



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109561694 A

(43)申请公布日 2019.04.02

(21)申请号 201780050291.7

(22)申请日 2017.08.15

(30)优先权数据

1614087.3 2016.08.17 GB

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2019.02.15

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/GB2017/052399 2017.08.15

(87)PCT国际申请的公布数据

WO2018/033718 EN 2018.02.22

(71)申请人 拜奥特罗尔有限公司

地址 英国曼彻斯特

(72)发明人 H·埃文斯 C·普卢默 M·李

R·麦金纳尼 K·所罗门-登森

R·S·赫德

(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

代理人 封新琴

(51)Int.Cl.

A01P 1/00(2006.01)

A61L 2/16(2006.01)

A61L 2/18(2006.01)

A01N 33/12(2006.01)

A01N 47/44(2006.01)

A01N 37/44(2006.01)

A61K 8/02(2006.01)

A61K 31/14(2006.01)

权利要求书3页 说明书16页

(54)发明名称

抗微生物组合物

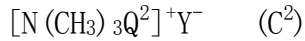
(57)摘要

本发明涉及一种抗微生物组合物,其包含:

(i)下式的化合物: $[N(CH_3)_3Q^2]^+Y^-(C^2)$,其中 Q^2 具有结构 $-(CH_2)_aNHC(O)(CH_2)_bCHCH_2$,其中 $a+b$ 是8至18的整数,条件是 a 和 b 各自独立地为1至9的整数,其中 Y^- 是卤化物阴离子、烷基硫酸根、磺酸根、糖精根或碳酸氢根,或式 (C^2) 化合物的混合物;(ii)至少一种抗微生物季铵化合物和氯己定或氯己定盐;和(i)极性溶剂。具体来说,本发明涉及可在皮肤上使用的抗微生物组合物。

1. 一种抗微生物组合物,其包含:

(i) 下式的化合物:



其中 Q^2 具有结构 $-(CH_2)_aNHC(O)(CH_2)_bCHCH_2$,其中 $a+b$ 是8至18的整数,条件是 a 和 b 各自独立地为1至9的整数,其中 Y^-

Y^- 是卤化物阴离子、烷基硫酸根、磺酸根、糖精根或碳酸氢根,或式 (C^2) 化合物的混合物;

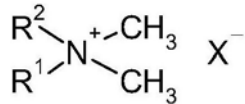
(ii) 至少一种抗微生物季铵化合物和氯己定或氯己定盐;和

(iii) 极性溶剂。

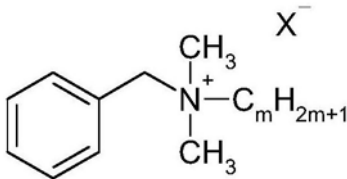
2. 根据权利要求1所述的组合物,其中在所述式 (C^2) 的化合物中, a 是1至5且 b 是5至9。

3. 根据权利要求1或2所述的组合物,其中组分(i)包含 $[N(CH_3)_3(CH_2)_3NHC(O)(CH_2)_8CHCH_2]^+CH_3SO_4^-$,十一碳烯酰胺丙基三甲基铵甲基硫酸盐。

4. 根据前述权利要求中任一项所述的组合物,其中组分(ii)包含式(A)的抗微生物季铵化合物



其中 R_1 和 R_2 各自独立地是直链、未取代且无间杂的 C_{8-12} 烷基,并且 X^- 是卤化物阴离子,例如氯离子、溴离子、氟离子、碘离子,或磺酸根、糖精根或碳酸氢根和/或至少一种式(B)的苯甲烃铵化合物



其中 m 为8至18,并且 X^- 为卤化物阴离子,如氯离子、溴离子、氟离子、碘离子,或磺酸根、糖精根或碳酸氢根;和/或苜蓿素氯铵。

5. 根据权利要求4所述的组合物,其中所述式(B)的苯甲烃铵化合物是苜蓿素二甲基-正十四烷基-氯化铵、苜蓿素二甲基-正十二烷基-氯化铵、苜蓿素- C_{12} - C_{16} 烷基-二甲基-氯化铵、二异丁基苯氧基乙氧基乙基-二甲基苜蓿素氯化铵(也称为苜蓿素氯铵)或苜蓿素-椰油烷基-二甲基-氯化铵,和/或所述式(A)化合物是二正癸基二甲基氯化铵、辛基癸基二甲基氯化铵或二辛基二甲基氯化铵。

6. 根据权利要求5所述的组合物,其中所述抗微生物季铵化合物选自由二正癸基二甲基氯化铵(DDAC)、苜蓿素氯铵(BAC)和苜蓿素氯铵(BENZ)及其混合物组成的组。

7. 根据权利要求6所述的组合物,其包含式(B)的苜蓿素氯铵,其中 m 是8、10和/或12。

8. 根据前述权利要求中任一项所述的组合物,其包含CAS号7173-51-5和/或68424-85-1的季铵化合物。

9. 根据权利要求4所述的组合物,其中所述式(A)的化合物是二正癸基二甲基氯化铵、辛基癸基二甲基氯化铵或二辛基二甲基氯化铵或其混合物。

10. 根据权利要求9所述的组合物,其中所述式(A)的化合物是二正癸基二甲基氯化铵。

11. 根据权利要求9至10中任一项所述的组合物, 其还包含如权利要求4至7中任一项所定义的式(B)化合物。

12. 根据前述权利要求中任一项所述的组合物, 其中所述氯己定是氯己定二葡萄糖酸盐。

13. 根据前述权利要求中任一项所述的组合物, 其中组分(i)的量为以所述组合物的重量计约0.01%至约5%或以所述组合物的重量计0.05%至约2%。

14. 根据权利要求13所述的组合物, 其中组分(i)的量以所述组合物的重量计为约0.08%至0.5%。

15. 根据前述权利要求中任一项所述的组合物, 其中组分(ii)和组分(b)如存在的量为以所述组合物的重量计约0.01%至约5%或以所述组合物的重量计约0.02%至约2%。

16. 根据权利要求15所述的组合物, 其中所述组分(ii)和组分(b)如存在的量为以所述组合物的重量计约0.05%至约0.6%。

17. 根据前述权利要求中任一项所述的组合物, 其中组分(i)与组分(ii)的比率是15:1至1:10或5:1至1:5。

18. 根据前述权利要求中任一项所述的组合物, 其中所述至少一种抗微生物季铵化合物与氯己定或氯己定盐的比率为1:1至3:1。

19. 根据前述权利要求中任一项所述的组合物, 其中所述组合物的pH为约4至约7。

20. 根据前述权利要求中任一项所述的组合物, 其中所述极性溶剂选自水、乙醇、正丙醇、异丙醇、乙二醇醚、丙二醇醚、丁基二甘醇(BDG)和二丙二醇甲基醚(商品名Dowanol DPM)及其混合物。

21. 根据前述权利要求中任一项所述的组合物, 其中所述组合物基本上不含醇。

22. 根据前述权利要求中任一项所述的组合物, 其中所述至少一种抗微生物季铵化合物与氯己定或氯己定盐的比率为1:1至3:1且组分(i)与组分(ii)的比率为15:1至1:10或5:1至1:5。

23. 根据权利要求22所述的组合物, 其中组分(i)的量为以所述组合物的重量计约0.01%至约5%, 并且组分(ii)及组分(b)如存在的量为以所述组合物的重量计约0.05%至约0.6%。

24. 根据前述权利要求中任一项所述的组合物, 其在使用中提供残留的抗微生物作用。

25. 一种根据前述权利要求中任一项所述的组合物的用途, 其用于基本上减少或控制微生物菌落在表面上或表面处的形成。

26. 根据权利要求25所述的用途, 其用于减少或控制生物膜的形成。

27. 一种基本上减少或控制微生物菌落在表面上或表面处的形成的方法, 所述方法包含将根据权利要求1至24中任一项所述的组合物施用到所述表面上。

28. 根据权利要求27所述的方法, 其用于减少或控制生物膜的形成。

29. 一种破坏、防止或减少微生物对表面的粘附和/或附着的方法, 所述方法包含将根据权利要求1至24中任一项所述的组合物施用到所述表面上。

30. 根据权利要求25或26所述的用途, 或根据权利要求27至29中任一项所述的方法, 其中所述表面是皮肤。

31. 一种手部消毒剂, 其包含如权利要求1至24中任一项所定义的抗微生物组合物。

32. 一种伤口护理产品, 其包含如权利要求1至24中任一项所定义的抗微生物组合物。

33. 一种抗微生物擦拭物,其包含基质和如权利要求1至24中任一项所定义的抗微生物组合物。

34. 根据权利要求1至24中任一项所述的组合物,其用于制造用以减少或控制微生物菌落在所述皮肤或伤口上的形成的产品。

35. 根据权利要求1至24中任一项所述的组合物,其用于减少或控制微生物菌落在所述皮肤或伤口上的形成。

抗微生物组合物

[0001] 本发明涉及抗微生物组合物和包括所述抗微生物组合物的配制物。具体来说,本发明涉及可在皮肤上使用的抗微生物组合物。

[0002] 众所周知,微生物,如细菌和病毒,例如诺如病毒、脊髓灰质炎病毒和腺病毒由于感染或污染存在健康危险。与真菌、酵母和其它微生物一起,它们还可能导致如食物、衣物等物品的腐败,并产生令人不悦的气味。当微生物存在于基质,如皮肤的表面上时,它们可以快速复制以形成菌落。

[0003] 许多抗微生物剂可以破坏存在于各种环境中的微生物。例如,可用于医疗、工业、商业、家庭和海洋环境的抗微生物剂为已知的。许多已知的抗微生物剂先前已被包括在用于各种应用的这些环境中的组合物中。

[0004] 已知的抗微生物剂和含有这些抗微生物剂的组合物通过许多不同的机制起作用。

[0005] 例如,许多抗微生物剂对微生物有毒,并且因此,破坏与它们接触的微生物。这类抗微生物剂的实例包括次氯酸盐(漂白剂)、苯酚及其化合物,以及铜、锡和砷的盐。

[0006] 然而,虽然许多这些抗微生物剂对微生物有效并且适用于某些环境,但是其机制可使其由于其对人类健康或皮肤状况的有害影响而不适合或不利于局部施用于人类皮肤。例如,次氯酸盐漂白剂在杀死固体表面上的微生物方面非常有效,但由于其腐蚀性质而不适合施用于皮肤。另外,这些材料在潮湿环境中可以有效地进行消毒和清洁,但在干燥后不久就停止起作用。

[0007] 许多皮肤消毒剂为醇类的。这些通常是含醇的制备物,被设计成用于施用到手部以便减少手上活微生物的数量。这类制备物通常含有60%到95%的乙醇或异丙醇。然而,虽然异丙醇具有确定的抗细菌性质,但它的缺点是,当经常使用时,它会引起干燥和皮肤刺激。结果,一些人可能不愿意使用包含显著水平的异丙醇的这类乳膏、肥皂和其它组合物。

[0008] 一些抗微生物剂对人类和动物具有高度毒性并且操纵起来很危险。因此,需要专业的操纵、处理和设备以便安全地操纵它们。因此,包含这类抗微生物剂的组合物的制造和处置可能成问题。还可存在与使用含有这类抗微生物剂的组合物相关联的问题,特别是在难以确保它们用于指定目的的消费者材料中。

[0009] 在本文中,除非上下文另有说明,否则“毒性”打算指对复杂生物体,如哺乳动物的毒性。对“有毒”的提及应相应地解释。

[0010] 对化学品的环境认证的日益严格审查进一步限制了抗微生物剂的使用,不仅是用于皮肤局部施用,还有用于一般用途的使用。例如,一些抗微生物剂一旦进入环境就会损害其它生物体。它们也可以非常稳定并长期存在于环境中,引起对积聚和残留水平的担忧。

[0011] 由于这些因素,有效和可用的抗微生物剂的清单,特别是可用于皮肤的抗微生物剂的清单变得越来越受限制,并且登记新的抗微生物剂的负担更令人望而却步。与此同时,公众越来越关注医院内如MRSA的爆发后的个人和财产消毒问题。

[0012] 需要提供用于各种应用和用途的组合物,如用于在皮肤上使用的组合物,例如手部消毒试剂,其具有抗微生物性质并且解决了上述一个或多个问题。然而,这并不是一个直截了当的做法。存在法规,如灭菌产品法规(指令98/8/EC),其在可以使用的给定抗微生物

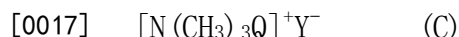
剂的性质和量方面规定抗微生物剂的使用。另外,一旦进入组合物中,抗微生物剂的潜在反应活性是重要的,因为一些抗微生物剂会经过化学反应变得无活性。即使在抗微生物剂未经过化学反应失活的情况下,其活性也可能受到组合物的其它组分的抑制。

[0013] 本发明人惊奇地发现,通过某些组分的组合可以克服上述缺陷。还发现含有这些组分组合的组合物可具有一些令人惊讶和意想不到的性质。

[0014] 本说明书中列出或讨论明显在先公开的文件未必应视为承认所述文件是现有技术的一部分或是公知常识。

[0015] 本发明提供一种抗微生物组合物,其包含:

[0016] (i) 式(C)化合物:



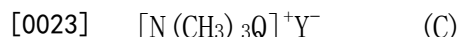
[0018] 其中Q是C₁₀₋₂₀(例如C₁₂₋₂₀)烃链,其可以是饱和的或不饱和的,烃链可任选地间杂有一个或多个酰胺基(-NHC(O)-),Y是卤化物阴离子(如氯离子、溴离子、氟离子、碘离子)、烷基硫酸根(如C₁₋₆烷基硫酸根,例如甲硫酸根(或甲基硫酸根,CH₃OSO₃⁻)、磺酸根(GSO₃⁻,其中G是有机残基,如C₁₋₆烷基))、糖精根或碳酸氢根,或式(C)化合物的混合物;

[0019] (ii) 抗微生物组分,其包含至少一种抗微生物季铵化合物和氯己定或氯己定盐;和

[0020] (iii) 极性溶剂。

[0021] 组分(i)

[0022] 组分(i)包含一种或多种式(C)化合物:



[0024] 其中Q是可以饱和或不饱和的C₁₀₋₂₀烃链,例如C₁₂₋₂₀或C₁₄₋₂₀烃链,例如C_{12,13,14,15,16,17或18}烃链;任选地,烃链(无论是饱和的还是不饱和的)可以间杂有一个或多个酰胺基(-NHC(O)-),例如一个、两个、三个或四个酰胺基,例如一个酰胺基。

[0025] 举例来说,烃链可以是饱和的或含有一个或多个C=C双键,例如一个、两个、三个或四个C=C双键。

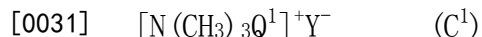
[0026] 在一个方面中,烃链含有一个或多个C=C双键,例如一个、两个、三个或四个C=C双键并间杂有一个或多个酰胺基(-NHC(O)-),例如,一个、两个、三个或四个酰胺基,例如一个酰胺基。

[0027] 例如,Q可以是饱和且无间杂的C₁₂₋₂₀或C₁₄₋₂₀烃链。

[0028] 或者,Q可以是C₁₀₋₂₀或C₁₂₋₂₀烃链,其是不饱和和/或间杂有一个或多个酰胺基。

[0029] Y⁻是卤化物阴离子,例如氯离子、溴离子、氟离子、碘离子或烷基硫酸根(例如C₁₋₆烷基硫酸根,例如甲硫酸根(或甲基硫酸根,CH₃OSO₃⁻)、磺酸根(GSO₃⁻,其中G是有机残基,例如C₁₋₆烷基))、糖精根或碳酸氢根。在一个方面中,Y⁻是卤化物阴离子,例如氯离子或甲磺酸根阴离子。

[0030] 优选的式(C)化合物包括下式的化合物:

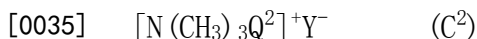


[0032] 其中,Q¹是未取代、无间杂的C₁₄₋₂₀烷基链,例如C₁₆₋₂₀烷基链,例如C_{14,15,16,17或18}烷基链,其中Y⁻是如上文所定义,例如Y⁻是卤化物阴离子,如氯离子。

[0033] 可用于本发明的式C¹化合物的实例是[N(CH₃)₃C₁₆H₃₃]⁺Cl⁻,十六烷基三甲基氯化铵

(CTAC)。

[0034] 优选的式 (C) 化合物还包括下式的化合物：



[0036] 其中 Q^2 具有结构 $-(CH_2)_aNHC(O)(CH_2)_bCHCH_2$ ，其中 $a+b$ 是8至18的整数(如10至18)，条件是 a 和 b 各自独立地是为1至9的整数，例如 a 为1至5且 b 为5至9，其中 Y^- 如上文所定义，例如 Y^- 为烷基硫酸根阴离子，例如甲磺酸根阴离子。

[0037] 基团 Q^2 的实例是 $-(CH_2)_3NHC(O)(CH_2)_8CHCH_2$

[0038] 可用于本发明的式 C^2 化合物的实例是 $[N(CH_3)_3(CH_2)_3NHC(O)(CH_2)_8CHCH_2]^+CH_3SO_4^-$ ，十一碳烯酰胺丙基三甲基铵甲基硫酸盐(可作为Rewocid UTM 185商购获得)。

[0039] 组分(ii)

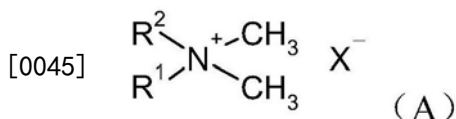
[0040] 本发明的组合物包含氯己定或氯己定盐。适合的氯己定盐的实例包括氯己定的乙酸盐、甲酸盐、葡糖酸盐、盐酸盐、异乙二磺酸盐、乳酸盐和琥珀酰胺酸盐。例如，适合的盐包括但不限于氯己定二苯磷酸盐、氯己定二葡糖酸盐、氯己定二醋酸盐、氯己定二盐酸盐、氯己定二氯化物、氯己定二氢碘化物、氯己定二高氯酸盐、氯己定二硝酸盐、氯己定硫酸盐、氯己定亚硫酸盐、氯己定硫代硫酸盐、氯己定磷酸二氢盐、氯己定二氟磷酸盐、氯己定二甲酸盐、氯己定二丙酸盐、氯己定二碘丁酸盐、氯己定二正戊酸盐、氯己定二己酸盐、氯己定二丙二酸盐、氯己定琥珀酸盐、氯己定琥珀酰胺酸盐、氯己定苹果酸盐、氯己定酒石酸盐、氯己定二单乙醇酸醇盐、氯己定单二乙醇酸盐、氯己定二乳酸盐、氯己定二- α -羟基异丁酸盐、氯己定二葡庚糖酸盐、氯己定二异硫代硫酸盐、氯己定二苯甲酸盐、氯己定二肉桂酸盐、氯己定二扁桃酸盐、氯己定二间苯二甲酸盐、氯己定异乙二磺酸盐、氯己定二-2-羟基-萘甲酸盐和氯己定双羟萘酸盐。

[0041] 可用于本发明组合物的氯己定盐的具体实例是氯己定二葡糖酸盐。

[0042] 本发明组合物的组分(ii)还包含至少一种季铵抗微生物剂。

[0043] 用于本发明的季铵抗微生物剂通常在室内温度和压强下是水溶性的。

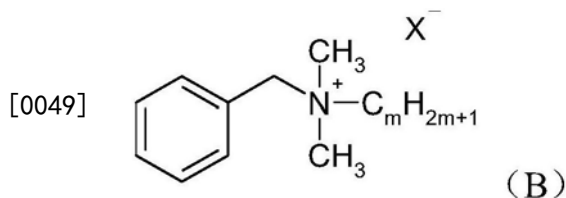
[0044] 合适的抗微生物季铵化合物包括如下所示的式(A)化合物。



[0046] 其中 R^1 和 R^2 各自独立地是直链、未取代且无间杂的 C_{8-12} 烷基。在一个方面中，基团 R^1 和 R^2 含有相同数量的碳原子但这不是必需的，其中 R^1 和 R^2 中含有不同数量碳原子的化合物可以被使用。 X^- 是卤化物阴离子(例如氯离子、溴离子、氟离子、碘离子)、磺酸根(GSO_3^- ，其中 G 是有机残基，例如 C_{1-6} 烷基)、糖精根或碳酸氢根。

[0047] 在式(A)化合物中，每个基团 R^1 和 R^2 独立地是直链、未取代的、无间杂的 C_{8-12} 烷基，例如含有8、9、10、11或12个碳原子的烷基。 R^1 和 R^2 可以相同，例如 R^1 和 R^2 可以都是含有8、9、10、11或12个碳原子的烷基，例如 R^1 和 R^2 都可以是10。

[0048] 适合的抗微生物季铵化合物还包括具有下面所示的式(B)的苯扎氯铵化合物。

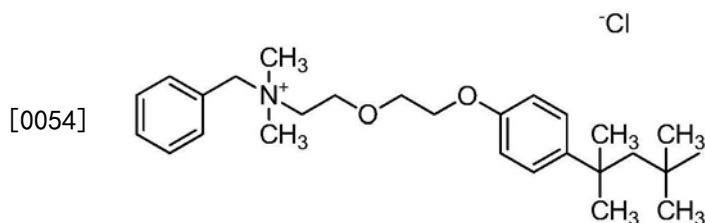


[0050] 其中m是8至18,并且 X^- 是卤化物阴离子,如氯离子、溴离子、氟离子、碘离子、磺酸根(GSO_3^- ,其中G是有机残基,如 C_{1-6} 烷基)、糖精根或碳酸氢根。

[0051] 式(B)化合物通常称为苯扎氯铵化合物。苯扎氯铵作为 C_{8-18} 烷基的混合物提供和/或使用,特别是直链、未取代且无间杂的烷基正 C_8H_{17} 至正 $C_{18}H_{37}$ 的混合物,主要是正 $C_{12}H_{25}$ (十二烷基)、正 $C_{14}H_{29}$ (十四烷基)和正 $C_{16}H_{33}$ (十六烷基)。m优选为8、10、12、14和/或16。最优选m为8至12,例如8、10和/或12或12至16,例如12、14和/或16。

[0052] 通过苯扎氯铵化合物,我们还包括苯扎氯铵化合物的衍生物,其中下面所示的烷基 C_mH_{2m+1} 可以被另一个有机基团取代。这些有机基团包括但不限于烯基、苯基、酰胺、酯、醇和醚基或其组合。

[0053] 苯扎氯铵化合物的这种衍生物的实例是二异丁基苯氧基乙氧基乙基-二甲基苄基氯化铵,其INCI名称是苜索氯铵(通常缩写为BENZ)。苜索氯铵的结构如下所示。



[0055] 在本发明的一个方面中,当组合物包含两种或更多种抗微生物季铵化合物时,可以存在式(A)化合物和式(B)化合物,或者所述组合物可以包含超过一种式(A)化合物或超过一种式(B)化合物。

[0056] 式(A)的季铵化合物的实例包括二正癸基二甲基氯化铵,辛基癸基二甲基氯化铵和二辛基二甲基氯化铵。

[0057] 市售的式(A)化合物的实例包括来自托尔集团(Thor)的Acticide DDQ 40、来自龙沙集团(Lonza)的Bardac 2240、来自龙沙集团的Bardac 2280和来自美国梅森化学公司(Mason Chemical Company)的Maquat 4480E。

[0058] 式(B)的季铵化合物的实例包括N,N-苄基二甲基辛基氯化铵、N,N-苄基二甲基癸基氯化铵、N-十二烷基-N-苄基-N,N-二甲基氯化铵、N-十四烷基-N-苄基-N,N-二甲基氯化铵、N-十六烷基-N,N-二甲基-N-苄基氯化铵、N,N-二甲基-N-苄基-N-十八烷基氯化铵及其混合物。

[0059] 应当理解,单个CAS编号通常是指超过一种的掺合物或混合物。用于商业制备物的CAS分类通常涵盖包含具有在限定范围内的量的特定化合物的掺合物。具有上述CAS编号的组合物仅是可用于本发明的具有给定CAS编号的组合物实例。

[0060] 可商购的式(B)化合物的实例包括来自托尔集团的Acticide BAC 50M、来自龙沙集团的Barquat MB50/80、来自龙沙集团的Lonzagard苜索氯铵USP。

[0061] 通常,用于本发明组合物的抗微生物季铵化合物选自以下组成的组:二正癸基二甲基氯化铵(DDAC(CAS编号7173-51-5))、苯扎氯铵(BAC),如其中m为8的式(B)的苯扎氯

铵,及其混合物。此苯扎氯铵具有CAS编号68424-85-1,及苜索氯铵(BENZ)。

[0062] 存在于本发明的组合物中的组分(i)和抗微生物组分(ii)的量将取决于许多因素,如组合物的预期用途和所使用的特定化合物。

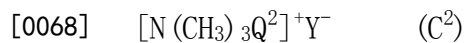
[0063] 例如,如本领域技术人员所理解的,与提供消毒或杀菌相比,可能需要更高浓度的(i)和/或(ii)以提供灭菌。

[0064] 抗微生物组分(ii)可基本上由至少一种抗微生物季铵化合物和氯己定或氯己定盐组成。

[0065] 抗微生物组分(ii)可以由至少一种抗微生物季铵化合物和氯己定或氯己定盐组成。

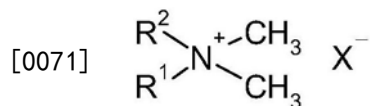
[0066] 在本发明的组合物中,至少一种抗微生物季铵化合物与氯己定或氯己定盐的比率优选为1:1至3:1。

[0067] 本发明的组合物可以例如包含下式化合物作为组分(i):



[0069] 其中 Q^2 具有结构 $-(CH_2)_aNHC(O)(CH_2)_bCHCH_2$,其中 $a+b$ 是8至18的整数(例如10至18),条件是 a 和 b 各自独立地为1至9的整数,例如 a 为1至5且 b 为5至9,其中 Y^- 如前文所定义;以及

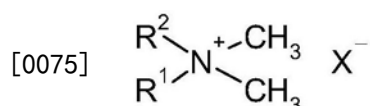
[0070] 式(A)的抗微生物季铵化合物作为组分(ii)



[0072] 其中 R_1 和 R_2 各自独立地是直链,未取代且无间杂的 C_{8-12} 烷基,且 X^- 是卤化物阴离子,例如氯离子、溴离子、氟离子、碘离子或磺酸根、糖精根、或碳酸氢根和氯己定或氯己定盐。任选地,这些组合物可含有如上定义的式(B)化合物。

[0073] 本发明的组合物可以例如包含 $[N(CH_3)_3(CH_2)_3NHC(O)(CH_2)_8CHCH_2]^+CH_3SO_4^-$ (十一碳烯酰胺丙基三甲基铵甲基硫酸盐)作为组分(i)以及;

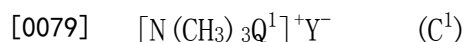
[0074] 式(A)的抗微生物季铵化合物作为组分(ii)



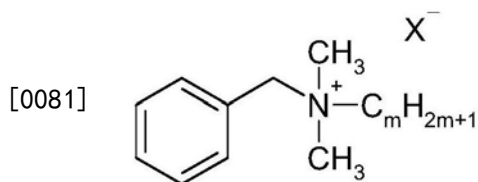
[0076] 其中 R_1 和 R_2 各自独立地是直链,未取代且无间杂的 C_{8-12} 烷基,且 X^- 是卤化物阴离子,例如氯离子、溴离子、氟离子、碘离子或磺酸根、糖精根、或碳酸氢根和氯己定或氯己定盐。任选地,这些组合物可含有如上定义的式(B)化合物。

[0077] 适用于此类组合物的式(A)化合物的实例包括二正癸基二甲基氯化铵、辛基癸基二甲基氯化铵、二辛基二甲基氯化铵及其混合物。

[0078] 本发明的组合物可以例如包含下式化合物作为组分(i):

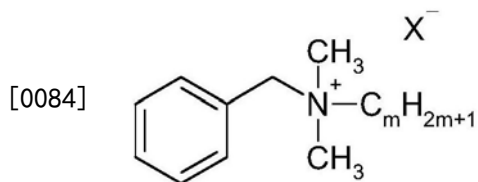


[0080] 其中 Q^1 是未取代的、无间杂的 C_{14-20} 烷基链,且其中 Y^- 如前文所定义,以及至少一种式(B)的苯扎氯铵化合物作为组分(ii)



[0082] 其中m为8至18,且X⁻为卤化物阴离子,如氯离子、溴离子、氟离子、碘离子或磺酸根、糖精根或碳酸氢根;和/或苜蓿素氯铵和氯己定或氯己定盐。任选地,这些组合物可含有如上定义的式(A)化合物。

[0083] 例如,本发明的组合物可包含[N(CH₃)₃C₁₆H₃₃]⁺Cl⁻,即十六烷基三甲基氯化铵(CTAC)作为组分(i)以及至少一种式(B)的苄甲铵化合物作为组分(ii)



[0085] 其中m为8至18,且X⁻为卤化物阴离子,如氯离子、溴离子、氟离子、碘离子或磺酸根、糖精根或碳酸氢根;和/或苜蓿素氯铵和氯己定或氯己定盐。任选地,这些组合物可含有如上定义的式(A)化合物。

[0086] 适用于此类组合物的式(B)化合物的实例包括苯扎氯铵(BAC)和/或苜蓿素氯铵(BENZ)。

[0087] 本发明的组合物可另外包含其它适合的抗微生物剂(b),例如美国环境保护局(United States Environmental Protection Agency,EPA)清单以及EC杀生物剂指令的附录I和附录3中所述的那些。

[0088] 通常,用作抗微生物剂的化合物是适用于施用到皮肤上的化合物。例如,符合人类卫生所需的法规批准的化合物,如欧洲委员会(European Commission)批准的那些化合物,在用于2014年8月4日的欧洲委员会授权法规(EU)第1062/2014号附录II的产品类型1的产品和/或食品和药品管理局(Food and Drugs Administration,FDA)批准的那些中时。

[0089] 可包括在抗微生物组分(ii)中的合适的另外的抗微生物剂(b)包括不是季铵化合物的抗微生物剂。优选地,这些另外的抗微生物剂在室内温度和压力下是水溶性的。

[0090] 适合的另外的抗微生物剂的实例包括但不限于聚合双胍(例如聚六亚甲基双胍(PHMB))、过氧化氢、乳酸、银、银盐(例如氯化银、碳酸银、柠檬酸银、柠檬酸二氢银)、盐酸奥替尼啶、两性化合物、碘伏、酚类化合物、胺抗微生物剂和氮类杂环化合物、邻苯基苯酚(OPP)和硝基溴丙烷(例如溴硝醇(INN)、2-溴-2-硝基丙烷-1,3-二醇),天然衍生的杀生物化合物(例如蜂蜜和蜂蜜提取物,例如包含甲基乙二醛的那些),类黄酮类抗微生物剂和精油。

[0091] 在一个方面中,本发明的组合物不含无机抗微生物剂,例如包含银的那些。在这一方面中,任何另外的抗微生物剂是有机抗微生物剂。

[0092] 在一个方面中,本发明的组合物不包含PHMB或它们可以不含聚合双胍。例如,除氯己定外,它们不含双胍。

[0093] 在本发明的一个方面中,抗微生物组合物不包含任何异噻唑酮和/或任何硝基溴丙烷,例如溴硝醇和/或任何次氯酸盐。

[0094] 在本发明的一个方面中,抗微生物组合物不含有难溶于水的抗微生物化合物,例如酚类化合物。

[0095] 通常,当配制成即用型组合物时,组分(i)的量可为以组合物重量计约0.01%至5%,例如以组合物重量计约0.05%至约2%,如以组合物重量计约0.08%至约0.5%。

[0096] 通常,当配制成即用型组合物时,抗微生物组分(ii)和组分(b)(如果存在)的总量(即抗微生物季铵化合物和氯己定或其盐和任何另外的抗微生物成分(b)的组合量)可以是以组合物重量计约0.01%至约5%,例如以组合物重量计约0.02%至约2%,例如以组合物重量计约0.05%至约0.6%。

[0097] 当配制本发明的组合物用作手部消毒剂时,抗微生物组分(ii)的量可以为约0.05重量%至约0.6重量%。

[0098] 抗微生物组分(ii)可包含等量的季铵化合物和氯己定或其盐。例如,如果抗微生物组分的总量以组合物重量计为约0.2%,则季铵化合物的量为约0.1%且氯己定或其盐的量为约0.1%。或者,抗微生物组分可包含不同量的季铵化合物和氯己定。例如,季铵化合物与氯己定或其盐的比率可为约4:1至1:2,优选1:1至3:1。

[0099] 通常,在本发明的组合物中,组分(i)与抗微生物组分(ii)的比率在15:1至1:10范围内或在5:1至1:5范围内。

[0100] 本发明的组合物的实例包括其中所述至少一种抗微生物季铵化合物与氯己定或氯己定盐的比率是1:1到3:1和组分(i)与组分(ii)的比率是15:1到1:10或5:1到1:5。在这样的组合物中,组分(i)的量以组合物的重量计可以为约0.01%至约5%,且组分(ii)和组分(b)(如果存在)的量以组合物的重量计可以为约0.05%至约0.6%。

[0101] 本发明的组合物包含极性溶剂(iii)。适合的极性溶剂包括但不限于水、醇、二醇醚及其混合物。

[0102] 合适的醇包括但不限于直链或支链C₁至C₅醇(例如甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、丙醇异构体的混合物、正丁醇、仲丁醇、叔丁醇、异丁醇)、丁醇异构体的混合物、2-甲基-1-丁醇、正戊醇,戊醇异构体和戊醇的混合物(异构体的混合物),以及它们的混合物。

[0103] 用于本发明组合物的优选极性溶剂包括但不限于水、乙醇、异戊二醇、单丙二醇、己二醇、3-甲氧基-3-甲基-1-丁醇(MMB)、正丙醇、异丙醇、乙二醇醚、丙二醇醚、丁基二甘醇(BDG)及其混合物。在一个方面中,组合物包含水,或水与选自上述醇的一种或多种醇的混合物。在这种混合物中,水优选是主要组分。极性溶剂可以基本上由水组成或由水组成。

[0104] 如果本发明的组合物包含醇,则醇的存在量通常低于醇提供抗微生物作用所需的量,但是其含量被认为改善了组合物在皮肤上的干燥。例如,本发明的组合物可包含至多约30重量%的醇,如在20重量%与30重量%之间或小于约20重量%的醇,如约15重量%至约20重量%的醇。

[0105] 应理解,醇的百分比可取决于组合物的用途。例如,当在擦拭物上使用时,本发明的组合物可包含至多20%的醇。

[0106] 在一个方面中,本发明的组合物基本上不含醇。例如,组合物可含有1重量%或更少的醇。例如,组合物可含有小于1%或小于0.5%重量或0.1%重量或更少的醇,如异丙醇。例如,本发明的组合物可以不包含异丙醇或不包含醇。

[0107] 在另一方面中,本发明的组合物可包含至多70重量%,例如至多约50重量%的量

的醇。

[0108] 所述组合物可包含水或水与选自上述醇的一种或多种醇的混合物。在这种混合物中,水优选是主要组分。

[0109] 例如,极性溶剂可以由水组成或基本上由水组成。作为另一个实例,极性溶剂可以是水和约0至约20重量%,例如约15重量%至约20重量%的醇,例如乙醇或异丙醇。

[0110] 本发明的组合物可以用于在使用前稀释的浓缩形式或以即用形式提供。优选本发明的组合物以即用形式提供,且除非另有说明,否则本文件中提供的关于量(例如重量%或ppm)的信息与即用型组合物相关。

[0111] 所用组合物和配制物的pH可在较宽限值内变化,例如约pH 2至约pH 12,更优选约pH 3至约pH 10或约pH 4.5至8。用于本发明的配制物的pH可以类似于旨在用于相同目的或类似目的的已知配制物的pH。例如,旨在与皮肤接触的配制物,例如个人护理或急救配制物,通常具有不会刺激皮肤的pH,例如约pH 3至约pH 8,例如约pH 3.5至约pH 7.5或约pH 4至约pH 7。

[0112] 当用作手部消毒剂时,本发明组合物的pH通常为约4至约7。

[0113] 应理解,本发明的组合物可包含本领域常用的其它成分。使用的任何其它成分的性质将取决于组合物的性质和预期目的。本领域普通技术人员将知道哪些其它成分适合用于不同应用的组合物。

[0114] 本发明的组合物可包含其它材料,如表面活性剂、络合剂、缓冲剂、增稠剂、皮肤调理化合物、极性溶剂和芳香剂。

[0115] 表面活性剂的选择将取决于组合物的性质和预期目的。适用于不同目的的配制物中的合适表面活性剂在本领域普通技术人员的知识范围内。同样,合适量的表面活性剂的选择将在本领域普通技术人员的知识范围内。合适的表面活性剂可选自非离子、阳离子或两性表面活性剂及其混合物。

[0116] 本发明的一些组合物可包含非离子表面活性剂。合适的非离子表面活性剂包括但不限于氧化胺、烷基聚葡萄糖苷、直链和支链的1⁰和2⁰醇乙氧基化物和乙氧基化/丙氧基化(EOPO)嵌段聚合物。

[0117] 在一个方面中,所述组合物基本上不含或不含阴离子表面活性剂。在另一方面中,本发明的组合物不包含两性表面活性剂。

[0118] 本发明的一些组合物可包含两性表面活性剂。合适的两性表面活性剂包括但不限于C₆-C₂₀烷基两性乙酸盐或两性二乙酸盐(例如椰油两性乙酸盐)、C₁₀-C₁₈烷基二甲基甜菜碱、C₁₀-C₁₈烷基酰胺基丙基二甲基甜菜碱。实例包括但不限于椰子两性表面活性剂椰油酰胺基丙基甜菜碱(CAPB)(Surfac B4,CAS61789-40-9)、椰油咪唑啉甜菜碱、油酰胺基丙基甜菜碱和妥尔油咪唑啉。

[0119] 本发明的一些组合物可包含阳离子表面活性剂。合适的阳离子表面活性剂包括但不限于十一碳烯酰胺丙基三甲基铵甲基硫酸盐和西曲氯铵(cetrimonium chloride)。

[0120] 通常,存在于本发明组合物中的表面活性剂的量为约0.01重量%至20重量%。表面活性剂的量取决于许多因素,如组合物的pH和组合物的预期用途。

[0121] 本发明的组合物可包含络合剂。术语螯合剂或螯合物有时可与术语络合剂互换使用。出于描述本发明的目的,术语络合剂包括螯合剂与螯合物。即使当本发明的组合物与硬

水一起使用时,络合剂也可用于帮助提供透明的组合物。合适的络合剂的实例包括但不限于EDTA(乙二胺四乙酸)、葡糖酸盐、GLDA(谷氨酸二乙酸)-商品名Dissolvine GL,EDDS(乙二胺-N,N'-二琥珀酸)、柠檬酸盐和葡糖酸盐或戊二酸盐、己二酸盐和琥珀酸盐及其混合物。如果络合剂含有抗衡离子,则抗衡离子优选为金属离子。合适的金属抗衡离子包括但不限于Na、Ca、Fe、K、Zn、Mg和Mn。

[0122] 优选的络合剂是GLDA (Dissolvine) 和EDTA。

[0123] 络合剂的存在量通常为约100至10,000ppm,优选约400至3,000ppm,例如约500至2000ppm。

[0124] 可以包括缓冲剂以将组合物的pH调节至所需值并在储存和使用期间将其保持在所述pH值或接近所述pH值。

[0125] 合适的pH调节剂包括但不限于酸,例如柠檬酸、氨基磺酸、盐酸、磷酸、硝酸、乳酸、甲酸、乙酸乙醇酸或葡糖酸或其它无机或有机酸或碱,例如氢氧化钠或氢氧化钾、三乙醇胺和碳酸盐及其混合物。

[0126] 可以包括增稠剂以将组合物的粘度调节至所需的值,以使组合物更稳定;促进组合物的施用;或者为了美学益处。增稠剂的实例包括但不限于由大同化学工业株式会社(Daido Chemical corporation)以商品名Sangelose 90供应的羟丙基甲基纤维素硬脂氧醚和由Rheo Lab以商品名Kleasol 200ST供应的聚季铵37。

[0127] 本发明的组合物可含有皮肤调理化合物。适合的皮肤调理化合物包括但不限于泛醇、生育酚乙酸酯、甘油、聚季铵盐化合物、PEG-7-甘油椰油酸酯,和硅氧烷及其混合物。通常,本发明的组合物不包含粘多糖。

[0128] 本发明的组合物可以替代地或另外含有盐,如碱金属或碱土金属的卤化物,如NaCl或KCl。在某些情况下,盐的使用可促进稳定组合物的形成。

[0129] 本发明的组合物还可含有本领域标准的其它成分,例如着色剂、芳香剂、润肤剂、抗氧化剂及其混合物。

[0130] 本发明的组合物可以不含阴离子材料。在阴离子材料的含义内,我们不包括可存在于本发明中使用的任何成分中的抗衡离子,例如与季铵化合物相关的抗衡离子。例如,本发明的组合物可以不含阴离子聚电解质,例如高分子量、阴离子聚电解质、聚苯乙烯磺酸聚合物和阳离子交换树脂。

[0131] 已经发现本发明中使用的组合物具有有利的抗微生物作用,特别是当施用于皮肤表面时。例如,这种组合物在最初施用于表面时具有抗微生物作用(所谓的“湿杀”),并且它们还可以具有残留的抗微生物作用,因为它们控制、减少或防止新的微生物菌落在表面的形成(所谓的“干杀”),否则可能导致形成更持久的生物膜。

[0132] 本发明的组合物还耐水洗和擦拭。这意味着即使当随后擦拭和/或用水洗涤或冲洗已经处理的表面时,本发明的组合物也提供残留的抗微生物作用。

[0133] 本发明的组合物特别适合用作皮肤或手部消毒剂或用在其它表面。一些组合物适用于其它表面。本发明的组合物通常提供残留的抗微生物作用。

[0134] 为了皮肤消毒的目的,这些组合物可用于多种形式和用途。例如,本发明的组合物特别适合将其配制用于身体或皮肤消毒的摩丝、凝胶、乳霜、洗剂、液体、喷雾剂和擦拭物,例如手部消毒剂。

[0135] 当以擦拭物形式使用时,用于制备擦拭物的基质可以由任何适合的织造或非织造材料制成。适合的擦拭物材料包括但不限于非织造纤维片材料和由天然来源的纤维,例如木浆、粘胶纤维或其它纤维素类材料、丝纤维和角蛋白纤维制成的那些。所述材料包含1重量%至100重量%的纤维素材料。例如,可以使用100%纤维素材料,如粘胶纤维或木浆。其它优选的材料包括纤维素和非纤维素材料的掺合物,如粘胶纤维与合成基质(如聚酯或聚丙烯)的掺合物。掺合的材料可包含1重量%至99.9重量%的纤维素材料,如粘胶纤维,例如20重量%至80重量%或30重量%至70重量%的纤维素材料,例如粘胶纤维。

[0136] 本发明的组合物可用于人和动物,以用于治疗和非治疗目的。用于非治疗用途的产品的实例包括个人护理和个人卫生产品。用于治疗目的的产品的实例包括急救和皮肤护理产品。

[0137] 本发明的组合物也可以是液体形式,并装入合适的分配器中,以在使用中提供泡沫、摩丝或喷雾。本发明的组合物可用于足部卫生产品,包括直接用于足部的产品和用于处理/除臭鞋类,特别是运动鞋的产品。本发明的组合物还可用于其它个人护理产品,其用于直接施用于皮肤或头发上,例如肥皂、沐浴和淋浴产品;护发产品,包括洗发水和去头屑洗发水、护发素;头发定型产品,如头发摩丝、凝胶和喷雾;护肤产品,如剃须产品、化妆品和脱毛产品;除臭和止汗产品;婴儿产品,包括婴儿清洁和去污产品,如婴儿沐浴品、肥皂、擦拭物、保湿霜、尿布疹乳霜,用于清洁婴儿和与婴儿接触频繁和高发的表面的产品。

[0138] 本发明的组合物可用作宠物产品中的卫生清洁剂,直接涂于动物的皮肤表面或其皮毛,以根除或抑制可能对动物健康、良好状态或清洁产生不利影响的微生物。此类组合物还可以施用于如与动物接触的表面的材料,并且微生物可能从动物转移到所述材料。此类施用的益处是再次根除或抑制这样的微生物,否则这些微生物可以转移到另一动物或人体,并且还控制或消除这些生物可能产生的副产物,例如恶臭。此类宠物应用可包括但不限于去污和除臭喷雾剂、杀菌喷雾剂和擦拭物、户外圈栏清洁剂、笼用清洁剂、抗细菌猫砂托盘喷雾剂和擦拭物、狗用洗发水和喷雾以及狗耳清洁擦拭物。

[0139] 本发明的组合物可用于急救局部施用于皮肤以对皮肤表面上的擦伤或伤口进行消毒,从而预防或阻止感染,或防止轻微感染,例如脚癣、痱、疣、斑/痤疮预防/治疗产品。因此,本发明提供用于这些用途的产品,例如包含本发明组合物的伤口护理或急救产品。

[0140] 本发明的组合物还可用于医疗应用,例如导管、透析和其它医疗设备的灭菌;抑制或根除病毒,如诺如病毒、脊髓灰质炎病毒或腺病毒;以及预防或根除持久性生物膜。

[0141] 本发明的组合物也可用于皮肤以外的表面。本发明施用于除皮肤以外的表面的实例包括但不限于:表面清洁剂,如打算用于浴室、厨房、生活区域的表面清洁剂;硬地板清洁剂;地毯清洁剂;家具清洁剂;玻璃/镜子清洁剂;厕所护理产品,包括固体厕所清洁剂,如边缘装置和设计用于放置在水箱中的厕所清洁剂;液体厕所清洁剂,不包括包含次氯酸盐漂白剂的那些;洗碗产品,如洗碗液和洗碗机制备物,如餐具洗涤固体(呈粉末或片剂形式)和液体;洗衣产品,如固体洗涤剂(呈粉末或片剂形式);液体洗涤剂;织物调理剂和包含洗涤剂和织物调理剂的“二合一”产品;打算用于户外的清洁产品,例如用于木材、石头、混凝土或塑料清洁的产品,例如庭院清洁剂、花园家具清洁剂/处理剂、BBQ清洁剂、墙壁和栅栏清洁剂/处理剂;植物喷雾剂,如打算用于去除植物中的如蚜虫的昆虫的植物喷雾剂;食品喷雾剂,如适用于食品保藏的食品喷雾剂。

[0142] 为避免疑义,在本说明书中,当我们使用术语“包含(comprising/comprises)”时,我们的意思是所描述的组合物或配制物或组分必须含有所列成分但可任选地含有其它成分。当我们使用术语“基本上由……组成(consisting essentially of/consists essentially of)”时,我们的意思是所描述的组合物或配制物或组分必须含有所列成分并且还可以含有少量(例如至多5重量%,或至多1重量%或0.1重量%)其它成分,条件是任何其它成分不影响所述组合物、配制物或组分的基本性质。当我们使用术语“由……组成”时,我们的意思是所描述的组合物或配制物或组分必须仅含有所列成分。这些术语可以以类似的方式应用于过程,方法和用途。

[0143] “基本上不含”是指所述组合物或配制物或组分含有小于3重量%、优选小于1重量%、更优选0.1重量%或更少的所述成分。例如,基本上不含醇的本发明组合物含有少于3%重量的醇,优选少于1%重量的醇,更优选0.1%或更少的醇。

[0144] 术语“抗微生物”是指杀死和/或抑制微生物(microbe/microorganism)生长的化合物或组合物。术语“杀微生物”用于指杀死微生物的化合物或组合物。本发明的组合物是抗微生物和/或杀微生物的。

[0145] 术语“消毒”或“消毒剂”意指减少表面上的微生物总数。

[0146] 术语“灭菌”意指消除微生物生物体以实现无菌(无菌微生物环境)。

[0147] 微生物是微生物体<http://en.wikipedia.org/wiki/Microscopic>(太小,人眼无法看到)。微生物的实例包括细菌、真菌、酵母、霉菌、分枝杆菌、藻类孢子、古细菌和原生生物。微生物一般是单个细胞或单细胞生物体。然而,如本文所用,术语“微生物”还包括病毒。

[0148] 本发明的组合物可以是抗细菌的、抗真菌的、抗藻类的、抗孢子的、抗病毒的、抗酵母的和/或抗霉菌的。

[0149] 本发明的组合物特别适用于抗细菌,例如大肠杆菌(E.coli)。

[0150] 如本文所用,术语抗细菌、抗真菌、抗藻类、抗病毒、抗酵母和抗霉菌剂旨在表示抑制相应微生物生长但不一定杀死所述微生物的试剂和杀死相应微生物的试剂。因此,例如,在术语抗细菌剂中,我们包括抑制细菌生长但可能不一定会杀死细菌的试剂和确实会杀死细菌的杀细菌剂。

[0151] 抗细菌剂的实例包括杀菌剂和结核菌素。优选地,本发明的组合物包含至少一种选自抗细菌剂、抗真菌剂、抗藻类剂、抗孢子剂、抗病毒剂、抗酵母剂和抗霉菌剂及其混合物的试剂。更优选地,本发明的组合物包含至少一种抗细菌剂、抗病毒剂、抗真菌剂和/或抗霉菌剂。

[0152] 本发明的组合物可有效对抗多种生物体,包括革兰氏阴性和革兰氏阳性细菌、真菌、酵母、病毒和一些孢子形成细菌。

[0153] 本发明的一个优点是可以防止大范围的微生物粘附和附着在表面上,从而防止形成生物膜。还基本上防止了大量的菌落形成。因此,显著减少或甚至阻止了菌落生长的能力。因此,本发明通常用于控制微生物。

[0154] 在本发明的一个方面中,组合物可用于减少或控制生物膜的形成。

[0155] 如前所述,本发明的组合物有利地提供残留的抗微生物作用,由此在所述组合物首次施用后,抗微生物作用会持续相当长的时间。

[0156] 通常,本发明的组合物不需要含有对哺乳动物具高度毒性的材料。用于抗微生物组合物中的抗微生物剂通常是众所周知的并且被广泛理解和测试的抗微生物剂。在本发明的配制物中扩大了已知抗微生物剂的功效。因此,具有低毒性的抗微生物剂可用于抗微生物组合物中。相比之下,用于已知消毒技术的许多“新”抗微生物剂使用“更强”、更有毒性和/或很少测试的材料。

[0157] 本发明的抗微生物组合物不含有会产生含有重金属及其盐的高度持久性残留物或漂洗液或产物的材料。因此,长期危害的风险大大降低。

[0158] 本发明的抗微生物组合物不会干扰它们控制的微生物的生化生殖途径。因此,抗性建立和抗性菌株发展的风险很低。

[0159] 本发明的抗微生物组合物可具有双重作用,因为它们不仅在使用时提供抗微生物作用,而且它们还可对组合物具有防腐作用。这意味着通常不必在本发明的配制物中包括额外的防腐剂。

[0160] 本发明的组合物通常不会给它们施用的表面带来油腻感。

[0161] 根据本发明的另一方面,提供了本发明组合物用于控制、减少或防止微生物菌落在提供其的表面上形成的用途。

[0162] 本发明提供了一种向表面如硬表面或皮肤提供残留抗微生物益处的方法,所述方法包含将如本文所定义的组合物施用于所述表面或皮肤上。例如,可以通过将组合物喷雾在表面上或将组合物擦拭到表面或皮肤上来将组合物施用于表面或皮肤。在本发明的一种方法中,除了简单地将组合物施用于表面之外,所述方法不必包括任何步骤。因此,提供了一种基本上由组合物施用于表面或皮肤组成或由组合物施用于表面或皮肤组成的方法。

[0163] 在本发明的一个方面中,施用本发明组合物的表面是身体的表面,例如皮肤。

[0164] 当浸没在水中时,本发明的抗微生物组合物通常可以降解,以提供低毒性并且在环境中停留时间短的冲洗液/浸出液。

[0165] 根据本发明的另一方面,提供了本发明的抗微生物组合物用于减少或防止微生物菌落在提供其的表面(如皮肤)上形成的用途。

[0166] 本发明的抗微生物组合物通常通过如下所述的方法制备。

[0167] 一种制备如本文所述的抗微生物组合物的方法,其包含:

[0168] (i) 在搅拌下将组分(iii)和组分(ii)合并;以及

[0169] (ii) 将组分(i)加入组分(iii)和(ii)中。

[0170] 在一些方面中,步骤(ii)之后获得的溶液的pH可能需要调节。因此,本发明还描述了一种方法,其中(iii)在步骤(ii)之后调节溶液的pH。

[0171] 除非上下文另有说明,否则本发明的给定方面、特征或参数的偏好和选项应被视为已经结合本发明的所有其它方面、特征和参数的任何和所有偏好和选项而公开。

[0172] 通过以下非限制性实例说明本发明:

[0173] 测试实例和比较实例的制备

[0174] 使用下述方法制备表1中所述的组合物。组合物中使用的市售化合物列于下面。

[0175] 由赢创公司(Evonik)供应的Rewocid UTM 185(REW):48%的 $[N(CH_3)_3(CH_2)_3NHC(O)(CH_2)_8CH_2]^+CH_3SO_4^-$,即十一碳烯酰胺丙基三甲铵甲基硫酸盐的溶液

[0176] 由托尔集团供应的Acticide DDQ 40(DDAC):含有40%二正癸基二甲基氯化铵

(DDAC)。这是本发明的组分(ii)的实例,具有A型式。

[0177] 由托尔集团供应的Acticide BAC 50M(BAC):含有50%苯扎氯铵(BAC)也是本发明组分(ii)的实例,具有B型式。

[0178] 由赢创公司供应的氯己定二葡萄糖酸盐(CHDG):20%溶液是本发明组分(ii)的另一个实例。

[0179] 龙沙集团供应的苄索氯铵USP(Benz):苯甲烃铵衍生物且含有100%二异丁基苯氧基乙氧基乙基-二甲基苄基氯化铵(BENZ),也称为苄索氯铵。它是本发明组分(ii)的另一个实例。

[0180] 将极性溶剂(组分(iii))置于适当大小的容器中(通常容量为1升)。保留少量极性溶剂以允许最终重量调节。然后将所需量的杀生物剂(组分(ii))加入容器中,在加入每种杀生物剂之后将容器搅拌5分钟,然后加入下一种杀生物剂。然后加入所需量的REW(组分(i))并将容器再搅拌5分钟。检查pH,如果需要,使用乳酸或氢氧化钠溶液调节pH。然后通过加入保留的极性溶剂将溶液补足至100重量%并搅拌最后10分钟。

[0181] 按照相同的方法制备比较实例,但省略一种或多种本发明的组分(i)或(ii)。

[0182] 在表1中,REW的ppm是指Rewocid UTM 185中存在的主要化学组分,即十一碳烯酰胺丙基三甲基铵甲基硫酸盐的量,且本发明的组分(ii)的ppm是指活性化学组分的量,即DDAC-二正癸基二甲基氯化铵;CHDG-氯己定二葡萄糖酸盐;BENZ-苄索氯铵;或BAC-苯扎氯铵。

[0183] 表1

[0184]

	BENZ ppm	DDAC ppm	BAC ppm	CHDG ppm	REW ppm	(QUAT+CHDG) ppm	REW/ (QUAT+CHDG)
实例 1	0	1800	0	600	600	2400	0.25
实例 2	0	1800	0	600	1200	2400	0.5
实例 3	0	1800	0	600	2400	2400	1
实例 4	0	1800	0	600	4800	2400	2
实例 5	0	0	1000	1000	4800	2000	2.4
实例 6	1000	0	0	1000	4800	2000	2.4
实例 7	0	1000	0	1000	4800	2000	2.4
实例 8	0	1800	0	600	7200	2400	3
实例 9	0	1800	0	600	9600	2400	4
实例 10	1800	0	0	600	19200	2400	8
实例 11	1800	0	0	600	24000	2400	10
实例 12	1800	0	0	600	36000	2400	15
比较实例 1	0	0	0	0	4800	0	∞
比较实例 2	0	2100	0	0	0	2100	0
比较实例 3	0	1800	0	600	0	2400	0
比较实例 4	0	0	1300	1300	0	2600	0
比较实例 5	0	0	1300	1000	0	2300	0
比较实例 6	0	0	0	2000	4800	2000	2.4
比较实例 7	1000	1000	0	0	1200	2000	0.6
比较实例 8	0	1250	0	350	0	1600	0
比较实例 9	0	1500	0	300	0	1800	0
比较实例 10	0	1750	0	250	0	2000	0
比较实例 11	0	1750	0	300	0	2050	0
比较实例 12	0	1750	0	350	0	2100	0

[0185] 评价实施例和比较实例的残留抗微生物功效

[0186] 将25微升(0.025ml)的测试样品一式两份地施加到在皮氏培养皿中的2cm×2cm的Vitre-Skin切片(由IMS, Inc. 提供)上。用无菌接种环将测试样品涂在vitro-skin®表面上,确保边缘有约0.5cm的周长未经处理。使测试样品在20℃的烘箱中在vitro-skin®*₂上干燥,且关上皮氏培养皿盖,持续一小时。然后将皮氏培养皿从烘箱中取出,且聚丙烯擦拭物条用里面放置的无菌胰蛋白胨/盐水溶液饱和。盖上盖子,然后放回烘箱中在20℃下持续4小时。此后,将皮氏培养皿从烘箱中取出,并将在胰蛋白胨/盐水溶液中制备的10 μ l的1-1.5×10⁸cfu/ml大肠杆菌K12*₁的悬浮液加入到含有测试样品的vitro-skin®表面中,并用无菌接种环散布,确保悬浮液保持在vitroskin的处理区域内。使细菌悬浮液与vitroskin接触5分钟。此后,将vitro-skin®从皮氏培养皿中取出并置于含有10ml中和溶液的试管中。轻轻振荡并再放置5分钟,然后将管涡旋混合1分钟以从vitroskin表面回收细菌。然后将此悬浮液的1ml样品涂胰蛋白胨大豆琼脂上并在37℃下温育48小时。此后,通过与水处理的对照比较,计算大肠杆菌K12的对数减少量。

[0187] *₁NB. 如在BS EN微生物学标准,例如EN1276:2009中所述,大肠杆菌K12悬浮液从在胰蛋白胨大豆琼脂上在37℃下生长24小时的'2a'培养物制备。

[0188] *₂vitro-skin®是一种模拟人类皮肤表面性质的测试基质。它是一种合成的非生物产品,其被配制成具有与人类皮肤相似的表面形貌、pH、临界表面张力和离子强度。对于本领域技术人员来说,它是用于评估皮肤护理产品对皮肤的拓扑应用的益处的众所周知和使用的基质,其包括评估施用于皮肤的活性物质的杀生物功效。已公开、经同行评审的使用 vitro-skin的工作的实例包括US2009/0202463,其描述了评估抗微生物组合物的方法,所述抗微生物组合物在皮肤表面上提供增强的立即和残留的抗病毒和抗细菌功效;评估手部清洁剂中有机酸对预防鼻病毒感染的功效,如在《抗微生物剂和化学疗法杂志 (Journal of Antimicrobial Agents and Chemotherapy)》;48(7);2004年7月;2595-2598中所述;US2012/0141396中描述了使用vitro-skin评估为包括皮肤在内的各种表面提供持久的抗微生物性质的杀菌剂组合物。

[0189] 按照上述方法,根据表1中所述的组合物进行实例和比较实例。然后使用上述方法测试实例和比较实例样品的抗微生物功效。这些测试的结果如下表2所示。

[0190] 表2

[0191]

	Log R大肠杆菌vitro skin
实例1	>4.24**
实例2	>5.14**
实例3	>4.24**
实例4	>4.19**
实例5	>5.23**
实例6	>5.23**
实例7	>5.23**
实例8	>4.24**
实例9	>4.24**
实例10	>4.24**
实例11	>4.19**
实例12	>4.19**
比较实例1	1.92
比较实例2	2.48
比较实例3	2.84
比较实例4	TNTC*
比较实例5	TNTC*
比较实例6	2.86
比较实例7	2.74
比较实例8	TNTC*
比较实例9	TNTC*
比较实例10	3.39
比较实例11	3.3
比较实例12	3.59

[0192] *TNTC=数不胜数-其中在回收培养基上测试后的可回收生物体数量超过可数限制。这表明生物体在测试中基本上不受影响,因此测试样品表现不佳。

[0193] **如果值前面有>,则它表示全部杀死,这意味着在回收培养基上测试后没有细菌菌落存在,这意味着测试样品表现非常好。

[0194] 表2中的结果表明,与缺少本发明组合物的至少一个特征的比较实例相比,本发明的组合物具有优异的残留抗微生物性能。

[0195] 比较实例1表明REW几乎没有抗微生物活性。