

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 02809891.9

[51] Int. Cl.

A61K 8/97 (2006.01)

A61K 8/55 (2006.01)

A61K 36/87 (2006.01)

A61K 36/23 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

A61Q 19/08 (2006.01)

[45] 授权公告日 2008 年 5 月 14 日

[11] 授权公告号 CN 100387219C

[22] 申请日 2002.5.10 [21] 申请号 02809891.9

[30] 优先权

[32] 2001.5.17 [33] IT [31] MI2001A001022

[86] 国际申请 PCT/EP2002/005147 2002.5.10

[87] 国际公布 WO2002/092042 英 2002.11.21

[85] 进入国家阶段日期 2003.11.14

[73] 专利权人 因德纳有限公司

地址 意大利米兰

[72] 发明人 F·迪皮耶罗

[56] 参考文献

US5166139 1992.11.24

US5147859 1992.9.15

US4693527 1990.10.16

新化妆品学. 光井武夫, 151-161, 中国
轻工业出版社. 1996

审查员 王 荧

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄革生 林柏楠

权利要求书 1 页 说明书 5 页

[54] 发明名称

抗皮肤老化的药物和化妆品组合物

[57] 摘要

用于防止皮肤老化的药物和化妆品组合物, 其含有葡萄提取物的磷脂复合物以及标准积雪草提取物的磷脂复合物。

1. 含有以下植物来源的成分:

- | | |
|-------------------|-------------|
| a) 标准葡萄提取物的磷脂复合物 | 0.1 至 2.5 % |
| b) 标准积雪草提取物的磷脂复合物 | 0.1 至 2.5 % |

以及常规赋形剂和载体的药物和化妆品组合物。

2. 权利要求 1 所述的药物和化妆品组合物, 其含有以下植物来源的成分:

- | | |
|-------------------|-----|
| a) 标准葡萄提取物的磷脂复合物 | 1 % |
| b) 标准积雪草提取物的磷脂复合物 | 1 % |

以及常规赋形剂和载体。

3. 权利要求 1 和 2 所述的药物和化妆品组合物, 其还含有其它选自维生素 E、锌、羧基酸和甘草亭酸或其与磷脂的复合物的活性成分。

4. 权利要求 3 所述的药物和化妆品组合物, 其中其它活性成分的百分含量为:

- | | |
|---------------|-------------|
| 维生素 E | 0.2 至 1 % |
| 锌 | 0.1 至 0.3 % |
| 羧基酸 | 0.1 至 1 % |
| 甘草亭酸或其与磷脂的复合物 | 0.1 至 2.5 % |

5. a) 标准葡萄提取物的磷脂复合物, 和

b) 标准积雪草提取物的磷脂复合物

在制备抗皮肤老化的药物和化妆品组合物中的用途。

6. a) 标准葡萄提取物的磷脂复合物, 和

b) 标准积雪草提取物的磷脂复合物

与其它选自维生素 E、锌、羧基酸和甘草亭酸或其与磷脂的复合物的活性成分的组合在制备抗皮肤老化的药物和化妆品组合物中的用途。

抗皮肤老化的药物和化妆品组合物

本发明涉及含有植物来源成分的对皮肤老化的药物和化妆品组合物。

更具体地讲，本发明涉及用于预防皮肤老化的药物和化妆品组合物，其含有葡萄（*Vitis vinifera*）提取物的磷脂复合物以及积雪草（*Centella asiatica*）提取的三萜类化合物的磷脂复合物。

皮肤老化是一个可影响各个皮肤层的复杂的生物过程，但是它的主要影响见于真皮层。存在两种生物学上独立的、同时发生的老化过程。第一种是内源性老化，可影响皮肤以及很可能影响内脏器官。第二种是外源性老化或光老化，是暴露于环境、主要是紫外线照射的结果。内源性老化的后果可见于全身皮肤，包括不受阳光照射的部位。在暴露于阳光的部位、特别是在面部和手背，光老化损害和内源性老化所致的组织退化共同发挥作用。因此，患者所关心的主要部位，即面部和颈部皮肤的最明显的变化是内源性和外源性老化过程共同作用的结果。尽管其它因素（例如吸烟）可能导致皱纹过早产生，但达 80% 的面部老化已显示可归因于暴露于阳光。

从生物化学的观点而言，光老化被认为主要是由角质形成细胞和成纤维细胞与紫外照射相互作用而过量产生和过量释放的一些蛋白酶，主要是金属蛋白酶（这些蛋白酶是不可逆地损伤胶原蛋白、弹性蛋白和透明质酸的降解酶，致使在真皮留下疤痕及可见的皱纹），以及能够在很短的时间内消除正常皮肤抗氧化防御体系的氧化压力。

基于这些常见原因，显然需要通过一种能够抵消蛋白酶对真皮的作用（并可增加成纤维细胞产生和释放新的胶原蛋白纤维的能力）并阻止皮肤抗氧化防御体系的消失的手段，以避免皮肤的过早老化。

本发明通过提供含有以下植物来源的成分的药物和化妆品组合物而

满足了这种需求:

a) 标准葡萄提取物的磷脂复合物 0.1 至 2.5 %

b) 标准积雪草提取物的磷脂复合物 0.1 至 2.5 %

更优选地, 本发明的药物和化妆品组合物含有以下植物来源的成分, 并具有以下百分比:

a) 标准葡萄提取物的磷脂复合物 1 %

b) 标准积雪草提取物的磷脂复合物 1 %

EP275,224 公开了标准葡萄提取物的磷脂复合物(也被称为“组分 a”)。所述提取物由包含在葡萄籽中的多酚类部分组成, 并包含没食子酸、游离的和与没食子酸酯化的儿茶素及表儿茶素的单体、二聚物、三聚物、四聚物、五聚物、六聚物和七聚物。

体外及体内研究已证实: 所述提取物具有高度的抗氧化活性(基于实验模型的不同为维生素 E 的抗氧化活性的 10 至 200 倍), 其包括清除最具反应活性的基团类别, 并对抗所有与自由基的作用有关的现象。所述提取物的特征还在于能够抑制黄嘌呤氧化酶并与 Cu^{++} 及 Fe^{+++} 螯合, 从而阻止组织中酶催化的自由基的释放。最后, 葡萄提取物可抑制胶原酶和其它蛋白酶, 从而使结缔组织和皮肤免受紫外线照射后和炎性皮肤反应的进展期间所释放的蛋白水解酶的损害作用, 并且它对皮肤和循环组织如微血管和毛细血管具有选择性的亲和力, 从而也可对微循环区起到保护作用。

EP283,713 公开了标准积雪草提取物的磷脂复合物(也被称为“组分 b”)。

该提取物由对胶原蛋白代谢具有强大作用的三种不同分子的 4:3:3 混合物组成, 所述分子为积雪草甙、积雪草酸和羟基积雪草酸(madecassic acid)。这些分子可提高成纤维细胞摄取氨基酸如 L-脯氨酸和 L-羟脯氨酸(从定性-定量观点而言是胶原蛋白组成中最重要的氨基酸)的能力。胶原蛋白的合成增加意味着退化的旧胶原蛋白纤维可更快地被新的胶原蛋白纤维所代替。

WO 0178674 公开了可用于治疗和预防皮肤老化和皱纹的组合物, 所述组合物包含(1)葡萄提取物形式的白矢车菊素, (2)积雪草提取物形式的三萜类化合物和(3)鱼软骨提取物, 在优选的实施方案中, 为提高生物利用度,

组分(1)和(2)也可以与磷脂复合。

当进行毒理学试验时,组分 a)和 b)表现出对被治疗组织既无毒性亦无刺激作用。

除以上所指出的组分 a)和 b)外,本发明的组合物还可以任选地包含其它活性成分如维生素 E (0.2 至 1%)、锌 (0.1 至 0.3%)、羟基酸 (0.1 至 1%) 及甘草亭酸或其与磷脂的复合物 (0.1 至 2.5%), 以提高组合物的抗氧化、抗老化和抗炎性质。

本发明的组合物可以以适宜的液体制剂(如凝胶、洗液、乳液(milks)、乳剂、泡沫剂等)或固体或半固体制剂(如乳膏、软膏、唇膏等)的形式局部施用。根据常规的方法如那些在“Remington's Pharmaceutical Handbook”(Mack 出版公司, 纽约, 美国)中述及的方法, 连同适宜的赋形剂如润滑剂、保湿剂、增稠剂、乳化剂、染料、矫味剂等, 可制备所述制剂。

以下报告了发明的组合物的某些实施例。

实施例 1—水包油乳剂

100 克乳剂含有:

葡萄提取物的磷脂复合物	0.20 克
自积雪草提取的三萜类化合物的磷脂复合物	1.00 克
异硬脂酸异硬脂醇酯 (Gattefosse)	2.50 克
聚异戊二烯 (Syntesqual-Vevy)	2.50 克
油酸癸酯 (Cetiol V-Henkel)	2.00 克
鲸蜡醇十六酸酯 (Cutina CP-Henkel)	2.00 克
十六硬脂醇异壬酸酯 (cetearyl isononanoate, Cetiol SN-Henkel)	2.00 克
聚山梨酸酯 80 (吐温 80-ICI)	1.00 克
咪唑烷基脲	0.30 克
生育酚	0.20 克
棕榈酸抗坏血酸酯	0.10 克
甲基氯异噻唑啉酮 (e) 甲基异噻唑啉酮	

(Kathon CG-Rohm & Haas)	0.05 克
EDTA 二钠	0.10 克
丁化羟基甲苯	0.05 克
聚丙烯酰胺(e)C ₁₃₋₁₄ 异链烷烃(e)	
Laureth - 7 (Spiegel 305-Seppic)	2.50 克
香料	0.10 克
纯水	加至 100.0 克

实施例 2—水包油乳剂

100 克乳剂含有:

葡萄提取物的磷脂复合物	0.50 克
自积雪草提取的三萜类化合物的磷脂复合物	0.50 克
甘草亭酸的磷脂复合物	1.50 克
C ₁₂₋₁₅ 烷基苯甲酸酯 (Finsolv TN-Finetex)	4.00 克
鲸蜡醇十六酸酯 (Cutina CP-Henkel)	3.00 克
聚异戊二烯 (Syntesqual-Vevy)	2.50 克
异硬脂酸异硬脂醇酯 (Gattefosse)	2.50 克
聚山梨酸酯 80 (吐温 80-ICI)	1.00 克
咪唑烷基脲	0.30 克
甲基氯异噻唑啉酮(e)甲基异噻唑啉酮	
(Kathon CG-Rohm & Haas)	0.05 克
生育酚	0.20 克
棕榈酸抗坏血酸酯	0.10 克
EDTA 二钠	0.10 克
柠檬酸	0.05 克
聚丙烯酰胺(e)C ₁₃₋₁₄ 异链烷烃(e)	
Laureth - 7 (Spiegel 305-Seppic)	2.00 克
丁化羟基甲苯	0.05 克

香料
纯水

0.10 克
加至 100.0 克