



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105579024 A

(43) 申请公布日 2016. 05. 11

(21) 申请号 201480045151. 7

A61K 8/37(2006. 01)

(22) 申请日 2014. 08. 08

A61K 8/49(2006. 01)

(30) 优先权数据

A61Q 19/00(2006. 01)

61/864172 2013. 08. 09 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2016. 02. 14

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2014/050303 2014. 08. 08

(87) PCT国际申请的公布数据

W02015/021362 EN 2015. 02. 12

(71) 申请人 得凯莫斯公司佛罗里达有限公司

地址 美国特拉华州

(72) 发明人 W. R. 小卡希尔 R. R. 布奇

J. J. 霍萨格 J. L. 雷萨克

J. M. 阿尔特兰德

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 王伦伟 李炳爱

(51) Int. Cl.

A61K 8/31(2006. 01)

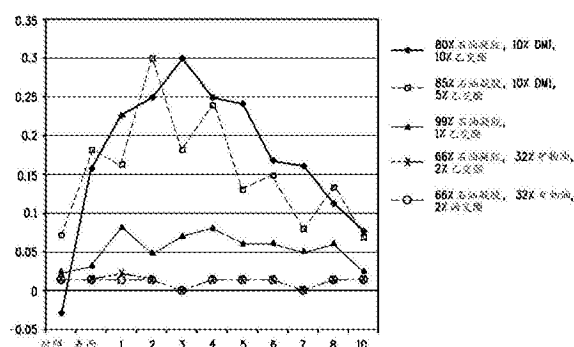
权利要求书2页 说明书14页 附图4页

(54) 发明名称

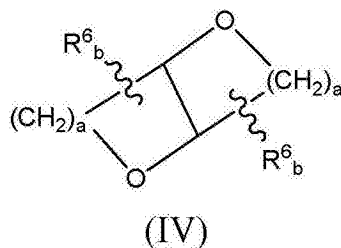
含有环二酯的护肤组合物及其方法

(57) 摘要

本发明整体涉及含有至少一种环二酯的局部用护肤组合物。更具体地讲,本发明涉及含有 α -羟基酸的至少一种环二酯和5-30重量%的至少一种极性非水溶剂以及40-95重量%的脂族基料的新型局部用护肤组合物。



1. 一种护肤组合物,所述护肤组合物包含:
 - (a) 0.1-30重量%的 α -羟基酸的至少一种环二酯;
 - (b) 5-30重量%的至少一种极性非水溶剂,所述极性非水溶剂具有约5至约20的极性;
 以及
 - (c) 40-95重量%的至少一种脂族基料,所述脂族基料具有5或更低的极性;
 其中所述护肤组合物包含小于1重量%的水。
2. 根据权利要求1所述的护肤组合物,其中所述环二酯为两个 C_2 - C_4 α -羟基酸的 C_4 - C_8 二酯二聚体。
3. 根据权利要求1所述的护肤组合物,其中所述环二酯为乙交酯、丙交酯或它们的混合物。
4. 根据权利要求1所述的护肤组合物,所述护肤组合物包含1-5重量%的所述环二酯。
5. 根据权利要求1所述的护肤组合物,其中所述极性非水溶剂具有约8至约18的极性。
6. 根据权利要求1所述的护肤组合物,所述护肤组合物包含7.5-15重量%的所述极性非水溶剂。
7. 根据权利要求1所述的护肤组合物,其中所述基料含有小于0.5重量%的水。
8. 根据权利要求1所述的护肤组合物,其中所述基料包含下列中的至少一种: (a) C_{15} - C_{40} 直链或支链烷烃、烯烃或炔烃; (b) 至少一种环状脂族烃,所述环状脂族烃任选地被至少一种直链或支链 C_{10} - C_{35} 直链或支链烷烃、烯烃或炔烃取代; 以及 (c) 它们的混合物。
9. 根据权利要求1所述的护肤组合物,其中所述基料具有2.5或更低的极性。
10. 根据权利要求1所述的护肤组合物,所述护肤组合物包含0.5重量%或更少的水。
11. 一种护肤组合物,所述护肤组合物包含:
 - (a) 1-5重量%的乙交酯、丙交酯或它们的组合;
 - (b) 10-20重量%的至少一种极性非水溶剂,所述极性非水溶剂具有约7至约11的极性、约6至约10的氢键键合势能,并且具有式(IV):



其中 R^6 选自 C_1 - C_5 烷氧基、 C_1 - C_5 芳氧基或它们的组合; a 为1至3;并且 b 为1至3;以及
(c) 80-95重量%的至少一种脂族烃基料,所述脂族烃基料具有5或更低的极性和高于25℃的熔点;

其中所述护肤组合物包含小于1重量%的水。

12. 根据权利要求11所述的护肤组合物,其中所述极性非水溶剂为异山梨醇二甲醚。
13. 一种制备护肤组合物的方法,所述方法包括将以下组分添加在一起: (a) 0.1-30重量%的 α -羟基酸的至少一种环二酯; (b) 5-30重量%的至少一种极性非水溶剂,所述极性非水溶剂具有约5至约20的极性; 以及 (c) 40-95重量%的至少一种脂族基料,所述脂族基料具有5或更低的极性; 其中所述护肤组合物包含小于1重量%的水。

14. 根据权利要求13所述的方法, 其中在第一步中添加所述环二酯和所述极性非水溶剂, 然后将所述脂族基料添加到所述环二酯和极性非水溶剂中。

15. 根据权利要求13所述的方法, 其中将所述环二酯、极性非水溶剂和所述脂族基料加热至所述脂族基料的熔点温度。

含有环二酯的护肤组合物及其方法

技术领域

[0001] 本发明整体涉及含有至少一种环二酯的局部用护肤组合物。更具体地讲,本发明涉及含有 α -羟基酸的至少一种环二酯以及至少一种极性非水溶剂的新型局部用护肤组合物。

背景技术

[0002] 已知 α -羟基酸(AHA)可用于护肤组合物中,以治疗各种皮肤状况,包括起皱(即皱纹)、干皮病(即干性皮肤)、角化过度、鱼鳞癣和变色。特别地,AHA中的短链羧酸(例如,乙醇酸和乳酸),因其渗透皮肤的能力,而被优选地用于化妆品组合物中。具体地讲,短链AHA的生物有效性可刺激表皮和真皮中的细胞活性,也能加快表皮外层脱皮,从而有助于减轻和治疗上述皮肤状况。此外,短链AHA还可有助于刺激胶原合成,从而进一步帮助减少起皱,同时提高皮肤弹性和紧实度。

[0003] 然而,在护肤组合物中使用AHA的主要问题在于AHA是对皮肤有刺激作用的酸。而虽然在某些应用(例如,皮肤剥离应用)中可能需要用到AHA的酸性性质,但在更多日常和常规应用中,AHA的酸性可具有有害和不良的影响。

[0004] 为了减轻在护肤组合物中使用AHA引起的刺激,可尝试添加其他化合物来使护肤组合物的整体酸性降低。例如,美国专利5,886,042和5,385,938论述了将两性或假两性化合物与AHA一起添加,以试图提高化妆品组合物的整体pH。然而,这种策略不仅需要向这些组合物添加其他组分,例如氨基酸和咪唑啉化合物(可能不是特定组合物或用途所需的),而且该策略并未解决有关AHA酸性的根本问题。相反,试图用另一种化合物来平衡AHA,这仅仅是掩盖了AHA的酸性,并未降低AHA的酸性。如果不解决AHA的酸性问题,皮肤刺激和不耐受仍将存在,尤其是在敏感皮肤的使用者中。

[0005] 除了与AHA的酸性相关的问题之外,本领域中的护肤组合物通常还存在以下问题:如何维持相对长期的稳定性同时还使活性成分充分渗透入皮肤。稳定性问题可基于各种环境因素而产生,包括加工、运输、储存和使用期间的温度和湿度变化,也可基于组合物内的化学因素而产生,包括各组分的混溶性和均匀性。在这方面,稳定性更低的组合物酸性可能更高,随着时间推移,由于掩盖组分从组合物中减少或分离,其酸性可能变得更高,这进一步加剧了组合物的刺激性。

[0006] 因此,本领域需要具有降低的酸性和降低的潜在刺激性,同时具有足够的稳定性和充分的渗透特性的护肤组合物。正因如此,本领域需要含有至少一种环二酯(例如,AHA的至少一种环二酯)的护肤组合物。此外,本领域需要含有前述环二酯和至少一种极性非水溶剂的护肤组合物。

发明内容

[0007] 本发明整体涉及新型护肤组合物,该新型护肤组合物包含:

[0008] (a) α -羟基酸的至少一种环二酯;

- [0009] (b)至少一种极性非水溶剂;以及
- [0010] (c)至少一种基料;
- [0011] 其中该护肤组合物包含小于1重量%的水。
- [0012] 在某些实施例中,本发明涉及新型护肤组合物,该新型护肤组合物包含:
- [0013] (a)0.1-30重量%的 α -羟基酸的至少一种环二酯;
- [0014] (b)5-30重量%的至少一种极性非水溶剂,该极性非水溶剂具有约5至约20的极性;以及
- [0015] (c)40-95重量%的至少一种脂族基料,该脂族基料具有5或更低的极性;
- [0016] 其中该护肤组合物包含小于1重量%的水。
- [0017] 本发明的另一个实施例涉及生产该新型护肤组合物的方法。

附图说明

- [0018] 图1表示两种示例性护肤组合物相对于对照(水)和不含至少一种极性非水溶剂的组合物的相对皮肤渗透性,其中x轴为层数,y轴为在1766cm⁻¹下的吸光度。
- [0019] 图2表示两种示例性护肤组合物相对于对照(水)的相对皮肤渗透性,其中x轴为层数,y轴为在1766cm⁻¹下的吸光度。
- [0020] 图3表示两种示例性护肤组合物相对于对照(水)的相对皮肤渗透性,其中x轴为层数,y轴为在1766cm⁻¹下的吸光度。
- [0021] 图4表示两种示例性护肤组合物相对于不含至少一种极性非水溶剂的三种组合物的相对皮肤渗透性,其中x轴为层数,y轴为在1766cm⁻¹下的吸光度。

具体实施方式

[0022] 定义:

[0023] 本文所用的术语和短语“发明”、“本发明”、“此发明”以及类似术语和短语是非限制性的,其并不旨在将本主题限制于任何单个实施例,而是涵盖所描述的所有可能实施例。

[0024] 如本文所用,术语“约”是指在报告数值15%范围内;在另一个实施例中,术语“约”是指在报告数值10%范围内。

[0025] 如本文所用,术语“护肤组合物”、“化妆品”、“化妆品组合物”以及类似术语(包括复数术语)可互换使用。具体地讲,术语“护肤组合物”包括可以涂抹、倾倒、喷洒、喷涂、引入或以其他方式施用于人体(包括皮肤或需要清洁、美化、提升魅力或改变外观的任何部分)的组合物,还包括用作另一种化妆品的组分的组合物。术语“护肤组合物”和以上其他术语不排除皂,具体地讲包括施用于人体皮肤的局部用组合物。

[0026] 如本文所用,术语“一个”或指代已出现的组分时的替代词“该”以及“至少一种”将具有相同的含义,并且可互换使用。

[0027] 如本文所用,除非另外指明,否则所有重量百分比(重量%)均基于护肤组合物的总重量%计。另外,除非另外指明,否则所有组合物百分比均基于等于100重量%的总量计。

[0028] 护肤组合物:

[0029] 本文的护肤组合物为其他含有AHA的组合物提供了替代品,同时提供了具有降低的酸性(包括在优选的实施例中具有较低的酸性)和良好的皮肤渗透性的稳定组合物。

[0030] 如上所述,尽管由于AHA对皮肤的有益效果,使得AHA在化妆品行业的应用日渐增加,但使用AHA的主要缺点在于该化合物的酸性特质。例如,乙醇酸和乳酸(分别为C₂ AHA和C₃ AHA)均具有小于4的pKa值。参见例如,W.M.Haynes,CRC Handbook of Chemistry and Physics 5-94 to 5-95(94th ed.2013)(W.M.Haynes,《CRC化学物理手册》,第94版,2013年,第5部分,第94至95页)。这种相对高的酸性可对使用者产生刺激和引起不适,尤其是对敏感皮肤的使用者。

[0031] 令人惊奇的是,已发现使用 α -羟基酸的至少一种环二酯和至少一种极性非水溶剂,可形成具有相当低的酸性和良好稳定性的护肤组合物,同时该护肤组合物还可使环二酯渗透皮肤。由于本发明的护肤组合物具有如此低的酸性,因此可将与含有AHA的传统组合物相关的刺激和不适降至最低或可防止这种刺激和不适的产生。另外,由于本发明提供了使环二酯在局部应用时渗透皮肤的方法,所以使用者可获得与环二酯和对应的AHA相关的好处。

[0032] 为了减轻含有AHA的组合物所引发的刺激和不适,在优选的实施例中,该护肤组合物通常可具有5.5至8、更优选地6至8的pH,并且甚至更优选地,该护肤组合物可具有约7的pH。或者,该护肤组合物可用其他组分配制,以使其具有更低的pH,包括3至8、更优选地3.5至7、并且甚至更优选地3.8至4.2的pH。

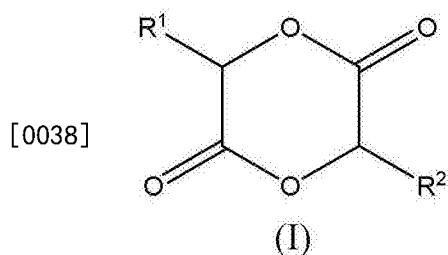
[0033] 此外,除了pH之外,在优选的实施例中,该护肤组合物在约20℃下可具有10重量%或更低、更优选地8重量%或更低、并且甚至更优选地5重量%或更低的酸性。该护肤组合物的酸性可由该护肤组合物中已转化为另一种非环状形式的环二酯的量来确定。具体地讲,该护肤组合物的酸性可由已转化为酸性、非环状二聚体形式的环二酯的量和已转化为相应游离形式AHA的环二酯的量以及可能已添加到该组合物中的任何AHA来确定。

[0034] 本发明的护肤组合物还可使 α -羟基酸的环二酯或环二酯的混合物渗透皮肤。在具体的实施例中,与不含至少一种极性非水溶剂的护肤组合物相比,该护肤组合物可将 α -羟基酸的至少一种环二酯通过至少一层皮肤的渗透性提高至少30%、优选地至少40%、并且更优选地至少50%。此外,在某些实施例中,该护肤组合物可使至少一层皮肤层的吸光度为至少0.15、优选地为至少0.17、更优选地为至少0.2、并且甚至更优选地为至少0.25,该吸光度通过衰减全反射傅里叶变换红外光谱法(ATR-FTIR)在1766cm⁻¹下测定。在特别优选的实施例中,该护肤组合物可使至少一层皮肤层的吸光度为约0.15至约0.5、优选地为约0.17至约0.4、并且更优选地为约0.2至约0.35,该吸光度通过衰减全反射傅里叶变换红外光谱法(ATR-FTIR)在1766cm⁻¹下测定。

[0035] α -羟基酸的环二酯:

[0036] 可用于本发明的环二酯可以是任何 α -羟基酸的任何环二酯。在优选的实施例中,该环二酯为C₄-C₈二酯,这些二酯可通过两个C₂-C₄ AHA的二聚化形成。在这方面,该环二酯可以是两个相同的AHA的环状二聚体或两个不同的AHA的组合。例如,该环二酯可由两个乙醇酸分子(得到乙交酯)、由两个乳酸分子(形成丙交酯)或由一个乙醇酸和一个乳酸分子形成。另外,AHA的所有异构体均涵盖在内,包括丙交酯的所有异构体,例如D-异构体和L-异构体。

[0037] 在某些实施例中,该环二酯可具有下式:



[0039] 其中R¹为氢或C₁-C₂烷基、烯基或炔基；R²为氢或C₁-C₂烷基、烯基或炔基。在优选的实施例中，该环二酯可具有式(I)，其中R¹为氢、甲基或乙基；R²为氢、甲基或乙基。在更优选的实施例中，该环二酯可以是乙交酯或丙交酯，其中R¹和R²分别都为氢或甲基。

[0040] 另外，虽然该环二酯可以是单一的化学形式，例如乙交酯和丙交酯，但本发明的护肤组合物还可含有多种环二酯的混合物。具体地讲，该护肤组合物可含有C₄-C₈二酯的混合物，包括但不限于乙交酯和丙交酯的混合物。

[0041] 就本发明护肤组合物中环二酯的量而言，该组合物可优选地包含0.1至30重量%的α-羟基酸的至少一种环二酯。在更优选的实施例中，该护肤组合物可包含0.1至20重量%（包括0.5至10重量%）并且更优选地0.5至5重量%（包括1至5重量%）的至少一种环二酯。在特别优选的实施例中，该护肤组合物可包含0.1至20重量%（包括0.5至10重量%）并且更优选地0.5至5重量%（包括1至5重量%）的乙交酯、丙交酯或它们的组合。在含有环二酯的混合物的实施例中，该护肤组合物可优选地可含有约0.1至10重量%、更优选地0.5至5重量%（包括1至5重量%）的乙交酯。在含有环二酯的混合物的其他实施例中，该护肤组合物可优选地含有约0.1至10重量%、更优选地0.5至5重量%（包括1至5重量%）的丙交酯。

[0042] 极性非水溶剂：

[0043] 多种极性非水溶剂可用于本发明的护肤组合物中。具体地讲，本发明的护肤组合物中的至少一种极性非水溶剂应该能够在一定程度上溶解α-羟基酸的环二酯。在这方面，在优选的实施例中，该极性非水溶剂可溶解基于该护肤组合物中溶剂的重量计至少1重量%、更优选地至少5重量%、并且甚至更优选地至少10重量%的环二酯。在特别优选的实施例中，至少一种极性非水溶剂可溶解基于该护肤组合物中溶剂的重量计1至20重量%、更优选地5至20重量%、并且甚至更优选地10至20重量%的环二酯。

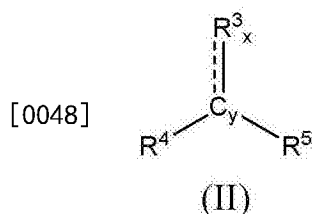
[0044] 此外，该极性非水溶剂可以是任何有机溶剂。在某些实施例中，该极性非水溶剂可以是极性C₁-C₁₅溶剂，更优选地，该溶剂可以是极性C₁-C₁₀溶剂，并且甚至更优选地，该溶剂可以是极性C₂-C₁₀溶剂。具体地讲，该极性非水溶剂可具有至少5的极性，并且在某些优选的实施例中，该极性非水溶剂可具有至少8的极性，如在C.M.Hansen, Hansen Solubility Parameters: A User's Handbook (2nd ed. 2007) (C.M.Hansen, 《汉森溶解度参数：用户手册》，第2版，2007年)（下文简称“汉森”）中所规定，该文献全文以引用方式并入本文。另外，在某些实施例中，该极性非水溶剂可具有约5至约20、并且更优选地约8至约18的极性，如在“汉森”中所规定。

[0045] 除了极性之外，该非水溶剂可具有一定的氢键键合势能，如在“汉森”中所规定。在优选的实施例中，该极性非水溶剂可具有至少5至最多约25、并且更优选地至少5至最多约20的氢键键合势能，如在“汉森”中所规定。在特别优选的实施例中，该极性非水溶剂可具有至少5至最多约20的氢键键合势能，以及至少5至最多约20的极性，如在“汉森”中所规定。甚

至更优选的实施例可具有约6至约10的氢键键合势能,并且可具有约7至约11的极性,如在“汉森”中所规定。

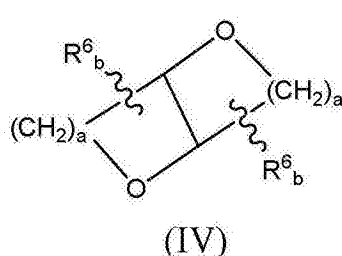
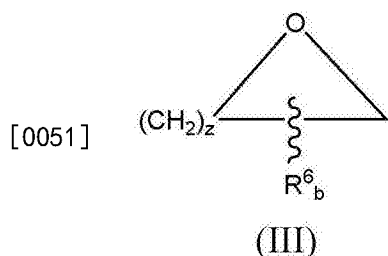
[0046] 就化学结构而言,该极性非水溶剂可以是取代或未取代的,并且可以是直链、支链或环状的(包括二环、芳族或两者)。如果该溶剂是环状的(包括二环、芳族或两者),那么该溶剂在环状结构中可具有至少一个杂原子,包括但不限于氧、氮或它们的组合。另外,虽然该极性非水溶剂不限于具有任何特定官能团,但在优选的实施例中,该极性非水溶剂可具有至少一个羰基、醚、醇、酰胺、胺、亚胺、氰酸根、异氰酸根、腈基、异腈基以及它们的组合。

[0047] 在某些实施例中,该护肤组合物可包含至少一种具有式(II)的极性非水溶剂:



[0049] 其中 R^3 为氢、氧、醚或酯; R^4 为氢或烷基、烯基、炔基或烷基羟基基团; R^5 为氮、烷基、羟基醚、酯、酰胺或胺; R^6 为烷基、醚、酯、酰胺、胺或它们的组合; x 为0或1;前提条件是如果 R^5 为氮并且形成腈基,那么 x 为0,如果 R^3 为氧,那么 C_y 和 R^3 形成羰基;其中 R^4 和 R^5 可加入形成环状或二环结构(包括芳族结构),该结构可包含杂原子并且可任选地被至少一个 R^6 基团取代。如果式(II)具有不止一个 R^6 基团,那么 R^6 基团可以相同,也可以不同。优选地, R^3 为氧,以与 C_y 或 C_1 - C_5 烷氧基或芳氧基形成羰基; R^4 为氢或 C_1 - C_5 烷基; R^5 为氮、 C_1 - C_5 烷基、 C_1 - C_5 醚、 C_1 - C_5 酯、或酰胺;前提条件是如果 R^5 为氮并且形成腈基,那么 x 为0。

[0050] 或者,在其他优选的实施例中,该护肤组合物可包含至少一种具有式(III)、式(IV)或其混合物的极性非水溶剂:



[0052] 其中 R^6 为烷基、醚、酯、酰胺、胺或它们的组合; a 为1至3; b 为1至5;并且 z 为1至3。优选地, R^6 为 C_1 - C_5 烷氧基、 C_1 - C_5 芳氧基或它们的组合,更优选地, R^6 为甲氧基、乙氧基或它们的组合。此外,在优选的实施例中, b 为1至4、并且更优选为1至3。

[0053] 在特别优选的实施例中,该极性非水溶剂可以是极性 C_1 - C_{10} 醇,包括二醇、酮、酯、醚、环醚、酰胺、腈以及它们的混合物,并且特别地包括极性 C_1 - C_5 直链或支链、取代或未取代的酮、酯、醚、酰胺、腈以及它们的混合物。另外,该极性非水溶剂特别地包括极性 C_4 - C_{10} 环醚、环酮以及它们的混合物,这些环醚和环酮可以是取代或未取代的。此外,该极性非水溶剂可以是具有式(II)、(III)和/或(IV)的溶剂的混合物。在具体的实施例中,该非水溶剂可以是极性 C_1 - C_5 直链或支链、取代或未取代的酮、酯、醚、酰胺、腈及其混合物与极性的取代或未取代的 C_4 - C_{10} 环醚、环酮及其混合物的共混物。

[0054] 该极性非水溶剂的特别优选实施例的非限制性例子可包括二甲基乙酰胺、乙腈、

乙酸乙酯、四氢呋喃、二甲基甲酰胺、甲基乙基酮、环己酮、异山梨醇二甲醚(也称为“二甲基异山梨醇”)、甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、丙二醇以及它们的混合物。

[0055] 本发明的护肤组合物可包含5至30重量%的至少一种极性非水溶剂,并且更优选地可包含10至30重量%、甚至更优选地10至20重量%的极性非水溶剂。或者,该护肤组合物可包含5至25重量%、并且更优选地7.5至15重量%的极性非水溶剂。如所论述,该极性非水溶剂可包含溶剂的混合物,该混合物具有根据基于该组合物的总重量百分比计的上述范围的最终重量百分比。

[0056] 基料:

[0057] 用于本发明的护肤组合物中的基料可包括通常用于化妆品组合物和护肤组合物中的基料。与极性非水溶剂相反,该基料优选地可为非极性的或具有相对低的极性。更具体地讲,在优选的实施例中,该基料可具有5或更低、并且更优选地2.5或更低的极性,如在“汉森”中所规定。在具体的实施例中,该基料可以为非极性或具有1或更低的极性,如在“汉森”中所规定。

[0058] 除了具有相对低的极性或为非极性之外,该基料通常可以为疏水的,并且可具有相对低的水含量。具体地讲,该基料可含有小于1重量%的水,更优选地小于0.5重量%的水,并且在特别优选的实施例中,该基料可含有小于0.1重量%的水。

[0059] 在某些实施例中,该基料可以是长链、饱和或不饱和的脂族烃,包括环状脂族烃及其混合物。更具体地讲,在某些优选的实施例中,该基料可包含至少一种直链或支链C₁₀或更长链的烷烃、烯烃或炔烃,并且优选地包含至少一种C₁₀-C₅₀的直链或支链烷烃、烯烃或炔烃。在特别优选的实施例中,该基料可具有至少一种C₁₅-C₄₀、更优选地至少一种C₂₅-C₃₅的直链或支链烷烃、烯烃或炔烃。或者,该基料可包含至少一种环状脂族烃,该环状脂族烃可任选地被至少一种直链或支链C₈或更长链(优选地至少一种C₈-C₅₀、更优选地至少一种C₁₀-C₃₅)的直链或支链烷烃、烯烃或炔烃取代。另外,该基料可以是直链或支链C₁₀或更长链的烷烃、烯烃或炔烃(包括优选的C₁₀-C₅₀、更优选的C₁₅-C₄₀、并且甚至更优选的C₂₅-C₃₅直链或支链烷烃、烯烃或炔烃)与环状脂族烃(可任选地被至少一种直链或支链C₈或更长链(优选地至少一种C₈-C₅₀、更优选地至少一种C₁₀-C₃₅)的直链或支链烷烃、烯烃或炔烃取代)的混合物。

[0060] 此外,该基料可以是油质的、蜡质的或兼具两者。在这方面,该基料可具有高于25℃的熔点,或在可供选择的实施例中,该基料可具有25℃或更低的熔点。

[0061] 在特别优选的非限制性实施例中,该基料可以是石油凝胶、凡士林、石蜡、矿物油以及它们的组合。该护肤组合物可包含40至95重量%的至少一种基料,并且更优选地可包含45至95重量%、甚至更优选地60至95重量%的至少一种基料。在某些优选的实施例中,该护肤组合物可包含80至95重量%的至少一种基料。

[0062] 其他组分:

[0063] 本发明的护肤组合物可包含其他活性化妆品化合物、活性药物化合物或它们的混合物。非限制性例子可包括改善或根除老年斑、角化病和皱纹的化合物;去角质剂、止痛剂;麻醉剂;祛痘剂;抗菌剂;抗酵母剂;抗真菌剂;抗病毒剂;去屑剂;抗皮炎剂;止痒剂;止吐剂;抗炎剂;抗过角化剂;保湿剂;止汗剂;抗银屑病剂;抗脂溢剂;润发剂和护发剂;抗老化剂;平喘剂和支气管扩张剂;防晒剂;抗组胺剂;皮肤美白剂;皮肤脱色剂;维生素;皮质类固醇;鞣剂;激素;维甲酸;局部心血管药剂以及其他皮肤药剂。

[0064] 通常,可含有至多约15重量%、优选地至多约10重量%、并且更优选地至多约5重量%的其他活性组分。更具体地讲,本发明的护肤组合物可含有0至15重量%、优选地0至10重量%、并且甚至更优选地0至5重量%的额外活性组分。

[0065] 此外,虽然该护肤组合物可含有水,但在优选的实施例中,该组合物可含有小于1重量%、更优选地0.5重量%或更少、甚至更优选地0.25重量%或更少、并且最优选地0.1重量%或更少的水。在特别优选的实施例中,该护肤组合物可以是相对无水的,其中无水存在是指包括残留水的水含量至多小于1重量%、更优选地小于0.5重量%、甚至更优选地小于0.1重量%。在这方面,该护肤组合物可含有至少一种去水剂,包括但不限于气相二氧化硅、铝硅酸盐、硅酸铝(包括硅酸镁铝)、淀粉辛烯基琥珀酸铝以及它们的组合。该去水剂可以至多约15重量%、优选地至多约10重量%、并且更优选地至多约5重量%存在。

[0066] 可将各种表面活性剂、乳化剂、胶凝剂、稳定剂、增塑剂、流变剂以及它们的组合添加到本发明的护肤组合物中。具体地讲,作为非限制性例子,可添加至少一种表面活性剂以匀化该护肤组合物,同时增加非水溶剂和基料之间的混溶性。表面活性剂、乳化剂、胶凝剂、稳定剂、增塑剂、流变剂以及它们的组合可以至多约15重量%、并且优选地至多约10重量%存在。

[0067] 除了环二酯之外,该护肤组合物还可含有AHA。虽然AHA的量通常可小于环二酯的量,但本发明的组合物可含有至多约5重量%的AHA,更优选地含有至多约2.5重量%的AHA,并且甚至更优选地含有至多约1重量%的AHA。特别优选的AHA可包括乙醇酸、乳酸或它们的组合。另外,如果该护肤组合物中存在AHA,那么除了向该护肤组合物中添加环二酯之外,还可添加AHA,或可通过 α -羟基酸的环二酯的水解产生AHA。然而,为了最大程度降低该组合物的潜在刺激性,并且使该组合物的pH和酸性在上述的一般范围之内,作为添加组分或来源于环二酯水解的AHA的存在量应相对较低,并且符合以上范围。

[0068] 除了其他活性化合物之外,还可将其他非活性化合物,例如(但不限于)着色剂、芳香剂、研磨化合物(包括二氧化硅、聚合物树脂、粘土)以及它们的组合添加到该护肤组合物中。通常,非活性化合物可以至多约5重量%、优选地至多约2.5重量%、并且更优选地至多约1重量%存在。更具体地讲,本发明的护肤组合物可含有0至5重量%、优选地0至2.5重量%、并且甚至更优选地0至1重量%的非活性化合物。

[0069] 制备护肤组合物的方法:

[0070] 本发明的护肤组合物可用多种方法制备,包括连续工艺或分批工艺。例如,作为非限制性例子,可将包括 α -羟基酸的环二酯、极性非水溶剂和脂族基料在内的所有组分以前文所述的量同时添加在一起。或者,作为另一个非限制性例子,可先将某些组分添加在一起,随后添加其他组分。

[0071] 在某些实施例中,该护肤组合物可如下制备:将 α -羟基酸的至少一种环二酯、至少一种极性非水溶剂和至少一种脂族基料添加在一起,以形成基本上均匀的混合物。在这方面,该基本上均匀的混合物可含有小于5重量%、更优选地小于1重量%、甚至更优选地小于0.5重量%、并且最优选地小于0.1重量%的 α -羟基酸的环二酯、极性非水溶剂和/或脂族基料,所述重量按分离相而非混合物的重量计。

[0072] 除了用于将护肤组合物的各种组分(包括 α -羟基酸的环二酯、至少一种极性非水溶剂和至少一种脂族基料)添加在一起的方法之外,还可加热所述组分,包括加热所述组分

以形成基本上均匀的混合物。具体地讲,作为非限制性例子,可将环二酯、极性非水溶剂和脂族基料加热至脂族基料的熔点。在其他非限制性实施例中,可将脂族基料加热至该基料的熔点,然后将该脂族基料添加到环二酯和溶剂的混合物中。

[0073] 实例

[0074] 以下实例是优选的护肤组合物的示例,而并不旨在对其进行限制。给定的所有数值以重量百分比表示,除非另外指明,否则所有产品组合物百分比均基于等于100重量%的总量计。

[0075] 测试方法:

[0076] 酸性测试:酸性测试可确定测试实例中的酸形成量,其通过滴定法进行。使用配备有Mettler Toledo DM140-SC电极的Mettler Toledo DL58滴定装置进行电位滴定,以确定测试实例的酸性。滴定剂由71重量%的甲苯、19重量%的甲醇和10重量%的1N四丁基氢氧化铵组成。滴定在室温(指约20℃)下进行。酸形成结果记录为酸的重量百分比,该酸来源于乙交酯或丙交酯分别转化为酸性非环状二聚体形式的乙醇酸或乳酸这个过程。分别基于乙醇酸或乳酸的分子量计算酸的重量百分比。

[0077] 老化测试:老化测试模拟储存稳定性。将所测试的每个实例分为室温样品(“室温”)和老化样品(“老化”)。将老化样品置于VWR 1410烘箱中,54℃下持续14天,然后将该老化样品移出烘箱,并用酸性测试来测试酸形成量。室温样品不经过烘箱老化即用酸性测试来测试其酸形成量。

[0078] 皮肤渗透性测试:皮肤渗透性测试可确定所测试的环二酯在活体外猪皮外层中的沉积率、渗透率以及其转化为相应的 α -羟基酸的转化率,具体采用衰减全反射傅里叶变换红外光谱法(ATR-FTIR)和胶带剥离法进行。所记录的所得的吸光度在1766 cm^{-1} 下测定。所用的FTIR光谱仪为购自热电公司(Thermo Electron Corporation)的Nicolet 700FT-IR。胶带剥离法使用购自美国明尼苏达州圣保罗3M公司(3M, St. Paul, Minnesota, USA)的Scotch[®]Magic[™]胶带(Scotch[®]Magic[™] Tape)。

[0079] 步骤:

[0080] 步骤1:用水冲洗猪皮样品;

[0081] 步骤2:然后用ATR-FTIR扫描猪皮,作为对照(对照层);

[0082] 步骤3:将所测试的每种组合物(如下表所示)施用于猪皮,在34℃下保持2小时;

[0083] 步骤4:2小时后,去除猪皮表面过量的组合物;

[0084] 步骤5:用ATR-FTIR扫描猪皮,作为表面(“表面层”);

[0085] 步骤6:将胶带条均匀地贴在猪皮的处理区上;

[0086] 步骤7:从猪皮去除胶带条;

[0087] 步骤8:用ATR-FTIR扫描猪皮,在1766 cm^{-1} 下监测其吸光度,结果记录为“皮肤层1”;以及

[0088] 步骤9:再将步骤3至8重复9次,每次对随后扫描的皮肤层进行相应地编号。具体地讲,皮肤层1至10对应于将胶带条贴在该皮肤样品并从该皮肤样品去除的次数,然后用ATR-FTIR扫描该皮肤样品。

[0089] 材料:

[0090] “DMI”为二甲基异山梨醇(也称为“异山梨醇二甲醚”),购自美国新泽西州埃尔姆

伍德帕克格苒特化学公司(Grant Industries Inc., Elmwood Park, New Jersey, USA)。

[0091] “乙醇酸”为DuPont™Glypure®乙醇酸, 购自美国特拉华州威明顿杜邦公司(E. I. Du Pont de Nemours & Co. Inc., Wilmington, Delaware, USA)。

[0092] “乙交酯”为由纯度为至少99重量%的乙醇酸形成的C₄环二酯。

[0093] “乳酸”为购自日本JM Baker公司(JM Baker, Japan)的乳酸。

[0094] “丙交酯”为L-丙交酯, 购自日本东京化成工业株式会社(TCI Tokyo Chemical Industry Co., Ltd, Tokyo, Japan)。

[0095] “矿物油”为购自美国新泽西州伊顿敦罗伯茨公司(Roberts, Eatontown, New Jersey, USA)或美国罗德岛州文索基特CVS公司(CVS, Woonsocket, Rhode Island, USA.)的矿物油。

[0096] “石油凝胶”为Ultima White Pet USP, 购自美国宾夕法尼亚州康斯锡蒂卡鲁梅公司(Calumet Penreco, Karns City, Pennsylvania, USA)。

[0097] “水”为去离子水。

[0098] 实例1:

[0099] 制备100g护肤组合物: 将85g石油凝胶、10g二甲基异山梨醇和5g乙交酯添加到混合容器中, 将这些组分加热至50℃。当石油凝胶开始液化时, 在50℃下用配备有3片倾斜桨叶的Lightnin顶置式混合器将石油凝胶、二甲基异山梨醇和乙交酯混合在一起, 直到获得均匀的混合物。在50℃下形成均匀的混合物后, 移除热源并继续混合, 直到该均匀的混合物变得粘稠得无法搅动。

[0100] 然后测试该均匀的混合物的酸性, 其结果记录在表1中。

[0101] 比较例1:

[0102] 用与实例1相同的方式制备100g比较组合物, 不同的是将1g水添加到石油凝胶、二甲基异山梨醇和乙交酯中, 并且使用了84g石油凝胶。

[0103] 比较例2:

[0104] 用与实例1相同的方式制备100g比较组合物, 不同的是将5g水添加到石油凝胶、二甲基异山梨醇和乙交酯中, 并且使用了80g石油凝胶。

[0105] 比较例3:

[0106] 用与实例1相同的方式制备100g比较组合物, 不同的是使用5g乙醇酸代替5g乙交酯。

[0107] 比较例4:

[0108] 用与比较例1相同的方式制备100g比较组合物, 不同的是使用5g乙醇酸代替5g乙交酯。

[0109] 比较例5:

[0110] 用与比较例2相同的方式制备100g比较组合物, 不同的是使用5g乙醇酸代替5g乙交酯。

[0111] 表1

[0112]

成分(重量%)	实例1	比较例1	比较例2	比较例3	比较例4	比较例5
DMI	10	10	10	10	10	10

石油凝胶	85	84	80	85	84	80
乙交酯	5	5	5	—	—	—
乙醇酸	—	—	—	5	5	5
水	—	1	5	—	1	5
室温-酸形成%	7.1	62	79	106	91	96

[0113] 比较例6:

[0114] 制备100g比较组合物:将66g石油凝胶、32g矿物油和2g乙交酯添加到混合容器中,将这些组分加热至50℃。当石油凝胶开始液化时,在50℃下用配备有3片倾斜桨叶的Lightnin顶置式混合器将石油凝胶、矿物油和乙交酯混合在一起,直到获得均匀的混合物。在50℃下形成均匀的混合物后,移除热源并继续混合,直到该均匀的混合物变得粘稠得无法搅动。

[0115] 然后测试该均匀的混合物的酸性,其结果记录在表2中。

[0116] 比较例7:

[0117] 用与比较例6相同的方式制备100g比较组合物,不同的是将1g水添加到石油凝胶、矿物油和乙交酯中,并且使用了65g石油凝胶。

[0118] 比较例8:

[0119] 用与比较例6相同的方式制备100g比较组合物,不同的是将5g水添加到石油凝胶、矿物油和乙交酯中,并且使用了61g石油凝胶。

[0120] 表2

[0121]

成分(重量%)	比较例6	比较例7	比较例8
石油凝胶	66	65	61
矿物油	32	32	32
水	—	1	5
乙交酯	2	2	2
室温-酸形成%	1.4	85	105

[0122] 实例2:

[0123] 用与实例1相同的方式制备100g护肤组合物。然后测试该均匀的混合物的酸性,其结果记录在表3中。

[0124] 比较例9:

[0125] 用与比较例1相同的方式制备100g比较组合物。

[0126] 比较例10:

[0127] 用与比较例2相同的方式制备100g比较组合物。

[0128] 比较例11:

[0129] 用与比较例3相同的方式制备100g比较组合物。

[0130] 比较例12:

[0131] 用与比较例4相同的方式制备100g比较组合物。

[0132] 比较例13:

[0133] 用与比较例5相同的方式制备100g比较组合物。

[0134] 实例3:

[0135] 用与实例1相同的方式制备100g护肤组合物,不同的是分别使用75g石油凝胶和15g乙交酯代替85g石油凝胶和5g乙交酯。

[0136] 比较例14:

[0137] 用与实例3相同的方式制备100g比较组合物,不同的是使用15g乙醇酸代替15g乙交酯。

[0138] 表3

[0139]

成分(重量%)	实例2	比较例9	比较例10	比较例11	比较例12	比较例13	实例3	比较例14
DMI	10	10	10	10	10	10	10	10
石油凝胶	85	84	80	85	84	80	75	75
乙交酯	5	5	5	-	-	-	15	-
乙醇酸	-	-	-	5	5	5	-	15
水	-	1	5	-	1	5	-	-
室温-酸形成%	7.1	61.7	79.3	106.7	90.7	96.5	3.6	15.3
老化-酸形成%	2.4	59.0	109.6	67.9	73.0	80.7	2.2	56.1

[0140] 实例4:

[0141] 用与实例1相同的方式制备100g护肤组合物,不同的是使用5g丙交酯代替5g乙交酯。然后测试该均匀的混合物的酸性,其结果记录在表4中。

[0142] 比较例15:

[0143] 用与比较例1相同的方式制备100g比较组合物,不同的是使用5g丙交酯代替5g乙交酯。

[0144] 比较例16:

[0145] 用与比较例2相同的方式制备100g比较组合物,不同的是使用5g丙交酯代替5g乙交酯。

[0146] 实例5:

[0147] 用与实例3相同的方式制备100g护肤组合物,不同的是使用15g丙交酯代替15g乙交酯。然后测试该均匀的混合物的酸性,其结果记录在表4中。

[0148] 比较例17:

[0149] 用与比较例14相同的方式制备100g比较组合物,不同的是使用15g乳酸代替15g乙醇酸。

[0150] 表4

[0151]

成分(重量%)	实例4	比较例15	比较例16	实例5	比较例17
DMI	10	10	10	10	10

石油凝胶	85	84	80	75	75
丙交酯	5	5	5	15	—
乳酸	—	—	—	—	15
水	—	1	5	—	—
室温-酸形成%	2.5	61.7	79.3	1.5	88.5
老化-酸形成%	8.3	59.0	109.6	3.5	52.8

[0152] 比较例18:

[0153] 用与实例6中所述的相同方式制备100g比较组合物,不同的是使用了95g石油凝胶和0g二甲基异山梨醇。

[0154] 实例6:

[0155] 制备100g护肤组合物:将90g石油凝胶、5g二甲基异山梨醇和5g乙交酯添加到混合容器中,将这些组分加热至50℃。当石油凝胶开始液化时,在50℃下用配备有3片倾斜桨叶的Lightnin顶置式混合器将石油凝胶、二甲基异山梨醇和乙交酯混合在一起,直到获得均匀的混合物。在50℃下形成均匀的混合物后,移除热源并继续混合,直到该均匀的混合物变得粘稠得无法搅动。

[0156] 然后测试该均匀的混合物的皮肤渗透性,其结果记录在表5中。

[0157] 实例7:

[0158] 用与实例6相同的方式制备100g护肤组合物,不同的是分别使用85g石油凝胶和10g二甲基异山梨醇代替90g石油凝胶和5g二甲基异山梨醇。

[0159] 实例8:

[0160] 用与实例6相同的方式制备100g护肤组合物,不同的是分别使用85g石油凝胶和10g乙交酯代替90g石油凝胶和5g乙交酯。

[0161] 实例9:

[0162] 用与实例6相同的方式制备100g护肤组合物,不同的是分别使用80g石油凝胶、10g二甲基异山梨醇和10g乙交酯代替90g石油凝胶、5g二甲基异山梨醇和5g乙交酯。

[0163] 表5

成分 (重量%)	对照	比较例 18	实例 6	实例 7	实例 8	实例 9
DMI	-	-	5	10	5	10
石油凝胶	-	95	90	85	85	80
乙交酯	-	5	5	5	10	10
水	100	-	-	-	-	-
对照层	0.08	0.02	0.08	0.15	0.13	0.05
表面层	0.05	0.09	0.16	0.23	0.15	0.21
皮肤层 1	0.05	0.11	0.19	0.21	0.17	0.27
皮肤层 2	0.07	0.14	0.20	0.37	0.21	0.32
皮肤层 3	0.05	0.12	0.21	0.23	0.18	0.35
皮肤层 4	0.04	0.10	0.16	0.28	0.19	0.29
皮肤层 5	0.05	0.08	0.16	0.18	0.15	0.29
皮肤层 6	0.05	0.08	0.13	0.20	0.18	0.22
皮肤层 7	0.05	0.10	0.14	0.13	0.14	0.21
皮肤层 8	0.06	0.10	0.15	0.19	0.15	0.17
皮肤层 10	0.07	0.09	0.12	0.14	0.12	0.15

[0165] 实例6-9的皮肤渗透性在上表5中示出并且在图1-3中说明。每一皮肤层的吸光度均在1766cm⁻¹下测定,其中1766cm⁻¹为乙交酯吸收效果好,而非环状二聚体和乙醇酸吸收较差的区域。因此,皮肤层在1766cm⁻¹下显示更高吸光度值与乙交酯在该皮肤层浓度更高相关联。在这方面,皮肤渗透特性可通过测量不同皮肤层的乙交酯浓度来确定。

[0166] 实例6和7以及比较例18各自均含有5重量%的乙交酯。然而,实例6和7(分别具有5重量%和10重量%的极性非水溶剂)相对于不含极性非水溶剂的比较例18显示出显著更好的皮肤渗透特性。参见图1。具体地讲,实例6和7在皮肤表面和开始几层皮肤层中的皮肤渗透率为比较例18的皮肤渗透率的约2倍。实例7展示了甚至在更深层的皮肤层中显著提高的皮肤渗透性。

[0167] 实例6和8(分别具有5重量%和10重量%的乙交酯)显示出(当极性非水溶剂的量控制在5重量%时)相对于对照显著提高的皮肤渗透特性。参见图2。还示出当实例7和9(分别具有5重量%和10重量%的乙交酯)中的极性非水溶剂控制在10重量%时,相对于对照显著提高的皮肤渗透特性。参见图3。

[0168] 实例10:

[0169] 用与实例9相同的方式制备100g护肤组合物。然后测试该均匀的混合物的皮肤渗透性,其结果记录在表6中。

[0170] 实例11:

[0171] 用与实例7相同的方式制备100g护肤组合物。然后测试该均匀的混合物的皮肤渗透性,其结果记录在表6中。

[0172] 比较例19:

[0173] 用与实例6中所述的相同方式制备100g比较组合物,不同的是使用了99g石油凝胶、1g乙交酯和0g二甲基异山梨醇。

[0174] 比较例20:

[0175] 用与比较例6中所述的相同方式制备100g比较组合物。

[0176] 比较例21:

[0177] 用与比较例6中所述的相同方式制备100g比较组合物,不同的是使用2g丙交酯代替2g乙交酯。

[0178] 表6

[0179]

成分(重量%)	实例 10	实例 11	比较例 19	比较例 20	比较例 21
DMI	10	10	-	-	-
石油凝胶	80	85	99	66	66
乙交酯	10	5	1	2	-
丙交酯	-	-	-	-	2
矿物油	-	-	-	32	32
水	-	-	-	-	-

[0180]

对照层	-0.03	0.07	0.02	0.01	0.01
表面层	0.16	0.18	0.03	0.01	0.01
皮肤层 1	0.22	0.16	0.08	0.02	0.01
皮肤层 2	0.25	0.3	0.05	0.01	0.01
皮肤层 3	0.3	0.18	0.07	0	0
皮肤层 4	0.25	0.24	0.08	0.01	0.01
皮肤层 5	0.24	0.13	0.06	0.01	0.01
皮肤层 6	0.17	0.15	0.06	0.01	0.01
皮肤层 7	0.16	0.08	0.05	0	0
皮肤层 8	0.11	0.13	0.06	0.01	0.01
皮肤层 10	0.08	0.07	0.02	0.01	0.01

[0181] 实例10和11的经归一化的皮肤渗透性数据在表6中示出并且在图4中说明。每一皮肤层的吸光度均在1766cm⁻¹下测定,其中1766cm⁻¹为乙交酯吸收效果好,而非环状二聚体和乙醇酸吸收较差的区域。因此,皮肤层在1766cm⁻¹下显示更高吸光度值与乙交酯在该皮肤层浓度更高相关联。在这方面,皮肤渗透特性可通过测量不同皮肤层的乙交酯浓度来确定。

[0182] 实例10和11均含有10重量%的极性非水溶剂,并且分别含有10重量%和5重量%的乙交酯。实例10和11均相对于不含极性非水溶剂的比较例19-21具有显著更好的皮肤渗透特性。具体地讲,经归一化处理后,实例10和11在所有测试皮肤层中(尤其是在皮肤表面和开始几层皮肤层中)均展示出更好的皮肤渗透特性。

[0183] 由此描述了本发明的主题,显而易见的是可通过多种方式对该主题进行修改和变动。此类修改和变型不应当被视为脱离本发明主题的精神和范围,并且所有此类修改和变型应当被包括在以下权利要求书的范围内。

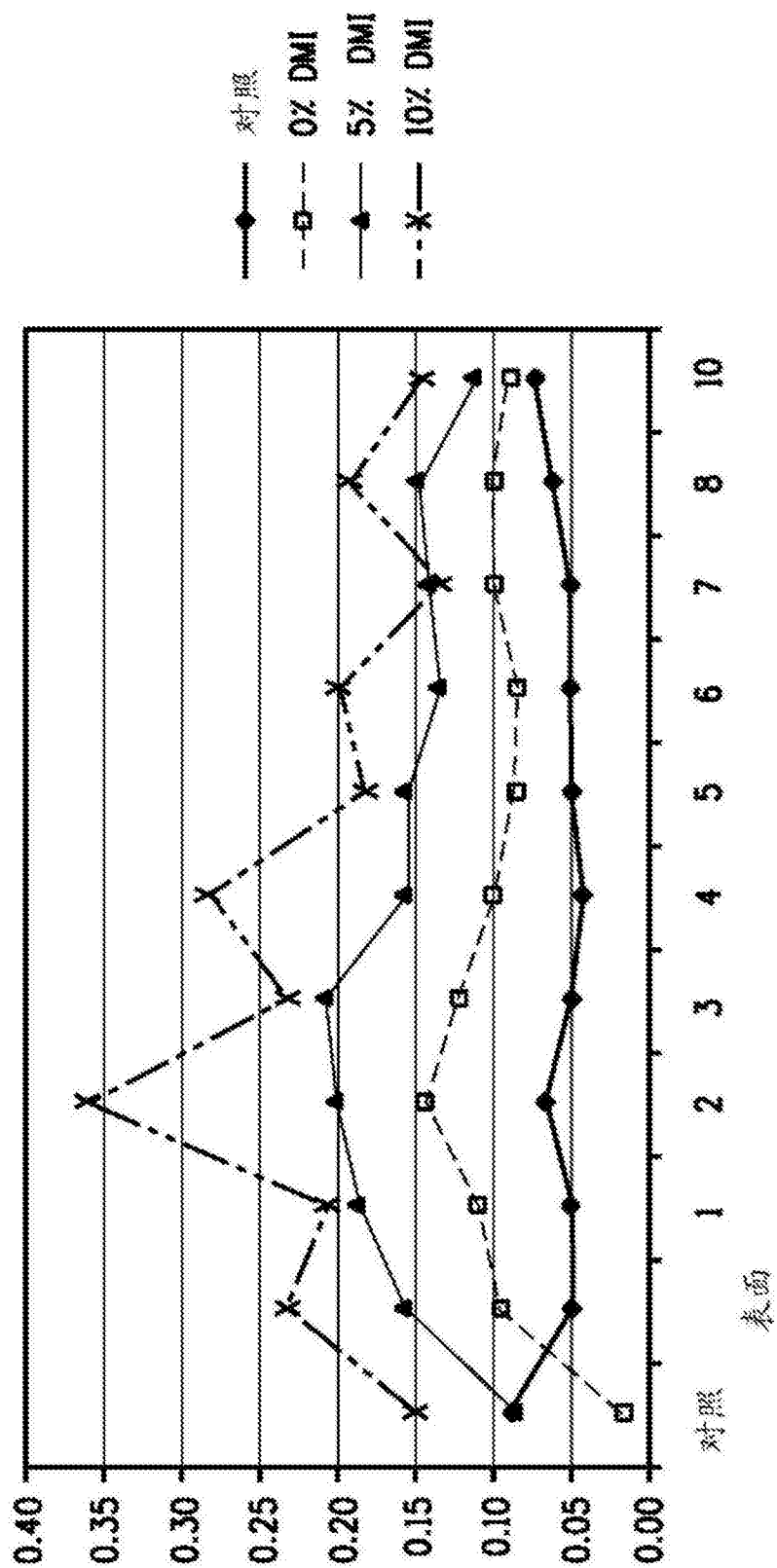


图1

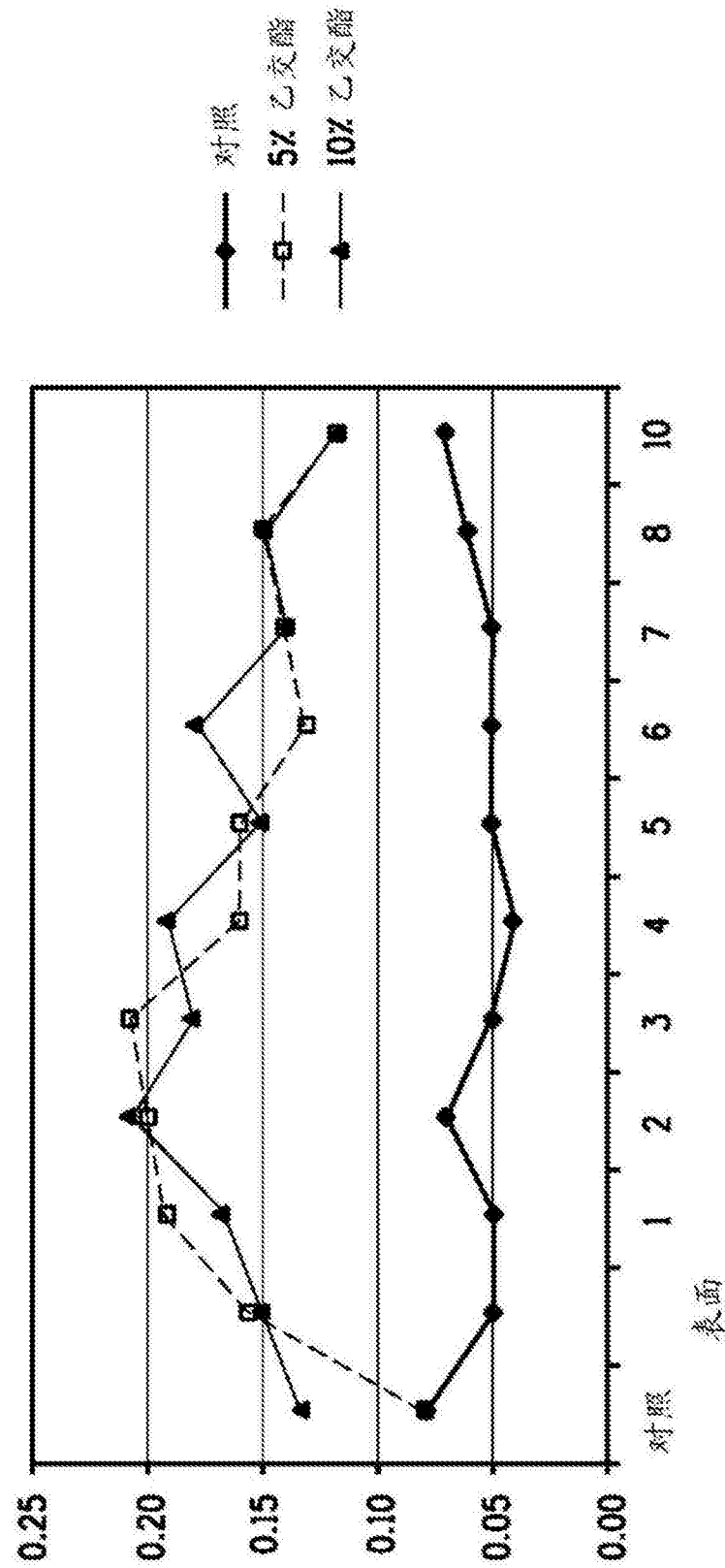


图2

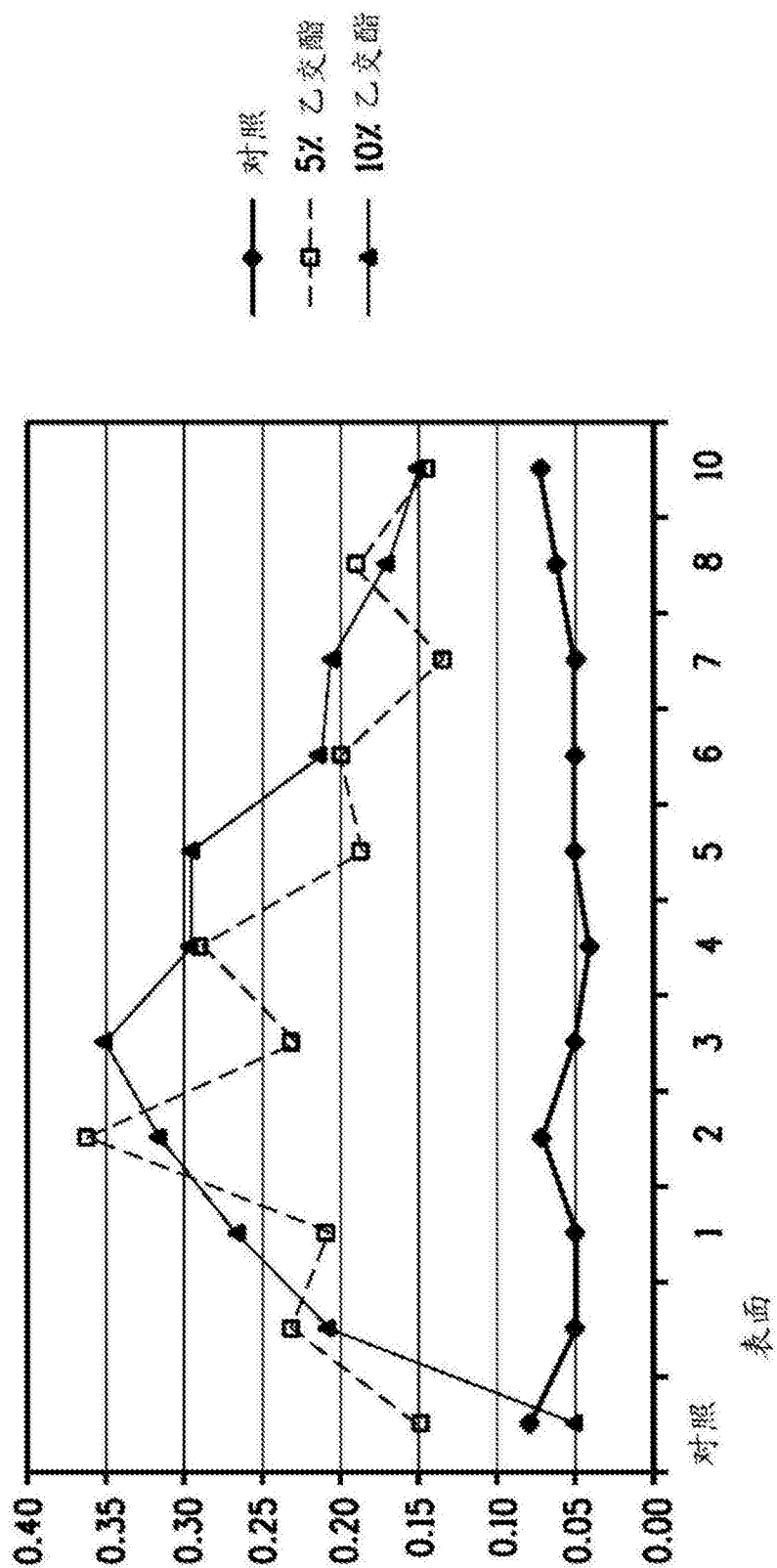


图3

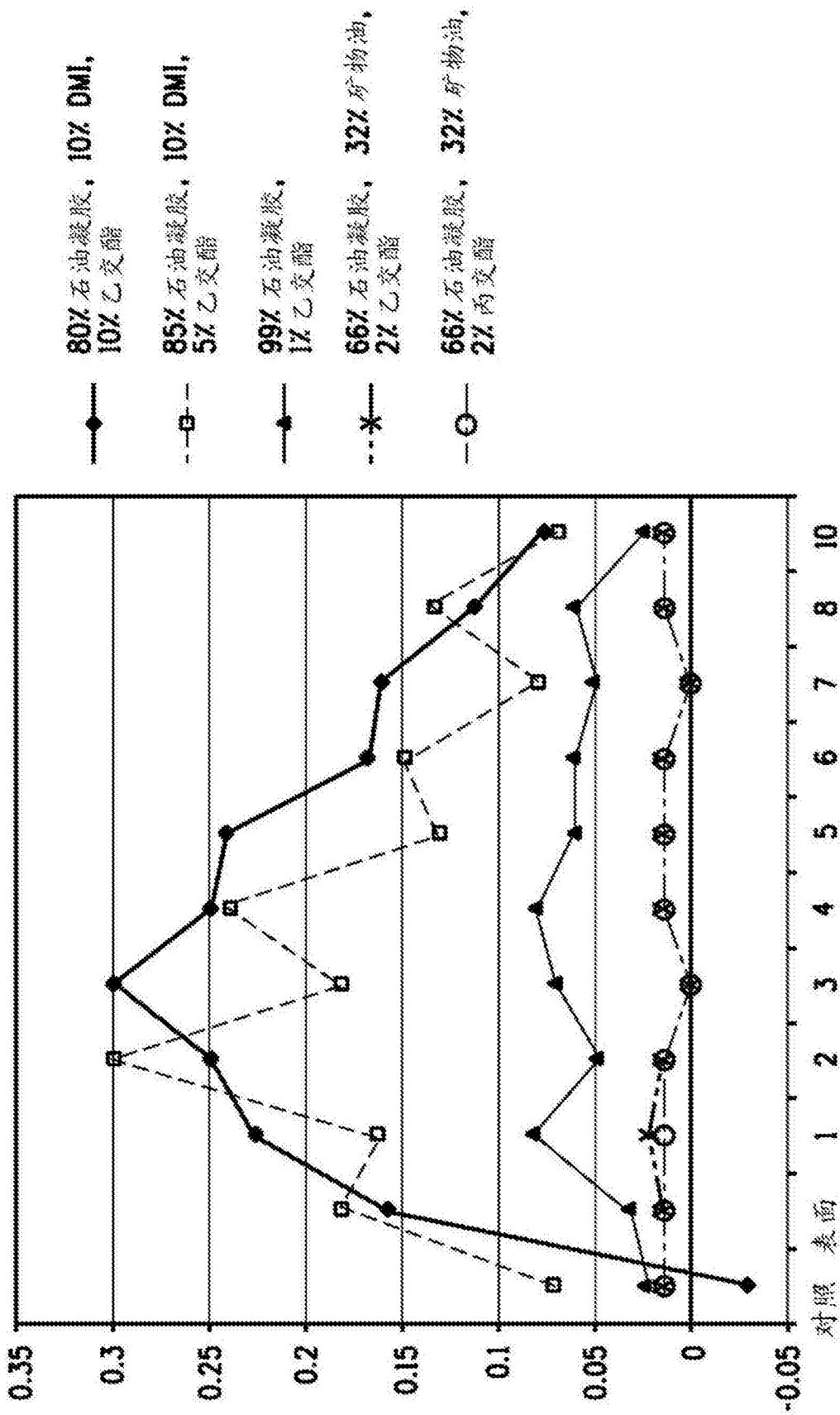


图4