



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 117794504 A

(43) 申请公布日 2024. 03. 29

(21) 申请号 202280054260.X

S·巴斯旺

(22) 申请日 2022.06.02

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

(30) 优先权数据

司 72001

63/197132 2021.06.04 US

专利代理师 梅黎 林毅斌

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

(51) Int.Cl.

2024.02.02

A61K 8/35 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

A61K 8/60 (2006.01)

PCT/US2022/031882 2022.06.02

A61K 8/9794 (2017.01)

(87) PCT国际申请的公布数据

A61Q 19/02 (2006.01)

W02022/256476 EN 2022.12.08

A61K 8/33 (2006.01)

(71) 申请人 捷通国际有限公司

地址 美国密执安州

(72) 发明人 L·A·罗兹加 M·涂

S·R·米斯勒 林圣翰 T·穆德

R·索尔伯格 A·史密斯

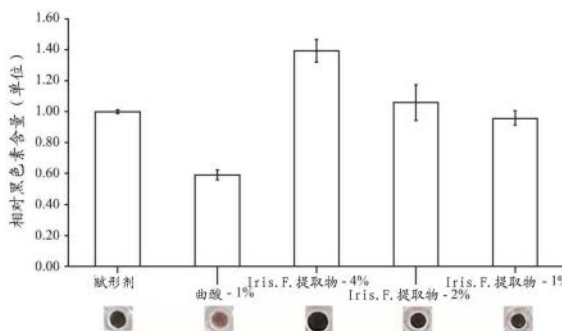
权利要求书1页 说明书58页 附图7页

(54) 发明名称

用于皮肤应用的鸢尾根提取物、组合物和方法

(57) 摘要

公开了一种鸢尾根提取物。所述鸢尾根提取物由鸢尾根材料通过选择性提取获得,并且选择性地富含(A)植物化学黑素生成刺激剂或(B)植物化学黑素生成抑制剂。植物化学黑素生成刺激剂(A)包含germanaism B,而植物化学黑素生成抑制剂(B)包含iriflorental和/或iripallidal。还提供一种制备鸢尾根提取物组合物的方法,并且包括选择性地提取鸢尾根材料以得到至少一种鸢尾根提取物。还提供包含所述鸢尾根提取物的功能性组合物。所述功能性组合物适合通过局部施加而施用于受试者,并且表现出与皮肤色素沉着相关的活性。



1. 一种由鸢尾根得到的提取物,所述提取物包含germanaism B并且选择性地富含(A)植物化学黑素生成刺激剂或(B)植物化学黑素生成抑制剂。

2. 权利要求1的提取物,其中所述提取物选择性地富含植物化学黑素生成刺激剂(A),并且其中所述植物化学黑素生成刺激剂(A)是germanaism B。

3. 权利要求2的提取物,其与用于获得所述提取物的鸢尾根相比包含比例降低的植物化学黑素生成抑制剂(B)。

4. 权利要求1的提取物,其中所述提取物富含植物化学黑素生成抑制剂(B),并且其中所述植物化学黑素生成抑制剂(B)包含:(i) iriflorental; (ii) iripallidal; 或 (iii) (i) 和(ii)。

5. 权利要求4的提取物,其与用于获得所述提取物的鸢尾根相比包含比例降低的植物化学黑素生成刺激剂(A)。

6. 权利要求1-5中任一项的提取物,其中所述提取物基本不含iriflorentin。

7. 一种功能性组合物,其包含权利要求1-6中任一项的提取物和载体。

8. 权利要求7的功能性组合物,其适于局部施加或施用于受试者。

9. 一种局部组合物,其包含权利要求1-6中任一项的提取物。

10. 一种局部组合物,其包含权利要求2或3的提取物,其中所述局部组合物适于皮肤变黑。

11. 一种局部组合物,其包含权利要求4或5的提取物,其中所述局部组合物适于亮肤。

12. 一种制备鸢尾根提取物的方法,所述方法包含:

用溶剂体系提取鸢尾根材料以得到鸢尾根提取物,其中所述鸢尾根提取物包含germanaism B并且选择性地富含(A)植物化学黑素生成刺激剂或(B)植物化学黑素生成抑制剂。

13. 权利要求12的方法,其中所述提取物选择性地富含植物化学黑素生成刺激剂(A),并且其中所述植物化学黑素生成刺激剂(A)是germanaism B。

14. 权利要求12的方法,其中所述鸢尾根提取物富含植物化学黑素生成抑制剂(B),并且其中所述植物化学黑素生成抑制剂(B)包含:(i) iriflorental; (ii) iripallidal; 或 (iii) (i) 和(ii)。

15. 权利要求12-14中任一项的方法,其中所述鸢尾根材料被进一步定义为德国鸢尾、Iris florentina L.和/或白鸢尾(Iris pallida)的根茎。

16. 权利要求12-15中任一项的方法,其中干燥的鸢尾根原料包含5-15%的湿含量。

17. 权利要求12-16在任一项的方法,其中所述溶剂体系被进一步定义为水乙醇溶剂。

18. 权利要求12-17中任一项的方法,其中提取包括对所述干燥的鸢尾根原料依次进行一次和二次水乙醇溶剂提取,其中一次水乙醇溶剂提取使用15:85 (EtOH/H₂O) 水乙醇溶剂体系进行以得到第一提取物和提取过的原料,以及其中二次水乙醇溶剂提取使用70:30 (EtOH/H₂O) 水乙醇溶剂体系对所述提取过的原料进行以得到第二提取物。

19. 权利要求18的方法,其中与所述鸢尾根材料相比,所述第一提取物富含germanaism B并缺乏iridals iriflorental和iripallidal。

20. 权利要求18或19的方法,其中与所述鸢尾根材料相比,所述第二提取物富含iridals iriflorental和iripallidal并缺乏germanaism B。

用于皮肤应用的鸢尾根提取物、组合物和方法

[0001] 对相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2021年6月4日提交的美国临时申请No. 63/197,132的优先权和所有优点,其全部内容通过引用并入本文。

发明领域

[0003] 本公开总体上涉及功能性组合物,更具体地涉及可用于改变皮肤色素沉着的鸢尾根提取物组合物,及与其相关的方法。

[0004] 相关技术描述

[0005] 由于被称为黑色素的化学惰性色素的存在,皮肤色素沉着在人类群体中差异很大。黑色素在皮肤深处产生并以镶嵌方式沉积在皮肤表面,其中黑色素的量和分布都是肤色变化的原因。在功能上,黑色素对保护皮肤免受紫外线(UV)辐射是必不可少的。具体地,紫外线诱导的活性氧(ROS)生成是众所周知的,并与DNA损伤真皮基质降解相关,这可能引起皮肤衰老,或在一些情况下甚至引起皮肤癌。

[0006] 尽管黑色素对提供针对这些有害环境因素的自我防御机制是至关重要的,但也有许多关于调节黑色素的合成和转移的研究,以改善由皮肤色素沉着过度或色素减退引起的美观问题。黑色素合成(即黑素生成)的调节极其复杂,但其已经成为全球美容行业的一项重要战略,导致减轻不合意的皮肤色素沉着状况的产品的发展。黑素生成发生在皮肤黑素细胞内产生的被称为黑素体的亚细胞囊泡中。据信,已知有超过250种基因与各种蛋白质和辅因子一起参与黑素生成中涉及的级联。例如,小眼畸形诱导转录因子(MITF),一种已知为黑素生成的主调控因子的黑素细胞特异性转录因子,受如 α -MSH/MC1R、Wnt/b-联蛋白和SCF/c-Kit(ERK信号通路)等信号通路的许多级联的控制。MITF已经被报道上调酪氨酸酶(TYR)的表达,其中TYR已被确定为黑色素形成中的限速酶,其与TYR相关蛋白1和2一起控制酪氨酸的氧化和聚合过程。

[0007] 对皮肤色素沉着的商业兴趣已带来化妆品行业中的亮肤和皮肤变黑产品的市场。皮肤变黑(skin darkening)常常对改善外观或提供更均匀的肤色是理想的。晒黑是一种更常用的方法,其中通过暴露于来自阳光的紫外线辐射而增加皮肤变黑。但是,如上所述,长期暴露于紫外线可导致皮肤衰老迹象加速,并增加皮肤癌风险。因此,在不引起光损伤的情况下产生更深肤色的能力已导致化妆品和“仿晒(self-tanning)”应用的发展。因此,基于DHA(二羟基丙酮)的产品或临时古铜色化妆品(temporary bronzers)已经被开发为局部晒黑剂(topical tanners),其被施用于皮肤以提供棕褐色外观而不涉及下层的皮肤色素沉着。还已经有使用合成或天然试剂的替代方法,如通过靶向黑素生成途径而刺激内部皮肤色素沉着。例如,阿法诺肽(afamelanotide),一种合成的 α -MSH类似物,通过激活 α -MSH/MC1R通路诱导黑色素产生。还已经发现许多盐诱导激酶(SIK)抑制剂通过扩增MITF表达及其靶标TRPM1而不依赖于 α -MSH/MC1R活化来刺激黑素生成。已知毛喉素和合成试剂如异丁基甲基黄嘌呤(IBMx)调节腺苷酸环化酶和磷酸二酯酶,分别诱导 α -MSH/MC1R通路的下游,以致黑色素生物合成增加。已经从许多植物来源,如光果甘草(Glycyrrhiza glabra)、赤豆

(*Vigna angularis*)、柑橘植物等中分离出许多增黑剂(darkening agents),其通过在体外或体内系统中刺激黑素生成蛋白的表达和通路来诱导黑素生成。

[0008] 亮肤产品可为美容目的购得以获得更浅的皮肤肤色,并且也用于治疗色素沉着过度障碍,如黄褐斑、黑斑和日光性雀斑样痣。由于皮肤色素沉着主要由黑素体中的黑色素含量和黑素体在角质形成细胞中的分布决定,因此黑素生成的下调和黑素体向角质形成细胞的转移通常被认为是亮肤剂的主要靶标。自从确认TYR为黑素生成中的限速酶以来,其已经成为黑素生成抑制剂的最突出和成功的靶标,并导致使用氢醌、L-抗坏血酸、曲酸、熊果苷、壬二酸、鞣花酸、氨甲环酸和间苯二酚衍生物作为亮肤剂。人们还追求用于亮肤的其它途径。例如,已知 α -葡萄糖素和二乙酰咖啡酸环己酯(DACE)通过靶向 α -MSH/MC1R通路而降低黑色素水平,而与直接影响Tyr活性无关。此外,由于成熟黑素体向角质形成细胞的转移是皮肤色素沉着中的另一个关键因素,已经研究了黑素体转移抑制剂,如蛋白酶活化受体2(PAR-2)抑制剂、烟酰胺和胞苷,并证明了亮肤效果而不影响黑色素合成。

[0009] 概述

[0010] 提供一种鸢尾根提取物(“提取物”)。该提取物获自鸢尾根并且选择性地富含(A)植物化学黑素生成刺激剂或(B)植物化学黑素生成抑制剂。在一些实施方案中,植物化学黑素生成刺激剂(A)包含germanaismB。在这些或其它实施方案中,植物化学黑素生成抑制剂(B)包含iriflorental和/或iripallidal。

[0011] 还提供一种制备提取物的方法(“制备方法”)。该方法包括干燥鸢尾根材料以得到干燥的鸢尾根原料,并用协同的溶剂体系选择性地提取干燥的鸢尾根原料以得到选择性地富含植物化学黑素生成刺激剂(A)或植物化学黑素生成抑制剂(B)的鸢尾根提取物。在一些实施方案中,提取包括制备第一和第二提取物的两段式水乙醇提取(hydroethanolic extraction),其中第一提取物富含植物化学黑素生成刺激剂(A),第二提取物富含植物化学黑素生成抑制剂(B)。

[0012] 还提供一种包含所述提取物的局部组合物。所述局部组合物可用于个人护理或其它产品,以在施用后为受试者带来皮肤和/或毛发变黑(例如晒黑)或变亮效果。

[0013] 参考当前实施方案和附图的描述,将会更充分地理解和认识到本发明的这些和其它目的、优点和特征。

[0014] 在详细解释本发明的实施方案之前,要理解的是,本发明不限于以下说明中阐述的或附图中示出的操作的细节或组分的结构和排列的细节。本发明可以以各种其它实施方案实现,并且以本文未明确公开的替代方式实践或执行。还要理解的是,本文使用的措辞和术语是为了说明目的,而不应被认为是限制性的。“包括”和“包含”及其变体的使用意在涵盖其后列出的项目及其等同物以及附加项目及其等同物。此外,在各种实施方案的描述中可能使用列举法。除非另有明确说明,列举法的使用不应被解释为将本发明限制为组分的任何具体顺序或数量。列举法的使用也不应被解释为从本发明的范围内排除可能与列举的步骤或组分组合或包含在列举的步骤或组分中的任何附加步骤或组分。

[0015] 附图简述

[0016] 图1提供从鸢尾根材料中提取的植物化学物质的化学结构。

[0017] 图2显示通过LC-MS的生物活性定向分离(BDF)的结果。

[0018] 图3提供B16色素沉着测定的结果,其显示纯化的germanaism b和irifloridal对

黑色素产生的影响。

[0019] 图4提供皮肤等效组织黑素皮(melanoderm)测定的结果,其显示选择性鸢尾根提取物对黑色素产生的影响。

[0020] 图5显示制备鸢尾根提取物的方法的一个实施方案的流程图。

[0021] 图6显示制备鸢尾根提取物的方法的另一个实施方案的流程图。

[0022] 图7显示制备鸢尾根提取物的方法的进一步实施方案的流程图。

[0023] 图8显示通过使用CO₂的超临界流体萃取(SCFE)制备鸢尾根提取物的方法的一个实施方案的流程图。

[0024] 发明详述

[0025] 本公开提供鸢尾根提取物(“提取物”),及其功能性组合物和各自的制备方法。一般而言,该提取物包含一种或多种被发现改变皮肤色素沉着和/或外观的植物化合物。具体地,相信下面描述的该提取物中的特定植物化合物可作用于黑素生成通路以影响黑色素产生,并因此影响皮肤和/或毛发外观的视觉亮度/暗度。因此,该提取物可用于适于皮肤和/或毛发增亮或变黑(例如晒黑)的局部组合物。

[0026] 如根据本文的描述所理解的那样,在各种实施方案中,该提取物在选择性方法(“制备方法”)中制备,该方法利用在相同原料上依次使用两种不同溶剂体系的创造性提取,以提供通过选择性富含黑素生成刺激剂和缺乏黑素生成抑制剂(或反之亦然)而获得具有非常不同并形成鲜明对比的生物/实际效果的两种不同提取物的独特途径。该制备方法因此通过由一种起始材料生成两种不同的功能组分而提供改进的资源经济性。此外,相信该制备方法以及用其制备的提取物提供了植物化学黑素生成刺激剂germanaism B用于影响组合物的黑素生成效果的首次应用,以及当施用于受试者时,鸢尾根提取物表现出皮肤变黑的效果。因此,与因鸢尾酮组成和含量而为人所知并被利用的常规鸢尾根提取物相比,要认识到,本实施方案的独特之处在于germanaism B的使用以及germanaism B与某些鸢尾醛类三萜的相对比例以定制新型鸢尾根提取物的皮肤变黑或亮肤性质。

[0027] 提取物

[0028] 如本文就提取物、功能性组合物和相关实施方案的上下文中所用,术语“提取物”应该以普通和惯常意义理解,即,通过使用溶剂体系或等效方法提取材料而获得的物质。提取方法(即“提取”)的实例包括热溶剂提取、超临界流体萃取(SFE)如分级超临界流体萃取(FSFE)等,这会在下面更详细地描述。在这一相同背景下,术语“鸢尾根”在本文中用于通常表示鸢尾科植物的特定部分,包括德国鸢尾(*Iris germanica*L.) (即,“bearded iris”)、*Iris florentina*L. (即,“Florentine iris”或“Glaive lily”)和白鸢尾(*Iris pallida*L.) (“Dalmatian iris”或“sweet iris”),术语“鸢尾根”包括天然存在于地面下方、地面中和/或有时在地面上的植物下部。在这个意义上,要理解的是,鸢尾根提取物可以由相关植物的任何部分制备,包括根茎、根、茎、螵根(rootstalks)等,这将是本领域技术人员根据下面的描述容易理解的。通常,该提取物由鸢尾植物(即香菖(*rhizoma iridis*))的根茎通过下面更详细描述地提取技术获得。

[0029] 鉴于上述情况,要理解的是,本文所用的术语“鸢尾根提取物”是指通常通过鸢尾根材料(即,包含鸢尾植物的根部或由鸢尾植物的根部组成的材料)的提取获得的物质。如本说明书中理解,“根”是植物的通常大部分在地下的任何部分。这一定义包括根茎。但是,

要认识到,本实施方案中的提取物的物质包括可以更具具体描述为“分离物”、“馏出物”、“浓缩物”等的形式。因此,尽管术语“提取物”对于特定产品可能具有特定含义,但是要理解的是,在本文公开的上下文中,术语“鸢尾根提取物”和相应的“提取物”的引用应该根据下面的描述和实施例作出广义解释。

[0030] 植物化合物

[0031] 该提取物包含一种或多种获自或衍生自鸢尾根材料的植物化合物,或者基本由一种或多种获自或衍生自鸢尾根材料的植物化合物组成。如本领域技术人员理解的那样,植物化合物(其通常也可以称为“植物化学物质”)是在植物中发现或衍生自植物的化学实体,因此代表在结构、形式和在非植物生物体中的生物活性方面差异很大的一组多样化的物质。例如,某些植物化合物可以分类为大分子、聚合物分子、低分子量分子或小分子。许多植物化合物对于某些生物过程不具有生物活性,例如由于不易消化、生物可利用性差和/或对于特定生物靶标是顽固的(recalcitrant)或惰性的。但是,另一些植物化合物是生物活性的,因此可以如下面更详细描述的那样用于功能性组合物。植物化合物的一些特定分类也是本领域已知的并且基于特定的特征或性质,如植物毒素(即,对人和/或其它物种有毒的植物化合物)、抗营养素(即,干扰宿主中的营养素吸收的植物化合物)等。由于这些多样化活性和相关效果,并且如下面更详细描述的那样,提取物中的特定植物化合物或有限的一组植物化合物可以有利地以各种方式使用,这些方式对于获得(即,提取)它们的鸢尾根材料是不实际的、不有效的或甚至不可能的。

[0032] 一般而言,如根据本文的进一步描述和实施例将认识到的那样,可存在于该提取物中的植物化合物包括萜烯、萜类化合物、黄酮类化合物、酚类化合物、糖苷和生物碱,及其衍生物。三种特定的植物化合物,germanaismB、iripallidal和iriflorental显示在图1中,并在下面依次描述。

[0033] Germanaism B

[0034] 在某些实施方案中,该提取物包含(A)植物化学黑素生成刺激剂。在这样的实施方案中,该提取物通常表现出皮肤变黑效果,因此可用作皮肤变黑组合物、如下述局部组合物的组分。要认识到,术语“刺激”在本文中不受限制,并且可以包括促进黑素生成、抑制竞争/调控通路或两者。在这个意义上,术语“黑素生成刺激剂”描述性地用于表示黑素生成和/或涉及黑色素的皮肤色素沉着的整体效果,但也可以更具体地关于所指示的特定生物途径来使用。

[0035] 通常,植物化学黑素生成刺激剂(A)包含germanaism B(CAS#123648-56-6;或者称为“尼鸢尾黄素4'-O- β -D-葡萄糖苷”和“nigricin4'-O- β -D-葡萄糖苷”),或者基本上由germanaism B组成,或者是germanaism B。如下面的实施例中证实的那样,germanaism B通过对黑色素相关生物途径的作用有效增加色素沉着。

[0036] 鸢尾醛类三萜

[0037] 在某些实施方案中,该提取物包含(B)植物化学黑素生成抑制剂。在这样的实施方案中,该提取物通常表现出亮肤效果,因此可用作亮肤组合物、如下述局部组合物的组分。要认识到,术语“抑制”在本文中不受限制,并且可以包括直接抑制黑素生成、促进竞争/调控通路或两者。在这个意义上,术语“黑素生成抑制剂”描述性地用于表示减少黑素生成和/或涉及黑色素的皮肤色素沉着的整体效果,但也可以更具体地关于所指示的特定生物途径

来使用。

[0038] 通常,植物化学黑素生成抑制剂(B)包含一种或多种被称为“鸢尾醛类三萜(iridals)”的鸢尾酮前体。这样的鸢尾醛类三萜的实例包括bicycloiridals iripallidal和iriflorental。在某些实施方案中,植物化学黑素生成抑制剂(B)基本由iripallidal和/或iriflorental组成,或者是iripallidal和/或iriflorental。

[0039] 选择性富含

[0040] 要认识到,植物化学黑素生成影响剂(A)和(B)(例如,分别以germanaism B和iridals iripallidal和iriflorental为例)在黑素生成方面具有冲突的活性。因此,如下面进一步描述和例示,该提取物包含主要量的这些植物化学黑素生成影响剂的仅一种。具体地,在某些实施方案中,该提取物选择性地富含植物化学黑素生成刺激剂(A)。在一些这样的实施方案中,该提取物选择性地缺乏植物化学黑素生成抑制剂(B)。在另一些实施方案中,该提取物选择性地富含植物化学黑素生成抑制剂(B)。在一些这样的其它实施方案中,该提取物选择性地缺乏植物化学黑素生成刺激剂(A)。术语“富含”和“缺乏”在本文中可以理解为是指用于获得提取物的鸢尾根材料。换句话说,提取物可以通过含有比鸢尾根材料更高比例的植物化学物质(A)、与鸢尾根材料相比更低比例的除植物化学物质(A)以外的化合物、或两者而“富含”植物化学物质(A)。植物化学物质(B)的富含或缺乏也是如此,其比例也可以参考该植物化学物质在鸢尾根材料中的相对量和/或总浓度。以这种方式,该提取物包含主要量的所需黑素生成影响剂(即植物化学物质(A)或(B)),因此可以表现出对原始鸢尾根材料或甚至以如这样的鸢尾根材料中存在的类似比例包含植物化学物质(A)和(B)的提取物而言不可能的生物效应/活性。

[0041] 其它植物化合物

[0042] 该提取物可以相对于鸢尾根材料中这些植物化合物的浓度富含一种或多种所需的植物化合物,即植物化学物质(A)或(B)之外的植物化合物。另外,与鸢尾根材料相比,该提取物可含有较低浓度的不想要的材料,包括某些植物化合物(例如特定的萜烯、生物碱、蜡、酸等)。例如,在一些实施方案中,该提取物基本不含或者不含iriflorentin。

[0043] 提取物的形式

[0044] 提取物的形式不受特别限制,并且将由本领域技术人员进行选择,例如基于如下所述的制备方法中所用的特定技术和材料。一般而言,提取物可以是直接提取物,如获自溶剂基提取方法的溶剂基组合物,或是这样的提取物的加工形式(例如通过除去溶剂和/或另外的加工/配制步骤制备)。以这种方式,基于制备方法中采用的特定技术,提取物可以被进一步定义或以其它方式表征为油或精油、酊剂、浓缩物、分离物、馏出物等,或其组合。这样的表征可以基于术语的口语或常见用法、基于术语的业内特定用法,或两者,例如,其中“酊剂”在这方面通常可以指植物材料的溶剂提取物、这种提取物的溶液和/或获自这种提取的低挥发性物质的溶液。类似地,术语“浓缩物”和“精油”在提取物的情况下都可以用于表示通过使用溶剂提取植物材料并随后除去或大部分除去溶剂而获得的物质。在某些情况下,可以基于监管定义来定义或以其它方式表征提取物。例如,在某些实施方案中,提取物可以由基本不含其它植物材料的消毒根茎制备,并且落在鸢尾根提取物的监管指南的范围内。

[0045] 要理解的是,某些形式的提取物,如本文介绍的那些,可能在生产方法、状态特异性性质(state-specific properties)、中间体形式等方面彼此重叠。例如,通过鸢尾根材

料的热溶剂提取制备的酊剂可以浓缩或蒸馏以制备浓缩物或精油。在某些实施方案中,通过一种或多种提取后工艺(其可以表征为纯化工艺)制备提取物。在提取物的情况下,这样的纯化工艺可用于从纯化的组合物中除去或减少物质,或从获自鸢尾根材料的物质混合物中除去所需物质(即提取物)。可以除去的物质的实例包括蜡、颜料、油、萜烯、生物碱和甚至不溶于提取工艺中使用的溶剂体系的植物生物物质部分。因此,可采用的纯化技术的实例包括蒸馏、浓缩、过滤、色谱法、分馏、分离、二次提取等,及其组合。以这种方式,要认识到,提取物可以选择性地富含特定的植物化合物,包括植物化学黑素生成刺激剂(A)、植物化学黑素生成抑制剂(B)以及存在于鸢尾根材料中的其它植物化学物质。同样地,提取物可以含有较低浓度的在所需最终组合物的特定制剂中不合意的任何这样的植物化学物质。

[0046] 制备方法

[0047] 如上文介绍,该制备方法提供来自鸢尾根材料的提取物。通常,鸢尾根材料包含鸢尾属植物的根茎,或是鸢尾属植物的根茎。但是,要认识到,来自鸢尾属植物的其它部分或材料(例如毛状根、茎、叶等)也可用于该制备方法。这样的其它材料可以在鸢尾根材料的提取前加工、提取工艺本身或提取后加工之前或期间与鸢尾根材料合并。一般而言,用于该制备方法的鸢尾根材料可以制备、购买或以其它方式获得。

[0048] 在一些实施方案中,该制备方法包括制备用于提取的鸢尾根材料(即,提取前加工)。在这样的实施方案中,可采用的技术包括切割、研磨、浸泡、共混、筛选、碾磨、干燥、脱水(desiccating)等,及其组合(例如通过顺序使用)。在某些实施方案中,可以使用化学工艺(例如通过加热、酸化、氧化等引发)修饰鸢尾根材料中的一种或多种物质以提高或改变后续提取步骤的效能。同样地,各种纯化技术(例如筛选、过滤、色谱法等)可以在各个步骤或工序之前和/或之后与这些方法一起使用。

[0049] 提取前加工

[0050] 例如,在特定实施方案中,制备用于提取的鸢尾根材料包括收获鸢尾植物并从收获的鸢尾植物中分离根茎(例如通过从中除去毛状根和/或鸢尾植物的其它部分)。在另一些实施方案中,收获的鸢尾植物完整地或部分完整地用于提取步骤,即没有从中除去毛状根或某些植物部分。在各种实施方案中,制备鸢尾根材料还可以包括洗涤收获的鸢尾植物和/或从中分离的根茎,例如以在进一步加工之前除去污垢和碎屑。在一些这样的实施方案中,洗涤可以包括将鸢尾植物材料消毒,例如通过将根茎和/或其它收获的植物部分浸泡在灭菌和/或消毒溶液中。

[0051] 在一些实施方案中,制备鸢尾根材料包括干燥过程,以在提取步骤之前提供具有特定湿含量的鸢尾根材料。例如,在某些实施方案中,制备方法包括通过暴露于环境空气和温度(即,空气干燥)而将洗过的根茎干燥。但是,在一些实施方案中,可以利用烘箱或其它这样的干燥装置从植物材料中强制除去或逐出水分。例如,在一些实施方案中,制备鸢尾根材料包括将根茎烘干至基于鸢尾根材料的重量计小于15重量%,例如5至15重量%,或者6至12重量%,或者8至10重量%的湿含量。在这样的实施方案中,可以调整鸢尾根材料的大小以帮助干燥或其它加工步骤。例如,在某些实施方案中,制备鸢尾根材料包括将干燥根茎研磨以由其制备粉末。在这样的实施方案中,鸢尾根粉末可以直接用于提取过程。或者,鸢尾根粉末可以例如通过冷冻而被加工以进行中长期储存。

[0052] 要认识到,可以对鸢尾根材料的提取前加工做出变化而不脱离本实施方案的范

围。例如,除了上述研磨之外或作为上述研磨的替代,可以替代性地使用尺寸调整步骤,如切块(chopping)、切粒(dicing)、切丁(cubing)等,以制备均匀性、平均粒度、表面积等不同的各种形式的鸢尾根材料。如本领域技术人员所理解,这些性质可以根据所进行的加工和/或提取的尺寸/规模而改变。例如,收获的鸢尾根材料可以粗切(例如通过切块)以帮助洗涤/浸泡/干燥等,并且最终干燥产物仍然碾磨或研磨以得到用于提取的鸢尾根粉末。或者,可以将这样的粗切形式干燥并直接提取。

[0053] 提取

[0054] 如上文介绍,该制备方法涉及选择性提取工艺,其对相同原料(即,鸢尾根材料)依次使用两种不同的溶剂体系以得到两种不同的鸢尾根提取物。具体地,一次提取用于由鸢尾根材料制备第一提取物和提取过的原料,二次提取用于由提取过的原料制备第二提取物。下面进一步描述提取顺序以及一次和二次提取的特定特征。

[0055] 一般而言,该制备方法采用溶剂基提取工艺。换句话说,该制备方法的提取步骤使用本领域已知的溶剂基提取技术进行。因此,对每次提取中使用的具体技术没有特别限制,并且可以调节和/或替换为适用于制备本文所述的提取物的替代提取技术。也就是说,还要认识到,可能对提取过程中使用的条件以及对上述提取前加工步骤施加某些限制。例如,鸢尾根材料的蒸汽蒸馏已知将鸢尾醛类三萜氧化并提供各种香味植物化学物质,如鸢尾酮。尽管这样的鸢尾酮有时可能是提取物或含有其的最终产品中需要的,但是这种氧化消耗了可供提取的鸢尾醛类三萜的可用量,因此在某些实施方案中可以避免。在特定实施方案中,该制备方法在选择的条件下进行以减少或者最小化从鸢尾根材料中提取的目标植物化学物质(例如germanaism B、鸢尾醛类三萜等)的氧化或化学/热降解。

[0056] 提取溶剂

[0057] 选择提取步骤中所用的溶剂体系以溶解或悬浮鸢尾根材料中存在的所需植物化合物,并因此基于各种植物化合物在其中的溶解度来选择。一般而言,适用于制备方法的提取步骤的溶剂包括水性和/或水相容性溶剂。这样的溶剂或合适溶剂体系的组分的实例通常包括水(例如纯化水、去离子水等);某些有机溶剂,如醇类(特别是低级醇类,如甲醇、乙醇等)、二元醇类(如丙二醇、戊二醇、丁二醇和丙三醇(甘油))、脂族醇类(如羊毛脂);水和有机溶剂的混合物(如水和醇),以及有机溶剂如醇和甘油(任选还与水)的混合物;等等,及其衍生物、改性物和组合。除上述那些外,还可以使用的其它有机溶剂包括丙酮、四氢呋喃、乙酸乙酯、氯仿、二氯甲烷、二乙醚和己烷。也可以使用其它溶剂类型。例如,在某些实施方案中,利用超临界CO₂萃取鸢尾根材料。在一些实施方案中,如图8中所示,超临界CO₂与任选的乙醇共溶剂结合使用。

[0058] 尽管如此,要认识到,选择用于该制备方法的溶剂必须能够从鸢尾根材料中带出所需植物化合物。此外,从本文的附加说明中将会理解,所用的溶剂也决定了获自鸢尾根材料的植物化学黑素生成刺激剂(A)和/或植物化学黑素生成抑制剂(B)的相对浓度。因此,某些溶剂可能并不广泛适用。例如,在某些实施方案中,纯水提取(即,单独使用水)可能无法从鸢尾根材料中提取足够的所需植物化合物以制备适用于本文所述的功能性组合物的提取物。更具体地,所需植物化合物的极性通常不足以仅用水从鸢尾根材料中分离,而是可能需要非极性溶剂与水结合使用才能成功提取。

[0059] 由于所需植物化合物在极性方面彼此不同,该制备方法通常利用不同的溶剂体系

选择性地制备富含植物化学黑素生成刺激剂(A)或植物化学黑素生成抑制剂(B)的提取物。如上文介绍,该制备方法通常利用顺序提取,各自使用不同的溶剂体系,以便由鸢尾根材料制备两种单独的提取物。通过图5-8中所示的制备方法的流程图举例说明示例性实施方案。

[0060] 在一些实施方案中,该制备方法利用水乙醇溶剂体系进行提取步骤。更具体地,在这样的实施方案中,提取溶剂包括乙醇(EtOH)和水(H₂O)的混合物。

[0061] 一次提取

[0062] 如上文介绍,在一般实施方案中,该制备方法包括对鸢尾根材料进行一次提取,以由其得到第一提取物和提取过的原料。通常,一次提取使用水乙醇溶剂体系,例如包含乙醇(EtOH)和水(H₂O)的混合物或基本由乙醇(EtOH)和水(H₂O)组成的溶剂体系。例如,在一些实施方案中,一次提取利用以大于0至50%乙醇/水,例如5至40%、或者10至35%、或者10至20%乙醇/水的相对比率包含乙醇和水的水乙醇溶剂体系。在特定的实施方案中,第一提取溶剂是包含大约15:85(EtOH:H₂O)比率的乙醇和水的水乙醇溶剂体系。要认识到,这些示例性范围是举例说明所用的水乙醇溶剂体系,并且可以基于任何给定溶剂体系中的特定溶剂以及制备的所需提取物来选择替代范围。但是,第一溶剂体系通常选择为比二次提取更具极性,即从鸢尾根材料中提取相对更具极性的组分。更具体地,在某些实施方案中,第一提取物包含植物化学黑素生成刺激剂(A),例如germanaism B,其与植物化学黑素生成抑制剂(B),例如iridals iriflorental和iripallidal相比基于增加的极性而差异性地提取。因此,与制备方法中使用的鸢尾根材料相比,第一提取物通常富含植物化学黑素生成刺激剂(A)的含量,并且缺乏植物化学黑素生成抑制剂(B)的含量。

[0063] 关于一次提取,可以使用任何合适的技术从中获得第一提取物。通常,一次提取包括加热和搅动第一提取溶剂和鸢尾根材料的混合物。例如,在一些实施方案中,一次提取包括将第一提取溶剂和鸢尾根材料合并在一起以得到第一提取混合物,然后搅动第一提取混合物(例如通过搅拌等)以促进提取过程。在这些或其它实施方案中,一次提取进一步包括加热第一提取混合物。

[0064] 当使用加热时,要认识到,通常使用保守温度以避免被提取的鸢尾根材料中的所需植物化合物的不希望的氧化和/或化学或热降解,以及保护一旦溶解在提取的流动相中的提取出的植物化合物。因此,一次提取的温度通常在上端以所用溶剂体系的回流温度为界。但是,通常采用适于使鸢尾根材料的植物细胞壁破裂、受损或分解的温度以提高提取效率。同样地,在选择适当的温度时,也会考虑第一提取混合物的可溶性组分的粘度,因为降低所需植物化学物质的粘度通常会增加其扩散,从而增加其可提取性。在特定的实施方案中,使一次提取的温度保持在高于室温至70℃的范围内,如30至65℃,或者40至65℃,或者50至65℃,或者大约60℃。

[0065] 可以选择第一提取溶剂和鸢尾根材料的混合物以控制溶剂与其中的鸢尾根材料的相对比例。例如,在某些实施方案中,一次提取在大约10:1重量份的溶剂:鸢尾根材料的比率下进行。要认识到,也可以使用在这一范围外的比率。但是,当混合物太浓时(例如低于6-8:1重量份的溶剂:鸢尾根材料),可能获得降低的产率,并且当混合物过于稀释以致需要使用过量溶剂时,会产生废物当混合物太稀时,生成废物,从而需要使用过量溶剂。也就是说,在一些实施方案中,可能使用过量,或者总额过量(gross excess)的溶剂。

[0066] 一次提取可以在适于从鸢尾根材料中提取所需植物化合物的任何期间进行。例

如,在一些实施方案中,一次提取包括将鸢尾根材料和水乙醇溶剂的混合物在上述温度范围内搅动30分钟至4小时,如1至3小时,或者大约2小时的持续时间。当然,也可以使用更长的持续时间,如当鸢尾根材料在一次提取之前未加工、一次提取的规模相对较大、温度保持在优选范围的下端、使用较低比例的一次提取溶剂等时。

[0067] 要认识到,一次提取制备了包含提取过的/中间的鸢尾根材料(例如固体)和一次提取中所用的溶剂体系的混合物,该溶剂体系还包含提取出的植物化合物。通常,一次提取过程包括过滤步骤或类似技术以分离该混合物的相,由此得到第一提取物(即作为滤液)和提取过的鸢尾根原料(即filtrand)。在特定实施方案中,该制备方法的一次提取过程包括冷却和过滤第一提取混合物,例如经过筛网过滤,以分离并独立地获得第一提取物和提取过的鸢尾根原料。

[0068] 如上文介绍,第一提取物通常包含植物化学黑素生成刺激剂(A),例如germanaism B。因此,一旦获得,第一提取物可以直接用于配制功能性组合物,如下文描述的用于皮肤变黑应用的那些,或者可以替代性地进行提取后加工以得到最终的第一提取物组合物。例如,在一些实施方案中,将在一次提取和提取后过滤之后获得的滤液浓缩以从中除去所有或部分提取溶剂并作为浓缩物得到第一提取物。对特定浓缩过程没有特别限制,并且可以独立地选择第一提取物中的溶剂/固体的最终量,例如,基于其所需的最终用途。例如,在某些实施方案中,将第一提取物浓缩以达到在15%至25%的范围内的最终固体含量,如大约20%的总固体。当然,植物化学黑素生成刺激剂(A)(例如germanaism B)的最终浓度可以不同,并且可以由本领域技术人员通过许多已知的分析技术,如本文的实施例中的那些容易地确定。在某些实施方案中,将浓缩物形式的第一提取物冷冻干燥并研磨以获得作为粉末的第一提取物(例如,如图6和7中所示)。

[0069] 二次提取

[0070] 获自一次提取的提取过的/中间的鸢尾根原料可以进一步用第二提取溶剂体系提取,即在制备方法的二次提取步骤中提取。重要的是,基于一次和二次提取之间使用的差异提取,要认识到,提取过的鸢尾根原料通常缺乏其中的植物化学黑素生成刺激剂(A)的含量,因此与一次提取中使用的鸢尾根材料相比,第二提取物也含有显著减少量的该植物化合物。相反,与该制备方法中使用的鸢尾根材料相比,第二提取物通常富含植物化学黑素生成抑制剂(B)的含量并缺乏植物化学黑素生成刺激剂(A)的含量。以这种方式,该制备方法利用顺序提取由单一原料制备两种分开的提取物,每种提取物包含具有不同黑素生成相关活性的植物化合物。

[0071] 该制备方法可包含在提取之间的一个或多个加工步骤,从而为二次提取制备或调节鸢尾根材料。例如,在某些实施方案中,提取过的/中间的鸢尾根材料作为来自一次提取后的过滤步骤的滤饼获得,并且制备方法包括洗涤或悬浮该滤饼(例如用5-15份,或者10份水)并过滤悬浮液以除去洗涤溶剂,和得到提取过的/中间的鸢尾根作为二次提取的原料。这些步骤的一些示例性实例显示在图5-7中描绘的过程中。

[0072] 关于二次提取,上文关于一次提取的相关技术和溶剂的描述通常同样适用。但是,由于提取的所需植物化合物(即,植物化学黑素生成抑制剂(B))的极性不同,第二提取溶剂的极性通常小于第一提取溶剂。例如,在一些实施方案中,二次提取利用以50%至100%乙醇/水,例如60%至80%、或者65%至75%、或者70%至75%乙醇/水的相对比率包含乙醇和

水的水乙醇溶剂体系。在特定的实施方案中,第二提取溶剂是包含大约70:30(EtOH:H₂O)比率的乙醇和水的水乙醇溶剂体系。要认识到,这些示例性范围是举例说明所用的水乙醇溶剂体系,并且可以基于任何给定溶剂体系中的特定溶剂以及制备的所需提取物来选择替代范围。但是,第二溶剂体系通常选择为极性低于一次提取,即与一次提取相比从鸢尾根材料中提取极性相对更低的组分。更具体地,在某些实施方案中,第二提取物包含植物化学黑素生成抑制剂(B),例如iridals iriflorental和iripallidal。因此,与制备方法中使用的鸢尾根材料相比,第二提取物通常富含植物化学黑素生成抑制剂(B)的含量,并且缺乏植物化学黑素生成刺激剂(A)的含量。

[0073] 在某些实施方案中,二次提取在大约10:1重量份的溶剂:提取过的/中间的鸢尾根材料的比率下进行。要认识到,也可以使用在这一范围外的比率。但是,如同一次提取,当混合物太浓时(例如低于6-8:1重量份的溶剂:提取过的/中间的鸢尾根材料),可能获得降低的产率,并且当混合物太稀时,生成废物,以致需要使用过量溶剂并随后除去。也就是说,在一些实施方案中,可能使用过量,或者总额过量(gross excess)的第二提取溶剂。

[0074] 由于上文关于一次提取所述的原因,二次提取的温度通常保持在高于室温至70℃的范围内。因此,在一些实施方案中,使用30至65℃,或者40至65℃,或者50至65℃,或者大约60℃的温度。

[0075] 二次提取可以在适于从提取过的/中间的鸢尾根材料中提取所需植物化合物的任何期间进行。例如,在一些实施方案中,二次提取包括将提取过的/中间的鸢尾根材料和第二水乙醇溶剂的混合物在上述温度范围内搅动30分钟至4小时,如1至3小时,或者大约2小时的持续时间。当然,也可以使用更长的持续时间。

[0076] 要认识到,二次提取制备了包含废鸢尾根材料和二次提取中所用的溶剂体系的混合物,该溶剂体系还包含提取出的植物化合物。通常,二次提取过程包括过滤步骤或类似技术以分离该混合物的相,由此得到第二提取物(即作为滤液)和废的/提取过的鸢尾根原料(即filtrand)。在特定实施方案中,该制备方法的二次提取过程包括例如经过筛网和/或螺旋压榨机冷却和过滤第二提取混合物,以分离并独立地获得第二提取物和废的/提取过的鸢尾根原料。

[0077] 如上文介绍,第二提取物通常包含植物化学黑素生成抑制剂(B),例如iridals iriflorental和iripallidal。因此,一旦获得,第二提取物可以直接用于配制功能性组合物,如下文描述的用于亮肤应用的那些,或者可以替代性地进行提取后加工以得到最终的第二提取物组合物。例如,在一些实施方案中,将在二次提取和提取后过滤之后获得的滤液浓缩以从中除去所有或一部分第二提取溶剂并作为浓缩物得到第二提取物。对特定浓缩过程没有特别限制,并且可以独立地选择第二提取物中的溶剂/固体的最终量,例如,基于其所需的最终用途。例如,在某些实施方案中,将第二提取物浓缩以达到在25%至35%的范围内的最终固体含量,如大约30%的总固体。当然,植物化学黑素生成抑制剂(B)(例如iriflorental和/或iripallidal)的最终浓度可以不同,并且可以由本领域技术人员通过许多已知的分析技术,如本文的实施例中的那些容易地确定。在某些实施方案中,将浓缩物形式的第二提取物冷冻干燥并研磨以获得作为粉末的第二提取物。

[0078] 在一些实施方案中,第一和/或第二提取物和/或第一和/或第二提取物的浓缩物可以例如通过巴氏灭菌或其它加热/冷却方案灭菌。一个这样的实施方案描绘在图5中。在

某些实施方案中,在将提取物浓缩后将第一和/或第二提取物灭菌。类似地,添加剂如载体(例如异壬酸异壬酯)和防腐剂(例如苯氧基乙醇)可以在第一和/或第二提取物的制备过程中添加到第一和/或第二提取物中。

[0079] 一般而言,第一和第二提取物都包含germanaismB。但是,本文在制备方法的实施方案中提供的差异提取提供了富含germanaism B和缺乏具有拮抗活性的鸢尾醛类三萜的第一提取物。同样地,第二提取物通常富含iriflorental和/或iripallidal并且缺乏germanaism B。

[0080] 在某些实施方案中,第一和第二提取物还可包含至少一种化妆品可接受的载体。在特定的实施方案中,化妆品可接受的载体不是天然存在的。换言之,在这些特定的实施方案中,载体不是天然产物。在另一些实施方案中,载体选自本领域中理解的常规载体,并且可以以常规量使用。

[0081] 植物化学黑素生成影响剂的量

[0082] 通常,从鸢尾根材料中提取的特定植物化学物质可以以任何合适的浓度存在于第一或第二提取物中,该浓度可以基于特定最终应用的要求进行选择或以其它方式确定。在一些实施方案中,例如,各提取物包含基于提取物的总重量计至少0.1重量%、或者至少1重量%、或者至少2重量%、或者至少5重量%、或者至少10重量%、或者至少15重量%、或者至少20重量%、或者至少25重量%、或者至少30重量%、或者至少35重量%、或者至少40重量%、或者至少50重量%、或者至少55重量%、或者至少60重量%、或者至少65重量%、或者至少70重量%、或者至少75重量%、或者至少80重量%、或者至少85重量%、或者至少90重量%、或者至少95重量%、或者至少98重量%的量的相关植物化合物(例如植物化学物质(A)或(B))。在一些实施方案中,将植物化合物部分以相同的%值之一进行选择,但在w/v或v/v基础上与整个提取物进行比较。要认识到,除了上述实施方案外,该提取物可以与一种或多种其他化合物组合或以其他方式补充,例如为了使该提取物的组成特别富含这些一种或多种化合物。

[0083] 要认识到,尽管在本文中就协同的两步提取法进行描述,但该制备方法不需要用于获得两种最终提取物以供进一步使用,而是可用于选择性地制备具有适合用作改变皮肤色素沉着的有效试剂的相对量的刺激和抑制黑素生成的植物化合物的鸢尾根提取物。因此,可以基于提取的植物化合物的比例定制制备的提取物,以使该制备方法提供改进的对用其制备的提取物的功能性的控制。

[0084] 功能性组合物

[0085] 如上文介绍,还提供包含该提取物的功能性组合物。更具体地,如根据本公开将认识到,可以配制功能性组合物以制备适合施用于受试者的各种消费者组合物(即,局部组合物形式的个人护理产品),例如以向其提供提取物的一种或多种组分。在这种情况下,术语“施用”在本文中以其最广泛的意义上使用以指代将如本文所述的功能性组合物递送至受试者的任何方法。

[0086] 受试者通常是动物,如哺乳动物(即哺乳纲脊椎动物,如犬、猫、山羊、绵羊、猪、牛、马、驴、骆驼等)。本文特别考虑的另外的哺乳动物包括半驯养的哺乳动物和常规圈养繁殖的哺乳动物。当然,术语哺乳动物也涵盖人类(其可称为“people”和/或“person(s)”)。当描述人类时,术语“成年人”在本文中通常用于指代已经达到性成熟的人。相比之下,术语“儿

童”和“青少年”在本文中用于指代尚未达到性成熟的人。通常,术语“儿童”是指在出生阶段至大约10岁之间的人类受试者(即儿童期),术语“青少年”是指大于大约10岁并且尚未完成青春期阶段的人类受试者。当然,术语儿童、青少年、成年人和婴儿都包括在术语人类中,术语人类本身是哺乳动物的子范畴,哺乳动物是如本文定义的动物的子范畴。受试者可以是上述类型的特定子集或群体。例如,在某些实施方案中,受试者可以表征为老年人(即,至少60、或者至少65、或者至少70、或者至少75岁)、运动员、秃顶男性、新妈妈、学生、具有易长粉刺的皮肤的人、青少年、青春期后期(late-teen)或青春期前期等。但是,在特定实施方案中,受试者简单地寻求改变其皮肤色素沉着的成年人。

[0087] 如上文介绍,功能性组合物通常适于向受试者提供该组合物的一种或多种组分(例如提取物)以实现特定效果。更具体地,提取物的组分可用于介导特定的治疗和/或预防效果,以使包含其的功能性组合物可用于通过介导黑素生成而治疗或改善受试者的状况。因此,要理解的是,一般而言,功能性组合物包含有效量的提取物(即,配制为向受试者提供有效量,或治疗有效量的植物化学黑素生成刺激剂(A)或植物化学黑素生成抑制剂(B))。如本文所用的术语“治疗有效量”是指其在本领域中普遍认可的含义。具体地,该术语通常是指在受试者中引起所需的和/或必要的生物反应(例如亮肤/皮肤变黑)的功能性组合物的量。例如,如果在与疾病或障碍相关的可测量参数降低至少大约25%时认为给定的治疗/应用是有效的,则用于治疗该疾病或障碍的药物的治疗有效量是实现该参数降低至少大约25%所需的量。

[0088] 如本文所用,术语“治疗(treatment)”或“治疗(treating)”可互换使用,并且是指用于获得有益或所需结果、包括但不限于治疗益处和/或预防益处的方法。治疗益处可以是指根除或改善所治疗的潜在障碍。治疗益处也可以通过根除或改善与潜在障碍相关的一种或多种生理症状来实现,从而在受试者中观察到改善,尽管受试者可能仍然患有潜在障碍。预防益处包括延迟、预防或消除疾病或状况的出现,延迟或消除疾病或状况的症状发作,减缓、停止或逆转疾病或状况的进展,或它们的任何组合。为了预防益处,有患上特定疾病的风险的受试者或报告疾病的一种或多种生理症状的受试者可以接受治疗,即使可能尚未做出该疾病的诊断。

[0089] 一般而言,该功能性组合物可用于通过将生物活性植物化合物递送至受试者(即,介导、诱导或抑制受试者的黑素生成)而改善状况、如上文介绍的那些状况。

[0090] 鉴于上述情况,要认识到,该功能性组合物可用于改善影响受试者皮肤健康的状况(例如黑素生成/色素沉着)。更具体地,该功能性组合物可以配制为局部组合物,例如用于局部施用于受试者。因此,在某些实施方案中,基于特别通过局部施用和/或透皮递送方法可实现的特定生物活性配制功能性组合物。通常,配制功能性组合物以调节人类皮肤和/或毛发色素沉着,例如通过刺激或抑制黑色素产生而使皮肤外观变暗或变亮。

[0091] 在一些实施方案中,该功能性组合物包含至少0.01至99.9重量%、或者0.1至90重量%、或者0.5至80重量%、或者1至50重量%、或者1.5至35重量%、或者2至20重量%的量的提取物。在特定的实施方案中,该功能性组合物包含大约2重量%的量的提取物。

[0092] 通常,该功能性组合物配制为局部组合物(即个人护理产品)。例如,提取物可以与可接受的载体一起配制以制备局部组合物。载体的选择也将根据局部组合物的所需最终用途或应用来进行选择。例如,局部组合物可以配制为乳膏、凝胶、粉末、糊剂或可自由倾倒的

液体,例如取决于施用于受试者/消费者的所期望的途径。根据下面的描述会理解这些和其它实施方案。

[0093] 功能性组合物可包含除鸢尾根提取物外的其他组分。例如,该组合物可包含一种或多种载体(例如药学上可接受的载体、稀释剂、溶剂、赋形剂等),如下文或本文其它地方描述的任何载体。但是,在一些实施方案中,功能性组合物基本由上述鸢尾根提取物或鸢尾根提取物的组合组成。在这些或其它实施方案中,功能性组合物由或基本由提取物、任选的通过提取获得的植物化合物和任选的载体赋形剂组成。

[0094] 在某些实施方案中,例如,功能性组合物包含载体(即载体赋形剂)。合适的载体赋形剂和组分可包括水(例如纯化水、去离子水等);有机溶剂,如醇类(特别是能够容易地从皮肤蒸发的低级醇类,如乙醇)、二元醇(如丙二醇、戊二醇、丁二醇和丙三醇(甘油))、脂族醇(如羊毛脂);水和有机溶剂(如水和醇类)的混合物,以及有机溶剂如醇类和甘油(任选还与水)的混合物;基于脂质的材料,如脂肪酸、酰基甘油(包括油,如矿物油,和天然或合成来源的脂肪)、磷酸甘油酯、甘油三酯、鞘脂和蜡;基于蛋白质的材料,如胶原蛋白和明胶;基于有机硅的材料(非挥发性和挥发性),如环聚二甲基硅氧烷、聚二甲基硅氧烷醇和聚二甲基硅氧烷共聚醇;基于烃的材料,如凡士林、氢化聚异丁烯和角鲨烷;润肤酯(如己二酸二异丁酯和辛酸酯)、增稠剂(丙烯酸酯(卡波姆)、丙烯酰胺、丙烯酰基牛磺酸酯(acryltaurates)、羟乙基纤维素、甲基纤维素、黄原胶等),等等,及其衍生物、改性物和组合。通常,选择载体赋形剂以溶解或悬浮组合物的组分(例如提取物),因此基于各种植物化合物在其中的溶解度进行选择。但是,该组合物也可以或替代性地制备为乳液、悬浮液、浆液等。在特定的实施方案中,载体不是天然存在的。换言之,在这些特定的实施方案中,载体不是天然产物。在另一些实施方案中,载体选自本领域中理解的常规载体,并且可以以常规量使用。

[0095] 局部组合物

[0096] 如上文介绍,功能性组合物通常配制为局部组合物。一般而言,局部组合物包含提取物(例如第一或第二提取物)和一种或多种其它组分,其通常可以选自载体、共活性剂(coactives)、添加剂、赋形剂等。局部组合物通常可以配制为通过直接施用(例如局部施用于表面如皮肤、粘膜等)向受试者的局部提供提取物。因此,局部组合物任选地配制为或以其它方式适于哺乳动物(例如人类)的局部施用。例如,在各种实施方案中,局部组合物可以配制为施用于人类皮肤。

[0097] 在某些实施方案中,局部组合物包含至少0.001至20重量%、或者0.01至15重量%、或者0.1至10重量%、或者0.5至5重量%、或者1至3重量%、或者1.5至2.5重量%的量的所述提取物。在一些特定的实施方案中,局部组合物包含大约2重量%的量的所述提取物。

[0098] 下面描述在制剂和/或形式方面不同的局部组合物的某些实施方案。但是,如上文介绍,局部组合物在物质和/或形式方面不受特别限制,并且除了该提取物之外还可包含任何数量的组分/成分,如本文所述的其它活性剂和/或添加剂。同样地,存在于局部组合物中或与局部组合物组合的特定添加剂、载体、辅助剂、填料等也可以不同。一般而言,局部组合物的组分基于局部组合物的预期用途(例如作为亮肤或皮肤变黑组合物)单独或共同选择。此外,任何特定组分的量例如基于所需的最终形式(例如乳膏vs.喷雾剂等)单独选择。但

是,如本领域技术人员根据本文的描述和实施例将认识到的那样,通常选择特定组分以使提取物的有效性最大化,例如通过避免抑制和/或阻碍其组分(例如植物化学黑素生成影响剂(A)/(B))迁移到皮肤表面的组分,而是按需要选择促进植物化合物转运到皮肤表面或透过皮肤的载体赋形剂。

[0099] 局部组合物可包含用于局部施用的任何形式,包括粉末、喷雾剂、软膏、糊剂、乳膏、洗剂(lotions)、凝胶、溶液等,及其组合。换句话说,对局部组合物的物理形式没有特别限制。相反,局部组合物可以配制为液体、干粉、悬浮液、分散体、乳液(例如水包油、油包水、硅酮包水等)、凝胶、糊剂等及其组合。因此,要认识到,局部组合物可以以凝胶、乳膏、气溶胶喷雾剂、泡沫、液体、摩丝(mousse)、润发油(pomade)、粉末、固体或软膏的形式提供。在一些实施方案中,局部组合物作为水溶液、分散体或乳液提供。

[0100] 如上所述,局部组合物可用于改善受试者的皮肤状况和/或赋予受试者皮肤相关的健康益处。因此,在某些实施方案中,局部组合物还可包含除该提取物外的活性剂,其可以提供与该提取物的益处相同、相似或不同的益处。例如,在各种实施方案中,除该提取物外,局部组合物还包含多种活性剂,其可以各自独立地选择(例如基于活性剂的所需性质,如通过施用局部组合物赋予受试者的益处)。这样的活性剂可包括晒黑剂、增亮剂等,以及药物、保健品、麻醉剂、反刺激剂、软骨保护剂等,以本文列举的那些为例。

[0101] 在一些实施方案中,局部组合物可以包含专门选择用于配制和/或使用局部组合物的添加剂,如药学上/医学上可接受的载体、功能添加剂、制剂添加剂或这些添加剂的组合,例如基于局部组合物的所需形式、局部组合物的用途等选择。

[0102] 在一些实施方案中,局部组合物包含药学上可接受的载体。药学上可接受的载体可以是无毒载体、生理上可接受的载体等。药学上可接受的载体可以是乳液、糊剂、乳膏、洗剂、凝胶、冻胶(jelly)、软膏、油、气溶胶、粉末、溶剂、脂质体、胶束、肽(例如白蛋白)、合成聚合物(例如聚乙二醇)、天然聚合物(例如透明质酸、葡聚糖、壳聚糖)、n维材料(例如其中 $n=0,1,2,3$),例如0维纳米材料(例如量子点、纳米粒子等)、一维纳米材料(例如纳米管、纳米棒等)、二维纳米材料(例如量子阱、膜等)、三维材料,如基质(例如聚合物基质,如聚乙二醇(PEG))等的形式。药学上可接受的载体可以提供定时释放,调节提取物或其植物化合物的药代动力学性质(例如吸收、分布、代谢、排泄),调节这样的鸢尾根植物化合物的药效学性质(例如在作用位点的浓度、产生的效果等),等等。例如,药学上可接受的载体可以是促进germanaism B,iriflorental和/或iripallidal穿过皮肤转运的活性载体。下面描述这样的活性载体的实例。在特定的实施方案中,药学上可接受的载体不是天然存在的。换言之,在这些特定的实施方案中,载体不是天然产物。在另一些实施方案中,载体选自本领域中理解的常规载体,并且可以以常规量使用。

[0103] 载体可任选选择为通常与局部组合物的各个组分相容,并增强或不显著干扰提取物或至少其活性植物化合物向受试者皮肤表面的使用,并任选增强或不干扰局部组合物的其它组分向皮肤的运输或透过皮肤的运输。合适的载体的一般实例包括促进和/或利于局部组合物的各种组分透过皮肤运输的那些载体。载体的特定实例包括水(例如去离子水)、油和/或蜡(例如矿物油、合成油、天然油如霍霍巴油、蓖麻油等,以及由其形成的蜡)、醇类(例如一元醇、二元醇和多元醇,如乙醇、异丙醇、丁二醇、1,2,6-己三醇等,二醇(glycols),如乙二醇、丙二醇等)、聚氧化烯和/或聚氧化烯酯(例如聚乙二醇、聚丙二醇、混合聚烷撑二

醇、聚乙二醇-8硬脂酸酯等)；脂肪酸酯(例如硬脂酸烷基酯、油酸酯、亚油酸酯、棕榈酸异丙酯等)；有机聚合物(例如聚丙烯酰胺)、有机溶剂(例如二甲亚砜、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、甲基磺酰甲烷)等,及其衍生物、改性物和组合,以及本文所述的任何其它载体,例如上述适用的赋形剂和/或赋形剂组分。

[0104] 在一些实施方案中,局部组合物包含活性载体。活性载体适于增强局部组合物的活性组分(例如germanaism B、iriflorental和/或iripallidal)的生物利用度。例如,活性载体通常有助于局部组合物的活性组分渗透皮肤的毛孔。活性载体还可具有良好的皮肤保湿活性,减小乳液粒度,这有助于实现局部组合物的更好稳定性。在一些实施方案中,活性载体改善局部组合物的美学吸引力。在一些实施方案中,活性载体与局部组合物中的添加剂、如防腐剂协同工作。在一些实施方案中,活性载体改进局部组合物的耐水性,以增强提取物并入例如防晒制剂中的能力。在一些实施方案中,活性载体促进皮肤修复和重构、充当抗皱剂、表现出广谱抗菌活性等。在一些实施方案中,活性载体具有良好的溶剂和溶解性质。

[0105] 活性载体以及可用于制备其的组分的非限制性实例包括水性溶剂和有机溶剂,例如醇类,如乙醇、丙二醇、丁二醇、异丙醇、甘油及其混合物。在一些实施方案中,活性载体可包括戊二醇、乙氧基二甘醇、双乙氧基二甘醇环己烷1,4-二甲酸酯、二棕榈酰羟脯氨酸、棕榈酰水解小麦蛋白钾、硬脂酸甘油酯、鲸蜡硬脂醇、月桂酰小麦氨基酸钾、棕榈酸甘油酯(palm glycerides)、辛酰甘氨酸、棕榈酰水解燕麦蛋白钾、山嵛醇、棕榈酸甘油酯(palm glycerides)、硬脂酰谷氨酸钠、蔗糖棕榈酸酯、聚甘油基-3山梨糖醇亚麻酸酯(polyglyceryl-3 sorbityl linseedate)或其组合。在一些实施方案中,活性载体包含戊二醇、乙氧基二甘醇、双乙氧基二甘醇环己烷1,4-二甲酸酯、二棕榈酰羟脯氨酸、棕榈酰水解小麦蛋白钾、硬脂酸甘油酯、鲸蜡硬脂醇、月桂酰小麦氨基酸钾、棕榈酸甘油酯(palm glycerides)、辛酰甘氨酸、棕榈酰水解燕麦蛋白钾、山嵛醇、棕榈酸甘油酯(palm glycerides)、硬脂酰谷氨酸钠、蔗糖棕榈酸酯、聚甘油基-3山梨糖醇亚麻酸酯(polyglyceryl-3 sorbityl linseedate)或其组合。根据一些实施方案,抗炎剂可包括 α -没药醇、尿囊素、柳珊瑚提取物(sea whip extract)、洋甘菊(母菊)(chamomilla recutita (matricaria))提取物、生育酚乙酸酯、山茶叶提取物(camellia sinensis leaf extract)、姜黄(curcuma longa (turmeric))根提取物、燕麦(avena sativa (oat))仁提取物、厚朴树皮提取物、葡萄(vitis vinifera (grape))籽提取物、生姜(zingiber officinale (ginger))根提取物、甘草酸二钾或其组合。在一些实施方案中,胶原蛋白合成增强剂可包括甲基葡萄糖苷磷酸酯、inula crithmoide花/叶提取物、胶原蛋白前肽(例如g-p-hyp三肽)、羟基积雪草苷、积雪草苷或其组合。抗皱剂可包括紫松果菊提取物、菊苣酸、白藜芦醇、三氟乙酰基三肽-2或其组合。角质形成细胞生长因子刺激剂可包括獐牙菜苦苷的纯化形式(纯度至少95%)或富含提取物。

[0106] 载体赋形剂的其它一般实例包括水(例如纯化水、去离子水等)；有机溶剂,如醇类、二元醇类(例如丙二醇、戊二醇、丁二醇、丙三醇/甘油等)、脂族醇类(例如羊毛脂)；水和有机溶剂(如水和醇)的混合物,以及有机溶剂如醇和甘油(任选还与水)的混合物；基于脂质的材料,如脂肪酸、酰基甘油(例如油类,如矿物油,和天然或合成来源的脂肪)、磷酸甘油酯、甘油三酯、鞘脂和蜡；基于蛋白质的材料,如胶原蛋白和明胶；基于有机硅的材料(非挥

发性和挥发性),如环聚二甲基硅氧烷、聚二甲基硅氧烷醇和聚二甲基硅氧烷共聚醇;基于烃的材料,如凡士林、氢化聚异丁烯和角鲨烷;润肤酯(如己二酸二异丁酯和辛酸酯)、增稠剂(丙烯酸酯(卡波姆)、丙烯酰胺、丙烯酰基牛磺酸酯、羟乙基纤维素、甲基纤维素、黄原胶、果胶等),等等,及其衍生物、改性物和组合。

[0107] 在特定实施方案中,局部组合物可包含功能添加剂。功能添加剂不受限制,并且可以包含,任选可以是,被选择为局部组合物提供功能特征或赋予局部组合物功能的任何化合物或组合物。这样的功能添加剂的实例包括抗氧化剂(例如烷基化物羟基甲苯、羟基苯甲醚等,没食子酸丙酯等)、着色剂、保湿剂和润肤剂(例如向日葵油、霍霍巴油、棕榈酸异丙酯等)、香料(例如天然香料,如迷迭香油,合成香料等)、清凉剂(例如薄荷油)、防腐剂(例如抗菌剂和抗真菌剂,如丙二醇、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、重氮烷基脲(diazodiny lurea)等),等等,及其衍生物、改性物和组合。尽管下面阐述了许多这样的添加剂,但在本文的实施例中例示了另外的选择。

[0108] 例如,在某些实施方案中,局部组合物可包含保湿剂。合适的保湿剂的实例包括羧基酸(例如乳酸)及其盐、甘油、丙二醇、戊二醇、丁二醇、吡咯烷酮碳酸的钠盐(即PCA钠)、透明质酸钠、聚乙二醇(PEG)(例如CARBOWAX PEG 200、CARBOWAX PEG 400、CARBOWAX PEG 800等),等等,及其衍生物、改性物和组合。在这些或其它实施方案中,局部组合物包含润肤剂和/或湿润剂。合适的润肤剂或湿润剂的实例包括鲸蜡醇棕榈酸酯、丙三醇(即甘油)、聚丙二醇-15硬脂基醚(即PPG-15硬脂基醚)、羊毛脂及其衍生物(例如羊毛脂醇等)、胆固醇、凡士林、异硬脂醇新戊酸酯、硬脂酸辛酯、矿物油、异鲸蜡醇硬脂酸酯、肉豆蔻醇肉豆蔻酸酯、辛基十二烷醇、棕榈酸辛酯(例如棕榈酸2-乙基己酯)、聚二甲基硅氧烷、苯基聚三甲基硅氧烷、环聚二甲基硅氧烷、苯甲酸C12-C15烷基酯、聚二甲基硅氧烷醇、丙二醇、戊二醇、大花可可树籽脂(Theobromagrandiflorum seedbutter)、乳木果油、神经酰胺(例如神经酰胺2、神经酰胺3等)、羟丙基双棕榈酰胺MEA、羟丙基双月桂酰胺MEA、羟丙基双异硬脂酰胺MEA、1,3-双-(N-2-(羟乙基)硬脂酰氨基)-2-羟基丙烷、双-羟乙基生育酚琥珀酰氨基羟基丙烷、脲、芦荟、尿囊素、甘草次酸、二辛酸酯/二癸酸酯等,及其衍生物、改性物和组合。

[0109] 在某些实施方案中,局部组合物可包含防腐剂。合适的防腐剂的实例包括脲(例如咪唑烷基脲、重氮烷基脲等)、苯氧基乙醇、对羟基苯甲酸甲酯钠、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丙酯、山梨酸钾、苯甲酸钠、山梨酸、苯甲酸、甲醛、柠檬酸、柠檬酸钠、二氧化氯、季铵防腐剂化合物(例如苯扎氯铵、苄索氯铵、溴棕三甲铵、地喹氯铵、西吡氯铵等)、汞防腐剂(例如硝酸苯汞、乙酸苯汞、硫柳汞等)、吡罗克酮乙醇胺(pirotone olamine)、葡萄籽油、醇类防腐剂(例如氯丁醇、二氯苄醇、苯乙醇、苄醇等),等等,及其衍生物、改性物和组合。在这些或其它实施方案中,局部组合物包含抗氧化剂。合适的抗氧化剂的实例包括抗坏血酸及其酯、亚硫酸氢钠、丁基化羟基甲苯、丁基化羟基苯甲醚、生育酚(例如 α -生育酚)、生育酚乙酸酯、抗坏血酸钠/抗坏血酸、抗坏血酸棕榈酸酯、抗坏血酸葡萄糖苷、没食子酸丙酯、螯合抗氧化剂(例如乙二胺四乙酸(EDTA)、EDTA二钠等)、柠檬酸、柠檬酸钠等,及其衍生物、改性物和组合。

[0110] 在某些实施方案中,局部组合物可包含制剂添加剂。制剂添加剂不受限制,并且可以包含,任选可以是,被选择赋予局部组合物物理特性的任何化合物或组合物。这样的制剂添加剂的实例包括乳化剂(例如异链烷烃如C13-C14异链烷烃、表面活性剂如月桂醇聚醚-

7、聚合物如聚丙烯酰胺和聚烷撑二醇等)、缓冲剂、赋形剂、推进剂等,及其组合。通常,基于局部组合物的所需形式选择制剂添加剂。例如,在一些实施方案中,局部组合物被配制为软膏、糊剂、乳膏和/或凝胶,并且包含赋形剂,例如动物和植物脂肪、油、蜡、石蜡、淀粉、黄蓍胶、纤维素衍生物、聚乙二醇、有机硅、膨润土、硅酸、滑石、氧化锌等,以及其衍生物、改性物和组合。在某些实施方案中,局部组合物被配制为粉末和/或喷雾剂,并且包含赋形剂,例如乳糖、滑石、硅酸、氢氧化铝、硅酸钙、聚酰胺粉末等,及其衍生物、改性物和组合。在特定实施方案中,局部组合物被配制为喷雾剂和推进剂,如挥发性有机化合物,例如卤代烃(例如被氯、氟或两者取代的烃)和低分子量未取代烃(例如丁烷、丙烷等)。一般而言,当存在时,局部组合物包含基于局部组合物的总重量计为1至50重量%,或者1至20重量%的量的制剂添加剂。

[0111] 在特定实施方案中,局部组合物可包含亲脂性增溶剂。亲脂性增溶剂的一些实例包括不致粉刺的酯,如己二酸酯(例如己二酸二异丁酯)、辛酸酯、异壬酸酯(例如新戊酸异壬酯)、乙氧基化甘油三酯等,及其改性物、衍生物和组合。亲脂性增溶剂的其它实例通常包括鲸蜡酯、聚乙二醇鲸蜡酯、氢化聚异丁烯、摩洛哥坚果油、大豆油、化学紫外线过滤剂/增进剂(例如octisalate、octinoxate、水杨酸丁基辛酯等)等,及其改性物、衍生物和组合。

[0112] 在一些实施方案中,局部组合物可包含自由基稳定剂。自由基稳定剂的实例通常包括亲脂性抗氧化剂,如生育三烯酚、类胡萝卜素(例如生育酚、生育酚乙酸酯、视黄醇棕榈酸酯、四己基癸醇抗坏血酸酯、叶黄素、富含不饱和脂肪酸如二十二碳六烯酸的天然油等),等等,及其改性物、衍生物和组合。

[0113] 在某些实施方案中,局部组合物可包含表面活性剂。合适的表面活性剂的实例包括离子型(例如阴离子型、两性离子型等)和非离子型表面活性剂。这样的表面活性剂的一些具体实例包括聚山梨醇酯(例如聚氧乙烯(20)山梨糖醇酐单月桂酸酯(即聚山梨醇酯20)、聚氧乙烯(20)山梨糖醇酐单棕榈酸酯(即聚山梨醇酯40)、聚氧乙烯(20)山梨糖醇酐单硬脂酸酯(即聚山梨醇酯60)、聚氧乙烯(20)山梨糖醇酐单油酸酯(即聚山梨醇酯80)等)、植物山梨糖醇酐硬脂酸酯、硬脂醇聚醚-10和其它十八烷基聚氧乙烯醚、十二烷基硫酸钠(例如月桂醇硫酸酯钠)、十二烷基二甲基氧化胺、十六烷基三甲基溴化铵(CTAB)、聚乙氧基化醇、聚氧乙烯山梨糖醇酐、辛基酚聚醚、N,N-二甲基十二烷基胺-N-氧化物、十六烷基三甲基溴化铵(HTAB)、聚氧乙烯10月桂醚、胆汁盐(例如脱氧胆酸钠、胆酸钠等)、聚氧乙烯蓖麻油、壬基酚乙氧基化物、环糊精、卵磷脂、聚二甲基硅氧烷共聚醇、月桂酰胺二乙醇胺、椰油酰胺二乙醇胺、椰油酰胺单乙醇胺、甜菜碱(例如油基甜菜碱、椰油酰胺丙基甜菜碱等)、椰油酰胺丙基磷脂酰PG-二甲基氯化铵、磷酸二鲸蜡酯(磷酸双十六烷基酯)、鲸蜡硬脂醇聚醚-10磷酸酯、聚甘油基-2三异硬脂酸酯、鲸蜡基PEG/PPG-1/1聚二甲基硅氧烷(用于W-in-Si乳液的乙氧基化或有机改性的有机硅、硬脂酸甘油酯、二月桂酸甘油酯、卵磷脂、不饱和卵磷脂等)、甲基苄索氯铵等,及其改性物、衍生物和组合。

[0114] 在一些实施方案中,局部组合物可包含乳化剂,其可与表面活性剂相同或不同。这样的乳化剂的实例包括山嵛基三甲基铵甲基硫酸盐-鲸蜡硬脂醇、非离子乳化剂(例如乳化蜡)、聚氧乙烯油基醚、聚乙二醇硬脂酸酯(即PEG-40硬脂酸酯、PEG-100硬脂酸酯等)、十八十六醇(例如鲸蜡硬脂醇)、鲸蜡硬脂醇聚醚-12、鲸蜡硬脂醇聚醚-20、鲸蜡硬脂醇聚醚-30、鲸蜡硬脂醇聚醚醇、硬脂酸甘油酯、硬脂醇聚醚-2和硬脂醇聚醚-20、阳离子乳化剂(例如硬

脂酰胺丙基二甲基胺、山嵛基三甲基铵甲基硫酸盐等),等等,及其改性物、衍生物和组合。

[0115] 在特定实施方案中,局部组合物可包含粘度调节剂(例如增稠剂或稀释剂,其可称为粘度调节剂)。这样的试剂的实例通常包括保护性胶体、非离子树胶(如羟乙基纤维素、黄原胶和小核菌胶)、硅酸镁铝、二氧化硅、微晶蜡、蜂蜡、石蜡、鲸蜡醇棕榈酸酯等,及其改性物、衍生物和组合。

[0116] 在某些实施方案中,局部组合物可包含一种或多种附加组分,其可包含或选自皮肤保护剂、吸附剂、缓和剂、润肤剂、保湿剂、水化剂、缓冲剂、缓释材料、增溶剂、皮肤渗透剂、皮肤舒缓剂、除臭剂、止汗剂、防晒剂、无日照晒黑剂、维生素、护发剂、抗刺激剂、抗衰老剂、研磨剂、吸收剂、防结块剂、抗静电剂、收敛剂(例如金缕梅、醇、洋甘菊提取物等)、粘合剂/赋形剂、缓冲剂、螯合剂、成膜剂、调理剂、乳浊剂、脂质、pH调节剂(例如柠檬酸、氢氧化钠、磷酸氢二钠、磷酸二氢钠等),等等,及其改性物、衍生物和组合。在美国专利申请公开 No. 2018/0110722A1 中列举了这样的附加组分的具体实例,其关于局部组合物组分的公开内容通过引用并入本文。

[0117] 在一些实施方案中,局部组合物包含选自增稠剂、乳液稳定剂、乳化剂、润肤剂、调理剂、湿润剂、保湿剂、防腐剂、抗氧化剂、pH调节剂、表面活性剂、香料等的一种或多种附加组分。在一些这样的实施方案中,局部组合物可以进一步包括至少一种附加化妆品试剂,如维生素、防晒剂、抗老化剂、抗皱剂、抗氧化剂、抗发红剂、增湿剂、去角质剂或其组合。合适的抗氧化添加剂的实例包括油橄榄(*olea europaea* (olive))果实提取物、*terminalia ferdinandiana* (kakaduplum)果实提取物、大豆异黄酮和胡桃(*juglans regia* (walnut))仁提取物。在一些实施方案中,抗氧化剂还可充当抗皱剂。

[0118] 在这些或其它实施方案中,局部组合物包含水化剂。在这样的实施方案中,水化剂可选自已知渗透皮肤并吸收/保留水的化合物(例如透明质酸钠),以及可用于促进水和/或水化化合物运输至皮肤或透过皮肤运输的那些(例如脂质体)。例如,在一些实施方案中,局部组合物包含脂质体,如由 ω 脂肪酸(例如 ω 3、6和/或9脂肪酸)形成或以其它方式包含 ω 脂肪酸的脂质体。也可以使用其它水化剂,如已知的或以以下名称出售的那些:Acquacell,其代表水、甘油、西瓜(*Citrullus vulgaris* (watermelon))果实提取物、苹果(*Pyrus malus* (apple))果实提取物、兵豆(*Lens esculenta* (lentil))果实提取物、吡咯烷酮羧酸钠(PCA)和乳酸钠的共混物,和Lubrajel(例如无油),其代表甘油和丙烯酸甘油酯/丙烯酸共聚物和PVM/MA共聚物的共混物。

[0119] 在一些实施方案中,局部组合物包含控油剂,如锌(PCA)、白柳皮提取物、金缕梅提取物、六亚甲基二异氰酸酯(HDI)/三羟甲基己内酯交联聚合物、二氧化硅或其组合。在这些或其它实施方案中,局部组合物包含去角质剂,如燕麦提取物、糖或糖衍生物或其组合。在这些或其它实施方案中,局部组合物包含抗刺激剂,并且其中抗刺激剂包含甘草酸盐、收敛剂(例如金缕梅提取物);或其组合。在这些或其它实施方案中,局部组合物包含一种或多种化妆品添加剂,如针叶樱桃提取物、生物糖胶、香料、甘油、丁二醇、EDTA二钠、鲸蜡醇和/或硬脂醇的聚氧乙烯醚或它们的任何组合。

[0120] 局部组合物可任选包括局部保湿剂(例如皮肤保护剂)。可以使用任何合适的局部皮肤保护剂,只要有效保护或保湿皮肤且皮肤保护剂在制剂中保持稳定。合适的皮肤保护剂包括例如芦荟、羊毛脂、甘油、炉甘石、维生素E、维生素E乙酸酯、维生素C、尿囊素、氢氧化

铝凝胶、碱式硝酸铋、硼酸、炉甘石、可可脂、聚二甲基硅氧烷、甘油、高岭土、活酵母细胞衍生物、矿脂、盐酸吡哆醇、鲨鱼肝油、碳酸氢钠、硫、鞣酸、局部用淀粉、三乙醇胺、白凡士林、乙酸锌、碳酸锌、氧化锌、硫酸锌、牛油树脂和它们的任何组合。

[0121] 如本文中所用,炉甘石是氧化锌的粉红色粉末且是含有大约98%氧化锌和大约0.5%氧化铁的皮肤保护剂;芦荟是百合科库拉索芦荟 (*Aloe barbadensis* Miller、*Aloe vera* Linne) 或开普芦荟 (*Aloe ferox* Miller和杂交品种) 的叶的干燥胶乳;维生素E是3,4-二氢-2,5,7,8-四甲基-2-(4,8,12-三甲基十三烷基)-2H-1-苯并吡喃-6-醇;维生素E乙酸酯是3,4-二氢-2,5,7,8-四甲基-2-(4,8,12-三甲基十三烷基)-2H-1-苯并吡喃-6-醇乙酸酯;羊毛脂是绵羊皮脂腺的脂肪样分泌物(即33种高分子量醇和36种脂肪酸的酯和聚酯的复杂混合物),其沉积到羊毛纤维上。在一个实施方案中,局部保湿剂可以是芦荟和维生素E。

[0122] 芦荟可以作为芦荟胶购自Terry Laboratories (Melbourne, Fla.)。芦荟胶可作为芦荟胶40倍(20.0重量%水溶液)、芦荟胶1倍(0.5重量%水溶液)、芦荟胶(5.0重量%水溶液)或固体芦荟购得。固体芦荟可以溶解在载体(如水)中至所需浓度。此外,芦荟的市售形式任选作为脱色芦荟获得。

[0123] 可以使用任何合适量的局部保湿剂,条件是合适量的局部保湿剂或皮肤保护剂有效地保护或保湿皮肤,并且有效量的皮肤保护剂在制剂中长时间保持稳定。局部保湿剂的合适和有效量可部分取决于制剂中存在的一种或多种特定保湿剂。在一个特定的实施方案中,选择局部保湿剂的性质和量,以使其通常被认为对于局部使用是安全的(GRAS)。

[0124] 局部组合物可任选包括一种或多种多元醇。合适的多元醇包括例如乙二醇、丙二醇、三乙二醇、四乙二醇、山梨糖醇或它们的任何组合。具体而言,多元醇可包括丙二醇。可以使用任何合适量的多元醇。例如,当存在于局部组合物中时,多元醇可以以局部组合物的至多大约35重量%、局部组合物的至多大约15重量%、或局部组合物的至多大约5重量%存在。在一个实施方案中,多元醇可以以局部组合物的至多大约0.5重量%至大约5.0重量%存在。

[0125] 局部组合物可任选包括水,例如去离子水(DI)。可以使用任何合适量的水,条件是水的量保持胶粘剂的粘附性并保持局部组合物的适当稳定性。例如,去离子水可以以局部组合物的至多大约50重量%、制剂的至多大约40.0重量%、或局部组合物的至多大约30.0重量%存在。在一个实施方案中,去离子水可以以局部组合物的至多大约20.0重量%存在。在一个实施方案中,去离子水可以以局部组合物的至多大约10.0重量%存在。在一个实施方案中,去离子水可以以局部组合物的至多大约5.0重量%至大约15.0重量%存在。

[0126] 个人护理成分/组合物

[0127] 在一些实施方案中,局部组合物被配制为用作个人护理组合物,并进一步包含个人护理成分。个人护理组合物的实例包括止汗剂和除臭剂、护肤霜、护肤乳液、保湿剂、面部护理剂(例如痤疮或皱纹去除剂)、个人和面部清洁剂、沐浴油、香水、古龙水、香囊、防晒剂、剃须前和剃须后洗液、剃须皂和剃须泡沫、洗发剂、护发素、毛发着色剂、毛发松弛剂、头发喷雾、摩丝、发胶、烫发剂、脱毛剂、毛鳞片修护素(cuticle coats)、美妆品、彩妆、粉底、遮瑕剂、腮红、唇膏、眼线膏、睫毛膏、除油剂、彩妆卸妆剂、和药膏剂、糊剂或喷雾剂(例如用于抗痤疮、牙齿卫生、抗生素、愈合促进剂等)。

[0128] 具体的个人护理成分,或具体的个人护理成分的混合物,可以基于该组合物被配

制成的个人护理组合物的类型进行选择。在这些实施方案中,个人护理成分可以是液体、固体、包封液体等。下面描述个人护理成分的各种实例。这些个人护理成分中的任一种,或两种或多种不同的个人护理成分的组合都可用作个人护理成分。为了清楚和一致,“个人护理成分”涵盖其中组合物包含仅一种或两种或更多种个人护理成分的实施方案。

[0129] 在特定的实施方案中,个人护理成分是止汗剂和/或除臭剂(AP/DEO)剂。在这些实施方案中,组合物可被称为止汗剂和/或除臭剂(AP/DEO)组合物。止汗剂和除臭剂的实例包括氯化铝、四氯羟铝锆GLY配位化合物、四氯羟铝锆PEG配位化合物、氯化羟铝、四氯羟铝锆PG配位化合物、氯化羟铝PEG配位化合物、三氯羟铝锆、氯化羟铝PG配位化合物、三氯羟铝锆GLY配位化合物、六氯酚、苯扎氯铵、倍半氯化羟铝、碳酸氢钠、倍半氯化羟铝PEG配位化合物、叶绿素铜络合物、三氯生、八氯羟铝锆、蓖麻醇酸锌及其混合物。

[0130] 在某些实施方案中,个人护理成分包括皮肤护理成分。如果用于制备组合物,皮肤护理成分通常选自水相稳定剂、化妆品杀生物剂、调理剂(其可以是有机硅、阳离子、疏水物等)、润肤剂、保湿剂、着色剂、染料、紫外线(UV)吸收剂、防晒剂、抗氧化剂、芳香剂、抗菌剂、抗真菌剂、抗衰老活性物质、抗痤疮剂、亮肤剂、颜料、防腐剂、pH控制剂、电解质、螯合剂、植物提取物、植物精华、皮脂吸收剂、皮脂控制剂、维生素、蜡、表面活性剂、清净剂、乳化剂、增稠剂、推进剂气体、皮肤保护剂、成膜聚合物、光散射剂、及其组合。在这些实施方案的一些中,基于所用的特定个人护理成分,所述组合物可被称为皮肤护理组合物、化妆品组合物、防晒剂、淋浴凝胶、肥皂、水凝胶、霜剂、化妆水、香膏、粉底、唇膏、眼线膏、毛鳞片修护素、腮红等。下文阐述了这样的皮肤护理成分的各种种类,其中类似和替代的种类是本领域普通技术人员已知的。

[0131] 润肤剂的实例包括挥发性或非挥发性硅酮油;有机硅树脂如聚丙基倍半硅氧烷和苯基聚三甲基硅氧烷;有机硅弹性体如聚二甲基硅氧烷交联聚合物;烷基甲基硅氧烷如C₃₀₋₄₅烷基聚甲基硅氧烷;挥发性或非挥发性烃化合物,如角鲨烯、石蜡油、凡士林油和萘油;氢化或部分氢化的聚异丁烯;异二十烷;角鲨烷;异链烷烃;异十二烷;异癸烷或异十六烷;支链C₈-C₁₆酯;新戊酸异己酯;酯油如异壬酸异壬酯、辛酸鲸蜡硬脂醇酯、肉豆蔻酸异丙酯、棕榈酸酯衍生物(例如糊精棕榈酸酯)、硬脂酸酯衍生物、苹果酸二异硬脂醇酯、异硬脂酸异硬脂醇酯以及醇或多元醇的庚酸酯、辛酸酯、癸酸酯或蓖麻醇酸酯,或其混合物;植物来源的烃油,如小麦胚芽、向日葵、葡萄籽、蓖麻、乳木果、鳄梨、橄榄、大豆、甜杏仁、棕榈、油菜籽、棉籽、榛子、澳洲坚果、霍霍巴、黑加仑、月见草;或辛酸/癸酸的甘油三酯;高级脂肪酸,如油酸、亚油酸或亚麻酸,及其混合物。

[0132] 蜡的实例包括烃蜡,如蜂蜡、羊毛脂蜡、米蜡、巴西棕榈蜡、小烛树蜡、微晶蜡、石蜡、地蜡、聚乙烯蜡、合成蜡、纯白地蜡、羊毛脂、羊毛脂衍生物、可可脂、虫胶蜡、糠蜡、木棉蜡、甘蔗蜡、褐煤蜡、鲸蜡、杨梅蜡、硅酮蜡(例如聚甲基硅氧烷烷基、烷氧基和/或酯、C₃₀₋₄₅烷基二甲基甲硅烷基聚丙基倍半硅氧烷)、硬脂基聚二甲基硅氧烷、在烷基甲基甲硅烷氧基单元中包括长链烷基的烷基甲基硅氧烷、及其混合物。

[0133] 保湿剂的实例包括低分子量脂族二醇,如丙二醇和丁二醇;多元醇如甘油和山梨糖醇;和聚氧乙烯聚合物如聚乙二醇200;透明质酸及其衍生物,及其混合物。

[0134] 增稠剂的实例包括丙烯酰胺共聚物、丙烯酸酯共聚物及其盐(如聚丙烯酸钠)、黄原胶和衍生物、纤维素胶和纤维素衍生物(如甲基纤维素、甲基羟丙基纤维素、羟乙基纤维

素、羟丙基纤维素、聚丙烯羟乙基纤维素)、淀粉和淀粉衍生物(如羟乙基直链淀粉和淀粉淀粉酶)、聚氧乙烯、卡波姆、藻酸盐(如藻酸钠)、阿拉伯胶、决明子胶、角豆胶、硬葡聚糖胶、结冷胶、鼠李聚糖胶、刺梧桐树胶、角叉菜胶、瓜尔胶和瓜尔胶衍生物、椰油酰胺衍生物(包括椰油酰胺丙基甜菜碱和椰油酰胺MIPA)、烷基醇(如鲸蜡硬脂醇、硬脂醇和其它脂肪醇)、明胶、PEG-衍生物、糖类(如果糖、葡萄糖)和糖类衍生物(如PEG-120甲基葡萄糖二醇酯),及其混合物。

[0135] 水相稳定剂的实例包括电解质(例如碱金属盐和碱土金属盐,尤其是钠、钾、钙和镁的氯化物、硼酸盐、柠檬酸盐和硫酸盐,以及水合氯化铝,和聚电解质,尤其是透明质酸和透明质酸钠),多元醇(甘油、丙二醇、丁二醇和山梨糖醇),醇类如乙醇,和水状胶体,及其混合物。

[0136] pH控制剂的实例包括任何水溶性酸,如羧酸或无机酸如盐酸、硫酸和磷酸,一元羧酸如乙酸和乳酸,和多元羧酸如琥珀酸、己二酸、柠檬酸,及其混合物。

[0137] 防腐剂和化妆品杀生物剂的实例包括对羟基苯甲酸酯衍生物(例如对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯)、乙内酰脲衍生物、氯己定及其衍生物、咪唑烷基脲、重氮烷基脲、苯氧基乙醇、银衍生物、水杨酸酯衍生物、三氯生、环吡酮胺、己脒定、羟喹啉及其衍生物、聚维酮碘、锌盐和衍生物如吡啶硫酮锌、甲基氯异噻唑啉酮、甲基异噻唑啉酮及其混合物。

[0138] 皮脂吸收剂或皮脂控制剂的实例包括甲硅烷基化硅石、二甲基甲硅烷基化硅石、聚二甲基硅氧烷/乙烯基聚二甲基硅氧烷交联聚合物、聚甲基丙烯酸甲酯、交联甲基丙烯酸甲酯、淀粉辛烯基琥珀酸铝及其混合物。

[0139] 颜料和着色剂的实例包括表面处理或未处理的氧化铁、表面处理或未处理的二氧化钛、表面处理或未处理的云母、氧化银、硅酸盐、氧化铬、类胡萝卜素、炭黑、群青、叶绿酸衍生物和黄赭石。有机颜料的实例包括芳族类型,包括偶氮、靛蓝、三苯基甲烷、蒽醌和黄嘌呤染料,其被指定为D&C和FD&C蓝、棕、绿、橙、红、黄等,及其混合物。表面处理包括基于卵磷脂、硅酮、硅烷、含氟化合物及其混合物的那些处理。

[0140] 有机硅调理剂的实例包括硅油,如聚二甲基硅氧烷;硅橡胶,如聚二甲基硅氧烷醇;有机硅树脂,如三甲基甲硅烷氧基硅酸酯、聚丙烯倍半硅氧烷;有机硅弹性体;烷基甲基硅氧烷;有机改性的硅油,如氨基端聚二甲基硅氧烷、氨基丙基苯基聚三甲基硅氧烷、苯基聚三甲基硅氧烷、三甲基五苯基三硅氧烷、聚硅氧烷季铵盐-16/缩水甘油氧基聚二甲基硅氧烷交联聚合物、聚硅氧烷季铵盐-16;糖官能硅氧烷;甲醇官能硅氧烷;有机硅聚醚;硅氧烷共聚物(二乙烯基聚二甲基硅氧烷/聚二甲基硅氧烷共聚物);丙烯酸酯或丙烯酸官能硅氧烷;及其混合物或乳液。

[0141] 阳离子调理剂的实例包括瓜耳胶衍生物,如瓜耳胶的羟丙基三甲基铵衍生物;阳离子纤维素衍生物、阳离子淀粉衍生物;纤维素醚的季氮衍生物;二甲基二烯丙基氯化铵的均聚物;丙烯酰胺和二甲基二烯丙基氯化铵的共聚物;衍生自丙烯酸或甲基丙烯酸的均聚物或共聚物,其含有通过酯或酰胺键连接到聚合物上的阳离子氮官能团;与脂肪烷基二甲基铵取代的环氧化物反应的羟乙基纤维素的聚合季铵盐;N,N'-双-(2,3-环氧丙基)-哌嗪或哌嗪-双-丙烯酰胺与哌嗪的缩聚产物;以及乙烯基吡咯烷酮和具有季氮官能团的丙烯酸酯的共聚物。具体材料包括各种聚季铵盐,例如聚季铵盐-7、聚季铵盐-8、聚季铵盐-10、聚季铵盐-11和聚季铵盐-23。其它类别的调理剂包括阳离子表面活性剂,如鲸蜡基三甲基氯

化铵、鲸蜡基三甲基溴化铵、硬脂基三甲基氯化铵、及其混合物。在一些情况下,阳离子调理剂也是疏水改性的,如疏水改性的季铵化羟乙基纤维素聚合物;阳离子疏水改性的半乳甘露聚糖醚;及其混合物。

[0142] 疏水性调理剂的实例包括瓜耳胶衍生物;半乳甘露聚糖胶衍生物;纤维素衍生物;及其混合物。

[0143] 如本领域已知的那样,UV吸收剂和防晒剂包括吸收290-320纳米(UV-B区)之间的紫外光的那些和吸收320-400纳米(UV-A区)范围内的紫外光的那些,以及蓝光吸收剂。

[0144] 防晒剂的一些实例是氨基苯甲酸、西诺沙酯、甲氧基肉桂酸二乙醇胺盐、二没食子酰三油酸酯、二羟苯酮、4-[双(羟丙基)]氨基苯甲酸乙酯、氨基苯甲酸甘油酯、胡莫柳酯、指甲花醌与二羟基丙酮、薄荷醇邻氨基苯甲酸酯、奥克立林、甲氧基肉桂酸乙基己酯(或甲氧基肉桂酸辛酯)、水杨酸辛酯(或水杨酸乙基己酯)、羟苯甲酮、二甲氨基苯甲酸辛酯、苯基苯并咪唑磺酸、红矿脂、磺基苯酮、二氧化钛、水杨酸三乙醇胺及其混合物。

[0145] UV吸收剂的一些实例是水杨酸对乙酰氨基苯酯、尿囊素PABA、亚苄基酞、二苯甲酮、二苯甲酮1-12、3-亚苄基樟脑、亚苄基樟脑水解胶原蛋白磺酰胺、亚苄基樟脑磺酸、水杨酸苄酯、波尼酮、布美三唑、丁基甲氧基二苯甲酰甲烷、PABA丁酯、二氧化铈/二氧化硅、二氧化铈/二氧化硅滑石、西诺沙酯、DEA-甲氧基肉桂酸酯、二苯并噁唑萘、二-叔丁基羟基亚苄基樟脑、二没食子酰三油酸酯、二异丙基肉桂酸甲酯、二甲基PABA乙基鲸蜡硬脂基二甲基铵甲苯磺酸盐、二辛基丁酰胺基三嗪酮、二苯基甲酯基乙酸基萘并吡喃、双乙苯基三氨基三嗪芪二磺酸二钠、联苯乙烯二苯基二磺酸二钠、甲酚曲唑、甲酚曲唑三硅氧烷、二羟丙基PABA乙酯、二异丙基肉桂酸乙酯、甲氧基肉桂酸乙酯、PABA乙酯、尿刊酸乙酯、依托立林阿魏酸、甘油辛酸酯二甲氧基肉桂酸酯、PABA甘油酯、水杨酸乙二醇酯、胡莫柳酯、对甲氧基肉桂酸异戊酯、异丙苄醇水杨酸酯、异丙基二苯甲酰基甲烷、甲氧基肉桂酸异丙酯、甲氧基肉桂酸辛酯、薄荷醇邻氨基苯甲酸酯、水杨酸薄荷醇酯、4-甲基亚苄基樟脑、奥克立林、奥克三唑、二甲基PABA辛酯、己基甲氧基肉桂酸乙酯、水杨酸辛酯、辛基三嗪酮、PABA、PEG-25PABA、二甲基PABA戊酯、苯基苯并咪唑磺酸、聚丙烯酰胺基甲基亚苄基樟脑、甲氧基肉桂酸钾、苯基苯并咪唑磺酸钾、红矿脂、苯基苯并咪唑磺酸钠、尿刊酸钠、TEA-苯基苯并咪唑磺酸盐、TEA-水杨酸盐、对苯二亚甲基二樟脑磺酸、二氧化钛、triPABA泛醇、尿刊酸、VA/巴豆酸酯/甲基丙烯酸酯氧基二苯甲酮-1共聚物及其混合物。

[0146] 皮肤保护剂的实例包括尿囊素、乙酸铝、氢氧化铝、硫酸铝、炉甘石、可可脂、鳕鱼肝油、胶态燕麦、聚二甲基硅氧烷、甘油、高岭土、羊毛脂、矿物油、矿脂、鲨鱼肝油、碳酸氢钠、滑石、金缕梅、乙酸锌、碳酸锌、氧化锌及其混合物。

[0147] 染料的实例包括1-乙酰氧基-2-甲基萘;酸性染料;5-氨基-4-氯-邻甲酚;5-氨基-2,6-二甲氧基-3-羟基吡啶;3-氨基-2,6-二甲基酚;2-氨基-5-乙基酚HCl;5-氨基-4-氟-2-甲基酚硫酸盐;2-氨基-4-羟乙基氨基苯甲醚;2-氨基-4-羟乙基氨基苯甲醚硫酸盐;2-氨基-5-硝基酚;4-氨基-2-硝基酚;4-氨基-3-硝基酚;2-氨基-4-硝基酚硫酸盐;间氨基酚HCl;对氨基酚HCl;间氨基酚;邻氨基酚;4,6-双(2-羟基乙氧基)-间苯二胺HCl;2,6-双(2-羟基乙氧基)-3,5-吡啶二胺HCl;2-氯-6-乙基氨基-4-硝基酚;2-氯-5-硝基-N-羟乙基对苯二胺;2-氯-对苯二胺;3,4-二氨基苯甲酸;4,5-二氨基-1-((4-氯苯基)甲基)-1H-吡唑-硫酸盐;2,3-二氨基二氢吡唑并吡唑啉酮二甲磺酸盐;2,6-二氨基吡啶;2,6-二氨基-3-(吡

啉-3-基)偶氮)吡啶;二羟基吡啶;二羟基吡啶啉;N,N-二甲基-对苯二胺;2,6-二甲基-对苯二胺;N,N-二甲基-对苯二胺硫酸盐;直接染料;4-乙氧基-间苯二胺硫酸盐;3-乙基氨基-对甲酚硫酸盐;N-乙基-3-硝基PABA;葡萄糖酰胺丙基氨基丙基聚二甲基硅氧烷;巴西彩木提取物;HC染料;指甲花(散沫花)提取物;羟乙基-3,4-亚甲二氧基苯胺HCl;羟乙基-2-硝基-对甲苯胺;羟乙基-对苯二胺硫酸盐;2-羟乙基苦氨酸;羟基吡啶酮;羟基琥珀酰亚胺基C₂₁-C₂₂异烷基酸酯;靛红;欧洲菰蓝叶粉;2-甲氧基甲基-对苯二胺硫酸盐;2-甲氧基-对苯二胺硫酸盐;6-甲氧基-2,3-吡啶二胺HCl;4-甲基苄基4,5-二氨基吡啶硫酸盐;2,2'-亚甲基双4-氨基酚;2,2'-亚甲基双-4-氨基酚HCl;3,4-亚甲二氧基苯胺;2-甲基间苯二酚;甲紫;1,5-萘二醇;1,7-萘二醇;3-硝基-对甲酚;2-硝基-5-甘油基甲基苯胺;4-硝基愈创木酚;3-硝基-对羟乙基氨基酚;2-硝基-N-羟乙基-对茴香胺;硝基酚;4-硝基苯基氨基乙基脲;4-硝基-邻苯二胺二盐酸盐;2-硝基-对苯二胺二盐酸盐;4-硝基-邻苯二胺HCl;4-硝基-间苯二胺;4-硝基-邻苯二胺;2-硝基-对苯二胺;4-硝基-间苯二胺硫酸盐;4-硝基-邻苯二胺硫酸盐;2-硝基-对苯二胺硫酸盐;6-硝基-2,5-吡啶二胺;6-硝基-邻甲苯胺;PEG-32,2'-二-对苯二胺;对苯二胺HCl;对苯二胺硫酸盐;苯基甲基吡啶啉酮;N-苯基-对苯二胺HCl;颜料蓝15:1;颜料紫23;颜料黄13;邻苯二酚;连苯三酚;间苯二酚;苦氨酸钠;对氨基磺酸钠;溶剂黄85;溶剂黄172;四氨基嘧啶硫酸盐;四溴酚蓝;2,5,6-三氨基-4-羟基嘧啶硫酸盐;1,2,4-三羟基苯。

[0148] 芳香剂的实施例包括香料酮和香料醛。香料酮的例子是buccoxime;异茉莉酮;甲基β萘基酮;麝香茛酮;吐纳麝香/麝香加;α-二氢大马酮、β-二氢大马酮、δ-二氢大马酮、异二氢大马酮、大马酮、大马玫瑰酮(Damarose)、二氢茉莉酮酸甲酯、薄荷酮、香芹酮、樟脑、葑酮、α-紫罗兰酮、β-紫罗兰酮、γ-甲基紫罗兰酮、庚基环戊酮、二氢茉莉酮、顺式茉莉酮、龙涎酮、甲基柏木烯酮或甲基柏木酮、苯乙酮、甲基苯乙酮、对甲氧基苯乙酮、甲基-β-萘基酮、苄基丙酮、二苯甲酮、对羟基苯基丁酮、芹菜酮或Livescone、6-异丙基十氢-2-萘酮、二甲基辛烯酮、鲜薄荷酮(Freskomenthe)、4-(1-乙氧基乙烯基)-3,3,5,5,-四甲基-环己酮、甲基庚烯酮、2-(2-(4-甲基-3-环己烯-1-基)丙基)-环戊酮、1-(对薄荷烯-6(2)-基)-1-丙酮、4-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-2-丁酮、2-乙酰基-3,3-二甲基-降冰片烷、6,7-二氢-1,1,2,3,3-五甲基-4(5H)-茛酮、4-大马醇、Dulcinyll或卡西酮(Cassione)、Gelsone、Hexylon、龙涎酮E、甲基环柠檬酮、甲基薰衣草酮、Orivon、对叔丁基环己酮、Verdone、Delphone、麝香酮、新丁烯酮、普利卡酮、凡路酮、2,4,4,7-四甲基-辛-6-烯-3-酮和四氢假性紫罗兰酮。芳香剂可以源自或提取自植物、海藻等的花、种子、叶和/或根。芳香剂可以从动物中提取,例如从分泌腺中提取,并且可以是麝香或鲸蜡油。芳香剂也可以是人工合成的,例如薄荷醇、乙酸酯、香草香精等。

[0149] 在特定的实施方案中,该香料酮根据气味特征选自α-二氢大马酮、δ-二氢大马酮、异二氢大马酮、香芹酮、γ-甲基紫罗兰酮、龙涎酮、2,4,4,7-四甲基-辛-6-烯-3-酮、苄基丙酮、β-二氢大马酮、大马酮、二氢茉莉酮酸甲酯、甲基柏木酮及其混合物。

[0150] 在特定的实施方案中,该香料醛根据气味特征选自阿道克醛;茴香醛;cymal;乙基香草醛;花青醛;新洋茉莉醛;胡椒醛;羟基香茅醛;koavone;月桂醛;新铃兰醛;甲基壬基乙醛;芳香醋醛(P.T.bucinal);苯基乙醛;十一碳烯醛;香草醛;2,6,10-三甲基-9-十一碳烯醛;3-十二烯-1-醛、α-正戊基肉桂醛、4-甲氧基苯甲醛、苯甲醛、3-(4-叔丁基苯基)-丙醛、

2-甲基-3-(对甲氧基苯基)丙醛、2-甲基-4-(2,6,6-三甲基-2(1)-环己烯-1-基)丁醛、3-苯基-2-丙烯醛、顺式-/反式-3,7-二甲基-2,6-辛二烯-1-醛、3,7-二甲基-6-辛烯-1-醛、[(3,7-二甲基-6-辛烯基)氧基]乙醛、4-异丙基苯甲醛、1,2,3,4,5,6,7,8-八氢-8,8-二甲基-2-萘甲醛、2,4-二甲基-3-环己烯-1-甲醛、2-甲基-3-(异丙基苯基)丙醛、1-癸醛;癸醛、2,6-二甲基-5-庚烯醛、4-(三环[5.2.1.0(2,6)]-亚癸基-8)-丁醛、八氢-4,7-桥亚甲基-1H-茛甲醛、3-乙氧基-4-羟基苯甲醛、对乙基- α,α -二甲基氢化肉桂醛、 α -甲基-3,4-(亚甲二氧基)-氢化肉桂醛、3,4-亚甲二氧基苯甲醛、 α -正己基肉桂醛、间伞花烃-7-甲醛、 α -甲基苯基乙醛、7-羟基-3,7-二甲基辛醛、十一碳烯醛、2,4,6-三甲基-3-环己烯-1-甲醛、4-(3-(4-甲基-3-戊烯基)-3-环己烯-1-甲醛、1-十二醛、2,4-二甲基环己烯-3-甲醛、4-(4-羟基-4-甲基戊基)-3-环己烯-1-甲醛、7-甲氧基-3,7-二甲基辛-1-醛、2-甲基十一醛、2-甲基癸醛、1-壬醛、1-辛醛、2,6,10-三甲基-5,9-十一碳二烯醛、2-甲基-3-(4-叔丁基)丙醛、二氢肉桂醛、1-甲基-4-(4-甲基-3-戊烯基)-3-环己烯-1-甲醛、5或6甲氧基10六氢-4,7-桥亚甲基茛满-1或2-甲醛、3,7-二甲基辛-1-醛、1-十一醛、10-十一烯-1-醛、4-羟基-3-甲氧基苯甲醛、1-甲基-3-(4-甲基戊基)-3-环己烯-1-甲醛、7-羟基-3,7-二甲基-辛醛、反式-4-癸烯醛、2,6-壬二烯醛、对甲苯基乙醛;4-甲基苯基乙醛、2-甲基-4-(2,6,6-三甲基-1-环己烯-1-基)-2-丁烯醛、邻甲氧基肉桂醛、3,5,6-三甲基-3-环己烯-1-甲醛、3,7-二甲基-2-亚甲基-6-辛烯醛、苯氧基乙醛、5,9-二甲基-4,8-癸二烯醛、牡丹醛(6,10-二甲基-3-氧杂-5,9-十一碳二烯-1-醛)、六氢-4,7-桥亚甲基茛满-1-甲醛、2-甲基辛醛、 α -甲基-4-(1-甲基乙基)苯乙醛、6,6-二甲基-2-诺品烯-2-丙醛、对甲基苯氧基乙醛、2-甲基-3-苯基-2-丙烯-1-醛、3,5,5-三甲基己醛、六氢-8,8-二甲基-2-萘甲醛、3-丙基-双环[2.2.1]-庚-5-烯-2-甲醛、9-癸烯醛、3-甲基-5-苯基-1-戊醛、甲基壬基乙醛、己醛、反式-2-己烯醛、1-对薄荷烯-q-甲醛及其混合物。

[0151] 抗氧化剂的实例是乙酰半胱氨酸、熊果苷、抗坏血酸、抗坏血酸多肽、抗坏血酸二棕榈酸酯、抗坏血酸甲基硅烷醇果胶酸酯、抗坏血酸棕榈酸酯、抗坏血酸硬脂酸酯、BHA、对羟基苯甲醚、BHT、叔丁基氢醌、咖啡酸、茶树油、壳聚糖抗坏血酸酯、壳聚糖乙醇酸酯、壳聚糖水杨酸酯、绿原酸、半胱氨酸、半胱氨酸HCl、癸基巯基甲基咪唑、异抗坏血酸、二戊基氢醌、二叔丁基氢醌、硫代二丙酸二鲸蜡酯、二环戊二烯/叔丁基甲酚共聚物、二没食子酰三油酸酯、硫代二丙酸二月桂酯、硫代二丙酸二肉豆蔻酯、二油基生育酚甲基硅烷醇、异槲皮苷、香叶木苷、抗坏血酸硫酸酯二钠、芸香亭基硫酸二钠、硫代二丙酸双十八醇酯、硫代二丙酸双十三醇酯、没食子酸十二酯、阿魏酸乙酯、阿魏酸、氢醌、羟胺HCl、羟胺硫酸盐、巯基乙酸异辛酯、曲酸、羟基积雪草甙、抗坏血酸镁、抗坏血酸磷酸镁、褪黑激素、甲氧基PEG7芸香苷琥珀酸酯、亚甲基二丁基甲酚、甲基硅烷醇抗坏血酸酯、去甲二氢愈创木酸、没食子酸辛酯、苯基巯基乙酸、间苯三酚、抗坏血酸生育酚磷酸钾、亚巯基二乙酰胺、亚硫酸钾、没食子酸丙酯、迷迭香酸、芸香苷、抗坏血酸钠、抗坏血酸/胆甾醇磷酸酯钠、亚硫酸氢钠、异抗坏血酸钠、焦亚硫酸钠、亚硫酸钠、巯基乙酸钠、山梨醇缩糠醛、茶树(*Melaleuca alternifolia*)油、生育酚乙酸酯、四己基癸醇抗坏血酸酯、四氢二阿魏酰甲烷、生育酚亚油酸酯/油酸酯、硫代二甘醇、生育酚琥珀酸酯、亚巯基二乙酸、巯基乙酸、硫代乳酸、硫代水杨酸、硫代牛磺酸、视黄醇、生育酚聚醚5、生育酚聚醚10、生育酚聚醚12、生育酚聚醚18、生育酚聚醚50、生育酚、托可索仑、生育酚亚油酸酯、生育酚烟酸酯、生育醌、邻甲苯双胍、三(壬基苯基)亚磷酸酯、

泛醌、二丁基二硫代氨基甲酸锌及其混合物。

[0152] 推进剂气体的实例包括二氧化碳、氮气、一氧化二氮、挥发性烃如丁烷、异丁烷或丙烷,以及氯化或氟化烃如二氯二氟甲烷和二氯四氟乙烷或二甲醚;及其混合物。

[0153] 在一个特定的实施方案中,该功能性组合物是防晒霜。在这些实施方案中,个人护理成分包含防晒剂。防晒剂可以是例如防晒添加剂、SPF增效剂、光稳定剂、成膜聚合物等。防晒产品也可以或替代性地用于无光照晒黑应用。防晒剂的具体实例如上所述。

[0154] 在另一些实施方案中,个人护理成分包含头发护理成分。在这些实施方案中,该组合物可以称为头发护理组合物。如果用于制备功能性组合物,头发护理成分通常选自调理剂(其可以是有机硅、阳离子、疏水物等)、着色剂、染料、紫外线(UV)吸收剂、防腐剂、植物提取物、脂肪醇、维生素、芳香剂、去头屑药、颜色护理添加剂、珠光剂、pH控制剂、电解质、螯合剂、定型剂、神经酰胺、氨基酸衍生物、悬浮剂、表面活性剂、清净剂、乳化剂、增稠剂、氧化剂、还原剂、成膜聚合物及其组合。在这些头发护理实施方案的一些中,该组合物可被称为洗发剂、洗去型护发素、免洗型护发素、凝胶、润发油、精华液、喷雾剂、着色产品或睫毛膏。许多这些头发护理成分的实例在上文作为合适的个人护理成分阐述。

[0155] 氧化剂的实例是过硫酸铵、过氧化钙、过氧化氢、过氧化镁、过氧化三聚氰胺、溴酸钾、胡萝卜酸钾、氯酸钾、过硫酸钾、溴酸钠、过氧碳酸钠、氯酸钠、碘酸钠、过硼酸钠、过硫酸钠、二氧化锇、过氧化锇、过氧化脲、过氧化锌及其混合物。还原剂的实例是亚硫酸氢铵、亚硫酸铵、巯基乙酸铵、硫代乳酸铵、半胱胺HCl、半胱氨酸、半胱氨酸HCl、巯基乙酸乙醇胺、谷胱甘肽、巯基乙酸甘油酯、硫代丙酸甘油酯、氢醌、对羟基苯甲醚、巯基乙酸异辛酯、巯基乙酸镁、巯基丙酸、焦亚硫酸钾、亚硫酸钾、巯基乙酸钾、亚硫酸氢钠、连二亚硫酸钠、羟基甲烷磺酸钠、焦亚硫酸钠、亚硫酸钠、巯基乙酸钠、巯基乙酸锶、超氧化物歧化酶、硫代甘油、巯基乙酸、硫代乳酸、硫代水杨酸、甲酹合次硫酸锌及其混合物。

[0156] 去头屑药的实例包括吡啶硫酮盐、硒化合物如二硫化硒、和可溶性去头屑药、及其混合物。

[0157] 在某些实施方案中,个人护理成分包含成膜聚合物,其可用作个人护理成分,无论功能性组合物是否用于皮肤护理、头发护理等。本文中所用的“成膜聚合物”是指能够单独或任选在成膜剂的存在下在基底上形成膜的聚合物或低聚物。成膜聚合物可以在施加固化条件(例如施加热、暴露于大气条件等)时形成膜。或者,成膜聚合物可以在可任选将成膜聚合物置于其中的任何载体赋形剂蒸发后形成膜。在成膜时,成膜聚合物可以经历反应,例如成膜聚合物可以交联或以其它方式包含附加的键。但是,成膜聚合物可以在不存在此类反应的情况下形成膜。成膜聚合物可以是胶凝剂。当功能性组合物配制为防晒霜时,成膜聚合物特别有利,尽管个人护理成分也可以在其它形式的功能性组合物中包含成膜聚合物。

[0158] 个人护理活性物

[0159] 在各种实施方案中,个人护理成分可包含或被称为个人护理活性物、保健活性物或其组合(统称为“活性物”)。本文中所用的“个人护理活性物”是指本领域已知作为个人护理制剂中的添加剂的任何化合物或化合物的混合物,通常用于提供化妆品和/或美学益处。“保健活性物”是指本领域已知提供药学或医疗益处的任何化合物或化合物的混合物。因此,“保健活性物”包括如由United States Department of Health&Human Services Food and Drug Administration通常使用和定义的被认为是活性成分或活性药物成分的材料,

包含在Code of Federal Regulations第21篇第I章,部分200-299和部分300-499中。具体的个人护理活性物和保健活性物如下所述。这些个人护理活性物和保健活性物可构成个人护理成分,无论个人护理成分是否用于形成例如AP/DEO组合物、皮肤护理组合物、头发护理组合物、指甲护理组合物和/或牙齿护理组合物。例如,在各种实施方案中,相同的个人护理成分可用于形成头发护理组合物或皮肤护理组合物。如本领域中理解的那样,下述个人护理活性物中的至少一些是上文分别就皮肤护理组合物、头发护理组合物、指甲护理组合物和牙齿护理组合物介绍的某些个人护理成分种类。例如,下文描述了植物或蔬菜提取物的许多种类,其是上文作为合适的个人护理成分阐述的植物提取物的示例性实例。下述活性成分或活性物可构成局部组合物的个人护理成分或可与其组合使用。

[0160] 用于局部组合物的有用的个人护理活性成分包括维生素和维生素衍生物,包括“维生素原”。可用于本文的维生素包括但不限于维生素A1、视黄醇及其衍生物(例如视黄醇的C₂-C₁₈酯、反式视黄醇、1,3-顺式-视黄醇、11-顺式-视黄醇、9-顺式-视黄醇和3,4-二脱氢-视黄醇,以及反式视黄酸(即类视黄醇))、维生素B1、维生素B2、维生素原B5、泛醇、维生素B6、维生素B12、烟酸、维生素C及其衍生物、维生素E、生育酚、维生素E的酯、叶酸、生物素、泛酸及其混合物。其它适用于局部组合物的维生素及维生素的国际化妆品原料命名(International Nomenclature Cosmetic Ingredient) (INCI) 名称包括抗坏血酸二棕榈酸酯、抗坏血酸甲基硅烷醇果胶酸酯、抗坏血酸棕榈酸酯、抗坏血酸硬脂酸酯、抗坏血酸葡萄糖苷、抗坏血酸磷酸酯钠、抗坏血酸钠、抗坏血酸硫酸二钠、(抗坏血酸/生育酚) 磷酸酯钾、视黄醇乙酸酯、视黄醇棕榈酸酯、视黄醇丙酸酯、 α -生育酚、托可索仑、生育酚乙酸酯、生育酚亚油酸酯、生育酚烟酸酯和生育酚琥珀酸酯,及其组合。

[0161] 个人护理活性物可以是蛋白质,如酶。酶包括市售类型、改进类型、重组类型、野生型、自然界中未发现的变体、及其混合物。例如,合适的酶包括水解酶、角质酶、氧化酶、转移酶、还原酶、半纤维素酶、酯酶、异构酶、果胶酶、乳糖酶、过氧化物酶、漆酶、过氧化氢酶及其混合物。水解酶包括蛋白酶(细菌、真菌、酸性、中性或碱性)、淀粉酶(α 或 β)、脂肪酶、甘露聚糖酶、纤维素酶、胶原酶、溶菌酶、超氧化物歧化酶、过氧化氢酶及其混合物。蛋白酶包括胰蛋白酶、胰凝乳蛋白酶、胃蛋白酶、胰酶和其它哺乳动物酶;木瓜蛋白酶、菠萝蛋白酶和其它植物酶;枯草杆菌蛋白酶、表皮素、乳链菌肽、柚皮苷酶(L-鼠李糖苷酶)、尿激酶和其它细菌酶。脂肪酶包括三酰基甘油脂肪酶、单酰基甘油脂肪酶、脂蛋白脂肪酶,例如胰脂酶、肠肽酶、胃蛋白酶、其它哺乳动物、植物、细菌脂肪酶和纯化的脂肪酶。

[0162] 助活性物

[0163] 下面描述适用于局部组合物的其它活性剂的实例。这些活性剂的一种或多种可以单独使用或与本文描述的活性物和/或添加剂组合使用。

[0164] 局部组合物可包括抗寄生虫剂。抗寄生虫剂的实例包括六氯苯、氨基甲酸酯、天然存在的拟除虫菊酯、氯菊酯、丙烯除虫菊素、马拉硫磷、胡椒基丁醚及其组合。

[0165] 局部组合物可包括抗菌剂,也称为杀菌剂。抗菌剂的实例包括酚类,包括甲酚和间苯二酚。此类组合物可用于治疗皮肤感染。非常常见的皮肤感染的一个实例是痤疮,其涉及痤疮丙酸杆菌(*p. acnes*)以及金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)或假单胞菌(*Pseudomonas*)感染皮脂腺。可用的抗痤疮活性物的实例包括角质剥脱剂如水杨酸(邻羟基苯甲酸)、水杨酸衍生物如5-辛酰基水杨酸、和间苯二酚;类视黄醇,如视黄酸及其衍生物

(例如顺式和反式);含硫的D和L氨基酸及其衍生物和盐,特别是它们的N-乙酰基衍生物,其优选实例是N-乙酰基-L-半胱氨酸;硫辛酸;抗生素和抗菌剂,如过氧化苯甲酰、吡啶酮乙醇胺盐、四环素、2,4,4'-三氯-2'-羟基二苯醚、3,4,4'-三氯均二苯脲、壬二酸及其衍生物、苯氧基乙醇、苯氧基丙醇、苯氧基异丙醇、乙酸乙酯、克林霉素和甲氯环素;sebostats如类黄酮;和胆汁盐,如鲨胆甾醇硫酸盐及其衍生物、脱氧胆酸盐和胆酸盐;对氯间二甲苯酚;及其组合。

[0166] 浓度为0.2、1.0和1.3重量%的酚通常分别是抑菌、杀菌和杀真菌的。几种酚衍生物比酚本身更有效,其中最重要的是卤代酚和双酚、烷基取代的酚和间苯二酚。疏水性抗菌剂包括三氯生、三氯卡班、桉油精、薄荷醇、水杨酸甲酯、百里酚及其组合。

[0167] 局部组合物可包括抗真菌剂。抗真菌剂的实例包括唑类、二唑类、三唑类、咪康唑、氟康唑、酮康唑、克霉唑、伊曲康唑灰黄霉素、环吡酮、阿莫罗芬、特比萘芬、两性霉素B、碘化钾、氟胞嘧啶(5FC)及其组合。美国专利4,352,808公开了具有抗真菌和抗菌活性的3-芳烷氧基-2,3-二氢-2-(1H-咪唑基甲基)苯并[b]噻吩化合物,其通过引用并入本文。

[0168] 局部组合物可包括甾体抗炎剂。甾体抗炎剂的实例包括皮质类固醇,如氢化可的松、羟基曲安西龙、 α 甲基地塞米松、磷酸地塞米松、二丙酸倍氯米松、戊酸氯倍他索、地奈德、去氧米松、醋酸去氧皮质酮、地塞米松、二氯松、二醋酸二氟拉松、戊酸二氟可龙、氟氢缩松、氟氯缩松丙酮化物、氟氢可的松、新戊酸氟米松、醋酸氟轻松、氟轻松、氟可丁酯、氟可龙、醋酸氟甲叉龙(氟泼尼定)、氟氢缩松、哈西奈德、醋酸氢化可的松、丁酸氢化可的松、甲基泼尼松龙、曲安缩松、可的松、去氧可的松、醋酸氟轻松、氟氢可的松、二醋酸双氟拉松、fluradrenalone acetonide、甲羟松、amc、安西法尔、安西非特、倍他米松及其酯的平衡、氯泼尼松、醋酸氯泼尼松、氯可托龙、clescinolone、二氯松、二氟泼尼酯、氟氯奈德、氟尼缩松、氟米龙、氟培龙、氟强的松龙、氢化可的松戊酸酯、氢化可的松环戊丙酸酯、氢可他酯、甲基泼尼松、帕拉米松、泼尼松龙、强的松、二丙酸培氯米松、二丙酸倍他米松、去炎松及其组合。

[0169] 目前可得的局部抗组胺制剂包括1%和2%苯海拉明(Benadryl®和Caladryl®)、5%多塞平(Zonalon®)霜剂、马来酸吡拉明、氯苯那敏和曲吡那敏、吩噻嗪、盐酸异丙嗪(Phenergan®)和马来酸二甲茛定。这些药物以及附加的抗组胺剂也可包括在该组合物中。另外,“天然”抗炎剂可能是有用的。例如,小烛树蜡、 α -没药醇、芦荟、Manjistha(从茜草属植物,特别是茜草中提取)和Guggal(从没药属植物,特别是印度没药中提取)可用作局部组合物中的活性物。

[0170] 局部组合物可包括非甾体抗炎药(NSAID)。NSAID的实例包括以下NSAID类别:丙酸衍生物;乙酸衍生物;芬那酸衍生物;联苯羧酸衍生物;和昔康类。这样的NSAID描述在美国专利No.4,985,459中,其通过引用并入本文。进一步的实例包括乙酰水杨酸、布洛芬、萘普生、苯噻洛芬、氟比洛芬、非诺洛芬、芬布芬、酮洛芬、吲哚洛芬、吡洛芬、卡洛芬、噁丙嗪、普拉洛芬、咪洛芬、硫噁洛芬、舒洛芬、阿米洛芬、噻洛芬酸、氟洛芬、布氯酸及其组合。

[0171] 局部组合物可包括抗氧化剂/自由基清除剂。抗氧化剂的实例包括抗坏血酸(维生素C)及其盐、生育酚(维生素E)及其衍生物如生育酚山梨酸酯、生育酚的其它酯、丁基化羟基苯甲酸及其盐、6-羟基-2,5,7,8-四甲基色满-2-甲酸(可以商品名Trolox®购得)、没食

子酸及其烷基酯,尤其是没食子酸丙酯、尿酸及其盐和烷基酯、山梨酸及其盐、脂肪酸的抗坏血酸酯、胺(例如N,N-二乙基羟胺、氨基胍)、硫氢基化合物(例如谷胱甘肽)和二羟基富马酸及其盐,以及EDTA、BHT等等,及其组合。

[0172] 局部组合物可包括抗生素。抗生素的实例包括氯霉素、四环素、合成和半合成青霉素、 β -内酰胺、喹诺酮、氟喹诺酮、大环内酯抗生素、肽抗生素、环孢菌素、红霉素、克林霉素及其组合。

[0173] 局部组合物可包括局部麻醉剂。局部麻醉剂的实例包括苯佐卡因、利多卡因、布比卡因、氯普鲁卡因、地布卡因、依替卡因、甲哌卡因、丁卡因、达克罗宁、己卡因、普鲁卡因、可卡因、氯胺酮、丙吗卡因、苯酚、其药学上可接受的盐、及其组合。

[0174] 局部组合物可包括抗病毒剂。抗病毒剂的实例包括抑制或减少病毒与其受体的附着、病毒内化到细胞中、病毒复制或病毒从细胞释放的某些蛋白质、多肽、肽、融合蛋白抗体、核酸分子、有机分子、无机分子和小分子。特别地,抗病毒剂包括核苷类似物(例如齐多夫定、阿昔洛韦、阿昔洛韦前药、泛昔洛韦、更昔洛韦、阿糖腺苷、碘苷、三氟尿苷和利巴韦林)、正二十二烷醇膦甲酸酯、金刚烷胺、金刚乙胺、沙奎那韦、茚地那韦、利托那韦、碘苷 α -干扰素和其它干扰素、AZT及其组合。

[0175] 活性物的另外的实例包括镇痛剂和抗高血压剂。镇痛剂是本领域已知的,俗称止痛药。镇痛剂可以选自任何已知的镇痛剂,其具体实例包括扑热息痛(对乙酰氨基酚)、吗啡、可待因、海洛因、美沙酮、蒂巴因、orpiarine、丁丙诺啡、吗啡喃、苯吗喃类、对乙酰氨基酚、布托啡诺、二氟尼柳、非诺洛芬、芬太尼、柠檬酸芬太尼、氢可酮、阿司匹林、水杨酸钠、布洛芬、羟吗啡酮、pentaxicine、萘普生、纳布啡、甲芬那酸、哌替啶和二氢麦角胺、非甾体抗炎剂(如水杨酸盐)和阿片类药剂(如吗啡和羟考酮)。抗高血压剂在本领域中已知用于治疗或减轻高血压,即血压高。抗高血压剂可以选自任何已知的抗高血压剂,其具体实例包括利尿剂、肾上腺素能受体拮抗剂(例如 β 受体阻滞剂)、苯二氮卓类、钙通道阻断剂、肾素抑制剂等。

[0176] 典型的麻醉拮抗剂是haloxone。示例性镇咳剂包括苯海拉明、愈创甘油醚、氢吗啡酮、麻黄碱、苯丙醇胺、茶碱、可待因、诺斯卡品、左丙氧芬、喷托维林、氯苯达诺(chlorpehndianol)和苯佐那酯。

[0177] 示例性镇静剂包括水合氯醛、仲丁巴比妥、阿普唑仑、异戊巴比妥、利眠宁、地西泮、甲苯巴比妥、司可巴比妥、苯海拉明、炔己蚁胺、氟西洋、哈拉西洋、氟哌啶醇、丙氯拉嗪、奥沙西洋和他布比妥。

[0178] 心脏药物的实例包括奎尼丁、普萘洛尔、硝苯地平、普鲁卡因、多巴酚丁胺、洋地黄毒苷、苯妥英、硝普钠、硝酸甘油、盐酸维拉帕米、地高辛、盐酸尼卡地平和硝酸异山梨酯。

[0179] 止吐药例如为硫乙拉嗪、甲氧氯普胺、赛克力嗪、美克洛嗪、丙氯拉嗪、琥珀酸多西拉敏、异丙嗪、三氟丙嗪和羟嗪。

[0180] 典型的多巴胺受体激动剂是溴隐亭甲磺酸盐。示例性的氨基酸、肽和蛋白质激素包括甲状腺素、生长激素(GH)、间质细胞刺激素(ICSH)、卵泡刺激素(FSH)、促甲状腺激素(TSH)、促肾上腺皮质激素(ACTH)、促性腺激素释放激素(GnRH)如醋酸亮丙瑞林、加压素及其活性降解产物。一些产物可能具有足够高的分子量,以致可能难以通过角质层或粘膜吸收。因此,在一些实施方案中,使用具有允许穿过皮肤的分子量和立体构型的激素。激素

的实例包括雌二醇、己烯雌酚、结合雌激素、雌酮、炔诺酮、甲羟孕酮、孕酮、甲基炔诺酮、睾酮、甲基睾酮和氟甲睾酮。

[0181] 在特定实施方案中,局部组合物包含提取物和附加活性剂的组合。在这样的实施方案中,功能性组合物可以是均匀的或混合为单一组合物,或者替代性地可以适合作为试剂盒,所述试剂盒包括包含提取物的第一组分和包含附加活性剂的第二组分。试剂盒的组分可以一起施用或分开施用(例如以任何顺序依次施用)。

[0182] 添加剂组分

[0183] 除上述组分(即,组合物/提取物、药学上可接受的添加剂等)外,局部组合物还可包含任何数量的附加成分/组分。例如,在一些实施方案中,局部组合物包含添加剂组分,其可包含一种或多种添加剂。

[0184] 用于添加剂组分的合适添加剂的实例包括氨基酸、肽、蛋白质、脂质、维生素、碳水化合物、核酸、矿物质、营养素、抗氧化剂、益生菌菌株、抗脂肪肝剂、提取物、浓缩物、油、树脂及其组合。在某些实施方案中,添加剂组分包含调味剂、染料、流动改性剂、防腐剂、填料、粘合剂、分散剂、增溶剂、补充营养素、赋形剂、缓冲剂、润滑剂、甜味剂、润湿剂或其任何组合。合适的添加剂的特定实例包括维生素A、维生素D、钙、甲基纤维素、卵磷脂、溶血卵磷脂和长链脂肪醇。在特定实施方案中,添加剂组分包含载体,如消费品载体、营养品载体和/或药物载体,或其组合。

[0185] 在某些实施方案中,局部组合物的添加剂组分包含以下组分的一种或多种:赋形剂,如稀释剂和粘合剂;造粒剂;助流剂(或流动助剂);填料;润滑剂;稳定剂;填充剂;防结块剂;包衣料;崩解剂;香料;天然或人工甜味剂;调味剂;和颜料;醇类,如乙醇、丙醇和苄醇;甘油;三乙酸甘油酯;矿物油;水;有机硅,如硅酮油;二氧化硅;蜡,如巴西棕榈蜡和蜂蜡;脂肪酯和脂肪醇;角豆胶;玉米糖浆,如水解玉米糖浆固体;纤维素,如甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素、微晶纤维素和粉状纤维素;果糖;麦芽糖糊精和麦芽酚,如天然麦芽酚;山梨糖醇;防腐剂,如对羟基苯甲酸酯;山梨酸钾;苯甲酸钠;流动剂;硬脂酸盐,如硬脂酸钙、硬脂酸镁和硬脂酸镁钠;磷酸二钙;植物油,如氢化植物油;抗氧化剂,如抗坏血酸或生育酚;淀粉,如玉米淀粉和马铃薯淀粉;二醇和聚二醇;保湿剂;润肤剂;乳化剂;表面活性剂;油;提取物;皮肤保护剂;消毒剂;防腐剂;药物和原料药;止痛化合物;止神经痛化合物;抗氧化剂;血液循环促进剂;抗抑郁化合物;抗焦虑化合物;抗应激化合物;着色剂;填料;溶剂;赋形剂;载体;本领域技术人员已知的其它类型的添加剂;及其组合。

[0186] 要认识到,各添加剂可以以任何量用于局部组合物,其量通常基于添加剂的类型、局部组合物的制剂、局部组合物的所需最终用途等进行选择。还要认识到,某些添加剂可能归类在不同的技术术语下,并且可能与具有不同分类的添加剂具有类似的、重叠的或不同的功能。在某些实施方案中,各添加剂以基于组合物的总质量计大于0至75重量%的量,如以基于组合物的总质量计1、2、3、4、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70或75重量%的量存在于功能性组合物中,或以在由这些值的任何两个界定的范围内的量存在于功能性组合物中。

[0187] 局部组合物可以以单位剂型、如以在包括该组合物的一个或多个单位剂量的包装(例如金属或塑料箔、泡罩包装等)或分配器装置中的形式存在。包装或分配器装置可附有施用说明书。可用的剂型可通过本领域技术人员很好理解的方法和技术制备,并且可以包

括在生产散装形式或剂型中使用附加成分,如下面描述的那些。尽管本文讨论了示例性剂量、剂量频率和施用方法,但这些仅仅是示例性的,并且要理解的是,剂量、剂量频率和施用模式可以根据个体受试者、消费者或患者的年龄、体重、状况和响应以及局部组合物的特定制剂而变。

[0188] 根据下面的说明将会理解,任何形式的局部组合物可以按需要、每天、每天数次或以任何合适的方案施用,以实现所需的结果。在使用局部组合物的治疗方法中,施用频率可取决于若干因素,包括所需的预防或改善水平。通常,示例性方案包括每天一次或两次向受试者施用局部组合物,例如包括早晨施用和/或晚上施用。在每次施用期间施用于受试者的局部组合物的量(即,剂量)可取决于若干因素,如所需结果的水平,和所用的特定局部组合物、施用的剂量数等。

[0189] 一般而言,局部组合物以治疗或生理有效量施用,该量如上文介绍,涉及实现特定治疗和/或预防效果所需的组合物(例如本实施方案的局部组合物)的量(即数量),如在治疗受试者方面(例如通过改善其状况)。同样地,如本文所用,术语“生理有效量”涉及实现所需生理效果所需的组合物(例如本实施方案的局部组合物)的量。这样的有效量通常以局部组合物随时间的量(例如克/天、毫克/天等)测量和/或表示,但也可以包含受试者的体重(例如以kg计),如通过单位g/kg/天表示。通常,局部组合物以有效向受试者提供该提取物(即其植物化合物)的量施用。在某些实施方案中,局部组合物以有效改善受试者状况的量施用。在这些或其它实施方案中,功能性组合物以有效改善受试者的至少两种状况(包括本文所述的任何状况)的量施用。

[0190] 活性物量/浓度

[0191] 本文所述的任何形式的局部组合物可包含任何量的提取物,其通常受其中特定植物化合物含量(例如germanaism B或iriflorental和/或iripallidal)的性质限制。具体而言,每日暴露限制由许多监管/管理机构规定,并且基于对此类化合物的生物效应的理解日益增加而定期调查和更新。因此,存在于局部组合物中的任何给定植物化合物的特定量和限制可以变化,甚至不考虑效力(即,在法律或规则禁止更强效含量的情况下)。

[0192] 除了上述局部组合物的形式外,要认识到,该组合物还可以配制成用于向受试者进行皮肤(或透皮)递送/施用。在这样的实施方案中,局部组合物可以制备为在软膏、贴剂(即透皮贴剂)、皮内植入物、皮下植入物或透皮植入物中使用、在其上使用、与其一起使用和/或作为其使用的形式。如本文所用,“皮肤递送”或“皮肤施用”是指其中将药物剂型带到或透过真皮(即,表皮(其构成皮肤)和皮下组织之间的皮肤层)的施用途径。透皮贴剂通常作为含药物的粘性贴剂提供,将其置于皮肤上以将特定剂量的植物化学黑素生成刺激剂或抑制剂(A/B)透过皮肤递送到受试者的血流中。这样的贴剂是本领域已知的,并且通常可以与功能性组合物一起使用以向受试者提供治疗施用途径。

[0193] 鉴于下面的示例性组合物,将会最好地理解局部组合物的各种形式。这些组合物可以针对特定应用和/或剂量方案进行定制,这将是本领域技术人员容易理解的。

[0194] 个人护理组合物可通过任何方法使用,如通过用手或用涂施器(例如刷子或喷雾器)施用于人体(例如皮肤或毛发)。在一些实施方案中,个人护理组合物可以意图在如此施用之后例如通过洗涤、擦拭、剥离等或其组合除去。

[0195] 还提供用局部组合物改善(例如治疗、预防)状况的方法(“治疗方法”)。治疗方法

包括以有效引发来自受试者的生物反应的量向受试者施用局部组合物。在某些实施方案中,治疗方法包括将局部组合物例如以个人护理产品的形式局部施用于受试者。

实施例

[0196] 例示本公开的实施方案的以下实施例意在举例说明而非限制本发明。除非另有说明,所有反应在空气中进行,并且所有溶剂、底物和试剂都购自或以其它方式获自各种商业供应商,并按原样使用。所有组分根据常规组合途径混合或共混。

[0197] 鸢尾植物生长

[0198] 认证:*Iris Florentina* L.样本获自商业苗圃 (Companion Plants,Athens,Ohio) 并在华盛顿州格兰特县使用有机耕作实践栽培。

[0199] 使用美国鸢尾协会 (American Iris Society) 提供的基准进行植物形态学特征的验证,以帮助将样本认证为 *Iris Florentina* L.。还由认证实验室 (Alkemist Labs,Costa Mesa,CA) 检查获自几个样本的提取物的HPTLC植物化学谱,并且发现与德国鸢尾 (*Iris germanica*) 的谱一致。

[0200] 使用通用植物DNA试验 (DNA物种鉴定SOP AT-SP-278-7,NSF Authentech technologies,Petaluma,CA) 的进一步测试证实样本与香根鸢尾 (*Iris Florentina*) 和德国鸢尾 (*Iris germanica*) 一致。

[0201] 由于植物化学谱和DNA试验没有确切地区分香根鸢尾 (*Iris Florentina*) 和德国鸢尾 (*Iris germanica*) 品种,进行使用全基因组测序的进一步比较研究。使用叶绿体DNA序列对几个不同的德国鸢尾 (*Iris germanica*) 栽培品种和香根鸢尾 (*Iris Florentina*) 样本的单核苷酸多态性 (SNP) 进行定位。在算法搜索中最初鉴定21个位置,并通过观察确认11个位置。对这些序列中的五个开发了引物并用于DNA测试。其中三种SNP成功地将香根鸢尾 (*Iris Florentina*) 样本与其它测试的德国鸢尾 (*Iris germanica*) 品种区分开。

[0202] 根茎洗涤过程:

[0203] 从地里挖出仍然附有毛状根和土壤的根茎。将根茎和根在5加仑桶中使用由华盛顿州埃夫拉塔 (Ephrata,WA) 灌溉区供应的来自哥伦比亚河的饮用水洗涤。在洗涤后,使用手钳除去毛状根。使用菜刀将根茎手工切成2-5毫米的切片,直至从植物中取出尽可能多的根茎。

[0204] 针对溶剂提取测试的工艺范围:

[0205] 提取溶剂范围:评价各种提取条件,并基于提取产率进行评估。

[0206] 在0-30%乙醇/水的范围内测试一次提取。对于0%EtOH(100%水),随第一提取物提取出很少的germanaism,也导致第二提取物中较低的iriflorental。在一次提取中使用30%乙醇(70%水)时,在第一提取物中提取出大量germanaismB,但第二提取物中的iriflorental减少。使用15:85EtOH/H₂O的一次提取被确定为对亮肤提取物是最佳的。使用30:70EtOH/H₂O的一次提取被确定为对皮肤变黑提取物是最佳的。最佳平衡也被确定为是15:85EtOH/H₂O溶剂体系,其在第一提取物中除去可测量量的germanaism B,同时在第二提取物中得到最大浓度的iriflorental。

[0207] 在70-84%乙醇/水的范围内测试二次提取。所有提取提供类似的结果,因此为了经济性选择70%(即70:30EtOH/H₂O)。

[0208] 第二提取物+ININ的混合时间:测试20、40和60分钟,标记物水平的结果相似。选择30分钟作为进一步分析的中点。

[0209] 评估了提取时间、温度和原料/溶剂比:时间60-120分钟,温度100-140°F,原料:溶剂比1:8-1:10。

[0210] 在1:10比率下在120分钟内提取稍多的材料,并选择这些参数以供进一步的研究。值得注意的是,随着温度降低,提取产率下降,因此使用了140°F。

[0211] 在第一和第二提取物之间在原料上增加水洗(下表1中的方法#3)会降低germanaism的浓度并增加iriflorental的浓度,具有第二提取物(增亮成分)上的产率降低的不利之处。方法#1提供有效增亮与有利产率的良好平衡。

[0212] 一次提取除去非常少的iriflorental,但具有Germ B的类似浓度。参见下表1中的第3行。这表明其有助于降低第二提取物中的Germ B浓度,以实现第二提取物中的增亮活性(lightening activity)和第一提取物中的变黑活性(darkening activity)。

[0213] 表1:不同方法中的第一和第二提取物的标志物水平

[0214]	Germ. B (mg/g 作为黄豆苷)	Iriflorental (mg/g 作为 10-姜辣素)	方法	形式	描述
[0215]	62.86	5.474	2	冻干粉末	第二提取物, 无水洗
	19.88	10.554	3	冻干粉末	第二提取物, 经过水洗。标志物的可测量的改进, 但提取产率显著降低
	64.42	0.338	2	冻干粉末	第一提取物(富含变黑物质)。低得多的iriflorental 浓度和类似的 germ. B 浓度

[0216] 用于制备提取物的提取方法的变化显示在图5-7的流程图中。

[0217] 针对利用了CO₂的超临界流体萃取(SCFE)测试的工艺范围:

[0218] 温度始终为55°C,测试范围为80-200巴,提取时间为15-60分钟,使用和不使用20%乙醇作为共溶剂,填充柱vs未填充柱。

[0219] 用未填充柱在200巴60分钟和仅CO₂下,或用未填充柱在20%乙醇共溶剂和100-200巴下获得最佳结果(基于3d组织模型)。通过与CO₂一起使用乙醇作为共溶剂,在较低压力下获得类似结果。

[0220] 用于制备提取物的基于SCFE的方法显示在图8的流程图中。

[0221] LC和LCMS

[0222] 试剂:水、乙腈和异丙醇是来自Fisher Scientific的Optima LC-MS等级。甲酸是来自Sigma-Aldrich的LC-MS等级。将流动相溶剂制备为0.1%甲酸水溶液(溶剂A)或乙腈

(溶剂B)。DMSO是来自Fisher Scientific的HPLC等级。由密西西比大学天然产物研究中心从*Iris florentina* L.根茎的提取物中分离出Germanaism B和iriflorental参考标准品,通过¹H和¹³C NMR以及高分辨率质谱法进行结构确认。

[0223] 仪器:液相色谱-质谱(LC-MS)分析和生物活性定向分离(BDF)使用配备Acquity H-class UPLC的Waters Synapt G2仪器进行。将来自柱的流出物引导至光电二极管阵列检测器(PDA),随后引导至质谱仪的电喷雾(ES)电离源。在1.2nm分辨率下以5次扫描/秒的采样速率在200-800nm获取UV数据。在正离子和负离子模式下在20,000分辨能力(FWHM)下以0.25次扫描/秒从m/z 50-1200收集质谱数据。在每次运行中,使用氩气作为碰撞气体(MSe模式)收集交替低能量(4V)和高能量(20V)碰撞诱导解离扫描。使用亮氨酸-脑啡肽作为用于精确质量分析的锁定质量。

[0224] LC-MS分析.在DMSO中以10mg/mL制备样品提取物,并超声处理20分钟以溶解。将处理样品在异丙醇中1:10稀释。所有样品经0.2μm Whatman Anotop 25注射器过滤器过滤到自动采样瓶中以进行测定。柱是Waters Acquity HSS T3,1.8μm,2.1X 100mm,并将柱温箱保持在40℃。溶剂程序如下线性升高:在时间0为90%A/10%B,在6min至100%B,保持100%B至8min,然后在8.01min至90%A/10%B,并保持90%A/10%B至10min。使用0.4mL/min的流量和2μL的注射体积。基于对质子化(或去质子化)分子测定的精确质量并通过与在线质谱数据库比较而进行化合物的初步鉴定。鉴定的化合物显示在下表2中。

[0225] 表2:化合物的表

峰 No.	化合物	CAS No	t _R (min)	式子	测得的 [M+H] ⁺	计算值	误差 (ppm)
1	尼鸢尾黄素 4'-O-二葡萄糖苷	50938-05-1	3.36	C ₂₉ H ₃₂ O ₁₆	637.1769	637.1763	0.9
2	野鸢尾苷	491-74-7	3.49	C ₂₄ H ₂₆ O ₁₃	523.1449	523.1452	-0.6
3	Germanaism B	123648-56-6	3.65	C ₂₃ H ₂₂ O ₁₁	475.1237	475.1240	-0.6
4	Germanaism A	471271-89-3	3.69	C ₂₄ H ₂₄ O ₁₂	505.1343	505.1346	-0.6
5	德鸢尾素 4'-O-葡萄糖苷	50868-47-8	3.95	C ₂₂ H ₂₀ O ₁₁	461.1073	461.1084	-2.4
6	尼泊尔鸢尾素 7-O-葡萄糖苷	126308-74-5	4.11	C ₂₃ H ₂₄ O ₁₁	477.1398	477.1397	0.2
7	野鸢尾黄素	548-76-5	4.57	C ₁₈ H ₁₆ O ₈	361.0914	361.0923	-2.5
8	尼泊尔鸢尾素	2345-17-7	5.4	C ₁₇ H ₁₄ O ₆	315.0868	315.0869	-0.3
9	Iriflorental	86293-26-7	7.52	C ₃₁ H ₅₀ O ₄	487.3780	487.3787	-1.4
10	Iripallidal	86293-27-8	7.68	C ₃₁ H ₅₀ O ₄	487.3779	487.3787	-1.6

[0226] [0227] 生物活性定向分离(Bioassay Directed Fractionation,BDF)

[0228] 在DMSO中以50mg/mL制备样品提取物并超声处理20分钟。样品溶液然后经0.2μm Whatman Anotop 25注射器过滤器过滤到自动采样瓶中以进行测定。修改LC-MS系统以加入安置在UV检测器和MS离子源之间的10:1分流器。将大部分LC流出物引导至装配96深孔板的

Waters Fraction Collector II,在每次运行的前32分钟按照以20秒/孔的间隔时间将级分收集到其中(96孔/次运行)。LC柱是保持在环境温度(22℃)下的XBridge Shield RP18,5 μm,4.6X 250mm。溶剂程序如下线性升高:在时间0为95%A/5%B,在30min至100%B,保持100%B至32min,然后在32.1min至95%A/5%B,并保持95%A/5%B直至36min。使用0.8mL/min的流量和10μL/注射的注射体积(0.5mg固体/次注射)。每个板收集来自四次连续LC运行的流出物(2mg固体/板)。然后将板在氮气下在40℃下干燥以除去乙腈,并通过冷冻干燥除去残留水。将板储存在-80℃直至测定色素沉着反应。

[0229] BDF的结果显示在图2中,其中260nm处的LC-UV色谱图A显示植物化学峰分布,并且时间对齐的条形图B(每个条代表来自收集20秒的LC流出物的级分)显示使用了B16细胞培养测定的色素沉着反应。对于对应于germanaism B(3)的级分,观察到增加的色素沉着,并且对于对应于iriflorental(9)和iripallidal(10)的级分,观察到减少的色素沉着。

[0230] 细胞培养

[0231] 原代细胞和细胞系在5%CO₂的加湿气氛中在37℃下生长。获自ATCC (Manassas, VA, USA)的B16-F10(B16)细胞在含有4.5g/L葡萄糖、L-谷氨酰胺、丙酮酸钠、补充了10%胎牛血清(FBS)和1%P/S溶液,100x的Dulbecco改良Eagle培养基中培养。将细胞在T75烧瓶中传代培养3至4天,各自不超过70%汇合度以维持正常生长。在第四代和第六代之间进行实验。

[0232] 人表皮黑素细胞(新生的,深色色素沉着的)(HEMn-DP)购自Thermo Fisher Scientific (Waltham, MA, USA)并保存在含有60μM钙并补充了1%人黑素细胞生长补充剂(Thermo Fisher Scientific)和1%青霉素-链霉素(P/S)溶液,100x(Corning, Manassas, VA, USA)的培养基254中。细胞在T75和T150烧瓶中培养,并在80%汇合度之前传代。在第四代和第六代之间进行实验。

[0233] B16黑色素含量测定

[0234] 在96孔板中在补充了10%FBS和1%P/S的DMEM培养基中预培养B16细胞(6000个细胞/孔)24小时。对于处理,细胞在补充了10%FBS、1%P/S、2mM L-谷氨酰胺和50nMα-MSH(Sigma, St. Louis, MO, USA)的0.2ml DMEM-无酚培养基中用赋形剂或测试制品处理96小时。测量在405nm处的吸光度,并进行MTT(3-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2,5-二苯基四唑鎓溴化物)测定以检查细胞的活力。相对黑色素含量用%细胞活力归一化。

[0235] HEMn-DP黑色素含量测定

[0236] 在6孔板中在生长培养基中将HEMn-DP细胞(300,000个细胞/孔)预培养。在孵育24小时后,在第1天和第4天用赋形剂对照物和测试制品处理细胞。在第7天,除去生长培养基,并使用裂解缓冲液(Thermo Fisher Scientific)裂解细胞。裂解的细胞以10,000g离心10分钟,并且团块用乙醇:醚(1:1)溶液洗涤沉淀。将团块干燥,然后在80℃下在2NNaOH中溶解1小时。将提取物转移至96孔板,并用M5 Spectramax酶标仪在405nm下测量总黑色素含量。使用PrestoBlue(Thermo Fisher Scientific)根据制造商的方案测定细胞活力。

[0237] 测定结果显示在图3中,其中PTU是丙基硫氧嘧啶,一种标准的黑素生成抑制剂。

[0238] 人皮肤等效物(Human Skin Equivalent)保存和处理

[0239] 将来自非裔美国人皮肤(MEL-B)的MelanoDerm™皮肤等效物(MatTek Corp, Ashland, MA)置于在37℃的含有5%CO₂的培养箱中。将组织保存在LLMM培养基中。将测试制

品以所需浓度溶解在赋形剂对照物溶液 (90 % PBS+5 % EtOH+5 % 丙二醇) 中。在孵育3小时后,在第0、1、3、6、8、10和13天将25μL赋形剂对照物和测试制品局部施加到皮肤等效物上。在处理之间用PBS洗涤组织并且每隔一天补充5ml新鲜培养基。在第14天,收集组织以进行视觉分析、黑色素提取和细胞毒性测定。

[0240] 人皮肤等效物 (Human Skin Equivalent) 细胞活力测定

[0241] 在第0、1、3、6、8、10和13天将赋形剂对照物和测试制品 (25μl) 局部施加到MEL-B上。未处理的样品用作阴性对照。在第14天,用PBS冲洗组织并置于24孔板中。制备2mg/ml的MTT溶液,并将0.3ml溶液添加到孔中。在孵育3小时后,将组织转移到含有3.0ml异丙醇的6孔板中。将板在-20℃下储存过夜,然后在室温下振荡至少2小时。在570nm处测量提取溶液。

[0242] 人皮肤等效物 (Human Skin Equivalent) 黑色素含量测定

[0243] 如先前报道测定处理过的MEL-B中的黑色素含量。简言之,将冷冻组织浸渍在0.38ml的1% SDS、50μM EDTA和10mM Tris, pH 6.8中,并以5mg/ml加入20μl蛋白酶K。在45℃下消化过夜,加入另外20μl蛋白酶K,另外孵育4小时。然后,将40μl 500mM碳酸钠和10μl 30% H2O2添加到匀浆中。将样品在80℃下孵育30分钟并冷却至室温。制备氯仿/甲醇 (2:1) 混合物,并将100μl添加到样品中。在10,000g下离心30分钟后,收集顶相,并在450nm下测量光密度。对合成黑色素 (Sigma-Aldrich) 施以相同程序以作为对照,并构建标准曲线。

[0244] 测定结果显示在图4中。

[0245] 精华组合物 (SERUM COMPOSITIONS)

[0246] 用于组织模型测试的一系列精华配方 (serum formulas) 如下表3中所示制备。

[0247] 表3:用于3D组织模型测试的卵磷脂精华配方 (Lecithin Serum Formulas)

	赋形剂 对照物	鳶尾根 提取物	Iris ISO OP (Silab)	抗坏血酸葡糖 苷	曲酸
原材料描述	%	%	%	%	%
[0248] 水, 纯化	88.200	84.200	85.100	87.700	87.950
氢化卵磷脂	2.000	2.000	2.000	2.000	2.000
辛酸/癸酸甘油三酯	2.000	2.000	2.000	2.000	2.000
黄原胶	0.300	0.300	0.300	0.300	0.300

[0249]

柠檬酸钠	0.500	0.500	0.500	0.500	0.500
硬脂酸甘油酯	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000
鲸蜡醇	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000
山嵛醇	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000
异壬酸异壬酯	4.000	4.000	4.000	4.000	4.000
氢氧化钠（50%溶液）	-----	-----	0.100	0.500	0.250
96%异壬酸异壬酯 （和）4%香根鸢尾 （Iris Florentina）根 提取物固体	-----	4.000	-----	-----	-----
90%丁二醇（和） 7.20%水（和）2.80% 香根鸢尾（Iris Florentina）根提取物	-----	-----	3.000	-----	-----
抗坏血酸葡糖苷	-----	-----	-----	2.000	-----
曲酸	-----	-----	-----	-----	2.000
总计	100.000	100.000	100.000	100.000	100.000
pH =	6.96	6.94	6.85	6.56	6.65
粘度=	3900 cP	5000 cP	未记录	未记录	未记录

[0250] 个人护理产品

[0251] 以下提供配制为个人护理产品的局部组合物的各种实例。

[0252] 亮肤

[0253] 制剂实施例1：面部泡沫清洁剂. 使用下表4中所示的组分和参数制备用于亮肤的面部泡沫清洁剂形式的个人护理产品组合物。

[0254] 表4. 制剂实施例1的组分：面部泡沫清洁剂

[0255]

原材料描述	%
水，纯化	48.4750
丁二醇	0.5000
乙二胺四乙酸二钠	0.0500

[0256]

甘油	2.5000
黄原胶	0.1500
丁二醇（和）甘油（和）氯苯甘醚（和）对羟基苯甲酸甲酯	3.4000
甘草酸二钾	0.0200
泛醇	0.1000
聚山梨醇酯 20	0.3000
聚丙烯酸酯 13（和）聚异丁烯（和）聚山梨醇酯 20	1.0000
鲸蜡硬脂醇（和）鲸蜡硬脂基葡萄糖苷	1.0000
矿物油	12.0000
异十二烷	3.0000
白芒花籽油	2.0000
乳木果油（Butyrospermum Parkii (Shea) Butter）	3.0000
聚二甲基硅氧烷	2.0000
三辛酸甘油酯	5.0000
新戊酸异癸酯	2.0000
四己基癸醇抗坏血酸酯	0.0500
生育酚乙酸酯	0.1000
苯甲酸 C12-15 烷基酯	2.0000
辛酸/癸酸甘油三酯	6.0000
抗坏血酸葡萄糖苷	0.1000
苯基乙基间苯二酚	0.1000
烟酰胺	1.0000
水（和）丁二醇（和）甘油（和）燕麦（Avena Sativa（Oat））仁提取物	1.0000
脂质体 w/针叶樱桃酵素&甘草精（Liposome w/Acerola Cherry Ferment & Licorice）	0.5000
透明质酸钠	0.0025
透明质酸钠（低分子量）	0.0025
90%异壬酸异壬酯（和）5%水（和）4%香根鸢尾	2.0000

[0257]	(Iris Florentina) 根提取物固体 (和) 1% 苯氧基乙醇	
	雏菊 (Bellis Perennis (Daisy)) 花提取物	0.5000
	月见草 (Oenothera Biennis (Evening Primrose)) 籽提取物	0.0500
	香料 RTA-003511 Sheer Glow M1	0.1000
	总计	100.0000
	pH =	4.0 - 6.0
	粘度 =	29,000 - 50,000 cP
	LVT, T Bar-E @ 6.0 rpm, 60 秒 (初始)	
	比重 =	0.950 - 0.980

[0258] 制剂实施例2:面部柔肤水/爽肤水.使用下表5中所示的组分和参数制备用于亮肤的面部柔肤水/爽肤水形式的个人护理产品组合物。

[0259] 表5.制剂实施例2的组分:面部柔肤水/爽肤水

[0260]	原材料描述	%
	水, 纯化	84.440
	乙二胺四乙酸二钠	0.050
	甘草酸二钾	0.030
	PEG-75	2.000
	二丙二醇	1.500
	甜菜碱	1.000
	海藻糖	1.000
	抗坏血酸葡萄糖苷	2.000
	苯基乙基间苯二酚	0.500
	烟酰胺	1.000
	柠檬酸钠二水合物	0.200
	氢氧化钾 (45% 溶液)	0.740
	透明质酸钠	0.050
	90% 异壬酸异壬酯 (和) 5% 水 (和) 4% 香根鸢尾 (Iris Florentina) 根提取物固体 (和) 1% 苯氧基	2.000

[0261]	乙醇	
	雏菊 (Bellis Perennis (Daisy)) 花提取物	0.500
	月见草 (Oenothera Biennis (Evening Primrose)) 籽提取物	0.050
	脂质体 w/神经酰胺 3 & 谷甾醇(QD 应用)	0.100
	脂质体 w/针叶樱桃酵素&甘草精	0.010
	丁二醇 (和) 甘油 (和) 对羟基苯甲酸甲酯 (和) 氯苯甘醚	2.500
	异鲸蜡醇聚醚-20	0.300
	香料 RTA-003511 Sheer Glow M1	0.030
	总计	100.000
	pH =	6.0 - 7.0
	粘度 =	水 thin
	比重 =	1.010 - 1.038

[0262] 制剂实施例3:面部肤色精华浓缩液.使用下表6中所示的组分和参数制备用于亮肤的面部肤色精华浓缩液形式的个人护理产品组合物。

[0263] 表6.制剂实施例3的组分:面部肤色精华浓缩液

[0264]	原材料描述	%
	水, 纯化	68.625
	丙烯酸酯/丙烯酸 C10-30 烷基酯交联聚合物	0.100
	丁二醇	7.000
	羟乙基纤维素	0.200
	黄原胶	0.200
	乙二胺四乙酸二钠	0.100
	甘草酸二钾	0.030
	苯氧基乙醇 (和) 对羟基苯甲酸甲酯 (和) 对羟基苯甲酸丙酯 (和) 对羟基苯甲酸乙酯	0.900
	三辛酸甘油酯	5.000
	棕榈酸辛酯	2.000
	聚二甲基硅氧烷 1.5 cst	0.500

[0265]

聚二甲基硅氧烷 5 cst	1.250
聚甘油-10 五硬脂酸酯 (和) 山嵛醇 (和) 硬脂酰基乳酸钠	2.000
鲨肝醇	0.500
尼龙-12	0.500
云母 (和) 二氧化钛 (和) 三乙氧基辛基硅烷	1.500
聚甘油-10 月桂酸酯 (和) 聚二甲基硅氧烷 (和) 甘油 (和) 水	1.000
抗坏血酸葡糖苷	2.000
苯基乙基间苯二酚	0.500
烟酰胺	1.000
柠檬酸钠二水合物	0.200
氢氧化钾 (45%溶液)	0.875
没药醇 (和) 生姜 (Zingiber Officinale (Ginger)) 根提取物	0.200
透明质酸钠	0.050
90%异壬酸异壬酯 (和) 5%水 (和) 4%香根鸢尾 (Iris Florentina) 根提取物固体 (和) 1%苯氧基乙醇	2.000
雏菊 (Bellis Perennis (Daisy)) 花提取物	0.500
月见草 (Oenothera Biennis (Evening Primrose)) 籽提取物	0.050
脂质体 w/神经酰胺 3 & 谷甾醇(QD 应用)	0.500
脂质体 w/针叶樱桃酵素&甘草精	0.500
香料 RTA-003511 Sheer Glow M1	0.220
总计	100.000
pH =	6.2 - 6.8
粘度 =	3,000 - 5,400 cP
LVT 心轴#3 @ 12 rpm 60 秒	
比重 =	0.990 - 1.023

[0266] 制剂实施例4:面部色斑精华浓缩液.使用下表7中所示的组分和参数制备用于亮肤的面部色斑精华浓缩液形式的个人护理产品组合物。

[0267] 表7.制剂实施例4的组分:面部色斑精华浓缩液

[0268]	原材料描述	%
	水, 纯化	36.600
	丁二醇	10.000
	乙二胺四乙酸二钠	0.050
	甘草酸二钾	0.200
	丙烯酰二甲基牛磺酸铵/VP 共聚物	1.000
	聚二甲基硅氧烷 (和) 环聚二甲基硅氧烷 (和) 聚硅氧烷-11 (和) 异十六烷 (和) 聚丙烯酰二甲基 牛磺酸铵 (和) 聚山梨醇酯 20 (和) 聚山梨醇 酯 80 (和) 生育酚乙酸酯	30.000
	异十二烷	10.000
	抗坏血酸葡萄糖苷	2.000
	苯基乙基间苯二酚	0.500
	烟酰胺	1.000
	柠檬酸钠二水合物	0.150
	氢氧化钾 (45%溶液)	0.750
	90%异壬酸异壬酯 (和) 5%水 (和) 4%香根鸢尾 (Iris Florentina) 根提取物固体 (和) 1%苯氧基 乙醇	2.000
	雏菊 (Bellis Perennis (Daisy)) 花提取物	0.500
	月见草 (Oenothera Biennis (Evening Primrose)) 籽提取物	0.050
	脂质体 w/针叶樱桃酵素&甘草精	1.000
	脂质体 w/神经酰胺 3 & 谷甾醇(QD 应用)	1.000
	丁二醇 (和) 甘油 (和) 氯苯甘醚 (和) 对羟基 苯甲酸甲酯	3.000
	香料 RTA-003511 Sheer Glow M1	0.200
	总计	100.000
[0269]	pH =	6.0 - 7.0
	粘度=	3,500 - 7,500 cP
	LVT 心轴#3 @ 12 rpm 60 秒	
	比重 =	0.955 - 0.975

[0270] 制剂实施例5:面部祛斑矫正治疗剂(Facial Spot Corrector Treatment).使用下表8中所示的组分和参数制备用于亮肤的面部祛斑矫正治疗剂(Facial Spot Corrector

Treatment)形式的个人护理产品组合物。

[0271] 表8. 制剂实施例5的组分:面部祛斑矫正治疗剂 (Facial Spot Corrector Treatment)

[0272]	原材料描述	%
	水, 纯化	37.050
	丁二醇	10.000
	乙氧基二甘醇	1.000
	黄原胶	0.400
	柠檬酸	0.100
	柠檬酸钠二水合物	0.900
	乙二胺四乙酸二钠	0.050
	苯甲酸钠	0.450
	90%异壬酸异壬酯 (和) 5%水 (和) 4%香根鸢尾 (Iris Florentina) 根提取物固体 (和) 1%苯氧基乙醇	2.000
	雏菊 (Bellis Perennis (Daisy)) 花提取物	0.500
	月见草 (Oenothera Biennis (Evening Primrose)) 籽提取物	0.500
	甘草酸二钾	0.200
	抗坏血酸葡糖苷	2.000
	苯基乙基间苯二酚	0.500
	烟酰胺	1.000
	氢氧化钠 (50%溶液)	0.550

[0273]	脂质体 w/针叶樱桃酵素&甘草精	2.000
	水(和)丁二醇(和)燕麦(Avena Sativa(Oat)) 仁提取物	2.000
	四己基癸醇抗坏血酸酯	0.250
	鲸蜡基 PEG/PPG-10/1 聚二甲基硅氧烷	3.000
	环戊硅氧烷(和)聚二甲基硅氧烷 / 乙烯基聚 二甲基硅氧烷交联聚合物	34.000
	二氧化钛(和)二氧化硅(和)三乙氧基辛基 硅烷	0.750
	苯氧基乙醇	0.600
	香料 RTA-003511 Sheer Glow M1	0.200
	总计	100.000
	pH =	NA
	粘度 =	100,000 - 800,000 cP
	LVT T Bar-F, @ 1.5 rpm 60 秒	
	比重 =	0.970 - 1.040

[0274] 制剂实施例6:面部乳状乳液/保湿剂.使用下表9中所示的组分和参数制备用于亮肤的面部乳状乳液/保湿剂形式的个人护理产品组合物。

[0275] 表9.制剂实施例6的组分:面部乳状乳液/保湿剂

[0276]	原材料描述	%
	水, 纯化	61.408
	丙烯酸酯/丙烯酸 C10-30 烷基酯交联聚合物	0.210
	乙二胺四乙酸二钠	0.100
	甘草酸二钾	0.050
	甘油	3.000
	甘油聚醚-26	2.000
	氢化卵磷脂	0.500
	角鲨烷	4.000
	聚二甲基硅氧烷	0.500
	辛酸/癸酸甘油三酯	4.000

[0277]	新戊酸异癸酯	4.000
	硬脂酸甘油酯 (和) PEG-100 硬脂酸酯	3.000
	鲸蜡醇	0.300
	山梨糖醇酐硬脂酸酯	1.000
	透明质酸钠	0.005
	透明质酸钠 (低分子量)	0.003
	环戊硅氧烷 (和) 聚二甲基硅氧烷醇 (和) 水 (和) 月桂醇聚醚-4 (和) 月桂醇聚醚-23	5.000
	抗坏血酸葡糖苷	0.100
	苯基乙基间苯二酚	0.500
	烟酰胺	1.000
	氢氧化钾 (45%溶液)	0.285
	生物糖胶-1	1.000
	90%异壬酸异壬酯 (和) 5%水 (和) 4%香根鸢 尾 (Iris Florentina) 根提取物固体 (和) 1%苯 氧基乙醇	2.000
	雏菊 (Bellis Perennis (Daisy)) 花提取物	0.500
	月见草 (Oenothera Biennis (Evening Primrose)) 籽提取物	0.050
	脂质体 w/神经酰胺 3 & 谷甾醇(QD 应用)	1.000
	脂质体 w/针叶樱桃酵素&甘草精	0.500
	丁二醇 (和) 甘油 (和) 对羟基苯甲酸甲酯 (和) 氯苯甘醚	3.750
	香料 RTA-003511 Sheer Glow M1	0.240
	总计	100.000
	pH =	5.5 - 7.3
	粘度 =	60,00 - 25,000 cP
	LVT 心轴#4 @ 12 rpm 60 秒	
	比重 =	0.992 - 1.012

[0278] 制剂实施例7:面部保湿霜.使用下表10中所示的组分和参数制备用于亮肤的面部保湿霜形式的个人护理产品组合物。

[0279] 表10.制剂实施例7的组分:面部保湿霜

[0280]

原材料描述	%
水，纯化	52.792
丙烯酸酯/丙烯酸 C10-30 烷基酯交联聚合物	0.200
乙二胺四乙酸二钠	0.100
甘草酸二钾	0.050
甘油	5.470
丁二醇	1.470
氢化聚异丁烷	7.000
乳木果油 (Butyrospermum Parkii (Shea) Butter)	3.000
辛基十二烷醇	2.000
硬脂酸甘油酯 (和) PEG-100 硬脂酸酯	3.000
鲸蜡醇	0.500
硬脂醇	1.500
PEG-25 硬脂酸酯	2.500
C30-45 烷基聚二甲基硅氧烷	2.500
聚二甲基硅氧烷	1.000
聚二甲基硅氧烷	6.000
抗坏血酸葡糖苷	0.100
苯基乙基间苯二酚	0.500
烟酰胺	1.000
氢氧化钾 (45% 溶液)	0.270
丁二醇 (和) 甘油 (和) 氯苯甘醚 (和) 对羟基苯甲酸甲酯	3.750
透明质酸钠	0.005
透明质酸钠 (低分子量)	0.003
90% 异壬酸异壬酯 (和) 5% 水 (和) 4% 香根鸢尾 (Iris Florentina) 根提取物固体 (和) 1% 苯氧基乙醇	2.000
雏菊 (Bellis Perennis (Daisy)) 花提取物	0.500

[0281]	月见草 (Oenothera Biennis(Evening Primrose)) 籽提取物	0.050
	脂质体 w/神经酰胺 3 & 谷甾醇(QD 应用)	1.000
	脂质体 w/针叶樱桃酵素&甘草精	0.500
	香料 RTA-003511 Sheer Glow M1	0.240
	PEG/PPG/聚丁二醇-8/5/3 甘油	1.000
	总计	100.000
	pH =	6.0 - 7.0
	粘度=	200,000 - 500,000 cP
	LVT T Bar-F @ 1.5 rpm 60 秒	
	比重 =	0.967 - 1.019

[0282] 皮肤变黑

[0283] 制剂实施例8:无光照晒黑喷雾剂.使用下表11中所示的组分和参数制备用于皮肤变黑的无光照晒黑喷雾剂形式的个人护理产品组合物。

[0284] 表11.制剂实施例8的组分:无光照晒黑喷雾剂

[0285]	原材料描述	%
	水, 纯化	85.030
	乙二胺四乙酸二钠	0.100
	甘草酸二钾	0.030
	甘油	0.300
	水解荷荷巴酯 (和) 水	0.500
	辛基/癸基葡糖苷	2.000
	二丙二醇	1.500
	甜菜碱	1.000
	海藻糖	1.000
	二羟基丙酮 (和) 焦亚硫酸钠 (和) 硬脂酸镁	4.000
	透明质酸钠	0.005
	透明质酸钠 (低分子量)	0.005

[0286]

90% 丁二醇 (和) 5% 水 (和) 4% 香根鸢尾 (Iris Florentina) 根提取物固体 (和) 1% 苯氧基乙醇	2.000
苯氧基乙醇 (和) 乙基己基甘油	1.000
赤藓酮糖 (和) 水	1.500
香料 RTA-003511 Sheer Glow M1	0.030
乳酸 (和) 水 (15% 溶液)	q.s.
总计	100.000
pH =	3.5 - 4.0
粘度 =	水稀
比重 =	1.010 - 1.038

[0287] 制剂实施例9:两相仿晒摩丝 (Two-Phase Self-Tanning Mousse). 使用下表12中所示的组分和参数制备用于皮肤变黑的两相仿晒摩丝形式的个人护理产品组合物。

[0288] 表12. 制剂实施例9的组分:两相仿晒摩丝

[0289]

原材料描述	%
琥珀酸二辛酯	6.000
白芒花 (Meadowfoam (Limnanthes Alba)) 籽油和乳木果油 (Butyrospermum Parkii (Shea Butter)) 提取物	0.500
澳洲坚果油 (Macadamia Ternifolia Nut Oil)	0.500
向日葵 (Helianthus Annuus (Sunflower)) 籽油 (和) 玉米 (Zea Mays (Corn)) 油 (和) 芝麻 (Sesamum Indicum (Sesame)) 籽油 (和) 澳洲坚果籽油 (和) 油橄榄 (Olea Europaea (Olive)) 果油	1.000
生育酚乙酸酯	0.500
水, 纯化	76.540
乙二胺四乙酸二钠	0.050
甘草酸二钾	0.200
二羟基丙酮 (和) 焦亚硫酸钠 (和) 硬脂酸镁	4.000

[0290]	椰油酰胺丙基 PG-二甲基氯化铵	1.000
	椰油酰胺丙基甜菜碱	1.000
	聚酯-11	0.500
	甘油	3.000
	透明质酸钠	0.005
	透明质酸钠（低分子量）	0.005
	辛酰氧肟酸（和）1,2-己二醇（和）丁二醇	1.500
	90%丁二醇（和）5%水（和）4%香根鸢尾（Iris Florentina）根提取物固体（和）1%苯氧基乙醇	2.000
	赤藓酮糖（和）水	1.500
	香料 RTA-003511 Sheer Glow M1	0.200
	柠檬酸	q.s.
	总计	100.000
	pH =	3.5 - 4.0
	粘度 =	水稀
	LVT 心轴#3 @ 12 rpm 60 秒	
	比重 =	1.010 - 1.038

[0291] 制剂实施例10:无光照晒黑乳状乳液.使用下表13中所示的组分和参数制备用于皮肤变黑的无光照晒黑乳状乳液形式的个人护理产品组合物。

[0292] 表13.制剂实施例10的组分:无光照晒黑乳状乳液

[0293]	原材料描述	%
	水, 纯化	39.760
	甘油	5.000
	乙二胺四乙酸二钠	0.200
	甘草酸二钾	0.030
	戊二醇	5.000
	聚氨酯-62（和）十三烷醇聚醚-6	1.000
	黄原胶	0.300

[0294]

生育酚乙酸酯	0.200
异硬脂酸异丙酯	14.000
二异硬脂醇二聚亚油酸酯 (Diisostearyl Dimer Dilinoleate)	10.000
异十六烷	5.000
PEG-20 甲基葡萄糖倍半硬脂酸酯	0.270
甲基葡萄糖倍半硬脂酸酯	0.220
乳酸 90%溶液	0.110
二羟基丙酮 (和) 焦亚硫酸钠 (和) 硬脂酸镁	4.000
甘油 (和) 水 (和) 葡聚糖 (和) 乙酰基六肽-1	0.500
异山梨醇二甲醚	2.000
水解荷荷巴酯 (和) 水	1.000
苯氧基乙醇 (和) 乙基己基甘油	1.000
没药醇 (和) 生姜 (Zingiber Officinale (Ginger)) 根提取物	0.200
透明质酸钠	0.005
透明质酸钠 (低分子量)	0.005
90%丁二醇 (和) 5%水 (和) 4%香根鸢尾 (Iris Florentina) 根提取物固体 (和) 1%苯氧基乙醇	2.000
脂质体 w/神经酰胺 3 & 谷甾醇	0.500
脂质体 w/五种天然油 & 四己基癸醇抗坏血酸酯	0.500
穗花牡荆提取物 (Vitex Agnus Castus Extract) & 乙酰酪氨酸 & 甘油 & 醇 & 水	4.000
赤藓酮糖 (和) 水	3.000
香料 RTA-003511 Sheer Glow M1	0.200
柠檬酸 (25%溶液)	q.s.
总计	100.000
pH =	3.5 - 4.5
粘度=	7,000 - 11,000 cP
RVT 心轴#5 @ 20 rpm 60 秒	

[0295] 制剂实施例11:无光照防晒洗液.使用下表14中所示的组分和参数制备用于皮肤变黑的无光照防晒洗液形式的个人护理产品组合物。

[0296] 表14.制剂实施例11的组分:无光照仿晒洗液

	原材料描述	%
	水, 纯化	67.010
	乙二胺四乙酸二钠	0.100
	甘草酸二钾	0.030
	甘油	3.000
	丁二醇	3.000
	黄原胶	0.150
	辛酸/癸酸甘油三酯	6.000
	生育酚乙酸酯	0.200
	乳木果油 (Butyrospermum Parkii (Shea) Butter)	1.500
	三山嵛精 PEG-20 酯	2.000
	硬脂酸甘油酯 (和) PEG-100 硬脂酸酯	1.000
	聚二甲基硅氧烷, 100 cst	1.000
[0297]	异山梨醇二辛酸酯	2.000
	鲸蜡醇	1.000
	丙烯酸羟乙酯 (和) 丙烯酸二甲基牛磺酸钠共聚物 (和) 角鲨烷 (和) 聚山梨醇酯 60	1.000
	水解荷荷巴酯 (和) 水	1.000
	二羟基丙酮 (和) 焦亚硫酸钠 (和) 硬脂酸镁	4.000
	柠檬酸 (25%溶液)	0.100
	苯氧基乙醇 (和) 乙基己基甘油	1.000
	没药醇 (和) 生姜 (Zingiber Officinale (Ginger)) 根提取物	0.200
	透明质酸钠	0.005
	透明质酸钠 (低分子量)	0.005
	90%丁二醇 (和) 5%水 (和) 4%香根鸢尾 (Iris Florentina) 根提取物固体 (和) 1%苯氧基乙醇	2.000

[0298]	脂质体 w/神经酰胺 3 & 谷甾醇	0.500
	脂质体 w/五种天然油 & 四己基癸醇抗坏血酸酯	0.500
	赤藓酮糖 (和) 水	1.500
	香料 RTA-003511 Sheer Glow M1	0.200
	总计	100.000
	pH =	3.5- 4.0
	粘度 =	30,000 - 50,000 cP
	LVT 心轴#4 @ 5 rpm 60 秒	
	比重 =	0.990 - 1.023

[0299] 制剂实施例12:光滑仿防晒霜.使用下表15中所示的组分和参数制备用于皮肤变黑的光滑仿防晒霜形式的个人护理产品组合物。

[0300] 表15.制剂实施例12的组分:光滑仿防晒霜

[0301]	原材料描述	%
	丙烯酸羟乙酯 / 丙烯酰二甲基牛磺酸钠共聚物 (和) 聚异丁烯 (和) PEG-7 三羟甲基丙烷椰油醚	2.000
	丙烯酸羟乙酯 / 丙烯酰二甲基牛磺酸钠共聚物 (和) 异十六烷 (和) 聚山梨醇酯 60	1.000
	苯甲酸 C12-15 烷基酯	5.000
	新戊酸异癸酯	5.000
	聚二甲基硅氧烷, 5 cst	5.000
	水解荷荷巴酯 (和) 水	1.000
	水, 纯化	60.140
	合成氟金云母 (和) 二氧化钛 (和) 氧化铁 (和) 氧化锡	1.000
	合成氟金云母	2.000
	乙二胺四乙酸二钠	0.100
	甘草酸二钾	0.050
	二丙二醇	2.000

[0302]	甘油	3.000
	苯氧基乙醇（和）乙基己基甘油	1.000
	生育酚乙酸酯	0.500
	透明质酸钠	0.005
	透明质酸钠（低分子量）	0.005
	90%丁二醇（和）5%水（和）4%香根鸢尾（Iris Florentina）根提取物固体（和）1%苯氧基乙醇	2.000
	脂质体 w/神经酰胺 3 & 谷甾醇	0.500
	脂质体 w/五种天然油 & 四己基癸醇抗坏血酸酯	0.500
	穗花牡荆提取物（Vitex Agnus Castus Extract）& 乙酰酪氨酸 & 甘油 & 醇 & 水	5.000
	赤藓酮糖（和）水	3.000
	香料 RTA-003511 Sheer Glow M1	0.200
	总计	100.000
	pH =	3.5 - 4.0
	粘度=	TBD

[0303] 制剂实施例13:晒后舒缓乳脂.使用下表16中所示的组分和参数制备用于皮肤变黑的晒后舒缓乳脂形式的个人护理产品组合物。

[0304] 表16.制剂实施例13的组分:晒后舒缓乳脂

[0305]	原材料描述	%
	水，纯化	47.100
	植酸钠（和）水（和）醇	0.200
	乙二胺四乙酸二钠	0.100
	甘草酸二钾	0.030
	甘油	5.000
	生育酚乙酸酯	0.200
	水（和）CI 14700	0.720
	水（和）CI 19140	1.740

[0306]

溶血卵磷脂（和）小核菌胶（和）黄原胶（和） 普鲁兰多糖	2.500
椰油醇辛酸酯	2.000
乳木果油（Butyrospermum Parkii (Shea) Butter）	17.000
棉（Gossypium Herbaceum（Cotton））籽油	2.000
山嵛醇	1.500
甘油（和）水（和）乙酰丙酸钠（和）茴香酸钠	4.000
甘油（和）水（和）葡聚糖（和）乙酰基六肽-1	0.500
异山梨醇二甲醚	2.000
水解荷荷巴酯（和）水	1.000
苯氧基乙醇（和）乙基己基甘油	1.000
没药醇（和）生姜（Zingiber Officinale（Ginger）） 根提取物	0.200
透明质酸钠	0.005
透明质酸钠（低分子量）	0.005
90%丁二醇（和）5%水（和）4%香根鸢尾（Iris Florentina）根提取物固体（和）1%苯氧基乙醇	2.000
脂质体 w/神经酰胺 3 & 谷甾醇	0.500
脂质体 w/五种天然油 & 四己基癸醇抗坏血酸 酯	0.500
穗花牡荆提取物（Vitex Agnus Castus Extract）& 乙酰酪氨酸 & 甘油 & 醇 & 水	5.000
赤藓酮糖（和）水	3.000
香料 RTA-003511 Sheer Glow M1	0.200
柠檬酸（25%溶液）	q.s.
总计	100.000
pH =	4.5 - 5.0
粘度 =	30,000 - 60,000 cP
LVT 心轴#4 @ 6 rpm 60 秒	

[0307] 制剂实施例14:老年斑精华.使用下表17中所示的组分和参数制备老年斑精华.在第一阶段,A部分中,将纯化水添加到容器中.然后将丙烯酸酯/丙烯酸C10-30烷基酯交联聚合物撒在水的表面上.然后将丙烯酸酯/丙烯酸C10-30烷基酯交联聚合物粉末湿透并使其沉降到容器的底部以形成A部分的混合物.然后机械搅拌A部分的混合物.将A部分的混合物

加热至75-80℃,并将丁二醇、羟乙基纤维素、黄原胶、乙二胺四乙酸二钠、甘草酸二钾、甘油(和)丙烯酸甘油酯/丙烯酸共聚物(和)PVM/MA共聚物、氢化卵磷脂、氯苯甘醚、辛甘醇和烟酰胺添加到A部分的混合物中。

[0308] 在第二阶段,B部分中,将聚二甲基硅氧烷1.5cst添加到容器中以形成B部分的混合物。将B部分的混合物加热至75-80℃,并将聚二甲基硅氧烷5cst、苯氧基乙醇、生育酚乙酸酯、dl-α-生育酚、聚甲基倍半硅氧烷、山嵛醇(和)聚甘油-10五硬脂酸酯(和)硬脂酰基乳酸钠和鲨肝醇添加到B部分的混合物中。

[0309] 在第三阶段,在Silverson磨机上均化(3,700rpm,4分钟)的同时将B部分的混合物添加到A部分的混合物中,以形成老年斑精华混合物。然后将老年斑精华混合物在75-80℃下混合10分钟。然后将老年斑精华混合物冷却至32-50℃。在50℃下,将胞苷添加到老年斑精华混合物中。在40℃及以下,将脂质体w/神经酰胺&β-谷甾醇、水(和)乙酰葡萄糖胺(和)黄原胶(和)角叉菜胶(Chondrus Crispus (Carrageenan)) (和)葡萄糖、香根鸢尾(Iris Florentina)根提取物、水解梨果仙人掌花提取物、香料UAK12854/00花瓣&珍珠Mod4和氢氧化钾(45重量%水溶液)添加到老年斑精华混合物中。然后将老年斑精华混合物混合10分钟并冷却至32-35℃。

[0310] 在第四阶段,将纯化水添加到容器中并与抗坏血酸葡萄糖苷、柠檬酸钠二水合物和氢氧化钾(45重量%水溶液)混合以形成预混A混合物。将预混A混合物混合直至均匀,然后添加到老年斑精华混合物中。

[0311] 表17. 制剂实施例14老年斑精华的组分

[0312]	原材料描述	重量(%)	重量(克)
	水, 纯化	64.865	972.975
	丙烯酸酯/丙烯酸 C10-30 烷基酯交联聚合物 [Carbopol Ultrez 20]	0.200	3.000

[0313]

丁二醇	7.000	105.000
羟乙基纤维素	0.170	2.550
黄原胶	0.170	2.550
乙二胺四乙酸二钠	0.150	2.250
甘草酸二钾	0.030	0.450
甘油（和）丙烯酸甘油酯/丙烯酸共聚物 （和）PVM/MA 共聚物[Lubragel 油]	0.250	3.750
氢化卵磷脂[Lecinol S10]	1.000	15.000
氯苯甘醚	0.290	4.350
辛甘醇	0.700	10.500
烟酰胺	3.500	52.500
聚二甲基硅氧烷 1.5 cst	0.500	7.500
聚二甲基硅氧烷 5 cst	1.250	18.750
苯氧基乙醇	0.300	4.500
生育酚乙酸酯	0.500	7.500
dl- α -生育酚	0.500	7.500
聚甲基倍半硅氧烷[Gransil PSQ]	1.000	15.000
山嵛醇（和）聚甘油-10 五硬脂酸酯（和） 硬脂酰基乳酸钠[Nikkomulse 41]	1.750	26.250
鲨肝醇	0.500	7.500
胞苷	2.000	30.000
水，纯化	4.000	60.000
抗坏血酸葡萄糖苷	2.000	30.000
柠檬酸钠二水合物	0.200	3.000
氢氧化钾（45%溶液）	0.725	10.875
脂质体 w/神经酰胺& β -谷甾醇 (Empty)	1.000	15.000
水（和）乙酰葡萄糖胺（和）黄原胶（和）角 叉菜胶（Chondrus Crispus（Carrageenan）） （和）葡萄糖[NV Hexose PD Renewal-2X PF]	1.000	15.000
91-92.3%异壬酸异壬酯（和）4.7-6%水（和）	2.000	30.000

[0314]	2%香根鸢尾(Iris Florentina)根提取物(和) 1%苯氧基乙醇		
	水解梨果仙人掌花提取物[Exfoliative SP]	2.000	30.000
	香料 UAK12854/00 花瓣& 珍珠 Mod 4	0.150	2.250
	氢氧化钾 (45%溶液)	0.300	4.500
	总计	100.000	1500.000

[0315] 制剂实施例15:老年斑矫正剂(Age Spot Corrector).使用下表18中所示的组分和参数制备老年斑矫正剂。在第一阶段,A部分中,将纯化水添加到容器中。然后将水加热至75-80℃。将甘油、乙氧基二甘醇、柠檬酸、柠檬酸钠二水合物、乙二胺四乙酸二钠、甘草酸二钾、氢化卵磷脂、氯苯甘醚、Sensiva SC50、氨甲环酸和氢氧化钾(45重量%水溶液)全部添加到加热的水中以形成A部分的混合物。然后将pH调节至6.8-7.2,以实现最佳活性稳定性。

[0316] 在第二阶段,B部分中,将辛酸/癸酸甘油三酯、角鲨烷、苯氧基乙醇、生育酚乙酸酯和聚甲基倍半硅氧烷全部添加到容器中以形成B部分的混合物。然后将B部分的混合物加热至75-80℃。然后将花生醇(和)山嵛醇(和)花生醇葡萄糖苷、鲸蜡硬脂醇(和)鲸蜡硬脂基葡萄糖苷和丙烯酸钠/丙烯酰二甲基牛磺酸盐共聚物(和)异十六烷(和)聚山梨醇酯80全部添加到B部分的混合物中。

[0317] 当A部分和B部分的混合物都在~80℃下时,在3,700rpm的Silverson磨机上将B部分的混合物缓慢添加到A部分的混合物中,持续4分钟,以形成老年斑矫正剂混合物。然后将老年斑矫正剂混合物送回螺旋桨混合并冷却至32-50℃。

[0318] 在第三阶段,将纯化水、抗坏血酸葡萄糖苷、柠檬酸钠二水合物和氢氧化钾(45重量%水溶液)全部混合直至均匀以形成预混B混合物。当老年斑矫正剂混合物的温度为50℃时,将预混B混合物添加到老年斑矫正剂混合物中。当老年斑矫正剂混合物的温度为40℃以下时,将香根鸢尾(Iris Florentina)根提取物、香料UAK12854/00花瓣&珍珠Mod4和氢氧化钾(45重量%水溶液)添加到老年斑矫正剂混合物中。然后将老年斑矫正剂混合物混合10分钟并冷却至~32-35℃。测得最终老年斑矫正剂具有6.5-7.5的pH、~150,000cP的粘度。

[0319] 表18.制剂实施例15老年斑矫正剂的组分

[0320]

原材料描述	重量(%)	重量(克)
水，纯化	63.995	767.940
甘油	2.000	24.000
乙氧基二甘醇	1.000	12.000
柠檬酸	0.100	1.200
柠檬酸钠二水合物	0.900	10.800
乙二胺四乙酸二钠	0.150	1.800
甘草酸二钾	0.030	0.360
氢化卵磷脂[Lecinol S10]	0.500	6.000
氯苯甘醚	0.290	3.480
Sensiva SC50	1.000	12.000
氮甲环酸	1.000	12.000
氢氧化钾（45%溶液）	0.300	3.600
辛酸/癸酸甘油三酯	5.000	60.000
角鲨烷	3.000	36.000
苯氧基乙醇	0.500	6.000
生育酚乙酸酯	1.000	12.000
聚甲基倍半硅氧烷[Gransil PSQ]	1.000	12.000
花生醇（和）山嵛醇（和）花生醇葡萄糖苷 [MONTANOV™ 202]	3.000	36.000
鲸蜡硬脂醇（和）鲸蜡硬脂基葡萄糖苷 [MONTANOV™ 68]	2.000	24.000
丙烯酸钠/丙烯酰二甲基牛磺酸盐共聚物 （和）异十六烷（和）聚山梨醇酯 80 [SIMULGEL™ EG]	4.000	48.000
水，纯化	4.000	48.000
抗坏血酸葡萄糖苷	2.000	24.000
柠檬酸钠二水合物	0.200	2.400
氢氧化钾（45%溶液）	0.725	8.700

[0321]	91-92.3%异壬酸异壬酯（和）4.7-6%水 （和）2%香根鸢尾（ <i>Iris Florentina</i> ）根提 取物（和）1%苯氧基乙醇	2.000	24.000
	香料 UAK12854/00 花瓣 & 珍珠 Mod 4	0.150	1.800
	氢氧化钾（45%溶液）	0.160	1.920
	总计	100.000	1200.000

[0322] 要理解的是,所附权利要求书不限于详述中描述的明确和特定的化合物、组合物或方法,它们可能在落在所附权利要求书范围内的特定实施方案之间变化。关于本文中赖以描述各种实施方案的特定特征或方面的任何马库什群组,可由各马库什群组的各成员独立于所有其它马库什成员获得不同、特殊和/或出乎意料的结果。可以单独和/或组合依赖马库什群组的各成员并为所附权利要求书范围内的特定的实施方案提供足够的支持。

[0323] 术语“包含”在本文中以它们的最广泛意义使用以表示和涵盖“包括”、“基本由…组成”和“由…组成”的概念。使用“例如”、“如”、“诸如”和“包括”列举说明性的实例并不仅限于所列的实例。因此,“例如”或“诸如”是指“例如但不限于”或“诸如但不限于”并涵盖其它类似或等同的实例。本文所用的术语“大约”用于合理地涵盖或描述通过仪器分析测得或由样品处理引起的数值的轻微变化。这样的轻微变化可为数值的大约 $\pm 0-25$ 、 $\pm 0-10$ 、 $\pm 0-5$ 或 $\pm 0-2.5\%$ 。此外,当与数值范围相关联时,术语“大约”适用于这两个数值。此外,即使没有明确表述,术语“大约”也可能适用于数值。

[0324] 此外,赖以描述本发明的各种实施方案的任何范围和子范围独立地和共同地落在所附权利要求书的范围内,并被理解为描述和考虑了包括其中的整数和/或分数值的所有范围,即使在本文中没有明确写出这些值。本领域技术人员容易认识到,所列举的范围和子范围足以描述和实现本发明的各种实施方案,并且这样的范围和子范围可进一步描绘成相关的 $1/2$ 、 $1/3$ 、 $1/4$ 、 $1/5$ 诸如此类。仅举一例,“0.1至0.9”的范围可进一步描绘成较低的 $1/3$ 、即0.1至0.3,中间的 $1/3$ 、即0.4至0.6,和较高的 $1/3$ 、即0.7至0.9,它们独立地和共同地在所附权利要求书的范围内并可独立地和/或共同地赖以为所附权利要求书范围内的特定的实施方案提供足够的支持。此外,关于界定或修饰范围的词语,如“至少”、“大于”、“小于”、“不大于”等,要理解的是,这样的词语包括子范围和/或上限或下限。作为另一个实例,“至少10”的范围固有地包括至少10至35的子范围、至少10至25的子范围、25至35的子范围,诸如此类,并且可以独立地和/或共同地依赖各子范围并为所附权利要求书范围内的特定的实施方案提供足够的支持。最后,可以依赖所公开的范围内的单个数值并为所附权利要求书范围内的特定的实施方案提供足够的支持。例如,“1至9”的范围包括各种单个整数,如3,以及含小数点的单个数值(或分数),如4.1,可以依赖它们为所附权利要求书范围内的特定的实施方案提供足够的支持。

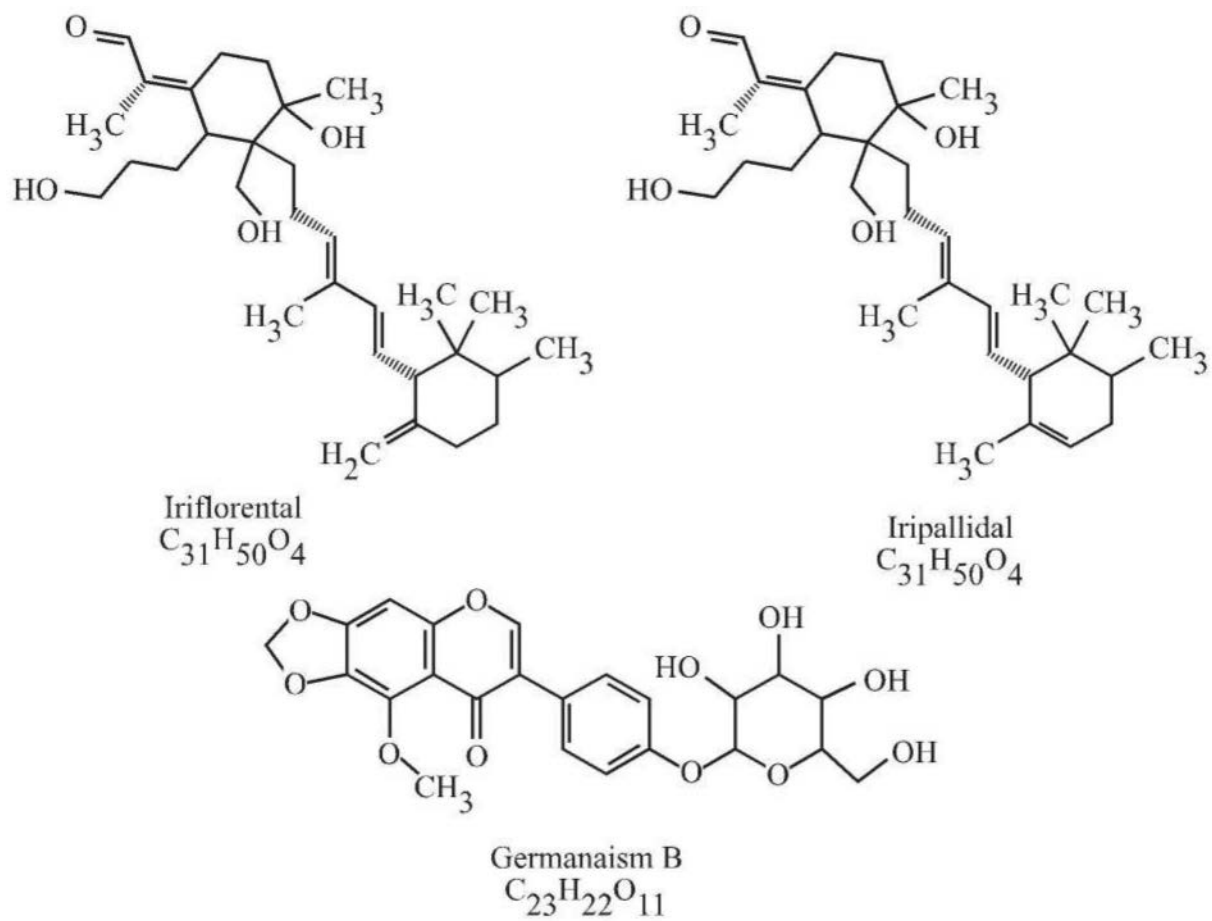


图1

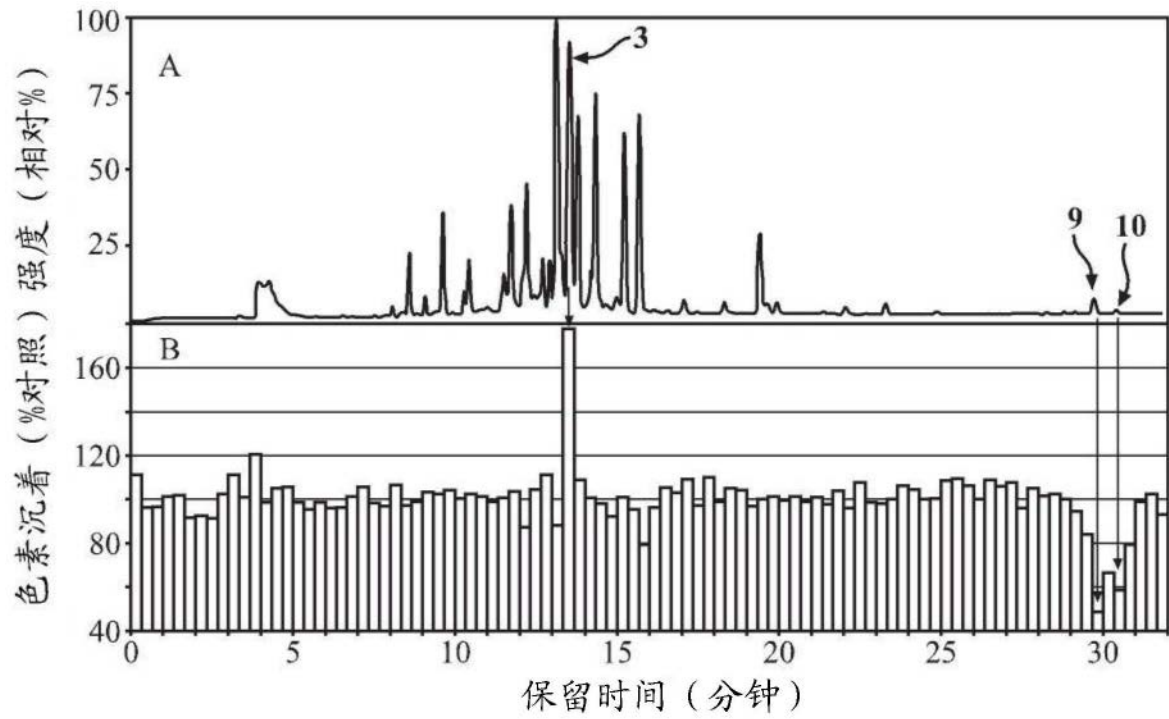


图2

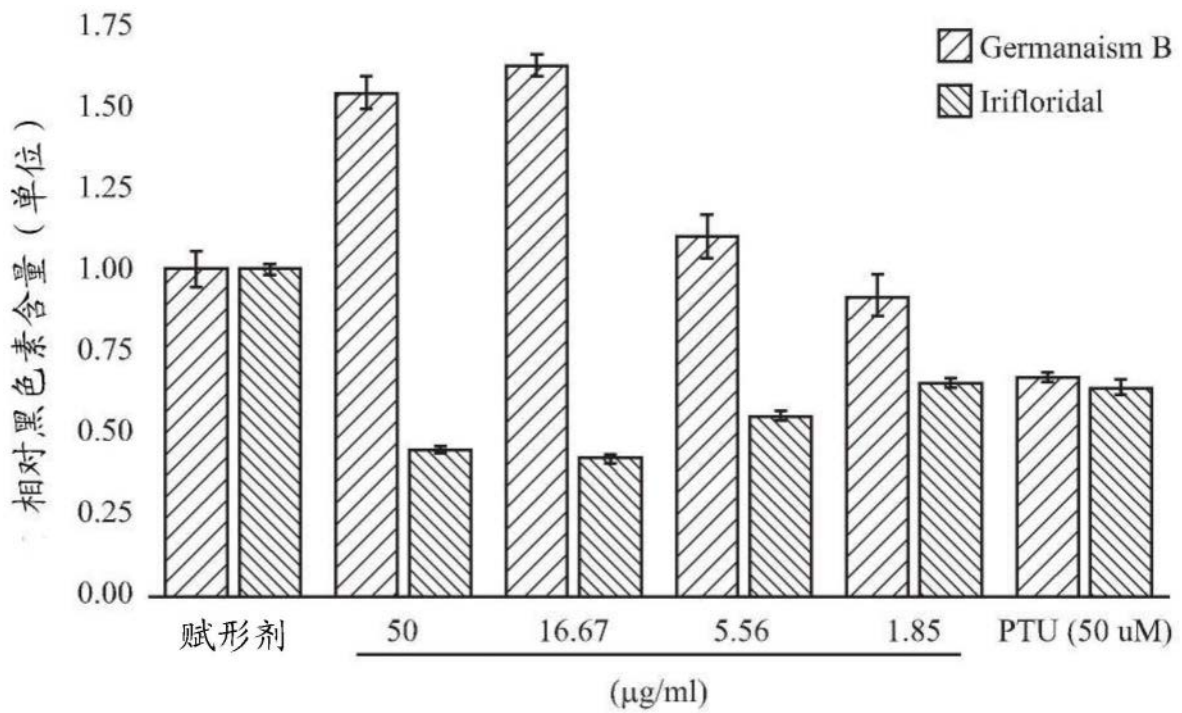


图3

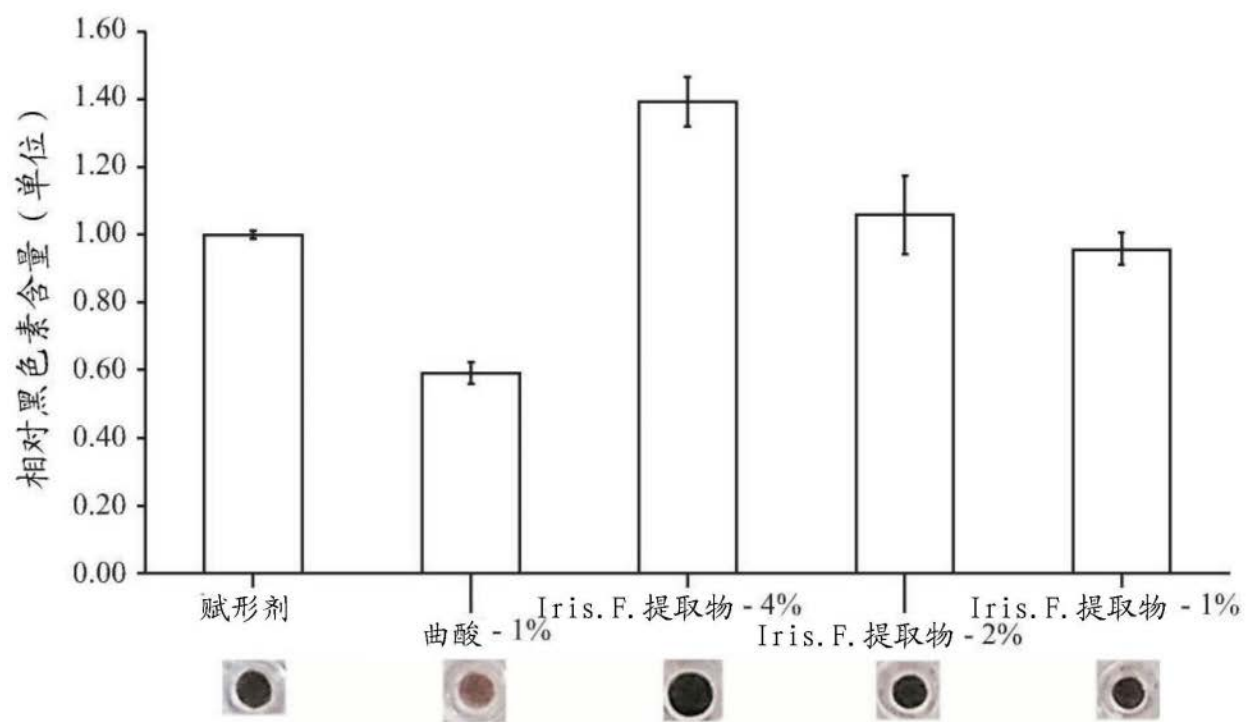


图4

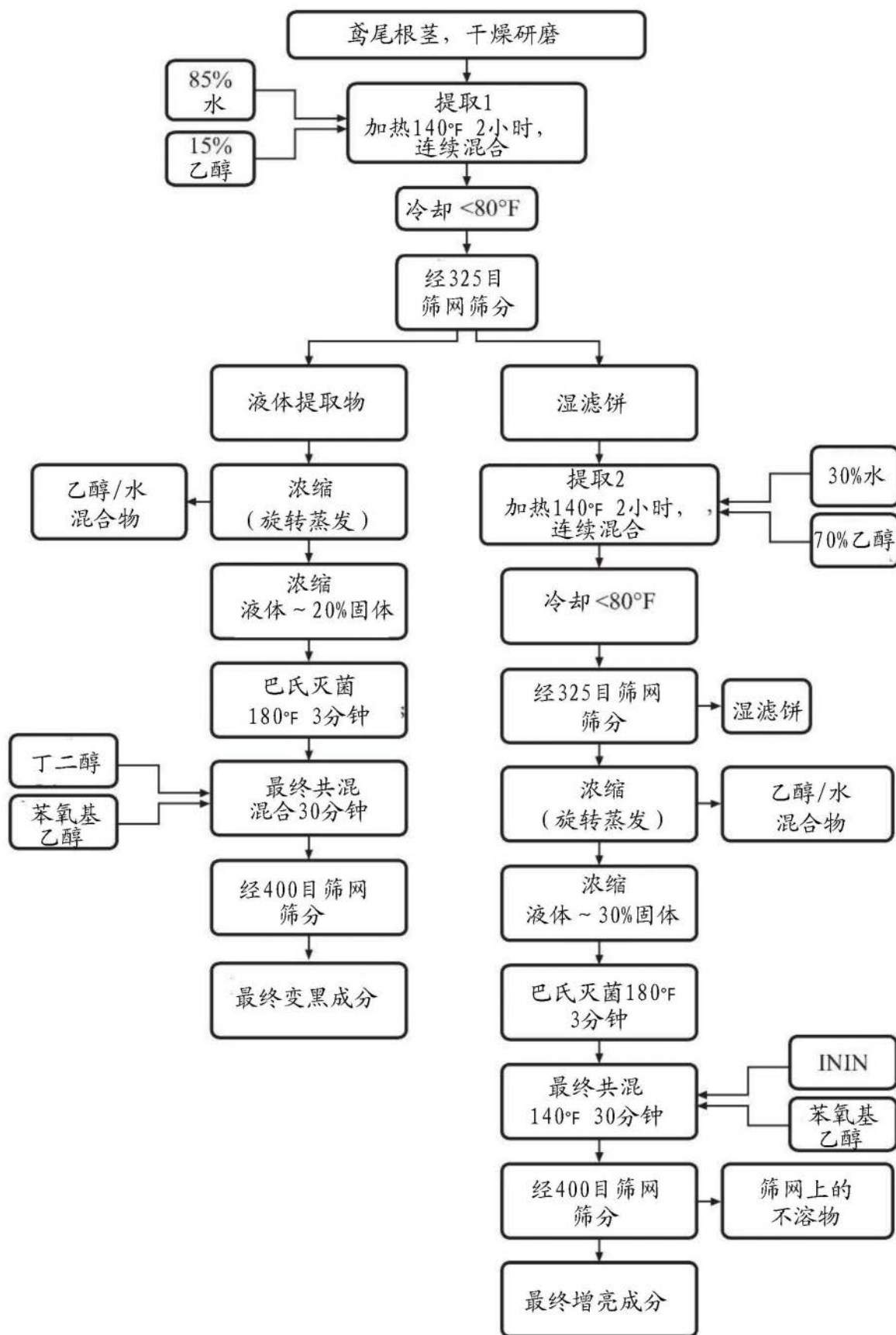


图5

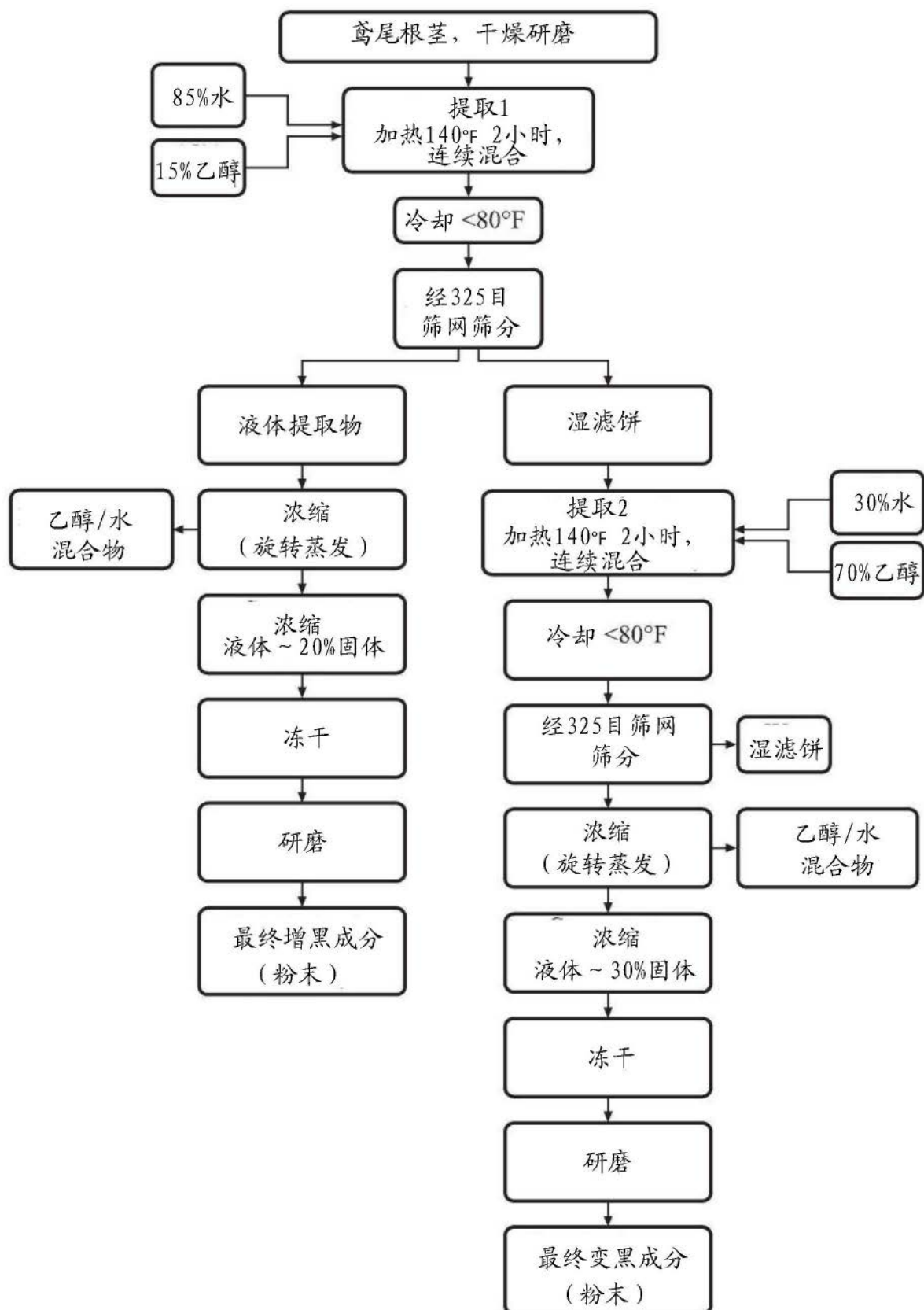


图6

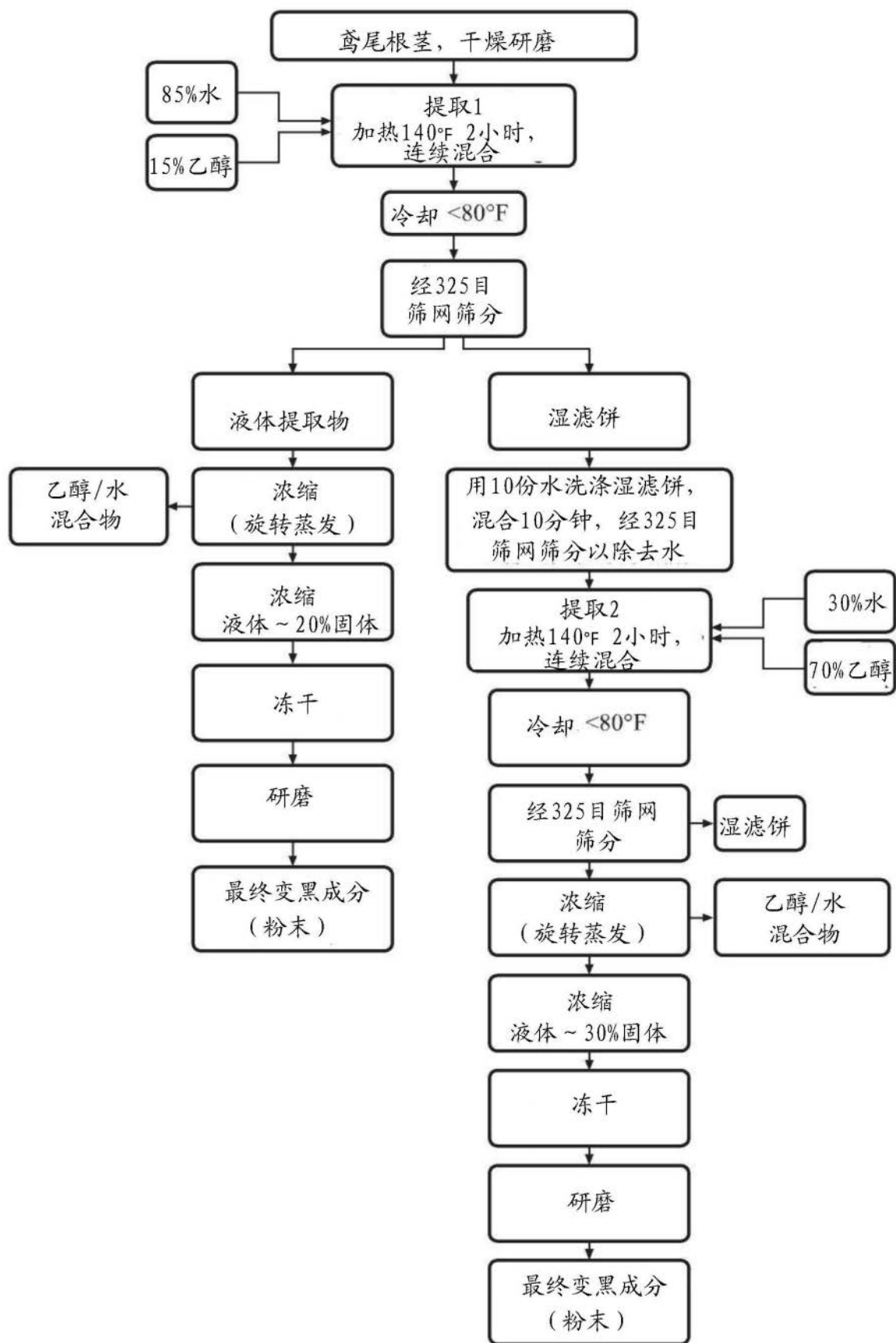


图7

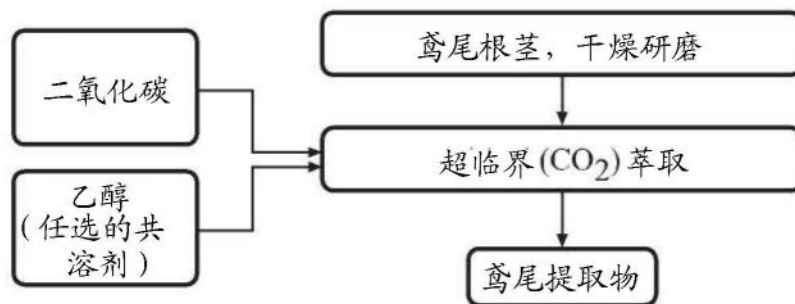


图8