



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103764115 A

(43) 申请公布日 2014. 04. 30

(21) 申请号 201280039250. 5 *A61K 9/12*(2006. 01)
(22) 申请日 2012. 08. 10 *A61P 17/00*(2006. 01)
(30) 优先权数据 *A61Q 19/08*(2006. 01)
61/522, 377 2011. 08. 11 US *A61Q 19/00*(2006. 01)
(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2014. 02. 11
(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/AU2012/000949 2012. 08. 10
(87) PCT国际申请的公布数据
W02013/020182 EN 2013. 02. 14
(71) 申请人 施泰福研究澳大利亚有限公司
地址 澳大利亚维多利亚
(72) 发明人 L. 富克舒伯 R. J. 霍尔登
(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所
11105
代理人 张平元
(51) Int. Cl.
A61K 8/67(2006. 01)
A61K 8/34(2006. 01)

权利要求书2页 说明书18页 附图8页

(54) 发明名称

抗氧化局部用组合物

(57) 摘要

本发明涉及包含 L- 抗坏血酸的局部用气溶胶组合物。所述组合物包含 (a) L- 抗坏血酸或其药学上可接受的盐或酯, (b) 水, (c) 低级醇和 (d) 气溶胶推进剂。在本发明的具体实施方案中, 所述制剂以气溶胶喷雾或气溶胶泡沫的形式启动。所述制剂适于使皮肤老化最小化。

1. 气溶胶容器中的局部用化妆组合物,所述组合物包含 (a)L- 抗坏血酸或其药学上可接受的盐或酯, (b) 水, (c) 低级 (C_1-C_6 烷基) 醇, (d) 任选地皮肤病学上可接受的赋形剂, 和 (e) 气溶胶推进剂。

2. 根据权利要求 1 的组合物,其中所述 L- 抗坏血酸或其药学上可接受的盐或酯为 L- 抗坏血酸。

3. 根据权利要求 1 或 2 的组合物,其中所述水的存在量为约 20% 重量至约 60% 重量。

4. 根据权利要求 1 至 3 任一项的组合物,其中所述低级醇选自乙醇、丙醇、异丙醇、正丁醇和叔丁醇,及其混合物。

5. 根据权利要求 4 的组合物,其中所述低级醇为乙醇。

6. 根据权利要求 1 至 5 任一项的组合物,其中所述低级醇的存在量为约 20% 重量至约 60% 重量。

7. 根据权利要求 1 至 6 任一项的组合物,其中所述气溶胶推进剂选自烃、二甲醚、氟氯烃、氢氟烃,及其混合物。

8. 根据权利要求 7 的组合物,其中所述气溶胶推进剂为烃推进剂。

9. 根据权利要求 1 至 8 任一项的组合物,其包含皮肤病学上可接受的赋形剂,所述赋形剂选自防腐剂、第二抗氧化剂、螯合剂、保湿剂和 pH 调节剂,及其混合物。

10. 根据权利要求 1 至 9 任一项的组合物,其中所述组合物从所述容器释放后形成气溶胶喷雾。

11. 根据权利要求 10 的组合物,其中所述气溶胶喷雾含量为约 25% 重量至约 40% 重量的气溶胶推进剂。

12. 根据权利要求 1 至 9 任一项的组合物,其中所述组合物从所述容器释放后形成气溶胶泡沫。

13. 根据权利要求 12 的组合物,其中所述气溶胶泡沫含量为约 3% 重量至约 10% 重量的气溶胶推进剂。

14. 根据权利要求 13 的组合物,其还包含表面活性剂和 / 或蜡。

15. 根据权利要求 14 的组合物,其中所述表面活性剂选自乙氧基化脂肪醇醚、PEG 衍生物、乙氧基化脂肪酸、丙二醇酯、甘油酯或衍生物、聚醚和脱水山梨醇衍生物,及其混合物。

16. 根据权利要求 15 的组合物,其中所述表面活性剂包含乙氧基化脂肪醇醚。

17. 根据权利要求 14 至 16 任一项的组合物,其中所述蜡为脂肪醇。

18. 根据权利要求 17 的组合物,其中所述脂肪醇为硬脂醇和鲸蜡醇的混合物。

19. 根据权利要求 1 至 18 任一项的组合物,其中所述组合物进一步包含营养剂。

20. 气溶胶容器中的局部用化妆组合物,所述组合物包含:

(a)L- 抗坏血酸或其药学上可接受的盐或酯,

(b) 量为约 40% 重量至约 60% 重量的水,

(c) 量为约 20% 重量至约 40% 重量的低级醇,

(d) 蜡,

(e) 表面活性剂,

(f) 任选地一种或多种皮肤病学上可接受的赋形剂,所述赋形剂选自防腐剂、第二抗氧化剂、螯合剂、保湿剂和 pH 调节剂,以及

(g) 量为约 3% 重量至约 10% 重量的气溶胶推进剂，
其中所述组合物从所述容器释放后形成气溶胶泡沫。

21. 一种在有此需要的哺乳动物中治疗皮肤状况的方法，所述方法包括向所述哺乳动物给予根据权利要求 1 至 20 任一项的所述局部用化妆组合物。

22. 根据权利要求 22 的方法，其中所述皮肤状况为皮肤老化。

抗氧化局部用组合物

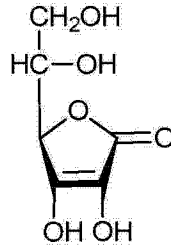
发明领域

[0001] 本发明涉及包含 L- 抗坏血酸的局部用化妆组合物。

[0002] 发明背景

[0003] 已知自由基损伤包括皮肤细胞在内的细胞。认为使用抗氧化剂清除自由基可使此损伤最小化。作为一种此类抗氧化剂，L- 抗坏血酸（也称作维生素 C）具有以下结构：

[0004]



[0005] 已以多种局部用制剂的形式销售 L- 抗坏血酸用于抗老化、嫩肤和皮肤美白的目的。L- 抗坏血酸还被认为使 UV 损伤最小化。市售的示例性局部用 L- 抗坏血酸制剂包括 SkinCeuticals™ 精华液 (SkinCeuticals)、Cellec-C™ 精华液 / 面霜 (Cellec-C International, Inc.) 和 C' ensil™ 精华液 (Grand Aespio, Inc.)。

[0006] L- 抗坏血酸高度不稳定且因此给制剂化学家带来重大挑战。具体地，L- 抗坏血酸在水溶液中不稳定且对空气、光和高温敏感。因此，本领域对在包含此维生素的可供选择的局部用剂型（例如气溶胶喷雾或泡沫）中的高度稳定的局部用 L- 抗坏血酸制剂仍然存在需求。

[0007] 发明概述

[0008] 在一项实施方案中，本发明提供了气溶胶容器中的局部用化妆组合物，所述组合物包含 (a) L- 抗坏血酸或其药学上可接受的盐或酯，(b) 水，(c) 低级醇和 (d) 气溶胶推进剂。

[0009] 根据另一实施方案，本发明提供了一种在有此需要的哺乳动物中治疗皮肤状况的方法，所述方法包括向所述哺乳动物给予气溶胶容器中的局部用化妆组合物，所述组合物包含 (a) L- 抗坏血酸或其药学上可接受的盐或酯，(b) 水，(c) 低级醇和 (d) 气溶胶推进剂。

[0010] 根据另一实施方案，本发明涉及气溶胶容器中的局部用化妆组合物在制备用于治疗皮肤状况的化妆品中的用途，所述组合物包含 (a) L- 抗坏血酸或其药学上可接受的盐或酯，(b) 水，(c) 低级醇和 (d) 气溶胶推进剂。

[0011] 在又一实施方案中，本发明涉及气溶胶容器中的化妆组合物在治疗皮肤状况中的用途，所述组合物包含 (a) L- 抗坏血酸或其药学上可接受的盐或酯，(b) 水，(c) 低级醇和 (d) 气溶胶推进剂。

[0012] 附图简述

[0013] 图 1 图示了包含 L- 抗坏血酸、抗坏血酸四异棕榈酸酯或抗坏血酸 6- 棕榈酸酯的气溶胶喷雾制剂的稳定性。

[0014] 图 2 图示了另一包含 L- 抗坏血酸的气溶胶喷雾制剂的稳定性。

[0015] 图 3 图示了使用多种替代性气溶胶推进剂的包含 L- 抗坏血酸的气溶胶喷雾制剂的稳定性。

[0016] 图 4 图示了包含 L- 抗坏血酸的气溶胶泡沫的稳定性。

[0017] 图 5 图示了包含 L- 抗坏血酸的气溶胶泡沫的稳定性。

[0018] 图 6 图示了包含 L- 抗坏血酸和 Coffeeberry™ 提取物的气溶胶泡沫的稳定性。

[0019] 图 7 图示了包含 L- 抗坏血酸和 Coffeeberry™ 提取物的气溶胶泡沫的稳定性。

[0020] 图 8 图示了包含 L- 抗坏血酸和 Coffeeberry™ 提取物的气溶胶泡沫的稳定性。

[0021] 发明详述

[0022] 本发明提供了气溶胶容器中的局部用化妆组合物,所述组合物包含 (a)L- 抗坏血酸或其药学上可接受的盐或酯, (b) 水, (c) 低级醇和 (d) 气溶胶推进剂。

[0023] 根据一项实施方案,局部用化妆组合物从所述气溶胶容器释放后形成气溶胶喷雾或气溶胶泡沫。在一项实施方案中,局部用化妆组合物从所述气溶胶容器释放后形成气溶胶喷雾。在一项替代实施方案中,局部用化妆组合物从所述气溶胶容器释放后形成气溶胶泡沫。

[0024] 在一项具体实施方案中,L- 抗坏血酸或其药学上可接受的盐或酯选自 L- 抗坏血酸、L- 抗坏血酸钠、L- 抗坏血酸钙、抗坏血酸四异棕榈酸酯和抗坏血酸 6- 棕榈酸酯,及其混合物。在一项实施方案中,制剂包含 L- 抗坏血酸。在另一实施方案中,制剂包含 L- 抗坏血酸和 L- 抗坏血酸的药学上可接受的盐或酯的混合物。所述 L- 抗坏血酸的盐或酯可为如本领域公知及定义的溶剂合物或水合物。在另一实施方案中,制剂包含 L- 抗坏血酸,和 L- 抗坏血酸盐或酯,所述盐或酯为抗坏血酸四异棕榈酸酯或抗坏血酸 6- 棕榈酸酯,或其组合。

[0025] 基于组合物的总重量,L- 抗坏血酸、其盐或酯的适当存在量为约 1% 至约 20% 重量。在另一实施方案中,基于组合物的总重量,L- 抗坏血酸、其盐或酯的存在量为约 2% 至约 15% 重量。在一项具体实施方案中,L- 抗坏血酸或其药学上可接受的盐或酯的存在量为约 5% 重量。在另一实施方案中,L- 抗坏血酸或其药学上可接受的盐或酯的存在量为约 12% 重量。

[0026] 本发明的局部用组合物包含水。适当地,水的存在量为约 10% 至约 80% 重量。在一项实施方案中,水的存在量为约 20% 至约 60% 重量。在另一实施方案中,水的存在量为约 40% 至约 60% 重量。在又一实施方案中,水的存在量为约 15% 至约 45% 重量。在再一实施方案中,组合物含量为约 15% 至约 30% 重量的水。在又一实施方案中,组合物含量为约 25% 至约 45% 重量的水。

[0027] 所述化妆组合物还包含低级醇,例如 (C₁-C₆) 醇。所述醇的烷基部分代表支链或直链烃部分,例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基等。当被醇取代时,示例性低级醇可包括但不限于,乙醇、丙醇、异丙醇、正丁醇和叔丁醇,及其混合物。在一项实施方案中,低级醇为单一醇,例如乙醇。在另一实施方案中,低级醇为醇混合物,例如乙醇和至少一种其它低级醇。

[0028] 适当地,组合物中低级醇的存在量为约 10% 至约 80% 重量。在一项实施方案中,低级醇的存在量为约 20% 至约 60% 重量。在另一实施方案中,低级醇的存在量为约 20% 至约 40% 重量。在另一实施方案中,低级醇的存在量为约 35% 至约 65% 重量。在又一实施方案中,低级醇的存在量为约 35% 至约 50% 重量。在再一实施方案中,低级醇的存在量为约 40% 至约 65% 重量。在一项实施方案中,低级醇为以这些量存在的乙醇。在另一实施方案中,低

级醇为醇混合物,例如以这些量存在的乙醇和至少一种其它低级醇。

[0029] 化妆组合物包含气溶胶推进剂。在一项实施方案中,气溶胶推进剂选自烃、二甲醚、氟氯烃、氢氟烃,及其混合物。其它适当的推进剂包括压缩气体,例如氮气、二氧化碳、一氧化二氮和空气。

[0030] 在一项实施方案中,气溶胶推进剂为烃推进剂。适当地,烃推进剂为烃混合物。在一项实施方案中,烃选自丙烷、正丁烷和异丁烷,及其混合物。在另一实施方案中,气溶胶推进剂为二甲醚。在又一实施方案中,气溶胶推进剂为氢氟烃推进剂,例如 1, 1, 1, 2- 四氟乙烷(氢氟烃 134a)。本领域技术人员将理解推进剂的其它组合可用于本发明。

[0031] 适当地,气溶胶推进剂的存在量为约 1% 至约 50% 重量。在一项实施方案中,气溶胶推进剂的存在量为约 25% 至约 40% 重量,例如约 30% 至约 35% 重量。在一项替代实施方案中,气溶胶推进剂的存在量为约 1% 至约 20% 重量,例如约 3% 至约 15% 重量或约 3% 至约 10% 重量。

[0032] 皮肤病学上可接受的赋形剂

[0033] 本发明的局部用化妆组合物可包含一种或多种皮肤病学上可接受的赋形剂。

[0034] 适当地,皮肤病学上可接受的赋形剂选自防腐剂、第二抗氧化剂、螯合剂、保湿剂、pH 调节剂、蜡、表面活性剂,及其混合物。

[0035] 在一项实施方案中,皮肤病学上可接受的赋形剂选自防腐剂、第二抗氧化剂、螯合剂、保湿剂和 pH 调节剂,及其混合物。

[0036] 其它适当的赋形剂包括芳香剂、着色剂、皮肤护理剂和促渗剂。

[0037] 以下将更详尽地讨论皮肤病学上可接受的赋形剂。

[0038] 防腐剂

[0039] 本发明的局部用化妆组合物可包含防腐剂。在一项实施方案中,防腐剂为两种或多种防腐剂的混合物。

[0040] 示例性防腐剂包括但不限于,苯醇、重氮咪唑烷基脲(diazolidinyl urea)、尼泊金甲酯、尼泊金乙酯、尼泊金丙酯、尼泊金丁酯、苯氧乙醇、山梨酸、苯甲酸,其盐,或其组合或混合物。

[0041] 在一项实施方案中,防腐剂为苯醇。在另一实施方案中,防腐剂为苯氧乙醇。

[0042] 适当地,防腐剂在组合物中的存在量为约 0.01% 至约 2% 重量。

[0043] 第二抗氧化剂

[0044] 本发明的局部用化妆组合物可包含第二抗氧化剂(即,除了 L- 抗坏血酸以外)。在一项实施方案中,第二抗氧化剂的功能是用作牺牲抗氧化剂(sacrificial antioxidant)并因此使 L- 抗坏血酸、其盐或酯在组合物中的稳定性最大化。在一项实施方案中,第二抗氧化剂为两种或多种抗氧化剂的混合物。

[0045] 示例性第二抗氧化剂包括但不限于,丁羟甲苯(BHT)、丁羟茴醚、生育酚、没食子酸丙酯、维生素 E TP GS,或其组合或混合物。

[0046] 在一项实施方案中,第二抗氧化剂为 BHT。在另一实施方案中,第二抗氧化剂为没食子酸丙酯。在又一实施方案中,第二抗氧化剂为 BHT 和没食子酸丙酯的混合物。在再一实施方案中,第二抗氧化剂为生育酚。适当地,第二抗氧化剂在组合物中的存在量为约 0.001% 至约 1% 重量。

[0047] 螯合剂

[0048] 本发明的局部用化妆组合物可包含螯合剂。在一项实施方案中,螯合剂为两种或多种螯合剂的混合物。

[0049] 示例性螯合剂包括但不限于,柠檬酸、葡糖醛酸、六偏磷酸钠、六偏磷酸锌、乙二胺四乙酸 (EDTA)、膦酸盐 / 酯 (phosponates), 其盐或其组合或混合物。

[0050] 在一项实施方案中,螯合剂为 EDTA。在一项替代实施方案中,螯合剂为柠檬酸。

[0051] 适当地,螯合剂在组合物中的存在量为约 0.1% 至约 1% 重量。

[0052] 保湿剂

[0053] 局部用化妆组合物可包含保湿剂。在一项实施方案中,保湿剂为两种或多种保湿剂的混合物。

[0054] 示例性保湿剂包括但不限于,甘油、山梨醇、麦芽醇、聚葡萄糖 (polydextrose)、三醋精、丙二醇和聚乙二醇 (PEG), 例如 PEG-4、PEG-6、PEG-8、PEG-12、PEG-32、PEG-75 和 PEG-150, 或其组合或混合物。

[0055] 在一项实施方案中,保湿剂为甘油。在另一实施方案中,保湿剂为丙二醇。在又一实施方案中,保湿剂为聚乙二醇。

[0056] 适当地,保湿剂在组合物中的存在量为约 0.1% 至约 40% 重量, 例如约 0.2% 至约 20% 重量。在一项实施方案中,保湿剂在组合物中的存在量为约 0.5% 至约 5% 重量。

[0057] pH 调节剂

[0058] 本发明的局部用化妆组合物可包含 pH 调节剂。在一项实施方案中, pH 调节剂为碱或其混合物。适当的碱包括胺、碳酸氢盐、碳酸盐和氢氧化物例如碱金属氢氧化物或碱土金属氢氧化物, 以及过渡金属氢氧化物。在一项实施方案中, 碱为氢氧化钠或氢氧化钾。

[0059] 在另一实施方案中, pH 调节剂为酸、酸式盐, 或其混合物。适当地, 酸选自乳酸、乙酸、马来酸、琥珀酸、柠檬酸、磷酸、硝酸、硫酸和盐酸, 或其组合或混合物。

[0060] 在又一实施方案中, pH 调节剂为缓冲剂。适当地, 缓冲剂选自柠檬酸盐 / 柠檬酸、乙酸盐 / 乙酸、膦酸盐 / 磷酸、丙酸盐 / 丙酸、乳酸盐 / 乳酸、碳酸盐 / 碳酸、铵盐 / 氨水和乙二胺四乙酸盐 / 乙二胺四乙酸, 或其组合或混合物。适当地, 缓冲剂为柠檬酸盐 / 柠檬酸。缓冲剂的功能为设定或维持组合物的 pH 为恒定, 或接近恒定值。

[0061] 适当地, pH 调节剂在组合物中的存在量为约 0.01% 至约 10% 重量。在一项替代实施方案中, pH 调节剂的存在量足以调节或维持容器中组合物的 pH 介于约 pH2 至约 pH6, 例如介于约 pH4 至约 pH6。

[0062] 蜡

[0063] 本发明的局部用化妆组合物可包含蜡。在一项实施方案中, 蜡为两种或多种蜡的混合物。

[0064] 示例性蜡包括但不限于, 脂肪醇、蜂蜡及其衍生物, 例如 PEG-8 蜂蜡、PEG-12 蜂蜡和 PEG-20 蜂蜡, 霍霍巴蜡、羊毛脂蜡、米蜡、胆固醇, 及其组合或混合物。

[0065] 适当地, 蜡的存在量为约 0.1% 至约 5% 重量。

[0066] 在一项实施方案中, 蜡为脂肪醇。在另一实施方案中, 蜡为两种或多种脂肪醇的混合物。

[0067] 示例性脂肪醇包括但不限于, 辛醇、癸醇、月桂醇、肉豆蔻醇、山萘醇、羊毛脂醇、花

生醇、油醇、棕榈油醇、异鲸蜡醇、鲸蜡醇和硬脂醇，或其组合或混合物。

[0068] 在—项实施方案中，脂肪醇为硬脂醇。在另一实施方案中，脂肪醇为鲸蜡醇。在又—项实施方案中，脂肪醇为硬脂醇和鲸蜡醇的混合物。适当地，硬脂醇和鲸蜡醇的比率为约 1:1 至约 1:3。

[0069] 适当地，当蜡为脂肪醇时，其在组合物中的存在量为约 0.1% 至约 5% 重量。在—项实施方案中，脂肪醇在组合物中的存在量为约 0.5% 至约 4% 重量。

[0070] 表面活性剂

[0071] 本发明的局部用化妆组合物可包含至少—种表面活性剂。在—项实施方案中，表面活性剂为两种或多种表面活性剂的混合物。

[0072] 在—项实施方案中，表面活性剂由—种或多种非离子型表面活性剂组成。适当的非离子型表面活性剂包括但不限于，乙氧基化脂肪醇醚、PEG 衍生物、乙氧基化脂肪酸、丙二醇酯、甘油酯及衍生物、聚醚和脱水山梨醇衍生物，及其混合物。

[0073] 在—项实施方案中，表面活性剂为乙氧基化脂肪醇醚。示例性乙氧基化脂肪醇醚包括鲸蜡醇聚醚-1、鲸蜡醇聚醚-2、鲸蜡醇聚醚-3、鲸蜡醇聚醚-4、鲸蜡醇聚醚-5、鲸蜡醇聚醚-6、鲸蜡醇聚醚-10、鲸蜡醇聚醚-12、鲸蜡醇聚醚-14、鲸蜡醇聚醚-15、鲸蜡醇聚醚-16、鲸蜡醇聚醚-20、鲸蜡醇聚醚-24、鲸蜡醇聚醚-25、鲸蜡醇聚醚-30、鲸蜡醇聚醚-45、硬脂醇聚醚-2、硬脂醇聚醚-10、硬脂醇聚醚-20、鲸蜡硬脂醇聚醚-2、鲸蜡硬脂醇聚醚-3、鲸蜡硬脂醇聚醚-5、鲸蜡硬脂醇聚醚-6、鲸蜡硬脂醇聚醚-10、鲸蜡硬脂醇聚醚-12、鲸蜡硬脂醇聚醚-15、鲸蜡硬脂醇聚醚-20、鲸蜡硬脂醇聚醚-21、鲸蜡硬脂醇聚醚-22、鲸蜡硬脂醇聚醚-25、鲸蜡硬脂醇聚醚-30、鲸蜡硬脂醇聚醚-31、鲸蜡硬脂醇聚醚-32、鲸蜡硬脂醇聚醚-33、月桂醇聚醚-3、月桂醇聚醚-4、月桂醇聚醚-5、月桂醇聚醚-9、月桂醇聚醚-10、月桂醇聚醚-12、月桂醇聚醚-15、月桂醇聚醚-20、月桂醇聚醚-21、月桂醇聚醚-22、月桂醇聚醚-23、壬苯醇醚-9、油醇聚醚-2、油醇聚醚-5、油醇聚醚-10 和油醇聚醚-20，及其混合物。

[0074] 在另一实施方案中，表面活性剂为亲水性乙氧基化脂肪醇醚。示例性亲水性乙氧基化脂肪醇醚包括鲸蜡醇聚醚-6、鲸蜡醇聚醚-10、鲸蜡醇聚醚-12、鲸蜡醇聚醚-14、鲸蜡醇聚醚-15、鲸蜡醇聚醚-16、鲸蜡醇聚醚-20、鲸蜡醇聚醚-24、鲸蜡醇聚醚-25、鲸蜡醇聚醚-30、鲸蜡醇聚醚-45、硬脂醇聚醚-10、硬脂醇聚醚-20、鲸蜡硬脂醇聚醚-10、鲸蜡硬脂醇聚醚-12、鲸蜡硬脂醇聚醚-15、鲸蜡硬脂醇聚醚-20、鲸蜡硬脂醇聚醚-21、鲸蜡硬脂醇聚醚-22、鲸蜡硬脂醇聚醚-25、鲸蜡硬脂醇聚醚-30、鲸蜡硬脂醇聚醚-31、鲸蜡硬脂醇聚醚-32、鲸蜡硬脂醇聚醚-33、鲸蜡硬脂醇聚醚-6、月桂醇聚醚-5、月桂醇聚醚-9、月桂醇聚醚-10、月桂醇聚醚-12、月桂醇聚醚-15、月桂醇聚醚-20、月桂醇聚醚-21、月桂醇聚醚-22、月桂醇聚醚-23、壬苯醇醚-9、油醇聚醚-10 和油醇聚醚-20，及其混合物。

[0075] 在—项实施方案中，乙氧基化脂肪醇醚为硬脂醇聚醚-20。

[0076] 在又—项实施方案中，表面活性剂为 PEG 衍生物。示例性 PEG 衍生物包括 PEG-7 氢化蓖麻油、PEG-25 氢化蓖麻油、PEG-30 蓖麻油、PEG-31 蓖麻油、PEG-32 蓖麻油、PEG-33 蓖麻油、PEG-34 蓖麻油、PEG-35 蓖麻油、PEG-40 氢化蓖麻油、PEG-50 蓖麻油和 PEG-60 氢化蓖麻油，及其混合物。

[0077] 在再—项实施方案中，表面活性剂为乙氧基化脂肪酸。示例性乙氧基化脂肪酸包括

PEG-5 油酸酯、PEG-6 油酸酯、PEG-10 油酸酯、PEG-6 硬脂酸酯、PEG-8 硬脂酸酯、PEG-9 硬脂酸酯、PEG-20 硬脂酸酯、PEG-40 硬脂酸酯、PEG-41 硬脂酸酯、PEG-42 硬脂酸酯、PEG-43 硬脂酸酯、PEG-44 硬脂酸酯、PEG-45 硬脂酸酯、PEG-46 硬脂酸酯、PEG-47 硬脂酸酯、PEG-48 硬脂酸酯、PEG-49 硬脂酸酯、PEG-50 硬脂酸酯和 PEG-100 硬脂酸酯,及其混合物。

[0078] 在又一实施方案中,表面活性剂为丙二醇酯。示例性丙二醇酯包括丙二醇棕榈酸酯和丙二醇硬脂酸酯,及其混合物。

[0079] 在一项实施方案中,表面活性剂为甘油酯或其衍生物。衍生物可包括乙氧基化甘油酯或聚甘油酯。示例性甘油酯及衍生物包括甘油山嵛酸酯,甘油二山嵛酸酯,甘油二油酸酯,甘油二硬脂酸酯,甘油亚油酸酯,甘油油酸酯,甘油硬脂酸酯,PEG-23 甘油椰油酸酯,PEG-6 辛酸 / 癸酸甘油酯,PEG-7 甘油椰油酸酯,聚甘油基 -10 二异硬脂酸酯,聚甘油基 -12 二异硬脂酸酯,聚甘油基 -3 二异硬脂酸酯和聚甘油基 -6 二异硬脂酸酯,及其混合物。

[0080] 在另一实施方案中,表面活性剂为聚醚。示例性聚醚包括泊洛沙姆 124、泊洛沙姆 182、泊洛沙姆 184、泊洛沙姆 188、泊洛沙姆 237、泊洛沙姆 331、泊洛沙姆 338 和泊洛沙姆 407,及其混合物。

[0081] 在另一实施方案中,表面活性剂为脱水山梨醇衍生物。示例性脱水山梨醇衍生物包括聚山梨酯 20、聚山梨酯 40、聚山梨酯 60、聚山梨酯 80、脱水山梨醇月硅酸酯、脱水山梨醇油酸酯、脱水山梨醇棕榈酸酯、脱水山梨醇倍半油酸酯、脱水山梨醇硬脂酸酯和脱水山梨醇三油酸酯,及其混合物。在一项实施方案中,脱水山梨醇衍生物为聚山梨酯 60。

[0082] 适当地,所述至少一种表面活性剂在组合物中的存在量为约 0.1% 至约 15% 重量。在一项实施方案中,表面活性剂的存在量为约 0.1% 至约 5% 重量。

[0083] 营养剂

[0084] 根据一项实施方案,局部用化妆组合物可进一步包含营养剂。在一项实施方案中,营养剂为两种或多种营养剂的混合物。营养剂的目的是用于与 L-抗坏血酸、其盐或酯共同作用以改善组合物的美容效果。

[0085] 示例性营养剂包括维生素、辅酶、水果提取物、植物提取物,及其混合物。

[0086] 在一项实施方案中,营养剂为维生素。示例性维生素包括维生素 A、B、D、E 和 K。在一项实施方案中,维生素为维生素 A。在另一实施方案中,维生素为维生素 E。在另一实施方案中,维生素为维生素 A 和维生素 E 的混合物。

[0087] 在另一实施方案中,营养剂为辅酶。在一项实施方案中,辅酶为泛醌(辅酶 Q10)。

[0088] 在又一实施方案中,营养剂为水果提取物。示例性水果提取物包括但不限于,草莓树果提取物、牛蒡提取物、芽孢杆菌 / 沙棘果实发酵提取物、佛手柑 / 葡萄柚 / 橙子 / 橘子果发酵提取物、印度马槟榔果实提取物、辣椒果实提取物、木瓜果实提取物、普通香橼果实提取物、蜜柑果实提取物、阿拉比卡咖啡果实提取物(Coffea Arabica fruit extract)、埃及梅果实提取物、岩高兰花 / 果实 / 叶提取物、连翘果实提取物、灰树花子实体提取物、经水解毛叶番荔枝果实提取物、经水解枸杞果实提取物、经水解橄榄果实提取物、经水解槐米果实提取物、乳酸菌 / 枸杞果实提取物发酵滤液、乳酸菌 / 酵母菌 / 埃塔棕果实提取物发酵滤液、乳酸菌 / 黄芩根 / 茶叶 / 魁蒿叶 / 鱼腥草叶 / 香橙果实提取物发酵滤液、枸杞果实提取物、红叶金虎尾(金虎尾)果实提取物、苹果果实提取物、罗汉果果实提取物、桑树果实提取物、野芭蕉果实提取物、酸樱桃(苦樱桃)果实提取物、李果提取物、毛樱桃果实提取物、

草莓番石榴果实提取物、石榴树皮 / 果实提取物、没食子果实提取物、北悬钩子果实提取物、云莓果实提取物、尖锐檀香果实提取物、无患子果实提取物、五味子果实提取物、菝葜果实提取物、番茄（西红柿）果实提取物、小阔叶番樱桃果实提取物、费氏榄仁果实提取物、越橘果实提取物、和葡萄 (*Vitis Vinifera*(Grape)) 果实提取物, 及其混合物。在一项实施方案中, 果实提取物为阿拉比卡咖啡果实提取物。

[0089] 在再一实施方案中, 营养剂为植物提取物。示例性植物提取物包括灯笼草提取物 (*Physalis Angulata extract*)、阿根廷孔雀豆皮提取物 (*Piptadenia Colubrina Peel extract*)、葡萄 (*Grape*(*Vitis Vinifera*)) 叶提取物、油茶籽提取物、油茶叶提取物和山茶叶提取物, 及其混合物。在一项实施方案中, 植物提取物为山茶叶提取物, 也称作绿茶提取物。在另一实施方案中, 植物提取物为阿根廷孔雀豆皮提取物。在又一实施方案中, 植物提取物为灯笼草提取物。在再一实施方案中, 植物提取物为阿根廷孔雀豆皮提取物和灯笼草提取物的混合物。

[0090] 适当地, 营养剂在组合物中的存在量为约 0.1% 至约 20% 重量, 取决于营养剂的性质。在一项实施方案中, 营养剂在组合物中的存在量为约 0.1% 至约 5% 重量。在另一实施方案中, 营养剂在组合物中的存在量为约 0.5% 至约 2% 重量。

[0091] 容器

[0092] 局部用化妆组合物包装在气溶胶容器中。选择容器以为组合物提供长保质期, 因此, 容器应当为化学惰性的以不干扰组合物的化学稳定性。

[0093] 适当的容器可制自例如, 钢、铝或玻璃并可使用一种或多种内部和 / 或外部防护内衬。在一项实施方案中, 气溶胶容器为聚酰胺 - 酰亚胺 (PAM) 内衬铝制气溶胶容器。在另一实施方案中, 气溶胶容器为罐中袋或阀组袋 (bag on valve assembly)。

[0094] 气溶胶喷雾

[0095] 在一项具体实施方案中, 将局部用化妆组合物配制为气溶胶喷雾。在此实施方案中, 本发明提供了气溶胶容器中的局部用化妆组合物, 所述组合物包含 (a) L- 抗坏血酸或其药学上可接受的盐或酯, (b) 水, (c) 低级醇和 (d) 气溶胶推进剂, 其中所述组合物从该容器释放后形成气溶胶喷雾。

[0096] 在一项实施方案中, 水和低级醇的比率为约 1:1.5 至 1:3。在另一实施方案中, 水和低级醇的比率为约 1:1.75 至 1:2.5。在又一实施方案中, 水和低级醇的比率为约 1:2 至约 1:2.2。适当地, 水和低级醇的比率为约 1:2、1:2.05、1:2.1、1:2.15 或 1:2.2。

[0097] 在一项实施方案中, 水在气溶胶喷雾中的存在量为约 15% 至约 30% 重量。在一项实施方案中, 低级醇在气溶胶喷雾中的存在量为约 35% 至约 50% 重量。在一项实施方案中, 推进剂在气溶胶喷雾中的存在量为约 25% 至约 40% 重量。

[0098] 因此, 在一项实施方案中, 本发明提供了气溶胶容器中的局部用化妆组合物, 所述组合物包含 (a) L- 抗坏血酸或其药学上可接受的盐或酯, (b) 量为约 15% 至约 30% 重量的水, (c) 量为约 35% 至约 50% 重量的低级醇和 (d) 量为约 25% 至约 40% 重量的气溶胶推进剂, 其中所述组合物从该容器释放后形成气溶胶喷雾。此制剂任选可进一步包含一种或多种皮肤病学上可接受的赋形剂, 所述赋形剂选自防腐剂、第二抗氧化剂、螯合剂和 pH 调节剂。

[0099] 在另一实施方案中, 本发明提供了气溶胶容器中的局部用化妆组合物, 所述组合

物包含 (a) L- 抗坏血酸或其药学上可接受的盐或酯, (b) 量为约 15% 至约 30% 重量的水, (c) 量为约 35% 至约 50% 重量的低级醇, (d) 一种或多种皮肤病学上可接受的赋形剂, 所述赋形剂选自防腐剂、第二抗氧化剂、螯合剂和 pH 调节剂, (e) 量为约 25% 至约 40% 重量的气溶胶推进剂, 其中所述组合物从该容器释放后形成气溶胶喷雾。

[0100] 气溶胶泡沫

[0101] 在替代实施方案中, 可将组合物配制为气溶胶泡沫。在这些实施方案中, 组合物在气溶胶容器中包含 (a) L- 抗坏血酸或其药学上可接受的盐或酯, (b) 水, (c) 低级醇和 (d) 气溶胶推进剂, 其中所述组合物从该容器释放后形成气溶胶泡沫。

[0102] 在一项实施方案中, 所述气溶胶泡沫组合物在 25°C 贮存 30 周后损失的 L- 抗坏血酸或其盐或酯少于 10%。

[0103] 因此, 在一项实施方案中, 水在气溶胶泡沫中的存在量为约 20% 至约 60% 重量。在一项实施方案中, 低级醇在气溶胶形式中的存在量为约 20% 至约 60% 重量。在一项实施方案中, 气溶胶推进剂的存在量为约 3% 至约 10% 重量。

[0104] 在一项实施方案中, 可将气溶胶泡沫配制为高醇含量泡沫。因此, 在此实施方案中, 水和低级醇的比率为约 1:1 至约 1:2。在另一实施方案中, 水和低级醇的比率为约 1:1.25 至约 1:1.75。在又一实施方案中, 水和低级醇的比率为约 1:1.5。

[0105] 在高醇含量泡沫的一项实施方案中, 水在气溶胶泡沫中的存在量为约 25% 至约 45% 重量。在另一实施方案中, 低级醇的存在量为约 40% 至约 65% 重量。在又一实施方案中, 气溶胶推进剂的存在量为约 3% 至约 10% 重量。

[0106] 因此, 在一项实施方案中, 本发明提供了气溶胶容器中的局部用化妆组合物, 所述组合物包含 (a) L- 抗坏血酸或其药学上可接受的盐或酯, (b) 量为约 25% 至约 45% 重量的水, (c) 量为约 40% 至约 65% 重量的低级醇, (d) 量为约 3% 至约 10% 重量的气溶胶推进剂, 其中所述组合物从该容器释放后形成气溶胶泡沫。

[0107] 在一项实施方案中, 气溶胶泡沫可进一步包含蜡。在另一实施方案中, 气溶胶泡沫进一步包含表面活性剂。在又一实施方案中, 气溶胶泡沫进一步包含蜡和 / 或表面活性剂。在再一实施方案中, 气溶胶泡沫进一步包含蜡和表面活性剂。

[0108] 气溶胶泡沫可包含一种或多种附加的如前所述的皮肤病学上可接受的赋形剂。在一项实施方案中, 气溶胶泡沫任选包含一种或多种皮肤病学上可接受的赋形剂, 所述赋形剂选自防腐剂、第二抗氧化剂、螯合剂、保湿剂和 pH 调节剂。

[0109] 因此, 在一项实施方案中, 本发明提供了气溶胶容器中的局部用化妆组合物, 所述组合物包含 (a) L- 抗坏血酸或其药学上可接受的盐或酯, (b) 水, (c) 低级醇 (d) 蜡, (e) 表面活性剂, (f) 任选地一种或多种皮肤病学上可接受的赋形剂, 所述赋形剂选自防腐剂、第二抗氧化剂、螯合剂、保湿剂和 pH 调节剂, 和 (g) 气溶胶推进剂, 其中所述组合物从该容器释放后形成气溶胶泡沫。

[0110] 在一项实施方案中, 气溶胶泡沫为快速破坏的温度敏感性泡沫。即, 局部施用泡沫后, 泡沫伴随温和摩擦或摊开在使用者的皮肤上轻易融化, 在皮肤表面留下少许残留。

[0111] 在一项实施方案中, 本发明提供了气溶胶容器中的局部用化妆组合物, 所述组合物包含 (a) L- 抗坏血酸或其药学上可接受的盐或酯, (b) 量为约 25% 至约 45% 重量的水, (c) 量为约 40% 至约 65% 重量的低级醇, (d) 蜡, (e) 表面活性剂, (f) 任选地一种或多种皮

肤病学上可接受的赋形剂,所述赋形剂选自防腐剂、第二抗氧化剂、螯合剂、保湿剂和 pH 调节剂,和 (g) 量为约 3% 至约 10% 重量的气溶胶推进剂,其中所述组合物从该容器释放后形成气溶胶泡沫。

[0112] 在另一实施方案中,将气溶胶泡沫配制为低醇含量泡沫。在此实施方案中,水和低级醇在组合物中的存在比率为约 1:1 至约 1:0.4。在另一实施方案中,水和低级醇的比率为约 1:0.7 至约 1:0.5。在又一实施方案中,水和低级醇的比率为约 1:0.6。

[0113] 在低醇含量泡沫的一项实施方案中,水在气溶胶泡沫中的存在量为约 40% 至约 60% 重量。在另一实施方案中,低级醇的存在量为约 20% 至约 40% 重量。在又一实施方案中,气溶胶推进剂的存在量为约 3% 至约 10% 重量。

[0114] 在—项具体实施方案中,本发明提供了气溶胶容器中的局部用化妆组合物,所述组合物包含 (a) L- 抗坏血酸或其药学上可接受的盐或酯, (b) 量为约 40% 至约 60% 重量的水, (c) 量为约 20% 至约 40% 重量的低级醇, (d) 量为约 3% 至约 10% 重量的气溶胶推进剂,其中所述组合物从该容器释放后形成气溶胶泡沫。

[0115] 在—项具体实施方案中,本发明提供了气溶胶容器中的局部用化妆组合物,所述组合物包含 (a) L- 抗坏血酸或其药学上可接受的盐或酯, (b) 量为约 40% 至约 60% 重量的水, (c) 量为约 20% 至约 40% 重量的低级醇, (d) 蜡, (e) 表面活性剂, (f) 任选地一种或多种皮肤病学上可接受的赋形剂,所述赋形剂选自防腐剂、第二抗氧化剂、螯合剂、保湿剂和 pH 调节剂,和 (g) 量为约 3% 至约 10% 重量的气溶胶推进剂,其中所述组合物从该容器释放后形成气溶胶泡沫。

[0116] 在—项实施方案中,本发明提供了气溶胶容器中的局部用化妆组合物,所述组合物包含 (a) L- 抗坏血酸或其药学上可接受的盐或酯, (b) 量为约 40% 至约 60% 重量的水, (c) 量为约 20% 至约 40% 重量的低级醇, (d) 蜡, (e) 表面活性剂, (f) 阿拉比卡咖啡果实提取物, (g) 任选地一种或多种皮肤病学上可接受的赋形剂,所述赋形剂选自防腐剂、第二抗氧化剂、螯合剂、保湿剂和 pH 调节剂,和 (h) 量为约 3% 至约 10% 重量的气溶胶推进剂,其中所述组合物从该容器释放后形成气溶胶泡沫。

[0117] 治疗方法

[0118] 根据—项实施方案,本发明提供了一种在有此需要的哺乳动物中治疗皮肤状况的方法,所述方法包括向所述哺乳动物给予气溶胶容器中的局部用化妆组合物,所述组合物包含 (a) L- 抗坏血酸或其药学上可接受的盐或酯, (b) 水, (c) 低级醇和 (d) 气溶胶推进剂。在—项实施方案中,哺乳动物为人类。

[0119] 适当地,所述状况为皮肤老化。此可表征为细纹、皱纹、UV 损伤和 / 或老年斑。

[0120] 在—项实施方案中,本发明的化妆组合物适于每日一次施用至皮肤。在另一实施方案中,组合物可与至少一种第二局部用制剂结合使用,形成美容方案。特别地,本发明组合物可与例如面部擦剂、洗剂、清洁剂和化妆水结合使用。

[0121] 定义

[0122] 本文所使用的术语“给予”是指在合理的化妆实践中以提供所需的化妆效果的方式将组合物局部递送至受试者的任何方法。

[0123] 化妆状况的术语“治疗 (treatment 或 treating)”,包括减轻其至少一种症状,降低其严重程度,或延迟、预防或抑制其进展。治疗并不意味着该状况完全治愈。本文中有用

的化妆组合物仅仅需要降低该状况的严重程度、降低与之相关的症状的严重程度,为患者的生活质量提供改善,或延迟、预防或抑制该状况的起始。

[0124] 术语“盐”是指化妆上或药学上可接受的盐。这些盐包括:(1) 酸加成盐,与例如以下的酸形成:乙酸、苯甲酸、柠檬酸、葡糖酸、谷氨酸、戊二酸、羟基乙酸、盐酸、乳酸、马来酸、苹果酸、丙二酸、扁桃酸、磷酸、丙酸、山梨酸、琥珀酸、硫酸、酒石酸、天然来源和合成来源的氨基酸,及其混合物;以及(2) 当母体化合物中存在的酸性质子在以下情况下所形成的盐:(i) 被金属离子(例如碱金属离子、碱土金属离子或铝离子)置换;或(ii) 使有机碱质子化,所述有机碱例如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、氨丁三醇和N-甲基葡糖胺。

[0125] 本文所述的任何百分比范围或比例范围应理解为包括在其范围和部分内的任何整数的百分比或比例,如整数的十分之一和百分之一,除非另有所述。

[0126] 应理解,如本文所用的术语“一”和“一种”是指所列举成分的“一种或多种”。本领域技术人员清楚,除非另有说明,使用的单数包括了复数的情况。

[0127] 本申请的整个上下文中,多种实施方案的描述使用了术语“包含”,然而在一些具体实例中,实施方案可替代地用术语“基本上由...组成”或“由...组成”来描述。

[0128] 所有表示量、百分比或比例的数值,以及说明书和权利要求书中使用的其它数值,应理解为在所有情况下通过术语“约”修饰。

[0129] 所有百分比为基于所制最终组合物的重量百分比,且除非另有所述,所有总计等于100%重量。

[0130] 本文使用的其它术语应由其本领域公知的含义所定义。

实施例

[0131] 实施例1:L-抗坏血酸气溶胶喷雾

[0132] 制备以下L-抗坏血酸气溶胶喷雾:

[0133] 表1

[0134]

项目	制剂编号	#1	#2	#3	#4	#5	#6
	成分	%w/w	%w/w	%w/w	%w/w	%w/w	%w/w
1	抗坏血酸四异棕榈酸酯	5.00			3.12		
2	抗坏血酸6-棕榈酸酯		3.00			2.00	
3	L-抗坏血酸			5.00			3.34
4	纯净水			30.00			20.01
5	乙醇	95.00	97.00	65.00	59.38	64.70	43.36
6	推进剂 AP70				37.50	33.30	

7	推进剂 DME						33.30
	总计	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.01

[0135] 制备和稳定性测试方法

[0136] 将 L- 抗坏血酸（或抗坏血酸四异棕榈酸酯或抗坏血酸 6- 棕榈酸酯）加入溶剂（水和 / 或乙醇）中并搅拌直至澄清。气溶胶基质制剂（#1-3）贮存在琥珀色玻璃小瓶中且喷雾制剂（#4-6）贮存在 1oz 塑料涂覆的具有直立阀和浸管的玻璃气溶胶瓶中。将气溶胶瓶卷边并填充推进剂以得到气溶胶喷雾。

[0137] 在 40°C 贮存这些样品并在 t=0, 4, 8 和 12 周时使用 HPLC (Waters, Atlantis C₁₈ 反相柱 250x4.6mm, 5 μm, 1.2mL/min 等度洗脱 ; PDA UV 检测 ; 流动相 : 0.05% H₃PO₄ 水溶液) 测试 L- 抗坏血酸（或衍生物）的稳定性。在实施例 2 至 7 中也使用这些分析条件。图 1 中图示了各样本的稳定性。观测到制剂 #6 在 40°C 经 12 周时间具有最好的稳定性曲线。

[0138] 实施例 2 : 进一步稳定性测试

[0139] 制剂 #6 中 L- 抗坏血酸的稳定性出人意料地高。为证实该结果, 重复所述研究。还将尼泊金甲酯加入制剂 #9 和 #10 中用作内标, 如下 :

[0140] 表 2

[0141]

项目	制剂编号	#7	#8	#9	#10
	成分	%w/w	%w/w	%w/w	%w/w
1	L- 抗坏血酸	5.00	3.34	5.00	3.34
2	纯净水	30.00	20.01	30.00	20.00
3	乙醇	65.00	43.36	64.00	42.69
4	尼泊金甲酯			1.00	0.67
5	推进剂 DME		33.30		33.30
	总计	100.00	100.01	100.00	100.00

[0142] 再次通过将 L- 抗坏血酸加入溶剂（水和乙醇）中, 同时搅拌直至得到澄清溶液以制备制剂。气溶胶基质制剂（#7 和 #9）贮存在琥珀色玻璃小瓶中且喷雾制剂（#8 和 #10）贮存在具有直立阀和浸管的聚酰胺 - 酰亚胺 (HOBA PAM8460) 内衬铝制气溶胶罐中。将样品贮存在 5°C 和 40°C 达 12 周, 然后接受分析测试。图 2 中图示了分析测试结果。气溶胶喷雾制剂再次显示了优异的稳定性, 在 40°C 达 12 周后损失小于 5%。

[0143] 实施例 3 : 制剂优化

[0144] 为探究推进剂的选择是否影响 L- 抗坏血酸的稳定性, 进行进一步的实验。

[0145] 具体地, 设计实验以研究 L- 抗坏血酸稳定性的改善是否特异于推进剂 DME, 或者

说其它气溶胶推进剂是否也可用于产生类似的稳定性结果。

[0146] 使用实施例 1 和 2 中所述方法制备了单一散装批次的气溶胶基质（表 3）并随后将其用于制备表 4 中所述的制剂。

[0147] 表 3：气溶胶基质

[0148]

成分	%w/w
L- 抗坏血酸	5.00
纯净水	30.00
乙醇	64.90
尼泊金甲酯	0.10
总计	100.00

[0149] 表 4

[0150]

项目	制剂编号	#11	#12	#13	#14	#15	#16	#17
	成分	%w/w	%w/w	%w/w	%w/w	%w/w	%w/w	%w/w
1	气溶胶基质	100.00	100.00	100.00	66.67	90.00	95.24	90.00
2	推进剂 DME				33.33			
3	推进剂 AP70					10.00		
4	推进剂 N ₂						4.76	
5	推进剂 134a							10.00
	总计	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
	注释	仅真空 卷边罐	仅非真 空卷边 罐	真空卷 边/N ₂ 吹扫	真空卷 边罐	真空卷 边罐	真空卷 边罐	真空卷 边罐

[0151] 图 3 中图示了各制剂的稳定性。所有气溶胶喷雾制剂在 40℃ 贮存 24 周后显示出小于 15% 的损失。如图 3 中所示，根据本发明制备的样品相比于市售对照商品（即包含 15%L- 抗坏血酸、阿魏酸和 α 生育酚的 SkinCeuticals™ CE 阿魏酸精华液）显示了显著更好的稳定性。

[0152] 实施例 4：L- 抗坏血酸气溶胶泡沫

[0153] 制备以下气溶胶泡沫：

[0154] 表 5

[0155]

项目	制剂编号	#18	#19
	成分	%w/w	%w/w
1	鲸蜡醇	1.10	1.00
2	硬脂醇	0.50	1.00
3	聚山梨酯 60	0.40	0.40
4	二甲硅油		0.20
5	PEG-75		0.20
6	乙醇	53.22	52.74
7	纯净水	35.48	35.16
8	L- 抗坏血酸	5.00	5.00
9	推进剂 AP70	4.30	4.30
	总计	100.00	100.00

[0156] 制剂 #19 包括 (i) PEG-75 作为保湿剂以及 (ii) 二甲硅油 (Dow Corning200 流体, 0.65cst) 作为皮肤调理剂。

[0157] 制备方法

[0158] 如下制备气溶胶泡沫：

[0159] 1. 将项目 1 至 6 混合在一起。温和加热直至澄清。放置至需要时（乙醇相）。

[0160] 2. 在一个单独的烧杯中混合项目 7 和 8。搅拌直至澄清（水相）。

[0161] 3. 将乙醇相和水相分别装入气溶胶罐中。

[0162] 4. 卷边并充气（项目 9）。

[0163] 将泡沫贮存在 40°C 并接受稳定性分析。图 4 中图示了分析结果。L- 抗坏血酸在泡沫媒介物中特别稳定。此外，加入 PEG-75 和二甲硅油未影响 L- 抗坏血酸的稳定性。如图 4 中所示，所述泡沫样品相对于市售对照商品（SkinCeuticals™ C E 阿魏酸精华液）显示出优越的稳定性。

[0164] 实施例 5 :L- 抗坏血酸加绿茶气溶胶泡沫

[0165] 表 6

[0166]

项目编号	制剂编号	#20
	成分	%w/w

1	鲸蜡醇	1.10
2	硬脂醇	0.50
3	聚山梨酯 60	0.40
4	乙醇	52.56
5	纯净水	35.04
6	EDTA 二钠	0.10
7	L- 抗坏血酸	5.00
8	山茶叶提取物	1.00
9	推进剂 AP70	4.30
	总计	100.00

[0167] 制备方法

[0168] 如下制备气溶胶泡沫：

[0169] 1. 将项目 1 至 4 混合在一起。温和加热直至澄清。放置至需要时（乙醇相）。

2. 在一个单独的容器中混合项目 5 和 6。搅拌直至澄清。

[0170] 3. 搅拌同时加入项目 7 并搅拌直至澄清。

[0171] 4. 搅拌同时加入项目 8 并搅拌直至澄清（水相）。

[0172] 5. 将乙醇相和水相分别装入气溶胶容器中。

[0173] 6. 卷边并充气（项目 9）。

[0174] 实施例 6：其它 L- 抗坏血酸泡沫

[0175] 表 7

[0176]

项目编号	制剂编号	#21	#22	#23	#24
	成分	w/w%	w/w%	w/w%	w/w%
1	乙醇	28.500	38.000	47.880	50.220
2	鲸蜡醇	0.665	0.665	1.045	1.100
3	硬脂醇	0.285	0.285	0.475	0.500
4	硬脂醇聚醚-20	0.475	0.475	0.000	0.000
5	聚山梨酯 60	0.000	0.000	0.380	0.400

6	纯净水	49.875	40.375	30.020	33.480
7	PEG-75	1.900	1.900	1.900	0.000
8	L-抗坏血酸	11.400	11.400	11.400	10.000
9	水、甘油和阿根廷孔雀豆皮提取物 ¹	0.950	0.950	0.950	0.000
10	水、甘油和灯笼草提取物 ²	0.950	0.950	0.950	0.000
11	AP70 烃推进剂	5.000	5.000	5.000	4.300
	总计	100.000	100.000	100.000	100.000

[0177] ¹Aquasense3R(Chemyunion, San Paulo, Brazil)

[0178] ²Ecophysalis(Chemyunion, San Paulo, Brazil)

[0179] 制备方法(制剂 #21 和 #22)

[0180] 1. 将项目 1 至 3 混合在一起。温和搅拌直至澄清。放置至需要时(乙醇相)。

[0181] 2. 在一个单独的烧杯中混合项目 4 和 6。搅拌直至澄清。

[0182] 3. 继续搅拌并加入项目 7。搅拌直至澄清。

[0183] 4. 继续搅拌并加入项目 8。搅拌直至澄清。

[0184] 5. 继续搅拌并加入项目 9。搅拌直至澄清。

[0185] 6. 继续搅拌并加入项目 10。搅拌直至澄清(水相)。

[0186] 7. 将乙醇相和水相分别装入气溶胶罐中。

[0187] 8. 卷边并充气(项目 11)。

[0188] 制备方法(制剂 #23)

[0189] 1. 混合项目 1(全部乙醇的 60%)、2、3 和 5。温和搅拌直至澄清。放置至需要时(乙醇相)。

[0190] 2. 在一个单独的烧杯中混合项目 6 和 7。搅拌直至澄清。

[0191] 3. 继续搅拌并加入项目 8。搅拌直至澄清。

[0192] 4. 继续搅拌并加入项目 9。搅拌直至澄清。

[0193] 5. 继续搅拌并加入项目 10。搅拌直至澄清。

[0194] 6. 继续搅拌并加入剩余的项目 1(全部乙醇的 40%)。搅拌直至澄清(水相)。

[0195] 7. 将乙醇相和水相分别装入气溶胶罐中。

[0196] 8. 卷边并充气(项目 11)。

[0197] 制备方法(制剂 #24)

[0198] 1. 混合项目 1、2、3 和 5。温和搅拌直至澄清。放置至需要时(乙醇相)。

[0199] 2. 在一个单独的烧杯中混合项目 6 和 8。搅拌直至澄清(水相)。

[0200] 3. 将乙醇相和水相分别装入气溶胶罐中。

[0201] 4. 卷边并充气(项目 11)。

[0202] 将泡沫制剂贮存在 40°C 并接受稳定性分析。分析结果示于图 5 中。观察到乙醇含

量和 L- 抗坏血酸稳定性之间的关联。即,乙醇含量的增加提供 L- 抗坏血酸稳定性的改善。

[0203] 实施例 7 :L- 抗坏血酸加上 Coffeeberry™ 提取物气溶胶泡沫

[0204] 表 8

[0205]

项目编号	制剂编号	#25
	成分	%w/w
1	鲸蜡醇	0.665
2	硬脂醇	0.285
3	硬脂醇聚醚-20	0.475
4	乙醇	28.500
5	纯净水	48.925
6	PEG-75	1.900
7	L- 抗坏血酸	11.400
8	阿拉比卡咖啡果实提取物 ¹	0.950
9	水、甘油和阿根廷孔雀豆皮提取物 ²	0.950
10	水、甘油和灯笼草提取物 ³	0.950
11	推进剂 AP70	5.000
	总计	100.000

[0206] ¹Coffeeberry™ 提取物 (FutureCeuticals, IL, USA)

[0207] ²Aquasense3R (Chemunion, San Paulo, Brazil)

[0208] ³Ecophysalis (Chemunion, San Paulo, Brazil)

[0209] 制备方法

[0210] 1. 将项目 1 至 4 混合在一起。温和搅拌直至澄清。放置至需要时 (乙醇相)。

[0211] 2. 在一个单独的烧杯中混合项目 5 和 6。搅拌直至澄清。

[0212] 3. 继续搅拌并加入项目 7。搅拌直至澄清。

[0213] 4. 继续搅拌并加入项目 8。搅拌直至澄清。

[0214] 5. 继续搅拌并加入项目 9。搅拌直至澄清。

[0215] 6. 继续搅拌并加入项目 10。搅拌直至澄清 (水相)。

[0216] 7. 将乙醇相和水相分别装入气溶胶罐中。

[0217] 8. 卷边并用推进剂 (项目 11) 充气气溶胶罐。

[0218] 将制剂贮存在 5°C、25°C 和 40°C 并接受稳定性分析。在 40°C 贮存后的分析结果示于图 6 中。制剂 #25 (L-抗坏血酸加上 Coffeeberry™ 提取物) 中 L-抗坏血酸的稳定性优于对照制剂 #21 (仅 L-抗坏血酸)。这暗示 Coffeeberry™ 提取物对于 L-抗坏血酸具有稳定作用。

[0219] 图 7 图示了制剂 #25 中 L-抗坏血酸在 5°C 和 25°C 的稳定性 (贮存直至 24 周)。基于所述稳定性测试, 预测在 25°C 约 30 周后将损失少于 10% 的 L-抗坏血酸且在 5°C 约 2 年后将损失少于 5%。

[0220] 使用类似方法还制备以下制剂:

[0221] 表 9

项目编号	制剂编号	#26	#27
	成分	%w/w	%w/w
1	鲸蜡醇	0.943	0.665
2	硬脂醇	0.472	0.285
3	硬脂醇聚醚-20	0.943	0.475
4	乙醇	28.300	28.500
5	纯净水	48.400	49.685
6	PEG-75	0.943	0.950
7	L-抗坏血酸	11.321	11.400
8	阿拉比卡咖啡果实提取物 ¹	0.943	0.950
9	水、甘油和灯笼草提取物 ²	0.943	0.950
10	水、甘油和阿根廷孔雀豆皮提取物 ³	0.943	0.950
11	辛酸/癸酸甘油三酯, 红柑皮提取物(Citris Tangerina Peel extract) ⁴	0.189	0.190
12	推进剂 AP 70	5.660	5.000
	总计	100.000	100.000

[0223] ¹Coffeeberry™ 提取物 (FutureCeuticals, IL, USA)

[0224] ²Ecophysalis (Chemyunion, San Paulo, Brazil)

[0225] ³Aquasense3R (Chemyunion, San Paulo, Brazil)

[0226] ⁴Sensique Tangerine (Tri-K, NJ, USA)

[0227] 图 8 图示了制剂 #26 和 #27 (相比于制剂 #25) 中的 L-抗坏血酸在 40°C 贮存后的稳定性。

[0228] 以上说明书充分公开了本发明, 包括其优选实施方案。本文具体公开的实施方案的修饰及改进在随附权利要求的范围内。若没有进一步的详述, 则认为本领域技术人员使用前述说明可在最大程度上利用本发明。因此, 本文实施例应解释为仅为说明性的而非以

任何方式限制本发明的范围。随附定义了专属权或特权得以保护的本发明的实施方案。

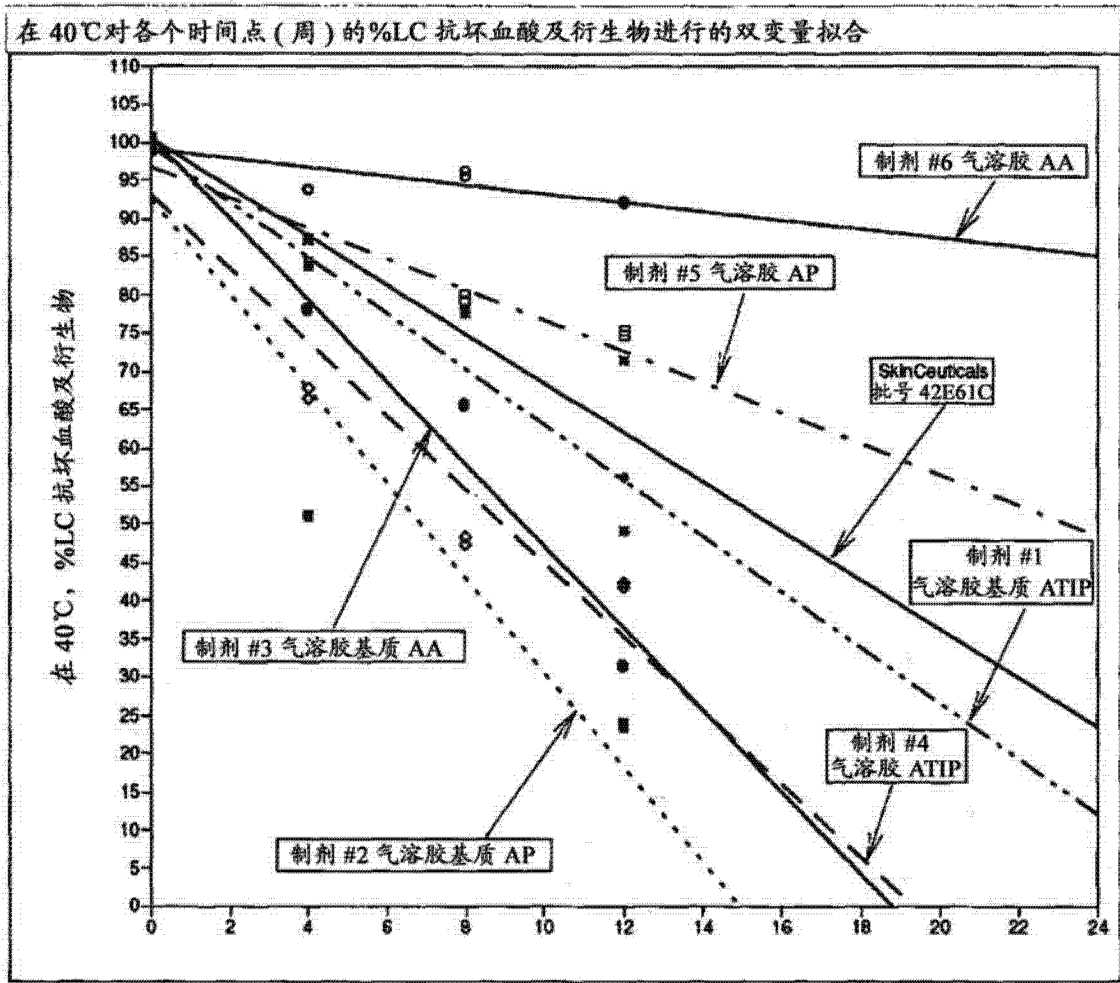


图 1

在 40°C 对各个时间点 (周) 的 %LCL-抗坏血酸进行的双变量拟合

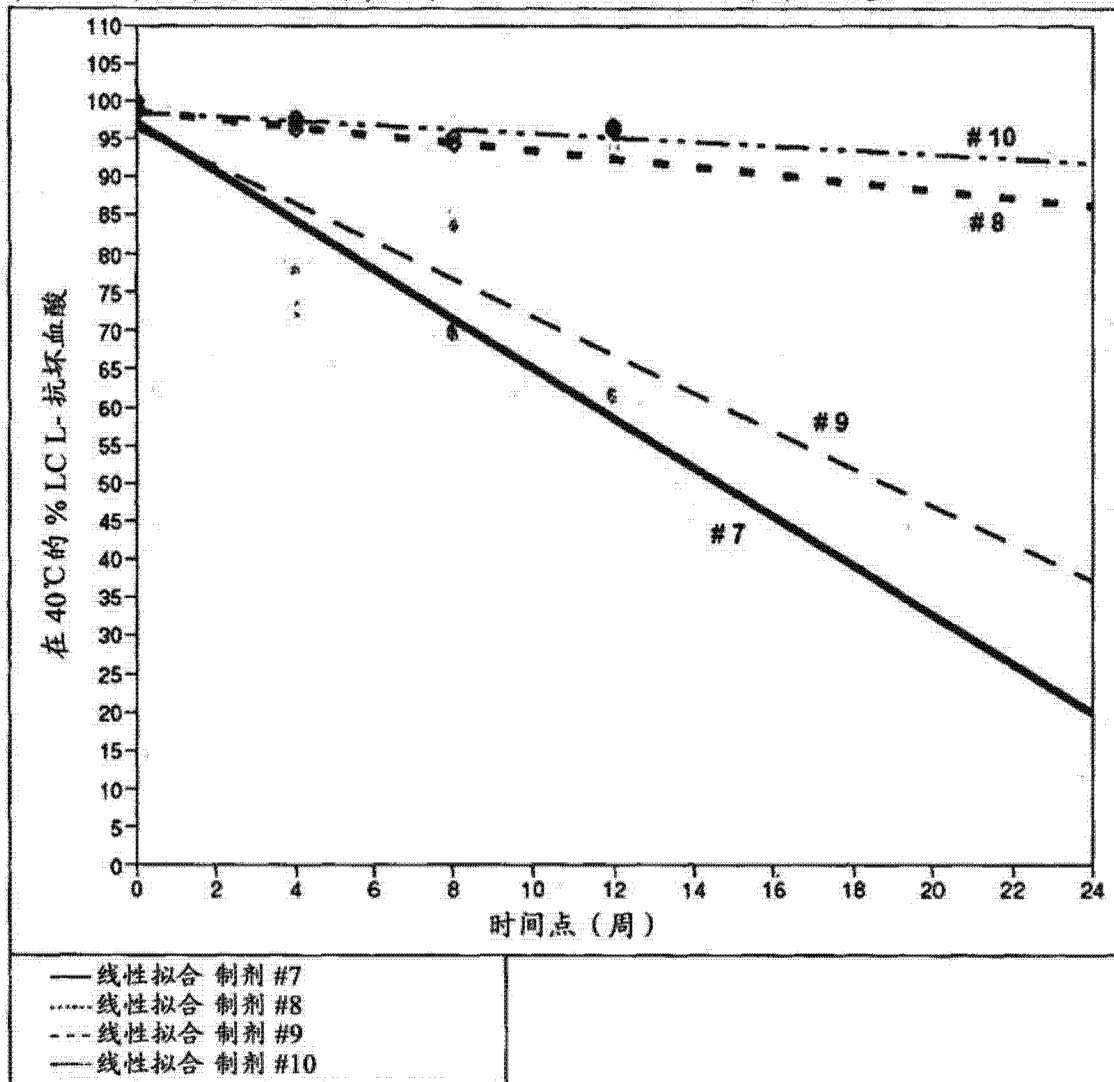


图 2

在 40°C 对各周 L-抗坏血酸 %ww 的双变量拟合

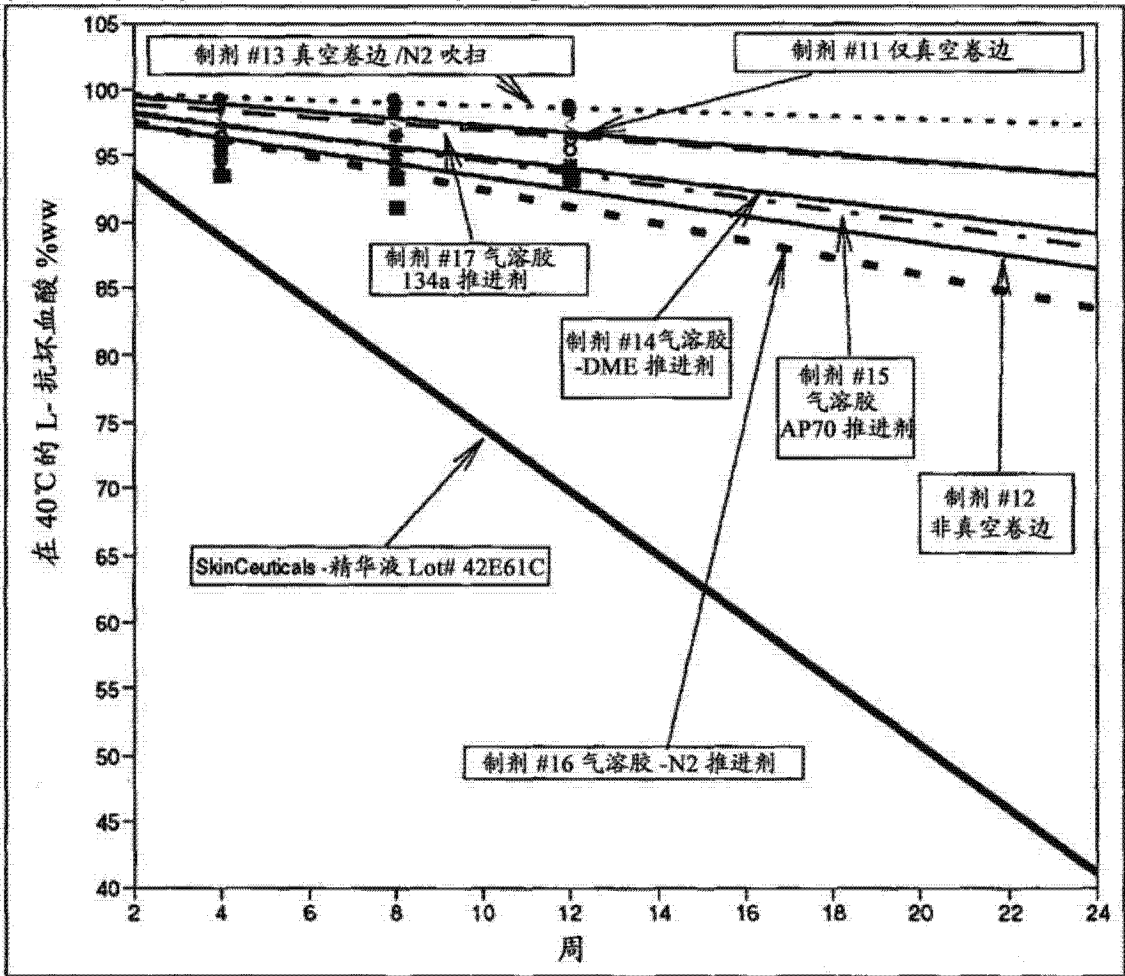


图 3

在 40℃ 对各周 %LC 抗坏血酸进行的双变量拟合

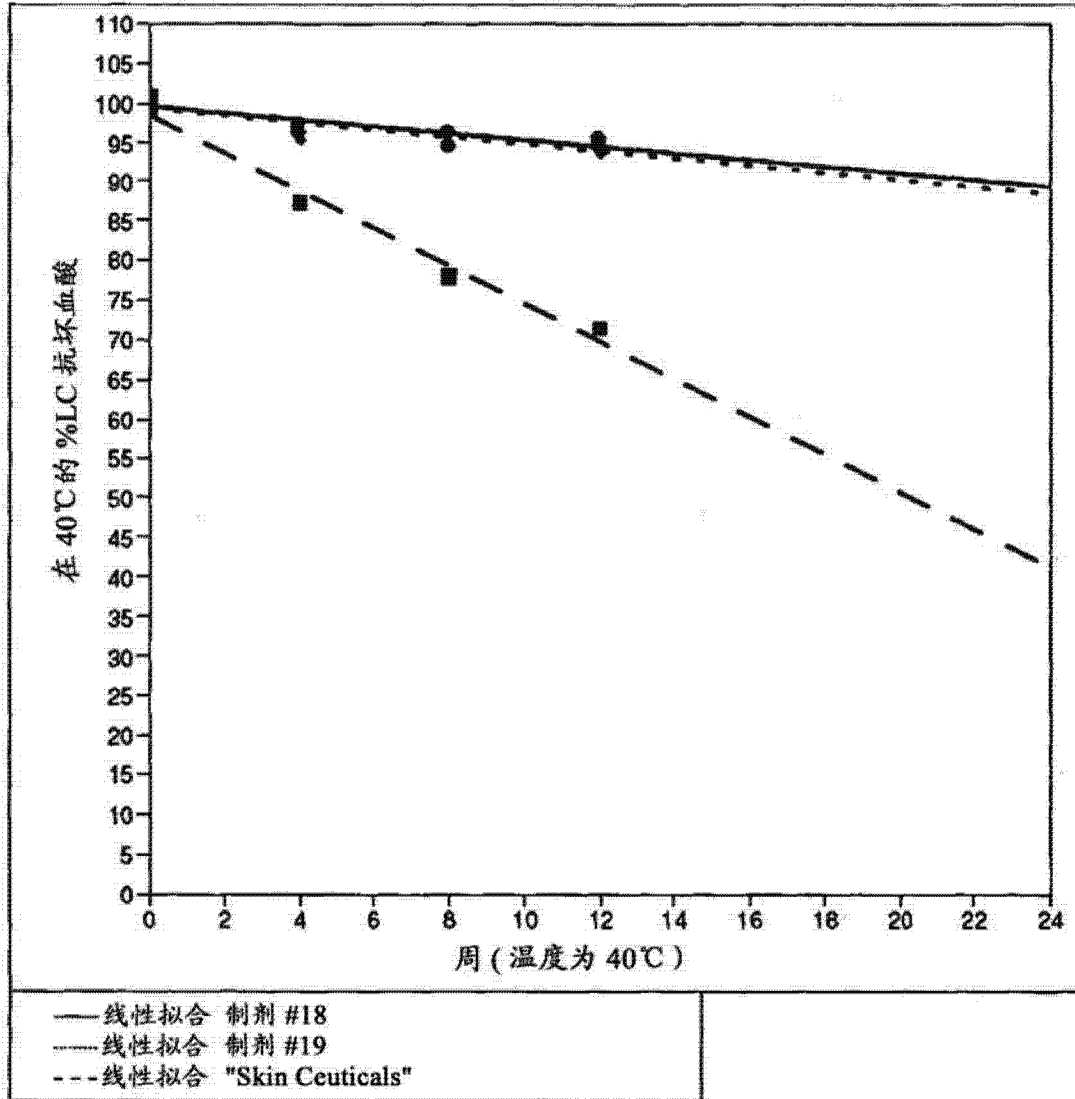


图 4

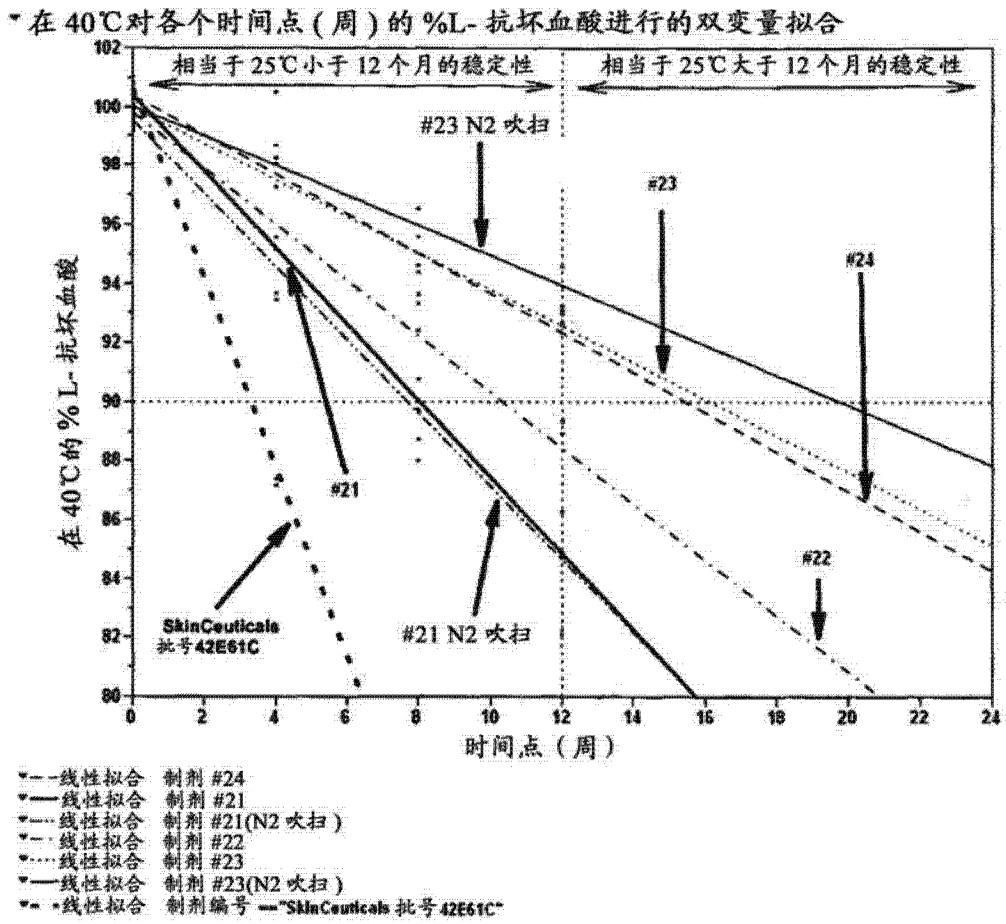
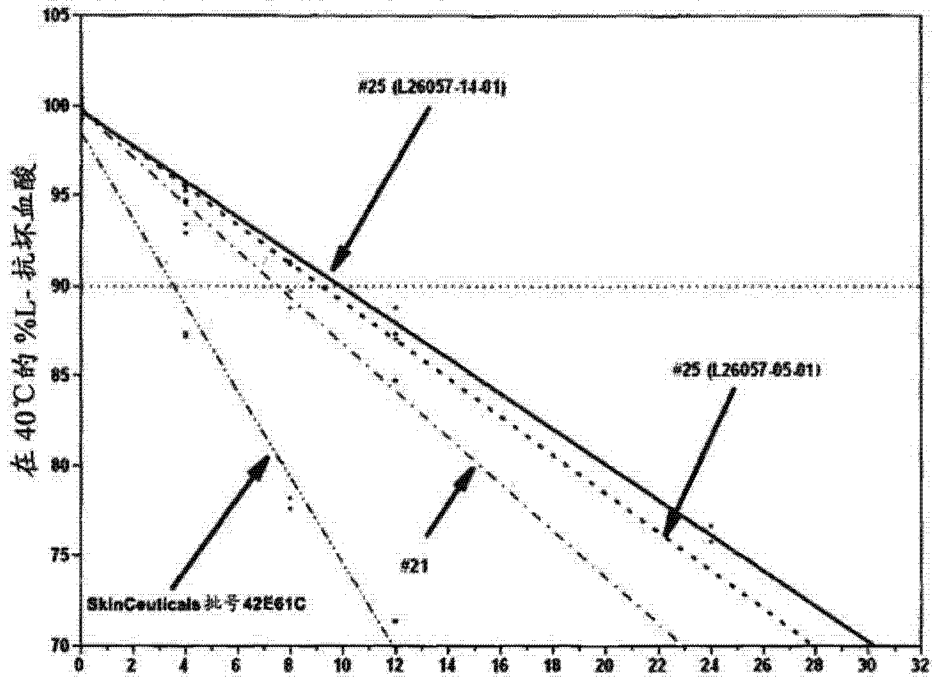


图 5

在 40°C 对各个时间点 (周) 的 %L- 抗坏血酸进行的双变量拟合



- 线性拟合 制剂 -- #21
- 线性拟合 制剂 -- #25 (批号 26057-05-01)
- 线性拟合 制剂 -- #25 (批号 26057-14-01)
- 线性拟合 制剂 -- "SkinCeuticals 批号 42E61C"

图 6

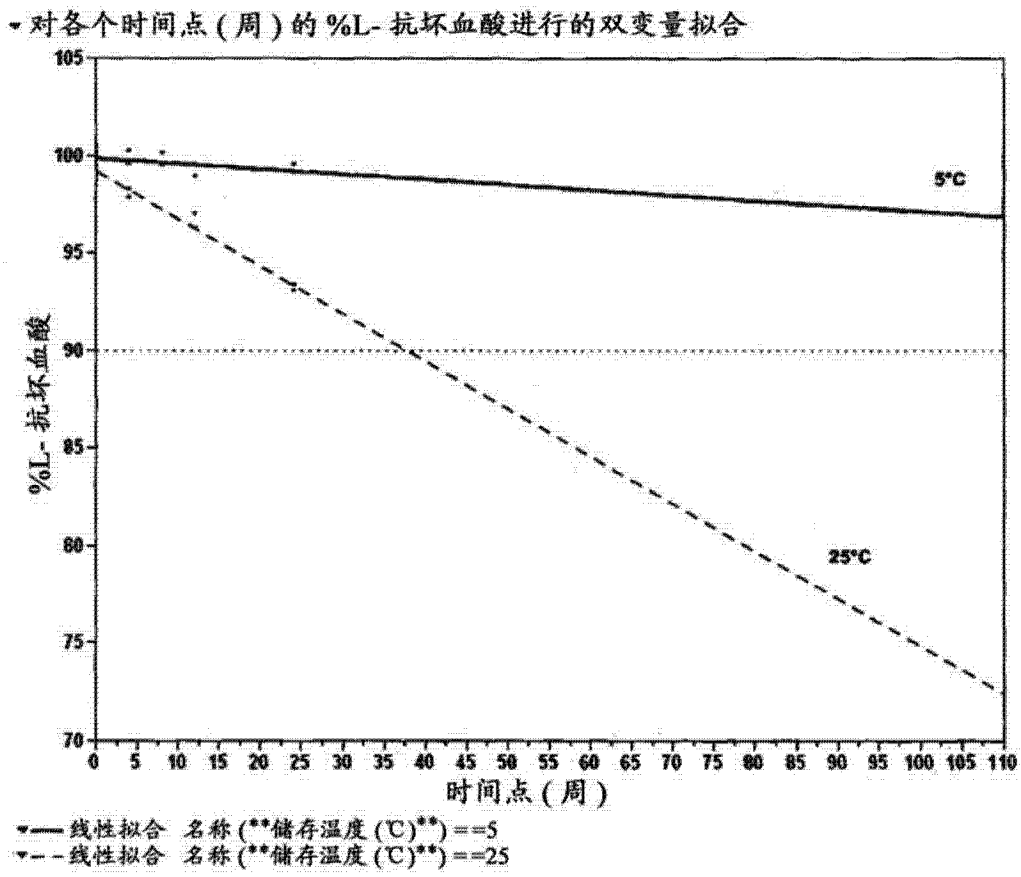
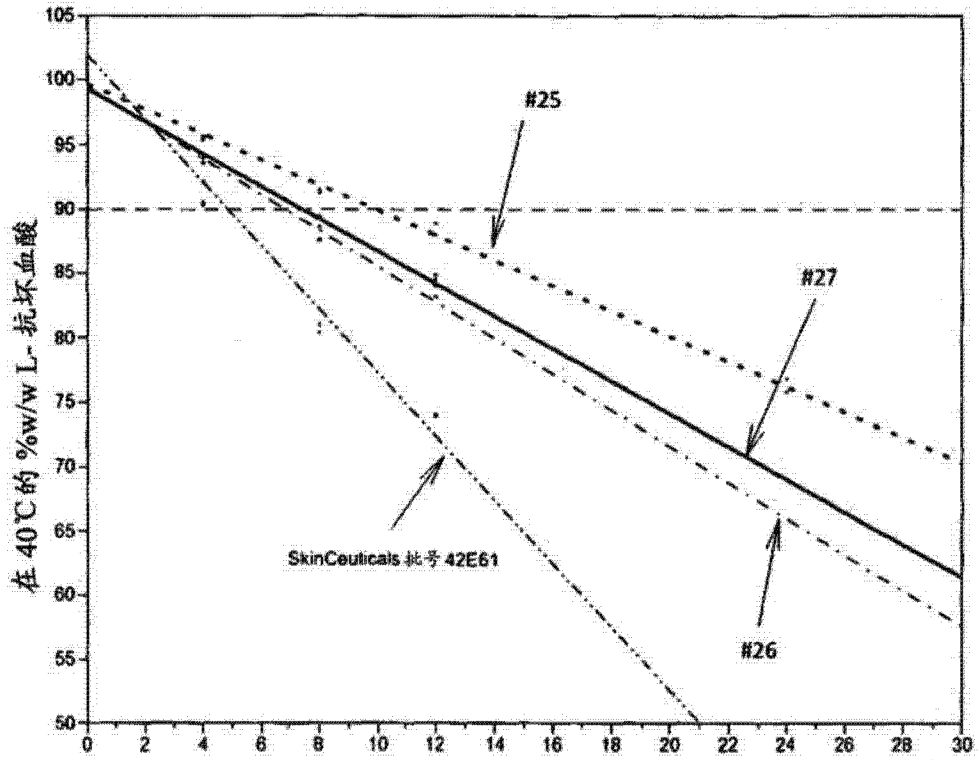


图 7

在 40°C 对各个时间点 (周) 的 %w/w L- 抗坏血酸进行的双变量拟合



- 线性拟合 制剂 == #25
- 线性拟合 制剂 == #27
- - - 线性拟合 制剂 == #26
- · - 线性拟合 制剂 == "SkinCeuticals 批号 42E61C"

图 8