

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200410100580.8

A61K 7/48

A61K 7/42

A61K 31/133

A61K 47/16

A61K 9/00

A61K 9/16

A61P 17/10

[43] 公开日 2005 年 8 月 10 日

[11] 公开号 CN 1650842A

[22] 申请日 2004.11.6

[21] 申请号 200410100580.8

[30] 优先权

[32] 2003.11.7 [33] FR [31] 03/50809

[71] 申请人 莱雅公司

地址 法国巴黎

[72] 发明人 A·波坦

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 刘 玥

A61P 17/00A61P 31/10

权利要求书 3 页 说明书 13 页

[54] 发明名称 植烷三醇作为预防或减少微生物对皮肤和/或粘膜表面粘附的试剂的美容用途

[57] 摘要

本发明涉及植烷三醇(phytanetriol)作为预防或减少微生物对皮肤和/或粘膜表面粘附试剂的美容用途。本发明还涉及预防和/或抵抗与微生物粘附相关的疾病的美容方法,方法包括向皮肤和/或粘膜施用本发明的包含在生理上可接受的介质中的植烷三醇的组合物。植烷三醇,或3,7,11,15-四甲基-1,2,3-十六烷三醇优选为立方相凝胶颗粒的形式。

ISSN 1008-4274

1. 植烷三醇作为预防或减少微生物对皮肤和/或粘膜表面粘着的试剂在化妆组合物中的用途。

5 2. 植烷三醇用于制备预防或抵抗与微生物对皮肤和/或粘膜表面粘附相关联的病状的皮肤病学组合物的用途。

3. 根据权利要求 1 和 2 任一项所述的用途, 其特征在于存在表面应用的组合物中的植烷三醇的量占组合物总重量的 0.001%—20%和优选 0.1%—10%。

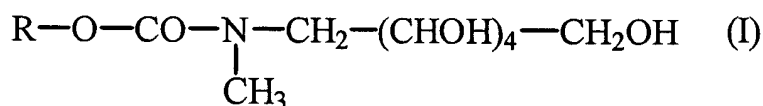
10 4. 根据前述权利要求之一所述的用途, 其特征在于植烷三醇是立方相凝胶颗粒的形式。

5. 根据权利要求 4 所述的用途, 其特征在于包含植烷三醇的立方相凝胶颗粒是含水分散体形式。

6. 根据权利要求 1—5 之一所述的用途, 其特征在于立方相凝胶颗粒通过
15 混合物形成, 混合物包括: (i) 占组合物总重量的 0.1%—15%重量的任选地与 N-2-烷氧羰基 N-甲基葡萄糖胺衍生物和/或不饱和脂肪酸甘油一酸酯结合的 3,7,11,15-四甲基-1,2,3 十六烷三醇或植烷三醇, 和 (ii) 占组合物总重量的 0.05%—3%的至少一种分散和稳定剂, 选自包含饱和或不饱和、线性或支链的包含 8 到 22 个碳原子的脂肪链的在室温下水溶性的表面活性剂。

20 7. 根据权利要求 6 所述的用途, 其特征在于化合物 (i) 相对于分散和稳定剂 (ii) 的重量比是 2—200。

8. 根据权利要求 6 或 7 所述的用途, 其特征在于 N-2-烷氧羰基 N-甲基葡萄糖胺衍生物符合下面的式 (I):



25 其中 R 代表包含 6—18 个碳原子的支链烷基。

9. 根据权利要求 6—8 之一所述的用途, 其特征在于 N-2-烷氧羰基 N-甲基葡萄糖胺衍生物选自 N-2-己基癸氧基羰基-N-甲基葡萄糖胺, N-2-乙基己氧基羰基-N-甲基葡萄糖胺和 N-2-丁基辛氧基羰基-N-甲基葡萄糖胺, 和它们的混合物。

10. 根据权利要求 6—9 的任一项所述的用途, 其特征在于立方相凝胶颗粒包含由占混合物重量的 1%—40%重量的植烷三醇和占混合物重量的 60%—99%重量的 N-2-烷氧羰基 N-甲基葡萄糖胺衍生物组成的混合物作为化合物 (i)。

11. 根据权利要求 6 所述的用途, 其特征在于所述的不饱和的脂肪酸甘油
5 一酸酯选自甘油一油酸酯和甘油一亚油酸酯。

12. 根据权利要求 6 所述的用途, 其特征在于立方相凝胶颗粒包含由占混合物重量的 1%—50%重量的植烷三醇和占混合物重量的 50%—99%重量的不饱和的脂肪酸甘油一酸酯组成的混合物作为化合物 (i)。

13. 根据权利要求 6—12 的任一项所述的用途, 其特征在于所述的分散和
10 稳定剂选自:

- (1) 多元醇的烷基或烯基醚或酯,
- (2) N-酰基氨基酸和其衍生物, 和被烷基或烯基 N-酰化的肽, 和它们的盐,
- (3) 烷基或烯基醚或酯硫酸盐, 它们的衍生物和它们的盐,
- 15 (4) 聚氧乙烯化脂肪烷基或烯基醚或酯,
- (5) 聚氧乙烯化烷基或烯基羧酸和它们的盐,
- (6) N-烷基或烯基三甲铵乙内酯,
- (7) 烷基或烯基三甲铵和它们的盐, 和
- (8) 它们的混合物。

20 14. 根据权利要求 4—13 的任一项所述的用途, 其特征在于立方相凝胶颗粒的大小为 $0.05\mu\text{m}$ — $1\mu\text{m}$ 。

15. 根据权利要求 5—14 的任一项所述的用途, 其特征在于立方相凝胶颗粒的分散体还包括至少一种水不溶性离子两亲类脂。

16. 根据权利要求 15 所述的用途, 其特征在于水不溶性离子两亲脂选自:

- 25 (i) 磷脂,
- (ii) 脂肪酸的磷酸酯,
- (iii) 谷氨酸的水不溶性 N-酰基衍生物和其盐,
- (iv) 鲸蜡基硫酸钠,
- (v) 甘油单椰油硫酸钠(sodium cocoyl monoglyceride sulfate), 和
- 30 (vi) 水不溶性季铵衍生物。

17. 根据权利要求 4—16 的任一项所述的用途, 其特征在于颗粒包含至少一种亲水和/或亲脂的活性成分。

18. 根据权利要求 4—16 的任一项所述的用途, 其特征在于立方相凝胶颗粒占组合物总重量的 0.1%—20%。

5 19. 根据权利要求 1—18 的任一项所述的用途, 其特征在于组合物还包括在 UVA 和/或 UVB 范围内起作用的至少一种有机光保护剂和/或至少一种无机光保护剂(吸收剂), 其是水溶性或脂溶性、或甚至在通常使用的美容溶剂中不溶。

20. 清洁皮肤和/或清除皮肤上化妆品的非治疗美容方法, 包括表面敷用
10 权利要求 1—19 之一所定义的包含在生理学上可接受的介质中的植烷三醇的组合物。

21. 预防和/或抵抗与微生物粘附关联的疾病的非治疗美容方法, 包括向皮肤和/或粘膜施用权利要求 1—19 之一所定义的包含在生理学上可接受的介质中的植烷三醇的组合物。

15 22. 处理油性皮肤的非治疗美容方法, 包括表面敷用权利要求 1—19 中的一项所定义的包含在生理学上可接受的介质中的植烷三醇的组合物。

23. 减少令人不悦的体味的非治疗美容方法, 包括表面敷用权利要求 1—19 之一所定义的包含在生理学上可接受的介质中的植烷三醇的组合物。

24. 植烷三醇用于制备预防和/或抵抗痤疮、特别是青年痤疮的皮肤病学
20 组合物的用途。

25. 根据前述权利要求所述的用途, 其特征在于组合物不含除了植烷三醇以外的抗痤疮的试剂。

26. 植烷三醇用于制备预防和/或抵抗霉菌病的皮肤病学组合物的用途。

27. 根据前述权利要求所述的用途, 其特征在于组合物不含除了植烷三醇
25 以外的抗霉菌病的试剂。

植烷三醇作为预防或减少微生物
对皮肤和/或粘膜表面粘附的试剂的美容用途

5

本发明涉及植烷三醇(phytanetriol)作为预防或减少微生物对皮肤和/或粘膜表面粘附的试剂用于化妆组合物的用途或用于皮肤病学组合物制备的用途。

人类皮肤长期被许多不同的微生物(细菌、酵母菌、真菌)寄居。生存在皮肤上或里面的共生微生物可以形成部分长期(正常情况)或短期寄居的微生物菌丛。对皮肤健康必不可少的长期寄居微生物菌丛主要包括葡萄球菌(表皮葡萄球菌(*staphylococcus epidermis*) 和 *staphylococcus hominis*), 棒状杆菌(*corynebacteria*), 如痤疮丙酸杆菌(*propionibacterium acnes*)的革兰氏阳性丙酸杆菌(*propionibacteria*), 以及和主要包括 *pytosporum ovale* 的真菌菌丛。它们存在于明确的分布轮廓。通常, 短期寄居微生物不产生稳固的粘附, 它们不能繁殖并且一般在几个小时内死亡。

皮肤的结构和生理机能从身体的一个部分到另一个部分是有变化的, 长期寄居微生物菌丛反映这些变化。

大部分皮肤细菌存在于表面鳞状表皮上, 寄居于死亡细胞, 并且与皮脂腺和汗腺紧密关联。出自这些腺体的排泄物主要为表皮葡萄球菌和某些需氧棒状菌提供了水分、氨基酸、脲、电解质和特殊的脂肪酸作为营养成分。

皮肤感染通常因长期寄居微生物的生态平衡破坏, 由致病外源细菌在皮肤上的定居或内源菌株的不正常增殖而造成的。最平常的致病菌是造成小斑点、毛囊炎、红斑和搔痒症的铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*)(革兰氏阴性), 引起唇角发炎、皮肤念珠菌病、搔痒症、毛囊炎和口疮的 *Candida albicans*, 引起斑点、毛囊炎、脓疱病和疔疮的金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*), 和造成脓疱病的链球菌组 A (Group A *Streptococcus*)。

应用抗生素或杀菌剂抵抗这些微生物是最常用的措施, 但这些化合物的应用引起了无区别地针对对致病微生物菌丛和长期寄居微生物菌丛作用目标非特异性的问题, 细菌抗性出现的风险问题, 以及皮肤耐受性(刺激、过敏等)问题。

通过预防致病菌对如牙齿、皮肤和/或粘膜载体的粘附来减少或抑制疾病菌在上述表面的寄居是已知的措施。描述在现有技术中的用作抗粘附剂的化合物是硅酮(WO99/62475)或如描述在专利申请 WO96/23479 中的糖类和糖类衍生物,或如描述在专利申请 EP-1 133 979 中的植物油。

5 然而,大部分糖类构成了细菌和真菌的碳源。它们在美容组合物中的存在促进了微生物的增殖和需要增加防腐剂(杀菌剂或抑菌剂)的浓度的增长。因此这个缺陷否定了包括用减少微生物粘附的化合物替换抗生素化合物或杀菌剂的方法的有益效果。

10 令人吃惊地是,申请人已经证明植烷三醇使显著地减少微生物对皮肤和/或粘膜表面的粘附成为可能,因此在不存在抗生素、抑菌剂或杀真菌剂情况下植烷三醇能抑制潜在致病菌的增殖,而不必应用大量的防腐剂。

15 植烷三醇,或 3,7,11,15-四甲基-1,2,3 十六烷三醇,是已知化合物,特别地以 Roche 公司的名为“Phytanetriol-63926”在市场上销售。它被用于美容组合物,特别应用于与法尼醇和至少一种其他活性试剂组合以控制可见的或可触摸的皮肤中断(discontinuities)(WO2000/062745)。它也被描述在专利申请 EP-A-1 161 938 中作为可以限制污染物向皮肤的渗透的试剂,因此保护皮肤免于受到污染物的有害影响。

20 不同于糖类结合微生物的受体以抑制与角质细胞(corneocytes)的酯脂类结合,植烷三醇通过皮肤和/或粘膜的物理化学性质起作用,这些物理化学性质包括由于范德华力产生的电力学相互作用,路易斯酸碱的相互作用和静电学相互作用。

因此本发明的一个目的是植烷三醇在组合物中作为预防或减少微生物对皮肤和/或粘膜表面粘附试剂的非治疗美容用途。

25 本发明的目的还有植烷三醇用于制备预防或抵抗与微生物对皮肤和/或粘膜表面粘附相关联的病状的皮肤病学组合物的用途。

表述“预防或减少微生物粘附”应该理解为植烷三醇或含它的组合物因其能全部或部分抑制微生物的粘附可以预防性地使用,或因其能促进微生物的脱离可以治疗性地使用。

30 植烷三醇可以存在于表面敷用(topical application)的组合物中,例如,占组合物总重量的量为 0.001%—20%、优选为 0.1%—10%。

根据本发明所用的植烷三醇可以特别地混合入水包油 (O/W) 或油包水 (W/O) 乳状液形式的或颗粒可以单独使用的或混合入乳状液的立方相凝胶 (cubic gel) 颗粒形式的组合物中。

术语“立方相凝胶”表示在偏振光中各向同性的并且为立方相液晶相形式的透明凝胶。立方相以两极的方式组织成不同的亲水和亲脂域，密切接触并形成热力学稳定三维网状物。这样的组织已经被特别地公开在 Luzzati (1968 年) “生物膜” (Chapman, D. Ed), 卷 1, 71—123 页和 Mariani 等 (1988 年), J.Mol.Biol., 204, 165—189 页, 以及 “La Recherche” (1992 年), 卷 23, 306—315 页。根据亲水和亲脂域的排列, 立方相被描述为正常或倒转的类型。当然, 根据本发明所用的术语“立方相凝胶”合并不同类型的立方相凝胶。

将立方相凝胶分散在水介质中获得处于分散体中的立方相凝胶颗粒, 这些颗粒具有与未分散的立方相凝胶相同的结构。

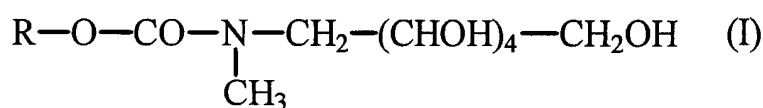
包含植烷三醇的立方相凝胶颗粒可以存在于表面敷用组合物中, 其含量为占组合物总重量的百分比为 0.1%—20% 重量和优选为 0.1%—10% 重量。

有利的是包含植烷三醇的立方相凝胶颗粒以水分散体形式存在于组合物中。这些颗粒具体可以通过下面描述的优选的实施方案获得。

根据此实施方案, 颗粒存在于水分散体中并且基本上通过混合物形成, 混合物包括: (i) 占组合物总重量的 0.1%—15% 重量的任选地与 N-2-烷氧羰基 N-甲基葡糖胺衍生物和/或不饱和脂肪酸甘油一酸酯 (fatty acid monoglyceride) 结合的 3,7,11,15-四甲基-1,2,3 十六烷三醇或植烷三醇, 和 (ii) 占组合物总重量的 0.05%—3% 的至少一种分散和稳定剂, 选自包含饱和或不饱和、线性或支链的包含 8 到 22 个碳原子的脂肪链的在室温下水溶性的表面活性剂。本文的百分率相对于含有植烷三醇基立方相凝胶颗粒的组合物总量表述。

根据本发明所应用的立方相凝胶颗粒的实施方案, 植烷三醇相对于分散和稳定剂重量的重量比是如 2—200 和优选为少于或等于 50 (特别是 2—50)。

在 N-2-烷氧羰基 N-甲基葡糖胺衍生物中, 需要特别提到的是符合下式 (I) 的那些衍生物:



其中 R 表示包括 6—18 个碳原子的支链烷基。

在这些衍生物中，特别需要提到的是 N-2-己基癸氧基羰基-N-甲基葡萄糖胺，N-2-乙基己氧基羰基-N-甲基葡萄糖胺和 N-2-丁基辛氧基羰基-N-甲基葡萄糖胺，和它们的混合物。

5 上文定义的式 (I) 的化合物已经公开并可以根据公开在文献 EP-A-711 540 中的方法制备，此文献引入本文作为参考。此方法特别地包括如下步骤：

(a) 将 N-甲基葡萄糖胺溶解于水和有机溶剂的混合物中，溶剂可以是如四氢呋喃，

(b) 将碳酸氢钠以相当于约四倍于 N-甲基葡萄糖胺的摩尔比的适当比例分
10 散于上文获得的混合物中，

(c) 然后将烷基为 C_6-C_{18} 的氯甲酸烷基酯以一般相对于 N-甲基葡萄糖胺等摩尔比例加入到得到的反应混合物中，然后让混合物起反应，并

(d) 过滤 (c) 步骤获得的反应混合物，通过过滤获得糊状残渣，然后将其溶解于丙酮使其在约 5°C 结晶。过滤后，将形成的 N-2-烷氧羰基 N-甲基葡萄糖
15 胺衍生物旋转过滤并在真空中干燥。

当植烷三醇作为与一个或多个式 (I) 的化合物的混合物使用时，此混合物优选包括占混合物重量的 1%—40% 和更好是 10%—30% 的植烷三醇，和占混合物重量的 60%—99% 和更好是 70%—90% 的式 (I) 的 N-2-烷氧羰基 N-甲基葡萄糖胺衍生物。

20 可以作为与植烷三醇的混合物以制备立方相凝胶颗粒使用的饱和的脂肪酸甘油一酸酯优选为具有包含 16—22 个碳原子的饱和脂肪链的饱和的脂肪酸甘油一酸酯。在这些甘油一酸酯中，需要特别提到的是甘油单油酸酯或单油精(glyceryl monooleate or monoolein)和甘油单亚油酸酯或单亚油精(glyceryl monolinoleate or monolinolein)。无需多述，为制备立方相凝胶颗粒的分散体，
25 可以使用上面定义的甘油一酸酯的混合物，以及饱和脂肪酸甘油一酸酯的混合物和饱和脂肪酸甘油一酸酯的混合物，然而，饱和脂肪酸甘油一酸酯的比例优选小于饱和脂肪酸甘油一酸酯的比例。

当植烷三醇作为与饱和脂肪酸甘油一酸酯的混合物使用时，这个混合物优选包括占混合物总重量的 1%—50% 和更好 10%—30% 的植烷三醇，和占混
30 合物重量的比例为 50%—99% 和更好是 70%—90% 的饱和脂肪酸甘油一酸

酯。

用于分散和稳定立方相凝胶颗粒的试剂优选选自：

- (1) 多元醇的烷基或烯基醚或酯，
- (2) N-酰基氨基酸和其衍生物，和被烷基或烯基 N-酰化的肽，和它们的盐，
- (3) 烷基或烯基醚或酯硫酸盐(alkyl or alkenyl ether or ester sulfates)，它们的衍生物和它们的盐，
- (4) 聚氧乙烯化脂肪烷基或烯基醚或酯，
- (5) 聚氧乙烯化烷基或烯基羧酸和它们的盐，
- (6) N-烷基或烯基三甲铵乙内酯(betaines)，
- (7) 烷基或烯基三甲铵和它们的盐，和
- (8) 它们的混合物。

在上面所列的化合物中，烷基或烯基优选包含 8—22 个碳原子和并可以是混合形式。

- (1) 作为多元醇的烷基或烯基醚或酯，需要特别提到的是：
 - (a) 被至少 20 个环氧乙烷单位聚氧乙烯化的山梨聚糖烷基或烯基酯，如 SEPPIC 公司的以“Montanox 40 DF”名称销售的山梨聚糖棕榈酸酯 20 EO 或多乙氧基醚 40，和 ICI 公司的以“Tween 20”销售的山梨聚糖月桂酸酯 20 EO 或多乙氧基醚 20，
 - (b) 包括至少 10 个的衍生自甘油的单元的氧乙烯或非氧乙烯化的聚甘油烷基或烯基酯，如 Nikko 化学公司的以“Decaglyn 1-L”名称销售的聚甘油-10 月桂酸酯，
 - (c) 聚甘油烷基或烯基醚，如 Chimex 公司的以“Chimexane NF”名称销售的聚甘油-3 羟基月桂醚，和
 - (d) 单糖或多糖的烷基或烯基酯或醚，如衍生自葡萄糖、果糖、半乳糖、麦芽糖或乳糖的烷基或烯基酯或醚，和特别是 D-果糖的、癸基葡萄糖的和癸基多聚葡萄糖的 1-和 6-单酯。

(2) 作为 N-酰基氨基酸和其衍生物，和被烷基或烯基 N-酰化的肽，和它们的盐，优选地被应用的是包含至少 12 个碳原子的烷基和烯基的那些。

- 根据本发明，术语“氨基酸”含义为 α -、 β -、 γ -氨基酸，可能提到的

N-酰基氨基酸盐是如 N-酰基谷氨酸的盐, 如 Ajinomoto 公司的分别以
“Acylglutamate CS-11”、“Acylglutamate LS-11”和“Acylglutamate HS-21”名
称销售的椰油基谷氨酸一钠、月桂酰谷氨酸一钠、烷基(C₁₄—C₂₀)谷氨酸二
钠(C₁₄—C₂₀烷基源自氢化动物脂)。还可能提到的是如 Ajinomoto 公司的以
5 “Amihope LL”名称销售的如月桂酰赖氨酸的 N-酰基赖氨酸。N-酰基氨基酸
衍生物和它们的盐优选为如 SEPPIC 公司的以“Oramix L30”销售的月桂酰肌
氨酸钠和 Nikko 化学公司的分别以“Nikkol Sarcosinate MN”和 Nikko Sarcosinate
PN”名称销售的肉豆蔻酰肌氨酸钠和棕榈酰肌氨酸钠的 N-酰基肌氨酸。

在 N-酰基肽中可能提到的源自全部或部分的胶原质或角蛋白的肽如
10 SEPPIC 公司的以“Proteol B 30”和“Lipacide PK”名称销售的月桂酰胶原质
钠和棕榈酰角蛋白钠。

(3) 在烷基或烯基醚或硫酸盐, 它们的衍生物和它们的盐中, 优选使用
的是包含至少 12 个碳原子的烷基或烯基的那些。

在烷基或烯基醚硫酸盐中, 优选使用的是烷基醚硫酸盐和特别是月桂基醚
15 硫酸盐钠。在烷基和烯基酯硫酸盐中可能提到的是如羟乙磺酸酯和它的盐和特
别的是 Rhone-Poulenc 公司的以“Geropon AC 78”名称销售的椰油基羟乙磺酸钠。

(4) 在聚氧乙烯化脂肪烷基或烯基醚或酯中优选使用的是包含至少 12 个
碳原子烷基和烯基的那些。特别地优选包括至少 20 个碳原子的那些, 如 PEG-
20 硬脂酸酯、聚氧乙烯-23 月桂醛醚(laureth-23)、oleth-20 和 PEG-25 植物甾醇。

20 (5) 在聚氧乙烯化烷基或烯基羧酸和它们的盐中优选使用的是包括至少
10 个环氧乙烷单位的那些, 如聚氧乙烯-23 月桂醛醚羧酸和 oleth-10 羧酸。

(6) 在 N-烷基或烯基三甲铵乙内酯中优选使用的是包含至少 12 个碳原
子的烷基和烯基的那些, 如月桂酰氨基丙基三甲铵乙内酯和油烯基氨基丙基三
甲铵乙内酯。

25 (7) 在烷基或烯基三甲铵和它们的盐中优选使用包含至少 12 个碳原子的
烷基和烯基的那些。优选使用的盐是溴化物和氯化物, 如氯化椰油基三甲铵和
溴化鲸蜡基三甲铵。

根据本发明特别的实施方案, 可将水不溶性离子两亲脂类以优选占分散体
总重量 0.0005%—5%重量和更好 0.001%—2%重量的量加入到包含立方相凝
30 胶颗粒的水分散体中。在水不溶性离子两亲脂中可能特别提到的是:

(i) 磷脂诸如天然磷脂, 例如大豆磷脂和卵磷脂, 化学和酶改性的磷脂, 例如氢化卵磷脂和磷脂酸的钠盐, 和合成磷脂例如二棕榈酰卵磷酰胆碱,

(ii) 脂肪酸的磷酸酯和它们的盐, 特别是它们的钠盐和钾盐, 如 Mona 公司的以 “Monafax 160” 名称销售的单鲸蜡基磷酸盐, 和 Chimex 公司的以
5 “Mexoryl SY” 名称销售的二肉豆蔻基磷酸盐,

(iii) 谷氨酸的 N-酰基衍生物和它们的盐, 如 Ajinomoto 公司的以 “Acylglutamate HS 11” 销售的硬脂酸谷氨酸一钠, 和 Ajinomoto 公司的以 “Acylglutamate GS 11” 销售的混合物椰油基/烷基 (C_{14} - C_{20}) 谷氨酸一钠, 其中 C_{14} - C_{20} 烷基源自动物脂,

10 (iv) Nikko 化学公司的以 “Nikkol SCS” 名称销售的鲸蜡基硫酸钠,

(v) Nikko 化学公司的以 “Nikkol SGS 80 N” 名称销售的甘油单椰油酯硫酸钠, 和

(vi) 水不溶性季铵衍生物如氯化二十二烷基三甲铵、氯化二月桂基二甲铵、氯化二十八烷基二甲铵、4,5-二氢-1-甲基-2-(C_{14} - C_{20})烷基-1-(2-(C_{14} - C_{20})烷基
15 氨乙基)咪唑啉甲基硫酸盐, Rewo Chemische 公司以 “Rewoquat W75H” 名称销售, 其中 C_{14} - C_{20} 氢烷基源自氢化的动物脂, Stepan 公司的以 “Stepanquat VP 85” 名称销售的烷基源自氢化的和未氢化的动物脂的二烷基羟乙基甲铵甲基硫酸盐, 和 SEPPIC 公司的以 “Amonyl DM” 名称销售的 “Quaternium-82”。

这些水不溶性离子两亲脂的加入提供立方相凝胶颗粒以导致粒子间静电排斥的表面电荷。
20

上面定义的立方相凝胶颗粒的尺寸可以因制造立方相凝胶颗粒的化合物的浓度和性质而改变。这些颗粒一般具有用 Brookhaven Instruments Corporation 公司的 BI 90 激光颗粒测量仪测量的大约 $0.05\ \mu\text{m}$ 到约 $1\ \mu\text{m}$ 和优选小于等于 $0.5\ \mu\text{m}$ 的数均尺寸。

25 还可以将各种类型的活性化合物并入立方相凝胶颗粒中。具体地说, 所述的颗粒可含有亲水的和亲脂的活性成分成分。无需多言, 由于立方相凝胶的特定结构, 可以向其中加入亲水的和亲脂的两类活性成分, 即使这些活性成分在某种程度上是不相容的。

特别地根据本发明所用的组合物构成了美容和皮肤病学的组合物。对于此
30 应用, 它们包含生理上可接受的介质。表述 “生理上可接受的介质” 在此处意

为与皮肤相容的介质并适用于嘴唇、头皮、睫毛、眼睛和/和头发。更具体地说，此生理上可接受的介质可以由水和任选的生理上可接受的有机溶剂组成，所述有机溶剂选自含 1—4 个碳原子的低醇，例如乙醇、异丙醇、丙醇和丁醇，包含 6—80 个环氧乙烷单位的聚乙二醇；多元醇，例如如丙二醇、异戊二醇、丁二醇、丙三醇或山梨糖醇的多元醇的有机溶剂。根据本发明的组合物中的生理上可接受的介质具有与皮肤相容的 3—8 和更好是 5—7 的 PH 值。

根据一个优选的实施方案，本发明所用的组合物还包含当施用于皮肤时特别地提供舒适和柔软感觉的油相。例如，油相的量占组合物总重量的 2%—40% 重量和优选地 5%—25% 重量，组合物的剩余部分由含植烷三醇的水相或由含植烷三醇的立方相凝胶颗粒组成，或包含含植烷三醇的立方相凝胶颗粒的水分散体。当植烷三醇存在于立方相凝胶颗粒中时，构成立方相的颗粒的两亲化合物与油相的重量比率优选为 0.02/1—1/1 和更好是 0.05/1—0.5/1。

作为本发明中使用的油，可能提到的是矿物油（液体凡士林），动物源的油（全氢化角鲨烯），合成油（氢化聚异丁烯、异十八烷基新戊酸盐或异丙基豆蔻酸盐），非挥发性或挥发性硅油（环美沙酮如环戊硅氧烷和环己硅氧烷）和氟代油（全氟聚醚）。还可以用到的脂肪物质是脂肪醇、脂肪酸和蜡。乳状液的油相还可以包含如硅氧烷树胶的橡胶、树脂和蜡。

包含油相的组合物可以是油包水（W/O）或水包油（O/W）乳状液的形式。根据一个优选的实施方案，其是水包油乳状液的形式。

以已知的方式，本发明的组合物还可包含在美容或皮肤病学领域的常规助剂，如亲水或亲脂凝胶剂、亲水或亲脂活化剂、防腐剂、抗氧化剂、溶剂、香料、填料、掩蔽剂、杀菌剂、气味吸收剂、染料和盐。这些不同的助剂是本领域考虑的通常使用的那些并且其占组合物总重量的 0.01%—20% 和优选的 0.01%—10%。依据助剂的性质，将它们加入到脂肪相、水相和/或脂类小球体中。

所作为活化剂，组合物可以包括一般用于美容的的活化剂如用于抑制细菌向皮肤的表面粘附的试剂、脱皮剂、增湿剂、抗皮脂溢剂、褪色或色素原剂、抗糖聚剂、NO 合成酶抑制剂、5 α 还原酶抑制剂、赖氨酰和/或脯氨酰羟化酶抑制剂、用于刺激真皮或表皮大分子合成和/或抑制它们降解的试剂、肌肉弛缓剂、拉紧剂、抗污染剂或自由基清除剂、镇静剂、脂解剂或具有直接或间接减少脂肪组织的有益活性的试剂、作用于毛细血管循环的试剂、和作用于细胞能量代

谢的试剂。

有益地，除了植烷三醇外，组合物可以包括抑止细菌向皮肤表面粘附的其他试剂，如描述在专利申请 EP-1 313 086 中的油和脂肪物质，或描述在专利申请 FR-2 832 057 中的烷氧基化植物油。其还有益地包括其它选自脱落剂、增湿
5 剂和抗皮脂溢剂、和它们的混合物的活性试剂。

根据发明的另一个实施方案，所用的组合物还可以包括在 UVA 和/或 UVB 范围（吸收剂）内起作用的至少一种有机光保护剂和/或至少一种无机光保护剂，其是水溶性或脂溶性、或甚至在通常使用的美容溶剂中不溶的。

优选的有机光保护剂选自乙基己基水杨酸酯、乙基己基甲氧基肉桂酸酯、
10 氰双苯丙烯酸辛酯、苯基苯并咪唑磺酸、二苯甲酮-3、二苯甲酮-4、二苯甲酮-5、4-甲基苯亚甲基樟脑、对苯二亚甲基二樟脑磺酸、二苯并咪唑四磺酸二钠、2,4,6-三（二异丁基-4'-氨基苯二甲基丙二酸）-s-三嗪、异三嗪、乙基己基三嗪酮、二乙基己基丁唑酰胺三嗪酮、亚甲基二（苯并三唑基）四甲基丁基苯酚和苯并三唑基甲基苯酚三硅氧烷、和它们的混合物。

15 无机光保护剂选自涂覆或不涂覆金属氧化物的色素或纳米色素（主要颗粒的平均尺寸：一般在 5—100nm 之间和优选在 10—50nm 之间），如二氧化钛（以金红石和/或锐钛矿形式的无定型的或结晶的）、四氧化三铁、氧化锌、氧化镉或氧化铈的纳米色素，他们都是本身已知的 UV-光保护剂。而且标准的涂覆剂是氧化铝和/或硬脂酸铝。这些涂覆或未涂覆金属氧化物的纳米色素特别描述在
20 专利申请 EP 518 772 和 EP 518 773 中。

光保护剂一般存在于根据本发明的组合物中的量占组合物总重量的比例为 0.1%—20%，和优选占组合物总重量的 0.2%—15%。

例如，可能提到的凝胶剂是如羟乙基纤维素和如鲸蜡基羟乙基纤维素的烷基羟乙基纤维素的纤维素衍生物；如 *satiagum* 的海藻衍生物；如黄蓍胶或果阿
25 胶的树胶；如羧乙烯聚合物或共聚物的合成聚合物和特别是 Goodrich 公司的以 Carbopol^R 名称销售和 3V SA 公司的以 Synthalen^R 名称销售的合成聚合物。凝胶剂占组合物总重量的比例优选为 0.1%—2%。

根据本发明所用的组合物可以或多或少为液体和可以具有白色或彩色的膏状物、软膏剂、乳剂、洗剂、浆液、糊剂或摩丝的外观。它们可以被任选地以
30 气溶胶形式施用于皮肤。它们也可以是固体，例如条棒(stick)形式。

根据本发明所用的组合物优选根据包括至少 2 个步骤的制备方法获得。第一步骤一般包括任选在上文定义的水不容性离子两性分子脂和/或存在亲水和/或亲脂的活性成分和/或存在分散和稳定剂的情况下用均化器通过破碎上文定义的化合物和水来制备上文定义的立方相凝胶颗粒的水分散体。均化器可以是具有高剪切速率的固定转子型, 如 Virtis^R 或 Heidolph Diax 600^R, 或工作在大约 200—1800 巴 (20—180Mpa) 之间的高压均化器。

无需多述, 在立方相凝胶颗粒的水分散体的制备过程的此阶段可以将各种助剂和/或活性成分加入到水相中是。立方相凝胶颗粒形成后, 分散和稳定剂一般是在所述的颗粒的外面。

10 然后, 第二步骤一般包括将任选含某些亲脂活性成分和/或助剂的油相加入到获得的所述的分散体中和对此混合物进行机械搅拌, 可以特别是使用如上文定义的相同类型的乳化器进行。

在制备过程的此阶段还可以加入各种助剂和/或活性成分。而且, 当需要制备胶质分散体时, 在第三步骤, 一般将包含凝胶剂的水溶液加入到第二步骤后获得的混合物中。

根据本发明的植烷三醇的用途发现特别适用于美容和皮肤病学。特别是, 包含植烷三醇的组合物可以用于清洁皮肤和/或清除化妆品和/或护理皮肤。在本发明的范围内植烷三醇还可以用于防晒产品、化妆产品中, 如粉底、唇膏、睫毛油或扑面粉、和/或用于除臭剂中。

20 本发明还涉及用于预防或抵抗与微生物的粘附相关联的疾病的美容方法, 包括向皮肤和/或粘膜施用根据本发明的包含在病理学上可接受的介质中的植烷三醇的组合物。

更特别地, 本发明还涉及处理油性皮肤的非治疗美容方法, 包括表面敷用根据本发明的包含在病理学上可接受的介质中的植烷三醇的组合物。

25 本发明的一个特别方面还涉及植烷三醇在皮肤卸妆组合物中作为预防或减少微生物向皮肤和/或粘膜表面粘附的试剂的非治疗用途。

因此, 本发明的另一个目的涉及用于清洁皮肤和/或清除皮肤上化妆品的非治疗美容方法, 包括表面敷用根据本发明的包含在病理学上可接受的介质中的植烷三醇的组合物。

30 因为皮肤表面的微生物菌丛是造成从简单的不舒适 (气味、斑点等) 到更

严重的疾病的原因，所以本发明的目的还有植烷三醇作为减少不舒服身体气味、和/或作为身体卫生保健的试剂的美容用途。

因此本发明的另一方面涉及一种减少不舒服身体气味的非治疗美容方法，包括表面敷用根据本发明的包含在病理学上可接受的介质中的植烷三醇的组合物。

本发明的目的还有植烷三醇用于制备预防和/或抵抗痤疮、特别是青年痤疮的皮肤病学组合物的用途。特别地，组合物不含除植烷三醇以外的非抗痤疮的试剂。

本发明的目的还有植烷三醇用于制备预防和/或抵抗霉菌病的皮肤病学组合物的用途。特别地，组合物不含除植烷三醇以外的非抗霉菌病的试剂。

术语“旨在身体卫生”意为一种物质，旨在与各种身体的表面部分和/或与粘膜、和/或与牙齿接触以净化它们、保护它们、保持它们处于健康状态、修饰它们的外观、赋予它们香味、或矫正它们的气味。

下面的实施例用于解释本发明而在本质上非限制。依据情况，化合物以化学名称或CTFA（国际美容成分词典和手册）名称引用。

实施例 1:

相 A	植烷三醇	2.94%
	单鲸蜡基硫酸盐	0.06%
	水	1.6%
相 B	聚山梨醇酯-40	1%
	甘油	4%
	水	46.15%
相 C	脂肪盐	2%
	辛基十二烷醇	2%
	杏油	6%
	异鲸蜡基硬脂酸脂	3%
	环己基硅氧烷	6%
	UV-掩蔽剂	1%
	香味剂	0.2%
相 D	羟乙基纤维素	1%

乙烯基胺四亚甲基磷酸五钠	0.033%
水	23.017%

方法:

将相 A 与 B 的混合物在 60℃—70℃搅拌直到均匀,然后将其冷却到 25℃。

将相 C 加热到约 50℃并用磁力搅拌器搅拌均匀,然后冷却到室温。

超过 15 分钟的同时搅拌下将相 C 在室温下加入到混合物 A+B 中。

- 5 将获得的混合物在高压下(室温下为 600 巴)均化两次。

然后将获得的制剂用相 D 的混合物凝胶化(在室温下用 Rayneri 混合器通过混合预溶胀)。

这样获得了均匀膏状物,将其施用于皮肤后预防细菌向皮肤的表面的粘附。此膏状物适合医治霉菌病和/或痤疮。

- 10 实施例 2: 微生物的抗粘附试验:

原始记录:

在再生表皮上证明植烷三醇的活性。

细菌粘附前,将再生表皮与实施例 1 的组合物在 37℃接触 2 小时。

- 15 然后将 1ml 的在胰蛋白胍盐中的浓度为 10^7 微生物/ml 的金黄色葡萄球菌细菌悬浮液加入其中。在 37℃保温 24 小时后,将细菌悬浮液倾出并用 1ml 无菌蒸馏水冲洗 5 次。然后将从载体上脱离的再生表皮在 18ml 胰蛋白胍盐中使用加工机械进行研磨。将此悬浮液在胰蛋白胍中稀释 10 倍,然后将 1ml 稀释液接种于 15ml 胰酶解酪蛋白大豆琼脂并在 37℃保温 24 小时。然后计算粘附的和活的细胞数。

- 20 抗粘附试验使独自评价分子或最终产品的功效成为可能。

在抗粘附试验之前,进行下面的生存能力试验:

将与抗粘附试验中相同比例的细菌/测试产品的混合物在 37℃接触 24 小时。通过在胰蛋白胍盐中稀释 10 倍并取 100 μ l 用刮刀器在胰酶解酪蛋白大豆琼脂上接种。在 37℃保温 24 小时后计算菌落数。

- 25 生存能力测试先于抗粘附测试使撇开任何被测试的分子或最终产品的杀菌组分而只证实抗粘附活性成为可能。

结果:

获得的结果总结在下表:

测试处方	活性	抗粘附
	定量结果	定性结果
实施例 1 的组合物	-1.7	好
纯植烷三醇	-1.9	好

定量结果等于用测试组合物或测试分子处理后再生表皮上粘附的活金黄色葡萄球菌平均数量的十进制对数相对于在相同条件下用水处理后再生表皮上粘附的存活金黄色葡萄球菌平均数量的十进制的对数的减少量。如果差异大于 0.5log 则认为结果是显著的。

5 获得的组合物和纯植烷三醇的定性结果通过各种术语表述为 24 小时后微生物粘附的对数值相对于用水的相同测试的结果的减少值的函数：

- | | |
|-------------------|-----|
| • 比用水获得的结果更好 | 预粘附 |
| • 与用水获得的结果相同 | 无效果 |
| • 相对于水减少 0.5—1 对数 | 差 |
| • 相对于水减少 1—1.5 对数 | 中等 |
| • 相对于水减少 1.5—2 对数 | 好 |
| • 相对于水减少 2 或更多对数 | 优良 |