



(12) 发明专利申请



(10) 申请公布号 CN 116710043 A

(43) 申请公布日 2023. 09. 05

(21) 申请号 202180082748.9

(22) 申请日 2021.10.15

(30) 优先权数据

63/092,851 2020.10.16 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2023.06.08

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2021/055128 2021.10.15

(87) PCT国际申请的公布数据

W02022/081942 EN 2022.04.21

(71) 申请人 西斯皮雷克股份有限公司

地址 美国马萨诸塞

(72) 发明人 L·F·德拉温 C·A·马丁

N·寇克斯

(74) 专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所

有限公司 11038

专利代理师 谭玮

(51) Int.Cl.

A61K 8/27 (2006.01)

权利要求书6页 说明书31页 附图23页

(54) 发明名称

包含眼黄素作为抗氧化剂和紫外线过滤剂
稳定剂的光防护化妆品组合物

(57) 摘要

吩噻嗪酮和/或吩噻嗪小分子或其前体或衍生物(例如眼黄素)的不饱和溶液使用吩噻嗪酮和/或吩噻嗪作为皮肤病学和皮肤养护制剂中的独立分散分子以增强保护和安全性。未聚集的眼黄素分子能够提高紫外线过滤性能,并增加已知的化学紫外线过滤剂的光稳定性和紫外线吸收性能。因此,在不饱和溶液中的未聚集的眼黄素可以替代在防晒产品中的UV-A过滤剂阿伏苯宗的性能,并替代已知的抗氧化剂的性能,从而产生随着时间更高的性能稳定性。通过将眼黄素分子的不饱和溶液掺入到皮肤病学制剂中,特别是掺入到防晒制剂诸如防晒霜和面部湿润剂中,可以实现增强的保护,而不会产生与传统的化学和物理紫外线过滤剂相关的全身毒性。眼黄素的不饱和溶液可以在防晒制剂中提供更安全的、更有效的且更持久的广谱保护。

1. 一种组合物,其包含:

至少一种紫外线过滤物质;和

1重量%或更少的一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐的不饱和溶液。

2. 根据权利要求1所述的组合物,其中所述至少一种紫外线过滤物质与所述1重量%或更少的一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐的不饱和溶液一起表现出协同作用。

3. 根据权利要求1或2所述的组合物,其中所述组合物的辐射前SPF大于包含所述至少一种紫外线过滤物质但不含所述1重量%或更少的一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐的不饱和溶液的组合物。

4. 根据权利要求1-3中的任一项所述的组合物,其中所述组合物的辐射后SPF大于包含所述至少一种紫外线过滤物质但不含所述1重量%或更少的一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐的不饱和溶液的组合物。

5. 根据权利要求3或4所述的组合物,其中与包含所述至少一种紫外线过滤物质但不含所述1重量%或更少的一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐的不饱和溶液的组合物相比,所述组合物具有大于10%的SPF增加。

6. 根据权利要求3或4所述的组合物,其中与包含所述至少一种紫外线过滤物质但不含所述1重量%或更少的一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐的不饱和溶液的组合物相比,所述组合物具有大于25%的SPF增加。

7. 根据任何前述权利要求所述的组合物,其中将所述组合物的SPF维持至少1周。

8. 根据任何前述权利要求所述的组合物,其中将所述组合物的SPF维持至少2周。

9. 根据任何前述权利要求所述的组合物,其中将所述组合物的SPF维持至少3周。

10. 根据任何前述权利要求所述的组合物,其中与包含所述至少一种紫外线过滤物质但不含所述1重量%或更少的一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐的不饱和溶液的组合物相比,所述组合物表现出更大的紫外线吸光度。

11. 根据任何前述权利要求所述的组合物,其中与包含所述至少一种紫外线过滤物质但不含所述1重量%或更少的一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐的不饱和溶液的组合物相比,所述组合物表现出大于100%的紫外线吸光度变化。

12. 根据任何前述权利要求所述的组合物,其中与包含所述至少一种紫外线过滤物质但不含所述1重量%或更少的一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐的不饱和溶液的组合物相比,所述组合物表现出大于150%的紫外线吸光度变化。

13. 根据任何前述权利要求所述的组合物,其中与包含所述至少一种紫外线过滤物质但不含所述1重量%或更少的一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐的不饱和溶液的组合物相比,所述组合物表现出大于200%的紫外线吸光度变化。

14. 根据任何前述权利要求所述的组合物,其中所述一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐包含眼黄素、脱羧眼黄素、未环化的眼黄素、复

眼色素D、二羟基-眼黄素或rhodommatin、其衍生物或前体或前述任一种的盐。

15. 根据权利要求14所述的组合物,其中所述一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐包含眼黄素或其盐。

16. 根据任何前述权利要求所述的组合物,其中所述一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐的不饱和溶液包含未聚集的分子。

17. 根据任何前述权利要求所述的组合物,其中所述至少一种紫外线过滤物质包含至少一种紫外线吸收化合物。

18. 根据权利要求17所述的组合物,其中所述至少一种紫外线吸收化合物选自阿伏苯宗、羟苯甲酮、羟苯甲酮西诺沙酯、胡莫柳酯、奥替柳酯、奥西诺酯、奥克立林和水杨酸三乙醇胺。

19. 根据权利要求1-16中的任一项所述的组合物,其中所述至少一种紫外线过滤物质包含至少一种紫外线散射颗粒。

20. 根据权利要求19所述的组合物,其中所述至少一种紫外线散射颗粒选自二氧化钛和二氧化锌。

21. 根据任何前述权利要求所述的组合物,其中所述组合物被配制为溶液。

22. 根据权利要求21所述的组合物,其中所述至少一种紫外线过滤物质和所述一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐的不饱和溶液均匀分布在所述溶液内。

23. 根据权利要求1-18中的任一项所述的组合物,其中所述组合物被配制为乳剂。

24. 根据任何前述权利要求所述的组合物,所述组合物进一步包含一种或多种选自鲸蜡醇磷酸酯钾、PEG-150二硬脂酸酯、鲸蜡硬脂醇、辛酸/癸酸甘油三酯和甘油硬脂酸酯的非离子聚合物乳化剂。

25. 根据任何前述权利要求所述的组合物,其中所述组合物被配制为乳膏剂、凝胶剂、喷雾剂或洗剂,用于用在化妆品或皮肤病学制剂中。

26. 根据任何前述权利要求所述的组合物,其中配制所述组合物以提供免于太阳紫外线辐射的保护。

27. 根据任何前述权利要求所述的组合物,其中配制所述组合物以提供至少15的SPF。

28. 根据权利要求1-26中的任一项所述的组合物,其中配制所述组合物以提供至少30的SPF。

29. 根据权利要求1-26中的任一项所述的组合物,其中配制所述组合物以提供15-100的SPF。

30. 根据权利要求1-26中的任一项所述的组合物,其中配制所述组合物以提供60或更大的SPF。

31. 根据权利要求1-30中的任一项所述的组合物,其中配制所述组合物以提供至少15的UVA-PF。

32. 根据权利要求1-30中的任一项所述的组合物,其中配制所述组合物以提供至少30的UVA-PF。

33. 根据权利要求1-30中的任一项所述的组合物,其中配制所述组合物以提供15-100的UVA-PF。

34. 根据权利要求1-30中的任一项所述的组合物,其中配制所述组合物以提供60或更大的UVA-PF。

35. 根据权利要求1-34中的任一项所述的组合物,其中配制所述组合物以提供广谱保护。

36. 根据权利要求1-35中的任一项所述的组合物,其中配制所述组合物以提供至少0.7或更大的UVAI/UV B过滤比率。

37. 根据任何前述权利要求所述的组合物,所述组合物进一步包含至少一种另外的抗氧化化合物。

38. 根据权利要求37所述的组合物,其中所述至少一种另外的抗氧化化合物包含熊果苷、BHA、BHT、曲酸、羟基茴香醚、氢醌、叔丁基氢醌、生育酚、去甲二氢愈创木酸、迷迭香酸、Trolox、goosypol、黄酮、黄烷酮、异黄酮、黄烷醇、原儿茶酸、二羟基苯甲酸、没食子酸、咖啡酸、阿魏酸、绿原酸、抗坏血酸、抗坏血酸棕榈酸酯、类胡萝卜素、盐酸半胱氨酸、二硫苏糖醇、谷胱甘肽、巯基乙酸、硫代二丙酸、 α -硫辛酸和/或黄嘌呤中的一种或多种。

39. 根据权利要求37或38所述的组合物,其中所述至少一种另外的抗氧化化合物以0.1-5重量%存在。

40. 根据权利要求37或38所述的组合物,其中所述至少一种另外的抗氧化化合物以0.1-1重量%存在。

41. 根据任何前述权利要求所述的组合物,所述组合物进一步包含抗自由基化合物。

42. 根据权利要求41所述的组合物,其中所述抗自由基化合物以0.1-15重量%存在。

43. 根据权利要求41所述的组合物,其中所述抗自由基化合物以0.1-1重量%存在。

44. 根据权利要求41所述的组合物,其中所述抗自由基化合物以1-10重量%存在。

45. 根据权利要求41所述的组合物,其中所述抗自由基化合物以6-8重量%存在。

46. 根据任何前述权利要求所述的组合物,其中所述至少一种紫外线过滤物质以10-35重量%存在。

47. 根据权利要求1-45中的任一项所述的组合物,其中所述至少一种紫外线过滤物质以0.1-15重量%存在。

48. 根据权利要求1-45中的任一项所述的组合物,其中所述至少一种紫外线过滤物质以0.1-5重量%存在。

49. 根据权利要求1-45中的任一项所述的组合物,其中所述至少一种紫外线过滤物质以0.1-1重量%存在。

50. 根据任何前述权利要求所述的组合物,其中所述组合物包含0.1-1重量%吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐。

51. 根据权利要求1-49中的任一项所述的组合物,其中所述组合物包含0.01-0.1重量%吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐。

52. 根据权利要求1-49中的任一项所述的组合物,其中所述组合物包含0.01-0.05重量%吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐。

53. 根据权利要求1-49中的任一项所述的组合物,其中所述组合物包含0.1重量%吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐。

54. 一种维持包含至少一种紫外线过滤物质的组合物的SPF的方法,所述方法包含将包

含1重量%或更少的一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐的不饱和溶液加入所述组合物中以提供最终的化妆品制剂。

55. 根据权利要求54所述的方法, 其中所述一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐包含眼黄素、脱羧眼黄素、未环化的眼黄素、复眼色素D、二羟基-眼黄素或rhodommatin或其前体或衍生物或前述任一种的盐。

56. 根据权利要求55所述的方法, 其中所述一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐包含眼黄素或其盐。

57. 根据权利要求54-56中的任一项所述的方法, 其中所述至少一种紫外线过滤物质包含至少一种紫外线吸收化合物。

58. 根据权利要求57所述的方法, 其中所述至少一种紫外线吸收化合物选自阿伏苯宗、羟苯甲酮、羟苯甲酮西诺沙酯、胡莫柳酯、奥替柳酯、奥西诺酯、奥克立林和水杨酸三乙醇胺。

59. 根据权利要求54-58中的任一项所述的方法, 其中所述一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐在最终的化妆品制剂中占0.01-0.1重量%。

60. 根据权利要求54-58中的任一项所述的方法, 其中所述一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐在最终的化妆品制剂中占0.01重量%。

61. 根据权利要求54-60中的任一项所述的方法, 其中将所述SPF维持至少1周。

62. 根据权利要求54-60中的任一项所述的方法, 其中将所述SPF维持至少2周。

63. 根据权利要求54-60中的任一项所述的方法, 其中将所述SPF维持至少3周。

64. 一种增加包含至少一种紫外线过滤物质的组合物的SPF的方法, 所述方法包含将包含1重量%或更少的一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐的不饱和溶液加入所述组合物中以提供最终的化妆品制剂。

65. 根据权利要求64所述的方法, 其中所述至少一种紫外线过滤物质与所述1重量%或更少的一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐的不饱和溶液一起表现出协同作用。

66. 根据权利要求64或65所述的方法, 其中与包含所述至少一种紫外线过滤物质但不含所述1重量%或更少的一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐的不饱和溶液的组合物相比, 所述组合物具有大于10%的辐射前SPF增加。

67. 根据权利要求64或65所述的方法, 其中与包含所述至少一种紫外线过滤物质但不含所述1重量%或更少的一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐的不饱和溶液的组合物相比, 所述组合物具有大于10%的辐射后SPF增加。

68. 根据权利要求64-67中的任一项所述的方法, 其中所述一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐包含眼黄素、脱羧眼黄素、未环化的眼黄素、复眼色素D、二羟基-眼黄素或rhodommatin或其前体或衍生物或前述任一种的盐。

69. 根据权利要求68所述的方法, 其中所述一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐包含眼黄素或其盐。

70. 根据权利要求64-69中的任一项所述的方法, 其中所述一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐在最终的化妆品制剂中占0.03重量%。

71. 根据权利要求64-70中的任一项所述的方法, 其中所述至少一种紫外线过滤物质包含至少一种紫外线吸收化合物。

72. 根据权利要求71所述的方法, 其中所述紫外线吸收化合物包含阿伏苯宗、羟苯甲酮、羟苯甲酮西诺沙酯、胡莫柳酯、奥替柳酯、奥西诺酯、奥克立林和/或水杨酸三乙醇胺之一。

73. 根据权利要求64-70中的任一项所述的方法, 其中所述至少一种紫外线过滤物质包含至少一种紫外线散射颗粒。

74. 根据权利要求73所述的方法, 其中所述紫外线散射颗粒包含二氧化钛或氧化锌。

75. 一种抗氧化组合物, 其包含:

维生素E类似物; 和

一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐的不饱和溶液。

76. 根据权利要求75所述的组合物, 其中与包含单独维生素E类似物的组合物相比, 所述组合物作为抗氧化剂更久地起作用。

77. 根据权利要求75或76所述的组合物, 其中所述一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐包含眼黄素、脱羧眼黄素、未环化的眼黄素、复眼色素D、二羟基-眼黄素、rhodommatin或其前体或衍生物或前述任一种的盐。

78. 根据权利要求77所述的组合物, 其中所述一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐包含眼黄素或其盐。

79. 根据权利要求75-78中的任一项所述的组合物, 其中所述维生素E类似物和所述一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐以1:1的摩尔比存在。

80. 根据权利要求75-79中的任一项所述的组合物, 其中所述维生素E类似物是Trolox。

81. 根据权利要求75-80中的任一项所述的组合物, 所述组合物包含0.01-1重量%的所述一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐。

82. 根据权利要求75-80中的任一项所述的组合物, 所述组合物包含1-5重量%的所述一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐。

83. 根据权利要求75-80中的任一项所述的组合物, 所述组合物包含1-10重量%的所述一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐。

84. 根据权利要求75-80中的任一项所述的组合物, 所述组合物包含50重量%的所述一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐。

85. 一种抗氧化组合物, 其包含:

抗坏血酸; 和

一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐的不饱和溶液。

86. 根据权利要求85所述的组合物, 其中与包含单独抗坏血酸的组合物相比, 所述组合物作为抗氧化剂更久地起作用。

87. 根据权利要求85或86所述的组合物, 其中所述一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐包含眼黄素、脱羧眼黄素、未环化的眼黄素、复眼

色素D、二羟基-眼黄素、rhodommatin或其前体或衍生物或前述任一种的盐。

88. 根据权利要求87所述的组合物, 其中所述一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐包含眼黄素或其盐。

89. 根据权利要求85-88中的任一项所述的组合物, 其中所述抗坏血酸和所述一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐以1:1的摩尔比存在于最终制剂中。

90. 根据权利要求85-89中的任一项所述的组合物, 所述组合物包含0.01-1重量%的所述一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐。

91. 根据权利要求85-89中的任一项所述的组合物, 所述组合物包含1-5重量%的所述一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐。

92. 根据权利要求85-89中的任一项所述的组合物, 所述组合物包含1-10重量%的所述一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐。

93. 根据权利要求85-89中的任一项所述的组合物, 所述组合物包含50重量%的所述一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐。

包含眼黄素作为抗氧化剂和紫外线过滤剂稳定剂的光防护化妆品组合物

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求2020年10月16日提交的美国临时专利申请号63/092,851的优先权权益,该申请特此通过引用整体并入。

[0003] 资金支持

[0004] 本发明是在美国国家科学基金会(National Science Foundation)颁布的Grant NSF SBIR 2050284下在政府支持下完成。美国政府具有本发明的某些权利。

[0005] 背景

[0006] 向太阳紫外线(UV)辐射的环境暴露仍然是每年近350万例皮肤癌的主要原因之一。由于几乎没有可用于黑素瘤的有效治疗选择,大量努力已经指向通过日常使用局部防晒霜来进行预防性皮肤养护。

[0007] 但是,环境工作组(EWG)最近做出的一份报告指出,防晒霜中超过70%的紫外线过滤剂(1)不能有效保护人体皮肤免于紫外线辐射和/或(2)含有有毒组分。与支持动物中的发育和生殖毒性发作的累积数据一起,这些数据指示,商业防晒霜的长期使用是对人类和海洋健康的新威胁,从而迫使该行业与美国食品和药品监督管理局(FDA)一起重新评价当前的非处方(OTC)防晒霜供应。

[0008] 已知的抗氧化剂(维生素C和E)是不稳定的,并且容易在空气中和阳光下发生反应形成无效(并且有时有毒)的副产物。吩噻嗪酮和吩噻嗪是可以用作防晒制剂的小分子。例如,处于稳定化的三维形式的聚集眼黄素已被掺入防晒制剂中。在这些制剂中使用的眼黄素颗粒聚集体通常具有大于100nm的尺寸。

[0009] 迫切需要开发更安全的、生态友好的且更有效的紫外线过滤剂以替代目前使用的那些。

[0010] 随着该行业继续推动天然的和生态友好的产品供应,其旨在替代许多不可持续的且有时有毒的相应产品,不断增长的趋势支持生物衍生的或生物启发的原料在化妆品中的应用和效用。Bom,S.,等人,A step forward on sustainability in the cosmetics industry:A review.Journal of Cleaner Production,2019.225:第270-290页。Bom,S.,等人,Replacing Synthetic Ingredients by Sustainable Natural Alternatives:A Case Study Using Topical O/W Emulsions.Molecules,2020.25(21)。尽管它们的灵感来源或采购来源不同,但这些基于生物的或受生物启发的原料在可以被纳入非处方产品之前仍需经过严格的安全性筛选和标准。Bom,2019。Bom,S.,H.M.Ribeiro,和J.Marto,Sustainability Calculator:A Tool to Assess Sustainability in Cosmetic Products.Sustainability,2020.12(4):第1437页。眼黄素铵(Ammonium xanthommatin)(此后称作眼黄素)是一种存在于节肢动物和头足类动物中的天然存在的生物色素,并且在这些物种的色氨酸代谢过程中形成。Riou,M.和J.P.Christides,Cryptic color change in a crab spider(Misumena vatia):identification and quantification of precursors and ommochrome pigments by HPLC.J Chem Ecol,2010.36(4):第412-23页

.Futahashi,R.a.K.,Ryoji和Mano,Hiroaki和Fukatsu,Takema,Redox alters yellow dragonflies into red.PNAS2012.109(31):第12626-12631页.Osani-Futahashi,M.,等人,Positional cloning of a Bombyx pink-eyed white egg locus reveals the major role of cardinal in ommochrome synthesis.Heredity,2016.116:第135-145页.Williams,T.L.,等人,Dynamic pigmentary and structural coloration within cephalopod chromatophore organs.Nature communications,2019.10.Deravi,L.F.,等人,The structure-function relationships of a natural nanoscale photonic device in cuttlefish chromatophores.J R Soc Interface,2014.11(93):第20130942页.Williams,T.L.,等人,Contributions of phenoxazone-based pigments to the structure and function of nanostructured granules in squid chromatophores.Langmuir,2016.32(15):第3754-3759页.Williams,T.L.,等人,Dynamic pigmentary and structural coloration within cephalopod chromatophore organs.Nat Commun,2019.10(1):第1004页。

[0011] 概述

[0012] 本文中公开了用于防晒和化妆品应用的改进组合物。所述新的组合物包括来自生物启发的、光稳定的吩噻嗪酮和吩噻嗪(或其衍生物或前体)类别的一种或多种化合物的不饱和溶液,以提供更有效的防晒和化妆护理用途。本文中使用的一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物的不饱和溶液包括其中一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物完全溶解在溶液中的化学溶液。尽管在溶液中的小分子与其它溶液组分之间可能存在离子键合、静电键合、氢键合和范德华键合,但在不饱和溶液中的一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物不通过共价键或其它键结合其它活性分子组分。在不饱和溶液中的一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物也可以结合无活性侧链和/或聚合物以增强在皮肤病学制剂或其它制剂中的稳定性,但不与相同或不同种类的活性分子结合或关联。在不饱和溶液中的一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物发生聚集,并且不与在溶液或更大制剂中的其它吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物或其它活性分子形成三维稳定结构。一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物的不饱和溶液可以包括吩噻嗪酮和/或吩噻嗪衍生物或前体(包括3-羟基犬尿氨酸)的不饱和溶液。一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物的不饱和溶液还可以包括眼黄素、脱羧眼黄素、未环化的眼黄素、复眼色素D(ommatin D)、二羟基-眼黄素或rhodommatin、前述任一种的衍生物、前述任一种的前体和前述任一种的盐。在某些实施方案中,所述吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物或其盐是眼黄素或其盐。在某些这样的实施方案中,所述吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物或其盐是眼黄素铵。

[0013] 一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物(例如,眼黄素或其盐,诸如眼黄素铵)的不饱和溶液给所述组合物提供与结合的吩噻嗪酮和吩噻嗪化合物相关的稳定和增强性能,因为在不饱和溶液中的未聚集的小分子的分子和化学性能可以用于紫外线防护制剂中。一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物的不饱和溶液容易掺入制剂中,并且可以利用未聚集的小分子的化学性能来提供与紫外线吸收、增强和稳定有关的惊人性能。在某些改编(adaptations)中,一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物的不饱和溶液包含眼黄素、其一种或多种衍生物或前体或其盐。眼黄素是存在于节肢动物和头足类动物中的生物色素,但可以通过合成形成眼黄素用于本文中公开的组合物。

[0014] 本申请提供了一种组合物,其包含至少一种紫外线过滤物质(例如,紫外线吸收化合物或紫外线散射颗粒)和1重量%或更少的一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物或其前体或衍生物或前述任一种的盐的不饱和溶液。在某些这样的实施方案中,所述1重量%或更少的一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物或其前体或衍生物或前述任一种的盐的不饱和溶液包含眼黄素、脱羧眼黄素、未环化的眼黄素、复眼色素D、二羟基-眼黄素、rhodommatin、其衍生物或前体或前述任一种的盐。在某些实施方案中,所述1重量%或更少的一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物或其前体或衍生物或前述任一种的盐的不饱和溶液包含3-羟基犬尿氨酸。在其它实施方案中,所述1重量%或更少的一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物或其前体或衍生物或前述任一种的盐的不饱和溶液包含眼黄素、其一种或多种衍生物或前体或其盐(例如,眼黄素铵)。在某些实施方案中,所述1重量%或更少的一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物或其前体或衍生物或前述任一种的盐的不饱和溶液包含合成的分子。在某些实施方案中,所述1重量%或更少的一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物或其前体或衍生物或前述任一种的盐的不饱和溶液包含未聚集的分子。

[0015] 在某些实施方案中,本申请的一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物或其前体或衍生物的不饱和溶液提供紫外线过滤剂,其可以在更宽的紫外线-可见光谱范围内比常规化学过滤剂多吸收高达3倍。

[0016] 在本申请的组合物的某些实施方案中,所述至少一种紫外线过滤物质(例如,紫外线吸收化合物或紫外线散射颗粒)与1重量%或更少的一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐的不饱和溶液一起表现出协同作用。在某些实施方案中,所述组合物的辐射前SPF大于包含所述至少一种紫外线过滤物质(例如,紫外线吸收化合物或紫外线散射颗粒)但不含1重量%或更少的一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐的不饱和溶液的组合物。在某些实施方案中,所述组合物的辐射后SPF大于包含所述至少一种紫外线过滤物质(例如,紫外线吸收化合物或紫外线散射颗粒)但不含1重量%或更少的一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐的不饱和溶液的组合物。在某些实施方案中,与包含所述至少一种紫外线过滤物质(例如,紫外线吸收化合物或紫外线散射颗粒)但不含1重量%或更少的一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐的不饱和溶液的组合物相比,所述组合物具有大于10%的SPF增加。在某些实施方案中,与包含所述至少一种紫外线过滤物质(例如,紫外线吸收化合物或紫外线散射颗粒)但不含1重量%或更少的一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐的不饱和溶液的组合物相比,所述组合物具有大于25%的SPF增加。在前述的某些实施方案中,所述组合物的SPF维持至少1周。在前述的某些实施方案中,所述组合物的SPF维持至少2周。在前述的某些实施方案中,所述组合物的SPF维持至少3周。

[0017] 在本申请的组合物的某些实施方案中,与包含所述至少一种紫外线吸收化合物但不含1重量%或更少的一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐的不饱和溶液的组合物相比,所述组合物表现出更大的紫外线吸光度。在某些实施方案中,与包含所述至少一种紫外线吸收化合物但不含1重量%或更少的一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐的不饱和溶液的组合物相比,所述组合物表现出大于100%的紫外线吸光度变化。在某些实施方案中,与包含所述至

少一种紫外线吸收化合物但不含1重量%或更少的一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐的不饱和溶液的组合物相比,所述组合物表现出大于150%的紫外线吸光度变化。在某些实施方案中,与包含所述至少一种紫外线吸收化合物但不含1重量%或更少的一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐的不饱和溶液的组合物相比,所述组合物表现出大于200%的紫外线吸光度变化。

[0018] 在某些实施方案中,包含至少一种紫外线过滤物质(例如,紫外线吸收化合物或紫外线散射颗粒)和1重量%或更少的一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物或其前体或衍生物的不饱和溶液的本申请的组合物可以配制为溶液。在某些这样的实施方案中,所述至少一种紫外线过滤物质(例如,紫外线吸收化合物或紫外线散射颗粒)和1重量%或更少的一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐的不饱和溶液均匀分布在所述溶液内。在其它实施方案中,包含至少一种紫外线过滤物质(例如,紫外线吸收化合物或紫外线散射颗粒)和1重量%或更少的一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物或其前体或衍生物的不饱和溶液的本申请的组合物可以配制为乳剂。在某些这样的实施方案中,一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物或其前体或衍生物的不饱和溶液构成乳剂的溶液相的可溶性部分。

[0019] 在某些实施方案中,包含至少一种紫外线过滤物质(例如,紫外线吸收化合物或紫外线散射颗粒)和1重量%或更少的一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐的不饱和溶液的本申请的组合物可以配制为乳膏剂、凝胶剂、喷雾剂或洗剂,用于用在化妆品或皮肤病学制剂中。在某些实施方案中,配制本申请的组合物以提供免于太阳紫外线辐射的保护。在某些实施方案中,配制本申请的组合物以提供广谱保护以保护免于蓝光和红外区域。在某些实施方案中,配制本申请的组合物以提供至少0.7或更大的UVA I/UV B过滤比率。一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物或其前体或衍生物(例如,眼黄素、其衍生物或前体或前述任一种的盐,诸如眼黄素铵)的不饱和溶液可以吸收和散射宽范围(UV-近IR)的日光以提供增强的作为皮肤保护剂的活性。在某些实施方案中,配制所述组合物以提供至少15、30、60或100的防晒因子(“SPF”)。在某些实施方案中,配制所述组合物以提供15-100的SPF。在某些实施方案中,配制所述组合物以提供至少15、30、60或100的UVA防护因子(“UVA-PF”)。在某些实施方案中,配制所述组合物以提供15-100的UVA-PF。在某些实施方案中,配制所述组合物以提供至少0.7或更大的UVA I/UV过滤比率。

[0020] 在某些实施方案中,本申请的组合物进一步包含一种或多种非离子聚合物乳化剂。在某些这样的实施方案中,所述一种或多种非离子聚合物乳化剂选自鲸蜡醇磷酸酯钾、PEG-150二硬脂酸酯、鲸蜡硬脂醇、辛酸/癸酸甘油三酯和甘油硬脂酸酯。

[0021] 在某些实施方案中,本申请的组合物进一步包含至少一种另外的抗氧化化合物。在某些这样的实施方案中,所述至少一种另外的抗氧化化合物包含熊果苷、BHA、BHT、曲酸、羟基茴香醚、氢醌、叔丁基氢醌、生育酚、去甲二氢愈创木酸、迷迭香酸、Trolox、goosypol、黄酮、黄烷酮、异黄酮、黄烷醇、原儿茶酸、二羟基苯甲酸(resorcylic acid)、没食子酸(gallic)、咖啡酸、阿魏酸、绿原酸、抗坏血酸、抗坏血酸棕榈酸酯、类胡萝卜素、盐酸半胱氨酸、二硫苏糖醇、谷胱甘肽、巯基乙酸、硫代二丙酸、 α -硫辛酸和/或黄嘌呤中的一种或多种。在某些实施方案中,一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一

种的盐(例如,眼黄素,其衍生物或前体,或前述任一种的盐,诸如眼黄素铵)的不饱和溶液在所述组合物中充当抗氧化化合物。在某些实施方案中,所述至少一种另外的抗氧化化合物以0.1-5重量%存在。在某些实施方案中,所述至少一种另外的抗氧化化合物以0.1-1重量%存在。

[0022] 在本申请的组合物的某些实施方案中,本申请的组合物进一步包含一种或多种抗自由基化合物。在某些这样的实施方案中,所述抗自由基化合物以约0.1-15重量%、0.1-1重量%、1-10重量%或6-8重量%的量存在于最终制剂中。在某些实施方案中,所述抗自由基化合物以约0.1重量%、0.5重量%、1重量%、6重量%、8重量%、10重量%、15重量%的量或任何其它合适的量存在于最终制剂中。

[0023] 在本申请的组合物的某些实施方案中,所述至少一种紫外线过滤物质(例如,紫外线吸收化合物或紫外线散射颗粒)以0.1-15重量%、0.1-5重量%、0.1-1重量%的量存在。在某些实施方案中,所述至少一种紫外线过滤物质(例如,紫外线吸收化合物或紫外线散射颗粒)以0.1重量%、0.5重量%、1重量%、6重量%、8重量%、10重量%、15重量%的量或任何其它合适的量存在。在某些实施方案中,所述紫外线过滤物质(例如,紫外线吸收化合物或紫外线散射颗粒)包含FDA批准的紫外线过滤剂或另一种紫外线过滤化合物。在某些这样的实施方案中,所述紫外线吸收化合物包含阿伏苯宗、羟苯甲酮、羟苯甲酮西诺沙酯、胡莫柳酯、奥替柳酯、奥西诺酯(octinoxate)、奥克立林和/或水杨酸三乙醇胺(trolamine salicylate)中的一种或多种。在其它实施方案中,所述紫外线散射颗粒包含二氧化钛或氧化锌。

[0024] 在本申请的组合物的某些实施方案中,所述组合物包含0.1-1重量%吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐(例如,眼黄素、其前体或衍生物或前述任一种的盐,诸如眼黄素铵)。在本申请的组合物的某些实施方案中,所述组合物包含0.01-0.1重量%吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐(例如,眼黄素、其前体或衍生物或前述任一种的盐,诸如眼黄素铵)。在本申请的组合物的某些实施方案中,所述组合物包含0.01-0.05重量%吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐(例如,眼黄素、其前体或衍生物或前述任一种的盐,诸如眼黄素铵)。在某些实施方案中,一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐(例如,眼黄素、其前体或衍生物或前述任一种的盐,诸如眼黄素铵)的不饱和溶液以约0.01重量%、0.03重量%、0.05重量%、0.1重量%、0.5重量%或1重量%的量存在于最终制剂中。

[0025] 本申请提供了一种维持包含至少一种紫外线过滤物质(例如,紫外线吸收化合物或紫外线散射颗粒)的组合物的SPF的方法,所述方法包含将包含1重量%或更少的一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐的不饱和溶液加入所述组合物中以提供最终的化妆品制剂。在某些实施方案中,将所述SPF维持至少1周、至少2周或至少3周。

[0026] 本申请进一步提供了一种增加包含至少一种紫外线过滤物质(例如,紫外线吸收化合物或紫外线散射颗粒)的组合物的SPF的方法,所述方法包含将包含1重量%或更少的一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐的不饱和溶液加入所述组合物中以提供最终的化妆品制剂。在某些实施方案中,所述至少一种紫外线

过滤物质(例如,紫外线吸收化合物或紫外线散射颗粒)与1重量%或更少的一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐的不饱和溶液一起表现出协同作用。在某些实施方案中,与包含所述至少一种紫外线过滤物质(例如,紫外线吸收化合物或紫外线散射颗粒)但不含1重量%或更少的一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐的不饱和溶液的组合物相比,所述组合物具有大于10%的辐射前SPF增加。在某些实施方案中,与包含所述至少一种紫外线过滤物质(例如,紫外线吸收化合物或紫外线散射颗粒)但不含1重量%或更少的一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐的不饱和溶液的组合物相比,所述组合物具有大于10%的辐射后SPF增加。

[0027] 在本申请的方法的某些实施方案中,所述一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐包含眼黄素、脱羧眼黄素、未环化的眼黄素、复眼色素D、二羟基-眼黄素、或rhodommatin、或其前体或衍生物、或前述任一种的盐。在某些这样的实施方案中,所述一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐包含眼黄素或其盐。在本申请的方法的某些实施方案中,所述一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐在最终的化妆品制剂中占0.01-0.1重量%。在本申请的方法的某些实施方案中,所述一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐在最终的化妆品制剂中占0.01重量%。在本申请的方法的某些实施方案中,所述一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐在最终的化妆品制剂中占0.03重量%。

[0028] 在本申请的方法的某些实施方案中,所述紫外线过滤物质包含紫外线吸收化合物。在某些这样的实施方案中,所述紫外线吸收化合物是阿伏苯宗、羟苯甲酮、羟苯甲酮西诺沙酯、胡莫柳酯、奥替柳酯、奥西诺酯、奥克立林和/或水杨酸三乙醇胺中的一种。在某些实施方案中,所述紫外线过滤物质包含紫外线散射颗粒。在某些这样的实施方案中,所述紫外线散射颗粒包含二氧化钛或氧化锌。

[0029] 本申请进一步提供了一种抗氧化组合物,其包含维生素E类似物;和一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐的不饱和溶液。在某些这样的实施方案中,所述一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐包含眼黄素、脱羧眼黄素、未环化的眼黄素、复眼色素D、二羟基-眼黄素、rhodommatin或其前体或衍生物或前述任一种的盐,诸如眼黄素或其盐。在某些实施方案中,与包含单独维生素E类似物的组合物相比,所述组合物作为抗氧化剂更久地起作用。在某些实施方案中,所述维生素E类似物和一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐(例如,眼黄素、其前体或衍生物或前述任一种的盐,诸如眼黄素铵)以约1:1的摩尔比存在于所述组合物中。在某些实施方案中,所述不饱和溶液的一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐(例如,眼黄素、其前体或衍生物或前述任一种的盐,诸如眼黄素铵)以约0.01-10重量%、特别是0.01-1重量%、1-5重量%、1-10重量%的量或任何其它合适的量存在。在某些实施方案中,所述不饱和溶液的一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐(例如,眼黄素、其前体或衍生物或前述任一种的盐,诸如眼黄素铵)以约50重量%的量存在。在某些实施方案中,所述不饱和溶液的一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物、其前体或衍

生物或前述任一种的盐(例如,眼黄素、其前体或衍生物或前述任一种的盐,诸如眼黄素铵)以约50重量%或至多75重量%的量存在。在某些实施方案中,所述维生素E类似物是Trolox。

[0030] 本申请提供了一种抗氧化组合物,其包含抗坏血酸和一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐(例如,眼黄素、其前体或衍生物或前述任一种的盐,诸如眼黄素铵)的不饱和溶液。在某些实施方案中,与包含单独抗坏血酸的组合物相比,所述组合物作为抗氧化剂更久地起作用。在某些实施方案中,所述一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐包含眼黄素、脱羧眼黄素、未环化的眼黄素、复眼色素D、二羟基-眼黄素、rhodomatin或其前体或衍生物或前述任一种的盐,诸如眼黄素或其盐。在某些实施方案中,所述抗坏血酸和所述不饱和溶液的一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐(例如,眼黄素、其前体或衍生物或前述任一种的盐,诸如眼黄素铵)以约1:1的比例存在。在某些实施方案中,所述不饱和溶液的一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐(例如,眼黄素、其前体或衍生物或前述任一种的盐,诸如眼黄素铵)以约0.01-10重量%、特别是约0.01-1重量%、约1-5重量%、约1-10重量%的量或任何其它合适的量存在于最终制剂中。在某些实施方案中,所述不饱和溶液的一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐(例如,眼黄素、其前体或衍生物或前述任一种的盐,诸如眼黄素铵)以约50重量%的量存在于最终制剂中。

[0031] 通过将一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐(例如,眼黄素、其前体或衍生物或前述任一种的盐,诸如眼黄素铵)的不饱和溶液掺入到皮肤病学制剂和特别是防晒制剂诸如防晒霜和面部湿润剂中,可以实现增强的保护,而没有与传统的化学和物理紫外线过滤剂相关的全身毒性。包括一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐(例如,眼黄素、其前体或衍生物或前述任一种的盐,诸如眼黄素铵)的不饱和溶液的组合物在防晒产品制剂中提供更安全的且更有效的广谱保护,并延长制剂的效力。

[0032] 附图简述

[0033] 图1描绘了与trolox:眼黄素的1:1组合相比,各种浓度的Trolox的抗氧化性能。

[0034] 图2描绘了与抗坏血酸:眼黄素的1:1组合相比,各种浓度的抗坏血酸的抗氧化性能。

[0035] 图3描绘了各种浓度的眼黄素的抗氧化性能。

[0036] 图4A描绘了在第1天与单独的羟苯甲酮相比眼黄素与羟苯甲酮的組合的紫外线吸收。图4B描绘了在第16天与单独的羟苯甲酮相比眼黄素与羟苯甲酮的組合的紫外线吸收。

[0037] 图5A描绘了在第1天与单独的阿伏苯宗相比眼黄素与阿伏苯宗的組合的紫外线吸收。图5B描绘了在第16天与单独的阿伏苯宗相比眼黄素与阿伏苯宗的組合的紫外线吸收。

[0038] 图6A描绘了在第1天与单独的奥替柳酯和胡莫柳酯相比眼黄素与奥替柳酯和胡莫柳酯的組合的紫外线吸收(顶部两条线)。图6B描绘了在第16天与单独的奥替柳酯和胡莫柳酯相比眼黄素与奥替柳酯和胡莫柳酯的組合的紫外线吸收(顶部两条线)。

[0039] 图7A描绘了在第1天与单独的奥西诺酯相比眼黄素与奥西诺酯的組合的紫外线吸收。图7B描绘了在第16天与单独的奥西诺酯相比眼黄素与奥西诺酯的組合的紫外线吸收。

[0040] 图8A描绘了在第1天与单独的奥克立林相比眼黄素与奥克立林的组合的紫外线吸收。图8B描绘了在第16天与单独的奥克立林相比眼黄素与奥克立林的组合的紫外线吸收。

[0041] 图9描绘了单独的奥西诺酯和与阿伏苯宗或眼黄素组合的奥西诺酯的紫外线吸收。

[0042] 图10描绘了单独的阿伏苯宗和与眼黄素组合的阿伏苯宗的紫外线吸收。

[0043] 图11描绘了单独的羟苯甲酮和与阿伏苯宗或眼黄素组合的羟苯甲酮的紫外线吸收。

[0044] 图12描绘了在辐射前(实心条)和在辐射后(斜线条)在化学防晒霜样品上的SPF测量结果。

[0045] 图13描绘了在辐射前(实心条)和在辐射后(斜线条)在矿物防晒霜样品上的SPF测量结果。

[0046] 图14描绘了眼黄素铵的吸光度能力。

[0047] 图15描绘了与各种FDA批准的有机紫外线过滤剂组合的眼黄素铵的吸光度能力。

[0048] 图16描绘了与各种FDA批准的有机紫外线过滤剂组合的眼黄素铵的吸光度能力。

[0049] 图17描绘了在有和没有暴露于UVA光的情况下眼黄素的体外光毒性测量结果。图17A显示了各种浓度的眼黄素的细胞活力。图17B显示了各种浓度的阳性对照氯丙嗪的细胞活力。

[0050] 图18描绘了维生素E、维生素C和眼黄素铵(Xa)的最高浓度(40uM)条件的曲线下面积(AUC)计算结果。

[0051] 图19描绘了当在相同浓度测定与溶液中的维生素C相比溶液中眼黄素铵的半衰期测量结果。

[0052] 图20描绘了单独地或与眼黄素铵(Xa)组合的维生素C(如所测量的)的活性。

[0053] 图21描绘了单独地或与眼黄素铵(Xa)组合的维生素E(如所测量的)的活性。

[0054] 详细描述

[0055] 眼黄素是存在于节肢动物和头足类动物中的生物色素,其可以被分离或合成并在制剂中用作抗氧化剂,所述抗氧化剂稳定并在某些情况下提高或增强化学防晒剂的紫外线过滤性能。该生物启发的分子是在防晒产品中使用的传统化学品的安全的且具有细胞相容性的替代品以增强和提高现有的紫外线过滤剂和抗氧化化合物,或作为功能性替代性UVA过滤剂。本文中公开的组合物使用一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐(例如,眼黄素、其前体或衍生物或前述任一种的盐,诸如眼黄素铵)的不饱和溶液作为皮肤病学保护组合物中的活性成分用于日光保护或其它皮肤病学保护,并提供在这样的组合物中传统上使用的可以具有有害健康后果的化学品的更安全且更有效的替代品。

[0056] 将吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐(例如眼黄素、脱羧眼黄素、未环化的眼黄素、复眼色素D、二羟基-眼黄素或rhodommatin、其前体或衍生物或前述任一种的盐)配制为不饱和溶液中的独立的未聚集的单元具有许多惊人的优点。例如,它可以提高紫外线过滤剂的性能。如在参考附图的例证部分中所述,初步数据支持这样的发现,即眼黄素或其盐的不饱和溶液可以增加光稳定性或以其它方式稳定已知化学紫外线过滤剂的紫外线吸收性能。眼黄素或其盐的不饱和溶液能够完全替代唯一的其它

已知的UV-A过滤剂阿伏苯宗的性能或与其竞争。与已知的抗氧化剂相比,在随时间推移的抗氧化性能和稳定性方面,眼黄素或其盐的不饱和溶液可以提供改进的性能。

[0057] 本文中公开的组合物包括一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐(例如,眼黄素、其前体或衍生物或前述任一种的盐,诸如眼黄素铵)的不饱和溶液作为乳剂(诸如乳膏剂)中的可溶性部分或溶液相或均匀分布在混悬剂(诸如气溶胶喷雾)内。

[0058] 依次简要讨论了呈非聚集和非颗粒形式的一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐(例如,眼黄素、其前体或衍生物或前述任一种的盐,诸如眼黄素铵)的不饱和溶液的这些功能中的每一种。

[0059] 一般用途

[0060] 本申请提供了一种组合物,其包含1重量%或更少的一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐(例如,眼黄素、其前体或衍生物或前述任一种的盐,诸如眼黄素铵)的不饱和溶液和至少一种紫外线过滤物质(例如,紫外线吸收化合物或紫外线散射颗粒)。在某些实施方案中,所述组合物用于提供广谱保护。在某些实施方案中,所述吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物包含,例如,眼黄素、脱羧眼黄素、未环化的眼黄素、复眼色素D、二羟基-眼黄素、rhodomatin、其衍生物或前体或前述任一种的盐。在某些实施方案中,所述吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐以小于约1.0重量%、0.9重量%、0.8重量%、0.7重量%、0.6重量%、0.5重量%、0.4重量%、0.3重量%、0.1重量%、0.05重量%或0.01重量%的量存在于所述组合物中。在某些实施方案中,所述吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐以约0.1-1重量%、0.01-0.1重量%、0.01-0.05重量%的范围或任何其它合适的量存在于所述组合物中。在某些实施方案中,所述紫外线过滤物质(例如,紫外线吸收化合物或紫外线散射颗粒)以大于约0.1重量%、1重量%、5重量%、10重量%、15重量%、20重量%、25重量%、30重量%、35重量%或40重量%的量或其它合适的量存在于所述组合物中。在某些实施方案中,所述紫外线过滤物质(例如,紫外线吸收化合物或紫外线散射颗粒)以约0.1-40重量%、0.1-35重量%、0.1-30重量%、0.1-25重量%、0.1-20重量%、0.1-15重量%、0.1-5重量%或0.1-1重量%的范围存在于所述最终制剂中。

[0061] 本申请提供了一种组合物,其包含0.1-1重量%的一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐(例如,眼黄素、其前体或衍生物或前述任一种的盐,诸如眼黄素铵)的不饱和溶液和0.1-40重量%的紫外线过滤物质(例如,紫外线吸收化合物或紫外线散射颗粒)。在某些实施方案中,所述组合物具有约30-100的SPF和约30-100的UVA-PF。

[0062] 在本申请的组合物的某些实施方案中,所述至少一种紫外线过滤物质(例如,紫外线吸收化合物或紫外线散射颗粒)与1重量%或更少的一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐的不饱和溶液一起表现出协同作用。当两种或更多种成分的混合物的效力(例如,SPF或紫外线吸收性能)超过每种成分的效力时,它被称作“协同作用”。在某些实施方案中,所述至少一种紫外线过滤物质(例如,紫外线吸收化合物或紫外线散射颗粒)与1重量%或更少的一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐的不饱和溶液一起提供超过组合所述至少一种紫外线过滤物

质(例如,紫外线吸收化合物或紫外线散射颗粒)和1重量%或更少的一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐的不饱和溶液所预期的效力(例如,SPF或紫外线吸收和/或散射性能)。在某些这样的实施方案中,所述组合提供至少5%、10%、15%、20%、25%或30%的超过预期的效力(例如,SPF或紫外线吸收和/或散射性能)。

[0063] 在某些实施方案中,所述组合物的辐射前SPF大于包含所述至少一种紫外线过滤物质(例如,紫外线吸收化合物或紫外线散射颗粒)但不含1重量%或更少的一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐的不饱和溶液的组合物。在某些这样的实施方案中,与包含所述至少一种紫外线过滤物质(例如,紫外线吸收化合物或紫外线散射颗粒)但不含1重量%或更少的一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐的不饱和溶液的组合物相比,所述组合物具有大于1%、大于5%、大于10%、大于15%、大于20%、大于25%、大于30%、大于35%、大于40%、大于45%或大于50%的辐射前SPF增加。在某些实施方案中,所述组合物的辐射后SPF大于包含所述至少一种紫外线过滤物质(例如,紫外线吸收化合物或紫外线散射颗粒)但不含1重量%或更少的一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐的不饱和溶液的组合物。在某些这样的实施方案中,与包含所述至少一种紫外线过滤物质(例如,紫外线吸收化合物或紫外线散射颗粒)但不含1重量%或更少的一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐的不饱和溶液的组合物相比,所述组合物具有大于1%、大于5%、大于10%、大于15%、大于20%、大于25%、大于30%、大于35%、大于40%、大于45%或大于50%的辐射后SPF增加。在某些实施方案中,所述组合物的辐射前和辐射后SPF大于包含所述至少一种紫外线过滤物质(例如,紫外线吸收化合物或紫外线散射颗粒)但不含1重量%或更少的一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐的不饱和溶液的组合物。

[0064] 在某些实施方案中,将所述组合物的SPF维持至少1天、至少2天、至少3天、至少4天、至少5天、至少6天、至少1周、至少2周、至少3周、至少4周或至少5周。在某些实施方案中,将所述组合物的SPF维持至少1周。在某些实施方案中,将所述组合物的SPF维持至少2周。在某些实施方案中,将所述组合物的SPF维持至少3周。在前述的某些实施方案中,所述SPF是辐射前SPF。

[0065] 在某些实施方案中,与包含所述至少一种紫外线过滤物质(例如,紫外线吸收化合物或紫外线散射颗粒)但不含1重量%或更少的一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐的不饱和溶液的组合物相比,所述组合物表现出更大的紫外线吸光度。在某些这样的实施方案中,与包含所述至少一种紫外线过滤物质(例如,紫外线吸收化合物或紫外线散射颗粒)但不含1重量%或更少的一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐的不饱和溶液的组合物相比,所述组合物表现出10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、125%、150%、175%、200%、225%或250%的紫外线吸光度增加。

[0066] 在某些实施方案中,所述一种或多种紫外线过滤物质包含一种或多种紫外线吸收化合物,诸如一种或多种化学遮阳剂(sunblock)。在某些实施方案中,所述一种或多种紫外线过滤物质包含一种或多种紫外线散射化合物,诸如一种或多种物理遮阳剂。在某些实施方案中,所述一种或多种紫外线吸收化合物选自阿伏苯宗、羟苯甲酮、羟苯甲酮西诺沙酯、

胡莫柳酯、奥替柳酯、奥西诺酯、奥克立林和水杨酸三乙醇胺、贝莫三嗪醇(bemotrizinol)和比索曲唑(bisotrizole)。在某些实施方案中,所述紫外线过滤物质包含化学和物理遮阳剂。可以使用的化学遮阳剂的非限制性例子包括贝莫三嗪醇(Tinosorb S)、比索曲唑(Tinosorb M)、对氨基苯甲酸(PABA)、PABA酯(PABA甘油酯、PABA戊基二甲酯和PABA辛基二甲酯)、PABA丁酯、PABA乙酯、依茨舒、PABA乙基二羟基丙酯、二苯甲酮类(羟苯甲酮、舒利苯酮、二苯甲酮和二苯甲酮-1至12)、肉桂酸酯(甲氧基肉桂酸辛酯、对甲氧基肉桂酸异戊酯、肉桂酸辛基甲氧酯、西诺沙酯、肉桂酸二异丙基甲酯、DEA-甲氧基肉桂酸酯、二异丙基肉桂酸乙酯、辛酸甘油酯二甲氧基肉桂酸酯和甲氧基肉桂酸乙酯)、肉桂酸酯、水杨酸酯(水杨酸高甲酯、水杨酸苄酯、乙二醇水杨酸酯、异丙苄醇水杨酸酯等)、邻氨基苯甲酸酯、尿刊酸乙酯、胡莫柳酯、奥替柳酯、二苯甲酰基甲烷衍生物(例如,阿伏苯宗)、奥克立林、辛基三嗪酮、二没食子酰三油酸酯、氨基苯甲酸甘油酯、含有二羟基丙酮的指甲花醌、乙基己基三嗪酮、二辛基丁酰氨基三嗪酮、丙二酸亚苄酯聚硅氧烷、对苯二亚甲基二樟脑磺酸、苯基二苯并咪唑四磺酸酯二钠、二乙基氨基羟基苯甲酰基苯甲酸己酯、双二乙基氨基羟基苯甲酰基苯甲酸酯(bis diethylamino hydroxybenzoyl benzoate)、二苯并噁唑基苯基乙基己基亚氨基三嗪(bis benzoxazolylphenyl ethylhexylimino triazine)、甲酚曲唑三硅氧烷、亚甲基二-苯并三唑基四甲基丁基苯酚(methylene bis-benzotriazolyl tetramethylbutylphenol)和二-乙基己氧基苯酚甲氧基苯基三嗪(bis-ethylhexyloxyphenol methoxyphenyltriazine)、4-甲基亚苄基樟脑和4-甲氧基肉桂酸异戊酯。物理遮阳剂的非限制性例子包括高岭土、滑石粉、矿脂和金属氧化物(例如,二氧化钛和氧化锌)。在某些实施方案中,所述紫外线过滤物质(例如,紫外线吸收化合物或紫外线散射颗粒)以超过1重量%、超过2重量%、超过3重量%、超过4重量%、超过5重量%、超过10重量%、超过15重量%、超过20重量%、超过25重量%、超过30重量%、超过35重量%、超过40重量%、超过45重量%或超过50重量%存在于所述组合物中。

[0067] 本申请的组合物可以配制为溶液、混悬剂或乳剂。在某些实施方案中,所述一种或多种吩噁嗪酮和/或吩噁嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐(例如,眼黄素、其前体或衍生物或前述任一种的盐,诸如眼黄素铵)与所述紫外线过滤物质(例如,紫外线吸收化合物或紫外线散射颗粒)一起分布在溶液、混悬剂或乳剂内。在某些这样的实施方案中,所述分布可以是均匀的。在某些实施方案中,本申请的组合物被配制为乳膏剂、凝胶剂、喷雾剂或洗剂。在某些这样的实施方案中,所述组合物用于用在化妆品或皮肤病学制剂中。本申请的组合物适合用于局部使用以提供免于太阳紫外线辐射的保护。

[0068] 本申请提供了一种提供免于太阳紫外线辐射的保护的方法,所述方法包含应用化妆品或皮肤病学制剂,其包含1重量%或更少的一种或多种吩噁嗪酮和/或吩噁嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐(例如,眼黄素、其前体或衍生物或前述任一种的盐,诸如眼黄素铵)的不饱和溶液和0.1-40重量%的紫外线过滤物质(例如,紫外线吸收化合物或紫外线散射颗粒)。在某些实施方案中,所述组合物包含0.1-1重量%的一种或多种吩噁嗪酮和/或吩噁嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐(例如,眼黄素、其前体或衍生物或前述任一种的盐,诸如眼黄素铵)的不饱和溶液。在某些实施方案中,所述组合物包含10-40重量%的紫外线过滤物质(例如,紫外线吸收化合物或紫外线散射颗粒)。在某些实施方案中,所述化妆品或皮肤病学制剂是用于局部施用。

[0069] 在某些实施方案中,本申请的组合物进一步包含非离子聚合物乳化剂诸如鲸蜡醇磷酸酯钾、PEG-150二硬脂酸酯、鲸蜡硬脂醇、辛酸/癸酸甘油三酯和甘油硬脂酸酯。

[0070] 在某些实施方案中,本申请的组合物提供日光保护。在某些实施方案中,所述组合物提供至少约15、30、60、100的SPF或其它合适量的保护。在某些实施方案中,可以改变或调节在所述组合物中的吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐(例如,眼黄素、其前体或衍生物或前述任一种的盐,诸如眼黄素铵)的量以便提供特定SPF。在某些实施方案中,可以改变或调节在所述组合物中的紫外线过滤物质(例如,紫外线吸收化合物或紫外线散射颗粒)的量以便提供特定SPF。例如,眼黄素具有385nm的临界波长,而FDA批准的紫外线过滤剂如果具有至少370nm的临界波长则被认为是“广谱的”。因此,在不饱和溶液中的眼黄素可以充当广谱紫外线过滤剂。由眼黄素制剂提供的SPF随浓度而变化,使得眼黄素是可调节的紫外线过滤剂。0.03mM眼黄素在溶液中的制剂提供约1SPF,0.25mM浓度提供约5SPF,1mM浓度提供约20SPF,且5mM浓度预期会提供约100SPF。在某些实施方案中,配制所述组合物以提供至少15的UVA-PF。例如,可以配制所述组合物以提供至少15、30、60、100的UVA-PF或任何其它合适的量的保护。可以改变或调节在所述组合物中的吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐(例如,眼黄素、其前体或衍生物或前述任一种的盐,诸如眼黄素铵)和/或紫外线过滤物质(例如,紫外线吸收化合物或紫外线散射颗粒)的量以便提供特定SPF。在某些实施方案中,所述组合物提供广谱保护。在某些实施方案中,所述组合物提供至少0.7或更大的UVA I/UV过滤比率。

[0071] 在本申请的组合物的某些实施方案中,其抗氧化性能依赖于吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐(例如,眼黄素、其前体或衍生物或前述任一种的盐,诸如眼黄素铵)的不饱和溶液。可以增加或以其它方式调节存在于所述组合物中的吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐(例如,眼黄素、其前体或衍生物或前述任一种的盐,诸如眼黄素铵)的量,以便实现所需要的抗氧化性能。在某些实施方案中,本申请的组合物可以包含另一种抗氧化化合物。在某些这样的实施方案中,所述另一种抗氧化化合物包含熊果苷、BHA、BHT、曲酸、羟基茴香醚、氢醌、叔丁基氢醌、生育酚、去甲二氢愈创木酸、迷迭香酸、Trolox、goosypol、黄酮、黄烷酮、异黄酮、黄烷醇、原儿茶酸、二羟基苯甲酸、没食子酸、咖啡酸、阿魏酸、绿原酸、抗坏血酸、抗坏血酸棕榈酸酯、类胡萝卜素、盐酸半胱氨酸、二硫苏糖醇、谷胱甘肽、巯基乙酸、硫代二丙酸、 α -硫辛酸和/或黄嘌呤中的一种或多种。在某些实施方案中,所述另一种抗氧化化合物包括乙酰基半胱氨酸、 α -硫辛酸、熊果苷、抗坏血酸、抗坏血酸多肽、抗坏血酸二棕榈酸酯、抗坏血酸甲基硅烷醇果胶酸酯、抗坏血酸棕榈酸酯、抗坏血酸硬脂酸酯、BHA、BHT、叔丁基氢醌、咖啡酸、类胡萝卜素、绿原酸、半胱氨酸、半胱氨酸HCl、二戊基氢醌、二叔丁基氢醌、二鲸蜡醇硫代二丙酸酯、二油烯基生育酚甲基硅烷醇、抗坏血酸硫酸酯二钠、二硬脂醇硫代二丙酸酯、双十三烷醇硫代二丙酸酯、十二烷醇没食子酸酯、赤藻糖酸、抗坏血酸的酯、阿魏酸乙酯、阿魏酸、黄酮、黄烷酮、黄烷醇、没食子酸酯、谷胱甘肽、goosypol、氢醌、羟基茴香醚、异黄酮、巯基乙酸异辛酯、二硫苏糖醇(ithiothreitol)、曲酸、抗坏血酸镁、抗坏血酸磷酸酯镁、甲基硅烷醇抗坏血酸酯、天然的植物抗氧化剂诸如绿茶或葡萄籽提取物、去甲二氢愈创木酸、没食子酸辛酯、苯基巯基乙酸、磷酸抗坏血酸酯生育酚酯钾、亚硫酸钾、没食子酸丙酯、原儿茶酸、醌、迷迭香酸、抗坏血酸钠、亚硫酸氢钠、异抗坏血酸钠、焦亚硫酸钠、亚硫酸钠、超氧化物歧化酶、巯基

乙酸钠、山梨醇缩糠醛、硫二甘醇、亚硫基二乙酰胺、亚硫基二乙酸、硫代二丙酸、巯基乙酸、硫代乳酸、硫代水杨酸、生育酚聚醚-5、生育酚聚醚-10、生育酚聚醚-12、生育酚聚醚-18、生育酚聚醚-50、生育酚、托可索仑、生育酚乙酸酯、生育酚亚油酸酯、生育酚烟酸酯、生育酚琥珀酸酯、三(壬基苯酚)亚磷酸酯、Trolox和黄嘌呤。在某些实施方案中,所述另一种抗氧化化合物以大于0.1重量%、0.5重量%、1重量%、3重量%、5重量%的量或任何其它合适的量存在于所述组合物中。

[0072] 在某些实施方案中,本申请的组合物进一步包含抗自由基化合物。在某些这样的实施方案中,所述抗自由基化合物以大于0.1重量%、1重量%、5重量%、6重量%、8重量%、10重量%的量或任何其它合适的量存在于最终制剂中。

[0073] 本申请进一步提供了一种组合物,其包含一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐(例如,眼黄素、其前体或衍生物或前述任一种的盐,诸如眼黄素铵)的不饱和溶液和紫外线过滤组分或抗氧化组分。在某些实施方案中,所述一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐(例如,眼黄素、其前体或衍生物或前述任一种的盐,诸如眼黄素铵)的不饱和溶液增强所述紫外线过滤组分或抗氧化组分的性能。通过将吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐(例如,眼黄素、其前体或衍生物或前述任一种的盐,诸如眼黄素铵)的不饱和溶液与活性紫外线过滤组分或抗氧化组分一起均匀分布在所述组合物中,所述不饱和溶液能够改善所述紫外线过滤组分或抗氧化组分的紫外线过滤或抗氧化性能。

[0074] 紫外线过滤剂稳定剂

[0075] 1重量%或更少的一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐(例如,眼黄素、其前体或衍生物或前述任一种的盐,诸如眼黄素铵)的不饱和溶液当与活性紫外线过滤物质(例如,紫外线吸收化合物或紫外线散射颗粒)一起分布在组合物中时可以充当独立的非附属(unaffiliated)稳定剂。因此,本申请提供了一种组合物,其包含1重量%或更少的一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐(例如,眼黄素、其前体或衍生物或前述任一种的盐,诸如眼黄素铵)的不饱和溶液和紫外线过滤物质(例如,紫外线吸收化合物或紫外线散射颗粒),其中所述一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐(例如,眼黄素、其前体或衍生物或前述任一种的盐,诸如眼黄素铵)稳定化所述紫外线过滤物质(例如,紫外线吸收化合物或紫外线散射颗粒)。在某些实施方案中,所述紫外线吸收化合物保留大于10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%的初始紫外线吸收能力至少1周、至少2周或至少3周。在某些实施方案中,所述紫外线吸收化合物保留100%的初始紫外线吸收能力至少1周、至少2周或至少3周。在某些实施方案中,所述紫外线散射颗粒保留大于10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%的初始紫外线散射能力至少1周、至少2周或至少3周。在某些实施方案中,所述紫外线散射颗粒保留100%的初始紫外线散射能力至少1周、至少2周或至少3周。

[0076] 本申请进一步提供了一种稳定化紫外线过滤物质(例如,紫外线吸收化合物或紫外线散射颗粒)的方法,所述方法包含将所述紫外线过滤物质(例如,紫外线吸收化合物或紫外线散射颗粒)与1重量%或更少的一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐(例如,眼黄素、其前体或衍生物或前述任一种的盐,诸如眼黄素

铵)的不饱和溶液组合。在某些实施方案中,所述稳定化紫外线过滤物质(例如,紫外线吸收化合物或紫外线散射颗粒)包含将大于10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%的紫外线吸收和/或紫外线散射能力保留至少1周、至少2周或至少3周。

[0077] 在某些实施方案中,所述紫外线过滤物质(例如,紫外线吸收化合物或紫外线散射颗粒)包含光不稳定的化学紫外线过滤剂,例如阿伏苯宗、羟苯甲酮、羟苯甲酮西诺沙酯、胡莫柳酯、奥替柳酯、奥西诺酯、奥克立林和/或水杨酸三乙醇胺。这些吸收紫外线光的化学过滤剂通常是不稳定的并需要被制剂中的一种或多种化合物或物质稳定化。

[0078] 在某些实施方案中,所述吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐(例如,眼黄素、其前体或衍生物或前述任一种的盐,诸如眼黄素铵)以组合物的约0.01-0.05重量%、0.1-1重量%的量存在。

[0079] 如下文关于实施例和附图所述,当暴露于环境光和温度时,未聚集的眼黄素的存在被证实有助于提高商购可得的紫外线过滤剂的UVB和UVA稳定性。在有眼黄素的不饱和溶液存在下的这种稳定性提高在所有试验的化学过滤剂中都是一致的,所述化学过滤剂包括胡莫柳酯、奥替柳酯、奥克立林、羟苯甲酮和奥西诺酯。在数周的过程中观察到10-100%之间的紫外线过滤保留。包括一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐(例如,眼黄素、其前体或衍生物或前述任一种的盐,诸如眼黄素铵)的不饱和溶液的溶液也可以提高紫外线过滤剂在有太阳模拟光或太阳光存在下的稳定性。

[0080] 紫外线吸光度增强剂

[0081] 1重量%或更少的一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐(例如,眼黄素、其前体或衍生物或前述任一种的盐,诸如眼黄素铵)的不饱和溶液可以用作已知的紫外线吸收化合物的紫外线吸光度增强剂。因此,本申请提供了一种组合物,其包含1重量%或更少的一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐(例如,眼黄素、其前体或衍生物或前述任一种的盐,诸如眼黄素铵)的不饱和溶液和活性紫外线吸收化合物,其中所述一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐(例如,眼黄素、其前体或衍生物或前述任一种的盐,诸如眼黄素铵)增强所述紫外线吸收化合物的紫外线吸收性能。在某些实施方案中,所述组合物增强所述紫外线吸收化合物在UV-B中的紫外线吸收性能。在某些实施方案中,所述组合物增强所述紫外线吸收化合物在UV-A中的紫外线吸收性能。在某些实施方案中,所述组合物增强所述紫外线吸收化合物在UV-A和UV-B中的紫外线吸收性能。

[0082] 本申请进一步提供了一种增强紫外线吸收化合物的紫外线吸收性能的方法,所述方法包含将所述紫外线吸收化合物与1重量%或更少的一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐(例如,眼黄素、其前体或衍生物或前述任一种的盐,诸如眼黄素铵)的不饱和溶液组合。

[0083] 在某些实施方案中,所述一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐包含眼黄素、脱羧眼黄素、未环化的眼黄素、复眼色素D、二羟基-眼黄素、rhodommatin、其前体或衍生物或前述任一种的盐。在某些实施方案中,所述一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐占所述组合物的0.01-0.03重量%、0.1-1重量%或0.1-1重量%。在某些这样的实施方案中,所述一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐(例如,眼黄素、其前体或衍生物或前述任一种的盐)增强所述紫外线吸收化合物的紫外线吸收性能。

物或前述任一种的盐,诸如眼黄素铵)占所述组合物的0.03重量%。

[0084] 在某些实施方案中,所述紫外线吸收化合物包含阿伏苯宗、羟苯甲酮、胡莫柳酯、奥替柳酯、奥西诺酯、奥克立林、羟苯甲酮西诺沙酯和/或水杨酸三乙醇胺。在某些实施方案中,所述紫外线吸收化合物包含二氧化钛或氧化锌。

[0085] 在0.01-0.03重量%、0.1-1重量%、0.1-1重量%或1-10重量%的浓度范围内的眼黄素不饱和溶液的简单添加可以诱导商购可得的化学紫外线过滤剂的紫外线吸收性能的显著波谱增强。在一个实施例中,以约0.03重量%眼黄素掺入组合物中的眼黄素的不饱和溶液可以使阿伏苯宗在UV-B(300nm)中的活性提高约250%和在UV-A(360nm)中的活性提高约9%。这不同于羟苯甲酮对阿伏苯宗或奥西诺酯对阿伏苯宗的活性,它们仅使阿伏苯宗的UV-B性能分别提高229%和393%。(参见实施例和附图)。当观察UV-A性能时,羟苯甲酮和奥西诺酯使阿伏苯宗性能分别降低了约46%和56%。这些主要差异突出了眼黄素作为增强剂的重要能力。

[0086] 替代性的UV-A过滤剂

[0087] 一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐(例如,眼黄素、其前体或衍生物或前述任一种的盐,诸如眼黄素铵)的不饱和溶液可以充当光不稳定的阿伏苯宗的替代性UV-A过滤剂,阿伏苯宗目前是美国批准的唯一化学UV-A过滤剂。

[0088] 如下文关于实施例和附图所述,在实验中,未聚集的眼黄素和羟苯甲酮的使用在溶液中具有约1.19的吸收强度(相对于在360nm测量的在0.79强度的阿伏苯宗和羟苯甲酮)。用未聚集的眼黄素和奥西诺酯类似地观察到该趋势,其中在溶液中达到约1.09的强度,与此相比,奥西诺酯和阿伏苯宗在360nm产生约0.65的强度。

[0089] 抗氧化剂增强剂和稳定剂

[0090] 一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐(例如,眼黄素、其前体或衍生物或前述任一种的盐,诸如眼黄素铵)的不饱和溶液可以充当抗氧化剂增强剂。因此,本申请提供了一种组合物,其包含一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐(例如,眼黄素、其前体或衍生物或前述任一种的盐,诸如眼黄素铵)的不饱和溶液和抗氧化剂,其中所述一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐(例如,眼黄素、其前体或衍生物或前述任一种的盐,诸如眼黄素铵)增强所述抗氧化剂的抗氧化能力。在某些实施方案中,所述抗氧化剂包含维生素E类似物Trolox或抗坏血酸。

[0091] 本申请提供了一种增强抗氧化剂的抗氧化能力的方法,所述方法包含将所述抗氧化剂与一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐(例如,眼黄素、其前体或衍生物或前述任一种的盐,诸如眼黄素铵)的不饱和溶液组合。

[0092] 一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐(例如,眼黄素、其前体或衍生物或前述任一种的盐,诸如眼黄素铵)的不饱和溶液可以充当在化妆品应用中的现有的和已知的抗氧化剂的直接替换。因此,本申请提供了用于用在化妆品组合物中的一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐(例如,眼黄素、其前体或衍生物或前述任一种的盐,诸如眼黄素铵)的不饱和溶液,其中所述不饱和溶液为所述化妆品组合物提供抗氧化性能。

[0093] 一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐(例如,眼黄素、其前体或衍生物或前述任一种的盐,诸如眼黄素铵)的不饱和溶液可以充当相同抗氧化剂的稳定剂。因此,本申请提供了一种组合物,其包含一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐(例如,眼黄素、其前体或衍生物或前述任一种的盐,诸如眼黄素铵)和抗氧化剂,其中所述一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐(例如,眼黄素、其前体或衍生物或前述任一种的盐,诸如眼黄素铵)稳定化所述抗氧化剂。在某些实施方案中,所述一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐(例如,眼黄素、其前体或衍生物或前述任一种的盐,诸如眼黄素铵)和所述抗氧化剂以0.1:1、0.2:1、0.3:1、0.4:1、0.5:1、0.6:1、0.7:1、0.8:1、0.9:1或1:1摩尔比存在于所述组合物中。在某些实施方案中,所述一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐(例如,眼黄素、其前体或衍生物或前述任一种的盐,诸如眼黄素铵)和所述抗氧化剂以2:1、3:1、4:1、5:1、6:1、7:1、8:1、9:1或10:1摩尔比存在于所述组合物中。在某些实施方案中,所述一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐(例如,眼黄素、其前体或衍生物或前述任一种的盐,诸如眼黄素铵)和所述抗氧化剂以1:1摩尔比存在于所述组合物中。在某些实施方案中,所述抗氧化剂包含维生素E类似物Trolox或抗坏血酸。例如,约1:1维生素E类似物诸如Trolox和眼黄素的组合物显示出增强的抗氧化剂稳定性的证据。类似地,1:1抗坏血酸和眼黄素的组合物也显示出抗氧化剂稳定化。

[0094] 本申请提供了一种维持抗氧化剂的抗氧化能力的方法,所述方法包含将所述抗氧化剂与一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐(例如,眼黄素、其前体或衍生物或前述任一种的盐,诸如眼黄素铵)的不饱和溶液组合。在某些实施方案中,将抗氧化剂的100%的抗氧化能力维持至少1周。在某些实施方案中,将抗氧化剂的至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%或至少90%的抗氧化能力维持至少1周。

[0095] 在前述方法和组合物的某些实施方案中,所述一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐包含眼黄素、脱羧眼黄素、未环化的眼黄素、复眼色素D、二羟基-眼黄素、rhodommatin、其前体或衍生物或前述任一种的盐。在某些实施方案中,所述一种或多种吩噻嗪酮和/或吩噻嗪化合物、其前体或衍生物或前述任一种的盐占所述组合物的0.01-1重量%、1-5重量%、1-10重量%、50重量%或多达75重量%。

[0096] 如下文和附图中所述,在实验中观察到抗氧化剂稳定/提高作用,其中使用标准的氧自由基抗氧化能力(ORAC)测定在37°C在90分钟中确定了仅眼黄素以及与等摩尔的抗坏血酸(维生素C)或Trolox(一种维生素E类似物)掺合的眼黄素的不饱和溶液的抗氧化能力和性能。所述ORAC测定基于过氧自由基对荧光素探针的氧化来测量生物分子的抗氧化能力(荧光随着抗氧化能力降低而降低)。在所有情况下,在不饱和溶液中的眼黄素都提供了与已知的抗氧化剂标准品(Trolox和维生素C)可比较的抗氧化能力。在最高浓度(40μM)条件下可比较的曲线下面积(AUC)计算结果支持了这些发现。

[0097] 化妆品或皮肤病学制剂

[0098] 本申请提供了包含如本文中公开的组合物的化妆品或皮肤病学制剂。

[0099] 在某些实施方案中,包含如本文中公开的组合物的化妆品或皮肤病学制剂进一步

包含流变调节剂。在某些实施方案中,所述流变调节剂以防止所述组合物在施用至皮肤后显著滴落或汇集的量存在。在某些实施方案中,所述流变调节剂是卡波姆。在某些实施方案中,所述流变调节剂选自硬脂酸、棕榈酸、硬脂醇、鲸蜡醇、山嵛醇、硬脂酸、棕榈酸、平均具有约1至约21个环氧乙烷单元的硬脂醇的聚乙二醇醚、平均具有约1至约5个环氧乙烷单元的鲸蜡醇的聚乙二醇醚、及其混合物。

[0100] 流变调节剂的另外例子包括增稠剂或胶凝剂,包括可以增加组合物粘度的物质。增稠剂包括可以增加组合物粘度而基本上不改变所述组合物中活性成分的效力的那些。增稠剂还可以增加本申请的组合物的稳定性。在本申请的某些方面,增稠剂包括氢化聚异丁烯或三羟基硬脂精,或两者的混合物。可以在本申请的上下文中使用的另外增稠剂的另外非限制性例子包括羧酸聚合物、交联聚丙烯酸酯聚合物、聚丙烯酰胺聚合物、多糖和树胶。羧酸聚合物的例子包括含有一种或多种衍生自丙烯酸、被取代的丙烯酸以及这些丙烯酸和被取代的丙烯酸的盐和酯的单体的交联化合物,其中所述交联剂含有两个或更多个碳-碳双键并且衍生自多元醇(参见CTFA International Cosmetic Ingredient Dictionary,第四版,1991,第12和80页)。商购可得的羧酸聚合物的例子包括卡波姆,其是与蔗糖或季戊四醇的烯丙基醚交联的丙烯酸的同聚物(例如,来自B.F.Goodrich的卡波普TM900系列)。交联的聚丙烯酸酯聚合物的非限制性例子包括阳离子和非离子聚合物。

[0101] 聚丙烯酰胺聚合物(包括非离子聚丙烯酰胺聚合物,其包括被取代的分支的或未分支的聚合物)的非限制性例子包括聚丙烯酰胺、异链烷烃和月桂醇聚醚-7、丙烯酰胺和被取代的丙烯酰胺与丙烯酸和被取代的丙烯酸的多嵌段共聚物。

[0102] 多糖的非限制性例子包括纤维素、羧甲基羟乙基纤维素、乙酸丙酸羧酸纤维素、羟乙基纤维素、羟乙基乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、甲基羟乙基纤维素、微晶纤维素、纤维素硫酸钠、及其混合物。另一个例子是烷基取代的纤维素,其中纤维素聚合物的羟基基团被羟基烷基化(优选地羟基乙基化或羟基丙基化)以形成羟基烷基化的纤维素,其然后通过醚键用C10-C30直链或支链烷基基团进一步修饰。通常,这些聚合物是C10-C30直链或支链醇与羟基烷基纤维素的醚。其它有用的多糖包括硬组织葡聚糖,其包含(1-3)连接的葡萄糖单元的直链和每三个单元(1-6)连接的葡萄糖。

[0103] 可以与本组合物一起使用的树胶的非限制性例子包括阿拉伯胶、琼脂、藻胶、海藻酸、海藻酸铵、支链淀粉、海藻酸钙、角叉菜钙、肉碱、角叉菜胶、糊精、明胶、结冷胶、瓜尔胶、瓜尔胶羟丙基三甲基氯化铵、锂蒙脱石、透明质酸、水合的二氧化硅、羟丙基壳聚糖、羟丙基瓜儿胶、刺梧桐树胶、巨藻、槐树豆胶、纳托胶、海藻酸钾、角叉菜钾、丙二醇海藻酸酯、小核菌胶、羧甲基葡聚糖钠、角叉菜胶钠、黄蓍胶、黄原胶、及其混合物。在一个实施方案中,所述增稠剂是皱波角叉菜(角叉菜胶)提取物。

[0104] 在某些实施方案中,包含如本文中公开的组合物的化妆品或皮肤病学制剂进一步包含补水剂(例如,保湿剂)。可以用在本申请的化妆品或皮肤病学制剂中的补水剂的例子包括氨基酸、硫酸软骨素、二甘油、赤藓醇、果糖、葡萄糖、甘油、甘油聚合物、乙二醇、1,2,6-己三醇、蜂蜜、透明质酸、氢化蜂蜜、氢化淀粉水解物、肌醇、拉克替醇、麦芽糖醇、麦芽糖、甘露醇、天然保湿因子、PEG-15丁二醇、聚甘油基山梨醇、吡咯烷酮羧酸盐、PCA钾、丙二醇、葡醛酸钠、PCA钠、山梨醇、蔗糖、海藻糖、尿素和木糖醇。在一个实施方案中,所述补水剂是甘油。其它例子包括乙酰化的羊毛脂、乙酰化的羊毛脂醇、丙氨酸、藻类提取物、库拉索芦荟

(aloe barbadensis)、库拉索芦荟提取物、库拉索芦荟凝胶、药蜀葵(althea officinalis)提取物、杏(杏(prunus armeniaca))仁油、精氨酸、天冬氨酸精氨酸、山金车(arnica montana)提取物、天冬氨酸、鳄梨(鳄梨(persea gratissima))油、屏障鞘脂、丁醇、蜂蜡、山萘醇、β-谷甾醇、桦树(白桦(betula alba))树皮提取物、琉璃苣(玻璃苣(borago officinalis))提取物、假叶树(假叶树(ruscus aculeatus))提取物、丁二醇、金盏花(calendula officinalis)提取物、金盏花油、小烛树(小烛树(euphorbia cerifera))蜡、介花油、辛酸/癸酸甘油三酯、小豆蔻(小豆蔻(elettaria cardamomum))油、巴西棕榈(巴西棕榈树(copernicia cerifera))蜡、胡萝卜(胡萝卜(daucus carota sativa))油、蓖麻(蓖麻(ricinus communis))油、神经酰胺、地蜡、鲸蜡硬脂醇聚醚-5、鲸蜡硬脂醇聚醚-12、鲸蜡硬脂醇聚醚-20、鲸蜡硬脂醇辛酸酯、鲸蜡醇聚醚-20、鲸蜡醇聚醚-24、鲸蜡醇乙酸酯、鲸蜡醇辛酸酯、鲸蜡醇棕榈酸酯、甘菊(白花春黄菊(anthemis nobilis))油、胆固醇、胆固醇酯、胆甾醇羟基硬脂酸酯、柠檬酸、南欧丹参(欧丹参(salvia sclarea))油、可可(可可(theobroma cacao))脂、椰油辛酸酯/癸酸酯、椰子(椰子(cocos nucifera))油、胶原、胶原氨基酸、玉米(玉米(zea mays))油、脂肪酸、油酸癸酯、二甲硅油共聚多元醇、聚二甲基硅氧烷醇、己二酸二辛酯、琥珀酸二辛酯、二聚季戊四醇六辛酸酯/六癸酸酯、DNA、赤藓醇、乙氧基二甘醇、亚油酸乙酯、蓝桉(eucalyptus globulus)油、月见草(月见草(oenothera biennis))油、脂肪酸、斑点老鹳草(geranium maculatum)油、葡糖胺、葡萄糖谷氨酸酯、谷氨酸、甘油聚醚-26、甘油、丙三醇、二硬脂酸甘油酯、羟基硬脂酸甘油酯、月桂酸甘油酯、亚油酸甘油酯、肉豆蔻酸甘油酯、油酸甘油酯、甘油硬脂酸酯、甘油硬脂酸酯SE、甘氨酸、乙二醇硬脂酸酯、乙二醇硬脂酸酯SE、糖胺聚糖、葡萄(葡萄(vitis vinifera))籽油、榛子(美洲榛(corylus americana))坚果油、榛子(欧洲榛(corylus avellana))坚果油、己二醇、透明质酸、杂种红花(红花(carthamus tinctorius))油、氢化蓖麻油、氢化椰油甘油酯、氢化椰子油、氢化羊毛脂、氢化卵磷脂、氢化棕榈油甘油酯、氢化棕榈仁油、氢化大豆油、氢化牛脂甘油酯、氢化植物油、水解胶原、水解弹性蛋白、水解糖胺聚糖、水解角蛋白、水解大豆蛋白、羟基化的羊毛脂、羟基脯氨酸、异鲸蜡醇硬脂酸酯、异鲸蜡醇硬脂酰基硬脂酸酯、油酸异癸酯、异硬脂酸异丙酯、羊毛脂酸异丙酯、肉豆蔻酸异丙酯、棕榈酸异丙酯、硬脂酸异丙酯、异硬脂酰胺DEA、异硬脂酸、异硬脂醇乳酸酯、异硬脂醇新戊酸酯、茉莉(素方花(jasminum officinale))油、霍霍巴(霍霍巴(buxus chinensis))油、海藻、石栗(石栗(aleurites moluccana))坚果油、乳酰胺MEA、羊毛脂醇聚醚-16、羊毛脂醇聚醚-10乙酸酯、羊毛脂、羊毛脂酸、羊毛脂醇、羊毛脂油、羊毛脂蜡、薰衣草(薰衣草(lavandula angustifolia))油、卵磷脂、柠檬(香橼(citrus medica limonum))油、亚油酸、亚麻酸、澳洲胡桃(macadamia ternifolia)坚果油、麦芽糖醇、母菊(母菊(chamomilla recutita))油、甲基葡萄糖倍半硬脂酸酯、甲基硅烷醇PCA、矿物油、貂油、被孢霉油、乳酸肉豆蔻酯、肉豆蔻酸肉豆蔻酯、丙酸肉豆蔻酯、新戊二醇二辛酸酯/二癸酸酯、辛基十二烷醇、辛基十二醇肉豆蔻酸酯、辛基十二醇硬脂酰基硬脂酸酯、辛基羟基硬脂酸酯、棕榈酸辛酯、水杨酸辛酯、硬脂酸辛酯、油酸、橄榄(油橄榄(olea europaea))油、橙(甜橙(citrus aurantium dulcis))油、棕榈(油棕(elaeis guineensis))油、棕榈酸、泛硫乙胺、泛醇、泛醇基乙基醚、石蜡、PCA、桃(桃(prunus persica))仁油、花生(花生(arachis hypogaea))油。补水剂的另外的非限制性例子可以包括PEG-8C12-18酯、PEG-15椰油胺、PEG-150二硬脂酸酯、PEG-60甘油异硬脂酸酯、

PEG-5甘油硬脂酸酯、PEG-30甘油硬脂酸酯、PEG-7氢化蓖麻油、PEG-40氢化蓖麻油、PEG-60氢化蓖麻油、PEG-20甲基葡萄糖倍半硬脂酸酯、PEG40脱水山梨糖醇全油酸酯、PEG-5大豆甾醇、PEG-10大豆甾醇、PEG-2硬脂酸酯、PEG-8硬脂酸酯、PEG-20硬脂酸酯、PEG-32硬脂酸酯、PEG40硬脂酸酯、PEG-50硬脂酸酯、PEG-100硬脂酸酯、PEG-150硬脂酸酯、十五内酯、薄荷(胡椒薄荷(*mentha piperita*))油、矿脂、磷脂、多氨基酸多糖缩合物、聚甘油基-3二异硬脂酸酯、聚季铵盐-24、聚山梨酯20、聚山梨酯40、聚山梨酯60、聚山梨酯80、聚山梨酯85、肉豆蔻酸钾、棕榈酸钾、丙二醇、丙二醇二辛酸酯/二癸酸酯、丙二醇二辛酸酯、丙二醇二壬酸酯、丙二醇月桂酸酯、丙二醇硬脂酸酯、丙二醇硬脂酸酯SE、PVP、吡多辛二棕榈酸酯、视黄醇、视黄醇棕榈酸酯、稻(亚洲栽培稻(*oryza sativa*))糠油、RNA、迷迭香(迷迭香(*rosmarinus officinalis*))油、玫瑰花油、红花(红花(*carthamus tinctorius*))油、鼠尾草(药鼠尾草(*salvia officinalis*))油、檀香(檀香(*santalum album*))油、丝氨酸、血清蛋白、芝麻(芝麻(*sesamum indicum*))油、牛油树脂(牛油果树(*butyrospermum parkii*))、蚕丝粉、硫酸软骨素钠、透明质酸钠、乳酸钠、棕榈酸钠、PCA钠、聚谷氨酸钠、可溶性胶原、脱水山梨糖醇月桂酸酯、脱水山梨糖醇油酸酯、脱水山梨糖醇棕榈酸酯、脱水山梨糖醇倍半油酸酯、脱水山梨糖醇硬脂酸酯、山梨醇、大豆(劳豆(*glycine soja*))油、鞘脂、角鲨烷、角鲨烯、硬脂酰胺MEA-硬脂酸酯、硬脂酸、硬脂氧基聚二甲基硅氧烷、硬脂氧基三甲基硅烷、硬脂醇、硬脂醇甘草亭酸酯、硬脂醇庚酸酯、硬脂酰硬脂酸酯、向日葵(向日葵(*helianthus annuus*))籽油、甜杏仁(甜扁桃(*prunus amygdalus dulcis*))油、合成的蜂蜡、生育酚、醋酸生育酚、生育酚亚油酸酯、三山嵛精、十三烷醇新戊酸酯、十三烷醇硬脂酸酯、三乙醇胺、三硬脂精、尿素、植物油、水、蜡类、小麦(小麦(*trifolium vulgare*))胚芽油和依兰(依兰(*cananga odorata*))油。在一个实施方案中,所述补水剂可以是尿囊素。

[0105] 在某些实施方案中,包含如本文中公开的组合物化妆品的皮肤病学制剂进一步包含防腐剂。在某些实施方案中,所述防腐剂选自季铵防腐剂诸如聚季铵盐-1和苯扎氯铵(例如,苯扎氯铵(“BAC”)和苯扎溴铵)、对羟基苯甲酸酯(例如,对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯)、苯氧乙醇、乙基己基甘油、乙基己基甘油苯甲醇、氯丁醇、苯酚、山梨酸、硫柳汞及其组合中的一种或多种。

[0106] 在某些实施方案中,包含如本文中公开的组合物化妆品的皮肤病学制剂可以进一步包含在用于局部使用的化妆品或药物制品的制剂中常用的赋形剂,诸如杀细菌剂、稳定剂、乳化剂、缓冲剂、润湿剂、着色剂和化妆品/药物制备技术中常用的其它赋形剂。

[0107] 在某些实施方案中,包含如本文中公开的组合物化妆品的皮肤病学制剂进一步包含一种或多种乳化剂。在某些这样的实施方案中,所述乳化剂降低相之间的界面张力并改善乳剂的配制和稳定性。所述乳化剂可以包括非离子乳化剂、阴离子乳化剂、阳离子乳化剂、两性离子乳化剂或其组合。乳化剂的非限制性例子包括甘油的酯、丙二醇的酯、聚乙二醇的脂肪酸酯、聚丙二醇的脂肪酸酯、山梨醇的酯、脱水山梨糖醇酸酐的酯、羧酸共聚物、葡萄糖的酯和醚、乙氧基化的醚、乙氧基化的醇、磷酸烷基酯、聚氧乙烯脂肪醚磷酸酯、脂肪酸酰胺、酰基乳酸酯、肥皂、TEA硬脂酸酯、DEA油醇聚醚-3磷酸酯、聚乙二醇20脱水山梨糖醇单月桂酸酯(聚山梨酯20)、聚乙二醇5大豆甾醇、硬脂醇聚醚-2、硬脂醇聚醚-20、硬脂醇聚醚-21、鲸蜡硬脂醇聚醚-20、PPG-2甲基葡萄糖醚二硬脂酸酯、鲸蜡醇聚醚10、聚山梨酯80、鲸蜡醇磷酸酯、鲸蜡醇磷酸酯钾、二乙醇胺鲸蜡醇磷酸酯、聚山梨酯60、甘油硬脂酸酯、PEG-100

硬脂酸酯、及其混合物。在一个实施方案中,所述非离子乳化剂是鲸蜡硬脂醇橄榄油酸酯或脱水山梨糖醇橄榄油酸酯。

[0108] 在某些实施方案中,在使用前将如本文中公开的组合物与一种或多种其它化妆品组合物组合。在某些实施方案中,所述一种或多种其它化妆品组合物包含一种或多种选自 α 和 β 羟酸、氨基酸、肽、基质蛋白、生长因子、干细胞活化剂、雌激素、抗雄激素和皮肤增亮和增白剂的试剂。在其中在使用前将如本文中公开的组合物与一种或多种其它化妆品组合物组合的本申请的某些实施方案中,一种或多种其它化妆品组合物包含一种或多种化妆品成分。可以使用在CTFA International Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook (2004和2008)中描述的多种非限制性的化妆品成分。化妆品成分的非限制性例子包括香料(人工的和天然的)、染料和颜色成分(例如,蓝色1、蓝色1色淀、红色40、二氧化钛、D&C蓝色编号4、D&C绿色编号5、D&C橙色编号4、D&C红色编号17、D&C红色编号33、D&C紫罗兰色编号2、D&C黄色编号10和D&C黄色编号11)、吸附剂、润滑剂、溶剂、湿润剂(包括,例如,润肤剂(emollient)、保湿剂、成膜剂、闭塞剂和影响皮肤自然保湿机制的试剂)、防水剂(water-repellant)、紫外吸收剂(物理和化学吸收剂诸如对氨基苯甲酸(“PABA”)和对应的PABA衍生物、二氧化钛、氧化锌等)、精油、维生素(例如,A、B、C、D、E和K)、痕量金属(例如锌、钙和硒)、抗刺激剂(例如类固醇和非甾体类抗炎药)、植物提取物(例如真芦荟、甘菊、黄瓜提取物、银杏、人参和迷迭香)、抗微生物剂、抗氧化剂(例如,BHT和生育酚)、螯合剂(例如,EDTA二钠和EDTA四钠)、防腐剂(例如,对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯)、pH调节剂(例如,氢氧化钠和柠檬酸)、吸收剂(例如,淀粉辛烯基琥珀酸铝、高岭土、玉米淀粉、燕麦淀粉、环糊精、滑石粉和沸石)、皮肤漂白剂和增亮剂(例如,氢醌和烟酰胺乳酸盐)、保湿剂(例如,山梨醇、尿素和甘露醇)、去角质剂、防水剂(waterproofing agent)(例如,氢氧化镁/铝硬脂酸盐)、皮肤调理剂(例如,芦荟提取物、尿囊素、红没药醇、神经酰胺、聚二甲基硅氧烷、透明质酸和甘草酸二钾)。

[0109] 在本申请的某些实施方案中,在使用前将如本文中公开的组合物与一种或多种局部皮肤病学药物组合物组合。在某些这样的实施方案中,所述药理学活性剂选自抗痤疮剂、用于治疗红斑痤疮的药剂、镇痛药、麻醉药、肛门直肠药、抗组胺药、抗炎剂(包括非甾体类抗炎药物)、抗生素、抗真菌药、抗病毒剂、抗微生物剂、抗癌活性物、杀芥螨药、灭虱药、抗肿瘤剂、止汗剂、止痒剂、抗银屑病剂、抗皮脂溢剂、生物活性蛋白和肽、烧伤治疗剂、烧灼剂、脱色剂、脱毛药、尿布疹治疗剂、酶、毛发生长刺激剂、毛发生长延缓剂(包括依氟鸟氨酸及其盐和类似物)、止血药、角质松解剂(kerolytics)、口腔溃疡治疗剂、感冒疮治疗剂、牙齿和牙周治疗剂、光敏化活性物、皮肤保护剂/屏障剂、类固醇(包括激素和皮质类固醇)、晒伤治疗剂、防晒霜、透皮活性物、鼻活性物、阴道活性物、疣治疗剂、创伤治疗剂、伤口愈合剂等。

[0110] 前述仅是本公开内容的原理的说明,并且可以通过除了所描述的实施方式之外的方式来实践这些装置,所描述的实施方式出于说明的目的而不是限制的目的而呈现。在回顾本公开内容之后,本领域技术人员将想到变化和修改。所公开的特征可以以任何组合和子组合(包括多个从属性组合和子组合)与本文描述的一个或多个其它特征一起实现。上面描述或说明的各种特征(包括其任何组分)可以组合或掺入到其它系统、组合物和制剂中。此外,可以省略或不实现某些特征。

[0111] 变化、替换和改变的例子是本领域技术人员可确定的,并且可以在不脱离本文中公开的信息的范围的情况下做出。本文中引用的所有参考文献都以它们的整体通过引用并入并且构成本申请的一部分。

[0112] 例证

[0113] 现在一般地描述本发明,通过参考以下实施例并参考在附图中记录的结果,将更容易地理解本发明,它们仅仅为了例证本发明的某些方面和实施方案的目的而被包括,而无意限制本发明。

[0114] 实施例1:眼黄素的抗氧化性能

[0115] 将在不饱和溶液中的眼黄素铵(在本文中被称作“眼黄素”)的抗氧化性能与已知的标准抗氧化剂进行了对比。实验结果提供在图1-3中,说明了与眼黄素相比已知的抗氧化剂Trolox(一种维生素E类似物)和抗坏血酸随时间(以秒为单位)的相对荧光值(RFU)。使用10、20和40 μ M Trolox、抗坏血酸和眼黄素铵(“Xa”)进行实验,并与1:1Trolox:Xa(20 μ M:20 μ M和40 μ M:40 μ M)和1:1抗坏血酸:Xa(20 μ M:20 μ M和40 μ M:40 μ M)的性能进行对比。

[0116] 图1解释了Trolox和1:1Trolox:眼黄素的性能。图2解释了抗坏血酸和1:1抗坏血酸:眼黄素的性能。图3解释了单独的眼黄素。在所有情况下,眼黄素都在不饱和溶液中以未聚集的眼黄素分子的形式存在。图1表明,与含有20 μ M或更大浓度的单独Trolox的组合物相比,1:1比例的Trolox:眼黄素具有随时间推移更慢的RFU降低。眼黄素在组合物中的存在延迟了Trolox的降解。类似地,如图2所示,与在可比较浓度的单独抗坏血酸相比,图3中1:1比例的抗坏血酸:眼黄素可以在更长时间段内保持更高的RFU值,从而导致更慢的RFU值下降和延迟的降解。图3表明,与图1和图2中的组合物相比,10、20和40 μ M浓度的眼黄素在更长的时间内保持高RFU值。在包含眼黄素的组合物中观察到与在单独抗氧化剂的组合物中可比较的活性水平。此外,与单独的已知标准抗氧化剂的组合物相比,眼黄素显示出延迟抗氧化剂随时间降解以提供更长寿命的能力。

[0117] 表1显示了在图1-3中呈现的数据的曲线下面积(AUC)的计算结果。

[0118] 表1:AUC的对比

[0119]		AUC
	仅Trolox, 40 μ M	55
	仅AA, 40 μ M	55
	仅XA, 40 μ M	56
	Trolox:XA 40:40	55
	Trolox:XA 20:20	50
	抗坏血酸:XA 40:40	54
	抗坏血酸:XA 20:20	55
	空白	11

[0120] 结果表明,眼黄素具有与维生素c和维生素e可比较的活性。

[0121] 实施例2:眼黄素的紫外线过滤剂稳定化性能

[0122] 通过相对于与眼黄素组合的紫外线过滤剂稳定剂对比紫外线过滤稳定剂随时间的行为,探索了眼黄素的不饱和溶液的紫外线过滤剂稳定化性能。如在图4-8中所示,与单独的化学紫外线过滤剂相比,眼黄素的不饱和溶液向包括羟苯甲酮(图4A和4B)、阿伏苯宗

(图5A和5B)、奥替柳酯和胡莫柳酯(图6A和6B)、奥西诺酯(图7A和7B)和奥克立林(图8A和8B)的溶液中的添加使在第1天在约240至约310nm的紫外线吸收增加了。在第16天,包括眼黄素和化学紫外线过滤剂的制剂的紫外线吸收特性更类似于第1天紫外线吸收特性,并且显示出与单独的化学紫外线过滤剂相比在紫外线光谱中更高的紫外线吸收。因此,约0.01重量%的眼黄素在含有化学紫外线过滤剂羟苯甲酮、阿伏苯宗、奥替柳酯和胡莫柳酯、奥西诺酯和奥克立林的制剂中的存在会增强化学紫外线过滤剂的紫外线吸收性能并随着时间的推移稳定化学紫外线过滤剂。

[0123] 实施例3:眼黄素的紫外线增强性能

[0124] 图9-11显示了单独的、与阿伏苯宗组合的、以及与眼黄素小分子组合的化学紫外线过滤剂奥西诺酯、阿伏苯宗和羟苯甲酮在不饱和溶液(0.03重量%)中的紫外线吸收行为。表2-4显示了各种组合的性能变化。

[0125] 表2:奥西诺酯+眼黄素的紫外线吸收行为的变化

	310 nm	性能的变化 (%)	360 nm	性能的变化 (%)
[0126] 奥西诺酯对照	2.53		0	
奥西诺酯+Xa	1.94	-23	1.09	109%

[0127] 表3:在各种组合中的阿伏苯宗的紫外线吸收行为的变化

	300 nm	性能的变化 (%)	360 nm	性能的变化 (%)
[0128] avo 对照	0.31		1.49	
avo + Xa	1.13	264	1.63	9
avo + oxy	1.02	229	0.79	-46
avo + 奥西诺酯	1.53	393	0.65	-56

[0129] 表4:羟苯甲酮+眼黄素的紫外线吸收行为的变化

	290 nm	性能的变化 (%)	360 nm	性能的变化 (%)
[0130] Oxy 对照	2		0.31	
Oxy + Xa	1.78	-11	1.19	283

[0131] 眼黄素向包括奥西诺酯、阿伏苯宗和羟苯甲酮的组合物中的添加会改变组合物中的紫外线吸收特性并增加制剂在整个紫外线光谱中的紫外线吸收。奥西诺酯或羟苯甲酮与眼黄素分子的组合显示出与相同紫外线过滤剂+阿伏苯宗相比更大的紫外线吸收。证实了0.03重量%的眼黄素的存在在某些情况下使奥西诺酯和羟苯甲酮的UVB吸收能力增强超过250%。相同量的眼黄素的存在使阿伏苯宗的性能提高至多109%。因此,眼黄素的不饱和溶

液能够充当阿伏苯宗的替代品,并且还可以增强其它过滤剂的UVB吸收能力。

[0132] 实施例4:化学和矿物防晒霜

[0133] 用如表5所示的成分制备化学防晒霜。

[0134] 表5:化学防晒霜

[0135]	活性成分	对照	眼黄素样品
	甲氧基肉桂酸乙基 己酯	7.0%	7.0%
[0136]	(奥西诺酯)		
	奥克立林	10%	10%
	胡莫柳酯	15%	15%
	阿伏苯宗	3.0%	3.0%
	眼黄素铵	0%	0.1%

[0137] 具体而言,用下表6中提供的完整成分列表制备上面显示的对照化学防晒霜。通过将EDTA二钠溶解在主烧杯中的水中来制备相A。将烧杯加热至75℃。将溶液搅拌并缓慢地加入丙烯酸C10-C30烷基酯交联聚合物,并混合直至大部分物质分散到溶液中。在丙烯酸C10-C30烷基酯交联聚合物掺入以后,混合溶液直至所有交联聚合物均匀分散在整个混合物中。通过将相B成分4-9量入单独的烧杯中并加热至60℃来制备相B。将混合物搅拌以确保所有成分和蜡都熔化并混合。将相B成分10-12加入单独的容器中并缓慢地加入相B烧杯中,使每种成分均匀分散。当全部掺入时,将相B加入到相A中并充分混合。增加搅拌以完全乳化该批料。然后在继续混合的同时冷却该批料。将相C加入该批料中并充分混合以确保掺入。在50℃,向批料中加入氢氧化钠。然后从混合物中取出该批料并匀浆化4分钟。然后继续混合直到该批料达到室温。

[0138] 表6:对照化学防晒霜

[0139]		相	成分名称	功能	重量%
	1	A	去离子水		42.980
	2	A	EDTA 二钠	螯合剂	0.020
	3	A	丙烯酸酯/丙烯酸 C10-30 烷基酯交 联聚合物	质地增强剂	0.300

[0140]

4	B	鲸蜡硬脂醇	乳化剂	5.000
5	B	苯甲酸 C12-15 烷基酯	润肤剂	8.000
6	B	肉豆蔻酸异丙酯	润肤剂	5.000
7	B	甲氧基肉桂酸乙基己酯(奥西诺酯)	紫外线过滤剂	7.000
8	B	奥克立林	紫外线过滤剂	10.000
9	B	胡莫柳酯	紫外线过滤剂	15.000
10	B	阿伏苯宗	紫外线过滤剂	3.000
11	B	鲸蜡醇磷酸酯钾 (Amphisol K)	乳化剂	1.200
12	B	甘油硬脂酸酯	乳化剂/增稠剂	1.000
13	C	苯氧乙醇	防腐剂	1.000
14	D	氢氧化钠 30% 溶液	pH 调节剂	0.500
		总计		100.000

[0141] 用下表7中提供的完整成分列表制备上面显示的含有眼黄素铵的化学防晒霜。具体而言,通过将EDTA二钠溶解在主烧杯中的水中并加热至75℃来制备相A。将溶液搅拌并缓慢地加入丙烯酸C10-C30烷基酯交联聚合物,并混合直至大部分物质分散到溶液中。在丙烯酸C10-C30烷基酯交联聚合物掺入以后,加入眼黄素铵并混合直至溶解并且交联聚合物均匀分散在整个混合物中。将相B成分5-10加入单独的烧杯中,加热至60℃,并搅拌以确保所有成分和蜡熔化并混合。将混合物继续搅拌。将相B成分11-13分别缓慢地加入相B烧杯中,使每种成分均匀分散。当全部掺入时,将相B加入相A中并充分混合。增加搅拌以完全乳化该批料,然后在继续混合的同时冷却该批料。然后将相C加入该批料中并充分混合以确保掺入。然后在50℃加入氢氧化钠,并然后将该批料从混合器中取出并匀浆化4分钟,然后继续混合直至该批料达到室温。

[0142] 表7:含有眼黄素铵的化学防晒霜

[0143]

	相	成分名称	功能	重量%
1	A	去离子水		42.880
2	A	EDTA 二钠	螯合剂	0.020
3	A	丙烯酸酯/丙烯酸 C10-30 烷基酯交 联聚合物	质地增强剂	0.300
4	A	眼黄素	UV 增强剂(UV booster)	0.100
5	B	鲸蜡硬脂醇	乳化剂	5.000
6	B	苯甲酸 C12-15 烷基酯	润肤剂	8.000
7	B	肉豆蔻酸异丙酯	润肤剂	5.000
8	B	甲氧基肉桂酸乙 基己酯(奥西诺 酯)	紫外线过滤剂	7.000
9	B	奥克立林	紫外线过滤剂	10.000
10	B	胡莫柳酯	紫外线过滤剂	15.000
11	B	阿伏苯宗	紫外线过滤剂	3.000
12	B	鲸蜡醇磷酸酯钾 (Amphisol K)	乳化剂	1.200
13	B	甘油硬脂酸酯	乳化剂/增稠剂	1.000
14	C	苯氧乙醇	防腐剂	1.000
15	D	氢氧化钠 30%溶 液	pH 调节剂	0.500

[0144]

		总计		100.000
--	--	----	--	---------

[0145] 用在表8中列出的成分制备矿物防晒霜。

[0146] 表8:矿物防晒霜

[0147]

活性成分	对照	眼黄素样品
二氧化钛	7.0%	8.0%

氧化锌	10%	10%
眼黄素	0%	0.1%

[0148] 具体而言,用在下表9中提供的完整成分列表制备上面显示的对照矿物防晒霜。通过将EDTA二钠溶解在主烧杯中的水中并在适度混合下将烧杯加热至75℃来制备相A。在单独的烧杯中,将甘油、黄原胶和羟乙基纤维素组合并充分混合,然后加入主烧杯。将该批次搅拌约5min。将相B成分6-11加入单独的烧杯中,加热至75℃,并搅拌以确保所有成分和蜡熔化并混合。在适度混合下搅拌该烧杯,然后加入相B成分14。然后将相B成分12逐份加入该批料中,在加入下一份之前允许所述物质分散到油相中。当加入所有成分12时,用成分13重复相同的过程。一旦将两种成分掺入并混合到相B中,就将相B加入相A中并充分混合,然后增加搅拌以完全乳化该批料。一旦该批料在加热下乳化,将烧杯从热板上移开并在加热下连续地和彻底地匀浆化5分钟。然后将得到的混合物继续搅拌并冷却至室温。

[0149] 表9:对照矿物防晒霜

	相	成分名称	功能	重量%
[0150]	1 A	去离子水		50.370
	2 A	EDTA 二钠	螯合剂	0.030
	3 A	甘油	保湿剂	3.000
[0151]	4 A	羟乙基纤维素	增稠剂	0.000
	5 A	黄原胶	增稠剂	0.500
	6 B	鲸蜡硬脂醇	乳化剂	3.000
	7 B	苯甲酸 C12-15 烷基酯	润肤剂	10.000
	8 B	异十二烷	润肤剂	5.000
	9 B	肉豆蔻酸异丙酯	润肤剂	5.000
	10 B	乳膏剂制备流体	乳化剂/增稠剂	4.000
	11 B	甘油硬脂酸酯柠檬酸酯	乳化剂/增稠剂	0.100
	12 B	二氧化钛	紫外线过滤剂	8.000
	13 B	氧化锌	紫外线过滤剂	10.000
	14 B	苯氧乙醇和己基甘油 (EUXYL 9010)	防腐剂	1.000
		总计		100.000

[0152] 用下表10中提供的完整成分列表制备上面显示的含有眼黄素铵的矿物防晒霜。通

过将EDTA二钠溶解在主烧杯中的水中并在适度混合下将烧杯加热至75℃来制备相A。然后将眼黄素铵分批加入,允许在每次添加之间混合以使眼黄素铵溶解到混合物中。完成后,将混合物冷却至40℃,并根据需要添加NaOH以达到5.0至5.5的pH。然后在适度混合下将混合物加热至75℃。在单独的烧杯中,将甘油和黄原胶组合并充分混合,然后加入主烧杯。将该批料搅拌约10分钟。将相B成分7-12加入单独的烧杯中,加热至75℃,并搅拌以确保所有成分和蜡熔化并混合。允许该烧杯在适度混合下搅拌,然后将相B成分13逐份加入到批料中,在加入下一份之前允许所述物质分散到油相中。当加入所有成分13时,用成分14重复相同的过程。一旦将两种成分掺入并混合到相B中,就将成分15加入相B中,并然后将相B加入相A中并充分混合,然后增加搅拌以完全乳化该批料。一旦该批料在加热下乳化,将烧杯从热板上移开并在加热下连续地和彻底地匀浆化5分钟。然后将得到的混合物继续搅拌并冷却至室温。用水定容。

[0153] 表10:含有眼黄素铵的矿物防晒霜

[0154]

	相	成分名称	功能	重量%
1	A	去离子水		49.142
2	A	EDTA二钠	螯合剂	0.030
3	A	眼黄素	紫外线过滤剂/增强剂	0.100
4	A	30%NaOH溶液	pH调节	0.888
5	A	甘油	保湿剂	3.000
6	A	黄原胶	增稠剂	0.500
7	B	鲸蜡硬脂醇	乳化剂	3.000
8	B	苯甲酸C12-15烷基酯	润肤剂	10.000
9	B	异十二烷	润肤剂	5.000
10	B	肉豆蔻酸异丙酯	润肤剂	5.000
11	B	乳膏剂制备流体	乳化剂/增稠剂	4.000
12	B	甘油硬脂酸酯柠檬酸酯	乳化剂/增稠剂	0.100
13	B	二氧化钛	紫外线过滤剂	8.000
14	B	氧化锌	紫外线过滤剂	10.000
15	B	Euxyl PE 9010	防腐剂	1.000
16	C	50%柠檬酸溶液	pH调节	0.240
		总计		100.000

[0155] 使用Labsphere UV 2000S Ultraviolet Transmittance Analyzer或Solar Light Company, Inc. SPF290-AS确定在整个紫外线光谱(290-400纳米)内的每个波长的光谱透射比。以1纳米的间隔测量透射比值。将Solar Light Model LS1000-4S-009用于紫外线辐射。该模拟器配备了UV分色镜、WG320过滤片、热过滤片和UG5过滤片,以提供290-400nm的连续发射光谱,对于250至400nm之间的所有波长,太阳模拟器的总辐照度限制为1,500瓦特/m²。每个指定波长的红斑有效辐射百分比显示在表11中。

[0156] 表11:各种波长下的红斑有效辐射百分比

[0157]

波长范围 (nm)	红斑贡献 (%)
<290	<0.1

290-300	1.0-8.0
290-310	49.0-65.0
290-320	85.0-90.0
290-330	91.5-95.5
290-340	94.0-97.0
290-400	99.9-100.0

[0158] 以1.3mg/cm²的施用率将防晒霜施用到四个新的、未经处理的粗糙化PMMA平板(粗糙侧在最上面)上。将防晒霜以大量体积大致相等的小微滴的形式施加,均匀分布在平板的整个表面上。使用指套,使用非常轻的铺展动作将产品分布约30秒,然后以更大的压力铺展约30秒。将样品在受控温度(25-35℃)下避光干燥30分钟。2.在PMMA平板的不同点上获得产品的五个光谱,在290-400nm范围内以1nm间隔获取。将含有样品的PMMA平板暴露于受控剂量的紫外线辐射以模拟四小时的阳光(UV)暴露。辐射后,再次在PMMA平板的不同点上获得产品的五个光谱,在290-400nm范围内以1nm间隔获取。对用甘油处理的PMMA进行了参考(空白)测量。计算在总UV(290-400nm)、UVB(290-320nm)和UVA(320-400nm)范围内的初始和最终吸光度。通过最终值(辐射后)和初始值(辐射前)之间的比率计算稳定性百分比。

[0159] 根据方程式1, $SPF = CF \sum_{290}^{400} EE(\lambda) I(\lambda) Abs(\lambda)$, 使用导出的Mansur方程式(Sayre, R.M., 等人, A comparison of in vivo and in vitro testing of sunscreens. Photochemistry and Photobiology, 1979. 29(3): 第559-566页)计算SPF, 其中EE(λ)代表红斑效应光谱; I(λ)是太阳强度光谱; Abs(λ)是紫外线过滤剂的吸光度; CF是校正因子(=10)。用于计算SPF的归一化乘积函数[EE(λ) x I(λ)]的值可以参见表12。将计算出的SPF值四舍五入到最接近的整数。通过将此数据应用于方程式 $2 \int_{290}^{\lambda_c} A(\lambda) d\lambda = 0.9 \int_{290}^{400} A(\lambda) d\lambda$ 来确定临界波长, 其中A(λ)代表紫外线吸收化合物的吸光度, 且λ_c是临界波长。(Administration, U.S.F.D., Code of Federal Regulations Title 21: Sunscreen drug products for over-the-counter human use U.S.D.o.H.H. Services, Editor. 2018.)

[0160] 表12: 用于计算SPF的归一化乘积函数

[0161]

波长 (nm)	EE x I (归一化)
290	0.0150
295	0.0817
300	0.2874
305	0.3278
310	0.1864
315	0.0839
320	0.0180
总计	1

[0162] 通过将上述数据应用于方程式 $3 AUC = \int_{290}^{400} A(\lambda) d\lambda$ 和方程式 4

AUC Index (AUCI) = $\frac{AUC_t}{AUC_{t=0}}$ 来确定光稳定性,其中AUC是从使用方程式3计算的290-400nm的紫外线吸光度波谱推导出的曲线下面积;AUC_{t=0}是在辐射前确定的曲线下面积;AUC_t是在特定时间点(例如30、60和90分钟)的曲线下面积;AUC Index (AUCI)是从方程式4计算出的辐照后AUC与辐照前AUC的商。如果AUCI>0.8,则认为化合物或物质是光稳定的。(Hojerova, J., Medovcikova, A. 和 M. Mikula, Photoprotective efficacy and photostability of fifteen sunscreen products having the same label SPF subjected to natural sunlight. International Journal of Pharmaceutics, 2011. 408: 第27-38页.)

[0163] 在图12中提供了化学防晒霜样品在辐射前和在辐射后的SPF的测量结果。在此图中,实心条是辐射前测量结果,且斜线条是辐射后测量结果。如显示的,含有0.1%眼黄素铵的化学防晒霜在辐射前将SPF提高了45%,并在辐射后提高了38%。

[0164] 在图13中提供了矿物防晒霜样品在辐射前和在辐射后的SPF的测量结果。在此图中,实心条是辐射前测量结果,且斜线条是辐射后测量结果。如显示的,含有0.1%眼黄素铵的矿物防晒霜在辐射前将SPF提高了21%,并在辐射后提高了3%。

[0165] 从下表11中提供的数据也可以看出包括眼黄素铵的化学和矿物防晒霜的性能。具体而言,如在表13中所见,0.1%眼黄素铵向矿物和化学防晒霜中的添加提高了制剂的SPF和UVA PF。

[0166] 表13:化学和矿物防晒霜中眼黄素铵的性能

[0167]	制剂	平均 SPF ₀	平均 SPF _{irr}	临界λ ₀ (nm)	临界λ _{irr} (nm)	UVA PF ₀	UVA PF _{irr}
	化学对照	12.91	11.10	377.18	371.09	6.77	4.93
	化学+ Xa	18.80	15.33	379.39	374.30	17.44	13.76
	矿物对照	23.24	21.92	378.64	378.56	10.78	10.33
	矿物+Xa	28.18	22.50	379.06	379.11	13.48	11.59

[0168] 从下表14中提供的数据可以看出包括眼黄素铵的化学和矿物防晒霜的辐照后相比于辐照前稳定性。具体而言,用0.1%眼黄素铵改善了对照化学防晒霜制剂的SPF稳定性。

[0169] 表14:眼黄素铵化学和矿物防晒霜的稳定性

[0170]	制剂	UVA 吸光度稳定性(%)	UVB 吸光度稳定性(%)	总 UV 稳定性(%)
	化学对照	77.65	97.86	84.90
	化学+ Xa	80.90	95.07%	85.59
	矿物对照	98.32	98.04	98.21
	矿物+Xa	94.66	92.59	93.92

[0171] 实施例5:吸光度和细胞毒性研究

[0172] 试验了眼黄素铵作为广谱吸收剂的性能,以评估眼黄素的天然光学特征是否可以用于提高低(<0.2mM)浓度的有机紫外线过滤剂的UV性能。在280-500nm的光谱范围内在溶液中单独地(图14)和与FDA批准的有机紫外线过滤剂组合地(图15和16)试验了眼黄素的吸光度能力。我们观察到递增浓度的眼黄素与紫外线至可见光的吸收之间的明显关联(图14)。具体而言,与纯有机紫外线过滤剂(0.1-0.2mM在DMSO中)的吸收行为相比,眼黄素(0.6mM在DMSO中)表现出跨UVB至可见光区域的更宽特性。当将眼黄素与化学紫外线过滤剂组合时,试验的所有过滤剂都实现了在UVB(300nm)和UVA(360nm)范围内的显著增加,其中我们观察到在加入眼黄素后UVA和UVB性能的至少50%增加(图16)。这些结果有效地证实,眼黄素提高了这些分子在溶液中的吸收特性。

[0173] 鉴于眼黄素的紫外线过滤剂增强特征,我们接下来试验了其在暴露和未暴露于非细胞毒性剂量的UVA光(从315到400nm,且测量范围在0-199.9mW/cm²之间)的情况下的细胞毒性。在这些实验中,将细胞毒性表示为在暴露和不暴露于UVA的情况下处理以后在BALB/c3T3小鼠成纤维细胞细胞系内中性红染料摄取的浓度依赖性减少(Borenfreund, E. 和 J.A.Puerner, Toxicity determined in vitro by morphological alterations and neutral red absorption. Toxicol Lett, 1985. 24(2-3): 第119-24页.)。在UVA存在的情况下,用眼黄素处理的细胞显示出明显的细胞毒性效应,其中与-UVA对照(3个实验分别为88.5%、99.3%和100.6%,图17A)相比在三个独立的+UVA实验中在最高试验物质浓度的相对细胞活力分别为18.1%、29.7%和62.3%。因为无法为-UVA实验计算EC50值,所以无法计算光刺激因子($PIF = EC50(-UVA) / EC50(+UVA)$)。取而代之地,使用方程式5

$$(MPE = \frac{\sum_{i=1}^n w_i P E_{C_i}}{\sum_{i=1}^n w_i})$$
 计算平均光效应;其中,在任何浓度(C)的光效应(PE)被定义为应答

效应(REC)和剂量效应(DEC)浓度的乘积。对于三个独立的眼黄素实验,测得0.019、0.199和0.042的MPE值。MPE>0.15指示光毒性;因此,眼黄素被归类为无光毒性,因为三个数据集中的两个低于该阈值。在此图中,灰色线代表在没有UVA存在下(-UVA)收集的数据,且黑色线代表在暴露于UVA的情况下(+UVA)收集的数据。为三个独立实验收集数据。

[0174] 对照证实了研究的有效性,其中相对于未处理的-UVA对照,+UVA实验的阴性对照

表现出86.80% (实验1)、92.03% (实验2) 和102.39% (实验3) 的细胞活力。另一方面,为-UVA (8.327 μ g/mL实验1、15.530 μ g/mL实验2和18.809 μ g/mL实验3) 和+UVA实验 (0.221 μ g/mL实验1、0.413 μ g/mL实验2和0.469 μ g/mL实验3) 计算的含有氯丙嗪的阳性对照的EC50值是在有效范围内。阳性对照的PIF值为37.81实验1、37.74实验2和40.33实验3 (图17B)。

[0175] 由于这种体外3T3 NRU光毒性测定的毒理学终点是在EU/COLIPA联合项目中进行开发和验证,因此该测定是使用中的各种体内试验的公认体外替代测定。(Spielmann,H.,等人,EEC/COLIPA project on in vitro phototoxicity testing:First results obtained with aBalb/c 3T3 cell phototoxicity assay.Toxicol In Vitro,1994.8 (4):第793-6页;Balls,M.Statement on the scientific validity of the 3T3 NRU PT test(an in vitro test for phototoxic potential).1998;Spielmann,H.,等人,The International EU/COLIPA In Vitro Phototoxicity Validation Study:Results of Phase II(Blind Trial).Part 1:The 3T3 NRU Phototoxicity Test.Toxicol In Vitro, 1998.12(3):第305-27页.)。根据这些指南,我们的数据推断眼黄素既不具有光毒性也不具有光刺激性,其中光毒性被定义为在第一次暴露于试验化学品并随后暴露于光以后发生的毒性反应或在辐射后全身施用化学品以后诱导的毒性反应。

[0176] 实施例6:抗氧化剂稳定化/增强

[0177] 对于抗氧化剂稳定化/增强实验,使用标准的氧自由基抗氧化能力(ORAC)测定试验了仅眼黄素铵和与等摩尔的抗坏血酸(维生素C)或Trolox(一种维生素E类似物)掺合的眼黄素铵在37 $^{\circ}$ C在90分钟中的抗氧化能力和性能。ORAC测定基于过氧自由基对荧光素探针的氧化来测量生物分子的抗氧化能力(荧光随着抗氧化能力降低而降低)。ORAC测定详细描述于<https://www.cellbiolabs.com/sites/default/files/STA-345-orac-assay-kit.pdf>,它们的内容通过引用并入本文。在所有情况下,眼黄素铵都提供了与已知的抗氧化剂标准品(Trolox和维生素C)可比较的抗氧化能力。在最高浓度(40 μ M)条件下可比较的曲线下面积(AUC)计算结果支持了这些发现(图18)。图19提供了当在相同浓度测定与在溶液中的维生素C相比,在溶液中的眼黄素铵的半衰期测量结果。当在相同浓度测定时,在溶液中的眼黄素铵溶液是维生素C的两倍。图20和21分别显示,当与眼黄素铵组合时,维生素C和维生素E的性能得到延长。具体而言,图20表明,当与眼黄素铵组合时,维生素C的性能延长了23%。图21表明,当与眼黄素铵组合时,维生素E的性能延长了9%。

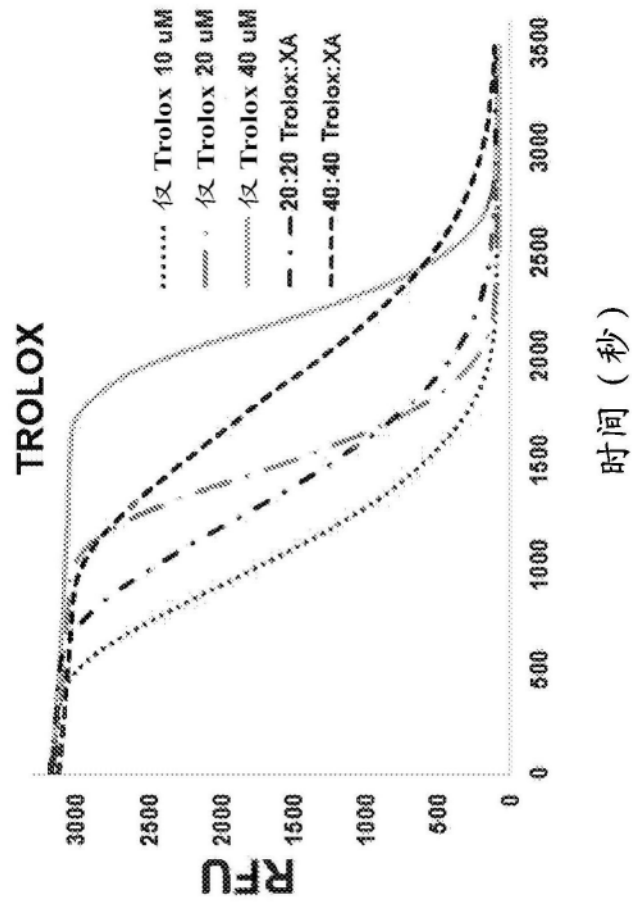


图1

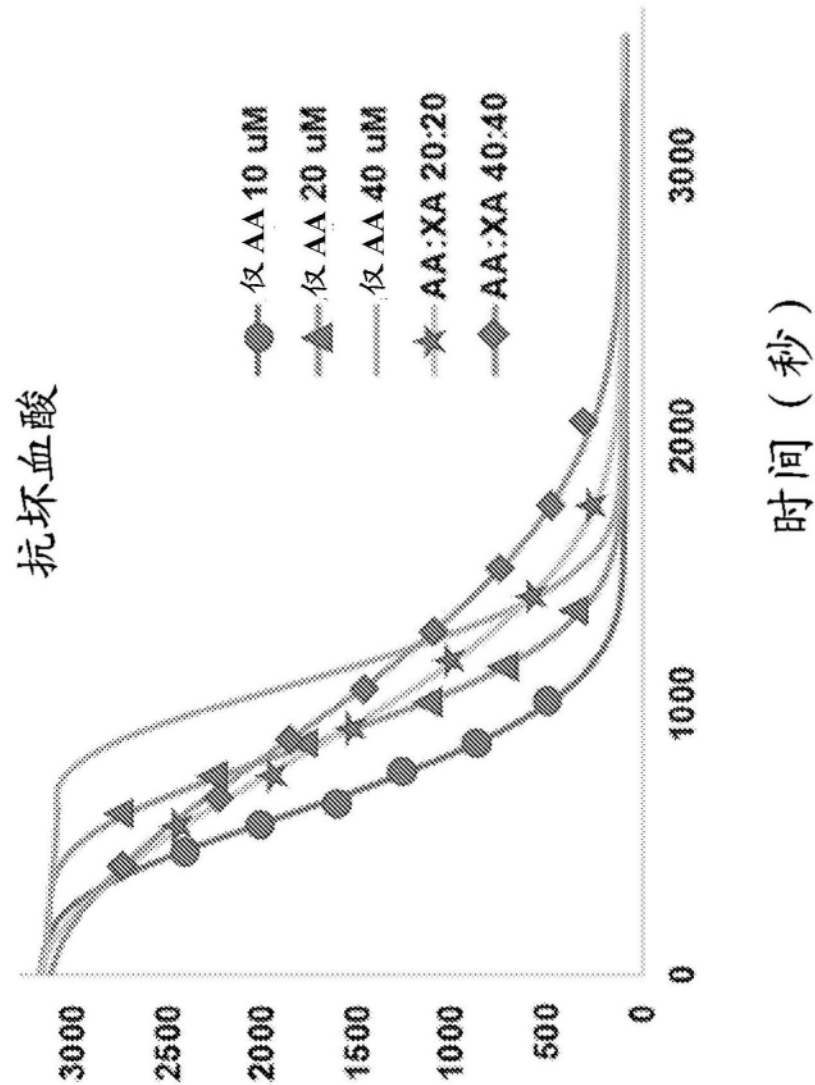


图2

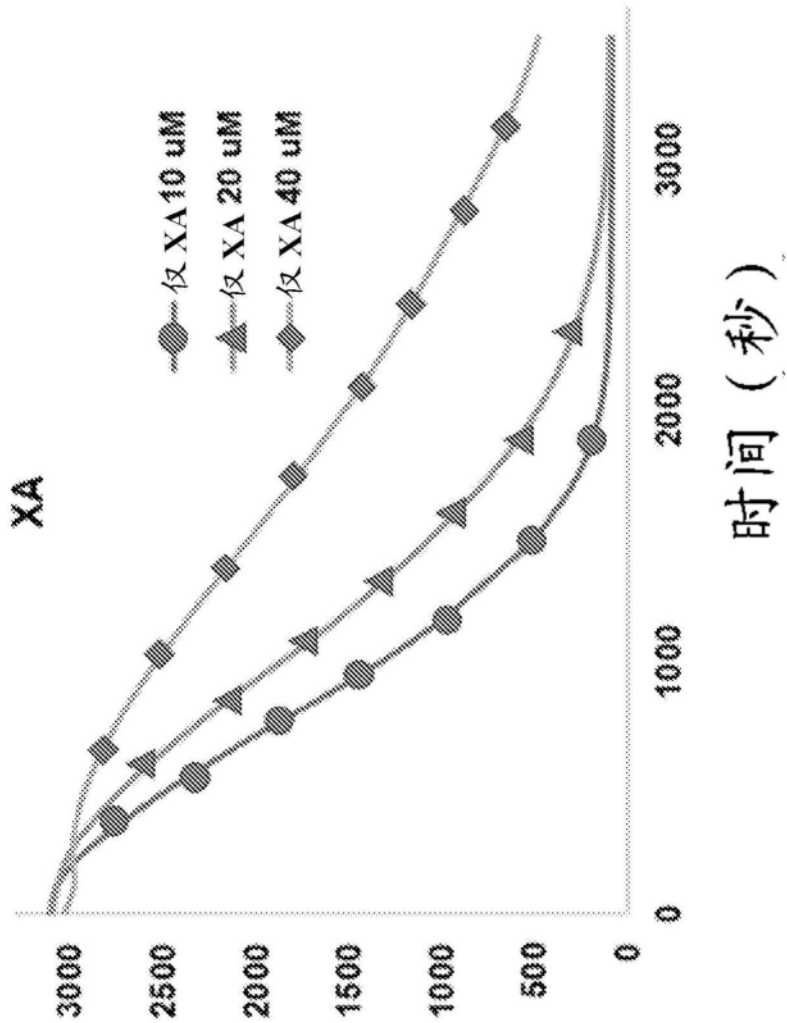


图3

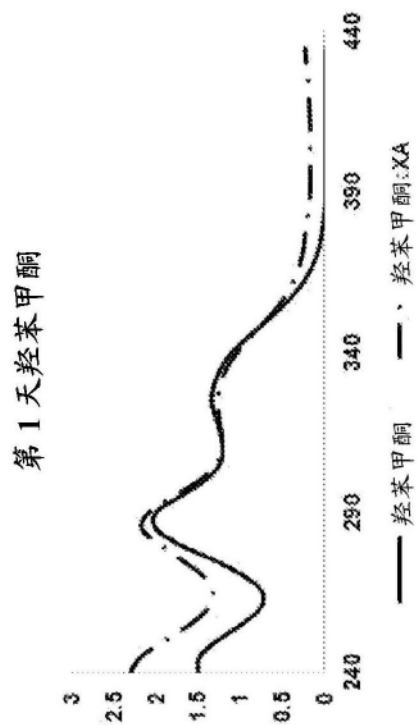


图4A

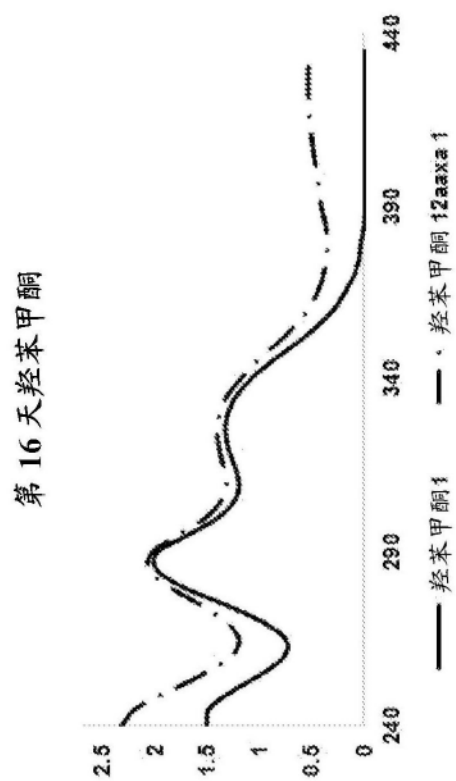


图4B

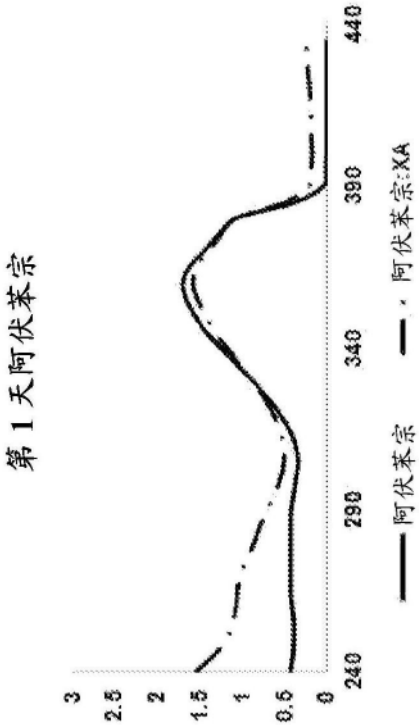


图5A

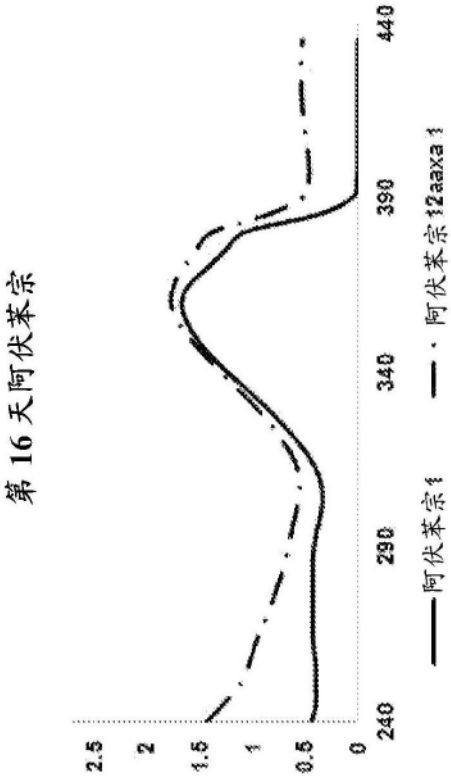


图5B

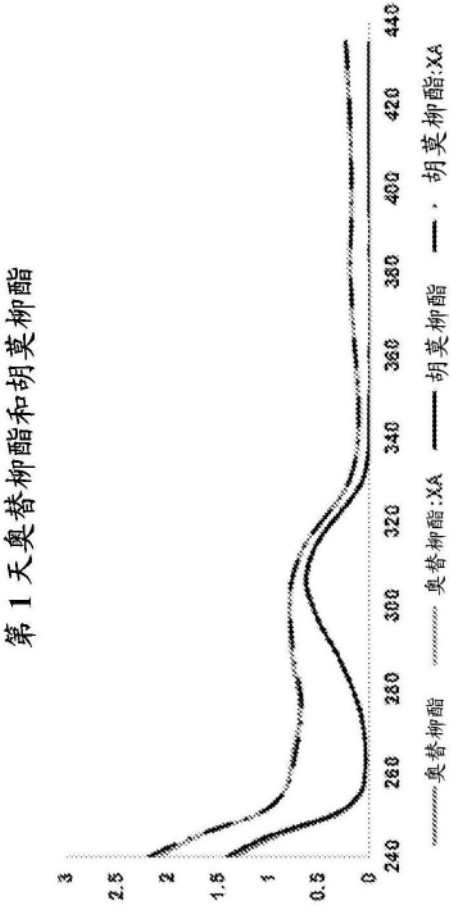


图6A

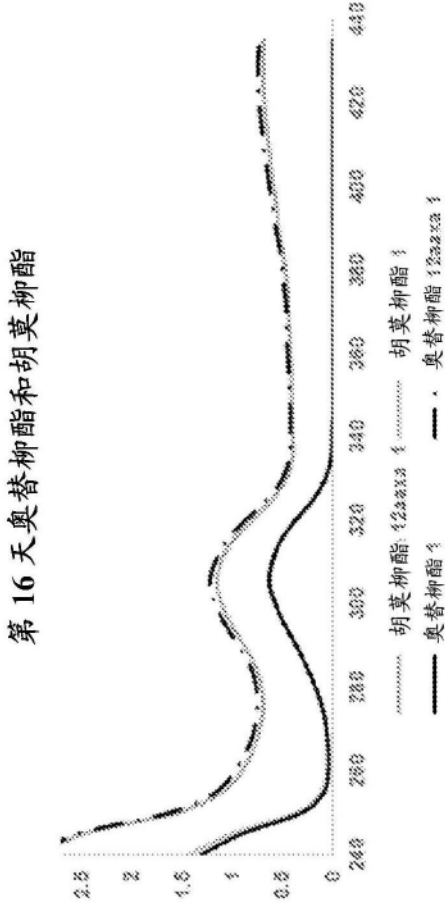


图6B

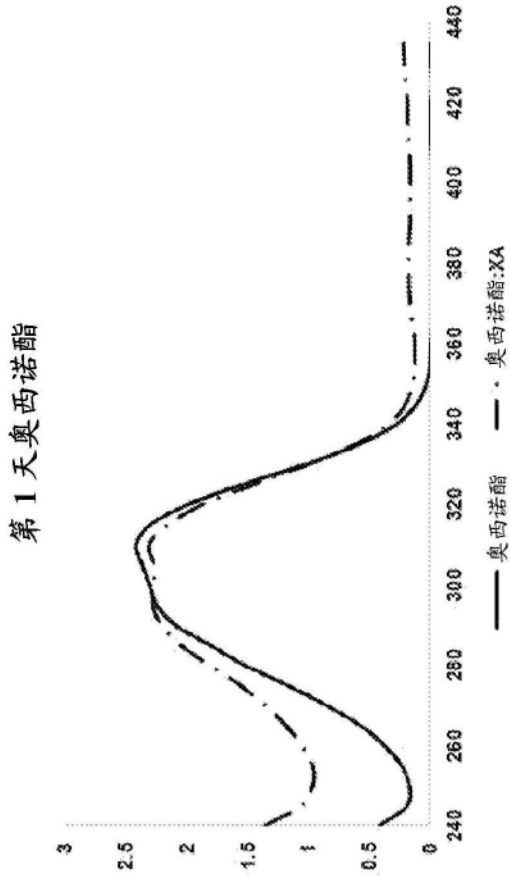


图7A

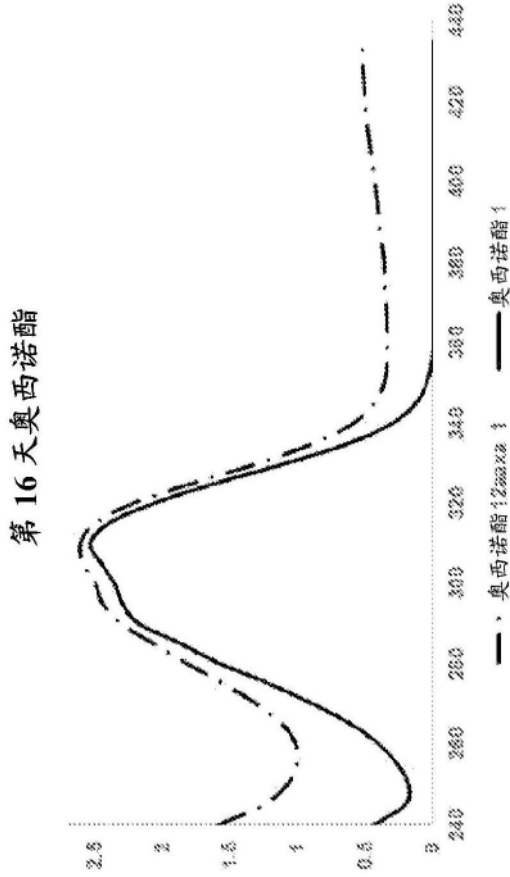


图7B

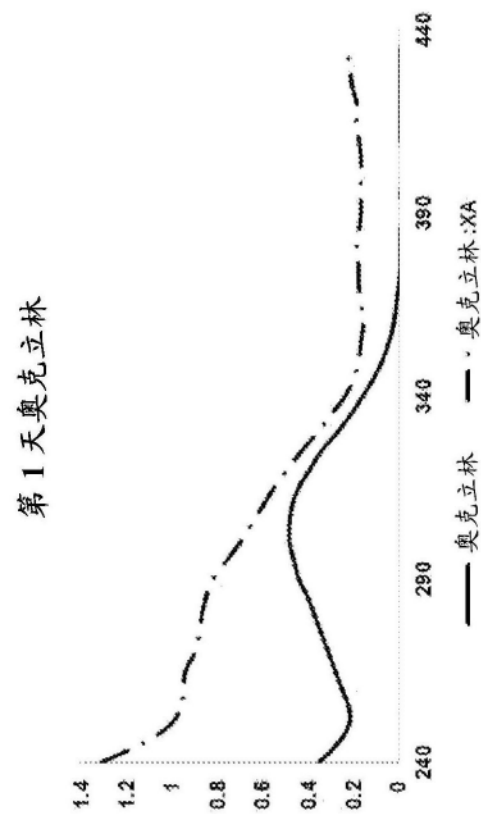


图8A

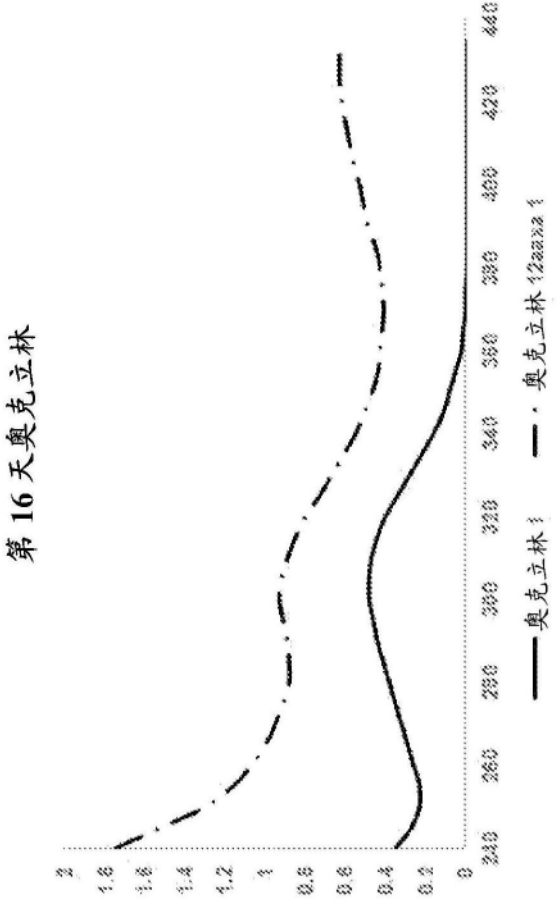


图8B

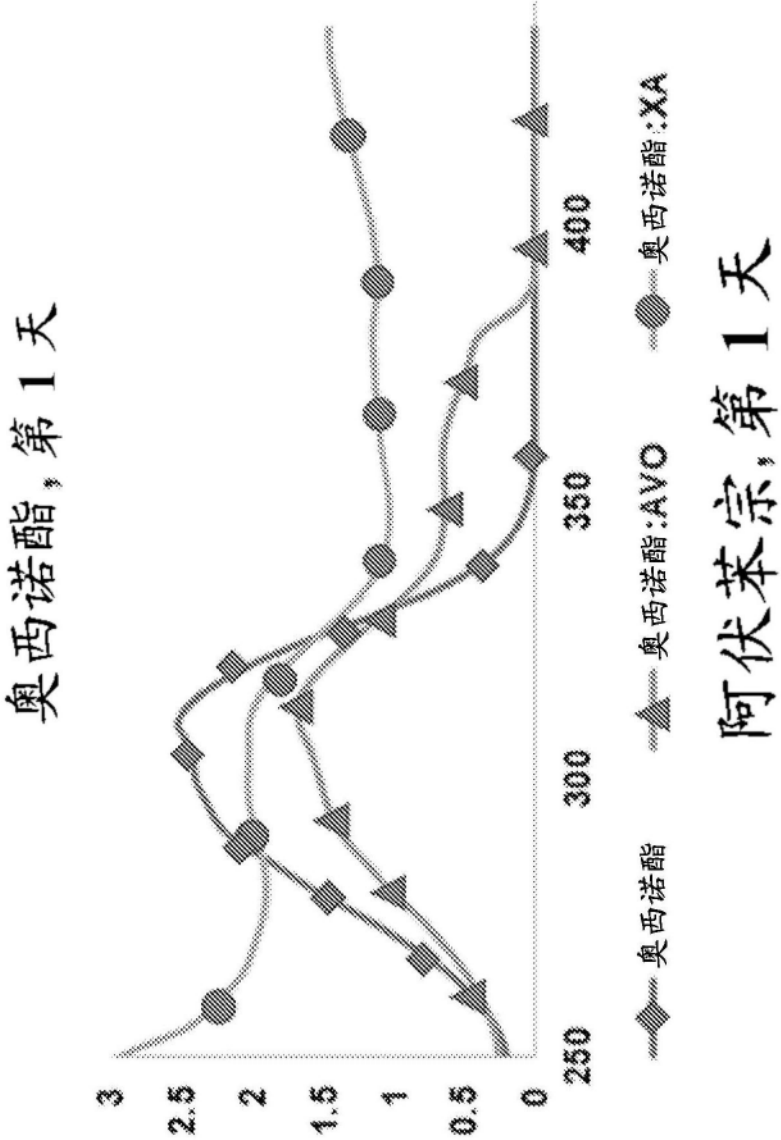


图9

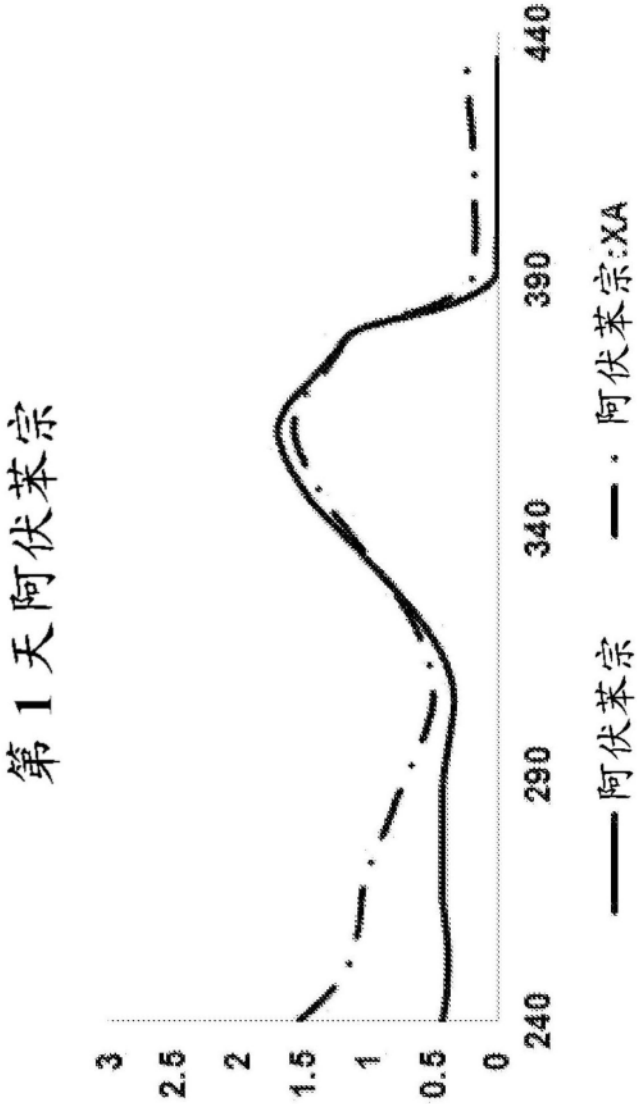


图10

羟苯甲酮, 第1天

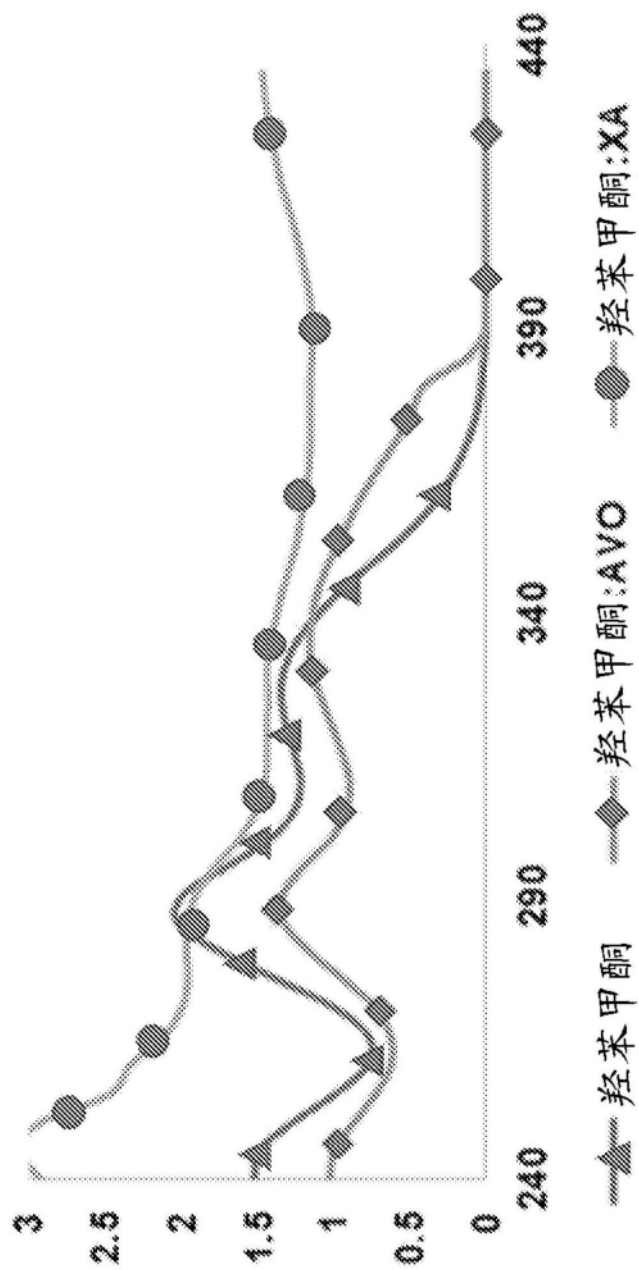


图11

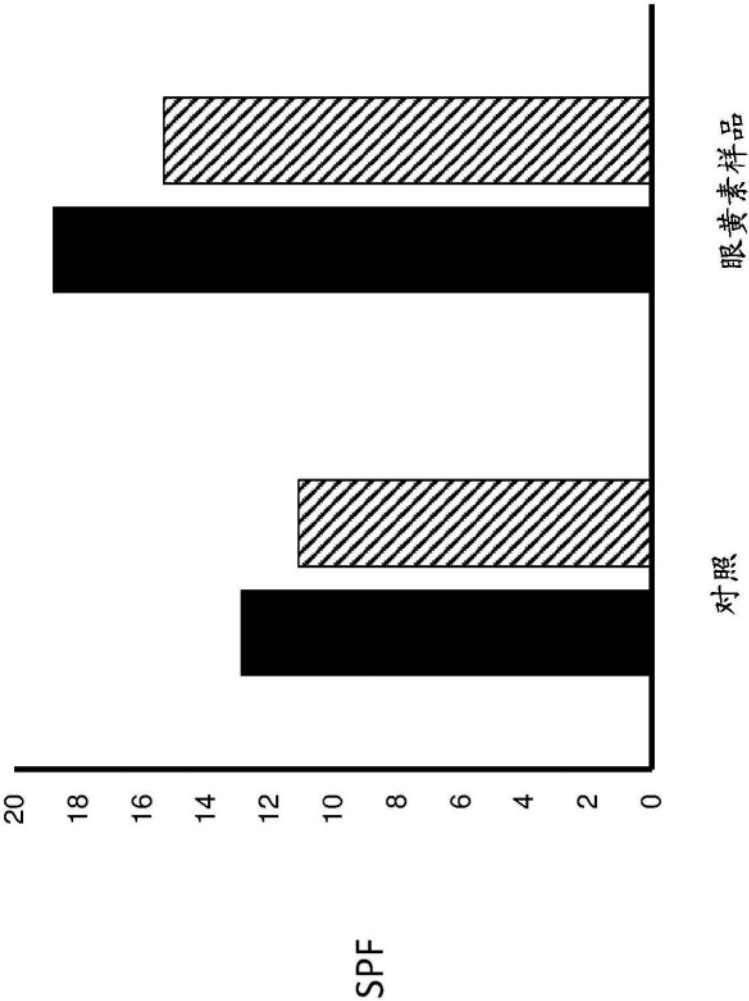


图12

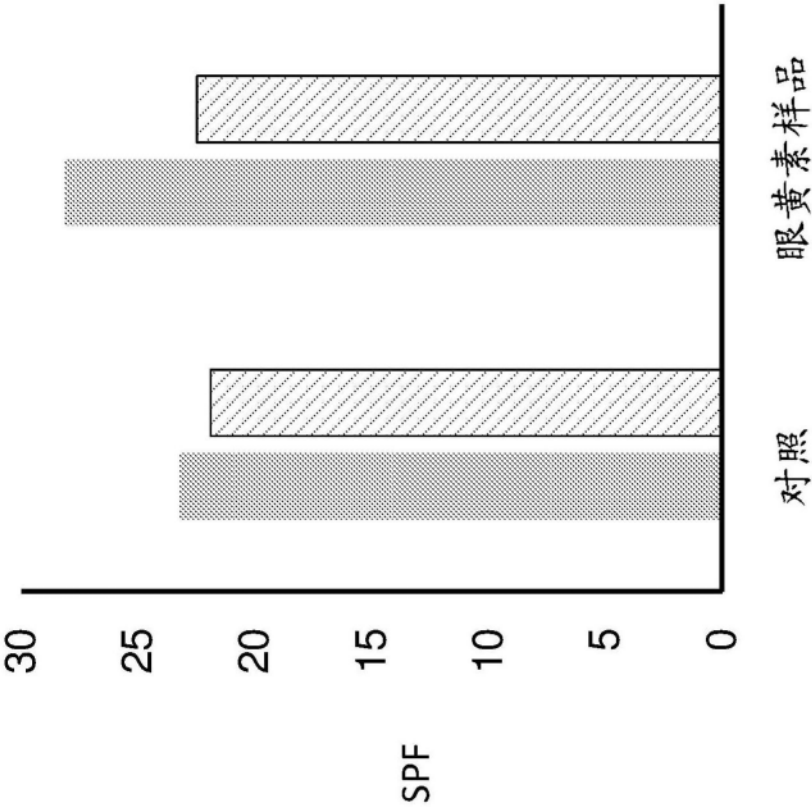


图13

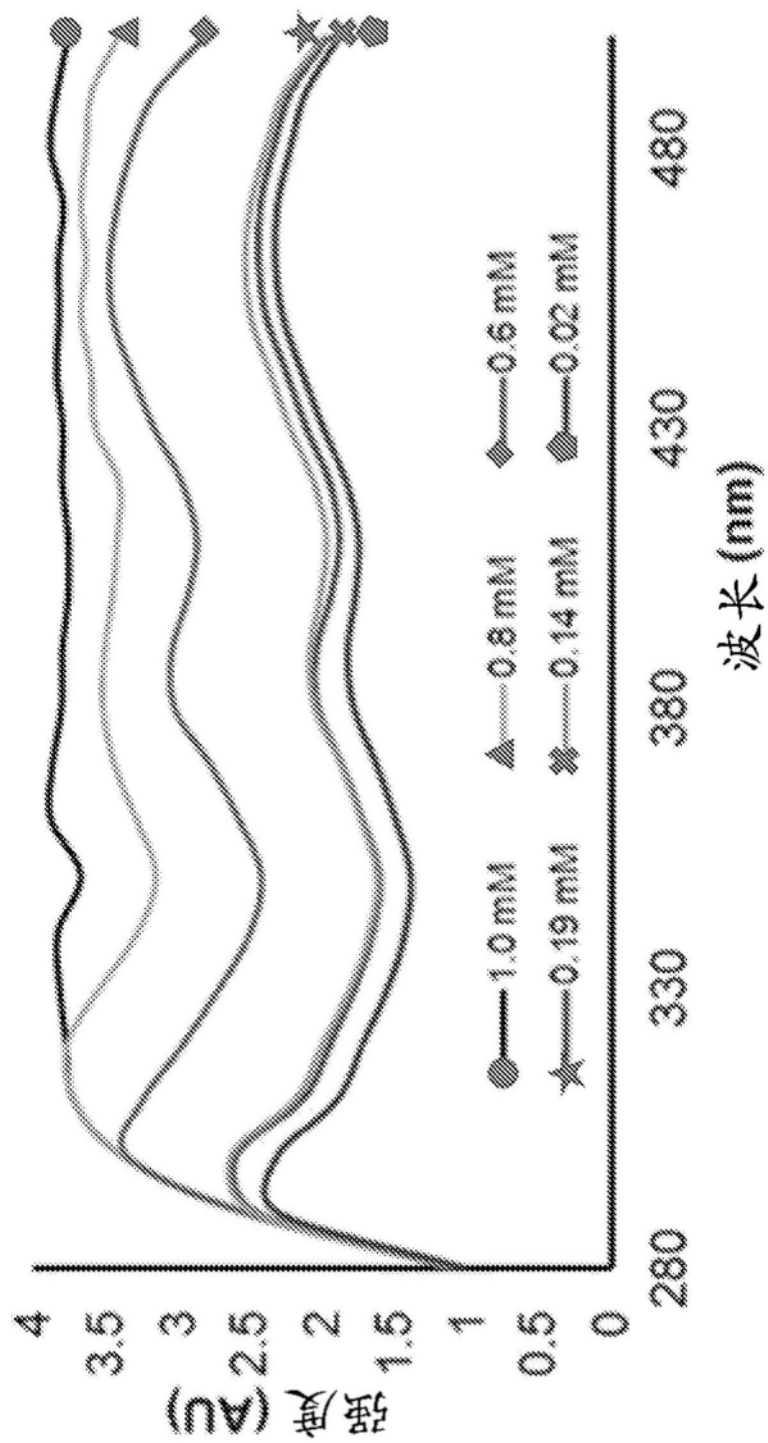


图14

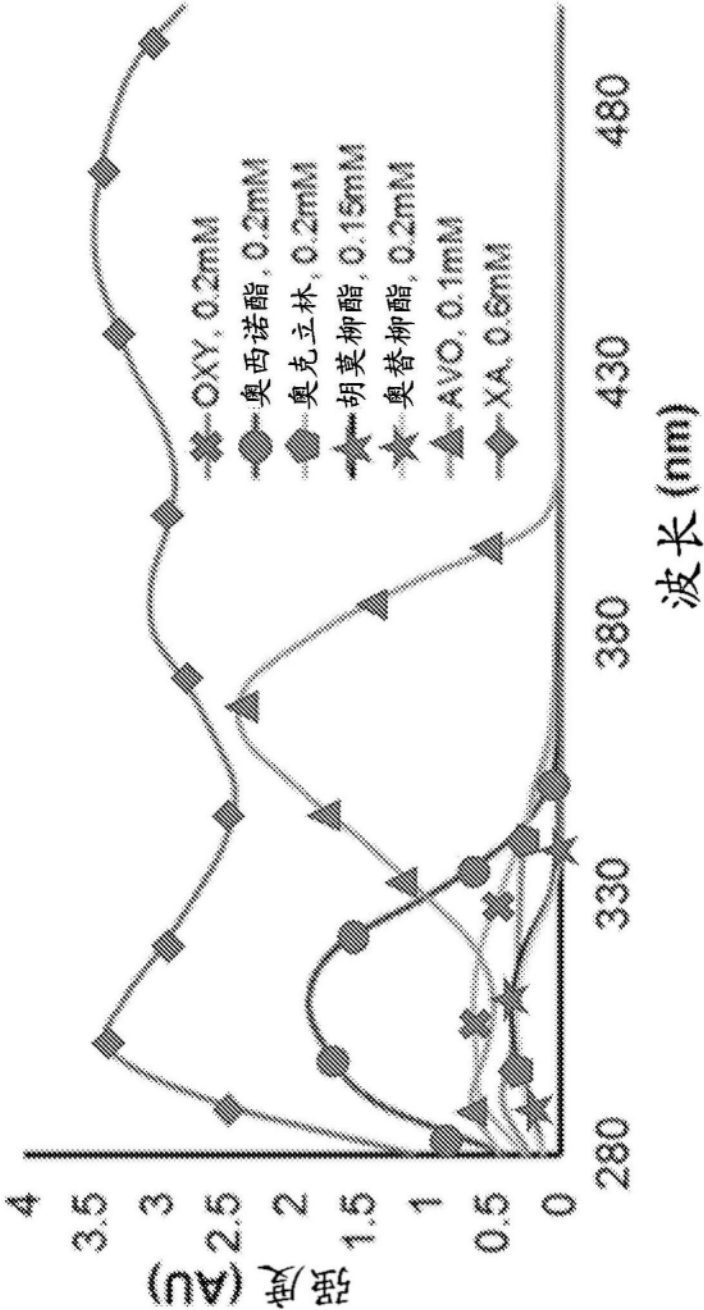


图15

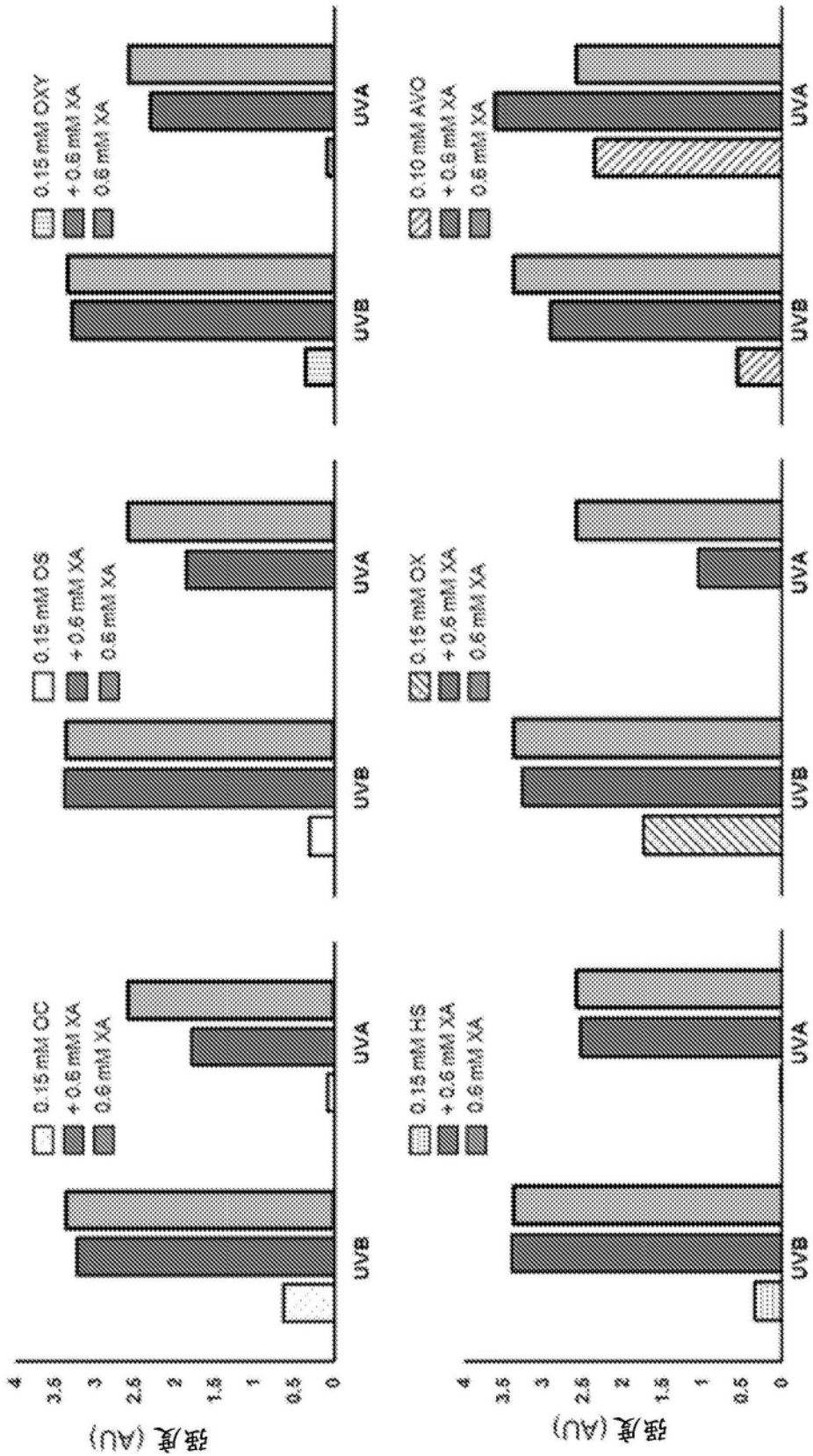


图16

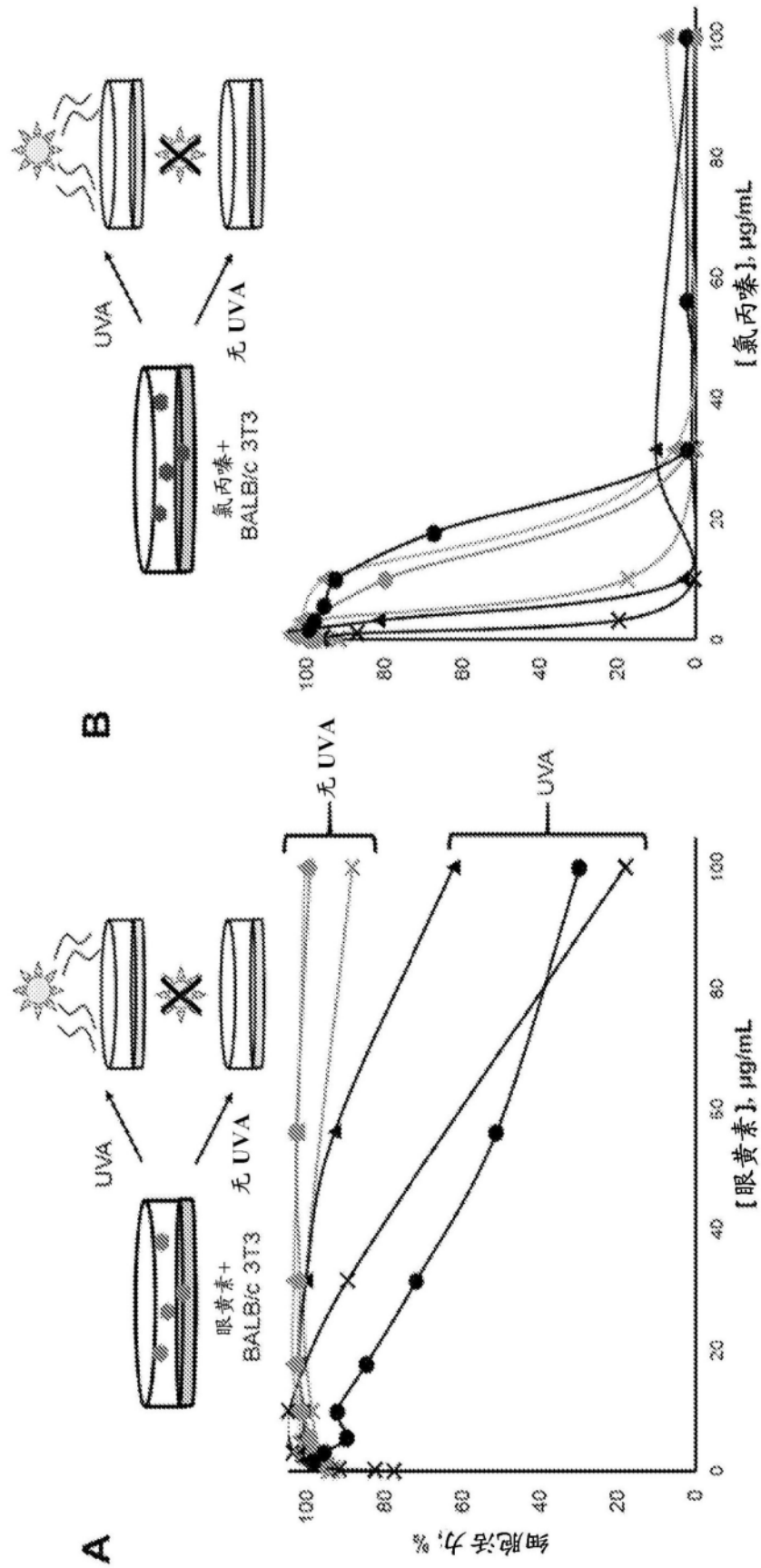


图17

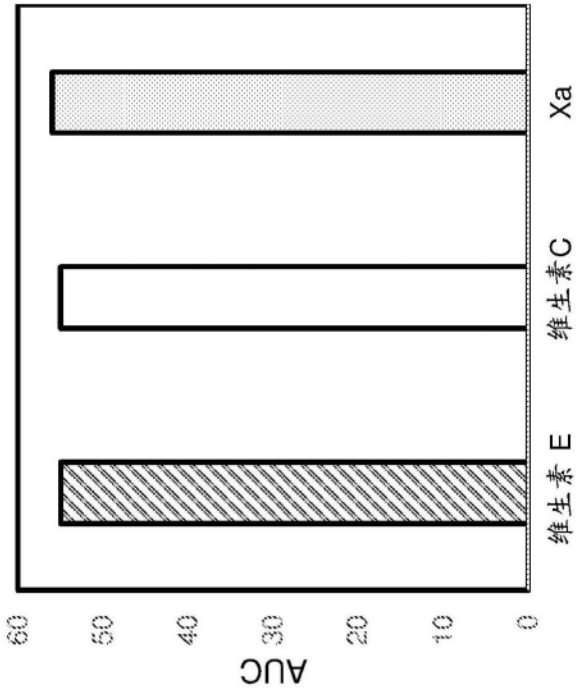


图18

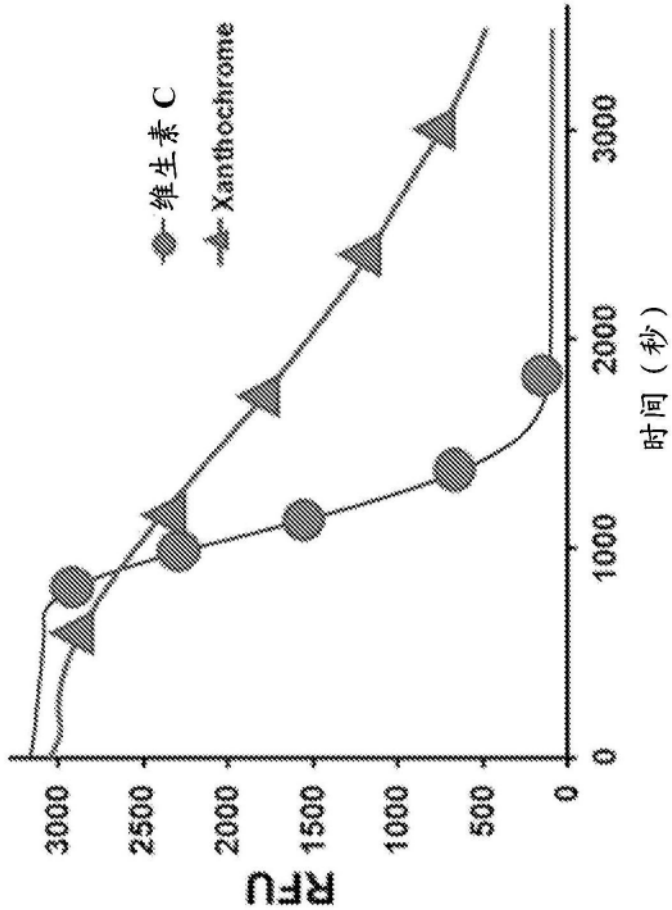


图19

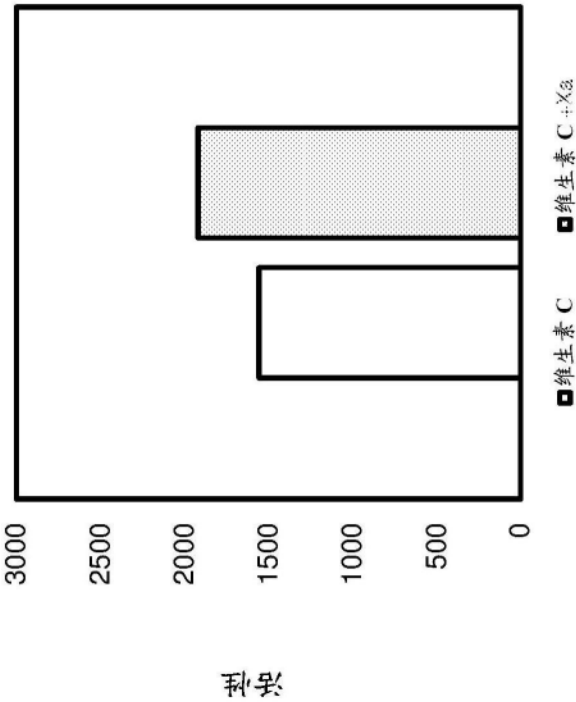


图20

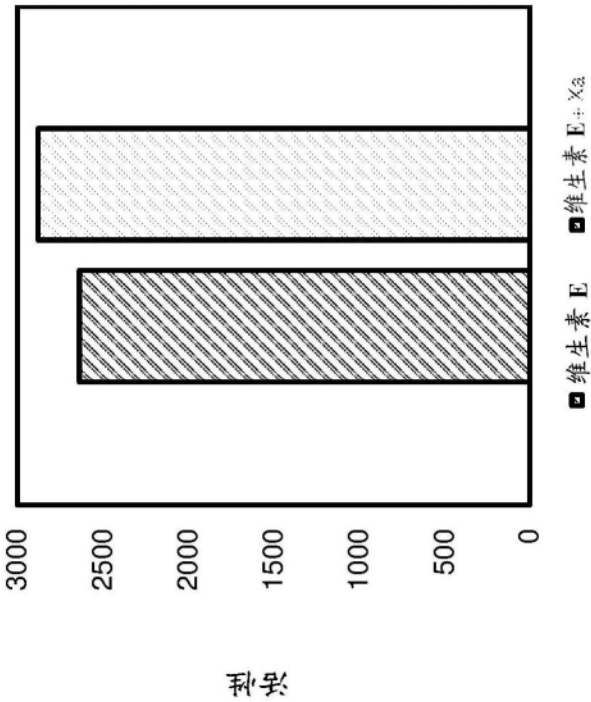


图21