

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 99806014.3

[43] 公开日 2001 年 6 月 20 日

[11] 公开号 CN 1300224A

[22] 申请日 1999.3.11 [21] 申请号 99806014.3

[30] 优先权

[32] 1998.3.12 [33] US [31] 09/041,232

[86] 国际申请 PCT/US99/05315 1999.3.11

[87] 国际公布 WO99/45974 英 1999.9.16

[85] 进入国家阶段日期 2000.11.10

[71] 申请人 宝洁公司

地址 美国俄亥俄州辛辛那提

[72] 发明人 弗朗西斯·J·鲁尔克

斯科特·E·奥斯本 唐纳德·C·罗

托德·L·昂德赖纳 约翰·M·麦基弗

蒂莫西·贝茨

[74] 专利代理机构 柳沈知识产权律师事务所

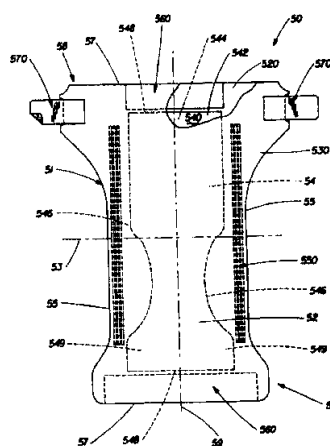
代理人 贾静环

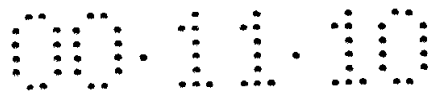
权利要求书 3 页 说明书 56 页 附图页数 2 页

[54] 发明名称 吸湿用品中的蛋白酶抑制剂

[57] 摘要

本发明提供了一种吸湿用品,至少它的一部分结合有蛋白酶抑制剂,用来降低粪便蛋白酶的活性,否则粪便蛋白酶便引起或导致该用品穿戴者的皮肤发炎,最终引起尿布疹或尿布性皮炎。优选地,用品进一步包括用于可释放性地容纳和运送蛋白酶抑制剂到穿戴者至少部分皮肤上的运送系统。更优选地,运送系统含有包括蛋白酶抑制剂的皮肤护理组合物,并且在正常使用用品时,至少一部分含有蛋白酶抑制剂的组合物不需手工干预就能自动地从用品转移到穿戴者的皮肤上,形成一个屏障来抵抗皮肤-粪便界面处的粪便蛋白酶。最优选地,重复对穿戴者皮肤使用类似处理的用品,可提供一可得蛋白酶抑制剂的来源,从而在整个过程中蛋白酶抑制剂连续不断地转移到皮肤上并积累起来形成一个抑制粪便蛋白酶的保護性屏障,来降低或防止蛋白酶引起的尿布性皮炎。





权 利 要 求 书

1、一种吸湿用品，其中的至少一部分含有 IC_{50} 为 30uM 或更少的蛋白酶抑制剂， IC_{50} 是通过纯化的蛋白酶方法测定的。

5 2、权利要求 1 的用品，其特征在于 IC_{50} 是从 0.00001uM 到 30uM，优选从 0.0001uM 到 20uM，更优选从 0.001uM 到 10uM。

3、一种吸湿用品，其中的至少一部分含有 IC_{50} 为 90uM 或更少的蛋白酶抑制剂， IC_{50} 是通过特异性粪便蛋白酶方法测定的。

10 4、权利要求 3 的用品，其特征在于 IC_{50} 是从 0.00001uM 到 90uM，优选从 0.0001uM 到 30uM，更优选从 0.001uM 到 10uM。

5、一种吸湿用品，其中的至少一部分含有蛋白酶抑制剂，其特征在于蛋白酶抑制剂的 IC_{50} 是 500uM 或更少，这是通过普通粪便蛋白酶方法测定的。

15 6、权利要求 5 的用品，其特征在于 IC_{50} 不高于 500uM，优选不高于 300uM，更优选不高于 100uM。

7、权利要求 1-6 中任一项的用品，其特征在于蛋白酶抑制剂选自：丝氨酸蛋白酶抑制剂、金属蛋白酶抑制剂、半胱氨酸蛋白酶抑制剂、天冬氨酸基蛋白酶抑制剂，以及它们的混合物。

20 8、权利要求 1-7 中任一项的用品，其特征在于蛋白酶抑制剂选自大豆胰蛋白酶抑制剂；利马豆蛋白酶抑制剂；玉米蛋白酶抑制剂；包曼-毕尔克抑制剂；人胰腺胰蛋白酶抑制剂；牛胰腺碱性胰蛋白酶抑制剂；卵清胰蛋白酶抑制剂；含有卵清卵类粘蛋白的卵类粘蛋白抑制剂；胰凝乳蛋白酶抑制剂；抑蛋白酶肽；亮抑蛋白酶肽及其类似物；苯丁抑制素及其类似物；抑氨肽酶肽及其类似物；抗蛋白酶；抗凝血酶 III；蛭素；半胱氨酸蛋白酶抑制剂；E-
25 64 及其类似物； α_2 -巨球蛋白； α_1 -抗胰蛋白酶；胃蛋白酶抑制剂及其类似物；apstatin；(2R)-2-巯基甲基-4-甲基戊酰基-b-(2-萘基)-Ala-Ala 酰胺；(2R)-2-巯基甲基-4-甲基戊酰基-Phe-Ala 酰胺；N-乙酰基-Leu-Leu-甲硫氨酸；N-乙酰基-Leu-Leu-正亮氨酸；对-氨基苯甲酰基-Gly-Pro-D-Leu-D-Ala 异羟肟酸；
30 2(R)-[N-(4-甲氧基苯基磺酰基)-N-(3-吡啶基甲基)氨基]-3-甲基丁基-异羟肟酸；六肽及其盐；五肽及其盐；苯甲肽及其盐和衍生物；对-氨基苯甲肽及其盐和衍生物；胍基苯甲酸及其盐和类似物；以及它们的混合物。

9、权利要求 5 或 6 的用品，其中蛋白酶抑制剂是 4-(2-氨基乙基)-苯磺酰氯盐酸盐。

10、权利要求 1-9 中任一项的用品，其特征在于用品包含 0.0001%到 30%重量的蛋白酶抑制剂，优选包含 0.0001%到 10%重量的蛋白酶抑制剂。

5 11、权利要求 1-10 中任一项的用品，该用品的至少部分提取物在吸湿用品测定方法中至少使蛋白酶对底物的水解降低 10%。

12、权利要求 1-11 中任一项的用品，还包括用于包含蛋白酶抑制剂并将蛋白酶抑制剂运送到用品穿戴者的至少部分皮肤上的运送系统。

10 13、权利要求 12 的用品，其特征在于运送系统是皮肤护理组合物，皮肤护理组合物的特征在于其含有 0.01%到 50%重量的蛋白酶抑制剂，其特征在于在穿戴用品的过程中至少部分皮肤护理组合物从用品转移到穿戴者的皮肤上。

14、权利要求 12 或 13 的用品，其特征在于皮肤护理组合物包含 0.05%到 25%重量的蛋白酶抑制剂，优选包含 0.1%到 10%重量的蛋白酶抑制剂。

15 15、权利要求 1-14 中任一项的用品，该用品还包括接触穿戴者的表面，其特征在于至少部分接触穿戴者的表面含有皮肤护理组合物，该皮肤护理组合物含有蛋白酶抑制剂；优选接触穿戴者的表面是顶片。

16、一种吸湿用品，该用品的至少部分提取物在吸湿用品测定方法中至少使蛋白酶对底物的水解降低 10%，优选降低至少 20%，更优选降低至少 50-90%。

17、一种吸湿用品，包含选自下列的物质：大豆胰蛋白酶抑制剂；利马豆蛋白酶抑制剂；玉米蛋白酶抑制剂；包曼-毕尔克抑制剂；人胰腺胰蛋白酶抑制剂；牛胰腺碱性胰蛋白酶抑制剂；卵清胰蛋白酶抑制剂；含有卵清卵类粘蛋白的卵类粘蛋白抑制剂；胰凝乳蛋白酶抑制剂；抑蛋白酶肽；亮抑蛋白酶肽及其类似物；苯丁抑制素及其类似物；抑氨肽酶肽及其类似物；抗蛋白酶；抗凝血酶 III；蛭素；半胱氨酸蛋白酶抑制剂；E-64 及其类似物； α_2 -巨球蛋白； α_1 -抗胰蛋白酶；胃蛋白酶抑制剂及其类似物；apstatin；(2R)-2-巯基甲基-4-甲基戊酰基-b-(2-萘基)-Ala-Ala 酰胺；(2R)-2-巯基甲基-4-甲基戊酰基-Phe-Ala 酰胺；N-乙酰基-Leu-Leu-甲硫氨酸；N-乙酰基-Leu-Leu-正亮氨酸；对-氨基苯甲酰基-Gly-Pro-D-Leu-D-Ala 异羟肟酸；2(R)-[N-(4-甲氧基苯基磺酰基)-N-(3-吡啶基甲基)氨基]-3-甲基丁基-异羟肟酸；六脒及其盐；五脒

25

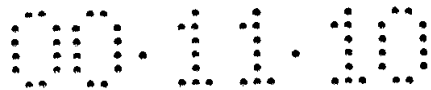
30

及其盐；苯甲脒及其盐和衍生物；对-氨基苯甲脒及其盐和衍生物；胍基苯甲酸及其盐和类似物； TLCK ； TPCK ； 凝血酸； 以及它们的混合物。

18、权利要求 17 的用品，其特征在于该物质选自大豆胰蛋白酶抑制剂、抑蛋白酶肽、六脒、对氨基苯甲脒、亮抑蛋白酶肽、胃蛋白酶抑制剂 A、胰凝乳蛋白酶抑制剂、胍基苯甲酸的衍生物，以及它们的混合物。

19、一种降低吸湿用品中存在的粪便蛋白酶的蛋白水解酶活性的方法，包括如下步骤：（ i ）将蛋白酶抑制剂引入至少部分与粪便接触的吸湿用品中，（ ii ）穿戴者使用该用品以便蛋白酶抑制剂接触粪便蛋白酶。

20、一种降低接触吸湿用品的部分皮肤上的粪便蛋白酶的蛋白水解酶活性的方法，包括下面步骤（ i ）将蛋白酶抑制剂以可释放的方式引入吸湿用品的运送系统中，其特征在于该运送系统能将抑制剂运送到穿戴用品者的至少部分皮肤上，和(ii)将吸湿用品使用到穿戴者的皮肤上。



说明书

吸湿用品中的蛋白酶抑制剂

5

发明背景

本发明涉及吸湿用品如尿布、训练裤、成人失禁三角裤、妇女卫生产品等。更具体地，本发明的吸湿用品包括粪便蛋白酶抑制剂，并且用它来预防和治疗尿布疹。

10 尿布疹是一种常见的因尿布覆盖婴儿身体部位而引起的刺激和炎症。这种情况也称为尿布性皮炎、尿布疹。虽然这种情况在婴儿身上更常见，但实际上这种情况并不限于婴儿。任何患有失禁并达到了需要使用吸湿用品程度的个人也可能产生这种情况。易感人范围包括从新生儿到老人，从急性病人到瘫痪病人。

许多类型的一次性吸湿产品如尿布、训练裤、成人失禁装置、卫生巾、15 短裤衬里等，能高容量的吸收尿和其它身体排出物。这类一次性产品通常包括某种可透过液体的顶片材料、吸收芯和一种不能透过液体的底片材料。尽管这些类型的吸收结构可能对吸收液体非常有效，但众所周知长时间使用这种吸湿用品会使其下面的皮肤遭受过分水化或身体排出液中皮肤刺激物的损害。联邦法案的第 21 部分、333.503 节定义尿布疹为一种由一种或多种20 下列因素：潮湿、封闭、摩擦、连续接触尿或粪便或两者、机械的或化学的刺激而引起的接触尿布部位（会阴、臀部、下腹和大腿内侧）的皮肤发炎。医疗行业普遍认为，真正的尿布疹或尿布性皮炎在最简单的阶段是一种由皮肤长期接触尿或粪便或两者而引起的接触刺激性皮炎。这些与尿布疹有关的广泛接受的因素有氨、粪便酶、细菌、细菌代谢产物、尿 pH 和白色念珠菌。

25 正如 Buckingham 的美国专利 4,556,560；Zimmerer 的美国专利 4,657,537；Berg 和 Stewart 的美国专利 4,685,909；Jordan 和 Ryan 的美国专利 4,842,593；Andersen 等（Contact Dermatitis 30:152-158,1994）；MacFarlane 等（J. Appl. Bacteriol. 64:37-46,1998）；和 Buckingham 和 Berg（Pediatric Dermatology 3:107-112,1986）讨论的，肠道和/或胰腺起始端内的粪便蛋白30 裂解酶和脂裂解酶在引起尿布疹的皮肤刺激和发炎中起直接作用。设计用来抑制各种蛋白酶酶活性的抑制剂的研究表明丝氨酸蛋白酶、半胱氨酸蛋白酶

和金属蛋白酶最可能引起粪便的全部裂解活性。已知丝氨酸蛋白酶、胰蛋白酶和胰凝乳蛋白酶几乎总是以显著的可测量到的量存在于正常小孩粪便里，并且以较少但能检测到的量存在于正常成年人的粪便里。

如果有尿存在和/或在皮肤被封闭的情况下，粪便酶的活性对皮肤所引起的刺激作用可能增强。经细菌尿素酶对尿作用而产生的氢氧化铵使 pH 升高，例如到 7.0 或更高，此时蛋白酶和其它酶如粪便中的脂酶的酶活性增强。例如，尿素酶活性的最佳 pH 值范围是 6.4-6.9，胰蛋白酶的最佳 pH 值范围是 7.8-8.2，脂酶的最佳 pH 值范围是 7.5-9.5。当 pH 值高于 7.0 时，尿中释放出游离氨，它是另外的有毒的皮肤刺激物。尿本身也可以通过增加尿布的湿度而引起尿布疹。水，尤其是以尿形式存在的水，对降低皮肤的屏障作用特别有效，从而增加了皮肤对粪便酶刺激的敏感性。由于尿和粪便通常同时存在于吸湿用品里，并且与皮肤接触几小时是很普遍的，因此有合适的条件和充足的时间引起这种相互作用，从而对皮肤的产生损害。碱性粪便 pH 进一步提高了粪便的酶活性。例如，众所周知尽管母乳喂养的婴儿的粪便通常是酸性的，但用奶瓶喂养和用匙喂养的婴儿的粪便通常是碱性的，其 pH 范围从微碱性（pH7.2-7.5）到较强碱性（pH8.7 及以上）。由于粪便酶 pH 增强后的活性，所以这些用奶瓶喂养和用匙喂养的婴儿特别容易产生尿布疹。

考虑到前面提到的引起尿布疹的原因，试图用许多方法来降低或防止尿布疹的发生。几种最实用的方法试图解决多个原因或重要辅助因子。通过经常更换尿布来降低皮肤的水化作用，水分吸收粉末的使用、高度吸收材料的使用和增加尿布的空气流通是众所周知的方法。人工屏障也广泛使用。这些方法的特征是使用局部乳膏、软膏、洗液或糊剂来提高生理屏障，从而保护皮肤克服粪便或尿刺激物的程度，而不管它们的特殊特性。然而，当减少刺激物与皮肤的接触时，屏障方法可能因本身闭合，而导致感觉上的不舒服。

在别的方法里，试图通过在吸湿用品里或作为局部应用的皮肤护理产品的成分，使用 pH 控制剂如缓冲剂或酸性氨中和试剂来维持皮肤的 pH。有效地维持皮肤 pH 的自然酸性状态（如约 3.0 到约 5.5）被认为能克服氨的刺激作用，从而降低粪便酶的活性。然而，通过这种方法降低皮肤上的酶的活性，潜在的困难是碱性粪便在肠运动以后直接沉积在皮肤上。

为治疗或预防人的皮肤由于长时接触身体废物而引起的尿布疹，在局部应用的组合物里含有某些抗酶化合物。例如，美国专利 4,556,560 中叙述

的组合物含有水溶性脂酶抑制剂，这些脂酶抑制剂优选是金属盐如在屏障样载体如聚乙二醇里的氯化锌。美国专利 5,091,193 中叙述的是在换尿布时，施用于皮肤上的组合物，其中含有螯合剂如植酸、乙二胺四乙酸（EDTA）等，它们限制了作为尿素酶和蛋白酶活性的辅助因子所必需的金属离子的获得。这种组合物还可以含有脂酶抑制剂如一种脂肪醇的酯，或附加的抗酶如饱和的或非饱和的、直链或支链的具有 2 到 22 个碳原子的脂肪酸锌盐，或酰基化的氨基酸如丙酰半胱氨酸、丙酰羟基脯氨酸或己酰基半胱氨酸。含有蛋白酶抑制剂的皮肤清洁剂可代替卫生纸用来擦除身体上的排泄物，从而防止皮肤受到刺激。

10 尽管这里有多种因素涉及尿布疹的发生，但是很可能是皮肤对刺激物如粪便酶、氨和类似物的生理反应包含某种共同的机制。例如，皮肤细胞产生的细胞因子是对刺激物存在和皮肤外部屏障层（角质层）紊乱的共同反应。涉及细胞因子产生的主要细胞类型是角质化细胞，它正好是角质层下面的细胞类型，其也最可能首先接触到刺激物。已经证明角质化细胞针对刺激物分泌大量的不同的细胞因子，包括促炎细胞因子 1α 型白细胞介素（IL- 1α ）。这种细胞因子和其它细胞因子引起一系列级联反应，最终导致红斑、丘疹、结痂和溃疡等尿布疹的生理表现。

20 尽管为治疗或预防尿布疹的组合物已经叙述为含有尿素酶、脂酶和/或蛋白酶活性，但以前并不认为粪便酶在导致炎性反应级联的引起角质化细胞最初的细胞因子中起重要作用，而且没有认识到尤其是蛋白酶抑制剂提供了一种比以前公开的方法更明确的预防或治疗尿布疹的方法。具体地，以前还没有用蛋白酶抑制剂直接混合在吸湿用品里如尿布等，或将有效剂量的蛋白酶抑制剂从经处理的用品自动地传送穿戴者的皮肤，而不需要手工参预，减少或预防尿布性皮炎的报道。进一步地，以前没有认识到使用经处理的用品，25 优选重复使用，可以自动地传送足量的蛋白酶抑制剂到穿戴者皮肤的选定区域，提供克服粪便蛋白酶的渗透和活性的保护屏障。

发明概述

30 本发明提供一种吸湿用品，至少它的一部分含有蛋白酶抑制剂，用来降低粪便蛋白酶的活性，这些粪便蛋白酶能引发或导致穿戴这种用品者的皮肤发炎，最终形成尿布疹或尿布性皮炎。在本发明上下文中使用的“蛋白酶抑制剂”指在下述的 7 个试验中的一个或多个试验中任何抑制蛋白酶活性的物

质,为 (i) 一种通过下述的纯化蛋白酶法测定的 IC_{50} 为约 30 微摩尔 (uM) 或更低, 典型地约从 0.00001 uM 到 30 uM, 更典型地约从 0.0001 uM 到 20 uM, 仍更典型地约从 0.001 uM 到 10 uM, 最典型地约从 0.01 uM 到 5 uM, ;

(ii) 在通过下述的特异性粪便蛋白酶法测定的 IC_{50} 为约 90 微摩尔 (uM) 或更低, 典型地约从 0.00001 uM 到 90 uM, 更典型地约从 0.0001 uM 到 30 uM, 仍更典型地约从 0.001 uM 到 10 uM, 最典型地约从 0.01 uM 到 5 uM, ; 或 (iii) 通过下述的普通粪便蛋白酶法测定的 IC_{50} 低于 500 uM, 更典型地低于 300 uM, 仍更典型地低于 100 uM。

引入本发明用品中的蛋白酶抑制剂优选地灭活一种或多种粪便中存在的主要类型的蛋白酶, 即丝氨酸蛋白酶、金属蛋白酶、半胱氨酸蛋白酶和天冬氨酸蛋白酶。尽管任何符合上述的 IC_{50} 标准的蛋白酶抑制剂或蛋白酶抑制剂混合物都可能在吸湿用品里应用, 但是已经发现和证明通过使用丝氨酸蛋白酶抑制剂如大豆胰蛋白酶抑制剂和六肽抑制了粪便中丝氨酸蛋白酶的活性, 特别是显著地降低了皮肤对粪便的最初细胞因子反应。本发明的吸湿用品中使用的典型的、适宜的蛋白酶抑制剂包括大豆胰蛋白酶抑制剂和六肽以及抑蛋白酶肽、对氨基苯甲肽、亮抑蛋白酶肽、胃蛋白酶抑制剂 A、胰凝乳蛋白酶抑制剂等。

用品优选包括, 按重量计算, 约 0.0001% 到约 30%, 更优选地约 0.0001% 到约 10% 的蛋白酶抑制剂。抑制剂可能以纯净形式如粉末、碎片、颗粒等存在, 或以溶液、悬浮液、分散体、乳液等形式存在于一种载体里。而且, 抑制剂可以可释放地被微囊、吸收性材料、纳米颗粒结构、晶胞、粘合剂、皮肤护理组合物、固体载体等容纳。优选吸湿用品里的抑制剂通过吸湿用品测定方法测定 (下面将叙述), 至少降低了约 10%, 更优选至少约 20%, 还更优选至少约 50%, 最优选地至少降低约 80% 的蛋白酶活性。典型地吸收用品里的抑制剂降低蛋白酶活性约 10% 到约 99%, 更典型地约 20% 到约 99%, 甚至更典型地约 50% 到约 99%, 最典型地约 80% 到约 99%。

吸湿用品优选还包括一种运送系统, 它将蛋白酶抑制剂释放和运送到穿戴这种用品者的部分皮肤上。这种运送系统可能是下面的任何形式但并不仅限于此, 包含蛋白酶抑制剂的粉末、颗粒或碎片形式, 或溶液、分散体、悬浮液、乳液等。这种运送可能包括的结构如微囊、吸收性材料、纳米颗粒结构、晶胞、粘合剂、固体载体等形式, 或组合物如皮肤护理组合物。优选地,

当穿戴这种用品时，运送系统把蛋白酶抑制剂转移到靠近皮肤的位置，更优选是将蛋白酶抑制剂至少放在穿戴这种用品者的部分皮肤上，以便抑制剂能在粪便里的蛋白酶穿透皮肤的角质层表面之前，在皮肤/粪便的界面处阻断它们，从而降低或防止炎性反应的发生。

5 在本发明的优选实施方案中，运送系统包括一种皮肤护理组合物，按重量计算，它包含约为 0.01% 到 50%，更优选地约为 0.05% 到 25%，特别地约为 0.1% 到 10% 的蛋白酶抑制剂。更优选地至少穿戴者接触的吸湿用品部分表面包含有抑制剂的皮肤护理组合物，以致一部分皮肤护理组合物包含的蛋白酶抑制剂，自动地从用品转移至皮肤而不需手工干预，正常使用这种用品时
10 会在皮肤-粪便界面处形成抑制粪便蛋白酶的保护屏障。最优选地，对穿戴者皮肤重复应用相似处理的用品提供了蛋白酶抑制剂的充足来源，从而能一直连续地将蛋白酶抑制剂传递到皮肤上，蛋白酶积累后提供了一种针对粪便蛋白酶的激活前保护屏障，减少或防止由于蛋白裂解酶引起的尿布性皮炎。

 本发明中蛋白酶抑制剂处理的吸湿用品的优点是抑制粪便蛋白酶，所以
15 减少了接触粪便皮肤的刺激，是抑制剂-酶相互作用的直接结果，而不是通过间接方式如改变 pH、灭活酶活性必需的辅助因子或其它增强皮肤健康的化合物。通过审慎地选择灭活粪便里主要类型蛋白酶的抑制剂，建立了一种在吸湿用品里含有较低量的蛋白酶抑制剂来治疗和/或预防尿布性皮炎的方法。而且本发明中的抑制剂-酶相互作用是在高 pH 值下实现的，这种 pH 值
20 正常发现于在无缓冲液条件下的脏尿布和其它吸湿用品里。

附图简述

图 1 是本发明中尿布形式的吸湿用品的图解说明。

图 2 表示在皮肤护理组合物转移试验和/或蛋白酶抑制剂转移试验中使用的皮肤类似物的放置位置的侧面图。

25 图 3 表示在皮肤护理组合物转移试验和/或蛋白酶抑制剂转移试验中使用的皮肤类似物的放置位置的平面图。

发明详述

I. 定义

 这里使用的术语“包括”指实施本发明中，可以结合使用各种组分、成分或步骤。因此，术语“包括”包含更限制性术语“基本上由.....组成”和
30 “由.....组成”。

这里使用的术语“ IC_{50} ”指通过下文所述的标准的体外酶活性试验进行测定时，物质（抑制剂）降低酶分解底物的 50% 速率时的抑制浓度（例如微摩尔浓度， μM ）。 IC_{50} 根据公式 $IC_{50} = [I] / [(v/v_i) - 1]$ 计算，其中 $[I]$ 指测定的抑制剂浓度， v 指没有抑制剂时底物分解的速率， v_i 指有抑制剂时底物分解的速率。根据下面进一步的叙述，本发明中蛋白酶抑制剂的 IC_{50} 可以通过纯化蛋白酶法(Purified Protease Method)、特异性粪便蛋白酶法(Specific Fecal Protease Method)或普通粪便蛋白酶法(General Fecal Protease Method)进行测定。

其它术语将在最初论述它们的地方进行定义。

这里使用所有的百分数、比例和比率都是按重量计算，除非另外特殊说明。

II. 发明

本发明提供了一种含有蛋白酶抑制剂的吸湿用品，其中的蛋白酶抑制剂能抑制一种或多种粪便里的蛋白酶，并能符合任何纯化的蛋白酶试验、特异性粪便蛋白酶试验或普通蛋白酶试验对胰蛋白酶、胰凝乳蛋白酶和/或亮氨酸氨肽酶抑制活性的 IC_{50} 标准。更具体地，本发明提供了一种含有蛋白酶抑制剂的吸湿用品，通过纯化蛋白酶方法测定蛋白酶抑制剂的 IC_{50} 约为 $30\mu M$ 或更少，典型地是约从 $0.00001\mu M$ 到 $30\mu M$ ，更典型地约从 $0.0001\mu M$ 到 $20\mu M$ ，仍更典型地约从 $0.001\mu M$ 到 $10\mu M$ ，最典型地约从 $0.01\mu M$ 到 $5\mu M$ 。本发明单独地提供了一种含有蛋白酶抑制剂的吸湿用品，通过特异性粪便蛋白酶方法测定蛋白酶抑制剂的 IC_{50} 约 90 微摩尔（ μM ）或更低，典型地约从 $0.00001\mu M$ 到 $90\mu M$ ，更典型地约从 $0.0001\mu M$ 到 $30\mu M$ ，仍更典型地约从 $0.001\mu M$ 到 $10\mu M$ ，最典型地约从 $0.01\mu M$ 到 $5\mu M$ 。本发明另外提供了一种含有蛋白酶抑制剂或蛋白酶抑制剂混合物的吸湿用品，通过普通粪便蛋白酶法测定的 IC_{50} 低于约 $500\mu M$ ，更典型地低于约 $300\mu M$ ，和仍更典型地低于约 $100\mu M$ 。在本发明的上下文中使用的术语“经处理用品”指含有蛋白酶抑制剂的吸湿用品。在本发明的一个实施方案中，蛋白酶抑制剂首先放在或转移到可能接触到粪便特别是软而粘的粪便的吸湿用品的部位，来在吸湿用品的那个部位直接抑制蛋白酶的活性。如下文所述，蛋白酶抑制剂最初以活化形式存在或以非活化形式存在，但可以经外界环境如尿或粪便的湿度激活。

在本发明的另一个实施方案中，吸湿用品包括一种含有蛋白酶抑制剂的运送系统，为在皮肤/粪便的屏障处抑制粪便蛋白酶而穿戴这种用品时，可以自动而不需人为干预地运送有效剂量的抑制剂到达穿戴者的部分皮肤。更优选地，使用或重复使用含有蛋白酶抑制剂类似的用品，运送系统转移足够水平

5 平的蛋白酶抑制剂到穿戴者皮肤的选定区域，以便在接触到粪便之前提供了一种保护措施来阻止粪便蛋白酶穿透和起活性作用。

理论上粪便蛋白酶破坏了皮肤角质层（外部屏障层）里的蛋白质类物质，导致角质层下的角质化细胞产生细胞因子和激活炎性级联反应，产生了尿布疹的症状。在这里证明，本发明吸湿用品使用的蛋白酶抑制物质有惊人的抑制

10 制粪便中角质化细胞产生细胞因子的能力，这是通过直接的抑制剂-酶相互作用而实现的。不受理论的限制，相信满足上述接触到用品的粪便或皮肤/粪便界面处活性 IC_{50} 标准的蛋白酶抑制剂的存在降低或防止了粪便蛋白酶对角质层的最初损害。因此，含有蛋白酶抑制剂或优选地含有运送系统的吸湿用品可用于治疗或/和预防尿布性皮炎，该运送系统能将有效浓度的蛋白酶抑制剂

15 直接运送到皮肤上。

众所周知皮肤的一个最重要功能是作为生理体液、电解质和其它成分流出的屏障以及作为微生物、毒素和其它炎性或有害物质进入的屏障。根据粪便蛋白酶能显著引起尿布性皮炎的发现，相信除通过角质层的消化性降解而引起的皮肤刺激外，损害这种屏障的作用允许尿和粪便的其它成分、氨、脂

20 肪酸等(其本身可能不产生刺激)通过损伤的皮肤屏障转移而产生另外的刺激。例如，能产生天冬氨酸蛋白酶的白色念珠菌是经常出现在用抗生素治疗的病人粪便里的一种主要物质。这种酵母能在许多脏尿布的潮湿环境中增殖，如果皮肤屏障受到破坏，不仅天冬氨酸蛋白酶能进一步破坏皮肤，而且也能发生一种严重的念珠菌感染。因此，吸湿用品里夹杂的粪便蛋白酶抑制剂有助于维持角质层屏障的完整，有效地防止引起尿布性皮炎的再次刺激和

25 /或感染的出现。

III. 蛋白酶抑制剂

蛋白酶是用来代表一类蛋白裂解酶的通用术语，蛋白裂解酶能通过裂解或水解肽键将蛋白和多肽分解成片段。蛋白酶能再分成蛋白酶（内源性肽

30 酶）和肽酶（外源性肽酶）。肽酶作用于蛋白末端、邻近自由氨基酸或羧基基团的肽键，从而从外部裂解蛋白。主要类型的肽酶有羧肽酶、二肽酶和氨

肽酶。蛋白酶作用在蛋白内部特定的肽键，能再分成四个亚型即丝氨酸蛋白酶、金属蛋白酶、半胱氨酸蛋白酶和天冬氨酸蛋白酶。主要类型的蛋白酶有胰蛋白酶和胰凝乳蛋白酶。由于蛋白酶广泛地分布在植物、土壤、细菌、牛奶、奶制品和几乎所有的动物组织，以及胃肠道里的消化液中，所以它们总是存在于被排泄物污染的尿布部位。本发明的吸湿用品包含各种蛋白酶抑制剂是化学性物质、至少符合上述的七条 IC_{50} 标准的一条、可逆地或不可逆地抑制一种或多种蛋白酶的水解活动，这些蛋白酶包含前面按功能分类的通常存在于人粪便中的蛋白酶及还不清楚底物特异性的蛋白酶。

本发明实施方案中使用的蛋白酶抑制剂包括任何自然存在的植物、微生物和/或动物器官（包括人）中的抑制剂和合成的化学抑制剂，它们符合上述的 IC_{50} 标准。典型的蛋白酶抑制剂应当符合 IC_{50} 标准并进一步地应当抑制括号中指出的蛋白酶，但不仅限于此，大豆胰蛋白酶抑制剂和其它植物衍生的胰蛋白酶抑制剂如利马豆蛋白酶抑制剂、玉米蛋白酶抑制剂等；包曼-毕尔克抑制剂（丝氨酸、胰蛋白酶样蛋白酶抑制剂）；胰腺胰蛋白酶抑制剂如牛胰腺碱性胰蛋白酶抑制剂和其它动物衍生的胰蛋白酶抑制剂；卵清胰蛋白酶抑制剂（丝氨酸、胰蛋白酶样抑制剂）；含有卵类粘蛋白的卵类粘蛋白抑制剂如来源于鸡或火鸡卵白（胰蛋白酶抑制剂和胰凝乳蛋白酶抑制剂）；胰凝乳蛋白酶抑制剂（丝氨酸、胰蛋白酶类蛋白酶抑制剂）；抑蛋白酶肽（丝氨酸蛋白酶抑制剂）；亮抑蛋白酶肽及其类似物如丙酰-亮抑蛋白酶肽，N- α -丁酯基去乙酰基亮抑蛋白酶肽（丝氨酸和半胱氨酸蛋白酶抑制剂）；苯丁抑制素（bestatin）及其类似物如表苯丁抑制素和硝基苯丁抑制素（nitrobestatin）（氨肽酶金属蛋白酶抑制剂）；抑氨肽酶肽及其类似物如表抑氨肽酶肽（氨肽酶抑制剂）；抗蛋白酶（胰蛋白酶抑制剂）；抗凝血酶 III（丝氨酸蛋白酶抑制剂）；4-氨基磺酰基苯基-4-胍基苯甲酸盐（酯）甲基磺酸盐（酯）（胰蛋白酶抑制剂）；camostat（胰蛋白酶抑制剂）；elafin（弹性蛋白酶抑制剂）；蛭素（凝血酶类丝氨酸蛋白酶抑制剂）；半胱氨酸蛋白酶抑制剂（卵清半胱氨酸蛋白酶抑制剂）；E-64（反环氧基琥珀酰-L-亮氨酸氨基-(4-胍基)丁烷）及其类似物（半胱氨酸蛋白酶抑制剂）； α_2 -巨球蛋白（通用内源性蛋白酶抑制剂）； α_1 -抗胰蛋白酶（胰蛋白酶抑制剂）；胃蛋白酶抑制剂及其类似物如乙酰基胃蛋白酶抑制剂、胃蛋白酶抑制剂 A、Nle-Sta-Ala-Sta（天冬氨酸蛋白酶抑制剂）；apstatin（氨肽酶 P 抑制剂）；（2R）-2-巯基甲基-4-甲基戊酰基-b-(2-萘基)-Ala-Ala 酰胺

(基质金属蛋白酶抑制剂); (2R)-2-巯基甲基-4-甲基戊酰基-Phe-Ala 酰胺
(基质金属蛋白酶抑制剂)); N-乙酰基-Leu-Leu-蛋氨酸(methioninal) (钙蛋
白酶抑制剂); N-乙酰基-Leu-Leu-Leu-正亮氨酸(norleucinal) (钙蛋白酶抑制
剂); 对氨基苯甲酰基-Gly-Pro-D-Leu-D-Ala 异羟肟酸(基质金属蛋白酶抑制
5 剂); (2R)-[N-(4-甲氧基苯基磺酰基)-N-(3-吡啶基甲基)氨基]-3-甲基丁(酰)基
异羟肟酸(金属蛋白酶抑制剂); 4-(2-氨基乙基)-苯磺酰氟盐酸盐(广谱/通用蛋
白酶抑制剂); 以及任何前述物质的混合物。

本发明的吸湿用品使用的优选蛋白酶抑制剂是抑制不限于单一族蛋白
酶活性的化合物。这种化合物包括,但不限于,六肽及其盐;五肽及其盐;
10 苯甲肽及其盐和衍生物;对氨基苯甲肽及其盐和衍生物;以及胍基苯甲酸及
其盐和衍生物,如在1994年12月27日授权给Imaki等的美国专利5,376,655
所公开的那些物质,在此引入公开的内容作为参考。其它优选的蛋白酶抑制
剂包括以T. L. Underiner等的名义在1998年3月12日提交的、我们的共同
未决的序列号为09/041,196的美国专利申请公开和制备的胍基苯甲酸聚合衍
15 生物,它是与本申请一同提交的,在此引入该共同未决申请的公开内容作为
参考。

酶抑制剂可以单独或作为酶抑制剂的混合物如“鸡尾酒”抑制剂的形式
用在一种吸湿用品里。而且,在皮肤护理组合物中可以使用不同的酶抑制
剂,它们可以用于吸湿用品的不同部位。

20 因为粪便中存在各种各样的酶,所以可以合理地预测抑制粪便里蛋白酶的
物质如上述的物质也能抑制裂解底物而不是蛋白和多肽的酶。因此,也能
抑制脂酶和其它酯酶、淀粉酶和/或尿素酶的蛋白酶抑制剂也在本发明实施方
案的范围之内,当然这要求抑制剂符合上述的蛋白酶抑制活性的IC₅₀标准。

本发明实施方案中优选的蛋白酶抑制剂是大豆胰蛋白酶抑制剂、包曼-
25 毕尔克(Bowman-Birk)抑制剂、抑蛋白酶肽、六肽(如六肽二羟乙磺酸盐),
对-氨基苯甲肽、亮抑蛋白酶抑制剂、胃蛋白酶抑制剂A、胰凝乳蛋白酶抑
制剂和胍基苯甲酸的聚合物衍生物(在我们共同未决的序列号为09/041,196
的美国专利申请中公开和制备,本文引入作为参考)。特别优选的蛋白酶抑
制剂是大豆胰蛋白酶抑制剂、六肽、对-氨基苯甲肽和上述的胍基苯甲酸的聚
30 合物衍生物。

IV. 吸湿用品

在这里使用的术语“吸湿用品”指吸收和保留身体排出液的装置。术语“一次性”在这里用来描述在一次使用以后不打算通过清洗或用其他方式恢复或再用作吸湿用品的吸湿用品。一次性吸湿用品的实例包括妇女卫生衣服如卫生巾、短裤衬里、棉塞、尿布、失禁者的贴身短内裤、失禁垫、尿布撑、训练裤等。

蛋白酶抑制剂可引入在这里叙述的吸收用品的任何部分或许多部分里。蛋白酶抑制剂的运送系统是吸湿用品的组成部分，在下文将单独介绍。

一次性吸湿用品通常包括一个能透过液体的顶片、一个不能透过液体的底片和一个置于顶片和底片之间的吸收芯。一次性吸湿用品和它的组成部分，包括顶片、底片、吸收芯和这些成分的任何单层，都有一个朝向身体的表面和一个朝向衣服的表面。在这里使用的“朝向身体的表面”指用品或组成部分在穿戴时朝向或接近穿戴者身体的表面。而“朝向衣服的表面”是指另一面，即当穿戴这种一次性的吸湿用品时朝向和接近穿戴者衣服或内衣的表面。

下面的叙述总体上介绍了用在吸湿用品里的吸收芯、顶片和底片物质。可以理解，这些综合的描述除了适用于在这里概述的其它一次性的吸湿用品之外，适用于图 1 显示的和下文将进一步叙述的具体吸湿用品。

一般而言，吸收芯能吸收或存留液体（如月经、尿和/或其他身体排出液）。吸收芯优选是可压缩的、舒适的并且对穿戴者的皮肤没有刺激。吸收芯可以制造成各种大小和形状（如矩形、卵圆形、沙漏形、“T”形、八形、不对称形等）。除了吸收复合物之外，吸收芯可能包括任何在吸湿用品里广泛使用的液体吸收性物质，如通常称作气毡的粉碎的木浆。用在吸收芯里的其他适合的吸收性物质的实例包括起皱的纤维素性填料；熔喷的（meltblown）聚合物包括共成（coform）；化学上硬挺、改性或交联的纤维素纤维；合成纤维如起皱的聚酯纤维；泥炭藓(peat moss)；薄页纸包括薄页纸包裹物和薄页纸层合物；吸收性泡沫；吸收性海绵；超吸收性聚合物包括复合物；吸收性凝胶物质；或与这些物质相当的物质或物质的组合或混合。

吸收芯的构形和构造可以改变（例如吸收芯可以具有：变化的厚度区域和/或外形以致中间更厚；亲水梯度；吸湿复合物的梯度；超吸湿梯度；或低平均密度和低平均定量区域例如接收区；或可以包含一个或多个层或结

构)。然而，吸收芯的总吸收容量应当适应吸湿用品的设计载量和预期的用途。进一步地，吸收芯的大小和吸收容量可以根据适应不同的用途如尿布、失禁垫、短裤衬里、常规的卫生巾和夜用卫生巾而改变，并适应从婴儿到成年人范围的穿戴者。吸收芯也包括经常用在吸湿用品中的其他吸收性组分，
5 例如灰尘层(dusting layer)、芯吸或接收层如一种临时保持尿的高蓬松接收层或增加穿戴者舒适性的第二顶片。

顶片优选对穿戴者的皮肤而言是柔顺的、感觉柔软并且没有刺激。进一步地，顶片是液体可透过的，允许液体(如月经/或尿)容易地穿透它的厚度。合适的顶片可以用许多材料制造如纺织或无纺材料(例如无纺纤维网)，包
10 括有孔的无纺物；聚合材料如有孔的成形热塑膜；有孔的塑料膜；液压成形的热塑膜；多孔泡沫；网状泡沫；网状热塑膜；热塑料麻布状物(scrims)。适合的纺织和无纺材料可由天然的纤维(例如木和棉纤维)、合成纤维(例如聚合纤维如聚酯、聚丙烯、聚乙烯纤维)构成或来源于天然纤维和合成纤维的结合物。当顶片包括无纺网状物时，该网状物可以通过各种已知的技术来
15 制备。例如，网状物可以是纺丝粘合的、射流喷网梳理的(spunlace carded)、湿法成网的(wet-laid)、熔喷的(melt-blown)、液压缠绕的(hydroentangled)、液压成形的(hydroformed)、液压穿孔的(hydroapertured)以及上述的结合等。无论是由纺织材料或无纺材料构成，顶片优选地包括一种含有蛋白酶抑制剂的皮肤护理组合物，下面将进一步叙述。

20 底片是不能透过液体的(如月经和/或尿)，优选地包括一个薄的塑料膜，当然其他柔性的不能透过液体的材料也可以使用。在这里使用的术语“柔性的”指顺从的，能容易地符合人体的一般形状和轮廓的材料。底片防止吸收和保留在吸收芯里的排出液弄湿接触吸湿用品的衣物如床单、裤子、睡衣和内衣。底片因此可以包括纺织或无纺材料、聚合物膜如聚乙烯或聚丙烯的热
25 塑膜，或复合材料如涂膜的无纺材料。一种合适的底片是一个厚度从约 0.012 毫米(0.5mil)到 0.051 毫米(2.0mils)的聚乙烯膜。例举的聚乙烯膜由 Clopay Corporation of Cincinnati, Ohio 制造，在标号 P18-1401 下；由 Tredegar Film Products of Terre Haute, Indiana 制造，在标号 XP - 29385 下。底片优选是压花的或处理成粗糙的，这样提供了更象织物的外观。进一步地，底片可以允
30 许蒸汽从吸收芯通过(即吸收芯能透气)，但仍防止排出液穿透底片。底片的大小由设计的吸收芯和所选定设计的吸湿用品的大小决定。

顶片和底片分别靠近吸收芯朝向衣服的表面和朝向身体的表面放置。吸收芯优选与顶片、底片或两者通过任何已知的连接方式（图 1 未显示）如本领域众所周知的那些方法结合。然而，可以想到吸湿用品实施方案中部分或全部吸收芯不与顶片、底片或两者的任何之一相连。

5 例如，底片和/或顶片通过均匀连续的粘结剂层、有图案的粘结剂层或分开的直线的、螺旋的或点状的粘附剂排列线与吸收芯或相互牢固结合。已证明的能满足需要的粘附剂是由 H.B. Fuller Company of St. Paul, Minnesota 生产的在标号 HL-1258 或 H-2031 下的粘结剂。连接方式优选包含一种粘附剂纤维的开放式线网，如在 1986 年 3 月 4 日授权给 Minetola 等的美国专利
10 4,573,986 中公开的，本发明引入这篇专利作为参考。开放型式纤维网的例举的连接方式包括许多旋转成螺旋形的粘附剂纤维线，如在 1975 年 10 月 7 日授权给 Sprague 的美国专利 3,922,173；在 1978 年 11 月 22 日授权给 Zwiicker 等的美国专利 4,785,996；和在 1989 年 6 月 27 日授权给 Werenicz 的美国专利 4,842,666 中的设备和方法所介绍的。本发明引入上述专利作为参考。可
15 选择地，连接方法包括热结合、压力结合、超声结合、动力机械结合或任何其他适合的连接方法或这些连接方法的组合，这是本领域所熟知的。

本发明中优选的一次性吸湿用品是尿布，其中至少部分上含有蛋白酶抑制剂和/或运送蛋白酶抑制剂的运送系统，更优选地含有接触穿戴者的用有蛋白酶抑制剂的皮肤护理组合物处理的表面。在这里使用的术语“尿布”指通常由婴儿和失禁病人穿戴的吸湿用品，穿在穿戴者的躯干下部。换句话说，
20 术语“尿布”包括婴儿尿布、训练裤、成年人失禁设施等。

图 1 是本发明使用的展开、未皱锁状态（拉开弹性引起的皱缩）的尿布 50 的平面图，部分结构被除去以更清楚地显示尿布 50 的构造，尿布 50 远离穿戴者（外表面）的部分朝向观察者。图 1 显示，尿布 50 优选地包括能透
25 过液体的顶片 520，与顶片 520 结合的不透过液体的底片 530、安放在顶片 520 和底片 530 之间的吸收芯 540，吸收芯 540 有朝向衣服的表面 542、朝向身体的表面 544、侧边缘 546、腰部边缘 548 和耳片 549。尿布 50 优选地包括有弹性的腿箍 550 和多次指明的弹性腰部特征件 560 和一般多次指明的紧固系统 570。

30 图 1 中尿布 50 有一个外表面 52、一个朝向身体的与外表面 52 相对的内表面 54、第一腰部区 56、第二腰部区 58 和被尿布 50 的外部边缘限定的

外周边 51，其中的长边为 55 和末端边缘为 57。(虽然本领域普通技术人员认为尿布通常被描述为有一对腰部区并且腰区之间有裆区，但是在本申请中，为了简化术语，尿布 50 被描述为仅含有一个腰区，包括典型地被指明为裆的尿布一部分)。尿布 50 的朝向身体的表面 54 包括尿布 50 在使用过程中接触穿戴者身体的那些部分。朝向身体的表面 54 通常至少由一部分的顶片 520 和与顶片 520 相连的其他组成部分如腿箍 550，以及任何顶片延伸不到但与穿戴者身体接触的区域，如腰部特征件 560、侧带等形成。外表面 52 包括远离穿戴者身体的尿布 50 部分(即外表面 52 通常至少由一部分底片 530 和结合在底片 530 上的其他组成部分形成)。第一腰部区 56 和第二腰部区 58 各自地从外周边 51 的末端边缘 57 向尿布 50 的横向的中线 53 伸展。图 1 也显示出了纵向中线 59。

图 1 显示的尿布 50 的优选实施方案中顶片 520 和底片 530 的长度和宽度的尺寸通常大于吸收芯 540 的尺寸。有弹性的腿箍 550 和底片 530 伸出吸收芯 540 的边缘之外，从而形成尿布 50 的外周 51。

本发明的尿布有许多众所周知的构形，带有适应本发明的吸收芯。典型的构型在 1975 年 1 月 14 日授权给 Buell 的美国专利 3,860,003、在 1992 年 9 月 29 日授权给 Buell 等的美国专利 5,151,092 和在 1993 年 6 月 22 日授权给 Buell 等的美国专利 5,221,274 里进行了叙述。这些专利中的每一个在此引入作为参考。本发明容易采用的其他尿布构型在授权给 Roe 等的美国专利 5,554,145 进行了叙述，在此引入其公开的内容作为参考。

特别适合用在尿布 50 中的顶片 520 是通过纤维领域葡糖技术人员已知的那些技术梳理和热结合的。适合于本发明的令人满意的顶片包括约为 2.2 支(denier)的短纤维长度的聚丙烯纤维。在这里使用的术语“短纤维长度”指长度至少约为 15.9mm(0.625 英寸)的那些纤维。优选地，顶片的定量约从 14 克/平方米到 25 克/平方米。适合的顶片是由 Veratec, Inc.(国际纸公司分部)，Walpole, Mass. 制造的在标号 P-8 下的那些。

尿布 50 的顶片 520 优选地用亲水材料制造，促进液体(例如尿)快速通过顶片转移。如果顶片是用疏水性材料制造，那么至少顶片的部分上表面被处理成亲水性的以便液体能通过顶片快速转移。这降低了身体排出液流出顶片而不是透过顶片和被吸收芯吸收的可能性。顶片可以通过用表面活性剂处理而具有亲水性。适合的用表面活性剂处理顶片的方法包括用表面活性剂喷洒

顶片材料和将顶片材料在表面活性剂里浸泡。这种处理和亲水性的更详细叙述包含在 1991 年 1 月 29 日授权给 Reising 等的美国专利 4,988,344 和 4,988,345 里，这两个专利在此引入作为参考。

可选择地，顶片可以是有孔的成形薄膜形式，它是妇女卫生吸湿用品中
 5 优选的。有孔的成形薄膜是有用的，因为它们能透过体液而本身是非吸收性的，并且有减少液体回流再弄湿穿戴者皮肤的能力。这样，接触身体的成形薄膜表面仍保持干燥，从而减少身体的污染和给穿戴者一种更舒服的感觉。适宜的成形薄膜在 1975 年 12 月 30 日授权给 Thompson 的美国专利 3,929,135; 1982 年 4 月 13 日授权给 Mullane 等的美国专利 4,324,246; 1982 年 8 月 3 日
 10 授权给 Radel 等的美国专利 4,342,314; 1984 年 7 月 31 日授权给 Ahr 等的美国专利 4,463,045 ; 和 1991 年 4 月 9 日授权给 Baird 的美国专利 5,006,394 里进行了叙述，这些专利的每一个在此引入作为参考。特别优选的微孔成形薄膜顶片公开于 1986 年 9 月 2 日授权给 Curro 等的美国专利 4,609,518 和 1986 年 12 月 16 日授权给 Curro 等的美国专利 4,629,643 中，在此引入作为参考。
 15 在妇女卫生用品中使用的优选顶片是在上述一个或多个专利里叙述的成形薄膜，在市场上为由 The Procter & Gamble Company of Cincinnati, Ohio 生产的在卫生巾上的“DRI-WEAVE®”。

成形薄膜顶片的朝向身体的表面可以是亲水性的，与身体表面不是亲水性的相比，帮助体液更快地通过顶片转移，以便减少液体流出顶片而不是流
 20 进顶片及被吸收结构吸收的可能性。在优选实施方案中，表面活性剂被混合在成形薄膜顶片的聚合物材料里，如 Aziz 等在 1997 年 7 月 1 日发表的美国法定发明登记 H 1670 里叙述的，在此引入作为参考。在本发明的选择实施方案(未显示)中，吸湿用品具有改善顶片和穿戴者皮肤之间接触的部件。在一个这种实施方案中，吸湿用品可具有弹性件，如 1990 年 1 月 9 日授权给
 25 DesMarais 等的美国专利 4,892,536 、在 1991 年 2 月 5 日授权给 Freeland 的美国专利 4,990,147 和在 1992 年 12 月 18 日由 Freeland 等提交的美国专利申请序列号为 07/993,198 里所述，该部件提高顶片来增加与穿戴者肛周区域的接触。在另一个实施方案中，如在 1992 年 12 月 15 日授权给 Dreier 等的美国专利 5,171,236 里叙述的，尿布具有间隔部件来提高顶片。在仍另一个实
 30 施方案中，如在以 Roe 等名义在 1997 年 10 月 7 日发表的美国法定发明注册 H1687 里叙述的，吸湿用品具有臀部阻滞的设施，它能提高顶片进入穿戴者

的臀沟里。

在这里所描述的尿布的优选实施方案中，底片 530 有一种改进的沙漏形状，沿整个尿布外周伸展到吸收芯外的最小距离约为 1.3cm 到 6.4cm（约从 0.5 英寸到 2.5 英寸）。

5 吸收芯 540 可以采用与尿布 50 相匹配的任何大小或形状。尿布 50 的一个优选实施方案有一种不对称的、改变的 T-形吸收芯 540，在第一个腰部区有耳翼，但在第二个腰部区通常是长方形的。本方法中用作用品吸收芯的示例性的吸收性材料例如在 1986 年 9 月 9 日授权给 Weisman 等的美国专利 4,610,678;在 1987 年 6 月 16 日授权给 Weisman 等的美国专利 4,673,402;在
10 1989 年 12 月 19 日授权给 Angstadt 的美国专利 4,888,231 和在 1989 年 5 月 30 日授权给 Alemany 等的美国专利 4,834,735 里进行了叙述。吸收芯还可以包括双芯系统，其中含有化学硬化纤维的接收/分配芯，它放置在一个吸收储存芯上，在 1993 年 8 月 10 日授权给 Alemany 等的美国专利 5,234,423 和在 1992 年 9 月 15 日授权给 Young, LaVon 和 Taylor 的美国专利 5,147,345 进行
15 了叙述。所有这些专利在此引入作为参考。

在优选实施方案中，尿布 50 还可以包括增强容纳液体和其他身体排出液的有松紧性的腿箍 550；改善贴合和存留作用的弹性腰件 560；和紧固系统 570，它形成一个侧面闭合，保持第一个腰部区 56 和第二个腰部区 58 重叠的构形，从而在尿布周边横向拉紧，使尿布固定在穿戴者身上。尿布 50 也
20 可以在腰部区 56 和 58 包括有松紧性的腰带（未显示）和/或有松紧性的侧襟（也未显示），从而提供了有松紧性的可伸缩部件，这样更舒适、更贴身并且可以更有效地使用尿布 50。

有松紧性的腿箍 550 能制成许多不同的形状，包括美国专利 3,860,003;在 1990 年 3 月 20 日授权给 Aziz 等的美国专利 4,909,803;在 1987 年 9 月 22
25 日授权给 Lawson 的美国专利 4,695,278 和在 1989 年 1 月 3 日授权给 Dragoo 的美国专利 4,795,454 里所描述的那些，在此引入上述每篇专利的公开内容作为参考。有弹性腿箍的吸湿用品，其中弹性腿箍是用本发明可使用的组合物处理过的，公开在分别在 1996 年 12 月 3 日和 1997 年 4 月 24 日提交的共同未决的序列号为 08/766,386 和 08/840,039 美国专利申请中，在此引入两者
30 的公开内容作为参考。

有松紧性的腰部特征件优选地包括制成许多不同形状的有松紧腰带（未

显示), 这些形状在 1985 年 5 月 7 日授权给 Kievit 等的美国专利 4,515,595; 在 1991 年 6 月 25 日授权给 Robertson 的美国专利 5,026,364; 和上面引用的在 1992 年 9 月 29 日授权给 Buell 等的美国专利 5,151,092 里进行了描述, 在此引入上述每篇专利的公开内容作为参考。

5 有松紧性的侧襻可以制成各种形状。松紧性侧襻固定在尿布耳片(耳翼)上的尿布实例公开在 1989 年 8 月 15 日授权给 Wood 等的美国专利 4,857,067; 在 1983 年 5 月 3 日授权给 Sciaraffa 等的美国专利 4,381,781; 在 1990 年 7 月 3 日授权给 Van Gompel 等美国专利 4,938,753; 和在 1992 年 9 月 29 日授权给 Buell 等的美国专利 5,151,092 中进行了描述, 在此引入每
10 篇专利的公开内容作为参考。

示例性的紧固系统 570 在 1989 年 7 月 11 日授权给 Scripps 的美国专利 4,846,815; 在 1990 年 1 月 16 日授权给 Nestegard 的美国专利 4,894,060; 在 1990 年 8 月 7 日授权给 Battrell 的美国专利 4,946,527; 在 1974 年 11 月 19 日授权给 Buell 等的美国专利 3,848,594; 在 1987 年 5 月 5 日授权给 Hirotsu
15 等的美国专利 4,662,875; 和在 1992 年 9 月 29 日授权给 Buell 等的美国专利 5,151,092 里进行了描述, 在此引入上述每篇专利的公开内容作为参考。

尿布 50 优选地是将尿布的一个腰区, 优选第二腰区, 置于穿戴者的背后, 然后拉起剩余部分穿过穿戴者的两腿之间, 从而使其它腰部区域, 优选第一腰区穿过穿戴者, 位于穿戴者的前部。这样, 固定系统产生了一个侧面
20 的闭合。

当然, 应当认识到任何吸湿用品设计都可以用于本发明以引入蛋白酶抑制剂和/或运送系统, 运送系统在穿戴这种用品过程中运送蛋白酶抑制剂到穿戴者的皮肤上, 这将在下面进行叙述。上述公开的内容仅仅是作为例举的目的。

25 本发明也可以用训练裤作为含有蛋白酶抑制剂的吸湿用品。这里使用的术语“训练裤”指为婴儿或成年人设计的含有固定边和腿部开口的一次性衣服。训练裤(也指本领域中利用拉上方式穿的产品)通过将穿戴者的腿插入腿部开口和拉动训练裤到穿戴者躯干下部的部位而固定在穿戴者身上。适宜的训练裤在 1993 年 9 月 21 日授权给 Hasse 等的美国专利 5,246,433、在 1996
30 年 10 月 29 日授权给 Buell 等的美国专利 5,569,234、在 1990 年 7 月 10 日授权给 Gompel 等的美国专利 4,940,464 和在 1992 年 3 月 3 日授权给 Nomura

等的美国专利 5,092,862，在此引入上述每篇专利的公开内容作为参考。

本发明使用的另一个一次性吸湿用品是一种失禁用品。术语“失禁用品”指垫子、内衣（通过相同类型的悬挂系统如带子等将垫子固定在适当的位置）、吸湿用品的插入物、吸湿用品的容量增强剂、贴身内短裤、床垫等，
5 不管它们是否由成年人或其他失禁病人穿戴。适宜的失禁用品在 1981 年 3 月 3 日授权给 Strickland 等的美国专利 4,253,461；授权给 Buell 的美国专利 4,597,760 和 4,597,761；上面提到的美国专利 4,704,115；授权给 Ahr 等美国专利的 4,909,802；在 1990 年 10 月 23 日授权给 Gipson 等的美国专利 4,964,860；和在 1994 年 4 月 19 日授权给 Noel 等的美国专利 5,304,161 里进
10 行了描述。在此引入上述每篇专利的公开内容作为参考。

本发明使用的另一种一次性吸湿用品是妇女卫生用品如卫生巾。适宜的妇女卫生用品在 1985 年 12 月 3 日授权给 Swanson 等的美国专利 4,556,146；在 1993 年 4 月 27 日授权给 Van Tilberg 的美国专利 4,589,876；在 1997 年 8 月 18 日授权给 Van Tilberg 的美国专利 4,687,478；在 1990 年 8 月 21 日授权
15 给 Osborn,III 的美国专利 4,950,264；在 1991 年 4 月 23 日授权给 Osborn,III 的美国专利 5,009,653；在 1993 年 12 月 7 日授权给 Van Tilburg 的美国专利 5,267,992；在 1995 年 2 月 14 日授权给 Lavash 等的美国专利 5,389,094；在 1995 年 5 月 9 日授权给 Roach 等的美国专利 5,413,568；在 1995 年 10 月 24 日授权给 Emenaker 等的美国专利 5,460,623；在 1996 年 2 月 6 日授权给 Van
20 Tiberg 的美国专利 5,489,283；在 1996 年 10 月 29 日授权给 Emenaker 等的美国专利 5,569,231；和在 1997 年 4 月 15 日授权给 Bamber 的美国专利 5,620,430 里进行了描述，在此引入上述每篇专利的公开内容作为参考。

V. 蛋白酶抑制方法

标准的体外酶活性和抑制酶活性测定是众所周知的。用于做这些实验的
25 试剂一般很容易买到。大体上，一种简单的方法包括一种酶特异性的底物，当用这种酶水解时，底物能产生有颜色的产物。酶活性是用分光光度计测定，用在预先决定的时间范围内有颜色产物的生成程度（即颜色变化的速度）来表示。酶活性的抑制表现为在有抑制剂存在的情况下，在相同的时间范围内可测量的颜色变化速度的降低。

30 为了下面叙述纯化蛋白酶的测定和粪便蛋白酶的测定，对于每一种抑制剂测定的 IC_{50} 按下面公式进行计算：

$$IC_{50} = [I] / [(v/v_i) - 1]$$

这里：[I]指测定的抑制剂浓度， v 指没有抑制剂时底物裂解的速率， v_i 指有抑制剂时底物裂解的速率。

下面的纯化蛋白酶和粪便蛋白酶方法用来确定实验蛋白酶抑制剂分别对
5 a)纯化的已知存在于粪便里的蛋白酶和 b)粪便本身蛋白酶活性的抑制活性。符合在下述任何一种方法中抑制活性的上述 IC_{50} 标准的任何物质，都认为是本文限定的蛋白酶抑制剂。在这些方法中，测定的 v 和 v_i 是在给定的波长/时间（如分钟）时，吸光度值（光密度，OD）的变化。

A. 纯化的蛋白酶的方法(Purified Protease Method)

10 1. 纯化的胰蛋白酶

为了测定蛋白酶抑制剂对纯化的胰蛋白酶的抑制效率，将 0.05mL 的实验抑制剂和 0.125mL 的在胰蛋白酶缓冲液（50mM TRIS, 20mM $CaCl_2$, pH8.2）里的 32nM 胰蛋白酶（例如 Sigma, St.Louis, MO, 目录号 T6424）加入一个小杯(cuvette)里。将小杯在 25°C 保温 10 分钟。对于这个混合物，
15 0.025mL 在胰蛋白酶缓冲液里的底物（4mM Cbz-精氨酸-对硝基 N-酰基苯胺，如 Sigma, St.Louis, MO, 目录号 C4893）加入小杯里，混合，在 25°C、10 分钟时间内测定 405nm 的吸光度。在有抑制剂的情况下，底物裂解的速度（ v_i ）是 405nm 时的吸光度对时间的曲线图的斜率值，在没有抑制剂的情况下，重复相同的过程。在没有抑制剂时底物裂解速度（ v ）是 405nm 处的吸光度对时间的曲线图的斜率值。速度 v_i 、 v 和抑制剂浓度[I]用来根据前述的
20 公式计算 IC_{50} 。

2. 纯化的胰凝乳蛋白酶

为了测定蛋白酶抑制剂对纯化的胰凝乳蛋白酶的抑制效率，将 0.05mL 的实验用抑制剂和 0.125mL 在胰凝乳蛋白酶缓冲液（50m MTRIS，10mM
25 $CaCl_2$ ，pH7.6）里的 16nM 胰凝乳蛋白酶（如 Sigma, St.Louis, MO, 目录号 C8946）加入一个小杯中。将小杯在 25°C 保温 10 分钟。对于这个混合物，0.025mL 在胰凝乳蛋白酶缓冲液里的底物（0.6mM N-Succ-Ala-Ala-Pro-Phe-对硝基 N-酰基苯胺，如 Sigma, St. Louis, MO, 目录号 S7388）加入小杯里，混合，和在 25°C、10 分钟时间内测定 405nm 处的吸光度。在有抑制剂的情况下，底物裂解的速度（ v_i ）是 405nm 处的吸光度对时间的曲线图的斜率值，
30 在没有抑制剂的情况下，重复相同的过程。在没有抑制剂时底物裂解速度

(v) 是 405nm 处的吸光度对时间的曲线图的斜率值。速度 v_i 、 v 和抑制剂浓度 $[I]$ 用来根据前述的公式计算 IC_{50} 。

3. 纯化的亮氨酸氨肽酶

为了测定蛋白酶抑制剂对纯化的亮氨酸氨肽酶 (LAP) 的抑制效率，
5 将 0.05mL 的抑制剂和 0.125mL 在 LAP(亮氨酸氨肽酶)缓冲液 (50mM TRIS, 10mM $CaCl_2$, pH7.6) 里的 0.06U/mL LAP (如 Sigma, St.Louis, MO, 目录号 L5006) 加入一个小杯中。将小杯在 25°C 保温 10 分钟。对于这个混合物，0.025mL 在 LAP 缓冲液里的底物 (2.4mM L-亮氨酸-对硝基 N-酰基苯胺如 Sigma, St. Louis, MO, 目录号 L9125) 加入小杯里，混合，在 25°C、10 分钟
10 钟时间内测定 405nm 的吸光度。在有抑制剂的情况下，底物裂解的速度 (v_i) 是 405nm 处的吸光度对时间的曲线图的斜率值，在没有抑制剂的情况下，重复相同的过程。在没有抑制剂时底物裂解速度 (v) 是 405nm 处的吸光度对时间的曲线图的斜率值。速度 v_i 、 v 和抑制剂浓度 $[I]$ 用来根据前述的公式计算 IC_{50} 。

15 B. 特异性粪便蛋白酶的方法(Specific Fecal Protease Methods)

下面是一种为获得用于粪便蛋白酶方法的适宜粪便样品的全面描述。

为了建立一个阳性对照，以确保收集的粪便样品表现评估蛋白酶抑制活性所需的酶活性，下面的程序适用于每一种粪便蛋白酶方法。以一种使粪便免于接触尿和污染物的方式收集的婴儿粪便 (至少 5 个不同的样品)，将该
20 婴儿粪便与水混合而得到一种重量比 (w/w) 的混合物 (例如，1:50 w/w)。然后，通过均化或声波振荡将混合物完全混合从而得到均匀的悬浮液。收集的粪便悬浮液用作下述蛋白酶活性的来源，其在没有抑制剂的情况下使底物裂解的速度在从 0.005OD₄₀₅/分钟到 0.020OD₄₀₅/分钟的范围内。(为了保证完全的线性，最终光吸收应不超过 1.5 OD₄₀₅ 单位)。如果收集的婴儿粪便的活
25 性超出这个范围，就不可能准确地确定实验蛋白酶抑制剂的 IC_{50} 值。然而，酶活性的范围可以通过升高或降低对每种酶的稀释因子进行调整。如果这是不可能的，应使用不同组的样品来获得样品库。

1. 粪便胰蛋白酶活性

为了测定蛋白酶抑制剂对粪便里的胰蛋白酶活性的抑制效率，将抑制剂
30 和胰蛋白酶缓冲液 (50mM TRIS, 20mM $CaCl_2$, pH8.2) 加入一个小杯中，终体积为 0.8mL。将 0.1mL 的底物 (3mM Cbz-精氨酸-对硝基 N-酰基苯胺)

加入小杯里的混合物中。通过颠倒而混合小杯里的混合物并在 25°C 温育 5 分钟。将 0.1mL 的粪便悬浮液加入小杯，混合，并在 25°C、5 分钟时间内测定 405nm 的吸光度减去 490nm 的吸光度。（由于微粒状粪便材料即干扰的原因，490nm 的吸光度是一个对背景吸收光的校正因素。在有抑制剂时，底物裂解的速度（ v_i ）是剩余的吸光度（即 405nm 处的吸光度减去 490nm 的吸光度）对时间的曲线的斜率值，在没有实验抑制剂时重复相同的过程。在没有抑制剂时底物裂解速度（ v ）是剩余的吸光度对时间的曲线的斜率。速度 v_i 、 v 和抑制剂浓度[I]用来根据前述的公式计算 IC_{50} 。

2. 粪便胰凝乳蛋白酶的活性

10 为了测定蛋白酶抑制剂对粪便里的胰凝乳蛋白酶的抑制效率，将抑制剂和胰凝乳蛋白酶缓冲液（50mM TRIS，20mM $CaCl_2$ ，pH7.6）加入一个小杯中，得到 0.92mL 的终体积。将 0.04 mL 的底物（1.25 mM N-Succ-Ala-Ala-Pro-Phe-对硝基 N-酰基苯胺）加入小杯里的混合物中。通过颠倒小杯而混合小杯里的混合物，并在 25°C 温育 5 分钟。向小杯中加入 0.04 mL 的粪便悬浮液，混合，并在 25°C、5 分钟的时间内测定 405nm 的吸光度减去 490 nm 的吸光度。在抑制剂的存在下，底物裂解的速度（ v_i ）是剩余的吸光度（即，405nm 的吸光度减去 490 nm 的吸光度）对时间的曲线的斜率。在没有实验抑制剂时，重复相同的过程。在没有抑制剂时底物裂解的速度（ v ）是剩余的吸光度对时间的曲线的斜率。速度 v_i 、 v 和抑制浓度[I]用来根据前述的公式计算 IC_{50} 。

25 为了测定蛋白酶抑制剂对粪便中 LAP 活性的抑制效率，将抑制剂和 LAP 缓冲液（50mM 磷酸钠，pH7.2）加入一个小杯中，终体积为 0.95mL。将 0.03mL 的底物（6mM L-亮氨酸-对硝基 N-酰基苯胺）加入小杯里的混合物里。将小杯颠倒以混合，在 25°C 温育 5 分钟。0.02mL 的粪便悬浮液加入小杯，混合并在 25°C、5 分钟时间内测定 405nm 的吸光度减去 490nm 的吸光度。在有抑制剂时，底物裂解的速度（ v_i ）是剩余的吸光度（即 405nm 的吸光度减去 490nm 的吸光度）对时间的曲线的斜率。在没有试验抑制剂时重复相同的过程。在没有抑制剂时底物裂解速度（ v ）是剩余的吸光度对时间的曲线的斜率。速度 v_i 、 v 和抑制剂浓度[I]用来根据前述的公式计算 IC_{50} 。

30 用上述纯化的蛋白酶和粪便蛋白酶测定，对在本发明吸湿用品里的例举的蛋白酶抑制剂的抑制活性进行了测定，测定结果在表 1 中说明。

	IC ₅₀ 值(μM)					
	纯化的蛋白酶			特异性粪便蛋白酶		
	胰蛋白酶	胰凝乳蛋白酶	LAP*	胰蛋白酶	胰凝乳蛋白酶	LAP*
抑制剂						
大豆胰蛋白酶抑制剂	0.25	0.026	>10	<0.01	0.06	>20
抑蛋白酶肽	0.168	1	>20	0.01	0.22	>20
六脒二羟乙磺酸盐	2.5	>1000	256	2.3	>1000	130
对-氨基苯甲脒	13.8	>500	>500	20	>500	>500
亮抑蛋白酶肽	0.14	>500	>500	0.11	>500	>500
胃蛋白酶抑制剂 A	324	4.9	>500	>500	300	>500
胰凝乳蛋白酶抑制剂	>500	<0.12	>500	>500	0.02	>500

*LAP=亮氨酸氨肽酶

正如表 1 说明的,每一种例举的抑制剂都具有用纯化蛋白酶和/或特异性粪便蛋白酶方法测定的至少抑制一种蛋白酶的可接受的 IC₅₀。

5 C. 普通粪便蛋白酶方法(General Fecal Protease Methods)

上述为获得适用于粪便蛋白酶方法中的粪便样品的普通方法,很容易地被本领域普通技术人员用来得到适用于下列普通粪便蛋白酶方法中的适宜粪便样品,而没有进行不适当的实验。

10 为了测定蛋白酶抑制剂对粪便中蛋白酶活性的抑制效率,将 50μL 的抑制剂和 50uL 的粪便悬浮液加入 1.5mL 的小离心管中。颠倒混合小离心管并在 25°C 温育 45 分钟。然后将 50uL 的蛋白酶缓冲液(含有 20mM CaCl₂ 的 200mM TRIS 缓冲液, pH 7.8)加入小离心管。再次颠倒混合小离心管并在 25°C 温育 45 分钟。然后, 50uL 的蛋白酶底物(0.4% 酪蛋白-resorufin, 例如 Boehringer Mannheim, Indianapolis, IN, 目录号为 1,734,334)加入小离

心管。小离心管再次颠倒混合并在 37°C 温育 60 分钟使底物发生裂解反应。随后，加入 480uL 的三氯乙酸（5%）终止反应并沉淀任何没反应的酪蛋白-resorufin。颠倒混合小离心管并在 37°C 温育 15 分钟。小离心管在相对离心力为 20,800 倍重力下离心 5 分钟。然后，将 400uL 的上清液加入含 600uL 测定缓冲液（0.5M TRIS, pH8.8）小杯里。小杯通过颠倒混合，并测定 574nm 的吸光度。在没有实验抑制剂时重复相同的过程。A 指没有抑制剂时在 574nm 处的吸光度。A_i 指有抑制剂时在 574nm 处的吸光度。在反应开始之前，A 和 A_i 几乎为零。所以，在有抑制剂时，底物裂解的速度（v_i）能通过 574nm 处吸光度（A_i）除以反应时间来计算。在没有试验抑制剂时底物裂解的速度（v）也能通过 574nm 处的吸光度（A）除以反应时间来计算。速度 v_i、v 和抑制剂浓度[I]用来根据前述的公式计算 IC₅₀。

表 2

	IC ₅₀ 值(uM)
抑制剂	普通粪便蛋白酶
大豆胰蛋白酶抑制剂	4.9
六肽	31
亮抑蛋白酶肽	>320
胃蛋白酶抑制剂 A	>32
胰凝乳蛋白酶抑制剂	64
4-(2-氨基乙基)-苯磺酰氟盐酸盐	217

D. 吸湿制品的测试方法

15 为了确定在吸湿用品中任何部位（例如顶片、吸收芯、底片和/或附加层，腿箍、紧固件、侧襟、插入物或这些用品的组合）里的蛋白酶抑制剂，从用品适当的部位得到一小部分样品，并提取抑制剂。本领域的技术人员已知，一种水溶性的抑制剂可用水或水基溶剂来提取，而脂溶性的抑制剂可用脂基溶剂来提取。下面描述的仅是一个例举性的方法，用来确定用品中蛋白酶（胰蛋白酶）抑制剂的存在，但并不限于此，这种方法还可以用来测定其它蛋白酶抑制剂的存在，其它不同的方法也可以被本领域的普通技术人员在没有不适当实验的情况下进行修改。

在测定用品顶片的胰蛋白酶抑制剂的方法中，在尿布的芯区打了个随机

的 3/4 英寸的孔。将顶片从孔里拿出并放在 1.5mL 的离心管里。样品在 0.75mL 水或其它提取溶剂如上述的 50mM TRIS, 20mM CaCl_2 , pH8.2 缓冲液里浸泡过夜。一部分上清液 (0.125mL) 被移出并加入装有 0.025mL 刚制备的在含有 20mM CaCl_2 的 TRIS-HCl, pH8.2 中的 160nM 人胰腺胰蛋白酶中, 在 25°C 温育 10 分钟。在第 2 个小杯中按相似的方法制备只含缓冲液的对照样品。将 Cbz-精氨酸-对硝基 N-酰基苯胺底物 (0.025mL 的 4mM 的溶液) 加入每个小杯里, 实验和对照样品分别温育 5 分钟。然后, 在 10 分钟内监测每个样品在 405nm 处吸光度的变化。本领域普通技术人员将认识到这个方法能用于测定其它用品组分里的蛋白酶抑制活性, 如吸收芯等中的蛋白酶抑制剂的活性。

通过吸湿用品测定方法测定, 与只含有缓冲液的对比样品比较, 如果证明样品提取物中至少 10%, 优选至少 20 %, 更优选至少 50%, 最优选至少 80%地降低了由蛋白酶引起的底物水解, 就认为吸湿用品有蛋白酶抑制活性。典型地, 底物裂解的降低将是约 10%到 99%, 更典型地约 20%到 99%, 仍更典型地约 50%到 99%, 最典型地约 80%到 99%。

当用纯化的蛋白酶或粪便蛋白酶方法测定时, 如果样品含有任何蛋白酶抑制物质如上述的任何蛋白酶抑制剂以及上述的不必要符合上述蛋白酶抑制活性 IC_{50} 标准的物质, 例如 L-1-氯-3-[4-甲苯磺酰基酰氨基]-7-氨基-2-庚酮-HCl(TLCK)、L-1-氯-3-[4-甲苯磺酰基酰氨基]-7-氯-2-庚酮-HCl(TPCK)、tranexamic acid 等, 也认为吸湿用品有蛋白酶抑制活性。

E. 抑制 IL-1a 产生的体外皮肤实验

在体外方法中为确定蛋白酶抑制剂在预防皮肤对粪便和粪便酶早期炎症反应的抑制效率, 从上皮组织获得人角质化细胞, 在含有尼龙网孔表面的塑料培养管里用无血清培养基培养一段时间, 直到他们融合。然后, 将网孔表面升高到溶液和空气的交界面, 目的是促进分化和形成多层的与那些体内类似的有机化层, 包括很好限定的角质层屏障层。可以采用促进角质化细胞的生长和分化的任何细胞培养系统。本发明使用的商业上可以买到的细胞培养系统是 Epiderm(MatTek Corporation, Ashland ,Massachusetts)。

用不受尿污染的方式进行收集婴儿粪便并用磷酸盐缓冲液 (PBS) (pH7.2-7.4) 进行稀释。随后混合物通过均化或超声处理完全混合形成均匀的悬浮液。为了测定由于粪便的酶活性而产生的 IL-1a , 一部分均化液用

PBS 稀释并加入在培养容器中的对照培养物的表面上。为了测定因蛋白酶活性而产生的[L-1 α]的抑制，在将预先确定量的蛋白酶抑制剂加入实验培养物的表面之前，将其加入另一同样稀释的一份匀化液中。培养物在可控制的空气中温育。在选定的时间，收获对照培养物和抑制剂处理的实验培养物和原来的培养基。通过已知的方法测定培养基中 IL-1a 的存在。例如，测定的 IL-1a 适宜方法是商业上可得到的酶联免疫吸附方法 (enzyme-linked immunoabsorbent method)，如来自 R&D Systems, Minneapolis, Minnesota 的 Quantikine。

由于蛋白酶抑制剂的存在而引起的 IL-1a 生成的降低的百分比计算如下：

$$\% \text{降低} = \frac{\text{对照培养物的 IL-1a} - \text{实验培养物的 IL-1a}}{\text{对照培养物的 IL-1a}} \times 100\%$$

用这个标准实验，例举的丝氨酸蛋白酶抑制剂、大豆胰蛋白酶抑制剂和六脒二羟乙磺酸盐（“六脒”）抑制 IL-1a 产生的能力，通过培养存在于粪便里的角质细胞进行测定。结果显示六脒在浓度为 1000uM 和 100uM 时分别降低用粪便处理的皮肤培养物 IL-1a 产生的 51-88% 和 5%。10uM 浓度的大豆胰蛋白酶抑制剂足够降低 IL-1a 产生到 56-75%。在测定 IL-1a 产生之前热处理（90 °C）粪便，导致接近完全地排除 IL-1a 的产生，表明涉及引起细胞因子反应的主要因子是变性蛋白。结果表明丝氨酸蛋白酶胰蛋白酶抑制剂（见表 1）也有效地减少皮肤培养物的 IL-1a 产生。

VI. 将抑制剂引入到吸湿制品里

1. 载体

本发明的吸湿用品中使用的蛋白酶抑制剂可以是水溶的或脂溶的，可以直接引入在吸湿用品里，如以干粉或颗粒形式，或以溶液、悬浮液、胶体溶液、乳浊液等形式存在于一种药剂学的或皮肤病学上可接受的载体，载体不干扰混合物中蛋白酶抑制剂的活性。抑制剂也可以引入到其它结构中，最后在制造或组装过程中加入用品里。例如，抑制剂可以包被或附着或结合到纳米粒子结构或其它固体支持物上如玻璃、塑料或琼脂糖珠等，或装在可用压力破裂的或可溶的微胶囊里等，或装在吸湿用品里。使用其它类型的引入元件来容纳抑制剂和引入它们的方法对本领域的技术人员是容易认识到的。

抑制剂的载体包括洗液、霜、油、软膏、粉末、泡沫或凝胶等形式的组

合物，并且组合物可含有本领域里通用的任何成分。组合物的成分将取决于组合物的特点；这样，例如洗液将包括与粉末剂不同的成分。美容性组合物可以进一步地包括许多可选择的成分如非闭和的增水剂、致湿剂、胶凝剂、中和剂、香料、着色剂等。其它成分如表面活性剂等可以在组合物里存在，这将在下面的“皮肤护理组合物”里进行更全面地描述。优选地含有蛋白酶抑制剂的将转移到皮肤的组合物的 pH 不小于约 4，不大于约 7.5。

2. 引入(incorporation)

本发明吸湿用品里使用的蛋白酶抑制剂以一种构形引入到用品中，它不干扰用品中各种结构的正常功能（例如，芯的吸收、顶片的液体透过性等）。抑制剂可以引入到用品的任何或多个部位，包括但并不仅限于顶片、底片、吸收芯、任何芯和位于芯和片层之间的辅助层、腿箍、侧襟、腰部区、紧固件、插入元件如在穿戴用品过程中插入吸湿用品的吸收材料，特殊的结构如那些用于容纳大便（例如大便袋）等。抑制剂可以直接引入到用品中，或者可以包含在下文中进一步叙述的运送系统里，而该运送系统可以掺杂在前面提到用品的任何部分并在正常穿戴用品时直接或间接地运送蛋白酶抑制剂到穿戴者的皮肤上。

任何数量的不同的蛋白酶抑制剂或蛋白酶抑制剂混合物，无论它们是否加入运送系统里，都可以均匀或不均匀地分布在整个吸湿用品中。吸湿用品优选地含有这种量的蛋白酶抑制剂，使得抑制剂或抑制剂混合物的量占用品重量的 0.0001% 到 30%，更优选 0.0001% 到 10%，仍更优选 0.001% 到 5%，特别是 0.001% 到 1%。

蛋白酶抑制剂可以通过本领域普通技术人员已知的各种方法在制造或组装过程中直接引入到各类顶片的表面或结构内，包括纺织、无纺和有孔结构化的顶片，以及底片和/或吸收芯或用品的其它组分中。例如，任选地在将抑制剂分散在液体或半固体载体中以后，通过喷洒、滴注、印刷、浸泡或其它用抑制剂接触选定结构元件和任选的其载体的方法，将抑制剂施用在顶片、吸收芯、或底片的芯侧上。许多其它可以使用的技术是接枝或自由基聚合，或蒸汽处理结构元件以通过氢键结合抑制剂，使得当这种表面被身体废物弄湿时容易释放抑制剂。

优选地，抑制剂至少结合在用品接触穿戴者的部分，在穿戴用品时，穿戴用品过程中的正常接触、穿戴者的运动和/或身体的热量自动地将抑制剂

转移到穿戴者的皮肤。或者，用品进一步包括一个含有蛋白酶抑制剂运送系统。在穿戴用品时，运送系统自动地运送至少部分的蛋白酶抑制剂到穿戴者的皮肤。在本发明这些实施方案的每一个中，蛋白酶抑制剂优选地在大便发生之前转移到皮肤上，目的是在大便后抑制剂能在皮肤/粪便的界面处起作用。在更优选的实施方案中，运送系统是含有蛋白酶抑制剂、各种润肤剂和固定剂的皮肤护理组合物，下面将进一步叙述，可直接从穿戴者接触的表面运送到穿戴者的皮肤，执行对粪便的屏障功能以及对粪便蛋白酶的抑制功能。最优选地，使用或优选地重复使用用品，这样其中的蛋白酶抑制剂直接或间接地转移或运送到穿戴者的皮肤上，提供了蛋白酶抑制剂的积累以便更有效地预防或降低由于接触粪便蛋白酶而引起的皮肤炎性反应。

本发明的另一个实施方案中，蛋白酶抑制剂以这样的方式和位置均匀地放置在吸湿用品或运送系统里，从而在粪便转移到穿戴者的皮肤之前易于将沉积在用品上粪便里的蛋白酶灭活，特别是对软而粘的粪便而言。

本发明的另一个实施方案中，将蛋白酶抑制剂放置在吸湿用品里从而能够降低或消除粪便液体或粪便污染的尿里的粪便蛋白酶活性，它们可以进入用品的内部吸收部并且后来它们可以由于各种而进入接触穿戴者的表面。再者，蛋白酶抑制剂可以开始就存在或容纳在用品内的运送系统里。

VII. 运送系统

蛋白酶抑制剂或含有它们的组合物能可释放地引入在运送系统里，运送系统是本领域中的普通技术人员已知的，运送系统直接或间接地促进蛋白酶抑制剂向用品穿戴者的皮肤转移，以便保护皮肤防止在皮肤-粪便界面处的粪便蛋白酶引起的刺激。运送系统能直接地含有蛋白酶抑制剂，如以粉末或颗粒形式，或者蛋白酶抑制剂以溶液、悬浮液、分散体、乳液等形式存在于载体或皮肤护理组合物里。当从运送系统释放时，蛋白酶抑制剂自由地从用品运送系统的所在位置转移到接触用品的穿戴者皮肤表面。运送系统可以是吸湿用品的任何或多个部分，包括，但并不限于，顶片、底片、吸收芯、任何芯和层中间的辅助层、腿箍、侧襟、腰部区、紧固件、插入元件如在穿戴用品过程中插入吸湿用品的吸收材料，特殊的结构如用于容纳大便（例如大便袋）的那些等。优选地将运送系统放置在接近穿戴者皮肤的位置，更优选地是用品中接触穿戴者的部分如顶片、侧襟、腿箍、腰部区、紧固件等。最优选地运送系统是下面将进一步介绍的结合在顶片中的皮肤护理组合物。

运送系统可能含有和/或运送任何上述那些形式的蛋白酶抑制剂，包括粉末、薄片或颗粒形式，或在药剂或皮肤病学上可接受的载体中的溶液、悬浮液、分散体、乳液等形式。当抑制剂从运送系统释放时，它可能是活性的起作用的形式如溶液、悬浮液、乳液等，或它可能是非活性形式如粉末或颗粒并可以通过接触来自尿和粪便的水分或其它已知的方法而激活。

本发明吸湿用品中使用的运送系统类型对本领域里的普通技术人员是清楚和可以理解的，它们能促进自动地将用品的任何部分中的蛋白酶抑制剂转移到穿戴者的皮肤上。例举的运送系统包括可压力破碎的或可溶的微胶囊，它们由于接触到尿和粪便的水分而溶解散发出抑制剂或抑制剂组合物，或使用者在穿戴用品之前通过身体或手工破碎的压力而破裂从而引发抑制剂的作用。例如，一种在接触水分时开启和散发粉末的水溶性膜在美国专利 4,790,836 中进行了描述，它可能是一种适合于制备含有任何形式的蛋白酶抑制剂微胶囊的材料，蛋白酶抑制剂如粉末、颗粒、液体或半固体形式。适合容纳蛋白酶抑制剂的可压力破碎微胶囊的例子在美国专利 3,585,998 里进行了描述。这种微胶囊可以存在于吸湿用品的任何部分包括顶片中。美国专利 4,623,339 描述了一个插入层，它在使用之前从吸湿用品除去，能手动地挤压激活并从层的裂缝处散发一种物质。在此引入上述公开的内容作为参考。

其它适合容纳抑制剂或抑制剂组合物的运送系统包括，但并不限于，用品中的“池”，它们是封闭的或部分封闭的空隙，为规则的或不规则的形状，当它们接触到水分、热或压力时释放抑制剂；以及水溶的粘结剂和其它在接触到水分等时释放抑制剂的组合物。

无论使用什么样的运送系统，蛋白酶抑制剂或含有蛋白酶抑制剂的组合物在释放时都可以从原始位置移出，例如，它可以被尿的流动、穿戴者的运动、压力等或由于遇到身体的热量而导致粘度的减低而移动到吸湿用品的其它部分。亲水的或结合在亲水性载体上的蛋白酶抑制剂可以通过吸湿用品的亲水结构而转移，如通过亲水性孔或其它允许尿从顶片流到芯的开口。但是优选地，含有蛋白酶抑制剂的运送系统，或包含抑制剂的组合物放置在接近穿戴者皮肤的位置。在优选实施方案中，蛋白酶抑制剂的是溶解的、悬浮的或乳化的皮肤护理组合物成分，皮肤护理组合物可以放置在用品的任何部位，但优选地结合在接触穿戴者的吸湿用品表面如顶片、侧襟、腰部区域、腿箍、紧固装置等。

运送蛋白酶抑制剂的适合的皮肤护理组合物在下面将进一步描述。在这些优选实施方案任何一个中，皮肤护理组合物优选地包括蛋白酶抑制剂的重量为约从 0.01% 到 50%，更优选地约从 0.5% 到 25%，特别地约从 1% 到 10%。

VIII. 皮肤护理组合物

5 适用于本发明吸湿用品中的皮肤护理组合物在 1997 年 9 月 10 日提交的申请号为 08/926,532 和 08/926,533 的美国专利申请；1997 年 3 月 4 日授权的美国专利 5,607,760；1997 年 3 月 11 日授权的美国专利 5,609,587；在 1997 年 6 月 3 日授权的美国专利 5,635,191；和 1997 年 7 月 1 日授权的美国专利 5,643,588 里进行了描述，在此引入每一篇中公开的内容作为参考。

10 除了作为载体运送有效浓度的蛋白酶抑制剂到穿戴者的皮肤上的功能外，含有蛋白酶抑制剂的皮肤护理组合物还可以包括具有下列功能的组分：例如降低粪便与皮肤的粘附性（如提高大便擦拭的容易度），在保持相对的不透液体但透气体性的同时，提供皮肤/粪便的屏障功能（例如涂覆到皮肤上，防止粪便粘附），或对皮肤提供其它的治疗益处（例如提高皮肤的柔软性，维持或改善皮肤健康）等。皮肤护理组合物可以为多种形式，包括，但
15 并不限于，乳液、洗液、霜、软膏、油膏、粉末、悬浮液、包囊、凝胶等。

为了通过吸湿用品随时间运送有效浓度的蛋白酶抑制剂到穿戴者的皮肤，有效量的含有蛋白酶抑制剂的皮肤护理组合被施用或转移到用品的一个或多个接触穿戴者的表面，这在很大程度上取决于所使用的具体组合物。在
20 吸湿用品接触穿戴者的表面的一部分上的组合物量的范围优选地约从 0.05mg/in^2 (0.0078mg/cm^2) 到 80mg/in^2 (12mg/cm^2)，更优选地约从 1mg/in^2 (0.16mg/cm^2) 到 40mg/in^2 (6mg/cm^2)，仍更优选地约从 4mg/in^2 (0.6mg/cm^2) 到 26mg/in^2 (4mg/cm^2)。然而，这些范围仅仅是举例说明，本领域普通技术人员将意识到组合物的性质将决定需要用来运送有效量的蛋白酶抑制剂的
25 量，而理想的量可以根据本发明公开内容通过常规实验来确定。

虽然使用在吸湿用品里的皮肤护理组合物是本发明的一个重要方面，但是更重要的是在使用一个或多个经处理的用品过程中转移到穿戴者皮肤上的组合物量。尽管转移到皮肤上的含有蛋白酶抑制剂的组合物量在某种程度上取决于所使用的组合物的性质，但是可以使用相对少量的组合物，此时仍给皮肤提供最低抑制浓度的蛋白酶抑制剂。优选的组合物尤其是
30 这样，如在实例 1 中描述的。

为了确定在穿戴一个或多个经处理用品后转移到穿戴者皮肤上的蛋白酶抑制剂的量，下面提供了一种方法来确定转移到皮肤的皮肤护理组合物的数量。在使用一个处理的吸湿用品，穿戴约 3 小时的时间内（典型的白天穿戴时间）时，转移到穿戴者的皮肤护理组合物的量，特别是对优选的皮肤护理组合物如在实例 1 中描述的而言，优选地是至少约 0.01mg/in^2 (0.0016mg/cm^2)，更优选地至少约 0.05mg/in^2 (0.0078mg/cm^2)，仍更优选地至少约 0.1mg/in^2 (0.016mg/cm^2) 的组合物在 3 小时的穿戴时间内转移到皮肤上。典型地，在 3 小时的穿戴时间内从一个已处理用品转移的组合物的量约从 0.01mg/in^2 (0.0016mg/cm^2) 到 5mg/in^2 (0.78mg/cm^2)，更优选地约从 0.05mg/in^2 (0.0078mg/cm^2) 到 3mg/in^2 (0.47mg/cm^2)，仍更优选地约从 0.1mg/in^2 (0.016mg/cm^2) 到 2mg/in^2 (0.31mg/cm^2)。

对于连续使用经处理用品，如在 24 小时的时间内（换句话说，根据正常使用的方式更换，典型地包括在白天里每 3-4 小时进行更换而在睡觉之前更换新用品），优选地至少约 0.03mg/in^2 (0.0047mg/cm^2)，更优选地至少约 0.1mg/in^2 (0.016mg/cm^2)，仍更优选地至少约 0.3mg/in^2 (0.047mg/cm^2) 的组合物在 24 小时内转移到穿戴者的皮肤上。典型地，在 24 小时之后转移的组合物的量，其中每一次都是使用经处理的用品，是约从 0.03mg/in^2 (0.0047mg/cm^2) 到 18mg/in^2 (2.79mg/cm^2)，更典型地约从 0.1mg/in^2 (0.016mg/cm^2) 到 10mg/in^2 (1.55mg/cm^2)，仍更典型地约从 0.3mg/in^2 (0.047mg/cm^2) 到 6mg/in^2 (0.93mg/cm^2)。

应当认识到，在根据本发明的方法转移到皮肤上的含有蛋白酶抑制剂的护肤组合物中所用的多种材料来说，那些被认为是安全有效的护肤剂的材料是本发明这里所用的合理的材料。这类材料包括美国联邦食品和医药管理局 (FDA) 关于非处方药人类使用的皮肤保护药品的暂行最终规定中所定义的第 I 类活性物质，其目前包括：尿囊素 (alantoin)，氢氧化铝凝胶、锌膏、可可油、聚二甲基硅氧烷、鳕鱼肝油 (混合)、甘油、高岭土、凡士林、羊毛脂、矿物油、鲨鱼肝油、白凡士林、滑石、局部淀粉、醋酸锌、碳酸锌、氧化锌等。其它可能应用的材料是上述美国联邦食品和医药管理局 (FDA) 关于非处方药的人用皮肤保护药品的暂行最终规定中所限定的第 III 类活性物质，其目前包括：活酵母细胞衍生物、尿囊素羟铝 (aldioxa)、醋酸铝、微孔纤维素、维生素 D_3 、胶体燕麦粉、半胱氨酸盐酸盐、泛醇、秘鲁香脂油、蛋白质水解

物、外消旋的蛋氨酸、碳酸氢钠、维生素 A 等。

许多 FDA 规定的皮肤护理成分目前已用在市售的皮肤产品中，如 A+D Ointment、Vaseline Petroleum Jelly、Desitin Diaper Rash Ointment 和 Daily Care 软膏、Gold Bond Medicated Baby Powder、Aquaphor Healing Ointment、Baby Magic Baby Lotion、Johnson's Ultra Sensitive Baby Cream。任意的这些市售产品或其它未列在这里的可购得的皮肤护理组合物中可以引入有效浓度的蛋白酶抑制剂，它们可以施用到吸湿用品上，以产生用在本发明中的经处理的用品。

在下文进一步讨论，用于转运蛋白酶抑制剂到穿戴者皮肤的皮肤护理组合物，优选地(虽然不是必需的)含有融化特征，以便它们在室温时相对地不移动或固定在穿戴者接触的用品表面，而在体温时容易转移给穿戴者，在极端的储存条件下仍不完全是液体。优选地，组合物通过正常的接触、穿戴者的运动和/或身体热量很容易地转移到皮肤。因为组合物优选基本固定在用品接触穿戴者的表面，所以需要相对低水平的组合物给予理想的皮肤护理益处。此外，特殊的屏障或包裹材料不需要用来包装本发明方法使用的处理用品。

在优选实施方案中，这里使用的皮肤护理组合物是油包水的乳液，其中蛋白酶抑制剂在溶液或悬浮液的或者水相或油相中。然而，皮肤护理组合物本身在 20°C 即环境的温度可以是固体或经常是半固体。半固体的意思是组合物有假塑性的或塑性的液体流变特征。当没有剪切时，组合物有半固体的外观，但当剪切率上升时能够流动。这是由于，虽然组合物主要含有固体成分，但是也包括液体成分。优选地，本发明含有蛋白酶抑制剂的组合物具有约在 1.0×10^6 厘泊和 1.0×10^8 厘泊之间的零切力粘度。更优选地，零切力粘度是在 5.0×10^6 厘泊和 5.0×10^7 厘泊之间。这里使用的术语“零切力粘度”指用板和锥粘度计(适合的设备可从 TA Instruments of New Castle, DE 得到，型号为 CSL100)在很低的剪切率(如 1.0 秒^{-1})下测定的。本领域普通技术人员将认识到不同于高熔点成分(下面描述的)的部件能用来提供包括这种部件的组合物的可比较的粘度，而这种组合物的粘度可在约 20 °C 的温度时外推组合物的粘度对剪切速率的曲线到零剪切速率时而测定。

优选组合物在室温至少是半固体，从而在穿戴用品之前使组合物的迁移最小。此外，组合物优选地含有高于潜在的“苛刻”储存条件的最终熔点

(100%液体时)，而该“苛刻”储存条件可高于 45°C (如亚里桑那的仓库，佛罗里达的卡车等) 的。具有这些熔融特征的示例性的组合物在美国专利 5,643,588、美国专利 5,607,760、美国专利 5,609,587 和美国专利 5,635,191 里详细地进行了介绍。在此引入每篇公开内容作为参考。特别地，优选的组合物含有下列熔化特性：

特点	优选范围	最优选的范围
在室温 (20°C) 时的液体%	2-50	3-25
在体温 (37°C) 时的液体%	25-95	30-90
终熔点 (°C)	38	45

通过在环境温度时为固体或半固体，所以，优选的含有酶抑制剂的组合物在使用时没有流到或转移到用品不希望部分的倾向。这意味着需要很少的皮肤护理组合物就可以进行合适的治疗、保护和/或调理益处。

为了在穿戴用品之前增加优选组合物的固定性，所配制的组合物的粘度应当尽可能地高，防止在用品内流到希望其到达的部位。不幸地，在某些情况下，粘度高可能阻碍组合物向穿戴者的皮肤转移。因此，应当达到一个平衡，粘度高到足以使组合物固定在用品的表面，但又没高到妨碍它向穿戴者皮肤转移。组合物合适的粘度的典型范围约从 5 到 500 厘泊，优选地从 5 到 300 厘泊，更优选地从 5 到 100 厘泊，该粘度是在 60 °C 用合适的粘度计进行测定的 (合适的粘度计可以从 Lab Line Instruments, Inc. of Melrose Park, IL 得到，型号为 4537)。粘度计用 2 号锭子以 60 转/分的速度工作。

对设计用来提供除了来自酶抑制剂的益处之外提供治疗和/或皮肤保护益处的皮肤护理组合物，在这些组合物中有用的活性成分是一种或多种皮肤保护剂或润肤剂。在这里使用的术语“润肤剂”是一种防湿或防刺激的物质，它使皮肤柔软、平滑、易弯曲、涂覆、润滑、增湿、保护和/或清洁皮肤。(应当认识到许多上文美国食药局规定中所列的物质是本文中所用的润肤剂。) 在优选的实施方案中，这些润肤剂在环境温度即 20°C 可具有塑性或液体稠度。

本发明中使用的润肤剂代表包括但不限于，润肤剂石油基；蔗糖酯脂肪酸；聚乙二醇和其衍生物；致湿物、脂肪酸酯型、烷基乙氧基化物型；脂

肪酸酯乙氧基化物；脂肪醇型；聚硅氧烷型；丙三醇和其衍生物；甘油及其衍生物；包括甘油酯、乙酸甘油酯和 C_{12} - C_{28} 脂肪酸的乙氧基化甘油酯；三甘醇及其衍生物；鲸蜡或其他蜡；脂肪酸；脂肪醇醚，尤其是脂肪链有 12-28 个碳原子的那些，如硬脂酸；丙氧基化脂肪醇；其它多羟基醇的脂肪酯；羊毛脂及其衍生物；高岭土及其衍生物；任何上面记录的皮肤护理试剂；或这些润肤剂的混合物。合适的石油基润肤剂包括链长为 16-32 个碳原子的烃或烃的混合物。含有这些链长度的石油基烃包括矿物油（也称作液体凡士林）和凡士林（也称作矿物蜡、“石油冻”和“矿物冻”）。矿物油指低粘性的含有 16-20 个碳原子的烃混合物。凡士林通常指高粘性的有 10-32 个碳原子的烃混合物。凡士林和矿物油是本发明组合物特别优选的润肤剂。

适宜的脂肪酸酯型润肤剂包括来源于 C_{12} - C_{28} 脂肪酸的那些物质，优选来自于 C_{16} - C_{22} 饱和脂肪酸和短链（ C_1 - C_8 ，优选 C_1 - C_3 ）单羟基醇。这些酯的例举性例子包括棕榈酸甲酯、硬脂酸甲酯、月桂酸异丙酯、肉豆蔻酸异丙酯、棕榈酸异丙酯、棕榈酸乙基己酯及其混合物。适宜的脂肪酸酯润肤剂也可以是来源于长链脂肪醇（ C_{12} - C_{28} ，优选 C_{12} - C_{16} ）和短链脂肪酸例如乳酸的酯，如乳酸月桂酯和乳酸鲸蜡酯。

适宜的烷基聚氧乙烯醚型润肤剂包括 C_{12} - C_{22} 脂肪醇乙氧基化物，其平均乙氧基化度约为 2-30。优选地，脂肪醇乙氧基化物润肤剂选自月桂基、鲸蜡基和硬脂基聚氧乙烯醚，以及它们的混合物，它们的平均乙氧基化度约为 2-23。这样的例举性烷基聚氧乙烯醚的例子包括 laureth-3（平均乙氧化度为 3 的月桂基聚氧乙烯醚）、laureth-23（平均乙氧化度为 23 的月桂基聚氧乙烯醚）、ceteth-10（乙氧化度为 10 的十六烷基聚氧乙烯醚）和 steareth-10（乙氧化度为 10 的硬脂基聚氧乙烯醚）。在使用时，这些烷基聚氧乙烯醚润肤剂通常和石油基润肤剂如凡士林一同使用，其中烷基聚氧乙烯醚润肤剂和石油基润肤剂的重量比约为从 1:1 到 1:5，优选约从 1:2 到 1:4。

适宜的脂肪醇型润肤剂包括 C_{12} - C_{22} 脂肪醇，优选 C_{16} - C_{18} 脂肪醇。代表性的例子包括十六烷基醇和十八烷基醇及其混合物。在使用时，这些脂肪醇润肤剂通常与石油基润肤剂如凡士林一同使用，其中脂肪醇润肤剂与石油基润肤剂的重量比约为从 1:1 到 1:5，优选约从 1:1 到 1:2。

这里使用的其它适宜类型的润肤剂包括聚硅氧烷化合物。通常，本发明使用的适宜聚硅氧烷材料包括含有下列单体硅氧烷单元的那些：

肤剂也可以是来源于长链脂肪醇 (C_{12} - C_{28} , 优选 C_{12} - C_{16}) 和短链脂肪酸例如乳酸的酯, 如乳酸月桂酯和乳酸鲸蜡酯。

适宜的烷基聚氧乙烯醚型润肤剂包括 C_{12} - C_{22} 脂肪醇乙氧基化物, 其平均乙氧基化度约为 2-30。优选地, 脂肪醇乙氧基化物润肤剂选自月桂基、
5 鲸蜡基和硬脂基聚氧乙烯醚, 以及它们的混合物, 它们的平均乙氧基化度约为 2-23。这样的例举性烷基聚氧乙烯醚的例子包括 laureth-3(平均乙氧化度为 3 的月桂基聚氧乙烯醚)、laureth-23(平均乙氧化度为 23 的月桂基聚氧乙烯醚)、ceteth-10 (乙氧化度为 10 的十六烷基聚氧乙烯醚) 和 steareth-10 (乙氧化度为 10 的硬脂基聚氧乙烯醚)。在使用时, 这些烷基聚氧乙烯醚
10 润肤剂通常和石油基润肤剂如凡士林一同使用, 其中烷基聚氧乙烯醚润肤剂和石油基润肤剂的重量比约为从 1:1 到 1:5, 优选约从 1:2 到 1:4。

适宜的脂肪醇型润肤剂包括 C_{12} - C_{22} 脂肪醇, 优选 C_{16} - C_{18} 脂肪醇。代表性的例子包括十六烷基醇和十八烷基醇及其混合物。在使用时, 这些脂肪醇润肤剂通常与石油基润肤剂如凡士林一同使用, 其中脂肪醇润肤剂与
15 石油基润肤剂的重量比约为从 1:1 到 1:5, 优选约从 1:1 到 1:2。

这里使用的其它适宜类型的润肤剂包括聚硅氧烷化合物。通常, 本发明使用的适宜聚硅氧烷材料包括含有下列单体硅氧烷单元的那些:



其中, R^1 和 R^2 对每一个独立的单体单元而言, 可以独立地是氢或任何烷基、芳香基、链烯基、烷芳基、芳烷基、环烷基、卤代烃或其它基团。任何这样的基团可以是取代的或非取代的。任何特定单体单元的 R^1 和 R^2 基团可以不同于相邻的单体单元中的对应功能团。此外, 聚硅氧烷可以是
25 直链、支链或环状结构。基团 R^1 和 R^2 含可以独立地是其它含硅的功能团, 如(但不限于)硅氧烷、聚硅氧烷、硅烷和聚硅烷。基团 R^1 和 R^2 可以含有各种有机官能团的任一种, 例如醇、羧酸、苯基和胺官能团。

例举性的烷基基团是甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、辛基、癸基、十八烷基等。例举性的链烯基基团是乙烯基、烯丙基等。例举性的
30 芳香基团是苯基、二苯基、萘基等。例举性的烷芳基基团是甲苯基(toyl)、二甲苯基、乙基苯基等。例举性的芳烷基基团是苯甲基、 α -苯乙基、 β -苯

乙基、 α -苯丁基等。例举性的环烷基基团是环丁基、环戊基、环己基等。例举性的卤代烃是氟甲基、溴乙基、四氟乙基、氟乙基、三氟乙基、三氟甲基 (trifluoromethyl)、六氟二甲基等。

5 有用的聚硅氧烷的粘度可以在聚硅氧烷的粘度通常可以变化的很宽的范围内变化，只要聚硅氧烷在应用于吸湿用品中时是可以流动的或者处理成可以流动的即可。这包括，但不限于，粘度低至 5 厘泊（在 37°C 用玻璃粘度计测定）到约 20,000,000 厘泊。优选聚硅氧烷在 37°C 的粘度范围是约从 5 到 5,000 厘泊，更优选约从 5 到 2,000 厘泊，最优选约从 100 到 1000 厘泊。本身难于流动的高粘度聚硅氧烷可以通过下列的方法有效地沉积在
10 吸湿用品上，例如将聚硅氧烷在表面活性剂中乳化或提供溶剂帮助溶解的聚硅氧烷溶液，溶剂如己烷，上述所列的仅是举例的目的。将聚硅氧烷润肤剂应用到吸湿用品上的具体方法在下文将进行更详细的讨论。

本发明中使用的优选的聚硅氧烷化合物公开在 1991 年 10 月 22 日授予 Ampulski 等的美国专利 5,509,282，该专利在这里引入作为参考。本发明
15 组合物中用作润肤剂的特别优选的聚硅氧烷化合物包括苯基官能化的聚甲基硅氧烷化合物（如 Dow Corning 556 化妆品级液体：聚苯基甲基硅氧烷）和十六烷基或十八烷基官能化的聚二甲基硅氧烷分别如 Dow 2502 和 Dow 2503 聚硅氧烷液体。除了用苯基官能团或烷基取代外，也可以用氨基、羧基、羟基、醚、聚醚、醛、酮、酰胺、酯和巯基进行有效的取代。在这些
20 有效的取代基中，与其它基团相比，包括苯基、氨基、烷基、羧基和羟基的基团族更优选；苯基官能团是最优选的。

适宜的脂肪酯型润肤剂也包括在 1997 年 3 月 11 日授权给 Roe 的美国专利 5,609,587 里叙述的多元醇聚酯，在此引入公开内容作为参考。例举性的多元醇包括但不限于多羟基化合物如季戊四醇；糖如棉子糖、麦芽右旋
25 糖、半乳糖、蔗糖、葡萄糖、木糖、果糖、麦芽糖、乳糖、甘露糖和赤藓糖；和糖醇如赤藓糖醇、木糖醇、麦芽糖醇、甘露糖醇和山梨醇。这种多元醇被脂肪酸和/或其它至少含有 2 个碳原子和最多 30 个碳原子的有机基团酯化。但多元醇的所有羟基基团都被酯化是不必要的，本发明的优选多元醇聚酯润肤剂含有基本上都被酯化的羟基（如至少约 85%）。特别优选的是
30 蔗糖多元醇聚酯如蔗糖聚棉酯、蔗糖聚大豆酯和蔗糖聚二十二酸酯。这些多元醇聚酯的混合物也是本发明的适宜润肤剂。

适宜的保湿剂包括甘油、丙二醇、山梨醇、三羟基硬脂酸甘油酯等。

在润肤剂存在时，包含在组合物里润肤剂的数量依赖于许多因素，包括具体使用的润肤剂，皮肤希望达到的功效、组合物中的其它成分等因素。组合物包含占总重量约 0-100% 的润肤剂。优选地，组合物包含占总重量约 5 10-95%，更优选约 20-80% 和最优选约 40-75% 的润肤剂。

另外任选的是，本发明使用的含有蛋白酶抑制剂的皮肤组合物的优选成分是能固定组合物（包括蛋白酶抑制剂、优选的润肤剂和/或其它的皮肤调理/保护成分）在已处理用品里或上的理想位置的试剂。因为组合物里某些优选的润肤剂在 20°C 时具有塑性或液体粘度，所以当受到温和的剪切时 10 它们倾向于流动或迁移。当在吸湿用品的穿戴者接触表面或其它部位使用时，润肤剂，特别是在融化的状态下，将不保持在原始的处理部位里或上。相反，润肤剂将倾向于移动或流到用品的不希望其存在的区域。

具体地，如果润肤剂移动进入用品的内部，此时由于本发明所使用方法的组合物中的许多润肤剂和其它皮肤调理剂的疏水特性，润肤剂就会对 15 用品芯的吸收性产生不良效果。这也意味着应当使用更多的润肤剂来达到理想的治疗和/或保护效果。增加润肤剂的量，不仅增加了成本，而且在加工和/或运输已处理的用品过程中加重了对用品芯的不良效果并带来了组合物的不理想转移。

抵消润肤剂移动或流动倾向的固定剂，将润肤剂固定在使用组合物的 20 用品原始表面上或其它区域内。这在部分上是由于固定剂提高了组合物的熔点和/或粘度，高于润肤剂。由于固定剂优选能与润肤剂（或在适当的乳化剂帮助下溶解于润肤剂上润肤剂中）混合，因此它将润肤剂固定在用品穿戴者接触的表面上或固定在使用的区域内。

抵消润肤剂移动或流动倾向的固定剂，将润肤剂固定在使用组合物的 25 用品原始表面上或其它区域内。这在部分上是由于固定剂提高了组合物的熔点和/或粘度，高于润肤剂。由于固定剂优选能与润肤剂（或在适当的乳化剂的帮助下溶解或分散在润肤剂中）混合，因此它将润肤剂固定在用品穿戴者接触的表面上或固定在使用的区域内。

另外有利的是将固定剂“锁定”在施用固定剂的用品的接触穿戴者的 30 表面和区域。这可以通过使用在施用到用品上以后快速固化的固定剂而达到。另外，通过如吹风机、风扇、冷的滚筒等对处理用品的外部冷却，能

加速固定剂结晶。

除了与润肤剂混溶（或溶解在润肤剂中）外，固定剂优选具有使组合物在周围环境温度下为固体或半固体的溶解特征。在这方面，优选的固定剂的熔点至少为约 35°C。这就使固定剂本身没有迁移或流动的倾向。典型地，固定剂有一个约从 50°C 到 150°C 熔点范围。

在使用时，用于本发明的固定剂能从许多试剂中选出，只要皮肤护理组合物中的蛋白酶抑制特性能提供这里所述的皮肤益处就可以。优选的固定剂包括选自下列的那些：C₁₄-C₂₂ 脂肪醇、C₁₂-C₂₂ 脂肪酸和平均乙氧化度为约 2 到 30 的 C₁₂-C₂₂ 烷基聚氧乙烯醚及其混合物。优选的固定剂包括 C₁₆-C₁₈ 脂肪醇，最优选选自下列的结晶高熔点物质：十六烷基醇、十八烷基醇、二十二基醇及其混合物。（这些物质的线形结构能加速其在已处理吸湿用品的表面的固化。）特别优选的是十六烷基醇和十八烷基醇的混合物。其它优选的固定剂包括 C₁₆-C₁₈ 脂肪酸，最优选的是选自棕榈酸、硬脂酸及其混合物的那些。特别优选的是棕榈酸和硬脂酸的混合物。其它优选的固定剂还包括平均乙氧化度约为 5 到 20 的 C₁₆-C₁₈ 烷基聚氧乙烯醚。优选地，脂肪醇、脂肪酸和脂肪醇聚氧乙烯醚是线形的。重要地是，这些优选的固定剂如 C₁₆-C₁₈ 脂肪醇增加了组合物结晶的速度，导致组合物迅速地在底物的表面上结晶。

可以在这里使用的其它类型固定剂包括多羟基脂肪酸酯、多羟基脂肪酸酰胺及其混合物。优选的酯和酰胺将在多羟基部分含有 3 个或更多的自由羟基，并且它们为非离子性。由于使用这些用品的那些等人皮肤可能具有敏感性，所以这些酯和酰胺也应当对皮肤相对温和，并且没有刺激。

在本发明中使用的合适的多羟基脂肪酸酯具有下式：



其中 R 指 C₅-C₃₁ 烃基，优选直链 C₇-C₁₉ 烷基或链烯基，更优选直链 C₉-C₁₇ 烷基或链烯基，最优选直链 C₁₁-C₁₇ 烷基或链烯基，或它们的混合物；Y 指至少有 2 个自由羟基直接结合在烃基链上的多羟基烃部分；n 至少为 1。适宜的 Y 基团可来源于多元醇如甘油、季戊四醇；糖如棉子糖、麦芽右旋糖、

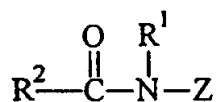
半乳糖、蔗糖、葡萄糖、木糖、果糖、麦芽糖、乳糖、甘露糖和赤藓糖；糖醇如赤藓糖醇、木糖醇、麦芽糖醇、甘露糖醇和山梨醇；糖醇的酐如失水山梨糖醇。

在本发明中使用的合适的一类多羟基脂肪酸酯包括某些脱水山梨糖醇酯，优选是 C_{16} - C_{22} 饱和脂肪酸的脱水山梨糖醇酯。因为这些脱水山梨糖醇酯的常用制备方式的原因，它们通常包含单-、双-、三-等酯的混合物。适宜的脱水山梨糖醇酯的代表性例子包括脱水山梨糖醇棕榈酸酯（例如 SPAN40）、脱水山梨糖醇硬脂酸酯（例如 SPAN60）、脱水山梨糖醇二十二酸酯，这些脱水山梨糖醇酯包括这些酯的单-、双-、三-等酯的混合物，例如脱水山梨糖醇单-、双-、三-棕榈酸酯、脱水山梨糖醇单-、双-、三-硬脂酸酯、脱水山梨糖醇单-、双-、三-二十二酸酯，以及牛油脂肪酸脱水山梨糖醇的单-、双-、三-酯的混合物。也可以使用脱水山梨糖醇的混合物，如棕榈酸脱水山梨糖醇酯和硬脂酸脱水山梨糖醇酯的混合物。特别优选的脱水山梨糖醇酯是脱水山梨糖醇硬脂酸酯，通常为单-、二-和三-酯（加上某些四酯）的混合物如 SPAN60，以及 Lonza 公司在商品名 GLYCOMUL-S 下出售的脱水山梨糖醇硬脂酸酯。尽管这些脱水山梨糖醇酯通常包含单-、二-和三-酯，加上某些四酯的混合物，但是在这些混合物中通常以单-和二-酯为主。

在本发明中使用的另一类合适的多羟基脂肪酸酯包括某些甘油单酯，优选地是 C_{16} - C_{22} 饱和脂肪酸的甘油单酯如甘油单硬脂酸酯、甘油单棕榈酸酯和甘油单二十二烷酸酯。再者，象脱水山梨糖醇酯一样，甘油单酯混合物通常含有某些二-和三-酯。然而，这种混合物应当主要含有在本发明中使用的甘油单酯类。

在本发明中使用的另一类合适的多羟基脂肪酸酯包括某些蔗糖脂肪酸酯，优选是蔗糖的 C_{12} - C_{22} 饱和脂肪酸酯。特别优选的是蔗糖单酯和二酯，包括蔗糖单和二硬脂酸酯和蔗糖单和二月桂酸酯。

在本发明中使用的合适的多羟基脂肪酰胺具有下式：



其中 R^1 指 C_1 - C_4 烷基，2-羟乙基，2-羟丙基，甲氧乙基，甲氧丙基或它们

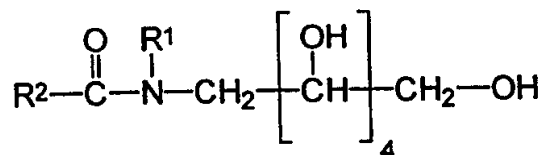
的混合物，优选 C₇-C₄ 烷基、甲氧乙基或甲氧丙基，更优选 C₁ 或 C₂ 烷基或甲氧丙基，最优选 C₁ 烷基（甲基）或甲氧丙基；R² 指 C₅-C₃₁ 烃基，优选直链 C₇-C₁₉ 烷基或链烯基，更优选直链 C₉-C₁₇ 烷基或链烯基，最优选直链 C₁₁-C₁₇ 烷基或链烯基，或它们的混合物；Z 指在烃基链上直接连有至少三个羟基的线形烃基链的多羟基烃基部分。参见在 1992 年 12 月 29 日授权的美国专利 5,174,927(Honsa)（在此引入作为参考），它公开了这些多羟基脂肪酰胺以及它们的制备方法。

Z 部分优选来源于还原胺化反应中的还原糖；最优选的是脱水糖基(glycityl)。适宜的还原糖包括葡萄糖、果糖、麦芽糖、乳糖、半乳糖、甘露糖和木糖。可以使用高葡萄糖玉米糖浆、高果糖玉米糖浆和高麦芽糖玉米糖浆，以及上面列举的单糖。这些玉米糖浆能够得到对 Z 而言的糖成分的混合物。

Z 部分优选地选自 -CH₂-(CHOH)_n-CH₂OH、-CH(CH₂OH)-[(CHOH)_{n-1}]-CH₂OH、-CH₂OH-CH₂-(CHOH)₂-(CHOR³)(CHOH)-CH₂OH，其中 n 是从 3 到 5 的数，R³ 是 H 或环的或脂肪族的单糖。最优选的是其中 n 是 4 的脱水糖基，特别地是 -CH₂-(CHOH)₄-CH₂OH。

在上述的通式中，R¹ 可以是例如 N-甲基、N-乙基、N-丙基、N-异丙基、N-丁基、N-2-羟乙基、N-甲氧丙基、N-2-羟丙基。R² 可经选择提供例如椰油酰胺、硬脂酰胺、油酰胺、月桂酰胺、肉豆蔻酰胺、癸酰胺、棕榈酰胺、牛脂酰胺等。Z 部分可以是 1-去氧葡萄糖基(deoxyglucityl)、2-去氧果糖基(deoxyfructityl)、1-去氧麦芽糖基(deoxymaltityl)、1-去氧乳糖基(deoxylactityl)、1-去氧半乳糖基(deoxygalactityl)、1-去氧甘露糖基(deoxymannityl)、1-去氧麦芽三糖基(deoxymaltotriosityl)等。

最优选的多羟基脂肪酰胺具有下面的通式：



其中，R¹ 是甲基或甲氧丙基；R² 是 C₁₁-C₁₇ 直链烷基或链烯基基团。这些包括 N-月桂基-N-甲基葡萄糖酰胺、N-月桂基-N-甲氧丙基葡萄糖酰胺、N-椰油基-N-甲基葡萄糖酰胺、N-椰油基-N-甲氧丙基葡萄糖酰胺、N-棕榈基-N-甲氧丙基葡萄糖酰胺、N-牛脂烷基-N-甲基葡萄糖酰胺或 N-牛脂烷基-N-甲氧丙基葡萄糖酰

胺。

正如上面所述的，某些固定剂可能需要乳化剂以帮助溶解在润肤剂中。这对特定的葡糖酰胺如亲水亲油平衡（HLB）值至少约为 7 的 N-烷基-N-甲氧丙基葡糖酰胺时，特别如此。适宜的乳化剂典型地包括 HLB 值低于约 7 的那些物质。在这方面，上述的脱水山梨糖醇酯如脱水山梨糖醇硬脂酸酯，HLB 值约为 4.9 或更低，证明有助于将这些葡糖酰胺溶解在凡士林中。其它适宜的乳化剂包括 steareth-2(硬脂醇的聚乙二醇醚，满足式 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{17}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{OH}$ ，其中 n 的平均值为 2)，脱水山梨糖醇三硬脂酸、异脱二水山梨糖醇月桂酸酯和甘油基单硬脂酸。乳化剂的含有量应足以将固定剂溶解在润肤剂里，以便得到一种基本均匀的混合物。例如，通常不会融化成单相混合物的 N-椰油烷基-N-甲基葡糖酰胺和凡士林的 1:1 的混合物，在加入 20% 作为乳化剂的 Steareth-2 和脱水山梨糖醇三硬脂酸的 1:1 的混合物后，可以融化成单相混合物。

可以单独或和上述固定剂一起用作固定剂的其它类型的成分，包括各种蜡如巴西棕榈、地蜡、蜂蜡、小烛树蜡、石蜡、纯地蜡、西班牙草蜡、小冠椰子油、rezowax、异链烷烃和其它已知的矿物蜡。这些高熔点物质能帮助固定组合物在用品的合适表面或部位。此外，微晶蜡也是有效的固定剂。微晶蜡能帮助将低分子量的烃锁定在皮肤护理组合物内。优选蜡是石蜡。特别优选的可供替代的固定剂的例子是石蜡，如来自 Strahl and Pitsch Inc. (P.O.Box 1098 West Babylon, NY 11704) 的 Paraffin S.P. 434。

包含在组合物中的任选固定剂的量依赖于许多因素，包括所涉及的活性物（如润肤剂），特定的固定剂，组合物中的其它成分（如果存在），是否需要乳化剂来将固定剂溶解在其它成分里等因素。在目前，组合物通常包含约 5% 到约 90% 的固定剂。优选地，组合物将包含约从 5% 到 50% 的固定剂，最优选地包含约从 10% 到 40% 的固定剂。

更理想的是，至少部分用品顶片用亲水性材料制成，促进液体（如尿）通过顶片快速转移。类似地，希望组合物是能充分湿化的，以确保液体能快速通过顶片转移。或者，可以使用疏水性皮肤护理组合物，只要运用它们，顶片的液体处理特性可维持足够的程度。（例如，如下面将要描述的，在顶片上不均匀地涂布组合物是达到该目的一种方法）。这降低了身体排物流出组合物处理的顶片而不是通过顶片并被吸收芯吸收的可能性。在需

要使用亲水性组合物时，取决于组合物中使用的特定成分，可能或不可能需要使用亲水性表面活性剂（或亲水性表面活性剂的混合物）来提高可湿性。例如，某些固定剂，如 N-椰油基-N-甲氧丙基葡糖酰胺具有至少约为 7 的 HLB 值，在没有亲水性表面活性剂的情况下是充分可湿的。其它固定剂如 HLB 值低于约 7 的 C₁₆-C₁₈ 脂肪醇在将组合物施用在用品的顶片时，需要加入亲水性表面活性剂来增加可湿性。类似地，如果需要使用亲水性组合物时，疏水性润肤剂如凡士林中可能需要加入亲水性表面活性剂。当然，当考虑的穿戴者接触表面不是用品顶片或当顶片的液体处理特性通过其它方式（例如非均匀涂布时）而能充分维持时，可湿化能力的问题不是一个因素。

合适的亲水性表面活性剂优选与皮肤护理组合物的其它成分混溶，从而形成掺混的混合物。由于那些使用这种组合物处理的一次性吸湿用品使人皮肤可能敏感，因此这些表面活性剂也应当对皮肤是相对温和的并没有刺激性。典型地，这些亲水性表面活性剂是非离子性的，不但对皮肤没有刺激，而且避免了对经处理用品中的其它任何结构的不良影响。例如，降低了薄页纸层合物的拉伸强度、黏结充分性等。

合适的非离子表面活性剂在组合物应用于用品上后可基本上不移动，并且其 HLB 值的范围约从 4 到 20，优选地约从 7 到 20。为了使它们不移动，这些表面活性剂的融化温度通常高于在保存、运输、买卖和使用一次性吸湿用品的过程中通常遇到的温度，例如至少约为 30°C。在这方面，这些非离子表面活性剂优选具有与上述的那些固定剂相似的熔点。

合适的用于施加到用品的至少在尿布的液体排泄区内的组合物中的非离子表面活性剂包括：烷基苷；烷基苷醚，如在引入本发明作为参考的 1977 年 3 月 8 日授予 Langdon 等人的美国专利 4,011,389 中披露的烷基苷醚；烷基聚乙氧基化的酯如 Pegosperse 1000MS(得自 Lonza, Inc., Fair Lawn, New Jersey)，平均乙氧基化度从约 2 至约 20、优选从约 2 至约 10 的 C₁₂-C₁₈ 脂肪酸的乙氧基化的脱水山梨醇一酯、二酯和/或三酯，如 TWEEN 60(平均乙氧基化度约 20 的硬脂酸脱水山梨醇酯)、TWEEN 61(平均乙氧基化度约 4 的硬脂酸脱水山梨醇酯)，以及脂族醇与约 1 至约 54 摩尔环氧乙烷的缩合产物。所述脂族醇的烷基链通常是直链的(线性的)构形并包含约 8 至约 22 个碳原子。特别优选的是包含约 11 至约 22 个碳原子的烷基的醇与每摩尔

醇约 2 至约 30 摩尔的环氧乙烷的缩合产物。这种乙氧基化醇的例子包括：肉豆蔻醇与每摩尔醇 7 摩尔环氧乙烷的缩合产物，椰子醇(烷基链长度在 10 - 14 个碳原子之间变化的脂肪醇的混合物)与约 6 摩尔环氧乙烷的缩合产物。许多合适的乙氧基化醇可从市场购到，它们包括 TERGITOL 15-S-9 (C₁₁-C₁₅ 线性醇与 9 摩尔环氧乙烷的缩合产物)，由联合碳化物公司出售；5 KYRO EOB(C₁₃-C₁₅ 线性醇与 9 摩尔环氧乙烷的缩合产物)，由 The Procter & Gamble Co. 出售；品名为 NEODOL 的表面活性剂(由壳牌化学公司出售)，特别是 NEODOL 25-12(C₁₂-C₁₅ 线性醇与 12 摩尔环氧乙烷的缩合产物)和 NEODOL 23-6.5T(C₁₂-C₁₃ 线性醇与已蒸馏(拔顶)除去某些杂质的 6.5 摩尔环
10 氧乙烷的缩合产物)；尤其是品名为 PLURAFAC 的表面活性剂(由 BASF 公司出售)，特别是 PLURAFAC A-38(C₁₈ 直链醇与 27 摩尔环氧乙烷的缩合产物)。(某些亲水表面活性剂，特别是乙氧基化醇如 NEODOL 25-12 也能起烷基聚氧乙烯醚润肤剂的作用)。优选的乙氧基化醇表面活性剂的其它例子包括：ICI 类的 Brij 表面活性剂及其混合物，其中 Brij 72(即十八烷基聚
15 氧乙烯醚-2)和 Brij 76(即十八烷基聚氧乙烯醚-10)是特别优选的。另外，乙氧基化至平均乙氧基化度约 10 至约 20 的鲸蜡醇和硬脂醇的混合物也可用作亲水表面活性剂。

用于组合物中的另一类合适的表面活性剂包括：由 American Cyanamid Company 出售的 Aerosol OT，即丁二酸二辛酯磺酸钠。

20 用于组合物中的还有一类合适的表面活性剂包括：硅氧烷共聚物如 General Electric SF 1188 (聚二甲基硅氧烷和聚氧化烯醚的共聚物)和 General Electric SF 1228(硅氧烷聚醚共聚物)。这些硅氧烷表面活性剂能与上述其它种类的亲水表面活性剂如乙氧基化醇结合使用。业已发现，这些硅氧烷表面活性剂在低至组合物重量的 0.1%，更优选约 0.25-1.0% 的浓度时是有效
25 的。

当需要亲水性组合物时，增加组合物的润湿性至理想程度的所需的亲水表面活性剂的量将部分取决于所使用的固定剂的 HLB 值和量、所使用的表面活性剂(如果使用)的 HLB 值等因素。当需要增加组合物的润湿性时，组合物可包含约 0.1 至约 50% 的亲水表面活性剂。当需要增加润湿性时，
30 组合物包含优选约 1 至约 25%、最优选约 10 至约 20% 的亲水表面活性剂。

组合物还包含通常存在于这类乳液、膏霜、软膏、乳液、粉末、悬浮

剂等中的其它组分。这些组分包括水、粘度调节剂、香料、消毒杀菌活性剂、抗病毒剂、维生素、药用活性剂、成膜剂、除臭剂、遮光剂、收敛剂、溶剂、防腐剂等。另外，可以加入稳定剂以增加组合物的储存期限，如纤维素衍生物、蛋白质和卵磷脂。所有这些物质用作所述配方的添加剂在本领域5 中是熟知的，它们可以合适的量用在本发明所用的组合物中。

若使用水基皮肤护理组合物，则需要防腐剂。合适的防腐剂包括但不限于：羟苯甲酸丙酯、羟苯甲酸甲酯、苄醇、苄基二甲基氯化铵、三价磷酸钙、丁基化羟基甲苯(BHT)或酸类如柠檬酸、酒石酸、马来酸、乳酸、苹果酸、苯甲酸、水杨酸等。合适的粘度增加剂包括所描述的有效的固定剂10 中的一些试剂。其它合适的粘度增加剂包括：烷基半乳甘露聚糖、二氧化硅、滑石、硅酸镁、山梨醇、胶体二氧化硅、硅酸铝镁、硬脂酸锌、羊毛蜡醇、脱水山梨糖醇(sorbiton)、倍半油酸酯(sesquioleate)、十六烷基羟乙基纤维素和其它改性的纤维素。合适的溶剂包括丙二醇、甘油、环聚二甲基硅氧烷、聚乙二醇、己二醇、二元醇或多羟基溶剂。合适的维生素包括 A、15 D₃、E、B₅ 和 E 乙酸酯。

IX. 用组合物处理用品

在制备本发明的吸湿用品时，施用含有蛋白酶抑制剂的皮肤护理组合物使得在穿用期间，至少有部分的组合物将从经处理的用品转移至穿用者的皮肤上。即，皮肤护理组合物或者直接施加到一个或多个接触穿用者的表面上，或者施用到其它位置或部件上，从而在使用期间皮肤护理组合物容易从一个或多个接触穿用者的表面转移，而无需使用者/护理者的干预。(例如，位于接触穿用者的表面之下的物质，胶囊化的组合物等。)当然，为了使组合物有效输送到对接触粪便最敏感的那些身体部位，优选是将组合物包含在穿用期间接触穿用者臀部、生殖区、擦烂区和肛门区的顶片和箍带25 部分上。另外，组合物可以施加到其它用品区域上以输送到穿用者的髌、腹部、背部、腰部、两侧、大腿等中的一个或多个上。合适的方法包括：喷洒、印刷(例如胶版印刷)、涂布(例如接触窄缝涂布、凹版涂布)、挤出或这些涂布技术的结合，例如将皮肤护理组合物喷洒至旋转表面如轧辊上，然后再将该组合物转移至用品的所需部位上。含有蛋白酶抑制剂的皮肤护30 理组合物也可以作为固体物质通过多种方法中的任何一种方法如挤出法施加。

当施加到用品的顶片上时，向用品施加组合物的方式应使至少在相应于用品的液体排泄区的区域内，顶片不被润肤液组合物饱和为准，如果组合物是疏水性的话。如果顶片在液体排放区域被液体排泄区内的组合物饱和，那么将出现组合物堵塞顶片开孔，降低顶片将流体传输到下层吸湿芯的能力。另外，为获得所述治疗和/或保护性润肤功效，也不希望使顶片饱和。类似地，为了输送足够的组合物达到所需的皮肤好处，不必或不希望使经处理的用品的其它部件饱和。特别合适的施加方法是将组合物主要施加至尿布顶片的外表面上。

当根据本发明的方法转移组合物时，将要施加到用品的接触穿用者表面上的包含蛋白酶抑制剂组合物的最小量是提供治疗、保护性和/或皮肤调理功效的有效量。施加的组合物的用量取决于多种因素，包括所处理的用品部件、未用组合物处理的接触穿用者表面的表面积的相对量、组合物的含量等。通常，对相对疏水性的且将施加到基本上整个顶片上的组合物来说，组合物施加到用品顶片上的用量优选是约 0.1 毫克/英寸²(0.016 毫克/厘米²)至约 15 毫克/英寸²(2.33 毫克/厘米²)、更优选约 1 毫克/英寸²(0.16 毫克/厘米²)至约 10 毫克/英寸²(1.55 毫克/厘米²)。应当认识到，可以将更高用量的皮肤护理组合物施加到其中流体处理性能不受影响的其它用品部件上(如箍带、腰带、侧板等。)还应当认识到，对相对亲水性的组合物来说，可以在顶片上使用较高的添加量，而不会使流体处理性能产生的不利影响到达一不可接受的程度。相反，当施加到顶片以外的其它部件(如箍带、腰带)上时，不需要较高用量的亲水性组合物，这样可以避免排泄物芯吸至可导致泄漏的用品的边缘。

由于组合物优选基本上固定在所处理的区域的表面上，所以需要相对少量的组合物以提供有效量的蛋白酶抑制剂。申请人相信，使用低用量以赋予所需的皮肤好处的能力是由于下列事实：当穿用用品时，根据本发明所描述的方法，组合物连续地、自动地转移。正如所指出的，使用相对低用量的皮肤护理组合物的能力使用品的顶片保持其在液体排泄区内的液体传输性能。

包含蛋白酶抑制剂的皮肤护理组合物可不均匀地施加至用品的接触穿用者的表面上。“不均匀”指的是组合物的用量、分布的位置和图案等在接触穿用者的表面上可以变化，而且可以在用品的具体区域上变化。例如，

为了保持顶片的液体处理性能，需要将组合物不均匀地施加到顶片上，特别是当如果组合物是疏水性组合物时。在这方面，用品(及其区域)的经处理的表面的某些部分可具有更多或更少量的组合物，包括其上没有任何组合物的表面部分。当组合物是相对疏水性时，在一个这类优选的实施方案中，

5 顶片表面将有未施加有组合物的区域，特别是在相应于用品裆区的顶片区域内。本发明所用的用品的裆区是下文所定义的矩形，其沿用品的裆点(crotch point)纵向和横向对称。“裆点”是将用品放在站立位置的穿用者上，然后以“8”字形将一可伸长的细丝绕腿部放置。相应于细丝交叉点的用品上的点被认为是用品的裆点。(应理解的是，裆点是通过以预期的方式将吸

10 湿用品放置在穿用者上并确定交叉的细丝在何处接触用品而确定的。)就失禁用品(如尿布或成人失禁用品)来说，裆区的长度通常相当于吸湿用品的总长度(即，在 y-方向)的约 40%。就卫生巾来说，裆区的长度相当于用品总长度的约 80%。裆区的宽度相当于在裆点所测定的最宽的吸湿芯部分的宽度。(这里所用的“吸湿芯”部件是那些与捕获、传输、分布和/或储存体液

15 相关的材料。因此，术语“吸湿芯”不包括吸湿用品的顶片或底片。)例如，对于长度为 20 英寸的失禁用品来说，在裆点的吸湿芯的宽度为 4 英寸，裆区是以裆点为中心的矩形，其长度为 8 英寸，宽度为 4 英寸。

令人惊奇的是，当含有其中含蛋白酶抑制剂的组合物的顶片或其它部件被不均匀地进行处理(如，未施加组合物的微观或宏观区域)，在用品的穿

20 用期间，组合物转移至穿用者，甚至在相应于顶片或其它部件内的未处理区域的皮肤部位内。据信，转移到皮肤上的组合物的用量和均匀性取决于多种因素，包括如皮肤护理组合物的施加图案、穿用者的皮肤对经处理的用品表面的接触、在穿用期间产生的穿用者的皮肤与被处理的区域之间的摩擦力、增强组合物转移的穿用者产生的热量、组合物的性质、构成组合

25 物的材料等。

当不均匀施加组合物时，可以使用任何图案，包括例如小滴(通过如喷涂得到)、离散的点(通过如凹版印刷得到)、沿用品的纵向或横向走向的条(通过接触窄缝涂布得到)、沿纵向或横向走向的螺线等、有图案的印刷等。在那些其中顶片包含不连续的、未处理的区域的实施方案中，相应于用品的

30 裆区的顶片区域的开孔面积的百分数可以在大范围内变化。本发明所用的顶片的“开孔面积百分数”是由(i)测量覆盖裆区的顶片的表面积，(ii)测量

该顶片部分中未处理的区域的总表面积，(iii)将(ii)中的测量值除以(i)中的测量值。本发明所用的“未处理的”意指小于约 0.01 毫克/英寸²(0.0016 毫克/厘米²)的顶片区域。在这方面，开孔面积百分数可以是约 1-99%、约 5-95%、约 10-90%、约 15-85%、约 20-80%、约 25-75%、约 30-70%、约 35-65%。达到所需的润肤效果和所需的流体处理性能的顶片的开孔面积百分数将主要由组合物的特性所决定(特别是，润肤液的组成和其相对的疏水性/亲水性特性)。本领域普通技术人员将会理解，所需的开孔面积百分数将容易通过常规的实验确定。

通常，就相对疏水性且将要施加以使得顶片的区域未被组合物涂布的组合物来说，组合物施加到用品顶片上的用量优选是 0.05 毫克/英寸²(0.0078 毫克/厘米²)至约 35 毫克/英寸²(5.43 毫克/厘米²)、更优选约 1 毫克/英寸²(0.16 毫克/厘米²)至约 25 毫克/英寸²(3.88 毫克/厘米²)、进一步优选约 4 毫克/英寸²(0.62 毫克/厘米²)至约 20 毫克/英寸²(3.1 毫克/厘米²)。应当认识到，对于相对亲水性的组合物来说，可以使用较高的添加量而不会不利地影响顶片的液体处理性能至一不可接受的程度。当然，对于在裆区具有相对高的开孔面积百分数的用品来说，可以得到较大的添加量，而不会不利影响顶片的液体处理性能。

在实施本发明方法的一个优选的实施方案中，所用的用品的顶片将包括沿用品的纵向走向的组合物的条。这些纵向条(或螺线)被其中很少或没有施加到顶片上的组合物的纵向条隔开。在这些实施方案中，每个组合物条的宽度通常约为 0.1 英寸至约 0.75 英寸、更通常约为 0.1 英寸至约 0.5 英寸，不含组合物的条的宽度通常约为 0.1 英寸至约 1 英寸、更通常约为 0.15 英寸至约 0.5 英寸。这些范围可应用到通常的婴儿尿布设计中。对于更大的产品如成人失禁产品来说，这些范围可以要高一些。

皮肤护理组合物也可以以不均匀的图案施加到其它用品部件上。在这些情况下，开口面积是由皮肤护理组合物的周边所限定的矩形来计算。

组合物可以在组装期间的任何时刻施加到用品上。例如，可以在一次性吸湿用品包装前，将组合物施加到一次性吸湿产品成品上。也可以在该给定部件与其它原料形成一次性吸湿成品成品前，在改装位置处或通过材料供应器将组合物施加到给定的部件(如顶片、箍带、侧边、腰部等)，并且，可以将组合物施加到用品的其它区域上，以致于在使用期间组合物将迁移

到一个或多个接触穿用者的表面上。

通常将熔融状态的组合物施用到用品上。由于在优选的实施方案中，组合物在明显高于环境温度的温度下熔融，通常以加热的组合物的形式将组合物施用到用品上。通常，在施用到用品上之前，将组合物加热到温度范围为约 35-150℃、优选约 40-100℃。蛋白酶抑制剂可以在加热之前或之后加入到组合物中，如果在加热之前加入，则选择要加热到的温度使蛋白酶抑制剂不变性。或者，可以将蛋白酶抑制剂在组合物已被冷却到不影响蛋白酶抑制剂但仍为可施用到用品上的液体时加到预热的组合物中。将熔融的组合物施用到用品上后，就允许冷却并固化。优选设计施加方法以有助于组合物的冷却/固定。

在将组合物施用到用品上时，优选采用接触窄缝涂布、喷涂、凹版涂布、挤出涂布等。一种所述方法包括在顶片与其它原料组装成成品之前，将组合物窄缝涂布到用品的顶片上。

X. 测试方法

A. 转移到穿戴者皮肤上的皮肤护理组合物和蛋白酶抑制剂

概述

这种方法用一种可除去的皮肤类似物，它在可控时间内放在穿戴者的皮肤上。在除去皮肤类似物后，使用适当的溶剂提取它，并通过已知的分析方法确定沉积在其上的皮肤护理组合物的数量或蛋白酶抑制剂的数量。这里所述的方法用于包括含酶抑制剂的皮肤护理组合物的婴儿尿布，其中的组合物中包含蛋白酶抑制剂。本领域普通技术人员将认识到可以对其它皮肤护理组合物、蛋白酶抑制剂、吸湿用品或穿用者的类型进行合适的变化。

测试对象

应该使用下面所述的接受和拒绝准则选择大致相等数量的男婴和女婴。应选择足够的婴儿来确保在每种状况和转移时至少有 15 个婴儿完成所有测试方面。

接受准则

- a) 健康婴儿
- b) 护理者愿意在试验过程中尿布部分不用洗液、乳膏、粉末或其它皮肤制剂。

- c) 一直穿戴一次性尿布的婴儿。
- d) 护理者愿意在研究之前给婴儿洗澡和直到试验完成后才洗下一次。
- e) 护理者愿意在研究之前限制婴儿游泳直到试验完成之后。

排除标准

- 5 a. 在最后 4 天生病的婴儿。
- b. 在试验之前 4 天内任何时间的腹泻（软大便）。
- c. 药物处理，它可以增加大便的频率（如口服抗生素、抗真菌物质、皮质类固醇）。
- d. 在试验部位内或周围的损伤皮肤（如由日晒、激活皮肤伤害等引起的）。
- 10 e. 来自粘附剂或皮肤护理成分的已知过敏或刺激。

材 料

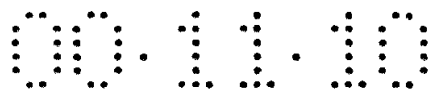
活体转移试验

皮肤模拟物	皮肤带片-TEGADERM 带片 1622W, 来自 3M Health Cares, St. Paul, MN
样品容器	带盖的玻璃缸, 来自 VWR Scientific, West Chester, PA, 产品目录号 15900-242
带片脱粘粉	婴儿用粉(仅含滑石粉及香味剂), 来自 Johnson & Johnson, New Brunswick, NJ.
外科手套	来自 Best Manufacturing Co., Menlo , GA, 产品代号 6005 PFM

15

提取并分析皮肤护理组合物

提取溶剂	二氯甲烷, Sigma-Aldrich of St. Louis, MO 出售, 为 27056-3
硬脂醇	Aldrich 25876-8
1-十六醇	Aldrich 25874-1
配料烧瓶	10 毫升
气相色谱仪	火焰离子化检测器, 合适的是 Hewlett Packard 5890 型



柱 毛细管柱: Chrompack CP Sil-5 CB, 2 米 ×
0.25 毫米(内径), 膜厚 0.12 微米的熔融硅石
毛细管(不得代用)

仪器数据系统 必须能可再现地测定所研究的峰面积

方 法

活体转移

- A 从受试者的护理者那里得到确认: 在前 24 小时内已经给受试者洗过浴, 并且从洗浴至今未在受试者的尿布区域使用润肤液、粉剂等物。
- B 戴上外科手套, 将受试者放在桌上取下其尿布。
- C 将受试者翻身成背朝上。
- D 从 TEGADERM 带片上揭下防粘层, 并在粘接表面上轻轻地刷上 J&J 婴儿用粉(操作时戴上外科手套以防沾污带片)。粉量要足以薄薄地盖满除边缘以外的所有带片面(此步骤是防止带片面过分粘着而侵害儿童的皮肤)。
- E 图 2a 及 2b 所示的带片 700 表示 TEGADERM 带片的安放位置。将带片 700 贴在儿童的右臀上。带片 700 应贴在儿童臀部的最高点并邻近臀沟但不在沟内的地方。可以使用第二张带片以测量两个时间阶段的转移或附加尿布的效果。如需贴第二张带片, 则按上述规程贴在左臀上。
- F 按下列规则更换尿布: 3 小时转移时间——一块尿布; 6 小时转移时间——两块尿布(在 3 小时时更换); 24 小时转移时间——由护理者自行决定。对于 24 小时转移时间, 还需遵从下列附加说明:
- 1) 试验期间仅使用水及毛巾清洗尿布区域。不得使用婴儿擦拭器具。避免用手或任何清洗工具接触带片周边区域。
 - 2) 试验期间不得使用护肤产品(润肤液、软膏、霜膏、肥皂等等)。
 - 3) 试验期间受试者不得洗澡。

- 4) 仅使用试验尿布。记录每个尿布的更换时间。
- 5) 记录任何一次排粪的时间并用水及毛巾清洗受试者。
- G 记录所有试验尿布中每个尿布的开始穿着时间。
- H 在预定的转移时间即将结束时召回受试者。
- I 取下试验尿布。如果儿童已经排粪，研究人员应取下带片 700 并将其抛弃(该受试者随即退出试验，由其所得到的资料不能包括在分析中)。如果受试者曾经排过尿，带片 700 可如下所述被接受用于分析。
- J 试验室人员应戴外科手套用镊子抓住带片 700 的边缘将其取下，并缓缓地将皮肤上剩余的带片 700 撕下。
- K 将带片 700 放到一个玻璃缸中并加上盖。确认该缸已加上合适的标签以备以后的样品辨认。
- L 在试验结束时，收集所有放在上玻璃缸中的样品用于如下所述的分析中。

1. 提取和分析试验样品里的皮肤护理组合物

此方法是设计用于如表 4 所示的优选的护肤组合物。普通的专业人员都知道为提取及分析其它皮肤护理组合物所需的适应行为。

- 5 本方法原理为：1)用合适的溶剂将组合物的主要成分从皮肤模拟物中提取出来；2)用气相色谱仪或其它合适的定量分析技术来测定提取液中的主要成分的量；3)根据提取液中主要成分的总量及带片的面积算出单位面积上护肤组合物数量。

内标物/提取溶剂

- 10 在一个小烧杯中准确地称量 100 ± 2 毫克的 1-十六醇用来制备内标物/提取溶剂。将 1-十六醇溶解在二氯甲烷中并转移到容积为 1 升的量瓶中。再用二氯甲烷漂洗烧杯 3 次以上，每次漂洗后的液体都要转移到量瓶中。将量瓶充满到规定容积并充分搅拌。该溶液将用来提供内标物以及从带片中提取护肤组合物。当不使用时，容器应当盖紧以防溶剂蒸发。

15 校准标准物

通过准确的(± 0.1 毫克)称量 10 ± 1 毫克的硬脂醇倒入 100 毫升的量瓶

中而制备已知浓度的校准标准物。记录下所用的硬脂醇的重量。将内标物/提取溶剂加到量瓶中并搅拌至溶解。充满量瓶到规定容积并充分搅拌。当不使用时，容器应当盖紧以防溶剂蒸发。该溶液将用于校准仪器测定硬脂醇对内标物 1-十六醇的相对响应。

5 气相色谱仪的准备及校准

设备的安装、操作及维护都应遵从制造者推荐的技术规程。

安装色谱柱，并在柱加热炉温度为 100℃，注射口及检测器都处于操作温度的情况下检测各处的气流量。气相色谱仪的操作条件如下：

载 气	氢气(也可用氦气)；流量 1.5 毫升/分钟
注 射 口	325℃；分流口气流 30 毫升/分钟；隔片清洗 2 毫升/分钟；带片玻璃棉塞子的直通的套管；Merlin 微型密封装置
注 射 量	2 微升分流
FID 检 测 器	350℃；按制造者建议设置气流量，典型的气流量为：空气 400 毫升/分钟，氢气 30 毫升/分钟，辅助(补偿)气体 30 毫升/分钟
柱 加 热 炉	以 15℃/分钟的速率从 100℃升至 325℃，保持 10 分钟

10

要保证所有的连接处密封可靠没有泄漏。启动检测器并使其稳定。将色谱柱调温到 325℃保持 30 分钟。如果需要可用二氯甲烷清洗注射器。注射器在每次注射以后也应用二氯甲烷漂洗数次。用注射二氯甲烷的方法进行数次空白试验以保证得到优良的基线以及色谱中不存在外来峰。如果出现外来峰或基线不良，则排除故障改正问题。

15

使用上面所准备的校准标准物对仪器进行标准。正常的操作程序可参考数据系统制造者的说明书。应按与下面的计算一节所述相似的方法来进行计算以得到所需的结果。

样品分析规程

1) 取掉样品缸的盖子, 并用分配烧瓶倒入 10 毫升内标物溶液/提取溶剂。重新盖上盖子后晃动容器以保证带片 700 不贴附在玻璃缸的壁上而是完全没入溶剂中。对所有样品都重复上述操作。

5 2) 让样品静置 16 小时(一般为一整夜)。

3) 晃动缸进行搅拌。用移液管将一个等分部分的试样提取物转移到贴有适当标签的自动进样器小瓶内。盖上小瓶的盖子。重新盖上缸盖并保存到分析工作完成。对所有样品都重复上述操作。

10 4) 以随机的次序将小瓶放入自动进样器并用气相色谱仪按上述条件开始进行分析。第一个小瓶应该是二氯甲烷空白试剂。在整个分析进程中每隔 20 个样品应夹入一个标准的“核查”标准物以核实现操作的正确性。

5) 在分析完成时, 要核查每一幅色谱以保证分析正确。如果觉得有问题, 排除故障进行改正。视需要而重新进行分析。

计 算

15 在硬脂醇峰对内标物 1-十六醇的相对响应的基础上计算出每个样品提取物中硬脂醇的总毫克数。将峰面积的比值乘以相对响应系数(仪器校准时测定)及提取物中内标物的毫克数便得出一个样品中硬脂醇的总微克数。

仪器校准

20 根据校准标准物色谱中硬脂醇及 1-十六醇的峰面积可确定硬脂醇与内标物的仪器相对响应系数。

$$\text{响应系数}(R_f) = \frac{\text{面积}_{\text{内标物}}}{\text{重量}_{\text{内标物}}} \times \frac{\text{重量}_{\text{硬脂醇}}}{\text{面积}_{\text{硬脂醇}}} \times 10$$

25

式中

面积_{内标物} —— 校准标准物中的内标物气相色谱峰面积;

面积_{硬脂醇} —— 校准标准物中的硬脂醇气相色谱面积;

重量_{内标物} —— 用来制作内标物/提取溶剂的内标物的毫克数;

30 重量_{硬脂醇} —— 用来制作校准标准物的硬脂醇的毫克数。

试验样品计算

根据样品色谱的峰面积以下面式子来计算每个样品中的硬脂醇的总微克数：

$$\text{硬脂醇总微克数} = \frac{\text{面积}_{\text{硬脂醇}}}{\text{面积}_{\text{内标物}}} \times \frac{\text{重量}_{\text{内标物}}}{100} \times R_f$$

式中

面积_{内标物} —— 内标物的气相色谱峰面积；

面积_{硬脂醇} —— 硬脂醇的气相色谱峰面积；

重量_{内标物} —— 用来制作内标物/提取溶剂的内标物的毫克数；

记录所转移的护肤组合物(毫克/厘米²)为：

$$\text{组合物转移值} = \frac{0.001 \times \text{硬脂醇的微克数}}{(\text{组合物中硬脂醇的浓度}) \times (\text{带片面积})}$$

对于上述方法，组合物中硬脂醇浓度为 41%，带片尺寸为 4.4cm × 4.4cm。所以有

$$\begin{aligned} \text{组合物转移值} &= (0.001 \times \text{硬脂醇的微克数}) / (0.41 \times 4.4\text{cm} \times 4.4\text{cm}) \\ &= 0.000126 \times \text{硬脂醇的微克数(毫克/厘米}^2\text{)}。 \end{aligned}$$

2. 试验样品中蛋白酶抑制剂的提取和分析

此方法是设计用于如表 1 所示的包含蛋白酶抑制剂的皮肤护理组合物的。普通的专业人员都知道为提取及分析其它护肤组合物的量，所需采取的适应行为。本方法原理为：1)用合适的溶剂将蛋白酶抑制剂从皮肤模拟物中提取出来；2)用气相色谱仪或其它合适的定量分析技术来测定提取液中的抑制剂的量；3)根据提取液中抑制剂的总量及带片的面积算出单位面积上蛋白酶抑制剂的数量。

制备标准物

为了制备 10ug/mL 的六脒标准溶液，称取 0.1 克 ± 0.02 克试剂级的六脒二羟乙磺酸盐(hexamidine diisethionate)，溶解在 HPLC 流动相（10%冰醋酸和 17.5%甲醇）中。按表 3 所示，等分 10ug/mL 的标准溶液，制备另外的六脒标准溶液，用 HPLC 流动相溶液在 100mL 容量瓶里稀释。

表 3

标准液的制备*

标准	六肽标准溶液 (mL)	终体积 (mL)	标称浓度 (ug/mL)
1	5.0	100	0.5
2	10.0	100	1.0
3	25.0	100	2.5
4	50.0	100	5.0

样品的制备

- 5 1. 将转移带样品放在 40ml 的玻璃管里。
2. 用分液瓶向管中加入 10ml 的二氯甲烷，盖紧管盖。
3. 将管子固定在腕动摇床上，摇动 30 分钟。
4. 从摇床上解下管子，去除管盖，向管中加入 10ml 的 HPLC 流动相溶液。重新盖好盖子，将管子固定在腕动摇床上。
- 10 5. 摇动样品 30 分钟，使六肽溶解于水相。
6. 在加工之前，静置管子/样品至少 30 分钟使其分层。
7. 在样品分开后，用一次性注射器从管中移去水相（上层），用 0.45 微米滤膜过滤水相，装到 HPLC 样品管里。

样品分析

- 15 1. 按表 4 的条件对标准液和样品进行色谱分析

表 4

色谱条件

流动相流速；	0.25 毫升/分钟
流动相；	10% 冰醋酸， 17.5% 甲醇
进样体积；	10 毫升
UV 检测器的波长；	254 纳米
UV 检测器的敏感度；	1.000AUFS
UV 检测器的滤器；	2.0 秒
运行时间；	10.0 分钟

计 算

1. 标准浓度 (mg/ml):

$$Si \text{ (mg/ml)} = W(\text{mg}) / 100 * (V_1/100) \quad (1)$$

5 W = 六脒原料标准溶液的的重量

V_1 = 用于制备标准液 (表 3) 的六脒原料标准液的体积

2. 校正曲线

A. 将每个标准溶液(Si)中六脒的毫克/毫升和对每个标准溶液的响应(峰面积或峰高度)Ri

10 B. 对公式 2 的数据进行最小二乘法, 得到校正曲线

$$Ri = mSi + b \quad (2)$$

3. 测定样品

A. 用测定的响应 R 和下述校正公式计算样品提取物中六脒的量(H_1):

$$H_1 = (R - b) / m \quad (3)$$

15 B. 根据公式 4 计算样品中六脒的量(mg)

$$H = H_1 \times 10 \quad (4)$$

C. 用六脒的量 (H) 除以带面积, 来确定每单位面积皮肤类似物上的六脒的浓度。

20 VII. 具体实施例

下面是对 (a) 用皮肤护理组合物处理尿布顶片和 (b) 本发明使用包括那些顶片的用品的方法的具体说明。可以使用类似的方法处理其它成分, 给本发明中提供经处理的用品。

实施例 1

25 制备和测定具有顶片的吸湿用品, 其中顶片包含皮肤护理组合物和蛋白酶抑制剂

A. 制备皮肤护理组合物

皮肤护理组合物 (组合物 A) 通过混合下列成分来制备: (i) 99 份融化 (即液体) 的基本组合物, 其中含有 58 份凡士林 (可从 Witco Corp.,
30 Greenwich, CT 得到, 为 White Protopet); 41 份十八烷基醇 (可从 Procter and Gamble Co., Cincinnati, OH 得到, 为 CO1897); 和 1 份芦荟提取物 (可

从 Madis Botanicals, Inc., S. Hackensack, NJ 得到, 为在 Kaydol 中的 Veragel Lipoid), 和 (ii) 1 份六脒二羟乙磺酸盐 (可从 Laboratories Serobilogiques, Pulnoy, France 得到, 为 Elestab HP100)。

B. 通过接触狭缝涂布制备经处理用品

- 5 将组合物 A 放进加热槽里在 170°F 的温度进行操作。随后, 将组合物用接触涂布器 (例如用有 5 个狭缝的 Meltex EP45 热融化粘合剂涂布器头并在 170°F 的温度进行操作) 以条纹的方式涂布到用品的顶片上, 条纹方向为沿用品的纵向方向。特别是, 涂布 5 个条纹, 每个条纹 0.25 英寸宽 (即在用品的侧向方向) 和 11.75 英寸长, 加入量为 7.7 毫克/英寸² (12 克/米², 1.19 毫克/厘米²)。条纹间的距离是 0.31 英寸。

C. 测定处理用品的蛋白酶抑制能力

这个实施例描述了一种测定尿布蛋白酶抑制活性的方法。它不打算限定本发明, 其它吸湿用品的其它部分也可以用作试样, 使用其它提取溶剂的其它方法和其它底物系统等也能用来测定。

- 15 在用组合物 A 处理的吸湿用品的核心部位随机打十块 3/4 英寸的孔, 象上面 B 部分叙述的那样, 并且对不含任何抑制剂的对比用品也同样操作。随后, 每个打孔部位按下述方法测定胰蛋白酶抑制活性: 从打孔处拿走顶片, 放入 1.5 ml 的离心管里。样品在 0.75 ml 的水中浸泡过夜。等分的上清液 (0.125ml) 被吸去, 加入到有 0.025ml 的 160nM 人胰蛋白酶的含 20mM CaCl₂ 的 TRIS-HCl, pH 8.2 的小杯中, 在 25°C 温育 10 分钟。Cbz-精氨酸-对硝基 N-酰基苯胺底物 (0.025ml 的 4mM 溶液) 加入到每个小杯中, 将测定或对照样品温育 5 分钟。随后, 监测每个样品 10 分钟内在 405nm 处吸光度的变化。表 5 中列举的试验结果表明含有抑制剂的吸湿用品降低了测定的胰蛋白酶的活性 (相对对照用品而言, 它与测试样品除了不含抑制剂以外都是相同的), 它们是本发明的用品。

表 5

	OD 变化/分钟 × 10 ³
对照用品	8.292 ± 0.6
实施例 2 的用品	3.804 ± 2

实施例 2

增强皮肤健康的方法

一个体重 165 磅的失禁成人，他一直在使用吸湿用品，并且在使用类似于实施例 1 中尿布的成人失禁产品至少 5 天时间时持续有温和的红斑。

- 5 根据使用者的常规方式更换目标用品。（典型的更换方式是白天每隔 4-5 小时更换一次，在睡觉前使用新的用品。）在这期间，使用者不干预，不手工应用任何类型的皮肤保护或抗湿度剂或治疗尿布疹的产品。在 5 天时间结束时，观察目标的红斑已经消退或治愈。

实施例 3

增强皮肤健康的方法

10

一个体重 32 磅的表现有温和的尿布疹和红斑的婴儿，仅在晚上睡觉时使用实施例 1 的尿布，裹尿布至少约 5 天的时间。（也就是，白天使用未处理的尿布。）根据护理者的常规方式更换婴儿的尿布。在这期间，护理者不干预，即不涂布任何类型的皮肤保护或抗湿度剂或治疗尿布疹的产品。在 5 天时间结束时，观察目标的尿布疹和红斑已经消退或治愈。

15

实施例 4

维持皮肤健康的方法

诊断有中耳炎并一系列系统抗生素治疗一个体重 25 磅没有出现尿布疹和红斑的婴儿。在使用传统尿布（未处理）经验的基础上，护理者意识到

20 婴儿会因其大便稀而产生红斑和/或尿布疹。结果，在服用抗生素的整个期间内，连续使用如实施例 1 所述的尿布。在这期间，护理者不干预，即不涂布任何类型的皮肤保护或抗湿度剂或治疗尿布疹的产品。在服用抗生素的整个期间，目标未表现红斑或尿布疹。

20

所有专利、专利申请（和任何随即授权以及任何相关发表的外国专利申请），和在本说明中提到的文章，均在此引入作为参考。然而，这并不是承认在此引入作为参考的文献指导或公开了本发明。

25

虽然本发明已经说明和叙述了具体的实施方案，但是对本领域普通技术人员而言，在不背离本发明的精神和范围的情况下，可以对本发明进行许多其它的改变和修饰。因此，应当认为在权利要求书里覆盖的所有这些

30 本领域普通技术人员可根据本发明所作的改变和修饰。

30

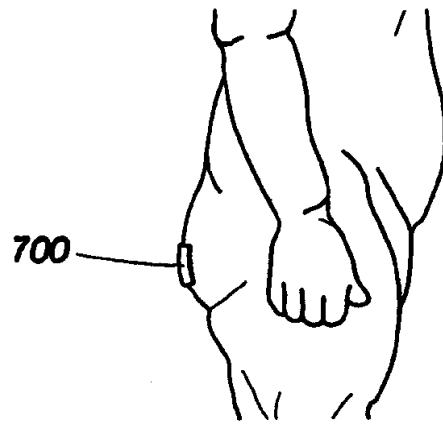


图 2A

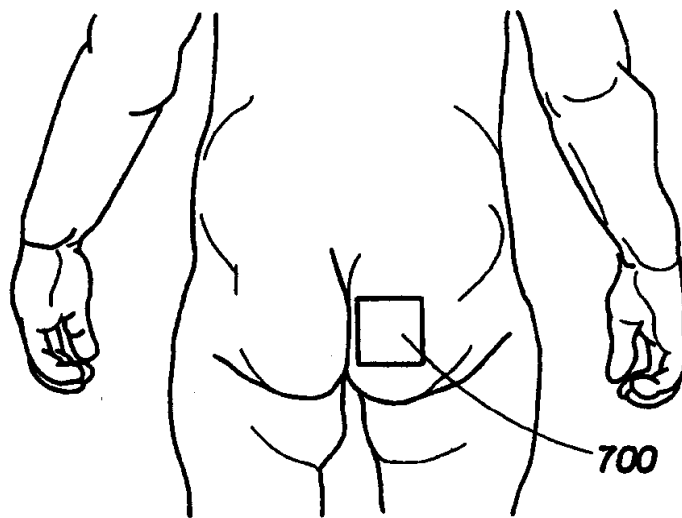


图 2B