

[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 200480039472.2

[51] Int. Cl.

*A61K 31/07 (2006.01)*

*A61K 31/375 (2006.01)*

*A61K 31/355 (2006.01)*

*A61K 36/63 (2006.01)*

*A61K 8/97 (2006.01)*

*A61Q 19/00 (2006.01)*

[43] 公开日 2007 年 3 月 28 日

[11] 公开号 CN 1938009A

[22] 申请日 2004.12.24

[21] 申请号 200480039472.2

[30] 优先权

[32] 2003.12.30 [33] IT [31] PA2003A000031

[32] 2004.1.19 [33] IT [31] PA2004A000001

[86] 国际申请 PCT/IT2004/000727 2004.12.24

[87] 国际公布 WO2005/063195 英 2005.7.14

[85] 进入国家阶段日期 2006.6.30

[71] 申请人 医疗保健有限公司

地址 意大利巴勒莫

[72] 发明人 M·图逊诺 F·迪萨尔沃

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商  
标事务所

代理人 唐晓峰

权利要求书 6 页 说明书 16 页 附图 6 页

[54] 发明名称

包含用齐墩果提取物和/或紫罗烯聚合物稳定的  
维生素和/或其衍生物的组合物

[57] 摘要

本发明涉及含有用齐墩果和/或紫罗烯聚合物稳定的维生素如 L-抗坏血酸及其衍生物的组合物。特别地,本发明涉及含有高浓度维生素,例如 L-抗坏血酸的稳定组合物,其有利地用于医药和化妆品领域,例如用于皮肤、粘膜(mucous)和浆膜的化妆品和皮肤病学治疗。

1、组合物包含一种或多种维生素和/或其衍生物，以及齐墩果提取物，优选其水提取物，和/或一种或多种其组分，例如橄榄苷、酪醇和羟基酪醇，和/或紫罗烯聚合物，以及一种或多种药学或化妆品学上可接受的辅料和/或载体。

2、如权利要求1所述的组合物，其中所述维生素和/或其衍生物为抗坏血酸和/或其衍生物。

3、如权利要求2所述的组合物，其中所述抗坏血酸为L-抗坏血酸。

4、如权利要求2所述的组合物，其中抗坏血酸的衍生物是抗坏血酸和脂肪酸或其盐形成的酯。

5、如权利要求4所述的组合物，其中抗坏血酸与脂肪酸形成的酯为抗坏血酸棕榈酸酯。

6、如权利要求1所述的组合物，其中维生素选自维生素A、E、D、K、B1、B2、B3、B5、B6、B8、B9、B12。

7、前述任一项权利要求所述的组合物，其中齐墩果提取物为水提取物。

8、如权利要求1所述的组合物，进一步包含 *Echinea purpurea* 提取物、*angustifolia* 或 *pallida* 和/或 *Echinea purpurea* 提取物、*angustifolia* 或 *pallida* 中含的一种或多种活性成分。

9、如权利要求8所述的组合物，其中所述的 *Echinea purpurea* 提取物、*angustifolia* 或 *pallida* 中含的一种或多种活性成分选自异木聚糖 (heteroxylenes)、鼠李-阿拉伯糖基-半乳聚糖、糖蛋白、菊苣酸、烷基酰胺、咖啡酸衍生物、类黄酮化合物、丁香烯。

10、如权利要求9所述的组合物，其中咖啡酸衍生物为松果菊苷或紫锥花。

11、如权利要求9所述的组合物，其中类黄酮化合物为芦丁。

12、前述任一项权利要求所述的组合物，进一步包含一种或多种化合物，其选自聚合醚、一元醇、多元醇、四硼酸盐或硫代硫酸盐。

13、如权利要求12所述的组合物，其中聚合醚为乙烯聚合物或环氧丙烷。

14、如权利要求12所述的组合物，其中多元醇为 etoxydiglycol。

15、前述任一项权利要求所述的组合物，进一步包含一种或多种化合物，其选自三磷酸腺苷、二磷酸腺苷、磷酸烯醇丙酮酸、磷酸肌酸、无机磷酸盐。

16、前述任一项权利要求所述的组合物，进一步包含一种或多种物质，其选自胶原、纤维蛋白胶、纤维蛋白和其衍生物、硬脑膜。

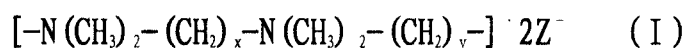
17、如权利要求15所述的组合物，其中胶原为I型胶原。

18、前述任一项权利要求所述的组合物，进一步包含一种或多种化合物，其选自透明质酸或其衍生物、羟甲基纤维素、麦芽糊精、氨基酸。

19、前述任一项权利要求所述的组合物，其形式为浆液、凝胶、乳剂、乳膏、医疗用具。

20、如权利要求19所述的组合物，其中医疗用具为纱布、绷带、石膏、硅棒。

21、如权利要求1所述的组合物，其中紫罗烯聚合物具有通式(I)：



其中x和y为整数，Z为卤素。

22、如权利要求21所述的组合物，其中Z为Br或Cl。

23、如权利要求21所述的组合物，其中紫罗烯聚合物由1,4-二氯丁烷与四亚甲二胺(tetra-methylen-diamine)反应得到。

24、如权利要求1所述的组合物，其中紫罗烯聚合物选自由1,4-二氯丁烷与聚(氧乙烯(二甲基亚氨基)-乙烯(二甲基亚氨基)二卤化乙烯)、聚(2-羟乙烯-二甲基亚氨基-2-羟丙烯-二甲基亚氨基亚甲基)二卤化物、聚[(烷基-(3-氨基丙基)亚氨基)环丙烷二卤化物]、聚-[(二烷基-亚氨基)乙烯卤化物]或与聚-[(羟基-二烷基-亚氨基)乙烯卤化物]反应得到那些。

25、前述任一项权利要求所述的组合物，其中抗坏血酸或其衍生物浓度为0.1%至35%。

26、如权利要求25所述的组合物，其中抗坏血酸或其衍生物浓度为10%至25%。

27、如权利要求25所述的组合物，其中抗坏血酸或其衍生物浓度为12%至20%。

28、前述任一项权利要求所述的组合物，其中维生素A的浓度为0.01%至5%。

29、前述任一项权利要求所述的组合物，其中维生素E的浓度为0.01%至5%。

30、前述任一项权利要求所述的组合物，其中紫罗烯聚合物的浓度为 0.001 % 至 10 %。

31、如权利要求 30 所述的组合物，其紫罗烯聚合物的浓度为 1.5 % 至 3.2 %。

32、前述任一项权利要求所述的组合物，其中齐墩果提取物的浓度为 0.1 % 至 95 %。

33、前述任一项权利要求所述的组合物，其中齐墩果提取物的浓度为 5 % 至 50 %。

34、前述任一项权利要求所述的组合物，其中齐墩果提取物的浓度为 15 % 至 30 %。

35、前述任一项权利要求所述的组合物，其中聚合醚的浓度为 5 % 至 50 %。

36、前述任一项权利要求所述的组合物，其中一元醇和/或多元醇的浓度为 5 % 至 50 %。

37、前述任一项权利要求所述的组合物，其中硫代硫酸盐的浓度为 0 % 至 5 %，优选 0.01 % 至 3 %。

38、前述任一项权利要求所述的组合物，其中 *Echinacea purpurea* 和/或其一种或多种活性成分的浓度为 0.001 % 至 10 %。

39、前述任一项权利要求所述的组合物，其中，选自三磷酸腺苷、二磷酸腺苷、磷酸烯醇丙酮酸、磷酸肌酸、无机磷酸盐的一种或多种化合物的浓度为 0.001 % 至 35 %。

40、前述任一项权利要求所述的组合物，其中硫代硫酸盐以钾盐和/或钠盐和/或铵盐的形式提供。

41、前述任一项权利要求所述的组合物，包含 20 % 水，优选双蒸馏水，20 % L-抗坏血酸，2.66 % 式 (I) 的紫罗烯聚合物，其中  $x=3$  且  $y=3$ ，0.3 % 硫代硫酸钾，15 % 齐墩果水提取物，42 % 丙二醇和 1,2 丁二醇的 50:50 混合物。

42、前述任一项权利要求所述的组合物，包含 20 % 水，优选双蒸馏水，20 % L-抗坏血酸，2.66 % 式 (I) 的紫罗烯聚合物，其中  $x=3$  且  $y=3$ ，0.3 % 硫代硫酸钾，22 % 齐墩果水提取物，15 % 聚氧乙烯/聚氧丙烯聚合物，20 % 丙二醇和 1,2 丁二醇的 50:50 混合物。

43、前述任一项权利要求所述的组合物，包含 14.2 % L-抗坏血酸，26.8 %

齐墩果水提取物, 44 % etoxyglycol, 0.06 % 枸橼酸, 14.2 % 纯化水。

44、前述任一项权利要求所述的组合物, 其 pH 值为 2.0 至 6.0。

45、包含如权利要求 1-44 定义的组合物的医疗用具。

46、如权利要求 1 所述的组合物, 包含维生素 A 和 E, 以及一种或多种紫罗烯聚合物, 以及一种或多种药学上或化妆品学上可接受的载体和/或辅料。

47、如权利要求 46 所述的组合物, 其中维生素 A 的浓度为 0.01 % 至 5 %。

48、如权利要求 46 所述的组合物, 其中维生素 E 的浓度为 0.01 % 至 5 %。

49、如权利要求 46 所述的组合物, 其中紫罗烯聚合物的浓度为 0.001 % 至 10 %。

50、如权利要求 49 所述的组合物, 其中紫罗烯聚合物的浓度为 1.5 % 至 3.2 %。

51、如权利要求 46-50 中任一项所述的组合物, 进一步包含一种或多种化合物, 其选自 cogic acid、壬二酸、植酸、羧乙酸、乳酸、富马酸、酒石酸、L-天门冬氨酸、L-抗坏血酸、植酸、熊果苷。

52、如权利要求 51 所述的组合物, 其中所述一种或多种组分的浓度为 1.5 % 至 10 %。

53、如权利要求 46-52 中任一项所述的组合物, 进一步包含一种或多种软化剂、流动剂、乳化剂、防腐剂、表面活性剂、杀真菌剂。

54、如权利要求 53 所述的组合物, 其中软化剂为浓度为 0.1 % 至 10 % 的十六烷基酯。

55、如权利要求 54 所述的组合物, 其中十六烷基酯的浓度为 5 % 至 9 %。

56、如权利要求 53 所述的组合物, 其中流动剂选自浓度为 0.1 % 至 15 % 的硬脂醇、浓度为 5 % 至 12 % 的 cheryl 醇。

57、如权利要求 56 所述的组合物, 其中硬脂醇的浓度为 5 % 至 12 %。

58、如权利要求 53 所述的组合物, 其中乳化剂选自浓度为 0.1 % 至 6 % 的十六醇、浓度为 0.1 % 至 18 % 的甘油、浓度为 0.1 % 至 1.5 % 的十二烷基硫酸钠。

59、如权利要求 58 所述的组合物, 其中十六醇的浓度为 2 % 至 5 %。

60、如权利要求 58 所述的组合物, 其中甘油的浓度为 2 % 至 12 %。

61、如权利要求 58 所述的组合物, 其中十二烷基硫酸钠的浓度为 0.5 % 至 1.0 %。

62、如权利要求 53 所述的组合物，其中防腐剂为浓度为 0.1 % 至 0.4 % 的尼泊金甲酯。

63、如权利要求 62 所述的组合物，其中尼泊金甲酯的浓度为 0.05 % 至 0.3 %。

64、如权利要求 53 所述的组合物，其中表面活性剂的浓度为 0.01 % 至 0.15 %。

65、如权利要求 64 所述的组合物，其中表面活性剂的浓度为 0.05 % 至 0.12 %。

66、如权利要求 53 所述的组合物，其中杀真菌剂为浓度为 0.01 % 至 0.1 % 的尼泊金丙酯。

67、如权利要求 66 所述的组合物，其中尼泊金丙酯的浓度为 0.02 % 至 0.05 %。

68、如权利要求 46-67 中任一项所述的组合物，包含紫罗烯聚合物 0.01 % 至 10 % 重量，cogic 酸 1 % 至 10 % 重量，壬二酸 1 % 至 30 % 重量，乙醇酸和/或乳酸 1.5 % 至 15 % 重量，反式-顺式维生素 A 酸 0.01 % 至 5 % 重量，维生素 E 醋酸酯 0.5 % 至 5 % 重量，含至少一种选自十六烷基酯、十六醇、甘油的软化剂或湿润剂，选自尼泊金甲酯、尼泊金丙酯的防腐剂以及作为乳化剂的十二烷基硫酸钠的吸水基质乳膏，最后加水至 100 % 重量。

69、如权利要求 1-68 中任一项所述用在医药领域中的组合物。

70、如权利要求 1-68 中任一项所述的组合物在化妆品治疗中的用途。

71、如权利要求 70 所述的用途，用于治疗皱纹。

72、如权利要求 70 所述的用途，用于治疗皮肤斑点。

73、如权利要求 1-68 所述的组合物在制备治疗光化性角化病的药物中的用途。

74、如权利要求 1-68 所述的组合物在制备治疗伤口的药物中的用途。

75、如权利要求 1-68 所述的组合物在制备治疗溃疡的药物中的用途。

76、如权利要求 1-68 所述的组合物在制备治疗糖尿病表皮溃疡，以及急性和慢性皮肤损伤的药物中的用途。

77、如权利要求 1-68 所述的组合物在制备治疗口腔粘膜 (mucous) 损伤的药物中的用途。

78、如权利要求 1-68 所述的组合物在制备预防和治疗皮肤肿瘤的药物中的用途。

79、如权利要求 1-68 所述的组合物在制备治疗银屑病的药物中的用途。

80、紫罗烯聚合物和/或齐墩果用于稳定含有维生素的组合物中的用途。

81、如权利要求 80 所述的用途，其中组合物为水溶液或乳剂。

82、如权利要求 80 所述的用途，其中维生素选自维生素 A、B1、B2、B3、B5、B6、B8、B9、B12、C、D、E、K 组成的组。

包含用齐墩果提取物和/或紫罗烯聚合物  
稳定的维生素和/或其衍生物的组合

本发明涉及含有用齐墩果提取物和/或紫罗烯聚合物稳定的维生素和/或其衍生物的组合。特别地，本发明涉及具有高维生素浓度，如抗坏血酸，优选L-抗坏血酸，和/或其衍生物的稳定组合，其有利地应用于医学和化妆品领域，例如用于对皮肤和粘膜的美容或皮肤病学治疗。

L-抗坏血酸，即维生素C广泛应用于医药领域尤其是营养学领域，该物质对人生物体中很重要。事实上，这种维生素的缺乏会在人体中诱发称为“坏血病”的疾病。由于维生素C是胶原质的基础，在最近十年来，引起药用化妆品领域的极大兴趣。此外，维生素C作为营养食品的抗菌剂和抗氧化添加剂，或作为药用制剂如化妆品的净化消毒剂的应用已为人们所熟知。

然而，即使当抗坏血酸完全溶解，其在血清溶液中仍然存在快速自然分解的趋势。L-抗坏血酸易溶于水，但在水溶液中快速氧化，因此在该天然溶剂中其无法以足够的浓度稳定存在。另一方面，L-抗坏血酸在水溶液中的溶解度非常有限。水溶液中L-抗坏血酸的不稳定性可归咎于其 $\alpha$ -酮结构、与水的相互作用、溶解了维生素的溶液中不可避免地透入的氧气、暴露于光线带来的影响以及时间。

多年来已提出了许多不同的制备出在相当长的时间内保持稳定的维生素C（L-抗坏血酸）溶液的方法。特别地，国际专利申请W098/23152记载了各种维生素C的制备和作用方法，其中的维生素C有右旋形式（抗坏血酸棕榈酸酯）和左旋形式（LLA），其中后者被认为是细胞激活新陈代谢所需的形式。特别地，描述了将维生素溶于溶剂中使维生素C稳定的方法，所述溶剂例如聚乙二醇、乙氧基二甘醇、丙二醇、丁二醇、碳酸异丙烯酯、甘油、癸酸或辛酸甘油酯、烷基乳酸酯、烷基己二酸酯、异山梨醇及其混合物。然而，已知的方法没有提供具有足够的细胞内渗透性的L-抗坏血酸组合。

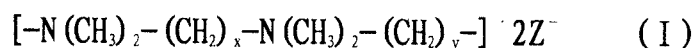
由上述看来，明显需要能够稳定维生素，尤其是维生素C，解决现有组合物的缺点的新替代方法和组合。

本发明的申请人已发现制药学、皮肤病学和化妆品配方中经常单独使用的一些化合物,例如齐墩果、紫罗烯聚合物,其有时与聚合醚、四硼酸盐或硫代硫酸盐共同存在,能使L-抗坏血酸在含水组合物中稳定。上述化合物可制备更高浓度L-抗坏血酸的稳定组合物,并使该组合物效力更高,增强细胞内、细胞核内的、线粒体内的渗透性并优化生物利用度接近细胞内的饱和剂量。此外,L-抗坏血酸和齐墩果和/或紫罗烯聚合物提取物的联合使用在组合物的各化合物之间形成协同作用,能够增强各组分的功效。

齐墩果的水提取物至今很少被用于化妆品局部治疗。该物质是强抗氧化剂和杀微生物药,并且,此外,在一些特殊物质中,oleuropeina 发挥重要的抗肿瘤作用(Eur J. Cancer, 2000, Carcinogens. 2000)。齐墩果的水提取物中所含物质的功效用于天然药物和用于治疗一些皮肤和肠内的疾患(Int J Antimicrob Agents, 2002)。所述物质有时也被用于影响免疫系统的调节作用,也用于过敏的情况。

目前紫罗烯聚合物在分子生物学中被用作载体。事实上,通过膜蛋白它能促进DNA和蛋白质的通过(Bioconjug Chem 2002, J Control Release. 2002)。因此这些物质被用于基因治疗,除此之外,以某些特殊的形式用作杀菌剂。已清楚证明紫罗烯聚合物没有细胞毒性(Macromolecules, 1972)。这些物质可用作载体并可替代目前在化妆品或制药领域使用的脂质体、微质体(nanosome)或其他载体的应用。目前,紫罗烯聚合物从未与齐墩果或抗坏血酸联合使用过。

紫罗烯聚合物是一大类化合物,也包括具有通式I的化合物:



其中x和y为整数,Z为卤素。这些聚合物通过 $N(CH_3)_2-(CH_2)_x-N(CH_3)_2$ 与 $Z-(CH_2)_y-Z$ 反应制得(Macromolecules, 1972),例如将1,4-二氯丁烷与四甲基乙二胺(tetramethylethylenediamine)反应得到紫罗烯聚合物。

其他的紫罗烯聚合物举例如下:将1,4-二氯丁烷与聚(氧乙烯(二甲基亚氨基)-乙烯(二甲基亚氨基)二卤化乙烯)、聚(2-羟乙烯-二甲基亚氨基-2-羟丙烯-二甲基亚氨基亚甲基)二卤化物、聚[ {烷基-(3-氨基丙基)亚氨基} 亚丙基二卤化物]、聚-[(二烷基-亚氨基) 乙烯卤化物]或与聚-[(羟基-二烷基-亚氨基) 乙烯卤化物]反应获得。

齐墩果和L-抗坏血酸(LAA)对皮肤和所有的细胞组织具有重要的生物学

功能:

- 它们具有抗氧化作用, 对抗由该细胞新陈代谢、烟、暴露于紫外线以及其他污染产生的“氧自由”基, 并且它们可对抗细胞老化;
- 由于能增强免疫系统因此具有抗炎作用;
- 加强对外界和细胞内伤害性刺激的细胞反应;
- 在免疫应答的调节方面发挥显著作用;
- 在细胞生长异常出现肿瘤开始的变化、发育异常的变化和/或组织萎缩存在的身体部位, 通过重要的抗氧化作用进行干涉;
- 刺激人体皮肤中成纤维细胞合成胶原, 尤其是 LAA 对人体器官连接系统的内稳态具有显著的干涉作用。此外, L-抗坏血酸可增强蛋白质和胶原的合成, 具有抗皱功能, 并能与高铁离子螯合, 预防由于过度日晒导致的皮肤损伤 (J Invest Dermatol. 1997, Radial Res. 2003)。

L-抗坏血酸、齐墩果和紫罗烯聚合物在治疗和预防癌症中起重要作用, 这归因于齐墩果中包含的某些物质, 例如橄榄苷和羟基酪醇, 或紫罗烯聚合物的特殊作用, 当与维生素 C 联合使用时, 使维生素具有直接的细胞内、线粒体内和 citoplasmic 作用 (Cancer Immunol Immunother, 2003; Radiat Res, 2003)。

齐墩果产生重要的抗色素过多作用, 由于其含有的一个苯环的组分, 当局部用时对酪氨酸酶具有抑制作用。此外, 包含橄榄苷、酪醇 (tyrosol) 和羟基酪醇的橄榄的水提取物, 能增强维生素 C 的效力, 使其能显著抵抗降解作用。事实上, 齐墩果中包含的橄榄苷中的苯酚基团为取代基, 与维生素 C 中的 hydroxyl 基团反应, 脱水成键, 具有相同的阻止 L-抗坏血酸降解和氧化的作用 (图 1)。维生素 C 的溶液有可能发生氧化, 并可逆地从 L-抗坏血酸还原至 L-抗坏血酸脱水物, 因此橄榄苷的苯酚基团产生两个氢原子使 L-抗坏血酸脱水物被恢复为 L-抗坏血酸。强还原性物质的存在可阻止氧化, 进而防止维生素 C 的降解, 使其具有强稳定性。

术语“紫锥花属”表示北美洲当地植物的不同种类。紫锥花属来自菊科, 按照目前对紫锥花属的分类, 其分为九个类型和两个变种。然而, 只有 *E. purpurea*, *E. angustifolia* 和 *E. pallida* 用于治疗。

许多药理学研究已证明, 从紫锥花属的药用植物的地上部分和根部获得的不同制剂具有刺激免疫系统活性、增强自然杀伤细胞的功能和外周血液中单核

细胞的细胞毒性抗体依赖性的能力。产生所述药学活性的化学组分是：主要多糖（异木聚糖和鼠李-阿拉伯糖基-半乳聚糖）、糖蛋白、菊苣酸、烷基酰胺、咖啡酸衍生物（松果菊苷（echinacoside），紫锥花属）、萜烯、类黄酮（来自叶子）、芦丁、丁香烯。紫锥花属的其它药学活性为抗病毒、抗细菌、抗真菌、抗炎、愈合活性。

因此本发明的一个特别的目的是组合物，其包含一种或多种维生素和/或其衍生物，以及齐墩果提取物，优选水提取物，和/或其一种或多种组分，例如橄榄苷、酪醇和羟基酪醇，和/或一种或多种紫罗烯聚合物，以及药学和化妆品学可接受的一种或多种载体和/或辅料。

包含抗坏血酸和/或其衍生物，以及齐墩果提取物，优选水提取物，和/或其一种或多种组分，例如橄榄苷、酪醇和羟基酪醇，和/或一种或多种紫罗烯聚合物，以及药学和化妆品学可接受的一种或多种载体和/或辅料的组合物是特别有利的。

根据本发明，抗坏血酸的衍生物可以是抗坏血酸与脂肪酸的酯，例如，抗坏血酸棕榈酸酯及其盐。

其他的维生素，不论是水溶性还是脂溶性的维生素，根据本发明可用于该组合物的维生素选自维生素A、B1、B2、B3、B5、B6、B8、B9、B12、D、E、K。

本发明的组合物可进一步包含 *Echinea purpurea* 提取物，*angustifolia* 或 *pallida* 和/或一种或多种其中包含的活性成分，例如，异木聚糖和鼠李-阿拉伯糖基-半乳聚糖、糖蛋白、菊苣酸、烷基酰胺、咖啡酸衍生物例如，松果菊苷（echinacoside），紫锥花属、萜烯、类黄酮例如芦丁、丁香烯。事实上，紫锥花属的提取物或其活性成分，除了具有药学活性外，还可稳定维生素，尤其是维生素C。

此外，组合物还可包含一种或多种化合物，其选自聚合醚，例如乙烯聚合物或环氧丙烷、一元醇、多元醇，例如 etoxydiglycole，例如 Transcutol®，也称为 APV，四硼酸盐或硫代硫酸盐。

事实上，这些化合物可用作使维生素稳定的辅剂，然而在齐墩果提取物和/或紫罗烯聚合物存在下使用。

根据本发明一个具体的实施方式，组合物还可包含一种或多种化合物，选自三磷酸腺苷、二磷酸腺苷、磷酸烯醇丙酮酸、磷酸肌酸和无机磷酸盐。这些

化合物表示发生质子梯度 (proton gradient) 的细胞能量源。

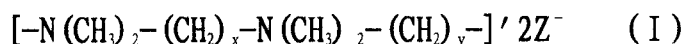
上述组合物还可包含一种或多种物质, 包括胶原, 尤其是 I 型胶原、纤维蛋白胶、纤维蛋白和其衍生物和硬脑膜。抗坏血酸或其衍生物与上述一种或多种物质联合使用时, 尤其有利于治疗伤口。事实上, 这些组分是嗜中性粒细胞、成纤维细胞和/或内皮细胞的局部趋化剂。上述组合可用于采用本发明组合物进行处理医疗装置, 例如纱布、绷带、石膏、硅棒 (silicon bars), 或将该组合物以乳剂、凝胶、粉剂、糊剂、分散剂、溶液剂的形式应用。可用本发明组合物治疗的伤口包括皮肤创伤、烧伤、溃疡、手术 ferrite 以及慢性和急性的皮肤和粘膜 (mucous) 损伤。所有相关组分能加速伤口的恢复, 减少感觉缺失的瘢痕, 例如瘢痕瘤、肥大性瘢痕的形成, 促进 I 型胶原的产生, 调节细胞和细胞外基质再生过程。

本发明的组合物可进一步包含一种或多种用于作填充剂的化合物, 其选自透明质酸和/或其衍生物, 例如其酯、交联或酰胺 (amidic) 衍生物, 例如凝胶形式, 羟甲基纤维素, 麦芽糊精, 例如可注射形式。此外, 本发明化合物可包含一种或多种氨基酸例如甘氨酸、丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、丝氨酸、半胱氨酸、苏氨酸、蛋氨酸、苯丙氨酸、酪氨酸 (tyroxine)、色氨酸、组氨酸、赖氨酸、精氨酸、门冬氨酸、谷氨酸、天冬酰胺、谷氨酰胺、脯氨酸。

本发明组合物的 pH 值在 2.0 至 6.0 的范围内, 优选为浆液、凝胶、乳剂和乳膏形式。

如上所述, 所述组合物也可用于制备纱布、绷带、石膏、硅棒, 例如将本发明组合物嵌入上述医疗用具。因此, 本发明的一个具体的实施方式为包含本发明的组合物的医疗用具。

可使用的紫罗烯聚合物符合下列通式 (I):



其中 x 和 y 为整数, Z 为卤素, 优选 Br 或 Cl。例如, 将 1,4-二氯丁烷与四亚甲基二胺 (tetramethyldiamine) 反应可得到一种所述聚合物。

其他可使用的紫罗烯聚合物举例如下: 使 1,4-二氯丁烷与聚(氧乙烯(二甲基亚氨基)-乙烯(二甲基亚氨基)二卤化乙烯)、聚(2-羟乙烯-二甲基亚氨基-2-羟丙烯-二甲基亚胺基亚甲基)二卤化物、聚[(烷基-(3-氨基丙基)亚氨基)亚丙基二卤化物]、聚-[(二烷基-亚氨基)乙烯卤化物]或与聚-[(羟基-二烷基-亚氨基)

乙烯卤化物]反应。

本发明组合物包含浓度为 0.1% 至 35% 的抗坏血酸或其衍生物, 优选 10% 至 25%, 更优选 12% 至 20%。维生素 A (反式和顺式维生素 A 酸) 的浓度可为 0.001% 至 10%, 优选 1.5% 至 3.2%。齐墩果提取物和/或其一种或多种组分, 例如橄榄苷, 酪醇或羟基酪醇的浓度可为 0.1% 至 95%, 优选 5% 至 50%, 更优选 15% 至 30%。聚合醚可存在的浓度为 5% 至 50%, 一元醇和/或多元醇的浓度为 5% 至 50%, 硫代硫酸盐的浓度为 0% 至 5%, 优选 0.01% 至 3%。

紫锥花属提取物和/或其一种或多种活性成分在组合物中的浓度可为 0.001% 至 10%, 并且化合物三磷酸腺苷、二磷酸腺苷、磷酸烯醇丙酮酸、磷酸肌酸、无机磷酸盐中的一种或多种化合物的浓度可为 0.001% 至 35%。

上述的百分比为组分相对于组合物重量的百分比。

特别地, 硫代硫酸盐可为钾盐和/或钠盐和/或铵盐。

因此, 该组合物包含高浓度的维生素, 优选 L-抗坏血酸, 与其他组分联合使用使其稳定, 增强它们的效力, 细胞内、核内、线粒体内的渗透性, 抗氧化能力, 水合能力, 以及使用时愉悦感。

本发明的一个具体实施例可为: 20% 水, 优选双蒸馏水, 20% L-抗坏血酸, 2.66% 的通式 (I) 的紫罗烯聚合物, 其中  $x=3$  且  $y=3$ , 0.3% 硫代硫酸钾, 15% 齐墩果水提取物, 42% 丙二醇和 1,2 丁二醇的 50:50 混合物。

其它实施例为: 20% 水, 优选双蒸馏水, 20% L-抗坏血酸, 2.66% 符合通式 (I) 的紫罗烯聚合物, 其中  $x=3$  且  $y=3$ , 0.3% 硫代硫酸钾, 22% 齐墩果水提取物, 15% 聚氧乙烯/聚氧丙烯聚合物 (polioxyethylene/polioxypropylene polymer), 20% 丙二醇和 1,2 丁二醇的 50:50 混合物。

本发明组合物的另一个具体实施例为: 14.2% L-抗坏血酸, 26.8% 齐墩果水提取物, 44% etoxyglycol, 0.06% 枸橼酸, 14.2% 纯化水。

本发明的组合物可包含杀菌添加剂、杀菌剂和具有核内、线粒体和细胞质作用的 DNA 校正剂 (correctors) 如, 橄榄苷、酪醇和羟基酪醇, 细胞内生物化学激动反应的酶和催化剂。关于紫罗烯聚合物在医药领域中的应用, 药理学和临床试验的相关数据已在国际范围的杂志上广泛公开。

齐墩果, 例如其水提取物, 和紫罗烯聚合物, 除了具有消毒和杀菌功能, 同时还对溶液中的维生素, 尤其 L-抗坏血酸具有强稳定作用。这些化合物还能

进一步提高穿透膜蛋白的渗透性。

本发明的一个具体的实施方式涉及包含维生素 A 和 E, 和一种或多种紫罗烯聚合物, 以及一种或多种药学上或化妆品学上可接受的辅料和/或载体的组合物。该组合物特别适合处理皮肤、粘膜 (mucous) 和浆膜。它可以促进胶原的生物合成, 修复细胞损伤, 稳定药学、皮肤病学和化妆品领域所用的物质并增强其作用, 增强复合物的完全渗透。该组合物可从细胞外间隙渗透至细胞内部, 发挥其细胞质内作用, 并且作用于蛋白质的生物合成, 同时, 作用于细胞核稳定 DNA, 增强对伤害性刺激的抵抗, 且如果 DNA 已受损, 可促进其快速修复。

维生素 A (反式和顺式维生素 A 酸) 在组合物中的浓度可为 0.01% 至 5%。维生素 E ( $\alpha$ 生育酚), 例如其醋酸酯形式, 浓度也可可为 0.01% 至 5%。紫罗烯聚合物的浓度可为 0.001% 至 10%, 优选 1.5% 至 3.2%。

上述组合物可进一步包含一种或多种化合物, 选自 cogic acid, 壬二酸、植酸 (fitic acid)、羟乙酸、乳酸、富马酸、酒石酸、L-天门冬氨酸、L-抗坏血酸、植酸、熊果苷。上述化合物的浓度可为 1.5% 至 20%。

特别地, 该组合物可进一步包含一种或多种软化剂, 例如十六烷基酯、甘油, 助流剂如硬脂醇、cheryl 醇, 乳化剂如十六醇、甘油、月桂基硫酸钠, 防腐剂如尼泊金甲酯, 表面活性剂如 Quaternium/15, 杀真菌剂例如尼泊金丙酯。

合成的十六烷基酯在化学组成及性质上与来源于天然鲸蜡的蜡无论如何都不可区分。这些酯类包括含有 14 至 18 个碳原子脂肪酸与醇的酯的混合物, 它们在作为软化剂含在制剂中。十六烷基酯在制剂中的浓度可为 0.1% 至 10%, 优选 5% 至 9%。硬脂醇的浓度可为 0.1% 至 15%, 优选 5% 至 12%, cheryl 醇为 5% 至 12%, 十六醇为 0.1% 至 6%, 优选 2% 至 6%, 甘油为 0.1% 至 18%, 优选 2% 至 12%, 十二烷基硫酸钠为 0.1% 至 1.5%, 优选 0.5% 至 1.0%。

十六烷基酯、硬脂醇、cheryl 醇和甘油形成吸水基质乳膏, 增强施用于皮肤上的正效果, 而通过加入尼泊金甲酯 0.1% 至 0.4%, 优选 0.05% 至 0.3%, 尼泊金丙酯 0.01% 至 0.1%, 优选 0.02% 至 0.05%, 表面活性剂 Quaternium/15 0.01% 至 0.15%, 优选 0.05% 至 0.12%, 进一步增强组合物的防腐作用。去离子水或蒸馏水在本发明制剂中作为惰性载体起稀释作用, 同时有湿润的效果。

根据本发明的具体实施方式, 组合物包含: 紫罗烯聚合物 0.01% 至 10% 重量, cogic acid 1% 至 10% 重量, 壬二酸 1% 至 30% 重量, 乙醇酸和/或乳酸

1.5%至15%重量,反式-顺式维生素A酸0.01%至5%重量,维生素E醋酸酯0.5%至5%重量,包含至少一种选自十六烷基酯、十六醇、甘油的软化剂或湿润剂,一种选自尼泊金甲酯、尼泊金丙酯的防腐剂以及作为乳化剂的十二烷基硫酸钠的吸水基质乳膏,最后加水至100%重量百分比。

优选地,上述组合物为乳膏形式。本发明的另一个目的为根据本发明的组合物用于美容治疗的用途,例如治疗皱纹或皮肤斑点。

本发明组合物可进一步有利地用于医药领域,用于人类和兽医学领域的治疗。

特别地,本发明的一个目的是本发明的组合物在制备治疗光化性角化病、伤口、溃疡、糖尿病表皮溃疡、口腔粘膜(mucous)损伤、银屑病,预防和治疗皮肤一般性肿瘤,以及急性和慢性皮肤损伤的药物中的用途。

本发明组合物可与波长为520nm至670nm,尤其是650nm的脉冲光激光技术,联合用于人体,尤其用于皮肤,通过Andr  Jagendorf定律测定质子梯度。

此外,本发明还涉及紫罗烯聚合物和/或齐墩果提取物用于稳定维生素或其水溶性或脂溶性衍生物的组合物的用途,例如水溶液或乳剂形式的组合物,尤其包含一种或多种选自维生素A、B1、B2、B3、B5、B6、B8、B9、B12、D、E、K、C的维生素或其衍生物的组合物。

本发明组合物可用本领域技术人员已知的技术制备。

下面将根据优选的实施例,特别参考附图和实施例,出于非限制性目的地描述本发明,其中:

图1表示L-抗坏血酸与橄榄苷,齐墩果或紫罗烯聚合物中的一种成分相互反应的示意图;

图2表示实施例5中案例1的结果;

图3表示实施例5中案例2的结果;

图4表示实施例5中案例9(肘部牛皮癣)的结果;

图5表示实施例5中案例9(腿部牛皮癣)的结果;

图6表示实施例5中案例9(耳后区乳头状牛皮癣)的结果;

实施例1: 本发明组合物与对比制剂的稳定性研究

下列浓度为重量%:

20%L-抗坏血酸

20%双蒸馏水

2.66%符合通式(I)的紫罗烯聚合物(其中 $x=3$ 且 $y=3$ )

0.3%硫代硫酸钾

15% SYNPERONIC P94 (聚氧乙烯/聚氧丙烯聚合物)

22% 齐墩果水提取物

20% 丙二醇和1,2-丁二醇的50:50混合物。

在该制剂中,能稳定L-抗坏血酸的活性组合物包括下列化合物:齐墩果水提取物、紫罗烯聚合物、乙二醇和丁二醇的聚合物和共聚物、包含由聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚合形成的聚合物和硫代硫酸盐。

该溶液涉及药学、皮肤病学、化妆品领域,以及医学外科和兽医领域,并涉及生物组织的伤口和溃疡,更尤其是皮肤的治疗。

在后者的情况下,例如,马胶原,或其他种类的胶原,可依照本发明,以及依照本领域已知的方法注入(impregnated)同样的溶液中。

制备以下对比溶液(重量百分比)

20%双蒸馏水

20%L-抗坏血酸

50%含50%polioli的溶液。

#### 对比试验

#### 本发明组合物

|      |          |
|------|----------|
| 0个月后 | 25个月后    |
| 轻微黄色 | 颜色未改变    |
| 0%分解 | 5-9.8%分解 |

#### 对比制剂的组合物

|      |       |
|------|-------|
| 0个月后 | 25个月后 |
| 白色   | 深棕色   |
| 0%分解 | 98%分解 |

#### 实施例2: 本发明组合物与对比制剂的稳定性研究

下列浓度为重量%:

20%L-抗坏血酸

20%双蒸馏水

2.66%符合通式(I)的紫罗烯聚合物(其中 $x=3$ 且 $y=3$ )

0.3% 硫代硫酸钾

15% SYNPERONIC P94 (聚氧乙烯/聚氧丙烯聚合物)

42% 含有 50% 丙二醇和 1,2 丁二醇的混合物

在该制剂中，能稳定 L-抗坏血酸的活性组合物包括下列化合物：紫罗烯聚合物、由聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚合形成的聚合物和硫代硫酸盐。

该溶液涉及药学、皮肤病学、化妆品领域，以及医学外科和兽医领域，并涉及生物组织，更尤其是皮肤病症的伤口和溃疡的治疗。

在后者的情况下，例如，马胶原，或其他种类的胶原，可依照本发明，以及依照本领域已知的方法注入 (impregnated) 同样的溶液中。

制备以下对比溶液 (重量百分比)

20% 双蒸馏水

20% L-抗坏血酸

50% 含 50% poliol 的溶液。

对比试验

本发明组合物

|       |         |
|-------|---------|
| 0 个月后 | 25 个月后  |
| 轻微黄色  | 轻微黄色    |
| 0% 分解 | 9.5% 分解 |

对比制剂组合物

|       |        |
|-------|--------|
| 0 个月后 | 25 个月后 |
| 白色    | 深棕色    |
| 0% 分解 | 98% 分解 |

实施例 3: 用齐墩果提取物和紫罗烯聚合物稳定的含有 14.2% L-抗坏血酸的组合物

|                  |        |
|------------------|--------|
| L-抗坏血酸           | 14.2 % |
| 紫罗烯聚合物 POLIBREN® | 0.34 % |
| 齐墩果水提取物          | 26.5 % |
| Etoxydiglycol    | 44.0 % |
| 枸橼酸              | 0.06 % |
| 纯化水              | 14.2 % |

轻微黄色的组合物在 25 个月后未发生改变。

实施例 4: 用齐墩果提取物和紫罗烯聚合物稳定的含有 14.2 % L-抗坏血酸的组合物

|               |        |
|---------------|--------|
| L-抗坏血酸        | 14.2 % |
| 齐墩果水提取物       | 26.8 % |
| Etoxydiglycol | 44.0 % |
| 枸橼酸           | 0.06 % |
| 纯化水           | 14.2 % |

轻微黄色的组合物在 25 个月后未发生改变。

实施例 5: 施用实施例 3 和/或 4 的组合物的结果的临床研究

现已进行本发明组合物的不同临床应用, 所述组合物基于用齐墩果的水提取物稳定的 LAA 和包含维生素 E, A 和其衍生物的乳膏, 用齐墩果 (olea) 混合, 包含 cogic 或壬二酸。实际上, 该临床研究针对 50 名患有各种皮肤变化的病人, 例如: 褥疮、糖尿病溃疡、从发育不良至光化性角化病 (癌前) 的各种皮肤肿瘤、热灼伤和化学灼伤、表皮老化、外科瘢痕和其他类型的瘢痕、各种痤疮、表皮萎缩、表皮脱水、银屑病和其他皮肤病学的病变, 并得到令人感兴趣的结果; 因此, 下面列举了从 50 个接受治疗的案例随机挑选的一些案例。

示例性案例 n°1: 74 岁患者的头皮 basocell 癌复发。该病人接受手术治疗, 切除肿瘤, 该区域用一层转座多重瓣 (transposition multiple flaps) 覆盖。在不能精确知道肿瘤达到的边缘的地方 (seats), 因此将未覆盖的区域暴露于含氟的鞘的骨中, 植入马胶原。然后, 每天用药物处理接受治疗的部分, 该药物用 14.2 % LAA 与齐墩果和/或紫罗烯混合的浆液形式。由于患有癌前如光化性角化病、肿瘤损伤和表皮区域萎缩, 该给药方案也在包括整个头皮的区域施用。两周后, 发现在表面手术伤口至胶原的边缘产生显著的上皮再形成, 无疑, 其充当细胞结构的桥梁, 其从边缘, 开始再形成整个表面。从治疗起 3 周内该伤口愈合完成。用基于稳定的 LAA 和维生素 A 及其衍生物的乳膏用齐墩果 (olea) 混合后得到的组合物进行治疗, 使患有光化性角化病和上皮瘤的表面完全恢复。经过三个月治疗后的表皮可被视为正常 (图 2)。

示例性案例 n°2: 42 岁的患有不代偿的糖尿病 (值为 340mg/dl) 患者的左脚的第一个脚趾患有糖尿病溃疡, 并且感觉异常。每天用混合齐墩果和/或紫罗烯的

LAA 以及含脂肪纱布治疗。七天后, 上皮完全再生, 并且恢复了敏感度(图3)。

示例性案例 n° 3: 该案例涉及混合齐墩果和/或紫罗烯的维生素 C (LAA) 与混合有齐墩果和/或紫罗烯的维生素 A 和 E 的乳膏化妆品用途的应用。一名 26 岁患者, 脖子上患有太阳斑及 “*lentigo solaris*”。本发明的浆液和乳膏一起使用, 该乳膏含有作为活性成分的物质例如维生素 A、C 和 E 的衍生物, 其与齐墩果(*olea*) 混合。美白作用大部分得自于维生素 C 的浆液, 部分得自于含有用齐墩果稳定的 cogic acid 或壬二酸的乳膏。从治疗开始 8 周后, 患者很高兴, 因为 *lentigo solaris* 完全消失, 皮肤柔软, 湿润并且颜色一致。

示例性案例 n° 4: 该案例涉及与齐墩果混合的维生素 C 与包含与齐墩果混合的维生素 A、C 和其衍生物、维生素 E 和 cogic 和/或壬二酸的乳膏的化妆品用途的应用。48 岁的患者, 脸部患有红斑痤疮和 teleangectasys, 由于以前使用维生素 A 酸治疗。该患者用包含与齐墩果混合上述活性成分、水杨酸和 *malaleuca alternifolia* 以及维生素 C 的浆液形成的乳膏治疗。持续治疗 4 周后, 对患者用 20% TCA 实施化学脱皮术, 它能化学腐蚀至表皮基底层, 到达某些地方 IRD (直接网状真皮)。患者用乳膏和基于与齐墩果和/或紫罗烯混合的 AA、芦荟、维生素 C、A、E 的上皮再生物质进行家庭疗法。新皮肤的剥落期开始时, 维生素 C 被分散在新皮肤上。患者在不超过 7 天的时间内达到完全的上皮再生, 获得令人惊叹的效果。剥落后, 患者将以非常低剂量的乳膏为基础进行治疗以维持效果。值得一提的是, 剥落后, 皮肤不会发红。

示例性案例 n° 5: 一位 20 岁的患者患有油性皮肤、色素过多和多毛症。在改变激素即睾丸素的基础上, 用乳膏、收敛剂和稳定在浆液中的维生素 C 进行治疗。两个月治疗过后, 肤色均匀, 并减少油脂分泌及毛孔大小。

示例性案例 n° 6: 一位 72 岁患者患有皱纹和显著老化。用本发明组合物治疗 3 个月, 治疗中用 20% TCA 进行化学脱皮术。用于恢复肤色和皮肤张力的物质明显改善皱纹并变白。

示例性案例 n° 7: 一位 44 岁的患者患有皮肤色斑、光老化。光化性角化病且失去皮肤弹性。用本发明乳膏一天两次进行治疗。每两天进行控制, 根据患者对用本发明的乳膏和浆液治疗的结果调整剂量。每天治疗 8 周后使患者的色斑完全消失, 并用 20% TCA 化学脱皮术剥落至基底膜水平。

示例性案例 n° 8: 一位 45 岁患者经受对足部肉瘤的治疗, 出现 *gran dorsale*

的游离缘。治疗后病人接受放射肿瘤学疗法，在放射疗法中导致营养障碍型溃疡。患者用本发明的浆液一天两次处理照射过的部分，7天后，不仅溃疡已完全表皮再生，而且发现接受治疗的部分产生重要的抗炎作用。

示例性案例 n° 9: 一位 48 岁患者患有斑点状牛皮癣 20 年，试过许多不同的治疗但没有积极效果。用本发明组合物治疗 3 个月后达到治愈，集中在头部和关节水平上的牛皮癣损伤消失了（附图 4-6）。

上述案例是从 50 个经受治疗的案例中随机挑选出来的。与紫罗烯聚合物和/或齐墩果混合的 LAA，不仅包括浆液的形式还包括乳膏的形式，包含维生素 C、维生素 A 和其衍生物、维生素 E、抗坏血酸和壬二酸、熊果苷和植酸，都与紫罗烯聚合物和/或齐墩果混合。尤其是，齐墩果和/或紫罗烯当混合时，具有协同作用，并作用于下列情况：

- 预防和治疗斑点（对暴露于阳光射线，和炎症后的色素沉着，PIH 具有预防作用）；
- 治疗和预防皮肤肿瘤、衰老性着色斑、lentigo solaris 等等；
- 治疗光化性角化病；
- 治疗外科伤口，因为整体参与愈合过程；
- 恢复皮肤功能和内环境稳定；
- 恢复并刺激正常的细胞水合作用；
- 恢复正常皮肤的弹性以及与胶原作用相关的功能；
- 治疗褥疮、糖尿病皮肤溃疡等等；
- 治疗口腔粘膜（mucous）损伤；
- 表皮和粘膜（mucous）的上皮再形成过程；
- 治疗痤疮；
- 治疗烧伤溃疡；
- 与胶原联合治疗手术伤口，其中胶原对与紫罗烯聚合物混合的维生素 C 刺激的上皮再生过程起支撑作用。
- 治疗肠道手术的手术事故，当希望预防瘢痕系带的产生时，因为所述物质为胶原合成调节剂；
- 在可能应用包含与紫罗烯聚合物混合的维生素 C、A、E 等等的物质的情况下治疗皮肤疾病；

- 治疗瘢痕和组织梗塞以及心脏梗塞的急性后果，因为该物质是愈合的重要介质；
- 治疗口腔粘膜 (mucous) 损伤，包括 aphtas 和疱疹；
- 治疗皮肤疱疹。

本发明组合物对神经系统起作用，刺激上皮组织的神经的修复，其中含维生素 C 的复合物对胶原的生成起关键作用。

已证实，维生素 C 和齐墩果都有预防皮肤肿瘤的作用，并尤其能保护 DNA 不受 UVB 的伤害 (Cancer Immunol Immunother. 2003 Nov.; 52-Eur. J. Cancer. 2000 Jun; 36 (10): 1235/47)。

此外，已发现齐墩果、维生素 C (LAA)、紫罗烯和维生素 A 和衍生物用紫罗烯和/或齐墩果混合的混合物能抑制和降低仅使用维生素 A 及其衍生物产生的副作用，例如新血管生成、表皮 teleangectasys 确实诱导的 unaesthetism。所述对脉管膜的保护作用归因于维生素 C-紫罗烯聚合物或维生素 C 和齐墩果的混合物的作用，这在临床上已被发现，病人具有很好的血管化作用、水合作用，并与出现 telengactasys 无关。

考虑到 LAA-齐墩果和/或紫罗烯混合物对血管的保护作用，后者与紫罗烯和/或齐墩果混合的 tretinoine 联合治疗酒渣鼻，可达到其最大疗效，该病症具有丰富的血管组分。

还需要注意的是 LAA-齐墩果和/或紫罗烯聚合物的混合物能加速脱皮术后剥落皮肤的愈合过程。

实施例 6: 包含紫罗烯、维生素 A 和维生素 E 的本发明组合物

下列浓度为重量%:

|                        |         |
|------------------------|---------|
| 紫罗烯聚合物                 | 2.1     |
| 顺式维生素 A 酸 (维生素 A)      | 0.08    |
| 维生素 E 醋酸酯              | 0.5     |
| Cogic acid             | 4.2     |
| 十六烷基酯                  | 8.4     |
| 十六醇                    | 4.0     |
| 甘油                     | 10      |
| 尼泊金甲酯                  | 0.2     |
| 尼泊金丙酯                  | 0.02    |
| 阳离子表面活性剂 quaternium/15 | 0.1     |
| 十二烷基硫酸钠                | 2.5     |
| 去离子水                   | 加至 100% |

实施例 7: 包含紫罗烯、维生素 A 和维生素 E 的本发明组合物

下列浓度为重量%:

|                        |         |
|------------------------|---------|
| 紫罗烯聚合物                 | 2.1     |
| 顺式维生素 A 酸 (维生素 A)      | 0.05    |
| 维生素 E 醋酸酯              | 0.5     |
| Cogic acid             | 4.2     |
| 壬二酸                    | 20      |
| 乙醇酸                    | 2.1     |
| 十六烷基酯                  | 8.4     |
| 甘油                     | 10      |
| 尼泊金甲酯                  | 0.2     |
| 尼泊金丙酯                  | 0.02    |
| 阳离子表面活性剂 quaternium/15 | 0.1     |
| 十二烷基硫酸钠                | 2.5     |
| 去离子水                   | 加至 100% |

## 参考书目

- WO 98/23152

-Eur J. Cancer. 2000 Jun; 36 (10): 1235-47 The antioxidant/anticancer potential of phenolic compounds isolated from olive oil. Owen RW, Giacosa A, Hull WE, Haubner R, Spiegelhalder B, Bartsch H.

- Carcinogenesis. 2000 Nov; 21 (11): 2085-90. Protective effect of topically applied olive oil against photocarcinogenesis following UVB exposure of mice. Budiyo A, Ahmed NU, Wu A, Bito T, Nikaido O, Osawa T, Ueda M, Ichihashi M.

- J Control Release. 2002 May 17; 81 (1-2): 201-17. Physical properties and in vitro transfection efficiency of gene delivery vectors based on complexes of DNA with synthetic polycations. Reschel T, Konak C, Oupicky d, Seymour LW, Ulbrich K.

-Cancer Immunol Immunother. 2003 Nov; 52 (11) 693-8. Epub 2003 Jun 24 L-ascorbic acid (vitamin C) induces the apoptosis of B16 murine melanoma cells via a caspase-8-independent pathway. Kang JS, 等。

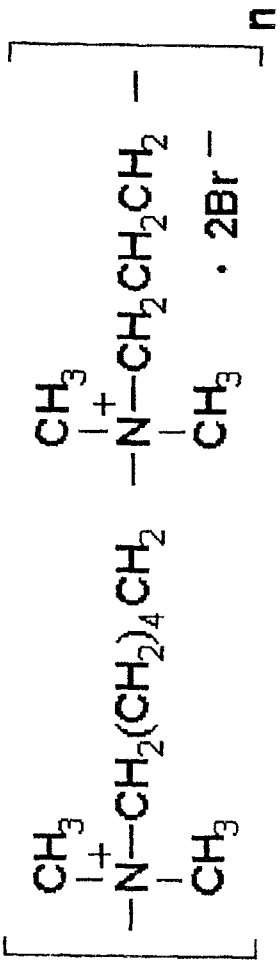
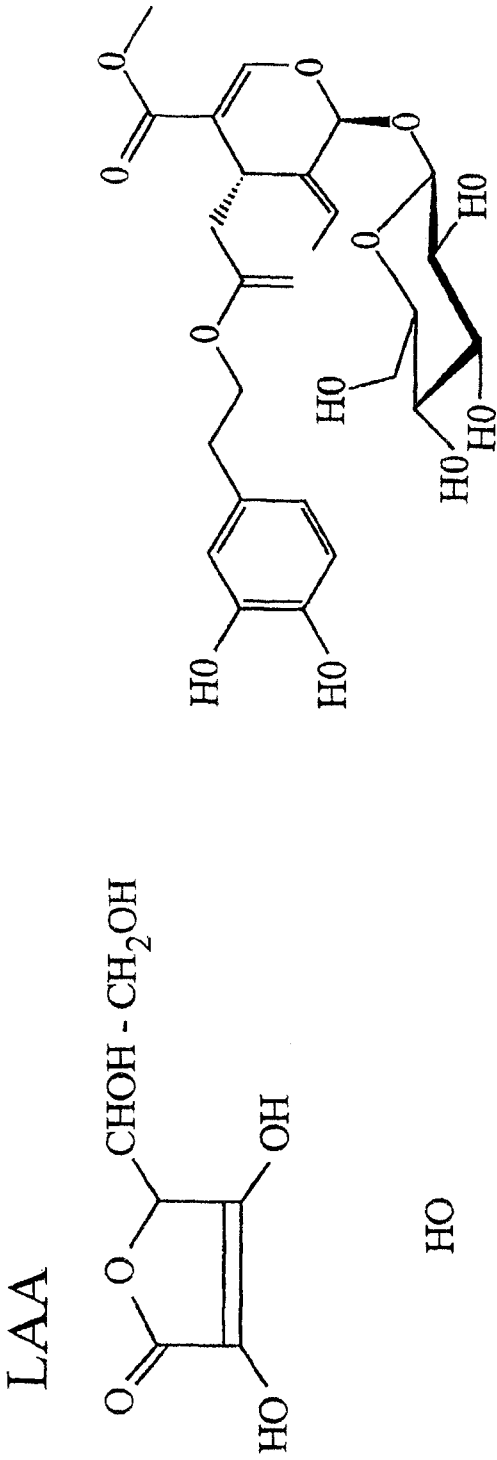
- J Invest Dermatol. 1997 Mar; 108 (3): 302-6. L-ascorbic acid inhibits UVA-induced lipid peroxidation and secretion of IL-1 alpha and IL-6 in cultured human keratinocytes in vitro. Tebbe B. 等。

- Bioconjug Chem 2002 May-Jun; 13 (3): 548-53. Aliphatic ionenes as gene delivery agents: elucidation of structure-function relationship through modification of charge density and polymer length. Zelikin An, Putnam D, Shastri P, Langer R, Izumrudov VA.

- Int J Antimicrob Agents 2002 Oct; 20 (4): 293-6. In vitro antimycoplasmal activity of oleuropein. Furneri PM, Marino A, Saija A, Uccella N, Bisignano G.

- Macromolecules, Vol. 5 page 253. May-June 1972. Ionene Polymers. Rembaum A.

-Radiat Res. 2003 Mar; 159 (3): 371-80. Evaluation of the effect of ascorbic acid treatment on wound healing in mice exposed to different doses of fractionated gamma radiation. Jagetia GC, Rajanikant GK, Rao SK.



IP

图1

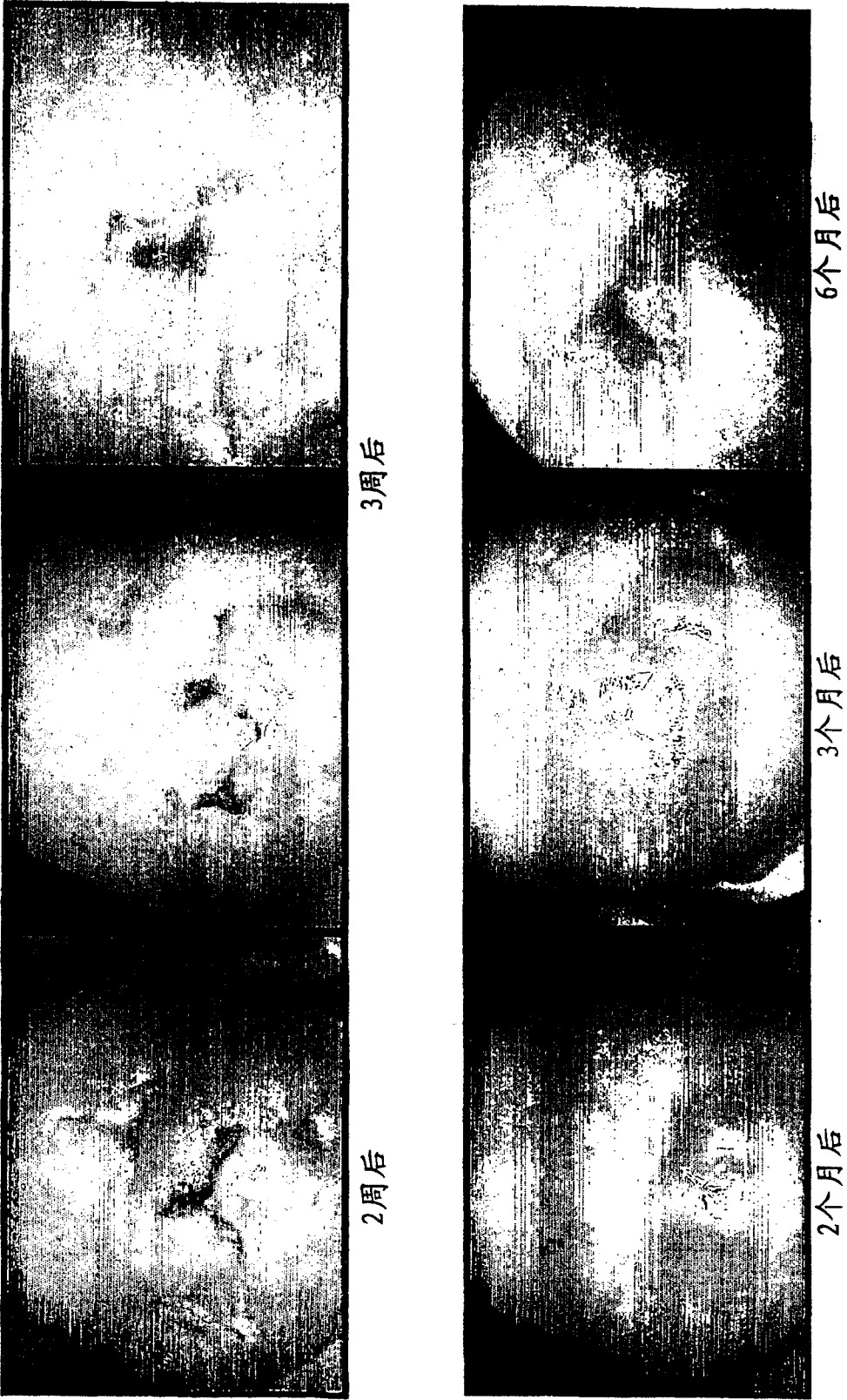


图2



治疗前



2天后

3天后



7天后

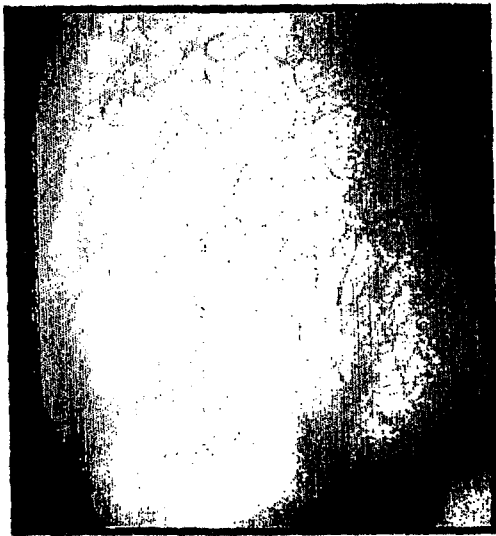
图 3



治疗前的牛皮癣



2个月后的牛皮癣



4个月后的牛皮癣

图 4



治疗前

治疗4个月后



治疗前

用VIT. C治疗后4个月

图 5



治疗前



1周后



1个月后

图6