

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷

A61K 7/48

A61K 7/06

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 98807507.5

[43]公开日 2000年8月30日

[11]公开号 CN 1265026A

[22]申请日 1998.7.7 [21]申请号 98807507.5

[30]优先权

[32]1997.7.22 [33]US [31]08/898,237

[86]国际申请 PCT/EP98/04222 1998.7.7

[87]国际公布 WO99/04756 英 1999.2.4

[85]进入国家阶段日期 2000.1.21

[71]申请人 尤尼利弗公司

地址 荷兰鹿特丹

[72]发明人 L·M·伊拉蒂 M·P·阿隆森

R·L·韦恩考夫

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 关立新 杨九昌

权利要求书 2 页 说明书 28 页 附图页数 9 页

[54]发明名称 包含 α -羟基酯混合物的护肤剂组合物

[57]摘要

本发明涉及皮肤护理或个人清洗组合物,所述组合物包含短链和长链 α -羟基酸酯的混合物以便得到短链酯的长期护肤作用同时隔离短链酯的短期干燥作用。

ISSN 1008-4274

权 利 要 求 书

- 1、一种适于皮肤或头发使用的组合物，它含有：
 - (a)、0% - 90% (重量比) 的表面活性剂，所述表面活性剂选自阴离子表面活性剂、非离子表面活性剂、两性表面活性剂、两性离子表面活性剂和阳离子表面活性剂；和
 - (b)、1% - 25% (重量比) 的含护肤剂组合物，它包含：
 - (i)、0.01% - 10% (重量比) 支链或非支链、饱和或未饱和、直链或环状 C_2-C_{13} α -羟基酸酯的赋形剂组合物；和
 - (ii)、0.01% - 10% (重量比) 的支链或非支链、饱和或未饱和、直链或环状 $C_{14}-C_{24}$ α -羟基酸酯的赋形剂组合物；和
 - (iii)、赋形剂组合物补足量的水。
- 2、权利要求 1 的组合物，其中所述 α -羟基酸酯为乳酸酯。
- 3、权利要求 1 或 2 的组合物，其中酯是乳酸的 C_4-C_{10} 酯。
- 4、权利要求 1 或 2 的组合物，其中 b (ii) 酯是乳酸的 $C_{16}-C_{20}$ 酯。
- 5、上述权利要求的任一组合物，其中 (i) 是乳酸的 C_4-C_{10} 酯并且 (ii) 酯是乳酸的 $C_{16}-C_{20}$ 酯。
- 6、上述权利要求的任一组合物，其中是个人清洗组合物并且包含 1-20% 的一种或多种阴离子、0.1-20% 两性和 0-10% (重量比) 的非离子表面活性剂。
- 7、权利要求 6 的组合物，还含有结构材料。
- 8、权利要求 7 的组合物，还含有增稠剂或稀释剂。
- 9、权利要求 6 的组合物，其中组合物另外还含有油/润肤剂。
- 10、权利要求 1-9 中任一权利要求的组合物，它是化妆品组合物并且包含
 - (a)、1-25% 总组合物重量的 α -羟基酸混合物护肤剂；
 - (b)、0-30% 的表面活性剂；和
 - (c)、1-99% 的化妆品可以使用的赋形剂。
- 11、权利要求 10 的组合物，其中化妆品可以使用的组合物含有选自防晒剂和晒黑剂或其混合物的活性成分。
- 12、权利要求 10 的组合物，其中化妆品可以使用的组合物含有必需脂肪酸。
- 13、权利要求 10 的组合物，其中化妆品可以使用的组合物含有润

肤剂。

14、权利要求 10-13 中任一权利要求的组合物，其中润肤剂选自 C_{16} - C_{20} 脂肪酸类与 C_{10} - C_{20} 醇类、直链或支链烷基多羟基多元醇类和 C_{12} - C_{30} 烃的单或二酯类或其混合物。

5 15、权利要求 1 的组合物，其中化妆品可以使用的组合物含有增稠剂。

说明书

包含 α -羟基酯混合物的护肤剂组合物

5 本发明涉及包含 α -羟基护肤剂的个人清洗组合物，所述护肤剂依次包含短链(C_2-C_{10})和长链($C_{11}-C_{24}$) α -羟基酸酯的混合物。更具体地说，通过将具有长期保湿作用的短链酯（注意，短链酯如乳酸丁酯或辛酯通常具有最初的干燥作用）与具有短期保湿/隔离作用的长链酯（例如十八烷基乳酸酯）组合，申请人获得了高级的个人清洗组合物。短期和长期保湿作用的组合使得所制备的组合物具有长期的护肤
10 作用同时提供短期的可看得见和摸得到使皮肤柔软、光滑的作用。更具体地说，申请人已经能够将短链酯（通常为干燥作用）和长链酯混合并且明显地减少短链酯的干燥作用同时提供与较短链酯有关的长期的保湿作用。

在本领域中广泛提出了短链 α -羟基酸酯（例如治疗痤疮的 C_1-C_4 烷基乳酸酯）或长链 α -羟基酸酯（例如长链乳酸酯润肤剂）的应用。然而，本领域没有提出将长链和短链 α -羟基酸（例如乳酸）酯经特定组合或组合后，长链和短链酯可提供许多好处。

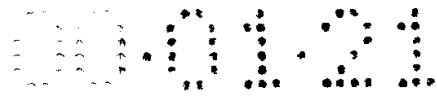
本领域的代表是美国专利号 4,540,567 至 Oneto 等（指定到 Lever Brothers），其中提出了包含短链 C_1-C_4 烷基乳酸酯（主要用于治疗
20 痤疮）或混合物的组合物，所述混合物溶解在水和可与水混合的 C_2-C_4 亚烷基二醇或其聚合物的混合物中。亚烷基二醇可用作载体以便有助于限制皮肤脱水和改善产品的触摸感。没有提出和推荐与长链 α -羟基酸酯组合或者可通过这样做来改善脱水作用。

因此，本发明的一个目的是提供一种独特的组合物，它通过短链
25 α -羟基酸类提供长期的保湿作用，同时通过使用长链 α -羟基酸酯，隔离通常由短链酯所引起的短期干燥现象，提供短期保湿作用。

意外地，申请人发现，短链和长链 α -羟基酸酯的混合物提供双重护肤作用（短期和长期保湿作用），这在以前是很难或者说是不能做到的。

30 更具体地说，本发明涉及个人清洗组合物，它包含：

(a)、0% - 90%（基于组合物重量计算）表面活性剂，所述表面活性剂选自阴离子表面活性剂类、非离子表面活性剂类、两性表面活性



剂类、阳离子表面活性剂类及其混合物；和

(b)、1%-25%（基于组合物重量计算），优选1%-15%的护肤剂组合物，它包含：

5 (i)、0.01%-10%支链或非支链、饱和或未饱和、直链或环状 C_2-C_{10} α -羟基酸酯类；和

(ii)、0.01%-10%支链或非支链、饱和或未饱和、直链或环状 $C_{11}-C_{24}$ ，优选 $C_{14}-C_{22}$ α -羟基酸酯类；和

(iii)、补足量的水

其中护肤剂组合物(b)至少包含0.5%成分(i)和(ii)的组合物。

10 在一个实例中，所述组合物是液态个人清洗组合物，它包含：

(a)、5-60%，优选10-40%（重量比）的表面活性剂；

(b)、1-25%，优选1-15%（重量比）的 α -羟基混合物护肤剂组合物；

(c)、0-25%，优选1-15%（重量比）的表面活性剂；

15 (d)、0-15%（重量比）的增稠剂或稀释剂；

(e)、1-20%（重量比）的其它润肤剂；和

(f)、补足量的水

在本发明第二个实例中，所述组合物为化妆品组合物，它包含：

(a)、0-30%，优选1-15%（重量比）的表面活性剂；

20 (b)、1-25% α -羟基酸混合物护肤剂组合物；和

(c)、0.01-90%（重量比）的化妆品组合物，它包含：

(i)、可有可无的活性组分（例如防晒剂、鞣酸）；

(ii)、可有可无的必需脂肪酸；

(iii)、0.5%-50%（基于总组合物重量计算）的润肤剂；和

25 (iv)、0-20%（基于总组合物重量计算）的增稠剂。

参考附图，通过实施例的方法进一步描述本发明，其中：

30 - 图1显示的是单独使用长链酯时的情况，通常它不具有干燥作用，而当单独使用短链酯时，该短链酯具有干燥作用。尽管如此，需要混合短链酯，因为它们水解成乳酸的作用比长链酯更快并且产生与乳酸有关的长期护肤作用（见实施例1）；

- 图2显示的是，意外地，当混合长链酯时，长链酯（例如十八烷基乳酸酯）的保湿作用没有受到损失。本发明的优点是具有长链酯

的保湿作用而不损失短链酯的长期护肤作用；

- 图 3 再次显示，当混合长链酯（十六烷基乳酸酯）时，长链酯的保湿作用没有受到损失；

5 - 图 4 显示的是，将皮肤用乳酸处理 8 周后，接着用肥皂洗涤，没有增加干燥性。这表明，当用肥皂洗涤时，乳酸有助于保留皮肤水分，据推测，这是因为乳酸使隔离作用增加；

- 图 5 显示的是，长链和短链酯的混合物有助于耐受后来肥皂的洗涤；

10 - 图 6 显示的是，长链酯不能耐受肥皂的洗涤。与图 5 对比表明，正是短链酯提供了对抗肥皂洗涤的护肤作用。同时，长链酯可防止短链酯最初的干燥作用（图 2 和 3）；

15 - 图 7 显示的是，单独使用乳酸可使脂质的产生增加，而单独使用长链酯却不能。由于酯的混合物显示出可定向增加脂质的产生，所以，这再次表明，获得了短链酯的护肤作用（脂质产生）同时发现了长链酯的护肤作用（隔离短链酯的干燥作用）；

- 图 8 显示的是，短链酯的水解如何比长链酯更好。确信，正是该有效的水解作用产生短链酯的长期护肤作用；并且

- 图 9 再次显示，短链酯-长链酯的优势渗透。

20 本发明涉及提供皮肤长期和短期保湿作用的组合物。组合物可以是皮肤美容用膏霜剂和乳剂，或者它们可以是洗除式组合物如淋浴凝胶。

25 更具体地来说，短链 α -羧基酯提供皮肤长期的保湿作用以及其它作用（例如抗痤疮作用）。然而，短链 α -羧基酯也引起皮肤短期干燥。因此，产生对皮肤的长期保湿作用（即通过羧基的短链酯）同时隔离或消除短期干燥作用是非常有益的。

意外地，申请人发现，可通过提供具有长链和短链 α -羧基酯特定组合的组合物得到所需要的护肤作用。

本发明组合物包括短链和长链 α -羧基酯的混合物。 α -羧基护肤剂组合物是适用于局部应用到皮肤或头发上的含水组合物，它包括：

30 (a)、0.01%-10%（重量比）的 C_2 - C_{12} 支链或非支链、饱和或不饱和、直链或环状 α -羧基的酯或所述短链酯的混合物；

(b)、0.01%-10%（重量比）的 C_{14} - C_{24} 支链或非支链、饱和或不饱

和、直链或环状 α -羟基酸的酯或所述长链酯的混合物；和

(c)、补足量的水。

(a) 和 (b) 的组合必须最低含 0.5% 的护肤剂组合物；优选至少 2.0%。

5 α -羟基酸 (AHA) 通常是有机羧酸，其中在羧基的 2-位或 α -位有一个羟基。该 α -羟基酸的实例为乙醇酸和乳酸。

α -羟基酸短链酯的实例包括乳酸的 C_1 - C_{10} 烷基酯如乳酸甲酯、乳酸丁酯、乳酸辛酯等。也包括环状酯如乳酸苜酯。所述酯可以是其它 α -羟基酸的酯如乙醇酸、柠檬酸、苹果酸、酒石酸、羟基丙二酸、苯乙醇酸、 α -羟基丁酸、 α -羟基异丁酸、 α -羟基戊酸、半乳糖二酸、半乳糖醛酸和葡糖二酸、葡糖二酸 1,4-内酯， α -苯基乳酸和苯基乳酸的酯。尽管通常优选 S 异构体 (例如乳酸的 S-异构体是皮肤中天然存在的异构体)，但应该注意到，R 异构体或外消旋混合物也可以用于本发明中。

15 优选的短链酯是乳酸辛酯。

α -羟基酸长链酯的实例包括乳酸类的 C_{14} - C_{22} 烷基酯如乳酸十四烷基酯、乳酸十六烷基酯等。也可以是其它 α -羟基酸的酯如乙醇酸、柠檬酸、苹果酸、酒石酸、羟基丙二酸、苯乙醇酸、 α -羟基丁酸、 α -羟基异丁酸、 α -羟基戊酸、半乳糖二酸、半乳糖醛酸和糖醛酸 (saccharoic acid)、葡糖二酸、葡糖二酸 1,4-内酯， α -苯基乳酸和苯基乳酸的酯。

20 优选的长链酯包括乳酸十六烷基酯、乳酸十八烷基酯或乳酸二十二烷基酯。

优选的长链和短链酯的混合物可包括 C_8 乳酸酯和 C_{16} 乳酸酯。

25 优选地，短链酯将包含 0.01%-10% 的护肤剂组合物；并且优选地，长链酯将包含 0.01%-10% 的护肤剂组合物，和补足量的水。

不论在个人清洗组合物或在化妆品组合物中使用，护肤剂组合物通常约为该组合物的 1%-25%。然而，这不是固定的，并且依赖于个人清洗组合物或化妆品组合物的确切组成。重要的只是在个人清洗组合物或化妆品组合物中使用护肤剂组合物。

30 本发明护肤剂组合物包含一定量用作酯的赋形剂的水，该量能够使所提供的酯在适于皮肤局部应用的浓度范围。

因此,在本发明护肤剂组合物中所存在的水的量不超过护肤剂组合物重量的 99%, 优选 50%-99%。

除了所列出的各种酸的短链和长链酯和水外,护肤剂的赋形剂可包含少量其它组分如防腐剂、抗菌剂、增稠剂、pH 调节剂和其它皮肤调理剂或护肤剂(例如聚硅氧烷)。

例如,载体组分可包含 0.01%-1%, 优选 0.02-0.5%防腐剂如二羟甲基二甲基乙内酰脲(DMDM 乙内酰脲)、DMDM 加上 3-碘-2-丙基丁基氨基甲酸酯(Glycdant Plus^(R)); 甲醛、从 Rhone Poulenc 得到的 Kathan^(R); 对羟基苯甲酸酯等。

10 载体中的增稠剂可以以载体量的大约 0.01%-2%, 优选 0.1%-1%使用, 并且包含组分如瓜尔胶(例如羟丙基瓜尔胶)或交联聚丙烯酸酯聚合物(例如从 B. F. Goodrich 得到的 Carbopol^(R)聚合物)。

载体中可使用的 pH 调节剂包括氢氧化钠、磷酸、柠檬酸和琥珀酸。而且,典型地,包含 0.01%-大约 2%。

15 可在载体中使用的其它组分包括香料、染料、螯合剂(例如 EDTA)、悬浮剂(例如 Mg/H 硅酸盐)和/或护肤剂(例如硅酸盐、必需脂肪酸、凡士林等)。

如上所述,护肤剂组合物(酯的混合物和载体组分包括水)可在清洗液基质中使用,或在化妆品组合物基质中使用。

20 本发明组合物可包含或不包含表面活性剂,这依赖于产品的形式。更具体地来说,例如,个人清洗组合物通常包含 5-60%, 优选 10-40%表面活性剂,同时化妆品组合物不需要包含任何表面活性剂,但优选地,可包含 1%-30%(重量比), 优选 1-15%(重量比)的表面活性剂。

25 表面活性剂的实例包括阴离子表面活性剂以及非离子、两性离子和两性离子表面活性剂。优选的个人清洗组合物包含阳离子和两性表面活性剂。可在个人清洗组合物或化妆品组合物中使用的表面活性剂如下详细描述。

30 本发明组合物可包含或不包含作为表面活性剂的一种或多种皂,所述皂是有机酸水溶性或水不溶性的碱金属盐,特别是钠盐或钾盐,或相应的铵盐或取代的铵盐。适宜的有机酸的实例为天然或合成的、含 10-22 个碳原子的链烷酸,特别是甘油三酯油如牛油和椰子油的脂肪酸。对于固体产品如粉剂、棒剂或片剂来说优选的皂是牛油脂肪酸肥

皂。如果需要，可以将较少量至大约 30%，优选 10%-20%（重量比）坚果油如椰子油和棕榈仁油衍生的脂肪酸的钠皂与动物油的钠皂混合以便改善它们的起泡和溶解特性。

5 对于液体或凝胶产品来说，优选的皂主要是由坚果油或由合成的链烷酸衍生的 C_{10} - C_{14} 脂肪酸。

皂可以以组合物预组分的形式提供，或者它们可在制备组合物过程中，通过适宜的脂肪酸和碱的反应现场制备。

可在本发明组合物中存在的脂肪酸肥皂的量不超过组合物重量的 90%，优选 2-80%。

10 本发明组合物也可以包含一种或多种非肥皂阴离子表面活性剂，其实例包括：

有机硫酸反应产物的碱金属盐其具有含 8-22 个碳原子的烷基或酰基和磺酸或硫酸酯基。这些合成阴离子表面活性剂的特定实例为钠、铵、钾或三乙醇胺的烷基硫酸盐（特别是通过将高级醇（ C_8 - C_{18} ）硫酸化得到的那些），椰子油脂肪酸甘油单酯硫酸钠和磺酸钠；1 摩尔高级脂肪醇（例如动物油和椰子油醇）和 1-12 摩尔氧化乙烯反应产物的硫酸钠或硫酸钾；每分子含 1-10 个单位氧化乙烯并且其中所述烷基含 8-12 个碳原子的烷基酚氧化乙烯醚硫酸钠或硫酸钾，烷基甘油醚磺酸钠，具有 10-22 个碳原子的用羟乙磺酸酯化并用氢氧化钠中和脂肪酸反应产物；脂肪酸与 N-甲基牛磺酸缩合产物的水溶性盐。特别优选的非皂类阴离子表面活性剂包括：

25 烷基芳香基磺酸盐，如烷基苯磺酸钠（例如 TEEPOL CM44，从 Shell 获得），烷基硫酸盐，如十二烷基硫酸钠（例如 EMPICOL CX，从 Albringt & Wilson 获得），和三乙醇胺十二烷基硫酸盐（例如 EMPICOL TL40/T，从 Albringt & Wilson 获得）；烷基醚硫酸盐，如十二烷基醚硫酸钠（例如 EMPICOL ESB70，从 Albringt & Wilson 获得）；烷基磺酸盐，如链烷烃（ C_{13} - C_{18} ）磺酸钠（例如 HOSTAPUR SAS 30，从 Hoechst 获得）；烯烃磺酸盐，如烯烃磺酸钠（ C_{15} - C_{18} ）（例如 HOSTAPUR OS，从 Hoechst 获得）；

30 具有结构（3）的肌氨酸盐：

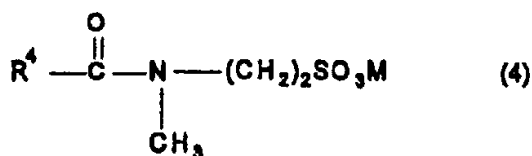


其中

R_3 选自 C_6-14 烷基, 并且

- 5 M 是抗衡离子, 它选自碱金属、铵、取代的铵如链烷醇铵。具有结构 (3) 的肌氨酸盐的实例为十二烷基肌氨酸钠盐 (例如 HAMPOSYL L-95, 从 Grace 获得)。

具有结构 (4) 的牛磺酸盐:



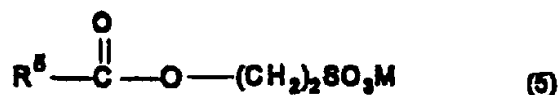
10

其中

R^4 选自 C_8-18 烷基。

具有结构 (4) 的牛磺酸盐的实例为: 椰子甲基牛磺酸 (例如 FENOPOM TC 42, 从 GAF 获得)。

- 15 具有结构 (5) 的羟乙基磺酸盐:

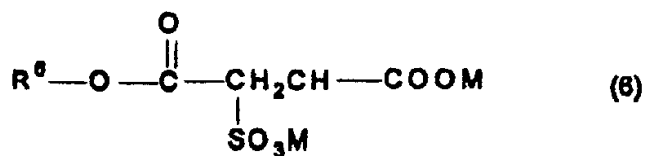


其中

R^5 选自 C_8-18 烷基。

- 20 具有结构 (5) 的羟乙基磺酸盐的实例为: 酰基羟乙基磺酸钠 (例如 JORDAPON CI, 从 Jordan 获得)。

具有结构 (6) 的单烷基磺基琥珀酸盐:

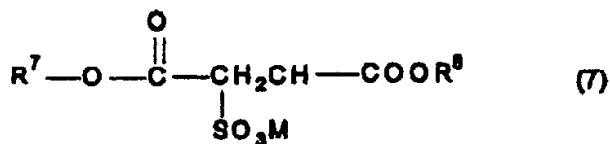


其中

R^6 选自 C_{10-26} 烷基。

- 5 具有该结构 (6) 的单烷基磺基琥珀酸盐的实例包括: 十二烷基磺基琥珀酸钠 (例如 EMPICOL SLL, 从 Albringt & Wilson 获得); 烷基磺基琥珀酸镁 (例如 ELFANOL 616Mg, 从 AKZO 获得), 十二烷基乙氧基磺基琥珀酸钠 (例如 EMPICOL SDD, 从 Albringt & Wilson 获得); 椰子单乙醇胺乙氧基磺基琥珀酸盐 (例如 EMPICOL SGG); 十二烷基聚乙二醇醚磺基琥珀酸二钠 (例如 SURTAGENE S30, 从 CHEM-Y 获得); 聚乙二醇磺基琥珀酸盐 (例如 REWOPOL SBFA 30, 从 REWO 获得)。

具有结构 (7) 的二烷基磺基琥珀酸盐:



5

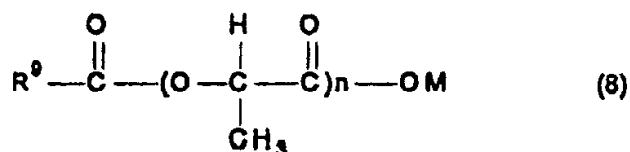
15

其中

R^7 和 R^8 是相同的或不同的, 并且选自 C_{6-14} 烷基。

具有结构 (7) 的二烷基磺基琥珀酸盐的实例为: 二辛基磺基琥珀酸钠 (例如 EMCOL 4500, 从 Witco 获得)。

- 20 具有结构 (8) 的酰基乳酸盐:



其中

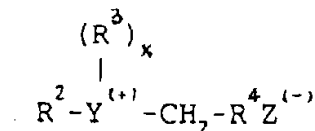
R⁹选自 C₆₋₁₆ 烷基。

具有结构 (8) 的酰基乳酸盐的实例为：癸酰基乳酸盐 (例如 PATIONIC 122A, 从 Patterson, C. J. 获得)。

酰化氨基酸, 如月桂酰基谷氨酸钠 (例如, ACYL GLUTAMATE LS-5 11, 从 Ajinomoto Co. Inc. 获得)。

羧酸乙酯, 如烷基 C₁₂₋₁₄O(EO)₄OCH₂CO₂Na (例如 AKYPO RLM 38, 从 AKZO 获得)。

也可以使用两性离子表面活性剂, 并且其实例包括广泛描述的脂肪族的季铵、磷和硫化合物, 其中, 脂肪族基团可以是直链的或支链的, 并且其中一个脂肪族取代基包含大约 8 至约 18 个碳原子并且一个取代基包含一个阴离子基团, 例如羧基、磺酸根、硫酸根、磷酸根或膦酸根。这些化合物的通式为:



15 含由大约 8 至约 18 个碳原子组成的烷基、链烯基或羟基烷基, 0 至约 10 个氧化乙烯基部分和 0 至约 1 个甘油基部分; Y 选自氮、磷和硫原子; R³ 为包含大约 1-大约 3 个碳原子的烷基或单羟基烷基; 当 Y 为硫原子时, X 为 1, 并且当 Y 为氮或磷原子时, X 为 2; R⁴ 为包含大约 1-大约 4 个碳原子的亚烷基或羟基亚烷基并且 Z 选自羧酸根、磺酸根、硫酸根、膦酸根和磷酸根基。

该表面活性剂的实例包括:

4-[N, N-二(2-羟乙基)-N-十八烷基铵]-丁烷-1-羧酸盐;

5-[S-3-羟丙基-S-十六烷基硫]-3-羟基戊烷-1-硫酸盐;

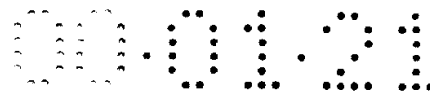
3-[P, P-二乙基-P-3, 6, 9-三氧杂 tetradexocyl 磷]-2-羟基丙烷-1-磷酸盐;

3-[N, N-二丙基-N-3-decoxy-2-羟丙基铵]-丙烷-1-磷酸盐;

3-(N, N-二甲基-N-十六烷基铵)丙烷-1-磺酸盐;

3-(N, N-二甲基-N-十六烷基铵)-2-羟基丙烷-1-磺酸盐;

4-[N, N-二(2-羟乙基)-N-(2-羟基十二烷基)铵]-丁烷-1-羧酸盐;

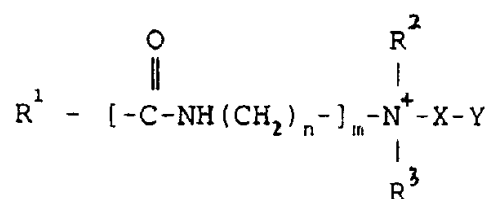


3-[S-乙基-S-(3-dodecoxy-2-羟丙基)硫]-丙烷-1-磷酸盐;

3-[P,P-二甲基-P-十二烷基磷]-丙烷-1-磷酸盐; 和

5-[N,N-二(3-羟丙基)-N-十六烷基铵]-2-羟基-戊烷-1-硫酸盐。

可在本发明中使用的两性洗涤剂至少包括一个酸基。这个酸基可以是羧基或磺酸基。它们包括四价氮并因此是四价氨基酸。通常，它们应该包括 7-18 个碳原子的烷基或链烯基。通常，它们依从结构式：



其中

10 R^1 为 7-18 个碳原子的烷基或链烯基;

R^2 和 R^3 彼此独立地为 1-3 个碳原子的烷基、羟基烷基或羧基烷基;

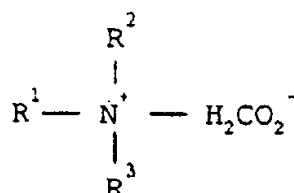
n 为 2-4;

m 为 0-1;

X 为 1-3 个碳原子、由羟基取代或未取代的链烯基，并且

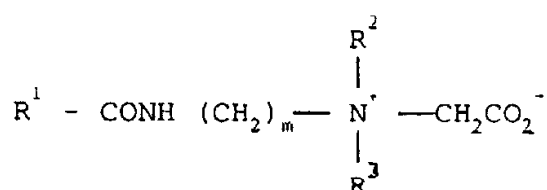
15 Y 为 $-\text{CO}_2-$ 或 $-\text{SO}_3-$

具有上述通式的适宜的两性洗涤剂包括下式简单的甜菜碱：



和下式氨基甜菜碱：

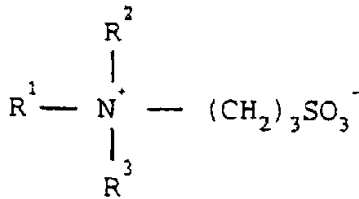
20



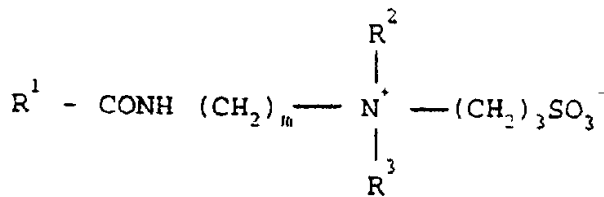
其中 m 为 2 或 3。

在上述二式中，R¹、R²和 R³如上述定义。尤其，R¹可以是由椰子油衍生的 C₁₂和 C₁₄烷基的混合物，使得至少半数优选至少四分之三的 R¹基具有 10-14 个碳原子。优选地，R²和 R³为甲基。

5 进一步，两性洗涤剂可能是下式磺基甜菜碱：

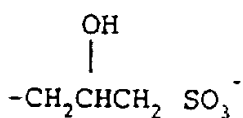


或



10

其中 m 为 2 或 3，或其中 (CH₂)₃SO₃⁻由下式取代的变体



在这些式子中，R¹、R²和 R³如上述定义。

15 在可使用的两性离子和/或两性化合物中也可以包含两性醋酸盐 (amphoacetate) 和二两性醋酸盐 (diamphoacetate)。

当使用两性离子和/或两性离子表面活性剂时，其含量通常为组合物重量的 0-25%，优选 0.1-20%。

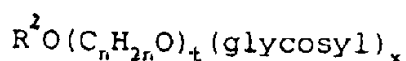
表面活性剂系统可包括或不包括非离子型表面活性剂。

20 尤其，可使用的非离子型表面活性剂包括具有疏水基和反应性氢原子的化合物的反应产物，例如脂肪族醇、酸、酰胺或含有烯化氧，特别是氧化乙烯或氧化乙烯和氧化丙烯的烷基酚。特定的非离子型洗涤

剂化合物是烷基 (C₆-C₂₂) 酚-氧化乙烯缩合物, 脂肪族 (C₈-C₁₈) 伯或仲、直链或支链醇与氧化乙烯的缩合物, 和通过将氧化乙烯与氧化丙烯和乙二胺的反应产物缩合得到的产物。其它的所谓非离子型洗涤剂化合物包括长链叔胺氧化物, 长链叔磷氧化物和二烷基亚砷 (sulphoxide)。

非离子型表面活性剂也可以是糖酰胺如多糖酰胺。特别地, 表面活性剂可以是美国专利号 5, 389, 279 中 Au 等所描述的一种乳糖酰胺, 将其引入本文仅供参考, 或者该非离子型表面活性剂可以是美国专利号 5, 009, 814 中 Kelkenberg 所描述的一种糖酰胺, 将其引入本说明书中仅供参考。

优选的烷基多糖是下式烷基多苷



其中 R² 选自烷基、烷基苯基、羟基烷基、羟基烷基苯基及其混合物, 其中, 烷基包含大约 10 至约 18 个碳原子, 优选大约 12-大约 14 个碳原子; n 为 0-3, 优选 2; t 为 0 至约 10, 优选 0; 并且为 1.3 至约 10, 优选 1.3-约 2.7。优选地, 葡萄糖基是由葡萄糖衍生的。为了制备这些化合物, 首先制备醇或烷基聚乙氧基醇, 然后, 将其与葡萄糖或葡萄糖源反应, 形成糖苷 (在 1-位连接)。然后, 其它的葡萄糖基单位可在其 1-位和前面葡萄糖基单位的 2-、3-、4-和/或 6-位, 优选地主要在 2-位连接。

典型地, 非离子型表面活性剂含组合物重量的 0-10%。

如果在液态个人清洗组合物中存在, 典型地, 本发明表面活性剂系统包含 5%-60%, 优选 10-40% (重量比) 的表面活性剂系统, 优选地, 本发明表面活性剂系统包含:

- (a)、1%-20% (重量比) 的一种或多种上述阴离子表面活性剂;
- (b)、0.1-20% (重量比) 的两性/两性离子表面活性剂;
- (c)、0-10% 非离子型表面活性剂。

阳离子、两性/两性离子和非离子型表面活性剂如上所述。在优选的系统中, 阳离子型表面活性剂是酰基羟乙基磺酸盐并且两性表面活

性剂是甜菜碱，如椰油酰氨基烷基甜菜碱。

该个人清洗组合物可包含或不包含结构材料 (structurant)。适宜的结构材料包括膨胀粘土，例如 laponite；脂肪酸及其衍生物，特别是脂肪酸甘油单酯聚乙二醇醚；交联的聚丙烯酸酯如 Carbopol (TM) (从 Goordrich 获得的聚合物)；丙烯酸酯及其共聚物；聚乙烯吡咯烷酮及其共聚物；聚乙烯亚胺；盐如氯化钠和硫酸铵；蔗糖酯；胶凝剂 (gellant)；及其混合物。

特别优选的粘土是与电解质盐联合使用时能够使粘土增稠的合成水辉石 (laponite)。适宜的电解质包括碱金属和碱土金属盐如卤化物、铵盐和硫酸盐。

本发明组合物也可以包含诱导产生内部层状相的结构材料。该结构材料包括 C_8-C_{24} 不饱和的和/或支链液态脂肪酸或其酯； C_8-C_{24} 不饱和的和/或支链液态醇或其醚；和/或 C_5-C_9 脂肪酸，其中，这些结构材料的熔点低于 25°C 。

如果存在，结构材料可占组合物的 0.1-25%，优选 1-15%。

本发明个人清洗组合物也可以包含增稠剂 (或稀释剂)，即在使用过程中，保持作为其切变速度的相的粘度不变的材料。适宜的材料包括交联的聚丙烯酸酯如 Carbopol (TM) (从 Goordrich 获得的聚合物)；天然树胶包括藻酸盐、瓜尔胶、黄原胶和多糖衍生物包括羧甲基纤维素和羟丙基瓜尔胶；丙二醇和丙二醇油酸酯；盐如氯化钠和硫酸铵；甘油牛油酸甘油酯；及其混合物。

典型地，这些添加剂可占组合物重量的 1%-15%。

该组合物其它有代表性的组分包括遮光剂，优选 0.2-2.0% (重量比)；防腐剂，优选 0.2-2.0% (重量比)；和香料，优选 0.5-2.0% (重量比)。也可以包括阳离子聚合物如 Rhone Poulenc 的 Jaguar^(R) 和 Amerchol 的聚合物 JR^(R)。

基质组合物可进一步包含其它油/润肤剂微粒 (特别是当在层状相中时)，其中，其它护肤剂 (即除 α -羟基酸混合物护肤剂组合物外) 可如下阐述：

植物油：花生油、cannola oil、蓖麻油、椰子油、玉米油、棉子油、橄榄油、棕榈仁油、油菜籽油、红花子油、芝麻子油和大豆油。

酯：肉豆蔻酸丁酯、棕榈酸鲸蜡醇酯、油酸癸酯、月桂酸甘油酯、

蓖麻酸甘油酯、硬脂酸甘油酯、异硬脂酸甘油酯、月桂酸乙酯、棕榈酸异丁基酯、硬脂酸异鲸蜡醇酯、异硬脂酸异丙基酯、棕榈酸异丙基酯、硬脂酸异丙基酯、单月桂酸丙二醇酯、蓖麻酸丙二醇酯、硬脂酸丙二醇酯和异硬脂酸丙二醇酯。

5 动物脂肪：“乙酰化”羊毛脂醇、羊毛脂、猪油、貂油和牛油。

脂肪酸和醇：二十二烷酸、棕榈酸、硬脂酸、二十二烷醇、鲸蜡醇、二十烷醇和异鲸蜡醇。

油/润肤剂的其它实例包括矿物油、凡士林、硅油如二甲基聚硅氧烷、月桂醇乳酸酯和肉豆蔻醇乳酸酯。

10 如果存在，其它润肤剂/油通常占组合物的 1% - 20%。

其它可在该护肤组合物中存在的组分如下：

15 有机溶剂如乙醇；辅助增稠剂如羧甲基纤维素、硅酸铝镁、羟乙基纤维素、甲基纤维素、卡波普 (carbopols)、葡糖酰胺 (glucamide) 或 Rhone Poulenc 的 Antil^(R)；香料；螯合剂如乙二胺四乙酸钠 (EDTA)、EHDP 或其混合物，含量为 0.01-1%，优选 0.01-0.05%；和着色剂、遮光剂和珠光剂如硬脂酸锌、硬脂酸镁、TiO₂、EGMS (单硬脂酸乙二醇酯) 或 Lytron 621 (苯乙烯/丙烯酸酯共聚物)；所有这些物质都用于提高产品的外观和美容性。

20 该组合物可进一步包含抗菌剂如 2-羟基-4,2'4'三氯二苯基醚 (DP300)；防腐剂如二羟甲基二甲基乙内酰脲 (Glydant XL1000)、对羟基苯甲酸酯类、山梨酸等。

该组合物也可以包含椰子酰基单-或二乙醇酰胺如促泡剂并且强离子化的盐如氯化钠和硫酸钠也可以使用。

25 如果需要，可以使用抗氧化剂如丁基化的羟基甲苯 (BHT)，有效量大约为 0.01% 或更高。

可使用的阳离子调节剂包括 Quatrisoft LM-200 Polyquaterniu-24、Merquar Plus 3330- Polyquaterniu 39；和 Jaguar^(R)型调节剂。

可使用的聚乙二醇包括：

30

聚氧	WSR-205	PEG 14M,
聚氧	WSR-N-60K	PEG 45M, 或
聚氧	WSR-N-750	PEG 7M.

其它可使用的增稠剂包括 Amerchol Polymer HM 1500 (壬酰基羟乙基纤维素); Glucam DOE 120 (PEG 120 甲基葡糖二油酸酯); 从
5 Rewo Chemicals 获得的 Rewoderm^(R) (PEG 改性椰油酸二棕榈酸或牛油酸甘油酯); Antil^(R) (从 Goldschmidt 获得)。

其它可加入或不加入的组分是抗絮凝聚合物如美国专利号 5,147,576 中 Montague 所述的聚合物, 将其引入本文仅供参考。

其它可包括的组分是死皮层剥离剂如聚氧化乙烯珠粒、胡桃片
10 (walnut sheets) 和杏仁 (apricot seeds)。

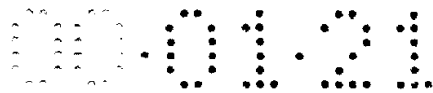
如果用作免洗式化妆品组合物, 那么, 该组合物通常将包含较少的表面活性剂 (即 0-30%, 优选 1-15% (重量比)), 但包含较多的具有化妆品特性的组分或可通过商业渠道获得的赋形剂。例如, 护肤剂组合物将占组合物总重量的 1-25%, 表面活性剂将占组合物总重量的
15 0.5-30% 并且余量是化妆用赋形剂组合物。

化妆用赋形剂组合物 (占总化妆品的 1%-99%, 优选 1-80%) 可包含油或油性材料与乳化剂, 以提供油包水型乳剂或水包油型乳剂, 这主要依赖于所使用的乳化剂的平均亲水-亲油平衡值 (HLB)。

各种活性组分都可以存在于本发明化妆品赋形剂组合物中。活性组
20 分是润肤剂和仅仅用于改善组合物物理特性的组分之外的护肤剂或护发剂。尽管不限制于该类活性组分中, 但通常的实例包括防晒剂、晒黑剂。

防晒剂包括那些仅仅用于阻挡紫外光的材料。化合物的实例包括 PABA 的衍生物、肉桂酸盐和水杨酸盐。例如, 可使用甲氧基肉桂酸辛酯和 2-羟基-4-甲氧基苯酮 (也称作羟苯甲酮)。甲氧基肉桂酸辛酯
25 和 2-羟基-4-甲氧基苯酮可通过商业渠道获得, 其商标分别为 Parsol MCX 和羟苯甲酮-3。在乳剂中所使用的防晒剂确切的量可依赖于防止太阳中紫外线照射的程度而改变。

典型地, 活性组分将占总化妆品组合物的 1%-30%。



其它优选的可有可无的组分选自必需脂肪酸 (EFAs), 即那些对于所有细胞的血浆膜形成必需的脂肪酸, 在角化细胞中, EFA 缺乏使细胞过度增殖。补充 EFA 可纠正这点。EFA 也促进表皮的脂质生物合成并提供用于形成表皮隔离层的脂质。优选地, 这些必需脂肪酸选自

5 亚油酸、 γ -亚麻酸、高- γ -亚麻酸、钽酸 (columbine acid)、二十

10 碳-(n-6, 9, 13)-三烯酸 (trienoic acid)、花生四烯酸、 γ -亚麻酸、二十碳五烯酸、六烯酸 (hexaenoic) 及其混合物。

本发明化妆品组合物中通常加入润肤剂。这些润肤剂的含量可以为总化妆品组合物重量的大约 0.5%-大约 50%, 优选大约在 5%-大约 30

10 % 之间。润肤剂可按照一般化学品种类如酯类、脂肪酸类和醇类、多元醇类和烃类。

酯可以是单酯或二酯。适宜的脂肪酸二酯的实例包括己二酸二丁酯、癸二酸二乙酯、二聚酸 (dimerate) 二异丙酯和琥珀酸二辛酯。适宜的支链脂肪酯包括 2-乙基-己基肉豆蔻酸酯、硬脂酸异丙酯和棕

15 榈酸异硬脂酰基酯。适宜的三元酸酯包括三亚油酸三异丙酯和柠檬酸三月桂醇酯。适宜的直链脂肪酯包括棕榈酸月桂醇酯、乳酸肉豆蔻酯、二十二碳烯酸油醇酯和油酸硬脂酰基酯。优选的酯包括椰油酸-辛酸酯/癸酸酯 (椰油酸-辛酸酯和椰油酸-癸酸酯的混合物)、丙二醇肉豆蔻酰的醋酸酯、己二酸二异丙酯和辛酸鲸蜡醇酯。

适宜的脂肪醇和酸包括那些具有 10-20 个碳原子的化合物。特别优选的是混合物如鲸蜡醇和鲸蜡酸、肉豆蔻醇和肉豆蔻酸、棕榈醇和棕榈酸以及硬脂醇和硬脂酸。

20

在多元醇中, 可用作润肤剂的是直链和支链烷基多羟基化合物。例如丙二醇、山梨糖醇和甘油是优选的。也可以使用聚多元醇如聚丙二

25 醇和聚乙二醇。丁二醇和丙二醇也是特别优选的渗透促进剂。

可用作润肤剂的烃的实例是那些具有 12-30 个碳原子组成的烃链的化合物。特定的实例包括矿物油、凡士林、角鲨烯和异链烷烃。

在本发明化妆品组合物中的其它类功能性组分是增稠剂。增稠剂的含量通常为总组合物重量的 0.1-20%, 优选大约 0.5%-10%。增稠

30 剂的实例是交联聚丙烯酸酯材料, 可从 B. F. Goodrich 公司获得, 商标为 Carbopol。也可以使用非离子型纤维素材料如甲基纤维素羟丙基甲基纤维素。阳离子纤维素材料如聚合物 JR400 和阳离子树胶如

Jaguar <135 也可以用作增稠剂。

5 本发明化妆品组合物中可加入那些有时也用作乳化剂的表面活性剂。表面活性剂可占总组合物重量的大约 0.5% - 大约 30%，优选大约 1% - 大约 15%。实际上，表面活性剂可以是阳离子、非离子、阴离子或两性的并且可使用其混合物。

本发明组合物也可以包含其它可有可无的附加剂，它们是已确定在人皮肤局部用组合物中通常使用的主要组分之外的组分。当存在时，这些添加剂通常用于补足组合物的余量。

10 可有可无的添加剂的实例包括赋形剂，它的选择将依赖于所需要的组合物的产品形式。典型地，当存在时，所述赋形剂选自组分的稀释剂、分散剂或载体以便确保当将它应用于皮肤时，它能够均匀分布。

本发明组合物可包含水作为组合物的赋形剂和至少一种其它适宜化妆用的赋形剂。

15 可在本发明组合物中使用的水之外的赋形剂包括液体或固体赋形剂如润肤剂、溶剂、湿润剂、增稠剂和粉剂。可单独或以一种或多种赋形剂的混合物形式使用的各种赋形剂的实例如下：

20 润肤剂如硬脂醇、单月桂酸甘油酯、单蓖麻油酸甘油酯、单硬脂酸甘油酯、1,2-丙二醇，1,3-丁二醇、1,2-二十二烷二醇、貂油、鲸蜡醇、异硬脂酸异丙酯、硬脂酸、棕榈酸异丁酯、硬脂酸异鲸蜡醇酯、油醇、月桂酸异丙酯、月桂酸己酯、油酸癸酯、十八醇、异鲸蜡醇、二十醇、二十二醇、棕榈酸鲸蜡醇酯、硅油如二甲基聚硅氧烷、癸二酸二正丁基酯、肉豆蔻酸异丙酯、棕榈酸异丙酯、硬脂酸异丙酯、硬脂酸丁酯、聚乙二醇、三乙二醇、羊毛脂、椰子油、玉米油、棉子油、牛油、猪油、橄榄油、棕榈仁油、油菜籽油、红花子油、豆油、葵花子油、25 橄榄油、芝麻油、椰子油、花生油、蓖麻油、乙酰化的羊毛脂醇、石油、矿物油、肉豆蔻酸丁酯、异硬脂酸、棕榈酸、亚油酸异丙酯、乳酸月桂醇酯、乳酸肉豆蔻酯、油酸癸酯、肉豆蔻酸肉豆蔻酯；

30 推进剂如三氯氟甲烷、二氯二氟甲烷、二氯四氟乙烷、一氯二氟甲烷、三氯三氟乙烷、丙烷、丁烷、异丁烷、甲醚、二氧化碳、一氧化氮；

溶剂如乙醇、二氯甲烷、异丙醇、丙酮、蓖麻油、乙二醇单乙醚、二乙二醇单丁醚、二乙二醇单乙醚、二甲基亚砷、二甲基甲酰胺、四

氢味喃;

湿润剂如甘油、山梨糖醇、2-吡咯烷酮-5-羧酸钠、可溶性胶原、邻苯二甲酸二丁酯、明胶;

5 粉剂如白垩、滑石粉、漂白土、白陶土、淀粉、树脂、胶态的二氧化硅、聚丙烯酸钠、四烷基和/或三烷基芳基铵绿土、通过化学方法改性的硅酸镁铝、通过有机方法改性的蒙脱石粘土、硅酸铝水化物、雾状 (fumed) 二氧化硅、羧乙烯基聚合物、羧甲基纤维素钠、乙二醇单硬脂酸酯。

10 当存在时,适用于化妆用的赋形剂通常占组合物重量的 0.01-99.9%, 优选 50-98%, 并且当不存在其它添加剂时,可用于补足组合物的余量。

典型的化妆品组合物将包含:

- (a)、0.05-30%, 优选 1-15% 的表面活性剂;
- (b)、1%-25% α -羟基酯混合物护肤剂组合物; 和
- 15 (c)、1-98% 的组合物, 该组合物包含:
 - (i)、占总化妆品组合物 1%-20% 活性组分;
 - (ii)、占总组合物 1%-15% 的必需脂肪酸;
 - (iii)、占总组合物 0.5%-50% 的润肤剂; 和
 - (iv)、占总组合物 0.1-20% 的增稠剂。

20 本发明组合物可采用液体或凝胶形式,分装在加盖的容器如瓶、走珠涂敷器 (roll-on applicator) 或软管中,或者分装在通过泵操纵或推进剂驱动的气溶胶分配器中,作为皮肤清洁剂、淋浴产品、沐浴添加剂 (additive) 或洗发剂。该组合物也可以采用粉末或固体形式如条状物,优选固定在适宜的具有旋起或推出作用的加盖支持物中、

25 含有或不含脂肪酸皂的条状物,它可代替常规的肥皂棒用于洗涤。

本发明组合物可制成洗涤皮肤的产品,例如沐浴或淋浴凝胶、用于洗手的组合物或用于洗脸的液体;修面前或修面后使用的产品;洗除式、擦去式和免洗式用的护肤产品;应用于洗涤头发和用于刷牙的产品。

30 本发明组合物通常应该是可倾泻的液体或半液体,例如糊剂,并且当使用 Haake Rotoviscometer RV20,在剪切速度为 10s^{-1} ,温度为 25°C 下测定时,其粘度应该在 250-100,000 mPas 范围。

本发明也提供一种用于容纳本文所定义的洗涤剂组合物的密闭容器。

本发明也提供一种用于制备本文所定义种类的组合物的方法,它包括下列步骤:

- 5 (i)、制备包含本文所定义的 α -羟基酸酯混合物的混合物;
- (ii)、将表面活性剂与个人清洗组分合并得到个人清洗制剂或者与化妆品赋形剂(包含或不包含表面活性剂)合并得到免洗式组合物; 和
- (iii)、将个人清洗组合物或免洗式组合物(或其它产品形式)
- 10 包装到容器中。

本发明通过下列非限定实施例的方法进一步说明本发明。

实施例 1

下列试验方法涉及为获得图 1 所示的资料而进行的试验。

在图 1 中,研究者评价了短链(S)-乳酸酯(丁基酯)与长链酯(十八烷基酯)对小腿干燥皮肤的作用,并比较单独使用赋形剂或单独使用乳酸时,这些作用又如何。将所有化合物以已知的剂量涂敷在皮肤上。

研究人群由健康女性志愿受试者组成,通常这些受试者健康状况良好,年龄在 18-65 岁之间。在不使用湿润剂的情况下,受试者按照小腿皮肤有是否可能发展成为干燥皮肤的标准来进行自身评价。53 名受试者编入待调理期,30 名受试者有资格参与产品应用期的研究。

该研究是随机、双盲研究,采取部分区组进行试验的设计方案,其中,各受试者充当自己的阳性或阴性对照。该研究设计为,用含护肤剂的温和清洁剂模拟洗涤作用,在洗涤过程中,将它们以已知的剂量涂敷在皮肤上。该研究包括 7 天的调理期,其中志愿者停止使用润湿剂并用润湿剂组合物洗涤他们小腿 30 秒,每天两次,所述润湿剂组合物包含下列组分的:

酰基羟乙基磺酸盐	3-10 %
月桂基醚硫酸钠	1-5 %
30 甜菜碱	5-15 %
香料、防腐剂和次要的其它成分	1-5 %
水	至补足



在调理期过后,将各受试者小腿外侧分成两个 120cm^2 ($10\text{cm} \times 12\text{cm}$) 的试验区域,每个受试者总共有四个试验区域。具有 1.5-3.0 (包括端点值) 干燥得分的受试者 (每个受试者所有试验区域的差异不超过 1 分) 参加为期 4 周的产品应用期研究。在产品应用期,受试者应用产品每天两次,早、晚各一次,大约间隔 12 小时。

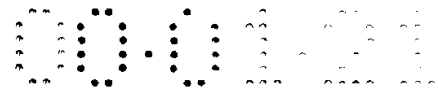
如上所述,各受试者评价乳酸、赋形剂和按下表所述使用量评价下列两种酯产品: (S)-乳酸丁酯和 (S)-乳酸十八烷基酯:

试验材料	浓度	所应用材料的量 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	所应用乳酸的量 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
(S)-乳酸丁酯	1.46% (0.1M)	29	18
(S)-乳酸十八烷基酯	3.42% (0.1M)	68	18
(S)-乳酸	0.9% (0.1M)	18	18
赋形剂	0

在产品应用期的第 1 天和第 2 天,在早晨洗涤前和早晨洗涤后大约 6 小时,通过视觉进行干燥和红斑的评价。接着,在第 4, 7, 10, 14, 18, 21 和 24 天,在早晨洗涤前,通过视觉进行评价。在第 14 和 24 天,得到另外通过仪器测量的值。

在试验中心,通过下列方法,由受试者应用产品并且由研究人员来指导其治疗:

受试者用温水将两条腿 (上端、外侧小腿肚) 湿润。受试者将手湿润并将大约 0.5g 淋浴凝胶 (具有上述配方) 涂敷在一只手上。通过将两只手在一起揉搓大约 10 秒,受试者的手上逐渐出现泡沫。受试者用右手洗涤右腿并且用左手洗涤左腿。受试者将带有泡沫的手指轻轻地地在腿的上端外侧小腿肚上下滑动 30 秒,两条腿用力相同。受试者用温水冲洗腿的下端并用柔软的毛巾轻拍至完全干燥。受试者通过使用外科绷带将准备好的布垫板系到上端外侧小腿肚以便于试验产品的应用。受试者每次将大约 0.25g (通过滴瓶) 各试验产品涂敷在指定的 120cm^2 试验区域 (2mg 制剂/ cm^2), 并将各产品轻轻地但全部揉搓到各试验区域,确保没有一个试验产品被揉搓到指定区域以外的任何其它区域。



该全部过程称作“产品应用过程”并且每天进行两次，大约间隔12小时。除了预定的洗涤外，腿的下端不用任何肥皂或清洁剂洗涤或者用任何其它润湿剂处理。

在产品应用期开始前，由一个有资格的评价者对干燥情况用肉眼进行评价（基线）以确定受试者的资格。随后，在任何洗涤前或产品应用前，用上述研究方案部分所描述的另一评价人员通过肉眼来进行评价。用具有半点增量的0-4刻度尺评定试验区域的干燥情况。如果不便于区分，由评价者排出试验区域的等级。红斑仅用于监测刺激性。任何获得3.5或更大干燥划痕或红斑的试验区域都要中止继续使用产品。

在各试验区域，用 Servomed Evaporimeter EP1 进行经皮水分损失（TEWL）测定。在试验区域，用安装有 MT-8C 探针的 SKICON-200 仪器测定角质层的水合作用。在产品应用期开始前（基线），在治疗2周后和在研究结束时（最后）测定 TEWL 和电导率。

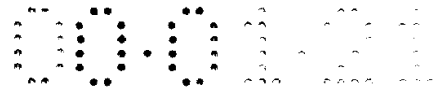
试验材料是(S)-乳酸丁酯和(S)-乳酸十八烷基酯（pH7.0）并与(S)-乳酸（pH3.5）和赋形剂比较。乳酸酯的赋形剂如下：

乳酸和乳酸酯的赋形剂	
	产品中活性组分的百分数（%）
防腐剂	0.2
KH ₂ PO ₄	0.4
K ₂ HPO ₄	0.6
聚山梨酯 80（吐温 80）	0.4
去离子水	至 100

pH 7.0 +/- 0.5（酯）

pH 3.5 +/- 0.5（乳酸）

为了测定产品在通过肉眼观察时，其干燥情况是否与基线之间存在变化，如下操作。在各评价点，用 Pratt-Lehmann 版本，将各试验产品在临床评分方面的差异（评估-基线）进行 Wilcoxon 标记-分等（signed-Rank）试验以便测定试验产品与其基线分数之间是否存在明显变化和向哪个方向变化。为了比较试验产品，使用两种统计学的方法。方法1：在各评估点，用 Pratt-Lehmann 版本，将所有组之间交叉进行的各配对疗法在临床评分方面的差异（评估-基线）进行



Wilcoxon 标记分等试验，按名单 (panelist) 来分组。方法 2: 在各评估点，通过 Wilcoxon 分等总数试验，将各配对疗法在临床评分方面的差异进行分等，仿佛该数据来自独立的组，忽略名单的影响。对于所采集的数据而言，在 $p \leq 0.10$ 时的差异可认为是在统计学上明显的。

5

通过使用双侧配对 t-检验，与基线读数比较来分析各疗法的 TEWL 和电导率。对于所有组交之间又进行的各配对疗法，用双侧配对 t-检验来比较各疗法之间在仪器评价方面的差异 (评估-基线)。在各评估点，比较各疗法内偏离基线的变化和各疗法之间的差异，用名单 (panelist) 来分组。

10

通过使用上述试验方法，应用者测试出与单独使用赋形剂 (不含酸或酯) 相比较 (1) 乳酸; (2) 乳酸丁酯和 (3) 乳酸十八烷基酯对干燥的影响。

由图 1 可见，使用短链酯如丁酯 (提供良好的长期护肤作用) 与单独使用赋形剂对干燥的作用相同。只有长链酯 (例如十八烷基酯) 明显减少干燥现象。

15

尽管丁酯具有短期干燥作用，但该酯迅速地释放乳酸并因此已知可提供良好的长期护肤作用。例如，已知乳酸增强角质层脱屑作用，使得皮肤更光滑 (见 Scott 等人, Dermatol. Res. 110:585-592(1974)); 使表皮变厚，因此减少细线和皱纹 (Bartolone 等人, J. Invest Dermatol., 104:609(1995)); 并增强角质层皮肤脂质的生物代谢，产生更好的隔离作用 (见 Rawlings 等人, Arch Dermatol. Res., 288:383-390(1996))。将各参考文献引入本申请中仅供参考。

20

如实施例 4 中所见到的，应该注意，首选短链酯 (在释放乳酸方面) 是因为它们的水解速率比长链酯大并因此释放乳酸的作用更快。

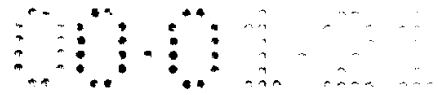
25

实施例 2

实施例 1 和图 1 显示，尽管短链酯具有迅速释放乳酸的多重好处，但它开始仍然引起干燥现象。因此，应用者采用一实例来观察是否可通过将短链酯和长链酯组合来掩蔽短期干燥现象。该研究如下进行：

30

该研究的目的是评价洗涤产品应用后，(S)-乳酸辛酯、(S)-乳酸十八烷基酯和乳酸十六烷基酯的组合物对腿下端干燥皮肤的作用。该



研究是随机、双盲研究，采取全区组进行试验的设计方案，并包括 1 周的调理期和 5 天的产品应用期。由 21 名女性受试者来进行该研究。

受试者经历一周的调理期，在该过程中，她们用实施例 1 制剂洗涤腿下端外侧，每天两次并中止使用润湿剂（见实施例 1 的“研究方案”）。在调理期过后，将受试者的腿分成 8 个 20cm^2 的区域，每个腿 4 个，并且具有 1.5-3.0 干燥得分的受试者（要求在 8 个区域只有 1 分的差异）进入产品应用期。

5 天的产品应用期涉及每天应用两次，每次间隔 5-6 小时。产品应用方法如下：将两腿用相同的实施例 1 所使用的保湿组合物洗涤 30 秒，轻轻地拍打干，然后将洗涤产品应用到指定的 7 个试验部位。留下一个试验部位不处理。产品应用是随机的并且在各试验部位是均衡的。在各洗涤/应用前通过视觉评价干燥和红斑情况（见实施例的“临床评价”）。

将下列单独或以指定的混合物形式存在的酯进行试验：

- 1.0% (S)-乳酸辛酯（剂量 = $20\mu\text{g OL}/\text{cm}^2$ ）
- 1.7% (S)-乳酸十八烷基酯（剂量 = $34\mu\text{g ODL}/\text{cm}^2$ ）
- 1.0% (S)-乳酸辛酯/1.7% (S)-乳酸十八烷基酯（剂量 = $20\mu\text{g OL}/\text{cm}^2$, $34\mu\text{g ODL}/\text{cm}^2$ ）
- 3.6% (S)-乳酸十八烷基酯（剂量 = $72\mu\text{g ODL}/\text{cm}^2$ ）（图 3 未显示）
- 1.6% (S)-乳酸十六烷基酯（剂量 = $32\mu\text{g CL}/\text{cm}^2$ ）
- 1.0% (S)-乳酸辛酯/1.6% (S)-乳酸十六烷基酯（剂量 = $20\mu\text{g OL}/\text{cm}^2$, $32\mu\text{g CL}/\text{cm}^2$ ）

赋形剂

酯的赋形剂如下：

- 0.45% 磷酸三钠、0.4% Carabomer、0.4% Pemulen TR2（丙烯酸/C10-30 烷基丙烯酸酯交联聚合物）、0.1% DMDM 乙内酰脲、0.05% 二甲聚硅氧烷 Copolyol，用氢氧化钠将 pH 调节到 6.5。

测定每个试验产品相对于基线的对可见干燥的减轻作用。在各评价点，用 Pratt-Lehmann 版本，将各治疗组（使用成组的受试者）在临床评分方面的差异（评估-基线）进行 Wilcoxon 标记分等试验以便测定试验结果与其基线分数之间是否存在明显变化。

测定各对试验产品的在对干燥减轻程度（与基线值比较）上的不

同。在各评价点，用 Pratt-Lehmann 版本，将各治疗组（使用成组的受试者）在临床评分方面的差异（评估-基线）进行 Wilcoxon 标记分等试验。

由图 2 和 3 可有和/或可见下列发现。

5 (1) 1.0% 辛基(S)-乳酸酯（短链酯）可使可见的干燥有明显的增加（与基线值相比）。这种干燥的增加大于赋形剂和未处理部位所观察到的（在某些时间点是明显的）。

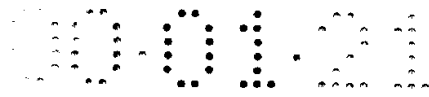
(2) 使用辛基(S)-/十八烷基(S)-乳酸酯的组合物的防止由单独使用辛基(S)-乳酸酯所观察到的干燥增加（在某些时间点是明显的）。

10 (3) 十六烷基乳酸酯（图 3）在降低辛基(S)-乳酸酯干燥作用上显示具有与十八烷基(S)-乳酸酯相同的趋势（在第 4 和 5 天是明显的），然而程度较小；和

(4) 赋形剂本身在首次应用后（第 1 天）6 小时观察到在可见的干燥方面产生即时的减轻作用，使其难以观察到由烷基乳酸酯所引起的即时的干燥减轻作用。然而，随着时间的推移，赋形剂的作用类似于不进行处理。

本研究通过用温和清洗剂洗涤后立即在皮肤上涂敷一定量的“清洗相关物”评价了不同的烷基乳酸酯因清洗而产生有益作用的能力。

20 具体来说，低浓度的辛基(S)-乳酸酯(0.05M 或 $20\mu\text{g}/\text{cm}^2$)引起可见干燥的加重。这在首次使用后能立即观察到，并且在 5 天的研究过程中不断恶化（实施例 1）。事实上，与未处理部位相比，在本研究中使用的赋形剂引起瞬时可见的干燥的减轻，使其难以确定“清洗”水平的十八烷基(S)-乳酸酯或十六烷基乳酸酯是否单独对干燥皮肤产生立即的减轻作用。然而，赋形剂似乎不产生多于瞬时减轻干燥皮肤的任何其它作用，因为随着时间的推移赋形剂处理部位所观察到的干燥与未处理部位相同并且超过用 3.6% 十八烷基(S)-乳酸酯处理部位（未显示在图中）。十八烷基(S)-乳酸酯和辛基(S)-/十八烷基(S)-乳酸酯的组合物产生超过赋形剂的某些效果，这在研究结束是明显的。低浓度的十八烷基(S)-乳酸酯能够隔离由辛基(S)-乳酸酯引起的干燥（图 2），尽管这种作用的数量相当小。十六烷基乳酸酯（图 3）的作用略低，但产生类似的防止由辛基(S)-乳酸酯引起干燥的作用。尽管两种长链酯都不能在本研究期间对可见干燥产生减轻作用，



但都防止辛基(S)-乳酸酯的干燥作用, 因为用这些组合物处理的部位在研究期间未发生明显恶化(与基线值比较)。

该结果表明辛基(S)-乳酸酯与十八烷基(S)-乳酸酯或十六烷基乳酸酯组合隔离其可见的干燥作用。

5 实施例 3

为了显示混合的长链酯(十八烷基(S)-乳酸酯/十六烷基乳酸酯)优于单独的长链酯, 申请人用两种酯进行了下列体内试验: (1)混合链酯与单独的长链酯的脂质产生作用(如神经酰胺的产生作用, 用(S)-乳酸作对照); 和(2)隔离功能的改善。

10 “隔离”功能的改善指用长链酯或长链和短链酯混合物处理后再用肥皂洗涤时对干燥增加的耐受力; 也使用乳酸(与赋形剂)作对照。

一般来说, 给出的理论是乳酸产生一定的生物/化学作用如增强脂质的产生和/或改善屏障功能; 乳酸的多种疏水性衍生物(如酯)会有希望更容易释放; 但难以将这种材料释放到皮肤上, 特别是难以从洗净产品中释放; 如果短链乳酸酯比长链乳酸酯更快水解, 这些作用会有希望改善。

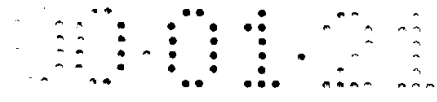
然而, 因为短链酯具有起始干燥作用(图 1), 短链和长链酯的组合物会允许短链酯产生值得注意的益处同时长链酯会产生保湿作用来隔离短链酯的干燥作用。

20 为了确定屏障作用释放得到改善, 在一个腿上对试验产品进行双盲、随机、平行配对对照试验并在另一条腿上试验其单独的含水赋形剂, 试验中采用洗涤后涂敷的试验方案, 每天两次, 共 8 周。在研究结束时用肥皂洗涤(用 Ivory®肥皂洗涤, 每天两次, 共 5 天)以测量隔离层弹性和视感, 在基线、4 和 8 周时进行仪器和生化分析。检测 6 个试验单元(n = 10-12/单元)。

如图 4、5 和 6 所示, 单独使用十六烷基乳酸酯(单独使用长链酯)与单独使用会有希望耐受干燥增加的乳酸相比不耐受对肥皂洗涤的干燥增加。

令人惊奇的是, 短链和长链酯组合时, 也阻止干燥的增加(参见图 30 5)因此显示完成短链酯的有益作用同时保留长链酯的短期保湿的有益作用。

关于脂质产生作用, 通过测量皮肤神经酰胺的总水平来进行皮肤脂



5 质分析，样本在研究的 0（基线）、4 和 8 周从皮肤表面的剥离带获得。在指定的时间，将 3cm × 2cm 大小的蓝色透明胶带用于处理部位，用拇指用力压在皮肤上以确保粘合在皮肤上，然后揭去。以相同面积，另外进行 4 次剥离。然后将 5 次剥离置于给定量的合适的提取溶剂（如甲醇）并且超声处理或缓慢加热同时涡流以便从带上释放角质细胞和相关的脂质。将剥离带丢弃并使用测光密度术通过高效薄层色谱（HPTLC）分析提取物来确定样品中神经酰胺的总水平。

10 如图 7 所示，单独使用长链酯的脂质产生作用与单独使用赋形剂基本相同。再者，可能如所预期的，单独使用乳酸的脂质产生作用明显增加。使用组合物时，80% 可信水平可见脂质产生的定向增加。由于增加明显不是来自于长链酯（与赋形剂进行平行对照），必定来自短链酯。同时，长链酯对短链酯的起始干燥作用进行防护（实施例 1）。

15 另外，应当注意由 1% 辛基(S)-乳酸酯产生的有效乳酸酯剂量大约为 1.6% 显示相同趋势(脂质产生作用)但甚至使用更少材料的 (S)-乳酸酯的四分之一。

总之，两者都改善隔离功能和脂质产生，可见长链和短链酯的组合对皮肤调理真正产生生物改善（与长链酯组合时可能不对短链酯的作用有负面影响）。而且，长链酯隔离短链酯的起始干燥作用。

实施例 4

20 在整个说明书中，申请人谈到短链酯比长链酯容易水解。下列实施例证明这种作用。

具体来说，水解研究如下进行。

HPLC 法：

阴离子排斥柱

25 流动相：100% 水、0.01% 硫酸（pH3）

1.5mL/分钟 @ 1050psi, 35℃

UV @ 210nm

30 本研究的目的是利用高效液相色谱（HPLC）来测定烷基(S)-乳酸酯在皮肤酶存在下的水解速率。使用上文概述的方法来检测(S)-乳酸，在 5.5-5.6 分钟从柱中洗脱出来。乳酸的形成表明烷基乳酸酯水解。

称量烷基乳酸酯（0.05-0.08g）并溶于 pH7.4 在 50mL 容量烧瓶

中的磷酸钠缓冲液中。在较高重量烷基(S)-乳酸酯(辛基、十二烷基和十八烷基)的例子中,使用微量天平直接在HPLC小瓶中称量。

5 将计算量的溶解的烷基乳酸酯用移液管移入5mL容量烧瓶,并加入1mL酶溶液或缓冲液(评价化学水解情况时)。(注:酶溶液通过在磷酸钠水溶液缓冲液提取磨碎的小猪表皮皮肤来获得)。使用磷酸钠缓冲液将样品稀释到5mL。计算所加入的烷基乳酸酯的量使得如果100%烷基乳酸酯发生水解时检测的乳酸浓度为50ppm。样品用0.2:Acrodisc灭菌过滤器过滤到HPLC小瓶中。

10 在辛基、十二烷基和十八烷基(S)-乳酸酯的情况下,加入0.8mL酶或缓冲液,然后用3.2mL缓冲液稀释到4mL的总体积。当考虑总体积时可以忽略烷基乳酸酯的重量。

15 样品制好并指定为“0时”点后,开始注射到阴离子排斥柱上。然后将HPLC小瓶包裹在聚合物膜(parafilm)并在接触温度37℃的水浴中放置给定的时间,然后在该天的各时间重新注射。样品在37℃温度下保温数分钟并记录所得乳酸峰的面积。

根据标准曲线计算各个特定时间点样品中存在的乳酸量。在与样品本身相同的条件下制备(S)-乳酸钠的标准曲线,即,计算酶水解乳酸的量时加入适当的1mL的酶。对于各个烷基(S)-乳酸酯来说,乳酸量的增加与时间作图并进行比较。

20 一般来说,本文的方法根据U.Tauber等人在皮肤药理学(Pharmacol.Skin),第1卷,170-183页(Karger, Basel 1987)所述的方法来进行,该文献引入本文供参考。

25 也可能使用HPLC检测烷基(S)-乳酸酯的消失。然而,由于其不同的链长,它们具有不同的溶解性和极性而使得需要多种方法。仅仅使用一种方法易于使乳酸的破坏有更有利的途径。用HPLC测定(S)-乳酸也可通过因水解而使烷基乳酸酯消失来描述。

根据上文的研究并参见图8,可见短链酯特别是C₈酯的水解速度比长链酯如C₁₆和C₁₈酯快的多。事实上,24小时后,观察到C₁₆和C₁₈酯很少或没有水解。

30 为了进一步描述长链与短链酯的不同渗透速度,申请人进行了试验,试验中,将十八烷基(S)-乳酸酯(在赋形剂中)和辛基(S)-乳酸酯(在水中)涂敷与皮肤上并随后测量材料随时间的推移留在角质层

上端三分之一处的多少。

5 具体来说，将在赋形剂中的乳酸酯（十八烷基(S)-乳酸酯，赋形剂：0.1% glydant plus; 0.4% Pemulen TR2; 0.05% DC190 聚硅氧烷; 0.4% Carabopol 980; 0.45% Na_3PO_4 ; 0.24% NaOH; 加水到 100%) 和在水中的辛基(S)-乳酸酯涂敷在 72 cm^2 区域的皮肤上(约为 9: 摩尔/ 8 cm^2)。使用透明胶带剥离获得皮肤样品并通过 GC/MS 进行分析。

如图 9 所示，6 小时后，使用短链酯时几乎没有产品保留在角质层上而使用长链酯时几乎有三分之一保留。

10 清楚地表明短链酯比长链酯能更快速地渗透到皮肤中。

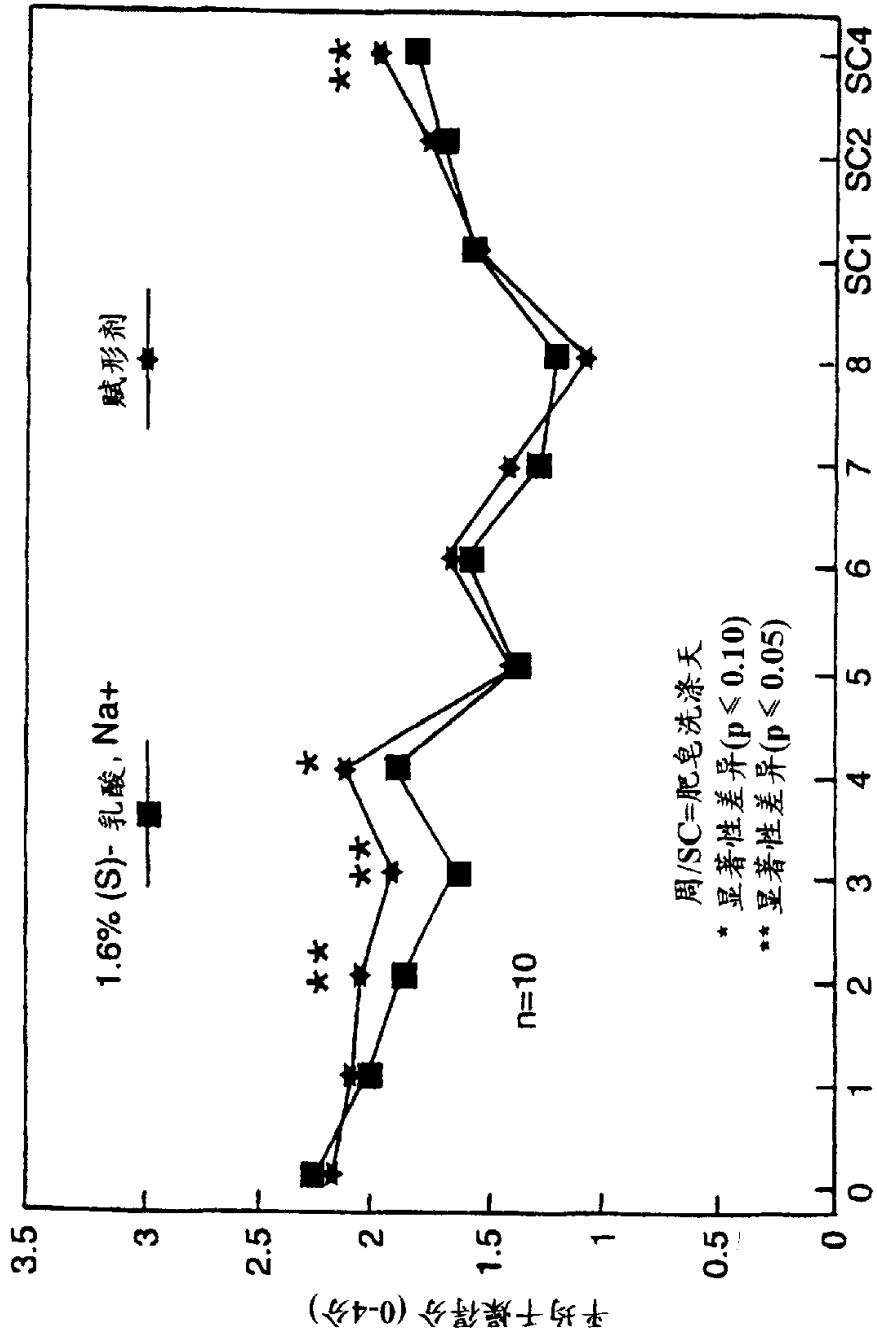


图 4

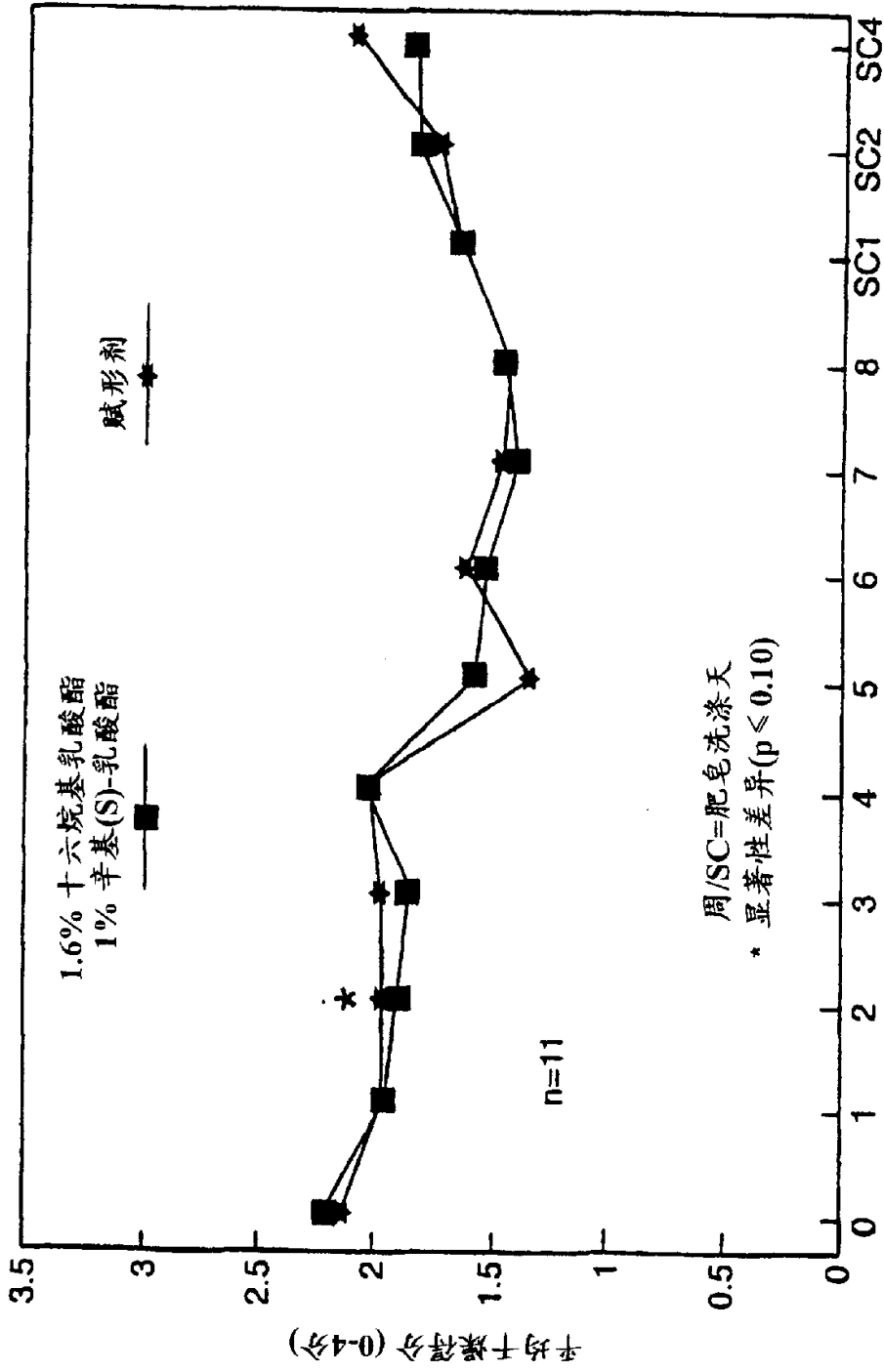


图 5

测量的效果 (与赋形剂相比)	1.6% 十六烷基乳酸酯	1.6% 十六烷基乳酸酯+ 1% 辛基(S)-乳酸酯	1.6%(S)-乳酸
可见干燥	在第8周干燥明显减弱	在治疗期中相同, 用肥皂洗涤后干燥定向减弱	在1-4周和肥皂洗涤后 干燥明显减弱 ($p=0.02$)
神经酰胺总水平	相同	定向增加 (80%可信范围时)	明显增加; 199%

图7

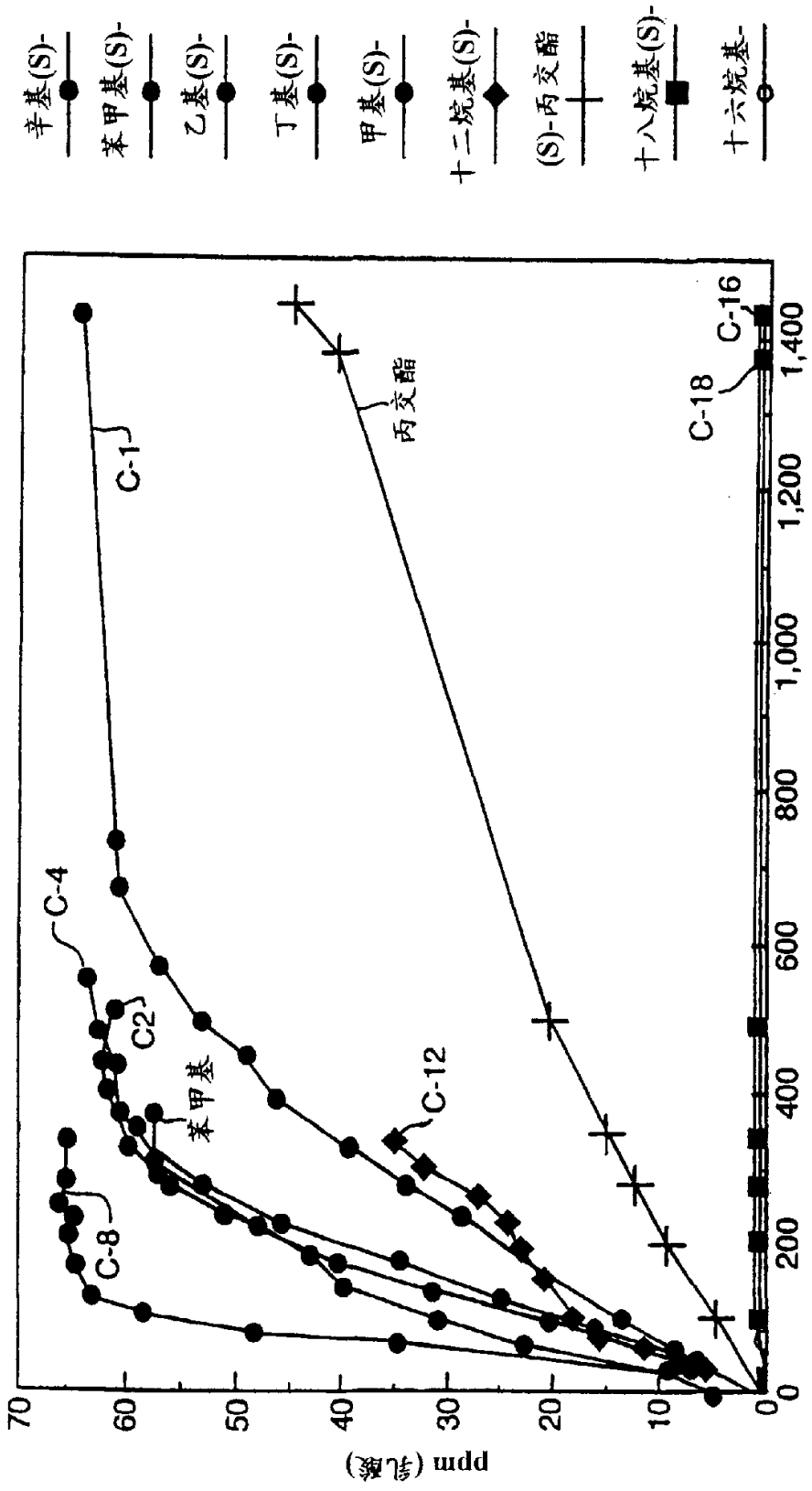


图 8

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100

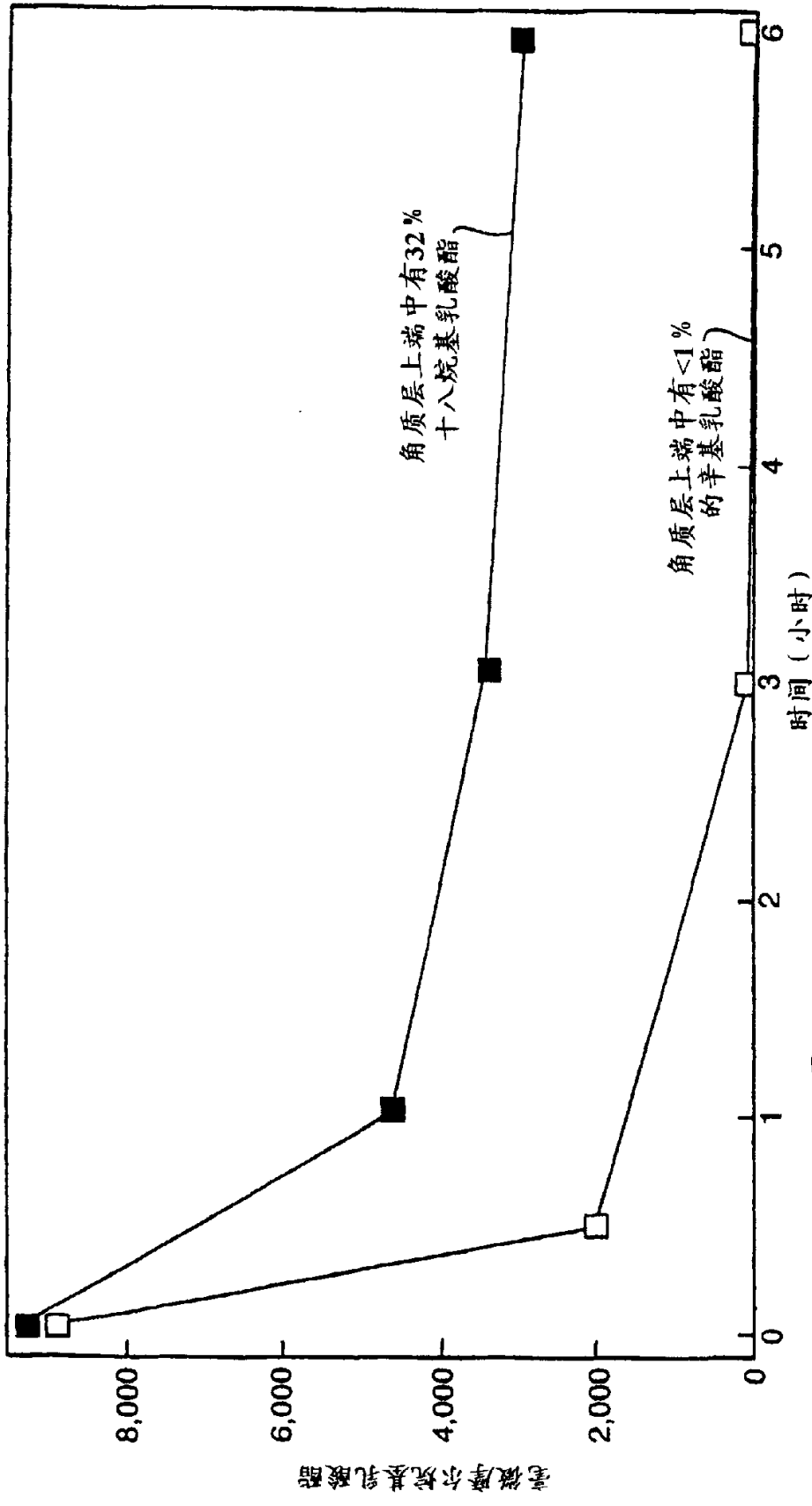


图 9