



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 116406250 A

(43) 申请公布日 2023.07.07

(21) 申请号 202180075833.2

(74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所  
11256

(22) 申请日 2021.11.29

专利代理师 吴亦华 徐志明

(30) 优先权数据

21152232.1 2021.01.19 EP

202021052554 2020.12.02 IN

(51) Int.Cl.

A61K 8/36 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2023.05.10

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2021/083408 2021.11.29

(87) PCT国际申请的公布数据

W02022/117514 EN 2022.06.09

(71) 申请人 联合利华知识产权控股有限公司

地址 荷兰鹿特丹

(72) 发明人 R·戈什 A·马祖姆达

P·马勒马拉 M·瓦斯卡尔

权利要求书1页 说明书13页

(54) 发明名称

包含最少量的抗微生物脂质的局部消毒组合物

(57) 摘要

本发明涉及局部消毒组合物,其包含:a)选自糖类、多元醇或其组合的多羟基化合物;b)抗微生物脂质;和c)四羟基丙基乙二胺(THPE),其中抗微生物脂质和THPE以1:10000至1:10的重量比存在。本发明进一步涉及通过将上述局部组合物施用到表面上来消毒所述表面的方法,以及该组合物用于消毒皮肤、毛发或口腔的用途。本发明还涉及选自糖、多元醇或其组合的多羟基化合物作为抗微生物活性促进剂的用途。

1. 一种局部用组合物,其包含:
  - a) 选自糖、多元醇或其组合的多羟基化合物;
  - b) 抗微生物脂质;和
  - c) 四羟基丙基乙二胺 (THPE),其中所述抗微生物脂质和THPE以1:10000至1:10的重量比存在。
2. 根据权利要求1所述的局部用组合物,其中所述抗微生物脂质选自月桂酸、十六碳烯酸、鞘氨醇、二氢鞘氨醇、植物鞘氨醇、6-羟基鞘氨醇、棕榈油酸及其组合。
3. 根据权利要求2所述的局部用组合物,其中所述抗微生物脂质是植物鞘氨醇。
4. 根据前述任一项权利要求所述的局部用组合物,其中所述组合物包含0.01%重量至25%重量的所述多羟基化合物。
5. 根据前述任一项权利要求所述的局部用组合物,其中所述组合物包含0.0001%重量至5%重量的所述抗微生物脂质。
6. 根据前述任一项权利要求所述的局部用组合物,其中所述组合物包含0.01%重量至10%重量的THPE。
7. 根据前述任一项权利要求所述的局部用组合物,其中所述多羟基化合物和THPE以1:20至20:1范围内的重量比存在。
8. 根据前述任一项权利要求所述的局部用组合物,其中所述组合物为洗剂、霜剂、除臭剂、手部消毒剂或身体喷雾剂。
9. 一种消毒表面的方法,其包括将根据权利要求1至8中任一项所述的局部用组合物施用到所述表面上的步骤。
10. 根据权利要求9所述的方法,其中所述表面是皮肤或毛发。
11. 根据权利要求9所述的方法,其中所述表面选自口腔的内壁、舌头和牙齿。
12. 根据权利要求9至11中任一项所述的方法,其中所述局部用组合物的至少一部分在施用到所述表面上之后通过用水冲洗所述表面来去除。
13. 根据权利要求1-8中任一项所述的局部用组合物用于消毒皮肤、毛发或口腔的用途。
14. 选自糖、多元醇或其组合的多羟基化合物在包含抗微生物脂质和四羟基丙基乙二胺 (THPE) 的组合的组合物中作为抗微生物活性促进剂的用途;所述多羟基化合物优选选自甘油、泛醇、蔗糖及其组合。

## 包含最少量的抗微生物脂质的局部消毒组合物

### 技术领域

[0001] 本发明涉及用于局部使用的消毒组合物。

### 背景技术

[0002] 人们试图很好地照顾他们自己以及他们的宠物的皮肤。人们关心的与皮肤有关的具体问题包括：没有感染的良好皮肤健康、良好的肤色和充分的保湿。

[0003] 同样，人们希望他们的口腔（包括牙龈和牙齿）没有像蛀牙、牙垢、牙龈炎、龋齿、口气异常（也称为“口臭”）和牙菌斑这样的问题。

[0004] 人们还关注头发和头皮护理。他们通常更喜欢拥有浓密的长发，并具有最少的头发脱落。头皮屑是涉及真菌微生物的普遍发生的头皮问题。

[0005] 皮肤、口腔和头皮的良好健康通常是通过保持它们不受感染来实现的。应对感染的一种方式是在感染已经发生后使用抗微生物剂治疗它。另一种途径是在表面（如手的皮肤上）保留最少量的抗微生物组合物，使得任何入侵的微生物（如细菌）被杀死或灭活，从而使疾病的传播最小化。本发明人以其在皮肤友好活性物质和抗微生物活性领域的广泛知识提出了多羟基化合物、抗微生物脂质和四羟基丙基乙二胺的独特组合，以提供协同的抗微生物活性。

[0006] 本领域中公开了各种局部抗微生物组合物。

[0007] US3,050,467 (Horowitz et al.1962) 公开了一种基本上由水溶性皂和部分解聚藻酸的银盐的混合物组成的抗微生物清洁组合物。该组合物提供协同抗微生物活性。

[0008] US2008/014247 (Lu et al.,2008) 公开了具有含金属材料、硬脂酸和药学上可接受的载体的组合物，其用于治疗由革兰氏阳性、革兰氏阴性、真菌病原体和/或抗生素抗性细菌引起的病症。它进一步提供了抑制生物膜增殖的方法。该含金属材料可以是银。

[0009] 四羟基丙基乙二胺的使用在本领域也是已知的。

[0010] US2009/0227683 (Liebel et al.,2009) 公开了用于向皮肤提供止痛作用的组合物。实施例描述了含有四羟基丙基乙二胺、甘油、D-泛醇、尼泊金甲酯(Nipagin M)和尼泊金丙酯(Nipasol M)的组合物。

[0011] US2016/0324754(Cure et al.,2016) 公开了一种剃须膏组合物，其包含：水、卡波姆、棕榈酸乙基己酯、甘油、丙烯酸甘油酯/丙烯酸、异十二烷、硬脂酸、丁二醇、乙醇、鲸蜡硬脂醇、鲸蜡硬脂醇聚醚-20、丙二醇、油菜(Brassica Campestris)、苯氧乙醇、乙基己基甘油、四羟基丙基乙二胺、库拉索芦荟(Aloe Barbadensis)、羧甲基羟乙基纤维素、红没药醇、PEG-45M和醋酸生育酚。

[0012] 甘油和泛醇是在局部组合物中用作保湿剂的多羟基化合物。

[0013] W020126347 (Unilever) 涉及一种具有异味和口腔生物膜抑制益处的抗微生物组合物，并提供了一种包含a.0.1至10%重量的四羟基丙基乙二胺(THPE)和b.0.001至10%重量的至少一种选自双酚的化合物的抗微生物组合物。

[0014] W018166758(Unilever) 涉及一种抗微生物组合物，特别是一种提供协同抗头皮屑

或抗痤疮功效的抗微生物组合物。这是通过选择的精油活性物质(选自百里酚或萜品醇)与某些抗微生物脂质(选自十六碳烯酸(sapienic acid)、棕榈油酸、鞘氨醇、二氢鞘氨醇、植物鞘氨醇和6-羟基鞘氨醇)的适当组合来实现的。这些组合物可以通过许多不同类型的个人护理产品来提供(例如洗发水、护发素;洗脸或洗手产品;或免洗型乳膏/洗液)。

[0015] 尽管迄今为止做出了努力,但人们一直在寻找提供改善的抗微生物益处的新的技术(例如活性物质或活性物质的组合)。此外,优选的是使用最少量的已知抗微生物活性物质。

[0016] 因此,提供抗微生物益处的抗微生物组合物和活性物质仍然是一个令人感兴趣的主体。

### 发明内容

[0017] 本发明人已经开发了一种局部用组合物,其通过组合(i)选自糖、多元醇或其组合的多羟基化合物、(ii)抗微生物脂质和(iii)四羟基丙基乙二胺来提供非常有效的抗微生物功效,其中所述抗微生物脂质和THPE以1:10,000至1:10的重量比存在。

[0018] 本发明的局部用组合物可适用于消毒表面的方法,所述方法包括将局部用组合物施用到表面上。

[0019] 本发明还涉及局部用组合物用于消毒皮肤、毛发或口腔的用途。

[0020] 本发明还涉及选自糖、多元醇或其组合的多羟基化合物在包含抗微生物脂质和四羟基丙基乙二胺(THPE)的组合物中作为抗微生物活性促进剂的用途。

### 具体实施方式

[0021] 通过阅读以下详细描述和所附权利要求,这些和其它方面、特征和优点对于本领域技术人员将变得显而易见。为了避免疑问,本发明的一个方面的任何特征可用于本发明的任何其它方面。词语“包含(comprising)”旨在表示“包括(including)”,但不一定是“由……组成(consisting of)”或“由……构成(composed of)”。换句话说,所列出的步骤或选项不必是穷尽的。应注意,以下描述中给出的实施例旨在阐明本发明,而不旨在将本发明限于这些实施例本身。类似地,除非另外指明,否则所有百分比均为重量/重量百分比,并且可缩写为“wt%”。除了在操作实施例和对比实施例中,或另外明确指出的情况下,本说明书中表示材料的量或反应条件、材料的物理性质和/或使用的所有数字应理解为由词语“约”修饰。以“x至y”的格式表示的数值范围应理解为包括x和y。当对于特定特征以“x至y”的格式描述多个优选范围时,应理解为也考虑到结合不同端点的所有范围。

[0022] 为了本发明的目的,术语“消毒”和“抗微生物”可以互换使用并且表示相同的含义。

[0023] 因此,本发明的第一方面涉及一种局部用组合物,其包含:

[0024] a) 选自糖、多元醇或其组合的多羟基化合物;

[0025] b) 抗微生物脂质;和

[0026] c) 四羟基丙基乙二胺(THPE),其中所述抗微生物脂质和THPE以1:10000至1:10的重量比存在。

[0027] 根据本发明的多羟基化合物是指含有两个或更多个羟基基团的化合物。可用于本

发明的多羟基化合物可选自糖类或多元醇。

[0028] 优选的糖类可以是单糖、二糖或多糖。用于本发明的优选的单糖是葡萄糖、果糖、半乳糖、甘露糖或核糖中的一种或多种；更优选葡萄糖、果糖或半乳糖。用于本发明的优选的二糖选自蔗糖、乳糖、乳果糖、麦芽糖、松二糖或海藻糖中的一种或多种；更优选蔗糖、乳糖、乳果糖或海藻糖。根据本发明的多糖是指具有多于两个糖单元的化合物，因此也包括寡糖。用于本发明的优选的多糖选自低聚果糖、低聚葡萄糖或异构糖 (saccharide isomerate) 中的一种或多种；更优选为异构糖。异构糖可以商品名“**Pentavitin®**” (来自 DSM)，以商品名“Waterin” (来自 Clariant)，以商品名“EPS3 Powder”、“EPS4 Powder”、“EPS5 Powder” 和“EPS15 Powder” (均来自 Codif) 及以商品名“Hyanify” (来自 Lipotec S.A.) 商购获得。

[0029] 用于本发明组合物的最优选的糖选自果糖、蔗糖、海藻糖或异构糖中的一种或多种。

[0030] 根据本发明的多元醇是含有多于一个醇基的化合物。根据本发明优选的多元醇是甘油或泛醇。

[0031] 泛醇 (2,4-二羟基-N-(3-羟基丙基)-3,3-二甲基丁酰胺) 是泛酸 (维生素 B5) 的醇类似物。

[0032] 本文所用的术语“抗微生物脂质”是指包含直链 C<sub>10-24</sub> 饱和或不饱和脂族链的脂肪酸、甘油单酯、鞘脂和神经酰胺，该脂族链可被一个或多个羟基取代。

[0033] 本文所用的术语“鞘脂”是指脂族胺，其含有两个或三个羟基，并且通常在 4 位具有独特的反式双键。

[0034] 本文所用的术语“神经酰胺”是指鞘脂的脂肪酸酯，其中鞘氨醇 (sphingoid) 碱的胺基被脂肪酸部分 N-酰化。

[0035] 根据本发明可用作抗微生物脂质的鞘脂的实例包括鞘氨醇、二氢鞘氨醇、植物鞘氨醇、6-羟基鞘氨醇。最优选地，使用的鞘氨醇是植物鞘氨醇。

[0036] 可根据本发明使用的抗微生物脂肪酸的实例包括月桂酸、肉豆蔻酸、棕榈酸、硬脂酸、花生酸、肉豆蔻脑酸 (9-顺式-十四碳烯酸)、棕榈油酸 (9-顺式-十六碳烯酸)、十六碳烯酸 (顺式-6-十六碳烯酸)、油酸和异油酸 (顺式-11-十八烷酸)。优选的抗微生物脂肪酸是单不饱和脂肪酸。最优选地，抗微生物脂肪酸选自棕榈油酸、十六碳烯酸及其组合。

[0037] 可根据本发明使用的抗微生物甘油单酯的实例包括包含选自月桂酸、肉豆蔻酸、棕榈酸、硬脂酸、花生酸、肉豆蔻脑酸、棕榈油酸、十六碳烯酸、油酸和异油酸的脂肪酸残基的甘油单酯。优选的抗微生物甘油单酯是甘油单棕榈油酸酯、甘油单十六碳烯酸酯及其组合。

[0038] 优选地，根据本发明使用的抗微生物脂质选自脂肪酸、鞘脂及其组合。

[0039] 根据特别优选的实施方案，根据本发明使用的抗微生物脂质优选选自十六碳烯酸、鞘氨醇、二氢鞘氨醇、植物鞘氨醇、6-羟基鞘氨醇、棕榈油酸及其组合。最优选地，抗微生物脂质是植物鞘氨醇。

[0040] 抗微生物脂质优选以 0.0001 至 5% 重量，更优选以 0.0005 至 1% 重量，最优选以 0.001 至 0.1% 重量的浓度包含在局部用组合中。

[0041] 多羟基化合物优选以 0.01 至 25% 重量，更优选以 0.1 至 10% 重量，最优选以 0.3 至

3%重量的浓度存在于局部用组合物中。

[0042] THPE优选以0.01至10%重量,更优选以0.05至5%重量,最优选0.1至2%重量的浓度存在于局部用组合物中。

[0043] 多羟基化合物和THPE优选以1:20至20:1的范围,更优选以1:10—10:1的范围,最优选以1:5—5:1的范围的重量比存在于局部用组合物中。

[0044] 优选地,抗微生物脂质和THPE以1:10000至1:10的范围,更优选以1:5000至1:20的范围,甚至更优选以1:5000至1:50的范围,进一步更优选以1:2500至1:75的范围,最优选以1:1000至1:100的范围的重量比存在。

[0045] 优选的a)选自糖、多元醇或其组合的多羟基化合物;b)抗微生物脂质;和c)四羟基丙基乙二胺(THPE)的组合如下:

[0046] -甘油+植物鞘氨醇+THPE,

[0047] -泛醇+植物鞘氨醇+THPE,

[0048] -甘油+泛醇+植物鞘氨醇+THPE,

[0049] -甘油+月桂酸+THPE,

[0050] -果糖+月桂酸+THPE,

[0051] -果糖+植物鞘氨醇+THPE,

[0052] -蔗糖+植物鞘氨醇+THPE,

[0053] -蔗糖+月桂酸+THPE,

[0054] -低聚果糖(FOS)+月桂酸+THPE,

[0055] -FOS+植物鞘氨醇+THPE。

[0056] 除了多羟基化合物、抗微生物脂质和THPE之外,局部用组合物可以包含其它美容上可接受的成分,例如溶剂、增稠剂、胶凝剂、润肤剂、UV吸收剂、保湿剂、渗透增强剂、精油、防腐剂、抗氧化剂、表面活性剂、维生素、色素和香料。

[0057] 根据优选的实施方案,局部用组合物是水基的。优选地,局部用组合物包含0.1至99.9%重量的水,更优选1至99%重量的水,最优选5至95%重量的水。

[0058] 本发明的局部用组合物优选是洗剂、霜剂、除臭剂、手部消毒剂或身体喷雾剂。

[0059] 组合物可以作为免洗型产品或洗去型产品递送到身体的局部表面上。免洗型产品是指被施用到身体的局部表面上并留在其上以提供其期望的功能,直到其通常在下一次个人清洗活动(如淋浴或沐浴)的过程中可能通过洗涤和/或漂洗被基本上除去的产品。洗去型产品是指包含足量的表面活性剂,旨在辅助用大量的水清洁身体的用于个人洗涤的产品。将这种产品施用到皮肤上后,通常伴随着大量的泡沫,可用足量的水冲洗局部表面以使其基本上不含该产品。

[0060] 根据本发明的组合物优选是免洗型产品。

[0061] 本发明的组合物可在用于清洁口腔、皮肤或毛发的洗去型产品中使用,例如以凝胶、乳剂或液体形式配制为牙膏、牙粉、漱口水、洗发水、护发素、皂条、身体或面部洗液的那些产品。优选地,组合物配制用于皮肤护理的免洗型产品或用于腋下施用的除臭剂产品。优选地,本发明的组合物包含美容上可接受的基质。用于提供护肤产品或除臭剂产品的美容上可接受的基质可具有以下任选成分。

[0062] 皮肤护理

[0063] 本发明的组合物可用于皮肤护理。皮肤护理是指将组合物施用于皮肤上并保留在皮肤上,直至人们通常在几小时后或约一天后去淋浴或沐浴。美容上可接受的基质通常以组合物的10至99.9%重量的范围,更优选以40至85%重量的范围的量存在。特别优选的是,美容上可接受的基质包括水。水优选以30至90%重量,更优选30至85%重量,最优选30至80%重量的量包含。除了水,合适的载体种类包括硅氧烷、多元醇、烃类、甘油三酯和增稠粉末。

[0064] 本发明的皮肤护理组合物可为适于局部施用于皮肤的任何形式,包括爽肤水、洗剂、霜剂、摩丝、磨砂膏、精华液或凝胶。优选所述组合物为皮肤洗剂或霜剂。

[0065] 该组合物可包含用作共溶剂的润肤油。合适的润肤油包括,例如,烷氧基化芳族醇与脂肪酸的酯、聚二醇或二醇与脂肪酸的酯(如辛酸/癸酸甘油三酯)、脂肪醇和脂肪酸的酯、苜醇的烷氧基化衍生物及其混合物。优选地,润肤油是辛酸/癸酸甘油三酯。

[0066] 通常,此类组合物包含基于防晒组合物的总重量0.01至10%,更优选0.1至8%,最优选1至6%的量的共溶剂,并且包括其中包含的所有范围。

[0067] 所述组合物可另外包含防晒剂,例如无机防晒剂或有机防晒剂。有机防晒剂的实例是氧化锌、二氧化钛、氧化铁、二氧化硅(如气相二氧化硅)。本发明的组合物可以包含选自二苯甲酰基甲烷衍生物、三嗪衍生物、二苯甲酮衍生物及其混合物的UV-A防晒剂。本发明的组合物还可以包含UV-B防晒剂。本发明合适的UV-B防晒剂选自二苯甲酮、邻氨基苯甲酸盐、水杨酸盐、肉桂酸盐、樟脑、亚苄基丙二酸盐、三嗪酮及其衍生物。

[0068] 皮肤美白剂也可掺入本发明的组合物中。

[0069] 皮肤护理产品还包括确保几乎立即杀死皮肤上存在的微生物的消毒剂。消毒剂优选包含20至90%重量,优选30至80%重量的C<sub>2</sub>至C<sub>4</sub>一元醇,其中所述一元醇选自乙醇、异丙醇或其组合。消毒剂组合物可以包含乙醇和异丙醇的组合。进一步更优选地,该组合物包含40至75%重量,还更优选55至70%重量并且最优选60至70%重量的C<sub>2</sub>至C<sub>4</sub>一元醇。

[0070] 优选地,消毒剂组合物可以含有30至80%重量,更优选40至70%重量,进一步更优选50至68%重量,最优选60至65%重量的乙醇。消毒剂可以包括某些额外的多元醇。根据本发明组合物中的额外的多元醇优选为山梨醇、甘油、聚乙二醇、丙二醇及其组合。

[0071] 消毒剂优选包含0.01至1%重量的增稠剂。更优选地,组合物包含0.05至0.8%重量的增稠剂,最优选0.08至0.2%重量的增稠剂。水通常以10至40%重量存在于消毒剂组合物中。更优选地,组合物包含12至35%重量的水,最优选25至30%重量的水。

[0072] 除臭剂产品

[0073] 皮肤护理组合物的一种特定种类是所谓的除臭剂组合物。这些组合物通常应用于产生体味的皮肤区域,如腋下区域。这些产品通过掩蔽气味或通过确保不产生引起气味的分子或通过杀死或灭活引起气味的微生物而起作用。一类这样的产品也被称为止汗剂产品,因为它们减少或最小化由人产生的汗液量。

[0074] 广义上讲,这些产品可通过两种方法中的一种美容地和局部地施用于皮肤。在一种方法(有时称为接触法)中,将组合物涂抹在皮肤表面上,从而在其通过时沉积一部分组合物。在第二种方法(有时称为非接触方法)中,组合物从保持靠近皮肤的分配器喷射。喷雾可以通过对分配器的内容物产生压力的机械方式(例如泵或可挤压侧壁)或者通过一部分液化的推进剂挥发而产生的内部压力来形成,这种分配器通常被称为喷雾器。

[0075] 广义上讲,有两个种类的接触组合物,其中一个种类是液体,且通常用滚涂分配器施用或可能吸收到擦拭物中或擦拭物上,而在第二个种类中,所需的活性物质分布在形成已胶凝的连续相的载体液中。在一个变型中,载体液包含用于所需活性物质的溶剂,而在第二个变型中,活性物质保持为悬浮在油(通常为油的混合物)中的颗粒状固体。

[0076] 棒或软固体组合物:

[0077] 已经提出许多不同的材料作为用于连续油相的胶凝剂,包括蜡、小分子胶凝剂和聚合物。它们各自具有其优点,且其中最流行的胶凝剂种类之一包括蜡,至少部分原因是它们易得到且易于加工,特别地包括直链脂肪醇蜡胶凝剂。胶凝的除臭剂组合物通过涂抹在皮肤上并与皮肤接触局部施用于皮肤,从而在皮肤上沉积薄膜。

[0078] 滚涂:

[0079] 从广义上讲,适用于滚涂的液体组合物可分为两个种类,即其中活性物质悬浮在疏水性载体(如挥发性硅酮)中的那些组合物和活性物质溶解在载体液中的那些组合物。后者已被证明更受欢迎。主要有两类溶解载体液,即主要是醇类的载体,也就是说溶解载体液的较大部分包含乙醇,和其中载体液主要是水的第二类。前者非常受欢迎,因为乙醇本身是温和的杀菌剂,但它的受欢迎程度逐渐减弱,因为它有刺痛感,尤其是当涂抹组合物的表面被损坏或切开时,例如可能在剃须或其他除毛操作中容易出现的。

[0080] 作为醇类制剂的替代物的第二种类制剂包含水不溶性或极难溶于水的成分在活性物质水溶液中的分散体。在本文中,这样的组合被称为乳液。滚涂乳液通常包含一种或多种乳化剂以保持水溶性成分的分布。

[0081] 气溶胶组合物:

[0082] 除臭剂组合物可以通过气溶胶递送,该气溶胶在上述其它成分之外还包含推进剂。

[0083] 本文中的推进剂通常符合三个种类中的一种:i)通过压缩液化的低沸点气体,ii)挥发性醚和iii)压缩的非氧化气体。

[0084] 种类i)方便地是低沸点材料,典型地沸点低于 $-5^{\circ}\text{C}$ ,并且通常低于 $-15^{\circ}\text{C}$ ,并且特别是烷烃和/或卤代烃。这类推进剂通常在气溶胶罐中的压力下液化并蒸发以产生将组合物从罐中排出的压力。合适的烷烃的实例特别地包括丙烷、丁烷或异丁烯。第二类推进剂包含非常易挥发的醚,其中迄今最广泛使用的醚是二甲醚。这种推进剂可以有利地以相对低的推进剂与基础制剂的重量比使用,例如低至5:95。它也可以与例如可压缩/可液化的烷烃气体混合使用。第三类推进剂包括压缩的非氧化气体,特别是二氧化碳或氮气。惰性气体(如氙气)是理论上的替代物。

[0085] 皮肤护理组合物还可包含本领域常用的增强物理特性和性能的其他成分。合适的成分包括但不限于保湿剂、增稠剂、遮光剂、粘合剂、着色剂和颜料、pH调节剂、防腐剂、光学剂(optics)、香料、粘度调节剂、生物添加剂、缓冲剂、调理剂、精油和皮肤有益剂(包括消炎剂、清凉剂、止汗剂、抗老化剂、抗痤疮剂、抗微生物剂和抗氧化剂)。

[0086] 本发明的另一个方面涉及消毒表面的方法,其包括将如上文所述的局部用组合物施用到表面上的步骤。局部用组合物可例如通过喷雾、刷涂或摩擦施用。

[0087] 通常,局部用组合物以 $0.01-100\text{mg}/\text{cm}^2$ 的量,更优选以 $0.1-10\text{mg}/\text{cm}^2$ 的量,最优选以 $1-5\text{mg}/\text{cm}^2$ 的量施用。

[0088] 根据本方法的一个有利的实施方案,局部用组合物施用到其上的表面是皮肤或毛发。

[0089] 根据另一个有利的实施方案,局部用组合物施用到其上的表面选自口腔内壁、舌头和牙齿。

[0090] 本发明的又一方面涉及如上所述的局部用组合物用于消毒皮肤、毛发或口腔的用途。

[0091] 优选地,上述用途包括组合物的局部应用。

[0092] 本发明要求保护的方法和用途可以用于治疗性或非治疗性应用,优选用于非治疗性应用。

[0093] 在进一步的方面,本发明涉及选自糖、多元醇或其组合的多羟基化合物在包含抗微生物脂质和四羟基丙基乙二胺 (THPE) 的组合的组合物中作为抗微生物活性促进剂的用途。这些多羟基化合物令人惊讶地促进了组合物中其它组分的抗微生物活性,即使它们本身通常不具有抗微生物活性。

[0094] 关于本发明第一方面的组合物优选的所有特征在根据本发明的多羟基化合物的这种用途中同样是优选的。多羟基化合物优选自甘油、泛醇、蔗糖及其组合。

[0095] 现在将借助于以下非限制性实施例说明本发明。

[0096] 实施例

[0097] 以下材料用于下述实施例中:甘油 (Merck cat.No.G9012)、泛醇 (Sigma cat.No.76200)、蔗糖 (Sigma cat.No.S8501)、果糖 (Sigma cat.No.F0127)、FOS (Tata NQ cat.No.FOSSENCE™ Powder P95)、THPE (Sigma-Aldrich cat.No.122262)、植物鞘氨醇 (Evonik)、月桂酸 (Lobachemie cat.No.0435100500)、十六碳烯酸 (Chemscene cat.No.CS-0105451)、鞘氨醇 (Sigma cat.No.S9666)、二氢鞘氨醇 (Sigma cat.No.D6783) 和棕榈油酸 (Sigma cat.No.P9417)。

[0098] 含有一种或多种选自多羟基化合物 (甘油或泛醇)、THPE 和抗微生物脂质 (植物鞘氨醇) 的组分的组合物的抗微生物活性使用以下测定法来确定:

[0099] • 通过将 200mL 无菌 Difco™ M9 基础盐 (M9 Minimal Salts), 5x (包含磷酸氢二钠、磷酸二氢钾、氯化钠和氯化铵) 加入 750mL 无菌纯化水中, 将最终体积调节至 1L, 并在无菌条件下加入 20mL 经过滤灭菌的 20% 葡萄糖溶液和 2mL 无菌 1.0M  $MgSO_4$  溶液来制备 M9 基础培养基 (M9 Minimal Medium)。

[0100] • 将表皮葡萄球菌 (Staphylococcus epidermidis) ATCC 12228 (Chromachemie) 接种于 10ml M9 基础培养基+10% 胰蛋白胍大豆肉汤 (Tryptic Soy Broth, TSB) 培养基, 及

[0101] (a) 无添加

[0102] (b) 1% 重量甘油

[0103] (c) 1% 重量泛醇

[0104] (d) 1% 重量甘油+1% 重量泛醇

[0105] • 在振荡条件下于 37°C 孵育 72 小时

[0106] • 72 小时后, 通过离心收集来自上述发酵物的上清液并使其通过 0.22 $\mu$ m 过滤器 (过滤以从培养上清液中除去残余细菌)。孵育期间表皮葡萄球菌可利用甘油和/或泛醇来产生可抑制病原体生长的代谢物。

[0107] • 在培养基中与培养上清液(如上所示收集)以及以下添加一起接种金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*) ATCC 6538(Chromachemie):

[0108] (1) 无添加

[0109] (2) 1%重量THPE

[0110] (3) 2%重量THPE

[0111] (4) 0.0004%重量植物鞘氨醇

[0112] (5) 1%重量THPE+0.0004%重量植物鞘氨醇

[0113] ●在37°C下无振荡孵育16小时

[0114] ●16小时后测量600nm处的吸光度(吸光度值代表细菌生长-吸光度值越高意味着细菌生长越多)。

[0115] 下表中单元格中的X表示含有以上面所示的量的特定成分。

[0116] 结果示于下表中:

[0117] 表1

实施例	甘油 (1%重量)	THPE (1%重量)	植物鞘氨醇 (0.0004%重量)	吸光度	SD
A	X	-	-	0.67	0.07
B	-	X	-	0.87	0.13
C	X	X	-	0.91	0.07
D	X	-	X	0.45	0.12
1	X	X	X	0.12	0.01

[0119] 表2

实施例	泛醇 (1%重量)	THPE (1%重量)	植物鞘氨醇 (0.0004%重量)	吸光度	SD
E	X	-	-	0.81	0.05
F	-	X	-	0.87	0.13
G	X	X	-	0.82	0.04
H	X	-	X	0.79	0.02
2	X	X	X	0.11	0.004

[0121] 表3

实施例	甘油 (1%重量)	THPE (2%重量)	植物鞘氨醇 (0.0004%重量)	吸光度	SD
I	X	-	-	0.67	0.07
J	-	X	-	0.56	0.23
K	X	X	-	0.76	0.04
L	X	-	X	0.45	0.12
3	X	X	X	0.11	0.002

[0123] 表4

实施例	泛醇	THPE (2%)	植物鞘氨醇	吸光度	SD
-----	----	-----------	-------	-----	----

[0124]

	(1%重量)		(0.0004 %重量)		
[0125] M	X	-	-	0.81	0.05
N	-	X	-	0.56	0.23
O	X	X	-	0.37	0.11
P	X	-	X	0.79	0.02
4	X	X	X	0.11	0.002

[0126] 表5

实施 例	甘油(1%重量) + 泛醇(1%重量)	THPE (1%重量)	植物鞘氨醇 (0.0004 %重量)	吸光 度	SD
[0127] Q	X	-	-	0.64	0.08
R	-	X	-	0.87	0.13
S	X	X	-	0.88	0.03
T	X	-	X	0.61	0.08
5	X	X	X	0.11	0.01

[0128] 表6

实施 例	甘油(1%重量) + 泛醇(1%重量)	THPE (2% 重量)	植物鞘氨醇 (0.0004 %重量)	吸光 度	SD
[0129] U	X	-	-	0.64	0.08
V	-	X	-	0.56	0.23
W	X	X	-	0.57	0.13
X	X	-	X	0.61	0.08
6	X	X	X	0.11	0.002

[0130] 上表1至6中的数据表明根据本发明的组合物提供协同抗微生物活性。

[0131] 进一步地,除了使用蔗糖(2%重量)代替甘油/泛醇作为多羟基化合物,以完全相同的方式重复上述实验。也以相同的方式分析数据,结果总结在下表7和8中:

[0132] 表7

实施 例	蔗糖 (2%重量)	THPE (1%重量)	植物鞘氨醇 (0.0004 %重量)	吸光度	SD
[0133] Y	X	-	-	0.84	0.07
Z	X	X	-	1.25	0.07

[0134] AA	X	-	X	0.46	0.08
7	X	X	X	0.13	0.001

[0135] 表8

实施 例	蔗糖 (2%重量)	THPE (2%重量)	植物鞘氨醇 (0.0004 %重量)	吸光度	SD
[0136] AB	X	-	-	0.84	0.07
AC	X	X	-	1.47	0.07
AD	X	-	X	0.46	0.08
8	X	X	X	0.13	0.004

[0137] 上表7和8中的数据表明,当多羟基化合物是蔗糖时,协同作用是可再现的。

[0138] 进一步地,除了使用果糖(2%重量)作为多羟基化合物之外,以完全相同的方式重复上述实验。也以相同的方式分析数据,结果总结在下表9和10中:

[0139] 表9

实施 例	果糖 (2%重量)	THPE (1% 重量)	植物鞘氨醇 (0.0004%重量)	吸光度
[0140] AE	X	-	-	0.68
AF	X	X	-	0.92
AG	X	-	X	0.29
9	X	X	X	0.04

[0141] 表10

实施 例	果糖 (2%重量)	THPE (2% 重量)	植物鞘氨醇 (0.0004%重量)	吸光度
[0142] AH	X	-	-	0.68
AI	X	X	-	0.98
AJ	X	-	X	0.29
10	X	X	X	0.05

[0143] 上表9和10中的数据表明,当多羟基化合物是果糖时,协同作用是可再现的。

[0144] 进一步地,除了使用低聚果糖(2%重量)作为多羟基化合物之外,以完全相同的方式重复上述实验。也以相同的方式分析数据,结果总结在下表11和12中:

[0145] 表11

实施 例	FOS (2%重量)	THPE (1%重量)	植物鞘氨醇 (0.0004%重量)	吸光度
[0146] AK	X	-	-	0.55
AL	X	X	-	0.92
AM	X	-	X	0.29
11	X	X	X	0.05

[0147] 表12

实施 例	FOS (2%重量)	THPE (2%重量)	植物鞘氨醇 (0.0004%重量)	吸光度
[0148] AN	X	-	-	0.55
AO	X	X	-	0.96
AP	X	-	X	0.29
12	X	X	X	0.05

[0149] 上表11和12中的数据表明,当多羟基化合物是低聚果糖时,协同作用是可再现的。

[0150] 进一步地,除了使用月桂酸(0.00025%重量)代替植物鞘氨醇作为抗微生物脂质与甘油(表13)或果糖(表14)或蔗糖(表15)或低聚果糖(表16);和THPE组合外,以完全相同的方式重复上述实验。也以相同的方式分析数据,结果总结在下表13至16中:

[0151] 表13

实施 例	甘油 (2%重量)	THPE (2%重量)	月桂酸 (0.00025%重量)	吸光度
AQ	X	-	-	0.65
AR	X	X	-	0.92
AS	X	-	X	0.63
13	X	X	X	0.37

[0153] 表14

实施 例	果糖 (2%重量)	THPE (2%重量)	月桂酸 (0.00025%重量)	吸光度
AT	X	-	-	0.71
AU	X	X	-	0.94
AV	X	-	X	0.68
14	X	X	X	0.43

[0155] 表15

实施 例	蔗糖 (2%重量)	THPE (2%重量)	月桂酸 (0.00025%重量)	吸光度
AW	X	-	-	0.46
AX	X	X	-	0.75
AY	X	-	X	0.49
15	X	X	X	0.34

[0157] 表16

实施 例	FOS (2%重量)	THPE (2%重量)	月桂酸 (0.00025%重量)	吸光度
AZ	X	-	-	0.48
BA	X	X	-	0.76
BB	X	-	X	0.51
16	X	X	X	0.30

[0159] 上表13至16中的数据表明,当抗微生物脂质是月桂酸时,协同作用是可再现的。这些表中的数据还显示当抗微生物脂质和THPE以按照本发明的比率范围(1:10000至1:10)(此处为1:8000)存在时,可获得协同作用。

[0160] 进一步地,对于甘油作为多羟基化合物、植物鞘氨醇作为抗微生物脂质和THPE重复上述实验,其中植物鞘氨醇和THPE以如下表17至22中所示的比率使用。

[0161] 表17

	实施例	甘油 (2 %重量)	THPE (0.0004 %重量)	植物鞘氨醇 (0.0004 %重量)	吸光度
[0162]	BC	X	-	-	0.65
	BD	X	X	-	0.64
	BE	X	-	X	0.34
	BF	X	X	X	0.64

[0163] 植物鞘氨醇:THPE=1:1

[0164] 表18

	实施例	甘油 (2 %重量)	THPE (0.002 %重量)	植物鞘氨醇 (0.0004 %重量)	吸光度
[0165]	BG	X	-	-	0.65
	BH	X	X	-	0.63
	BI	X	-	X	0.34
	BJ	X	X	X	0.64

[0166] 植物鞘氨醇:THPE=1:5

[0167] 表19

	实施例	甘油 (2 %重量)	THPE (1 %重量)	植物鞘氨醇 (0.0004 %重量)	吸光度
[0168]	BK	X	-	-	0.65
	BL	X	X	-	0.95
	BM	X	-	X	0.34
	17	X	X	X	0.10

[0169] 植物鞘氨醇:THPE=1:2500

[0170] 表20

	实施例	甘油 (2 %重量)	THPE (2%重量)	植物鞘氨醇 (0.0004 %重量)	吸光度
[0171]	BN	X	-	-	0.65
	BO	X	X	-	0.88
	BP	X	-	X	0.34
	18	X	X	X	0.10

[0172] 植物鞘氨醇:THPE=1:5000

[0173] 表21

	实施例	甘油 (2%重量)	THPE (1%重量)	植物鞘氨醇 (0.00004%重量)	吸光度
[0174]	BQ	X	-	-	0.65
	BR	X	X	-	1.05
	BS	X	-	X	0.63
	BT	X	X	X	1.08

[0175] 植物鞘氨醇:THPE=1:25,000

[0176] 表22

	实施例	甘油 (2%重量)	THPE (1%重量)	植物鞘氨醇 (0.00002%重量)	吸光度
[0177]	BU	X	-	-	0.65
	BV	X	X	-	1.05
	BW	X	-	X	0.62
	BX	X	X	X	1.10

[0178] 植物鞘氨醇:THPE=1:50,000

[0179] 以上表17至22中的数据表明,只有当抗微生物脂质和THPE以按照本发明的比率存在时才能获得协同作用。