(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 118591365 A
(43)申请公布日 2024.09.03

(21)申请号 202380017376.0
(22)申请日 2023.01.18
(30)优先权数据
FR2200399 2022.01.18 FR
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.07.16
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/FR2023/050070 2023.01.18
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/139331 FR 2023.07.27
(71)申请人 巴斯夫美容护理法国公司
地址 法国
申请人 巴斯夫公司
(72)发明人 S·米恩根索伦 D·赫劳特
R·H·达尔基 曲亮靓
(74)专利代理机构 北京市中咨律师事务所 11247
专利代理师 沈晓书 黄革生
(51)Int.Cl.
A61K 8/02(2006.01)
A61K 8/06(2006.01)
A61K 8/25(2006.01)
A61K 8/29(2006.01)
A61Q 19/08(2006.01)

权利要求书2页 说明书25页 附图4页

(54)发明名称

封闭孔隙的金属氧化物多孔球体的美容新用途

(57)摘要

本发明涉及含有金属氧化物的封闭孔隙的多孔球体用于改善皮肤和皮肤附属物特别是头发和/或粘膜的外观和/或舒适性的美容用途。本发明进一步涉及含有所述球体的化妆品或药物组合物。

CN 118591365 A

1.包含金属氧化物的具有封闭孔隙的多孔球体用于改善皮肤、皮肤附属物特别是头发和/或粘膜的外观和/或舒适性的非治疗性美容用途。

2.如权利要求1所述的用途,其特征在于,这些球体的按体积计至少90%的孔是闭孔;有利地,按体积计至少95%的孔是闭孔。

3.如权利要求1或2中任一项所述的用途,其特征在于,这些球体具有通过扫描电子显微镜(SEM)测量的范围为1μm至100μm的平均直径和/或范围为>0.10至0.80的平均孔隙率,和/或通过扫描电子显微镜(SEM)测量的范围为50nm至800nm、有利地50nm至500nm的平均孔径。

4.如前述权利要求中的一项所述的用途,其特征在于,这些球体具有通过扫描电子显微镜(SEM)测量的范围为1μm至100μm的平均直径和范围为>0.10至0.80的平均孔隙率,以及通过扫描电子显微镜(SEM)测量的范围为50nm至800nm的平均孔径。

5.如前述权利要求中的一项所述的用途,其特征在于,该金属氧化物是氧化硅、氧化钛、氧化铝、氧化锆、氧化铈、氧化铁、氧化锌、氧化铟、氧化锡、氧化铬、混合金属氧化物及其组合。

6.如前一项权利要求所述的用途,其特征在于,该金属氧化物选自由SiO_2、TiO_2、ZnO及其混合物组成的组,有利地为SiO_2。

7.如前述权利要求中的一项所述的用途,其特征在于,这些多孔球体包含按这些球体的总重量计按重量计60%至按重量计99.9%的金属氧化物和按重量计0.1%至按重量计40%的光吸收剂、有利地按重量计0.1%至按重量计40%的炭黑。

8.如前述权利要求中的一项所述的用途,其特征在于,这些球体具有通过扫描电子显微镜(SEM)测量的范围为1μm至75μm的平均直径和范围为0.45至0.70的平均孔隙率。

9.如前述权利要求中的一项所述的用途,其特征在于,这些球体具有通过扫描电子显微镜(SEM)测量的范围为2.5μm至8μm的平均直径、范围为0.45至0.70的平均孔隙率、以及通过扫描电子显微镜(SEM)测量的孔范围为100nm至200nm的平均直径。

10.如前述权利要求中的一项所述的用途,其用于减少皮肤、皮肤附属物和/或粘膜的不美观表现的可见性,更特别是皮肤、粘膜和/或皮肤附属物的起伏和/或纹理的不规则性,和/或皮肤和/或粘膜的颜色的不规则性。

11.如前述权利要求中的一项所述的用途,其中,这些球体以相对于化妆品组合物的总重量范围为按重量计1×10^{-3}至100%、优选按重量计0.5%至5%的浓度存在于该组合物中。

12.如前一项权利要求所述的用途,其还用于改善该化妆品组合物的感官特性。

13.一种用于改善皮肤、皮肤附属物特别是头发和/或粘膜的外观和/或舒适性的美容护理方法,该方法包括向皮肤和/或皮肤附属物和/或粘膜的至少一个区域局部施用包含金属氧化物的具有封闭孔隙的多孔球体和/或包含其的化妆品组合物。

14.如权利要求13所述的美容护理方法,其特征在于,这些球体是如权利要求1至9和11中任一项所述。

15.如权利要求13或14中任一项所述的美容护理方法,其用于减少皮肤、皮肤附属物和/或粘膜的不美观表现的可见性,更特别是皮肤、粘膜和/或皮肤附属物的起伏和/或纹理的不规则性,和/或皮肤和/或粘膜的颜色的不规则性。

16.如权利要求13至15中任一项所述的美容护理方法,其特征在于,皮肤和/或皮肤附

属物和/或粘膜的至少一个区域选自面部皮肤包括前额、脸颊、鼻子、太阳穴、所谓的“T”区(前额、鼻子和下巴)、眼睛下方、眼周区域更特别是黑眼圈、下巴、头皮、颈部、背部、肩膀、手臂、前臂、胸腔、手、头发、胡须、睫毛、眉毛、胸部,更特别是颈纹、腹部和/或腋窝、腿、脚、手、颈部、大腿、臀部、臀、腰部、躯干、唇周、头发、头发和/或眼睛粘膜、唇部粘膜和/或颊粘膜,优选面部皮肤、手或颈纹。

17.一种化妆品或药物组合物,更特别地是皮肤病学组合物,其特征在于,该组合物含有如权利要求1至9中任一项所述的具有封闭孔隙的多孔球体,这些多孔球体的浓度相对于该组合物的总重量范围为按重量计1×10^{-3}至10%、优选按重量计0.5%至5%。

18.如前一项权利要求所述的化妆品组合物,其特征在于,该组合物含有至少一种化妆品赋形剂和/或化妆品颜料和/或染料和/或UV过滤剂和/或活性化妆品成分,优选地选自改变皮肤颜色和/或皮肤光泽的试剂,如增白剂、抗衰老剂特别是作用于光诱导衰老的那些、保湿剂、抗污染剂特别是抗氧化剂、舒缓剂、皮脂调节剂和/或吸收剂、哑光剂、益生元剂、作用于皮肤表面和/或皮肤起伏和/或皮肤颜色的瑕疵的活性化妆品试剂、抗细菌剂和/或用于敏感皮肤的试剂。

19.如权利要求17或18所述的化妆品组合物,其特征在于,该组合物呈精华液、洗剂、霜剂、洗发剂、调理剂、油、乳、软膏、糊剂、摩丝或泡沫、乳液、水凝胶、沐浴露、面膜、定型液、喷雾剂、蜡、粉末、尤其是化妆品或棒的形式。

20.如权利要求17至19中的一项所述的化妆品组合物,其特征在于,该组合物呈轻度凝胶化的组合物的形式和/或包含油相;优选地,该组合物是油性组合物或水包油或油包水乳液或洗剂类型。

21.如权利要求17所述的药物组合物,更特别地是皮肤病学组合物,其用于改善展现出病变的皮肤、皮肤附属物和/或粘膜的舒适性,该皮肤、皮肤附属物和/或粘膜特别地表现为本身在颜色、肤色、皮脂分泌和/或起伏方面丧失均匀性和/或失调和/或不规则,如色素沉着过度的皮肤、色素减退的皮肤、皮脂分泌过多的皮肤、反应性皮肤、炎性皮肤和特应性皮肤,特别是受白癜风、黑素瘤、红斑痤疮、毛细血管扩张、痤疮、酒渣鼻、荨麻疹、银屑病、疱疹、脓疱病、臁疮、丹毒影响和/或展现出伤口和/或疤痕特别是痤疮、丘疹、疖子、静脉曲张、黄褐斑、毛囊炎、脓肿或其任意组合的皮肤。

封闭孔隙的金属氧化物多孔球体的美容新用途

技术领域

[0001] 本发明涉及具有封闭孔隙的金属氧化物多孔球体用于改善皮肤和皮肤附属物、更特别是头发和/或粘膜的美学外观和舒适性的美容用途,并且还涉及所述化妆品组合物以及所得的美容处理方法。本发明还涉及药物组合物,特别是皮肤病学组合物,其包含具有封闭孔隙的金属氧化物多孔球体,该组合物用于改善展现出病变状态的皮肤、皮肤附属物和/或粘膜的舒适性。

[0002] 明显改善皮肤和头发的外观是美容学中的主要挑战之一。化妆品产品消费者不断寻求用于有效掩盖皮肤和/或头发上被认为是不美观迹象的美容解决方案。这些迹象随着衰老而自然出现,但也可能是由于长期暴露于各种因素所致。这些可能是环境因素如污染、风、气候变化(特别是过度温度变化,更特别是由于空调而引起的过度温度变化)以及干燥。这些因素还可能是机械性质的侵蚀性因素如剃须、摩擦和脱毛,和/或化学性质的侵蚀性因素如头发处理、特别是着色(脱色)、永久波浪和拉直、洗涤剂和剥落处理。这些因素导致对皮肤、皮肤附属物和/或粘膜的损伤,这反映在通常被认为是不美观的可见表现中。内在因素有助于其发展,特别是压力、荷尔蒙变化、体重增加、饮食、脱水和衰老。遗传学,尤其是皮肤类型(敏感性、脂溢性、反应性等)和种族起源(例如白种人、亚洲人或非洲人)在某些表现的发展中也发挥着重要作用。

[0003] 不美观的皮肤表现特别地是皱纹和细纹,如皱眉纹和鱼尾纹。它们可能是表情纹或衰老纹。这些开始是表面的并且然后变得更深,例如像鼻源性皱纹。皮肤表现还包括体积损失的迹象,特别是皮肤下垂、面部轮廓松弛,从而导致呈现出悲伤或疲惫外观的面部特征下垂,或者密度损失,从而导致皮肤变薄、变弱,同时伴随有失去光泽和/或所谓的肤色暗沉。因此,不美观的皮肤表现还包括颜色和光泽的表现以及色素表现,如肤色不均匀和失去光泽、黑眼圈、眼袋、发红、褐斑或老年斑或白斑特别是白癜风、酒渣鼻、妊娠斑、黄褐斑、痣和血管瘤。它们还包括皮肤瑕疵,如黑头、可见毛孔、丘疹、疤痕特别是痤疮痕迹、烧伤、伤口、妊娠纹、以及还有皮肤粗糙和脱皮。在粘膜上,不美观的表现通常是脱水痕迹,如鳞状部(squamae)和/或裂纹。就头发而言,不美观的表现通常是暗淡、脱色、脆弱且难以定型,特别是头发杂乱无章且末稍分叉。

[0004] 这些表现,特别是在面部和眼睛中表达的那些,特别被消费者认为是不美观的。虽然其中一些可以通过整容手术来矫正,但情况并非总是如此,并且结果有时是不令人满意的、部分的、被认为是不自然的、刺激的或甚至是痛苦的,并且通常是昂贵的。许多消费者无法负担得起,或是反对的。存在许多化妆品替代物来掩盖或减少这些不希望的表现。化妆品、更特别地是粉底旨在提供一种用于隐藏皱纹并且使肤色均匀的解决方案。但是消费者还在寻找保持自然、不会将颜料转移到衣服上的外观良好的效果,并且在施用期间具有健康效果。

[0005] 化妆品行业中的模糊或“柔焦”效果用于抗衰老霜和化妆品中。皮肤表面瑕疵(如细纹和皱纹)通过将光捕获在由皱纹形成的微缝隙中而使皮肤看起来不平整。然后,所捕获的光被吸收并且产生将出现在皮肤表面上的黑斑。存在特殊的颜料和/或颗粒例如涂覆有

二氧化钛薄层的透明氧化铝片,这些颜料和/或颗粒被设计为通过在皮肤表面处均匀地漫射光来产生这种艺术散焦效果。皱纹和细纹通过在整个皮肤表面上保持相当半透明而被掩盖,这赋予了皮肤自然的外观,同时减少了瑕疵的出现。为了实现这种“柔焦”效果,颜料/颗粒必须显示以下光学特性:

[0006] -高的总透射率(光的完全透射),以给出自然的外观,以及

[0007] -最大程度的漫射(“雾度”),以形成半透明且均匀的光分布。这将极大地最小化细纹和皱纹的出现,从而帮助老年消费者看起来更年轻并且具有更具光泽的皮肤。

[0008] 总透射率受光吸收和反射的影响,而雾度受光散射的影响。雾度是重要的外观属性,因为其直接影响人类感知并且在消费者需求中起着重要作用。其反映了透明材料的模糊或混浊程度。其值以百分比表示。其值越高,则模糊越大。

[0009] 多孔金属氧化物球体已经在专利申请WO 2020/183108和WO 2020/182936中在美容用途的背景下进行了描述,并且更特别地用于改善皮肤、皮肤附属物和/或粘膜的外观,更特别地通过掩盖不美观的表现。然而,这些球体具有开放的孔隙并且因此不具有如图1B中所示的闭孔。因此,按这些球体的体积计,闭孔的百分比小于5%。

[0010] 诸位发明人已经出乎意料地确定,相对于现有技术的具有开放孔隙的多孔球体,具有封闭孔隙的金属氧化物多孔球体具有改善的掩盖瑕疵的效果。实际上,此类球体具有更高的总透射率值和更高的模糊或漫射(“雾度”)值,因此使得可以改善其模糊/掩盖(“柔焦”)特性。此外,此类球体更容易配制,因为外部配制品介质、并且特别是存在于该介质中的化合物无法渗透它们,从而允许无论配制品介质和/或配制品的类型如何,它们都保持恒定的净折射率,并且因此避免其光学特性以及因此其掩盖特性的改变,这取决于所使用的配制品介质。这些球体特别地在图1B中示出。

发明内容

[0011] 因此,本发明旨在满足这种对化妆品替代物的持续需求,以改善皮肤、皮肤附属物和/或粘膜的外观,特别是通过掩盖不美观的表现,有利地通过“柔焦”效果。本发明还旨在提供一种新的化妆品成分,该化妆品成分也易于配制并且没有副作用,特别是不会引起皮肤刺激。

[0012] 实际上,根据本发明的球体具有独特的反射和漫射光的能力,并且因此使得可以使皮肤、皮肤附属物和/或粘膜的表面光滑,并且因此隐藏其不美观的表现并增加其光泽。这些球体还赋予含有其的组合物柔软、丝滑的感觉。

[0013] 根据本发明的球体提供了适用于所有皮肤的优点,无论皮肤的类型、皮肤色调和光泽如何。本发明的另一个优点是这些球体具有好的稳定性并且可以以粉末或组合物形式使用。这些球体是惰性的,这使得它们易于配制在任何性质的化妆品或皮肤病学组合物中,无论此类组合物是亲脂性的还是亲水性的。

[0014] 另一个优点是这些球体可以与化妆品组合物、更特别地是化妆品产品和/或护理组合物的常规成分、特别是颜料或着色剂一起使用,以便帮助掩盖不美观的表现、更特别地是瑕疵。

[0015] 根据一个有利的实施例,根据本发明的球体可以用于粉底和/或化妆品和/或护理产品中。

[0016] 因此,本发明的一个主题是包含金属氧化物的具有封闭孔隙的多孔球体用于改善皮肤、皮肤附属物特别是头发和/或粘膜的外观和/或舒适性的非治疗性美容用途。

[0017] 根据本发明,表述“具有封闭孔隙的多孔球体”意指其中大部分(按体积计大于50%)的孔由闭孔组成的球体,即在球体外部没有开口的孔。更特别地,按体积计至少90%的孔是闭孔、更有利地按体积计至少95%的孔是闭孔、甚至更有利地按体积计至少99%的孔是闭孔。闭孔的按体积计的百分比是基于通过球体的扫描电子显微镜(SEM)获得的图像测量的。其可以被定义为闭孔的数目/孔的总数之间的比率。由于每个孔的体积(无论是开放还是封闭的)是相同的,因此按数量计的百分比与按体积计的百分比相同。

[0018] 在一个有利的实施例中,根据本发明的球体的闭孔彼此不相互连通。因此,在这种情况下,根据本发明的球体包含多个孔(至少两个孔),这些孔不仅朝向球体的外部封闭而且彼此不相互连通。因此,根据本发明的多孔球体有利地不是中空球体。因此,每个孔将包含配制品介质、特别是分子量大于5000g/mol的聚合物、低聚物和分子不能进入的空隙体积(特别是含有空气)。在一个有利的实施例中,闭孔的形状是球形。

[0019] 根据本发明,“球体”或“球形”意指其形状具有接近1、有利地在0.9与1.1之间、更特别地在0.95与1.05之间、特别是在0.99与1.01之间、甚至更特别地约1的纵横比或宽度/高度比的颗粒或孔。

[0020] 在另一个有利的实施例中,根据本发明的球体不包含开放孔和/或相互连通的孔。

[0021] 有利地,根据本发明的球体的闭孔的尺寸分布是单分散的或双峰的,有利地是单分散的。

[0022] 根据一个优选实施例,根据本发明的具有封闭孔隙的多孔球体具有通过扫描电子显微镜(SEM)测量的范围为0.5μm至100μm的平均直径和/或范围为>0.10至0.80的平均孔隙率,和/或通过扫描电子显微镜(SEM)测量的范围为50nm至800nm、有利地50nm至500nm的平均孔径、更特别是闭孔的平均孔径。

[0023] 根据另一个优选实施例,根据本发明的具有封闭孔隙的多孔球体具有通过扫描电子显微镜(SEM)测量的范围为1μm至100μm的平均直径和/或范围为>0.10至0.80的平均孔隙率,和/或通过扫描电子显微镜(SEM)测量的范围为50nm至800nm、有利地50nm至500nm的平均孔径、更特别是闭孔的平均孔径。

[0024] 有利地,根据本发明的具有封闭孔隙的多孔球体具有通过扫描电子显微镜(SEM)测量的范围为0.5μm至100μm的平均直径和范围为>0.10至0.80的平均孔隙率,以及通过扫描电子显微镜(SEM)测量的范围为50nm至800nm的平均孔径、更特别是闭孔的平均孔径。

[0025] 特别有利地,根据本发明的具有封闭孔隙的多孔球体具有通过扫描电子显微镜(SEM)测量的范围为1μm至100μm的平均直径和范围为>0.10至0.80的平均孔隙率,以及通过扫描电子显微镜(SEM)测量的范围为50nm至800nm的平均孔径、更特别是闭孔的平均孔径。

[0026] 优选地,根据本发明的具有封闭孔隙的多孔球体的金属氧化物选自氧化硅、氧化钛、氧化铝、氧化锆、氧化铈、氧化铁、氧化锌、氧化铟、氧化锡、氧化铬、混合金属氧化物及其组合,优选氧化硅、氧化钛、氧化铝和氧化锌及其组合,更优选氧化硅、氧化钛及其组合,特别有利地是氧化硅。

[0027] 在一个有利的实施例中,根据本发明的具有封闭孔隙的多孔球体包含按球体的总重量计按重量计60%至按重量计99.9%的金属氧化物和按重量计0.1%至按重量计40%的

光吸收剂、有利地按重量计0.1％至按重量计40％的炭黑。

[0028] 优选地,根据本发明的具有封闭孔隙的多孔球体具有通过扫描电子显微镜(SEM)测量的范围为1μm至100μm的平均直径和通过扫描电子显微镜(SEM)测量的范围为50nm至800nm的平均孔径。

[0029] 优选地,根据本发明的具有封闭孔隙的多孔球体具有通过扫描电子显微镜(SEM)测量的范围为1μm至75μm的平均直径和范围为0.45至0.70、优选0.5至0.65的平均孔隙率。

[0030] 根据本发明的一个特别的实施例,根据本发明的具有封闭孔隙的多孔球体具有通过扫描电子显微镜(SEM)测量的范围为2.5μm至8μm的平均直径,范围为0.45至0.70的平均孔隙率,以及通过扫描电子显微镜(SEM)测量的范围为100nm至200nm的平均孔径、更特别是闭孔的平均孔径。

[0031] 有利地,根据本发明的用途是用于减少皮肤、皮肤附属物和/或粘膜的不美观表现的可见性,更特别是皮肤、粘膜和/或皮肤附属物的起伏和/或纹理的不规则性,和/或皮肤和/或粘膜的颜色的不规则性。

[0032] 根据本发明的一个特别的实施例,根据本发明的具有封闭孔隙的多孔球体以相对于组合物的总重量范围为按重量计1×10^{-3}至10％、优选按重量计0.5％至5％的浓度存在于化妆品组合物中。

[0033] 有利地,根据本发明的用途是用于改善化妆品组合物的感官特性。

[0034] 本发明的另一个主题是一种用于改善皮肤、皮肤附属物特别是头发和/或粘膜的外观和/或舒适性的美容护理方法,该方法包括向皮肤和/或皮肤附属物和/或粘膜的至少一个区域局部施用包含金属氧化物的具有封闭孔隙的多孔球体和/或包含其的化妆品组合物。

[0035] 特别地,具有封闭孔隙的多孔球体如上所述。

[0036] 有利地,根据本发明的美容护理方法是用于减少皮肤、皮肤附属物和/或粘膜的不美观表现的可见性,更特别是皮肤、粘膜和/或皮肤附属物的起伏和/或纹理的不规则性,和/或皮肤和/或粘膜的颜色的不规则性。

[0037] 在一个有利的实施例中,身体皮肤和/或皮肤附属物和/或粘膜的区域选自面部皮肤包括前额、脸颊、鼻子、太阳穴、所谓的“T”区(前额、鼻子和下巴)、眼睛下方、眼周区域更特别是黑眼圈、下巴、头皮、颈部、背部、肩膀、手臂、前臂、胸腔、手、头发、胡须、睫毛、眉毛、胸部,更特别是颈纹、腹部和/或腋窝、腿、脚、手、颈部、大腿、臀部、臀、腰部、躯干、唇周、头发、头发和/或眼睛粘膜、唇部粘膜和/或颊粘膜,优选面部皮肤、手或颈纹。

[0038] 本发明的另一个主题是含有这些具有封闭孔隙的多孔球体(特别是用于所提及的用途)以及可选地化妆品上可接受的赋形剂的化妆品组合物。

[0039] 有利地,根据本发明的化妆品组合物呈精华液、洗剂、霜剂、洗发剂、调理剂、油、乳、软膏、糊剂、摩丝或泡沫、乳液、水凝胶、沐浴露、面膜、定型液、喷雾剂、蜡、粉末、尤其是化妆品或棒的形式。

[0040] 有利地,根据本发明的化妆品组合物呈轻度凝胶化的组合物的形式和/或包含油相;优选地,该组合物是油性组合物或水包油或油包水乳液或洗剂类型。

[0041] 本发明的另一个主题是药物组合物、更特别地是皮肤病学的组合物,这些组合物含有这些具有封闭孔隙的多孔球体以及可选地药学上可接受的、更特别地皮肤病学上可接

受的赋形剂。

[0042] 本发明的另一个主题是一种根据本发明的药物组合物、优选皮肤病学组合物，其用于改善皮肤、皮肤附属物和/或粘膜的舒适性，该皮肤、皮肤附属物和/或粘膜特别地展现出病变状态，特别地表现为本身在颜色、肤色、皮脂分泌和/或起伏方面丧失均匀性和/或失调和/或不规则，如色素沉着过度的皮肤、色素减退的皮肤、皮脂分泌过多的皮肤、反应性皮肤、炎性皮肤和特应性皮肤，特别是受白癜风、黑素瘤、红斑痤疮、毛细血管扩张、痤疮、酒渣鼻、荨麻疹、银屑病、疱疹、脓疱病、臁疮、丹毒影响和/或展现出伤口和/或疤痕特别是痤疮、丘疹、疖子、静脉曲张、黄褐斑、毛囊炎、脓肿或其任意组合的皮肤。

[0043] 本发明还涉及根据本发明的具有封闭孔隙的多孔球体用于制备根据本发明的药物组合物、优选皮肤病学组合物的用途，该组合物旨在改善皮肤、皮肤附属物和/或粘膜的舒适性，该皮肤、皮肤附属物和/或粘膜特别地展现出病变状态，特别地表现为本身在颜色、肤色、皮脂分泌和/或起伏方面丧失均匀性和/或失调和/或不规则，如色素沉着过度的皮肤、色素减退的皮肤、皮脂分泌过多的皮肤、反应性皮肤、炎性皮肤和特应性皮肤，特别是受白癜风、黑素瘤、红斑痤疮、毛细血管扩张、痤疮、酒渣鼻、荨麻疹、银屑病、疱疹、脓疱病、臁疮、丹毒影响和/或展现出伤口和/或疤痕特别是痤疮、丘疹、疖子、静脉曲张、黄褐斑、毛囊炎、脓肿或其任意组合的皮肤。

[0044] 此类化妆品或药物组合物、优选皮肤病学组合物有利地包含浓度为相对于组合物的总重量范围为按重量计1×10^{-3}至10％、优选按重量计0.5％至5％的球体。

[0045] 根据本发明的用途优选是美容用途，并且通过向优选地人的皮肤的至少一个受影响区域或健康部分、健康粘膜和/或健康皮肤附属物优选头发局部施用。

[0046] 出于本发明的目的，“美容用途”应理解为意指根据本发明的球体的非治疗性、非药物用途，优选地在健康皮肤特别是健康头皮、和/或健康皮肤附属物更特别是健康头发、和/或健康粘膜上。

[0047] 出于本发明的目的，术语“健康的”皮肤、优选头皮和/或粘膜和/或皮肤附属物的部分，和/或皮肤、优选头皮和/或粘膜和/或皮肤附属物的区域应理解为意指被皮肤科医生定性为非病理性的皮肤、优选头皮和/或粘膜和/或皮肤附属物的部分，和/或皮肤、优选头皮和/或粘膜和/或皮肤附属物的区域，即其不存在感染、炎症特别是晒伤形式的炎症、皮肤病或病症(如毛囊炎、念珠菌病、银屑病、鱼鳞病、湿疹、痤疮、脓疱病、疖子、脓肿、疱疹、臁疮、丹毒或皮炎、静脉曲张、红斑或毛细血管扩张、病变)、或伤口或烧伤、晒伤或受伤，或其不患有日光性弹性组织变性(其不是反应性或特应性皮肤)。特别地，它是由医生定性为“正常”的细胞(即非癌性细胞)构成的皮肤和/或粘膜部分。

[0048] 在此使用的术语“局部施用”意指将可选地呈活性成分和/或组合物形式的根据本发明的球体施用于皮肤包括头皮、皮肤附属物特别是头发、和/或粘膜表面，特别是通过直接施用或通过蒸发。

[0049] 术语“改善外观”意指减少或降低(特别是掩盖或隐藏)不美观表现、优选存在于面部上的不美观表现的可见性，特别是通过填充和/或通过光学效应。

[0050] 根据本发明，“不美观表现”是皮肤、粘膜和/或皮肤附属物的起伏和/或纹理的不美观的不规则性，和/或皮肤、粘膜和/或皮肤附属物的颜色的不规则性。

[0051] 根据本发明，皮肤的起伏和纹理中的不美观的不规则性是皱纹和细纹，特别是皱

眉纹和鱼尾纹、粗糙、黑头、扩大的毛孔、粗糙的外观、痕迹和疤痕，特别是由伤口、痤疮、丘疹、烧伤和/或妊娠纹引起的痕迹和疤痕。

[0052] 根据本发明，皮肤颜色的不规则性是色素斑、特别是白斑或暗斑、特别是老年斑或色素沉着斑或脱色斑、妊娠斑、痣、黑素瘤、红斑、发红，还有肤色失去光泽、肤色暗沉、黑眼圈和眼袋、酒渣鼻和红斑痤疮。

[0053] 根据一个优选实施例，不美观表现选自皱纹、细纹、黑头、可见毛孔、肤色失去光泽、肤色暗沉、黑眼圈、眼袋、色素斑及其任意混合。

[0054] 皮肤附属物(优选头发)的不美观表现是暗淡脆弱的外观。对于毛发和头发，这些表现还包括脆弱、易碎、受损的外观和/或难以定型(尤其是对于头发难以造型)、和/或末梢分叉。

[0055] 粘膜的不美观的表现包括暗淡、破裂、萎缩和/或受损的外观以及还有鳞屑状。

[0056] 通常，对于不美观表现的改善可以通过显微镜和/或高分辨率照相分析来可视化和评估，特别是通过测量皮肤、粘膜和/或皮肤附属物的区域的亮度。

[0057] 对于肤色的光泽或“发光”的改善可以特别地通过客观的仪器方法来测量。这种体内测量方法包括在施用测试产品之前和之后以45°拍摄志愿者面部交叉偏振形态的高分辨率照片。基于这些数字照片，图像分析使得能够提取和量化与皮肤的颜色、光泽、均匀性和纹理相关的特定参数(例如L*、a*、b*、C、h°)。

[0058] 类似地，可以根据该方法，基于在施用测试产品之前和之后以45°拍摄的志愿者面部交叉偏振和平行偏振形态的高分辨率照片来值得注意地测量光泽度。基于这些数字照片，图像分析使得能够提取和量化与光泽度相关的特定参数，如镜面光泽和对比光泽。

[0059] 出于本发明的目的，术语“降低皮肤毛孔的可见性”意指特别是通过填充和/或通过光学效应掩盖皮肤毛孔。

[0060] 皮肤毛孔的可见性可以通过客观仪器方法(图像分析)在体内得以证实，该方法使得可以从在施用包含根据本发明的球体的组合物之前和之后拍摄的志愿者面部交叉偏振状态的高分辨率照片中提取和量化特定参数。皮肤毛孔的密度也可以通过成像在体内测量，特别是通过条纹投影技术，通过测量所谓的曲率参数。

[0061] 在本发明的一个优选实施例中，根据本发明的球体处于这样的有效量：在施用包含根据本发明的球体的霜剂之后，将皮肤毛孔可见性降低了至少10％、优选至少20％，该霜剂更优选地在实例1至7之一中描述的条件下制备，优选地以类似于实例9和10中描述的化妆品组合物的形式配制。

[0062] “粘膜”意指眼粘膜、阴道粘膜、泌尿生殖器粘膜、肛门粘膜、鼻粘膜和/或颊粘膜、唇粘膜和/或牙龈粘膜，优选眼粘膜和/或颊粘膜和/或唇粘膜和/或牙龈粘膜。

[0063] 在本发明的上下文中，术语“改善舒适性”应理解为意指提高感官特性，更特别是组合物的感觉和易涂抹性，特别是柔软、丝状、轻盈和光滑的感觉，而且还赋予施用了包含球体的组合物的区域柔软的感觉。组合物的感官特性并且特别是感觉可以通过本领域中的常规方法进行评估，特别是由受过进行皮肤感官测试的人进行评估。为了更好的评估，通过与安慰剂(即不含有根据本发明的球体的相同组合物)进行比较来测量。这种评估优选在乳液上进行。

[0064] 有利地，通过如实例9中所述的乳液的感官评价来分析舒适性的改善。一组受过培

训的个体通过将给定量的组合物施用于其前臂来评估组合物。根据规定的程序,将组合物涂抹在皮肤上并评价其具体特征,例如像与安慰剂组合物相比,其吸收、柔软度和外观。给出从-1到+1的值。例如,对于轻盈感,可以将所测试的组合物评价为+1以表明其比参考组合物(称为安慰剂)更轻盈,或者与安慰剂组合物相比稍微不那么轻盈,其值为-0.5。

[0065] 如果两种组合物提供相同的感知,则个体指示所评估的参数的值为0。在相同的气候条件下并且盲目地对测试组合物和参考组合物以相同的方式进行此类评估。然后统计分析评估评估结果中的显著性和偏差。

[0066] 根据本发明,表述"皮肤附属物"应理解为意指头发、睫毛、眉毛、胡须、小胡子和/或指甲,优选地是头发。

[0067] 有利地,根据本发明的用途使得可以通过改善肤色的光泽,通过使肤色更均匀、有光泽,通过提供外观良好的清新发光效果,特别是通过隐藏皮肤的纹理、起伏和/或颜色的不美观表现来改善皮肤的外观。

[0068] 根据另一个实施例,根据本发明的球体还使得可以软化示出不适迹象的皮肤和/或粘膜和/或皮肤附属物,特别是已经暴露于机械性质的侵蚀性条件(如剃须、摩擦、干燥、风、阳光和脱毛)的皮肤和/或粘膜和/或皮肤附属物,和/或已经暴露于化学性质的侵蚀性条件(如头发处理、特别是着色(脱色)、永久波浪和拉直、洗涤剂和剥落处理)的皮肤和/或粘膜和/或皮肤附属物。

[0069] 根据一个特别的实施例,根据本发明的用途使得可以增亮、照亮皮肤、皮肤附属物特别是头发和/或粘膜,使它们更均匀,产生模糊特别是称为"柔焦"以减弱特征,填充不规则的纹和痕迹特别是作为填充剂、更特别是用于皱纹的填充剂。

[0070] 根据本发明的球体或微球是具有封闭孔隙的多孔金属氧化物球体。此类球体是光子珠,这意指它们具有一定程度的周期性颜色变化,尤其是对光波具有影响,包括对颜色、清晰度、透明度或亮度的感知。

[0071] 根据本发明的球体包含金属氧化物并且优选地具有通过扫描电子显微镜(SEM)测量的范围为0.5μm至100μm的平均直径和/或范围为>0.10至0.80的平均孔隙率,和/或通过扫描电子显微镜(SEM)测量的范围为50nm至500nm的平均孔径、更特别是闭孔的平均孔径。

[0072] 根据本发明的具有封闭孔隙的微球或多孔球体主要含有金属氧化物。有利地,它们基本上由金属氧化物组成。优选地,它们仅由金属氧化物组成。

[0073] 有利地,根据本发明的具有封闭孔隙的多孔球体包含相对于球体的总重量按重量计在60%与99.9%之间的金属氧化物、优选至少70%、更优选至少80%、更优选至少90%、更优选99.9%的金属氧化物。因此,在一个有利的实施例中,根据本发明的多孔球体含有相对于球体的总重量按重量计至少70%的金属氧化物。

[0074] 根据本发明,金属氧化物包括与美容和/或皮肤病学用途相容的过渡金属氧化物、类金属和土金属,如氧化硅、氧化钛、氧化铝、氧化锆、氧化铈、氧化铁、氧化锌、氧化铟、氧化锡、氧化铬、混合金属氧化物及其组合。优选地,金属氧化物选自由SiO_2、TiO_2、ZnO及其混合物组成的组,有利地选自由SiO_2、TiO_2和ZnO组成的组,更有利地选自由SiO_2、ZnO及其混合物组成的组,甚至更有利地选自由SiO_2和ZnO组成的组,并且更特别地金属氧化物是SiO_2。在一个有利的实施例中,金属氧化物不包括TiO_2和/或两种或更多种金属氧化物的混合物。

[0075] 在一个特别的实施例中,根据本发明的具有封闭孔隙的多孔球体、更特别地其中

至少90％的孔是闭孔的多孔球体具有通过扫描电子显微镜(SEM)测量的范围为1μm至100μm的平均直径和通过扫描电子显微镜(SEM)测量的范围为50nm至800nm的平均孔径,并且包含至少70％的金属氧化物。特别地,这些球体不含TiO_2和/或不与抗UV过滤剂组合使用和/或不在包含抗UV过滤剂的组合物中使用。

[0076] 在一个有利的实施例中,根据本发明的具有封闭孔隙的多孔球体可以包含例如按球体的总重量计按重量计60％至按重量计99.9％的金属氧化物和按重量计0.1％至按重量计40％的光吸收剂。根据本发明的一个实施例,根据本发明的具有封闭孔隙的多孔球体含有相对于球体的总重量按重量计0.3％、优选0.5％、优选至少1％、更优选至少5％的光吸收剂。

[0077] 根据替代性且优选的实施例,根据本发明的具有封闭孔隙的多孔球体不含有光吸收剂和/或含有这些多孔球体的化妆品组合物也不含有光吸收剂。具体地,光吸收剂如TiO_2可能具有一定的毒性。诸位发明人现在已经出乎意料地确定,即使没有光吸收剂,根据本发明的微球或球体也具有即时的抗蓝光过滤效果。

[0078] 有利地,一种或多种光吸收剂选自由以下组成的组:与美容和/或皮肤病学用途相容、更特别地与皮肤、粘膜和/或皮肤附属物相容的有机和无机颜料、并且更特别地是炭黑。

[0079] 根据一个有利的优选实施例,根据本发明的具有封闭孔隙的多孔球体具有通过扫描电子显微镜(SEM)测量的范围为0.5μm至100μm、有利地1μm至100μm的平均直径,在这种情况下,它们是微球。因此,有利地,它们不是纳米球,以便避免它们渗透到皮肤和/或粘膜的深层中并且优选地具有表面效应。因此,根据本发明的微球有利地保留在皮肤和/或粘膜和/或皮肤附属物的表面上。

[0080] 术语“微米级”或“微米”应理解为意指范围为约0.5μm至约999μm的尺寸。术语“纳米级”或“纳米”应理解为意指范围为约1nm至约999nm的尺寸。

[0081] 更有利地,根据本发明的具有封闭孔隙的多孔球体具有通过扫描电子显微镜(SEM)测量的范围为1μm至75μm、优选2μm至70μm、优选3μm至65μm、4μm至60μm、5μm至55μm或5μm至50μm、更优选10μm至25μm的平均直径,例如通过扫描电子显微镜(SEM)测量的选自以下的平均直径:1μm、2μm、3μm、4μm、5μm、6μm、7μm、8μm、9μm、10μm、11μm、12μm、13μm、14μm、15μm、16μm、17μm、18μm、19μm、20μm、21μm、22μm、23μm、24μm、25μm、26μm、27μm、28μm、29μm或30μm。

[0082] 在替代性实施例中,根据本发明的具有封闭孔隙的多孔球体具有通过扫描电子显微镜(SEM)测量的选自以下的平均直径:4.5μm、4.8μm、5.1μm、5.4μm、5.7μm、6.0μm、6.3μm、6.6μm、6.9μm、7.2μm、7.5μm、7.8μm、8.1μm、8.4μm、8.7μm、9.0μm、9.3μm、9.6μm或9.9μm。

[0083] 在替代性实施例中,根据本发明的具有封闭孔隙的多孔球体具有通过扫描电子显微镜(SEM)测量的范围为1.3μm至10μm、更特别地1.5至9.9μm、甚至更特别地2.5μm至8μm的平均直径,例如选自以下的平均直径:1μm、2μm、2.6μm、2.9μm、3μm、4μm、5μm、6μm、6.7μm、7μm、8μm、9μm、10μm。

[0084] 在本发明的一个优选实施例中,根据本发明的具有封闭孔隙的多孔球体通过扫描电子显微镜(SEM)测量的平均孔径、更特别是闭孔的平均孔径范围为50nm至800nm、有利地50nm至500nm、有利地80nm至250nm、有利地100nm至245nm、特别是100nm至200nm、更特别是145nm至180nm、更特别是150nm至160nm、甚至更特别是150nm至155nm,例如选自:50nm、55nm、60nm、65nm、70nm、75nm、80nm、85nm、90nm、95nm、100nm、105nm、110nm、115nm、120nm、

125nm、130nm、135nm、140nm、145nm、150nm、153nm、155nm、160nm、165nm、170nm、175nm、180nm、185nm、190nm、191nm、192nm、193nm、194nm、195nm、196nm、197nm、198nm、199nm、200nm、201nm、202nm、203nm、204nm、205nm、206nm、207nm、208nm、209nm、210nm、211nm、212nm、213nm、214nm、215nm、216nm、217nm、218nm、219nm、220nm、225nm、230nm、235nm、240nm、245nm、250nm、260nm、280nm、300nm、320nm、340nm、360nm、380nm、400nm、420nm、440nm、460nm、480nm、500nm、520nm、540nm、560nm、580nm、600nm、620nm、640nm、660nm、680nm、700nm、720nm、740nm、760nm、780nm或800nm。

[0085] 在替代性实施例中,根据本发明的多孔球体具有通过扫描电子显微镜(SEM)测量的范围为1.3μm至10μm、更特别地1.5至9.9μm、甚至更特别地2.5μm至8μm的平均直径,例如选自以下的平均直径:1μm、2μm、2.6μm、2.9μm、3μm、4μm、5μm、6μm、6.7μm、7μm、8μm、9μm、10μm;和选自以下的平均孔隙率:0.45、0.47、0.49、0.50、0.51、0.53、0.55、0.57、0.59、0.61、0.63、0.65、0.67、0.69或0.70;以及通过扫描电子显微镜(SEM)测量的100nm至200nm、更特别是145nm至180nm、更特别是150nm至160nm、甚至更特别是150nm至155nm的平均孔径,例如选自以下的平均孔径:100nm、105nm、110nm、115nm、120nm、125nm、130nm、135nm、140nm、145nm、150nm、153nm、155nm、160nm、165nm、170nm、175nm、180nm、185nm、190nm、191nm、192nm、193nm、194nm、195nm、196nm、197nm、198nm、199nm或200nm。

[0086] 在根据本发明的多孔球体中,球体的平均直径显著大于孔的平均直径。例如,球体的平均直径通常是孔的平均直径的至少25倍、优选至少30倍、优选至少35倍、更优选4倍。

[0087] 在一些实施例中,平均球体直径与平均孔径的比率是至少40/1、至少50/1、至少60/1、至少70/1、至少80/1、至少90/1、至少100/1、至少110/1、至少120/1、至少130/1、至少140/1、至少150/1、至少160/1、至少170/1、至少180/1、至少190/1、至少200/1、至少210/1、至少220/1、至少230/1、至少240/1、至少250/1、至少260/1、至少270/1、至少280/1、至少290/1、至少300/1、至少310/1、至少320/1、至少330/1、至少340/1或至少350/1。

[0088] 在本发明的一个优选实施例中,根据本发明的具有封闭孔隙的多孔球体具有范围为>0.10至0.80的平均孔隙率,特别是选自以下的平均孔隙率:0.4、0.41、0.42、0.43、0.44、0.45、0.46、0.47、0.48、0.49、0.50、0.51、0.52、0.53、0.54、0.55、0.56、0.57、0.58、0.59、0.60、0.61、0.62、0.63、0.64、0.65、0.66、0.67、0.68、0.69或0.70,优选范围为0.45至0.70,更优选0.50至0.65。

[0089] 根据本发明,球体和/或孔的尺寸与球体和/或孔的直径同义并且通过扫描电子显微镜(SEM)确定。平均球体和/或孔径(或平均尺寸)意指球体和/或孔的平均直径,其可以通过测量标准偏差来补充。它是通过扫描电子显微镜使用分析软件、特别是ImageJ图像软件分析100至150个球体和/或50至70个不同球体的孔而获得的。

[0090] 球体的平均孔隙率是指总的孔体积占整个球体的体积的分数。平均孔隙率也可以被称为“体积分数”。其是无量纲的量。其是通过未占用空间(孔隙内部)的体积与球体的总体积之间的比率来计算的。例如,具有7.6μm的平均直径并且含有平均直径为165nm的闭孔的根据本发明的多孔二氧化硅球体具有0.8的平均孔隙率。孔的直径由构成其的纳米颗粒聚合物的直径D50决定。构成其的纳米颗粒聚合物的直径D50越大,则孔的平均直径越大。类似地,纳米颗粒的浓度根据希望获得的平均球体直径进行调节。纳米颗粒的浓度越高,则球体尺寸越大。

[0091] 使用通过压汞法的分析来表征球体的孔隙率。压汞法涉及将受控的压力施加到浸入汞中的待测量样品上。施加外部压力使得汞渗透到材料的孔/空穴中。所需的压力的量与孔/空穴的尺寸成反比。因此,压汞法给出了孔的体积和尺寸分布。压汞法使用Washburn方程从压力数据相对于由仪器产生的侵入数据生成体积和孔径分布。

[0092] 在一个有利的实施例中,根据本发明的球体不含抗蓝光过滤剂和/或抗UV过滤剂和/或防晒剂,和/或不与它们组合使用,和/或不用于含有它们的化妆品组合物中。因此,根据本发明的球体不用作抗蓝光过滤剂的促进剂和/或用于增加防晒组合物的SPF(防晒系数)。

[0093] 在一个有利的实施例中,根据本发明的多孔球体在其表面上不包括含有疏水性化合物的涂层。在一个特别有利的实施例中,根据本发明的多孔球体在其表面上不包括涂层。

[0094] 根据本发明的一个特别的实施例,根据本发明的多孔球体在其表面上不包括含有聚有机硅氧烷、特别是硅酮化合物的涂层。

[0095] 可以使用聚合物模具(通常称为“聚合物模板”)或牺牲聚合物模型来制备包含金属氧化物的多孔球体。此类多孔球体示出人眼可观察到的颜色(即用肉眼可观察到的颜色),或可能呈现白色。

[0096] “用肉眼可观察到的颜色”意指大多数人感知到的颜色。这可以是对于根据本发明的球体分布在给定面积上的任何样品,例如,分布在1cm^2、2cm^2、3cm^2、4cm^2、5cm^{2}或6cm^2、7cm^2、8cm^2、9cm^2、10cm^2、11cm^2、12cm^2、13cm^2、14cm^{2}或15cm^{2}上。这还可以意指它是通过CIE 1931 2°标准观察模型和/或CIE 1964 10°标准观察模型可观察到的。颜色观察背景可以是不同种类的,例如白色、黑色、或黑色与白色之间的任何中间色。

[0097] 根据一个实施例,根据本发明的球体通过具有以下3个步骤的方法制备:

[0098] 步骤1:由颗粒分散体产生液滴,所述分散体包含含有聚合物的第一颗粒(a)和含有金属氧化物或金属氧化物前体的第二颗粒(b)。这种颗粒分散体有利地是pH在8-10范围内的水性分散体,特别是胶体分散体。

[0099] 液滴有利地是使用微流体装置获得的。微流体装置是例如具有适于产生均匀液滴的微观尺度接头的窄通道装置,这些通道连接至收集储存器。微流体装置包括例如通道宽度范围为10μm至约100μm的接头。这些装置例如由聚二甲基硅氧烷(PDMS)制成并且可以例如通过软光刻来制备。可以通过以限定的比率泵送分散的水相和连续油相,从而通过混合两相形成乳液,以在装置内部制备颗粒的水性分散体在连续油相中的乳液。可替代地,如果颗粒分散体是油性分散体并且连续相是水相,则可以使用水包油乳液。连续油相包含例如有机溶剂、硅油或氟油。根据本发明,术语“油”表示与水不混溶的有机相(例如有机溶剂)。有机溶剂包括烃如庚烷、己烷、甲苯、二甲苯,以及还有醇如甲醇、乙醇、丙醇等。

[0100] 步骤1)还可以不由包含含有聚合物的第一颗粒(a)和含有金属氧化物或金属氧化物前体的第二颗粒(b)的分散体进行,而是由包含在金属氧化物或其前体的溶胶-凝胶基质(b)中包含聚合物的颗粒(a)的分散体进行。

[0101] 步骤2:干燥液滴以便去除溶剂,以提供呈第二颗粒(b)的基质或溶胶-凝胶基质(b)的形式的干燥球体,第一颗粒(a)位于该基质内。事实上,在第一颗粒(a)与第二颗粒(b)或溶胶-凝胶基质(b)之间存在自组装以形成具有基于金属氧化物或金属氧化物前体的基质的球体,聚合物颗粒(a)嵌入该基质中。例如通过过滤或离心回收获得的球体。

[0102] 干燥是根据常规技术进行的,例如通过微波辐射、在热烘箱中、在真空下、在干燥剂/吸收剂的存在下、或这些技术的混合。

[0103] 步骤1)和2)可以通过喷雾同时进行。在喷雾干燥技术的一些实施例中,将颗粒分散体(含有聚合物的第一颗粒(a)和含有金属氧化物或金属氧化物前体的第二颗粒(b)、或在金属氧化物或其前体的溶胶-凝胶基质(b)中包含聚合物的第一颗粒(a))进料(例如泵送)至具有压缩气体入口的喷嘴。将进料泵送通过喷嘴以形成液体液滴。这些液滴在蒸发室中被预热的气体包围,导致溶剂蒸发以产生呈球体形式的固体颗粒(第二颗粒(b)的基质或第一颗粒(a)位于其中的溶胶-凝胶基质(b)的基质)。干燥的颗粒被干燥气体输送通过旋风分离器并沉积在收集室中。可以使用的气体包括氮气和/或空气。

[0104] 在喷雾干燥方法的一个实施例中,进料液体含有颗粒分散在其中的水相或油相(含有聚合物的第一颗粒(a)和含有金属氧化物或金属氧化物前体的第二颗粒(b)、或金属氧化物或其前体的溶胶-凝胶基质(b))。喷雾干燥技术包括喷墨喷雾干燥方法。振动喷嘴可从Büchi商购,并且包括例如注射泵和脉动单元。

[0105] 步骤3:将这些干燥球体煅烧并且可选地烧结。在此步骤期间,金属氧化物球体或溶胶-凝胶基质致密化并且在这些聚合物颗粒(a)周围形成稳定的基质,并且聚合物颗粒通过煅烧(在范围为200℃-1200℃的温度下持续范围为0.1小时至10小时的时间段、有利地在范围为300℃-800℃的温度下持续范围为1至8小时的时间段)去除。

[0106] 根据一个实施例,煅烧在范围为200℃至1200℃的温度下进行。根据一个实施例,煅烧温度是至少200℃、优选至少500℃、更优选至少1000℃。可替代地,煅烧温度范围为300℃至800℃。煅烧进行适当的时间段,例如范围为0.1小时至约10小时、优选1小时至8小时。在一些实施例中,煅烧进行至少0.1小时、至少1小时、至少5小时或至少8小时。

[0107] 因此,第一聚合物颗粒(a)被用作在根据本发明的球体中形成孔的模板。聚合物颗粒(a)限定了间隙空间。煅烧导致去除聚合物,因此提供了具有高孔隙率或大间隙体积(倒装结构(inverse structure))的金属氧化物球体。有利地烧结多孔金属氧化物球体,从而产生连续的、固结的、热和机械稳定的固体结构。

[0108] 可以在该方法中用作模板的第一聚合物颗粒(a)是纳米颗粒。它们也是球形的、单分散的并且具有通过动态光散射(DLS)测量或通过扫描电子显微镜(SEM)、优选通过动态光散射(DLS)测量测量的范围为50nm至约800nm、有利地50nm至500nm的直径D_{50}。

[0109] 直径D_{50}是指中值直径,意指一半的群体在其以下并且另一半在其以上。

[0110] 有利地,聚合物纳米颗粒(a)具有通过动态光散射(DLS)测量测量的50nm、75nm、100nm、130nm、160nm、190nm、210nm、240nm、270nm、300nm、330nm、360nm、390nm、410nm、440nm、470nm、500nm、530nm、560nm、590nm、620nm、650nm、680nm、710nm、740nm、770nm或800nm的直径D_{50}。

[0111] 优选地,聚合物选自由以下组成的组:聚(甲基)丙烯酸、聚(甲基)丙烯酸酯、聚苯乙烯、聚丙烯酰胺、聚乙烯醇、聚乙酸乙烯酯、聚酯、聚氨酯、聚乙烯、聚丙烯、聚乳酸、聚丙烯腈、聚乙烯基醚、以及还有其衍生物及其盐、其共聚物及其组合。例如,聚合物选自由以下组成的组:聚甲基丙烯酸甲酯、聚甲基丙烯酸乙酯、聚(甲基丙烯酸正丁酯)、聚苯乙烯、聚(氯苯乙烯)、聚(α-甲基苯乙烯)、聚(N-羟甲基丙烯酰胺)苯乙烯/甲基丙烯酸甲酯共聚物、聚烷基丙烯酸酯、聚羟基丙烯酸酯、聚氨基丙烯酸酯、聚氰基丙烯酸酯、聚氟化丙烯酸酯、聚(N-

羟甲基丙烯酰胺)、聚丙烯酸、聚甲基丙烯酸、甲基丙烯酸甲酯/丙烯酸乙酯/丙烯酸共聚物、苯乙烯/甲基丙烯酸甲酯/丙烯酸共聚物、聚乙酸乙烯酯、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯基己内酯、聚乙烯基己内酰胺、甲基丙烯酸甲酯与[2-(甲基丙烯酰氧基)乙基]三甲基氯化铵的共聚物,以及还有其衍生物及其盐、其共聚物及其组合。优选地,聚合物选自由聚苯乙烯组成的组,例如聚苯乙烯/丙烯酸、聚苯乙烯/聚(乙二醇)甲基丙烯酸酯或聚苯乙烯/苯乙烯磺酸酯共聚物。

[0112] 由于使用球形且单分散的聚合物颗粒(a),因此根据本发明的球体可以含有均匀的孔径。

[0113] 可以在根据本发明的方法中使用的包含金属氧化物或金属氧化物前体的第二颗粒(b)或溶胶-凝胶基质可以通过溶胶-凝胶技术获得。

[0114] 有利地,可以在该方法中使用的第二颗粒(b)是纳米颗粒。它们具有例如通过扫描电子显微镜(SEM)或通过动态光散射(DLS)测量、优选通过扫描电子显微镜(SEM)测量的范围为1nm至约120nm的直径D_{50}。

[0115] 有利地,包含金属氧化物或金属氧化物前体的纳米颗粒(b)具有通过扫描电子显微镜(SEM)测量的1nm、5nm、10nm、15nm、20nm、25nm、30nm、35nm、40nm、45nm、50nm、55nm、60nm、65nm、70nm、75nm、80nm、85nm、90nm、95nm、100nm、105nm、110nm、115nm或120nm的直径D_{50}。

[0116] 这些纳米颗粒(b)可以是球形的或非球形的。

[0117] 第二颗粒(b)或溶胶-凝胶基质可以由金属氧化物或金属氧化物前体制成,特别是二氧化硅、二氧化钛、氧化铝、氧化锆、氧化铈、氧化铁、氧化锌、氧化铟、氧化锡、氧化铬及其组合;作为氧化硅前体的正硅酸四乙酯(TEOS)或正硅酸四甲酯(TMOS)、作为氧化钛前体的丙醇钛、或作为氧化锆前体的乙酸锆。

[0118] 在一个有利的实施例中,第一聚合物纳米球(a)具有带正电荷的表面,并且第二金属氧化物颗粒或其前体(b)或溶胶-凝胶基质(b)具有带负电荷的表面。

[0119] 在另一个有利的实施例中,第一聚合物纳米球(a)具有带负电荷的表面,并且第二金属氧化物颗粒或其前体(b)或溶胶-凝胶基质(b)具有带正电荷的表面。

[0120] 表面处的电荷差异将导致颗粒在球体制造过程中彼此或与溶胶-凝胶基质自组装。

[0121] 金属氧化物或其前体的纳米颗粒或溶胶-凝胶基质/聚合物纳米颗粒的重量比(重量/重量)范围为例如1/10至10/1或1/3至3/2。有利地,该比率是:1/10、2/10、3/10、4/10、5/10、6/10、7/10、8/10、9/10、10/9、10/8、10/7、10/6、10/5、10/4、10/3、10/2或10/1。特别地,其是1/3、2/3、1/1或3-2。

[0122] 在根据本发明的方法中,干燥聚合物/金属氧化物液滴随后去除聚合物产生了具有均匀空腔(孔)的球体。通常,在所描述的方法中,每个液滴形成单个微球或球体。孔的直径取决于聚合物颗粒(a)的尺寸。在去除聚合物的过程中可能会出现收缩或压实,从而产生比聚合物颗粒的初始尺寸略小的孔径,例如范围为比初始聚合物颗粒的尺寸小10%至40%。孔径与聚合物颗粒(a)的形状和尺寸一样均匀。

[0123] 在某些实施例中,多孔球体具有实心中心或芯以及朝向球体的外表面的孔隙。

[0124] 在其他更罕见的实施例中,多孔球体具有空的中心以及朝向球体内部增多的孔

隙。

[0125] 在一些实施例中,因此存在朝向球体中心或朝向球体外部的孔隙梯度,但是更常见的是,球体在球体中具有均匀的孔隙分布。

[0126] 在本发明的其他优选实施例中,孔隙在球体的整个体积中均匀分布。

[0127] 一旦去除聚合物,单分散聚合物球体(a)的模板可以产生具有相似直径的孔的金属氧化物球体。

[0128] 一旦去除聚合物,具有两种不同尺寸的聚合物球体(a)的模板可以产生具有两种不同直径的孔的金属氧化物球体。

[0129] 不受一种理论的束缚,认为当球体孔隙率和/或直径和/或孔径在一定范围的值内时,大多数球体具有光散射减少的饱和颜色。这些颜色特性是特别重要的,并且可以根据皮肤、皮肤附属物和/或粘膜上所希望的光散射强度来调节。在一些实施例中,优选白色球体,并且在其他实施例中,优选透明球体。

[0130] 优选地,大多数多孔球体具有用肉眼可观察到的结构颜色,尤其是在380nm-800nm范围内的波长处。一种或多种所谓的光吸收剂也可以存在于球体中,因此使得可以提供更饱和的可观察到的颜色。此类吸收剂例如是在球体的物理混合期间添加的,或者在干燥之前包含在液滴中。因此,例如,在这种情况下,根据本发明的球体在没有光吸收剂的情况下不具有可观察到的颜色,并且当添加光吸收剂时具有可观察到的颜色。

[0131] 然后这些球体具有能够用作化妆品和/或皮肤病学组合物中的着色剂的优点。

[0132] 根据本发明的多孔球体可以具有角度相关或角度无关的颜色。“角度相关的颜色”意指取决于入射光的角度或观察者与观察到的颜色区域之间的角度的观察到的颜色。角度无关的颜色意指观察到的颜色基本上不取决于入射光的角度或观察者与观察到的颜色区域之间的角度。

[0133] 具有角度相关的颜色的球体可以特别地通过使用单分散聚合物纳米球(a)获得。它们也可以在提供聚合物球体模型的液体液滴干燥步骤温和地进行以允许聚合物纳米球自我排序时获得。

[0134] 当液体液滴干燥步骤快速进行以不允许聚合物纳米球自我排序时,或者当在该方法中使用两种尺寸的聚合物球体(a)(无论这些聚合物球体(a)是单分散还是多分散的双峰分布)时,可以获得其颜色与角度无关的球体。

[0135] 颜色对角度的相关性与金属氧化物颗粒(b)的多分散性或形状无关。

[0136] 有利地,根据本发明的多孔球体本身也是单分散的。

[0137] 术语“大多数球体”意指球体的群体。该量可以是≥0.1mg、≥0.2mg、≥0.3mg、≥0.4mg、≥0.5mg、≥0.7mg、≥1.0mg、≥2.5mg、≥5.0mg、≥10.0mg或≥25.0mg。大多数球体可以不含其他化合物。

[0138] 对于多孔球体或聚合物纳米球或孔的群体,术语“单分散”应理解为是指具有均匀形状和均匀直径的颗粒或孔。因此,当90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%数量的颗粒或孔的直径相对于球体和/或孔的群体的平均直径或聚合物纳米球的直径D_{50}为±7%、±6%、±5%、±4%、±3%、±2%或±1%时,球体和/或孔的群体被称为单分散的,这些直径通过扫描电子显微镜(SEM)测量。

[0139] 去除聚合物纳米球(a)的单分散群体提供了具有平均直径的孔群体的金属氧化物

球体。

[0140] 因此,根据本发明的包含金属氧化物的球体是通过包括以下步骤的方法制备的:

[0141] -形成聚合物纳米球和金属氧化物或其前体的纳米颗粒或溶胶-凝胶基质的液体分散体;

[0142] -形成分散体的液体液滴;

[0143] -干燥包含聚合物纳米球和金属氧化物或其前体的纳米颗粒或溶胶-凝胶基质的球体的液体液滴;

[0144] -从模型球体中去除聚合物纳米球以提供根据本发明的多孔金属氧化物球体。

[0145] 根据有利的实施例,液体液滴是水性的。根据替代方案,液体液滴是油性的。

[0146] 根据优选实施例,该方法包括连续相并且将液体分散体与该连续相混合以形成含有分散的液体分散体的液滴的乳液。根据特别的实施例,连续相是油性的并且在连续油相与水性液体分散体之间进行混合以形成含有水性液滴的油包水乳液。

[0147] 根据替代性实施例,连续相是水性的并且在连续水相与油性液体分散体之间进行混合以形成含有脂质液滴的水包油乳液。

[0148] 根据有利的实施例,该方法包括以下后续步骤:收集液滴,干燥液滴以及从球体模型中去除聚合物纳米球。

[0149] 根据本发明,根据本发明的多孔球体单独地、特别地以粉末形式(100%),或作为组合物、特别是化妆品组合物以以下浓度使用:相对于组合物的总重量范围为按重量计1×10^{-3}至100%、并且有利地范围为按重量计1×10^{-2}至95%、优选范围为0.01%至80%、甚至更优选0.05%至50%、优选0.1%至30%、优选最高达20%、甚至更优选最高达10%、并且甚至更优选0.5%至5%。

[0150] 根据本发明的多孔球体可以单独使用,特别是以活性化妆品成分的形式使用,或者以旨在用于与皮肤、皮肤附属物和/或粘膜接触的组合物的形式使用,例如像优选旨在用于局部施用的化妆品组合物。

[0151] 活性成分和/或含有根据本发明的多孔球体的化妆品组合物优选旨在用于皮肤和/或粘膜(包括头皮)以及还有皮肤附属物(优选头发)的护理和/或美容处理。

[0152] 在另一个实施例中,可以将根据本发明的球体掺入化妆品组合物中,该化妆品组合物另外包含至少一种化妆品上可接受的赋形剂。

[0153] 出于本发明的目的,表述“化妆品上可接受的”赋形剂意指局部可接受的化合物和/或溶剂,也就是说在与皮肤(包括人头皮)和皮肤附属物接触时不会引起过敏反应的无毒、稳定的化合物和/或溶剂或其等效物,或者是不合适的。

[0154] 根据本发明的化妆品组合物可以以常规用于局部施用到皮肤和/或粘膜(包括头皮)和皮肤附属物的所有配制形式提供,如液体或固体形式或甚至处于压力下的液体形式。它们可以特别地配制成水溶液或油溶液的形式特别是洗剂、霜剂、水性凝胶或油性凝胶(特别是在罐或管中),特别是沐浴露、洗发剂、调理剂、乳、油、乳液、水凝胶、微乳液或纳米乳液特别是水包油或油包水或多重或硅酮基乳液、精华液、洗剂(特别是在玻璃瓶或塑料瓶或量瓶或气雾剂或喷雾剂、小瓶中)、液体或固体肥皂、糊剂、软膏、摩丝或泡沫、面膜、定型液、贴剂、无水产品,其优选为液体、糊状或固体例如呈棍棒形式、特别是棒状,或呈粉末形式,优选为霜剂、精华液或洗剂。

[0155] 它还可以是化妆产品或卸妆产品。特别地,化妆品组合物选自由以下组成的组:精华液、洗剂、霜剂、洗发剂、调理剂、油、乳、软膏、糊剂、摩丝或泡沫、乳液、水凝胶、沐浴露、面膜、定型液、喷雾剂或蜡;更优选地,其是霜剂、精华液或洗剂。其还可以是粉末,特别是化妆品、棒状粉底、在剃须和/或脱毛之后的胡须护理组合物。根据一个有利的实施例,根据本发明的化妆品组合物是至少轻微凝胶化的和/或包含油相,并且优选是油性组合物或水包油或油包水乳液或洗剂类型。

[0156] 根据本发明的组合物可以含有任何合适的溶剂和/或任何合适的媒介物和/或任何合适的赋形剂,可选地与其他关注的化合物组合。

[0157] 因此,对于这些组合物,赋形剂含有例如至少一种选自由以下组成的组的化合物:防腐剂、润肤剂、乳化剂、表面活性剂、保湿剂、增稠剂、调理剂、哑光剂、稳定剂、抗氧化剂、质地剂、光泽剂、成膜剂、增溶剂、颜料、染料、香料和防晒剂。这些赋形剂优选地选自由以下组成的组:氨基酸及其衍生物、聚甘油、酯、纤维素聚合物及其衍生物、羊毛脂衍生物、磷脂、乳铁蛋白、乳过氧化物酶、蔗糖基稳定剂、维生素E及其衍生物、天然和合成蜡、植物油、甘油三酯、不皂化物、植物甾醇、植物酯、硅酮及其衍生物、蛋白质水解物、荷荷巴油及其衍生物、脂溶性/水溶性酯、甜菜碱、胺氧化物、植物提取物、蔗糖酯、二氧化钛、甘氨酸、和对羟基苯甲酸酯,并且更优选地选自由以下组成的组:丁二醇、硬脂醇聚醚-2、硬脂醇聚醚-21、乙二醇-15硬脂醚、鲸蜡硬脂醇、苯氧乙醇、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丙酯、对羟基苯甲酸丁酯、丁二醇、天然生育酚、甘油、二羟基十六烷基磷酸钠、异丙基羟基十六烷基醚、乙二醇硬脂酸酯、三异壬精、辛基椰油酸酯、聚丙烯酰胺、异链烷烃、月桂醇聚醚-7、卡波姆、丙二醇、甘油、红没药醇、聚二甲基硅氧烷、氢氧化钠、PEG-30二聚羟基硬脂酸酯、癸酸/辛酸甘油三酯、鲸蜡硬脂醇辛酸酯、二丁基己二酸酯、葡萄籽油、荷荷巴油、硫酸镁、EDTA、环聚二甲基硅氧烷、黄原胶、柠檬酸、十二烷基硫酸钠、矿物蜡和矿物油、异硬脂醇异硬脂酸酯、丙二醇二壬酸酯、丙二醇异硬脂酸酯、PEG-8、蜂蜡、氢化棕榈油甘油酯、氢化棕榈油甘油酯、羊毛脂油、芝麻油、十六烷基乳酸酯、羊毛脂醇、蓖麻油、二氧化钛、乳糖、蔗糖、低密度聚乙烯、等渗盐溶液。

[0158] 许多化妆品活性成分是本领域技术人员已知的以改善皮肤外观。本领域技术人员知道如何配制化妆品或皮肤病学组合物以便获得最佳效果。此外,本发明中描述的化合物在相互组合时可能具有协同作用。本发明也涵盖这些组合。CTFA Cosmetic Ingredient Handbook[CTFA化妆品成分手册],第二版(1992)中描述了在化妆品和制药行业常用的多种化妆品和药物成分,其特别适合于局部使用。这些类别的成分的实例包含但不限于以下化合物:磨料、吸收剂、用于美学目的的化合物(如香料、颜料、着色剂、精油、收敛剂、抗痤疮剂)、抗絮凝剂、消泡剂、抗微生物剂(例如碘丙基丁基氨基甲酸酯)、抗氧化剂、粘合剂、生物添加剂、缓冲剂、溶胀剂、螯合剂、添加剂、杀生物剂、变性剂、增稠剂和维生素及其衍生物或等效物、成膜材料、聚合物、遮光剂、pH调节剂、还原剂、脱色剂或增亮剂(例如氢醌、曲酸、抗坏血酸、抗坏血酸磷酸镁、抗坏血酸葡糖胺)、调理剂(例如保湿剂)。

[0159] 在特别有利的方式中,根据本发明的球体可以可选地用于化妆品或药物组合物(优选皮肤病学组合物)中,作为改善皮肤、皮肤附属物和/或粘膜的外观、特别是不美观表现和/或舒适性的唯一试剂,或者与化妆品或皮肤病学组合物中具有相同或互补和常规特性的其他活性剂组合,如选自以下的那些:

[0160] -保湿剂:一种或多种促进保湿的试剂,如由申请人以名称HyalurosmoothTN销售的从狭叶番泻(Cassia angustifolia)种子中提取的多糖,或者由申请人以名称PatcH2O™销售的选自含有支链淀粉、透明质酸钠和海藻酸钠的组合之一的试剂,或者一种或多种天然保湿因子化合物或由申请人以名称Melhydran™销售的天然蜂蜜提取物,和/或葡糖基甘油酯家族的化合物,特别是由申请人以名称Litchiderm™销售的己糖基甘油酯,其为荔枝果皮提取物;

[0161] -用于刺激纤连蛋白合成的试剂,特别是玉米提取物,此种提取物值得注意地由申请人以名称DelinerTM销售;

[0162] -用于保护细胞外基质中的成纤维细胞生长因子(FGF2)免受降解和/或变性的试剂,特别是以申请人名义提交的编号为FR 0654316的专利申请中所述的黄秋葵(Hibiscus abelmoscus)提取物,和/或用于刺激成纤维细胞生长的试剂,例如含有肽的发酵大豆提取物,其由申请人以名称PhytokineTM销售而已知并在专利申请EP 1119344B1(法国科延公司(Laboratoires Expanscience))中也有所描述,并且优选这两种提取物的组合;

[0163] -刺激层粘连蛋白合成的试剂,特别是生物技术改性的麦芽提取物,此种提取物特别是由申请人以名称Basaline™销售;以及刺激脂质合成的试剂,如由申请人以名称Lipidessence™销售的生物技术改性的土豆(马铃薯(Solanum tuberosum))提取物;

[0164] -刺激透明质酸合酶2(HAS2)的表达和/或活性的试剂,如专利申请FR 2 893 252A1中所述的植物提取物,并且特别是由申请人以名称Hyalufix™销售的高良姜(南姜(Alpinia galanga))的水性提取物;

[0165] -刺激赖氨酰氧化酶样(LOXL)合成的试剂,如专利申请FR2855968中所述的那些,并且特别是由申请人以名称Lys'lastine™销售的莳萝提取物;

[0166] -一种或多种抗污染剂,如由申请人以名称Arganyl™销售的刺阿甘树(Argania spinosa)叶提取物,或由申请人以名称Purisoft™销售的辣木(Moringa oleifera)种子提取物,或由申请人以名称Eperuline™销售的镰荚豆(Eperua falcata)根提取物;

[0167] -刺激细胞内ATP合成的试剂,特别是海藻掌状海带(Laminaria digitata)的提取物;

[0168] -具有总体抗衰老作用的试剂,值得注意地是用于对抗色素沉着痕迹的试剂,特别是烟酰胺或维生素B3;

[0169] -抗细菌剂和/或皮脂调节剂和/或皮脂吸收剂,如类视黄醇、肌氨酸、锌盐特别是葡萄糖酸锌、水杨酸锌、壬二酸和/或其衍生物和混合物、由申请人以名称MAT XS™Bright销售的肾茶(Orthosiphon stamineus)提取物、由申请人以名称Bix'Activ™销售的胭脂树(Bixa orellana)提取物、专利申请FR 2863893中描述的抗细菌提取物、并且特别是波耳多树(Boldo)提取物,尤其是由申请人以名称Betapur™销售的提取物、或滑石、

[0170] 及其任何混合物。

[0171] 根据本发明的一个优选实施例,球体是用常规地称为"底霜"的化妆品基料配制的,该化妆品基料可以含有颜料和/或云母。

[0172] 根据本发明的替代性实施例,将球体与如上列出的活性化妆品成分组合配制在化妆品组合物中,该活性化妆品成分优选地选自改变皮肤颜色和/或皮肤光泽的试剂,如增白剂、抗衰老剂特别是作用于光诱导衰老的那些、保湿剂、抗污染剂特别是抗氧化剂、舒缓剂、

皮脂调节剂和/或吸收剂、哑光剂、益生元剂、作用于皮肤表面和/或皮肤起伏和/或皮肤颜色的瑕疵的活性化妆品试剂、抗细菌剂和/或用于敏感皮肤的试剂。

[0173] 更优选地,根据本发明的球体是在化妆品组合物中,该化妆品组合物含有至少一种选自以下的成分:化妆品颜料、云母、保湿剂、抗衰老剂和/或作用于皮肤起伏、皮肤颜色和/或皮肤表面的瑕疵的试剂和/或其混合物,更优选保湿剂和/或抗衰老剂。

[0174] 有利地,根据本发明的化妆品组合物含有至少一种化妆品赋形剂和/或化妆品颜料和/或染料和/或UV过滤剂和/或抗蓝光过滤剂和/或活性化妆品成分,优选地选自改变皮肤颜色和/或皮肤光泽的试剂,如增白剂、抗衰老剂特别是作用于光诱导衰老的那些、保湿剂、抗污染剂特别是抗氧化剂、舒缓剂、皮脂调节剂和/或吸收剂、哑光剂、益生元剂、作用于皮肤表面和/或皮肤起伏和/或皮肤颜色的瑕疵的活性化妆品试剂、抗细菌剂和/或用于敏感皮肤的试剂。

[0175] 根据本发明的多孔球体的用途是特别有利的,因为它允许在任何类型的皮肤(包括头皮)上、在皮肤附属物(优选头发)上以及在粘膜上,特别是在呈现不美观表现或不适迹象的皮肤上立即有效且持久的作用。

[0176] 优选地,将优选呈根据本发明的化妆品组合物形式的根据本发明的多孔球体施用于身体的至少一个区域,在该区域中存在不美观和/或不舒适表现,该一个或多个区域优选地是选自以下的身体表面:面部皮肤包括前额、脸颊、鼻子、太阳穴、所谓的“T”区(前额、鼻子和下巴)、眼睛下方、眼周区域更特别是黑眼圈、下巴、头皮、颈部、背部、肩膀、手臂、前臂、胸腔、手、头发、胡须、睫毛、眉毛、胸部,更特别是颈纹、腹部和/或腋窝、腿、脚、手、颈部、大腿、臀部、臀、腰部、躯干、唇周、头发、头发和/或眼睛粘膜、唇部粘膜和/或颊粘膜,优选面部皮肤、手或颈纹。

[0177] 因此,本发明还涉及一种用于改善皮肤、皮肤附属物特别是头发和/或粘膜的外观和/或舒适性的美容(有利地是非治疗性的)护理方法,该方法包括向皮肤和/或粘膜和/或皮肤附属物特别是头发的至少一个区域局部施用根据本发明的多孔球体,优选向选自身体表面的至少一个表面局部施用,该身体表面选自面部皮肤包括前额、脸颊、鼻子、太阳穴、所谓的“T”区(前额、鼻子和下巴)、眼睛下方、眼周区域更特别是黑眼圈、下巴、头皮、颈部、背部、肩膀、手臂、前臂、胸腔、手、头发、胡须、睫毛、眉毛、胸部,更特别是颈纹、腹部和/或腋窝、腿、脚、手、颈部、大腿、臀部、臀、腰部、躯干、唇周、头发、头发和/或眼睛粘膜、唇部粘膜和/或颊粘膜,优选面部皮肤、手或颈纹。

[0178] 根据本发明的球体特别适合用于任何类型的皮肤、粘膜和/或皮肤附属物,特别是白种人、亚洲人或非洲人,并且还适合用于任何类型的皮肤特别是敏感性皮肤、具有特应性倾向的皮肤、或油性皮肤。其特别适合于掩盖衰老的最初的不美观表现、特别是最初的表情纹,和/或适合于成熟皮肤,即至少50岁的男性或女性、尤其是绝经后女性。

[0179] 根据本发明的化妆品组合物优选地是不漂洗型的。

[0180] 有利地,根据本发明的多孔球体、优选呈旨在用于局部施用的组合物形式的多孔球体、优选根据本发明的美容用途的多孔球体用于常规局部施用,并且优选每天至少一次、有利地每天两次。优选地,将化妆品组合物施用于皮肤。

[0181] 球体可以以粉末形式使用,而且也可以以配制成液体形式的化妆品成分的形式使用。为了将其配制为化妆品成分,然后优选将球体悬浮在甘油和/或另一种溶剂中,该另一

种溶剂值得注意地是极性的,如水,醇值得注意地丙二醇,二醇值得注意地丁二醇、丙二醇,多元醇或其混合物,优选水-二醇混合物,更优选含有选自丁二醇、丙二醇、辛二醇、己二醇及其混合物的二醇。特别有利地,将根据本发明的球体悬浮在含有甘油、己二醇、辛二醇或其混合物的水溶液中。

[0182] 有利地,本发明的另一个主题是一种美容处理方法,其用于改善需要/希望进行此种处理的个体的皮肤、皮肤附属物(特别是头发)和/或粘膜的外观和/或舒适性,该方法包括以下步骤:

[0183] -识别个体的皮肤和/或粘膜和/或皮肤附属物的区域,该区域的外观和/或舒适性必须得以改善和/或该区域呈现出需要隐藏的不美观表现,以及

[0184] -向皮肤和/或粘膜和/或皮肤附属物的该区域以有效改善皮肤和/或粘膜和/或皮肤附属物、优选头发的该区域的外观和/或舒适性的量局部施用含有根据本发明的球体的化妆品组合物,即有利地球体含量为相对于组合物的总重量按重量计在1×10^{-3}至100%之间、并且有利地范围为按重量计1×10^{-2}至95%、优选范围为0.01%至80%、更优选0.05%至50%、优选0.1%至30%、优选最高达20%、更优选最高达10%、并且更优选0.5%至5%。

[0185] 根据本发明的球体还可以用于改善呈现出病变的皮肤、粘膜和/或皮肤附属物的舒适性。

[0186] 皮肤、粘膜和/或皮肤附属物优选地发生改变,特别是在选自由以下组成的组的病理情况下:反应性皮肤、炎性皮肤和特应性皮肤、色素沉着过度的皮肤、色素减退的皮肤和皮脂分泌过多的皮肤,尤其是受白癜风、黑素瘤、红斑痤疮、毛细血管扩张、痤疮、酒渣鼻、荨麻疹、银屑病、疱疹、脓疱病、臁疮、丹毒影响的皮肤,和/或出现伤口和/或疤痕尤其是痤疮、丘疹、疖子、静脉曲张、黄褐斑、毛囊炎、脓肿或其任意组合的皮肤。

[0187] 在本发明的一个优选实施例中,根据本发明的球体呈进一步包含药学上可接受的赋形剂的药物组合物的形式并且以以下球体含量存在于药物组合物中:相对于组合物的总重量按重量计在1×10^{-3}至100%之间、并且有利地范围为按重量计1×10^{-2}至95%、优选范围为0.01%至80%、更优选0.05%至50%、优选0.1%至30%、优选最高达20%、更优选最高达10%、并且更优选0.5%至5%。

[0188] 基于阅读解释性描述,本领域技术人员将清楚地理解本发明的其他目的、特征和优点,该解释性描述参考了仅作为说明给出的实例,并且不应该以任何方式限制本发明的范围。

[0189] 实例形成了本发明的组成部分,并且任一特征在其功能和一般性质上形成本发明的组成部分,从包括实例在内的说明书整体来看,所述任一特征无论怎样相对于任何现有技术似乎都具有新颖性。因此,每个实例具有通用范围。而且,在实例中,除非另有说明,否则所有百分比均以重量计,除非另有说明,否则温度以摄氏度表示,并且除非另有说明,否则压力为大气压。

附图说明

[0190] 图1A表示根据本发明的具有封闭孔隙的球体的截面视图,并且图1B表示现有技术、特别是根据申请WO 2020/183108和WO 2020/182936的多孔球体的视图。

[0191] 图2示出了根据实例1获得的根据本发明的多孔球体的SEM图像(顶部图像)以及还

有穿过此球体的截面(底部图像)。

[0192] 图3示出了根据实例2获得的根据本发明的多孔球体的SEM图像(顶部图像)以及还有穿过此球体的截面(底部图像)。

[0193] 图4示出了根据实例7获得的根据本发明的多孔球体的SEM图像。

[0194] 实例

[0195] 实例1:根据本发明的具有封闭孔隙的多孔二氧化硅球体

[0196] 用去离子水将带正电荷的聚(甲基)丙烯酸酯纳米颗粒(由动态光散射(DLS)测量的直径D_{50}为210nm)的水性分散体稀释至1%(w/w),并添加3%(w/w)的带负电荷的二氧化硅纳米颗粒(由SEM测量的直径D_{50}为7nm)。使混合物超声30秒以防止附聚。将纳米颗粒带电的分散体和油相(在氟化油中含有2%(w/w)聚乙二醇-共-全氟聚酯表面活性剂的连续油相)分别经由与泵相连的注射器注入具有用于获得50μm的液滴大小的接头的微流体装置中。将整个保持平衡直至产生单分散液滴。然后将这些液滴收集在罐中。

[0197] 然后将所收集的液滴在烘箱中在50℃下干燥4小时以提供干燥球体(干燥粉末)。然后通过将这些球体放置在硅酮板上并且将其从环境温度加热至500℃持续4小时的时间段,然后将温度维持在500℃持续2小时来煅烧这些球体。在4小时内将球体冷却至环境温度。由此获得的具有封闭孔隙的多孔单分散二氧化硅球体具有通过扫描电子显微镜(SEM)测量的15微米的平均直径和通过压汞法测量的0.55的平均孔隙率。

[0198] 图2中示出了所获得的球体之一的SEM图像(顶部图像)及其截面(底部图像)。该截面清楚地示出了球体结构的内部,包括相对单分散且有序的闭孔网络。这些球体的按体积计97%的孔是闭孔。

[0199] 在替代性实施例中,可以通过微波辐射、真空干燥和/或在干燥剂存在下进行干燥步骤来重复实例1。

[0200] 实例2:通过雾化获得的根据本发明的具有封闭孔隙的多孔二氧化硅球体

[0201] 制备带正电荷的甲基丙烯酸甲酯-2-[(甲基丙烯酰氧基)乙基]三甲基氯化铵共聚物的球形纳米颗粒(通过动态光散射(DLS)测量测量的直径D_{50}为210nm)和带负电荷的二氧化硅纳米颗粒(通过扫描电子显微镜(SEM)测量的平均直径为7nm)的水性悬浮液。相对于悬浮液的总重量,水性悬浮液含有含量为按重量计2.25%的共聚物纳米颗粒和含量为按重量计0.75%的二氧化硅纳米颗粒(共聚物纳米颗粒:二氧化硅纳米颗粒的重量比=3:1)。

[0202] 将该水性悬浮液通过在氮气气氛下使用Büchi实验室规格雾化器雾化干燥(入口温度:100℃,出口温度:45℃,进料速率:10mL/min,雾化气体压力:40mm)。

[0203] 然后通过以下方式将获得的微球在马弗炉中煅烧以便烧结并致密化二氧化硅纳米颗粒并去除聚合物:将获得的微球放置在硅酮板上并且将温度从环境温度升高至550℃持续5小时的时间段并且然后将温度维持在550℃持续2小时,然后最后将温度从550℃降低至环境温度持续3小时的时间段。由此获得的具有封闭孔隙的单分散多孔SiO_2微球具有通过扫描电子显微镜(SEM)测量的2.9μm的平均直径(其中标准偏差为1.5μm)、通过扫描电子显微镜(SEM)测量的165nm的平均孔径以及通过压汞法测量的0.55的平均孔隙率。这些球体的按体积计94%的孔是闭孔。

[0204] 根据相同的方案,通过简单地改变纳米颗粒的含量,获得了另一种平均直径为2.9μm且平均孔径为210nm的球体:相对于悬浮液的总重量,所使用的水性悬浮液含有含量为按

重量计2.25%的共聚物纳米颗粒和含量为按重量计0.75%的二氧化硅纳米颗粒(共聚物纳米颗粒:二氧化硅纳米颗粒的重量比=3:1)。图3中示出了所获得的球体之一的SEM图像(顶部图像)及其截面(底部图像)。该截面清楚地示出了球体结构的内部,包括相对单分散且有序的闭孔网络。这些球体的按体积计96%的孔是闭孔。

[0205] 实例3:通过雾化获得的根据本发明的具有封闭孔隙的多孔二氧化硅球体

[0206] 制备带正电荷的甲基丙烯酸甲酯-2-[(甲基丙烯酰氧基)乙基]三甲基氯化铵共聚物的球形纳米颗粒(通过动态光散射(DLS)测量测量的直径D_{50}为210nm)和带负电荷的二氧化硅纳米颗粒(通过扫描电子显微镜(SEM)测量的平均直径为7nm)的水性悬浮液。相对于悬浮液的总重量,水性悬浮液含有含量为按重量计7.5%的共聚物纳米颗粒和含量为按重量计2.5%的二氧化硅纳米颗粒(共聚物纳米颗粒:二氧化硅纳米颗粒的重量比=3:1)。

[0207] 将该水性悬浮液通过在氮气气氛下使用Büchi实验室规格雾化器雾化干燥(入口温度:100℃,出口温度:45℃,进料速率:10mL/min,雾化气体压力:40mm)。

[0208] 然后通过以下方式将获得的微球在马弗炉中煅烧以便烧结并致密化二氧化硅纳米颗粒并去除聚合物:将获得的微球放置在硅酮板上并且将温度从环境温度升高至550℃持续5小时的时间段并且然后将温度维持在550℃持续2小时,然后最后将温度从550℃降低至环境温度持续3小时的时间段。由此获得的具有封闭孔隙的单分散多孔SiO_2微球具有通过扫描电子显微镜(SEM)测量的7.6μm的平均直径(其中标准偏差为3.5μm),通过扫描电子显微镜(SEM)测量的165nm的平均孔径,以及通过压汞法测量的0.55的平均孔隙率。这些球体的按体积计至少90%的孔是闭孔。

[0209] 实例4:根据本发明的含有炭黑的具有封闭孔隙的多孔二氧化硅球体

[0210] 将实例1的产物与不同重量含量的炭黑水性分散体或炭黑粉末物理混合。所获得的多孔球体含有相对于颗粒的总重量按重量计0.5%、1%、2%、3%、4%和5%的量的炭黑。

[0211] 实例5:球体颜色的变化

[0212] 将0.5mg量的来自实例1的多孔球体置于具有6cm^2底面积的20ml透明玻璃烧瓶中。用肉眼观察到蓝色。

[0213] 根据实例1制备多孔球体的样品,不同之处在于聚合物/二氧化硅的重量比是2/1。所制备的样品具有用肉眼可观察到的绿色。

[0214] 实例6:多孔钛球体

[0215] 制备带负电荷的球形聚苯乙烯纳米颗粒(通过动态光散射(DLS)测量测量的直径D_{50}为197nm)和带正电荷的钛纳米颗粒(通过扫描电子显微镜(SEM)测量的平均直径为15nm)的水性悬浮液。相对于悬浮液的总重量,水性悬浮液含有含量为按重量计1.8%的聚合物纳米颗粒和含量为按重量计1.2%的钛纳米颗粒(聚合物纳米颗粒:钛纳米颗粒的重量比=3:2)。

[0216] 将该水性悬浮液通过在氮气气氛下使用Büchi实验室规格雾化器雾化干燥(入口温度:100℃,出口温度:45℃,进料速率:10mL/min,雾化气体压力:55mm)。

[0217] 然后通过以下方式将获得的微球在马弗炉中煅烧以便烧结并致密化钛纳米颗粒并去除聚合物:将获得的微球放置在硅酮板上并且将温度从环境温度升高至300℃持续4小时的时间段并且然后将温度维持在300℃持续6小时,然后将温度升高至550℃持续2小时的时间段,然后将温度维持在550℃持续2小时,然后最后将温度从550℃降低至环境温度持续

4小时的时间段。由此获得的具有封闭孔隙的多孔TiO_2微球具有通过扫描电子显微镜(SEM)测量的2.8μm的平均直径(其中标准偏差为1.5μm),通过扫描电子显微镜(SEM)测量的142nm的平均孔径(其中标准偏差为15nm),以及通过压汞法测量的0.55的平均孔隙率。这些球体的按体积计95%的孔是闭孔。

[0218] 实例7:通过溶胶-凝胶法获得的根据本发明的具有封闭孔隙的多孔二氧化硅球体

[0219] 将带正电荷的甲基丙烯酸甲酯-2-[(甲基丙烯酰氧基)乙基]三甲基氯化铵共聚物的球形纳米颗粒(通过动态光散射(DLS)测量测量的直径D_{50}为254nm)和正硅酸四甲酯(TMOS)二氧化硅前体的水性悬浮液在范围为2-5的pH下混合。相对于悬浮液的总重量,水性悬浮液含有含量为按重量计1.8%的共聚物纳米颗粒和含量为按重量计3.6%的TMOS(共聚物纳米颗粒:TMOS的重量比=1:3)。

[0220] 将该水性悬浮液通过在氮气气氛下使用Büchi实验室规格雾化器雾化干燥(入口温度:100℃,出口温度:45℃,进料速率:10mL/min,雾化气体压力:40mm)。

[0221] 然后通过以下方式将获得的微球在马弗炉中煅烧以便将二氧化硅前体转化为二氧化硅纳米颗粒、致密化二氧化硅并去除聚合物:将获得的微球放置在硅酮板上并且将温度从环境温度升高至200℃持续3小时的时间段并且然后将温度维持在200℃持续2小时,然后将温度升高至550℃持续2小时的时间段,然后将温度维持在550℃持续2小时,然后最后将温度从550℃降低至环境温度持续3小时的时间段。由此获得的具有封闭孔隙的多孔SiO_2微球具有通过扫描电子显微镜(SEM)测量的3μm的平均直径(其中标准偏差为1.7μm),通过扫描电子显微镜(SEM)测量的212nm的平均孔径(其中标准偏差为15nm),以及通过压汞法测量的在0.5至0.65之间的平均孔隙率。这些球体的按体积计90%的孔是闭孔。

[0222] 图4中示出了所获得的球体之一的SEM图像。

[0223] 实例8:具有无序尺寸的孔的根据本发明的具有封闭孔隙的多孔二氧化硅球体

[0224] 制备具有两种不同尺寸的带正电荷的甲基丙烯酸甲酯-2-[(甲基丙烯酰氧基)乙基]三甲基氯化铵共聚物的球形纳米颗粒(通过动态光散射(DLS)测量测量的直径D_{50}为254nm和142nm)和带负电荷的二氧化硅纳米颗粒(通过动态光散射(DLS)测量测量的直径D_{50}为7nm)的水性悬浮液。相对于悬浮液的总重量,水性悬浮液含有总含量为按重量计1.8%的共聚物纳米颗粒(每种尺寸为0.9%)和含量为按重量计0.6%的二氧化硅纳米颗粒(共聚物纳米颗粒:二氧化硅纳米颗粒的重量比=3:1)。

[0225] 将该水性悬浮液通过在氮气气氛下使用Büchi实验室规格雾化器雾化干燥(入口温度:100℃,出口温度:45℃,进料速率:10mL/min,雾化气体压力:40mm)。

[0226] 然后通过以下方式将获得的微球在马弗炉中煅烧以便烧结并致密化二氧化硅纳米颗粒并去除聚合物:将获得的微球放置在硅酮板上并且将温度从环境温度升高至550℃持续6小时的时间段并且然后将温度维持在550℃持续2小时,然后最后将温度从550℃降低至环境温度持续4小时的时间段。由此获得的具有封闭孔隙的多孔SiO_2微球具有通过扫描电子显微镜(SEM)测量的2μm的平均直径。它们估计在165nm处具有平均孔径的双峰分布。这些球体的按体积计93%的孔是闭孔。

[0227] 将0.5mg量的由此获得的多孔球体置于具有6cm^2底面积的20ml透明玻璃烧瓶中。用肉眼观察到与角度无关的蓝色。

[0228] 实例9:评估根据本发明的化妆品组合物对“柔焦”特性的改善

[0229] 将根据实例3获得的球体(通过扫描电子显微镜(SEM)测量的平均直径为7.6μm、通过扫描电子显微镜(SEM)测量的平均孔径为165nm且孔隙率为0.55(实例3))以相对于配制品的总重量按重量计1.5%的含量掺入以下实例10中所示的油基配制品中。

[0230] 将根据实例2获得的球体(通过扫描电子显微镜(SEM)测量的平均直径D_{50}为2.9μm、通过扫描电子显微镜(SEM)测量的平均孔径为165nm且孔隙率为0.55(实例2))以相对于配制品的总重量按重量计1%的含量掺入以下实例10中所示的油基配制品中。

[0231] 测量这些配制品的透射率和漫射(雾度)的光学特性,并与申请WO 2020183108(开放孔隙)中描述的多孔球体(其中闭孔的按体积计百分比小于5%)的测量结果进行比较:

[0232] -将球体(通过扫描电子显微镜(SEM)测量的平均直径为6.7μm、通过扫描电子显微镜(SEM)测量的平均孔径为153nm且孔隙率为0.55(对比实例3))以相对于配制品的总重量按重量计1.5%的含量掺入以下实例10中所示的油基配制品中。

[0233] -在剧烈搅拌下将球体(通过扫描电子显微镜(SEM)测量的平均直径为2.6μm、通过扫描电子显微镜(SEM)测量的平均孔径为153nm且孔隙率为0.55(对比实例2))以相对于配制品的总重量按重量计1%的含量掺入以下实例10中所示的油基配制品中。

[0234] 在将3ml配制品放置在玻璃板上(每个配制品3个样品)并且使其干燥至少1小时之后进行测量。使用BYK-Gardner雾度仪(德国毕克-加特纳公司(BYK-Gardner GmbH))进行总透射率和漫射(雾度)测量。

[0235] 结果整理在下表1中。

[0236] [表1]

[0237]

测试的样品	漫射值(“雾度”)	总透射率
实例3	95.4±0.3	92.9±0.2
对比实例3	85.5±2.4	91.3±0.2
实例2	75.9±0.6	90.2±0.1
对比实例2	56.2±4.1	90.1±0.1

[0238] 根据本发明的球体具有的总透射率和模糊或漫射(“雾度”)值高于现有技术的值,因此使得可以改善它们的模糊/掩盖/艺术模糊(“柔焦”)特性。实际上,具有“柔焦”效果的颗粒必须示出以下特性:

[0239] -高的总透射率,以给出自然的外观,以及

[0240] -最大程度的漫射(“雾度”),以形成半透明且均匀的光分布。

[0241] 实例10:实例8中使用的油基配制品

[0242] 其为乳液。其组成在下表2中指示。

[0243] [表2]

[0244]

名称	量(按总重量计%)
A相	

甘油硬脂酸酯、鲸蜡硬脂醇聚醚-20、鲸蜡硬脂醇聚醚-12、鲸蜡硬脂醇、鲸蜡醇棕榈酸酯	5.00
山嵛醇	2.00
乙基己基棕榈酸酯	5.00
己基癸醇/己基癸醇月桂酸酯	3.00
二辛基醚	3.00
聚二甲基硅氧烷	1.00
B 相	
渗透水	适量至 100
丙二醇、苯氧乙醇、氯苯甘醚、对羟基苯甲酸甲酯	2.50
甘油	3.00
硬脂酰谷氨酸钠	0.40
C 相	
黄原胶	0.20
聚丙烯酸钠	0.80

[0245]

[0246] 通过本领域技术人员熟知的本领域中的常用方法制备乳液,通过在搅拌下将A相和B相分别加热至75℃-80℃。在搅拌下将C相添加到A相中,并且当这些相是均匀的时,在搅拌下将B相添加到AC相中直至完全分散。使混合物在温和搅拌下冷却至环境温度,并且相继地添加额外相的化合物。将整体均化2min。将pH调节至5.2。

[0247] 实例10:根据本发明的化妆品组合物

[0248] 所使用的多孔球体是在实例1至7中以粉末形式获得的那些。

[0249] 实例10a):流体面部乳液

[0250] [表3]

[0251]

相	名称	量(按总重量计%)
A	水	77.05
A	甘油	2.00

[0252]

A	防腐剂	1.00
B	卡波姆（Rheocare™）	0.20
C	月桂基葡糖苷、聚甘油基-2，二聚羟基硬脂酸酯、甘油、鲸蜡硬脂醇（Eumulgin™ VL 75）	2.00
C	鲸蜡硬脂醇	1.00
C	椰油基甘油酯	3.00
C	乙基己基硬脂酸酯	3.00
C	二辛基碳酸酯	4.00
D	聚丙烯酸钠、二辛基碳酸酯、聚甘油基-3 癸酸酯（Cosmedia™ Ace），	1.00
E	着色剂 CI 17200	0.10
E	颜料：云母、二氧化钛、二氧化硅（Flamenco™ summit magenta M80H）	2.00
F	根据本发明的球体	3.00
F	香料	0.65

[0253] 通过本领域技术人员熟知的本领域中的常用方法制备乳液，通过将B相引入A相中并搅拌直至完全分散。将混合物加热至75℃-80℃，C相也是如此。然后在搅拌下将C相添加到混合物中。使混合物在温和搅拌下冷却至室温，并且相继地添加E相和F相的化合物。将整体均化2min。将pH调节至5.2。

[0254] 实例10b)：面霜

[0255] [表4]

[0256]

相	名称	量（按总重量计%）
A	蔗糖聚硬脂酸酯、鲸蜡醇棕榈酸酯	3.00
A	季戊四醇二硬脂酸酯	1.00
A	辛酸/癸酸甘油三酯	3.00

[0257]

A	椰油辛酸酯/癸酸酯	3.00
A	二辛基碳酸酯	3.00
A	聚丙烯酸钠	0.70
B	水	80.90
B	甘油	2.00
B	硬脂酰谷氨酸钠	0.50
B	防腐剂	适量
C	根据本发明的球体	0.5
C	水	1.75
D	香料	适量
E	pH 调节剂（柠檬酸）	适量

[0258] 通过本领域技术人员熟知的本领域常用方法制备霜剂,通过将预先加热至75℃的A相和B相进行混合,然后添加C相和D相,混合并用E相将组合物调节至pH为6.2且粘度为15000mPas(用Brookfield装置测量(RVT;23℃,转子TC;20转/分钟))。

[0259] 实例10c):洗发剂

[0260] [表5]

[0261]

相	名称	量（按总重量计%）
A	水	60.3
A	黄原胶	1.2
B	癸基葡糖苷	14
B	二辛基醚、癸基葡糖苷、甘油油酸酯	5
B	椰油酰谷氨酸钠	12
B	椰油基葡糖苷、甘油油酸酯	2
B	甘油	3
B	防腐剂	适量
C	pH 调节剂（柠檬酸）	适量
D	香料	0.5
D	根据本发明的球体	0.01-10

[0262] 通过本领域技术人员熟知的本领域常用方法制备洗发剂,通过将4种相进行混合并将组合物调节至pH为5.2且粘度为2200mPas(用Brookfield装置测量(RVT;23℃,转子5;50转/分钟))。

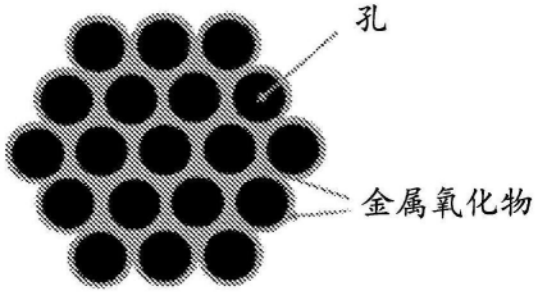


图 1A

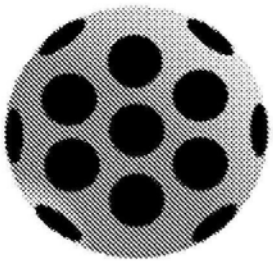


图 1B

图1A-1B

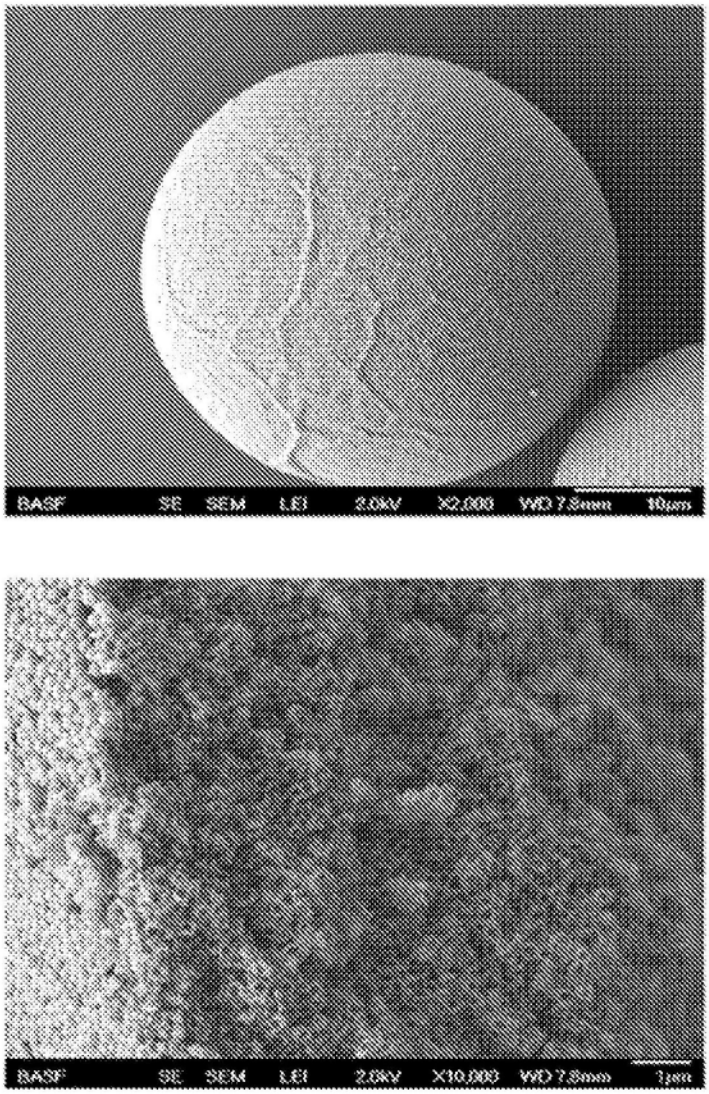

BASF SE SEM LEI 2.0kV X2,000 WD 7.8mm 10μm
BASF SE SEM LEI 2.0kV X10,000 WD 7.8mm 1μm

图2

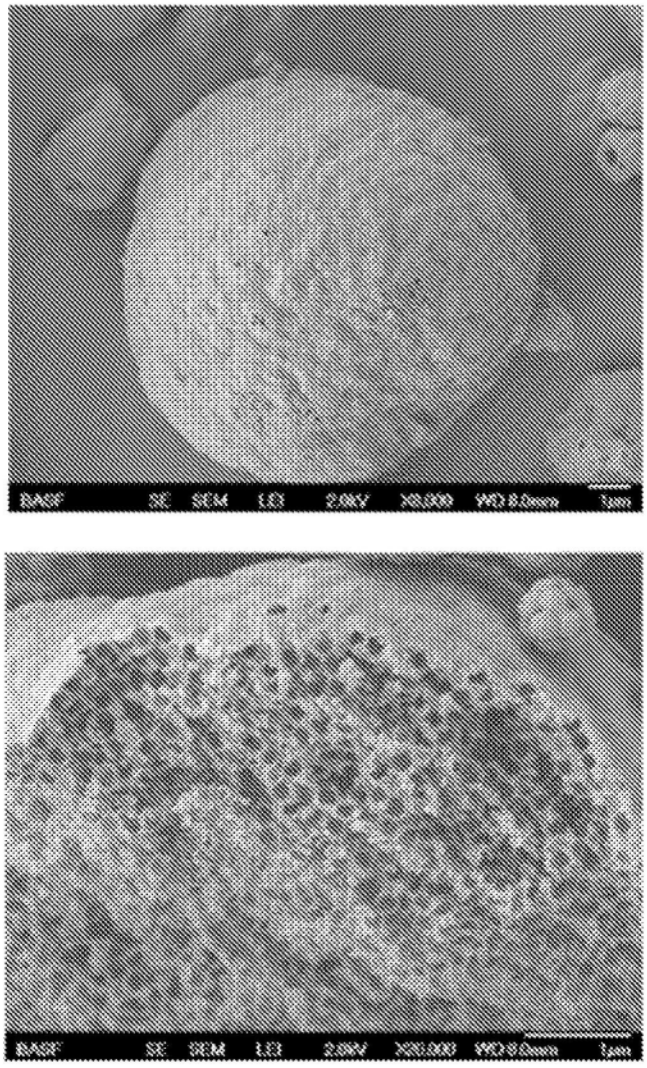


图3

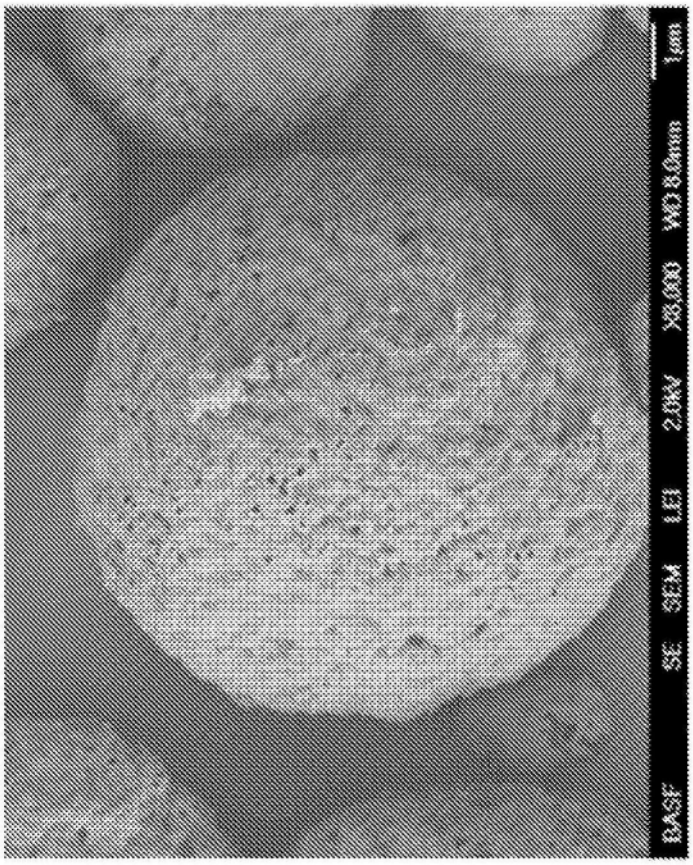


图4