

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>

A61K 7/48

A61P 17/00



# [12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 99803988.8

[45] 授权公告日 2005 年 2 月 9 日

[11] 授权公告号 CN 1188107C

[22] 申请日 1999.3.12 [21] 申请号 99803988.8

[30] 优先权

[32] 1998. 3.16 [33] US [31] 60/078,158

[86] 国际申请 PCT/US1999/005408 1999.3.12

[87] 国际公布 WO1999/047113 英 1999.9.23

[85] 进入国家阶段日期 2000.9.13

[71] 专利权人 宝洁公司

地址 美国俄亥俄州

[72] 发明人 D·L·彼塞特 J·E·奥布朗

审查员 李 渤

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利  
商标事务所

代理人 李 璜

权利要求书 2 页 说明书 20 页

[54] 发明名称 调节皮肤外观的组合物

[57] 摘要

本发明涉及采用维生素 B<sub>3</sub> 类化合物和多环化合物预防或治疗皮肤病的组合物。本发明还涉及调节皮肤状况的方法。

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

1. 一种调节皮肤外观的组合物，其中含有以组合物的总重量计：
  - (a) 1-10%的维生素 B<sub>3</sub>类化合物；
  - (b) 0.1%-5%的多环化合物，选自：
    - (i) 黄烷酮类化合物，选自未取代黄烷酮、单取代黄烷酮，以及它们的混合物；
    - (ii) 查耳酮类化合物，选自未取代查耳酮、单取代查耳酮、二取代查耳酮、三取代查耳酮，以及它们的混合物；
    - (iii) 黄酮类化合物，选自未取代黄酮，单取代黄酮、二取代黄酮，以及它们的混合物；
    - (iv) 一种或多种异黄酮；
    - (v) 香豆素类化合物，选自未取代香豆素、单取代香豆素、二取代香豆素，以及它们的混合物；
    - (vi) 色酮类化合物，选自未取代色酮，单取代色酮，二取代色酮，以及它们的混合物；
    - (vii) 一种或多种双香豆素；
    - (viii) 一种或多种苯并二氢吡喃-4-酮；
    - (ix) 一种或多种苯并二氢吡喃醇；
    - (x) 甾醇类化合物，选自豆甾醇、豆甾烷醇、芜菁甾醇、菜油甾醇，以及它们的混合物；
    - (xi) 三萜类化合物，选自桦木酸、乳香酸，以及它们的混合物；
  - (c) 85-95%的用于该维生素 B<sub>3</sub>类化合物和多环化合物的适用于皮肤的载体。
2. 权利要求 1 所述的组合物，其中所说的维生素 B<sub>3</sub>类化合物选自烟酰胺、烟酰胺衍生物、烟酸的非血管舒张性酯，以及它们的混合物。

3. 权利要求 2 所述的组合物，其中所说的维生素 B<sub>3</sub> 类化合物选自烟酰胺、烟酸生育酚酯，以及它们的混合物。

4. 权利要求 2 所述的组合物，其中维生素 B<sub>3</sub> 类化合物选自烟酰胺。

5. 权利要求 1 所述的组合物，其中多环化合物选自黄烷酮、查耳酮，或它们的混合物。

6. 权利要求 1 所述的组合物，其中多环化合物选自未取代黄烷酮、未取代查耳酮，或它们的混合物。

7. 上述权利要求中任一权利要求所述的组合物，该组合物中还含有附加的皮肤活性成分，选自羧基酸、脱皮屑剂、防晒剂、抗氧化剂、视黄醇类化合物、增湿剂，以及它们的混合物。

8. 权利要求 7 所述的组合物，其中羧基酸是水杨酸，脱皮屑剂选自两性离子表面活性剂及其化合物，遮阳剂选自氧化锌和二氧化钛以及它们的混合物；防晒剂选自对甲氧基肉桂酸 2-乙基己酯，4, 4'-叔丁基甲氧基二苯甲酰甲烷，苯基苯并咪唑磺酸，氰双苯内烯酸辛酯，以及它们的混合物；抗氧化剂选自生育酚及其酯，以及它们的混合物；增湿剂选自甘油、脲、胍、凡士林、泛醇、多元醇和糖的脂肪酸酯，以及它们的混合物；视黄醇类化合物选自视黄醇、乙酸视黄醇酯、丙酸视黄醇酯，以及它们的混合物。

## 调节皮肤外观的组合物

### 所属领域

本发明涉及采用维生素 B<sub>3</sub> 类化合物和多环化合物预防或治疗皮肤病的组合物。本发明还涉及调节皮肤状况的方法。

### 背景技术

目前用户所购得的许多个人护理产品主要用于改进皮肤的健康和/或物理外观。这些护肤产品中，许多旨在延缓、减少甚至消除与皮肤老化和环境损害有关的皮肤皱纹和其它组织变化。其它类型的产品用于增湿干燥皮肤、为经日晒的皮肤提供光保护，以及控制色素沉着，特别是令变深的肤色或色素沉着过多的肤色变浅。

许多外部和内在的因素会损害皮肤。外部因素包括紫外线照射(例如日晒)、环境污染、刮风、热或红外线照射(IR)、湿度低、苛性表面活性剂、磨料等。内部因素包括年龄老化和皮肤内的其它生化变化。无论外部因素还是内在因素，这些因素都会造成皮肤老化和环境损害的明显迹象，如皱纹和其它的粗糙形式(包括毛孔径增大、脱皮和皮肤细纹)，以及其它与皮肤老化或损伤有关的组织学变化。对于许多人来说，皮肤皱纹是年老的标志。因此，消除皱纹成为年轻化社会中迅速发展的事务。治疗的范围从美容霜和增湿剂到各种形式的美容手术。

外部或内在的因素会令皮肤变薄和普遍劣化。例如，在皮肤自然老化过程中，给皮肤提供营养的细胞和血管会减少。真皮表皮连接处也会变平，从而造成该连接处的机械耐力较弱。例如可参见 Oikarinen 的“皮肤老化：年龄老化相对于光致老化”《光皮肤学、光免疫学和光医学》(Photodermatol.Photoimmunol.Photomed., 第 7 卷, 3-4 页, 1990 年), 其全文结合在本发明中作为参考。

目前发现含有维生素 B<sub>3</sub> 类化合物和选定的多环化合物的局部用组合物可提供调节皮肤状况的有益效果，这是现有技术中未认识到而由

本发明人发现的。例如，该组合物能调节皮肤老化的迹象，特别是明显的和/或可触知的与老化皮肤有关的皮肤结构的不连续状况，包括细纹和皱纹。

因此，本发明的目的是提供预防性和/或治疗性调节哺乳动物皮肤状况(特别是人体皮肤、更具体是面部皮肤)的局部用组合物，含有维生素 B<sub>3</sub> 类化合物和多环化合物。

本发明的另一目的是提供预防性和/或治疗性调节哺乳动物皮肤老化迹象的局部用组合物，含有维生素 B<sub>3</sub> 化合物和多环化合物。

本发明的另一目的是提供预防性和/或治疗性调节哺乳动物皮肤结构中明显和/或可触知的不连续状况的局部用组合物，其中含有维生素 B<sub>3</sub> 类化合物和多环化合物，这些不连续状况包括细纹、皱纹、毛孔增大、粗糙、干燥和其它与老化皮肤有关的皮肤结构不连续状况。

本发明涉及由所述组合物进行皮肤调节的方法。

通过以下内容，本发明的这些目的和其它目的将是不言而喻的。

### 发明简述

本发明涉及局部用组合物，其中含有：

(a) 安全有效量的维生素 B<sub>3</sub> 类化合物；

(b) 安全有效量的多环化合物，选自：

(i) 黄烷酮，选自未取代黄烷酮、单取代黄烷酮，以及它们的混合物；

(ii) 查耳酮，选自未取代查耳酮、单取代查耳酮、二取代查耳酮、三取代查耳酮，以及它们的混合物；

(iii) 黄酮，选自未取代黄酮，单取代黄酮、二取代黄酮，以及它们的混合物；

(iv) 一种或多种异黄酮；

(v) 香豆素，选自未取代香豆素、单取代香豆素、二取代香豆素，以及它们的混合物；

(vi) 色酮，选自未取代色酮，单取代色酮，二取代色酮，以及它们的混合物；

- (vii)一种或多种双香豆素;
- (viii)一种或多种苯并二氢吡喃-4-酮;
- (ix)一种或多种苯并二氢吡喃醇;
- (x)甾醇类化合物,选自豆甾醇豆甾烷醇、芜菁甾醇、菜油甾醇,以及它们的混合物;
- (xi)三萜类化合物,选自桦木酸、乳香酸,以及它们的混合物;
- 以及
- (xii)它们的混合物;

以及

(c)用于该维生素 B<sub>3</sub> 类化合物和多环化合物的适用于皮肤的载体。

本发明还涉及使用局部用组合物治疗和调节皮肤状况的方法。

### 发明详述

除非特别指出,本发明中的所有百分比和比例均以占组合物的总重量计并且所有测定均在 25℃ 下进行。

本发明的组合物可含有必要成分和任选成分以及本发明所述组分,基本由其组成或由其组成。这里采用的“基本由其组成”是指可含有附加的组分,只要附加组分基本不会改变本发明所请求保护的组合物或方法的基本特征和新特征。

在此引用的公开内容均全文结合在本发明中作为参考。

这里采用的术语“局部应用”是指将本发明的组合物涂敷或涂布在皮肤表面上。

这里采用的术语“适用于皮肤的”是指所述的组合物或组分适于与人的皮肤接触,不存在过度毒性、不相容性、不稳定性、过敏反应等。

这里采用的术语“安全有效量”是指足以明显产生阳性效果的化合物或组合物的用量,优选产生阳性的皮肤外观或感觉效果,单独包括本发明所述的效果,但该用量又应足够低,能避免严重的副作用,即具有合理的受益-风险比,其应在本领域普通技术人员的正确判断范围内。

本发明的组合物适于局部应用，并用于调节皮肤状况，包括皮肤上明显的和/或可触知的不连续状况(特别是皮肤表面；这类不连续状况一般是不利的)。这类不连续状况可能由内在和/或外部因素导致和/或引起，不连续状况包括本发明所述的皮肤老化迹象。“调节皮肤状况”包括预防性调节和/或治疗性调节皮肤状况(包括皮肤上明显和/或可触知的不连续状况)，包括调节皮肤结构中明显和/或可触知的不连续状况，降低炎症后色素沉着过多，调节非黑色素性皮肤变色，调节皮肤的增湿性和隔离特性，调节皮肤表皮分化，调节皮肤脱皮，增厚皮肤以减轻皮肤萎缩，调节皮肤弹性，减少油性皮肤，调节皮肤蜂窝组织炎，调节皮肤瘙痒症，促进皮肤的伤口愈合，保护皮肤免受环境侵害，以及调节皮肤炎症，但并非仅限于此。这里采用的预防性调节皮肤状况包括延缓、减少和/或防止皮肤上明显的和/或可触知的不连续状况。这里采用的治疗性调节皮肤状况包括改善，例如减少、降低和/或消除皮肤上的不连续状况。调节皮肤状况包括改善皮肤外观和/或感觉。

本发明的组合物适用于调节皮肤老化迹象，更具体是皮肤结构中 与老化有关的明显的和/或可触知的不连续状况。“调节皮肤老化迹象”包括预防性和/或治疗性地调节一种或多种这类迹象(与调节皮肤老化的显现症状例如细纹、皱纹或毛孔类似，包括对这类症状的预防性调节和/或治疗性调节)。这里采用的对这类迹象的预防性调节包括延缓、减轻和/或防止皮肤老化迹象。这里采用的对这类迹象的治疗性调节包括改善例如减少、减轻和/或消除皮肤老化的迹象。

“皮肤老化迹象”包括所有由于皮肤老化导致的外观明显的和可触知的表现，以及宏观或微观效果，但并非仅限于此。这类迹象可能由内在或外部因素导致或引起，例如年龄老化和/或环境侵害(例如日光、紫外线、烟尘、臭氧、污染物、应力等)。这些迹象可能由过程所致，包括结构不连续性的发展，其中包括浅细皱纹和粗深皱纹、皮肤细纹、面部眉间皱纹、表情皱纹、皮松弛皱纹、皮肤日晒病、光损伤、皮肤早老化、裂纹、肿块、疤痕、大毛孔(例如与附件结构如汗腺管、

皮脂腺或毛囊有关)、“桔皮状”皮肤外观、干燥、鳞屑、起皮和/或皮肤不均匀或粗糙的其它形式,但并非仅限于此;瑕疵如痤疮、丘疹、断痕(breakouts);皮肤过度油性问题如皮脂的过度产生,油性,面部油光,粉底落妆;异常脱皮(或表皮脱落)或异常表皮分化(例如异常皮肤更新)如起鳞屑、起皮、角化、过度角化;皮肤增湿(或水合)作用不足,如由皮肤隔离层损伤或环境干燥造成;皮肤弹性丧失(功能性皮肤弹性蛋白损失和/或失活),如弹性组织变性、松弛(包括眼部和下颌垂肉浮肿),皮肤结实性丧失,皮肤紧密性丧失,形变导致的皮肤回弹性丧失;非黑色素型皮肤变色如黑眼圈、色斑(例如由酒渣鼻导致的不均匀发红),面色黯淡(苍白),由毛细血管扩张或蛛网状血管导致的变色;与黑色素有关的色素沉着过多(或不均匀沉着)的皮肤区域,如老年斑(雀斑、黄褐斑)和非曝露部位雀斑;炎症后色素沉着过多,如在炎症(如痤疮损伤、内嵌的毛发、昆虫/蜘蛛叮咬、刮伤、割伤、创伤、擦伤等)后发生的这类情况;萎缩如与老化或类固醇使用有关的萎缩,但并非仅限于此;皮肤组分,如基质(例如透明质酸、葡糖胺基葡聚糖等)的其它组织学或微观的变化、胶原破坏,以及结构变化或异常(例如角质层、真皮、表皮、皮肤血管系统如毛细血管或蛛网状血管的变化);对损害的组织应答(如刺痒或瘙痒);皮下组织(例如皮下脂肪、蜂窝组织、肌肉、小梁体、隔膜(septae)等)的变化,特别是与皮肤邻近的组织。

应理解的是,本发明不仅限于对上述与皮肤老化有关的机理导致的“皮肤老化迹象”的调节,还包括对与最初机理无关的所述迹象的调节。这里采用的“调节皮肤状况”还包括对与最初机理无关的这类迹象的调节。

本发明特别适用于治疗性调节哺乳动物皮肤结构中明显的和/或可触知的不连续状况,包括与皮肤老化有关的皮肤不连续状况。这里采用的对这类不连续状况的治疗性调节包括改善例如减小、降低和/或消除哺乳动物皮肤结构中明显的和/或可触知的不连续状况,从而提供改善的皮肤外观和/或感觉,例如更为光滑、均匀的外观和/或感觉。皮肤结构中的这类明显的和/或可触知的不连续状况包括裂纹、肿块、毛



孔、细纹、皱纹、起鳞屑、起皮和/或与皮肤老化有关的其它结构不均匀或粗糙形式。例如减小细纹和/或皱纹的长度、宽度和/或其它尺寸，降低毛孔的视直径，或紧邻毛孔开口组织的视高接近附件间皮肤的视高。

本发明还特别适用于预防性调节哺乳动物皮肤结构中明显的和/或可触知的不连续状况，包括与皮肤老化有关的结构不连续状况。这里采用的对这类不连续状况预防性调节包括延缓、减少和/或防止哺乳动物皮肤结构中的明显的和/或可触知的不连续状况，从而提供改善的皮肤外观和/或感觉，例如更为光滑、均匀的外观和/或感觉。

本发明的组合物还适用于促进皮肤的表皮剥落、脱皮或更新。尽管在理论上并无特殊限制，但一般认为含维生素 B<sub>3</sub> 类化合物特别是烟酰胺的组合物能强化调节脱皮细胞的能态，使表皮分化、角化和更新正常化。

本发明组合物还适用于增湿皮肤。尽管在理论上并无特殊限制，但一般认为含维生素 B<sub>3</sub> 类化合物(特别是烟酰胺和/或烟酸生育酚酯)的组合物可由几种不同机理提高皮肤的增湿或水合作用。一种机理包括维生素 B<sub>3</sub> 类化合物对天然保湿因子的作用。天然保湿因子包括皮肤蛋白的与水结合的代谢副产物，特别是丝状蛋白(filaggrin)。一般认为维生素 B<sub>3</sub> 类化合物能提高上述皮肤蛋白质的含量，从而提高天然保湿因子的含量，由此促进增湿作用。另一机理包括维生素 B<sub>3</sub> 类化合物对角质层中角蛋白的含量和/或分子量的作用。这些蛋白质与水结合，并用于令角质细胞层具有弹性。提高角蛋白的含量从而能提高与水结合的蛋白质的浓度。水合所达到的皮肤增湿程度或所获得的角质层弹性还与存在的角蛋白类型有关。成熟的角质细胞层中的角蛋白分子量比活表皮细胞层中的高。这些分子量较高的角蛋白(例如分子量约为67000的角蛋白)可结合更多的水和/或令角质层更具弹性。一般认为维生素 B<sub>3</sub> 类化合物能刺激这类高分子量角蛋白的产生。第三种机理包括维生素 B<sub>3</sub> 类化合物对外皮蛋白(involucrin)和桥粒蛋白的含量的作用。外皮蛋白是角质层细胞被膜的蛋白质前体，其有助于包封角蛋白

和天然保湿因子。桥粒蛋白与角质细胞被膜密切相关，并且有助于与角蛋白细胞相连。维生素 B<sub>3</sub> 类化合物可提高外皮蛋白和桥粒蛋白的含量。外皮蛋白和桥粒蛋白含量的增加能扩大和强化角质细胞被膜，有助于防止被包封的角蛋白和天然保湿因子的脱水，从而改善皮肤的增湿作用。

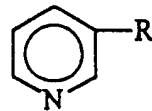
本发明的组合物包括以下详述的必要组分和任选组分。

### 必要组分

#### 维生素 B<sub>3</sub> 组分

本发明组合物中含有安全有效量的天然或合成维生素 B<sub>3</sub> 化合物。本发明的组合物中优选约含 0.01 - 50% 的维生素 B<sub>3</sub> 化合物，更优选约 0.1 - 40%，更优选约 1 - 20%，更优选 1 - 10%，最优选 1 - 5%。

这里采用的术语“维生素 B<sub>3</sub> 化合物”是指如下式所示的化合物：



其中 R 是 -CONH<sub>2</sub> (即，烟酰胺)、-COOH (即，烟酸) 或 -CH<sub>2</sub>OH (即，烟醇)；它们的衍生物；以及上述化合物的盐。

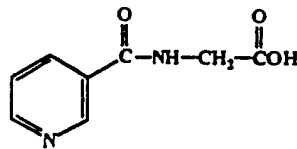
上述维生素 B<sub>3</sub> 化合物的典型衍生物包括：烟酸酯，其中包括烟酸的非血管舒张性酯类、烟氨基酸、羧酸烟醇酯、烟酸 N-氧化物和烟酰胺 N-氧化物。

适用的烟酸酯包括烟酸的 C<sub>1</sub>-C<sub>22</sub> 醇酯，优选 C<sub>1</sub>-C<sub>16</sub> 醇酯，更优选 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 醇酯。醇适宜为直链或支链的、环状或开链式的、饱和或不饱和 (包括芳族) 的、取代或未经取代的。酯类优选是非潮红性的 (non-rubifacient)。这里采用的术语“非潮红性的”是指本发明组合物用于皮肤后，这类酯不会造成明显的潮红反应 (一般人群中的大多数人不会出现明显的潮红反应，这类化合物所产生的血管舒张作用对肉眼不明显)。或者，对于高剂量时会产生潮红反应的烟酸成分，可采用低剂量以降低潮红反应。烟酸的非潮红性酯包括烟酸生育酚酯和六烟酸肌

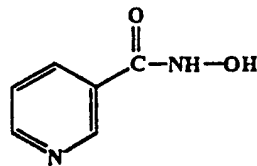
醇；优选烟酸生育酚酯。

维生素 B<sub>3</sub> 化合物的其它衍生物有：氢原子被一个或多个酰氨基取代得到的烟酰胺衍生物。适用于此的烟酰胺衍生物的非限定性实例包括：由活性烟酸化合物（例如烟酸叠氮化物或氯代烟酸）与氨基酸反应得到的烟氨基酸，以及有机羧酸（例如 C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>）的烟醇酯。这类衍生物的具体实例包括烟酰甘氨酸，以及烟异羟肟酸，它们的化学结构式如下：

烟酰甘氨酸：



烟异羟肟酸：



烟醇酯的实例包括羧酸、水杨酸、烟酸、乙醇酸、棕榈酸等的烟醇酯。适用于此的维生素 B<sub>3</sub> 化合物的其它非限定性实例有：2-氯烟酰胺、6-氨基烟酰胺、6-甲基烟酰胺、N-甲基-烟酰胺、N,N-二乙基烟酰胺、N-(羟甲基)-烟酰胺，喹啉酰亚胺、N-烟酰苯胺、N-苄基烟酰胺、N-乙基烟酰胺、尼芬那宗、烟碱醛、异烟酸、异烟酸甲酯、硫烟酰胺、丙酰苄胺异烟肼、1-(3-吡啶基甲基)脲、2-巯基烟酸、烟酸环己醇酯和烟酰吡嗪。

上述维生素 B<sub>3</sub> 化合物的实例是本领域已知的，并可由多个来源商购，例如购自 Sigma 化学公司 (St. Louis, MO)；ICN 生化公司 (Irvin, CA) 和 Aldrich 化学公司 (Milwaukee, WI)。

一种或多种维生素 B<sub>3</sub> 化合物适用于此。优选的维生素 B<sub>3</sub> 化合物是烟酰胺和烟酸生育酚酯。更优选烟酰胺。

应用烟酰胺的盐、衍生物和盐衍生物时，优选那些在调节本发明皮肤状况的方法中与烟酰胺功效基本相同的成分。

维生素 B<sub>3</sub> 化合物的盐也适用于此。适用于此的维生素 B<sub>3</sub> 化合物盐的非限定性实例包括有机或无机盐，如阴离子无机盐（例如氯化物、溴化物、碘化物、碳酸盐，优选氯化物），有机羧酸盐（包括单-、二-和三-C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub> 羧酸盐，例如乙酸盐、水杨酸盐、羟乙酸盐、乳酸盐、马来酸盐、柠檬酸盐，优选单羧酸盐，如乙酸盐）。本领域普通技术人员易于制备维生素 B<sub>3</sub> 化合物的这些和其它盐，如在 W. Wenner 著“L-抗坏血酸和 D-异抗坏血酸与烟酸及其酰胺的反应”（《有机化学杂志》第 14 卷 22-26 (1949)）中有述，结合在本发明中作为参考。Wenner 描述了烟酰胺的抗坏血酸盐的合成。

在优选实施方案中，维生素 B<sub>3</sub> 化合物的环氮原子在化学上基本是游离的（例如未结合和/或未受阻），或在输送到皮肤上后在化学上基本是游离的（在下文中，“化学上游离的”可与“未配合的”互换使用）。更优选维生素 B<sub>3</sub> 化合物本身是未配合的。因此，如果组合物中含有盐或其它配合形式的维生素 B<sub>3</sub> 化合物，优选该配合物基本上是可逆的，更优选当组合物输送到皮肤上后，该配合物基本上是可逆的。例如，该配合物在约 5.0-6.0 下基本是可逆的。该可逆性是本领域普通技术人员所易于确定的。

更优选维生素 B<sub>3</sub> 化合物在组合物输送到皮肤之前是未配合的。用于减少和防止不利的配合物形成的典型方法包括：避免采用会与维生素 B<sub>3</sub> 化合物形成基本不可逆配合物或其它配合物的成分，调节 pH，调节离子强度，应用表面活性剂，以及将维生素 B<sub>3</sub> 化合物和与其发生配合的成分配制于不同相中。这类方法也是本领域普通技术人员已知的。

因此，在优选实施方案中，维生素 B<sub>3</sub> 化合物包括有限量的维生素 B<sub>3</sub> 化合物的盐，更优选其基本是游离形式的盐。优选维生素 B<sub>3</sub> 化合物中含低于约 50% 的这类盐，更优选其基本是游离形式的盐。本发明组合物中 pH 约为 4-7 的维生素 B<sub>3</sub> 化合物中一般含有低于约 50% 的盐形式。

维生素 B<sub>3</sub> 化合物可以基本纯品形式加入，或以由天然来源（例如，植物）经适宜的物理和/或化学分离得到的提取物的形式加入。优选维生素 B<sub>3</sub> 化合物基本是纯品，更优选本质上是纯品。

### 多环化合物

本发明组合物的另一必要组分是多环化合物，其选自黄酮类化合物、三萜类化合物（也称为皂甙）、甾醇，以及它们的混合物。

黄酮类化合物充分公开于 US5686082 和 5686367，均结合在此作为参考。适用于本发明的黄酮类化合物是黄烷酮，选自未取代黄烷酮、单取代黄烷酮，以及它们的混合物；查耳酮，选自未取代查耳酮、单取代查耳酮、二取代查耳酮、三取代查耳酮，以及它们的混合物；黄酮，选自未取代黄酮，单取代黄酮、二取代黄酮，以及它们的混合物；一种或多种异黄酮；香豆素，选自未取代香豆素、单取代香豆素、二取代香豆素，以及它们的混合物；色酮，选自未取代色酮，单取代色酮，二取代色酮，以及它们的混合物；一种或多种双香豆素；一种或多种苯并二氢吡喃-4-酮；一种或多种苯并二氢吡喃醇；以及它们的异构体（例如，顺/反异构体）；以及它们的混合物。这里采用的术语“取代”是指其一个或多个氢原子彼此独立地被羟基、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷氧基、O-糖苷等或这些取代基的混合物取代的黄酮类化合物。

适用的黄酮类化合物的实例包括：未取代黄烷酮、单羟基黄烷酮（例如，2'-羟基黄烷酮、6-羟基黄烷酮、7-羟基黄烷酮等），单烷氧基黄烷酮（例如，5-甲氧基黄烷酮、6-甲氧基黄烷酮、7-甲氧基黄烷酮、4'-甲氧基黄烷酮等），未取代查耳酮（特别是未取代反式查耳酮），单羟基查耳酮（例如，2'-羟基查耳酮，4'-羟基查耳酮等），二羟基查耳酮（例如，2',4'-二羟基查耳酮，2',4'-二羟基查耳酮，2,2'-二羟基查耳酮，2',3'-二羟基查耳酮，2',5'-二羟基查耳酮等），以及三羟基查耳酮（例如，2',3',4'-三羟基查耳酮，4,2',4'-三羟基查耳酮，2,2',4'-三羟基查耳酮等），未取代黄酮，7,2'-二羟基黄酮，3',4'-二羟基黄酮，4'-羟基黄酮，5,6-苯并黄酮，以及 7,8-苯并黄酮，未取代异黄酮，黄豆配基（7,4'-二羟基异黄酮），5,7-二羟基-4'-甲氧基异黄酮，大豆异黄酮（由

大豆提取的混合物), 未取代香豆素, 4-羟基香豆素, 7-羟基香豆素, 6-羟基-4-甲基香豆素, 未取代色酮, 3-甲酰基色酮, 3-甲酰基-6-异丙基色酮, 未取代双香豆素, 未取代苯并二氢吡喃-4-酮, 未取代苯并二氢吡喃醇, 以及它们的混合物, 但并非仅限于此。

优选适用于此的是未取代黄烷酮、甲氧基黄烷酮、未取代查耳酮、2',4-二羟基查耳酮, 以及它们的混合物。最优选未取代黄烷酮, 未取代查耳酮(特别是反式异构体), 以及它们的混合物。

它们可为合成材料或由天然来源(例如, 植物)提取得到。天然来源材料也可经进一步衍生得到(例如, 由天然来源提取后制得的酯或醚衍生物)。

上述黄酮类化合物的混合物也适用。

适用于此的三萜类化合物也是本领域已知的, 并且见于 US 5679828; 5643884; 5629351; 5529769; 和 5064823, 均结合在本发明中作为参考。优选的三萜类化合物包括桦木酸、非洲乳香酸, 以及它们的混合物。

适用于本发明的甾醇见于 US 5665366; 4883659; 和 4224319, 均结合在此作为参考。优选的甾醇包括豆甾烷醇、豆甾醇、菜子甾醇、菜油甾醇, 以及它们的混合物。

以上多环化合物的混合物也适用。

本发明所述的多环化合物的浓度约为 0.01 - 20%, 更优选约为 0.1 - 10%, 最优选约为 0.1 - 5%。

适用于此的多环化合物可由多个来源商购, 例如, 购自 Indofine 化学公司 (Somerville, New Jersey), Steraloids 公司 (Wilton, New Hampshire), 和 Aldrich 化学公司 (Milwaukee, Wisconsin)。

### 载体

本发明组合物中还含有适用于皮肤的载体。本发明采用的短语“适用于皮肤的载体”是指适用于皮肤局部应用的、具有良好美学特性、与本发明的活性成分和其它成分相容、并且不会导致任何不利的安全性或毒性问题的载体。载体的安全有效量约占组合物的 50 - 99.99%,

优选约为 99.9 - 80%，更优选约为 98 - 90%，最优选约为 95 - 90%。

载体可为各种形式。例如乳液载体，包括水包油型、油包水型、水/油/水和油/水/聚硅氧烷乳液均适用于此，但并非仅限于此。这类乳液包括较宽的粘度范围，例如约为 100 - 200000 厘泊。也可采用机械泵式容器或加压气溶胶型容器，利用常规推进剂将这类乳液以喷雾剂形式输送出来。这些载体也可以摩丝形式排出。其它适用的局部用载体包括无水液体溶剂，如油、醇和聚硅氧烷(例如矿物油、乙醇、异丙醇、聚二甲基硅氧烷、环甲基聚硅氧烷等)；含水单一相液体溶剂(例如水-醇溶剂体系)；以及这些无水和含水单一相溶剂的增稠形式(例如，加入适用的树胶、树脂、蜡、聚合物、盐等增加溶剂粘度，使其形成固体或半固体形式)。适用于本发明的局部用载体体系的实例见于以下四篇参考文献，所有文献均全文结合在本发明中作为参考：“防晒产品配制”《化妆品和盥洗用品》105卷 122-139页(1990年12月)；“防晒产品配制”《化妆品和盥洗用品》102卷 117-136页(1987年3月)；US 4960764(Figueroa 等人, 1990年10月2日授权)；和 US4254105(Fukuda 等人, 1981年3月3日授权)。

护肤组合物的载体可约占本发明组合物的 50 - 99% (重量)，优选约为 75 - 99% (重量)，最优选约为 85 - 95% (重量)。

优选的适用于化妆品和/或药物的局部用载体包括水-醇体系和水包油型乳液。载体是水-醇体系时，载体中可约含 0 - 99% 乙醇、异丙醇或它们的混合物，以及约 1 - 99% 水。更优选的载体约含 5 - 60% 乙醇，异丙醇或它们的混合物，以及约 40 - 95% 水。特别优选的载体中约含 20 - 50% 乙醇，异丙醇或它们的混合物，以及约 50 - 80% 的水。载体是水包油型乳液时，载体可含有常用于制备这里乳液的赋形剂。对适用载体的更详细描述见于 US5605894(Blank 等人)，以及 US 5681852(Bissett)，这两篇文献均全文结合在本发明中作为参考。

### 任选组分

本发明组合物中可任选地含有附加的皮肤活性成分。这类皮肤活性成分的非限定性实例包括羧基酸如水杨酸；脱皮屑剂如两性离子表

面活性剂；防晒剂如对甲氧基肉桂酸 2-乙基己酯，4,4'-叔丁基甲氧基二苯甲酰甲烷，氰双苯丙烯酸辛酯，苯基苯并咪唑磺酸；遮阳剂如氧化锌和二氧化钛；抗炎剂；抗氧化剂/自由基清除剂如生育酚及其酯；金属螯合剂，特别是铁螯合剂；视黄醇类化合物如视黄醇、棕榈酸视黄醇酯、乙酸视黄醇酯、丙酸视黄醇酯，以及视黄醛；N-乙酰基-L-半胱氨酸及其衍生物；羧基酸如乙醇酸、酮酸如丙酮酸；苯并咪唑衍生物；脱毛剂(例如，巯基化合物)；皮肤增艳剂(例如，熊果苷、曲酸、氢醌、抗坏血酸和诸如抗坏血酸磷酸盐的衍生物，胎盘提取物等)；抗蜂窝炎剂(例如，咖啡因和茶叶碱)；增湿剂；抗微生物剂；抗雄激素药；以及皮肤防护剂。所述皮肤活性成分的混合物也适用。有关这些活性成分更详细的描述见于US 5605894(Blank 等人)(以在上文中作为参考)。优选的皮肤活性成分包括羧基酸如水杨酸、防晒剂、抗氧化剂以及它们的混合物。

其它常用于护肤产品中的添加剂也可用于本发明组合物中。例如豚、豚、甘油、凡士林、矿物油、糖酯和多酯、聚烯烃、异硬脂酸甲酯、异硬脂酸乙酯、蓖麻油酸鲸蜡醇酯、异壬酸异壬酯、异十六烷、羊毛脂、羊毛脂酯、胆甾醇、吡咯烷酮羧酸/盐(PCA)、三甲基甘氨酸(甜菜碱)、氮甲环酸、氨基酸(例如丝氨酸、丙氨酸、苏氨酸、组氨酸)和/或它们的盐、泛醇及其衍生物、胶原、透明质酸、弹性蛋白、水解物、月见草油、西蒙得木油、表皮生长因子、大豆皂甙、粘多糖，以及它们的混合物均适用。其它适用的添加剂或皮肤活性成分更具体见于PCT申请WO 97/39733(Oblong 等人, 1997年10月30日公开)，全文结合在本发明中作为参考。

### 组合物的制备

本发明组合物一般可由本领域已知的制备局部组合物的常规方法进行制备。这类方法一般包括经一步或多步将各组分混合制成较均匀状态，经或不经加热、冷却，采用减压步骤等。

### 调节皮肤状况的方法

本发明的组合物适用于调节哺乳动物的皮肤状况(特别是人体皮



肤, 更具体是人的面部皮肤), 包括皮肤上明显的和/或可触知的不连续状况, 皮肤老化迹象, 以及与皮肤老化有关的明显的和/或可触知的不连续状况(包括细纹、皱纹、大毛孔、表面粗糙、干燥和其它与老化皮肤有关的结构不连续状况)。这类调节包括预防性调节和治疗性调节。

调节皮肤状况包括在皮肤上局部涂敷安全有效量的本发明的护肤组合物。组合物的用量、涂用频率和使用周期可根据维生素 B<sub>3</sub> 类化合物和/或所用组合物中的其它成分的用量、以及所需的调节程度(例如, 根据患者中皮肤老化的程度和皮肤进一步老化的速率)而在较宽范围内变化。

在优选的实施方案中, 本发明的组合物可长期用于皮肤。“长期局部使用”是指用户可在终生内某一延续时期持续局部涂敷该组合物, 优选至少约为 1 周, 更优选至少 1 个月, 更优选至少约 3 个月, 更优选至少约 6 个月, 更优选至少约 1 年。尽管在不同的最长使用期(例如 5 年、10 年或 20 年)之后可获得有益效果, 但优选长期使用为用户终生持续使用。持续使用期内的应用一般约为每日 1 次, 但也可约为每周 1 次至每日 3 次或 3 次以上。

采用不同用量的本发明组合物均可令皮肤具有良好的外观和/或感觉。本发明组合物在每次应用时的用量(以 mg 组合物/cm<sup>2</sup> 计)一般约为 0.1-10mg/cm<sup>2</sup>。有利的用量约为 2 mg/cm<sup>2</sup>。

调节皮肤状况的方法优选是应用润肤液、膏霜、凝胶、乳液、喷雾剂、调节剂、化妆品、唇膏、粉底、指甲油等形式的组合物(即, 免洗式组合物), 其能保留在皮肤上以达到某些感觉、预防、治疗或其它效果。将组合物涂敷在皮肤上后, 优选其至少在皮肤上保留约 15 分钟, 更优选至少约为 30 分钟, 更优选至少约为 1 小时, 最优选至少约为数小时, 例如, 至多约 12 小时。面部、毛发和/或指甲的外部的任何部位均可处理, 例如面部、唇部、眼部下方、眼睑、头皮、颈部、躯干、胳膊、手部、腿部、指甲、趾甲、头发、睫毛、眉毛等部位。

另一确保皮肤与至少最低量的维生素 B<sub>3</sub> 类化合物持续接触的方法

是应用敷片，例如面用敷片。该方法特别适用于需要更深层处理的皮肤疾患部位。敷片可以是隔离的、半隔离的或透气的。维生素 B<sub>3</sub> 类化合物组合物可存在于敷片中，或在使用敷片前先涂敷在皮肤上。敷片中还可含有附加活性成分，如放热反应的化学引发剂，如见于 PCT 申请 WO 9701313 (Burkett 等人)。优选该敷片在皮肤上保留至少约 15 分钟，更优选至少约 30 分钟，更优选至少约 1 小时，最优选敷片以夜间治疗形式在夜间应用。

### 实施例

以下实施例进一步描述和说明了本发明范围内的实施方案。所给出的实施例仅用于说明目的，对本发明不构成任何限定，在不背离本发明精神和范围的条件下可存在多种变化方式。

### 实施例 1

由以下成分经常规方法制备护肤霜。

	成分 (CTFA 命名)	% (重量)
A 相	水 U. S. P	55.31
	EDTA 二钠	0.13
	对羟基苯甲酸甲酯	0.25
	甘油	3.00
	2',4-二羟基查耳酮	2.00
	柠檬酸锌	1.00
B 相	鲸蜡醇	0.56
	硬脂醇	2.03
	山萘醇	0.22
	硬脂基醚-21 (Brij 721)	0.37
	硬脂基醚-2 (Brij 72)	0.10
	二硬脂基二甲基氯化铵 (Varisoft TA-100)	0.95
	对羟基苯甲酸丙酯	0.10
	丙二醇-15 硬脂基醚 (Arlamol E)	3.25
C 相	丙二醇-15 硬脂基醚 (Arlamol E)	2.17

	二氧化钛	0.75
D相	烟酰胺	5.00
	柠檬酸	0.19
	水 U. S. P	17.00
	50% 氢氧化钠	0.94
E相	苜醇	0.50
	聚硅氧烷流体 (DC Q2-1401; 环甲基聚硅氧烷/二甲基聚硅氧烷-50/50 混合物)	0.75
	聚二甲基硅氧烷 10 厘泡	1.00
	聚乙烯低密度颗粒	1.00
F相	香料	0.10
G相	50% 氢氧化钠	0.33

在适用的混合器(例如, Tekmar RW20DZM 型)中混合 A 相组分, 搅拌下加热至 70-80℃。另外在适用的混合器中加热混合 B 相组分至组分熔化。另外混合 C 相组分, 经研磨得到适用的光滑混合物(例如, 采用 Tekmar T 50 磨)。

将 C 相混合物加入 B 相混合物中, 并混合。然后在混合、冷水浴冷却和研磨条件下将所得混合物加入 A 相混合物中, 然后持续搅拌。一旦温度达 40℃, 撤掉混合物的加热浴, 并持续搅拌。

另外, 经搅拌混合 D 相组分直至其溶解, 然后将其加入 A-C 混合物中。

另外, 搅拌混合 E 相, 直至混合物光滑连续, 然后将其加入 A-D 混合物中。混入香料, 其后加入氢氧化钠, 并混合。将 pH 按所需调节至 5.5。

将该组合物以 2mg 组合物/cm<sup>2</sup> 皮肤的用量每日一次或两次涂敷于被测者的有皱纹的、老化的或光损伤的皮肤上, 持续至少 3-6 个月时间以减少细纹和皱纹, 并改善皮肤表面结构。

此外, 可用等量的另一种多环化合物(例如, 另一种查耳酮、黄烷酮、异黄酮、香豆素、黄酮、色酮、双香豆素、苯并二氢吡喃-4-酮、

苯并二氢吡喃醇，三萜类化合物(例如，桦木酸)，甾醇(例如，豆甾醇)，或它们的混合物)替代 2',4-二羟基查耳酮。

### 实施例 2

由以下成分经常规方法制备护肤霜。

成分	% (重量)
聚硅氧烷流体 (Dow Corning DC 345)	15.0
聚硅氧烷流体 (Dow Corning DC 3225)	2.5
聚硅氧烷流体 (Goldschmidt Abil We09)	2.5
水	66.4
烟酰胺	5.0
未取代的黄烷酮	5.0
EDTA 四钠	0.1
苜醇	0.3
对羟基苯甲酸甲酯	0.2
甘油	3.0

在盛有水的适用的容器中按如下步骤制备水相：经搅拌在水中加入甘油，然后加入烟酰胺。在该混合物中搅拌加入溶于苜醇的对羟基苯甲酸甲酯。经搅拌在该混合物中加入 EDTA。

在另一适用的容器中加入聚硅氧烷流体和未取代黄烷酮，并一同混合，制备聚硅氧烷相。

搅拌下将水相缓慢加入聚硅氧烷相中制备乳液。

将该组合物以 2mg 组合物/cm<sup>2</sup> 皮肤的用量每日一次或两次涂敷于被测者的有皱纹的、老化的或光损伤的皮肤上，持续至少 3-6 个月时间以减少细纹和皱纹，并改善皮肤表面结构。

此外，可用等量的另一种多环化合物(例如，查耳酮、另一种黄烷酮、异黄酮、香豆素、黄酮、色酮、双香豆素、苯并二氢吡喃-4-酮、苯并二氢吡喃醇，三萜类化合物(例如，桦木酸)，甾醇(例如，豆甾醇)，或它们的混合物)替代未取代的黄烷酮。

### 实施例 3

由以下成分经常规方法制备护肤霜。

	成分 (CTFA 命名)	% (重量)
A 相	水 U. S. P	63.46
	EDTA 二钠	0.15
	甘油	5
	非洲乳香酸	0.5
B 相	鲸蜡基羟乙基纤维素	0.15
	对羟基苯甲酸甲酯	0.25
C 相	鲸蜡醇	0.5
	硬脂醇	0.5
	山嵛醇	0.5
	蓖麻油酸鲸蜡醇酯	3
	硬脂基醚-2(Brij 72)	1.05
	二硬脂基二甲基氯化铵 (Varisoft TA-100)	0.25
	对羟基苯甲酸丙酯	0.10
	肉豆蔻酸肉豆蔻醇酯	1.5
	辛/癸酸甘油酯	1.5
	矿物油	2
	糖脂肪酸酯*	1
	丙二醇-15 硬脂基醚 (Arlamol E)	1.05
	D 相	聚二甲基硅氧烷 10 厘沱 (Dow Corning)
E 相	烟酰胺	5
	水 U. S. P	10
F 相	苯醇	0.5
G 相	50% 氢氧化钠	0.04

\*如上所述的糖和一个或多个羧酸部分的 C1-C30 单酯或聚酯，优选的是酯化度为 7-8 的蔗糖多酯，其中的脂肪酸部分是 C18 单-和/或二-不饱和部分及 22 碳部分，其中不饱和部分与 22 碳部分之比为 1:7-3:5，更优选分子中含蔗糖八酯，其中约含 7 个 22 碳脂肪酸部分和

1 个油酸部分，例如棉籽油脂肪酸蔗糖酯。

在适用的混合器(例如，Tekmar RW20DZM 型)中混合 A 相组分，搅拌下加热至 70-80℃。在约 70-80℃ 下加入鲸蜡基羟乙基纤维素和对羟基苯甲酸甲酯，至组分融化。另外，混合 C 相组分，经研磨得到适用的光滑混合物(例如，采用 Tekmar T 50 磨)。

将 C 相混合物加入上述混合物中，并混合。一旦温度达到约 45℃，撤掉混合物的加热浴，并持续搅拌。加入聚二甲基硅氧烷并混合。

另外，搅拌混合 E 相，直至混合物光滑连续，然后将其加入上述混合物中。加入苜醇，其后是氢氧化钠，并混合。将 pH 按所需调节至 7。

将该组合物以 2mg 组合物/cm<sup>2</sup> 皮肤的用量每日一次或两次涂敷于被测者的有皱纹的、老化的或光损伤的皮肤上，持续至少 3-6 个月时间以减少细纹和皱纹，并改善皮肤表面结构。

此外，可用等量的另一种多环化合物(例如，查耳酮、黄烷酮、异黄酮、香豆素、黄酮、色酮、双香豆素、苯并二氢吡喃-4-酮、苯并二氢吡喃醇，另一种三萜类化合物(例如，桦木酸)，甾醇(例如，豆甾醇)，或它们的混合物)替代非洲乳香酸。

#### 实施例 4

由以下成分经常规方法制备护肤霜。

	成分 (CTFA 命名)	% (重量)
A 相	苜醇	0.30
	对羟基苯甲酸甲酯	0.20
	乙醇	3.00
B 相	水	59.60-60.35
	EDTA 二钠	0.50
	甘油	10.00
	己二醇	2.00
	烟酰胺	2.00
	三乙醇胺	0.05

	丁基化羟基甲苯	0.10
C相	Dow Corning 345 流体	12.50
	Abil WE-09	2.50
	Dow Corning -3225C	2.50
	凡士林	1.50
	豆甾醇	1.00
	视黄醇(10%，存在于大豆油中)	0.75 - 1.50
	糖脂肪酸酯*	1.00

\*见实施例 3

在适用的混合器(例如, Tekmar RW20DZM 型)中混合 A 相组分。在适用的搅拌器中将 B 相组分加入 A 相中。另外, 混合 C 相组分, 至其均质。将 C 相混合物加入 A/B 相混合物中, 混合至均匀并进行乳化, 经研磨得到适用的光滑混合物(采用 Tekmar T 50 磨)。

将该组合物以 2mg 组合物/cm<sup>2</sup> 皮肤的用量每日一次或两次涂敷于被测者的干有皱纹的、老化的或光损伤的皮肤上, 持续至少 3-6 个月时间以改善皮肤表面结构, 包括减少细纹和皱纹。

可由以上组分以相同方法制备视黄醇含量降低的另一种护肤霜, 其中视黄醇的用量可为 0.025% (0.25% 的浓度为 10% 的存在于大豆油中的视黄醇), 加水至 100%, 组合物的其它组分用量如上所示。

此外, 可用等量的另一种多环化合物(例如, 查耳酮、黄烷酮、异黄酮、香豆素、黄酮、色酮、双香豆素、苯并二氢吡喃-4-酮、苯并二氢吡喃醇, 三萜类化合物(例如桦木酸), 另一种甾醇(豆甾醇), 或它们的混合物)替代豆甾醇。

业已对本发明的具体实施方案进行了描述, 显然, 在不背离本发明精神和范围的条件下, 本领域技术人员可对本发明进行各种变化和改进。所有这些变化方式均属于本发明所请求保护的范围内。