[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl[7]
A61K 7/06
A61K 7/48

[12]发明专利申请公开说明书

[21]申请号 00137382.X

[43]公开日 2001年7月11日

[11]公开号 CN 1302599A

[22]申请日 2000.12.19 [21]申请号 00137382.X
[30]优先权
[32]1999.12.20 [33]FR [31]99/16074
[71]申请人 莱雅公司
地址 法国巴黎
[72]发明人 V·舍瓦利耶 D·M·法姆

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 张元忠 钟守期

权利要求书1页 说明书7页 附图页数0页

[54]发明名称 含有N-乙氧羰基-4-氨基-苯酚和熊果苷或其衍生物和/或鞣花酸或其衍生物的化妆品组合物

[57]摘要

本发明涉及一种组合物,该组合物在生理学上可接受的介质中含有N-乙氧羰基-4-对-氨基酚和至少一种选自熊果苷和其衍生物和/或鞣花酸和其衍生物的除色素剂。这些有效成分的联用在皮肤和/或体毛或头皮上的除色素或增白方面显示出了协同作用。有益地,本发明的组合物还包括至少一种UV滤光材料和/或至少一种剥离剂。

ISSN1008-4274

00.12.26

权 利 要 求 书

1. 一种组合物，它在生理上可接受的介质内含有N—乙氧羰基—4—对—氨基酚和至少一种选自熊果苷和其衍生物和/或鞣花酸和其衍生物的除色素剂。

2. 按照权利要求1的组合物，其特征在于相对于该组合物的总重量，按重量计它含有0.01至10% N—乙氧羰基—4—对—氨基酚。

3. 按照权利要求2的组合物，其特征在于相对于该组合物的总重量，按重量计它含有0.5至3% N—乙氧羰基—4—对—氨基酚。

4. 按照权利要求1至3的任意一项权利要求，其特征在于相对于该组合物的总重量，按重量计它含有0.01至5%的熊果苷或其衍生物。

5. 按照权利要求4的组合物，其特征在于相对于该组合物的总重量，按重量计它含有0.1至2%的熊果苷或其衍生物。

6. 按照权利要求1至5的任意一项权利要求，其特征在于相对于该组合物的总重量，按重量计它含有0.001至5%的鞣花酸或其衍生物。

7. 按照权利要求6的组合物，其特征在于相对于该组合物的总重量，按重量计它含有0.005至0.3%的鞣花酸或其衍生物。

8. 按照权利要求1至7的任意一项权利要求，其特征在于它还包含至少一种UV滤光材料和/或至少一种角蛋白溶解剂和/或剥离剂。

9. 按照权利要求1至8的任意一项权利要求的组合物，在用于人体皮肤或体毛或头皮的除色素和/或增白的化妆品制剂上的应用。

10. 按照权利要求1至8的任意一项权利要求的组合物，在制备用于人体皮肤或体毛或头皮的除色素和/或增白制剂上的应用。

11. 人体皮肤或体毛或头皮的除色素和/或增白的化妆方法，包括把按照权利要求1至8的任意一项所述的组合物用于人体皮肤或体毛或头皮上。

00.12.26

说　　明　　书

含有N—乙氧羰基—4—氨基—苯酚和熊果苷或其衍生物和/或鞣花酸或其衍生物的化妆品组合物

本发明涉及一种组合物，该组合物在生理学上可接受的介质中包含 N—乙氧羰基—4—对—氨基酚和至少一种选自熊果苷和其衍生物和/或鞣花酸和其衍生物的除色素剂。

多年来，为了提供无害但高效的局部脱色物质，已经使用了许多原料。

尤其是为了治疗局部色素沉着过度目的而需要寻求这类物质。局部色素沉着过度是由黑素细胞极度活跃引起的，例如怀孕期间或雌酮/早期避孕期间自发的黑斑病（“怀孕面罩”或黄褐斑），由黑素细胞增殖和极度活跃引起的局部色素沉着过度，例如通称为光化性小痣、意外色素沉着过度或除色素的老年色素斑，可能作为光敏作用或损害后瘢痕，以及例如白皮肤的结果，例如白癜风。在后面的情形下（可导致使皮肤外观发白的瘢痕，和白皮肤），损坏皮肤恢复色素是不可能的，剩余的正常皮肤区域除色素，以便给整个皮肤均匀的白色。

因而现有技术内建议过各种除色素剂。

特别地，本申请人已经证实了即使在低浓度某些氨基酚衍生物也具有抑制黑素生成性能而没有显示出细胞毒性。专利申请 WO 99/10318 描述了这些化合物，和它们的制备方法。

其它的公知的除色素剂包括对苯二酚和及其衍生物，例如熊果苷和其酯；维生素 C 和其衍生物，尤其是糖基化衍生物；曲酸和其酯；鞣花酸和其衍生物；植物提取物，尤其是甘草、桑椹或黄芩提取物；和谷胱甘肽、半胱氨酸和其前体。

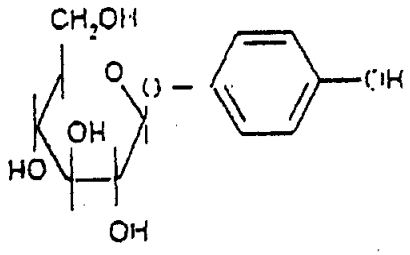
现在，本申请人意外地发现一种上述的氨基酚衍生物，即 N—乙氧羰基—4—对—氨基酚与熊果苷或其一种衍生物和/或鞣花酸及其衍生物联用，具有的除色素性能大于这些化合物单独使用的性能。换言之，联用激发了这些化合物的疗效，它们在皮肤或者体毛或头皮的增白和除色素功效上产生了协同作用。

所以本发明提供了一种组合物，该组合物在生理学上可接受的介质内包含 N—乙氧羰基—4—对—氨基酚与至少一种选自熊果苷和其衍生物和/或鞣花酸和

其衍生物。

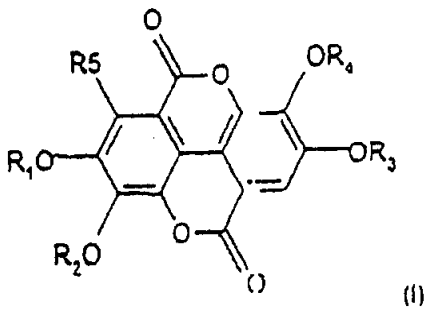
“生理学上可接受的介质”指适合于皮肤或其外骨骼附属物局部使用的适当介质，即这些介质与皮肤、体毛或头皮、指甲和粘膜相溶合。

熊果苷是对苯二酚的葡萄糖苷，通式为



“熊果苷”衍生物优选地是指熊果苷酯例如申请 EP-0597776 和 EP-0895779 描述的熊果苷单酯，这些专利申请在这里引用为参考文献，以及 EP-0524109 描述的熊果糖苷（arbutoside）酯，该申请的内容同样在这里引用为参考文献。

鞣花酸及其衍生物包括通式(I)的化合物



(I)

其中 R_1 至 R_4 是氢原子、具有 1 至 20 碳原子的烷基、具有 1 至 20 碳原子的烷氧基、聚（环氧乙烷）或聚（环氧丙烷）基或糖基，R_5 是氢原子、羟基或具有 1 至 18 碳原子的烷氧基。

在专利 US-5073545 中描述了这些化合物，并且它们的制备方法公开在申请 JP-53-14605。

本发明也提供了这种组合物在适合人皮肤或者体毛或头皮除色素和/或增白的化妆品制剂中的应用。

本发明进一步提供了这种组合物在制备适合人皮肤或者体毛或头皮除色素

和/或增白的制剂中的应用。

本发明同样涉及到人皮肤或者体毛或头皮除色素和/或增白的化妆方法，它包括向皮肤或者体毛或头皮施加本发明的组合物。

在本发明的组合物中，N—乙氧羰基—4—对—氨基酚和鞣花酸（或其衍生物）和/或熊果苷（或其衍生物）含量为它们能协同地作用的量，以致于它们给予该组合物的除色素效力大于仅仅含有这些化合物中的一种的组合物的效力。例如，相对于组合物的总重量，N—乙氧羰基—4—对—氨基酚含量按重量计范围为 0.01 至 10%，按重量计优选 0.5 至 3%。相对于组合物的总重量，熊果苷或其衍生物按重量计含量为 0.01 至 5%，按重量计优选 0.1 至 2%。最后，相对于组合物的总重量，鞣花酸或其衍生物的含量按重量计为 0.001 至 10%，按重量计优选地为 0.005 至 3%。

本发明的组合物可以是任何的通常用于局部作用的药物剂型，特别是水、水—醇或油溶液、水包油或油包水或多层乳剂、水或油凝胶、液体、糊状或固体的无水产品、借助于小球在水相中分散的油，对于这些小球，可以是聚合的纳米颗粒例如纳米球和纳米胶囊或者，更优选地，离子和/或非离子型的脂囊泡。

在某些化妆品组合物中，本发明采用的氨基酚衍生物和鞣花酸会产生溶解度问题。为了改善这些问题，按照一项优选的实施方案，在其引入本发明的组合物的水相或脂肪相之前，将 N—乙氧羰基—4—对—氨基酚溶解在助溶剂中是有效的，该助溶剂选自脂肪酸的酯和烷氧化的多元醇、烷氧化的脂肪醇及其混合物。此外，鞣花酸溶解于 pH 大于 14 的碱性溶液内，接着其并入本发明的组合物之前，酸化该溶液 pH 至大约 6 和 8 之间。

该组合物或多或少地是液体，并具有白色或着色外观的膏、润发脂、乳、露、浆液、糊或摩丝。以气溶胶的形式作用到皮肤或体毛或头皮上是可行的。也可以是固体形式和，例如，棒剂。它可用做适于皮肤的护理产品和/或化妆产品。它也可以是香波或调理剂。

通常地，本发明的组合物也包括化妆品领域常用的助剂，例如亲水的或亲脂的胶凝剂、亲水的或亲脂的有效成分、防腐剂、抗氧剂、溶剂、芳香剂、填料、滤光材料、色素、香味吸收剂和着色剂。所述的这些各种助剂的用量是本领域常规用量。这些助剂，根据它们的性质，可以引入脂肪相、水相、脂囊泡

和/或纳米颗粒中。无论如何，选择这些助剂和它们的比例，免得减损按照本发明的除色素剂联用的预计性能。

当本发明的组合物是乳剂时，相对于组合物的总重，脂肪相含量按重量计为 5 至 80%，按重计优选 5 至 50%。乳剂形式的该组合物中油、乳化剂和辅助乳化剂选自那些所述的本领域常规使用的。相对于组合物的总重，组合物中乳化剂和辅助乳化剂的含量按重量计为 0.3 至 30%，按重量计优选 0.5 至 20%。

用作本发明中的油的有矿物油（煤油）、植物油（鳄梨油、豆油）、动物油（羊毛脂）、合成油（全氢化角鲨烯）、硅油（环甲基硅酮）和氟化油（全氟化聚醚）。脂肪醇（鲸蜡醇）、脂肪酸和蜡（巴西棕榈蜡、地蜡）也可用做脂肪物质。

用作本发明中乳化剂和辅助乳化剂的有，例如，脂肪酸聚乙烯乙二醇酯如 PEG-20 硬脂酸盐和脂肪酸甘油酯如甘油硬脂酸酯。

用作胶凝剂的有特别是羧基乙烯基聚合物（丙烯酸聚合物）、丙烯酸共聚物如丙烯酸/烷基丙烯酸共聚物、聚丙烯酰胺、多糖、天然树胶和粘土，并且，用作亲脂性胶凝剂的有改性粘土例如膨润土、脂肪酸金属盐、亲水性二氧化硅和聚乙烯。

本发明的组合物优选包含至少一种 UV 滤光材料和/或至少一种角蛋白溶解剂和/或剥离剂作为有效成分。

本发明借助于下列非限制性的实施例进行详细描述。

实施例 1：本发明化合物的协同作用的证实

体外生物学试验（真菌酪氨酸酶的活性抑制）证明了按照本发明的化合物联用的除色素活性。

与含有使用的溶剂、磷酸盐缓冲液内同样浓度的对照组相比，该试验对下列的每个活性除色素成分：

- N—乙氧羰基—4—对—氨基酚
- 熊果苷

在有磷酸盐缓冲液的情况下，在适当溶剂的溶液（不同的浓度）内，磷酸盐缓冲液内 1 ml 2.0×10^{-3}M L-酪氨酸、磷酸盐缓冲液内 0.1ml 1.0×10^{-4}M L-多巴和磷酸盐缓冲液内 50μl 1g/l 真菌酪氨酸溶液，测量 475 nm 处的吸光度（光密度 OD），作为时间的函数。通过下列公式随后检测抑制百分比：

$$\%\text{抑制} = \frac{OD_{\text{最大,475nm}}\text{（对照）} - Od_{\text{最大,475nm}}\text{（活性成分）}}{Od_{\text{最大,475nm}}\text{（对照）}} \times 100$$

对于上面三个活性化合物的每一个，随后计算观测到25%的抑制数值时的摩尔浓度。得到N—乙氧羰基—4—对—氨基酚的浓度C_1和熊果苷的浓度C_2，其中：

$C_1 = 1.25 \times 10^{-4}$ M（溶剂：乙醇）

$C_2 = 3.33 \times 10^{-4}$ M（溶剂：水）

为了这部分，鞣花酸采用在溶剂（DMSO）中的最大溶解度，即，浓度$C_3 = 1.35 \times 10^{-4}$ M。此浓度，鞣花酸对酪氨酸酶活性无抑制作用。

随后，N—乙氧羰基—4—对—氨基酚和熊果苷以C_1和C_2浓度混合，N—乙氧羰基—4—对—氨基酚和鞣花酸分别以C_1和C_3浓度混保。随后，对应于观察到的单独化合物的抑制百分比总数，计算该混合物理论上的抑制百分比（或理论IC），实际获得的抑制百分比（或者获得IC）。

结果如下所示：

C_1+C_2混合物：

理论IC＝47.3%

获得IC＝58.0%

C_1+C_3混合物：

理论IC＝24.8%

获得IC＝59.0%

考虑到本试验的精确度（大约5%），清楚地证明了联用的两个化合物的协同作用。

实施例2（对照的）

重复实施例1中描述的试验，除了用N—胆固醇氧羰基—4—对—氨基酚代替N—乙氧羰基—4—对—氨基酚。

获得的结果如下：

$C'_1 = 6.67 \times 10^{-5}$ M

$C_2 = 3.33 \times 10^{-4}$ M

$C'_1 + C_2$混合物：

理论IC＝22.5%

获得IC＝23.2%

考虑到相关的测量的误差是5%的事实，很清楚，没有观察到这种氨基酚衍生物与熊果苷联用的协同作用。

实施例3（对照）

N—乙氧羰基—4—对—氨基酚和对苯二酚混合物的除色素作用，以如实施例1内同样的方法测量，对苯二酚是化学结构类似于熊果苷（熊果苷是对苯二酚的葡萄糖苷）的公知的除色素剂。

对于C_4浓度的对苯二酚，这里$C_4=8\times10^{-5}$ M，观察到的酪氨酸酶活性的抑制为25%。对于C_1和C_4浓度的这两个化合物的混合物，理论抑制百分比是49.2%。获得的抑制百分比是29.4%。

因此，证明没有协同作用。

实施例4：含有油质体的O/W乳剂

如申请EP-A-705593描述的，制备下列组合物。下面给出的用量是重量百分比。

N—乙氧羰基—4—对—氨基酚		0.5%
熊果苷		1.0%
硬脂庚酸酯和硬脂辛酸酯		5.5%
植物油		11.6%
防腐剂		0.29%
UVA滤光材料		1.9%
三乙醇胺		0.75%
EDTA钠		0.05%
环戊硅氧烷		3.7%
甘油		3%
蔗糖三硬脂酸酯		2%
氧乙烯山梨醇酐单硬脂酸酯（4 EO）		1.35%
硬脂酸		1%
氧乙烯氢化蓖麻油（60 EO）		2.5%
醋酸生育酚		0.5%
水	至	100%

这样产生一种脸用增白乳膏。

实施例 5：除色素的凝胶

按照常规制备下列组合物。

N—乙氧羰基—4—对—氨基酚		0.5%
鞣花酸		0.1%
防腐剂		0.65%
UVB 滤光材料		0.5%
EDTA 二钠		0.1%
氢氧化钠		0.11%
丙烯酸聚合物		0.4%
环己硅氧烷		5%
甘油		10%
乙醇		2.5%
水	至	100%

这样产生一种非常适合减少手上光化性小痣的凝胶。

实施例 6：不含表面活性剂的 O/W 乳化剂

按照常规制备下列组合物：

N—乙氧羰基—4—对—氨基酚		0.5%
熊果苷		2%
植物油		12%
防腐剂		0.3%
UVA 滤光材料		2%
UVB 滤光材料		4%
EDTA 二钠		0.05%
二甘醇/CHDM/间苯二酸酯/SIP 共聚物（EASTMAN CHEMICAL 伊斯门 AQ 55S）		2%
环戊硅氧烷		6%
甘油		5%
乙醇		10%
水	至	100%

这样产生一种特别适用于敏感或活性皮肤的增白乳膏。