



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110769891 A

(43)申请公布日 2020.02.07

(21)申请号 201880040881.6

(22)申请日 2018.08.17

(30)优先权数据

2017-157681 2017.08.17 JP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2019.12.19

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/JP2018/030587 2018.08.17

(87)PCT国际申请的公布数据

W02019/035489 JA 2019.02.21

(71)申请人 考司美德制药株式会社

地址 日本国京都府

(72)发明人 权英淑 神山文男 田中弘

近藤奈穗子

(74)专利代理机构 中科专利商标代理有限责任
公司 11021

代理人 王永红

(51)Int.Cl.

A61M 37/00(2006.01)

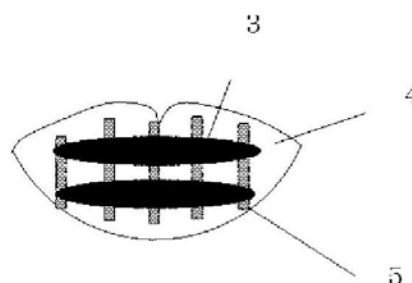
权利要求书1页 说明书6页 附图1页

(54)发明名称

口唇用微针阵列

(57)摘要

本发明提供一种更加有效、更加简便地实现唇的淡化、丰润化的组合物。本发明的唇用微针阵列是出于进行唇的淡化和/或丰润化的目的局部地应用于唇的微针阵列,微针阵列包含水溶性高分子,微针的高度为 $50\mu\text{m}$ 至 $300\mu\text{m}$,所述微针的前端为直径 $5\sim 150\mu\text{m}$ 的圆形或具有与之相同面积的平面。



1. 一种唇用微针阵列, 是出于进行唇的淡化和/或丰润化的目的局部地应用于唇的微针阵列,

微针阵列包含水溶性高分子, 微针的高度为 $50\mu\text{m}$ 至 $300\mu\text{m}$ 。

2. 根据权利要求1所述的唇用微针阵列, 其中,
微针的前端为直径 $5\mu\text{m}$ ~ $150\mu\text{m}$ 的圆形或具有与之相同面积的平面。

3. 根据权利要求1或2所述的唇用微针阵列, 其中,
微针的密度为 $50\text{根}/\text{cm}^2$ ~ $2000\text{根}/\text{cm}^2$ 。

4. 根据权利要求1~3中任一项所述的唇用微针阵列, 其中,
微针的基板部的厚度为 $3\mu\text{m}$ ~ $200\mu\text{m}$ 。

5. 根据权利要求1~4中任一项所述的唇用微针阵列, 其中,
水溶性高分子为透明质酸或其衍生物。

6. 根据权利要求1~5中任一项所述的唇用微针阵列, 其中,
微针阵列由保护粘合带装衬, 该粘合带的基材呈透水性, 并且局部涂布有粘合剂。

7. 根据权利要求1~6中任一项所述的唇用微针阵列, 其中,
在微针部含有淡化成分、保湿成分、抗炎症成分中的1种以上。

8. 根据权利要求1~7中任一项所述的唇用微针阵列, 其还包含颜料或合成着色料。

9. 根据权利要求1~8中任一项所述的唇用微针阵列, 其中,
在1片上保持2个微针阵列, 同时地应用于上下唇。

口唇用微针阵列

技术领域

[0001] 本发明涉及对唇的局部应用微针的技术领域，具体而言，涉及唇的淡化(lightening)和/或唇的丰润化技术。

背景技术

[0002] 唇的色素沉着的淡化化(lighten)受到强烈的关注。作为常见的皮肤的症状，有色素沉着过度、斑点。另外，由年龄增长或疲劳造成的唇的“变薄”也是最近特别是女性不断加深关注的现象。

[0003] 为了使皮肤淡色化，一直以来使用了许多物质。例如为对苯二酚、曲酸、甘草(licorice)和/或其衍生物、抗坏血酸/抗坏血酸衍生物、熊果苷(arbutin)等。已知为了唇的淡化化而以它们为有效物作为唇膏使用。

[0004] 另一方面，对于唇的变薄经常采用注入透明质酸等美容医师的手工技术。

[0005] 微针制剂的经皮吸收性高，尝试过化妆品及医药品等的开发。一般而言，微针制剂的应用部位为皮肤表皮，例如已知有作为利用经内颊给药的疫苗接种的微针贴片(专利文献1)。此微针贴片以贯穿内颊粘膜的外侧层的方式设计。另外，已知有包含微针状的生物相容性基体和位于其表面或内部的多孔性粒子的微针(专利文献2)。此微针可以用于眼下、下唇或法令纹，以能够附着于眼下、口周围等应用部位的尺寸和形状成形。

[0006] 需要说明的是，已知微针制剂即使不使突起部贯穿至角质层内也会牵拉表皮而使表皮的保护特性降低，从而可以施用化妆品、医药品(专利文献3)。此施用装置在突起部的前端还具有微小突起。

[0007] 现有技术文献

[0008] 专利文献

[0009] 专利文献1：日本特表2015-515474号公报

[0010] 专利文献2：日本特开2016-87474号公报

[0011] 专利文献3：日本特开2007-130417号公报

发明内容

[0012] 发明所要解决的问题

[0013] 本发明的目的在于，提供一种更加有效地更加简便地实现唇的淡化、丰润化的组合物。

[0014] 用于解决问题的方法

[0015] 虽然公开过将微针用于经内颊给药或者眼下或下唇的技术，然而在唇处没有角质，且外粘膜覆盖了皮内组织。向唇中插入微针而破坏粘膜、将有效物送达皮内的做法会刺激皮内而引起炎症，因此应当避免。本发明人等鉴于口唇组织的特殊性而进行了深入研究，其结果是，通过将微针本身及使之竖立的基板本身用弹性模量比金属、二氧化硅低而相对柔软的物质构成、并使之与唇密合，此外以不破坏唇外粘膜地止步于外粘膜内的方式对高

度进行微调,而发明出适于口唇的微针阵列。

[0016] 本发明如下所示。

[0017] (1)一种唇用微针阵列,是出于进行唇的淡化和/或丰润化的目的局部地应用于唇的微针阵列,微针阵列包含水溶性高分子,微针的高度为50 μm 至300 μm 。

[0018] (2)根据(1)中记载的唇用微针阵列,其中,微针的前端为直径5~150 μm 的圆形或具有与之相同面积的平面。

[0019] (3)根据(1)或(2)中记载的唇用微针阵列,其中,微针的密度为50~2000根/ cm^2 。

[0020] (4)根据(1)~(3)中任一项记载的唇用微针阵列,其中,微针的基板部的厚度为3~200 μm 。

[0021] (5)根据(1)~(4)中任一项记载的唇用微针阵列,其中,水溶性高分子为透明质酸或其衍生物。

[0022] (6)根据(1)~(5)中任一项记载的唇用微针阵列,其中,微针阵列由保护粘合带装衬,该粘合带的基材呈透水性,并且局部涂布有粘合剂。

[0023] (7)根据(1)~(6)中任一项记载的唇用微针阵列,其中,在微针部含有淡化成分、保湿成分、抗炎症成分中的1种以上。

[0024] (8)根据(1)~(7)中任一项记载的唇用微针阵列,其中,还包含颜料或合成着色料。

[0025] (9)根据(1)~(8)中任一项记载的唇用微针阵列,其中,在1片上保持2个微针阵列,同时应用于上下唇。

[0026] 发明效果

[0027] 发现局部性淡化组合物或丰润化组合物显示出以往不可能的高效力这样的令人吃惊、而且出乎意料的事实。对于本发明的组合物及方法而言有用的具体的方法是通过将包含水溶性原材料的微针应用于唇而带来的。微针为公知的药物经皮吸收机构。然而,在本发明人以前,既没有预测到将微针应用于唇并在淡化、丰润化方面显示出极为显著效果的报告,也没有进行了尝试的报告。推测其理由大致如下。即,微针发端于美国的研究开发,那里的微针材料主要为不锈钢、二氧化硅、钛、工程塑料等极硬的材料,若将包含此材料的微针应用于柔软的弯曲性的唇,则会有不协调感。

[0028] 在将本发明的微针阵列应用于唇的情况下,由于唇不具有角质层,因此有效物的渗透比通常的皮肤快,所以即使是短时间的应用也可以发挥出效果。

附图说明

[0029] 图1是表示本发明的微针阵列的制造方法的一例的剖视图。

[0030] 图2是实施例2中制造的微针阵列片的俯视图。

具体实施方式

[0031] 本发明的微针阵列的特征为材料的性质(属于水溶性)及针形状。

[0032] 微针阵列的针形状

[0033] 唇没有角质且外粘膜覆盖了皮内组织。唇是醒目的器官,插入微针、破坏粘膜而将有效物送达皮内的做法会刺激皮内而引发炎症,因此应当避免。微针的形状及高度必须严

格地控制,并以不插入到皮内的方式进行形状设计。具体而言,期望针的前端为直径 $5\mu\text{m}$ 以上的圆形或具有与之相同面积的平面。若为小于 $5\mu\text{m}$ 的前端面积,则应用时有刺破唇而插入皮内的危险性。期望针形状并非棒状,而是圆锥台形状或锥形火山。在圆锥台或锥形火山形状的情况下,在针部被应用于唇时,与唇外粘膜的接触面积大且压迫唇,因此唇外粘膜被牵拉而变薄,由此有利于有效物的皮内送达。与之相反,在棒状的针的情况下,与唇外粘膜的接触面积小,不利于有效物送达。期望针前端部直径为 $150\mu\text{m}$ 以下。若前端部直径大于 $150\mu\text{m}$,则唇外粘膜被牵拉的效果变小,丧失作为微针的功能。

[0034] 期望针高度为 $50\mu\text{m}$ 以上且 $300\mu\text{m}$ 以下,更优选为 $100\mu\text{m}$ 以上且 $250\mu\text{m}$ 以下。若小于 $50\mu\text{m}$,则压迫唇的程度小,不利于有效物的送达。若大于 $300\mu\text{m}$,则应用时有针刺破外粘膜的危险性。

[0035] 期望针密度为 $50\sim 2000$ 根/ cm^2 ,更优选为 $100\sim 1200$ 根/ cm^2 。若为 50 根/ cm^2 以下,则有效物的含量少,有效物的送达量不足。若为 2000 根/ cm^2 以上,则难以插入柔软的唇的粘膜。

[0036] 此外,为了应用于唇的粘膜并快速地溶解针,针的基板部的厚度的设计也很重要。期望基板部的厚度为 $3\sim 200\mu\text{m}$,更优选为 $5\sim 50\mu\text{m}$ 。若为 $3\mu\text{m}$ 以下,则成膜的韧性弱而难以合适地支承针。若为 $200\mu\text{m}$ 以上,则膜变硬而难以追随柔软的唇的形状,从而难以应用。另外,在从外部提供水分而也包括基板部在内地使整体溶解时,需要大量的水或长时间。

[0037] 微针阵列的材料

[0038] 对于微针阵列的材料而言,呈水溶性且硬度低的原材料是重要的。若使用此种原材料利用常法制作均匀地含有有效物的微针阵列,则有效物不仅包含于微针部分,也包含于基板部分。可以利用两工序填充的制法,仅在微针部分含有有效物。若将该微针阵列应用于唇,则微针部分压迫唇并对唇外粘膜施加牵拉而使之变薄,由此促进所含的有效物的唇内送达。若由柔性的原材料来制作微针阵列,则基板部也追随唇的弯曲而与唇密合,并且基板部也受到压迫,存在于其中的有效物虽然在比例上小于微针部分,然而也被送达唇内。

[0039] 作为微针阵列的材料,可以举出透明质酸及其衍生物(例如钠盐、聚环氧乙烷接枝透明质酸、透明质酸丙二醇酯、羧甲基化透明质酸钠、乙酰化透明质酸钠)、胶原蛋白、蛋白聚糖、羟丙基纤维素、硫酸软骨素、羧甲基纤维素等水溶性高分子,优选透明质酸或其衍生物。这些水溶性高分子的特征是在吸收少量的水时具有溶胀性。经由微针在唇的粘膜中溶解了的水溶性高分子吸收水而发生溶胀,带来唇的纵纹的变浅(持ち上げ)、唇的湿润效果。

[0040] 透明质酸是糖胺聚糖(粘多糖)的一种,具有N-乙酰葡萄糖胺与葡糖醛酸的二糖单元连结而成的结构。作为透明质酸,例如可以举出从鸡冠、脐带等中分离出的源于生物的透明质酸、利用乳酸菌、链球菌等大量生产的源于培养的透明质酸等。由于源于生物的透明质酸无法完全地除去成为其来源的生物所具有的胶原蛋白,残存的胶原蛋白有可能带来不良影响,因此优选不含有胶原蛋白的源于培养的透明质酸。因而,透明质酸优选包含 50 重量%以上的源于培养的透明质酸。

[0041] 在使用选自透明质酸或其衍生物中的水溶性高分子物质作为成分制作微针阵列时,由这些高分子物质成形的微针阵列若重均分子量变小则会变硬,变得易于刺入皮肤,相反若重均分子量变大,则机械强度提高而变得柔韧,因此硬度降低而有难以刺入皮肤的趋势。在本发明目的中,重均分子量优选为 5 千 ~ 200 万。

[0042] 为了在将微针阵列应用于唇时呈不贯穿外粘膜的程度的硬度且不易折断、并且易于使有效物渗透,可以由重均分子量为10万以上的高分子量高分子物质和重均分子量为5万以下的低分子量高分子物质的混合物来形成微针阵列。上述高分子量高分子物质的重均分子量为5万以上即可,优选为200万以下。另外,低分子量高分子物质的重均分子量为5万以下即可,优选为1000以上。需要说明的是,本发明中,重均分子量是利用凝胶渗透色谱法(GPC)测定的值。

[0043] 将高分子量高分子物质与低分子量高分子物质混合时的比率根据各高分子物质的种类及重均分子量而不同,因此以达到优选的机械强度及硬度的方式适当地确定即可,一般而言,优选高分子量高分子物质为1重量%以上、低分子量高分子物质为99重量%以下。

[0044] 有效物

[0045] 本发明的微针阵列中,上述的材料和针形状是重要的并且是新型的,而浸渗于该微针中的有效物可以使用公知的物质。在以唇淡化为目的的情况下,添加对苯二酚、曲酸、甘草(licorice)和/或其衍生物、抗坏血酸/乙基抗坏血酸、抗坏血酸葡萄糖苷等抗坏血酸衍生物、熊果苷(arbutin)等对黑色素合成酶的抑制有效的物质即可。另外,也可以添加虾青素、富勒烯、辅酶Q10等抗氧化剂、维生素E等血流促进剂、视黄醇及视黄醛、腺苷等促进周转(ターンオーバー)的成分、烟酰胺等改善新陈代谢的成分、防止嘴唇干裂的甘草酸二钾等、以及对于化妆品而言常用的芳香剂。除此以外,还可以添加神经酰胺、维生素A、E、尿素等保湿成分、以及甘草酸二钾等抗炎症成分。

[0046] 添加量各种各样,根据物质的种类及性质及所期望的效果的程度而定。淡化剂以及其他添加剂一般而言,相对于组合物的总重量以大约0.001wt%至大约20wt%、更优选以大约0.01wt%至大约5wt%、最优选以大约0.1wt%至大约2.5wt%的量存在。

[0047] 为了从唇的淡化进一步推进而使唇为更加水灵的色调,在淡化后或与淡化同时地使用向微针中添加了口红成分作为有效物的组合物即可。其添加量依照淡化剂而定。可以合适地使用一般所使用的以红花、胭脂虫等天然色素作为原料的颜料、作为合成着色料的色素(着色料)。作为合成着色料可以合适地使用红色104号、红色105号、红色201号、红色203号、红色205号、红色206号、红色207号、红色208号等。

[0048] 出于唇的丰润化的目的,使用透明质酸及其衍生物、胶原蛋白、硫酸软骨素、蛋白聚糖、胎盘等在皮内发生溶胀的高分子物质作为有效物。其中,由于透明质酸及其衍生物适于作为微针的材料,因此在以丰润化为目的的情况下,利用单独的透明质酸的微针成型可以达成目的。即,该情况下,可以说透明质酸兼作微针阵列的材料和有效物。

[0049] 本发明的微针阵列的制造方法没有特别限定,利用以往公知的任意的的方法制造即可,例如可以举出如下的方法,即,向穿设有微针的形状的模具中,流延上述高分子量透明质酸和低分子量透明质酸及根据需要使用的有效物的水溶液,在干燥后进行剥离。在仅使微针部分含有有效物的情况下,可以使用将含有有效物的原料和不含有有效物的原料分为2个工序填充的制法(两工序填充制法)。在剥离后,裁割为唇的形状,用保护粘合带装衬后使用。为了使应用于唇的微针阵列的针部迅速地在口唇部溶解,从阵列背面供给水或美容液是有效的做法。另外,为了防止水分自口唇部的散发,焖住微针阵列而促进针的溶解,使用水蒸气透过性低的保护粘合带也是有效的做法。在微针阵列的装衬保护粘合带的基材为透

水性(例如无纺布)的情况下,若局部涂布粘合剂,则易于用纱布等供给水,其后,按摩微针阵列粘贴部,由此易于实现速溶。

[0050] 在以速溶为目的的情况下,若在上面所述的高分子物质以外还使用水解透明质酸、水解胶原蛋白等易溶性高分子材料,则是有效的做法。另外,通过设为包含10%以上的分子量1000以下的水溶性物质、维生素C、单糖、二糖类等的组成,则针的溶解性得到促进。

[0051] 本发明的微针阵列是应用于唇的构件,由于唇不具有角质层,因此有效物的渗透比通常的皮肤快,所以即使是短时间的应用,也可以发挥出效果。

[0052] 本发明的局部性组合物(微针阵列)可以应对老年斑、暗斑、色素沉着过度、炎症后过度色素沉着(例如痤疮后色素沉着过度)、变色之类的各种皮肤的状态。

[0053] 本发明的微针阵列作为选项可以包含1种以上的以下的成分:麻醉剂、抗过敏原剂、抗真菌剂、抗炎症剂、防腐剂(antiseptics)、螯合剂、着色料、皮肤软化剂、去角质素(exfollients)、成膜剂(film formers)、芳香剂、湿润剂、防虫剂、润滑剂、保湿剂、医药品、防腐剂(preservatives)、护肤剂、皮肤渗透促进剂、稳定剂、表面活性剂、增稠剂、粘度调节剂、或维生素。

[0054] 实施例

[0055] 以下例示出实施例而对本发明进行说明,然而本发明并不限于实施例。

[0056] 实施例1

[0057] 图1是表示本发明的微针阵列的制造方法的一例的剖视图。图中1是如下得到的铸模,即,在利用向感光性树脂进行光照射的光刻法形成圆锥火山型的微针图案后,进行电铸加工,由此形成转印了圆锥火山型的微针图案的圆锥火山型的微针形成用凹部11而得。

[0058] 微针形成用凹部11是根部的直径为0.6mm、前端直径为0.02mm、深度为0.2mm的圆锥火山型,以0.6mm间隔排列为格子状。

[0059] 在室温下将在水100重量份中溶解有透明质酸(Kikkoman Biochemifa制、商品名“FCH-SU”、分子量100000)20重量份及红色104号的0.1重量份的水溶液流延到铸模1上,加热而使透明质酸水溶液层的水分蒸发后,从铸模1剥离后冲裁为倒圆角了的长方形(7x50mm),将该微针阵列安放于倒圆角了的长方形(9x56mm)的粘合带的中央部,由此得到本发明的微针阵列。微针阵列的底座部的厚度为60 μ m。

[0060] 将本发明的微针阵列与粘合带一起向2名志愿者的口唇部的右侧按压并利用粘合部固定,30分钟后剥离。之后立即轻轻地用水清洗口唇部,洗掉附着于表面的红色色素。在该状态下观察唇,对于两人而言右侧明显地红色增加并且与左侧相比观察到丰满感。

[0061] 实施例2

[0062] 除了追加了熊果苷2重量份以外,具有与实施例1同样的组成,利用与实施例1同样的铸模制造出长径5cm、短径0.8cm椭圆形的微针阵列。在该微针阵列的背部,装衬在基重(目付け)50g/m²的无纺布一面图案涂布有粘合剂(竖条纹2mm宽、间隔10mm)的粘合带而得到本发明的微针阵列。具体的样子参照图2。

[0063] 将本发明的微针阵列与粘合带一起向2名志愿者的上下口唇部按压并利用粘合带固定后,立即从无纺布侧用纱布供给水,然后取下纱布并按摩微针阵列粘贴部,15分钟后剥离。其后与实施例1同样地观察,在口唇部清楚地观察到红色和丰满感。将本粘贴操作以1天1次重复7天,则观察到粘贴部的透明感。

[0064] 实施例3

[0065] 取代实施例1中的透明质酸而使用PEG—接枝透明质酸,此外将曲酸2重量%、维生素C乙基醚1重量%、甘草酸二钾0.1重量%、红色218号0.1重量%添加到水溶液100g中,与实施例1同样地制造出微针阵列。也可以与实施例1同样地得到本发明品的效果。

[0066] 符号说明

[0067] 1铸模,11微针形成用凹部,2透明质酸水溶液层,3微针阵列片,4装衬无纺布片,5粘合剂。

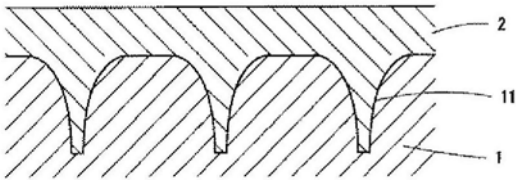


图1

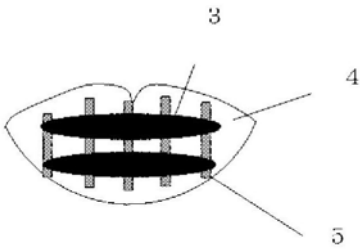


图2