

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 7/00

A61K 7/48



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 99816537.9

[45] 授权公告日 2004 年 8 月 4 日

[11] 授权公告号 CN 1160047C

[22] 申请日 1999.3.3 [21] 申请号 99816537.9

[86] 国际申请 PCT/US1999/004748 1999.3.3

[87] 国际公布 WO2000/051551 英 2000.9.8

[85] 进入国家阶段日期 2001.9.28

[71] 专利权人 宝洁公司

地址 美国俄亥俄

[72] 发明人 T·B·克鲁克 R·F·戴特

P·H·贝克 J·D·韦伯斯特

L·C·杜菲

审查员 于 杰

[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 黄淑辉

权利要求书 1 页 说明书 25 页

[54] 发明名称 护肤组合物

[57] 摘要

本发明涉及用于立即改善皮肤外观和感觉、还提供皮肤外观长期性改善的局部用组合物。该组合物含有：a) 0.1% - 10% 折光指数为 1.3 - 1.7 的有机粒状物质，该粒状物质分散在组合物中并且其体积平均颗粒粒度范围为约 10 - 约 30 μm；b) 约 0.05wt% - 约 2.5wt% 绿色、小片型干扰颜料物质，其 TiO₂ 层厚度为约 120nm - 约 160nm 或其整数倍；c) 约 0% - 约 3% 有机消光剂；和 d) 皮肤学可接受的局部用载体。通过添加选自维生素 B₃ 化合物、类视色素及其混合物的长期性活性物来实现长期性皮肤状况改善。

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

1. 一种局部用组合物，该组合物含有：
 - a) 0.1 %-10%折光指数为 1.3-1.7 的有机粒状物质，该粒状物质分散在组合物中并且其体积平均颗粒粒度范围为 10- 30 μm ；
 - b) 0.05wt%-2.5wt% 绿色、小片型干扰颜料物质，其 TiO_2 层厚度为 120nm-160nm 或其整数倍；
 - c) 0.1%-2.5%无机消光剂，该无机消光剂是以其锐钛矿形式的二氧化钛；和
 - d) 为水包油乳液形式的皮肤学可接受的局部用载体。
2. 权利要求 1 的组合物，其中无机消光剂是聚硅氧烷涂布的二氧化钛。
3. 权利要求 1 的组合物，其中组合物还含有安全有效量的用于长期性调节皮肤状况的活性物，选自维生素 B_3 化合物、类视色素及其混合物。
4. 权利要求 3 的组合物，其中活性物选自烟酰胺，视黄醇酯及其混合物。
5. 权利要求 4 的组合物，其中活性物是烟酰胺。
6. 权利要求 3-5 任一项的组合物，含有 0.1%-15%活性物。
7. 权利要求 1 的组合物，其中有机粒状物质的颗粒是多孔颗粒。
8. 权利要求 1 的组合物，其中有机粒状物质的颗粒是体积平均颗粒粒度范围为 15-25 μm 的多孔尼龙颗粒。
9. 权利要求 1 的组合物，含有 0.3% -5%的有机粒状物质。
10. 权利要求 1 的组合物，其中有机粒状物质的折光指数为 1.35-1.6。
11. 一种调节皮肤状况的美容方法，包括局部施用权利要求 1 的组合物。
12. 一种提供更均匀皮肤色调的方法，包括局部施用权利要求 1 的组合物。
13. 权利要求 11 或 12 的方法，其中将组合物施于身体的非面部。
14. 权利要求 13 的方法，其中将组合物施用于手部。

护肤组合物

技术领域

本发明涉及用于改善人皮肤外观和感觉的局部用组合物领域。更具体说，本发明涉及可给皮肤瑕疵如小孔和不均匀皮肤色调提供良好覆盖并同时保持天然皮肤外观的局部用组合物。本发明的组合物特别适合用于身体非面部皮肤的美容处理，尤其是手部皮肤的美容处理。

背景技术

在用来调节细纹、皱纹和其它形式的不期望皮肤表面质构技术领域，人们已描述了各种化合物。例如，近来发现，诸如视黄醇或其酯的类视色素和维生素 B₃ 化合物特别是烟酰胺，在调节皮肤状态方面可提供适度的益处，包括调节与老化或光损伤皮肤有关的细纹、皱纹和其它形式的不平坦或粗糙表面质构。然而，许多物质要求进行长期多次施用才能提供这样的外观益处。因此，提供一种可以使细效、皱纹、小孔和其它形式的不期望皮肤表面质构的外观得到更快改善的局部施用组合物将是有益的。

粒状物质，包括有机颗粒和无机颗粒，被包含于护肤组合物中。例如参见“柔和焦点效果的量化 (Quantification of the Soft-Focus Effect)”，化妆品和盥洗用品 (Cosmetics & Toiletries)，第 111 卷，1996 年 7 月，pp57-61，其公开了人们可以用反射性物质如 TiO₂ 来物理性填充皮肤纹。US-A-4,892,726 (授予东芝聚硅氧烷有限公司) 描述了聚甲基倍半硅氧烷粉末在化妆和美容组合物中的用途，它们在施用时光滑的并且赋予天然的颜色。这些颗粒目前可以各种颗粒粒度等级从东芝聚硅氧烷有限公司以 Toshiba® 的商品名商购获得。US-A-5,223,559 描述了颗粒粒度为 0.5-50μm、特别是 1-15μm 的各种粒状填料在遮掩皮肤缺陷中的用途。其中所公开的颗粒包括 Tospearl® 3120，其的颗粒粒度为约 12

μm 。此外，EP-A-692,242 公开了粒度为 1-250、首选 $18\mu\text{m}$ 的空心、可变形颗粒在减少富含脂肪类物质的组合物的粘性感的用途。EP-A-692,242 的组合中可以含有各种生物活性剂，包括视黄醇及其酯。

WO 98/47470 描述美容组合物，具体说是用于面部护理用的粉底组合物，其可明显减少皱纹和细纹外观。该组合物中含有体积平均颗粒粒度范围为约 5 微米-约 30 微米、优选约 10 微米-约 20 微米的尼龙颗粒和液态多元醇羧酸酯。

尽管现有技术中的组合物和公开出版物在美容皮肤护理的技术中获得了有用的进步，但仍必需要进一步改进以获得改善的组合物，它能够赋予立即可见的皮肤感觉和外观的改善，特别是对身体的非面部区域，尤其是身体受环境侵扰的区域，例如手部。组合物还必需是非油腻的并且容易施用。

现在发现，通过含有具有一定折光指数和颗粒粒度的一种或多种有机粒状活性物以及无机小片型干扰颜料物质的组合物，尤其是水包油型的乳液，可以增强皮肤短期和长期外观和感觉的改善。通过添加低含量的无机消光剂，如二氧化钛，可以实现进一步的立即可见益处。包含用于长期性调节皮肤状况的活性物，如用于调节细纹、皱纹、小孔和其它不期望皮肤表面质构的活性物，可以进一步提供皮肤外观和感觉的长期益处。

本发明的一个目的是提供一种局部用组合物，该组合物适合用于给皮肤外观和感觉赋予基本上立即可见的改善。本发明的另一个目的是提供这种局部用组合物，其还可以适合用于长期性调节皮肤外观和/或状况，尤其是调节皮肤的质构上或色调上的不连续性(如小孔、细纹、皱纹、不均匀皮肤颜色)。

本发明还涉及通过局部施用本发明的组合物来改善皮肤外观和/或状况的美容方法，特别是为提供更均匀的皮肤色调。

发明概述

本发明涉及局部用组合物，该组合物含有：

- a) 0.1 %-10%折光指数为 1.3-1.7 的有机粒状物质, 该粒状物质分散在组合物中并且其体积平均颗粒粒度范围为约 10-约 30 μm ;
- b) 约 0.05wt%-约 2.5wt% 绿色、小片型干扰颜料物质, 其 TiO_2 层厚度为约 120nm-约 160nm 或其整数倍;
- c) 约 0%-约 2.5%无机消光剂; 和
- d) 皮肤学可接受的局部用载体。

该组合物可有效给皮肤的外观和感觉赋予基本上立即可见的改善, 并保持天然的皮肤外观。

本发明还涉及通过局部施用本发明的组合物来改善皮肤外观和/或状况的美容方法。

发明详述

除非以其它方式说明, 本文所使用的所有百分比和比值都是基于组合物的总重量计的, 并且所有测量都是在 25 $^{\circ}\text{C}$ 下进行的。

这里所引用的所有公开物均以其整体引入本文作为参考。

本文中, 术语“皮肤学上可接受的”意指所描述的组合物或其组分适合用来与人皮肤接触而无过分毒性、不相容性、不稳定性、变态反应等等。

本文中, 术语“安全有效量”意指化合物、组分或组合物足以明显引起正性益处(优选, 皮肤外观或感觉的正性益处, 独立地包括这里公开的益处)的、但足够低到可避免严重副作用(即在合理的医学判断范围之内提供合理的受益/风险比)的量。

本文中, 有用的活性成分和其它成分由它们的美容和/或治疗益处或它们提出的作用模式来分类或描述。然而, 应当理解的是: 可用于本文的活性和其它成分在某些情况下可以提供多于一种美容和/或治疗益处或者经由一种以上的作用模式来奏效。因此, 本文进行分类是为方便起见, 并且不意图使成分限制于具体说明的应用或者所列出的应用。

本发明的组合物可用于局部施用, 并可在向皮肤施用组合物之后提供皮肤感觉和外观的基本上立即(即急性)可见的改善。不期望理论支持,

据信急性皮肤外观的改善至少部分地得自于粒状物质对皮肤疵点的治疗性覆盖或者掩饰。在本发明的优选实施方案中，对皮肤多次局部施用本发明的组合物后，使所说的组合物对皮肤外观提供可见的改善。该组合物可提供可见的益处但不会带来不可接受的皮肤外观，如使皮肤变白。此外，该组合物容易施用，不会结块或者感觉油腻。

更具体说，本发明的组合物在调节皮肤状况上 useful，包括调节皮肤中的可见和/或可触觉的不连续，包括(但不限于此)在皮肤质地和/或颜色方面的可见和/或可触觉的不连续，尤其是与皮肤老化有关的不连续。这种不连续可以由内部和/或外部因素引起或造成。外因包括紫外辐射(如暴露于太阳下)、环境污染、风、热、低湿度、粗糙表面活性剂、磨料等。内因包括皮肤内部的时序老化和其它生化变化。

调节皮肤状况包括预防性和/或治疗性地调节皮肤状况。本文中，预防性调节皮肤状况包括延迟、最大限度地减少和/或防止皮肤中的可见和/或可触觉不连续。本文中，治疗性调节皮肤状况包括改善(例如缩小、最大限度地减少和/或消除)这样的不连续。调节皮肤状况涉及改善皮肤外观和/或感觉，例如提供更光滑、更均匀的外观和/或感觉。本文中，调节皮肤状况包括调理老化症状。“调节皮肤老化症状”包括预防性地调节和/或治疗性调节一种或多种这样的症状(类似地，调节例如纹、皱纹或小孔之类的皮肤老化的给定症状，包括预防性地调节和/或治疗性调节这种症状)。

应该明白，本发明并不限于由与皮肤老化有关的机理引起的上述“皮肤老化症状”的调节，而是旨在包括与起源的机理无关的所说症状的调节。本文中，“调节皮肤状况”旨在包括与起源的机理的无关的这样症状的调节。

本发明的组合物特别适用于处理身体的非面部区域、

有机粒状物质

本发明的组合物中含有折光指数为 1.3-1.7 的有机粒状物质，该粒状物质分散在组合物中并且其体积平均颗粒粒度范围为约 10-约 30 μm ，

优选约 15-25 μm 。体积平均颗粒粒度是当粒状物质在与本发明的载体联合之前呈净形式(即基本上纯的形式)的粉末形状时测定。然而,颗粒粒度的具体测量方法可能会要求将粒状物质分散在惰性载体如纯油中,以便测定颗粒粒度的分布。颗粒粒度可以通过本领域已知的任何适宜的方法来测定,例如通过使用库尔特粒度(Coulter counter)仪或 ASTM 命名 E20-85“通过光学显微镜测定 0.2-75 微米粒状物质的颗粒粒度分析标准方法(Standard Practice for Particle Size Analysis of Particulate Substances in the Range of Micrometers by Optical Microscopy)”, ASTM Volume 14.02, 1993, 其引入本文作为参考。

折光指数可以用常规方法来测定。例如,适用于本发明的测定折光指数的方法描述在下列的文献中: J. A. Dean 编, Lange 氏化学手册, 第 14 版, McGraw Hill, 纽约, 1992 第 9 节, 折射法。引入本文作为参考。折光指数优选为约 1.35-约 1.6, 这个范围与皮肤折光指数近乎相符。

本发明的组合物优选含有约 0.1%-约 10%、更优选约 0.3%-约 5%、尤其是约 0.5%-约 2%的有机粒状物质。

优选的粒状物质是自由流动的、多孔物质,尤其是具有球形的颗粒。适宜的有机粒状物质包括由聚甲基倍半硅氧烷(参考上述)、聚酰胺、聚乙烯、聚丙烯腈、聚丙烯酸、聚甲基丙烯酸、聚苯乙烯、聚四氟乙烯(PTFE)和聚(偏二氯乙烯)制造的颗粒。还可以使用由前述物质的单体生产的共聚物。优选聚酰胺,尤其是尼龙。本发明特别优选的是体积平均颗粒粒度范围为约 15-约 25 μm 的多孔状尼龙颗粒。适宜的尼龙颗粒可从 Elf Atochem SA(法国巴黎)以 Orgasol®的商品名商购获得。特别优选用于本发明的尼龙是 Orgasol® 2002 D NAT COS。

组合物中可以含有其它无机或有机粒状物质。然而,优选的本发明组合物中的有机粒状物质基本上由标题为“有机粒状物质”一节中所述的粒状物质组成。

干扰颜料

本发明组合物中的另一个必要组分是绿色、小片型干扰颜料物质,

其 TiO_2 层厚度为约 120nm-约 160nm 或其整数倍。优选，干扰颜料物质中含有被 TiO_2 涂布的小片型云母。反射光的颜色取决于该层的厚度而不同。本发明中使用的干扰颜料物质中含有至少一部分 TiO_2 层厚度为约 120nm-约 160nm 或其整数倍的颜料物质，以致使颜料本身当施用给皮肤时由于颜料小片的光反射而具有整体的绿色外观。不期望理论支持，据信包含低含量的绿色干扰颜料将有助于抵消皮肤中的红色区域，并且不会带来不自然的绿色外观。按此方式，有助于提供整体的均匀肤色。优选用于本发明组合物的干扰颜料物质具有约 150nm-约 250nm、优选约 150 nm 的 TiO_2 层厚度。适宜的实例是由 Merck 以商品名 Timiron®提供的，尤其是 Timiron®Silk Green，或者由 Mearl 以商品名 Flamenco®，尤其是 Flamenco®Satin Green。

通常，干扰颜料的存在量为约 0.05%-约 2.5%，优选约 0.2%-约 2%，更优选约 0.5%-约 1.5%。

载体

本发明的组合物含有适合局部施用给皮肤的皮肤学可接受的载体，其中将必要的物质和可选的其它物质掺入该载体中，使必要物质与可选组分能够得以适当的浓度传送到皮肤上。因此载体可以充当用于粒状物质和活性物的稀释剂、分散剂、溶剂等等，确保它们可以以适当的浓度均匀地施用于或分散在所选择的目标上。

可以将本发明的局部用组合物制成各种本领域已知的产品形式。这些形式包括(但不限于此)露剂、霜剂、凝胶、喷剂、膏剂和摩丝。特别优选的载体是液体或半固体。优选载体是以露剂、霜剂或凝胶的形式，更优选具有足够的稠度或屈服点以抵抗颗粒的沉积。载体本身可以是惰性的，或者它可以具有其自身的皮肤学益处。载体还应该是在物理性质和化学性质上与本文所述的必要组分相容的载体，并且不应该不适当地削弱与本发明组合物有关的稳定性、功效或其它应用益处。

优选的载体含有皮肤学上可接受的亲水性稀释剂。适宜的亲水稀释剂包括水、有机亲水稀释剂 C_1 - C_4 一元醇和低分子量二元醇类和多元醇类，

包括丙二醇、聚乙二醇(例如, 分子量 MW200-600)、聚丙二醇(例如, 分子量 MW425-2025)、丙三醇、丁二醇、1, 2, 4-丁三醇、山梨醇酯、1, 2, 6-己三醇、乙醇、异丙醇、山梨醇酯、乙氧基化醚、丙氧基化醚及其混合物。稀释剂优选是液体。水是特别优选的稀释剂。组合物优选包含至少约 60%的亲水稀释剂。

优选的载体含有乳液, 所说的乳液包含亲水相(特别是含水相)和疏水相, 如脂质、油或油性物质。正如本领域技术人员公知的, 亲水相分散在疏水相中, 或者反之, 分别形成亲水或疏水分散和连续相, 形成哪种相的形式取决于组合物的成分。在乳液技术中, 术语“分散相”是本领域技术人员公知的术语, 意指相以小微粒或小滴悬浮在连续相中并为连续相所包围的形式存在。分散相也被称为内部或不连续相。乳液可以是或包括(例如在三相或其它多相乳液中)水包油型乳液或者油包水型乳液, 如聚硅氧烷包水乳液。典型的水包油型乳液中含有约 1%-约 5%(优选约 1%-约 30%)的分散疏水相和约 1%-约 99%(优选约 40%-约 90%)的连续亲水相; 典型的油包水型乳液中含有约 1%-约 98%(优选为约 40%-约 90%)的分散亲水相和约 1%-约 50%(优选 1%-约 30%)的连续疏水相。乳液中也可以包括凝胶网, 如 G. M. Eccleston, 乳液稳定性理论在流动和半固体 O/W 乳液中的应用 (Application of Emulsion Stability Theories to Mobile and Semisolid O/W Emulsions), 化妆品和盥洗用品 (Cosmetics & Toiletries), 第 101 卷, 1996 年 11 月, 73-92 页中所述, 其引入本文作为参考。本发明的优选组合物是水包油型乳液。

优选的组合物具有约 5,000-约 200,000 mPa. s(厘泊)的表观粘度。例如, 优选的露剂具有约 10,000-约 40,000 mPa. s 的表观粘度; 优选的霜剂具有约 30,000-约 160,000 mPa. s 的表观粘度。表观粘度可以通过用 Brookfield DVII RV 粘度计, 转轴 TD, 在 5 rpm 下测定, 或使用其等同物测定。待制备完的组合物稳定之后(通常, 制备组合物后在 $25^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ 和环境压力下稳定 24 小时), 对组合物进行粘度测定。在 $25^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ 下, 在转轴旋转 30 秒后, 用组合物进行表观粘度测定。

通常来说, 将本发明的组合物配制成 pH 为 9.5 或更低, 并且通常的

pH 范围为约 4.5-约 9, 更优选约 5-约 8.5。

一些组合物, 特别是含有附加活性物如水杨酸的组合物, 要求较低的 pH 以便附加活性物能够完全生效。通常, 将这些组合物配制成 pH 约 2.5-约 5, 更优选约 2.7-约 4。

可选组分

本发明的局部施用组合物可以包含各种可选的组分, 只要这些可选组分可与本文描述的必要组分在物理和化学性质上相容, 并且不会不当削弱与本发明组合物有关的稳定性、功效或其它使用益处。可选的组分可以例如分散、溶解于本组合物的载体中。

可选的组分包括润肤剂、油吸收剂、抗微生物剂、粘合剂、缓冲剂、变性剂、美容收敛剂、外部镇痛剂、成膜剂、保湿剂、不透明剂、香料、颜料、皮肤舒适和治愈剂、防腐剂、推进剂、皮肤渗透性增强剂、溶剂、悬浮剂、乳化剂、清洁剂、增稠剂、增溶剂、蜡、防晒剂、非日晒型晒黑剂、抗氧化剂和/或自由基清除剂、螯合剂、抗痤疮剂、抗炎剂、脱屑剂/去屑剂、有机羧酸、维生素及天然提取物。这些物质的非排他性实例于描述于 Harry 氏化妆品学, 第 7 版, Harry 和 Wilkinson(Hill Publisher, 伦敦, 1982); 药物剂型-分散体系; Lieberman, Rieger 和 Banker, 第 1 卷(1988)和第 2 卷(1989), Marcel Decker 有限公司; 化妆品的化学和制造, 第 2 版, deNavarre(Van Nostrand 1962-1965)以及 化妆品科学与技术手册, 第 1 版, Knowlton 和 Pearce(Elsevier 1993)。它们也可以用于本发明。

1. 无机消光剂

本发明组合物中, 非常优选的组分是无机消光剂, 如氧化钛或氧化锌。当存在时, 消光剂的使用量不超过 3%, 以避免不期望的皮肤变白或不自然的‘遮蔽’外观。优选用于本发明的是二氧化钛, 尤其是锐钛矿二氧化钛。

锐钛矿氧化钛的密度为约 3.90 g/cm^3 并且呈四角形、立方体紧密堆

积结构。锐钛矿氧化钛的折光指数为 2.55。锐钛矿二氧化钛可从 Kobo Products 公司以商品名 Kobo BTD 11 S2 商购获得, 从 Whittaker, Clark, Daniels, South Plainfield, New Jersey, USA 以产品名 TiO₂ 9729 商购获得, 并且可从 Cardre 公司 (South Plainfield, New Jersey, USA) 以商品名 Carde 70429 商购获得。

鉴于皮肤的感觉、皮肤的外观和乳液的相容性, 本发明优选使用的消光剂是被涂布的颜料。可以用诸如氨基酸如赖氨酸、聚硅氧烷、月桂酰化合物、胶原、聚乙烯、卵磷脂和酯油的化合物来处理颜料。首选的消光剂是有机硅(聚硅氧烷)处理的颜料, 例如聚硅氧烷处理的二氧化钛。首选, 聚硅氧烷处理的锐钛矿二氧化钛。

非常优选的消光剂是用有机硅组分涂布的消光剂, 其中有机硅组分选自聚有机基硅氧烷或硅烷, 其中涂布的颜料具有小于约 2.0、优选小于约 1.0、更优选小于约 0.5 ml, 且尤其小于约 0.1ml H²/g 涂布颜料的氢势(hydrogen potential)。将该颜料掺入本发明组合物的油相中。所用的涂料可以通过共价键接、物理吸附或粘合与颜料表面结合, 优选以共价键接。这里, 涂料的作用是疏水性改进颜料, 以便它们在水包油型乳液的油相中“可润湿”。

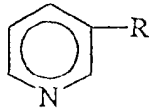
无机消光剂的总浓度可以是约 0%-约 3%, 并且优选约 0.1-约 2.5%, 优选约 0.25-2%。

2. 长期性调节皮肤状态的活性物

在非常优选的实施方案中, 本发明的组合物中含有安全有效量的用于长期性调节皮肤状态的活性物, 这些活性物选自维生素 B₃ 化合物、类视色素及其组合。前述的化合物当使用时本身便可以产生粘性感, 特别是当以较高含量使用时。然而, 据发现这种粘性感可以通过使用本发明的有机粒状物质抵消。本发明的组合物中优选含有约 0.1-约 15%、更优选约 0.3-约 10%、更优选约 1-约 5%的活性物。这些活性物的具体实例包括下列物质。

A. 维生素 B₃ 化合物

本文中，“维生素 B₃ 化合物”指具有下式的化合物：



其中 R 是 $-\text{CONH}_2$ (即, 烟酰胺)、 $-\text{COOH}$ (即, 烟酸) 或 $-\text{CH}_2\text{OH}$ (即烟醇); 其衍生物和任何上述物质的盐。

上述维生素 B₃ 化合物的示例性衍生物包括烟酸酯 (包括烟酸、烟基氨基酸的非血管舒张酯)、羧酸的烟醇酯、烟酸 N-氧化物和烟酰胺 N-氧化物。本文中，“非血管舒张”指在将本组合物施用于皮肤之后，酯并不常常产生可见的潮红反应 (大多数普通人将不经历可见的潮红反应，虽然这样的化合物可能造成肉眼看不见的血管舒张，即酯是非泛红性的)。烟酸的非血管舒张酯包括生育酚烟酸酯和肌醇六烟酸酯；生育酚烟酸酯是优选的。

维生素 B₃ 化合物的其它衍生物是由一或多个酰氨基氢的取代产生的烟酰胺衍生物。适用于本发明的烟酰胺衍生物的实例包括烟基氨基酸 (得自例如活化的烟酸化合物 (例如烟酸叠氯化物或烟基氯化物) 与氨基酸的反应) 和有机羧酸 (例如 C1-C18) 的烟醇酯。这种衍生物的具体实例包括烟尿酸 ($\text{C}_8\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_3$) 和烟基羟肟酸 ($\text{C}_6\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_2$)。示实性的烟醇酯包括羧酸水杨酸、乙酸、乙醇酸、棕榈酸等的烟醇酯。可用于本发明的维生素 B₃ 化合物的其它非限定性例子是 2-氯烟酰胺、6-甲基烟酰胺、N-甲基烟酰胺和烟胺哌嗪。

上述维生素 B₃ 化合物的实例是本领域所公知的，并且可有许多商业来源，例如 Sigma 化学公司 (St. Louis, MO); ICN Biomedicals 公司 (Irvin, CA) 和 Aldrich 化学公司 (Millwaukee, WI)。

本发明可以使用一种或多种维生素 B₃ 化合物。优选的维生素 B₃ 化合物是烟酰胺和生育酚烟酸酯。烟酰胺更为优选。

也可以使用维生素 B₃ 化合物的盐。有用的实例包括有机或无机盐，如与阴离子无机物 (例如氯化物) 形成的无机盐和有机羧酸盐。维生素 B₃ 化合物的这些和其它盐是本领域技术人员容易制备的，例如 W. Wenner “L-

抗坏血酸和 D-异抗坏血酸与烟酸及其酰胺的反应(The Reaction of L-Ascorbic and D-Isoascorbic Acid with Nicotinic Acid and Its Amide)", 有机化学杂志, 第 14 卷, 22-26 页(1949)中所描述的, 其引入本文作为参考。Wenner 描述了烟酰胺的抗坏血酸盐的合成。

在一个优选的实施方案中, 维生素 B₃ 化合物的环氮是未复合的, 或者在向皮肤输送之后变成未复合的。更优选, 维生素 B₃ 化合物是基本上未复合的。因此, 如果组合物中含有以盐或其它复合形式的维生素 B₃ 化合物, 当将组合物施用于皮肤时, 这种复合物优选是本质上可逆的。这种复合物在 pH 约 5.0-约 6.0 下应该为本质上可逆的。这种可逆性易被本领域常规技术人员所确定。

在一个优选的实施方案中, 维生素 B₃ 化合物一般含有小于约 50% 的呈盐形式的化合物。

所包含的维生素 B₃ 化合物可以是本质上纯的物质, 或从天然(如植物)中通过合适物理和/或化学分离的提取物。维生素 B₃ 化合物优选为本质上纯的, 其含义是本质上不含由原始来源中带来的杂质。本质上纯的化合物可以溶液的形式提供, 其中选择性地含有抗氧化剂或其它稳定剂。

B. 类视色素

本文中, "类视色素"包括维生素 A 或在皮肤中具有维生素 A 的生物学活性的视黄醇类似物化合物以及这些化合物的几何异构体和立体异构体的所有天然和/或合成类似物。类视色素优选为视黄醇、视黄醇酯(例如视黄醇的 C2-C22 烷基酯, 包括棕榈酸视黄酯、乙酸视黄酯、丙酸视黄酯)、视黄醛和/或视黄酸(包括所有反式视黄酸和/或 13-顺式视黄酸)或其酯, 如生育酚视黄酸酯, 优选不是视黄酸的类视色素。这些化合物是本领域所公知的, 并且可商购自许多来源, 例如 Sigma 化学公司(St. Louts, MO)和 Boehringer Mannheim(Indianapolis, IN)。其它可用于本发明的类视色素描述于 US 专利 4,677,120(1987 年 6 月 30 日授予 Parish 等); US 专利 4,885,311(1989 年 12 月 5 日授予 Parish 等); US 专利 5,049,584 (1991 年 9 月 17 日授予 Purcell 等); US 专利

5,124,356(1992年6月23日授予 Purcell 等)和 Re 34,075(1992年9月22日授予 Purcell 等)。优选的类视色素是视黄醇酯,如棕榈酸视黄酯、乙酸视黄酯和丙酸视黄酯。首选丙酸视黄酯和棕榈酸视黄酯。

所包含的类视色素可以是本质上纯的物质,或从天然(如植物)中通过合适物理和/或化学分离的提取物。优选,类视色素为本质上纯的。

本发明的组合物含有安全有效量的类视色素,以致所得的组合物可安全和有效地用于调节皮肤状况,优选用于调节皮肤中的可见和/或可触觉的不连续,更优选用于调节皮肤老化的症状,更优选用于调节与皮肤老化有关的在皮肤质构中的可见和/或可触觉的不连续。组合物优选含有约0.005%-约2%、更优选0.01%-约2%的类视色素。首选使用约0.01%-或约0.15%的视黄醇;首选使用约0.01%-约2%(例如约1%)的视黄醇酯;首选使用约0.01%-约0.25%的视黄酸;首选使用约0.01-约2%的生育酚视黄酸酯。本发明的组合物可以同时含有类视色素和维生素B₃化合物。

3. 润肤剂

本发明的局部用组合物中含有约1%-约50%、优选约3%-约15%皮肤学可接受的润肤剂。润肤剂趋于润滑皮肤,增加皮肤光滑感和柔软感,防止或缓减皮肤干燥和/或保护皮肤。润肤剂一般来说是与水不能混合的油性或蜡质物质。已知各种适宜的润肤剂并且可以用于本发明。Sagarin, 化妆品科学和技术(Cosmetics, Science and Technology)第2版, Vol. 1, pp. 32-43 (1972) (引入本文作为参考)中介绍了很多实例适合作为润肤剂的物质。润肤剂的举例说明性的实例包括:

i) 具有约7-约40碳原子的直链和支链烃,例如十二烷、角鲨烷、胆固醇、氢化聚异丁烯、异十六烷,以及C7-C40异链烷烃,其是C7-C40支链烃。

ii) C1-C30羧酸和C2-C30二羧酸的C1-C30醇酯,例如异壬酸异壬酯、肉豆蔻酸异丙酯、丙酸肉豆蔻酯、硬脂酸异丙酯、二十二烷醇二十二烷酸酯、马来酸二辛酯、己二酸二异丙酯和二亚油酸二异丙酯。

iii) C1-C30羧酸及其乙氧基化衍生物的单酸、二酸和三酸甘油酯,例

如辛酸/癸酸三酸甘油酯、PEG-6 辛酸/癸酸三酸甘油酯。

iv) C1-C30 羧酸的亚烷基二醇酯，如 C1-C30 羧酸的乙二醇一和二酯和丙二醇一和二酯，例如乙二醇二硬脂酸酯。

v) 糖和相关物质的 C1-C30 一酯或多酯。这些酯由糖或多元醇部分和一个或多个羧酸部分形成。根据构成酸和糖，这些酯在室温下可以是液体或固体形式。其实例包括：葡萄糖四油酸酯、油酸的半乳糖四酯、山梨糖醇四油酸酯、蔗糖四油酸酯、蔗糖五油酸酯、蔗糖六油酸酯、蔗糖七油酸酯、蔗糖八油酸酯、其中羧酸酯部分是 1: 2 摩尔比棕榈油酸酯和花生酸酯的山梨糖醇六酯和其中用于酯化羧酸部分是 1: 3: 4 摩尔比月桂酸基、亚油酸基和山萘酸基的蔗糖八酯。其它物质包括蔗糖的棉籽油或大豆油脂肪酸酯。这种物质的其它实例可见 WO 96/16636，其引入本文作为参考。一种特别优选的物质是 INCI 命名的蔗糖多棉籽油酸酯。

vi) 有机聚硅氧烷油。有机聚硅氧烷油可以是挥发性、非挥发性的或挥发性和非挥发性聚硅氧烷的混合物。本文中“非挥发性”指聚硅氧烷在环境条件下呈液态并且具有大于约 100°C 的闪点(在一个大气压下)。本文中，术语“挥发性”指所有其它的聚硅氧烷油。适宜的有机聚硅氧烷可以选自各种聚硅氧烷，涉及各种挥发度和粘度范围。优选非挥发性聚硅氧烷。适宜的聚硅氧烷公开于 US 专利 5,069,897(1991.12.3 授权)，其整体引入本文作为参考。优选用于本发明的有机聚硅氧烷选自聚烷基硅氧烷、烷基取代的聚二甲基硅氧烷、聚二甲基硅氧烷醇、聚烷基芳基硅氧烷及其混合物。更优选用于本发明的是聚烷基硅氧烷和环二甲基聚硅氧烷。聚烷基硅氧烷中优选是聚二甲基硅氧烷。

vii) 植物油和氢化植物油。植物油和氢化植物油的实例包括红花油、蓖麻油、椰子油、棉籽油、鲱油、棕榈仁油、棕榈油、花生油、大豆油、油菜籽、亚麻籽油、米糠油、松油、芝麻油、向日葵籽油、前述来源的部分或完全氢化油及其混合物。

viii) 动物脂肪或油，如鱼肝油、羊毛脂及其衍生物，例如乙酰化羊毛脂和羊毛脂酸异丙酯(isopropyl lanolate)。羊毛脂油是优选的。

ix) 还可以使用聚丙二醇的 C4-C20 烷基酯、聚丙二醇的 C1-C20 羧酸酯

和二-C8-C30 烷基醚，其实例包括 PPG-14 丁基醚、PPG-15 硬脂基醚、二辛基醚、十二烷基辛基醚及其混合物。

4. 保湿剂

非常优选的可选组分是保湿剂，特别是多元醇型。典型的多元醇包括聚亚烷基二醇，更优选亚烷基多醇及其衍生物，包括丙二醇，二丙二醇，聚丙二醇，聚乙二醇及其衍生物，山梨糖醇，羟丙基山梨糖醇，赤藓糖醇，苏糖醇，五赤藓糖醇，木糖醇，葡萄糖醇，甘露糖醇，己二醇，丁二醇(如 1,3-丁二醇)，己三醇(如 1,2,6-己三醇)，甘油，乙氧基化甘油和丙氧基化甘油。

本发明还可以使用 2-吡咯烷酮-5-羧酸钠，脲；甘醇酸和甘醇酸盐(如铵和季烷基铵)；乳酸和乳酸盐(如铵和季烷基铵)；各种形式的库拉索芦荟(如库拉索芦荟凝胶)；透明质酸及其衍生物(如盐衍生物，例如透明质酸钠)；乳酰胺-乙醇胺；乙酰胺-乙醇胺；尿素；泛醇；焦谷氨酸钠(NaPCA)，水溶性聚(甲基)丙烯酸甘油酯润滑剂(如 Hispagel®)及其混合物。

上述的化合物可以单独掺加或结合掺加。优选的保湿剂选自甘油，聚丙烯酸甘油酯，尿素，泛醇及其混合物。

5. 乳化剂/表面活性剂

组合物优选含有乳化剂和/或表面活性剂，以有助于使不连续相分散和悬浮于连续相之内。如果产品欲用于皮肤清洁，则表面活性剂是有用的。下面为方便起见，本文将乳化剂归于术语“表面活性剂”的范围内”。因此“表面活性剂”用来泛指起乳化剂作用或起其它表面活性剂作用如皮肤清洁作用的表面活性剂。组合物中可以使用已知或和常规的表面活性剂，只要所选择的试剂是与组合物的必要组分在化学性质上和物理性质相容，并能够提供所需的分散特征。适宜的试剂包括聚硅氧烷物质、非-聚硅氧烷物质和其混合物。

本发明的组合物优选含有约 0.05%-约 15%的表面活性剂或表面活性

剂混合物。根据组合物的 PH 值和存在的其它组分选择确切的表面活性剂或表面活性剂混合物。

优选的表面活性剂是非离子表面活性剂。可用于本发明的非离子表面活性剂是那些可以广泛地定义为长链醇(如 C8-30 醇)与糖或淀粉聚合物(即糖苷)之缩合产物的非离子表面活性剂。这些化合物可由式(S)_n-O-R表示,其中 S 是糖部分,如葡萄糖、果糖、甘露糖和半乳糖;n 是约 1-约 1000 的整数并且 R 是 C8-30 烷基。可以提供烷基的长链醇的实例包括癸醇、鲸蜡醇、硬脂醇、月桂醇、十四烷醇、油醇等等。这些表面活性剂的优选实例包括那些其中 S 是葡萄糖部分、R 是 C8-20 烷基且 n 为约 1-约 9 整数的表面活性剂。这些表面活性剂的可商购获得的实例包括癸基聚葡萄糖苷(可以 APG325 CS 得自 Henkel)和月桂基聚葡萄糖苷(可以 APG 600 CS 和 625 CS 得自 Henkel)。

其它有用的非离子表面活性剂包括环氧烷与脂肪酸的缩合产物(即脂肪酸的环氧烷酯)。这些物质具有通式 RCO(X)_nOH,其中 R 是 C10-30 烷基,X 是-OCH₂CH₂- (即得自己二醇或环氧乙烷)或-OCH₂CHCH₃- (即得自丙二醇或环氧丙烷),n 是约 6-约 200 的整数。其它非离子表面活性剂是环氧烷与 2 摩尔脂肪酸的缩合产物(即脂肪酸的环氧烷二酯)。这些物质具有通式 RCO(X)_nOOCR,其中 R 是 C10-30 烷基,X 是-OCH₂CH₂- (即得自己二醇或环氧乙烷)或-OCH₂CHCH₃- (即得自丙二醇或环氧丙烷),并且 n 是约 6-约 100 的整数。其它的非离子表面活性剂是环氧烷与脂肪醇的缩合产物(即脂肪醇的环氧烷醚)。这些物质具有通式 R(X)_nOR',其中 R 是 C10-30 烷基,X 是-OCH₂CH₂- (即得自己二醇或环氧乙烷)或-OCH₂CHCH₃- (即得自丙二醇或环氧丙烷),并且 n 是约 6-约 100 的整数,并且 R' 是 H 或 C10-30 烷基。另一些其它的非离子表面活性剂是环氧烷同时与脂肪酸和脂肪醇的缩合产物[即其中聚环氧烷部分在一端被脂肪酸酯化,并在另一端被脂肪醇醚化(经由醚键连接)]。这些物质具有通式 RCO(X)_nOR',其中 R 和 R' 是 C10-30 烷基,X 是-OCH₂CH₂- (即得自己二醇或环氧乙烷)或-OCH₂CHCH₃- (即得自丙二醇或环氧丙烷),并且 n 是约 6-约 100 的整数,其实例包括十六烷基聚氧乙烯醚-6、十六烷基聚氧乙烯醚-10、十六烷基聚氧乙烯醚-12、

ceteareth-6、ceteareth-10、ceteareth-12、steareth-6、steareth-10、steareth-12、PEG-6 硬脂酸酯、PEG-10 硬脂酸酯、PEG-100 硬脂酸酯、PEG-12 硬脂酸酯、PEG-20 硬脂酸甘油酯、PEG-80 牛油酸甘油酯、PEG-10 硬脂酸甘油酯、PEG-30 椰油酸甘油酯、PEG-80 椰油酸甘油酯、PEG-200 牛油酸甘油酯、PEG-8 二月桂酸酯、PEG-10 二硬脂酸酯及其混合物。

另一些其它的有用的非离子表面活性剂包括多羟基脂肪酸酰胺表面活性剂，其在 W098/04241 中有详细描述。

优选的非离子表面活性剂选自 steareth-2、steareth-21、ceteareth-20、ceteareth-12、蔗糖椰油酸酯、steareth-100、PEG-100 硬脂酸酯及其混合物。

适用于本发明的其它非离子表面活性剂包括糖酯和多酯、烷氧基化糖酯和多酯、C1-C30 脂肪醇的 C1-C30 脂肪酸酯、C1-C30 脂肪醇的 C1-C30 脂肪酸酯的烷氧基化衍生物、C1-C30 脂肪醇的烷氧基化醚、C1-C30 脂肪酸的聚甘油酯、多元醇的 C1-C30 酯、多元醇的 C1-C30 醚、烷基磷酸酯、聚氧化亚烷基脂肪醚磷酸酯、脂肪酸酰胺、酰基乳酸酯及其混合物。这些不含硅的表面活性剂的非限定性实例包括：聚山梨酸酯 20 (polysorbate 20)、聚乙二醇 5 大豆甾醇、Steareth-20、Ceteareth-20、PPG-2 甲基葡萄糖醚二硬脂酸酯、十六烷基聚氧乙烯醚-10、聚山梨酸酯 80、聚山梨酸酯 60、硬脂酸甘油酯、脱水山梨糖醇一月桂酸酯、聚氧乙烯 4 月桂基醚硬脂酸钠、聚甘油基-4-异硬脂酸酯、月桂酸己酯、PPG-2 甲基葡萄糖醚二硬脂酸酯、PEG-100 硬脂酸酯及其混合物。

适用于本发明的另一类乳化剂是基于脱水山梨糖醇或山梨醇脂肪酸酯和蔗糖脂肪酸酯混合物的脂肪酸酯共混物，每种情况下的脂肪酸优选为 C8-C24，更优选为 C10-C20。优选的脂肪酸酯乳化剂是脱水山梨糖醇或山梨醇 C16-C20 脂肪酸酯与蔗糖 C10-C16 脂肪酸酯的共混物，尤其是脱水山梨糖醇硬脂酸酯和蔗糖椰油酸酯的共混物。其可从 ICI 以商品名 Arlatone 2121 商购获得。

可用于本发明的亲水表面活性剂可以替换或另外包括任何各种本领

域所知的阳离子、阴离子、两性离子和两性表面活性剂。参见例如 McCutcheon, 去污剂和乳化剂, 北美版(1986), 由 Allured 出版公司公开; US 专利 5,011,681(1991年4月30日授予 Ciotti 等); US 专利 4,421,769(1983年12月20日授予 Dixon 等)和 US 专利 3,755,560(1973年8月28日授予 Dickert 等); 这四篇文献均引入本文作为参考。

各种阴离子表面活性剂也可用于本发明。参见, 例如 US 专利 3,929,678(1975年12月30日授予 Laughlin 等)。阴离子表面活性剂的非限定性实例包括烷酰基羟乙基磺酸酯(例如 C12-C30)、烷基和烷基醚硫酸酯及其盐、烷基和烷基醚磷酸酯及其盐、烷基甲基牛磺酸酯(例如 C12-C30)以及脂肪酸的皂(例如碱金属盐, 例如钠盐或钾盐)。

两性和两性离子表面活性剂也在本发明中使用。可以用于本发明组合物的两性和两性离子表面活性剂的实例是那些被广泛描述为脂族仲和叔胺的衍生物的表面活性剂, 其中脂族基团可以是直链或支链, 并且其中一个脂族取代基含有约 8-约 22 个碳原子(优选为 C8-C18), 而另一个含有阴离子水增溶性基团, 例如羧基、磺酸根、硫酸根、磷酸根或膦酸根。实例是烷基亚氨基乙酸盐、亚氨基二链烷酸盐和氨基链烷酸盐、咪唑啉鎓盐和铵衍生物。其它合适的两性离子表面活性剂选自甜菜碱、磺基甜菜碱、羟基磺基甜菜碱、烷基肌氨酸盐(如 C12-C30)和烷酰基肌氨酸盐。

本发明的优选乳液包括含聚硅氧烷的乳化剂或表面活性剂。各种聚硅氧烷乳化剂可用于本发明。这些聚硅氧烷乳化剂典型地是有机改性的有机基聚硅氧烷, 本领域技术人员也称之为聚硅氧烷表面活性剂。有用的聚硅氧烷乳化剂包括聚二甲基硅氧烷共聚醇。这些物质是被改性成包括聚醚侧链的聚二甲基硅氧烷, 其中所说的聚醚侧链如聚环氧乙烷链、聚环氧丙烷链、这些链的混合物以及含有得自环氧乙烷和环氧丙烷的部分的聚醚链。其它实例包括烷基改性的聚二甲基硅氧烷共聚醇, 即含 C2-C30 侧链的化合物。其它有用的聚二甲基硅氧烷共聚醇包含具有各种阳离子、阴离子、两性和两性离子侧链部分的物质。

6. 增稠剂 (包括稠化剂和胶凝剂)

本发明的组合物还可以含有增稠剂, 优选约 0.1%-约 5%, 更优选约 0.1%-约 3%, 并且首选约 0.25%-约 2%的增稠剂。

适宜的增稠剂包括纤维素和其衍生物, 如纤维素、羧甲基羟乙基纤维素、纤维素乙酸丙酸羧酸酯、羟乙基纤维素、羟乙基乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、甲基羟乙基纤维素、微晶纤维素、纤维素硫酸钠及其混合物。烷基取代的纤维素也适合于本发明。在这些聚合物中, 纤维素聚合物的羟基被羟烷基化(优选被羟乙基化或羟丙基化), 形成羟烷基化纤维素, 然后通过醚键用 C10-C30 直链或支链烷基进一步改性该纤维素。这些聚合物典型地是 C10-C30 直链或支链醇与羟烷基纤维素的醚。在本发明中有用的烷基的实例选自硬脂基、异硬脂基、月桂基、十四烷基、鲸蜡基、异鲸蜡基、椰油基(即得自椰子油的醇的烷基)、棕榈基、油基、亚油基(linoleyl)、亚麻基(linolenyl)、蓖麻油基、山萹基及其混合物。

其它有用的增稠剂包括阿拉伯胶、琼脂、藻胶、藻酸、藻酸铵、支链淀粉、藻酸钙、角叉菜胶钙、肉碱、角叉菜胶、糊精、明胶、洁冷胶(gellan gum)、瓜尔豆胶、瓜尔豆羟丙基三甲基氯化铵、水辉石、透明质酸、水合二氧化硅、羟丙基脱乙酰壳多糖、羟丙基瓜尔豆胶、刺梧桐胶、海藻、槐树豆胶、natto 胶、藻酸钾、角叉菜胶钾、丙二醇藻酸酯、菌核胶、羧甲基葡聚糖钠、角叉菜胶钠、黄蓍胶、黄原胶及其混合物。B. F. Goodrich 公司市售的商品名为 Carbopol 树脂的丙烯酸/丙烯酸乙酯共聚物和羧基乙烯基聚合物也是有用的。适宜的 Carbopol 树脂在 W098/22085 中描述。

本发明的优选组合物含有选自以下的增稠剂: 羧酸聚合物、交联的聚丙烯酸酯、聚丙烯酰胺、黄原胶及其混合物, 更优选选自聚丙烯酰胺聚合物、黄原胶及其混合物。将优选的聚丙烯酰胺预分散在不能与水混溶的溶剂如矿物油等中, 所说的溶剂中含有帮助促进聚丙烯酰胺水分散性的表面活性剂(HLB 约 7-约 10)。首选用于本发明的是 CTFA 命名为聚丙烯酰胺和异链烷烃和月桂基醚-7 的非离子聚合物, 它们可从 Seppic 公司

以 Sepigel 305 的商品名获得。

7. 抗炎剂

本发明的组合物中可以添加安全有效量的抗炎剂，优选为组合物的约 0.1%-约 10%，更优选为约 0.1%-约 2%。抗炎剂可提高本发明的皮肤外观益处，例如，这种药剂有助于更均匀和可接受的皮肤色调或颜色。用于组合物的抗炎剂的确切量取决于所用的具体抗炎剂，因为这种药剂在效力方面变化广泛。

可用于本发明的抗炎剂包括甾族抗炎剂，如氢化可的松；非甾族抗炎药 (NSAIDS)，如布洛芬；泛醇及其醚和酯衍生物，如泛醇乙基醚、泛醇三乙酸酯；泛酸及其盐和酯衍生物，尤其是泛酸钙；库拉索芦荟、没药醇、尿囊素和甘草科(洋甘草属/种植物)的化合物，包括甘草亭酸、甘草酸及其衍生物如盐(例如甘草酸铵)和酯(如硬脂基甘草亭酸酯)。

本发明特别优选泛醇、泛酸及其醚、酯或盐类衍生物以及其混合物；适宜的含量为约 0.1-约 5%，优选约 0.5-约 3%。泛醇是尤其优选的。

8. 防晒剂和遮阳剂

本发明的组合物可以含有防晒剂。适宜的防晒剂可以是有机或无机的。特别优选的有机防晒剂包括丁基甲氧基二苯甲酰基甲烷、2-乙基己基-对甲氧基肉桂酸酯、苯基苯并咪唑磺酸和奥克立林。无机防晒剂包括氧化锌和二氧化钛。防晒剂的使用量典型地为约 1%-约 20%，更典型为约 2%-约 10%。确切的量取决于所选择的防晒剂和所需的防晒因子 (SPF) 而不同。也可以向本发明有用的任何组合物添加一种试剂，来改善组合物的皮肤亲和性，特别是提高它们对水洗掉或擦掉的抵抗性。提供这种益处的优选的试剂是乙烯和丙烯酸的共聚物。含有这种共聚物的组合物公开在 US 专利 4,663,157(1987 年 5 月 5 日授予 Brock)，其引入本文作为参考。

9. 抗氧化剂/自由基清除剂

本发明的组合物中还可以含有抗氧化剂/自由基清除剂。抗氧化剂/自由基清除剂对提供保护免受 UV 辐射(其可以导致角质层的脱皮增加或质构变化)和免受造成皮肤伤害的其它环境试剂是特别有用的。适宜的量 为组合物的约 0.1%-约 10%，更优选为约 1%-约 5%。

可以使用的抗氧化剂/自由基清除剂例如是抗坏血酸(维生素 C)及其盐、脂肪酸的抗坏血酸酯、抗坏血酸衍生物(例如抗坏血酸磷酸镁)、 β -胡萝卜素、生育酚(维生素 E)、生育酚山梨酸酯、生育酚乙酸酯、生育酚的其它酯、丁基化羟基苯甲酸及其盐、没食子酸及其烷基酯，特别是没食子酸丙酯、尿酸及其盐和烷基酯，山梨酸及其盐、胺类(例如 N,N-二乙基羟基胺，氨基-胍)、硫氢基化合物(例如谷胱甘肽)、二羟基富马酸及其盐、生物类黄酮、赖氨酸、蛋氨酸、脯氨酸、超氧化物歧化酶、水飞蓟素、茶提取物、葡萄皮/籽提取物、黑素以及迷迭香提取物。优选的抗氧化剂/自由基清除剂选自生育酚乙酸酯、生育酚山梨酸酯和生育酚的其它酯，更优选生育酚乙酸酯。

10. 螯合剂

螯合剂的包含对提供保护免受 UV 辐射(其导致过度脱皮或皮肤质构变化)和免受造成皮肤伤害的其它环境试剂(其可以导致皮肤损害)是特别有用的。适宜的量 为组合物的 0.01%-约 1%，更优选的为约 0.05%-约 5%。可用于本发明的螯合剂的实例是 US 专利 5,487,884 中公开的螯合剂，其引入本文作为参考。用于本发明组合物的优选的螯合剂是乙二胺四乙酸(EDTA)、糠偶酰二脲及其衍生物。

11. 脱屑剂/去屑剂

本发明的组合物中可以添加安全有效量的脱屑剂，更优选为组合物的约 0.1%-约 10%、更优选为约 0.2%-约 5%，还优选为约 0.5%-约 4%。脱屑剂可增强本发明的皮肤外观益处。例如，脱屑剂倾向于改善皮肤的质构(例如光滑性)。本领域已知各种脱屑剂，并且适用于本发明，包括有机羧酸，如水杨酸、乙醇酸、乳酸、5-辛酰水杨酸、羟基辛酸、羟基

辛酸和羊毛脂脂肪酸。一种适合用于本发明的脱屑体系含有硫氢基化合物和两性离子表面活性剂并且描述于 WO 96/01101 中，其引入本文作为参考。另一种适合用于本发明的脱屑体系含有水杨酸和两性离子表面活性剂并且描述于 WO 95/13048。水杨酸是优选的。

12. 亮肤剂

本发明的组合物还可以含有亮肤剂。当使用时，组合物优选含有约 0.1%-约 10%、更优选约 0.2%-约 5%、还优选约 0.5%-约 2%的亮肤剂。适宜的亮肤剂包括本领域已知的物质，包括曲酸、熊果苷、抗坏血酸及其衍生物，例如抗坏血酸磷酸镁。其它适合本发明使用的亮肤剂还包括 WO 95/34280 和 WO 95/23780 中描述的亮肤剂。

组合物的制备

本发明的组合物通常用常规方法来制备，例如本领域已知的用于制备局部用组合物的方法。这种方法一般包括在一或多个步骤中将配料混合至相对均匀的状态，同时有或没有加热、冷却、抽真空等等。

皮肤状况的调节方法

本发明的组合物可有效调节哺乳动物皮肤状况，尤其是人类皮肤，更尤其是手部或其它身体非面部皮肤，包括调节皮肤中的可见和/或可触觉的不连续，例如皮肤质构方面的可见和/或可触觉的不连续，尤其是与皮肤老化有关的不连续。调节皮肤状况包括给皮肤局部施用安全有效量的本发明的组合物。组合物的施用量、施用频率和施用期间取决于给定组合物的活性物含量和所需的调节程度而有很大的不同，例如根据对象的皮肤老化程度和皮肤进一步老化的速率。

可以使用各种用量的本发明组合物来提供皮肤外观和/或感觉益处。以 mg 组合物/cm² 皮肤计，每次使用的本发明组合物的量典型地是约 0.1mg/m²-约 10 mg/m²。特别有效的施用量是约 2 mg/m²。典型的施用是按照每天约一次，但施用次数可以是每周一次至最多每天三次或更多

之间变化。

在施用于皮肤上之后，本发明的组合物可提供皮肤状况方面的基本上立即可见的改善。这种立即改善包括对诸如质构不连续之类的皮肤瑕疵(包括那些与皮肤老化有关的皮肤瑕疵，如小孔增大)的覆盖或掩饰，和/或提供更均匀的皮肤色调或颜色。

含有用于长期性调节皮肤状况的活性物的本发明组合物，在长期性局部施用组合物后，也可提供皮肤状况方面的可见改善。“长期性局部施用”等等包括在对象生存期间内的很长一段时间里连续地局部施用组合物，优选为至少约一周的时间，更优选为至少约一个月的时间，更优选为至少约三个月的时间，更优选为至少约六个月的时间，甚至更优选为至少约一年。皮肤状态的长期性调节包括向皮肤多次局部施用组合物之后改善皮肤的状况。典型的施用是按照在所说的长时间内每天约一次，然而，施用次数可以从每周约一次至最多每天约三次或更多之间变化。

优选通过施用露剂、霜剂、化妆品等形式的组合物来实施调节皮肤状况，希望所说的形式能够在皮肤上保留一段长时间，以获得一些美学、预防、治疗或其它益处(即“留存型”组合物)。本文中，“留存型”组合物不包括可从皮肤上清洗掉的清洁产品。在向皮肤施用组合物之后，留存型组合物优选在皮肤上保留至少 15 分钟的时间，更优选至少约 30 分钟，更为优选至少约 1 小时，首选至少几个小时，例如达约 12 小时。

实施例

下列实施例将进一步描述和显示在本发明范围内的实施方案。给出它们的目的是为了举例说明，但不能理解为对本发明的限制。当可应用时，配料均按 CTFA 名称给出。所有的实施例均为通过施用常规配制技术制备的水包油型乳液。被涂布的二氧化钛通过油相配料掺入，而尼龙颗粒和干扰颜料通过水相加入。

实施例	1	2	3
配料	%w/w	%w/w	%w/w
烟酰胺	2.0	5.0	6.0
丙酸视黄酯			0.2
尼龙-12 ¹	1.0	3.0	0.5
二氧化钛(和)云母 ²	0.5	1.0	1.5
聚丙烯酰胺 & 链烷烃 & 月桂基醚-7	2.5	2.0	1.0
黄原胶			0.3
二氧化钛 ³	1.0	0.5	0.3
甘油	7.0	5.0	3.0
尿素			2.0
泛醇	1.0	0.5	3.0
水杨酸		1.5	
尿囊素	0.2	0.1	0.05
库拉索芦荟凝胶	0.01		0.05
生育酚乙酸酯	0.5		0.05
鲸蜡醇	2.0	1.0	1.25
硬脂醇	2.0	1.0	1.25
环二甲基聚硅氧烷 & 聚二甲基硅氧烷醇	0.75	1.5	0.50
Steareth-21	0.6	0.4	0.3
Steareth-2	0.1	0.08	0.03
脱水山梨糖醇硬脂酸酯 & 蔗糖椰油酸酯	1.5		
异十六烷	3.0	5.0	7.0
PPG-15 硬脂醚	3.0	5.0	4.00
蔗糖多棉籽油酸酯		3.0	
聚二甲基硅氧烷(350mm ² s ⁻¹)	0.5		1.0
EDTA 二钠	0.02	0.01	0.05
对羟基苯甲酸甲基酯	0.1	0.15	0.2
苯甲醇	0.5	0.2	1.0
苯氧基乙醇	0.5		1.0
香料	适量	适量	适量
去离子水	至 100%	至 100%	至 100%

实施例	4	5	6
配料	%w/w	%w/w	%w/w
烟酰胺	2.0	4.0	2.0
尼龙-12 ¹	1.0	3.0	0.5
二氧化钛(和)云母 ²	0.5	1.0	1.5
尿素		1.0	
二氧化钛	0.5		
尿囊素			0.10
一硬脂酸甘油酯 & PEG-100 硬脂酸酯		2.0	
脱水山梨糖醇硬脂酸酯 & 蔗糖椰油酸酯			5.0
Cetearyl 醇	1.0		3.0
乙酸鲸蜡酯 & 乙酰化羊毛脂醇	3.0	3.0	2.0
聚二甲基硅氧烷 & 聚二甲基硅氧烷醇	2.0	2.0	2.0
甘油	7.0	7.0	9.0
硬脂酸甘油酯	1.5		
DMDM 乙内酰脲 & 碘丙炔基-丁基氨基甲 酸酯	0.1	0.1	0.1
羊毛脂油	3.0	3.0	2.0
花生醇 & 山 \square 醇 & 二十烷基葡糖苷		3.0	
泛醇	5.0		2.0
PEG-30 硬脂酸甘油酯	2.4		
苯氧基乙醇	0.4	0.4	
聚甘油-2-倍半异硬脂酸酯	0.8		
异硬脂酸异丙酯	1.0	0.5	2.0
丙二醇一硬脂酸酯	1.5		
对羟基苯甲酸酯	0.25	0.3	
蔗糖多棉籽油酸酯	2.0	1.0	1.0
聚丙烯酰胺&异链烷烃&月桂基醚-7	1.0	0.7	1.0
EDTA 四钠	0.1	0.1	0.1
二氧化钛 ³			0.15
去离子水	至 100%	至 100%	至 100%

1 Orgasol®2002 D NAT COS

2 绿色干扰颜料

3 聚硅氧烷涂布的锐钛矿形式

当以 $2\text{mg}/\text{cm}^2$ 皮肤的比例涂敷于对象的手上时，可提供皮肤外观基本上立即可见的改善，例如减少了小孔的可见性和更均匀的皮肤色调。以相同的比例每天一次或两次连续涂敷 3-6 个月，不仅基本上立即改善外观，还可改善皮肤表面质构，包括减少细纹和皱纹。