

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷
A61K 7/40
A61K 7/48



[12] 发 明 专 利 说 明 书

专利号 ZL 00108767.3

[45] 授权公告日 2005 年 11 月 16 日 [11] 授权公告号 CN 1226991C

[22] 申请日 2000.5.29 [21] 申请号 00108767.3 [30] 优先权 [32] 1999. 5.27 [33] US [31] 60/136191 [71] 专利权人 尤尼利弗公司 地址 荷兰鹿特丹 [72] 发明人 U·桑塔纳姆 R·L·维恩考夫 L·R·帕兰克 审查员 雷耀龙	[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 代理人 谭明胜
	权利要求书 1 页 说明书 19 页

[54] 发明名称 在含羟酸或视黄醛衍生物的组合物中作为抗刺激剂的姜黄

[57] 摘要

本发明涉及包含羟酸和/或视黄醛衍生物以及还包含作为抗刺激剂/抗刺痛剂的姜黄提取物的组合物。

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

1. 一种减少刺激和刺痛的化妆护肤组合物，包括：
 - (i) 一种选自羟酸、视黄醇、视黄酸、视黄醛、C₂-C₅视黄酯或其
 - 5 混合物的化妆作用组分；
 - (ii) 0.01-20 % 重量的姜黄提取物；和
 - (iii) 一种化妆品上可接受的媒介物。
2. 权利要求 1 的组合物，其中所述化妆作用组分是羟酸，其以占组合物 0.01-20 % 重量的量存在。
- 10 3. 权利要求 2 的组合物，其中所述羟酸的量为组合物的 0.1-12 % 重量。
4. 权利要求 1 的组合物，其中所述化妆作用组分为视黄醇或视黄酯，其以每克组合物 33 到 330000 IU 的量存在。
5. 权利要求 1 的组合物，其中所述化妆作用组分选自视黄醇、乙
- 15 醇酸、乳酸或其混合物。

在含羧酸或视黄醛衍生物的组合物中作为抗刺激剂的姜黄

5 本发明涉及用于降低或消除由羧酸或视黄醛衍生物引起的皮肤刺激或刺痛的组合物和方法中姜黄的用途。

 已经证明羧酸(HAs)和视黄醛衍生物能提供化妆品的作用诸如光照性损伤或自然老化皮肤的外观的改善、皮肤光亮、老年斑的治疗等。遗憾的是，其高浓度的使用有时会刺激皮肤，如使用后会导
10 皮肤发红和有刺痛感。这种刺激可通过降低在组合物中活性组分的用量或通过减少活性物透过皮肤来减轻。两种方法的一项严重缺陷是影响效力。涉及羧酸的刺激可透过提高组合物的 pH 来降低，但是这种方法会由于减少羧酸透过皮肤而降低效力。因此有必要在保持羧酸和/或视黄醛衍生物效力的同时降低或消除其可能的刺激性。

15 姜黄是植物 *Curcuma longa* Linn 根茎的粉末。通常姜黄的生物活性归因于姜黄提取物的一种组分：姜黄素。已有报告姜黄素具有消炎和抗氧化剂活性。参见 Huang 等人在 *Journal of Cellular Biochemistry Supplement* 27:26-34 (1997) 中的 “Inhibitory Effects of Curcumin on Tumorigenesis in Mice”、Mukundan 等人在 *Carcinogenesis*, 14 卷, 3 期,
20 493-496 页(1993)中的 “Effect of turmeric and curcumin on BP-DNA adducts” 和 Huang 等人在 *Cancer Research* 51, 813-819 (1991) 中的 “Inhibitory Effects of Curcumin on in Vitro Lipoxygenase and Cyclooxygenase Activities in Mouse Epidermis”。

25 美国专利 5053222 (Takasu 等人)公开了一种用于治疗头皮屑的美发组合物，它包括各种任选组分，包括特定的 α -羧酸、维生素 A 和姜黄。美国专利 5152983 (Nambudiry 等人)公开了包括一种可以为姜黄素的 1,3-二酮的防晒组合物。在 Nambudiry 的组合物中 1,3-二酮的量为 0.01-15%。相反，即使使用上至 20% 的姜黄提取物，在本发明组合物中姜黄素含量至多是 0.0002%，即远低于 Nambudiry 专利中

最低量的数量级。如果使用姜黄提取物的水平达到 Nambudiry 专利的姜黄素量，会产生不可接受的黄色。

5 上面所讨论的技术并没有涉及任何含本专利要求水平的姜黄提取物连同羧酸和/或视黄醛衍生物的组合物。显然这些技术并未说明姜黄提取物或姜黄素用于降低伴随着羧酸和/或视黄醛衍生物的使用出现的刺激或刺痛的用途。更重要的是，这些技术并没有公开使用姜黄提取物而非姜黄素来降低皮肤刺激的临界状态。相反，这些文献似乎等同于姜黄提取物和姜黄素的活性。

10 本发明一方面包括一种组合物，所述组合物包含一种选自羧酸 (“HAs”) 和某些视黄醛衍生物的化妆用组分，还包括姜黄提取物。

本发明也包括用于减轻由于局部施用含羧酸或视黄醛衍生物的组合物引起的刺激或刺痛的方法，所述方法包括局部施用姜黄提取物。按照本发明方法，姜黄提取物可与羧酸和/或视黄醛衍生物一起共存于同一种组合物中，也可作为单独的组合物施用。

15 按照本发明，通过局部施用姜黄提取物，可减轻或消除由局部施用羧酸和/或视黄醛衍生物引起的刺激或刺痛。作为本发明的一部分，现已发现并非所有已知的抗刺激剂能减轻羧酸/视黄醛衍生物引起的刺激。

20 除了在实施例和对比例中，以及除非另加清楚地指明，本说明书中用于表示材料的数量或反应的条件、材料的物理性质和/或用途的所有数目均应按以词“约”来修饰的意义来理解。除非另加指明，所有的量均是以组合物的重量计的。

姜黄提取物是本发明组合物的一个基本组分，它按照本发明用来减轻或消除由羧酸和/或视黄醛衍生物引起的皮肤刺激。

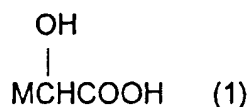
25 在本发明的组合物中姜黄提取物的量一般为组合物的 0.01-20% (重量)，优选为 0.1-10%，最优选为 1-5%。

羧酸增强了增殖并增加了角质细胞中神经酰胺的生物合成、增加了表皮厚度并增加了正常皮肤的脱皮而产生看上去更光滑、更年轻

的皮肤。

所述羧酸可选自 α -羧酸、 β -羧酸(如水杨酸)、其它羟基羧酸(如二羟基羧酸、羟基二羧酸、羟基三羧酸)和其混合物或其立体异构体(DL、D或L)的混合物。

5 所述羧酸优选选自具有通式(1)结构的 α -羧酸：



其中M为氢，或者为饱和或不饱和、直链或支链的含1-27个碳原子的烃链。

所述羧酸更优选选自乳酸、2-羟基辛酸、羟基月桂酸、乙醇酸和其混合物。当立体异构体存在时，最优选L-异构体。

10 应理解的是羧酸会因为组合物pH的不同而以盐的形式存在，例如铵盐或钾盐或钠盐。

尽管本发明的组合物可具有一般在2.0到10范围内的任一pH，但是这种组合物在酸性pH、最优选在2到4的pH下特别有用(尤其是其含羧酸时)，因为这时这种组合物最具刺激性。

15 视黄醛衍生物增强了体外角质细胞增殖、增加了表皮厚度和通过皮肤成纤维细胞增加了胶原蛋白合成。这防止了太阳光的损害并使皱缩的皮肤变得光滑。此中所用的术语“视黄醛衍生物”包括视黄酸、视黄醇、视黄醛和 C_2 - C_5 视黄酯，因为这些物质最具刺激性。术语“视黄酸”包括13-顺-视黄酸和全反式视黄酸。

20 术语“视黄醇”包括下列视黄醇的异构体：全反式视黄醇、13-顺-视黄醇、11-顺-视黄醇、9-顺-视黄醇、3,4-二脱氢-视黄醇。优选的异构体是全反式视黄醇、13-顺-视黄醇、3,4-二脱氢-视黄醇、9-顺-视黄醇。最优选的是具有宽的商业获取性的全反式视黄醇。

25 视黄酯是视黄醇的酯。术语“视黄醇”已经在上面定义。适用于本发明的视黄酯有视黄醇的 C_2 - C_5 酯、优选 C_2 和 C_3 酯，最优选 C_2 酯，因为其最易获得。包括在本发明中的视黄酯有：乙酸视黄酯、丙酸

视黄酯、丁酸视黄酯和戊酸视黄酯。

5 本发明组合物的一项具体优点是可使用较高量的羟酸或视黄醛衍生物而不会引起皮肤刺激性。在按照本发明的组合物中存在的羟酸组分的量优选为 0.01-20%、更优选为 0.1-12%、最优选为 4-12%(重量)。

在每克本发明的组合物中可存在 33 到 330000 IU、优选 330-16500 IU、最优选 1650-6600 IU 的视黄醛衍生物。同样，由于姜黄提取物的同时存在，在本发明的组合物中可使用较高量的视黄醛衍生物而不会引起皮肤刺激。

10 最优选的包含姜黄提取物抗刺激剂的本发明组合物包括视黄醇和/或乙酸视黄酯和/或乙醇酸和/或乳酸，因为已经发现这些组分引起刺激，然而也发现它们能特别有效地提供化妆功效。

15 本发明的皮肤治疗用组合物也包括惰性的化妆品上可接受的媒介物或载体，它们通常是最大量的组分并且起到了载送活性物或功能组分的作用。

20 非水媒介物可包括液体或固体润肤剂、溶剂、湿润剂、稠化剂和粉末。一种特别优选的非水载体是聚二甲基硅氧烷和/或聚二甲基苯基硅氧烷。本发明的硅氧烷可以是那些 25℃ 下粘度为约 10 到 10000000 厘沱的硅氧烷。特别需要的是低和高粘度硅氧烷的混合物。这些硅氧烷可以是可购自 General Electric Company 的 Vicasil、SE 和 SF 商标的产品和可购自 Dow Corning Company 的 200 和 500 系列的产品。可在本发明的组合物中使用的硅氧烷的量为所述组合物的 5-95%(重量)、优选为 25-90%(重量)。媒介物的量为整个组合物的约 2-约 99%(重量)、优选为约 50-约 99%(重量)、最优选为约 80-99%(重量)。

25 按照本发明，所述媒介物优选至少含有 60%(重量)水。为了改善羟酸的皮肤传送效果，本发明的组合物优选为油-水乳液(参见 1996 年 7 月 Sah A 的硕士论文 "An in-vitro study of the effect of formulation

variables and product structure on the delivery of alpha-hydroxy acid (Lactic acid) to skin” , Department of Pharmaceutical Science of the College of Pharmacy, University of Cincinnati, OH)。这种改善的传送效果通常伴随着增加的刺激/刺痛,使得在这种乳液中使用姜黄提取物特别重要。在这种优选的按照本发明的水包油乳液中,水占本发明的乳液的至少 50%(重量),最优选为所述组合物的 50-70%(重量)。

各种类型的活性组分可存在于本发明的化妆品组合物中。活性物被定义为非润肤剂和并非只是改善组合物的物理特征的益肤剂。尽管没有限定范畴,常规例子包括抗皱化合物和防晒剂和鞣剂。

防晒剂包括常规用来阻挡紫外光的物质。这种化合物的例子有二氧化钛、PABA 的衍生物、肉桂酸酯和水杨酸酯。例如,可使用甲氧基肉桂酸辛酯和 2-羟基-4-甲氧基二苯酮(也称作 oxybenzone)。甲氧基肉桂酸辛酯和 2-羟基-4-甲氧基二苯酮可分别以 Parsol MCX 和 Benzophenone-3 的商标购置。在所述乳液中实际所用的防晒剂的量可根据所需的防护太阳紫外光的程度来调节。

在本发明的化妆品组合物中另一类功能组分是稠化剂。稠化剂通常以占组合物约 0.1-20%(重量)、优选占约 0.5-10%(重量)的量存在。稠化剂的例子是可以以 Carbopol 的商标购自 B. F. Goodrich Company 的交联的聚丙烯酸酯物质。可使用树脂诸如黄原胶、角叉菜聚糖、明胶、刺梧桐树胶、果胶和刺槐豆胶。在某些情况下稠化功能可通过也用作硅氧烷或润肤剂的物质来完成。例如,10 厘沱以上的硅氧烷和酯诸如甘油硬脂酸酯具有双重功能。

粉末可以混入到本发明的化妆品组合物中。这种粉末包括白垩、滑石、漂白土、高岭土、淀粉、绿土、化学改性的硅酸镁铝、有机改性的蒙脱土、水合的硅酸铝、煅制二氧化硅、淀粉辛烯基琥珀酸铝和其混合物。

其它添加剂微量组分也可混入到所述化妆品组合物中。这些组分可包括着色剂、遮光剂和香料。这些其它组分的量为所述组合物的

0.001-20 % (重量)。

按照本发明的组合物将主要用作人类皮肤局部施用的产品，特别是用作调节和平滑皮肤以及防止或减轻皱缩或老化皮肤的外表的制剂。

5 使用时，从适合的容器或施用器中取少量组合物如 1 到 100 ml 施用到暴露的皮肤部分，并且如果需要可然后用手或手指或一种适用的装置铺展和/或涂到皮肤上。

 按照本发明的方法，由活性组分引起的皮肤刺激可通过姜黄的局部施用来减轻或消除。姜黄提取物可与活性物共同存在或者可与活性物分别施加到皮肤上。

10 本发明的局部皮肤治疗组合物可配制成洗涤剂、乳液、乳油或凝胶。所述组合物可在适合于其粘度和消费者消费用途的适合容器中包装。例如，洗涤剂或乳液可包装在瓶中或包装在滚珠施用器或胶囊中或包装在抛射剂驱动的气溶胶装置或配有适合于手指操作的泵的容器中。当组合物为乳油时，可简单地存储在非消泡瓶中或挤压容器诸如管或加盖罐中。

 因此本发明也提供了包含此中所定义的化妆品上可接受的组合物的密封容器。

 姜黄提取物可与含羧酸和/或视黄醛衍生物的组合物分开包装。

20 下面的具体实施例用于进一步说明本发明，但是并不构成对本发明的限定。在实施例中所用的姜黄提取物以 Extract Curcuma/Extract Temugiring 的商品名购自 C. V. Alam Sari, Indonesia。它包含 0.0009 % 的姜黄素。

实施例 1

25 该实施例使用体外试验研究了姜黄和姜黄素的抗刺激能力。已知细胞因子白细胞介素-1 (IL-1) 对皮肤具有促炎作用。IL-1 引起前列腺素 E2 (PGE2) 的释放，而这可引起皮肤的刺激。可期待可抑制由 IL-1 引起 PGE2 的释放的化合物具有抗刺激性。此外，已有报告作用物诸

如羧酸可引起 IL-1 在皮肤中的释放。该实施例测定了试验化合物对抑制细胞因子 IL-1 对 PGE2 诱导的能力。

将新生儿皮肤成纤维细胞(从 Clonetics Corp., San Diego, CA 获得, 传代 5-9)以每孔 7500 个细胞的密度接种在 96 孔组织培养处理板 (Corning-Costar, Corning, NY) 中。所用的培养基为高葡萄糖的 Dulbecco' s Modified Eagle' s 培养基(DMEM)(Life Technologies, Gaithersburg, MD), 补充有 2 mM L-谷氨酰胺、10% 胎牛血清和抗生素和抗真菌溶液(均来自 Life Technologies)。48 小时后, 每个孔用 200 微升无血清 DMEM 冲洗两次, 所述细胞在 DMEM + L-谷氨酰胺[含 10 ng/ml 的 IL-1 或 IL-1 加试验化合物(姜黄提取物或姜黄素)]中配制成 200 微升。姜黄素购自 Sigma。6 小时后, 显微测定细胞的定性成活率, 并且收获培养基并将其冰冻以供分析。每个处理平行运行四次。

酶免疫分析使用商品化的 PGE2 试剂盒(Amersham, Buckinghamshire, England)进行。将 PGE2-特异性抗体预涂在一套微量滴定板孔中。所述测定是基于未标记的 PGE2(标准或样品)和固定量的过氧化物酶标记的 PGE2 之间对有限量的固定在孔中的 PGE2-特异性抗体的竞争。施加 0、1、2、4、8、16 和 32 pg/孔的标准或 50 微升培养基/孔, 并且以 50 微升/孔加入 0.1 M 磷酸盐缓冲液(pH 7.5), 在 4℃ 温育 3 小时。温育结束后, 在所有孔中加入 50 微升/孔辣根过氧化物酶-结合的 PGE2 并将培养板在 4℃ 温育 1 小时。将培养板用 300 微升/孔含 0.5% Tween 20 的 pH7.5 的 0.01M 磷酸盐缓冲液洗涤 4 次。加入 150 微升/孔在 20% 二甲基甲酰胺中的 3,3', 5,5' -四甲基联苯胺/过氧化氢底物并在室温下将培养板温育正好 30 分钟。加入 100 微升/孔 1M 硫酸停止反应。使用 Spectramax 340 微量培养板分光光度计 (Molecular Devices, Sunnyvale, CT)通过读出 450 nm 下的吸光度定量各孔的色度。绘出标准曲线并从曲线外推出样品中 PGE2 的量。

试验化合物的抗刺激能力通过该混合物抑制 IL-1 诱导的 PGE2 的能力来评价。抑制百分比越高, 抗刺激越有效。使用 Student t-检

验测定统计学显著性。所获得的结果列于表 1 中。

表 1

处理	PG/ML (AVG, N=4)	IL-1 诱导的 PGE2 的抑制率(%)	P VS IL-1
实验 1			
对照	26.5		
IL-1	480.9		
IL-1+姜黄 0.005 %	22.7*	100	<0.001
IL-1+姜黄 0.001%	14.1*	102	<0.001
实验 2			
对照	165.3		
IL-1	768.6		
IL-1+姜黄 0.01%	123.1	107	0.88
IL-1+姜黄 0.002%	63.6*	116	0.005
实验 3			
对照	945.8		
IL-1	5545.7		
IL-1+姜黄素 0.01%	745.7*	104	0.018
IL-1+姜黄素 0.002%	458.5*	110	0.005
实验 4			
对照	149.0		
IL-1	279.7		
IL-1+姜黄素 0.01%	396.7	**	0.2
IL-1+姜黄素 0.001 %	206.5	56	0.39

*与 IL-1 α 显著不同, $p<0.05$, Student t-检验

**PGE2 增加(刺激性增加)

5

表 1 的结果证明了在该试验中姜黄素和姜黄提取物均显示了抗刺

激活性，但是下面的分析显示姜黄提取物的活性并不是源于姜黄素：用于上面实验中的姜黄提取物为 0.36% 的姜黄乙醇提取物。已有报告所采集姜黄的姜黄素含量为 0.1-0.24% [参见 Chi 等人 “Curcumin content of cultivated turmeric in Korea, Saengyak Hakhoechi (1983) 14 (2) 67-69]。假设姜黄素含量为 0.25%，则此中所用的姜黄提取物中姜黄素的浓度为 0.0009%。当在试验中(实验 1)以 0.001% 的水平使用时，这将只含 0.9×10^{-6} % 的姜黄素。实验 3 表明提供相当于 0.001% 姜黄的活性需要 0.002% 姜黄素的浓度，因此，显然姜黄的活性并非由于其姜黄素含量。

实施例 2

按照下面所述的刺激试验方法测试受试者。

刺激试验方法

四次暴露贴片试验：其目的是比较在重复使用贴片后由各种试验材料产生的刺激性的水平。试验材料保持在闭合条件下与皮肤接触。受试者的上臂外侧被指定作为施用区域。使用绷带型敷裹(Scanpor® 捆扎带)固定贴片(配有 18 mm 直径 Webri® 托盘的 25mm Hill Top® Chamber)。使用受试者的两个上臂。贴片以平衡随机顺序施用。

在星期一上午 9:00 施用贴片并在星期二上午 9:00 除去(暴露 24 小时)。新的一组贴片在星期二下午 3:00 施加并在星期三上午 9:00 除去(暴露 18 小时)。第三组贴片在星期三下午 3:00 施加贴片并在星期四上午 9:00 除去(暴露 18 小时)。最后一组贴片在星期四下午 3:00 施用并在星期五上午 9:00 除去(暴露 18 小时)。

每次除去贴片后，用温水洗涤接触部位并轻拍干燥。然后将试验部位用外科皮肤记号笔标记以确认用于评级和随后施用贴片的部位。在再次施用贴片前，在星期二、星期三、星期四和星期五的下午 3:00 评价试验部位。

试验部位会出现皮肤刺激性诸如中度发红、干燥和/或发痒。试验部位也可能肿胀。如果评价时出现中度发红或肿胀，则在具体试

验部位不再施加贴片。

每个手臂上的试验部位由两个经过训练的测试者在一致的光照下目视评级。试验部位按严重性顺序评级。在第一次评级时评级反应程度的测试者在整个研究中持续进行每天的试验部位评级。

5 在反应的评级中，最严重反应的部位给最低的分数。第二严重反应的部位给第二低的分数，等等。没有强迫评级。如果两个或多个部位没有反应或者具有相同的反应(部位之间没有差异)，给予级别的平均值。如果一个部位已经由于刺激的程度中断试验，该部位保留其中断给药时得到的评级。

10 统计学分析

通过非参数统计方法从统计学上比较贴片处理的评级结果。使用Friedman 的分级集合比较含抗刺激剂的试验材料与相应的只含羟酸和/或视黄醛衍生物的对照。将作为一组的受试者(即进行了每个试验处理试验的每个受试者)用 Friedman 分析，在每个评价点将处理与配方 2 比较。<0.1 的 p-值被认为统计学上显著。

15

乳液基本配方

全化学名称或 CFTA 名称	商品名和所接受的活性物 %	%(重量)
水, DI		46.54
EDTA 二钠	Sequesterene Na2	0.05
硅酸镁铝	Veegum Ultra	0.6
羟苯甲酸甲酯	羟苯甲酸甲酯	0.15
二甲基硅油	DC Antifoam Emulsion	0.01
丁二醇-1,3	丁二醇-1,3	3.0
羟乙基纤维素	Natrosol 250HHR	0.5
甘油, USP	甘油 USP	2.0
黄原胶	Keltrol 1000	0.2
三乙醇胺	三乙醇胺 99(%)	1.2
硬脂酸	Pristerene 4911	3.0

对羟基苯甲酸丙酯 NF	对羟基苯甲酸丙酯 NF	0.1
氢化硬脂酸甘油酯	Naturechem GMHS	1.5
硬脂醇	Lanette 18DEO	1.5
棕榈酸异硬脂酯	Protachem ISP	6.0
C12-15 醇辛酸酯	Hetester FAO	3.0
二甲基硅氧烷	Silicone Fluid 200(50cts)	1.0
胆甾醇 NF	胆甾醇 NF	0.5
脱水山梨醇硬脂酸酯	脱水山梨醇硬脂酸酯	1.0
丁基化羟基甲苯	Embanox BHT	0.05
生育酚乙酸酯	乙酸维生素 E	0.1
PEG-100 硬脂酸酯	MYRJ59	2.0
硬脂酰乳酸钠	Pationic SSL	0.5
棕榈酸视黄酯	维生素 A 棕榈酸酯 84 %	0.06
羟基辛酸	羟基辛酸	0.1
水, DI		适量,到 99.80
α -没药醇	α -没药醇	0.2
pH		7-8

加入在下面实施例中的其它组分代替水。

使用刺激性试验方法测试含表 2 和 2A 中所示组分的组合物。20
 5 个受试者进行表 2 试验测试, 17 个进行表 2A 试验的测试。所获得
 的结果列于表 2 和 2A 中。评分的和越高, 刺激性越严重。

表 2

刺激试验结果

组合物	组分	评分和(4 天)
1	基本配方	68.5 ^a
2	对照:基本配方+8 % 乙醇酸和 0.075 % 视黄醇	46.5
3	组合物#2 + 3 % 黑茶藨籽油	58.0
4	组合物#2 + 1 % 接骨木花	44.5

^a 刺激性显著低于组合物#2

5 表 2A

刺激试验结果

组合物	组分	评分和(4 天)
1	基本配方	77.5
5	基本配方+8 % 乙醇酸	61.0
6	基本配方+8 % 乙醇酸+2.5%乙醇 ^a	56.5
7	组合物#5 + 2.5 % 姜黄提取物	80.0 ^b

^a 因为姜黄提取物用乙醇提取而进行乙醇试验

^b 刺激性显著低于组合物 5 和 6

0 从表 2 的结果可以看出 4 次暴露后，具有 0.075 % 视黄醇的 8 % 乙醇酸(组合物#2)显然比基础配方#1 更具刺激性。1 % 接骨木花(#4) 或 3 % 黑茶藨籽油(#3)并没有显著降低刺激性。而接骨木花和黑茶藨 籽油是已知的抗刺激剂。但是，它们均不能有效地降低α-羟酸/视黄 醇引起的刺激。

15 相反，正如表 2A 的结果所证实的那样，姜黄提取物(组合物#7) 显著降低了由组合物 5 (含 8 % 乙醇酸)和组合物 6 (含 8 % 乙醇酸和乙 醇-其为该实验更适合的对照)引起的刺激。

对比例 3

使用实施例 2 中所述的刺激性试验方法检测含表 3 所示组分的组合物 1、2 和 11-14。测试了 17 个受试者。所获得的结果列于表 3 中。评分的和越高，刺激性越低。

5 表 3
 刺激性试验结果

组合物#	组分	评分和(4 天)
1	基本配方	74.5 ^a
2	基本配方+8 % 乙醇酸和 0.075 % 视黄醇	61.5
11	组合物#2 + 1 % 绿茶	51.0
12	组合物#2 + 0.1 % 甘草亭酸二钾	54.5
13	组合物#2 + 3 % Quench T*	58.5
14	组合物#2 + 3 % Polyol Prepolymer-2**	57.0

^a 刺激性显著低于组合物#2

*一种购自 Centerchem 的抗刺激剂(含水、丁二醇、kola bean 提取物、泡林藤提取物和冬青茶提取物)。

10 **一种购自 Penederm, Inc.的抗刺激剂(CFTA 名称为 PPG-12 / SMDI)

从表 3 的结果可以看出没有一种所检测的已知抗刺激剂能显著降低由组合物#2(含 8 % 乙醇酸和 0.075 % 视黄醇)产生的刺激性。

15 实施例 4

一种在本发明的范围内的典型水包油乳液如下：

化学名称	%(重量)
丙二醇	1.0
甘油	1.0
羟乙基纤维素	0.5
硅酸镁铝	0.5

咪唑烷基脲	0.5
EDTA 四钠	0.05
矿脂	2.0
棕榈酸异丙酯	5.0
二甲基硅氧烷	0.5
胆甾醇	0.5
鲸蜡醇	0.5
异硬脂酸	3.0
棕榈酸视黄酯	0.1
PEG-40 硬脂酸酯	1.0
PEG-100 硬脂酸酯	1.0
脱水山梨醇硬脂酸酯	1.0
姜黄提取物	0.5
乙醇酸	7.0
氢氧化铵	到 pH4.0
去离子水	到 100 %

实施例 5

另一种在本发明范围内的典型水包油乳液如下：

化学名称	%(重量)
丙二醇	1.0
羟乙基纤维素	0.5
硅酸镁铝	0.5
咪唑烷基脲	0.2
矿脂	2.0
棕榈酸异丙酯	5.0
二甲基硅氧烷	0.5
胆甾醇	0.5

硬脂酸	3.0
异硬脂酸	1.5
硬脂酸甘油酯	1.5
PEG-40 硬脂酸酯	1.0
PEG-100 硬脂酸酯	1.0
脱水山梨醇硬脂酸酯	1.0
鲸蜡醇	0.5
姜黄提取物	2.0
乙醇酸	10.0
氢氧化铵	到 pH3.8
去离子水	到 100 %

实施例 6

一种在本发明范围内的典型油包水分散体如下：

化学名称	%(重量)
新戊酸异硬脂酯	20.0
PEG-8 辛酸/癸酸甘油酯	6.0
辛酸鲸蜡酯	17.0
Polyglyceryl-6 dioleate	15.0
环甲基硅酮	20.0
异硬脂酸甘油酯	0.5
异硬脂酸	0.5
神经酰胺 III	0.1
PPG-5-cetheth-20	3.0
L-乳酸/乳酸钾	6.0
羟基辛酸	0.1
去离子水	1.3
姜黄提取物	0.5

实施例 7

制备下面本发明范围内的水包油乳液：

化学名称	%(重量)
甘油	1.0
EDTA 四钠	0.1
鲸蜡醇	1.0
硬脂醇	1.0
矿物油	5.0
二甲基硅氧烷	1.0
环甲基硅酮	0.5
聚二甲基硅氧烷醇	0.2
季化羟乙基纤维素-37	2.0
Steareth-21	1.0
Steareth-2	0.5
水杨酸	2.0
姜黄提取物	0.5
三乙醇胺	到 pH3.0
去离子水	到 100 %

5

实施例 8

制备下面本发明范围内的水包油乳液：

化学名称	%(重量)
黄原胶	0.2
EDTA 二钠	0.1
PCA 钠	0.5
DiazodinyI 脲	0.3
二氧化钛	1.0

硬脂酸	3.0
环甲基硅酮	0.3
鲸蜡醇	0.5
甘油硬脂酸酯	0.5
PEG-100 硬脂酸酯	0.5
Steareth-2	0.2
卵磷脂	0.5
生育酚	0.2
甲氧基肉桂酸辛酯	6.0
姜黄提取物	0.5
乙醇酸	3.0
苹果酸	2.0
乳酸	2.0
绿茶提取物	1.0
三乙醇胺	到 pH3.8
去离子水	到 100 %

实施例 9

制备下面本发明范围内的水包油乳液：

化学名称	%(重量)
全反式视黄酸	0.05
轻矿物油	10.0
硬脂氧基三甲基硅烷和硬脂醇	5.0
二甲基硅氧烷	2.0
硬脂酸硬脂酯	10.0
Quaternium-15	3.0
PEG-22 十二烷基二醇共聚物	1.0
姜黄提取物	0.1

山梨醇	0.5
羟苯甲酸甲酯	0.2
EDTA 二钠	0.1
丁基化羟基甲苯	0.1
去离子水	到 100 %

实施例 10

制备下面本发明范围内的水包油乳液：

化学名称	%(重量)
角鲨烷	20.0
Macadamia 油	5.0
季戊四醇四辛酸酯	15.0
矿脂	5.0
甘油硬脂酸酯	3.0
醋酸生育酚	0.5
丁基化羟基甲苯	0.05
羟苯甲酸甲酯	0.15
羟苯甲酸丙酯	0.15
视黄醇	0.1
姜黄提取物	0.25
柠檬酸钠	1.0
抗坏血酸	1.0
丁二醇	2.0
甘油	2.0
膨润土	0.2
EDTA 二钠	0.05
去离子水	到 100 %

应该理解此中说明和所述的本发明的具体形式只是代表性的。在没有背离所公开内容下对所例举的实施方案进行各种变化，其包括但不限于本说明书中所列举的变化。因此，在决定本发明的整个范围时必须参照下面所附的权利要求书。