



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 118475337 A

(43) 申请公布日 2024. 08. 09

(21) 申请号 202180105309.5

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2021.12.29

A61K 8/40 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

A61K 8/60 (2006.01)

2024.06.27

A61K 8/73 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

A61Q 19/00 (2006.01)

PCT/CN2021/142492 2021.12.29

A61Q 5/02 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/123053 EN 2023.07.06

(71) 申请人 莱雅公司

地址 法国巴黎

(72) 发明人 陈潇 杨青

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

专利代理师 段菊兰 王伦伟

权利要求书2页 说明书13页 附图5页

(54) 发明名称

用于护理皮肤的化妆品组合物

(57) 摘要

本发明涉及用于护理皮肤的化妆品组合物，其包含：(i) 至少一种N-取代氨基磺酸化合物；(ii) 至少一种羟基酸；和(iii) 至少一种渗透增强剂。本发明还涉及用于护理皮肤的非治疗性方法，其包括将根据本发明的组合物施用到皮肤一段时间，并然后冲洗皮肤。

1. 一种用于护理皮肤的化妆品组合物,其包含:

- (i) 至少一种N-取代氨基磺酸化合物;
- (ii) 至少一种羟基酸;和
- (iii) 至少一种渗透增强剂。

2. 根据权利要求1所述的组合物,其中所述N-取代氨基磺酸化合物选自N,N-双[2-羟乙基]-2-氨基乙磺酸、N-2-羟乙基哌嗪-N'-2-乙磺酸、3-[N-吗啉基]丙磺酸、哌嗪-N,N'-双[2-乙磺酸]、3-[N-三(羟甲基)甲氨基]-2-羟基丙磺酸、2-[N-吗啉基]乙磺酸、N-(2-乙酰氨基)-2-氨基乙磺酸、N-三(羟甲基)甲基-2-氨基乙磺酸、及其组合;优选地,所述N-取代氨基磺酸化合物选自N-2-羟乙基哌嗪-N'-2-乙磺酸、哌嗪-N,N'-双[2-乙磺酸]、及其组合;且更优选地,所述N-取代氨基磺酸化合物是N-2-羟乙基哌嗪-N'-2-乙磺酸。

3. 根据权利要求1或2所述的组合物,其中相对于所述组合物的总重量计,所述N-取代氨基磺酸化合物在所述组合物中以0.1重量%至15重量%,优选1重量%至10重量%,更优选3重量%至7.5重量%,最优选5重量%至7.5重量%的量存在。

4. 根据权利要求1至3中任一项所述的组合物,其中所述羟基酸选自 $\alpha$ -羟基酸和 $\beta$ -羟基酸,优选地,所述羟基酸选自 $\alpha$ -羟基酸和 $\beta$ -羟基酸,更优选地,所述羟基酸选自乙醇酸、柠檬酸、乳酸、甲基乳酸、葡萄糖醛酸、丙酮酸、2-羟基丁酸、2-羟基戊酸、2-羟基己酸、2-羟基庚酸、2-羟基辛酸、2-羟基壬酸、2-羟基癸酸、2-羟基十一烷酸、2-羟基十二烷酸、2-羟基十四烷酸、2-羟基十六烷酸、2-羟基十八烷酸、2-羟基二十四烷酸、2-羟基二十烷酸、扁桃酸、苯基乳酸、葡萄糖酸、半乳糖醛酸、油桐酸、核糖酸、丙醇二酸、酒石酸、苹果酸、富马酸;优选地,羟基酸选自乳酸、乙醇酸、酒石酸、扁桃酸、柠檬酸、及其组合,且甚至更优选地,所述组合物中的羟基酸包括乙醇酸。

5. 根据权利要求1至4中任一项所述的组合物,其中相对于所述组合物的总重量计,所述羟基酸以0.1重量%至10重量%,优选0.1重量%至6重量%,且更优选1重量%至6重量%的量存在。

6. 根据权利要求1至5中任一项所述的组合物,其中所述渗透增强剂选自

- 苯甲醇、癸醇、乙醇、辛醇和丙醇、油醇;
- 多元醇及其酯,例如1,2,6-己三醇、聚乙二醇、丙二醇单辛酸酯、丙二醇单月桂酸酯;
- 脂肪酸,例如月桂酸、油酸和戊酸;
- 脂肪酸酯,例如油酸乙酯、肉豆蔻酸异丙酯、己二酸二异丙酯和丙酸甲酯;
- 酰胺和其它含氮化合物,例如二乙醇胺、二甲基乙酰胺、二甲基甲酰胺、乙醇胺、1-甲基-2-吡咯烷酮、2-吡咯烷酮、三乙醇胺和尿素;
- 醚,例如二甘醇单乙醚、聚乙二醇十八烷基醚、聚氧乙烯月桂醚和二甘醇单甲醚;
- 吡咯烷酮,例如2-吡咯烷酮;
- 1-取代氮杂环庚烷-2-酮,例如1-正十二烷基环庚烷-2-酮;
- 亚砷,例如癸基甲基亚砷和二甲基亚砷,和
- 其组合;

优选地,所述渗透增强剂选自二甘醇单乙醚、油醇、己二酸二异丙酯、乙醇、苯甲醇、肉豆蔻酸异丙酯、三乙醇胺、聚乙二醇十八烷基醚、聚氧乙烯月桂醚、及其组合;并且更优选地,所述渗透增强剂是乙醇。

7. 根据权利要求1至6中任一项所述的组合物,其中相对于所述组合物的总重量计,所述渗透增强剂以1重量%至50重量%,优选10重量%至30重量%,且更优选10重量%至20重量%的量存在。

8. 根据权利要求1至7中任一项所述的组合物,其进一步包含至少一种亲水性增稠剂。

9. 根据权利要求8所述的组合物,其中所述亲水性增稠剂选自多糖生物聚合物,优选地所述亲水性增稠剂选自黄原胶、瓜尔胶、阿拉伯树胶、刺槐豆胶、金合欢胶、硬葡聚糖、角叉菜胶、结冷胶、藻酸盐、微晶纤维素、羧甲基纤维素、羟甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、及其组合。

10. 根据权利要求8或9所述的组合物,其中相对于所述组合物的总重量计,所述亲水性增稠剂在所述组合物中以0.01重量%至2重量%,优选0.1重量%至1重量%,更优选0.1重量%至0.8重量%的量存在。

11. 根据权利要求1至10中任一项所述的组合物,其进一步包含至少一种螯合剂。

12. 根据权利要求11所述的组合物,其中所述螯合剂选自氨基酸及其盐,优选选自二亚乙基三胺五乙酸、乙二胺二琥珀酸、乙二胺二琥珀酸三钠、乙二胺四乙酸、乙二胺-N,N'-二戊二酸、甘氨酸胺-N,N'-二琥珀酸、2-羟基丙二胺-N,N'-二琥珀酸、乙二胺-N,N'-双(邻羟基苯乙酸)、N,N'-双(2-羟基苄基)乙二胺-N,N'-二乙酸、次氨基三乙酸、甲基甘氨酸二乙酸、N-2-羟基-N,N'-二乙酸、甘油基亚氨基二乙酸、亚氨基二乙酸-N-2-羟基丙基磺酸、天冬氨酸N-羧甲基-N-2-羟基丙基-3-磺酸、 $\beta$ -丙氨酸-N,N'-二乙酸、天冬氨酸-N,N'-二乙酸、天冬氨酸-N-单乙酸、基于亚氨基二琥珀酸的螯合剂、乙醇二甘氨酸、谷氨酸二乙酸四钠、及其组合,优选地,所述螯合剂选自乙二胺四乙酸、二亚乙基三胺五乙酸、S,S'-乙二胺二琥珀酸、乙二胺二琥珀酸三钠、乙二胺四亚甲基膦酸,谷氨酸二乙酸四钠、及其组合,更优选地,所述螯合剂为谷氨酸二乙酸四钠。

13. 根据权利要求11或12所述的组合物,其中相对于所述组合物的总重量计,所述螯合剂在所述组合物中以0.01重量%至0.5重量%,优选0.05重量%至0.3重量%,且更优选0.1重量%至0.25重量%的量存在。

14. 根据权利要求1所述的组合物,相对于所述组合物的总重量计,其包含:

(i) 3重量%至7.5重量%的N-2-羟基乙基哌嗪-N'-2-乙磺酸;

(ii) 1重量%至6重量%的乙醇酸;

(iii) 10重量%至20重量%的乙醇;

(iv) 0.1重量%至0.8重量%的至少一种亲水剂,所述亲水剂选自多糖生物聚合物;和

(v) 0.1重量%至0.25重量%的至少一种螯合剂,所述螯合剂选自乙二胺四乙酸、二亚乙基三胺五乙酸、S,S'-乙二胺二琥珀酸、乙二胺二琥珀酸三钠、乙二胺四亚甲基膦酸,谷氨酸二乙酸四钠、及其组合。

15. 一种用于护理皮肤的非治疗性方法,所述方法包括将根据权利要求1至14中任一项所述的组合物施用到皮肤一段时间,并随后冲洗所述皮肤。

## 用于护理皮肤的化妆品组合物

### 技术领域

[0001] 本发明涉及化妆品组合物。特别地,本发明涉及用于护理皮肤,特别是头皮的化妆品组合物。本发明还涉及用于护理皮肤,特别是头皮的非治疗性方法。

### 背景技术

[0002] 头皮屑的出现在个人外观和不适(发痒、皮疹等)的两个方面都是棘手的。因此,许多遭受头皮屑的个体寻求有效且确定的治疗方法。抗真菌剂通常用来通过消除或减少头皮上的驻留酵母的增殖来控制头皮屑。常用的抗真菌剂包括氯咪巴唑、吡硫鎓锌和吡罗克酮乙醇胺(piroctone olamine),其可以包含在去屑组合物中。

[0003] 例如,IN201927042237A公开了去屑护发组合物,其包含(i)0.01至3重量%吡硫鎓锌;(ii)1至5重量%的氨基酸;和(iii)0.1至5重量%的另外的锌化合物。

[0004] IN202147030786A公开了护发组合物,其包含0.5至45重量%的酰基谷氨酸盐的盐和吡罗克酮乙醇胺的去屑剂,其中所述酰基谷氨酸盐的盐和所述去屑剂以5:1至50:1的重量比存在,并且其中所述组合物不包含除酰基谷氨酸盐的盐之外的其它阴离子表面活性剂。

[0005] 然而,在长期使用这些抗真菌剂后,消费者感觉他们的头皮趋于干燥和脆弱。

[0006] 消费者发现用洗发剂处理头皮屑是方便的,因为此类处理适合消费者的常规惯例。去屑洗发剂为头发提供了清洁益处,同时处理了头皮屑。

[0007] 然而,就去屑性能而言,许多市售可得的去屑洗发剂不够有效。

[0008] 因此,需要配制用于护理皮肤,特别是头皮的化妆品组合物,其可以减轻头皮屑问题和由于头皮屑所致的后果,例如发痒、红斑等,而不干扰头皮屏障功能。

[0009] 发明概述

[0010] 本发明的目的是提供用于护理皮肤,特别是头皮的组合物,其可以减轻头皮屑问题和由于头皮屑所致的后果,例如发痒、红斑等,而不干扰头皮屏障功能。

[0011] 本发明的另一个目的是提供护理皮肤,特别是头皮的非治疗性方法,该方法可减轻头皮屑问题和由于头皮屑所致的后果,例如发痒、红斑等,而不干扰头皮屏障功能。

[0012] 因此,在第一方面中,本发明提供了用于护理皮肤的化妆品组合物,其包含:

[0013] (i)至少一种N-取代氨基磺酸化合物;

[0014] (ii)至少一种羟基酸;和

[0015] (iii)至少一种渗透增强剂。

[0016] 在第二方面中,本发明涉及用于护理皮肤的非治疗性方法,其包括将根据本发明的第一方面的组合物施用到皮肤一段时间,并然后冲洗皮肤。

[0017] 发现根据本发明的组合物可以减轻头皮屑问题和由于头皮屑所致的后果,例如发痒、红斑等,而不干扰头皮屏障功能。

[0018] 还发现根据本发明的组合物在室温(25℃)是温和的,并且随时间稳定。

[0019] 本发明的其它主题和特征、方面和优点将在阅读下面的详细描述和实施例时甚至

更清楚地显现

[0020] 附图简述

[0021] 现将参考附图,仅通过举例方式来描述本发明的实施,其中:

[0022] 图1显示了具有严重头皮屑的受试者的头皮的照片,其中A:处理前;B:处理4周后。

[0023] 图2显示了具有中度头皮屑的受试者的头皮的照片,其中A:处理前;B:处理4周后。

[0024] 图3显示了对头皮上的头皮屑评分的标准。

[0025] 图4显示了使用dermascore的头皮干燥度量表。

[0026] 图5显示了在施用本发明实施例1的组合物后角质层中的HEPES信号,其中A:1分钟后;B:15分钟后。

[0027] 图6显示了本发明实施例1的组合物在储存2个月后的照片,其中A:在室温(25℃)储存,B:在45℃储存。

[0028] 图7显示了本发明实施例4的组合物在储存2个月后的照片,其中A:在45℃储存,B:在室温(25℃)储存。

[0029] 发明详述

[0030] 在下文中且除非另外指明,否则数值的范围的上下限包括在该范围内,特别是在表述“在……和……之间”和“……至……”中。

[0031] 此外,本说明书中使用的表述“至少一个/种”等同于表述“一个/种或更多个/种”。

[0032] 在本申请通篇中,术语“包含/包括”应解释为涵盖所有具体提及的特征以及任选的、另外的、未指明的特征。如本文所用,术语“包含/包括”的使用还公开了其中不存在除具体提及的特征之外的特征(即“由该具体提及的特征组成”)的实施方案。

[0033] 除非另外指明,否则说明书和权利要求书中使用的表示成分的量等等的数值都应理解为被术语“约”修饰。因此,除非相反指明,否则本文中描述的数值和参数是能够根据需要按照所需目的而变化的近似值。

[0034] 除非另外定义,否则本文中使用的所有技术和科学术语都具有与本发明所属领域的技术人员所通常理解的相同的含义。当本说明书中的术语的定义与本发明所属领域的技术人员所通常理解的含义冲突时,本文中描述的定义应当适用。

[0035] 出于本发明的目的,术语“皮肤”意在涵盖面部皮肤、身体皮肤、粘膜例如嘴唇、和头皮。根据本发明,最特别考虑头皮。

[0036] 除非另外指明,否则本发明中的所有百分比是指重量百分比。

[0037] 根据第一方面,本发明提供了用于护理皮肤、特别是头皮的化妆品组合物,其包含:

[0038] (i) 至少一种N-取代氨基磺酸化合物;

[0039] (ii) 至少一种羟基酸;和

[0040] (iii) 至少一种渗透增强剂。

[0041] N-取代氨基磺酸化合物

[0042] 根据第一方面,根据本发明的组合物包含至少一种N-取代氨基磺酸化合物。

[0043] 合适的N-取代氨基磺酸化合物包括但不限于N,N-双[2-羟乙基]-2-氨基乙磺酸、N-2-羟乙基哌嗪-N'-2-乙磺酸、3-[N-吗啉基]丙磺酸、哌嗪-N,N'-双[2-乙磺酸]、3-[N-三(羟甲基)甲氨基]-2-羟基丙磺酸、2-[N-吗啉基]乙磺酸、N-(2-乙酰氨基)-2-氨基乙磺酸和

N-三(羟甲基)甲基-2-氨基乙磺酸。也可以使用这些酸的混合物。

[0044] 优选地, N-取代氨基磺酸化合物选自N-2-羟乙基哌嗪-N'-2-乙磺酸、哌嗪-N,N'-双[2-乙磺酸]、及其组合。

[0045] 更优选地, N-取代氨基磺酸化合物是N-2-羟乙基哌嗪-N'-2-乙磺酸, 也称为羟乙基哌嗪乙磺酸。

[0046] 本发明人已经发现, 使用N-取代氨基磺酸化合物, 特别是羟乙基哌嗪乙磺酸可以改善头皮屑状况, 而不干扰头皮屏障功能。

[0047] 作为N-取代氨基磺酸化合物的商业产品, 可以提及由TAIWAN HOPAX公司以名称HEPES-LUV出售的羟乙基哌嗪乙磺酸。

[0048] 有利地, 相对于组合物的总重量计, N-取代氨基磺酸化合物在组合物中以0.1重量%至15重量%, 优选1重量%至10重量%, 更优选3重量%至7.5重量%, 最优选5重量%至7.5重量%的量存在。

[0049] 羟基酸

[0050] 根据第一方面, 根据本发明的组合物包含至少一种羟基酸。

[0051] 适合于根据本发明的组合物的羟基酸可以选自 $\alpha$ -羟基酸和 $\beta$ -羟基酸。

[0052] 术语“ $\alpha$ -羟基酸”应理解为指具有至少一个占据所述酸上的 $\alpha$ -位(与羧酸官能团相邻的碳)的羟基官能团的羧酸。

[0053] 合适的 $\alpha$ -羟基酸包括乙醇酸、柠檬酸、乳酸、甲基乳酸、葡萄糖醛酸、丙酮酸、2-羟基丁酸、2-羟基戊酸、2-羟基己酸、2-羟基庚酸、2-羟基辛酸、2-羟基壬酸、2-羟基癸酸、2-羟基十一烷酸、2-羟基十二烷酸、2-羟基十四烷酸、2-羟基十六烷酸、2-羟基十八烷酸、2-羟基二十四烷酸、2-羟基二十烷酸、扁桃酸、苯基乳酸、葡萄糖酸、半乳糖醛酸、油桐酸、核糖酸、丙醇二酸、酒石酸、苹果酸、富马酸。

[0054] 优选地,  $\alpha$ -羟基酸选自乳酸、乙醇酸、酒石酸、扁桃酸、柠檬酸、及其组合。

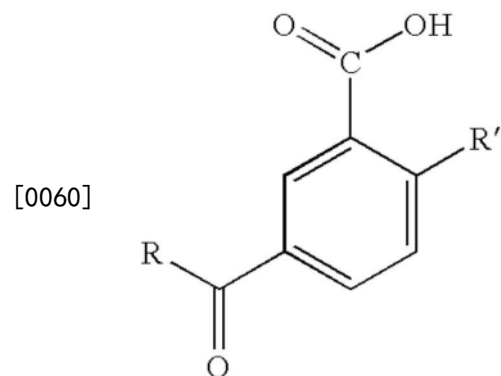
[0055] 更优选地, 组合物中的 $\alpha$ -羟基酸包括乙醇酸。

[0056] 作为 $\alpha$ -羟基酸的商业产品, 可以提及由CP KELCO公司以名称KELTROL CG-T出售的乙醇酸。

[0057] 术语“ $\beta$ -羟基酸”应理解为指具有被两个碳原子分隔的羟基官能团和羧基官能团的羧酸。

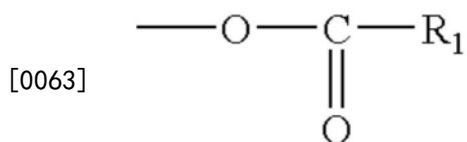
[0058] 合适的 $\beta$ -羟基酸包括水杨酸、丙酸、 $\beta$ -羟基丁酸、 $\beta$ -羟基 $\beta$ -甲基丁酸、肉毒碱、其衍生物、及其组合。

[0059] 优选地,  $\beta$ -羟基酸选自水杨酸及其下式的衍生物:



[0061] 其中R是直链、支链或环状饱和脂肪族基团或含有一个或多个可以共轭或可以不共轭的双键的脂族不饱和基团,这些基团含有2至22个,优选3至11个碳原子并且能够被例如至少一个选自以下的取代基取代:(a) 卤素原子、(b) 三氟甲基、(c) 游离形式的羟基或被具有1至6个碳原子的酸酯化的羟基、或(d) 游离的羧基官能团或被具有1至6个碳原子的低级醇酯化的羧基官能团;

[0062] R是羟基或下式的酯官能团:



[0064] 其中R<sub>1</sub>是具有1至18个碳原子的直链或支链的饱和或不饱和的脂族基团。

[0065] 优选的水杨酸衍生物包括5-正辛酰基水杨酸(辛酰基水杨酸)、5-正癸酰基水杨酸、5-正十二烷酰基水杨酸、5-正庚氧基水杨酸和4-正庚氧基水杨酸。

[0066] 更优选地,β-羟基酸选自水杨酸、5-正辛酰基水杨酸、5-正癸酰基水杨酸、5-正十二烷酰基水杨酸、5-正庚氧基水杨酸、4-正庚氧基水杨酸、及其组合。

[0067] 最优选地,β-羟基酸是水杨酸。

[0068] 出于本发明的目的,优选用于组合物中的羟基酸包含至少一种α-羟基酸。

[0069] 有利地,相对于组合物的总重量计,羟基酸以0.1重量%至10重量%,优选0.1重量%至6重量%,且更优选1重量%至6重量%的量存在

[0070] 渗透增强剂

[0071] 根据第一方面,根据本发明的组合物包含至少一种渗透增强剂。适合在根据本发明的组合物中使用的渗透增强剂包括但不限于

[0072] -醇、链烷醇、链烷酮,例如苯甲醇、癸醇、乙醇、辛醇和丙醇、油醇;

[0073] -多元醇及其酯,例如1,2,6-己三醇、聚乙二醇、丙二醇单辛酸酯、丙二醇单月桂酸酯;

[0074] -脂肪酸,例如月桂酸、油酸和戊酸;

[0075] -脂肪酸酯,例如油酸乙酯、肉豆蔻酸异丙酯、己二酸二异丙酯和丙酸甲酯;

[0076] -酰胺和其它含氮化合物,例如二乙醇胺、二甲基乙酰胺、二甲基甲酰胺、乙醇胺、1-甲基-2-吡咯烷酮、2-吡咯烷酮、三乙醇胺和尿素;

[0077] -醚,例如二甘醇单乙醚、聚乙二醇十八烷基醚、聚氧乙烯月桂醚和二甘醇单甲醚;

[0078] -吡咯烷酮,例如2-吡咯烷酮;

[0079] -1-取代氮杂环庚烷-2-酮,例如1-正十二烷基氮杂环庚烷-2-酮;

[0080] -亚砷,例如癸基甲基亚砷和二甲基亚砷,和

[0081] -其组合。

[0082] 优选地,渗透增强剂选自二甘醇单乙醚、油醇、丙二醇、己二酸二异丙酯、乙醇、苯甲醇、肉豆蔻酸异丙酯、三乙醇胺、聚乙二醇十八烷基醚、聚氧乙烯月桂醚、及其组合。

[0083] 更优选地,渗透增强剂是乙醇。

[0084] 有利地,相对于组合物的总重量计,渗透增强剂以1重量%至50重量%,优选10重量%至30重量%,且更优选10重量%至20重量%的量存在。

[0085] 亲水性增稠剂

- [0086] 优选地,根据本发明的组合物包含至少一种亲水性增稠剂。
- [0087] 发现借助亲水性增稠剂的存在获得了较高的粘度,这有利于组合物的稳定性和施用。
- [0088] 根据本发明组合物的粘度可以使用装备有以200rpm旋转的转子M1或M2的ProRheo R180粘度计在25℃测量。
- [0089] 优选地,本发明的组合物具有15UD (偏差单位) 至60UD,优选20UD至55UD的粘度,其使用装备有以200rpm旋转的转子M1或M2的Rheomat R180粘度计在25℃测量。
- [0090] 术语“亲水性增稠剂”意在指能够提高组合物的水相的粘度的化合物。
- [0091] 亲水性增稠剂可单独使用或组合使用。
- [0092] 作为亲水性增稠剂,可特别提及水溶性或水分散性增稠聚合物。它们可特别选自:
- [0093] -聚乙烯吡咯烷酮,
- [0094] -聚乙烯醇,
- [0095] -改性或未改性的羧乙烯基聚合物,例如由Goodrich公司以名称**Carbopol®** (CTFA名称:卡波姆) 出售的产品;
- [0096] -丙烯酸或甲基丙烯酸或其盐及其酯的均聚物或共聚物,且特别是由AlliedColloid公司以名称**Versicol F®**或**Versicol K®**或Salcare SC95、由Ciba-Geigy公司以名称**Ultrahold 8®**出售的产品,聚丙烯酸酯和聚甲基丙烯酸酯,例如由Guardian公司以名称Lubrajel和Norgel或者由Hispano Chimica公司以名称Hispagel出售的产品、Synthalen K型的聚丙烯酸;
- [0097] -聚丙烯酰胺;
- [0098] -丙烯酸和丙烯酰胺的共聚物,由Hercules公司以名称**Reten®**以其钠盐形式出售,聚(甲基丙烯酸钠),由Vanderbilt公司以名称Darvan N°7®出售,多羟基羧酸的钠盐,由Henkel公司以名称**Hydagen F®**出售;
- [0099] -2-丙烯酰胺基-2-甲基丙磺酸的均聚物和共聚物,其任选地被交联和/或中和,例如由Clariant公司以名称Hostacerin **AMPS®**出售的聚(2-丙烯酰胺基-2-甲基丙磺酸) (CTFA名称:聚丙烯酰胺基二甲基牛磺酸铵);
- [0100] -交联的阴离子丙烯酰胺/AMPS共聚物,其为W/O乳液的形式,例如由SEPPIC公司以名称Sepigel 305 (CTFA名称:聚丙烯酰胺/C13-14异链烷烃/月桂醇聚醚-7) 和以名称Simulgel 600 (CTFA名称:丙烯酰胺/丙烯酰胺基二甲基牛磺酸钠共聚物/异十六烷/聚山梨醇酯80) 出售的那些;
- [0101] -Pemulen型的聚丙烯酸/丙烯酸烷基酯共聚物;
- [0102] -多糖生物聚合物,例如黄原胶、瓜尔胶、阿拉伯树胶、刺槐豆胶、金合欢胶、硬葡聚糖、甲壳素衍生物和壳聚糖衍生物、角叉菜胶、结冷胶、藻酸盐,或纤维素例如微晶纤维素、羧甲基纤维素、羟甲基纤维素、羟乙基纤维素和羟丙基纤维素。可提及例如由CP Kelco公司以商品名**Keltrol®**CG-T出售的黄原胶和由ASHLAND公司以商品名NATROSOL 250HHR出售的羟乙基纤维素;
- [0103] -亲水性煅制二氧化硅,其通过在氢氧焰中高温水解挥发性硅化合物从而产生细碎的二氧化硅来获得。亲水性二氧化硅在其表面具有大量的硅烷醇基团。此类亲水性二氧

化硅例如由Degussa公司以名称Aerosil 130<sup>®</sup>、Aerosil 200<sup>®</sup>、Aerosil 255<sup>®</sup>、Aerosil 300<sup>®</sup>和Aerosil 380<sup>®</sup>,或由Cabot公司以名称Cab-O-Sil HS-5<sup>®</sup>、Cab-O-Sil EH-5<sup>®</sup>、Cab-O-Sil LM-130<sup>®</sup>、Cab-O-Sil MS-55<sup>®</sup>和Cab-O-Sil M-5<sup>®</sup>出售。它们优选具有可为纳米级至微米级,例如在约5至200nm的粒度;

[0104] -亲水性粘土;

[0105] -缔合聚合物,例如由Rohm&Haas以名称Aculyn 46出售的PEG-150/硬脂醇/SMDI共聚物,或由Elementis以名称Rheolate FX 1100出售的硬脂醇聚醚-100/PEG-136/HDI共聚物;

[0106] -及其混合物。

[0107] 优选地,亲水性增稠剂选自多糖生物聚合物。

[0108] 更优选地,亲水性增稠剂选自黄原胶、瓜尔胶、阿拉伯树胶、刺槐豆胶、金合欢胶、硬葡聚糖、角叉菜胶、结冷胶、藻酸盐、微晶纤维素、羧甲基纤维素、羟甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、及其组合。

[0109] 最优选地,亲水性增稠剂包括黄原胶和羟乙基纤维素的组合。

[0110] 优选地,相对于组合物的总重量计,亲水性增稠剂以0.01重量%至2重量%,优选0.1重量%至1重量%,更优选0.1重量%至0.8重量%的量存在于组合物中。

[0111] 螯合剂

[0112] 优选地,根据本发明的组合物包含至少一种螯合剂。

[0113] 更优选螯合剂选自氨基酸及其盐。

[0114] 所述盐尤其是碱金属盐、碱土金属盐、铵盐和取代铵盐。

[0115] 螯合剂可特别选自具有以下INCI名称的化合物:

[0116] 二亚乙基三胺五乙酸 (DTPA),

[0117] 乙二胺二琥珀酸 (EDDS) 和乙二胺二琥珀酸三钠,例如来自INNOSPEC ACTIVECHEMICALS的Octaquest E30,

[0118] 乙二胺四乙酸 (EDTA),

[0119] 乙二胺-N,N'-二戊二酸 (EDDG),

[0120] 甘氨酸-N,N'-二琥珀酸 (GADS),

[0121] 2-羟基丙二胺-N,N'-二琥珀酸 (HPDDS),

[0122] 乙二胺-N,N'-双(邻羟基苯乙酸) (EDDHA),

[0123] N,N'-双(2-羟苄基)乙二胺-N,N'-二乙酸 (HBED),

[0124] 次氨基三乙酸 (NTA),

[0125] 甲基甘氨酸二乙酸 (MGDA),

[0126] N-2-羟乙基-N,N'-二乙酸和甘油基亚氨基二乙酸(如文献EP-A-317542和EP-A-399133中所述),

[0127] 亚氨基二乙酸-N-2-羟丙基磺酸和天冬氨酸N-羧甲基N-2-羟丙基-3-磺酸(如EP-A-516102中所述),

[0128]  $\beta$ -丙氨酸-N,N'-二乙酸、天冬氨酸-N,N'-二乙酸和天冬氨酸-N-单乙酸(在EP-A-509382中描述),

[0129] 基于亚氨基二琥珀酸 (IDSA) 的螯合剂(如EP-A-509382中所述),乙醇二甘氨酸,和

[0130] 谷氨酸二乙酸四钠 (GLDA), 例如来自 Akzo Nobel 的 Dissolvine GL38、45S 或 GL-47-S。

[0131] 在所提及的螯合剂中, 优选使用乙二胺-四乙酸 (EDTA)、二亚乙基三胺五乙酸 (DTPA)、S,S'-乙二胺二琥珀酸 (EDDS)、乙二胺二琥珀酸三钠、乙二胺四亚甲基膦酸 (EDTMP) 和谷氨酸二乙酸四钠 (GLDA)、及其组合。

[0132] 最优选地, 螯合剂是谷氨酸二乙酸四钠。

[0133] 发现借助螯合剂的存在, 可以改善组合物的稳定性和外观; 组合物的外观在1个月的储存后保持不变。

[0134] 有利地, 相对于组合物的总重量计, 螯合剂在组合物中以0.01重量%至0.5重量%, 优选0.05重量%至0.3重量%, 且更优选0.1重量%至0.25重量%的量存在。

[0135] 水相

[0136] 根据本发明的组合物包含水相。

[0137] 优选地, 水相是连续相。

[0138] 本发明的水相包含水。

[0139] 水相还可以包含水混溶性有机溶剂 (在20-25℃的室温下), 例如多元醇例如C2-C6多元醇, 更特别地辛甘醇、丁二醇、丙二醇、己二醇、甘油; 二醇醚 (尤其是含有3至16个碳原子), 例如单丙二醇 (C1-C4) 烷基醚、一缩二丙二醇 (C1-C4) 烷基醚或二缩三丙二醇 (C1-C4) 烷基醚、单乙二醇 (C1-C4) 烷基醚、二甘醇 (C1-C4) 烷基醚或三甘醇 (C1-C4) 烷基醚、及其混合物。

[0140] 根据本发明, 相对于组合物总重量计, 水相以70重量%至90重量%, 优选75重量%至85重量%的量存在。

[0141] 附加的辅剂或添加剂

[0142] 本发明的组合物可包含还可含有常规化妆品辅剂或添加剂, 例如香料、防腐剂 (例如山梨酸钾、氯苯甘醚和苯氧基乙醇)、pH调节剂 (例如柠檬酸、氢氧化钠、氢氧化钾)、及其混合物。

[0143] 本领域技术人员可选择附加的辅剂或添加剂的量, 以便不负面地影响根据本发明的组合物的最终用途。

[0144] 根据特别优选的实施方案, 本发明提供了用于护理皮肤的化妆品组合物, 相对于所述组合物的总重量计, 其包含:

[0145] (i) 3重量%至7.5重量%的N-2-羟乙基哌嗪-N'-2-乙磺酸;

[0146] (ii) 1重量%至6重量%的乙醇酸;

[0147] (iii) 10重量%至20重量%的乙醇;

[0148] (iv) 0.1重量%至0.8重量%的至少一种亲水剂, 其选自多糖生物聚合物; 和

[0149] (v) 0.1重量%至0.25重量%的至少一种螯合剂, 其选自乙二胺-四乙酸、二亚乙基三胺五乙酸、S,S'-乙二胺二琥珀酸、乙二胺二琥珀酸三钠、乙二胺四亚甲基膦酸、谷氨酸二乙酸四钠、及其组合。

[0150] 盖伦形式及用途

[0151] 优选地, 本发明的组合物是精华液 (serum) 的形式。

[0152] 在一些优选的实施方案中, 根据本发明的组合物具有较高的粘度。

[0153] 根据一个优选的实施方案,本发明的组合物具有15UD(偏差单位)至60UD,优选20UD至55UD的粘度,其使用装备有以200rpm旋转的转子M1或M2的Rheomat R180粘度计在25℃测量。

[0154] 根据第二方面,本发明提供了用于护理皮肤的非治疗性方法,该方法包括将根据本发明的第一方面的组合物施用到皮肤一段时间,并然后冲洗皮肤。

[0155] 特别地,所述皮肤是头皮。

[0156] 以下实施例用于例示本发明,但不是限制性质的。

## 实施例

[0157] 在表1中列出了所使用的主要原材料、其商品名和供应商。

[0158] 表1

| [0159] | INCI名称   | 商品名                 | 供应商                  |
|--------|----------|---------------------|----------------------|
|        | 羟乙基哌嗪乙磺酸 | HEPES-LUV           | TAIWAN HOPAX         |
|        | 乙醇酸      | GLYPURE 70          | CHEMOURS             |
|        | 乙醇       | ETHYL ALCOHOL 99N   | AROMA HOLLY LIMITED  |
|        | 黄原胶      | KELTROL CG-T        | CP KELCO             |
|        | 谷氨酸二乙酸四钠 | DISSOLVINE GL-47-S  | AKZO NOBEL (NOURYON) |
|        | 羟乙基纤维素   | NATROSOL 250 HHR CS | ASHLAND              |

[0160] 本发明实施例1-5和比较例1

[0161] 根据表2中给出的含量制备根据本发明实施例(IE.)1-5和比较例(CE.)1的组合物(除非另外指明,否则含量表达为相对于各组合物的总重量计的活性材料的重量百分比)。

[0162] 表2

| 组分              | IE. 1    | IE. 2      | IE. 3      | IE.4       | IE. 5      | CE. 1      |
|-----------------|----------|------------|------------|------------|------------|------------|
|                 | 重量%      | 重量%        | 重量%        | 重量%        | 重量%        | 重量%        |
| [0163] 羟乙基哌嗪乙磺酸 | 5        | 5          | 5          | 5          | 5          | 0          |
| 乙醇酸             | 1.4      | 1.4        | 1.4        | 1.4        | 1.4        | 0          |
| 乙醇              | 10       | 10         | 10         | 10         | 10         | 0          |
| 黄原胶             | 0.12     | 0.5        | 0.375      | 0.12       | 0.12       | 0.12       |
| 羟乙基纤维素          | 0        | 0          | 0.375      | 0          | 0          | 0          |
| [0164]          | 谷氨酸二乙酸四钠 | 0.2        | 0.2        | 0.2        | 0          | 0.2        |
|                 | 山梨酸钾     | 0.1        | 0.1        | 0.1        | 0.1        | 0.1        |
|                 | 辛甘醇      | 0.3        | 0.3        | 0.3        | 0.3        | 0.3        |
|                 | 丁二醇      | 6          | 6          | 6          | 6          | 6          |
|                 | 丙二醇      | 2          | 2          | 2          | 2          | 2          |
|                 | 氢氧化钠     | 0.5        | 0.5        | 0.5        | 0.5        | 0.25       |
|                 | 柠檬酸      | 0          | 0          | 0          | 0          | 0.7        |
|                 | 水        | 足量至<br>100 | 足量至<br>100 | 足量至<br>100 | 足量至<br>100 | 足量至<br>100 |
|                 | pH       | 4.6        | 4.6        | 4.6        | 4.6        | 4          |

[0165] 制备方法:

[0166] 上述组合物制备如下:

[0167] 1). 将黄原胶和羟乙基纤维素 (如果有的话) 逐渐加入水中以避免附聚, 并充分搅拌直到获得均匀的混合物;

[0168] 2). 将乙醇酸和羟乙基哌嗪乙磺酸 (如果有的话) 加入该混合物中, 并充分搅拌;

[0169] 3). 将乙醇 (如果有的话)、辛甘醇、丁二醇和丙二醇逐渐加入该混合物中;

[0170] 4). 将山梨酸钾和谷氨酸二乙酸四钠加入该混合物中; 和

[0171] 5). 用氢氧化钠和柠檬酸 (如果有的话) 测量和调节pH以获得组合物。

[0172] 获得的组合物是精华液的形式。

[0173] 实施例2: 组合物的评估

[0174] 表征了实施例1中制备的组合物的去屑功效、温和性、清洁性能和头皮屏障功能以及配方温和性、活性渗透、粘度、稳定性。

[0175] 去屑功效

[0176] 通过消费者测试和临床研究来对本发明实施例1的组合物的去屑功效进行如下评估。

[0177] 消费者测试

[0178] 研究设计:4周处理,15名18-40岁的受试者,其具有中度至重度头皮屑,他们是市售的去屑洗发剂使用者。

[0179] 首先,将本发明实施例1的组合物施用在脏的干燥头皮上15分钟,然后用市售的去屑洗发剂清洗头发。进行这样的处理3-4次/周。

[0180] 图1显示了具有严重头皮屑的受试者的头皮的照片:(a)处理前;(b)处理4周后。

[0181] 图2显示了具有中度头皮屑的受试者的头皮的照片:(a)处理前;(b)处理4周后。

[0182] 在4周的处理之后,邀请受试者提供关于头皮屑问题缓解效果的反馈。

[0183] 根据受试者的反馈,与仅使用市售的去屑洗发剂来清洗头发相比,在受试者使用本发明实施例1的组合物和市售的去屑洗发剂2周之后,头皮屑尺寸减小,头皮屑量减少,包括发痒和红斑的头皮屑综合征变得更好,头皮屑问题在2-3周的施用之后得到控制。同时,通过施用本发明实施例1的组合物,头皮保湿良好,并且头皮上的油腻感觉可推迟0.5-1天。保湿且无发痒的头皮可良好地在2次洗发之间持续,这允许头皮舒缓和无油腻多于1天,在产品试验期间几乎不存在痤疮/不平坦的头皮。头发清洁良好并且具有丰盈的外观。

[0184] 临床研究

[0185] 设计:8名受试者,本发明实施例1的组合物(测试)相对于比较例1的组合物(安慰剂),半头测试,7天处理。

[0186] 将本发明实施例1的组合物和比较例1的组合物分别施用于一半头和另一半头的脏的干燥头皮上15分钟,然后用中性洗发剂清洗头发。每隔一天的每天进行一次这样的处理。

[0187] 测试点:就在第一次清洗之前(T0)、第一次清洗之后24h/就在第二次清洗之前(T24h)、第一次清洗之后48h/就在第二次清洗之前、就在第三次清洗之前(T48h)和就在第五次清洗之前(T8d)。

[0188] 基于图3中所示的标准在每个测试点给出0-5内的头皮屑评分。

[0189] 计算在T24h、T48h和T8d的评分相对于T0的评分的变化,并概述在表3中。

[0190] 表3

| [0191] | 相对于 T0 的评分变化    | T24h  | T48h  | T8d       |
|--------|-----------------|-------|-------|-----------|
| [0192] | 半头-测试(IE.1)     | -0.61 | -0.59 | -0.98     |
|        | 半头 - 安慰剂 (CE.1) | -0.55 | -0.53 | -0.97     |
|        | P值              | 0.821 | 0.451 | 0.007 (S) |

[0193] (S) - 在95%CL的统计学显著性

[0194] 粘性头皮屑等级的结果显示,与比较例1的组合物相比,本发明实施例1的组合物可在7天使用期间提供去屑的益处。

[0195] 头皮屏障功能和清洁性能:

[0196] 对本发明实施例1的组合物的头皮屏障功能和清洁性能进行如下评估。

[0197] 研究设计：

[0198] 2组受试者：测试组和对照组

[0199] 测试组：具有油性头皮的20-40岁的42名受试者；

[0200] 对照组：具有油性头皮的20-40岁的42名受试者。

[0201] 在6周的处理期间，对于测试组，将本发明实施例1的组合物施用在脏的干燥头皮上15分钟，然后用中性洗发剂清洗头发；且对于对照组，用中性洗发剂清洗头发，而不预先用本发明实施例1的组合物处理。每天进行一次这样的处理。

[0202] 经表皮失水 (TEWL)

[0203] 使用蒸汽压力计就在第一次清洗之前 (T0)、第一次清洗之后24h/就在第二次清洗之前 (T24h)、就在第8次清洗之前 (T2wk) 和就在第15次清洗之前 (T4wk) 测定经表皮失水 (TEWL)。TEWL越低，则表明屏障功能越好。

[0204] 结果概述在表4中。

[0205] 表4

|        |      |      |      |           |
|--------|------|------|------|-----------|
| TEWL平均 | T0   | T24h | T2wk | T4wk      |
| 测试组    | 26.8 | 25.8 | 25.3 | 23.4↓ (S) |
| 对照组    | 22.9 | 22.6 | 24.1 | 28.1↑     |

[0207] ↑：在95%CL相对于T0显著提高

[0208] ↓：在95%CL相对于T0显著降低

[0209] S：在95%CL与对照组差异显著

[0210] 可以看出，对于测试组，在T4wk头皮屏障功能显著改善；对于对照组，在T4wk对照单元头皮屏障功能显著降低。

[0211] 还可以看出，通过施用本发明实施例1的组合物，在T4wk头皮屏障功能有效改善。

[0212] 头皮皮脂：

[0213] 使用皮脂计 (sebum meter) 就在第一次清洗之前 (T0)、第一次清洗之后24h、就在第8次清洗之前 (T2wk) 和就在第15次清洗之前 (T4wk) 测定皮脂水平。

[0214] 结果概述在表5中。

[0215] 表5

|      |      |      |      |       |
|------|------|------|------|-------|
| 皮脂平均 | T0   | T24h | T2wk | T4wk  |
| 测试组  | 84.9 | 80.6 | 91.3 | 91.8  |
| 对照组  | 64.0 | 62.1 | 73.5 | 82.7↑ |

[0217] ↑：在95%CL相对于T0显著提高

[0218] ↓：在95%CL相对于T0显著降低

[0219] 可以看出，对于测试组，头皮皮脂跨越时间点保持，且对于对照组，在T4wk头皮皮质显著提高。

[0220] 头皮干燥度：

[0221] 使用dermascore就在第一次清洗之前 (T0)、第一次清洗之后24h、就在第8次清洗之前 (T2wk) 和就在第15次清洗之前 (T4wk) 测定0-9内的头皮干燥度。头皮干燥度越低，则表明效果越好。

[0222] 图4显示了使用dermascore的头皮干燥度量表。

[0223] 结果概述在表6中。

[0224] 表6

|        |       |     |      |      |      |
|--------|-------|-----|------|------|------|
| [0225] | 干燥度平均 | T0  | T24h | T2wk | T4wk |
|        | 测试组   | 2.2 | 1.2↓ | 1.5↓ | 1.5↓ |
|        | 对照组   | 1.7 | 1.0↓ | 1.7  | 1.4  |

[0226] ↑:在95%CL相对于T0显著提高

[0227] ↓:在95%CL相对于T0显著降低

[0228] 可以看出,对于测试组,头皮干燥度跨越时间点显著改善,对于对照组,头皮干燥度在T24h显著改善。与对照组相比,对于测试组使用本发明实施例1的组合物表明了更好的清洁性能。

[0229] 另外,对于测试组,发现使用本发明实施例1的组合物,可以观察到清洁和变白的头皮,可以容易地擦去被精华液软化的死细胞,获得轻盈、透气和凉爽的头皮感觉。

[0230] 温和性

[0231] 对本发明实施例1和5的组合物的温和性如下进行评估:

[0232] 将测试的组合物注入来自Shanghai EPISKIN Biotechnology Co.,Ltd公司的Day-6 Epickin模型中,孵育18小时后测定细胞存活力。

[0233] 如下计算细胞存活力:

[0234] 细胞存活力(%) =  $N_{\text{之后}}/N_{\text{之前}} \times 100\%$

[0235]  $N_{\text{之前}}$ :每次处理之前的活细胞的数量;

[0236]  $N_{\text{之后}}$ :每次处理之后的活细胞的数量。

[0237] 细胞存活力越高,则细胞生存率越大。

[0238] 如果细胞存活力大于50%,则证明测试的组合物对于头皮而言足够温和。

[0239] 结果概述在表7中。

[0240] 表7

|        |          |        |     |
|--------|----------|--------|-----|
| [0241] | 配方       | 平均存活力% | SD  |
|        | NgC(无处理) | 100.0  | 0.0 |
|        | IE.1     | 64.8   | 8.6 |
|        | IE.5     | 66.9   | 4.3 |

[0242] 结果表明,本发明实施例1和5的组合物对于头皮而言是温和的渗透能力

[0243] 使用拉曼共焦激光扫描显微镜对本发明实施例1的组合物的渗透能力进行如下评估:

[0244] 材料:3cmX3cm猪皮肤

[0245] 配方施用:6 $\mu$ l/0.8cm $\times$ 0.8cm,局部1&15分钟,32 $^{\circ}$ C

[0246] 样品处理:冷冻截面,30 $\mu$ m厚/截面

[0247] 拉曼共焦参数

[0248] 设备:LabRam HR Evolution(Horiba Jobin-Yvon)

[0249] 拉曼激光:532nm

[0250] 物镜:50X

[0251] 步长:3 $\mu\text{m}$ /点,

[0252] 扫描区域:21 $\mu\text{m}$ (X轴)  $\times$  150 $\mu\text{m}$ (Y轴)

[0253] 像素:2 $\mu\text{m}$ /点

[0254] 图5显示了在施用本发明实施例1的组合物后角质层中的HEPES(羟乙基哌嗪乙磺酸)信号,其中A:1分钟后;B:15分钟后。

[0255] 从在施用1分钟和施用15分钟后角质层中的HEPES信号的对比可以看出,在施用15分钟后本发明实施例1的组合物可以渗透到角质层中。

[0256] 粘度

[0257] 使用装备有M1或M2转子的Rheomat R180粘度计在25 $^{\circ}\text{C}$ 测量粘度,在组合物中的转子旋转10分钟之后(在该时间之后观察到粘度和转子的旋转速度的稳定化)在200rpm的剪切速率进行测量。

[0258] 粘度概述于表8中。

[0259] 表8

|        |            |        |          |          |        |        |        |
|--------|------------|--------|----------|----------|--------|--------|--------|
| [0260] | 性质         | IE.1   | IE.2     | IE.3     | IE.4   | IE.5   | CE.1   |
|        | 粘度<br>(UD) | 53(M1) | 21.5(M2) | 32.7(M2) | 53(M1) | 52(M1) | 49(M1) |

[0261] 稳定性

[0262] 将本发明实施例1和4的组合物在室温(25 $^{\circ}\text{C}$ )储存。

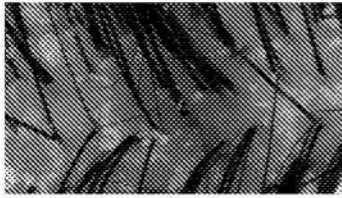
[0263] 图6显示了本发明实施例1的组合物在储存2个月后的照片,其中A:在室温(25 $^{\circ}\text{C}$ )储存,B:在45 $^{\circ}\text{C}$ 储存。

[0264] 可以看出,本发明实施例1的组合物在25 $^{\circ}\text{C}$ 和45 $^{\circ}\text{C}$ 储存2个月后未显示出明显的外观的变化。

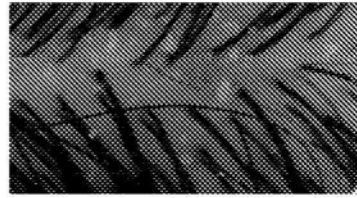
[0265] 图7显示了本发明实施例4的组合物在储存2个月后的照片,其中A:在45 $^{\circ}\text{C}$ 储存,B:在室温(25 $^{\circ}\text{C}$ )储存。

[0266] 可以看出,本发明实施例4的组合物在25 $^{\circ}\text{C}$ 储存2个月后未显示出明显的外观的变化,但在45 $^{\circ}\text{C}$ 储存2个月后变黄。

[0267] 可以看出,本发明实施例1的组合物具有比本发明实施例4的组合物更好的稳定性。

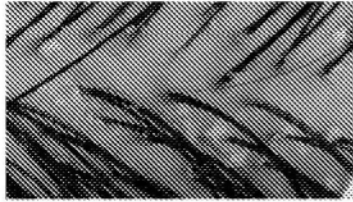


A

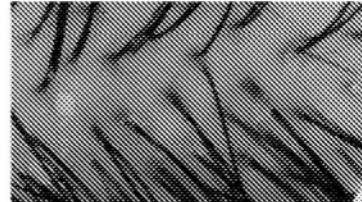


B

图1



A



B

图2

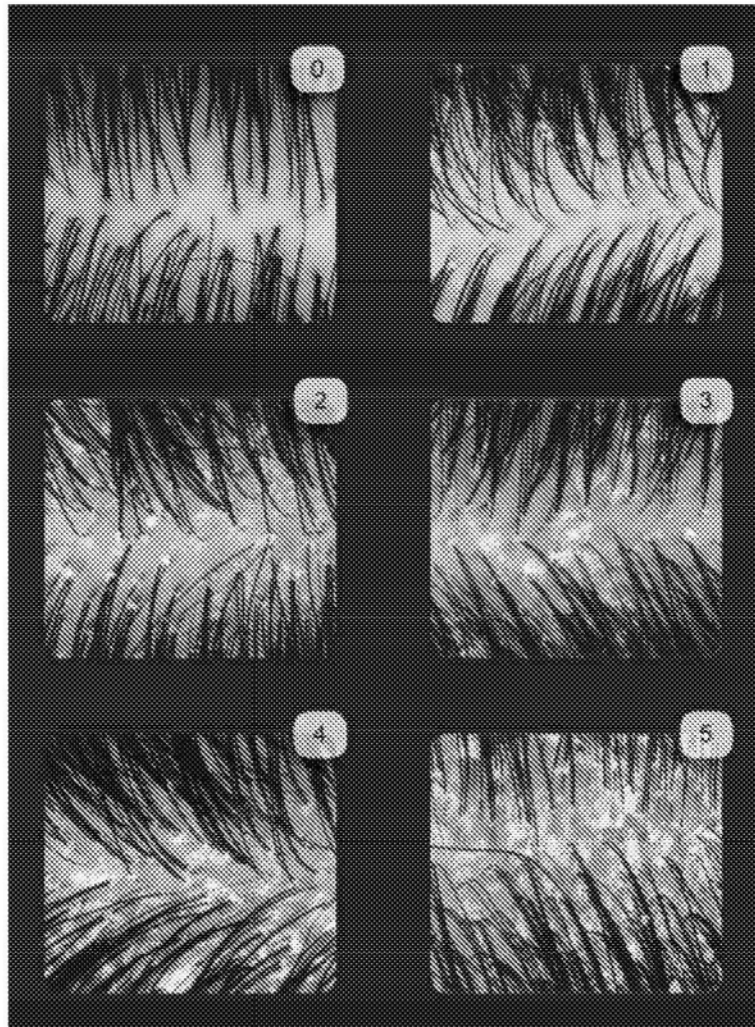


图3

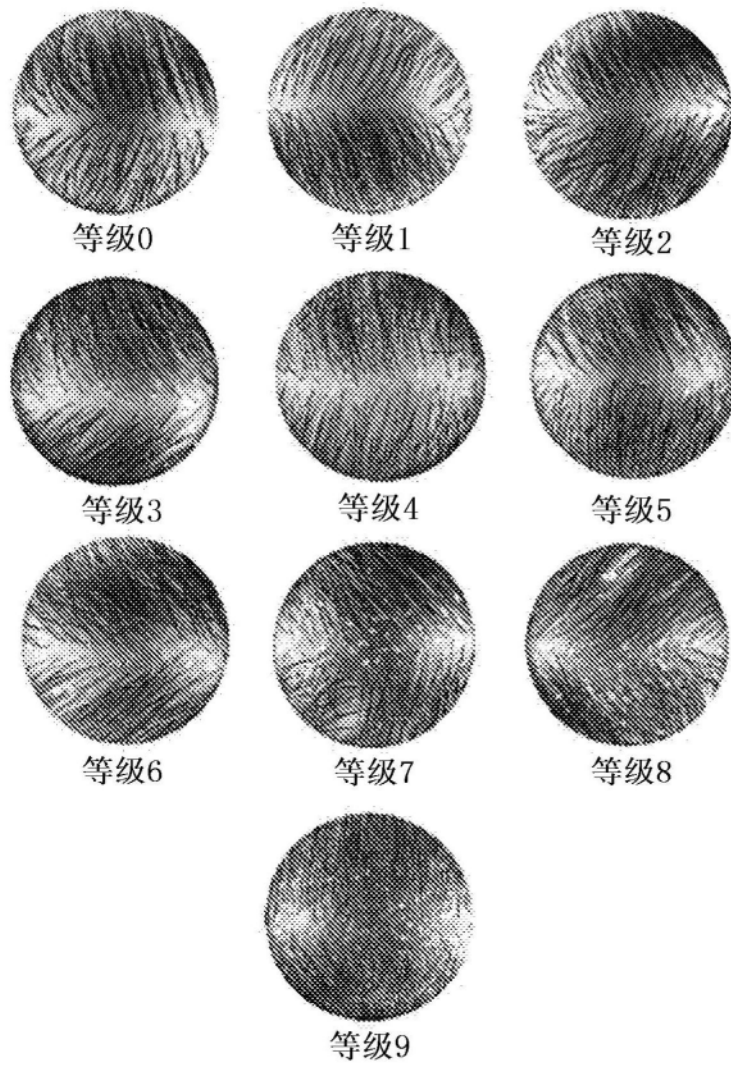


图4

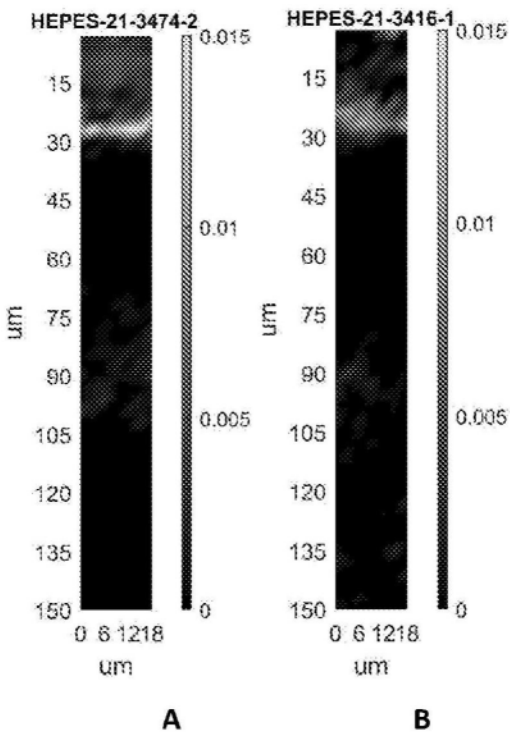


图5

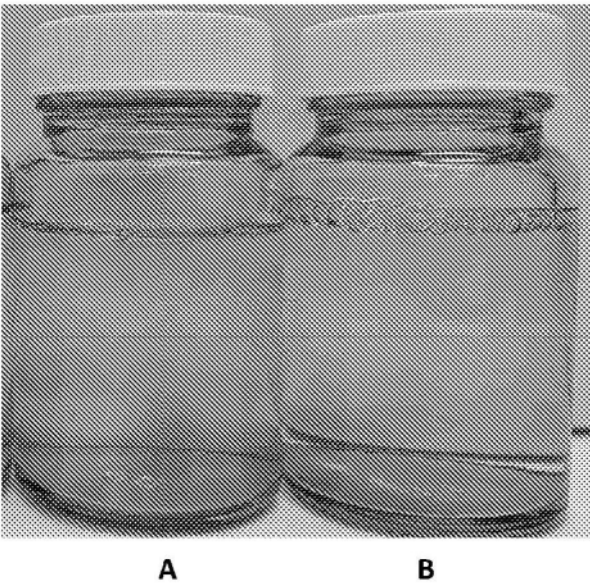


图6

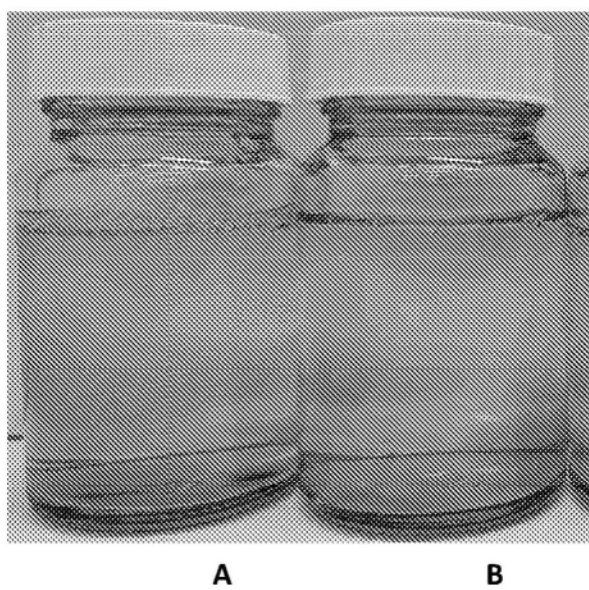


图7