

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁶

A01N 35/10

[12] 发明专利申请公开说明书

A01N 33/02 A61K 7/48

A61K 9/06 A61K 31/045

A61K 31/13

[21] 申请号 99102731.0

[43]公开日 1999年9月15日

[11]公开号 CN 1228254A

[22]申请日 99.1.20 [21]申请号 99102731.0

[30]优先权

[32]98.1.20 [33]US[31]09/009,491

[71]申请人 伊西康公司

地址 美国新泽西州

[72]发明人 H·詹帕尼 J·L·纽曼

A·W·纽曼

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 温宏艳

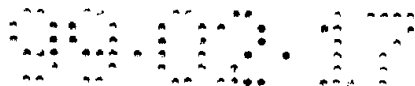
权利要求书 1 页 说明书 10 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 具有化妆品外观的含醇抗微生物组合物

[57]摘要

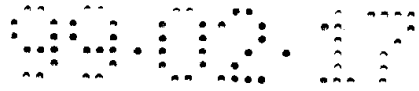
本发明提供了含有高浓度醇、卡波姆聚合物和抗微生物剂的抗微生物组合物。本发明提供了具有化妆品特性的稳定的、高粘度抗微生物制剂。

ISSN 1008-4274



权利要求书

- 1、一种抗微生物组合物，它包含至少大约 40 重量百分比的醇，有效量的卡波姆聚合物，有效量的阳离子抗微生物化合物和水；该组合物的粘度大于约 5,000 厘泊。
- 2、按照权利要求 1 的抗微生物组合物，其中的醇选自乙醇、异丙醇和正丙醇。
- 3、按照权利要求 2 的抗微生物组合物，其中的抗微生物化合物是阳离子杀微生物剂。
- 4、按照权利要求 3 的抗微生物组合物，其中的杀微生物剂选自下列成员：苯扎氯铵、甲基苄索氯铵和氯化十六烷基铵基吡啶。
- 5、按照权利要求 1 的抗微生物组合物，它还包含大约 0.1 至大约 2.0 重量百分比的苯乙基二甲基硅油和大约 0.1 至大约 1.0 重量百分比的硬脂氧三甲基硅烷。
- 6、按照权利要求 1 的抗微生物组合物，它还包含大约 0.3 至大约 1.5 重量百分比的乳酸十六烷基酯和大约 0.2 至大约 2.0 重量百分比的乳酸 C₁₂-C₁₅ 烷基酯。
- 7、按照权利要求 5 的抗微生物组合物，其中该抗微生物组合物还含有大约 0.75 至大约 5.0 重量百分比的环甲基硅油。
- 8、按照权利要求 1 的组合物，其中卡波姆聚合物的含量为大约 0.2 至大约 2.0 重量百分比。
- 9、按照权利要求 1 的组合物，其中的卡波姆聚合物是一种改性丙烯酸共聚物，其组成中主要部分是约 3 至 6 个碳原子长的单烯化不饱和羧酸单体或其酸酐，次要部分是 C₈-C₃₀ 链长丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯单体，其中羧酸或其酸酐占约 80% 至约 99% 重量，C₈-C₃₀ 链长丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯单体占约 1% 至约 20% 重量。
- 10、一种对表面消毒的方法，它包含向该表面施用有效量的权利要求 1 的抗微生物组合物。



说明书

具有化妆品外观的含醇抗微生物组合物

5 本申请涉及到我的两项美国专利申请，一项申请的序列号为 08/XXX, XXX，名称是抗微生物组合物；另一项序列号为 08/YYY, YYY，名称是低粘性乳液、凝胶和膏霜，将它们一起同时附上，并将其指定给本发明的受让人，这些文献全文结合在此作为参考。

10 本发明涉及抗微生物组合物，更具体地说是涉及一种含醇的阳离子抗微生物化合物，它们与软化剂和阳离子化合物相适应，由此提供了类似乳液的外观和性能。

15 已知醇类和含醇混合物具有杀菌活性，可预防医疗环境中病人、护士和医生之间的医院感染。因皮肤脂质分子的变性和脱脂而导致的固有的脱水性，使得含醇组合物的应用减少了。皮肤角质层中的脂质层具有重要的屏障性能，这是本领域中公知的。

在试图解决脱水和脱脂问题时，曾尝试过各种措施以将醇体系的脱水效应减至最小。美国专利 No. 5, 288, 486 公开了将聚合稠化剂添加至该组合物中，以减少蒸发和增加水分。尽管此方法减小了醇的蒸发速率，但该组合物缺乏医务人员所寻求的感觉、滋润性和非油腻性。

20 人们非常希望能提供一种具有护手霜和护手乳液的感觉和滋润特性的有效的含醇抗微生物组合物。还希望使用能提供滋润产品外观的化学成分以克服已意识到的局部含醇制剂的干燥性。这两方面在任何产品或制剂中都将提供多种功效，如抗微生物效力、柔和性、滋润性和保护性。

25 本发明提供了一种高效的抗微生物组合物，它具有滋润特性，并且触觉上不会变得油腻。特别是，本发明的一个方面提供了包含醇、有效量的抗微生物化合物，特别是阳离子化合物、和卡波姆 (carbomer) 聚合物的含水抗微生物组合物，该组合物的粘度大于 5000 厘泊。

在本发明的第二个实施方案中，该抗微生物组合物还添加了有效量的苯乙基二甲基硅油、硬脂氧三甲基硅烷和硬脂醇，以提供不透明的、乳状白色外观。

30 在本发明的第三个实施方案中，该抗微生物制剂还包含有效量的乳

酸十六烷基酯和乳酸(C₁₂-C₁₅)烷基酯和/或有效量的环甲基硅油。这些成分的加入使得该制剂混入了更多的精油和挥发性化合物，这改善了该组合物的综合性能。

本发明的另一个实施方案提供了通过使表面与有效量的抗微生物组合物接触而对表面消毒的方法。

5 本发明涉及含有卡波姆聚合物、阳离子抗微生物化合物和优选的硅酮蜡的含醇抗微生物组合物。另外还可加入络合剂。该组合物的其余部分是水，一般为约 15 到约 40%重量。

在本发明中有用的醇包括正丙醇，异丙醇和乙醇。这些醇一般以约 40—约 80%体积、优选约 60—约 75%体积的浓度应用。在本发明中所用的乙醇一般为
10 约 20—约 55%重量，优选约 30—约 50%，最优选约 35—约 48%重量。当使用醇的混合物时，乙醇一般为 20—55%重量，异丙醇为约 5—约 30%重量，而正丙醇为约 2—约 40%重量。更优选的是，乙醇的量为约 30—约 50%重量，异丙醇为约 8—约 20%重量，而正丙醇为约 4—约 20%重量。

适用于本发明的抗微生物阳离子组合物包括本领域中熟知的阳离子化合
15 物。合适的化合物包括苜素氯铵、苯扎氯铵、氯化十六烷基铵基吡啶、氯化双癸啉、十六烷基氯化铵(alkonium)、甲基苜素氯铵、辛芬、替贝碘铵、创必龙、劳利铵醋酸盐，它们的混合物及类似物质。本发明克服了当阳离子化合物与卡波姆(carbomer, 聚羧乙烯制剂)聚合物混合时遇到的不稳定性问题。阳离子化合物总浓度一般是约 0.05 至约 0.5，优选约 0.08 至 0.3 重量百分比，
20 最优选为约 0.09 至约 0.2 重量百分比。

本发明还采用一种丙烯酸的增稠剂，其与不饱和多官能剂如蔗糖的聚烯丙醚相交联。这些丙烯酸官能化聚合物，通常称之为卡波姆，公开在美国专利 Nos. 2, 798, 053 和 3, 133, 865 中，它们结合在此作为参考。

选择适当的卡波姆能得到具有预期粘度值的抗微生物制剂。为了获得预期的
25 感觉，该制剂的粘度必须大于约 5,000 厘泊。在 25°C 条件下，该制剂更优选具有约 9,000 至约 22,000 厘泊的粘度，最优选约 11,000 至约 20,000 厘泊的粘度。

本发明中使用一种增稠剂，该增稠剂是一种由与蔗糖的不饱和聚烯丙醚交联的丙烯酸聚合物组成的添加剂。该聚合物的使用量应足以得到具有预期范围粘度值的凝胶组合物。

30 有许多在本领域中称之为卡波姆的聚合物是分别由 B. F.

它对分散其它成分非常有益。缺少该化合物时，就会发现如 Dow Corning Wax®580（硬脂酰氧三甲基硅烷和硬脂醇的混合物）的蜡与其它成分不相容。当该制剂施用到手上时，会观察到“剥落”。通常认为，剥落的发生是由于蜡随着低挥发性成分，即：醇和环甲基硅油的快速蒸发而发生结晶。

5 可选地，本发明还使用浓度为从 0.05 到约 0.5% 重量的络合剂。合适的络合剂包括乙二胺四乙酸（EDTA）和 EDTA 的各种盐，包括钠盐，二钠盐，钾盐，钙盐等等。

为了给皮肤提供相适应并且无刺激性的制剂，使用 pH 调节剂使卡波姆胶化并使 pH 呈中性至微酸性（pH 约 5.7-7.0）。其他成分包括精油，如柠檬草油、
10 澳大利亚茶树油、百里香油、熏衣草油、丁香油等等。精油以约 0.1-约 5.0% 的浓度使用。这些精油能提高本发明的柔软、渗透和滋润性能。

在本发明中，对加入其他成分如精油、蜡、诸如异丙醇（82.5℃）、正丙醇（97.2℃）等的高沸点溶剂的稳定性是非常低的。不稳定性还表现为该制剂粘度的降低，也称作“负载”到卡波姆上。由于这种负载作用，特别是在高醇
15 浓度下，当制剂应用手上时就会观察到称之为“成球”的现象。成球就是形成小球的过程，相信这些小球是由卡波姆和该制剂的其他成分组成的。当用水洗手后用毛巾擦干再使用该高醇含量产品，则没有观察到类似结果。接着用毛巾擦拭。当制剂中有少量水存在时，就会发生成球现象。在这些有限量水的环境中，当离子型分子作用于卡波姆和皮肤电解质时，卡波姆就会与皮肤水分发生
20 水合，卡波姆上的负荷变得极大，导致了卡波姆与手上其它成分的成球。

由于在本制剂中醇浓度高，本发明作为污垢指示剂和去污剂很有效。然而，不像其它的含醇制剂，由于高浓度软化剂和天然油的合用，本发明也可滋润手。含较多量水（20 至 40 体积百分比）和较低百分比的醇（50 至 60 体积百分比）的制剂并没有这种现象，但是观察到在乳液外观上有改进，即不透明的、乳状
25 的白色外观。

在本发明的另一个实施方案中，将蜡掺入带有 ULTREZ® 10 的基础配方可增强乳液的外观至黄油状外观。例如，硬脂酰氧三甲基硬脂酸酯一般用量是约 0.01 至约 1.0，优选约 0.02 至约 0.5，最优选 0.025 至约 0.1 重量百分比。乳酸十六烷基酯用量是约 0.3 至约 1.5，优选约 0.4 至约 1.0，最优选约 0.4 至约 0.8 重量百
30 分比。乳酸 C₁₂-C₁₅ 烷基酯用量是约 0.2 至约 2.0，优选 0.4 至约 1.5，最优选约 0.5

至约 1.25 重量百分比。为了获得不会成片和/或不会成球的稳定的制剂而进行的试验制剂揭示了优选的成分和它们的比例。

优选的蜡 (Dow Corning®蜡 580)	0.01-1.00
环甲基硅油 (十甲基环戊硅氧烷)	0.75-5.0
SILSOFT® PEDM	0.1-2.0
二甲基硅油 (任选的)	0.2-2.0
乳酸 C ₁₂ -C ₁₅ 烷基酯	0.2-2.0
乳酸十六烷基酯	0.2-2.0
卡波姆 (例如 ULTREZ 10)	0.2-2.0

诸如醇类、如乙醇的高挥发性物质和其他成分如 ULTREZ 10、Dow Corning® 580 蜡、环甲基硅油、苯乙基二甲基硅油和精油的量取决于负荷量。这些成分5 的浓度是得到稳定和具有预期粘度的制剂的重要因素。本发明成分的优选比例是硅酮蜡，如硬脂氧三甲基硅烷 0.1%/苯乙基二甲基硅油 1.0%/卡波姆 2.3%/环甲基硅油 5.6%，该组合物的剩余部分主要包含醇和水，以及其它浓度较低的成分。

下面所列的是本发明成分的通常含量范围。

<u>成分</u>	<u>重量百分比</u>
去离子水	20-40
醇 (体积百分比)	60-70
阳离子抗微生物化合物, 例如苜索氯铵、苯扎氯铵和氯化十六烷基铵基吡啶	0.05-0.5
络合剂, 例如 Na ₂ EDTA	0.01-0.1
卡波姆聚合物 例如 ULTREZ® 10	0.2-2.0
蜡 例如 (Dow Corning®蜡 580)	0.01-1.00
环甲基硅油	0.75-5.0
负荷增强剂, 例如	0.1-2.0
苯乙基二甲基硅油和二甲基硅油	
防粘剂 例如乳酸 C ₁₂ -C ₁₅ 烷基酯	0.2-2.0
乳酸十六烷基酯	0.3-1.5

10 本发明组合物还可包含其它成分, 例如软化剂, 用量为总制剂重量的约 1 至约 20、优选为 10-15 重量百分比; 增湿剂, 用量为总制剂重量的约 1 至约 40、优

Inc.

以下实施例是对本发明的详细说明而不是要将其限制于此。本文中所用的 cps 应理解成厘泊，除非另有说明，否则全部百分比均是重量百分比。全部记录都是在 25°C 下完成的。

5 实施例 1

配制下列制剂，所用成分的重量百分比如下所示。所记述的醇浓度是按体积计的，并且将混合物的 pH 调节至大约 6.4。

10 制剂 1 乙醇 70%；ACRITAMER 505E 0.45；甘油 3；环甲基硅油（245）1；二甲甲基硅油(225)0.5；DOW CORNING® 580 蜡 0.25；SILSOFT® PEDM 1；LEXOREZ® 100 0.25；CERAPHYL-41 0.5；CERAPHYL®-28；三氯生 0.3；ESS 9090IC 0.06；和去离子水。当以#4 转轴以 10RPM 转速测量时，该制剂具有的布洛克菲尔德粘度是 14,000 厘泊。

制剂 2—除添加 0.2 的苜索氯铵之外，相当于重新制备制剂 1。所得制剂的粘度降至 540cps。

15 制剂 3 去除掉三乙醇胺并添加 0.18%的 Na₂EDTA 之外，同制剂 1 的制备。该制剂的粘度是 4320cps。

制剂 4—除了用 40%乙醇、25%异丙醇和 5%正丙醇的醇含量代替 70%乙醇外，重复制剂 1 的制备。该制剂的粘度是 6780cps。

表 1. 含阳离子和盐类制剂的粘度

制剂	粘度 (cps)	粘度减少量 (%)
1 (基础配方中含 ARITAMER® 505E)	14,000	—
2 (基础配方中含 ARITAMER® 505E 加苜索氯铵)	540	96.1
3 (基础配方中含 ARITAMER® 505E 加 Na ₂ EDTA)	4,320	69.1
4 (基础配方中含 ARITAMER® 505E 加乙醇、异丙醇和正丙醇)	6,780	51.6

20 R. I. T. A. ACRITAMER® 505E，一种与季戊四醇醚交联而组成的聚乙烯基羧基聚合物，发现其在不同浓度的络合剂如 Na₂EDTA 和阳离子分子如苯扎氯铵（氯化烷基

二甲基苄铵)和苄索氯铵(氯化二异丁基苯氧基乙氧基乙基二甲基苄铵)存在的条件下,在0.45至0.6重量百分比之间是不稳定的。

添加0.2重量的苄索氯铵、0.018的EDTA二钠和乙醇、异丙醇及正丙醇混合物(45:25:5)使粘度分别减小96.1%、69.1%和51.6%。(表1)

5 实施例2

制备的制剂5含下列组分:乙醇70; ULTREZ® 10 0.60; 甘油1.5; 环甲基硅油1.5; 二甲基硅油0.5; DOW CORNING® 580 蜡0.25; SILSOFT PEDM 1.0; LEXOREZ® 100 0.25; CERAPHYL-41 0.5; CERAPHYL -28 0.5; 三氯生0.3; AMP-95 (pH 调节剂); ESS 9090 IC 0.06 和去离子水。该溶液的粘度是21,600。

10 制剂6添加0.2%的苄索氯铵,制备制剂5。所得溶液的粘度降至7,200。

制剂7除添加Na₂EDTA之外,同制剂5的制备。粘度为12,540。

制剂8除了去除AMP-95并添加三乙醇胺代替其以外,重复制剂5的制备。粘度是20,820。

15 ACRITAMER 505E 卡波姆可以用CARBOPOL® ULTREZ 10 聚合物替代。我们注意到,当除Dow Corning®蜡580(0.2-1.0%)之外,添加浓度为0.5-0.6%的ULTREZ® 10 卡波姆时,所得制剂是具有化妆品外观的稳定并相容的乳液状凝胶。当用#4 转轴以布洛克菲尔德粘度计测量时,含有ULTREZ® 10 的基础制剂的粘度是21,600cps。向卡波姆基中加入0.2%的苄索氯铵和0.05的Na₂EDTA后,注意到基础制剂的粘度减小了。

20

制剂	粘度 (cps)	粘度减少量 (%)
含 ULTREZ® 10 的基础制剂	21,600	——
含 ULTREZ® 10 和苄索氯铵的基础制剂	7,200	66.67
含 ULTREZ® 10 和 Na ₂ EDTA 的基础制剂	12,540	41.94

通常,卡波姆容易受到带电分子如葡萄糖酸洗必太、苯扎氯铵、苄索氯铵以及盐类如Na₂EDTA 等的影响和损害。在适当程度上以ACRITAMER 505E 可以例证卡波姆的灵敏度。本发明中,最优的卡波姆 ULTREZ® 10 能容许加入具有配制和

化妆品优点的离子或带电分子。

实施例 3

制剂 9 再次使用制剂 5 作为基准并向该制剂中加入 2% 的柠檬草油和 2% 的澳大利亚茶树油。该制剂的粘度是 14,000。

5 制剂 10 向制剂 9 中加入 0.05 的 PHOSPHOLIPID CDM 和 0.025 的乙酸生育酚。该制剂的粘度是 10,350。

制剂 11 向制剂 10 中添加 0.2 的苜蓿素氯铵。所得制剂的粘度下降至 6,420。

制剂 12 制剂 11 中所用的 70% 的乙醇用 40:25:5 的乙醇/异丙醇/正丙醇代替。所得制剂的粘度是 8,820cps。

10 实施例 4

制剂 13 以下列组分配制该制剂：乙醇 62；ULTREZ® 10 0.55；甘油 0.5；环甲基硅油（245）1.25；二甲基硅油（225）1.0；DOW CORNING® 580 蜡 0.025；SILSOFT® PEDM 0.2；CERAPHYL-41 1.0；CERAPHYL-28 0.5；苯氧乙醇 0.5；苯扎氯铵（50%活性）0.2；PHOSPHOLIPID CDM 0.05；GERMABEN-II 0.1；

15 AMP-95。该制剂的粘度是 17,300。

制剂 14 将制剂 13 作为标准制剂，采用乙醇 70、ULTREZ® -10 0.6、甘油 1.5、环甲基硅油(245)0.5、二甲基硅油(245)1.0、DOW CORNING® 580 蜡 0.25、SILSOFT® PEDM 1.0、CERAPHYL-28 0.5、CERAPHYL-41 0.5。苯氧乙醇 0.5，

20 %葡萄糖酸洗必太(20%溶液)代替。所得溶液变得富含水分，粘度小于约 100。

制剂 15 采用制剂 14 并以大约 0.1 的 COSMOCIL® 代替葡萄糖酸洗必太。所得溶液粘度小于约 100。

含有 ULTREZ® 10 并具有带电分子如不同浓度的苜蓿素氯铵和苯扎氯铵的组合物不会显示任何显著的稳定性或粘度效应。其它抗微生物化合物例如胍

25 (guanides)，包括不同浓度的葡萄糖酸洗必太和聚六亚甲基双胍（PHMB，COSMOCIL®）使该组合物不稳定，导致不希望的低粘度。

实施例 5

测试本发明组合物的刺激性和敏感性。制备下列制剂：

制剂 16 去离子水 28.7、乙醇 62、ULTREZ® 10 0.45、甘油 0.5、环甲基硅油

30 1.25、Dow Corning® 580 蜡 0.025、SILSOFT® PEDM 0.2、CERAPHYL®-28 0.5、

CERAPHYL®-41 1.0、需要量的 AMP 95 (pH 调节剂)、1906 AD MOD I 0.1。
 制剂 17 去离子水 27.7、乙醇 62、ULTREZ® 10 0.55、甘油 0.5、环甲基硅油
 1.25、Dow Corning 580 蜡 0.025、SILSOFT®PEDM 0.2、CERAPHYL®-28 0.5、
 CERAPHYL®-41 1.0、需要量的 AMP 95 (pH 调节剂)、1906 AD MOD I 0.06、
 5 苯氧乙醇 0.5、苯扎氯铵 (50%活性) 0.16、苜素氯铵 0.08、PHOSPHOLIPID CDM
 0.05、GERMALL Plus 0.1、GERMABEN II 0.1。

在进行研究之前先对受试者进行筛选以确保他们符合包含/排除标准。对每个受试者应提供一个研究活动进度表。诱导过程包括连续施用九次 (9) 研究物质，随后对研究部位进行评定。在施用贴片之前，用皮肤标记物例如龙胆紫标记试验部位。要求这些受试者在施用后大约 24 小时去掉贴片。间隔 48 小时后，
 10 这些受试者返回试验处，对试验部位进行评定并重新施用同样的贴片。在第九次评定后，让受试者休息 10—14 天。休息期过后，在研究的第六周开始刺激期，期间将同样的贴片施用到以前未接受试验的部位。24 小时后由受试者去掉贴片，再过 24 小时和 48 小时后这些部位分级。施用 48 和 72 小时之后进行分级。
 15 为了考虑周全，每位受试者在诱导过程中必须有九 (9) 次施用和不少于八 (8) 次随后的读数，并且在刺激期应有一 (1) 次产品施用和两 (2) 次读数。在完成研究的 101 位受试者中，没有因制剂引起的过敏和刺激。

实施例 6

用上面实施例 5 中应用的两种制剂来研究测定它们的滋润能力。十五名受
 20 试者将这些制剂施用到下肢外侧的干燥皮肤上。用 SKICON®皮肤表面液体比重计测量皮肤的水分增加。结果表明制剂 17 性能与未处理对照物类似，这表明该制剂是非干燥的。制剂 16 也类似于制剂 17，但稍稍更干些。这两种制剂令人惊奇之处在于，它们含有高浓度的醇，但并未发现产品具有明显的干燥作用。