(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 101083973 B
(45)授权公告日 2011.06.29

(21)申请号 200580042041.6
(22)申请日 2005.12.06
(30)优先权数据
60/633,752 2004.12.07 US
(85)PCT申请进入国家阶段日
2007.06.07
(86)PCT申请的申请数据
PCT/US2005/044274 2005.12.06
(87)PCT申请的公布数据
WO2006/063056 EN 2006.06.15
(73)专利权人 捷通国际有限公司
地址 美国密执安州
(72)发明人 J·C·莱弗里特 J·R·迈恩 S·R·米斯勒 J·V·希梅卡 R·C·罗思
(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
代理人 王颖煜 李连涛
(51)Int.Cl.
A61K 8/34(2006.01)
A61Q 17/00(2006.01)
A61K 8/35(2006.01)
A61L 9/04(2006.01)
A61K 8/97(2006.01)
(56)对比文件
JP 6157352 A,1994.06.03, 全文.
US 4842853 A,1989.06.27, 全文.
US 5961997 A,1999.10.05, 全文.
JP 61064315 A,1986.04.02, 全文.
JP 63270547 A,1988.11.08, 全文.
CN 1345224 A,2002.04.17, 全文.
JP 53142545 A,1978.12.12, 全文.
US 4511552 A,1985.04.16, 全文.
US 6248343 B1,2001.06.19, 全文.
US 2003147928 A1,2003.08.07, 全文.
审查员 郭亦欣

权利要求书 1 页 说明书 22 页 附图 11 页

(54)发明名称

使用具有抗氧化性质的芳香物清除氧化的氮和氧物质的方法

(57)摘要

本文描述了清除空气中活性分子,包括自由基,活性氧和活性氮物质的方法和组合物。特别地,本文描述了在活性化合物接触皮肤和其它组织表面之前,清除空气中活性分子的方法和组合物。通过皮肤局部应用清除剂产生清除作用,例如挥发性抗氧化剂,或通过释放清除剂例如挥发性抗氧化剂进入皮肤周围附近或邻近的空气中产生清除作用。另外,本发明涉及包含清除剂和载体或赋形剂的组合的组合物,其中清除剂包括具有抗氧化性质的芳香物或芳香性成分,并且清除剂清除应用组合物的皮肤位点周围的空气中的活性分子。本发明的组合物也用于家居用品例如蜡烛,除臭剂和宠物杂物来清除室内的活性氧和氮物质。

CN 101083973 B

1. 包含 0.01-20％重量的挥发性清除剂的组合物在制备用于在活性分子接触组织表面之前中和活性分子以防止或减少组织损伤的制品中的用途，其中所述清除剂在 5-40℃范围内挥发并且包括以下至少一种特征：(i) 芳香环；(ii) 与芳香环直接相连的游离羟基；(iv) 选自与芳香环相连的烷基，醚，羟基，胺以及它们的组合的供电子基团；(v) 至少一种不饱和烃；和 (vi) 包含至少一种选自以下的官能团的烃类：羰基，胺，二胺，环乙酰基和烯醇醚，其中该组合物清除选自自由基，活性氧种类和活性氮种类的活性分子。

2. 权利要求 1 的用途，其中该组合物进一步包含不挥发性的清除剂。

3. 权利要求 1 的用途，其中挥发性清除剂选自香草醛，香草醇，乙基香草醛，覆盆子酮，丁子香酚，阿魏酸，橙皮萜，铃兰醛，柠檬草油，以及它们的组合。

4. 权利要求 1 的用途，其中挥发性清除剂是柠檬草油，并且活性分子是臭氧。

5. 权利要求 1 的用途，其中挥发性清除剂是乙基香草醛，并且活性分子是氧化氮。

6. 权利要求 1 或 2 的用途，该组合物进一步包含化妆品上适当的赋形剂。

7. 权利要求 1 或 2 的用途，其中化妆品上适当的赋形剂选自保湿产品和基础化妆品之一。

8. 权利要求 1 或 2 的用途，其中组合物主要由化妆品可接受的载体和占总组合物 0.01-20％重量的挥发性清除剂组成。

9. 权利要求 1 或 2 的用途，其中组合物局部用于皮肤区域。

10. 按照权利要求 1 或 2 的用途，其中活性氧种类选自：超氧化物，臭氧，过氧化氢，过氧基团，烷基过氧化物，羟基基团，烷氧基基团和单线态氧。

使用具有抗氧化性质的芳香物清除氧化的氮和氧物质的方法

[0001] 本申请要求 2004 年 12 月 7 日提交的序列号为 60/633,752 的美国临时申请的优先权，将其全部内容引入本文作为参考。

发明领域

[0002] 本发明涉及清除空气中包括自由基，活性氧和活性氮物质的活性分子的组合物和方法。本发明更特别涉及在这些活性分子接触皮肤、眼睛、粘膜或其它组织表面之前，清除空气中的活性分子的方法和组合物。通过清除剂的局部应用来发挥作用，例如挥发性的抗氧化剂应用到皮肤，包括眼睛和粘膜周围或附近的皮肤，或者释放清除剂来发挥作用，例如挥发性的抗氧化剂进入皮肤、眼睛或粘膜附近以及周围的空气中。另外，本发明涉及包含有清除剂和其载体或赋形剂的组合物，其中清除剂可以包括具有抗氧化性的芳香物或芳香成分，并且当组合物应用于皮肤某一处时，清除剂可以清除其周围空间的活性分子。

[0003] 发明背景

[0004] 自由基和其它氧化剂被认为是各种皮肤问题例如光照损伤、皮肤的一般性老化、接触性皮炎、皱纹、炎症和皮肤组织损伤的诱因。自由基和活性氧和氮物质直接或间接作用于细胞膜进而对皮肤起到不利的影响。局部皮肤治疗可以对破坏皮肤健康的活性化合物起到防御作用。

[0005] 发明简述

[0006] 本发明包括通过释放清除剂到一定体积空气中，来清除活性分子例如自由基和其它活性氧或活性氮物质的组合物和方法。清除剂可以包括芳香物或芳香成分或者清除剂可以是芳香物。清除剂和 / 或芳香成分包括芳香环，和至少一个直接连接到环上的游离羟基。清除剂和 / 或芳香成分可以进一步包含一个或多个额外的给电子基团，例如与芳香环相连的烷基、醚、羟基或胺基。

[0007] 本文描述的组合物和方法的进一步实施方案需要通过一种或多种典型的作用方式释放清除剂进入一定体积空气中 ：点燃蜡烛，活化房间除臭剂，刮擦宠物的杂物或通过在皮肤区域的某一位置应用芳香物，化妆品或保湿产品来使清除剂进入该应用位置的邻近空间，从而可以清除自由基和活性氧或活性氮物质。当然，释放清除剂到空气中的其它方法也进行了预见。

[0008] 因此在一个实施方案中，本发明包含通过释放清除剂和 / 或芳香性成分进入空气中来清除自由基和活性氧或活性氮物质的组合物和方法，其中清除剂和 / 或芳香性成分包含香草醛，香草醇，vanillalbourbonal（或乙基香草醛），覆盆子酮，丁子香酚，阿魏酸，橙皮萜，铃兰醛，柠檬草油，柠檬草，4- 乙酰基 -3- 戊基四氢呋喃，对异丙基苯甲烷，florosa，香膏质的化合物（例如茴芹，香脂，焦糖，巧克力，肉桂，蜂蜜），雷琐酚，儿茶酚，对羟基苯甲酸酯（例如对羟基苯甲酸乙酯），麝香草酚，麦芽酚，2- 苯氧乙醇，3- 苯基 -1- 丙醇，香豆素，柠烯，香叶醇，樟脑，薄荷醇，乙基 monanoate，丁基化羟基甲苯，海地香根草，Betiver Java，美国香紫苏，香紫苏，丁香芽，丁香叶，檀香油，澳大利亚桃金娘科植物油中的至少一种，或

者它们的组合。

[0009] 在另一个实施方案中，本发明包含选择在至少 0℃挥发的清除剂来防止皮肤组织遭破坏的方法。在另一个实施方案中，清除剂在大约 5-45℃范围内都可以挥发。在进一步实施方案中，清除剂在大约 20-35℃范围内都可以挥发。因此，本发明的一个实施方案就是使用一种赋形剂例如芳香性赋形剂混合挥发性清除剂，并且把混合的试剂和赋形剂应用于皮肤，其中清除剂进入皮肤的邻近空间清除自由基，活性氧或活性氮物质。

[0010] 本发明的另一个实施方案是包含自由基清除剂和赋形剂的组合物，所述赋形剂例如芳香性赋形剂，其中自由基清除剂进入应用位点的邻近空间，清除自由基，活性氧或活性氮物质。

[0011] 附图的简要说明

[0012] 附图 1 描述 NORA 分析的盘形图。

[0013] 附图 2 是采用丁基化羟基甲苯 (BHT) 火焰离子检测器 (GC-FID) 的气相色谱分析图。

[0014] 附图 3 是肉桂醇的 GC-FID 分析图。

[0015] 附图 4 是阿魏酸的 GC-FID 分析图。

[0016] 附图 5 是丁子香酚的 GC-FID 分析图。

[0017] 附图 6 是香叶醇的 GC-FID 分析图。

[0018] 附图 7 是麝香草酚的 GC-FID 分析图。

[0019] 附图 8 是爪哇香根草 (Vetiver Java) 的 GC-FID 分析图。

[0020] 附图 9 是柠檬草油的 GC-FID 分析图。

[0021] 附图 10 是丁香芽的 GC-FID 分析图。

[0022] 附图 11 是桃金娘科植物的 GC-FID 分析图。

[0023] 发明详述

[0024] 应理解本发明并不局限于本文描述的具体的方法、方案或组合物。也应理解这里使用的术语仅为了说明详细的实施方案，并非限制本发明的范围。

[0025] 除非另有说明，这里使用的所有的技术和科学术语具有本发明所属领域内普通技术人员所明白的通常意义。提供以下的说明是为了帮助读者理解本发明的具体描述，也是为了帮助理解附加的权利要求。

[0026] 这里所使用的单数形式“a”，“an”，和“the”也包括复数意义，除非上下文明确表示不是复数。因此，例如，提到“自由基清除剂”是指一种或多种自由基清除剂并且包括本领域技术人员已知的它们的等价物，等等。

[0027] 术语“抗氧化剂”是指能够防止或减慢氧化反应速率的物质。

[0028] 术语“芳香物”或“芳香性成分”是指用于产生气味或遮盖气味的物质或物质的组合。当用于遮盖气味时，芳香物或芳香性成分本身可以具有也可以没有可发觉的气味。芳香物或芳香性成分可以是或可以包括清除剂。

[0029] 术语“清除剂”是指能够从化学反应中消除反应活性成分的任何分子或化合物。在一个实施方案中，清除剂是挥发性的抗氧化剂。在另一个实施方案中，清除剂是非挥发性的抗氧化剂。在进一步实施方案中，清除剂是至少一种挥发性的和至少一种非挥发性的抗氧化剂的组合。在另一个实施方案中，清除剂包含具有一种或多种以下性质的分子 ：芳香环 ；

至少有一个与环直接相连的游离羟基；没有连在环上的吸电子基团（例如羧酸/酯部分）；和具有一个或多个直接与环相连的供电子基团例如烷基，醚，羟基或胺基。在另一个实施方案中，清除剂具有一个或多个以下特征：不饱和烃或具有至少一个选自以下的官能团的烃类：羰基，胺，二胺，环乙酰基和烯醇醚。因此，清除剂可以具有例如芳香环和至少一个与环直接相连的游离羟基。清除剂可以是或可以包括芳香物或芳香性成分。

[0030] 术语“氧化”是指化合物或元素失去至少一个电子。

[0031] 术语“反应活性的”用于指元素或化合物能够进行化学反应。

[0032] 术语“还原”是指化合物或元素得到至少一个电子。

[0033] 术语“清除”是指从化学反应中除去或消除反应活性成分。

[0034] 术语“挥发性的”是指固体或液体很容易变为蒸气或气态。

[0035] 本发明基于令人惊讶的发现，即挥发性抗氧化剂化合物可以给药到皮肤，眼睛或粘膜或到达皮肤，眼睛或粘膜周围或邻近的空气中，从而保护暴露在活性分子例如自由基和活性氧和活性氮物质中的皮肤组织，眼组织和粘膜免遭破坏。例如，挥发性的抗氧化剂化合物可以加入到化妆品或芳香性组合物中，以这种形式用于清除身体周围的自由基，尤其是应用位点邻近的空气中的自由基。在该发现之前，非挥发性的抗氧化剂用于保护皮肤，眼睛和粘膜免遭自由基和活性氧和活性氮物质的破坏。这些非挥发性的抗氧化剂化合物可以对皮肤，眼睛和粘膜起到一定保护作用，但是使用非挥发性的抗氧化剂使得氧化剂（例如自由基，活性氧或活性氮物质）接触皮肤，眼睛或粘膜，这会在清除之前潜在地引起破坏。因此，本领域目前的状态没有认识到挥发性抗氧化剂通过防止或减少反应活性物质接触皮肤或组织表面的数量来防止或降低皮肤和组织损伤这一独特能力。

[0036] 因此，在一个实施方案中，本发明包含结合至少一种挥发性的和至少一种非挥发性的抗氧化剂的清除剂。在另一个实施方案中，本发明主要由挥发性清除剂组成。在进一步的实施方案中，本发明由挥发性清除剂组成。

[0037] 本文描述的方法和组合物并不局限于个人化妆品例如保湿剂，洗发水，凝胶等以及芳香物的应用，也可以应用于日常用品配制中使用的清除剂（例如蜡烛，宠物杂物和房间除臭剂）。

[0038] 本发明的组合物可以制成溶液，凝胶，洗液，霜剂，膏剂，油包水乳液，水包油乳液，条状物，喷雾，糊剂，摩丝，滋补剂或其它合适的形式。

[0039] 一个在本领域普通技术人员将会认识到，许多不同的化合物都可以用于实施本发明。例如，本发明的组合物和方法包括香草醛，香草醇，vanillal bourbonal（或乙基香草醛），覆盆子酮，丁子香酚，阿魏酸，橙皮萜，铃兰醛，柠檬草油，柠檬草，4-乙酰基-3-戊基四氢呋喃，对异丙基苯甲烷，florosa，香膏质的化合物（例如茴芹，香脂，焦糖，巧克力，肉桂，蜂蜜），雷琐酚，儿茶酚，对羟基苯甲酸酯（例如对羟基苯甲酸乙酯），麝香草酚，maltol，2-苯氧乙醇，3-苯基-1-丙醇，香豆素，柠烯，香叶醇，樟脑，薄荷醇，乙基monanoate，丁基化羟基甲苯，海地香根草，Betiver Java，美国香紫苏，香紫苏，丁香芽，丁香叶，檀香油，澳大利亚桃金娘科植物油中的任何一种，或者它们的组合。

[0040] 在一个实例中，本发明的组合物可以用于防止或减少由氮氧化物自由基造成的皮肤或组织损伤。用于防止或减少由氧化氮自由基造成的皮肤或组织损伤的组合物可以包含具有以下一种或多种特征的清除剂：

[0041] 1. 芳香环；

[0042] 2. 至少一个与环直接相连的游离羟基；

[0043] 3. 没有连接在环上的吸电子基团（例如羧酸 / 酯部分）；

[0044] 4. 具有一个或多个直接与环相连的供电子基团例如烷基，醚，羟基或胺基；

[0045] 5. 至少一个不饱和烃；并且

[0046] 6. 包含至少一个选自以下的官能团的烃类：羰基，胺，二胺，环乙酰基和烯醇醚。

[0047] 这些特征提供了具有富集电子密度的稳定分子，能够快速清除氧化物例如氮氧化物自由基和臭氧。

[0048] 在本发明的一个实施方案中，本发明的组合物包括或本发明的方法利用具有抗氧化性的芳香油的清除剂。以下表 1 提供了受试化合物对抗自由基的抗氧化剂活性的测量方法 (DPPH *AO Power 值）以及受试化合物对抗氮氧化物自由基的抗氧化剂活性的测量方法 (NORA APPower 值）。

[0049] 在本发明的一个实施方案中，本发明的组合物包括或本发明的方法利用具有抗氧化性的芳香油的清除剂。以下表 1 提供了受试化合物对抗自由基的抗氧化剂活性的测量方法 (DPPH *AO Power value) 以及受试化合物对抗氮氧化物自由基的抗氧化剂活性的测量方法 (NORAAP Power value)。

[0050] 表 1 芳香油的抗氧化性质：

[0051]

受试化合物	厂商	DPPH *AO Power	NORA AO Power
海地香根草	Lebermuth	＜ 0.0035	123
爪哇香根油	Lebermuth	＜ 0.0035	192
美国香紫苏	Lebermuth	＜ 0.0035	32
香紫苏	Lebermuth	＜ 0.0035	34
柠檬草	Lebermuth	＜ 0.0035	126
丁香芽	Lebermuth	＜ 0.0035	94
丁香叶	Lebermuth	＜ 0.0035	29
香草醛	Berje	0.0112	93
乙基香草醛	Berje	0.0135	96
BOIS II	Barnet	＜ 0.0035	1
檀香油	Presperse	＜ 0.0035	61
澳大利亚桃金娘科植物油	Southern Cross	0.00426	41

[0052] *AO Power：抗氧化剂 Power 等于 $1/EC_{50}$，其中 EC_{50} 是抑制氧化的半数有效浓度。单位是单位 / 克。

[0053] 表 1 中列出的油具有附图 8-11 描述的挥发性成分。具体地，附图 8-11 提供了火焰离子检测器 (GC-FID) 的气相色谱分析图来测量各种成分的挥发性。附图 8-11 说明了爪哇香根油，柠檬草油，丁香芽和桃金娘科植物中的化合物的挥发性。附图 8-11 说明了这些芳香油中的每一种都有两种或更多的挥发性成分。

[0054] 因此，在一个实施方案中本发明的清除剂包含挥发性成分。在另一个实施方案中，清除剂包含至少一种挥发性成分和至少一种非挥发性成分。确实，本发明基于令人惊讶的发现即具有挥发性成分的清除剂提供额外的保护作用来对抗活性分子例如自由基，活性氮和活性氧物质。尤其是，挥发性成分能够挥发，与组织周围或邻近空气中的活性分子反应，从而阻止活性分子到达组织引起破坏。另外，挥发性的清除剂可以在活性分子到达皮肤或组织表面之前中和它们，因此阻止或减少了由活性分子引起的组织损伤。

[0055] 在一个实施方案中，清除剂包含挥发性成分并且清除剂局部应用于皮肤。在进一步的实施方案中，清除剂中的挥发性成分局部用于皮肤，可以在体温条件下挥发，例如 37℃。在进一步的实施方案中，清除剂在 5-45℃范围内都可以挥发。在可替代的实施方案中，清除剂在 20-35℃范围内都可以挥发。

[0056] 本领域普通技术人员的人将会意识到，本发明中的清除剂可以与载体或赋形剂结合。载体或赋形剂可以作为稀释剂，分散剂，或在组合物中存在的其它物质的载体，当组合物应用于皮肤时便于它们的分布。本领域普通技术人员的人也会意识到，除了水外的其它赋形剂包括液体或固体润肤剂，溶剂，保湿剂，增稠剂和粉末。总体上来讲，按照本发明合适的赋形剂包含以下任何例子，但并不局限与此：水；蓖麻油；乙二醇单丁基醚；二乙二醇单乙基醚；玉米油；二甲基亚砜；乙二醇；异丙醇；大豆油；甘油；可溶胶原；氧化锌；二氧化钛；高岭土或透明质酸。

[0057] 另外，本发明中使用的合适的赋形剂可任选包括一种或多种保湿剂，包括但不局限于：二丁基邻苯二甲酸酯；明胶；甘油；可溶胶原；山梨糖醇或 2- 吡咯烷酮 -5- 羧酸钠。能够用于实施本发明的保湿剂的其它例子可以在 CFTA Cosmetic Ingredient Dictionary andHandbook(10th ed.) 的 575 页中找到，并且引入本文作为参考中。

[0058] 另外，本发明中使用的合适的赋形剂可任选包括一种或多种润肤剂，包括但不局限于：十八烷醇，甘油单蓖麻醇酸酯，貂油，十六烷醇，异硬脂酸异丙酯，硬脂酸，棕榈酸异丁基酯，硬脂酸异十六醇酯，油醇，月桂酸异丙基酯，月桂酸己基酯，油酸癸酯，十八烷 -2- 醇，异鲸蜡醇，二十烷基醇，山嵛醇，棕榈酸十六烷酯，硅酮油例如二甲基聚硅氧烷，二正丁基癸二酸酯，肉豆蔻酸异丙酯，棕榈酸异丙基酯，硬脂酸异丙基酯，硬脂酸丁基酯，聚乙二醇，三甘醇，羊毛脂，可可油，玉米油，棉花籽油，橄榄油，棕榈仁油，油菜籽油，红花子油，月见草油，大豆油，向日葵籽油，鳄梨油，芝麻油，椰子油，花生油，蓖麻油，乙酰化的羊毛脂醇，凡士林油，矿物油，肉豆蔻酸丁酯，异硬脂酸，棕榈酸，亚油酸异丙基酯，乳酸月桂酯，乳酸肉豆蔻酯，油酸癸酯，肉豆蔻酸肉豆蔻酯。能够用于实施本发明的润肤剂的其它例子可以在 CFTA Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook(10th ed.) 的572-575 页中找到，并且引入本文作为参考。

[0059] 这里使用的“润肤剂”是指用于预防或减轻皮肤干燥的物质，也是为了保护

皮肤。已知大量的合适的润肤剂都可以用在这里。Sagarin，Cosmetics，Science and Technology，2nd Edition，Vol.1，pp.32-43(1972)，引入本文作为参考，包括了大量的合适原料的例子。

[0060] 在一个实例中，组合物的一个尤其方便的形式就是乳液，此时油或者油状物（润肤剂）通常与乳化剂混合在一起产生或者油包水乳液或者水包油的乳液。

[0061] 组合物也可包含水，通常至多 95％，优选 5％到 95％重量。

[0062] 组合物也任选包含高分子量的硅酮表面活性剂作为乳化剂，来代替已经提到的可供选择的乳化剂。

[0063] 硅酮表面活性剂是二甲基聚硅氧烷与分子量范围从 10,000 到 50,000 的聚氧乙烯和／或聚氧丙烯侧链形成的高分子聚合物。当使用时，二甲基聚硅氧烷聚合物会很方便地以在挥发性的硅氧烷中的分散体提供，例如，从 1％到 20％体积的聚合物以及从 80％到 99％体积的挥发性硅氧烷。理想状态是，包含 10％体积的分散在挥发性硅氧烷中的分散体。

[0064] 聚硅氧烷聚合体能够分散在其中的挥发性硅氧烷的例子包括聚二甲基硅氧烷（五聚体和／或六聚体）。

[0065] 优选的硅酮表面活性剂是环甲基硅酮和聚二甲基硅氧烷共聚醇，例如 DOW CORNING 可供的 DC 3225C Formulation Aid。另外一个是十二烷基甲基硅氧烷共聚多元醇，例如也是从 Dow Corning 可供的 DC Q2-5200。

[0066] 硅酮表面活性剂当存在于组合物中时，其量通常至多为 25％，优选 0.5％到 15％，基于乳液重量。

[0067] 用于实施本发明所使用的其它合适的赋形剂和组合物。对于本领域技术人员是显而易见的，并且包括在本发明范围这内。

[0068] 本发明的组合物也包含各种已知的和常规的化妆品辅料，只要它们不会对组合物所提供的清除和抗氧化活性造成不利影响。例如，本发明的组合物能够进一步包括一种或多种添加剂或其它在本领域内熟知的任选的成分，包括但并不局限于防腐剂，例如对羟基苯甲酸酯；抗氧化剂，例如丁基羟基甲苯；保湿剂，例如甘油，乙氧基甘油如甘油聚醚-26，山梨糖醇，2-吡咯啉酮-5-羧酸盐，二丁基邻苯二甲酸酯，明胶，聚乙烯乙二醇如 PEG 200-600；缓冲液与碱例如三乙醇胺或氢氧化钠；蜡状物，例如蜂蜡，地蜡，石蜡；植物提取物，例如真芦荟 (Aloe Vera)，矢车菊，金缕梅，接骨木花，黄瓜；还有金虎尾樱桃发酵物，增稠剂；活性增强剂；着色剂；以及香水。化妆品辅料能够构成组合物的平衡。其它合适的添加剂和／或辅料在 US 6,184,247 中有描述，其中的全部内容都引入本文作为参考。

[0069] 也希望加入抗炎试剂和／或抗刺激试剂。首选天然的抗炎试剂和／或抗刺激试剂。例如，可以使用欧亚甘草和它的提取物，甘草酸二钾，燕麦和燕麦提取物，蜡大戟蜡，α－红没药醇，真芦荟，Manjistha（从茜草属植物中提取，尤其是 Rubia cordifolial），和薰香（从裂榄属植物中提取，尤其是穆库尔没药提取物）。皮肤调节剂如透明质酸，它的衍生物和盐包括透明质酸钠盐，植物提取物例如可乐果 (kola nut)，guarana mate，藻类提取物和皮肤有益剂例如神经酰胺，N-脂酰基鞘氨醇葡糖苷，假神经酰胺，鞘脂类例如鞘磷脂，脑苷脂类，sulphatide，和神经节苷脂、鞘氨醇类、二氢鞘氨醇、植物鞘氨醇和磷脂也可以加入，或者单独加入或者混合加入。脂肪酸也可以和这些皮肤有益试剂组合在一起。例如，神经酰胺和 N-脂酰基鞘氨醇葡糖苷，包括在 US5,589,178，5,661,118，和 5,688,752 中描述的

那些，相关部分引入本文作为参考。例如，假神经酰胺包括在US 5,198,210；5,206,020；和5,415,855中描述的那些，相关部分引入本文作为参考。

[0070] 因此，在实施本发明时，化妆品辅料可以是填充剂（例如固体，半固体，液体等）；载体；稀释剂；增稠剂；凝胶剂；维生素，类维生素A和视黄醇（例如维生素B3，维生素A等）；色素；芳香物；遮光剂或防晒剂。

[0071] 例如，本发明的组合物可以任选包含遮光剂例如无机和有机遮光剂，在使用本发明的组合物过程中可以提供保护，避免过度暴露在阳光下的有害作用。合适的遮光剂的例子包括那些在U.S.OTC SunscreenMonograph中描述的例子，其中的内容引入本文作为参考。当本发明中的组合物包含遮光剂成分或加入遮光剂时，本发明的组合物可以包含大约0.1％到10％重量，优选大约1％到约5％重量的有机遮光材料。

[0072] 组合物也可以任选包含遮光剂二氧化钛或氧化锌，它们的平均粒径为1到300nm，铁氧化物的平均粒径为1到300nm，硅，例如煅制二氧化硅平均粒径为1到100nm。应当指出的是，当硅用做按照本发明的乳液中的成分时可以保护皮肤免受红外线辐射。

[0073] 非常细微的二氧化钛以水可分散的二氧化钛和油可分散的二氧化钛两种形式存在，也用在本发明的组合物中。水可分散的二氧化钛是非常细微的二氧化钛，它的微粒有未涂层的，也有涂了一层材料以赋予微粒亲水的表面性质。这种材料的实例包括氧化铝和硅酸铝。油可分散的二氧化钛是非常细微的二氧化钛，它的微粒展示出疏水表面性质，为了这个目的，可以在微粒表面覆盖一层金属脂肪酸盐例如硬脂酸铝，月桂酸铝或硬脂酸锌，或在表面覆盖一层有机硅化合物。

[0074] “非常细微的二氧化钛”是指二氧化钛的平均粒径小于100nm，优选10到40nm，最优选15到25nm。根据本发明在组合物中可以任选掺入的二氧化钛的总量为组合物重量的1％到25％，优选2％到10％并且理想的是3％到7％。

[0075] 本发明的组合物也包括推进剂例如丙烷，异丁烷，二甲基醚，二氧化碳，氧化氮；以及溶剂例如乙醇，异丙醇，丙酮，乙二醇单甲基醚，二乙二醇单丁基醚，二乙二醇单乙基醚，或粉末例如白垩，滑石粉，富勒土，高岭土，淀粉，树胶，胶态二氧化硅，聚丙烯酸钠，四烷基和/或三烷基芳基铵绿土，化学修饰的硅酸镁铝，有机修饰的高岭石粘土，水合硅酸铝，煅制二氧化硅，羧基乙烯基聚合体，羧甲基纤维素钠，乙二醇单硬脂酸酯。

[0076] 为了制备本发明的组合物，需要至少一种清除剂与赋形剂混合。清除剂为总组合物重量的约0.01％到约20％。至少一种清除剂的量也可以为总组合物重量的约0.05％到约15％。或者，至少一种清除剂的量为总组合物重量的约1％到约12％。至少一种清除剂的量也可以为总组合物重量的约2％到约10％。在另一个替代的实施方案中，至少一种清除剂的量为总组合物重量的约3％到约8％。在进一步的实施方案中，至少一种清除剂的量为总组合物重量的约4％到约6％。

[0077] 通常来讲，本发明的组合物可以局部应用，喷雾或以其它方式释放到皮肤或组织表面周围的空气中，至少每天存在一段足够长的时间来减少由自由基和反应活性氮和氧物质引起的皮肤或组织损伤。本发明的组合物的应用或通气可以持续任意合适的一段时间。更具体地，从最初应用或通气的几天到几个月的时间里，使用者会注意到皮肤和组织纹理和光滑度的改进。应当理解的是，依据想要防止或减少皮肤破坏的水平来改变这里提到的组合物的应用频率。尤其是，美容增效的程度要随着使用的组合物的总量和频率直接变化。

[0078] 所有涉及的文献，包括在这里引用的出版物，专利申请和专利，都以相同程度引入本文作为参考，就好像每一个参考文献都是单独、专门的引入本文作为参考一样，并以整体列于本文中。

[0079] 这里评价范围的叙述对于每一个落在范围内的个值只是作为一种分别提及的速记方法，除非另有说明，每一个单独的值整合进入说明书中就好像它是分别叙述的一样。本文描述的所有方法除非另有说明或明确与上下文相抵触，可以按照任何合适的顺序进行。这里提供的所有实施例的使用或示例性的语言（如“例如”）只是为了更好地说明本发明，除非另有要求，而不是限制发明的范围。在本说明书中的任何语言都不应被曲解为对本发明实施很重要的任何非要求保护的要素的说明。

[0080] 本文描述了本发明的优选实施方案，包括本发明人已知的实施该发明的最好模式。当然，对于那些在本领域内普通技术人员阅读过上述说明之后，那些优选实施方案的变化将是显而易见的。本发明人期望熟练的技术人员适当地使用这种变化，并且本发明人期望可以以本文特定的描述以外的方式实施本发明。因此，本发明包含所有的应用中所允许的修改以及附带的权利要求中的主题的等同体。此外，除非本文或其它地方另有说明，本发明包含以上提到的要素的所有可以变化形式的任意组合。

[0081] 很明显前面的详细描述可以看作是说明性的而不是限制性的。通过以下不应当认为是限制性的实验研究和实施例进一步说明本发明。

[0082] 实施例

[0083] 实施例 1 :DPPH 分光光度计分析方法

[0084] 自由基 2,2- 二苯基 -1- 苦基偕腙肼 (picrylhydrazly)(DPPH) 可以用来测定测试材料例如本发明中的清除剂的自由基清除能力。表 2 报告了需要消耗 50％ DPPH 起始原料所需要的各种清除剂的量 (EC_{50})。在被测试清除剂和 DPPH 的反应达到稳定状态后进行测量。DPPH 是与抗氧化剂反应会改变颜色的自由基。DPPH 的颜色变化是抗氧化剂能力强弱的指示。抗氧化剂能力被定义为 $1/EC_{50}$，其中 EC_{50} 是减少 DPPH50％颜色所需要的抗氧化剂浓度。因此，DPPH 作为自由基氧化性的模型。以下提供的是操作 DPPH 分光光度计分析的详细资料 :

[0085] 清除剂测试实例 :

[0086] - 称 100mg 样品放入 15ml 圆锥形离心分离管中。

[0087] - 加入 1ml DMSO。涡流混合。

[0088] - 按照表 2 用甲醇稀释样品。

[0089] - 在 80％甲醇中把 1mM DPPH(用 80％甲醇制备) 稀释成 100μM。

[0090] - 在 3ml 试管中加入 200μL 样品稀释液。加入 1.8ml 100μM 的 DPPH。

[0091] - 混合均匀。在室温下培养 15 分钟。读取 520nM 的示数。

[0092] 表 2 :DPPH 分光光度计分析的稀释方案

[0093]

Mg/ml 样品	样品 / 稀释	μL 稀释液
10	100mg 样品	1mL

5	500μL 10mg/ml	500μL
2.5	500μL 5mg/ml	500μL
1	400μL 2.5mg/ml	600μL
0	0μL	1ml

[0094] 可替代的稀释方案：

[0095] -如果由于样品沉淀试管看上去很灰暗，在DMF（或合适的溶剂）而不是DMSO中制备样品稀释物（表2）。同样在DMF（或合适的溶剂）而不是甲醇中制备DPPH的操作溶液(100μM)。

[0096] 实施例2：氧化氮自由基吸光率(NORA)分析

[0097] NORA分析是测定化合物淬灭NO^*发生器产生的氧化氮自由基(NO^*)的能力的。在分析中，使用氧化氮发生器NOR-3氧化目标化合物，导致荧光增强。在指定的分析时间内抑制50％荧光生成所需要的化合物浓度就叫做EC_{50}。以下提供的是进行氧化氮自由基吸光率(NORA)分析的详细资料：

[0098] 试剂：

[0099] 二氢若丹明123，分子探针(Cat* D632)

[0100] NOR-3((±)-(E)-乙基-2-[(E)-羟亚胺基]-5-硝基-3-己烯胺)，

[0101] Calbiochem(#489530)

[0102] 磷酸盐缓冲液（经鉴定pH 7.00)，Fisher(Cat#SB108-1)

[0103] N,N-二甲基甲酰胺，Fisher(Cat#D119)

[0104] 二甲基亚砜Fisher(Cat#D136)

[0105] 甲醇，HPLC纯。

[0106] 试剂准备：

[0107] DHR123：1.0mg/3ml MeOH＝1mM原料（冰冻保存并且避光）

[0108] 7.5μL母液/10ml缓冲液＝0.75μM操作溶液。

[0109] NOR-3：1.0mg NOR-3/100μL DMSO。涡流混合。

[0110] 用缓冲液补至10ml＝465μM操作溶液。

[0111] 样品制备：

[0112] 油：取100mg放入15ml聚丙烯离心分离管中。加5ml DMF。涡流混合。

[0113] 在96孔聚丙烯贮藏板(2mL/孔）中制备样品稀释液，

[0114] 稀释板：

[0115] A.60μL原料+1.94ml DMF＝200μg/ml

[0116] B.500μL 200μg/ml+500μl DMF＝100μg/ml

[0117] C.500μL 100μg/ml+500μl DMF＝50μg/ml

[0118] D.500μL 50μg/ml+500μl DMF＝25μg/ml

[0119] E.400μL 25μg/ml+600μl DMF＝10μg/ml

[0120] F.500μL 10μg/ml+500μl DMF＝5μg/ml

[0121] G.0μL 样品 +1000μl DMF ＝空白

[0122] H. 阳性对照

[0123] 阳性对照 :(1μM 尿酸)

[0124] 取 17mg 尿酸加入到 10mL 碱性水中 (pH ＞ 12.0)。涡流混合并且超声溶解＝ 10mM

[0125] 稀释 15μ 10mM 溶液到 5ml ＝ 30μM

[0126] 稀释 100μl 30μM 溶液到 1ml。加入到以上稀释板的 H 行中＝ 3μM。

[0127] 分析程序 :

[0128] 在 96 孔黑色圆底部荧光分析盘中 :(参见附图 1)

[0129] 每孔都加入 100μL 完全相同的样品 /PC/ 空白溶液。H 行只包含 PC。

[0130] 所有孔都加入 100μl DHR123

[0131] 所有孔都加入 70μL 磷酸盐缓冲液。

[0132] 所有孔都加入 30μL NOR-3。

[0133] 室温下将该板培养 15 分钟。读取 485/535nm 读数。

[0134] 实施例 3 :挥发性化合物扫描分析

[0135] 化合物的挥发性可以按照以下所述的方法,使用具有火焰离子化检测器的毛细管气相色谱 (GC-FID) 来测定 :

[0136] 1. 把大约 1mg 清除剂受试化合物或样品放入 1.5mL 玻璃的自动取样器小瓶中,该小瓶是与具有聚四氟乙烯线纹隔膜的螺丝帽相匹配的。拧紧螺丝帽,让样品在室温下平衡 2 小时。用水做空白对照。

[0137] 2. 把样品小瓶放入气相色谱 (GC) 的自动取样器中,该气相色谱装备有毛细管柱,采用无分流进样,并且具有火焰离子化检测器 (FID)。

[0138] 按照以下 GC 方法设置 GC 条件 :

[0139] GC :HP6890 或者同等的设备

[0140] 柱子 :DB-I(J&W Scientific 尺寸为 25m×0.32mm 膜厚 25μm)

[0141] 载气 :氦气线性速率为 35cm/ 秒 (～ 12.4psi,1.5mL/ 分钟)

[0142] 进气条件 :

[0143] 进样 : 无分流

[0144] 清洗时间 : 30 秒

[0145] 温度 : 250C

[0146] 隔膜吹扫 : 2mL/ 分钟

[0147] 总流速 : 44mL/ 秒

[0148] 检测条件 :

[0149] 检测器 : FID

[0150] 温度 : 250C

[0151] 氢流速 : 40mL/ 分钟

[0152] 空气流速 : 450mL/ 分钟

[0153] 尾吹气流量 :45mL/ 分钟

[0154] 尾吹气 : 氦气

[0155] 柱室程序 :

[0156] 起始温度： 75C

[0157] 起始时间： 1.00 分钟

[0158] Ramp 1： 25C/ 分钟

[0159] 最终温度 1： 230C

[0160] 最终时间 1： 10 分钟

[0161] 运行时间： 17.2 分钟

[0162] 自动取样器：

[0163] 清洗溶剂： 水

[0164] 样品清洗： 2

[0165] 样品泵： 3

[0166] 进样体积： 3μL

[0167] 注射器： 10uL 不漏气

[0168] 进样后清洗：5

[0169] 注意：在进样过程中要确保注射器没有接触液体 / 固体样品。

[0170] 1. 注入样品。确定成分出峰不要与空白重叠。出现在背景上的最高峰就是“挥发性化合物”。

[0171] 附图 2-7 是测定化合物 BHT，肉桂醇，阿魏酸，丁子香酚，香叶醇和麝香草酚挥发性的 GC-FID 分析图。

[0172] 实施例 4：用 DPPH 和 NORA 鉴定清除剂分析：

[0173] 本发明中包含几种预期的挥发性抗氧化剂化合物的清除剂，分析其在化妆品或芳香物组合物和 / 或本发明中的方法的有用性。首先分析测定清除剂对 DPPH 和硝酸自由基的抗氧化剂活性。结果总结在表 3 中。

[0174] 表 3：清除剂的抗氧化剂活性

[0175]

清除剂	DPPH EC_{50}[1]	NORA EC_{50}[2]
覆盆子酮	12.05	10.14
4- 乙酰基 -3- 戊基四氢呋喃	NR[3]	150.44
对异丙基苯甲烷	22.22	274.16
铃兰醛 (G)	NR[3]	23.70
香草醛	9.01	8.95
LRG118(RBD)	52.63	131.17
Florosa(Q)	NR[3]	150.33
橙皮萜	50.00	118.89

Trolox（作为参照）	1.18	0.046
抗坏血酸钠（作为参照）	0.07	-
尿酸（作为参照）	-	0.84

[0176] [1] DPPH EC_{50}：受试化合物与50％单位重量的DPPH（自由基）反应的重量比率。

[0177] [2] NORA EC_{50}：氮氧化物自由基吸光率，在分析条件下抑制50％氮氧化物氧化所需要的测试材料的量（ug/mL）。

[0178] [3] NR：没有可报告的。在合理的浓度条件下得到不足的抑制活性结果。

[0179] 如上所述，DPPH提供对抗自由基的抗氧化剂活性的测量方法并且NORA（氮氧化物基团吸光率）提供对抗氮氧化物自由基的抗氧化剂活性的测量方法。

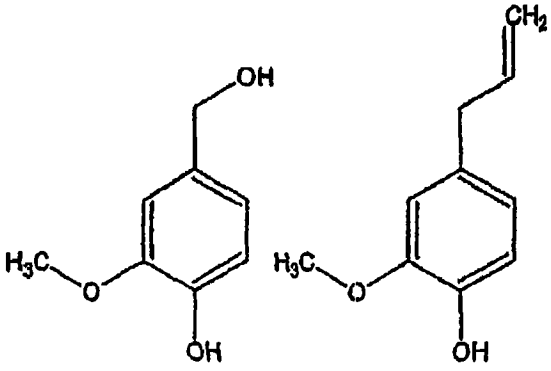
[0180] 表3的数据表明包含芳香酚例如香草醛和覆盆子酮的化合物在DPPH和氮氧化物自由基体系中具有最好的抗氧化剂能力。橙皮萜作为氮氧化物自由基抑制剂表现更好。铃兰醛，一种芳香醛，给出了比预期更好的氮氧化物抑制响应，尽管它并不包含酚结构。4-乙酰基-3-戊基四氢呋喃包含一些氧原子，但没有芳香部分，显示了比铃兰醛更差的活性。包含有游离羟基的芳香环的存在在这些材料的抗氧化剂性能中起到了尤其重要的作用。

[0181] 没有芳香环/羟基组合的化合物可能也具有很好的抗氧化剂性质。例如，尿酸是一个众所周知的氮氧化物清除剂并且松香油没有芳香部分，它们与过氧化物自由基结合可用作抗氧化剂，且可以稳定过氧化物自由基。

[0182] 如本文所述，通常鉴定为香膏质的芳香化合物（茴芹，香脂，焦糖，巧克力，肉桂，蜂蜜，糖果和香草）具有结构特征，表明这些化合物可以在组合物中很好的发挥活性自由基清除作用。其它材料例如雷琐酚，儿茶酚和苯甲酸酯类也可以很好的起作用。

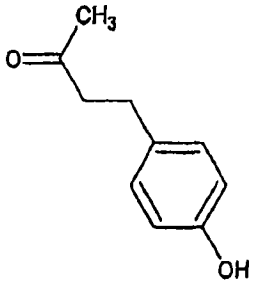
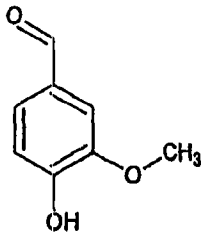
[0183] 一些被测试的清除剂的化学结构显示在表4中。

[0184] 表4. 各种清除剂的化学结构

[0185] 

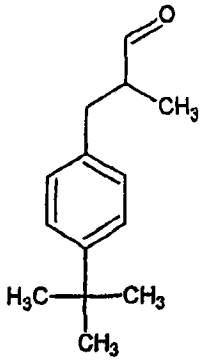
[0186] 4-（羟甲基）-2-甲氧基苯酚 丁子香酚

[0187] 香草醇

[0188]  

[0189] 4-(4- 羟苯基) 丁 -2- 酮 4- 羟基 -3- 甲氧基苯甲醛

[0190] 覆盆子酮 香草醛

[0191] 

[0192] 3-(4- 叔丁基苯基)-2- 甲基丙醛

[0193] 铃兰醛

[0194] 采用 DPPH 和 NORA 分析得到另外的分析结果显示在表 5 中。

[0195] 表 5. 清除剂的抗氧化剂活性

[0196]

化合物名称	芳香物	DPPH EC_{50} (g/gDPPH)	NORA EC_{50} (μg/mL)
香草醇	香膏质,甜的	0.16	4.1
丁子香酚	浓厚的,香料的,丁香	0.12	0.8
阿魏酸	(酸的)	0.19	0.3
麝香草酚	木头般,燃烧,烟熏味	0.65	＞ 10.0
羟基苯甲酸乙酯	药味 (phenonip)	＞ 2.82	＞ 10.0
BHT	微弱的,清淡的,杂酚油的	0.15	＞ 10.0
雷琐酚	无嗅的 (药味)	0.74	＞ 10.0
间甲氧基苯甲醇	花的,温和的,甜的	＞ 2.82	＞ 10.0
肉桂醇	甜的,香膏质,风信子	＞ 2.82	11.8

麦芽酚	麦芽,吐司的	2.82	10.0
2- 苯氧乙醇	药味（苯氧乙醇甲乙丙丁酯）	＞ 2.82	＞ 10.0
3- 苯基 -1- 丙醇	甜的,香膏质,风信子	＞ 2.82	＞ 10.0
香豆素	新干草,甜的三叶草	＞ 2.82	＞ 10.0
柠檬油精	温和的,柑桔,甜的,桔子	＞ 2.82	＞ 10.0
香叶醇	甜的,花的,玫瑰,果味	＞ 2.82	1.9
樟脑	芳香的,木头般的,药味	＞ 2.82	＞ 10.0
薄荷醇	薄荷味,木头般的	＞ 2.82	＞ 10.0
乙基 monoanoate	轻微含脂肪,油的,坚果的,果味	＞ 2.82	＞ 10.0

[0197] 丁子香酚和它的代谢前体,阿魏酸具有非常好的抗氧化剂性质。在研究中发现香草醇也具有非常好的抗氧化剂性质,列在表 5 中。麝香草酚和雷琐酚（用于局部消毒）也具有很好的抗氧化剂性质,但是麦芽酚具有勉强的抗氧化性质。

[0198] 表 5 中讨论的一些化合物的化学结构列在表 4 中。因此,基于表 5 中列出的结果和表 4 中结构的比较,本发明的清除剂具有一个或多个以下特征：

[0199] 1. 芳香环；

[0200] 2. 至少有一个与环直接相连的游离羟基；

[0201] 3. 没有吸电子基团连接在环上（例如羧酸 / 酯部分）；

[0202] 4. 具有一个或多个供电子基团例如烷基,醚,羟基或胺基直接与环相连；

[0203] 5. 至少一个不饱和烃；并且

[0204] 6. 具有至少一个选自以下的官能基团的烃类：羰基,胺,二胺,环乙酰基和烯醇醚。

[0205] 如上所述,这些特征提供了具有富集电子密度的稳定分子,能够快速清除氧化物例如氮氧化物自由基和臭氧。

[0206] 实施例 5：与空气中二氧化氮 / 臭氧反应的局部应用的抗氧化剂性质的确定（人造皮肤短槽方法）

[0207] I. 目的

[0208] 该分析是通过将浓度提高的二氧化氮 / 臭氧穿过参照和样品（清除试剂受试化合物）细胞测定在空气中二氧化氮 / 臭氧的相对转移 / 减少,该细胞包含覆盖有空白矩阵（参照）或活性化合物矩阵（样品）的人造皮肤薄片。从两个细胞中吸取气体的污染物气体浓度差别表明清除剂受试化合物和污染物的化学活性。

[0209] II. 范围

[0210] 该方法用于任何可以实施本发明的清除剂受试化合物,包括所有能够提供二氧化

氮/臭氧反应的挥发性原材料或天然产物。一般方法可适用于任何具有挑战性的保存在聚集槽里的挥发性清除剂（或底物）的气体反应。挥发性清除剂受试化合物不应该与检测方法产生不利的相互作用从而引起干扰。这种方法通常用于将应用技术用于皮肤的制剂或产品，该应用技术与局部应用皮肤产品的技术相类似。

[0211] III. 设备/耗材

[0212] 臭氧：

[0213] 臭氧发生器（小）。可采用得自 Fridge Guard™（电子抗菌气味消除器），Lucid Technology，Inc.，2102 West 7th Street Duluth，MN55806，或同等的设备。

[0214] 臭氧检测管，Gastec No.18L，可得自 SKC，Inc 863 Valley ViewRoad，Eighty-Four PA，15330。

[0215] D 细胞电池 (4)

[0216] Vac-U- 泵（改进的）。可得自 SKC，Inc.，Fullerton，CA，或同等的设备。SKC，Inc 863 Valley View Road，Eighty-Four PA，15330。泵做了改进，移走了前面的真空端并且把样品端改为直接穿过壁的连接。

[0217] 二氧化氮：

[0218] 10ppm 二氧化氮在氮气中。压缩气体。Scott 专业气体，汽缸 BAL4095，工程号 08-29509，保质期至 200ct2006，鉴定为工作类型。

[0219] 氧化氮检测管 (NO+NO2)，Gastec No.11L，可得自 SKC，Inc 863Valley View Road，Eighty-Four PA，15330。

[0220] 塑料袋 - 清除样品处理袋 - 聚乙烯。

[0221] 橡胶带 - 大量

[0222] 聚乙烯管，$^{1}/_{4}$” ID，6 英寸长

[0223] 通常：

[0224] 单孔橡胶塞，#7（每个分析管两个）

[0225] 玻璃/聚合体（刚性的）管形材料（小试管）-1.5cmID×20cm 具有螺纹接头适配器

[0226] GasTec 泵装置 GV-100S（设置 100ml 提取容量），可得自 SKC，Inc 863 Valley View Road，Eighty-Four PA，15330。

[0227] 标准的管形材料和玻璃器具。

[0228] 手套箱 -Model 818 GB 或者得自 Plas Labs，Lansing MI 同等的装置。

[0229] Vitro-Skin™- 切成 1cm×20+cm 的条，可得自 IMS TestingGroup，282 Quarry Road，Milford，Ct 06460-8508。

[0230] 优质的薄雾喷射瓶 (2)

[0231] 盖子很紧的聚乙烯或聚丙烯食品包装盒，能够放 25cm×30cm 的平薄片。

[0232] 聚 - 网眼格子（刚性的）-21×25cm(4)

[0233] 铝支持架子 -3 或 4 层，必需与列在 #Q 的食品包装盒匹配。

[0234] 聚四氟乙烯短槽集合©

[0235] 1. 集合由下层的固体聚四氟乙烯模块，上层的聚四氟乙烯模块组成，参照物有两个进气端和两个排气端，样品槽经打磨进入上层聚四氟乙烯模块的正面。

[0236] 2. 短槽在每一边利用单个的 U 形弯曲（参照物或样品），尽管使用其它形状稍微长点或短点的槽也可以。

[0237] 3. 一张带有矩阵覆盖物的人造皮肤放在模块之间，覆盖物面对着上层敞开的槽模块。

[0238] 4. 组合起来的三明治式的模块放在一个模块支持物上，该支持物上有四个夹子可以固定和压紧模块。准备好的人造皮肤作为集合中它自己的衬垫。

[0239] 5. 从手套箱或气袋吸取空气通过覆盖有人工皮肤的集合，虽然颜色检测管依靠泵。

[0240] 6. 槽深 3mm，长大约 37cm，不包括进气和排气端。

[0241] 7. 进气和排气端是固体聚四氟乙烯，并且是专门人造的，所以颜色检测管的外部直径是两端的内部直径。

[0242] 8. 夹子底部集合是由乙缩醛模块制成的。

[0243] IV. 试剂 / 溶液 / 微生物

[0244] A. 10ppm 二氧化氮在氮气中。压缩气体。Scott 专业气体，汽缸 BAL4095，工程号 08-29509，exp. date 200ct2006，鉴定为工作类型。

[0245] B. 原材料 / 溶液 / 包含有挥发性天然产物的配方

[0246] C. 甘油，试剂纯。

[0247] D. 丙基 -2- 醇（异丙醇，IPA）。试剂纯。

[0248] V. 设备参数

[0249] A. 臭氧发生器适应电子跳跃从而持续产生臭氧。

[0250] B. 臭氧发生器的电池之间加一个开关。

[0251] C. Gastec 泵设置为每次提取 100ml。

[0252] VI. 方法

[0253] 二氧化氮：

[0254] A. 把 6 英寸长的聚乙烯管插入到聚乙烯袋子里，在袋子外面留出 1-2 英寸。

[0255] B. 折叠和 / 或卷起围绕管子的袋子的开口端，使管子的开口端不受妨碍。

[0256] C. 在管子和袋子周围尽可以多地缠绕橡胶带来保护管子周围的袋子。

[0257] D. 用压缩气体给袋子充气，正好到达有一点轻微压力的程度。

[0258] E. 用手挤压气体，把袋子从封口端压倒。

[0259] F. 把袋子连在二氧化氮容器上（适当调整），慢慢地填充袋子到达差一点就完全膨胀的程度。

[0260] G. 系一个螺纹接头在袋子上，连接螺纹接头与玻璃检测管末端（从一个用过的检测管中获得）或等同的玻璃试管。[这个可以通过破坏用过的检测管末端并且把坏的一端磨平来获得。] 这就是气体袋。马上就会使用它。

[0261] H. 用塞子堵住试管开口端，把袋子插入手套箱中。

[0262] 通常：

[0263] I. 把夹子底部集合插入手套箱中。

[0264] J. 制备体外皮肤 (Vitro-Skin)

[0265] 潮湿房间

[0266] a. 加入 300ml 甘油到大约 700mlDI 水中制备体积比为 30％的甘油溶液。搅拌并混合均匀。

[0267] b. 加入 30％甘油溶液到食品容器的底部。

[0268] c. 插入铝支持架到食品容器中。

[0269] d. 关闭食品容器。

[0270] 基材制备

[0271] e. 将直径在 0.5cm 内的聚四氟乙烯模块切薄片。

[0272] f. 把薄片均一地放在干净的玻璃或塑料表面，用优质的薄雾喷雾器轻轻地喷水来制备薄片。有织纹的面朝上。

[0273] g. 用优质的薄雾喷雾器来喷 DI 水。薄片上下大约每 2-3cm 喷一下。

[0274] h. 用干燥的球状手帕（类似于吸水抹布）擦拭整个薄片的上下。

[0275] i. 重复步骤 g，h。

[0276] j. 不能折叠或弯曲薄片。薄片容易沿着边卷曲。

[0277] k. 把薄片移到聚网眼格子上。把格子放在铝支持架子的一个水平面上，密封食品容器。

[0278] l. 让薄片在食品容器中至少保持 2 小时。

[0279] m. 对每一个要用的薄片重复步骤 e-l。[具有代表性的，由于制备总时间的要求，一次使用两个食品容器和超过八个水平面。]

[0280] n. 以非常少量加入局部应用到薄片有织纹的一面，从薄片的顶端移动到底端，只能顺着一个方向拖拽材料（伸展）。不要尝试用循环方式擦拭薄片的局部应用，因为薄片很有可能被撕破。应用参照的局部应用（没有活性）到薄片的一部分，该部分被认为与参考槽排成直线，并且样品局部应用到薄片的一部分（有活性），也被认为与参考槽排成直线。建议明确薄片的哪一边包含参照和样品。

[0281] o. 轻轻地施加矿脂到聚四氟乙烯敞开槽模块的表面，确保所有平坦的部分都有足够的覆盖物。在实施中发现采用 16 规格的尖端，3 或 5cc 注油器就可以提供矿脂很好的沉积作用。

[0282] p. 拾起薄片的一端（短的那一边），把有覆盖物的那一边向下放在聚四氟乙烯敞开槽模块上。最好从一端开始，慢慢降低第一个边，然后慢慢让薄片下垂越过薄片最后一边。一旦放下去后，不要让薄片移动超过 1 到 2mm。

[0283] q. 轻轻地用带手套的手指越过平坦的表面，确保在槽周围很好的支持平坦的表面。建议明确模块的哪一边包含参照和样品。

[0284] r. 迅速翻转敞开槽，把槽 / 薄片组合物方方正正地放在其它聚四氟乙烯模块的平坦表面上。

[0285] s. 把组合的模块三明治插入手套箱和夹子底部集合。

[0286] t. 夹紧。轻微的夹子压力已经足够。如果没有观察到压力，夹子需要调整来提供一些压力。

[0287] 臭氧：

[0288] K. 把臭氧发生器放在外面有开关的手套箱中，密封手套箱，让发生器连续运行 6 分钟，或直到达到稳定的浓度。

[0289] L. 或者继续运行臭氧发生器或者关闭臭氧发生器，取决于手套箱中要求的臭氧浓度和稳定状态。

[0290] 通常：

[0291] M. 打开参照或样品的进气端放入手套箱中来测量臭氧水平；将气袋连接到参照或样品进气端充入二氧化氮。

[0292] N. 折断检测管两端并且把检测管进气端插到参照或样品的另一端。

[0293] O. 把检测管的出气端与泵相连。（可以有中间连接管。）

[0294] P. 用 100ml 体积牵引泵直到锁定。

[0295] Q. 当取样完成，泵眼的活塞柄会变成白色。

[0296] R. 测定污染物气体浓度（污点长度）对试管来说是否适当。如果必要，按照检测管说明用额外的泵来吸取。如果可行，建议污点长度在允许的污点长度的一半到四分之三范围内。

[0297] S. 记录泵牵引的编号和检测管污点长度读数。

[0298] T. 移走检测管。

[0299] U. 使用与参照相同的泵牵引编号，重复样品的同一过程。在这一点如果没有观察到污点，改进检测管到降低的样品范围，并且为样品范围改变泵牵引编号。

[0300] V. 如果参照和样品的污点长度没有差别，采用更少量 / 浓度的活性材料应用于样品管，重复整个测试。

[0301] 臭氧：

[0302] W. 如果参照管和样品管的污点长度相同，考虑伴随检测管测量使用短时的臭氧发生器。打开每一个参照和样品之间的手套箱，用新鲜的空气定时给每一个使用。这种定时序列方法比较不精确并且包括比较多的固有的重现性错误，不过如果具有足够的样品材料活性，可以得到有效结果。

[0303] 二氧化氮：

[0304] X. 如果参照管和样品管的污点长度相同，考虑降低袋中气体浓度。为了这样做，采用要求的稀释比率用压缩气体部分地预先膨胀平坦 / 压扁袋子，然后把袋子中的剩余部分用压缩的二氧化氮充满。这种稀释方法比较不精确并且包括比较多的固有的重现性错误，不过如果具有足够的样品材料活性，可以得到有效结果。[直接在取样之后，用塞子把袋子封口。袋子里的气体只要二氧化氮浓度没有可感知的变化，就可以持续用在后面的测试中。]

[0305] Y. 测试完成，用丙 -2- 醇和实验室手帕清扫聚四氟乙烯粗糙的模块。尽可以在测试完成后马上清扫模块，允许风干保护区域。

[0306] VIII. 结果和计算

[0307] 结果

[0308] 1. 从包括检测管的图表范围测定二氧化氮 / 臭氧浓度。浓度是试管和泵牵引编号上污点长度读数的组合。

[0309] 2. 抗氧化剂活性的证据是连接样品的检测管中较低的二氧化氮 / 臭氧浓度。

[0310] 3. 如果想要，可以测定大约减少的百分数。

[0311] 计算

[0312]

$$\text{减少的\%} = \left(\frac{\text{(浓度[参照]-浓度[样品])}}{\text{浓度[参照]}}\right) \times 100$$

[0313] 采用聚四氟乙烯短槽模块，包含柠檬草油的清除剂受试化合物被作为液体分散在半固体材料矩阵中，包含乙基香草醛粉末的清除剂受试化合物溶解在醇中并且用于半固体矩阵中，显示依次大约 88％的臭氧降低和大约 13％的二氧化氮降低。

[0314] 尤其是，根据以上描述的过程，5 滴柠檬草油作为活性化合物用在 20g 矿脂中，即在配方中在 20.09 克中 0.09g 或 0.45％。柠檬草油受试化合物的应用大约是 0.0025g/cm^2。在这个浓度柠檬草油的应用导致臭氧量平均降低 85％，88％，88％，89％，90％和 90％，平均大约 88％。

[0315] 另外，根据以上描述的过程，乙基香草醛作为 2.12g/50g 丙 -2- 醇溶液被应用。在每 129cm^2 区域 (8 英寸 ×2.5 英寸）喷射 10 次，假定最好的 50％喷射粘附，乙基香草醛以大约 0.000164g/cm^2 的浓度应用。这个应用浓度大致符合包含大约 6.5％本发明组合物的气雾剂的活性清除剂。在这个浓度乙基香草醛的应用导致二氧化氮（作为氮氧化物）平均降低 7％，9％，9％，13％，20％，和 22％，平均大约 13％。当氮氧化物在低浓度时以及接触表面浓度较高时，氮氧化物的减少是可见的。

[0316] 实施例 6：与空气中二氧化氮 / 臭氧的反应的局部应用的抗氧化剂性质的确定（人造皮肤长槽方法）

[0317] 也可以采用长槽进行，而不使用以上描述的短槽来进行上述实施例 5 中的人造皮肤槽法。尤其是，除了以上描述的聚四氟乙烯短槽集合可使用聚四氟乙烯长槽集合：

[0318] A. 聚四氟乙烯长槽集合©。

[0319] 1. 集合包括下层的固体聚四氟乙烯模块，上层的聚四氟乙烯模块，参照物有两个进气端和两个排气端，样品槽经打磨进入上层聚四氟乙烯模块的正面。

[0320] 2. 长槽在每一边利用蛇形的 S 形弯曲（参照物或样品），尽管使用其它形状稍微长点或短点的槽也可以。

[0321] 3. 一张带有矩阵覆盖物的人造皮肤放在模块之间，覆盖物面对着上层敞开的槽模块。

[0322] 4. 合并的三明治式的模块放在一个模块支持物上，该支持物上有四个夹子可以固定和压紧模块。准备好的人造皮肤作为集合中它自己的衬垫。

[0323] 5. 从手套箱或气袋吸取空气通过覆盖有人工皮肤的集合，虽然颜色检测管依靠泵。

[0324] 6. 槽深 3mm，长大约 132cm，不包括进气和排气端。

[0325] 7. 进气和排气端是固体聚四氟乙烯，并且是专门人造的，所以颜色检测管的外部直径是两端的内部直径。

[0326] 8. 夹子底部集合是由乙缩醛模块制成的。

[0327] 本领域普通技术人员将会意识到，长槽方法允许大量接触被测试的表面区域。因此，采用长槽集合的测试结果有望显示出使用本发明的清除剂可以更多地减少氮氧化物。

[0328] 实施例 7：空气清新剂 / 除臭剂

[0329] 空气清新剂凝胶可以用于住宅，建筑物和车内。相似地，空气清新剂凝胶可以作为

个人除臭剂以气雾剂形式用于全身。这些应用包含一般性配方：

[0330] 纯净水 86.55%

[0331] 丁二醇 10.00

[0332] 洁冷胶 1.00

[0333] 氯化钠 0.25

[0334] 聚山梨醇酯 -20 1.00

[0335] 芳香性成分 / 清除剂 1.00

[0336] 重氮烷基脲（和）

[0337] 碘丙炔醇丁基氨甲酸酯 0.20

[0338] 空气清新剂喷雾泵一般性配方为 98% SD 醇和 2%芳香性成分。在实施本发明过程中，芳香性成分可以包括清除剂。

[0339] 空气清新剂气雾剂具有一般性配方：

[0340] SD 醇 68.60%

[0341] 芳香性成分 / 清除剂 1.40

[0342] 丙烷（推进剂） 12.96

[0343] 异丁烷（推进剂） 17.04

[0344] 个人用古龙香水一般性配方为 92.50% SD 醇，5.00%芳香性成分，可以包括清除剂，以及 2.50%纯净水。

[0345] 实施例 8：空气治疗系统

[0346] 包括抗菌剂或除臭剂的空气治疗系统可以使用凝胶或气雾剂等列在实施例 1 中的一般性配方来发挥作用。空气治疗系统的过滤器是浸染过的、已处理过的、或者是具有喷射器，芳香性成分可以包括清除剂，其中本文描述的芳香性成分具有挥发性和抗氧化剂性质。

[0347] 实施例 9：蜡烛

[0348] 棍棒形蜡烛可以用来释放清除剂，例如挥发性抗氧化剂进入蜡烛周围的空气中，试剂可以清除空气中的活性氧和氮物质。凝胶蜡烛在US 5,879,694，中进行了描述，引入本文作为参考，或者蜡烛具有一般性配方：

[0349] 石蜡 97.495%

[0350] 硬脂酸酰胺 1.00

[0351] 染料 0.005

[0352] 芳香性成分 / 清除剂 1.00

[0353] 聚乙烯或硬脂酸 0.50

[0354] 实施例 10：地毯清新剂

[0355] 地毯清新剂作为抗氧化剂一般性配方为 98%碳酸氢钠和 2%芳香性成分。在实施本发明过程中，芳香性成分可以包括清除剂。

[0356] 实施例 11：保湿剂 / 基础化妆品

[0357] 挥发性清除剂可以与赋形剂组合生产化妆品或芳香性产品。例如，以上已经讨论过的，本发明的组合物可以包含清除剂和赋形剂的组合例如药学或化妆品可接受的赋形剂或载体。以上也已经讨论过的，本发明的组合物可以配制成各种形式的产品例如溶液，凝

胶，洗液，霜剂，膏剂，水包油乳液，油包水乳液，或其它药物上或化妆品上可接受的形式。本发明中复合的组合物也包含各种已知的常规的化妆品成分，只要它们对期望的作用没有负面影响。

[0358] 在一个实施方案中，本发明的组合物的使用者在皮肤上局部使用保湿剂或基础化妆品。组合物中的清除剂挥发到皮肤邻近的空气中，产品用来保护皮肤免受自由基的破坏，包括活性氧或氮物质或它们的前体物质。

[0359] 一般保湿剂包含：

[0360]	纯净水	78.30％
[0361]	EDTA 二钠盐	0.15
[0362]	甘油聚醚 -26	3.00
[0363]	癸酸 / 辛酸甘油三酸酯	5.00
[0364]	异壬酸异壬酯	5.00
[0365]	矿脂	3.00
[0366]	聚甘油基 -2 三异硬脂酸酯	1.79
[0367]	聚山梨醇酯 60	1.71
[0368]	聚丙烯酰胺（和）	
[0369]	C13-14 异链烷烃（和）Laureth-7	1.75
[0370]	芳香性成分 / 清除剂	0.10
[0371]	重氮烷基脲（和）	
[0372]	碘丙炔醇丁基氨甲酸酯	0.20
[0373]	一般地，基础化妆品包括：	
[0374]	环戊基硅氧烷	17.00％
[0375]	环甲基硅氧烷	8.00
[0376]	十六烷基 PEG/PPG-10/1 环甲基	
[0377]	硅氧烷（和）聚甘油基 -4 异硬脂酸酯	
[0378]	（和）月桂酸己基酯	3.00
[0379]	十六烷基 PEG/PPG-10/1 环甲基硅氧烷	2.00
[0380]	十六烷基聚二烷基硅氧烷	4.00
[0381]	辛基十二烷基新戊酸酯	4.00
[0382]	鲸蜡硬脂基乙基己酸酯	
[0383]	(Cetearyl Ethylhexanoate)	5.00
[0384]	环甲基硅氧烷（和）Quaternium-18	
[0385]	汉克特石（和）SD 醇 40	6.00
[0386]	二氧化钛（和）（三乙氧基）癸酰基硅烷	6.78
[0387]	黄色铁氧化物（和）癸酰基硅烷	0.74
[0388]	红色铁氧化物（和）癸酰基硅烷	0.32
[0389]	黑色铁氧化物（和）癸酰基硅烷	0.16
[0390]	滑石粉（和）聚甲基硅氧烷，疏水的	3.00
[0391]	乙烯 / 丙烯酸共聚物	4.00

[0392]	纯净水	30.40
[0393]	生育酚乙酸酯	0.30
[0394]	甘油聚醚-26	4.00
[0395]	重氮烷基脲（和）碘丙炔醇丁基氨甲酸酯	0.30
[0396]	氯化钠	0.50
[0397]	芳香性成分/清除剂	0.10

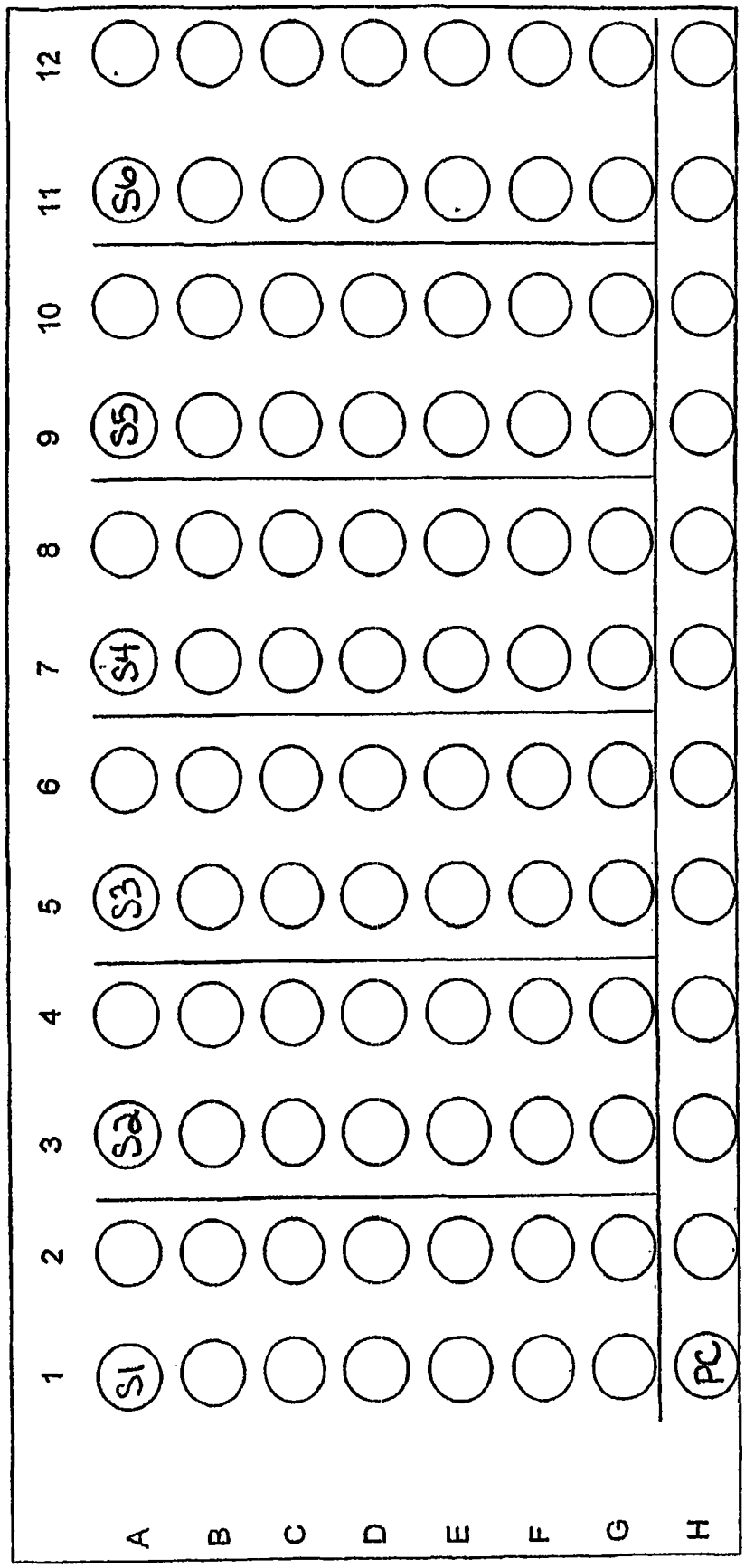


图 1

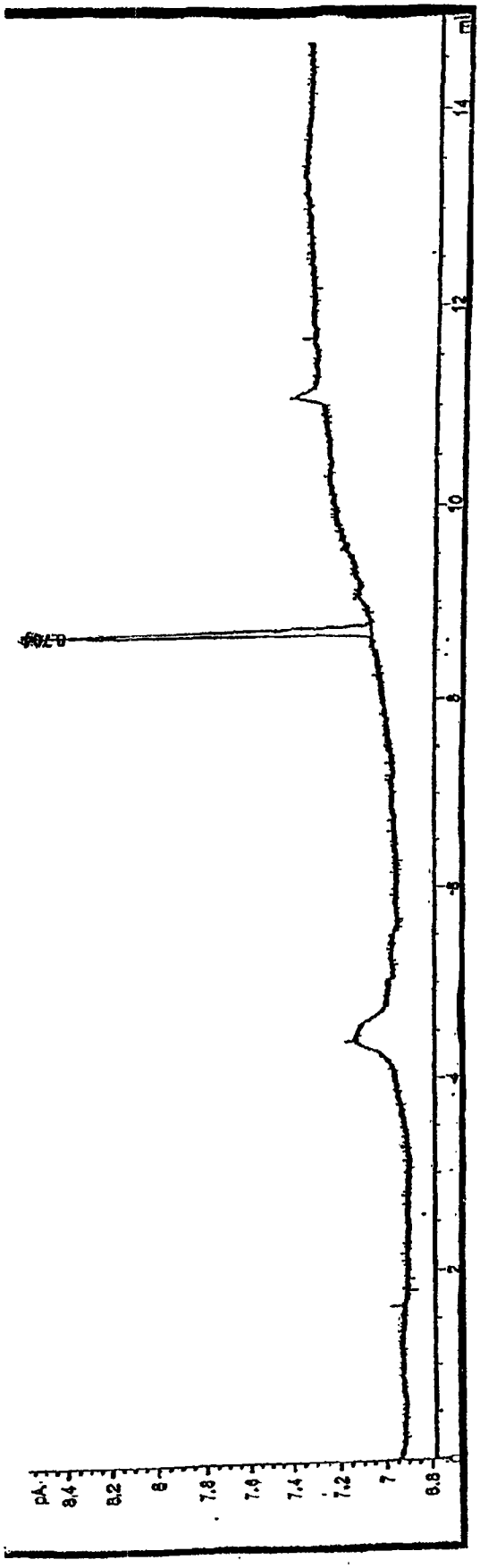


图 2

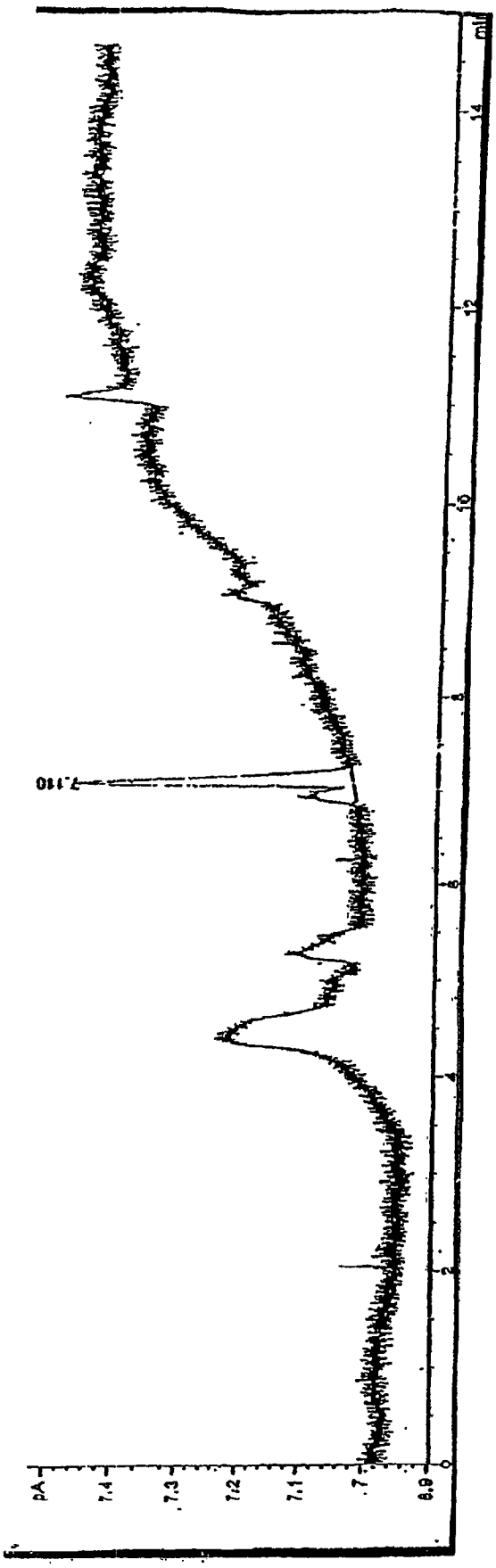


图 3

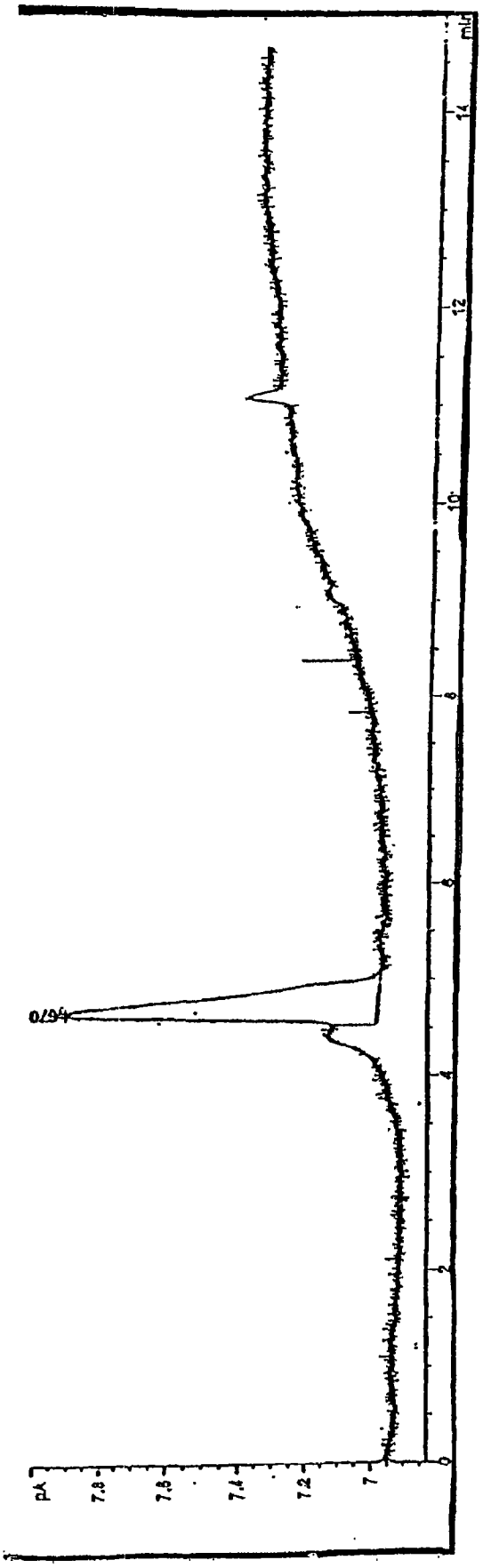


图 4

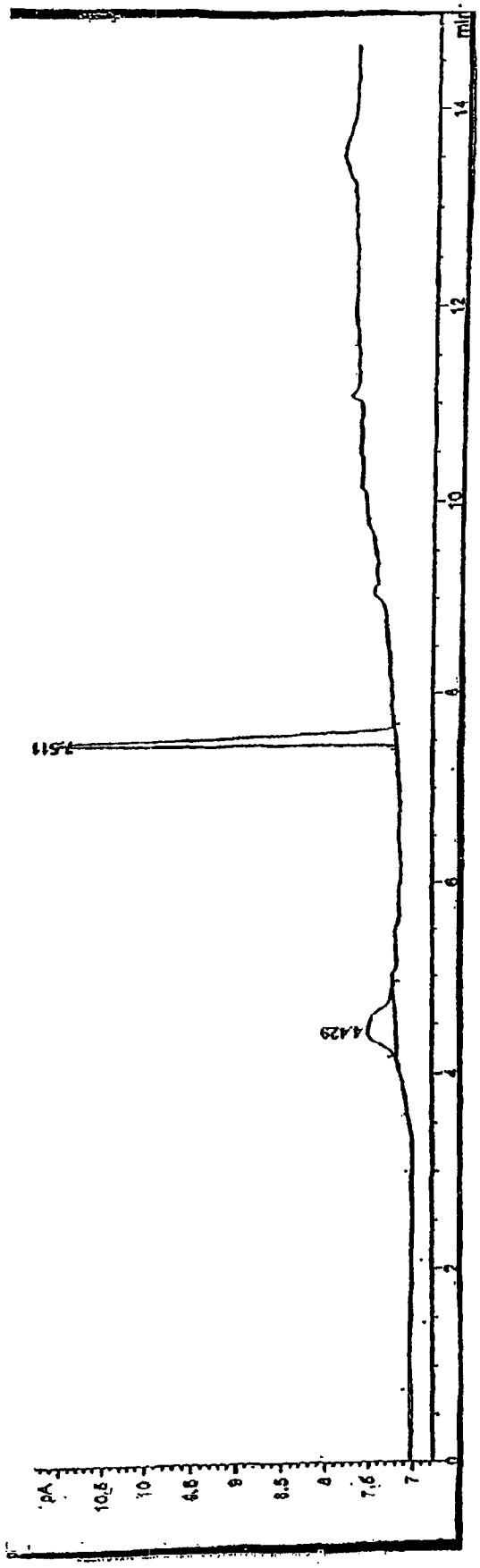


图 5

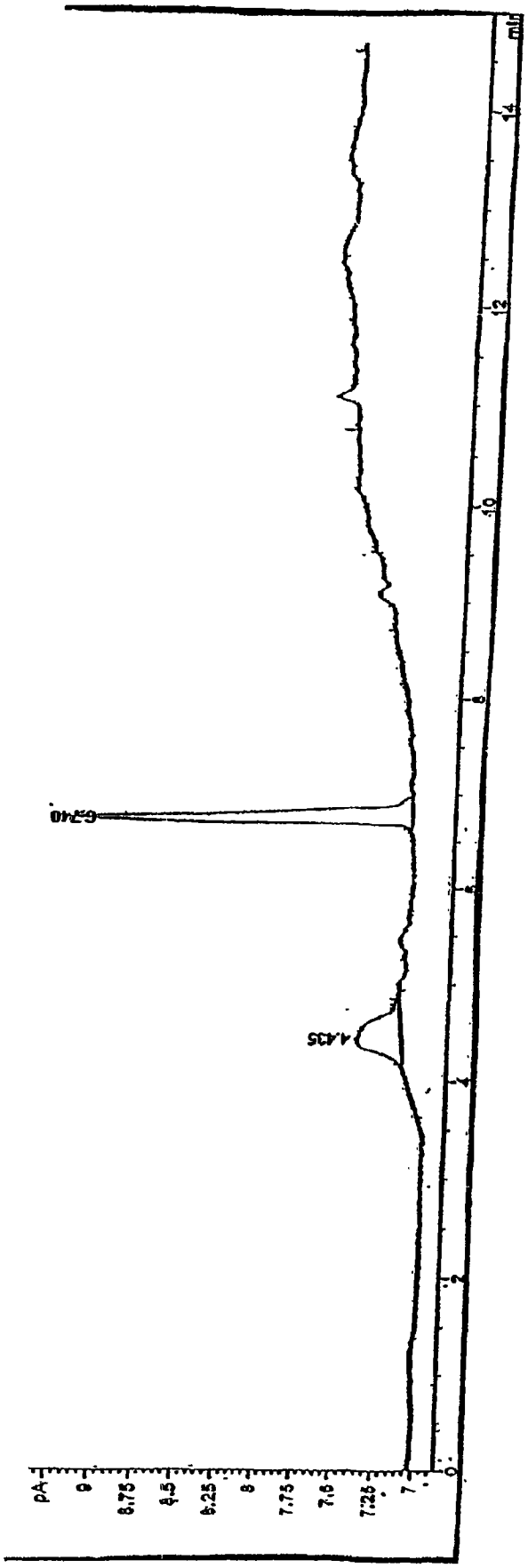


图 6

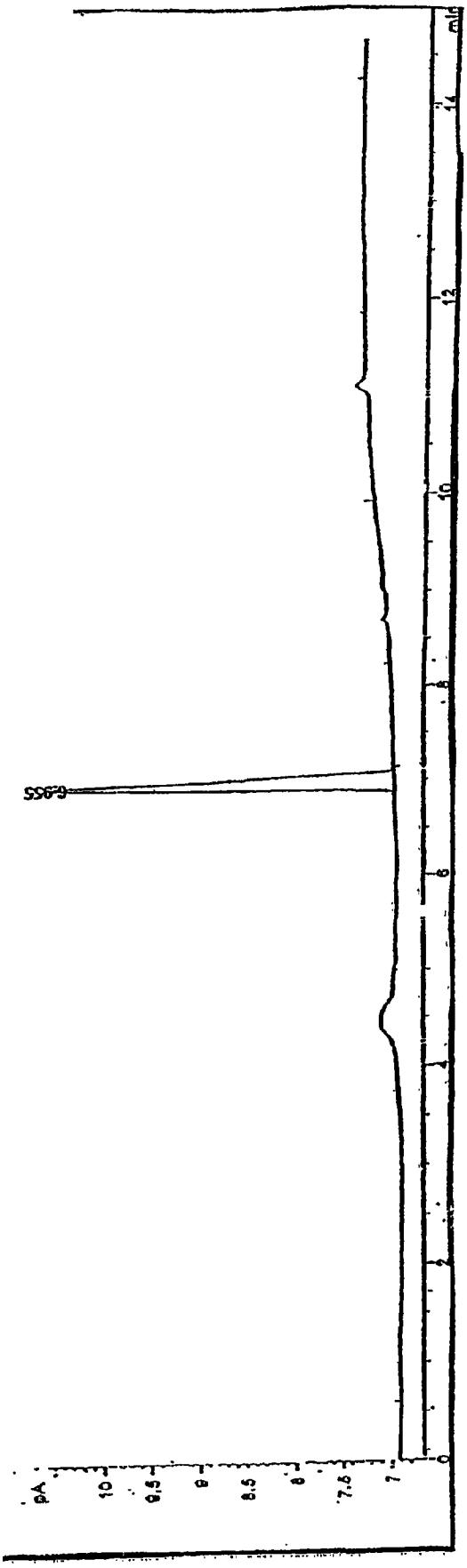


图 7

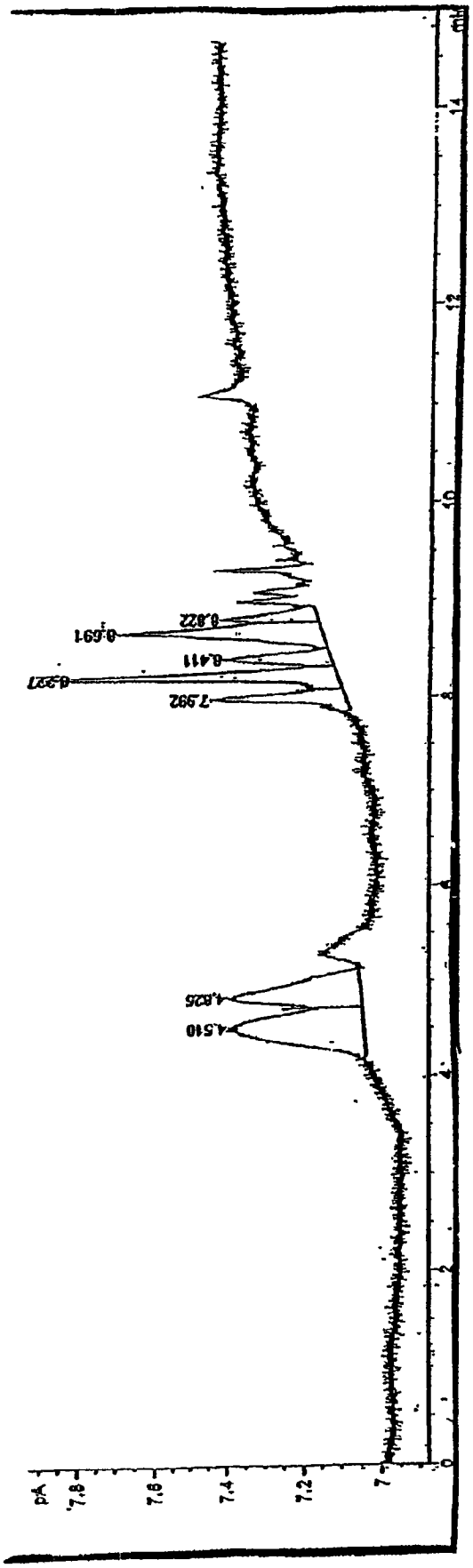

pA
7.8
7.6
7.4
7.2
7
0
2
4
6
8
10
12
14
4.510
4.825
7.592
8.227
8.411
8.691
8.822

图 8

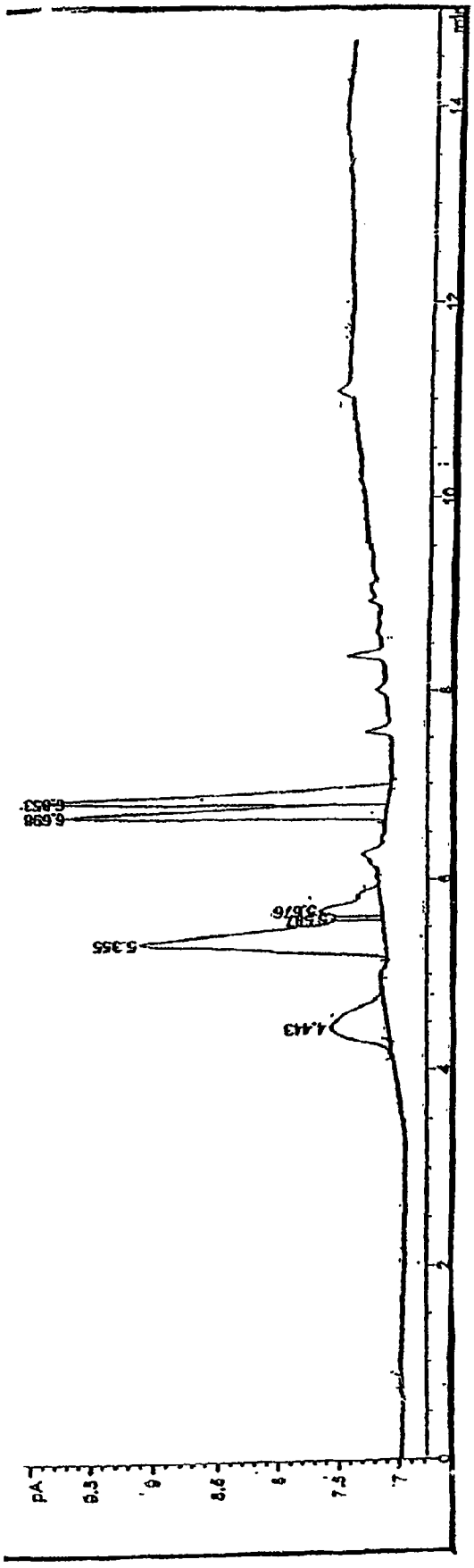


图 9

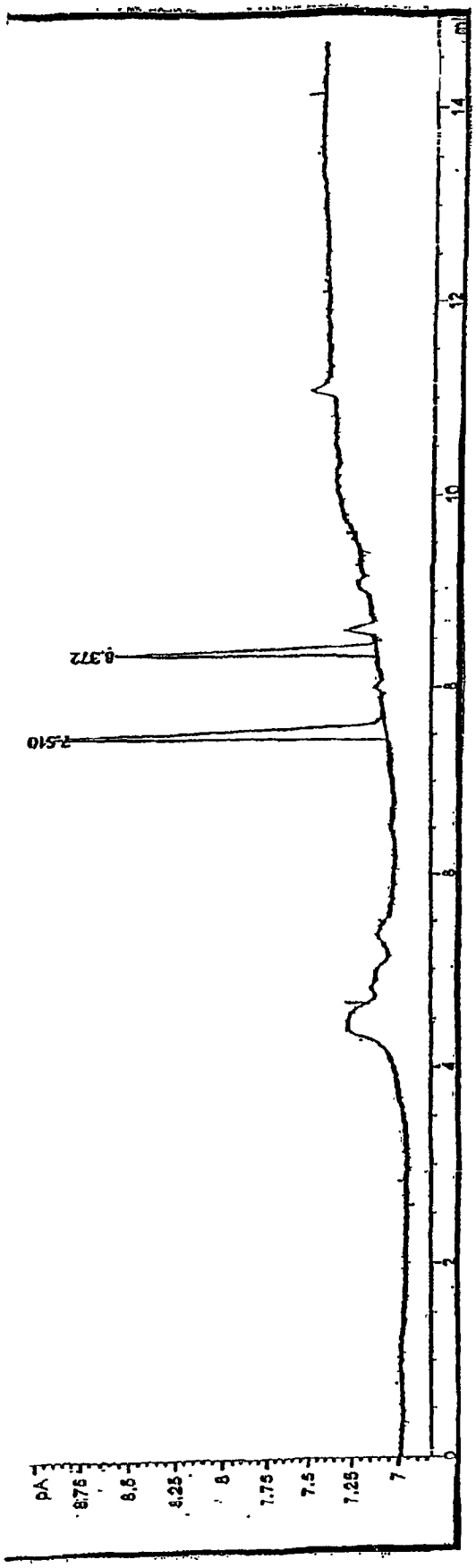


图 10

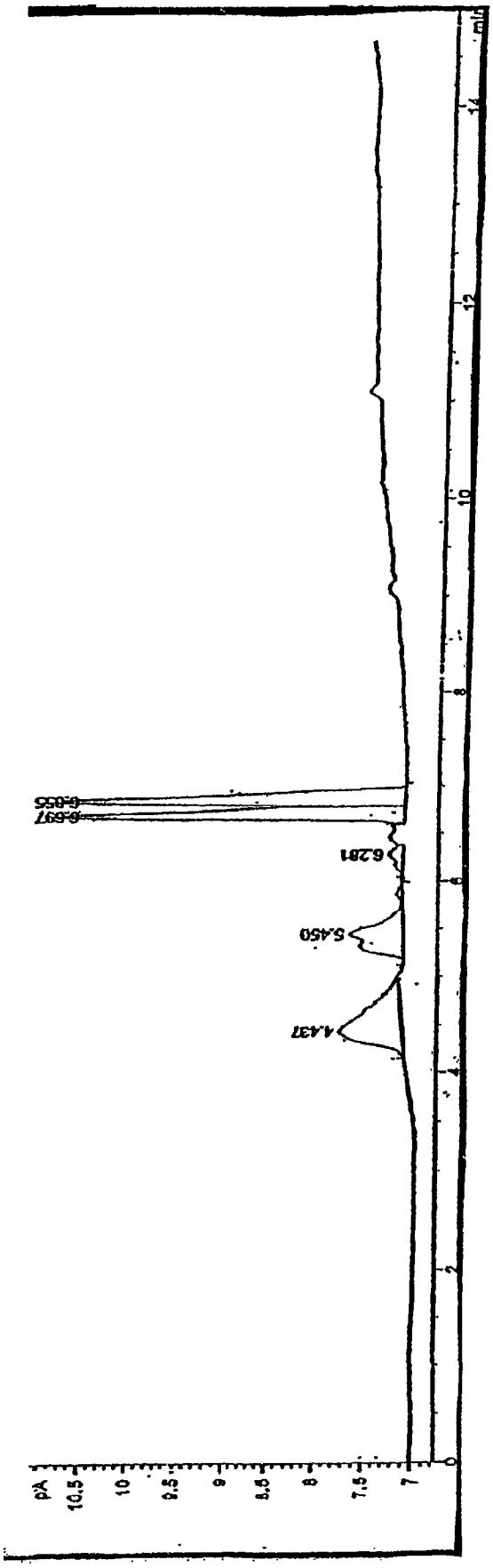

min
14
12
10
8
6
4
2
0
pA
10.5
10
9.5
9
8.5
8
7.5
7
6.655
6.697
6.281
5.450
4.431

图 11