



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 공개특허공보(A)**

(11) 공개번호 10-2009-0075701  
 (43) 공개일자 2009년07월08일

(51) Int. Cl.  
*A01N 33/12* (2006.01) *A01N 31/02* (2006.01)  
*A01N 47/44* (2006.01) *A01P 1/00* (2006.01)  
 (21) 출원번호 10-2009-7008428  
 (22) 출원일자 2007년10월25일  
 심사청구일자 없음  
 (85) 번역문제출일자 2009년04월24일  
 (86) 국제출원번호 PCT/US2007/082465  
 (87) 국제공개번호 WO 2008/057773  
 국제공개일자 2008년05월15일  
 (30) 우선권주장  
 60/863,335 2006년10월27일 미국(US)

(71) 출원인  
**쓰리엠 이노베이티브 프로퍼티즈 컴파니**  
 미국 55133-3427 미네소타주 세인트 폴 피.오.박스 33427 쓰리엠 센터  
 (72) 발명자  
**아스무스, 로버트 에이.**  
 미국 55133-3427 미네소타주 세인트 폴 포스트 오피스 박스 33427 쓰리엠 센터  
**호브스, 테리 알.**  
 미국 55133-3427 미네소타주 세인트 폴 포스트 오피스 박스 33427 쓰리엠 센터  
 (74) 대리인  
**김영, 양영준**

전체 청구항 수 : 총 43 항

**(54) 향미생물성 조성물**

**(57) 요약**

저급 C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> 알코올 및 물을 포함하는 하이드로알코올 용매 시스템; 클로르헥시딘 글루코네이트와 같은 양이온성 향미생물제; C<sub>12</sub>-C<sub>21</sub> 지방 알코올, C<sub>12</sub>-C<sub>21</sub> 지방 에스테르, C<sub>12</sub>-C<sub>21</sub> 지방 에테르, C<sub>12</sub>-C<sub>21</sub> 지방 아미드 및 그 조합과 같은, 적어도 하나의 자유 하이드록실 기를 포함하는 지방 성분; 및 선택적으로 2염기산의 다이에스테르 및 시트르산의 트라이에스테르와 같은 연화제 에스테르를 포함하는 향미생물성 조성물이 제공된다. 본 발명에서 개시되는 조성물은 향상된 향미생물 효능 및 향상된 미용적 품위를 나타낸다.

**특허청구의 범위**

**청구항 1**

- a) 적어도 35 중량%의 양으로 존재하는 C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> 저급 알코올;
  - b) C<sub>12</sub>-C<sub>21</sub> 지방 알코올, C<sub>12</sub>-C<sub>21</sub> 지방 에테르, C<sub>12</sub>-C<sub>21</sub> 지방 아마이드, 및 상기한 모든 것들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 하나 이상의 자유 하이드록실 기를 포함하는 지방 성분; 및
  - c) 양이온성 향미생물제를 포함하며;
- 6보다 큰 HLB를 갖는 계면활성제가 없고;
- 친수성 중합체가 본질적으로 없는 향미생물성 조성물.

**청구항 2**

- a) 적어도 35 중량%의 양으로 존재하는 C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> 저급 알코올;
- b) C<sub>12</sub>-C<sub>21</sub> 지방 알코올, C<sub>12</sub>-C<sub>21</sub> 지방 에스테르, C<sub>12</sub>-C<sub>21</sub> 지방 에테르, C<sub>12</sub>-C<sub>21</sub> 지방 아마이드, 및 상기한 모든 것들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 하나 이상의 자유 하이드록실 기를 포함하는 지방 성분;
- c) 양이온성 향미생물제; 및
- d) 2염기산의 다이에스테르, 시트르산의 트라이에스테르, 다이올의 다이에스테르, 트라이올의 트라이에스테르 및 그 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 연화제 에스테르를 포함하는 향미생물성 조성물.

**청구항 3**

- a) 적어도 35 중량%의 양으로 존재하는 C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> 저급 알코올;
  - b) 적어도 하나의 하이드록실기를 갖는 C<sub>12</sub>-C<sub>21</sub> 지방 에테르; 및
  - c) 양이온성 향미생물제를 포함하며,
- 계면활성제가 본질적으로 없는 향미생물성 조성물.

**청구항 4**

- a) 적어도 35 중량%의 양으로 존재하는 C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> 저급 알코올;
  - b) 적어도 하나의 하이드록실기를 갖는 C<sub>12</sub>-C<sub>21</sub> 지방 아마이드; 및
  - c) 양이온성 향미생물제를 포함하며;
- 지방 아마이드가 용해가능한 향미생물성 조성물.

**청구항 5**

- a) 적어도 35 중량%의 양으로 존재하는 C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> 저급 알코올;
  - b) C<sub>12</sub>-C<sub>21</sub> 지방 알코올 및 C<sub>12</sub>-C<sub>21</sub> 지방 에스테르로 이루어진 군으로부터 선택되는, 하나 이상의 자유 하이드록실 기를 포함하는 지방 성분;
  - c) 양이온성 향미생물제; 및
  - d) 2염기산의 다이에스테르, 다이올의 다이에스테르, 시트르산의 트라이에스테르, 트라이올의 트라이에스테르 및 그 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 연화제 에스테르를 포함하며;
- 연화제 에스테르는 조성물의 총 중량을 기준으로 1 중량% 초과 양으로 존재하는 향미생물성 조성물.

**청구항 6**

- a) 적어도 35 중량%의 양으로 존재하는 C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> 저급 알코올;
- b) 조성물의 총 중량을 기준으로 1 중량% 초과 양의, 하나 이상의 자유 하이드록실 기를 포함하는 C<sub>12</sub>-C<sub>21</sub> 지방 에스테르 및 그 조합; 및
- c) 양이온성 향미생물제를 포함하며;  
실리콘이 없고; 계면활성제가 본질적으로 없는 향미생물성 조성물.

**청구항 7**

- (a) C<sub>12</sub>-C<sub>21</sub> 지방 알코올, C<sub>12</sub>-C<sub>21</sub> 지방 에스테르, C<sub>12</sub>-C<sub>21</sub> 지방 에테르, C<sub>12</sub>-C<sub>21</sub> 지방 아미드, 및 상기한 모든 것들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 하나 이상의 자유 하이드록실 기를 포함하는 지방 성분; 및
- (b) 양이온성 향미생물제;
- (c) 2염기산의 다이에스테르, 시트르산의 트라이에스테르, 다이올의 다이에스테르, 트라이올의 트라이에스테르 및 그 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 선택적인 연화제 에스테르를 포함하며;  
계면활성제가 본질적으로 없는 비휘발성 향미생물성 조성물.

**청구항 8**

제1항, 제2항, 제4항 또는 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 계면활성제가 본질적으로 없는 향미생물성 조성물.

**청구항 9**

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 물을 추가로 포함하며, 저급 알코올 대 물의 중량비는 40:60 내지 95:5인 향미생물성 조성물.

**청구항 10**

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 지방 성분 대 양이온성 향미생물제의 비가 적어도 0.5:1인 향미생물성 조성물.

**청구항 11**

제10항에 있어서, 지방 성분 대 양이온성 향미생물제의 비가 적어도 1:1인 향미생물성 조성물.

**청구항 12**

제2항, 제5항 또는 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 지방 성분과 연화제 에스테르의 조합 대 양이온성 향미생물제의 비가 적어도 1:1인 향미생물성 조성물.

**청구항 13**

제12항에 있어서, 지방 성분과 연화제 에스테르의 조합 대 양이온성 향미생물제의 비가 적어도 2:1인 향미생물성 조성물.

**청구항 14**

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 지방 성분이 향미생물성 조성물의 총 중량을 기준으로 적어도 2 중량%의 양으로 조성물 중에 존재하는 향미생물성 조성물.

**청구항 15**

제2항, 제5항 또는 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 연화제 에스테르가 향미생물성 조성물의 총 중량을 기준으로 적어도 2 중량%의 양으로 조성물 중에 존재하는 향미생물성 조성물.

**청구항 16**

제1항, 제3항, 제4항 또는 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 2염기산의 다이에스테르, 시트르산의

트라이에스테르, 다이올의 다이에스테르, 트라이올의 트라이에스테르 및 그 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 연화제 에스테르를 추가로 포함하는 향미생물성 조성물.

**청구항 17**

제1항, 제2항, 제5항 또는 제7항 중 어느 한 항에 있어서, C<sub>12</sub>-C<sub>21</sub> 지방 알코올이 라우릴 알코올, 미리스틸 알코올, 세틸 알코올, 스테아릴 알코올, 아이소세틸 알코올, 옥틸 도데칸올, 2-헥실 데칸올, 2-헥실 도데칸올 및 그 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 향미생물성 조성물.

**청구항 18**

제17항에 있어서, C<sub>12</sub>-C<sub>21</sub> 지방 알코올이 미리스틸 알코올, 세틸 알코올 및 그 조합인 향미생물성 조성물.

**청구항 19**

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 지방 성분이 주위 조건에서 왁스인 향미생물성 조성물.

**청구항 20**

제2항, 제5항, 제7항 또는 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 연화제 에스테르는 물 중 용해도가 2 중량% 미만인 향미생물성 조성물.

**청구항 21**

제20항에 있어서, 연화제 에스테르가 액체인 향미생물성 조성물.

**청구항 22**

제20항에 있어서, 연화제 에스테르가 저급 알코올에 용해가능한 향미생물성 조성물.

**청구항 23**

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 습윤 피부 밀착성 시험(Wet Skin Adhesion Test)으로 시험될 때 대조군으로서 약 2 중량%의 양이온성 향미생물제를 포함하는 조성물에 비하여 향상된 밀착성을 나타내는 향미생물성 조성물.

**청구항 24**

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 양이온성 향미생물제가 조성물 중의 비휘발성 성분의 총 중량을 기준으로 적어도 10 중량%인 향미생물성 조성물.

**청구항 25**

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 양이온성 향미생물제가 조성물 중의 비휘발성 성분의 총 중량을 기준으로 70 중량% 이하인 향미생물성 조성물.

**청구항 26**

제2항, 제5항 또는 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 지방 성분과 연화제 에스테르 중 적어도 하나는 융점이 23°C 초과인 향미생물성 조성물.

**청구항 27**

제1항, 제2항, 제5항 또는 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 지방산 에스테르가 다가 알코올의 (C<sub>12</sub>-C<sub>18</sub>) 포화 지방산 에스테르인 향미생물성 조성물.

**청구항 28**

제27항에 있어서, 지방산 에스테르가 라우르산 (모노라우린), 미리스트산, 및 팔미트산의 글리세롤 모노에스테르; 라우르산, 미리스트산 및 팔미트산의 프로필렌 글리콜 모노에스테르; 올레익(18:1), 리놀레익(18:2), 리놀

레닉(18:3), 및 아라코닉(20:4) 불포화 지방산의 글리세린 모노에스테르; 및 올레익(18:1), 리놀레익(18:2), 리놀레닉(18:3), 및 아라코닉(20:4) 불포화 지방산의 프로필렌 글리콜 모노에스테르 및 그 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 향미생물성 조성물.

**청구항 29**

제1항, 제2항, 제5항 또는 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 지방산 에스테르가 (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) 하이드록시카르복실산의 (C<sub>12</sub>-C<sub>21</sub>) 지방 알코올 에스테르인 향미생물성 조성물.

**청구항 30**

제29항에 있어서, 하이드록시카르복실산의 지방 알코올 모노에스테르가 C<sub>12</sub>-C<sub>15</sub> 알킬 락테이트, 라우릴 락테이트, 미리스틸 락테이트, 세틸 락테이트, 아이소스테아릴 락테이트 및 그 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 향미생물성 조성물.

**청구항 31**

제1항, 제2항, 제3항 또는 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 지방 에테르가 다가 알코올의 (C<sub>12</sub>-C<sub>18</sub>) 포화 지방 에테르인 향미생물성 조성물.

**청구항 32**

제31항에 있어서, 지방 에테르가 라우릴 글리세릴 에테르, 라우릴 프로필렌 글리콜 에테르, 미리스틸 글리세릴 에테르, 세틸 프로필렌 글리콜 에테르 및 그 조합으로부터 선택되는 향미생물성 조성물.

**청구항 33**

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 양이온성 향미생물제가 바이구아나이드 및 비스바이구아나이드; 중합체성 4차 암모늄 화합물; 소분자형 4차 암모늄 화합물; 및 상용성의 그 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 향미생물성 조성물.

**청구항 34**

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 양이온성 향미생물제가 클로르헥시딘, 클로르헥시딘 다이글루코네이트, 클로르헥시딘 다이아세테이트, 클로르헥시딘 다이메토실레이트, 및 클로르헥시딘 다이락테이트 염, 폴리헥사메틸렌바이구아나이드, 벤즈알코늄 할라이드, 및 그 조합인 향미생물성 조성물.

**청구항 35**

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 양이온성 향미생물제가 조성물의 총 중량을 기준으로 적어도 0.05 중량%의 양으로 존재하는 향미생물성 조성물.

**청구항 36**

제2항, 제5항, 제7항 또는 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 연화제 에스테르가 다이부틸 아디페이트, 다이아이소프로필 아디페이트, 다이아이소부틸 아디페이트, 다이헥실 아디페이트, 다이아이소프로필 세바케이트, 다이부틸 세바케이트, 트라이부틸 시트레이트, 부탄다이올 및 헥산다이올의 다이에스테르, 프로필렌 글리콜 다이카프릴레이트 및 그 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 향미생물성 조성물.

**청구항 37**

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상용성 용해성 염료를 추가로 포함하는 향미생물성 조성물.

**청구항 38**

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 휴멕턴트(humectant)를 추가로 포함하는 향미생물성 조성물.

**청구항 39**

제2항, 제5항, 제7항 또는 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 연화제 에스테르가 적어도 1 중량%의 양으로 조성물 중에 존재하는 향미생물성 조성물.

**청구항 40**

- a) 적어도 35 중량%의 양으로 존재하는 C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> 저급 알코올과,
  - b) C<sub>12</sub>-C<sub>21</sub> 지방 알코올, C<sub>12</sub>-C<sub>21</sub> 지방 에스테르, C<sub>12</sub>-C<sub>21</sub> 지방 에테르, C<sub>12</sub>-C<sub>21</sub> 지방 아미드, 및 상기한 모든 것들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 하나 이상의 자유 하이드록실 기를 포함하는 지방 성분과,
  - c) 양이온성 향미생물제를 포함하는 조성물을 도포하는 단계; 및
- 의료용 접착 용품을 조성물 위에 적용하는 단계를 포함하며,
- 습윤 피부 밀착성 시험으로 측정할 때 의료용 접착 용품이 피부에 대해 향상된 밀착성을 갖는, 의료용 접착 용품의 습윤 밀착성을 향상시키는 방법.

**청구항 41**

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항의 향미생물성 조성물을 피부에 도포하는 단계를 포함하는, 포유류의 피부 질환을 예방 또는 치료하는 방법.

**청구항 42**

수술 또는 카테터 삽입 전에 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항의 향미생물성 조성물을 도포하는 단계를 포함하는, 수술 부위 또는 카테터 부위의 감염을 예방하는 방법.

**청구항 43**

수술 또는 카테터 삽입 전에 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항의 향미생물성 조성물을 도포하는 단계를 포함하는, 혈류 감염을 감소시키는 방법.

**명세서**

**배경 기술**

- <1> 수술, 카테터 삽입, 또는 침 천자(needle puncture)와 같은 임의의 침입성 절차 전에 피부를 소독하여 감염의 위험을 감소시키는 것이 선진국에서의 표준 관행이다. 현재, 클로르헥시딘 조성물이, 손, 피부, 수술 부위, 카테터 부위, 및 구강을 소독하는 데 선택되는 약제이다. 클로르헥시딘 및 이의 염은 사용하기에 안전한, 탁월한 효능을 갖는 잘 알려진 향미생물제이다. 클로르헥시딘 및 이의 염은 또한 피부에서 흔히 24시간 초과 시간 동안 지속적인 향미생물 활성을 나타낸다.
- <2> 클로르헥시딘을 함유하는 두 가지 하이드로알코올 조성물이 현재 입수가 가능하다. 아바가드(AVAGARD) 외과용 손 제제는 쓰리엠 컴퍼니(3M Company)로부터 입수가 가능한, 61% 에탄올 중의 1% 클로르헥시딘 글루코네이트를 함유하는 하이드로알코올 조성물이다. 클로로프렙(CHLOROPREP) 외과용 제제는 메디플렉스, 인크.( Mediflex, Inc.)로부터 입수가 가능한, 2% (w/v) 클로르헥시딘 글루코네이트(CHG), 70% (v/v) 아이소프로판올, 및 물을 함유하는 조성물이다.
- <3> 클로르헥시딘 및 이의 유도체를 함유하는 제품은 몇 가지 단점이 화근이 된다. 클로르헥시딘은 양이온성 비스 구아나이드이며, 이는 염(염화물, 탄산염 등), 비이온성 계면활성제, 음이온성 계면활성제, 및 음이온성 화합물, 예를 들어 유기산 또는 유기산의 염에 의해서 쉽게 불활성화될 수 있다. 많은 비누 및 피부 크림이 이러한 약제들을 함유하여 클로르헥시딘 및 이의 염을 쉽게 불활성화시킨다. 클로르헥시딘 조성물은 또한 피부 및 점막을 자극할 수 있다. 2%를 초과하는 CHG를 함유하는 제품은, 특히, 반복 사용 후에, 상당한 자극을 야기할 수 있다.
- <4> 클로르헥시딘 및/또는 다른 향미생물제를 함유하는 외과용 제제는, 특히, 습윤 피부 상태 하에서, 의료용 테이프, 드레싱 및 외과용 드레이프의 밀착성을 손상시킬 수 있다. 클로르헥시딘 염은 친수성이며 국소 도포 후에 피부의 표면 상에 위치하기 때문에 특히 이러한 문제를 악화시킨다. 다량의 체액 또는 염수가 존재하는 수술에서와 같이, 습윤 상태 하에서는, 클로르헥시딘 염이 외과용 드레이프 및 드레싱의 밀착성의 손실을 야기할 수

있다. 이러한 밀착성 손실은 흔히 "드레이프 리프트(drape lift)"로 불리며, 살균 영역을 방해하여 수술 부위 감염의 가능성을 높일 수 있기 때문에 매우 바람직하지 못하다.

<5> 낮은 자극, 미용적 허용가능성, 탁월한 효능, 및 수술 및 카테터 부위에서 사용함에 있어서 향상된 습윤 밀착성을 갖는 클로르헥시딘 조성물이 명백하게 필요하다.

<6> 발명의 개요

<7> 본 발명은 피부 살균, 수술전 외과용 제제, 손 살균제, 카테터 및 i.v. 피부 제제, 및 무수 핸드 스크럽(waterless hand scrub)과 같은 피부 소독용 제품으로서 유용한 조성물을 제공한다. 본 발명의 바람직한 제형은, 일반적으로, 단일 도포 및 다회 도포 둘 모두 후에 바람직한 미용적 감촉을 갖는다. 부가적으로, 바람직한 제형은, 특히, 수분의 존재 하에서 피부에 대한 의료 용품의 밀착성을 유지 또는 향상시킨다. 수술전 외과용 제제 또는 살균제로서 사용될 때, 본 발명에서 개시되는 조성물은 향상된 향미생물 효능을 달성한다.

<8> 일 태양에서,

<9> a) 적어도 35 중량%의 양으로 존재하는 C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> 저급 알코올;

<10> b) C<sub>12</sub>-C<sub>21</sub> 지방 알코올, C<sub>12</sub>-C<sub>21</sub> 지방 에테르, C<sub>12</sub>-C<sub>21</sub> 지방 아마이드, 및 상기한 모든 것들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 하나 이상의 자유 하이드록실 기를 포함하는 지방 성분; 및

<11> c) 양이온성 향미생물제를 포함하며;

<12> 6보다 큰 HLB를 갖는 계면활성제가 없고; 친수성 중합체가 본질적으로 없는 향미생물성 조성물이 제공된다.

<13> 다른 태양에서,

<14> a) 적어도 35 중량%의 양으로 존재하는 C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> 저급 알코올;

<15> b) C<sub>12</sub>-C<sub>21</sub> 지방 알코올, C<sub>12</sub>-C<sub>21</sub> 지방 에스테르, C<sub>12</sub>-C<sub>21</sub> 지방 에테르, C<sub>12</sub>-C<sub>21</sub> 지방 아마이드, 및 상기한 모든 것들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 하나 이상의 자유 하이드록실 기를 포함하는 지방 성분;

<16> c) 양이온성 향미생물제; 및

<17> d) 2염기산의 다이에스테르, 시트르산의 트라이에스테르, 다이올의 다이에스테르, 트라이올의 트라이에스테르 및 그 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 연화제 에스테르를 함유하는 향미생물성 조성물이 제공된다.

<18> 추가의 태양에서,

<19> a) 적어도 35 중량%의 양으로 존재하는 C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> 저급 알코올;

<20> b) 적어도 하나의 하이드록실기를 갖는 C<sub>12</sub>-C<sub>21</sub> 지방 에테르; 및

<21> c) 양이온성 향미생물제를 포함하며;

<22> 계면활성제가 본질적으로 없는 향미생물성 조성물이 제공된다.

<23> 추가의 태양에서,

<24> a) 적어도 35 중량%의 양으로 존재하는 C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> 저급 알코올;

<25> b) 적어도 하나의 하이드록실기를 갖는 C<sub>12</sub>-C<sub>21</sub> 지방 아마이드; 및

<26> c) 양이온성 향미생물제를 포함하며;

<27> 지방 아마이드가 용해가능한 향미생물성 조성물이 제공된다.

<28> 다른 태양에서,

<29> a) 적어도 35 중량%의 양으로 존재하는 C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> 저급 알코올;

<30> b) C<sub>12</sub>-C<sub>21</sub> 지방 알코올 및 C<sub>12</sub>-C<sub>21</sub> 지방 에스테르로 이루어진 군으로부터 선택되는, 하나 이상의 자유 하이드록실기를 포함하는 지방 성분;

- <31> c) 양이온성 향미생물제; 및
- <32> d) 2염기산의 다이에스테르, 다이올의 다이에스테르, 시트르산의 트라이에스테르, 트라이올의 트라이에스테르 및 그 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 연화제 에스테르를 포함하며;
- <33> 연화제 에스테르는 조성물의 총 중량을 기준으로 1 중량% 초과로 존재하는 향미생물성 조성물이 제공된다.
- <34> 다른 태양에서,
- <35> a) 적어도 35 중량%의 양으로 존재하는 C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> 저급 알코올;
- <36> b) 조성물의 총 중량을 기준으로 1 중량% 초과로 양의, 하나 이상의 자유 하이드록실 기를 포함하는 C<sub>12</sub>-C<sub>21</sub> 지방 에스테르; 및
- <37> c) 양이온성 향미생물제를 포함하며;
- <38> 실리콘이 없고; 계면활성제가 본질적으로 없는 향미생물성 조성물이 제공된다.
- <39> 추가의 태양에서,
- <40> (a) C<sub>12</sub>-C<sub>21</sub> 지방 알코올, C<sub>12</sub>-C<sub>21</sub> 지방 에스테르, C<sub>12</sub>-C<sub>21</sub> 지방 에테르, C<sub>12</sub>-C<sub>21</sub> 지방 아미드, 및 상기한 모든 것들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 하나 이상의 자유 하이드록실 기를 포함하는 지방 성분; 및
- <41> (b) 양이온성 향미생물제;
- <42> (c) 2염기산의 다이에스테르, 시트르산의 트라이에스테르, 다이올의 다이에스테르, 트라이올의 트라이에스테르 및 그 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 선택적인 연화제 에스테르를 포함하며;
- <43> 계면활성제가 본질적으로 없는 비휘발성 향미생물성 조성물이 제공된다.
- <44> 상기 조성물을 사용하는 방법이 또한 제공된다. 일 실시 형태에서,
- <45> a) 적어도 35 중량%의 양으로 존재하는 C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> 저급 알코올과;
- <46> b) C<sub>12</sub>-C<sub>21</sub> 지방 알코올, C<sub>12</sub>-C<sub>21</sub> 지방 에스테르, C<sub>12</sub>-C<sub>21</sub> 지방 에테르, C<sub>12</sub>-C<sub>21</sub> 지방 아미드, 및 상기한 모든 것들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 하나 이상의 자유 하이드록실 기를 포함하는 지방 성분과;
- <47> c) 양이온성 향미생물제를 포함하는 조성물을 도포하는 단계; 및
- <48> 의약품 접착 용품을 상기 조성물 위에 적용하는 단계를 포함하며, 습윤 피부 밀착성 시험(Wet Skin Adhesion test)으로 측정할 때 의약품 접착 용품이 피부에 대해 향상된 밀착성을 갖는, 의약품 접착 용품의 습윤 밀착성을 향상시키는 방법이 제공된다.
- <49> 추가의 실시 형태에서, 상기 조성물 중 어느 하나의 향미생물성 조성물을 피부에 도포하는 단계를 포함하는, 포유류의 피부 질환을 예방 또는 치료하는 방법이 제공된다.
- <50> 다른 태양에서, 수술 또는 카테터 삽입 전에 상기 조성물 중 어느 하나의 향미생물성 조성물을 도포하는 단계를 포함하는, 수술 부위 또는 카테터 부위의 감염을 예방하는 방법이 제공된다.
- <51> 정의
- <52> 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "주위 온도"는 약 21°C 내지 25°C의 온도 범위를 말한다.
- <53> 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "연화제"는 반복적으로 사용될 때 피부의 수분 수준, 순응성(compliance) 또는 외관을 유지 또는 개선시킬 수 있는 물질을 말한다. 연화제는 흔히 각질층의 수분 함량을 증가시키는 작용을 한다. 연화제는 그 기능에 기초하여 일반적으로 두 가지의 광범위한 부류로 분류된다. 제1 부류의 연화제는 각질층으로부터의 수분 증발을 감소시키는 폐쇄성 장벽을 형성함으로써 기능을 한다. 제1 부류의 연화제는 실온에서 왁스인 화합물과 액체 또는 오일인 화합물로 추가로 세분된다. 제2 부류의 연화제는 각질층으로 침투하여 수분에 물리적으로 결합하여 증발을 방지한다. 제2 부류의 연화제는 수용성이며 흔히 휴펙턴트(humectant)라고 지칭되는 것들을 포함한다. 본 발명의 목적에 있어서, 연화제 에스테르가 또한 폐쇄성 연화제로서 기능하여 피부 상태를 유지 또는 향상시키는 데 도움이 될 수 있지만, 연화제 에스테르는 본 발명에서 개

시되는 조성물에 사용될 수 있는 임의의 다른 연화제와는 개별적인 별개의 것으로 간주된다.

- <54> 본 명세서에 사용되는 바와 같이 "중합체"는 반복 단위 및 적어도 10,000의 수평균 분자량을 갖는 천연 또는 합성 분자를 말한다.
- <55> "로션"은 임의의 추진제(propellant)가 없는 액체 또는 크림을 의미한다.
- <56> 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "용매 시스템" 또는 "하이드로알코올 용매 시스템"은 본 발명에서 개시되는 조성물 중의 저급(C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>) 알코올 및 물의 조합을 말한다.
- <57> 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "용매"는 다른 화합물을 용해 또는 분산시키는 데 사용되는 임의의 유기 화합물을 말한다. 일반적인 용매에는 저급 알코올, 아세톤, 메틸 에틸 케톤, 휘발성 에테르, 물 및 톨루엔이 포함된다.
- <58> 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "계면활성제"는 "유화제"와 동의어이며, 물의 표면 장력 및/또는 물과 불혼화성 액체 사이의 계면 장력을 감소시킬 수 있는 친양쪽성 물질(공유 결합된 극성 및 비극성 영역 둘 모두를 포함하는 분자)을 의미한다.
- <59> 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "지방"은 달리 특정되지 않는다면, 8개 이상(짝수 또는 홀수)의 탄소 원자의 탄화수소 사슬 길이를 말한다.
- <60> 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "시다트로프"(Cidatrope)는 향미생물성 조성물의 유효성을 향상시켜서, 향미생물제를 뺀 조성물 및 시다트로프 성분을 뺀 조성물을 별도로 사용할 때 이 조성물들이 전체로서의 조성물과 동일한 수준의 향미생물 활성을 제공하지 않도록 하는 조성물 중 소수성 성분에 대한 용어이다. 예를 들어, 향미생물제의 부재 하에서의 시다트로프 성분은 어떠한 감지할 수 있을 정도의 향미생물 활성도 제공할 수 없다. 상기 향상 효과는 사멸 수준, 사멸 속도 및/또는 사멸되는 미생물의 스펙트럼과 관련된 것일 수 있고, 모든 미생물에 대해 확인되는 것은 아닐 수도 있다. 시다트로프 성분은 상승 작용적으로 작용할 수 있어서, 조성물의 나머지와 조합될 때 전체로서의 조성물은 시다트로프 성분을 뺀 조성물과 향미생물제를 뺀 조성물의 활성의 합계보다 더 큰 활성을 나타낸다. 시다트로프는 바람직하게는 주위 조건에서 왁스이며, 이는 용융 온도가 23°C보다 크다. 하나 초과인 시다트로프가 향미생물성 조성물에 존재할 때, 적어도 하나의 시다트로프는 용융 온도가 23°C보다 크다. 지방 성분과 연화제 에스테르 둘 모두는 본 발명에서 개시되는 조성물 중의 시다트로프이다.
- <61> "소수성" 또는 "수 불용성"은 23°C에서 물에 유의하게 용해되지 않는 재료를 말한다. 용해도는 23°C에서 적어도 24시간 동안(또는 화합물을 용해하는 데 필요하다면 승온에서) 적절한 농도로 화합물을 물과 완전히 혼합하고, 이를 23 내지 25°C에서 24시간 동안 정치하고, 샘플을 관찰하여 결정할 수 있다. 4-cm 경로 길이의 유리병에서, 샘플은 액체 또는 고체일 수 있고 상부, 기저부로 분리될 수 있거나, 또는 샘플 전체에 걸쳐 분포될 수 있는 제2 상의 증거를 가져야만 한다. 결정질 화합물은 과포화 용액을 생성하지 않도록 주의하여야만 한다. 성분들을 혼합하고 관찰하여야 한다. 혼탁 또는 가시적인 침전물의 존재 또는 상분리는 용해도 한계를 넘었음을 나타낸다. 전형적으로, 1 × 1 cm 셀 내에 둘 때, 샘플은 적합한 분광광도계로 655 nm의 파장에서 측정된 투과율이 70% 미만이다. 육안으로 관찰될 수 있는 것보다 작은 용해도의 결정에 있어서, 용해도는 문헌["Conventional Solubility Estimations in Solubility of Long-Chain Fatty Acids in Phosphate Buffer at pH 7.4," Henrik Vorum, et al. in Biochimica et. Biophysica Acta, 1126, 135-142 (1992)]에 기재된 바와 같이 방사성 동위원소 표지된 화합물을 사용하여 결정된다.
- <62> "친수성" 또는 "수용성"은 23°C의 온도에서 친수성 재료 및 물의 총 중량을 기준으로 적어도 7 중량%, 바람직하게는 적어도 10 중량%, 더욱 바람직하게는 적어도 20 중량%, 더욱 더 바람직하게는 적어도 25 중량%, 더욱 더 바람직하게는 적어도 30 중량%, 및 가장 바람직하게는 적어도 40 중량%의 양으로 물 (또는 명시된 다른 수성 용액)에 용해 또는 분산되는 재료를 말한다. 이 성분은 화합물과 물을 60°C에서 적어도 4시간 동안 완전히 혼합한 후 이를 24시간 동안 23 내지 25°C로 냉각시키고 조성물을 완전히 혼합하여, 경로 길이가 4 cm인 병에서 가시적인 혼탁, 상분리, 또는 침전 없이 균일한 투명 용액이 나타나는 경우 용해된 것으로 간주된다. 전형적으로, 1 × 1 cm 셀 내에 둘 때, 샘플은 적합한 분광광도계로 655 nm의 파장에서 측정시 70% 초과인 투과율을 나타낸다. 물 중의 친수성 성분의 5 중량% 혼합물을 격렬하게 진탕시킨 후에 수 분산성 친수성 재료는 물에 분산되어 균일하고 혼탁한 분산물을 형성한다.
- <63> "비휘발성"은 주위 온도에서 쉽게 증발하지 않아서, 4 cm<sup>2</sup> 디쉬(dish)의 20 gm 샘플이 예를 들어, 주위 조건에 노출시 60분 이내에 2% 초과인 그의 중량이 손실되지 않는 성분을 의미한다. 본 발명에서 개시되는 조성물의

비휘발성 성분의 예에는 글리세린, 클로르헥사이드 및 이의 염, 및 10개 초과 탄소의 사슬 길이를 갖는 지방 성분이 포함된다.

<64> "본질적으로 없는"은 조성물의 총 중량을 기준으로 1 중량% 미만, 더욱 바람직하게는 0.5 중량% 미만, 및 더욱 더 바람직하게는 0.1 중량% 미만의 성분을 의미한다.

**발명의 상세한 설명**

<65> 본 발명에서 제공되는 조성물은 신속하고 지속적인 향미생물 활성을 제공하는 하이드로알코올 제형이다. 본 조성물은 저급 C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> 알코올 및 물을 포함하는 하이드로알코올 용매 시스템, 및 클로르헥시딘 글루코네이트와 같은 양이온성 향미생물제를 포함한다. 본 조성물은 또한 C<sub>12</sub>-C<sub>21</sub> 지방 알코올, C<sub>12</sub>-C<sub>21</sub> 지방 에스테르, C<sub>12</sub>-C<sub>21</sub> 지방 에테르, C<sub>12</sub>-C<sub>21</sub> 지방 아마이드 및 그 조합과 같은, 적어도 하나의 자유 하이드록실 기를 포함하는 지방 성분을 포함한다. 대부분의 실시 형태에서, 본 조성물은 또한 2염기산의 디에스테르 및 시트르산의 트라이에스테르와 같은 소수성 연화제 에스테르를 포함한다. 본 발명의 조성물은 수술전 외과용 제제, 손 살균제, 치과용 살균제 및 바니시, 향미생물 스왑(swap), 및 피부 소독용 와이프로서 유용하다. 본 조성물은 피부 상에 살균제로 사용할 때 수술 부위 및 카테터 부위 감염을 방지하는 데 특히 유용하다.

<66> 본 발명에서 개시되는 조성물은 향상된 향미생물 효능 및 향상된 미용적 품위를 나타낸다. 개선된 향미생물 효능은 조성물이 다음 중 임의의 하나 또는 조합을 나타낸다는 것을 의미한다: (i) 양이온성 향미생물제와 상호작용하는 것으로 알려진 성분이 존재한다고 하더라도, 조성물은 양이온성 향미생물제의 존재시 향미생물 활성을 유지함; (ii) 조성물은 지방 성분 또는 연화제 에스테르 중 어느 하나가 존재하지 않는 동일한 조성물에 비하여 향미생물 활성이 개선됨; 또는 (iii) 더 적은 양이온성 향미생물제가 존재하는 조성물이 더 많은 양이온성 향미생물제가 존재하나 지방 성분 또는 연화제 에스테르 중 어느 하나가 결여된 조성물에 비하여 동일한 활성을 유지함; 또는 (iv) 조성물은 양이온성 향미생물제, 지방 성분 및 연화제 에스테르가 존재할 때 상승 작용적인 향미생물 활성을 나타냄.

<67> 피부에 도포될 때, 저급 알코올(들)의 높은 농도와, 지방 성분 및 선택적으로, 연화제 에스테르의 존재 하에서의 양이온성 향미생물제의 향상된 활성으로 인하여 본 조성물은 신속한 살세균 활성을 갖는다. 본 조성물을 피부에 도포한 후에는, 저급 알코올이 증발하기 때문에 조성물이 신속히 건조되고 비휘발성 향미생물성 조성물이 남아있게 된다. 이러한 비휘발성 조성물은 양이온성 향미생물제, 지방 성분, 및 선택적으로 연화제 에스테르를 포함한다. 피부 상에 남아있는 이러한 향미생물성 조성물은 비-자극성이며 지속적인 살세균 활성을 제공한다. 향미생물 활성을 향상시키는 것 외에, 지방 성분은 또한 보호제로서의 역할을 할 수 있고, 향미생물성 조성물이 수성 유체에 의해 세척 제거됨(washing off)에 의해 초기에 제거되는 것을 방지할 수 있다.

<68> 본 발명에서 개시되는 조성물은 조성물의 존재 하에서 또는 조성물 상에 사용될 수 있는 의료용 접착 용품의 향상된 밀착성에 또한 기여한다. 바이구아나이드, 예를 들어, 클로르헥시딘 글루코네이트(CHG)는 전형적으로 수용성 약제이며, 이는 수분의 존재 하에서 재가용화될 수 있고, 드레싱, 밀착성 절개부 드레이프 또는 테이프와 같은 의료용 접착 용품의 피부 밀착성을 손상시킨다. 이러한 밀착성 손실은 의료용 접착 용품의 때 이른 파괴로 이어질 수 있으며, 예를 들어, 절개 영역에서의 절개부 드레이프의 리프트 또는 카테터의 안전성 손실로 인해 환자를 증가된 감염 위험에 놓이게 할 수 있다. 본 발명의 조성물은 주로 지방 성분, 특히 지방 알코올의 결과로서 의료용 접착 용품의 향상된 접착 성능에 기여한다. 밀착성의 향상은 접착 효과의 총체적인 증가, 즉, 본 발명에서 개시되는 향미생물성 조성물로 코팅된 피부에 대한 의료용 접착 용품의 증가된 밀착성일 수 있다. 밀착성의 향상은 또한 의료용 접착 용품의 접착 성능에 대한 환자들 사이의 변이도(variability)의 감소일 수 있어, 주어진 환자 집단에서 의료용 접착 용품의 더욱 보편적으로 효과적인 부착으로 이어질 수 있다. 밀착성의 향상은 또한 물 또는 염수의 존재 하에서의 드레이프 리프트 또는 밀착성 손실의 방지일 수 있다. 이는 절개 영역에서 다량의 혈액 및 염수의 존재시 조성물을 수술전 외과용 제제로서 사용할 때 이득을 제공한다.

<69> 본 출원의 발명자들은 놀랍게도 지방 성분이 클로르헥시딘 및 이의 염과 같은 양이온성 향미생물제, 특히, 클로르헥시딘 글루코네이트의 향미생물 효능을 향상시킨다는 것을 밝혀내었다. 본 발명자들은 또한 지방 성분과 연화제 에스테르의 조합이 또한 상승 작용적으로 조성물의 활성을 향상시킬 수 있다는 것을 밝혀내었다. 따라서, 본 조성물은 현재 당업계에서 사용되는 양이온성 향미생물제를 함유하는 조성물과 비교하여 향상된 총체적인 향미생물 효능을 포함한다.

<70> 지방 성분 및 연화제 에스테르 둘 모두는 조성물의 소수성을 증가시키는 기능을 한다. 조성물의 증가된 소수성

은, 피부 상에서의 건조 후, 수분의 존재 하에서 의료용 물품의 밀착성을 개선시키는 기능을 한다. 조성물의 소수성 성질은 또한 멸균 염수 행균과 같은 건강관리 설비(setting)에 사용되는 친수성 또는 수성 용액에 의한 활성 양이온성 약제의 "세척 제거" 효과를 감소시킨다.

- <71> 예상치 못하게도, 소수성 지방 성분과 연화제 에스테르 어느 것도 조성물의 향미생물 활성화에 악영향을 미치지 않으며, 대부분의 경우에, 향미생물성 조성물의 향미생물 효능을 향상시킨다. 이는 몇 가지 이유에서 놀라운 것이다. 첫째로, 양이온성 향미생물제에 대한 지방 성분 및 연화제 에스테르의 희석 효과가 조성물의 향미생물 활성화에 영향을 주지 않는다. 따라서, 보다 낮은 수준의 양이온성 향미생물제, 특히 CHG가 주어진 향미생물 효능 수준을 생성하기 위하여 필요하다. 피부 상에서의 양이온성 향미생물제의 농도의 이러한 감소는 또한 고농도의 CHG를 함유하는 조성물에서 가능한 피부 자극을 감소시키는 데 도움이 될 수 있다. 단지 알코올, CHG, 및 물을 함유하는 조성물을 피부에 도포할 때, 알코올이 신속히 증발 제거되어, 피부를 자극할 가능성이 있는 고농도의 CHG를 갖는 필름이 본질적으로 뒤에 남아있게 된다.
- <72> 반대로, 지방 성분 및 연화제 에스테르가 사용될 때 그로 인해 소수성이 증가되어 조성물 중의 CHG의 수준 증가가 또한 허용되고, 이것에 의해 피부 자극이 최소화되면서 바람직한 미용적 감촉이 유지되고 조성물의 향미생물 활성화가 증가된다.
- <73> 둘째로, 클로르헥시딘 염과 함께 사용될 때, 본 발명자들은 놀랍게도 지방 성분, 특히, 지방 알코올이 향미생물 효능을 향상시킨다는 것을 밝혀내었다. 미국 특허 제5,017,617호에서 논의된 바와 같이, 비이온성 계면활성제 또는 고급 알코올과 같은 알려진 향미생물 조성물의 전형적인 성분들은 클로르헥시딘 활성을 감소시킬 가능성이 있다. 음이온성 계면활성제들은 일반적으로 불상용성이며, 클로르헥시딘 염의 향미생물 활성을 감소시킬 수 있다. 비이온성 계면활성제의 사용은 또한 클로르헥시딘 염의 이용가능성 및 이의 활성화에 극적인 영향을 미칠 수 있다. 이론에 의해 구애되고자 하는 것은 아니지만, 클로르헥시딘의 미셀 결합(micellar binding)이 한가지 설명이 될 수 있다.
- <74> 최적 범위의 향미생물 효능은 소수성 지방 성분 및 선택적으로, 연화제 에스테르의 첨가가 증가함에 따라 나타난다. 지방 성분 단독, 또는 연화제 에스테르와 조합된 지방 성분 중 어느 하나의 최적 범위보다 높은 수준에서, 아마도 결국에는 양이온성 향미생물제를 압도하는 희석 효과로 인하여 향미생물 효능의 점진적인 감소가 나타난다. 바람직한 실시 형태에서, 비휘발성 소수성 성분들(예를 들어, 지방 성분, 선택적인 연화제 에스테르, 및 만약에 있다면 다른 액체 전체) 대 양이온성 향미생물제의 비는 적어도 0.5:1; 더욱 바람직하게는 1:1; 더욱 더 바람직하게는 2:1, 가장 바람직하게는 3:1이다.
- <75> 조성물의 향미생물 효능은 6:1을 초과하는 비에서 높게 남아있지만, 지방 성분 및 선택적인 연화제 에스테르의 수준 증가는 조성물의 미용적 감촉 및 건조 시간(또는 적어도 건조의 출현) 둘 모두에 부정적인 영향을 주기 시작한다. 연화제 에스테르는 특히 사용 중에 심미적으로 바람직하지 못할 수 있는 유성 외관 및 감촉에 기여할 것이다.
- <76> 도포될 때, 향미생물성 조성물은 바람직하게는 용액으로서의 하이드로알코올 조성물이다. 최소한, 양이온성 향미생물제, 지방 성분 및 연화제 에스테르는, 사용될 때, 주위 온도에서 저급 알코올 및 하이드로알코올 용매 시스템에 용해성이어야 한다.
- <77> 저급 알코올
- <78> 본 발명에 사용되는 알코올은 C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> 알코올과 같은 저급 탄화수소 사슬 알코올이다. 바람직한 실시 형태에서, 알코올은 에탄올 및 아이소프로판올로부터 선택되며, 가장 바람직하게는 에탄올이다. 에탄올은 미생물의 신속한 사멸 및 광역 스펙트럼과, 의사, 간호사 및 임상의와 같은 소비자에게 허용가능한 냄새에 기초하여 바람직한 알코올이다. 프로필 알코올(1-프로판올)이 또한 사용될 수 있다.
- <79> 둘 이상의 저급 알코올의 블렌드를 하이드로알코올 용매 시스템 중의 알코올 내용물로서 사용할 수 있다. 저급 알코올은, 예를 들어, SDA-3C(미국 테네시주 킹스포트 소재의 이스트맨 케미칼(Eastman Chemical)로부터 구매가능)를 포함하는 변성 에탄올과 같이, 변성될 있다. 공용매가 저급 알코올과 함께 조성물 중에 추가로 포함될 수 있다. 향미생물성 조성물에 대하여 고려되는 국소 도포를 고려하면, 적합한 공용매에는 아세톤, 탄화수소, 예를 들어 아이소옥탄, 글리콜, 케톤, 에테르, 및 단쇄 에스테르가 포함된다.
- <80> 조성물 중에 사용되는 C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> 저급 알코올은 C<sub>12</sub>-C<sub>21</sub> 지방 성분 및 연화제 에스테르를 용해시키기에 충분한 양으로 사용된다. 대부분의 실시 형태에서, 저급 알코올은 향미생물성 조성물의 총 중량을 기준으로, 적어도 35 중량

%, 및 더욱 더 바람직하게는 적어도 50 중량%의 양으로 존재한다.

- <81> 40:60 내지 95:5 범위 내의 저급 알코올 대 물의 비를 갖는 조성물이 유효한 즉각적인 세균 사멸을 보장한다. 바람직한 실시 형태에서, 저급 알코올:물의 비는 약 55:45 내지 90:10이고, 더욱 바람직하게는 적어도 65:35이다. 최적 향미생물 활성을 위해 그리고 조성물의 신속한 건조를 보장하기 위해 증가된 저급 알코올 대 물의 비가 바람직한 실시 형태에 사용된다.
- <82> 지방 성분 및 양이온성 향미생물제의 유용한 농도는 주어진 하이드로알코올 용매 시스템 중의 이들 각각의 용해도에 의존적이다. 예를 들어, 하이드로알코올 용매 시스템 중의 CHG의 용해도는 C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> 알코올 농도가 증가함에 따라 감소한다. 대조적으로, 지방 성분은 지방 성분을 가용화하기 위해 증가된 수준의 C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> 알코올 농도를 필요로 할 수 있다. 당업자는 주어진 향미생물성 조성물 또는 주어진 용매 시스템에 대한 지방 성분 및 양이온성 향미생물제의 용해도에 기초하여 농도의 최적 범위를 쉽게 결정할 수 있다.
- <83> 지방 성분
- <84> 향미생물성 조성물은 향미생물성 조성물에 향상된 향미생물 효능을 제공하는 시다트로프로서 지방 성분을 포함한다. 지방 성분은 바람직하게는 적어도 12개의 탄소 원자, 및 가장 바람직하게는 적어도 14개의 탄소 원자를 포함한다. 지방 성분은 바람직하게는 21개 이하의 탄소 원자, 및 바람직하게는 18개 이하의 탄소 원자를 포함한다.
- <85> 향미생물성 조성물 중의 시다트로프로서 사용하기에 적합한 지방 성분에는 C<sub>12</sub>-C<sub>21</sub> 지방 알코올, 하나 이상의 자유 하이드록실기를 포함하는 C<sub>12</sub>-C<sub>21</sub> 지방 에스테르, 하나 이상의 자유 하이드록실기를 포함하는 C<sub>12</sub>-C<sub>21</sub> 지방 에테르, 하나 이상의 자유 하이드록실기를 포함하는 C<sub>12</sub>-C<sub>21</sub> 지방 아미드, 및 그 조합이 포함된다. 지방 성분은 바람직하게는 선형 알킬 사슬이나, 분지형 알킬 사슬을 또한 사용할 수 있다.
- <86> 전형적으로 조성물의 지방 성분은 특히 수분 또는 유체의 존재 하에서 피부에 대한 의료용 접착 용품의 개선된 밀착성에 기여하는 조성물의 소수성 성분이다. 지방 성분은 또한 조성물의 총체적인 미용적 피부 감촉도 향상시키기 위해 바람직하게는 왁스질이다.
- <87> 바람직한 실시 형태에서, 향미생물성 조성물의 성분들은 에톡실화되지 않는다. 에톡실화는 생성된 향미생물성 조성물의 수분 민감성에 영향을 미쳐서 밀착 성능의 감소를 가져온다. 성분들 중 어느 하나가 에톡실화되는 경우, 1 또는 2몰 이하의 에틸렌 옥사이드가 바람직하다.
- <88> 바람직하게는, 지방 성분은 향미생물성 조성물의 총 중량을 기준으로 적어도 0.5 중량%, 더욱 바람직하게는 적어도 1 중량%, 더욱 더 바람직하게는 적어도 2 중량%, 그리고 가장 바람직하게는 적어도 3 중량%의 양으로 조성물 중에 존재한다. 소정 실시 형태에서, 지방 성분은 6 중량% 이하, 더욱 바람직하게는 5 중량% 이하의 양으로 존재한다. 상기에 논의된 바와 같이 향미생물성 조성물 중의 양이온성 향미생물제 대 전체 비휘발성 성분의 비에 따라 더 높은 수준이 사용될 수 있다.
- <89> 지방 알코올
- <90> 본 발명에서 개시되는 조성물에 사용하기에 적합한 지방 알코올의 부류에는 적어도 12개의 탄소 원자, 및 가장 바람직하게는 적어도 14개의 탄소 원자를 포함하는 알킬, 알켄일 또는 아르알킬 알코올이 포함된다. 지방 알코올은 많아야 21개의 탄소 원자, 및 바람직하게는 많아야 18개의 탄소 원자를 포함한다. 지방 알코올은 바람직하게는 일차 지방 알코올이지만, 2차 또는 3차 알코올이 또한 효과적이다. 적합한 C<sub>12</sub>-C<sub>21</sub> 지방 알코올의 예는 라우릴 알코올, 미리스틸 알코올, 세틸 알코올, 아이소스테아릴 알코올, 아이소세틸 알코올, 옥틸 도데칸올, 2-헥실 데칸올, 및 2-헥실 도데칸올을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 바람직하게는, C<sub>12</sub>-C<sub>21</sub> 지방 알코올은 주위 조건에서 왁스이다.
- <91> 특히 바람직한 C<sub>12</sub>-C<sub>21</sub> 지방 알코올은 미리스틸 알코올 및 세틸 알코올이다. 세틸 알코올 또는 1-헥사데칸올은 향상된, 그리고 바람직하게는 양이온성 향미생물제와 함께 상승 작용적인 살세균 활성, 및 국소적으로 도포될 때 허용가능한 미용적 감촉을 제공한다. 세틸 알코올은 안전하며, 비-자극성이고, 의약품 및 약물 크림에 널리 사용된다. 이것은 피부에 도포된 후 제형에 내수성을 또한 제공하고 그럼으로써 조성물에 대한 의료용 접착 용품의 향상된 피부 밀착성에 기여한다. 향미생물성 조성물의 총 중량을 기준으로 2 중량%를 초과하는 양에서,

C<sub>12</sub>-C<sub>21</sub> 지방 알코올은 습윤 조건 하에서의 향상된 피부 밀착성에 기여한다.

<92> 지방 에스테르

<93> 본 조성물에 사용하기에 적합한 지방 에스테르의 부류로는 C<sub>12</sub>-C<sub>18</sub> 분지쇄 또는 직쇄 알킬기, 적어도 하나의 에스테르 연결기, 및 적어도 하나의 자유 하이드록실 기를 포함하는 C<sub>12</sub>-C<sub>21</sub> 지방산 에스테르가 있다. 바람직하게는, 지방산 에스테르는 고도로 순수하며, 즉, 지방산 모노에스테르, 지방산 다이에스테르이다.

<94> 본 발명에서 개시되는 조성물에 사용하기에 적합한 이러한 부류의 하위 세트에는 다가 알코올의 (C<sub>12</sub>-C<sub>18</sub>) 포화 또는 불포화 지방산 에스테르가 포함된다. 바람직하게는, 지방산 에스테르는 다가 알코올의 (C<sub>12</sub>-C<sub>18</sub>) 포화 지방산 에스테르이다. 다가 알코올의 지방산 에스테르는 바람직하게는 식 (R<sup>1</sup>-C(O)-O)<sub>n</sub>-R<sup>2</sup>의 것이며, 여기서, R<sup>1</sup>은 (C<sub>12</sub>-C<sub>16</sub>)포화 지방산(바람직하게는, (C<sub>12</sub>-C<sub>16</sub>) 포화 지방산), 또는 (C<sub>12</sub>-C<sub>18</sub>) 불포화(바람직하게는, 다중불포화를 포함하는 (C<sub>12</sub>-C<sub>16</sub>) 불포화) 지방산의 잔기이고, R<sup>2</sup>는 다가 알코올의 잔기(부틸렌 글리콜, 헥실렌 글리콜, 및 다이올을 포함하는 매우 다양한 다른 것들을 사용할 수 있지만, 전형적으로 그리고 바람직하게는, 글리세린, 및 프로필렌 글리콜)이며, n은 1 또는 2이다. R<sup>2</sup> 기는 적어도 하나의 자유 하이드록실기(바람직하게는, 글리세린 또는 프로필렌 글리콜의 잔기)를 포함한다. 다가 알코올의 바람직한 지방산 에스테르는 C<sub>12</sub>, C<sub>14</sub>, 및 C<sub>16</sub> 포화 지방산으로부터 유도된 에스테르이다. 다가 알코올이 글리세린 또는 프로필렌 글리콜인 실시 형태에서, n은 1이다.

<95> 예시적인 지방산 모노에스테르는, 라우르산 (모노라우린), 미리스트산, 및 팔미트산의 글리세롤 모노에스테르와, 라우르산, 미리스트산 및 팔미트산의 프로필렌 글리콜 모노에스테르를 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 다른 지방산 모노에스테르는 올레익(18:1), 리놀레익(18:2), 리놀레닉(18:3), 및 아라코닉(20:4) 불포화(다중불포화 포함) 지방산의 글리세린 및 프로필렌 글리콜 모노에스테르를 포함한다. 일반적으로 알려진 바와 같이, 18:1은, 예를 들어, 화합물이 18개의 탄소 원자 및 1개의 탄소-탄소 이중 결합을 가짐을 의미한다. 바람직한 불포화 사슬은 시스 이성체 형태의 적어도 하나의 불포화 기를 갖는다.

<96> 지방 성분으로서 사용하는 데 적합한 지방산 에스테르의 다른 하위 세트에는 (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) 하이드록시카르복실산의 (C<sub>12</sub>-C<sub>21</sub>) 지방 알코올 에스테르(흔히 (C<sub>12</sub>-C<sub>18</sub>) 지방 알코올의 (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) 하이드록시카르복실산 에스테르로도 지칭됨), (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) 하이드록시카르복실산의 (C<sub>12</sub>-C<sub>22</sub>) 단일불포화 또는 다중불포화 지방 알코올 에스테르(흔히 (C<sub>12</sub>-18) 단일불포화 또는 다중불포화 지방 알코올의 (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) 하이드록시카르복실산 에스테르로도 지칭됨)가 포함된다. 하이드록시카르복실산 부분은 지방족 및/또는 방향족 기를 포함할 수 있다. 예를 들어, 살리실산의 지방 알코올 에스테르가 가능하다.

<97> 하이드록시산은 전형적으로 하나의 하이드록실 기 및 하나의 카르복실산 기를 갖는다. 하이드록시산은 바람직하게는 락트산, 만델산, 글리콜산, 살리실산, 및 하이드록시부탄산을 포함하는 알파- 및 베타-하이드록시산으로부터 선택된다. 지방 알코올은 가장 바람직하게는 12 내지 18개의 탄소 원자, 그리고 가장 바람직하게는 12 내지 16개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지형 알킬 알코올 또는 (C<sub>12</sub>-C<sub>20</sub>) 불포화 지방 알코올(바람직하게는, (C<sub>12</sub>-C<sub>18</sub>) 불포화 - 다중불포화를 포함함 - 지방 알코올)이다. 지방 알코올의 예에는 라우릴, 미리스틸, 세틸 및 이들의 유도체가 포함된다.

<98> 하이드록시카르복실산의 예시적인 지방 알코올 모노에스테르는 C<sub>12</sub>-C<sub>15</sub> 알킬 락테이트, 라우릴 락테이트, 미리스틸 락테이트, 세틸 락테이트 및 아이소스테아릴 락테이트를 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

<99> 지방 에테르

<100> 본 조성물에 사용하기에 적합한 지방 에테르의 부류로는 C<sub>12</sub>-C<sub>18</sub> 분지쇄 또는 직쇄 알킬기, 적어도 하나의 에테르 연결기, 및 적어도 하나의 자유 하이드록실 기를 포함하는 C<sub>12</sub>-C<sub>21</sub> 지방산 에테르가 있다. 향미생물성 조성물에 사용하기에 적합한 지방 에테르의 하위 세트에는 다가 알코올의 (C<sub>12</sub>-C<sub>18</sub>) 포화 또는 불포화 지방 에테르 에테르가 포함된다. 바람직하게는, 지방 에테르는 다가 알코올의 (C<sub>12</sub>-C<sub>16</sub>) 포화 지방 에테르이다.

- <101> 다가 알코올의 지방 에테르는 바람직하게는 식  $(R^3-O)_n-R^4$ 의 것이며, 여기서,  $R^3$ 은  $(C_{12}-C_{18})$  포화 지방족 기(바람직하게는,  $(C_{12}-C_{16})$  포화 지방족 기), 또는  $(C_{12}-C_{18})$  불포화(바람직하게는, 다중불포화를 포함하는  $(C_{12}-C_{16})$  불포화) 지방족 기이고,  $R^4$ 는 글리세린, 부틸렌 글리콜, 또는 프로필렌 글리콜의 잔기이며,  $n$ 은 1 또는 2이다. 글리세린 및 프로필렌 글리콜에 있어서,  $n$ 은 1이다. 바람직한 지방 에테르는  $(C_{12}-C_{18})$ 알킬기(더욱 바람직하게는,  $(C_{12}-C_{16})$  알킬기)의 모노에테르이다.
- <102> 예시적인 지방 모노에테르는 라우릴 글리세릴 에테르 및 라우릴 프로필렌 글리콜 에테르를 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 다른 지방 모노에테르는 올레일(18:1), 리놀레일(18:2), 및 리놀레닐 (18:3) 불포화 및 다중불포화 지방 알코올의 글리세린 및 프로필렌 글리콜 모노에테르를 포함한다. 바람직한 소정 실시 형태에서, 본 조성물에 사용하기에 적합한 지방 모노에테르는 라우릴 글리세릴 에테르, 미리스틸 글리세릴에테르, 라우릴 프로필렌 글리콜 에테르, 세틸 프로필렌 글리콜 에테르, 및 그 조합을 포함한다. 불포화 사슬은 바람직하게는 시스 이성체 형태의 적어도 하나의 불포화 결합을 갖는다.
- <103> 연화제 에스테르
- <104> 바람직한 실시 형태에서, 향미생물성 조성물은 또한 향미생물성 조성물에 개선된 향미생물 효능을 제공하는 시다트로프로서 연화제 에스테르를 포함한다. 대부분의 실시 형태에서, 연화제 에스테르는 바람직하게는 적어도 8개의 총 탄소 원자를 포함하며, 바람직하게는 20개 이하의 탄소 원자를 포함하고, 적어도 2개의 에스테르 연결기를 포함한다.
- <105> 본 발명에 사용되는 연화제 에스테르는 하나 초과 목적에 쓸모가 있을 수 있다. 연화제 에스테르는 피부 자극 및 건조를 방지하고, 제형의 미용적 감촉을 개선하고, 제형의 향미생물 활성을 향상시키고, 물 투과를 감소시켜 피부를 보습하는 역할을 할 수 있다. 보다 높은 농도로 사용될 때, 연화제 에스테르는 또한 의료용 접착용품의 건조 밀착성을 향상시킬 수 있다.
- <106> 연화제 에스테르는 일반적으로 실온에서 액체이고 물에서의 용해도가 열등하며, 즉, 23℃에서 2 중량% 미만의 양으로 물에 용해가능하다. 향미생물성 조성물 중 시다트로프로서 사용하기에 적합한 연화제 에스테르는 2염기산의 다이에스테르, 다이올의 다이에스테르, 시트르산의 트라이에스테르, 및 트라이올의 트라이에스테르로부터 선택된다. 바람직한 2염기산의 다이에스테르에는 다이부틸 아디페이트, 다이아이소프로필 아디페이트, 다이아이소부틸 아디페이트, 다이헥실 아디페이트, 다이아이소프로필 세바케이트, 다이부틸 세바케이트 및 그 혼합물이 포함된다. 이와 유사한 방식으로, 시트르산의 바람직한 트라이에스테르에는 트라이부틸 시트레이트가 포함된다. 다이올의 바람직한 다이에스테르에는 부탄다이올 및 헥산다이올의 에스테르가 포함된다. 프로필렌 글리콜 다이카프릴레이트와 같은 프로필렌 글리콜의 다이에스테르가 또한 유용할 수 있다. 가장 바람직한 연화제 에스테르는 다이아이소프로필 아디페이트, 다이부틸 아디페이트, 및 트라이부틸 시트레이트이다.
- <107> 바람직하게, 연화제 에스테르는 적어도 0.5 중량%, 더욱 바람직하게는 적어도 1 중량%, 그리고 가장 바람직하게는 적어도 2 중량%의 양으로 조성물 중에 존재한다. 바람직한 실시 형태에서, 연화제 에스테르는 6.0 중량% 이하, 더욱 바람직하게는 5 중량% 이하의 양으로 존재한다. 상기에 논의된 바와 같이 양이온성 향미생물제 대 전체 비휘발성 성분의 비에 따라 더 높은 수준이 사용될 수 있다.
- <108> 양이온성 향미생물제
- <109> 양이온성 향미생물제는 적어도 약간의 향미생물 활성을 제공하는 조성물의 성분이다. 즉, 양이온성 향미생물제는 적어도 하나의 미생물에 대해 적어도 약간의 향미생물 활성을 갖는다. 이것은 일반적으로 본 발명에서 개시되는 조성물의 주요 활성 성분으로 간주된다. 양이온성 향미생물제는 바이구아나이드 및 비스바이구아나이드, 예를 들어, 클로르헥시딘 및 다이글루코네이트, 다이아세테이트, 다이메토셀레이트 및 다이락테이트 염을 포함하지만 이에 한정되지 않는 그의 다양한 염, 및 그 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 유효량의 하나 이상의 향미생물제; 폴리헥사메틸렌바이구아나이드와 같은 중합체성 4차 암모늄 화합물; 벤즈알코늄 할라이드와 같은 소분자형 4차 암모늄 화합물; 및 상용성의 그 조합을 포함한다. 그러나, 염 형태의 양이온성 향미생물제에서, 처리 유기체의 최소 저해 농도(minimum inhibitory concentration, MIC) 초과 수성 유체 중 용해도를 보장하는 반대 이온을 사용하는 것이 특히 중요하다. 용해도 한계가 MIC 미만인 경우, 처리가 효과가 없을 수 있다.
- <110> 양이온성 성분은 조성물 중의 비휘발성 성분의 총 중량을 기준으로 적어도 10 중량%, 더욱 바람직하게는 15 중

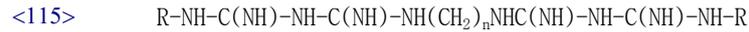
량%이다. 양이온성 향미생물제는 조성물 중의 비휘발성 성분의 총 중량을 기준으로 바람직하게는 70 중량% 이하, 그리고 더욱 바람직하게는 50 중량% 이하이다.

<111> 향미생물성 조성물의 총 중량을 기준으로, 양이온성 향미생물제는 전형적으로 적어도 0.05 중량%, 바람직하게는 적어도 0.1 중량%, 가장 바람직하게는 적어도 0.25 중량%, 그리고 가장 바람직하게는 적어도 0.5 중량%의 수준으로 사용된다. 이러한 부류의 화합물은 조성물의 중량 기준으로 바람직하게는 약 8% 미만, 더욱 바람직하게는 약 6% 미만, 그리고 가장 바람직하게는 약 4% 미만의 수준으로 사용된다.

<112> 본 발명에 적합한 양이온성 향미생물제의 부류들이 하기에 추가로 논의되어 있다.

<113> 바이구아나이드

<114> 이러한 부류의 향미생물제는 하기 식으로 나타낸다:



<116> 여기서, n은 3 내지 10, 바람직하게는 4 내지 8, 그리고 가장 바람직하게는 6이고; R은 이용가능한 위치에서 할로젠에 의해 선택적으로 치환된 C<sub>4</sub>-C<sub>18</sub> 분지쇄 또는 직쇄 알킬 또는 이용가능한 위치에서 할로젠에 의해 선택적으로 치환된 C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> 아릴 또는 알콕아릴이다.

<117> 이러한 부류의 바람직한 화합물은 클로르헥시딘이다. 이는 자유 염기로서 존재할 수 있지만, 아세테이트, 글루코네이트, 락테이트, 메토설페이트(CH<sub>3</sub>OSO<sub>3</sub><sup>-</sup>), 또는 할라이드 또는 그 조합의 이염(disalt)으로서 존재하는 것이 바람직하다. 가장 바람직한 화합물은 클로르헥시딘 다이글루코네이트(CHG)이다. 다른 음이온이 유용할 수 있다. 클로르헥시딘의 많은 염들은 알코올/물 시스템에서 높은 용해도(>1 g/100 ml)를 가지며 따라서 본 발명의 조성물에 유용하다.

<118> 이러한 부류의 향미생물제가 수성이며 광으로부터 보호되는 제형에서 특히 바람직하다. 이것이 화합물의 변성을 감소시키는 것으로 여겨진다. 약 20 중량% 미만의 물을 포함하는 조성물에 사용될 때, 이러한 부류의 향미생물제는 또한 향미생물제를 가용화하는 친수성 용매를 포함할 수 있다. 클로르헥시딘 글루코네이트에 적합한 용매의 예에는 분자량이 2000 미만, 그리고 바람직하게는 1000 미만, 그리고 가장 바람직하게는 약 1.32E-21 g (800 달톤) 미만인 PEG와 같은 글리콜(분자 당 적어도 2개의 하이드록실기를 갖는 화합물); 글리세린 및 폴리글리세롤, 프로필렌 글리콜, 다이프로필렌 글리콜, 트라이프로필렌 글리콜, 폴리프로필렌 글리콜, 에틸렌 옥사이드/프로필렌 옥사이드의 랜덤 또는 블록 공중합체, 트라이메틸올프로판, 펜타에리트리톨, 소르비톨, 판토텐올, 글루쿠노락톤, 글루콘산 등 및 기타 극성 용매, 예를 들어 N-메틸 피롤리돈, 프로필렌 카르보네이트, 부티로락톤 등이 또한 포함된다. 사용될 때, 가용화 용매는 물에 대한 민감성을 최소화하기에 충분히 낮은 양으로 존재하여야 한다. 바람직하게는, 가용화 용매는 전체 향미생물성 조성물의 중량에 대하여 1 중량% 미만의 양으로 존재한다.

<119> 클로르헥시딘 및 다른 양이온성 향미생물성 화합물을 제형화할 때에는 계면활성제 및/또는 유화제의 혼입으로 형성될 수 있는 미셀에 이것이 격리되어 불활성화되지 않도록 또한 주의하여야만 한다. 본 발명의 바람직한 조성물에는 계면활성제 및/또는 유화제가 본질적으로 없다.

<120> 클로르헥시딘과 같은 비스(바이구아나이드)는 매우 염기성이며 음이온성 재료와 다수의 이온 결합을 형성할 수 있다. 이러한 이유로, 바이구아나이드-함유 조성물에는 바람직하게는 향미생물제를 침전시킬 수 있는 음이온성 화합물이 없다. 예를 들어, 습윤제로 유용한 음이온성 계면활성제는 또한 피해야 할 필요가 있을 수 있다. 할라이드 염은 피해야 할 필요가 있을 수 있다. 예를 들어, 클로르헥시딘 다이글루코네이트(CHG)는 약 0.1M 초과 농도의 할라이드 염의 존재 하에 빠르게 침전할 것이다. 따라서, 시스템이 CHG 또는 이러한 부류의 다른 향미생물제를 포함하는 경우 그리고 시스템이 안정성 또는 다른 목적을 위해 염을 포함할 필요가 있을 경우, 바람직하게는 트라이에탄올아민 글루코네이트 또는 소듐 글루코네이트와 같은 글루코네이트 염이 사용된다.

<121> 중합체성 4차 아민 화합물

<122> 4차 아민기를 포함하는 향미생물성 중합체를 또한 본 발명에서 개시되는 조성물 중의 양이온성 향미생물제로서 사용할 수 있다. 이는 전형적으로 적어도 6개의 탄소 원자, 그리고 바람직하게는 적어도 8개의 탄소 원자의 적어도 하나의 알킬 또는 아르알킬 사슬을 갖는 4차 아민기를 갖는 중합체이다. 중합체는 선형, 분지형, 과분지형 또는 덴드리머(dendrimer)일 수 있다. 바람직한 향미생물성 중합체성 4차 아민 중합체는 미국 특허 제

6,440,405호; 제5,408,022호; 및 제5,084,096호; 국제특허 공개 제WO/02102244호; 및 문헌[Disinfection, Sterilization and Preservation, S. Block, 4<sup>th</sup> ed., 1991, Chapter 13, Lea & Febiger]에 기재된 것들을 포함한다.

<123> 특히 바람직한 부류의 중합체성 4차 암모늄 항미생물성 화합물은 폴리바이구아나이드이다. 이러한 부류의 화합물은 하기 식으로 나타낸다:



<125> 여기서, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, 및 R<sup>3</sup>은 바람직하게는 2 내지 10개의 메틸렌 기, 더욱 바람직하게는 4 내지 8개의 메틸렌 기 및 가장 바람직하게는 6개의 메틸렌 기를 갖는 폴리메틸렌 기와 같은 가교기(bridging group)이다. 메틸렌 기는 이용가능한 위치에서 할로젠, 하이드록실 또는 페닐 기로 선택적으로 치환될 수 있다. X는 말단기이며 전형적으로 아민, 아민염, 또는 다이시안다디아미드 기이다. 이러한 부류의 바람직한 화합물은 미국 델라웨어 윌밍턴 소재의 아베시(Aveci)로부터 코스모실(Cosmocil) CQ로 구매가능한 폴리헥사메틸렌 바이구아나이드(PHMB)이다.

<126> PHMB와 같은 폴리(바이구아나이드) 항미생물제는 매우 염기성이며 음이온성 재료와 다수의 이온 결합을 형성할 수 있다. 이러한 이유로, 바이구아나이드-함유 조성물에는 바람직하게는 항미생물제를 침전시키고/시키거나 불활성화시킬 수 있는 음이온성 화합물이 없다. 예를 들어, 습윤제로 유용한 음이온성 계면활성제는 또한 피해야 할 필요가 있을 수 있다. 할라이드 염이 또한 피해야 할 필요가 있을 수 있다.

<127> 소분자형 4차 암모늄 화합물

<128> 이러한 부류의 화합물은 전형적으로 하나 이상의 4차 암모늄 기를 포함하며, 적어도 하나의 C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub> 선형 또는 분지형 알킬 또는 아르알킬 사슬이 4차 암모늄 기에 부착된다. 적합한 화합물에는 문헌[Disinfection, Sterilization and Preservation, S. Block, 4<sup>th</sup> ed., 1991, Chapter 13, Lea & Febiger]에 개시된 것들이 포함된다. 이러한 부류의 특히 바람직한 화합물은 하나 또는 두 개의 C<sub>8</sub>-C<sub>18</sub> 알킬 또는 아르알킬 사슬을 가지며 하기 식으로 나타낼 수 있다:



<130> 여기서, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 이용가능한 위치에서 N, O, 또는 S로 치환될 수 있는 C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub> 선형 또는 분지형 알킬, 알크아릴, 또는 아르알킬 사슬이되, 단, 적어도 하나의 R<sup>1</sup> 또는 R<sup>2</sup>는 이용가능한 위치에서 N, O, 또는 S로 치환될 수 있는 C<sub>8</sub>-C<sub>18</sub> 선형 또는 분지형 알킬, 알크아릴, 또는 아르알킬 사슬이다. R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 페닐, 벤질, 또는 C<sub>8</sub>-C<sub>12</sub> 알크아릴 기이다. R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 또한 4차 암모늄 기의 질소와 함께 피리딘 고리와 같은 고리를 형성할 수 있다. X는 음이온, 바람직하게는 할라이드, 그리고 가장 바람직하게는 Cl<sup>-</sup> 또는 Br<sup>-</sup>이다. 다른 음이온은 메토설페이트, 에토설페이트, 포스페이트 등을 포함할 수 있다. 이러한 부류의 바람직한 화합물에는 모노알일 트라이메틸암모늄염, 몬알킬다이메틸벤질 암모늄염, 다이알킬다이메틸 암모늄염, 벤즈에토늄 클로라이드, 및 옥테니딘이 포함된다.

<131> 바람직한 4차 암모늄 살균제의 예에는 알킬 사슬 길이가 C<sub>8</sub>-C<sub>18</sub>, 더욱 바람직하게는 C<sub>12</sub>-C<sub>16</sub>, 그리고 가장 바람직하게는 사슬 길이들의 혼합인 벤즈알코늄 할라이드가 포함된다. 예를 들어, 전형적인 벤즈알코늄 클로라이드 샘플은 40%의 C<sub>12</sub> 알킬 사슬, 50%의 C<sub>14</sub> 알킬 사슬, 및 10%의 C<sub>16</sub> 알킬 사슬로 이루어질 수 있다. 이는 론자(Lonza) (바르퀴트(Barquat) MB-50)를 포함하는 수많은 공급처로부터 구매가능하다. 페닐 고리 상에서 알킬기로 치환된 벤즈알코늄 할라이드가 또한 적합하다. 구매가능한 예로는 론자로부터 입수가 가능한 바르퀴트 4250이 있다. 알킬기의 사슬 길이가 C<sub>8</sub>-C<sub>18</sub>인 다이메틸다이알킬암모늄 할라이드가 또한 적합하다. 다이옥틸, 디라우릴, 및 다이옥타데실의 혼합과 같은 사슬 길이의 혼합이 특히 유용할 수 있다. 예시적인 화합물로는 론자로부터 구매가능한 바르닥(Bardac) 2050, 205M 및 2250; 메렐 랩스(Merrell labs)로부터 세파콜 클로라이드(Cepacol Chloride)로서 입수가 가능한 세틸피리디늄 클로라이드와 같은 세틸피리디늄 할라이드; 롬 앤드 하스(Rohm and Haas)로부터의 하이아민(Hyamine) 1622 및 하이아민 10X와 같은 벤즈에토늄 할라이드 및 알킬 치환된 벤즈에토늄 할라이드; 옥테니딘 등이 있다.

- <132>     선택 성분
- <133>     본 발명의 조성물은 염, 휴백턴트(친수성 성질 및 수분 민감성에 대한 영향으로 인해 최소량으로), 안정제, 다른 향미생물제, 방향제, 치료제, 추진제, 염료, 용매, 다른 연화제, 중합체, 키티서닝제, 및 비타민과 같은 성분들을 선택적으로 포함할 수 있다. 바람직한 용매에는 아세톤, 다이메틸아이소소르비드, 및 아이소옥탄이 포함된다.
- <134>     바람직하게는, 제형에는 계면활성제가 본질적으로 없다. 가장 바람직하게는, 조성물은 계면활성제를 임의의 측정가능한 양으로 포함하지 않는다. 계면활성제는 피부 상에 도포될 때 제형의 물 민감성을 증가시키고 접촉 성능을 감소시킨다. 존재한다면, 계면활성제는 바람직하게는 6 미만, 더 바람직하게는 4 미만의 HLB (친수성 대 친지성 균형)를 갖는다. 계면활성제의 예에는 글리세롤 팔미테이트, 폴록사머, 폴리글리세롤 에스테르, PEG-에스테르, 및 소르비탄 에스테르가 포함된다.
- <135>     바람직하게는, 조성물에는 친수성 중합체 및 수용성 중합체가 본질적으로 없다. 에틸 셀룰로오스와 같은 중합체성 증점제를 바람직하게는 1 중량% 미만의 양으로 사용할 수 있다.
- <136>     지방산 에스테르 부류의 소정 지방 성분뿐만 아니라 연화제 에스테르도 친양쪽성 물질이며 표면 활성을 가질 수 있음에 주목하여야 한다. 예를 들어, 본 명세서에 기재된 소정의 알킬 모노글리세라이드는 표면 활성을 갖는다. 본 발명의 소정 실시 형태에서, 지방 성분 및 연화제 에스테르 성분은 "계면활성제" 성분과는 구별되는 것으로 생각된다.
- <137>     제형화 방법
- <138>     본 발명에서 개시되는 조형물을 제형화할 때, C<sub>12</sub>-C<sub>21</sub> 지방 성분은 왁스질 성분으로서 그리고 연화제 에스테르는 액체로서 갖는 것이 바람직하다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "왁스" 또는 "왁스질"은 용융 온도가 23℃보다 큰 성분을 말한다. 두 가지의 조합을 사용함에 의해, 생성된 조성물은 보다 품위있는 피부 감촉을 가지며 신속하게 건조된다. 예를 들어, 조성물 중에 지방 성분이 없이 0.5% (w/w) 초과 농도로 존재하는 대부분의 연화제 에스테르는 국소적으로 도포될 때 서서히 건조되며 바람직하지 못한 유성 필름을 피부 상에 남길 것이다. 지방 성분을 조성물 내로 혼입함으로써, 조성물은 더 빨리 건조되며, 그의 유성 감촉이 없어지고, 미용적으로 허용가능해지게 된다.
- <139>     더욱이, 지방 성분과 연화제 에스테르의 조합을 사용함으로써, 제형 중에 사용될 수 있는 각 성분의 양이 어느 하나를 단독으로 사용하는 경우보다 훨씬 더 많아진다. 지방 성분 또는 연화제 에스테르 중 어느 하나를 더 많은 양으로 사용하는 것이 매우 바람직한데, 그 이유는 성분 중 어느 하나의 농도를 증가시키면 조성물의 향미생물 효능이 증가하기 때문이다. 지방 성분과 연화제 에스테르 둘 모두를 사용하면, 조성물이 바람직한 피부 감촉 및 개선된 향미생물 효능 둘 모두를 나타낸다. 지방 성분은 습윤 밀착 성능을 증가시키는 데도 또한 기여하기 때문에, 지방 성분의 농도를 증가시키는 것이 특히 바람직하다.
- <140>     일반적으로, 본 발명에서 개시되는 조성물 중의 지방 성분/연화제 에스테르의 비는 약 5:1 내지 1:5이다. 바람직하게는 상기 비는 1:2보다 크고, 가장 바람직하게는 약 1:1이다. 바람직하게는, 지방 성분 및 연화제 에스테르 둘 모두는 저급 알코올/물 용액에 용해성이며 시간이 지남에 따라 침전되지 않는다. 가장 바람직하게는, 지방 성분은 주위 온도에서 왁스이다. 특정 이론에 의해 구애됨이 없이, 지방 알코올 및 연화제 에스테르는 양이 온성 향미생물제의 활성을 상승 작용적으로 향상시키는 방식으로 세균의 외측 세포막과 상호작용하는 것으로 여겨진다.
- <141>     본 발명의 조성물은 수술전 외과용, 카테터, 및 IV 살균 제제로서 특히 유용하다. 본 조성물은 카테터-관련 혈류 감염을 방지 또는 감소시키는 데 또한 유용할 수 있다. 이러한 제형에 있어서, 향상된 습윤 밀착성 및 향상된 향미생물 효능은 중요한 두 가지 이점이다. 이러한 제제에 바람직한 본 발명에 따른 제형은 유의한 양의 지방 성분, 바람직하게는 2 중량% 초과, 가장 바람직하게는 2.5 중량% 초과를 함유한다. 이상적으로, 지방 성분은 습윤 조건에서 드레싱의 밀착성을 향상시키기 위하여 가능한 한 소수성이어야 하며 왁스질(23℃보다 큰 용점을 가짐)이어야 한다. 바람직한 지방 성분은 미리스틸 및 세틸 알코올 및 이들의 유도체를 포함한다.
- <142>     바람직한 조성물은 비-면포용해성(non-comedolytic)(피부 모공을 막지 않음)이며 향상된 향미생물 효능을 또한 제공하는 연화제 에스테르를 또한 함유할 것이다. 카테터 및 IV 제제에 바람직한 본 발명에 따른 연화제 에스테르는 다이아이소프로필 아디페이트, 다이부틸 아디페이트, 및 트라이부틸 시트레이트를 1 중량% 초과, 및 바람직하게는 1.5 중량% 초과 농도로 포함한다. 조성물은 또한 카테터-관련 혈류 감염의 방지에 대한 질병 통

제 센터(Center for Disease Control, CDC) 지침을 충족시키기 위하여 약 2% (w/w 또는 w/v)의 클로르헥시딘 글루코네이트를 함유한다. 본 조성물은 다량의, 바람직하게는 65 중량% 초과  $C_2-C_5$  알코올을 포함하여, 제형이 국소 도포 후 신속히 건조될 것이다. 카테터 제제 조성물은 또한 습윤 조건 하에서 드레싱 밀착성을 손상시킬 수 있는 휴멕턴트 또는 다른 수용성 재료(계면활성제 포함)를 포함하지 않는 것이 바람직할 것이다. 소량의 계면활성제, 특히 지방 알코올 에톡실레이트가 땀, 염수, 혈액 및 물을 포함하는 수분의 존재 하에서 밀착성을 유의하게 손상시킬 수 있기 때문에 이는 특히 중요하다. 조성물의 일부 실시 형태에서 글리콜 또는 글리세롤과 같은 소량의 휴멕턴트를 사용할 수 있지만, 대부분의 조성물에는 휴멕턴트가 없는 것이 바람직하다.

<143> 본 발명의 조성물은 손 살균제 및 외과용 스크럽에 또한 유용하다. 이러한 응용에 있어서, 의료용 접착 용품의 밀착성은 덜 중요할 수 있지만, 향상된 효능 및 탁월한 피부 감촉은 매우 중요하다. 손 살균제에 있어서, 조성물은 바람직하게는 60 중량%를 초과하는 저급 알코올과, 지방 성분 및 연화제 에스테르를 포함하는 약 2 내지 8 중량%의 소수성 성분을 함유할 것이다. 손 살균제 응용에서는 조성물의 수분 민감성이 덜 중요하기 때문에 휴멕턴트를 또한 사용할 수 있다. 가장 바람직하게는, 조성물은 손의 일시적인 그리고 정상적인 세균총의 즉각적이고 유의한 감소를 제공하기 위하여 70 중량%를 초과하는 알코올을 함유할 것이다. 게다가, 조성물은 바람직하게는 0.3 내지 1.5 중량%, 가장 바람직하게는 0.4 내지 1.0 중량%의 비휘발성 양이온성 향미생물제를 포함한다. 이러한 조성물에서, 바람직한 지방 성분은 왁스질이며 1 내지 4 중량%의 수준으로 사용된다.

<144> 글리세롤 모노라우레이트 또는 글리세롤 모노미리스테이트와 같은 둘 이상의 하이드록실 기를 갖는 지방 성분을 포함하는 하나 이상의 지방 성분을 사용할 수 있다. 손 살균제 응용에서는 물 민감성은 덜 중요하기 때문에, 매우 다양한 지방 성분을 잠재적으로 사용할 수 있다. 바람직하게는, 조성물은 또한 트라이부틸 시트레이트 또는 다이아이소프로필 아디페이트와 같은 가벼운 느낌의, 액체 연화제 에스테르 및 소량의 휴멕턴트를 함유한다. 왁스질 지방 성분과 액체 연화제 에스테르의 조합의 사용은 이들 성분 중 하나만을 단독으로 함유하는 조성물과 비교하여 탁월한 피부 감촉으로 이어진다. 더욱이, 성분 둘 모두를 함께 사용하면 지방 성분 및 연화제 에스테르 둘 모두를 보다 높은 농도로 사용하는 것이 허용된다. 더욱이, 이들 성분을 더 높은 농도로 사용하면 특히 반복되는 도포에서 이러한 조성물에서 저급 알코올에 의해 야기되는 피부의 자극 및 건조 효과가 중화된다. 저급 알코올(예를 들어, 에탄올)은 특히 보다 높은 농도에서 혼자서 건조되는 것으로 알려져 있다. 선택적으로, 본 제형은 향미생물 효능을 향상시키지는 않으나 경표피 수분 손실(trans epidermal water loss, TEWL)을 저하시키는 보다 큰 분자량의 왁스 및 오일과 같은 다른 연화제를 포함할 수 있다.

<145> 본 발명의 조성물은 또한 피부 감염을 예방 및 치료하는 데 유용하다. 수술 전에 조성물을 피부에 도포하여 수술 부위 감염을 예방하는 데 본 조성물을 사용할 수 있다. 본 조성물이 클로르헥시딘 글루코네이트를 함유할 때, 피부는 바람직하게는 수술 전 약 30시간 미만의 시간에, 그리고 가장 바람직하게는 수술 전 10시간 미만의 시간에 국소적으로 처치될 수 있다. 이러한 조성물은 피부의 일시적인 그리고 정상적인 세균총을 감소시키기 위해 도포될 수 있다. 반복된 도포를 사용하여 피부에 훨씬 더 높은 효능(세균의 로그 감소)을 제공할 수 있다. 바람직한 실시 형태에서, 본 제형은 수술전 외과용 제제 또는 피부 살균제로서 사용된다.

<146> 이와 마찬가지로, 본 발명의 조성물은 카테터-관련 혈류 감염을 방지하는 데 사용될 수 있다. 특히, 본 조성물을 30 내지 180초 동안 피부에 국소적으로 도포하고 30 내지 180초 동안 또는 알코올이 증발되게 하는 시간의 기간 동안 건조시킨다. 남아있는 비휘발성 성분 층은 놀랍게도 장기간 지속되는 향상된 향미생물 활성을 제공한다. 조성물이 도포되고 시각적으로 건조된 후, 카테터 또는 정맥 주사선(intravenous line)을 삽입하고 투명 드레싱으로 고정할 수 있다. 비휘발성 성분이 드레싱 아래에서 매우 활성인, 지속적인 살세균층으로서 피부 상에 남아있다.

<147> 본 조성물은 코(전비공, 비인두강, 비강 등), 외이 및 구강, 직장, 질, 또는 다른 유사한 조직에서의 것과 같은 피부 및/또는 점막 상의 미생물(예를 들어, 그람 양성균, 그람 음성균, 진균류, 원생동물, 마이코플라즈마, 효모, 바이러스 및 심지어 지질-엔벨로프된 바이러스)에 의해서 야기되거나 악화되는 병의 치료 및/또는 예방에 사용될 수 있다. 특히, 그러한 병을 야기 또는 악화시키는 관련 유기체는 스태필로코쿠스 종(*Staphylococcus* spp.), 스트렙토코쿠스 종(*Streptococcus* spp.), 슈도모나스 종(*Pseudomonas* spp.), 엔테로코쿠스 종(*Enterococcus* spp.), 및 에스케리키아 종(*Escherichia* spp.) 세균뿐만 아니라 헤르페스 바이러스(herpes virus), 아스페르길루스 종(*Aspergillus* spp.), 푸사리움 종(*Fusarium* spp.), 칸디다 종(*Candida* spp.)과, 그 조합을 포함한다. 특히 악성인 유기체는 스태필로코쿠스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*)(메티실린 내성 스태필로코쿠스 아우레우스(MRSA)와 같은 내성 균주 포함), 스태필로코쿠스 에피더미디스(*Staphylococcus epidermidis*), 스트렙토코쿠스 뉴모니아에(*Streptococcus pneumoniae*), 엔테로코쿠스 파에칼리스(*Enterococcus*

faecalis), 반코마이신 내성 엔테로코쿠스(Vancomycin Resistant Enterococcus)(VRE), 슈도모나스 아우에르기노사(Pseudomonas aeruginosa), 에스케리키아 콜라이(Escherichia coli), 아스페르길루스 니게르(Aspergillus niger), 아스페르길루스 푸미가투스(Aspergillus fumigatus), 아스페르길루스 클라바투스(Aspergillus clavatus), 푸사리움 솔라니(Fusarium solani), 푸사리움 옥시스포룸(Fusarium oxysporum), 푸사리움 클라미도스포룸(Fusarium chlamydosporum), 칸디다 알비칸스(Candida albicans), 칸디다 글라브라타(Candida glabrata), 칸디다 크루세이(Candida krusei), 및 그 조합을 포함한다.

<148> 본 발명의 조성물은 하나 이상의 미생물-야기된 감염 또는 다른 병의 예방 및/또는 치료에 사용될 수 있다. 특히, 본 발명의 조성물은 다음 중 하나 이상을 예방 및/또는 치료하는 데 사용될 수 있다: 피부 병변, 피부 질환, 예를 들어, 농가진, 습진, 유아뿐만 아니라 실금 성인의 기저귀 발진, 인공항문 기구(ostomy device) 주변의 염증, 대상포진, 및 개방창(예를 들어, 할창, 찰과상, 화상, 열상, 만성 창상)의 세균 감염; 피사성 근막염; 외이의 감염; 질 효모 감염; 세균성 비염; 안감염; 입가 발진(cold sore); 음부 포진; 스태필로코쿠스 아우레우스에 의한 콜로니화; 족부 백선(즉, 무좀); 고부 백선(즉, 완선); 체부 백선(즉, 버짐); 칸디다증; 패혈성 인두염, 연쇄구균성 인두염, 및 다른 A군 연쇄구균 감염; 주사(흔히 성인 여드름으로 불림); 건선; 및 화상. 요컨대, 본 발명의 조성물은 미생물 감염(예를 들어, 효모, 바이러스, 세균 감염)에 의해 야기된 매우 다양한 국소적인 병을 예방 및/또는 치료하는 데 사용될 수 있다.

<149> 저급 알코올 및 일부 지방 성분은 알려진 피부 침투성 향상제이며 비휘발성 성분을 피부의 보다 심부의 층으로 전달할 수 있기 때문에 본 조성물이 특히 유용하다. 더욱이, 저급 알코올은 피부도 살균할 수 있어서, 피부 상에서의 미생물의 즉각적인 로그 감소를 제공한다.

<150> 도포 방법

<151> 본 조성물은 발포 어플리케이터, 면봉, 포화된 스왑 스틱(saturated swab sticks), 포화된 와이프(saturated wipe), 에어로졸, 스프레이, 브러시, 및 딥(dip)을 포함하지만 이에 한정되지 않는 다양한 기술을 사용하여 도포될 수 있다. 바람직하게는, 본 조성물을 피부 또는 무생물 대상과 15 내지 180초 동안 접촉시킨 다음 건조시킨다. 본 조성물은 페인트로서 또는 외과용 스크럽으로서 사용될 수 있다. 본 발명의 조성물의 독특한 특성 때문에, 본 조성물은 수술전 살균용 외과용 제제 및 카테터 삽입 전에 사용되는 살균용 피부 제제와 같은 감염 예방 용품에 특히 유용하다. 이러한 조성물은 습윤 또는 차선의 조건 하에 의료용 접착제, 테이프, 외과용 드레이프, 및 투명 드레싱과 함께 사용될 때 특히 유용하다.

<152> 본 발명의 많은 조성물은 항미생물제를 함유하기 때문에, 본 조성물은 유효하고 정확한 양으로 분배되는 것이 중요하다. 본 발명의 조성물은 미국 특허 제5,897,031호 및 제5,799,841호에 개시된 디스펜서를 사용하여 신중한, 사실상 균일한 양으로 분배될 수 있다.

<153> 제조 방법

<154> 본 발명의 조성물은 다양한 기술로 제조될 수 있다. 예를 들어, 당해 공정은 흔히 저급 알코올을 첨가 가열하고, 지방 성분을 첨가하여 용해될 때까지 혼합하고, 나머지 성분들을 첨가하고, 이어서 양이온성 항미생물제를 첨가하는 것만큼 간단할 수 있다.

<155> 양 및 고전단 혼합의 강도, 냉각 속도, 및 첨가 순서를 포함하는 처리 변수들은 당업자에 의해 쉽게 결정된다.

<156> 시험 방법

<157> 피부 밀착성 시험 프로토콜

<158> 피부 밀착성 시험을 위해 지원한 사람 시험 대상들을 활용하였다. 대상의 등을 희석된 아이보리(Ivory) 비누로 세척하고, 행구고 잘 건조시켰다. 시험 조성물로 포화된 거즈를 중간 정도의 압력으로 3회 계속해서 원형으로 움직여 등 부위에 단순히 발라서 시험 조성물을 대상의 등에 도포하였다. 시험 조성물을 건조시킨 후, 쓰리엠(3M) 이오반(IOBAN) 2 항미생물성 절개부 드레이프의 2.54 cm × 7.6 cm (1 인치 × 3 인치) 스트립을 건조 조성물 위에 매우 부드럽게 적용하였다. 5분 이내에 샘플을 2.1-킬로그램 (kg) (4.5-1b), 5.1 cm (2-인치) 롤러로 롤링하여 균일한 적용 압력을 보장하고 수술 조건을 모사하였다. 드레이프를 적용한 후, 5분의 시간을 기다렸다. 염수로 함침된 거즈 조각(샘플을 떼기에 충분히 큼)을 적용하고, 이어서 추가로 5분의 시간을 기다렸다. 추가로 3 ml의 염수를 거즈에 첨가하고, 이어서 추가로 5분의 시간을 기다렸다. 거즈를 샘플로부터 제거하였다. 피부에 대하여 90도의 박리 각도 및 분당 30.5 cm (12 인치)의 박리 속도로 힘-측정 기기를 사용하여 절개부 드레이프 스트립을 제거하였다. 10명의 대상에 대한 20회 시험(대상당 2회)에 기초하여 평균 박리

력을 계산하였다. 샘플을 제거하는 데 필요한 평균 박리력을 기록하였다.

<159> 직접 접종 필터 분석

<160> 이는 여과지를 사용하여 상이한 외과용 피부 제제 제형들의 잔류 효능을 비교하는 시험관내 분석법이다.

<161> 34 그램의  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ 를 500 ml의 탈이온수에 넣고, 10N NaOH를 사용하여 pH를 7.2로 조정하고, 1 리터로 만들기에 충분한 탈이온수를 첨가하여 0.25M 원액을 제조함으로써 인산염 완충 수용액(PBW)을 제조하였다. 상기 용액을 여과하고, 멸균하고, 1 리터 멸균병에 분배하고, 냉장 하에 보관하였다. 1.25 ml의 원액을 900 ml의 탈이온수에 첨가하고, 중화제를 첨가하고, 교반하고, 가열하여 성분들을 용해시키고, 탈이온수를 사용하여 1리터로 희석하여, 버터필드 PBW(Butterfield's PBW)를 제조하였다. 상기 용액을 잘 혼합하고, 2개의 500-ml 병에 분배하였다. 용액을 담은 병을 25분간 121°C에서 오토클레이빙하였다. 오토클레이브에서 병을 꺼낸 후 내용물을 조심스럽게 선회시켰다.

<162> 0.4 그램의  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ , 10.1 그램의  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ , 1.0 그램의 트리톤(TRITON) X-100 계면활성제, 3.0 그램의 레시틴, 30.0 그램의 트윈(TWEEN) 80, 및 전체 부피가 1 리터가 되게 하는 탈이온수를 함유한, 표준 샘플링 용액(Standard Sampling Solution, SSS)을 제조하였다.

<163> 추가의 용액 및 재료는 다음을 포함한다: 이. 파에칼리스의 24 시간 배양 플레이트; ATCC # 10741; 트립틱 소이 한천(Tryptic Soy Agar, TSA); 미국 캔자스주 레탁사 소재의 레멜(Remel)로부터 입수가 가능한 0.5의 맥파랜드 등가 탁도 표준(McFarland Equivalence Turbidity standard); 미국 뉴저지주 프랭클린 레익스 소재의 벡턴 디킨스 앤드 컴퍼니(Becton Dickenson & Co.)로부터 입수가 가능한 멸균 일회용 희석 튜브; 15 mm 직경의 원으로 자른 와트만(Whatman) 54호 여과지 - 영국 메이드스톤 소재의 와트만 인터내셔널, 리미티드(Whatman International, Ltd.) - ; 미국 펜실베이니아주 미디어 소재의 브이더블유알 사이언티픽, 인크(VWR Scientific, Inc.)로부터 입수가 가능한, 멸균 원형 현미경 커버 슬립; 브이더블유알로부터 입수가 가능한, 현미경 슬라이드; 멸균 집게; 70% 아이소프로필 알코올(IPA); 브이더블유알로부터 입수가 가능한, 멸균 일회용 페트리 플레이트; 미국 뉴저지주 프랭클린 레익스 소재의 벡턴 디킨스 앤드 컴퍼니로부터 입수가 가능한, 멸균 50 ml 원심분리 튜브; 디지털 타이머; 적절한 부피의 피펫 및 피펫터.

<164> PBW를 담은 시험관에 콜로니를 첨가함으로써 이. 파에칼리스의 원액 현탁물을 제조하였다. 0.5의 맥파랜드 등가 탁도 표준을 사용하여, 현탁물을 약  $1.5 \times 10^8$ 이 되게 하였다. 연속 희석을 실시하여  $10^{-6}$ 을 달성하고,  $10^{-6}$  및  $10^{-7}$ 으로 이중으로 도달하였다. 각 실시예 제제 또는 대조군(70% IPA)에 있어서, 현미경 슬라이드를 70% IPA로 닦고 페트리 디쉬 바닥에 놓았다. 멸균 집게를 사용하여, 2개의 멸균 18 mm 원형 커버 슬립을 슬라이드 상에 나란히 놓은 다음, 15 mm 원형 절단 와트만 필터 디스크를 각각의 원형 커버 슬립 상에 놓았다.

<165> 각 필터 디스크 상에 25  $\mu\text{l}$ 의 각 실시예 제제 또는 대조군을 피펫팅하였다. 이들 디스크를 10분간 건조시켰다. 10분의 건조 시간 후, 이. 파에칼리스의 원액 현탁물 25  $\mu\text{l}$ 를 각 필터 상에 피펫팅하였다. 접종물을 필터 상에 5분간 놓아두었다. 5분간의 접종물 노출 시간 후에, 멸균 집게를 사용하여 각 커버 슬립 및 필터 디스크를 20 ml SSS 용액이 담긴 50 ml 원심분리 튜브에 넣었다. 각 실시예 또는 대조군을 원심분리 튜브 내에서 2분간 와동시켰다. 다음으로, 100  $\mu\text{l}$ 의 각 실시예 또는 대조군을 9.9 ml PBW를 담은 희석 튜브 내에서 희석하여  $10^{-2}$  희석물을 얻었다. 연속 희석을 반복하여  $10^{-4}$  희석을 달성하였다. 주입 평판법(pour plate method)을 사용하여 희석물을 TSA를 이용하여 이중으로 도달하고, 48시간 동안 35°C에서 배양하였다. 48시간 후, 콜로니를 계수하여 기록하였다.

<166> CFU 계수치를 희석 비율과 곱하여 CFU/ml를 결정하였다. CFU/ml에 SSS 희석물의 양인 20을 곱하여 CFU/샘플을 계산하였다. CFU/샘플의  $\log_{10}$ 을 계산하였다. 이것이 각 샘플에 대한 로그 회복(Log Recovery)이었다. 각 샘플(실시예) 및 대조군의 반복 시험에 대해 로그 회복 값을 평균하였다. 각 실시예의 로그 회복 값을 대조군의 로그 회복에서 뺐다. 이 결과가 해당 실시예 제제에 대한 로그 감소이다. 대조군의 로그 회복은 원액 현탁물을 센 것에 기초하여 계산된 접종량과 통계학적으로 동일한 것으로 검증되었다. 달리 언급되지 않는다면, 하기에 보고된 로그 감소 값은 중복 시험 제제의 평균이다.

<167> 피부의 패널 평가

<168> 이 연구의 목적은 본 발명의 실시 형태 및 알코올/ CHG 비교예를 나타내는, 선택된 실시예 제형들의 항미생물

효능을 평가하는 것이었다. 등에서의 정상 피부 세균총의 감소를 제제 처치 10분 후에 측정하였다.

- <169> 연구일 2주(14일) 전, 사람 시험 대상은, 향미생물성 비누 및 샴푸, 로션(등에) 및 국소 및 전신 항생제의 사용을 삼가고; 화학적으로 처리된 온수 욕조, 월풀, 수영장 및 태닝 침대의 사용을 삼가고; 접촉제 등 패널 평가 및/또는 향미생물 또는 살균 등 패널 평가를 삼가고; 연구 24시간 전, 등을 샤워하거나 욕조 목욕(대상이 스펀지 목욕을 할 수 있음)하는 것을 삼가함으로써, 휴약 절차(washout procedure)를 따랐다. 클립핑이 필요한 경우, 대상을 연구일 최소 48시간 전에 패널 시설로 돌려보냈다.
- <170> 연구일에, "연구일 질문서"를 완성하였는데, 이것에 의해 대상이 휴약 절차를 따랐고 참가에 여전히 적격인지를 결정하였다. 각 등에 대한 무작위 계획(randomization scheme)으로 기준선 샘플링 및 처치(준비된) 시험 부위의 위치를 결정하였다. 윌리엄슨-클리그맨(Williamson-Kligman) 컵 스크립 기술을 사용하여 피부 세균총의 기준선 샘플링을 행하였다. 스펀지에 의해 앞뒤로 30초간 움직이는 것을 이용하여 각 제제 제형을 적절한 시험 부위에 도포하여 약 5.1 cm × 5.1 cm (2 인치 × 2 인치) 면적을 덮도록 하였다. 준비된 부위를 건조시키고, 윌리엄슨-클리그맨 컵 스크립 기술을 사용하여 후처리 피부 샘플을 10분(±1 분)에 취하였다. 샘플 수집을 위한 타이밍은 도포 후에 시작하였다.
- <171> 중화 대상의 휴약은 7일간이었고, 시험일 24시간 전 샤워 또는 욕조 목욕을 삼갈 필요가 없었다. 윌리엄슨-클리그맨 컵 스크립 기술을 사용하여 샘플을 수집하였다.
- <172> 윌리엄슨-클리그맨 컵 스크립 기술
- <173> 멸균 스크립 컵을 원하는 피부 부위 상에 놓고 피부에 단단히 고정하였다. 2.5 ml의 샘플링 용액을 컵 내로 피펫팅하고, 멸균 테플론 폴리스맨(Teflon policeman)을 사용하여 이 영역을 중간 정도의 압력으로 1분간 문질렀다. 샘플링 용액을 꺼내어 멸균 시험 튜브에 넣었다. 추가의 2.5 ml의 신선한 샘플링 용액을 컵 내로 피펫팅하였다. 스크립을 반복하고 이 용액을 첫 번째 것과 풀링하였다(pooled). 주입 평판 기술을 사용하여 샘플 중의 세균을 세고, 이어서 인산염 완충수로 연속 희석하였다. 플레이트를 35°C ± 2°C에서 72 ± 4시간 동안 배양하였다. 콜로니 형성 단위(Colony Forming Unit, CFU)를 계수하고, 표준 방법을 사용하여 세균을 세었다.
- <174> 피부 스크립을 위한 샘플링 용액은 pH 7.9 ± 0.1로 조정된, 0.1% 트리톤 X-100, 3.0% 트윈 80, 및 0.3% 레시틴을 포함하는 인산염 완충액 (0.04% KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 1.01% Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>)으로 구성되었다. 이들 용액 중의 중화제의 타당성 및 효능을 연구 실시 전 시험관내 방법으로 확인하였다.

**실시예**

- <175> 하기 비-제한적인 실시예가 본 발명의 특징을 예시하기 위해 제공되지만, 본 발명의 범주를 한정하고자 하는 것은 아니다. 달리 나타내지 않는 한 모든 퍼센트 양은 중량/중량 퍼센트(wt/wt %)이다.

표 1a

성분

상표명/약어 명칭	설명	공급처/제조원	제조원 소재지
아세톤	아세톤	이엠디 케미칼즈, 인크.(EMD Chemicals, Inc.)	미국 뉴저지주 김스타운
ATBC	아세틸 트라이부틸 시트레이트	모플렉스 인크.(Morflex Inc.)	미국 노스캐롤라이 나주 그린스보로
ATEC	아세틸 트라이에틸 시트레이트, NF	모플렉스 인크.	미국 노스캐롤라이 나주 그린스보로
세틸 OH	세틸 알코올 또는 1-헥사데칸올	사솔 노스 아메리카(Sasol North America)	미국 루이지애나주 웨스트레이크
CHG	20% 클로르헥시딘 글루코네이트 용액	조지 우헤 컴퍼니, 인크.(George Uhe Company, Inc.)로부터 확충된 메디켄, 에스. 에이.(Medichem, S. A)	미국 뉴저지주 파라무스
시트르산	시트르산	엠피비 리에이션즈(MCB Reagents)	미국 뉴저지주 로웨이
DBA	다이부틸 아디페이트	알조 인터내셔널(Alzo International)	미국 뉴저지주 세이레빌
DBS	다이부틸 세바케이트	모플렉스 인크.	미국 노스캐롤라이 나주 그린스보로
DIPA	다이아이소프로필 아디페이트	알조 인터내셔널	미국 뉴저지주 세이레빌
DIPS	다이아이소프로필 세바케이트	알조 인터내셔널	미국 뉴저지주 세이레빌
제2인산나트륨	Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> , ACS 등급	이엠디 케미칼즈, 인크.	미국 뉴저지주 김스타운
DGE	도테실 글리세릴 에테르	시그마-알드리치 컴퍼니(Sigma- Aldrich Co.)	미국 비주리주 세인트 루이스
EtOH	에틸 알코올, USP 200 시현필	아퍼 알코올(Aaper Alcohol)	미국 켈터키주 헬비빌
에토셀(Ethocel) 100	에틸셀룰로오스 중합체	다우 케미칼 컴퍼니	미국 미시건주 미들랜드

<176>

이. 파에칼리스	엔테로코쿠스 파에칼리스 (ATCC #10741)	ATCC	미국 버지니아주 마나사스
FD&C 청색 1호	FD&C 청색 1호 식품 안전 염료	센시언트 테크놀로지스 코퍼레이션 (Sensient Technologies Corporation)	미국 위스콘신주 밀워키
GDL	글루코노-델타-락톤 (D-글루콘산)	아처 다니엘스 미들랜드 컴퍼니 (Archer Daniels Midland Co.)	미국 일리노이주 테카투어
글리세린	글리세린 USP	프록터 앤드 갬블 케미칼스 (Procter & Gamble Chemicals)	미국 오하이오주 신시내티
글리세롤	글리세롤	다우 케미칼 컴퍼니	미국 미시건주 미들랜드
GML	글리세롤 모노라우레이트	메드-캠 랩스 (Med-Chem Labs)	미국 일리노이주 갈레나
IPA	아이소프로필 알코올	이엠디 케미칼즈, 인크. (EMD Chemicals, Inc.)	미국 뉴저지주 김스타운
IPP	아이소프로필 팔미테이트	알조 인터내셔널 (Alzo International)	미국 뉴저지주 세이레빌
아이소-세틸 OH (자르콜 (Jarcoll) I-16)	아이소-세틸 알코올	자르캠 인더스트리즈 인크 (Jarchem Industries Inc.)	미국 뉴저지주 뉴왁
레시틴	정제된 레시틴	알파아에사르 (Alfa Aesar)	미국 매사추세츠주 워드 힐
비리스틸 OH	비리스틸 알코올	사솔 노스 아메리카	미국 루이지애나주 웨스트레이크
비리스틸 락테이트	비리스틸 락테이트	ISP (인터내셔널 스페셜티 프로덕츠 (International Specialty Products))	미국 뉴저지주 웨인
퍼메틸 97A	아이소옥탄	체샴 스페셜티 잉그레디언츠 리미티드 (Chesham Speciality Ingredients Ltd)	영국 헤로우

퍼메틸 99A	아이소도데칸	체삼 스페셜티 인그레디언츠 리미티드	영국 헤로우
PHMB	폴리헥사메틸렌 바이구아나이드, (코스모실 100)	아치 유케이 바이오사이즈 (Arch UK Biocides)	영국 케슬포드
PVP	폴리비닐 피롤리돈 K90 100% 분말: 중량 평균 분자량(Mw) 1,300,000 그램(달본)	ISP (인터내셔널 스페셜티 프로덕츠)	미국 뉴저지주 웨인
TBC	트라이부틸 시트레이트	모플렉스 인크.	미국 노스캐롤라이 나주 그린스보로
TEC	트라이에틸 시트레이트, NF	모플렉스 인크.	미국 노스캐롤라이 나주 그린스보로
트리톤 (Triton) X-100	$C_{14}H_{22}O(C_2H_4O)_n$ 은 비이온성 계면활성제임; 분자 생물학적 공인	셸톤 사이언티픽 인크.(Shelton Scientific, Inc.)	미국 코네티컷주 셸톤
TSA	트립틱 소이 한천; 대두 카세인 소화 한천	벡톤 디킨슨 앤드 컴퍼니(Becton Dickinson & Co.)	미국 매릴랜드주 스파크스
트윈 80	폴리옥시에틸렌 (20) 소르비탄 모놀레에이트	제이티 베이커(JT Baker) (말린크로트 베이커, 인크(Mallinckrodt Baker, Inc.))	미국 뉴저지주 필리우스버그

<178>

표 1b

표 7b, 표 9b, 표 10b 및 표 12b에 사용된 성분

상표명/약어 명칭	설명	공급처/제조원	제조원 소재지
세틸 OH	세틸 알코올 또는 1-헥사데칸올	엠. 미셸 앤드 컴퍼니, 인크.(M. Michel and Company, Inc.)	미국 뉴욕주 뉴욕
CHG	20% 클로르헥시딘 글루코네이트 용액	엑스트림 래버러토리즈(Xttri um Laboratories)	미국 일리노이주 시카고
DIPA	다이아이소프로필 아디페이트; (세라필 (Ceraphyl)(등록 상표) 230)	아이에스피 (ISP); 인터내셔널 스페셜티 프로덕츠	미국 뉴저지주 웨인
DIPS	다이아이소프로필 세바케이트	진 인터내셔널 코퍼레이션(JEEN International Corp.)	미국 뉴저지주 패어필드
DGE	도데실 글리세릴 에테르; SC50 피부 케어 첨가제	피닉스 케미칼, 인크.(Phoenix Chemical, Inc)	미국 뉴저지주 서머빌
EtOH	에틸 알코올; 에탄올, USP 200 시험품	스펙트럼 케미칼즈 앤드 랩 프로덕츠(Spectrum Chemicals and Lab Products)	미국 캘리포니아주 가테나
글리세롤	수퍼올 글리세린 USP	프록터 앤드 갬블 케미칼스	미국 오하이오주 신시내티
GML	글리세롤 모노라우레이트	메드-켄 랩스(Med- Chem Labs)	미국 일리노이주 갈레나
미리스틸 OH	미리스틸 알코올	엠. 미셸 앤드 컴퍼니, 인크.	미국 뉴욕주 뉴욕
PHMB	폴리헥사메틸렌 바이구아나이드, (코스모실 100)	아치 유케이 바이오사이즈	영국 케슬포드
TBC	트라이부틸 시트레이트	모플렉스 인크.(Morflex Inc.)	미국 노스캐롤라이 나주 그린스보로

<179>

<180> 비교예 C1 내지 비교예 C3 및 실시예 1 내지 실시예 3

<181> 표 2에 나타난 예들은 IPA를 PVP 및 에토셀과 일차 혼합하고 용해될 때까지 50℃ (122°F) 오븐에서 가열하고 혼합하여 제조하였다. 그 다음, 미리스틸 알코올을 첨가하고 50℃ (122°F)에서 용해될 때까지 가열하였다. 별도로, FD&C 청색 1호 염료를 물에 첨가하고 용해하였다. 에스테르 및 글리세롤을 알코올 용액에 첨가하고 혼합하였다. 그리고 나서, 상기 수용액을 알코올 용액에 첨가하고 혼합하였다. 마지막으로, CHG를 첨가한 다음 용액을 잘 혼합하였다. 성분들은 달리 나타내지 않는 한 그램 단위이다.

표 2

성분	대조군	C1	C2	C3	실시예 1	실시예 2	실시예 3
에토셀 100	-	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8
글리세롤	-	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4
PVP	-	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
IPA	64.5	64.5	64.5	64.5	64.5	64.5	64.5
에스테르	없음	TEC	DBS	TEC	DBS	TEC	DBS
에스테르의 양	-	5.0	0.75	0.75	0.75	0.75	0.75
미리스틸 OH	-	-	-	-	5.0	5.0	2.5
CHG	12.23	12.23	12.23	12.23	12.23	12.23	12.23
물	23.26	16.86	21.11	21.11	16.11	16.11	18.61
FD&C 청색 1호	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
평균 박리력(그램/인치)	141.75	105.95	109.75	147.44	187.52	197.12	212.50
평균 박리력(그램/cm)	55.8	41.7	43.2	58.1	73.8	77.6	83.7

<182>

<183> 실시예 4 내지 실시예 8

<184> 실시예 4 내지 실시예 8은 지방 알코올을 IPA 중에 일차로 용해하여 제조하였다. 지방 알코올을 용해한 후, 물 및 나머지 성분들을 첨가하고, 이어서 마지막으로 CHG를 첨가하여 조성이 하기 표 3에 나타내어져 있는 최종 제형을 얻었다. 이들 제형을 상기에 설명한 직접 점종 필터 분석에 따라 시험하였다.

표 3

성분 % (w/w)	대조군	실시예 4	실시예 5	실시예 6	실시예 7	실시예 8
IPA	70.0	69.8	69.6	70.0	70.0	69.9
세틸 알코올	----	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
에스테르 %	---	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
에스테르 유형	----	DBS	TBC	IPP	DIPA	DBS
아세톤	----	5.2	5.1	5.2	5.0	5.0
CHG	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.2
물	28.0	17.0	17.3	16.8	17.0	16.9
합계	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
로그 감소	2.1	1.7	3.6	1.8	5.1	1.5

<185>

<186> 이들 제형 모두는 기분좋은 피부 감촉을 가지며 피부에 도포될 때 신속히 건조되어 건조한 비-점착성 층을 형성한다.

<187> 상기 표 3은 이. 파에칼리스의 로그 감소에 대한 연화제 에스테르 부류 및 구조의 영향을 나타낸다. 모든 제형은 이 세균 균주에 대하여 잔류 활성을 나타내었다. 중간 사슬 길이의 에스테르, 트라이부틸 시트레이트 및 다이아이소프로필 아디페이트는 이들의 건조된 왁스질 코팅에서 CHG의 살균 활성을 유의하게 향상시켰다. 아이소프로필 팔미테이트와 같은 더 긴 사슬의 에스테르는 이. 파에칼리스에 의해 챌린징될(challenged) 때 CHG의 활성을 향상시키지 않았다. 출발 제형에서 CHG 농도의 10% 증가는 제형의 살균성을 증가시키지 않았으나 중간 사슬 에스테르를 사용하면 살균 활성이 유의하게 향상되었다.

<188> 비교예 C4 및 비교예 C5와 실시예 9 내지 실시예 19

<189> 실시예 9 내지 실시예 19 및 비교예 C4 내지 비교예 C5는 지방 알코올을 200 시험필 에탄올 (EtOH) 중에 일차로 용해하여 제조하였다. 지방 알코올을 용해한 후, 물 및 나머지 성분들을 첨가하고, 이어서 마지막으로 CHG를 첨가하여 조성이 하기 표 4 및 표 5에 나타내어져 있는 최종 제형을 얻었다. 이들 제형을 상기에 설명한 직접 접종 필터 분석에 따라 시험하였다. 표 4 및 표 5의 성분들의 양은 달리 나타내지 않는 한 그램 단위이다. 제조된 각 실시예의 총 중량은 60 그램이었다.

**표 4**

성분	C4	C5	실시예 9	실시예 10	실시예 11	실시예 12	실시예 13
전체의 % 로서의 세틸 OH	0.0	0.0	3.0%	4.5%	3.0%	6.0%	1.5%
전체의 % 로서의 TBC	3.0%	6.0%	6.0%	4.5%	3.0%	6.0%	1.5%
세틸 OH	-	-	1.8	2.7	1.8	3.6	0.9
TBC	1.8	3.6	3.6	2.7	1.8	3.6	0.9
EtOH	45.60	44.16	42.72	42.72	44.16	41.28	45.60
CHG	6.30	6.30	6.30	6.30	6.30	6.30	6.30
물	6.30	5.94	5.58	5.58	5.94	5.22	6.30
총 중량	60.0	60.0	60.0	60.0	60.0	60.0	60.0
로그 감소	5.3	5.3	5.3	4.3	5.3	4.3	5.5

<190>

**표 5**

성분	실시예 14	실시예 15	실시예 16	실시예 17	실시예 18	실시예 19	대조군 A	대조군 B
전체의 % 로서의 세틸 OH	3.0%	6.0%	1.5%	6.0%	4.5%	3.0%	0.0	0.0
전체의 % 로서의 TBC	0.0	3.0%	4.5%	0.0	1.5%	3.0%	0.0	0.0
세틸 OH	1.8	3.6	0.9	3.6	2.7	1.8	-	-
TBC	-	1.8	2.7	-	0.9	1.8	-	-
EtOH	45.60	42.72	44.16	44.16	44.16	44.16	47.04	47.04
CHG	6.30	6.30	6.30	6.30	6.30	6.30	6.30	6.30
물	6.30	5.58	5.94	5.94	5.94	5.94	6.66	6.66
총 중량	60.0	60.0	60.0	60.0	60.0	60.0	60.0	60.0
로그 감소	2.8	4.2	5.7	2.5	4.7	5.8	1.9	1.9

<191>

<192> 실시예 20 내지 실시예 40

<193> 실시예 20 내지 실시예 40은 지방 알코올을 200 시험필 에탄올 (EtOH) 중에 일차로 용해하여 제조하였다. 지방 알코올을 용해한 후, 물 및 나머지 성분들을 첨가하고, 이어서 마지막으로 CHG를 첨가하여 조성이 하기 표 6 내지 표 8에 나타내어져 있는 최종 실시예 제형을 얻었다. 표 6, 표 7 및 표 8의 성분들의 양은 달리 나타내지 않는 한 그램 단위이다. 제조된 각 실시예의 총 중량은 60 그램이었다. 이들 제형을 상기에 설명한 직접 접종 필터 시험에 따라 시험하였다. 로그 감소 2는 로그 감소 1 이후 2주에 측정하였다.

표 6

성분	실시예 20	실시예 21	실시예 22	실시예 23	실시예 24	실시예 25	실시예 26
지방산	80%	20%	35%	20%	65%	20%	80%
지방산 유형	미리스틸 알코올	세틸 알코올	세틸 알코올				
연화제 부류	TBC	DBA	DBS	TBC	DIPS	DIPS	DBS
DBA	-	2.88	-	-	-	-	-
DIPA	-	-	-	-	-	-	-
DBS	-	-	2.34	-	-	-	0.72
DIPS	-	-	-	-	1.26	2.88	-
TBC	0.72	-	-	2.88	-	-	-
세틸 OH	-	-	-	-	-	0.72	2.88
미리스틸 OH	2.88	0.72	1.26	0.72	2.34	-	-
EtOH	48.00	48.00	48.00	48.00	48.00	48.00	48.00
CHG	6.30	6.30	6.30	6.30	6.30	6.30	6.30
물	2.10	2.10	2.10	2.10	2.10	2.10	2.10
로그 감소 1	5.1	3.7	5.2	6.4	3.9	4.2	1.8
로그 감소 2	6.6	4.8	4.5	5.9	4.7	2.5	1.9

<194>

표 7a

성분	실시예 27	실시예 28	실시예 29	실시예 30	실시예 31	실시예 32	실시예 33	실시예 34
지방산	80%	80%	65%	20%	35%	80%	80%	20%
지방산 유형	미리스틸 OH	세틸 OH	세틸 OH	세틸 OH	세틸 OH	세틸 OH	세틸 OH	미리스틸 OH
연화제 부류	DBS	DIPS	DIPA	DIPA	TBC	DBA	DBS	DIPA
DBA	-	-	-	-	-	0.72	-	-
DIPA	-	-	1.26	2.88	-	-	-	2.88
DBS	0.72	-	-	-	-	-	0.72	-
DIPS	-	0.72	-	-	-	-	-	-
TBC	-	-	-	-	2.34	-	-	-
세틸 OH	-	2.88	2.34	0.72	1.26	2.88	2.88	-
미리스틸 OH	2.88	-	-	-	-	-	-	0.72
EtOH	48.00	48.00	48.00	48.00	48.00	48.00	48.00	48.00
CHG	6.30	6.30	6.30	6.30	6.30	6.30	6.30	6.30
물	2.10	2.10	2.10	2.10	2.10	2.10	2.10	2.10
로그 감소 1	4.2	3.0	5.7	4.4	5.9	4.5	3.5	6.4
로그 감소 2	3.4	2.2	5.2	4.5	6.8	4.0	2.3	5.4

<195>

<196>

실시예 34b 및 PHMB 대조군

<197>

실시예 34b 및 PHMB 대조군을 상기 실시예 20 내지 실시예 40과 동일한 방법에 의해, CHG 대신에 PHMB를 첨가하여 하기 표 7b에 나타난 제형을 얻어서 제조하였다. 표 7b의 성분들의 양은 그램 단위이다. 제조된 각 실시예의 총 중량은 60 그램이었다. 이들 제형을 상기에 설명한 직접 접촉 필터 분석에 따라 시험하였다. 표 7b의 결과는 소수성 지방 성분도 연화제 에스테르도 조성물의 향미생물 활성화에 악영향을 미치지 않으며, 대부분의 경우에, 향미생물성 조성물의 향미생물 효능을 향상시킨다는 것을 나타낸다.

표 7b

성분	PHMB 대조군	실시예 34b
지방산	20%	20%
지방산 유형	미리스 틸 OH	미리스 틸 OH
연화제 부류	DIPA	DIPA
DIPA	-	2.88
미리스틸 OH	-	0.72
EtOH	48.00	48.00
PHMB	1.20	1.20
물	10.80	10.80
로그 감소	3.1	3.1

<198>

표 8

성분	실시예 35	실시예 36	실시예 37	실시예 38	실시예 39	실시예 40	표 8 대조군
지방산	20%	80%	80%	20%	20%	80%	-
지방산 유형	미리스 틸 알코올	미리스 틸 알코올	세틸 알코올	세틸 알코올	세틸 알코올	미리스 틸 알코올	-
연화제 부류	DIPA	DIPA	TBC	DBS	DBA	DBA	-
DBA	-	-	-	-	2.88	0.72	-
DIPA	-	0.72	-	-	-	-	-
DBS	-	-	-	2.88	-	-	-
DIPS	2.88	-	-	-	-	-	-
TBC	-	-	0.72	-	-	-	-
세틸 OH	-	-	2.88	0.72	0.72	-	-
미리스틸 OH	0.72	2.88	-	-	-	2.88	-
EtOH	48.00	48.00	48.00	48.00	48.00	48.00	48.00
CHG	6.30	6.30	6.30	6.30	6.30	6.30	6.30
물	2.10	2.10	2.10	2.10	2.10	2.10	5.70
로그 감소 1	4.2	5.9	4.1	3.1	5.3	6.4	3.5
로그 감소 2	3.9	6.2	4.8	2.0	4.7	6.6	3.0

<199>

<200>

비교예 C6a 내지 비교예 C10a

<201>

비교예 C6a 내지 비교예 C10a를 상기 실시예 1 내지 실시예 3과 유사한 방식으로 제조하였다. 이들 예가 하기 표 9a에 나타내어져 있으며, 이때 모든 성분들은 중량/중량 %(% (w/w))의 단위로 열거되어 있다. 약 0.5 g의 제형을 전완 상에 두고 약 90초 동안 제형을 건조시키고, 이어서 처치된 피부를 청결한 손가락으로 평가하여, 피부 감촉에 대하여 각각의 제형을 평가하였다. 결과를 또한 하기 표 9a에 나타낸다. 총체적으로, 이 예는 지방 성분 및 연화제 에스테르에 의해 제공된 탁월한 피부 감촉을 나타낸다.

표 9a

성분	C6a	C7a	C8a	C9a	C10a
EtOH	80	80	80	80	80
CHG	1.9	1.9	1.9	1.9	1.9
글리세린	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
DIPS	-	1	2	0.5	1.5
세틸 OH	-	-	-	-	-
물	17.9	16.9	15.9	17.4	16.4
감촉 설명	다소 끈적임	다소 점성	유성, 미끄러움	건조	다소 점성
허용가능한 감촉	아니오	아니오	아니오	예	아니오

<202>

<203>

비교예 C6b 내지 비교예 C10b

<204>

비교예 C6b 내지 비교예 C10b를 비교예 C6a 내지 비교예 C10a와 동일한 방법으로, 그러나 별도로 제조하였다. 이들 예가 하기 표 9b에 나타내어져 있으며, 이때 모든 성분들은 중량/중량 %((w/w))의 단위로 열거되어 있다. 이들 제형을 상기에 설명한 직접 점층 필터 분석에 따라 시험하였고 그 결과를 하기 표 9b에 나타낸다.

표 9b

성분	C6b	C7B	C8b	C9b	C10b
EtOH	80	80	80	80	80
CHG	1.9	1.9	1.9	1.9	1.9
글리세린	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
DIPS	-	1	2	0.5	1.5
세틸 OH	-	-	-	-	-
물	17.9	16.9	15.9	17.4	16.4
로그 감소	0.8	1.0	0.9	1.3	1.1

<205>

<206>

실시예 41a 내지 실시예 45a

<207>

실시예 41a 내지 실시예 45a를 상기 실시예 1 내지 실시예 3과 유사한 방식으로 제조하였다. 이들 예가 하기 표 10a에 나타내어져 있으며, 이때 모든 성분들은 중량/중량 %((w/w))의 단위로 열거되어 있다. 약 0.5 g의 제형을 전완 상에 두고 약 90초 동안 제형을 건조시키고, 이어서 처치된 피부를 청결한 손가락으로 평가하여, 피부 감촉에 대하여 각각의 제형을 평가하였다. 결과를 또한 하기 표 10a에 나타낸다. 총체적으로, 이 예는 지방 성분 및 연화제 에스테르에 의해 제공된 탁월한 피부 감촉을 나타낸다.

표 10a

성분	실시예 41a	실시예 42a	실시예 43a	실시예 44a	실시예 45a
EtOH	80	80	80	80	80
CHG	1.9	1.9	1.9	1.9	1.9
글리세린	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
DIPS	-	1	2	1.5	0.5
세틸 OH	3	3	3	3	3
물	14.9	13.9	12.9	13.4	14.6
감촉 설명	매우 약간 점성, 2분 후 사라짐	건조한 감촉	건조한 감촉, 부드러움	건조한 감촉	건조한 감촉
허용가능한 감촉	예	예	예	예	예

<208>

<209>

상기 표 10a의 결과는 세틸 알코올 및 다이아이소프로필 세바케이트 둘 모두가 CHG 제형의 끈적임을 감소시킨다는 것을 나타낸다. 다이아이소프로필 세바케이트(DIPS)를 단독으로 사용할 때, 1% 이상의 다이아이소프로필 세바케이트 농도에서, 바람직하지 못한 점성이 관찰된다. 2% 다이아이소프로필 세바케이트에서, 매우 바람직하지 못한 유성 막이 피부 상에 형성된다. 그러나, 3% 세틸 알코올(왁스질 지방 알코올)을 포함함으로써, 1% 이상의 다이아이소프로필 세바케이트를 포함하는 제형은 비점착성이고, 가볍고 건조한 감촉을 갖게 된다. 이 실시예는 연화제 에스테르 및 지방 알코올 둘 모두를 포함하는 제형이 심지어 더 높은 수준의 연화제 에스테르, 예를 들어, 다이아이소프로필 세바케이트가 사용될 경우에도 향상된 감촉을 갖는다는 것을 나타낸다.

<210>

실시예 41b 내지 실시예 45b

<211> 실시예 41b 내지 실시예 45b를 상기 실시예 41a 내지 실시예 45a와 동일한 방법으로, 그러나 별도로 제조하였다. 이들 예가 하기 표 10b에 나타내어져 있으며, 이때 모든 성분들은 중량/중량 % (w/w)의 단위로 열거되어 있다. 이들 제형을 상기에 설명한 직접 접촉 필터 분석에 따라 시험하였고 그 결과를 하기 표 10b에 나타낸다.

**표 10b**

성분	실시예 41b	실시예 42b	실시예 43b	실시예 44b	실시예 45b
EtOH	80	80	80	80	80
CHG	1.9	1.9	1.9	1.9	1.9
글리세린	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
DIPS	-	1	2	1.5	0.5
세틸 OH	3	3	3	3	3
물	14.9	13.9	12.9	13.4	14.6
로그 감소	1.9	2.5	1.0	1.4	2.6

<212>

<213> 실시예 제형 C10a 및 실시예 44a를 다른 피부 감촉 시험에서 추가로 시험하였다. 두 제형 사이의 차이점은 실시예 44a가 3.0% (w/w)의 세틸 알코올을 포함한다는 것이다. 피부 감촉을 시험하기 전에, 손을 고형 비누(bar soap)로 씻고 물로 완전히 헹구고 건조시켰다. 0.8 g의 양의 각 제형을 한 쪽 손바닥에 부가한 다음 30초 동안 두 손을 함께 비비고, 이어서 30초의 시간 동안 건조시켰다. 건조 시간 후에, 피부 표면 감촉을 적었다. 결과를 하기 표 11에 요약한다. 이 시험은 건강 관리 시설에서의 1회 사용 응용을 모사한 것이다.

**표 11**

예	피부에 대한 건성 작용	감촉 설명
C10a	아니오	손을 함께 비볐을 때 끈적거리고 붙는 듯한 느낌이 들. 표면에서의 과도한 마찰로 인하여 손을 함께 비빌 수 없음.
실시예 44a	아니오	손이 매끄럽고 건조하게 느껴짐. 모든 감촉이 양호함.

<214>

<215> 비교예 C10 및 실시예 44 둘 모두는 80% (w/w)의 에탄올을 함유하였고 피부에 대한 건성 작용을 갖지 않았다. 그러나, 1.5% (w/w) 연화제 에스테르 및 3.0% (w/w) 지방 알코올 둘 모두를 함유하는 실시예 44는 탁월한 미용적 피부 감촉을 가졌다.

<216>

실시예 46a 내지 실시예 48a

<217>

실시예 46a 내지 실시예 48a는 에탄올상 성분들(에탄올, 트라이부틸 시트레이트 및 왁스)을 일차로 합한 다음 교반하여 투명한 용액을 형성함으로써 제조하였다. 그 다음, 탈이온수를 첨가하여 교반하고, 이어서 CHG를 첨가하였다. 최종 제형을 2분간 교반하여 확실하게 완전히 혼합하였다. 이들 실시예는 하기 표 12a에 나타내어져 있으며, 모든 성분은 그램 단위이다. 실시예 46 내지 실시예 48은 모두 양호한 피부 감촉을 가졌고 피부에도포후 신속하게 건조되어 점성이나 기름진 감촉이 없는 매끄러운 층을 형성하였다.

**표 12a**

성분	실시예 46a	실시예 47a	실시예 48a
EtOH	36.71	34.49	39.24
비리스틸 락테이트	1.91	-	-
GML	-	1.66	-
도데실 글리세릴 에테르	-	-	0.50
세틸 OH	-	-	1.07
TBC	1.04	1.45	1.50
CHG (그램으로 20% 용액)	5.12	6.26	5.03
물	5.13	6.11	2.76

<218>

<219>

실시예 47b 내지 실시예 48b

<220>

실시예 47b 및 실시예 48b를 상기 실시예 46a 내지 실시예 48a와 동일한 방법으로, 그러나 별도로 제조하였다.

이들 실시예는 하기 표 12b에 나타내어져 있으며, 모든 성분은 그램 단위이다. 이들 제형을 상기에 설명한 직접 접종 필터 분석에 따라 시험하였고 그 결과를 하기 표 12b에 나타낸다.

**표 12b**

성분	실시예 47b	실시예 48b
EtOH	34.49	39.24
GML	1.66	-
도데실 글리세릴 에테르	-	0.50
세틸 OH	-	1.07
TBC	1.45	1.50
CHG (그램으로 20% 용액)	6.26	5.03
물	6.11	2.76
로그 감소	5.4	5.4

<221>

<222>

실시예 49 내지 실시예 53

<223>

실시예 49 내지 실시예 53은 에토셀, 글리세롤, PVP 및 IPA의 중합체 프리믹스를 일차로 준비하여 제조하였다. 그리고 나서, 나머지 성분들을 첨가하고 교반하고, 물 및 CHG를 마지막으로 첨가하였다. 최종 제형을 2분간 교반하여 확실하게 완전히 혼합하였다. 제조된 실시예를 상기에 설명한 피부 패널 평가 절차에 따라 평가하였다. 실시예 49 내지 실시예 53 및 대조군의 성분들 및 결과를 하기 표 13에 나타낸다.

<224>

세균 계수치를 분석 전에 log<sub>10</sub> CFU/cm<sup>2</sup>으로 환산하였다. 1 CFU/cm<sup>2</sup> 미만의 계수치는 1 CFU/cm<sup>2</sup>로 처리하여 로그 변환이 0이 되도록 하였다. 등의 동일한 영역으로부터의 기준선 로그 계수치로부터 처리 후 로그 계수치를 빼서 로그 감소를 계산하였다. 기준선 CFU 계수치는 평균 3.1 로그였다.

**표 13**

성분	실시예 49	실시예 50	실시예 51	실시예 52	실시예 53	대조군
에토셀 100	1.12	1.12	1.12	1.12	1.12	-
글리세롤	0.56	0.56	0.56	0.56	0.56	-
PVP	0.28	0.28	0.28	0.28	0.28	-
IPA	90.3	90.3	90.3	90.3	90.3	90.3
아세톤	-	-	-	-	14	-
미리스틸 OH	3.5	4.2	2.8	3.15	3.5	-
TEC	-	-	-	-	-	-
A TEC	-	-	-	-	0.35	-
ATBC	-	4.2	-	6.3	0.35	-
TBC	-	-	-	-	2.8	-
DBS	5.32	-	-	-	-	-
피 메틸 97A	-	-	2.8	-	3.5	-
피 메틸 99A	-	-	-	2.1	-	-
GDL	-	-	-	-	-	-
물	21.77	22.19	24.99	19.04	7.59	32.55
FD&C 청색 1호	0.035	0.035	0.035	0.035	0.035	0.035
CHG	17.12	17.12	17.12	17.12	17.12	17.12
총 중량 그램	140	140	140	140	141.5	140
로그 감소	2.3	2.1	1.9	2.1	2.3	1.5

<225>

<226>

본 발명의 범주 및 사상으로부터 벗어남이 없이 본 발명을 다양하게 변경하고 수정하는 것은 당업자에게 명백할 것이다. 본 출원에서 설명된 실시예들은 본 발명의 제형을 제조하는 방법뿐만 아니라 조성물의 유형, 양 및 비를 변화시키는 가능성을 예시하는 것이다. 본 명세서에 인용된 모든 특허, 특허 출원, 및 간행물의 전 개시 내용은 마치 각각이 개별적으로 참고로 포함되는 것처럼 참고로 포함된다.