

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 7/06

A61K 31/44

A61P 17/14

[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 95104671.3

[45] 授权公告日 2002 年 2 月 27 日

[11] 授权公告号 CN 1079660C

[22] 申请日 1995.5.4 [24] 颁证日 2002.2.27

[21] 申请号 95104671.3

[30] 优先权

[32] 1994.5.5 [33] FR [31] 9405541

[73] 专利权人 莱雅公司

地址 法国巴黎

[72] 发明人 D·圣莱泽

[56] 参考文献

GB2197194 1988.5.18 A61K31135

WO93/07847 1993.4.29 A61K7/075

化妆品原理技术标准 1994.4.1 宋国艾等, 中国轻工业出版社

审查员 唐晓帆

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 吴大建

权利要求书 2 页 说明书 9 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 用抗真菌化合物和卤代抗菌化合物减少脱发

[57] 摘要

本发明涉及将至少一种抗真菌剂和不属于大环内酯和吡喃糖苷系列的至少一种 卤代抗菌剂用于化妆组合物或用于制备皮肤用组合物, 这些组合物可用于治疗脱发。

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

权 利 要 求 书

1. 将选自 terbinafine, zinc pyrithione, 硫化硒, 焦油及其衍生物, 十一碳烯酸及其盐, 羟其吡啶酮衍生物, 以及 1-(4-氯苯氧基)-
5 1-(1H-咪唑基)-3,3-二甲基-2-丁酮的至少一种抗真菌剂和选自苯衍生物的至少一种卤代抗菌剂用于可治疗脱发的化妆组合物或用于制备可治疗脱发的皮肤用组合物。

2. 权利要求 1 的用途, 其特征在于羟基吡啶酮衍生物选自 6-环己基-1-羟基-4-甲基-2-(1H)-吡啶酮和 1-羟基-4-甲基-6-(2,4,4-三甲基
10 戊基)-2-(1H)-吡啶酮。

3. 权利要求 1 的用途, 其特征在于卤代抗菌剂选自 5-氯-2-(2,4-二氯苯氧基)苯酚, 洗必太及其衍生物, 以及氯霉素。

4. 权利要求 1-3 中任一项的用途, 其特征在于抗真菌剂浓度为组合物总重量的 0.01-5wt%。

15 5. 权利要求 4 的用途, 其特征在于抗真菌剂浓度为组合物总重量的 0.1-2wt%。

6. 权利要求 1-3 中任一项的用途, 其特征在于抗菌剂浓度为组合物总重量的 0.01-10wt%。

20 7. 权利要求 6 的用途, 其特征在于抗菌剂浓度为组合物总重量的 0.1-2wt%。

8. 权利要求 1-3, 5 和 7 中任一项的用途, 其特征在于抗真菌剂与抗菌剂之重量比为 0.2-10。

25 9. 权利要求 1-3, 5 和 7 中任一项的用途, 其特征在于组合物可呈洗液, 洗发水, 泡沫, 乳液, 凝胶, 棒, 喷雾剂, 油膏, 粉, 固体或液体皂的形式。

10. 权利要求 4 的用途, 其特征在于组合物可呈洗液, 洗发水, 泡沫, 乳液, 凝胶, 棒, 喷雾剂, 油膏, 粉, 固体或液体皂的形式。

11. 权利要求 6 的用途, 其特征在于组合物可呈洗液, 洗发水, 泡沫, 乳液, 凝胶, 棒, 喷雾剂, 油膏, 粉, 固体或液体皂的形式。

30 12. 权利要求 8 的用途, 其特征在于组合物可呈洗液, 洗发水, 泡沫, 乳液, 凝胶, 棒, 喷雾剂, 油膏, 粉, 固体或液体皂的形式。

13. 权利要求 1-3, 5, 7 和 10-12 中任一项的用途, 其特征在于组合物含有至少一种助剂, 选自增稠剂, 防腐剂, 稳定剂, pH 调节剂, 渗透压改进剂, 乳化剂, 滤光剂, 抗氧化剂, 香料, 染料, 聚合物, 表面活性剂及用于局部涂抹的任何其它助剂。

5 14. 权利要求 4 的用途, 其特征在于组合物含有至少一种助剂, 选自增稠剂, 防腐剂, 稳定剂, pH 调节剂, 渗透压改进剂, 乳化剂, 滤光剂, 抗氧化剂, 香料, 染料, 聚合物, 表面活性剂及用于局部涂抹的任何其它助剂。

10 15. 权利要求 6 的用途, 其特征在于组合物含有至少一种助剂, 选自增稠剂, 防腐剂, 稳定剂, pH 调节剂, 渗透压改进剂, 乳化剂, 滤光剂, 抗氧化剂, 香料, 染料, 聚合物, 表面活性剂及用于局部涂抹的任何其它助剂。

15 16. 权利要求 8 的用途, 其特征在于组合物含有至少一种助剂, 选自增稠剂, 防腐剂, 稳定剂, pH 调节剂, 渗透压改进剂, 乳化剂, 滤光剂, 抗氧化剂, 香料, 染料, 聚合物, 表面活性剂及用于局部涂抹的任何其它助剂。

20 17. 权利要求 9 的用途, 其特征在于组合物含有至少一种助剂, 选自增稠剂, 防腐剂, 稳定剂, pH 调节剂, 渗透压改进剂, 乳化剂, 滤光剂, 抗氧化剂, 香料, 染料, 聚合物, 表面活性剂及用于局部涂抹的任何其它助剂。

18. 头发和/或头皮化妆处理方法, 其特征在于涂抹上述权利要求中任一项的化妆组合物以减少脱发。

说明书

用抗真菌化合物和卤代抗菌化合物减少脱发

5 本发明涉及将至少一种抗真菌剂和不属于大环内酯和吡喃糖苷系列的至少一种卤代抗菌剂用于化妆组合物或用于制备皮肤或皮肤病用组合物，这些组合物可用于治疗脱发。

长期以来，本技术领域的普通技术人员已知人类自然脱发反映出交替生长期和脱发期之间毛囊的总体平衡状态。生长期的毛囊数与脱发期的毛囊数之平均比值为 9(90/10) 左右。退化期的毛囊百分比似乎很低。

在正常生理状态下，自然脱发可估计为平均几百根毛发/天。而在有病的生理状态下，该值可达到数百根/天，因而导致脱发。

但是，头皮表面存在微生物区系，当然是由细菌和酵母组成的。在该区系的天然组成不平衡时，脱发就会增加。

15 而且，已知某些因素如激素不平衡，生理应激或食物不足会加速这种现象。

为了减少脱发，FR 2,618,068 专利已提出应用含有抗真菌剂的组合物，其中抗真菌剂任选可与抗炎剂和/或与选自大环内酯或吡喃糖苷系列的抗菌素组合。但是，这些组合物并不完全令人满意，其中虽然减少脱发的效果比单独用抗真菌剂的效果要明显得多，但是应用抗炎剂并不是没有缺点。的确，这些抗炎剂有可能改变微生物区系的天然组成，从而加大了受感染的危险。

20 抗菌剂也不是完全令人满意，因为这些制剂在化妆或皮肤用组合物中常常不稳定。另外，应用这些细菌时会出现细菌抗药性或耐药性现象，因而会使组合物意欲减少脱发的效果降低。

25 应用抗菌剂并不会出现这些耐药性现象，但大多数常用抗菌剂似乎会阻止抗真菌剂发挥作用，因此也降低了含这两种制剂的组合物效果。

30 因此，申请人已寻求解决这一问题的办法。现已发现含有抗真菌剂并意欲使脱发减缓的组合物在使该制剂与不属于大环内酯和吡喃糖苷系列的卤代抗菌剂组合时效果更好。出人意料的是这些卤代抗菌剂似

乎不会阻止抗真菌剂发挥作用，而在用其它非卤代抗细菌剂时就会出现这种阻止作用。

另外，这些卤代抗细菌剂在加入本发明组合物之后特别稳定并且不会使细菌出现耐药物。

- 5 因而，本发明涉及将至少一种抗真菌剂和不属于大环内酯和吡喃糖苷系列的至少一种卤代抗细菌剂用于化妆组合物或用于制备皮肤或皮肤病用组合物，这些组合物可用于治疗脱发。

此外，也发现经过几个星期的治疗后，毛发再生得以改善并且毛发尤其显得光亮而不觉油腻。

- 10 根据本发明，所谓抗真菌剂指的是可阻止或防止酵母，尤其是在富含皮脂腺的表皮表面上，特别是头皮表面上发现的酵母，例如卵形瓶形酵母及其变种(正圆形瓶形酵母和秕糠状鳞斑霉)生长的任何物质。

- 在本发明所用抗真菌剂中，尤其是可举出 *terbinafine*, *zinc pyrithione* [其具体定义请参见 1989 年第 11 版 “THE MERCK INDEX” 中的第 9086 号和第 8004 号条目]，硫化硒，焦油及其衍生物，十一碳烯酸及其盐以及羟基吡啶酮衍生物如 *CICLOPIROX*: 6-环己基-1-羟基-4-甲基-2-(1H)-吡啶酮，或 *OCTOPIROX*: 1-羟基-4-甲基-6-(2,4,4-三甲基戊基)-2-(1H)-吡啶酮，还有 BAYER 公司以商名 *CLIMBAZOLE* 销售的 1-(4-氯苯氧基)-1-(1H-咪唑基)-3,3-二甲基-2-丁酮。

- 20 这些抗真菌剂在本发明组合物中的浓度优选为组合物总重量的 0.01-5wt%(重量百分比)，更优选为 0.1-2wt%。

根据本发明，所谓卤代抗细菌剂指的是含有至少一个卤原子并且可阻止或防治富含皮脂腺的表皮表面上存在的细菌区系生长的任何物质。

本发明所用卤代抗细菌剂优选为苯衍生物。

- 25 在本发明所用卤代抗细菌剂中，尤其可举出氯代抗细菌剂如 CIBA-GEIGY 公司以商名 *IRGASAN* 销售的三氯生，也就是 5-氯-2-(2,4-二氯苯氧基)苯酚，洗必太及其衍生物，以及氯霉素。这些卤代抗细菌剂在本发明组合物中的浓度优选为组合物总重量的大致 0.01-10wt%，更优选为 0.1-2wt%。

- 30 抗真菌剂与卤代抗细菌剂之重量比范围很宽，优选可为 0.2-10。

本发明组合物可以常用的各种形式用于化妆品或在皮肤病领域用于治疗或处理头皮。

这些组合物尤其可呈洗液，洗发水，泡沫，乳液，凝胶，棒，喷雾剂，油膏，粉，固体或液体皂的形式。

5 生理上可接受的介质通常包括水或水与至少一种有机溶剂的混合物，其中该溶剂局部应用时是生理上可接受的。在这些溶剂中，可举出丙酮， C_1-C_4 低级醇如乙醇和异丙醇，烷二醇如乙二醇和丙二醇，乙二醇单甲醚、甲乙醚或单丁醚，丙二醇和二丙二醇单乙醚，短链酸的 C_1-C_4 烷基酯和聚四氢呋喃醚。在存在这些溶剂时，其浓度优选为组合物总重量的 1-80wt%。

介质可用常用于化妆品或医药的增稠剂增稠。

10 在这些增稠剂中，尤其可举出纤维素及其衍生物如纤维素醚，异生物形成多糖化合物如合成生物聚合胶，scléroglycanes[其 INCI 名称为 Sclerotium Gum，具体定义请参见 John A. Wenninger 和 G. N. McEwen, Jr. 合编的 1997 年第 7 版 "International Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook"，第 3 卷第 2301 页和 1233/1234 页，由
15 美国华盛顿 (DC) 的 The Cosmetic, Toiletry, and Fragrance Association 出版]以及可交联或未交联的聚丙烯酸。

增稠剂浓度优选为组合物总重量的大致 0.1-5wt%。

根据组合物所要求的各种实施方案，本技术领域的普通技术人员应知道选择常用于制造这类组合物的必要化合物和助剂。

20 在这些助剂中，尤其可举出防腐剂，稳定剂，pH 调节剂，渗透压改进剂，乳化剂，滤光剂，抗氧化剂，香料，染料，阴离子、阳离子、非离子、两性或两性离子表面活性剂或其混合物，聚合物等。

除构成本发明主题的特定组合外，这些组合物也可包括已知可减少脱发的化合物。

25 本发明另一目的是将毛发和/或头皮进行化妆处理以减少脱发的方法，其中在毛发和/或头皮上涂抹上述组合物。

这种涂抹的优选实施方式是在头皮的全部或部分上涂 1-20g 组合物，其中每天涂抹 1-2 次，每星期涂抹 1-7 天，涂抹时间为 1-6 个月。

以下实施例旨在说明本发明，但并不限制本发明范围。

30

实施例 1

制成下列组成的洗发水：

含 2.2mol 环氧乙烷的月桂基醚硫酸钠	12g
椰子单异丙醇酰胺	3.5g
以三乙醇胺季铵化的羟基纤维素	0.4g
HOECHST 公司以商名 OCTOPIROX 销售的 1-羟基 -4-甲基-6-(2,4,4-三甲基戊基)-2-(1H)-吡啶 酮	0.3g
CIBA-GEIGY 公司以商名 IRGASAN 销售的三氯生	0.25g
防腐剂	0.3g
香料	0.4g
水	qsp(适量至) 100g

每星期定期应用 2-3 次时, 该洗发水可减少脱发, 而同时又可改善头发的总体外观效果。

5

实施例 2

制成如下组成的头皮洗液:

乙醇	38g
蓖麻油	0.2g
ICI 公司销售的葡糖酸洗必太	0.4g
十一碳烯酸	0.25g
香料	0.3g
染料	0.05g
水	qsp 100g

10

每天在头皮和头发上涂抹该制品并且不进行冲洗, 该洗液可减少脱发, 同时又可改善头发的总体外观效果。

实施例 3

制成下列组成的头发泡沫:

MERCK 公司以商名 MERQUAT 100 销售的二烯丙基二甲基氯化铵聚合物	1.5g
NATIONAL STARCH 公司以商名 CELQUAT LOR 销售的羟乙基纤维素和二烯丙基二甲基氯化铵的共聚物	0.3g
AKZO 公司以商名 ARQUAD-16-25W 销售的季铵盐	0.3g
DOW CORNING 公司以商名 QC F2-1671 销售的硅胶	0.1g
丙二醇	5g
苯氧基乙醇	0.4g
HOECHST 公司以商名 OCTOPIROX 销售的 1-羟基-4-甲基-6-(2,4,4-三甲基戊基)-2-(1H)-吡啶酮	0.2g
氯霉素	0.3g
水	qsp 100g

推进剂：烃(异丁烷/丁烷/丙烷的 55/23/22 混合物)
 定期涂抹该泡沫后，已发现减少了脱发并且改善了头发的总体外观。

5

实施例 4

制成下列组成的头皮喷雾剂：

异链烷烃(HULS 公司销售的异丁烷)	0.5g
DOW CORNING 公司以商名 DC 200 FLUID 销售的聚二甲基硅氧烷	1.2g
DOW CORNING 公司以商名 DC 929 EMULSION 销售的聚氨基硅氧烷	0.4g
乙醇	15g
GOODRICH 公司以商名 CARBOPOL 980 销售的交联丙烯酸聚合物	0.1g
CIBA-GEIGY 公司以商名 IRGASAN 销售的三氯生	0.35g

HOECHST 公司以商名 OCTOPIROX 销售的 1-羟基
-4-甲基-6-(2,4,4-三甲基戊基)-2-(1H)-吡
啶酮

		0.1g
十一碳烯酸		0.15g
三乙醇胺	qs	pH7
水	qsp	100g

该组合物包装在喷雾瓶中。

定期喷涂该喷雾剂后，已观察到减少了脱发并且改善了头发的总体
外观效果。

5

实施例 5

制成下列组成的防治脱发的洗液：

BAYER 公司以商名 CLIMBAZOLE 销售的 1-(4-氯 苯氧基)-1-(1H-咪唑基)-3,3-二甲基-2-丁酮		0.1g
十一碳烯酸		0.15g
乙醇		38g
香料	qs	
染料	qs	
水	qsp	100g

10 每天涂抹到头发上并且不进行冲洗，结果该洗液可减少脱发并且同
时改善头发的总体外观效果。

实施例 6

效果试验

15 制成以下洗液以试验本发明组合物的效果：

HOECHST 公司以商名 OCTOPIROX 销售的 1-羟基
-4-甲基-6-(2,4,4-三甲基戊基)-2-(1H)-吡
啶酮

0.25g

CIBA-GEIGY 公司以商名 IRGASAN 销售的三氯生	0.3g
乙醇	45g
香料	qs
水	qsp 100g

20 位显示雄激素性脱发的男性应用该洗液。这些人每天一次将该组合物涂在头发上并且不进行冲洗，时间为 9 个月。在这段试验期间，定期给每个人发放标准调查表。

5 所得结果列在下表中。

A) 头发外观

这些人自述其头发的油性，光泽，粘性或正常性质。

结果亦列在下表中。

时间, 月	0	0.5	1	1.5	2	3	4	5	6	7	8	9
-------	---	-----	---	-----	---	---	---	---	---	---	---	---

油性头发	19	5	3	4	2	3	1	3	2	2	2	3
非油性头发	1	15	17	16	18	17	19	17	18	18	18	17

有光泽头发	7	6	6	3	2	1	1	1	1	1	2	1
无光泽头发	13	14	14	17	18	19	19	19	19	19	18	19

粘性头发	17	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
非粘性头发	3	18	19	20	20	20	20	20	20	20	20	20

正常头发	1	13	16	16	18	17	16	16	17	17	18	18
非正常头发	19	7	4	4	2	3	4	4	3	3	2	2

10

已观察到大多数人员从开始的几个星期就注意到其头发状态的全面正常化，尤其是就其油性，光泽和粘性外观而言。

B) 皮脂溢的变化

这些人员评价了其皮脂溢变化，可能是增加，稳定或减少，其结果

列在下表中。

时间, 月	0.5	1	1.5	2	3	4	5	6	7	8	9
-------	-----	---	-----	---	---	---	---	---	---	---	---

皮脂溢增加	3	1	0	0	0	0	1	0	0	1	0
皮脂溢稳定	15	11	14	15	14	14	12	13	12	11	10
皮脂性减少	2	8	6	5	6	6	7	7	6	8	10

5 对少数人员而言, 已观察到在皮脂溢增加的过渡期之后皮脂溢又变得正常。未发现反应性皮脂溢。

C) 观察瘙痒

这些人员报告了存在或不存在瘙痒的情况, 结果列下表中。

时间, 月	0	0.5	1	1.5	2	3	4	5	6	7	8	9
-------	---	-----	---	-----	---	---	---	---	---	---	---	---

存在瘙痒	16	12	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0
不存在瘙痒	4	8	20	20	20	20	19	20	19	20	19	20

10 已观察到从开始的几个星期就达到很明显的改善。

D) 观察脱发

由这些人员估计脱发。在每次调查时, 向这些人员出示含有与其头发颜色类似并且数量从约 10-约 150 根不等的头发的信封。然后由每一人员指明与其洗发期间脱发估计值最相应的信封。

15 结果表明在涂抹期间脱发量增加, 稳定或减少的情形。

下表列出这些结果:

时间, 月	0.5	1	1.5	2	3	4	5	6	7	8	9
-------	-----	---	-----	---	---	---	---	---	---	---	---

脱发增加	9	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0
脱发稳定	8	13	12	13	12	10	6	7	7	7	8
脱发减少	3	4	7	7	8	10	14	13	13	13	12

涂抹该组合物达几星期后观察到脱发明显减少。涂抹 5-6 个月后这种减少的效果趋于稳定。