

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷

A61K 31/198

A61K 47/10

A61K 47/12 A61K 47/14

A61P 17/00

[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 95193729.4

[45]授权公告日 2001 年 9 月 12 日

[11]授权公告号 CN 1070699C

[22]申请日 1995. 6. 23
[21]申请号 95193729.4
[30]优先权
[32]1994. 6. 23 [33]US [31]08/264,549
[86]国际申请 PCT/US95/09024 1995. 6. 23
[87]国际公布 WO96/00060 英 1996. 1. 4
[85]进入国家阶段日期 1996. 12. 23
[73]专利权人 普罗克特和甘保尔公司
地址 美国俄亥俄州
[72]发明人 G·G·海勒布兰德 M·S·施尼克
[56]参考文献
CN1072842A 1993. 6. 9 A61K7/48
JP-平-06-157257A 1994. 6. 3 A61K7/155
JP-平-06-157257A 1994. 6. 3 A61K7/155
审查员 李人久

[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 周中琦

权利要求书 2 页 说明书 19 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 含 N-乙酰-L-半胱氨酸的局部使用的
组合物

[57]摘要
一种组合物,含有(i)一种含有 NAC 的活性物质和
(ii)一种不生成甲醛的 保存剂,且所述组合物基本上不
含甲醛和生成甲醛的成分。所述组合物有比含 甲醛或
生成甲醛的成分的相应组合物高的效力和稳定性。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

权 利 要 求 书

1. 一种局部使用的组合物, 该组合物含有:

(a) 安全有效量的含有 N-乙酰-L-半胱氨酸或其衍生物的活性物质; 和

(b) 选自下列物质的保存剂:

0.002% - 2% 的苯甲酸;

0.01% - 3% 的苜醇;

0.0015% - 2% 的对羟基苯甲酸苜酯、对羟基苯甲酸丁酯和/或脱氢乙酸;

0.004% - 4% 的二氯芬;

0.0015% - 2% 的对羟基苯甲酸乙酯和/或对羟基苯甲酸异丁酯;

0.001% - 2% 的甲基氯异噻唑啉酮和/或甲基异噻唑啉酮;

0.003% - 3% 的对羟基苯甲酸甲酯;

0.0014% - 10% 的邻苯基苯酚和/或苯酚;

0.01% - 10% 的苯氧基乙醇;

0.002% - 2% 的对羟基苯甲酸的丙酯和/或亚硫酸氢钠;

0.0005% - 1% 的山梨酸;

0.0006% - 1% 的甲基二溴戊二腈;

前述任何化合物的盐; 和

前述任何物质的混合物; 和

(c) 余量的化妆品中允许有的和/或制药上可接受的载体, 其中该组合物不含甲醛供体, 并且 pH 值低于 7.

2. 权利要求 1 的组合物, 其中所述保存剂选自苯甲酸、苜醇、甲基氯异噻唑啉酮、甲基异噻唑啉酮、对羟基苯甲酸甲酯、苯氧基乙醇、对羟基苯甲酸丙酯、前述任何化合物的盐, 和前述任何物质的混合物.

3. 权利要求 1 的组合物, 其中所述保存剂选自苜醇、对羟基苯甲酸丙酯、对羟基苯甲酸甲酯、苯氧基乙醇及其混合物.

4. 权利要求 1 至 3 任一项的组合物, 其中该组合物不含泛酰醇和

10. 权利要求 1 至 3 任一项的组合物, 进一步含有选自润肤剂和皮肤渗透剂的试剂。

含 N - 乙酰 - L - 半胱氨酸的 局部使用的组合物

发明领域

本发明涉及有 N - 乙酰 - L - 半胱氨酸作为活性组分的局部使用的组合物，特别是有改进的效力和稳定性的这类组合物。

发明背景

N - 乙酰 - L - 半胱氨酸（下文供选择地称为“NAC”在治疗和化妆品领域有许多应用。例如，口服或静脉内给药的 NAC 灭菌溶液会减小醋氯酚过量的毒性作用。口服或吸入法给药的 NAC 灭菌溶液还广泛地用作粘液溶解剂。还可将 NAC 配制成药、洗剂、乳剂、软膏、乳膏、凝胶、喷雾剂等。NAC 局部使用具有许多种用途，所述用途包括治疗粉刺、皮炎、湿疹、晒斑和修整皮肤皱纹。含 NAC 的组合物已经在例如 1994 年 7 月 1 日公开的 WO94/14428；1995 年 5 月 2 日授予 Shander 和 Ahluwalia 的美国专利 No.5411991；1993 年 6 月 10 日公开的 WO93/10755；和 1994 年 3 月 22 日授予 Hillebrand 的美国专利 No.5296500 中描述。

对于许多局部适用症来说，NAC 被配制和包装成多剂量。这通常需要保存 NAC 制剂使其免受微生物污染。为此，通常向 NAC 制剂中添加保存剂。例如，已经描述用于 NAC 组合物的保存剂是商标为 GERMALL[®]、GERMALL115[®]和 GLYDANT[®]的商业上可得到的那些。

为了更有效地保存局部使用的 NAC 制剂，保存剂体系应当满足三个基本要求。第一，保存剂应当在产品要在商业上销售的情况下一段合理的期间内在组合物中保持抗菌有效性（即组合物必须有可接受的储存期限或稳定性）。（所述有效性还可被称为保存效力）。保存效力的重要性不仅在于确保产品有外观吸引力，还在于确保制剂的活性成分的活

性。第二，保存剂（以及组合物的其它成分）不应在使用群引起任何不希望出现的反应（例如明显的皮肤刺激或致敏）。最后，保存剂（以及组合物的其它组分）不应与任何配方成分特别是活性成分反应或引起其降解。

我们发现，某些试剂能使局部使用的制剂中的 NAC 的活性降低。首先，过多数量的细菌例如通过 NAC 的细菌代谢可降低 NAC 的活性。第二，已经发现甲醛与 NAC 发生化学反应，降低 NAC 活性。因此，当含 NAC 的组合物配有甲醛或生成甲醛的保存剂或其它物料时，相对不含甲醛或能生成甲醛的化合物的相应制剂来说，这种组合物可能会在一段时间内活性降低。从而，希望提供有保存效力且不含甲醛或生成甲醛的保存剂或其它物料的 NAC 组合物。

尽管现有技术已提供了许多种含 NAC 的组合物，但是到目前为此现有技术未提及需要含 NAC 和一种满足上述保存效力、不存在不希望的使用者反应和 NAC 活性物的稳定性这三个要求的保存剂体系的组合物。从而，现有技术没有提供本发明这样的或属本发明范围的 NAC 组合物。

本发明的一个目的是提供含 NAC 的组合物，所述组合物有能提供组合物的适当贮存期限（贮存稳定性）的保存效力。

本发明的另一个目的是提供含 NAC 的组合物，所述组合物有能提供 NAC 的适当的贮存期限的保存效力。

本发明的另一个目的是提供含 NAC 的局部使用的组合物，所述组合物不对使用人群引起不希望发生的反应，例如，明显的皮肤刺激，包括变干或皮肤过敏。

本发明的另一个目的是提供含 NAC 的局部使用的制剂，所述制剂不含能与 NAC 反应或使之降解从而降低其效力的成分。这样，本发明的一个目的是提供含 NAC 的组合物，所述组合物与现有组合物相比有延长的 NAC 化学稳定性。

发明概述

本发明涉及含有活性成分 NAC、保存剂和化妆品中允许有的和/或制药上可接受的载体的局部使用的组合物。所述组合物基本上不含甲醛

和可以在存在于组合物中时生成或释放甲醛的物料，这种物料包括可以在组合物中生成或释放甲醛的保存剂。甲醛和可在组合物中生成或释放甲醛的物料下文还称为“甲醛供体”。

在优选实施方案中，保存剂选自苧醇、对羟苯甲酸丙酯、对羟苯甲酸乙酯、对羟苯甲酸丁酯、对羟基甲酸甲酯、对羟苯甲酸苧酯、对羟苯甲酸异丁酯、苯氧基乙醇、乙醇、山梨酸、苯甲酸、甲基氯异噻唑啉酮、甲基异噻唑啉酮、甲基二溴戊二腈、脱氢乙酸、邻苯基苯酚、亚硫酸氢钠、二氯芬及其混合物和它们的盐。

优选的组合物有 7 或 7 以下的 pH 值且基本上不含泛醌醇和角莱酸盐。优选的组合物还只含有（如果有的话）有限量的可能对使用群引起反应的物料，例如一价醇。

发明详述

这里所用的术语“局部使用的组合物”是指一种适合于直接涂或喷散到表皮上的组合物。

这里所用的术语“基本上不含甲醛供体”是指没有可测出的甲醛供体，优选无甲醛供体。甲醛供体的存在可以使用任何适合的分析技术例如高压液相色谱法由组合物中存在甲醛来示出。所述供体的存在可以在一开始就检测出或者由经过一段时间后产生甲醛来证实。

这里所用的术语“活性物质”是指一种试剂，它存在于组合物中能该组合物的使用者提供益处例如皮肤益处。

这里所用的术语“保存剂”是指一种物料，它能防止可以损害产品或在产品中生长或污染产品的细菌的生长或与所述细菌反应和/或灭菌。

这里所用的术语“化妆品中允许有的和/或制药上可接受的”是指术语所指的盐、药剂、药物或惰性成分，它们适合于与人和低等动物的组织接触使用而无过分的毒性、不相容性、不稳定性、刺激性、过敏性反应等，具有合理的利/害比。

这里所用术语“基本上不含泛醌醇”是指组合物含有少于 0.08 % (wt) 的泛醌醇。

这里所用术语“基本上不含角莱酸盐”是指组合物含有少于 0.15 % (wt) 的角莱酸盐。

这里所用术语“安全且有效的量”是指足以在待治疗的状况下显著地诱导积极的改善，但低得足以避免严重的副作用（有合理的利/害比）的化合物或组合物的量，所述状况在可靠的诊断范围内。由于本组合物可适合于某些用途，化合物或组合物的安全且有效的量将随着治疗的具体状况、治疗的患者的年龄和身体状况、病况的严重性、治疗持续时间、同时进行的疗法的性质、所用的特定的化合物或组合物、所用的制药上可接受的载体之类的因素而变，这都属于主治医生的知识和经验的范围内。

除非另有说明，这里所用的所有百分比都是重量百分比。

本发明的局部使用的组合物含有作为活性成分的安全且有效量的NAC。NAC提供多种皮肤治疗效用，例如本领域中公知的包括但不限于治疗粉刺、皮炎、湿疹、晒斑和修整皮肤皱纹。

这里所用的术语NAC包括N-乙酰-L-半胱氨酸本身及其衍生物。N-乙酰-L-半胱氨酸的衍生物包括它的在化妆品中允许有的和/或制药上可接受的盐，所述盐包括但不限于碱金属盐，例如钠、锂、钾和铷盐；碱土金属盐，如镁、钙和锶盐；无毒的重金属盐，例如铝盐和锌盐；硼盐；硅盐；铵盐；三烷基铵盐，例如三甲铵盐和三乙铵盐；和四烷基铵盐。N-乙酰-L-半胱氨酸的优选的在化妆品中允许有的和/或制药上可接受的盐包括 Na^+ 、 K^+ 、 Ca^{++} 、 Mg^{++} 、 $\text{Al}_2(\text{OH})_5^+$ 、 NH_4^+ 、 $(\text{HOCH}_2\text{CH}_2)_3\text{NH}^+$ 、 $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_3\text{NH}^+$ 、 $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_4\text{N}^+$ 、 $\text{C}_{12}\text{H}_{25}(\text{CH}_3)_3\text{N}^+$ 和 $\text{C}_{12}\text{H}_{25}(\text{C}_5\text{H}_4\text{N})_3\text{N}^+$ 盐。N-乙酰-L-半胱氨酸的更优选的盐包括 Na^+ 、 K^+ 、 NH_4^+ 和 $(\text{HOCH}_2\text{CH}_2)_3\text{NH}^+$ 盐。N-乙酰-L-半胱氨酸的最优选的盐包括 Na^+ 和 NH_4^+ 盐。例如在1994年3月22日授予Hillebrand的美国专利No.5296500中描述了N-乙酰-L-半胱氨酸的适当的盐，这篇文献结合在此作为参考。包括N-乙酰-L-半胱氨酸和/或其衍生物的混合物适合用于此处。

有上面提到的U.S.5296500中所阐明的结构的活性化合物也适合用于本发明，它们可代替N-乙酰-L-半胱氨酸或它的一种衍生物或与其一起使用。那些活性化合物的化妆品允许有的和/或制药上可接受的盐也适合用于此处，它们可代替N-乙酰-L-半胱氨酸或它的一种衍生

物或与其一起使用。优选的这类盐包括碱金属盐、碱土金属盐、无毒的重金属盐、硼盐、硅盐、铵盐、三烷基铵盐和四烷基铵盐，如上面关于 N-乙酰-L-半胱氨酸的盐所提到的那些。这些活性成分的适合的盐公开在例如上述 US.5296500 中。这些活性化合物的任一种和/或其衍生物的混合物也适合用于此处。所述活性化合物优选 N-乙酰-L-半胱氨酸或其衍生物。

本发明的组合物优选含有约 0.005 % - 约 25 %，更优选约 0.1 % - 约 15 %，进一步优选约 0.5 % - 约 10 %，再进一步优选约 1 % - 约 7 %，更进一步优选约 2 % - 约 5 %，最优选约 2 % 的 NAC。

除 NAC 外，本发明的组合物还可含有一种或多种其它活性物质，所述活性物质包括但不限于防晒剂、抗炎剂、增湿剂、抗氧化剂和游离基清除剂。这些类型的若干活性物质是本领域中公知的且适合用于此处。优选的其它活性物质是不显著地降低 NAC 的活性的那些。在一个优选的实施例方案中，活性物质主要由 NAC 组成。

本发明的局部使用的组合物还含有一种或多种保存剂。适合的保存剂是基本上不含甲醛供体的那些。这样，这里用的保存剂是在保存过程中或在一个非相关的过程中在组合物中不生成或释放甲醛的那些。与适合于本发明的保存剂相反，生成或释放甲醛的保存剂在保存过程中或在一个非相关的过程中在组合物中生成或释放甲醛。生成或释放甲醛的保存剂的实例包括 DMDM 乙内酰脲、二吡咯烷基脲、咪唑烷基脲（前述保存剂是可在商业上得到的，例如分别为 GLYDANT[®]、GERMALL[®]、和 GERMALL115[®]）、甲醛本身等。

适合用于此处的优选的保存剂包括苧醇、对羟苯甲酸丙酯、对羟苯甲酸乙酯、对羟苯甲酸丁酯、对羟苯甲酸甲酯、对羟苯甲酸苧酯、对羟苯甲酸异丁酯、苯氧基乙醇、乙醇、山梨酸、苯甲酸、甲基氯异噻唑啉酮、甲基异噻唑啉酮（一种含有甲基氯异噻唑啉酮和甲基异噻唑啉酮的混合物的保存剂是可在商业上得到的，例如，由 Rohm & Haas 得到商标为 Kathon CG[®]的产品）、甲基二溴戊二腈（可由例如 Calgon 得到，商标为 Tektamer 38[®]）、脱氢乙酸、邻苯基苯酚、亚硫酸氢钠、二氯芬、前述任何化合物的盐和前述任何化合物的混合物。

更优选的保存剂选自苧醇、对羟苯甲酸丙酯、对羟苯甲酸甲酯、苯氧基乙醇、甲基氯异噻唑啉酮、甲基异噻唑啉酮、苯甲酸、前述任何保存剂的盐和前述任何化合物的混合物组成的组。

再优选的保存剂为苧醇、对羟苯甲酸丙酯、对羟苯甲酸甲酯、苯氧基乙醇和其混合物。进一步优选的保存剂是对羟苯甲酸丙酯和对羟苯甲酸甲酯与苧醇和苯氧基乙醇之一或两者的混合物。除了 NAC 稳定性外，这些混合物还提供充足的保存效力而没有或只有最小程度的对使用者的皮肤刺激的可能性。最优选的保存剂是苧醇、对羟苯甲酸丙酯和对羟苯甲酸甲酯的混合物。除了 NAC 稳定性和充足的保存效力外，该混合物还提供特别低的对使用者皮肤刺激的可能性。

在供选择的优选实施方案中，本发明的组合物可含有：

(1) 约 0.002 % - 约 2 % 的苯甲酸，更优选约 0.02 % - 约 1 %、进一步优选约 0.01 % - 约 0.5 % 的苯甲酸。例如，优选的组合物含有约 0.2 % 的苯甲酸。

(2) 约 0.01 % - 约 10 % 的苧醇，优选约 0.01 % - 约 3 %、更优选约 0.1 % - 约 5 %、进一步优选约 0.2 % - 约 3 %、最优选约 0.2 % - 约 1 % 的苧醇。例如，优选的组合物含有约 0.5 % 的苧醇。含有少于约 3 % 的量的苧醇的组合物是优选的，因为这种组合物对使用者提供较低的出现反应的风险，少于约 1 % 的量是更优选的，因为这种组合物提供甚至更低的出现这类反应的风险。

(3) 约 0.0015 % - 约 2 % 的对羟苯甲酸苧酯、对羟苯甲酸丁酯和/或脱氢乙酸，更优选约 0.015 % - 约 0.6 %、进一步优选约 0.05 % - 约 0.5 % 的对羟苯甲酸苧酯、对羟苯甲酸丁酯和/或脱氢乙酸。例如，优选的组合物含有约 0.15 % 的对羟苯甲酸苧酯、对羟苯甲酸丁酯和/或脱氢乙酸。

(4) 约 0.004 % - 约 4 % 的二氯芬，更优选约 0.04 % - 约 2 %、再优选约 0.02 % - 约 1 % 的二氯芬。例如，优选的组合物含约 0.4 % 的二氯芬。

(5) 约 0.01 % - 约 50 % 的乙醇，更优选约 0.1 % - 约 30 %、进一步优选约 1 % - 约 20 % 的乙醇。例如，优选的组合物含约 10 % 的乙醇。乙醇的量较低如小于约 15 % 时，它与其说作为保存剂，倒不如说作为如

这里所述的保存促进剂。

(6) 约 0.0015 % - 约 2 % 的对羟苯甲酸乙酯和/或对羟苯甲酸异丁酯, 更优选约 0.015 % - 约 15 %、进一步优选约 0.05 % - 约 0.4 % 的对羟苯甲酸乙酯和/或对羟苯甲酸异丁酯。例如, 优选的组合物含有约 0.15 % 的对羟苯甲酸乙酯和/或对羟苯甲酸异丁酯。

(7) 约 0.001 % - 约 2 % 的甲基氯异噻唑啉酮和/或甲基异噻唑啉酮, 更优选约 0.01 % - 约 0.5 %、再优选约 0.05 % - 约 0.4 % 的甲基氯异噻唑啉酮和/或甲基异噻唑啉酮。例如, 优选的组合物含有约 0.1 % 的甲基氯异噻唑啉酮和/或甲基异噻唑啉酮。

(8) 约 0.003 % - 约 3 % 的对羟苯甲酸甲酯, 更优选约 0.03 % - 约 1 %、再优选约 0.03 % - 约 0.5 % 的对羟苯甲酸甲酯。例如, 优选的组合物含有约 0.3 % 的对羟苯甲酸甲酯。

(9) 约 0.0014 % - 约 10 % 的邻苯基苯酚和/或苯酚, 更优选约 0.014 % - 约 5 %、进一步优选约 0.14 % - 约 3 % 的邻苯基苯酚和/或苯酚。例如, 优选的组合物含有约 1.4 % 的邻苯基苯酚和/或苯酚。

(10) 约 0.01 % - 约 10 % 的苯氧基乙醇, 更优选约 0.1 % - 约 5 %、再优选约 0.2 % - 约 2 % 的苯氧基乙醇, 最优选约 0.75 % - 约 1.0 %。例如, 优选的组合物含有约 0.5 % 的苯氧基乙醇。

(11) 约 0.002 % - 约 2 % 的对羟苯甲酸丙酯和/或亚硫酸氢钠, 更优选约 0.02 % - 约 1 %、进一步优选约 0.1 % - 约 0.5 % 的对羟苯甲酸丙酯和/或亚硫酸氢钠。例如, 优选的组合物含有约 0.2 % 的对羟苯甲酸丙酯和/或亚硫酸氢钠。

(12) 约 0.0005 % - 约 1 % 的山梨酸, 更优选约 0.005 % - 约 0.5 %、再优选约 0.025 % - 约 0.1 % 的山梨酸。例如, 优选的组合物含有 0.05 % 的山梨酸。

(13) 约 0.0006 % - 约 1 % 的甲基二溴戊二腈, 更优选约 0.006 % - 约 0.5 %、进一步优选约 0.03 % - 约 0.1 % 的甲基二溴戊二腈。例如, 优选的组合物含有约 0.06 % 的甲基二溴戊二腈。

在本发明的更优选的实施方案中, 组合物可含有约 0.01 % - 约 10 % 的苻醇和/或约 0.01 % - 约 10 % 的苯氧基乙醇以及约 0.002 % - 约 2 % 的对羟苯甲酸丙酯和约 0.003 % - 约 3 % 的对羟苯甲酸甲酯。在进一步

优选的实施方案中,组合物含有 0.1 % - 约 5 % 的苺醇和/或约 0.1 % - 约 5 % 的苯氧基乙醇以及约 0.02 % - 约 1 % 的对羟苯甲酸丙酯和约 0.03 % - 约 1 % 的对羟苯甲酸甲酯。更进一步优选的实施方案包括 0.2 % - 约 3 % 的苺醇和/或约 0.2 % - 约 2 % 的苯氧基乙醇以及约 0.1 % - 约 0.5 % 的对羟苯甲酸丙酯和约 0.03 % - 约 0.5 % 的对羟苯甲酸甲酯。在最优选的实施方案中,组合物含有约 0.2 % - 约 1 % 的苺醇和/或约 0.75 - 约 1.0 % 的苯氧基乙醇、约 0.1 % - 约 0.5 % 的对羟苯甲酸丙酯和约 0.03 % - 约 0.5 % 的对羟苯甲酸甲酯。关于前述百分比的组合物,进一步优选的保存剂是苺醇、对羟苯甲酸甲酯和对羟苯甲酸丙酯的混合物。

本发明的组合物还包括化妆品中允许有的和/或制药上可接受的载体(还可称为“载体”),所述载体能使 NAC 和供选择的其它活性物质以适当的浓度被送至所希望的目标(如皮肤)。这样载体可用作活性物质的稀释剂、分散剂或溶剂,它确保活性物质可以适当的浓度施加且均匀分布到所选定的目标上。载体可以是固体、半固体或液体。载体本身可以是惰性的,或者载体本身可具有生理或药用益处。

根据所希望的组合物产品形式载体的选择有非常多的可能性。用于本发明的组合物的载体可包括水、一种或多种化妆品中允许有的和/或制药上可接受的除水以外的物料,或其混合物。一般来说,载体是水性的或有机性的或是水乳液,且能使 NAC 分散或溶解到其中。有机载体的实例是低级一价醇(如 $C_1 - C_4$) 和低分子量二元醇或多元醇。其它的化妆品中允许有的和/或制药上可接受的物料包括润肤剂、皮肤渗透促进剂、着色剂、香料、乳化剂、增稠剂和溶剂,所述溶剂例如能溶解一种或多种活性物质。其它的这类化妆品中允许有的和/或制药上可接受的物料是本领域中公知的,例如,这类物料在《哈里的美容学》(Harry's Cosmeticology), 第 7 版, Harry 和 Wilkinson (Hill 出版社, 伦敦 1982);

《药物的剂量剂形 - 分散体系》(Pharmaceutical Dosage Forms-Disperse Systems); Lieberman, Rieger 和 Banker, 卷.1 (1988) 和 2(1989); Marcel Decker, Inc. 公司; 《化妆品的化学性质和生产》(The Chemistry and Manufacture of Cosmetics), 第 2 版. deNavarre (Van Nostrand 1962-1965); 以及《化妆品科学与技术手册》(The Handbook of Cosmetic Science

and Technology) 第一版., Knowlton 和 Pearce (Elsevier 1993)中都有描述。

这里所用术语“润肤剂”是指用于预防或减轻皮肤干燥以及保护皮肤的物质。许多适合的润肤剂是公知的且可以用于此处。这类润肤剂包括但不限于烃油和蜡、硅油、三酸甘油酯的脂和油、乙酰甘油酯、乙氧基甘油酯、有 10 - 20 个碳原子的脂肪酸烷基酯、有 10 - 20 个碳原子的脂肪酸的链烯基酯、有 8 - 22 个碳原子的脂肪酸、有 8 - 22 个碳原子的脂肪醇、脂肪醇醚、醚酯、羊毛脂和衍生物、多元醇和它们的多醚衍生物、蜡酯、蜂蜡衍生物、植物蜡、磷脂、甾醇和酰胺。《SAGARIN, 化妆品, 科学与技术》(SAGARIN, COSMETICS, SCIENCE AND TECHNOLOGY), 第 2 版, 第 1 卷, 32 - 43 页 (1972) 中有许多适合的润肤物质的实例, 这篇文献结合在此作为参考。本发明的组合物一般含有约 1 % - 约 50 %、优选约 5 % - 约 20 % 的润肤剂。

载体优选是可以帮助和/或促进渗入皮肤的这种。用于本发明的局部使用的组合物中的载体可包括渗透促进剂如本领域中公知的那些, 所述渗透促进剂包括微脂粒、胶乳体 (Latex Lattices)、微球、环葡聚糖 (cyclodextran) 以及活性物质的各种形式的微胶囊。渗透促进剂的优选的量为组合物的约 1 % - 约 5 %。

用于本发明的优选载体包括安全且有效量的保存促进剂。这里所用的术语“保存促进剂”是指其作用是增加保存剂的活性的试剂。正如本领域普通技术人员会理解的, 保存促进剂本身一般不提供足够的效力; 它有助于增加保存剂的效力。保存效力的增加可能与螯合作用有关。用于本发明中的优选的保存促进剂包括乙二胺四乙酸 (EDTA)、丁二醇、丙二醇、乙醇及其混合物。

在供选择的优选实施方案中, 本发明的局部使用的组合物含有:

(1) 约 0.001 % - 约 5 % 的 EDTA, 更优选约 0.01 % - 约 1 %、进一步优选约 0.05 % - 约 0.5 % 的 EDTA。例如, 优选的组合物含有约 0.1 % 的 EDTA。

(2) 约 0.01 % - 约 1 % 的丁二醇, 更优选约 0.1 % - 约 5 %、进一步优选约 0.5 % - 约 3 % 的丁二醇。例如, 优选的组合物含有约 1.5 % 的丁二醇。

(3) 约 0.01 % - 约 50 % 的丙二醇, 更优选约 0.1 % - 约 20 %、进一

步优选约 1 % - 约 15 % 的丙二醇。例如，优选的组合物含有约 10 % 的丙二醇。

(4) 作为保存促进剂的约 0.01 % - 少于约 15 % 的乙醇。例如，优选的组合物含有约 10 % 的乙醇。

当保存剂包括有对羟苯甲酸酯如对羟苯甲酸甲酯或对羟苯甲酸丙酯时，EDTA 是优选的保存促进剂且优选以上述量使用。

本发明的组合物优选含有锌或锌盐，所述锌或锌盐可与 NAC 配合。不受理论限制，锌很可能通过与恶臭的 H_2S 配合除掉臭味，所述 H_2S 可能在 NAC 分解时痕量生成。锌还可以增加巯基化合物的稳定性。以适合于本发明的方式使用的锌盐在上述参考文献 U.S. 5296500 中有进一步的描述。

本发明的组合物优选被配制成有 7 或更低的 pH 值。这些组合物的 pH 值优选在约 2 - 约 7、更优选约 3 - 约 6、最优选约 4.5 - 约 5.5 的范围。pH 值在约 4.5 - 7 范围内的组合物相对于 pH 值大于约 8.5 的相应组合物会显示出较小的皮肤刺激性、较少的臭味和较高的贮存稳定性。

本发明的优选组合物除了基本上不含甲醛和生成甲醛的成分外，还基本上不含泛醌醇且基本上不含角菜酸盐。

对于局部使用来说，本发明的组合物优选为洗剂、溶液、软膏、浆液、喷雾剂、补剂 (tonic)、乳膏、棒料、乳膏状清洗液、凝胶、粘贴料 (stick)、乳脂冻、糊剂、乳剂等形式。这些形式是本领域中公知的并且在例如上面提到的文献中描述，所述文献涉及公知的化妆品中允许有的和/或制药上可接受的物质。

所以，本发明的局部使用的组合物可被配制成液体，例如配制成洗剂、乳脂冻、溶液或乳剂。这类液态组合物可被配制成适合与施药器一起使用，所述施药器例如是滚球 (roll-ball) 施药器、铺垫施药器、或喷雾装置如含推进剂的喷雾剂，或者一种与泵配合以分散液体产物的容器，或者一种浸有液体的织物，如纱擦拭物。供选择的是，本发明的组合物可以是固体或半固体，例如粘贴料、浆液、乳膏或凝胶。这类固体或半固体组合物可以被配制成适合与一种适合的施药器或简单的一种

管、瓶或其它方便的容器一起使用。

本发明的优选的洗剂含有安全且有效量的 NAC；约 1 % - 约 50 %、优选约 3 % - 约 15 % 的润肤剂；和约 45 % - 约 85 %、优选约 50 % - 约 75 % 的水。供选择的方案是，洗剂可含有一种适合的乳化剂，乳化剂占组合物的约 3 % - 约 50 %，优选约 10 % - 约 20 %。乳化剂可以是非离子型的、阴离子型的或阳离子型的。适合的乳化剂在例如 1973 年 8 月 28 日授予 Dickert 等人的美国专利 No.3755560；1983 年 12 月 20 日授予 Dixon 等人的美国专利 No.4421769；和 McCutcheon 的《洗涤剂 and 乳化剂》，北美版，317 - 324 页（1986）中有描述；这些文献结合在此作为参考。优选的乳化剂是阴离子型的或非离子型的。

本发明的优选的溶液含有安全且有效量的 NAC、水和一种适合的有机溶剂。用作溶剂或溶剂体系的一部分的适合的有机物料包括水溶的或可分散于水中的羟基化合物、这类羟基化合物的有机酸或酯或酸，如：丙二醇、甘油、聚乙二醇（如分子量为约 200 - 600）、聚丙二醇（如分子量为约 425 - 2025）、山梨醇酯、1, 2, 6 - 己三醇、乙醇、异丙醇、酒石酸二乙酯、丁二醇及其混合物。

本发明的粘贴型组合物优选含有安全且有效量的 NAC，和约 50 % - 约 98 %、优选约 60 % - 约 90 % 的一种或多种前述润肤剂。这类组合物可供选择地进一步含有约 1 % - 约 20 %、优选约 5 % - 约 15 % 的一种适合的增稠剂、一种或多种乳化剂和/或水。

本发明的凝胶型组合物可以简单地通过将一种适合的增稠剂混入前述溶液组合物中而配制成。凝胶组合物优选含有安全且有效量的 NAC；约 5 % - 约 75 %、优选约 10 % - 约 50 % 的如前述溶液用的有机溶剂；和约 0.5 % - 约 20 %、优选约 1 % - 约 10 % 的增稠剂。

本发明的优选的乳膏含有安全且有效量的 NAC；约 5 % - 约 50 %、优选约 10 % - 约 25 % 的润肤剂；和约 25 % - 约 95 % 的水。供选择的方案是，乳膏含有一种或多种适合的乳化剂。当含有乳化剂时，乳化剂在组合物中的量为约 3 % - 约 50 %，优选约 5 % - 约 20 %。适合的且优选的乳化剂的实例是上述洗剂配方中用的那些。

优选的洗剂、溶液、粘贴料、凝胶和乳膏更优选还含有一种保存促进剂，铔和/或前述铔盐。这些试剂可按前述量混入上述制剂中。

本发明的组合物一般按常规方法如制造局部使用的组合物领域公知的方法制备。这类方法一般包括使这些成分混合成较均匀的状态，进行或不进行加热、冷却、施加真空等。

为获得 NAC 最佳的稳定性，本发明的组合物应当以避免 NAC 简单空气氧化的方式制造、包装和贮存。所以，在制造、包装和贮存过程中应使组合物暴露在空气中的时间最短。

本发明的组合物局部施加到需要治疗的哺乳动物皮肤上，所述哺乳动物包括人和其它动物。这种组合物可适合于许多用途，包括治疗粉刺、皮炎、湿疹、晒斑和调节皮肤皱纹和头发生长。

实施例

为阐明本发明的局部使用的组合物的制备方法提供下列非限制性的实施例。本发明的范围由权利要求确定。除非另有说明，这里所用的所有份数、百分比和比值都以重量计。

实施例 I

通过利用常规混合技术混合下列成分制备了溶液形式的局部使用组合物，并用氢氧化钠调节 pH 值到约 6.0。

成分	% (重量)
NAC	5.0
丙二醇	25.0
乙醇	50.0
氢氧化钠	1.5
水	18.5

实施例 II

通过利用常规的混合技术混合下列成分并用氢氧化钠调节 pH 值到约 4.5 来制备溶液型的局部使用的组合物。

成分	% (重量)
NAC	2.0
丙二醇	1.5
乙醇	20.0
水	69.1
苯醇	2.0
甘油	3.0
十四烷醇	2.0
氢氧化钠	0.4

实施例 III

通过利用常规的混合技术混合下列成分并用氢氧化钠调节 pH 值到约 3.0 来制备溶液型的局部使用的组合物。

成分	% (重量)
NAC	1.0
丙二醇	30.0
甘油	3.0
氢氧化钠	0.1
对羟苯甲酸甲酯	0.25
水	65.65

实施例 IV

通过利用常规的混合技术混合下列成分并用氢氧化钠调节 pH 值到约 5.0 来制备溶液型的局部使用的组合物。

成分	% (重量)
NAC	0.5
丙二醇	30.0
月桂酸丙二醇酯	1.0
异丙醇	20.0
氢氧化钠	0.1
水	48.4

实施例 V

通过利用常规的混合技术混合下列成分并用氢氧化钠调节 pH 值到约 4.0 来制备洗剂。

成分	% (重量)
NAC	5.0
二(部分氢化的牛脂基)二甲基氯化铵	4.0
十六烷基三甲基氯化铵	2.0
DC - 200 流体 (12500 csk) *	1.0
柠檬酸	3.5
二硬脂酸乙二醇酯	1.5
PEG - 3C ₁₂ 烷基酰胺	3.0
氢氧化钠	1.0
苯氧基乙醇	0.5
对羟苯甲酸甲酯	0.25
对羟苯甲酸丙酯	0.1
EDTA	0.1
水	78.05

*二甲基聚硅氧烷可由陶氏化学公司得到。

实施例 VI - VIII

通过利用常规混合技术混合下列成分并用氢氧化钠调节 pH 值到约 4.5 来制备洗剂。

成分	VI	VII	VIII
	% (重量)	% (重量)	% (重量)
NAC	0.1	0.5	2.0
羟乙基纤维素	0.4	—	0.4
无水乙醇	15.0	15.0	15.0
丙 - 1, 2 - 二醇	—	—	30.6
丁 - 1, 3 - 二醇	33.4	33.4	—
苯甲酸钠	0.2	0.2	0.2
香料	0.5	0.5	0.5
氢氧化钠	0.02	0.1	0.4
水	50.38	50.3	50.9

实施例 IX

通过利用常规混合技术混合下列成分并用氢氧化钠调节 pH 值到约 6.5 来制备油包水乳液。

	成分	% (重量)
油相		
	十六烷基醇(Cetearyl alcohol)	5.0
	硅油, 200 流体	1.0
	十四烷酸异丙酯	2.0
	硬脂酰 - 2 - 乳酸钠	2.0
	对羟苯甲酸丙酯	0.1
水相		
	NAC	5.0

	丙二醇	5.0
	柠檬酸钠	0.2
	香料	0.1
	对羟苯甲酸甲酯	0.25
	EDTA	0.1
	氢氧化钠	1.0
	水	78.25

实施例 X

通过混合下列成分并用氢氧化钠调节 pH 值到约 3.5 制备水包油乳膏。通过首先分别 (1) 混合油相并加热到 65 °C 和 (2) 混合水相并加热到 70 °C；然后在适宜搅拌下将水相加入至油相；然后冷却混合物到室温制备乳膏。冷却时施加中度搅拌。

	成分	% (重量)
油相		
	脱水山梨醇单油酸酯	20.0
	液体石蜡	60.0
水相		
	NAC	5.0
	丁二醇	1.5
	合成生物聚合胶	1.0
	苯氧基乙醇	0.5
	香料	0.2
	氢氧化钠	0.8
	水	11.0

实施例 XI

通过混合下列成分并调节 pH 值到 4.5 制备水包油乳膏。如实施例 X

所述制备乳膏。

	成分	% (重量)
油相		
	香料	0.20
	十六醇, NF	1.00
	十八醇, NF	1.00
	聚氧乙烯(50:50 - 12/20)十六烷基/十八烷基醚(50:50)	1.00
	丙二醇的二辛酸酯/二癸酸酯	3.00
	甘油单硬脂酸酯	2.00
	甘油单硬脂酸酯 - 棕榈酸酯	2.00
水相		
	N - 乙酰 - L - 半胱氨酸	5.25
	蒸馏水	77.19
	甘油	3.00
	柠檬酸	0.50
	苧醇	0.50
	对羟苯甲酸丙酯	0.1
	对羟苯甲酸甲酯, NF	0.25
	氧化锌, USP	0.26
	丁二醇	1.50
	氢氧化钠	1.12
	乙二胺四乙酸二钠	1.13

相对于含有甲醛供体如作为保存或另一过程的一部分在组合物中生成或释放甲醛的保存剂的相应的组合物来说, 这种乳膏显示出增加的贮存稳定性, 特别是NAC的贮存稳定性。这样, 相对于相应的组合物来说, 该乳膏显示出增加的NAC效力。

尽管已描述了本发明的具体的实施方案, 本领域技术人员显然可以对本发明进行各种改变和改进, 但不脱离本发明的实质和范围。权利要

求为覆盖本发明范围内的所有这些改进。