^8$	$>10^8$	$>10^8$
白色念珠菌	3.3×10^5	*	3.3×10^6	2.7×10^6	1.9×10^6	2.7×10^6	3.3×10^5	*	2.0×10^7	2.0×10^7	6.2×10^6	2.8×10^7
霉菌的混合物	2.1×10^4	1.7×10^4	3.5×10^3	2.3×10^3	1.1×10^3	1.2×10^3	2.1×10^4	2.0×10^4	6.0×10^3	2.6×10^4	3.6×10^4	1.4×10^4

[0085] 表 8b. - 用 1%ECT-4 处理的护发素 - 菌落形成单位每克 (CFU/g)

[0086]

	测试 #1						测试 #2					
微生物	24 小时	48 小时	1 周	2 周	3 周	4 周	24 小时	48 小时	1 周	2 周	3 周	4 周
金黄色葡萄球菌	<10	*	<10	<10	<10	<10	<10	*	<10	<10	<10	<10
肺炎克雷伯菌 + 日沟维肠杆菌	<10	*	<10	<10	<10	<10	<10	*	<10	<10	<10	<10
绿脓杆菌+洋葱 伯克霍尔德菌	2.0×10^2	*	<10	<10	<10	<10	<10	*	<10	<10	<10	<10
白色念珠菌	6.0×10^1	*	<10	<10	<10	<10	<10	*	<10	<10	<10	<10
霉菌的混合物	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10

[0087] 表 8c. - 用 1%ECT-6 处理的护发素 - 菌落形成单位每克 (CFU/g)

[0088]

	测试 #1						测试 #2					
微生物	24 小时	48 小时	1 周	2 周	3 周	4 周	24 小时	48 小时	1 周	2 周	3 周	4 周
金黄色葡萄球菌	<10	*	<10	<10	<10	<10	<10	*	<10	<10	<10	<10
肺炎克雷伯菌 + 日沟维肠杆菌	<10	*	<10	<10	<10	<10	<10	*	<10	<10	<10	<10
绿脓杆菌+洋葱 伯克霍尔德菌	1.2×10^2	*	<10	<10	<10	<10	<10	*	<10	<10	<10	<10
白色念珠菌	<10	*	<10	<10	<10	<10	<10	*	<10	<10	<10	<10
霉菌的混合物	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10

[0089] (iii) 卸妆液, pH5, 15, AR12-067 (数据显示在表 9 至 11c 中)。

[0090] 防腐处理的样本在 24 小时内所有测试微生物明显减少, 在 1 周内所有测试微生物减少到 <10cfu/g。虽然金黄色葡萄球菌和肺炎克雷伯菌 / 日沟维肠杆菌接种物在未经防腐处理的样本中 1 周内逐渐死亡, 这些微生物的生存期很短, 这使得结果在某种程度上不具有说服力, 但是, 有证据证明在 24 小时采样时间内的效能。

[0091] 表 9 接种物 - 每克卸妆液中加入的菌落形成单位 (CFU/g)

[0092]

	测试 #1	测试 #2
微生物	CFU/g	CFU/g
金黄色葡萄球菌	2.1×10^6	2.6×10^6
肺炎克雷伯菌+日沟维肠杆菌	4.0×10^6	3.5×10^6
绿脓杆菌+洋葱伯克霍尔德菌	3.8×10^6	4.4×10^6
白色念珠菌	4.8×10^4	1.7×10^4
霉菌的混合物	1.4×10^5	1.0×10^5

[0093] 表 10. 从未经防腐处理的 pH 值为 5.15 的卸妆液在 0 小时收集的接种物 - 菌落形成单位每克 (CFU/g)

[0094]

	测试 #1	测试 #2
微生物	CFU/g	CFU/g
金黄色葡萄球菌	3.4×10^4	5.4×10^5
肺炎克雷伯菌+日沟维肠杆菌	6.0×10^5	3.7×10^5
绿脓杆菌+洋葱伯克霍尔德菌	9.4×10^5	1.8×10^5
白色念珠菌	2.9×10^5	9.1×10^5
霉菌的混合物	7.0×10^4	7.3×10^4

[0095] 表 11a. - 未经防腐处理的 pH 值为 5.15 的卸妆液 - 菌落形成单位每克 (CFU/g)

[0096]

	测试 #1						测试 #2					
微生物	24 小时	48 小时	1 周	2周	3周	4 周	24 小时	48 小时	1 周	2 周	3周	4周
金黄色葡萄球菌	9.0×10^1	*	<10	<10	<10	<10	7.9×10^2	*	<10	<10	<10	<10
肺炎克雷伯 菌+日沟维 肠杆菌	5.3×10^2	*	<10	<10	<10	<10	9.0×10^1	*	<10	<10	<10	<10
绿脓杆菌+ 洋葱伯克霍 尔德菌	3.3×10^5	*	1.8×10^6	3.5×10^6	1.6×10^6	1.4×10^6	7.8×10^6	*	2.8×10^6	6.1×10^6	5.3×10^6	7.7×10^6
白色念珠菌	1.8×10^4	*	1.9×10^4	8.0×10^3	1.7×10^4	1.2×10^4	5.6×10^4	*	6.6×10^4	3.2×10^4	2.0×10^4	1.5×10^4
霉菌的混合物	1.5×10^1	5.0×10^4	2.4×10^4	1.1×10^4	7.0×10^3	1.1×10^4	1.0×10^5	5.0×10^4	7.7×10^4	4.2×10^4	3.3×10^4	7.0×10^4

[0097] 表 11b. - 用 1%ECT4 处理的 pH 值为 5.15 的卸妆液 - 菌落形成单位每克 (CFU/g)

[0098]

	测试 #1						测试 #2					
微生物	24 小时	48 小时	1 周	2周	3周	4周	24 小时	48 小时	1 周	2 周	3周	4周
金黄色葡萄球菌	2.0×10^1	*	<10	<10	<10	<10	<10	*	<10	<10	<10	<10
肺炎克雷伯 菌+日沟维 肠杆菌	4.0×10^1	*	<10	<10	<10	<10	<10	*	<10	<10	<10	<10
绿脓杆菌+ 洋葱伯克霍 尔德菌	1.0×10^1	*	<10	<10	<10	<10	<10	*	<10	<10	<10	<10
白色念珠菌	<10	*	<10	<10	<10	<10	<10	*	<10	<10	<10	<10
霉菌的混合物	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10

[0099] 表 11c. - 用 1%ECT-6 处理的 pH 值为 5.15 的卸妆液 - 菌落形成单位每克 (CFU/g)

[0100]

微生物	测试 #1						测试 #2					
	24 小时	48 小时	1 周	2 周	3 周	4 周	24 小时	48 小时	1 周	2 周	3 周	4 周
金黄色葡萄球菌	9.0×10^4	*	<10	<10	<10	<10	<10	*	<10	<10	<10	<10
肺炎克雷伯菌+日沟维肠杆菌	<10	*	<10	<10	<10	<10	<10	*	<10	<10	<10	<10
绿脓杆菌+洋葱伯克霍尔德菌	<10	*	<10	<10	<10	<10	<10	*	<10	<10	<10	<10
白色念珠菌	<10	*	<10	<10	<10	<10	<10	*	<10	<10	<10	<10
霉菌的混合物	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10

[0101] (iv) 乳液, pH7.85, KKL14-46 (数据显示在表 12 至 14c 中)

[0102] 防腐处理的样本在 24 小时内所有测试微生物明显减少, 在 1 周内所有测试微生物减少到 <10cfu/g。相较于其它四种受试产品, 这种制剂的防腐更难。所有测试微生物在未经防腐处理的样本中存活, 并且在 1 到 2 周之间, 绿脓杆菌 / 洋葱伯克霍尔德菌增多 90% 以上。

[0103] 表 12. 接种物 - 每克产品中加入的菌落形成单位 (CFU/g)

[0104]

微生物	测试 #1	测试 #2
	CFU/g	CFU/g
金黄色葡萄球菌	1.8×10^6	1.4×10^6
肺炎克雷伯菌+日沟维肠杆菌	3.3×10^6	2.7×10^6
绿脓杆菌+洋葱伯克霍尔德菌	4.0×10^6	2.1×10^6
白色念珠菌	1.7×10^5	1.2×10^5
霉菌的混合物	2.3×10^5	1.9×10^5

[0105] 表 13. 从未经防腐处理的 pH 值为 7.85 的乳液在 0 小时收集的接种物 - 菌落形成单位每克 (CFU/g)

[0106]

	测试 #1	测试 #2
微生物	CFU/g	CFU/g
金黄色葡萄球菌	2.3×10^6	1.7×10^6
肺炎克雷伯菌+日沟维肠杆菌	2.9×10^6	3.1×10^6
绿脓杆菌+洋葱伯克霍尔德菌	2.3×10^6	7.6×10^7
白色念珠菌	1.3×10^5	1.8×10^5
霉菌的混合物	3.5×10^5	2.8×10^5

[0107] 表 14a. - 未经防腐处理的 pH 值为 7.85 的乳液 - 菌落形成单位每克 (CFU/g)

[0108]

	测试 #1						测试 #2					
微生物	24 小时	48 小时	1 周	2 周	3 周	4 周	24 小时	48 小时	1 周	2 周	3 周	4 周
金黄色葡萄球菌	1.3×10^6	*	1.6×10^4	1.1×10^4	2.0×10^4	3.0×10^4	1.6×10^6	*	1.6×10^4	9.5×10^3	6.0×10^3	8.0×10^3
肺炎克雷伯菌+日沟维肠杆菌	1.3×10^6	*	9.5×10^5	1.8×10^6	5.4×10^5	7.0×10^5	4.9×10^6	*	6.7×10^5	7.3×10^4	5.1×10^3	2.3×10^3
绿脓杆菌+洋葱伯克霍尔德菌	$>10^6$	*	8.5×10^6	1.2×10^8	$>10^6$	4.3×10^7	1.1×10^8	*	1.6×10^8	1.2×10^8	9.5×10^7	9.8×10^7
白色念珠菌	1.1×10^5	*	1.0×10^5	3.0×10^5	1.9×10^5	9.0×10^5	2.8×10^5	*	2.0×10^5	1.7×10^5	9.5×10^4	1.5×10^5
霉菌的混合物	2.3×10^6	2.6×10^5	9.0×10^4	3.6×10^5	5.9×10^4	1.6×10^6	1.1×10^8	5.2×10^7	3.7×10^4	2.8×10^5	7.0×10^4	7.0×10^4

[0109] * 细菌污染

[0110] 表 14b. - 用 1%ECT-4 处理的 pH 值为 7.85 的乳液 - 菌落形成单位每克 (CFU/g)

[0111]

	测试 #1						测试 #2					
微生物	24 小时	48 小时	1 周	2 周	3 周	4 周	24 小时	48 小时	1 周	2 周	3 周	4 周
金黄色葡萄球菌	7.0×10^3	*	<10	<10	<10	<10	<10	*	<10	<10	<10	<10
肺炎克雷伯菌 + 日沟维肠杆菌	2.0×10^3	*	<10	<10	<10	<10	<10	*	<10	<10	<10	<10
绿脓杆菌+ 洋葱伯克霍 尔德菌	<10	*	<10	<10	<10	<10	<10	*	<10	<10	<10	<10
白色念珠菌	8.7×10^3	*	<10	<10	<10	<10	1.3×10^4	*	<10	<10	<10	<10
霉菌的混合物	1.8×10^3	1.9×10^2	<10	<10	<10	<10	9.0×10^2	2.1×10^2	<10	<10	<10	<10

[0112] 表 14c. - 用 1%ECT-6 处理的 pH 值为 7.85 的乳液 - 菌落形成单位每克 (CFU/g)

[0113]

	测试 #1						测试 #2					
微生物	24 小时	48 小时	1 周	2 周	3 周	4 周	24 小时	48 小时	1 周	2 周	3 周	4 周
金黄色葡萄球菌	<10	*	<10	<10	<10	<10	<10	*	<10	<10	<10	<10
肺炎克雷伯菌 + 日沟维肠杆菌	<10	*	<10	<10	<10	<10	<10	*	<10	<10	<10	<10
绿脓杆菌+洋 葱伯克霍 尔德菌	<10	*	<10	<10	<10	<10	<10	*	<10	<10	<10	<10
白色念珠菌	2.5×10^3	*	<10	<10	<10	<10	7.7×10^3	*	<10	<10	<10	<10
霉菌的混合物	6.5×10^2	2.0×10^1	<10	<10	<10	<10	4.8×10^2	5.0×10^1	<10	<10	<10	<10

[0114] (V) 油包水乳液, pH N/A, AR12-068 (数据显示在表 15 至 17c 中)

[0115] 虽然金黄色葡萄球菌和肺炎克雷伯菌 / 日沟维肠杆菌在未经防腐处理的样本中 1 周内逐渐死亡, 绿脓杆菌 / 洋葱伯克霍尔德菌在 2 周内减少到 <10cfu/g, 但在防腐处理的样本中所有测试微生物在 24 小时内减少到 <10cfu/g。

[0116] 表 15. 接种物 - 每克产品中加入的菌落形成单位 (CFU/g)

[0117]

	测试 #1	测试 #2
微生物	CFU/g	CFU/g
金黄色葡萄球菌	1.8×10^5	1.4×10^5
肺炎克雷伯菌+日沟维肠杆菌	2.7×10^5	2.7×10^5
绿脓杆菌+洋葱伯克霍尔德菌	1.9×10^5	2.1×10^5
白色念珠菌	1.4×10^5	1.2×10^5
霉菌的混合物	1.5×10^5	1.9×10^5

[0118] 表 16. 从未经防腐处理的油包水型乳液在 0 小时收集的接种物 - 菌落形成单位每克 (CFU/g)

[0119]

	测试 #1	测试 #2
微生物	CFU/g	CFU/g
金黄色葡萄球菌	1.8×10^5	6.6×10^5
肺炎克雷伯菌+日沟维肠杆菌	2.5×10^5	1.2×10^5
绿脓杆菌+洋葱伯克霍尔德菌	2.9×10^5	1.8×10^5
白色念珠菌	2.5×10^5	3.2×10^4
霉菌的混合物	2.7×10^4	9.0×10^3

[0120] 表 17a. - 未经防腐处理的油包水型乳液 - 菌落形成单位每克 (CFU/g)

[0121]

	测试 #1						测试 #2					
微生物	24 小时	48 小时	1 周	2 周	3 周	4 周	24 小时	48 小时	1 周	2 周	3 周	4 周
金黄色葡萄球菌	8.6×10^4	*	<10	<10	<10	<10	9.9×10^4	*	<10	<10	<10	<10
肺炎克雷伯菌+日沟维肠杆菌	5.6×10^4	*	<10	<10	<10	<10	9.7×10^4	*	<10	<10	<10	<10
绿脓杆菌+洋葱伯克霍尔德菌	3.1×10^4	*	2.9×10^3	<10	<10	<10	5.6×10^5	*	2.0×10^4	$>10^4$	6.8×10^5	3.4×10^5
白色念珠菌	4.6×10^4	*	1.3×10^4	1.6×10^4	1.1×10^4	2.9×10^3	1.0×10^5	*	5.0×10^4	7.2×10^4	1.4×10^5	5.3×10^4
霉菌的混合物	1.2×10^4	2.5×10^4	9.7×10^3	3.3×10^3	4.0×10^3	7.0×10^3	1.0×10^5	2.6×10^4	6.6×10^4	2.1×10^4	4.1×10^4	3.4×10^5

[0122] 表 17b. - 用 1%ECT-4 处理的油包水型乳液 - 菌落形成单位每克 (CFU/g)

[0123]

微生物	测试 #1						测试 #2					
	24 小时	48 小时	1 周	2 周	3 周	4 周	24 小时	48 小时	1 周	2 周	3 周	4 周
金黄色葡萄球菌	<10	*	<10	<10	<10	<10	<10	*	<10	<10	<10	<10
肺炎克雷伯菌 + 日沟维肠杆菌	<10	*	<10	<10	<10	<10	<10	*	<10	<10	<10	<10
绿脓杆菌+洋葱 伯克霍尔德菌	<10	*	<10	<10	<10	<10	<10	*	<10	<10	<10	<10
白色念珠菌	<10	*	<10	<10	<10	<10	<10	*	<10	<10	<10	<10
霉菌的混合物	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10

[0124] 表 17c. - 用 1%ECT-6 处理的油包水型乳液 - 菌落形成单位每克 (CFU/g)

[0125]

微生物	测试 #1						测试 #2					
	24 小时	48 小时	1 周	2 周	3 周	4 周	24 小时	48 小时	1 周	2 周	3 周	4 周
金黄色葡萄球菌	<10	*	<10	<10	<10	<10	<10	*	<10	<10	<10	<10
肺炎克雷伯菌 + 日沟维肠杆菌	<10	*	<10	<10	<10	<10	<10	*	<10	<10	<10	<10
绿脓杆菌+洋葱 伯克霍尔德菌	<10	*	<10	<10	<10	<10	<10	*	<10	<10	<10	<10
白色念珠菌	<10	*	<10	<10	<10	<10	<10	*	<10	<10	<10	<10
霉菌的混合	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10

[0126] (vi) 卸妆液, pH8.1, KKL14-45 (数据显示在表 18 至 20c 中)

[0127] 防腐处理的样本在 24 小时内所有测试微生物明显减少, 在 1 周内所有测试微生物减少到 <10cfu/g。尽管金黄色葡萄球菌和白色念珠菌在未经防腐处理的样本中 1 周内逐渐死亡, 但在 24 小时内防腐处理过的和未经防腐处理过的样本之间有些不同。

[0128] 表 18. 接种物 - 每克 pH 值为 8.1 的卸妆液中加入的菌落形成单位 (CFU/g)

[0129]

	测试 #1	测试 #2
微生物	CFU/g	CFU/g
金黄色葡萄球菌	2.4×10^6	4.4×10^6
肺炎克雷伯菌+日沟维肠杆菌	4.0×10^6	4.0×10^6
绿脓杆菌+洋葱伯克霍尔德菌	3.8×10^6	5.1×10^6
白色念珠菌	1.3×10^5	4.2×10^5
霉菌的混合物	2.3×10^5	4.3×10^5

[0130] 表 19. - 从 pH 值为 8.1 的卸妆液中在 0 小时收集的接种物 - 菌落形成单位每克 (CFU/g)

[0131]

	测试 #1	测试 #2
微生物	CFU/g	CFU/g
金黄色葡萄球菌	7.3×10^5	9.4×10^5
肺炎克雷伯菌+日沟维肠杆菌	9.4×10^5	8.8×10^5
绿脓杆菌+洋葱伯克霍尔德菌	7.0×10^5	6.2×10^5
白色念珠菌	3.4×10^4	2.2×10^5
霉菌的混合物	6.3×10^4	1.3×10^5

[0132] 表 20a. - 未经防腐处理的 pH 值为 8.1 的卸妆液 - 菌落形成单位每克 (CFU/g)

[0133]

	测试 #1						测试 #2					
微生物	24 小时	48 小时	1 周	2 周	3 周	4 周	24 小时	48 小时	1 周	2 周	3 周	4 周
金黄色葡萄球菌	1.0×10^2	*	<10	<10	<10	<10	<10	*	<10	<10	<10	<10
肺炎克雷伯菌+白沟维肠杆菌	5.1×10^5	*	8.0×10^5	6.8×10^5	7.0×10^5	2.5×10^6	5.5×10^5	*	9.2×10^5	1.7×10^6	2.2×10^6	8.0×10^5
绿脓杆菌+洋葱伯克霍尔德菌	4.5×10^5	*	6.6×10^4	1.5×10^5	1.6×10^5	1.5×10^6	9.8×10^5	*	8.7×10^5	2.0×10^6	6.8×10^6	3.2×10^6
白色念珠菌	4.0×10^2	*	<10	<10	<10	<10	9.1×10^3	*	1.4×10^3	2.5×10^2	<10	<10
霉菌的混合物	1.1×10^4	3.7×10^4	2.5×10^4	2.9×10^4	7.0×10^4	2.0×10^4	2.7×10^5	1.0×10^5	1.5×10^5	1.0×10^5	1.0×10^5	1.0×10^5

[0134] 表 20b. - 用 1%ECT-4 处理的 pH 值为 8.1 的卸妆液 - 菌落形成单位每克 (CFU/g)

[0135]

	测试 #1						测试 #2					
微生物	24 小时	48 小时	1 周	2 周	3 周	4 周	24 小时	48 小时	1 周	2 周	3 周	4 周
金黄色葡萄球菌	<10	*	<10	<10	<10	<10	<10	*	<10	<10	<10	<10
肺炎克雷伯菌+白沟维肠杆菌	<10	*	<10	<10	<10	<10	<10	*	<10	<10	<10	<10
绿脓杆菌+洋葱伯克霍尔德菌	<10	*	<10	<10	<10	<10	<10	*	<10	<10	<10	<10
白色念珠菌	<10	*	<10	<10	<10	<10	<10	*	<10	<10	<10	<10
霉菌的混合物	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10

[0136] 表 20c. - 用 1%ECT-6 处理的 pH 值为 8.1 的卸妆液 - 菌落形成单位每克 (CFU/g)

[0137]

微生物	测试 #1						测试 #2					
	24 小时	48 小时	1 周	2 周	3 周	4 周	24 小时	48 小时	1 周	2 周	3 周	4 周
金黄色葡萄球菌	<10	-	<10	<10	<10	<10	<10	-	<10	<10	<10	<10
肺炎克雷伯菌+日沟维肠杆菌	<10	-	<10	<10	<10	<10	<10	-	<10	<10	<10	<10
绿脓杆菌+洋葱伯克霍尔德菌	<10	-	<10	<10	<10	<10	<10	-	<10	<10	<10	<10
白色念珠菌	<10	-	<10	<10	<10	<10	<10	-	<10	<10	<10	<10
霉菌的混合物	7.0×10^1	<10	<10	<10	<10	<10	2.6×10^1	<10	<10	<10	<10	<10

[0138] 结论：ECT 防腐混合物能有效地防止化妆品制剂在适度利用水平下甚至在碱性的环境下生长细菌和真菌。

[0139] 实施例 3 微生物学效能—0.6% 防腐混合物

[0140] 要确定一个有效的使用范围,用 0.6% 剂量率(dose rate)的 ECT4 重复实施例 2。

[0141] 测试结果摘要：

[0142] 用 0.6% ECT4 进行测试,五分之四的个人护理制品满足 CTFA 建议,在每次测试后 7 天内至少减少 99.9% 的无性细菌,和至少减少 90% 的酵母菌和霉菌,其后计数不增加。然而,在高 pH 值卸妆液制剂中这是无效的。

[0143] 护发素, pH 值 3.99, AR13-069 (与 AR5-024 相同) (数据显示在表 21 至 23b 中)。

[0144] 防腐处理的样本在 24 小时内所有测试微生物明显减少。所有测试微生物在每次测试后 1 周内减少到 <10cfu/g。制剂符合 CTFA 建议。

[0145] 表 21. - 接种物 - 每克护发素中加入的菌落形成单位 (CFU/g)

[0146]

微生物	测试 #1	测试 #2
	CFU/g	CFU/g
金黄色葡萄球菌	1.6×10^6	1.1×10^6
肺炎克雷伯菌+日沟维肠杆菌	1.6×10^6	1.9×10^6
绿脓杆菌+洋葱伯克霍尔德菌	3.4×10^4	1.8×10^6
白色念珠菌	1.5×10^3	8.2×10^4
霉菌的混合物	7.2×10^4	5.7×10^4

[0147] 表 22. - 从未经过防腐处理的护发素在 0 小时收集的接种物 - 菌落形成单位每克 (CFU/g)

[0148]

	测试 #1	测试 #2
微生物	CFU/g	CFU/g
金黄色葡萄球菌	1.9×10^6	4.0×10^7
肺炎克雷伯菌+日沟维肠杆菌	1.2×10^6	1.0×10^8
绿脓杆菌+洋葱伯克霍尔德菌	2.2×10^6	1.5×10^8
白色念珠菌	2.4×10^5	1.3×10^8
霉菌的混合物	1.0×10^5	8.1×10^4

[0149] 表 23a. - 未经防腐处理的护发素 - 菌落形成单位每克 (CFU/g)

[0150]

	测试 #1						测试 #2					
微生物	24 小时	48 小时	1 周	2 周	3 周	4 周	24 小时	48 小时	1 周	2 周	3 周	4 周
金黄色葡萄球菌	1.7×10^4	-	8.0×10^6	$>10^7$	4.6×10^7	5.6×10^7	3.6×10^7	-	7.1×10^7	4.9×10^7	4.9×10^7	3.5×10^7
肺炎克雷伯菌+日沟维肠杆菌	3.7×10^6	*	$>3.0 \times 10^7$	1.8×10^8	8.6×10^7	5.6×10^7	9.3×10^7	*	1.1×10^8	7.6×10^7	6.6×10^7	6.2×10^7
绿脓杆菌+洋葱伯克霍尔德菌	2.6×10^7	*	1.1×10^8	1.3×10^8	1.5×10^8	1.3×10^8	1.1×10^8	*	1.0×10^8	3.1×10^8	2.3×10^8	3.0×10^8
白色念珠菌	3.7×10^4	*	8.8×10^6	$3.7 \times 10^{6*}$ (3.4×10^6)	$7.2 \times 10^{6*}$ (5.4×10^7)	$5.8 \times 10^{6*}$ (7.6×10^7)	$8.8 \times 10^{6*}$ (1.2×10^8)	*	$5.3 \times 10^{6*}$ (9.0×10^7)	$7.0 \times 10^{6*}$ (1.2×10^8)	$1.1 \times 10^{6*}$ ($>3.0 \times 10^6$)	$3.8 \times 10^{6*}$ ($>3.0 \times 10^7$)
霉菌的混合物	3.4×10^4	2.2×10^4	3.1×10^4	1.0×10^4	3.0×10^3	3.9×10^3	3.7×10^4	2.8×10^4	2.5×10^4	1.2×10^4	1.4×10^4	1.1×10^4

[0151] 表 23b. - 用 0.6%ECT-4 处理的护发素 - 菌落形成单位每克 (CFU/g)

[0152]

	测试 #1						测试 #2					
微生物	24 小时	48 小时	1 周	2 周	3 周	4 周	24 小时	48 小时	1 周	2 周	3 周	4 周
金黄色葡萄球菌	<10	*	<10	*	*	<10	<10	*	<10	<10	<10	<10
肺炎克雷伯菌+ 日沟维肠杆菌	<10	*	<10	*	*	<10	<10	*	<10	<10	<10	<10
绿脓杆菌+ 洋葱伯克霍尔德菌	<10	*	<10	*	*	<10	<10	*	<10	<10	<10	<10
白色念珠菌	<10	*	<10	*	*	<10	<10	*	<10	<10	<10	<10
霉菌的混合物	<10	<10	<10	*	*	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10

[0153] 卸妆液, pH5.15, AR12-067 (编号 # KKL9-181), (数据显示在表 24 至 26b 中)

[0154] 使用 0.6% ECT-4 混合物, 所有测试微生物在 24 小时内明显减少。所有测试微生物在每次测试后的一周内减少到 <10cfu/g, 制剂符合 CTFA 建议。

[0155] 表 24. - 接种物 - 每克卸妆液中加入的菌落形成单位 (CFU/g)

[0156]

	测试 #1	测试 #2
微生物	CFU/g	CFU/g
金黄色葡萄球菌	1.6×10^6	1.1×10^6
肺炎克雷伯菌+日沟维肠杆菌	1.6×10^6	1.9×10^6
绿脓杆菌+洋葱伯克霍尔德菌	3.4×10^6	1.8×10^6
白色念珠菌	1.5×10^5	8.2×10^4
霉菌的混合物	7.2×10^4	5.7×10^4

[0157] 表 25. - 从未经过防腐处理的 pH 值为 5.15 的卸妆液在 0 小时收集的接种物 - 菌落形成单位每克 (CFU/g)

[0158]

	测试 #1	测试 #2
微生物	CFU/g	CFU/g
金黄色葡萄球菌	3.7×10^5	6.9×10^5
肺炎克雷伯菌+日沟维肠杆菌	5.5×10^5	7.4×10^5
绿脓杆菌+洋葱伯克霍尔德菌	9.0×10^5	4.9×10^6
白色念珠菌	2.0×10^5	1.1×10^5
霉菌的混合物	6.5×10^4	9.7×10^4

[0159] 表 26a. - 未经防腐处理的 pH 值为 5.15 的卸妆液 - 菌落形成单位每克 (CFU/g)

[0160]

	测试 #1						测试 #2					
微生物	24 小时	48 小时	1 周	2 周	3 周	4 周	24 小时	48 小时	1 周	2 周	3 周	4 周
金黄色葡萄球菌	2.3×10^2	-	<10	<10	<10	<10	1.7×10^3	-	<10	<10	<10	<10
肺炎克雷伯菌+日沟维肠杆菌	2.6×10^3	-	1.5×10^4	<10	1.0×10^1	<10	1.8×10^5	-	6.1×10^3	1.0×10^1	<10	<10
绿脓杆菌+洋葱伯克霍尔德菌	2.8×10^5	-	4.3×10^6	5.8×10^6	4.3×10^6	2.8×10^6	4.8×10^6	-	6.0×10^6	6.3×10^6	5.2×10^6	7.1×10^6
白色念珠菌	1.3×10^5	-	4.3×10^4	5.5×10^4	3.8×10^4	4.2×10^4	5.6×10^4	-	1.6×10^3 ($>3.0 \times 10^3$)	2.3×10^3 ($>3.0 \times 10^3$)	5.0×10^4 (4.6×10^6)	5.2×10^4 (4.6×10^6)
霉菌的混合物	6.5×10^4	4.1×10^4	6.5×10^4	3.2×10^4	6.5×10^4	5.7×10^4	7.9×10^4	4.7×10^4	1.1×10^5	7.2×10^4	1.2×10^5	5.5×10^4

[0161] 表 26b. - 用 0.6%ECT-4 处理的 pH 值为 5.15 的卸妆液 - 菌落形成单位每克 (CFU/g)

[0162]

	测试 #1						测试 #2					
微生物	24 小时	48 小时	1 周	2 周	3 周	4 周	24 小时	48 小时	1 周	2 周	3 周	4 周
金黄色葡萄球菌	<10	*	<10	*	*	<10	<10	*	<10	<10	<10	<10
肺炎克雷伯菌+ 日沟维肠杆菌	<10	*	<10	*	*	<10	<10	*	<10	<10	<10	<10
绿脓杆菌+ 洋葱伯克霍尔德菌	<10	*	<10	*	*	<10	<10	*	<10	<10	<10	<10
白色念珠菌	<10	*	<10	*	*	<10	<10	*	<10	<10	<10	<10
霉菌的混合物	1.3×10^2	1.0×10^1	<10	*	*	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10

[0163] (i) 乳液, pH7.85, KKL14-46 (数据显示在表 27 至 29b 中)

[0164] 该制剂在开始测试前被污染了, 如之前所指出, 比其它四个测试产品更容易受到污染。使用 0.6% 的 ECT4 在 24 小时内所有测试微生物明显减少。所有测试微生物在每次测试后的 1 周内减少到 <10cfu/g。制剂符合 CTFA 建议。

[0165] 表 27. 接种物 - 每克产品中加入的菌落形成单位 (CFU/g)

[0166]

	测试 #1	测试 #2
微生物	CFU/g	CFU/g
金黄色葡萄球菌	1.5×10^6	1.6×10^6
肺炎克雷伯菌+日沟维肠杆菌	1.7×10^6	1.6×10^6
绿脓杆菌+洋葱伯克霍尔德菌	2.3×10^6	2.6×10^6
白色念珠菌	5.2×10^4	7.1×10^4
霉菌的混合物	1.9×10^4	3.9×10^4

[0167] 表 28. 从未经过防腐处理的乳液在 0 小时收集的接种物 - 菌落形成单位每克 (CFU/g)

[0168]

	测试 #1	测试 #2
微生物	CFU/g	CFU/g
金黄色葡萄球菌	$>3.0 \times 10^7$	1.5×10^7
肺炎克雷伯菌+口沟维肠杆菌	$>3.0 \times 10^7$	2.1×10^7
绿脓杆菌+洋葱伯克霍尔德菌	2.9×10^7	1.5×10^7
白色念珠菌	1.0×10^6 (2.5×10^7 *)	4.2×10^5 (5.8×10^6 *)
霉菌的混合物	2.3×10^4 ($>3.0 \times 10^7$ *)	3.0×10^4 (6.3×10^6 *)

[0169] * 细菌污染

[0170] 表 29a. - 未经防腐处理的乳液 - 菌落形成单位每克 (CFU/g)

[0171]

	测试 #1						测试 #2					
微生物	24 小时	48 小时	1 周	2 周	3 周	4 周	24 小时	48 小时	1 周	2 周	3 周	4 周
金黄色葡萄球菌	$>3.0 \times 10^7$	*	1.4×10^7	2.9×10^7	4.3×10^7	2.6×10^7	2.7×10^7	*	2.1×10^7	3.3×10^7	2.4×10^7	2.7×10^7
肺炎克雷伯菌+口沟维肠杆菌	$>3.0 \times 10^7$	*	2.4×10^7	3.0×10^7	3.4×10^7	1.7×10^7	2.1×10^7	*	1.4×10^7	2.7×10^7	2.2×10^7	1.4×10^7
绿脓杆菌+洋葱伯克霍尔德菌	2.9×10^7	-	3.2×10^7	2.3×10^7	2.0×10^7	3.0×10^7	2.0×10^7	-	2.0×10^7	3.8×10^7	3.0×10^7	3.7×10^7
白色念珠菌	1.2×10^6 ($>3.0 \times 10^7$)	*	1.3×10^7	7.0×10^5 (9.9×10^6)	4.3×10^5 (6.9×10^6)	3.1×10^5 ($>3.0 \times 10^6$)	4.8×10^5 ($>3.0 \times 10^6$)	*	5.0×10^5 ($>3.0 \times 10^6$)	2.6×10^5 ($>3.0 \times 10^6$)	2.2×10^5 ($>3.0 \times 10^6$)	2.9×10^5 ($>3.0 \times 10^6$)
霉菌的混合物	1.2×10^4 ($>3.0 \times 10^7$)	1.7×10^4 (2.0×10^7)	1.8×10^4 ($>3.0 \times 10^7$)	4.0×10^4 ($>3.0 \times 10^7$)	1.7×10^4 ($>3.0 \times 10^7$)	1.0×10^4 ($>3.0 \times 10^7$)	3.0×10^4 ($>3.0 \times 10^7$)	3.1×10^4 ($>3.0 \times 10^7$)	2.4×10^4 ($>3.0 \times 10^7$)	1.1×10^4 ($>3.0 \times 10^7$)	3.1×10^4 ($>3.0 \times 10^7$)	1.1×10^4 ($>3.0 \times 10^7$)

[0172] * 细菌污染

[0173] 表 29b. - 用 0.6%ECT-4 处理的乳液与 - 菌落形成单位每克 (CFU/g)

[0174]

	测试 #1						测试 #2					
微生物	24 小时	48 小时	1 周	2 周	3 周	4 周	24 小时	48 小时	1 周	2 周	3 周	4 周
金黄色葡萄球菌	<10	*	<10	<10	<10	<10	<10	*	<10	<10	<10	<10
肺炎克雷伯菌+日沟维肠杆菌	<10	*	<10	<10	<10	<10	<10	*	<10	<10	<10	<10
绿脓杆菌+洋葱伯克霍尔德菌	<10	*	<10	<10	<10	<10	<10	*	<10	<10	<10	<10
白色念珠菌	<10	*	<10	<10	<10	<10	<10	*	<10	<10	<10	<10
霉菌的混合物	2.0×10^1	<10	<10	<10	<10	<10	1.4×10^1	<10	<10	<10	<10	<10

[0175] (i) 油包水乳剂(Emulsion), pH N/A, AR12-068 (数据显示在表 30 至 32b 中)

[0176] 虽然第一次测试后,金黄色葡萄球菌、肺炎克雷伯菌 / 日沟维肠杆菌、和绿脓杆菌 / 洋葱伯克霍尔德菌接种物在未经防腐处理的样本中 1 周内逐渐死亡,但防腐处理过的样本中的所有测试微生物在 48 小时内减少到 <10cfu/g。制剂符合 CTFA 建议。

[0177] 表 30. 接种物 - 每克产品中加入的菌落形成单位 (CFU/g)

[0178]

	测试 #1	测试 #2
微生物	CFU/g	CFU/g
金黄色葡萄球菌	1.5×10^6	1.6×10^6
肺炎克雷伯菌+日沟维肠杆菌	1.7×10^6	1.6×10^6
绿脓杆菌+洋葱伯克霍尔德菌	2.3×10^6	2.6×10^6
白色念珠菌	5.2×10^4	7.1×10^4
霉菌的混合物	1.9×10^4	3.9×10^4

[0179] 表 31. 从未经过防腐处理的油包水乳剂(68A)在 0 小时收集的接种物 - 菌落形成单位每克 (CFU/g)

[0180]

	测试 #1	测试 #2
微生物	CFU/g	CFU/g
金黄色葡萄球菌	4.2×10^5	1.5×10^5
肺炎克雷伯菌+日沟维肠杆菌	5.5×10^5	2.4×10^5
绿脓杆菌+洋葱伯克霍尔德菌	1.2×10^5	1.2×10^5
白色念珠菌	4.0×10^4	1.2×10^4
霉菌的混合物	1.7×10^4	3.9×10^4

[0181] 表 32a. - 未经防腐处理的油包水乳剂 - 菌落形成单位每克 (CFU/g)

[0182]

	测试 #1						测试 #2					
微生物	24 小时	48 小时	1 周	2 周	3 周	4 周	24 小时	48 小时	1 周	2 周	3 周	4 周
金黄色葡萄球菌	7.0×10^4	.	<10	<10	<10	<10	2.4×10^5	.	<10	<10	<10	<10
肺炎克雷伯菌+日沟维肠杆菌	1.0×10^1	.	<10	<10	<10	<10	8.0×10^1	.	<10	<10	<10	<10
绿脓杆菌+洋葱伯克霍尔德菌	<10	.	<10	<10	<10	<10	6.0×10^1	.	<10	4.0×10^1	<10	<10
白色念珠菌	8.0×10^2	.	1.8×10^2	2.7×10^2	2.1×10^2	3.2×10^2	1.0×10^4	.	8.5×10^3	5.4×10^3	6.9×10^3	6.6×10^3
霉菌的混合物	2.8×10^3	2.9×10^3	1.8×10^4	1.9×10^4	5.1×10^3	1.1×10^3	2.2×10^4	2.7×10^4	2.0×10^4	2.3×10^4	2.8×10^4	1.9×10^4

[0183] 表 32b. - 用 0.6%ECT-4 处理的油包水乳剂 - 菌落形成单位每克 (CFU/g)

[0184]

	测试 #1						测试 #2					
微生物	24 小时	48 小时	1 周	2 周	3 周	4 周	24 小时	48 小时	1 周	2 周	3 周	4 周
金黄色葡萄球菌	<10	.	<10	<10	<10	<10	<10	.	<10	<10	<10	<10
肺炎克雷伯菌+日沟维肠杆菌	<10	.	<10	<10	<10	<10	<10	.	<10	<10	<10	<10
绿脓杆菌+洋葱伯克霍尔德菌	<10	.	<10	<10	<10	<10	<10	.	<10	<10	<10	<10
白色念珠菌	<10	.	<10	<10	<10	<10	<10	.	<10	<10	<10	<10
霉菌的混合物	7.0×10^1	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10

[0185] (i) 卸妆液, pH8.1, KKL14-45 (数据列于表 33 至 35b)

[0186] 这种用 0.6% ECT4 处理的制剂不符合 CTFA 建议, 由于在 1 周内真菌减少 90%。在未经防腐处理的样本中, 葡萄球菌属、克雷伯氏菌属, 假单胞菌属和肠杆菌属几乎不能生存; 但是, 假单胞菌、伯霍尔德杆菌、酵母菌和真菌能够生存。制剂不符合 CTFA 建议, 而 1% 的剂量具有很好的活性 (见表 20b)。由于产品失效, 试验在第二次测试完成之前中断。

[0187] 表 33. - 接种物 - 每克卸妆液, pH8.1 (45A-C), 加入菌落形成单位 (CFU/g)

[0188]

	测试 #1	测试 #2
微生物	CFU/g	CFU/g
金黄色葡萄球菌	1.5×10^6	.
肺炎克雷伯菌+日沟维肠杆菌	1.7×10^6	.
绿脓杆菌+洋葱伯克霍尔德菌	2.3×10^6	.
白色念珠菌	5.2×10^4	.
霉菌的混合物	1.9×10^4	.

[0189] 表 34. - 从卸妆液, pH8.1 (45A), 在 0 小时收集的接种物 - 菌落形成单位每克 (CFU/g)

[0190]

	测试 #1	测试 #2
微生物	CFU/g	CFU/g
金黄色葡萄球菌	6.1×10^3	-
肺炎克雷伯菌+日沟维肠杆菌	4.7×10^5	-
绿脓杆菌+洋葱伯克霍尔德菌	5.2×10^2	-
白色念珠菌	1.2×10^4	-
霉菌的混合物	6.5×10^4	-

[0191] 表 35a. - 未经防腐处理的卸妆液, pH8.1, - 菌落形成单位每克 (CFU/g)

[0192]

	测试 #1						测试 #2					
微生物	24 小时	48 小时	1 周	2 周	3 周	4 周	24 小时	48 小时	1 周	2 周	3 周	4 周
金黄色葡萄球菌	<10	-	<10	<10	<10	<10	试验终止					
肺炎克雷伯菌+日沟维肠杆菌	4.0×10^1	-	<10	<10	<10	<10						
绿脓杆菌+洋葱伯克霍尔德菌	<10	-	菌苔	菌苔	4.3×10^6	2.5×10^6						
白色念珠菌	8.1×10^2	-	2.6×10^3	2.0×10^4	<10	<10						
霉菌的混合物	4.7×10^4	4.1×10^4	4.7×10^4	2.0×10^4	1.9×10^4	6.3×10^3						

[0193] 表 35b. - 用 0.6%ECT4 处理的卸妆液, pH8.1, - 菌落形成单位每克 (CFU/g)

[0194]

	测试 #1						测试 #2					
微生物	24 小时	48 小时	1 周	2 周	3 周	4 周	24 小时	48 小时	1 周	2 周	3 周	4 周
金黄色葡萄球菌	<10	.	<10	<10	.	<10	试验终止					
肺炎克雷伯菌+日沟维肠杆菌	3.0×10^3	.	<10	<10	.	<10						
绿脓杆菌+洋葱伯克霍尔德菌	<10	.	<10	<10	.	<10						
白色念珠菌	1.4×10^3	.	4.0×10^1	<10	.	<10						
霉菌的混合物	2.1×10^4	4.2×10^4	1.5×10^4	1.5×10^4	.	4.0×10^3						

[0195] 为了确定 ECT4 在高 pH 值 (8.1) 条件下意想不到的活性是否可以完全归因于苯甲醇的活性, 用 1% ECT4 和 0.83% 苯甲醇 (与 1% ECT4 中的当量相同) 处理高 pH 值卸妆液。

[0196] 结果摘要:

[0197] 数据显示, ECT4 比单用其苯甲醇更有效, 表 39 和 40 显示, 仅用苯甲醇对于霉菌的混合物测试效能不足。仅用苯甲醇处理高 pH 值卸妆液不符合 7 天内霉菌至少减少 90% 的 CTFA 建议; 使用 1% ECT4 的样本符合此标准。这是意料不到的, 因为 ECT4 中的有机酸在高 pH 值条件下被认为是没有任何活性的。

[0198] 表 36. - 接种物 - 每克产品中加入的菌落形成单位 (CFU/g)

[0199]

微生物	测试 #1	测试 #2
金黄色葡萄球菌	2.5×10^6	2.0×10^6
肺炎克雷伯菌+日沟维肠杆菌	3.7×10^6	3.0×10^6
绿脓杆菌+洋葱伯克霍尔德菌	1.8×10^6	3.0×10^6
白色念珠菌	1.3×10^5	1.6×10^5
霉菌的混合物	1.1×10^5	2.2×10^4

[0200] 表 37. - 从未经过防腐处理的产品在 0 小时收集的接种物 - 菌落形成单位每克 (CFU/g)

[0201]

	测试 #1	测试 #2
微生物	CFU/g	CFU/g
金黄色葡萄球菌	5.5×10^4	NP
肺炎克雷伯菌+日沟维肠杆菌	2.3×10^5	NP
绿脓杆菌+洋葱伯克霍尔德	3.7×10^5	NP
白色念珠菌	7.4×10^5	NP
霉菌的混合物	9.0×10^4	NP

[0202] NP= 未平板计数,污染菌生产超过了测试细菌

[0203] 表 38. - 未经防腐处理 - 菌落形成单位每克 (CFU/g)

[0204]

	测试 #1						测试 #2					
微生物	24 小时	48 小时	7 天	14 天	21 天	28 天	24 小时	48 小时	7 天	14 天	21 天	28 天
金黄色葡萄球菌	3.7×10^4	*	*	*	NP	NP	NP	*	NP	NP	NP	NP
肺炎克雷伯菌+日沟维肠杆菌	6.7×10^4	*	*	*	NP	NP	NP	*	NP	NP	NP	NP
绿脓杆菌+洋葱伯克霍尔德菌	4.0×10^5	*	*	*	NP	NP	NP	*	NP	NP	NP	NP
白色念珠菌	2.7×10^5	*	*	*	NP	NP	NP	*	NP	NP	NP	NP
霉菌的混合物	8.0×10^4	2.0×10^5	*	*	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP

[0205] *污染菌生产超过测试细菌

[0206] NP= 未平板计数,污染菌生产超过测试细菌

[0207] 表 39. - 用 1% 的 ECT4 处理的卸妆液 - 菌落形成单位每克 (CFU/g)

[0208]

	测试 #1						测试 #2					
微生物	24 小时	48 小时	7 天	14 天	21 天	28 天	24 小时	48 小时	7 天	14 天	21 天	28 天
金黄色葡萄球菌	<10	.	<10	<10	<10	<10	NP	<10	<10	<10	<10	<10
肺炎克雷伯菌+日沟维肠杆菌	<10	.	<10	<10	<10	<10	NP	<10	<10	<10	<10	<10
绿脓杆菌+洋葱伯克霍尔德菌	2.1×10^3	.	<10	<10	<10	<10	NP	<10	<10	<10	<10	<10
白色念珠菌	1.8×10^5	.	<10	<10	<10	<10	NP	$<1.0 \times 10^2$	<10	<10	<10	<10
霉菌的混合物	5.0×10^4	5.0×10^4	3.0×10^3	4.2×10^2	2.8×10^2	2.1×10^3	NP	1.0×10^2	3.0×10^1	6.0×10^1	1.0×10^1	<10

[0209] NP= 未平板计数

[0210] 表 40. - 用 0.83% 苯甲醇在 pH8.1 条件下处理的卸妆液 - 菌落形成单位每克 (CFU/g)

[0211]

	测试 #1						测试 #2					
微生物	24 小时	48 小时	7 天	14 天	21 天	28 天	24 小时	48 小时	7 天	14 天	21 天	28 天
金黄色葡萄球菌	<10	.	<10	<10	<10	<10	NP	<10	<10	<10	<10	<10
肺炎克雷伯菌+日沟维肠杆菌	<10	.	<10	<10	<10	<10	NP	<10	<10	<10	<10	<10
绿脓杆菌+洋葱伯克霍尔德菌	<10	.	<10	<10	<10	<10	NP	<10	<10	<10	<10	<10
白色念珠菌	3.1×10^4	.	1.6×10^2	<10	<10	<10	NP	$<1.0 \times 10^2$	<10	<10	<10	<10
霉菌的混合物	2.1×10^5	1.2×10^5	3.0×10^4	8.0×10^4	1.5×10^4	5.1×10^3	NP	3.8×10^3	3.4×10^3	3.6×10^3	9.0×10^3	4.0×10^2

[0212] NP= 未平板计数

[0213] 上文结合实施例对本发明进行了描述,很显然的是,可以不偏离此处披露的本发明构思可以做出许多变化,修改和变体。因此,意在涵盖落入所附权利要求精神和范围内的所有变化,修改和变体。本文所引用的所有专利申请、专利和其他出版物已全部并入作参考。