

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200480008473.0

[51] Int. Cl.

A61K 8/66 (2006.01)

A61K 38/46 (2006.01)

[43] 公开日 2007 年 5 月 16 日

[11] 公开号 CN 1964695A

[22] 申请日 2004.3.29

[21] 申请号 200480008473.0

[30] 优先权

[32] 2003.3.28 [33] US [31] 60/458,822

[86] 国际申请 PCT/US2004/009591 2004.3.29

[87] 国际公布 WO2004/087072 英 2004.10.14

[85] 进入国家阶段日期 2005.9.28

[71] 申请人 隆萨股份有限公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 J·古斯 M·F·楚扎克

V·伦蒂纳

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司

代理人 陈文青

权利要求书 2 页 说明书 19 页 附图 4 页

[54] 发明名称

局部用 L-肉毒碱组合物

[57] 摘要

本发明提供一种局部用组合物，该局部用组合物包含在对局部应用的药理学可接受的赋形剂中的有效量的下面组分：(a) L-肉毒碱，酰基 L-肉毒碱，及其盐或它们的混合物，和 (b) 一种或多种羟酸，蛋白水解酶，皮肤光亮剂，或它们的混合物。给予局部用组合物，以改善或防止有害的皮肤症状（表皮剥脱和失去皮肤弹性），剥脱皮肤，加速皮肤更新和/或使皮肤光亮。例如，给予该组合物，来使水痘感染引起的疤痕形成最少，日光灼伤引起的干燥和剥离最小，并提高皮肤弹性。局部用组合物的 pH 较好在约 3.5-8 范围。根据一个实施方式，局部用组合物的 pH 在约 3.5-6.5 或 7 范围。根据另一个实施方式，局部用组合物的 pH 在约 6-8 范围，较好在约 6.5-7.5 范围。根据一个优选实施方式，局部用组合物基本上不含 D-肉毒碱，酰基

D-肉毒碱，及其盐，更好的，所述组合物还基本上不含 LD-肉毒碱，酰基 LD-肉毒碱及其盐。

1.一种用于改善或防止有害的皮肤症状，剥脱皮肤，加速皮肤更新或使皮肤光亮的局部用组合物，该局部用组合物包含在对局部应用的药理学可接受的赋形剂中的有效量的下面组分：(a) L-肉毒碱，酰基 L- 肉毒碱，及其盐或它们的混合物，和(b)一种或多种羟酸，蛋白水解酶，皮肤光亮剂，或它们的混合物。

2. 如权利要求 1 所述的局部用组合物，其特征在于，局部用组合物的 pH 约为 3.5-8。

3. 如权利要求 1 所述的局部用组合物，其特征在于，局部用组合物的 pH 约为 6-8。

4. 前述权利要求中任一项所述的局部用组合物，其特征在于，所述羟酸是乙醇酸，乳酸，水杨酸，或它们的混合物。

5. 如权利要求 1-3 中任一项所述的局部用组合物，其特征在于，蛋白水解酶是木瓜酶，菠萝蛋白酶，或它们的混合物。

6. 如权利要求 1-3 中任一项所述的局部用组合物，其特征在于，皮肤光亮剂是黑色素抑制剂。

7. 如权利要求 6 所述的局部用组合物，其特征在于，黑色素抑制剂是熊果苷，曲酸，典酸模提取物，或它们的混合物。

8. 如权利要求 1-3 中任一项所述的局部用组合物，其特征在于，皮肤光亮剂是黑色素漂白剂。

9. 如权利要求 8 所述的局部用组合物，其特征在于，黑色素漂白剂是过氧化物，氢醌，酶葡萄糖氧化酶，或它们的混合物。

10. 前述权利要求中任一项所述的局部用组合物，其特征在于，局部用组合物选自：油膏，洗剂，凝胶，悬浮液，乳剂和乳膏。

11. 一种剥脱皮肤的方法，包括局部施用有效量的前述权利要求中任一项所述的局部用组合物。

12. 一种加速皮肤更新的方法，包括局部施用有效量的权利要求 1-10 中任一项所述的局部用组合物。

13. 一种使皮肤光亮的方法，包括局部施用有效量的权利要求 1-10 中任一项所述的局部用组合物。

14. 一种局部用组合物，包含在药理学可接受的赋形剂中的下面组分：(a)一种或多种添加剂，和(b)有效量的 L-肉毒碱，酰基 L-肉毒碱，及其盐，或它们的混合物，以改善或防止有害的皮肤症状，剥脱皮肤，和/或加速皮肤更新，所述局部用组合物的 pH 在约 6-8 范围。

15. 如权利要求 14 所述的局部用组合物，其特征在于，局部用组合物的 pH 约为 6.5-7。

16. 如权利要求 14 或 15 所述的局部用组合物，其特征在于，添加剂的最佳 pH 为约 6-7。

17. 如权利要求 14-16 中任一项所述的局部用组合物，其特征在于，添加剂是蛋白水解酶或皮肤光亮剂。

18. 如权利要求 17 所述的局部用组合物，其特征在于，蛋白水解酶是木瓜酶。

19. 如权利要求 17 所述的局部用组合物，其特征在于，皮肤光亮剂是葡糖氧化酶。

局部用 L-肉毒碱组合物

发明领域

本发明涉及一种局部用组合物，该组合物包含在药理学可接受的赋形剂中的下列组分：(a) L-肉毒碱，及其盐或混合物，和(b)一种或多种羟酸，蛋白水解酶，皮肤光亮剂(skin lightening agents)，或其混合物，用来改善或防止有害皮肤症状(如，表皮脱落和失去皮肤弹性)，剥脱皮肤，加速皮肤更新，和/或使皮肤光亮。

技术背景

美国专利 4,839,159 揭示用于改善或愈合皮肤病症的局部 L-肉毒碱组合物，皮肤症状包括皱纹，干燥或剥离皮肤，和灼伤(如，日光灼伤)，以及用于治愈和防止疤痕形成。

日本专利申请 8291039 揭示一种化妆品，它含有 0.01-30 重量%肉毒碱和/或氯化肉毒碱和 0.01-3 重量%的抗坏血酸衍生物。

因此，需要一种改善皮肤的改进的局部用组合物。

发明概述

本发明涉及一种局部用组合物，该组合物包含在用于局部应用的药理学上可接受的赋形剂中的下面组分：(a) L-肉毒碱，酰基 L-肉毒碱，及其盐或混合物，和(b)一种或多种羟酸，蛋白水解酶，皮肤光亮剂，或它们的混合物。可给予局部用组合物，以改善或防止皮肤的有害症状(如，表皮脱落和失去皮肤弹性)，剥脱皮肤，加速皮肤更新，和/或使皮肤光亮。例如，可给予该组合物来使水痘感染引起的疤痕形成最少，日光灼伤引起的干燥和剥离最小，并提高皮肤弹性。局部用组合物的 pH 较好在约 3.5-8 范围，更好约 6-6.5 或 7。根据一个实施方式，局部用组合物的 pH 在约 3.5-6.5 或 7 范围。根据另一个实施方式，局部用组合物的 pH 在约 6-8 范围，较好在约 6.5-7.5 范围。根据一个实施方式，局部用组合物基本上不含 D-肉毒碱，酰基 D-肉毒碱，及其盐，更好的，所述组合物还基本上不含 LD-肉毒碱，酰基 LD-肉毒碱及其盐。

已发现, pH 为 7 的局部用组合物与 pH 为 4、5 或 6 的类似组合物相比, L-肉毒碱能更有效更快剥脱皮肤。还发现, L-肉毒碱单独或与木瓜酶组合, 能比乙醇酸更快更有效地剥脱皮肤。最后, 发现, L-肉毒碱比外消旋肉毒碱 (即, DL-肉毒碱) 能更有效快速剥脱皮肤。

另一个实施方式是一种局部用组合物, 该组合物包含在药理学可接受的赋形剂中的下面组分(或基本上由下面组分组成): (a)一种或多种添加剂, 如一种或多种羟酸, 蛋白水解酶, 皮肤光亮剂, 或它们的混合物, 和(b)有效量的 L-肉毒碱, 酰基 L-肉毒碱, 及其盐或混合物, 以改善或防止皮肤的有害症状, 剥脱皮肤, 和/或加速皮肤更新。局部用组合物的 pH 约为 6-8, 较好约 6.5-7。根据一个较好实施方式, 局部用组合物包含最佳 pH 约为 6-7 的添加剂(即, 添加剂能最有效达到其预期目的的 pH 约为 6-7)。例如, 添加剂可以是蛋白水解酶(如, 木瓜酶) 或皮肤光亮剂(如, 葡糖氧化酶), 其最佳 pH 约为 6-7。

不受任何具体理论的限制, 申请人相信 L-肉毒碱的内盐在改善或防止有害的皮肤症状, 剥脱皮肤, 加速皮肤更新, 和/或使皮肤光亮方面比 L-肉毒碱的酸形式具有更高的活性。在 pH 约为 3.8, L-肉毒碱以 50%酸和 50%内盐存在。在更高 pH 时, L-肉毒碱主要以内盐存在。在本申请所述的所有实施方式中, 以局部用组合物中 L-肉毒碱总量为 100%计, L-肉毒碱的内盐在局部用组合物中的浓度较好为至少 80、85、90 或 95 重量%。

另一个实施方式是一种治疗干燥、剥离、疤痕或缩皱皮肤的方法, 该方法是局部施用有效量的本发明局部用组合物。

又一个实施方式是一种剥脱皮肤的方法, 该方法是局部施用有效量的本发明局部用组合物。用来剥脱皮肤的蛋白水解酶, 如木瓜酶在使用大多数剥脱剂的 pH 下常常是无活性的, 例如羟酸(如, 乙醇酸, 乳酸和水杨酸)通常在 pH 等于或低于 4 下使用。相反, 本发明局部用组合物中的 L-肉毒碱对这样的蛋白水解酶没有不利的作用, 并发现, 在对酶的最佳 pH, 即 pH 约为 7 (如, 约 6-7 的 pH)下最有效。

又一个实施方式是加速皮肤更新的方法, 该方法是局部施用有效量的本发明局部用组合物。

又一个实施方式是使皮肤光亮的方法, 该方法是局部施用有效量的本发明局部用组合物。

附图简述

图 1 是显示完全剥脱的参与者百分数与用 L-肉毒碱乳膏在 4.0、5.0、6.0 或 7.0(实施例 7)pH 下剥脱天数的直方图。

图 2 是显示完全剥脱的参与者百分数与(a)没有治疗, (b)用乙醇酸乳膏在 pH 为 4.0, (c)用 L-肉毒碱乳膏在 pH 为 4.0, (d)用 L-肉毒碱乳膏在 pH 为 7.0 下剥脱天数的直方图, 如实施例 8 所述。

图 3 是显示完全剥脱的参与者百分数与(a)没有治疗, (b)用 5.6 % L-肉毒碱乳膏, (c)用 5.6 % 外消旋 DL-肉毒碱乳膏, (d)用 2.8% L-肉毒碱乳膏, 和(e)用 2.8 % 外消旋 DL-肉毒碱乳膏剥脱天数的直方图。

图 4 是显示完全剥脱的参与者百分数与(a)没有治疗, (b)用 6 PU 蛋白(水解单位)木瓜酶乳膏在 pH 为 7.0, (c)用 5.6 % L-肉毒碱乳膏在 pH 为 7.0, (d)用 5.6 % 乙醇酸乳膏在 pH 为 4.0, 和(e)用 6 PU 木瓜酶和 5.6 % L-肉毒碱乳膏在 pH 为 7.0 时剥脱天数的直方图。

发明详细说明

本文中, 术语“约”指在给定值的 10%内, 较好 5 %内, 更好 1 %内。或者, 术语“约”指在这类值的科学上可接受的误差范围内, 这取决于用可得到的工具进行的测定如何定性。

词语“药理学上可接受的”指添加剂或组合物, 当给药予哺乳动物时, 它们是药理学上可容忍的, 通常不会产生过敏或类似的不良反应, 如反胃, 眩晕等。

合适的酰基 L-肉毒碱包括但不限于, 其中的酰基是有 2-8 个碳原子, 较好有 2-6 个碳原子的直链或支链的烷酰基的那些。较好的酰基 L-肉毒碱包括但不限于: 乙酰基、丙酰基、丁酰基、戊酰基和异戊酰基 L-肉毒碱。

L-肉毒碱的盐包括但不限于:L-肉毒碱的酒石酸盐(如,L-肉毒碱 L-酒石酸盐), L-肉毒碱柠檬酸镁和 L-肉毒碱乙醇酸盐。其它 L-肉毒碱盐包括 L-肉毒碱的酸加成盐, 并含有下列阴离子: 乙酸根, 己酸根, 藻酸根, 天冬氨酸根, 苯甲酸根, 苯磺酸根, 硫酸氢根, 丁酸根, 柠檬酸根, 樟脑酸根, 樟脑磺酸根, 环戊烷丙酸根, digluconate, 十二烷基硫酸根, 乙磺酸根, 富马酸根, 葡庚糖酸根, 甘油磷酸根, 半硫酸根(hemisulfate), 庚酸根, 己酸根, 氯化物, 溴化物, 碘化物, 2-羟基乙烷-磺酸根, 乳酸根, 马来酸根, 甲磺酸根, 2-萘磺酸根, 烟酸根, 草酸根, 棕榈酸根, 果胶酸根(pectinate), 过硫酸根, 3-苯基丙酸根, 苦味酸根, 三甲基乙酸根,

丙酸根, 琥珀酸根, 酒石酸根, 硫氰酸根, 甲苯磺酸根, 十一烷酸根等。

L-肉毒碱较好是高纯度(即, 含 0.0% 的 D-肉毒碱), 由美国食品和药品管理局对食品颁布的级别。L-肉毒碱可采用本领域已知的任何方法制备, 包括 Kulla, H. (1991), *Chemia* 45: 81 中所述。可从 Lonza Inc. of Fair Lawn, NJ, 以 L-肉毒碱结晶 L-CARNIPURE 和 L-CARNIPURE PC 获得 L-肉毒碱。L-肉毒碱可以结晶固体(如, 纯度 > 99%)或以水溶液(如, 50%水溶液, 可从 Lonza Inc. 以 L-CARNIPURE PC-50 获得的水溶液)配制到本发明的局部用组合物。在中性 pH, L-肉毒碱以内季盐存在。在皮肤上, 这种高吸湿材料显示了增湿作用。在 pH 为 4-7, L-肉毒碱显示剥脱能力, 并明显缩短皮肤更新所需时间。

L-肉毒碱, 酰基 L-肉毒碱, 及其盐或混合物(统称“L-肉毒碱”)在局部用组合物中的浓度应能充分获得所需效果。通常 L-肉毒碱存在量至少约 0.1-20% w/w 较好约 1-10% w/w。L-肉毒碱在液体赋形剂中的浓度约为 0.01-1.0 g/ml, 更常用约 0.05-0.15 g/ml, 最常用约 0.1 g/ml。当赋形剂是一种油膏, 洗液或乳膏时, L-肉毒碱的存在量约为 0.1-25% w/w, 更常用约 1-15%。

合适的羧酸包括但不限于, 能剥脱皮肤和/或增强或加速皮肤更新的那些。羧酸可以是 α -羧酸, β -羧酸, 以及它们的混合物。 α -羧酸和 β -羧酸包括烷基羧酸, 如乙醇酸, 乳酸, 甲基乳酸, 阿卓乳酸, 柠檬酸, α -羧基丙酸丁酸, α -羧基异丁酸, 苹果酸, 酒石酸, α -羧基戊酸(α -羧基异戊酸), α -羧基己酸(α -羧基己酸), α -羧基异己酸(α -羧基异己酸), 糖精酸, α -羧基庚酸, α -羧基辛酸 (α -羧基辛酸), α -羧基壬酸, α -羧基癸酸, 葡萄糖单羧酸(葡糖庚酸), 半乳糖醛酸, 葡糖醛酸, α -苯基羧基乙酸(扁桃酸), 四羧基己二酸(粘酸), 丙酮酸, β -苯基乳酸, β -苯基丙酮酸, 3-羧基丁酸(β -羧基丁酸), 丙醇二酸, 内酯(如葡醛内酯(glucoronolactone)和葡糖内酯(gluconolactone)), 这些化合物的酯和烷基和链烯基的衍生物, 以及它们的混合物。优选的羧酸包括但不限于, 乙醇酸, 乳酸, 水杨酸, 以及它们的混合物。通常, 组合物包含约 0.1-8 重量%羧酸(不包括 L-肉毒碱, 其酰基衍生物, 盐和混合物)。通常, 含羧酸的制剂能在 pH 为 3.5-5 下获得最佳效果。然而, 存在 L-肉毒碱或其盐, 这样的制剂在更高并对皮肤更温和的 pH 系有效, 如 pH 为约 5.5-8。

合适的蛋白水解酶包括但不限于, 木瓜酶, 菠萝蛋白酶, 胃蛋白酶(pepsin), 胰酶, 胰蛋白酶, 肠激酶, α -胰凝乳蛋白酶, 以及它们的混合物。通常, 组合物包含约 0.1-10 PU (溶解蛋白单位)的蛋白水解酶。蛋白水解单位(PU)定义为每小时

释放 1 微克酪氨酸的等价物的酶的量。组合物一般包含 0.1 至约 10 个蛋白水解单位(PU)的蛋白水解酶。根据一个实施方式,所述组合物包含约 1-6 或 8 PU 的蛋白水解酶,更好约 2-6 PU 的蛋白水解酶。

合适的皮肤光亮剂包括但不限于,黑色素抑制剂,黑色素漂白剂,以及它们的混合物。黑色素抑制剂通常抑制酶酪氨酸酶或模仿氨基酸酪氨酸。黑色素抑制剂的非限制性例子有:熊果苷,曲酸,典酸模提取物,以及它们的混合物。黑色素漂白剂的非限制性例子有:过氧化物,氢醌,葡糖氧化酶,以及它们的混合物。根据本发明的一个实施方式,局部用组合物不含抗坏血酸衍生物,如日本专利申请 No. 8291039 中所述的那些,该专利申请参考结合于本文。通常,组合物包含 0.01-2 或 3 重量%的皮肤光亮剂。

局部用组合物通常包含药理学可接受的赋形剂。含水溶液和非水溶液以及悬浮液都是合适的。赋形剂的性能各异,可以在宽范围包含并且能用于所需局部或持久应用中。乳膏,凝胶,洗液,油膏,悬浮液,和乳液基产品都是合适的。对大多数应用优选水包油乳剂。这样的用途包括痤疮治疗,这种治疗不需要在皮肤施涂额外的油。此外,不着色的水溶液可施用在衣服下面或施用到不希望水-油基组合物的其它部位。

局部用组合物的 pH 可以在下表列出的任一 pH 范围。

起始约	至约
3.5	6
3.5	7
3.5	8
5	8
5	7
6	8
6	7
6.5	7.5
7	8

不受任一具体理论的束缚,使用 L-肉毒碱来加速皮肤更新可以缩短皮肤细胞将黑色素加入到其结构中所能利用的时间,从而在皮肤上产生光亮效果。因此,

使用 L-肉毒碱与皮肤光亮剂将产生改善的性能，如，加快光亮。此外，由于 L-肉毒碱在相对高的 pH 加速皮肤更新，所述局部用组合物能与一定 pH 的敏化光亮剂、剂相容，如在 pH 为 6-6.5 时最有效的葡糖氧化酶和在 pH 为 6-7 时最有效的剥脱酶如木瓜酶。

在皮肤上局部应用的乳膏或油膏基料还宜经常使用。在组合物用于干燥和剥脱的皮肤时以及需要增湿赋形剂时尤其如此。合适的基料包括：羊毛脂，SILVADENE™ (磺胺嘧啶银) (Hoechst Marion Roussel, Kansas City, MO)，尤其对治疗灼伤，AQUAPHOR™ (Duke Laboratories, South Norwalk, Conn.)等基料。如果需要，可以在绷带或其它创口敷料上加入水性或水-油基的组合物，向持续暴露的受到影响部位提供局部用组合物。发现也可以使用气溶胶。

任选地，混合有效量的其它添加剂与本发明的局部用组合物。合适的添加剂包括但不限于，着色剂，香料，防腐剂，表面活性剂，颜料，抗氧化剂，增湿剂，保湿剂(或水合剂(如，十甘油(decaglycerol))，防晒剂，以及它们的混合物。例如，当该组合物用来处理易于或涉及感染如创口或痤疮的皮肤症状时，可加入一种抗菌剂。这类抗菌剂包括抗细菌剂，包括治疗痤疮的那些，以及抗真菌剂或其它抗菌剂。此外，L-肉毒碱可加入到防晒，遮光剂和晒黑后(post-tanning)制剂中；不含抗菌剂的痤疮治疗制剂中；化妆品制剂中；以及用于皮肤的其它目的的类似组合物中。局部用组合物中可包含抑菌剂，以防止细菌污染，因为肉毒碱组合物是细菌的良好培养基质。所有组分都在由 Cosmetic Toiletry Fragrance Association (ISBN 1882621298) 出版的 International Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook，第 9 版，2002 中列出，其全部内容参考结合于本文，这些组分可加入到本发明的局部用组合物中。例如，局部用组合物可包含润肤剂(如，丙酸肉豆蔻基酯和辛酸/癸酸甘油三酸酯)。

根据较好的实施方式，局部用组合物包含保湿剂。较好的保湿剂是十甘油。十甘油提供(1)对皮肤保湿，(2)更美观愉悦的产品，和(3)一种产品，施涂到皮肤上时，留给皮肤调理后的感觉。

组合物通常局部施用到皮肤的目标部位。所述局部用组合物可每天施用，通常至少几天施用。然而，还可以设想更经常施用。例如，在治疗受伤的组织如皮疹，痤疮，或病原体-诱发的皮肤问题时，需要将治疗用组合物在治疗期间持续保持在受侵袭的部位，需要每天两次至四次或更多次施用治疗用组合物。还可在延长周期包括数年使用。

本发明除提供上述组合物外，还提供改善损害的皮肤症状的方法。所述方法包括在受侵袭部位施用局部用组合物。这种方法能促进治疗，并使下面各种皮肤受伤的疤痕减至最小，如灼伤包括日光灼伤；痤疮；接触性皮炎；由于病原体，如细菌如金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)，或病毒如水痘或单纯疱疹的感染。

虽然局部用组合物和方法大多数多用于人和治疗人的皮肤，设想也可用于治疗其它哺乳动物的皮肤。例如，本发明的局部用组合物能治疗导致剥脱或失去皮肤弹性的动物疾病，如兽疥癣。除用于人外，这种局部用组合物可给予动物皮肤，特别是家畜，如狗、猫、马和牛。

浓缩物

为制备含局部 L-肉毒碱组合物的产品，一般首先制备局部 L-肉毒碱组合物的浓缩物。本发明的局部 L-肉毒碱组合物的制备可通过 L-肉毒碱与水混合，以及任选的其它添加剂如上面所述的添加剂来进行。可加热和/或搅拌该混合物来进行混合。

例如，浓缩物可以是液体形式，包含 L-肉毒碱和水。根据一个优选的实施方式，浓缩物还包含一种或多种保湿剂(如，十甘油)，一种或多种防腐剂，或它们的混合物。浓缩物的一个非限制性例子包含 L-肉毒碱、水和保湿剂，如十甘油。

浓缩物的另一个非限制性例子包含 L-肉毒碱、水和一种或多种防腐剂。浓缩物的又一个非限制性例子包含 L-肉毒碱、水、一种或多种防腐剂和一种或多种保湿剂(如十甘油)。

浓缩物还可以包含一种或多种羟酸，蛋白水解酶，皮肤光亮剂，或它们的混合物。换句话说，浓缩物包含：(1) L-肉毒碱，(2)一种或多种羟酸，蛋白水解酶，皮肤光亮剂，或它们的混合物，(3)水，和(4)任选地其它添加剂，如上述的那些。

以浓缩物总重量为 100 重量%为基准，浓缩物可包含约 0.01-100 重量% L-肉毒碱，较好包含约 5-80 重量% L-肉毒碱。浓缩物更好地含有 25-60 重量% L-肉毒碱，最好约 45-55 重量% L-肉毒碱。

使用稀释物

使用前，浓缩物进行稀释，较好用和浓缩物中使用的相同溶剂进行，和/或加入到一种产品中。

通常，产品含有剥脱有效量的局部 L-肉毒碱组合物。使用的稀释物一般含有约 0.001 重量%或约 0.01-40 重量%的浓缩物。根据一个优选的实施方式，使用的稀释物含有约 1-20 重量%的浓缩物。根据另一个实施方式，使用的稀释物含有约 5-15 重量%的浓缩物。

下面的实施例说明本发明，但不构成限制。所有的份数和百分数都以重量给出，除非另外指出。

组分

从 Lonza Inc. of Fair Lawn, NJ 可获得下面的组分：

LONZEST® 143-S 是丙酸肉豆蔻基酯(一种润肤剂)。

ALDO® MCT 是辛酸/癸酸甘油三酸酯(一种润肤剂)。

LONZEST® MSA 是硬脂酸甘油酯和 PEG 100 硬脂酸酯的混合物(一种乳化剂)。

PEGOSPERSE® 1750 MS 是 PEG 1750 单硬脂酸酯(一种乳化剂)。

LONZEST® SMS 是山梨醇单硬脂酸酯(一种乳化剂)。

LONZEST® GMS-C 是单硬脂酸甘油酯(一种乳化剂)。

GLYCOMUL® L 是山梨醇单月桂酸酯(一种乳化剂)。

ETHOSPERSE® LA-23 是 POE(23)月桂醇(一种乳化剂)。

GEOGARD® 361 是一种防腐剂。

NATRULON® H-10 是 84% 十甘油和 16%水。

下面组分可从指定的来源获得。

POLYALDOL® 10-1-O 是单油酸十甘油酯，能从 Lonza Inc. of Fair Lawn, NJ 获得。

POLYALDOL® (6-2-S)是二硬脂酸六甘油酯，能从 Lonza Inc. of Fair Lawn, NJ 获得。

二甲基环硅氧烷 200™ 可从 Dow Corning of Midland, MI 获得。

TIOVEIL FIN™ 是苯甲酸 C₁₂₋₁₅ 烷基酯(和)二氧化钛(和)氧化铝(和)多羟基硬脂酸(和)二氧化硅，可从 Uniqema of New Castle, DE 获得。

实施例 1 和 2 所示的制剂是剥脱/修补体系的例子，其中，组合使用 L-肉毒碱与另一种羟酸，在实施例 1 和 2 中是乙醇酸。实施例 3 的制剂是含 L-肉毒碱，与

之组合有蛋白水解酶、木瓜酶和菠萝蛋白酶的体系的例子。

实施例 1

按照下面所述制备有无机 UV 防晒剂的修补/剥脱乳膏(下面所示的制剂 1)。混合在 A 相的组分, 搅拌加热至 75-80℃。将 B 相组分加在一起, 加热至 75-80℃, 剧烈搅拌下将 A 向缓慢加入到 B 相。搅拌该混合物直到均匀, 在继续混合时开始冷却。当该批料冷却到低于 45℃时, 加入 C 相。进行混合和冷却至 35℃, 然后加入 D 相。进行混合, 冷却该混合物至 25℃。该制剂通过了 50℃两个月的稳定性测试。该制剂的 pH 为 4.5。

制剂 1

组分	重量%
A 相	
硬脂酸	3.00
苯甲酸烷基酯中的二氧化钛	5.00
矿物油	1.50
鲸蜡醇	1.00
LONZEST®143-S	1.50
ALDO®MCT	1.50
LONZEST®MSA	2.25
PEGOSPERSE®1750MS	0.75
LONZEST®SMS	1.50
B 相	
脲	10.00
丁二醇	3.00
去离子水	43.18
C 相	
乙醇酸(70%)	6.57
L-肉毒碱	2.00
氢氧化钠(50%)	3.50

去离子水	13.50
D 相	
GEOGARD®361	0.25

实施例 2

按照实施例 1 所述制备有 UV 防晒剂的修补/剥脱乳膏(下面所示的制剂 2)。该制剂通过了 50℃两个月的稳定性测试。该制剂的 pH 为 4.5。

制剂 2

组分	重量%
A 相	
硬脂酸	3.00
丁基甲氧基二苄基甲烷	0.50
对甲氧基肉桂酸辛酯	2.00
矿物油	1.50
鲸蜡醇	1.00
LONZEST®143-S	1.50
ALDO®MCT	1.50
LONZEST®MSA	1.50
PEGOSPERSE®1750MS	0.75
LONZEST®SMS	2.25
B 相	
脲	10.00
丁二醇	3.00
去离子水	45.50
C 相	
乙醇酸(70%)	6.57
L-肉毒碱	1.00
氢氧化钠(50%)	3.18

去离子水	15.00
D 相	
GEOGARD®361	0.25

实施例 3

按照实施例 1 所述制备有蛋白水解酶的修补/剥脱乳膏(下面所示的制剂 3)。该制剂通过了 45℃两个月的稳定性测试。该制剂的 pH 为 6.5。

制剂 3

组分	重量%
A 相	
硬脂酸	3.00
丁基甲氧基二苄基甲烷	0.50
对甲氧基肉桂酸辛酯	2.00
矿物油	1.50
鲸蜡醇	1.00
LONZEST®143-S	1.50
ALDO®MCT	1.50
LONZEST®MSA	1.50
PEGOSPERSE®1750MS	0.75
LONZEST®SMS	2.25
B 相	
脲	3.00
丁二醇	3.00
去离子水	50.00
C 相	
乙醇酸(70%)	2.00
L-肉毒碱	1.00
甘油	7.00

去离子水	16.25
D 相	
GEOGARD®361	0.25
木瓜酶&菠萝蛋白酶	2.00

加速剥脱更新速率的一个结果是在基层生成的新的皮肤细胞在向表面移动时从黑色素细胞获取黑色素的机会减少。结果，L-肉毒碱可以单独使用或与其它组分(如，曲酸，熊果苷，典酸模提取物，或葡糖氧化酶)组合使用，使皮肤光亮(Hasunuma, K 等“含肉毒碱和抗坏血酸的皮肤光亮化妆品” Jap. Patent 1996)。实施例 4-6 是皮肤光亮制剂。实施例 4 和 5 包含化学光亮剂，而实施例 6 包含一种酶光亮剂葡糖氧化酶。

实施例 4

按照下面所述制备有 UV 防晒剂的光亮乳膏(下面所示的制剂 4)。混合 A 相的组分，加热至约 80℃。将 B 相组分加在一起，并且持续搅拌下加热至约 80℃。搅拌下将 B 相缓慢加入到 A 相。当掺混物均匀时(15 分钟)开始冷却。继续混合该批料，直到温度冷却到低于 40℃。加入 C 相。继续混合，直到该掺混物冷却到 25℃时。制剂通过了 45℃两个月的稳定性测试。制剂 pH 为 6.5。

制剂 4

组分	重量%
A 相	
去离子水	41.0
B 相	
鲸蜡醇	4.0
ALDO®MCT	3.0
二甲基环硅氧烷(Dimethicone)	2.0
200 液体	
凡士林	3.0
醋酸生育酚(Tocopheryl acetate)	1.0

Tioveil FIN	4.0
LONZEST®GMS-C	3.0
POLYALDOL®10-1-O	3.0
GLYCOMUL®L	3.0

C 相

去离子水	28.7
L-肉毒碱	1.00
熊果苷	2.00
氢氧化钠(50%)	0.8
GEOGARD®361	0.5

实施例 5

按照实施例 4 所述制备有熊果苷，酸模属和肉毒碱的酸光亮剂膏(下面所示的制剂)。该制剂通过了 45℃3 个月的稳定性试验，制剂的 pH 为 4.5。

制剂 5

组分	重量%
A 相	
去离子水	40.0
甘油	4.0
B 相	
ALDO®MCT	5.0
二甲基环硅氧烷 200	1.7
凡士林	1.7
鲸蜡醇	3.4
硬脂酸	3.4
醋酸生育酚	0.9
丁基甲氧基二苄基甲烷	1.7
对甲氧基肉桂酸辛酯	5.0
POLYALDOL®(6-2-S)	3.5

ETHOSPERSE®LA-23	2.5
LONZEST®MSA	4.0
C 相	
去离子水	6.2
典酸模(Rumex)(4%活性)	12.5
L-肉毒碱	1.0
熊果苷	1.0
乙醇酸	1.0
GEOGARD®361	0.5
氢氧化钠(50%)	1.0

实施例 6

按照下面所述制备有葡糖氧化酶的光亮剂膏(下面所示的制剂 6)。混合 A 相组分混合并加热至 75-80℃。将 B 相组分加在一起,并加热到 75-80℃。剧烈搅拌下,将 A 相缓慢加入到 B 相。搅拌该掺混物直到均匀,开始冷却,同时继续搅拌。当该批料冷却至低于 45℃时,加入 C 相。混合并继续冷却至 35℃,然后加入 D 相。缓慢混合下冷却该掺混物至 25℃。调节掺混物的 pH 至 6.5。制剂通过了 45℃两个月的稳定性测试。

制剂 6

组分	重量%
A 相	
硬脂酸	3.00
丁基甲氧基二苄基甲烷	0.50
对甲氧基肉桂酸辛酯	2.00
矿物油	1.50
鲸蜡醇	1.00
LONZEST®143-S	1.50
ALDO®MCT	1.50
LONZEST®MSA	1.50
PEGOSPERSE® 1750 MS	0.75

LONZEST® SMS	2.25
B 相	
脲	3.00
丁二醇	3.00
去离子水	50.00
C 相	
L-肉毒碱	1.00
甘油	7.00
熊果苷	1.00
去离子水	17.25
D 相	
GEOGARD®361	0.25
葡萄糖氧化酶	2.00

实施例 7

按照下面所述测定改变局部 L-肉毒碱组合物的 pH 对剥脱作用的影响。按照实施例 2 所述制备有 UV 防晒剂的含 L-肉毒碱的修补/剥脱乳膏，不同之处是(1) B 相包含 10.00%脲，3.0% Natrulon® H-10，和 45.50% 去离子水，(2) C 相包含(a) 5.6% L-肉毒碱，(b)将所述膏的 pH 调节至 4、5、6 或 7 的适量(q.s.)氢氧化钠和盐酸，和(c) 20.1%去离子水。

各局部用组合物(乳膏)如下进行测试。在皮肤上每天施用两次所述组合物 (约 0.2 g/10 cm²)，20 天的周期，使用丹磺酰氯法测定剥脱。还测定不含 L-肉毒碱(即，仅有赋形剂)的对照局部用组合物。

丹磺酰氯法是测定皮肤更新时间的一种方法。该方法涉及首先用荧光染料(即，丹磺酰氯)处理皮肤，然后用 UV 光，观察荧光性随时间的消失。当该位置不再发出荧光时，可以认为皮肤已经转变。

结果示于图 1。

实施例 8

按照实施例 2 上所述制备有 UV 防晒剂的修补/剥脱乳膏, 不同之处是(1)B 相包含 10.00%脲, 3.0% Natrulon® H-10, 和 45.55% 去离子水, (2) C 相包含(a) 5.6% 乙醇酸(100% 活性), (b) 5.6% 氢氧化钠(50%), 和 14.50% 去离子水。该膏的 pH 为 4.0。

比较乙醇酸乳膏的剥脱效果与按照实施例 7 所述方法在实施例 7 的 L-肉毒碱膏在 pH 为 4 和为 7 使用的剥脱效果。还测定不含 L-肉毒碱或乙醇酸的对照局部用组合物。结果示于图 2。

实施例 9

采用实施例 7 所述的方法, 测定含 2.8 %或 5.6 % L-肉毒碱或 2.8 %或 5.6 % 外消旋(DL)肉毒碱的局部用组合物(pH 都为 7)的剥脱效果。测试的 5.6 % L-肉毒碱的组合物是实施例 7 中所述的。5.6 % DL-肉毒碱组合物按照实施例 7 所述制备, 只是 5.6 % L-肉毒碱被 5.6 % DL-肉毒碱替代。2.8 % L-肉毒碱和 2.8 % DL-肉毒碱组合物按照实施例 7 所述制备, 只是 5.6 % L-肉毒碱分别被(1) 2.8 % L-肉毒碱和 2.8 % DL-肉毒碱替代, 以及(2) 2.8%去离子水。DL-肉毒碱是一种含 50 % L-肉毒碱和 50% D-肉毒碱的混合物。还测定不含 L-肉毒碱或 DL-肉毒碱的对照局部用组合物。

结果示于图 3。图 3 显示, 在同样浓度, L-肉毒碱比外消旋肉毒碱能更有效剥脱。

实施例 10

按照下面所述测定包含(1)木瓜酶, (2) 5.6 % L-肉毒碱, (3) 5.6 %乙醇酸, 或(4)木瓜酶与 5.6 % L-肉毒碱的局部用组合物的剥脱效果。

分别按照实施例 7 和 8 所述, 制备 5.6 % L-肉毒碱组合物(pH 7)和 5.6 %乙醇酸组合物。

按照下面所述制备具有下面制剂的含木瓜酶的局部用组合物(含 6 蛋白水解单位 (PU)的木瓜酶, 整个 pH 为 7.0)。混合 A 相的组分并加热至 75-80℃。将 B 相组分加在一起, 加热至 75-80℃, 剧烈搅拌下将 A 相缓慢加入到 B 相。搅拌该混合物直到均匀, 开始快速冷却, 同时继续混合。当该批料冷却至低于 45℃时, 加入 C 相。混合并继续冷却至 35℃时, 加入 D 相。

该混合物冷却混合至 25℃。按照需要用 NaOH 或 HCl 调节 pH。

有防晒剂和酶的修补/剥脱乳膏

组分	重量%
A 相	
硬脂酸	3.00
丁基甲氧基二苄基甲烷	0.50
对甲氧基肉桂酸辛酯	2.00
矿物油	1.50
鲸蜡醇	1.00
LONZEST®143-S	1.50
ALDO®MCT	1.50
LONZEST®MSA	1.50
PEGOSPERSE®1750MS	0.75
LONZEST® SMS	2.25
B 相	
脲	10.00
Natrulon® H-10	3.00
去离子水	45.55
C 相	
GEOGARD® 361	0.25
D 相	
木瓜酶溶液(7 克水, 5 克十甘油 和 0.02 克木瓜酶)	12.02
NaOH(浓)	适量
HCl(浓)	适量
去离子水	13.68

按照制备木瓜酶组合物所述相同的方法, 制备含 5.6% L-肉毒碱和木瓜酶的组合物, 除了 D 相包含(1) 12.02% 木瓜酶溶液, (2) 5.6% L-肉毒碱, (3) 适量氢氧化

钠(浓)和盐酸(浓)，和(4) 8.08 %去离子水。

按照实施例 7 所述的方法测定所述组合物。还测试不含 L-肉毒碱，木瓜酶或乙醇酸的对照局部用组合物。

结果示于图 4。图 4 表明：L-肉毒碱和酶木瓜酶在 pH 为 7 时的掺混物比它们单独使用时更有效和作用更快。

实施例 11

按照下面所述测定含 5 %十甘油或 5 %甘油的组合物的增湿效果。

该组合物通过混合下面组分制备：(1) 10% 油相组分，(2) 5%十甘油或 5%甘油，和(3) 1% Novemer™ ECS-1 水溶液(从 Noveon of Cleveland,Ohio 获得) (增稠剂/第二乳化剂)。

将各组合物每天两次施用于皮肤(0.2 g/10 cm²)，10 天的周期，用 corneometer 测定皮肤的水含量。还测定未处理的皮肤作为对照。结果示于下表 1。

表 1

皮肤剥脱/增湿乳膏，包含：	X 天处理后皮肤的水含量(%)						
	1 天	2 天	3 天	6 天	8 天	9 天	10 天
未处理皮肤(对照)	38.2	41.8	44.6	44.1	43.8	45.0	43.9
甘油	41.3	51.4	52.4	50.9	54.7	59.4	55.0
十甘油	44.4	54.2	56.9	53.0	59.2	62.8	60.5

实施例 12

主观的评价小组投票，评价含 4% (w/w)甘油和 4% 十甘油的组合物的皮肤性能。按照实施例 11 所述的方法制备组合物(即，有 10% 油相组分和 1% Novemer™ ECS-1)。将该组合物施涂在皮肤上，要求参与者根据特定标准列出组合物的性能。要求参与者以 1-5 的规格记下每个标准的分，1 是最差，5 是最好。结果列于下表 2。

表 2

性质	制剂	
	4%甘油	4%十甘油
制剂效果		
粘度	3.7	4.5
缓冲垫/疏松	3.1	4.6
总体感觉	4.0	4.5
皮肤上效果		
干燥时间	3.9	4.2
随后感觉	4.0	4.5
浓烈/典雅	3.5	4.5
柔滑	3.5	4.5
增湿	3.9	4.6
总体感觉	4.0	4.5

在此列出的所有参考文献都参考结合于本文。对本说明书和参考文献间存在矛盾的内容，揭示内容的语言在此作为对照。

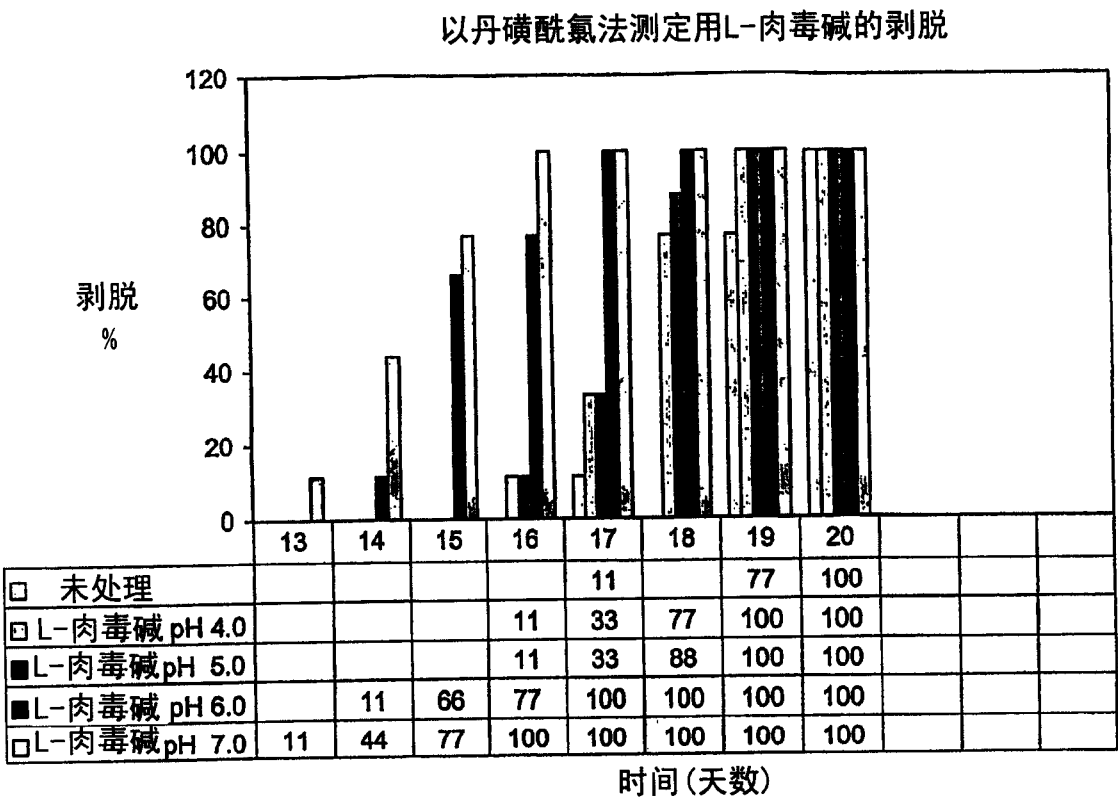


图 1

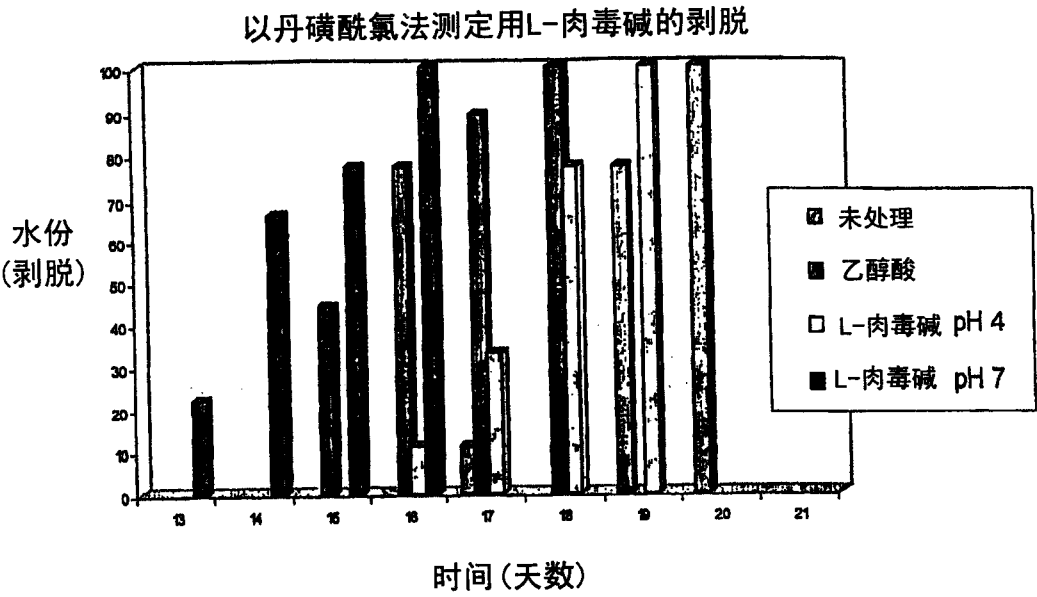


图 2

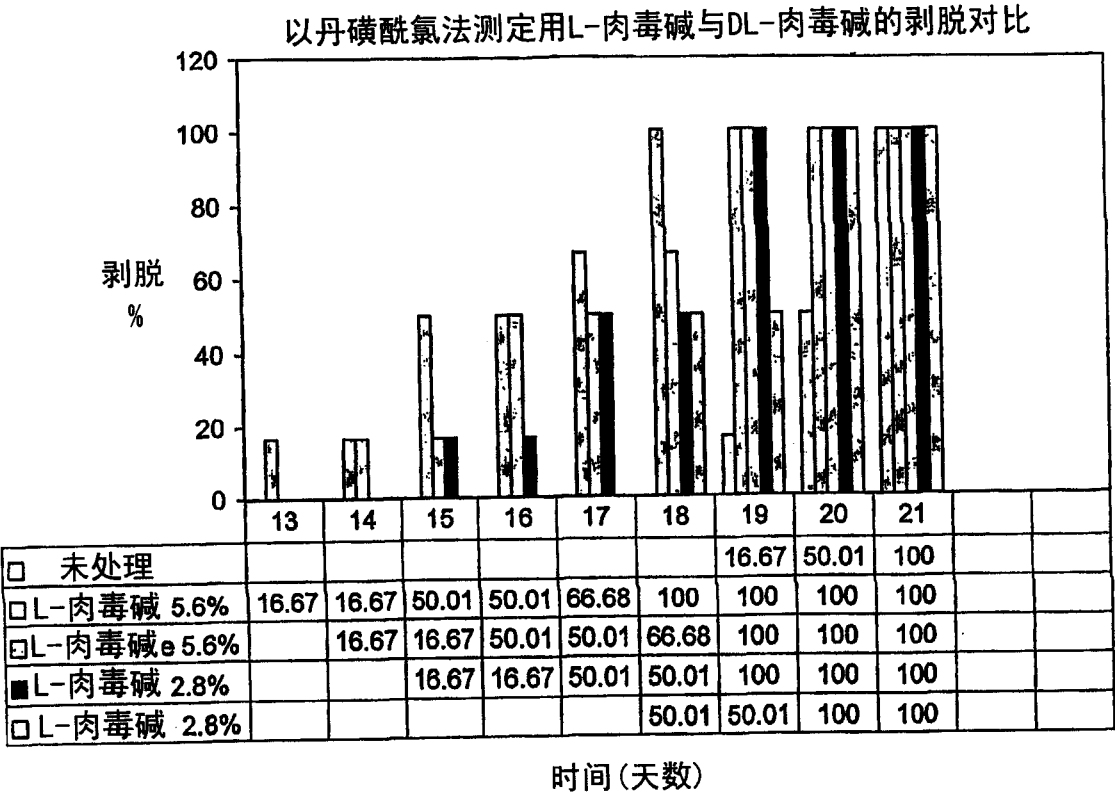


图 3

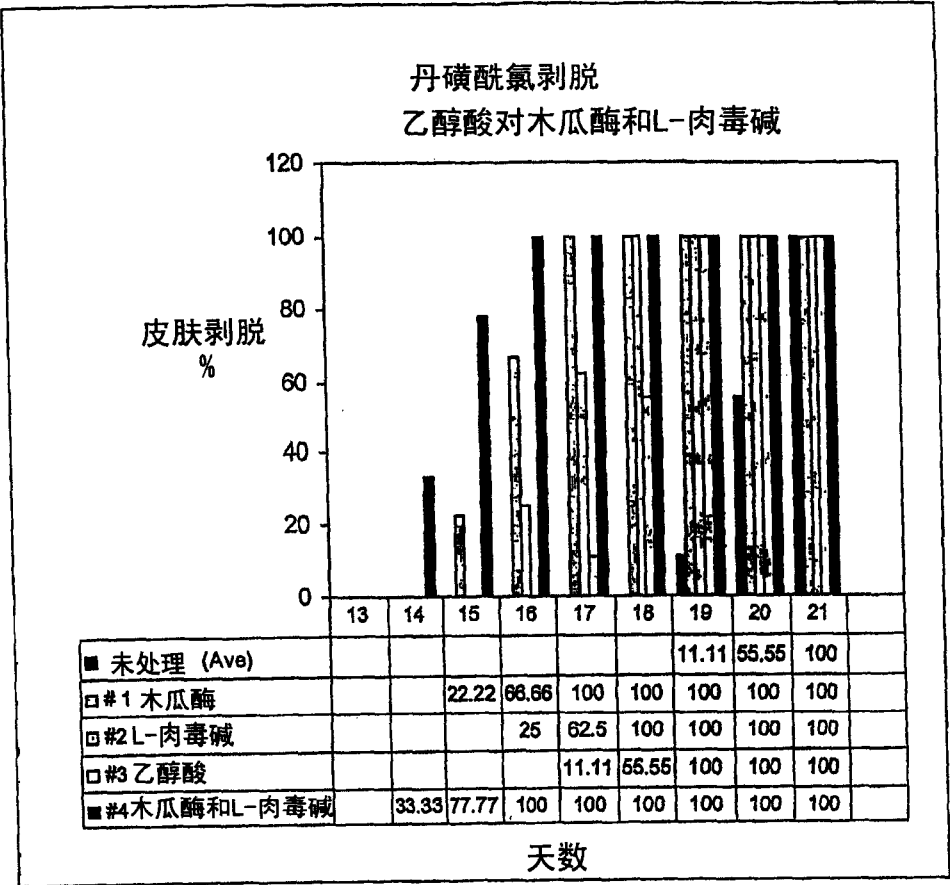


图 4