

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁶

A61K 7/48

A61K 7/06

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 97199865.5

[43]公开日 1999年12月8日

[11]公开号 CN 1237896A

[22]申请日 97.12.12 [21]申请号 97199865.5

[30]优先权

[32]96.12.12 [33]DE [31]19653736.3

[86]国际申请 PCT/DE97/02941 97.12.12

[87]国际公布 WO98/25584 德 98.6.18

[85]进入国家阶段日期 99.5.19

[71]申请人 朗开斯特集团有限公司

地址 联邦德国美因茨

[72]发明人 卡琳·戈尔茨-贝尔纳

莱昂哈德·察斯特罗

努哈·多姆洛格

[74]专利代理机构 中原信达知识产权代理有限责任公司

代理人 王维玉 王达佐

权利要求书 2 页 说明书 15 页 附图页数 1 页

[54]发明名称 含有肽添加剂的化妆品制剂

[57]摘要

本发明涉及一种含有肽衍生物和其它活性成分的新化妆品制剂,其中的肽衍生物来源于 α -MSH(促黑素细胞激素)。已经开发了一种化妆品,其能活化黑素生成并具有抗炎活性,效果较好。该具有协同作用的活性制剂同时包括肽衍生物、至少0.5%重量的酶和维生素混合物、65-99.5%的通常辅料及载体试剂和可能的其它活性成分。其中的肽衍生物具有通式[Lip]X-His-Phe-Arg-Y,每千克总重含有纯肽衍生物0.05-2.5mg,所述肽衍生物混有黄嘌呤,含量为每100摩尔肽中含黄嘌呤0.5-2摩尔。

ISSN 1000-8427-4

权 利 要 求 书

1. 一种含有肽添加剂的化妆品制剂，包括下述成分的组合作为活性成分：

5 a)通式为[Lip]X-His-Phe-Arg-Y 的肽衍生物，其中 Lip 代表硫辛酸或它的衍生物，X 代表 Glu、OH 或 NH₂；Y 代表 Trp-Gly-OH, Trp-Gly-NH₂, Trp-NH₂ 或 Trp-OH，Phe 代表 homo-Phe 或 P-F-Phe。其中的氨基酸可以是 D、L 或 DL 型或者它们的混合物，其比例为每千克总重量中含纯肽衍生物 0.05-2.5mg，其中肽衍生物伴有黄嘌呤，比例为每 100 摩尔肽中含 0.5-2 摩尔；

b)至少 0.5%重量的酶和维生素混合物，其中混合物含有至少 150 单位/毫升(U/ml)的过氧化物歧化酶(POD)；

c)含量为 65-99.5%重量的常规赋形剂和载体；和

d)含量为 0-12%重量的其它活性成分；

15 所有百分比都是基于化妆品制剂的总重量而言的。

2. 根据权利要求 1 所述的制剂，其中的混合物由酶和维生素、过氧化物歧化酶、蛋白酶、维生素 B₂、维生素 B₆、维生素 B₁₂ 和维生素 E 组成。

20 3. 根据权利要求 1 或 2 所述的制剂，它包括蛋白酶和维生素 B 和 D，当用国际单位表示时，过氧化物歧化酶与蛋白酶的比例至少是 3：1 至 8：1。

25 4. 根据权利要求 2 所述的制剂，其中的酶和维生素来源于超声消化的酵母，尤其是来源于消化的发面酵母。

5. 根据权利要求 1 所述的制剂，其中的肽类选自肽或肽混合物，包括至少一种下面序列：

30 I. [(DL) Lip]-Glu-His-D.HomoPhe-Arg-Trp-Gly-NH₂

- II. [(DH) Lip]-Glu-His-D.HomoPhe-Arg-Trp-Gly-NH₂
 III. [(DL) Lip]-Glu-His-Parafluro-Phe-Arg-Trp-Gly-NH₂
 IV. [(DH) Lip]- His-D.HomoPhe-Arg-Trp-Gly-NH₂
 V. [N.Lipoyl-Lysine]- Glu-His-D.HomoPhe-Arg-Trp-Gly-NH₂
 5 VI. [N.Lipoyl-Lysine]- His-D.HomoPhe-Arg-Trp-Gly-NH₂
 VII. [N.Lipoyl-Lysine]- His-D.HomoPhe-Arg-Trp-NH₂

还含有以盐、酯或酰胺形式存在的这些分子的衍生物。

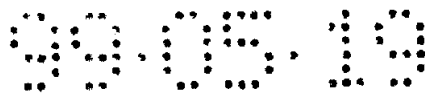
6. 根据权利要求 1-5 任意一项所述的制剂，其中肽成分的含量是
 10 0.05-1.5mg 纯肽衍生物/kg 总重量。

7. 根据权利要求 1-6 任意一项所述的制剂，其中的肽成分是
 MAP-X[®]。

15 8. 根据权利要求 1-8 任意一项所述的制剂，其中带有黄嘌呤的肽
 衍生物以混合物的形式存在，混合物由权利要求 1 中[Lip]X-His-Phe-
 Arg-Y 通式的肽衍生物和半合成的海生肽及多肽组成；多肽是生物工程
 蛋白部分，由小球藻属的小藻类和含有足丝(软体动物丝)的 Ulva 属大藻
 20 类产生，其含有植物葡萄糖聚合物；半合成海生肽含有 0.5-5%重量的海
 生矿物盐和微量元素。

9. 根据权利要求 8 所述的制剂，其中的混合物是 Sun Marine
 Complex[®]。

25 10. 根据权利要求 1-9 任意一项含有肽添加剂的化妆品制剂的用
 途，其用作防晒霜、防晒乳剂、晒后乳液、晒前乳液、体用乳液、口红、
 彩妆品、眼部化妆品、面用粉霜、头发遮膜、头发香波、发用乳液、浴
 用凝胶或淋浴油。



说明书

含有肽添加剂的化妆品制剂

5 本发明涉及一种含有肽衍生物和其它活性成分的新化妆品制剂，其中的肽衍生物来源于 α -MSH(促黑素细胞激素)。

10 对 α -MSH 已经进行了许多的研究，迄今为此，尚未从中开发出药物。法国专利 2,710,340A 公开了其一种特殊的作用，其中公开并要求保护某些来源于 α -MSH 并作为促黑素生成活性成分的肽衍生物。同时公开了这些物质局部用于抗皮肤炎症反应。

15 本发明的目的在于开发一种新的化妆品制剂，特别是具有改进效果的促黑素生成作用和抗炎症特性的化妆品制剂。

20 根据本发明，含有肽添加剂的化妆品制剂由下述活性成分的组合物组成：

a)通式为[Lip]X-His-Phe-Arg-Y 的肽衍生物，其中 Lip 代表硫辛酸或其一种衍生物，X 代表 Glu、OH 或 NH_2 ；Y 代表 Trp-Gly-OH, Trp-Gly- NH_2 , Trp- NH_2 或 Trp-OH, Phe 代表 homo-Phe 或 P-F-Phe。其中的氨基酸可以是 D、L 或 DL 型或者它们的混合物，其比例为每千克总重量中含纯肽衍生物 0.05-2.5mg，其中肽衍生物伴有黄嘌呤，比例为每 100 摩尔肽中含 0.5-2 摩尔；

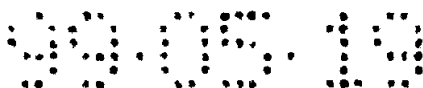
25 b)至少 0.5%重量酶和维生素的混合物，其中混合物含有至少 150 单位/毫升(U/ml)的过氧化物歧化酶；

c)含量为 65-99.5%重量的常规赋形剂和载体；和

d)含量为 0-12%重量的其它活性成分。

所有百分比都是基于化妆品制剂的总重量而言的。

30 法国专利 2,710,340A 公开一种 Lipoyl 肽或肽衍生物被用作本发明



中的肽；特别是该肽具有至少一种下述序列：

- I. [(DL) Lip]-Glu-His-D.HomoPhe-Arg-Trp-Gly-NH₂
- II. [(DH) Lip]-Glu-His-D.HomoPhe-Arg-Trp-Gly-NH₂
- III. [(DL) Lip]-Glu-His-Parafluro-Phe-Arg-Trp-Gly-NH₂
- 5 IV. [(DH) Lip]- His-D.HomoPhe-Arg-Trp-Gly-NH₂
- V. [N.Lipoyl-Lysine]- Glu-His-D.HomoPhe-Arg-Trp-Gly-NH₂
- VI. [N.Lipoyl-Lysine]- His-D.HomoPhe-Arg-Trp-Gly-NH₂
- VII. [N.Lipoyl-Lysine]- His-D.HomoPhe-Arg-Trp-NH₂

10 还含有以盐、酯或酰胺形式存在的这些分子的衍生物，其中肽衍生物与黄嘌呤混合的比例为 0.5-2mol/100mol 肽。

在市售的肽，例如 MAP[®]或 MAP-X[®](法国 Seporga 实验室)，即上述肽衍生物的硫辛酰氨肽，纯肽含量约为 50mg/kg，并且在化妆品制剂
15 中的用量约 0.01-5%重量。这样就得到本发明中前面提到的肽含量。

所用的酶和维生素的混合物优选通过超声处理制备的酵母消化产物，其中的消化产物含有过氧化物歧化酶、蛋白酶、维生素 B₂、维生素 B₆、维生素 B₁₂、维生素 D₂ 和维生素 E。混合物优选含有至少 150U/ml
20 过氧化物歧化酶(POD)、蛋白酶和维生素 B 及 D，其中 POD/蛋白酶国际单位比例为 3:1-8:1。

对于制备本发明的酶/维生素混合物，超声消化方法例如德国专利 4,241,154 Cl 描述的方法是特别有用的；在此方法中，在一个超声波流
25 经的槽中使细胞分散液或悬浮液通过超声处理区域，声触极有 1/2-2/3 的长度进入到该超声波流经的槽中，从而使它浸入到将要进行超声处理的培养基中。在此声触极的夹角为 80.5-88.5°，使声触极浸入的长度与进行超声处理的培养基体积调整到 1：1.1-1：20(mm/ml)。在要进行超声处理的培养基中，固体含量是 1：0.02-1：2.2(重量百分比)。

30

酵母，如发面酵母、啤酒酵母、酒酵母，以及经特殊处理的酵母如富含 POD 的酵母，均可用作细胞分散液。适合使用的细胞分散液可含有例如酿酒酵母。

5 在本发明的化妆品制剂中，一种特别有用的组份(a)由一种混合物组成，该混合物是混有黄嘌呤的具有下列通式的肽衍生物和半合成海生肽及多肽混合而成，



10

其中海生多肽是由小球藻属小藻类和 *Ulva* 属大藻类产生的，并混有足丝(来源于软体动物的丝)以及植物葡聚糖；其中半合成海生肽混有 0.5%-5%的海生矿物盐和微量元素。

15

这种混合物的一个例子是以商品名“Sun Marine Complex”(来自 Laboratories Seproge, Sophia-Antipolis Cedex, 法国)得到的产品。

20

这种有利于使用的混合物，含有带黄嘌呤的肽类和半合成海生肽，其中半合成海生肽具有葡萄糖聚合物，例如糊精、和海水中的海生矿物盐/微量元素，此后指 SMC(Sun Marine Complex)；只需把两种成分简单混合即可制得。半合成海生肽是通过富含酪氨酸的肽类和来源于足丝即海生软体动物的多肽经酶纯化得到。然后用酶处理植物纤维素组份(小藻和大藻)来提取各种无机和有机成分。然后，在弱碱和相对高的温度和压力下，加入葡萄糖聚合物，例如加入糊精是混合物各组份稳定在葡
25 萄糖载体上，作为生物体的“运输分子”。

30

根据本发明，可应用下列物质作为局部用制剂的常规添加剂和载

体：如肉豆蔻酸异丙酯、软脂酸异丙酯、硬脂酸异丙酯、卡波姆、鲸蜡硬脂醇、卵磷脂、共聚物、石蜡油、鲸蜡醇、丙二醇、聚乙二醇、西蒙得木油、硅油、椰子油、根据 WO95/17,157 改性的高岭土、软脂酸鲸蜡酯、丙烯酸 C10-30 烷基酯交联共聚物、硅酸铝镁、羟乙基纤维素，还有其它物质以适合特别的用途，如口红、眼部化妆品和发用化妆品等，这些都是本领域技术人员所熟悉的。

该制剂还可含有其它活性成分：1,3-和 1,6- β -葡聚糖、CM-葡聚糖[®]、尿囊素、TiO₂、ZnO 和 UVA 以及 UVB 阻光物质。

也可在乳化剂中应用非多孔性 0.05-1.5 μ m 球形 SiO₂ 颗粒和球形 TiO₂ 或 ZnO 颗粒的新聚集物，其中聚集物粒子大小为 0.06-5 μ m，乳剂中用量为 0.1-30%重量。这些聚集物的制法如下：在 300-400rpm 搅拌下混合上述颗粒，并加入一些水直至达到糊状稠度，然后加入剩余的水，以 3000-5000rpm 的速度均质化 20-60 分钟。

出人意料的是，本发明的化妆品制剂具有抗炎的协同作用，并远远高于各个成分的效应，因此，它能成功地应用于化妆品组合物如防晒乳剂、晒后用乳剂和面部化妆品等，以及用于其它炎症性皮肤病学过程的化妆品。这种协同作用特别显示在下列事实中：只含有 0.5%重量带黄嘌呤的肽制剂(50mg 肽/kg)的乳剂再结合酵母消化产品，与纯肽制剂(50mg 肽/kg)具有相同的抗炎效果。

可通过测量显示上述结果：应用 Mexameter[®] MX16(Courage + Khazaka, 德国)，以皮肤的红色程度作为评价的基础，在射线照射之后一定的间隔时间进行测量。该结果曲线和通过 H+E 着色方法并列对自愿者进行的组织学皮肤试验表明：对于黑素细胞活性，本发明制剂的活性远远高于各个活性成分所预期的活性水平。

优选的制剂含有肽成分的比例是：0.05-1.5mg 纯肽衍生物/kg 总重

量。

5 根据本发明，组份 a)由加有黄嘌呤的肽类、肽衍生物和酶活化剂生物工程部分组合而成，其中生物工程部分含有半合成海生肽类(该物质尤其富含酪氨酸和苯丙氨酸)，这些物质组合得到的组份(a)对皮肤有刺激、保护和再生作用。

10 肽类和黄嘌呤活化 AMPc，在 AMPc 参与下发生代谢以刺激皮肤。肽衍生物，尤其是 MAPX[®]，刺激黑素的生成。其中的半合成肽类使结缔组织再生。

15 其中的保护性和再生效应首先是新形成的黑素引起的光保护效应，其中的黑素有天然的滤光作用。该效应还包括通过修饰细胞激动素 IL-1 α 和 TNF α 使紫外光损害的细胞得到再生，以及该制剂中的所有肽类对自由基的协同作用。其抗炎作用(抗 IL-1 α 和抗 INF α)实验上确定为 55%或 40%。

20 所用的酵母提取物和其它物质所产生更好的皮肤细胞结构以及改进的湿度平衡。

25 由带黄嘌呤的肽类和混有葡萄糖聚合物及海生矿物盐/微量元素的半合成海生肽类形成的有利组合物，当其用于皮肤的表皮试验时，结果显示：皮肤形态得到改进从而角蛋白水化良好，与未处理的皮肤部分相比，经处理的皮肤部分有少得多的空泡数目，水肿也较少。使用 24 小时之后，其中的物理和化学防晒剂物质产生较少的皮肤刺激。

30 根据本发明，该化妆品制剂可以应用在，例如防晒霜、防晒凝胶、晒后产品、日霜、晚霜、面膜、体用乳液、清洁膏霜、彩妆品、口红、体用香粉、眼部化妆品、发用化妆品、头发漂洗剂、香波、浴用凝胶、淋浴油、浴油。本领域技术人员通过熟悉的方法可制得这些产品。

下面将更详细地表述本发明。在这些实施例中给出的百分比含量均指重量百分比(wt%)。

5 在附图中，图 1 表示：多种乳剂相比，红色化皮肤的 Mexameter 测量图。

实施例 1

1A) 酵母消化产品的制备

10 从酿酒酵母制备酵母悬浮液，其中的酿酒酵母富含过氧化物歧化酶和下列成分：

20% 酵母

10% 丙二醇

0.4% 防腐剂

15 加水至 100%。

混合上述成分并冷却到 8-10°C。按照德国专利 4,241,154 Cl 实施例 1 处理该酵母悬浮液，每小时从流经槽中取出约 3 升消化产品，最高温度为 20°C。分离细胞壁后，得到具有下列活性成分的产品：

过氧化物歧化酶	≥200U/ml	
蛋白酶	~50U/ml	(U=单位)
维生素 B ₂	20mg/L	
维生素 E	0.6mg/mL	
维生素 B ₆	40mg/L	
维生素 B ₁₂	3mg/L	
维生素 D ₂	0.3mg/mL	

20

1B) 化妆品乳剂的制备

按照实施例 1A 的酵母消化产品和实施例 2-4 的下列通常步骤进行下面的实施例。

把 B 相加热至约 80℃，在搅拌和约 80℃温度下加入到 A 相中。将混合物均质化，冷却，在约 35℃温度下与 C 相混合，混合物均质化。

5 实施例 2 防晒霜

按照实施例 1B 的方法制备。

A 相

甘油	3.0%
硫酸镁	0.5%
水	加至 100%

10 B 相

油酸甘油酯	2.5%
油酸癸酯	5.0%
石蜡油	10.0%
蜂蜡	2.0%
TiO ₂	3.0%
硬脂酸锌	2.0%

C 相

防腐剂	0.3%
香精油	0.5%
肽制剂 MAP-X [®]	1.0%
酵母消化产品	0.5%

实施例 3

15 晒后制剂

根据实施例 1B 制备的产品

A 相

甘油	6.0%
硫酸镁	1.0%
水	加至 100%

B 相

油酸甘油酯	4.0%
聚二异硬脂酸甘油-3 酯	10.0%
己基癸醇	2.0%
蜂蜡	1.0%
二辛基醚	2.0%

5

C 相

防腐剂	0.4%
香精油	0.5%
肽制剂 MAP-X [®]	2.0%
酵母消化产品	5.0%

实施例 4 体用乳液

根据实施例 1B 制备的乳液。

10

A 相

甘油	3.0%
硫酸镁	0.5%
丙二醇	2.0%
水	加至 100%

B 相

油酸甘油酯	1.0%
聚二聚羟基硬脂酸甘油-2 酯	2.5%

鲸蜡硬酯基等离子盐	3.0%
西蒙得木油	1.5%

C 相

防腐剂	0.4%
香精油	1.5%
肽制剂 MAP-X®	3.0%
酵母消化产品	8.0%

实施例 5 口红

5 A 相在约 85°C 下溶解。B 相与颜料充分搅拌，把 A 相加入。然后加入 C 相并搅拌，冷却混合物。

A 相

小烛树蜡(植物蜡)	8.0%
蜂蜡	加至 100%

10

B 相

鲸蜡油	25.0%
金盏花油	25.0%
颜料(取决于颜色)	8.0%

C 相

肽制剂 MAP-X®	2.0%
酵母消化产品	2.0%
香料	1.0%

实施例 6

15

淋浴乳

首先把水加到容器中，然后在搅拌下以通常发生加入下列成分，并

均质化。

水	加至 100%
十四烷基醚硫酸氢钠	25%
十二烷基醚磺基琥珀酸氢钠	8%
防腐剂	0.2%
香精油	0.5%
肽制剂 MAP-X [®]	0.5%
酵母消化产品	0.1%

实施例 7

5 图 1 表示不同乳剂对自愿者的皮肤红色化的程度对照。这些值是十次测量的平均值。起始值 1 任意地设为无量纲比例因子(指数)。这些次数进行的测量如曲线所示。应用 Mexameter[®] MX16 进行测量, 该仪器来自德国的 Courage+Khazaka Electronic GmbH 公司。测量的吸收波长为 568 和 660nm, 因为其中的一个波长约相应于皮肤血红蛋白的吸收峰
10 值; 另一个波长优选尽可能排除其它色素(例如胆红素)影响。给出所得到的测量值作为所用颜料的的比例因子(指数)。

对下面物质进行比较:

- 15 A、一个基质乳剂, 它只含有乳剂基质和 0.5%重量根据实施例 1 的酵母消化产品(“基质”)
- B、浓度为 50mg 纯肽/kg 的肽制剂 MAP-X[®](“肽”)
- C、同 A 一样的基质乳剂和 0.5%的肽制剂 MAP-X[®](“肽+基质”)。

20 经 24 小时和 48 小时后, 曲线的形状明显表明: 乳剂 C 相对于 A 和 B 有意想不到的改进。

由于在必须以生物学系统中复杂生理学控制回路的方式评价抗氧化剂的效应, 没有观察到带有给定抗氧化剂效应的两个物质的简单添加

剂作用。反而，正如所预计的那样，总效应仅仅略高于正常值。因此，测量结果的不同应明显地被认为是协同作用。

实施例 8 24 小时皮肤防晒霜(晒前和晒后防护)

5

A 相

苯甲酸 C12-15 烷基酯	4.0%
牛油树脂	2.0%
硬脂基醚-2	1.5%

B 相

蒸馏水	加至 100%
交聚物	0.5%
甘油	2%

10

C 相

三乙醇胺	0.5%
------	------

D 相

西蒙得木油	2%
橄榄油	1%
防腐剂	0.5%

E 相

Sun Marine Complex	5.0%
酵母消化产品	0.5%
香精油	0.2%

15

该膏霜的制备方法是：分别在约 60°C 下搅拌 A 相和 B 相成分，然后在该温度下混合此两成分，最后冷却到约 45°C。第二步，加入 C 和 D

相，混合物在搅拌下冷却。在 35℃ 下加入 E 相，搅拌整个混合物。

实施例 9 防晒霜(SPF10)

5	A 相		
		硬脂基醚-2	3%
		硬脂基醚-21	2%
		蜂蜡	1.5%
	B 相		
		蒸馏水	加至 100%
		甘油	3.5%
		丙二醇	2.0%
		TiO ₂	7.0%
	C 相		
		西门得木油	2.5%
		巴巴苏油	1.0%
		硅油	0.5%
		防腐剂	0.3%
10	D 相		
		Sun Marine Complex	0.5%
		酵母消化产品	0.5%
		芳香油	0.1%

如实施例 8 所述制备。

15 实施例 10 防晒霜(SPF 15)

A 相

硬脂基醚-2	2.0%
硬脂基醚-21	2.0%
异十六烷	3.0%
甲氧基肉桂酸辛酯	5.0%
4-甲基苯亚甲基樟脑	3.3%

B 相

蒸馏水	加至 100%
甘油	10.0%
TiO ₂ /SiO ₂ 聚集物*	2.0%
ZnO/SiO ₂ 聚集物*	1.0%

5

C 相

硅油	2.0%
棕榈油	4.0%
防腐剂	0.3%

D 相

SunMarineComplex	0.5%
酵母消化产品	0.5%
芳香油	0.2%

*从 0.05-1.5 μ m 球形非多孔性 SiO₂ 颗粒和球形 TiO₂ 及 ZnO 颗粒得到, 其中聚集物的粒子大小为 0.06-1.5 μ m.

10

该制剂按照实施例 8 的方法制备。

实施例 11 带化学滤光剂的防晒霜

15

A 相

鲸蜡硬脂基酯	1.5%
甘油硬脂基醚, 鲸蜡硬脂基醚 20, 鲸蜡基	3.5%
辛基硬酯基醚	1.5%
甲氧基肉桂酸辛酯	6.5%
4-甲基苯亚甲基樟脑	1.5%

B 相

蒸馏水	加至 100%
甘油	2.0%

C 相

巴巴苏油	5.0%
防腐剂	0.5%

5

D 相

Sun Marine Complex	3.0%
酵母消化产品	0.5%
香精油	0.1%

根据实施例 8 所述方法制备霜。

10 实施例 12 具有 SPF4 的彩妆品

A 相

牛油树脂	2%
蜂蜡	3%
橄榄油	5%
颜料	3-10%
TiO ₂	4%

99.05.19

B 相

蒸馏水	加至 100%
甘油	2%

C 相

西蒙得木油	2%
硅油	5%

5 按照实施例 8 所述方法制备该组合物。

说明书附图

图1

■ 基质
□ 肽
◆ 基质+肽

