

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680053189.4

[51] Int. Cl.

A61K 8/14 (2006.01)

A61Q 17/04 (2006.01)

[43] 公开日 2009 年 3 月 11 日

[11] 公开号 CN 101384239A

[22] 申请日 2006.12.20

[21] 申请号 200680053189.4

[30] 优先权

[32] 2005.12.21 [33] US [31] 60/752,638

[86] 国际申请 PCT/US2006/048528 2006.12.20

[87] 国际公布 WO2007/075747 英 2007.7.5

[85] 进入国家阶段日期 2008.8.21

[71] 申请人 先灵-普劳健康护理产品公司

地址 美国田纳西州

[72] 发明人 S·A·亨特 K·C·福勒

T·A·迈尔

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 段晓玲 段家荣

权利要求书 5 页 说明书 26 页

[54] 发明名称

UV 辐射保护剂组合物

[57] 摘要

包含一种或多种粒子包裹的防晒活性剂、至少一种挥发性添加剂和至少一种 UV 辐射散射剂的基本上水性的组合物, 由此该组合物提供大于 30 的 SPF。

1. 包含一种或多种层状包囊的防晒活性剂、至少一种挥发性添加剂和至少一种紫外辐射散射剂的基本上水性的组合物，由此该组合物提供大于 30 的 SPF。

2. 权利要求 1 的组合物，其中层状包囊的防晒活性剂是脂质体包囊的防晒活性剂。

3. 权利要求 2 的组合物，其中脂质体由食品级大豆卵磷脂形成。

4. 权利要求 1 的组合物，其中挥发性添加剂选自 C₁-C₄ 直链或支链醇、挥发性有机硅醇、C₁-C₄ 挥发性醛或其混合物。

5. 权利要求 4 的组合物，其中 C₁-C₄ 直链或支链醇选自甲醇、乙醇、丙醇、丁醇和异丙醇。

6. 权利要求 5 的组合物，其中挥发性添加剂是乙醇。

7. 权利要求 1 的组合物，其中挥发性添加剂以小于 10 重量%的量存在于组合物中。

8. 权利要求 1 的组合物，其中挥发性添加剂以大约 1 重量%至大约 5 重量%的量存在于组合物中。

9. 权利要求 1 的组合物，其中紫外辐射散射剂选自聚合物球体、ZnO、TiO₂、亚甲基双苯并三唑基四甲基丁基酚及其组合。

10. 权利要求 9 的组合物，其中聚合物球体包含苯乙烯/丙烯酸酯共聚物。

11. 权利要求 1 的组合物，其中防晒活性化合物选自对氨基苯甲酸、阿伏苯宗、西诺沙酯、双羟苯宗、胡莫柳酯、邻氨基苯甲酸薄荷酯、氰双苯丙烯酸辛酯、甲氧基肉桂酸辛酯、水杨酸辛酯、氧苯酮、二甲氨基苯酸辛酯、苯基苯并咪唑磺酸、磺异苯酮、三乙醇胺水杨酸盐、二氧化钛、氧化锌、二乙醇胺甲氧基肉桂酸酯、二没食子酰基三油酸酯、乙基二羟丙基 PABA、氨基苯甲酸甘油酯、含二羟基丙酮的指甲花醌、红矿脂、4-甲基亚苄基樟脑和 4-甲氧基肉桂酸异戊酯、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二钠、二乙基氨基羟基苯甲酰基己基苯甲酸酯、双二乙基氨基羟基苯甲酰基苯甲酸酯、双苯并咪唑基苯基乙基己基亚氨基三嗪、甲酚曲唑三硅氧烷、亚甲基双苯并三唑基四甲基丁基酚、双-乙基己氧基酚甲氧基苯基三嗪及其组合。

12. 包含一种或多种脂质体包囊的防晒活性化合物、一种或多种紫外辐射散射剂和一种或多种化妆品可用的挥发性添加剂的用于局部施用于受试者的基本上水性的组合物。

13. 权利要求 12 的组合物，其中挥发性添加剂选自 C_1 - C_4 直链或支链醇、挥发性有机硅醇、 C_1 - C_4 挥发性醛或其混合物。

14. 权利要求 13 的组合物，其中挥发性添加剂是乙醇。

15. 权利要求 14 的组合物，其中挥发性有机载体以小于 10 重量%的量存在于组合物中。

16. 权利要求 12 的组合物，其中防晒活性化合物选自对氨基苯甲酸、阿伏苯宗、西诺沙酯、双羟苯宗、胡莫柳酯、邻氨基苯甲酸薄荷酯、氰双苯丙烯酸辛酯、甲氧基肉桂酸辛酯、水杨酸辛酯、氧苯酮、二甲氨基苯酸辛酯、苯基苯并咪唑磺酸、磺异苯酮、三乙醇胺水杨酸盐、二氧化钛、氧化锌、二乙醇胺甲氧基肉桂酸酯、二没食子酰基三油酸酯、乙基二羟丙基 PABA、氨基苯甲酸甘油酯、含二羟基丙酮的指甲花醌、红矿脂、4-甲基亚苄基樟脑和 4-甲氧基肉桂酸异戊酯、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二钠、二乙基氨基羟基苯甲酰基己基苯甲酸酯、双二乙基氨基羟基苯甲酰基苯甲酸酯、双苯并咪唑基苯基乙基己基亚氨基三嗪、甲酚曲唑三硅氧烷、亚甲基双苯并三唑基四甲基丁基酚、双-乙基己氧基酚甲氧基苯基三嗪及其组合。

17. 权利要求 12 的组合物，进一步包含附加化妆品组分。

18. 权利要求 17 的组合物，其中化妆品组分包含自晒黑剂、驱虫组分、皮肤保护性活性剂、吸收剂、磨料、抗结块剂、防沫剂、抗氧化剂、粘合剂、生物添加剂、缓冲剂、填充剂、螯合剂、化学添加剂、着色剂、化妆品收敛剂、化妆品抗微生物剂、变性剂、药物收敛剂、外用镇痛剂、成膜剂、芳香剂组分、保湿剂、遮光剂、pH 调节剂、增塑剂、防腐剂、推进剂、还原剂、皮肤漂白剂、皮肤调理剂、皮肤保护剂、溶剂、发泡剂、水溶助长剂、增溶剂、非表面活性剂助悬剂、防水剂和增粘剂中的一种或多种。

19. 权利要求 12 的组合物，进一步包含吡啶硫酮锌。

20. 在含有一种或多种化妆品可用的挥发性添加剂和一种或多种紫外辐射散射剂的水性分散体中包含一种或多种层状包囊的防晒活性化

合物的高 SPF 防晒组合物。

21. 权利要求 20 的组合物, 其中层状包囊的防晒活性剂是脂质体包囊的防晒活性剂。

22. 权利要求 21 的组合物, 其中脂质体由大豆卵磷脂形成。

23. 权利要求 20 的组合物, 其中挥发性添加剂选自 C₁-C₄ 直链或支链醇、挥发性有机硅醇、C₁-C₄ 挥发性醛及其组合。

24. 权利要求 23 的组合物, 其中挥发性添加剂是乙醇。

25. 权利要求 24 的组合物, 其中挥发性添加剂以小于 10 重量%的量存在于组合物中。

26. 权利要求 24 的组合物, 其中挥发性添加剂以大约 1 重量%至大约 5 重量%的量存在于组合物中。

27. 权利要求 20 的组合物, 其中防晒活性化合物选自对氨基苯甲酸、阿伏苯宗、西诺沙酯、双羟苯宗、胡莫柳酯、邻氨基苯甲酸薄荷酯、氰双苯丙烯酸辛酯、甲氧基肉桂酸辛酯、水杨酸辛酯、氧苯酮、二甲氨基苯酸辛酯、苯基苯并咪唑磺酸、磺异苯酮、三乙醇胺水杨酸盐、二氧化钛、氧化锌、二乙醇胺甲氧基肉桂酸酯、二没食子酰基三油酸酯、乙基二羟丙基 PABA、氨基苯甲酸甘油酯、含二羟基丙酮的指甲花醌、红矿脂、4-甲基亚苄基樟脑和 4-甲氧基肉桂酸异戊酯、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二钠、二乙基氨基羟基苯甲酰基己基苯甲酸酯、双二乙基氨基羟基苯甲酰基苯甲酸酯、双苯并咪唑基苯基乙基己基亚氨基三嗪、甲酚曲唑三硅氧烷、亚甲基双苯并三唑基四甲基丁基酚、双-乙基己氧基酚甲氧基苯基三嗪及其组合。

28. 权利要求 20 的组合物, 其中紫外辐射散射剂是非紫外线吸收聚合材料。

29. 权利要求 28 的组合物, 其中聚合材料包含苯乙烯/丙烯酸酯共聚物。

30. 权利要求 29 的组合物, 其中聚合材料包含球体。

31. 权利要求 20 的组合物, 进一步包含附加化妆品组分。

32. 权利要求 31 的组合物, 其中化妆品组分包含自晒黑剂、驱虫组分、皮肤保护性活性剂、吸收剂、磨料、抗结块剂、防沫剂、抗氧化剂、粘合剂、生物添加剂、缓冲剂、填充剂、螯合剂、化学添加剂、着色剂、

化妆品收敛剂、化妆品抗微生物剂、变性剂、药物收敛剂、外用镇痛剂、成膜剂、芳香剂组分、保湿剂、遮光剂、pH调节剂、增塑剂、防腐剂、推进剂、还原剂、皮肤漂白剂、皮肤调理剂、皮肤保护剂、溶剂、发泡剂、水溶助长剂、增溶剂、非表面活性剂助悬剂、防水剂和增粘剂中的一种或多种。

33. 权利要求 20 的组合物, 进一步包含一种或多种附加皮肤附着组分。

34. 权利要求 33 的组合物, 其中所述一种或多种皮肤附着组分选自结合蛋白, 多糖、糖蛋白、磷脂、糖脂、脂蛋白、脂多糖、凝集素及其组合。

35. 权利要求 34 的组合物, 其中皮肤附着组分包含吡啶硫酮锌。

36. 在含有一种或多种化妆品可用的挥发性添加剂、一种或多种紫外辐射散射剂和一种或多种皮肤附着组分的水性分散体中包含一种或多种层状包囊的防晒活性化合物的基本上防水的高 SPF 防晒组合物, 其中该组合物在湿皮肤上提供比在干皮肤上的静态 SPF 高的 SPF。

37. 权利要求 36 的组合物, 其中所述一种或多种皮肤附着组分选自结合蛋白, 多糖、糖蛋白、磷脂、糖脂、脂蛋白、脂多糖、凝集素及其组合。

38. 权利要求 37 的组合物, 其中皮肤附着组分包含吡啶硫酮锌。

39. 包含包囊至少一种化妆有效的有益剂的层状粒子、基本上水性的连续相、一种或多种紫外辐射散射剂和一种或多种化妆品可用的挥发性添加剂的用于局部施加于皮肤和/或毛发的液体化妆品组合物, 其中该化妆品组合物提供了高 SPF 防晒性。

40. 防止受试者发生红斑的方法, 包括将包含包囊至少一种化妆有效的有益剂的粒子、基本上水性的连续相和一种或多种化妆品可用的挥发性添加剂的基本上水性的组合物局部施加于受试者的皮肤或毛发, 其中该组合物包含高 SPF 防晒剂。

41. 权利要求 40 的方法, 其中该组合物进一步包含一种或多种附加皮肤附着组分。

42. 权利要求 41 的方法, 其中所述一种或多种皮肤附着组分选自结合蛋白, 多糖、糖蛋白、磷脂、糖脂、脂蛋白、脂多糖、凝集素及其组合。

43. 权利要求 42 的方法，其中皮肤附着组分包含吡啶硫酮锌。

44. 权利要求 40 的方法，其中该组合物在暴露在紫外辐射下之前施加。

45. 防止对象的光老化的方法，包括在对象表面上施加包含在基本上水性的连续相中包囊紫外吸收剂的粒子、一种或多种挥发性添加剂和一种或多种紫外辐射散射剂的基本上水性的组合物。

46. 防止皮肤的光老化的方法，包括对随后将暴露在紫外辐射下的皮肤施加权利要求 1 的组合物。

47. 一种试剂盒，其包含含有一种或多种层状包囊的防晒活性剂和一种或多种紫外辐射散射剂的生理学可接受的可溶解基质，并进一步包含将该基质溶解在水和至少一种挥发性添加剂的组合中以形成权利要求 1 的组合物的指示。

48. 权利要求 47 的试剂盒，其中防晒活性剂和紫外辐射散射剂以选自粉末和干膜的形式存在。

49. 权利要求 47 的试剂盒，其中该基质包含纺织或非纺织物基底。

50. 包含多个区域的试剂盒，所述区域之一含有包含一种或多种层状包囊的防晒活性剂和一种或多种紫外辐射散射剂的混合物，另一所述区域包含至少一种挥发性添加剂，由此这些区域在物理上彼此分隔。

51. 权利要求 50 的试剂盒，包含多个被易破阻隔体分开的区域，该阻隔体可以被弄破以形成连续区域，从而合并连续区域中的组分。

52. 一种试剂盒，其包含含有一种或多种层状包囊的防晒活性剂和一种或多种紫外辐射散射剂的非纺织的疏水材料，并进一步包含使该材料与水和至少一种挥发性添加剂的组合接触以形成权利要求 1 的组合物的指示。

53. 一种试剂盒，其包含含有一种或多种层状包囊的防晒活性剂和一种或多种紫外辐射散射剂的非纺织的亲水材料，并进一步包含使该材料与水和至少一种挥发性添加剂的组合接触以形成权利要求 1 的组合物的指示。

UV 辐射保护剂组合物

发明背景

如今公认的是，暴露在太阳辐射下可能具有不利的健康后果，有时要到曝晒后数年才显现出来。当然，过度曝晒后立即出现的“晒伤”本身也是严重的急性健康问题。

已有许多产品可减少皮肤暴露在太阳辐射下的过程中接受的太阳紫外辐射量。典型的产品制剂是含有紫外线透射的化学和/或物理阻隔剂的洗涤剂、乳霜、软膏或凝胶。这些产品保护皮肤抵抗紫外辐射的物理和生化影响的能力相差很大。

早期防晒制剂被设计成防止由有限曝光期引起的晒伤，同时透过足够的射线以使皮肤晒黑。但是，当前的焦点是消除尽可能多的紫外线曝光，公认的是，皮肤晒黑尽管对一些人而言是美观的，但却是由过度暴露在太阳辐射下引起的组织损伤的清楚指征。最近已经发现，任何量的无保护曝光都可能潜在造成免疫系统抑制并导致未来的健康问题，例如皮肤癌和其它皮肤病。

已经开发出 SPF（防晒系数）分级体系以便在消费者选择适合任何指定室外活动的防晒剂时为其提供指导。一般而言，SPF 数值大致相当于适当施加的防晒剂防止皮肤明显变红的持续时间相对于造成无保护皮肤变红的曝光时间的倍数。因此，如果 SPF 8 防晒制剂适当施加，一个人在没有出现直观影响的情况下在太阳下停留的时间应该为普通无保护持续时间的 8 倍。当然，由于个体皮肤细胞的差异，对皮肤产生明显影响的无保护曝光持续时间随个体而变。目前流行的是具有 30 或更高 SPF 值的高 SPF“防晒霜”产品。

多数市售防晒制剂不是非常适合参与剧烈户外活动的人使用，因为身体的汗水会与所施加的制剂相互作用。例如，汗水或来自其它来源的水分，包括雨水，会造成制剂的防晒活性成分和其它刺激性成分进入眼睛并造成不适。特别在如网球或高尔夫之类的要求可靠抓握器械的活动中，所施加的防晒制剂在施加后保持滑腻或在与汗水或其它水分混合后变滑经常是有害的。

防水的防晒制剂是有利的。防水制剂允许使用者在受到防紫外辐射

保护的同时参与如游泳之类的活动。疏水材料通常充当赋予乳液成膜特性和防水特性的防水剂。但是，仍然需要具有表现出改进的防水性能的物理属性且制剂透过制剂使用者皮肤的迁移减少以及提供有限滑脱性能的产品。

在水/汗存在下将防晒活性剂施加到皮肤或毛发上以防护紫外辐射的破坏性影响，仍然是一项未实现的挑战领域。通常，防晒剂由不容易分散在水中的油性有机化学品或无机疏水氧化物构成。将这类组合物施加到湿的或汗湿的皮肤上会造成其流走和不均匀覆盖，减小防晒活性剂的完全作用。已经开发出水溶性防晒制剂以应对这一需要。但是，包含水溶性 UV 活性剂的防晒制剂通常需要附加的防水剂，其中一些不容易分散在水中。此外，在防晒制剂中加入其它非活性成分可能也会不利地影响防晒剂的触感和施加简易性。因此，必须在配制中作出额外努力以提供表现出如今所需的更高防晒系数的消费者喜用的制剂。

越来越多地，研究脂质体技术作为在水性制剂中输递有机防晒活性化合物的手段。例如，授予 Lau 等人的美国专利 No. 5,173,303 描述了形成含有机可溶材料的脂质体的方法。尽管 Lau 专利例举了仅用于有机可溶杀虫剂 DEET 的技术，但该专利声称该技术同样可用于其它有机可溶化合物，例如防晒活性紫外线吸收化合物。但是，如下证实，Lau 专利方法不能制造高 SPF 防晒制剂。授予 Jones 等人的美国专利 No. 5,510,120 描述了据说可用于向皮肤或毛发输递防晒剂的含脂质体的化妆品组合物。Jones 专利描述了包含用于结合到皮肤和/或毛发的目标位置上的附加成分，例如结合蛋白、多糖和糖蛋白的脂质体制剂。授予 Finel 等人的美国专利 No. 5,605,740 描述了据说可用于向毛发输递抗头皮屑剂和/或防晒剂的阳离子脂质体分散体。最后，授予 Luther 等人的美国专利 No. 6,015,575 描述了具有紫外线吸收性质的化合物，其也包含使该化合物能够自组织到生物分子层中的结构元素。

但是，仍然需要以消费者偏爱的方式，在皮肤已湿时在适时的单步骤中在皮肤上提供持久的高 SPF 防晒化学性并在随后与水分接触时高度抗冲洗的改进的防晒制剂。此外，需要可以更简单施加到需要防紫外辐射保护的皮肤和非皮肤表面上的紫外线吸收材料的水性制剂。

如本文所示，防晒活性剂的层状包囊能够用水可计量地分析性稀释有机防晒混合物（预制能力）并提供敏感成分，例如抗氧化剂的更简单

配制，从而使对皮肤和粘膜的有害作用最小化。层状包囊的使用也能够延长化妆品添加剂，例如芳香剂和感官试剂的释放。此外，本文所述的层状组合物的使用消除了对可能产生不合意的油腻感的乳化剂的需要，并改进产品的粘度，这能够产生可喷雾的高 SPF 产品。最后，层状包囊能够制造低粘度、高 SPF 防晒制剂。

发明概述

相应地，通过本发明的组合物和方法提供上述优点。

因此，本发明提供了包含一种或多种层状包囊的防晒活性剂、至少一种挥发性添加剂和至少一种紫外辐射散射剂的基本上水性的组合物，由此该组合物提供高于 30 的 SPF。

本发明进一步提供包含一种或多种脂质体包囊的防晒活性化合物、一种或多种紫外辐射散射剂和一种或多种化妆品可用的挥发性添加剂的局部施用于受试者的基本上水性的组合物。

本发明另外提供在含有一种或多种化妆品可用的挥发性添加剂和一种或多种紫外辐射散射剂的水性分散体中包含一种或多种层状包囊的防晒活性化合物的高 SPF 防晒组合物。

本发明还提供了在含有一种或多种化妆品可用的挥发性添加剂、一种或多种紫外辐射散射剂和一种或多种皮肤附着（anchoring）组分的水性分散体中包含一种或多种层状包囊的防晒活性化合物的基本上防水的高 SPF 防晒组合物，其中该组合物在湿皮肤上提供比在干皮肤上的静态 SPF 高的 SPF。

本发明进一步提供了包含包囊至少一种化妆有效的有益剂的层状粒子、基本上水性的连续相、一种或多种紫外辐射散射剂和一种或多种化妆品可用挥发性添加剂的局部施加于皮肤和/或毛发的液体化妆品组合物，其中该化妆品组合物提供了高 SPF 防晒性。

本发明进一步提供了防止受试者发生红斑的方法，包括将包含包囊至少一种化妆有效的有益剂的粒子、基本上水性的连续相和一种或多种化妆品可用挥发性添加剂的基本上水性的组合物局部施加于受试者的皮肤或毛发，其中该组合物包含高 SPF 防晒剂。

本发明还提供了防止对象的光老化的方法，包括在对象表面上施加包含在基本上水性的连续相中包囊紫外吸收剂的粒子、一种或多种挥发

性添加剂和一种或多种紫外辐射散射剂的基本上水性的组合物。

本发明进一步提供了防止皮肤的光老化的方法，包括对随后暴露在紫外辐射下的皮肤施加本发明的组合物。

本发明进一步提供一种试剂盒，其包含含有一种或多种层状包囊的防晒活性剂和一种或多种紫外辐射散射剂的生理学可接受的可溶解基质，并进一步包含将该基质溶解在水和至少一种挥发性添加剂的组合中以形成本发明的组合物的指示。

本发明还提供了包含多个区域的试剂盒，所述区域之一包含一种或多种层状包囊的防晒活性剂和一种或多种紫外辐射散射剂的混合物，另一所述区域包含至少一种挥发性添加剂，由此这些区域在物理上彼此分隔。

本发明进一步提供了一种试剂盒，其包含含有一种或多种层状包囊的防晒活性剂和一种或多种紫外辐射散射剂的非纺织的疏水材料，并进一步包含使该材料与水和至少一种挥发性添加剂的组合接触以形成本发明的组合物的指示。

本发明进一步提供了一种试剂盒，其包含含有一种或多种层状包囊的防晒活性剂和一种或多种紫外辐射散射剂的非纺织的亲水材料，并进一步包含使该材料与水和至少一种挥发性添加剂的组合接触以形成本发明的组合物的指示。

本领域普通技术人员从下列描述中清楚看出本发明的这些和其它优点。

发明详述

除非另行指明，本文对化学物质给出的名称通常是公认化学名，或是行业团体或管理机构批准的名称，例如 J. A. Wenninger 等人, Eds., CTFA International Cosmetic Ingredient Dictionary, 第 8 版, The Cosmetic, Toiletry and Fragrance Association, Washington, D.C., 2000 中列出的 CTFA Adopted Names。

本文所用的术语“重量百分比（重量%）”是指成分与总制剂重量的重量百分比。

A. 有益剂的包囊

本发明的组合物独特地提供高 SPF 水性制剂，其不限于高粘度制

剂。本文所用的术语“高 SPF”是指至少 30 的 SPF 等级，特别是高达 35，高达 40，高达 45 或高达 50 或更高的 SPF 等级。本文公开的制剂可以在之前对现有技术的高 SPF 水性制剂（其通常包含高载量的防晒活性剂和相当大量的乳化剂以形成可用溶液）不可能实现的低粘度下制造。这些额外试剂的存在最后使最终组合物是粘稠、感觉油腻的制剂，这是消费者不喜欢的。水性制剂更加通用，特别能够使防晒组合物包装到喷雾剂或较清爽的乳霜中。本发明的组合物通过将有机可溶防晒活性剂和化妆品添加剂（本文统称为或单独称为“有益剂”或“载料(burden)”）包囊在微粒或纳米粒子结构，特别是层状结构，例如脂质体中然后将其分散在水性介质，主要水中来实现这些结果。

在对本发明的实践而言优选的粒子中，使用层状结构，特别是脂质体，且有益剂可以夹带在粒子中，吸附在粒子上或吸收到粒子内。

制造用于包囊活性成分的层状结构的方法是本领域中公知的，参见例如美国专利 Nos. 5,173,303、5,510,120、5,605,740、6,015,575 和其中引用的参考文献。脂质体可以由已知用于该用途的那些表面活性剂制成；在 JH Fendler, "Membrane Mimetic Chemistry" (Wiley-Interscience, New York, 1982)和在 JN Weinstein 和 JD Leserman, Pharmac, Ther., 1984 24 207-233 中给出了实例。最常用的材料包括来自天然来源的磷脂，例如来自蛋或大豆的卵磷脂，和合成类似物，例如 L- α -二棕榈酰磷脂酰胆碱（DPPC）。在优选实施方案中，使用大豆卵磷脂作为磷脂。带电磷脂，例如磷脂酰丝氨酸通常掺入脂质体中以改进胶体稳定性。

脂质体的制备技术也描述在 G. Gregoriadis, "Liposome Technology--Vol 1", (CRC Press, 1984) 和在 PR Cullis 等人, "Liposomes--from Biophysics to Therapeutics", 第 5 章（编辑 MJ Ostro, Marcel Dekker, New York, 1987）中。这类技术包括磷脂分散体的声处理（在超声浴中）和反相蒸发，或在压力下“挤过”如聚碳酸酯膜提供的极细通道。

美国专利 No. 5,173,303 中所述了制造脂质体的一种方法，其描述了用于制造大豆卵磷脂基脂质体的四步法。该方法包括：将吡啶硫酮的钠盐溶解在去离子水中并在环境温度下搅拌；将该溶解的吡啶硫酮钠加入羟基化卵磷脂，在此期间将样品缓慢 polytroned；在该吡啶硫酮钠卵磷脂溶液中加入载料并在 polytroning 的同时混合，同时进一步加入去离子

水；最后通过微流化器加工该吡啶硫酮-卵磷脂-载料悬浮液。

使用脂质体包裹的防晒剂能够实现浓缩预制剂中的高载料载量，例如高达 45-60 重量%，仅用 7-12.5%大豆卵磷脂。然后使用低剪切混合将该预制剂通常用水稀释以产生所得所需最终制剂。稀释相可以含有本文所述的其它化妆品活性剂，例如防腐剂、芳香剂、防冻剂和成膜剂。出于 UV 活性剂的单一关系（single relationship），最终制剂通常包含使用磷 NMR 量化测定的具有大约 1.1-1.5 个双层的离散层状包裹的载料（Frohlich, M.; Brecht, V.; Peschka-Suss, R. Parameters influencing the determination of liposome lamellarity by ^{31}P -NMR. Chemistry and Physics of Lipids, 2001, 109, 103-112）。如本领域普通技术人员认可的那样，掺入最终制剂中的附加油/有机可溶材料在层状预制剂浓缩物形成过程中添加，而水可溶材料添加到用于稀释的连续水相中。下面详细论述这类附加材料的实例。

在某些优选实施方案中，本发明的组合物包含食品级卵磷脂以形成含天然表面附着（anchoring）方式（特别具有附着到皮肤和毛发上的能力）的脂质体。在另一些实施方案中，本发明的组合物可以进一步包含提高组合物的表面粘合性质，特别是粘合到皮肤或毛发上的附加附着方式。这类附着方式描述在美国专利 No. 5,510,120 中。更通常，对皮肤具有亲和力且对层状结构具有亲和力但不会干扰或降解层状结构的任何分子都可用作附着剂。提供与皮肤的相互作用，例如静电或疏水相互作用的这类分子是可用的。在另一些实施方案中，可以使用螯合剂，例如三亚乙基四胺六乙酸（TTHA）、乙二胺四乙酸（EDTA）、二亚乙基三胺五乙酸（DTPA）、甘醇醚二胺四乙酸（GEDTA）和类似物。在另外的实施方案中，附着方式专门针对所选目标位置上的皮肤。例如，可用在施加到皮肤或毛发上的局部制剂中的附着剂能使其在皮肤和毛发的位置不会影响与其它目标位置上的器官表面的粘合。粘合方式可以是特异性粘合到目标位置上存在的微有机体上的分子，例如对所述目标位置上的表面具有强亲和力的分子，例如特异性结合蛋白，多糖、糖蛋白、磷脂、糖脂、脂蛋白或脂多糖。另一实例包括使用结合到粒子外表面上的凝集素，例如小麦胚芽凝集素（WGA）和伴刀豆球蛋白 A（ConA）。

在一个优选实施方案中，附着机制包含如美国专利 No. 6,849,584 中所述的吡啶硫酮（也称作 1-羟基-2-吡啶硫酮）的多价金属盐；2-巯基吡

啉-1-氧化物; 2-吡啉硫酮; 2-巯基吡啉-N-氧化物; 吡啉硫酮和吡啉硫酮-N-氧化物。优选的吡啉硫酮盐包括由重金属, 例如锌、锡、镉、镁、铝和锆形成的那些, 优选锌, 更优选为 1-羟基-2-吡啉硫酮的锌盐, 其在本文中也可称作“吡啉硫酮锌”、“ZPT”或“zinc omidine”。由其它阳离子, 例如钠形成的盐也可以是合适的。通常作为抗头皮屑剂和抗菌剂或抗微生物剂掺入化妆品中的吡啉硫酮盐的生产和使用描述在美国专利 No. 2,809,971、美国专利 No. 3,236,733、美国专利 No. 3,753,196、美国专利 No. 3,761,418、美国专利 No. 4,345,080、美国专利 No. 4,323,683、美国专利 No. 4,379,753 和美国专利 No. 4,470,982 中。在本发明的实践中, 任选皮肤附着剂可以以高达大约 0.1 % (wt/wt), 优选以大约 0.01 至大约 0.075% (wt/wt), 最优选以大约 0.025 至大约 0.05% (wt/wt) 的量存在。

B. 组合物组分

本发明的最终配制产品包含层状结构, 其在基本上水性的连续相中含有通常油溶性的有机防晒化合物。本领域普通技术人员会认识到, 该制剂可能包含的各种组分的下列描述包括主要水溶性以及主要油溶性组分。公认的是, 主要油溶性组分包含在最终制剂中的层状结构中, 主要水溶性附加组分包含在水性连续相中。

对于本发明, “防晒活性剂”或“防晒活性成分”应该包括由于它们吸收紫外辐射的能力而被认为可用作活性防晒成分的所有那些材料, 它们单独或组合使用。这类化合物大致被描述为 UV-A、UV-B 或 UV-A/UV-B 活性剂。活性成分通常需要经管理机构批准才能包含在人用制剂中。在美国已经或目前正被批准用于防晒用途的那些活性剂包括有机和无机物质, 包括但不限于, 对氨基苯甲酸、阿伏苯宗、西诺沙酯、双羟苯宗、胡莫柳酯、邻氨基苯甲酸薄荷酯、氰双苯丙烯酸辛酯、甲氧基肉桂酸辛酯、水杨酸辛酯、氧苯酮、二甲氨基苯酸辛酯 (padimate O)、苯基苯并咪唑磺酸、磺异苯酮、三乙醇胺水杨酸盐、二氧化钛、氧化锌、二乙醇胺甲氧基肉桂酸酯、二没食子酰基三油酸酯、乙基二羟丙基 PABA、氨基苯甲酸甘油酯、含二羟基丙酮的指甲花醌 (lawsone)、红矿脂。美国尚未批准但在美国之外出售的制剂中允许使用的其它防晒活性剂的实例包括乙基己基三嗪酮、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二钠、二乙基氨基羟基苯甲酰基己基苯甲酸酯、双二乙基氨基羟基苯甲酰基苯甲酸酯、

双苯并噁唑基苯基乙基己基亚氨基三嗪、甲酚曲唑三硅氧烷、亚甲基双苯并三唑基四甲基丁基酚和双-乙基己氧基酚甲氧基苯基三嗪、4-甲基亚苄基樟脑和 4-甲氧基肉桂酸异戊酯。

但是，随着批准防晒剂名单的扩展，普通技术人员会认识到，本发明不限于目前批准人用的防晒活性剂，而是容易地适用于将来可能允许的那些。本文所述的组合物被设计成用于会因在水性组合物中施加而受益的所有有机可溶分子。此外，该组合物可以包含可微粉化的水性可分散无机物，例如钛和锌化合物，特别是 TiO_2 和 ZnO 。

在具体实施方案中，防晒活性剂可以包括胡莫柳酯，可以以商品名 Uniderm Homsal (Universal Preserv-A-Chem) 和 Neo Heliopan HMS (Symrise) 获得；二苯甲酮-3，可以以商品名 Escalol 567 (International Specialty Products)、Uvinul M-40 (BASF) 和 Uvasorb MET/C (3V Inc.) 获得；辛水杨酯，可以以商品名 Neo Heliopan OS (Symrise) 和 Escalol 587 (International Specialty Products) 获得；octacrylene，可以以商品名 Uvinul N-539-T (BASF) 和 Neo Heliopan 303 (Symrise) 获得；辛基甲氧基肉桂酸酯 (Octinoxate)，可以以商品名 Parsol MCX (DSM Nutritional Products, Inc.) 和 Uvinul MC 80 (BASF) 获得；阿伏苯宗，可以以商品名 Parsol 1789 (DSM Nutritional Products) 和 Uvinul BMBM (BASF) 获得；乙基己基三嗪酮，可以以商品名 Uvinul T 150 (BASF) 获得；双-乙基己氧基酚甲氧基苯基三嗪，可以以商品名 Tinosorb S (Ciba Specialty Chemicals, Inc.) 获得，和亚甲基双苯并三唑基四甲基丁基酚，可以以商品名 Tinosorb M (Ciba Specialty Chemicals, Inc.) 获得；和以 Mexoryl SX (L'Oreal) 为名出售的对苯二亚甲基二樟脑磺酸。本发明的某些实施方案可以含有一种或多种防晒活性剂的混合物，包括上文所列的那些的混合物。

通常在制剂中使用两种或多种防晒成分的组合以实现比使用单一活性成分时更高的紫外线吸收水平或提供更宽的紫外线波长范围内的有效吸收。几种其它防晒活性成分允许在其它国家使用并且也被视为在本发明的范围内。

本发明的组合物也可以包括通过如紫外辐射散射和弥散之类的机制提高最终溶液的 SPF 的材料。这类材料在本文中被称作“紫外辐射散射剂”并包含表现出紫外线吸收活性或没有紫外线吸收活性的材料。这

类紫外辐射散射剂的实例包括聚合材料，例如被称作 SunSpheres™（Rohm 和 Haas; Philadelphia, PA）的产品，其制造商将其描述为是通过乳液聚合制成的中空苯乙烯/丙烯酸酯共聚物球体。该聚合物球体据说通过在表面如人类皮肤上存在的整个防晒剂薄膜上分散和/或散射入射的紫外辐射来提高跨越 UVA 和 UVB 区域的 SPF 值。要理解的是，球体通过将辐射重新导向防晒制剂中的紫外线吸收防晒活性剂来使较少的紫外辐射透入皮肤，其中射线与防晒活性分子反应且能量作为热耗散。本文所用的术语“球体”或“散射剂”不受化学构成或形状的限制，但包含产生延长入射紫外辐射路径，提高射线接触防晒活性分子，即紫外线吸收活性剂的统计可能性的作用的任何试剂。这些材料也可以包括表现出散射性质的紫外线吸收材料，例如 ZnO（实例包括可获自 BASF 的 Z-Cote™产品）、TiO₂（实例包括可获自 Uniqema (New Castle, DE, USA) 的 Solaveil™产品）、如亚甲基双苯并三唑基四甲基丁基酚（可获自 Ciba Specialty Chemicals, Inc. (Basel, Switzerland) 的“Tinasorb™ M”）的化合物。紫外辐射散射剂通常在制剂中以高达大约 10 重量%，优选大约 0.5% 至大约 7.0 重量%，特别优选 3%至大约 5 重量%的量存在。

本文所用的术语“挥发性添加剂”是指制剂中有助于活性成分在要保护的表面上成膜并在施加后从表面上迅速蒸发的一种或多种组分。这类挥发性有机溶剂包括，但不限于，C₁-C₄ 直链或支链醇，例如，甲醇、乙醇、丁醇和异丙醇，挥发性有机硅化合物，例如六甲基二硅氧烷、八甲基三硅氧烷、十甲基四硅氧烷、十六甲基七硅氧烷、八甲基环四硅氧烷、十甲基环五硅氧烷、十四甲基环六硅氧烷，和挥发性醛。这些各自的其它实例是本领域普通技术人员已知的。

由于本发明的组合物是基本上水性的，挥发性添加剂以不超过组合物的 50%的量存在。挥发性添加剂通常以组合物的高达大约 20 重量%，优选高达大约 10 重量%，且最优选大约 1 重量%至大约 5 重量%的量存在。当本发明的组合物包含要施加到人皮肤上的防晒剂时，挥发性添加剂应该理想地为批准用在化妆品组合物中的添加剂。在本发明的人用防晒剂组合物的优选实施方案中，挥发性添加剂是乙醇。

本文所用的“晒后”制剂是指可以在使用者在阳光下停留任何时间后施加的提供使用者舒适的抚慰或修复作用的制剂。这类制剂可以含有例如真芦荟、维生素 A、C 和 E、绿茶提取物，等等。

本发明的组合物可以进一步包含所谓的无日光晒黑或自晒黑组合物，即施加到人皮肤上时赋予其与通过使皮肤暴露在天然或人造阳光下实现的类似的外观。无日光晒黑活性剂的实例描述在美国专利 Nos. 6,482,397、6,261,541 和 6,231,837 中。这类无日光晒黑组合物通常除了人为晒黑有效量的自晒黑剂外还包含有效量的组合物着色剂和用于局部施加到人皮肤上的化妆品可用载体。

本发明的组合物可以进一步包含本领域普遍接受用于施加到人皮肤上的并在如此施加时在皮肤中与氨基酸反应以形成有色产品的自晒黑剂。这类反应赋予皮肤与在阳光下暴露足以晒黑皮肤的时间后获得的颜色类似的棕褐色外观。合适的自晒黑剂包括，但不限于， α -羟基醛和酮、甘油醛和相关的醇醛、各种吡啶、咪唑及其衍生物，和各种批准的着色剂。本文中目前优选作为自晒黑剂的是 α -羟基醛和酮。最优选地，自晒黑剂是二羟基丙酮（“DHA”）。其它合适的自晒黑剂包括，但不限于，甲基乙二醛、甘油醛、赤藓酮糖、四氧嘧啶、2,3-二羟基丁二醛、2,3-二甲氧基丁二醛、2-氨基-3-羟基-丁二醛和 2-苄基氨基-3-羟基丁二醛。

本发明的组合物可以进一步包含皮肤保护活性剂。合适的实例包括（在优选重量%范围内）尿囊素（0.5 至 2%）；氢氧化铝凝胶（0.15 至 5%）；异极矿（1 至 25%）；可可油（大于 50%）；鳕鱼肝油（5 至 14%）；胶态燕麦片；聚二甲基硅氧烷（1 至 30%）；甘油（20 至 45%）；硬质脂肪（大于 50%）；高岭土（4 至 20%）；羊毛脂（12.5 至 50%）；矿物油（大于 50%）；矿脂（大于 30%）；碳酸氢钠；局部用淀粉（10 至 98%）；白矿脂（大于 30%）；乙酸锌（0.1 至 2%）；碳酸锌（0.2 至 2%）和氧化锌（1 至 25%）。

本发明的组合物可以进一步包含驱虫组分。对个人护理产品而言，最广泛使用的活性剂是 N,N-二乙基-间甲苯酰胺，常称作“DEET”，并可以含有至少大约 95% DEET 的浓缩物的形式获得。其它合成的化学驱虫剂包括邻苯二甲酸二甲酯，乙基己二醇、避蚊酮、di-n-propylisocinchonate、双环庚烯、二甲酰亚胺和四氢糠醛。某些植物源材料也具有驱虫活性，包括香茅油和其它亚香茅来源（包括柠檬草油）、柠檬烯、迷迭香油和桉叶油。掺入防晒乳液中的驱虫剂的选择通常受到驱虫剂味道的影响。所用驱虫剂的量取决于试剂的选择；DEET 在高浓度下有效，例如多达大约 15%或更多，而一些植物源物质通常以

低得多的量使用，例如 0.1%或更少。

本发明的组合物可以含有多种附加的任选组分，在本文中被称作“化妆品组分”，但也可以包括通常被称作药物活性剂的组分。完全经此引用并入本文的 The CTFA Cosmetic Ingredient Handbook, 第 7 版, 1997 和第 8 版, 2000 描述了皮肤护理组合物中常用的适用在本发明的组合物中的多种化妆品和药物成分。该参考文献中公开的这些功能类型的实例包括：吸收剂、磨料、抗结块剂、防沫剂、抗氧化剂、粘合剂、生物添加剂、缓冲剂、填充剂、螯合剂、化学添加剂、着色剂、化妆品收敛剂、化妆品抗微生物剂、变性剂、药物收敛剂、外用镇痛剂、成膜剂、芳香剂组分、保湿剂、遮光剂、pH 调节剂、增塑剂、防腐剂、推进剂、还原剂、皮肤漂白剂、皮肤调理剂（润肤剂、保湿剂，混杂和封闭）、皮肤保护剂、溶剂、发泡剂、水溶助长剂、增溶剂、助悬剂（非表面活性剂）、防晒剂、紫外线吸收剂、SPF 增进剂、防水剂和增粘剂（水性和非水性）。

在本发明的实践中，通常优选使用已经通过如去离子或反渗透之类的方法纯化的水，以改进可由供水中溶解的固体引起的批与批制剂的不一致性。乳液或组合物中水的量可以为大约 15%至 95 重量%，优选大约 45 至 75%，最优选大约 60%至大约 75%。

润肤剂是有助于平滑和软化皮肤并也可以减轻其粗糙、龟裂或刺激的油质或油性物质。典型的合适润肤剂包括粘度为 50 至 500 厘泊 (cps) 的矿物油、羊毛脂油、椰子油、可可油、橄榄油、杏仁油、澳洲坚果油、芦荟提取物，例如真芦荟 lipoquinone、合成霍霍巴油、天然 sonora 霍霍巴油、红花油、玉米油、液体羊毛脂、棉籽油和花生油。优选地，润肤剂是由 Henkel KGaA 以商品名 Myritol 331 出售的可可甘油酯，其是可可油的甘油单酸酯、二酸酯和三酸酯的混合物，或由 Henkel KGaA 以商品名 Cetiol OE 出售的二辛酰基醚，或 Finetex 以商品名 Finsolv TN 出售的苯甲酸 C₁₂-C₁₅ 烷基酯。一种或多种润肤剂可以以大约 1%至大约 10 重量%，优选大约 5 重量%的量存在。另一合适的润肤剂是 DC 200 Fluid 350，一种有机硅流体，可获自 Dow Corning Corp。

其它合适的润肤剂包括角鲨烷、蓖麻油、聚丁烯、甜杏仁油、鳄梨油、calophyllum oil、蓖麻毒油、乙酸维生素 E、橄榄油、有机硅油，例如二甲基聚硅氧烷和环状聚二甲基硅氧烷，亚麻酸醇、油醇、谷胚芽油，

例如小麦胚芽油、棕榈酸异丙酯、棕榈酸辛酯、肉豆蔻酸异丙酯、硬脂酸十六烷酯、硬脂酸丁酯、油酸癸酯、乙酰基甘油酯、(C₁₂-C₁₅) 醇的辛酸酯和苯甲酸酯、醇和多元醇(例如二醇和甘油)的辛酸酯和癸酸酯、蓖麻醇酸酯,例如己二酸异丙酯、月桂酸己酯和十二烷酸辛酯,马来酸二辛酰酯、氢化植物油、苯基聚三甲基硅氧烷、霍霍巴油和真芦荟提取物。

可以使用在环境温度下是固体或半固体的其它合适的润肤剂。这类固体或半固体化妆品润肤剂包括二月桂酸甘油酯、氢化羊毛脂、羟基化羊毛脂、乙酰基化羊毛脂、矿脂、羊毛脂酸异丙酯、肉豆蔻酸丁酯、肉豆蔻酸十六烷酯、肉豆蔻酸肉豆蔻酯、乳酸肉豆蔻酯、十六烷醇、异硬脂醇和羊毛脂酸异十六烷酯。该制剂中可任选包括一种或多种润肤剂。

保湿剂是由于其吸湿性质而促进保水性的润湿剂。合适的保湿剂包括甘油、聚二醇,例如聚乙二醇和聚丙二醇,甘露醇和山梨糖醇。优选地,保湿剂是山梨糖醇,70%USP 或聚乙二醇 400, NF。制剂中可任选包含大约 1%至大约 10 重量%,优选大约 5 重量%的一种或多种保湿剂。

干爽感改进剂是添加到乳液中在乳液干燥时赋予皮肤“干爽感”的试剂。干爽感改进剂可以包括滑石、高岭土、白垩、氧化锌、有机硅流体、无机盐,例如硫酸钡,表面处理过的二氧化硅、沉淀二氧化硅、火成二氧化硅,例如可获自 Degussa Inc. of New York, N.Y. U.S.A. 的 Aerosil。另一干爽感改进剂是美国专利 No. 6,488,916 中公开的类型的水交联甘油基淀粉。

加入附加增稠剂可以是有利的,例如可获自 B. F. Goodrich Co. 的各种 Carbopols。特别优选的是不会破坏最终产品的制剂中的层状结构的那些试剂,例如非离子增稠剂。附加增稠剂的选择完全在本领域人员的技术范围内。

抗菌防腐剂是破坏或防止或抑制防晒组合物中微生物的增殖并且也可以提供抗氧化保护的物质或制品。常使用防腐剂制造自灭菌的水基产品,例如乳液。这用于防止产品中可能存在的微生物在产品的制造和配送过程中和在消费者使用过程中生长,消费者可能在正常使用过程中进一步不经意地污染产品。典型的防腐剂包括对羟基苯甲酸酯(parabens)的低烷基酯,尤其是对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、对羟基苯甲酸异丁酯及其混合物,苜醇、苯基乙醇和苯甲酸,

diazolydinyI、脲、氯苯甘油醚、碘丙炔基和丁基氨基甲酸酯。优选防腐剂可以以商品名 Germaben II 获自 Sutton。任选以大约 0.001 至大约 10 重量%，优选大约 0.05 至大约 1% 的量包含一种或多种抗菌防腐剂。

“抗氧化剂”是添加到防晒剂中以防止或延迟由空气中氧的作用（氧化）引起的变质的天然或合成物质。它们也可以减轻皮肤组织中的氧化反应。抗氧化剂防止可能造成酸败和非酶褐变反应产物的生成的氧化变质。典型的合适抗氧化剂包括五倍子酸的丙酯、辛酯和十二烷酯，丁基化羟基苯甲醚（BHA，通常作为邻位和间位异构体的混合物购得）、丁基化羟基甲苯（BHT）、绿茶提取物、尿酸、半胱氨酸、丙酮酸盐、去甲二氢愈创木酸、维生素 A、维生素 E 和维生素 C 及其衍生物。一种或多种抗氧化剂可任选以大约 0.001 至大约 5 重量%，优选大约 0.01 至大约 0.5% 的量包含在防晒组合物中。

“螯合剂”是用于例如用杂环结构螯合或结合金属离子以便通过来自各参与环的化学键固定离子的物质。合适的螯合剂包括乙二胺四乙酸（EDTA）、EDTA 二钠、乙二胺四乙酸钙二钠、EDTA 三钠、白蛋白、转铁蛋白、desferoxamine、甲磺酸去铁胺（desferal）、desferoxamine mesylate、EDTA 四钠和 EDTA 二钾或任何这些的组合。

“芳香剂”是可以赋予防晒组合物令人愉悦的香气的芳香物质。典型的芳香剂包括提取自植物来源（玫瑰花瓣、梔子花、茉莉花，等等）的可单独或任意组合使用以产生精油的芳香材料。或者，可以制备醇提取物以用于配混芳香剂。但是，由于从天然物质中获得芳香剂的相对较高的成本，现代趋势是使用合成芳香剂，特别是在大规模产品中。一种或多种芳香剂可以任选以大约 0.001 至大约 5 重量%，优选大约 0.01 至大约 0.5 重量% 的量包含在防晒组合物中。

“pH 改性剂”是将制剂 pH 值调节至更酸性 pH 值或调节至更碱性 pH 值的化合物。合适的 pH 改性剂的选择完全在本领域人员的普通技术范围内。

C. 制剂和包装

在本发明的一个实施方案中，脂质体可以掺入直接施加到表面，如皮肤上的水性分散体中。在本发明的某些实施方案中，脂质体的使用为高 SPF 组合物提供了新型和独特的配方选项。脂质体对皮肤的亲和力使防晒活性剂沿皮肤表面侧向迁移和透皮迁移最小化。本发明的这一方面

允许在将该组合物施加到干皮肤上或甚至施加到预湿润的皮肤表面上后冲洗皮肤而不会损失活性。此外，如本文所示，本发明的组合物论证了在接触水或水分时提高组合物的 SPF 活性。

在优选实施方案中，本发明的组合物可以配制成施加到人皮肤上以提供防晒或紫外线防护的各种产品。层状包囊的使用提供了高 SPF 产品的水性制剂，产生可以喷雾、擦拭或施加在保留型(leave-on)制剂中的制剂，水性连续相从中蒸发，从而在皮肤表面上留下脂质体。这类产品包括气溶胶和非气溶胶喷雾制剂和洗液或乳霜，例如皮肤或毛发调理产品。在优选实施方案中，本发明的防晒组合物装在带阀的加压罐内，其在阀打开时以连续喷雾形式释放该组合物。

层状包囊组分可以包含在生理学可接受的可溶基质，例如聚合基质中，其在分散在水和挥发性添加剂中时输递层状包囊组分。在一种这样的实施方案中，脂质体包囊组分可以作为粉末、干膜存在或包含在纺织或非纺织的基底，例如织物中。在这种实施方案中，层状包囊组分和水和挥发性添加剂组分可以包含在试剂盒中，该试剂盒将固体和液体组分装在分开的区域或隔室中以进行储存，然后在施加前混合和重新配制。在优选实施方案中，该试剂盒包括在用易破阻隔体分开的独立的孔或隔室中装有单独组分的包装(packet)，该阻隔体可以弄破形成单一区域或隔室以合并组分，从而在单一隔室中重新配制。在单独的优选实施方案中，本发明的组合物，特别是层状包囊的防晒活性剂，也可以施加到非纺织的疏水或亲水材料上，其在被水、挥发性添加剂混合物润湿后释放出材料。这些疏水或亲水材料可用于储存本发明的组合物以便随后施加到另一表面，例如皮肤上。在此实施方案中，层状包囊组分可以例如通过喷雾干燥或冻干法干燥，并施加到非纺织的基底上，从中其容易地用水再悬浮。可以通过将基底设计成带有与层状表面上的电荷相斥的电荷来促进或增强层状包囊组分从基底材料中的释放。电荷可以弱或强地相斥以顺应在产品施加过程中将脂质体有效输递到皮肤表面上的需要。

本发明的制品可以独立地包装或与适用于提供主要制品没有提供的单独益处，例如美观、治疗、功能或其它益处的附加制品一起包装，由此形成个人护理试剂盒。该个人护理试剂盒的附加制品优选包含包括至少一层的水不溶性基底，和位于该附加制品的基底的该层上或浸渍到其中的含有起泡表面活性剂的清洁组分或治疗有益组分。

本发明的附加制品也可以发挥除了或代替治疗或美观益处的功能益处。例如，附加制品可用作适用于在淋浴或沐浴实验完成后从皮肤或毛发上辅助除去水分的干燥器具。

本发明的制品也可以包含一个或多个室或区域或隔室。这类区域或室或隔室由基层层在各种位置的彼此连接（例如粘合）产生以划定封闭区域。这些区域或隔室或室可用于例如将各种制品组分彼此分隔，例如，将含表面活性剂的清洁组分与调理剂分隔。提供治疗或美观或清洁益处的分开的制品组分可以以各种方式从室中释放，包括但不限于，增溶、乳化、机械转移、刺破、popping、爆裂、室的挤压、或甚至剥除构成室一部分的基层层。

D. 方法

本发明的组合物提供了可施加到材料表面上的组合物的制造，该材料表面因降低的紫外辐射曝光而获益。本领域普通技术人员容易认识到，由于其有效吸收广谱紫外辐射的能力和配制简易性，本发明的组合物当施加到人或其它动物上时可用在许多预防和治疗方法中，并可施加到暴露在日光和紫外辐射中的会因所述曝光而受害的任何对象。例如，该组合物可用在防止对象的“光老化”的方法中，其在本文中是指由接触对象的紫外辐射引起的对对象的损害。这种光老化的实例包括，褪色、褐变、裂化等。本发明的制剂可掺入施加到定期暴露在日光下的经受由紫外辐射引起的表面劣化的组合物中。这类组合物包括，但不限于，水和油基漆料、着色剂、染料、凝胶、聚合物基板材和涂料、织物和金属。在单独的优选实施方案中，本发明的涂料可作为材料制造法的一部分施加到表面上或可以作为由用户按需要施加，例如在被警告 UV 指数升高的日子施加的“售后”组分供应。

此外，当配制以施加到人和/或动物皮肤上时，本发明的组合物可用在防止皮肤光老化的方法和防止红斑的方法中。

通过下列实施例进一步描述本发明，它们不是要以任何方式限制由所附权利要求限定的本发明。

E. 实施例

实施例 1-5 论证了使用本发明的脂质体技术在水分散体中掺入极高载量的单防晒活性组分或防晒活性剂混合物。使用下列程序制造实施例 1-5 中所列的脂质体包囊的防晒活性浓缩物。

首先通过将防晒活性化合物称入 500 毫升烧杯来建立油相混合物。各防晒剂以实现防晒活性剂基于 100 克所需浓缩物总重量在最终浓缩物中的所需重量百分比的量添加。由此，对于实施例 1，将 21.82 克胡莫柳酯、9.1 克辛水杨酯、6.36 克氧苯酮和 3.64 克氰双苯丙烯酸辛酯添加到烧杯中。在该混合物中加入 2.5 克吐温 80 和 0.05 克吡啶硫酮锌。然后将该混合物加热至 80°C 30 分钟或直至该溶液清澈。连续进行顶置搅拌。将该混合物除热，并使其冷却至 60°C (+/-2°C)。在冷却时，与防腐剂，例如苧基醇或对羟基苯甲酸酯类一起加入 7.0 克大豆卵磷脂，防腐剂的量适于使制剂依据现有 FDA 规章留在皮肤上。由此，在实施例 1 中，在此时加入 0.4 克对羟基苯甲酸甲酯和 0.2 克对羟基苯甲酸丙酯，并在实施例 2 中，加入 1 克苧基醇。如下所示，在最终防晒制剂的制造中，也使用附加防腐剂体系，但不作为脂质体浓缩物形成过程的一部分添加。当制剂中包含阿伏苯宗作为防晒活性剂时，将其称重并在此时加入冷却的混合物中。然后使用顶置搅拌器将该混合物搅拌 15 分钟。

在单独烧杯中，通过将一定量的去离子水加热至 60°C (+/-2°C)，建立水相，从而在与油相合并时形成 100 克最终浓缩物总重量。随后将油相在顶置搅拌下混入水相直至均匀，形成粗制脂质体悬浮液。总油相和水相的最终重量为 100 克，在冷却过程中用追加的去离子水调节，从而形成粗制脂质体悬浮液。然后根据美国专利 No. 5,173,303 中所述的方法加工粗制脂质体悬浮液以形成最终脂质体浓缩物。

实施例 1

根据上述方法制备下列制剂以形成包含防晒活性剂混合物（浓缩物的 44.6 重量%）的脂质体浓缩物，特征为含氧苯酮-和对羟基苯甲酸酯的配方。

成分	重量百分比
水	45.29
胡莫柳酯	21.82
辛水杨酯	9.1
大豆卵磷脂	7.0
氧苯酮	6.36
阿伏苯宗	3.64
氰双苯丙烯酸辛酯	3.64
吐温 80	2.5
对羟基苯甲酸甲酯	0.4
对羟基苯甲酸丙酯	0.2
吡啶硫酮锌	0.05

实施例 2

根据上述方法制备下列制剂以便在无对羟基苯甲酸酯的配方中形成包含防晒剂混合物（浓缩物的 44.6 重量%）的脂质体浓缩物。

成分	重量百分比
水	44.89
胡莫柳酯	21.82
辛水杨酯	9.1
大豆卵磷脂	7.0
氧苯酮	6.36
阿伏苯宗	3.64
氰双苯丙烯酸辛酯	3.64
吐温 80	2.5
苜基醇	1.0
吡啶硫酮锌	0.05

实施例 3

根据上述方法制备下列制剂以形成不包括氧苯酮的包含防晒活性

剂（浓缩物的 38.2 重量%）的脂质体浓缩物。

成分	重量百分比
水	51.25
胡莫柳酯	10.91
辛水杨酯	9.10
大豆卵磷脂	7.0
阿伏苯宗	5.46
氰双苯丙烯酸辛酯	12.73
吐温 80	2.5
苜基醇	1.0
吡啶硫酮锌	0.05

实施例 4

根据上述方法制备下列制剂以使用阿伏苯宗以外的防晒剂形成包含防晒剂（浓缩物的 44.6 重量%）的脂质体浓缩物。

成分	重量百分比
水	44.78
胡莫柳酯	20.0
辛基甲氧基肉桂酸酯(Octinoxate)	10.0
氧苯酮	8.0
辛水杨酯	6.67
大豆卵磷脂	7.0
吐温 80	2.5
苜基醇	1.0
吡啶硫酮锌	0.05

实施例 5

根据上述方法制备下列制剂以便在含对羟基苯甲酸酯的配方中形成包含单一防晒活性化合物（浓缩物的 45 重量%的氰双苯丙烯酸辛酯）的脂质体浓缩物。

成分	重量百分比
水	41.85
辛水杨酯	45.0
大豆卵磷脂	7.0
吐温 80	2.5
对羟基苯甲酸甲酯	0.4
对羟基苯甲酸丙酯	0.2
吡啶硫酮锌	0.05

实施例 6-SPF 测试

活体 SPF 测量是要模拟标准施加厚度的最终使用者施加。美国食品药品监督管理局 (FDA) 列出测试“静态”(干皮肤) SPF 值 (21 C.F.R. §352.73) 和耐水或极耐水值 (21 C.F.R. §352.76) 的程序。本文所述的所有 SPF 测试根据 U.S. F.D.A. 批准的测试程序进行。各国国家和地区认证机构使用类似测试程序, 例如 European Cosmetic Toiletry 和 Perfumery Association (“COLIPA”)。根据这些方法, 使用生物终点 (红斑) 测量紫外线吸收剂和阻断剂的效果。在活体方法学中 FDA 和 COLIPA 均采用的防晒剂推荐量是 2 毫克/平方厘米或 2 微升/平方厘米, 因为多数防晒剂具有接近 1(almost unity) 的比重。对每一受试者测量施加面积, 然后使用吸移管测量防晒剂的相应量 (体积) 或通过损失称量。在每一情况下在至少三个 (3) 受试者上进行活体 SPF 试验, 但仅重复被认为确定防晒剂组合物在人皮肤上的性能所必须的次数。

根据已知方法制备含上文实施例 1-3 中所述的脂质体浓缩物的防晒制剂。基于脂质体浓缩物中存在的防晒活性剂的类型, 确定制剂中防晒剂的量。脂质体浓缩物用水稀释以使最终组合物中的防晒活性剂含量预计产生在现有技术乳液体系中 45 的 SPF。使用低剪切顶置混合机将脂质体与挥发性添加剂和散射剂均匀分布在最终制剂中。

实施例中所用的 Sunspheres 由制造商 (Rohm & Haas) 以微粉化粉末或纳米分散体形式供应。纳米分散体以制造商供应的形式使用, 使用低剪切顶置混合机 (G.K. Heller Corp. Heavy-Duty Laboratory Stirrer Type M0399015, 带有 G.K. Heller Corp. Series S Motor Controller)。粉末需

要在添加脂质体浓缩物之前,使用设定为 70%功率大约 15 分钟的 Gilford 均化器 (Gifford-Ward Eppenbach Homo-Mixer w/ Staco Variable Transformer Model 3PN1010B) 用高剪切混合机分散在水中,然后将脂质体浓缩物和挥发性添加剂低剪切混合。

某些防晒制剂含有附加成分丙二醇作为防冻添加剂和氯苯甘油醚作为附加防腐剂,两者均被认为不影响 SPF 值。所有受试制剂的粘度保持水状稀薄 (<500 cps),这是本发明的关键特征和优点。由上述实施例 1 和 2 的脂质体浓缩物制成的最终防晒制剂在其制剂中含有相同量和类型的防晒活性剂。这些最终防晒制剂中防晒剂的量也等于现有技术乳液制剂 COPPERTONE® SPF 45 中存在的防晒活性剂的量和类型。现有技术产品用作对照物并与实验性脂质体制剂一起在这些活体试验中在相同的人受试者上测试并在这些试验中计算为具有 45 的 SPF。对于用实施例 3 的脂质体浓缩物形成的防晒组合物,基于本领域技术人员的知识,所用防晒活性剂的类型和量经计算产生活体 SPF45。受试的最终防晒制剂如下:

表 1

制剂成分	重量百分比
实施例 1:	
脂质体浓缩物 #1	54.945
纯净水	45.055
实施例 2:	
脂质体浓缩物 #2	54.945
丙二醇	5.0
氯苯甘油醚	0.2
纯净水	39.855

实施例 2 + 散射剂:	
脂质体浓缩物 #2	54.945
丙二醇	5.0
Sunspheres™	18.1
氯苯甘油醚	0.3
纯净水	21.655
实施例 2 + 散射剂 + 挥发性添加剂:	
脂质体浓缩物 #2	54.945
丙二醇	5.0
Sunspheres™	18.1
氯苯甘油醚	0.1
SD-40 醇	10
纯净水	11.755
实施例 3:	
脂质体浓缩物 #3	54.945
丙二醇	5.0
纯净水	40.055
实施例 3 + 散射剂:	
脂质体浓缩物 #3	54.945
丙二醇	5.0
Sunspheres™	18.1
纯净水	21.955
实施例 3 + 挥发性添加剂:	
脂质体浓缩物 #3	54.945
丙二醇	5.0
SD-40 醇	5.0
纯净水	35.055

实施例 3 + 散射剂 + 挥发性添加剂:	
脂质体浓缩物 #3	54.945
丙二醇	5.0
Sunspheres™	18.1
SD-40 醇	5.0
纯净水	16.955

评测

表 2 显示了三种不同组合物的静态 SPF 结果，各组合物通过分别用水稀释实施例 1-3 的脂质体浓缩物来制备，以使脂质体浓缩物构成最终防晒组合物的 54.945% w/w。

表 2

配方	活体 SPF
实施例 1	10.0
实施例 2	18.0
实施例 3	12.5

数据表明由人体试验获得的静态 SPF 值明显不足预期的 SPF 45。可以通过在组合物中与防晒活性剂一起包含散射剂来提高防晒剂组合物的 SPF 值。

表 3 显示了由实施例 2 和 3 的脂质体浓缩物制成的，用去离子水稀释的，并进一步包含 Sunspheres™ SPF 增进剂的防晒制剂的静态 SPF 测试结果。配制该组合物以使脂质体浓缩物构成最终制剂的 54.945 重量%并使 Sunspheres™构成最终制剂的 5 重量%，制造商推荐的最高量。

表 3

配方	活体 SPF
实施例 2 + 散射剂	19.7
实施例 3 + 散射剂	38.1

如表 3 中所示，在由实施例 2 和 3 的脂质体浓缩物制成的防晒制剂

中加入散射剂如预期的那样提高了这两种制剂的 SPF。但是，SPF 值仍然保持显著低于 SPF45 预期值。相应地，进行额外的体外试验以研究脂质体包囊的防晒剂的成膜性质的效力，例如通过添加非挥发性添加剂，例如 plantaren。这些实验对仅含脂质体包囊的防晒剂的防晒制剂或包含脂质体和散射剂的防晒制剂的 SPF 值几乎至完全没有表现出影响。

但是，令人惊讶地发现，在脂质体体系中与散射剂一起添加挥发性添加剂出乎意料地增进 SPF。下表 4 和 5 显示了实验结果，论证了通过在包含脂质体和球体的组合物中添加 SD-40 醇（乙醇）而对静态 SPF 值的出乎意料的增进。为比较目的提供在不同添加剂存在下每一配方的 SPF 结果。

表 4

配方	活体 SPF
实施例 2	18.0
实施例 2 + 散射剂	19.7
实施例 2 + 散射剂 + 挥发性添加剂	39.0

表 5

配方	活体 SPF
实施例 3	12.5
实施例 3 + 挥发性添加剂	10.5
实施例 3 + 散射剂	38.1
实施例 3 + 散射剂 + 挥发性添加剂	46.0

这些数据表明（1）挥发性添加剂的添加本身没有提供 SPF 的增进；（2）散射剂的添加本身增进了 SPF，但没有达到对制剂中这种量的防晒剂计算出的预期 SPF 值；和（3）散射剂 + 挥发性添加剂的一起添加提供了 SPF 的最高增进。

基于实施例 2 的脂质体浓缩物的防晒制剂随后根据用于测定极耐水 SPF 的 US FDA 程序测试。下表 6 显示了试验结果。下面重复列出来自上文的静态 SPF 以便与极耐水 SPF 进行比较。

表 6

配方	静态 SPF	VWR SPF
实施例 2	18.0	14.0
实施例 2 + 散射剂	19.7	35.0
实施例 2 + 散射剂 + 挥发性添加剂	39.0	58.0

结果表明,含脂质体连同散射剂或者散射剂+挥发性添加剂的配方在接触水后与仅含脂质体包裹的防晒剂的防晒制剂相比产生明显更高的 SPF 结果。因此,本发明的另一令人惊讶的益处在于,与在没有接触水的皮肤上的静态测量相比,接触水后 SPF 值的提高。该结果也是出乎意料的。

实施例 7-指浸试验

下面论证由本发明的优选实施方案提供的优点,其中脂质体组合物包括皮肤附着剂。在上述实施例中, zinc omidine, 也称作吡啶硫酮锌, 用作附着剂。美国专利 No. 5,173,303 描述了施加到皮肤上的在水相中含有吡啶硫酮钠的脂质体基组合物。在本实验中,将吡啶硫酮锌掺入油相并在 SPF 耐水试验(极耐水(VWR))中测试其在水接触 80 分钟后保持高 SPF 的能力。在典型的防晒制剂中,通过在制剂中掺入防水聚合物实现在 VWR 测试中保持 SPF,但防水聚合物往往在皮肤上留下粘稠的不舒服感觉。本实施方案制剂中脂质体的存在提供了实现最终制剂的皮肤附着的某种措施以致不需要防水聚合物。但是,据发现,在油相中添加吡啶硫酮锌增强了本发明的这种特征。此外,在脂质体制剂中加入如吡啶硫酮锌的附加皮肤附着剂提供了能够将防晒剂组合物施加到已湿皮肤上的额外益处并使防晒剂留在皮肤上。

为了评测本发明的这些有益特征,设计实验程序以量化在干和湿皮肤上的沉积。测试含和不含吡啶硫酮锌的脂质体体系。开发下列程序以便在将干或湿的手指浸入适当悬浮液时评测在含和不含吡啶硫酮锌的情况下脂质体在皮肤上的留持性。

将 20 毫升防晒制剂样品装入 30 毫升塑料杯。每次指浸经证实以指尖到达杯底中点结束。所选手指用异丙醇(IPA)预湿以使皮肤油脂标准化,然后风干 10 分钟。湿和干皮肤配方施加相同,只是对于湿皮肤

试验,手指经过预湿步骤,干皮肤试验省略这一步骤。

对于预湿,将指尖测试区域(“浸渍区域”)浸入在 30 毫升塑料杯中的 20 毫升自来水 10 秒。只有浸渍区域变湿。然后将浸渍区域插入 20 毫升防晒制剂 10 秒。通过将指尖在纸巾上在单独区域上蘸三次,去除过量制剂。然后将浸透的手指在含有 20 毫升水的塑料杯内旋动 30 次,确保在该程序中不接触边缘,从而不会通过与杯子接触而移出任何制剂。然后将浸渍区域插入 100 毫升 IPA 并搅动直至所有防晒剂从手指上移除到 IPA 中。然后将手指插入水以洗除过量 IPA。然后将 3 毫升脂质体/IPA 溶液样品添加到 7 毫升 IPA 中以稀释至符合仪器要求的适当吸光度(Perkin Elmer Lambda 40 UV/VIS Spectrophotometer)。然后通过从 290 纳米至 400 纳米扫描吸光度,分析脂质体/IPA 溶液,显示防晒活性剂的量。

在本程序的情况下,遵循 Beer-Lambert 定律,其表示吸光度和吸收化学品浓度之间的线性关系:

$$A=\epsilon bc$$

其中 A 是吸光度, ϵ 是摩尔吸收率 ($L/mol \cdot cm$), b 是样品的路径长度,即容纳样品的比色杯的路径长度(厘米);且 c 是溶液中化合物的浓度(摩尔/升)。因此,在路径长度和化学组成保持恒定的情况下,吸收的增加归因于溶液中存在的吸收物类的浓度提高。注意一个波长,310 纳米,在浸入溶液中后量化留在皮肤上的吸收物类的量。表 7 显示了一个受试者上使用由实施例 2 的脂质体浓缩物以及散射剂和挥发性添加剂和吡啶硫酮锌制成的防晒剂的试验结果。对照配方除缺乏吡啶硫酮锌外与试验配方相同。

表 7

皮肤施加方法	在 310 nm 下的吸光度	
	对照物	试验配方
干燥,水洗	0.60	0.98
湿,水洗	0.23	0.66

如表 7 中所示,含吡啶硫酮锌的本发明的脂质体制剂表现出比不含吡啶硫酮锌的脂质体制剂高的皮肤亲和力。这适用于在预湿皮肤或干皮

肤上的沉积。如施加到湿或干皮肤上后冲掉量的降低所论证，油相中皮肤附着剂的存在据显示提高了单独的脂质体对皮肤的天然亲和力。据观察，施加到干皮肤上的含脂质体的防晒活性剂的留持性增进 63%，施加到预湿皮肤上的增进 186%。

尽管本文已经描述了本发明的某些目前优选的实施方案，但对本发明所述领域技术人员而言显而易见的是，可以在不背离本发明的精神和范围的情况下作出所述实施方案的变动和修改。相应地，本发明仅在所需程度上受到所附权利要求和适用法律规则的限制。