



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101094645 B

(45) 授权公告日 2013. 04. 03

(21) 申请号 200580045327. X

A61K 8/92(2006. 01)

(22) 申请日 2005. 12. 27

A61K 8/55(2006. 01)

(30) 优先权数据

381162/2004 2004. 12. 28 JP

(56) 对比文件

CN 1476318 A, 2004. 02. 18, 实施例 4, 说明书第 9 页第 1 段, 说明书第 22 页第 2 段.

(85) PCT 申请进入国家阶段日

2007. 06. 28

CN 1344149 A, 2002. 04. 10, 说明书第 8 页倒数第 1 段 - 第 9 页, 实施例 IX.

(86) PCT 申请的申请数据

PCT/JP2005/023865 2005. 12. 27

审查员 林瀚云

(87) PCT 申请的公布数据

W02006/070789 JA 2006. 07. 06

(73) 专利权人 大塚制药株式会社

地址 日本东京

(72) 发明人 篠原茂生 原野史树 辻本真二

佐伯勇

(74) 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限

责任公司 11219

代理人 杨青 樊卫民

(51) Int. Cl.

A61K 8/06(2006. 01)

A61K 8/67(2006. 01)

A61K 8/39(2006. 01)

权利要求书 1 页 说明书 11 页 附图 1 页

(54) 发明名称

固体水包油型乳剂

(57) 摘要

本发明提供了具有令人满意的硬度和使用时保证了良好的感官性能,并且可以充分发挥电解质的生理功能的,由水包油型乳剂组成的固体组合物。该固体组合物通过将固体油(A)、液体油(B)、表面活性剂(C)、多元醇(D)、电解质(E)和水(F)组合制成水包油型乳剂而获得。

1. 为水包油型乳剂的固体组合物,其包括以重量计 15-30%的固体油 (A)、以重量计 15-30%的液体油 (B)、以重量计 3-10%的非离子型表面活性剂 (C)、以重量计 5-30%的多元醇 (D)、以重量计 1-15%的电解质 (E) 和以重量计 10-30%的水 (F),所述固体油 (A) 是至少一种选自由蜡和固体碳氢化合物组成的组的组分,所述液体油 (B) 是至少一种选自由液体碳氢化合物、液体酯和硅油组成的组的组分,所述电解质 (E) 是至少一种选自由腺苷磷酸及其盐组成的组 (E-1) 的组分与至少一种选自由抗坏血酸、抗坏血酸衍生物及其盐组成的组 (E-2) 的组分的组合物。

2. 根据权利要求 1 的固体组合物,其中所述固体油 (A) 是至少一种选自由小烛树蜡、氢化西蒙得木油、米糠蜡和白蜡组成的组的组分,且所述液体油 (B) 是至少一种选自由角鲨烷、液体石蜡、液体异石蜡烃、异硬脂酸 2- 己基癸酯、乙基己酸鲸蜡酯和甲基聚硅氧烷组成的组的组分。

3. 根据权利要求 1 的固体组合物,其中所述非离子型表面活性剂 (C) 是至少一种选自由甘油脂肪酸酯、POE 甘油脂肪酸酯、POE 氢化蓖麻油类、聚甘油脂肪酸酯和蔗糖脂肪酸酯组成的组的组分。

4. 根据权利要求 1 的固体组合物,其中所述多元醇 (D) 是至少一种选自由甘油、聚甘油和链烷二醇组成的组的组分。

5. 根据权利要求 1 的固体组合物,其中所述组 (E-1) 是至少一种选自由腺苷单磷酸及其盐组成的组的组分。

6. 根据权利要求 1 的固体组合物,其中所述组 (E-2) 是至少一种选自由抗坏血酸 2- 葡萄糖苷及其盐组成的组的组分。

7. 根据权利要求 1 的固体组合物,其中所述组合物是化妆品。

8. 根据权利要求 1 的固体组合物,其中所述组合物是外用药品。

9. 根据权利要求 1 的固体组合物,其具有唇膏的形式。

10. 固体油 (A)、液体油 (B)、非离子型表面活性剂 (C)、多元醇 (D)、电解质 (E) 和水 (F) 所组成的固体组合物在生产固体水包油型乳剂中的应用,所述固体组合物包括以重量计 15-30%的固体油 (A)、以重量计 15-30%的液体油 (B)、以重量计 3-10%的非离子型表面活性剂 (C)、以重量计 5-30%的多元醇 (D)、以重量计 1-15%的电解质 (E) 和以重量计 10-30%的水 (F),所述固体油 (A) 是至少一种选自由蜡和固体碳氢化合物组成的组的组分,所述液体油 (B) 是至少一种选自由液体碳氢化合物、液体酯和硅油组成的组的组分,所述电解质 (E) 是至少一种选自由腺苷磷酸及其盐组成的组 (E-1) 的组分与至少一种选自由抗坏血酸、抗坏血酸衍生物及其盐组成的组 (E-2) 的组分的组合物。

固体水包油型乳剂

技术领域

[0001] 本发明涉及固体水包油型乳剂。更具体地说,本发明涉及包含水包油型乳剂的固体组合物,其即使在含有有效浓度的具有生理功能的电解质的条件下,仍能稳定地维持其固体状态,在使用时具有良好的感官性能,并且可以充分发挥电解质的生理功能。

[0002] 发明背景

[0003] 作为包括水份的固体化妆品材料的现有技术,通常使用包括液体油,固体油,水和亲脂性表面活性剂的油包水型乳剂(例如,专利文献 1)。然而,油包水型乳剂造成一个问题,即发挥生理功能的电解质,尤其是水溶性或亲水性物质,当其施用于皮肤时不能有效地表现其功能。这是由于在油包水型乳剂中,电解质作为活性成分溶解在其中的水相被油相包裹,因此难以使电解质与皮肤接触。

[0004] 相比之下,水包油型乳剂,具有生理功能的电解质溶解在其中的水相在乳剂外部,这提高了电解质在皮肤中的渗透性。因此,这些具有生理功能的电解质优选制成水包油型乳剂的固体制剂。在此之前,包括水包油型乳剂的固体组合物已经是公知的。例如,已报道下列内容:包括具有表面活性剂、油和 β -1,3-葡聚糖的水包油型乳剂的固体化妆品(专利文献 2);包括具有水,特定蜡酯、两性表面活性剂、特定形态的氧化钛和高级脂肪酸的水包油型乳剂的固体化妆品(专利文献 3);包括具有琼脂和/或明胶、聚乙二醇、油和水的水包油型乳剂的固体化妆品(专利文献 4)。

[0005] 然而,水包油型乳剂的缺点在于,当电解质溶解于水相时,该乳剂不能形成凝胶,这导致了乳剂不能凝固或不能保持足够的硬度。此外,在一些情况下,水包油型乳剂还有另外一个缺点,即溶解于水相的电解质的生理功能不能充分显示。上述缺点在用嘌呤碱基、其盐或水溶性维生素作为电解质时尤其明显。本发明的发明者证实,当特定量的嘌呤碱基或其盐与特定量的水溶性维生素结合使用时,这两个缺点变得尤其显著。

[0006] 在目前的情况下,由于上述缺点未被解决,包括含有有效浓度的具有生理功能的电解质的水包油型乳剂的固体组合物的实际应用还没有实现。鉴于上述现有技术,需要开发含有具有足够的硬度和使用时的良好感官性能,并且可以充分显示所含电解质的生理功能的水包油型乳剂的固体组合物。

[0007] 专利文献 1 日本未决专利申请公开 No. H6(1994)-321731

[0008] 专利文献 2 日本未决专利申请公开 No. H8(1996)-291021

[0009] 专利文献 3 日本未决专利申请公开 No. H9(1997)-194331

[0010] 专利文献 4 日本未决专利申请公开 No. 2003-95862

发明内容

[0011] 本发明将要解决的问题

[0012] 本发明的目标在于提供含有在使用时具有足够的硬度和良好的感官性能,并可以充分发挥电解质的生理功能的水包油型乳剂的固体组合物。尤其是,本发明的目标在于提供包括水包油型乳剂的固体组合物,尽管该组合物包括有效浓度的嘌呤碱基、其盐或水溶

性维生素,但仍能在保持其稳定固体状态的同时,使用时具有良好的感官性能,并且能有效地显示预防皮肤色素沉着的作用。

[0013] 解决问题的方法

[0014] 本发明的发明者为实现上述目标进行了广泛的研究,结果发现,具有足够的硬度和使用时的良好感官性能,并且可以充分发挥电解质的生理功能的固体组合物可以通过用固体油 (A)、液体油 (B)、表面活性剂 (C)、多元醇 (D) 和水 (E) 与电解质 (E) 一起制备水包油型乳剂来获得。本发明的发明者还发现,这样的组合物在保持其稳定的固体状态的情况下,使用时具有良好的感官性能,并且,当以嘌呤碱基、其盐或水溶性维生素为电解质 (E),尤其是当嘌呤碱基或其盐与水溶性维生素结合使用时,仍能有效发挥这些电解质的生理功能。本发明的发明者在这些发现的基础上进一步进行改进,并完成了本发明。

[0015] 更具体地说,本发明提供了下列固体组合物(固体水包油型乳剂组合物)。

[0016] 项 1:为水包油型乳剂的固体组合物,其包括固体油 (A)、液体油 (B)、表面活性剂 (C)、多元醇 (D)、电解质 (E) 和水 (F)。

[0017] 项 2:根据项 1 的固体组合物,其中所述电解质 (E) 是至少一种选自由嘌呤碱基、水溶性维生素、水溶性维生素衍生物及其盐组成的组的组分。

[0018] 项 3:根据项 1 的固体组合物,其中所述电解质 (E) 是至少一种选自由腺苷 3', 5' - 环磷酸、腺苷单磷酸、腺苷二磷酸、腺苷三磷酸及其盐组成的组的组分。

[0019] 项 4:根据项 1 的固体组合物,其中所述电解质 (E) 是至少一种选自由嘌呤碱基及其盐组成的组 (E-1) 的组分与至少一种选自由水溶性维生素、水溶性维生素衍生物及其盐组成的组 (E-2) 的组分的组合物。

[0020] 项 5:根据项 1 的固体组合物,其中所述电解质 (E) 是至少一种选自由腺苷 3', 5' - 环磷酸、腺苷单磷酸、腺苷二磷酸、腺苷三磷酸及其盐组成的组 (E-1) 的组分与至少一种选自由抗坏血酸、抗坏血酸衍生物及其盐组成的组 (E-2) 的组分的组合物。

[0021] 项 6:根据项 1 的固体组合物,其中所述电解质 (E) 是至少一种选自由腺苷单磷酸及其盐组成的组 (E-1) 的组分与至少一种选自由抗坏血酸-2- 葡萄糖苷及其盐组成的组 (E-2) 的组分的组合物。

[0022] 项 7:根据项 1 的固体组合物,其包括以重量计 5-50% 的固体油 (A)、以重量计 10-60% 的液体油 (B)、以重量计 1-20% 的表面活性剂 (C)、以重量计 5-30% 的多元醇 (D)、以重量计 0.1-20% 的电解质 (E) 和以重量计 10-50% 的水。

[0023] 项 8:根据项 1 的固体组合物,其中所述组合物是化妆品。

[0024] 项 9:根据项 1 的固体组合物,其中所述组合物是外用药品。

[0025] 项 10:根据项 1 的固体组合物,其具有唇膏的形式。

[0026] 项 11:固体油 (A)、液体油 (B)、表面活性剂 (C)、多元醇 (D)、电解质 (E) 和水 (F) 在生产固体水包油型乳剂中的应用。

[0027] 项 12:固体油 (A)、液体油 (B)、表面活性剂 (C)、多元醇 (D) 和水 (F) 在生产固体水包油型乳剂中的应用,所述水包油型乳剂包括至少一种选自由嘌呤碱基、水溶性维生素、水溶性维生素衍生物及其盐组成的组的组分。

[0028] 项 13:固体油 (A)、液体油 (B)、表面活性剂 (C)、多元醇 (D) 和水 (F) 在生产固体水包油型乳剂中的应用,所述乳剂包括至少一种选自由嘌呤碱基及其盐组成的组 (E-1) 的组

分和至少一种选自由水溶性维生素、水溶性维生素衍生物及其盐组成的组 (E-2) 的组分。

附图说明

[0029] 图 1 显示了将实施例 1 中获得的唇膏施用于嘴唇 56 天时,黑色素指数随着时间的推移而发生的变化。在图 1 中,横轴的时间段 (w) 的单位是周。

[0030] 图 2 显示了将实施例 1 中获得的唇膏施用于嘴唇 56 天后嘴唇的柔软性指数 (频率变化, Hz)。

[0031] 本发明的最佳实施方式

[0032] 以下对本发明进行详细描述。

[0033] 本发明的固体组合物为水包油型乳剂,所述乳剂包括固体油 (A)、液体油 (B)、表面活性剂 (C)、多元醇 (D)、电解质 (E) 和水 (F)。

[0034] 在本发明中,固体油是常温 (25℃) 下为固体或半固体的油类组分。多种固体油,只要其是化妆品方面或者药理学上可接受的,都可以无限制地用作本发明的固体组合物的固体油 (A),但优选在常温下为固体的油。这类固体油的例子有蜡,例如小烛树 (candelilla) 蜡、巴西棕榈蜡、氢化西蒙得木油、米糠蜡、紫胶、羊毛脂、黄蜂蜡、鲸蜡、褐煤蜡等;固体碳氢化合物,例如地蜡 (Ozokerite)、白蜡 (ceresin)、石蜡、聚乙烯蜡、微晶蜡、凡士林等;固体酯,例如肉豆蔻酸肉豆蔻酯、棕榈酸鲸蜡酯、乳酸鲸蜡酯、油酸胆固醇酯、油酸植物甾醇酯、硬脂酸胆固醇酯、羟基硬脂酸胆固醇酯等。这些固体油可以单独或者结合使用。在上述固体油中,就获得稳定的固体状态而言,优选具有 50℃ 或 50℃ 以上,更优选 60℃ 或 60℃ 以上熔点的固体油。尤其优选氢化西蒙得木油与其它蜡、固体碳氢化合物或固体酯的组合物。在这些组合物中,氢化西蒙得木油与白蜡 (Ceresin) 的组合物,或者氢化西蒙得木油与小烛树蜡的组合物是最有效的。在氢化西蒙得木油与其它蜡、固体碳氢化合物或固体酯组合使用的情况下,基于氢化西蒙得木油以 100 份重量计,其它蜡、固体碳氢化合物或固体酯通常为以重量计 50-1000 份,优选以重量计 100-500 份,更优选以重量计 100-300 份。

[0035] 上述固体油 (A) 在本发明的固体组合物中的含量以组合物总重量计通常为组合物总重量的 5-50%,优选以重量计为组合物总重量的 10-40%,更优选以重量计为组合物总重量的 15-30%。

[0036] 本发明的固体组合物的液体油 (B) 在常温 (25℃) 下是液体。多种液体油,只要其是化妆品方面或者药理学上可接受的,都可以无限制地用作本发明的固体组合物的液体油 (B)。这类液体油 (B) 的具体例子包括液体碳氢化合物,例如角鲨烷、液体石蜡、液体异石蜡烃 (isoparaffin)、 α -烯烃低聚物等;液体酯,例如肉豆蔻酸异丙酯、肉豆蔻酸辛基十二烷酯、油酸油酯、油酸癸酯、异硬脂酸 2-己基癸酯、二甲基辛酸己基癸酯、棕榈酸异丙酯、月桂酸己酯、硬脂酸丁酯等;植物油,例如鳄梨油、杏仁油、橄榄油、芝麻油、sasanqua 油、红花油、大豆油、蓖麻油、山茶油、玉米油、菜籽油、米糠油、par chic oil、棕榈仁油、棕榈油、葵花籽油、葡萄籽油、棉籽油等;动物油,例如鲛油、貂油、蛋黄脂肪油等;硅油,例如二甲基聚硅氧烷、甲基苯基聚硅氧烷、甲基氢聚硅氧烷 (methylhydrogen polysiloxane)、八甲基环四硅氧烷等。这些油可以单独或者组合使用。

[0037] 用于本发明的液体油 (B) 优选为液体碳氢化合物、液体酯及其组合物,更优选为

液体碳氢化合物与液体酯的组合物。在液体碳氢化合物与液体酯组合使用作为液体油 (B) 的情况下,其混合比例不受限制。例如,基于以液体酯重量 100 份计,液体碳氢化合物的含量优选以重量计为 30-250 份,更优选以重量计为 50-150 份。

[0038] 上述液体油 (B) 在本发明的固体组合物中的含量以组合物的总重量计通常为,例如组合物总重量的 10-60%,优选以重量计为组合物总重量的 15-50%,更优选以重量计为组合物总重量的 15-30%。基于以固体油 (A) 重量总量 100 份计,本发明的固体组合物中含有的液体油 (B) 的比例以重量计通常为 25-600 份,优选以重量计为 50-400 份,更优选以重量计为 65-200 份。

[0039] 用于本发明的固体组合物的表面活性剂 (C),只要其是化妆品方面或者药理学上可接受的,都不受限制。任何非离子型表面活性剂、阴离子表面活性剂、阳离子表面活性剂和两性表面活性剂都可以使用。

[0040] 用作表面活性剂 (C) 的非离子型表面活性剂的具体例子包括 POE (聚氧乙烯) 支链烷基醚,例如 POE 辛基十二烷基醚等;POE 烷基醚,例如 POE 油基醚、POE 鲸蜡基醚等;山梨糖醇酐脂肪酸酯,例如山梨糖醇酐单油酸酯、山梨糖醇酐单异硬脂酸酯等;POE 山梨糖醇酐脂肪酸酯,例如 POE 山梨糖醇酐单油酸酯、POE 山梨糖醇酐单异硬脂酸酯、POE 山梨糖醇酐单月桂酸酯等;甘油脂肪酸酯,例如亲脂性甘油单油酸酯、亲脂性甘油单硬脂酸酯和甘油肉豆蔻酸酯;POE 甘油脂肪酸酯,例如 POE 甘油油酸酯、POE 甘油单硬脂酸酯等;POE 烷基芳基醚,例如 POE 胆甾烷醇醚等;POE 氢化蓖麻油类,例如 POE 氢化蓖麻油、POE 氢化蓖麻油异硬脂酸酯等;甘油醚,例如异硬脂酰甘油醚等;聚甘油脂肪酸酯,例如聚甘油单硬脂酸酯、聚甘油二异硬脂酸酯、十聚甘油十硬脂酸酯等;蔗糖脂肪酸酯,例如蔗糖油酸酯、蔗糖棕榈酸酯、蔗糖硬脂酸酯、蔗糖二月桂酸酯等;烷醇酰胺类表面活性剂,例如月桂酸单乙醇酰胺,月桂酸二乙醇酰胺等;等等。

[0041] 用作表面活性剂 (C) 的阴离子表面活性剂的具体例子包括脂肪酸盐,例如硬脂酸钾、硬脂酸三乙醇胺等;烷基硫酸盐,例如十六烷基硫酸钠等;POE 烷基醚硫酸盐,例如 POE 烷基 (12,13) 醚硫酸三乙醇胺盐等;N- 酰基甲基牛磺酸盐,例如肉豆蔻酰甲基牛磺酸钠等;烷基磷酸盐,例如鲸蜡基磷酸二乙醇胺等;POE 烷基膦酸盐,例如 POE 鲸蜡基磷酸钠等;N- 酰基氨基酸盐,例如 N- 硬脂酰-L- 谷氨酸钠、N- 硬脂酰-L- 谷氨酸钾、N- 硬脂酰-L- 谷氨酸三乙醇胺等;等等。

[0042] 用作表面活性剂 (C) 的阳离子表面活性剂的具体例子包括烷基三甲基氯化铵,例如硬脂酰基三甲基氯化铵等;二烷基二甲基氯化铵,例如二硬脂酰基二甲基氯化铵等;苯扎氯铵等;等等。

[0043] 用作表面活性剂 (C) 的两性表面活性剂的具体例子包括烷基羧甲基羟乙基咪唑啉甜菜碱,例如 2- 烷基-N- 羧甲基-N- 羟乙基咪唑啉甜菜碱等;烷基酰氨基丙基甜菜碱,例如月桂基酰氨基丙基甜菜碱等;烷基羟基磺基甜菜碱,例如月桂基羟基磺基甜菜碱等;等等。

[0044] 在本发明的固体组合物中,这些表面活性剂可以单独或者组合使用。

[0045] 作为表面活性剂 (C),优选非离子型表面活性剂,更优选亲脂性甘油单硬脂酸酯、POE 氢化蓖麻油、蔗糖硬脂酸酯和聚甘油单硬脂酸酯。

[0046] 上述表面活性剂 (C) 在本发明的固体组合物中的含量以组合物总重量计通常为

组合物总重量的 1-20%，优选以重量计为组合物总重量的 2-15%，更优选以重量计为组合物总重量的 3-10%。

[0047] 用于本发明的固体组合物的多元醇 (D)，只要其是化妆品方面或者药理学上可接受的，都不受限制。多元醇 (D) 的例子有甘油；聚甘油，例如二甘油、三甘油、四甘油等；链烷二醇，例如乙二醇、二甘醇、聚乙二醇、1,3-丁二醇、丙二醇、二丙二醇、异戊二烯二醇 (isopreneglycol)、1,2-戊二醇、1,2-己二醇、1,2-辛二醇等；糖醇，例如甘露醇、山梨醇、麦芽糖醇、果糖等。这些多元醇可以单独或者组合使用。作为多元醇 (D)，优选甘油、二甘油、乙二醇、二甘醇、聚乙二醇、1,3-丁二醇、二丙二醇、异戊二烯二醇 (isoprene glycol)，更优选甘油、二甘油、二丙二醇和 1,3-丁二醇。

[0048] 上述多元醇 (D) 在本发明的固体组合物中的含量以重量计通常为 5-30%，优选以重量计为 10-30%，更优选以重量计为 15-25%。

[0049] 用于本发明的电解质 (E)，只要其是化妆品方面或者药理学上可接受的，都不受限制。特别提到的作为电解质 (E) 的例子有施用于皮肤时发挥其生理功能并且可以加入到外用制剂，尤其是化妆品和外用药品或准医药产品中的多种物质。电解质 (E) 的具体例子包括嘌呤碱基、嘧啶碱基、水溶性维生素、水溶性维生素衍生物、氨基酸、氨基酸衍生物及其盐等。

[0050] 在本说明书中，嘌呤碱基是指嘌呤本身及各种以嘌呤母核为骨架的嘌呤衍生物。嘌呤碱基的例子包括腺嘌呤、鸟嘌呤、其脱氨基形式（次黄嘌呤、黄嘌呤）、腺苷、鸟苷、肌苷、腺苷磷酸（腺苷-2'-磷酸、腺苷-3'-磷酸、腺苷-5'-磷酸、腺苷-5'-二磷酸、腺苷-5'-三磷酸、环腺苷-3',5'-单磷酸 (cAMP)）、鸟苷磷酸（鸟苷-3'-磷酸、鸟苷-5'-磷酸、鸟苷-5'-二磷酸和鸟苷-5'-三磷酸）、腺苷酸基琥珀酸、黄原酸、肌苷酸、黄素腺嘌呤二核苷酸 (FAD)、烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (NAD) 等。

[0051] 嘧啶碱基是指嘧啶本身及各种以嘧啶母核为骨架的嘧啶衍生物。这类嘧啶碱基的例子包括尿嘧啶核酸相关物质，例如尿嘧啶、尿苷、尿苷磷酸 [尿苷单磷酸（尿苷-5'-磷酸、尿苷-3'-磷酸和尿苷-2'-磷酸）、尿苷二磷酸、尿苷三磷酸、环尿苷磷酸]、脱氧尿苷、脱氧尿苷磷酸 [5'-脱氧尿苷二磷酸 (dUDP)、5'-脱氧尿苷磷酸 (dUMP) 等] 等；胞嘧啶核酸相关物质，例如胞嘧啶、胞苷、胞苷磷酸 [胞苷单磷酸（胞苷-5'-磷酸、胞苷-3'-磷酸、胞苷-2'-磷酸）、胞苷三磷酸 (CTP)、胞苷二磷酸 (CDP)]、脱氧胞苷、脱氧胞苷磷酸 (5'-脱氧胞苷三磷酸 (dCTP)、5'-脱氧胞苷二磷酸 (dCDP)、5'-脱氧胞苷酸 (dCMP) 等) 等；以及胸腺嘧啶、胸苷、胸苷磷酸 [胸苷酸单磷酸 (TMP)、胸苷二磷酸 (TDP)、胸苷三磷酸 (TTP) 等]、乳清酸、乳清酸核苷-5'-磷酸等。

[0052] 水溶性维生素及其衍生物的例子包括维生素 B 群、抗坏血酸、硫辛酸及其衍生物。维生素 B 群及其衍生物的具体例子包括维生素 B₁ 衍生物、维生素 B₂、维生素 B₆、维生素 B₁₂、维生素 B₁₃、生物素、泛酸、烟酸、叶酸、肌醇等。上述维生素 B₁ 衍生物的例子包括硫胺素、二硫胺、呋喃硫胺、dicethiamine、bisbutitiamine、双苯酰硫胺、苯磷硫胺、二硫化单磷酸硫胺、赛可硫胺、奥托硫胺、丙舒硫胺等。抗坏血酸衍生物的例子包括 L-抗坏血酸磷酸酯钠盐、L-抗坏血酸硫酸酯二钠盐、抗坏血酸-2-葡萄糖苷、氨基葡萄糖抗坏血酸盐、L-脱氢抗坏血酸、L-抗坏血酸磷酸酯镁盐等。

[0053] 氨基酸及其衍生物的例子有氨基酸，例如丝氨酸、甘氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、赖

氨酸、精氨酸、苏氨酸、半胱氨酸、谷氨酸、吡咯烷酮羧酸等及其衍生物。

[0054] 上述各种盐的例子有碱金属盐,例如钠盐、钾盐等;碱性氨基酸盐,例如精氨酸、赖氨酸等;铵盐、三乙醇胺盐等。

[0055] 上述电解质可以单独或者组合使用。

[0056] 在上述电解质(E)中,嘌呤碱基、水溶性维生素和水溶性维生素衍生物及其盐由于施用于皮肤时可以表现出优良的生理活性,因此是本发明优选的电解质。在上述电解质中,腺苷3',5'-环磷酸、腺苷单磷酸、腺苷二磷酸、腺苷三磷酸及其盐由于施用于皮肤时显示出提高皮肤新陈代谢和促进皮肤更新的作用,因此是有效的电解质。

[0057] 从有效显示改善皮肤色素沉着和预防皮肤老化的作用的角度考虑,更理想的是如下所述,将(E-1)组分与(E-2)组分组合起来,作为本发明的固体组合物中的电解质(E):

[0058] 优选为至少一种选自由嘌呤碱基及其盐组成的组(E-1)的电解质与至少一种选自由水溶性维生素及其衍生物组成的组(E-2)的电解质的组合物;

[0059] 更优选为至少一种选自由腺苷3',5'-环磷酸、腺苷单磷酸、腺苷二磷酸、腺苷三磷酸及其盐组成的组(E-1)的电解质与至少一种选自由抗坏血酸、其衍生物及其盐组成的组(E-2)的电解质的组合物;

[0060] 更优选为至少一种选自由腺苷单磷酸及其盐组成的组(E-1)的电解质与至少一种选自由抗坏血酸-2-葡萄糖苷及其盐组成的组(E-2)的电解质的组合物。

[0061] 当上述(E-1)和(E-2)组分组合起来作为电解质(E)时,基于以E-1)组分重量100份计,(E-2)组分的比例是,例如以重量计0.5-1000份,优选以重量计5-500份,更优选以重量计50-500份。当所述比例在上述范围内时,则上述作用可以更有效地显示。

[0062] 包括作为电解质(E)的上述适宜化合物或其组合物的本发明的固体组合物,当这些电解质被加入到常规处方的水包油型乳剂中时没有缺点(例如,不凝固、使用时感官性能差、生理功能发挥差等)产生,并且可以在制成制剂时被赋予有利效果。

[0063] 与本发明的固体组合物混合的电解质的含量只要该量适合于该电解质发挥其预期作用(以下称有效量),都不受限制。具体地,含量根据要使用的电解质的类型的改变而改变,并且,例如其以组合物的总重量计通常为组合物总量的0.1-20%,优选以重量计为组合物总量的1-15%,更优选以重量计为组合物总量的3-10%。即使其中含有如上所述有效量的电解质,本发明的固体组合物仍可以保持使用时的良好感官性能和稳定的固体状态。

[0064] 当如上所述将(E-1)组分与(E-2)组分组合作为电解质(E)时,(E-1)组分的含量以组合物的总重量计为组合物总量的0.05-10%,(E-2)组分的含量以重量计为组合物总量的0.05-10%;优选(E-1)组分的含量以重量计为组合物总量的0.1-7%,(E-2)组分的含量以重量计为组合物总量的0.5-10%;更优选(E-1)组分的含量以重量计为组合物总量的0.5-6%,(E-2)组分的含量以重量计为组合物总量的1-10%。

[0065] 本发明的固体组合物以水(F)作为基本成分。作为水(F),任何蒸馏水、离子交换水和无菌水都可以使用。水(F)在本发明的固体组合物中的含量以重量计通常为组合物总量的10-50%,优选为组合物总量的10-30%,更优选为组合物总量的10-25%。在本发明的固体组合物中,基于固体油(A)和液体油(B)的总量为重量100份计,优选含有水(F)的比例为以重量计20-60份,优选以重量计为20-50份,更优选以重量计为20-40份。

[0066] 只要对本发明的效果没有受到不良影响,本发明的固体组合物除了上述组分外,

还可以包括多种已知组分,例如紫外线吸收剂、抗氧化剂、杀菌剂、抗炎剂、防腐剂、香料、着色剂等,尤其是添加于施用于皮肤的外用组合物,例如化妆品、外用药品或者准医药产品的已知组分等。

[0067] 本发明的固体组合物用作透皮或透粘膜制剂,例如可以显示基于组合物中包含的电解质的作用的生理功能的化妆品或外用医药品(包括外用准医药产品)。

[0068] 本发明的固体组合物只要其可以局部施用于皮肤或粘膜,其形状不受限制,并且棒形是优选的适宜形状的例子。当制成棒形制剂时,本发明的固体组合物适宜用作唇用制剂、局部施用于皮肤尤其是脸部的制剂等。当组合物被制成棒型时,其尺寸不受限制。组合物通常被制成直径7-30mm,高度约20-50mm的圆柱型。为了使组合物固化成棒型,理想的情况是固体组合物是自身可支撑的。“自身可支撑”的意思是,该组合物可以在不通过将其放入容器或类似物的方式支撑边缘的情况下保持其自身的形状。具体地说,这表示,当直径为10mm、高度为40mm的圆柱型组合物于30℃的温度和60%的相对湿度下垂直竖立于基部上时,该组合物可以保持其自身形状至少1小时。

[0069] 本发明的固体组合物可以通过类似固体的水包油型乳剂的常用制备方法制备。

[0070] 实施例

[0071] 以下根据实施例和测试实施例对本发明进行说明,但不限制本发明。

[0072] 实施例1 唇用棒状制剂(唇膏)

[0073] (%) ,以重量计)

[0074]	1. 液体石蜡	13.50
[0075]	2. 异硬脂酸 2-己基癸酯	13.00
[0076]	3. 甲基聚硅氧烷	0.50
[0077]	4. 小烛树蜡	13.50
[0078]	5. 氢化西蒙得木油	8.00
[0079]	6. 亲脂性甘油单硬脂酸酯	3.00
[0080]	7. 硬脂基甘草亭酸酯	0.10
[0081]	8. 聚氧乙烯氢化蓖麻油(30 E.O.)	0.50
[0082]	9. (12,14) 羟烷基麦芽糖醇醚	3.00
[0083]	10. 十聚甘油单硬脂酸酯	1.00
[0084]	11. N-硬脂酰-L-谷氨酸钠	0.50
[0085]	12. 浓缩甘油	16.00
[0086]	13. 1,3-丁二醇	6.00
[0087]	14. L-抗坏血酸-2-葡萄糖苷	2.00
[0088]	15. 腺苷单磷酸二钠	3.00
[0089]	16. 纯化水	剩余量

[0090] 100%,以重量计

[0091] 将组分1-8在80℃下搅拌熔化,制成油相,将组分9-16分别在80℃下搅拌溶解,制成水相。随后,将油相加至水相中,形成乳剂。将乳剂倾入唇膏模具中,然后冷却,从而提供由水包油型乳剂组成的唇膏(直径10mm、高度40mm的圆柱体)。

[0092] 实施例2 皮肤用棒状制剂

[0093]		(%,以重量计)
[0094]	1. 角鲨烷	8.50
[0095]	2. 2-乙基己酸鲸蜡酯	12.00
[0096]	3. 白蜡	20.00
[0097]	4. 氢化西蒙得木油	8.00
[0098]	5. 亲脂性甘油单硬脂酸酯	3.00
[0099]	6. 生育酚	0.05
[0100]	7. 聚氧乙烯氢化蓖麻油 (30 E.O.)	1.00
[0101]	8. 蔗糖硬脂酸酯	3.00
[0102]	9. 十聚甘油单硬脂酸酯	1.00
[0103]	10. 2-烷基 -N- 羧甲基 -N- 羟乙基咪唑啉甜菜碱	1.00
[0104]	11. 浓缩甘油	16.00
[0105]	12. 1,3-丁二醇	6.00
[0106]	13. L-抗坏血酸 2-葡萄糖苷	2.00
[0107]	14. 腺苷单磷酸二钠	3.00
[0108]	15. 纯化水	剩余量
[0109]		100%,以重量计
[0110]	将组分 1-7 在 80℃ 下搅拌熔化,制成油相,将组分 8-15 分别在 80℃ 下搅拌溶解,制成水相。随后,将油相加至水相中,形成乳剂。将乳剂倾入唇膏模具中,然后冷却,从而提供由水包油型乳剂组成的唇膏(直径 10mm、高度 40mm 的圆柱体)。	
[0111]	<u>实施例 3</u> 用于补充水分的棒状制剂	
[0112]	1. 液体石蜡	13.50
[0113]	2. 异硬脂酸 -2- 己基癸酯	13.50
[0114]	3. 甲基聚硅氧烷	0.50
[0115]	4. 小烛树蜡	8.00
[0116]	5. 巴西棕榈蜡	5.00
[0117]	6. 氢化西蒙得木油	5.00
[0118]	7. 亲脂性甘油单硬脂酸酯	3.00
[0119]	8. 聚氧乙烯氢化蓖麻油 (60 E.O.)	0.50
[0120]	9. 蔗糖硬脂酸酯	3.00
[0121]	10. 十聚甘油单硬脂酸酯	1.00
[0122]	11. 二聚甘油	10.00
[0123]	12. 二丙二醇	15.00
[0124]	13. 三甲基甘氨酸	5.00
[0125]	14. L-抗坏血酸 -2- 葡萄糖苷	2.00
[0126]	15. 腺苷单磷酸二钠	3.00
[0127]	16. 纯化水	剩余量
[0128]		100%,以重量计
[0129]	将组分 1-8 在 80℃ 下搅拌熔化,制成油相,将组分 9-16 分别在 80℃ 下搅拌溶解,	

制成水相。随后,将油相加至水相中,形成乳剂。将乳剂倾入唇膏模具中,然后冷却,从而提供由水包油型乳剂组成的唇膏(直径 10mm、高度 40mm 的圆柱体)。

[0130] 测试实施例 1

[0131] 通过下列方法,在下列条件下对实施例 1 中获得的唇膏对唇部的作用和效果进行评价。

[0132] < 实验条件和方法 >

[0133] 1. 受试者

[0134] 选择 9 名在将要测试的皮肤处无疾病的健康男性成人(33-52 岁,平均年龄 42.9 岁)。

[0135] 2. 测试样品

[0136] 以实施例 1 中获得的唇膏为测试样品。

[0137] 3. 测试方法

[0138] 1) 测试区域的确定

[0139] 将测试样品施用于整个上唇和下唇。测试粘膜和下唇皮肤间的范围内,面对粘膜过渡区中线的右侧及左侧部分。

[0140] 2) 测量

[0141] 用下述方法对黑色素指数和柔软性进行评价。将测试区域用肥皂(商品名:Kao white,由 Kao Corp. 公司生产)洗净,然后受试者在环境控制室(温度 20℃,相对湿度 50%)中适应 30 分钟后进行测量。

[0142] • 测量黑色素指数

[0143] 每两周用黑色素测定仪(Courage+Khazaka Electronics GmbH 公司)测量中线右侧测试区域的黑色素指数。根据该设备,将三种不同波长(568,660 和 880nm)的光线照向皮肤,并且,对于测量黑色素指数,测量从皮肤反射回来的各光线(660 和 880nm)的反射比,从而计算黑色素指数。

[0144] • 皮肤柔软性

[0145] 用触觉传感器 Venustron (AXIOM) 对中线左侧测试区域的皮肤柔软性进行测量。测量在探针速度 2mm/s、探针深度 5mm 的条件下进行。分析时,读取压力为 6g 时的 Tactile Δf (Hz),确定柔软性。触觉传感器 Venustron 是一种通过使以固定频率振动的探针与受试者接触,并测量频率变化 Δf (Hz) 来测定皮肤柔软性的设备。当受试者的皮肤坚硬时,则 Δf 变得更高(正向变化),而当受试者的皮肤柔软时,则 Δf 变得更小(负向变化)。

[0146] 3) 使用方法和使用期

[0147] 受试者禁止在唇部施用化妆品材料、医用或准医用药品至少 2 周,以便测量在使用测试样品前的值。将唇部洗净,并测量使用测试样品前的值。

[0148] 每次使用时,将测试样品在整个上唇和下唇各来回涂抹两次。测试样品原则上每天在早饭、午饭和晚饭后涂抹于皮肤至少 3 次,并在涂抹的唇膏脱落了的情况下涂抹。连续施用 56 天。施用频率高于普通唇膏通常的施用频率。在测试期间,受试者禁止用布、毛巾等刺激涂抹区域,禁止在唇部施用可能对测试产生不良影响的化妆品,及日晒。

[0149] 4) 数据处理方法

[0150] 对每次测量的测量值取平均值,分析其随时间的变化。采用随机区组法 (Dunnett) 与使用前的对照值进行比较,分析黑色素指数的显著差异。对于柔软性,通过配对 t 检验分析施用前的值与施用结束 (施用后 8 周) 后的值间的显著差异。

[0151] < 测试结果 >

[0152] 图 1 显示了黑色素指数在测试期间随时间的变化。黑色素指数的值越高,表示黑色素的量越大。实验开始时,黑色素指数为 81.6,实验结束时,黑色素指数为 42.9。这表明下唇的黑色素指数在施用测试样品 8 周的整个过程中下降了 38.8。该下降也具有统计学意义上的显著差异 ($p < 0.01$)。

[0153] 图 2 显示了实验开始和结束时唇部柔软性的测定结果。在图 2 中,频率的变化往负向移动,显示唇部变得更加柔软。如图 2 所示,实验开始时,频率的变化 (下唇的柔软性) 为 -102.3Hz,实验结束时,频率的变化为 -226.0Hz。这表明当实验结束时,柔软性得到了提高。该差异同样具有统计学意义上的显著性。

[0154] 测试实施例 2 稳定性和使用时的感官性能的评价

[0155] 通过下列方法用实施例 1 中获得的唇膏对使用时的感官性能和稳定性进行测定。

[0156] < 测试方法 >

[0157] 1. 贮藏条件

[0158] 将装在容器中的水溶性棒状物 (实施例 1) 在下列条件下贮藏一个月:

[0159] 40°C /75% RH (贮藏条件 1),

[0160] 25°C /65% RH (贮藏条件 2),

[0161] -5°C / 无湿度控制 (贮藏条件 3),

[0162] 循环 (1 天一个循环:-5°C 至 40°C) / 无湿度控制 (贮藏条件 4)。上述贮藏条件以 (温度条件: °C) / (相对湿度: % RH) 的形式表示。采用每个条件 3 支唇膏 ($n = 3$) 进行本实验。

[0163] 2. 评价项目

[0164] 对贮藏前和贮藏后的唇膏评价其破裂、变色、气味及使用时的感官性能。

[0165] < 测试结果 >

[0166] 得到的结果见表 1。如表 1 所示,唇膏在所有实验条件下贮藏 1 个月后,其外观例如变色、气味、破裂等方面均未显示异常。使用时的感官性能方面没有问题。上述结果表明,尽管其为水包油的形式,但本发明的唇膏却是具有稳定的外观及使用时的感官性能的制剂。

[0167] 表 1

[0168]

	评价项目	贮藏条件 1	贮藏条件 2	贮藏条件 3	贮藏条件 4
贮藏前	破裂	+	+	+	+
	变色	+	+	+	+
	气味	+	+	+	+
	使用时的感官性能	使用期间无不舒适感	使用期间无不舒适感	使用期间无不舒适感	使用期间无不舒适感
贮藏后	破裂	+	+	+	+
	变色	+	+	+	+
	气味	+	+	+	+
	使用时的感官性能	使用期间无不舒适感	使用期间无不舒适感	使用期间无不舒适感	使用期间无不舒适感

[0169] 注意：表 1 中，“贮藏前”栏中的“+”表示无异常，“贮藏后”栏中的“+”表示无异常，并且与贮藏前的状况相比无差异。

[0170] 工业实用性

[0171] 一般来说，水相中溶有电解质的水包油型乳剂很难固化。即使该乳剂可以固化，所得到的固体也具有粘性，难以在皮肤上涂布开来，从而导致了使用时不好的感官性能。然而，本发明的固体组合物可以通过包括组分 (A) 至 (F) 的组合物来达到良好的固化、稳定的固体状态、稳定的乳化状态、抑制水分蒸发、提高电解质组分在皮肤中的渗透性、改善使用时的感官性能等。因此，本发明的固体组合物具有良好的光滑性和柔软性，从而导致了使用时卓越的感官性能，本发明的固体组合物还可以在有效保持电解质作用的条件下稳定地保持水包油型乳剂的固体状态。

[0172] 尤其是，由于含有有效量的至少一种选自由嘌呤碱基及其盐组成的组 (E-1) 的组分与有效量的至少一种选自由水溶性维生素及其衍生物组成的组 (E-2) 的组分的组合物，常规处方的固体水包油型乳剂极其难以达到稳定的固化、使用时的良好感官性能和卓越生理功能的发挥。相比之下，本发明则可以制成在含有有效量的上述 (E-1) 和 (E-2) 组分的条件下完全没有上述缺点的固体水包油型乳剂。

[0173] 本发明的固体组合物在使用时具有良好的感官性能，因为该固体组合物使皮肤感觉良好，并且对皮肤的刺激较小。当本发明的固体组合物被制成棒的形状时，其具有优良的可携带性，并且可以局部施用于人体皮肤，这使得在使用期间保持手部清洁成为可能。因此，本发明的棒型固体组合物同时具有可携带性和使用期间的便利性。

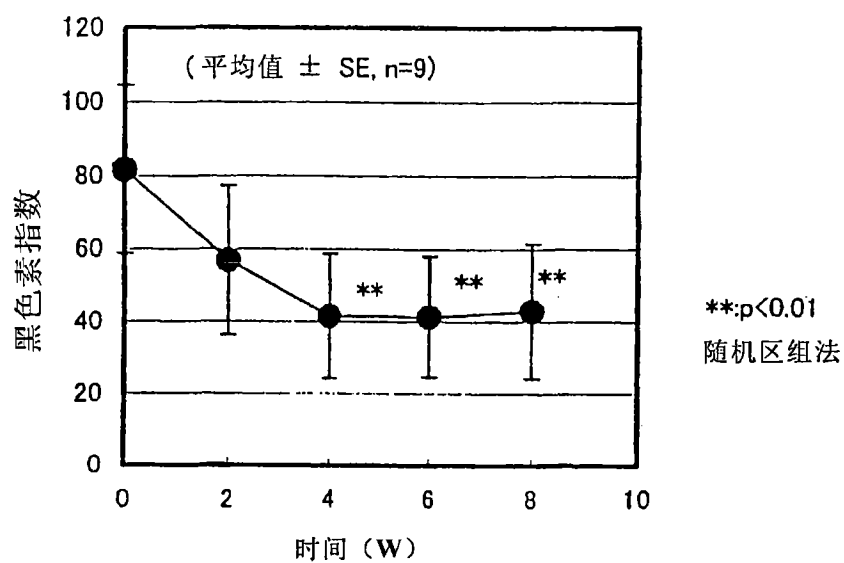


图 1

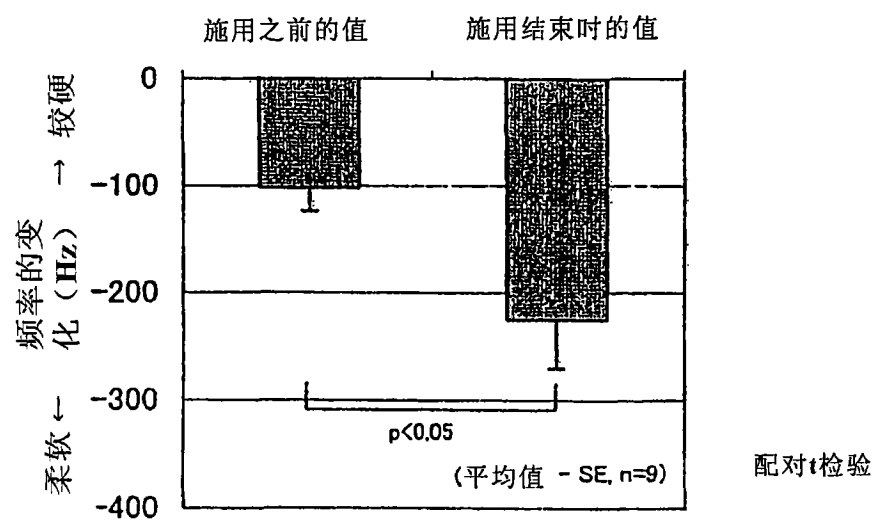


图 2