

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 7/48

A61K 7/02 A61K 7/043

A61K 7/025 A61K 7/06

A61P 17/00



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 02152785.7

[43] 公开日 2003 年 6 月 4 日

[11] 公开号 CN 1421197A

[22] 申请日 2002.11.28 [21] 申请号 02152785.7

[30] 优先权

[32] 2001.11.28 [33] FR [31] 01/15375

[71] 申请人 莱雅公司

地址 法国巴黎

[72] 发明人 B·比亚特里 E·莱伊罗克斯

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 赵苏林 王其灏

权利要求书 2 页 说明书 18 页

[54] 发明名称 包含 N-乙烯基咪唑聚合物或共聚物和氧化敏感亲水有效成分的化妆和/或皮肤病学组合物

[57] 摘要

本发明涉及一种供局部使用的组合物,该组合物在一种包含一个水相的生理学上可接受介质中包含至少一种氧化敏感亲水有效成分和至少一种非交联 N-乙烯基咪唑聚合物或共聚物,所述有效成分和所述聚合物或共聚物两者均在该水相中。本发明还涉及非交联 N-乙烯基咪唑聚合物或共聚物用于尤其在水相中使氧化敏感亲水有效成分稳定的用途。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 一种供局部使用的组合物, 该组合物在一种包含一个水相的生理上可接受介质中包含至少一种氧化敏感亲水有效成分和至少一种非交联 N- 乙烯基咪唑聚合物或共聚物, 所述有效成分和所述聚合物或共聚物两者都在水相中。

2. 按照权利要求 1 的组合物, 其特征在于, 该亲水有效成分选自抗坏血酸及其衍生物, 例如 5, 6-二-O-二甲基甲硅烷基抗坏血酸盐、磷酸 dl- α -生育酚酯-dl-抗坏血酸酯钾盐、磷酸抗坏血酸酯镁盐和磷酸抗坏血酸酯钠盐、间苯三酚和曲酸。

3. 按照权利要求 1 或 2 的组合物, 其特征在于, 该氧化敏感亲水有效成分是抗坏血酸。

4. 按照权利要求 1~3 中任何一项的组合物, 其特征在于, 该非交联共聚物是 N- 乙烯基咪唑与 N- 乙烯基吡咯烷酮和/或 N- 乙烯基己内酰胺子单元的组合。

5. 按照权利要求 4 的组合物, 其特征在于, 该非交联共聚物是一种 N- 乙烯基咪唑/N- 乙烯基吡咯烷酮共聚物。

6. 按照权利要求 1~5 中任何一项的组合物, 其特征在于, 该非交联共聚物选自一种重均摩尔质量为 1200000 的乙烯基吡咯烷酮/乙烯基咪唑 (50/50) 共聚物和一种重均摩尔质量为 10000 的乙烯基吡咯烷酮/乙烯基咪唑 (50/50) 共聚物。

7. 按照权利要求 1~6 中任何一项的组合物, 其特征在于, 该 N- 乙烯基咪唑单元与该氧化敏感亲水有效成分的摩尔比在 0.004~16 之间变化。

8. 按照权利要求 7 的组合物, 其特征在于, 该 N- 乙烯基咪唑单元与该氧化敏感亲水有效成分的摩尔比在 0.01~1 之间变化。

9. 按照权利要求 1~8 中任何一项的组合物, 其特征在于, 该聚合物或共聚物是以水相的 0.1~5 重量% 的浓度存在的。

10. 按照权利要求 9 的组合物, 其特征在于, 该聚合物或共聚物是以水相的 0.1~2 重量% 的浓度存在的。

11. 按照权利要求 1~10 中任何一项的组合物, 其特征在于, 该聚合物或共聚物的 N- 乙烯基咪唑单元的摩尔分数是 0.1~1。

12. 按照权利要求 11 的用途, 其特征在于, 该聚合物或共聚物的

N-乙烯基咪唑单元的摩尔分数是 0.4~0.9。

13. 非交联 N-乙烯基咪唑聚合物或共聚物用于在水介质中使氧化敏感亲水有效成分稳定的用途。

14. 按照权利要求 13 的用途, 其特征在于, 该非交联共聚物是 N-乙烯基咪唑、N-乙烯基吡咯烷酮和/或 N-乙烯基己内酰胺子单元的组合。

15. 按照权利要求 13 的用途, 其特征在于, 该非交联共聚物是一种 N-乙烯基咪唑/N-乙烯基吡咯烷酮共聚物。

16. 按照权利要求 13 的用途, 其特征在于, 该非交联共聚物选自一种重均摩尔质量为 1200000 的乙烯基吡咯烷酮/乙烯基咪唑 (50/50) 共聚物和一种重均摩尔质量为 10000 的乙烯基吡咯烷酮/乙烯基咪唑 (50/50) 共聚物。

17. 按照权利要求 13 的用途, 其特征在于, 该氧化敏感亲水有效成分是抗坏血酸。

包含 N-乙烯基咪唑聚合物或共聚物和氧化敏感亲水
有效成分的化妆和/或皮肤病学组合物

5 发明领域

本发明涉及一种供局部使用的化妆和/或皮肤病学组合物，所述组合物在一种包含一个水相的生理学上可接受介质中包含至少一种氧化敏感亲水有效成分和至少一种 N-乙烯基咪唑聚合物或共聚物。

背景技术

10 已知在化妆组合物中引进各种意在有助于对皮肤和/或头发的特定处理的有效成分。然而，这些有效成分中有一些显示出在水基介质中不稳定和接触水时容易分解的缺点，尤其由于氧化现象更是如此。因此，它们随着时间推移迅速失去其活性，这种不稳定性与所希望的效果相抵触。

15 因此，长期以来，人们一直在进行尝试，以配制抗坏血酸或维生素 C 制剂，因为它有许多有益性能。具体地说，抗坏血酸刺激结缔组织尤其胶原蛋白的合成，增强皮肤组织对紫外辐射和污染等外来袭击的防御，补偿皮肤的维生素 E 不足，使皮肤脱色素，而且有清除自由基的作用。这后两种性能使它成为作为抵御皮肤老化或防止皮肤老化的化妆或皮肤病学有效成分的优异候选者。遗憾的是，由于其（ α -酮内酯）的化学结构，抗坏血酸对某些环境参数尤其氧化现象是高度敏感的。因此，随之而来的是，在这些参数的存在下，尤其在氧气、光线或金属离子的存在下，作为温度的函数或在某些 pH 条件下，配制的抗坏血酸迅速分解(Pharm. Acta. Helv., 1969, 44, 611 - 667; STP Pharma,
20 1985, 4, 281 - 286)。

25 为了减少和/或减缓抗坏血酸的分解，现有技术已经设想了若干解决办法。

因此，已经有人准备以一种化学衍生物（磷酸抗坏血酸酯镁或者脂肪酸和抗坏血酸的酯）的形式使用抗坏血酸，但这些衍生物的生物
30 有效性非常低（J. Am. Acad. Dermatol., 1996, 34, 29 - 33）。

抗坏血酸对氧气的不稳定性可以这样来改善：使用特定包装，例如在一种惰性氛围下的双隔室包装，如美国专利 5 935 584 中所公开的；

或替而代之，使用两相乳状液，其中一相由一种包含抗坏血酸的干粉组成，且其中第二相是一个液相。这两相的混合必须在使用时进行(WO 98/43598)。这些解决方案的缺点在于制造作业的成本和复杂性以及对使用的显著限制。

- 5 现有技术提供的另一种解决方案在于使用高浓度的二醇或多元醇，以期降低氧气在该配方中的溶解度，从而保护抗坏血酸(WO 96/24325, EP 0 755 674, US 5 981 578)。该多元醇可以任选地掺入脂质体中，如美国专利 6 020 367 中所公开的。然而，这些解决方案显示出导致粘性配方的缺点，其化妆质量难以提高。进而，这些化合物高
- 10 浓度的存在可能导致刺激现象。

抗坏血酸也可以用非水介质例如硅氧烷配制(US 6 194 452)，硅氧烷能在抗坏血酸周围筑起一道非水屏障。此类解决方案的一个主要缺点源于施用缺乏新鲜性。

- 因此，目前仍然需要一种尤其可用于化妆品领域的组合物，其中，
- 15 一种在氧化性介质中不稳定的亲水有效成分被稳定化，该组合物施用
- 时舒适，施用后不导致任何皮肤刺激，而且可兼容其制造工艺工业实施的限制因素。

发明内容

- 本发明的目的是提供一种组合物，其中包含一种氧化敏感有效成分，该组合物显示出与接触和耐受性都有关的良好化妆性能，其随
- 20 时间推移的防腐无需专门预防措施。

本申请人已经幸运地发现，在其水相包括一种氧化敏感有效成分例如抗坏血酸的组合物中使用非交联 N-乙烯基咪唑聚合物或共聚物就可以达到上述目的。

- 25 在现有技术，一些有咪唑结构的化合物已因其稳定化性能而被公开。例如，在专利申请 EP 0 586 106 中，使用了若干种咪唑系分子来稳定某些类视黄醇免于发生化学分解。进而，美国专利 4 057 622 中公开了由 N-乙烯基咪唑、丙烯酸烷酯、和乙酸乙烯酯组成的聚合物乳化剂。它们是为了替代已知乳化剂以期克服其缺点尤其与气味有关
- 30 的缺点和稳定油包水乳状液之目的而使用的。最后，美国专利 6 191 188 中公开了 N-乙烯基咪唑/N-乙烯基己内酰胺/N-乙烯基吡咯烷酮共聚物。它们也用于头发增强组合物的制造。

据本申请者所知，包含 N-乙烯基咪唑单元的聚合物或共聚物从来没有与对氧化分解敏感的有效成分组合用于改善其在水基介质中的稳定性之目的。在抗坏血酸的情况下，这尤其是真实的。

因此，本发明的一个主题是一种供局部使用的组合物，该组合物
5 在一种包含一个水相的生理上可接受介质中包含至少一种氧化敏感亲水有效成分和至少一种非交联 N-乙烯基咪唑聚合物或共聚物，所述有效成分和所述聚合物或共聚物两者都在水相中。该共聚物是以足以使所述氧化敏感亲水有效成分稳定的数量存在的。

本发明还涉及非交联 N-乙烯基咪唑聚合物或共聚物用于稳定水介
10 质中的对氧化敏感的亲水性有效成分的用途。

按照本发明，“亲水有效成分”这一术语要理解为系指一种在常温（25℃）下有至少 0.25% 的水中溶解度的化合物。

按照本发明，“氧化敏感亲水有效成分”这一术语要理解为系指任何一种能经由氧化机理发生分解的天然源或合成源有效成分。这种
15 氧化现象可能有若干种原因，尤其氧气、光线或金属离子的存在，高温或某些 pH 条件。

可以作为实例而无暗含限制地提到的是：抗坏血酸及其衍生物例如其盐或酯，尤其 5, 6-二-O-二甲基甲硅烷基抗坏血酸盐（由 Exsymol 公司以商品名 PRO-AA 销售），磷酸 dl- α -生育酚酯-dl-
20 -抗坏血酸酯钾盐（由 Senju 医药公司以商品名 SEPIVITAL EPC 销售），磷酸抗坏血酸酯镁或磷酸抗坏血酸酯钠（由 Roche 公司以商品名 Stay-C 50 销售）。还可提及的有效成分是例如间苯三酚和曲酸。

在氧化敏感亲水有效成分中更特别有选的是抗坏血酸。

按照本发明，“非交联 N-乙烯基咪唑聚合物或共聚物”这一术
25 语要理解为系指任何一种包含 N-乙烯基咪唑单元且不包含交联剂的聚合物。适合于实施本发明的共聚物是例如 N-乙烯基咪唑与 N-乙烯基吡咯烷酮和/或 N-乙烯基己内酰胺子单元结合而成的共聚物。

在本发明的一个有利方面，该共聚物的 N-乙烯基咪唑单元摩尔分数为 0.1~1、优选 0.4~0.9。

按照本发明的一个有利方面，N-乙烯基咪唑单元与氧化敏感亲水
30 有效成分的摩尔比在 0.004~16 之间、优选在 0.01~1 之间变化。

优选的是利用 N-乙烯基咪唑/N-乙烯基吡咯烷酮共聚物。

N-乙烯基咪唑聚合物的重均摩尔质量有利地是在 $1000 \sim 1 \times 10^7$ 、优选在 $5000 \sim 5 \times 10^6$ 之间。

为此，可以利用 BASF 公司以商品名 LUVITEC VPI 55K72W 销售的、重均摩尔质量 1200000 的乙烯基吡咯烷酮/乙烯基咪唑 (50/50) 共聚物或者 BASF 公司以商品名 LUVITEC VPI 55K18P 销售的、重均摩尔质量 10000 的乙烯基吡咯烷酮/乙烯基咪唑 (50/50) 共聚物。例如，本发明的聚合物或共聚物可按照 WO-97/45517 专利申请中公开的方法制备。

共聚物在本发明的组合物中是以足以产生所希望的效果的数量。就是说，以足以使该氧化敏感亲水有效成分稳定的数量存在的。优选，该共聚物是以相对于该水相总重量而言 0.1~5 重量% 的浓度、更优选以相对于该水相总重量而言 0.1~2 重量% 的浓度存在的。

按照本发明使用的组合物意在局部施用于皮肤和/或其表面身体生长物，因而包含一种生理上可接受介质，就是说，一种能与皮肤组织例如皮肤、头皮、睫毛、眉毛、头发、指甲和粘膜兼容的介质。这种生理上可接受介质包含至少一个水相和任选地一种生理上可接受有机溶剂，该溶剂选自例如包含 1~8 个碳原子、尤其 1~6 个碳原子的低级醇，例如乙醇、异丙醇、丙醇或丁醇；有 6~80 个环氧乙烷单元的聚乙二醇；或多元醇，例如丙二醇、异戊二烯二醇、丁二醇、甘油或山梨糖醇。

当生理上可接受介质是一种水基介质时，它一般具有可与皮肤兼容的 pH，其范围优选是 3~9、更优选是 3.5~7.5。

本发明的组合物的提供形式可以是惯常用于局部施用的任何一种医药剂型，尤其水基或水/醇基溶液剂型、水包油 (O/W) 乳状液或油包水 (W/O) 乳状液或三重 (三重: W/O/W 或 O/W/O) 乳状液剂型，水基凝胶剂型，或使用了内包裹的一个脂肪相分散于一个水相中的分散液剂型，这些内包裹可以是聚合物纳米微粒，例如纳米球和纳米胶囊，或者是离子型和/或非离子型脂质泡 (脂质体、乙氧基化脂肪醇类构成的脂质体、油质体)。这些组合物是按照通常方法制备的。

此外，按照本发明使用的组合物可以或多或少地是流体，而且可以有白色或彩色霜剂外观、软膏剂外观、乳剂外观、洗剂外观、血清外观、糊剂外观或泡沫体外观。它们可以任选地以气雾剂形式施用到

皮肤上。它们也可以以固体形式例如以棒状形式提供。

当按照本发明使用的组合物包含一个油相时，后者优选包含至少一种油。它还可以包含其它脂肪物质。

作为在本发明组合物中可以使用的油，可以提到例如：

5 —动物源烃类油，例如全氢化角鲨烯；

—植物源烃类油，例如包含 4~10 个碳原子的脂肪酸的液体甘油三酯，如庚酸或辛酸的甘油三酯，或替而代之，例如葵花子油、玉米油、大豆油、瓢果油、葡萄子油、芝麻油、榛子油、杏仁油、澳洲坚果油、arara 油、蓖麻子油或鳄梨油，辛酸/癸酸的甘油三酯，例如
10 Stéarineries Dubois 公司销售的那些，或 Dynamit Nobel 公司以商品名 Miglyol 810、812 和 818 销售的那些，霍霍巴油，或烛果油；

—合成酯类和醚类，尤其脂肪酸类的，例如式 R^1COOR^2 和 R^1OR^2 的油，式中， R^1 代表包含 8~29 个碳原子的脂肪酸的残基， R^2 代表包含 3~30 个碳原子的支化或非支化烃链，例如 purcellin 油、异壬酸异
15 壬酯、肉豆蔻酸异丙酯、棕榈酸 2-乙基己酯、硬脂酸 2-辛基十二烷酯、芥酸 2-辛基十二烷酯、或异硬脂酸异硬脂酯；羟基化酯类，例如乳酸异硬脂酯、羟基硬脂酸辛酯、羟基硬脂酸辛基十二烷酯、苹果酸二异硬脂酯、柠檬酸三异鲸蜡酯，脂肪醇的庚酸酯、辛酸酯或癸酸酯；多元醇酯，例如二辛酸丙二醇酯、二庚酸新戊二醇酯、和二异壬酸二
20 甘醇酯；和季戊四醇酯，例如四异硬脂酸季戊四醇酯；

—矿物源或合成源的直链或支链烃类，例如挥发性或非挥发性液体烷属烃及其衍生物，液体矿脂，聚癸烯或氢化聚异丁烯，例如 parlean 油；

—有 8~26 个碳原子的脂肪醇，例如鲸蜡醇、硬脂醇及其混合物
25 (cetearyl 醇)、辛基十二烷醇、2-丁基辛醇、2-己基癸醇、2-十一烷基十五烷醇、油醇或亚油醇；

—部分包含烃和/或包含硅氧烷的氟化油，例如 JP-A-2-295912 文件中公开的那些；

—硅油，例如常温下液体或糊状的、包含直链状或环状硅氧烷链
30 的挥发性或非挥发性聚甲基硅氧烷 (PDMS)，尤其环状聚二甲基硅氧烷 (cyclomethicones)，例如环己硅氧烷；包含侧链烷基、烷氧基或苯基基团或者在硅氧烷链末端包含烷基、烷氧基或苯基基团的聚二甲基

硅氧烷,各基团有 2~24 个碳原子;或苯基化硅氧烷,例如苯基聚三甲基硅氧烷、苯基聚二甲基硅氧烷、苯基三甲基甲硅烷基二苯基硅氧烷、二苯基聚二甲基硅氧烷、二苯基甲基二苯基三硅氧烷、(2-苯基乙基)三甲基甲硅烷氧基硅酸盐和聚甲基苯基硅氧烷;

5 一其混合物;

“烃类油”这一术语要理解为系指以上提到油类清单中主要包含碳原子和氢原子且任选地包含酯基、醚基、氟化基、羧酸基和/或醇基基团的任何一种油。

该油相中可以存在的其它脂肪物质是例如包含 8~30 个碳原子的
10 脂肪酸,如硬脂酸、月桂酸、棕榈酸和油酸;蜡类,如羊毛脂、蜂蜡、巴西棕榈蜡或小烛树蜡、石蜡、褐煤蜡或微晶蜡,纯地蜡或地蜡,或合成蜡,例如聚乙烯蜡或费-托蜡;硅氧烷树脂,如三氟甲基 C₁₋₄ 烷基二甲基硅氧烷和三氟丙基二甲基硅氧烷;以及硅氧烷弹性体,例如信越公司以商品名“KSG”销售、Dow Corning 公司以商品名“Trefil”、
15 “BY29”或“EPSX”销售或 Grant Industries 公司以商品名“Gransil”销售的产品。

这些脂肪物质可以以一种在本领域内因人而异的方式选择,以期制备一种具有诸如稠度或纹理等预期性能的组合物。

按照本发明的一种特定实施方案,本发明的组合物是一种油包水
20 (W/O)或水包油(O/W)乳状液。该乳状液中油相的比例,相对于该组合物的总重量而言,可以在 5~80 重量%、优选 5~50 重量%范围内。

该乳状液一般包含至少一种选自两性、阴离子、阳离子、或非离子
25 乳化剂,可单独或作为混合物使用,和任选地一种助乳化剂。该乳化剂是按照要得到的乳状液(W/O 或 O/W)来适当选择的,该乳化剂和助乳化剂一般是以相对于该组合物总重量而言在 0.3~30 重量%、优选 0.5~20 重量%范围内的比例存在于该组合物中的。

对于 W/O 乳状液来说,作为乳化剂,可以提到聚二甲基硅氧烷共
30 聚醇,例如 Dow Corning 公司以商品名“DC 5225C”销售的环状聚二甲基硅氧烷和聚二甲基硅氧烷共聚醇的混合物,和烷基聚二甲基硅氧烷共聚醇,例如 Dow Corning 公司以商品名“Dow Corning 5200 Formulation Aid”销售的月桂基聚二甲基硅氧烷共聚醇以及 Goldschmidt

公司以商品名“Abil EM 90^R”销售的鲸蜡基聚二甲基硅氧烷共聚醇。作为 W/O 乳状液的表面活性剂，也可以使用一种包含至少一个氧亚烷基化基团的交联固体有机聚硅氧烷弹性体，例如，按照 US-A-5 412 004 文献的实施例 3、4 和 8 的步骤和 US-A-5 811 487 文件的实施例 5 得到的那些，尤其 US-A-5 412 004 专利实施例 3（合成实施例）的产品，和诸如信越公司以商品名 KSG 21 销售的产品。作为乳化剂，也可以使用一种包含一个琥珀酸端基的聚烯烃衍生低聚物或聚合物；后者优选是一种包含这样一种聚烯烃的一个酯化或酰胺化琥珀酸末端或其一种盐的聚烯烃，尤其包含一个酯化或酰胺化琥珀酸末端的聚异丁烯，例如 Lubrizol 公司以商品名 L5603、L2721 和 OS 131769 销售的产品。

对于 O/W 乳状液来说，例如，作为乳化剂，可以提到非离子型乳化剂，如氧亚烷基化（更具体地聚氧乙烯化）的脂肪酸与甘油的酯；氧亚烷基化的脂肪酸与脱水山梨糖醇的酯；氧亚烷基化（氧乙烯化和/或氧丙烯化）的脂肪酸的酯；氧乙基化（氧乙基化和/或氧丙烯化）的脂肪醇的醚；糖酯类，例如硬脂酸蔗糖酯；及其混合物，例如硬脂酸甘油酯与硬脂酸 PEG-40 酯的混合物。

按照本发明的另一种实施方案，所用的组合物还包含至少一种有效成分，该成分选自能通过促进脱皮或作用在与角质层桥粒的脱皮或分解有关的酶上从而起作用的脱皮剂、润肤剂、去色素剂或原色素形成剂（propigmenting）、抗糖化剂、NO-合成酶抑制剂、5 α -还原酶抑制剂、赖氨酰和/或脯氨酰羟化酶抑制剂、刺激表皮或表皮大分子合成和/或防止其分解的试剂、刺激成纤维细胞或角蛋白细胞增殖和/或角蛋白细胞分化的试剂、肌肉松弛剂、抗微生物剂、固定剂、抗污染或抗自由基的试剂、抗炎剂、脂解有效成分或对减少脂肪组织有直接或间接有益效果的有效成分、对微循环起作用的试剂，和对细胞能量代谢起作用的试剂。

本发明的化妆或皮肤病学组合物也可以以一种已知方式包含化妆品或皮肤病学领域中惯常使用的辅剂，例如亲水或亲油凝胶化剂、防腐剂、溶剂、香味剂、填料、紫外线防晒剂、杀菌剂、恶臭吸收剂、着色材料、植物提取物或盐类。这些不同辅剂的数量是所考虑领域中惯常使用的那些，例如该组合物总重量的 0.01~20%。这些辅剂，因

其性质而异，可以引进到脂肪相中、水相中、和/或脂质内孢囊中。

作为本发明组合物中可以使用的填料，可以提到例如颜料、硅石粉；滑石；聚酰胺微粒，尤其 Atochem 公司以商品名 Orgasol 销售的那些；聚乙烯粉；基于丙烯酸共聚物的微球，例如 Dow Corning 公司以商品名 Polytrap 销售的用二甲基丙烯酸乙二醇酯/甲基丙烯酸月桂酯共聚物制作的那些；发泡粉末，例如中空微球，尤其 Kemanord Plast 公司以商品名 Expancel 或者住友公司以商品名 Micropearl F 80 ED 销售的微球；有机硅树脂微珠，例如东芝 Silicone 公司以商品名 Tospearl 销售的那些；及其混合物。这些填料，相对于该组合物总重量而言，
10 可以以 0~20 重量%、优选 1~10 重量%范围内的数量存在。

按照一种优选的实施方案，本发明的组合物还可以包含至少一种有机的光线保护剂和/或至少一种无机的光线保护剂，这些药剂是在 UV-A 和/或 UV-B 光区内有效的（吸收剂），而且可溶于水中或脂肪中，要不然，不溶于常用化妆品溶剂中。

15 该有机的光线保护剂具体地选自邻氨基苯甲酸酯；肉桂酸衍生物；二苯甲酰基甲烷衍生物；水杨酸衍生物；樟脑衍生物；三嗪衍生物，例如专利申请 US 4 367 390、EP 863 145、EP 517 104、EP 570 838、EP 796 851、EP 775 698、EP 878 469、EP 933 376、EP 507 691、EP 507 692、EP 790 243 和 EP 944 624 中公开的那些；二苯甲酮衍生物； β, β -二苯基丙烯酸酯衍生物；苯并三唑衍生物；亚苄基丙二酸酯衍生物；苯并咪唑衍生物；咪唑啉类；二苯并吡咯衍生物，如专利 EP 669 323 和 US 2 463 264 中所公开的；对氨基苯甲酸（PABA）衍生物；亚甲基二（羟基苯基苯并三唑）衍生物，如专利申请 US 5 237 071、US 5 166 355、GB 2 303 549、DE 197 26 184 和 EP 893 119 中所公开的；防晒聚合物
20 和防晒硅氧烷，例如，尤其专利申请 WO 93/04665 中公开的那些；从 α -烷基苯乙烯衍生的二聚物，例如，专利申请 DE 198 55 649 中公开的那些；4,4-二芳基丁二烯，如专利申请 EP 0 967 200、DE 197 46 654、DE 197 55 649、EP-A-1 008 586、EP 1 133 980 和 EP 133 981 中所公开的；及其混合物，

30 顺便说明一下，作为在 UV-A 和/或 UV-B 光区中有效的、以下用其 INCI 名称表示的光线保护剂，可以提到：

对氨基苯甲酸（PABA）衍生物，尤其 PABA、乙基 PABA、乙基

二羟基丙基 PABA、乙基己基二甲基 PABA（具体地由 ISP 公司以商品名“Escalol 507”销售）、甘油基 PABA 或 PEG-25PABA（由 BASF 公司以商品名“Uvinul P25”销售），

- 5 水杨酸衍生物，尤其高水杨酸酯（Rona/EM Industries 公司以商品名“Eusolex HMS”销售）、水杨酸乙基己酯（Haarmann 和 Reimer 公司以商品名“Neo Heliopan OS”销售）、水杨酸二聚丙二醇酯（Scher 公司以商品名“Dipsal”销售）、或水杨酸 TEA 酯（Haarmann 和 Reimer 公司以商品名“Neo Heliopan TS”销售），

- 10 二苯甲酰基甲烷衍生物，尤其丁基甲氧基二苯甲酰基甲烷（具体由 Hoffmann-LaRoche 公司以商品名“Parsol 1789”销售），或异丙基二苯甲酰基甲烷，

- 肉桂酸衍生物，尤其甲氧基肉桂酸乙基己酯（具体由 Hoffmann-LaRoche 公司以商品名“Parsol MCX”销售）、甲氧基肉桂酸异丙酯、甲氧基肉桂酸异戊酯（Haarmann 和 Reimer 公司以商品名“Neo Heliopan E 1000”销售）、桂醚酯、甲氧基肉桂酸 DEA 酯、肉桂酸二异丙基甲酯、或乙基己酸·二甲氧基肉桂酸甘油酯，

β , β -二苯基丙烯酸酯衍生物，尤其氰双苯丙烯酸辛酯（具体由 BASF 公司以商品名“Uvinul N539”销售）或 etocrylene（具体由 BASF 公司以商品名“Uvinul N35”销售），

- 20 二苯甲酮，尤其二苯甲酮-1（BASF 公司以商品名“Uvinul 400”销售）、二苯甲酮-2（BASF 公司以商品名“Uvinul D50”销售）、二苯甲酮-3 或 oxybenzone（BASF 公司以商品名“Uvinul M40”销售）、二苯甲酮-4（BASF 公司以商品名“Uvinul MS40”销售）、二苯甲酮-5、二苯甲酮-6（Norquay 公司以商品名“Helisorb 11”销售）、二苯甲酮-8（美国氰胺公司以商品名“Spectra-Sorb UV-24”销售）、二苯甲酮-9（BASF 公司以商品名“Uvinul DS-49”销售）、二苯甲酮-12、或 2-(4-二甲氨基-2-羟基苯甲酰)苯甲酸正己酯，

- 30 亚苄基樟脑衍生物，尤其 3-亚苄基樟脑（Chimex 公司以商品名“Mexoryl SD”制造）、4-甲基亚苄基樟脑（Merck 公司以商品名“Eusolex 6300”销售）、亚苄基樟脑磺酸（Chimex 公司以商品名“Mexoryl SL”制造）、硫酸甲酯樟脑苄基二甲铵（Chimex 公司以商品名“Mexoryl SO”制造）、对苯二亚甲基二樟脑磺酸（Chimex 公司以商品名“Mexoryl

SX”制造)、或聚丙烯酰胺基甲基亚苄基樟脑(Chimex公司以商品名“Mexoryl SW”制造),

5 苯并咪唑衍生物,尤其苯基苯并咪唑磺酸(具体由Merck公司以商品名“Eusolex 232”销售)、或二苯并咪唑四磺酸苯酯二钠(Haarmann和Reimer公司以商品名“Neo Heliopan AP”销售),

10 三嗪衍生物,尤其不均等三嗪(Ciba Specialty Chemicals公司以商品名“Tinosorb S”销售)、乙基己基三嗪酮(具体地由BASF公司以商品名“Uvinul T 150”销售)、二乙基己基丁酰胺基三嗪酮(Sigma 3V公司以商品名“Uvasorb HEB”销售)或2,4,6-三(4'-氨基亚苄基丙二酸二异丁酯)-s-三嗪,

15 苯并三唑衍生物,尤其2-(2'-羟基-5'-甲基苯基)苯并三唑三硅氧烷(Rhodia Chimie公司以商品名“Silatrizole”销售)、或亚甲基二苯并三唑基四甲基丁基苯酚(由Fairmount Chemical公司以商品名“Mixxim BB/100”以固体形式销售,或由Ciba Specialty Chemicals公司以商品名“Tinosorb M”以水基分散液中的微米化形式销售),

邻氨基苯甲酸衍生物,尤其邻氨基苯甲酸酯(由Haarmann和Reimer公司以商品名“Neo Heliopan MA”销售),

20 咪唑啉衍生物,尤其二甲氧基亚苄基二氧代咪唑啉丙酸乙基己酯,亚苄基丙二酸衍生物,尤其包含亚苄基丙二酸官能团的聚有机硅氧烷(Hoffmann-LaRoche公司以商品名“Parsol SLX”销售),

4,4-二芳基丁二烯衍生物,尤其1,1'-二羧基(2,2'-二甲基丙基)-4,4-二苯基丁二烯,

及其混合物。

25 更特别优选的有机光线保护剂选自水杨酸乙基己酯、甲氧基肉桂酸乙基己酯、氰双苯丙烯酸辛酯、苯基苯并咪唑磺酸、二苯甲酮-3、二苯甲酮-4、二苯甲酮-5、4-甲基亚苄基樟脑、对苯二亚甲基二樟脑磺酸、二苯并咪唑四磺酸苯酯二钠、2,4,6-三(4'-氨基亚苄基丙二酸二异丁酯)-s-三嗪、不均等三嗪、乙基己基三嗪酮、二乙基己基丁酰胺基三嗪酮、亚甲基二苯并三唑基四甲基丁基苯酚、2-(2'-羟基-5'-甲基苯基)苯并三唑三硅氧烷、1,1'-二羧基(2,2'-二甲基丙基)-4,4-二苯基丁二烯、及其混合物。

30

无机光线保护剂选自颜料或可供选择的纳米颜料(初级微粒的平

均粒度：一般在 5nm~100nm 之间、优选在 10nm~50nm 之间），该颜料从有包衣或无包衣金属氧化物生成，例如氧化钛（无定形的或结晶的，呈金红石形式和/或锐钛矿形式）、氧化铁、氧化锌、氧化锆或氧化铈纳米颜料，这些全都是本身众所周知的紫外线防护剂。进而，

5 惯常包衣剂是氧化铝和/或硬脂酸铝。从有包衣或无包衣金属氧化物形成的此类纳米颜料具体地公开于专利申请 EP 518 772 和 EP 518 773 中。

该光线保护剂一般是以相对于该组合物总重量而言 0.1~20 重量 % 范围内、优选相对于该组合物总重量而言 0.2~15 重量 % 范围内的比例存在于本发明的组合物中的。

10

本发明的组合物依预期用途不同可施用在皮肤、头发、包括体毛、眼睫毛、指甲或嘴唇上。因此该组合物可用于皮肤的化妆处理方法中，包括在皮肤上施用本发明的组合物。

在一种替代形式中，本发明的组合物可以用于制造一种皮肤病学制剂。

15

具体实施方式

随后的实施例用来说明本发明，然而是非限制性的。各化合物，因情况而异，是按照化学名称或按照 CTFA（国际化妆品成分词典和手册）名称引用的。

20 实施例 1 加速贮存试验

本试验的目的是要研究氧化敏感亲水有效成分在 45℃ 贮存 2 个月之后的分解。配制各种不同溶液，其组成并列于下表中：

表 I

组成 (在水中)	溶液 A (对照)	溶液 B	溶液 C	溶液 D
抗坏血酸	15 %	15 %	15 %	15 %
聚合物 1	-	1 %	-	-
聚合物 2	-	-	1 %	-
聚合物 3	-	-	-	1 %

25 所有溶液都用 8.9mol/L KOH 调到 pH 6。

聚合物的百分率是作为有效材料给出的。

聚合物 1: 乙烯基吡咯烷酮/乙烯基咪唑 (50/50) 共聚物, BASF 公司以商品名 Luvitec VPI 55K72W 销售 (重均分子质量 1.2×10^6)。

聚合物 2: 乙烯基吡咯烷酮/乙烯基咪唑 (50/50) 共聚物, BASF 公司以商品名 Luvitec VPI 55K18P 销售 (重均分子质量 10000)。

聚合物 3: 聚乙烯基吡咯烷酮, BASF 公司以商品名 Kollidon 12PF 销售 (重均分子质量 3000)。

测定的分解程度用比值给出:

$$10 \quad (C_0 - C_{2\text{月}}) / C_0$$

式中, C_0 是 $t=0$ 的抗坏血酸浓度, $C_{2\text{月}}$ 是 $t=2$ 个月的抗坏血酸浓度, 在上表中指出的条件下测定。抗坏血酸浓度用 HPLC 技术 (LaChrom Merck 系统) 测定。分析条件如下:

15 柱: Lichrosphere 100RP18 (250mm),
洗脱液: 0.1 M 磷酸盐缓冲液, pH 2.1,
流速: 1ml/分钟,
在 257nm 检测,
样品稀释, 使得抗坏血酸浓度在 0.05 ~ 1mg/ml 之间。

20 所得到的结果列于下表 II 中:

表 II

	45℃, 2 个月后分解的程度 (%)	
	在空气下, 棕色玻璃瓶	在氮气下, 铝烧瓶
溶液 A	43	19.4
溶液 B	10.8	1
溶液 C	23.4	4.5
溶液 D	35.8	15.7

从表 II 发现, 在本发明的聚合物 1 和聚合物 2 的存在下, 即使有大气氧的存在, 与对照组相比, 抗坏血酸的稳定性也得到改善。还发现, N-乙烯基吡咯烷酮均聚物单独不足以有效地稳定抗坏血酸溶液。

25 由于所提到的聚合物是亲水的, 因而, 将其添加到抗坏血酸水溶

液中就足以使抗坏血酸稳定。

实施例 2: 流体油包水乳剂

按本领域技术人员惯用的方法制备了如下组合物。

5	A 相:	
	鲸蜡基聚二甲基硅氧烷共聚醇	1.5g
	异硬脂酸聚甘油(4)酯	0.5g
	角鲨烯	3.7g
	异十六烷	7.95g
10	聚二甲基硅氧烷	4g
	杏仁油	2.25g
	B 相:	
	抗坏血酸	5g
	50%氢氧化钾	3g
15	乙烯基吡咯烷酮/乙烯基咪唑共聚物 (Luvitec VP155K72W, 得自 BASF)	3.3g
	甘油	5g
	防腐剂	0.4g
	水	60.4g
20	尼龙-12 粉末	3g
	得到一种施涂时柔软、具有良好的抗坏血酸稳定性的液体。	

实施例 3: 面容光亮度用流体油包水乳剂

按本领域技术人员惯用的方法制备了如下组合物。

25	A 相:	
	聚三乙基氨基琥珀酸异丁烯酯(和)	
	二乙基乙醇胺乙醇二乙醇镧盐(ethanol diethanonium)	2g
	(Lubrizol LZ5603)	
	异十六烷	8g
30	氢化聚异丁烯	3.7g
	杏仁油	6.4g
	B 相:	

	抗坏血酸	5g
	50%氢氧化钾	3g
	乙烯基吡咯烷酮/乙烯基咪唑共聚物 (Luvitec VP155K72W, 得自 BASF)	3.3g
5	甘油	5g
	防腐剂	0.4g
	水	61.2g
	尼龙-12 粉末	2g
	得到一种施涂时柔软、具有良好的抗坏血酸稳定性的护肤奶。	
10	实施例 4: 液体油包水乳剂	
	按本领域技术人员惯用的方法制备了如下组合物。	
	A 相:	
	异硬脂基二甘油基琥珀酸酯	4g
15	辛基十二烷醇	4g
	杏仁油	8g
	环状聚二甲基硅氧烷	12g
	合成神经酰胺	0.1g
	硅橡胶纯胶料	6g
20	B 相:	
	抗坏血酸	5g
	50%氢氧化钾	3.07g
	乙烯基吡咯烷酮/乙烯基咪唑共聚物 (Luvitec VP155K72W, 得自 BASF)	1g
25	甘油	2g
	辛烯基琥珀酸淀粉铝	0.3g
	防腐剂	0.5g
	软化水	54.03g
	得到一种施涂时柔顺且柔软, 具有良好抗坏血酸稳定性的护肤奶。	

30

实施例 5: 水包油洗面奶

按本领域技术人员惯用的方法制备了如下组合物。

A 相:	
	硬脂酸甘油酯和 PEG-100 硬脂酸酯 2.1g
	吐温 60 0.9g
	鲸蜡醇 2.6g
5	氢化聚异丁烯 12g
	环状聚二甲基硅氧烷 8g
B 相:	
	软化水 59.23g
	甘油 2g
10	抗坏血酸 5g
	50%氢氧化钾 3.07g
	乙烯基吡咯烷酮/乙烯基咪唑共聚物
	(Luvitec VP155K72W, 得自 BASF) 1g
	汉生胶 0.1g
15	Carbomer 0.4g
C 相:	
	三乙醇胺 0.3g
	软化水 3g
	防腐剂 0.3g
20	得到一种施涂时浓厚且柔软, 具有良好抗坏血酸稳定性的护肤奶。

实施例 6: 水包油包水 (W/O/W) 多相乳剂

按本领域技术人员惯用的方法制备了如下组合物。

主要乳液

25	A 相:
	异硬脂酸聚甘油 (4) 酯和鲸蜡基聚二甲基硅氧烷
	共聚醇和月桂酸己酯 3.5g
	环戊硅氧烷 (Cyclopentasiloxane) 16.5g
	聚二甲基硅氧烷 (硅橡胶纯胶料) 4g
30	B 相:
	软化水 46.27g
	抗坏血酸 15g

	50%氢氧化钾	9.33g
	乙烯基吡咯烷酮/乙烯基咪唑共聚物 (Luvitec VP155K72W, 得自 BASF)	3.3g
	甘油	2g
5	乙二胺四亚甲基膦酸五钠 (33%水溶液)	0.1g
	多相乳剂	
	A 相:	
	主要乳液	20g
	环戊硅氧烷	5g
10	杏仁油	5g
	B 相:	
	聚丙烯酰基二甲基牛磺酸铵	0.4g
	丙烯酸酯/丙烯酸 C ₁₀₋₃₀ 烷基酯交叉聚合物	0.6g
	软化水	35.7g
15	防腐剂	1g
	C 相:	
	软化水	5.7g
	三乙醇胺	0.7g
	D 相:	
20	聚丙烯酰基二甲基牛磺酸铵	0.6g
	软化水	25.3g

得到一种使抗坏血酸具有良好稳定性且能被施涂到皮肤上的白色
清香护肤奶。

25 实施例 7: 抗坏血酸微胶囊

制备含有 3.3g 乙烯基吡咯烷酮/乙烯基咪唑共聚物 (Luvitec VP155K72W[®], 得自 BASF) pH=6 的 15 重量%的抗坏血酸水溶液。用一台转子-定子型均化器将 5ml 上述溶液在 50ml 含有 5%乙酸-丙酸纤维素 (CAP-482-0.5[®], 依斯曼化学公司) 的二氯甲烷中乳化 5 分钟, 同时
30 时将温度维持在 25℃以下。然后用一台 Moritz 分散器在室温下将该主要乳液在 500ml 含有 1%聚乙烯醇 (Airvol 203[®], 空气产品公司) 和 7%氯化钠的水溶液中分散 20 分钟。然后用一台旋转蒸发器 (Büchi B-480)

在 40℃和 75kPa 压力下使悬浮液中的溶剂蒸发 5 小时。得到一种微胶囊分散体，其平均粒度为 20 μm，胶囊化程度 85%，产率 100%。

实施例 8：包含实施例 7 的微胶囊的日用软膏

5	A 相:	
	鲸蜡醇	4g
	脱水山梨醇三硬脂酸酯	0.9g
	聚乙二醇硬脂酸酯	2g
	硬脂酸甘油酯	3g
10	肉豆蔻酸肉豆蔻酯	2g
	棕榈酸辛酯	4.5g
	Parsol MCX® (霍夫曼-拉罗克公司销售)	3g
	环戊硅氧烷	5g
	防腐剂	0.1g
15	B 相:	
	软化水	60.3g
	防腐剂	0.15g
	螯合剂	0.05g
	C 相:	
20	由实施例 7 的微胶囊形成的粉末	15g

实施例 9：油包水软膏

按本领域技术人员惯用的方法制备了如下组合物。

	水	21.05g
25	苯氧基乙醇	0.5g
	对羟基苯甲酸甲酯	0.3g
	水	71.3g
	曲酸	1g
	乙烯基吡咯烷酮/乙烯基咪唑共聚物	0.5g
30	Biosaccharide Gum-1	2g
	吐温 20	1g
	环戊硅氧烷 (和) 聚二甲基硅氧烷共聚醇	10g

	环戊硅氧烷	8g
	二甲基硅氧烷（和）二甲基硅氧烷/乙烯基	
	二甲基硅氧烷交叉聚合物	3g
	生育酚（和）甘氨酸大豆油	0.4g
5	聚丙烯酰胺（和）C ₁₃₋₁₄ 异构烷烃（和）	
	月桂基聚氧乙烯（7）醚	2g
	得到一种具有良好抗坏血酸稳定性的护肤奶。	

实施例 10：油包水凝胶

10	按本领域技术人员惯用的方法制备了如下组合物。	
	环戊硅氧烷（和）聚二甲基硅氧烷共聚醇	17.5g
	甲基对羟基苯甲酸钠	0.3g
	Chlorphenesin	0.25g
	水	81.2g
15	间苯三酚	0.5g
	乙烯基吡咯烷酮/乙烯基咪唑共聚物	0.25g
	得到一种具有良好抗坏血酸稳定性的护肤用凝胶。	