



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101198377 B

(45) 授权公告日 2011. 01. 05

(21) 申请号 200680014609. 8

A61P 19/16 (2006. 01)

(22) 申请日 2006. 04. 27

A61Q 19/02 (2006. 01)

(30) 优先权数据

0504227 2005. 04. 27 FR

(56) 对比文件

US 20050075380 A1, 2005. 04. 07, 权利要求
1.

(85) PCT申请进入国家阶段日

2007. 10. 29

审查员 林瀚云

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2006/061902 2006. 04. 27

(87) PCT申请的公布数据

W02006/114443 FR 2006. 11. 02

(73) 专利权人 科学发展实验室

地址 法国库伯瓦

(72) 发明人 P·姆西卡 N·皮卡尔迪

(74) 专利代理机构 北京戈程知识产权代理有限

公司 11314

代理人 程伟

(51) Int. Cl.

A61K 31/421 (2006. 01)

A61K 31/42 (2006. 01)

A61K 8/49 (2006. 01)

权利要求书 1 页 说明书 18 页

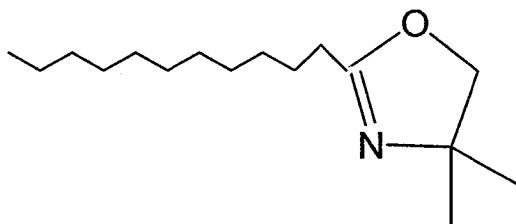
(54) 发明名称

含有至少一种噻唑啉作为活性组分的祛斑或
美白用美容组合物

(57) 摘要

本发明涉及至少一种用作祛斑活性组分的噻唑啉在祛斑组合物中的用途,和与之相关的美容处理方法。本发明也涉及至少一种噻唑啉用于制备供祛斑剂用的活性药物的用途,和含有至少一种用作祛斑活性组分的噻唑啉的祛斑美容组合物。

1. 用作祛斑活性组分的具有以下通式的 2-十一基-4,4-二甲基-1,3-噁唑啉：



在制备祛斑组合物中的用途,所述的组合物含有组合物总重量 0.01% 至 10% 的所述噁唑啉,和美容上可接受介质,其中所述的组合物通过局部途径施用。

2. 根据权利要求 1 所述的用途,其特征在于所述的组合物是用来缩减和 / 或消除和 / 或预防色素沉着斑点。

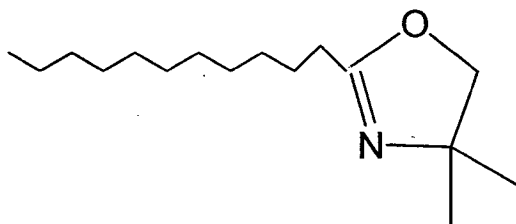
3. 根据权利要求 1 或 2 所述的用途,其特征在于所述的组合物是用来改善皮肤颜色的一致性和光亮度。

4. 根据权利要求 1 所述的用途,其特征在于所述的组合物也包含其它祛斑活性组分。

5. 根据权利要求 1 所述的用途,其特征在于所述的组合物另外含有至少一种有机或矿物日光过滤剂。

6. 根据权利要求 2 所述的用途,其特征在于所述的色素沉着斑点是老年斑、日光斑或与光毒性有关的斑点或黄褐斑。

7. 具有以下通式的 2-十一基-4,4-二甲基-1,3-噁唑啉：



在制备祛斑活性药物中的用途,所述的组合物含有组合物总重量 0.01% 至 10% 的所述噁唑啉作为祛斑剂,其中所述的组合物通过局部途径施用。

含有至少一种噁唑啉作为活性组分的祛斑或美白用美容组合物

技术领域

[0001] 本发明涉及一种祛斑或美白用美容组合物的用途,其包含至少一种噁唑啉作为活性组分。

背景技术

[0002] 皮肤的颜色由几种物质来决定,即血管血红蛋白、皮肤类胡萝卜素,和重要的表皮黑色素。这种黑色素是由基底层黑色素细胞在酪氨酸酶、铜和氧的作用下生成的。

[0003] 皮肤中的黑色素是通过真黑色素和褐黑色素的复杂的相互作用形成的。

[0004] 它们的生物合成与多巴苯醌的合成是相似的(通过酪氨酸酶二氧酪氨酸,一种铜蛋白质酶),该步骤后它们的合成路线有所不同。

[0005] 褐色的真黑色素是一种吡咯-5-6-醌聚合物,但是化合物褐黑色素(导致红褐色)含有近 10% 的硫,并具有半胱氨酰多巴的聚合物结构。

[0006] 除了酪氨酸酶外的酶都参与黑色素的产生和控制,它们是多巴色素氧化还原酶、 α -谷氨酰转肽酶、谷胱甘肽系统(还原酶-过氧化物酶)和多巴色素互变异构体酶。

[0007] 在外来的或内部刺激的影响下,皮肤会发生变化;其中褪色是指变色(着色过度或血红蛋白减少)。

[0008] 这些变化可能发生在表皮或真皮,也可能是由于黑色素量或黑色素细胞数目偏离了正常值。

[0009] 着色过度是由于暗色色素或外来类胡萝卜素或色素的积累形成的。

[0010] 着色过度的例子包括黄褐斑,其定义为获得性面部黑色素沉着过多,该疾病在不同性别和种族中都存在。黄褐斑在口服避孕药或正在妊娠中的妇女中更常见(妊娠斑,黄褐斑)。

[0011] 妊娠斑或黄褐斑出现在具有高水平的雌性激素的妇女中和那些将皮肤曝露于太阳下的妇女中。因此,主要是怀孕妇女和那些服用避孕药的人受影响。黄褐斑以褐色的污点的形式出现,经常是系统的,或多或少具有规则的形状。

[0012] 皮肤老化的特征也是表现为出现色素点。这些包括在经常曝露于日光下的部位(脸、手、脖子和肩)上出现的肝斑和老年斑,还有出现在老年人的手、脸和胳膊上的大的色素斑点。

[0013] 祛斑或美白剂是能够在组织、细胞或亚细胞水平起作用的化合物。它们对黑色素本身的形成、传递和颜色,和黑色素细胞的细胞活力(黑色素细胞毒性)起作用。

[0014] 另外,在处理皮肤之前有必要检测和消除导致着色过度的因素(UV、香水、雌激素-黄体酮),和在整个护理过程中提供最大量的防晒保护。

[0015] 最后,可以除去含有黑色素的角化细胞层的表面,因而获得了表面物理上的祛斑,也可以进行能支持脱色剂渗透的处理。

[0016] 美白皮肤的动机各种各样。在撒哈拉以南部非洲的人们通过使用传统的或化学溶

液追求美白,这些严重地损伤了皮肤的外观和结构。在远东地区,人们使用毒性较低的物质(熊果苷、曲菌酸、抗坏血酸)进行美白。

[0017] 有多种物质能用来处理高加索受试者(Caucasian subject)的着色过度斑点。其中主要的一种是对苯二酚,用该物质进行处理要求增加监测并在化妆品限制其用量为2%。

[0018] 因此,需要具有祛斑或美白活性又能很好地为皮肤所耐受的组合物。

[0019] 这就是本发明以皮肤病学上的和/或化妆品组合物为目的原因,所述组合物的特征在于其包含至少一种噁唑啉作为祛斑或美白活性组分。

[0020] 在法国专利申请 FR2, 834, 216 中,发明人公开了噁唑啉在抑制郎格罕氏细胞的迁移中的应用。这份申请因而公开了一种药物,其包括至少一种噁唑啉作为活性组分来处理或预防皮肤和/或粘膜的变态反应和/或发炎和/或刺激反应。

[0021] 在法国专利申请 FR2, 834, 294 中,发明人公开了噁唑啉在抑制人脂肪细胞中的脂肪生成的应用。这份申请因而公开了一种组合物的应用,该组合物包括至少一种噁唑啉作为活性组分,作为使身体苗条的组合物,和/或预防和/或来处理蜂窝组织炎。

[0022] 专利申请 US4, 876, 249 公开了包含噁唑啉的组合物,其中所述噁唑啉能促进活性生理药剂渗透穿过皮肤的角质层。

[0023] 令人惊讶地,发明人现在已经证明了噁唑啉也具有祛斑的作用。因此,本发明人已经研制了一种化妆品的和/或皮肤病学上的祛斑和/或美白组合物,其包含至少一种噁唑啉作为祛斑活性组分。

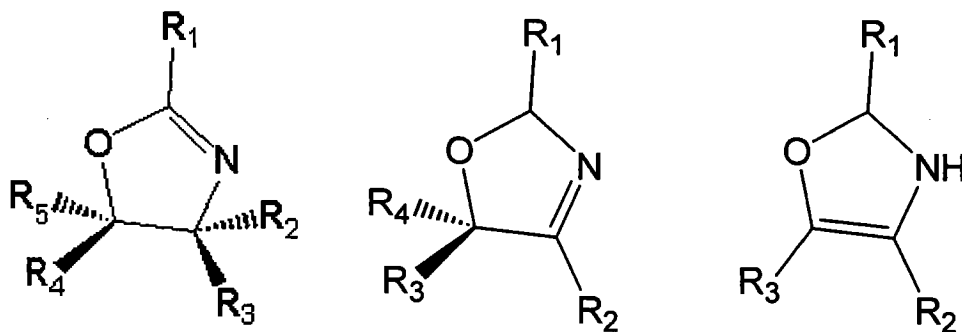
发明内容

[0024] 因此,本发明的目的是至少一种噁唑啉作为祛斑活性组分在祛斑组合物中的用途。所述祛斑组合物被有利地用来缩减和/或消除和/或预防着色过度斑点或用来美白自然着色的皮肤。

[0025] 本发明也将祛斑化妆品组合物作为发明目的,其包含至少一种噁唑啉作为祛斑活性组分。

[0026] 本发明所述的噁唑啉有利地具有以下通式:

[0027]



[0028] 类型 1

类型 2

类型 3

[0029] 其中 R_1 表示线性的或分枝的,饱和或不饱和的 C_1-C_{40} 的烷基,任选地包含一个或更多的乙烯不饱和基团和一个或更多的选自羟基(OH)或 $C_1-C_6(OC_1-C_6)$ 烷氧基的取代基; R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 各自独立地表示氢原子、羟基或线性的或分枝的、饱和或不饱和的 C_1-C_{30} 烷基,任选地包含一个或更多的乙烯不饱和基团和一个或更多的选自羟基(OH)、 $C_1-C_6(OC_1-C_6)$ 烷氧

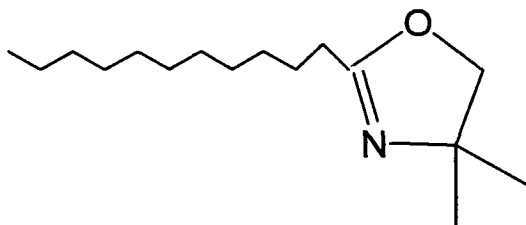
基或 C_1-C_6 烷氧基羰基 ($COOC_1-C_6$) 的取代基。在本发明中,“ $C_1-C_6(OC_1-C_6)$ 烷氧基”指其中烷基具有一至六个碳原子的烷氧基。

[0030] R_1 有利地表示线性的或分枝的,饱和或不饱和的 C_8-C_{30} 烷基,更有利地是 C_8-C_{20} ,任选地包含一个或更多个乙烯不饱和基团和一个或更多个选自羟基 (OH) 或 $C_1-C_6(OC_1-C_6)$ 烷氧基的取代基。

[0031] 有利地, R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 各自独立地表示,氢原子,羟基,或线性的或分枝的、饱和或不饱和的 C_1-C_{10} 烷基,更有利是 C_1-C_6 ,任选地包含一个或更多个乙烯不饱和基团和一个或更多个选自羟基 (OH)、 $C_1-C_6(OC_1-C_6)$ 烷氧基或 C_1-C_6 烷氧基羰基 ($COOC_1-C_6$) 的取代基。

[0032] 根据本发明的一个有利的实施方案,所述的噁唑啉是类型 1 的选自如下的化合物:2-十一基-4-羟甲基-4-甲基-1,3-噁唑啉、2-十一基-4,4-二甲基-1,3-噁唑啉、(E)-4,4-二甲基-2-十七基-8-烯基-1,3-噁唑啉、4-羟甲基-4-甲基-2-十七基-1,3-噁唑啉、(E)-4-羟甲基-4-甲基-2-十七基-8-烯基-1,3-噁唑啉或 2-十一基-4-乙基-4-羟甲基-1,3-噁唑啉的。有利地,所述的噁唑啉是 2-十一基-4,4-二甲基-1,3-噁唑啉。

[0033]



[0034] 制备本发明所述的噁唑啉的许多合成路线是已知的。因此,所述的噁唑啉能通过脂肪酸(或甲酯)与氨基醇反应经化学合成得到,通常是在共沸剂的存在下进行反应以助于消除形成的水(和甲醇)。另外一条可能的合成路线包括在强碱或碳酸钠存在下浓缩酰氯(R. M. Lusskin, J. Amer. Chem. Soc. 72, (1950), 5577)。噁唑啉也能通过环氧乙烷和乙腈反应得到,通过氯化亚砷与羟氨反应得到或通过酸处理吡丙啶基磷得到。

[0035] 优选地,本发明的美容的和/或皮肤病学上的组合物中的噁唑啉的浓度为以所述的组合物的总重量计约 0.01 重量%至 10 重量%,更优选以重量计约 0.01 重量%至 5 重量%,进一步优选以重量计约 0.05 重量%至 3 重量%。

[0036] 使用的本发明的组合物含有其它的祛斑活性成分,从而实现互补的或协同的效果。噁唑啉能与为本技术领域技术人员所熟知的祛斑剂进行组合,比如对苯二酚及其衍生物、熊果苷、维甲酸、视黄醇、视黄醛、曲菌酸、壬二酸、维生素 B_3 或 PP、间苯二酚和白藜芦醇衍生物、甘草或桑白皮提取物、 α -硫辛酸、亚油酸、阳离子螯合剂比如 EDTA(乙二胺四乙酸)和大豆提取物。

[0037] 噁唑啉也能与抗氧化剂进行组合,从而实现互补的或协同的效果。抗氧化剂的特定的例子包括维生素 C、维生素 E、多酚(特别是那些绿茶、葡萄或松树的提取物)和硫的衍生物。

[0038] 噁唑啉也能与祛斑剂进行组合,比如 Sepiwhite[®] (N-十一烯酰-L-苯丙氨酸, Seppic 公司),形成一种互补的或协同的效果。

[0039] 根据本发明的另一方面,本发明美容的和/或皮肤病学上的组合物也优选地以协

同的效果含有至少一种 UVB 和 UVA 太阳过滤剂或屏蔽物 ; 这些矿物和 / 或有机屏蔽物或过滤剂为本技术领域技术人员所熟知的, 他们会根据保护的程度去选择这些物质及其浓度。

[0040] 最后, 本发明的美容和 / 或皮肤病学上的组合物也含有脱叶菌素, 比如 α -羟基和水杨酸和酯衍生物。

[0041] 最后, 本发明的美容和 / 或皮肤病学上的组合物也含有抗发炎或缓解剂, 皮肤脱敏剂比如 NSAID (非甾体类抗炎药), 皮下类皮质激素, PPAR (过氧化物酶增植物激活受体) 促效药, 从甘草中提取、没药醇、糖基化或非糖基化异黄酮 (例如, 从豆中提取的) 得到的物质, 十六酰乙醇胺、含有甾醇和维生素 E 的不可皂化物、抗-COX 和 / 或-LOX (抑制环氧化酶和 / 或脂肪氧合酶) 和由外来微量元素重组的热、水或海水。

[0042] 根据本发明另一个有利的实施方案, 所述组合物包括一种祛斑活性组分、具有另外一种祛斑活性组分的噁唑啉, 比如 Sepiwhite[®]。另外, 所述的组合物有利地含有一种能提供抗自由基功能和帮助抑制氮氧化物 (NO) 的维生素 (C 和 E) 混合物。

[0043] 事实上, NO 的存在与色素沉淀有关。

[0044] 本发明的皮肤病学上的和 / 或美容组合物含有一种皮肤病学上的和 / 或美容上可接受的赋型剂, 即一种与皮肤相容的赋型剂。有利地, 该赋型剂可以以通常用于局部应用的各种草药形式提供, 特别是以含水的、水-乙醇或油溶液形式; 水包油、油包水或多种乳化剂; 含水或油的凝胶; 液体糊剂或固体无水产品, 借助小球 (纳米球、纳米胶囊、脂质载体) 分散在水相中的油分散体, 用于局部应用的透皮装置其它任何形式。

[0045] 本发明组合物可或多或少为液体, 并具有白色或彩乳膏、花香膏、乳、洗剂、洗液、浆、糊剂、泡沫或凝胶的外观。任选地, 可以以喷雾剂的形式将其用于皮肤上。也可以固体的形式进行应用, 例如, 以棒状的形式。也可以贴片的形式进行应用。

[0046] 本发明的组合物也含有用于化妆品领域的普通的添加剂, 比如稳定剂、防腐剂、抗氧化剂、溶剂、香料、螯合剂、臭味吸收剂、化学或矿物过滤剂、矿物染料、表面活性剂、聚合物, 硅油和颜料。

[0047] 本发明也涉及一种用来减少和 / 或消除着色过度斑点的化妆处理方法, 其特征在于所述的含至少一种噁唑啉的组合物通过局部施用。这种美容处理方法使皮肤颜色标准化成为可能。所述的组合物有利如在上文中进行定义的那样。

[0048] 色素沉着斑点包括, 不限于任何形式, 老年斑、UV 诱导的斑点、光毒性斑点 (香料、药剂、外来的毒素、灼烧) 和黄褐斑。

[0049] 本发明也涉及一种用来美白皮肤的美容处理方法, 其特征在于将所述的包括至少一种噁唑啉的组合物通过局部途径施用。所述的组合物有利地如在上文中进行定义的那样。

[0050] 根据本发明的另一方面, 噁唑啉的祛斑性可使至少一种噁唑啉活性组分作为活性成分用于制备用作祛斑剂的活性药物中。

[0051] 用于制备药物的噁唑啉有利地是如上文所定的。它也可以任选地以协同效果与至少一种其它的如上文所定义的祛斑剂和 / 或至少一种有机或矿物的太阳光过滤剂和 / 或一种抗炎剂联合使用。

[0052] 本发明的化合物和组合物最佳给药形式、剂量方案和草药形式可以根据在针对病

人皮肤类型建立的美容和 / 或皮肤病学上处理方案时要考虑的标准而确定。

[0053] 以下实施例用于解释本发明。

具体实施方式

[0054] 实施例 1 : 皮肤祛斑霜 1 号

[0055]

	%重量 / 重量
水	QSP100
二 -C ₁₂₋₁₃ 烷基苹果酸酯	10.000
氢化的聚癸烯	5.000
水稻淀粉	4.000
鲸蜡硬脂醇	3.200
甘油	3.000
氢化的椰子甘油酯	3.000
山梨聚糖硬酯酸酯	3.000
十一烯酰苯丙酰胺	2.000
棕榈酸葡萄糖	2.000
氨基丁三醇	1.340
地蜡	1.000
鲸蜡硬酯葡萄糖	0.800
香料	0.500
黄原胶	0.400
十六烷基磷酸钾	0.400
菌核胶	0.300

羟甲基氨基乙酸钠	0.200
噁唑啉 (OX100)	0.100
生育酚	0.100

[0056] 实施例 2 : 皮肤祛斑霜 2 号

[0057]

	%重量 / 重量
水	QSP100
二 -C ₁₂₋₁₃ 烷基苹果酸酯	10.000
氢化的聚癸烯	5.000
水稻淀粉	4.000

[0058]

鲸蜡硬脂醇	3.200
甘油	3.000
氢化的椰子甘油酯	3.000
山梨聚糖硬酯酸酯	3.000
氨基丁三醇	1.340
地蜡	1.000
鲸蜡硬酯葡萄糖	0.800
香料	0.500
黄原胶	0.400
十六烷基磷酸钾	0.400
菌核胶	0.300

羟甲基氨基乙酸钠	0.200
噁唑啉 (OX100)	0.200

[0059] 实施例 3 : 祛斑喷剂, SPF (日光保护因子) 30

[0060]

	%重量 / 重量
水	QSP100
五赤藓基四辛酸酯	15 至 30
二氧化钛	1 至 10
环甲基硅氧烷	1 至 10
氧化锌	1 至 10
亚甲基双苯并三唑四甲基丁基酚	1 至 5
(C ₁₂ -C ₁₅) 烷基苯甲酸酯	1 至 10
4,5,7- 三羟基异黄酮	0.01 至 10
甘油	1 至 10
二辛基醚	1 至 10
环五硅氧烷	1 至 10
乙基己基二甲基硅乙氧基葡萄糖苷	1 至 10
丙二醇二辛酸酯	1 至 10
氯化钠	1 至 5

[0061]

PEG-45/ 十二基正二醇共聚物	1 至 5
PEG-30 二聚羟基硬酯酸酯	1 至 5
不可皂化的豆油	1 至 5
糊精棕榈酸酯	1 至 5
噁唑啉 (OX100)	0.01 至 3
芦荟凝胶多糖的提取物	0.2
防腐剂	QS
葡萄糖酸锌	0.08

[0062] 实施例 4 :SPF50 祛斑霜

[0063]

	%重量 / 重量
水	QSP100
五赤藓基四辛酸酯	15 至 30
二氧化钛	1 至 10
环甲基硅氧烷	1 至 10
氧化锌	1 至 10
(C ₁₂ -C ₁₅) 烷基苯甲酸酯	1 至 10
十一烯酰苯丙酰胺	0.5 至 2
噁唑啉 (OX100)	0.01 至 10
4,5,7- 三羟基异黄酮	0.01 至 10
甘油	1 至 10

二辛基醚	1 至 10
环五硅氧烷	1 至 10
乙基己基二甲基硅乙氧基葡萄糖苷	1 至 10
丙二醇二辛酸酯	1 至 10
氯化钠	1 至 5
PEG-45/ 十二基乙二醇共聚物	1 至 5
PEG-30 二聚羟基硬酯酸酯	1 至 5
不可皂化的豆油	1 至 5
糊精棕榈酸酯	1 至 5

[0064]

防腐剂	QS
芦荟凝胶多糖提取物	0.2
葡萄糖酸锌	0.08

[0065] 实施例 5 : 祛斑霜 3 号

[0066]

	%重量 / 重量
水	QSP100
二 -C ₁₂₋₁₃ 烷基苹果酸酯	10.000
氢化的聚癸烯	5.000
水稻淀粉	4.000
鲸蜡硬脂醇	3.200
甘油	3.000

氢化的椰子甘油酯	3.000
山梨聚糖硬酯酸酯	3.000
维生素 C 糖苷	2.000
氨基丁三醇	1.340
地蜡	1.000
鲸蜡硬酯葡萄糖	0.800
香料	0.500
黄原胶	0.400
十六烷基磷酸钾	0.400
没药醇	0.300
菌核胶	0.300
羟甲基氨基乙酸钠	0.200
噁唑啉 (OX100)	0.100
生育酚	0.100

[0067] 实施例 6 :OX100 祛斑效果评价

[0068] 志愿者

[0069] 结果分析涉及包括 21 个成年女性志愿者的小组,该志愿者小组的特征如下的表 1 所示。

[0070]

年龄	面部皮肤类型	敏感的皮肤	“过敏”
51 至 68 岁 (平均 60 岁)	干燥 = 57% 混合干燥 = 33% 混合油性 = 10%	24%	19%

[0071] 表 1 :志愿者小组的特征

[0072] 在这些志愿者中,14%是北非原著民,86%的是地中海人,包括 76%的皮肤光反映类型 IV 和 10%的皮肤光反映类型 V。所有的志愿者在手上具有雀斑着色过度点斑,大部分

在脸上具有这样的斑点。

[0073] 结果与讨论

[0074] 比色法测量（皮肤色度仪™）：

[0075] 测定各种情况下的方差齐性和正态分布。

[0076] ⇒ 在没有斑点的部位

[0077] 从手部开始测量，在手上没有色素沉着斑点的部位进行。测量对应于平均值和与平均值 -SEM (mean-SEM) 有关的偏差。得出的结果如表 2 和 3 所示。

[0078] 光亮度变量 -L*

[0079]

手	对照	经处理后	产品的效果（学生的 t- 实验）
T = 0	58.5 ± 0.6	58.4 ± 0.7	0.810
T = 6 周	57.9 ± 0.6	59.2 ± 0.7	0.006
时间效果（学生的 t- 检验）	0.173	0.080	0.017

[0080] 表 2：在处理之前和之后的光亮度变化，经处理的手与对照手（没有斑点的部位）

[0081] 个体类型角度（ITA）

[0082]

手	对照	处理后	产品效果（学生的 t 检验）
T = 0	39.0 ± 2.3	38.5 ± 2.4	0.818
T = 6 周	39.5 ± 2.8	44.1 ± 2.4	0.006
时间效果（学生的 t 检验）	0.760	0.000	0.008

[0083] 表 3：在处理之前和之后处理的个体类型角度，经处理的手与对照手（没有斑点的部位）

[0084] 如果时间和产品效果的值小于 0.05 则说明具有统计学上的意义。对应于时间和产品效果的结果通过在比对系列（双向意义测试，P < 0.05）中的学生 t- 试验给出偏差 Δ (T = 6 周减去 T = 0) 的概率。

[0085] 可以观察到手经过六周的处理后，与初始值和那些用来作对比的手相比，在色度坐标 L* 和和 ITA 方面都具有统计学上的有意义地增加，其中前者增加了 +2% (P = 0.017)，后者增加了 +13% (P = 0.008)。

[0086] ⇒ 在具有斑点的部位（针对预先测定的色素沉着斑点进行测定）

[0087] 测量手上具有斑点的部位。由测量结果得出平均值，根据平均值（mean-SEM）算出偏差。得出的结果如表 4 和 5 所示。

[0088] 光亮度变量 -L*

[0089]

手	对照	处理后	产品效果（学生的 t- 检验）
T = 0	52.3±1.0	51.2±1.1	0.218
T = 6 周	52.3±0.9	52.4±1.2	0.925
时间效果（学生的 t 检验）	0.986	0.022	0.048

[0090] 表 4：光亮度变化量，在处理之前和之后，经处理的手与对照手（有斑点的部位）的对比

[0091] 如果时间和产品效果的值小于 0.05 说明具有统计学上的意义。对应于时间和产品效果的结果通过在比对系列（双向意义测试， $P < 0.05$ ）中的学生的 t- 检验给出偏差 Δ （T = 6 周减去 T0）的概率值。

[0092] 个体类型角度（ITA）

[0093] 表 5：在处理之前和之后处理的个体类型角度，经处理的手与对照手（没有斑点的部位）的对比

[0094]

手	对照	处理后	产品效果（学生的 t- 检验）
T = 0	10.4±4.5	5.0±4.5	0.150
T = 6 周	11.6±4.1	11.0±5.2	0.869
时间效果（学生的 t- 检验）	0.606	0.020	0.078

[0095] 表 5：在处理之前和之后处理的个体类型角度，经处理的手与对照手（没有斑点的部位）的对比

[0096] 如果时间和产品效果的值小于 0.05 说明具有统计学上的意义。对应于时间和产品效果的结果通过在比对系列（双向意义测试， $P < 0.05$ ）中的学生的 t- 试验给出偏差 Δ （T = 6 周减去 T0）的概率值。

[0097] 可以观察到手经过六周的处理后，与初始值和那些用来作对比的手相比，在色度坐标 L* 方面具有统计学上的有意义的增加，增加了 +2%（ $P = 0.048$ ）。

[0098] 临床评价

[0099] ⇒手

[0100] 通过六周的使用后,某些评价的标准在统计学上有意义的变化结果如下表 6 所示。

[0101]

	处理后
皮肤均匀性	+10% (P = 0.0209)
皮肤光亮度	+16% (P = 0.0002)
色素沉着点的密集度	-5% (P = 0.0143)

[0102] 表 6 :经处理后手上皮肤的变化

[0103] 百分数对应于针对最初评价的变化量, P 值对应于与初始评价有关的概率 p(Wilcoxon 检验,双向意义试验, $P < 0.05$)。为了测定色素沉着点密集度,点的密集度要预先进行确定。

[0104] ⇒脸

[0105] 通过六周的使用后,某些评价的标准发生统计学上有意义的变化的结果如下表 7 所示。

[0106]

	处理后
皮肤均匀性	+4% (P = 0.0455)
皮肤光亮度	+22% (P = 0.0001)
色素沉着点的密集度	-8% (P = 0.0196)

[0107] 表 7 :处理后手上皮肤的变化

[0108] 百分数对应于与最初评价有关的变化量, P 值对应于与最初评价有关的概率 P(Wilcoxon 检验,双向意义试验, $P < 0.05$)。为了测定着色过度斑点的密集度,斑点的密集度要预先进行确定。

[0109] 志愿者作出的对产品的可接受性和效果的总体评价

[0110] 57%的志愿者表示产品具有好的至很好的可接受性和 29%的志愿者表示该产品具有较好的可接受性。

[0111] 38%的志愿者表示产品作为祛斑 / 美白产品具有较好至好的效果。志愿者作出的皮肤的可接受性评价

[0112] 95%的志愿者表示没有皮肤表现和 100%的志愿者表示没有视觉表现。

[0113] 因此, OX100 是一种有效的皮肤病学上耐受性好的祛斑活性组分。

[0114] 实施例 7 :本发明的组合物的祛斑效果的评价

[0115] 在面部黄褐斑的框架内研究了化妆品祛斑效果和本发明的化妆品配方的临床皮

肤相容性。

[0116] 产品：

[0117] 祛斑膏：实施例 1 所述的组合物

[0118] 在早上和晚上在清洗后将本产品用于干燥皮肤上的褐色的斑点上。通过使用总屏蔽 SPF60，受试者的皮肤可以得到针对太阳辐射的保护。

[0119] 在研究中，没有其它的祛斑产品（化妆品或局部用药）局部地用于相关的部位。

[0120] I- 研究方法

[0121] - 在皮肤病学监测下，用视觉模拟评分法进行自我估计 60 天，和

[0122] - 利用用黑色素测定仪、标准光度计和紫外光度计测量得到的暗度指数来开展生物气象研究。

[0123] 在使用产品前和使用 60 天后，进行这些评价和测量。

[0124] 这些研究通过对比黑斑的各个部位的进展来展示实施例 1 所述的祛斑美容配方的祛斑美容效果。

[0125] 这种配方用于黄褐斑型获得性增色的情况，为了有助于改善皮肤的状态，特别是具有能减轻增色区域的颜色强度的效果。

[0126] 同时还研究了本配方良好的化妆品可接受性和变应性学的耐受度。

[0127] * 受试小组的基本特征

[0128] 20 名女性志愿者参加了研究，年龄在 20 至 61 岁之间（平均 42.7 岁），被分入到 10- 年的年龄组：

[0129]	肤色：	普通色	5 个受试者
[0130]		茶色	14 个受试者
[0131]		非洲型	1 个受试者
[0132]	皮肤类型	正常至干燥	5 个受试者
[0133]		脱水老化的	2 个受试者
[0134]		干燥	1 个受试者
[0135]		油性，混合型	3 个受试者
[0136]		混合型	8 个受试者
[0137]		油性	1 个受试者
[0138]	皮肤的反应性：	增加	3 个受试者
[0139]		增加 + 皮肤变红	1 个受试者
[0140]		正常	16 个受试者
[0141]	皮肤光反映类型	IV	5 个受试者
[0142]		V	14 个受试者
[0143]		非洲型	1 个受试者

[0144] 在该研究中，仅选取了已经发病多于 6 个月而且不到 10 年的脸部着色过度的黄褐斑病区。黄褐斑的激素起因在 9 个受试者中是清楚的，在 10 个受试者中是可能的，一个受试者的起因是发炎。

[0145] 临床研究

[0146] 如 Kimbrough-Green 等人，在 Arch Dermatol 1994, 130 :727-733 中所公开的，在

处理开始 (D0) 和处 60 天后 (D60), 用 MASI (黑斑面积和严重指数) 打分来对临床状态进行评价。

[0147] 所用的计算是简化的 MASI, 即 :

[0148] $(mMASI) = (D+H) * A$ (Eq1)

[0149] * 生物气象学测量

[0150] 皮肤的暗度指数用黑色素测定仪进行测定, 要测量的表面的直径是 5 毫米。

[0151] 暗度指数 (MI) 根据以下的公式进行计算 :

[0152] $MI = (500 / \log 5) * (\log (\text{红外反射} / \text{红光反射}) + \log 5)$ (Eq2)

[0153] 在任何产品使用之前和使用 60 天后, 在右边和左边的测试区域上测定暗度指数。

[0154] 测量区域 : 每边两个着色过度区域和两个健康的区域, 在着色过度的区域和其周围健康的区域上使用所述产品。

[0155] 标准的和 UV 照片

[0156] 在两个研究的时间点, 拍摄了标准照片、左侧面和右侧面。

[0157] 在两个研究的时间点, 拍摄了 UV 照片、左侧面和右侧面, 并且用计算机处理来揭示颜色的分布。它们常常能精确地确定着色过度的面积 / 部位。

[0158] 耐受性

[0159] 根据 4 级严重程度, 在 D_{60} 对总的耐受性进行了评价。

[0160] 效果的总评价

[0161] 在 D_{60} , 产品的祛斑效果用根本不满意、基本满意、满意、非常满意的程度进行确定。

[0162] 自我评价

[0163] 在 D_{60} , 受试者接受了关于测试的产品的化妆品质量问卷调查。在 D_{60} , 对每一个志愿者用问卷调查的形式对产品的化妆品可接受性和它的使用条件进行主观的心里 - 感官的评估。

[0164] II) 结果分析 (第 60 天 = T_1) :

[0165] A) 用 MASI 打分进行临床研究

[0166] 从初始状态 (在研究的开始时注明) 开始直至使用本产品 60 天后, 皮肤病学家监测皮肤的状态。

[0167] 最初, 参与分析的所有志愿者的平均 MASI 分数是 20.8。使用 60 天后, 平均 MASI 分数是 13.3。

[0168] MASI 统计学上的分析 : 针对匹配的样本进行 Wilcoxon 等式检验来确定是否在每次研究时间点间测得的平均值在统计学上是不同的。

[0169] 因此, 在使用 60 天后, 观察到统计学上的显著不同 ($P = 0.0006$), 同时出现临床的 MASI 分数缩减 36.06%。

[0170] 根据各种临床标准, 在使用 60 天后, 皮肤病学家得出总体的着色过度缩减的评价。

[0171] 60 天后, 皮肤病学家判着色过度在 42.1% 的情况下以 “满意” 或 “非常满意” 的方式进行缩减。

[0172] B) 暗度指数中的变化

[0173] 对于经处理过的每一边, 为了研究每个产品的祛斑效果, 测定对称的或相似的显

现着色过度的区域的暗度指数。而且,为了具有一个基本的参考,测定了正常着色的健康皮肤的暗度指数。

[0174] 在每个时间点取自于每个受试者的测量结果以面积取平均值(经处理的面积,健康皮肤的面积)。

[0175] 在 D0 时,测得的着色过度区域的和健康皮肤区域的暗度指数是统计学上不同的($P < 0.0001$),而且两次测量之间的差别为 20.29(随机单元)。

[0176] 观察到的健康对照皮肤的平均结果如下:

[0177] - 在 T0 时,暗度指数的平均值是 500.89。

[0178] - 在 T1 时,暗度指数的平均值是 500.08。

[0179] 通过比较健康皮肤在 T₀ 和 T₁ 间的暗度指数值,不能看到显著的差别($P = 0.6149$)。

[0180] 观察到的着色过度经处理过的区域的平均结果如下:

[0181] - 在 T₀ 时,暗度指数的平均值是 521.18。

[0182] - 在 T₁ 时,暗度指数的平均值是 513.92。

[0183] 在 T₀ 和 T₁ 之间,测量到的着色过度区域的暗度指数值间差别显著($P = 0.0066$):在 T₀ 测量到的和 T₁ 测量到的值之间的差距为 7.26(随机单元),并且暗度指数值降低了 1.39%。

[0184] 另一方面,在 T₁ 时,在着色过度区域和健康区域测量到的暗度指数值之间有显著的区别($P = 0.0003$)。在 T₁ 时测量区别是 13.84(随机单元),但是 T₀ 时是 20.29。

[0185] C) 耐受性

[0186] 针对每边脸上的功能性记号的研究,即牵引感、刺痛感或灼烧感,没有显示任何显著的变化。

[0187] D) 志愿者自我估计

[0188] 在 T₀ 和 T₁ 之间(60 天),针对如下自我评价指标存在统计学上的显著差别(Wilcoxon 检验),结果如下所示:

[0189] 褐色斑点颜色强度降低了 28.1%

[0190] 皮肤变得更亮,增加了 63.1%

[0191] 颜色变得更浅,增加了 90.7%

[0192] 颜色更一致,增加了 73.9%

[0193] 颜色更透明,增加了 83.4%

[0194] 因此,包含作为祛斑活性组分的 OX100 的本发明的祛斑美容组合物对于黄褐斑一类的着色过度病变是有效的和皮肤病学上容易接受的。

[0195] 实施例 8:OX100 在皮肤色素沉着上的效果

[0196] 研究了 X0100 对照射的或不照射的共培养(NHEM-NHE ;M/K)中的正常人的黑色素细胞产生的黑色素的效果。

[0197] 试验原理和步骤:

[0198] 原理:

[0199] 存在或不存在 OX100 的情况下,黑色素细胞/角化细胞共培养(NHEM-NHE ;M/K) 240 小时。培养后用光度计测量细胞内的黑色素的数量。

[0200] 步骤

[0201] 1) 将 M/K 共培养物在无培养基的 PMA (佛波醇肉豆蔻酸酯乙酯) 中培养, 并制成 60-80% 汇合以进行测量。

[0202] 2) 制备三种同样的培养基系列来测量以下内容:

[0203] - 用 MTT (四唑盐) 试验和对细胞的形状的观察来测量细胞毒性,

[0204] - 黑色素细胞的数量,

[0205] - 总的蛋白质的数量 (为了确定黑色素与总的蛋白质的比值)。

[0206] 3) 处理条件如下:

[0207] - 三种浓度的 OX100: 2×10^{-6} , 10^{-5} , 2×10^{-5} 。

[0208] - 曲菌酸 (用来对比的祛斑分子)。

[0209] - IBMX (3-异丁基-1-甲基黄嘌呤, 预着色的对比的分子)。

[0210] 每个处理条件执行三次。共培养物在以上所述的化合物存在或不存在的条件下培养 240 小时。

[0211] 每天用紫外线 ($25\text{mJ}/\text{cm}^2\text{UVB}+300\text{mJ}/\text{cm}^2\text{UVA}$) 照射四次, 连续照射四天。

[0212] 处理结束时, 洗掉细胞单层。在细胞溶解后, 将黑色素晶体提取和溶解。通过在 450nm 测定 OD (光学密度) 和与黑色素标准进行比对, 可以对黑色素进行定量。

[0213] 结果:

[0214] 活力研究

[0215] 在试验用的三种浓度下, OX100 对 M/K 共培养物没有毒 (对对比分子同样没有), 结果列于表 8 中。

[0216]

处理	浓度	无紫外线	紫外线
对照	-	100	100
曲菌酸	0.0156mg/ml	102	99
IBMX	200 μM	118	111
OX100	$2 \times 10^{-5}\text{M}$	115	105
	10^{-5}M	108	99
	$2 \times 10^{-6}\text{M}$	102	97

[0217] 表 8: 活力百分数 (MTT 试验)

[0218] 效力研究:

[0219] 本产品对黑色素产生的效果在 M/K 共培养物中在用或不用紫外照射的条件下进行评价 (表 9)。

[0220] 表 9: 与对照相比, 黑色素数量变化的百分数

[0221]

处理	浓度	无紫外线	紫外线
对照	—	100	100
IBMX	200 μ M	118*(+15%)	114*(+14%)
曲菌酸	15.6 μ g/ml	74*(-35%)	83*(-20%)
OX100	2×10^{-5} M	89*(-12%)	104(+4%)
	10^{-5} M	104(+4%)	99(-1%)
	2×10^{-6} M	102(-1%)	100(0%)

[0222] 表 9 :与对照相比,黑色素数量变化的百分数

[0223] * 与对照相比,具有统计学上的不同结果 ($P < 0.01$, 等内特检验 (Dunnett's test))[0224] OX100 大大降低 ($P < 0.01$) 了在不照射的共培养物中的黑色素的合成,在 $2 \cdot 10^{-5}$ M 抑制约为 12%。

[0225] 因此,OX100 能在正常的皮肤上具有美白的效果。

[0226] 在照射研究模式中,OX100 中和紫外线的影响。确实,在对照组和用试验的产品进行处理组之间没有出现明显的差别。在紫外线的照射下黑色素没有增加并且皮肤与不照射的对照皮肤具有相同的颜色。

[0227] 结论:

[0228] OX100 用作祛斑产品在皮肤美容方面具有价值,因为它具有能中和由紫外线诱发的黑色素的过度生成和抑制在没有照射条件下的黑色素的合成的能力,从而能用来处理皮肤着色过度。