

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷
A61K 7/42
A61P 17/16



[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 96111499.1

[45] 授权公告日 2004 年 2 月 18 日 [11] 授权公告号 CN 1138522C

[22] 申请日 1996.8.23 [21] 申请号 96111499.1 [30] 优先权 [32] 1995. 8.24 [33] US [31] 518698 [71] 专利权人 罗姆和哈斯公司 地址 美国宾夕法尼亚 [72] 发明人 C·E·琼斯 R·G·阿维尔斯 D·M·法萨诺 M·沃吉尔 审查员 周英姿	[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商 标事务所 代理人 陈季壮
权利要求书 1 页 说明书 11 页 附图 5 页	

[54] 发明名称 改进组合物的紫外线吸收作用的方法

[57] 摘要

公开了一种通过向含有紫外线吸收剂的组合物中加入占不挥发物总重量约 0.1 – 50% 的胶乳粒子来改进其紫外线吸收作用的方法。 该胶乳粒子含有空隙，其粒子大小约为 100 – 380nm。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 一种改进组合物的紫外线吸收作用的方法，其中包括：向该组合物中加入占不挥发物总重量约 0.1 - 50% 的胶乳粒子，该组合物含有至少一种紫外线吸收剂，胶乳粒子则含有空隙，其粒子大小为 100 - 380nm。

2. 权利要求 1 的方法，其中向组合物中加入胶乳粒子，使组合物中胶乳粒子的含量为 1.0 - 20% 重量。

3. 权利要求 1 的方法，其中胶乳粒子的粒子大小为 150 - 375nm。

4. 权利要求 1 的方法，其中胶乳粒子的粒子大小为 190 - 350nm。

5. 权利要求 1 的方法，其中胶乳粒子的空隙分数为 0.1 - 50%。

6. 权利要求 1 的方法，其中胶乳粒子的空隙分数为 5 - 50%。

7. 权利要求 1 的方法，其中的紫外线吸收剂选自以下化合物：
羟苯酮、二羟苯酮、磺异苯酮、邻氨基苯甲酸酯、对氨基苯甲酸、对二甲基氨基苯甲酸戊酯、对二甲基氨基苯甲酸辛酯、4 - 二(羟丙基)对氨基苯甲酸乙酯、对氨基苯甲酸聚乙二醇(PEG - 25)酯、4 - 二(羟丙基)氨基苯甲酸乙酯、二乙醇胺对甲氧基肉桂酸酯、对甲氧基肉桂酸 2 - 乙氧基乙酯、对甲氧基肉桂酸乙基己酯、对甲氧基肉桂酸辛酯、对甲氧基肉桂酸异戊酯、2 - 氰基 - 3, 3 - 二苯基丙烯酸 2 - 乙基己酯、水杨酸 2 - 乙基己酯、水杨酸高酯、氨基苯甲酸甘油酯、三乙醇胺水杨酸酯、二酰三油酸酯、含有二羟基丙酮的 2 - 羟基 - 1, 4 - 萘醌、2 - 苯基苯并咪唑 - 5 - 磺酸、亚苄基樟脑、丁基甲氧基二苯甲酰甲烷、二氧化钛和氧化锌。

改进组合物的紫外线吸收作用的方法

这是 1994 年 2 月 28 日提交的 08/203,178 号申请的部分继续申请。

本发明涉及一种通过向含有至少一种紫外线吸收剂的组合物中加入中空的胶乳颗粒来改进组合物的紫外线吸收作用的方法。

到达地球表面的太阳能有 6% 是波长为 290 - 400nm 的紫外(UV)线。这种射线有两个组分：

(1) 5.5% 的波长为 320 - 400nm 的 UVA 和

(2) 0.5% 的波长为 290 - 320nm 的 UVB。

虽然太阳能中的紫外部分相对较小，但是它造成了阳光所有副作用的几乎 99%。例如，UVB 射线是造成皮肤晒斑、老化和癌症的原因。UVA 射线则引起皮肤直接晒黑和红斑(反常变红)，而且会使皮肤老化。

通过避免被阳光照射，可以免遭紫外线的严重影响。但是，一些人因为工作的性质而无法避免受阳光照射。另外，有些人自愿地将皮肤暴露在阳光下以便晒黑，有时暴露过度。因此，防止阳光的有害作用是重要的。

为防止紫外线照射的这些有害作用，可以采用局部施用的制剂，制剂中含有至少一种物理阻挡剂，或是至少一种化学吸收剂，或是二者的结合。物理阻挡剂包括诸如红凡士林、二氧化钛和氧化锌等活性组分。化学吸收剂包括例如对氨基苯甲酸(通常称为 PABA)等活性组分，它们在施用时一般是透明的，起吸收紫外线的作用，根据掺加到制剂中的具体的活性组分的吸收谱，提供了对某些紫外谱带的选择性防护作用。

防晒制剂的效力一般是根据它对皮肤的保护程度用阳光保护因子(SPF)来评定，SPF 定义为要在受防晒保护的皮肤上产生最小的红斑所需的能量与未受保护的皮肤上产生同样水平的红斑所需的能

量之比。

通常用于防晒制剂中的许多化学吸收剂和物理阻挡剂(以后称作“紫外线吸收剂”)都有不利的毒性作用。因此,最好是减小防晒制剂中紫外线吸收剂的含量而又不降低其保护水平。

减少防晒制剂中紫外线吸收剂含量的一次尝试公开在 Grollier 的美国专利 4,804,531(以后称作“Grollier”)中。Grollier 提出向化妆屏蔽组合物中加入一种水不溶性聚合物粒子的水基分散体,其中的聚合物粒子含有:a)形成能溶胀的核的离子型聚合物,和 b)形成外壳的聚合物它至少部分地包封住上述的核。据称水不溶性聚合物粒子是成膜的,外壳玻璃化温度低于 50℃,溶胀前的平均粒度为 70-4500nm。Grollier 指出,当水不溶性聚合物粒子在化妆屏蔽组合物中的含量为化妆屏蔽组合物总重量的 0.1-10%时,化妆屏蔽组合物的紫外线吸收作用提高。

对 Grollier 的作法加以改进,我们出乎意料地发现,具有一定粒度的中空胶乳粒子能提高含有一种或多种紫外线吸收剂的组合物的紫外线吸收作用。

我们发现了一种改进组合物的紫外线吸收作用的方法,该方法包括:向组合物中加入占不挥发物总重量的约 0.1-50%的胶乳粒子,其中该组合物含有至少一种紫外线吸收剂,胶乳粒子中含有空隙,粒子的大小为约 100-380nm。

在附图中:

图 1 是不含添加剂、含实心胶乳粒子和含中空胶乳粒子的各组合物在 280-440nm 波长范围内的紫外线吸收光谱,涂布量为 5 微升/平方英寸($\mu\text{l}/\text{in}^2$)。组合物中的活性组分是对甲氧基肉桂酸 2-乙基己酯和邻氨基苯甲酸苄酯。添加剂的加入量是不挥发物总重量的 5%。

图 2 是不含添加剂和含中空胶乳粒子的各组合物在 280-440nm 波长范围内的紫外线吸收光谱,涂布量为 10 $\mu\text{l}/\text{in}^2$ 。组合物中的活性组分是对甲氧基肉桂酸 2-乙基己酯和邻氨基苯甲酸苄酯。添加剂的加入量是不挥发物总重量的 5%。

图3是不含添加剂、含实心胶乳粒子和含中空胶乳粒子的各组合物在280-440nm波长范围内的紫外线吸收光谱,涂布量为 $20\mu\text{l}/\text{in}^2$ 。组合物中的活性组分是对甲氧基肉桂酸2-乙基己酯和邻氨基苯甲酸苄酯。添加剂的加入量为不挥发物总重量的5%。

图4是不含添加剂、含实心胶乳粒子和含中空胶乳粒子的各组合物在280-440nm波长范围内的紫外线吸收光谱,涂布量为 $40\mu\text{l}/\text{in}^2$ 。组合物中的活性组分是对甲氧基肉桂酸2-乙基己酯和邻氨基苯甲酸苄酯。添加剂的加入量为不挥发物总重量的5%。

图5表示了6种吸收紫外线组合物的阳光保护因子(SPF, Y轴)与组合物内含有的中空胶乳粒子的大小(nm, X轴)的关系。中空胶乳粒子(作为固体)在组合物内的加入量为不挥发物总重量的10%。除了中空胶乳粒子以外,组合物中还含有一种紫外线吸收剂苯基苯并咪唑磺酸。

本发明的方法改进了含有至少一种紫外线吸收剂的组合物的紫外线吸收作用。本发明的方法包括向含有至少一种紫外线吸收剂的组合物中加入占不挥发物总重约0.1-50%,最好是约1-20%的中空的胶乳粒子。这里所用的“紫外线”一词包括UVA和UVB这两种射线。

适用于本发明方法的胶乳粒子,其粒子大小用Brookhaven BI-90光子相关谱仪测定约为100-380nm,优选约150-375nm,更优选约190-350nm,最好是约251-325nm。

对于指定的粒子大小,最好是使胶乳粒子具有现有加工技术和粒子整体性所允许的最大空隙分数。胶乳粒子所包含的空隙以空隙分数约为0.1%-50%为宜,最好是约5-50%。空隙分数是通过将稀分散体中的胶乳粒子经离心密堆积后占据的体积与相同成分的空隙粒子的体积相比测得的。

适用于本发明方法的中空的胶乳粒子是由含有至少一种核心聚合物和至少一种外壳聚合物的多级式粒子形成的。这种核心聚合物和外壳聚合物可以用一步聚合法或序列聚合法的方式制得。

中空胶乳粒子用例如序列乳液聚合等常规的聚合技术制得,

包括在美国专利 4,427,836、4,469,825、4,594,363、4,677,003、4,920,160、4,970,241 中公开的那些方法,上述专利的公开内容在本文中引用作为参考。中空胶乳粒子也可以用例如在欧洲专利申请 0,267,726 和 0,331,421、美国专利 4,910,229 或 5,157,084 中公开的聚合方法制备。

在中空胶乳粒子的外壳聚合物的乳液聚合中使用的单体最好是含有一种或多种非离子型烯属不饱和单体。可以任选地将一种或多种含至少一个羧酸基的单烯属不饱和单体聚合到外壳中。

选择构成外壳的单体,以便使至少一个外壳中的玻璃化转变温度(Tg)高得足以支持胶乳粒子内的空隙。上述至少一个外壳的 Tg 用示差扫描量热法测定时以高于 50℃ 为宜,优选高于 60℃,最好是高于 70℃。

在中空胶乳粒子的核心聚合物的乳液聚合中使用的单体最好是含有一种或多种含至少一个羧酸基的单烯属不饱和单体。核心中优选含有占核心单体总重量至少 5% 的含至少一个羧酸基的单烯属不饱和单体。核心聚合物可以用例如含至少一个羧酸基的单烯属不饱和单体的乳液均聚或者含至少一个羧酸基的两种或多种单烯属不饱和单体的共聚得到。最好是,含至少一个羧酸基的单烯属不饱和单体与一种或多种非离子型(即,不含可解离的基团)烯属不饱和单体共聚。

核心聚合物或外壳聚合物可以任选地含有占核心的单体总重量约 0.1-20%、优选约 0.1-3% 的多烯属不饱和单体,例如二(甲基)丙烯酸乙二醇酯、(甲基)丙烯酸烯丙酯、二(甲基)丙烯酸 1,3-丁二醇酯、二(甲基)丙烯酸二乙二醇酯、三羟甲基丙烷三(甲基)丙烯酸酯或二乙烯基苯。或者是,核心聚合物或外壳聚合物可以任选地含有占核心单体总重量约 0.1-60% 的丁二烯。

含至少一个羧基的合适的单烯属不饱和单体包括例如丙烯酸和甲基丙烯酸、丙烯酸酐、(甲基)丙烯酸酐、衣康酸、乌头酸、马来酸或酸酐、富马酸、巴豆酸、马来酸单甲酯、富马酸单甲酯和衣康酸单甲酯。优选丙烯酸和甲基丙烯酸。

合适的非离子型烯属不饱和单体包括例如苯乙烯, 乙烯基甲苯, 乙烯, 乙酸乙烯酯, 氯乙烯, 1, 1-二氯乙烯, 丙烯腈, (甲基)丙烯酸酰胺, (甲基)丙烯酸的($C_1 - C_{20}$)烷基或($C_3 - C_{20}$)烯基酯, 例如(甲基)丙烯酸甲酯、(甲基)丙烯酸乙酯、(甲基)丙烯酸丁酯、(甲基)丙烯酸2-乙基己酯、(甲基)丙烯酸苄酯、(甲基)丙烯酸月桂酯、(甲基)丙烯酸油酯、(甲基)丙烯酸棕榈酯和(甲基)丙烯酸硬脂酯。这里所用的“(甲基)丙烯酸”一词是包括丙烯酸和甲基丙烯酸这两者在内的一般表示。

胶乳粒子的空隙优选由核心用含有一种或多种挥发性组分的溶胀剂溶胀制得。溶胀剂透过外壳使核溶胀。溶胀剂的挥发性组分随后可以通过将胶乳粒子干燥来去除, 结果在胶乳粒子内形成了空隙。溶胀剂最好是一种碱水溶液。可用于核心溶胀的碱水溶液包括氨、氢氧化铵、诸如氢氧化钠等碱金属氢氧化物或诸如三甲胺或三乙胺等挥发性胺。

中空的胶乳粒子可以在核心内存在溶胀剂的情况下加到组合物中。当把核心中存在溶胀剂的胶乳粒子加到组合物中时, 溶胀剂的挥发性组分在组合物干燥时将被除掉。中空的胶乳粒子也可以在除掉了溶胀剂的挥发性组分之后加到组合物中。

除了中空的胶乳粒子之外, 用本发明方法改进的组合物中还含有至少一种紫外线吸收剂。紫外线吸收剂可以以产生所要求的阳光保护因子的含量掺入到组合物中。例如, 紫外线吸收剂在组合物中的加入量可以是组合物中不挥发物总重量的约0.1-15%。

本发明方法中使用的紫外线吸收剂是常规物质。合适的紫外线吸收剂包括例如羟苯酮、二羟苯酮、磺基苯酮、邻氨基苯甲酸酯、对氨基苯甲酸、对二甲基氨基苯甲酸戊酯、对二甲基氨基苯甲酸辛酯、4-二(羟丙基)对氨基苯甲酸乙酯、对氨基苯甲酸聚乙二醇(PEG-25)酯、4-二(羟丙基)氨基苯甲酸乙酯、二乙醇胺对甲氧基肉桂酸酯、对甲氧基肉桂酸2-乙氧基乙酯、对甲氧基肉桂酸乙基己酯、对甲氧基肉桂酸辛酯、对甲氧基肉桂酸异戊酯、2-氰基-3, 3-二苯基丙烯酸2-乙基己酯、水杨酸2-乙基己酯、水杨酸高酯、氨基苯甲

酸甘油酯、三乙醇胺水杨酸酯、二倍酰三油酸酯、带有二羟基丙酮的2-羟基-1,4-萘醌、2-苯基苯并咪唑-5-磺酸、亚苄基樟脑、丁基甲氧基二苯甲酰甲烷(Avobenzene)、二氧化钛和氧化锌。

用本发明方法改进的组合物还可以含有在紫外吸收组合物中使用的其它常规组分。例如,如果组合物作为防晒剂使用,它可以另外包含水、成膜物质、乳化剂、润肤剂、防水剂、油、稳定剂、增稠剂、防腐剂、香料、着色剂、杀虫剂或湿润剂,或它们的混合物。如果组合物作为化妆品使用,则可以另外含有例如水、成膜物质、乳化剂、软化剂、润肤剂、油、稳定剂、增稠剂、防腐剂、香料、着色剂或颜料,或它们的混合物。

用本发明方法改进的组合物可以用于需要防护紫外线的任何用途。例如,这种改进的组合物可以用在人类皮肤和头发上,例如个人护理产品,包括化妆品、防晒剂和护发产品。另外,本发明的方法也可用于改进在植物、塑料和木材上的例如清漆形式的涂层的紫外吸收及保护作用。

本发明的方法可以用来改进透明的或加颜料的制剂的紫外吸收作用。如果需要的是例如防晒剂等透明的制剂,此方法特别合适,因为加入粒度小于约300nm的中空的胶乳粒子对白度无大影响。

本发明的方法使配制人员能提高指定的制剂的紫外线吸收度,或是减少制剂中存在的紫外吸收剂的含量,同时又保持给定的紫外线吸收度。

用本发明方法改进的组合物可以以涂布体积施加到皮肤上,例如,每平方厘米约0.5至4微升。

实施例

在以下实施例中将详细说明本发明的一些实施方案。在实施例中采用以下的缩写:

MMA	重量% 甲基丙烯酸甲酯
BMA	重量% 甲基丙烯酸丁酯
MAA	重量% 甲基丙烯酸
Sty	重量% 苯乙烯

ALMA 重量% 甲基丙烯酸烯丙酯
pbw 重量份数

对于实施例 1 和 2, 将粒度为 150 – 548nm 的中空的胶乳粒子加到含有至少一种紫外线吸收剂的制剂中, 以便确定中空的胶乳粒子在改进紫外线吸收作用方面的效力。

实施例 1 和 2 中的中空胶乳粒子用与美国专利 4,427,836 中所述的类似方法制备。在实施例 1 和 2 中试验的中空胶乳粒子, 除非另有说明, 其成分如下:

核心: 1 pbw(60MMA/40MAA)
外壳 I: 16 pbw(10BMA/86MMA/4MAA)
外壳 II: 12 pbw(99.5 Sty/0.5ALMA)
外壳 III: 9 pbw(100Sty)

为使核心溶胀, 在聚合外壳 II 和 III 之间向热的(80 – 85℃)分散体中加入过量的氨(按单体中的总酸当量计)。中空胶乳粒子的最终粒子大小和空隙分数列在表 I 中。

中空胶乳粒子的粒子大小用 Brookhaven BI – 90 光子相关谱仪测定。

胶乳粒子的空隙百分数用在“发明详述”部分中所述的离心法测定。

表 I
实施例 1 和 2 的中空胶乳粒子

胶乳粒子	粒子大小	空隙百分数
聚合物 A	150	11.3
聚合物 B	160	10.0
聚合物 C	249	23.5
聚合物 D	263	28.3
聚合物 E	282	28.3
聚合物 F	400	36.5
聚合物 G	548	30.5

实施例 1:

对于含有可用于本发明的中空胶乳粒子的组合物,在模拟皮肤上不同防晒剂用量的各种涂层厚度下评价其吸收紫外线的效力。还将含中空胶乳粒子的组合物与含有粒度与中空胶乳粒子相近的实心胶乳粒子的组合物进行比较。使用以下步骤:

制备三种组合物用于紫外线吸收测定:

对照组合物 A:不含中空胶乳粒子或实心粒子作为添加剂(无添加剂)

对照组合物 B:含有粒子大小约为 179nm 的实心聚苯乙烯粒子作为添加剂

组合物 1:含聚合物 B 作为添加剂(中空胶乳粒子,见表 1)

组合物是通过将占固体总重量 5% 的添加剂加到 Tanning Research Laboratories 制造的 SPF 为 4 的 Hawaiian Tropic Dark Tanning Lotion(夏威夷热带晒黑涂剂)中制得的。在 Hawaiian Tropic Dark Tanning Lotion 中使用的紫外吸收物质是对甲氧基肉桂酸 2-乙基己酯和邻氨基苯甲酸苄酯。

将制得的组合物以每平方英寸 5、10、20 和 40 微升($\mu\text{l}/\text{in}^2$)的用

量涂在 3M 公司的 Transpore 带上,以便模拟皮肤上防晒剂的不同用量。用一台 Optronics Laboratories 752 Spectrodiometer 对每个样品测定在 280-440nm 波长下的紫外线吸收谱。涂布量为 5、10、20 和 40 $\mu\text{l}/\text{in}^2$ 时的谱图分别示于图 1、2、3 和 4。

既含有至少一种紫外线吸收剂又含有中空胶乳粒子的组合物 1,与只含紫外线吸收剂的组合物(对照组合物 A)相比,在所试验的波长(280-440nm)上,每个涂布量都显示出紫外线吸收度增高。与含有紫外吸收剂和粒度与聚合物 B 相近的实心胶乳粒子的对照组合物 B 相比,组合物 1 在每种涂布量上的紫外线吸收度也都提高。这些结果显示,胶乳粒子内的空隙的存在改进了含有紫外线吸收剂的组合物的紫外线吸收度。

实施例 2:

对于可用于本发明的中空胶乳粒子,在含有至少一种紫外吸收剂的组合物中评价了它们在各种不同粒子大小下吸收紫外线的效力,所采用的步骤如下:

按照表 II 中列出的成分制备含有要试验的中空胶乳粒子的试验组合物(试验组合物)。

表 II:试验组合物

成	分	重量份数
去离子水		75.10
Aculyn 22		2.25
三乙醇胺(99%)		0.61
Neo Heliopan Hydro(30%)		12.00
Kathon CG		0.04
中空胶乳粒子		10.00(固体)

按照表 II 中列出的成分,但是不加中空胶乳粒子,还制备了对照组合物,以后称之为“对照物”。Rohm & Haas 公司的 Aculyn 22 在组合物中起增调作用。Kathon CG 也是 Rohm & Haas 公司产品,它在试验组合物中作为生物杀伤剂。Neo Heliopan Hydro 是 Haarmann & Reimer 公司的一种紫外线吸收剂,化学成分为苯基苯并咪唑磺酸。

试验组合物吸收紫外线的的能力通过测定试验组合物的阳光保护因子 (SPF) 来评价。SPF 用 Optometrics Group (Ayer, Massachusetts)公司的 SPF 290 分析仪和 SPF 操作软件测定。SPF 290 分析仪测量出样品在紫外线波长区域的紫外线吸收度,并且根据该紫外吸收谱计算出 SPF 值。采用以下的测定 SPF 的步骤。

对于每种试验组合物,包括对照物在内,都切下一条长 10.16cm、宽 7.62cm 的 3M 公司的 Transpore 带,放在 SPF 290 分析仪上。使用一只 1.0cc 的刻度注射器,将 0.1cc 要试验的组合物均匀地施加到约 50cm² 的试验面积上。将组合物在带子上干燥 20 分钟。

在试验组合物干燥的同时,用 SPF290 分析仪测定一片不含组合物的带子的本底紫外吸收度。SPF290 分析仪扣除掉带子的本底吸收度以便计算试验化合物的 SPF。

干燥后,用 SPF290 分析仪在带子试验区域内的六个不同部位测定 SPF。将这 6 次测定值一起平均。对同样的试验组合物重复以上测定 SPF 的步骤,以便得到另外 6 个测定值。将这 12 个 SPF 测定值平均,得到最终的 SPF。

表 III 列出了根据以上步骤试验的组合物的最终 SPF 值。表 III 对于每种试验组合物列出了所试验的胶乳粒子、中空胶乳粒子的粒子大小、胶乳粒子的空隙%和最终的 SPF 值。试验化合物的 SPF 值较高表明,与 SPF 值较低的另一试验组合物相比,它吸收较大数量的紫外线。表 III 中的数据还在图 5 中以图的形式画出。

表 III 和图 5 表明,含有至少一种紫外线吸收剂的试验组合物,在中空胶乳粒子的粒径约为 100 - 380nm 时,其紫外线吸收度出乎意料地增高。当粒径为约 190 - 350nm 时,这一增加尤其大。

表Ⅲ：含中空胶乳粒子的试验组合物的最终 SPF 值

测定的组合物	试验的胶乳粒子	粒子大小(nm)	空隙%	最终 SPF
对照物	无	—	—	1.3
试验组合物 1	聚合物 A	150	11.3	10.5
试验组合物 2	聚合物 C**	249	23.5	13.0
试验组合物 3	聚合物 D**	263	28.3	17.8
试验组合物 4	聚合物 E**	282	28.3	14.3
试验组合物 5*	聚合物 F**	400	36.5	9.6
试验组合物 6*	聚合物 G**	548	30.5	9.7

* 对比试验

** 聚合物 C、D、E、F 和 G 成分上与聚合物 A 相似。

图 1

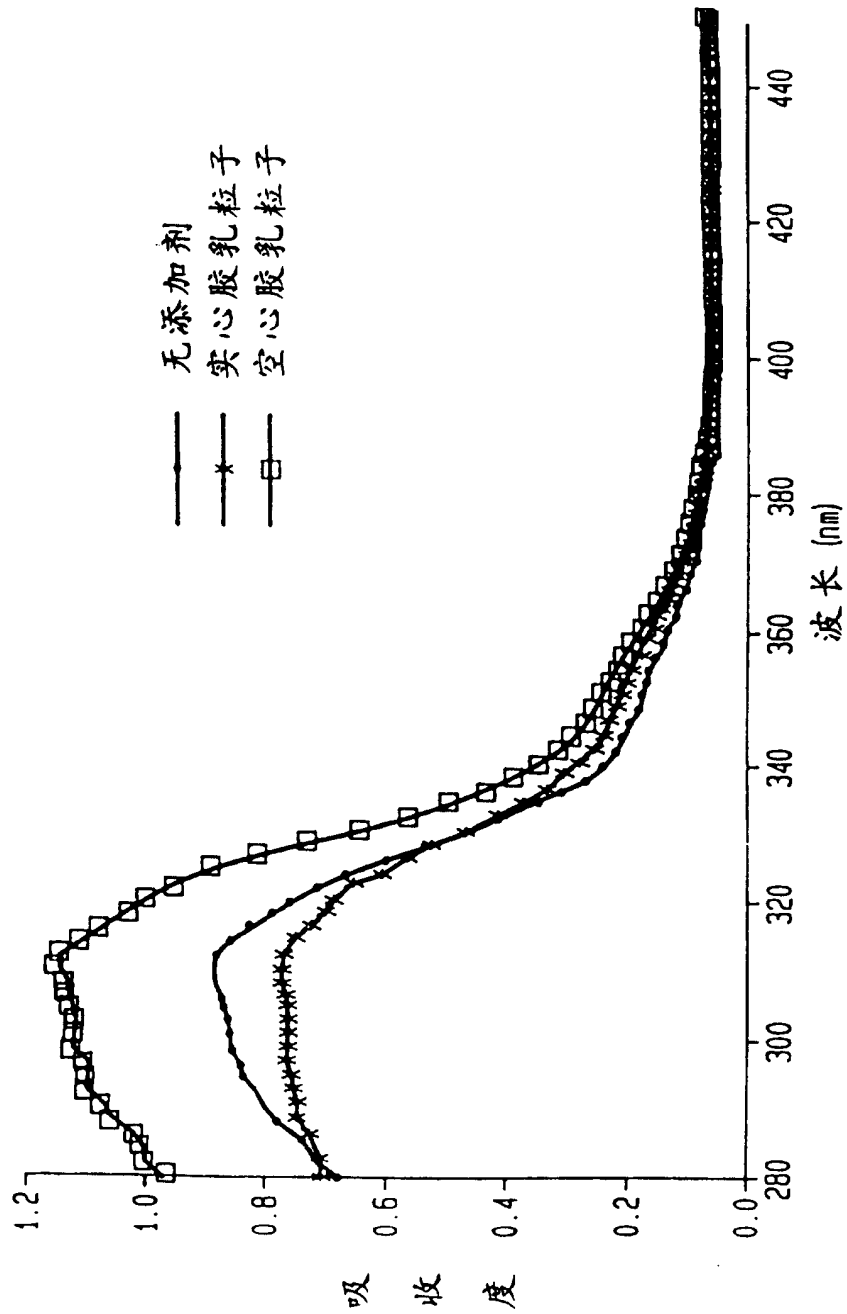


图 2

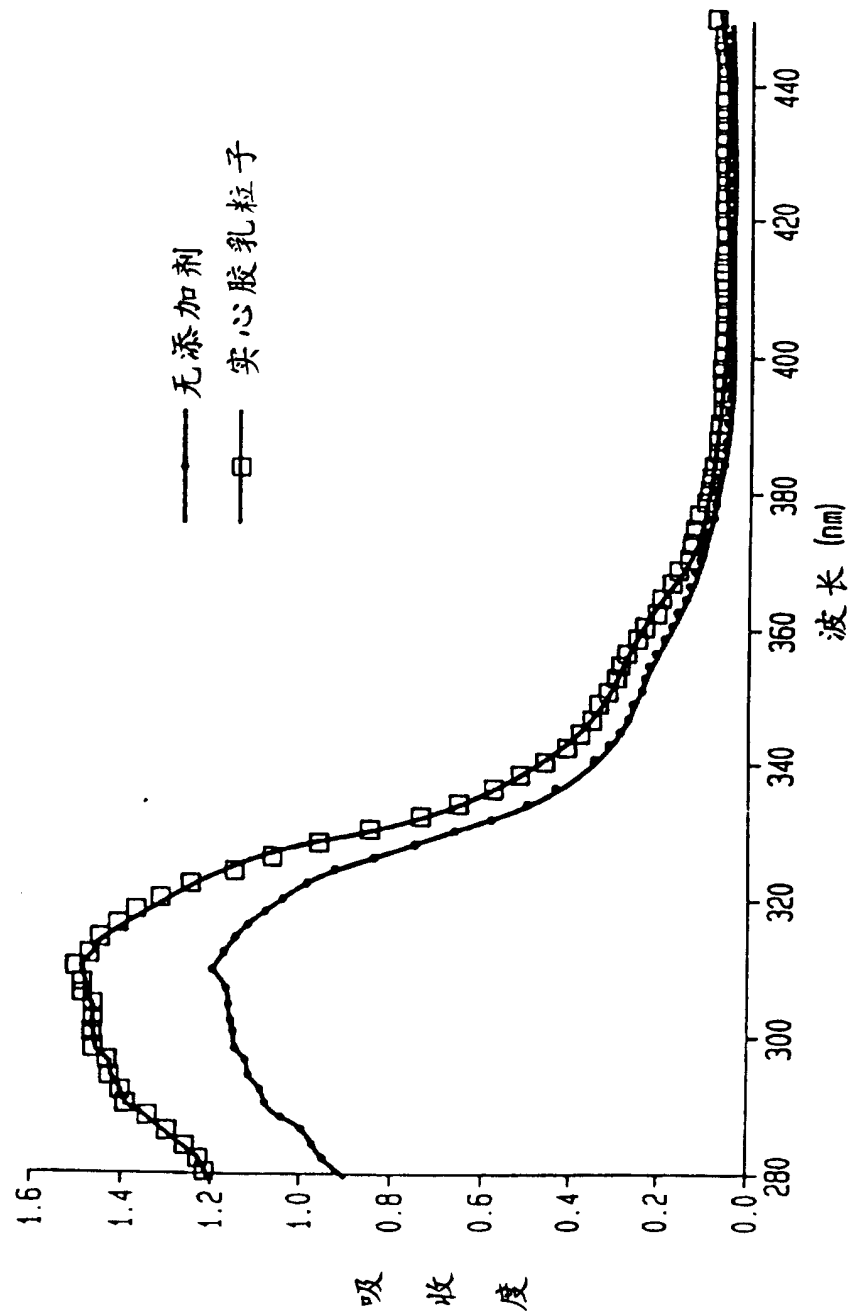


图 3

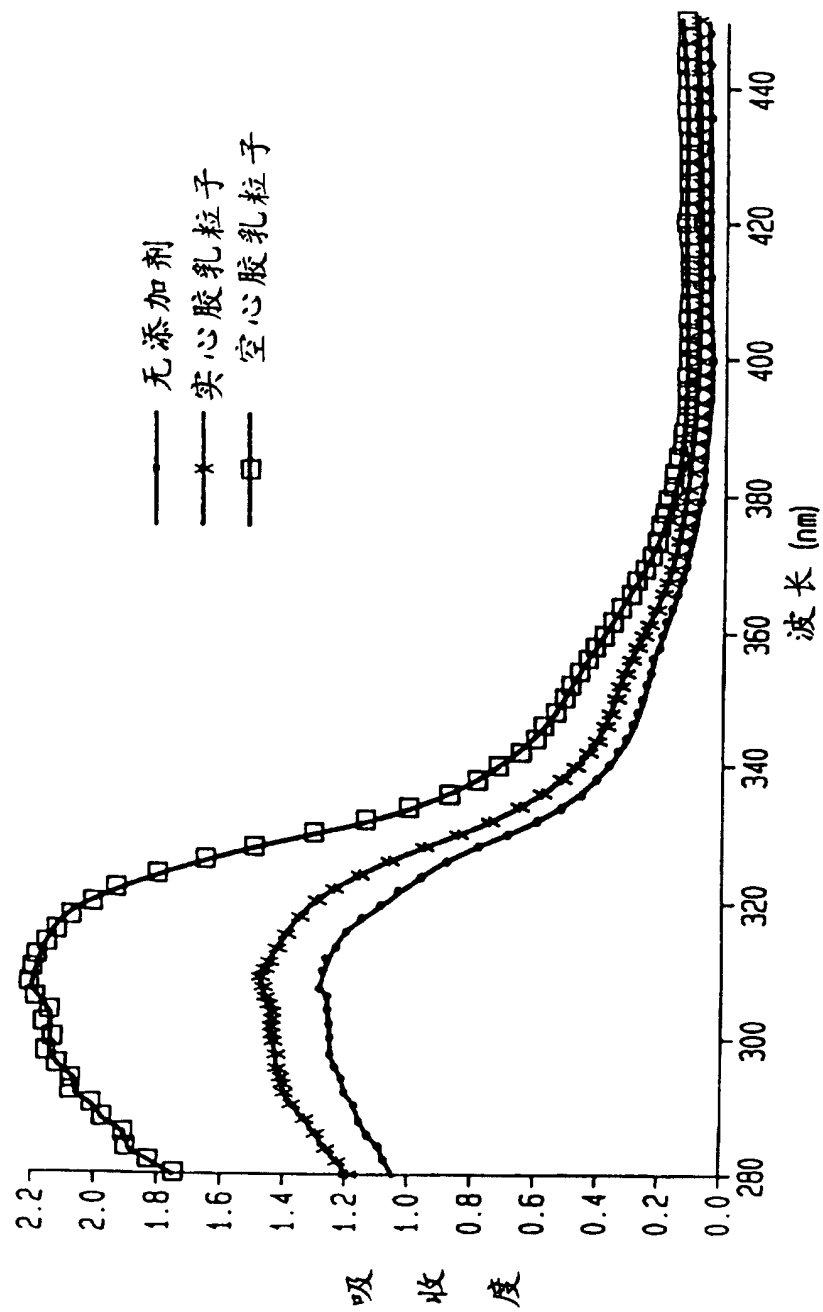


图 4

