[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl[7]
A61K 7/48
A61K 7/075 A61K 31/401
A61K 31/198 A61K 31/7008
A61K 31/405 A61K 9/06
A61P 17/04 A61P 17/10
A61P 31/10

[12]发明专利申请公开说明书

[21]申请号 00802605.X

[43]公开日 2002年2月20日

[11]公开号 CN 1336817A

[22]申请日 2000.1.7 [21]申请号 00802605.X
[30]优先权
[32]1999.1.8 [33]US [31]09/227,213
[86]国际申请 PCT/US00/00330 2000.1.7
[87]国际公布 WO00/40217 英 2000.7.13
[85]进入国家阶段日期 2001.7.9
[71]申请人 瑞·J·余
地址 美国宾西法尼亚州安布勒市
共同申请人 尤金·J·凡斯格特
[72]发明人 瑞·J·余 尤金·J·凡斯格特
[74]专利代理机构 北京康信知识产权代理有限责任公司
代理人 吴 磊

权利要求书15页 说明书29页 附图页数0页

[54]发明名称 含N－乙酰基－醛糖胺或N－乙酰基氨基酸的局部用组合物

[57]摘要

含N－乙酰基－醛糖胺，N－乙酰基氨基酸，以及相关的N－乙酰 基化合物的组合物在缓解或改善各种美容状况和皮肤病中是有 用的，所说美容状况和皮肤病包括与内在老化和/或外在老化有关 的皮肤、指甲和头发的变化和损伤，以及由外在因素引起的变化 和损伤。含N－乙酰基－醛糖胺，N－乙酰基氨基酸，以及相关的N－ 乙酰基化合物的组合物中还可含有用于增进和产生协同作用的 美容、药用或其他局部用成分。

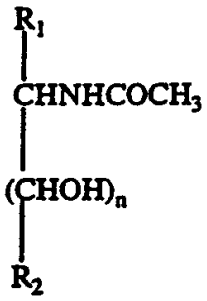
ISSN1008-4274

01.07.09

权　利　要　求　书

1. 一种组合物,其中含有： (A)适用于美容状况或皮肤病的局部处理的药用载体； 和(B)治疗有效量的至少一种选自以下一组的化合物：N-乙酰基醛糖胺, N-乙酰基氨基酸, 其异构体和非异构体,游离酸,盐,内酯,酰胺,或酯的形式,

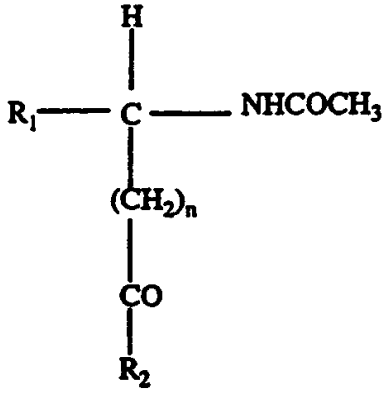
其中所述的 N-乙酰基醛糖胺如下式所示:



$R_2(CHOH)_n(CHNHCOCH_3)R_1$

其中 n 是整数; R_1 选自: CHO, $CONH_2$,和 $COOR_3$; R_2 选自 H, I, F, Cl, Br, 和含 1— 19 碳原子的饱和或不饱和、直链或支链或环状的烷基、烷氧基、芳烷基或芳基; R_3 选自 H 和含 1—9 个碳原子的烷基、芳烷基、或芳基,

所述的 N-乙酰基氨基酸如下式所示：



$R_1CH(NHCOCH_3)(CH_2)_nCOR_2$

其中 R_1 是 H 或含 1－14 个碳原子的烷基或芳烷基；n 是整数；R_2 是 OH, NH_2 或 OR_3；并且 R_3 是含 1－9 个碳原子的烷基、芳烷基、或芳基，烷基，芳烷基或芳基可以是饱和或不饱和的，直链的或支链的或环状形式的；与 C 原子相连的 H 可以被 I, F, Cl, Br 或含 1－9 个碳原子的烷氧基取代；并且 R_1 可带有 OH, SH, SCH_3, COOH, $CONH_2$, 胍或杂环基,

并且所述 N-乙酰基氨基酸不是 N-乙酰基半胱氨酸或其衍生物。

2. 权利要求 1 的组合物,其中所述的 N-乙酰基醛糖胺或其异构体、非异构体、游离酸、盐、内酯、酰胺或酯的形式是至少一种选自以下一组的成分：N-乙酰基-甘油糖胺, N-乙酰基-赤藓糖胺, N-乙酰基-苏糖胺, N-乙酰基-核糖胺, N-乙酰基-阿糖胺, N-乙酰基-木糖胺, N-乙酰基-来苏糖胺, N-乙酰基-阿洛糖胺, N-乙酰基-阿卓糖胺, N-乙酰基-葡糖胺, N-乙酰基-甘露糖胺, N-乙酰基-古洛糖胺, N-乙酰基-伊杜糖胺, N-乙酰基-半乳糖胺, N-乙酰基-塔罗糖胺, N-乙酰基-葡庚糖胺, N-乙酰基-半乳庚糖胺, N-乙酰基-甘露庚糖胺, N-乙酰基乳糖胺, N-乙酰基氨基糖酸, N-乙酰基神经氨糖酸苷, N-乙酰基神经氨乳糖, N-乙酰基-甘油氨酸, N-乙酰基-赤藓糖氨酸, N-乙酰基-苏糖氨酸, N-乙酰基-核糖氨酸, N-乙酰基-阿糖氨酸, N-乙酰基-木糖酸, N-乙酰基-来苏糖氨酸, N-乙酰基-阿洛糖氨酸, N-乙酰基-阿卓糖氨酸, N-乙酰基-氨基葡糖氨酸, N-乙酰基-

甘露糖氨酸, N-乙酰基-古洛糖氨酸, N-乙酰基-伊杜糖氨酸, N-乙酰基-半乳糖氨酸, N-乙酰基-塔罗糖氨酸, N-乙酰基-氨基葡庚糖氨酸, N-乙酰基-半乳庚糖氨酸, N-乙酰基-甘露庚糖氨酸, N-乙酰基-N-乙酰基神经氨糖酸, 及其异构体或非异构体、游离酸、盐、内酯、酰胺或酯的形式。

3. 权利要求 1 的组合物, 其中所述的 N-乙酰基氨基酸或其异构体或非异构体、游离酸、盐、内酯、酰胺或酯的形式是至少一种选自以下一组的成分: N-乙酰基-甘氨酸, N-乙酰基-丙氨酸, N-乙酰基-缬氨酸, N-乙酰基-亮氨酸, N-乙酰基-异亮氨酸, N-乙酰基-丝氨酸, N-乙酰基-苏氨酸, N-乙酰基-酪氨酸, N-乙酰基-半胱氨酸, N-乙酰基-甲硫氨酸, N-乙酰基-天冬氨酸, N-乙酰基-天冬酰胺, N-乙酰基-谷酰胺, N-乙酰基-精氨酸, N-乙酰基-赖氨酸, N-乙酰基-组氨酸, N-乙酰基-苯丙氨酸, N-乙酰基-酪氨酸, N-乙酰基-色氨酸, N-乙酰基-β-丙氨酸, N-乙酰基-牛磺酸, N-乙酰基-r-氨基丁酸, N-乙酰基-羟基脯氨酸, N-乙酰基-刀豆氨酸, N-乙酰基-羟基赖氨酸, N-乙酰基-环丝氨酸, N-乙酰基-高精氨酸, N-乙酰基-正亮氨酸, N-乙酰基-缬氨酸, N-乙酰基-高丝氨酸, N-乙酰基-甲基丝氨酸, N-乙酰基-羟基缬氨酸, N-乙酰基-乙硫氨酸, N-乙酰基-methoxinine, N-乙酰基-β-氨基异丁酸, N-乙酰基-高半胱氨酸, N-乙酰基-半胱亚磺酸, N-乙酰基-高苯丙氨酸, N-乙酰基-高色氨酸, N-乙酰基-5-羟色胺 (N-乙酰基-血清素), N-乙酰基色胺, N-乙酰

基-鸟氨酸, N-乙酰基-瓜氨酸, N-乙酰基-精氨琥珀酸, N-乙酰基-多巴, N-乙酰基-3-碘酪氨酸, N-乙酰基-3,5-二碘酪氨酸, N-乙酰基-3,5,3'-三碘甲腺原氨酸, N-乙酰基-甲状腺素, N-乙酰基-肌酸, N-乙酰基-肌酸酐, N-乙酰基-胱氨酸, N-乙酰基-高胱氨酸,及其异构体或非异构体、游离酸、盐、内酯、酰胺或酯的形式。

4. 权利要求 1 的组合物, 其中所述的美容状况和皮肤病选自以下一组：角化紊乱, 皮肤组成合成缺陷, 以及与皮肤、指甲和头发老化有关的症状,这些症状包括：皮肤、指甲和头发干燥或松弛, 干燥病, 鳞癣, 手掌和脚掌角化过度, 皮肤、指甲和头发表面不均匀、粗糙, 起头屑, 毛囊角化病, 单纯慢性苔癣, 角化, 痤疮, 假性须疮, 湿疹, 牛皮癣, 头疮和皮肤疮, 瘙痒症, 疣, 疱疹, 老年斑,着色斑,黑斑病, 皮肤瑕疵, 角化过度, 皮肤色素沉着过度, 胶原, 糖胺聚糖, 蛋白聚糖和弹性蛋白合成异常或合成减少, 以及真皮中这些组分含量减少, 扩张色斑, 皮肤细纹, 细纹,皱纹, 皮肤、指甲片和头发变细和变薄, 由光老化弹性组织变性引起的皮肤增厚, 皮肤、指甲和头发回弹性、弹性和回复性丧失和降低, 皮肤、指甲和头发缺乏润滑性和光泽, 皮肤、指甲和头发颜色黯淡、外观老化, 指甲和头发脆化和分叉。

5. 权利要求 1 的组合物,其中还含有美容、药用或其他局部用成分。

6. 权利要求 5 的组合物,其中所述的 N-乙酰基醛糖胺或其异构体或非异构体、游离酸、盐、内酯、酰胺或酯的形式是至少一种选自以下一组的成分：N-乙酰基-甘油糖胺, N-乙酰基-赤藓糖胺, N-乙酰基-苏糖胺, N-乙酰基-核糖胺, N-乙酰基-阿糖胺, N-乙酰基-木糖胺, N-乙酰基-来苏糖胺, N-乙酰基-阿洛糖胺, N-乙酰基-阿卓糖胺, N-乙酰基-葡糖胺, N-乙酰基-甘露糖胺, N-乙酰基-古洛糖胺, N-乙酰基-伊杜糖胺, N-乙酰基-半乳糖胺, N-乙酰基-塔罗糖胺, N-乙酰基-葡庚糖胺, N-乙酰基-半乳庚糖胺, N-乙酰基-甘露庚糖胺, N-乙酰基乳糖胺, N-乙酰基氨基糖酸, N-乙酰基神经氨糖酸苷, N-乙酰基神经氨乳糖, N-乙酰基-甘油氨酸, N-乙酰基-赤藓糖氨酸, N-乙酰基-苏糖氨酸, N-乙酰基-核糖氨酸, N-乙酰基-阿糖氨酸, N-乙酰基-木糖酸, N-乙酰基-来苏糖氨酸, N-乙酰基-阿洛糖氨酸, N-乙酰基-阿卓糖氨酸, N-乙酰基-氨基葡糖氨酸, N-乙酰基-甘露糖氨酸, N-乙酰基-古洛糖氨酸, N-乙酰基-伊杜糖氨酸, N-乙酰基-半乳糖氨酸, N-乙酰基-塔罗糖氨酸, N-乙酰基-氨基葡庚糖氨酸, N-乙酰基-半乳庚糖氨酸, N-乙酰基-甘露庚糖氨酸, N-乙酰基-N-乙酰基神经氨糖酸, 及其异构体或非异构体、游离酸、盐、内酯、酰胺或酯的形式。

7. 权利要求 5 的组合物,其中所述的 N-乙酰基氨基酸或其异构体或非异构体、游离酸、盐、内酯、酰胺或酯的形式是至少一

种选自以下组成的成分：N-乙酰基-甘氨酸, N-乙酰基-丙氨酸, N-乙酰基-缬氨酸, N-乙酰基-亮氨酸, N-乙酰基-异亮氨酸, N-乙酰基-丝氨酸, N-乙酰基-苏氨酸, N-乙酰基-酪氨酸, N-乙酰基-半胱氨酸, N-乙酰基-甲硫氨酸, N-乙酰基-天冬氨酸, N-乙酰基-天冬酰胺, N-乙酰基-谷氨酸, N-乙酰基-谷酰胺, N-乙酰基-精氨酸, N-乙酰基-赖氨酸, N-乙酰基-组氨酸, N-乙酰基-苯丙氨酸, N-乙酰基-酪氨酸, N-乙酰基-色氨酸, N-乙酰基-脯氨酸, N-乙酰基-β-丙氨酸, N-乙酰基-牛磺酸, N-乙酰基-r-氨基丁酸, N-乙酰基-羟基脯氨酸, N-乙酰基-刀豆氨酸, N-乙酰基-羟基赖氨酸, N-乙酰基-环丝氨酸, N-乙酰基-高精氨酸, N-乙酰基-正亮氨酸, N-乙酰基-缬氨酸, N-乙酰基-高丝氨酸, N-乙酰基-甲基丝氨酸, N-乙酰基-羟基缬氨酸, N-乙酰基-乙硫氨酸, N-乙酰基-methoxinine, N-乙酰基-β-氨基异丁酸, N-乙酰基-高半胱氨酸, N-乙酰基-半胱亚磺酸, N-乙酰基-高苯丙氨酸, N-乙酰基-高色氨酸, N-乙酰基-5-羟色胺 (N-乙酰基血清素), N-乙酰基色胺, N-乙酰基-鸟氨酸, N-乙酰基-瓜氨酸, N-乙酰基-精氨琥珀酸, N-乙酰基-多巴, N-乙酰基-3-碘酪氨酸, N-乙酰基-3,5-二碘酪氨酸, N-乙酰基-3,5,3'-三碘甲腺原氨酸, N-乙酰基-甲状腺素, N-乙酰基-肌酸, N-乙酰基-肌酸酐, N-乙酰基-胱氨酸, N-乙酰基-高胱氨酸, 及其异构体或非异构体、游离酸、盐、内酯、酰胺或酯的形式。

8. 权利要求 5 的组合物, 其中所述的美容状况和皮肤病选自以

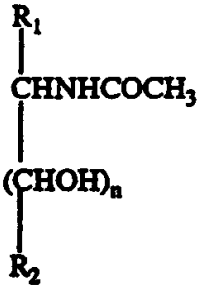
下一组：角化紊乱，皮肤组成合成缺陷，以及与皮肤、指甲和头发老化有关的症状,这些症状包括：皮肤、指甲和头发干燥或松弛，干燥病，鳞癣，手掌和脚掌角化过度，皮肤、指甲和头发表面不均匀、粗糙，起头屑，毛囊角化病，单纯慢性苔癣，角化，痤疮，假性须疮，湿疹，牛皮癣，头疮和皮肤疮，瘙痒症，疣，疱疹，老年斑,着色斑,黑斑病，皮肤瑕疵，角化过度，皮肤色素沉着过度，胶原，糖胺聚糖，蛋白聚糖和弹性蛋白合成异常或合成减少，以及真皮中这些组分含量减少，扩张色斑，皮肤细纹，细纹,皱纹，皮肤、指甲片和头发变细和变薄，由光老化弹性组织变性引起的皮肤增厚，皮肤、指甲和头发回弹性、弹性和回复性丧失和降低，皮肤、指甲和头发缺乏润滑性和光泽，皮肤、指甲和头发颜色黯淡、外观老化，指甲和头发脆化和分叉。

9. 权利要求 5 的组合物，其中所述的美容、药用或其他局部用成分选自：能改善和消除老年斑，角化和皱纹的成分,局部止痛剂和麻醉剂,抗痤疮剂，抗菌剂,抗酵母菌剂，抗真菌剂，抗病毒剂，去头屑剂，抗皮炎剂，抗组胺剂，止痒剂，止吐剂,抗晕动病剂，抗炎剂，抗过度角化剂，抑汗剂，抗牛皮癣剂，抗皮脂溢剂，头发调理剂和头发护理剂，抗老化剂和去皱剂，阻晒剂和防晒剂，皮肤增白剂，脱色剂,维生素，皮质类固醇,助晒剂,激素，视黄酸类化合物，和局部用于心血管的成分。

10. 权利要求 9 的组合物，其中所述的美容、药用或其他局部用成分选自：克霉唑,酮康唑，咪康唑,灰黄菌素，益康唑，甲硝唑，羟嗪，苯海拉明,普莫卡因，利多卡因,普鲁卡因，甲哌卡因，莫诺苯宗，红霉素，四环素，克林霉素，甲氯环素，氢醌，氢醌单醚，米诺环素，萘普生，布洛芬，茶叶碱，色甘酸，沙丁胺醇，维生素 A 醇，乙酸视黄醇酯，棕榈酸视黄醇酯，视黄醛，视黄酸，13-顺式视黄酸，氢化可的松，21-乙酸氢化可的松,17-戊酸氢化可的松，17-丁酸氢化可的松，戊酸倍他米松，二丙酸倍他米松,丙酮曲安西龙，氟轻松醋酸酯，氯倍他索，丙酸盐，过氧化苯甲酰，曲酸，克罗他米通，普萘洛尔，异丙嗪，水杨酸，维生素 E 和乙酸维生素 E。

11.一种处理美容状况和皮肤病的方法,其中包括局部施用一种组合物,该组合物中含有： (A)适用于美容状况或皮肤病的局部处理的药用载体； 和(B)治疗有效量的至少一种选自以下一组的化合物: N-乙酰基醛糖胺，N-乙酰基氨基酸，其异构体和非异构体,游离酸,盐,内酯,酰胺,或酯的形式,

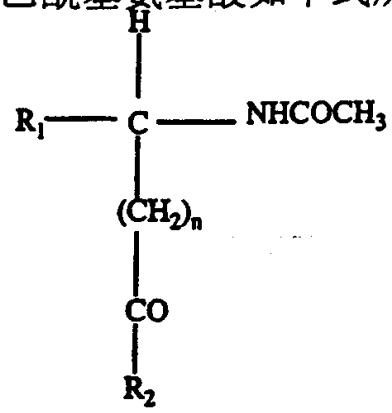
其中所述的 N-乙酰基醛糖胺如下式所示:



$R_2(CHOH)_n(CHNHCOCH_3)R_1$

其中 n 是整数; R_1 选自: CHO, $CONH_2$,和 $COOR_3$; R_2 选自 H, I, F, Cl, Br, 和含 1— 19 碳原子的饱和或不饱和、直链或支链或环状的烷基、 烷氧基、芳烷基或芳基; R_3 选自 H 和含 1—9 个碳原子的烷基、芳烷基、或芳基,

所述的 N-乙酰基氨基酸如下式所示:



$R_1CH(NHCOCH_3)(CH_2)_nCOR_2$

其中 R_1 是 H 或含 1—14 个碳原子的烷基或芳烷基; n 是整数; R_2 是 OH, NH_2 或 OR_3; R_3 是含 1—9 个碳原子的烷基、芳烷基或芳基, 烷基、芳烷基或芳基可以是饱和或不饱和的, 直链或支链的或环状形式的; 与 C 原子相连的 H 可以被 I, F, Cl, Br 或含 1—9 个碳原子的烷氧基取代; 并且,R_1 可带有 OH, SH, SCH_3, COOH, $CONH_2$, 胍或杂环基。

12. 权利要求 11 的方法,其中所述的 N-乙酰基醛糖胺或其异构体或非异构体、游离酸、盐、内酯、酰胺或酯的形式是至少一种选自以下一组的成分: N-乙酰基-甘油糖胺, N-乙酰基-赤藓糖胺, N-乙酰基-苏糖胺, N-乙酰基-核糖胺, N-乙酰基-阿糖胺, N-乙酰基-木糖胺, N-乙酰基-来苏糖胺, N-乙酰基-阿洛糖胺, N-乙酰基

-阿卓糖胺, N-乙酰基-葡糖胺, N-乙酰基-甘露糖胺, N-乙酰基-古洛糖胺, N-乙酰基-伊杜糖胺, N-乙酰基-半乳糖胺, N-乙酰基-塔罗糖胺, N-乙酰基-葡庚糖胺, N-乙酰基-半乳庚糖胺, N-乙酰基-甘露庚糖胺, N-乙酰基乳糖胺, N-乙酰基氨基糖酸, N-乙酰基神经氨糖酸苷, N-乙酰基神经氨乳糖, N-乙酰基-甘油氨酸, N-乙酰基-赤藓糖氨酸, N-乙酰基-苏糖氨酸, N-乙酰基-核糖氨酸, N-乙酰基-阿糖氨酸, N-乙酰基-木糖酸, N-乙酰基-来苏糖氨酸, N-乙酰基-阿洛糖氨酸, N-乙酰基-阿卓糖氨酸, N-乙酰基-氨基葡糖氨酸, N-乙酰基-甘露糖氨酸, N-乙酰基-古洛糖氨酸, N-乙酰基-伊杜糖氨酸, N-乙酰基-半乳糖氨酸, N-乙酰基-塔罗糖氨酸, N-乙酰基-氨基葡庚糖氨酸, N-乙酰基-半乳庚糖氨酸, N-乙酰基-甘露庚糖氨酸, N-乙酰基-N-乙酰基神经氨糖酸, 及其异构体或非异构体、游离酸、盐、内酯、酰胺或酯的形式。

13. 权利要求 11 的方法,其中所述的 N-乙酰基氨基酸或其异构体或非异构体、游离酸、盐、内酯、酰胺或酯的形式是至少一种选自以下一组的成分：N-乙酰基-甘氨酸, N-乙酰基-丙氨酸, N-乙酰基-缬氨酸, N-乙酰基-亮氨酸, N-乙酰基-异亮氨酸, N-乙酰基-丝氨酸, N-乙酰基-苏氨酸, N-乙酰基-酪氨酸, N-乙酰基-半胱氨酸, N-乙酰基-甲硫氨酸, N-乙酰基-天冬氨酸, N-乙酰基-天冬酰胺, N-乙酰基-谷氨酸, N-乙酰基-谷酰胺, N-乙酰基-精氨酸, N-乙酰基-赖氨酸, N-乙酰基-组氨酸, N-乙酰基-苯丙氨酸, N-乙酰基-酪

氨酸, N-乙酰基-色氨酸, N-乙酰基-脯氨酸, N-乙酰基-β-丙氨酸, N-乙酰基-牛磺酸, N-乙酰基-r-氨基丁酸, N-乙酰基-羟基脯氨酸, N-乙酰基-刀豆氨酸, N-乙酰基-羟基赖氨酸, N-乙酰基-环丝氨酸, N-乙酰基-高精氨酸, N-乙酰基-正亮氨酸, N-乙酰基-缬氨酸, N-乙酰基-高丝氨酸, N-乙酰基-甲基丝氨酸, N-乙酰基-羟基缬氨酸, N-乙酰基-乙硫氨酸, N-乙酰基-methoxinine, N-乙酰基-β-氨基异丁酸, N-乙酰基-高半胱氨酸, N-乙酰基-半胱亚磺酸, N-乙酰基-高苯丙氨酸, N-乙酰基-高色氨酸, N-乙酰基-5-羟色胺 (N-乙酰基血清素), N-乙酰基色胺, N-乙酰基-鸟氨酸, N-乙酰基-瓜氨酸, N-乙酰基-精氨琥珀酸, N-乙酰基-多巴, N-乙酰基-3-碘酪氨酸, N-乙酰基-3,5-二碘酪氨酸, N-乙酰基-3,5,3'-三碘甲腺原氨酸, N-乙酰基-甲状腺素, N-乙酰基-肌酸, N-乙酰基-肌酸酐, N-乙酰基-胱氨酸, N-乙酰基-高胱氨酸, 及其异构体或非异构体、游离酸、盐、内酯、酰胺或酯的形式。

14. 权利要求 11 的方法,其中所述的美容状况和皮肤病选自以下组成：角化紊乱, 皮肤组成合成缺陷, 以及与皮肤、指甲和头发老化有关的症状,这些症状包括：皮肤、指甲和头发干燥或松弛, 干燥病, 鳞癣, 手掌和脚掌角化过度, 皮肤、指甲和头发表面不均匀、粗糙, 起头屑, 毛囊角化病, 单纯慢性苔癣, 角化, 痤疮, 假性须疮, 湿疹, 牛皮癣, 头疮和皮肤疮, 瘙痒症, 疣, 疱疹, 老年斑,着色斑,黑斑病, 皮肤瑕疵, 角化过度, 皮肤色素沉着过度,

胶原，糖胺聚糖，蛋白聚糖和弹性蛋白合成异常或合成减少,以及真皮中这些组分含量减少，扩张色斑，皮肤细纹，细纹,皱纹，皮肤、指甲片和头发变细和变薄，由光老化弹性组织变性引起的皮肤增厚，皮肤、指甲和头发回弹性、弹性和回复性丧失和降低，皮肤、指甲和头发缺乏润滑性和光泽，皮肤、指甲和头发颜色黯淡、外观老化，指甲和头发脆化和分叉。

15. 一种护理美容状况和皮肤病的方法,其中包括局部施用权利要求 5 所述的组合物。

16. 权利要求 15 的方法，其中所述的 N-乙酰基醛糖胺或其异构体或非异构体、游离酸、盐、内酯、酰胺或酯的形式是至少一种选自以下一组的成分：N-乙酰基-甘油糖胺，N-乙酰基-赤藓糖胺，N-乙酰基-苏糖胺，N-乙酰基-核糖胺，N-乙酰基-阿糖胺，N-乙酰基-木糖胺，N-乙酰基-来苏糖胺，N-乙酰基-阿洛糖胺，N-乙酰基-阿卓糖胺，N-乙酰基-葡糖胺，N-乙酰基-甘露糖胺，N-乙酰基-古洛糖胺，N-乙酰基-伊杜糖胺，N-乙酰基-半乳糖胺，N-乙酰基-塔罗糖胺，N-乙酰基-葡庚糖胺，N-乙酰基-半乳庚糖胺，N-乙酰基-甘露庚糖胺，N-乙酰基乳糖胺，N-乙酰基氨基糖酸，N-乙酰基神经氨糖酸苷，N-乙酰基神经氨乳糖，N-乙酰基-甘油氨酸，N-乙酰基-赤藓糖氨酸，N-乙酰基-苏糖氨酸，N-乙酰基-核糖氨酸，N-乙酰基-阿糖氨酸，N-乙酰基-木糖酸，N-乙酰基-来苏糖氨酸，N-乙酰基-阿洛糖

氨酸, N-乙酰基-阿卓糖氨酸, N-乙酰基-氨基葡糖氨酸, N-乙酰基-甘露糖氨酸, N-乙酰基-古洛糖氨酸, N-乙酰基-伊杜糖氨酸, N-乙酰基-半乳糖氨酸, N-乙酰基-塔罗糖氨酸, N-乙酰基-氨基葡庚糖氨酸, N-乙酰基-半乳庚糖氨酸, N-乙酰基-甘露庚糖氨酸, N-乙酰基-N-乙酰基神经氨糖酸, 及其异构体或非异构体、游离酸、盐、内酯、酰胺或酯的形式。

17.权利要求 15 的方法,其中所述的 N-乙酰基氨基酸或其异构体或非异构体、游离酸、盐、内酯、酰胺或酯的形式是至少一种选自以下一组的成分：N-乙酰基-甘氨酸, N-乙酰基-丙氨酸, N-乙酰基-缬氨酸, N-乙酰基-亮氨酸, N-乙酰基-异亮氨酸, N-乙酰基-丝氨酸, N-乙酰基-苏氨酸, N-乙酰基-酪氨酸, N-乙酰基-半胱氨酸, N-乙酰基-甲硫氨酸, N-乙酰基-天冬氨酸, N-乙酰基-天冬酰胺, N-乙酰基-谷氨酸, N-乙酰基-谷酰胺, N-乙酰基-精氨酸, N-乙酰基-赖氨酸, N-乙酰基-组氨酸, N-乙酰基-苯丙氨酸, N-乙酰基-酪氨酸, N-乙酰基-色氨酸, N-乙酰基-脯氨酸, N-乙酰基-β-丙氨酸, N-乙酰基-牛磺酸, N-乙酰基-r-氨基丁酸, N-乙酰基-羟基脯氨酸, N-乙酰基-刀豆氨酸, N-乙酰基-羟基赖氨酸, N-乙酰基-环丝氨酸, N-乙酰基-高精氨酸, N-乙酰基-正亮氨酸, N-乙酰基-缬氨酸, N-乙酰基-高丝氨酸, N-乙酰基-甲基丝氨酸, N-乙酰基-羟基缬氨酸, N-乙酰基-乙硫氨酸, N-乙酰基-methoxinine, N-乙酰基-β-氨基异丁酸, N-乙酰基-高半胱氨酸, N-乙酰基-半胱亚磺酸, N-乙酰基-高

苯丙氨酸, N-乙酰基-高色氨酸, N-乙酰基-5-羟色胺 (N-乙酰基血清素), N-乙酰基色胺, N-乙酰基-鸟氨酸, N-乙酰基-瓜氨酸, N-乙酰基-精氨琥珀酸, N-乙酰基-多巴, N-乙酰基-3-碘酪氨酸, N-乙酰基-3,5-二碘酪氨酸, N-乙酰基-3,5,3'-三碘甲腺原氨酸, N-乙酰基-甲状腺素, N-乙酰基-肌酸, N-乙酰基-肌酸酐, N-乙酰基-胱氨酸, N-乙酰基-高胱氨酸, 及其异构体或非异构体、游离酸、盐、内酯、酰胺或酯的形式。

18. 权利要求 15 的方法,其中所说的美容状况和皮肤病选自以下一组：角化紊乱, 皮肤组成合成缺陷, 以及与皮肤、指甲和头发老化有关的症状,这些症状包括：皮肤、指甲和头发干燥或松弛, 干燥病, 鳞癣, 手掌和脚掌角化过度, 皮肤、指甲和头发表面不均匀、粗糙, 起头屑, 毛囊角化病, 单纯慢性苔癣, 角化, 痤疮, 假性须疮, 湿疹, 牛皮癣, 头疮和皮肤疮, 瘙痒症, 疣, 疱疹, 老年斑,着色斑,黑斑病, 皮肤瑕疵, 角化过度, 皮肤色素沉着过度, 胶原, 糖胺聚糖, 蛋白聚糖和弹性蛋白合成异常或合成减少,以及真皮中这些组分含量减少, 扩张色斑, 皮肤细纹, 细纹,皱纹, 皮肤、指甲片和头发变细和变薄, 由光老化弹性组织变性引起的皮肤增厚, 皮肤、指甲和头发回弹性、弹性和回复性丧失和降低, 皮肤、指甲和头发缺乏润滑性和光泽, 皮肤、指甲和头发颜色黯淡、外观老化, 指甲和头发脆化和分叉。

19. 权利要求 15 的方法，其中所述的美容、药用或其他局部用成分选自：能改善和消除老年斑，角化和皱纹的成分,局部止痛剂和麻醉剂,抗痤疮剂，抗菌剂,抗酵母菌剂，抗真菌剂，抗病毒剂，去头屑剂，抗皮炎剂，抗组胺剂，止痒剂，止吐剂,抗晕动病剂，抗炎剂，抗过度角化剂，抑汗剂，抗牛皮癣剂，抗皮脂溢剂，头发调理剂和头发护理剂，抗老化剂和去皱剂，阻晒剂和防晒剂，皮肤增白剂，脱色剂,维生素，皮质类固醇,助晒剂,激素，视黄酸类化合物，和局部用于心血管的成分。

20. 权利要求 19 的组合物,其中所述的美容、药用或其他局部用成分选自：克霉唑,酮康唑，咪康唑,灰黄菌素，益康唑，甲硝唑，羟嗪，苯海拉明,普莫卡因，利多卡因,普鲁卡因，甲哌卡因，莫诺苯宗，红霉素，四环素，克林霉素，甲氯环素，氢醌，氢醌单醚，米诺环素，萘普生，布洛芬，茶叶碱，色甘酸，沙丁胺醇，维生素 A 醇，乙酸视黄醇酯，棕榈酸视黄醇酯，视黄醛，视黄酸，13-顺式视黄酸，氢化可的松，21-乙酸氢化可的松,17-戊酸氢化可的松，17-丁酸氢化可的松，戊酸倍他米松，二丙酸倍他米松,丙酮曲安西龙，氟轻松醋酸酯，氯倍他索，丙酸盐，过氧化苯甲酰，曲酸，克罗他米通，普萘洛尔，异丙嗪，水杨酸，维生素 E 和乙酸维生素 E。

01.07.09

说　明　书

含 N-乙酰基-醛糖胺或 N-乙酰基氨基酸 8 的局部用组合物

所属领域

本申请涉及含N-乙酰基-醛糖胺, N-乙酰基氨基酸, 以及相关的 N-乙酰基化合物的局部用组合物, 及其在缓解或改善各种美容状况和皮肤病中的用途,美容状况和皮肤病包括与内在老化和/或外在老化有关的老化迹象、皮肤、指甲和头发的变化和损伤,以及由外在因素引起的变化和损伤,外在因素如日晒、辐射、空气污染、刮风、寒冷、高温、潮湿、化学品、烟尘和吸烟; 以及某些与瘙痒和/或炎症有关或由其引起的皮肤病。

背景技术概述

在本申请人的 U.S.专利 5,091,171 中描述和请求保护了采用两性组合物进行预防性和治疗性处理, 以缓解美容状况和皮肤症状的方法,该组合物中含α-羟基酸、α-酮酸, 羟基酸的聚合物,和相关化合物形式, 以及相关的化合物。在本申请人的 U.S. 专利 5,547,988 和相关专利中,我们描述了含 2-羟基羧酸或相关化合物的局部用组合物在缓解和改善皮肤状况、与内在或外在老化有关的皮肤、指甲和头发的变化中的用途。在本申请人的 U.S.专利 5,385,938 和相关专利中,我们描述了采用含α-羟基酸、α-酮酸、羟基酸聚合物和相关化合物形式的两性组合物进行预防和治疗以缓解美容状况和皮肤病症状。在本申请人的名为"苯基-α-酰氧基链烷酸、衍生物及其治疗用途"的 U.S.专利 5,258,391 中我们描述和请求保护了含苯基-α-酰氧基链烷酸及其衍生物的局部用组合物用于促进指甲、皮肤、唇部和其他粘膜组织角质化的用途。在本申请人的名为"添加剂增强的治疗

剂的局部作用" 的U.S.专利5,665,776中,我们描述和请求保护了羟基羧酸或相关化合物在增进美容成分或药物成分的美容或治疗效果中的用途。在本申请人的U.S.专利5,641,475 中我们描述和请求保护了含生物活性的美容、皮肤成分或防腐剂和芳基2-乙酰氧基乙酸的局部用组合物作为协同剂或增效剂的用途。在本申请人的名为"苯基-α-酰氧基链烷酸、其衍生物及其治疗用途"的U.S.专利5,643,949中,我们描述和请求保护了含美容或皮肤用药物的局部用组合物局部用于指甲、皮肤和唇部的用途,以及一定量的苯基-α-酰氧基链烷酸可有效地促进皮肤用药物的美容或治疗效果。 在U.S.专利4,603,146(Albert M. Kligman)中公开了维生素 A (视黄酸) 在降低和预防上皮生长及有助于皮肤恢复和保持紧致性、饱满性和弹性的用途。

在名为 "局部用于光致老化的皮肤的视黄酸" (Kligman 等人,美国皮肤科学杂志 (J. American Academy of Dermatology), 卷 15,836-859,和886-887 页(1986))的报告中, 发现每日局部应用含0.05%视黄酸(也称为全反式视黄酸) 的膏霜可改善光致老化皮肤的状况。在另一名为 "局部用视黄酸改进光致老化皮肤: 双盲载体对照研究" (Weiss 等人美国医学协会杂志(J. American Medical Association), 卷. 259 527-532 页 (1988))的报告中述及,与仅施用载体对照样相比,每日局部应用 0.1% 视黄酸16周,就表现出改善光致老化皮肤的作用。副作用之一是92%参加此项研究的患者出现皮炎。 皮炎的特征是分散性红斑, 局部肿胀,皮肤干燥, 轻度脱皮。患者苦于灼痛, 麻刺感, 或瘙痒。在另一名为 "局部用视黄酸用于治疗老化皮肤" (Weiss 等人,卷. 19, 169-175 页 (1988)的报告中描述了,局部应用0.1%视黄酸膏霜8 －12 个月发现对老化皮肤的症状具有临床改善作用。副作用为在眼部出现灼烧感和轻度皮肤刺激。

在名为"含 N-乙酰半胱氨酸和臭味掩蔽剂的局部用组合物"的 PCT 申请 PCT/US96/16534(1996 年 10 月 16 日申请)中,公开了含 0.01%－50% N-乙酰半胱氨酸或其衍生物、 0.01% －0.5% 臭味掩蔽剂和局部用载体的局部用组合物可改善皮肤外观。

N-乙酰半胱氨酸是经 N-乙酰基化的半胱氨酸,其为含硫氨基酸,也称为α-乙酰氨基-β-巯基丙酸。含 N-乙酰半胱氨酸的局部用组合物声称可改善皮肤的自然外观,包括皱纹外观。N-乙酰半胱氨酸含有游离的硫羟基,因此已知可用作抗氧剂。N-乙酰半胱氨酸作用是基于其抗氧特性。作为抗氧物质的 N-乙酰半胱氨酸, 也表现出预防肺氧毒性的作用欧洲呼吸学杂志(Eur. Respir. J.) 2, 116-126, 1989)。

但 N-乙酰半胱氨酸也与许多显著的缺点有关。已知 N-乙酰半胱氨酸会在常规贮存环境下降解,并产生恶臭味。恶臭味说明降解过程中硫醇化合物和硫化氢的释放。由此,因其强烈的恶臭味,含 N-乙酰半胱氨酸的组合物没有或基本没有商业用处。

PCT/US96/16534 中称,可通过加入浓度为 0.01－0.5 (重量)%的某些香精化学品掩盖恶臭味。香精化学品包括: 芳族酯、脂族酯、芳族醇、脂族醇、脂族酮、芳族醛、脂族醛、芳族醚和脂族醚。尽管如此,恶臭的硫醇化合物和硫化氢未经化学中和和破坏,但对于大多数用户来说,其短时遮蔽效果并非令人满意的解决之道,因此其也不是将 N-乙酰半胱氨酸应用于化妆品产业的实用方法。

目前我们发现,N-醛糖胺, N-乙酰化氨基酸和相关化合物对于各种美容状况和皮肤症状均局部应用有效,包括与内在和/或外在老化有关的皮肤、指甲和头发改变的现象。N-乙酰化氨基酸和相关化合物无需含硫羟基和抗氧剂。

发明概述

因此,本发明的一个目的是提供能缓解各种美容状况和皮肤病的方法和组合物,美容状况和皮肤病包括与内在和/或外在老化、及与外在因素有关的皮肤、指甲和头发改变的现象, 以及其他与瘙痒和/或炎症有关的皮肤症状,包括瘙痒症。

我们目前发现, N-乙酰基醛糖胺, N-乙酰基氨基酸和相关的 N-乙酰基化合物具有意外的特性。业已发现,局部应用含 N-乙酰基醛糖胺, N-乙酰基氨基酸和相关的 N-乙酰基化合物的组合物可改善美容状况和皮肤病,包括与内在和/或外在老化有关的的皮肤、指甲和头发的美容或临床改变的现象,或由外在因素引起的损伤,外在因素如日晒、辐射、空气污染、刮风、寒冷、高温、潮湿、化学品、烟尘和吸烟。

与内在和/或外在老化有关的皮肤改变的现象,或由外在因素引起的损伤包括:皮肤变薄;皮肤发脆; 皮肤细纹和皱纹的深化; 皱纹包括细纹和病程皱纹; 雀斑; 萎缩; 色斑, 斑点和杂色斑, 小结节和斑状皮肤; 癌前损害; 弹性变化,其表征为皮革化, 无光泽, 不均匀, 粗糙, 不光滑,干燥和/或皮肤发黄;皮肤弹性和回弹力丧失; 皮肤润滑物质丧失; 糖胺聚糖、蛋白聚糖、胶原和弹性纤维的质量与数量的变化; 日晒性弹性组织变性; 胶原纤维减少; 真皮乳突层中弹性纤维的数量和直径减小; 萎缩症; 伸缩性瘢痕; 皮下的脂肪组织减少; 真皮中异常弹性成分沉积 导致的真皮增厚; 皮肤外观老化; 以及皮肤毛细管扩张。

与内在老化有关的指甲和头发状况和由外在因素引起的损伤包括:变薄变细, 脆化, 分叉, 缺乏光泽, 表面不均匀, 以及丧失柔韧性和弹性。

根据本发明的一个目的, 提供了一种用于美容状况或皮肤病局部处

理的组合物 ,该组合物中含有有效量的至少一种选自 N-乙酰基醛糖胺, N-乙酰基氨基酸和相关化合物的成分，和适用于药物的载体。在本发明的一个实施方案中,该组合物中还含有美容、药用或其他局部用组分。

根据本发明的另一目的,提供了一种美容状况和皮肤病的处理方法,其中包括局部施用治疗有效量的一种组合物,该组合物中含有有效量至少一种的选自 N-乙酰基醛糖胺, N-乙酰基氨基酸和相关化合物的成分，和适于药用的载体。在本发明的具体实施方案中，该方法包括局部施用治疗有效量的一种组合物,该组合物中含有有效量的至少一种选自 N-乙酰基醛糖胺, N-乙酰基氨基酸和相关化合物的成分，和至少一种美容、药用或其他局部用成分,以及适用于药物的载体。

适用于与内在和/或外在老化以及外在因素有关的皮肤、指甲和头发的局部护理 N-乙酰基醛糖胺, N-乙酰基氨基酸和相关的 N-乙酰基化合物特别有：作为氨基糖衍生物的 N-乙酰基-醛糖胺,其包括：N-乙酰基-核糖胺, N-乙酰基-阿糖胺, N-乙酰基-葡糖胺, N-乙酰基-半乳糖胺和 N-乙酰基-甘露糖胺，以及 N-乙酰基氨基酸,其为氨基酸的 N-乙酰基衍生物,其包括： N-乙酰基-格来生, N-乙酰基-脯氨酸, N-乙酰基-赖氨酸, N-乙酰基-精氨酸和 N-乙酰基-色氨酸。

本发明的其他目的和特点将在以下详述部分进行描述,并且通过说明书部分的描述和在实施本发明过程中将是显而易见的。通过后附权利要求书中指出的组合物和方法可实现和获得本发明的目的和优点。

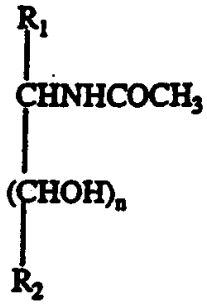
发明详述和优选实施方案

1. N-乙酰基-醛糖胺, N-乙酰基氨基酸和相关的 N-乙酰基化合物

(i) N-乙酰基-醛糖胺

本发明的一个方面涉及含 N-乙酰基-醛糖胺和相关化合物的组合

物。 N-乙酰基-醛糖胺是N-乙酰化氨基糖 ,其中乙酰基氨基优选位于碳链的2位。本发明中,典型的具有各种美容和皮肤学有益效果的N-乙酰基-醛糖胺的结构式或通式如下:



$R_2(CHOH)_n(CHNHCOCH_3)R_1$

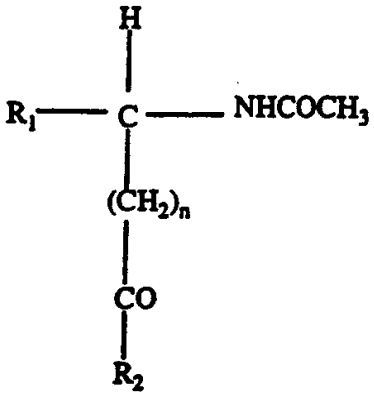
其中 n 是整数, 优选 1-19; R_1 选自 CHO, $CONH_2$, 和 $COOR_3$; R_2 选自: H, I, F, Cl, Br, 饱和或不饱和的、异构的或非异构的, 直链或支链或环状的含1－19个碳原子的烷基, 烷氧基, 芳烷基或芳基,; R_3 选自H, 含1－ 9 个碳原子的烷基, 芳烷基或芳基. N-乙酰基-醛糖胺可以为饱和或不饱和的、异构的或非异构的、直链或支链或环状的形式。典型的环状N-乙酰基-醛糖胺是五元环 (果糖形式) 或六元环 (吡喃糖形式)。

以下是某些典型的 N-乙酰基-醛糖胺和相关化合物: N-乙酰基-甘油糖胺, N-乙酰基-赤藓糖胺, N-乙酰基-苏糖胺, N-乙酰基-核糖胺, N-乙酰基-阿糖胺, N-乙酰基-木糖胺, N-乙酰基-来苏糖胺, N-乙酰基-阿洛糖胺, N-乙酰基-阿卓糖胺, N-乙酰基-葡糖胺, N-乙酰基-甘露糖胺, N-乙酰基-古洛糖胺, N-乙酰基-伊杜糖胺, N-乙酰基-半乳糖胺, N-乙酰基-塔罗糖胺, N-乙酰基-葡庚糖胺, N-乙酰基-半乳庚糖胺, N-乙酰基-甘露庚糖胺, N-乙酰基乳糖胺, N-乙酰基氨基糖酸, N-乙酰基神经氨糖酸苷, N-乙酰基神经氨乳糖, N-乙酰基-甘油氨酸, N-乙酰基-赤藓糖氨酸, N-乙酰基-苏糖氨酸, N-乙酰基-核糖氨酸, N-乙酰基-阿糖氨酸, N-乙酰基-木糖酸, N-乙酰基-来苏糖

氨酸, N-乙酰基-阿洛糖氨酸, N-乙酰基-阿卓糖氨酸, N-乙酰基-氨基葡糖氨酸, N-乙酰基-甘露糖氨酸, N-乙酰基-古洛糖氨酸, N-乙酰基-伊杜糖氨酸, N-乙酰基-半乳糖氨酸, N-乙酰基-塔罗糖氨酸, N-乙酰基-氨基葡庚糖氨酸, N-乙酰基-半乳庚糖氨酸, N-乙酰基-甘露庚糖氨酸,以及 N-乙酰基-N-乙酰基神经氨糖酸。上述酸化合物的酰胺和酯也属于本发明。五元环和六元环形式的实例有：2-乙酰氨基-2-脱氧-D-呋喃核糖苷, 2-乙酰氨基-2-脱氧-D-吡喃核糖苷,2-乙酰氨基-2-脱氧-D-呋喃葡萄糖苷, 2-乙酰氨基-2-脱氧-D-吡喃葡糖苷, 2-乙酰氨基-2-脱氧-D-呋喃半乳糖苷,以及2-乙酰氨基-2-脱氧-D-吡喃半乳糖苷。

(ii) N-乙酰基氨基酸

本发明的另一方面涉及含 N-乙酰基氨基酸和相关化合物的组合物。N-乙酰基氨基酸是氨基酸的 N-乙酰衍生物。 本发明中,典型的各种美容和皮肤学有益效果的 N-乙酰基-氨基酸和相关化合物的结构式或通式如下:



$R_1CH(NHCOCH_3)(CH_2)_nCOR_2$

其中 R_1 是H,或者含1 — 14 个碳原子的烷基或芳烷基; n 是一个整数, 优选是 0— 5; R_2 是 OH, NH_2 或 OR_3 ; R_3 是含 1—9 个碳原子的烷基、芳烷基或芳基;烷基、芳烷基或芳基可以是饱和或不饱和的,异构的或非异构的、直链或支链或环状形式的; 此外, R_1 可带有 OH, SH, SCH_3,

COOH, $CONH_2$, 胍或杂环基; 与碳原子相连的 H 可被 I, F, Cl, Br 或含 1—9 个碳原子的烷氧基取代。N-乙酰基氨基酸可以是异构的或非异构体的、是游离酸、盐、内酯,、酰胺或酯的形式。

以下是某些典型的N-乙酰基氨基酸和相关化合物: N-乙酰基-甘氨酸, N-乙酰基-丙氨酸, N-乙酰基-缬氨酸, N-乙酰基-亮氨酸, N-乙酰基-异亮氨酸, N-乙酰基-丝氨酸, N-乙酰基-苏氨酸, N-乙酰基-酪氨酸, N-乙酰基-半胱氨酸, N-乙酰基-甲硫氨酸, N-乙酰基-天冬氨酸, N-乙酰基-天冬酰胺, N-乙酰基-谷氨酸, N-乙酰基-谷酰胺, N-乙酰基-精氨酸, N-乙酰基-赖氨酸, N-乙酰基-组氨酸, N-乙酰基-苯丙氨酸, N-乙酰基-酪氨酸, N-乙酰基-色氨酸, N-乙酰基-脯氨酸, N-乙酰基-β-丙氨酸, N-乙酰基-牛磺酸, N-乙酰基-r-氨基丁酸, N-乙酰基-羟基脯氨酸, N-乙酰基-刀豆氨酸, N-乙酰基-羟基赖氨酸, N-乙酰基-环丝氨酸, N-乙酰基-高精氨酸, N-乙酰基-正亮氨酸, N-乙酰基-缬氨酸, N-乙酰基-高丝氨酸, N-乙酰基-甲基丝氨酸, N-乙酰基-羟基缬氨酸, N-乙酰基乙硫氨酸, N-乙酰基-methoxinine, N-乙酰基-β-氨基异丁酸, N-乙酰基-高半胱氨酸, N-乙酰基-半胱亚磺酸, N-乙酰基-高苯丙氨酸, N-乙酰基-高色氨酸, N-乙酰基-5-羟色胺 (N-乙酰基血清素), N-乙酰基色胺, N-乙酰基-鸟氨酸, N-乙酰基-瓜氨酸, N-乙酰基-精氨琥珀酸, N-乙酰基-多巴, N-乙酰基-3-碘酪氨酸, N-乙酰基-3,5-二碘酪氨酸, N-乙酰基-3,5,3'-三碘甲腺原氨酸, N-乙酰基-甲状腺素, N-乙酰基-肌酸, N-乙酰基-肌酸酐, N-乙酰基-胱氨酸和 N-乙酰基-高胱氨酸。

上述的N-乙酰基氨基酸和相关的N-乙酰基化合物可以是游离酸, 盐, 内酯, 酰胺 或酯的形式。 这些化合物的实例包括: N-乙酰基-半胱氨酸铵盐, N-乙酰基-高半胱氨酸硫内酯, N-乙酰基-L-胱氨酸 甲酯, N-乙酰基-L-酪酰胺, N-乙酰基-L-酪氨酸乙酯, N-乙酰基-丝氨酸酰胺, N-乙酰基甘氨

酸甲酯, N-乙酰基甘氨酰胺, 和 N-乙酰基-色氨酸甲酯、乙酯、丙酯或异丙酯。

相关的 N-乙酰基化合物还可包括由 2—5 个 N-乙酰基氨基酸单体单元形成的二聚物和低聚物。其实例包括 N-乙酰基甘氨酰基甘氨酸,及其酰胺和酯, N-乙酰基甘氨酰基-亮氨酸,及其酰胺和酯, N-乙酰基甘氨酰基色氨酸, N-乙酰基甘氨酰基-谷氨酸,及其酰胺和酯, N-乙酰基酪氨酰基-苯丙氨酸,及其酰胺和酯, N-乙酰基甘氨酰基-赖氨酸,及其酰胺和酯, N-乙酰基亮氨酰基-甘氨酸,及其酰胺和酯, N-乙酰基甘氨酰基-甘氨酰基-甘氨酸,及其酰胺和酯, N-乙酰基甘氨酰基-赖氨酰基-羟基脯氨酸,及其酰胺和酯。

优选的 N-乙酰基氨基酸和相关化合物如上述结构式或通式所示的化合物,但不包括 N-乙酰基半胱氨酸及其衍生物。已知 N-乙酰基半胱氨酸会在常规贮存条件下降解并会产生恶臭味。一般认为该恶臭味是由于降解过程中硫醇化合物和硫化氢的释放造成的。由于 N-乙酰基半胱氨酸及其衍生物会产生恶臭,其不被本发明所优选采用。

2. N-乙酰基-醛糖胺, N-乙酰基氨基酸和相关的 N-乙酰基化合物的局部应用

(i) N-乙酰基-醛糖胺, N-乙酰基氨基酸和相关的 N-乙酰基化合物

本发明所述的含 N-乙酰基-醛糖胺, N-乙酰基氨基酸或相关的 N-乙酰基化合物的组合物对各种与内在和/或外在老化、及与外在因素有关的美容状况和皮肤病均局部应用有效,这些组合物中可含有一种或多种 N-乙酰基-醛糖胺, N-乙酰基氨基酸和相关的 N-乙酰基化合物。在优选实施方案中, 该组合物可用于与内在和/或外在老化、及与外在因素有关的皮肤、指甲和头发改变的现象。

在与老化有关的皮肤变化方面, 这些变化的根本原因见于 U.S.专利 4,603,146 (Kligman)。具体说, 通过以下对表皮和真皮老化过程的概述可

以说明与老化有关的皮肤变化的根本原因。

随着老化、人体受日晒和其他环境损伤的加剧，细胞呈低速分裂(更新能力降低)。它们在大小、形状和染色特性方面表现出显著的不规则性;从下到上的顺序性 (极性)丧失。表皮的厚度减少(萎缩)。由于大量细胞或大群细胞而非单个细胞脱落(表皮剥落),使包含防止水分散失的隔离层和化学品渗透层的角质层异常,造成皮肤粗糙，脱皮和干燥。活上皮细胞向角化死细胞的转化并从表皮脱落的有序过程丧失,即，细胞分化受损。异常分化会造成许多异常上皮生长物病灶或肿瘤出现，最常见和主要的是光化性角化病。多年以后这些会转化成常见的皮肤癌,称为基底细胞癌和鳞状上皮细胞癌。产生色素的细胞 (黑素细胞) 会发生改变,形成扁平的深色生长物 (色斑性黑素瘤),其会发展成为恶性黑素瘤。

构成真皮纤维的细胞会随着老化而变小和变少,一般发生在光损伤的面部皮肤中。胶原纤维的大量损失会造成皮肤松弛和易变形；弹性纤维异常,则在皮肤变形后难于迅速回复原状。由于纤维组分占皮肤体积的 90%以上,其中 95%是胶原,这些纤维的劣化，特别是胶原的劣化，主要会造成皮肤皱纹、松弛和丧失弹性。

此外，小血管壁会变薄，膨胀和常易破裂。血管供给会受损。

与内在老化有关的指甲和头发状况和由外在因素引起的损伤包括：头发和指甲片变细和变薄；缺乏光滑性和光泽,且头发和指甲表面不均匀；头发和指甲脆化和分叉；弹性、指甲的柔韧性、回弹性和弹性和降低。

对老化皮肤状况的常规护理是采用美容方法和医疗方法如采用苯酚，三氯乙酸，和其他化学脱皮剂，以及采用整形手术等方法。这些医疗手段成本高并有造成严重副作用的危险，并且这些治疗仅能改变皮肤的美容

外观,而对内在的老化过程没有任何显著改善。

在皮肤、头发或指甲上局部涂敷本发明的组合物有益于各种与内在和/或外在老化、及与外在因素有关的皮肤、指甲和头发改变的现象，也包括具有前述特征的皮肤、指甲和头发改变。典型症状的特征有：角化紊乱，皮肤组成合成缺陷，以及与皮肤、指甲和头发老化有关的症状,这些症状包括：皮肤、指甲和头发干燥或松弛；干燥病；鳞癣；手掌和脚掌角化过度；皮肤、指甲和头发表面不均匀、粗糙；起头屑；毛囊角化病；单纯慢性苔癣；角化；痤疮；假性须疮；湿疹；牛皮癣；头疮和皮肤疮；瘙痒症；疣；疱疹；老年斑;着色斑;黑斑病；皮肤瑕疵；角化过度；皮肤色素沉着过度；胶原，糖胺聚糖，蛋白聚糖和弹性蛋白合成异常或合成减少，以及真皮中这些组分含量减少；扩张色斑；皮肤细纹；细纹;皱纹；皮肤、指甲片和头发变细和变薄；由光老化弹性组织变性引起的皮肤增厚，皮肤、指甲和头发回弹性、弹性和回复性丧失和降低；皮肤、指甲和头发缺乏润滑性和光泽；皮肤、指甲和头发颜色黯淡、外观老化；指甲和头发脆化和分叉；以及其他局部状况或症状。

(ii) 混合组合物

含有一种或多种N-乙酰基-醛糖胺,N-乙酰基氨基酸和相关的N-乙酰基化合物的组合物中还可含有美容、药用或其他局部用组分以促进和产生协同效果。

在本发明的该方面，本发明组合物中可含有一种或多种N-乙酰基-醛糖胺,N-乙酰基氨基酸和相关的N-乙酰基化合物，以扩大不相关的美容或药用成分的疗效。可将至少一种选自N-乙酰基-醛糖胺,N-乙酰基氨基酸和相关的N-乙酰基化合物的成分加入含美容或药用成分的局部用组合物中,该组合物可用于改善和缓解与内在和/或外在老化、及与外在因素有关

的皮肤、指甲和头发改变的现象。发现加入后可达到扩大的疗效,而并非是简单的叠加疗效。

大多数药物在与靶向组织中的受体首次相互作用时产生疗效。许多药物受体是功能性大分子如酶、细胞膜成分或某些细胞成分。药物与其特定受体分子的结合亲和性或相互作用特性主要受药物化学结构的支配。由于多数药物成分与本发明的 N-乙酰基化合物在化学上不同，各自的受体分子也会不同,则药理作用和疗效也不同。在该情况下,如果将 N-乙酰基-醛糖胺, N-乙酰基氨基酸和/或相关的N-乙酰基化合物加入含有药物成分的组合物中,会导致以下两结果之一：

(a) 对疗效无明显促进或实质性改变。在该情况下，整体临床效果是一混合效果,即药物成分产生的单独效果与 N-乙酰基-醛糖胺, N-乙酰基氨基酸或相关的 N-乙酰基化合物所产生的单独效果的混合。同时,药物成分及其受体分子间的相互作用不受 N-乙酰基-醛糖胺, N-乙酰基氨基酸或相关的 N-乙酰基化合物的存在的影响和干扰。而 N-乙酰基-醛糖胺, N-乙酰基氨基酸或相关的 N-乙酰基化合物也未帮助或促进药物成分与其受体分子间的结合亲和性或相互作用。该混合组合物的临床结果仅仅是混合效果。

(b) 疗效增进作用或两者的治疗作用均实际丧失。在该情况下, N-乙酰基-醛糖胺, N-乙酰基氨基酸或相关的 N-乙酰基化合物的存在对药物成分及其受体分子间的相互作用产生了积极或消极的影响。就积极影响而言, N-乙酰基-醛糖胺, N-乙酰基氨基酸或相关的 N-乙酰基化合物会在以下方面产生增效作用：增进受体分子与药物成分的亲和性;作为更好的和更有效的辅酶,或作为破坏屏障和去除障碍以使药物与其受体分子更好结合的活化剂; 例如,通过去除天然抑制剂的酶活化作用。在所有这些情况

下,临床结果归因于增大的疗效,而不能从单独的疗效结果预测。

对于消极作用而言,N-乙酰基-醛糖胺,N-乙酰基氨基酸或相关的 N-乙酰基化合物会干扰或降低药物成分与其受体分子的亲和性; 即作为拮抗剂或抑制剂。该情况下,整体临床结果则是由于疗效的实质性减少或完全丧失, 其也不是由两者单独疗效所能预测的。

我们发现在多数情况下,当将 N-乙酰基-醛糖胺,N-乙酰基氨基酸或相关的 N-乙酰基化合物加入组合物中时,美容和药物成分的疗效会增大,即出现上述(b)的结果。

可被 N-乙酰基-醛糖胺,N-乙酰基氨基酸或相关的 N-乙酰基化合物增效的美容和药物成分包括那些可改善或消除老年斑, 角化和皱纹的成分;局部止痛剂和麻醉剂;抗痤疮剂; 抗菌剂;抗酵母菌剂; 抗真菌剂; 抗病毒剂; 去头屑剂; 抗皮炎剂; 抗组胺剂; 止痒剂; 止吐剂;抗晕动病剂; 抗炎剂; 抗过度角化剂; 抑汗剂; 抗牛皮癣剂; 抗皮脂溢剂; 头发调理剂和头发护理剂; 抗老化剂和去皱剂; 阻晒剂和防晒剂;皮肤增白剂; 脱色剂; 维生素; 皮质类固醇;助晒剂;激素; 视黄酸类化合物; 以及其他皮肤用成分。

美容和药物成分的某些实例有:克霉唑,酮康唑, 咪康唑,灰黄菌素, 益康唑, 甲硝唑, 羟嗪, 苯海拉明,普莫卡因, 利多卡因,普鲁卡因, 甲哌卡因, 莫诺苯宗, 红霉素, 四环素, 克林霉素, 甲氯环素, 氢醌, 氢醌单醚, 米诺环素, 萘普生, 布洛芬, 茶叶碱, 色甘酸, 沙丁胺醇, 维生素 A 醇, 乙酸视黄醇酯, 棕榈酸视黄醇酯, 视黄醛, 视黄酸, 13-顺式视黄酸, 氢化可的松, 21-乙酸氢化可的松,17-戊酸氢化可的松, 17-丁酸氢化可的松, 戊酸倍他米松, 二丙酸倍他米松,丙酮曲安西龙, 氟轻松醋酸酯, 氯倍他索, 丙酸盐, 过氧化苯甲酰, 曲酸, 克罗他米通, 普萘洛尔, 异丙嗪, 水杨酸, 维生

素 E 和乙酸维生素 E。

可与一种或多种 N-乙酰基-醛糖胺, N-乙酰基氨基酸或相关的 N-乙酰基化合物共用的美容或其他成分的其他实例包括：羟基酸，酮酸和相关化合物。 羟基酸的实例包括：羟基一元羧酸，羟基二羧酸, 2-羟基羧酸，其他羟基羧酸, 2-酮羧酸和相关化合物。例如可见 U.S. 专利 5,422,370, 5,547,988, 5,470,880, 和 5,385,938。羟基酸可为游离酸、酯、内酯、与有机碱或无机碱的成盐形式,或立体异构体形式。羟基酸和相关化合物的典型实例包括： 乙醇酸，苦杏仁酸，乳酸，托品酸，甲基乳酸,乳糖酸，酒石酸，柠檬酸，葡糖醛酸，核糖酸，葡糖酸内酯，核糖酸内酯，乙醇酰基乙醇酸酯，乳酰基乳酸酯，三聚乳酸和聚乳酸。

可与一种或多种 N-乙酰基-醛糖胺, N-乙酰基氨基酸或相关的 N-乙酰基化合物共用的美容或其他成分的其他实例包括苯基-α-酰氧基链烷酸及其衍生物。这些化合物可以游离酸、内酯或盐、或立体异构体的形式存在。例如可参见 U.S.专利 5,258,391 和 5,643,949。这些化合物的实例分别包括：二苯基-α-乙酰基乙酸，苯基-α-乙酰基乙酸，苯基-α-甲基-α-乙酰基乙酸，苯基-α-乙酰基丙酸,和 2-苯基-β-乙酰基丙酸。

3. 美容和治疗组合物的一般制备

本发明的 N-乙酰基-醛糖胺, N-乙酰基氨基酸或相关的 N-乙酰基化合物的组合物可被制成溶液、凝胶、溶液、膏霜、软膏、香波、喷雾剂、棒剂、粉剂、面膜或其他常用于皮肤、指甲和头发的剂型。

制备溶液组合物时,将至少一种本发明的N-乙酰基化合物溶于溶液中，溶剂由水，乙醇，丙二醇，丁二醇，己二酸二异丙酯和/或其他常用的载体制成。单一 N-乙酰基化合物的浓度或当组合物中含有多种 N-乙酰基化合物时所有N-乙酰基化合物的总浓度占组合物总量的0.01- 99.9(重量)%，

优选浓度为 0.1- 50 (重量)%,更优选浓度为 0.5- 25(重量)%。本发明的具体实施例中该浓度包括占组合物总重量的：0.1%- 0.2%, 0.2%- 0.3%, 0.3%- 0.4%, 0.4%- 0.5%, 0.5%- 0.6%, 0.6%- 0.7%, 0.7%- 0.8%, 0.8%- 0.9%, 0.9%- 1%, 1%- 2%, 2%- 3%, 3%- 4%, 4%- 5%, 5%- 6%, 6%- 7%, 7%- 8%, 8%- 9%, 9%- 10%, 10%- 14%, 14%- 18%, 18%- 22%, 22%- 26%, 26%- 30%, 30%- 35%, 35%- 40%, 40%- 45%, 45%- 50%, 50%- 60%, 60%- 70%, 70%- 80%, 80% - 90%, 和 90%- 99.9(重量)%。

将局部用组合物制成溶液、膏霜或软膏剂型时,首先将 N-乙酰基化合物溶于水, 乙醇, 丙二醇, 己二酸二异丙酯和/或其他载体,将由此所得的化合物与所需的基质或药用载体混合制备溶液、膏霜或软膏。N-乙酰基化合物的浓度与在上述溶液剂中的相同。

本发明的局部用组合物还可被制成凝胶或香波形式。可在含 N-乙酰基化合物的溶液中加入胶凝剂制备典型的凝胶组合物,胶凝剂如脱乙酰壳多糖, 甲基纤维素, 乙基纤维素, 聚乙烯醇, 聚季铵盐, 羟乙基纤维素, 羟丙基纤维素, 羟丙甲基纤维素, 卡玻姆或氨化甘草酸盐。胶凝剂的优选浓度可占组合物总量的 0.1 - 4 (重量)%。制备香波时,先将 N-乙酰基化合物溶于水或丙二醇中,将由此所得的溶液与香波基质混合。用于凝胶或香波剂型中的 N-乙酰基化合物的浓度如上所述。

在制备具有协同作用、美容、药用或他局部用成分的混合组合物时,可通过将这些成分溶于或混合于制剂而加入。

本发明的其他可局部输送 N-乙酰基化合物的组合物剂型可经本领域技术人员已知的方法容易地制备或配制。

以下是本发明制剂的说明性实施例。尽管实施例仅采用了选定的化合物和制剂,但应理解,以下实施例仅用于说明而并非限定性的。因此,根据

本发明下列实施例的提示,上述的任何 N-乙酰基化合物均可替代使用。

实施例 1

可按如下方法配制含 N-乙酰基-醛糖胺, N-乙酰基氨基酸或相关的乙酰基化合物的典型膏霜组合物。将 10 g N-乙酰基-α-D-葡糖胺溶于 30 ml 温水中, 并将所得的溶液与 60 g 膏霜基质或商购的亲水软膏均匀混合。由此配制的白色膏霜含 10% N-乙酰基-葡糖胺, 以相同方法制备 1% 或 5% N-乙酰基-葡糖胺膏霜 ,但其中采用的是 1 g 或 5 g N-乙酰基-α-D-葡糖胺, 并将其溶于 39 ml 或 35 ml 水中。

实施例 2

将 1 g N-乙酰基-D-甘露糖胺溶于 20 ml 温水中,将由此所得的溶液与 79 g 膏霜基质或商购的亲水软膏均匀混合。由此配制的白色膏霜含 1% N-乙酰基-甘露糖胺。

实施例 3

将 0.5 g N-乙酰基-L-谷酰胺溶于 20 ml 水中, 并将由此所得的溶液与 79.5 g 膏霜基质或商购的亲水软膏均匀混合。由此配制的白色膏霜含 0.5% N-乙酰基-L-谷酰胺。

实施例 4

将 2 g N-乙酰基-DL-脯氨酸溶于 20 ml 温水中, 并将由此所得的溶液 与 78 g 膏霜基质或商购的亲水软膏均匀混合。由此配制的白色膏霜含 2% N-乙酰基-脯氨酸。

实施例 5

将 3 g N-乙酰基-甘氨酸 溶于 20 ml 水中, 并将由此所得的溶液与 77 g 膏霜基质或商购的亲水软膏均匀混合。由此配制的白色膏霜含 3% N-乙酰基-甘氨酸。

实施例 6

将 4 g N-乙酰基-L-精氨酸溶于 20 ml 水中，并将由此所得的溶液与 76 g 膏霜基质或商购的亲水软膏均匀混合。由此配制的白色膏霜含 4% N-乙酰基-精氨酸。

实施例 7

含典型的 N-乙酰基-醛糖胺, N-乙酰基氨基酸或相关的 N-乙酰基化合物 的溶液组合物可按如下方法制备。将 0.5 g N-乙酰基-α-D-葡糖胺溶于 99.5 ml 溶液中,该溶液由 40 ml 水, 40 ml 乙醇和 20 ml 丙二醇制成。由此制备的组合物中含 0.5% N-乙酰基-葡糖胺。可采用同样方法制备 5%N-乙酰基-葡糖胺的溶液形式,但其中是将 5 g 活性成分而不是 0.5 g 活性成分溶于 95 ml 溶液中。

实施例 8

N-乙酰基-D-半乳糖胺 1 g 溶于 99 ml 由 40ml 水,40ml 乙醇和 20ml 丙二醇制成的溶液中。由此制备的组合物中含有 1% N-乙酰基-半乳糖胺。

实施例 9

将 2 g N-乙酰基-L-酪酰胺溶于 98 ml 由 40ml 水,40ml 乙醇和 20ml 丙二醇制成的溶液中。由此制备的组合物中含有 2% N-乙酰基-酪酰胺。

实施 10

将 0.5 g N-乙酰基-L-赖氨酸溶于 99.5 ml 由 40ml 水,40ml 乙醇和 20ml 丙二醇制成的溶液中。由此制备的组合物中含有 0.5% N-乙酰基-赖氨酸。

实施例 11

将 0.2 g N-乙酰基-L-酪氨酸溶于 99.8 ml 由 40ml 水,40ml 乙醇和 20ml 丙二醇制成的溶液中。由此制备的组合物中含有 0.2% N-乙酰基-酪氨酸。

实施例 12

将 0.5 g N-乙酰基-L-半胱氨酸甲酯 溶于 99.5 ml 由 40ml 水,40ml 乙醇和 20ml 丙二醇制成的溶液中。由此制备的组合物中含有 0.5% N-乙酰基-半胱氨酸甲酯。

实施例 13

将 3 g N-乙酰基-L-酪氨酸乙酯溶于 97 ml 由 80ml 乙醇和 20ml 丙二醇制成的溶液中。由此制备的组合物中含有 3% N-乙酰基-酪氨酸乙酯。

实施例 14

将 2 g N-乙酰基-L-半胱氨酸溶于 98 ml 由 80ml 乙醇和 20ml 丙二醇制成的溶液中。由此制备的组合物中含有 2% N-乙酰基-半胱氨酸。

实施例 15

可按如下方法配制用于湿疹和其他皮肤炎症的例如含 N-乙酰基氨基酸酯和 17-戊酸氢化可的松的典型混合组合物。

将 3 g N-乙酰基-L-酪氨酸乙酯和 0.4 g 17-戊酸氢化可的松溶于 20 ml 温丙二醇中, 并将由此所得的溶液与 76.6 g 膏霜基质或商购的亲水软膏均匀混合。 由此所得的白色膏霜的 pH 为 5.1,并且含 3% N-乙酰基-L-酪氨酸乙酯和 0.4% 17-戊酸氢化可的松。

实施例 16

可按如下方法配制例如含 N-乙酰基醛糖胺和一种抗痒剂的典型混合组合物。

将 2 g N-乙酰基-α-D-葡糖胺溶于 10 ml 水,并将该溶液与 2 g 苯海拉明溶液(溶于 4 ml 水,其中含 2g 葡糖酸内酯)混合。将上述溶液与 80 g 膏霜基质或商购的亲水软膏均匀混合。该组合物的 pH 为 5.1 ,含 2% N-乙酰基-D-葡糖胺和 2% 苯海拉明。

右小腿患有单纯慢性苔癣刺痒性损害的 66 岁的男性被测者, 对损害

部位局部施用上述膏霜。局部施用几分钟后,刺痒感完全消失,皮肤无刺痒感可继续保持 12 小时。

4. N-乙酰基-醛糖胺, N-乙酰基氨基酸和相关的 N-乙酰基化合物的应用和治疗用途

可在皮肤、头发或指甲上的任何区域施用本发明的 N-乙酰基醛糖胺, N-乙酰基氨基酸和相关的 N-乙酰基组合物 。施用的典型区域包括手部、臂部、颈部腿部、脚部、躯干、发簇、指甲,包括指甲片和指甲表皮、以及面部和面部周围。面部施用的典型区域包括:鼻部、前额,和眼周区域。该组合物施用是可封闭或不经封闭。可采用适用的封闭装置。此外,如何施用这类封闭装置以达到所需效果是本领域技术人员的常识。

本发明组合物可以不同频率和经不同期间施用于这些部位。在这方面,本领域技术人员可判断如何改变施用频率和施用期间以达到所需效果。例如,本发明的组合物可按不同频率施用,包括以每日为基础,每日施用 1 次或多次,或每周 1 次或多次。如果按每日涂敷算,本发明组合物可每日涂敷 1, 2, 3 或更多次。如果按每周涂敷算, 本发明组合物可每周涂敷 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 或更多次。本发明的组合物的涂敷期间也可有所不同。例如,本发明组合物可敷用 1, 2, 3, 4, 5, 6 周或更多周;或 1, 2, 3, 4, 5, 6 月或更多个月。治疗期间还可继续。同样,本领域技术人员可判断应用的频率和期间的交互作用,以获得和/或保持所需效果。

此外,本领域技术人员可以判断如何改变本发明组合物的浓度与施用频率和施用期间之间的联系以获得所需效果。例如,较高浓度的组合物的施用频率可较低,或施用期间可较短。相反,较低浓度的组合物的施用频率可较高,或施用期间可较长。

测试结果

测量方法

在涉及与老化有关的皮肤变化的研究中,可按如下方法采用螺旋测微器测定皮肤的厚度:采用 2×6cm 的金属合页抓紧皮肤,合页的内表面覆有砂布以防止滑动, 用手捏紧合页达被测者的不适阈值。采用螺旋测微器测定包括两合页片厚度在内的的两整皮肤层的复合厚度。从测出的两整皮肤层的实际厚度中减去合页的厚度。在被测部位测定 3 次,采用平均值计算皮肤厚度。

1.干燥病和皮肤干燥

在小腿部患有干燥病和皮肤干燥的 66 岁男性患者每日 2 次局部施用 5% N-乙酰基-葡糖胺膏霜 1 周。局部护理几天后,皮肤粗糙和起皮现象减少,感觉光滑。经 1 周局部施用,干燥皮肤恢复正常外观。该结果表明,N-乙酰基-葡糖胺的局部应用可有效治疗干燥病和皮肤干燥。

2. 痤疮

面部带有许多丘疹和脓包的患有青春期痤疮的 27 岁女性被测者,每日 2 次局部施用 5% N-乙酰基-葡糖胺溶液。经几天护理,大多数患处的炎症降低并逐渐消除。该结果表明,N-乙酰基-葡糖胺的局部应用可有效治疗痤疮。

3. N-乙酰基化合物对皮肤的作用

为测定局部施用本发明 N-乙酰基化合物的生物效果,由年龄为 58-81 岁的 7 名女性和男性被测者参与该项研究。用于研究的局部用制剂为 2%N-乙酰基-L-半胱氨酸溶液,溶剂由 80 ml 水和 20 ml 丙二醇制成。

被测部位为前臂伸肌面上的 1cm^2 区域, 距肘皱褶 5cm 处,经 Hayes 胶带固定,采用 Hayes 测试盒在皮肤上形成格状。各测试盒为 1 cm^2, 其中包含一片被 0.033 ml 被测溶液充分润湿的方形滤纸。

将测试盒压紧在皮肤上,所留下的轮廓用 Sanford Sharpie 长效标记物进行标记。被测溶液的各连续施用测试中,该部位经反复标记。相对应的前臂部位为施用载体的对照部位。各测试盒中的滤纸被 0.033 ml 溶液浸透,采用 Hayes 胶带将测试盒固定在被测部位上。测试盒每周取下 2 次,更换新的测试盒胶带,和浸润有被测溶液或载体溶液的滤纸。试验进行 5 周。研究结束前确保安全地获取活组织检查试样,直径为 3mm 或 4mm, 试样经加工和分析。对各组织的特性进行测定。

将从被测部位和对照部位所得的钻取活组织检查试样迅速定色,加工用于组织化学染色。

表皮厚度采用微成像分析系统测定,采用表皮面积/水平长度来表示平均厚度。还测定了真皮乳突层(真皮上层)的厚度。

与对照组相比,经 N-乙酰基-半胱氨酸护理的所有皮肤部位的表皮厚度平均有 96%的增高。此外, 与对照组相比,所有被测部位的真皮乳突层透明质酸的生成有 47-227%的增高。

上述结果表明,本发明的N-乙酰基化合物对于治疗各种美容或皮肤症状作局部施用有效,症状包括皱纹和与内在和外在老化有关的皮肤、指甲和头发变化。

4. N-乙酰基-葡糖胺对皮肤的作用

74 岁的女性被测者每日 2 次在其右前臂局部施用 10% N-乙酰基-葡糖胺膏霜,并经 3 周。3 周后,其未经护理的左臂皮肤仍然松弛,整理时皮肤较薄和有皱纹。相反, 其右臂皮肤在整理时更为紧致、光滑、饱满和皱纹少。采用螺旋测微器测量,其左臂皮肤厚度无变化,而其右臂皮肤厚度增高 37% 。该结果表明,N-乙酰基-葡糖胺对于治疗各种美容或皮肤症状的局部施用有效,症状包括皱纹和与内在和外在老化有关的皮肤、指甲和头发

变化。

5. N-乙酰基-DL-高半胱氨酸硫内酯对皮肤的作用

76岁的男性被测者，每日2次在其右前臂局部施用5% N-乙酰基-DL-高半胱氨酸硫内酯膏霜,并经3周。 3周后其未经护理的左臂皮肤仍然松弛，整理时其皮肤较薄和有皱纹。相反,其右前臂皮肤在整理时更为紧致、光滑、饱满和皱纹少。采用螺旋测微器进行测定,其左臂皮肤厚度无变化,而其右前臂皮肤厚度增高89% 。该结果表明,N-乙酰基-高半胱氨酸硫内酯对于治疗各种美容或皮肤症状局部施用有效,症状包括皱纹和与老化有关的皮肤、指甲和头发变化。

6. N-乙酰基-L-半胱氨酸对皮肤的作用

71岁的女性被测者在其右前臂每日2次局部施用5% N-乙酰基-L-半胱氨酸膏霜,并经3周。 3周后其未经护理的左臂皮肤仍然松弛，整理时其皮肤较薄和有皱纹。相反,其右前臂在整理时更为紧致、光滑、饱满和皱纹少。采用螺旋测微器进行测定,其左臂皮肤的厚度无变化,其右前臂皮肤的厚度增高14%。该结果表明,N-乙酰基-半胱氨酸对于治疗各种美容或皮肤症状局部施用有效,症状包括皱纹和与老化有关的皮肤、指甲和头发变化。

7. N-乙酰基-L-半胱氨酸甲酯对皮肤的作用

59岁的女性被测者在其右前臂每日2次局部施用5% N-乙酰基-L-半胱氨酸甲酯膏霜,并经3周。3周后其未经护理的左臂皮肤仍然松弛，整理时其皮肤较薄和有皱纹。相反,其右前臂在整理时更为紧致、光滑、饱满和皱纹少。采用螺旋测微器进行测定,其左臂皮肤的厚度无变化,其右前臂皮肤厚度增高13%。该结果表明,N-乙酰基-半胱氨酸对于治疗各种美容或皮肤症状的局部施用有效,症状包括皱纹和与老化有关的皮肤、指甲和头

发变化。

8. N-乙酰基-L-半胱氨酸甲酯对皮肤的作用

72岁女性被测者在其左前臂每日2次局部施用10% N-乙酰基-L-半胱氨酸 甲酯膏霜,并经3周。3周后其未经护理的右前臂皮肤仍然松弛,整理时其皮肤较薄和有皱纹。相反,其左前臂在整理时更为紧致、光滑、饱满和皱纹少。采用螺旋测微器进行测定,其右前臂的皮肤厚度无变化,其左前臂皮肤厚度增高26%。该结果表明,N-乙酰基-L-胱氨酸甲酯对于治疗各种美容或皮肤症状的局部施用有效,症状包括皱纹和与老化有关的皮肤、指甲和头发变化。

9. N-乙酰基-L-半胱氨酸甲酯对皮肤的作用

76岁的男性被测者在其左前臂每日2次局部施用5% N-乙酰基-L-半胱氨酸甲酯膏霜,并经3周。3周后其未经处理的右前臂皮肤仍然松弛,整理时其皮肤较薄和有皱纹。相反,其左前臂在整理时更为紧致、光滑、饱满和皱纹少。采用螺旋测微器进行测定,其右前臂的皮肤厚度无变化,其左前臂的皮肤厚度增高87%。该结果表明,N-乙酰基-半胱氨酸甲酯对于治疗各种美容或皮肤症状的局部施用有效,症状包括皱纹和与老化有关的皮肤、指甲和头发变化。

10. N-乙酰基-DL-高半胱氨酸硫内酯对皮肤的作用

59岁的女性被测者在其左前臂每日2次局部施用5% N-乙酰基-DL-高半胱氨酸硫内酯膏霜,并经3周。 3周后其未经护理的右前臂皮肤仍然松弛, 整理时其皮肤较薄和有皱纹。相反, 其左前臂在整理时更为紧致、光滑、饱满和皱纹少。采用螺旋测微器进行测定,其右前臂的皮肤厚度无变化,其左前臂皮肤的厚度增高21%。该结果表明,N-乙酰基-高半胱氨酸硫内酯对于治疗各种美容或皮肤症状的局部施用有效,症状包括皱纹和与

老化有关的皮肤、指甲和头发变化。

11. N-乙酰基-DL-色氨酸对皮肤的作用

71 岁的女性被测者在其左前臂每日 2 次局部施用 10% N-乙酰基-DL-色氨酸膏霜,并经 3 周。3 周后其未经护理的右前臂皮肤仍然松弛,整理时其皮肤较薄和有皱纹。相反,其左前臂在整理时更为紧致、光滑、饱满和皱纹少。采用螺旋测微器进行测定,其右前臂的皮肤厚度无变化,其左前臂的皮肤厚度增高 11% 。该结果表明,N-乙酰基-色氨酸对于治疗各种美容或皮肤症状的局部施用有效,症状包括皱纹和与老化有关的皮肤、指甲和头发变化。

12. N-乙酰基-L-酪氨酸乙酯对皮肤的作用

47 岁的女性被测者在其左前臂每日 2 次局部施用 10% N-乙酰基-L-酪氨酸乙酯, 并经 4 周。4 周后,其未经护理的右前臂皮肤仍然松弛,整理时其皮肤较薄和有皱纹。相反,其左前臂在整理时更为紧致、光滑、饱满和皱纹少。采用螺旋测微器进行测定,其右前臂的皮肤厚度无变化,其左前臂的皮肤厚度增高 11% 。该结果表明,N-乙酰基-L-酪氨酸乙酯对于治疗各种美容或皮肤症状的局部施用有效,症状包括皱纹和与老化有关的皮肤、指甲和头发变化。

13. N-乙酰基-DL-色氨酸对皮肤的作用

56 岁的女性被测者在其右前臂每日 2 次局部施用 10% N-乙酰基-DL-色氨酸膏霜,并经 3 周。3 周后,其未经护理的左臂皮肤仍然松弛, 整理时其皮肤较薄和有皱纹。相反,其右前臂在整理时更为紧致、光滑、饱满和皱纹少。采用螺旋测微器进行测定,其左臂皮肤的厚度无变化,其右前臂的皮肤厚度增高 21% 。该结果表明,N-乙酰基-色氨酸对于治疗各种美容或皮肤症状的局部施用有效,症状包括皱纹和与老化有关的皮肤、指甲和头

发变化。

14. N-乙酰基-L-精氨酸对皮肤的作用

47 岁的女性被测者在其右前臂 每日 2 次局部施用 10% N-乙酰基-L-精氨酸膏霜,并经 4 周。4 周后,其未经护理的左臂皮肤仍然松弛, 整理时其皮肤较薄和有皱纹。相反,其右前臂在整理时更为紧致、光滑、饱满和皱纹少。采用螺旋测微器进行测定,其左臂皮肤的厚度无变化,其右前臂的皮肤厚度增高 32%。该结果表明,N-乙酰基-L-精氨酸对于治疗各种美容或皮肤症状的局部施用有效,症状包括皱纹和与老化有关的皮肤、指甲和头发变化。

15. N-乙酰基-DL-色氨酸对皮肤的作用

66 岁的女性被测者在其左前臂每日 2 次局部施用 10% N-乙酰基-DL-色氨酸膏霜,并经 5 周。5 周后,其未经护理的右前臂皮肤仍然松弛, 整理时其皮肤较薄和有皱纹。相反,其左前臂在整理时更为紧致、光滑、饱满和皱纹少。采用螺旋测微器进行测定,其右前臂的皮肤厚度无变化,其左前臂的皮肤厚度增高 12%。该结果表明,N-乙酰基-色氨酸对于治疗各种美容或皮肤症状的局部施用有效,症状包括皱纹和与老化有关的皮肤、指甲和头发变化。

16. N-乙酰基-L-酪氨酸乙酯对皮肤的作用

72 岁女性被测者在其右前臂每日 2 次局部施用 10% N-乙酰基-L-酪氨酸乙酯,并经 4 周。4 周后,其未经护理的左臂皮肤仍然松弛, 整理时其皮肤较薄和有皱纹。相反,其右前臂在整理时更为紧致、光滑、饱满和皱纹少。采用螺旋测微器进行测定,其左臂皮肤的厚度无变化,其右前臂的皮肤厚度增高。该结果表明,N-乙酰基-酪氨酸乙酯对于治疗各种美容或皮肤症状的局部施用有效,症状包括皱纹和与老化有关的皮肤、指甲和头发变

化。

17. N-乙酰基-L-精氨酸对皮肤的作用

72 岁的女性被测者在其左前臂每日 2 次局部施用 10% N-乙酰基-L-精氨酸膏霜,并经 4 周。4 周后,其未经护理的右前臂皮肤仍然松弛, 整理时其皮肤较薄和有皱纹。相反,其左前臂在整理时更为紧致、光滑、饱满和皱纹少。采用螺旋测微器进行测定,其右前臂的皮肤厚度无变化,其左前臂的皮肤厚度增高 22% 。该结果表明,N-乙酰基-精氨酸对于治疗各种美容或皮肤症状的局部施用有效,症状包括皱纹和与老化有关的皮肤、指甲和头发变化。

18. 混合组合物对皮肤的作用

72 岁的女性被测者在其右前臂每日 2 次局部施用分别由 10%的 N-乙酰基-α-D-葡糖胺和葡糖酸内酯配制成的混合膏霜,并经 3 周。3 周后其未经护理的左臂皮肤仍然松弛, 整理时其皮肤较薄和有皱纹。相反,其右前臂在整理时更为紧致、光滑、饱满和皱纹少。采用螺旋测微器进行测定,其左臂皮肤的厚度无变化,其右前臂的皮肤厚度增高 118%。该结果表明,将 N-乙酰基-葡糖胺与其他局部用成分共用,对于治疗各种美容或皮肤症状的局部施用有效,症状包括皱纹和与内在和外在老化有关的皮肤、指甲和头发变化。

19. N-乙酰基氨基酸对头皮的作用

可采用以下方法配制例如含有 N-乙酰基氨基酸的适用于头发、头皮、指甲和皮肤的典型组合物。将 2 g N-乙酰基-DL-脯氨酸溶于 98 ml 由 40ml 水,40ml 乙醇和 20ml 丙二醇制成的溶液中。该组合物的 pH 为 2.7,含 2% N-乙酰基-DL-脯氨酸。患头皮瘙痒的 66 岁的男性被测者, 在头皮的瘙痒区域局部施用上述组合物。局部施用几分钟后,头皮瘙痒完全消失,

并且头皮不瘙痒可继续保持 24 小时。

20. 混合组合物 (抗真菌剂) 对指甲或头皮的作用

可采用以下方法配制例如含有 N-乙酰基氨基酸和抗真菌剂的用于防止指甲或头皮感染的典型组合物。将 2 g N-乙酰基甘氨酸溶于 98 ml 由 40ml 水,40ml 乙醇和 20ml 丙二醇制成的溶液中。由此制备的组合物中含有 2% N-乙酰基甘氨酸, 并可用作指甲和头皮调理剂。对于防止指甲或头皮感染,将 2 g N-乙酰基甘氨酸和 2 g 克霉唑溶于 96 ml 由 40ml 水,40ml 乙醇和 20ml 丙二醇制成的溶液中。该组合物的 pH 为 3.7 ,含 2% N-乙酰基甘氨酸和 2% 克霉唑, 局部施用可有效防止指甲或头皮感染。

21. N-乙酰基氨基酸香波组合物

可采用以下方法配制例如含有 N-乙酰基氨基酸的用于清洗头发、头皮或浴用的典型组合物。N-乙酰基-L-精氨酸 4 g 溶于 20 ml 水, 并将由此所得的溶液 与 76 g 香波基质均匀混合。该香波组合物的 pH 为 6.6,且含 4% N-乙酰基-L-精氨酸。

22. N-乙酰基-L-赖氨酸对油性头皮的作用

将 2 g N-乙酰基-L-赖氨酸溶于 98 ml 由 40ml 水,40ml 乙醇和 20ml 丙二醇制成的溶液中。组合物的 pH 为 6.5,且含 2% N-乙酰基-L-赖氨酸。油性头皮并有头皮瘙痒的 66 岁的男性被测者在头皮患处局部施用上述组合物, 用温风吹干头发以去除过量溶剂。局部施用几分钟后,头皮瘙痒完全消失,并且头皮不瘙痒可继续保持 12 小时。

23. N-乙酰基-DL-脯氨酸对瘙痒症的作用

患慢性格罗夫病(皮肤棘层松懈病)的 77 岁男性被测者,其约有 1 年苦于在皮肤患处呈炎性丘疹的痛苦的瘙痒症, 该症状对常规局部用抗炎剂无反应。被测者对瘙痒患处局部施用 5%N-乙酰基-DL-脯氨酸水包油型膏

霜。局部施用几分钟后,严重的瘙痒完全消失,并且皮肤不瘙痒可继续保持12小时。

24. N-乙酰基-D-半乳糖胺对荨麻疹的作用

72岁的女性被测者患有不明原因的急性荨麻疹,该症状对常规的局部用抗痒药物无应答。被测者在皮肤上的荨麻疹患处局部施用5%N-乙酰基-D-半乳糖胺溶液。局部施用几分钟后,严重的皮肤瘙痒完全消失,并且皮肤不瘙痒可继续保持24小时。

25. N-乙酰基-DL-脯氨酸对瘙痒皮肤和干燥皮肤疾患的作用

患有慢性钱币状湿疹和瘙痒干燥皮肤病的86岁的女性被测者在皮肤的湿疹和皮肤干燥患处局部施用5% N-乙酰基-DL-脯氨酸溶液。几分钟后,皮肤瘙痒完全消失,并且皮肤不瘙痒可继续保持48小时。

26. N-乙酰基-DL-脯氨酸对皮肤瘙痒的作用

由于使用常规抑汗剂造成腋下瘙痒的76岁的男性被测者,在瘙痒的腋下皮肤部位局部涂敷5% N-乙酰基-DL-脯氨酸溶液。在局部施用几分钟内,皮肤瘙痒完全消失,并且皮肤不瘙痒可继续保持5天。

27. N-乙酰基-L-谷酰胺对瘙痒症的作用

患慢性格罗夫病(皮肤棘层松懈病)的77岁男性被测者,其约有1年苦于在皮肤患处呈炎性丘疹的痛苦的瘙痒症, 该症状对常规局部用抗炎剂无反应。被测者对瘙痒患处局部施用5%N-乙酰基-L-谷酰胺溶液,其中溶剂由4体积份水、4体积份乙醇和2体积份丙二醇制成。局部施用几分钟后,严重的瘙痒完全消失,并且皮肤不瘙痒可继续保持24小时。

28. N-乙酰基-α-D-葡糖胺对瘙痒症的作用

患慢性格罗夫病(皮肤棘层松懈病)的77岁男性被测者,其约有1年苦于在皮肤患处呈炎性丘疹的痛苦的瘙痒症, 该症状对常规局部用抗炎剂

无反应。被测者对瘙痒患处局部施用 5%N-乙酰基-α-D-葡糖胺溶液,其中溶剂由 4 体积份水、4 体积份乙醇和 2 体积份丙二醇制成。局部施用几分钟后,严重的瘙痒完全消失,并且皮肤不瘙痒可继续保持 24 小时。

这里所述的本发明可以有在不背离本发明精神和必要特征基础上的其他具体形式的实施方案。前述的具体实施方案仅用于说明而并非是对本发明范围的限定。此外,上述引用的所有公开文献的内容均明确地全文结合在本发明中作为参考,这种周结合与单个地分别引用它们具有相同的效果。