

[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 200780022622.2

[51] Int. Cl.

C09K 3/00 (2006.01)
A01N 43/26 (2006.01)
A01P 3/00 (2006.01)
A61K 8/86 (2006.01)
A61K 31/357 (2006.01)
A61L 9/01 (2006.01)

[43] 公开日 2009年7月1日

[11] 公开号 CN 101473009A

[51] Int. Cl. (续)

A61P 17/00 (2006.01)

A61Q 11/00 (2006.01)

A61Q 15/00 (2006.01)

[22] 申请日 2007.5.15

[21] 申请号 200780022622.2

[30] 优先权

[32] 2006.6.28 [33] JP [31] 177750/2006

[86] 国际申请 PCT/JP2007/059928 2007.5.15

[87] 国际公布 WO2008/001553 日 2008.1.3

[85] 进入国家阶段日期 2008.12.17

[71] 申请人 株式会社 ERC 科技

地址 日本埼玉县

[72] 发明人 山崎和俊 田中昭成

[74] 专利代理机构 北京德琦知识产权代理有限公司

代理人 徐江华 王珍仙

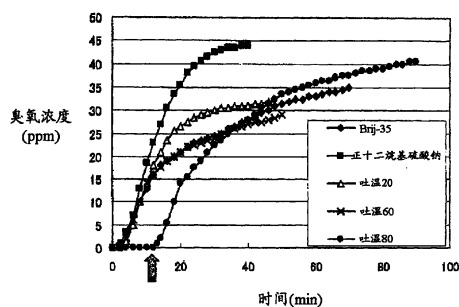
权利要求书 3 页 说明书 21 页 附图 2 页

[54] 发明名称

臭氧化表面活性剂

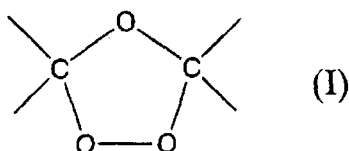
[57] 摘要

本发明公开了一种具有与臭氧化橄榄油同一水平的杀菌和除臭能力，且可以均匀地涂布或喷雾到、并可以渗透到任意位置或环境（高亲水性或高疏水性位置或环境）的臭氧化表面活性剂。该臭氧化表面活性剂可以通过对疏水基部分具有至少一个烯烃类双键的表面活性剂加成臭氧来得到。



1、一种臭氧化表面活性剂，通过对疏水基部分具有至少一个烯烃类双键的表面活性剂加成臭氧来得到。

2、根据权利要求1所述的臭氧化表面活性剂，其中，存在于表面活性剂的疏水基部分的所述至少一个烯烃类双键转化为下述化学式(I)所示的臭氧化物结构。



3、根据权利要求1所述的臭氧化表面活性剂，其中，所述疏水基部分具有至少一个烯烃类双键的表面活性剂为选自疏水基部分具有至少一个烯烃类双键的非离子表面活性剂、疏水基部分具有至少一个烯烃类双键的阴离子表面活性剂和疏水基部分具有至少一个烯烃类双键的阳离子表面活性剂组成的组中的表面活性剂。

4、根据权利要求3所述的臭氧化表面活性剂，其中，所述疏水基部分具有至少一个烯烃类双键的非离子表面活性剂为选自甘油不饱和脂肪酸酯、聚甘油不饱和脂肪酸酯、丙二醇不饱和脂肪酸酯、山梨糖醇酐不饱和脂肪酸酯、聚氧乙烯山梨糖醇酐不饱和脂肪酸酯、聚氧乙烯不饱和脂肪酸酯、甘露糖醇不饱和脂肪酸酯、季戊四醇不饱和脂肪酸酯、蔗糖不饱和脂肪酸酯、聚乙二醇不饱和烷基醚和聚丙二醇不饱和烷基醚中的非离子表面活性剂。

5、根据权利要求3所述的臭氧化表面活性剂，其中，所述疏水基部分具有至少一个烯烃类双键的阴离子表面活性剂为选自不饱和脂肪酸盐、不饱和脂肪醇硫酸酯盐、 α -磺基不饱和脂肪酸酯、烯烃硫酸盐和烯烃磺酸盐中的阴离子表面活性剂。

6、根据权利要求3所述的臭氧化表面活性剂，其中，所述疏水基部分具有至少一个烯烃类双键的阳离子表面活性剂为选自不饱和脂肪烃基单取代三甲基铵盐、不饱和脂肪烃基二取代二甲基铵盐、不饱和脂肪烃基单取代

二甲基苄基铵盐、不饱和脂肪烃基单取代胺有机酸盐、不饱和脂肪烃基二取代胺有机酸盐和 N-甲基二羟乙基胺不饱和脂肪酸酯盐酸盐中的阳离子表面活性剂。

7、根据权利要求 1 所述的臭氧化表面活性剂，其中，所述疏水基部分具有至少一个烯烃类双键的表面活性剂为聚乙二醇不饱和烷基醚。

8、根据权利要求 1 所述的臭氧化表面活性剂，其中，所述疏水基部分具有至少一个烯烃类双键的表面活性剂为聚氧乙烯山梨糖醇酐不饱和脂肪酸酯。

9、根据权利要求 4~8 中的任意一项所述的臭氧化表面活性剂，其中，所述不饱和脂肪酸具有 8~24 个碳原子。

10、根据权利要求 5 或 6 所述的臭氧化表面活性剂，其中，所述不饱和脂肪烃基具有 8~24 个碳原子。

11、根据权利要求 8 所述的臭氧化表面活性剂，其中，所述聚氧乙烯山梨糖醇酐不饱和脂肪酸酯为聚氧乙烯山梨糖醇酐油酸酯。

12、一种药品，含有权利要求 1~11 中的任意一项所述的臭氧化表面活性剂。

13、一种杀菌剂，含有权利要求 1~11 中的任意一项所述的臭氧化表面活性剂。

14、一种消毒剂，含有权利要求 1~11 中的任意一项所述的臭氧化表面活性剂。

15、一种除臭剂，含有权利要求 1~11 中的任意一项所述的臭氧化表面活性剂。

16、一种脚癣治疗药，含有权利要求 1~11 中的任意一项所述的臭氧化表面活性剂。

17、一种防霉剂，含有权利要求 1~11 中的任意一项所述的臭氧化表面活性剂。

18、一种褥疮治疗药，含有权利要求 1~11 中的任意一项所述的臭氧化

表面活性剂。

臭氧化表面活性剂

技术领域

本发明涉及一种臭氧化表面活性剂，具有杀菌和除臭能力，且可以均匀地涂布或喷雾到、并可以渗透到任意位置或环境(甚至是高亲水性或高疏水性的位置或环境)。

背景技术

臭氧化植物油在其分子中具有臭氧化物结构，可以通过使植物油(例如橄榄油)与臭氧气体接触来制备。已知这种臭氧化植物油具有抗菌作用或氧化作用，因此作为抗菌剂、除臭剂或用于例如褥疮和溃疡等皮肤病的治疗药物是有效的(参照非专利文献 1: 中室克彦等、オゾン化植物油の医療・環境分野における利用に関する基礎的検討、日本医療・環境オゾン研究会、第 8 回研究講演会、p3~8, 2003 年; 和非专利文献 2: 医療・環境オゾン研究、増刊 2 号、“ヨーロッパにおける最新のオゾン療法”、日本医療・環境オゾン研究会、p33、2002 年)。

但是，由于植物油为含有各种成分的混合物，其组成根据产地、气候条件等不同而不同，因此难以制备具有恒定品质的臭氧化植物油。

进一步地，由于天然植物油含有抗氧化剂物质，可想而知该抗氧化剂物质与臭氧竞争而干扰臭氧化物化合物的生成(参照非专利文献 3: 工業化学全書 32、「油脂・蠟」、麦島等著、日刊工業新聞社発行、p37~40、昭和 42 年)。

进一步地，由于臭氧化植物油(例如，臭氧化橄榄油)为一种油，所以当用于被水润湿的位置(例如，餐馆和食品厂的地板和水槽以及浴缸)、具有亲水性表面的生物体(例如，鱼、蔬菜和水果)和哺乳动物的躯体局部(例如，口腔、阴道和皮肤创伤部位)上时，臭氧化植物油被排斥，因此不能均匀地涂

布或喷雾到对象物上。这在实际上成为问题。

同时，臭氧水还用于例如灭菌、除臭和漂白处理中。但是，问题在于，难以长期稳定地保存臭氧水，而且用于上述处理时，难以在臭氧水中长期维持有效的臭氧浓度。为了克服这些难点，提出了含有臭氧和表面活性剂的杀菌洗涤剂组合物(参照专利文献：日本专利公开 No. 06-313194)。

但是，用于杀菌洗涤剂组合物的所有表面活性剂(例如，直链月桂基苯磺酸、月桂基醚羧酸钠和二辛基磺基琥珀酸钠)都以饱和烃基作为疏水基，而完全没有公开以不饱和脂肪烃基作为疏水基的表面活性剂。在使用以饱和脂肪烃基作为疏水基的表面活性剂的情况下，在室温下于 20 分钟内臭氧浓度减少至约 1/2。由该结果可知，该杀菌洗涤剂组合物的臭氧浓度的降低与含有溶解臭氧的水的情况在同一水平上。这意味着该表面活性剂和臭氧水在杀菌洗涤剂组合物中处于物理上混合的状态。有效臭氧浓度的持续时间不充分，还有改善的余地。

尽管分类为转化皂或两性皂的所谓阳离子表面活性剂已经被用作具有表面活性剂功能、抗菌作用和杀菌作用的表面活性剂，但这些阳离子表面活性剂对丝状真菌的抗菌作用和杀菌作用与对普通细菌相比较弱。

发明内容

本发明的目的在于提供一种臭氧化表面活性剂，可以长期保持与臭氧化橄榄油同一水平的杀菌和除臭能力，且可以均匀地涂布或喷雾到、并可以渗透到包括高亲水性或高疏水性位置(或环境)的任意位置。

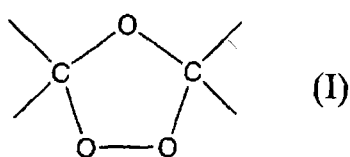
本发明人为了实现上述目的而进行深入研究，结果发现：对疏水基部分具有至少一个烯烃类双键的表面活性剂加成臭氧而得到的臭氧化表面活性剂，优于臭氧水作用于不具有任意烯烃类双键的表面活性剂而得到的臭氧化表面活性剂，并且具有与臭氧化橄榄油同一水平的杀菌和除臭能力。而且，本发明人还发现，本发明的臭氧化表面活性剂可以均匀地涂布或喷雾到、并可以渗透到任意位置。基于这些发现，本发明人进一步进行了研究，最终完

成了本发明。

即，本发明涉及：

(1)一种臭氧化表面活性剂，通过对疏水基部分具有至少一个烯烃类双键的表面活性剂加成臭氧来得到；

(2)根据上述(1)所述的臭氧化表面活性剂，其中，存在于表面活性剂的疏水基部分的所述至少一个烯烃类双键转化为下述化学式(I)所示的臭氧化物结构；



(3)根据上述(1)所述的臭氧化表面活性剂，其中，所述疏水基部分具有至少一个烯烃类双键的表面活性剂为选自疏水基部分具有至少一个烯烃类双键的非离子表面活性剂、疏水基部分具有至少一个烯烃类双键的阴离子表面活性剂和疏水基部分具有至少一个烯烃类双键的阳离子表面活性剂组成的组中的表面活性剂；

(4)根据上述(3)所述的臭氧化表面活性剂，其中，所述疏水基部分具有至少一个烯烃类双键的非离子表面活性剂为选自甘油不饱和脂肪酸酯、聚甘油不饱和脂肪酸酯、丙二醇不饱和脂肪酸酯、山梨糖醇酐不饱和脂肪酸酯、聚氧乙烯山梨糖醇酐不饱和脂肪酸酯、聚氧乙烯不饱和脂肪酸酯、甘露糖醇不饱和脂肪酸酯、季戊四醇不饱和脂肪酸酯、蔗糖不饱和脂肪酸酯、聚乙二醇不饱和烷基醚和聚丙二醇不饱和烷基醚中的非离子表面活性剂；

(5)根据上述(3)所述的臭氧化表面活性剂，其中，所述疏水基部分具有至少一个烯烃类双键的阴离子表面活性剂为选自不饱和脂肪酸盐、不饱和脂肪醇硫酸酯盐、 α -磺基不饱和脂肪酸酯、烯烃硫酸盐和烯烃磺酸盐中的阴离子表面活性剂；

(6)根据上述(3)所述的臭氧化表面活性剂，其中，所述疏水基部分具有至少一个烯烃类双键的阳离子表面活性剂为选自不饱和脂肪烃基单取代三

甲基铵盐、不饱和脂肪烃基二取代二甲基铵盐、不饱和脂肪烃基单取代二甲基苄基铵盐、不饱和脂肪烃基单取代胺有机酸盐、不饱和脂肪烃基二取代胺有机酸盐和 N-甲基二羟乙基胺不饱和脂肪酸酯盐酸盐中的阳离子表面活性剂；

(7)根据上述(1)所述的臭氧化表面活性剂，其中，所述疏水基部分具有至少一个烯烃类双键的表面活性剂为聚乙二醇不饱和烷基醚；

(8)根据上述(1)所述的臭氧化表面活性剂，其中，所述疏水基部分具有至少一个烯烃类双键的表面活性剂为聚氧乙烯山梨糖醇酐不饱和脂肪酸酯；

(9)根据上述(4)~(8)中的任意一项所述的臭氧化表面活性剂，其中，所述不饱和脂肪酸具有 8~24 个碳原子；

(10)根据上述(5)或(6)所述的臭氧化表面活性剂，其中，所述不饱和脂肪烃基具有 8~24 个碳原子；

(11)根据上述(8)所述的臭氧化表面活性剂，其中，所述聚氧乙烯山梨糖醇酐不饱和脂肪酸酯为聚氧乙烯山梨糖醇酐油酸酯；

(12)一种药品，含有上述(1)~(11)中的任意一项所述的臭氧化表面活性剂；

(13)一种杀菌剂，含有上述(1)~(11)中的任意一项所述的臭氧化表面活性剂；

(14)一种消毒剂，含有上述(1)~(11)中的任意一项所述的臭氧化表面活性剂；

(15)一种除臭剂，含有上述(1)~(11)中的任意一项所述的臭氧化表面活性剂；

(16)一种脚癣治疗药，含有上述(1)~(11)中的任意一项所述的臭氧化表面活性剂；

(17)一种防霉剂，含有上述(1)~(11)中的任意一项所述的臭氧化表面活性剂；以及

(18)一种褥疮治疗药，含有上述(1)~(11)中的任意一项所述的臭氧化表

面活性剂。

本发明的臭氧化表面活性剂具有与现在用于灭菌和除臭的臭氧化橄榄油同一水平的杀菌和除臭能力，且可以均匀地涂布或喷雾到、并可以渗透到包括高亲水性或高疏水性位置(或环境)的任意位置。

进一步地，本发明的臭氧化表面活性剂对细菌和真菌具有杀菌能力，特别是，对例如发癣菌属和分枝孢子菌属等丝状真菌具有特别强的杀菌能力。因此，本发明的臭氧化表面活性剂可以用作抗菌剂或杀菌剂。

特别是，本发明的臭氧化表面活性剂作为脚癣治疗药是有用的。该臭氧化表面活性剂由于其本身的渗透功能和润湿功能，对存在于皮肤角质层之下或指甲中的发癣菌属是有效的，这在利用现有的脚癣治疗药时是无法达到的。

进一步地，本发明的臭氧化表面活性剂由于其润湿功能，具有可以作为防霉剂容易地涂布到例如高疏水性氯乙烯类墙纸、灰浆类水槽和地板的高亲水性表面等各种位置的优点。

进一步地，本发明的臭氧化表面活性剂具有可以容易地适用于例如袜子、鞋、织物、垫子、湿纸巾等各种物品的抗菌处理的优点。

附图说明

图 1 为表示合成臭氧化表面活性剂的工艺的流程图。

图 2 为表示在不同表面活性剂溶液中，表面活性剂与臭氧反应过程中的臭氧浓度的时间变化的图。

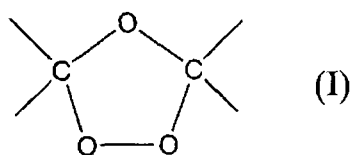
符号说明

- 1 臭氧发生器
- 2 臭氧分解塔
- 3 溶解中空纤维膜
- 4 组件外壳
- 5 臭氧浓度计

- 6 循环反应槽
- 7 循环泵
- 8 臭氧气体流路
- 9 表面活性剂溶液流路

具体实施方式

本发明的臭氧化表面活性剂可以通过对疏水基部分具有至少一个烯烃类双键的表面活性剂加成臭氧来得到。该臭氧化表面活性剂为存在于疏水基部分的至少一个烯烃类双键转化为下述化学式(I)所示的臭氧化物结构的表面活性剂。



本发明的臭氧化表面活性剂可以通过使臭氧气体作用于疏水基部分具有至少一个烯烃类双键的表面活性剂来得到。

作为疏水基部分具有至少一个烯烃类双键的原料表面活性剂,应回避在其分子中具有共轭双键(例如苯中的双键)的表面活性剂,因为臭氧作用于共轭双键的部位,损害预先设计的表面活性剂的性质。作为原料使用的表面活性剂优选可以在水中溶解或分散的表面活性剂。

对这种作为原料使用的表面活性剂不特别限定,典型例包括下述表面活性剂。

(A)非离子表面活性剂

1. 甘油不饱和脂肪酸酯

结构式: $R-COO-CH_2CH(OH)CH_2OH$

2. 聚甘油不饱和脂肪酸酯

结构式: $R-COO-(CH_2CH(OH)CH_2O)_n-H$

3. 丙二醇不饱和脂肪酸酯

结构式: $\text{RCOO}-(\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O})_n-\text{H}$

4. 山梨糖醇酐不饱和脂肪酸酯

结构式: $\text{R-COO-}[\text{山梨糖醇酐}]$

5. 聚氧乙烯山梨糖醇酐不饱和脂肪酸酯

结构式(单酯): $\text{R-COO-}[\text{山梨糖醇酐}]-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-\text{H}$

6. 聚氧乙烯不饱和脂肪酸酯

结构式: $\text{R-COO}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-\text{H}$

7. 甘露糖醇不饱和脂肪酸酯

结构式(单酯): $\text{R-COO-}[\text{甘露糖醇}]$

8. 季戊四醇不饱和脂肪酸酯

结构式(单酯): $\text{R-COO-}[\text{季戊四醇}]$

9. 蔗糖不饱和脂肪酸酯

结构式: $\text{R-COO-}[\text{蔗糖}]$

10. 聚乙二醇不饱和烷基醚

结构式: $\text{R}^1-\text{O}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-\text{H}$

11. 聚丙二醇不饱和烷基醚

结构式: $\text{R}^1-\text{O}-(\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O})_n-\text{H}$

12. 其它

上述具有多糖或多元醇作为结构成分的非离子表面活性剂(例如, 上述1、2、4、7、8或9)可以为通过进一步加成聚乙二醇或聚丙二醇而得到的衍生物。

(B)阴离子表面活性剂

1. 不饱和脂肪酸盐

结构式: R-COOM

2 不饱和脂肪醇硫酸酯盐(高级醇硫酸盐)

结构式: $\text{R}^2-\text{O-SO}_3\text{M}$

3. α -磺基不饱和脂肪酸酯

结构式: $R^1\text{-CH}(\text{-SO}_3\text{M})\text{-COOR}^a$

4. 烯烃磺酸盐

结构式: $R\text{-SO}_3\text{M}$

5. 烯烃硫酸盐

结构式: $R\text{-SO}_4\text{M}$

(C)阳离子表面活性剂

1. 不饱和脂肪烃基单取代三甲基铵盐

结构式: $R^2\text{-N}^+(\text{CH}_3)_3\text{Cl}^-$

2. 不饱和脂肪烃基二取代二甲基铵盐

结构式: $(R^2)_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_2\text{Cl}^-$

3. 不饱和脂肪烃基单取代二甲基苄基铵盐

结构式: $R^2\text{-N}^+(\text{CH}_3)_2(\text{-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5)\text{Cl}^-$

4. 不饱和脂肪烃基单取代胺有机酸盐

结构式: $[\text{R}^2\text{-NH}_3]^+ \cdot [\text{R}^b\text{COO}]^-$

5. 不饱和脂肪烃基二取代胺有机酸盐

结构式: $[\text{R}_2\text{NH}_2]^+ \cdot [\text{R}^b\text{COO}]^-$

6. N-甲基二羟乙基胺不饱和脂肪酸酯盐酸盐

结构式: $(\text{R-COO-CH}_2\text{CH}_2)_2\text{NCH}_3 \cdot \text{HCl}$

在上述结构式中, R 表示从不饱和脂肪酸(R-COOH)中除去羧基得到的残基, R^1 和 R^2 各自表示不饱和脂肪烃基, R^a 表示低级烷基, R^b 表示通过从有机酸($\text{R}^b\text{-COOH}$)除去羧基得到的残基, M 表示碱金属、碱土类金属、单乙醇胺或二乙醇胺。上述酯的典型例为单酯的结构式, 但是该酯可以为例如二酯和三酯等聚酯。

其中, 不饱和脂肪酸的例子包括但不限于具有 8~24 个碳原子以及 1~6 个烯烃类双键的不饱和脂肪酸。这种不饱和脂肪酸的具体例如下。

具有一个烯烃类双键的不饱和脂肪酸(一元不饱和脂肪酸)的具体例子包括巴豆酸、肉豆蔻脑酸、棕榈油酸、油酸、反油酸、异油酸、鳕油酸、芥

酸和神经酸。

具有两个烯烃类双键的不饱和脂肪酸(二元不饱和脂肪酸)的具体例包括亚油酸。

具有三个烯烃类双键的不饱和脂肪酸(三元不饱和脂肪酸)的具体例包括亚麻酸和桐酸。

具有四个烯烃类双键的不饱和脂肪酸(四元不饱和脂肪酸)的具体例包括十八碳四烯酸、花生四烯酸、二十碳五烯酸和二十二碳五烯酸。

具有六个烯烃类双键的不饱和脂肪酸(六元不饱和脂肪酸)的具体例包括二十二碳六烯酸。

R^1 或 R^2 表示的不饱和脂肪烃基的例子包括具有 8~24 个碳原子和 1~6 个烯烃类双键的基团。

R^a 表示的低级烷基的例子包括具有 1~5 个碳原子的低级烷基, 这种低级烷基的具体例包括甲基和乙基。

M 表示的碱金属的例子包括钠、钾和锂, M 表示的碱土类金属的优选例包括钙。

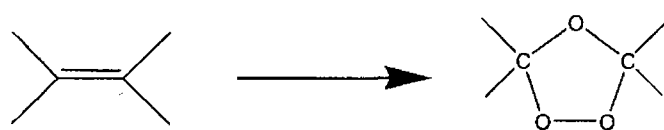
上述疏水基部分具有至少一个烯烃类双键的表面活性剂可以为可在市场上得到的表面活性剂或通过本身已知的方法合成的表面活性剂。

使用上述疏水基部分具有至少一个烯烃类双键的表面活性剂(以下称为“原料表面活性剂”或简单称为“表面活性剂”), 制备本发明的臭氧化表面活性剂的方法例子包括使臭氧气体在表面活性剂的水溶液中鼓泡的方法。但是, 当用水等稀释时, 表面活性剂由于起泡而变得难以操作。为了容易地制备臭氧化表面活性剂, 使用装配有在外壳内具有中空管状臭氧气体可渗透膜的臭氧溶解组件的装置。这种装置记载于例如日本专利公开 No. 2005-161163 中。臭氧气体可渗透膜优选为非多孔膜。该臭氧气体可渗透膜的材料优选例包括在所述日本专利公开中记载的氟类树脂和硅类树脂。

用于合成臭氧化表面活性剂的工艺流程具体表示在图 1 中。将要处理的表面活性剂的水溶液装入循环反应槽 6 中, 然后由循环泵 7 通过流路 9 供给

到组件外壳 4 中的臭氧气体可渗透中空纤维膜 3 中。表面活性剂在该中空纤维膜内被臭氧化, 并且含有臭氧化表面活性剂的水溶液经由臭氧浓度计 5 送回至循环反应槽 6 中。

同时, 臭氧气体是由从氧气瓶供给到臭氧发生器 1 中的氧气来制备, 该臭氧气体通过流路 8 供给到臭氧溶解组件中以渗透中空纤维膜 3, 并溶解在中空纤维膜内的表面活性剂水溶液中, 然后将该表面活性剂臭氧化来提供臭氧化表面活性剂。形成臭氧化物的部分反应由下式表示。



烯烃类双键

臭氧化物结构

通过氨气吹扫法对得到的臭氧化表面活性剂水溶液进行脱气而除去溶解的臭氧气体后, 可以通过碘滴定法(参照非专利文献 1: 中室克彦等、オゾン化植物油の医療・環境分野における利用に関する基礎的検討、日本医療・環境オゾン研究会、第 8 回研究講演会、p3~8, 2003 年)测定臭氧化表面活性剂水溶液的氧化性。臭氧化表面活性剂水溶液是否维持作为表面活性剂的功能可以通过检查是否起泡来进行评价, 起泡为表面活性剂的特征, 在溶液被搅拌或振动时产生。

本发明的臭氧化表面活性剂具有优异的氧化性, 因此可以用于例如对被水润湿的位置(例如, 餐馆和食品厂的地板和水槽以及浴缸)进行灭菌、消毒或除臭。进一步地, 本发明的臭氧化表面活性剂还可以用于例如对具有亲水性表面的生物体(例如, 鱼、肉、蔬菜和水果)和人体局部(例如, 口腔、阴道、褥疮部位和创伤部位)进行灭菌或除臭。

本发明的臭氧化表面活性剂用于这些用途时, 可以不进行任意加工来使用, 或者与适当的载体一起加工成各种药物制剂来使用, 例如, 普通外用药(例如, 软膏剂、胶带剂、凝胶贴剂、乳膏剂、洗剂、搽剂、液体药物和气雾剂), 适用于直肠、阴道或尿道内的外用药(例如, 栓剂、灌肠剂和浸渍剂),

滴眼剂，滴鼻剂，滴耳剂，注射剂和口腔用药。这些药物可以通过本身已知的方法来制备。

例如，本发明的臭氧化表面活性剂加工成例如软膏剂和乳膏剂等半固体药物的情况下，半固体药物中含有的臭氧化表面活性剂的量相对于半固体药物的总量，例如为约 0.01 ~ 50%(W/W)，优选为约 0.1 ~ 10%(W/W)。本发明的臭氧化表面活性剂加工成例如凝胶贴剂等凝胶化药物的情况下，凝胶化药物中含有的臭氧化表面活性剂的量相对于凝胶化药物的总量，例如为约 0.01 ~ 50%(W/W)，优选为约 0.1 ~ 10%(W/W)。本发明的臭氧化表面活性剂加工成例如注射剂、滴眼剂和静脉内液等液体药物的情况下，液体药物中含有的臭氧化表面活性剂的量相对于液体药物的总量，例如为约 0.001 ~ 10%(W/W)，优选为约 0.01 ~ 1.0%(W/W)。

制备这些药物时，可以使用适于该剂型的载体或添加剂。这种载体或添加剂的例子包括：赋形剂(例如，聚丙烯酸钠、聚丙烯酸钙、羧甲基纤维素、乳糖、糊精、玉米淀粉、微晶纤维素、蔗糖、氯化钠、葡萄糖、尿素、淀粉、碳酸钙、高岭土、硅酸和磷酸钾)；润滑剂(例如，硬脂酸镁、蔗糖脂肪酸酯、甘油脂肪酸酯、精制滑石粉和聚乙二醇)；崩解剂(例如，羧甲基纤维素钙、无水磷酸氢钙、羧甲基纤维素钠、低取代羟丙基纤维素、干淀粉、海藻酸钠、琼脂粉、昆布多糖粉、碳酸氢钠和碳酸钙)；粘合剂(例如，羟丙基纤维素、阿拉伯胶溶液、水、乙醇、丙醇、单糖浆、葡萄糖水溶液、淀粉溶液、明胶溶液、羧甲基纤维素、甲基纤维素和聚乙烯吡咯烷酮)；增溶剂(例如，阿拉伯胶和聚山梨酯 80)；吸收促进剂(例如，季铵碱和十二烷基硫酸钠)；缓冲剂(例如，磷酸盐缓冲液、乙酸缓冲液、硼酸缓冲液、碳酸缓冲液、柠檬酸缓冲液、三羟甲基氨基甲烷缓冲液、谷氨酸缓冲液和 ϵ -氨基己酸缓冲液)；防腐剂(例如，对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丙酯、对羟基苯甲酸丁酯、氯丁醇、苯甲醇、苯扎氯铵、脱氢乙酸钠和依地酸钠)；增稠剂(例如，丙二醇、甘油、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、聚乙烯醇和聚乙二醇)；稳定剂(例如，亚硫酸氢钠、硫代硫酸钠、依地酸钠、柠檬酸钠、

抗坏血酸和二丁基羟基甲苯); 以及 pH 调节剂(例如, 盐酸、氢氧化钠、磷酸和乙酸)。

本发明的臭氧化表面活性剂作为例如创伤治疗药、褥疮治疗药、杀菌剂、除臭剂或脚癣治疗药等药物适用于人体的情况下, 这种药物的剂量根据目标对象、目标部位、目标部位的状态、剂型等不同而不同。例如, 在半固体药物的情况下, 作为有效成分的臭氧化表面活性剂的剂量在约每 10cm^2 目标部位面积上, 每天为约 $1\sim 100\text{mg}$, 优选为约 $1\sim 10\text{mg}$ 。在凝胶化药物的情况下, 作为有效成分的臭氧化表面活性剂的剂量在约每 10cm^2 目标部位面积上, 每天为约 $1\sim 100\text{mg}$, 优选为约 $1\sim 10\text{mg}$ 。在液体药物的情况下, 作为有效成分的臭氧化表面活性剂的剂量在约每 10cm^2 目标部位面积上, 每天为约 $1\sim 100\text{mg}$, 优选为约 $1\sim 10\text{mg}$ 。

进一步地, 本发明的臭氧化表面活性剂作为杀菌剂、消毒剂或除臭剂用于人体以外的对象的情况下, 使用的臭氧化表面活性剂的量由目标部位、目标部位面积等适当决定。

含有本发明的臭氧化表面活性剂的药物的具体例包括除臭用牙膏, 用于消除口臭、体臭或脚臭的除臭剂, 用于对例如过敏、牙周病、脚癣和褥疮等疾病部位进行灭菌的杀菌剂, 以及用于保持鱼、肉、蔬菜和水果新鲜的杀菌剂。

含有本发明的臭氧化表面活性剂的除臭喷雾剂可以含有例如二氯二氟甲烷等喷射剂以对除臭剂进行加压来用于喷雾。

进一步地, 含有本发明的臭氧化表面活性剂的除臭用牙膏可以含有二氧化硅、羟磷灰石等作为填充剂。

实施例

以下, 参照实施例对本发明进行具体说明, 但是本发明不限于这些实施例。

作为本发明的臭氧化表面活性剂的制备例的实施例 1~4、对应于实施例 1~4 的比较例 1~4 以及试验例 1~3 如下所述。

(实施例 1)

按照图 1 所示的工艺流程合成臭氧化表面活性剂。更具体地说, 将作为非离子表面活性剂的聚乙二醇 20 山梨糖醇酐单油酸酯(吐温 80, 和光纯药工业株式会社制)的 0.1%水溶液 2L 装入 PFA(四氟乙烯-全氟烷基乙烯基醚共聚物)制的循环反应槽 6 中, 通过泵 7 供给到组件外壳 4 中的溶解中空纤维膜 3 内, 并经过臭氧检测器 5(臭氧浓度计 EL-600, 荏原制作所制)送回至循环反应槽 6 中。

同时, 从氧气瓶以氧气流速 0.3L/min 将臭氧气体供给到臭氧发生器(臭氧发生器 GB-RB, 住友精密工业社制)中, 使氧气臭氧化来制备臭氧气体。然后, 在溶解组件(SEK 型, 株式会社 ERC 科技制)中使该臭氧气体溶解在上述水溶液中, 以流速 1L/min 循环该水溶液。水溶液中的臭氧浓度的连续计测表明, 与使用纯水的情况不同, 在初期臭氧浓度完全没有升高, 14 分钟后逐渐升高, 这确认了臭氧与不饱和基团的反应已结束。进一步地, 在 30 分钟内该浓度升高至 25ppm(参照图 2)。通过氨气吹扫法对约 30 分钟臭氧处理后的水溶液进行脱气以除去溶解的臭氧气体, 通过碘滴定法测定水溶液的氧化性。结果, 观察到该水溶液具有氧化性和作为表面活性剂特征的起泡。该结果确认了已制备出臭氧化吐温 80。进一步地, 通过碘滴定法在 25℃下, 经过 20 天测定了水溶液的氧化性的时间变化。结果, 20 天后测定的氧化性对于制备后立即测定的氧化性的百分率为 109%。这表明水溶液的氧化性完全未减弱。

(实施例 2)

除了使用聚乙二醇 20 油基醚(和光纯药工业株式会社制)来替代吐温 80 之外, 在与实施例 1 相同的条件下, 使用相同的系统进行臭氧处理。水溶液中的臭氧浓度在 16 分钟后逐渐升高, 这确认了臭氧与不饱和基团的反应已结束。进一步地, 在 30 分钟内该浓度升高至 30ppm。通过氨气吹扫法对约 30 分钟臭氧处理后的水溶液进行脱气以除去溶解的臭氧气体, 通过碘滴定法测定水溶液的氧化性。结果, 观察到该水溶液具有氧化性和作为表面活性

剂特征的起泡。该结果确认了已制备出臭氧化聚乙二醇 20 油基醚。

(实施例 3)

除了使用作为非离子表面活性剂的聚乙二醇 20 山梨糖醇酐三油酸酯(吐温 85, 和光纯药工业株式会社制)来替代吐温 80 之外, 在与实施例 1 相同的条件下, 使用相同的系统进行臭氧处理。水溶液中的臭氧浓度在 22 分钟后逐渐升高, 这确认了臭氧与不饱和基团的反应已结束。通过氨气吹扫法对约 30 分钟臭氧处理后的水溶液进行脱气以除去溶解的臭氧气体, 通过碘滴定法测定水溶液的氧化性。结果, 观察到该水溶液具有氧化性和作为表面活性剂特征的起泡。该结果确认了已制备出臭氧化吐温 85。

(实施例 4)

将聚乙二醇 10 油基醚(和光纯药工业株式会社制)溶解到纯水中制备 10wt%表面活性剂水溶液, 将该水溶液用作原料来合成臭氧化表面活性剂。通过按照图 1 所示的工艺流程处理水溶液来合成臭氧化表面活性剂。更具体地说, 将该水溶液 500mL 装入循环反应槽 6 中, 通过泵 7 供给到组件外壳 4 中的溶解中空纤维膜 3 内, 并经过臭氧检测器 5(臭氧浓度计 EL-600, 荏原制作所制)送回至循环反应槽 6 中。

同时, 从氧气瓶以氧气流速 0.3L/min 将臭氧气体供给到臭氧发生器(臭氧发生器 GB-RB, 住友精密工业社制)中, 使氧气臭氧化来制备臭氧气体。该臭氧气体在 1L/min 的液体供给速率下循环。然后, 在溶解组件(SEK 型, 株式会社 ERC 科技制)中使该臭氧气体溶解在上述水溶液中, 在流速 1L/min 下循环该水溶液并且连续地计测水溶液中的臭氧浓度。将用臭氧处理的水溶液中的臭氧浓度升高的时刻作为反应终点。这样, 合成了臭氧化表面活性剂。以下, 将实施例 4 中制备的臭氧化表面活性剂溶液称为“溶液 A”。

对溶液 A 进行稀释得到 1%的水溶液, 通过碘滴定法在 25℃下, 经过 200 天测定该水溶液的氧化性的时间变化。结果, 200 天后测定的氧化性对于制备后立即测定的氧化性的百分率为 101%。这表明水溶液的氧化性完全未减弱。

(比较例 1)

除了使用作为非离子表面活性剂的聚乙二醇 20 山梨糖醇酐单硬脂酸酯(吐温 60, 和光纯药工业株式会社制)来替代吐温 80 之外, 在与实施例 1 相同的条件下, 使用相同的系统进行臭氧处理。水溶液中的臭氧浓度从臭氧处理一开始逐渐升高。该结果确认了臭氧与表面活性剂之间未发生反应(参照图 2)。从开始臭氧处理 30 分钟内, 水溶液中的臭氧浓度升高至 25mg/L。通过氨气吹扫法对约 30 分钟臭氧处理后的水溶液进行脱气以除去溶解的臭氧气体, 通过碘滴定法测定水溶液的氧化性。结果, 该水溶液不具有氧化性。但是该水溶液产生了起泡, 这确认了该表面活性剂未被臭氧分解。

因此, 当使用硬脂基来替代实施例 1 中的油基时, 臭氧与表面活性剂完全不发生反应。

(比较例 2)

除了使用作为非离子表面活性剂的含有饱和脂肪基的聚乙二醇 20 山梨糖醇酐单月桂酸酯(吐温 20, 和光纯药工业株式会社制)、正十二烷基硫酸钠或硬脂酸钠来替代吐温 80 之外, 在与实施例 1 相同的条件下, 使用相同的系统进行臭氧处理。在全部三种情况下, 水溶液中的臭氧浓度从臭氧处理一开始逐渐升高, 从开始臭氧处理约 30 分钟内, 水溶液中的臭氧浓度分别升高至 25mg/L、40mg/L 或 33mg/L。该结果确认了臭氧与表面活性剂之间未发生反应(参照图 2)。进一步地, 在各情况下, 通过氨气吹扫法对约 30 分钟臭氧处理后的水溶液进行脱气以除去溶解的臭氧气体, 通过碘滴定法测定水溶液的氧化性。结果, 水溶液都不具有氧化性。因此, 当使用硬脂基来替代实施例 1 中的油基, 或者使用硫酸盐基或羧酸盐基来替代亲水基时, 臭氧与表面活性剂完全不发生反应。

(比较例 3)

除了使用作为阴离子表面活性剂的正十二烷基苯磺酸(关东化学社制)来替代吐温 80, 且该表面活性剂用氢氧化钠调节至 pH 6.5 之外, 在与实施例 1 相同的条件下, 使用相同的系统和相同的表面活性剂水溶液浓度进行臭

氧处理。即使疏水基为饱和脂肪烃，水溶液中的臭氧浓度也没有升高(参照图 2)，并且作为表面活性剂特征的起泡现象减弱。该结果明确地确认了该表面活性剂的芳环已被臭氧分解。

(比较例 4)

除了使用作为非离子表面活性剂的 Brij-35($C_{12}H_{25}-O-(CH_2CH_2O)_{23}H$ ，和光纯药工业株式会社制)来替代吐温 80 之外，在与实施例 1 相同的条件下，使用相同的系统进行臭氧处理。水溶液中的臭氧浓度从臭氧处理一开始逐渐升高。该结果确认了臭氧与表面活性剂之间未发生反应(参照图 2)。从开始臭氧处理 30 分钟内，水溶液中的臭氧浓度升高至 25mg/L。通过氦气吹扫法对约 30 分钟臭氧处理后的水溶液进行脱气以除去溶解的臭氧气体，通过碘滴定法测定水溶液的氧化性。结果，该水溶液不具有氧化性。但是该水溶液起泡，这确认了该表面活性剂未被臭氧分解。由此可知，臭氧与 Brij-35 之间完全不发生反应。

(试验例 1) 最低抑菌浓度试验

为了检查本发明的臭氧化表面活性剂的抗菌和防霉性能，对该臭氧化表面活性剂对于五种微生物的抑菌效果和杀菌效果进行了试验。上述五种目标微生物为，作为原核生物的金黄色葡萄球菌的革兰氏阳性细菌的金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*)，作为原核生物的大肠杆菌的革兰氏阴性细菌的大肠杆菌 (*Escherichia coli*)，作为真核微生物的真菌的酿酒酵母 (*Saccharomyces cerevisiae*) 和须疮癣菌 (*Trichophyton mentagrophytes*) 以及支孢样支孢霉 (*Cladosporium cladosporioides*)。将 1 铂环量的各菌株接种到各菌株最优培养基中，在菌株最优培养条件下培养，制备接种用细胞悬浮液。

向试管中加入实施例 4 中得到的溶液 A，然后用无菌水稀释至 2 倍、4 倍、8 倍、16 倍、32 倍、64 倍、128 倍、256 倍及 512 倍，制备 10 个级别的稀释的臭氧化表面活性剂。将表 1 所示的培养基各 9mL 分配到显微组织光密度记录器用 L 型试管中，然后用蒸气灭菌。接着，将各 1mL 上述 10 个级别的稀释的臭氧化表面活性剂溶液分别无菌地加入到该 L 型试管中，制备

10mL 的溶液 A 的 5 倍、10 倍、20 倍、40 倍、80 倍、160 倍、320 倍、640 倍、1280 倍及 2560 倍稀释的溶液(以下称为“测试用等级稀释系列”)。将上述接种用细胞悬浮液 0.1mL 接种到测试用等级稀释系列中(各微生物的细胞起始数如表 1 所示)。将接种了细胞悬浮液的 L 型试管置于显微组织光密度记录器(Advantec Toyo Kaisha, Ltd.制)中,并在表 1 所示的条件下进行了振荡培养(30rpm)。应注意的是,试管在使用前进行干热灭菌(165℃、1 小时),而且对培养基、无菌水和器具类在使用前在高压釜中进行蒸气灭菌(121℃、15 分钟)。以下的试验中也同样地进行灭菌。

表 1

微生物	培养时间	培养温度	细胞起始数	培养基
金黄色葡萄球菌	24H	37℃	$1 \times 10^7/\text{mL}$	敏感性测定用肉汤液体培养基
大肠杆菌	24H	30℃	$1 \times 10^7/\text{mL}$	敏感性测定用肉汤液体培养基
酿酒酵母	48H	28℃	$1 \times 10^6/\text{mL}$	YM 液体培养基
须疮癣菌	96H	25℃	$1 \times 10^5/\text{mL}$	萨布曼培养基
支孢样支孢霉	96H	25℃	$1 \times 10^5/\text{mL}$	萨布曼培养基

在稀释系列中,将在培养时间内不产生由于微生物生长引起的混浊的臭氧化表面活性剂的最低浓度作为临时最低抑菌浓度。在临时最低抑菌浓度和最接近该临时最低抑菌浓度的产生混浊的臭氧化表面活性剂浓度之间,制备另一等级稀释系列。然后,再次进行与上述相同的操作。在稀释系列中,将不产生混浊的臭氧化表面活性剂的最低浓度作为最低抑菌浓度(MIC)。应注意的是,还使用未进行臭氧处理的表面活性剂溶液作为对照,对这五种微生物实施了 MIC 试验。试验结果如表 2 所示。

表 2

微生物	臭氧化表面活性剂溶液 最低抑菌浓度	表面活性剂溶液(对照)
金黄色葡萄球菌	0.11%	>1%
大肠杆菌	0.25%	>1%
酿酒酵母	0.02%	>1%
须疮癣菌	0.03%	>1%
支孢样支孢霉	0.09%	>1%

该表中，“%”指的是“重量%”。

由表 2 可知，1%的未进行臭氧处理的表面活性剂溶液(对照)对全部微生物都没有抗菌作用和抑菌作用，但是本发明的臭氧化表面活性剂具有抑制全部微生物生长的效果。

(试验例 2) 最低杀菌浓度试验

从 MIC 试验中不产生由于微生物生长引起的混浊的测试用等级稀释系列的各 L 型试管中采取 0.1mL 溶液，接种到含有表 3 所示的另外制备的 10mL 培养基的 L 型试管中，在表 3 所示的条件下培养。在这种情况下，臭氧化表面活性剂被稀释至 100 倍，因此认为该臭氧化表面活性剂无效。在测试用等级稀释系列中，将在培养时间内不产生混浊的臭氧化表面活性剂的最低浓度作为最低杀菌浓度(MBC)。试验结果如表 4 所示。

表 3

微生物	培养时间	培养温度	培养基
金黄色葡萄球菌	24H	37℃	SCDLP 肉汤液体培养基
大肠杆菌	24H	30℃	SCDLP 肉汤液体培养基
酿酒酵母	48H	28℃	YM 液体培养基
须疮癣菌	96H	25℃	萨布曼培养基
支孢样支孢霉	96H	25℃	萨布曼培养基

表 4

微生物	臭氧化表面活性剂溶液最低杀菌浓度
金黄色葡萄球菌	0.11%
大肠杆菌	0.30%
酿酒酵母	0.03%
须疮癣菌	0.03%
支孢样支孢霉	0.18%

该表中，“%”指的是“重量%”。

由表 4 可知，本发明的臭氧化表面活性剂对全部微生物具有杀菌能力。特别是，发现本发明的臭氧化表面活性剂甚至在低浓度下对须疮癣菌和支孢样支孢霉也具有杀菌效果。

(试验例 3) 表面活性试验

如下测定臭氧化表面活性剂的表面活性。制备表面活性剂(吐温 80、聚乙二醇 10 油基醚和聚乙二醇 20 油基醚(和光纯药工业株式会社制))的 1wt% 水溶液，将各溶液滴加到聚氯乙烯板上，使用接触角测量仪 CA-VP(协和界面科学制)测定接触角(θ)。对实施例 1、2 和 4 中得到的臭氧化表面活性剂也进行同样的测定。试验结果如表 5 所示。

表 5

表面活性剂	接触角(θ)	
	未进行臭氧处理的表面活性剂	进行臭氧处理的表面活性剂
吐温 80	66.5	39.3
聚乙二醇(10)油基醚	51.9	27.8
聚乙二醇(20)油基醚	59.4	26.7

该表中，接触角的单位为度($^{\circ}$)。离子交换水的接触角为 87.3° 。

由表 5 可知，各臭氧化表面活性剂水溶液的接触角小于离子交换水的接触角。该结果确认了所有的臭氧化表面活性剂都具有表面活性能力。

本发明的臭氧化表面活性剂根据其用途可以以各种形态使用。本发明的臭氧化表面活性剂应用的具体例子包括杀菌和消毒溶液、外用凝胶剂、口腔

喷雾剂和牙膏，它们的组成如下所述。应注意的是，下述配合例中所示的“臭氧化吐温 80”通过将实施例 1 中用臭氧处理 30 分钟后的溶液过滤并对其干燥来制备。

(配合例 1: 外用溶液剂)

表 6

组成	含量(wt%)
臭氧化吐温 80	10
纯化水	84
丙二醇	5
丙烯酸钠	0.5
羧甲基纤维素	0.5
总计	100

(配合例 2: 外用凝胶剂)

表 7

组成	含量(wt%)
臭氧化吐温 80	20
乙醇	5
甘油	5
丙烯酸钠	3
氯化钙	0.01
纯化水	剩余部分
总计	100

(配合例 3: 口腔喷雾剂)

表 8

组成	含量(wt%)
臭氧化吐温 80	0.5
乙醇	50
二氯二氟甲烷	49.5
总计	100

(配合例 4: 牙膏)

表 9

组成	含量(wt%)
臭氧化吐温 80	3
氢氧化铝	45
山梨糖醇	30
十二烷基硫酸钠	0.8
海藻酸钠	0.6
糖精钠	0.1
明胶	0.2
月桂酸二乙醇酰胺	1.6
丙二醇	5
香料	0.3
月桂酰肌氨酸钠	0.4
单氟磷酸钠	0.75
纯化水	剩余部分
总计	100

产业上的可利用性

本发明的臭氧化表面活性剂具有与以往用于灭菌和除臭的臭氧化橄榄油相同的杀菌和除臭能力,因此可以用作杀菌剂、消毒剂、除臭剂、防霉剂、脚癣治疗药和褥疮治疗药。

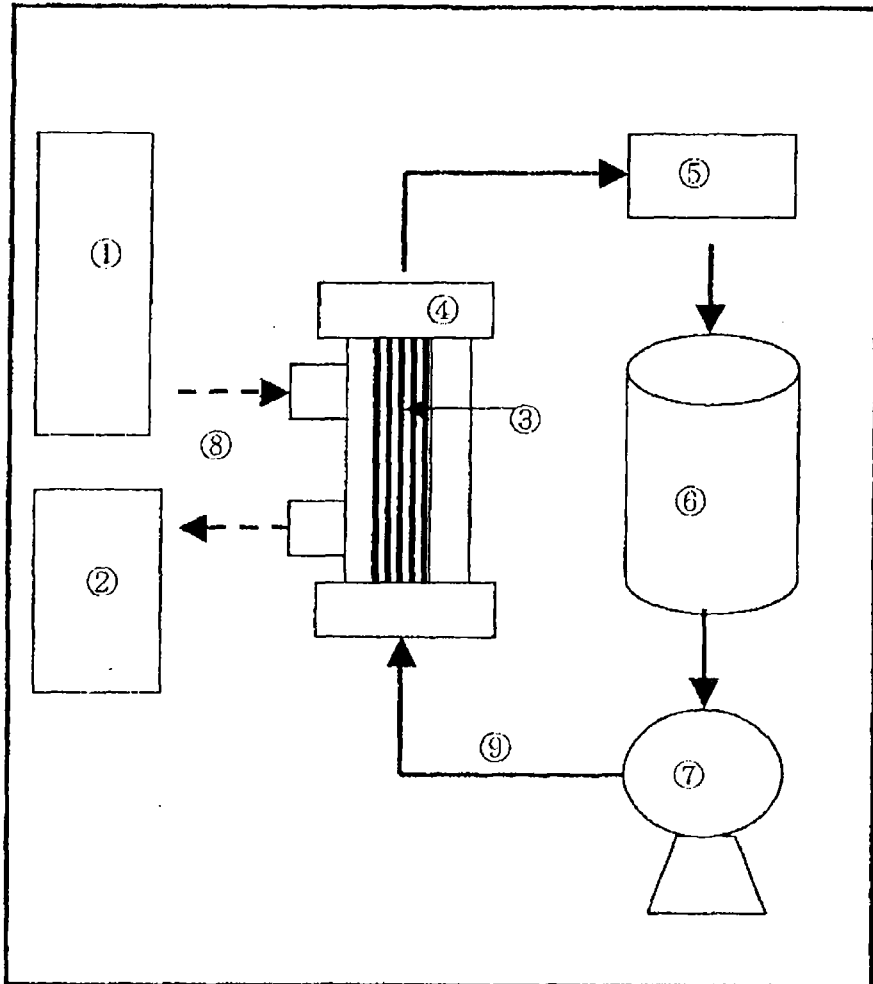


图 1

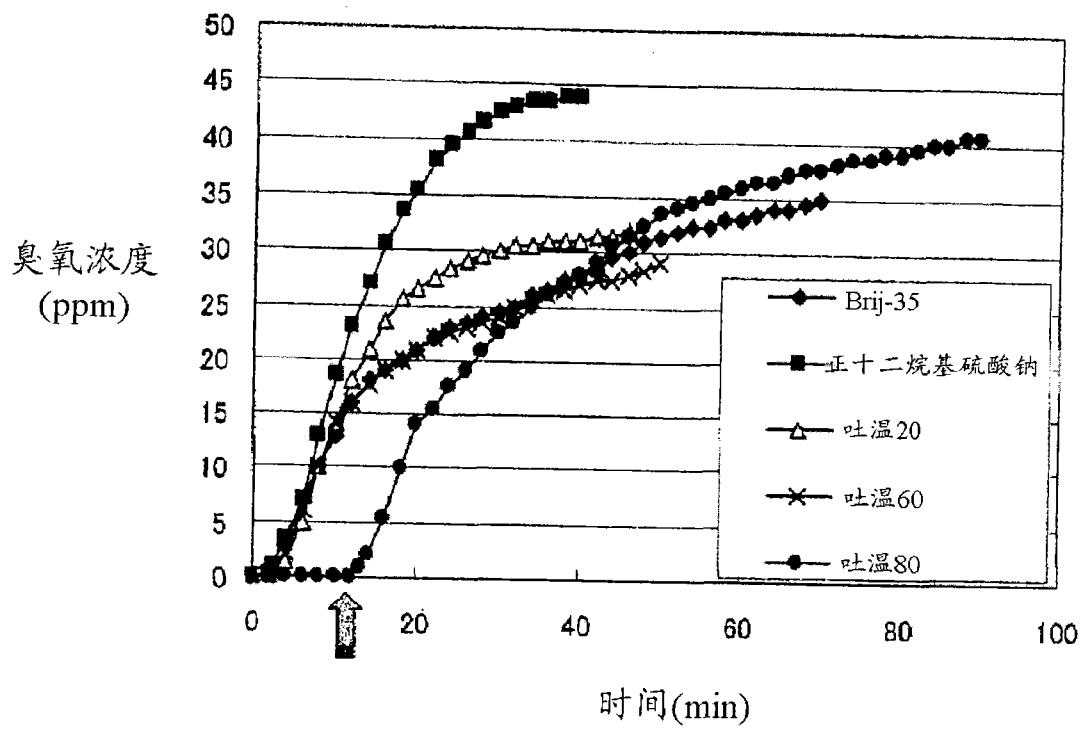


图 2