



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105163706 A
(43) 申请公布日 2015. 12. 16

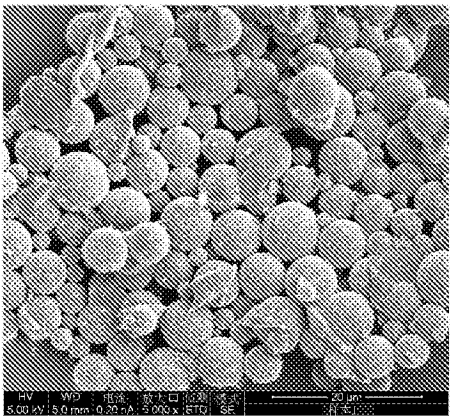
(21) 申请号 201480024020. 0
(22) 申请日 2014. 02. 27
(30) 优先权数据
61/770773 2013. 02. 28 US
(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2015. 10. 28
(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/IL2014/050207 2014. 02. 27
(87) PCT国际申请的公布数据
W02014/132261 EN 2014. 09. 04
(71) 申请人 塔格拉生物技术有限公司
地址 以色列内坦亚市
(72) 发明人 丹尼·戈尔茨坦
奥尔加·普利伐洛伐
利奥尔·本艾尔塔贝特
雅尼夫·梅纳赫姆 哈南·哈哲
(74) 专利代理机构 上海翼胜专利商标事务所
(普通合伙) 31218
代理人 翟羽

(51) Int. Cl.
A61K 8/29(2006. 01)
A61K 8/35(2006. 01)
A61K 8/73(2006. 01)
A61Q 17/04(2006. 01)
A61K 8/81(2006. 01)
A61K 8/02(2006. 01)

权利要求书3页 说明书38页 附图5页

(54) 发明名称
含有防晒剂的微胶囊

(57) 摘要
揭露多种微胶囊,其由包含一或多个防晒剂的一芯部以及一壁形成用聚合物材料的一外壳所形成,其被擦揉或按压在皮肤上时不会破碎;以及揭露制备所述微胶囊的多种制作方法。并且提供多种外用制剂,其包括所述微胶囊,例如可以为多种防晒制剂或皮肤护理制剂。



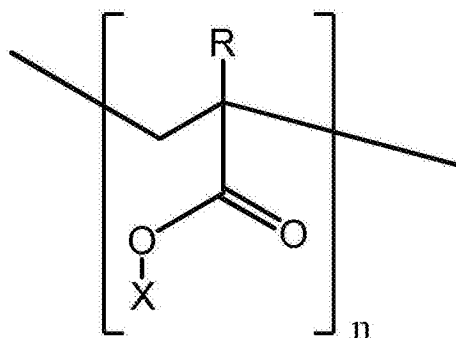
1. 一种微胶囊,其特征在于:所述微胶囊包括:

一芯部,包含至少一防晒剂;以及

一外壳,包覆所述芯部,所述外壳由一壁形成用聚合物材料所构成,其包含能够形成多个氢键的至少一种聚合物或共聚物,及/或具有一平均分子量范围为 5,000 道尔顿至 300,000 道尔顿之间,所述微胶囊被擦揉或按压在皮肤上时不会破碎。

2. 如权利要求 1 所述的微胶囊,其特征在于:所述微胶囊当以每分钟 2000 转持续 10 分钟的均质化处理下和/或以 15 瓦且 28 千赫持续 1 分钟的超声波处理下不会破碎。

3. 如权利要求 1 或 2 所述的微胶囊,其特征在于:所述至少一种聚合物或共聚物具有多个主链单元,其各自独立地具有以下基本结构:



其中:

n 代表所述聚合物或共聚物中所述主链单元的数目,其以所述结构为特征;

R 为烷基;并且

X 选自于由氢、烷基、环烷基和铵所组成的群组。

4. 如权利要求 1 至 3 的任一项所述的微胶囊,其特征在于:所述外壳不含塑化剂。

5. 如权利要求 1 至 4 的任一项所述的微胶囊,其特征在于:所述外壳是透明的。

6. 如权利要求 1 至 5 的任一项所述的微胶囊,其特征在于:所述防晒剂是一种不溶于水或不混合于水的防晒剂。

7. 如权利要求 6 所述的微胶囊,其特征在于:所述防晒剂选自于二氧化钛、阿伏苯宗、对氨基苯甲酸、贝莫三嗪酮、二苯基甲酮-9、比萨费诺-3、双苯比三唑、3-(4-甲基亚苄基)-樟脑、西诺沙酯、二乙氨基羟苯甲酰基苯甲酸己酯、二羟苯酮、甲酚曲唑三硅氧烷、依茨舒、乙基己基三嗪酮、胡莫柳酯、薄荷基氨基苯甲酸、氰双苯丙烯酸辛酯、水杨酸辛酯、二乙基己基丁酰胺基三嗪酮、异戊烯基-4-甲氧基肉桂酸酯、辛基二甲基对氨基苯甲酸、辛基甲氧基肉桂酸酯、氧苯酮、聚硅氧烷-15、水杨酸三乙醇胺、氧化锌及其任意组合所组成的群组。

8. 如权利要求 7 所述的微胶囊,其特征在于:所述防晒剂是二氧化钛。

9. 如权利要求 8 所述的微胶囊,其特征在于:二氧化钛在所述微胶囊中所占的量落在一个范围内,所述范围选自于以重量计约 25%至约 95%、约 30%至约 90%、约 40%至约 90%、约 50%至约 90%、约 60%至约 90%、约 70%至约 90%、约 80%至约 90%,或约 80%。

10. 如权利要求 7 所述的微胶囊,其特征在于:所述防晒剂是阿伏苯宗。

11. 如权利要求 10 所述的微胶囊,其特征在于:阿伏苯宗在所述微胶囊中所占的量落在一个范围内,所述范围选自于以重量计约 30%至约 90%、约 35%至约 90%、约 40%至约

90%、约 50%至约 90%、约 60%至约 90%、约 70%至约 90%、约 80%至约 90%，或约 40%。

12. 如权利要求 1 至 11 的任一项所述的微胶囊，其特征在于：所述微胶囊具有一大小落在一个范围内，所述范围选自于约 1 微米至约 100 微米、约 1 微米至约 90 微米、约 1 微米至约 80 微米、约 1 微米至约 70 微米、约 1 微米至约 60 微米、约 1 微米至约 50 微米、约 1 微米至约 40 微米、约 1 微米至约 30 微米、约 1 微米至约 20 微米、约 1 微米到约 10 微米、或约 2 微米至约 10 微米，或约 2 微米至约 15 微米。

13. 如权利要求 7 所述的微胶囊，其特征在于：所述防晒剂是：二氧化钛；与阿伏苯宗、对氨基苯甲酸、西诺沙酯、二羟苯酮、依茨舒、胡莫柳酯、薄荷基氨基苯甲酸、氰双苯丙烯酸辛酯、水杨酸辛酯、辛基甲氧基肉桂酸酯、氧苯酮、水杨酸三乙醇胺、或氧化锌中的一或多者，所组成的一混合物。

14. 如权利要求 1 至 13 的任一项所述的微胶囊，其特征在于：所述壁形成用聚合物材料包括选自于聚丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸酯、纤维素醚、纤维素酯或其任意组合所组成的群组中的一聚合物或共聚物。

15. 如权利要求 1 至 13 的任一项所述的微胶囊，其特征在于：所述壁形成用聚合物材料包括：聚甲基丙烯酸甲酯，其展现的分子量在 15,000 道尔顿至 120,000 道尔顿的范围之中；铵甲基丙烯酸酯共聚物 B 型；纤维素乙醚；纤维素乙酯，或其任意组合。

16. 如权利要求 1 至 14 的任一项所述的微胶囊，其特征在于：所述壁形成用聚合物材料的量落在一个范围内，所述范围选自于以重量计约 20%至约 70%、约 20%至约 50%、约 20%至约 40%、约 20%至约 30%、或约 20%至约 50%。

17. 如权利要求 16 所述的微胶囊，其特征在于：所述防晒剂是以重量计约 80%的量的二氧化钛，以及所述壁形成用材料包括以重量计约 20%的量的聚甲基丙烯酸甲酯。

18. 如权利要求 1 至 17 的任一项所述的微胶囊，其特征在于：所述微胶囊进一步包含一光稳定剂。

19. 如权利要求 18 所述的微胶囊，其特征在于：所述光稳定剂选自于二乙基己基 2,6- 萘二甲酸、氰双苯丙烯酸辛酯、乙基己基甲氧基克里纶与 4- 甲基亚苄基樟脑所组成的群组。

20. 如权利要求 18 或 19 的任一项所述的微胶囊，其特征在于：所述光稳定剂在所述微胶囊中所占的量落在一个范围内，所述范围选自于以重量计约 5%至约 50%、约 5%至约 40%、约 5%至约 30%、或约 10%至约 25%、或约 10%。

21. 如权利要求 1 至 17 的任一项所述的微胶囊，其特征在于：所述防晒剂是以重量计约 40%的量的阿伏苯宗，以及所述壁形成用材料包括以重量计约 50%的量的聚甲基丙烯酸甲酯，以及所述光稳定剂是以重量计约 10%的量的氰双苯丙烯酸辛酯。

22. 如权利要求 1 至 21 的任一项所述的微胶囊，其特征在于：所述微胶囊是透明的。

23. 一种组成物，其特征在于：包括多个微胶囊，至少一部分的多个微胶囊包括如权利要求 1 至 22 的任一项所述的多种含有防晒剂的微胶囊。

24. 如权利要求 23 所述的组成物，其特征在于：在所述多种含有防晒剂的微胶囊之中的多个微胶囊是相同的或不同的。

25. 如权利要求 23 或 24 所述的组成物，其特征在于：所述多个微胶囊具有一平均大小落在一个范围内，所述范围选自于约 1 至 100 微米、约 1 至约 90 微米、约 1 至约 80 微米、约 1

至约 70 微米、1 约至约 60 微米、约 1 至约 50 微米、约 1 至约 40 微米、约 1 至约 30 微米、约 1 至约 20 微米、约 1 至约 10 微米、或约 2 至约 10 微米,或约 2 至约 15 微米。

26. 如权利要求 23 所述的组成物,其特征在于:所述组成物进一步包含光稳定剂。

27. 如权利要求 23 或 26 所述的组成物,其特征在于:在所述多种含有防晒剂的微胶囊中至少一部分的多个微胶囊进一步包括光稳定剂。

28. 一种制备多个含有防晒剂的微胶囊的制造方法,其特征在于:所述制造方法包括:

(a) 将含有一防晒剂的一溶液、一壁形成用聚合物材料和一有机溶剂相混和,从而得到一均质溶液;

(b) 将所述均质溶液与一含有乳化剂的水溶液相混合,在高剪切搅拌下,从而形成一乳液;及

(c) 将一定量的水加入到所述被形成的乳液中,水从所述乳液中启动所述有机溶剂的萃取,从而获得所述多个微胶囊。

29. 如权利要求 28 所述的制造方法,其特征在于:所述制造方法进一步包括:分离所述多个微胶囊。

30. 如权利要求 28 至 29 的任一项所述的制造方法,其特征在于:所述制造方法进一步包括:干燥和过筛所述多个微胶囊,从而获得所述多个微胶囊的一自由流动粉末。

31. 如权利要求 28 至 30 的任一项所述的制造方法,其特征在于:所述多个含有防晒剂的微胶囊如权利要求 1 至 22 的任一项所定义。

32. 如权利要求 23 至 27 的任一项所述的组成物,其特征在于:所述多个含有防晒剂的微胶囊以如权利要求 29 至 31 的任一项所述的制造方法加以制备。

33. 一种化妆品或药妆制剂,其特征在于:包括如权利要求 23 至 27 与 32 的任一项所述的组成物。

34. 如权利要求 33 所述的化妆品或药妆制剂,其特征在于:进一步包括一化妆品上或药妆上可接受的载体。

含有防晒剂的微胶囊

技术领域

[0001] 本发明的一些实施例涉及适用于多个外用组成物的微胶囊,更具体而言(但非仅限于)涉及包含防晒剂的微胶囊以及包含防晒剂的外用制剂,例如化妆品制剂,像是防晒乳和护肤制剂。

背景技术

[0002] 暴露于太阳紫外线的有害影响在文献中已有很好的描述。急性和慢性日晒于紫外线可导致晒伤、光致癌(photocarcinogenesis)、光免疫抑制(photo-immunosuppression)和光老化(photoaging)。二氧化钛和氧化锌等无机的紫外线过滤剂的光保护益处已经被知晓了几十年,然而这些早期世代的无机过滤剂乃由大颗粒所组成,会在皮肤上产生不透明和白色外观。除了美妆上的缺点,包含二氧化钛或氧化锌的早期制剂的广泛应用被其不佳的分散特性所阻碍,此不佳的分散特性会导致颗粒感以及阻塞的性质。目前已经做了相当大的努力,在于逐渐缩小其颗粒大小进入纳米范围(小于100nm),来克服这些无机紫外线过滤剂的美妆缺点。

[0003] 与标准尺寸的颗粒比较,纳米颗粒已知具有不同的化学、机械、电性和光学特性。最近根据报导指出,在体外细胞试验的基础上,在光存在的情形下所述纯二氧化钛或氧化锌(TiO_2 or ZnO)纳米颗粒会诱导自由基的形成,而这可能会伤害所施用的目标。因此将二氧化钛和氧化锌纳米颗粒掺入到防晒剂会产生关于真皮渗透、全身性吸收以及这些纳米颗粒的后续毒性等值得注意的问题。目前还没有在体内证据指出在人类使用防晒产品时,二氧化钛或氧化锌的纳米颗粒的可能毒性。迄今为止,当前证据主要指出这些颗粒会停留在皮肤表面上以及皮肤的外死层(角质层)。因此现有证据的分析无法证明这些产品在应用于健康完整的皮肤后的毒性。然而不同国家卫生部门正赞助全面且广泛的研究,以评估二氧化钛或氧化锌的纳米颗粒对于细胞的生物特性的不利作用以及随之而来的对健康的负面影响。

[0004] 氧苯酮(oxybenzone,二苯基甲酮-3benzophenone-3)是一种广泛使用的亲脂性广谱分子防晒剂,其可有效地吸收光线中紫外线B(UVB;290-320nm)、部分紫外线A(UVA;320-360nm)以及部分紫外线C(250-290nm)。然而氧苯酮是光敏性接触性皮炎(photoallergic contact dermatitis)的最常见原因。事实上许多防晒剂的分子渗透会造成光过敏性(photoallergies)、光毒性反应(phototoxic reactions)和皮肤刺激(Marcato等人于2011年所著的:「防晒剂的纳米结构聚合物和脂质载体-生物学效应和皮肤渗透」(Nanostructured polymer and lipid carriers for sunscreen.Biological effects and skin permeation)于纳米科学与技术期刊,第11卷1880页至1886页)。此外已有报导指出氧苯酮于皮肤外用涂抹之后产生全身性吸收(Burnett and Wang于2011年所著的:「当前防晒剂的争议:重要回顾」(Current sunscreen controversies:a critical review),于光皮肤学、光免疫学与光医学期刊(Photodermatology,Photoimmunology & Photomedicine),第27卷,58-67页)。除了其光敏性潜力,关于其全身性吸收可能性的重

大关切,对此分子的整体安全性已产生激烈争论。

[0005] 阿伏苯宗 (avobenzene) 为二苯甲酰甲烷 (dibenzoylmethane) 的衍生物 (丁基甲氧基二苯甲酰甲烷 butyl methoxydibenzoylmethane); 商品名称为 Parsol® 1789、Eusolex® 9020、Escalol® 517 等等) 为一种油溶性成分,用于防晒产品中以吸收紫外线 A 的全光谱。其比其他防晒剂吸收更广泛范围的紫外线 A 波长的能力使其用于许多商用制剂,且以「广谱」(broad spectrum) 防晒剂的名称销售。阿伏苯宗作为一种防晒剂活性成分,在经过长时间暴露于紫外线辐射 (UVR) 下变成光不稳定性 (photounstable) 并且易于化学降解。当阿伏苯宗被用作防晒活性成分于防晒产品中,阿伏苯宗的化学降解使得其吸收紫外线辐射的能力消失,因此无法保护皮肤对抗有害紫外线。

[0006] 目前已知的一些防晒组成物包含多于一种类型的紫外线过滤剂。这种组成物的特征通常在于所述紫外线过滤剂容易交互作用,导致在组成物中一或多种的紫外线过滤剂的紫外线过滤活性随着贮存的期间或施加到皮肤上后降低的情况。

[0007] 欧洲专利号 EP1899015 公开了外用组成物,含有至少两种不同类型的防晒剂,其中至少一种防晒剂被封装 (encapsulated) 在微胶囊中,其具有平均 3 微米至 8 微米之间的颗粒大小。微胶囊小于 3 微米容易泄漏。所述微胶囊通过乳化聚合作用的制造方法 (emulsion polymerization process) 或通过溶胶-凝胶制成 (sol-gel process),其中所述封装剂 (encapsulating agent) 是四烷氧基硅烷。美国专利号 US6,303,149 公开了包含多种防晒剂的溶胶-凝胶微胶囊。所述微胶囊被设计来永久封装防晒剂,但当所述微胶囊参入寻常防晒组成物时,观察到显著量的防晒剂通过所述微胶囊而泄漏,特别是当所述微胶囊的平均大小小于 3 μm 时。

[0008] Marcato 等人于 2011 年公开了聚合固体脂质纳米颗粒 (polymeric and solid lipid nanoparticles) 作为二苯基甲酮-3 (benzophenone-3, BZ3) 的载体,针对通过减小 BZ3 的皮肤渗透和在防晒制剂中降低 BZ3 浓度来提高防晒产品的安全性。BZ3 通过纳米沉淀法被封装在聚 ϵ -己内酯 (poly(ϵ -caprolactone), PCL) 的纳米颗粒,以及通过纳米颗粒的热高压均质方法被封装在固体脂质纳米颗粒 (solid lipid nanoparticles, SLN)。所述颗粒可以稳定 40 天。在所述时间之后被封装的 BZ3 被释放。

[0009] 美国专利号 US6,932,984 和 US7,838,037 中,由本受让人公开了一种用于微胶囊封装物质的方法,通过使用非氯化溶剂 (non-chlorinated solvents) 的溶剂去除方法。所述方法是基于物理过程,而在过程中不引起原始材料的物理和 / 或化学性质、生物活性,和安全性的任何改变。这种方法提供微胶囊的物理特性、包埋 (entrap) 活性剂的绝佳能力、微胶囊中活性剂的保护、并且避免被微胶囊封装的活性剂扩散至水性制备物的外部水相 (external water phase)。在美国专利号 US7,838,037 所得到的微胶囊为双层和 / 或三层微胶囊,设计通过轻微的机械作用 (例如擦揉或按压在皮肤上) 而破裂,从而立即释放其封装的内容。世界知识产权组织的专利公开号 W02009/138978 中,由本受让人公开了多个美妆组成物,包含多个防晒组成物,其中包括双层可破裂的微胶囊并且含有一或多种微囊封装的着色剂,特别是二氧化钛。世界知识产权组织的专利公开号 W02009/138978 中公开了一种 SPF 为 45 的防晒剂及含有非封装的防晒剂的变色组成物,例如二氧化钛和氧化锌。

发明内容

[0010] 更安全防晒产品的需求仍未满足：所述更安全防晒产品能够提高防晒系数 (sun protection factor, SPF)，同时消除防晒制剂在皮肤上的外观的美妆缺点，并且降低有害作用，例如皮肤渗透、光降解、全身性吸收和紫外线过滤剂的毒性，如二氧化钛、氧苯酮、阿伏苯宗以及其它目前使用中的紫外线过滤剂。

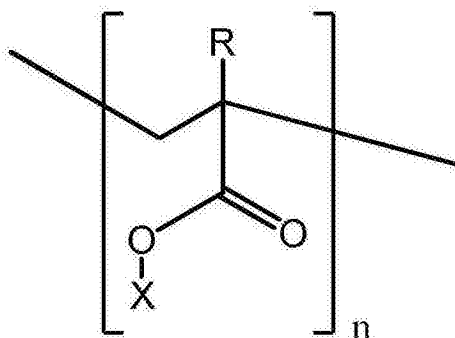
[0011] 例如，能减少氧苯酮在防晒制剂中的浓度，以使阿伏苯宗光稳定化并且 / 或克服不同紫外线过滤剂之间不相兼容性是高度被期望的。

[0012] 根据本发明一些实施例的一方面，提供一种微胶囊，其特征在于：所述微胶囊包括：一芯部，包含至少一防晒剂；以及一外壳，包覆所述芯部，所述外壳由一壁形成用聚合物材料所构成，其包含能够形成多个氢键的至少一种聚合物或共聚物，及 / 或具有一平均分子量范围为 5,000 道尔顿至 300,000 道尔顿之间，所述微胶囊被擦揉或按压在皮肤上时不会破碎。

[0013] 根据本发明一些实施例中，所述微胶囊当以每分钟 2000 转持续 10 分钟的均质化处理下和 / 或以 15 瓦且 28 千赫持续 1 分钟的超声波处理下不会破碎。

[0014] 根据本发明一些实施例中，所述至少一种聚合物或共聚物具有多个主链单元，其各自独立地具有以下基本结构：

[0015]



[0016] 其中：

[0017] n 代表所述聚合物或共聚物中所述主链单元的数目，其以所述结构为特征；

[0018] R 为烷基；并且

[0019] X 选自于由氢、烷基、环烷基和铵所组成的群组。

[0020] 根据本发明一些实施例中，所述外壳不含塑化剂。

[0021] 根据本发明一部分实施例中，所述外壳是透明的。

[0022] 根据本发明一部分实施例中，所述防晒剂是一种不溶于水或不混合于水的防晒剂。

[0023] 根据本发明一些实施例中，所述微胶囊具有一大小落在一定范围内，所述范围选自于约 1 微米至约 100 微米、约 1 微米至约 90 微米、约 1 微米至约 80 微米、约 1 微米至约 70 微米、约 1 微米至约 60 微米、约 1 微米至约 50 微米、约 1 微米至约 40 微米、约 1 微米至约 30 微米、约 1 微米至约 20 微米、约 1 微米至约 10 微米、或约 2 微米至约 10 微米，或约 2 微米至约 15 微米。

[0024] 根据本发明一些实施例中，所述防晒剂是：二氧化钛；与阿伏苯宗、对氨基苯甲酸、西诺沙酯、二羟苯酮、依茨舒、胡莫柳酯、薄荷基氨基苯甲酸、氰双苯丙烯酸辛酯、水杨酸

辛酯、辛基甲氧基肉桂酸酯、氧苯酮、水杨酸三乙醇胺、或氧化锌中的一或多者，所组成的一混合物。

[0025] 根据本发明一些实施例中，所述壁形成用聚合物材料包括选自于聚丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸酯、纤维素醚、纤维素酯或其任意组合所组成的群组中的一聚合物或共聚物。

[0026] 根据本发明一些实施例中，所述壁形成用聚合物材料包括：聚甲基丙烯酸甲酯，其展现的分子量在 15,000 道尔顿 (Daltons) 至 120,000 道尔顿的范围之中；铵甲基丙烯酸酯共聚物 B 型；纤维素乙醚；纤维素乙酯，或其任意组合。

[0027] 根据本发明一些实施例中，所述壁形成用聚合物材料的量落在一个范围内，所述范围选自于以重量计约 20% 至约 70%、约 20% 至约 50%、约 20% 至约 40%、约 20% 至约 30%、或约 20% 至约 50%。

[0028] 根据本发明一些实施例中，所述微胶囊进一步包含一光稳定剂。

[0029] 根据本发明一些实施例中，所述光稳定剂在所述微胶囊中所占的量落在一个范围内，所述范围选自于以重量计约 5% 至约 50%、约 5% 至约 40%、约 5% 至约 30%、或约 10% 至约 25%、或约 10%。

[0030] 根据本发明一些实施例中，所述微胶囊是透明的。

[0031] 根据本发明一些实施例的一方面，提供一种组成物，其包括多个微胶囊，至少一部分的多个微胶囊包括如各实施例的任一者所述的多种含有防晒剂的微胶囊。

[0032] 根据本发明一些实施例中，在所述多种含有防晒剂的微胶囊之中的多个微胶囊是相同的或不同的。

[0033] 根据本发明一些实施例中，所述多个微胶囊具有一平均大小落在一个范围内，所述范围选自于约 1 至 100 微米、约 1 至约 90 微米、约 1 至约 80 微米、约 1 至约 70 微米、1 至约 60 微米、约 1 至约 50 微米、约 1 至约 40 微米、约 1 至约 30 微米、约 1 至约 20 微米、约 1 至约 10 微米、或约 2 至约 10 微米，或约 2 至约 15 微米。

[0034] 根据本发明一些实施例中，所述组成物进一步包含光稳定剂。

[0035] 根据本发明一些实施例中，在所述多种含有防晒剂的微胶囊中至少一部分的多个微胶囊进一步包括光稳定剂。

[0036] 根据本发明一些实施例的一方面，提供一种制备多个含有防晒剂的微胶囊的制造方法，所述制造方法包括：

[0037] (a) 将含有一防晒剂的一溶液、一壁形成用聚合物材料和一有机溶剂相混和，从而得到一均质溶液；

[0038] (b) 将所述均质溶液与一含有乳化剂的水溶液相混合，在高剪切搅拌下，从而形成一乳液；及

[0039] (c) 将一定量的水加入到所述被形成的乳液中，水从所述乳液中启动所述有机溶剂的萃取，从而获得所述多个微胶囊。

[0040] 根据本发明一些实施例中，所述制造方法进一步包括：分离所述多个微胶囊。

[0041] 根据本发明一些实施例中，所述多个含有防晒剂的微胶囊如权利要求 1 至 22 的任一项所定义。

[0042] 根据本发明一些实施例中，所述多个含有防晒剂的微胶囊以如权利要求 29 至 31 的任一项所述的制造方法加以制备。

[0043] 根据本发明一些实施例的一方面,提供一种化妆品或药妆制剂,其包括如各实施例的任一者所述的防晒组成物。

[0044] 除非另有定义,否则所有本文使用的技术和/或科学术语与本发明所属领域的通常技术人员所理解的具有相同含义。尽管与本文所描述的类似或相同的方法或材料可以用于实践或测试本发明的实施例,但是仍将示例性的方法和/或材料描述如下。在冲突的情况下,以专利说明书所包含的定义为主。此外材料、方法和实施例仅是用于说明,而非旨在必然性地限制各自实施例。

附图说明

[0045] 本发明在本文中仅以示例性的方式描述,并参考附图。现在具体详细地参照附图,重要的是其所显示的细节是通过示例的方式,仅仅是用于说明及讨论本发明的实施例。在这点上,当将说明结合附图,如何可具体实践出本发明的实施例对于领域技术人员是显而易见的。

[0046] 在图式中:

[0047] 图 1A-1B 显示微胶囊的扫描型电子显微镜 (SEM) 影像,其包含聚甲基丙烯酸甲酯 (PMMA) 和被微胶囊封装的二氧化钛,分别在 1000 倍和 5000 倍倍率;

[0048] 图 2 显示包含阿伏苯宗的微胶囊的 SEM 影像,其包含 PMMA 作为壁形成用聚合物,放大 5000 倍;

[0049] 图 3 为一曲线图,显示一防晒制剂的单色保护因子 (monochromatic protection factor, MPF) 作为一波长函数,其含有 15% 的被微胶囊封装的二氧化钛,9 次扫描是从 Transpore® 胶带基底区域的被制剂覆盖的 9 个不同位置所拍摄;

[0050] 图 4 为一曲线图,显示一防晒制剂的单色保护因子 (monochromatic protection factor, MPF) 作为一波长函数,其含有 7.5% 的被微胶囊封装的阿伏苯宗,9 次扫描是从 Transpore® 胶带基底区域的被制剂覆盖的 9 个不同位置所拍摄;以及

[0051] 图 5A-5B 是多个柱状图,显示含有未封装 (原始) 的阿伏苯宗的防晒制剂以及含有微胶囊的身体乳液防晒制剂的光稳定性测试结果,所述微胶囊中包括 40% 阿伏苯宗和 10% 氰双苯丙烯酸辛酯。阿伏苯宗在两种制剂的最终浓度为约 3%。图 5A-5B 中的长柱代表阿伏苯宗在各制剂中的百分比 (%),在不同日期下暴露于阳光下 4 小时之前和之后。

具体实施方式

[0052] 本发明的一些实施例涉及适用于多个外用组成物的微胶囊,更具体而言 (但非仅限于) 涉及包含防晒剂的微胶囊以及包含防晒剂的外用制剂,例如化妆品制剂,像是防晒乳和护肤制剂。

[0053] 在详细解释本发明至少一实施例之前,但是应当理解的是,本发明不必将其应用限制于以下所叙述的或通过实施例举例说明的细节。

[0054] 在考虑到对于更安全的防晒产品的公认需求,所述防晒产品可避免并且甚至消除美妆上的缺点以及已知防晒产品相关的健康危害,并且在考虑到提供表现出更加的防晒系数 (SPF) 的防晒产品的进一步需求,目前已经做了很多努力,在于设计具有紫外线过滤

剂的有效过滤能力的防晒制剂,例如二氧化钛、氧苯酮、阿伏苯宗及其他目前使用中的紫外线过滤剂、降低制剂中防晒剂浓度、在长时间储存时,特别是在皮肤上涂抹时防晒剂的化学和光稳定性,同时对使用者造成最小危害与伤害。

[0055] 本发明人已使用微胶囊封装技术,将防晒剂封装至牢固不会破裂的微胶囊,一方面保护被封装的防晒剂免于阳光、高温以及不相容成分的去稳定化效果,另一方面保护使用者免于与防晒剂直接接触肌肤有关连的危害与伤害以及与全身性吸收有关联的危害与伤害。

[0056] 本发明人想到利用通过使用非氯化溶剂 (non-chlorinated solvents) 封装防晒剂的溶剂去除方法。所述方法是基于物理过程,而在过程中不引起原始材料的物理和 / 或化学性质、生物活性,和安全性的任何改变。这种方法提供微胶囊的物理特性、高能力包埋 (entrap) 活性剂、微胶囊中活性剂的保护、并且避免被微胶囊封装的活性剂扩散至水性制备物的外部水相 (external water phase)。

[0057] 因此,本发明人已经设计并且成功地实施一种新颖方法,以获得稳定且可安全使用的防晒制剂,其即使在低浓度的防晒剂下表现出优异的性能,这是非常有用的,特别是在制剂中所含有的防晒剂对皮肤已知具有不想要的功效,如刺激性、毒性和全身性吸收和 / 或化学不稳定性。

[0058] 例如本发明人已证明使用本文中所描述的方法以微胶囊封装防晒剂,相较于一般实施方法,可使防晒剂调配在较低浓度,例如阿伏苯宗与二氧化钛,并且可使会被光降解的试剂被光稳定化,例如阿伏苯宗,和 / 或克服制剂中不同紫外线过滤剂和其它成份之间的不相容性,同时维持甚至改善制剂的 SPF 值。

[0059] 本发明提供的微胶囊通常是以粉末形式提供以及以颗粒所构成 (例如通常为球形颗粒),其通常是封闭的结构,含有被封装 (encapsulated, 包埋 entrapped) 的物质,根据较佳实施例,其包括或者是由一种防晒剂或是多种防晒剂的混和物所构成。所述颗粒一般具有所述芯部 - 外壳结构的特征,即其是由一聚合物外壳和一芯部所构成,包括所述防晒剂,或者可由被所述外壳包围的所述防晒剂所构成。所述聚合物外壳被频繁施用为壁形成用材料,并且作为一用于封装物质的膜。本发明提供的含有防晒剂的微胶囊的壁形成用材料不包含塑化剂,并且在擦揉或按压在皮肤上时不会破裂。在一些实施例中,所述含有防晒剂的微胶囊的外壳是透明的。

[0060] 本发明的微胶囊除了其他用途,旨在用于外用,例如化妆品、药妆和药物 (例如皮肤学的) 的应用。当施用在皮肤上,所述微胶囊为能够承受剪切力 (shear forces),例如擦揉与按压在皮肤上并且保持完整,以便保持所述被封装的紫外线过滤剂在其内,将其与制剂中的其它成份隔离和分离。微胶囊的硬度足够避免所述外壳的破坏并且实现其内容物通过分离、干燥、过筛 (sift) 等技术制造过程。

[0061] 所述微胶囊:

[0062] 根据本发明的一些实施例的一方面,提供一种微胶囊,包括一包含至少一防晒剂的芯部;以及一外壳,所述外壳由一包覆所述芯部的壁形成用聚合物材料所构成。这种微胶囊在本文中也称为含有防晒剂的微胶囊。

[0063] 根据本发明的一些实施例中,当施用于皮肤,如本文所述的微胶囊不会破裂 (non-rupturable) 或不会破坏 (non-breakable);也就是说当施加到皮肤时,如本文所述

的微胶囊保持完整,例如当受到被施加的剪切力或当微胶囊被擦揉或按压在皮肤上时,维持其结构和形状。

[0064] 本发明的微胶囊的不破坏性可被微胶囊维持完整的能力所决定,例如在以 15 瓦且 28 千赫持续 1 分钟的超声波处理之后或每分钟 2000 转持续 10 分钟的均质化处理之后,维持颗粒大小与形状不变。

[0065] 在一如文中所述用于测定不破坏性 (non-breakability) 的示例性试验中,微胶囊掺入碱性制剂,例如身体乳液,并进行超声波处理 (15 瓦,28 千赫),持续 1 分钟。

[0066] 在另一如文中所述用于测定不破坏性的示例性试验中,,微胶囊掺入碱性制剂,并进行低剪切混合和高剪切混合 (均质器) 以每分钟 2000 转,持续 10 分钟。

[0067] 在这些试验中,以光学显微镜观察微胶囊,与在进行如文中所述的试验前的微胶囊做比较,决定其形状大小变化。微胶囊的大变化小于 10% 为微胶囊的不破坏性的指标。

[0068] 在一些实施例中,微胶囊经过如本文所描述的试验的一者或两者的处理,观察到微胶囊大小变化小于所述微胶囊的 10%。

[0069] 在一些实施例中,如本文所述的含有防晒剂的微胶囊以如下文进一步详细描述所述溶剂去除方法所制备。

[0070] 在一些实施例中,所述微胶囊具有一大小落在一个范围内,所述范围选自于约 1 微米至约 100 微米、约 1 微米至约 90 微米、约 1 微米至约 80 微米、约 1 微米至约 70 微米、约 1 微米至约 60 微米、约 1 微米至约 50 微米、约 1 微米至约 40 微米、约 1 微米至约 30 微米、约 1 微米至约 20 微米、约 1 微米到约 10 微米、或约 2 微米至约 10 微米,优选为约 2 微米至约 15 微米,其包括任何子范围和在其间的任何中间值。

[0071] 壁形成用聚合物:

[0072] 短语「壁形成用聚合物 (wall-forming polymer)」其被在本文中称为「壁形成用聚合物材料 (wall-forming polymer material)」是指一种聚合物材料 (例如,聚合物 polymer 或共聚物 copolymer),或是两种或更多种不同的聚合物材料的组合,如本文定义,其形成微胶囊的外壳或外部壁或层的一组成份。术语「聚合物外壳」是指由一或多种壁形成用聚合物构成的一聚合物层。

[0073] 在一些实施例中,选择形成用聚合物以承受当微胶囊被施加 (例如擦揉或按压) 在皮肤上时的剪切力。

[0074] 在一些实施例中,壁形成用聚合物材料包括具有相对低分子量的聚合物,含有足够量的官能基而能够形成氢键。

[0075] 不受限于任何特定的理论,认为能够形成多个强氢键的聚合物材料则能形成稳定的外壳层,其说明了所述微胶囊的不破坏性特征。

[0076] 在一些实施例中,聚合物材料包括多个氢键形成用官能基,其特征为 4-40% 的聚合物总重量。

[0077] 氢键形成用官能基包括,但不限于,含有一或多个供电子性原子 (electron-donating atom) 的多个官能基,例如氧、硫和 / 或氮。

[0078] 示例性氢键形成用官能基包括,但不限于,羧酸 (carboxylic acid)、羧酸盐 (carboxylate)、羧基烷基 (carboxyalkyl)、羟基 (hydroxy)、羟烷基 (hydroxyalkyl)、硫醇 (thiol)、胺 (amine)、酰胺 (amide)、酰胺烷基烷氧基烷氧基 (amidoalkyl alkoxy

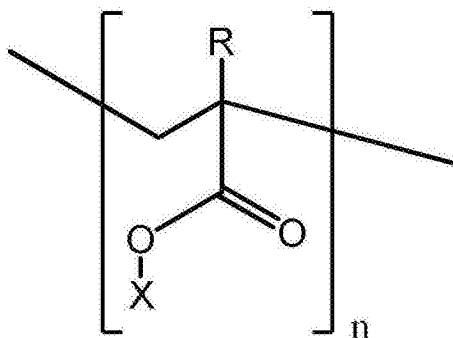
alkanoyloxy)、烷基羰基烷基 (alkylcarbonylalkyl)、巯基和硫代烷氧基 (thiohydroxy and thioalkoxy) 与其任意组合。

[0079] 在一些实施例中,氢键形成用官能基包括羧酸 (carboxylic acid)、羧酸酯 (carboxylate)、羟基 (hydroxy),或其任意组合。

[0080] 在一些实施方案中,壁形成用聚合物材料包括聚丙烯酸酯 (polyacrylate)、聚甲基丙烯酸酯 (polymethacrylate)、纤维素醚或纤维素醚 (cellulose ether or ester) 酯或其任意组合

[0081] 在本发明的一些实施例的任一者中,所述壁形成用聚合物材料包括聚丙烯酸酯 (polyacrylate) 或聚甲基丙烯酸酯 (polymethacrylate) 和 / 或包含一或多种聚合物或共聚物,其可集中地表示为并包括以下一般结构:

[0082]



[0083] 其中:

[0084] n 代表所述聚合物或共聚物中所述主链单元的数目,其以所述结构为特征;

[0085] R 为烷基,并且 X 选自于由氢、烷基、环烷基和铵所组成的群组。

[0086] 当 X 是铵 (ammonium),则包含一抗衡离子 (counter ion),例如卤化物。

[0087] 聚合物或共聚物在本发明的实施例中的聚合物材料中是很有用的,优选地包含如本文所述的主链单元,其量约为 10% -40% 的聚合物或共聚物的主链单元的总数量。

[0088] 在一些实施例中,所述聚合物是一共聚物,其包括具有上述结构的多种主链单元的一混合物,由此所述多种单元通过 R 的类型和 / 或 X 的类型而彼此不同。

[0089] 在一些实施例中,所述聚合物或共聚物包括多种具有上述一般结构的主链单元,其中 R 是甲基, X 是甲基,由此包含聚甲基丙烯酸甲酯 (PMMA) 的主链单元。

[0090] 在一些实施例中,所述聚合物材料包括含有聚甲基丙烯酸甲酯 (PMMA) 单元和额外的骨架单元的一共聚物,其独立地以所述结构为特征;

[0091] 在一些实施例中,在额外的骨架单元的一部分中, X 是乙基。

[0092] 在一些实施例中,在额外的骨架单元的一部分中, X 是铵,例如三甲基氯化铵 (trimethyl ammonium chloride)。

[0093] 在一些实施例中,壁形成用聚合物材料包括铵甲基丙烯酸酯共聚物 B 型 (ammonium methacrylate copolymer type B、聚 (丙烯酸乙酯)-共-(甲基丙烯酸甲酯)-共-(三甲基铵-乙基酯氯化物)、poly(ethyl acrylate)-co-(methyl methacrylate)-co-(trimethylammonium-ethyl methacrylate chloride),也被称为的 Eudragit RSPO[®] or EuRSPO[®])。

[0094] 如本文所述的聚合物和共聚物的任何组合皆被考虑用于壁形成用物质。

[0095] 在一些其他实施例中,所述聚合物材料包括纤维素醚 (cellulose ether) 或纤维素酯 (cellulose ester),例如,但不限于,甲基纤维素 (methyl cellulose)、乙基纤维素 (ethyl cellulose)、羟丙基甲基纤维素 (hydroxypropyl methyl cellulose)、羟丙基纤维素 (hydroxypropyl cellulose)、纤维素乙酸 (cellulose acetate)、纤维素乙酸邻苯二甲酸酯 (cellulose acetate phthalate) 或羟丙基甲基纤维素乙酸邻苯二甲酸酯 (hydroxypropyl methyl cellulose acetate phthalate)。当纤维素或其衍生物在聚合物材料使用时,其优选含有自由形成多个氢键的约 4-20% 的多个羟基 (hydroxyl groups)。

[0096] 在本发明的一些实施例的任一者中,壁形成用聚合物材料包括上述聚合物例如,但不限于,Eudragit RSP0[®] 与 PMMA 或乙基纤维素 (ethyl cellulose, EC) 的组合。

[0097] 在本发明的一些实施例的任一者中,微胶囊的外壳包括一或多种聚合物或共聚物 (例如本文所述),具有一分子量范围为 5,000 道尔顿至 300,000 道尔顿之间。

[0098] 在实施例中,其中聚甲基丙烯酸甲酯 (PMMA) 是包含在外壳的聚合物,优选地一聚合物具有一分子量范围为 15000 道尔顿至分子量 120,000 道尔顿之间。

[0099] 不受限于任何特定的理论,认为包括所述壁形成用聚合物材料的所述聚合物或共聚物具有相对低的分子量,则能形成相对短的聚合物链,其说明了所述微胶囊的不破坏性特征。

[0100] 所述壁形成用聚合物材料的量落在一个范围内,所述范围选自于以重量计约 20% 至约 70%、约 20% 至约 50%、约 20% 至约 40%、约 20% 至约 30%、或约 20% 至约 50%。优选地以重量计约 20% 或 50%,包括任何子范围和其间的任何中间值。

[0101] 微胶囊的外壳可以是透明的、半透明的或不透明的,优选是透明的。本文所用的「透明」是指光的透射大于 70%。因此,透明聚合物将穿透 70% 到 100% 的光,而半透明最高将穿透 50% 的光。在一些示例性实施例中,本发明的微胶囊包括如本文所述含有聚甲基丙烯酸甲酯的一外壳,和如本文所述含有防晒剂的一芯部,其具有或不具有光稳定剂。

[0102] 本实施例中含有防晒剂的微胶囊的一进一步的技术特征是在于其所包括的壁形成用材料,不含有塑化剂 (plasticizer),其说明了承受剪切力的能力和在施用时不被破坏的能力。

[0103] 因此,本发明的一些实施例所提供的含有防晒剂的微胶囊本质上不含塑化剂 (plasticizer)。

[0104] 在一些实施方案中,微胶囊的外壳是不含塑化剂 (plasticizer)。

[0105] 在本文中所使用的外壳「不含塑化剂」是指塑化剂的量以重量计小于 5%、小于 3%、小于 1%、小于 0.5%、小于 0.1%、小于 0.05% 的甚至 0% 的外壳。

[0106] 所述防晒剂 (sunscreen agent) :

[0107] 术语「防晒剂 (sunscreen agent)」、「防晒剂 (sunscreenz)」、「紫外线过滤剂 (UV filter)」、「防晒活性物质 (sunscreen actives)」和「防晒剂 (sun block)」在本文中是可互换的,并且是指部分地阻挡或隔离紫外线辐射的化合物,通过吸收紫外线辐射 (如氧苯酮) 或反射紫外线射线辐射 (如二氧化钛、氧化锌),或它们的组合。上述术语意指包括所有类型的防晒剂,包括,但不限于,紫外线 A (UVA) 防晒剂,阻挡在大约 320 至 400 纳米的波长范围内的紫外线辐射;紫外线 B (UVA) 防晒剂,阻挡在大约 290 至 320 纳米的波长范围

内的紫外线辐射,以及阻挡所有波长范围的广谱防晒剂。

[0108] 在本发明的一些实施例的任一者中,所述防晒剂为水不溶性 (water insoluble) 或水不混合 (water immiscible) 的防晒剂。

[0109] 在本发明的一些实施例的任一者中,所述防晒剂为水分散性 (water dispersible) 或油溶性 (oil soluble) 防晒剂。

[0110] 所述试剂的非限制性实例包括二氧化钛 (TiO_2)、阿伏苯宗 (avobenzene)、对氨基苯甲酸 (p-aminobenzoic acid)、贝莫三嗪酮 (bemotrizinol)、二苯基甲酮-9 (benzophenone-9)、比萨费诺-3 (bexophenome-3)、双苯比三唑 (bisotrizole)、3-(4-甲基亚苄基)-樟脑 (3-(4-methylbenzylidene)-camphor)、西诺沙酯 (cinoxate)、二乙氨基羟苯甲酰基苯甲酸己酯 (diethylamino hydroxybenzoyl hexyl benzoate)、二羟苯酮 (dioxybenzone)、甲酚曲唑三硅氧烷 (drometrizole trisiloxane)、依坎舒 (ecamsule)、乙基己基三嗪酮 (ethylhexyl triazone)、胡莫柳酯 (homosalate)、薄荷基氨基苯甲酸 (menthyl anthranilate)、氰双苯丙烯酸辛酯 (octocrylene)、水杨酸辛酯 (octyl salicylate)、二乙基己基丁酰胺基三嗪酮 (iscotrizinol)、异戊烯基-4-甲氧基肉桂酸酯 (isopentenyl-4-methoxycinnamate)、辛基二甲基对氨基苯甲酸 (octyl-dimethyl-p-aminobenzoic acid)、辛基甲氧基肉桂酸酯 (octyl-methoxycinnamate)、氧苯酮 (oxybenzone)、聚硅氧烷-15 (polysilicone-15)、水杨酸三乙醇胺 (trolamine salicylate)、氧化锌 (ZnO)、与其任何组合。

[0111] 在本发明的一些实施例的任一者中,所述防晒剂是经美国食品和药物管理局 (FDA) 核准的紫外线过滤剂。FDA 批准的水不溶性药物的非限制性范例包括二氧化钛 (TiO_2)、阿伏苯宗 (avobenzene)、对氨基苯甲酸 (p-aminobenzoic acid)、西诺沙酯 (cinoxate)、二羟苯酮 (dioxybenzone)、依坎舒 (ecamsule)、胡莫柳酯 (homosalate)、薄荷基氨基苯甲酸 (menthyl anthranilate)、氰双苯丙烯酸辛酯 (octocrylene)、水杨酸辛酯 (octyl salicylate)、辛基甲氧基肉桂酸酯 (octyl-methoxycinnamate)、氧苯酮 (oxybenzone)、水杨酸三乙醇胺 (trolamine salicylate) 或氧化锌 (ZnO)。

[0112] 在示例性实施例中,紫外线过滤剂是阿伏苯宗。

[0113] 如本文所述的各防晒剂可以以任何组合使用,并以如本文所述的实施例用于含有所述防晒剂的微胶囊和 / 或制剂和 / 或组分。

[0114] 根据一些实施例,微胶囊可以装载有多个防晒剂的混合物,例如二氧化钛 (TiO_2)、阿伏苯宗 (avobenzene)、对氨基苯甲酸 (p-aminobenzoic acid)、贝莫三嗪酮 (bemotrizinol)、二苯基甲酮-9 (benzophenone-9)、比萨费诺-3 (bexophenome-3)、双苯比三唑 (bisotrizole)、3-(4-甲基亚苄基)-樟脑 (3-(4-methylbenzylidene)-camphor)、西诺沙酯 (cinoxate)、二乙氨基羟苯甲酰基苯甲酸己酯 (diethylamino hydroxybenzoyl hexyl benzoate)、二羟苯酮 (dioxybenzone)、甲酚曲唑三硅氧烷 (drometrizole trisiloxane)、依坎舒 (ecamsule)、乙基己基三嗪酮 (ethylhexyl triazone)、胡莫柳酯 (homosalate)、薄荷基氨基苯甲酸 (menthyl anthranilate)、氰双苯丙烯酸辛酯 (octocrylene)、水杨酸辛酯 (octyl salicylate)、二乙基己基丁酰胺基三嗪酮 (iscotrizinol)、异戊烯基-4-甲氧基肉桂酸酯 (isopentenyl-4-methoxycinnamate)、辛基二甲基对氨基苯甲酸 (octyl-dimethyl-p-aminobenzoic acid)、辛基甲氧基肉桂酸酯

(octyl-methoxycinnamate)、氧苯酮 (oxybenzone)、聚硅氧烷-15(polysilicone-15)、水杨酸三乙醇胺 (trolamine salicylate) 和氧化锌 ZnO) 中的两者或更多的混合物中。

[0115] 在本发明的一些实施例的任一者中,所述紫外线过滤剂是美国 FDA 批准紫外线过滤剂的混合物,如二氧化钛 (TiO₂)、阿伏苯宗 (avobenzene)、对氨基苯甲酸 (p-aminobenzoic acid)、西诺沙酯 (cinoxate)、二羟苯酮 (dioxybenzone)、依茨舒 (ecamsule)、胡莫柳酯 (homosalate)、薄荷基氨基苯甲酸 (menthyl anthranilate)、氰双苯丙烯酸辛酯 (octocrylene)、水杨酸辛酯 (octyl salicylate)、辛基甲氧基肉桂酸酯 (octyl-methoxycinnamate)、氧苯酮 (oxybenzone)、水杨酸三乙醇胺 (trolamine salicylate) 和氧化锌 (ZnO)。

[0116] 在一些实施例中,微胶囊中装入二氧化钛以及一或多种 FDA 批准的紫外线过滤剂的混合物。

[0117] 在一些实施例中,将表现出不同性质的防晒剂混合在一起,例如阻挡紫外线 A、阻挡或反射紫外线 B。

[0118] 在本发明的一些实施例的任一者中,在微胶囊中防晒剂的量落在一个范围内,以重量计为约 20%至约 90%,指的是各微胶囊的总重量。例如其量以重量计可为约 20 至约 80%、约 40 至约 80%、优选地约 40%或 80%,以及包括任何子范围及在其间的任何中间值。

[0119] 根据本发明的一些实施例的任一者中,被封装在微胶囊中的防晒剂为二氧化钛。根据这些实施例的特定特征,二氧化钛在所述微胶囊中所占的量落在一个范围内,所述范围选自于以重量计各微胶囊的总重量的约 25%至约 95%、约 30%至约 90%、约 40%至约 90%、约 50%至约 90%、约 60%至约 90%、约 70%至约 90%、约 80%至约 90%,优选地约 80%,并且包括任何子范围和在其间的任何中间值。

[0120] 在本发明的一些实施例的任一者中,被封装在微胶囊中的防晒剂为阿伏苯宗。根据这些实施例的特定特征,阿伏苯宗在所述微胶囊中所占的量落在一个范围内,所述范围选自于以重量计各微胶囊的总重量的 30%至约 90%、约 35%至约 90%、约 40%至约 90%、约 50%至约 90%、约 60%至约 90%、约 70%至约 90%、约 80%至约 90%,优选地约 40%,并且包括任何子范围和在其间的任何中间值。

[0121] 防晒剂组成物 (sunscreen composition) :

[0122] 根据本发明的一些实施例的一方面,提供了一种组成物,包括多个微胶囊,至少一部分的多个微胶囊包括:一芯部,包含至少一防晒剂;以及一外壳由一包覆所述芯部的壁形成用聚合物材料所构成,如本文所述实施例的任一者所描述。这样的一组成物也被此称为防晒剂组成物。

[0123] 在一些实施例中,在组成物中至少 10%,至少 20%,至少 30%,至少 40%,至少 50%,至少 60%,至少 70%,至少 80%,至少 90%,在至少 95%,至少 98%,或至少 99%的多个微胶囊是含有防晒剂的微胶囊,如本文所述实施例的任一者所描述。

[0124] 本文所用的「组成物」指的是多个微胶囊,其可以是相同的,或者可以具有多个特征或多种特征。根据本发明,多个微胶囊的至少一部分展现本发明的微胶囊的全部技术特征,根据其实例的任何一者,例如具有一芯部-外壳结构、封装防晒剂、在擦在皮肤上不会破碎、是透明的并且不含有增塑剂。

[0125] 术语「至少一部分」是指至少 20%、至少 50%、至少 70%、至少 60%、至少 80%、至

少 90%、至少 95%、至少 98%、至少 99% 或所有的微胶囊是所述芯部 - 外壳、不会破坏的含有防晒剂的微胶囊,如本文中各实施例的任一项所描述。

[0126] 在一些实施例中,如本文所述的组成物可以是相同的,或者通过被封装于其中的防晒剂和 / 或通过构成外壳的壁形成用聚合物材料,可以是彼此不同的。

[0127] 在本发明提供的组成物的多个微胶囊的这少一部分中,所述防晒剂可以是相同或不同的,且 / 或微胶囊可以封装在其芯部的防晒剂的混合物。

[0128] 在关于本发明的组成物的一些实施例中,特别是关于在组成物中的多个微胶囊的此部分,其展现本发明微胶囊的多个技术特征的组合。各微胶囊可以包含多个防晒剂中的两者的一混合物,优选地为至少一紫外线 A 的阻隔剂与至少一紫外线 B 的阻隔剂的一混合物。

[0129] 在示例性实施例中,紫外线 A 和紫外线 B 阻隔剂的组合包括氨基苯甲酸 (aminobenzoic acid, 一紫外线 B 过滤剂) 和阿伏苯宗 (一紫外线 A 过滤剂),或者阿伏苯宗和二氧化钛 (紫外线 A 和紫外线 B 过滤剂) 或者氰双苯丙烯酸辛酯 (octocrylene, 紫外线 B) 和阿伏苯宗或西诺沙酯 (avobenzene, or cinoxate, 紫外线 B) 和二氧化钛或阿伏苯宗和氰双苯丙烯酸辛酯和薄荷茴 (meradimate, 薄荷基氨基苯甲酸, 紫外线 A)。

[0130] 在一些实施例中,如本文描述的组成物还包含一或多种添加剂。示例性的添加剂包括,但不限于,光稳定剂和非水溶性抗氧化剂。

[0131] 在一些实施例中,组成物进一步包含光稳定剂。光稳定剂可以包含一或多个微胶囊在组成物中,可选择地与本文所述的防晒剂结合。

[0132] 在一些实施例中,本发明含有防晒剂的微胶囊的至少一部分进一步包括光稳定剂,例如在芯部。

[0133] 光稳定剂为有机化合物,这有助于防止紫外线过滤剂在阳光下失去其效力。某些光稳定剂帮助结构上地和几何上地稳定紫外线过滤剂分子,通过静电力和范德华力 (van der Waals) 的相互作用,使得它们不太可能参加化学反应。其他光稳定剂通过帮助更迅速地消散紫外线能量而保护防晒剂,从而减少或甚至消除化学反应的可能性。这一过程被称为能量转移,它可以发生在当防晒剂和光稳定剂分子交换电子时。以这种方式,所述防晒剂在通过吸收有害射线保护皮肤时具有完全活性,而光稳定剂消除所述能量。

[0134] 光稳定剂的非限制性例子包括二乙基己基-2,6-萘二甲酸 (diethylhexyl-2,6-naphthalate, Corapan® TQ), 氰双苯丙烯酸辛酯 (octocrylene), 或 4-甲基亚苄基樟脑 (4-methylbenzylidene camphor, MBC)。

[0135] 在本发明的一些实施例的任一者中,所述光稳定剂在所述微胶囊中所占的量落在一个范围内,所述范围选自于以重量计约 5% 至约 50%、约 5% 至约 40%、约 5% 至约 30%、或约 10% 至约 25%、优选地约 10%,以及包括任何子范围和在其间的任何中间值。

[0136] 如本文中所描述的各微胶囊可以在任何组合中使用,以本文所述的各实施例,用于含有所述微胶囊的制剂 / 组成物。

[0137] 在一些实施例中,在如文中所述的防晒剂组成份中所述含有防晒剂的微胶囊的一平均大小落在一个范围内,所述范围选自于约 1 微米至约 100 微米、约 1 微米至约 90 微米、约 1 微米至约 80 微米、约 1 微米至约 70 微米、约 1 微米至约 60 微米、约 1 微米至约 50 微米、约 1 微米至约 40 微米、约 1 微米至约 30 微米、约 1 微米至约 20 微米、约 1 微米到约 10 微

米、或约 2 微米至约 10 微米,优选地约 2 微米至约 15 微米,包括任何子范围和在其间的任何中间值。

[0138] 示例性的防晒组成物:

[0139] 在一些示例性实施例中,多个微胶囊的至少一部分包含本发明的组成物,其包括以重量计为约 80%的量的二氧化钛做为防晒剂,以及壁形成用材料包括以重量计为约 20%的量的聚甲基丙烯酸甲酯 (methyl methacrylate)。

[0140] 本文中实施例 1 中描述微胶囊含有以重量计为约 80%的量的二氧化钛以及以重量计为约 20%的量的 PMMA 做为防晒剂。

[0141] 本文中实施例 2 中描述含有阿伏苯宗的微胶囊进一步含有光稳定剂氰双苯丙烯酸辛酯 (octocrylene)。这些微胶囊含有以重量计约 40%的阿伏苯宗、以重量计约 50%的 PMMA 以及以重量计约 10%的氰双苯丙烯酸辛酯 (octocrylene)。其在本文中实施例 8 中被说明,其中防晒制剂包括所述阿伏苯宗-氰双苯丙烯酸辛酯 (octocrylene) 微胶囊,表现出较高的光稳定性。

[0142] 在进一步示例性实施例中,防晒剂为胡莫柳酯 (homosalate) 以及根据这些实施例的微胶囊含有以重量计约 40%的胡莫柳酯 (homosalate) 和以重量计约 60%的 PMMA,或者防晒剂是辛基甲氧基肉桂酸酯 (octyl methoxycinnamate),以及微胶囊含有以重量计约 30%的辛基甲氧基肉桂酸酯 (octyl methoxycinnamate)、以重量计约 70%的 PMMA 以及以重量计约 2%的稳定剂 BHT(丁基化羟基甲苯、Butylated Hydroxy Toluene)。在进一步的实施例中,防晒剂是氰双苯丙烯酸辛酯 (octisalate),而微胶囊包含以重量计约 40%的 octisalate(重量)以及以重量计约 60%的聚甲基丙烯酸甲酯 (PMMA)。

[0143] 在进一步的示例性实施例中,防晒剂是以重量计约 40%的量的阿伏苯宗,壁形成用材料是以重量计约 50%的量的聚甲基丙烯酸甲酯 (poly(methyl methacrylate)) 以及光稳定剂是以重量计约 10%的量的氰双苯丙烯酸辛酯也包含在组成物中。

[0144] 本文提供的含有防晒剂的微胶囊具有几个优点。当防晒制剂施用在皮肤上,其停留防晒剂在皮肤上的表层,保持或改善防晒剂对抗紫外线辐射有害影响的安全性和光保护能力,减少防晒剂的全身性吸收,并增加防晒活性的光稳定性。

[0145] 此外,含有二氧化钛的微胶囊减少二氧化钛聚集,使制剂者所制造的产品可以提供高 SPF 的功效,低白化效果与更好的触觉特性。

[0146] 制造方法:

[0147] 用于制备本发明如本文所述的微胶囊的制备方法是根据美国专利号 US6,932,984 和 US7,838,037 和世界知识产权组织的专利公开号 WO 2009/138978 所揭露的所述微胶囊封装溶剂去除方法 (microencapsulation solvent removal method),通过引用的方式并入,如同在本文中完全阐述。根据此技术,活性成分存在于微胶囊的芯部。此技术将各微包覆 (micro-capped) 的成份密封以避免化学和交联反应 (cross-link)、降解、变色或在生产过程中的效率损失,以用于延长的储存时间。

[0148] 例如在某些实施方案中,根据本发明的微胶囊可以通过所述溶剂去除方法而制备,包括以下步骤:

[0149] (a) 将含有一防晒剂的一溶液、一壁形成用聚合物材料和一有机溶剂相混和,从而得到一均质溶液;

[0150] (b) 将所述均质溶液与一含有乳化剂的水溶液相混合,在高剪切搅拌下,从而形成一乳液;及

[0151] (c) 将一定量的水加入到所述被形成的乳液中,水从所述乳液中启动所述有机溶剂的萃取,从而获得所述多个微胶囊。

[0152] 这些步骤进一步详述如下:

[0153] 被制备的均质溶液 (homogenous solution) 在步骤 (a) 中是通过以一壁形成用聚合物材料制备紫外线滤波剂的有机溶液而获得,所述壁形成用聚合物材料选自于聚丙烯酸酯 (acrylate)、聚甲基丙烯酸酯 (polymethacrylate)、纤维素醚 (cellulose ether)、纤维素酯 (cellulose ester) 或其一组合。有机溶剂是部分混合 (miscible) 于水并且能溶解或分散 (dispersing) 的壁形成聚合物,任选地与一或多种添加剂,例如光稳定剂以及混合/搅拌直到获得均质的溶液(可选择为透明的)。

[0154] 在步骤 (b) 中,于步骤 (a) 所制备的溶液与含有乳化剂 (emulsifier) 的水溶液混合,在高剪切搅拌下形成乳液,其在步骤 (c) 中被加入到过量水中,以从乳液中启动有机溶剂的萃取,由此获得微胶囊。

[0155] 在进一步的步骤中,乳液是 (c) 停留足够长的时间,以允许的微胶囊沉降;及 (d) 微胶囊通过离心 (centrifugation)/过滤 (filtration) 而分离,随后以水冲洗或可选择地以含有一种物质的水冲洗,其生产过程中将微胶囊稳定化,如 0.1% 的 EDTA。然后将湿的微胶囊干燥、过筛 (sifted),产生自由流动的粉末形式。

[0156] 在一些实施方案中,干燥阶段可以使用诸如流化床 (fluid bed)、喷雾干燥 (spray drying) 或冷冻干燥 (lyophilization) 的不同的技术来完成。在替代实施例中,在步骤 (b) 中得到的乳液是被喷雾干燥。

[0157] 在本发明实施例的上下文中,术语「高剪切搅拌 (high sheer stirring)」指的是在约每分钟 1000-8000 转 (rpm) 下混合,优选地在约每分钟 1000-3000 转 (rpm),提供较小的微胶囊。例如二氧化钛微胶囊的平均颗粒大小的范围为 2 至 15 微米是以每分钟 2500 转 (rpm) 搅拌下获得,如实施例 1(步骤 1.2) 和图 1A-1B 所示。阿伏苯宗微胶囊以每分钟 2500 转 (rpm) 的范围下搅拌得到 2 到 15 微米平均颗粒大小,如例 2(步骤 2.2) 和图 2 所示。

[0158] 外用制剂 (topical formulation):

[0159] 在某些实施例中,本文提供的组成物用于化妆品、药妆或药物制剂,如防晒剂 (sunscreens) 和护肤制剂 (skincare formulation) 或皮肤学的 (dermatological) 的或其他外用药物制剂 (topical pharmaceutical formulations),包含如本文所述的微胶囊(例如本文所述的防晒组成物)。所述制剂可选择地且优选地进一步包括一载体,以及可选择包括地额外的活性剂和/或添加剂。

[0160] 如本文所使用的「制剂 (formulation)」是指包含如本文所述的防晒组成物 (compositions) 以及其他化学成分 (chemical components),例如化妆品 (cosmetic agent)、药妆品 (cosmeceutic agent) 或药剂 (pharmaceutical agent,例如药物 drug)、生理学上可接受的载体 (carriers) 和赋形剂 (excipients)。

[0161] 如本文所用的术语「生理学上可接受的」是指被联邦管或州政府理机构所批准的或是被列在美国药典 (Pharmacopeia) 或其它一般公认的药典,以用于动物上,并且更特别是用于人类上。

[0162] 本文中短语「生理学上适合的载体」是指一被批准的载体或稀释剂,不会对生物体引起显着的刺激而且不会消除的生物活性和所施用缀合物 (conjugate) 的特性。

[0163] 这里的「赋形剂」是指加入到药物组成物中的惰性物质,以进一步促进活性成分的制造方法和施用。

[0164] 防晒剂是用于防止光老化 (photoaging) 和皮肤癌 (skin cancer) 的重要皮肤护理产品。防晒组成物含有紫外线 A 型和紫外线 B 型防晒活性的混合物,可以提供 2 至 50 的 SPF (sun protection factor, 防晒因子)。

[0165] 在本发明的一些实施例中,化妆品或药妆制剂被配制成一形式,适于外用的施用区域。

[0166] 通过选择适当的载体和可选择的其他成分,其可包含在所述组成物中,在下文中详细描述,本发明的组成物可以配制成任何形式,通常应用于外用施用。

[0167] 所述制剂可以是水基质的 (water based)、油基质的 (oil based) 或硅基质的 (silicon based)。

[0168] 在一些实施例中,所述的制剂是的形式是乳霜 (cream)、软膏 (ointment)、糊剂 (paste)、凝胶剂 (gel)、乳液 (lotion)、乳 (milk)、油 (oil)、悬浮液 (suspension)、溶液 (solution)、气雾剂 (aerosol)、喷雾 (spray)、泡沫 (foam)、或慕丝 (mousse)。

[0169] 软膏 (ointments) 是半固体制备物,通常是基于矿物脂 (petrolatum) 或石油的衍生物。具体软膏基质被用于提供的一特定制剂的活性物质的最佳递送,并且优选地提供其它期望的特性 (例如润肤功效)。当与其他载体或介质时,软膏基质应该是惰性的、稳定的、无刺激性和无致敏性的。正如在 Remington: 药学的科学和实践 (The Science and Practice of Pharmacy), 第 19 版, Easton, Pa., Mack 出版公司: (Mack Publishing Co) 1995 年,第 1399 页至 1404 页所解释的: 软膏基质可以分为四类: 含油基质 (oleaginous bases)、可乳化的基质 (emulsifiable bases)、乳液基质 (emulsion bases) 和水溶性基质 (water-soluble bases)。举例而言,含油软膏基质包括植物油、从动物获得的脂肪、从石油获得的半固体和烃。可乳化的软膏基质也称为可吸收性的软膏基剂,含有少量或不含水,并且包括,例如硫酸羟基硬脂 (hydroxystearin sulfate)、无水羊毛脂 (anhydrous lanolin) 和亲水性矿物脂 (hydrophilic petrolatum)。乳液软膏基质为水包油 (water-in-oil, W/O) 乳液或油包水 (oil-in-water, O/W) 乳液,并且例如包括鲸蜡醇 (cetyl alcohol)、单硬脂酸甘油酯 (glyceryl monostearate)、羊毛脂 (lanolin) 和硬脂酸 (stearic acid)。优选的水溶性软膏基质是由不同分子量的聚乙二醇 (polyethylene glycols) 制备。

[0170] 乳液 (lotion) 是被施用到皮肤表面而降低摩擦的制备物。乳液 (lotion) 通常是液体或半液体制备物,其中固体颗粒 (包括含有防晒剂的微胶囊) 存在于水或醇基质。由于易于施加较多流态组成物,乳液 (lotion) 通常是优选的用于覆盖 / 保护广大的身体区域。洗剂通常是固体的悬浮液,并经常包含油包水型 (oil-in-water) 液态油状乳液。将乳液 (lotion) 中的不溶性物质进行细碎通常是必要的。乳液 (lotion) 通常含有悬浮剂以产生更好的分散 (dispersion) 效果,以及用于将活性剂固定和保持与皮肤接触,如甲基纤维素 (methylcellulose), 羧甲基纤维素钠 (carboxymethyl-cellulose) 等有用的化合物。

[0171] 乳霜 (cream) 是粘性液体或半固体乳液 (emulsions), 为水包油 (water-in-oil, W/O) 或油包水 (oil-in-water, O/W)。乳霜 (cream) 基质通常是可被水洗去

的,且含有油相 (oil phase)、乳化剂 (emulsifier) 和水相 (aqueous phase)。油相也被称为「内部」相,一般由矿物脂 (petrolatum) 和 / 或脂肪醇 (fatty alcohol),例如鲸蜡醇 (cetyl alcohol) 或硬脂醇 (stearyl alcohol)。水相通常 (虽然非必定) 超过油相的体积,并且通常含有湿润剂 (humectant)。在乳霜制剂中的乳化剂通常是非离子型 (nonionic)、阴离子型 (anionic)、阳离子 (cationic) 型或两性表面活性剂 (amphoteric surfactant)。可以参考 Remington :药学的科学和实践 (The Science and Practice of Pharmacy) 以获得更多资讯。

[0172] 糊剂 (paste) 是半固态剂型,其中生物活性剂悬浮在合适基质中。取决于基质的特性,糊剂被划分为脂肪糊剂 (fatty paste) 或是由单相水性凝胶 (single-phase aqueous gels) 所制成的糊剂。脂肪糊剂的基质通常是矿物脂 (petrolatum),亲水性矿物脂 (hydrophilic petrolatum) 等。从单相水性凝胶 (single-phase aqueous gels) 制得的糊剂通常掺入羧甲基纤维素 (carboxymethylcellulose) 或类似物质作为其基质。另外可以参考 Remington :药学的科学和实践 (The Science and Practice of Pharmacy) 以获得更多资讯。

[0173] 凝胶 (gel) 制剂为半固态悬浮型系统。单相凝胶含有有机大分子 (organic macromolecules) 在整个载体液体 (通常是水性基质) 中均匀分布,而且优选地含有醇类和任选的油类。优选的有机大分子 (即胶凝剂) 是交联的丙烯酸聚合物,从而作为卡波姆聚合物 (carbomer polymers) 的家族,例如羧基聚亚烷 (carboxypolyalkylenes),其可以商标 Carbopol™ 经由商业途径购得。在此背景下其它类型的优选聚合物是亲水性的聚合物。如聚乙烯氧化物 (polyethylene oxides)、聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物 (polyoxyethylene-polyoxypropylene copolymer) 和聚乙烯醇 (polyvinylalcohol);纤维素聚合物 (cellulosic polymer),例如羟丙基纤维素 (hydroxypropyl cellulose)、羟乙基纤维素 (hydroxyethyl cellulose)、羟丙基甲基纤维素 (hydroxypropyl methylcellulose)、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯 (hydroxypropyl methylcellulose phthalate) 和甲基纤维素 (methyl cellulose);树脂如西黄蓍胶 (tragacanth) 和黄原胶 (xanthan gum)、藻酸钠 (sodium alginate) 和明胶 (gelatin)。为了制备均匀的凝胶,可以添加分散剂 (dispersing agents) 如醇类或甘油,或是胶凝剂 (gelling agents) 可以通过研磨、机械混合或搅拌或其组合而被分散。

[0174] 喷雾剂 (sprays) 通常在水性和 / 或醇类溶液中提供活性剂,被喷雾状地被递送到皮肤。喷雾剂包括那些制剂以在递送后提供浓缩的活性剂溶液至施用部位,例如喷雾容易可由醇类或其他类似的挥发性液体组成,活性物质可溶解于其中。当递送到皮肤上,载体蒸发而留下浓缩的活性剂在施用部位。

[0175] 泡沫组成物 (foam compositions) 一般以单相或多相液体形式,并且容纳在一合适的容器中,可选择地与一种推进剂 (propellant) 以促使组成物从容器中排出,从而在施加时将其转化成泡沫。其它泡沫形成技术包括,例如「桶内袋 (bag-in-a-can)」制剂技术。因此被配置的组成物通常含有一低沸点的烃 (hydrocarbon),例如异丙烷 (isopropane)。在体温下所述组成物的施用及搅动导致异丙烷蒸发并产生泡沫,其方式类似于加压气雾泡沫系统 (pressurized aerosol foaming system)。泡沫可以是水基质的或水醇的,但通常配制具有高醇类含量,在施加到一使用者的皮肤上时迅速蒸发,通过上皮肤层至治疗部位

而驱动活性成分。

[0176] 在一些实施例中,所述组成物包括多个微胶囊,其至少一部分封装防晒剂,并在实施例 3 中以乳液 (lotion) 做说明,实施例 4 中以乳霜 (cream) 做说明。

[0177] 所述制剂的制备物可以通过混合并均质化所有成分,除了所述防晒剂微胶囊,并在结束时加入防晒剂微胶囊,随后将混合物均质化(如在实施例 4 中所举例)。或者在一些情况下,所述制剂的制备物可以通过将防晒剂微胶囊与制剂的其它成分混和,并均质化所述混合物而实现,其中所述制剂的其他成分可选择地加热以获得均质的溶液,并在加入紫外线过滤剂微胶囊之前冷却(如在实施例 4 中所举例)。

[0178] 本发明的微胶囊可用在药物组成物中提供外用施用,其例如包括药物活性剂的皮肤学 (dermatological) 或经皮 (transdermal) 应用。

[0179] 在本文中所描述的任何制剂,可包括额外的试剂和 / 或添加剂。这些试剂和 / 或添加剂和可以被封装或不被封装。

[0180] 在一些实施例中,这些试剂和 / 或添加剂的一或多者被封装。

[0181] 在一些这些实施例中,利用微胶囊封装这些试剂和 / 或添加剂,

[0182] 如美国专利号 US6,932,984 和 US7,838,037 与世界知识产权组织的专利公开号 WO2009/138978 的任一者所述。

[0183] 添加剂 (additives) 和 / 或试剂 (agents) 的一些非限制代表性实例包括保湿剂 (humectants)、除臭剂 (deodorants)、止汗剂 (antiperspirants)、免晒美黑剂 (sunless tanning agents)、头发调理剂 (hair conditioning agents)、pH 值调节剂 (pH adjusting agents)、螯合剂 (chelating agents)、防腐剂 (preservatives)、乳化剂 (emulsifiers)、闭塞剂 (occlusive agents)、润肤剂 (emollients)、增稠剂 (thickeners)、增溶剂 (solubilizing agents)、渗透增强剂 (penetration enhancers)、抗刺激剂 (anti-irritants)、着色剂 (colorants)、推进剂 (propellants) 和表面活性剂 (surfactants)。

[0184] 保湿剂 (humectants) 的代表性实例包括(但不限于)胍 (guanidine)、乙醇酸 (glycolic acid) 和乙醇酸盐 (glycolate salts, 例如铵盐 ammonium salt 和季烷基铵盐 alkyl ammonium salt)、以各种任何形式的芦荟 (aloe vera, 例如芦荟凝胶 aloe vera gel)、尿囊素 (allantoin)、尿唑 (urazole)、多羟基醇 (polyhydroxy alcohols) 如山梨糖醇 (sorbitol)、甘油 (glycerol)、己三醇 (hexanetriol)、丙二醇 (propyleneglycol)、丁二醇 (butylene glycol)、己二醇 (hexylene glycol) 等、聚乙二醇 (polyethylene glycols)、糖和淀粉、糖和淀粉衍生物(例如烷氧基化葡萄糖 alkoxylated glucose)、透明质酸 (hyaluronic acid)、乳酰胺单乙醇胺 (lactamide monoethanolamine), 乙酰胺单乙醇胺 (acetamide monoethanolamine) 及其任意组合。

[0185] 合适的 pH 值调节剂 (pH adjusting agents) 例如包括一或多者的己二酸 (adipic acids)、甘氨酸 (glycines)、柠檬酸 (citric acids)、氢氧化钙 (calcium hydroxides)、镁铝偏硅酸盐 (magnesium aluminometasilicates)、缓冲剂 (buffers) 或其任何组合。

[0186] 除臭剂 (deodorants) 的代表性实例包括(但不限于)季铵 (quaternary ammonium) 化合物,如十六烷基三甲基溴化铵 (cetyl-trimethylammonium bromide)、十六烷基氯化吡啶鎓 (cetyl pyridinium chloride)、苄索氯铵 (benzethonium chloride)、

二异丁基苯氧基乙氧基乙基二甲基苄基氯化铵 (diisobutyl phenoxy ethoxy ethyl dimethyl benzyl ammonium chloride)、N-月桂基肌氨酸钠 (sodium N-lauryl sarcosine)、N-二棕榈基肌氨酸 (sodium N-palmityl sarcosine)、月桂酰肌氨酸 (lauroyl sarcosine)、N-肉豆蔻甘氨酸 (N-myristoyl glycine)、钾 N-月桂基肌氨酸 (potassium N-lauryl sarcosine)、硬脂基 (stearyl)、三甲基氯化铵 (trimethyl ammonium chloride)、铝酸钠氯羟基乳酸 (sodium aluminum chlorohydroxy lactate)、三-十六烷基甲基氯化铵 (tricetylmethyl ammonium chloride)、2,4,4'-三氯-2'-羟基二苯基醚 (2,4,4'-trichloro-2'-hydroxy diphenyl ether)、二氨基酰胺 (diaminoalkyl amides)、例如 L-赖氨酸十六烷基酰胺 (L-lysine hexadecyl amide)、柠檬酸盐 (heavy metal salts of citrate)、水杨酸盐 (salicylate) 和羟甲辛吡酮 (piroctone), 尤其是其锌盐的重金属盐及其酸, 吡硫 (pyrithione) 的重金属盐, 尤其是吡啶硫酮锌 (zinc pyrithione) 和苯酚硫酸锌 (zinc phenol sulfate)。其它除臭剂包括 (但不限于) 气味吸收材料, 如碳酸盐和碳酸氢盐, 例如作为碱金属碳酸盐和碳酸氢盐、铵和四烷基铵碳酸盐和碳酸氢盐 (ammonium and tetraalkylammonium carbonates and bicarbonates), 尤其是钠盐和钾盐或上述的任意组合。

[0187] 止汗剂 (antiperspirant agents) 可在本发明的组成物中掺入, 无论是以溶解或颗粒形式, 例如并包括铝或锆 (zirconium) 的收敛剂盐 (astringent salts) 或复合物 (complex)。

[0188] 免晒美黑剂 (sunless tanning agents) 的代表性实例包括 (但不限于) 二羟基丙酮 (dihydroxyacetone)、甘油醛 (glyceraldehyde)、吲哚 (indoles) 和其衍生物。免晒美黑剂可以与防晒剂组合使用。

[0189] 所述螯合剂 (chelating agents) 可选择地加入制剂, 以增保存性或保存系统。优选的螯合剂是温和的试剂, 例如乙二胺四乙酸 (EDTA)、EDTA 衍生物 (EDTA derivatives) 或其任意组合。

[0190] 合适的防腐剂 (preservatives) 包括 (但不限于) 一或多种链烷醇 (alkanols)、EDTA 二钠 (disodium EDTA)、乙二胺四乙酸 ethylenediamine tetraacetate)、EDTA 盐 (EDTA salts)、EDTA 脂肪酸偶联物 (EDTA fatty acid conjugates)、噻唑酮 (isothiazolinone)、对羟基苯甲酸酯 (parabens), 例如对羟基苯甲酸甲酯 (methylparaben) 和对羟基苯甲酸丙酯 (propylparaben)、丙烯乙二醇 (propyleneglycols)、山梨酸盐 (sorbates)、尿素 (urea) 衍生物, 例如吡唑烷基尿素 (diazolindinyl urea) 或其任意组合。

[0191] 合适的乳化剂 (emulsifiers) 例如包括一或多个脱水山梨醇 (sorbitans)、烷氧基化脂肪醇 (alkoxylated fatty alcohols)、烷基多苷 (alkylpolyglycosides)、皂类 (soaps)、烷基硫酸盐 (alkyl sulfates)、单烷基和二烷基磷酸盐 (monoalkyl and dialkyl phosphates)、烷基磺酸盐 (alkyl sulphonates)、酰基异硫代 (acyl isothionates)、或其任意组合。

[0192] 合适的闭塞剂 (occlusive agents) 例如包括矿物脂 (petrolatum)、矿物油 (mineral oil)、蜂蜡 (beeswax)、硅油 (silicone oil)、羊毛脂和油溶性羊毛脂衍生物 (lanolin and oil-soluble lanolin derivatives)、饱和和不饱和脂肪醇 (saturated and unsaturated fatty alcohols), 如山嵛醇 (behenyl alcohol)、烃类 (hydrocarbons), 例

如角鲨烷 (squalane)、以及各种动物和植物油、例如杏仁油 (almond oil)、花生油 (peanut oil)、麦胚油 (wheat germ oil)、亚麻子油 (linseed oil)、西蒙得木油 (jojoba oil)、杏果核 (oil of apricot pits)、胡桃 (walnuts)、棕榈坚果 (palm nuts)、阿月浑子果 (pistachio nuts)、芝麻籽 (sesame seeds)、油菜籽的油 (rapeseed)、杜松油 (cade oil)、玉米油 (corn oil)、桃核油 (peach pit oil)、罂粟籽油 (poppyseed oil)、松油 (pine oil)、蓖麻油油 (castor oil)、大豆油 (soybean oil)、酪梨油 (avocado oil)、红花油 (safflower oil)、椰子油 (coconut oil)、榛子油 (hazelnut oil)、橄榄油 (olive oil)、葡萄籽油 (grape seed oil) 和向日葵籽油 (sunflower seed oil)。

[0193] 合适的润肤剂 (emollients) 例如包括十二烷 (dodecane)、角鲨烷 (squalane)、胆固醇 (cholesterol)、异十六烷 (isohexadecane)、异壬酸异壬酯 (isononyl isononanoate)、PPG 醚 (PPG Ethers)、矿物脂 (petrolatum)、羊毛脂 (lanolin)、红花油 (safflower oil)、蓖麻油 (castor oil)、椰子油 (coconut oil)、棉籽油 (cottonseed oil)、棕榈仁油 (palm kernel oil)、棕榈油 (palm oil)、花生油 (peanut oil)、大豆油 (soybean oil)、多元醇羧酸酯 (polyol carboxylic acid esters) 与其衍生物和其混合物。

[0194] 合适的增稠剂 (thickeners) 例如包括非离子型水溶性聚合物 (non-ionic water-soluble polymers), 例如羟乙基纤维素 (hydroxyethylcellulose, 商业上可购得的商标名为 Natrosol. RTM. 250 或 350), 阳离子水溶性聚合物 (cationic water-soluble polymers), 例如聚季铵盐 37 (Polyquat 37, 商业上可购得的商标名 Synthalen. RTM. CN), 脂肪醇 (fatty alcohols)、脂肪酸 (fatty acids) 和其碱金属盐以及其混合物。

[0195] 可用在本发明的增溶剂 (solubilizing agents) 的代表性实施例包括 (但不限于), 复合物形成用的增溶剂 (complex-forming solubilizing agents), 例如柠檬酸 (citric acid)、乙二胺四乙酸 (ethylenediamine-tetraacetate)、偏磷酸钠 (sodium meta-phosphate)、琥珀酸 (succinic acid)、尿素 (urea)、环糊精 (cyclodextrin)、聚乙烯吡咯烷酮 (polyvinylpyrrolidone)、二乙基-邻苯甲酸甲酯 (diethylammonium-ortho-benzoate) 和胶束形成用增溶剂 (micelle-forming solubilizers)、例如 TWEENS 和跨度 (spans), 如 TWEEN 80。

[0196] 可用在本发明的组成物的其他增溶剂 (solubilizing agents) 的代表性实施例例如是聚氧乙烯脱水山梨醇脂肪酸酯 (polyoxyethylene sorbitan fatty acid ester)、聚氧乙烯正烷基醚 (polyoxyethylene n-alkyl ethers)、正烷基胺 N-氧化物 (n-alkyl amine n-oxides)、泊洛沙姆 (poloxamers)、有机溶剂、磷脂和环糊精 (cyclodextrines)。

[0197] 合适的渗透增强剂 (penetration enhancers) 包括 (但不限于) 二甲基亚砷 (dimethylsulfoxide, DMSO)、二甲基甲酰胺 (dimethyl formamide, DMF)、尿囊素 (allantoin)、尿唑 (urazole)、N,N-二甲基乙酰胺 (N,N-dimethylacetamide, DMA)、癸甲基亚砷 (decylmethylsulfoxide, C10 MSO)、聚乙二醇单月桂酸酯 (polyethylene glycol monolaurate, PEGML)、丙二醇 (propyleneglycol, PG)、丙二醇单月桂酸酯 (propyleneglycol monolaurate, PGML)、甘油单月桂酸酯 (glycerol monolaurate, GML)、卵磷脂 (lecithin)、1-取代的氮杂环庚烷-2-酮 (1-substituted azacycloheptan-2-ones), 特别是 1-正十二烷基环氮杂环庚烷-2-酮 (1-n-dodecylcyc

lazacycloheptan-2-one,可自维吉尼亚州 Richmond 惠特比研究公司 Whitby Research Incorporated 的商标 AzoneTM 购得),醇类和类似物。渗透促进剂也可可为植物油。这种油例如包括红花油 (safflower oil)、棉籽油 (cottonseed oil) 和玉米油 (corn oil)。

[0198] 合适的抗刺激剂 (anti-irritants) 例如包括甾体和非甾体抗炎剂或其它材料,例如芦荟 (aloe vera)、甘菊 (chamomile)、 α -红没药醇 (alpha-bisabolol)、可乐果箭竹萃取物 (cola nitida extract)、绿茶萃取物 (green tea extract)、茶树油 (tea tree oil)、甘草提取物 (licorice extract)、尿囊素 (allantoin)、咖啡因 (caffeine) 或其他黄嘌呤 (xanthines)、甘草酸 (glycyrrhizic acid) 和其衍生物。

[0199] 根据本发明的实施例的示例性额外活性剂包括 (但不限于) 抗生素试剂 (antibiotic agent)、抗菌剂 (antimicrobial agent)、抗痤疮剂 (anti-acne agent)、抗老化剂 (anti-aging agent)、减皱剂 (wrinkle-reducing agent)、美白皮肤剂 (skin whitening agent)、皮脂减少剂 (sebum reducing agent)、甾体抗炎剂 (steroidal anti-inflammatory agent)、抗菌剂 (antibacterial agent)、抗真菌剂 (antifungal agent)、抗病毒剂 (antiviral agent)、非甾体抗炎剂 (non-steroidal anti-inflammatory)、麻醉剂 (anesthetic agent)、抗湿疹剂 (antipruriginous agent)、抗原虫剂 (antiprotozoal agent)、抗氧化剂 (anti-oxidant)、抗肿瘤剂 (antineoplastic agent)、免疫调节剂 (immunomodulator)、干扰素 (interferon)、抗抑郁剂 (antidepressant)、抗组胺 (anti histamine,)、维生素、激素 (hormone) 和去头屑剂 (anti-dandruff agent) 的一或多者,或任意组合。

[0200] 这些的实施例包括 α -羟酸和酯 (alpha-hydroxy acids and esters)、 β -羟基酸和酯 (beta-hydroxy acids and ester)、聚羟基酸和酯 (polyhydroxy acids and esters)、曲酸和酯 (kojic acid and esters)、阿魏酸和阿魏衍生物 (ferulic acid and ferulate derivatives)、香草酸和酯 (vanillic acid and esters)、二酸 (dioic acids,例如癸二和唑酸 sebacid and azoleic acids) 和酯 (esters)、视黄醇 (retinol)、视黄醛 (retinal)、视黄基酯 (retinyl esters)、氢醌 (hydroquinone)、叔丁基氢醌 (t-butyl hydroquinone)、桑树提取物 (mulberry extract)、甘草提取物 (licorice extract) 和间苯二酚衍生物 (resorcinol derivatives)。

[0201] 用于本发明的合适的抗痤疮剂 (anti-acne agents) 包括 (但不限于) 角质层分离剂,如水杨酸 (salicylic acid)、硫 (sulfur)、羟基 (glycolic)、丙酮酸 (pyruvic acid)、间苯二酚 (resorcinol) 和 N-乙酰基半胱氨酸 (N-acetylcysteine) 和类视黄醇 (retinoids),如视黄酸及其衍生物 (retinoic acid and its derivatives,例如顺式和反式的酯)。

[0202] 用于本发明的合适的抗生素 (antibiotics) 包括 (但不限于) 过氧化苯甲酰 (benzoyl peroxide)、羟甲辛吡酮 (octopirox)、红霉素 (erythromycin)、锌 (zinc)、四环素 (tetracyclin)、三氯生 (triclosan)、壬二酸 (azelaic acid) 及其衍生物、苯氧乙醇 (phenoxy ethanol) 和苯氧丙醇 (phenoxy propanol)、乙酸乙酯 (ethylacetate)、氯林肯霉素 (clindamycin) 以及甲氯环素 (meclocycline);希波斯塔 (sebostats),如类黄酮 (flavinoids)、 α 和 β 羟基酸 (alpha and beta hydroxy acids) 和胆汁盐 (bile salts),例如鲨胆甾醇硫酸盐 (scymnol sulfate) 及其衍生物、脱氧胆酸盐 (deoxycholate) 和胆酸

盐 (cholate)。

[0203] 用于本发明的合适的非甾体抗炎剂 (non-steroidal anti-inflammatory agents) 的代表性实施例包括 (但不限于) 昔康类 (oxicams)、例如吡罗昔康 (piroxicam)、伊索昔康 (isoxicam)、替诺昔康 (tenoxicam)、舒多昔康 (sudoxicam) 和 CP-14304, 水杨酸盐 (salicylates)、如阿司匹林 (aspirin)、双水杨酯 (disalcid)、贝诺酯 (benorylate)、三柳酸镁胆碱 (trilisate)、沙发普林 (safapryn)、索普林 (solprin)、二氟尼柳 (diflunisal)、和芬度柳 (fendosal), 乙酸衍生物 (acetic acid derivatives)、如双氯芬酸 (diclofenac)、芬氯酸 (fenclofenac)、吲哚美辛 (indomethacin)、舒林酸 (sulindac)、托美丁 (tolmetin)、伊索克酸 (isoxepac)、呋罗芬酸 (furofenac)、硫平酸 (tiopinac)、齐多美辛 (zidometacin)、阿西美辛 (acematacin)、芬替 (fentiazac)、佐美酸 (zomepirac)、环氯茛酸 (clindanac)、恶庚因 (oxepinac)、联苯乙酸 (felbinac) 和酮咯酸 (ketorolac), 芬那酸类 (fenamates), 例如甲灭 (mefenamic)、甲氯芬 (meclofenamic)、氟芬 (flufenamic)、氮氟灭 (niflumic) 和托芬那酸 (tolfenamic acids), 丙酸衍生物 (propionic acid derivatives), 例如布洛芬 (ibuprofen)、萘普生 (naproxen)、苯恶洛芬 (benoxaprofen)、氟比洛芬 (flurbiprofen)、酮洛芬 (ketoprofen)、非诺洛芬 (fenoprofen)、芬布芬 (fenbufen)、吲哚洛芬 (indopropfen)、吡洛芬 (pirprofen)、卡洛芬 (carprofen)、奥沙普秦 (oxaprozin)、普拉洛芬 (pranoprofen)、miroprofen(), 苯恶硫丙酸 (tioxaprofen)、舒洛芬 (suprofen)、阿明洛芬 (alminoprofen)、噻洛芬 (tiapropfenic), 和吡唑 (pyrazoles), 例如保泰松 (phenylbutazone)、羟布宗 (oxyphenbutazone)、非普拉宗 (feprazone)、阿扎丙宗 (azapropazone) 和三甲保泰松 (trimethazone)。这些非甾体抗炎剂 (non-steroidal anti-inflammatory agents) 的混合物以及皮肤学上可接受的盐与这些试剂的酯也可使用。例如依托芬那酯 (etofenamate)、氟芬酸的衍生物 (flufenamic acid derivative) 在应用外用特别有用。

[0204] 甾体抗炎药 (steroidal anti-inflammatory agents) 的代表性实例包括 (但不限于) 皮质类固醇 (corticosteroids), 如氢化可体松 (hydrocortisone)、羟基曲安奈德可体松 (hydroxyltriamcinolone)、 α -甲基地塞米松 (alpha-methyl dexamethasone)、地塞米松-磷酸盐 (dexamethasone-phosphate)、倍氯米松二丙酸盐 (beclomethasone dipropionates)、戊酸氯倍他索 (clobetasol valerate)、地奈德 (desonide)、去氧塞米松 (desoxymethasone)、去氧皮质酮乙酸酯 (desoxycorticosterone acetate)、地塞米松 (dexamethasone)、二氯松 (dichlorisone)、二氟拉松二醋酸酯 (diflorasone diacetate)、戊酸酯戊酸二氟米松 (diflucortolone valerate)、氟氢缩松 (fluadrenolone)、氟氯奈德 (fluclorolone acetonide)、氟氢可体松 (fludrocortisone)、氟米松新戊酸盐 (flumethasone pivalate)、丙酮化氟新龙 (fluosinolone acetonide)、氟轻松醋酸酯 (fluocinonide)、氟体辛丁酯 (flucortine butylesters)、氟可龙 (fluocortolone)、氟泼尼定醋酸 (fluprednidene (fluprednylidene) acetate)、氟氢羟龙 (flurandrenolone)、哈西奈德 (halcinonide)、醋酸氢化可的松 (hydrocortisone acetate)、丁酸氢化可的松 (hydrocortisone butyrate)、甲泼尼龙 (methylprednisolone)、曲安奈德 (triamcinolone acetonide)、可体松 (cortisone)、可头多松 (cortodoxone)、氟西头奈 (flucetonide)、氟氢可体松 (fludrocortisone)、二氟罗松二醋酸 (difluorosone diacetate)、氟氢羟

龙 (fluradrenolone)、氟氢可体松 (fludrocortisone)、二氟罗松二醋酸 (diflurosone diacetate)、氟氢羟龙安奈德 (fluradrenolone acetonide)、甲羟松 (medrysone)、安西纳费 (amcinafel)、安西纳凡 (amcinafide)、倍他米松和其酯 (betamethasone and the balance of its esters)、氯强体松 (chloroprednisone)、氯强体松醋酸 (chlorprednisone acetate)、氯可托龙 (clocortelone)、可丽辛诺龙 (clescinolone)、双氯松 (dichlorisone)、双氟配奈 (diflurprednate)、氟氯奈 (flucoronide)、氟尼缩松 (flunisolid)、氟甲龙 (fluoromethalone)、氟泼尼龙 (fluperolone)、(fluprednisolone)、氢化可体松戊酸酯 (hydrocortisone valerate)、氢化可体松环戊丙奈 (hydrocortisone cyclopentylpropionate)、水可他美 (hydrocortamate)、甲基强体松 (meprednisone)、帕塞米松 (paramethasone)、泼尼松龙 (prednisolone)、泼尼松 (prednisone)、倍氯米松二丙酸酯 (beclomethasone dipropionate)、曲安西龙 (triamcinolone), 以及其混合物。

[0205] 适合的止痒剂 (antipruritic agents) 包括 (但不限于) 甲地嗪 (methdilazine) 和阿利马嗪 (trimeprazine) 的药学可接受的盐。

[0206] 适用于本发明上下文中的麻醉剂 (anesthetic drugs) 的非限制性实例包括利多卡因 (lidocaine)、布比卡因 (bupivacaine)、氯普鲁卡因 (chlorprocaine)、辛可卡因 (dibucaine)、依替卡因 (etidocaine)、甲呱卡因 (mepivacaine)、丁卡因 (tetracaine)、达克罗宁 (dyclonine)、海克卡因 (hexylcaine)、普鲁卡因 (procaine)、可卡因 (cocaine)、氯胺酮 (ketamine)、丙吗卡因 (pramoxine) 和苯酚 (phenol) 的药学可接受的盐。

[0207] 适合的抗微生物剂 (antimicrobial agents), 包括抗细菌、抗真菌、抗原生动物和抗病毒剂, 为在本发明的上下文中所使用的包括 (但不限于) β -内酰胺药 (beta-lactam drugs)、喹诺酮药 (quinolone drugs)、环丙沙星 (ciprofloxacin)、诺氟沙星 (norfloxacin)、四环素 (tetracycline)、红霉素 (erythromycin)、丁胺卡那霉素 (amikacin)、二氯苯氧氯酚 (triclosan)、强力霉素 (doxycycline)、卷曲霉素 (capreomycin)、氯己定 (chlorhexidine)、金霉素 (chlortetracycline)、土霉素 (oxytetracycline)、克林霉素 (clindamycin)、乙胺丁醇 (ethambutol)、灭滴灵 (metronidazole)、戊双肼 (pentamidine)、庆大霉素 (gentamicin)、卡那霉素 (kanamycin)、林可霉素 (lineomycin)、甲烯 (methacycline)、乌洛托品 (methenamine)、米诺环素 (minocycline)、新霉素 (neomycin)、奈替米星 (netilmicin)、链霉素 (streptomycin)、妥布霉素 (tobramycin) 和咪康唑 (miconazole)。此外还包括盐酸四环素 (tetracycline hydrochloride)、金合欢醇 (farnesol)、依托红霉素 (erythromycin estolate)、硬脂酸红霉素 (盐) (erythromycin stearate (salt))、硫酸阿米卡星 (amikacin sulfate)、盐酸强力霉素 (doxycycline hydrochloride)、氯己定葡萄糖酸盐 (chlorhexidine gluconate)、氯己定盐酸盐 (chlorhexidine hydrochloride)、盐酸金霉素 (chlortetracycline hydrochloride)、盐酸土霉素 (oxytetracycline hydrochloride)、盐酸克林霉素 (clindamycin hydrochloride)、盐酸乙胺丁醇 (ethambutol hydrochloride)、甲硝唑盐酸盐 (metronidazole hydrochloride)、盐酸喷他脒盐酸盐 (pentamidine hydrochloride)、硫酸庆大霉素 (gentamicin sulfate)、硫酸卡那霉素 (kanamycin sulfate)、盐酸林可霉素 (lineomycin hydrochloride)、

盐酸甲烯盐酸盐 (methacycline hydrochloride)、乌洛托品马尿酸盐 (methenamine hippurate)、乌洛托品扁桃酸盐 (methenamine mandelate)、盐酸米诺环素 (minocycline hydrochloride)、硫酸新霉素 (neomycin sulfate)、奈替米星 (netilmicin sulfate)、硫酸巴龙霉素 (paromomycin sulfate)、硫酸链霉素 (streptomycin sulfate)、硫酸妥布霉素 (tobramycin sulfate)、盐酸咪康唑 (miconazole hydrochloride)、盐酸阿曼他丁 (amanfadine hydrochloride)、硫酸阿曼他丁 (amanfadine sulfate)、三氯生 (triclosan)、羟甲辛吡酮 (octopirox)、对氯间二甲苯酚 (parachlorometa xylenol)、制霉菌素 (nystatin)、托萘酯 (tolnaftate) 和克霉唑 (clotrimazole) 及其混合物。

[0208] 在本发明上下文中有用的抗氧化剂 (anti-oxidants) 的非限制性实例包括抗坏血酸 (维生素C, ascorbic acid (vitamin C)) 及其盐、脂肪酸的抗坏血酸酯 (ascorbyl esters of fatty acids)、抗坏血酸衍生物 (ascorbic acid derivatives, 例如抗坏血酸磷酸酯镁盐 magnesium ascorbyl phosphate、抗坏血酸磷酸酯钠盐 sodium ascorbyl phosphate、抗坏血酸山梨酸酯 ascorbyl sorbate)、生育酚 (tocopherol, 维生素E vitamin E)、生育酚山梨酸酯 (tocopherol sorbate)、醋酸生育酚 (tocopherol acetate)、生育酚的其它酯类 (other esters of tocopherol)、丁基化羟基苯甲酸 (butylated hydroxy benzoic acids) 及其盐、6-羟基-2,5,7,8-四甲基色满-2-甲酸 (6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethylchroman-2-carboxylic acid, 可以商品名 Trolox® 购得) (commercially available under the trade name TroloxR)、没食子酸及其烷基酯 (gallic acid and its alkyl esters)、尤其是没食子酸丙酯 (propyl gallate)、尿素 (uric acid) 及其盐和烷基酯 (alkyl esters)、山梨酸 (sorbic acid) 及其盐、硫辛酸 (lipoic acid)、胺 (amines, 例如 N,N-二乙基羟胺 N,N-diethylhydroxylamine、氨基-胍 amino-guanidine)、硫氢化合物 (sulfhydryl compounds), 例如谷胱甘肽 (glutathione)、二羟延胡索酸 (dihydroxy fumaric acid) 及其盐、甘氨酸氧脯氨酸酯 (lycine pidolate)、甘氨酸氧脯氨酸酯 (glycine pidolate)、精氨酸 (arginine pilolate)、去甲二氢愈创木酸 (nordihydroguaiaretic acid)、生物类黄酮 (bioflavonoids)、姜黄 (curcumin)、赖氨酸 (lysine)、蛋氨酸 (methionine)、脯氨酸 (proline)、超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase)、水飞蓟素 (silymarin)、茶叶萃取物、葡萄皮/籽萃取物、黑色素 (melanin) 和迷迭香提取物 (rosemary extracts)。

[0209] 在本发明上下文中有用的「抗肿瘤剂 (antineoplastic agents)」的非限制性实例包括柔红霉素 (daunorubicin)、多柔比星 (doxorubicin)、伊达比星 (idarubicin)、氨柔比星 (amrubicin)、吡柔比星 (pirarubicin)、表柔比星 (epirubicin)、米托蒽醌 (mitoxantrone)、依托泊苷 (etoposide)、替尼泊苷 (teniposide)、长春碱 (vinblastine)、长春新碱 (vincristine)、丝裂霉素 C (mitomycin C)、5-FU、紫杉醇 (paclitaxel)、多西紫杉醇 (docetaxel)、放线菌素 D (actinomycin D)、秋水仙碱 (colchicin)、托泊替康 (topotecan)、伊立替康 (irinotecan)、吉西他滨环孢菌素 (gemcitabine cyclosporin)、维拉帕米 (verapamil)、伐司朴达 (valspodor)、丙磺舒 (probenecid)、MK571、GF120918、LY335979、比立考达 (biricodar)、特非那定 (terfenadine)、奎尼丁 (quinidine)、柔毛古柯碱 A (pervilleine A) 和 XR9576。

[0210] 可使用在本发明的上下文中的抗抑郁剂 (antidepressants) 的非限制性实例包括去甲肾上腺素再摄取抑制剂 (norepinephrine-reuptake inhibitors, NRIs)、选择

性血清素再摄取抑制剂 (selective-serotonin-reuptake inhibitors, SSRIs)、单胺氧化酶抑制剂 (monoamine-oxidase inhibitors, MAOIs)、血清素和 - 去甲肾上腺素再摄取抑制剂 (serotonin-and-noradrenaline-reuptake inhibitors, SNRIs)、促肾上腺皮质激素释放因子 (corticotropin-releasing factor, CRF) 拮抗剂 (antagonists)、肾上腺素受体拮抗剂 (α -adrenoreceptor antagonists)、NK 1 受体拮抗剂 (NK1-receptor antagonists)、5-HT_{1A}受体激动剂 (5-HT_{1A}-receptor agonist)、拮抗剂、以及部分促进剂和非典型抗抑郁药 (partial agonists and atypical antidepressants), 以及去甲肾上腺素再摄取抑制剂 (norepinephrine-reuptake inhibitors, NRIs), 例如但不限于: 阿米替林 (amitriptyline)、去甲基阿米替林 (desmethyramitriptyline)、氯米帕明 (clomipramine)、多虑平 (doxepin)、丙咪嗪 (imipramine)、丙咪嗪氧化物 (imipramine-oxide)、曲米帕明 (trimipramine)、阿丁那支蓝 (adinazolam)、阿米尔替林氧化物 (amitriptylinoxide)、阿莫沙平 (amoxapine)、地昔帕明 (desipramine)、马普替林 (maprotiline)、去甲替林 (nortriptyline)、普罗替林 (protriptyline)、安咪奈丁 (amineptine)、布替林 (butriptyline)、迪美西替林 (demexiptiline)、双苯息平 (dibenzepin)、双甲雅克林 (dimetacrine)、多席尔平 (dothiepin)、氟雅西辛 (fluacizine)、艾平朵 (iprindole)、洛非帕明 (lofepramine)、美利曲辛 (melitracen)、美塔帕敏 (metapramine)、诺可罗利帕敏 (norclolipramine)、那席替林 (noxiptilin)、欧批帕摩 (opipramol)、普拉平 (perlapine)、皮所替林 (pizotyline)、波皮西平 (propizepine)、quinupramine()、瑞波西汀 (reboxetine)、噻奈普汀 (tianeptine) 和血清素再摄取抑制剂 (serotonin-reuptake inhibitors), 例如但不限于比内达林 (binedaline)、间氯派普辛 (m-chloropiperzine)、西酞普兰 (citalopram)、度洛西汀 (duloxetine)、艾朵派瑞酮 (etoperidone)、非莫西汀 (femoxetine)、氟西汀 (fluoxetine)、氟伏沙明 (fluvoxamine)、吲达品 (indalpine)、茚洛秦 (indeloxazine)、米那普仑 (milnacipran)、奈法唑酮 (nefazodone)、欧萨福拉酮 (oxaflazone)、帕罗西汀 (paroxetine)、普林坦 (prolintane)、利坦色林 (ritanserine)、舍曲林 (sertraline)、坦度螺酮 (tandospirone)、文拉法辛 (venlafaxine) 和齐美定 (zimeldine)。

[0211] 可用于本发明内容的示例性去头屑成分 (anti-dandruff agents) 包括但不限于, 巯氧吡啶锌 (zinc pyrithione)、页岩油 (shale oil) 和其衍生物, 例如磺酸化页岩油 (sulfonated shale oil)、二硫化硒 (selenium sulfide)、硫磺 (sulfur); 水杨酸 (salicylic acid)、煤焦油 (coal tar)、聚维酮碘 (povidone-iodine)、咪唑 (imidazoles) 例如酮康唑 (ketoconazole)、二氯苯基依米大佐罗戴欧珊蓝 (dichlorophenyl imidazolodioxalan)、克霉唑 (clotrimazole)、伊曲康唑 (itraconazole)、咪康唑 (miconazole)、氯咪巴唑 (climbazole)、噻康唑 (tioconazole)、硫康唑 (sulconazole)、布康唑 (butoconazole)、氟康唑 (fluconazole)、咪康唑亚硝酸盐 (miconazolenitrite) 和其任何可能的立体异构体和衍生物例如蒽林 (anthralin)、吡罗克酮乙醇胺 (piroctone olamine)、羟甲辛吡酮 Octopirox)、二硫化硒 (selenium sulfide) 和环吡酮胺 (ciclopirox olamine), 和其混合物。

[0212] 在本发明上下文中有用的维生素的非限制性实例包括维生素 A 及其类似物和衍生物: 视黄醇 (retinol)、视黄醛 (retinal)、棕榈酸视黄酯 (retinyl palmitate)、视

黄酸 (retinoic acid)、维 A 酸 (tretinoin)、异维 A 酸 (iso-tretinoin 全部已知是类视黄醇 retinoids), 维生素 E (生育酚 tocopherol 及其衍生物), 维生素 C (L- 抗坏血酸 (L-ascorbic acid 及其酯和其它衍生物), 维生素 B3 (烟酰胺 (niacinamide 及其衍生物), α 羟酸 (alpha hydroxy acids, 如乙醇酸 glycolic acid、乳酸 lactic acid、酒石酸 tartaric acid、苹果酸 malic acid、柠檬酸 citric acid 等) 和 β 羟酸 (beta hydroxy acids 如水杨酸 salicylic acid 等)。

[0213] 在本发明上下文中有用的皮肤学活性成分 (dermatological active ingredients) 的非限制性实例包括加州希蒙得木油 (jojoba oil) 和芳族油 (aromatic oils) 如水杨酸甲酯 (methyl salicylate)、冬青 (wintergreen)、薄荷油 (peppermint oil)、月桂油 (bay oil)、桉树油 (eucalyptus oil) 和柑橘油 (citrus oils)、以及铵苯酚磺酸 (ammonium phenolsulfonate)、铋碱式没食子酸 (bismuth subgallate)、锌苯酚磺酸 (zinc phenolsulfonate) 和水杨酸锌 (zinc salicylate)。抗真菌剂的非限制性实例包括咪康唑 (miconazole)、克霉唑 (clotrimazole)、布康唑 (butoconazole)、芬替康唑 (fenticonazole)、噻康唑 (tioconazole)、特康唑 (terconazole)、硫康唑 (sulconazole)、氟康唑 (fluconazole)、卤普罗近 (haloprogin)、克多可那挫 (ketonazole)、酮康唑 (ketoconazole)、奥昔康唑 (oxinazole)、益康唑 (econazole)、伊曲康唑 (itraconazole)、特比萘芬 (terbinafine)、制霉菌素 (nystatin) 和灰黄霉素 (griseofulvin)。

[0214] 在本发明上下文中有用的抗组胺剂 (antihistamines) 的非限制性实例包括氯苯那敏 (chlorpheniramine)、溴苯那敏 (brompheniramine)、右氯苯那敏 (dexchlorpheniramine)、曲普利啶 (tripolidine)、氯马斯汀 (clemastine)、苯海拉明 (diphenhydramine)、异丙嗪 (promethazine)、哌嗪类 (piperazines)、哌啶类 (piperidines)、阿司咪唑 (astemizole)、氯雷他定 (loratadine) 和特非那定 (terfenadine)。

[0215] 预计本专利申请在成熟为一专利的生命期间, 许多相关的防晒剂以及壁形成材料将发展完成, 术语「防晒剂」和「成壁聚合物」的范围亦预期可事先包括所有这种新技术。

[0216] 在整个本申请中, 本发明的各种实施例可以以一个范围的形式存在。应当理解, 以一范围形式的描述仅仅是因为方便及简洁, 不应理解为对本发明范围的硬性限制。因此, 应当认为所述的范围描述已经具体公开所有可能的子范围以及所述范围内的单一数值。例如, 应当认为从 1 到 6 的范围描述已经具体公开子范围, 例如从 1 到 3, 从 1 到 4, 从 1 到 5, 从 2 到 4, 从 2 到 6, 从 3 到 6 等, 以及所数范围内的单一数字, 例如 1、2、3、4、5 及 6, 此不管范围为何皆适用。

[0217] 每当在本文中指出数值范围, 是指包括所指范围内的任何引用的数字 (分数或整数)。术语, 第一指示数字及第二指示数字「之间的范围」及第一指示数字「到」第二指示数字「的范围」在本文中可互换, 并指包括第一及第二指示数字, 及其间的所有分数及整数。

[0218] 本文中所揭露的大小和数值不应意图被理解为严格限于所述精确数值。相反的, 除非另外指明, 各种大小旨在表示所引用的数值以及功能上与所述数值相同的范围。例如所揭露的大小为「10 微米」是指「约 10 微米」。

[0219] 如本文所用, 前面加上术语「约」的数值范围不应被认为是局限于所列举的范围。相反, 前面加上术语「约」的数值范围应理解为, 对于根据本发明的微胶囊或制剂中的任何

给定元件,包括由本领域技术人员所接受的范围。

[0220] 在本文中所用的术语「约」是指当被本领域的普通技术人员测定时,一特定值的一可接受的误差范围,其部分取决于所述值如何被量测或测定,例如所述量测系统的限制。例如「约」可以指一高达 10% 的范围,更优选地高达 5%,还更优选地高达 1% 的给定值。当特定值在申请案说明书和权利要求中描述,术语「约」的意思是特定值的可接受误差范围内,除非另有说明。

[0221] 术语「包括 (comprises)」、「包括 (comprising)」、「包括 (includes)」、「包含 (including)」、「具有 (having)」及其词形变化是指「包括但不限于」。

[0222] 术语「由... 组成 (consisting of)」意指「包括并且限于」。. 术语「本质上由..... 组成」指的是组成物、方法或微胶囊可包括额外的成分和 / 或步骤,但仅当额外的成分和 / 或步骤不实质上改变所要求保护的组成或方法的基本和新颖特性。

[0223] 本文所使用的单数形式「一」、「一个」及「至少一」包括复数引用,除非上下文另有明确规定。例如,术语「一化合物」或「至少一种化合物」可以包括多个化合物,包括其混合物。

[0224] 如本文所用的术语「方法 (method)」指的是用于完成一特定任务的方式 (manner),手段 (means),技术 (technique) 和程序 (procedures),包括但不限于,那些方式,手段,技术和程序,其是已知的,或是从已知的方式,手段,技术或程序很容易地被化学,药理,生物,生化及医学领域从业者所开发。

[0225] 如本文所用的术语「烷基 (alkyl)」是指饱和脂族烃 (saturated aliphatic hydrocarbon),包括直链和支链基团。优选地,烷基具有 1 至 20 个碳原子。每当数值范围在本文中描述 (例如「1-20」),在烷基情况下这意指所述基团可含有 1 个碳原子、2 个碳原子、3 个碳原子等,至多包括 20 个碳原子。更优选地,所述烷基是具有 1 至 10 个碳原子的中等大小的烷基。除非另有说明,最优选地,烷基是具有 1 至 5 个碳原子的低级烷基。所述烷基可被取代或未被取代。当被取代时,取代基可以例如是羟基烷基 (hydroxyalkyl)、三卤代烷基 (trihaloalkyl)、环烷基 (cycloalkyl)、烯基 (alkenyl)、炔基 (alkynyl)、芳基 (aryl)、杂芳基 (heteroaryl)、杂脂环基 (heteroalicyclic)、卤素 (halo)、羟基 (hydroxy)、烷氧基 (alkoxy)、芳氧基 (aryloxy)、巯基 (thiohydroxy)、烷硫基 (thioalkoxy)、芳硫基 (thioaryloxy)、亚硫酰基 (sulfinyl)、磺酰基 (sulfonyl)、硫酸根 (sulfate)、氰基 (cyano)、硝基 (nitro)、磺酰胺 (sulfonamide)、膦酰基 (phosphonyl)、氧膦基 (phosphinyl)、羰基 (carbonyl)、硫代羰基 (thiocarbonyl)、羧基 (carboxy)、硫代羧基 (thiocarboxy)、氨基甲酸酯基 (carbamate)、硫代氨基甲酸酯基 (thiocarbamate)、酰氨基 (amido)、磺酰氨基 (sulfonamido)、和氨基 (amino)、如这些术语在本文所定义。

[0226] 本文所用的术语「羟基烷基 (hydroxyalkyl)」是指如此术语在本文中定义的烷基 (alkyl),被如本文所定义的羟基 (hydroxy) 取代,且例如包括羟甲基 (hydroxymethyl)、羟乙基 (hydroxyethyl)、羟丙基 (hydroxypropyl) 和羟基正丁基 (hydroxy-n-butyl)。

[0227] 本文所用的术语「卤素 (halogen)」,其也可被互换为本文中的「卤素原子 (halogen atom)」或「卤 (halo)」,包括氯 (Cl)、溴 (Br)、碘 (I) 和氟 (F)。

[0228] 术语「烷酰氧基 (alkanoyloxy)」是指如本文所定义的一羰基 (carbonyl),且例如包括乙酰基 (acetyl)、丙酰基 (propionyl)、丁酰基 (butanoyl) 等。

[0229] 术语「羧基烷基 (carboxyalkyl)」是指如此术语在本文中定义的一烷基,被如本文所定义的羧基 (carboxy) 取代,且例如包括羧甲基 (carboxymethyl)、羧乙基 (carboxyethyl)、乙烯羧基 (ethylenecarboxy) 等。

[0230] 术语「烷基羰基烷基 (alkylcarbonylalkyl)」是指如此术语在本文中定义的一烷基,被如本文所定义的羰基 (carbonyl) 取代,且例如包括甲酰氧基甲基 (methanoylmethyl)、乙酰氧基乙基 (ethanoylethyl) 等。

[0231] 术语「酰氨基烷基 (amidoalkyl)」是指如此术语在本文中定义的一烷基,被如本文所定义的酰胺基 (amide) 取代,且例如包括 $-\text{CH}_2\text{CONH}_2$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2$ 和类似物。

[0232] 「羟基 (hydroxy)」基团是指 $-\text{OH}$ 基团。

[0233] 「烷氧基 (alkoxy)」基团是指的是一 $-\text{O}-$ 烷基和 $-\text{O}-$ 环烷基,如本文所定义。

[0234] 「巯基 (thiohydroxy)」基团指 $-\text{SH}$ 基团。

[0235] 「硫代烷氧基 (thioalkoxy)」基团是指一 $-\text{S}-$ 烷基和 $-\text{S}-$ 环烷基,如本文所定义。

[0236] 「羰基 (carbonyl)」基团是指 $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}'$ 基团、其中 R' 是氢、烷基、烯基、环烷基、芳基、杂芳基 (通过环碳键合) 或杂脂环 (通过环碳键合),如本文所定义。

[0237] 「硫代羰基 (thiocarbonyl)」基团是指 $-\text{C}(=\text{S})-\text{R}'$ 基团,其中 R' 如本文所定义的 R' 。

[0238] 「羧基 (carboxy)」基团是指 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{R}'$, 其中 R' 如本文所定义。

[0239] 「氨基 (amino)」基团是指 $-\text{NR}'\text{R}''$, 其中 R' 与 R'' 基团如本文所定义。

[0240] 「酰氨基 (amido)」基团是指 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}'\text{R}''$ 基或 $\text{R}'\text{C}(=\text{O})-\text{NR}''$ 基团,其中 R' 和 R'' 如本文所定义。

[0241] 可以理解,本发明中的特定特征,为清楚起见,在分开的实施例的内文中描述,也可以在单一实施例的组合中提供。相反地,本发明中,为简洁起见,在单一实施例的内文中所描述的各种特征,也可以分开地、或者以任何合适的子组合、或者在适用于本发明的任何其他描述的实施例中提供。在各种实施例的内文中所描述的特定特征,并不被认为是那些实施方案的必要特征,除非所述实施例没有那些元素就不起作用。

[0242] 上文所述的及以权利要求部分所请求的本发明各种实施例和方面,可在以下的实施例中找到实验支持。

[0243] 实施例:

[0244] 现在连同以上描述参考以下实施例,以非限制性方式说明本发明的一些实施方式。

[0245] 实施例 1:

[0246] 制备含有二氧化钛的微胶囊

[0247] 1.1 制备有机相 / 母料 (master batch, MB) 阶段

[0248] 通过在搅拌下 (5 分钟) 逐渐将 20 克的壁形成用聚合物「聚甲基丙烯酸甲酯 (PMMA)」加入 233.3 克乙酸乙酯 (ethyl acetate) 中,加热到 50°C 并且充分搅拌直到混合物均质和透明 (约 20 分钟),制备有机相 (在本文中可互换地称为「母料」(MB))。将得到的聚合物溶液冷却至 25°C 。将二氧化钛加入到所述溶液在搅拌下进行约 5 分钟,然后将混合物均质化约 8 分钟。所述 MB 的组分列于表一。

[0249] 表一：母料 (MB) 组成份

[0250]

	材料	对于 100 克 MB 的重量
1	聚甲基丙烯酸甲酯 (PMMA, 平均分子量约 15,000, Sigma-Aldrich®, 伊利诺州)	20
2	二氧化钛 (UV-TITAN M262, Sachtleben, 德国)	80
3	乙酸乙酯 (Sciencelab.com 公司, 美国)	233.3

[0251] 1.2 乳液的制备

[0252] 通过将水 (810 克) 与 4% 90 克的聚乙烯醇 (polyvinyl alcohol, PVA) 溶液混合, 制备 0.4% 聚乙烯醇 (polyvinyl alcohol, PVA) 水溶液。将乙酸乙酯 (ethyl acetate, 100 克) 加入到所述水相中, 然后将上述步骤 1.1 的母料 (333.3 克) 逐渐加入到乙酸乙酯 / 水乳液 (ethyl acetate/water emulsion), 在高剪切搅拌约每分钟 2500 转 (rpm) 下进行 2 分钟。母料和乳液 (W/W) 之间的比例为 1:3。所述乳液的组分列于表二。

[0253] 表二：乳液 (emulsion) 组成份

[0254]

	材料	重量(克)
1	水	810
2	聚乙烯醇 (PVA, Mowiol 4-88, KSE 溶液 4%; Kuraray America 公司, 美国)	90
3	乙酸乙酯 (Ethyl acetate, Sciencelab.com 公司, 美国)	100
4	母料 (MB)	333.3

[0255] 1.3 有机溶剂的萃取

[0256] 提取液是由 6745 克水与 355 克 4% PVA 溶液的混合物所组成 (PVA 在提取液的终浓度为 0.20% PVA)。使用一手动泵, 将上述步骤 1.2 的乳液 (emulsion, 1333.3 克) 逐渐加入到在 10 公升桶中的提取液, 以每分钟 150 转下搅拌, 并再额外搅拌 15 分钟。将所得混

合物在 25℃下放置沉淀约 24 小时,从而获得微胶囊,其包含约 80% (重量) 的二氧化钛以及约 20% (重量) 的 PMMA。萃取介质 (extraction medium) 的组成成分列于表三。

[0257] 表三:萃取介质 (extraction medium) 组成份

[0258]

	材料	重量 (克)
1	乳液 (emulsion)	1333.3
2	水	6745
3	4% PVA 溶液	355

[0259] 1.4 微胶囊的洗涤、干燥和过筛

[0260] 通过离心或真空过滤以分离在上述步骤 1.3 获得的二氧化钛微胶囊。在离心分离过程中,上层液相从桶内倾倒入 (decant),振荡剩余悬浮液并分别装入多个 50 毫升试管,然后以每分钟 2000 转离心 2 分钟。在各管中的上层液相被移除,将沉淀物悬浮在 5 毫升水中,所述悬浮液转移到一干燥容器并储存在 -20℃下以冷冻样品。在过滤过程中,上层相液从桶倾倒入 (decant),振荡剩余的悬浮液而后过滤,将沉淀物在过滤器上以 400 毫升的水轻洗 (rinse)。将悬浮液转移到干燥容器中,所述悬浮液转移到一干燥容器并储存在 -20℃下以冷冻样品。在干燥阶段,微胶囊进行 48 小时冷冻干燥 (freeze dried 或 lyophilized)。

[0261] 在过筛 (sifting) 阶段,采用自动过筛机「Ari j-Levy Sifter MIC.100」过筛干燥的微胶囊。过筛后的微胶囊贮存在冰箱中适当容器中。

[0262] 使用蔡司 Ultra Gemini® (蔡司,德国) 摄取由上述描述所制备的二氧化钛微胶囊的扫描式电子显微镜 (SEM) 影像。微胶囊的 SEM 影像显示于图 1A-1B,并且显示具有圆形形式的微胶囊。二氧化钛微胶囊的大小范围从 2.5 到 10 微米 (图 1B)。

[0263] 实施例 2:

[0264] 制备含有阿伏苯宗的微胶囊

[0265] 2.1 制备母料 (MB)

[0266] 在光保护条件下以及搅拌下 (5 分钟) 逐渐将 50 克壁形成聚合物 PMMA 加入至 300 克乙酸乙酯 (ethyl acetate) 于容器中,并在搅拌下加热至 50℃以溶解聚甲基丙烯酸甲酯 (约 20 分钟) 而形成均匀且透明的溶液。所述聚合物溶液被冷却至 25℃,且在搅拌下将 10 克氰双苯丙烯酸辛酯 (octocrylene) 加入所述聚合物溶液进行约 3 分钟。然后在搅拌下将 1-(4-甲氧基苯基)-3-(4-叔丁基苯基) 丙烷-1,3-二酮 (1-(4-methoxyphenyl)-3-(4-tert-butylphenyl)propane-1,3-dione,阿伏苯宗 avobenzene,40 克) 内加入到混合物进行 5 分钟。所述 MB 的组成成分列于表四。

[0267] 表四:母料 (MB) 组成份

[0268]

	材料	MB 的组成成分重量 克对 100 克
1	聚甲基丙烯酸甲酯 (PMMA)	50
2	氰双苯丙烯酸辛酯 (octocrylene, UNIPROMA, 中国)	10
3	阿伏苯宗 (Neo Heliopan® 357, 95 %< OPCs, Symrise, 德国)	40
4	乙酸乙酯	300

[0269] 2.2 乳液的制备

[0270] 通过将水 (1012.5 克) 与 0.1% 1.08 克的 EDTA 和 4% 67.5 克的 PVA (polyvinyl alcohol, PVA) 混合, 制备一水性溶液, 以致所述水相由 0.25% 的 PVA 构成。将乙酸乙酯 (ethyl acetate, 120 克) 加入到所述水相中, 然后将上述步骤 2.1 的母料 (400 克) 逐渐加入到乙酸乙酯/水乳液 (ethyl acetate/water emulsion), 在高剪切搅拌约每分钟 2500 转 (rpm) 下进行 2 分钟。所述乳液的组分列于表五。

[0271] 表五: 乳液 (emulsion) 组成份

[0272]

	材料	对于 100 克 MB 的重量(克)
1	水	1012.5
2	聚乙烯醇 (PVA, Mowiol 4-88, KSE 溶液 4 %)	67.5
3	乙酸乙酯 (Ethyl acetate, 10%来自于总乳液的重量)	120
4	步骤 2.1 的母料 (MB)	400

[0273] 萃取、洗涤、干燥以及过筛程序与上述实施例 1 中步骤 1.3 和 1.4 所描述的萃取、洗涤、干燥以及过筛程序相同。所述萃取溶液内容如在以下表六中详细描述。使用水将沉淀物悬浮以及将在过滤器上的沉淀物轻洗 (rinse), 并且额外含有 0.1% EDTA。微胶囊由聚甲基丙烯酸甲酯 (PMMA, 以重量计约 50%) 构成, 并含有以重量计约 40% 阿伏苯宗以及以重量计约 10% 的氰双苯丙烯酸辛酯, 而得到为白色至浅黄色粉末。

[0274] 表六：萃取溶液 (Extraction medium) 组成份

[0275]

	材料	重量 (克)
1	乳液 (Emulsion)	1600
2	水	8550
3	EDTA 0.1%	9.0
4	PVA 溶液 4% (来自水相的 0.20% PVA)	450

[0276] 使用蔡司 Ultra Gemini® (蔡司, 德国) 摄取由上述描述所制备的阿伏本宗微胶囊的扫描式电子显微镜 (SEM) 影像。微胶囊的 SEM 影像显示于图 2, 并且显示具有圆形形式的微胶囊, 其大小范围从 2.5 到 10 微米。

[0277] 实施例 3:

[0278] 制备身体乳液 (body lotion) 防晒制剂

[0279] 身体乳液防晒制剂包括含有本发明一些实施例的防晒剂的微胶囊, 通过结合 4 个相 (phase) 来制备列于下方表七中的成分, 所述 4 个相 (phase) 分别地被制备, 如下所示:

[0280] 第 1 相通过混合列于表 7 的成分并加热至 70°C 而获得。

[0281] 第 2 相: 通过将甘油与水混合, 制备稳定凝胶 (stablizing gel), 随后缓慢加入胶凝乳化剂 Ecogel™, 以增加粘度和防止结块。在混合下将混合物加热至 70°C, 同时保持所述温度 20 分钟并进一步混合,

[0282] 第 3 相: 防晒剂分散液, 是通过将根据本发明的一些实施方式的含有防晒剂的微胶囊 (例如含有二氧化钛的微胶囊) 加入分散剂 Crodasperse™ (其对于无机颜料特别有用, 例如氧化钛), 并使用高效能的桨式混合器以合适的速度 (取决于所使用的混合器) 彻底并均匀地将紫外线过滤微剂胶囊分散。然后将分散液置一边。

[0283] 第 4 相, 化妆品添加溶液 (cosmetics additive solution) 是通过将多功能的化妆品添加剂 Geogard™ Ultra 加入水 (100 毫升) 中于合适的容器中, 并将所述混合物加热至 70°C。化妆品及盥洗用品添加剂 (例如 Geogard™ Ultra) 为自然衍生的产品, 其具有广谱保护功能, 改善皮肤的含水量, 并有特别的毒性特征。

[0284] 最终产品 (防晒制剂) 是通过将第 1 相混合物加入第 4 相 (化妆品添加剂的水溶液), 在 70°C 下高速混合。然后将在第 2 相中制备的稳定凝胶加入, 将所得的混合物混合并均质化数分钟, 直到达成均匀混和。测量并调整 pH 值至 pH 5-6, 必要时使用乳酸。将混合物放置冷却。Sepiplus™ 400 为作为增稠剂的多功能聚合物, 在强烈搅拌下加入所述混合物中。将混合物均质化并冷却至 30°C。第 3 相的紫外线过滤剂分散液再次被混合, 并且在桨式混合下加入至含有第 1、2 及 4 相组合物的主容器中, 直到含有紫外线过滤剂的微胶囊均匀混合至产品中。将最终产品均质化 2-3 分钟, 并冷却至室温。

[0285] 表七: 身体乳液制剂的成分

[0286]

成分	% (weight)
第 1 相:	
Polyaldo™ 10-2-P (双棕榈酸癸基甘油酯 decyl glyceril dipalmitate; 乳化剂, Lonza, 美国)	5.0
Dermofeel® Sensolv (月桂酸异戊 isoamyl laurate; 润肤剂, Dr. Straetmans, 德国)	2.0
Dermofeel® MCT (三辛酸甘油酯 tricaprylin, 润肤	2.0

[0287]

剂, Dr. Straetmans, 德国)	
精制过的甜杏仁油 (Prunus amygdalus Dulcis oil (甜杏仁油); 润肤剂, Alban Muller, 法国)	1.0
Cetiol® OE (辛基醚 dicaprylyl ether; 润肤剂, Cognis, 德国)	2.3
Gransil PM-56 (苯基三甲 phenyltrimethicone; 皮肤调理剂, Grant, 美国)	0.5
第 2 相:	
Ecogel™ (溶血卵磷脂、菌类植物胶、黄原胶和普鲁兰 Lysolecithin & Sclerotium Gum & Xanthan Gum & Pullulan, Lucas Meyer, 法国)	0.54
水	17.0
甘油 (保湿剂与湿润剂, Gadot, 以色列)	2.1
第 3 相:	
根据本发明紫外线过滤剂微胶囊	
Crodasperse™ (辛酸/癸酸三酸甘油酯、双-PPG-3 肉豆蔻基醚己二酸酯及脱水山梨醇硬脂酸酯 caprylic/capric triglyceride & di-PPG-3 myristyl ether adipate & sorbitan stearate; 分散剂, Croda, 英国)	18
Geogard™ Ultra (葡萄糖酸内酯和苯甲酸钠 gluconolactone & sodium benzoate; 保存剂, Lonza, 美国)	1
乳酸 (酸度调整剂, Purac, 美国)	
第 4 相:	

[0288]

Sepiplus™ 400 (聚丙烯酸酯-13、聚异丁烯和聚山梨 20 polyacrylate-13& polyisobutene & polysorbate 20;稠化剂, Seppic, 法国)	1.0
水 (溶剂)	加至 100

[0289] 实施例 4:

[0290] 制备紫外线底霜 (base cream)

[0291] 为了制备本发明的一些实施方案中含有防晒剂的微胶囊的紫外线底霜, 首先从表八中所列的成分制备底霜制剂。分别被制备的三相 (phases) 被合并产生最终产物如下:

[0292] 第 1 相是通过将所有列于表八中的所有成分混合在一起并加热到 70℃ 而获得。第 2 相是通过将水与甘油混合, 并在混合进行中加热到 70℃ 而获得, 然后并将第 2 相加入第 1 相。将包含保存剂 Euxyl PE 9010 的第 3 相加入到第 1 相与第 2 相的组成物, 随后将其混合并且均质化数次直到均匀的混合。将所得的混合物冷却至 30℃ 下温和混合, 均质化 2 至 3 分钟, 并冷却至室温。

[0293] 表八:底霜成分

[0294]

成分	% (重量)
第 1 相	
Polyaldo™ 10-2-P (乳化剂)	8.5
Dermofeel® Sensolv (润肤剂)	3.4
Dermofeel® MCT (润肤剂)	3.4
精制过的甜杏仁油 (润肤剂)	1.65
Cetiol® OE (润肤剂)	3.95
Gransil PM-56 (皮肤调理剂)	0.84
Sepiplus™ 400 (稠化剂)	1.1
第 2 相	

[0295]

Water (溶剂)	69.41
Glycerin (保湿剂与湿润剂)	6.75
第3相	
Euxyl® PE 9010 (苯氧乙醇和乙基己基 phenoxyethanol & ethylhexylglycerin 保存剂; Schulke, 德国)	1.0

[0296] 通过将本发明的一些实施方案中包含紫外线过滤剂的微胶囊(例如含有二氧化钛的微胶囊)加入上述的底霜制剂,随后将其均质化,而制备紫外线底霜制剂。

[0297] 实施例5:

[0298] 在体外测量包括微胶囊封装的阿伏苯宗的防晒制剂的 SPF

[0299] 使用 SPF-290S Analyzer、WinSPF 软件 (Optometrics, 英国) 和美国 FDA 标准测定协议,测量含有 18.5% 的被微胶囊封装的二氧化钛(二氧化钛最终浓度为 15%) 的防晒制剂(紫外线底霜)的防晒系数 (SPF)。一般而言,使用 1 毫升注射器将一样品的 100 个或更多个分量,以 2 微升/平方厘米的比例分配在一 Transpore® 胶带基底区域 (70.7x70.7 毫米),如同美国 FDA 所指示。通过将在 Transpore® 胶带基底区域上不同位置的 9 个样品扫描结果平均来测定结果。各次扫描所包括的透射测量是以 1 纳米波长的增加量,从 290 纳米开始增加到 400 纳米。将这些测量与扫描参考标准比较,以在相同的波长来计算样品透射。所述 SPF-290S' WinSPF 软件使用已建立的已知计算方法,将单色保护因子 (MPF) 的测量转换成 SPF 值。图 3 显示 MPF 值得曲线,作为本发明中包含 18.75% 微胶囊封装的二氧化钛的防晒制剂的波长函数。计算出的 SPF 值是 32.19,而紫外线 A/ 紫外线 B 比为 0.67。这些值清楚地表明,二氧化钛微胶囊能用作作为紫外线 B 过滤剂,吸收在 280-320 纳米的紫外光。

[0300] 实施例6:

[0301] 在体外测量包括微胶囊封装的阿伏苯宗的防晒制剂的 SPF

[0302] 如实施例 5 中描述,使用 SPF-290S Analyzer、WinSPF 软件 (Optometrics, 英国) 和美国 FDA 标准测定协议,测量含有 7.5% 被微胶囊封装的阿伏苯宗(阿伏苯宗最终浓度为 3%) 的防晒霜(紫外线底霜)制剂的 SPF,所述 WinSPF 软件 (Optometrics, 英国) 和美国 FDA 标准。图 4 显示一防晒制剂的单色保护因子 (monochromatic protection factor, MPF) 作为一波长函数,9 次扫描是从 Transpore® 胶带基底区域的被制剂覆盖的 9 个不同位置所拍摄。SPF 值是 7.84,而紫外线 A/ 紫外线 B 比为 1.202。这些数值清楚地表明,阿伏苯宗微胶囊能作为紫外线的过滤剂,吸收在 320-400 纳米的紫外光。

[0303] 实施例7:

[0304] 在生物体测量含有微胶囊封装的阿伏苯宗的防晒制剂的 SPF

[0305] 根据美国 FDA2011 的最终规则量测包括 7.5% 被微胶囊封装的阿伏苯宗(阿伏苯宗的最终浓度为 3%) 的防晒制剂(紫外线底霜)的 SPF。在生物体试验中 (in vivo),本

发明防晒制剂（测试产品）施用于 6 名受试者，且提供保护程度，而 SPF 被测量且与一标准品所测得的 SPF 做比较（标准制剂 P2 是一参考标准制剂，用来作为方法学上的控制组以验证所述测试程序）。所述标准制剂的平均 SPF 为 16.3，具有 3.43 的标准偏差。

[0306] 对受试者的背上测试区域涂覆测试产品。15 分钟的等待时间在产品施用和照射之间。以 6 个不同的剂量进行照射。所造成的红斑被用来确定最小红斑剂量 (minimal erythema dose, MED)。最小红斑剂量被定义为产生第一个可被确定分辨的红斑的紫外线剂量，且明确边界出现在大部分的紫外线曝晒的区域。MED 是以控制均匀的光照在 20 ± 4 小时照射之后，以事先不知道的方式 (blind manner) 被视觉评估。

[0307] 个别的防晒系数 (SPF) 是根据 MED_u (未被处理的皮肤的 MED, MED of untreated skin) 与测试产品处理的区域的 MED_p (被保护的皮肤的 MED, MED of protected skin) 之比值所决定。SPF 结果是以个别的 SPF 值的算术平均数来表示，所述 SPF 值从所有受试者数量获得。

[0308] 分别根据帕特里克 (Fitzpatrick's) 的皮肤类型表的基础以及根据色度测量 (colorimetric measurements) 以分类肤色的基础，选择参与测试的受试者 (ITA_o>28')。就使用者皮肤敏感度而言，它们对应于多数使用者。与皮肤光类型 (phototype) I 型的受试者具有非常浅色的皮肤，皮肤颜色类型 II 的受试者具有一浅色的皮肤。

[0309] 本发明这些实施例中的测试产品制剂以及标准品 P2，分别将平均量 73.2 (± 1.0) 毫克和 72.7 (± 1.2) 毫克施用在 36.0 平方厘米的皮肤区域（测试产品和标准品 P2 的施用量分别为 2.03 (± 0.027) 和 2.02 (± 0.034) 毫克 / 平方厘米）。以 6 个不同的剂量进行照射。结果列于表九。

[0310] 表九：在生物体测量含有微胶囊封装的阿伏苯宗的防晒制剂的 SPF

[0311]

受试者特性						测试产品		标准品 P2	
号码	年龄	性别	皮肤类型	ITA°	MED _u mJ/毫米 ²	MED _p mJ/毫米 ²	SPF	MED _p mJ/毫米 ²	SPF
1	47	f	II	54	14.9	92.9	6.3	302.8	20.4
2	69	f	II	51	15.9	99.7	6.3	406.1	25.5
3	39	f	I	59	15.2	90.9	6.0	308.8	20.4
4	21	m	II	48	17.6	105.7	6.0	448.6	25.5
5	19	f	II	44	25.0	120.1	4.8	326.3	13.0
6	59	m	II	45	19.8	148.6	7.5	403.8	20.4
数量					6	6	6	6	6
平均值					18.1	109.6	6.1	366.1	20.9
标准差 (standard deviation)					3.9	21.8	0.9	61.2	4.6
置信区间							0.9		4.8
置信区间 [%]							14.7		23.1
CI 的下极限							5.2		16.0
CI 的上极限							7.1		25.7
标准误 (standard error) (SEM) [%]							5.7		8.9

[0312] 表九中的结果，显示在生物体 (in vivo) 施用含有最终浓度 3% 的阿伏苯宗 (7.5% 封装的阿伏苯宗) 的制剂，所获得的 SPF 为 5-7，与从此制剂获得的体外结果 (SPF 7.84) 相符合。此外，在生物体 (in vivo) SPF 值高于预期用于生物体进行的试验，并清楚地表明：在 FDA 允许的最大阿伏苯宗浓度，制剂在皮肤被吸收并且在对抗紫外线辐射提供极

好的保护。

[0313] 实施例 8：

[0314] 未被封装的阿伏苯宗与被微胶囊封装的阿伏苯宗在日晒后的光稳定性

[0315] 阿伏苯宗在阳光曝晒下不稳定且容易分解成未知的化学物质是已知的。在本实施例中，测量阿伏苯宗在身体乳液防晒制剂的光稳定性，所述身体乳液防晒制剂包括未被封装的阿伏苯宗或是本发明的微胶囊封装的阿伏苯宗。

[0316] 通过将一已知量的身体乳液防晒剂 (40 ± 3 毫克) 以约 2 毫克 / 平方毫米的施用密度涂抹在玻璃载玻片上而评估光稳定性，所述身体乳液防晒剂含有游离的阿伏苯宗 (未封装，原始物质)，或以重量计含约 40% 的阿伏苯宗和以重量计含约 10% 的光稳定剂氰双苯丙烯酸辛酯的微胶囊，由上述实施例 2 中获得，以制剂的 3% 的最终浓度。施用后，将玻璃载玻片在户外以最大的阳光照射放置 4 小时。曝晒时间设定为两个不同的日期的上午 10 点至 14 点，在以色列 Upper Galilee 市的 Tel-Hai。未被曝晒的载玻片作为控制组储存在黑暗中直到萃取。

[0317] 阳光照射之后，处理过的和未处理过的玻璃载玻片放在 50 毫升聚丙烯 (polypropylene, PP) 无菌试管中。将 25 毫升二氯甲烷 (dichloromethane, DCM) 加入到各试管中，并且将试管粗略地摇动两分钟以粹去全部防晒剂。提取后，将样品以 1:10 的比例用 DCM 稀释，并用 0.45 微米的特氟隆过滤器过滤 3 毫升的最终稀释液。使用分光光度计 (Jasco V-53 UV/VIS Spectrophotometer) 纪录 DCM 萃取液的紫外线吸收，为 280 纳米到 400 纳米。使用 358 纳米紫外线分光光度计测量阿伏苯宗的损失。然后只因为阿伏苯宗，使用修正后的 358 纳米波长的吸收，从为各产品制做的标准曲线，来获得计算出的乳液中阿伏苯宗的重量。

[0318] 图 5A-5B 是多个柱状图，显示原始的阿伏苯宗 (左柱) 以及本发明一些实施例中身体乳液防晒剂中被微胶囊封装的阿伏苯宗 (右柱) 的光稳定性测试结果。正如图中，包含原始阿伏苯宗的防晒制剂具有显著损失 (在两次测量中紫外线过滤剂浓度减少至 0.21% 和 0.24%) 的紫外线滤光器，而具有微胶囊封装的阿伏苯宗的防晒制剂更稳定 (在两次测量中紫外线过滤剂浓度仅降低至 1.35% 和 1.24%)。阿伏苯宗的浓度降低不仅是因为封装，进一步是因为共同封装的氰双苯丙烯酸辛酯 (octocrylene)。然而，当与含有为封装形式的阿伏苯宗的制剂，氰双苯丙烯酸辛酯比例显著降低。通常情况下，氰双苯丙烯酸辛酯含量不低于一半的阿伏苯宗。

[0319] 实施例 9：

[0320] 测定含有防晒剂微胶囊的破坏性

[0321] 为了评估含有防晒剂的微胶囊对于剪切力的耐受性，底霜的样品，例如本文实施例 3 中制备的身体乳液，以简单的浆式混合器以每分钟 50-200 转，进行低剪切混合处理，和 / 或使用均质器以每分钟 1000-2000 转，进行高剪切混合处理，两者皆进行 10 分钟。

[0322] 底霜的另一样品进行超声波处理 (15 瓦, 28 千赫) 1 分钟。

[0323] 在均质化处理和超声波处理之前，显微镜下观察底霜的样品并 (定性地) 评估颗粒大小分布。在显微镜下观察本发明含有微胶囊的均质化及超声处理过的底霜样品，并且再次 (定性地) 评估颗粒大小分布。

[0324] 当与未被超声处理或均质化的样品比较，颗粒大小缩小小于 10% 则认定所述微

胶囊可承受施加于其的剪切力,并将其分类为不会破坏的微胶囊。

[0325] 虽然本发明结合其具体实施例而被描述,显而易见的是,许多替代、修改及变化对于那些本领域的技术人员将是显而易见的。因此,其意在包括落入所附权利要求书的范围内的所有替代、修改及变化。

[0326] 在本说明书中提及的所有出版物、专利及专利申请以其整体在此通过引用并入本说明书中。其程度如同各单独的出版物、专利或专利申请被具体及单独地指明而通过引用并入本文中。此外,所引用的或指出的任何参考文献不应被解释为承认这些参考文献可作为本发明的现有技术。本申请中标题部分在本文中用于使本说明书容易理解,而不应被解释为必要的限制。

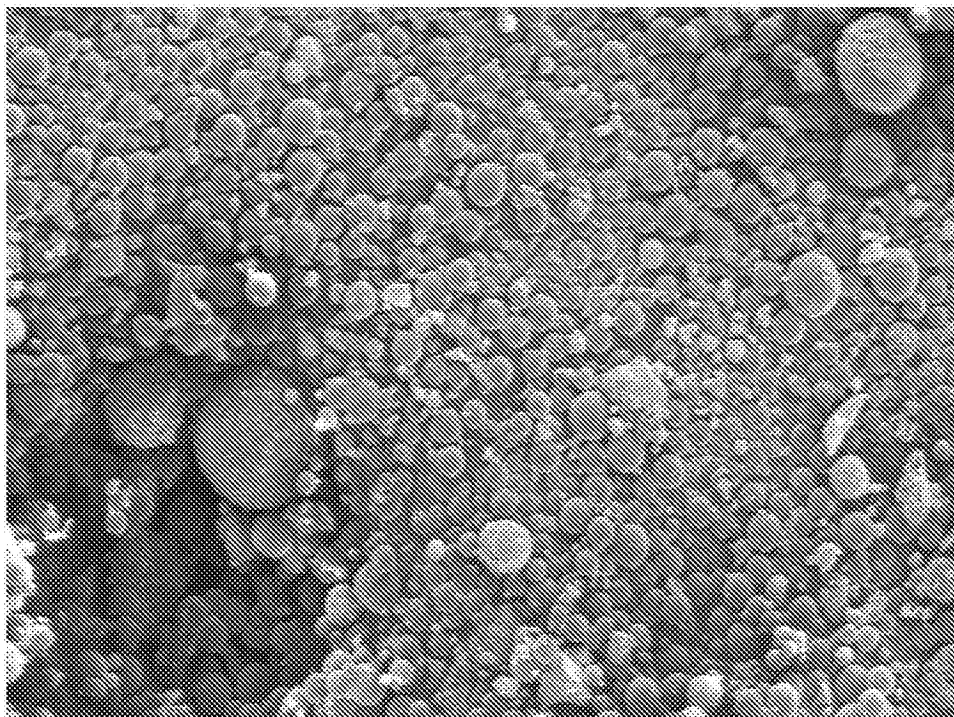


图 1A

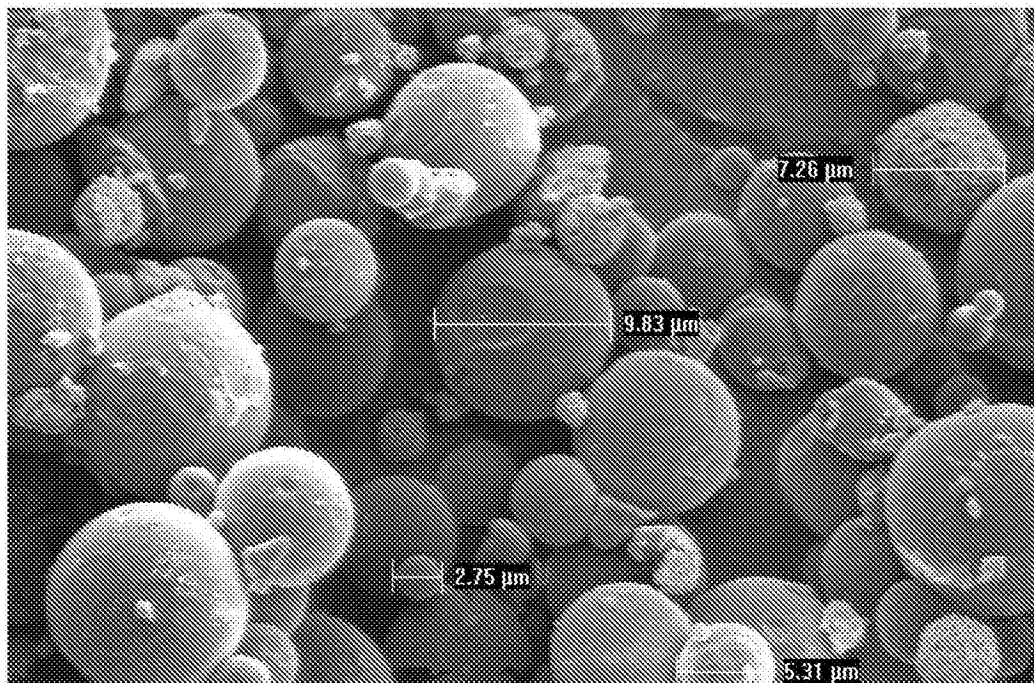


图 1B

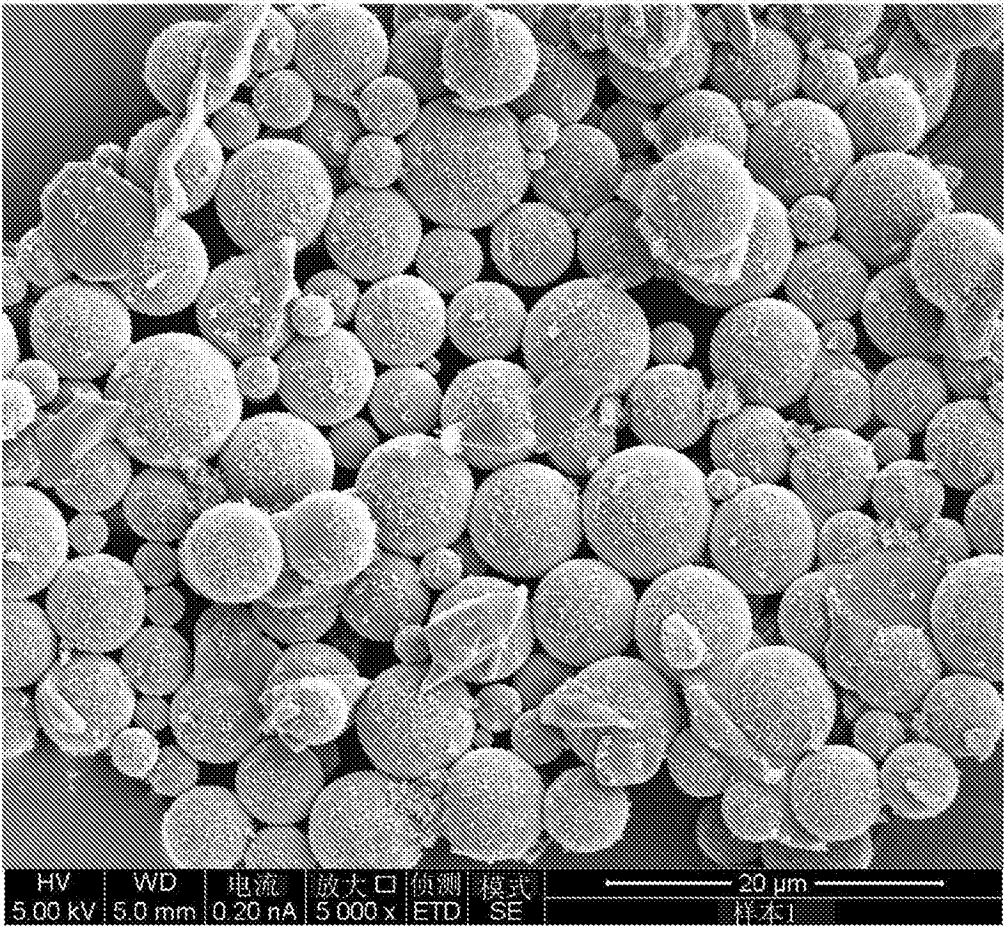


图 2

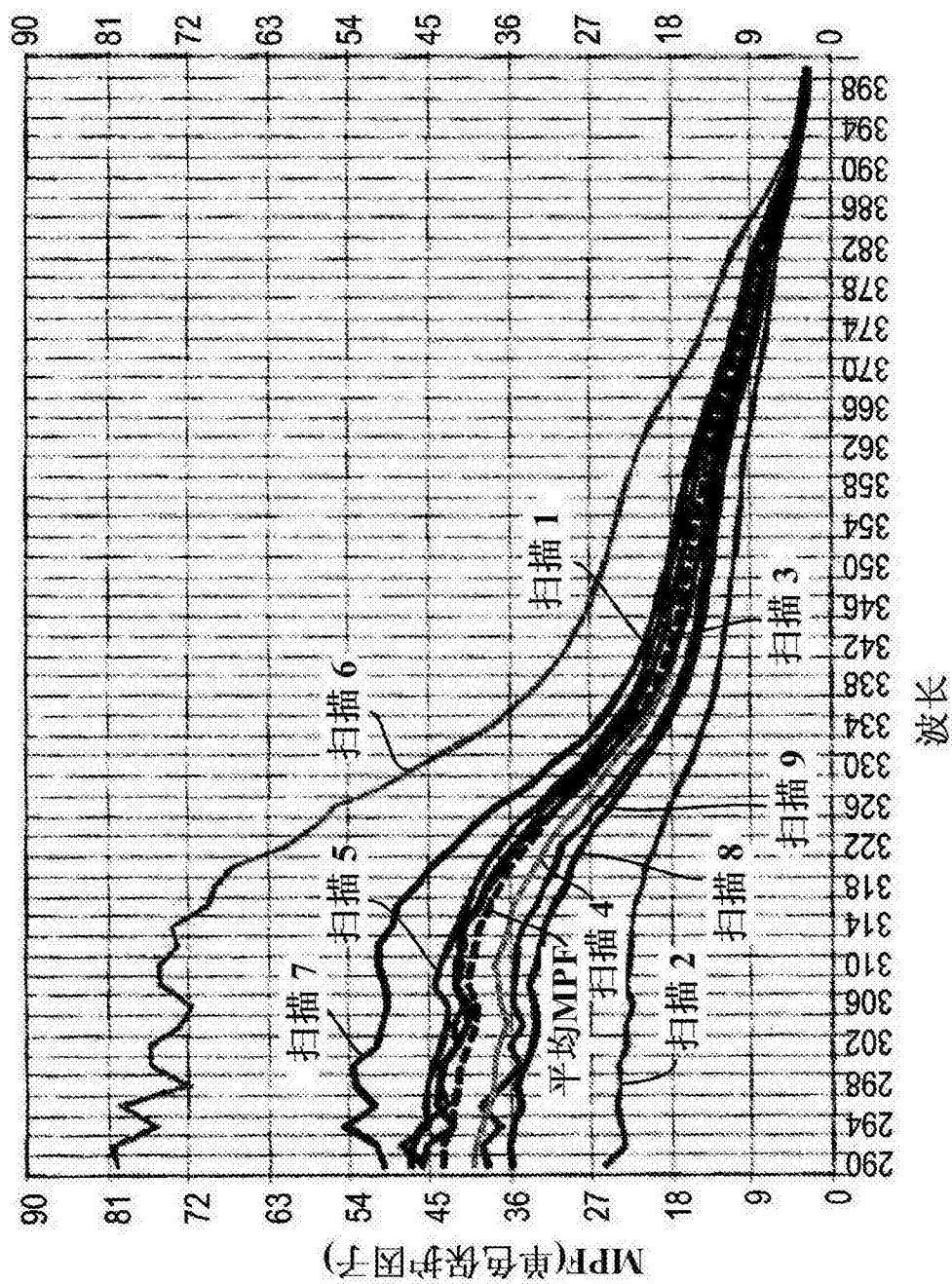


图 3

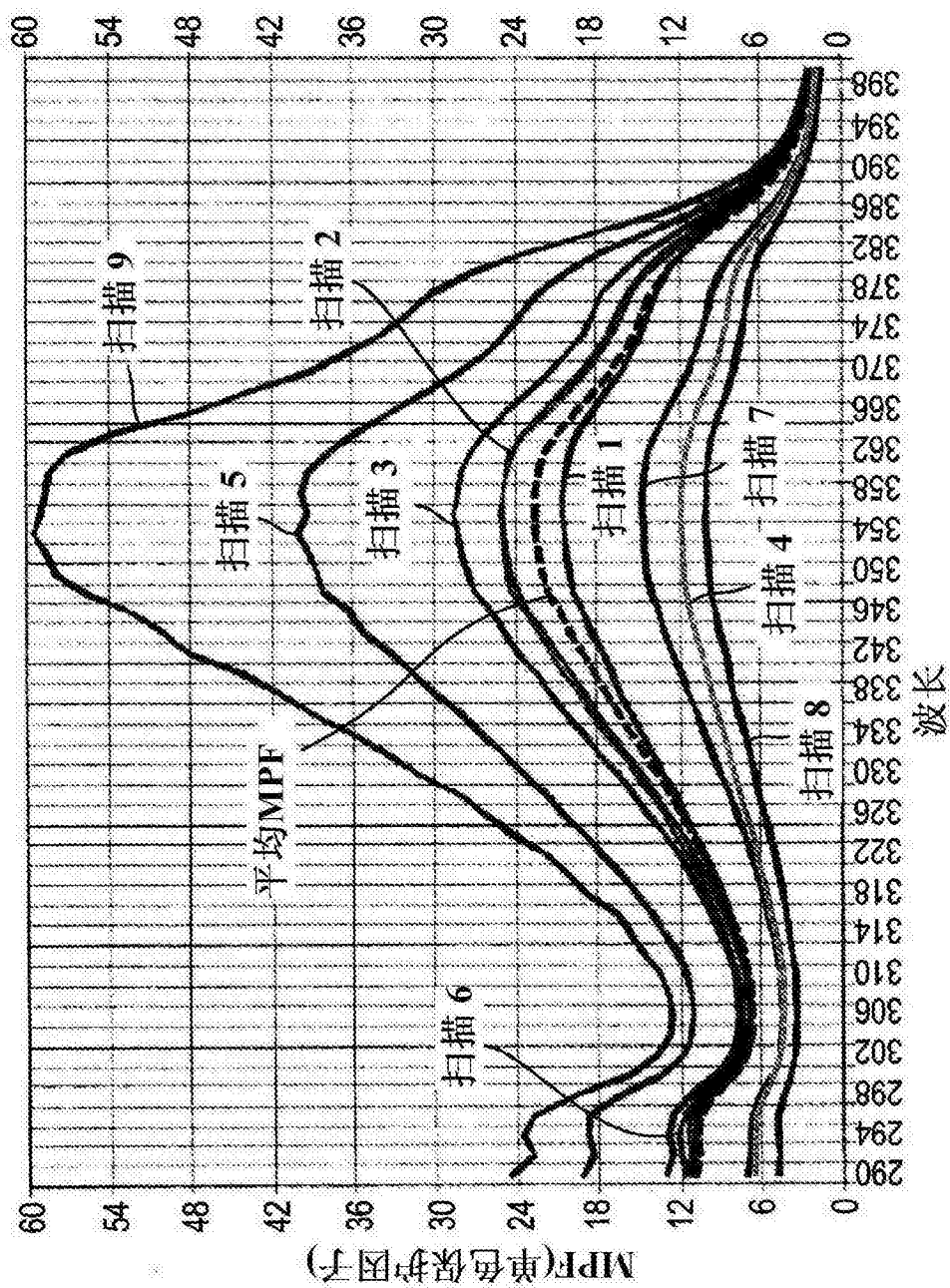


图 4

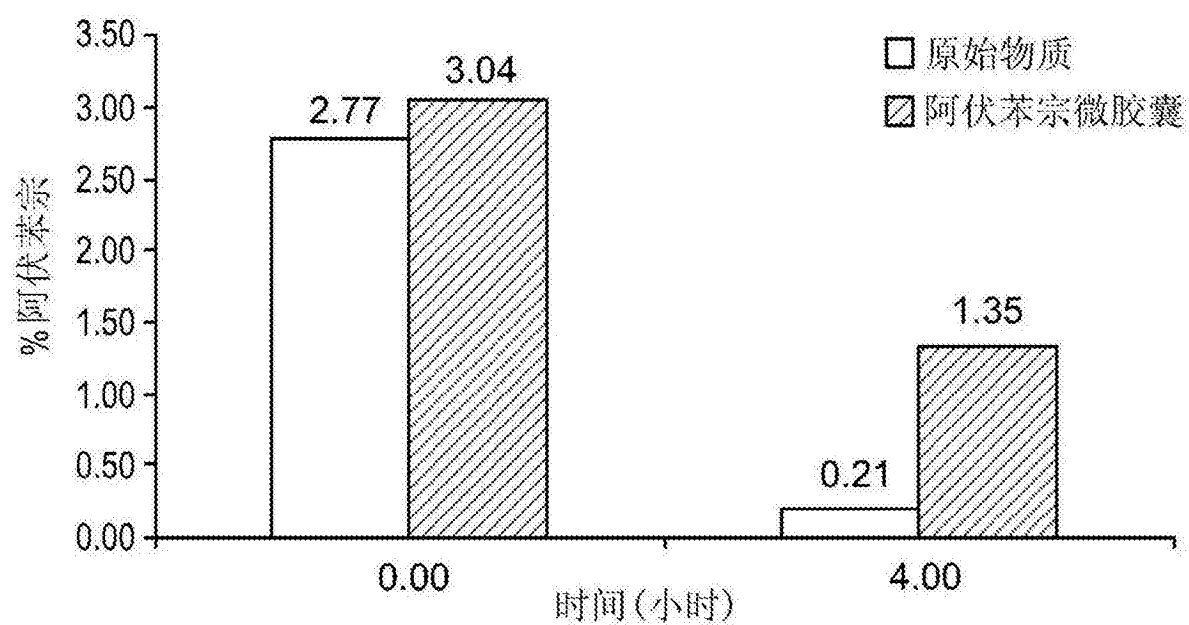


图 5A

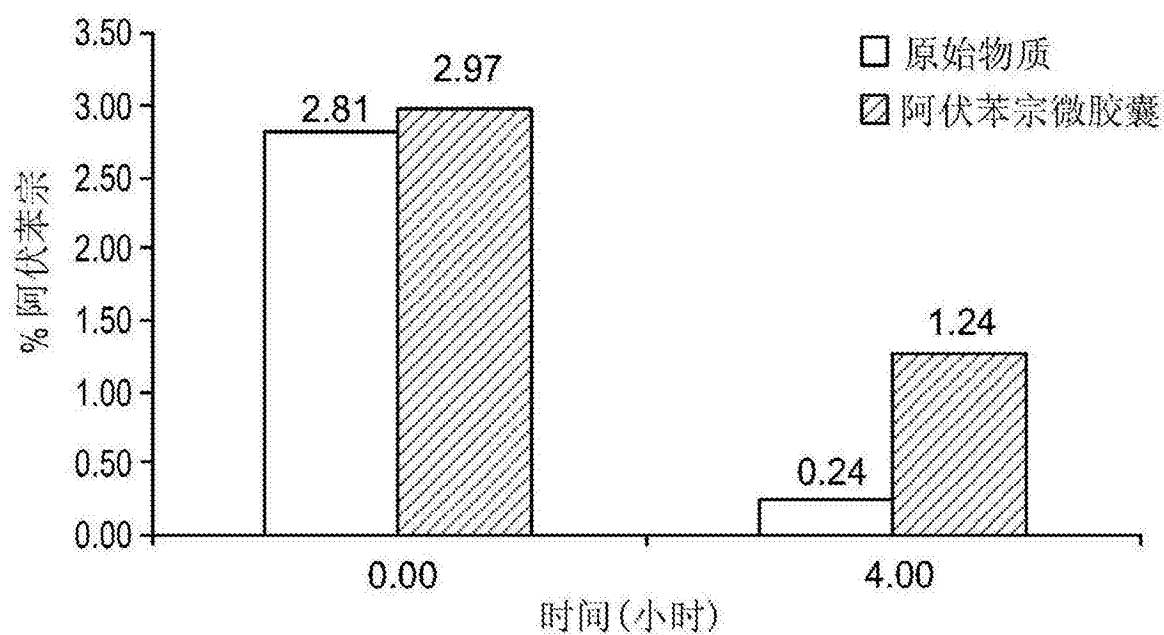


图 5B