

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 7/00

A61K 7/06 A61K 7/48

A61P 17/00



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 98803230.9

[45] 授权公告日 2004 年 8 月 4 日

[11] 授权公告号 CN 1160046C

[22] 申请日 1998.3.3 [21] 申请号 98803230.9

[30] 优先权

[32] 1997.3.12 [33] DE [31] 19710149.6

[86] 国际申请 PCT/EP1998/001174 1998.3.3

[87] 国际公布 WO1998/040044 德 1998.9.17

[85] 进入国家阶段日期 1999.9.9

[71] 专利权人 亨克尔两合股份公司

地址 联邦德国杜塞尔多夫

[72] 发明人 T·弗斯特 M·霍兰伯洛克

W·施奥兹 W·彼德曼

M·施密特

审查员 刘 锋

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所

代理人 黄泽雄

权利要求书 2 页 说明书 9 页

[54] 发明名称 洁肤剂

[57] 摘要

本发明涉及可以在含水制剂形式的洁肤剂中稳定存在的类脂物可溶性的、水溶性的、美容的或皮肤病学上的活性物质，其中所述的洁肤剂包括至少 5 重量%的离子或非离子表面活性剂，活性物质与极性类脂物溶解在类脂物 - 表面活性剂 - 混合胶粒或液晶中，或者与非极性类脂物形成其乳状微滴直径小于 500 纳米的微滴乳液。另外，该制剂还可以提高活性物质在皮肤中的渗透性。

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

1. 含水制剂形式的洁肤剂, 包括至少 5 重量%的水溶性非离子型和离子型表面活性剂以及至少 0.05 重量%的类脂物可溶性的、水不溶的、美容的或皮肤病学上的活性物质, 所述非离子型表面活性剂选自下列物质: 烷基苷, 烷基(低聚)葡糖苷, 甲基葡糖苷脂肪酸酯, 甲基葡糖苷脂肪酸酯的环氧乙烷加成物, 环氧乙烷加成到脂肪醇、脂肪酸、脂肪酸单甘油酯、山梨糖醇脂肪酸酯、烷基葡糖苷和脂肪酸链烷醇酰胺上的产物, 所述离子型表面活性剂选自下列物质: C_{12-16} 烷基硫酸盐、 C_{12-16} 烷基聚二醇醚硫酸盐、酰基羟乙磺酸盐、酰基肌氨酸苷、脂肪酸单甘油酯硫酸盐和磺酸盐表面活性剂,

其特征在于, 该活性物质与极性类脂物溶解在类脂物/表面活性剂混合胶束或液晶中, 或者与非极性类脂物形成微滴乳液, 其中乳液滴的直径小于 500 纳米。

2. 根据权利要求 1 的洁肤剂, 其特征在于, 类脂物可溶性的、水不溶性的活性物质选自类脂物可溶性维生素和天然的或合成的生育酚或其类脂物可溶性衍生物。

3. 根据权利要求 1 的洁肤剂, 其特征在于, 极性类脂物是直链 $C_{12}-C_{22}$ 脂肪醇、直链 $C_{12}-C_{22}$ 烷二醇、具有 2 至 6 个羟基基团的 C_3-C_8 多元醇的 $C_{12}-C_{22}$ 脂肪酸部分酯或 C_2 或 C_3 链烷醇胺的 C_8-C_{22} 脂肪酸单链烷醇酰胺, 非极性类脂物选自在 20°C 下呈固态的石蜡、脂肪酸 ($C_{12}-C_{22}$) 甘油三酯、蜡酯或它们的混合物, 且在于, 以 1 重量份的活性物质计, 极性和非极性类脂物的量为 5 至 50 重量份。

4. 根据权利要求 2 的洁肤剂, 其特征在于, 极性类脂物选自直链 $C_{12}-C_{22}$ 脂肪醇、直链 $C_{12}-C_{22}$ 烷二醇、具有 2 至 6 个羟基基团的 C_3-C_8 多元醇的 $C_{12}-C_{22}$ 脂肪酸部分酯或 C_2 或 C_3 链烷醇胺的 C_8-C_{22} 脂肪酸单链烷醇酰胺, 非极性类脂物选自在 20°C 下呈固态的石蜡、脂肪酸 ($C_{12}-C_{22}$) 甘油三酯、蜡酯或它们的混合物, 且在于, 以 1 重量份的活性物质计, 极性和非极性类脂物的量为 5 至 50 重量份。

5. 权利要求 1 所述的含水制剂的用途, 它用于洗涤和清洁皮肤和头发。

6. 根据权利要求 5 的用途, 其特征在于, 类脂物可溶性的、水不溶性的活性物质选自类脂物可溶性维生素和天然的或合成的生育酚或其类脂物可溶性衍生物。

7. 根据权利要求 5 的用途, 其特征在于, 极性类脂物选自直链 $C_{12} - C_{22}$ 脂肪醇、直链 $C_{12} - C_{22}$ 烷二醇、具有 2 至 6 个羟基基团的 $C_3 - C_8$ 多元醇的 $C_8 - C_{22}$ 脂肪酸部分酯或 C_2 或 C_3 链烷醇胺的 $C_8 - C_{22}$ 脂肪酸单链烷醇酰胺, 非极性类脂物选自在 20°C 下呈固态的石蜡、脂肪酸 ($C_{12} - C_{22}$) 甘油三酯、蜡酯或它们的混合物, 且在于, 以 1 重量份活性物质计, 极性和非极性类脂物的量为 5 至 50 重量份。

8. 根据权利要求 6 的用途, 其特征在于, 极性类脂物选自直链 $C_{12} - C_{22}$ 脂肪醇、直链 $C_{12} - C_{22}$ 烷二醇、具有 2 至 6 个羟基基团的 $C_3 - C_8$ 多元醇的 $C_8 - C_{22}$ 脂肪酸部分酯或 C_2 或 C_3 链烷醇胺的 $C_8 - C_{22}$ 脂肪酸单链烷醇酰胺, 非极性类脂物选自在 20°C 下呈固态的石蜡、脂肪酸 ($C_{12} - C_{22}$) 甘油三酯、蜡酯或它们的混合物, 且在于, 以 1 重量份活性物质计, 极性和非极性类脂物的量为 5 至 50 重量份。

洁肤剂

本发明涉及一种基于水溶性表面活性剂含水制剂的洁肤剂，其中以增强清洁过程中活性物质在皮肤中的吸收能力的方式加入类脂物可溶性的、美容的或药物学的活性物质。

已知为了在清洁过程中同时对皮肤状况起皮肤病学上有利的或美容上希望的影响，在洁肤剂中加入美容或皮肤病学中的活性物质。

然而，迄今为止适合于该目的的仅是水溶性活性物质，因为只有水溶性的活性物质能够在相对短的洗涤时间中充分地、与皮肤接触，以便发挥作用。尽管已经尝试过通过在含水洁肤剂中均匀乳化或溶解来加入油溶性的活性物质，然而，在皮肤上获得的作用不是令人满意的，因为该活性物质或者包含在乳化液滴中或者溶解在表面活性剂胶粒中。

因此寻求能够均匀和稳定地在含水洗涤剂中加入类脂物可溶性的活性物质、并因此在与皮肤相对短的接触时间中改善活性物质的渗透性的可能性。结果发现，当活性物质作为类脂物-表面活性剂-混合胶粒、类脂物微滴乳液或平均颗粒尺寸低于 500 纳米的蜡-纳米级颗粒中的组分时，可以改善皮肤的渗透性。

本发明的目的是提供一种含水制剂形式的洁肤剂，包括至少 5 重量%的水溶性非离子型和离子型表面活性剂和至少 0.05 重量%的类脂物可溶性的、水不溶的、美容的或皮肤病学上的活性物质，其特征在于，该活性物质与极性类脂物溶解在类脂物/表面活性剂混合胶束或液晶中，或者与非极性类脂物形成微滴乳液，其中乳液滴的直径小于 500 纳米。

在本发明中，该洁肤剂是通过涂抹并反复用水从皮肤上冲洗干净、以清洁皮肤或头皮和头发的液体状或软膏状含水制剂，例如液体皂、浴液、淋浴用制剂、泡沫洗浴制剂或香波。本发明的水溶性表面

活性剂是那些离子或非离子表面活性剂，其在 20℃ 下至少 5 重量% 溶解在清水中。对此适合的优选是，例如，泡沫丰富的硫酸盐、或磺酸盐阴离子表面活性剂、两性、两性离子、非离子的表面活性剂或它们的混合物。泡沫丰富的阴离子表面活性剂的实例是例如 C₁₂-C₁₆-烷基硫酸盐，例如其链烷醇胺盐，C₁₂-C₁₆-烷基聚二醇醚硫酸盐，酰基羟乙磺酸盐，酰基肌氨酸苷 (Acyl sarcoside)，脂肪酸单甘油酯硫酸盐，例如其碱金属盐、铵盐或镁盐。

合适的两性离子表面活性剂首先是甜菜碱表面活性剂，例如 C₁₂-C₁₈-烷基-二甲基-乙酰基甜菜碱，椰子酰胺基 (acylamido) 丙基-二甲基乙酰基甜菜碱或者咪唑啉甜菜碱和磺基甜菜碱。

合适的泡沫丰富的表面活性剂主要是上述硫酸盐和磺酸盐阴离子表面活性剂和两性离子甜菜碱表面活性剂的混合物。同样已知阴离子表面活性剂和非离子的烷基苷表面活性剂是泡沫特别丰富的表面活性剂。

除上述烷基苷和烷基 (低聚) 葡糖苷外，合适的非离子表面活性剂是甲基葡糖苷脂肪酸酯和其环氧乙烷加成物。最后，环氧乙烷在脂族醇、脂肪酸、脂肪酸单甘油酯、山梨糖醇脂肪酸酯、烷基葡糖苷、脂肪酸链烷醇酰胺上的加成产物和其它具有羟基或羧基的脂肪物质均适合作为非离子表面活性剂，只要它们具有足够的水溶性。通常当亲脂性酰基或烷基基团在分子中的含量总计低于 50 重量% 时，就具有足够的水溶性。

本发明洁肤剂优选包含 5 至 30 重量% 的水溶性表面活性剂和优选 0.1 至 1 重量% 的类脂物可溶性的维生素作为活性物质。

在本发明中，美容或药理学上的类脂物可溶性的活性物质主要是在皮肤病学上具有活性的化合物，例如是具有抗炎、局部美容、皮肤软化、抗微生物、吸收辐射、皮肤保护、促进血液循环或防治皮肤老化作用并且在水中几乎不溶解、但是例如在石蜡油中的溶解量大于 1 重量% 的那些。

优选适合的类脂物可溶性的活性物质例如是维生素，如维生素 A

(视黄醇)、维生素 E (生育酚)、维生素 F (多烯-脂肪酸)、 β 胡萝卜素 (前维生素 A) 和它们的类脂物可溶性的衍生物 (例如酯)。适合的是抗坏血酸的类脂物可溶性的衍生物, 例如硬脂酰抗坏血酸。但是在本发明的洁肤剂中优选使用类脂物可溶性维生素和天然或合成生育酚和其类脂物可溶性的衍生物。

合适的生育酚例如是天然生育酚和其混合物以及合成生育酚。适合的酯例如是生育酚乙酸酯、生育酚烟酸酯、生育酚抗坏血酸酯、生育基视黄酸酯 (retinoat)、生育基琥珀酸酯、生育基亚油酸酯或生育基苯甲酸酯。

在本发明中, 极性类脂物是具有一或二个直链 C_{12} - C_{22} -烷基或乙酰基和一个亲水基团的脂肪, 其中亲水基团的数量不足以使该分子是水溶性的。这些亲水基团例如是羟基基团、二羟基乙基基团或具有 3 至 6 个碳原子和 2 至 5 个羟基基团的多羟基烷氧基基团。这些极性类脂物通常也被称为“亲脂性助乳化剂”。这些类脂物适当的实例例如是鲸蜡醇、十八烷醇、1,2-十二烷二醇、甘油单鲸蜡醚、甘油单硬脂酸酯、硬脂酰单葡萄糖苷、山梨糖醇单棕榈酸酯或甲基葡萄糖苷二油酸酯。

其它合适的类脂物是磷脂 (卵磷脂) 和硬脂酸精 (例如胆甾醇和植物硬脂酸精)。

具有类脂物可溶性的活性物质的类脂物-表面活性剂混合胶粒或层状液晶如下制备: 将活性物质、一种极性类脂物和作为分散剂的水溶性表面活性剂与水一起加热至高于类脂物熔点的温度并混合。调整类脂物和分散剂的混合比例, 以便形成液晶分散液或在低于融化温度下形成层状凝胶相, 然后用水稀释形成类脂物-表面活性剂混合胶粒。该凝胶相的粘度通过加入短链 C_1 - C_4 -醇类或甘醇可以降低至可流动的范围中。类脂物和分散剂的重量比优选是 1:2 至 2:1。极性类脂物与类脂物可溶性的活性物质的重量比优选是 10:0.2 至 10:2。

本发明洁肤剂的制备方法优选以如下方式进行: 制备在类脂物-表面活性剂混合胶粒或液晶中稳定的活性物质的浓缩物, 其中活性物质的含量是 1 至 10 重量%, 然后与含水的洁肤剂混合。因此根据洁肤

剂中混合的层状液晶浓缩物和含水表面活性剂制剂的重量比，可以制备透明的、光学上各向同性的产品（混合胶粒）或者具有层状乳液滴的不透明产品，其中液滴的尺寸不应该高于500纳米。优选应该制备包含以混合胶粒形式存在的类脂物-维生素复合物的透明产品。

在本发明中，非极性类脂物是石蜡、脂肪酸-(C₁₂-C₂₂)-甘油三酯、蜡和具有一元-和多元醇类的脂肪酸或具有一元-和多元羧酸的脂肪醇的全脂类化妆用油和脂成分。优选适合的非极性类脂物是在20℃下呈固态的石蜡、甘油三酯和蜡，例如硬石蜡、氢化（固化）蓖麻油、鲸蜡醇棕榈酸酯和其它在20℃下呈固态的蜡酯。根据本发明的一个优选的实施方案，极性类脂物是直链C₁₂-C₂₂-脂肪醇、直链C₁₂-C₂₂-烷二醇、具有2至6个羟基基团的C₃-C₈-多元醇的C₁₂-C₂₂-脂肪酸部分酯或C₂-或C₃-链烷醇胺的C₈-C₂₂-脂肪酸单链烷醇酰胺，任选地，非极性类脂物是在20℃下呈固态的石蜡、脂肪酸-(C₁₂-C₂₂)-甘油三酯、蜡酯或它们的混合物，且在于，以1重量份的活性物质计，极性和非极性类脂物的量为5至50重量份。

在本发明中，微乳液是细分散的乳液，其液滴尺寸低于500纳米，优选低于200纳米。其根据已知方法，例如，根据DE 44 41 029或根据DE 43 18 171 A1中的方法来制备。因此，将类脂物可溶性的活性物质与非极性类脂物和分散剂一起在水中加热至相转化温度之上的温度，乳化，并在搅拌下冷却至正常温度（20℃）。获得带蓝色珠光的、非常细分散的分散液。在使用蜡作为非极性类脂物时，其以颗粒尺寸（直径）低于500，优选在100至200纳米之间的纳米级颗粒形式存在。

优选将活性物质和非极性类脂物例如和蜡一起转化为活性物质含量是1至10重量%的浓缩微乳液，然后与含水洁肤剂混合。类脂物微乳液或蜡纳米级颗粒的颗粒尺寸在该过程中通常是不改变的。

本发明的另一目的是提供含水制剂的用途，其中该含水制剂包括至少5重量%的水溶性非离子和离子表面活性剂和至少0.05重量%的类脂物可溶性的、水不溶性的、美容的或皮肤病学上的活性物质，该

活性物质与极性类脂物一起溶解在类脂物/表面活性剂混合胶束中，或者与非极性类脂物一起形成微滴乳液，它用于洗涤和清洁皮肤和头发并且促进活性物质在皮肤中的吸收。

本发明的洁肤剂适合于，在使用本发明的洁肤剂淋浴、盆浴或洗手时，获得美容-或皮肤病学上的皮肤治疗效果。对于这样的用途，特别优选包括作为极性类脂物的直链 C_{12} - C_{22} -脂肪醇、直链 C_{12} - C_{22} -烷二

醇、具有2至6个羟基基团的C₃-C₈-多元醇的C₈-C₂₂、优选C₁₂-C₂₂-脂肪酸部分酯或C₈-C₂₂-脂肪酸单链烷醇酰胺，和作为非极性类脂物的、20℃下呈固态的石蜡、脂肪酸-(C₁₂-C₂₂)-甘油三酯、蜡酯或它们的混合物，以及，以活性物质的重量份计，包含5至50重量份的极性和非极性类脂物。

下面的实施例进一步详细描述本发明。

实施例

1、活性物质浓缩物的制备

1.1 在类脂物-表面活性剂分散液/液晶分散液中的溶解

	S1	S2	S3
维生素 E-乙酸酯	1.8	2.1	2.9
维生素 F(亚油酸)	3.6	3.4	4.8
甘油单油酸酯	23.0	23.6	19.2
烷基-(C ₈ -C ₁₆)-葡糖苷	28.1	31.2	25.4
1,2-丙二醇	9.5	-	15.5
水	34.0	39.7	32.2
外观	不透明的	不透明的	不透明的
旋光显微镜分析	L	L	L
L=层状			

制备方法如下：在高于类脂物熔点的温度下，这里是在60℃下，混合类脂物、分散剂和维生素，然后与水和，如果需要，丙二醇（用于降低层状凝胶相的粘度）混合。

1.2 微乳化

	M1	M2
维生素 E-乙酸酯	1.0	1.0
维生素 F(亚油酸)	2.0	2.0
鲸蜡醇棕榈酸酯	30.0	30.0
氢化蓖麻油	2.5	2.5
甘油单棕榈酸酯	-	0.7
二十二烷醇+10E0	10.0	9.3
水	54.5	54.5
外观	浅棕色	浅棕色
颗粒尺寸[nm]	172*	199*

* (借助于激光散射测定) (Malvern 公司的 Zetasizer)

按照所谓的 PIT (相转化温度) 方法进行制备。将蜡 (鲸蜡醇棕榈酸酯)、氢化的蓖麻油、乳化剂 (甘油单棕榈酸酯, 二十二醇氧化烯 (Behenylalkoholoxethylat)) 和油溶性的活性物质与水一起加热至高于相转移温度的温度 (这里加热至 80°C), 剧烈混合, 在搅拌下冷却至常温 (20°C)。获得带蓝色珠光的、非常细分散的分散液, 其包含颗粒尺寸低于 200 纳米的蜡-纳米级颗粒。

2、含维生素的表面活性剂制剂

使用组成如下的淋浴用制剂 D1:

	D1
Na-月桂基硫酸钠 (1)	10.0 重量%
椰子脂肪酸蛋白质浓缩物 (2)	1.0 重量%
椰子酰胺基丙基-甜菜碱 (3)	1.0 重量%
烷基-(C ₁₀ -C ₁₆)-葡糖苷 (4)	4.0 重量%
甘油-(EO) ₇ -脂肪酸酯 (5)	1.0 重量%
脂肪醇-(C ₁₂ -C ₁₄)+2EO (6)	0.5 重量%
苯甲酸钠	0.4 重量%
对羟基苯甲酸酯	0.3 重量%
乳酸钠	0.2 重量%
乳酸	0.6 重量%
d-泛酰醇	0.2 重量%
NaCl	0.5 重量%
水	加至 100

通过室温下混合这些组分进行制备。

在该配方中加入量数据是基于 100% 活性物质计。所使用的商业产品 (亨克尔股份两合有限公司) 为:

(1) Texapon[®] N70

(2) Lampepon[®] S

(3) Dehyton[®] K

(4) Plantaren[®] 1200 CSUP

(5) Cetiol[®] HE

(6) Arlypon[®] F

制备如下的含维生素的制剂:

	1	2	3	V
淋浴剂 D1	94%	92.5%	95%	99.7%
浓缩物 M1	6%	—	—	—
浓缩物 S1	—	7.5%	—	—
浓缩物 S2	—	—	5%	—
维生素 E-乙酸酯	—	—	—	0.1%
维生素 F(亚油酸)	—	—	—	0.2%
外观	蓝白色	不透明层状	透明各向同性	透明各向同性
颗粒尺寸 [nm]	172*	1250**	—	—

制备方法是在室温下混合。比较配方 V 是以常规方式类似于淋浴剂 D1 制备的，其中活性物质溶解在表面活性剂中。

根据混合的液晶-溶解物的量，获得具有层状球剂的不透明产物 (S1) 或透明的混合胶粒溶解物 (S2)。

对于配方 1，借助于激光散射 (Malvern 公司的 Zetasizer) 测定颗粒尺寸，对于配方 2，借助于目视显微镜检查法 (videvmikroskopie) 和数字式颗粒尺寸测定法 (光学比长仪) 测定颗粒尺寸。

3、渗透性试验 (维生素 E 乙酸酯)

对于配方 1 和 3 以及用常规采用的活性物质获得的对比配方 V，在饱满的牛乳房、即所谓的 BUS 模型 (牛乳房皮肤模型) 上进行渗透性试验。例如在 ALTEX 12, 4/95, 第 196 至 200 页中详细描述了该方法。

灌注法开始后 15 分钟，在面积为 100 平方厘米的皮肤上每次涂覆 4 克的制剂。在 2 分钟作用时间之后，借助海绵用 2 升的热水（40℃）彻底冲洗掉洗涤剂，并用纸巾擦干皮肤。

该清洗过程重复 3 次，以便考虑到可能的累积效果。之后，记录角质层上层的 Tesa[®]-剥离-薄膜脱落（Tesa 型 4204，制造商：Beiersdorf）。每种情况下记录 10 次薄膜脱落，其总计相当于约 10 微米后的角质层。在每种情况下，每次剥离（ 1.9×10 平方厘米）脱落 1.10 毫克的角质细胞（在 $n=20$ 时，标准偏差 ± 0.36 毫克）。

分析测定皮肤试样中的维生素-E-乙酸酯。对此提取 Tesa 脱落物，并从提取物中用液体色谱法分离维生素 E-乙酸酯并确定其具体物质。通过标准物标定和与空白试样（未处理的皮肤区域）对比，确定其数量。

获得的结果如下：

	1	3	V	空白值
Tesa [®] -剥离 1-3 (累积) 微克	1.66	1.69	0.72	<0.04
Tesa [®] -剥离 1-10 (累积) 微克	3.48	2.73	1.16	<0.13