

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200480023074.1

[51] Int. Cl.

A61K 9/127 (2006.01)
A61K 8/02 (2006.01)
A61K 8/84 (2006.01)
A61Q 19/00 (2006.01)

[43] 公开日 2006年9月20日

[11] 公开号 CN 1835736A

[22] 申请日 2004.8.4

[21] 申请号 200480023074.1

[30] 优先权

[32] 2003.8.11 [33] DE [31] 10336841.8

[86] 国际申请 PCT/EP2004/051702 2004.8.4

[87] 国际公布 WO2005/016309 德 2005.2.24

[85] 进入国家阶段日期 2006.2.13

[71] 申请人 若维有限公司化妆品原材料两合公司

地址 德国施吕希腾

[72] 发明人 G·布卢蒙 M·扎赫尔

D·泰希姆勒

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司

代理人 陶家蓉

权利要求书 2 页 说明书 8 页

[54] 发明名称

促进将氧转运至皮肤内的化妆品组合物

[57] 摘要

本发明涉及一种促进将氧转运至皮肤内并含有小囊泡作为氧转运载体的化妆品组合物。为了得到可促进分子将氧转运至皮肤内(即通过皮肤角质层和表皮进入相邻组织)从而增加组织中的氧浓度并激活代谢过程的化妆品组合物,所述组合物包含1-50重量%的膜形成鞘脂和/或半乳糖脂以及5-50重量%的含氧氟碳化合物或氟碳混合物。

1. 一种协助将氧转运至皮肤内的含有作为氧转运载体的小囊泡的化妆品组合物，其特征在于，所述组合物包含 1-50 重量%的膜成形鞘脂和/或半乳糖脂；以及 5-50 重量%的充氧氟碳化合物或氟碳混合物。
2. 如权利要求 1 所述的化妆品组合物，其特征在于，所述鞘脂选自中性鞘糖脂，如脑苷脂、半乳糖脑苷脂、葡糖脑苷脂和硫脂。
3. 如以上权利要求中任一项所述的化妆品组合物，其特征在于，所述半乳糖脂选自单半乳糖基甘油二酯和双半乳糖甘油二酯。
4. 如以上权利要求中任一项所述的化妆品组合物，其特征在于，所述小囊泡作为具有脂双层膜的小囊泡包含在组合物中。
5. 如以上权利要求中任一项所述的化妆品组合物，其特征在于，所述组合物中的小囊泡以纳米颗粒或纳米乳剂的形式存在，优选具有脂单层膜。
6. 如以上权利要求中任一项所述的化妆品组合物，其特征在于，所述氟碳化合物是全氟萘烷。
7. 如以上权利要求中任一项所述的化妆品组合物，其特征在于，所述组合物还包含 5-20 重量%的油和/或蜡，优选植物油和/或植物蜡，更优选霍霍巴油。
8. 如以上权利要求中任一项所述的化妆品组合物，其特征在于，所述组合物还包含天然或合成辣椒碱(香草壬酰胺)，优选的量为 0.1-1 重量%，尤其优选的量为 0.2-0.6 重量%，和/或烟酸和/或烟酰胺和/或烟酸酯，优选 0.5-5 重量%，更优选的量为 0.5-3 重量%。
9. 如以上权利要求中任一项所述的化妆品组合物，其特征在于，所述组合物还含有 10-50 重量%的醇，优选甘油、乙醇和/或乙二醇，如 1,2-丙二醇、1,3-丁二醇或 1,2-戊二醇。
10. 如以上权利要求中任一项所述的化妆品组合物，其特征在于，所述组合物还含有 0.5-5 重量%的聚乙二醇脂肪酸甘油酯，优选聚乙二醇 25-聚乙二醇 75 的脂肪酸甘油酯。
11. 如以上权利要求中任一项所述的化妆品组合物，其特征在于，所述组合物还含有 0.01-1.0 重量%的防腐剂和/或 1.0-2.0 重量%的增厚剂。

12. 如以上权利要求中任一项所述的化妆品组合物，其特征在于，所述组合物含有：

5-30 重量%，优选 15-25 重量%的 1,2-丙二醇；

10-20 重量%，优选 14-18 重量%的甘油；

5 5-20 重量%，优选 7-15 重量%的鞘脂-油/蜡溶液；

0.5-5 重量%，优选 1-3 重量%的聚乙二醇 75 牛油树脂甘油酯；

10-50 重量%，优选 15-25 重量%的全氟萘烷；和

定量至 100 重量%的水，

其中，所述鞘脂-油/蜡溶液主要含有 10-20 重量%的神经酰胺和/或鞘糖脂
10 的油和/或蜡溶液，优选植物油和/或植物蜡，更优选霍霍巴油。

促进将氧转运至皮肤内的化妆品组合物

5 本发明涉及一种含有小囊泡作为氧转运载体的有助于将氧转运至皮肤内的化妆品组合物。

本发明所用术语“化妆品”组合物还包括“药物”组合物，即在药物范围内的组合物。

10 在高等生物细胞的许多能量产生过程中，氧分子很重要。例如通过肺摄取氧以后，氧与红细胞结合并通过动脉血管和毛细血管转运至其靶部位。在该部位，释放氧进入组织，由呼吸途径转移入线粒体中，伴随着能量的释放。氧还可通过皮肤（经皮）摄取，转运到下面的组织。在人体中，观察到从约20岁开始经皮氧压常常降低。这种氧压的局部降低与血浆中的水和细胞外液之间交换的减少有关—皮下组织损失水分且含有的营养量减少。这些区域中毛细血管的扩散能力降低。

15 这种氧缺失可导致皮肤，尤其是面部皮肤丧失年轻和健康外观。称为面部皮肤过早衰老，伴随着皱纹形成的增加。化妆品工业提供了大量制剂，以对抗这种过早皮肤衰老和皱纹形成。这些制剂中的一些将氧分子转运入皮下组织并具有润湿作用，从而使这些组织供氧缺乏的增加与年龄的增长之间平衡。

已知氟碳化合物作为氧结合化合物在化妆品和医疗制剂中的使用。美国专利
20 US-A-4 366 169 中公开氟碳化合物治疗皮肤损伤和伤口，尤其是烧伤的应用，其中，将含氧氟碳化合物直接应用于皮肤或以乳剂、或在合适的条带上等方式应用。US-A-4 569 784 公开了具有气体转运性能的凝胶的制备，用于皮肤。制备过程中，在乳化剂的存在下，乳化与水不可混溶的有机溶液如氟碳化合物。然后进行浓缩形成凝胶相。在下一步骤中，通过倾析、过滤或蒸发从糊状固体（凝胶相）中分离出澄
25 清溶液。凝胶可在合适的配剂中用于皮肤，但不能透过皮肤角质层。欧洲专利申请 EP-A0 296 661 公开了一种含有氟碳化合物的单相系统，它在化妆品中作为各向同性或各向异性配剂，同时也作为皮肤用药（dermaticum），作为氧转运体。在该专利中，以脂肪醇作为辅助乳化剂，用全氟乳化剂烷基磺酸酰胺的50%最大浓度水溶液来乳化氟碳化合物。国际专利申请 WO-A-8908459 公开了全氟碳化合物乳剂，磷

脂载体作为血代用品，其中磷脂单体是聚合的。WO-A-9100110 公开了含磷脂的氟碳化合物乳剂，其中，磷脂具有饱和碳键。WO-A-9206676 公开了磷脂形成的充油载体，其结构与常用载体结构相同。EP-A-0647131 公开了一种可将氧转运至皮肤内的皮肤用药，它是由磷脂酰胆碱含量为 30-99 重量%的磷脂和含氧氟碳化合物或氟碳混合物构成的不对称层聚物，其中所述聚合物的皮肤渗透取决于所选氟碳化合物或氟碳混合物在正己烷中的临界溶解温度。

当用于将氧分子转运入皮肤时，大多数已知组合物的缺点在于，它们不能通过皮肤角质层和表皮，不能以足够的量将氧分子转运入它们周围的组织。

本发明的目的在于克服现有组合物的缺点，提供一种化妆品组合物，有助于氧分子通过角质层和表皮转运进入其周围组织，从而增加组织和活化代谢过程中的氧浓度。

本发明实现了上述目的，其中，上述类型的化妆品组合物包含 1-50 重量%的膜形成鞘脂和/或半乳糖脂以及 5-50 重量%的含氧氟碳化合物或氟碳混合物。

意外地发现，使用膜形成鞘脂和/或半乳糖脂作为转小囊泡或用来形成含氧氟碳化合物或氟碳混合物的转小囊泡，可以以大大优于已知转运系统的方式将氧转运通过皮肤角质层和表皮。

鞘脂是具有鞘氨醇或类似碱基作为基本结构的复合脂质。它们是植物和动物细胞膜的重要成分，包含三种特征成分：一脂肪酸分子、一鞘氨醇或鞘氨醇衍生物分子和一极性(头)基团，有时它们可以很大且复合。鞘氨醇是一种链长约 30 的氨基醇，在不同种类的鞘脂中存在。在哺乳动物中，鞘氨醇和二氢鞘氨醇是最常见的鞘脂碱基；在高等植物和酵母中，则是植物鞘氨醇(4-羟基鞘氨醇)，而在海洋无脊椎动物中，是双键不饱和碱基如 4,8-鞘蛋白(sphingadin)。鞘氨醇碱基在其氨基上与长链不饱和或含有 18-26 个碳原子的单不饱和脂肪酸通过酰胺键结合。这种含有两条极性链的化合物是神经酰胺，特征是所有基本结构都是鞘脂。除非另有说明，本申请中的术语“神经酰胺”与术语“鞘脂”具有相同的意义。

还可根据它们的行为和化学结构特征将各种鞘脂或神经酰胺的衍生物分类。高等动物的组织中最常见的鞘脂是鞘磷脂，它包含磷脂酰乙醇胺或磷脂酰胆碱作为极性基团。它们在 pH 7 时为两性离子。

第二种鞘脂包含一种或多种中性糖作为极性基团；因而它们不带电，称为中性鞘糖脂。脑苷脂是最简单的成员；它们仅有一个单糖通过 β -糖苷键与作为极性基团的羟基结合。D-半乳糖存在于脑和神经系统的脑苷脂中；因而称为半乳糖脑苷脂。脑苷脂还少量存在于非神经组织中；此时它们主要含有D-葡萄糖，
5 因而称为葡糖脑苷脂。半乳糖脑苷脂的硫酸脂称为硫脂(sulphatide)，它也存在于脑组织中。脑苷脂和硫脂包含具有22-26个碳原子的脂肪酸。脑苷脂中一种常见的脂肪酸是脑羟脂酸。

具有一个二糖的中性鞘糖脂称为二己糖苷。三-和四-己糖苷也是已知的。中性鞘糖脂中的糖是D-葡萄糖、D-半乳糖、N-乙酰基-D-葡糖胺和N-乙酰基-D
10 半乳糖胺。中性鞘糖脂是动物组织细胞表面的主要成分。它们的非极性部分锚定在膜脂双层中，而极性部分从表面延伸出。

第三种鞘脂是酸性鞘糖脂，称为神经节苷脂。其寡糖部分包含一个或多个唾液酸。神经节苷脂存在于灰质中。

半乳糖脂是主要存在于植物中的膜脂质。MGDG(单半乳糖基甘油二酯)和
15 DGDG(双半乳糖甘油二酯)是在高等植物中最常见的半乳糖脂。它们主要存在于质体中，尤其积聚在叶绿体的类囊体中。

本发明的小囊泡不同于由含有大量也可用于化妆品中的磷脂酰胆碱的磷脂形成的脂质体。磷脂是细胞膜成分。因此，磷脂形成的脂质体一般在化妆品中用作将各种活性成分转运入细胞的小囊泡。然而，意外地发现，本发明组合物中所采用的
20 由鞘脂和/或半乳糖脂形成的载体与已知由磷脂形成的脂质体相比，更适于将活性成分转运通过皮肤。具体地说，它们与已知脂质体的转运相比，与能有效地转运通过角质层并进入深层皮肤。由于本发明的脂质天然存在或非常类似于角质层中的脂质，将本发明化妆品组合物应用于皮肤的同时还能使角质层天然皮肤屏障稳定。

与磷脂小囊泡相比，本发明组合物可增加氧转运入所需作用部位，且皮肤耐
25 受性更好。

本发明含氟碳化合物的组合物的作用是在局部应用的缺氧组织中释放。也可应用于缺氧脂肪组织，还可用于动脉硬化缺氧。如下面将要详细描述，本发明组合物也适用于将氧递送至糖尿病人的腿和吸烟者的腿。这些疾病涉及外周阻塞，导致组织缺血和缺氧。

可根据具体应用将本发明组合物配制成辅助制剂、乳膏、洗剂和其它水性或酒精性皮肤给予形式，其中，氟碳化合物含量和氧利用率可在宽的限制内改变。在掺入皮肤制品如凝胶、糊剂、粉末、辅助制剂、乳膏或乳液之前，氟碳化合物可部分带电或用氧形成气体饱和。与任何已知对比系统相比，即使是通过建立一般平衡用大气氧饱和也能提供较高的氧容量。本发明组合物还能置于条带、橡皮膏、衣服和其它接触皮肤的制品上。例如可以喷雾形式应用。

这里所用术语“氟碳化合物”表示能够置于氧的全氟化或高度氟化的烃化合物或混合物。在本发明范围内，高度氟化的烃化合物是那些大部分氢原子被氟原子取代的化合物，例如二-F-(烷基)乙烯，已知它是化学和生物学惰性的因而无毒性。这可以通过使多达 90%的氢原子被氟原子取代来实现。在本发明中，使用的氟碳化合物中优选至少 95%的氢原子被取代，优选 98%，更优选 100%。各氟原子还可被其它卤原子如溴或氯取代。

许多结合氧的氟碳化合物适合在本发明化妆品组合物中使用。合适的氟碳化合物的例子是脂族直链和支链氟烷、单或双环并可被氟烷基取代的氟代环烷、以及全氟代脂族胺或双环胺、二-(全氟烷基)-乙烯或是它们的混合物。尤其优选的化合物是全氟萘烷、F-丁基四氢呋喃、全氟三丁基胺、全氟辛基溴、二-氟-(丁基)-乙烯、二-氟-(己基)乙烯或 C₆-C₉-全氟烷。一种特别优选的化合物是全氟萘烷。以化妆品组合物的总重量计，本发明中使用的氟碳化合物或氟碳混合物的量为 5-50 重量%，优选 10-50 重量%，更优选 15-25 重量%。

关于本发明将氧转运至皮肤内的转小囊泡与磷脂脂质体的作用的比较，本申请的发明者们假定了以下机制，但它们并不是以任何方式限制本发明的范围：本发明组合物的鞘脂和/或半乳糖脂载体先透入皮肤上层，与皮肤上层融合，尤其是与角质层融合，释放活性成分。该小囊泡是闭塞性的，即它们可建立屏障，抵抗释放的活性成分或氧的逆转运。氧分布其中或进一步扩散进入角质层下面的更深层，在更深层中发挥作用。相反，磷脂脂质体基本上保持稳定，以载体形式渗透或透入皮肤。由于脂质体的稳定性较大，与本发明小囊泡相比，从脂质体中释放的活性成分较少，这也说明本发明小囊泡的效力提高。

在本发明化妆品组合物的优选实施方式中，鞘脂或神经酰胺选自鞘糖脂，例如脑苷脂、半乳糖脑苷脂、葡糖脑苷脂和硫脂。

在本发明化妆品组合物更优选的实施方式中，半乳糖脂选自单半乳糖甘油二酯和双半乳糖甘油二酯。

在本发明化妆品组合物更优选的实施方式中，载体作为具有脂双层膜的载体包含在组合物中。

- 5 本发明化妆品组合物可有利地包含其它皮肤学上可接受的添加剂、乳化剂、防腐剂、赋形剂、增溶剂、增厚剂和/或稳定剂。

尤其优选地，本发明化妆品组合物还包含 5-20 重量%的油和/或蜡，优选植物油和/或植物蜡。尤其优选霍霍巴油，在使用该化妆品组合物时它具有特别令人愉快的皮肤感觉。葵花子油也合适。优选地，鞘脂和/或半乳糖脂在本发明化妆品组合物中是油溶液形式。这种油溶液优选含有 10-20 重量%的鞘脂和/或半乳糖脂。

根据本发明的另一个实施方式，所述化妆品组合物含有 10-50 重量%的醇，优选是甘油、乙醇和/或二醇如 1,2-丙二醇、1,3-丁二醇或 1,2-戊二醇。本发明化妆品组合物中优选甘油的量为 10-20 重量%，更优选 14-18 重量%。甘油作为皮肤润湿剂并可稳定本发明组合物。乙醇和/或 1,2-丙二醇、1,3-丁二醇或 1,2-戊二醇优选存在的量为 5-30 重量%，尤其优选 15-25 重量%。二醇作为润湿剂和增溶剂。而且，它们还具有抗菌谱作用。

在另一个优选的实施方式中，本发明化妆品组合物包含 0.5-5 重量%，尤其优选 1.0-3.0 重量%的聚乙二醇脂肪酸甘油酯，优选聚乙二醇 25-聚乙二醇 75 的脂肪酸甘油酯。尤其优选地，脂肪酸甘油酯是牛油树脂甘油酯。或者，椰油甘油酯或其它油的甘油酯也是合适的。聚乙二醇脂肪酸甘油酯在本发明组合物中为转小囊泡提供空间保护，从而稳定小囊泡悬浮液。

根据组合物的不同，本发明化妆品组合物中宜或应加入防腐剂和/或增厚剂。加入防腐剂的量可为 0.01-0.1 重量%；加入增厚剂的量可为 0.05-2 重量%。然而，尤其优选使用不含防腐剂的组合物。

在本发明化妆品或药物组合物的另一个实施方式中，组合物还包含天然或合成辣椒碱(香草壬酰胺)，优选的量为 0.1-1 重量%，尤其优选的量为 0.2-0.6 重量%，和/或烟酸和/或烟酰胺和/或烟酸酯，优选的量为 0.5-5 重量%，尤其优选的量为 0.5-3 重量%。由于上述物质的镇痛和出血作用，使用本发明的这

种组合物有利于再生和改善糖尿病腿和吸烟者的腿的症状。与正常状态相比，在糖尿病腿和吸烟者的腿中，氧供严重有限或紊乱。使用本发明组合物至少可以部分解决这种缺氧，并缓解伴随的疼痛。同时给予本发明该实施方式的上述物质可产热，以利于复原。

5 现在将结合下面的实施例更详细地描述本发明。

实施例 1

本发明一种用于皮肤治疗的尤其优选的化妆品组合物包含：

20.0 重量%	1, 2-丙二醇
16.0 重量%	甘油
10.0 重量%	鞘脂-油/蜡溶液(15 重量%鞘脂在霍霍巴油中)
2.0 重量%	聚乙二醇 75 牛油树脂甘油酯
0.2 重量%	黄原酸胶
20.0 重量%	全氟萘烷
0.05 重量%	防腐剂 (EuxylK702®, Schulke & Mayer DE)
定量至 100 重量%	水

10 小心混合 1, 2-丙二醇和甘油直到均一并置于烧杯中(澄清、无色、低粘度溶液)以制备该组合物。采用 Turrax 匀浆器(在 10000rpm 下匀浆)掺入鞘脂-油/蜡溶液、聚乙二醇 75 牛油树脂甘油酯和黄原酸胶。然后再将该粘性浅褐色溶液匀浆 20 分钟。等速 Turrax 匀浆(约 10000 rpm)同时加入全氟萘烷，并继续匀浆直到得到白色均匀乳液。Turrax 匀浆(约 10000 rpm)同时加入水。然后将
15 该白色溶液再匀浆 20 分钟，保存。用氢氧化钠将乳液的 pH 调节至 pH 4.5- 6.5。测得化妆品组合物中小囊泡的粒径为 150-300nm。

实施例 2

用于糖尿病和吸烟者的腿的另一种组合物包含：

20

20.0 重量%	1, 2-丙二醇
16.0 重量%	甘油
10.0 重量%	鞘脂-油/蜡溶液(15 重量%鞘脂在霍霍巴油中)
2.0 重量%	聚乙二醇 75 牛油树脂甘油酯
0.2 重量%	黄原酸胶
0.5 重量%	香草壬酰胺
20.0 重量%	全氟萘烷
0.05 重量%	防腐剂(EuxylK702®, Schülke & Mayer DE)
定量至 100 重量%	水

小心混合 1, 2-丙二醇和甘油直到均一并置于烧杯中以制备该组合物。将香草壬酰胺完全溶于该混合液(澄清、无色、低粘度溶液)。采用 Turrax 匀浆器(在 5 10000rpm 下匀浆)掺入鞘脂-油/蜡溶液、聚乙二醇 75 牛油树脂甘油酯和黄原酸胶。然后再将该粘性浅褐色溶液匀浆 20 分钟。等速 Turrax 匀浆(约 10000 rpm)同时加入全氟萘烷, 并继续匀浆直到得到白色均匀乳液。Turrax 匀浆(约 10000 rpm)同时加入水。然后将该白色溶液再匀浆 20 分钟, 保存。用氢氧化钠将乳液的 pH 调节至 pH 4.5-6.5。测得化妆品组合物中小囊泡的粒径为 200-450nm。

10

实施例 3

在六位年龄在 20-50 之间的女性志愿者中测试实施例 1 的本发明化妆品组合物将氧转运通过皮肤的效力。C Artmann 等的早期研究(SÖFW Journal 15, 1993, pp6-8)在 361 位志愿者中测定了氧分压(pO_2), 表明男性志愿者的 pO_2 值比 15 女性志愿者要低得多。在本实施例中, 用极谱探针(Clark 法)在前臂内进行了经皮氧分压(pO_2)的测定。用 OMED(pO_2)分析仪(Bretzfeld, Germany)以“毫米汞柱”记录经皮氧分压。将探针加热至 42°C 恒温(略高)造成局部动脉化, 用探针定量测定动脉化皮肤组织区域中的氧分压。20 分钟后测定未经本发明化妆品组合物处理的氧分压的起始值。将 5 μ l 实施例 1 的本发明化妆品组合物施加到 20 每位志愿者一只手臂的 1 平方厘米的皮肤上, 而另一只手臂不处理作为对照。早晨 9 点开始试验, 在六小时的时间内, 每 1.5 个小时测定氧分压的变化。结果如表 1 所示。

数据表明, 经皮氧分压与时间高度相关。虽然中午时在所有志愿者中观察

到氧分压很低的值，但下午时所有志愿者的氧分压又上升了。结果如表 1 所示，提供了在所有六位志愿者中测定的平均值，表明甚至是在 1.5 小时后较深层皮肤中氧浓度明显增加。在用本发明组合物处理的皮肤区域氧含量明显增加，而未处理皮肤在试验的六小时内基本上不变。处理和未处理皮肤间氧分压的差异平均约为 9 毫米汞柱，等于吸入纯氧可得到的值。单独施用本发明化妆品组合物可显著增加皮肤中的氧浓度。

表 1

时间(小时)	时刻	未处理 pO ₂ [毫米汞柱]	处理 pO ₂ [毫米汞柱]
0	9:00	86	86
1.5	10:30	83	91
3	12:00	79	88
4.5	13:30	72	81
6	15:00	77	86