

1. 抗微生物组合物，其特征在于，所述组合物包含：
 - a) 安全有效量的焦谷氨酸；
 - 5 b) 安全有效量的金属盐；和
 - c) 所述酸和盐的皮肤可接受的载体；其中所述组合物的pH值为约1—约7。
2. 权利要求1的组合物，其特征在于，所述载体包含醇溶液。
3. 杀死细菌和提供残余抗菌效力的方法，其中所述方法包括给需要这
- 10 样的治疗的区域局部施用权利要求1的组合物。
4. 灭活病毒和提供残余抗病毒效力的方法，其中所述方法包括给需要这样的治疗的区域局部施用权利要求1的组合物。
5. 权利要求1的组合物在制备用于预防和/或治疗哺乳动物中感冒或相关呼吸疾病的药物中的应用，其中所述疾病是由鼻病毒引起的。
- 15 6. 抗微生物产品，其特征在于，所述产品包含权利要求1的组合物，其中所述产品选自个人护理产品和家用护理产品，所述个人护理产品选自洗手皂、卫生洗手剂、洗浴剂、沐浴胶、洗溶液、个人护理擦拭物、擦面纸、鼻内喷雾剂和它们的组合；所述家用护理产品选自硬表面清洁剂、餐具洗涤剂
- 和地板蜡、家用护理擦拭物以及它们的组合。
- 20 7. 用于灭活引起感冒、呼吸或胃肠疾病的细菌和病毒的抗微生物个人护理试剂盒，其特征在于，所述试剂盒包含：
 - a) 包含组合物的擦面纸，其中所述组合物含有：
 - 1) 安全有效量的焦谷氨酸；
 - 2) 安全有效量的金属盐；和
 - 25 3) 所述酸和盐的皮肤可接受的载体；和
 - b) 鼻内喷雾剂，其中包含：
 - 1) 安全有效量的焦谷氨酸；
 - 2) 安全有效量的金属盐；和
 - 3) 所述酸和盐的皮肤可接受的载体；
- 30 其中所述擦面纸和鼻内喷雾剂彼此联合使用。

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 31/195

A01N 37/46



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 00817401.6

[43] 公开日 2003 年 4 月 16 日

[11] 公开号 CN 1411372A

[22] 申请日 2000.10.19 [21] 申请号 00817401.6
[30] 优先权
[32] 1999.10.19 [33] US [31] 09/421,131
[86] 国际申请 PCT/US00/28922 2000.10.19
[87] 国际公布 WO01/28552 英 2001.4.26
[85] 进入国家阶段日期 2002.6.19
[71] 申请人 宝洁公司
地址 美国俄亥俄州
[72] 发明人 金伯利·A·比德曼
库尔特·G·克朗霍尔姆
彼得·W·比尔斯
杰弗里·M·摩根
迈克尔·J·莫布利

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所
代理人 封新琴 肖 鹏

权利要求书 3 页 说明书 72 页

[54] 发明名称 含焦谷氨酸和金属盐的抗微生物组合物

[57] 摘要

本发明涉及抗微生物组合物，所述组合物提供了增强的即时以及残余的抗病毒和抗菌效力。本发明抗微生物组合物在使用时提供了现有技术没有发现的抗革兰氏阴性菌、革兰氏阳性菌和病毒、真菌的残余效力，以及提高的即时减少病菌的效果。本发明的组合物包含：a) 安全有效量的焦谷氨酸；b) 安全有效量的金属盐；和 c) 所述酸和盐的皮肤可接受载体，其中所述组合物的 pH 值为约 1 - 约 7。本发明还涉及使用本发明的组合物以及包含本发明的组合物的抗微生物产品的方法。

ISSN 1008-4274

8. 通过减轻暴露于病毒和/或细菌来改善哺乳动物总体健康的方法，其特征在于，所述方法包括下述步骤：

- a) 在易于病毒和/或细菌污染的表面上局部施用权利要求1的组合物；和
- b) 让所述表面变干。

5 9. 减少人们从学校和/或工作岗位上缺勤的方法，其中所述缺勤是由细菌或病毒疾病造成的，其特征在于，所述方法包括：

a) 给易于病毒和/或细菌污染的人体表面上局部施用权利要求1的组合物；

b) 将所述表面摩擦至少15秒；和

10 c) 让所述表面变干。

10. 灭活病毒并提供残余抗病毒效力的方法，其特征在于，所述方法包括给需要这样的治疗的区域局部施用包含金属盐的组合物，其中所述组合物实质上不含含有焦谷氨酸和其他有效抗病毒的酸。

11. 提供残余抗病毒效力的方法，其特征在于，所述方法包括给需要这样的治疗的区域局部施用包含安全有效量的焦谷氨酸和皮肤可接受的载体的组合物，其中所述组合物实质上不含含有金属盐。

12. 提供残余抗菌效力的方法，其特征在于，所述方法包括给需要这样的治疗的区域局部施用包含安全有效量的焦谷氨酸和皮肤可接受的载体的组合物，其中所述组合物实质上不含含有金属盐。

13. 包含安全有效量的焦谷氨酸和皮肤可接受的载体的组合物在预防和/或治疗哺乳动物中感冒或由鼻病毒引起的相关呼吸疾病中的应用，其中所述组合物实质上不含含有金属盐。

14. 包含安全有效量的焦谷氨酸和皮肤可接受的载体的组合物在预防和/或治疗哺乳动物中由于与细菌感染的表面接触而导致的细菌相关疾病中的应用，其中所述组合物实质上不含含有金属盐。

15. 通过减轻暴露于病毒和/或细菌来改善哺乳动物总体健康的方法，其特征在于，所述方法包括下述步骤：

a) 在易于病毒和/或细菌污染的表面上局部施用包含安全有效量的焦谷氨酸和皮肤可接受的载体的组合物，其中所述组合物实质上不含含有金属盐；

30 和

b) 让所述表面变干，

其中所述表面表现出残余抗病毒和/或抗菌活性。

16. 减少人们从学校和/或工作岗位上缺勤的方法,其中所述缺勤是由细菌或病毒疾病造成的,其特征在于,所述方法包括:

- a) 给易于病毒和/或细菌污染的表面上局部施用包含安全有效量的焦谷氨酸和皮肤可接受的载体的组合物,其中所述组合物实质上不含有金属盐;
- b) 将所述表面摩擦至少15秒; 和
- c) 让所述表面变干,

其中所述表面表现出残余抗病毒和/或抗菌活性。

含焦谷氨酸和金属盐的抗微生物组合物

5 技术领域

本发明涉及抗微生物组合物，所述组合物提供了增强的即时的以及残余的抗病毒和抗菌效力。具体来说，本发明的抗微生物组合物在使用时提供了现有技术前所未见的抗革兰氏阴性菌、革兰氏阳性菌和病毒、真菌的残余效力，以及改进的即时减少病菌的效果。

10

发明背景

人体健康受到多种微生物体的影响。这些微生物体寄居在人或哺乳动物中经常导致多种不同的疾患和疾病。在近年来，由于食物中毒、链球菌感染等的增多，公众对于这类污染的意识已加强了。因此，公共医疗机构
15 已建议公众洗涤通常与感染表面接触的任何区域例如身体部位(例如洗手)、食品(例如未烹饪的肉、蔬菜、水果等)、烹饪用具、烹饪表面(例如烹饪操作台(counter tops)、水槽等)。现已发现，为了从人皮肤以及其它表面上除去致病性微生物体，这样的方法很重要。

可在哺乳动物皮肤上发现的微生物体的类型包括病毒、细菌和真菌。
20 一般情况下，病毒学家认为，鼻病毒、流感病毒和腺病毒是最可能引起呼吸疾病的最相关病毒。据信鼻病毒尤其是引起感冒的主要原因。鼻病毒属于小RNA病毒科的成员。因此它们称为“裸病毒”，这是因为其缺乏外包膜。已知这样的小RNA病毒难以通过常用手段例如季铵化合物来灭活。

鼻病毒感染是通过被病毒污染的呼吸分泌物而在人群间传播的。有证
25 据表明，传染的主要方式是通过直接接触，而不是吸入空气传播的病毒颗粒。据证实，病人往往会污染他们的手和周围物体。从40-90%感冒患者的手上和6-15%不同物体上回收到了鼻病毒。污染后数小时，鼻病毒在许多环境表面上表现出了良好的存活力，并且感染易于通过手指与手指接触以及手指与污染环境表面的接触来传播(如果用新污染的手指来擦眼睛或接
30 触鼻粘膜)。

因为有着相当高比例的鼻病毒感染是通过直接接触从病毒污染的手或物体上传染的，所以可能通过灭活手或表面上的病毒来降低被感染的危险性。据显示，常用的家用苯酚/醇消毒剂能有效地消毒污染的环境表面，但是缺乏残余杀病毒作用。洗手能高度有效地消毒污染的手指，但是同样缺乏残余活性。由于这些缺点，人们非常需要具有残余抗鼻病毒活性的改进的杀病毒技术。

已发现碘是有效的抗病毒剂，并且能够在皮肤上提供残余的抗鼻病毒活性。在实验诱导和自发的感冒传染研究中，使用碘产品的个体患感冒的比例显著低于安慰剂使用者。这表明碘能在较长时间内有效地阻断鼻病毒感染的传播。因此，开发具有即时和残余抗病毒活性的手用产品、洗剂、或洗液(没有碘的相关颜色或不良气味)将能够有效地降低感冒发病率。同样，表现出抗病毒活性的局部施用产品能有效地预防和/或治疗由其它病毒例如腺病毒、轮状病毒、疱疹病毒、呼吸道合胞体病毒、冠状病毒、副流感病毒、肠病毒、流感病毒等引起的病毒性疾病。

就细菌而言，主要有两种类型。常住细菌(resident Bacteria)是革兰氏阳性菌，其是作为持久的小菌落存在于哺乳动物皮肤的表面和最外层上。这样的细菌在阻止其它更有害细菌或真菌移生(colonization)中起着重要作用。然而，暂住细菌不是皮肤的正常居住菌群，但是当空气传播的污物落在皮肤上，或者当污物与皮肤接触时，它们可能会沉积在皮肤上。暂住细菌一般分为两个亚类：革兰氏阳性和革兰氏阴性。革兰氏阳性菌包括病原体例如金黄色酿脓葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)、酿脓链球菌(*Streptococcus pyogenes*)和肉毒梭状芽胞杆菌(*Clostridium botulinum*)。革兰氏阴性菌包括病原体例如沙门氏菌属(*Salmonella*)、大肠杆菌(*Escherichia coli*)、克雷白氏杆菌属(*Klebsiella*)、嗜血杆菌属(*Haemophilus*)、绿脓假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*)、变形杆菌属(*Proteus*)和痢疾志贺氏菌(*Shigella dysenteriae*)。革兰氏阴性菌与革兰氏阳性菌的区别通常在于，革兰氏阴性菌具有另外的保护性细胞膜，这使得革兰氏阴性菌不易受一般的抗菌活性物质的影响。

与病毒一样，可能感染人和其它哺乳动物的细菌类型是数不清的。结果是，近年来，已经开发了许多能有效地提供即时抗微生物效力、即抗病毒和/或抗菌效力的产品。这些产品包括从个人清洁产品例如洗手皂到家用清洁产品例如消毒喷雾剂和清洁剂。然而，这些产品大多不能在其所用的

区域上提供抗致病性病毒和细菌的残余活性或效力。仍然需要既提供改进的即时抗病毒和/或抗菌效力，也提供改进的残余效力以及抗真菌效力的组合物和产品。还需要在基于水的系统(即非醇系统)中提供改进的抗病毒(例如抗鼻病毒)活性和抗菌活性。还需要提供能表现出改进的抗真菌效力的组合物和产品。

本申请人已经发现，本发明的组合物不仅能有效地提供改进的即时抗病毒和/或抗菌效力，也能提供理想的改进的残余效力，其中所述组合物包含焦谷氨酸、金属盐和载体，并且组合物的pH为约1-约7。

此外，申请人出乎意料地发现，仅含有本发明金属盐、尤其是亚锡或锡盐，而不含焦谷氨酸的组合物局部用于被感染的表面时，也具有即时和残余抗病毒效力。

再者，申请人出乎意料地发现，仅含有焦谷氨酸、而不含金属盐的组合物局部用于被感染的表面(如手)时，不仅具有即时抗病毒效力、同时具有残余抗病毒效力。

发明概述

本发明涉及抗微生物组合物，该组合物包含：

- a) 安全有效量的焦谷氨酸；
 - b) 安全有效量的金属盐；和
 - c) 所述酸和盐所用的皮肤可接受的载体；
- 其中所述组合物的pH为约1-约7。

在另一实施方案中，本发明涉及抗微生物组合物，该组合物包含：

- a) 安全有效量的金属-焦谷氨酸配合物；和
 - b) 所述配合物所用的皮肤可接受载体；
- 其中所述组合物的pH为约1-约7。

在另一实施方案中，本发明涉及灭活病毒和/或细菌活性的方法，提供残余抗病毒和/或抗菌效力的方法，预防和/或治疗哺乳动物中感冒或相关呼吸疾病的方法，预防和/或治疗哺乳动物中由于和细菌感染表面接触而导致的与细菌相关的疾病的方法，改善总体健康的方法，和减少缺勤(absenteeism)的方法，预防和/或治疗头皮屑的方法，和预防和/或治疗痤疮的方法。此外，

本发明涉及包含本发明的组合物的抗微生物产品，和包含这样的产品的试剂盒。

发明详述

5 本发明的抗微生物组合物对于下述应用是高度有效的：居家清洁应用（例如硬表面如地板、烹饪操作台、桶、餐具和软布料材料例如衣服、海绵、纸巾等）、个人护理应用（例如洗液、淋浴凝胶、皂、香波、擦拭物）和工业以及医院应用（例如仪器、医疗器材、手套的消毒）。这些组合物能有效地迅速清洁被革兰氏阴性菌、革兰氏阳性菌、病毒（例如鼻病毒、腺病毒、轮状病毒、疱疹病毒、呼吸道合胞体病毒、冠状病毒、副流感病毒、肠病毒、流感病毒等）等感染或污染的表面，并且还能提供抗这些微生物体的残余抗

10 病毒和抗菌效力。

 本文所用的“残余抗病毒效力”是指在角质组织（例如皮肤）或其它表面上留下残余物或赋予维持有效性，并在施用后在一定时间内提供显著的抗病毒（尤其是抗鼻病毒）活性的状态。优选地，本发明所述的组合物表现出这样的残余抗病毒活性：将致病性病毒例如鼻病毒减少log1.0、优选log1.5、更优选减少log2.0的效果保持约0.5小时、更优选约1小时、最优选约3小时。下文在“分析方法”这一节讨论用于确定残余抗病毒效力的方法学。

15

 本文所用的“残余抗菌效力”是指在角质组织（例如皮肤）或其它表面上留下残余物或赋予维持有效性并提供显著的抗菌（尤其是抗暂住革兰氏阳性和革兰氏阴性微生物体）的状态。优选地，本发明所述的组合物表现出这样的残余抗菌效力：将细菌例如大肠杆菌减少log1.0、优选减少log1.5、更优选减少log2.0的效果保持约0.5小时、更优选约1小时、最优选约3小时。下文在“分析方法”这一节讨论用于确定残余抗菌效力的方法学。

20

25 下面描述这些组合物的必需组分和性能。下文中还包括用于本发明实施方案的各种不同的任选和优选组分的非排他性描述。

 本发明可包含本文所述的任何必需或任选的组分和/或限制条件，或者由其构成或基本上由其构成。

 除非另有说明，否则本文使用的所有百分比和比例都是按重量计的。

30 除非另有说明，否则所有百分比都是基于总的组合物计的。

 所有摩尔分子量都是重均分子量，并且是以克/摩尔单位给出的。

除非另有说明，否则所有组分的含量都是该组分的活性含量，并且不包括溶剂、副产物、或可能存在于市售原料中的其它杂质。

除非另有说明，否则所有测定都是在约为73°F的环境室温下进行的。

本文引用的所有文件，包括专利、专利申请和印刷出版物均全文引入
5 本发明以作参考。

本文所用的“安全有效量”是指化合物、组分、或组合物(适用的)的量足以显著地产生正面效果(例如改善干燥皮肤外观、皮肤脱屑等)，同时该量又足够低而避免严重的副作用(例如不适当的毒性或过敏反应)，即在合理的医药判断范围内，该量能提供合理的利害比。

10 在本发明的说明书中，公开了多个不同的实施方案和/或独立特征。对于本领域技术人员来说显而易见的是，这样的实施方案和特征的组合是可能的，并且可构成本发明的优选实施方式。

焦谷氨酸

本发明的抗微生物组合物包含安全有效量的焦谷氨酸。本文所用的焦
15 谷氨酸总的是指其立体异构体和互变异构体。焦谷氨酸也被称作吡咯烷酮甲酸，它具有两种立体异构体(D和L)，并且均优选用于本发明。

焦谷氨酸的D立体异构体已知还有以下名称：D-脯氨酸、5-氧代-(+)-2-吡咯烷酮-5-甲酸、(+)-焦谷氨酸、(R)-2-吡咯烷酮-5-甲酸、5-氧代-D-脯氨酸、D-2-吡咯烷酮-5-甲酸、D-焦谷氨酸、D-吡咯烷酮(Pyrrolidinone)甲酸和D-吡
20 咯烷酮甲酸。

焦谷氨酸的L立体异构体已知还有以下名称：L-脯氨酸、5-氧代-(-)-2-吡咯烷酮-5-甲酸、(-)-焦谷氨酸、(5S)-2-氧代吡咯烷-5-甲酸、(S)-(-)-2-吡咯烷酮-5-甲酸、(S)-2-吡咯烷酮-5-甲酸、(S)-5-氧代-2-吡咯烷甲酸、(S)-焦谷氨酸、2-L-吡咯烷酮-5-甲酸、2-吡咯烷酮(Pyrrolidinone)-5-甲酸、5-羧基-2-吡咯烷酮(Pyrrolidinone)、5-氧代-L-脯氨酸、5-氧代脯氨酸、5-吡咯烷酮
25 (Pyrrolidinone)-2-甲酸、Glutimic acid、Glutiminic acid、L-2-吡咯烷酮-5-甲酸、L-5-羧基-2-吡咯烷酮(Pyrrolidinone)、L-5-氧代-2-吡咯烷甲酸、L-5-氧代脯氨酸、L-谷氨酸、 γ -内酰胺、L-Glutimic acid、L-Glutiminic acid、L-焦谷氨酸、L-吡咯烷酮(Pyrrolidinone)甲酸、L-吡咯烷酮甲酸、氧代脯氨酸、
30 PCA、Pidolic acid、焦谷氨酸、吡咯烷酮(Pyrrolidinone)甲酸、吡咯烷酮-5-甲酸和吡咯烷酮甲酸。

DL形式的焦谷氨酸(D立体异构体与L立体异构体的混合物)已知还有以下名称: DL-脯氨酸、5-氧代-(+,-)-2-吡咯烷酮-5-甲酸、(+,-)-焦谷氨酸、5-氧代-DL-脯氨酸、DL-2-吡咯烷酮(Pyrrolidinone)-5-甲酸、DL-2-吡咯烷酮-5-甲酸、DL-焦谷氨酸(DL-Pyroglutamate)、DL-焦谷氨酸、DL-吡咯烷酮甲酸
5 和氧代脯氨酸。该DL形式还可以以商品名Ajidew A 100购买到。

上面列出的某些立体异构体可以通过Barnet Products Corp., New Jersey购自UCIB, France。该化合物以商品名例如Cuivridone (Cu-PCA)和L-FER
Pidolate (Fe-PCA)以及Pidolidone出售。

本发明的组合物优选含有占组合物重量的约0.01%至约20%重量, 更优选约0.1%至约10%, 甚至更优选约0.25%至约8%, 最优选约1%至约5%的焦
10 谷氨酸。

另外, 如果使用醇作为载体, 则在本发明的组合物中还需要相应的焦谷氨酸酯。通常, 焦谷氨酸酯以安全有效量存在, 从而在本发明的焦谷氨酸、焦谷氨酸酯和载体醇组分之间建立平衡。例如, 在62%乙醇溶液中,
15 焦谷氨酸和焦谷氨酸乙酯的含量大约是等摩尔比的。

此外, 应当考虑的是, 上述酸组分可直接加到本发明的组合物中, 或者可在局部施用本发明的组合物时在原位形成酸。也就是说, 可将所要求保护的酸的前体加到组合物中, 该前体最终转化成上述酸组分, 例如该酸的酯。

20 金属盐

本发明的抗微生物的组合物包含安全有效量的金属盐。合适的金属盐包括但不限于选自下列的金属的盐: I(A, B)、II(A, B)、IIIA、IV(A, B)、VIB、VIII族金属、稀土化合物和它们的组合。更优选地, 金属盐包括选自下列的金属的盐: Mn、Ag、Zn、Sn、Fe、Cu、Al、Ni、Co、Ti、Zr、Cr、La、Bi、
25 K、Cd、Yb、Dy、Nd、Ce、Tl、Pr和它们的组合。甚至更优选地, 金属盐包括选自下列的金属的盐: Mn、Ag、Zn、Sn、Fe、Cu、Al、Ni、Co、Ti、Zr、Cr、La和它们的组合。最优选地, 金属盐包括选自下列的金属的盐: Cu、Fe、Sn和它们的组合。

更特别地, 金属盐包括但不限于皮肤可接受的金属螯合物和盐, 例如
30 双组氨酸配合物、溴化物、软骨素硫酸盐、铬铁矿、氰化物、吡啶二羧酸盐(dipicolinates)、乙基己酸盐、甘油酸盐配合物、甲醇盐、多磷酸盐、对

苯酚磺酸盐、高氯酸盐、苯酚磺酸盐、硒化物、硬脂酸盐、硫氰酸盐、三多磷酸盐、钨酸盐、磷酸盐、碳酸盐、对氨基苯甲酸盐、对二甲基氨基苯甲酸盐、氢氧化物、对甲氧基肉桂酸盐、环烷酸盐、硬脂酸盐、癸酸盐、月桂酸盐、肉豆蔻酸盐、棕榈酸盐、油酸盐、吡啶甲酸盐、2-巯基吡啶氧化物、氟化物、天冬氨酸盐、葡萄糖酸盐、碘化物、氧化物、亚硝酸盐、硝酸盐、磷酸盐、焦磷酸盐、硫化物、巯基吡啶氧化物(例如2-巯基吡啶氧化锌)、烟酸盐和烟酰胺、扁柏酚、乙酸盐、抗坏血酸盐、氯化物、苯甲酸盐、柠檬酸盐、富马酸盐、葡萄糖酸盐、戊二酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、丙二酸盐、水杨酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、十一烷酸盐和它们的组合。

10 更优选地，金属盐选自磷酸盐、碳酸盐、对氨基苯甲酸盐、对二甲基氨基苯甲酸盐、氢氧化物、对甲氧基肉桂酸盐、环烷酸盐、硬脂酸盐、癸酸盐、月桂酸盐、肉豆蔻酸盐、棕榈酸盐、油酸盐、吡啶甲酸盐、2-巯基吡啶氧化物、氟化物、天冬氨酸盐、葡萄糖酸盐、碘化物、氧化物、亚硝酸盐、硝酸盐、磷酸盐、焦磷酸盐、硫化物、巯基吡啶氧化物(例如2-巯基吡啶氧化锌)、烟酸盐和烟酰胺、扁柏酚、乙酸盐、抗坏血酸盐、氯化物、苯甲酸盐、柠檬酸盐、富马酸盐、葡萄糖酸盐、戊二酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、丙二酸盐、水杨酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、十一烷酸盐和它们的组合。

20 甚至更优选地，金属盐选自氟化物、天冬氨酸盐、葡萄糖酸盐、碘化物、氧化物、亚硝酸盐、硝酸盐、磷酸盐、焦磷酸盐、硫化物、巯基吡啶氧化物(例如2-巯基吡啶氧化锌)、烟酸盐和烟酰胺、扁柏酚、乙酸盐、抗坏血酸盐、氯化物、苯甲酸盐、柠檬酸盐、富马酸盐、葡萄糖酸盐、戊二酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、丙二酸盐、水杨酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、十一烷酸盐和它们的组合。

25 甚至更优选地，金属盐和配合物是：乙酸盐、抗坏血酸盐、氯化物、苯甲酸盐、柠檬酸盐、富马酸盐、葡萄糖酸盐、戊二酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、丙二酸盐、水杨酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、十一烷酸盐和它们的组合。

30 最优选地，金属盐选自copper pidolate、L-FER pidolate、硫酸亚铜、氯化铁、氯化亚铜、硫酸铁和它们的组合。

不受理论的束缚，据信在本发明的组合物中，焦谷氨酸与金属盐配合以形成金属-酸配合物，经发现这样的金属-酸配合物能在施用这类组合物的表面上提供协同的即时和残余抗病毒以及抗菌效力。

在本发明的组合物中，金属盐的含量是这样的：最终的金属离子优选
5 占组合物重量的约0.001% - 约20%、更优选约0.01% - 约10%、甚至更优选约0.05% - 约5%、最优选约0.05% - 约2%。

或者，可以在制备本发明的组合物之前将焦谷氨酸与金属盐配合，由此形成焦谷氨酸-金属配合物。在这种情况下，配合物的含量优选为占组合物重量的约0.001% - 约20%、更优选约0.01% - 约10%、最优选约0.1% -
10 约5%。

皮肤可接受载体

本发明的局部施用组合物还包含焦谷氨酸和金属盐用的皮肤可接受载体。本文所用术语"皮肤可接受"是指载体适于和哺乳动物角质组织(例如人手)接触或适于局部施用给哺乳动物角质组织，具有良好的美学性质，与本
15 发明的组合物的活性组分以及任何其它组分相容，并且不引起任何不希望的安全或毒性问题。安全有效量的载体为占组合物重量的约50% - 约99.99%、优选约80% - 约99.9%、更优选约90% - 约98%、最优选约90% - 约95%。

载体可呈多种形式。例如，载体可以是基于水的溶液或清洁剂，基于
20 醇的溶液或凝胶或乳液载体，包括但不限于水包油、油包水、水包油包水和硅氧烷包水包油乳液。含有焦谷氨酸和金属盐的载体溶液可经由合适的底物直接施用给欲治疗或递送的表面上。

皮肤可接受载体还可以配制成例如基于醇或水的手清洁剂、梳妆棒(toilet bars)、液体皂、香波、沐浴凝胶、头发调理剂、头发滋补剂、膏或摩
25 丝。免洗型体系或产品是最优选的。也包括洗掉型清洁组合物例如液体皂，并需要适于在皮肤和头皮上沉积足够水平的焦谷氨酸和金属盐的传递系统。优选的传递系统包括使用不溶性配合物。关于这样的传递系统的更完全的公开内容，参见U.S.专利4,835,148, Barford等人, 1989年5月30日。

用于清洁的本发明的组合物("清洁剂")是用合适的载体例如如上所述的
30 载体配制的，并且除了上述量的焦谷氨酸和金属盐之外，还优选含有约1% - 约90%、更优选约5% - 约10%的皮肤可接受的表面活性剂。表面活性剂

适当地选自阴离子、非离子、两性离子、两性和两性表面活性剂、以及这些表面活性剂的混合物。这样的表面活性剂是洗涤剂领域技术人员众所周知的。可能的表面活性剂的非限制性实例包括isoceteth-20、甲基椰油酰基牛磺酸钠、甲基油酰基牛磺酸钠和十二烷基硫酸钠。参见U.S.专利4,800,197, 5 Kowcz等人, 1989年1月24日, 将该文献全文、例如其中使用的表面活性剂引入本发明以作参考。可用于本发明的为数众多的其它表面活性剂的实例描述在McCutcheon's Detergents and Emulsifiers, North American Edition(1986)中, Allured Publishing Corporation出版。清洁组合物可任选含有其领域中确定水平的常用于清洁组合物中的其它物质。

10 适用于本发明的组合物的其它载体可包括各种基于底物的产品。在这种情况下, 可将本发明的组合物浸渍到底物产品之中或之上, 并且可以保持湿润或可以进行干燥处理。例如, 合适的载体包括但不限于适用于个人护理和居家使用的干燥和湿润擦子(例如无纺婴儿擦拭物、居家清洁擦拭物、手术预备擦拭物等); 尿布; 婴儿更换垫; 牙线; 个人护理和居家护理 15 海绵或纺织布(例如浴巾、毛巾等); 薄纸型产品(例如面巾纸、纸巾等); 和一次性服装(例如手套、工作服、手术口罩、婴儿围涎巾、袜子、鞋垫等)。

此外, 本发明的组合物可用于多种不同的个人护理用产品, 包括但不限于口香糖、锭剂、咳嗽滴剂、牙膏、漱口剂、鼻内喷雾剂、咽喉喷雾剂等。类似地, 可将本发明的组合物加到各种不同的家用护理产品中, 包括 20 但不限于硬表面清洁剂(例如消毒喷雾剂、液体、或粉剂); 餐具或洗衣用洗涤剂(液体或固体)、地板蜡、玻璃清洁剂等。

优选地, 本发明载体可包含水溶液。这样的水溶液可包含占组合物重量约0% - 约98.8%的水。

此外, 在优选的实施方案中, 本发明载体包含醇溶液。醇在醇溶液中的 25 含量可随加入组合物的产品类型而变, 即, 对于擦拭物, 醇的优选含量为约0% - 约25%, 而卫生洗手剂优选包含约60% - 约95%的醇。因此, 合适的皮肤可接受的醇溶液或凝胶剂可包含占组合物重量的约0% - 约95%的醇。

适于包含在本发明载体醇溶液中的醇包括但不限于一元醇、二元醇和 30 它们的组合。更优选的醇选自一元直链或支链C2-C18醇。最优选的醇选自

乙醇、异丙醇、正丙醇、丁醇和它们的组合。包含含有醇溶液的载体的本发明的组合物可以是无水的或者含有水。

可优选将增稠剂加到本发明的基于水或醇的溶液中以形成凝胶。合适的增稠剂的实例包括但不限于天然聚合物例如藻酸钠、黄原胶、懈枰籽提取物、黄蓍胶、淀粉等，半合成聚合物例如纤维素醚(例如羟乙基纤维素、甲基纤维素、羧甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素)、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇、瓜尔胶、羟丙基瓜尔胶、可溶性淀粉、阳离子纤维素等，和合成聚合物例如羧乙烯聚合物、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇、聚丙烯酸聚合物、聚异丁烯酸聚合物、聚醋酸乙烯酯聚合物、聚氯乙烯聚合物、聚偏二氯乙烯聚合物等。还可以使用无机增稠剂例如硅酸铝如膨润土，或聚乙二醇与聚乙二醇硬脂酸酯或二硬脂酸酯的混合物。

亲水性胶凝剂也可以用于本发明，例如丙烯酸/丙烯酸乙酯共聚物，和由B.F. Goodrich Company以注册商标Carbopol树脂销售的羧乙烯聚合物。这些树脂基本上由胶态水溶性聚烯基聚醚交联聚合物构成，其中所述交联聚合物是与0.75% - 2.00%交联剂例如聚烯丙基蔗糖或聚烯丙基季戊四醇交联的丙烯酸的聚合物。其实例包括Carbopol 934、Carbopol 940、Carbopol 950、Carbopol 980、Carbopol 951和Carbopol 981。Carbopol 934是与约1%蔗糖聚烯丙基醚(每个蔗糖分子具有平均约5.8个烯丙基)交联的丙烯酸的水溶性聚合物。以下述商品名销售的卡泊姆(carbomers)也可以用于本发明：

CARBOPOL ULTREZ 10、CARBOPOL ETD2020、CARBOPOL 1382、CARBOPOL 1342、SALCARE SC96 (Polyquaternium-37和Propylene Glycol Dicaprylate/Dicaprate以及PPG-1 Trideceth-6)、STABILEZE QM(聚异丁烯酸乙烯酯/异丁烯酸癸二烯交联共聚物(crosspolymer))、STABYLEN 30(丙烯酸酯/异癸酸乙烯酯交联共聚物)and PEMULEN TR-1(CTFA名称：Acrylates/10-30 Alkyl Acrylate Crosspolymer)。上述聚合物的组合也可以用于本发明。其它适用于本发明的胶凝剂包括亲脂凝胶(oleogel)例如三羟基硬脂酸甘油酯和硬脂酸氢氧化铝镁。另一适用于本发明的增稠剂是非离子聚合物，例如CTFA名称如下的非离子聚合物：聚丙烯酰胺和异链烷烃和laureth-7，其中laureth-7以商品名SEPIGEL得自Seppic Corporation。

疏水改性的纤维素也适用于水或醇溶液和凝胶。这些纤维素详细描述在U.S.专利4,228,277和5,104,646中，这两篇专利全文引入本发明以作参考。

增稠剂的浓度优选为约0.01%—约10%、优选约0.1%—约5%、最优选约0.1%—约3%。还可以使用上述增稠剂的混合物。

也可以将亲脂性皮肤润湿剂/润肤剂加到基于水或醇的溶液和凝胶中。

合适的亲脂性皮肤润湿剂的实例包括但不限于凡士林、矿物油、微晶蜡、

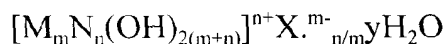
- 5 聚烯烃、石蜡、角苷脂、地蜡、聚乙烯、全氢角鲨烯、聚二甲基硅氧烷、环聚二甲基硅氧烷、烷基硅氧烷、聚甲基硅氧烷、甲基苯基聚硅氧烷、羟基化的乳甘油酯、蓖麻油、大豆油、马来酸化的大豆油、红花油、棉子油、玉米油、核桃油、花生油、橄榄油、鳕鱼肝油、杏仁油、鳄梨油、棕榈油、芝麻油、液体蔗糖八酯、液体蔗糖八酯与固体多元醇聚酯的混合物、羊毛
- 10 脂油、羊毛脂蜡、羊毛脂醇、羊毛脂脂肪酸、羊毛脂酸异丙酯(isopropyl lanolate)、乙酰化羊毛脂、乙酰化羊毛脂醇、羊毛脂醇亚油酸酯、羊毛脂醇蓖麻酸酯、蜂蜡、蜂蜡衍生物、鲸蜡、肉豆蔻酸肉豆蔻醇酯、硬脂酸硬脂醇酯、巴西棕榈蜡和小烛树蜡、胆固醇、胆固醇脂肪酸酯及其同系物、卵磷脂和衍生物、鞘脂类、神经酰胺、糖鞘脂及其同系物和它们的混合物。
- 15 关于适用的亲脂性皮肤润湿剂的更详细讨论可参见U.S.专利5,716,920, Glenn, Jr.等人, 1998年2月10日出版, 该文献全文引入本发明以作参考。

- 还可用作亲脂性皮肤润湿剂的是液体不可消化的油, 例如在下述文献中描述的那些: Mattson的U.S.专利3,600,186; 1971年8月17日出版, 和Jandacek等人的4,005,195和4,005,196, 二者都在1977年1月25日出版, 所有这些文献
- 20 都全文引入本发明以作参考, 或者液体可消化或不可消化油与固体多元醇聚酯的混合物, 例如在下述文献中描述的那些: Jandacek的U.S.专利4,797,300; 1989年1月10日出版; Letton的U.S.专利5,306,514、5,306,516和5,306,515, 三者都在1994年4月26日出版, 所有这些文献都全文引入本发明以作参考。

- 当加到溶液或凝胶中时, 亲脂性皮肤润湿剂的浓度为约0.1%—约20%、
- 25 优选约1%—约15%、更优选约2%—约10%重量。

- 还可任选使用增稠剂将亲脂性皮肤润湿剂增稠。适用于亲脂性皮肤润湿剂的增稠剂包括聚丙烯酸酯; 热解法二氧化硅, 天然和合成蜡, 烷基硅氧烷蜡例如二十二烷基硅氧烷蜡; 硅酸铝; 羊毛脂衍生物例如lanesterol; 高级脂肪醇; 聚乙烯共聚物; narogel; 聚硬脂酸铵; 蔗糖酯; 疏水性粘土;
- 30 凡士林; 水滑石(Hydrotalcite); 和它们的混合物。

水滑石是具有下列通式的物质:



其中M是二价金属离子例如 Mg^{2+} ；N是三价金属离子例如 Al^{3+} ；X是可交换的阴离子例如 CO_3 、 NO_3^- 、硬脂酸根、肉桂酸根；m是二价金属离子的数目；且n是三价金属离子的数目。

- 5 对于起有益作用的物质，特别优选的增稠剂包括二氧化硅、烷基硅氧烷蜡、石蜡、高级脂肪醇、凡士林凝胶和聚乙烯共聚物。按亲脂性皮肤润湿剂的水平计，增稠剂优选为约4% - 约25%重量。

- 还优选用于基于水或醇的溶液和凝胶中的是选自下列的乳化表面活性剂：HLB值低于12或约12、优选为约3 - 低于12或约12、最优选约3 - 约11的乳化表面活性剂，例如steareth-2、PEG-5大豆甾醇油、PEG-10大豆甾醇油、二乙醇胺鲸蜡基磷酸盐、脱水山梨醇一硬脂酸酯(SPAN 60)、二甘醇一硬脂酸酯、甘油一硬脂酸酯和它们的混合物；HLB值为12或12以上(或约12和约12以上)的乳化表面活性剂，例如Steareth-21、聚氧乙烯脱水山梨醇三硬脂酸酯(TWEEN 65)、聚乙二醇20脱水山梨醇一硬脂酸酯、聚乙二醇60脱水山梨醇一硬脂酸酯、聚乙二醇80脱水山梨醇一硬脂酸酯、Steareth-20、Ceteth-20、PEG-100硬脂酸酯、硬脂酰基肌氨酸钠、氯化卵磷脂、椰油酰基甘油基硫酸钠、硬脂基硫酸钠、硬脂酰基乳酸钠、PEG-20甲基葡萄糖苷倍半硬脂酸酯、PEG-20甘油一硬脂酸酯、蔗糖一硬脂酸酯、蔗糖多硬脂酸酯(具有高比例的蔗糖一硬脂酸酯)、聚甘油10硬脂酸酯、聚甘油10肉豆蔻酸酯、Steareth-10、DEA oleth 3磷酸酯、DEA oleth 10磷酸酯、PPG-5 Ceteth 10磷酸酯钠盐、PPG-5 Ceteth 10磷酸酯钾盐和它们的混合物；和上述表面活性剂的混合物。本发明的组合物优选包含至少一种HLB值低于12(或低于约12)的乳化表面活性剂和至少一种HLB为12或12以上(或约12或12以上)的乳化表面活性剂。“HLB”是本领域技术人员众所周知的，并且是指疏水亲脂平衡。参见，“The HLB System, A Time-Saving Guide to Emulsifier Selection,” ICI Americas Inc., 1984年8月和 McCutcheon's Detergents and Emulsifiers, North American Edition (1987)；上述文献列出了可用于本发明的多种不同的乳化剂。二者全文引入本发明以作参考。

- 30 乳化表面活性剂的含量为约0% - 约20%、优选约0.1% - 10%、更优选约0.25% - 约5%、最优选约0.25% - 约2.5%。

合适的载体还可以包含含水(即基于非醇的)乳液例如水包油乳液、油包水乳液和硅氧烷包水乳液。正如本领域技术人员所理解的那样, 给定组分将主要分配到水或油/硅氧烷相中, 这取决于该组分在组合物中的水溶性/可分散性。

- 5 本发明乳液一般含有如上所述的溶液和类脂或油。类脂和油可得自动物、植物、或石油, 并且可以是天然或合成的(即人工制得的)。优选的乳液还含有湿润剂例如甘油。按载体的重量计, 乳液优选还含有约1% - 约10%、更优选约2% - 约5%的乳化剂。乳化剂可以为非离子、阴离子或阳离子型。合适的乳化剂公开在例如U.S.专利3,755,560中, 1973年8月28日, Dickert 等人;
- 10 U.S.专利4,421,769, 1983年12月20日, Dixon等人; 和McCutcheon's Detergents and Emulsifiers, North American Edition, 317-324页(1986)。

乳液还可以含有消泡剂以在施用到欲处理的表面上时将泡沫减至最少。消泡剂包括高分子量的硅氧烷和其它本领域众所周知的消泡用物质。

- 根据所需的产品类型, 合适的乳液可具有范围很宽的粘度。例如, 优
- 15 选的低粘度乳液的粘度为约50厘沓或更低, 更优选约10厘沓或更低, 最优选约5厘沓或更低。

下面更详细地描述合适的硅氧烷包水和水包油乳液。

a) 硅氧烷包水乳液

硅氧烷包水乳液含有连续硅氧烷相和分散水相。

- 20 (i) 连续硅氧烷相

本发明合适的硅氧烷包水乳液含有约1% - 约60%、优选约5% - 约40%、更优选约10% - 约20%重量的连续硅氧烷相。连续硅氧烷相作为外相存在, 并包含或环绕着在下文中描述的不连续水相。

- 连续硅氧烷相含有聚有机硅氧烷油。这些乳液的连续硅氧烷相包含约
- 25 50% - 约99.9%重量的有机聚硅氧烷油, 和低于约50%重量的非硅氧烷油。在另一实施方案中, 连续硅氧烷相包含占连续硅氧烷相重量的至少约50%、优选约60% - 约99.9%、更优选约70% - 约99.9%、甚至更优选约80% - 约99.9%的聚有机硅氧烷油, 和占连续硅氧烷相重量的最高达约50%、优选低于约40%、更优选低于约30%、甚至更优选低于约10%、最优选低于约2%
- 30 的非硅氧烷油。这类硅氧烷包水乳液描述在尚未结案的、U.S.专利申请

08/570,275中, 1995年12月11日以Joseph Michael Zukowski, Brent William Mason, Larry Richard Robinson和Greg George Hillebrand的名字提交。

5 用于本发明的组合物中的有机聚硅氧烷油可以是挥发性的、非挥发性的、或挥发性与非挥发性硅氧烷的混合物。在本文中使用的术语“非挥发性”是指在环境温度下为液体、并且闪点(在一个大气压下)为约100℃或更高的硅氧烷。在本文中使用的术语“挥发性”是指所有其它硅氧烷油。合适的有机聚硅氧烷可选自挥发性和粘度跨度很大的多种硅氧烷。合适的有机聚硅氧烷油的实例包括聚烷基硅氧烷、环聚烷基硅氧烷和聚烷基芳基硅氧烷。

10 可用于本发明的组合物中的聚烷基硅氧烷包括其粘度在25℃为约0.5 - 约1,000,000厘沱的聚烷基硅氧烷。这样的聚烷基硅氧烷可由化学通式 $R_3SiO[R_2SiO]_xSiR_3$ 代表, 其中R是具有1 - 约30个碳原子的烷基(R优选为甲基或乙基, 更优选为甲基; 在同一分子中还可以使用混合的烷基), 且x是0 - 约10,000的整数, 并且x选取为使得所需分子量超过约10,000,000的值。市售聚烷基硅氧烷包括还称为dimethicones的聚二甲基硅氧烷, 其实例包括得自General Electric Company的Vicasil®系列, 和得自Dow Corning公司的Dow Corning® 200系列。合适的聚二甲基硅氧烷的具体实例包括粘度为0.65厘沱、且沸点为100℃的Dow Corning® 200液体, 粘度为10厘沱、且沸点大于200℃的Dow Corning® 225液体, 和粘度分别为50、350和12,500厘沱, 且沸点大于200℃的Dow Corning® 200液体。合适的聚二甲基硅氧烷包括化学式 $(CH_3)_3SiO[(CH_3)_2SiO]_x[CH_3RSiO]_ySi(CH_3)_3$ 代表的那些, 其中R是具有2 - 约30个碳原子的直链或支链烷基, 且x和y分别是1或更大的整数, 并且x选取为使得所需分子量超过约10,000,000的值。烷基取代的聚二甲基硅氧烷包括鲸蜡基聚二甲基硅氧烷和月桂基聚二甲基硅氧烷。

25 适用于本发明的组合物的环聚烷基硅氧烷包括化学式 $[SiR_2-O]_n$ 代表的那些, 其中R是烷基(R优选为甲基或乙基, 更优选为甲基), n为约3 - 约8的整数, n更优选为约3 - 约7的整数, n最优选为约4 - 约6的整数。当R是甲基时, 这些材料一般称为环聚二甲基硅氧烷。市售环聚二甲基硅氧烷包括粘度为2.5厘沱、沸点为172℃、主要含有环聚二甲基硅氧烷四聚体(即n=4)的Dow Corning® 244液体, 粘度为2.5厘沱、沸点为178℃、主要含有环聚二甲基硅氧烷五聚体(即n=5)的Dow Corning® 344液体, 粘度为4.2厘沱、沸点为

30

205℃、主要含有环聚二甲基硅氧烷四聚体与五聚体的混合物(即n=4和5)的Dow Corning® 245液体,粘度为4.5厘沲、沸点为217℃、主要含有环聚二甲基硅氧烷四聚体、五聚体与六聚体的混合物(即n=4、5和6)的Dow Corning® 345。

- 5 还可用于本发明的是诸如三甲基甲硅烷氧基硅酸酯的物质,其是化学通式为 $[(CH_2)_3SiO_{1/2}]_x[SiO_2]_y$ 的聚合物,其中x是约1-约500的整数,y是约1-约500的整数。一种市售的三甲基甲硅烷氧基硅酸酯是作为与聚二甲基硅氧烷例如Dow Corning® 593液体的混合物销售的。

- 聚二甲基硅氧烷醇也适用于本发明的组合物。这些化合物可由化学式
10 $R_3SiO[R_2SiO]_xSiR_2OH$ 和 $HOR_2SiO[R_2SiO]_xSiR_2OH$ 代表,其中R是烷基(R优选为甲基或乙基,更优选为甲基),x是0-约500的整数,并且x选取为达到所需分子量的值。市售的聚二甲基硅氧烷醇一般是作为与聚二甲基硅氧烷或环聚二甲基硅氧烷的混合物(例如Dow Corning® 1401, 1402, 和1403液体)销售的。

- 15 聚烷基芳基硅氧烷也适用于本发明的组合物。在25℃粘度为约15-约65厘沲的聚甲基苯基硅氧烷是特别有用的。

- 优选用于本发明的是选自下列的有机聚硅氧烷:聚烷基硅氧烷、烷基取代的聚二甲基硅氧烷、环聚二甲基硅氧烷、三甲基甲硅烷氧基硅酸酯、聚二甲基硅氧烷醇、聚烷基芳基硅氧烷和它们的混合物。更优选用于本发
20 明的是聚烷基硅氧烷和环聚二甲基硅氧烷。在聚烷基硅氧烷中,聚二甲基硅氧烷是优选的。

- 如上所述,连续硅氧烷相可含有一种或多种非硅氧烷油。合适的非硅氧烷油的熔点在约一个大气压下为约25℃或更低。适用于连续硅氧烷相的非硅氧烷油的实例是化学领域众所周知的用于油包水乳液形式的局部个人
25 护理产品的那些,例如矿物油、植物油、合成油、半合成油等。

(ii) 分散水相

- 本发明的抗微生物组合物可包含约30%-约90%、更优选约50%-约85%、最优选约70%-约80%的分散水相。在乳液技术学中,术语“分散相”是本领域技术人员众所周知的术语,其是指该相作为悬浮在连续相中并被
30 连续相包围的小颗粒或小滴存在。分散相还称为内相或不连续相。分散水

相是悬浮在上述连续硅氧烷相中并被连续硅氧烷相包围的含水的小颗粒或小水滴的分散体。

水相可以是水，或者是水与一种或多种水溶性或水可分散性组分的混合物。这样的任选组分的非限制性实例包括增稠剂、酸、碱、盐、螯合剂、
5 胶、水溶性或水可分散性的醇和多元醇、缓冲剂、防腐剂、防晒剂、着色剂等。

在分散水相中，本发明的抗微生物组合物可包含占组合物重量的约25% - 约90%、优选约40% - 约80%、更优选约60% - 约80%的水。

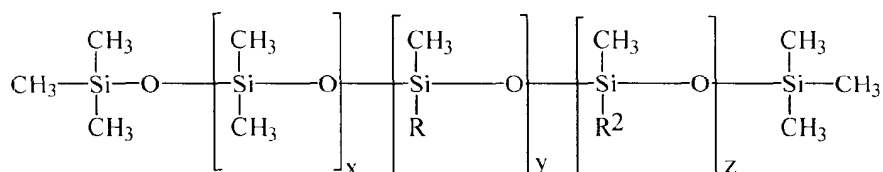
(iii) 用于分散水相的乳化剂

10 当以这样的形式存在时，本发明的硅氧烷包水乳液可包含乳化剂。在优选的实施方案中，组合物含有占组合物重量的约0.1% - 约10%、更优选约0.5% - 约7.5%、最优选约1% - 约5%的乳化剂。乳化剂有助于将水相分散和悬浮在连续硅氧烷相中。

在本发明中可使用多种不同的乳化剂。在本发明的组合物中，可使用
15 已知的或常用的乳化剂，只要所选的乳化剂在化学和物理上与组合物的必需组分相容，并且提供所需的分散性质即可。合适的乳化剂包括本领域技术人员已知的用于局部个人护理产品以及家用清洁产品的硅氧烷乳化剂、不含硅氧烷的乳化剂和它们的混合物。这些乳化剂的HLB值优选为约14或更低，更优选为约2 - 约14，最优选为约4 - 约14。HLB值不在这些范围内的
20 的乳化剂可以与其它乳化剂联合使用以使该组合的HLB的有效加权平均数落在这些范围内。

有多种硅氧烷乳化剂可用于本发明。这些硅氧烷乳化剂作为硅氧烷表面活性剂为本领域技术人员所知的通常是有机改性的有机聚硅氧烷。适用的硅氧烷乳化剂包括聚二甲基硅氧烷共聚多元醇。这些物质是进行过修饰
25 以引入下述链的聚二甲基硅氧烷：聚醚侧链例如聚氧化乙烯链、聚氧化丙烯链、这些链的混合物，和含有衍生自环氧乙烷与环氧丙烷的部分的聚醚链。其它实例包括烷基修饰的聚二甲基硅氧烷共聚多元醇，即含有C2-C30侧链的化合物。其它可使用的聚二甲基硅氧烷共聚多元醇包括具有各种不同的阳离子、阴离子、两性离子和两性离子侧链部分的物质。

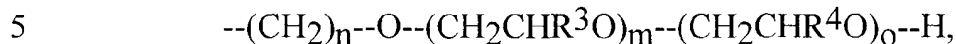
30 可用于本发明的聚二甲基硅氧烷共聚多元醇乳化剂可由下述通式代表：



其中R是C1-C30直链、支链、或环状烷基，且R²选自

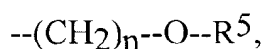


和



其中n是3-约10的整数；R³和R⁴选自H和C1-C6直链或支链烷基，使得R³和R⁴不相同；且m、o、x和y选取为使得该分子的整个分子量为约200-约10,000,000的值，m、o、x和y独立地选自0或大于0的整数，使得m和o不能同时为0，且z独立地选自1或大于1的整数。应当认识到，可获得这些共聚多元醇的位置异构体。上述关于包含R³和R⁴的R²部分的化学描述不是限制性的，而是为了方便起见来这样表示的。

虽然未严格地归为聚二甲基硅氧烷共聚多元醇，但是其中R²定义如下的上述结构所示的硅氧烷表面活性剂也可以用于本发明，其中R²是：



15 其中R⁵是阳离子、阴离子、两性或两性离子基团。

可用作本发明乳化剂的聚二甲基硅氧烷共聚多元醇和其它硅氧烷表面活性剂的非限制性实例包括：具有聚氧化乙烯侧链的聚二甲基硅氧烷聚醚共聚物，具有聚氧化丙烯侧链的聚二甲基硅氧烷聚醚共聚物、具有聚氧化乙烯和聚氧化丙烯侧链的聚二甲基硅氧烷聚醚共聚物，具有聚氧化(乙烯)(丙烯)侧链的聚二甲基硅氧烷聚醚共聚物，具有有机甜菜碱侧链的聚二甲基硅氧烷聚醚共聚物，具有羧酸盐侧链的聚二甲基硅氧烷聚醚共聚物、具有季铵侧链的聚二甲基硅氧烷聚醚共聚物，以及含有C2-C30直链、支链、或环状烷基侧链的上述共聚物的进一步改性物。可用于本发明的由Dow Corning Corporation销售的市售聚二甲基硅氧烷共聚多元醇的实例有Dow
25 Corning®190, 193, Q2-5220, 2501蜡, 2-5324液体，和3225C(后者作为与环聚二甲基硅氧烷的混合物销售)。鲸蜡基聚二甲基硅氧烷共聚多元醇是作为与聚甘油基-4异硬脂酸酯(和)月桂酸己酯的混合物商购获得，并且以商品名ABIL® WE-09销售(得自Goldschmidt)。鲸蜡基聚二甲基硅氧烷共聚多元醇还作为与月桂酸己酯(和)聚甘油基-3油酸酯(和)鲸蜡基聚二甲基硅氧烷的混

这些不含硅氧烷的乳化剂的非限制性实例包括：聚乙二醇20脱水山梨醇一月桂酸酯(Polysorbate 20)、聚乙二醇5大豆甾醇、Steareth-20、Cetareth-20、PPG-2甲基葡萄糖醚二硬脂酸酯、Ceteth-10、Polysorbate 80、鲸蜡基磷酸酯、鲸蜡基磷酸钾、二乙醇胺鲸蜡基磷酸酯、Polysorbate 60、
5 硬脂酸甘油酯、PEG-100硬脂酸酯、聚氧化乙烯20脱水山梨醇三油酸酯(Polysorbate 85)、脱水山梨醇一月桂酸酯、聚氧化乙烯4月桂基醚硬脂酸钠、聚甘油基-4异硬脂酸酯、月桂酸己酯、steareth-20、cetareth-20、PPG-2甲基葡萄糖醚二硬脂酸酯、ceteth-10、二乙醇胺鲸蜡基磷酸盐、硬脂酸甘油酯、PEG-100硬脂酸酯和它们的混合物。

10 b)水包油乳液

其它优选的皮肤可接受的载体包括水包油乳液，其具有连续水相和分散在其中的疏水性水不溶相("油相")。包含水包油乳液的合适载体的实例描述在下述文献中：Turner, D.J.等人的U.S.专利5,073,371，于1991年12月17日出版，和Turner, D.J.等人的U.S.专利5,073,372，于1991年12月17日出版。下文
15 文中详细描述含有结构剂(structuring agent)、亲水性表面活性剂 and 水的优选的水包油乳液。

(i) 结构剂

优选的水包油乳液包含结构剂以促进形成液晶凝胶网状结构。虽然不想受理论的束缚，但是据信结构剂有助于给组合物提供流变特性，从而有利于使组合物稳定。结构剂还用作乳化剂或表面活性剂的功能。本发明
20 优选的组合物包含占组合物重量的约0.5% - 约20%、更优选约1% - 约10%、最优选约1% - 约5%的结构剂。

本发明优选的结构剂选自硬脂酸、棕榈酸、硬脂醇、鲸蜡醇、二十二烷醇、硬脂酸、棕榈酸、平均具有约1 - 约21个氧化乙烯单元的硬脂醇的聚
25 乙二醇醚、平均具有约1 - 约5个氧化乙烯单元的鲸蜡醇的聚乙二醇醚和它们的混合物。本发明更优选的结构剂选自硬脂醇、鲸蜡醇、二十二烷醇、平均具有约2个氧化乙烯单元的硬脂醇的聚乙二醇醚(steareth-2)、平均具有约21个氧化乙烯单元的硬脂醇的聚乙二醇醚(steareth-21)、平均具有约2个氧化乙烯单元的鲸蜡醇的聚乙二醇醚和它们的组合物。甚至更优选的结构剂
30 选自硬脂酸、棕榈酸、硬脂醇、鲸蜡醇、二十二烷醇、steareth-2、steareth-21和它们的混合物。

合物商购获得, 并且以商品名ABIL® WS-08销售(也得自Goldschmidt)。聚二甲基硅氧烷共聚多元醇的其它非限制性实例还包括月桂基聚二甲基硅氧烷共聚多元醇、聚二甲基硅氧烷共聚多元醇乙酸酯、聚二甲基硅氧烷共聚多元醇己二酸酯、聚二甲基硅氧烷共聚多元醇胺、聚二甲基硅氧烷共聚多元醇二十二烷酸酯、聚二甲基硅氧烷共聚多元醇丁基醚、聚二甲基硅氧烷共聚多元醇羟基硬脂酸酯、聚二甲基硅氧烷共聚多元醇异硬脂酸酯、聚二甲基硅氧烷共聚多元醇月桂酸酯、聚二甲基硅氧烷共聚多元醇甲基醚、聚二甲基硅氧烷共聚多元醇磷酸酯和聚二甲基硅氧烷共聚多元醇硬脂酸酯。参见 International Cosmetic Ingredient Dictionary, 第5版, 1993。

- 10 可用于本发明的聚二甲基硅氧烷共聚多元醇乳化剂描述在例如下述文献中: Figueroa, Jr. 等人的U.S. 专利4,960,764, 于1990年10月2日出版; SanoGueira的欧洲专利EP 330,369, 于1989年8月30日出版; G.H. Dahms等人, "硅氧烷共聚多元醇赋予的新的配制可能性," Cosmetics & Toiletries, vol. 110, pp. 91-100, 1995年3月; M.E. Carlotti等人, "W/O-S乳液的优化和关于酯结构与乳液性质之间的定量关系的研究," J. Dispersion Science And Technology, 13(3), 315-336 (1992); P. Hameyer, "有机和有机硅氧烷乳液在油包水乳液化妆品制剂中的比较技术研究," HAPPI 28(4), pp. 88-128 (1991); J. Smid-Korbar等人, "硅氧烷表面活性剂在乳液中的效力和实用性," Provisional Communication, International Journal of Cosmetic Science, 12, 135-139 (1990);
- 20 和D.G. Krzysik等人, "用于油包水系统的新的硅氧烷乳化剂," Drug and Cosmetic Industry, vol. 146(4) pp. 28-81 (1990年4月)。

可用于本发明的不含硅氧烷的乳化剂有各种不同的非离子和阴离子乳化剂例如糖酯和聚酯、烷氧化的糖酯和聚酯、C1-C30脂肪醇的C1-C30脂肪酸酯、C1-C30脂肪醇的C1-C30脂肪酸酯的烷氧化衍生物、C1-C30脂肪醇的烷氧化醚、C1-C30脂肪酸的聚甘油醚、多元醇的C1-C30酯、多元醇的C1-C30醚、烷基磷酸盐、聚氧化亚烷基脂肪醚磷酸盐、脂肪酸酰胺、酰基乳酰乳酸盐(acyl lactylates)、皂和它们的混合物。其它合适的乳化剂描述在例如下述文献中: McCutcheon's, Detergents and Emulsifiers, North American Edition (1986), 由Allured Publishing Corporation出版; Ciotti等人的U.S. 专利5,011,681,

25 于1991年4月30日出版; Dixon等人的U.S. 专利4,421,769, 于1983年12月20日出版; 和Dickert等人的U.S. 专利3,755,560, 于1973年8月28日出版。

(ii) 亲水性表面活性剂

作为水包油乳液的本发明的组合物可包含约0.05% - 约10%、优选约1% - 约6%、更优选约1% - 约3%的至少一种可将疏水物质分散在水相中的亲水性表面活性剂(所述百分比是按局部载体的重量计的)。表面活性剂的亲水性必须至少足以在水中分散。

合适的表面活性剂包括多种已知的阳离子、阴离子、两性离子和两性表面活性剂。参见, McCutcheon's, Detergents and Emulsifiers, North American Edition (1986), Allured Publishing Corporation 出版; U.S.专利5,011,681; U.S.专利4,421,769; 和U.S.专利3,755,560; 这些文献全文引入本发明以作参考。这样的表面活性剂可作为乳液形式的本发明的组合物的组分来使用, 或者它们可以以另外的产品形式, 例如水或醇溶液载体形式来使用。

阴离子表面活性剂优选作为载体系统的一部分用于本发明的组合物中。根据所需的最终产品形式, 这些阴离子表面活性剂可以起泡或不起泡的。适用于本发明组合物中的阴离子起泡表面活性剂的非限制性实例公开在下述文献中: McCutcheon's, Detergents and Emulsifiers, North American edition (1990), The Manufacturing Confectioner Publishing Co. 出版; McCutcheon's, Functional Materials, North American Edition (1992); 和 Laughlin等人的U.S.专利3,929,678, 1975年12月30日出版, 所有这些文献引入本发明以作参考。

(iii) 水

本发明的水包油乳液形式的组合物可以包含占载体重量的约25% - 约98%、优选约65% - 约95%、更优选约70% - 约90%的水。

疏水相分散在连续水相中。疏水相可包含水不溶性或部分水溶性物质例如本领域已知的那些, 包括但不限于本文在描述水包硅氧烷乳液时所提及的硅氧烷, 和其它油与类脂例如上文中描述乳液时所提及的那些。

本发明抗微生物组合物和产品, 包括但不限于洗剂、清洁剂、霜剂、水溶液、醇凝胶、薄页纸、擦拭物等还可以包含皮肤可接受的润肤剂。这样的组合物优选含有约2% - 约50%的润肤剂。本文所用的“润肤剂”是指可用于预防或缓解干燥、以及保护皮肤的物质。多种合适的润肤剂是已知的, 并且可用于本发明中。Sagarin, Cosmetics, Science and Technology, 2nd Edition, Vol. 1, pp. 32-43 (1972), 引入本发明作为参考, 公开了用作润肤剂

的物质的多个实例。优选的润肤剂是甘油。甘油的用量优选为约0.001 - 约20%、更优选约0.01 - 约10%、最优选约0.1 - 约5%，例如3%。

本发明的洗剂和霜剂一般包含溶液载体系统和一种或多种润肤剂。洗剂一般含有约1% - 约20%、优选约5% - 约10%的润肤剂；约50% - 约90%、
5 优选约60% - 约80%的水；和上述量的焦谷氨酸和金属盐。霜剂一般含有约5% - 约50%、优选约10% - 约20%的润肤剂；约45% - 约85%、优选约50% - 约75%的水；和上述量的焦谷氨酸和金属盐。

本发明的软膏可包含动物或植物油或半固体烃的(含油的)简单载体基质；吸收水以形成乳液的吸收膏剂基质；或水溶性载体例如水溶性溶液载体。
10 体。软膏还可以包含增稠剂，例如在Sagarin, Cosmetics, Science and Technology, 2nd Edition, Vol. 1, pp. 72-73 (1972)(该文献引入本发明以作参考)中描述的增稠剂，和/或润肤剂。例如，油膏可包含约2% - 约10%的润肤剂；约0.1% - 约2%的增稠剂；和上述量的焦谷氨酸和金属盐。

本文所用术语“粉底”是指液体、半液体、半固体、或固体皮肤化妆品，包括但不限于洗剂、霜剂、凝胶、糊剂、粉饼等。粉底一般在大区域皮肤上例如面部使用，以提供特别的样子。通常使用粉底来提供加色化妆品的粘着母体例如口红、胭脂、粉底等，并用于掩饰皮肤缺陷和赋予皮肤光滑、平坦的外观。本发明的粉底包括焦谷氨酸与金属盐的皮肤可接受的载体，并且可包括常用组分例如油、着色剂、色素、润肤剂、香料、蜡、
20 稳定剂等。适用于本发明的载体和这类其它组分的实例描述在例如下述文件中：尚未结案的专利申请08/430,961，于1995年4月28日以Marcia L. Canter, Brain D. Barford,和Brian D. Hofrichter的名字提交，和U.K.专利申请GB 2274585-A，于1993年1月23日出版。

pH值

25 本发明的抗微生物组合物表现出约1 - 约7的pH值。本发明的组合物的pH值更优选为约1.5 - 约5。在最优选的实施方案中，组合物的pH范围为约2 - 约4。

不受理论的束缚，可以认为这样的酸性环境使病毒衣壳质子化，从而引起构象改变，这种改变将病毒不可逆地灭活，使得病毒不能引起感染。
30 这种作用与金属盐和酸结构协同起来，以产生所需的即时和残余抗病毒和抗菌效力，这对于本发明的组合物是至关重要的。

- 抗微生物和抗真菌活性剂的实例包括 β -内酰胺类药物、喹诺酮药物、环丙沙星、诺氟沙星、四环素、红霉素、丁胺卡那霉素、2,4,4'-三氯-2'-羟基二苯基醚(Triclosan®)、苯氧基乙醇、苯氧基丙醇、苯氧基异丙醇、脱氧土霉素、卷曲霉素(capreomycin)、氯己定、氯四环素、土霉素、氯洁霉素、
- 5 乙胺丁醇(ethambutol)、羟乙磺酸己氧苯脒、甲硝唑、戊双脒、庆大霉素、卡那霉素、lineomycin、美他环素、乌洛托品、米诺环素、新霉素、萘替米星、巴龙霉素、链霉素、妥布霉素、咪康唑、盐酸四环素、红霉素、红霉素锌、无味红霉素、硬脂酸红霉素、硫酸丁胺卡那霉素、盐酸多西环素、硫酸卷曲霉素、葡萄糖酸氯己定、盐酸氯己定、盐酸金霉素、盐酸氧四环
- 10 素、盐酸克林霉素、盐酸乙胺丁醇、盐酸甲硝唑、盐酸戊双脒、硫酸庆大霉素、硫酸卡那霉素、盐酸lineomycin、盐酸美他环素、马尿酸乌洛托品、扁桃酸乌洛托品、盐酸米诺环素、硫酸新霉素、硫酸萘替米星、硫酸巴龙霉素、硫酸链霉素、硫酸妥布霉素、盐酸咪康唑、ketoconazole、amanfadin hydrochloride、amanfadin sulfate、羟甲辛吡酮、对氯间二甲苯酚、制霉菌
- 15 素、托茶酯、2-巯基吡啶氧化物(尤其是还称为ZPT的2-巯基吡啶氧化锌)、二甲基二羟甲基乙内酰脲(Glydant®)、甲基氯异噻唑啉酮/甲基异噻唑啉酮(Kathon CG®)、亚硫酸钠、亚硫酸氢钠、咪唑烷基脲(Germall 115®)、diazolidinyl urea (Germaill II®)、苯甲醇、2-溴-2-硝基丙-1,3-二醇(Bronopol®)、福尔马林(甲醛)、丁基氨基甲酸碘丙烯基酯(Polyphase P100®)、
- 20 氯乙酰胺、甲胺、甲基二溴腈戊二腈(1,2-二溴-2,4-二氯基丁烷或Tektamer®)、戊二醛、5-溴-5-硝基-1,3-二氧杂环己烷(Bronidox®)、苯乙醇、邻苯基苯酚/邻苯基苯酚钠、羟基甲基甘氨酸钠(Suttocide A®)、聚甲氧基二环噁唑烷(Nuosept C®)、乙酰二甲二萘烷(dimethoxane)、硫柳汞二氯苯甲醇、克菌丹、氯苯甘醚、二氯酚、氯代丁醇、月桂酸甘油酯、卤代二苯基醚例如2,4,4'-三
- 25 氯-2'-羟基二苯基醚(Triclosan®或TCS)、2,2'-二羟基-5,5'-二溴二苯基醚, 酚化合物例如苯酚、2-甲基苯酚、3-甲基苯酚、4-甲基苯酚、4-乙基苯酚、2,4-二甲基苯酚、2,5-二甲基苯酚、3,4-二甲基苯酚、2,6-二甲基苯酚、4-正丙基苯酚、4-正丁基苯酚、4-正戊基苯酚、4-叔戊基苯酚、4-正己基苯酚、4-正庚基苯酚、一烷基和多烷基以及芳族卤代苯酚例如对氯苯酚、甲基对氯苯
- 30 酚、乙基对氯苯酚、正丙基对氯苯酚、正丁基对氯苯酚、正戊基对氯苯酚、仲戊基对氯苯酚、正己基对氯苯酚、环己基对氯苯酚、正庚基对氯苯酚、

任选的组分

本发明的组合物可含有多种其它组分，例如在给定类型产品中常用的组分，只要它们不会不可接受地改变本发明的有益效果即可。

- 在其中组合物将与人角质组织接触的优选实施方案中，任选的组分应当适于施用在角质组织上，也就是说，当掺入到组合物中时，它们适于和人角质组织接触，在合理的医学判断范围内，不引起不适当的毒性、配伍禁忌、不稳定性、变态反应等。*CTFA Cosmetic Ingredient Handbook, Second Edition* (1992)描述了多种常用于个人护理产品的非限制性化妆品和药物组分，它们适用于本发明的组合物中。这些组分类别的实例包括：磨擦剂、吸收剂、美容组分例如香料、色素、着色剂/色料、精油、皮肤感觉剂、收敛剂等(例如丁香油、薄荷醇、樟脑、桉树油、丁子香酚、乳酸薄荷醇酯、金缕梅馏出物)、抗痤疮剂、防结块剂、消泡剂、抗微生物剂(例如Triclosan®)、抗氧化剂、粘合剂、生物添加剂、缓冲剂、增量剂、螯合剂、化学添加剂、着色剂、化妆收敛剂、化妆杀虫剂、变性剂、药物收敛剂、外用镇痛剂、成膜剂或材料例如提高组合物成膜性和直接性的聚合物(例如二十碳烯与乙烯基吡咯烷酮的共聚物)、不透明剂、pH调节剂、推进剂、还原剂、螯合剂、皮肤漂白和增亮剂(例如氢醌、曲酸、抗坏血酸、抗坏血酰磷酸镁、抗坏血酰葡萄糖胺)、皮肤调理剂(例如湿润剂，包括各种不同且包藏性的润湿剂)、润肤剂/或皮肤愈合剂(例如泛醇和衍生物(例如乙基泛醇)、库拉索芦荟、泛酸及其衍生物、尿囊素、红没药醇和甘草酸二钾)、皮肤处理剂、增稠剂和维生素及其衍生物。

- 然而，在本发明的任何实施方案中，可用于本发明的活性剂可通过其提供的有益效果或假定的其作用方式来分类。然而，应当理解，在某些情况下，可用于本发明的活性剂可能会提供一种以上的有益效果，或通过一种以上作用方式来行使作用。因此，本文中的分类仅是为了方便起见，而不是为了将活性剂限制到所列出的特定应用上。

抗微生物和抗真菌活性剂

- 本发明的组合物可含有抗微生物或抗真菌活性剂。这样的活性剂能够破坏微生物，阻止微生物发育或阻止微生物的致病活动。可将安全有效量的抗微生物或抗真菌活性剂加到本发明的组合物中，其用量优选为约0.001% - 约10%、更优选为约0.01% - 约5%、最优选为约0.05% - 约2%。

正辛基对氯苯酚、邻氯苯酚、甲基邻氯苯酚、乙基邻氯苯酚、正丙基邻氯苯酚、正丁基邻氯苯酚、正戊基邻氯苯酚、叔戊基邻氯苯酚、正己基邻氯苯酚、正庚基邻氯苯酚、邻苄基对氯苯酚、邻苄基间甲基对氯苯酚、邻苄基-间,间-二甲基对氯苯酚、邻苯基乙基对氯苯酚、邻苯基乙基间甲基对氯苯酚、3-甲基对氯苯酚、3,5-二甲基对氯苯酚、6-乙基-3-甲基对氯苯酚、6-正丙基-3-甲基对氯苯酚、6-异丙基-3-甲基对氯苯酚、2-乙基-3,5-二甲基对氯苯酚、6-仲丁基-3-甲基对氯苯酚、2-异丙基-3,5-二甲基对氯苯酚、6-二乙基甲基-3-甲基对氯苯酚、6-异丙基-2-乙基-3-甲基对氯苯酚、2-仲戊基-3,5-二甲基对氯苯酚、2-二乙基甲基-3,5-二甲基对氯苯酚、6-仲辛基-3-甲基对氯苯酚、对氯间甲酚、对溴苯酚、甲基对溴苯酚、乙基对溴苯酚、正丙基对溴苯酚、正丁基对溴苯酚、正戊基对溴苯酚、仲戊基对溴苯酚、正己基对溴苯酚、环己基对溴苯酚、邻溴苯酚、叔戊基邻溴苯酚、正己基邻溴苯酚、正丙基-间,间-二甲基邻溴苯酚、2-苯基苯酚、4-氯-2-甲基苯酚、4-氯-3-甲基苯酚、4-氯-3,5-二甲基苯酚、2,4-二氯-3,5-二甲基苯酚、3,4,5,6-四溴-2-甲基苯酚、5-甲基-2-戊基苯酚、4-异丙基-3-甲基苯酚、对氯间二甲苯酚(PCMX)、氯代百里酚、5-氯-2-羟基二苯基甲烷、间苯二酚及其衍生物,包括甲基间苯二酚、乙基间苯二酚、正丙基间苯二酚、正丁基间苯二酚、正戊基间苯二酚、正己基间苯二酚、正庚基间苯二酚、正辛基间苯二酚、正壬基间苯二酚、苯基间苯二酚、苄基间苯二酚、苯基乙基间苯二酚、苯基丙基间苯二酚、对氯苄基间苯二酚、5-氯2,4-二羟基二苯基甲烷、4'-氯2,4-二羟基二苯基甲烷、5-溴2,4-二羟基二苯基甲烷和4'-溴2,4-二羟基二苯基甲烷,双酚化合物例如2,2'-亚甲基二(4-氯苯酚)、2,2'-亚甲基二(3,4,6-三氯苯酚)、2,2'-亚甲基二(4-氯-6-溴苯酚)、二(2-羟基-3,5-二氯苯基)硫化物和二(2-羟基-5-氯苄基)硫化物,苯甲酸酯(对羟基苯甲酸酯)例如对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、对羟基苯甲酸丁酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸异丙酯、对羟基苯甲酸异丁酯、对羟基苯甲酸苄酯、对羟基苯甲酸甲酯钠和对羟基苯甲酸丙酯钠,卤代碳酰苯胺(例如3,4,4'-三氯碳酰苯胺(Triclocarban®或TCC)、3-三氟甲基-4,4'-二氯碳酰苯胺、3,3',4-三氯碳酰苯胺等),阳离子活性剂例如苯扎氯铵和克霉唑。

30 可用于本发明的另一类抗微生物活性剂(具体来说是抗菌剂)是称为天然精油的“天然”抗菌活性剂。这些活性剂的名称由其天然存在的植物而

来。典型的天然精油抗菌活性剂包括下述植物的油：茴香、柠檬、甜橙、迷迭香、冬绿树、百里香、熏衣草、丁香、忽布、茶树、香茅、小麦、大麦、lemongrass、雪松叶、雪松木、肉桂、fleagrass、香叶、檀香木、紫罗兰、红霉、桉树、vervain、薄荷、安息香胶、罗勒、茴香、枞树、香脂树、薄荷醇、ocmea origanum、*Hydastis carradensis*、*Berberidaceae daceae*、拉坦尼根(*Ratanhiae*)和姜黄(*Curcuma longa*)。还包括在这类天然精油内的有据发现具有抗微生物有益效果的植物油的主要化学成分。这些化学物质包括但不限于茴香脑、儿茶酚、茨烯、百里酚、丁香酚、桉油脑、阿魏酸、法呢醇、日柏酚、羟基环庚三烯酮、柠檬烯、薄荷醇、水杨酸甲酯、香芹酚、松油醇、马鞭草烯酮、小檗碱、拉坦尼根提取物、caryophellene oxide、香茅酸(citronellic acid)、酸性黄(curcumin)、橙花叔醇和香叶醇。

表面活性剂

当本发明的组合物用于家用或个体护理应用，例如用作清洁剂、卫生洗手剂等时，这样的实施方案优选包含表面活性剂。表面活性剂可选自阴离子表面活性剂、阳离子表面活性剂、两性或两性离子表面活性剂和它们的组合。在个人护理应用中，阴离子、两性/两性离子表面活性剂和它们的组合是优选的。

有多种阴离子表面活性剂可用于本发明。阴离子起泡表面活性剂的非限制性实例选自烷基和烷基醚硫酸盐、硫酸化甘油单酯、磺化烯烃、烷基芳基磺酸盐、伯或仲烷基磺酸盐、烷基磺基琥珀酸盐、酰基牛磺酸盐、酰基羟乙磺酸盐、烷基甘油醚磺酸盐、磺化甲酯、磺化脂肪酸、烷基磷酸盐、酰基谷氨酸盐、烷基磺基乙酸盐、酰化肽、烷基醚羧酸盐、酰基乳酸盐(acyl lactylates)、阴离子含氟表面活性剂和它们的混合物。阴离子表面活性剂的混合物可有效地用于本发明。

适用于抗微生物组合物的阴离子表面活性剂包括烷基和烷基醚硫酸盐。这些物质分别具有化学式 R^1O-SO_3M 和 $R^1(CH_2H_4O)_x-O-SO_3M$ ，其中 R^1 是具有约8-约24个碳原子的饱和或不饱和、支链或非支链烷基， x 是1-10，且 M 是水溶性阳离子例如铵离子、钠离子、钾离子、镁离子、三乙醇铵离子、二乙醇铵离子和一乙醇铵离子。烷基硫酸盐一般是通过使用三氧化硫或其它已知的硫酸化技术将一元醇(具有约8-约24个碳原子)硫酸化而制得的。烷基醚硫酸盐一般是通过将氧化乙烯与一元醇(具有约8-约24个碳原

子)缩合、然后硫酸化而制得的。这些醇可衍生自脂肪例如椰子油或牛油，或者可合成获得。可用于本发明的组合物的烷基硫酸盐的具体实例有十二烷基或十四烷基硫酸的钠盐、铵盐、钾盐、镁盐或TEA盐。可使用的烷基醚硫酸盐的实例包括laureth-3硫酸的铵盐、钠盐、镁盐或TEA盐。

- 5 另一类合适的阴离子表面活性剂是 $R^1CO-O-CH_2-C(OH)H-CH_2-O-SO_3M$ 所示的硫酸化甘油单酯，其中 R^1 是具有约8-约24个碳原子的饱和或不饱和、支链或非支链的烷基，且M是水溶性阳离子例如铵离子、钠离子、钾离子、镁离子、三乙醇铵离子、二乙醇铵离子和一乙醇铵离子。这些表面活性剂一般是这样制得的：将甘油与脂肪酸(具有约8-约24个碳原子)反应以形成甘油单酯，然后用三氧化硫将该甘油单酯硫酸化。硫酸化甘油单酯的实例是椰油甘油单酯硫酸钠。
- 10

- 其它合适的阴离子表面活性剂包括式 R^1SO_3M 所示的烯烃磺酸盐，其中 R^1 是具有约12-约24个碳原子的单烯烃，且M是水溶性阳离子例如铵离子、钠离子、钾离子、镁离子、三乙醇铵离子、二乙醇铵离子和一乙醇铵离子。这些化合物可这样制得：使用未配合的三氧化硫将 α -烯烃磺化，然后在适当条件下将该酸性反应混合物中和，以使得在反应中形成的磺酸内酯水解，生成相应的羟基链烷磺酸盐。磺化烯烃的实例是 $C_{14}-C_{16}$ α -烯烃磺酸钠。
- 15

- 其它合适的阴离子表面活性剂是式 $R^1-C_6H_4-SO_3M$ 所示的烷基苯磺酸盐，其中 R^1 是具有约8-约24个碳原子的饱和或不饱和、支链或非支链烷基，且M是水溶性阳离子例如铵离子、钠离子、钾离子、镁离子、三乙醇铵离子、二乙醇铵离子和一乙醇铵离子。这些表面活性剂是通过使用三氧化硫将直链烷基苯磺化而形成的。这类阴离子表面活性剂的实例是十二烷基苯磺酸钠。
- 20

- 25 适用于本发明清洁组合物的其它阴离子表面活性剂包括式 R^1SO_3M 所示的伯或仲链烷磺酸盐，其中 R^1 是具有约8-约24个碳原子的饱和或不饱和、支链或非支链烷基，且M是水溶性阳离子例如铵离子、钠离子、钾离子、镁离子、三乙醇铵离子、二乙醇铵离子和一乙醇铵离子。这些表面活性剂一般是通过在氯和紫外线存在下使用二氧化硫或另一已知的磺化法将石蜡磺化而制得的。磺化可在烷基链的仲位或伯位发生。可用于本发明的链烷磺酸盐的实例是 $C_{13}-C_{17}$ 石蜡磺酸的碱金属盐或铵盐。
- 30

其它合适的阴离子表面活性剂是烷基磺基琥珀酸盐，包括N-十八烷基磺基琥珀酸二钠；十二烷基磺基琥珀酸二铵；N-(1,2-二羧基乙基)-N-十八烷基磺基琥珀酸四钠；磺基琥珀酸钠的二戊酯；磺基琥珀酸钠的二己酯；和磺基琥珀酸钠的二辛酯。

5 基于牛磺酸——还称为2-氨基乙磺酸——的牛磺酸盐也可用于本发明。牛磺酸盐的实例包括N-烷基牛磺酸，例如依据U.S.专利2,658,072 (该文献全文引入本发明以作参考)中公开的方法，通过将十二烷基胺与羧乙基磺酸钠反应而制得的N-烷基牛磺酸。其它基于牛磺酸的实例包括通过将N-甲基牛磺酸与脂肪酸(具有约8-约24个碳原子)反应而形成的酰基牛磺酸。

10 适用于本发明清洁组合物的另一类阴离子表面活性剂是酰基羧乙基磺酸盐。酰基羧乙基磺酸盐一般具有式 $R^1CO-O-CH_2CH_2SO_3M$ ，其中 R^1 是具有约10-约30个碳原子的饱和或不饱和、支链或非支链烷基，且M是阳离子。这些表面活性剂一般是通过将脂肪酸(具有约8-约30个碳原子)与碱金属羧乙基磺酸盐反应而生成的。这些酰基羧乙基磺酸盐的非限制性实例有
15 椰油酰基羧乙基磺酸铵、椰油酰基羧乙基磺酸钠、月桂酰基羧乙基磺酸钠和它们的混合物。

其它合适的阴离子表面活性剂是式 $R^1-OCH_2-C(OH)H-CH_2-SO_3M$ 所示的烷基甘油醚磺酸盐，其中 R^1 是具有约8-约24个碳原子的饱和或不饱和、支链或非支链烷基，且M是水溶性阳离子例如铵离子、钠离子、钾离子、
20 镁离子、三乙醇铵离子、二乙醇铵离子和一乙醇铵离子。这些表面活性剂是通过将环氧氯丙烷和亚硫酸氢钠与脂肪醇(具有约8-约24个碳原子)反应或者其它已知方法制得的。一个实例是椰油甘油基醚磺酸钠。

其它合适的阴离子表面活性剂包括式 $R^1-CH(SO_4)-COOH$ 所示的磺化脂肪酸和式 $R^1-CH(SO_4)-CO-O-CH_3$ 所示的磺化甲酯，其中 R^1 是具有约8-约24
25 个碳原子的饱和或不饱和、支链或非支链烷基。这些表面活性剂是通过用三氧化硫或另一已知磺化技术将脂肪酸或烷基甲酯(具有约8-约24个碳原子)磺化而制得的。实例包括 α 磺化的椰油脂肪酸和月桂基甲酯。

其它阴离子物质包括磷酸盐，例如通过将五氧化二磷与具有约8-约24个碳原子的支链或非支链一元醇反应而制得的一烷基磷酸盐、二烷基磷酸
30 盐和三烷基磷酸盐。这些盐还可以通过其它已知的磷酸化方法而制得。这类表面活性剂的实例有一月桂基磷酸钠或二月桂基磷酸钠。

其它阴离子物质包括式 $R^1CO-N(COOH)-CH_2CH_2-CO_2M$ 所示的酰基谷氨酸盐, 其中 R^1 是具有约8-约24个碳原子的饱和或不饱和、支链或非支链烷基或链烯基, 且 M 是水溶性阳离子。其非限制性实例包括月桂酰基谷氨酸钠和椰油酰基谷氨酸钠。

- 5 其它阴离子物质包括式 $R^1-(OCH_2CH_2)_x-OCH_2-CO_2M$ 所示的烷基醚羧酸盐, 其中 R^1 是具有约8-约24个碳原子的饱和或不饱和、支链或非支链的链烯基或烷基, x 是1-10, 且 M 是水溶性阳离子。其非限制性实例包括月桂基聚氧乙烯醚羧酸钠。

- 10 其它阴离子物质包括式 $R^1CO-[O-CH(CH_3)-CO]_x-CO_2M$ 所示的酰基乳酸盐, 其中 R^1 是具有约8-约24个碳原子的饱和或不饱和、支链或直链的链烯基或烷基, x 是3, 且 M 是水溶性阳离子。其非限制性实例包括椰油酰基乳酸钠。

其它阴离子物质包括羧酸盐, 其非限制性实例包括月桂酰基羧酸钠、椰油酰基羧酸钠和月桂酰基羧酸铵。还可以使用阴离子氟代表表面活性剂。

- 15 任何抗衡阳离子 M 都可用在阴离子表面活性剂中。抗衡阳离子优选选自钠离子、钾离子、铵离子、一乙醇铵离子、二乙醇铵离子和三乙醇铵离子。

阳离子表面活性剂也可用于本发明, 例如具有下式的阳离子表面活性剂:



- 其中 R_1 是具有约8-约30个碳原子的烷基, 或具有约8-约30个碳原子芳族基团、芳基或烷芳基; R_2 、 R_3 和 R_4 独立地选自氢, 具有约1-约22个碳原子的烷基, 或具有约8-约22个碳原子的芳族基团、芳基或烷芳基; 且 X 是任何相容的阴离子, 优选选自氯离子、溴离子、碘离子、乙酸根、磷酸根、25 硝酸根、硫酸根、甲基硫酸根、乙基硫酸根、甲苯磺酸根、乳酸根、柠檬酸根、羟乙酸根和它们的混合物。此外, R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 中的烷基还可以含有酯和/或醚键, 或羟基或氨基取代基(例如含有聚乙二醇和聚丙二醇部分的烷基)。

更优选地， R_1 是具有约8-约22个碳原子的烷基； R_2 选自H或具有约1-约22个碳原子的烷基； R_3 和 R_4 独立地选自H或具有约1-约3个碳原子的烷基；且X如上所定义。

最优选地， R_1 是具有约8-约22个碳原子的烷基； R_2 、 R_3 和 R_4 选自H
5 或具有约1-约3个碳原子的烷基；且X如上所定义。

或者，其它适用的阳离子乳化剂包括氨基酰胺，其中在上述结构中， R_1 是 $R_5\text{CONH}-(\text{CH}_2)_n$ ，其中 R_5 是具有约8-约22个碳原子的烷基，且 n 是约2-约6、更优选约2-约4、最优选约2-约3的整数。这些阳离子乳化剂的非限制性实例包括氯化磷酸硬脂酰氨基丙基PG-二甲基铵、氯化二十二碳酰
10 氨基丙基PG二甲基铵、硬脂酰氨基丙基乙基二甲基铵乙酯硫酸盐、氯化硬脂酰氨基丙基二甲基(乙酸十四烷基酯)铵、甲苯磺酸硬脂酰氨基丙基二甲基鲸蜡硬脂基铵、氯化硬脂酰氨基丙基二甲基铵、乳酸硬脂酰氨基丙基二甲基铵和它们的混合物。特别优选的是氯化二十二碳烷酰氨基丙基PG二甲基铵。

15 季铵盐阳离子表面活性剂的非限制性实例选自鲸蜡基氯化铵、鲸蜡基溴化铵、月桂基氯化铵、月桂基溴化铵、硬脂基氯化铵、硬脂基溴化铵、鲸蜡基二甲基氯化铵、鲸蜡基二甲基溴化铵、月桂基二甲基氯化铵、月桂基二甲基溴化铵、硬脂基二甲基氯化铵、硬脂基二甲基溴化铵、鲸蜡基三甲基氯化铵、鲸蜡基三甲基溴化铵、月桂基三甲基氯化铵、月桂基三甲基
20 溴化铵、硬脂基三甲基氯化铵、硬脂基三甲基溴化铵、月桂基二甲基氯化铵、硬脂基二甲基鲸蜡基二牛油二甲基氯化铵、二鲸蜡基氯化铵、二鲸蜡基溴化铵、二月桂基氯化铵、二月桂基溴化铵、二硬脂基氯化铵、二硬脂基溴化铵、二鲸蜡基甲基氯化铵、二鲸蜡基甲基溴化铵、二月桂基甲基氯化铵、二月桂基甲基溴化铵、二硬脂基甲基氯化铵、二硬脂基甲基溴化铵
25 和它们的混合物。其它季铵盐包括其中 C_8-C_{30} 烷基碳链衍生自牛油脂肪酸或椰油脂肪酸的那些。术语“牛油”是指衍生自牛油脂肪酸(通常是氢化牛油脂肪酸)的烷基，其一般具有 $\text{C}_{16}-\text{C}_{18}$ 烷基链的混合物。术语“椰油”是指衍生自椰油脂肪酸的烷基，其一般具有 $\text{C}_{12}-\text{C}_{14}$ 烷基链的混合物。衍生自牛油和椰油的季铵盐的实例包括二牛油二甲基氯化铵、二牛油二甲基
30 甲基硫酸铵、二(氢化牛油)二甲基氯化铵、二(氢化牛油)二甲基乙酸铵、二牛油二丙基磷酸铵、二牛油二甲基硝酸铵、二(椰油烷基)二甲基氯化铵、二

(椰油烷基)二甲基溴化铵、牛油氯化铵、椰油氯化铵、氯化磷酸硬脂酰氨基丙基PG-二甲基铵、硬脂酰氨基丙基乙基二甲基铵乙酯硫酸盐、氯化硬脂酰氨基丙基二甲基(乙酸十四烷基酯)铵、甲苯磺酸硬脂酰氨基丙基二甲基鲸蜡硬脂基铵、氯化硬脂酰氨基丙基二甲基铵、乳酸硬脂酰氨基丙基二甲基铵和它们的混合物。具有烷基、且烷基具有酯键的季铵化合物的实例是二牛油酰氧基乙基二甲基氯化铵。

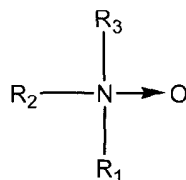
10 两性和两性离子表面活性剂也可用于本发明。可用于本发明的组合物中的两性和两性离子表面活性剂的实例是作为脂族仲和叔胺衍生物广泛描述的那些，其中脂族基团可以是直链或支链的，并且其中一个脂族取代基含有约8 - 约22个碳原子(优选C₈ - C₁₈)，一个脂族取代基含有阴离子水溶性基团例如羧基、磺酸根、硫酸根、磷酸根或膦酸根。其实例有烷基亚氨基乙酸盐和式RN[CH₂]_mCO₂M]₂与RNH(CH₂)_mCO₂M所示的亚氨基二链烷酸盐与氨基链烷酸盐，其中m是1 - 4，R是C₈-C₂₂烷基或链烯基，且M是H、碱金属、碱土金属、铵或链烷醇铵。还包括咪唑鎓和铵衍生物。合适的两性表面活性剂的具体实例包括3-十二烷基氨基丙酸钠，3-十二烷基氨基丙烷磺酸钠，N-烷基牛磺酸，例如按照U.S.专利2,658,072 (该文献全文引入本发明以作参考)的方法将十二烷基胺与羟乙基磺酸钠反应而制得的N-烷基牛磺酸；N-高级烷基天冬氨酸，例如依据U.S.专利2,438,091 (该文献全文引入本发明以作参考)制得的那些；和以商品名"Miranol"销售、并且在U.S.专利20 2,528,378 (该文献全文引入本发明以作参考)中描述的产品。适用的两性表面活性剂的其它实例包括磷酸盐，例如氯化磷酸椰油酰氨基丙基PG-二甲基铵(作为Monaquat PTC由Mona Corp.销售)。

25 甜菜碱也可作为两性或两性离子表面活性剂用于本发明。甜菜碱的实例包括高级烷基甜菜碱，例如椰油二甲基羧基甲基甜菜碱、月桂基二甲基羧基甲基甜菜碱、月桂基二甲基α-羧基乙基甜菜碱、鲸蜡基二甲基羧基甲基甜菜碱、鲸蜡基二甲基甜菜碱(作为Lonzaine 16SP得自Lonza Corp.)、月桂基二-(2-羟基乙基)羧基甲基甜菜碱、硬脂基二-(2-羟基丙基)羧基甲基甜菜碱、油基二甲基γ-羧基丙基甜菜碱、月桂基二-(2-羟基丙基)α-羧基乙基甜菜碱、椰油二甲基磺基丙基甜菜碱、硬脂基二甲基磺基丙基甜菜碱、月桂基二甲30 基磺基乙基甜菜碱、月桂基二-(2-羟基乙基)磺基丙基甜菜碱和酰氨基甜菜碱以及酰氨基磺基甜菜碱(其中RCONH(CH₂)₃连接在甜菜碱的氮原子上)、

油基甜菜碱(作为两性Velvetex OLB-50得自Henkel)和椰油酰氨基丙基甜菜碱(作为Velvetex BK-35和BA-35得自Henkel)。

其它适用的两性和两性离子表面活性剂包括磺基甜菜碱和羟基磺基甜菜碱例如椰油酰氨基丙基羟基磺基甜菜碱(作为Mirataine CBS得自Rhône-Poulenc)和式 $\text{RCON}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{M}$ 所示的链烷酰基肌氨酸盐, 其中R是具有约10-约20个碳原子的烷基或链烯基, 且M是水溶性阳离子例如铵离子、钠离子、钾离子和三链烷醇铵离子(例如三乙醇铵离子), 优选的实例是月桂酰基肌氨酸钠。

可用于本发明的优选的两性表面活性剂包括胺氧化物。胺氧化物是下式所示的化合物, 其中亲水部分含有通过半极性键与氧原子键合的氮原子。



R_1 、 R_2 和 R_3 可以是具有约1-约24个碳原子的饱和或不饱和、支链或非支链的烷基或链烯基。优选的胺氧化物含有至少一个R基团, 并且R基团是具有8-22个碳原子的烷基链。胺氧化物的实例包括烷基二甲基氧化胺例如氧化癸基胺(例如得自Lonza Inc.的Barlox 10S)、氧化椰油胺(例如得自Lonza Inc.的Barlox 12, 或得自Macintyre Group Ltd.的Mackamine Co)、氧化肉豆蔻胺(例如得自Lonza Inc.的Barlox 14)和氧化棕榈胺(例如得自Lonza Inc.的Barlox 16S)。还优选的是氧化烷基酰氨基丙基胺, 例如还称为Barlox C (得自Lonza Inc.)的氧化椰油酰氨基丙基胺。

由另外的阴离子、非离子、阳离子和两性或两性离子表面活性剂组成的辅助表面活性剂也可用于本发明的组合物, 但是其含量一般低于占组合物重量的10%。

优选的表面活性剂的非限制性实例包括: 烷基硫酸盐; 烷基醚硫酸盐; 烷基苯磺酸盐、 α -烯基磺酸盐; 伯或仲烷基磺酸盐、烷基磷酸盐、烷基磺基羧酸盐、酰基-甘油基硫酸盐; 烷基甘油基醚磺酸盐; 酰基羟乙基磺酸盐; 酰基牛磺酸盐; 烷基磺基琥珀酸盐; 烷基磺基乙酸盐; 磺化的脂肪酸、烷基三甲基铵氯化物和溴化物、二烷基二甲基铵氯化物和溴化物、烷基二甲基氧化胺、烷基酰氨基丙基氧化胺、烷基甜菜碱、烷基酰氨基丙基甜菜碱和它们的混合物。更优选的表面活性剂选自烷基硫酸盐; 烷基醚硫酸盐;

- 烷基苯磺酸盐、 α -烯烃磺酸盐；伯或仲烷基磺酸盐、烷基磷酸盐、烷基磺基羧酸盐、烷基三甲基铵氯化物和溴化物、二烷基二甲基铵氯化物和溴化物、烷基二甲基氧化胺、烷基甜菜碱和它们的混合物。最优选的表面活性剂选自烷基硫酸盐；烷基醚硫酸盐；烷基苯磺酸盐、 α -烯烃磺酸盐；伯或
- 5 仲烷基磺酸盐、烷基二甲基氧化胺、烷基甜菜碱和它们的混合物。

脱屑活性剂

- 可将安全有效量的脱屑活性剂加到本发明的组合物中，其用量更优选为占组合物重量的约0.1%—约10%、甚至更优选约0.2%—约5%、还优选为0.5%—约4%。脱屑活性剂增强本发明的组合物的皮肤外观有益效果。例如，
- 10 脱屑活性剂能改善皮肤的结构(例如柔滑)。适用于本发明的一种脱屑系统包含巯基化合物和两性离子表面活性剂，并描述在尚未结案的专利申请08/480,632中，该申请于1995年6月7日以Donald L. Bissett的名字提交，相当于在1995年6月29日提交的PCT申请U.S. 95/08136。适用于本发明的另一脱屑系统包含水杨酸和两性离子表面活性剂，并描述在尚未结案的专利申请
- 15 08/554,944中，该申请于1995年11月13日提交，是在1994年3月9日以Bissett的名字提交的08/209,401的接续申请，相当于在1994年11月4日提交、在1995年5月18日出版的PCT申请94/12745。两性离子表面活性剂例如在这些申请中描述的那些也可用作本发明的脱屑剂，其中鲸蜡基甜菜碱是特别优选的。

抗痤疮活性剂

- 20 本发明的组合物可包含安全有效量的一种或多种抗痤疮活性剂。适用的抗痤疮活性剂的实例包括间苯二酚、硫、水杨酸、红霉素、锌等。合适的抗痤疮活性剂的其它实例进一步详细描述在McAtee等人的1997年3月4日出版的U.S.专利5,607,980中。

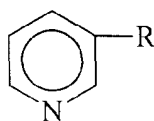
抗皱纹活性剂/抗萎缩活性剂

- 25 本发明的组合物可包含安全有效量的一种或多种抗皱纹活性剂或抗萎缩活性剂。适用于本发明的组合物中的抗皱纹活性剂/抗萎缩活性剂的实例包括含硫的D和L氨基酸及其衍生物和盐，特别是N-乙酰基衍生物，优选的实例是N-乙酰基-L-半胱氨酸；硫醇，例如乙烷硫醇；羟基酸、植酸、硫辛酸；溶血磷脂酸，皮肤去皮剂(例如苯酚等)，维生素B₃化合物，和能增强本
- 30 发明的组合物的角质组织外观有益效果、尤其是在调节角质组织状况例如皮肤状况中起这种作用的类视黄醇。

a) 维生素B₃化合物

本发明的组合物可包含安全有效量的维生素B₃化合物。如在1997年4月11日提交的尚未结案的U.S.申请08/834,010 (相当于在1997年10月30日出版的国际公开物WO 97/39733 A1)所述, 维生素B₃化合物特别适用于调节皮肤状况。当本发明的组合物包含维生素B₃化合物时, 组合物优选包含占组合物重量的约0.01% - 约50%、更优选约0.1% - 约10%、甚至更优选约0.5% - 约10%、还更优选约1% - 约5%、最优选约2% - 约5%的维生素B₃化合物。

本文所用的“维生素B₃化合物”是指具有下式的化合物:



10 其中R是-CONH₂ (即烟酰胺)、-COOH (即烟酸)或-CH₂OH (即烟醇); 其衍生物; 和任意前述化合物的盐。

上述维生素B₃化合物的示例性衍生物的实例包括烟酸酯, 包括非血管舒张性烟酸酯(例如生育酚烟酸酯)、烟酰基氨基酸、羧酸的烟醇酯、烟酸N-氧化物和烟酰胺N-氧化物。

15 合适的维生素B₃化合物的实例是本领域众所周知的, 并且可从多个公司, 例如Sigma Chemical Company (St. Louis, MO); ICN Biomedicals, Inc. (Irvin, CA)和Aldrich Chemical Company (Milwaukee, WI)商购获得。

维生素化合物可作为基本上纯的物质使用, 或者作为通过合适的物理和/或化学分离手段从天然(例如植物)来源获得的提取物来使用。

20 b) 类视黄醇

本发明的组合物还可以包含类视黄醇。本文所用的“类视黄醇”包括对于皮肤具有维生素A生物活性的所有天然和/或合成的维生素A类似物或视黄醇样化合物, 以及这些化合物的几何异构体和立体异构体。类视黄醇优选为视黄醇、视黄醇酯(例如视黄醇的C₂ - C₂₂烷基酯, 包括棕榈酸视黄酯、乙酸视黄酯、丙酸视黄酯)、视黄醛和/或视黄酸(包括所有反式视黄酸和/或13-顺式视黄酸), 更优选除视黄酸以外的类视黄醇。这些化合物是本领域众所周知的, 并且可以从多个公司例如Sigma Chemical Company (St. Louis, MO)和Boehringer Mannheim (Indianapolis, IN)商购。可用于本发明的其它类视黄醇描述在下述文献中: Parish等人的U.S.专利4,677,120, 于1987年6月30日出

版; Parish等人的4,885,311, 于1989年12月5日出版; Purcell等人的5,049,584, 于1991年9月17日出版; Purcell等人的5,124,356, 于1992年6月23日出版; 和Purcell等人的再授权专利34,075, 于1992年9月22日出版。其它合适的类视黄醇有生育酚视黄酸酯[视黄酸(反式-或顺式-)的生育酚酯, adapalene {6-[3-(1-金刚烷基)-4-甲氧基苯基]-2-萘甲酸}和tazarotene (6-[2-(4,4-二甲基硫色素-6-基)-乙炔基]烟酸乙酯)。优选的类视黄醇有视黄醇、棕榈酸视黄酯、乙酸视黄酯、丙酸视黄酯、视黄醛和它们的组合。

类视黄醇可作为基本上纯的物质使用, 或者作为通过合适的物理和/或化学分离手段从天然(例如植物)来源获得的提取物来使用。类视黄醇优选为基本上纯, 更优选为实质上纯的。

本发明的组合物可含有安全有效量的类视黄醇, 这样使得所得组合物能安全有效地调节角质组织状况, 优选用于调节皮肤中的可见和/或触觉间断, 更优选调节皮肤衰老征状, 甚至更优选调节皮肤结构中皮肤衰老有关的可见和/或触觉间断。组合物优选含有约0.005%(或约0.005%) - 约2%(或约2%)、更优选0.01% - 约2%的类视黄醇。视黄醇的用量最优选为约0.01%(或约0.01%) - 约0.15%(或约0.15%); 视黄醇酯的用量最优选为约0.01% - 约2%(例如约1%); 视黄酸的用量最优选为约0.01% - 约0.25%; 生育酚视黄酸酯、adapalene和tazarotene的用量最优选为约0.01%(或约0.01%) - 约2%(或约2%)。

当本发明的组合物既含有类视黄醇也含有维生素B₃化合物时, 类视黄醇优选以上述量使用, 维生素B₃化合物的用量优选为约0.1% - 约10%、更优选为约2% - 约5%。

抗氧化剂/自由基捕获剂

本发明的组合物可含有安全有效量的抗氧化剂/自由基捕获剂。抗氧化剂/自由基捕获剂尤其用于提供抗UV辐射的保护作用(UV辐射可引起脱皮加重或角质层中结构发生改变), 和抗可引起皮肤损伤的其它环境剂的保护作用。

可将安全有效量的抗氧化剂/自由基捕获剂加到本发明的组合物中, 其用量优选为占组合物重量的约0.1% - 约10%、更优选约1% - 约5%。

可使用抗氧化剂/自由基捕获剂例如抗坏血酸(维生素C)及其盐、脂肪酸抗坏血酸酯、抗坏血酸衍生物(例如抗坏血酸磷酸镁)、生育酚(维生素E)、

生育酚山梨酸酯、生育酚乙酸酯、其它生育酚酯、丁基化羟基苯甲酸及其盐、6-羟基-2,5,7,8-四甲基色满-2-甲酸(以商品名Trolox[®]市售)、没食子酸及其烷基酯、尤其是没食子酸丙酯、尿酸及其盐和烷基酯、山梨酸及其盐、硫辛酸、胺(例如N,N-二乙基羟基胺、氨基胍)、巯基化合物(例如谷胱甘肽)、
5 二羟基富马酸及其盐、枸杞碱pidolate、精氨酸pilolate、去甲二氢愈创木酸(nordihydroguaiaretic acid)、生物类黄酮、赖氨酸、蛋氨酸、脯氨酸、过氧化物歧化酶、水飞蓟素、茶叶提取物、葡萄皮/籽提取物、黑素和迷迭香提取物。优选的抗氧化剂/自由基捕获剂选自生育酚山梨酸酯和其它生育酚酯,更优选生育酚山梨酸酯。例如,生育酚山梨酸酯在局部组合物中的应用以及适用于本发明的应用描述在Donald L. Bissett, Rodney D. Bush和Ranjit
10 Chatterjee的U.S.专利4,847,071中,该专利于1989年7月11日出版。

螯合剂

本发明的组合物还可以包含安全有效量的螯合剂,以使其不干扰焦谷氨酸和金属盐活性。本文所用的“螯合剂”是指能够通过形成配合物来将
15 金属离子从系统中除去、从而使金属离子不易于沉淀或催化化学反应的活性剂。加入螯合剂可尤其用于提供抗UV辐射的保护作用(UV辐射可引起过脱皮或皮肤结构发生改变),和抗可引起皮肤损伤的其它环境剂的保护作用。

可将安全有效量的螯合剂加到本发明的组合物中,其含量优选为占组合物的约0.1%—约10%、更优选约1%—约5%。可用于本发明的螯合剂的实例公开在下述文献中: Bissett等人的U.S.专利5,487,884,于1996年1月30日出版; Bush等人的国际公开物91/16035,于1995年10月31日出版,和Bush等人的国际公开物91/16034,于1995年10月31日出版。可用于本发明的组合物中的优选的螯合剂是糠偶酰二脲及其衍生物。

类黄酮

本发明的组合物可任选包含类黄酮化合物。U.S.专利5,686,082和5,686,367中充分地公开了类黄酮,这两篇专利文献引入本发明以作参考。适用于本发明的类黄酮是选自下列的黄烷酮: 未取代的黄烷酮、单取代的黄烷酮和它们的混合物; 选自下列的查耳酮: 未取代的查耳酮、单取代的
30 查耳酮、二取代的查耳酮、三取代的查耳酮和它们的混合物; 选自下列的黄酮: 未取代的黄酮、单取代的黄酮、二取代的黄酮和它们的混合物; 一

种或多种异黄酮；选自下列的香豆素：未取代的香豆素、单取代的香豆素、二取代的香豆素和它们的混合物；选自下列的色酮：未取代的色酮、单取代的色酮、二取代的色酮和它们的混合物；一种或多种双香豆醇(dicoumarols)；一种或多种苯并二氢吡喃-4-酮；一种或多种苯并二氢吡喃醇(chromanols)；它们的异构体(例如顺式/反式异构体)；和它们的混合物。本文所用术语“取代的”是指这样的类黄酮，其中类黄酮上的一个或多个氢原子独立地被下述基团替代：羟基、C1-C8烷基、C1-C4烷氧基、O-葡萄糖苷等或这些取代基的混合物。

合适的类黄酮的实例包括但不限于未取代的黄烷酮、一羟基黄烷酮(例如2'-羟基黄烷酮、6-羟基黄烷酮、7-羟基黄烷酮等)、一烷氧基黄烷酮(例如5-甲氧基黄烷酮、6-甲氧基黄烷酮、7-甲氧基黄烷酮、4'-甲氧基黄烷酮等)、未取代的查耳酮(尤其是未取代反式-查耳酮)、一羟基查耳酮(例如2'-羟基查耳酮、4'-羟基查耳酮等)、二羟基查耳酮(例如2',4'-二羟基查耳酮、2',4'-二羟基查耳酮、2,2'-二羟基查耳酮、2',3'-二羟基查耳酮、2',5'-二羟基查耳酮等)和三羟基查耳酮(例如2',3',4'-三羟基查耳酮、4,2',4'-三羟基查耳酮、2,2',4'-三羟基查耳酮等)、未取代的黄酮、7,2'-二羟基黄酮、3',4'-二羟基萆并黄酮、4'-羟基黄酮、5,6-苯并黄酮和7,8-苯并黄酮、未取代的异黄酮、黄豆甘原(7,4'-二羟基异黄酮)、5,7-二羟基-4'-甲氧基异黄酮、大豆异黄酮(从大豆提取的混合物)、未取代的香豆素、4-羟基香豆素、7-羟基香豆素、6-羟基-4-甲基香豆素、未取代的色酮、3-甲酰基色酮、3-甲酰基-6-异丙基色酮、未取代的双香豆醇、未取代的苯并二氢吡喃-4-酮、未取代的苯并二氢吡喃醇和它们的混合物。

优选用于本发明的是未取代的黄烷酮、甲氧基黄烷酮、未取代的查耳酮、2',4'-二羟基查耳酮和它们的混合物。最优选的是未取代的黄烷酮、未取代的查耳酮(尤其是反式异构体)和它们的混合物。

它们可以是合成物质，或者可以是天然来源(例如植物)获得的提取物。还可以将天然物进一步衍生化(例如从天然来源提取后制备的酯或醚)。可用于本发明的类黄酮化合物可从多个公司，例如Indofine Chemical Company, Inc. (Somerville, New Jersey)，Steraloids, Inc. (Wilton, New Hampshire)，和Aldrich Chemical Company, Inc. (Milwaukee, Wisconsin)商购获得。

还可以使用上述类黄酮化合物的混合物。

所述类黄酮化合物在本发明的组合物中的含量优选为约0.01% - 约20%、更优选约0.1% - 约10%、最优选为约0.5% - 约5%。

消炎剂

5 可将安全有效量的消炎剂加到本发明的组合物中，其用量优选为占组合物的约0.1% - 约10%、更优选约0.5% - 约5%。消炎剂促进本发明皮肤外观有益效果，例如，这样的活性剂有助于使皮肤呈现更均匀和可接受的色彩或颜色。消炎剂在组合物中的精确用量将取决于所用的特定消炎剂，因为消炎剂的效力非常不同。

10 可使用甾族消炎剂，包括但不限于皮质类固醇，例如氢化可的松、羟基氟羟泼尼松龙、 α -甲基地塞米松、磷酸地塞米松、二丙酸倍氯米松、戊酸氯倍他索、丙缩羟强龙、去羟米松(desoxymethasone)、乙酸脱氧皮质酮、地塞米松、二氯松、二乙酸二氟松、戊酸二氟米松、fludrenolone、氟二氯松、氟氢可的松、特戊酸二氟美松、fluosinolone acetonide、氟轻松、flucortine
15 butylesters、氟可龙、醋酸氟泼尼定(氟强的松)、氟羟氢可松、氯氟松、乙酸氢化可的松、丁酸氢化可的松、甲泼尼龙、去炎松缩丙酮、可的松、去氧可的松、flucetonide、氟氢可的松、difluorosone diacetate、氟氢缩松、氟氢可的松、difluorosone diacetate、丙酮缩氟氢羟龙、甲羟松、安西法尔、安西非特、倍他米松及其酯、氯泼尼松、乙酸氯泼尼松、氯可托龙、clescinolone、
20 二氯松、醋丁二氟龙、氟氯奈德、氟尼缩松、氟米龙、氟培龙、氟泼尼龙、戊酸氢化可的松、环戊基丙酸氢化可的松、氢可他酯、甲泼尼松、帕拉米松、泼尼松龙、泼尼松、二丙酸倍氯米松、去炎松和它们的混合物。优选使用的甾族消炎剂是氢化可的松。

可用于本发明的组合物中的另一类消炎剂包括非甾族消炎剂。属于非
25 甾族消炎剂的多种化合物是本领域技术人员众所周知的。关于非甾族消炎剂的化学结构、合成、副作用等，可参见标准教科书，包括Anti-inflammatory and Anti-Rheumatic Drugs, K. D. Rainsford, Vol. I-III, CRC Press, Boca Raton, (1985), 和Anti-inflammatory Agents, Chemistry and Pharmacology, 1, R. A. Scherrer, 等人, Academic Press, New York (1974)。

30 可用于本发明的组合物中的具体非甾族消炎剂包括但不限于：

- 1) 噻嗪类药物(oxicams), 例如吡罗昔康、伊索昔康、替诺西康、噻氧噻嗪和CP-14,304;
- 2) 水杨酸酯类药物, 例如阿司匹林、双水杨酸酯、贝诺酯、痛炎宁、safapryn、solprin、二氟苯水杨酸和芬度柳;
- 5 3) 乙酸衍生物, 例如双氯芬酸(diclofenac)、二氯苯氧苯乙酸、消炎痛、舒林酸、托美丁、氧革乙酸、乙氧茛乙酸、噻庚乙酸、叠氮吲酸、阿西美辛、芬替酸、佐美酸、环氯茛酸、噁庚乙酸、联苯乙酸和酮咯酸;
- 4) 芬那酸类药物(fenamates), 例如甲灭酸类、甲氯灭酸、氟芬那酸、尼氟灭酸和托芬那酸;
- 10 5) 丙酸衍生物, 例如布洛芬、萘普生、苯萘洛芬、氟比洛芬、酮洛芬、非诺洛芬、芬布芬、吲哚洛芬、吡洛芬、卡洛芬、噁丙嗪、普拉洛芬、咪洛芬、苯噁硫丙酸、舒洛芬、阿明洛芬和噻洛芬酸; 和
- 6) 吡唑类药物, 例如苯基丁氮酮、羟基保泰松、非普拉宗、炎爽痛和三甲保泰松。
- 15 还可以使用这些非甾类消炎剂的混合物, 以及这些活性剂的皮肤可接受盐和酯。例如依托芬那酯(etofenamate)——一种氟芬那酸衍生物可特别用于局部施用。在非甾类消炎剂当中, 布洛芬、萘普生、氟芬那酸、依托芬那酯、阿司匹林、甲灭酸、甲氯灭酸、吡罗昔康和联苯乙酸是优选的。布洛芬、萘普生、酮洛芬、依托芬那酯、阿司匹林和氟芬那酸是最优选的。
- 20 最后, 所谓的“天然”消炎剂也可用于本发明方法中。这样的消炎剂可以通过合适的物理和/或化学分离方法从天然来源(例如植物、真菌、微生物副产物)获得的提取物。例如, 可使用小烛树蜡、 α -没药醇、库拉索芦荟、Manjistha (从茜草属植物、特别是茜草中提取的)和Guggal (从没药属植物、特别是穆库尔没药中提取的)、可拉果提取物、春黄菊和sea whip提取物。
- 25 物。
- 可用于本发明的其它消炎剂包括甘草料(甘草属/种植物)化合物, 包括甘草次酸(glycyrrhetic acid)、甘草酸和它们的衍生物(例如盐和酯)。上述化合物的合适的盐包括金属盐和铵盐。合适的酯包括酸的C₂ - C₂₄饱和或不饱和酯, 优选C₁₀ - C₂₄酯, 更优选C₁₆ - C₂₄酯。上述化合物的具体实例包括
- 30 油溶性甘草提取物、甘草酸和甘草次酸、甘草酸一铵、甘草酸一钾、甘草

酸二钾、1-β-甘草次酸、甘草亭酸硬脂基酯和3-硬脂氧基甘草亭酸、3-琥珀酰氧基-β-甘草亭酸盐。甘草亭酸硬脂基酯是优选的。

抗蜂窝炎剂

本发明的组合物还可以包含安全有效量的抗蜂窝炎剂。合适的抗蜂窝炎剂包括但不限于黄嘌呤化合物(例如咖啡因、茶碱、可可碱和氨茶碱(aminophylline))。

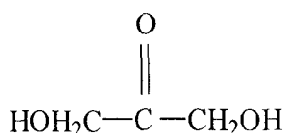
局麻药

本发明的组合物还可以包含安全有效量的局麻药。局麻药的实例包括苯佐卡因、利多卡因、布比卡因、氯普鲁卡因、待布卡因、依铁卡因、甲哌卡因、丁卡因、达克罗宁、己卡因、普鲁卡因、可卡因、氯胺酮、丙吗卡因、苯酚和它们的皮肤可接受盐。

单宁活性剂

本发明的组合物可包含单宁活性剂(tanning active)。当含有时，本发明的组合物包含占组合物重量的约0.1% - 约20%、更优选约2% - 约7%、最优选约3% - 约6%的二羟丙酮以作为单宁活性剂。

还称为DHA或1,3-二羟基-2-丙酮的二羟丙酮是白色到浅白色的结晶粉末。该物质可由化学式C₃H₆O₃和下述化学结构代表：



该化合物可作为单体和二聚物的混合物存在，在固体结晶状态，二聚物占主要比例。在加热或熔化时，二聚物断裂形成单体。在水溶液中也会发生二聚形式向单体形式的转化。已知二羟丙酮在酸性pH值更稳定。参见 The Merck Index, Tenth Edition, entry 3167, p. 463 (1983)，和 "Dihydroxyacetone for Cosmetics", E. Merck Technical Bulletin, 03-304 110, 319 897, 180 588。

亮肤剂

本发明的组合物可包含亮肤剂(skin lightening agent)。当使用时，本发明的组合物优选包含占组合物重量的约0.1% - 约10%、更优选约0.2% - 约5%、还优选约0.5% - 约2%的亮肤剂。合适的亮肤剂包括本领域技术人员已知的那些，包括曲酸、熊果苷、抗坏血酸及其衍生物，例如抗坏血酸磷酸

镁或抗坏血酸磷酸钠。适用于本发明的亮肤剂还包括在下述文件中描述的那些：尚未结案的专利申请08/479,935，于1995年6月7日以Hillebrand的名字提交，该申请相当于在1995年6月12日提交的PCT申请U.S. 95/07432；和尚未结案的专利申请08/390,152，于1995年2月24日以Kalla L. Kvalnes, Mitchell A. DeLong, Barton J. Bradbury, Curtis B. Motley,和John D. Carter的名字提交，该申请相当于在1995年3月1日提交、在1995年9月8日出版的PCT申请U.S. 95/02809。

防晒活性剂

暴露于紫外线下可导致过度脱皮和角质层发生结构改变。因此，本发明的组合物可任选包含防晒活性剂。本文所用的“防晒活性剂”包括防晒剂和物理防晒剂(sunblocks)。合适的防晒活性剂可以是有机物或无机物。

有多种常用的防晒活性剂适用于本发明。Sagarin,等人在Cosmetics Science and Technology (1972)的第VIII章、从189页开始至以后的部分中公开了多种合适的活性剂。具体合适的防晒活性剂包括例如：对氨基苯甲酸、其盐及其衍生物(乙酯、异丁酯、甘油酯；对二甲基氨基苯甲酸)；邻氨基苯甲酸酯(即邻氨基苯甲酸酯；甲酯、薄荷基酯、苯酯、苄酯、苯基乙酯、芳樟酯、松油基酯和环己烷基酯)；水杨酸酯(戊酯、苯酯、辛酯、苄酯、薄荷基酯、甘油酯和二丙二醇酯)；肉桂酸衍生物(薄荷基酯和苄酯， α -苯基肉桂腈；肉桂酰基丙酮酸丁酯)；二羟基肉桂酸衍生物(伞形酮、甲基伞形酮、甲基乙酰伞形酮)；三羟基肉桂酸衍生物(七叶苷原(esculetin)、甲基七叶苷原、瑞香素、以及葡萄糖苷、七叶苷和瑞香苷(daphnin)；烃(二苯基丁二烯、二苯乙烯)；二亚苄基丙酮和亚苄基乙酰苯；萘酚磺酸盐(2-萘酚-3,6-二磺酸和2-萘酚-6,8-二磺酸的钠盐)；二羟基萘甲酸及其盐；邻和对羟基联苯二磺酸盐；香豆素衍生物(7-羟基、7-甲基、3-苯基)；二唑类(diazoles)(2-乙酰基-3-溴唑啉、苯基苯并噁唑、甲基萘并噁唑、各种芳基苯并噁唑)；奎宁盐(硫酸氢盐、硫酸盐、氯盐、油酸盐和鞣酸盐)；喹啉衍生物(8-羟基喹啉盐、2-苯基喹啉)；羟基或甲氧基取代的二苯甲酮；尿酸和紫尿酸(violuric acid)；鞣酸及其衍生物(例如六乙基醚)；(丁基carbotol)(6-丙基胡椒基)醚；氢醌；二苯甲酮(羟苯、舒利苯酮、二羟苯酮(dioxybenzone)、2,4-二羟二苯甲酮、2,2',4,4'-四羟基二苯甲酮、2,2'-二羟基-4,4'-二甲氧基二苯甲酮、辛苯酮(octabenzene)；4-异丙基二苯甲酰基甲烷；丁基甲氧基二苯甲酰基甲烷；氰双苯丙烯酸乙酯

(etocrylene); 氰双苯丙烯酸辛酯(octocrylene); [3-(4'-甲基亚苄基苄烷-2-酮)和4-异丙基-二苯甲酰基甲烷。

在这些防晒剂中, 对甲氧基肉桂酸2-乙基己基酯(作为PARSOL MCX市售)、4,4'-叔丁基甲氧基二苯甲酰基甲烷(作为PARSOL 1789市售)、2-羟基-4-甲氧基二苯甲酮、辛基二甲基对氨基苯甲酸、双倍酰基三油酸酯、2,2-二羟基-4-甲氧基二苯甲酮、4-(二(羟基丙基))氨基苯甲酸乙酯、2-氰基-3,3-二苯基丙烯酸2-乙基己基酯、水杨酸2-乙基己基酯、对氨基苯甲酸甘油酯、水杨酸3,3,5-三甲基环己基酯、邻氨基苯甲酸甲酯、对二甲基氨基苯甲酸或氨基苯甲酸酯、对二甲基氨基苯甲酸2-乙基己基酯、2-苯基苯并咪唑-5-磺酸、2-(对二甲基氨基苯基)-5-磺基苯并噁唑酸、氰双苯丙烯酸辛酯和这些化合物的混合物是优选的。

可用于本发明的组合物中的更优选的有机防晒活性剂是对甲氧基肉桂酸2-乙基己基酯、丁基甲氧基二苯甲酰基甲烷、2-羟基-4-甲氧基二苯甲酮、2-苯基苯并咪唑-5-磺酸、辛基二甲基对氨基苯甲酸、氰双苯丙烯酸辛酯和它们的混合物。

还可特别适用于本发明的组合物的是例如在下述文献中公开的防晒活性剂: 在1990年6月26日出版的Sabatelli的U.S.专利4,937,370, 和在1991年3月12日公开的Sabatelli & Spirnak的U.S.专利4,999,186。在这些文献中公开的防晒剂在一个分子中具有两个不同的发色团部分, 所述发色团部分表现出不同的紫外辐射吸收谱。其中一个发色团部分主要在UVB辐射范围内吸收光, 另一个发色团在UVA辐射范围内有强烈吸收。

在这类防晒剂当中, 优选的是2,4-二羟基二苯甲酮的4-N,N-(2-乙基己基)甲基氨基苯甲酸酯; 4-羟基二苯甲酰基甲烷的N,N-二-(2-乙基己基)-4-氨基苯甲酸酯; 4-羟基二苯甲酰基甲烷的4-N,N-(2-乙基己基)甲基氨基苯甲酸酯; 2-羟基-4-(2-羟基乙氧基)二苯甲酮的4-N,N-(2-乙基己基)甲基氨基苯甲酸酯; 4-(2-羟基乙氧基)二苯甲酰基甲烷的4-N,N-(2-乙基己基)甲基氨基苯甲酸酯; 2-羟基-4-(2-羟基乙氧基)二苯甲酮的N,N-二-(2-乙基己基)-4-氨基苯甲酸酯; 4-(2-羟基乙氧基)二苯甲酰基甲烷的N,N-二-(2-乙基己基)-4-氨基苯甲酸酯; 和它们的混合物。

尤其优选的防晒活性剂包括4,4'-叔丁基甲氧基二苯甲酰基甲烷、对甲氧基肉桂酸2-乙基己基酯、苯基苯并咪唑磺酸和氰双苯丙烯酸辛酯。

使用安全有效量的防晒活性剂，其用量一般为占组合物重量的约1% - 约20%、更通常约2% - 约10%。准确用量将取决于所选的防晒剂以及所需的防晒因子(SPF)。

调理剂

5 本发明的组合物可包含选自湿润剂、增湿剂、或皮肤调理剂的调理剂。可使用多种调理剂，并且其用量可以分别为占组合物重量的约0.01% - 约20%、更优选约0.1% - 约10%、最优选约0.5% - 约7%。这些调理剂包括但不限于脲；脲；羟乙酸和羟乙酸盐(例如铵盐和烷基季铵盐)；水杨酸；乳酸和乳酸盐(例如铵盐和烷基季铵盐)；各种形式的库拉索芦荟(例如库拉索芦荟凝胶)；多羟基醇例如山梨醇、甘油、己三醇、丁三醇、丙二醇、丁二醇、己二醇等；聚乙二醇；糖(例如蜜二糖(melibiose))和淀粉；糖和淀粉衍生物(例如烷基化的葡萄糖、果糖)；透明质酸；乳酰胺一乙醇胺；乙酰胺一乙醇胺；和它们的混合物。还可用于本发明的是在下述文献中描述的丙氧基化的甘油：Orr等人的U.S.专利4,976,953，1990年12月11日。

15 还可用于本发明的是各种不同的糖的C₁-C₃₀单酯和聚酯以及相关物质。这些酯衍生自糖或多元醇和一种或多种羧酸部分。下述文献中进一步描述了这样的酯物质：Jandacek的U.S.专利2,831,854、U.S.专利4,005,196，于1977年1月25日出版；Jandacek的U.S.专利4,005,195，于1977年1月25日出版，Letton等人的U.S.专利5,306,516，于1994年4月26日出版；Letton等人的U.S.专利5,306,515，于1994年4月26日出版；Letton等人的U.S.专利5,305,514，于1994年4月26日出版；Jandacek等人的U.S.专利4,797,300，于1989年1月10日出版；Rizzi等人的U.S.专利3,963,699，于1976年6月15日出版；Volpenhein的U.S.专利4,518,772，于1985年5月21日出版；和Volpenhein的U.S.专利4,517,360，于1985年5月21日出版。

25 调理剂优选选自脲、脲、蔗糖聚酯和它们的组合。

增稠剂(包括增稠剂和胶凝剂)

本发明的组合物可包含一种或多种增稠剂，其含量优选为占组合物重量的约0.1% - 约5%、更优选约0.1% - 约4%、最优选约0.25% - 约3%。

增稠剂的非限制性实例选自：

30 a) 多糖

于1992年3月31日出版；Heard的U.S.专利4,849,484，于1989年7月18日出版；Farrar等人的U.S.专利4,835,206，于1989年5月30日出版；Glover等人的U.S.专利4,628,078，于1986年12月9日出版；Flesher等人的U.S.专利4,599,379，于1986年7月8日出版；和Farrar等人的EP 228,868，于1987年7月15日出版。

5 d) 羧酸聚合物

这些聚合物是交联化合物，其包含一个或多个衍生自丙烯酸、取代的丙烯酸和这些丙烯酸以及取代的丙烯酸的盐和酯的单体，其中交联剂含有2个或更多个碳-碳双键，并衍生自多元醇。下述文献中更充分地描述了可用于本发明的聚合物：Haffey等人的U.S.专利5,087,445，于1992年2月11日出版；Huang等人的U.S.专利4,509,949，于1985年4月5日出版；Brown的U.S.专利2,798,053，于1957年7月2日出版；和CTFA *International Cosmetic Ingredient Dictionary*, Fourth Edition, 1991, pp. 12和80。

可用于本发明的市售羧酸聚合物的实例包括卡泊姆，其是丙烯酸与蔗糖或季戊四醇烯丙基醚交联的均聚物。卡泊姆以Carbopol® 900系列得自B.F. Goodrich (例如Carbopol® 954)。此外，其它合适的羧酸聚合剂包括丙烯酸C₁₀₋₃₀烷基酯与一个或多个丙烯酸、异丁烯酸、或一个其短链(即C₁₋₄醇)酯单体的共聚物，其中交联剂是蔗糖或季戊四醇的烯丙基醚。这些聚合物称为丙烯酸酯/丙烯酸C₁₀₋₃₀烷基酯交联聚合物，并且以商品名Carbopol® 1342、Carbopol® 1382、Pemulen TR-1和Pemulen TR-2得自B.F. Goodrich。换句话说，可用于本发明的羧酸聚合物增稠剂的实例选自卡泊姆、丙烯酸酯/丙烯酸C_{10-C₃₀}烷基酯交联聚合物和它们的混合物。

25 e) 其它增稠剂

其它聚合物可用于增稠本发明的组合物，包括基于丙烯酰氨基甲基丙烷磺酸共聚物(例如得自Hoechst Celanese的Aristoflex AVC)、合成粘土(例如得自Southern Clay的Laponite XLG)、羟丙基树胶(例如得自Rhone-Poulenc的Jaguar HP60和HP120)、黄原胶和它们的混合物。

防粘剂

本发明的组合物还任选包含有效量的防粘剂(detackifying agent)以减轻润湿剂和/或凝胶带来的胶粘或粘结。本文所用术语“防粘剂”是指能够阻止、减轻和/或消除与润湿剂有关的粘着或发粘感的物质。适用于本发明中

有多种多糖可用于本发明。“多糖”是指含有重复糖(即碳水化合物)单元骨架的胶凝剂。多糖胶凝剂的非限制性实例选自纤维素、羧甲基羟乙基纤维素、乙酸丙酸羧酸纤维素、羟乙基纤维素、羟乙基乙基纤维素、羟丙基纤维素(以商品名KLUCEL®销售)、羟丙基甲基纤维素、甲基羟乙基纤维素、微晶纤维素、纤维素硫酸钠和它们的混合物。还可用于本发明的是烷基取代的纤维素。在这些聚合物中,纤维素聚合物的羟基被羟烷化(优选羟乙基化或羟丙基化)以形成羟烷化纤维素,然后用C₁₀-C₃₀直链或支链烷基经由醚键进一步修饰。这些聚合物一般是C₁₀-C₃₀直链或支链醇与羟基烷基纤维素的醚。可使用的烷基的实例选自硬脂基、异硬脂基、月桂基、肉豆蔻基、鲸蜡基、异鲸蜡基、椰油烷基(即衍生自椰油醇的烷基)、棕榈基、油基、亚油基、亚麻基、蓖麻油基、二十二烷基和它们的混合物。在烷基羟基烷基纤维素当中,优选的是CTFA名称为鲸蜡基羟乙基纤维素的物质,其是鲸蜡醇与羟乙基纤维素的醚。该物质以商品名Natrosol® CS Plus得自Aqualon Corporation (Wilmington, DE)。

其它可使用的多糖包括这样的scleroglucans:其包含一条(1-3)连接的葡萄糖单元的直链,每3个单元具有一个(1-6)连接的葡萄糖,市售的实例是Clearogel™ CS11,得自Michel Mercier Products Inc.(Mountainside, NJ)。

b) 聚丙烯酰胺聚合物

本发明的组合物可任选包含聚丙烯酰胺聚合物,尤其是非离子聚丙烯酰胺聚合物,包括取代的支链或非支链聚合物。在这些聚丙烯酰胺聚合物当中,最优选的是CTFA名称如下的非离子聚合物:聚丙烯酰胺和异链烷烃,以及以商品名Sepigel 305得自Seppic Corporation (Fairfield, NJ)的laureth-7。

可用于本发明的其它聚丙烯酰胺聚合物包括丙烯酰胺和取代的丙烯酰胺与丙烯酸和取代的丙烯酸的多嵌段共聚物。这些多嵌段共聚物的市售实例包括得自Lipo Chemicals, Inc., (Patterson, NJ)的Hypan SR150H, SS500V, SS500W, SSSA100H。

c) 交联的聚丙烯酸酯聚合物

本发明的组合物可任选包含交联的聚丙烯酸酯聚合物以用作增稠剂或胶凝剂,包括阳离子和非离子聚合物,其中阳离子聚合物通常是优选的。可用于本发明的交联非离子聚丙烯酸酯聚合物和交联阳离子聚丙烯酸酯聚合物的实例是在下述文献中描述的那些: Hawe等人的U.S.专利5,100,660,

的防粘剂选自溶于优选的醇载体、并且熔点大于约20℃的蜡物质；选定的硅氧烷；粉末；氟化物和它们的混合物。

a) 蜡物质

本文所用的蜡物质的熔点优选为至少约或大于约20℃、更优选为至少约或大于约25℃、还更优选为至少约或大于约32℃、最优选为至少约或大于约35℃。蜡物质优选溶于优选的醇。本文所用的用语“溶于优选的醇”是表示，在25℃，蜡物质以0.1%、优选0.2%、更优选0.4%、最优选约1.0%重量的浓度溶解在醇中。合适的蜡物质的实例包括但不限于重均分子量大于约1000的聚二甲基硅氧烷共聚多元醇例如Biowax®. (产自Biosil)、重均分子量大于约500的聚氧化乙二醇例如Carbowax (产自Union Carbide)和它们的混合物。在本发明中优选使用Biowax® 754。

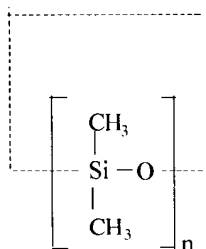
还优选用于本发明的是重均分子量为大于约500、优选为约1000 - 约10,000、更优选为约1400 - 约6000的聚氧化乙二醇。最优选的是PEG-32 (Carbowax 1450)。

当使用时，上述蜡物质优选占组合物重量的约0.1% - 约10%、优选约0.1% - 约5%、最优选约0.4% - 约2%。

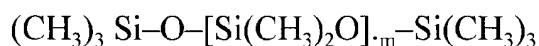
b) 硅氧烷

挥发性和非挥发性硅氧烷油可在本发明中用作防粘剂。本文所用的术语“非挥发性”是表示，硅氧烷的沸点为至少约260℃、优选为至少约275℃、更优选为至少约300℃。这样的物质在环境条件下表现出非常低的或者没有任何显著的蒸气压。本文所用的术语“挥发性”是指硅氧烷的沸点为约99℃ - 约260℃。

适用于本发明的挥发性硅氧烷公开在下述文献中：Luebbeck等人的U.S. 专利4,781,917，于1988年11月1日出版，和LeGrow等人的U.S. 专利5,759,529，于1998年6月2日出版，二者全文引入本发明以作参考。此外，关于各种不同的挥发性硅氧烷的描述可参见Todd等人，"Volatile Silicone Fluids for Cosmetics", Cosmetics and Toiletries, 91:27-32 (1976)。优选的硅氧烷具有低于约35达因、更优选低于约30达因、最优选低于约25达因的表面张力。特别优选的挥发性硅氧烷油选自下式所示的环状挥发性硅氧烷：



其中n为约3 - 约7；和下式所示的线性挥发性硅氧烷：



其中m为约1 - 约7。线性挥发性硅氧烷在25℃的粘度一般低于约5厘沓，而环状硅氧烷在25℃的粘度一般低于约10厘沓。高度优选的挥发性硅氧烷油的实例包括不同粘度的环聚二甲基硅氧烷，例如Dow Corning 200、Dow Corning 244、Dow Corning 245、Dow Corning 344和Dow Corning 345 (产自Dow Corning Corp.)；SF-1204和SF-1202硅氧烷液体(产自G.E. Silicones)，GE 7207和7158 (产自General Electric Co.)；和SWS-03314 (产自SWS Silicones Corp.)。当包含在本发明的组合物中时，挥发性硅氧烷占组合物重量的至少约或大于约3% - 约10%、更优选约4% - 约8%、最优选约6% - 约8%。

非挥发性硅氧烷例如液体硅氧烷和硅氧烷胶也可以用作防粘剂。所选特定硅氧烷的分子量和粘度将决定其是胶还是流体。本文所用术语“硅氧烷流体”是指在25℃粘度为约5 - 约600,000厘沓、最优选约350 - 约100,000厘沓的硅氧烷。本文所用术语“硅氧烷胶”是指分子量为约200,000 - 约1,000,000，且粘度大于约600,000厘沓的硅氧烷。本发明的非挥发性硅氧烷的粘度优选为至少约15,000厘泊。

合适的非挥发性硅氧烷包括聚硅氧烷和其它改性的硅氧烷。聚硅氧烷和其它改性硅氧烷描述在U.S.专利5,650,144和5,840,288中，二者全文引入本发明以作参考。合适的聚硅氧烷和改性的硅氧烷的实例包括但不限于聚烷基硅氧烷、聚芳基硅氧烷、聚烷基芳基硅氧烷、聚酯硅氧烷、聚醚硅氧烷共聚物、聚氟硅氧烷、聚氨基硅氧烷和它们的混合物。优选的非挥发性聚硅氧烷是粘度在25℃为约5 - 约100,000厘沓的聚二甲基硅氧烷。

还可以使用硅氧烷流体和胶的混合物。硅氧烷胶和流体的混合物描述在下述文献中：Cobb等人的U.S.专利4,906,459，于1990年3月6日出版；Bolich, Jr.等人的U.S.专利4,788,006，于1988年11月29日出版；Grote等人的U.S.专利4,741,855，于1988年5月3日出版；Fieler等人的U.S.专利4,728,457，1988年3

月1日出版；Oh等人的U.S.专利4,704,272，于1987年11月3日出版；和Geen的U.S.专利2,826,551，于1958年3月11日出版；Visscher等人的U.S.专利5,154,849，于1992年10月13日出版，所有文献都全文引入本发明以作参考。

当包含在本发明的组合物中时，非挥发性硅氧烷占组合物重量的约
5 0.01% - 约5%、优选约0.1% - 约2%、更优选约0.1% - 约1%。

硅氧烷弹性体也可以在本发明中用作防粘剂。合适的硅氧烷弹性体描述在U.S.专利5,654,362中，该文献全文引入本发明以作参考。合适的弹性体的实例包括但不限于聚二甲基硅氧烷交联聚合物、聚二甲基硅氧烷/乙烯基聚二甲基硅氧烷交联聚合物、聚硅氧烷-11和它们的混合物。这样的弹性体
10 可单独使用，或者与挥发性或非挥发性溶剂一起使用。合适的溶剂的实例包括但不限于挥发性硅氧烷、挥发性醇、挥发性酯、挥发性烃和它们的混合物。硅氧烷弹性体是交联的，并且重均分子量优选大于约100,000。优选用于本发明的是弹性体与溶剂比例为约1:100 - 约1:1、更优选约1:30 - 约1:5的弹性体/溶剂混合物。硅氧烷弹性体混合物的粘度优选为约50,000厘泊 -
15 约400,000厘泊、更优选约100,000厘泊 - 约300,000厘泊。

合适的硅氧烷弹性体混合物的实例包括环聚二甲基硅氧烷和聚二甲基硅氧烷交联聚合物混合物(Dow Corning® 9040硅氧烷弹性体)；环聚二甲基硅氧烷和聚二甲基硅氧烷/乙烯基聚二甲基硅氧烷交联聚合物混合物(得自GE的SFE 839弹性体分散液)；八甲基环四硅氧烷和聚硅氧烷-11混合物(得自
20 Shin Etsu的Gransil GCM)和它们的混合物。优选用于本发明的是环聚二甲基硅氧烷和聚二甲基硅氧烷/乙烯基聚二甲基硅氧烷交联聚合物混合物。

当使用时，硅氧烷弹性体的用量优选为约0.01% - 约5%、更优选为约0.1% - 约2%。

当使用时，硅氧烷弹性体或胶混合物的用量优选为占组合物重量的约
25 0.1% - 约10%、优选1% - 约10%、最优选约4% - 约10%。

c) 粉末

还用作防粘剂的是粉末。可加到本发明的组合物中的粉末组分包括无机粉末例如树胶、白垩、漂白土、滑石、高岭土、氧化铁、云母、绢云母、白云母、金云母、合成云母、红云母、黑云母、锂云母、蛭石、碳酸镁、
30 碳酸钙、硅酸铝、淀粉、绿土、烷基和/或三烷基芳基铵绿土、化学改性的硅酸铝镁、有机改性的蒙脱石、水合硅酸铝、热解法二氧化硅、淀粉辛烯

基琥珀酸铝硅酸钡、硅酸钙、硅酸镁、硅酸锶、金属钨酸盐、镁、二氧化硅、硅矾土、沸石、硫酸钡、煅烧硫酸钙(煅烧石膏)、磷酸钙、氟磷灰石、羟磷灰石、陶瓷粉、金属皂(硬脂酸锌、硬脂酸镁、肉豆蔻酸锌、棕榈酸钙和硬脂酸铝)、胶态二氧化硅和氮化硼；有机粉末例如聚酰胺树脂粉(尼龙粉)、
5 环糊精、聚乙烯粉末、甲基聚异丁烯酸酯粉末、聚苯乙烯粉末、苯乙烯与丙烯酸的共聚物粉末、苯并胍胺树脂粉末、聚(四氟乙烯)粉末和羧乙烯聚合物，纤维素粉末例如羟乙基纤维素和羧甲基纤维素钠，乙二醇一硬脂酸酯；无机白色颜料例如二氧化钛、氧化锌和氧化镁。其它适用的粉末描述在El-Nokaly等人的、于1997年11月18日出版的U.S.专利5,688,831中，该文献全文引入本发明以作参考。优选用于本发明的是以商品名TOSPEARL得自
10 Toshiba Silicone的交联烷基取代的聚硅氧烷微粒。还可以使用上述粉末的混合物。

本发明的粉末优选具有这样的粒径，使得粉末颗粒的平均弦长度为约0.01微米-约100微米，优选为约0.1微米-约50微米、更优选约1微米-约20
15 微米。

本发明粉末的折光率优选与醇抗菌剂的折光率相等。本发明粉末可以为球形或小片状以使皮肤有光滑感。或者，粉末可以是无定形或不规则的形状以使皮肤有拖拉感。当含有时，粉末优选占组合物重量的约0.01%-约10%、
20 优选约0.1%-约10%、更优选约0.1%-约5%、最优选约0.4%-约2%。

20 d) 氟化物

氟化物也可用于本发明。这些氟化物包括氟调聚物(fluorotelemers)和全氟聚醚，一些实例描述在Cosmetics & Toiletries, Using Fluorinated Compounds in Topical Preparations, Vol. 111, 第47-62页, (1996年10月)中，该文献引入本发明以作参考。这样的液体载体的更具体实例包括但不限于全氟聚甲基异丙基醚、全氟聚丙基醚、丙烯酰胺氟化调聚物或它们的混合物。其它更具体的实例包括但不限于以商品名Fluortress® PFPE油得自Dupont Performance
25 Chemicals的聚全氟异丙基醚。

当含有时，粉末优选占组合物重量的约0.01%-约10%、优选约0.1%-约2%。

30 气味控制剂

可任选将环糊精作为气味控制剂加到本发明的组合物中。本文所用术语“环糊精”包括任何已知的环糊精，例如包含6-12个葡萄糖单元的未取代环糊精，尤其是 α -环糊精、 β -环糊精、 γ -环糊精和/或它们的衍生物和/或它们的混合物。

- 5 本文所用术语“未复合的环糊精”是表示，在本发明溶液中，环糊精内的空腔应当保持基本上未填充，以使得当把溶液施用在表面上时，环糊精能吸收各种不同的气味分子。本文所用术语“水溶性未复合的环糊精”是指最小溶解度限度为1%(1克/100克水)的未复合的环糊精。

- 10 在室温，未衍生化的 β -环糊精可以以最高达约1.85%的其溶解度限度的水平存在。当把 β -环糊精施用在擦拭物基底上时，可使用高于其溶解度限度的水平。

- 在本发明中优选使用高水溶性环糊精，例如 α -环糊精和/或其衍生物、 γ -环糊精和/或其衍生物、衍生化的 β -环糊精和/或它们的混合物。高水溶性环糊精是在室温在100 ml水中溶解度至少为约10 g，优选在室温在100 ml水中溶解度至少为约20 g，更优选在室温在100 ml水中溶解度至少为约25 g的那些环糊精。环糊精衍生物主要由其中一些OH转化成OR基的分子构成。环糊精衍生物包括例如具有短链烷基的环糊精，例如甲基化的环糊精和乙基化的环糊精，其中R是甲基或乙基；具有羟基烷基的环糊精，例如羟丙基环糊精和/或羟乙基环糊精，其中R是 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OH}$ ；
- 15 具有(羟基烷基)链烯基桥连基团的环糊精，例如环糊精甘油醚，其中在葡萄糖基单元的2'和3'羟基之间有(2-羟基乙基)乙烯基、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})-$ 桥；支链环糊精例如键合麦芽糖的环糊精；阳离子环糊精，例如含有2-羟基-3-(二甲基氨基)丙基醚的阳离子环糊精，其中R是在低pH为阳离子的 $\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ；季铵，例如2-羟基-3-(三甲基铵)丙基醚氯化物，
- 20 其中R是 $\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3\text{Cl}^-$ ；阴离子环糊精，例如羧甲基环糊精、环糊精磺基丁基醚、硫酸环糊精和环糊精琥珀酰化物；两性环糊精例如羧甲基/季铵环糊精；其中至少一个吡喃葡萄糖单元具有3-6-脱水环麦芽糖结构的环糊精，例如1-3-6-脱水环糊精，例如在"Optimal Performances with Minimal Chemical Modification of Cyclodextrins", F. Diedaini-Pilard和B. Perly,
- 25 The 7th International Cyclodextrin Symposium Abstracts, 1994年4月, p. 49中公开的那些，该文献引入本发明以作参考；和它们的混合物。其它环糊精衍
- 30

生物公开在下述文献中：Parmerter等人的U.S.专利3,426,011，于1969年2月4日出版；3,453,257、3,453,258、3,453,259和3,453,260，所有这些文献都在Parmerter等人的名下，并且都是在1969年7月1日出版；Gramera等人的3,459,731，于1969年8月5日出版；Parmerter等人的3,553,191，于1971年1月5日出版；Parmerter等人的3,565,887，于1971年2月23日出版；Szejtli等人的4,535,152，于1985年4月13日出版；Hirai等人的4,616,008，于1986年10月7日出版；Ogino等人的4,678,598，于1987年7月7日出版；Brandt等人的4,638,058，于1987年1月20日出版；和Tsuchiyama等人的4,746,734，于1988年5月24日出版；Pilosof等人的5,534,165，于1996年7月9日出版，所有所述专利都引入本发明以作参考。

特别优选用于本发明的环糊精是 α -环糊精、 β -环糊精、羟丙基 α -环糊精、羟丙基 β -环糊精、甲基化的 α -环糊精、甲基化的 β -环糊精和它们的混合物。更优选用于本发明的是 α -环糊精、 β -环糊精、羟丙基 β -环糊精、羟丙基 α -环糊精、甲基化的 β -环糊精、甲基化的 α -环糊精和它们的混合物。

环糊精的水平一般为占组合物重量的约0.1%—约10%、优选约0.2%—约4%、更优选约0.3%—约3%、最优选约0.4%—约2%。

其它适用的气味控制剂包括但不限于水溶性金属盐、沸石、水溶性碳酸盐和/或碳酸氢盐、水溶性离子聚合物、硅胶、二氧化硅分子筛、活性矾土、硅藻土(kieselguhr)、漂白土、蒙脱石、绿土、石绒、膨润土、palygorskite、高岭石、伊利石、埃洛石、水辉石、beidellite、nontronite、滑石粉、hormite、蛭石、海泡石、叶绿素、碱石灰、氧化钙、壳多糖、高锰酸钾和活性炭或活性碳。还可以使用任意上述气味控制剂的混合物。

水溶性金属盐可用作气味控制剂。可将水溶性金属盐加到本发明的清新组合物(freshening composition)中以吸收胺和含硫化合物。此外，它们自身通常不带来气味。水溶性金属盐优选选自铜盐、锌盐和它们的混合物。

由于能够改善恶臭，因此优选的锌盐是最经常使用的，例如用在漱口产品中，例如下述专利中公开了这方面的内容：N.B. Shah等人的U.S.专利4,325,939和4,469,674，二者分别于1982年4月20日和1983年9月4日出版，将其引入本发明以作参考。Leupold等人的U.S.专利3,172,817公开了脱臭组合物，其中含有酰基丙酮与多价金属的弱水溶性盐，包括铜盐和锌盐。这些专利都引入本发明以作参考。

优选的水溶性锌盐的实例是氯化锌、葡萄糖酸锌、乳酸锌、马来酸锌、水杨酸锌、硫酸锌等。高离子化和溶解性锌盐例如氯化锌提供了最佳的锌离子源。优选的铜盐的实例是氯化铜和葡萄糖酸铜。优选的金属盐是氯化锌和氯化铜。

- 5 气味控制金属盐一般以占组合物重量的约0.1% - 约10%、优选约0.2% - 约7%、更优选约0.3% - 约5%的水平加到本发明的组合物中。当使用锌盐作为金属盐、并需要澄清溶液时，优选将溶液的pH值调节至低于约7、更优选低于约6、最优选低于约5以使溶液保持澄清。还可以使用金属盐与其它气味控制剂的混合物。

10 皮肤增感剂

- 本发明的抗微生物的组合物还可以含有增感剂(sensates)。当在本发明中使用时，增感剂的含量为约0.01% - 约10%、通常约0.1% - 约5%、优选约0.2% - 约1%。可选择该水平以给消费者提供所需水平的增感效果，并且可按照需要调节其水平。合适的增感剂包括薄荷醇、桉树、3-1-薄荷氧基丙-1,2-二醇、N-取代的-对-薄荷烷-3-甲酰胺和无环甲酰胺。

Amano等人的在1984年7月10日出版的U.S.专利4,459,425充分公开了3-1-薄荷氧基丙-1,2-二醇，该文献引入本发明以作参考。该挥发性芳香物质可商购获得，由Takasago Perfumery Co., Ltd., Tokyo, Japan销售。

- 20 Watson等人的在1979年1月23日出版的U.S.专利4,136,163充分公开了N-取代的-对-薄荷烷-3-甲酰胺，该文献引入本发明以作参考。最优选的这类芳香物质是N-乙基-对-薄荷烷-3-甲酰胺，其作为WS-3得自Wilkinson Sword Limited。

- 25 Rowsell等人的在1980年10月28日出版的U.S.专利4,230,688充分描述了适用的无环甲酰胺，该文献全文引入本发明以作参考。最优选的这类挥发性芳香物质是N,2,3-三甲基-2-异丙基丁酰胺，其作为WS-23得自Wilkinson Sword Limited。

分析方法

下面描述用于确定上述参数的多种不同的分析方法。

残余抗病毒效力(或活性)

- 30 使用标准方法(ASTM #E1838-96)来确定产品在胶原底物上的残余抗病毒效力。将产品稀释至适当水平，将5-20 μ l每一样本施加到1 cm^2 面积的胶

原上，并让其变干(10分钟)。施加产品10分钟-3小时后，在治疗的胶原位点上局部施加10ml鼻病毒-14悬浮液(大约 1×10^6 PFU/ml)。当悬浮剂蒸发后(约10分钟)，然后将病毒从胶原中洗脱出来，并通过如下所述的标准噬斑平板接种法(plaque plating)或TCID₅₀法评价洗出液中的病毒活性。该测定近似真实地再现了局部抗菌产品在皮肤上的使用条件。

Burleson, FG,等人在*Virology: A Laboratory Manual*, Academic Press, San Diego, CA, 1992, pp 58-61中描述了用于测定杀传染性细胞病毒颗粒的TCID₅₀测定法。将得自上述制备的样本的洗出液的系列稀释液以0.1 ml/孔的量加到96-孔平板中。然后用吸移管向各个孔中加入0.1 ml/孔的HeLa细胞贮备液。将所有平板在CO₂恒温箱中于33℃培养3-5天。用显微镜监测平板，记录细胞病变结果，并如Burleson等人所述使用Reed和Muench 50%终点计算法进行计算。然后通过从对照(安慰剂)样本的Log TCID₅₀值减去治疗样本的Log TCID₅₀值来计算残余抗病毒效力。

按照在下述文献中描述的方法进行噬斑测定：Sattar, S.A.,等人，*阻断14型鼻病毒从环境表面传播到手上的化学消毒*, Applied and Environmental Microbiology, Vol. 59, No. 5, 1993年5月, p.1579-1585。用Earl's平衡盐水溶液(EBSS)将铺满的HeLa细胞洗涤一次，然后用各洗出液的系列稀释液以100 ml/孔的量处理。将平板置于摇杆台上在5%CO₂恒温箱中于33℃培养1小时。抽吸出未被吸收的病毒，加入2 ml/孔的琼脂覆盖物(MEM, DEAE-葡聚糖(50微克/ml), 5-溴-2'-脱氧尿苷(100微克/ml), 2%胎牛血清, 和0.9%Bactoagar)。将平板在5%CO₂恒温箱中于33℃培养72小时。然后将细胞固定，染色，并将噬斑在各稀释液中计数。然后通过从对照(安慰剂)样本的Log PFU值减去噬斑形成单位(PFU)的Log值来计算残余抗病毒效力。

残余抗菌效力(或活性)

对大肠杆菌的体内残余效力

参考文献：Aly, R; Maibach, H.I.; Aust, L.B.; Corbin, N.C.; Finkey, M.B. 1994。

1. 含有1.5%和0.8%三氯碳酰苯胺的抗微生物皂条抗两种致病细菌株的体内效果。J. Soc. Cosmet. Chem., 35, 351-355, 1981。
2. 测试局部抗微生物剂的体内方法。J. Soc. Cosmet. Chem., 32, 317-323。

1. 测试方案

按照下述方法定量测定液体和条状皂抗微生物产品的残余抗菌效力。减轻是相对于在受试者的一个前臂上使用的、没有进一步治疗的对照非抗菌安慰剂皂而计的。按照该定义，抗菌安慰剂在该测试中不表现出任何残余效力。

2. 测试前期

在测试开始前7天，让受试者不要使用抗菌产品。在马上开始测试时，检查受试者手的切伤/破伤皮肤，如果受试者的手上有这样的皮肤，则不让其参与测试。

3. 治疗方案

洗去型产品

a) 用对照皂将两个前臂洗涤一次，以除去任何污染物或暂住细菌。洗涤并干燥前臂。

b) 测试监测者润湿戴手套的手，将1.0 ml液体测试产品(条形产品依据上述参照来进行)置于受试者的前臂上，用手疾将整个掌(volar)前臂揉搓起

c) 然后用90-100° F自来水以1 GPM的速度将受试者前臂洗涤15秒。

d) 对于测试产品，将步骤b - c重复2次(总共洗3次)。

e) 用纸巾将手臂拍干，并标记测试部位(用橡皮图章作~8.6 cm²的圆圈标记)。

f) 用对照产品在受试者另一个前臂上重复整个操作(a - e)。

免洗型产品

a) 用安慰剂皂将两个前臂洗涤一次，以除去任何污染物或暂住细菌。洗涤并干燥前臂。

b) 测试监测者标记前臂上10cm×5cm的治疗区域。

c) 测试监测者在治疗部位上施加0.5 ml测试产物，摩擦10秒。

d) 让手臂风干，并标记测试部位(用橡皮图章作~8.6 cm²的圆圈标记)。

e) 用图章在受试者另一个前臂上作标记位点以用于评价安慰剂产品。

底物传递产品

a) 用安慰剂皂将两个前臂洗涤一次，以除去任何污染物或暂住细菌。
洗涤并干燥前臂。

b) 测试监测者标记前臂上的10cm×5cm的治疗区域。

5 c) 测试监测者用合适的擦拭物以上下运动方式在治疗部位上擦10秒钟。

d) 让手臂风干，并标记测试位点(用橡皮图章作~8.6 cm²的圆圈标记)。

e) 用图章在受试者另一个前臂上标记位点以用于评价安慰剂产品。

10 4. 接种方法

a) 将大肠杆菌接种物(ATCC 10536, 在大豆-酪蛋白肉汤培养基中于37℃生长18-24小时而获得的冷冻干燥储备物)调节至大约10⁸个微生物/ml (在分光光度计上0.45透射比对照TSB空白)。

15 b) 在每一测试位点上接种10微升大肠杆菌。用接种环将接种物涂布在~3 cm²圈中，并用Hilltop Chamber (Hilltop Research Inc.)覆盖。

c) 对于每一测试位点，在每个前臂上重复该操作。

5. 细菌取样(提取操作)

20 a) 制备0.04%KH₂PO₄、1.01%Na₂HPO₄、0.1%Triton X-100、1.5%多乙氧基醚80、0.3%卵磷脂在水中的取样溶液，用1N HCl调节至pH 值为7.8。

b) 接种后刚好60分钟，将Hilltop Chamber从位点上取下来，从该位点上取样。将8.6 cm²的取样杯置于位点上。

c) 向该杯子中加入5 ml取样溶液。

d) 通过用玻璃棒轻微地摩擦位点30秒来提取细菌。

25 e) 用吸移管取出取样溶液，并置于无菌作有标记的试管中。

f) 用5 ml取样液体重复提取。对于每个位点，接种60分钟后，重复整个提取操作。

6. 定量测定细菌

30 a) 制备0.117%Na₂HPO₄、0.022%NaH₂PO₄和0.85%NaCl的磷酸盐缓冲液，用1 N HCl调节至pH 范围7.2-7.4。

b) 采用无菌操作(aseptically)从试管中取出1.1 ml取样溶液，将0.1 ml该溶液涂布到含有1.5%多乙氧基醚80的trypticase-大豆琼脂上。将剩余的1 ml置于9 ml无菌磷酸盐缓冲液中，以获得1:10的取样溶液的稀释液。该操作再重复3次(每一系列稀释液)。

5 c) 将样本反转，并在35℃培养24小时。

d) 然后计数在平板上形成的菌落，并通过将计数乘以稀释因数(原始样本 = 10，第一次稀释 = 100，第二次稀释 = 1000等)来计算结果，最终结果以每毫升菌落形成单元的数目来表示(CFU's/ml)。

10 7. 指数计算

残余抗菌效力(还称为革兰氏阴性残余效力指数) =
 $\log_{10}(\text{安慰剂位点的CFU's/ml}) - \log_{10}(\text{测试产物位点的CFU's/ml})$

使用抗微生物组合物的方法

15 本发明的组合物适于多种用途。例如，可使用本发明的组合物来灭活病毒，杀死或终结细菌，提供残余抗病毒效力，提供了残余抗菌效力，在哺乳动物中预防和/或治疗感冒或由鼻病毒引起的相关呼吸疾病，在哺乳动物中预防和/或治疗由于与细菌感染表面接触而导致的细菌相关疾病，消毒硬表面，改善哺乳动物的总体健康，减少缺勤，预防和/或治疗皮疹和痤疮等。每一上述方法都包括将本发明的组合物局部施加到需要治疗的区域上
20 这一步骤。这样的区域包括但不限于手和其它人体外周部分、体腔(例如鼻通道、口、咽喉等)，硬表面、织物等。

另外，已经发现，含有金属盐并基本上不含焦谷氨酸和其他有效酸的组合物也有效地提供了即时和残余抗病毒效力。因此，本发明还涉及每个
25 上文所列的病毒相关的方法，其中该方法涉及局部施用组合物，该组合物含有金属盐，并且该组合物实质上不含焦谷氨酸和其他抗病毒有效的酸。本文所用“实质上不含”是指使用本领域检测该化合物的常用方法无法检测到的酸的含量。优选的是，该组合物不含焦谷氨酸。金属盐优选为亚锡或锡盐。更优选的是，锡盐选自乙酸锡、氟化锡、氯化锡、溴化锡、硫酸
30 锡及其组合。

此外，本申请人已经发现，含有焦谷氨酸、并且实质上不含有金属盐的组合物也能有效地提供残余抗病毒效力。本申请人还发现，这样的组合物可用于提供残余抗菌效力，预防和/或治疗哺乳动物中感冒或由鼻病毒引起的相关呼吸疾病，预防和/或治疗哺乳动物中由于与细菌感染表面接触而导致的细菌相关疾病，通过减轻暴露于病毒和/或细菌来改善哺乳动物的总体健康，以及减少人们从学校和/或工作岗位上缺勤，其中所述缺勤是由细菌或病毒疾病造成的。在每一这些方法中，欲治疗的区域或表面可选自一只或多只手、鼻子、鼻腔或鼻通道。本发明这些方法分别包括局部施加含有安全有效量的焦谷氨酸和皮肤可接受载体的组合物这一步骤，其中所述组合物实质上不含金属盐。本文所用的“实质上不含有”是表示，通过本领域常用于测定其水平的手段不能检测到金属盐。优选的是该组合物不含金属盐。

在上述实施方案中，优选地，当这样的组合物局部施加到角质组织例如手上时，它们可以以约0.5 ml - 约5 ml/次使用、更优选0.75 ml - 约4 ml、最优选约1 ml - 约3 ml的剂量施用。此外，本发明的组合物局部施加在需要治疗的表面上的频率一般为每天约2 - 约6次、优选每天约3 - 约6次、最优选每天约4 - 约6次。一旦施用，即在治疗表面上将组合物摩擦至少15秒、优选至少20秒、更优选至少25秒、最优选至少30秒。

试剂盒

本发明的组合物还涉及包含本发明的组合物的产品以及这样的产品的组合。含有本发明的组合物的产品的联合且系统作用能在更长时间内更有效地灭活病毒(例如鼻病毒)和细菌。因此，可以预见，包含任意上述产品的彼此组合的试剂盒适于个人护理和/或家用护理应用。例如，抗微生物试剂盒包含擦面纸和鼻内喷雾剂，其中所述擦面纸含有本发明的组合物，鼻内喷雾剂包含相同或类似的组合物。此外，合适的抗微生物清洁试剂盒包含硬表面清洁剂和纸巾，其中所述清洁剂和纸巾都包含安全有效量的焦谷氨酸、安全有效量的金属盐和所述酸和盐的皮肤可接受的载体。

实施例

下列实施例进一步描述和证明本发明范围内的实施方案。实施例仅以举例说明的目的给出，而不构成对本发明的限制，因为在不偏离本发明实质和范围的前提下，本发明可存在多种变化的方案。

实施例1-5

5 用下列成分制备代表性的卫生洗手剂。

成分(Wt. %)	1	2	3	4	5
乙醇(SD Alcohol 40-B, 200 proof)	62.00 (v/v)	62.00 (v/v)	40.00 (v/v)	--	62.00 (v/v)
异丙醇	--	--	--	70.00 (v/v)	--
Pidolidone (L-焦谷氨酸)	2.00	3.50	1.00	5.00	2.50
L-焦谷氨酸乙酯	2.00	3.50	--	--	2.50
Cuivridone (Copper PCA)	0.50	--	--	--	--
CuCl ₂	--	0.25	--	0.50	--
FeCl ₃	--	--	0.50	--	--
月桂基硫酸铵	1.00	0.50	--	--	0.50
C ₁₂ -C ₁₆ 烷基二甲基 氧化胺	--	--	1.00	--	--
羟丙基纤维素(Klucel HF)	0.75	--	--	--	--
聚丙烯酰胺(Seppigel 305)	--	2.5%	--	--	--
丙烯酰氨基甲基丙磺酸 (Aristoflex AVC)	--	--	2.00	--	--
Nomcort Z黄原胶	--	--	0.30	--	--
Jaguar HP120	--	--	--	--	1.00
三氯生	--	--	0.20	--	--
NaOH/HCl	至pH = 3.0	至pH = 3.5	至pH = 3.0	至pH = 4.0	至pH = 2.5
水, USP	适量	适量	适量	适量	适量

实施例 1：将表面活性剂、焦谷氨酸、焦谷氨酸乙酯和金属盐配合物溶于乙醇和约5%的水中。在搅拌下，将聚合物增稠剂缓慢地筛入该溶液中。将该溶液搅拌约2小时后，用酸/碱调至pH 值为3.0。加入适量水。

实施例2：将Sepigel加到约5%的水中。加入等份量的乙醇，使混合物在两次乙醇加入期间增稠。加入焦谷氨酸和金属盐，使其溶解。加入表面活性剂，用酸/碱调整pH值，再加入水制成产品。

实施例 3：将黄原胶加到约5%的水中。加热至80°C 使其水合。加入 Aristoflex AVC。混合以与分散/溶胀聚合物。加入等份量的乙醇，使混合物在两次乙醇加入期间增稠。加入焦谷氨酸、金属盐、抗菌活性物质和表面活性剂。用酸/碱调整pH值，再加入水制成产品。

实施例 4：混合异丙醇与约5%的水。加入焦谷氨酸和金属盐并搅拌直至溶解。用酸/碱调整pH值，再加入水制成产品。

实施例 5：将Jaguar HP120分散到约5%的水中并加热至80°C使其水合。冷却并加入乙醇。加入焦谷氨酸、焦谷氨酸乙基酯、金属盐和表面活性剂。用酸/碱调整pH值，再加入水制成产品。

将上述各实施例的组合物应用于人的皮肤(例如手)上，以1-2mg组合物/cm²皮肤的量每日使用3-5次，以提供即时的和残留的抗病毒和抗菌效果并预防细菌或病毒性疾病在手之间传播。

以上述方式，使用NiSO₄、SnCl₂或硝酸银代替铁或铜盐制备其它组合物，并如上所述将它们应用于皮肤上。

实施例 6-10

用下列成分制备代表性的消毒擦拭物。

成分(Wt %)	6	7	8	9	10
聚二甲硅氧烷(皮肤感觉剂)	0.50	--	--	0.50	--
月桂基硫酸铵	--	0.50	1.00	--	--
椰油二甲基氧化胺				1.00	0.50
Pidolidone(L-焦谷氨酸)	4.00	--	2.00	2.50	3.00
CuCl ₂	--	--	----	0.5	--
Cuivridone (Copper PCA)	0.5	--	0.5	--	--
SnCl ₂		1.0			
丙二醇(增溶剂)	--	0.50	--	--	0.50
三氯生	--	0.15	--	--	0.25
苯扎氯铵	--	--	--	0.13	--

泛醇	1.5	1.5	1.5
丙烯酸酯共聚物(DC聚合物粉末Q5-6603)	2	0	0
甲氧基肉桂酸辛基酯(Parsol MCX)	4	4	4
甘油	5	5	5
丙二醇	1.1	1.1	1.1
异十六烷 (Permethyl 101 A)	2	2	2.00
乙酸生育酚酯	2	2	2.00
草本植物的丙二醇&乙氧基二甘醇提取物	1	1	1
丁二醇	1	1	1
聚二甲硅氧烷(DC 200流体1000cs)	1	1	1
环聚二甲基硅氧烷(DC 344硅氧烷流体)	1	1	1
三乙醇胺	0.8	0.8	0.8
棕榈酸鲸蜡基酯 (Cutina CP)	0.75	0.75	0.75
甘油三山萆酸酯(Syncrowax HRC)	0.75	0.75	0.75
硬脂氧三甲基硅烷 & 硬脂醇(DC 580蜡)	0.5	0.5	0.5
苯氧基乙醇	0.62	0.62	0.62
卡波姆(Carbopol 954)	0.3	0.3	0.3
水辉石(Bentone EW)	0.3	0.3	0.3
丙烯酸酯/C10-C30烷基丙烯酸酯交联聚合物(Pemulen TR 1)	0.2	0.2	0.2
鲸蜡基磷酸钾(Amphisol K)	0.2	0.2	0.2
香料	0.2	0.2	0.2
EDTA二钠盐	0.1	0.1	0.1
黄原胶	0.07	0.07	0.07
防腐剂	0.25	0.25	0.25
氢氧化钠	至pH 2.5	至pH 3.0	至pH 4.0
水	至100%	至100%	至100%

将上述各实施例的组合物施用于人的皮肤(例如手)上, 以1-2mg组合物/cm²皮肤的量每日使用3-5次, 以提供即时的和残留的抗病毒和抗菌效

苯甲酸钠	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20
EDTA四钠盐	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10
消泡剂(硅氧烷聚醚)	--	0.40	0.40	0.40	0.40
香料	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
变性 200 Proof 乙醇(SD醇40)	10.00	10.00	--	10.00	--
氢氧化钠	至pH 3.0	至pH 3.5	至pH 3.0	至pH 4.0	至pH 2.5
水	适量	适量	适量	适量	适量

- 在上述实施例6-10中, 将约5%重量的水加到混合罐中。将表面活性剂、皮肤感觉剂和消泡剂(如果合适的话)加到混合罐中。搅拌直至溶解, 如果需要可进行加热。冷却至低于100° F, 加入酸和金属(或配合物)、抗菌活
- 5 性剂、防腐剂和乙醇(如果合适)。搅拌直至物料溶解。用所需的缓冲液(NaOH)将pH值调至需要的值。加入余量的水制成洗剂。

通过将洗剂倾倒入多种基底(包含在塑料袋内或容器内), 以0.5 - 3.0 g 洗剂/g基底的载量将洗剂应用于所选择的基底上并施加/释放压力直至洗剂均匀地芯吸到束内。

- 10 将上述各实施例的擦拭产品应用于人的皮肤(例如手)上, 每日使用3-5次, 以提供即时的和残留的抗病毒和抗菌效果并预防细菌或病毒性疾病在手之间传播。

以上述方式, 使用NiSO₄、SnCl₂或硝酸银代替铜盐/配合物制备其它组合物, 并如上所述将它们施用于皮肤上。

15 实施例 11-13

运用常规混合和配制技术用下列成分制备用于手和身体的保湿剂。

成分	11	12	13
	wt %	Wt%	Wt%
焦谷氨酸	2.0%	3.0%	4.0%
Cuivridone (Copper PCA)	0.5%	--	--
CuCl ₂	--	0.5%	--
FeCl ₃	--	--	0.5%
烟酰胺	5	5	0

果并预防细菌或病毒性疾病在手之间传播。

以上述方式，使用 NiSO_4 、 SnCl_2 或硝酸银代替铁或铜盐制备其它组合物，并如上所述将它们施用于皮肤上。

实施例 14-15

- 5 采用常规混合和配制技术由下列成分制备含焦谷氨酸的硅氧烷凝胶。

	14	15
	wt %	wt %
焦谷氨酸	1.0	4.0
Cuivridone (Copper PCA)	--	0.5
CuCl_2	0.25	--
甘油	2.08	2.08
环聚二甲基硅氧烷(Dow Corning 344流体)	1.22	1.22
丁二醇	1	1
环聚二甲基硅氧烷和聚二甲基硅氧烷醇 (Dow Corning Q2-1401)	0.58	0.58
环聚二甲基硅氧烷和聚二甲基硅氧烷共聚多元醇(Dow Corning QZ-3225C)	0.58	0.58
聚二甲基硅氧烷共聚多元醇 (Dow Corning 193聚醚)	0.12	0.12
丙烯酸/C10-30烷基丙烯酸酯交联聚合物(Pemulen TR-1)	0.25	0.25
卡波姆(Carbopol 980)	0.2	0.2
DMDM乙内酰脲和碘代丙炔基丁基氨基甲酸酯(Glydant Plus)	0.2	0.2
EDTA二钠盐	0.1	0.1
氢氧化钠	0.08 - 0.1	0.08 - 0.1
水	至总共100	至总共100

将上述各实施例的组合物施用于人的皮肤(例如手)上，以1-2mg组合物/ cm^2 皮肤的量每日使用3-5次，以提供即时的和残留的抗病毒和抗菌效果并预防细菌或病毒性疾病在手之间传播。

- 10 以上述方式，使用 NiSO_4 、 SnCl_2 或硝酸银代替铜盐制备其它组合物，并如上所述将它们施用于皮肤上。

实施例 16-18

采用常规混合技术，由下列成分(%w/w)制备硅氧烷包水乳液。

成分	16	17	18
硅氧烷相:			
环聚二甲基硅氧烷/聚二甲基硅氧烷共聚多元醇 (90/10; Dow Corning 3225C)	11	14.55	14.55
环聚二甲基硅氧烷(Dow Corning 2-1330)	9.1	13	13
棕榈酸异丙基酯	4	4	4
硅烷处理的二氧化钛(RBTD-11S2)	1	-	-
淀粉辛烯基琥珀酸铝(Dry Flo Plus)	2	-	-
尼龙-12	6	-	-
颜料	4	-	-
二氧化硅(Spheron P1500)	0.5	-	-
合成蜡(PT-0602)	0.1	0.1	0.1
山萘酸二十烷基酯	0.3	0.3	0.3
三羟基硬脂精	1	1	1
香料	0.30	-	-
水相:			
纯化的水	22.8	28.89	27.05
二水合柠檬酸钠	0.3	0.3	0.3
变性乙醇(96%)	5	5	5
PVP (聚乙烯吡咯烷酮; Luviskol K17)	1	1	1
焦谷氨酸	2.5	1.5	5.0
Cuivridone (Copper PCA)	0.5	--	--
CuCl ₂	--	0.5	0.1
一缩二丙二醇	8	8	8
氯化钠	0.5	0.5	0.5
EDTA四钠盐	0.1	0.1	0.1
甘油	20	20	20
ZnCl ₂	-	1.26	

- 在一个步骤中或分数个步骤将硅氧烷相成分混合，如果需要可将它们加热以熔融固体，得到均一的混合物。单独地在一个步骤中或分数个步骤混合水相成分直至固体溶解，得到均一混合物。将水相与硅氧烷相混合，
- 5 并且，例如用匀化器搅拌以确保两相良好分布。

将上述各实施例的组合物施用于人的皮肤(例如手)上，以1-2mg组合物/cm²皮肤的量每日使用3-5次，以提供即时的和残留的抗病毒和抗菌效果并预防细菌或病毒性疾病在手之间传播。

- 以上述方式，使用NiSO₄、SnCl₂或硝酸银代替铜盐制备其它组合物，
- 10 并如上所述将它们应用于皮肤。

实施例 19-20

采用常规混合技术，由下列成分(%w/w)制备治疗痤疮的水包油乳液。

成分	19	20
水	适量 100	适量 100
A相:		
Carbopol 954	0.5	0.3
丙烯酸酯/C10-C30烷基丙烯酸酯交联聚合物	-	0.15
B相:		
甘油	5	4.5
对羟基苯甲酸甲酯	-	0.2
EDTA二钠盐	0.1	0.1
二氧化钛	0.15	0.1
C相:		
水杨酸	--	2.0
焦谷氨酸	1.0	4.0
Cuivridone (Copper PCA)	0.5	--
CuCl ₂	--	0.25
硬脂酸	0.25	0.23
PEG-100-硬脂酸酯	0.25	0.27
鲸蜡醇	1.8	1.65

硬脂醇	1.2	1.35
凡士林	1.5	1.2
棕榈酸异丙基酯	1	0.8
聚二甲基硅氧烷(Dow Corning 200; 350cs)	0.5	0.6
环聚二甲基硅氧烷&聚二甲基硅氧烷共聚多元醇(Dow Corning 3225C)	1.5	1
对羟基苯甲酸丙酯	-	0.18
D相:		
氢氧化钠 (40%溶液)	0.7	0.7
DMDM乙内酰脲&碘代丙基丁基氨基甲酸酯	0.1	-
烟酰胺	-	2
苯氧基乙醇	-	0.4

- 在中等的剪切力下，将A相成分分散到足量水中直至分散成均相。加入B相成分并在低剪切力下混合直至混合均匀。单独地，混合C相成分，必要时加热并在低剪切力下混合直至形成均匀的混合物。将其加到已经加热到大致相同温度下的A/B相混合物中并在高剪切力下混合直至分散均匀。冷却至室温或直至温热，加入D相成分并混合形成均匀混合物。
- 5

将产物，例如以保湿乳液的形式施用于皮肤，每日一次或两次，用于控制痤疮。

以上述方式，使用NiSO₄、SnCl₂或硝酸银代替铁或铜盐制备其它组合物，并如上所述将它们施用于皮肤上。

10 实施例 21-25

如下所示，用下列成分制备代表性液体洗手皂。

液体洗手皂	重量%				
组分	21	22	23	24	25
月桂基硫酸铵	5.00	--	5.00	7.50	5.00
Laureth-3硫酸铵	5.00	--	--	--	5.00
C ₁₄ /C ₁₆ α-烯烃磺酸钠	--	7.50	--	7.50	--
肉豆蔻基硫酸钠	--	5.00	5.00	--	5.00
焦谷氨酸	1.00	5.00	8.00	4.00	--

氢氧化钠	至pH 3.0	至pH 3.5	至pH 4.0	至pH 3.5	至pH 4.0
Cuivridone (Copper PCA)	0.50	--	--	--	2.00
CuCl ₂	--	0.50	--	0.1	--
Fe(SO ₄) ₃	--	--	0.50	--	--
对-氯-间-二甲苯酚	1.50	--	--	--	--
三氯生	--	0.25	1.00	--	1.00
百里香油	--	--	--	2.00	--
香料	1.0	1.0	--	1.0	1.0
水	适量	适量	适量	适量	适量

- 往混合罐中加入约5%的水。往混合罐中加入表面活性剂。将物料加热到155° F ± 10° F并搅拌直至溶解。冷却到低于100° F, 加入酸和抗菌活性物质。搅拌直至物料溶解。用所需的缓冲液(NaOH或酸的钠盐)调整pH值至所需的值。加入余量的水制成产品。

用液体清洁剂清洗皮肤, 每日使用3-5次, 以提供即时的和残留的抗病毒和抗菌效果并预防细菌或病毒性疾病在手之间传播。

以上述方式, 使用NiSO₄、SnCl₂或硝酸银代替Copper PCA或CuCl₂制备其它组合物, 并如上所述将它们施用于皮肤上。

10 实施例 26

如下所示, 用下列成分制备代表性皂条。

皂	
成分	Wt%
糊精	63
Laureth-3硫酸铵	9
月桂基硫酸铵	7
焦谷氨酸	2.0
Cuivridone (Copper PCA)	0.5
氢氧化钠	至pH 3.7
三氯生	1.0
二氧化钛	0.3

脲	6.0
山梨醇	0.3
氯化钠	3.2
香料	<1
水	适量

用常规皂生产线设备加工各成分以形成皂条。例如，可如下进行加工：首先，将阴离子表面活性剂加到搅和机中。接下来，加入酸和足量水以使拌和机中的混合物形成柔滑的流体，在搅拌下具有易控制的粘度。用所需的碱(NaOH)将pH值调整到所需的值。将混合物的温度调至160-200° F范围。接下来，往混合物中加入糊精。再下来，在上述温度范围下搅拌并使搅和机加热，再次获得均匀组合物。

将所得混合物泵入并涂布到常规的冷却辊上，在该辊处组合物固化并将其切削为薄片形式。将薄片转移到其中加有香料和热敏活性物质或成分的拌和机中。然后，使调和的薄片通过研磨机和压条机被挤出和压制成为所需的皂条形状。

用皂条清洗皮肤，每日使用3-5次，以提供即时的和残留的抗病毒和抗菌效果并预防细菌或病毒性疾病在手之间传播。

以上述方式，使用NiSO₄、SnCl₂或硝酸银代替Copper PCA制备其它组合物，并如上所述将它们施用于皮肤上。

实施例 27-28

如下所示，用下列成分制备代表性的去屑香波。

去屑香波	27	28
组分	Wt%	Wt%
月桂基硫酸铵	6.90	6.90
Laureth-3硫酸铵	9.60	9.60
焦谷氨酸	2.00	2.00
氢氧化钠	至pH 4.0	至pH 4.0
2-巯基吡啶氧化锌	1.00	--
CuCl ₂	--	0.5

香料	1.0	1.0
染料	0.01	0.01
香料、染料和水	适量	适量

往混合罐中加入约5%重量的水。往混合罐中加入表面活性剂。将物料加热到 $155^{\circ}\text{F} \pm 10^{\circ}\text{F}$ 并搅拌直至溶解。冷却到低于 100°F , 加入酸和抗菌活性物质。搅拌直至物料溶解。用所需的缓冲液(酸的钠盐)调整pH至所需的值。加入余量的水制成产品。

用香波清洗头发, 每日使用1次, 以提供即时的和残留的抗病毒和抗菌效果并控制头屑。

以上述方式, 使用 NiSO_4 、 SnCl_2 或硝酸银代替 CuCl_2 制备其它组合物, 并如上所述将它们施用于皮肤上。

10 实施例 29-31

如下所示, 用下列成分制备代表性硬表面清洁剂和抗微生物宠物香波。

硬表面清洁剂	29	30		宠物香波	31
组分	Wt. %	Wt. %		组分	Wt. %
$\text{C}_{14}/\text{C}_{16}$ α -烯烴磺酸钠	1.00	1.00		月桂基硫酸铵	6.90
消泡剂	0.50	0.50			
焦谷氨酸	4.00	2.00		Laureth-3硫酸铵	9.70
氢氧化铵	至pH 3.0	至pH 3.0		焦谷氨酸	5.00
Cuivridone (Copper PCA)	--	1.0		Cuivridone (Copper PCA)	0.5
CuSO_4	0.5	--			
邻苯基苯酚	0.25	0.25		马来酸钠	至pH 4.0
香料	1.00	1.00		三氯生	0.10

往混合罐中加入约5%重量的水。往混合罐中加入表面活性剂。将物料加热到 $155^{\circ}\text{F} \pm 10^{\circ}\text{F}$ 并搅拌直至溶解。冷却到低于 100°F , 加入酸和活性物质。搅拌直至物料溶解。测量并用所需的缓冲液(NaOH 或酸的钠盐)调整pH至所需的值。加入余量的水制成产品。

将实施例29-30的组合物以 $1\text{-}2\text{mg}/\text{cm}^2$ 皮肤的量施用于皮肤表面上, 以

提供即时的和残留的抗病毒和抗菌效果。

对于实施例31的组合物，将该组合物每日应用于动物体，以提供即时和残留的抗菌活性。

以上述方式，使用 NiSO_4 、 SnCl_2 或硝酸银代替铁或铜盐制备其它组合物，并如上所述将它们施用于表面上。

实施例 32

用常规混合技术，由下列成分制备适于清洗皮肤的发泡型洗面剂、洗手剂或洗浴剂。

成分	%w/w
水	至100
A相:	
肉豆蔻酰肌氨酸钠	1.35
两性月桂酸乙酸二钠	0.35
十三烷基聚氧乙烯醚硫酸钠	0.35
两性月桂酸乙酸钠	1.85
PEG-120 甲基葡萄糖二油酸酯	2.7
甘油	2
B相:	
聚二甲基硅氧烷共聚多元醇	1.3
PEG-6 辛酸/癸酸甘油酯	1
苯氧基异丙醇	0.72
Polyquaternium-10	0.5
焦谷氨酸	2.0
Cuivridone (Copper PCA)	0.5
CuCl_2	0.1
EDTA二钠盐	0.1
乙二醇二硬脂酸酯	0.6
月桂基聚氧乙烯醚硫酸钠	0.6
椰油单乙醇酰胺	0.12
Laureth-10	0.12

PEG-150季戊四醇四硬脂酸酯	0.9
香料	0.2

- 将A相成分加到足量水中并在搅拌下加热以确保获得均一的混合物。优选在加入其它组分之后，在低于约50℃的温度下加入甘油。加入B相成分并混合形成一均匀混合物。单独地，在足量水中根据需要在加热下预先混合polyquaternium 10形成一澄清溶液。优选在约40°- 45℃的混合温度下，加入柠檬酸和EDTA。在约40°- 45℃混合所述预混物与A/B相混合物，冷却到约35℃，加入剩余成分并混合。

- 将洗去型清洁剂形式的产品施用于面部上，每日1-2次，以控制痤疮；或者施用于手上，每日3-5次，以提供残留的抗菌和抗病毒活性并预防细菌或病毒性疾病在手之间的传播。

以上述方式，使用NiSO₄、SnCl₂或硝酸银代替铁盐或铜盐制备其它组合物，并如上所述将它们施用于皮肤上。

实施例 33-35

用常规混合和配制技术，通过混合下列成分来制备硬表面消毒剂：

成分	实施例: 33 (wt %)	实施例: 34 (wt %)	实施例: 35 (wt %)
焦谷氨酸	5.00	2.5	1.0
Cuivridone (Copper PCA)	--	0.5	--
CuCl ₂	0.5	--	0.5
过氧化氢	7.0	2.0	1.0
百里香油	--	0.4	--
丁香油	0.5	--	0.2
桉油	0.2	--	0.2
氧化胺	--	1.2	1.0
甜菜碱	--	0.1	0.03
烷基硫酸盐	4.0	--	--
DETPMP	0.1	0.15	--
HEDP	--	--	0.02

DTPA	--	--	0.1
水和少量成分	加至100%	加至100%	加至100%
pH值	4	4	4

将组合物施用于表面上，以提供即时的和残余的消毒活性。

以上述方式，使用 NiSO_4 、 FeCl_3 、 SnCl_2 或硝酸银代替铜盐制备其它组合物，并如上所述将它们施用于皮肤上。

5 实施例 36-38

如下所示，用下列组分制备代表性的施加有洗剂的薄页纸。

组分	36	37	38
重量%			
焦谷氨酸	18.1	19.1	19.5
Cuivridone (Copper PCA)	2.0	--	
CuCl_2	--	1.0	0.5
丙二醇	10.1	10.1	
Cetareth-10	10.0	10.0	20.0
鲸蜡醇和硬脂醇	25.2	25.2	25.0
凡士林	34.6	34.6	25.0
PEG-300	--	--	10.0

洗剂组合物的制备

- 通过首先混合下列组分制备不含水的洗剂组合物：丙二醇、聚乙二醇300 (PEG-300)、cetareth-10和焦谷氨酸以及金属盐。将该混合物加热到60 - 90 °C并搅拌直至酸溶解。待酸组分溶解后，加入主要由鲸蜡醇和硬脂醇组成的混合物的脂肪醇并在60 - 90 °C下搅拌。待这些脂肪醇溶解后，加入凡士林并在60 - 90 °C下搅拌。混合凡士林直至整个组合物是相稳定的和透明的。

通过热融喷雾洗剂方法制备洗剂处理的薄页纸

- 15 在各实施例中，将组合物放入在约90 °C下进行操作的PAM 600S Spraymatic热融喷雾枪（由PAM Fastening Technology, Inc.制造）中。喷雾覆盖12 英寸 x 12 英寸的薄页纸底物片以在底物的各面获得需要的洗剂含

水	4.0	4.0
焦谷氨酸	2.0	1.0
Copper PCA	0.1	0.3
食用香料	2.85	2.85
左旋薄荷醇(Levomenthol)	2.15	2.15
Nonoxynol-14	1.0	1.0
水杨酸苯酯	0.5	0.5
溴氯苯	0.3	0.3
糖精钠	0.2	0.2

将产品作为洗去型漱口剂每天施加一次或两次以提供残余的抗微生物和抗病毒活性，并预防细菌或病毒疾病的传播，以及减轻不良呼吸和牙龈炎。

以上述方式使用铁、镍和银盐代替铜盐制得其它漱口制剂，并如上所

5 述经口使用。

量。在喷雾各面后，将洗剂处理的薄页纸在70℃的对流烤箱中放置30秒，以除去挥发性组分，并确保洗剂较均匀地覆盖于纸张纤维上。

以上述方式，使用NiSO₄、SnCl₂或硝酸银代替铜盐制备其它组合物，并如上所述将它们施用于薄页纸上。

5 实施例 39和40

采用类似于下述的常规混合技术，通过混合下列组分制备鼻内制剂。

组分	优选%w/w	优选%w/w
氯化钠	0.85	0.85
甘油	5.0	5.0
乙二胺四乙酸钠(sodium edetate)	0.01	0.01
焦谷氨酸	1.0	2.0
Copper PCA	0.1	0.25
NaOH	至pH 4.0	至pH 3.5
苯扎氯铵	0.075	0.075
香料	1.5	1.5
泰洛沙泊(Tyloxapol)	0.75	0.75
水	加至100%	加至100%

在大小适宜的容器中，在搅拌下往水中一次加入一种上面列出的成分，在其溶解之后加入下一种成分。加入所有组分后，加入纯水使该批产品达到适宜的10 量。将该溶液装入柔性的层叠贮器中并将贮器安装于静电喷雾装置上。将装置的鼻羁(nosepiece)对准鼻孔并操作该装置以使喷雾带进入鼻孔。该分散的流体在鼻中提供即时的和残余的抗鼻病毒效力，并缓解感冒症状。

以上述方式，使用铁、镍和银盐代替铜盐制备其它组合物，并如上所述将它们应用于鼻内。

15 实施例41和42

漱口制剂是通过使用常规混合技术将下述组分混合而制得的。

组分	41 优选的%w/w	42 优选的%w/w
丙二醇	64.0	64.0
(乙)醇类	25.0	25.0