



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101232807 B

(45) 授权公告日 2012. 12. 05

(21) 申请号 200580047794. 6

*A61K 31/045* (2006. 01)

(22) 申请日 2005. 12. 05

*A61K 31/19* (2006. 01)

(30) 优先权数据

*A61K 31/60* (2006. 01)

60/634, 464 2004. 12. 09 US

*A61K 31/78* (2006. 01)

*A61P 1/00* (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

2007. 08. 06

(56) 对比文件

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2005/043910 2005. 12. 05

US 6034133 A, 2000. 03. 07,

US 4767788 A, 1988. 08. 30,

US 4647458 A, 1987. 03. 03,

(87) PCT申请的公布数据

W02007/044032 EN 2007. 04. 19

W0 0128339 A2, 2001. 04. 26,

EP 0707794 A1, 1996. 04. 24,

(73) 专利权人 日晷公司

地址 美国亚利桑那州

审查员 徐利

(72) 发明人 J·L·富尔斯 T·J·泰勒

P·S·福克斯 N·D·罗杰斯

H·E·汤纳 J·达尔顿

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 关立新 梁谋

(51) Int. Cl.

*A01N 31/02* (2006. 01)

*A01N 37/04* (2006. 01)

*A01N 37/10* (2006. 01)

权利要求书 4 页 说明书 26 页

(54) 发明名称

具有高抗病毒和抗菌效力的组合物

(57) 摘要

公开了具有快速抗病毒和抗菌效力及持久的  
抗病毒效力的抗微生物组合物。抗微生物组合物  
包含 (a) 消毒的醇, (b) 有机酸和 (c) 水, 其中组  
合物具有约 5 或更少的 pH。

1. 下述组合物在制备用于减少和 / 或灭活哺乳动物皮肤上细菌和病毒群的抗微生物组合物中的应用, 包括, 用上述组合物接触皮肤 30 秒, 以得到对金黄色酿脓葡萄球菌的至少 2 的 log 减少, 对大肠埃希杆菌至少 2.5 的 log 减少, 对无包膜的病毒至少 4 的 log 减少, 上述组合物含有:

(a) 以重量计 25% -75% 的消毒的醇, 所述消毒的醇包括一种或多种  $C_{1-6}$  醇;

(b) 以重量计 0.05% -6% 的有机酸, 其包括 (i) 多于一种的多元羧酸, 和 (ii) 具有多个羧基的聚合的酸, 及

(c) 水,

其中所述组合物在 25°C 时具有 5 或更低的 pH, 并且所述组合物在皮肤上干燥之后降低皮肤 pH 至小于 4,

其中有机酸包括含 2-4 个羧酸基团的多元羧酸, 且任选地含有 1 个或多个羟基、氨基或两者, 聚合的酸选自聚合的羧酸、聚合的磺酸、硫酸化的聚合物、聚合的磷酸及其混合物。

2. 权利要求 1 的应用, 其中病毒是对酸敏感的病毒。

3. 权利要求 2 的应用, 其中对酸敏感的病毒包括鼻病毒血清型。

4. 权利要求 1 的应用, 其中无包膜的病毒包括轮状病毒血清型。

5. 权利要求 1 的应用, 进一步包括从皮肤清洗组合物的步骤。

6. 权利要求 1 的应用, 其中皮肤具有持久的抗病毒活性。

7. 权利要求 1 的应用, 其中消毒的醇在组合物中的存在量, 基于组合物重量计是 30% -75%。

8. 权利要求 1 的应用, 其中消毒的醇是选自甲醇、乙醇、异丙醇、正丁醇、正丙醇及其混合物。

9. 权利要求 1 的应用, 其中组合物中的有机酸具有少于 1 的 log P。

10. 权利要求 1 的应用, 其中组合物中的有机酸具有 1 或更大的 log P。

11. 权利要求 1 的应用, 其中有机酸包含具有低于 1 的 log P 的第一有机酸和具有 1 或更大的 log P 的第二有机酸。

12. 权利要求 1 的应用, 其中多元羧酸选自丙二酸、琥珀酸、戊二酸、己二酸、庚二酸、辛二酸、壬二酸、癸二酸、富马酸、马来酸、酒石酸、苹果酸、马来酸、柠檬酸、乌头酸及其混合物。

13. 权利要求 1 的应用, 其中有机酸包括多元羧酸的酸酐。

14. 权利要求 1 的应用, 其中有机酸包括具有 500-10,000,000g/mol 分子量的聚合的酸。

15. 权利要求 14 的应用, 其中聚合的酸是水可溶的或水可分散的。

16. 权利要求 14 的应用, 其中聚合的酸包括丙烯酸的均聚物或共聚物。

17. 权利要求 1 的应用, 其中多元羧酸包括柠檬酸、苹果酸、酒石酸及其混合物, 且聚合的羧酸包括丙烯酸或甲基丙烯酸的均聚物或共聚物。

18. 权利要求 17 的应用, 其中聚合的羧酸包括丙烯酸的均聚物或共聚物。

19. 权利要求 1 的应用, 其中组合物进一步含有胶凝剂。

20. 权利要求 1 的应用, 其中组合物具有 2 至小于 5 的 pH。

21. 权利要求 1 的应用, 其中哺乳动物皮肤在接触以后 4 小时具有小于 4 的皮肤 pH。

22. 权利要求 1 的应用, 其中组合物进一步包含 0.1% -30% 的选自二醇、三醇及其混合物的多羟基溶剂。

23. 权利要求 1 的应用, 其中组合物进一步包括以重量计 0.1% -30% 的助水溶剂。

24. 权利要求 1 的应用, 其中组合物进一步包括以重量计 0.1% -3% 的胶凝剂。

25. 权利要求 24 的应用, 其中胶凝剂包括天然树胶、合成的聚合物、粘土、油、蜡或其混合物。

26. 权利要求 24 的应用, 其中胶凝剂是选自纤维素、纤维素衍生物、瓜尔豆胶、瓜尔豆胶衍生物、藻胶、藻胶衍生物、水不溶的  $C_8$ - $C_{20}$  醇、角叉藻聚糖、蒙脱石粘土、polyquaternium 化合物及其混合物。

27. 权利要求 1 的应用, 其中组合物不含阴离子、阳离子和两性的表面活性剂。

28. 权利要求 1 的应用, 其中组合物不含活性抗微生物剂。

29. 权利要求 1 的应用, 其中组合物对于无包膜病毒在接触至少 4 小时之后给予至少 3 的 log 减少。

30. 权利要求 1 的应用, 其中组合物对于无包膜病毒在接触至少 6 小时之后给予至少 2 的 log 减少。

31. 下述组合物在制备用于灭活和 / 或杀死病毒和细菌的抗微生物组合物中的应用, 包括向需要这样处理的哺乳动物皮肤局部施用该组合物的步骤, 上述组合物包括:

(a) 以重量计 25% -75% 的消毒的醇, 所述消毒的醇包括一种或多种  $C_{1-6}$  醇;

(b) 以重量计 0.05% -6% 的有机酸, 其包括 (i) 多于一种的多元羧酸, 和 (ii) 具有多个羧基的聚合的酸, 及

(c) 水,

其中所述组合物在 25°C 时具有 5 或更低的 pH, 并且所述组合物在皮肤上干燥之后降低皮肤 pH 至小于 4,

其中有机酸包括含 2-4 个羧酸基团的多元羧酸, 且任选地含有 1 个或多个羟基、氨基或两者, 聚合的酸选自聚合的羧酸、聚合的磺酸、硫酸化的聚合物、聚合的磷酸及其混合物。

32. 权利要求 31 的应用, 其中给予皮肤持久的抗病毒效力。

33. 下述组合物在制备用于灭活和 / 或杀死病毒和细菌的抗微生物组合物中的应用, 包括向需要这样处理的哺乳动物皮肤局部施用该组合物的步骤, 上述组合物包括:

(a) 以重量计 25% -75% 的消毒的醇, 所述消毒的醇包括一种或多种  $C_{1-6}$  醇;

(b) 以重量计 0.05% -6% 的有机酸, 其包括 (i) 多于一种的多元羧酸, 和 (ii) 具有多个羧基的聚合的酸, 及

(c) 水,

其中所述组合物在 25°C 时具有 5 或更低的 pH, 并且所述组合物在皮肤上干燥之后降低皮肤 pH 至小于 4,

其中有机酸包括含 2-4 个羧酸基团的多元羧酸, 且任选地含有 1 个或多个羟基、氨基或两者, 聚合的酸选自聚合的羧酸、聚合的磺酸、硫酸化的聚合物、聚合的磷酸及其混合物, 其中所述病毒是无包膜病毒, 并且所述无包膜病毒是灭活的。

34. 下述组合物在制备用于灭活和 / 或杀死病毒和细菌的抗微生物组合物中的应用, 包括向需要这样处理的哺乳动物皮肤局部施用该组合物的步骤, 上述组合物包括:

(a) 以重量计 25% -75% 的消毒的醇,所述消毒的醇包括一种或多种 C<sub>1-6</sub> 醇;

(b) 以重量计 0.05% -6% 的有机酸,其包括 (i) 多于一种的多元羧酸,和 (ii) 具有多个羧基的聚合的酸,及

(c) 水,

其中所述组合物在 25℃ 时具有 5 或更低的 pH,并且所述组合物在皮肤上干燥之后降低皮肤 pH 至小于 4,

其中有机酸包括含 2-4 个羧酸基团的多元羧酸,且任选地含有 1 个或多个羟基、氨基或两者,聚合的酸选自聚合的羧酸、聚合的磺酸、硫酸化的聚合物、聚合的磷酸及其混合物,其中所述病毒是鼻病毒、微小核糖核酸病毒、腺病毒、轮状病毒、疱疹病毒、呼吸道合胞病毒、冠状病毒和肠道病毒,并且所述鼻病毒、微小核糖核酸病毒、腺病毒、轮状病毒、疱疹病毒、呼吸道合胞病毒、冠状病毒和肠道病毒是灭活的。

35. 下述组合物在制备用于灭活和 / 或杀死病毒和细菌的抗微生物组合物中的应用,包括向需要这样处理的哺乳动物皮肤局部施用该组合物的步骤,上述组合物包括:

(a) 以重量计 25% -75% 的消毒的醇,所述消毒的醇包括一种或多种 C<sub>1-6</sub> 醇;

(b) 以重量计 0.05% -6% 的有机酸,其包括 (i) 多于一种的多元羧酸,和 (ii) 具有多个羧基的聚合的酸,及

(c) 水,

其中所述组合物在 25℃ 时具有 5 或更低的 pH,并且所述组合物在皮肤上干燥之后降低皮肤 pH 至小于 4,

其中有机酸包括含 2-4 个羧酸基团的多元羧酸,且任选地含有 1 个或多个羟基、氨基或两者,聚合的酸选自聚合的羧酸、聚合的磺酸、硫酸化的聚合物、聚合的磷酸及其混合物,其中所述病毒是对酸敏感的病毒,并且所述对酸敏感的病毒是灭活的。

36. 权利要求 34 的应用,其中微小核糖核酸病毒是灭活的。

37. 权利要求 34 的应用,其中鼻病毒是灭活的。

38. 权利要求 34 的应用,其中轮状病毒是灭活的。

39. 下述组合物在制备用于通过减少暴露于病毒和细菌而改善哺乳动物的整体健康的抗微生物组合物中的应用,包括以下步骤:

(a) 向有病毒和 / 或细菌污染倾向的表面局部施用上述组合物,和

(b) 使表面干燥,

上述组合物包括:

(i) 以重量计 25% -75% 的消毒的醇,所述消毒的醇包括一种或多种 C<sub>1-6</sub> 醇;

(ii) 以重量计 0.05% -6% 的有机酸,其包括多于一种的多元羧酸和具有多个羧基的聚合的酸,及

(iii) 水,

其中所述组合物在 25℃ 时具有 5 或更低的 pH,并且所述组合物在皮肤上干燥之后降低皮肤 pH 至小于 4,

其中有机酸包括含 2-4 个羧酸基团的多元羧酸,且任选地含有 1 个或多个羟基、氨基或两者,聚合的酸选自聚合的羧酸、聚合的磺酸、硫酸化的聚合物、聚合的磷酸及其混合物。

40. 下述组合物在制备用于使个体免于鼻病毒和轮状病毒感染的抗微生物组合物中的

应用,包括向个体的手施用足以消灭鼻病毒和轮状病毒的量上述组合物的步骤,上述组合物包括:

(a) 以重量计 25% -75% 的消毒的醇,所述消毒的醇包括一种或多种  $C_{1-6}$  醇;

(b) 以重量计 0.05% -6% 的有机酸,其包括 (i) 多于一种的多元羧酸,和 (ii) 具有多个羧基的聚合的酸,及

(c) 水,

其中所述组合物在 25°C 时具有 5 或更低的 pH,并且所述组合物在皮肤上干燥之后降低皮肤 pH 至小于 4,

其中有机酸包括含 2-4 个羧酸基团的多元羧酸,且任选地含有 1 个或多个羟基、氨基或两者,聚合的酸选自聚合的羧酸、聚合的磺酸、硫酸化的聚合物、聚合的磷酸及其混合物。

41. 权利要求 40 的应用,其中组合物是在个体暴露于鼻病毒或轮状病毒之前施用。

42. 权利要求 40 的应用,其中组合物是在 24 小时的期间之内多次施用。

43. 权利要求 40 的应用,其中组合物是从手上洗去。

44. 权利要求 40 的应用,其中让组合物干燥并留在手上。

45. 抗微生物组合物,包含:

(a) 以重量计 25% -75% 的消毒的醇;

(b) 以重量计 0.05% -6% 的有机酸,其包括 (i) 多于一种的多元羧酸,和 (ii) 具有多个羧基的聚合的酸;和

(c) 水,

其中组合物在 25°C 时具有 5 或更低的 pH,

其中有机酸包括含 2-4 个羧酸基团的多元羧酸,且任选地含有 1 个或多个羟基、氨基或两者,聚合的酸选自聚合的羧酸、聚合的磺酸、硫酸化的聚合物、聚合的磷酸及其混合物。

46. 权利要求 45 的组合物,进一步包含以重量计 0.01% -5% 的胶凝剂。

47. 权利要求 45 的组合物,其中有机酸基于组合物重量计是以 0.5% -5% 的量存在。

48. 权利要求 45 的组合物,其中多元羧酸包括苹果酸、柠檬酸、酒石酸或其混合物,且聚合的酸包括丙烯酸或甲基丙烯酸的均聚物或共聚物。

## 具有高抗病毒和抗菌效力的组合物

### [0001] 对相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求 2004 年 12 月 9 日提交的美国临时专利申请 No. 60/634, 464 和 2004 年 12 月 9 日提交的美国临时专利申请 No. 60/634, 483 的权利。

### 发明领域

[0003] 本发明涉及抗微生物组合物,其具有快速和持久的抗病毒效果以及快速广谱的抗菌效果。更具体地讲,本发明涉及抗微生物组合物,包含 (a) 消毒的醇和 (b) 有机酸。所述 (a) 和 (b) 的组合可提供协同减少革兰氏阴性和革兰氏阳性细菌和 / 或可协同地灭活或消灭病毒 (诸如鼻病毒和轮状病毒),这基于所述有机酸的  $\log P$  (水 - 辛醇分配系数)。所述组合物在 1 分钟内大幅度削减了 (例如大于 99%) 无包被病毒群和革兰氏阴性和革兰氏阳性细菌数。

### [0004] 发明背景

[0005] 在日常生活中,人体健康遇到许多微生物影响。特别是与环境中不同的微生物接触可能导致哺乳动物疾病,可能是严重的疾病。例如微生物污染可能导致许多疾病,非限制性地包括食物中毒、链球菌感染、炭疽 (皮肤的)、脚癣、唇疱疹、结膜炎 (“红眼病”)、柯萨奇 - 病毒 (手 - 足 - 口综合征)、义膜性喉炎、白喉 (皮肤的)、ebolic 出血热和脓疱病。

[0006] 众所周知,清洗身体部分 (例如洗手) 和硬表面 (例如工作台面和污水槽) 可显著地降低所述微生物群,包括病原体。因此,清洗皮肤及其它有生命的和无生命的表面以减少微生物群是从这些表面除去这样的病原体从而将感染的风险减到最少的首要防护。

[0007] 病毒是主要的涉及的病原体类型。病毒感染属于人类发病最大致因至一,估计在发达国家 60% 以上急性发作的人类疾病源于病毒感染。此外,病毒几乎感染在自然界中每一种生物,在所有哺乳动物 (包括人类、宠物、家畜和动物园的动物) 中发生高病毒感染率。

[0008] 病毒在结构和生命期方面显示出多方面的差异。在 Fundamental Virology, 4th Ed., Eds. Knipe & Howley, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, 2001 中详细说明了病毒系,其结构、生命期和病毒感染模式。

[0009] 简而言之,病毒颗粒是固有的专性寄生物,其已经发生了演化以便在细胞之间传递遗传物质并编码足够的信息从而保证其增殖。在最基本形式中,病毒由包裹在简单蛋白质壳内的核酸小片段组成。病毒之间最大的区别在与有包膜病毒和无包膜病毒,即,分别包括或不包括脂质 - 双分子层膜。

[0010] 病毒仅在活细胞内繁殖。病毒遇到的主要障碍是得以进入细胞,细胞被细胞膜保护,细胞膜的厚度可与病毒的尺寸匹敌。为了穿透细胞,病毒首先必须附着于细胞表面。病毒对某类细胞的特异性大部分在于其附着在所述特定细胞表面上的能力。对于病毒感染寄主细胞重要的是持久的接触,病毒的所述能力和所接触的细胞表面是病毒和寄主细胞两者的特性。病毒和寄主细胞膜的融合得到了完整的病毒颗粒,或者,在某些情况下,仅有病毒的感染性核酸进入所述细胞。因此,为了控制病毒感染,重要的是迅速地杀死接触皮肤的病毒,并且理想地在皮肤或硬表面上提供持久的抗病毒活性以便控制病毒感染。

[0011] 例如已知鼻病毒、流感病毒和腺病毒引起呼吸道感染。鼻病毒是细小核糖核酸病毒族的成员,细小核糖核酸病毒是缺少外膜的“无包膜病毒”。人类鼻病毒之所以被这样命名是因为其特别适应鼻咽区域,是成人和儿童普通感冒的最重要病原体。正式地有 102 种鼻病毒血清型。分离自人类呼吸系统的大部分细小核糖核酸病毒对酸敏感,这种不稳定性成为确定鼻病毒的特征。

[0012] 鼻病毒感染是通过直接接触病毒污染呼吸器官分泌物在人与人之间传播的。通常,这种接触是以与被污染表面直接接触的形式,而不是经吸入空气传播的病毒颗粒。

[0013] 鼻病毒可能在最初的污染后在环境表面上存活数小时,感染容易通过手指到手指的接触以及被污染环境表面到手指的接触进行传播,如果新近被污染的手指之后用来揉眼睛或接触鼻粘膜。因此,应该将病毒对皮肤和环境表面的污染减到最少,以便减少向一般群体传播感染的风险。

[0014] 一些肠胃感染也由病毒引起,特别是轮状病毒。例如诺沃克病毒导致恶心、呕吐(有时伴随腹泻)和胃痉挛。这种感染通常是通过直接接触在人之间传播的。急性甲型肝炎病毒感染类似地可由在感染者和未免疫的个体之间通过手到手、口到手或悬浮液滴传递直接接触传播,或当未感染个体接触到甲型肝炎病毒污染的固体时通过间接接触传播。许多其它的病毒感染类似地传播。通过将来自手和其它环境表面的病毒灭活或除去可显著降低传播这样的病毒感染的风险。

[0015] 通常家用的苯酚/醇灭菌剂在污染的环境表面的杀菌方面有效,但是缺少持久的杀病毒活性。洗手在消毒污染的手指方面是卓有成效的,但是也受到缺乏持久性的困扰。这些缺点说明需要改进的杀病毒组合物,其具有针对病毒(如鼻病毒和轮状病毒)的持久活性。

[0016] 抗微生物的个人护理组合物在本领域是已知的。特别是抗菌清洁组合物是公知的商品,其通常用来清洗皮肤和除灭皮肤上存在的细菌,特别是使用者的手、臂和面部。

[0017] 抗菌组合物用于例如在卫生保健行业、食品行业、肉类加工业以及私营部门由个体消费者使用。抗菌组合物的广泛应用显示消费者对控制皮肤上细菌群落的重视。抗菌组合物的模式是提供显著和广谱地迅速减少细菌数和没有与毒性和皮肤刺激性相关的不良副作用。在美国专利 No 6,107,261 和 6,136,771 中公开了这样的抗菌组合物,所述文献分别在此引用。

[0018] 一类抗菌个人护理组合物是手消毒剂凝胶。这类组合物主要是医务人员用于消毒手和手指。手消毒剂凝胶施用到手和手指并摩擦,允许所述组合物从皮肤蒸发。

[0019] 手消毒剂凝胶含高比例的醇(如乙醇)。在所述凝胶中存在的醇高百分比下,所述醇本身就起到了灭菌剂的作用。此外,所述醇迅速地蒸发,避免了擦拭或清洗用所述消毒剂凝胶处理的皮肤。含高比例醇(即,所述组合物的约 40%或更大的重量百分比)的手消毒剂凝胶不能持久地杀死细菌。

[0020] 抗菌清洁组合物通常在含水和/或醇的载体中含活性抗菌剂、表面活性剂和多种的其他成分,例如染料、香料、pH 调节剂、增稠剂、皮肤调理剂等。多种不同种类的抗菌剂已经用于抗菌清洁组合物。抗菌剂的实例包括氯苯呱哌啶(例如,氯己定二葡萄糖甙)、联苯化合物类、苄基醇类、三卤二苯脲类、季铵化合物类、乙氧基化酚类及酚的化合物类,如卤素取代的酚化合物类,如 PCMX(即,对氯-间-二甲酚)及三氯生(即,2,4,4'-三

氯-2'-羟基二苯醚)。基于这种抗菌剂的抗微生物组合物显示了宽范的抗菌活性,从低到高,取决于要控制的微生物和特定的抗菌化合物。大多数商业上的抗菌化合物一般提供低至适度抗菌活性,没有报道的抗病毒活性。

[0021] 抗微生物活性评价为抗微生物组合物提供的微生物群的 log 减少或选择性的百分比减少。对于特定的接触时间,通常为 15 秒-5 分钟,1-3 的 log 减少是优选的,3-5 的 log 减少最优选的,然而,少于 1 的 log 减少是最低限度优选的。因此,对于短接触时间内的广谱微生物,高度优选的抗微生物组合物表现出 3-5 的 log 减少。

[0022] 病毒控制相对于细菌控制提出了更困难的问题。通过足够地减少细菌群,细菌感染的危险降低至可接受的水平。因此,期望快速的抗菌抑制。然而,对于病毒,不但期望快速抑制,而且还需要持久的抗病毒活性。这个区别只是因为减少病毒群是不足以降低感染的。理论上,单个病毒可以引起感染。因此,对于有效地抗病毒清洁组合物,需要或至少期望基本上完全与持久的抗病毒活性。

[0023] 美国专利号 6,110,908 公开了表面的防腐剂,含有 C<sub>2-3</sub> 醇、游离的脂肪酸及硫氧吡啶锌。

[0024] 美国专利号 5,776,430 公开了表面的抗微生物清洁剂,含有氯己定和乙醇。组合物含有约 50%-60% 重量的变性酒精及约 0.65%-0.85% 重量的氯己定。组合物是适于皮肤,擦上皮肤,再从皮肤上清洗去。

[0025] 欧洲专利申请 0 604 848 公开了凝胶型的手消毒剂,含有抗微生物剂、约 40%-90% 重量的醇,及组合重量不超过 3% 重量的聚合物和增稠剂。凝胶剂是擦在手上,使其蒸发以提供消毒的手。公开的组合物常常不提供立即的清洁卫生处理,不提供持久的抗微生物功效。

[0026] 一般,手消毒剂凝胶通常含有:(a) 至少 60% 重量的乙醇或低级醇如乙醇和异丙醇的组合,(b) 水,(c) 胶凝聚合物如交联的聚丙烯酸酯物质,及 (d) 其他成分,如皮肤调理剂、芳香剂等。消费者使用手消毒剂凝胶来有效地消毒手部,没有或稍后,用肥皂和水洗手,或把手消毒剂凝胶擦在手的表面。当前商业上的手消毒剂凝胶依赖于高水平的醇来消毒和蒸发,因此受到了损害。特别地,因为乙醇的挥发性,使用之后,主要的抗微生物剂不能保留在皮肤上,因此未能提供持久的抗微生物效果。

[0027] 醇浓度低于 60% 时,乙醇不认为是防腐剂。因此,在含少于 60% 醇的的组合物中,存在另外的抗微生物化合物以提供抗微生物活性。然而,先前公开的没有解决该问题,即这种抗微生物组合物中的组合物成分提供微生物控制。因此,对于含减少醇浓度的的配制品而言,提供快速抗微生物效应和持久抗微生物益处的抗微生物剂的选择是困难的。

[0028] 美国专利号 6,107,261 和 6,136,771 公开了高度有效的含酚的抗微生物剂的抗菌组合物。这些专利公开了,解决控制皮肤和手表面上细菌控制问题的组合物是对于控制病毒是无用的。

[0029] 美国专利号 5,968,539、6,106,851 和 6,113,933 公开了 pH 为约 3-约 6 的抗菌组合物。组合物含有抗菌剂、阴离子表面活性剂及质子给予体。

[0030] 抗病毒组合物公开为灭活或消灭致病病毒,包括鼻病毒、轮状病毒、流感病毒、副流感病毒、呼吸道合胞病毒及诺瓦克病毒,也是已知的。例如美国专利号 4,767,788 公开了戊二酸灭活或消灭病毒包括鼻病毒的用途。美国专利号 4,975,217 公开了含有机酸

及阴离子表面活性剂的组合物,用于肥皂或洗液的配制品,以控制病毒。美国专利公开 2002/0098159 公开了质子给予剂 (proton donating agent) 和表面活性剂 (包含抗菌的表面活性剂) 影响抗病毒和抗菌性质的用途。

[0031] 美国专利号 6, 034, 133 公开了含苹果酸、柠檬酸和  $C_{1-6}$  醇的杀病毒的洗手液。美国专利号 6, 294, 186 公开了苯甲酸类似物如水杨酸及所选的金属盐的组合,有效抗病毒 (包括抗鼻病毒)。美国专利号 6, 436, 885 公开了在 pH2-5.5 下已知的抗菌剂与 2-吡咯烷酮-5-羧酸的组合,以提供抗菌和抗病毒性质。

[0032] 个人洗涤组合物中的有机酸也是公开的。例如, WO 97/46218 和 WO 96/06152 公开了表面活性剂基质中的有机酸或盐、助水溶物、三氯生和含氢溶剂用于抗微生物清洁组合物。这些公开物对于抗病毒性是无用的。

[0033] Hayden 等人, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 26 :928-929 页 (1984 年) 公开了通过使用具有残留的杀病毒活性的洗手液,中断鼻病毒感冒的手-对-手传播。在灭活确定类型的鼻病毒的中,含有 2% 的戊二酸的洗手液是比安慰剂更有效的。然而,出版物公开了,含戊二酸的洗液对于广谱的鼻病毒血清型是无效地。

[0034] 杀病毒薄纸 (tissue) 设计用于受感冒感染的个人,其含有柠檬酸、苹果酸和月桂基硫酸钠,是已知的。Hayden 等人, Journal of Infectious Diseases, 152 :493-497 页 (1985 年),然而报道了使用用杀病毒物质处理的或未处理的薄纸,可以阻断病毒的手对手的传播。因此,在防止鼻病毒感冒的传播中,没有显著的益处是归因于掺入杀病毒薄纸的组合物。

[0035] 有效作用于细菌和病毒的有效抗微生物组合物是难于得到的,因为细菌和病毒的固有差异。尽管当前存在大量的抗微生物清洁产品,具有多种产品形式 (例如,除臭的肥皂、硬表面清洁剂及外科消毒剂),这样的抗微生物产品通常掺入抗微生物剂,例如酚化合物,和 / 或对于身体不适宜的 (harsh) 的表面活性剂,其可能变干并刺激皮肤组织。理想地,个人清洁产品温和地清洁皮肤,产生少许或不产生刺激,而且频繁使用之后不让皮肤过度干燥。

[0036] 因此,需要在短时间内高度有效地抑制广谱的微生物包括病毒和革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌的抗微生物组合物,其中组合物可以提供持久和广谱的抗病毒活性,并且对于皮肤是温和的。证明改善温和及增高病毒和细菌减少水平的个人护理产品是由本发明的抗微生物的组合物提供的。

[0037] 发明概述

[0038] 本发明是针对抗微生物组合物,其在少于约 1 分钟时间内的提供快速和持久的抗病毒作用,及革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌的快速和实际上的减少。更特别地,本发明涉及含有 (a) 消毒的醇、(b) 有机酸及 (c) 水的抗微生物组合物,其中该组合物具有约 5 或更低的 pH。本组合物是不含有意加入的清洁表面活性剂如阴离子、阳离子和两性的表面活性剂及有效的抗菌剂如酚的和季铵的抗菌剂。

[0039] 与有机酸的  $\log P$  无关,本抗微生物组合物提供了无包膜病毒的快速和持久的控制,及快速的广谱灭菌。然而,在一个实施方案中,有机酸具有表达为  $\log P$  的水-辛醇分配系数,低于 1,且组合物对于无包膜病毒显示了协同活性。在另一个实施方案中,有机酸具有 1 或更大的  $\log P$ ,组合物对细菌显示了协同活性。而在另一个实施方案中,有机酸含

有  $\log P$  小于 1 的第一有机酸及  $\log P$  等于 1 或更大的有机酸,该组合物对无包膜病毒和细菌显示了协同活性。

[0040] 因此,本发明的一个方面是提供抗微生物组合物,其是高度有效杀死广谱的细菌包括革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌如金黄色酿脓葡萄球菌、猪霍乱沙门(氏)菌、大肠埃希杆菌及肺炎杆菌,同时灭活或消灭对人类健康有害的病毒,特别是无包膜的病毒如对酸敏感的病毒及特别是鼻病毒,其他对酸敏感的微小核糖核酸病毒和轮状病毒。

[0041] 本发明的另一个方面是提供液体、抗微生物组合物,含有:

[0042] (a) 约 25% -75% 重量的消毒的醇如  $C_{1-6}$  醇;

[0043] (b) 杀病毒有效量的一种或多种有机酸;和

[0044] (c) 水,

[0045] 其中该组合物具有约 5 或更低的 pH。

[0046] 而本发明的另一个方面是提供抗微生物组合物,显示了实际上的广谱和持久的病毒控制,及实际上的广谱细菌控制。

[0047] 本发明的另一个方面是提供了具有抗细菌和抗病毒活性的抗微生物组合物,包含 (a) 消毒的醇、(b) 有机酸和 (c) 水,有机酸直接用于皮肤且不会穿透皮肤,例如疏水的一元羧酸;多元羧酸;具有多个羧基、磷酸根、磺酸根和 / 或硫酸根部分的聚合的酸或其混合物,其中组合物具有约 5 或更低的 pH。这样的有机酸通常具有低于 1 的  $\log P$ ,组合物对于广谱的细菌是有效的,而且对无包膜病毒显示了协同活性。

[0048] 而本发明的另一个方面是提供具有抗菌和抗病毒活性的抗微生物组合物,包含 (a) 消毒的醇和 (b) 选自疏水的一元羧酸;多元羧酸;具有多个羧基、磷酸根、磺酸根和 / 或硫酸根部分的聚合的酸或其混合物的有机酸,及 (c) 水,其中该组合物具有约 5 或更低的 pH,有机酸具有 1 或更大的  $\log P$ 。这些组合物提供了有效和持久的控制无包膜病毒,而且对革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌显示了协同活性。

[0049] 本发明的另一个方面是提供抗微生物组合物,在接触后至少 4-30 秒对无包膜病毒如对酸敏感的病毒包括鼻病毒血清型如鼻病毒 1a、鼻病毒 2、鼻病毒 14 及鼻病毒 4,和轮状病毒血清型如轮状病毒 Wa 显示了  $\log$  减少。在施用 30 秒的接触时间之后 5 小时抗微生物组合物对无包膜病毒还提供了至少 3 的  $\log$  减少,在施用 30 秒的接触时间之后 6 小时抗微生物组合物对无包膜病毒还提供了至少 2 的  $\log$  减少。在某些实施方案中,抗微生物组合物对于无包膜病毒提供了 2 的  $\log$  减少,高至约 8 小时。

[0050] 而在本发明的另一个方面提供了抗微生物组合物,在 30 秒的接触时间之后对革兰氏阳性菌(即,金葡球菌)显示了至少 2 的  $\log$  减少。

[0051] 而本发明的另一个方面是提供了抗微生物组合物,在 30 秒的接触时间之后对革兰氏阴性菌(即,大肠埃希杆菌)显示了至少 2.5 的  $\log$  减少。

[0052] 本发明的另一个方面是提供以本发明的抗微生物组合物为基础的供消费品,举例而言,皮肤清洁剂、body splash、术前洗消液、伤口护理剂、手消毒剂凝胶、消毒剂、漱口剂、宠物洗发剂、硬表面消毒剂、洗液、软膏、乳膏等。本发明的组合物可以用后需要洗去的产品或留下来的产品。优选地,使组合物留在皮肤上,蒸发挥发性组分。组合物是美学上让人愉悦的而且对皮肤无刺激。

[0053] 本发明的进一步的方面是提供快速控制在动物组织包括人的组织上的广谱的病

毒及革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌群的方法,通过用本发明的组合物接触组织如真皮足够的时间,例如约 15 秒至 5 分钟或更长,以降低细菌和病毒群水平至期望的水平。本发明的进一步方面是组合物,其对动物组织提供持久病毒控制。

[0054] 而本发明的另一个方面是提供治疗或预防病毒介导的疾病和由鼻病毒、微小核糖核酸病毒、腺病毒、轮状病毒、疱疹病毒、呼吸道合胞病毒 (RSV)、冠形病毒、肠道病毒及其他无包膜病毒引起的病症的方法。

[0055] 而本发明的另一个方面是提供组合物和方法,以阻断病毒从有生命和无生命的表面到有生命的表面如人皮肤的传播。特别提供的是一种控制无包膜病毒特别是鼻病毒和轮状病毒的传播的方法和组合物,通过向皮肤施用组合物之后,有效地控制存在于人皮肤上病毒并持续控制病毒约 4 或更多小时,且多达约 8 小时。

[0056] 本发明的这些和其他新的方面及好处是在以下提出,不限于优选实施方案的详细描述。

[0057] 优选实施方案的详细说明

[0058] 掺入活性的抗微生物剂的个人护理产品已知多年。由于抗微生物 个人护理产品的引入,提出很多要求,这样的产品提供了抗微生物性质。为了达到最有效的,抗微生物组合物对于广谱有机体应当在尽可能短的接触时间内提供高 log 减少。理想地,组合物还应当灭活病毒。

[0059] 如当前配制的,大多数的商业上的液体抗菌的肥皂组合物提供了差至最低限度的杀菌效力,即杀菌的速率。这些组合物不能有效地控制病毒。

[0060] 抗微生物的手消毒剂组合物通常不含表面活性剂并依赖于高浓度的醇来控制细菌。醇蒸发,因此不能提供持久的细菌控制。醇类还可以干燥和刺激皮肤。

[0061] 大多数当前的产品对于革兰氏阴性菌如大肠埃希杆菌特别缺乏效力,对于人类健康这是特别关心的。然而,具有特别高的广谱抗菌效力组合物存在,如通过快速杀菌 (即, time kill) 测得,这是不同于持久的杀菌。这些产品还缺乏足够的抗病毒活性。

[0062] 同先前的掺入百分比的醇即 40% 或更多重量的组合物相比,本抗微生物组合物提供了极好的广谱抗病毒和抗细菌效力,显著地改善了抗病毒效力。这种改善效力的基础是发现,消毒的醇与有机酸且特别是具有低于约 1 的 log P 的有机酸组合,本质上提高了抗病毒效力,及 (b) 向表面施用该组合物之后的表面的 pH。

[0063] 消毒的醇及具有低于 1 的 log P 的有机酸协同作用以控制无包膜病毒。消毒的醇及具有 1 或更大的 log P 的有机酸协同作用以实质上提高抗菌效力。具有低于 1 的 log P 的第一有机酸与具有 1 或更大的 log P 的第二有机酸的组合,加上消毒的醇,在无包膜病毒及革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌的控制中提供了协同提高。

[0064] 尽管含有抗微生物剂如三氯生的组合物,证明对革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌有快速和有效的抗菌活性,但是病毒的控制是不充分的。在控制大量疾病的传播中,皮肤或无生命表面上的病毒控制是非常重要的。

[0065] 举例而言,鼻病毒是与提及为“感冒”的急性呼吸道疾病相关的最重要的微生物。其他病毒如副流感病毒、呼吸道合胞病毒 (RSV)、肠道病毒和冠形病毒,也是抑制引起“感冒”的症状,但是鼻病毒理论上是引起更大数量的感冒。在引起感冒的病毒中鼻病毒还是是最难控制的,并具有在硬的干燥表面存活不止 4 天的能力。此外,当暴露于 70 % 乙醇溶液

时,大多数的病毒是失活的。然而,当鼻病毒暴露于乙醇仍保留活力。

[0066] 因为鼻病毒是引起感冒的主要已知的原因,重要的是具有抗病毒活性的组合物对于鼻病毒是有效的。尽管目前认识了鼻病毒的分子生物学,发现防止鼻病毒引起的感冒的有效方法,而防止病毒传布至未感染的受试者还是没有结果。

[0067] 众所周知,碘是有效的抗病毒剂,并在皮肤上提供了持久的抗鼻病毒活性。在实验上的诱导和天然的感冒传播研究中,使用碘产品的受试者较使用安慰剂的受试者具有显著更少的感冒。这表明,在阻断鼻病毒的感染的传播时碘是有效地延长时间。因此,传送立即和持久的抗病毒活性的产品的开发将是有效地降低感冒的发病率。同样地,表面使用的显示出抗病毒活性的组合物将是有效地预防和 / 或治疗由其他无包膜病毒包括对酸敏感的病毒造成的疾病。

[0068] 轮状病毒也是无包膜的、双层壳的病毒,其在环境是中稳定的。轮状病毒感染是消化道的传染,是儿童中严重腹泻的最常见原因,仅在美国每年就造成了超过 50,000 例的住院治疗。鼻病毒传染是封闭群落的特别问题,如儿童护理设施、老年医学设施、家庭场所及儿童医院。

[0069] 传递轮状病毒最常见的模式是通过污染的手人对人的传播,但是传递还可以通过摄食污染的水或食物,或通过污染的表面发生。然后,轮状病毒通过与口部的接触进入人体。

[0070] 已知的是,用肥皂和 / 或其他清洁剂清洗手部和硬表面是杀不死轮状病毒的,但是有助于防止其传播。在美国,口服的轮状病毒疫苗已经批准用于儿童,但是因为严重的不利副作用不推荐其使用。因为没有其他有效的途径去清除轮状病毒或其传播,在这些封闭的团体特别是为儿童提供伙食的那些中起作用,是当前有效的,必须遵守严格的卫生习惯以有助于减少轮状病毒的传播。在灭活轮状病毒中具有增强的抗病毒效力,包括持久的抗病毒效力的改进的组合物,将进一步减少轮状病毒感染的传播。

[0071] 杀病毒指的是能够灭活或消灭病毒。如本发明所用的“持久的抗病毒效力”或“持久的抗病毒活性”是指在有生命的表面(例如,皮肤)或无生命表面上留下残留或给予环境,在使用之后的延长的时间提供显著的抗病毒活性。本发明的组合物提供了持久的抗病毒效力,即对于无包膜病毒包括对酸敏感的病毒如鼻病毒和轮状病毒血清型,用该组合物接触 30 秒之内优选是至少 3 的 log 减少,更优选是 4 的 log 减少。用组合物接触之后,保持抗病毒活性至少约 0.5 小时,优选是至少约 1 小时,更优选为至少约 2 小时、至少约 3 小时,或至少约 4 小时。在某些优选的实施方案中,在用组合物接触之后,抗病毒活性是维持约 6- 约 8 小时。以下讨论了测定持久抗病毒效力的方法学。

[0072] 本发明的抗微生物组合物在提供细菌的快速和广谱控制、无包膜病毒的快速和持久控制中是高度有效的。高度有效的组合物含有消毒的醇和杀病毒有效量的有机酸。

[0073] 消毒的醇和具有低于 1 的 log P 的有机酸协同作用以控制广谱的无包膜病毒。消毒的醇和具有 1 或更大的 log P 的有机酸协同作用以控制广谱的细菌。包含具有低于 1 的 log P 的第一有机酸和具有 1 或更大的 log P 的第二有机酸的组合物协同作用以控制广谱的无包膜病毒及广谱的革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌。

[0074] 组合物对于皮肤是令人惊奇的温和,且对于无生命的表面没有腐蚀。因此,解决细菌和病毒控制问题的温和和有效的组合物被提供给消费者。

[0075] 目前的组合物提供有效和持久灭活无包膜病毒。无包膜病毒包括,但不限于腺病毒、花椰菜花叶病毒组、乳头状瘤多型空泡形病毒、藻 DNA 病毒、环病毒属、细小病毒组、双 RNA 病毒、rotovirus(包括轮状病毒肠胃炎)、星状病毒、嵌杯样病毒属(包括诺瓦克病毒)、马铃薯 Y 病毒组(potyvirus)及小核糖核酸病毒(包括鼻病毒、脊髓灰质炎病毒及肝炎 A 病毒)。

[0076] 本发明的抗微生物组合物在家庭清洁应用(例如,硬表面如地板、工作台面、桶、盘子及柔软的布料物质如衣服)、个人护理应用(例如,洗液、淋浴凝胶、肥皂、香波和抹布),以及工业和医院应用(例如,器械、医用设备和手套的灭菌)中是高度有效的。本组合物有效和快速地消毒被革兰氏阴性菌、革兰氏阳性菌及无包膜病毒(例如,鼻病毒和轮状病毒)感染或污染的表面。本组合物还提供持久的抗病毒效力。

[0077] 组合物可用于体外和体内。体外指的是在无生命的物品中或上,特别期望地是在具有硬表面或软表面的无生命的物体上,所述表面是位于或用于防止病毒传播的地方,最特别地在人手接触的物体上。体内是指在有生命的物体上或上,特别是在哺乳动物皮肤上,尤其是在手上。

[0078] 如以下非限制的实施方案说明的,本发明的抗微生物组合物包含:(a) 约 25% - 约 75% 重量的消毒的醇,(b) 杀病毒有效量的有机酸及(c) 水。该组合物组合物具有低于约 5 的 pH。在优选的实施方案中,该组合物含有任选的胶凝剂。

[0079] 在 30 秒的接触之后,组合物对革兰氏阳性菌显示了约 2 的 log 减少。在 30 秒的接触之后,组合物对革兰氏阴性菌显示了约 2.5 的 log 减少。在 30 秒的接触之后,组合物对无包膜病毒包括对酸敏感的病毒如鼻病毒和轮状病毒血清型进一步显示了约 5 的 log 减少,而且在接触约 5 小时之后对这些对酸敏感的病毒显示了至少 3 的 log 减少,在接触约 6- 约 8 小时之后对这些对酸敏感的病毒显示了至少 2 的 log 减少。组合物也是温和的,没有必要从皮肤上清洗或擦去组合物。

[0080] 根据本发明,该抗微生物组合物可以进一步含有此后公开的另外的成分如助水溶物、多羟基溶剂、胶凝剂、pH 调节剂、维生素、颜料、皮肤调理剂及芳香剂。组合物是不含有意添加的清洁表面活性剂如阴离子表面活性剂和活性抗微生物剂如酚的和季铵的的抗微生物剂。

[0081] 以下的成分存在于本发明的抗微生物组合物中。

#### [0082] A. 消毒的醇

[0083] 本发明的抗微生物组合物含有约 25% - 约 75% 重量的消毒的醇。本发明优选的实施方案含有约 30% - 约 75% 重量的消毒的醇。最优选的实施方案含有约 30% - 约 70% 重量的消毒的醇。

[0084] 如本文所用的“消毒的醇”是水可溶的醇,含有 1-6 个碳原子。消毒的醇包括,但不限于甲醇、乙醇、丙醇及异丙醇。

#### [0085] B. 有机酸

[0086] 本发明的抗微生物组合物还含有足量的有机酸以控制和灭活用抗微生物组合物接触表面上的病毒和细菌。有机酸与消毒的醇协同作用以提供快速控制无包膜病毒和 / 或细菌,提供了持久的病毒控制。

[0087] 特别地,有机酸是以足够的量存在于组合物中,以便组合物接触的有生命或无生

命的表面的 pH 是低至获得持久的病毒控制的程度。获得这种持久的病毒控制,是与组合物是否从接触表面洗去或留在接触的表面上无关。有机酸在组合物中保持至少部分不溶解的,当组合物稀释时或应用或清洗时仍是那样。

[0088] 当应用至表面如人的皮肤时,表面的 pH 是足够低以便取得持久的病毒控制。在优选的实施方案中,残留量的有机酸残留在皮肤上,甚至在漂洗步骤之后,以致于给予持久的病毒控制。然而,即使有机酸从表面基本上完全洗净,表面 pH 已经是足够低以给予病毒控制至少 0.5 小时。

[0089] 典型地,相对于组合物重量计,有机酸以约 0.05% – 约 6% 的量包含在该组合物中,优选是约 0.1% – 约 5%。为了实现本发明的全部好处,有机酸相对于组合物重量计,是以约 0.15% – 约 4% 的量存在。有机酸的量是与所用有机酸的种类及所用酸的特征有关。

[0090] 包含在本抗微生物组合物中的有机酸优选地不穿透其施用的表面,例如与穿透皮肤相反,留在皮肤表面。因此,有机酸优选是疏水的有机酸。

[0091] 在本发明的实施方案中,有机酸具有低于 1 的 log P,优选是低于 0.75。为了实现本发明的全部好处,有机酸具有低于 0.5 的 log P。在此实施方案中,消毒的醇和有机酸协同作用以提供有效和持久地病毒控制。

[0092] 在另一个实施方案中,有机酸具有 1 或更大的 log P,例如 1– 约 100。在此实施方案中,消毒的醇和有机酸有效地控制无包膜病毒,而且还协同作用以控制广谱的细菌。

[0093] 预想的是,把具有低于 1 的 log P 的第一有机酸和具有 1 或更大的 logP 的第二有机酸掺入本发明的组合物,第一和第二有机酸与消毒的醇协同作用以提供无包膜病毒的持久控制及广谱细菌控制。

[0094] 如本文所用的术语“log P”是定义为平衡和 25°C 下的水 – 辛醇分配系数的 log,即  $P_w/P_o$  比例的 log,其中  $P_w$  是水中有机酸的浓度,  $P_o$  是辛醇中有机酸的浓度。水 – 辛醇系数可以通过 U.S. Environmental Protection Agency Procedure, “OPPTS 830.7560 Partition Coefficient(n-Octanol/Water), Generator Column Method” (1996) 测定。

[0095] 溶的,即在 25°C 下具有至少 0.5wt% 的水溶解度。

[0096] 有机酸可以包含疏水的一元羧酸;多元羧酸;具有多个羧基、磷酸根、磺酸根和/或硫酸根部分的聚合的酸或其混合物。除了酸性部分之外,有机酸还可以含有其他部分例如羟基和/或氨基。此外,有机酸酐可以用在本发明的组合物中作为有机酸。

[0097] 在一个实施方案中,有机酸包含具有  $RCO_2H$  结构的一元羧酸,其中 R 是  $C_{1-6}$  烷基、羟基  $C_{1-6}$  烷基、卤代  $C_{1-6}$  烷基、苯基或取代的苯基。烷基可以用苯基和/或苯氧基取代,而且这些苯基和苯氧基可以是取代的或未取代的。

[0098] 本发明所用的单羧酸的非限制性的实施例是乙酸、丙酸、羟基乙酸、乳酸、苯甲酸、苯乙酸、苯氧乙酸、zimanic acid, 2-, 3- 或 4- 羟基苯甲酸、anilic acid, 邻-, 间- 或对- 氯苯乙酸, 邻-, 间- 或对- 氯苯氧乙酸及其混合物。另外取代的苯甲酸是公开于美国专利号 6, 294, 186, 在此引入作为参考。取代的苯甲酸的实例包括,但不限于水杨酸、2- 硝基苯甲酸、硫代水杨酸、2, 6- 二羟基苯甲酸、5- 硝基水杨酸、5- 溴水杨酸、5- 碘水杨酸、5- 氟水杨酸、3- 氯水杨酸、4- 氯水杨酸和 5- 氯水杨酸。

[0099] 在另一个实施方案,有机酸含有多元羧酸。多元羧酸含有至少 2 个,多达 4 个羧酸基团。多元羧酸除了取代的和未取代的苯基之外,还可以含有羟基或氨基。

[0100] 本发明所用多元羧酸的非限制性实例包括丙二酸、琥珀酸、戊二酸、己二酸、对苯二甲酸、邻苯二甲酸、庚二酸、辛二酸、壬二酸、癸二酸、富马酸、马来酸、酒石酸、苹果酸、柠檬酸、马来酸、乌头酸及其混合物。

[0101] 多元羧酸和一元羧酸的酸酐还是本发明所用的有机酸。优选的酸酐是多元羧酸的酸酐，例如邻苯二甲酸酐。酸酐的至少一部分水解成羧酸，因为组合物的 pH。预想的是，酸酐可以在组合物接触的表面缓慢水解，因此有助于提供持久的抗病毒活性。

[0102] 在第三个实施方案中，有机酸含有聚合的羧酸，聚合的磺酸、硫酸化的聚合物、聚合的磷酸或其混合物。聚合的酸 (polymeric acid) 具有约 500g/mol-10,000,000g/mol 的分子量，包括均聚物、共聚物及其混合物。聚合的酸优选是能够在表面上形成坚固的膜，具有少于 25°C 的玻璃态转化温度  $T_g$ ，优选是少于 20°C，更优选是少于约 15°C。玻璃态转化温度是无定形物质如聚合物，从脆性、玻璃质的状态改变可塑状态的温度。聚合物的  $T_g$  是由本领域技术人员施用标准技术易于测定的。

[0103] 聚合的酸是未交联的或仅仅是非常低限度交联的。聚合的酸通常是由乙烯化的具有至少一个亲水部分如羧基、羧酸酐、磺酸及硫酸的不饱和的单体制得。聚合的酸可以含有共聚单体如苯乙烯或烯烃，以增加聚合的酸的疏水性。

[0104] 用于制备聚合的有机酸的单体的实例包括，但不限于：

[0105] (a) 含单体的羧基，例如单乙烯 (monoethylenically) 的不饱和的一元-或多元羧酸，如丙烯酸、甲基丙烯酸、马来酸、富马酸、巴豆酸、山梨酸、衣康酸、乙基丙烯酸、 $\alpha$ -氯丙烯酸、 $\alpha$ -氰基丙烯酸、 $\beta$ -甲基丙烯酸 (巴豆酸)、 $\alpha$ -苯基丙烯酸、 $\beta$ -丙烯酰氧基丙酸、山梨酸、 $\alpha$ -氯山梨酸、当归酸、肉桂酸、对氯肉桂酸、 $\beta$ -硬脂酰丙烯酸、柠康酸、甲基富马酸、戊烯二酸、乌头酸、三羧乙烯和肉桂酸；

[0106] (b) 含羧酸酐的单体，例如单乙烯的不饱和的多元羧酸酐，如马来酸酐和

[0107] (c) 含磺酸基团的单体，例如脂肪族或芳香族的乙烯基磺酸如乙烯基磺酸、烯丙基磺酸、乙烯基甲苯磺酸、苯乙烯磺酸、(甲基)丙烯酸硫代乙基酯、2-丙烯基氨基-2-甲基丙烷磺酸、(甲基)丙烯酸硫代丙基酯及 2-羟基-3-(甲基)丙烯酰氧基丙基磺酸。

[0108] 聚合的酸可以含有其他的可共聚合的单元，即其他单乙烯的不饱和的共聚单体，现有技术熟知的，只要聚合物实际上是含酸性基团的单体单元，即至少 10%，优选至少 25%。为了实现本发明的全部好处，聚合的酸含有至少 50%，更优选是至少 75%，且多达 100% 的含酸性基团的单体单元。其他可共聚合化的单元，举例而言，可以是苯乙烯、烯烃、丙烯酸烷基酯或甲基丙烯酸烷基酯。聚合的酸还可以是部分中和的，其有助于聚合的酸分散进入组合物。然而，足够量的酸性基团仍是未中和的以便降低皮肤 pH 并给予持久的抗病毒活性。

[0109] 一个优选的聚合的酸是聚丙烯酸，均聚物或共聚物，例如丙烯酸和丙烯酸烷基酯和/或甲基丙烯酸烷基酯的共聚物。另一个优选的聚合的酸是甲基丙烯酸的均聚物或共聚物。

[0110] 本发明所用的示例性的聚合的酸包括，但不限于：

[0111]

|                            |                                                                          |
|----------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| 卡波姆                        | (CARBOPOL 910、934P、940、941、ETD 2050、ULTREZ 10,21)<br>(CARBOPOL ETD 2050) |
| 丙烯酸酯/丙烯酸 C20 - 30 烷基酯互聚物   | (ULTREZ 20)                                                              |
| 丙烯酸酯/聚氧乙烯(25)山嵛酸酯甲基丙烯酸酯共聚物 | (ACULYN 28)                                                              |
| 丙烯酸酯/硬脂基聚氧乙烯(20)醚甲基丙烯酸酯共聚物 | (ACULYN 22)                                                              |
| 丙烯酸酯/硬脂基聚氧乙烯(20)醚甲基丙烯酸酯互聚物 | (ACULYN 88)                                                              |
| 丙烯酸酯共聚物                    | (CAPIGEL 98)                                                             |
| 丙烯酸酯共聚物                    | (AVALURE AC)                                                             |
| 丙烯酸酯/Palmeth 25 丙烯酸酯共聚物    | (SYNTHALEN 2000)                                                         |
| 丙烯酸铵共聚物                    |                                                                          |
| 丙烯酸钠/乙烯醇共聚物                |                                                                          |
| 聚甲基丙烯酸钠                    |                                                                          |
| 丙烯基氨基丙基氯化三甲基季铵/丙烯酸酯共聚物     |                                                                          |
| 丙烯酸酯/丙烯酰胺共聚物               |                                                                          |
| 丙烯酸酯/甲基丙烯酸铵共聚物             |                                                                          |
| 丙烯酸酯/丙烯酸 C10 - 30 烷基酯互聚物   |                                                                          |
| 丙烯酸酯/双丙酮丙烯酰胺共聚物            |                                                                          |
| 丙烯酸酯/辛基丙烯酰胺共聚物             |                                                                          |
| 丙烯酸酯/VA 共聚物                |                                                                          |
| 丙烯酸/acrylonitrogene 共聚物    |                                                                          |

[0112] 在本发明优选的实施方案中,有机酸包含一种或多种多元羧酸,例如柠檬酸、苹果酸、酒石酸或这些酸的任意两个或三个全部的混合物,以及含有多个羧基的聚合的酸,例如丙烯酸和甲基丙烯酸的均聚物和共聚物。

#### [0113] C. 载体

[0114] 该抗微生物组合物的载体含有水。

#### [0115] D. 任选的成分

[0116] 本发明的抗微生物组合物还可以含有本领域技术人员熟知的任选成分。可存在于组合物的特定任选的成分和量是此后公开的。

[0117] 任选的成分是以足够的量存在以实行其预期的功能且没有不利地影响组合物的抗微生物效力,尤其没有不利影响消毒的醇和有机酸提供的协同效应。任选的成分通常是以组合物重量计的 0% - 约 50%,单个或共同地存在。

[0118] 任选成分的种类包括,但不限于助水溶物、多羟基溶剂、胶凝剂、颜料、芳香剂、pH 调节剂、增稠剂、粘度改性剂、清洁剂、皮肤调理剂、润肤剂、防腐剂、缓冲剂、抗氧剂、螯合剂、遮光剂及本领域技术人员已知的相似种类的任选的成分。

[0119] 助水溶物,如果完全,以组合物的重量计是以约 0.1% - 约 30% 的量存在,优选是约 1% - 约 20% 的量。为了实现本发明的全部好处,组合物可以含有约 2% - 约 15% 重量的助水溶物。

[0120] 助水溶物是这样的化合物,其具有增强其他化合物的水溶性的能力。本发明利用的助水溶物缺乏表面活性剂性质,通常是短链的烷基芳基磺酸盐。助水溶物的特定实例包括,但不限于异丙基苯磺酸钠、异丙基苯磺酸铵、二甲苯磺酸铵、甲苯磺酸钾、甲苯磺酸钠、二甲苯磺酸钠、甲苯磺酸及二甲苯磺酸。其他有用的助水溶物包括聚萘磺酸钠、聚苯乙烯磺酸钠、甲基萘磺酸钠、樟脑磺酸钠及琥珀酸二钠。

[0121] 多羟基溶剂,如果完全存在,以组合物的重量计是以约 0.1% - 约 30% 的量存在,优选是约 5% - 约 30% 量。为了实现本发明的全部好处,多羟基溶剂以组合物的重量计是以约 10% - 约 30% 的量存在。与消毒的醇相反,如果完全存在,多羟基溶剂最低限度地有助于本组合物抗微生物效力。

[0122] 如本文所用的术语“多羟基溶剂”是水可溶的有机化合物,含有 2-6 个典型是 2 个或 3 个羟基。术语“水可溶的”是指在 25°C 下多羟基溶剂具有至少 0.1g 的多羟基溶剂/100g 的水的水溶性。对于多羟基溶剂的水溶性没有上限,例如,多羟基溶剂和水可以所有比例相溶。

[0123] 因此,术语多羟基溶剂包括水可溶的二醇类、三醇类及多元醇类。含氢的溶剂的实例包括,但不限于乙二醇、丙二醇、甘油、二乙二醇、二丙二醇、三丙二醇、己二醇、丁二醇、1,2,6-己三醇、山梨糖醇、PEG-4 及相似的多羟基化合物。

[0124] 其他特定种类的任选的成分包括作为缓冲剂的无机的磷酸盐、硫酸盐和碳酸盐;作为螯合剂的 EDTA 和磷酸盐;作为 pH 调节剂的酸和碱。

[0125] 任选的碱性 pH 调节剂的优选类型的实例是铵-、单-、二-和三-烷基胺类,单-、二-和三-烷醇胺类,碱金属和碱土金属的氢氧化物类,及其混合物。然而,不限制碱性 pH 调节剂的特征,可施用本领域已知的任何碱性 pH 调节剂。碱性 pH 调节剂特定非限制的实例是铵、钠、钾和锂氢氧化物,乙醇胺、三乙胺、异丙醇胺、二乙醇胺和三乙醇胺。

[0126] 酸性 pH 调节剂的优选类型的实例是无机酸类。无机酸的非限制性实例是盐酸、硝酸、磷酸和硫酸。不限制酸性 pH 调节剂的特征,可以单独或联合使用本领域已知的任何酸性 pH 调节剂。

[0127] 提供组合物增稠作用的任选烷醇酰胺可以是,但不限于椰油酰基单乙醇胺、椰油酰基二乙醇胺、豆油酰基二乙醇胺、月桂酰二乙醇胺、油酰基单异丙醇胺、硬脂酰基单乙醇胺、肉豆蔻酰基单乙醇胺、月桂酰单乙醇胺、癸酰基二乙醇胺、蓖麻油酰基二乙醇胺、肉豆蔻酰基二乙醇胺、硬脂酰基二乙醇胺、油酰基二乙醇胺、牛油酰基二乙醇胺、月桂酰单异丙醇胺、牛油酰基单乙醇胺、异硬脂酰基二乙醇胺、异硬脂酰基单乙醇胺及其混合物。烷醇酰胺是非清洁的表面活性剂,如果完全,以增稠组合物的量加入。

[0128] 该抗微生物组合物还可以含有约 0.01% - 约 5% 重量的任选的胶凝剂,优选是 0.10% - 约 3% 重量。为了实现本发明的全部好处,抗微生物组合物含有约 0.25% - 约

2.5%重量的胶凝剂。抗微生物组合物通常含有足量的胶凝剂以致于组合物是粘稠的液体、凝胶或半固体,可易于施用于和擦在皮肤或其他表面。本领域技术人员知道提供期望的组合物粘度或稠度的组合物中所用的胶凝剂的种类和量。

[0129] 这里及此后所用的术语“胶凝剂”是指能够增加水基组合物的粘度或能够把水基的组合物转变成凝胶或半固体的化合物。因此,胶凝剂可以是自然界中有机物,例如天然树胶或合成的聚合物或者可以是自然界中的无机的聚合物。

[0130] 如先前所述的,该组合物是不含清洁表面活性剂和抗微生物剂。清洁表面活性剂和抗微生物剂是没有故意加入该抗微生物组合物,但是可以0% - 约0.5%的重量存在,因为表面活性剂可以胶凝剂的商业上的形式存在,有助于在水中分散胶凝剂。表面活性剂还可以存在作为其他组合物成分形式的添加剂或副产物。抗微生物剂可以作为防腐剂存在于组合物中。

[0131] 以下是可用于本发明的胶凝剂的非限制的实例。特别地,以下化合物,有机或无机的,通过增稠或胶凝以下组合物的水性部分主要地起作用:

[0132] 阿拉伯胶、琼脂、藻胶、藻酸、藻酸铵、氯化铵、硫酸铵、支链淀粉、硅镁土、膨润土、 $C_{9-15}$ 醇、醋酸钙、藻酸钙、角叉菜胶钙、氯化钙、辛醇、羧甲基羟乙基纤维素、羧甲基羟丙基瓜儿胶、角叉藻聚糖、纤维素、纤维素树胶、十六/十八醇、鲸蜡醇、玉米淀粉、硬树胶、糊精、二亚苄基山梨糖醇、乙烯二氢化脂酰胺、乙烯二油酰胺、乙烯二硬脂酰胺、明胶、瓜尔豆胶、氯化瓜尔豆羟丙基三甲基季铵、水辉石、透明质酸、水合二氧化硅、羟丁基甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟乙基乙基纤维素、羟乙基硬脂酰基单异丙醇胺、羟丙基纤维素、羟丙基瓜尔豆胶、羟丙基甲基纤维素、异鲸蜡醇、异硬脂醇、梧桐胶、海草灰、月桂醇、豆角胶、硅酸镁铝、硅酸镁、三硅酸镁、甲氧PEG-22/十二烷基二醇共聚物、甲基纤维素、微晶纤维素、蒙脱石、肉豆蔻醇、燕麦粉、油醇、棕榈仁油脂脂肪醇、果胶、PEG-2M、PEG-5M、聚乙烯醇、藻酸钾、角叉菜胶钾、氯化钾、硫酸钾、马铃薯淀粉、藻酸聚乙二醇、羧甲基葡聚糖钠、角叉菜胶钠、纤维素硫酸钠、氯化钠、硅铝醇钠、硫酸钠、膨润土硬脂基二甲苄基铵、锂蒙脱石硬脂基二甲苄基铵、硬脂醇、牛油醇(tallow alcohol)、TEA-盐酸化物、西黄蓍胶、十三烷基醇、硅酸氨基丁三醇镁铝、小麦粉、小麦淀粉、黄原胶及其混合物。

[0133] 胶凝剂的以下另外的非限制性实例通过增稠组合物的水性部分主要起作用:

[0134] 松香醇、acrylinoleic酸、山萘酸铝、辛酸铝、二亚油酸铝、二硬脂酸铝、异硬脂酸铝/月桂酸铝/棕榈酸铝或硬脂酸铝、异硬脂酸铝/肉豆蔻酸铝、异硬脂酸铝/棕榈酸铝、异硬脂酸铝/硬脂酸铝、羊毛脂酸铝、肉豆蔻酸铝/棕榈酸铝、硬脂酸铝、二硬脂酸铝、三硬脂酸铝、蜂蜡、山萘酰胺、山萘醇、丁二烯/丙烯腈共聚物、 $C_{29-70}$ 酸、山萘酸钙、硬脂酸钙、小烛树蜡、腊棕榈、石蜡、胆固醇、羟基硬脂酸胆甾醇酯、椰油醇、柯巴脂、硬脂酸苹果酸双甘油混合酯、二氢松香醇、二甲基月桂酰胺油酸酯、十二烷基二酸/十六/十八醇/二醇共聚物、芥酸酰胺(erucamide)、乙基纤维素、羟基硬脂酸甘油基三乙酰基酯、蓖麻油酸甘油基三乙酰基酯、二醇二萘树酸酯、二醇二辛酸酯、二醇二硬脂酸酯、己二醇二硬脂酸酯、氢化 $C_{6-14}$ 烯烃聚合物、氢化蓖麻油、氢化棉子油、氢化猪油、氢化鲱油、氢化棕榈仁油脂脂肪甘油酯、氢化棕榈仁油脂脂肪油、氢化棕榈油、氢化聚异丁烯、氢化大豆油、氢化脂酰胺、氢化牛脂甘油酯、氢化植物甘油酯、氢化植物甘油酯类、氢化植物油、羟丙基纤维素、异丁烯/异戊二烯共聚物、硬脂酸异鲸蜡基硬脂酰酯、日本蜡、西蒙得木蜡、羊毛脂醇、月桂酰胺、脱氢松香酸甲

酯、氢化松香酸甲酯、松香酸甲酯、甲基苯乙烯 / 乙烯基甲苯共聚物、微晶蜡、褐煤酸蜡、褐煤蜡、肉豆蔻基二十烷基醇、肉豆蔻基十八烷基醇、十八碳烯 / 马来酸酐共聚物、硬脂酸辛基十二烷基硬脂酰酯、油酰胺、油硬脂、小冠巴西棕蜡、氧化聚乙烯、地蜡、棕榈仁油脂肪醇、石蜡、季戊四醇氢化松香酸酯、季戊四醇松香酸酯、季戊四醇四松香酸酯、季戊四醇四萆树酸酯、季戊四醇四辛酸酯、季戊四醇四油酸酯、季戊四醇四硬脂酸酯、邻苯二甲酸酐 / 甘油 / 癸酸缩水甘油酯共聚物、邻苯二甲酸酐 / 1,2,4 苯三酸酐 / 乙二醇共聚物, 聚丁烯、聚戊烯对苯二酸酯、聚二戊烯、聚乙烯、聚异丁烯、聚异戊二烯、聚乙烯丁缩醛、聚乙烯月桂酸酯、二辛酸丙二醇酯、二椰油酸丙二醇酯、二异壬酸丙二醇酯、二月桂酸丙二醇酯、二壬酸丙二醇酯、二硬脂酸丙二醇酯、二十一酸丙二醇酯、PVP/ 二十碳烯共聚物、PVP/ 十六烯共聚物、米糠蜡、膨润土硬脂基二甲苄基铵、锂蒙脱石硬脂基二甲苄基铵、硬脂酰胺、硬脂酰基二乙醇胺 - 二硬脂酸酯、硬脂酰基二羟基异丁基胺 - 硬脂酸酯、硬脂酰基单乙醇胺 - 硬脂酸酯、硬脂酮、硬脂醇、硬脂酰芥酸酰胺、硬脂酸硬脂酰酯、硬脂酸硬脂酰十八烷酰酯、合成蜂蜡、人造蜡、三羟基硬脂、三异壬醇、三异硬脂、三亚麻油酸三异硬脂酰酯、三月桂酸甘油酯、三亚油酸、三亚麻油酸甘油酯、三肉豆蔻酸甘油酯、甘油 三油酸酯、甘油三棕榈酸酯、三硬脂酸甘油酯、月桂酸锌、肉豆蔻酸锌、新癸酸锌、松香酸锌、硬脂酸锌及其混合物。

[0135] 本发明所用的示例性胶凝剂包括,但不限于:

[0136]

|                                                            |                        |
|------------------------------------------------------------|------------------------|
| 聚乙二醇 & 丙二醇 & 水                                             | (ACULYN 44)            |
| 丙烯酸化二甲基酒石酸铵 /VP 共聚物                                        | (ARISTOFLEX AVC)       |
| 硬脂酸甘油酯 & PEG100 硬脂酸酯                                       | (ARLACEL 165)          |
| 聚乙烯 (21) 硬脂酰醚                                              | (BRIJ 72)              |
| 聚氧乙烯 (21) 硬脂酰醚                                             | (BRIJ 721)             |
| 二氧化硅                                                       | (CAB-O-SIL)            |
| Polyquaternium 10                                          | (CELQUAT CS23 OM)      |
| 鲸蜡醇                                                        |                        |
| 十六 / 十八醇 & 十六 / 十八醇聚氧乙烯 (20) 醚                             | (COSMOWAX P)           |
| 十六 / 十八醇 & 磷酸二鲸蜡酯 & 十六 / 十八醇聚氧乙烯 (10) 醚磷酸酯                 | (CRODAFOS CES)         |
| 十六 / 十八醇聚氧乙烯 (20) 醚磷酸酯 & 十六 / 十八醇 & 磷酸二鲸蜡酯                 | (CRODAFOS CS-20 酸)     |
| 十六 / 十八醇 & 十六 / 十八醇聚氧乙烯 (20) 醚                             | (EMULGADE NI 1000)     |
| 硅酸钠镁                                                       | (LAPONITE XLG)         |
| 鲸蜡醇 & 硬脂醇 & 硬脂基二甲苯基氯化铵 & 二甲基硬脂胺 & 乳酸                       | (MACKADET CBC)         |
| 十六 / 十八醇 & 硬脂氨基丙基二甲胺 & 硬脂酰胺 基丙基二甲苯基氯化铵                     | (MACKERNIUM Essential) |
| 硬脂基二甲苯基氯化铵                                                 | (MACKERNIUM SDC85)     |
| 十六 / 十八醇 & 硬脂氨基丙基二甲胺 & 硬脂酰胺 基丙基二甲苯基氯化铵 & 硅氧烷 Quaternium 16 | (MACKERNIUM Ultra)     |
| 十六 / 十八醇 & Cetearyl 葡萄糖苷                                   | (MONTANOV 68EC)        |
| 羟乙基纤维素                                                     | (NATROSOL 250HHR CS)   |
| Polyquaternium-37 & 矿物油 & 三烷基聚氧乙烯 (6) 醚                    | (SALCARE SC 95)        |

[0137] [0137]

|                                           |                       |
|-------------------------------------------|-----------------------|
| Polyquaternium-32& 矿物油 & 三烷基聚氧乙烯 (6) 醚    | (SALCARE SC 96)       |
| 硬脂酸                                       |                       |
| 鲸蜡基羟乙基纤维素                                 | (NATROSOL Plus 330CS) |
| 聚乙烯醇、PVP-K30、丙二醇                          |                       |
| 硬脂酸、山嵛醇、硬脂酸甘油酯、卵磷脂、C12-16 醇类、棕榈酸          | (PROLIPID 141)        |
| 蜂蜡                                        | (皂化的蜂蜡)               |
| 蜂蜡                                        | (合成的蜂蜡)               |
| 水、蜂蜡、芝麻油、卵磷脂、尼泊金甲酯                        | (峰乳)                  |
| Polyquaternium 10                         | (CELQUAT SC240C)      |
| 丙烯酸钠 /Acrylo 二甲基牛磺酸钠共聚物 & 异十六 烷 & 聚山梨酯 80 | (SIMULGEL EG)         |
| Polyquaternium 44                         | (LUVIQUAT Care)       |

[0138] E. pH

[0139] 该抗微生物组合物的 pH 在 25℃ 时是低于约 5, 优选是低于约 4.5。为了实现本发明的全部好处, pH 是低于约 4。通常, 该组合物的 pH 是约 2- 约 5, 优选是约 2.5- 约 4.5。

[0140] 组合物的 pH 是足够低, 以便至少一部分的有机酸是质子化形式。那么有机酸具有降低表面 pH 如皮肤的 pH 的能力, 以提供有效的病毒控制, 不刺激皮肤。有机酸还沉积在皮肤上, 经受住清洗的清除, 以提供持久的抗病毒效力。

[0141] 为了证明本发明的抗微生物组合物提供的新的和意外的结果, 制备以下的实施例, 测定了组合控制革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌及控制鼻病毒的能力。以下各个实施例列出的重量百分比表示组合物中各个组分实际或有效的重量。按照本领域技术人员理解的和以下所述的, 通过混合成分制得组合物。

[0142] 以下方法是用于制备和测验实施例:

[0143] a) 抗菌产品的快速杀菌 (Time kill) 能力的测定。抗菌组合物的活性是通过杀菌方法测得, 借此暴露于抗菌的试验组合物的攻击生物的存活率是确定为时间的函数。在这个试验中, 在特定的温度下, 使稀释的等分部分的组合物接触已知的试验菌群特定的时间周期。在时间周期的结束时, 使试验组合物无效, 这就停止了组合物的抗菌活性。计算最初菌群的百分比或者选择性的 log 减少。

[0144] 通常, 杀菌方法对于本领域技术人员是已知的。

[0145] 组合物可以多达 100% 的任何浓度下试验。所用浓度的选择是任凭的研究者处理, 适合的浓度是本领域技术人员易于确定的。例如, 粘稠的样品通常是在 50% 稀释度下试验, 反之, 不粘稠的样品是无需稀释的。试验的样品放置于装备磁性搅拌棒的无菌的 250ml 烧杯中, 如果需要, 样品量是用无菌的去离子水加至 100ml。所有试验是以一式三份进行, 综合结果, 记录平均的 log 减少。

[0146] 接触时间周期的选择也是任凭研究者处理。可以选择任何接触时间周期。通常的接触时间是 15 秒 -5 分钟, 30 秒 -1 分钟是典型的接触时间。接触温度也可以任何温度。通常是约 25 摄氏度的室温。

[0147] 细菌混悬液或试验接种物, 是通过细菌培养物在任何合适的固体培养基 (例如, 琼脂) 中的生长制得。然后细菌群用无菌的生理盐水从琼脂上洗去, 调节细菌群的混悬液至约  $10^8$  集落形成单位 / 毫升 (cfu/ml)。

[0148] 下表列出了所用的试验细菌培养物并包括细菌名称、ATCC (American Type Culture Collection) 鉴定号及此后所用生物的名称的缩写。金黄色酿脓葡萄球菌是革兰

氏阳性菌,而大肠埃希杆菌、肺炎杆菌及猪霍乱沙门(氏)菌是革兰氏阴性菌。

[0149]

| 生物名称      | ATCC# | 缩写          |
|-----------|-------|-------------|
| 金黄色酿脓葡萄球菌 | 6538  | S. aureus   |
| 大肠埃希杆菌    | 11229 | E. coli     |
| 肺炎杆菌      | 10031 | K. pneum    |
| 猪霍乱沙门(氏)菌 | 10708 | S. cholerae |

[0150] 含试验组合物的烧杯放置于水浴中(如果期望恒定的温度),或放置在磁力搅拌器上(如果期望周围实验室温度)。然后样品接种 1.0ml 的试验细菌混悬液。接种物与试验组合物搅拌预设的接触时间。当接触时间到期,1.0ml 的试验组合物/细菌混合物转移进 9.0ml 的中和剂溶液。然后使十进位稀释至可数的范围。对于不同的生物,稀释度可以不同。所选的稀释度一式三份覆盖在 TSA+ 板上(TSA+ 是含卵磷脂和聚山梨酯 80 的胰酶解大豆酪蛋白胨琼脂)。板子然后孵育  $24 \pm 2$  小时,集落计数存活者数并计算百分比或 log 减少。对照计数(对照数)是通过进行上述的步骤确定,例外是使用去离子水代替试验组合物。通过标准微生物方法,板计数分别转换成对照和样品 cfu/ml。

[0151] Log 减少是使用下式计算:

[0152]  $\text{Log 减少} = \log_{10}(\text{对照数}) - \log_{10}(\text{试验样品存活者})$

[0153] 下表使菌群的百分比减少同 log 减少联系起来。

[0154]

| %减少    | Log 减少 |
|--------|--------|
| 90     | 1      |
| 99     | 2      |
| 99.9   | 3      |
| 99.99  | 4      |
| 99.999 | 5      |

[0155] b) 抗病毒残留效力试验 (Residual Efficacy Test)

[0156] 参 考 :S. A. Sattar, Standard Test Method for Determining the Virus-Eliminating Effectiveness of Liquid Hygienic Handwash Agents Using the Finger-pads of Adult Volunteers, Annual Book of ASTM Standards. Designation E1838-96, 在此以全文引入作为参考,且涉及为“Sattar I”; S. A. Sattar 等人, Chemical Disinfection to Interrupt Transfer of Rhinovirus Type 14 from Environmental Surfaces to Hands, Applied and Environmental Microbiology, 第 59 卷, 第 5 期, 1993 年 5 月, 第 1579-1585 页, 在此以全文引入作为参考, 涉及为“Sattar II”。

[0157] 测定本发明的抗病毒指数所用的方法是 Sattar I 中所述的用于液体洗手液(用后需要冲洗的产品)的杀病毒活性的试验的改进。该方法在这种情形下改变, 以提供留在皮肤上产品的可靠数据。

[0158] Sattar I 的改进包括根据下述的产品是直接传送到皮肤上, 根据下述的指垫的病毒接种, 使用十次循环(ten-cycle)冲洗回收病毒。接种的皮肤位点然后是用 70% 的稀释度的乙醇水溶液处理该区域完全地消毒。

[0159] 操作:

[0160] 十分钟试验:

[0161] 受试者(每个试验产品 5 人)最初用不含药的肥皂洗手, 清洗手, 使手干燥。

[0162] 然后,手是用 70%的乙醇处理并风干。

[0163] 试验产品 (1.0ml) 施用于手,除了拇指,使其干燥。

[0164] 使用产品之后 10 分钟 ( $\pm 30$  秒),使用微量吸管把  $10 \mu\text{l}$  的鼻病毒 14 混悬液 (ATCC VR-284, 大约  $1 \times 10^6 \text{PFU}$  (空斑形成单位)/ml) 局部施用于在已知为指垫的指定的皮肤表面之内的手上的不同位点。此时,鼻病毒的溶液也以相同的方式施用于未处理的拇指。

[0165] 在 7-10 分钟的全部弄干周期之后,然后从各个不同的皮肤位点用 1ml 的洗脱液 (含 25% 胎儿牛血清 (FBS)+1% pen-strep-glutamate 的 Earle' s 平衡的盐溶液 (EBSS)) 洗脱病毒,每个位点洗 10 次。

[0166] 接种的皮肤位点再通过用 70% 乙醇清洗完全地消毒。使用标准技术即,空斑测定或  $\text{TCID}_{50}$  (组织培养物感染剂量) 测定病毒效价。

[0167] 1 小时试验:

[0168] 使受试者在 1 小时和 3 小时的时间点之间继续正常的活动 (例外是吸手)。1 小时之后,在指垫指定的位点上,按照以上 10 分钟试验所述的准确施用并洗脱鼻病毒混悬液。

[0169] 实施例 1

[0170] 制备以下的组合物。

[0171]

| 样品 | 组合物 (wt%)            |
|----|----------------------|
| A  | 含 62% 乙醇的水           |
| B  | 含 30% 乙醇的水           |
| C  | 含 2% 水杨酸的 62% 乙醇 / 水 |
| D  | 含 2% 水杨酸的 30% 乙醇 / 水 |
| E  | 含 2% 水杨酸的二丙二醇 / 水    |

[0172] [0172] 在杀菌混悬液试验中,测验样品对于鼻病毒 IA 和轮状病毒 Wa 的抗病毒活性。下表总结了试验的结果。

[0173]

| 样品 | 病毒的 Log10 减少 |        |         |        |
|----|--------------|--------|---------|--------|
|    | 鼻病毒 IA       |        | 轮状病毒 Wa |        |
|    | 30 秒         | 1 分钟   | 30 秒    | 1 分钟   |
| A  | <1 log       | <1 log | <1 log  | <1 log |
| B  | <1 log       | <1 log | <1 log  | <1 log |
| C  | 完全消除         |        | 完全消除    |        |
| D  | 完全消除         |        | 完全消除    |        |
| E  | 未完全灭活        |        | 未完全灭活   |        |

[0174] 这个实施例说明了消毒的醇和具有低于 1 的 log P 的有机酸的组合提供了协同抗病毒作用。样品 A 和 B 表明,单独的消毒的醇不提供可接受的病毒控制。样品 E 表明,溶解于二丙二醇和水中水杨酸没有完全灭活试验的病毒血清型。然而,样品 C 和 D,其是本发明的组合物,完全消除了试验的病毒血清型。

[0175] 实施例 2

[0176] 制备以下的抗病毒组合物,能够降低 pH,并施用于人志愿者的指垫:

[0177]

| 样品2                       |         |
|---------------------------|---------|
| 物质                        | 百分比(重量) |
| 乙醇                        | 70.0    |
| 去离子水                      | 19.8    |
| ULTREZ 20 <sup>1)</sup>   | 1.0     |
| 棕榈酸异丙酯                    | 1.0     |
| 无机酸                       | 1.0     |
| DC 200硅氧烷液体               | 1.0     |
| 鲸蜡醇                       | 1.0     |
| 柠檬酸                       | 2.0     |
| 苹果酸                       | 2.0     |
| GERMABEN II <sup>2)</sup> | 1.0     |
| 三乙醇胺                      | 0.05    |
|                           | 100.0   |

[0178] <sup>1)</sup> 丙烯酸酯 / 丙烯酸 C<sub>10-30</sub> 烷基酯互聚物;

[0179] <sup>2)</sup> 含丙二醇、重氮烷基脲、对羟基苯甲酸甲酯和尼泊金丙酯的防腐剂。

[0180] 样品 2 的 pH 是 3.1。

[0181] 在试验中,样品 2 施用于 8 个志愿者的所有手指的指垫,除了拇指。拇指是对照位点。志愿者分成 4 组,每组 2 个人。然后,在每只手的所有指垫上,各组 I-IV 在预定的时间用鼻病毒效价攻击,以确定试验组合物的时间相关效力。此时适于各组,还测量指垫的皮肤 pH 以确定响应试验组合物的皮肤 pH 的时间进程。各组 I-IV 的鼻病毒攻击和皮肤 pH 测量的预定试验时间分别是 5 分钟、1 小时、2 小时和 4 小时。下表概述了研究中志愿者的试验指垫的平均 log(鼻病毒效价接种物)、平均皮肤 pH 和平均 log(回收的鼻病毒效价),分组组成。

[0182]

| 组   | 施用之后的 最初的皮肤 pH (平均) | 试验时的 皮肤 pH (平均) | Log (接种物效价) (平均) | Log (恢复的效价) (平均) |
|-----|---------------------|-----------------|------------------|------------------|
| I   | 3.0                 | 3.0             | 3.9              | 0.23             |
| II  | 2.8                 | 3.4             | 4.0              | 0.23             |
| III | 3.0                 | 3.8             | 3.8              | 0.23             |
| IV  | 3.0                 | 3.8             | 4.3              | 0.23             |

[0183] 各组的数据(即,不同时间点)表明,平均回收的鼻病毒效价是低于 1 病毒颗粒,或低于实验的检测限。这个数据说明本发明 4 小时之后的效力,而且进一步证明低于约 4 的皮肤 pH 消除病毒攻击是完全有效的。

[0184] 实施例 3

[0185] 试验受试者的清洁的指垫是用以下的组合物处理。基线皮肤 pH 读数是由组合物

处理之前的指垫测得。指垫上组合物干燥后立即进行皮肤 pH 测量,然后在 4 小时之后再再进行皮肤 pH 测量。

[0186]

| 样品 | 组合物 (wt%)                         | 平均皮肤 Ph (T=0) | 平均皮肤 Ph (T=4 小时) | 病毒 Log <sub>10</sub> 减少 | 手含有的 病毒% |
|----|-----------------------------------|---------------|------------------|-------------------------|----------|
| A  | 2%柠檬酸、2%苹果酸、62% ETOH、1.25 %羟乙基纤维素 | 2.81          | 3.23             | > 3log <sub>10</sub>    | 0        |
| B  | 2%柠檬酸、2%酒石酸、62% ETOH、1.25 %羟乙基纤维素 | 2.64          | 3.03             | > 3log <sub>10</sub>    | 0        |
| C  | 2%苹果酸、2%酒石酸、62% ETOH、1.25 %羟乙基纤维素 | 2.66          | 2.94             | > 3log <sub>10</sub>    | 0        |
| D  | 62%乙醇、1.25%羟乙基纤维素                 | 5.53          | 5.13             | < 0.5log <sub>10</sub>  | 100      |
| E  | 2%柠檬酸、2%苹果酸、70% ETOH、1% 聚丙烯酸      | 2.90          | 3.72             | > 3log <sub>10</sub>    | 0        |
| F  | 70% ETOH、1%聚丙烯酸                   | 4.80          | 5.16             | 2.0log <sub>10</sub>    | 100      |
| G  | 70% ETOH、1.25%羟乙基纤维素              | 5.3           | 5.25             | < 0.5log <sub>10</sub>  | 100      |

[0187] <sup>1)</sup> ETOH 是乙醇

[0188] 指垫用样品 A-G 处理 4 小时之后,鼻病毒 39 在效价  $1.3 \times 10^3$  pfu (空斑形成单位) 下施用于指垫。病毒在指垫上干燥 10 分钟,然后指垫用含 75% EBSS 及含 IX 抗生素的 25% FBS 的病毒回收肉汤清洗。样品在病毒回收肉汤中连续稀释并覆盖在 H1-HeLa 细胞上。根据每个空斑测定来测定效价。完全灭活的鼻病毒 39,即大于 3 的 log 减少,是使用包含柠檬酸、苹果酸和酒石酸的混合物的含酸的组合物实现。

[0189] 实施例 4 抗菌活性

[0190]

| Log减少 |                        |                   |                      |       |
|-------|------------------------|-------------------|----------------------|-------|
| 样品    | 金黄色酿脓葡萄球菌<br>ATCC 6538 |                   | 大肠埃希杆菌<br>ATCC 11229 |       |
|       | 30秒 <sup>1)</sup>      | 60秒 <sup>1)</sup> | 30秒                  | 60秒   |
| A     | >4.91                  | >4.91             | >5.00                | >5.00 |
| B     | >4.91                  | >4.91             | >5.00                | >5.00 |

[0191] <sup>1)</sup> 皮肤上的接触时间。

[0192] A. 62%乙醇、2%柠檬酸、2%苹果酸、1.25%羟乙基纤维素

[0193] B. 62%乙醇、2%柠檬酸、2%苹果酸、1.25%羟乙基纤维素和皮肤润肤剂

[0194] 这个实施例说明了,本发明的组合物还提供快速和广谱抗菌活性。

[0195] 实施例 5

[0196] 试验受试者的清洁指垫使用以下组合物处理。基线皮肤 pH 读数是由组合物处理之前的指垫测量的。指垫上组合物干燥后立即进行皮肤 pH 测量。

[0197] 指垫用组合物处理之后,鼻病毒 14 在效价  $1.4 \times 10^4$  pfu (空斑形成单位) 下立即施用于指垫。病毒在指垫上干燥 10 分钟,然后指垫用含 75% EBSS 及含 IX 抗生素的 25% FBS 的病毒回收肉汤清洗。样品在病毒回收肉汤中连续稀释并覆盖在 H1-HeLa 细胞上。根据每个空斑测定来测定效价。完全灭活的鼻病毒 14 是用含酸的组合物获得,得到 4log 减少。

[0198]

| 样品 | 组合物 (wt%)                    | 溶液 pH | 30 秒的病毒 Log 10 减少 | 手含有的病 毒% |
|----|------------------------------|-------|-------------------|----------|
| A  | 2%柠檬酸、2%苹果酸、 70% ETOH、1%聚丙烯酸 | 3.10  | 4Log              | 0        |

[0199] [0200] 实施例 6

[0200] 制备以下的组合物来试验有机酸及有机酸掺和物对于皮肤 pH 及抗病毒效力的影响。

## [0201]

| 样品 | 组合物 (wt%)                | 平均皮肤 pH (T = 0) | 平均皮肤 pH (T = 4 小时) | 病毒 Log 10 减少   |
|----|--------------------------|-----------------|--------------------|----------------|
| A  | 70%乙醇 / 水中的 4%柠檬酸        | 2.97            | 3.64               | $> 3\log_{10}$ |
| B  | 70%乙醇 / 水中的 4%苹果酸        | 2.91            | 3.94               | $> 3\log_{10}$ |
| C  | 70%乙醇 / 水中的 2%柠檬酸和 2%苹果酸 | 2.99            | 3.38               | $> 3\log_{10}$ |
| D  | 70%乙醇 / 水中的 4%酒石酸        | 2.56            | 3.0                | $> 3\log_{10}$ |

[0202] 试验受试者的清洁指垫是用样品 A-D 处理。基线皮肤 pH 读数是由用组合物处理之前的指垫测量的。指垫上组合物干燥后立即进行皮肤 pH 测量, 在 2 小时之后再行皮肤 pH 测量。

[0203] 所有样品 A-D 抑制皮肤 pH 低于 4, 持续 2 小时。较单独使用的相同的酸 (样品 A 和 B), 柠檬酸和苹果酸的组合 (样品 C) 在 2 小时维持较低的 pH。4%酒石酸组合物 (样品 D) 显示了对皮肤 pH 更大的抑制。

[0204] 指垫用溶液处理 2 小时之后, 鼻病毒 39 在效价  $4 \times 10^4$  pfu 下施用于指垫。病毒在指垫上干燥 10 分钟, 然后指垫用含 75% EBSS 及含 IX 抗生素的 25% FBS 的病毒回收肉汤清洗。样品在病毒回收肉汤中连续稀释并覆盖在 H1-HeLa 细胞上。根据每个空斑测定来测定效价。得到完全灭活的鼻病毒 39, 产生大于 3 的 log 减少。

[0205] 以下的实施例说明, 在醇的存在下, 聚合的酸且特别是丙烯酸均聚物或共聚物给予抗病毒效力。聚合的酸具有低 pH 和对皮肤良好的直接性, 随着时间其有效地维持低的皮肤 pH, 有助于提供持久的抗病毒效力。

[0206] 在醇的存在下使用基于丙烯酸的聚合物, 证明对皮肤 pH 降低的协同效应。然而, 在没有醇存在下的基于丙烯酸的聚合物不能随时间保持降低的皮肤 pH 至相同的程度。重要地, 当聚合的酸与醇联合使用时, 皮肤 pH 降低较少取决于组合物 pH。聚合的酸和醇之间证明的增效作用是意外的, 是给予提供期望的抗病毒效力的较低的皮肤 pH 的新方式。

[0207] 当基于丙烯酸的聚合物是与聚丙烯酸一起使用时, 也证明了对于快速和持久抗病毒活性的协同效应。据发现, 利用连同多元羧酸如柠檬酸、苹果酸、酒石酸及其混合物的少量的聚合的酸 (例如, 约 0.1% - 约 2% 重量) 增强了多元羧酸的抗病毒效力。这种协同效应降低了抗病毒组合物中的多元羧酸浓度, 没有伴随抗病毒效力的降低。多元羧酸浓度的这种降低通过降低组合物的刺激可能性提高了组合物温和性。

[0208] 实施例 7

[0209] 含聚丙烯酸 (1% wt) 即从 Novean Europe 得到 ULTREZ 20 的组合物在 70%乙醇水溶液和水中制得。各个组合物 (1.8ml) 施用于试验受试者的拇指, 食指和中指。处理之前测量皮肤 pH 读数 (基线), 手指干燥之后及 2 小时之后测量皮肤 pH。平均皮肤 pH 读数是总结在下表中。

## [0210]

|                    | 平均皮肤pH |     |       | 病毒Log10减少 |
|--------------------|--------|-----|-------|-----------|
|                    | 基线     | T=0 | T=2小时 |           |
| 70%乙醇              | 5.65   | 5.3 | 5.2   | <0.2      |
| 聚丙烯酸(1%)(70%乙醇水溶液) | 5.63   | 4.4 | 4.5   | 1.8       |
| 聚丙烯酸(1%)(水)        | 5.64   | 4.5 | 4.7   | 1.5       |

[0211] 最初聚丙烯酸抑制皮肤 pH 至约 4.5, 在 2 小时之后皮肤 pH 仍低于 5。含乙醇的组合物抑制皮肤 pH(4.4) 稍微低于不含乙醇的组合物(4.5)。结果揭示了, 聚丙烯酸与乙醇一起使用时, 对于降低皮肤 pH 的协同效应。

[0212] 用上述组合物处理指垫 2 小时之后, 鼻病毒 39 施用于已经在  $9.8 \times 10^2$  pfu 的效价下处理过的指垫。病毒在指垫上干燥 10 分钟, 然后指垫用病毒回收肉汤清洗。Broth 在病毒回收肉汤中连续稀释并覆盖在 H1-HeLa 细胞上。根据每个空斑测定来测定效价。两个组合物菌降低了病毒效价。然而, 含乙醇的组合物对鼻病毒显示了稍微更大的效力, 通过降低效价 1.8log, 比较不含乙醇组合物降低 1.5log。

[0213] 数据说明, 聚丙烯酸抑制皮肤 pH 产生抗病毒效力。数据还说明, 聚丙烯酸和乙醇协同作用来降低皮肤 pH, 因此对鼻病毒产生更大效力。

[0214] 为了证实这个效力, 制备以下 8 个组合物, 其中含聚丙烯酸(有和没有乙醇)的溶液缓冲至约 4.5、5.0、5.5 或 6.0 的 pH。

[0215]

| 样品 | 组合物 (wt%)          | 溶液 pH | 2 小时的 平均皮肤 pH | 病毒 Log 10 减少   |
|----|--------------------|-------|---------------|----------------|
| A  | 1% ULTREZ 20/70%乙醇 | 4.54  | 4.52          | $> 2\log_{10}$ |
| B  | 1% ULTREZ 20/70%乙醇 | 5.10  | 4.87          | $> 2\log_{10}$ |
| C  | 1% ULTREZ 20/70%乙醇 | 5.54  | 4.41          | $> 2\log_{10}$ |
| D  | 1% ULTREZ 20/70%乙醇 | 6.17  | 4.32          | $> 2\log_{10}$ |
| E  | 1% ULTREZ 20       | 4.57  | 4.93          | $< 1\log_{10}$ |
| F  | 1% ULTREZ 20       | 5.12  | 5.46          | $< 1\log_{10}$ |
| G  | 1% ULTREZ 20       | 5.55  | 5.33          | $< 1\log_{10}$ |
| H  | 1% ULTREZ 20       | 6.32  | 5.70          | $< 1\log_{10}$ |

[0216] 测验了 8 个组合物对于皮肤 pH 和病毒效力作用。各个组合物(1.8ml)施用于试验受试者的拇指, 食指和中指。处理之前测量皮肤 pH 读数(基线), 手指干燥之后及 2 小时之后测量皮肤 pH。

[0217] 皮肤 pH 数据表明, 聚丙烯酸和乙醇协同作用以抑制皮肤 pH, 因为相对于不含乙醇的组合物, 各个含与聚丙烯酸组合的乙醇的组合物抑制皮肤 pH 至较低值。含乙醇和聚丙烯酸的组合物降低皮肤 pH 至 4-5, 独立于溶液 pH。相反, 不含乙醇的组合物仅抑制皮肤 pH 至 5-6, 最终的皮肤 pH 是与溶液 pH 相似。

[0218] 为了测验上述组合物的病毒效力, 2 小时之后鼻病毒 39 在  $1.7 \times 10^3$  pfu 的效价下施用于指垫。病毒干燥 10 分钟, 洗脱, 在病毒回收肉汤中连续稀释。样品覆盖在 H1-HeLa 细胞上, 根据每个空斑测定法来测定病毒效价。含与聚丙烯酸组合的乙醇的组合物具有大于 2 的 log 减少的病毒效价, 然而不含乙醇的组合物显示了少于 1log 减少的病毒效价。因此, 降低皮肤 pH 时, 聚丙烯酸和乙醇之间存在协同作用, 其提供了对鼻病毒更大的抗病毒

效力。

[0219] **实施例 8**

[0220] 制备以下组合物来进一步说明聚丙烯酸提供的抗病毒效力。

[0221]

| 样品 | 组合物(wt %)增稠剂                             | 溶液pH | 2小时的<br>平均皮肤pH | 手含有的<br>病毒% |
|----|------------------------------------------|------|----------------|-------------|
| A  | 1 % 聚丙烯酸                                 | 4.21 | 4.7            | 63%         |
| B  | 5.5 % CRODAFOS酸 <sup>1)</sup>            | 5.41 | 5.0            | 100%        |
| C  | 1.25 % NATROSOL 250 HHR CS <sup>2)</sup> | 6.32 | 5.3            | 100%        |

[0222] <sup>1)</sup>CRODAFOS CS20 Acid 是 Ceteth-20 & Cetaryl Alcohol & 磷酸二鲸蜡酯 ;和

[0223] <sup>2)</sup>NATROSOL 250HHR CS 是羟乙基纤维

[0224] 样品 A-C (1.8ml) 施用于清洁手的拇指,食指和中指。处理之前测量皮肤 pH 读数 (基线),手指干燥之后测量皮肤 pH 读数,对于样品 A 和 B 在 2 小时之后测量皮肤 pH,对于样品 C 在 4 小时之后测量皮肤 pH。在上表中提供了皮肤 pH 值的平均值。

[0225] 含聚丙烯酸的样品 A 降低皮肤 pH 至最大的范围,2 小时候之后的最终皮肤 pH 是 pH 4.7。样品 B 或样品 C 未能降低皮肤 pH 低于 pH 5.0。这个数据表明,聚丙烯酸具有抑制皮肤 pH 和维持低皮肤 pH 至少 2 小时的能力。

[0226] 还测验了样品 A-C 对于鼻病毒 39 的病毒效力。约  $10^3$  pfu 的病毒载量涂敷于各个试验手的拇指、食指和中指上,使其干燥 10 分钟。手指用病毒回收肉汤清洗,样品连续稀释,覆盖在 H1-HeLa 细胞上。使用空斑测定来测量病毒效价。对于样品 B 和 C 而言,100% 的手对于鼻病毒是显阳性,其表明这些组合物对于鼻病毒没有效力。相反,样品 A 证实了病毒效力,因为仅有 63% 的手是发现对鼻病毒显阳性。

[0227] **实施例 9**

[0228] 实施例 7 证实了,聚丙烯酸和乙醇之间存在协同作用,其产生皮肤 pH 的抑制和抗病毒效力。制备以下的组合物以检查多元羧酸掺和物及各自与聚丙烯酸和乙醇组合的单个多元羧酸的组合物的对于抗病毒效力的作用。优选的抗病毒组合物含有至少需要证明持久抗病毒效力量的有机酸。

[0229] 组合物施用于清洁手的指垫。在标明的时间之后,约  $10^3$  至  $10^4$  pfu 的鼻病毒 39 施用于手,使其干燥 10 分钟。用病毒回收肉汤清洗手,回收病毒。样品然后在病毒回收肉汤中稀释,覆盖在 H1-HeLa 细胞上。通过空斑测定确定病毒效价。对鼻病毒显阳性的手的百分比总结如下。

[0230]

| 组合物(wt %)                          | 时间   | 对鼻病毒<br>显阳性的手 % |
|------------------------------------|------|-----------------|
| 70 % 乙醇                            | 15分钟 | 100 %           |
| 1 % 柠檬酸/1 % 苹果酸/70 % 乙醇/水          | 1小时  | 100 %           |
| 1 % 聚丙烯酸/4 % 柠檬酸/70 % 乙醇/水         | 4小时  | 91 %            |
| 1 % 聚丙烯酸/1 % 柠檬酸/1 % 苹果酸/70 % 乙醇/水 | 4小时  | 0 %             |

[0231] 仅含 70%乙醇的组合物作为抗病毒组合物是无效的。1 小时之后,柠檬酸 (1%) 和苹果酸 (1%) 对于鼻病毒丧失了作用,因为发现对于鼻病毒 100%的手是阳性。相反,当含 1%柠檬酸和 1%苹果酸的组合物与聚丙烯酸和 70%乙醇一起施用于手时,4 小时之后没有检测到病毒。单个酸 (4%柠檬酸) 与聚丙烯酸和乙醇的组合对于鼻病毒是较弱作用的,因为 1 小时之后,发现 91%的手对于鼻病毒是阳性。

[0232] 这个数据证实,使用聚丙烯酸和乙醇使较低浓度的多元羧酸取得了期望的抗病毒效力。

[0233] 实施例 10

[0234] 组合物中聚丙烯酸和乙醇的使用抑制了皮肤 pH 至低于溶液 pH 的值,如实施例 7 证实的。为了试验含有柠檬酸、苹果酸、聚丙烯酸和乙醇的抗病毒组合物是否可以缓冲至较高的溶液 pH 仍然提供 4 或低于 4 的皮肤 pH 以得到持久的抗病毒活性,制备以下的组合物。

[0235]

| 样品 | 组合物(wt %)                           | 溶液<br>pH | 最初皮<br>肤<br>pH | 2小时的<br>平均皮肤pH | 病毒Log 10<br>减少       |
|----|-------------------------------------|----------|----------------|----------------|----------------------|
| A  | 1 % ULTREZ 20/2 % 柠檬酸/2 % 苹果酸/70%乙醇 | 3.2      | 2.9            | 3.7            | >3 log <sub>10</sub> |
| B  | 1 % ULTREZ 20/2 % 柠檬酸/2 % 苹果酸/70%乙醇 | 4.34     | 3.4            | 3.7            | >3 log <sub>10</sub> |
| C  | 1 % ULTREZ 20/2 % 柠檬酸/2 % 苹果酸/70%乙醇 | 4.65     | 3.6            | 3.8            | >3 log <sub>10</sub> |

[0236] 组合物 (1.8mL) 施用于清洁手的拇指,食指和中指。处理之前测量皮肤 pH 读数 (基线),手指干燥之后及 4 小时之后测量皮肤 pH。平均的皮肤 pH 值是如上给出的。

[0237] 用样品 A-C 处理的皮肤的最初的皮肤 pH 是抑制至 pH2.9-3.6,其中较低的溶液 pH,较低的最初皮肤 pH。然而,4 小时之后,所有三个组合物的皮肤 pH 是约 pH 3.7。与先前的实施例一致,溶液 pH 不预示随后的皮肤 pH。

[0238] 还是测验了样品 A-C 对于鼻病毒 39 的病毒效力。约 10<sup>3</sup>pfu 的病毒载量涂敷于各个处理过的手的拇指、食指和中指上,使其干燥 10 分钟。手指用病毒回收肉汤清洗,样品连

续稀释,覆盖在 H1-HeLa 细胞上。使用空斑测定来测量病毒效价。没有从任何手回收病毒,表明所有三个样品 A-C 具有抗病毒效力。

[0239] 这个数据证实,当柠檬酸和苹果酸连同聚丙烯酸和乙醇用于组合物时,溶液的 pH 可以缓冲至较高 pH,例如对于皮肤而言是更温和更安全的 pH,同时仍然具有抑制皮肤 pH 和表现抗病毒活性的能力。

[0240] 本发明的抗微生物组合物具有多种实际的产品用途,包括漱口剂类、术前洗消液、body splashes,防腐剂、消毒剂、手消毒剂凝胶、除臭剂、牙齿护理添加剂、及类似的个人护理产品。另外类型的组合物包括泡沫组合物如乳膏、奶油冻等,及其含有机和无机填充剂材料的组合物如乳液、洗液、乳膏、糊剂等。组合物进一步可以用作抗微生物剂,用于硬表面例如医院、食品服务区及肉加工厂的洗涤槽及其工作台。该抗微生物组合物可以制造为稀释的易于使用的组合物,或是在使用前稀释的浓缩物。

[0241] 因此本发明包括使用有效量的本发明的抗微生物清洁组合物于非皮肤表面上,如家庭的表面例如工作台面、厨房表面、食物制备的表面(切肉板、盘子、罐和平底锅等);主要的家庭用具例如冰箱、致冷机、洗衣机、自动干燥器、烤箱、微波炉和洗盘机;橱柜、墙、地板、浴室、表面、浴帘、垃圾桶和 / 或回收箱等。

[0242] 组合物还可以掺入织物提供抗微生物擦洗物品。擦洗物品可以用于清洁和灭菌有生命或无生命的表面。

[0243] 在本发明的一个实施方案中,(a) 遭受鼻病毒感冒或可能接触遭受鼻病毒感冒的其他个体,或 (b) 是遭受轮状病毒感染或可能接触遭受轮状病毒感染其他个体的人可以把该抗微生物组合物应用于他或她的手。这种应用杀死手上存在的细菌和灭活手上存在的鼻病毒、轮状病毒及其他无包膜的病毒颗粒。施用的组合物,可以用后洗去或使其留在手上,提供持久的抗病毒活性。因此,无包膜病毒如鼻病毒和轮状病毒颗粒通过手对传播,是不传达至未感染的个体。使用组合物的量、使用次数、及使用的周期将根据期望的消毒水平例如微生物污染和 / 或皮肤受污的程度而改变。

[0244] 该抗微生物组合物提供在短的接触时间广谱杀死革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌及广谱病毒控制的益处。鉴于消毒皮肤和无生命表面通常是 15-60 秒期限,对于实际上细菌的 log 减少而言,短接触时间是重要的。组合物还对接触的表面给予持久的抗病毒活性。该组合物在短接触时间是有效的,因为消毒的醇和有机酸提供的协同效应。

[0245] 明显地,如上文提出的本发明的多种修饰和变化可以在不背离其精神和范围下进行,因此这样的限制只应当强加于附加的权利要求指出的。