

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 7/48

C08K 5/13 A61K 31/00



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 01806816.2

[43] 公开日 2003 年 5 月 14 日

[11] 公开号 CN 1418087A

[22] 申请日 2001.3.7 [21] 申请号 01806816.2

[30] 优先权

[32] 2000. 3. 18 [33] DE [31] 10013578.1

[86] 国际申请 PCT/EP01/02546 2001.3.7

[87] 国际公布 WO01/70176 德 2001.9.27

[85] 进入国家阶段日期 2002.9.18

[71] 申请人 哈尔曼及赖默股份有限公司

地址 德国霍尔兹明登

[72] 发明人 J·P·利 R·兰格纳

W·约翰科克

[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 马崇德

权利要求书 1 页 说明书 14 页

[54] 发明名称 3, 4—二羟基苦杏仁酸用于防止紫外线诱导的氧化性损伤的应用

[57] 摘要

本发明涉及 3, 4—二羟基苦杏仁酸作为抗氧化剂和/或自由基清除剂用于保护皮肤, 尤其是人的皮肤免受由紫外线引起的氧化损伤的应用, 它也可用于保护化妆品或药物制剂、其它的物体和食品免受氧化和/或光氧化。

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

1. 包括其立体异构体或其混合物在内的 2-(3,4-二羟基苯基)-2-羟基乙酸用于保护哺乳动物的皮肤免受有害的氧化过程的应用。

2. 以制剂的总重量为基础, 包含 0.001% 重量到 1% 重量的 2-(3,4-二羟基苯基)-2-羟基乙酸, 其立体异构体或其混合物的化妆品或皮肤病学制剂用于保护哺乳动物的皮肤免受有害的氧化过程的应用。

3. 包括其立体异构体或其混合物在内的 2-(3,4-二羟基苯基)-2-羟基乙酸与另外的抗氧化剂或自由基清除剂结合用于保护哺乳动物的皮肤免受有害的氧化过程的应用。

4. 如权利要求 2 所述的化妆品或皮肤病学制剂的应用, 其中在所说的制剂中, 以该制剂的总重量为基础, 还包含 0.001% 重量到 10% 重量的另外的抗氧化剂和/或自由基清除剂。

5. 如权利要求 3 和 4 所述的应用, 其特征在于另外的抗氧化剂和/或自由基清除剂是适于化妆品和/或皮肤病学应用的抗氧化剂。

6. 如权利要求 1 至 5 所述的应用, 其特征在于所说的有害的氧化过程是由紫外线所诱导的。

7. 如权利要求 1 至 6 所述的应用, 其特征在于所说的哺乳动物的皮肤保护包括细胞外和细胞内皮肤脂类的保护。

8. 包括其立体异构体或其混合物在内的 2-(3,4-二羟基苯基)-2-羟基乙酸用于保护化妆品制剂免受氧化或光氧化的应用。

9. 包括其立体异构体或其混合物在内的 2-(3,4-二羟基苯基)-2-羟基乙酸用于保护药物制剂免受氧化或光氧化的应用。

10. 包括其立体异构体或其混合物在内的 2-(3,4-二羟基苯基)-2-羟基乙酸用于保护食品免受氧化或光氧化的应用。

11. 包括其立体异构体或其混合物在内的 2-(3,4-二羟基苯基)-2-羟基乙酸用于保护表面涂料免受氧化或光氧化的应用。

12. 包括其立体异构体或其混合物在内的 2-(3,4-二羟基苯基)-2-羟基乙酸用于保护聚合物免受氧化或光氧化的应用。

13. 与至少一种其他的抗氧化剂或自由基清除剂相结合的包括其立体异构体或其混合物在内的 2-(3,4-二羟基苯基)-2-羟基乙酸如权利要求 8 至 12 所述的应用。

3,4-二羟基苦杏仁酸用于 防止紫外线诱导的氧化性损伤的应用

5 本发明涉及 2-(3,4-二羟基苯基)-2-羟基乙酸,在下文中被称为 3,4-二羟基苦杏仁酸,作为抗氧化剂和/或自由基清除剂用于防止紫外线诱导的氧化性损伤的应用。

10 紫外线,尤其是范围在 290 至 400 nm 范围内的紫外线,可以引起例如哺乳动物或人的皮肤表面或内部的光氧化过程,诱发各种反应的氧化合物或自由基由氧形成。这些情况可以造成例如损害或破坏细胞内分子的情况,因此会削弱细胞的活力或甚至会造成细胞死亡。此外,反应的氧化合物或自由基也可以损害细胞内的分子或结构。在皮肤的情况中,尤其作为对抗外部环境屏障的类脂层和皮脂能被氧化过程所毁坏。生命必需的皮脂的主要组分是饱和度很低的并且对氧化作用敏感

15 感的角鲨烯。

在生理学体系中具有有助于对抗自由基和反应的氧化合物的天然防御机理的抗氧化剂或自由基清除剂能够保护皮肤类脂层,对抗氧化过程。它们也可以保护化妆品、药物或食品中对氧化作用敏感的组分,对抗自动氧化作用。

20 抗氧化剂是低浓度就能显著降低可氧化反应物的氧化作用,或完全阻止其氧化作用的物质。许多抗氧化剂同时具有自由基清除剂和/或重金属离子络合剂的功能。

本发明的目的是要研制由于具有强烈且特定的自由基清除和/或抗氧化作用而能被用于保护哺乳动物的皮肤细胞和组织不受自由基以及氧化过程的有害影响的活性成分。

25

因此,本发明涉及包括其立体异构体或其混合物在内的 3,4-二羟基苦杏仁酸作为抗氧化剂和/或自由基清除剂用于保护哺乳动物的皮肤,尤其是人的皮肤,免受由紫外线诱发的氧化过程影响的应用。

30 为了应用,有效量的 3,4-二羟基苦杏仁酸以局部制剂,优选化妆品或皮肤病学制剂的形式被应用于皮肤和/或头发上。

现在已经令人吃惊的发现,本发明的包括其立体异构体或其混合物在内的 3,4-二羟基苦杏仁酸的应用可以特别好的抑制自由基以及由

紫外线诱发的氧化过程对皮肤表面或皮肤内部的有害影响，并且有助于自然抗氧化过程。尤其特殊的是，将包括其立体异构体或其混合物在内的 3,4-二羟基苦杏仁酸与其它抗氧剂结合应用，可以十分有效的抑制自由基以及由紫外线诱发的氧化过程对皮肤表面或皮肤内部的有害影响，并且有助于自然抗氧化过程。

除许多其它的 α -羟基羧酸外，在 US 5 834 510 中也提出 3,4-二羟基苦杏仁酸可作为皮肤护理、指甲护理以及头发护理剂。在该专利说明书中，以该制剂的总体积为基础， α -羟基羧酸的应用浓度高于或等于 2% 重量，优选高于或等于 7% 重量，在其中所说的 α -羟基羧酸中并没有提到 3,4-二羟基苦杏仁酸。US 5 834 510 并没有说明包括其立体异构体以及其混合物在内的 3,4-二羟基苦杏仁酸具有抗氧化或自由基清除作用。

因此，令人吃惊的是，以制剂的总重量为基础，包括其立体异构体以及其混合物在内的 3,4-二羟基苦杏仁酸在少于 1% 重量的浓度，优选 0.001 到 0.5% 重量的浓度，就具有非常强的抗氧化和自由基清除作用。其对由紫外线诱导的人体皮肤皮脂的氧化作用具有极佳的保护作用，既使其浓度以制剂的总重量计算只有 0.1% 重量的浓度时也具有很好的保护作用，这一点是没有被人们所预见到的。

此外，也已经发现，包括其立体异构体及其混合物在内的 3,4-二羟基苦杏仁酸与至少一种其它的抗氧剂所组成的组合物表现出意想不到的强的协同作用，其中所说的其它抗氧剂优选至少一种亲脂性抗氧剂。

根据本发明，可被使用的其它抗氧剂是所有常用于或适用于化妆和/或皮肤病学应用的抗氧剂。该抗氧剂优选自咪唑（例如咪唑丙烯酸）及其衍生物、类胡萝卜素、胡萝卜素（例如 α -胡萝卜素、 β -胡萝卜素、番茄红素）及其衍生物、绿原酸及其衍生物、硫辛酸及其衍生物、金硫葡萄糖、丙硫氧嘧啶及其它的硫醇（例如硫氧还蛋白、谷胱甘肽、半胱氨酸、胱氨酸、胱胺以及其糖基和 N-酰基衍生物以及其烷基酯）、和它们的盐、二月桂基硫代二丙酸酯、二硬脂酰基硫代二丙酸酯、硫代二丙酸及其衍生物、和酚类苄胺的酚酸酰胺（例如高香草酸、3,4-二羟基苯基乙酸、阿魏酸、芥子酸、咖啡酸、3,4-二羟基苄胺、2,3,4-三羟基苄胺和 3,4,5-三羟基苄胺的二氢阿魏酸或二氢

咖啡酸)、儿茶酚脞或或儿茶酚脞醚(例如 3,4-二羟基苯甲醛脞、3,4-二羟基苯乙酮脞或 3,4-二羟基苯甲醛 0-乙基脞)、以及(金属)螯合剂(例如 2-羟基脂肪酸、植酸、乳铁蛋白)、腐植酸、胆汁酸、胆汁提取物、胆红素、胆绿素、叶酸及其衍生物、泛醌和泛醌醇及其衍生物、维生素 C 及其衍生物(例如棕榈酸抗坏血酸酯、磷酸抗坏血酸酯 Mg、醋酸抗坏血酸酯)、生育酚和衍生物(例如维生素 E 乙酸酯)、维生素 A 和衍生物(例如维生素 A 棕榈酸酯)、芸香亭酸及其衍生物、类黄酮(例如栎精、 α -葡糖基芸香苷)及其衍生物、酚酸(例如没食子酸、阿魏酸)及其衍生物(例如没食子酸丙基酯、没食子酸乙基酯、没食子酸辛基酯)、亚糠基山梨醇、丁基羟基甲苯、丁基羟基苯甲醚、叔-丁基氢醌、尿酸及其衍生物、甘露糖及其衍生物、锌及其衍生物(例如 ZnO 、 $ZnSO_4$)、硒及其衍生物(例如硒代蛋氨酸)、均二苯代乙烯及其衍生物(例如氧化均二苯代乙烯、白藜芦醇)和本发明适用的这些所说活性物质的衍生物。

包括其立体异构体或其混合物在内的 3,4-二羟基苦杏仁酸可被混入到常用的化妆或皮肤病用制剂中。以该制剂的总重量为基础,包括其立体异构体或其混合物在内的 3,4-二羟基苦杏仁酸在化妆品或皮肤病学制剂中的量为 0.001% 重量到 1% 重量,优选 0.001% 重量到 0.5% 重量。这里的化妆品或皮肤病学制剂可以是“油包水”乳剂、“水包油”乳剂、“水包油包水”乳剂或“油包水包油”乳剂、微乳、凝胶、肥皂、溶液、棒状物、气雾剂、喷雾剂以及泡沫的形式,其中所说的溶液例如在油中的溶液、在醇或硅油中的溶液。以该制剂的总重量为基础,另外常用的化妆辅剂或添加剂可存在的量为 0.001-99.999% 重量,优选 1-99% 重量。此外,以该制剂的总重量为基础,该制剂可含有多至 99.999% 重量的水,优选 1 至 99% 重量的水。

以该制剂的总重量为基础,在化妆品或皮肤病学制剂中可使用一种或多种化合物作为另外的抗氧剂,其量优选 0.001 至 10% 重量,优选 0.001 至 5% 重量,尤其优选 0.001 至 1% 重量。

为了制备化妆品或皮肤病学制剂,在其它的实施方案中,包括其立体异构体及其混合物在内的 3,4-二羟基苦杏仁酸也可以预先被加入到脂质体,例如来自卵磷脂的脂质体之中,加入到微球、毫微球或其

它用适合基体制得的胶囊中，其中所说的用适合基体制得的胶囊是例如由天然蜡如蜂蜡、小烛树蜡、巴西棕榈蜡，或合成蜡如硅蜡、石蜡，或由蛋白质如明胶，或由多糖如琼脂、透明质酸、淀粉、纤维素或壳多糖制得的胶囊。

- 5 化妆品或皮肤病学制剂包含常被应用于该类制剂中的辅剂和添加剂，如遮光剂（例如有机或无机 UV 遮光过滤剂，优选微细颜料）、防腐剂、杀菌剂、杀真菌剂、杀病毒剂、降温活性组分、植物提取物、抗炎活性组分、加速伤口愈合的物质（例如壳多糖或壳聚糖以及其衍生物）、成膜物质（例如聚乙烯吡咯烷酮或壳聚糖或其衍生物）、维生素（例如维生素 C 和衍生物、生育酚和衍生物、维生素 A 和衍生物）、2-羟基羧酸（例如枸橼酸、苹果酸、L-, D-, 或 d1-乳酸）、香料、止泡剂、染料、具有着色功能的颜料、增稠剂、表面活性物质、乳化剂、润肤剂、保湿剂和/或湿润剂（例如甘油或尿素）、脂肪、油类、不饱和脂肪酸或其衍生物（例如亚油酸、 α -亚麻酸、 γ -亚麻酸或花生四烯酸及其各自的天然或合成酯）、蜡或其它化妆品或皮肤病学制剂常用的组分，例如醇、多元醇、聚合物、泡沫稳定剂、电解质、有机溶剂、硅氧烷衍生物或螯合剂（例如乙二胺四乙酸及其衍生物）。
- 10
- 15

- 本领域技术人员通过简单的实验就能容易的确定在各种情况中所使用的化妆品或皮肤病学辅剂和添加剂以及香料的量，该量取决于所需产品的性质。
- 20

对于本发明的应用而言，该化妆品和皮肤病学制剂可以通过化妆品常用的形式，以足够的量被应用于皮肤和/或头发上。

- 但是，该化妆品和皮肤病学制剂也可以包含 UVA-和/或 UVB 滤过物质，以该制剂的总重量为基础，该滤过物质的总重量可以是 0.1 至 30% 重量，优选 0.5 至 10% 重量，例如使用皮肤和头发的遮光剂。可以使用的 UV 滤过物质例如 3-苯亚甲基樟脑衍生物（例如 3-（4-甲基苯亚甲基）-d1-樟脑）、氨基苯甲酸衍生物（例如 4-（N,N-二甲基氨基）苯甲酸 2-乙基己基酯或氨基苯甲酸苄基酯）、4-甲氧基肉桂酸酯（例如对-甲氧基肉桂酸 2-乙基己基酯或异戊基-对-甲氧基肉桂酸酯）、二苯酮（例如 2-羟基-4-甲氧基二苯酮）、单-或多磺酸化 UV-过滤剂[例如 2-苯基苯并咪唑-5-磺酸、磺基苯酮或 1,4-双
- 25
- 30

(苯并咪唑基)-苯-4,4',6,6'-四磺酸、亚苯基-1,4-双-(一钠-2-苯并咪唑基-5,7-二磺酸)或3,3'-(1,4-亚苯基亚甲基)-双-(7,7-二甲基-2-氧代二环-[2,2,1]庚烷-1-甲磺酸)及其盐]、水杨酸酯(例如2-乙基己基水杨酸酯或高薄荷基(Homomenthyl)水杨酸酯)、三
 5 嗪[例如2,4-双-[4-(2-乙基己基氧)-2-羟基苯基]-6-(4-甲氧基苯基)-1,3,5-三嗪、双(2-乙基己基)4,4'-([6-([1,1-二甲基乙基)-氨基羰基]苯基氨基)-1,3,5-三嗪-2,4-二基]二亚氨基)二苯甲酸酯、2-氰基丙烯酸衍生物(例如2-乙基己基-2-氰基-3,3-二苯基-2-丙烯酸酯)、二苯甲酰衍生物(例如4-叔-丁基-4'-甲氧基二苯甲酰甲烷)、聚合物结合的UV-滤过剂(例如N-[2-(或4)(2-
 10 氧代-3-亚冰片基)甲基]苄基丙稀酰胺的聚合物)或颜料(例如二氧化钛、二氧化锆、氧化铁、二氧化硅、氧化锰、氧化铝、氧化铈或氧化锌)。

化妆品或皮肤病学制剂中的脂相可有利的选自下面的物质:矿物
 15 油(优选液体石蜡)、矿蜡、烃类(优选角鲨烷或角鲨烯)、合成或半合成的甘油三酸酯油类(例如癸酸或辛酸的甘油三酸酯)、天然油类(例如蓖麻油、橄榄油、向日葵油、豆油、花生油、菜子油、杏仁油、棕榈油、椰子油、棕榈仁油、琉璃苣籽油等等)、天然酯油(例如西蒙得木油)、合成酯油(优选具有3至30个碳原子的饱和和/或不饱
 20 和、直链和/或支链烷烃羧酸与含3至30个碳原子的饱和和/或不饱和、直链和/或支链醇的酯,以及芳族羧酸与具有3至30个碳原子的饱和和/或不饱和、直链和/或支链醇的酯,尤其选自肉豆蔻酸异丙酯、硬脂酸异丙酯、棕榈酸异丙酯、油酸异丙酯、硬脂酸正-丁基酯、月桂酸正-己基酯、月桂酸正-癸基酯、硬脂酸异辛基酯、硬脂酸异壬基
 25 酯、异壬酸异壬基酯、棕榈酸2-乙基己基酯、月桂酸2-乙基己基酯、硬脂酸2-己基癸基酯、棕榈酸2-辛基癸基酯、油酸油基酯、芥酸油基酯、油酸瓢儿菜基酯、芥酸瓢儿菜基酯以及这些酯的合成或天然混合物)、脂肪、蜡和其它天然和合成的脂肪物质、优选脂肪醇与低碳数目醇的(例如异丙醇、丙二醇或甘油)酯或脂肪醇与低碳数目的链
 30 烷酸或与脂肪酸的酯、烷基苯甲酸酯(例如正-十二烷基、正-十三烷基、正-十四烷基和正-十五烷基苯甲酸酯)、以及环或直链硅氧烷油类(例如二甲基聚硅氧烷、二乙基聚硅氧烷、二苯基聚硅氧烷及其混

合物)。

该化妆品或皮肤病学制剂的水相必要时有益地包含醇、二醇或低碳数目的多元醇、以及它们的醚，优选乙醇、异丙醇、丙二醇、甘油、乙二醇、乙二醇单乙基或单丁基醚、丙二醇单甲基醚、单乙基醚或单丁基醚、二乙二醇单甲基或单乙基醚及类似产品、以及也可以是低碳数目的醇，例如乙醇、异丙醇、1,2-丙二醇、甘油，还有 α -或 β -羟基酸，优选乳酸、枸橼酸或水杨酸，和优选自离子、非离子、聚合物、包含磷酸酯的乳化剂以及两性离子乳化剂，还尤其含有一种或多种增稠剂，优选自二氧化硅、硅酸铝，诸如膨润土，多糖及其衍生物，例如透明质酸、瓜尔胶种子粉 (Guarkernmehl)、黄原胶、羟丙基甲基纤维素或阿洛酮糖衍生物，尤其有利的选自聚丙烯酸酯，优选的选自所谓卡波姆 (Carbopole) 的丙烯酸酯，在各种情况中可单个或结合使用，或选自聚氨酯。

本发明也涉及一种保护化妆品或药学，优选皮肤病学制剂以及食品免受氧化或光氧化的方法，，这些制剂中的组分与在储存过程中以氧化或光氧化为基础的稳定性问题有关，其特征在于该制剂含有有效量的 3,4-二羟基苦杏仁酸。本发明的应用当然也可以被类同的用于其它领域的应用，例如用于保护表面涂料或工业聚合物。

以该制剂的总重量为基础，在化妆品或药学，优选皮肤病学制剂以及食物中所用的 3,4-二羟基苦杏仁酸的量为 0.001% 重量到 1% 重量，优选 0.001% 重量到 0.5% 重量。

实施例

实施例 1：作为自由基清除剂的活性

将 3,4-二羟基苦杏仁酸作为自由基清除剂的活性与常用的自由基清除剂进行比较。为此，使用用于自由基清除的 1,1-二苯基-2-间三硝苯基偕肼肼试验（DPPH 试验）。

将 1,1-二苯基-2-间三硝苯基偕肼肼（DPPH）溶于甲醇中，使之浓度为 100 μmol/l。在甲醇中制备一系列 3,4-二羟基苦杏仁酸、维生素 C、α-生育酚和 2,6-二-叔-丁基-4-甲基苯酚的稀释物。用甲醇作为对照。将 2500 μl 的 DPPH 溶液与 500 μl 的各种试验溶液进行混合，读取到在 515 nm 处的吸收度下降，直至该降低每小时少于 2%。用下面的方程计算作为自由基清除剂的试验物质的活性：

作为自由基清除剂的活性（%）=100 - （试验化合物的吸收度） / （对照的吸收度） × 100。

对每一试验化合物分别计算在一系列试验化合物稀释物中的自由基清除剂活性（%），在自由基 DPPH 被除去 50% 时的浓度为试验化合物的有效相对浓度 EC₅₀（以 DPPH 的初始浓度为基础，EC=c（试验化合物）/c（DPPH））。该结果见表 1：

表 1

试验化合	CAS 号	EC ₅₀ /（mol/mol）
3, 4-二羟基苦杏仁酸	14883-87-5	0.062
维生素 C	50-81-7	0.270
α-生育酚	59-02-9	0.250
2, 6-二-叔-丁基-4-甲基苯酚	128-37-0	0.240

实施例 2：作为抗氧化剂的活性

将 3,4-二羟基苦杏仁酸作为抗氧化剂的活性与常用的抗氧化剂的活性进行了比较。所使用的试验体系是用 Rancimat 装置进行的在存在或不存在抗氧剂时通过空气的脂类加速自动氧化（Rancimat 是 Metrohm AG, Herisau, 瑞士的注册商标）。

将 3,4-二羟基苦杏仁酸、维生素 C、α-生育酚和 2,6-二-叔-丁基

-4-甲基苯酚溶解于甲醇或丙酮中，将 100 μl 的各试验溶液分别加入到 3 g 所制备的油样中。在对照品中，仅加入溶剂。将恒速的干燥空气流（20 l/h）通过加热的包含试验溶液的油样，使之沸腾，在包含水的收集器中收集易挥发的氧化产物（大多数是短链脂肪酸，例如甲酸或醋酸）。连续测定该含水溶液的电导率并记录。（不饱和）脂肪的氧化在一段时间内仅很缓慢的进行，然后突然加速。到增加时所花的时间被称为诱导期（IP）。

用下面的方程来计算抗氧化指数（AOI）：
$$AOI = IP_{(试验溶液)} / IP_{(对照品)}$$

在 100℃ 下，在通过等级 N 矾土纯化的豆油中的试验结果见表 2：

表 2

试验化合物	在 100℃ 下包含 0.05 % 试验物质的豆油中的 AOI
3, 4-二羟基苦杏仁酸	9.5
维生素 C	1.2
α-生育酚	5.1
2, 6-二-叔-丁基-4-甲基苯酚	4.8

在 80℃ 下，在通过等级 N 矾土纯化并用 1 ppm 的 α-生育酚进行稳定的的角鲨烯中的实验结果见表 3：

表 3

试验化合物	在 80℃ 下包含 0.005 % 试验物质的豆油中的 AOI
3, 4-二羟基苦杏仁酸	34
维生素 C	0.7
α-生育酚	39
2, 6-二-叔-丁基-4-甲基苯酚	38

实施例 3：与生育酚结合的抗氧化作用
该试验是在如实施例 2 所述的条件下进行的。在本实施例中，在

豆油中，100℃下各种情况中的 AOI 是对于 0.025%的 3,4-二羟基苦杏仁酸、0.025%的生育酚和 0.025%的 3,4-二羟基苦杏仁酸与 0.025 % 生育酚组合物分别进行测定的，在角鲨烯中，80℃下各种情况中的 AOI 是对于 0.0025%的 3,4-二羟基苦杏仁酸、0.0025%的生育酚和 0.0025%的 3,4-二羟基苦杏仁酸与 0.0025 % 生育酚组合物分别进行测定的。将测得的组合物的 AOI 值与用下面的公式计算所得的 AOI 值进行比较：

$$AOI_{\text{组合物, 计算}} = (AOI_{3,4\text{-二羟基苦杏仁酸}} - 1) + (AOI_{\text{生育酚}} - 1) + 1$$

表 4

试验化合物	C (% 重量) AOI, 豆油,		C (% 重量) AOI, 角鲨烯,	
	100℃		80℃	
3,4-二羟基苦杏仁酸	0.025	5.4	0.0025	15
α-生育酚	0.025	4.7	0.0025	23
3,4-二羟基苦杏仁酸 + α-生育酚 (1:1)	0.05	17	0.005	54
3,4-二羟基苦杏仁酸 + α-生育酚 (1:1)	0.05	计算: 9.1	0.05	计算: 37

实施例 4 :对紫外线诱导的皮脂氧化的保护作用的测定

将 200 mg 3,4-二羟基苦杏仁酸溶解于 200 ml 1,3-丁二醇中 (溶液 A)。此外，制备 0.2 %浓度的生育酚乙醇溶液 (溶液 B)。在各种情况中，以 2 mg/cm² 的剂量将溶液 A 应用于 12 位受验者背部的皮肤上，一天两次，连续应用两天。在接受辐射前，将溶液 B 应用于对照区域 (2 mg/cm²)。将两个进行了处理的和一个未进行处理的位置用紫外线 (320 到 400 nm, 10 Joule/cm²) 进行辐射。将在各种情况中的试验区域用 4 ml 乙醇处理 2 min，室温下，将该溶液用氮气挥干，残余物进入 1 ml 乙醇中。将后面所得的溶液用 HPLC 分析其角鲨烯 (在 210 nm 作为标准测定) 或角鲨烯氢过氧化物含量 (SQOOH, 用细胞色素 C/鲁米诺增强化学发光来测定过氧化物的含量)。角鲨烯过氧化物的含量用

相对于角鲨烯的形式给出，以每 μg 角鲨烯皮摩尔过氧化物的形式表示。

用下面的公式计算以未被处理区域为基础的抑制作用：

5

$$\text{抑制 \%} = 100 \cdot (C_{\text{SQOOH, 未处理}} - C_{\text{SQOOH, 处理}}) / C_{\text{SQOOH, 未处理}}$$

表 5

10	试验化合物	$c(\text{H}_2\text{O}_2) / c(\text{SQ})$ [pmol/ μg]	与未处理区域相比的抑制 %
	未处理区域	930 ± 65	
	3, 4-二羟基苦杏仁酸	618 ± 45	33 ± 7
	生育酚	664 ± 19	28 ± 6

15

下面的实施例用于非限制性的说明本发明：

实施例 6：包含 3, 4-二羟基苦杏仁酸的“水包油”乳剂

20

部分	原材料名称 (制造商)	化学名称	重量 % 含量
A	Arlatone 983 S [®] (ICI)	聚乙二醇与甘油单 硬脂酸酯的醚	1. 2
	Brij 76 [®] (ICI)	3, 6, 9, 12, 15, 18, 21 , 24, 27, 30, 33, 36- Decaoxaoctatetrac ontan-1-ol	1. 2
	Cutina MD [®] (Henkel)	甘油单硬脂酸酯	3. 5
	Baysiloneöl M10 [®] (GE Bayer)	聚二甲基硅氧烷	0. 8
	Eutanol G [®] (Henkel)	辛基十二烷醇	3. 0
	液体石蜡 65 cp (Henry Lamotte)	矿物油	8. 0

B	蒸馏水		50.35
	Phenopip® (Nipa Laboratorien)	2-苯氧基乙醇和 4-羟基苯甲酸甲基酯和 4-羟基苯甲酸乙基酯和 4-羟基苯甲酸丙基酯和 4-羟基苯甲酸丁基酯	0.5
	1,2-丙二醇		2.0
	丙三醇 99 %		3.0
	Trilon® BD (BASF)	乙二胺四乙酸二钠	0.1
	3,4-二羟基杏仁酸		0.1
C	蒸馏水		25.0
	卡波姆 2050® (B.F. Goodrich)	交联的丙烯酸/C ₁₀ -C ₃₀ 烷基丙烯酸酯聚合物	0.4
	10 % 氢氧化钠水溶液		0.85

将 A 部分混合并加热至 80℃。将 B 部分混合，加热至 90℃，并且在搅拌下与 A 部分进行混合。对于 C 部分而言，将卡波姆小心的分散于水中，并且用氢氧化钠溶液进行中和 (pH 5.3)。然后，在 60℃

5 下，将 C 部分加入到 A 部分和 B 部分的混合物中。

实施例 7：包含 3,4-二羟基苦杏仁酸和 α -生育酚的“水包油”乳剂

部分	原材料名称 (制造商)	化学名称	重量%含量
A	Arlatone 983 S® (ICI)	聚乙二醇与甘油单硬脂酸酯的醚	1.2
	Brij 76® (ICI)	3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33,36-Decaoxaocatetracontan-1-ol	1.2
	Cutina MD® (Henkel)	甘油单硬脂酸酯	3.5
	Baysiloneöl M10® (GE Bayer)	聚二甲基硅氧烷	0.8
	Eutanol G® (Henkel)	辛基十二烷醇	3.0
	液体石蜡 65 cp (Henry Lamotte)	矿物油	7.9
	α -生育酚		0.1
B	蒸馏水		50.45
	Phenopip® (Nipa Laboratorien)	2-苯氧基乙醇和 4-羟基苯甲酸甲基酯和 4-羟基苯甲酸乙基酯和 4-羟基苯甲酸丙基酯和 4-羟基苯甲酸丁基酯	0.5
	1,2-丙二醇		2.0
	丙三醇 99 %		3.0
	3,4-二羟基苦杏仁酸		0.1
C	蒸馏水		25.0
	卡波姆 2050® (B.F. Goodrich)	交联的丙烯酸/C ₁₀ -	0.4

	C ₃₀ 烷基丙烯酸酯聚 合物	
10% 氢氧化钠水溶液		0.85

将 A 部分混合并加热至 80℃。将 B 部分混合，加热至 90℃，并且在搅拌下与 A 部分进行混合。对于 C 部分而言，将卡波姆小心的分散于水中，并且用氢氧化钠溶液进行中和（pH 5.3）。然后，在 60℃
5 下，将 C 部分加入到 A 部分和 B 部分的混合物中。

实施例 8：包含 UVA/B-宽带保护剂、3,4-二羟基苦杏仁酸和 α -生育酚的“水包油”乳剂

部分	原材料名称 (制造商)	化学名称	重量%含量
A	Crodaphos MCA® (Croda)	磷酸十六烷基酯	1.50
	Cutina MD® (Henkel)	硬脂酸甘油酯	2.0
	Lanette 16® (Henkel)	十六醇	1.2
	Myritol 318® (Henkel)	辛酸/己酸甘油三酯	5.0
	Cetiol SN® (Henkel)	十六烷基和十八烷基异壬酯	5.0
	α -生育酚		0.1
	Solbrol P® (Bayer)	4-羟基苯甲酸丙基酯	0.1
	Abil 100® (Goldschmidt)	聚二甲基硅氧烷	0.3
	Neo Heliopan® HMS (Haarmann &Reimer)	3,3,5-三甲基环己基水杨酸酯	5.0
	Neo Heliopan® 357 (Haarmann &Reimer)	丁基甲氧基二苯甲酰基甲烷	2.0
B	蒸馏水		48.3
	1,3-丁二醇		3.0
	Sobrol M® (Bayer)	4-羟基苯甲酸甲基	0.2

		酯	
	苯氧基乙醇		0.7
	卡波姆 ETD 2050® (B.F. Goodrich)	丙烯酸/C ₁₀ -C ₃₀ 烷基 丙烯酸酯共聚物	0.2
	Keltrol T® (Calgon)	黄原胶	0.2
	Neo Heliopan® AP (Haarmann &Reimer)	2,2-(1,4-亚苯基)-双 -(1H-苯并咪唑-4,6- 二磺酸)和二钠盐	22
	3,4-二羟基苦杏仁酸		0.1
C	10%氢氧化钠水溶液		2.8
D	芳香油		0.3

- 将 A 部分加热至 85℃。B 部分：在冷却的条件下，将卡波姆与 Keltrol 分散到其余的组分中，然后加热至 85℃，再将其加入到 A 部分中。在 80℃下，立即将 C 部分加入到 A 部分与 B 部分的混合物中，
- 5 用分散工具匀化 5 分钟。最后，在室温下加入 D 部分，然后，将该混合物用分散工具进行匀化 (pH6.6)。