



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 95194154.2

[43]公开日 1997 年 6 月 25 日

[11] 公开号 CN 1152865A

[22]申请日 95.6.12

[30]优先权

[32]94.6.15 [33]US[31]08 / 259,804

[86]国际申请 PCT / US95 / 07432 95.6.12

[87]国际公布 WO95 / 34280 英 95.12.21

[85]进入国家阶段日期 97.1.15

[71]申请人 普罗克特和甘保尔公司

地址 美国俄亥俄州

[72]发明人 G · G · 海勒布兰德

[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 周中琦

权利要求书 2 页 说明书 21 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 对哺乳动物皮肤中色素过度沉着区域的
增白方法

[57]摘要

本发明涉及一种将安全和有效量的巯基化合物
给药至哺乳动物需要治疗的皮肤中增白哺乳动物皮
肤中色素过度沉着区域的方法,所述巯基化合物选
自巯基乙酸、巯基丙氨酸、高巯基丙氨酸、谷胱甘
肽、硫甘油、硫羟苹果酸、2-巯基丙酸、3-巯基丙
酸、硫二甘醇、2-巯基乙醇、二硫苏糖醇、噻吨、
硫代水杨酸、硫羟乳酸、硫代丙酸、亚巯基二乙
酸、N-乙酰基-L-巯基丙氨酸、硫辛酸及其化妆品
和 / 或药物可接受的盐。

权 利 要 求 书

1. 一种增白哺乳动物皮肤中色素过度沉着区域的方法，其特征在于所述方法包括将一种组合物局部涂敷需要治疗的哺乳动物的皮肤色素过度沉着区域，所述组合物包括：

(a) 安全和有效量的、优选 0.1 % 至 15 %，更优选 0.5 % 至 10 %，最优选 2 % 至 5 % 的巯基化合物，所述巯基化合物选自巯基乙酸、巯基丙氨酸、高巯基丙氨酸、谷胱甘肽、硫甘油、硫羟苹果酸、2-巯基丙酸、3-巯基丙酸、硫二甘醇、2-巯基乙醇、二硫苏糖醇、噻吨、硫代水杨酸、硫羟乳酸、硫代丙酸、亚巯基二乙酸、N-乙酰基-L-巯基丙氨酸、硫辛酸及其化妆品和/或药物可接受的盐，

优选巯基乙酸、巯基丙氨酸、谷胱甘肽、硫辛酸、硫代水杨酸、硫羟乳酸、N-乙酰基-L-巯基丙氨酸及其化妆品和/或药物可接受的盐，

更优选巯基乙酸、巯基丙氨酸、谷胱甘肽、N-乙酰基-L-巯基丙氨酸及其化妆品和药物可接受的盐，

最优选 N-乙酰基-L-巯基丙氨酸或其化妆品和/或药物可接受的盐；和
(b) 安全和有效量的局部载体；

所述组合物的 pH 值优选为 7 或更低，更优选 3 至 6，最优选 4.5 至 5.5；
将所述组合物优选每天 5 次至隔天 1 次，更优选每天 3 次至每天 1 次，最优选每天 2 次涂于所述色素过度沉着区域；

所述巯基化合物按 0.001 mg/cm^2 皮肤至 50 mg/cm^2 皮肤，更优选 0.01 mg/cm^2 皮肤至 30 mg/cm^2 皮肤，最优选 0.05 mg/cm^2 皮肤至 10 mg/cm^2 皮肤的量涂于所述色素过度沉着区域。

2. 一种皮肤增白的组合物，其特征在于它包括：

(a) 安全和有效量的巯基化合物，所述巯基化合物选自巯基乙酸、巯基丙氨酸、高巯基丙氨酸、谷胱甘肽、硫甘油、硫羟苹果酸、2-巯基丙酸、3-巯基丙酸、硫二甘醇、2-巯基乙醇、二硫苏糖醇、噻吨、硫代水杨酸、硫羟乳酸、硫代丙酸、亚巯基二乙酸、N-乙酰基-L-巯基丙氨酸、硫辛酸及其化妆品和/或药物可接受的盐，

优选 N-乙酰基-L-巯基丙氨酸或其化妆品和/或药物可接受的盐； 和
(b)局部载体，它包括安全和有效量的防晒剂或抗氧化剂。

说明书

对哺乳动物皮肤中色素过度沉着区域的增白方法

技术领域

本发明涉及皮肤增白领域。具体而言，本发明涉及对哺乳动物皮肤中色素过度沉着区域的增白方法。

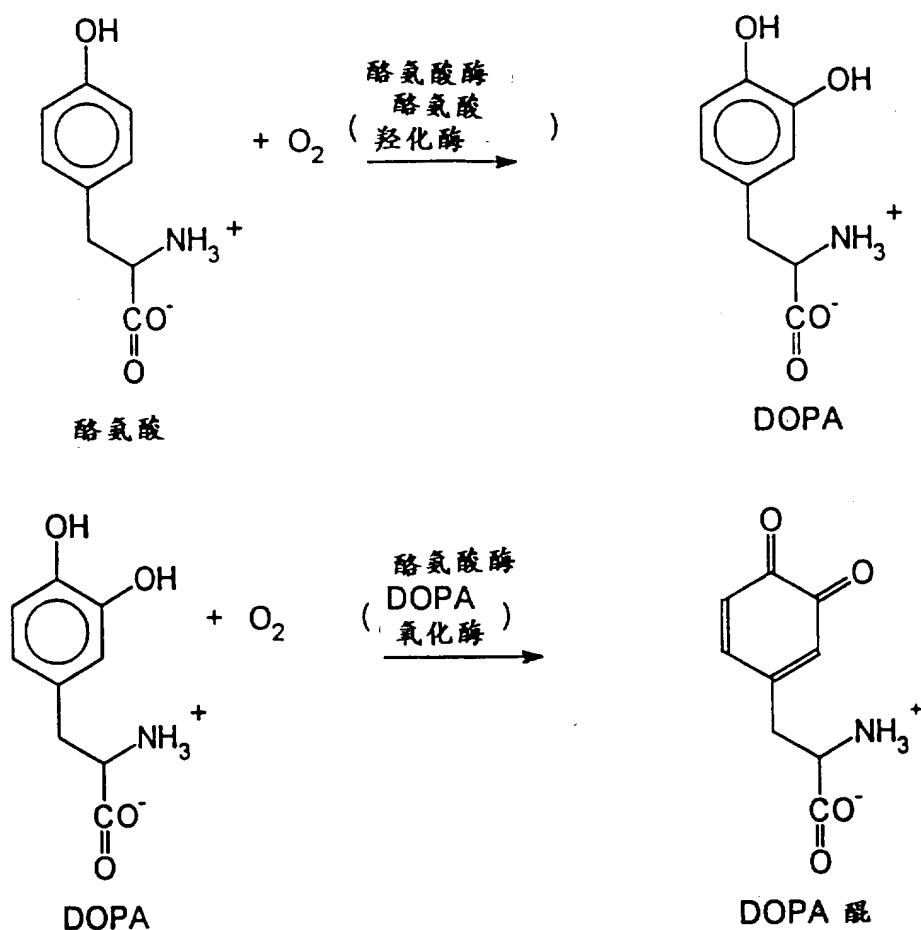
本发明背景技术

长期暴露于太阳光下会导致皮肤光老化。光老化临床表现出多种不利效应如起皱纹、无弹性和色素过度沉着（斑点或斑纹）。

据信色素过度沉着是由于表皮细胞中存在的黑素细胞变化所致。处于表皮基底的黑素细胞因老化丧失了正常的调节功能并产生过量的色素。这种过量产生色素会导致在表面内的角化细胞中形成黑素的致密核周凝块，导致形成色素过度沉着区域或“老年斑”。

治疗色素过度沉着的皮肤的常规方法包括施用可抑制黑素形成的某些皮肤增白剂，如曲酸、熊果苷、氢醌或抗坏血酸。通常人们知道导致损失或失去酪氨酸酶（在黑素形成中涉及的一种酶）的条件会造成丧失色素形成，例如造成白化病。参见 King, R. A. 和 C. G. Summers, 皮肤临床学 (Dermatologic Clinics)，卷 6，217-227 页(1988)。

酪氨酸酶存在于表皮黑素细胞中的暗色体内并在由酪氨酸形成黑素中催化关键步骤。见 Goldsmith, L. A., 皮肤的生理学、生物化学和分子生物学，牛津大学出版社，pp. 873-903 (N. Y. 1991)。酪氨酸酶催化酪氨酸的羟基化和 DOPA 向 DOPA 醌的氧化：



将抑制剂与酪氨酸酶的活性位结合导致增白的形成。通常可参见 Prota, G. 黑素和黑素生成, 学院出版社有限公司 (Academic Press, Inc.), (圣地亚哥, 1992)。

目前, 在市场上有多种减少皮肤黑素的酪氨酸酶抑制剂, 包括氢醌、曲酸和熊果苷。然而, 曲酸和熊果苷的功效是有限的。同时, 氢醌伴随有副作用, 原因在于抑制剂的氧化产物的细胞毒性。

此外, 视黄酸已被用于使黑素细胞繁殖正常化。视黄酸还可在快速角化细胞分裂和迁移时防止色素累积, 并增强常规的皮肤增白剂的降低色素的能力。然而, 局部涂布视黄酸会伴随对皮肤的刺激, 因此在使用过程中需要仔细控制。

因此, 需要研制一种比市购试剂更有效且更安全的皮肤增白剂。

本发明目的在于通过将某些化合物给药至皮肤中色素过度沉着区域提供对哺乳动物皮肤中色素过度沉着区域的增白方法。

本发明概述

本发明涉及通过将包括安全和有效量的巯基化合物作为活性组分的组合物给药至哺乳动物皮肤上提供对哺乳动物皮肤中色素过度沉着区域的增白方法。

本发明的详细描述

已令人意想不到地发现，本发明的组合物实现了在哺乳动物皮肤中的色素过度沉着区域中的皮肤增白。本发明不受任何特定作用机理限制，但据信是通过抑制酪氨酸酶（一种对形成色素起决定性作用的酶）起作用的。

这里使用的术语“色素过度沉着区域”是指高黑素含量的局部区域。

这里使用的术语“巯基化合物”是指具有-S-H基团的化合物，该化合物选自巯基乙酸、巯基丙氨酸、高巯基丙氨酸、谷胱甘肽、硫甘油、硫羟苹果酸、2-巯基乙醇、3-巯基丙酸、硫二甘醇、2-巯基乙醇、二硫苏糖醇、噻吨、硫代水杨酸、硫羟乳酸、硫代丙酸、亚巯基二乙酸、N-乙酰基-L-巯基丙氨酸、硫辛酸，和前述任何一种化合物的化妆品和/或药物可接受的盐。巯基化合物的混合物也适用于此。优选的巯基化合物包括巯基乙酸、巯基丙氨酸、谷胱甘肽、N-乙酰基-L-巯基丙氨酸、硫辛酸、硫代水杨酸、硫羟乳酸及其化妆品和/或药物可接受的盐。更优选的巯基化合物包括巯基乙酸、巯基丙氨酸、谷胱甘肽和N-乙酰基-L-巯基丙氨酸及其化妆品和药物可接受的盐。最优选的巯基化合物是N-乙酰基-L-巯基丙氨酸及其化妆品和/或药物可接受的盐。

这里使用的巯基化合物的“化妆品和/或药物可接受的盐”包括但不限于碱金属盐如钠、锂、钾和铷盐，碱土金属盐如镁、钙和锶盐，无毒重金属盐如铝和锌盐；硼盐；硅盐；铵盐；三烷基铵盐如三甲基铵盐和三乙基铵盐，及四烷基 翁盐。优选的巯基化合物的化妆品和/或药物可接受的盐包括 Na^+ 、 K^+ 、 Ca^{++} 、 Mg^{++} 、 $\text{Al}_2(\text{OH})_5^+$ 、 NH_4^+ 、 $(\text{HOCH}_2\text{CH}_2)_3\text{NH}^+$ 、 $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_3\text{NH}^+$ 、 $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_4\text{N}^+$ 、 $\text{C}_{12}\text{H}_{25}(\text{CH}_3)_3\text{N}^+$ 和 $\text{C}_{12}\text{H}_{25}(\text{C}_5\text{H}_4\text{N})_3\text{N}^+$ 盐。更优选的巯基化合物的盐包括 Na^+ 、 K^+ 、 NH_4^+ 和 $(\text{HOCH}_2\text{CH}_2)_3\text{NH}^+$ 盐。

最优选的巯基化合物的盐包括 Na^+ 和 NH_4^+ 盐。巯基化合物的合适例子描述于（例如）1994年3月22日授予 Hillebrand 的 US 5,296,500（这里作为参考引入）。

这里使用的“局部涂敷”是指直接敷设或涂布于皮肤外面。

这里使用的“化妆品和/或药物可接受-”是指描述的盐、药、药物、惰性组分或其它材料适合用于与人和低等动物的组织接触，无过大毒性、不配合性、不稳定性、刺激性、变应性反应等且成合理的益处/危险比例。

这里使用的“安全和有效量”是指在正常医学判断范围内化合物或组合物的量对要治疗状况足够引起显著改进，但用量足够少以避免严重的副反应（以合理的益处/危险比使用）。对于本发明组合物适用的某些用途，化合物或组合物的安全和有效用量可根据要治疗的特定状况、要治疗的病人的年龄和身体状况、状况的严重性、治疗的期限、同时治疗方法的本质、所用的具体化合物或组合物、所用的化妆品和/或药物可接受的特殊载体及主治医生的知识和经验等因素进行变化。

这里使用的“皮肤增白”是指减少皮肤中的黑素，包括减少一种或多种色素过度沉着的损害如包括：老年斑、黑斑病、褐黄斑、雀斑和发炎后色素过度沉着或阳光诱导的色素沉着斑点。

这里使用的所有百分数，除非另有说明都按重量计。

本发明的组合物优选包括约 0.005 % 至约 25 %，更优选约 0.1 % 至约 15 %，进一步更优选约 0.5 % 至约 10 %，再进一步更优选约 1 % 至约 7 %，更进一步更优选约 2 % 至约 5 %，最优选约 2 % 的巯基化合物。

化妆品和/或药物可接受的载体

本发明的组合物包括能够将巯基活性组分以合适的浓度输送至所需部位的固态、半固态或液态的化妆品和/或药物可接受载体。此载体本身是惰性的或本身具有生理或药物效果。将巯基活性组分局部涂敷于需要治疗的客体的皮肤上。局部涂敷优选用洗液、溶液、软膏、浆液、喷雾剂、补剂（tonic）、乳膏、棒剂（bar）、乳膏冲洗液、凝胶、粘贴剂（stick）、乳脂冻、糊剂等形式实现。

本发明的局部涂敷组合物可配制成液体如洗液、乳脂冻或奶液。配制的

这些液体组合物可与敷料器如辊-球敷料器、铺垫敷料器，或喷雾设备如含有推进剂的气溶胶容器，或装有泵的容器结合使用以分散液体产品或使液体浸入织物如织物擦拭物中。

此外，本发明的组合物可以为固态或半固态例如粘贴剂、浆液、乳膏、或凝胶。配制的这些固态或半固态组合物可与合适的敷料器或简单的管、瓶或其它常规容器结合使用。

对用于此目的载体的选择存在宽范围的可能性（取决于所需的组合物产品形式）。合适的赋形剂按如下所述分类。

术语“局部载体”是指可起巯基活性组分的稀释剂、分散剂或溶剂作用的物质，以确保活性组分可以合适的浓度涂敷于或均匀分散于选取的目标上。适用于本发明组合物的局部载体可包括水作为赋形剂，和除水外的一种或多种化妆品和/或药物可接受的赋形剂。

局部载体优选为可有助于和/或增强在皮肤中的渗透性的物质。可用于本发明的局部组合物中的载体包括渗透增强剂如脂质体、胶乳网格结构、微球、环糊精（cyclodextran）本质上和巯基活性组分的各种微囊包封形式。渗透增强剂的优选用量为组合物的约1%至约5%。

通常载体本质上为水性的或有机的或为含水乳液，并且具有能够分散于或溶解于其中的巯基活性组分。此载体可包括化妆品和/或药物可接受的润肤剂、皮肤渗透增强剂、着色剂、香料、乳化剂、增稠剂和/或溶剂。

本发明的局部组合物可配制为包括润肤剂的组合物。这些组合物一般包括约1%至约50%，优选约5%至约20%的局部化妆品和/或药物可接受的润肤剂及安全有效量的巯基活性组分。

这里使用的术语“润肤剂”是指用于防止和减轻干燥和用于保护皮肤的物质。各种合适的润肤剂是已知的并可用于此。这些润肤剂包括但不限于烃油和蜡质、硅油、甘油三酯的脂和油、乙环甘油酯、乙氧基化的甘油酯、具有10至20个碳原子的脂肪酸的烷基酯、具有10至20个碳原子的脂肪酸的链烯基酯、具有8至22个碳原子的脂肪酸、具有8至22个碳原子的脂肪醇、脂肪醇醚、醚-酯、羊毛脂和其衍生物、多元醇和其聚醚衍生物、蜡酯、蜂蜡衍生物、植物蜡、磷脂、甾醇和酰胺。SAGARIN、化妆

品、科学和技术 (SAGARIN, COMSETICS, SCIENCE AND TECHNOLOGY) , 第二版 , 卷 1 , 32 - 43 页 (1972) (这里作为参考引入) 包含多种合适的润肤剂物质的例子。

本发明的局部组合物还可配制成乳膏。本发明的乳膏优选包括安全和有效量的巯基活性组分; 约 5 % 至约 50 % , 优选约 10 % 至约 25 % 的润肤剂; 和约 25 % 至约 95 % 的水。该乳膏形式非必要地含有合适的乳化剂。当包括乳化剂时, 它在组合物中的含量为约 3 % 至约 50 % , 优选约 5 % 至约 20 % 。乳化剂可以是非离子、阴离子或阳离子乳化剂。合适的乳化剂公开于 (例如) 1973 年 8 月 28 日授予 Dickert 等人的 US 3,755,560 ; 1983 年 12 月 20 日授予 Dxion 等人的 US 4,421,769 ; 和 McCutcheon 的 洗涤剂 和 乳化剂, 北美版, 317-324 页 (1986); 这些文献公开的内容这里作为参考引入。优选的乳化剂为阴离子或非离子乳化剂。

本发明的局部组合物还可配制成包括洗剂的组合物。本发明的洗剂优选包括安全和有效量的巯基活性组分; 约 1 % 至约 50 % , 优选约 3 % 至约 15 % 的润肤剂; 和约 45 % 至约 85 % , 优选约 50 % 至约 75 % 的水。该洗剂形式非必要地含有合适的乳化剂, 乳化剂在组合物中的含量为约 3 % 至约 50 % , 优选约 10 % 至约 20 % 。合适的乳化剂的例子包括于上述公开的乳膏配方中。

本发明的溶液形式包括安全和有效量的巯基活性组分、水和合适的有机溶剂。可用作溶剂或溶剂体系的一部分的合适有机物质为: 丙二醇、甘油、聚乙二醇 (M.W. 200-600) 、聚丙二醇 (M.W. 425-2025) 、山梨糖醇酯、1,2,6-己三醇、乙醇、异丙醇、酒石酸二乙酯、丁二醇和其混合物。

本发明的凝胶组合物可简单地通过将合适的增稠剂与前述溶液组合物混合配制。该凝胶组合物优选包括安全和有效量的巯基活性组分; 约 5 % 至约 75 % , 优选约 10 % 至约 50 % 的前述用于溶液的有机溶剂; 和约 0.5 % 至约 20 % , 优选约 1 % 至约 10 % 的增稠剂。

本发明的固体形式的组合物可以为用作涂敷身体的粘贴剂型的组合物。这些组合物优选包括安全和有效量的巯基活性组分, 和约 50 % 至约 98 % , 优选约 60 % 至约 90 % 的前述润肤剂。这些组合物可进一步包括约 1

%至约20%，优选约5%至约15%的合适增稠剂及非必要的乳化剂和水。

优选的洗剂、溶液、粘贴剂、凝胶和乳膏更优选还含有保存剂、保存增强剂、如本文描述的铍和/或铍盐。这些试剂可以本文中描述的量包括于上述配方中。

本发明的组合物优选配制成pH值7或更低的组合物。这些组合物的pH值优选为约2至约7，更优选为约3至约6，最优选约4.5至约5.5。pH值约4.5至约7的组合物与相应pH大于8.5的组合物相比趋于显示较低的皮肤刺激性、较小的气味和更高的自稳定性。

其它组分

本发明的组合物除了巯基活性组分外可含有其它组分，包括但不限于保存剂、保存增强剂和活性组分。然而，在局部配方中某些试剂可降低巯基化合物，特别是N-乙酰基-L-巯基丙氨酸的活性。第一，过量的微生物试剂可通过（例如）化合物的微生物新陈代谢降低化合物的活性。第二，已发现甲醛可与巯基化合物进行化学反应降低其活性。因此，当用甲醛或形成甲醛的保存剂或其它物质配制含巯基化合物的组合物时，该组合物与相应不含甲醛或能够形成甲醛的化合物的组合物相比，在一定时间后会降低巯基化合物的活性。因此需要提供一种具有保存功效且不包括甲醛或形成甲醛的保存剂或其它物质的含巯基化合物的组合物。

因此，本发明的组合物优选基本上无甲醛和当存在于组合物中时可形成或释放甲醛的物质（包括可在组合物中形成或释放甲醛的保存剂）。组合物中的甲醛和可形成或释放甲醛的物质这里又称为“甲醛给体”。这里使用的“基本上无甲醛给体”是指检测不到甲醛给体、优选无甲醛给体。甲醛给体的存在可通过由合适的分析技术（例如高压液相色谱）测定的存在于组合物中的甲醛表示。这些甲醛给体的存在可在开始时检测到或通过一段时间后生成的甲醛证明。

本发明的局部组合物优选包括一种或多种保存剂，优选的保存剂是基本上无甲醛给体的那些保存剂。因此，这里使用的优选保存剂是在保存过程或不相关的过程中在组合物中不形成或释放甲醛的那些保存剂。反之，形成或释放甲醛的保存剂在保存过程或不相关的过程中在组合物中形成或

释放甲醛。

更优选的保存剂包括苧醇、对羟苯甲酸丙酯、对羟苯甲酸乙酯、对羟苯甲酸丁酯、对羟苯甲酸甲酯、对羟苯甲酸苧酯、对羟苯甲酸异丁酯、苯氧基乙醇、乙醇、山梨酸、苯甲酸、甲基氯代异噻唑啉酮、甲基异噻唑啉酮（一种含有甲基氯代异噻唑啉酮和甲基异噻唑啉酮的混合物的保存剂，可市购，例如购自 Rohm & Haas 的 Kathon CG®）、甲基二溴代戊二腈（可市购，例如购自 Calgon 的 Tektamer 38®）、脱氢乙酸、邻苯基苯酚、亚硫酸氢钠、二氯酚、前述任何化合物的盐和前述化合物的混合物。

进一步更优选的保存剂选自苧醇、对羟苯甲酸丙酯、对羟苯甲酸甲酯、苯氧基乙醇、甲基氯代异噻唑啉酮、甲基异噻唑啉酮、苯甲酸、前述任何保存剂的盐和前述化合物的混合物。

更进一步更优选的保存剂是苧醇、对羟苯甲酸丙酯、对羟苯甲酸甲酯、苯氧基乙醇和其混合物。再进一步更优选的保存剂是对羟苯甲酸丙酯和对羟苯甲酸甲酯与苧醇和苯氧基乙醇之一或两者的混合物。除了巯基化合物的稳定性外，这些混合物提供充分的保存功效，对患者无或仅有很小的皮肤刺激危险性。保存剂最优选为苧醇、对羟苯甲酸丙酯和对羟苯甲酸甲酯的混合物。除了巯基化合物的稳定性和充分保存功效外，此混合物对患者带来特别低的皮肤刺激危险性。

前述基本上无甲醛给体的保存剂的用途详细描述于 Greg. G. Hillebrand 和 Marcia S. Schnicker 等人的发明名称为“包括 N-乙酰基-L-巯基丙氨酸的局部组合物”的未审美国专利申请（申请日 1995 年 6 月 7 日）中，其全部内容这里作为参考引入。前述保存剂优选以与该参考专利申请描述的用于组合物中的相同量用于本发明的组合物中。

本发明的组合物优选包括安全和有效量的保存增强剂。这里使用的术语“保存增强剂”是指用于增强保存剂活性的试剂。正如本领域熟练技术人员知道的，保存增强剂本身一般不提供足够的功效；它能提高保存剂的功效。增强保存剂的功效将涉及螯合作用。用于本发明的优选保存增强剂包括乙二胺四乙酸(EDTA)、丁二醇、丙二醇、乙醇和其混合物。当保存剂包括对羟苯甲酸酯如对羟苯甲酸的甲酯或丙酯时，EDTA 是优选的保存

增强剂。这些增强剂的用途更详细地描述于上述作为参考引入的 Greg. G. Hillebrand 和 Marcia S. Schnicker 等人的发明名称为“包括 N-乙酰基-L-巯基丙氨酸的局部组合物”的未审美国专利申请（申请日 1995 年 6 月 7 日）中。保存剂优选以与该参考专利申请描述的用于组合物中的相同量用于本发明的组合物中。

本发明的组合物优选含有可与巯基化合物配合的锌或锌盐。尽管不受理论限制，但锌很可能通过与由巯基化合物分解形成的痕量恶臭 H_2S 配位除去气味。锌可另外增加巯基化合物的稳定性。以适合于本发明的方式使用锌化合物进一步描述于 Hillebrand 的 US 5,296,500（授权日 1994 年 3 月 22 日）中，该专利这里作为引入。

本发明的组合物可非必要地包括能够以不同方式起作用的其它活性组分以强化活性组分的效果（不过，其它活性组分应不明显降低巯基化合物的活性）。这些物质的例子包括但不限于防晒剂、遮晒剂、抗炎剂/自由基清除剂、螯合剂和类视色素。

A. 防晒剂和遮晒剂

调节因暴露于紫外光下产生的皮肤变黑可通过使用皮肤增白活性试剂与防晒剂或遮晒剂的混合物实现。可以使用的遮晒剂包括如氧化锌和二氧化钛。

紫外光是造成皮肤变黑的主要因素。因此，为使皮肤增白，将皮肤增白剂与 UVA 和/或 UVB 防晒剂结合是所需的。

大量常规防晒剂适合与皮肤增白剂结合使用。Segarin 等人在化妆品科学技术，第 VIII 章，第 189 页以后公开了许多合适的试剂。具体的合适防晒剂例如包括对氨基苯甲酸、它的盐和衍生物（乙基、异丁基、甘油基酯，对二甲基氨基苯甲酸）、氨基香酸酯（即邻氨基苯甲酸酯，甲基、苄基、苯基、苄基、苯基乙基、里哪基、苧品基和环己烯基酯）；水杨酸酯（戊基、苯基、苄基、苄基、甘油基和一缩二丙二醇酯）；肉桂酸衍生物（苄基和苄基酯、 α -苄基肉桂腈；丁基肉桂酰丙酮酸酯）；二羟基肉桂酸衍生物（繖形酮、甲基繖形酮、甲基乙酰繖形酮）；三羟基肉桂酸衍生物（七叶亭、甲基七叶亭、瑞香素、和葡萄糖苷、七叶苷和瑞香苷）；烃

类（二苯基丁二烯、1,2-二苯乙烯）；二亚苄基丙酮和亚苄基乙酰苯；萘酚磺酸盐（2-萘酚-3,6-二磺酸和2-萘酚-6,8-二磺酸的钠盐）；二羟基萘甲酸和它的盐；邻和对羟基联苯基二磺酸盐；香豆素衍生物（7-羟基、7-甲基、3-苯基）；二唑（2-乙酰基-3-溴吡唑、苯基苯并噁唑、甲基苯并噁唑、各种芳基苯并噁唑）；奎宁盐（硫酸氢盐、硫酸盐、氯化物、油酸盐和单宁酸盐）；喹啉衍生物（8-羟基喹啉盐、2-苯基喹啉）；羟基或甲氧基取代的二苯酮；尿酸和 vilouric 酸；单宁酸和它的衍生物（例如六乙基醚）；（丁基 carbotol）（6-丙基胡椒基）醚；氢醌；二苯酮（羟苯、部利苯酮、二氧苯酮、苯并间苯二酚、2,2',4,4'-四羟基二苯酮、2,2'-二羟基-4,4'-二甲氧基二苯酮、奥他苯酮；4-异丙基-二苯甲酰基甲烷；丁基甲氧基苯甲酰基甲烷；氧基二苯基丙烯酸乙酯；和4-异丙基-二苯甲酰基甲烷。

其中，对甲氧基肉桂酸2-乙基己基酯、4,4'-叔丁基甲氧基二苯甲酰基甲烷、2-羟基-4-甲氧基二苯酮、辛基二甲基-对氨基苯甲酸、二棕榈酰三油酸酯、2,2-二羟基-4-甲氧基二苯酮、4-(双(羟丙基))氧基苯甲酸乙基酯、2-氧基-3,3-二苯基丙烯酸2-乙基己基酯、水杨酸2-乙基己基酯、对氨基苯甲酰甘油酯、水杨酸3,3,5-三甲基环己基酯、氧茴香酸甲基酯、对二甲基氧基苯甲酸或氧基苯甲酸酯、对二甲基氧基苯甲酸2-乙基己基酯、2-苯基苯并咪唑-5-磺酸、2-(对二甲基氧苯基)-5-磺基苯并噁唑酸（benzoxazoic acid）和这些化合物的混合物是优选的。

可用于本发明的组合物中的更优选的防晒剂是2-乙基己基-对甲氧基肉桂酸酯、丁基甲氧基二苯甲酰基甲烷、2-羟基-4-甲氧基二苯酮、辛基二甲基-对氨基苯甲酸及其混合物。

同样特别适合于本发明组合物中的是（例如）1990年6月26日授予Sabatelli的US 4,937,370和1991年3月12日授予Sabatelli和Spirnak的US 4,999,186（这里都作为参考引入）中公开的那些防晒剂。其中公开的防晒剂在一个分子中具有两个显示不同紫外辐射吸收谱的不同生色团部分。其中一个生色团部分主要在UVB辐射范围内吸收，而另一个生色团部分主要在UVA辐射范围内吸收。

这类防晒剂中优选的是2,4-二羟基二苯酮的4-N,N-(2-乙基己基)甲基氧

基苯甲酸酯、4-羟基二苯甲酰基甲烷的 N,N-二-(2-乙基己基)-4-氨基苯甲酸酯、4-羟基二苯甲酰基甲烷的 4-N,N-(2-乙基己基)甲基氨基苯甲酸酯、2-羟基-4-(2-羟基乙氧基)二苯酮的 4-N,N-(2-乙基己基)甲基氨基苯甲酸酯、4-(2-羟基乙基)二苯甲酰基甲烷的 4-N,N-(2-乙基己基)甲基氨基苯甲酸酯、2-羟基-4-(2-羟基乙氧基)二苯酮的 N,N-二-(2-乙基己基)-4-氨基苯甲酸酯、和 4-(2-羟基乙氧基)二苯甲酰基甲烷的 N,N-二-(2-乙基己基)-4-氨基苯甲酸酯及其混合物。

安全和有效量的防晒剂可用于本发明中。该防晒剂必须与皮肤增白剂相容。组合物优选包括约 1 % 至约 20 %，更优选约 2 % 至约 10 % 的防晒剂。准确的用量将根据选取的防晒剂和所需的防晒系数 (SPF) 变化。

还可以将一种试剂加入用于本发明的任一种组合物以改进这些组合物对皮肤的亲合性，特别是增强其耐被水洗掉或被擦掉性能。可提供此效果的优选试剂是乙烯与丙烯酸的共聚物。包括此共聚物的组合物公开于 1987 年 5 月 5 日授予 Brock 的 US 4,663,157 (这里作为参考引入) 中。

B. 抗炎剂

在用于本发明的优选的皮肤增白组合物中，包括与皮肤增白剂一起作为活性组分的抗炎剂。加入的抗炎剂增强了组合物的皮肤增白效果。抗炎剂在 UVA 辐射范围内起强保护作用 (尽管它也提供一些 UVB 保护)。局部使用的抗炎剂减少了因长期暴露于 UV 辐射下造成的皮肤变黑。(参见 1989 年 7 月 11 日授予 Bissett、Bush 和 Chatterjee 的 US 4,847,071，这里作为参考引入；和 1989 年 7 月 11 日授予 Bissett 和 Chatterjee 的 US 4,847,069，这里作为参考引入。)

可将安全和有效量的抗炎剂加入用于本发明的组合物中，抗炎剂的用量优选为组合物的约 0.1 % 至约 10 %，更优选约 0.5 % 至约 5 %。组合物中使用的抗炎剂的准确量将取决于特定的抗炎剂，因为这些抗炎剂的功效可广泛变化。

可以使用的甾族抗炎剂包括但不限于：皮质类甾醇如氢化可的松、羟基氟羟脱氢皮质 (甾) 醇、 α -甲基地塞米松、磷酸地塞米松、二丙酸氯地米松、戊酸氯氟美松、丙酮缩羟强的松龙、氟二羟基甲基孕甾二烯二酮、

醋酸去氧皮甾酮、地塞米松、二氯去氧强的松、双醋二氟松、戊酸二氟米松、fludrenolone、氟二氯松丙酮化合物、氟氢可的松、三甲基乙酸氟米松、fluosinolone 丙酮化合物、肤轻松醋酸酯、二氟美松（flucortine）丁基酯、氟考龙、醋酸氟强的松、丙酮缩氟羟龙、哈西奈德、醋酸氢化可的松、丁酸氢化可的松、甲基氢化泼尼松、曲安西龙丙酮化合物、可的松、可多托松、flucetonide、氢氟可的松、difluorosone diacetate、丙酮缩氟羟龙丙酮化合物、甲羟松、安西法尔、安西非特、倍他米松和其余量的酯、氯强的松、醋酸氯强的松、氯可托龙、clescinalone、二氯去氧的松、醋丁二氟龙、氟二氯松、9-去氟肤轻松、氟米松、醋酸甲氟龙、氟氢化泼尼松、戊酸氢化可的松、氢化可的松环戊丙酸酯、氢可松氟酯、甲泼尼松、帕拉米松、氢化泼尼松、泼尼松、氯地米松二丙酸酯、曲安西龙和其混合物。优选使用的甾族抗炎剂是羟基-可的松。

可用于本发明的第二类抗炎剂包括非甾族抗炎剂。这类抗炎剂包括的化合物是本领域熟练技术人员公知的。对于非甾族抗炎剂的化学结构、合成、副作用等的详细公开，可参考权威著作，包括：抗炎和抗风湿药, K. D. Rainsford, Vol. I-III, CRC 出版社, Boca Raton, (1985), 和抗炎剂、化学和药理学 1, R. A. Scherrer 等人, 学院出版社, 纽约 (1974)

用于本发明组合物中的具体非甾族抗炎剂包括但不限于：

1) oxicams 如吡罗昔康、异噁噻酰胺、替诺昔康、舒多昔康和 CP-14,304；

2) 水杨酸酯类如乙酰水杨酸、双水杨酸、贝诺酯、trilistate、safaprin、solprin、二氟尼柳和芬度柳；

3) 乙酸衍生物如二氯苯胺苯乙酸、芬氟酸、消炎痛、舒林酸、托美丁、伊索克酸、乙基二氢并咪唑乙酸、二氢氧二苯并硫杂环庚三烯乙酸、齐多美辛、阿西美辛、芬替酸、佐美酸、环氯茛酸、奥昔平酸和联苯乙酸；

4) 灭酸类（fenamates）如甲灭酸、甲氯灭酸、氟灭酸、尼氟灭酸和托灭酸；

5) 丙酸衍生物如异丁苯丙酸、甲氧基甲基萘乙酸、苯噁洛芬、氟联苯丙酸、酮丙酸、苯氧苯丙酸、联苯丁酮酸、吲哚洛芬、吡洛芬、卡洛芬、噁

丙秦、普拉洛芬、咪洛芬、硫噁洛芬、舒洛芬、阿明洛芬和噻洛芬酸。

6) 吡唑类如苯基丁氮酮、羟布宗、非普拉宗、阿拉丙宗和三甲保秦松。

还可以使用这些非甾族抗炎剂的混合物及其化妆品和/或药物可接受的盐和这些试剂的酯。例如依托芬那酯（氟灭酸的衍生物）特别适用于局部涂敷。在这些非甾族抗炎剂中，异丁苯丙酸、甲氧基甲基萘乙酸、氟灭酸、甲灭酸、甲氟灭酸、吡罗昔康和联苯乙酸是优选的；异丁苯丙酸、甲氧基甲基萘乙酸和联苯乙酸是最优选的。

可用于组合物中的另一类抗炎剂是公开于 1987 年 11 月 24 日授予 Loomans 等人的 US 4,708 966 中的那些抗炎剂。该专利公开了包括特殊取代的苯基化合物，特别是取代的 2,6-二叔丁基苯酚衍生物的一类非甾族抗炎化合物。例如选自 4-(4'-戊炔基-3'-酮)-2,6-二叔丁基苯酚；4-(5'-己炔酰基-2,6-二叔丁基苯酚；4-((S)-(-)-3'-甲基-5'-己炔酰基-2,6-二叔丁基苯酚；4-((R)-(+)-3'-甲基-5'-己炔酰基-2,6-二叔丁基苯酚；和 4-(3',3'-二甲氧基丙酰基)-2,6-二叔丁基苯酚的化合物可用于本发明方法中；4-(5'-己炔酰基-2,6-二叔丁基苯酚是最优选的。

可用于组合物中的再一类抗炎剂是公开于 1990 年 3 月 27 日授予 Muller 的 US 4,912, 248 中的那些抗炎剂。该专利公开了具有两个或多个手性中心的含有特定 2-萘基的酯化物，特别是萘普生酯和萘普索酯化化合物的化合物或非对映体混合物。例如选自(S)-萘普生-(S)-2-丁基酯、(S)-萘普生-(R)-2-丁基酯、(S)-萘普索-(R)-2-甲基丁酸酯、(S)-萘普索-(S)-2-甲基丁酸酯、(S)-萘普生-(S)-2-丁基酯与(S)-萘普生-(R)-2-丁基酯的非对映体混合物、和(S)-萘普索-(R)-2-甲基丁酸酯与(S)-萘普索-(S)-2-甲基丁酸酯的非对映体混合物的化合物可用于本发明中。

此外，所谓“天然”抗炎剂可用于本发明方法中。例如可以使用小烛树蜡、 α 没药醇、芦荟、Manjistha（从 Rubia，特别是 Rubia Cordifolia 属植物中提取的）和 Guggal（从 Commiphora，特别是 Commiphora Mukul 属植物中提取的）。

用于本发明的另一种优选组合物同时包括以上分别公开的使皮肤增白

的用量的皮肤增白剂、防晒剂和抗炎剂。

C. 抗氧剂/自由基清除剂

在用于本发明的优选皮肤增白组合物中，包括与皮肤增白剂一起作为活性组分的抗氧剂/自由基清除剂。加入的抗氧剂/自由基清除剂增加了组合物的皮肤增白的效果。

可以将安全和有效量的抗氧剂/自由基清除剂加入本发明组合物中，其用量优选为组合物的约 0.1 % 至约 10 %，更优选约 1 % 至约 5 %。

可以使用的抗氧剂/自由基清除剂的例子如：抗坏血酸（维生素 C）和它的盐、生育酚（维生素 E）、生育酚山梨酸酯、生育酚的其它酯、丁基化的羟基苯甲酸和它们的盐、6-羟基-2,5,7,8-四甲基苯并二氢吡喃-2-羧酸（可按商品名 Trolox® 市购）、柠檬酸和它的烷基酯（特别是柠檬酸丙酯）、尿酸和它的盐和烷基酯、山梨酸和它的盐、脂肪酸的抗坏血酸基酯、胺类（例如 N,N-二乙基羟胺、氨基-胍）、巯基化合物（例如谷胱甘肽）及二羟基富马酸和它的盐。

在用于本发明的优选组合物中，组合物包括防晒剂、抗炎剂和/或抗氧剂/自由基清除剂中的一种、任何两种或所有三种与包括的皮肤增白剂一起作为活性组分。加入的这些试剂中的两种或所有三种与皮肤增白剂一起增加组合物的皮肤增白效果。

D. 螯合剂

在用于本发明的优选组合物中，加入螯合剂与皮肤增白剂一起作为活性组分。这里使用的“螯合剂”是指能够通过形成配合物除去金属离子的活性剂，这样金属离子不能容易地参与或催化化学反应。加入的螯合剂提高了组合物的皮肤增白效果。

可以将安全和有效量的螯合剂加入用于本发明组合物中，其用量优选为组合物的约 0.1 % 至约 10 %，更优选约 1 % 至约 5 %。用于本发明组合物中的螯合剂公开于 Bissett、Bush 和 Chatterjee 1990 年 11 月 27 日申请的美国专利申请流水号 619,805（它是 1988 年 10 月 4 日申请的美国专利申请流水号 251,910 的后续申请）；Bush 和 Bissett 1990 年 4 月 26 日申请的美国专利申请流水号 514,892；和 Bush、Bissett 和 Chatterjee 1991

年2月25日申请的美国专利申请流水号657,847中；所有这些申请这里都作为参考引入。用于本发明组合物中的优选螯合剂是糠偶酰二肟和其衍生物。

在用于本发明的优选组合物中，组合物包括防晒剂、抗炎剂、抗氧剂/自由基清除剂和/或螯合剂中的任何一种、任何两种、任何三种或所有四种与包括的皮肤增白剂一起作为活性组分。加入的这些试剂中的两种、三种或所有四种与皮肤增白剂一起增加组合物的皮肤增白效果。

E. 类视色素

在用于本发明的优选组合物中，加入类视色素（优选视黄酸）与皮肤增白剂一起作为活性组分。加入的类视色素增加组合物的皮肤增白效果。可以将安全和有效量的类视色素加入用于本发明组合物中，其用量优选为组合物的约0.001%至约2%，更优选约0.01%至约1%。这里使用的“类视色素”包括所有天然和/或合成的维生素A的类似物或在皮肤中具有维生素A的生理活性的类视黄醇化合物以及这些化合物的几何异构体和立体异构体，如所有反式视黄酸和13-顺式视黄酸。

在用于本发明的优选组合物中，组合物包括防晒剂、抗炎剂、抗氧剂/自由基清除剂、螯合剂和/或类视色素中的任何一种、任何两种、任何三种、任何四种和/或所有五种与包括的皮肤增白剂一起作为活性组分。加入的这些试剂中的两种、三种、四种或所有五种与皮肤增白剂一起增加组合物的皮肤增白效果。

本发明的组合物一般通过例如制备局部组合物领域已知的常规方法制备。这些方法通常涉及在加热或不加热下将组分混合至相当均匀的状态、冷却、真空涂敷等。

为优化巯基化合物的稳定性，本发明的组合物应按本领域公知的避免巯基化合物的简单空气氧化的方法制备、包装和贮存。因此，在制备、包装和贮存过程中应最大限度地避免组合物暴露于空气中。

哺乳动物皮肤的增白方法

涂敷本发明组合物的优选方法涉及在脸、臂、腿和可能存在色素过度沉着区域的其它部位进行多次局部涂敷。组合物的用量和涂敷次数可根据

敷用区域、所需的效果和/或个人需要进行广泛变化，但作为一个例子建议局部涂敷优选每天约 5 次至约隔天 1 次，更优选约每天约 3 次至每天约 1 次，最优选约每天 2 次。局部涂敷的组合物对于每 cm^2 接受局部组合物的皮肤优选将含有约 0.001 至约 50 mg，更优选约 0.01 至约 30 mg，进一步更优选 0.05 至约 10 mg，再进一步更优选 0.1 至约 2mg 的活性组分。局部涂敷期应根据个人的需要而定，可持续至成年人的一生，以连续调节色素过度沉着。

实施例

本发明的组合物实施方案将在如下非限制性实施例中进行说明，所有部分、百分数和比例除非另有说明都按重量计。

实施例 I

用常规混合技术通过混合下列组分制备局部组合物，并将 pH 调至约 6.0。

<u>组 分</u>	<u>% (重量)</u>
巯基乙酸	5.0
丙二醇	45.0
乙醇	30.0
水	20.0

将 1000mg 组合物/ 100 cm^2 皮肤的量局部涂敷于脸上色素过度沉着区域，每天涂 2 次。随着区域黑素减少，将涂敷次数减至每天 1 次。

实施例 II

用常规混合技术通过混合下列组分制备局部组合物，并将 pH 调至约 4.5。

<u>组 分</u>	<u>% (重量)</u>
硫甘油	2.0

丙二醇	57.0
乙醇	20.0
水	10.0
芊醇	4.0
甘油	5.0
肉豆蔻醇	2.0

将 4000mg 组合物/100 cm² 皮肤的量局部涂敷于上臂色素过度沉着区域，每天涂 1 次。随着区域黑素减少，将涂敷次数减至隔天 1 次。

实施例 III

用常规混合技术通过混合下列组分制备局部组合物，并将 pH 调至约 3.0。

<u>组 分</u>	<u>% (重量)</u>
谷胱甘肽	1.0
丙二醇	30.0
甘油	3.0
水	66.0

将 2000mg 组合物/100 cm² 皮肤的量局部涂敷于背上色素过度沉着区域，每天涂 2 次。随着区域黑素减少，将涂敷次数减至隔天 1 次。

实施例 IV

用常规混合技术通过混合下列组分制备局部组合物，并将 pH 调至约 5.0。

<u>组 分</u>	<u>% (重量)</u>
巯基丙氨酸	0.5
丙二醇	30.0
月桂酸丙二醇酯	1.0
异丙醇	20.0
水	48.5

将 500mg 组合物/100 cm² 皮肤的量局部涂敷于腹部色素过度沉着区域，每天涂 1 次。随着区域黑素减少，将涂敷次数减至一周 1 次。

实施例 V

用常规混合技术通过混合下列组分制备洗剂，并将 pH 调至约 4.0。

组 分	% (重量)
硫羟乳酸	5.0
双部分氢	
化脂基二甲基氯化铵	4.0
十六烷基三甲基氯化铵	2.0
DC-200 流体(12500 厘沱)*	1.0
柠檬酸	3.5
二硬脂酸乙二醇酯	1.5
PEG-3 C ₁₂ 烷基酰胺	3.0
水	80.0

*购自陶氏化学公司的二甲基聚硅氧烷。

将 100mg 组合物/100 cm² 皮肤的量局部涂敷于脸部的斑点上，隔天涂 1 次。随着区域黑素减少，将涂敷次数减至每周 1 次。

实施例 VI-VIII

用常规混合技术制备含下列组分的洗剂，并将 pH 调至约 4.5。

组 分	实施例 No		
	VI	VII	VIII
	% (重量)	% (重量)	% (重量)
硫辛酸	0.1	0.5	2.0
羟乙基纤维素	0.4	---	0.4
无水乙醇	15.0	15.0	15.0
丙-1,2-二醇	----	----	30.6
丁-1,3-二醇	33.4	33.4	----
对甲基苯甲酸酯	0.2	0.2	0.2
香料	0.5	0.5	0.5
水	50.4	50.4	48.7

用一定量的任一种上述组合物以约 750mg 组合物/100 cm² 皮肤的量沉

积于背上的色素过度沉着区域（每天涂 1 次）是合适的。随着出现黑素衰减，将涂敷次数减至隔天 1 次。

实施例 IX

用常规混合技术通过混合下列组分制备油包水乳液，并将 pH 调至约 6.5。

<u>组 分</u>	<u>% (重量)</u>
油相	
N-乙酰基-L-巯基丙氨酸	5.0
Cetearyl 醇	5.0
硅油，200 流体	1.0
肉豆蔻酸异丙酯	2.0
硬脂酰基-2-乳酸钠	2.0
水相	
丙二醇	5.0
柠檬酸钠	0.2
香料	0.1
水	79.7

取出 10 份油相并将其在搅拌下慢慢加入 90 体积份的水相中制备乳液。用一定量的乳液以约 1000mg 乳液 /100 cm² 皮肤的量沉积于腿上的色素过度沉着区域（每天涂 3 次）。随着出现黑素减少，将涂敷次数减至每天 1 次。

实施例 X

用常规混合技术通过混合下列组分制备水包油乳膏，并将 pH 调至约 3.5。

<u>组 分</u>	<u>% (重量)</u>
油相	
硫代水杨酸	5.0
单油酸脱水山梨（糖）醇酯	20.0
Quaterium-180 - hectonite	5.0

液体石蜡	60.0
水相	
合成生物聚合胶	1.0
保存剂	0.3
香料	0.2
水	8.5

通过将油相混合并加热至 65 °C 制备乳膏。将水相混合并加热至 70 °C。将水相在适度搅拌下加入油相中。对其进行温和搅拌同时冷却。将约 5mg 乳膏 /100 cm² 皮肤的量沉积于脸上的色素过度沉着区域（每天涂 1 次）。随着黑素衰减出现，将涂敷次数减至每周 1 次。

实施例 XI

用常规混合技术通过混合下列组分制备水包油乳膏，并将 pH 调至约 4.5。按实施例 X 的描述制备乳膏。

组 分	% (重量)
油相	
香料	0.20
十六烷醇, NF	1.00
十八烷醇, NF	1.00
聚氧乙烯(50:50 - 12/20)	1.00
十六烷基/十八烷基醚 (50:50)	
二辛酸/二癸酸丙二醇酯	3.00
单硬脂酸甘油酯	2.00
单硬脂酸-棕榈酸甘油酯	2.00
水相	
N-乙酰基-L-巯基丙氨酸	5.25
蒸馏水	77.19
甘油	3.00

柠檬酸	0.50
苣醇	0.50
对羟苯甲酸丙酯	0.1
对羟苯甲酸甲酯 , NF	0.25
氧化锌, USP	0.26
丁二醇	1.50
氢氧化钠	1.12
EDTA 二钠	0.13

将约 5mg 乳膏 /100 cm² 皮肤的量沉积于脸上的色素过度沉着区域(每天涂 1 次)。随着黑素衰减出现, 将涂敷次数减至每周 1 次。

与组合物中含有甲醛给体如形成或释放甲醛的保存剂(在作为保存或另一过程的一部分)的相应组合物相比, 该乳膏显示增强的自稳定性, 特别是 N-乙酰基-L-巯基丙氨酸的自稳定性。因此, 该乳膏与相同的相应组合物相比, 显示增强的 N-乙酰基-L-巯基丙氨酸的效果。

尽管已描述了本发明的特定实施方案, 但显而易见, 本领域熟练技术人员可对本发明进行各种变化和改进而不开本发明显质和范围。后面所附权利要求用于覆盖本发明范围内的所有这些变化。