

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200780022277.2

[51] Int. Cl.

A01N 25/30 (2006.01)

A61K 8/49 (2006.01)

A01N 43/50 (2006.01)

A61Q 19/00 (2006.01)

[43] 公开日 2009 年 6 月 24 日

[11] 公开号 CN 101466264A

[22] 申请日 2007. 6. 4

[21] 申请号 200780022277.2

[30] 优先权

[32] 2006. 6. 14 [33] US [31] 60/813,645

[86] 国际申请 PCT/EP2007/055460 2007. 6. 4

[87] 国际公布 WO2007/144286 英 2007. 12. 21

[85] 进入国家阶段日期 2008. 12. 15

[71] 申请人 西巴控股公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 斯图尔特·T·埃尔德

安德烈亚·普罗伊斯

凯-尤维·舍宁 卡林·米尔鲍尔

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

代理人 陈 桢

权利要求书 2 页 说明书 19 页

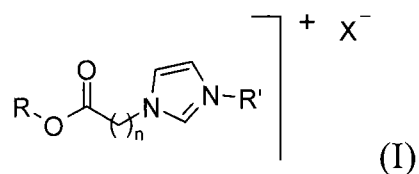
[54] 发明名称

抗微生物组合物

[57] 摘要

提供了包括某些咪唑鎓离子液体和非离子或阴离子表面活性剂的抗微生物组合物和在个人护理和化妆品应用的保存中使用所述组合物的方法。

1. 包括非离子或阴离子表面活性剂和离子液体的抗微生物组合物, 所述离子液体包括式(I)的化合物:



其中

R 是 C₁₋₁₈ 烷基或 C₃₋₁₈ 烯基;

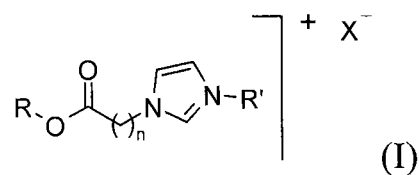
R' 是 C₁₋₁₈ 烷基或 C₂₋₁₈ 烯基;

n 是 1、2、3、4、5 或 6;

X⁻ 是阴离子;

该抗微生物组合物对革兰氏阳性菌、革兰氏阴性菌、酵母、霉菌、真菌有效。

2. 通过加入离子液体来保存含非离子或阴离子表面活性剂的个人护理制品的方法, 所述离子液体包括式(I)的化合物



其中

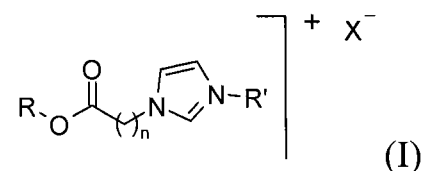
R 是 C₁₋₁₈ 烷基或 C₃₋₁₈ 烯基;

R' 是 C₁₋₁₈ 烷基或 C₂₋₁₈ 烯基;

n 是 1、2、3、4、5 或 6;

X⁻ 是阴离子。

3. 通过加入包括非离子或阴离子表面活性剂和离子液体的组合物来保存个人护理制品的方法, 所述离子液体包括式(I)的化合物:



其中

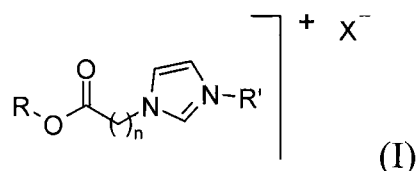
R 是 C₁₋₁₈ 烷基或 C₃₋₁₈ 烯基;

R'是 C₁₋₁₈ 烷基或 C₂₋₁₈ 烯基;

n 是 1、2、3、4、5 或 6;

X⁻是阴离子。

4. 包含非离子或阴离子表面活性剂和离子液体的个人护理制品, 所述离子液体包括式(I)的化合物



其中

R 是 C₁₋₁₈ 烷基或 C₃₋₁₈ 烯基;

R'是 C₁₋₁₈ 烷基或 C₂₋₁₈ 烯基;

n 是 1、2、3、4、5 或 6;

X⁻是阴离子。

5. 根据权利要求 4 的制品, 其包括占所述制品总重量的 0.01 至 15 重量%的式(I)化合物。

6. 根据权利要求 4 或 5 的个人护理制品, 其包括的所述离子液体和阴离子或非离子表面活性剂的混合物的量占所述制品总重量的约 0.01 至约 30 重量%。

7. 根据权利要求 1 的组合物, 根据权利要求 2 或 3 的方法, 或根据权利要求 4 至 6 中任意一项的个人护理制品, 其中在式(I)的化合物中,

R 是 C₈₋₁₈ 烷基;

R'是 C₁₋₄ 烷基;

n 是 1。

8. 根据权利要求 1 的组合物, 根据权利要求 2 或 3 的方法, 或根据权利要求 4 至 6 中任意一项的个人护理制品, 其中在式(I)的化合物中,

R 是十二烷基, R'是甲基, 且 n 是 1。

9. 根据权利要求 1 的组合物, 或根据权利要求 4 至 6 中任意一项的个人护理制品, 其包含阴离子表面活性剂。

10. 根据权利要求 2 或 3 中任意一项的方法, 其中至少一种表面活性剂选自阴离子表面活性剂。

抗微生物组合物

本发明提供包括某些咪唑鎓离子液体(ionic liquid)和非离子或阴离子表面活性剂的抗微生物组合物, 以及在个人护理和化妆品应用的保存(preservation)中使用所述组合物的方法。

抗微生物化合物广泛用作多种商品和材料的一部分, 并且得到了认可。抗菌皂、对植物进行抗真菌处理、局部医疗处置、防污涂层(anti-fouling coating)和消毒清洁剂只是抗微生物材料的几种普通用途。

杀菌剂也通常在很多种工业、商业和家用和个人护理制品中作为防腐剂。

例如, 美国专利 5958408; 6090772; 6071866; 6358906(将其全部内容通过参见并入本申请), 和 WO96/06152 披露了可用于个人应用中的包括三氯生(triclosan)作为抗菌剂的组合物。

美国专利 7,015,228 披露了 4-氨基-2-(2-吡啶基)嘧啶作为适用于表面抗微生物处理和保存个人护理制品的物质, 将其全部内容通过参考并入本申请。

季铵盐经常用于抗微生物应用中用作防腐剂。尽管季铵盐常常用于家用和个人护理制品中, 但是已知, 季铵盐在非离子和阴离子表面活性剂的存在下使用时, 会失去相当一部分的抗微生物活性, 参见例如美国专利申请公开 2005/1069852, 将其全部内容通过参考并入本申请。如果这些表面活性剂在家用和个人护理制品中普遍使用, 那么这是一个显著的缺陷。

通常将离子液体理解为只由离子组成的液体。离子液体在低温往往为液体而不是盐熔融物, 且通常在低温例如 $< 100^{\circ}\text{C}$ 具有低粘度。离子液体作为溶剂、催化剂和表面活性剂是非常有用的。例如, 美国专利申请公开 2006/166856 披露了离子液体在芳香组合物中作为定香剂(fixative)的用途, 将其全部内容通过参考并入本申请。

离子液体, 例如含咪唑鎓阳离子的离子液体, 作为抗微生物剂也是有效的。Pernak 等人报道了空气和水稳定的由 1,3-二取代的咪唑鎓阳离子组成的离子液体, 其具有抗细菌和真菌活性。不同咪唑鎓阳离子的活性受所用

的烷氧甲基取代基的链长影响。较短的取代基导致对球菌、杆菌(rods)和真菌缺少活性；所测试的离子液体中，1-甲基-3-辛氧基甲基咪唑鎓四氟硼酸盐是最有效的。*Ionic liquids with alkoxymethyl substituent - synthesis and properties* Pernak, Juliusz; Stopa, Janina; Pernak, Agnieszka M. Abstracts of Papers, 226th ACS National Meeting, New York, NY, United States, September 7-11, 2003 (2003), American Chemical Society, Washington, D. C.

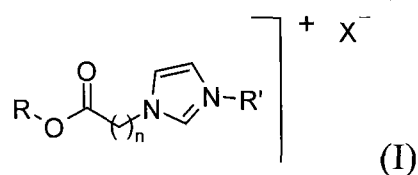
前述的美国专利申请公开 2006/166856 也在其中提到一些离子液体也可以赋予芳香组合物抗微生物活性。然而，虽然美国专利申请公开 2006/166856 的芳香组合物一般性地披露于多种家用和个人护理应用中，但是没有含阴离子表面活性剂的例子，没有示例的制剂的潜在抗微生物活性的相关数据并且没有提及非离子或阴离子表面活性剂对抗微生物活性的潜在影响。

已发现，与季铵盐不同，某些含咪唑鎓阳离子的离子液体在非离子和阴离子表面活性剂的存在下对革兰氏阳性菌(gram positive bacteria)、革兰氏阴性菌(gram negative bacteria)且尤其是真菌保持高抗微生物活性。此外，与季铵盐不同，离子液体容易用阴离子表面活性剂配制，且不受阴离子物质和季铵盐之间的相同络合作用所损害。

含这些离子液体和非离子或阴离子表面活性剂的抗微生物组合物可在许多应用如家用和个人护理应用中用作防腐剂(preservative)，并且是本发明的基础。由于迫切需要在抗微生物活性与人类和动物毒性之间做出权衡，所以特别感兴趣的是这些组合物在个人护理应用中的用途。

发明描述

本发明提供包括非离子或阴离子表面活性剂和离子液体的抗微生物组合物，所述离子液体包括式(I)的化合物：



其中

R 是 C₁₋₁₈ 烷基或 C₃₋₁₈ 烯基，例如 C₈₋₁₈ 烷基，例如 C₁₂ 烷基；

R' 是 C₁₋₁₈ 烷基或 C₂₋₁₈ 烯基，例如 C₁₋₄ 烷基，例如甲基；

n 是 1、2、3、4、5 或 6，例如 n 是 1；

X⁻ 是阴离子；

该抗微生物组合物对革兰氏阳性菌、革兰氏阴性菌、酵母(yeast)、霉菌(mold)或真菌有效。

本发明也提供通过加入包括式(I)的化合物的离子液体，来保存含非离子或阴离子表面活性剂的个人护理制品的方法。

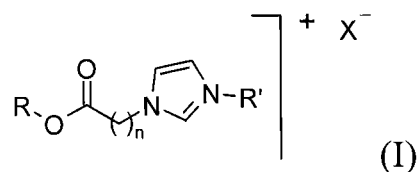
本发明也提供通过加入包括非离子或阴离子表面活性剂和离子液体的组合物，来保存个人护理制品的方法，所述离子液体包括式(I)的化合物。

本发明提供包括非离子或阴离子表面活性剂和离子液体的个人护理制品，所述离子液体包括式(I)化合物。

因此，本发明的典型实施方式包括：

如上所述的抗微生物组合物，其包含阴离子表面活性剂；

通过加入离子液体保存含非离子或阴离子表面活性剂的个人护理制品的方法，所述离子液体包括下式(I)化合物



其中

R 是 C₁₋₁₈ 烷基或 C₃₋₁₈ 烯基；

R' 是 C₁₋₁₈ 烷基或 C₂₋₁₈ 烯基；

n 是 1、2、3、4、5 或 6；

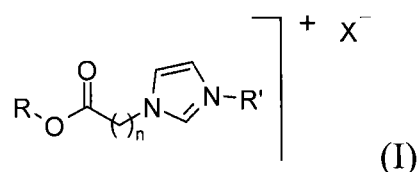
X⁻ 是阴离子；

所述方法，其中 R 是 C₈₋₁₈ 烷基，R' 是 C₁₋₄ 烷基，和 n 是 1；

所述方法，其中 R 是十二烷基，R' 是甲基，和 n 是 1；

所述方法，其中个人护理制品含阴离子表面活性剂；

通过加入包括非离子或阴离子表面活性剂和离子液体的组合物，来保存个人护理制品的方法，所述离子液体包括式(I)的化合物：



其中

R 是 C₁₋₁₈ 烷基或 C₃₋₁₈ 烯基;

R' 是 C₁₋₁₈ 烷基或 C₂₋₁₈ 烯基;

n 是 1、2、3、4、5 或 6;

X⁻ 是阴离子;

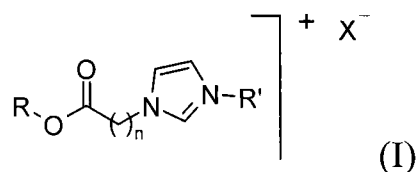
所述方法, 其中 R 是 C₈₋₁₈ 烷基, R' 是 C₁₋₄ 烷基, 和 n 是 1;

所述方法, 其中 R 是十二烷基, R' 是甲基, 和 n 是 1;

所述方法, 其中所述包括非离子或阴离子表面活性剂和离子液体的组合物含有阴离子表面活性剂, 所述离子液体包括式(I)化合物;

所述用于保存个人护理制品的方法, 其中所述包括非离子或阴离子表面活性剂和离子液体的组合物包括至少一种阴离子表面活性剂, 所述离子液体包括式 I 的化合物;

包括非离子或阴离子表面活性剂和离子液体的个人护理制品, 所述离子液体包括式(I)的化合物,



其中

R 是 C₁₋₁₈ 烷基或 C₃₋₁₈ 烯基;

R' 是 C₁₋₁₈ 烷基或 C₂₋₁₈ 烯基;

n 是 1、2、3、4、5 或 6;

X⁻ 是阴离子;

所述制品, 其中 R 是 C₈₋₁₈ 烷基, R' 是 C₁₋₄ 烷基, 和 n 是 1;

所述制品, 其中 R 是十二烷基, R' 是甲基, 和 n 是 1;

所述制品, 其包括占制品总重量的 0.01 至 15 重量%的式(I)化合物;

所述个人护理制品, 其包括阴离子表面活性剂。

可以存在不止一种式(I)化合物, 也可以存在用于个人护理应用中的其它抗微生物剂。可以存在不止一种阴离子或非离子表面活性剂, 也可以使用阴离子和非离子表面活性剂的混合物。

在本发明的具体实施方式中, 存在至少一种阴离子表面活性剂。

可以根据应用存在其它物质, 包含阳离子表面活性剂。

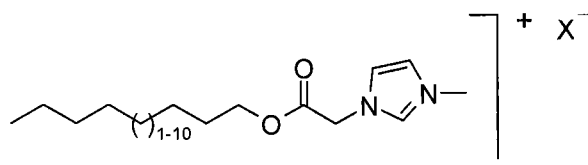
C₁₋₁₈ 烷基的例子包括直链或支化的烷基基团, 例如甲基、乙基、正丙

基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基或叔戊基、己基、庚基、辛基、异辛基、壬基、癸基、十一烷基、十二烷基、十四烷基、十五烷基、十六烷基、十七烷基或十八烷基等。

C₂₋₁₈烯基或C₃₋₁₈烯基的例子包括直链或支化的含一个或多个碳-碳双键的烯基基团，例如乙烯基、正丙烯基、正丁烯基、仲丁烯基、正己烯基、正辛烯基、正己二烯基、正辛二烯基、2-乙基己烯基、正壬烯基、正癸烯基、正十一碳烯基、正十二碳烯基、正十三碳烯基、正十四碳烯基、正十六碳烯基、正十八碳烯基、正十二碳二烯基、正十四碳二烯基、正十六碳二烯基、正十六碳三烯基、正十八碳二烯基或正十八碳三烯基等。

R 或 R'通常是直链烷基。例如，R 是 8 至 18 个碳原子的直链烷基，R' 是甲基、乙基、丙基或丁基。

已知式(I)中的烷基链即 R 和 R' 的长度影响离子液体的抗微生物活性，尤其是抗真菌活性。式(I)化合物(其中 R' 是甲基，n 是 1，R 是 C₈₋₁₈ 烷基，例如 R 是十二烷基)在本发明中是相当有效的，例如：



阴离子 X⁻可以是任意的常规阴离子，例如，卤素离子、硫酸根、硫酸氢根、烷基硫酸根、芳基硫酸根、全氟烷基和芳基硫酸根、磺酸根、烷基磺酸根、芳基磺酸根、全氟代烷基和芳基磺酸根、磷酸根、卤代磷酸根、烷基磷酸根、硝酸根、高氯酸根、四氯铝酸根(tetrachloroaluminate)、四氟硼酸根(tetrafluoroborate)、烷基硼酸根离子、糖精酸根(saccharinate)、烷基羧酸根或双(全氟烷基磺酰基)阴离子(bis(perfluoroalkylsulfonyl)anions)。

例如，阴离子是不含卤素的阴离子，例如硫酸根、硫酸氢根、烷基硫酸根、芳基硫酸根、磺酸根、烷基磺酸根、芳基磺酸根、磷酸根、烷基磷酸根、硝酸根、烷基硼酸根、糖精酸根或烷基羧酸根。

例如，阴离子是烷基或芳基硫酸根，例如甲苯磺酸根、甲磺酸根或辛基硫酸根。

本发明的咪唑鎓盐通过已知方法制备。例如使卤代羧酸酯如 2-卤代乙酸烷基酯(例如溴代乙酸辛酯)与 1-烷基咪唑如甲基咪唑反应，生成 1,3-二取代的咪唑鎓卤化物盐。或者，可以使用卤代酸代替卤代羧酸酯，然后酯化。

如果需要, 可以用已知方法完成酯交换反应或改变抗衡离子。

关于本发明制备方法的更多细节可以在相应的实施例中找到。

根据本发明使用的咪唑鎓离子液体例如对致病的革兰氏阳性菌、革兰氏阴性菌、酵母和霉菌呈现显著的抗微生物作用。它们对真菌有效, 并且, 最重要的是, 甚至当存在非离子或阴离子表面活性剂时, 它们仍保持对真菌的有效性。已知典型的抗微生物季铵化合物与阴离子表面活性剂不相容并将会失去活性。

因此它们适于作为个人护理制品中的抗微生物活性物质和防腐剂, 所述个人护理制品包括化妆品和家用产品, 例如香波、浴用添加剂(bath additives)、皮肤和毛发护理制品、液体和固体皂、洗剂(lotion)、霜(creams)、除臭剂和其它水或醇溶液。在阴离子表面活性剂存在下它们的活性是突出的。

非离子和阴离子表面活性剂是本领域公知的。

许多种阴离子表面活性剂潜在地可用于本申请中。在美国专利 3,929,678 中披露了合适的阴离子表面活性剂的几个例子, 将其通过参考并入本申请。

阴离子表面活性剂的例子包括选自以下的那些: 烷基和烷基醚硫酸盐、硫酸盐化的单酸甘油酯、磺化烯烃、烷基芳基磺酸盐、伯或仲链烷磺酸盐、琥珀酸烷基酯磺酸盐、酰基牛磺酸盐、酰基羟乙磺酸盐、烷基甘油醚磺酸盐、磺化甲基酯、磺化脂肪酸、烷基磷酸盐(alkyl phosphate)、酰基谷氨酸盐、酰基肌氨酸盐、烷基磺基乙酸盐、酰化缩氨酸、烷基醚羧酸盐(alkyl ether carboxylate)、酰基乳酰乳酸盐(acyl lactylate)、阴离子氟代表面活性剂及其混合物。阴离子表面活性剂的混合物可以有效地用于本发明中。

烷基和烷基醚硫酸盐分别具有式 R_1-O-SO_3-M 和 $R_1-(C_2H_4-O)_x-O-SO_3-M$, 其中 R_1 是饱和或不饱和的, 支化或未支化的约 8 至约 24 个碳原子的烷基, x 是 1 至 10, M 是水溶性阳离子如铵、钠、钾、镁、三乙醇胺、二乙醇胺和单乙醇胺。烷基硫酸盐通常通过使用三氧化硫或其它已知的硫酸盐化技术对一元醇(具有约 8 至约 24 个碳原子)进行硫酸盐化而制备。烷基醚硫酸盐通常如下制备: 首先制备环氧乙烷和一元醇(具有约 8 至约 24 个碳原子)的缩合产物, 然后将所得缩合产物硫酸盐化。这些醇可以衍生自脂肪, 例如椰子油或牛油, 或者可以是合成的。烷基硫酸盐

的普通例子包括月桂基或肉豆蔻基硫酸的钠盐、铵盐、钾盐、镁盐或三乙醇胺(TEA)盐。烷基醚硫酸盐的普通例子包括月桂基聚氧乙烯(3)醚硫酸的铵盐、钠盐、镁盐或 TEA 盐。

另一合适种类的阴离子表面活性剂是式 $R_1\text{-CO-O-CH}_2\text{-C(OH)H-CH}_2\text{-O-SO}_3\text{-M}$ 的硫酸盐化单酸甘油酯, 其中 R_1 是饱和或不饱和的, 支化或未支化的约 8 至约 24 个碳原子的烷基基团, M 是水溶性阳离子如铵、钠、钾、镁、三乙醇胺、二乙醇胺和单乙醇胺。这些通常通过使甘油与脂肪酸(具有约 8 至约 24 个碳原子)反应形成单酸甘油酯并随后用三氧化硫将该单酸甘油酯硫酸盐化制备。硫酸盐化单酸甘油酯的例子是椰油酸单酸甘油酯硫酸钠。

其它合适的阴离子表面活性剂包括 $R_1\text{SO}_3\text{-M}$ 形式的烯烃磺酸盐, 其中 R_1 是具有约 12 至约 24 个碳原子的单烯烃, M 是水溶性阳离子例如铵、钠、钾、镁、三乙醇胺、二乙醇胺和单乙醇胺。这些化合物可以如下制备: 首先用未络合的三氧化硫将 α -烯烃磺化, 然后在一定条件下将酸性反应混合物中和, 从而将反应中形成的所有磺内酯(sultones)水解, 得到相应的羟基链烷磺酸盐。磺酸盐化烯烃的例子是 C_{14}/C_{16} α -烯烃磺酸钠。

其它合适的阴离子表面活性剂是式 $R_1\text{-C}_6\text{H}_4\text{-SO}_3\text{-M}$ 的直链烷基苯磺酸盐, 其中 R_1 是饱和或不饱和的, 支化或未支化的约 8 至约 24 个碳原子的烷基基团, M 是水溶性阳离子例如铵、钠、钾、镁、三乙醇胺、二乙醇胺和单乙醇胺。这些通过用三氧化硫将直链烷基苯磺化而形成。这种阴离子表面活性剂的例子是十二烷基苯磺酸钠。

还有其它的阴离子表面活性剂包括式 $R_1\text{-SO}_3\text{-M}$ 的伯或仲链烷磺酸盐, 其中 R_1 是饱和或不饱和的, 支化或未支化的约 8 至约 24 个碳原子的烷基链, M 是水溶性阳离子例如铵、钠、钾、镁、三乙醇胺、二乙醇胺和单乙醇胺。这些通常通过用二氧化硫在氯和紫外光存在下或者另一已知磺化方法将链烷烃磺化形成。磺化在烷基链的仲或伯位均可发生。可用于本发明的链烷磺酸盐的例子是 $C_{13}\text{-C}_{17}$ 链烷烃磺酸的碱金属盐或铵盐。

还有其它合适的阴离子表面活性剂是磺基琥珀酸烷基酯盐, 其包括 N-十八烷基磺基琥珀酰胺酸二钠; 月桂基磺基琥珀酸二铵(diammonium lauryl sulfosuccinate); N-(1,2-二羧乙基)-N-十八烷基磺基琥珀酸四钠; 磺基琥珀酸二戊基酯钠(磺基琥珀酸钠的二戊基酯, diamyl ester of sodium sulfosuccinic

acid); 磺基琥珀酸二己基酯钠(磺基琥珀酸钠的二己基酯, diamyl ester of sodium sulfosuccinic acid); 和磺基琥珀酸二辛基酯钠。

也可以使用基于牛磺酸的牛磺酸盐, 牛磺酸也称为 2-氨基乙烷磺酸。牛磺酸盐的例子包括 N-烷基牛磺酸盐, 例如根据美国专利 2,658,072 的教导通过使十二烷胺与羟乙磺酸钠反应制备的牛磺酸盐, 将该专利的全部内容通过参考并入本申请。其它基于牛磺酸的例子包括 N-甲基牛磺酸与脂肪酸(具有约 8 至约 24 个碳原子)反应形成的酰基牛磺酸。

另一类合适的阴离子表面活性剂是酰基羟乙磺酸盐。酰基羟乙磺酸盐典型地具有式 $R_1\text{-CO-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{SO}_3\text{-M}$, 其中 R_1 是饱和或不饱和的, 支化或未支化的具有约 10 至约 30 个碳原子的烷基基团, M 是阳离子。这些通常通过使脂肪酸(具有约 8 至约 30 个碳原子)与羟乙磺酸的碱金属盐反应形成。这些酰基羟乙磺酸盐的非限定性例子包括椰油酰基羟乙磺酸铵、椰油酰基羟乙磺酸钠、月桂酰基羟乙磺酸钠及其混合物。

还有其它合适的阴离子表面活性剂是式 $R_1\text{-OCH}_2\text{-C(OH)H-CH}_2\text{-SO}_3\text{-M}$ 的烷基甘油醚磺酸盐, 其中 R_1 是饱和或不饱和的, 支化或未支化的约 8 至约 24 个碳原子的烷基基团, M 是水溶性阳离子例如铵、钠、钾、镁、三乙醇胺、二乙醇胺和单乙醇胺。这些可以通过表氯醇和亚硫酸氢钠与脂肪醇(具有约 8 至约 24 个碳原子)的反应或其它已知方法形成。一个例子是椰油基甘油醚磺酸钠(sodium cocoglyceryl ether sulfonate)。

其它合适的阴离子表面活性剂包括 $R_1\text{-CH(SO}_3\text{)-COOH}$ 形式的磺化脂肪酸和 $R_1\text{-CH(SO}_3\text{)-CO-O-CH}_3$ 形式的磺化甲基酯, 其中 R_1 是饱和或不饱和的, 支化或未支化的约 8 至约 24 个碳原子的烷基基团。这些可以通过用三氧化硫磺化脂肪酸或烷基甲酯(具有约 8 至约 24 个碳原子)或通过另一已知磺化技术形成。例子包括 α 磺化的椰子油脂肪酸和月桂基甲基酯。

可用作表面活性剂的其它阴离子物质包括对应于式 $R_1\text{-(OCH}_2\text{CH}_2\text{)}_x\text{-OCH}_2\text{-CO}_2\text{-M}$ 的烷基醚羧酸盐, 其中 R_1 是饱和或不饱和的, 支化或未支化的约 8 至约 24 个碳原子的烷基或烯基基团, x 是 1 至 10, M 是水溶性阳离子。其非限定性例子包括月桂基聚氧乙烯醚羧酸钠。

其它可用作表面活性剂的阴离子物质包括对应于式 $R_1\text{-CO-[O-CH(CH}_3\text{)-CO]}_x\text{-CO}_2\text{-M}$ 的酰基乳酰乳酸盐, 其中 R_1 是饱和或不饱和的, 支化或未支化的约 8 至约 24 个碳原子的烷基或烯基基团, x 是 3, M

是水溶性阳离子，其非限定性例子包括椰油酰乳酰乳酸钠(sodium cocoyl lactylate)。

其它可用作表面活性剂的阴离子物质包括羧酸盐，其非限定性例子包括月桂酰基羧酸钠、椰油酰基羧酸钠和月桂酰基羧酸铵。也可以使用阴离子氟代表表面活性剂。

其它阴离子物质包括对应于式 $R_1\text{-CO-N(COOH)-CH}_2\text{CH}_2\text{-CO}_2\text{-M}$ 的酰基谷氨酸盐，其中 R_1 是饱和或不饱和的，支化或未支化的约 8 至约 24 个碳原子的烷基或烯基基团，M 是水溶性阳离子。其非限定性例子包括月桂酰谷氨酸钠和椰油酰基谷氨酸钠(sodium cocoyl glutamate)。

其它阴离子物质包括对应于式 $R_1\text{-CON(CH}_3\text{)-CH}_2\text{CH}_2\text{-CO}_2\text{-M}$ 的烷酰基肌氨酸盐，其中 R_1 是饱和或不饱和的，支化或未支化的约 10 至约 20 个碳原子的烷基或烯基基团，M 是水溶性阳离子。其非限定性例子包括月桂酰基肌氨酸钠、椰油酰基肌氨酸钠和月桂酰基肌氨酸铵。

可以在阴离子表面活性剂上使用任意的抗衡阳离子，M。抗衡阳离子通常选自钠、钾、铵、单乙醇胺、二乙醇胺和三乙醇胺。

典型的非离子表面活性剂是环氧乙烷与各种与之反应的、含活性氢的具有长疏水链(例如约 12-20 个碳原子的脂族链)的化合物的缩合产物，该缩合产物(“乙氧基化物(ethoxamer)”)含有亲水的聚氧乙烯部分，例如聚(环氧乙烷)与脂肪酸、脂肪醇、脂肪酰胺、多元醇(例如单硬脂酸失水山梨醇酯)和聚环氧丙烷的缩合产物。聚羧体(Polyoxamers)是例如聚氧乙烯和聚氧丙烯的嵌段共聚物，其平均分子量为约 3000 至 5000，优选的平均分子量为约 3500 至 4000，且在嵌段共聚物中含约 10-80 重量%的亲水聚氧乙烯基团。

作为两性表面活性剂，可以使用 $C_8\text{-C}_{18}$ -甜菜碱、 $C_8\text{-C}_{18}$ -磺基甜菜碱、 $C_8\text{-C}_{24}$ -烷基酰氨基- $C_1\text{-C}_4$ -亚烷基甜菜碱、咪唑啉羧酸盐、烷基两性羧基碳酸(alkylamphocarboxycarbonic acid)、烷基两性碳酸(alkylamphocarbonic acid)(例如 N-月桂酰胺基乙基-N-羟基乙基氨基乙酸钠(lauroamphoglycinate))和 N-烷基- β -氨基丙酸盐或 N-烷基- β -亚氨基二丙酸盐。尤其是 $C_{10}\text{-C}_{20}$ -烷基酰氨基 $C_1\text{-C}_4$ -亚烷基甜菜碱和椰油脂肪酰胺丙基甜菜碱(coco fatty acid amide propylbetaine)。

非离子表面活性剂的例子包括美国专利 2,658,072、2,438,091 和 2,528,378 的两性离子和两性表面活性剂，将其通过参考并入本申请。

本发明也相应地涉及个人护理制品，该个人护理制品包括至少一种式(I)化合物、阴离子或非离子表面活性剂和化妆品容许的载体或助剂。

本发明离子液体和阴离子或非离子表面活性剂的量将根据个人护理制品的形式改变并且可以构成所述制品的大部分。典型地，本发明个人护理制品包括约 0.01 至约 30 重量%，例如约 0.1 至约 20 重量%，例如约 0.1 至约 15 重量%的本发明的离子液体和阴离子或非离子表面活性剂和化妆品容许助剂的混合物，基于组合物的总重量。

本发明的抗微生物剂可用作很多种化妆品制品的成分。可考虑，例如，尤其是下列制品，如护肤制品、沐浴制品、化妆用个人护理制品、护足制品；防晒制品、皮肤晒黑制品、去色素制品、驱虫剂、除臭剂、止汗剂、清洁和护理脏污皮肤的制品、化学品形式的毛发脱除制品(脱毛)、剃须制品、芳香制品或化妆用毛发处理制品。

本发明的化妆品制剂(为清楚起见，“化妆品制剂”、“个人护理制品”和“化妆品制品”在整个说明书中可互换使用)可用于各种领域，例如：护肤制品，例如片剂形式或液体皂、合成洗涤剂或洗涤糊剂(washing pastes)形式的皮肤洗涤和清洁制品，沐浴制品，例如液体(泡沫浴、乳、淋浴制品)或固体沐浴制品，例如浴块(bath cubes)和浴盐；护肤制品，例如护肤乳液(skin emulsion)、多重乳液或护肤油(skin oil)；化妆用个人护理制品，例如以日霜或粉霜(powder cream)、扑面粉(散粉或粉饼)、胭脂或乳膏化妆品形式的面部化妆品，眼部护理制品，例如眼影制品、睫毛膏、眼线膏、眼霜或定眼乳膏(eye-fix cream)；唇部护理制品，例如唇膏、亮唇膏(lip gloss)、唇线笔(lip contour pencils)，指甲护理制品，例如指甲油、指甲油去除剂、指甲硬化剂或角质层去除剂；私人卫生制品(intimate hygiene preparation)，例如私人洗液(intimate washing lotions)或私人喷雾剂(intimate sprays)；足部护理制品，例如足浴制品(foot baths)、足粉、足霜或足用香脂(foot balsams)、特殊除臭剂和止汗剂或老茧去除制剂；防晒制品(light-protective preparations)，例如防晒乳、防晒露、防晒膏或防晒油、防晒霜(sunblock)或热带粉(tropical)、预晒黑制品或晒后制品；皮肤晒黑制品，例如自晒黑霜；去色素制品(depigmenting preparations)，例如漂白皮肤用的制品或皮肤光亮制品(skin-lightening preparations)；驱虫剂，例如驱虫油、洗剂、喷雾剂或棒；除臭剂，例如除臭喷雾剂、泵送喷雾剂、除臭凝胶、棒或走珠；止汗剂，例

如止汗剂棒、乳膏或走珠；用于清洁和护理玷污皮肤的制品，例如合成洗涤剂(固体或液体)、剥离或擦洗制品或剥离罩(peeling mask)；化学品形式的脱毛制品(脱毛)，例如脱毛粉、液体脱毛制品、乳膏或糊剂形式的脱毛制品、凝胶形式或气溶胶泡沫形式的脱毛制品；剃须用制品，例如剃须皂，发泡剃须乳膏，非发泡剃须乳膏、泡沫和凝胶，用于干剃须的剃须前制品，剃须后用品或剃须后洗剂(aftershave lotion)；芳香制品(fragrance preparations)，例如香料(科隆香水(eau de Cologne)、化妆香水(eau de toilette)、香味香水(eau de parfum)、化妆香味(parfum de toilette)、香料)、芳香油或香料乳膏；牙齿护理，假牙护理和口腔护理制品，例如牙膏，凝胶牙膏，牙粉，漱口水浓缩物(mouthwash concentrates)，防牙斑漱口水，假牙清洁剂或假牙固定剂(denture fixatives)；化妆用毛发处理制品，例如香波(shampoos)形式的毛发洗涤制品和调理剂，护发制品，例如预处理制品、生发油(hair tonics)、造型乳膏(styling cream)和定型胶(styling gels)、润发脂(pomade)、发用漂洗剂、处理包(treatment pack)、深入型毛发处理剂，毛发结构化制品(hair-structuring preparations)，例如用于形成永久波浪的烫发制品(热烫、温烫、冷烫)、直发制品、液体毛发定型制品、摩丝(hair foam)、毛发喷雾剂，漂发制品，例如过氧化氢溶液、增亮香波(lightening shampoos)、漂白乳膏、漂白粉末、漂白糊剂或油，暂时、半永久或永久染发剂，包含自氧化染料、或天然毛发染料如指甲花染料或甘菊的制品。

取决于个人护理制品的形式，个人护理制品除了包括式(I)化合物的离子液体和阴离子或非离子表面活性剂之外，还包括其它成分，例如多价螯合剂(sequestering agent)、色料(colorings)、芳香油、增稠或固化剂(稠度调节剂)、润肤剂、紫外线吸收剂、护肤剂、抗氧化剂、螯合剂、改进机械性能的添加剂(例如二羧酸，和/或脂肪酸的铝盐、锌盐、钙盐或镁盐)、稳定剂和另外的防腐剂。

这种制剂和加入到其中的物质的例子是本领域公知的，例如可以在美国专利申请公开 20030186834 中找到，将该申请的全部内容通过参考并入本申请。

例如，香波具有下列组成：0.01 至 5 重量%的式(I)化合物、12.0 重量%的月桂基聚氧乙烯(2)醚硫酸钠、4.0 重量%的椰油酰氨基丙基甜菜碱(cocamidopropyl betaine)、3.0 重量%的 NaCl 和加至 100%的水。

5,306,514; 5,306,516 和 5,306,515 中(将所有这些专利通过参考并入本申请)所述的那些固体多元醇聚酯(polyol polyesters)的共混物, 以及乙酰甘油酯、烷基酯、烯基酯、羊毛脂及其衍生物、奶甘油三酯(milk tri-glyceride)、蜡酯、蜂蜡衍生物、固醇、磷脂(phospholipids)及其混合物。

在 1991 年 4 月 30 日公告的 Ciotti 等人的美国专利 5,011,681 中描述了可用于本发明的硅氧烷的非限定性例子, 将其通过参考并入本申请。

天然存在的油的非限定性例子包括蓖麻油、豆油、衍生化豆油例如马来化豆油(maleated soy bean oil)、红花油、棉籽油(cotton seed oil)、玉米油、核桃油、花生油、橄榄油、鳕鱼肝油、杏仁油、鳄梨油、棕榈油和芝麻油, 植物油和植物油衍生物; 椰子油和衍生化椰子油(derivatized coconut oil)、棉籽油和衍生化棉籽油(derivatized cottonseed oil)、霍霍巴油、可可油等。

可以使用乙酰甘油酯, 例子是乙酰化单酸甘油酯。

当将亲脂性皮肤保湿剂用作本发明抗微生物组合物中的温和性增强剂时, 也可以包括稳定剂。稳定剂用于在液体组合物中形成使结晶稳定的网络, 防止亲脂性皮肤保湿剂小滴在产品中凝聚和相分离。所述网络显示出在剪切后的粘性经时恢复(例如, 触变性)。

用于本发明的稳定剂不是表面活性剂。所述稳定剂提供改进的架构(shelf)和应力稳定性。典型的含羟基的稳定剂包括 12-羟基硬脂酸、9,10-二羟基硬脂酸、三(9,10-二羟基硬脂酸)甘油酯和三(12-羟基硬脂酸)甘油酯(氢化蓖麻油主要是三(12-羟基硬脂酸)甘油酯)。

或者, 本发明抗微生物组合物中使用的稳定剂可以包括例如聚合物增稠剂、C₁₀-C₂₂ 乙二醇脂肪酸酯(C₁₀-C₂₂ ethylene glycol fatty acid ester)、分散的无定形硅石、分散的蒙脱石粘土例如膨润土和锂蒙脱石、脂肪酸或脂肪醇。

本发明的抗微生物组合物可以包括宽范围的任选的成分。1995 年第六版的 CTFA 国际化妆品成分字典(CTFA International Cosmetic Ingredient Dictionary, Sixth Edition, 1995)描述了很多种通常用于化妆品和个人护理工业中的物质, 这些物质适用于本发明组合物中, 将该字典的全部内容通过参考并入本申请。在该参考文献的第 537 页描述了各成分的功能种类的非限定性例子。

这些功能种类的例子包括: 研磨剂、抗痤疮剂(anti-acne agent)、防结块

剂、抗氧化剂、粘合剂、生物添加剂(biological additive)、填充剂、螯合剂、化学添加剂、着色剂(colorant)、化妆品收敛剂、化妆品抗微生物剂、变性剂、药物收敛剂、乳化剂、外用镇痛药、成膜剂、芳香组合物、湿润剂、遮光剂(opacifying agent)、增塑剂、防腐剂、推进剂、还原剂、皮肤漂白剂(skin bleaching agent)、皮肤调理剂(润肤剂、湿润剂, 混合型和吸留性的)、护肤剂、溶剂、泡沫促进剂、水溶助剂(hydrotrope)、增溶剂、悬浮剂(非表面活性剂)、防晒剂、紫外线吸收剂和增粘剂(水性和非水性的)。本领域普通技术人员公知的, 可用于本发明的其它功能种类的物质的例子包括增溶剂、多价螯合剂和角质软化剂等。

本发明个人护理制品可以以很多种表现形式存在, 例如油包水或水包油乳液、醇或含醇制剂、离子或非离子两性类脂的囊分散体(vesicular dispersion)、凝胶、固体棒(solid stick)、乳膏、乳或洗剂、粉末、漆(lacquer)、片剂(tablet)或化妆品(make-up)、棒(stick)、喷雾剂或气溶胶、泡沫、或糊, 和各种微乳液。

作为油包水(W/O)或水包油(O/W)乳液, 化妆品容许的助剂通常含 5 至 50%的油相、5 至 20%的乳化剂和 30 至 90%水。所述油相可以包括任意适用于化妆品制剂的油, 例如一种或多种烃油、蜡、天然油、硅油、脂肪酸酯或含一个和多个羟基的小链或脂肪醇(small chain or fatty alcohol), 例如, 乙醇、异丙醇、丙二醇、己二醇、甘油和山梨醇。

所述水相含有例如以下成分, 如醇、二元醇或多元醇或它们的醚以及一种或多种增稠剂, 所述增稠剂选自例如二氧化硅(silicium dioxide)、硅酸铝、多糖或其衍生物(例如透明质酸、黄原胶、羟丙基甲基纤维素)、聚丙烯酸酯。

本发明组合物也可以包括各种增稠剂, 例如交联的丙烯酸酯、非离子聚丙烯酰胺、黄原胶、瓜耳胶(guar gum)、吉兰糖胶(gellan gum)等; 聚烷基硅氧烷、聚芳基硅氧烷和氨基硅氧烷(aminosilicones)。

合适的增稠的硅化合物的具体例子包括聚二甲基硅氧烷、聚苯基硅氧烷(phenylsilicone)、聚二乙基硅氧烷和聚甲基苯基硅氧烷。在欧洲专利申请 EP 95,238 和美国专利 4,185,017(将该专利通过参考并入本申请)中描述了一些合适的硅化合物。本发明组合物也可以包括硅氧烷聚合物物质, 其对毛发同时提供发型保持和调理益处。在美国专利 4,902,499 中描述了该物质,

将其通过参考并入本申请。

实施例

实施例 1. 制备 2-溴乙酸辛酯

一边搅拌一边将细磨的碳酸钾(41.1g)加入到冰浴冷却的辛醇(36.9g)的二噁烷溶液中，然后历经大约 15 分钟加入 2-溴乙酰溴(40.0g)。将所得混合物搅拌过夜，过滤并在真空下去除二噁烷。将残留物吸收在二氯甲烷中，用 10%HCl、水、碳酸氢钠洗涤，并且经硫酸镁干燥。在去除溶剂后，得到产物，为浅黄色油。

实施例 2. 制备 1-甲基-3-(2-氧代-2-辛氧基乙基)-1H-咪唑鎓溴化物

一边搅拌一边将 20ml 乙醚中的甲基咪唑(18.1g)滴加至 2-溴乙酸辛酯(55.7g)和乙醚(200ml)的混合物中，并在冰浴中冷却至 0°C。将所得混合物搅拌过夜，得到两相混合物。滗析出顶部醚层，并将所得产物在 100ml 新鲜乙醚中搅拌 10 分钟。再次滗析出醚层。以此方式将产物洗涤 5 次，在真空干燥后得到产物，为白色蜡状固体。

根据实施例 1 和 2 的方法从相应的醇制备下列实施例化合物。

<u>实施例</u>	<u>酯</u>	<u>所用的醇</u>	<u>%收率</u>
3	丁酯	1-丁醇	87%
4	十二烷基酯	1-十二醇	81%
5	己二烯酯	1-己二烯醇	87%
6	十八烷基酯	1-十八醇	65%

实施例 7. 根据 EN1040 的杀微生物活性

使细胞计数为约 10^7 cfu/ml 的细菌悬浮液与适当浓度的特定物质接触，并在连续搅拌下在室温培育 5 分钟和 30 分钟之后测定剩余细胞计数。

将金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)作为革兰氏阳性(gram+)生物体测试，将大肠杆菌(*Escherichia coli*)作为革兰氏阴性生物体进行测试。将结果以与水中的生长对照相比的对数下降(log reduction)给出。

样品 (1000 ppm)	金黄色葡萄球菌		大肠杆菌	
	5 分钟	30 分钟	5 分钟	30 分钟
实施例 3 的丁酯	<1	<1	<1	<1
实施例 2 的辛酯	3.2	3.7	<1	1.2
实施例 4 的十二酯	> 5	> 5	> 5	> 5

实施例 8. 在类似于防腐攻击试验(preservative challenge test)条件下的杀微生物活性

使用实施例 7 的测试方法, 接种物(inoculum)浓度为 10^5 cfu/ml, 培育时间为 48 小时和 72 小时; 给出的数字为对数下降。

样品	浓度	绿脓杆菌 (<i>P.aeruginosa</i>)		大肠杆菌		金黄色葡萄球菌		白念珠菌 (<i>C. albicans</i>)		黑曲霉(<i>A. niger</i>)	
		ATCC 15442		ATCC 10536		ATCC 6538		ATCC 10231		ATCC 16404	
		48 小时	72 小时	48 小时	72 小时	48 小时	72 小时	48 小时	72 小时	48 小时	72 小时
实施例 3	0.5%	>3	>3	>3	>3	>3	>3	1.4	1.7	<1	<1
实施例 2	0.5%	>3	>3	>3	>3	>3	>3	>3	>3	1.8	2.3
实施例 4	0.5%	>3	>3	>3	>3	>3	>3	>3	>3	1.8	2.3

实施例 9. 杀真菌活性

根据 EN12175 测试杀真菌活性。使孢子细胞计数为约 10^6 cfu/ml 的真菌孢子悬浮液与适当浓度的特定物质接触, 并在连续搅拌下在室温培育 30 分钟和 60 分钟之后测定剩余孢子细胞计数。作为重要的霉菌菌株, 试验了绳状青霉(*Penicillium funiculosum*)、黑曲霉(*Aspergillus niger*)和出芽短梗霉(*Aureobasidium pullulans*)。

将结果以在每段培育时间与水对照相比的对数下降给出。

样品		绳状青霉		黑曲霉		出芽短梗霉	
		30 分钟	1 小时	30 分钟	1 小时	30 分钟	1 小时
实施例 3 的丁酯 1 %	30 分钟	<1		<1		<1	
	1 小时		<1		<1		<1
实施例 2 的辛酯 1 %	30 分钟	<1		<1		> 4	
	1 小时		<1		2.0		> 4
实施例 4 的十二烷基酯 1 %	30 分钟	<1		2.1		> 4	
	1 小时		1.9		> 4		> 4

实施例 10: 防腐攻击测试

根据 EurPh 和 USP 条件对代表性的化妆品制剂进行了防腐攻击测试。制剂中的化合物浓度为 0.5%重量/重量。5 种不同菌株的接种物浓度为 $2.1-4.2 \times 10^5$ cfu/ml, 根据 EurPh.的培育时间为 2、7、14 和 28 天。用 2 种不同的乳液类型 w/o 和 o/w 研究防腐作用。

W/O 乳液:

部分 A	液体石蜡(Paraffin Liquidum)	7.50
	异十六烷	6.00
	聚氧乙烯(7)氢化蓖麻油	4.10
	棕榈酸异丙酯	2.00
	微晶蜡(Cera Microcristallina)	0.50
	羊毛脂醇	0.60
部分 B	水	加至 100
	硫酸镁	1.00
	甘油	3.20
部分 C	甲基咪唑𬰐溴化物酯	0.50

水加至 100 是指添加水至制剂的总份数达到 100。

空白	对数下降				
时间[天]	大肠杆菌	绿脓杆菌	金黄色葡萄球菌	白念珠菌	黑曲霉
2	0	0	1	0	0
7	0	0	≥4	0	0
14	0	0	6	0	0
28	0	0	6	0	0

实施例 2 的化

合物

0.5%

对数下降

时间[天]	大肠杆菌	绿脓杆菌	金黄色葡萄球菌	白念珠菌	黑曲霉
2	6	5	6	1	0
7	6	5	6	≥ 3	0
14	6	5	6	5	0
28	6	5	6	5	0

实施例4的化

合物

对数下降

0.5%

时间[天]	大肠杆菌	绿脓杆菌	金黄色葡萄球菌	白念珠菌	黑曲霉
2	6	5	6	2	0
7	6	5	6	3	1
14	6	5	6	3	2
28	6	5	6	5	2

O/W 乳液:

部分 A

硬脂基聚氧乙烯(2)醚	2.20
硬脂基聚氧乙烯(21)醚	1.00
硬脂基聚氧丙烯(15)醚	6.00
二辛基醚(Dicaprylyl Ether)	6.00

部分 B

水	加至 100
聚丙烯酸钠	0.20

部分 C

甲基咪唑鎓溴化物酯	0.50
-----------	------

水加至 100 是指添加水至制剂的总份数达到 100。

空白

对数下降

时间[天]	大肠杆菌	绿脓杆菌	金黄色葡萄球菌	白念珠菌	黑曲霉
2	0	0	1	0	0
7	0	0	2	0	0
14	0	0	3	0	0
28	0	0	≥4	0	0

实施例2的化

合物

对数下降

0.5%

时间[天]	大肠杆菌	绿脓杆菌	金黄色葡萄球菌	白念珠菌	黑曲霉
2	3	≥4	≥4	0	0
7	≥4	5	6	2	0
14	6	5	6	≥3	0
28	6	5	6	5	0

实施例4的化

合物

对数下降

0.5%

时间[天]	大肠杆菌	绿脓杆菌	金黄色葡萄球菌	白念珠菌	黑曲霉
2	1	≥4	4	0	0
7	1	5	6	0	0
14	2	5	6	0	0
28	≥4	5	6	0	0

用类似浓度的广泛使用的商业化的抗微生物剂氯化苯甲烃铵不能配制得到稳定的 w/o 或 o/w 乳液。

实施例 11-15

根据实施例 1 和 2 的方法用丁基咪唑代替甲基咪唑，2-氯乙酰氯代替 2-溴乙酰溴，和相应的醇作为起始原料制备下列实施例化合物。

实施例 11: 1-丁基-3-(2-氧代-2-辛氧基乙基)-1H-咪唑鎓氯化物

实施例 12: 1-丁基-3-(2-氧代-2-丁氧基乙基)-1H-咪唑鎓氯化物

实施例 13: 1-丁基-3-(2-氧代-2-十二烷氧基乙基)-1H-咪唑鎓氯化物

实施例 14: 1-丁基-3-(2-氧代-2-己二烯氧基乙基)-1H-咪唑鎓氯化物

实施例 15: 1-丁基-3-(2-氧代-2-十八烷氧基乙基)-1H-咪唑鎓氯化物

当根据实施例 7、8、9 和 10 的规程测试时，实施例 11-15 的化合物显示出良好的活性。