(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 112888433 A
(43)申请公布日 2021.06.01

(21)申请号 201980068752.2

(22)申请日 2019.10.17

(30)优先权数据
62/747,442 2018.10.18 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2021.04.16

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2019/056822 2019.10.17

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2020/081868 EN 2020.04.23

(71)申请人 贝克临床公司
地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 J·P·贝克

(74)专利代理机构 北京市金杜律师事务所 11256
代理人 郜红 邵长准

(51)Int.Cl.
A61K 31/045(2006.01)
A61K 31/355(2006.01)
A61K 31/375(2006.01)

权利要求书4页 说明书21页

(54)发明名称

高效维生素C局部制剂

(57)摘要

提供了溶于脲试剂和非水皮肤相容性溶剂的组合中的L-抗坏血酸的局部制剂。所述制剂在延长的时间段内储存稳定,而该组合物中的L-抗坏血酸没有显著降解,并且具有所需的物理性质。局部制剂可包含高浓度的L-抗坏血酸。本公开的局部组合物可用于治疗或预防各种美容和/或皮肤病症以及减少时间和/或环境导致的皮肤老化的外观。

CN 112888433 A

1.一种储存稳定的局部组合物,其包含:

a.5重量%-28重量%的抗坏血酸;

b.5重量%-20重量%的脲试剂;和

c.总重量小于10重量%的一种或多种任选的额外组分;

d.溶于包含多元醇、$C_{(1-6)}$链烷二醇、乙二醇醚、二甲醚或其组合的非水皮肤相容性溶剂中;

其中所述抗坏血酸以高于其单独在所述溶剂中的最大浓度(X)的浓度(AA)溶解,并且所述脲以至少(AA-X)*1.25的浓度溶解。

2.根据权利要求1所述的组合物,其中在密闭容器中在45℃±2℃下储存6周后,所述组合物显示小于10mol%的抗坏血酸的降解。

3.根据权利要求1所述的组合物,其中在多用途容器中在25℃±2℃下储存6个月后,所述组合物显示小于10mol%的抗坏血酸的降解。

4.根据权利要求1所述的组合物,其中在多用途容器中在25℃±2℃下储存12个月后,所述组合物显示小于20mol%的抗坏血酸的降解。

5.根据权利要求1所述的组合物,其中所述脲试剂是尿素。

6.根据权利要求1所述的组合物,其中所述脲试剂是羟乙基脲。

7.根据权利要求1所述的组合物,其中所述脲试剂包含尿素和羟乙基脲的混合物。

8.根据权利要求1-6任一项所述的组合物,其中所述溶剂选自1,3-丙二醇、1,2-丙二醇、1,3-丁二醇、1,5-戊二醇、1,2-己二醇、1,6-己二醇、甘油、二甘油、乙氧基二甘醇和二甲基异山梨醇。

9.根据权利要求7所述的组合物,其中所述溶剂是1,3-丙二醇。

10.根据权利要求7所述的组合物,其中所述溶剂是1,3-丙二醇和1,2-己二醇的混合物。

11.根据权利要求1-10任一项所述的组合物,其中所述一种或多种任选的额外组分选自生育酚、生育三烯酚(例如,α、β、δ和γ生育酚或α、β、δ和γ-生育三烯酚)、阿魏酸、壬二酸、羟基酸(例如,水杨酸)、泛醇、海岸松树皮提取物、乳化剂、透明质酸复合物、羟基积雪草苷、乙酰姜油酮、补骨脂酚和双乙基己基羟基二甲氧基苄基丙二酸酯。

12.根据权利要求1-11任一项所述的组合物,其中所述组合物包含约5重量%的抗坏血酸。

13.根据权利要求1-11任一项所述的组合物,其中所述组合物包含约10重量%-约20重量%的抗坏血酸。

14.根据权利要求13所述的组合物,其中所述组合物包含约10重量%的抗坏血酸。

15.根据权利要求13所述的组合物,其中所述组合物包含约15重量%的抗坏血酸。

16.根据权利要求13所述的组合物,其中所述组合物包含约20重量%的抗坏血酸。

17.根据权利要求1-11任一项所述的组合物,其中所述组合物包含约25重量%的抗坏血酸。

18.根据权利要求13-16任一项所述的组合物,其中抗坏血酸与脲试剂之比为1.8-2.2。

19.根据权利要求18所述的组合物,其中抗坏血酸与脲试剂之比为2:1。

20.根据权利要求18-19任一项所述的组合物,其中所述任选的额外组分包括乙酰姜油

酮。

21.根据权利要求2所述的组合物,其中所述组合物包含2重量%或更少的乙酰姜油酮。

22.根据权利要求21所述的组合物,其中所述组合物包含约0.5重量%的乙酰姜油酮。

23.根据权利要求15和18-22任一项所述的组合物,其中所述组合物包含:

约15重量%的抗坏血酸;

约8重量%的脲试剂;和

包含1,3-丙二醇的溶剂。

24.根据权利要求18-19任一项所述的组合物,其中所述任选的额外组分包括阿魏酸。

25.根据权利要求26所述的组合物,其中所述组合物包含2重量%或更少的阿魏酸。

26.根据权利要求26所述的组合物,其中所述组合物包含约0.5重量%的阿魏酸。

27.根据权利要求16和26-28任一项所述的组合物,其中所述组合物包含:

20重量%的抗坏血酸;

10重量%的脲试剂;和

1,3-丙二醇溶剂。

28.根据权利要求13-14任一项所述的组合物,其中抗坏血酸与脲试剂之比为3-3.5。

29.根据权利要求28所述的组合物,其中所述任选的额外组分包括壬二酸。

30.根据权利要求30所述的组合物,其中所述组合物包含3重量%-10重量%的壬二酸。

31.根据权利要求31所述的组合物,其中所述组合物包含约7.5重量%的壬二酸。

32.根据权利要求14和28-31任一项所述的组合物,其中所述组合物包含:

约10重量%的抗坏血酸;

约3重量%的脲试剂;和

1,3-丙二醇溶剂。

33.根据权利要求1-32任一项所述的组合物,其中所述一种或多种任选的额外组分包括海岸松树皮提取物。

34.根据权利要求33所述的组合物,其中所述组合物包含2重量%或更少的海岸松树皮提取物。

35.根据权利要求34所述的组合物,其中所述组合物包含约0.5重量%的海岸松树皮提取物。

36.根据权利要求1-35任一项所述的组合物,其中所述一种或多种任选的额外组分包含羟基积雪草苷。

37.根据权利要求17所述的组合物,其中抗坏血酸与脲试剂之比为1.0-1.3。

38.根据权利要求37所述的组合物,其中抗坏血酸与脲试剂之比为1.25:1。

39.根据权利要求37-38任一项所述的组合物,其中所述任选的额外组分包括羟基酸。

40.根据权利要求39所述的组合物,其中所述羟基酸选自乙醇酸、乳酸、扁桃酸、水杨酸、辛酰基水杨酸、水杨酰基植物鞘氨醇、葡糖酸内酯、乳糖酸、麦芽糖酸及其组合。

41.根据权利要求40所述的组合物,其中所述羟基酸是水杨酸。

42.根据权利要求39-41任一项所述的组合物,其中所述组合物包含3重量%或更少的羟基酸。

43.根据权利要求42所述的组合物,其中所述组合物包含约2重量%的羟基酸。

44.根据权利要求17和39-43任一项所述的组合物,其中所述组合物包含:

约25重量%的抗坏血酸;

约20重量%的脲试剂;和

1,3-丙二醇溶剂。

45.根据权利要求37所述的组合物,其中抗坏血酸与脲试剂之比为1:1。

46.根据权利要求45所述的组合物,其中所述任选的额外组分包含泛醇。

47.根据权利要求46所述的组合物,其中所述组合物包含10重量%或更少的泛醇。

48.根据权利要求47所述的组合物,其中所述组合物包含约5重量%的泛醇。

49.根据权利要求12和46-48任一项所述的组合物,其中所述组合物包含:

约5重量%的抗坏血酸;

约5重量%的脲试剂;和

1,3-丙二醇溶剂。

50.根据权利要求46-49任一项所述的组合物,其中所述一种或多种任选的额外组分包含羟基积雪草苷。

51.根据权利要求34所述的组合物,其中所述组合物包含约1重量%或更少的羟基积雪草苷。

52.乳液组合物,其包含:

根据权利要求1-51任一项所述的组合物;

油组分;和

任选的乳化剂。

53.根据权利要求52所述的乳液组合物,其中所述油组分是基于硅氧烷的。

54.根据权利要求52或53所述的乳液组合物,其中所述乳液组合物包含乳化剂。

55.根据权利要求52-54任一项所述的乳液组合物,其中所述乳化剂选自聚山梨酸酯、月桂醇聚醚-4和鲸蜡基硫酸钾和硅氧烷和硅氧烷弹性体基的乳化剂和乳化共混物。

56.多用途容器中的即用型局部抗坏血酸制剂,其预先填充有根据权利要求1-51任一项所述的储存稳定的局部组合物,其中所述多用途容器包括用于分配储存稳定的局部组合物的单剂量的装置。

57.根据权利要求56所述的制剂,其中在所述容器中在40℃±2℃下储存6周后,所述储存稳定的局部组合物显示小于10mol%的抗坏血酸的降解。

58.根据权利要求56所述的制剂,其中在所述容器中在25℃±2℃下储存6个月后,所述储存稳定的局部组合物显示小于10mol%的抗坏血酸的降解。

59.根据权利要求56-58任一项所述的制剂,其中所述储存稳定的局部组合物密封于所述容器中。

60.根据权利要求56-58任一项所述的制剂,其中所述容器置于包装中。

61.稳定抗坏血酸以进行存储的方法,所述方法包括:

组合:

i.1重量%-20重量%的脲试剂,其选自尿素、羟乙基脲及其组合;

ii.10重量%-94重量%的非水皮肤相容性溶剂,其包括$C_{(3-6)}$多元醇、乙氧基二甘醇、二甲醚或其组合;和

iii.任选的一种或多种额外试剂;和

iv.5重量%-28重量%的抗坏血酸;

从而将所述抗坏血酸溶解以产生储存稳定的非水单相的抗坏血酸透明液体组合物。

62.根据权利要求61所述的方法,其中将所述一种或多种额外试剂组合并且所述一种或多种额外试剂包含:

0.5%-2%的阿魏酸;和

0.5%-2%的海岸松树皮提取物。

63.根据权利要求61所述的方法,其中将所述一种或多种额外试剂组合并且所述一种或多种额外试剂包含:

3重量%-10重量%的壬二酸。

64.根据权利要求61所述的方法,其进一步包括:

将0.5重量%-2重量%的乙酰姜油酮和1.5重量%-5重量%的乳化剂组合以产生第二液体组合物;和

将第二液体组合物与抗坏血酸的液体组合物组合以产生乳液。

65.根据权利要求61所述的方法,其进一步包括:

将0.5重量%-2重量%的脂质组分和1.5重量%-5重量%的乳化剂组合以产生第二液体组合物;和

将第二液体组合物与抗坏血酸的液体组合物组合以产生乳液。

66.根据权利要求65所述的方法,其中所述脂质组分选自胆固醇、神经酰胺、游离脂肪酸及其组合。

67.根据权利要求61所述的方法,其中将所述一种或多种额外试剂组合并且所述一种或多种额外试剂包含:

0.5重量%-2重量%的羟基酸。

68.根据权利要求67所述的方法,其中所述羟基酸选自乙醇酸、乳酸、扁桃酸、水杨酸、辛酰基水杨酸、水杨酰基植物鞘氨醇、葡糖酸内酯、乳糖酸、麦芽糖酸及其组合。

69.根据权利要求61-68任一项所述的方法生产的产品。

高效维生素C局部制剂

技术领域

[0001] 用于治疗、预防或改进皮肤美容病症(包括减少皮肤老化的外观)的组合物和方法。

背景技术

[0002] 抗坏血酸(也称为维生素C)是一种有效的抗氧化剂并且广泛用于局部用组合物以治疗或预防一系列美容和/或皮肤病症并减少时间和/或环境导致的皮肤老化的外观,例如面部细纹和皱纹、皮肤变色/色素沉着不均和眼下黑眼圈。此外,维生素C可以帮助中和自由基的破坏作用,并在刺激胶原蛋白的生长和集束中起重要作用,这对保持皮肤弹性很重要。

[0003] 酪氨酸酶是通过氧化催化酪氨酸生成黑色素和其他色素的含铜的酶。据报道,抗坏血酸的抗氧化剂活性可以介导,从而降低(抑制)黑素原生成的速度。YK Choi et al,Int J Dermatol.第49卷,218-26页(2010)。

[0004] 化妆品皮肤病学中用于增白/提亮皮肤的“黄金标准”是对苯二酚(HQ)。然而,HQ可具有副作用,包括轻度灼伤、刺痛、红斑(发红)和皮肤干燥。维生素C也用于皮肤外观增白-包括例如眼下黑眼圈-但具有更良好的安全性(即较少的副作用)。例如参见,LE Espinal-Perez et al,Int J Dermatol.第43卷,604-7页(2004)(使用4%HQ改进93%,对比使用5%维生素C改进62.5%;但HQ产生68.7%副作用,对比使用维生素C则产生6.2%副作用)。

[0005] 科学和专利文献将维生素C局部产品(尤其是含水制剂)描述为“不稳定”。例如参见,美国专利公开20140147525,¶(“L-抗坏血酸形式的维生素C是报道被机体最有效地利用的抗坏血酸的化学形式,但含有抗坏血酸的水基制剂通常不稳定。尽管抗坏血酸易于溶于水,但在水性介质中发生快速氧化。从制剂中消除水可解决该问题”)。

[0006] 寻求更稳定的局部维生素C制剂的研究和开发活动聚焦于生成酯化衍生物(例如,抗坏血酸磷酸镁(“MAP”)和抗坏血酸6-棕榈酸酯),使用无水载体系统、向维生素C制剂添加抗氧化剂或其他成分、并将维生素C制剂缓冲至低pH值。下文讨论代表性的现有技术方法及其缺点。

[0007] 美国专利号7,179,841(发明人Zielinksi和Pinnell)教导一种pH不超过约3.5的单相溶液组合物,其基于重量/重量包含:(i)5%-40%的L-抗坏血酸,(ii)0.2%-5.0%的肉桂酸衍生物,选自对p-香豆酸、阿魏酸、咖啡酸、芥子酸、其组合和异构体;和(iii)10%-60%的由乙二醇醚和链烷二醇组成的溶剂;和(iv)水。当肉桂酸衍生物以大于0.5%的量存在时,组合物包含1.5%-5.0%的量的表面活性剂。

[0008] 美国专利号5,140,043(发明人Darr和Pinnell)公开了稳定的局部水性组合物,其在低于约3.5的pH下包含高于约1%(wt/vol)的L-抗坏血酸浓度。

[0009] 维生素C制剂的功效在很大程度上取决于浓度。例如,据报道,含有10%MAP的霜剂有效提亮/增白皮肤外观。参见K Kameyama et al.J Am.Acad.Dermatol.第34卷,29-33页(1996)。然而,许多护肤产品包含的维生素C或衍生物的浓度低于1%。R.Sarkar et al.J Cutan Aesthet.Surg.第6卷,第1册,4-11页(2013)。

[0010] 现有技术认识到需要包含更高浓度的维生素C的制剂以及制备这种制剂的方法。在以下专利文献中描述了满足该需求的现有技术方法：

[0011] 美国专利号4,983,382公开了一种稳定的化妆品组合物，其包含(i)约1重量%-约10重量%的量的抗坏血酸，(ii)组合物重量的最多12%的量的水(作为第一共溶剂)，和(iii)与水混溶的有机溶剂(第二共溶剂)，选自乙醇、N-丙炔醇、异丙醇、甲醇、丙二醇、丁二醇、己二醇、甘油、山梨醇(多元醇)、二丙二醇、聚丙二醇及其混合物。第二共溶剂的存在量高达但不超过组合物总重量的约90%；其中所述组合物总重量的至少约40%是乙醇。

[0012] 美国专利号5,140,043涉及L-抗坏血酸的浓度高于约1%(w/v)的局部水性组合物，并且教导为了保持82%的抗坏血酸处于质子化、不带电荷的形式，该组合物必须保持pH值小于3.5。

[0013] 美国专利号5,308,621公开一种局部用组合物，包含(i)粒径小于约25微米的颗粒维生素C，浓度为组合物重量的40.0001%-70%，和(ii)惰性二甲聚硅氧烷局部血清，浓度足以悬浮大量维生素C(组合物重量的30%-59.9999%)。

[0014] 美国专利号6,020,367公开一种形成包封在囊泡中的抗坏血酸的稳定的过饱和溶液的方法，包括以下步骤：(i)将多元醇载体加热至高于75℃的高温，和(ii)以基于抗坏血酸和多元醇载体的组合重量的约0.15wt.%-约25wt.%的浓度将抗坏血酸溶解于多元醇载体中。所得的抗坏血酸溶液的过饱和溶液不含沉淀的抗坏血酸；并被捕获于囊泡中。

[0015] 美国专利号6,146,664(转让给Shaklee Corp.)公开一种由基本上不溶于非水硅氧烷载体的颗粒抗坏血酸组成的局部组合物。颗粒抗坏血酸的粒度小于约20微米，并且以0.1-40wt%的浓度存在。组合物包含少于10重量%的水。

[0016] 美国专利号No.6,361,783(转让给Revlon Corp.)公开一种通过以下制备化妆品组合物的方法：(i)将多元醇(特别包括甘油)加热至70℃-170℃的温度，将抗坏血酸溶于加热的多元醇中；(ii)快速冷却，然后将步骤(i)混合物再加热至相同温度范围，和(iii)向混合物中加入PEG-1至PEG-10的聚乙二醇，并快速冷却混合物。

[0017] 美国公开2007/0172436(发明人J.Zhang)公开一种在由以下组成的醇溶剂中制备非水抗坏血酸组合物的方法：(i)抗坏血酸；(ii)增溶促进剂，限定为脲，更特别地是单取代的烷基、羟烷基脲；和(iii)油性皮肤保护剂。广泛地教导增溶促进剂的存在浓度应使得在存在增溶促进剂的情况下溶于非水组合物的抗坏血酸的量大于在不存在增溶促进剂的情况下将溶于溶剂的抗坏血酸的量。

[0018] 在较早提交的申请中，美国专利申请授权前公开2007/0077261，Zhang公开了使用脲、脲衍生物及其混合物作为“增溶促进剂”增强抗坏血酸在具有至少两个碳原子的非水醇溶剂中的溶解度的方法。所公开的方法包括以下步骤：将包含增溶促进剂和抗坏血酸的非水醇溶剂加热/混合足以使增溶促进剂和抗坏血酸溶解于非水醇溶剂中的时间至约40-约120℃的温度。当混合物冷却至室温时，与不存在增溶促进剂的情况相比，更多的抗坏血酸溶于非水醇溶剂。教导非水醇溶剂包括选自甘油、丙二醇、1,2-丁二醇、1,3-丁二醇、1,2-戊二醇、1,5-戊二醇、1,2-己二醇、1,6-己二醇、二甘油、二丙二醇、1,2,3-己三醇、1,2,6-己三醇及其混合物的多元醇。

[0019] 韩国首尔延世大学化学与生物分子工程系的研究人员研究了用于减少化妆品乳液中L-抗坏血酸的氧化的基于载体的方法。在四种类型的乳液中研究了乳液的稳定性(即

不分离成油和水相)以及pH、颜色和L-抗坏血酸浓度变化的影响:油包水(W/O)、油包丙二醇(PG/O)、油包丁二醇(B/O)和油包甘油(G/O)乳液。随时间的过去,使用甘油作为分散相的G/O乳液保留了最高比例的初始LAA含量,其次是PG/O、B/O和W/O乳液。Sehui Kim,Tai Gyu Lee“Stabilization of L-ascorbic acid in cosmetic emulsions”J Ind.Chem.Eng.第57卷,193-198页(2018)。

[0020] 在局部用组合物中,使用脲(和取代的脲)是众所周知的,包括其本身和其他活性成分用于保湿(作为保湿剂)、角质层分离活性以及渗透性增强。浓度低于约10%时,脲作为保湿剂起作用。在约10%-40%的较高浓度下,脲可用于治疗干燥/粗糙的皮肤疾病,包括鱼鳞病和银屑癣。

[0021] 在本领域中还已知将有效浓度的脲包含在水性局部组合物中提出配制挑战。脲经历稳定的水解,生成氨和其他胺,其是不仅具有不良气味,而且还趋于增加pH值的化合物。例如参见美国授权前公布2004/0033963(在室温下11个月后,20%脲溶液的pH从7.4增加到8.8)。而且,水性组合物中脲的水解可引起产物的变色或其他分解,包括相分离。例如参见美国授权前公布2008/0175919。

[0022] 一直并且仍然需要非油性/非油腻的局部制剂,其包含并维持高浓度的维生素C和有效量的脲而不降解并且伴随生物活性的降低。通过本发明的高效维生素C浓缩物满足了这些需求。

[0023] 发明概述

[0024] 提供了溶于脲试剂和非水皮肤相容性溶剂的组合中的L-抗坏血酸的局部制剂。所述制剂在延长的时间段内是贮存稳定的,而组合物中的L-抗坏血酸没有显著降解,并且具有期望的物理性质。局部制剂可包含按重量计10%-28%的高浓度的L-抗坏血酸。本公开的局部组合物可用于治疗或预防各种美容和/或皮肤疾病并减少时间和/或环境导致的皮肤老化的外观。

[0025] 发明详述

[0026] 本公开提供了溶于脲试剂和非水皮肤相容性溶剂的组合中的L-抗坏血酸的局部制剂。所述制剂在延长的时间段内是贮存稳定的,而组合物中的L-抗坏血酸没有不期望的变色或显著降解。本公开提供了已开发和优化以提供皮肤相容性和期望的物理性质的特定的局部制剂。

[0027] 本公开的局部组合物可用于治疗或预防多种美容和/或皮肤疾病并减少时间和/或环境导致的皮肤老化的外观,例如面部细纹和皱纹、皮肤变色/色素沉着不均和眼下黑眼圈。可以通过局部施用本公开组合物来改进的皮肤美容病症的非限制性实例包括:角蛋白病、黄褐斑、雀斑、肝斑、炎性皮肤病(包括湿疹、痤疮、银屑癣)和干燥症(xeroses)(在本领域中也称为干性皮肤或瘙痒症)。

[0028] 在一些实施方案中,本公开的制剂包含以下成分:溶于(iii)非水皮肤相容性溶剂中的(i)5-28重量%的抗坏血酸;和(ii)脲试剂。

[0029] 抗坏血酸

[0030] 本公开提供在非水皮肤相容性溶剂中包含特定量的脲试剂的组合的制剂,其可以一起提供特定量的抗坏血酸的溶解,并且产生其中抗坏血酸基本上对分解稳定的皮肤相容性液体组合物。在一些实施方案中,稳定溶于组合物中的抗坏血酸的量大于不存在其公开

提供的成分的特定组合时可能的抗坏血酸的量。

[0031] 术语“抗坏血酸”、“L-抗坏血酸”和“维生素C”在本文可互换使用，并且是指CAS登记号:50-81-7的天然存在的维生素。任何方便形式的抗坏血酸可用于主题制剂中。在一些实施方案中，用于本公开的高效维生素C浓缩物中的抗坏血酸是粉末。

[0032] 在某些实施方案中，所述用于制备主题组合物的抗坏血酸材料由粒状颗粒组成。这种颗粒粉末的粒径(例如，平均粒径)小于约25微米，例如小于约20微米，更优选小于约12.5微米，例如通过Hagman计量器测量。在一些实施方案中，所述用于制备主题组合物的所有抗坏血酸粉末能够通过美国第100号标准筛(美国药典使用的标准测试程序)。在一些实施方案中，用于制备主题组合物的80％或更多(例如90％或更多，或100％)的抗坏血酸粉末能够通过美国第325号标准筛。例如，满足上述标准的一种粉末是来自DSM Nutritional Products LLC,Parsippany,NJ的抗坏血酸超细粉末。之前，该产品可从Roche的维生素和精细化学品以产品代码6045653获得。

[0033] 在一些实施方案中，所述主题组合物中抗坏血酸的量为至少约5重量％，例如至少约10重量％，至少约12重量％，至少约15重量％，至少约20重量％，或至少约25重量％。在一些实施方案中，所述主题组合物在非水溶剂溶液中包含约28重量％或更少的抗坏血酸，例如约25重量％或更少。在某些实施方案中，非水溶剂是1,3-丙二醇。在特定的实施方案中，主题组合物中抗坏血酸的量为约10重量％-约20重量％，或约12重量％-约28重量％，例如约15重量％-约28重量％，或约20重量％-约28重量％。在一些实施方案中，所述主题组合物中抗坏血酸的量为约5重量％、约10重量％、约15重量％、约20重量％或约25重量％。

[0034] 在特定的实施方案中，所述主题组合物中抗坏血酸的量为约10重量％-约20重量％(例如，约10％、约15％或约20％)，其中抗坏血酸与脲试剂之比(％重量比)为1.8-2.2，例如比例为2(即2:1)。

[0035] 在特定的实施方案中，所述主题组合物中抗坏血酸的量为约25重量％-约28重量％(例如，约25％、约26％、约27％或约28％)，其中抗坏血酸与脲试剂之比(％重量比)为1.0-1.3，例如比例为1.25(即1.25:1)或比例为1.0(即1:1)。

[0036] 通常，基于非水溶剂，相对于溶液相计算组合物中抗坏血酸的量。参见表3的制剂1、3、4、6和7。然而，本领域技术人员可以容易地计算出抗坏血酸和其他成分相对于乳液组合物整体的量。表3的制剂2和5显示了示例性的乳液组合物，其中显示的重量百分比值相对于总的乳液组合物。应当理解，在一些情况下，这些具有特定量的抗坏血酸的浓缩溶液可以与不混溶的成分(例如油组分)和乳化剂组合以产生乳液组合物(例如，如下文所述)。

[0037] 脲试剂

[0038] 本公开的制剂包含足以增强抗坏血酸在非水皮肤相容性溶剂中的溶解度并提供稳定溶液的量的脲试剂。发明人发现可以将特定量的脲试剂添加到非水溶剂中以提供各种所需浓度水平的抗坏血酸的稳定溶液。基于关于可稳定溶于特定的非水溶剂中的最大量的抗坏血酸和应包括以提供稳定的抗坏血酸溶液的最小量的脲试剂的观察结果来选择脲试剂的这些量。

[0039] 有利的脲试剂包括但不限于脲/尿素和取代的脲，例如烷基取代的脲，更特别是单取代或二取代的烷基脲(例如，羟烷基脲)。在一些实施方案中，所述脲试剂是羟烷基脲，例如羟乙基脲。用于主题制剂中的所述脲试剂成分可以是脲/尿素和/或取代的脲的组合。例

如,脲试剂可以是脲/尿素和羟乙基脲的组合。在某些实施方案中,所述脲试剂是尿素。在某些实施方案中,所述脲试剂是羟乙基脲。

[0040] 在一些实施方案中,本公开的高效维生素C组合物中脲的量定义为L-抗坏血酸("AA")浓度的函数。对于超过纯非水溶剂中抗坏血酸的最大溶解度(Z%)的AA浓度,作为第一步,从浓缩溶液中所需的AA量减去Z。作为第二步,将来自第一步的差值乘以1.25。包含在基于非水溶剂的组合物中的脲试剂的最小量(%重量)可通过下式计算:{AA的浓度-Z}*1.25。

[0041] 对于基于1,3-丙二醇作为溶剂的组合物,观察到纯1,3-丙二醇中抗坏血酸(AA)的最大溶解度为12重量%。因此,对于超过12%的AA浓度,作为第一步,从浓缩物中所需的AA量减去12。作为第二步,将来自第一步的差值乘以1.25。包含在基于1,3-丙二醇组合物中的脲试剂的最小量(%重量)可通过下式计算:{AA的浓度-12}*1.25。参见表1。

[0042]

表 1: 1,3-丙二醇组合物中最小脲试剂
{AA 的浓度- 12} * 1.25

抗坏血酸 (% wt)	最小脲试剂 (% wt)
13	1.25
14	2.5
15	3.75
16	5
17	6.25
18	7.5
19	8.75
20	10
21	11.25
22	12.5
23	13.75
24	15
25	16.25
26	17.5
27	18.75
28	20

[0043] 例如,对于包含15重量%抗坏血酸的组合物,在1,3-丙二醇溶剂中包括至少约4%的脲/尿素。对于包含20重量%抗坏血酸的组合物,在1,3-丙二醇溶剂中包括至少约10%的脲/尿素。对于包含25重量%抗坏血酸的组合物,在1,3-丙二醇溶剂中包括至少约16%的脲/尿素。在一些实施方案中,可以包含额外量的脲试剂,最高至20重量%的最大量,以与其他任选的次要成分组合以提供期望的物理性质。

[0044] 在一些实施方案中,所述主题组合物包含约13-约19重量%的抗坏血酸、约2-约9重量%的脲试剂和1,3-丙二醇。在一些实施方案中,所述主题组合物包含约15重量%的抗坏血酸、约2%-约9重量%的脲试剂(例如,约4%、约5%、约6%、约7%或约8%)和1,3-丙二醇。在某些实施方案中,所述主题组合物包含约15重量%的抗坏血酸、约8重量%的脲试剂和1,3-丙二醇。

[0045] 在一些实施方案中，所述主题组合物包含约20-24重量%的抗坏血酸、约10-约15重量%的脲试剂和1,3-丙二醇。在一些实施方案中，所述主题组合物包含约20重量%的抗坏血酸、约10%-约15重量%的脲试剂(例如，约10%、约11%、约12%、约13%、约14%或约15%)和1,3-丙二醇。在某些实施方案中，所述主题组合物包含约20重量%的抗坏血酸、约10重量%的脲试剂和1,3-丙二醇。

[0046] 在一些实施方案中，所述主题组合物包含约25-28重量%的抗坏血酸、约16-约20重量%的脲试剂和1,3-丙二醇。在一些实施方案中，所述主题组合物包含约25重量%的抗坏血酸、约16%-约20重量%的脲试剂(例如，约16%、约17%、约18%、约19%或约20%)和1,3-丙二醇。在某些实施方案中，所述主题组合物包含约25重量%的抗坏血酸、约20重量%的脲试剂和1,3-丙二醇。

[0047] 皮肤相容性溶剂

[0048] 除了脲试剂(例如，如本文所述)外，本发明的高效维生素C制剂包含至少一种非水皮肤相容性溶剂作为必要成分。皮肤相容性溶剂是当局部施用于皮肤上时不会引起刺激或致敏的溶剂。有利的非水皮肤相容性溶剂包括多元醇、C(1-6)链烷二醇、二醇醚、二甲醚及其组合。

[0049] 在一些实施方案中，所述溶剂是皮肤相容性多元醇。多元醇是具有两个或更多个羟基的有机醇溶剂。在一些实施方案中，所述多元醇溶剂是$C_{(3-6)}$多元醇。在一些实施方案中，所述多元醇溶剂是聚醚多元醇。在一些实施方案中，所述多元醇溶剂是聚酯多元醇。有利的皮肤相容性多元醇包括但不限于甘油(1,2,3-丙三醇)；双甘油；丙二醇(1,2-丙二醇)；二丙二醇；1,3-丙二醇；丁二醇(1,3-丁二醇)；1,2-丁二醇；戊二醇(1,2-戊二醇)；1,5-戊二醇；1,2-己二醇；1,6-己二醇；1,2,3-己三醇；1,2,6-己三醇；乙二甘醇和二甲基异山梨醇。在一些实施方案中，所述溶剂是乙二醇醚、二甲醚或其组合。优选的皮肤相容性溶剂是1,3-丙二醇，可从DuPont Tate&Lyle BioProducts LLC以商品名ZEMEA®商购获得。在一些实施方案中，所述溶剂是1,3-丙二醇和1,2-己二醇的混合物。

[0050] 额外组分

[0051] 制剂可包含一种或多种(可选)额外成分。所述主题制剂可以使用本领域技术人员已知的提供美容/美学益处的任何方便的成分。此类美容/美学益处包括但不限于减少细纹/皱纹的出现、改进皮肤屏障功能(通过减少经表皮失水的速度/程度)、使皮肤感觉更光滑/更柔软/更柔和、产生更均匀的肤色(减少皮肤变色)和/或“发光”/光泽(在本领域中也称为“亮度”)的外观。

[0052] 在一些实施方案中，所述组合物还包含一种或多种任选的额外组分(例如，如本文所述)。在一些实施方案中，所述一种或多种任选的额外组分选自生育酚、生育三烯酚(例如，α、β、δ和γ生育酚或α、β、δ和γ-生育三烯酚)、阿魏酸、壬二酸、羟基酸(例如，水杨酸)、泛醇、海岸松树皮提取物、乳化剂、透明质酸复合物、羟基积雪草苷、乙酰姜油酮、补骨脂酚和双乙基己基羟基二甲氧基苄基丙二酸酯。

[0053] 每种任选的额外组分(例如，如本文所述)可以以组合物重量的按重量计10%或更少、例如9%或更少、8%或更少、7%或更少、6%或更少、5%或更少、4%或更少、3%或更少、2%或更少、1%或更少的量存在。在一些实施方案中，所述组合物中的一种或多种任选的额外组分(例如，如本文所述)的总量按重量计为10%或更少、例如9%或更少、8%或更少、7%

或更少、6%或更少、5%或更少、4%或更少、3%或更少、2%或更少、1%或更少。

[0054] 在一些实施方案中，组合物进一步包含总计10重量%或更少的一种或多种选自抗氧化剂、皮肤增白剂和保湿剂的任选的额外组分。

[0055] 生育酚或生育三烯酚试剂

[0056] 在一些实施方案中，所述组合物还包含任选的额外组分，其为生育酚或生育三烯酚试剂。在一些实施方案中，所述生育酚或生育三烯酚试剂是选自α、β、δ和γ生育酚和α、β、δ和γ生育三烯酚及其组合的维生素E的形式。在一些实施方案中，所述生育酚或生育三烯酚是α-生育酚。

[0057] 在一些实施方案中，所述生育酚或生育三烯酚剂以2重量%或更少，例如1.5重量%或更少、1重量%或更少、或0.5重量%或更少的量存在于组合物中。

[0058] 在本文所述的任一种制剂的一些实施方案中，所述制剂不包括生育酚或生育三烯酚剂，例如，或其具有维生素E活性的前体。在本文所述的任一种制剂的某些实施方案中，所述制剂不包括维生素E乙酸酯。

[0059] 抗氧化剂

[0060] 在某些实施方案中，所述制剂包含辅助抗氧化剂(即，除了维生素C或任选的添加剂生育酚或生育三烯酚试剂之外)。

[0061] 优选的辅助抗氧化剂包括肉桂酸衍生物(例如阿魏酸、咖啡酸或香豆酸)、萜类抗氧化剂和苯甲酸衍生物(例如对羟基苯甲酸、没食子酸或原儿茶酸)。海岸松树皮/芽提取物(以商品名Pycnogenol®从DKSH North America，Inc.可获得或以商品Pantrofina® Skin360从Res Pharma Industriale可获得)包含这些肉桂酸衍生物和苯甲酸衍生物，因此是优选的辅助抗氧化剂。

[0062] 在一些实施方案中，所述辅助抗氧化剂是姜油酮或乙酰姜油酮。在一些实施方案中，所述辅助抗氧化剂是天然萜类抗氧化剂补骨脂酚(10309-37-2)。在一些实施方案中，所述辅助抗氧化剂是双乙基已基羟基二甲氧基苄基丙二酸酯(HDBM)。

[0063] 当包含辅助抗氧化剂时，其以组合物重量的0.1-3重量%，更优选0.1-2重量%，例如0.1-1重量%，0.1-0.5重量%，例如约0.2重量%，约0.3重量%，约0.4重量%或约0.5重量%的量存在。在一些实施方案中，所述辅助抗氧化剂是乙酰姜油酮。

[0064] 皮肤增白剂

[0065] 在某些实施方案中，所述制剂包含辅助皮肤增白剂(例如，如本文所定义)(即，除了维生素C之外)。可以包含在本公开组合物中的皮肤增白剂包括但不限于：对苯二酚及其衍生物，包括例如其单甲基醚和单苄基醚；甘草根(甘草)提取物；壬二酸；曲酸；熊果苷类；类维生素A(包括全反式维甲酸、阿达帕林和他扎罗汀)；α-羟基酸，特别是柠檬酸、乳酸和乙醇酸；鞣花酸；葡萄糖酸；龙胆酸(2,5-二氢苯甲酸)；4-羟基苯甲酸；上述酸的盐和酯，包括乳酸铵和乳酸钠；N-乙酰氨基葡糖；芦荟素，一种从芦荟分离的羟甲基色酮；维生素B3化合物或其衍生物-烟碱酸、烟酸、烟酰胺。表没食子儿茶素3-O-没食子酸酯(EGCG)和茶提取物(尤其是绿茶)中的其他儿茶素成分；大豆油(甘氨酸大豆)的提取物，包括异黄酮；羟基二苯乙烯；丁基羟基茴香醚；并且丁基羟基甲苯也可以用作皮肤增白剂。在一些实施方案中，所述额外皮肤增白剂是壬二酸或熊果苷。

[0066] 当包含皮肤增白剂时，其优选以组合物重量的0.1-10%，更优选0.2-5%，例如

0.2-4重量%,0.2-3重量%或0.2-2重量%的量存在。在某些实施方案中,所述辅助皮肤增白剂是可溶的,并且可以直接添加到本发明的高维生素C(>15%)浓缩物中。也可以使用本领域普通技术人员已知的技术来包封皮肤增白剂。

[0067] 羟基酸

[0068] 在一些实施方案中,制剂包含羟基酸,例如包含羧酸和羟基的小分子化合物。所述酸可以是烷基羧酸或苯甲酸。所述羟基可以是苯酚或烷基醇。在某些实施方案中,所述羟基酸是α-羟基羧酸。在某些实施方案中,所述羟基酸包含2-12个碳原子,例如2-6或2-4个碳。有利的羟基酸包括但不限于乙醇酸、乳酸、扁桃酸、水杨酸、辛酰基水杨酸、水杨酰基植物鞘氨醇、葡糖酸内酯、乳糖酸、麦芽糖酸及其组合。

[0069] 抗炎

[0070] 在一些实施方案中,制剂包含抗炎剂作为额外成分。在一些实施方案中,所述抗炎剂是马卡德糖苷或马卡豆酸。当包含抗炎剂时,其优选以组合物重量的0.1-2%,更优选0.1-1%,例如0.1-0.5重量%,或0.1-0.2重量%的量存在。在一些实施方案中,马卡德糖苷的含量为0.1-0.5重量%,例如约0.1重量%或约0.2重量%。

[0071] 示例性局部制剂

[0072] 在一些实施方案中,局部用组合物包括:a)5重量%-28重量%的抗坏血酸;和b)溶于非水皮肤相容性溶剂的5重量%-20重量%的脲试剂,其中抗坏血酸与脲试剂之比为约1.0-约3.5;所述溶剂选自多元醇、$C_{(1-6)}$链烷二醇、乙二醇醚、二甲醚或它们的组合。通常,抗坏血酸以高于其单独在溶剂中的最大浓度(X)的浓度(AA)溶解,并且所述脲以至少约(AA-X)*1.25的浓度溶解。在一些实施方案中,脲/尿素以约(AA-X)*1.25的浓度溶解。在一些实施方案中,脲/尿素以(AA-X)*1.25±1重量%,例如(AA-X)*1.25±0.5重量%的浓度溶解。

[0073] 在一些实施方案中,所述组合物中抗坏血酸与脲试剂之比为1.8-2.2。在一些实施方案中,所述局部组合物包含:约15重量%抗坏血酸;约8重量%脲试剂;包含1,3-丙二醇和/或1,2-己二醇的溶剂;以及一种或多种可选的额外组分。在某些实施方案中,所述一种或多种任选的额外组分包括乙酰姜油酮。在某些实施方案中,所述一种或多种任选的额外组分是生育酚或生育三烯酚(例如,如本文所述)。

[0074] 在一些实施方案中,所述组合物中抗坏血酸与脲试剂之比为1.8-2.2。在一些实施方案中,所述局部组合物包含:约20重量%抗坏血酸;约10重量%脲试剂;1,3-丙二醇溶剂;以及一种或多种可选的额外组分。在某些实施方案中,所述一种或多种任选的额外组分包括阿魏酸。在一些实施方案中,所述组合物包含2重量%或更少的阿魏酸,例如1.5%或更少,1.0%或更少(例如,约1重量%)或0.5%或更少(例如,约0.5重量%)的阿魏酸。

[0075] 在一些实施方案中,所述组合物中抗坏血酸与脲试剂之比为1.8-2.2。在一些实施方案中,所述局部组合物包含:约10重量%抗坏血酸;约5重量%脲试剂;1,3-丙二醇溶剂;以及一种或多种可选的额外组分。在某些实施方案中,所述一种或多种任选的额外组分包括海岸松树皮提取物。在一些实施方案中,所述组合物包含2重量%或更少的海岸松树皮提取物,例如1.5%或更少,1%或更少或0.5%或更少(例如,约0.5重量%)的海岸松树皮提取物。

[0076] 在一些实施方案中,所述组合物中抗坏血酸与脲试剂之比为1.0-1.3,例如1.25。在一些实施方案中,所述局部组合物包含:约25重量%抗坏血酸;约20重量%脲试剂;1,3-

丙二醇溶剂;以及一种或多种可选的额外组分。在某些实施方案中,一种或多种任选的额外组分包括羟基酸,例如乙醇酸、乳酸、扁桃酸、水杨酸、辛酰基水杨酸、水杨酰基植物鞘氨醇、葡糖酸内酯、乳糖酸、麦芽糖酸或其组合。在一些实施方案中,所述羟基酸是水杨酸。在一些实施方案中,所述组合物包含3重量%或更少的羟基酸,例如2%或更少或1%或更少(例如,约2重量%)的羟基酸。

[0077] 在一些实施方案中,所述组合物中抗坏血酸与脲试剂之比为约1(例如1:1)。在一些实施方案中,所述局部用组合物包含:约5重量%抗坏血酸;约5重量%脲试剂;1,3-丙二醇溶剂;以及一种或多种可选的额外组分。在某些实施方案中,所述一种或多种任选的额外组分包括泛醇。在一些实施方案中,所述组合物包含10重量%或更少的泛醇,例如5%或更少、4%或更少、3%或更少、2%或更少或1%或更少(例如,约4重量%)的泛醇。在一些实施方案中,所述组合物包含约1重量%-约6重量%的泛醇,例如约6重量%、约5重量%、约4重量%、约3重量%、约2重量%或约1重量%的泛醇。在某些实施方案中,所述一种或多种任选的额外组分包括透明质酸复合物。在一些实施方案中,所述组合物包含2重量%或更少的透明质酸复合物,例如1.5%或更少、1%或更少或0.5%或更少(例如约1重量%)的透明质酸复合物。

[0078] 在一些实施方案中,本公开制剂是浓缩物,其通常:不含硅氧烷,并且“基本上不含”水。“基本上不含”水是指(i)不会故意将水添加至浓缩物中,和(ii)浓缩物中水的量小于浓缩物的约2重量%,优选小于1重量%,更优选小于约0.5%,还更优选小于约0.1%。在某些实施方案中,所述浓缩物也不含油或脂质。

[0079] 乳液组合物

[0080] 应理解,具有特定量的抗坏血酸(例如,如本文所述)的任何非水液体组合物可以与不混溶的相或成分(例如,油组分)组合以产生乳液组合物。在一些实施方案中,构成乳液组合物的第一相的非水液体组合物被称为浓缩物。可以将所述液体浓缩物与一种或多种额外组分(例如不混溶的油相或组分和任选的乳化剂)混合以产生乳液。可获得多种制备乳液的方法和成分,并且它们可以用于主题乳液组合物中。

[0081] 在一些实施方案中,本公开的乳液组合物称为凝胶。

[0082] 任何方便的油和脂质可用于主题乳液的油组分中。油组分或油相指与非水液体组合物不混溶的任何相。在一些实施例中,所述油组分是基于硅氧烷的,例如,包括硅氧烷聚合物。在一些实施方案中,所述油组分包括硅油或硅氧烷弹性体,例如聚有机硅氧烷。在一些实施方案中,硅氧烷聚合物具有双重特性,并且可以用作乳化剂和/或用作乳液组合物的连续/分散相。

[0083] 有利的油和脂质包括但不限于:硅油、亚麻子油、几滴椿花油、澳洲坚果油、玉米油、水貂油、橄榄油、牛油果油、山茶花油、蓖麻油、红花油、杏子油、肉桂油、荷荷巴油、葡萄油、葵花油、杏仁油、菜子油、麻油、小麦胚芽油、米胚芽油、米糠油、棉籽油、大豆油、花生油、续断油、月见草油、蛋油、印楝油、肝油、甘油、甘油三辛酸酯、季戊四醇四八酸酯、甘油三异棕榈酸酯、胆固醇、游离脂肪酸及其组合。

[0084] 在制备主题乳液时,可以使用任何方便的乳化剂或乳化剂,以稳定组合物并防止油组分从溶剂溶液(例如非水性液体组合物)中分离。示例性的乳化剂包括但不限于聚山梨醇酯、月桂醇聚醚-4、鲸蜡基硫酸钾以及基于硅氧烷和硅氧烷弹性体的乳化剂和乳化共混

物。在一些实施方案中，向其中少量加入表面活性剂，例如单酸甘油酯、脱水山梨醇脂肪酸酯或聚甘油脂肪酸酯、聚氧乙烯硬化的蓖麻油、聚氧乙烯脂肪酸醚，并且进一步提高了稳定性。

[0085] 储存稳定性

[0086] 当将浓缩物在室温下储存12个月或更长时，本公开的高效维生素C制剂能够保持起始抗坏血酸含量的至少90％。

[0087] 组合物中抗坏血酸含量的量可使用多种技术测定，包括但不限于：滴定法、分光光度法、电化学法、荧光法、酶法和色谱法。用于测定局部制剂中抗坏血酸含量的方法可能由于赋形剂或其他抗氧化剂(例如，稳定维生素C的试剂)以及降解产物的存在而变得复杂/混杂。在以上列出的方法中，高效液相色谱法是优选的。参见AM Maia et al.，“Validation of HPLC stability-indicating method for Vitamin C in semisolid pharmaceutical/cosmetic preparations...”Talanta第71卷，639-643页(2007)。

[0088] 在一些实施方案中，本公开的储存稳定的组合物显示在密闭容器中在40℃±2℃下储存6周或更长(例如8周或更长、10周或更长、12周或更长、18周或更长、24周或更长，或甚至更长)后，抗坏血酸的降解小于10mol％，例如在储存之前最初存在于组合物中的抗坏血酸的降解小于9mol％、小于8mol％、小于7mol％、小于6mol％、小于5mol％、小于4mol％、小于3mol％、小于2mol％。

[0089] 在一些实施方案中，在密闭容器中在45℃±2℃下储存4周或更长(例如，6周或更长，8周或更长、10周或更长、12周或更长、18周或更长、24周或更长、或甚至更长)后，本公开的储存稳定的组合物显示抗坏血酸的降解小于10mol％，例如在储存之前最初存在于组合物中的抗坏血酸的降解小于9mol％、小于8mol％、小于7mol％、小于6mol％、小于5mol％、小于4mol％、小于3mol％、小于2mol％。

[0090] 在一些实施方案中，在密闭容器或多用途容器中在25℃±2℃下储存6个月或更长(例如8个月或更长、10个月或更长、12个月或更长、18个月或更长，或甚至更长)后，本公开的储存稳定的组合物显示抗坏血酸的降解小于10mol％，例如在储存之前最初存在于组合物中的抗坏血酸的降解小于9mol％、小于8mol％、小于7mol％、小于6mol％、小于5mol％、小于4mol％、小于3mol％、小于2mol％。在某些实施方案中，将所述组合物存储于密封的容器中。在某些实施方案中，将所述组合物储存于多用途容器中。

[0091] 在一些实施方案中，在密闭容器或多用途容器中在25℃±2℃下储存12个月或更长(例如18个月或更长、24个月或更长，或甚至更长)后，本公开的储存稳定的组合物显示抗坏血酸的降解小于20mol％，例如在储存之前最初存在于组合物中的抗坏血酸的降解小于15mol％、小于12mol％、小于10mol％、小于8mol％、小于6mol％、小于6mol％、小于4mol％、小于3mol％、小于2mol％。在某些实施方案中，将所述组合物存储于密封的容器中。在某些实施方案中，将所述组合物储存于多用途容器中。

[0092] 容器

[0093] 在一些实施方案中，本公开的高效维生素C浓缩物与第二非水制剂(即油、酯和/或硅氧烷载体)一起施用。可以将所述两种组合物预先填充到“双室”容器(其中在分配之前，两种制剂分开存储的泵容器)中，其中本发明的高效维生素C浓缩物储存于第一室，而非水制剂储存于第二室。一些双室容器具有两个分开的致动器/泵，每一个具有用于分配两种制

剂之一的孔。其他双室容器包含两个泵和一个致动器，从中并排(例如，通过两个孔)或从单个共享孔中分配两种制剂。美国专利No.6,462,025中描述了双室容器的非限制性实例。

[0094] 可以使用适合于存储和/或分配主题制剂的任何容器。所述容器可以提供用于容纳所述组合物以及与大气隔离的密封环境。所述容器可以在存储期间防止不期望的降解，例如防止从大气或周围环境吸收光和/或湿气。提供了预先填充有储存稳定的局部组合物(例如，如本文所述)的多用途容器中的抗坏血酸的即用型局部制剂。

[0095] 可以包括用于容器的其他包装。在某些情况下，所述包装提供进一步的防止从大气或周围环境吸收光和/或湿气的障碍物。

[0096] 制备方法

[0097] 本公开还提供稳定抗坏血酸以进行存储的方法，所述方法包括制备任一种主题制剂(例如，如本文所述)，例如通过将抗坏血酸与脲试剂和一种或多种任选的额外组分溶于非水溶剂中，以提供能够稳定储存的稳定的液体组合物。

[0098] 在一些实施方案中，所述方法包括组合：

[0099] 1．1重量%-20重量%脲试剂，其选自尿素、羟乙基脲及其组合；

[0100] 2．10重量%-94重量%的非水皮肤相容性溶剂，其包括$C_{(3-6)}$多元醇、乙氧基二甘醇、二甲醚或其组合；和

[0101] 3.任选的一种或多种额外试剂；和

[0102] 4．5重量%-28重量%的抗坏血酸；

[0103] 从而将抗坏血酸溶解以产生储存稳定的非水单相的抗坏血酸透明液体组合物。在某些实施方案中，将所述一种或多种额外试剂组合，其包括：0.5%-2%的阿魏酸；和0.5%-2%的海岸松树皮提取物。在某些实施方案中，将所述一种或多种额外试剂组合，其包括：3重量%-10重量%的壬二酸。

[0104] 在一些实施方案中，所述方法进一步包括：将0.5重量%-2重量%的维生素E和1.5重量%-5重量%的乳化剂组合以产生第二液体组合物；和将第二液体组合物与抗坏血酸的液体组合物组合以产生乳液。在一些实施方案中，所述方法进一步包括：将0.5重量%-2重量%的脂质组分和1.5重量%-5重量%的乳化剂组合以产生第二液体组合物；和将第二液体组合物与抗坏血酸的液体组合物组合以产生乳液。

[0105] 在所述方法的一些实施方案中，将所述一种或多种额外试剂组合，其包括：0.5重量%-2重量%的羟基酸。在某些实施方案中，所述羟基酸选自乙醇酸、乳酸、扁桃酸、水杨酸、辛酰基水杨酸、水杨酰基植物鞘氨醇、葡糖酸内酯、乳糖酸、麦芽糖酸及其组合。

[0106] 还提供通过根据本文描述的任一种实施方案的方法生产的产品储存稳定的制剂。

[0107] 定义

[0108] 显示以下定义以说明和限定说明书中使用的术语的含义和范围。

[0109] 必须注意，如本文和所附权利要求书中所使用，除非上下文另外明确指出，单数形式的“一”、“一种”和“所述”包括复数指示物。例如，术语“引物”是指一个或多个引物，即单个引物和多个引物。还应注意，可以将权利要求书撰写成排除任何可选要素。这样，该陈述旨在作为与权利要求要素的记载相关联地使用诸如“唯一”、“仅”等排他性术语或使用“负性”限制的在先基础。

[0110] “至少一个”是指一个或多个，并且还包括单个组分以及混合物/组合。

[0111] 在所有情况下，用于描述成分数量和/或反应条件的数字应理解为被术语“约”修饰。除非另有说明，百分数和比例应理解为基于浓缩物的总重量。

[0112] 数值范围旨在包括在所记载范围内的数字，以及给定范围之间的子范围的组合。例如，范围1-5包括1、2、3、4和5，以及子范围如2-5、3-5、2-3、2-4、1-4等。

[0113] 术语“制剂”和“组合物”在本文可互换使用。

[0114] 应理解，本公开的教导不限于所描述的特定实施方案，并且因此当然可以变化。还应理解，本文中使用的术语仅出于描述特定实施方案的目的，而不意欲限制本发明，因为本教导的范围将仅由所附权利要求书限制。

[0115] 本文使用的章节标题仅出于组织目的，而不被解释为以任何方式限制所描述的主题。尽管结合各种实施方案描述了本教导，但是并不意欲将本教导限制于这种实施方案。相反，本领域技术人员将理解，本教导涵盖各种替代、修改和等同物。除非另有定义，否则本文使用的所有技术和科学术语具有与本公开所属领域的普通技术人员之一通常所理解的相同含义。尽管类似于或等同于本文描述的那些的任何方法和材料也可以用于本教导的实践或测试中，但是本文描述了一些示例性方法和材料。

[0116] 任何出版物的引用是出于其在申请日之前公开，并且不应被解释为承认本权利要求书无权凭借在先发明而早于该出版物。此外，提供的公开日可以与可以独立确认的实际公开日不同。本文提及的所有专利和出版物均明确地通过引用并入。

[0117] 对于本领域技术人员而言，在阅读本公开后将显而易见的是，本文描述和阐明的每个单独的实施方案具有离散的组件和特征，所述组件和特征可容易地与其他若干个实施方案的任一个的特征分离或组合而不脱离本教导的范围或精神。任何记载的方法可以按照记载的事件的顺序或在逻辑上可能的任何其他顺序进行。

[0118] 通过参考以下实施例进一步定义本发明。这些实施例是代表性的，并且不应解释为限制本发明的范围。

具体实施方式

[0119] 实施例1：评估制剂组分

[0120] 进行一系列实验以评估和优化主题制剂的组分。AA是指L-抗坏血酸。U是指尿素。%值是wt%。

[0121] 实验概述：

[0122] 抗坏血酸与脲

[0123] -重结晶前溶于1,3-丙二醇的AA的最大量为～12%。对于丙二醇(1,2丙二醇)也观察到该溶解度极限。

[0124] -首先：以20%AA和15%U将AA/U完全溶于1,3丙二醇中。

[0125] -降低至10%U含量，并且仍然没有重结晶。

[0126] -降低至5%U含量，并且发生重结晶。

[0127] -测试8%U含量，并且发生重结晶。

[0128] -因此10%U含量似乎接近溶解20%AA所需的最小量的U。

[0129] -U与15%的AA含量组合：

[0130] -5%U防止重结晶

[0131] -3.75%U防止重结晶

[0132] -2.5%U导致重结晶

[0133] -最大饱和水平实验

[0134] -1,3丙二醇中的30%AA、20%U导致重结晶

[0135] -28%的AA、20%U导致完全溶解的AA而没有重结晶

[0136] -该组合物的限制是U在1,3丙二醇中的溶解度-在U重结晶变得明显之前可以达到～27.8%的饱和度

[0137] -使用这些数字可获得以下方程式,从而测定高浓度抗坏血酸制剂中的U量以及AA与U之比:

[0138] -(AA-X)*1.25＝U%,其中X＝AA在所选溶剂中的最大溶解度%。如上所述,在这种情况下,X＝12%。

[0139] 方程式与包括5%抗坏血酸的下限的组合物有关,因为包括了提供非常低或几乎没有AA溶解度的其他多元醇,例如二甲基异山梨醇(DMI)。因此,当丙二醇和DMI的混合物用作溶剂时,例如,取决于所使用的丙二醇和DMI之比,X值可以为5%(AA的最大溶解度)。

[0140] 溶剂

[0141] 确定1,3丙二醇、1,2丙二醇、丁二醇、戊二醇和己二醇是优选的溶剂。1,3丙二醇(商品名:Zemea)与所描述的各种多元醇本质上是不同的并且是优选的。以下是对各种多元醇的综述,以及1,3丙二醇为何如此独特和优选的原因:

[0142] -在本领域有时称为丙二醇的1,3-丙二醇的独特之处在于它具有对皮肤的温和性(即使以纯的或浓度为100%使用)、相对较低的粘度(因此感觉皮肤“轻盈”)、环境友好性(不是石油衍生的)、天然衍生物(玉米或甘蔗)、低气味和适度的溶解抗坏血酸的能力。

[0143] -在本领域中也称为丙二醇的1,2-丙二醇引起皮肤刺激和敏感性是众所周知的,尽管粘度低并且具有适度的溶解抗坏血酸的能力。此外,它衍生自石油并且具有令人不愉快的气味,令人联想到丙酮。

[0144] -在本领域中也称为丁二醇的1,3-丁二醇是低粘度的,具有适度的溶解抗坏血酸的能力,并且对皮肤相对温和。但是,像丙二醇一样,它衍生自石油(非环境友好)并且具有令人不愉快的气味,令人联想到丙酮。

[0145] -也适用于二丙二醇

[0146] -在本领域中也称为戊二醇的1,5-戊二醇具有适度的溶解抗坏血酸的能力,气味低,并且某些形式不是衍生自石油,而是衍生自甘蔗或玉米。然而,一旦施用于皮肤,它赋予皮肤“较重”、较不理想的质感。此外,其推荐使用水平上限为5%,从而限制了其作为主要溶剂的使用。

[0147] -1,2-己二醇具有适度的溶解抗坏血酸的能力。然而,当施用于皮肤时,它赋予皮肤“较重”、较不理想的质感,具有令人不愉快的气味,令人联想到丙酮,并且是衍生自石油。此外,其推荐使用水平上限为10%,限制了其作为主要溶剂的使用。

[0148] -甘油和二甘油具有适度的溶解抗坏血酸的能力,对皮肤相对温和,气味低,且不是衍生自石油。然而,它们具有非常粘的性质,不仅赋予皮肤不期望的“重”质感,而且还赋予极其粘稠的质感。

[0149] -二甲基异山梨醇对皮肤相对温和,不是衍生自石油,并且在施用于皮肤时赋予

“轻盈”的期望质感。然而，其溶解抗坏血酸的能力非常有限，并且具有轻微但明显的化学气味，令人联想到氯。

[0150] 脲试剂

[0151] 尿素比羟乙基脲更优选。对此存在许多的原因：

[0152] -脲在免洗应用中以足够低的浓度(10-15％和以下)使用时，具有期望的保湿、屏障修复和非常温和的角质层分离性质，所述性质的组合非常有效地改进干燥和/或粗糙皮肤的感觉和外观。

[0153] -尿素不仅天然存在于人体中，而且特别存在于皮肤中，其中它作为天然保湿因子(NMF)。

[0154] -羟乙基脲具有类似的保湿性质，但不具有与尿素相同水平的屏障修复和温和的角质层分离性质。

[0155] -此外，羟乙基脲可含有痕量的二乙醇胺，其被加利福尼亚州第65号提案列为潜在的致癌物，并要求在出售给消费者的产品上提出警告。因此，至少一个羟乙基脲制造商已经表示将停止生产该成分(AkzoNobe1)。

[0156] 可选的额外组分

[0157] 针对其与1,3-丙二醇、1,2-丙二醇和1,3-丁二醇的相容性(例如，混溶性)选择额外成分。下文显示有关每个可选额外组分的附加注释和观察结果。

[0158] 泛醇(维生素原B5)

[0159] -它是对皮肤具有舒缓和保湿性能的保湿剂。对映体D-泛醇和L-泛醇均是有效的保湿剂。然而，只有D-泛醇在皮肤中转化为泛酸，这赋予皮肤额外的益处(例如，伤口愈合)。

[0160] -研究表明它可以减少其他成分对皮肤的刺激

[0161] -研究还表明屏障修复能力(刺激生理脂质合成)

[0162] -DL-泛醇是两种对映体的外消旋混合物;它是粉末/结晶形式。

[0163] -D-泛醇是粘性液体。

[0164] -DL-泛醇可自由溶于1,3丙二醇、1,2丙二醇和1,3丙二醇(直至50％)

[0165] -D-泛醇也可自由溶于1,3丙二醇、1,2丙二醇和1,3丙二醇，在任何浓度下均无重结晶风险(因为它在室温下已是液体)。

[0166] -在1％及更高的浓度下，表皮失水的抑制作用明显。

[0167] 透明质酸

[0168] -透明质酸是具有在皮肤上形成防止表皮失水的粘弹性膜的能力的保湿剂。

[0169] -它通常以其盐形式(透明质酸钠)掺入水溶液中

[0170] -然而，存在一种很大程度上不含水的原料共混物，其中将其掺入聚甲基丙烯酸甘油酯、丁二醇(1,3丁二醇)和纳豆胶的载体中(Innovation公司的商品名Hydrafilm 3MW)。这使其与本公开的非水制剂相容。

[0171] -来自Innovation公司的文献表明该材料的使用占最终制剂的9.1重量％。

[0172] -化学组成如下：

[0173] -75-85％聚甲基丙烯酸甘油酯

[0174] -15-20％丁二醇

[0175] -.5-2％纳豆胶

[0176] -.5-2%透明质酸

[0177] 海岸松树皮提取物

[0178] -海岸松物种的树皮提取物的组分表明再循环维生素C的能力。

[0179] -另外,有研究表明它们的一般抗氧化、抗炎和抗痤疮特性。

[0180] -当期望海岸松树皮提取物时,碧萝芷(pycnogenol)可以用作替代,

[0181] -在主题制剂中使用来自Kinetik的名为Pantrofina Skin360(PS360)的材料共混物

[0182] -与碧萝芷不同,PS360已是液体形式,因为它使用二甘油作为溶剂,使其易于掺入

[0183] -此外,Res Pharma Industriale提供体外和临床数据,以按PS360重量的0.5%的浓度表明针对自由基损伤、炎症和痤疮的功效。

[0184] -化学组成如下:

[0185] -90-95%二甘油

[0186] -5-10%的海岸松树皮提取物

[0187] 羟基积雪草苷

[0188] -积雪草提取物因其舒缓性能而经常使用。

[0189] -羟基积雪草苷是积雪草的高度纯化的糖基化三萜。它由原材料供应商SEPPIC销售,SEPPIC共享的体外和临床数据表明其对皮肤的抗炎和其他作用。

[0190] -这是一种非常昂贵的成分(每克$6.10),但来自SEPPIC的临床数据表明在浓度为0.2%时期望的减少红斑(皮肤发红)的能力。

[0191] -浓度为0.2%的羟基积雪草苷可溶于1,3丙二醇、1,2丙二醇和1,3丁二醇。

[0192] 壬二酸

[0193] -针对治疗痤疮、酒渣鼻和黄褐斑的能力充分研究了壬二酸(AzA),因为它已被研究并作为处方药出售。尽管了解甚少,但据信这些作用是AzA的抗菌、消炎和角质层分解作用以及其引起异常黑素细胞凋亡的独特能力的结果。

[0194] -其在大多数溶剂中难溶。因此,当前市场上所有产品(处方药和化妆品)以不透明乳液出售,其中AzA不溶解,而是精细研磨成粉末并悬浮于粘性载体中。

[0195] -由于无法溶解作为用于将活性成分最大递送至皮肤中的优选组分AzA,处方产品Finacea(目前被认为是金标准)后的团队选择控制pH,因为他们发现与常识相反,AzA的盐形式(在pH值高于AzA的pKa(4.15)的水性环境中形成)在渗透皮肤方面略好。

[0196] -我发现AzA可以以相对较高的浓度(最高10%)溶于1,3丙二醇中。

[0197] -羟乙基脲的存在可以略微提高AzA在1,3丙二醇中的溶解度。

[0198] -例如,可以将7.5%AzA与10%AA、5%U一起溶于1,3丙二醇基质中。

[0199] 阿魏酸

[0200] -阿魏酸是增强AA对皮肤的光保护作用的抗氧化剂。它也可以在水性体系中或多或少地稳定AA。

[0201] -阿魏酸易溶于1,3丙二醇、1,2丙二醇、1,3丁二醇和二甲基异山梨醇

[0202] -异山梨醇可通过增强皮肤渗透来提高阿魏酸的功效。

[0203] 乙酰姜油酮

[0204] -乙酰姜油酮是可防止脂质过氧化的广谱抗氧化剂。它被设计为姜油酮的一种更

稳定、更有效的衍生物。

[0205] -Sytheon提供的体外和临床数据表明其抗氧化、光保护和抗老化特性

[0206] -乙酰姜油酮可用作生育酚的替代。

[0207] -乙酰姜油酮易于以期望浓度(.5-1%)溶于1,3丙二醇、1,2丙二醇和1,3丁二醇，从而消除了生育酚所需的对乳化剂的需求

[0208] 甘草酸

[0209] -与甘草根的许多其他衍生物(光果甘草、乌拉尔甘草)一样，甘草酸具有抗炎、抗氧化和皮肤增白的特性。

[0210] -与18B-甘草次酸不同，甘草酸在1,3-丙二醇中显示溶解性。

[0211] -可以使用甘草根的其他衍生物，例如甘草酸二钾、甘草酸单铵等。

[0212] 实施例2:示例性制剂

[0213] 制备并评估表2的示例性制剂。

[0214]

表 2: 示例性制剂 1-4

制剂	1,3-丙二醇	尿素	L-抗坏血酸	阿魏酸	二甲基甲硅烷基化硅石
1 (精华液)	69.5%	10%	20%	0.5	
2 (凝胶)	65%	10%	20%		5%
3 (冲洗面膜)	52%	20%	28%		
4 (精华液)	81%	3.75 %	15%		

[0215] 实施例4:示例性制剂

[0216] 抗坏血酸与尿素之比

[0217] 为了确定本公开组合物的抗坏血酸与尿素的期望比，首先确定暴露于热下(不超过80℃以防止抗坏血酸降解)的可在给定的溶剂中溶解的抗坏血酸的最大浓度，冷却时不沉淀。实验表明，对于1,3丙二醇、丙二醇(1,2丙二醇)和丁二醇(1,3丁二醇)，该浓度约为10-12%，而对于二甲基异山梨醇则明显更低。

[0218] 接着，使用尿素作为助溶剂将超过上述最大浓度的抗坏血酸的浓度溶解。使用尿素与抗坏血酸的不同浓度和比例进行的这种性质的重复实验表明这两种物质(抗坏血酸和脲)之间可用于创建保持稳定的完全溶解的组合物的以下关系：

[0219] (AA-X)*1.25＝U

[0220] AA＝抗坏血酸浓度

[0221] X＝选择的溶剂中抗坏血酸的最大溶解点

[0222] U＝尿素浓度

[0223] 当所用多元醇溶剂提供非常低的溶解度时，例如二甲基异山梨醇酯(DMI)，可以制备抗坏血酸浓度低至5%的组合物。因此，取决于丙二醇和DMI之比，例如，丙二醇和DMI的混合物可产生5%的X值(AA的最大溶解度)。

[0224] 通常，1,3-丙二醇优于1,2-丙二醇、丁二醇、戊二醇或己二醇。1,3丙二醇优于本领域中描述的各种多元醇。以下是对各种多元醇的综述，以及1,3丙二醇为何如此独特和优选

的原因：

[0225] 在本领域有时称为丙二醇的1,3-丙二醇的独特之处在于它具有对皮肤的温和性(即使以纯的或浓度为100％使用)、相对较低的粘度(因此感觉皮肤“轻盈”)、环境友好性(不是石油衍生的)、天然衍生物(玉米或甘蔗)、低气味和适度的溶解抗坏血酸的能力。

[0226] 在本领域中也称为丙二醇的1,2-丙二醇尽管粘度低并且具有适度的溶解抗坏血酸的能力,但引起皮肤刺激和敏感性。此外,它衍生自石油并且具有令人不愉快的气味,令人联想到丙酮。

[0227] 在本领域中也称为丁二醇的1,3-丁二醇是低粘度的,具有适度的溶解抗坏血酸的能力,并且对皮肤相对温和。但是,像丙二醇一样,它衍生自石油(非环境友好)并且具有令人不愉快的气味,令人联想到丙酮。

[0228] 应注意,这些特性也适用于二丙二醇

[0229] 在本领域中也称为戊二醇的1,5-戊二醇具有适度的溶解抗坏血酸的能力,气味低,并且某些形式不是衍生自石油,而是衍生自甘蔗或玉米。然而,当施用于皮肤时,它赋予皮肤“较重”、较不理想的质感。此外,其推荐使用水平通常上限为5％,从而限制了其作为主要溶剂的使用。

[0230] 1,2-己二醇具有适度的溶解抗坏血酸的能力。然而,当施用于皮肤时,它赋予皮肤“较重”、较不理想的质感,具有令人不愉快的气味,令人联想到丙酮,并且是衍生自石油。此外,其推荐使用水平上限为10％,从而限制了其作为主要溶剂的使用。

[0231] 甘油和二甘油具有适度的溶解抗坏血酸的能力,对皮肤相对温和,气味低,且不是衍生自石油。然而,它们具有非常粘的性质,不仅赋予皮肤不期望的“重”质感,而且还赋予极其粘稠的质感。

[0232] 二甲基异山梨醇对皮肤相对温和,不是衍生自石油,并且在施用于皮肤时赋予“轻盈”的期望质感。然而,其溶解抗坏血酸的能力非常有限,并且具有轻微但明显的化学气味,令人联想到氯。

[0233] 尿素优于羟乙基脲。对此存在许多原因,概述如下：

[0234] 尿素在免洗应用中以足够低的浓度(10-15％和以下)使用时,具有期望的保湿、屏障修复和非常温和的角质层分离性质,所述性质的组合非常有效地改进干燥和/或粗糙皮肤的感觉和外观。尿素不仅天然存在于人体中,而且特别存在于皮肤中,其中尿素作为天然保湿因子(NMF)起作用。

[0235] 羟乙基脲具有类似的保湿性质,但不具有脲的屏障修复和温和的角质层分离性质。此外,羟乙基脲可含有痕量的二乙醇胺,其是一种潜在的致癌物。

[0236] 可以包含与目标抗坏血酸/溶剂/尿素组合相容的额外成分。

[0237] 制备表3的示例性制剂并将其评估为具有包括储存稳定性的期望性质。

[0238]

表 3

示例性组合物的组分(重量%)							
制剂	1	2	3	4	5	6	7
抗坏血酸	5%	5%	10%	15%	15%	20%	25%
尿素/羟乙基脲	5%	5%	3%	8%	8%	10%	20%
C3-C6 多元醇	84.3% 1,3-丙二醇	53.8% 1,3 丙二醇	75.8% 1,3-丙二醇	72.9 % 1,3-丙二醇	50% 1,3 丙二醇	69 % 1,3-丙二醇	53% 1,3-丙二醇
添加剂 1	5% 泛醇	5% 泛醇	7.5% 壬二酸	.5% 乙酰基油酮 (商品名 Synoxyl AZ)	.5% 阿魏酸	0.5% 阿魏酸	2% 水杨酸
添加剂 2	0.2%羟基积雪草苷	0.2%羟基积雪草苷	0.5%海岸松提取物 (二甘油，海岸松树皮提取物；商品名 Pantrofina Skin360)	0.5%海岸松提取物 (二甘油，海岸松树皮提取物；商品名 Pantrofina Skin360)	1%生育酚	0.5% 海岸松提取物 (二甘油，海岸松树皮提取物；商品名 Pantrofina Skin360)	
添加剂 3	0.5%海岸松提取物 (二甘油，海岸松树皮提取物；商品名 Pantrofina Skin360)	0.5%海岸松提取物 (二甘油，海岸松树皮提取物；商品名 Pantrofina Skin360)	0.2% 羟基积雪草苷	1% 阿魏酸	.5%双乙基己基羟基二甲氧基苄基丙二酸酯(商品名 Ronacare AP)		
添加剂 4		15% 二甲基异山梨醇	3% 泛醇	5% 泛醇	25%硅基乳化剂(聚二甲基硅氧烷、聚二甲基硅氧烷/peg-10/15 交联聚合物；商		

[0239]

添加剂 5		30%硅基乳化剂(聚二甲基硅氧烷、聚二甲基硅氧烷/peg-10/15 交联聚合物；商品名 KSG-280)		0.1%羟基积雪草苷	品名 KSG-280)	
添加剂 6		.5%双乙基己基羟基二甲氧基苄基丙二酸酯(商品名 Ronacare AP)				

其他变型：二甲基异山梨醇、辛二醇或癸二醇可在表 3 的组合物中用作替代或额外溶剂。

[0240] 实施例3:存储稳定性研究

[0241] 稳定性方法

[0242] 将样品在40摄氏度的密封容器中储存长达12周。6周时的初步结果显示于表4。通常，在这些条件下储存6周等同于在室温下储存1年。每周取样容器中的组合物，并使用HPLC分析评估维生素C的降解水平。

[0243] 组合物

[0244] 制备示例性的组合物，其包含约20％维生素C(表3中所指的制剂6)或约25％维生素C(表3中所指的制剂7)。

[0245] 将这些组合物的储存稳定性与对照组合物比较，所述对照组合物包括溶于水中的相同量的维生素C而不含其他成分。结果显示于表4。示例性精华液(约20％维生素C)和示例性面膜(约25％维生素C)组合物在6周后仍在规范内；相反地，对照组合物在测试的第3周(或等同于在室温下6个月)时不符合规范(OOS)。

[0246]

表 4: 储存稳定性

储存时间		HPLC 测得的%维生素 C			
周 40℃	等同于室温下的月	精华液	精华液对照	面膜	面膜对照
0	0	20.81	20.56	26.25	25.65
1	2	20.76	20.28	26.52	24.67
2	4	20.85	19.29	26.81	23.83
3	6	20.31	17.53*	25.59	19.39*
4	8	19.72	14.12*	24.40	17.32*
5	10	19.14	13.21*	22.66	15.56*
6	12	18.28	11.02*	22.56	13.83*

[0247] *表示样品已根据不合格规范(OOS)标准评估为OOS：精华液(20％维生素C)18.00wt％或更少(误差界限为+2.00)；和面膜(25％维生素C)22.50wt％或更少(误差界限为+2.50)。

[0248] 实施例4：对比研究

[0249] 美国专利号6,020,367(专利‘367)尝试表明维生素C在多元醇中的“过饱和溶液”的可行性。根据本公开制备了若干种专利‘367的组合物。然而，维生素C专利‘367的许多“过饱和溶液”实际上并不随时间而在室温下保持溶解。相反，溶液导致形成维生素C晶体，晶体首先产生浑浊的外观，然后向下沉降。这样的组合物是不均匀的并且不适合用作最终产品。

[0250] 甘油溶剂

[0251] 制备了25％抗坏血酸和75％甘油的混合物。将抗坏血酸在95℃下加热溶解以产生透明溶液。冷却至室温后，在储存的最初24小时内，结晶变得明显。

[0252] 丁二醇溶剂

[0253] 根据专利‘367，丁二醇具有较低的溶解抗坏血酸的能力。制备了25％抗坏血酸和75％丁二醇的混合物。即使在最高温度95℃(在搅拌下)下加热，丁二醇未能溶解抗坏血酸含量，从而在停止搅拌后留下“浑浊”的外观和沉淀。

[0254] 丙二醇溶剂

[0255] 根据专利‘367，这些溶剂中丙二醇溶解抗坏血酸的能力最低。制备了25％抗坏血酸和75％丙二醇的混合物。将抗坏血酸在95℃下加热溶解以产生透明溶液。冷却至室温后，

在储存的最初24小时内，结晶变得明显。

[0256] 重要的是注意抗坏血酸的脆弱性质使其不仅对水和空气而且对热的存在敏感。当加热到80℃以上时，即使在无水载体(如多元醇)中，也存在抗坏血酸降解的风险。当加热到上述85-95℃范围时，根据专利‘367的指示制备的上述溶液显示降解的迹象。

[0257] 美国公布文本2007/0077261(公布文本‘261)公开了包含大范围的抗坏血酸和尿素的组合物，但未能确定“下限”(溶解一定量的抗坏血酸所需的尿素的最小量)和“上限”(可通过此方法溶解的抗坏血酸的最大量)两者。

[0258] 公布文本‘261的实施例3公开了一种组合物，其包括：50％的丙二醇、22％的尿素和28％的抗坏血酸，搅拌下加热至75℃直至透明，然后冷却至室温。将该实施例重现。溶液在24小时内开始沉淀，这表明未能理解和阐明所需的尿素与抗坏血酸的所需比例。

[0259] 使用上文所列的本公开的方程式，将28％抗坏血酸溶于丙二醇中的正确的尿素浓度将是20％(适当的“下限”)。实际上，制备了28％的抗坏血酸和20％的尿素的丙二醇溶液，其即使在室温下储存30天后也保持完全溶解。此外，实验表明在尿素本身开始在溶液中沉淀之前，这些浓度的抗坏血酸(28％)和尿素(20％)也代表了可溶于丙二醇、丁二醇和丙二醇的最大浓度(“上限”)。

[0260] 实验表明在5-40％范围内的尿素浓度不能溶解多元醇基质中40％的抗坏血酸：

[0261] 40％抗坏血酸、5％尿素、55％丙二醇

[0262] 40％抗坏血酸、10％尿素、50％丙二醇

[0263] 40％抗坏血酸、20％尿素、40％丙二醇

[0264] 40％抗坏血酸、40％尿素、20％丙二醇

[0265] 将所有混合物加热至85℃。但是，即使在最高温度85℃下搅拌后，没有一个溶解。

[0266] 此外，在公布文本‘261的若干个实施例中公开的尿素含量不仅不必要地高(可能是由于未能确定“下限”)，而且使得组合物不能用作免洗面部产品。当将这些组合物施用于面部时，它们会立即产生强烈的灼烧和刺痛感。这可能是由于尿素的角质层分离性质所致。在用于面部的免洗产品中，最大尿素含量通常为10-15％。表2的制剂5被鉴定为冲洗产品。

[0267] 尽管已经具体描述了本发明的说明性实施方案，应当理解，在不脱离本发明的精神和范围的情况下，各种其他修改对于本领域技术人员将是显而易见的，并且可以容易地由本领域技术人员进行。因此，不意欲将所附权利要求书的范围限制于以上阐述的实施例和说明，而是将权利要求书解释为涵盖本发明中可专利新颖性的所有特征，包括配制局部应用的个人护理和皮肤病产品领域的普通技术人员将视为等同物的所有特征。