[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl[7]
A01N 37/44
A01N 25/06
A01N 25/02
A61K 7/32
A61K 7/48

[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 01806672.0

[45] 授权公告日 2005 年 12 月 14 日

[11] 授权公告号 CN 1231124C

[22] 申请日 2001.1.8 [21] 申请号 01806672.0
[30] 优先权
[32] 2000.1.18 [33] GB [31] 0001129.6
[86] 国际申请 PCT/EP2001/000112 2001.1.8
[87] 国际公布 WO2001/052652 英 2001.7.26
[85] 进入国家阶段日期 2002.9.16
[71] 专利权人 荷兰联合利华有限公司
地址 荷兰鹿特丹
[72] 发明人 K·D·克拉克森 A·S·兰达
S·A·马金 A·福尔克
A·C·科克森
审查员 于保华

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 罗才希

权利要求书 3 页 说明书 31 页

[54] 发明名称 抗微生物组合物

[57] 摘要

一种抗微生物组合物，包含：(i) C_1 - C_4 一元醇载体流体，其存在的水平至少为总组合物重量(不包括存在的任何挥发性抛射剂)的 25%；(ii)具有 10^{23} 或更大的铁(III)结合常数的铁(III)螯合剂；(iii)选自以下的增溶剂：(a)水；(b)有机胺；(c)多元醇或其衍生物；(d)具有氟 - 碳或氧 - 碳键的挥发性抛射剂；(e)(a)到(d)的任何组合。 所述过渡金属螯合剂作为活性抗微生物剂，同时所述载体流体 - 增溶剂混合物使一种稳定的组合物能够形成。 优选的组合物为均匀的溶液。

ISSN1008-4274

1. 一种抗微生物组合物，该组合物包含:

(i) C_1-C_4一元醇载体流体，它以总组合物的至少25%重量的水平存在;

(ii) 具有10^{26}或更大的铁(III)结合常数的铁(III)螯合剂;

(iii) 选自以下的增溶剂:

(a) 水;

(b) 有机胺;

(c) 多元醇或其衍生物;

(d) 具有氟-碳或氧-碳键的挥发性抛射剂;

(e) (a)到(d)的任何组合;

其中所述螯合剂的存在浓度为该组合物的0.01%到10%重量; 上述计算中所述组合物重量不包括任何存在的挥发性抛射剂。

2. 一种按照权利要求1的抗微生物组合物，其中所述增溶剂为水或选自以下的挥发性抛射剂: 二甲基醚、1,1-二氟乙烷、1-三氟-2-氟乙烷、二氧化碳以及它们的混合物。

3. 一种按照权利要求1或2的抗微生物组合物，所述组合物为除臭组合物。

4. 一种按照前述权利要求中任何一项的抗微生物组合物，所述组合物为一种均匀溶液。

5. 一种按照权利要求4的抗微生物组合物，该组合物为一种在含水乙醇中的均匀溶液。

6. 一种按照前述权利要求中任何一项的抗微生物组合物，其中C_1-C_4一元醇载体流体对水的重量比大于65: 35。

7. 一种按照权利要求6的抗微生物组合物，其中C_1-C_4一元醇载体流体对水的重量比大于75: 25并且所述组合物包含有机胺。

8. 一种按照权利要求7的抗微生物组合物，其中有机胺以足以中

和铁(III)螯合剂上的至少 60%的任何酸基团的水平存在。

9. 一种按照权利要求 7 或 8 的抗微生物组合物，其中所述有机胺以足以导致所述螯合剂盐的水溶液具有 6 和 8 之间的 pH 的水平存在，且其中螯合剂盐的摩尔浓度等于存在于该组合物中的摩尔浓度。

10. 一种按照前述权利要求中任何一项的抗微生物组合物，其中所述 C_1-C_4 一元醇载体流体以大于其中不包括任何存在的挥发性的抛射剂的总组合物的 50%重量的水平存在。

11. 一种按照前述权利要求中任何一项的抗微生物组合物，其中所述铁(III)螯合剂为一种氨基多羧酸或其盐。

12. 一种按照前述权利要求中任何一项的抗微生物组合物，其中所述铁(III)螯合剂具有带至少 5 个可离子化酸基团的酸形式。

13. 一种按照权利要求 12 的抗微生物组合物，其中所述铁(III)螯合剂为二亚乙基三胺五乙酸或其盐。

14. 一种按照前述权利要求中任何一项的抗微生物组合物，该组合物包含附加的抗微生物剂。

15. 一种按照权利要求 14 的抗微生物组合物，其中所述附加的抗微生物剂为阳离子杀菌剂。

16. 一种按照前述权利要求中任何一项的抗微生物组合物，该组合物包含最高可达该组合物的 4%重量的香料，所述组合物重量不包括任何存在的挥发性抛射剂。

17. 一种按照前述权利要求中任何一项的抗微生物组合物，该组合物包含挥发性抛射剂。

18. 一种按照权利要求 17 的抗微生物组合物，其中所述挥发性抛射剂占总组合物的 30%到 99%重量。

19. 一种按照权利要求 17 的抗微生物组合物，该组合物含有大于 40%重量的挥发性抛射剂和选自以下的增溶剂：

(a) 没有任何 N-H 键和/或 O-H 键的有机胺；

(b) 有机胺和多元醇或其衍生物；

(c) 有机胺和具有氟-碳或氧-碳键的挥发性抛射剂。

20. 一种按照权利要求 17 到 19 中任何一项的抗微生物组合物，其中 C_1-C_4 一元醇载体流体对水的重量比在 95:5 和 99:1 之间。

21. 一种按照权利要求 17 到 19 中任何一项的抗微生物组合物，其中 C_1-C_4 一元醇载体流体对水的重量比大于 99:1。

22. 一种控制微生物数量的方法，所述方法包括将按照前述权利要求中任何一项要求的抗微生物组合物应用到底物上。

23. 一种抑制臭味产生的化妆方法，该方法包括将按照权利要求 3 到 21 中任何一项的组合物局部应用到人体或紧贴近人体的穿着衣物上。

24. 一种释放增加的香味强度的化妆方法，该方法包括将按照权利要求 16 到 21 中任何一项的组合物局部应用到人体或紧贴近人体的穿着衣物上，所述组合物还包含香料。

25. 一种制备抗微生物组合物的方法，所述方法包括使具有 10^{26} 或更大的铁(III)结合常数的铁(III)螯合剂在 C_1-C_4 一元醇载体流体中形成一种溶液，所述一元醇存在的水平为总组合物的至少 25%重量，并且还包括选自以下的增溶剂：

(a) 水；

(b) 有机胺；

(c) 多元醇或其衍生物；

(d) 具有氟-碳或氧-碳键的挥发性抛射剂；

(e) (a)到(d)的任何组合；

其中所述螯合剂的存在浓度为该组合物的 0.01%到 10%重量；上述计算中所述组合物重量不包括任何存在的挥发性抛射剂。

26. 一种制备按照权利要求 25 的抗微生物组合物的方法，该方法包括将所述螯合剂和有机胺加入到水中以便形成一种水溶液，随后用 C_1-C_4 一元醇载体流体稀释以形成一种含水的醇溶液，随后任选用液化的挥发性抛射剂加压。

抗微生物组合物

发明领域

本发明涉及抗微生物组合物的领域和涉及减少微生物数量的方法。详细地说，本发明涉及减少在人体表面或在紧贴近体表的穿着物品上的微生物数量，因此减少难闻的气味。所涉及的组合物和方法利用特殊的铁(III)螯合剂作为组合物中的抗微生物剂，所述组合物还包含一种短链醇和一种增溶剂。当用于人体时，本发明的组合物和方法当用于人体的大多数有恶臭的区域，例如腋下区域或脚时具有最大的益处。

背景

抗微生物剂可以通过各种方式发挥作用。当用于人体时，此类药剂可以通过降低排汗或通过直接作用于在此通过皮肤代表的体表微生物而极大地降低微生物的数量。后一类药剂，通常称为除臭剂，是本发明最关心的。

大多数除臭剂减少皮肤表面的有活力的微生物数量。众所周知，汗在其被皮肤微生物降解前通常是无嗅的。有代表性的除臭剂包括乙醇和三氯生(2′,4,4′-三氯，2-羟基-二苯基醚)，三氯生是众所周知的抗微生物剂。可是，此类除臭剂所获得的除臭效果随着时间的推移逐渐减弱并且所述微生物区系逐渐恢复其数量。

因此，对于有效的、作用持久的除臭剂组合物有持续的市场需求。解决所述问题不是简单地减少体表的微生物数量；维持体表(特别是在最恶臭的区域，如腋窝)上的低微生物数量(特别低的细菌数量)是同等重要的。

以前一直将某些铁(III)螯合剂掺入到除臭剂组合物中，US

4,356,190 (Personal Products Co.)公开了选择性氨基多羧酸化合物抑制因皮肤表面上的棒状杆菌属所形成的短链脂肪酸形成的用途。对于局部应用，链烷醇胺盐被认为是优选的。尤其是认为优选的盐为二-或三链烷醇胺盐如三乙醇胺、二乙醇胺和三异丙醇胺盐。还认为可以用一种与掺入所述螯合剂的体系相容的溶剂；可是，没有公开含有混合溶剂系统的产品。

WO 97/02010 (Procter and Gamble Co.)公开了选自丁二酸、戊二酸和膦酸类的螯合剂作为杀菌化合物的用途。

WO 97/44006 (Ciba Speciality Chemicals Holding, Inc.)要求特殊的含氮配位剂对皮肤和纺织纤维材料的抗微生物处理的用途的权益。所述配位剂包括用乙醇胺或月桂基胺中和 N,N-乙二胺丁二酸(EDDS)形成的那些配位剂。也公开含有 EDDS、乙醇和水的除臭剂组合物。EDDS 具有 10^{22} 的铁(III)结合常数(“临界稳定常数，1 卷：氨基酸”，92 页，Martell and Smith, Plenum Press, 1974)。

WO 97/01360 (Concat Ltd.)要求一种用特殊取代的多氮杂化合物抑制细菌生长的方法的权益，所述化合物对第一过渡系列元素显示亲合力。据认为可以通过用无机或有机碱中和形成可相容的盐，所述碱包括伯、仲和叔胺、特别是乙醇胺、二乙醇胺、吗啉、葡糖胺、N,N-二甲基葡糖胺和 N-甲基葡糖胺。

其它专利指出铁(III)螯合剂可以改善特殊的已知的抗微生物剂的功效。WO 89/12399 (Public Health Research Institute of the City of New York (纽约市公共卫生研究所))公开含有羊毛硫氨酸的杀菌素的改善性能，在组合物中也含有一种铁(III)螯合剂。WO 97/09974 (Laboratoire Medix)公开含有氯己定和一种螯合剂的组合物。EP 0019670 B1 (Glyco Chemicals, Inc.)公开含有一种 5,5-二甲基乙内酰脲和甲醛与一种水溶性螯合剂的缩合产品的抗微生物组合物，所述水溶性螯合剂选自乙二胺四乙酸(EDTA)、二亚乙基三胺五乙酸(DTPA)或其碱金属盐。US 4,199,602 (Economics Laboratory, Inc.)公开由氨基羧酸型螯合剂增强抗

微生物硝基烷的作用。US 5,688,516 (University of Texas System 等)公开含有非-糖肽抗微生物剂(不同于万古霉素)与包括螯合剂的选择成分的组合物。WO 99/10017 (University of Texas System 等)公开一种用螯合剂和抗微生物剂控制微生物生长的方法。GB 1,420,946 (Beecham Group Ltd.)公开某些螯合剂，具体地说是 EDTA 的二钠盐，可以极大地增加选择性酚抗微生物剂的活性。

本发明概述

本发明涉及配制稳定的、长效的抗微生物组合物。本发明组合物包含醇载体流体、具有 10^{26} 或更大的铁(III)结合常数的铁(III)螯合剂，以及选自一组特殊原料的增溶剂。本发明的特殊铁(III)螯合剂在应用时导致抗微生物活性延长。所述醇载体流体和增溶剂使所述螯合剂能够配制为一种稳定的，最好是均匀的，抗微生物组合物。

延长的抗微生物活性经常表现其本身具有一种长久持续的除臭益处，例如持续一天。另外，在含有香料的组合物中，所述抗微生物活性其本身可以表现为增强香味的强度。本发明组合物的稳定性是成分之间具有好的相容性的结果—这也可以导致在性能和美学方面的益处。本发明的优选组合物是均匀的溶液。至于许多与可选择的悬浮组合有关的问题，例如阀阻塞、悬浮固体的沉淀和结团，此类溶液组合物具有优势，并且可以减少不均匀的应用。

因此，按照本发明的第一方面，提供一种抗微生物气雾剂组合物，该组合物含有:

(i) C_1-C_4 一元醇载体流体，它以总组合物(不包括存在的任何挥发性抛射剂)的至少 25%重量的水平存在;

(ii) 具有铁(III)结合常数为 10^{26} 或更大的铁(III)螯合剂;

(iii) 选自以下的增溶剂:

(a) 水;

(b) 有机胺;

(c) 多元醇或其衍生物;

(d) 具有氟-碳或氧-碳键的挥发性抛射剂;

(e) (a)到(d)的任何组合。

按照本发明的第二方面，提供一种控制微生物数量的方法，所述方法包括将按照本发明的第一方面提供的抗微生物气雾剂组合物应用到一个底物上。本发明这一方面的应用是控制在人体表面上或在紧贴近体表的穿着物品上的微生物数量。

按照本发明的第三方面，提供一种抑制臭味产生的方法，该方法包括将按照本发明的第一方面提供的组合物局部应用于人的体表或紧贴近体表的穿着衣物上。所述方法也可以用于从一种按照本发明的含有香料的组合物中释放增强的香味强度。

按照本发明的第四方面，提供一种制备抗微生物组合物的方法，所述方法包括在 C_1-C_4 一元醇载体流体中形成一种具有铁(III)结合常数为 10^{26} 或更大的铁(III)螯合剂的溶液，所述一元醇的存在水平至少为总组合物(不包括存在的任何挥发性抛射剂)的 25%重量，并且还包括选自以下的增溶剂:

(a) 水;

(b) 有机胺;

(c) 多元醇或其衍生物;

(d) 具有氟-碳或氧-碳键的挥发性抛射剂;

(a)到(d)的任何组合。

详述

本发明的新抗微生物组合物在抗微生物功效和保持低恶臭方面表现出是出乎意料地好的性能，特别当应用于人体时。不希望被理论束缚，推测在通过其它联合应用的药剂和/或通过一些外用处理如洗涤减少微生物的数量后，所述螯合剂有效地抑制残留微生物吸收必需的过渡金属离子营养素，特别是铁(III)，因此最大限度地减少它们的再

生。

当将所述组合物应用到人体的一个特别恶臭的区域或应用到紧贴近体表该区域的穿着衣物上时，上述抗微生物的和除臭的益处是特别有意义的。因此，将本发明的组合物用于腋窝、脚和用于袜子和鞋子是特别有利的。

已经观察到本发明的含有香料的组合物的益处包括增强香味的强度，特别是当在应用后已经过去了许多小时的时候。相信所述益处为除臭益处的一个方面，两种益处来自于本发明组合物的优越的抗微生物性质。

本发明组合物的稳定性优点由所述组合物中铁(III)螯合剂与醇性载体流体的相容性产生。这可用特殊的增溶剂(见下文)来实现。本发明的这一方面也能配制优选的均匀组合物。特别优选气雾剂组合物为均匀的溶液，因为阀阻塞在此类产品中可能是一个严重的问题。

当将按照本发明的组合物应用到表面上时，任何存在的挥发性抛射剂蒸发，在所处理的表面留下螯合剂，所述螯合剂通常溶解于载体流体和增溶剂中。该溶液方面在性能和美学两方面可以引起显著的益处，例如没有粉状的沉淀。优选的组合物包含所述螯合剂在所述载体流体和增溶剂中的一种溶液。用 Pharmacia Biotech Ultrospec 200 Spectrophotometer (分光光度计)或类似的仪器测量，相对于所述载体流体，最好此类溶液具有低于 0.2，尤其是低于 0.1(在 600 nm 对于 1 cm 光程长度)的吸光率。优选的组合物为均匀的溶液。优选此类组合物溶液也满足以上设立的吸光率标准：在 600 nm 测量，低于 0.2，尤其低于 0.1。

可以通过任何方法将本发明的组合物施用于需要处理的表面。同时对于大多数产品的使用来说，直接应用或许是最普通的方法，预先-应用到一种载体基质如纸、纤维或海绵上并通过使所述的载体基质与所述表面接触而应用也是可能的。

载体流体

本发明的组合物含有大于总组合物(不包括任何存在的挥发性的抛射剂)重量的25%，优选大于50%，而更优选大于65%的C_1-C_4一元醇载体流体。当所涉及的组合物含有一种挥发性抛射剂时，在计算上述值期间排除挥发性抛射剂等于说所提出的水平与“基础”组合物有关。在气雾剂组合物的基础组合物中，进一步优选所述醇性载体流体在该基础组合物中存在水平大于90%重量，更优选大于95%重量。

本发明的组合物优选具有 C_1-C_4 一元醇载体流体对水的重量比大于65:35，更优选大于90:10。在某些特别优选的组合物中，特别是在气雾剂组合物中，C_1-C_4一元醇载体流体对水的重量比在95:5和99:1之间。在其它特别优选的组合物中，特别是在气雾剂组合物中，C_1-C_4一元醇载体流体对水的重量比大于99:1。

所述一元醇载体流体优选为 C_2 或 C_3 醇或它们的混合物。特别优选的醇为乙醇和异丙醇，乙醇是最优选的。

铁(III)螯合剂

本发明的螯合剂具有 10^{26} 或更大的铁(III)结合常数。具有较低的铁(III)结合常数的螯合剂在抗微生物组合物中通常是无效的。具有铁(III)结合常数为 10^{28} 或更大的螯合剂是特别优选的。

所述“铁(III)结合常数”为所述螯合剂-铁(III)络合物的绝对稳定常数。此值不受 pH 的影响并且只考虑最多的阴离子，所述螯合剂的完全去质子化形式。可以进行电势测量并用许多其它的方法进行测量。在“Determination and Use of Stability Constants (稳定常数的测定和应用)”, A.E. Martell and R. J. Motekaitis (VCH, New York, 1989)中可以发现十分详细的适宜方法。在许多来源如“Critical Stability Constants (临界稳定常数)”, R. M. Smith and A. E. Martell (Plenum Pub. Corp., 1977)中可以找到此类值的数据表。

通常铁(III)螯合剂为酸。它们可以这样用于本发明的组合物中，尽管它们优选作为其盐或酸式盐使用。

在本发明的某些优选组合物，特别是具有 C_1-C_4 一元醇对水的比率大于 90: 10 的组合物(特别是气雾剂组合物)中，优选具有与有机阳离子为一种盐或酸式盐形式的所述螯合剂。质子化或季化胺为此类阳离子的代表。关于用于形成此类盐的胺，在讨论胺增溶剂的说明书部分给出更多的资料。

也可以用含有相关阳离子的混合物的螯合剂盐或酸式盐，所述阳离子包括有机和无机阳离子的混合物。

用于本发明的铁(III)螯合剂优选具有酸的形式，具有至少两个，优选至少四个，而最优选至少五个可电离的酸性基团。所述酸性基团优选为羧酸和/或磷酸，但是可以为磺酸或次膦酸，或这些基团的任意混合物。

特别适宜的含有羧酸基团的酸形式的螯合剂为多羧酸盐化合物，具体地说为氨基多羧酸盐化合物。所述氨基多羧酸盐化合物的酸形式包括反式-1,2-二氨基环己烷-N,N,N′,N′-四乙酸(CDTA)。更优选的氨基多羧酸盐螯合剂有酸式 N,N′-亚乙基双[2-(2-羟基苯基)甘氨酸](EDDHA)、三亚乙基四胺六乙酸(TTHA)和二亚乙基三胺五乙酸(DTPA)。所述螯合剂优选具有适中的分子量，这意味着为其酸形式的螯合剂具有低于 1000，更优选 200 到 800，而最优选 290 到 580 的分子量，而为其盐形式的螯合剂具有低于 2000，更优选 300 到 1400，而最优选 500 到 1000 的分子量。

优选将所述螯合剂以所述组合物重量(不包括任何存在的挥发性抛射剂)的 0.01%到 10%的水平，更优选 0.05%到 5%的水平，而最优选 0.3%到 3%的水平掺入到所述组合物中。也可以使用螯合剂的混合物。

增溶剂

一种选自前述的可选择增溶剂是本发明的一种必要成分。增溶剂

的选择受所述组合物的性质和其中的其它成分的影响。增溶剂的选择指导原则给出如下。

水

在包含一种螯合剂的组合物中水是一种优选的增溶剂，所述螯合剂为具有无机阳离子或由水溶性胺形成的有机阳离子的盐的形式或酸式盐的形式。水作为一种增溶剂增加总溶剂系统的极性。

在用于滚搽式容器装的(roll-on)、挤压式喷雾或泵式喷雾分配器的组合物中，水优选以 5%到 50%重量，且更优选以 15%到 40%重量的水平存在。

在气雾剂组合物中，水优选以低于基础组合物的 25%重量，优选低于 10%重量存在并且优选与有机胺增溶剂联合使用。在气雾剂组合物中，C_1-C_4一元醇载体流体对水的重量比优选大于 65: 35，更优选大于 90: 10。某些含有水的优选气雾剂组合物具有 95: 1 到 99: 1 的 C_1-C_4一元醇载体流体对水的重量比并且含有有机胺增溶剂。其它的优选气雾剂组合物具有大于 99: 1 的 C_1-C_4一元醇载体流体对水的重量比并且存在特别的有机胺和/或其它增溶剂(见下文)。

含有相对低水平的水的组合物在用于人体的产品中可能具有特殊的价值。当此类组合物含有相对高水平的水时，在应用时它们有时可以引起令人不快的潮湿感。对于容器的选择，相对低水平的水的组合物也可以是有益的；此类组合物使金属容器能够使用，具有较低的侵蚀的危险。含有相对低水平水的组合物的另一个优点是它们与另外的疏水成分例如香料成分的相容性("Perfumery: practice and principles (香料: 实践与原理)", R. R. Calkin and S.Jellinek, [Wiley, 1994, 171 页])。

有机胺

在含有 C_1-C_4一元醇载体流体对水的重量比大于 75: 25 (重量)的

组合物中，特别是在气雾剂组合物中，有机胺是一种优选的增溶剂。所述有机胺通过中和或部分中和在所述螯合剂上的酸基团，由此增加螯合剂在 C_1-C_4 一元醇载体流体中的溶解性，可以用作一种增溶剂。季化胺也可以用于该目的，这些胺可便利地作为它们的氢氧化物的盐加入。优选以足以中和至少 40%，更优选以中和至少 60%的此类酸性基团的水平使用所述胺。因此，加入胺的优选量取决于存在的螯合剂的量、所述胺和螯合剂的分子量和该中和反应的化学计量。例如，优选将至少 2 摩尔当量的一元胺(monobasic amine)，或至少 3 摩尔当量的一元胺加入到一种拥有 5 个酸性基团的螯合剂中，以便实现中和至少 40%或至少 60%的所述酸性基团。

当使用有机胺时，优选加入的量应导致具有在 6 和 8 之间 pH 的所述螯合剂盐的水溶液(螯合剂盐的摩尔浓度等于存在于该组合物中的摩尔浓度)。

优选的胺在 20℃和大气压下为液体。这对于配制和操作是有利的。

优选的胺具有相对低的气味。在制备期间及选择和使用含有胺增溶剂的组合物期间，这是潜在的优点。关于这一点优选具有相对低的挥发性的胺：优选在大气压下沸点为 130℃或更高的胺。

本发明的代表性胺增溶剂含有至少一个 C_1-C_{10} 末端烃基基团；基团仅仅含有碳原子和氢原子。此类型的优选胺为异丙醇胺、2-氨基-2-乙基-1,3-丙二醇、2-(N,N-二甲基氨基)-2-甲基-1-丙醇(DMAMP)和 N,N-二甲基氨基乙醇。特别优选的胺为 2-氨基-2-甲基-1-丙醇(AMP)、二异丙醇胺、2-氨基丁-1-醇、环己基胺及其混合物。此类相对疏水的胺在具有 C_1-C_4 一元醇载体流体对水的重量比大于 90: 10，特别是在 95: 5 和 99: 1 之间的气雾剂组合物中是特别有益的。在含有大于 40%重量的挥发性抛射剂的气雾剂组合物中该优点具有特别的价值并且在含有大于 50%重量的挥发性抛射剂的气雾剂组合物中所述优点甚至具有更高的价值。

当 C_1-C_4 一元醇载体流体对水的比率大于 99:1 时，优选所述胺没有任何 N-H 键和/或没有任何 O-H 键(由此促进所述螯合剂在这样一种疏水的系统中的溶解性)。或者，此类胺可以描述为叔胺和/或非羟基化胺。对于此类组合物，特别优选的胺为 DMAMP、环己基胺、二异丙基胺、叔丁基胺、N,N-二乙基己基胺及其混合物。在气雾剂组合物中这种优先选择是特别有价值的，特别在那些含有大于 40%重量的挥发性抛射剂的气雾剂组合物中，甚至更特别是在那些含有大于 50%重量的挥发性抛射剂的气雾剂组合物中。

多元醇或其衍生物

为多元醇或其衍生物的增溶剂特别用于具有 C_1-C_4 一元醇载体流体对水的重量比大于 90:10 的组合物中，特别是用于气雾剂组合物中。所述多元醇或其衍生物一般通过增加总的溶剂系统的极性而用作一种增溶剂。多元醇或其衍生物的使用量优选在该组合物(不包括任何存在的挥发性抛射剂)的 1%和 20%重量之间，更优选在 5%和 15%重量之间。

增溶剂的形式优选与有机胺增溶剂联合使用。在气雾剂组合物中，特别是在那些具有 C_1-C_4 一元醇载体流体对水的重量比大于 95:5 的气雾剂组合物中，更特别是当所述比率大于 99:1 时，发现有特别大的益处。在含有 40%重量以上的挥发性抛射剂的气雾剂组合物中，多元醇或其衍生物的优点也具有很大的价值并且在含有 50%重量以上的挥发性抛射剂的气雾剂组合物中甚至具有更大的价值。

本发明的多元醇是在碳主链(任选被杂原子间断)上含有至少两个羟基基团的物质。所述衍生物为酯、醚和碳酸酯，包括偏酯和醚。优选的多元醇为链烷-二醇，如 C_2 到 C_{12} 链烷的 1,2-二醇。优选的衍生物为酯，如 C_2 到 C_3 链烷的 1,2-二醇的 C_2 到 C_{12} 二酯，以及碳酸酯，如环碳酸酯如碳酸亚丙基酯。

优选的多元醇和其衍生物具有 60 到 500 的分子量。特别优选的原

料为 1,2-戊二醇、1,2-己二醇、1,2-辛二醇、丙二醇、丙二醇二癸酸酯/辛酸酯，及其混合物。

具有 C-O 或 C-F 键的挥发性抛射剂

当在按照本发明的气雾剂组合物中使用这些物质时，大大促进了所述螯合剂的溶解。通常此类抛射剂与有机胺增溶剂联合使用并且通常在含有 C_1-C_4 一元醇载体流体对水的重量比大于 90: 10 的组合物中使用。典型的使用量是从所述组合物重量的 15%到 99%并且优选从 35%到 87%。也可以使用具有碳-氧或碳-氟键的挥发性抛射剂的混合物，它们可以与不含有碳-氧或碳-氟键的挥发性抛射剂混合(见下文)。

本说明书的优选的挥发性抛射剂为二甲基醚、1,1-二氟乙烷、1-三氟-2-氟乙烷、二氧化碳以及它们的混合物。特别优选的抛射剂为二甲基醚和 1,1-二氟乙烷。

附加的成分

挥发性抛射剂

气雾剂组合物是本发明的优选形式并优选含有 30%到 99%重量，且特别是含有 35%到 87%重量的挥发性抛射剂。所述挥发性抛射剂可以包括含有如前所述作为一种增溶剂的 C-F 或 C-O 键的抛射剂。除了此类原料之外，所述挥发性抛射剂可以选自液氮或沸点在 10℃以下，并且尤其是那些沸点在 0℃以下的液化烃气。液化烃气优选为 C_3 到 C_6 的烃，包括丙烷、异丙烷、丁烷、异丁烷、戊烷和异戊烷以及它们中的两种或更多种的混合物。特别优选的挥发性抛射剂为异丁烷、异丁烷/异丙烷、异丁烷/丙烷以及异丙烷、异丁烷和丁烷的混合物。

当所述挥发性抛射剂存在的水平大于所述组合物的 40%重量，并且特别是当其水平大于所述组合物的 50%重量时，优选所述的增溶剂选自:

(a) 没有任何 N-H 键和/或 O-H 键的有机胺;

(b) 有机胺和多元醇或其衍生物;

(c) 有机胺和具有氟-碳或氧-碳键的挥发性抛射剂。

具有在 C_1-C_4 一元醇载体流体对水的重量比在 95: 5 和 99: 1 之间的组合物中，且当所述比率大于 99: 1 时，上述对增溶剂的优先选择是特别有效的。理想地，存在的增溶剂的量如本文前面所述。

附加的抗微生物剂

有时可以增加本发明组合物功效的一种附加成分为一种附加的抗微生物剂。通常在本领域使用的大多数所述类型的药剂皆可以掺入到本发明的组合物中。掺入的水平优选从所述组合物重量(不包括任何存在的挥发性抛射剂)的 0.01%到 3%，更优选从 0.03%到 0.5%。优选的附加抗微生物剂具有 1 mg. ml^{-1} 或更低，特别是 200 μg. ml^{-1} 或更低，而尤其是 100 μg. ml^{-1} 或更低的最小抑制浓度(MIC)。一种抗微生物剂的 MIC 是需要显著地抑制微生物的生长的药剂的最小浓度。相对于没有抗微生物剂的对照媒介物，于 37℃在 16 到 24 小时的周期内，如果观察到相关的微生物的接种物的生长降低 80%或 80%以上则认为抑制是“显著的”。试验使用的“相关的微生物”应该是与所处理的底物有关的那些微生物的代表。当所处理的底物为人的皮肤时，一种相关的微生物是表皮葡萄球菌菌(*Staphylococcus epidermidis*)。可以在“Antimicrobial Agents and Susceptibility Testing (抗微生物剂和易感性试验)”, C. Thornsberry, (在“Manual of Clinical Microbiology (临床微生物手册)”,第 5 版, A. Balows 等编辑, American Society for Microbiology, (美国微生物协会) Washington D. C., 1991)中找到确定 MICs 的详细的适宜方法。一个特别适宜的方法是 D. F. Sahm 和 J. A. Washington II 描述于以上出版物的 110 章(1101-1111 页)的 Macrobroth Dilution 方法。包含在本发明组合物中的适宜抗微生物剂的 MICs 为三氯生: 0.01-10 μg. ml^{-1} (J. Regos 等, Dermatologica (1979), 158: 72-79)和法呢醇: 约 25μg. ml^{-1} (K. Sawano, T. Sato,和 R. Hattori, 第 17 版 IFSCC International

Conference (国际会议), Yokahama (1992)的会议录 210-232 页)。对比之下，乙醇和类似的链烷醇具有大于 1mg. ml^{-1} 的 MICs。优选的抗微生物剂为杀菌剂，特别是有机杀菌剂，例如季铵化合物如十六烷基三甲基铵盐；氯己定及其盐；双甘油单癸酸酯、双甘油单月桂酸酯、甘油单月桂酸酯，和描述于 “Deodorant Ingredients (除臭剂成分)” , S. A. Makin 和 M. R. Lowry, 和 “Antiperspirants and Deodorants”, K. Laden 编辑(1999, Marcel Dekker, New York)的类似物质。用于本发明组合物的更优选的抗微生物剂为聚亚己基双胍盐(也称为聚氨基丙基双胍盐)，一个实例为可从 Zeneca PLC 获得的 Cosmocil CQ™, 优选使用最多可达 1%的重量而更优选使用 0.03%到 0.3%重量；2′,4,4′-三氯，2-羟基-二苯基醚(三氯生)，最好使用最多可达所述组合物重量的 1%而更优选使用 0.05%-0.3%；而 3, 7, 11-三甲基十二-2,6,10-三烯醇(法呢醇)，最好使用最多可达所述组合物重量的 1%而更优选最多可达 0.5%。

在本发明的组合物中也可以使用无机抗微生物剂。此类原料也经常起抗出汗药的功能。实例经常选自收敛性的活性盐，具体地说包括铝盐、锆盐和混合的铝盐/锆盐，包括无机盐、含有有机阴离子所成的盐以及配合物。它们的使用应该考虑关于将锆化合物掺入到化妆品或气雾剂产品中的地方法规。优选的收敛性盐包括铝、锆和铝/锆卤化物以及卤代水合盐，如氯代水合盐。当包括时，掺入的优选水平是从所述组合物重量的 0.5%到 60%，特别是从 5%到 30%或 40%，而尤其是从 5%或 10%到 30%或 35%。尤其优选的铝卤代水合盐，也称作活化的铝氯水合盐，描述于 EP 6,739 (Unilever PLC 和 NV)。锆铝氯水合盐活性也是优选的原料，是所谓的 ZAG (锆-铝-甘氨酸)络合物，例如在 US 3,792,068 (Procter and Gamble Co.)中公开的那些络合物。也可以使用苯酚磺酸锌，优选最多可达所述组合物的 3%重量。

应该注意，掺入两性的或阳离子的抗微生物剂对于使用含有有机胺增溶剂的本发明组合物是特别重要的。这点对有机抗微生物剂、阳离子的抗微生物剂特别适用，并且对有机多阳离子抗微生物剂尤其适

用。在本文中，“多阳离子的”意指具有一个以上的正电荷，尽管在每个分子具有五个正电荷以上的有机多阳离子抗微生物剂的存在下，按照本发明的螯合剂盐的用途的重要性甚至更大。

酚性抗氧化剂

这些原料也可以增加本发明组合物的功效。掺入到本发明组合物中的优选原料为丁基化羟基甲苯(BHT)和丁基化的羟基苯甲醚(BHA)。此类物质优选以所述组合物重量(不包括任何存在的挥发性抛射剂)的 0.05%到 5%，更优选 0.075%到 2.5%，而最优选 0.1%到 1%重量使用。

感觉改良剂

在本发明的所述组合物中，某些感觉改良剂是另外的所需成分。润肤剂、湿润剂、挥发性油和非挥发性油全部是适宜类型的感觉改良剂。此类原料的实例包括 cyclomethicone、聚二甲基硅氧烷、聚二甲基硅氧烷醇、十四烷酸异丙酯、棕榈酸异丙酯、C12-C15 醇苯甲酸酯、PPG-3 十四烷基醚、辛基十二烷醇、C7-C14 异链烷烃、己二酸二异丙酯、异山梨醇月桂酸酯、PPG-14 丁基醚、甘油、氢化异丁烯、聚癸烯、苯基 trimethicone、己二酸二辛酯和六甲基二硅氧烷。

香料等

在本发明的组合物中，香料也是一种理想的附加成分。适宜的原料包括常规的香料如芳香油并且如 EP 545,556 和其它出版物所述也包括所谓的除臭-香味剂(deo-perfumes)。掺入的水平优选最高可达所述组合物(不包括任何存在的挥发性抛射剂)的 4%重量，特别是 0.1%到 2%重量，而尤其是 0.7%到 1.7%重量。

在许多组合物中，香料增溶剂也是一种所需的成分。此类原料为乳化剂，它在一种组合物中帮助香料的溶解/分散。掺入的优选水平从

所述组合物重量(不包括任何存在的挥发性抛射剂)的 0.05%到 2%，更优选从 0.1%到 0.5%。当水对 C_1-C_4 一元醇载体流体的比例大于 25: 75，特别时当该比率大于 35: 65 时，这些原料具有特别的价值。优选的原料为从 5 到 20 的 HLB 的非离子表面活性剂并且特别优选的原料包括乙氧基化的脂肪醇、乙氧基化的脂肪酸和乙氧基化的油，后者的实例为 PEG-40 氢化蓖麻油。

其它添加剂

可以包括的另外的添加成分为常规浓度的着色剂、防腐剂，例如 C1-C3 烷基对羟基苯甲酸酯类和防堵塞剂。应该注意组合物的某些成分起着一种以上的功能。此类成分是特别优选的添加成分，它们的用途经常节省金钱和配制空间。此类成分的实例包括十四烷酸异丙酯。

制备方法

通常通过在加入增溶剂的所述载体流体中形成铁(III)螯合剂的溶液制备本发明的组合物。一种特别优选的方法包括将所述螯合剂和有机胺加入到水中以便形成一种水溶液，随后用 C_1-C_4 一元醇载体流体稀释以便形成一种含水的醇溶液，随后任选用一种液化的挥发性抛射剂加压。在所述实施例中给出具体抗微生物组合物的进一步的详述。

实施例

(注意“字母”编码指比较实施例)

实施例 1：制备气雾剂除臭组合物

将为粉末的 0.52 g DTPA 加入到 65.91g 96% (w/w)乙醇中。向该混合物中加入(滴加，搅拌下) 0.38 g AMP。搅拌产生的混合物，同时温和地加热(50℃)30 分钟。将 0.34 g 十四烷酸异丙酯加入到所产生的溶液中并混合。将该产生的混合物密封到一种有阀门的常规铝制除臭罐中，并且用一个聚乙烯转移装置将 36.16 g 液化抛射剂(CAP 40，购

自 Calor)从一个抛射剂“转移罐”经过阀引入该罐中。最后，用一种适宜的调节器装配所述罐以便能使所述产品有效地喷雾应用。

除臭试验 1

按照所述方法制备一种按照本发明的抗微生物组合物(实施例 1)和一种对照组合物(比较实施例 A 缺少所述螯合剂和胺增溶剂，组合物见表 1)。按照以下方案对两种组合物的除臭性能进行试验。列于表 1 的结果说明由于使用按照本发明制备的实施例获得的除臭益处。该益处是所述组合物抗微生物效能的直接结果。

除臭方案

所聘用的试验小组(panel)包括在试验前一周期间已指示使用对照乙醇除臭产品的 50 名个体。在试验的开始，用非香味肥皂洗涤参加者并将试验产品(1.20g)施用于一个腋窝而对照产品(1.20g)施用于另一个腋窝。(产品应用是随机的，以考虑到任何左/右的系统误差(bias))。在试验持续期间，通知试验者不能摄食加有香料的食物或酒，并且不能洗涤他们自身的腋窝。在施用后 5 小时和 24 小时，至少三个专家评议员确定腋窝臭味的强度，在 1-5 个等级上给强度打分。在每次 24 小时评估后，所述试验者重新洗涤并且重新如上使用产品。重复该程序 4 次。在试验结束时，用标准统计技术分析所述数据。

表 1: DTPA-AMP 盐与对照组的比较

成份	实施例 A	实施例 1
DTPA[1] (为游离酸)	0	0.51
AMP[2]	0	0.37
十四烷酸异丙酯[3]	0.33	0.33
CAP40[4]	35	35
乙醇(96%)	至 100	至 100

平均臭味强度[5]	5 小时	2.2	1.86
	24 小时	2.36	2.01

所有的成分均表示为所加入的总成分的重量百分比。

1. 二亚乙基三胺五乙酸.

2. 2-氨基-2-甲基-1-丙醇，使用以便形成所述螯合剂的胺盐。

3. 润肤剂。

4. 抛射剂，购自 Calor 的丁烷、异丁烷和丙烷的专利混合物(proprietary mix)。

5. 在 99%水平，在 5 小时和 24 小时后，组合物之间的臭味差异显著。(在 95%和 99%的可信水平对于显著性所要求的最小差异为:

5 小时后：对于 95%水平为 0.14；对于 99%水平为 0.19;

24 小时后：对于 95%水平为 0.17；对于 99%水平为 0.22)。

抗微生物试验 1

用类似实施例 1 的方法制备在表 2 中指出的实施例 2，并且与比较实施例 A 一起进行以下的体内抗微生物活性试验。

所聘用的试验小组包括在试验前一周期间已经指示使用对照的乙醇除臭产品的 27 名男性。在试验的第一周期间，每天早晨用无香味肥皂洗涤试验者的腋窝并且不使用除臭产品。在试验的第二周期间，在洗涤程序后将试验产品(1.20g)施用于一个腋窝而将对照产品(1.20g)施用于另一个腋窝。(产品应用是随机的，以考虑到任何左/右的系统误差)。在试验持续期间，指示试验者不能摄食加有香料的食物或酒并且不能洗涤他们自身的腋窝。

在第二周期间，在早晨洗涤前(在每一天而不是第一天)立即从每个试验者提取腋窝微生物区系的样品。通过用一种磷酸盐缓冲液洗涤提取该腋窝微生物区系。将该提取物进行连续的稀释并放置在选择性培养基中。这使得能够测定每平方厘米(cm)的腋窝皮肤棒状杆菌属细菌(*Coryneform* bacteria)、葡萄球菌(*Staphylococci*)和总的需氧菌的菌落

形成单位(CFU)的数量。在所述试验结束时，用标准统计技术分析所述数据。

表 2: 抗微生物结果

成份	实施例 A	实施例 2
DTPA (为游离酸)	0	0.5
AMP	0	0.38
十四烷酸异丙酯	0.33	0.33
丁基化的羟基甲苯	0	0.10
CAP40	35	35
乙醇(96%)	至 100	至 100
结果	(log_{10}CFU) cm^{-2}	
葡萄球菌(*Staphylococci spp.*)	5.63±0.74	4.29±0.82
棒状杆菌(*Coryneform spp.*)	4.64±1.40	3.46±1.52
总的需氧菌	5.68±0.78	4.36±0.87

所有的成分均表示为所加入的总成分的重量百分比。

这些结果说明按照本发明的组合物的抗微生物益处。每种减少的细菌数量在 99%水平是显著的。(葡萄球菌的结果在 99.9%水平是显著的。)

除臭试验 2

以上所述的除臭方案也可以用于对实施例 B 和 3 的功效试验(见表 3)。用类似于实施例 A 和 1 的方法制备这些实施例，同时在将所述组合物引入到常规的除臭铝罐之前即刻将一种香味原料加入到该组合物中进行改良。该结果表明来自本发明的组合物的优点也可在含有香料的组合物中发现。

表 3：芳香的 DTPA-AMP 盐对比芳香的对照组

成份		实施例 B	实施例 3
DTPA (为游离酸)		0	0.5
AMP		0	0.37
十四烷酸异丙酯		0.33	0.33
水		2.53	2.49
CAP40		35	35
香味剂		1.5	1.5
乙醇		至 100	至 100
平均臭味强度	5 小时	1.34	1.13
	24 小时	2.07	1.71

所有的成分均表示为所加入的总成分的重量百分比。

在 5 小时和 24 小时后，在 99%水平，组合物之间的臭味差异显著。(在 95%和 99%的可信水平对于显著性所要求的最小差异为：

5 小时后：对于 95%水平为 0.10；对于 99%水平为 0.13；

24 小时后：对于 95%水平为 0.10；对于 99%水平为 0.13)。

抗微生物试验 2

将在表 4 中指出的螯合剂进行以下针对表皮葡萄球菌(*Staphylococcus Epidermididis*)的体外抗微生物活性试验.

使一种从腋窝分离的表皮葡萄球菌菌株在 100 ml 胰化蛋白胨大豆肉汤(TSB, 购自 Oxoid Ltd.)中生长过夜。取出 10 ml 的这种培养物并进行离心。将分离的细胞重新悬浮在 10 ml 磷酸盐缓冲盐水中并重复该离心程序。将洗涤的细胞重新悬浮在 10 ml 磷酸盐缓冲盐水中以便获得接种物。

通过在 121℃高压灭菌 20 分钟消毒 100 ml 半合成培养基(SSM)

[含有$(NH_4)_2SO_4$ (0.066 g)、$MgSO_4.7H_2O$ (0.012 g)、KCl (0.1 g)、KH_2PO_4 (0.27 g)、Na_2HPO_4 (1.43 g)、硫胺(0.1 mg)、生物素(0.05 mg)、胨 P (0.05 g)、葡萄糖(2.0 mmol)]。消毒后，用 HCl 调节 pH 到 6.7 以便获得对照培养基。用类似的方法制备含有所述螯合剂的试验培养基，在用 HCl 调节 pH 前，以 5×10^{-5} $mol.dm^{-3}$ 的浓度引入螯合剂。

将 100ul 的接种物引入到每种试验培养基和对照培养基中。在 37 ℃ (以 200 rpm 搅动)孵育所述培养物 16 小时。该时间后，在 600 nm 测量所述培养物的光学密度，以便确定细菌生长的程度。比较存在螯合剂的培养物与对照培养物的光学密度，确定每种螯合剂抑制生长的百分率。(使用 1 cm 光程长度的比色杯，在一个 Pharmacia Biotech Ultrospec 200 Spectrophotometer (分光光度计)上，对 1 在用 0.9%(w/v) 盐水稀释培养物的 4 份稀释液中进行光学密度测量。)

表 4: 抗微生物活性试验结果

螯合剂	$Log_{10}K$	生长抑制(%)
EDDHA	35.5	>70
DTPA	28.6	>70
CDTA	28.05	>70
TTHA	26.8	>70
EDTA	25.1	>70
EDDS	22.0	18
EGTA[1]	20.5	21
NTA[2]	15.9	6

1. 乙二醇-O,O′-双-(2-氨基乙基)-N,N,N′,N′-四乙酸。

2. 次氮基三乙酸。

表 4 也标明了试验的螯合剂的铁(III)结合常数(K)。该结果证实只有铁(III)结合常数大于 10^{22} 的螯合剂具有可接受的抗微生物活性。同时铁(III)亲和力较低的螯合剂在该试验中具有一些抗微生物活性，所获

得的抑制值清楚地表明这些原料是较差的。

实施例 4 到 7：其它的气雾剂组合物

按照表 5 制备 DTPA 盐组合物。用丙烷、异丁烷和 N-丁烷的专利品混合物(CAP40, 22: 24: 54, 购自 Calor)使指定的螯合剂-胺盐在 96: 4 (w/w)乙醇/水中的 76 mmol.kg^{-1} 溶液(还含有香料(1.5% w/w)和十四烷酸异丙酯(0.33% w/w))增压到约 2.7 巴。所产生的增压系统(含有液化的抛射剂): 基本的重量比率为 35: 65，基于存在的所有成分(包括抛射剂)的总重量计，存在约 13 mmol.kg^{-1} 的 DTPA。所有这些产品为均匀的溶液。

表 5：在 96%乙醇和 CAP40 中的 DPTA 盐

成份	实施例			
	4	5	6	7
DTPA (为游离酸)	0.5	0.5	0.5	0.5
二异丙醇胺	0.42	0	0	0
AMP	0	0.37	0	0
2-氨基-2-丁醇	0	0	0.31	0
环己基胺	0	0	0	0.42
十四烷酸异丙酯	0.33	0.33	0.33	0.33
水	2.55	2.56	2.55	2.55
CAP40	35	35	35	35
乙醇	至 100	至 100	至 100	至 100

所有的成分均表示为所加入的总成分的重量百分比。

滚搽式容器装的组合物

用以下方法制备在表 6 中说明的实施例 8 到 11。将所指出的螯合

剂酸(1 g 或 0.5 g)加入到 20 g 水中。通过滴加 1 M 氢氧化钠溶液调节 pH 到约 7.0。分开地，将羟丙基纤维素(HPC) (0.65 g)加入到乙醇(60g)中，同时在一台 Silverson L4RT 混合器(购自 Silverson, Chesham, Bucks.)上，以大约 8000 rpm 的速度剪切。让所产生的均匀溶液冷却至室温，然后在搅拌下加入芳香油和香料增溶剂。然后将 HPC 的乙醇溶液与所述螯合剂盐的水溶液混合并用水调节总重量到 100g。

表 6: 60%乙醇滚搽式容器装的组合物

成份	实施例			
	8	9	10	11
Na_3DTPA	0.5	1.0	0	0
Na_3EDTA	0	0	0.5	1.0
乙醇	60	60	60	60
HPC	0.65	0.65	0.65	0.65
Cremophor RH410[1]	0.2	0.2	0.2	0.2
香料	1.5	1.5	1.5	1.5
水	至 100	至 100	至 100	至 100

1. 香料增溶剂(PEG-40 氢化蓖麻油，购自 BASF)。

指出的螯合剂的量是所加入的游离酸的量—然后用 NaOH 调节 pH 到 7.0。

所有的成分均表示为总组合物的重量百分比。

用类似于实施例 8 到 11 的方法制备实施例 12-15，见表 7；只不过差别是使用乙醇胺(EA)以便使螯合剂水溶液的 pH 为 7.0，省略香料增溶剂，且在最终的组合物中掺入 70%乙醇。

表 7：70%乙醇滚搽式容器装的组合物

成份	实施例			
	12	13	14	15
EA_3DTPA	0.5	1.0	0	0
EA_3EDTA	0	0	0.5	1.0
乙醇	70	70	70	70
HPC	0.65	0.65	0.65	0.65
香料	1.5	1.5	1.5	1.5
水	至 100	至 100	至 100	至 100

指出的螯合剂的量是所加入的游离酸的量—然后用 EA 调节 pH 到 7.0。

所有的成分均表示为总组合物的重量百分比。

用类似于实施例 12 到 15 的方法制备实施例 16 到 19，见表 8；只不过差别是使用 AMP 以便使螯合剂水溶液的 pH 为 7.0 并且加入 80%乙醇。

表 8：80%乙醇滚搽式容器装的组合物

成份	实施例			
	16	17	18	19
AMP_3DTPA	0.5	1.0	0	0
AMP_3EDTA	0	0	0.5	1.0
乙醇	80	80	80	80
HPC	0.65	0.65	0.65	0.65
香料	1.5	1.5	1.5	1.5
水	至 100	至 100	至 100	至 100

指出的螯合剂的量是所加入的游离酸的量—然后用 2-氨基-2-甲

基-1-丙醇(AMP)调节 pH 到 7.0。

所有的成分均表示为总组合物的重量百分比。

挤压式/泵式喷雾组合物

用类似于实施例 12 到 15 的方法制备如表 9 所说明的实施例 20 到 25。通过用所指明的碱(1 M 氢氧化钠溶液或纯乙醇胺[EA])中和所述螯合剂酸到 pH 7.0 形成螯合剂盐。

表 9: 70%乙醇挤压式/泵式喷雾组合物

成份	实施例					
	20	21	22	23	24	25
EDTA	1.0	0	0	1.0	0	0
DTPA	0	1.0	0	0	1.0	0
EDDHA[1]	0	0	1.0	0	0	1.0
1M NaOH 碱	是	是	是	否	否	否
EA 碱	否	否	否	是	是	是
甘油	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
香料	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
乙醇	70	70	70	70	70	70
水	至 100	至 100	至 100	至 100	至 100	至 100

1. N,N′-亚乙基双[2-(2-羟基苯基)甘氨酸]

所使用的碱量为在 20g 水中中和所述螯合剂到 pH 7.0 所需的量。所有的其它成分均表示为总组合物的重量百分比。(指定的螯合剂的量是所加入的游离酸的量。)

用 80%水平的乙醇和上述螯合剂的 AMP 盐制备类似的挤压式/泵式喷雾组合物，所述螯合剂以 0.5%和 1.0%重量(所述螯合剂的酸的形式)的水平存在。也可以制备含有 0.05%重量三氯生(2′,4,4′-三氯-2′-羟

基二苯基醚)的其它类似的挤压式/泵式喷雾组合物。

其它的气雾剂组合物

对于实施例 26 到 32(见表 10)中的每一个，将为粉末的 DTPA (2.00g)加入到软化水(2.40g)中。搅拌下，向每种混合物中以滴加的方式加入所指定的有机胺。加入的有机胺的克数是表 5 指明的百分比重量的 4 倍。用无水乙醇使产生的每种混合物达到 20g 并且搅拌直到获得均匀的溶液。

对于每个实施例，分别制备一种无水乙醇(30g)、十四烷酸异丙酯(1g)和丁基化的羟基甲苯(0.1g)的溶液。对于每个实施例，将其溶液与 5g 含有适宜胺的溶液混合。然后向每种混合物中加入香料(1.5 g)和无水乙醇(直到 45 g)。用如实施例 1 所述的相同技术，通过加入 55g CAP40 将所产生的 45g 基础组合物制成气雾剂产品。

表 10: 高抛射剂气雾剂组合物

成份	实施例						
	26	27	28	29	30	31	32
DTPA	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
BHT	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
香料	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
AMP	0	0.25	0	0	0.09	0	0
DMAMP[1]	0.49	0	0	0	0	0	0
CHA[2]	0	0.20	0.42	0	0	0	0
DIPA[3]	0	0	0	0.41	0.32	0	0
t-BA[4]	0	0	0	0	0	0.31	0
DEHA[5]	0	0	0	0	0	0	0.54
IPM[6]	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
水	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6
CAP40	55	55	55	55	55	55	55
乙醇	至 100	至 100	至 100	至 100	至 100	至 100	至 100

所有的成分均表示为所加入的总成分的重量百分比。

1. 2-(N,N-二甲基氨基)-2-甲基-1-丙醇。

2. 环己基胺。

3. 二异丙基胺。

4. 叔丁基胺。

5. N,N-二乙基己基胺。

6. 十四烷酸异丙酯。

以上所有组合物皆为均匀的溶液。仅仅用 0.37g AMP 作为有机胺制备的类似组合物是浑浊的并且最后分离成两相。这些结果说明在此类疏水系统中优先选择非羟基化的胺或叔胺(即没有任何 O-H 或 N-H 键的胺)。

用类似于实施例 26 到 32 的方式制备实施例 33 到 36(表 11)。请注意这些组合物每种皆含有 45%烃抛射剂。

表 11: 其它的高抛射剂气雾剂组合物

成份	实施例			
	33	34	35	36
DTPA (为游离酸)	0.5	0.5	0.5	0.5
BHT	0	0.1	0.1	0.1
香料	1.5	1.5	1.5	1.5
AMP	0.38	0.38	0.38	0.38
Miglyol 840[1]	5.0	0	0	0
1,2-戊二醇	0	6.0	0	0
1,2-己二醇	0	0	3.0	0
亚丙基碳酸酯	0	0	0	5.0
水	1.9	1.9	2.0	0.3
乙醇	至 100	至 100	至 100	至 100
CAP40	45	45	45	45

所有的成分均表示为所加入的总成分的重量百分比。

1. 丙二醇二癸酸酯/辛酸酯，购自 Condea。

实施例 33 到 36 全部是均匀的溶液组合物。在实施例 33 到 35 中的乙醇和水以 96% w/w 乙醇形式加入，同时在实施例 36 中的乙醇和水以 99.4% w/w 乙醇的形式加入。当制备没有甘油或其衍生物的类似组合物时，所产生的组合物是浑浊的并最终分离成两相。这些结果说明当存在 40%以上的烃抛射剂时优先选择甘油或其衍生物。另外，实施例 36 阐述一种包含有乙醇载体流体、DTPA、AMP 和亚丙基碳酸酯的均匀的溶液气雾剂组合物，该组合物具有大于 99:1 的乙醇: 水重量比。

用类似于实施例 26 到 32 的方法制备实施例 37 到 40(表 12)。请注意这些组合物每种包含 55%烃抛射剂。

表 12: 其它的高抛射剂气雾剂组合物

成份	实施例			
	37	38	39	40
DTPA (为游离酸)	0.5	0.5	0.5	0.5
香料	1.5	1.5	1.5	1.5
AMP	0.38	0.38	0.38	0.38
Miglyol 840[1]	6.0	0	0	0
1,2-戊二醇	0	6.0	0	0
1,2-己二醇	0	0	3.0	0
1,2-辛二醇	0	0	0	3.0
水	0	0	0	1.6
乙醇	至 100	至 100	至 100	至 100
CAP40	55	55	55	55

所有的成分均表示为所加入的总成分的重量百分比。

实施例 37 到 40 皆为均匀的溶液组合物。在实施例 40 中的乙醇和水以 96% w/w 乙醇的形式加入，同时在实施例 37 到 39 中使用无水乙醇。当制备没有甘油或其衍生物的类似组合物时，所产生的组合物分离成两相。这些结果说明当存在 50%以上的烃抛射剂时优先选择甘油或其衍生物。另外，实施例 37 到 39 阐述包含有乙醇载体流体、DTPA、AMP 和一种甘油或其衍生物的均匀的溶液气雾剂组合物，它具有大于 99: 1 的乙醇: 水重量比。

四烷基铵-DTPA 气雾剂组合物

用类似于实施例 26 到 32 的方法制备在表 13 中指明的四烷基铵-DTPA 盐组合物。使用指明的氢氧化四烷基铵盐替代实施例 26 到 32 的胺，以便形成按照下式的 DTPA 盐:

$$3.3R_4N^+\ OH^- + X(CH_2COOH)_5 \rightarrow X(CH_2COOH)_{1.7}(CH_2COO^-\ R_4N^+)_{3.3} + 3.3H_2O$$

其中 R 为甲基、乙基或正丁基而 X 为连接乙酸根基团的 DTPA 主链基团。

表 13: 四丁基铵-DTPA 气雾剂组合物

成份	实施例 41	实施例 42	实施例 43
DTPA (为游离酸)	0.5	0.5	0.5
$Me_4N^+\ OH^-$	0.38		0
$Et_4N^+\ OH^-$	0	0.62	0
$Bu_4N^+\ OH^-$	0	0	1.09
IPM	1.0	1.0	1.0
水 [1]	1.15	1.15	1.63
CAP40	55	55	55
香料	1.5	1.5	1.5
BHT	0.1	0.1	0.1
乙醇	至 100	至 100	至 100

所有的成分均表示为所加入的总成分的重量百分比。

1. 水的水平不包括DPTA和所述氢氧化四烷基铵之间反应形成的水。

具有极性抛射剂的气雾剂组合物

用类似于实施例26到32的方法制备实施例44到46(表14)，对于实施例44使用氢氧化四丁基铵替代游离胺。

表14：具有极性抛射剂的气雾剂组合物

成份	实施例		
	44	45	46
DTPA	0.5	0.5	0.5
$Bu_4N^+ OH^-$	1.09	0	0
AMP	0	0.38	0.38
IPM	1.0	0.25	0.25
水	1.64	17.5	0.5
1,1-二氟乙烷	35	0	35
二甲基醚	0	45	0
乙醇	至100	至100	至100

除臭试验3

采用前述的除臭方案以便比较实施例27(见上)与比较实施例C的性能，实施例C的所述组合物在表15中指明(为了方便，与实施例27的组合物的复制品一起)。用类似于实施例27的方法制备比较实施例C。

表 15：实施例 27 对对照

成份		实施例 C	实施例 27
DTPA (为游离酸)		0	0.5
BHT		0	0.1
香料		1.5	1.5
AMP		0	0.25
环己基胺		0	0.20
十四烷酸异丙酯		1.0	1.0
水		0.6	0.6
CAP40		55	55
乙醇		至 100	至 100
平均臭味强度	5 小时	0.87	0.71
	24 小时	1.77	1.35

所有的成分均表示为所加入的总组合物的重量百分比。

在 99%水平，在 5 小时和 24 小时后，组合物之间的臭味差异有显著性。(在 99%的可信水平对于显著性所要求的最小差异为：

5 小时后：0.13;

24 小时后：0.14)。

这些结果说明使用一种包含乙醇载体流体、DTPA、有机胺和附加的抗微生物剂的除臭组合物可以实现优良的除臭效能。

香味强度试验

用类似于实施例 26 到 32 的方法(使用 96% v/v 乙醇而不是无水乙醇)制备在表 16 中指明的组合物。应用所述组合物并用类似于前述的除臭方案进行评估，唯一的差别是评估腋窝的香味强度而不是腋窝的臭味。

表 16：香味强度益处

成份		实施例 D	实施例 47
DTPA (为游离酸)		0	0.5
AMP		0	0.38
十四烷酸异丙酯		0.33	0.33
水		0.50	0.50
CAP40		35	35
香料		1.85	1.85
BHT		0	0.1
乙醇(96% v/v)		至 100	至 100
平均臭味强度	5 小时	1.93	2.07
	24 小时	0.24	0.37

所有的成分均表示为所加入的总成分的重量百分比。

在 95%水平，在 5 小时后，观察到香味强度差异的显著性并且在 99%水平，在 24 小时后，观察到香味强度差异的显著性。这些结果说明本发明组合物的抗微生物益处可以证明其本身可以提升香味强度。