



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102753157 A

(43) 申请公布日 2012. 10. 24

(21) 申请号 201080063843. 6

A61K 47/48 (2006. 01)

(22) 申请日 2010. 02. 26

A61K 47/30 (2006. 01)

A61K 31/07 (2006. 01)

(30) 优先权数据

61/286, 668 2009. 12. 15 US

12/711, 381 2010. 02. 24 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2012. 08. 14

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2010/025491 2010. 02. 26

(87) PCT申请的公布数据

W02011/081672 EN 2011. 07. 07

(71) 申请人 J · E · 库勒扎

地址 美国康涅狄格州

(72) 发明人 J · E · 库勒扎

(74) 专利代理机构 北京纪凯知识产权代理有限公司 11245

代理人 赵蓉民 张全信

(51) Int. Cl.

A61K 9/32 (2006. 01)

权利要求书 1 页 说明书 7 页

(54) 发明名称

低毒性局部活性剂递送系统

(57) 摘要

提供了活性剂递送组合物,其允许局部递送包括维生素 A 和其衍生物在内的活性剂。多卤素运载体例如甲氧基九氟丁烷或乙氧基九氟丁烷用作活性剂和硅氧烷载体的结合物,以便允许增溶在硅氧烷中通常不混溶的活性剂,并提供保持水分的组合物。

1. 活性剂局部递送组合物,其包括:
活性剂;
硅氧烷载体;和
有机多卤素运载体。
2. 根据权利要求1所述的组合物,其中所述剂包括选自下列的一个或多个成员:维生素A或其衍生物;羟基酸;过氧化苯甲酰;间苯二酚;抗菌剂;抗肿瘤剂;抗病毒剂;非类固醇抗炎药;UV过滤剂;脂质;或免疫调节剂。
3. 根据权利要求2所述的组合物,其中所述剂为维生素A或其衍生物,并以0.001至2重量百分比之间存在。
4. 根据权利要求3所述的组合物,其中所述维生素A衍生物选自:视黄醛、视黄酸、视黄酯、视黄醇、维甲酸、异维甲酸、阿达帕林、他佐罗汀或其组合。
5. 根据权利要求2所述的组合物,其中所述羟基酸为水杨酸、乙酰水杨酸或其组合。
6. 根据权利要求1所述的组合物,其中所述硅氧烷载体为线性脂肪族聚有机硅氧烷。
7. 根据权利要求6所述的组合物,其中所述硅氧烷载体为乙基三硅氧烷。
8. 根据权利要求1所述的组合物,其中所述运载体为全氟醚。
9. 根据权利要求1或8所述的组合物,其中所述运载体为甲氧基九氟丁烷或乙氧基九氟丁烷。
10. 根据权利要求1所述的组合物,其中所述运载体以按重量计大约5%至40%存在。
11. 根据权利要求1所述的组合物,其中所述运载体以按重量计大约15%至25%存在。
12. 活性剂局部递送组合物,其包括:
视黄醇,所述视黄醇以按重量计0.005%和1%之间存在;
挥发性硅氧烷载体;和
甲氧基九氟丁烷运载体,所述运载体以按重量计大约5%至40%存在。
13. 根据权利要求12所述的组合物,其中所述挥发性硅氧烷载体为线性脂肪族聚有机硅氧烷。
14. 根据权利要求13所述的组合物,其中所述挥发性硅氧烷载体为乙基三硅氧烷。
15. 治疗对象中皮肤病的方法,包括:
向对象皮肤施用权利要求1、2或12所述的组合物。
16. 根据权利要求15所述的方法,其中所述对象不是人。
17. 活性剂局部递送组合物,其包括:
活性剂;
线性有机聚硅氧烷载体;
甲氧基九氟丁烷运载体,所述运载体以按重量计大约5%至40%存在;和
按重量计小于25%的有机溶剂。
18. 根据权利要求17所述的组合物,其中所述有机溶剂为乙氧基二甘醇。
19. 根据权利要求17所述的组合物,其中所述有机溶剂以按重量计小于5%存在。

低毒性局部活性剂递送系统

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求 2009 年 12 月 15 日提交的美国临时申请号 61/286,668 和 2010 年 2 月 24 日提交的美国专利申请序列号 12/711,381 的优先权,两者的全部内容在此通过引用并入。

技术领域

[0003] 本发明涉及用于局部递送活性剂的组合物。该组合物涉及以减少的毒性例如干燥、刺激或炎症向皮肤递送活性剂。本发明组合物涉及向皮肤递送局部剂例如类视黄醇。

背景技术

[0004] 亲脂性皮肤护理活性剂例如类视黄醇通常被局部地应用,以便为了其他美容目的减少老化的外表,或治疗皮肤病例如痤疮。

[0005] 与应用局部剂相关的舒适度部分与皮肤上所应用组合物的蒸发速度相关。具有缓慢蒸发速度的产品在皮肤上可感觉油腻,而具有过度快速蒸发速度的产品感觉好像其根本没有被应用到皮肤上或留给使用者没有足够应用的印象,这可能导致过度使用。将局部剂与挥发性的硅氧烷结合允许合适的蒸发速度,以提供令人满意的应用。然而,硅氧烷本身对于疏水活性剂是差的溶剂。

[0006] 为了解决在硅氧烷中差的溶解度,这些试剂的递送系统通常要求 35% 或更多的有机溶剂作为载体(carrier),以使活性剂增溶以及对与挥发性化合物结合提供适宜性,所述化合物由使用者提供令人满意的应用。现有技术优选醇类例如乙醇作为有机溶剂。

[0007] 很多活性剂促使皮肤变薄或干燥。该问题由于包括显著水平的本身可改变表皮屏障脂质并促使皮肤刺激的有机溶剂而变得更糟。乙醇,如在美国专利号 4,826,828——在此通过引用并入——的类视黄醇组合物中使用的,被认为是用于局部递送疏水试剂的溶液。相反地,乙醇促使皮肤刺激和干燥。因此,将乙醇与刺激性活性剂结合增加了皮肤干燥,这导致了非最佳使用。

[0008] 因此,存在对提供令人满意的应用并且不促成毒性的疏水活性剂递送系统的需要。

发明内容

[0009] 提供了以下发明内容,以便于理解本发明独有的一些创新特征,并且不意欲进行完全描述。可通过将整个说明书、权利要求、附图和摘要作为一个整体而获得对本发明不同方面的完全理解。

[0010] 提供了活性剂递送组合物,其产生将活性剂令人满意的施用到对象皮肤,而没有油腻感残留。发明组合物包括活性剂,例证性地为:维生素 A 或其衍生物;羟基酸;过氧化苯甲酰;间苯二酚;抗菌剂;抗肿瘤剂;抗病毒剂;非类固醇抗炎药;UV 过滤剂(UV filter);脂质;和免疫调节剂。活性剂任选地为以 0.001 至 2 重量百分比之间存在的维生素 A 或其

衍生物。任选地,维生素 A 衍生物为视黄醛、视黄酸、视黄酯、视黄醇、维甲酸、异维甲酸、阿达帕林 (adapalene)、他佐罗汀 (tazarotene) 或其组合。活性剂任选地为水杨酸、乙酰水杨酸或其组合。

[0011] 本发明组合物通过使用硅氧烷载体提供了令人满意的皮肤施用,所述硅氧烷载体任选地为线性脂肪族聚有机硅氧烷,任选地乙基三硅氧烷。

[0012] 多卤素运载体 (vehicle) 在本发明组合物中存在,以用载体增溶活性剂,同时减少或消除有机溶剂例如乙醇的需要。运载体任选地为全氟醚 (perfluoro ether),任选地甲氧基九氟丁烷 (methoxyonafluorobutane) 或乙氧基九氟丁烷 (ethoxyonafluorobutane)。运载体任选地以按重量计大约 15 至 25% 存在。

[0013] 包括任选的有机溶剂。任选地,该有机溶剂以按重量计小于 25% 存在。任选地,该有机溶剂以按重量计小于 5% 存在。

[0014] 同时提供了治疗对象中皮肤病的方法。该皮肤病可为例如痤疮、皱纹、干燥、癌症或出汗。本发明方法包括将发明组合物应用到对象的皮肤上。

具体实施方式

[0015] 应理解,本发明不限于描述的具体实施方式,其当然可变化。也应理解,本文所使用的术语仅是为了描述具体实施方式的目的,并不意欲是限制性的。

[0016] 本发明具有作为活性剂局部递送系统的功用。本发明具有将疏水活性剂递送至皮肤的更具体功用,其具有减少的药剂或溶剂相关的副作用和改善的舒适度和使用者顺应性。

[0017] 本发明组合物包括与载体和相容的运载体结合的活性剂。

[0018] 如本文所使用的,术语“活性剂”指的是适于向对象皮肤递送的分子。优选地,活性剂具有药物活性,并且存在用于治疗或预防皮肤病。任选地,活性剂为低极性分子,例如具有三个或更多个碳的烃链的那些分子,但也可包括较高极性的材料。活性剂的例子例证性地包括:维生素 A 或其衍生物;羟基酸;芳香族分子例如过氧化苯甲酰和间苯二酚;抗菌剂例如壬二酸、红霉素、磺胺醋酰钠、四环素及衍生物、和克林霉素;抗肿瘤剂和 / 或眼科用药,其例证性地包括 5- 氟尿嘧啶、阿霉素、咪喹莫特和 [o-(2,6- 二氯苯胺基) 苯基] 乙酸钠;抗病毒剂,例证性地为更昔洛韦 (ganciclovir)、三氟胸苷和相关化合物;非类固醇抗炎药,例证性地为氟比洛芬、布洛芬、萘普生、吲哚美辛和相关化合物;抗有丝分裂药物,例证性地为秋水仙素紫衫醇和相关化合物;对肌动蛋白聚合起作用的药物,例证性地为次毒蕈环肽、细胞松弛素 (cytochlasin)B 和相关化合物;二氢嘧啶脱氢酶 (DPD) 的抑制剂、胸苷磷酸化酶 (TP) 和 / 或尿苷磷酸化酶 (UP) 抑制剂;紫外光 (UV) 过滤剂,例证性地为苯甲酮衍生物例如羟甲氧苯酮、奥克利林 (octocrylene)、甲氧肉桂酸辛酯和阿伏苯宗;放射前活性剂 (proactive agent),例证性地为甲尿嘧啶例如 6- 甲尿嘧啶和 4- 甲尿嘧啶;和免疫调节分子例如他克莫司和吡美莫司。活性剂不必具有药物活性。其他活性剂例证性地为美容剂,例如颜料、染料和填料。理解发明组合物任选地包括多于一种的活性剂。任选地,2、3、4、5、6 或更多种活性剂在发明组合物中存在。任选地,活性剂为任选地在皮肤或其层中被转化为期望的活性种类的前药。

[0019] 任选地,活性剂为脂质,例如适于控制出汗的那些脂质。任选地,脂质具有小于

大约 12、小于大约 8,或任选地小于大约 6 的 HLB。脂质的例证性例子包括单硬脂酸甘油酯、单异硬脂酸甘油酯、单肉豆蔻酸甘油酯、单油酸甘油酯、单异硬脂酸二甘油酯、丙二醇单硬脂酸酯、丙二醇单异硬脂酸酯、丙二醇单辛酸酯、山梨糖醇酐单异硬脂酸酯、山梨糖醇酐单辛酸酯、山梨糖醇酐单异油酸酯、单月桂酸甘油酯、单辛酸甘油酯、单癸酸甘油酯、其混合物等。任选地,脂质为单月桂酸甘油酯,从供应商例如 Fitz Chem Corporation 以名称 MONOMULS90-L12 可获得。

[0020] 通常地,基于组合物的总重量,脂质构成按组合物的重量计大约 4 至大约 35%,和任选地大约 5 至大约 20%,和任选地大约 10 至大约 15%,并包括其中包含的所有范围。

[0021] 颜料的例子例证性地包括无机或有机分子,例如金属色淀形式的分子。颜料例证性地由以下制成:二氧化钛;氧化锌;D&C 红 36 号和 D&C 橙 17 号;D&C 红 7、11、31 和 34 号的钙色淀;D&C 红 12 号的钡色淀;D&C 红 13 号镉色淀;FD&C 黄 5 号、FD&C 黄 6 号、D&C 红 27 号、D&C 红 21 号和 FD&C 蓝 1 号的铝色淀;氧化铁;锰紫;氧化铬和群青蓝。

[0022] 维生素 A 或其衍生物的例子例证性地包括类视黄醇例如视黄醛、视黄酸、视黄酯、视黄醇、维甲酸、异维甲酸、阿达帕林、他佐罗汀和类似物。

[0023] 羟基酸的例子例证性地包括 β 羟基酸例如水杨酸、乙酰水杨酸和类似物。

[0024] 尽管描述使用视黄醇作为活性剂的例证性实例,但说明书不限于此。其他活性剂在本文中可类似地起作用。

[0025] 很多皮肤或全身性疾病用本发明组合物是可治疗的,所述疾病例证性地包括痤疮、皱纹、干燥、湿疹、牛皮癣、光线性或非光线性角化病、酒渣鼻 (rosaceous),等等。美国专利号 3,932,665 描述了视黄醛通过局部应用在用于治疗痤疮的方法中作为治疗剂。美国专利号 3,932,665 的公开内容因此在此通过引用并入。局部施用 5- 氟尿嘧啶用于治疗角化病在美国专利号 4,034,114 中描述,其内容在此通过引用并入。本发明组合物减少了通常伴随局部或眼部施用活性剂的相关副作用。

[0026] 本发明组合物适于局部递送活性剂。本发明组合物例证性地包括在包含挥发性硅氧烷的载体中配制的视黄醇。利用这样的载体,实现有益效果所需的视黄醇水平被最小化,并且视黄醇对皮肤刺激作用的可能性被大大减少。此外,与其他常规载体相比,当在包含本发明组合物的硅氧烷中配制时,视黄醇是稳定的。

[0027] 本发明的组合物可包括 0.005 至 1.0 重量百分比的视黄醇,在这种情况下,任选地将它们直接应用到皮肤上,或作为包含更高水平活性剂的更浓缩的溶液供应,在这种情况下,在应用前,它们被任选地用美容可接受载体稀释至期望的水平,例如对于视黄醇来说 0.005 至 1.0 重量百分比。在本发明的制剂中,水被任选地最小化或消除,以提高视黄醇的稳定性并最小化油和水分离的可能性。任选地,水以小于 2% 存在。本领域技术人员将认识到取决于期望的活性剂的最终量,在本文不同水平的活性剂将是可行的。

[0028] 任选地,活性剂以小于 30%w/w 的量存在。任选地,活性剂以 30、29、28、27、26、25、24、23、22、21、20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2、1、0.5、0.1、0.01、0.001、0.0001 的重量百分比,在其之间的任何水平或在其中的任何范围存在。任选地,活性剂以 20%w/w 存在。例证性地,当壬二酸为活性剂时,其以 15 至 25%w/w 存在。维生素 A 衍生物任选地以按重量计 0.001 至 2% 存在。咪喹莫特任选地以按重量计 3 至 8% 存在。测定在浓缩的溶液或应用的最终溶液中活性剂的最佳水平在本领域的技术之内。

[0029] 活性剂优选地提供在载体中。载体任选地以 10 至 75%w/v 存在。任选地,载体为挥发性化合物,例如挥发性硅氧烷。硅氧烷例证性地为环状硅氧烷或非环状硅氧烷。环状硅氧烷的例子例证性地包括环状聚二有机硅氧烷、环四聚二甲基硅氧烷和环五聚二甲基硅氧烷。线性有机聚硅氧烷例证性地为烷基-、烷氧基-或苯基聚二甲基硅氧烷,和烷基-、烷氧基-或苯基聚三甲基硅氧烷。任选地,载体为脂肪族挥发性硅氧烷。脂肪族挥发性硅氧烷任选地具有两个至六个硅原子。任选地,脂肪族挥发性硅氧烷为线性聚有机硅氧烷,例如具有 2 至 6 个硅原子的聚有机硅氧烷,任选地三硅氧烷。任选地,载体为乙基三硅氧烷。应当理解发明组合物任选地包括多于一种的载体。

[0030] 任选地,挥发性硅氧烷为在应用后蒸发并因此在皮肤上具有极好轻量“感觉”的轻量载体。挥发性硅氧烷通常在它们溶解低极性(即通常大于 C7-C8)有机化合物如类视黄醇的能力方面受到限制。例如,当相对低治疗水平的视黄醇(0.1-0.2%w/v)被溶解于仅环甲基硅氧烷(环甲基硅酮, cyclomethicone)时,由于硅氧烷流体的不完全增溶,浑浊溶液产生。

[0031] 在可与活性剂和挥发性硅氧烷二者一起发挥作用的运载体的近乎无限的可能性中,出人意料地发现有机多卤素运载体可并入适当治疗水平的类视黄醇,并与要求 35-60%w/w 烃溶剂的美国专利号 4,826,828 相比,降低烃溶剂至小于 5% 的水平。有机多卤素溶剂任选地为在美国专利号:6,251,375 中公开的那些,其内容在此通过引用并入。在具体的例子中,运载体并入卤素例如一个或多个氟原子。在一些具体的例子中,运载体为全氟醚。在一些具体的例子中,运载体为甲氧基九氟丁烷或乙氧基九氟丁烷,其从 3M Specialty Materials, St. Paul, MN 可获得。运载体任选地具有小于 78°C 的沸点。任选地,运载体具有低于 65°C 的沸点。运载体任选地以大约 5% 至 40%w/w 的最终浓度存在。任选地,运载体以 15% 至 25%w/w 存在。任选地,运载体以 20%w/w 存在。应当理解,任选地,多于一种运载体在发明组合物中存在。任选地,2、3、4、5、6 或更多种运载体在发明组合物中存在。

[0032] 任选地,本发明组合物用一定水平的有机溶剂配制。任选地,有机溶剂在环境温度和压力下是挥发性的。任选地,包括小于 35% 的有机溶剂。任选地,包括小于 30% 的有机溶剂。任选地,挥发性有机溶剂的水平小于 15%w/w。任选地,有机溶剂以 5% 或更少 w/w 存在。任选地,不存在有机溶剂。任选地,有机溶剂为醇,例证性地为乙醇。任选地,醇为乙氧基二甘醇、乙醇或异丙醇。任选地,有机溶剂为以 10%w/w 或更少存在的乙氧基二甘醇。任选地,乙氧基二甘醇以 3%w/w 存在。与要求高得多的浓度的挥发性有机溶剂例如乙醇的现有技术相反,有机溶剂的水平任选地不会对皮肤引起明显的干燥或其他毒性作用。应该理解,多于一种有机溶剂任选地在发明组合物中存在。进一步应当理解,本发明组合物完全不含乙醇。

[0033] 本主题发明的特别意想不到和令人惊讶的发现是载体中活性化合物的稳定溶液当与 5% 至 40%w/w 的运载体结合时,可用小于 15%w/w 的有机溶剂制备。特别令人惊讶的是 5% 至 40%w/w 的运载体可促进用小于 5% 有机溶剂产生稳定的可溶溶液。

[0034] 任选地,本发明组合物包括其他添加剂或药物载体,其例证性地包括:稳定剂例如抗氧化剂 BHT;表面活性剂,例证性地为 Laureth-4;抗氧化剂,例证性地为维生素 C 和 E、和绿茶提取物(即茶树(*Camellia sinensis*))或来自 Collaborative Labs, Stony Brook, NY 的 SILOX GT;和润滑药,例证性地为从 Symrise, Teterboro, NJ 可获得的以商品名称 SYMREPAIR 销售的润滑药的混合物或单一组分。本领域技术人员容易理解添加剂适于与

本发明一起使用,以例如提供期望的流动特性、吸收、蒸发、活性剂的递送、前药的转化或其他期望的特性。

[0035] 本发明的组合物也任选地通过使用其他局部可接受的化合物或运载体稀释至用于应用的合适活性剂水平,所述化合物或运载体任选地与本发明的视黄醇或其他活性剂混溶。其他美容添加剂任选地在本发明的组合物使用或用合适的运载体稀释时在那些组合物中使用。

[0036] 在此描述的配制的组合物任选地在浓缩后被局部应用到皮肤上,该浓缩导致应用 0.005 至 1.0 重量百分比,任选地 0.01 至 0.50 重量百分比的视黄醇。活性剂任选地被应用到观察到细线、皱纹、干燥或无弹性皮肤或大毛孔的区域上。任选地,增湿剂与应用本发明组合物一起被应用或在应用本发明组合物之后被应用,以提高与应用组合物相关的触觉舒适度,并提高由组合物实现的皱纹抹消和其他益处。本发明组合物改进的特性为不需要使用额外的增湿剂。

[0037] 任选地,湿润效力在包含视黄醇的本发明的组合物中实现,由此排除了单独增湿剂的需要。因此,配制本发明任选的组合物,以包括与硅氧烷载体相容、按最终制剂的重量计至多 35% 水平的湿润组分。适于本发明优选组合物使用的优选的湿润成分例证性地为矿脂、棕榈酸乙基己酯、胆固醇脂肪酸神经酰胺和鲨烯。当本发明组合物被应用到先前干燥的皮肤上或处于干燥通常发生例如在寒冷气候或冬季月份中的条件下时,添加一种或多种湿润组分是有益的。任选地,当活性剂本身具有干燥作用时,例如当应用视黄醇或 5- 氟尿嘧啶时,应用湿润组分。

[0038] 通过日常应用包含视黄醇的组合物,皮肤质地、颜色和色调将改善。皱纹和细线被减少而刺激作用最小。

[0039] 发明组合物任选地被应用到对象皮肤上。对象任选地为患者。对象任选地为哺乳动物例如人、非人灵长类、马、山羊、奶牛、绵羊、猪、狗、猫和啮齿类动物。

[0040] 发明组合物任选地提供为护肤液、乳霜、凝胶、条 (bar)、软膏、或以垫 (pad) 形式。任选地,该组合物被提供在单一使用容器中,其内容物被直接应用到对象的角质层或被应用到敷抹器垫上,用于随后递送至对象。

[0041] 在应用本发明组合物后,任选地观测冷却作用。如本文所使用的冷却作用意思指在应用后降低皮肤温度,任选地大约 1 至大约 2℃。冷却作用包括来自载体或运载体蒸发引起的作用。

[0042] 本发明组合物任选地每天施用一至三次。任选地,本发明组合物每天递送一次。任选地,本发明组合物一周施用一次、两周施用一次、一月施用一次,或其任何细分。应该理解,本发明组合物施用适于活性剂效力的时间量。任选地,本发明组合物施用持续一至六周。任选地,本发明组合物被无限期地施用。

[0043] 也提供了配制任选地令人满意的施用到对象皮肤的发明组合物的方法。发明方法例证性地包括任选地在有机溶剂中通过增溶一种或多种活性剂制备第一溶液,优选在低光至无光条件下温和混合进行。

[0044] 通过混合添加剂例如润滑药和维生素制备第二溶液。第二溶液被添加至第一溶液并与其混合。混合优选在黑暗中,在温和的混合条件下进行。

[0045] 制备载体和运载体的第三溶液,并且第三溶液被添加至混合的第一和第二溶液,

以形成组合物。混合任选地为在低光或黑暗中无涡旋的温和混合。混合优选持续 120 分钟。组合物优选被储存在惰性气体例如氮气下。

[0046] 应该理解,如果光敏组分在本主题发明中存在,则低光至无光条件是重要的。在不存在光敏组分的条件下,本发明方法任选地在环境或其他照明条件下进行。

[0047] 本发明方法任选地在环境温度和压力条件下进行。任选地,本发明方法通过加热一种或多种组分或溶液进行。

[0048] 本发明的各个方面通过以下非限制性实施例进行说明。该实施例是为了说明性的目的,并不对本发明的任何实践有所限制。应当理解,可进行变形和改变,而不脱离本发明的精神和范围。本领域技术人员容易了解如何合成或商业上获得本文描述的试剂和组分。

[0049] 实施例 1:

[0050] 混合配方 A 组合物,其包含 3.0% 乙氧基二甘醇、0.5% Laureth-4、0.10% 羟基频哪酮视黄酸酯 (hydroxypinnacolone retinoate)、0.05% BHT、2.0% SYMREPAIR、2.0% 四己基癸基抗坏血酸酯 (Tetrahexyldecyl ascorbate)、0.50% 生育酚、20% 甲氧基九氟丁烷、1.0% SILOX GT, 剩余是乙基三硅氧烷。

[0051] 利用低光条件,通过在桨式混合器中温和混合,产生溶液 1 制备配方 A,所述溶液 1 包含乙氧基二甘醇 (Transcutol CG, 从 Gattefosse, Toronto, ON, Canada 购买)、Laureth-4 (Croda, Edison, NJ)、羟基频哪酮视黄酸酯视黄酸酯 (MDI-101, Concert LLC) 和 BHT。单独制备溶液 2。溶液 2 包括 SYMREPAIR (Symrise, Inc., Teterboro, NJ), SYMREPAIR 包括己基癸醇、没药醇、十六烷基羟脯氨酸棕榈酸酯、硬脂酸和芸苔 (*Brassica campestris*) 甾醇类。将 SYMREPAIR 与四己基癸基抗坏血酸酯 (BV-OSC, Barnet, Englewood Cliffs, NJ) 和生育酚 USP 在桨式混合器中混合,直到清澈的溶液形成。使用连续、无涡旋的桨式混合,通过缓慢添加,将溶液 1 与溶液 2 混合,保护溶液免受光。通过温和桨式混合在环境温度下制备溶液 3。溶液 3 包括乙基三硅氧烷 (Silsoft ETS, Monentiv, Albany, NY)、CF-61 (3M Specialty Materials) 和 SILOX GT (环戊硅氧烷和茶树叶提取物的组合,来自 BASF Beauty Care)。组合的溶液 1 和 2 被缓慢地添加至溶液 3,进行连续、无涡旋桨式混合,保护其免受光。混合持续 120 分钟。

[0052] 将配方 A 转移至具有氮气顶部空间的不透明容纳容器进行储存。将 60mL 的配方 A 随后转移至具有纯化氮气顶部空间的 2oz. 琥珀色玻璃瓶,并进行储存,保护其免受光,直到使用。

[0053] 制备比较物溶液,其包含 46.3% 环甲基硅氧烷-四聚物;35% 无水醇 SD 40B;5% 棕榈酸乙基己酯;5% 辛基二甲基 PABA;2% 苯甲酮-3;2% 去离子水;2% 新戊二醇二癸酸酯;1.5% 乙基纤维素 K5000;0.22% 丁基羟基甲苯;和 1% 类视黄醇混合物。配方 B 基本上如美国专利号 4,826,828 中所述制备,其内容在此通过引用并入。

[0054] 实施例 2:

[0055] 通过使用配方 A 或比较物如下进行半脸试验 (split face test)。十二位年龄在 20 至 59 岁的女性应用配方 A 至她们脸的一侧,应用比较物至另一侧,一天一次,持续八周。在试验开始前和在八周试验期后取下每侧脸上皮肤的薄切片。与在试验前的皮肤切片相比,配方 A 组中所有十二位女性和比较组十二位女性中的九位在试验后皮肤切片处于更好的状态下。与试验之前相比,在试验后所有女性的皮肤都更厚并更有序。配方 A 组中的所

有女性报告了试验皮肤中水分提高,而比较组产生所试验皮肤区域干燥和开裂的症状。

[0056] 实施例 3:

[0057] 电流流过角质层的能力提供了角质层水含量的间接测量。利用 IBS 阻抗 / 电导计评估参与实施例 2 中研究的参加者的保湿情况 (moisturization)。在最后的產品应用和皮肤传导性测量之间,至少十二小时过去。数据说明与比较物侧相比,配方 A 治疗侧更湿润 (在全部测量时间点上更高电导读数)。脸的比较物侧没有显示相似水平的相对水分含量。因此,角质层电导率的目标测量和证明显示了面部皮肤水分含量的显著提高。

[0058] 实施例 4:

[0059] 利用或不利用补充增湿剂,进行实施例 1 配方 A 组合物相对于比较物减少皮肤干燥能力的试验。选择在重复肥皂洗手后显示皮肤干燥的十二位参加者参与该研究。最初,参加者用条皂洗她们的手引起干燥状态。试验制剂被每天应用到一只手上,而另一只手留下未处理,以用作对照侧。每只手都由两位经过训练的评估者随机评估,该评估者不知道哪只手被处理。评估者使用立体显微镜帮助他们进行他们的评估。该研究的结果说明与对照手相比,未经湿润的比较侧显示了额外的干燥。在每次比较物应用后通过应用增湿剂,该干燥水平得到改善。比较而言,经配方 A 处理的手显示了水分含量的明显提高。在每次配方 A 应用后添加增湿剂没有明显提高处理皮肤的水分含量。在最终处理后配方 A 的益处持续二十四小时,这说明配方 A 组合物提供了有效的长期保湿。

[0060] 除了在本文示出和描述的那些之外,本发明的各种修改将对以上描述领域的技术人员是明显的。这样的修改也意欲落入所附权利要求的范围内。

[0061] 说明书中提及的专利和出版物表示本发明相关领域技术人员的水平。这些专利和出版物在此通过引用被并入的程度如同每个单个专利或出版物具体且单个通过引用并入一样。

[0062] 以上描述是本发明具体实施方式的说明,但不意味对其实施进行限制。所附权利要求,包括其所有等同物,意欲限定本发明的范围。