



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1635864 B

(45) 授权公告日 2010.06.16

(21) 申请号 00809776.3

A61Q 19/08(2006.01)

(22) 申请日 2000.06.28

(56) 对比文件

(30) 优先权数据

60/141,264 1999.06.30 US

09/487,228 2000.01.19 US

US 4666712, 1987.05.19, 同上.

US 4666712, 1987.05.19, 摘要, 实施例, 权利要求, 说明书第2栏37-51行.

(85) PCT申请进入国家阶段日

2001.12.29

US 5877212 A, 1999.03.02, 摘要, 实施例, 权利要求, 说明书第3栏7-24行, 第11栏19-53行.

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2000/016301 2000.06.28

US 5554597 A, 1996.09.10, 摘要, 实施例, 权利要求.

(87) PCT申请的公布数据

W001/01932 EN 2001.01.11

US 5877212 A, 1999.03.02, 同上.

WO 9640047 A1, 1996.12.19, 摘要, 实施例, 权利要求.

(73) 专利权人 瑞·J·余

地址 美国宾夕法尼亚州

专利权人 犹金·J·万司各特

EO 0508324 A2, 1992.10.14, 摘要, 实施例,

权利要求, .

JP 8291192 A, 1996.11.05, 摘要, 实施例, 权

(72) 发明人 瑞·J·余 犹金·J·万司各特

利要求.

(74) 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司 31100

审查员 丁伟

代理人 陈文青

(51) Int. Cl.

A61K 8/36(2006.01)

A61K 8/37(2006.01)

权利要求书 5 页 说明书 21 页

(54) 发明名称

寡糖醛糖酸及在局部表面上的应用

(57) 摘要

含有寡糖醛糖酸的组合物可用于常规护理, 治疗和预防各种美容性疾病和皮肤失调, 包括与内原性和/或外原性衰老相关, 以及与外在因素导致的改变和损害相关的疾病和症状; 同样也可用于口腔和阴道粘膜疾病和病症的常规保健, 治疗及预防; 也可用于常规护理, 治疗和预防口腔及阴道粘膜的疾病和病情; 常规护理以及治疗和预防口腔和齿龈疾病; 也可用于皮肤创伤的愈合。含寡糖醛糖酸的组合物中进一步还含有化妆品, 药物或其他局部外用制剂来增强或产生协同效应。

1. 选自纤维二糖酸、龙胆二糖酸、异乳糖酸、异麦芽糖酸、曲二糖酸、昆布二糖酸、麦芽糖酸、蜜二糖酸、黑曲霉二糖酸、芸香二糖酸和琼脂二糖酸的醛糖二糖酸以其游离酸、盐或内酯的形式在制备治疗或预防美容疾病或皮肤失调的组合物中的应用。

2. 根据权利要求 1 所述的应用,其中所述的醛糖二糖酸是麦芽糖酸。

3. 根据权利要求 1 所述的应用,所述的组合物还包含局部外用制剂。

4. 根据权利要求 3 所述的应用,其中所述的局部外用制剂选自那些能改善或消除老年斑,角化层和皱纹的制剂;局部止痛药和麻醉药;抗粉刺剂;创伤愈合剂;抗菌剂;抗酵母剂;抗真菌剂;抗病毒剂;抗头皮屑剂;抗皮炎剂;抗组胺剂;抗痒剂;止吐剂;抗排便疾病剂;抗炎剂;抗过度角化剂;抗汗剂;抗皮脂剂;护发素和头发调理剂;抗衰老和抗皱剂;阳光阻断和遮蔽剂;皮肤光亮剂;脱色剂;维生素;皮质甾类药物;棕色剂;润湿剂;激素;氨基酸;多肽;类视色素;齿龈病和口腔护理剂;局部用心血管药;羟酸,酮酸和相关化合物;苯基 α 酰氧基烷酸;和 N-乙酰基-醛胺, N-乙酰氨基酸和相关 N-乙酰化合物。

5. 根据权利要求 3 所述的应用,其中所述的局部外用制剂选自二丙酸阿氯米松,阿昔洛韦,乙酰水杨酸,阿达帕林,沙丁胺醇,乙酸铝,氯化铝,氢氧化铝,氯氢氧化铝,金刚烷胺,氨吡啶,对氨基苯甲酸,氨基己酸,氨基水杨酸,阿米替林,1,8,9-蒽三酚,抗坏血酸,抗坏血酸棕榈酸酯,阿托品,壬二酸,杆菌肽,贝美格,二丙酸倍氯米松,苯酮,过氧苯甲酰,二丙酸倍他米松,戊酸倍他米松,溴苯拉敏,布比卡因,布康唑,钙泊三烯,樟脑,辣椒素,过氧化尿素,脱乙酰几丁质,洗必泰,氯二甲酚,氯苯拉敏,环吡司胺,氯马斯汀,氯洁霉素,氯点羟喹,丙酸氯倍他索,克霉唑,煤焦油,色甘酸,克罗米通,环丝氨酸,脱氧(表)雄甾酮,去氧皮质酮,地塞米松,苯海拉明,多塞平,多西拉敏,达克罗宁,益康唑,红霉素,雌二醇,炔雌醇,氟轻松醋酸酯,氟轻松,5-氟尿嘧啶,灰黄霉素,愈创甘油醚,碘氯苯炔醚,己基间苯二酚,胡莫柳酯,氢可地松,21-乙酸氢可地松,17-戊酸氢可地松,17-丁酸氢可地松,双氧水,氢醌,氢醌单醚,羟嗪,布洛芬,鱼石脂,咪喹莫特,吡啶美辛,酮康唑,酮洛芬,曲酸,利多卡因,氯苯甲嗪,甲氯环素,甲醇,甲哌卡因,烟酸甲酯,水杨酸甲酯,甲硝唑,米康唑,米诺环素,敏乐定,对苄氧酚,蜜匹莫星,芬替芬,奈普生,新霉素,制霉菌素,甲氧基肉桂酸辛酯,水杨酸辛酯,羟苯甲酮,澳康唑,羟甲喹啉,帕地马酯 O,扑灭司林,非尼拉敏,苯酚,苯福林,苯丙甲胺,胡椒基丁醚,鬼臼脂素, podofilox, 聚维碘酮,普莫卡因,丙胺卡因,普鲁卡因,丙酸异丙嗪,普萘洛尔,伪麻黄碱,除虫菊酯,吡拉敏,间苯二酚,视黄醛,13-顺-视黄酸,视黄酸,视黄醇,乙酸视黄基酯,棕榈酸视黄酯,水杨酰胺,水杨酸,硫化硒,页岩焦油,硫康唑,硫,磺胺嘧啶,他扎罗汀,氯化乙酰胆碱,特康唑,丁卡因,四环素,四氢唑啉,百里酚,噻康唑,托萘酯,二乙酰去炎松,丙酮去炎松,己酸去炎松,三氯生,曲普利啶,十一烯酸,尿素,维生素 E 醋酸酯,木焦油,吡硫锌,甘油酸,乳酸,甲基乳酸,4-羟基扁桃酸,扁桃酸,葡萄糖酸内酯, N-乙酰葡萄糖胺, N-乙酰脯氨酸,苯基 2-乙酰氧基乙酸和联苯基 2-乙酰氧基乙酸。

6. 根据权利要求 1 所述的应用,其中所述的组合物还包含无机碱或有机碱或两性物质。

7. 根据权利要求 6 所述的应用,其中所述的无机碱选自氢氧化铵,磷酸铵,碳酸铵,碳酸氢铵,氢氧化钠,碳酸钠,碳酸氢钠,醋酸钠,磷酸钠,和由钾,钙,镁,铝,锶,铝,锌和锂形成的碱。

8. 根据权利要求 6 所述的应用,其中所述的有机碱选自有机胺,羟胺,亚胺,胍,氧化

胺, 烷链醇胺, 烷氧胺, 烷基酰氨基烷胺, 多胺, 氨基酸酯, 氨基酸酰胺, 氨基糖, 氨基醛醇, 氨基环醇, 脂肪胺和咪唑啉。

9. 根据权利要求 8 所述的应用, 其中所述的有机碱选自二乙醇胺, 三乙醇胺, 异丙醇胺, 二异丙醇胺, 三异丙醇胺, 氨基丁醇, 氨基丙二醇, 氨基丙二醇, 氨基丙二醇, 异丙胺, 甲基乙醇胺, 二异丙胺, 二丙烯三胺, 葡糖胺, N- 甲基葡糖胺, 吗啉, 三甲胺, 古柯胺, 大豆胺, 油胺, 硬脂胺, 季铵, 肌酸酐, 甘氨酸乙酯, 精氨酸乙酯, 赖氨酸甲酯, 脯氨酸乙酯, 瓜氨酸苄酯, 甘氨酸胺, 精氨酸胺, 脯氨酸胺, 赖氨酸胺, 葡糖胺, 甲基葡糖胺, 氨基葡糖, 和葡糖基胺, 其他氨基葡糖和葡糖基胺, 氨基肌醇, 几丁质, 硬脂酰氨基乙基二乙胺, 硬脂酰氨基丙基二甲胺, 硬脂酰氨基乙基二乙醇胺和季铵氢氧化物。

10. 根据权利要求 6 所述的应用, 其中所述的两性物质选自氨基酸, 肽, 和蛋白质。

11. 根据权利要求 6 所述的应用, 所述的两性物质选自甘氨酸, 精氨酸, 赖氨酸, 胱氨酸, 脯氨酸, 谷氨酸, 组氨酸, 天冬酰胺, 酪氨酸, 瓜氨酸, 肌酸, 肌酸酐, 和色氨酸。

12. 选自纤维二糖酸、龙胆二糖酸、异乳糖酸、异麦芽糖酸、曲二糖酸、昆布二糖酸、麦芽糖酸、蜜二糖酸、黑曲霉二糖酸、芸香二糖酸和琼脂二糖酸的醛糖二糖酸以其游离酸、盐或内酯的形式在制备用于常规护理美容疾病或皮肤失调的组合物中的应用。

13. 如权利要求 12 所述的应用, 其中, 所述的醛糖二糖酸是麦芽糖酸。

14. 根据权利要求 12 所述的应用, 其中所述的美容性疾病和皮肤失调选自角化过程紊乱, 真皮成分合成受损, 和与皮肤, 指甲和头发衰老有关的变化; 和包括下列病情的适应症: 皮肤, 头发, 指甲的干燥或松弛; 干燥病; 鱼鳞病; 手掌和足底的过度角质化; 皮肤, 指甲, 头发的不平整和粗糙; 头皮屑; Darier 氏病; 慢性单纯性神经性皮炎; 角化病; 粉刺; 须性假毛囊炎, 湿疹; 银屑病; 头皮和皮肤发痒; 骚痒症; 疣; 疱疹; 老年斑; 雀斑; 黄褐斑; 多斑的皮肤; 多色斑的皮肤; 过度角质化; 色素过度沉积皮肤; 胶原, 葡糖胺基葡聚糖和弹性蛋白合成异常或受损和皮肤中这类成分含量减少; 蜂窝组织炎; 抓痕; 皮肤皱纹; 细小皱纹; 深皱纹; 皮肤, 甲板 and 头发变薄; 因光老化而导致的弹性纤维病引起的皮肤变厚, 皮肤, 指甲和头发的弯曲弹性, 拉伸弹性和回转弹性的丧失或减少; 皮肤, 指甲和头发缺乏润滑和光泽; 皮肤, 指甲和头发暗淡和看上去衰老; 指甲和头发变脆和分叉。

15. 根据权利要求 12 所述的应用, 其中所述的组合物还含有局部外用制剂。

16. 根据权利要求 15 所述的应用, 其中所述的局部外用制剂选自那些能改善或消除老年斑, 角化层和皱纹的制剂; 局部止痛药和麻醉药; 抗粉刺剂; 抗菌剂; 抗酵母剂; 抗真菌剂; 抗病毒剂; 抗头皮屑剂; 抗皮炎剂; 抗组胺剂; 抗痒剂; 止吐剂; 抗排便疾病剂; 抗炎剂; 抗过度角化剂; 抗汗剂; 抗牛皮癣药; 抗皮脂剂; 护发素和头发调理剂; 抗衰老和抗皱剂; 阳光阻断和遮蔽剂; 皮肤光亮剂; 脱色剂; 维生素; 皮质甾类药物; 棕色剂; 润湿剂; 激素; 氨基酸; 多肽; 类视色素; 局部用心血管药; 羧酸, 酮酸和相关化合物; 苯基 α 酰氧基烷酸; 和 N- 乙酰基 - 醛胺, N- 乙酰氨基酸和相关 N- 乙酰化合物。

17. 根据权利要求 15 所述的应用, 其中所述的局部外用制剂选自二丙酸阿氯米松, 阿昔洛韦, 乙酰水杨酸, adapalene, 沙丁胺醇, 乙酸铝, 氯化铝, 氢氧化铝, 氯氢氧化铝, 金刚烷胺, 氨吡啶, 对氨基苯甲酸 (PABA), 氨基己酸, 氨基水杨酸, 阿米替林, 1,8,9- 蒽三酚, 抗坏血酸, 抗坏血酸棕榈酸酯, 阿托品, 壬二酸, 杆菌肽, 贝美格, 二丙酸倍氯米松, 苯酮, 过氧苯甲酰, 二丙酸倍他米松, 戊酸倍他米松, 溴苯拉敏, 布比卡因, 布康唑, 钙泊三烯, 樟脑, 辣椒

素,过氧化尿素,脱乙酰几丁质,洗必泰,氯二甲酚,氯苯拉敏,环吡司胺,氯马斯汀,氯洁霉素,氯点羟喹,丙酸氯倍他索,克霉唑,煤焦油,色甘酸,克罗米通,环丝氨酸,脱氧(表)雄甾酮,去氧皮质酮,地塞米松,苯海拉明,多塞平,多西拉敏,达克罗宁,益康唑,红霉素,雌二醇,炔雌醇,氟轻松醋酸酯,氟轻松,5-氟尿嘧啶,灰黄霉素,愈创甘油醚,碘氯苯炔醚,己基间苯二酚,胡莫柳酯,氢可地松,21-乙酸氢可地松,17-戊酸氢可地松,17-丁酸氢可地松,双氧水,氢醌,氢醌单醚,羟嗪,布洛芬,鱼石脂, imiquimod, 吡啶美辛, 酮康唑, 酮洛芬, 曲酸, 利多卡因, 氯苯甲嗪, 甲氯环素, 甲醇, 甲哌卡因, 烟酸甲酯, 水杨酸甲酯, 甲硝唑, 米康唑, 米诺环素, 敏乐定, 对苯氧酚, 蜜匹莫星, 芬替芬, 奈普生, 新霉素, 制霉菌素, 甲氧基肉桂酸辛酯, 水杨酸辛酯, 羟苯甲酮, 澳康唑, 羟甲喹啉, 帕地马酯 O, 扑灭司林, 非尼拉敏, 苯酚, 苯福林, 苯丙甲胺, 胡椒基丁醚, 鬼臼脂素, podofilox, 聚维碘酮, pramoxine, 丙胺卡因, 普鲁卡因, 丙酸异丙嗪, 普萘洛尔, 伪麻黄碱, 除虫菊酯, 吡拉敏, 间苯二酚, 视黄醛, 13-顺-视黄酸, 视黄酸, 视黄醇, 乙酸视黄基酯, 棕榈酸视黄酯, 水杨酰胺, 水杨酸, 硫化硒, 页岩焦油, 硫康唑, 硫, 磺胺嘧啶, tazarotene, 氯化乙酰胆碱, 特康唑, 丁卡因, 四环素, 四氢唑啉, 百里酚, 噻康唑, 托萘酯, 二乙酰去炎松, 丙酮去炎松, 己酸去炎松, 三氯生, 曲普利啶, 十一烯酸, 尿素, 维生素 E 醋酸酯, 木焦油, 吡硫锌, 甘油酸, 乳酸, 甲基乳酸, 4-羟基扁桃酸, 扁桃酸, 葡萄糖酸内酯, N-乙酰葡萄糖胺, N-乙酰脯氨酸, 苯基 2-乙酰氧基乙酸和联苯基 2-乙酰氧基乙酸。

18. 根据权利要求 12 所述的应用,其中所述的组合物还包含无机碱或有机碱或两性物质。

19. 根据权利要求 18 所述的应用,其中所述的无机碱选自氢氧化铵,磷酸铵,碳酸铵,碳酸氯铵,氢氧化钠,碳酸钠,碳酸氢钠,醋酸钠,磷酸钠,和由钾,钙,镁,铝,锶,铝,锌和锂形成的碱。

20. 根据权利要求 18 所述的应用,其中所述的有机碱选自有机胺,羟胺,亚胺,胍,氧化胺,烷链醇胺,烷氧胺,烷基酰氨基烷胺,多胺,氨基酸酯,氨基酸酰胺,氨基糖,氨基醛醇,氨基环醇,脂肪胺和咪唑啉。

21. 根据权利要求 18 所述的应用,其中所述的有机碱选自二乙醇胺,三乙醇胺,异丙醇胺,二异丙醇胺,三异丙醇胺,氨基丁醇,氨基丙二醇,氨甲基丙醇,氨甲基丙二醇,异丙胺,甲基乙醇胺,二异丙胺,二丙烯三胺,葡糖胺,N-甲基葡糖胺,吗啉,三甲胺,古柯胺,大豆胺,油胺,硬脂胺,季铵,肌酸酐,甘氨酸乙酯,精氨酸乙酯,赖氨酸甲酯,脯氨酸乙酯,瓜氨酸苄酯,甘氨酸酰胺,精氨酸酰胺,脯氨酸酰胺,赖氨酸酰胺,葡糖胺,甲基葡糖胺,氨基葡糖,和葡糖基胺,其他氨基葡糖和葡糖基胺,氨基肌醇,几丁质,硬脂酰氨基乙基二乙醇胺,硬脂酰氨基丙基二甲胺,硬脂酰氨基乙基二乙醇胺和季铵氢氧化物。

22. 根据权利要求 18 所述的应用,其中所述的两性物质选自氨基酸,肽,和蛋白质。

23. 根据权利要求 18 所述的应用,所述的两性物质选自甘氨酸,精氨酸,赖氨酸,胱氨酸,脯氨酸,谷氨酸,组氨酸,天冬酰胺,酪氨酸,瓜氨酸,肌酸,肌酸酐,和色氨酸。

24. 选自纤维二糖酸、龙胆二糖酸、异乳糖酸、异麦芽糖酸、曲二糖酸、乳糖酸、昆布二糖酸、麦芽糖酸、蜜二糖酸、黑曲霉二糖酸、芸香二糖酸和琼脂二糖酸的醛糖二糖酸以其游离酸、盐或内酯的形式在制备用于常规护理、治疗或预防口腔或阴道粘膜的疾病或用于治疗皮肤创伤的组合物中的应用。

25. 如权利要求 24 所述的应用,其中,所述的醛糖二糖酸是乳糖酸。

26. 如权利要求 24 所述的应用,其中,所述的醛糖二糖酸是麦芽糖酸。

27. 根据权利要求 24 所述的应用,其中所述的皮肤创伤选自皮肤切割伤、撕裂伤、撕拉伤、烧伤和刺伤,

28. 根据权利要求 24 所述的应用,其中所述的组合物还包含局部外用活性制剂。

29. 根据权利要求 28 所述的应用,其中所述的局部外用制剂选自局部止痛药和麻醉药;抗菌剂;抗酵母剂;抗真菌剂;抗病毒剂;抗皮炎剂;抗组胺剂;抗痒剂;抗炎剂;抗过度角化剂;抗汗剂;抗牛皮癣药;抗酒渣鼻药;维生素;皮质甾类药物;激素;类视色素;抗氧化剂;N-乙酰基-醛胺,N-乙酰氨基酸和相关 N-乙酰化合物。

30. 根据权利要求 28 所述的应用,其中所述的局部外用制剂选自苯佐卡因,克霉唑,酮康唑,米康唑,灰黄霉素,益康唑,甲硝唑,羟嗪,苯海拉明,去氧肾上腺素,pramoxine,利多卡因,普鲁卡因,甲哌卡因,红霉素,四环素,氯洁霉素,甲氯环素,米诺环素,奈普生,布洛芬,茶碱,色甘酸,沙丁胺醇,视黄醛,乙酸视黄酯,棕榈酸视黄醇酯,视黄醇,视黄酸,13-顺视黄酸,氢可地松,21-乙酸氢可地松,17-戊酸氢可地松,17-丁酸氢可地松,戊酸倍他米松,二丙酸倍他米松,乙酰去炎松,氟轻松醋酸酯,丙酸氯倍他索,克罗米通,普萘洛尔,异丙嗪,水杨酸,维生素 E 和维生素 E 醋酸酯,葡萄糖酸内酯,N-乙酰葡萄糖胺,N-乙酰脯氨酸。

31. 乳糖酸以其游离酸、盐或内酯的形式在制备常规护理、治疗或预防美容疾病或皮肤失调的组合物中的应用,其中所述的美容性疾病和皮肤失调选自皮肤,头发,指甲的干燥或松弛;干燥病;鱼鳞病;手掌和足底的过度角质化;皮肤,指甲,头发的不平整和粗糙;头皮屑;Darier 氏病;慢性单纯性神经性皮炎;角化病;粉刺;须性假毛囊炎;湿疹;银屑病;头皮和皮肤发痒;骚痒症;疣;疱疹;过度角质化;拉伸标志;皮肤,甲板和头发变薄;指甲和头发变脆和分叉;使伤口愈合和治疗皮肤创伤;常规护理以及治疗和预防口腔、齿龈和阴道粘膜的疾病。

32. 根据权利要求 31 所述的应用,其中所述的美容性疾病或皮肤失调选自皮肤干燥、粉刺、湿疹和须性假毛囊炎。

33. 根据权利要求 31 所述的应用,所述的组合物还包含局部外用制剂,其中所述的局部外用制剂选自局部止痛药和麻醉药;抗酵母剂;抗真菌剂;抗病毒剂;抗头皮屑剂;抗皮炎剂;抗组胺剂;抗痒剂;止吐剂;抗排便疾病剂;抗炎剂;抗过度角化剂;抗汗剂;抗牛皮癣药;抗皮脂剂;维生素;皮质甾类药物;棕色剂;激素;氨基酸;多肽;类视色素;创伤愈合剂;口腔和阴道护理剂或治疗剂;以及齿龈病的治疗或护理剂。

34. 根据权利要求 31 所述的应用,其中所述的局部外用制剂选自二丙酸阿氯米松,阿昔洛韦,阿达帕林(adapalene),沙丁胺醇,乙酸铝,氯化铝,氢氧化铝,氯氢氧化铝,金刚烷胺,氨吡啶,氨基己酸,阿米替林,anserine,1,8,9-蒽三酚,抗坏血酸,抗坏血酸棕榈酸酯,阿托品,壬二酸,杆菌肽,贝美格,二丙酸倍氯米松,二丙酸倍他米松,戊酸倍他米松,溴苯拉敏,布比卡因,布康唑,钙泊三烯,樟脑,辣椒素,过氧化尿素,脱乙酰几丁质,洗必泰,氯二甲酚,氯苯拉敏,环吡司胺,氯马斯汀,氯洁霉素,氯点羟嗪,丙酸氯倍他索,克霉唑,煤焦油,色甘酸,克罗米通,环丝氨酸,脱氧(表)雄甾酮,去氧皮质酮,地塞米松,苯海拉明,多塞平,多西拉敏,达克罗宁,益康唑,雌二醇,炔雌醇,氟轻松醋酸酯,氟轻松,5-氟尿嘧啶,灰黄霉素,愈创甘油醚,碘氯苯炔醚,己基间苯二酚,胡莫柳酯,氧可地松,21-乙酸氢可地松,17-戊酸

氢可地松, 17-丁酸氢可地松, 双氧水, 羟嗪, 布洛芬, 鱼石脂, 咪喹莫特 (imiquimod), 吡哆美辛, 酮康唑, 酮洛酚, 利多卡因, 氯苯甲嗪, 甲氯环素, 甲醇, 甲哌卡因, 烟酸甲酯, 甲硝唑, 米康唑, 米诺环素, 敏乐定, 对苯氧酚, 蜜匹莫星, 芬替芬, 奈普生, 新霉素, 澳康唑, 羟甲唑啉, 扑灭司林, 非尼拉敏, 苯酚, 苯福林, 苯丙甲胺, 胡椒基丁醚, 鬼臼脂素, podofilox, 聚维碘酮, 普莫卡因 (pramoxine), 丙胺卡因, 普鲁卡因, 丙酸异丙嗪, 普萘洛尔, 伪麻黄碱, 除虫菊酯, 吡拉敏, 间苯二酚, 视黄醇, 乙酸视黄基酯, 棕榈酸视黄酯, 水杨酰胺, 硫化硒, 页岩焦油, 硫康唑, 硫, 磺胺嘧啶, 他扎罗汀 (tazarotene), 氯化乙酰胆碱, 特康唑, 丁卡因, 四氢唑啉, 百里酚, 噻康唑, 托萘酯, 二乙酰去炎松, 丙酮去炎松, 己酸去炎松, 三氯生, 曲普利啶, 十一烯酸, 尿素, 维生素 E 醋酸酯, 木焦油和吡硫锌。

35. 根据权利要求 31 所述的应用, 其中所述的常规护理或治疗是预防和 / 或治疗由化学品、过程、化学剥落或其它手段引起的刺痛或刺激。

36. 选自纤维二糖酸、龙胆二糖酸、异乳糖酸、异麦芽糖酸、曲二糖酸、乳糖酸、昆布二糖酸、麦芽糖酸、蜜二糖酸、黑曲霉二糖酸、芸香二糖酸和琼脂二糖酸的醛糖二糖酸以其游离酸、盐或内酯的形式在皮肤、指甲或粘膜上形成凝胶基质以作防护和达到其它目的中的应用。

37. 根据权利要求 36 所述的应用, 其中, 所述的醛糖二糖酸是乳糖酸。

38. 根据权利要求 36 所述的应用, 其中所述的醛糖二糖酸是麦芽糖酸。

39. 一种氧化剂组合物, 它包含局部外用有效量的至少一种选自纤维二糖酸、龙胆二糖酸、异乳糖酸、异麦芽糖酸、曲二糖酸、乳糖酸、昆布二糖酸、麦芽糖酸、蜜二糖酸、黑曲霉二糖酸、芸香二糖酸和琼脂二糖酸的醛糖二糖酸, 为其游离酸、盐或内酯的形式。

40. 根据权利要求 39 所述的抗氧化剂组合物, 其中所述的醛糖二糖酸是乳糖酸。

41. 根据权利要求 39 所述的抗氧化剂组合物, 其中所述的醛糖二糖酸是麦芽糖酸。

42. 根据权利要求 39 所述的抗氧化剂组合物, 其中的抗氧化剂用于预防和 / 或治疗由辐射、离子化、游离基、激光或其它氧化损伤对皮肤所造成的损伤。

43. 根据权利要求 42 所述的抗氧化剂组合物, 其中所述的醛糖二糖酸是乳糖酸。

44. 根据权利要求 42 所述的抗氧化剂组合物, 其中所述的醛糖二糖酸是麦芽糖酸。

45. 乳糖酸以其游离酸、盐或内酯的形式在制备用于常规护理皮肤的组合物中的应用, 其中常规护理改善了皮肤的发红程度; 或使皮肤光滑。

46. 麦芽糖酸以其游离酸、盐或内酯的形式在制备用于常规护理皮肤的组合物中的应用, 其中常规护理改善了皮肤的发红程度; 或使皮肤光滑。

47. 乳糖酸或麦芽糖酸以其游离酸、盐或内酯的形式和 N-乙酰基-葡糖胺在制备美容组合物中的应用。

48. 麦芽糖酸和选自核糖酸内酯、葡萄糖酸内酯、乳糖酸内酯、葡庚糖酸内酯、葡糖醛酸内酯、半乳糖酸内酯、葡糖酸内酯和半乳糖二酸内酯的多羟基酸以其游离酸、盐或内酯的形式在制备美容组合物中的应用。

49. 麦芽糖酸和抗坏血酸以其游离酸、盐或内酯的形式在制备美容组合物中的应用。

50. 根据权利要求 12 所述的应用, 其中所述的常规护理是预防和 / 或治疗由化学品、化学过程和其它手段引起的皮肤刺痛或刺激。

寡糖醛糖酸及在局部表面上的应用

[0001] 本申请要求 1999 年 6 月 30 日提交的美国临时申请号 60/141, 264 的权益。

发明领域

[0002] 本申请涉及含有寡糖醛糖酸 (oligosaccharaide aldonic acid) 及相关化合物的组合物, 及其在美容和皮肤病症状中的应用, 减少和减缓由内在因素或外界因素引起的粘膜和皮肤红斑、炎症和反应, 创伤愈合, 和皮肤、头发、指甲、及口腔及阴道粘膜的保养, 也包括用于与内原性和外原性衰老相关的变化, 以及因如阳光, 射线, 空气污染, 风, 寒冷, 热, 潮湿, 化学品, 烟雾及吸烟的外界因素引起的有关变化或损害。

[0003] 现有技术的简述

[0004] 在 1986 年 12 月 23 日提交的名称为“增强治疗药物的局部表面作用的添加剂”的美国专利申请号 06/945. 680 和相关的申请、出版物, 尤其是美国专利 5, 665, 776, 5, 389, 677, 和 5, 422, 370 中, 我们阐述和要求了一些组合物及其通过使羟酸与作用制剂合用来增强化妆品或药物制剂的方法。所揭示的羟基单羧酸基本结构可能与本文阐述的寡糖醛糖酸看起来相似。R₂ 分子的位置明显不同。该申请述及: “当 n = 0 和 m = 1 或更大时, 羟基单羧酸也被称为醛糖酸。这个名称来源于一种碳水化合物, 醛糖, 通过将醛糖分子中的羰基氧化为羧基可将其氧化为醛糖酸。”但申请中没有揭示或提示碳水化合物可能与醛糖酸化学上的连接。这样, 该申请没有揭示或提示寡糖醛糖酸。

[0005] 在我们于 1991 年 4 月 10 日提交的题为“含 2- 羟基羧酸及相关化合物的组合物, 和缓解皮肤衰老迹象的方法”的申请号为 07/683, 437 的美国专利申请和相关的申请及出版物, 尤其是美国专利 5, 547, 988, 5, 554, 597 和 5, 561, 158 中, 我们阐述和要求了局部使用含有 2- 羟基羧酸或相关化合物的组合物来缓解或改善衰老的迹象, 包括皮肤、头发和指甲上因内原性和外原性衰老及外界因素导致的改变和损伤引起的迹象。在该申请的众多化合物中, 乳糖酸, 一种寡糖醛糖酸, 被列为有效用的相关化合物。

[0006] 我们业已发现寡糖醛糖酸和相关的化合物作为一组, 在治疗和预防各种美容疾病和皮肤失调, 包括与内原性衰老和外原性衰老有关的疾病以及由外界因素引起的改变和损伤中有很多益处。寡糖醛糖酸和相关的化合物在治疗皮肤创伤; 减少或减缓红斑、炎症或刺激; 一般保养以及治疗和预防鼻、口腔和阴道粘膜; 和一般的口腔保养以及治疗和预防口腔和齿龈疾病中也有许多益处

[0007] 我们还发现, 寡糖糖醛酸有出人意料的理化特性, 包括与水结合及和水一起形成一种凝胶介质。另外, 本文中揭示的寡糖醛糖酸还是一种抗氧化剂物质。还有, 在皮肤, 指甲和头发中寡糖醛糖酸带来的好处被认为包括那些由葡糖胺基葡聚糖 (glycosaminoglycans, GAGs) 所带来的好处。这是因为寡糖醛糖酸和 GAG 的基本化学结构相似, 事实上, 它们都能与水形成一种凝胶介质。GAG 在皮肤里的例举性的益处和功能包括 (i) 与多价阳离子和阳离子, 如钠离子和钾离子相结合以增加水的保持力, 和 (ii) 与胶原、弹性蛋白、纤连蛋白、层粘连蛋白和其他蛋白的特异性的作用来稳定皮肤的张力。

[0008] 发明概述

[0009] 因此,本发明的一个目的是提供能用于治疗 and 预防特定的美容疾病与皮肤失调,促进创伤愈合,以及对皮肤,头发,指甲,口腔和阴道粘膜,和口腔与齿龈疾病进行一般保养的方法和组合物。

[0010] 我们业已发现寡糖醛糖酸对皮肤,头发,指甲;口腔,鼻腔和阴道粘膜有保护和治疗作用。寡糖醛糖酸包括甘油二酸 (glycerbionic acid), 赤藓二糖酸 (erythrobionic acid), 苏二糖酸 (threobionic acid), 核二糖酸 (ribobionic acid), 阿拉伯二糖酸 (arabinobionic acid), 木二糖酸 (xylobionic acid), 来苏二糖酸 (lyxobionic acid), 阿洛二糖酸 (allobionic acid), 阿卓二糖酸 (altrobionic acid), 葡萄二糖酸 (glucobionic acid), 甘露二糖酸 (mannobionic acid), 古洛二糖酸 (gulobionic acid), 艾杜二糖酸 (idobionic acid), 半乳糖酸 (galactobionic acid), 塔罗二糖酸 (talobionic acid), 阿洛庚二糖酸 (alloheptobionic acid), 阿卓庚二糖酸 (altroheptobionic acid), 葡庚二糖酸 (glucoheptobionic acid), 甘露庚二糖酸 (mannoheptobionic acid), 古洛庚二糖酸 (guloheptobionic acid), 艾杜庚二糖酸 (idoheptobionic acid), 半乳庚二糖酸 (galactoheptobionic acid) 和塔罗庚二糖酸 (taloheptobionic acid)。

[0011] 含有寡糖醛糖酸的组合物对于一般保养、减少和缓解由内在因素或外界因素引起的粘膜和皮肤的红斑、炎症和反应,调理和治愈皮肤、头发、指甲、和口腔及阴道粘膜(包括调理、治愈和预防美容疾病和皮肤病症状及与内因性衰老相关的美容和临床迹象的变化,或因阳光,射线,空气污染,风,寒冷,热,潮湿,化学品,烟雾及吸烟的外界因素而导致的损害)是有益和有效的。

[0012] 一般保养、减少和缓解由内在因素或外界因素引起的粘膜和皮肤的红斑、炎症和刺激,调理和治疗皮肤、头发、指甲;鼻子、口腔和阴道粘膜,调理、治疗和预防美容疾病和皮肤病症状,以及与内原性衰老有关的美容和临床上迹象的改变,或由诸如阳光,射线,空气污染,风,寒冷,热,潮湿,化学品,烟雾及吸烟的外界因素导致的损害,可以包括发红,受刺激的,发炎的,不健康的,受损的和异常的粘膜、皮肤、指甲、鼻腔、耳道或阴道疾病;口腔或齿龈疾病;角化异常;皮肤成分合成或修复缺损,和与内原性及外原性皮肤衰老相关的皮肤,指甲和头发的变化。这些病症和指症包括皮肤,头发,指甲的干燥;干燥病;鱼鳞病;手掌和足底的过度角质化;皮肤,指甲和头发的不平整和粗糙;头皮屑;Darier 氏病;慢性单纯性神经性皮炎;角化病;粉刺;须性假毛囊炎,湿疹;银屑病;骚痒,疣;疱疹;老年斑;雀斑;黄褐斑;多斑的皮肤;多色斑的皮肤;过度角质化;色素过度沉积皮肤;胶原、葡糖胺基葡聚糖、蛋白多糖和弹性蛋白合成异常或受损以及皮肤中这类成分含量减少;蜂窝组织炎;抓痕;皮肤皱纹;细小皱纹;深皱纹;皮肤,甲板和头发变薄;因光老化而导致的弹性纤维病引起的皮肤变厚,皮肤,指甲和头发的弯曲弹性,拉伸弹性和回转弹性的丧失或减少;皮肤,指甲和头发缺乏润滑和光泽;皮肤,指甲和头发暗淡和看上去衰老;指甲和头发变脆和分叉。

[0013] 寡糖醛糖酸同样有益于皮肤的创伤愈合;受刺激或发炎的粘膜或皮肤;皮肤变光亮;皮肤,指甲和头发的清洁;皮肤和指甲的调理;保护不受外来因素的伤害;口腔清洁;用作抗氧化剂,调和剂,清洁剂,润湿剂,润滑剂,保护剂,粉底,面膜,护肤粉,胭脂,遮盖剂,口红,眼影,洁牙剂,漱口剂,日光棕色制剂 (suntan preparation), 肥皂制剂,和其他皮肤用制剂。

[0014] 较好的实施方案详述

[0015] 1. 寡糖醛糖酸及其相关化合物

[0016] 寡糖醛糖酸可定义为在醛糖酸上化学地连接上碳水化合物的一种醛糖酸。包括醛糖酸在内的碳水化合物的单体总数在 2 到 10。醛糖酸可认为是碳水化合物的氧化形式。例如,将葡萄糖中醛基氧化为羧基就得到了葡萄糖醛酸。虽然寡糖醛糖酸可以含有 1 至 10 个醛糖酸单元,但较好的化合物含有一个醛糖酸单元和一至九个碳水化合物单体。当包括醛糖酸本身在内的碳水化合物单体总数为 2,3,4,5,6,7,8,9,和 10 时,这些寡糖醛糖酸分别称为醛糖二糖酸 (aldobionic acid),醛糖三糖酸 (aldotrionic acid),醛糖四糖酸 (aldotetraonic acid),醛糖五糖酸 (aldopentaonic acid),醛糖六糖酸 (aldohexaonic acid),醛糖七糖酸 (aldoheptaonic acid),醛糖八糖酸 (aldooctaonic acid),醛糖九糖酸 (aldononaonic acid) 和醛糖十糖酸 (aldodecaonic acid)。其中最佳的是醛糖二糖酸。如果已知前体寡糖的名称,则这个名称用作前缀。例如乳糖酸是来自于乳糖,麦芽糖酸来自麦芽糖,纤维二糖酸来自纤维二糖,异麦芽糖酸来自异麦芽糖,龙胆二糖酸 (gentiobionic acid) 来自龙胆二糖,昆布二糖酸 (laminarabionic acid) 来自昆布二糖 (laminarabiose)。另外,也可使用特殊的名称,如甘油二酸,赤藓二糖酸,木二糖酸,甘露二糖酸和葡庚二糖酸。

[0017] 最小的醛糖酸是含三个碳原子的甘油酸,来自于甘油醛。一个含 1 至 9 个单体的碳水化合物分子可化学地连接在甘油酸的第 2 或 3 碳位的两个羟基中的一个。如一个碳水化合物单体连接在甘油酸上,则这个化合物称为甘油二酸。

[0018] 赤藓糖酸和苏糖酸含四个碳原子,它们是经过一个氧化过程分别来自于赤藓糖和苏糖,一个含 1 至 9 个单体的碳水化合物分子可化学地连接在醛糖酸的第 2、3 或 4 碳位的三个羟基中的一个。当一个碳水化合物单体连接在这醛糖酸上时,则所得的化合物称为赤藓二糖酸或苏二糖酸。

[0019] 核糖酸,阿拉伯糖酸,木糖酸和来苏糖酸含五个碳原子,它们是经过一个氧化过程分别来自于核糖,阿拉伯糖,木糖和来苏糖,一个含 1 至 9 个单体的碳水化合物分子可化学地连接在醛糖酸的第 2、3、4 或 5 碳位的四个羟基中的一个。当一个碳水化合物单体连接到醛糖酸时,则所得的化合物称为核二糖酸,阿拉伯二糖酸,木二糖酸或来苏二糖酸。

[0020] 阿洛糖酸、阿卓糖酸 (altronic acid)、葡萄糖酸、甘露糖酸、古洛糖酸、艾杜糖酸、半乳糖酸和塔罗糖酸含六个碳原子,它们是经过一个氧化过程分别来自于阿洛糖,阿卓糖,葡萄糖,甘露糖,古洛糖,艾杜糖,半乳糖,塔罗糖,一个含 1 至 9 个单体的碳水化合物分子可化学地连接到醛糖酸的第 2、3、4、5 或 6 碳位上的五个羟基中的一个。当一个碳水化合物单体连接到醛糖酸上时,则所得的化合物称为阿洛二糖酸,阿卓二糖酸,葡萄二糖酸,甘露二糖酸,古洛二糖酸,艾杜二糖酸,半乳糖酸或塔罗二糖酸。

[0021] 阿洛庚糖酸,阿卓庚糖酸,葡庚糖酸,甘露庚糖酸,古洛庚糖酸,艾杜庚糖酸,半乳庚糖酸,塔罗庚糖酸含七个碳原子,它们是经过一个氧化过程分别来自于阿洛庚糖,阿卓庚糖,葡庚糖,甘露庚糖,古洛庚糖,艾杜庚糖,半乳庚糖,塔罗庚糖,一个含 1 至 9 个单体的碳水化合物分子可化学地连接在糖醛酸的第 2、3、4、5、6 或 7 碳位上的六个羟基中的一个。若一个碳水化合物单体连接到醛糖酸上,则所得的化合物称为阿洛庚二糖酸,阿卓庚二糖酸,葡庚二糖酸,甘露庚二糖酸,古洛庚二糖酸,艾杜庚二糖酸,半乳庚二糖酸,塔罗庚二糖酸。

[0022] 一个普通的碳水化合物单体如葡萄糖含有一个醛基（在第 1 碳位）和 5 个羟基，而果糖含有一个酮基（第 2 碳位）和 5 个羟基。很多碳水化合物单体在醛基或酮基和分子中第 4 或第 5 碳位上的羟基之间形成五员环（呋喃糖苷）或六员环（吡喃糖苷）。在原来官能团上新形成的羟基（端基异构羟基）有两个异构体，根据羟基位置向下或向上，分别为 α 或 β 端基差向异构体。二糖通常是由两个单糖（碳水化合物单体）通过在两个端基异构的羟基之间除去一分子水（形成非还原二糖）或在第二单体的一个端基异构羟基和第一单体的一个羟基之间除去一分子水（形成还原二糖）。非还原二糖如由果糖和葡萄糖形成的蔗糖就不能氧化为醛糖酸，而还原二糖如由两个葡萄糖形成的麦芽糖就可被氧化为麦芽糖酸。可以形成二糖的相同方式形成含 3 至 10 个单体的寡糖。在另一个例子中，可由两个二糖形成四糖。

[0023] 由于在两个碳水化合物之间的化学连接可位于不同的碳原子上，这样就可形成许许多多不同的寡糖。对于寡糖醛糖酸也是这样。例如：二糖麦芽糖和纤维二糖都是通过将第二个葡萄糖分子的端基异构羟基与第一个葡萄糖分子的第 4 碳位上的羟基连接，由两个葡萄糖分子形成的。唯一不同的是麦芽糖中是 α 端基异构体，纤维二糖是 β 端基异构体。当这两个二糖氧化为醛糖酸也是同样的情况。麦芽糖酸和纤维二糖酸唯一不同的是前者是 α 端基异构体，后者是 β 端基异构体。

[0024] 可转化为二糖醛酸的许多二糖包括：甘油二糖 (glycerbiose)，赤藓二糖 (erythrobiose)，苏二糖 (threobiose)，核二糖 (ribobiose)，阿拉伯二糖 (arabinobiose)，木二糖 (xylobiose)，来二苏糖 (lyxobiose)，阿洛二糖 (allobiose)，阿卓二糖 (altrobiose)，葡萄二糖 (glucobiose)，甘露二糖 (mannobiose)，古洛二糖 (gulobiose)，艾杜二糖 (idobiose)，半乳二糖 (galactobiose)，塔罗二糖 (talobiose)，阿洛庚二糖 (alloheptobiose)，阿卓庚二糖 (altroheptobiose)，葡庚二糖 (glucoheptobiose)，甘露庚二糖 (mannoheptobiose)，古洛庚二糖 (guloheptobiose)，艾杜庚二糖 (idoheptobiose)，半乳庚二糖 (galactoheptobiose)，塔罗庚二糖 (taloheptobiose)，麦芽糖，异麦芽糖，乳糖，纤维二糖，龙胆二糖，昆布二糖，曲二糖，蜜二糖，黑曲霉二糖，芸香糖和琼脂糖。二糖酸可由这些二糖用次碘酸盐，溴水或酶氧化而成。

[0025] 根据本发明，寡糖醛糖酸的一般结构可由下式表示：



[0027] 其中：

[0028] R_1 和 R_3 独立地是氢，或是有 1-25 个碳原子的饱和或不饱和、直链或支链或环状的烷基、芳烷基或芳基；

[0029] m 是 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 或 11；

[0030] n 是 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 或 9；

[0031] R_2 独立地选自氢或由 1 至 9 个 (CHOR_2) 单体组成的任何碳水化合物，至少有一个 R_2 是碳水化合物。例如，当 $m = 5$ ，5 个 R_2 中有一个是碳水化合物，而其余 4 个 R_2 是氢原子。

[0032] 碳原子上的氢原子可被 I, F, Cl, Br, NH_2 , NHCCH_3 , SH, 或含 1 至 9 个碳原子的饱和或不饱和、直链或支链或环状的烷基、烷氧基、芳烷基或芳基取代；

[0033] R_1 , R_2 , OR_2 或 H 可带或被 CHO, COOH, 硫酸盐（酯）、磷酸盐（酯）、硝酸盐（酯）或有 1-5 个碳原子的低级的烷氧基取代；

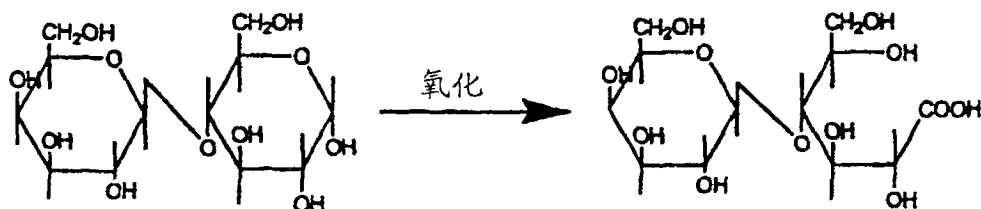
[0034] 羟基上的氢可被含 2 至 25 个碳原子的酰基, 如乙酰基 (CH_3CO), 丙酰基 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO}$), 辛酰基 ($\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6\text{CO}$), 十八酰基 ($\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{CO}$), 二十酰基 ($\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{18}\text{CO}$), 二十四酰基 ($\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{22}\text{CO}$) 或苯甲酰基 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}$)。

[0035] 本发明的寡糖醛糖酸可能会以异构体 D, L, DL 或其他异构体或非异构体形式, 饱和或不饱和, 直链或支链或环状形式, 游离酸, 酯, 内酯或与有机或无机碱形成的盐或部分盐形式存在。

[0036] 较好的寡糖醛糖酸含 2 至 6 个碳水化合物单体, 更好的是含 2 至 3 个碳水化合物单体, 最好的寡糖醛糖酸是含有 2 个碳水化合物单体。最好的寡糖醛糖酸可被称为含两个碳水化合物单体的二糖酸 (bionic acid)。在二糖酸中, 2 个碳水化合物之间的化学键可以位于任何位置的碳原子上。较好的连接是位于第二个单体的端基差向异构的碳原子和第一个单体中除第一碳原子外的任何碳原子之间的连接。另外, 当第二个单体和第一个单体相连接时, 可以形成两个端基差向异构体如 α 和 β 异构体。这样, 会有许许多多二糖酸存在。例如, 葡萄糖二糖酸包括麦芽糖酸和纤维二糖素酸。

[0037] 作为示例, 下面阐释了一些寡糖醛糖酸的化学结构:

[0038]

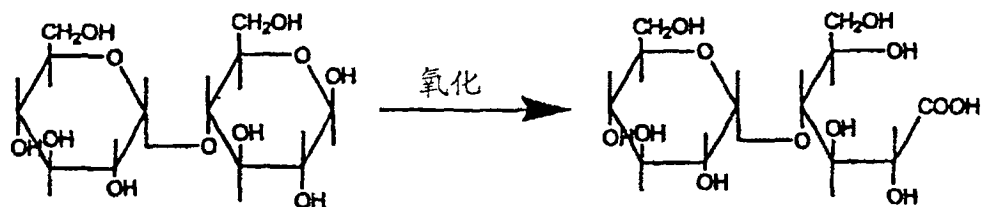


[0039]

乳糖

乳糖酸

[0040]

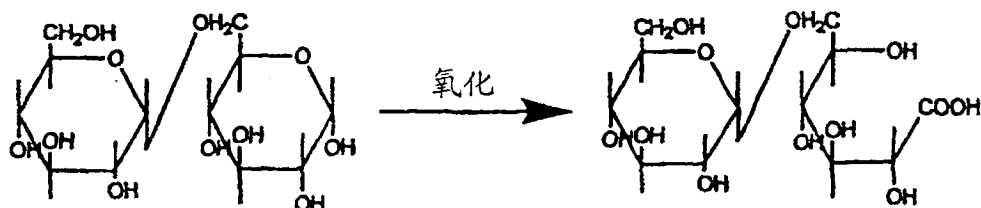


[0041]

麦芽糖

麦芽糖酸

[0042]



[0043]

异麦芽糖

异麦芽糖酸

[0044] 寡糖醛糖酸内酯通常是通过它们的醛糖酸分子内的羧酸和一个羟基之间去除一分子水而形成。通常内酯由 5 员或 6 员环组成。

[0045] 内酯形式的例子包括乳糖酸内酯 (lactobionolactone), 麦芽糖酸内酯 (maltobionolactone), 异麦芽糖酸内酯 (isomaltobionolactone), 纤维二糖酸内酯 (cellobionolactone), 壳二糖酸内酯 (chitobionolactone), 龙胆二糖酸内酯 (gentiobionolactone), 葡萄糖二糖酸内酯 (glucobionolactone), 半乳糖酸

内酯 (galactobionolactone), 甘露二糖酸内酯 (mannobionolactone), 核二糖酸内酯 (ribobionolactone), 曲二糖酸内酯 (kojibionolactone), 木二糖酸内酯 (xylobionolactone), 阿拉伯二糖酸内酯 (arabinobionolactone), 黑曲霉二糖酸内酯 (nigerobionolactone), 昆布二糖酸内酯 (laminarabinobionolactone), 麦芽三糖酸内酯 (maltotrionolactone), 异麦芽三糖酸内酯 (isomaltotrionolactone), 壳三糖酸内酯 (chitotrionolactone), 纤维三糖酸内酯 (cellotrionolactone), 龙胆三糖酸内酯 (gentiotrionolactone), 麦芽四糖酸内酯 (maltotetraonolactone), 纤维四糖酸内酯 (cellotetraonolactone) 和壳四糖酸内酯 (chitotetraonolactone)。

[0046] 酯的形式的例子包括乳糖酸甲酯, 乳糖酸乙酯, 乳糖酸丙酯, 乳糖酸苄酯, 麦芽糖酸甲酯, 麦芽糖酸乙酯, 麦芽糖酸丙酯, 麦芽糖酸苄酯, 纤维二糖酸甲酯, 纤维二糖酸乙酯, 纤维二糖酸丙酯, 纤维二糖酸苄酯。

[0047] 酰化形式的例子包括乙酰基乳糖酸, 乙酰基麦芽糖酸和乙酰基纤维二糖酸。

[0048] 既酰化又是酯的形式的例子包括乙酰乳糖酸甲酯, 乙酯或丙酯; 乙酰麦芽糖酸甲酯, 乙酯或丙酯; 乙酰纤维二糖酸甲酯, 乙酯或丙酯。

[0049] 在本发明的一个实施方案中, 本发明的一组寡糖醛糖酸和其相关化合物就是此处讨论的一组化合物, 但不包括乳糖酸。在本发明的另一个实施方案中, 本发明的一组寡糖醛糖酸和其相关化合物就是此处讨论的一组化合物, 但不包括乳糖酸及其盐, 内酯等等。

[0050] 寡糖糖醛酸可根据其所含碳水化合物单体数目分类, 如醛糖二糖酸, 醛糖三糖酸, 醛糖四糖酸, 醛糖五糖酸, 醛糖六糖酸, 醛糖七糖酸, 醛糖八糖酸, 醛糖九糖酸和醛糖十糖酸。较好的组别是从醛糖二糖酸到醛糖八糖酸, 更好的是从醛糖二糖酸到醛糖四糖酸, 而最好的是乙醛酸和醛糖三糖酸。

[0051] 因为不同的碳水化合物单体和单体之间连接方式的不同会有许多不同的醛糖二糖酸和醛糖三糖酸。例如即使在由甘油醛 (第二单体) 和甘油酸形成最小的分子甘油二酸 (6 个碳原子) 中, 也有两种不同的甘油二酸; 在甘油酸的第 2 位或第 3 位碳原子处相连接。甘油二酸也包括与甘油酸的第 2 位或第 3 位碳原子相连的不同的第二单体。第二单体包括赤藓糖, 苏糖, 核糖, 阿拉伯糖, 木糖, 来苏糖, 阿洛糖, 阿卓糖, 葡萄糖, 甘露糖, 古洛糖, 艾杜糖, 半乳糖, 塔罗糖, 6-脱氧甘露糖, 2-脱氧氨基葡萄糖和果糖。一些有代表性的寡糖醛糖酸如下所示:

[0052] (i) 醛糖二糖酸 (二糖酸)

[0053] 这些二糖酸是由一个碳水化合物单体连接在醛糖酸上形成, 包括甘油二酸, 赤藓二糖酸, 苏二糖酸, 核二糖酸, 阿拉伯二糖酸, 木二糖酸, 来苏二糖酸, 阿洛二糖酸, 阿卓二糖酸, 葡萄二糖酸, 甘露二糖酸, 古洛二糖酸, 艾杜二糖酸, 半乳糖酸, 塔罗二糖酸, 阿洛庚二糖酸, 阿卓庚二糖酸, 葡庚二糖酸, 甘露庚二糖酸, 古洛庚二糖酸, 艾杜庚二糖酸, 半乳庚二糖酸, 塔罗庚二糖酸, 壳二糖酸, 透明质酸二醛酸 (hyalobiouronic acid), 透明质酸醛二酸 (hyalourbionic acid), 软骨素, 软骨素二酸 (chondrosinbionic acid), 纤维二糖酸, 纤维二糖二醛酸 (cellourobionic acid)。

[0054] 作为例子, 葡萄二糖酸包括乳糖酸, 异乳糖酸, 麦芽糖酸, 异麦芽糖酸, 纤维二糖酸, 龙胆二糖酸和昆布二糖酸。所有这些二糖酸是由相同或不同的碳水化合物单体与葡萄糖酸通过相同或不同的位点相连而形成的。其他单独命名的二糖酸包括蜜二糖酸, 黑曲霉

二糖酸,芸香二糖酸,琼脂二糖酸和曲二糖酸。

[0055] (ii) 醛糖三糖酸(三糖酸)

[0056] 这些三糖酸由两个碳水化合物单体共同相接或单独与一个醛糖酸相连而构成,包括甘油三酸(glycertrionic acid),赤藓三糖酸,苏三糖酸,核三糖酸,阿拉伯三糖酸,木三糖酸,来苏三糖酸,阿洛三糖酸,阿卓三糖酸,葡萄三糖酸,甘露三糖酸,古洛三糖酸,艾杜三糖酸,半乳三糖酸,塔罗三糖酸,阿洛庚三糖酸,阿卓庚三糖酸,葡庚三糖酸,甘露庚三糖酸,古洛庚三糖酸,艾杜庚三糖酸,半乳庚三糖酸,塔罗庚三糖酸,壳三糖酸,透明质酸三醛酸(hyalotriouronic acid),透明质酸醛三酸(hyalourotrionicacid),软骨素三酸(chondrosintrionic acid),纤维三糖酸(celotriouronicacid)和纤维糖三醛酸(cellourotrionic acid)。

[0057] (iii) 其他寡糖醛糖酸和其相关化合物

[0058] 具有较大分子量的醛糖酸由3至9个碳水化合物单体相连或单独与一个醛糖酸相连,包括醛糖四糖酸,醛糖五糖酸,醛糖六糖酸,醛糖七糖酸,醛糖八糖酸,醛糖九糖酸和醛糖十糖酸。其他或相关的醛糖酸包括不容易用上述通式表示或不包括在内的,或其分子中含其他的官能团,如一个碳水化合物与一个糖醛酸相连接,它可能用或可能不用上述通用结构来表示。硫酸盐(酯),磷酸盐(酯),硝酸盐(酯),氨基,乙酰氨基等在H或OH处被取代(与甲壳质,脱乙酰壳多糖,透明质酸,硫酸软骨素,肝素等的取代相似),从而形成取代的寡糖醛糖酸。

[0059] 2. 寡糖醛糖酸及其相关化合物的局部表面上的应用

[0060] (i) 寡糖醛糖酸及其相关化合物

[0061] 本文描述的含寡糖醛糖酸或其相关化合物的组合物有许多有益的效应和广泛的用途。这些组合物可以含有一种或多种寡糖醛糖酸或其相关化合物。

[0062] 根据本发明的一个方面,这些组合物可用于常规保养;润湿;干燥皮肤,减轻或缓解皮肤和粘膜上的刺激或炎症,或治疗或预防由外在因素如:化学品引起的皮肤或粘膜的刺激或炎症;使皮肤光滑和治疗或预防皮肤瘙痒;以及治疗和预防各种美容疾病和皮肤失调,包括这些与内原性和/或外原性衰老关联的情况,和外在因素导致的变化和损害。在一个较好的实施方案中,这样的组合物可以用于与内原性和/或外原性衰老有关的,和由外在因素如阳光,射线,空气污染,风,寒冷,热,潮湿,化学品,烟雾及吸烟导致的皮肤、头发和指甲的改变或损伤。另外,本发明的组合物也可用于治疗皮肤创伤,例如有助于皮肤切割伤、撕裂伤、撕拉伤、烧伤、刺伤、和其他损伤的愈合。

[0063] 根据本发明的另一方面,这些组合物可用于常规保养,和治疗与预防口腔,鼻腔和阴道粘膜的疾病和症状。例如,该组合物可用于调理,治疗口腔,鼻腔和阴道粘膜的红肿,不健康,损害,刺激,或异常,及齿龈疾病。

[0064] 根据本发明的再一方面,这些组合物可用于口腔常规保养,和治疗与预防口腔和齿龈疾病。

[0065] 考虑到与年龄相关的皮肤变化,这些变化的深层机理在美国专利4,603,146(Kligman)中有描述,尤其是,根据下面对表皮和真皮在衰老过程中变化的概括,可以更好地理解与衰老相关的皮肤变化的深层原因。

[0066] 当年龄增加和皮肤暴露在阳光和其他环境损害因素下,细胞分裂的速率减慢(自

我更新的能力下降)。它们显示出明显的大小,形状,和染色特性的异常;由下至上的排列顺序(极性)丢失。表皮的厚度减小(营养不好),含有也能防止水分丢失和化学品渗透的阻碍物的角化层因细胞大批或成簇地而不是单个细胞地脱落而变得异常,导致发红,鳞片状和干燥,缺乏从活着的表皮细胞向已从表面脱落的角化死细胞的有序转化,这样分化就受损。分化的偏差导致多处表皮生长的异常及肿瘤,其中最为常见和重要的是光化性角化病,多年后可以转化为症状明显的皮肤癌,称为基底细胞和磷状细胞癌。产生色素的细胞(黑色素细胞)也可发生变化,形成扁平的,深色的赘生物(恶性雀斑样痣),可发展为恶性黑色素瘤。

[0067] 随着年龄的增长,尤其在面部光损害的皮肤中,制造真皮中纤维的细胞变小和变稀疏。这样胶原的大量丢失导致皮肤松弛和容易紧张;弹性纤维变得异常,这样皮肤在受压迫后不能正常地回弹。因为纤维性成分占皮肤总重的90%而其中95%是胶原,这些纤维的降解,尤其是胶原,是皮肤多皱,松弛和缺乏弹性的主要原因。

[0068] 另外,小血管的管壁变薄,膨大和经常破裂,这样血供受限。

[0069] 与内源性衰老和外在因素导致的损害相关的指甲和头发变化的表现是头发和甲板变薄,缺乏润滑与光泽,头发和指甲表面的不平整;头发和指甲发脆和开叉,及指甲和头发的弯曲弹性,回转弹性和拉伸弹性的减少。

[0070] 通常对衰老皮肤症状的调理是使用化妆品,和医疗程序,如苯酚,三氯醋酸和其他化学漂白剂,和整形手术,等。这样的医疗程序费用高且有严重副反应的风险。而且这样的调理只是用化妆品改变了皮肤的外观,并没有对内在的衰老过程进行明显的修正。

[0071] 将本发明组合物局部外用于皮肤,头发或指甲有益于各种美容疾病和皮肤失调,包括与内原性和/或外原性衰老相关的,和包括那些被定性为皮肤,头发或指甲进一步的变化。典型指症可定性为角化过程紊乱,真皮成分合成受损,和与皮肤,指甲和头发衰老有关的变化;这些症状包括皮肤,头发,指甲的干燥和松弛;干燥病;鱼鳞病;手掌和足底的过度角质化;皮肤,指甲,头发的不平整和粗糙;头皮屑;Darier氏病;慢性单纯性神经性皮炎;角化病;粉刺;须性假毛囊炎,湿疹;银屑病;瘙痒,疣;疱疹;老年斑;雀斑;黄褐斑;多斑的皮肤;多色斑的皮肤;过度角质化;色素过度沉积皮肤;胶原,葡糖胺基葡聚糖和弹性蛋白合成异常或受损和皮肤中这类成分含量减少;蜂窝组织炎;抓痕;皮肤皱纹;细小皱纹;深皱纹;皮肤,甲板和头发变薄;因光老化而导致的弹性纤维病引起的皮肤变厚,皮肤,指甲和头发的弯曲弹性,拉伸弹性和回转弹性的丧失或减少;皮肤,指甲和头发缺乏润滑和光泽;皮肤,指甲和头发暗淡和看上去衰老;指甲和头发变脆和分叉;和其他皮肤疾病和症状。

[0072] (ii) 合用的组合物

[0073] 另外,含一种或一种以上的寡糖醛糖酸及其相关化合物的组合物也可与含化妆品,药物或其他皮肤用制剂的组合物一起使用来增强效应或产生协同效应。

[0074] 根据本发明的这一方面,含有一种或多种本发明的寡糖醛糖酸和相关化合物的组合物可强化不关联的化妆品和药剂的治疗作用。从寡糖醛糖酸和其相关化合物中选取的至少一种化合物可加入到含有一种化妆品或药剂的组合物中用于上述的用途。已发现这样的合用得到的增强治疗效果并不是简单的叠加效应。

[0075] 大多数治疗用药物是通过与其靶器官上的受体相互作用而产生治疗效应。许多药

物受体是功能性的大分子,如酶,细胞膜成分或细胞的某些组份。这种药物与特定受体分子结合的亲和力或互相作用内在地由药物的化学结构所决定。既然大多数药物与本发明的寡糖醛糖酸及其相关化合物在化学结构上不同,那么其各自的受体也应不同,其药理作用和治疗效应也是如此。在这样的条件下,若一种寡糖醛糖酸和 / 或其以下相关分子与含药剂的组合物同时使用,可能会产生以下两种结果中的一种:

[0076] (A) 两者的效应没有增强或任何实质的变化。在这种情况下,总体的临床效应是一个混合的效应,也就是,单独有药剂产生的效应与单独由寡糖醛糖酸和 / 或相关化合物产生的效应相混合。同样在这种情况下,药物与其受体的相互作用不影响也不受寡糖醛糖酸和 / 或相关化合物存在的影响或干扰。寡糖醛糖酸和 / 或相关化合物并不协助或增强药物与其受体的结合亲和力或相互作用。这样的复合组合物的临床效果只是混合效应。

[0077] (B) 两者的效应中有治疗作用的增强和治疗作用的明显减少。在这种情况下,药物与其受体分子的相互作用因寡糖醛糖酸和 / 或相关化合物存在而受到正面或负面的影响。对于正面影响而言,寡糖醛糖酸和 / 或相关化合物增强效应的产生是通过作为更好和更有效的辅酶来增加受体分子与药物的亲和力,或通过作为一种激活剂以破坏阻抑物和去除障碍来改善药物与其受体的结合;例如去除天然的抑制剂激活酶。在这些所有的情况中总体的临床效果会应治疗效应的增强而增强,这种效应并不能从两者的单独效应所预知。

[0078] 就负面影响而言,寡糖醛糖酸和 / 或相关化合物会干扰或降低药物与其受体分子的亲和力;也就是:作为一种竞争剂或抑制剂。在这样的情况下,总体的临床效果会因治疗效应的明显减少或完全丧失而受损,这种效应并不能从两者的单独效应所预知。

[0079] 目前,我们还不知道寡糖醛糖酸在化妆品和皮肤用药剂的协同效应或治疗效果的意外增强中的确切机制。有关的现象如下:

[0080] (1) 不是因为增强渗透。

[0081] 与寡糖醛糖酸合用而使化妆品或皮肤用药物的治疗作用得以强化和明显增加不是简单的因为加强这些局部外用药物向皮肤内的渗透,或因为简单的叠加和组合效应。

[0082] (2) 治疗不反应性的再活化。

[0083] 在用皮质甾类或其他药物局部外用治疗银屑病和湿疹等疾病时,经常发生快速抗药反应现象或所谓的“抗药性”。在连续局部用药后,即使用封闭隔绝的方法来加以强化渗透,许多患者还是产生对皮质甾类药物的快速抗药反应,对任何更多的局部外用皮质类甾类组合物常常没有反应。对此药的这种抗性的本质还是未知。一种可能的假设是在日常用药后,皮肤中皮质甾类药物受体的有效数目下降了或完全耗尽。但是,现在还不清楚是受体数目少还是受体分子被抑制剂所占据。

[0084] 当单独使用皮质甾类药物治疗产生抗性后,在皮质甾类组合物中同时加入寡糖醛糖酸会消除药物抗性,如需要,只含寡糖醛糖酸的组合物可与皮质甾类药物交替使用。

[0085] (3) 消除反跳恶化

[0086] 连续使用某一药物,如皮质甾类的一个公知的副作用是中断用药后疾病的反跳性恶化。这一恶化的机理还未知。怀疑是皮质甾类药物的抗炎作用只是抑制疾病的免疫反应。疾病过程并未消除或改变,象大坝拦水一样只是将其控制,中断治疗就象除去大坝。

[0087] 为预防使用皮质甾类药物治疗产生反跳性恶化,可在含皮质甾类组合物中同时加入寡糖醛糖酸,或者,将含寡糖醛糖酸的组合物与皮质甾类药物交替使用。

[0088] (4) 预防或消除副反应。

[0089] 与连续局部使用皮质甾类药物相关的另一个公知的副反应是皮肤变薄和皮肤营养不良。为预防和消除这样的副反应,可在皮质甾类组合物中同时加入寡糖醛糖酸,或者,将含寡糖醛糖酸的组合物与皮质甾类药物交替使用。

[0090] 我们已发现,在大多数情况下,将寡糖醛糖酸或其相关化合物加入到组合物中,化妆品或药物的治疗效果得以增强,即上述 (b) 的结果。

[0091] 被寡糖醛糖酸和其相关化合物活化的化妆品和药物包括这些物质:改善或消除老年斑,角化层和皱纹的物质;局部止痛药和麻醉药;抗粉刺剂;抗菌剂;抗酵母剂;抗真菌剂;抗病毒剂;抗头皮屑剂;抗皮炎剂;抗组胺剂;抗痒剂;止吐剂;抗排便疾病剂;抗炎剂;抗过度角化剂;止汗药;抗牛皮癣药;抗皮脂剂;护发素和头发调理剂;抗衰老和抗皱剂;阳光阻断和遮蔽剂;皮肤光亮剂;脱色剂;维生素;皮质甾类药物;褐色剂;润湿剂;激素;类视色素 (retinoid); 齿龈病和口腔护理剂;局部用心血管药;鸡眼、老茧和疣除去剂;扩张剂;和其他皮肤病药物。

[0092] 一些化妆品和药物制剂的例子是二丙酸阿氯米松,阿昔洛韦,乙酰水杨酸, adapalene, 沙丁胺醇, 乙酸铝, 氯化铝, 氢氧化铝, 氯氢氧化铝, 金刚烷胺, 氨吡啶, 对氨基苯甲酸 (PABA), 氨基己酸, 氨基水杨酸, 阿米替林, 1,8,9- 蒽三酚, 抗坏血酸, 抗坏血酸棕榈酸酯, 阿托品, 壬二酸, 杆菌肽, 贝美格, 二丙酸倍氯米松, 苯酮, 过氧苯甲酰, 二丙酸倍他米松, 戊酸倍他米松, 溴苯拉敏, 布比卡因, 布康唑, 钙泊三烯, 樟脑, 辣椒素, 过氧化尿素, 脱乙酰几丁质, 洗必泰, 氯二甲酚, 氯苯拉敏, 环吡司胺, 氯马斯汀, 氯洁霉素, 氯点羟喹, 丙酸氯倍他索, 克霉唑, 煤焦油, 色甘酸, 克罗米通, 环丝氨酸, 脱氧 (表) 雄甾酮, 去氧皮质酮, 地塞米松, 苯海拉明, 多塞平, 多西拉敏, 达克罗宁, 益康唑, 红霉素, 雌二醇, 炔雌醇, 氟轻松醋酸酯, 氟轻松, 5- 氟尿嘧啶, 灰黄霉素, 愈创甘油醚, 碘氯苯炔醚, 己基间苯二酚, 胡莫柳酯, 氢可地松, 21- 乙酸氢可地松, 17- 戊酸氢可地松, 17- 丁酸氢可地松, 双氧水, 氢醌, 氢醌单醚, 羟嗪, 布洛芬, 鱼石脂, imiquimod, 吡啶美辛, 酮康唑, 酮洛芬, 曲酸, 利多卡因, 氯苯甲嗪, 甲氯环素, 甲醇, 甲哌卡因, 烟酸甲酯, 水杨酸甲酯, 甲硝唑, 米康唑, 米诺环素, 敏乐定, 对苄氧酚, 蜜匹莫星, 芬替芬, 奈普生, 新霉素, 制霉菌素, 甲氧基肉桂酸辛酯, 水杨酸辛酯, 羟苯甲酮, 澳康唑, 羟甲喹啉, 帕地马酯 0, 扑灭司林, 非尼拉敏, 苯酚, 苯福林, 苯丙甲胺, 胡椒基丁醚, 鬼臼脂素, podofilox, 聚维碘酮, pramoxine, 丙胺卡因, 普鲁卡因, 丙酸异丙嗪, 普萘洛尔, 伪麻黄碱, 除虫菊酯, 吡拉敏, 间苯二酚, 视黄醛, 13- 顺 - 视黄酸, 视黄酸, 视黄醇, 乙酸视黄基酯, 棕榈酸视黄酯, 水杨酰胺, 水杨酸, 硫化硒, 页岩焦油, 硫康唑, 硫, 磺胺嘧啶, tazarotene, 氯化乙酰胆碱, 特康唑, 丁卡因, 四环素, 四氢唑啉, 百里酚, 噻康唑, 托萘酯, 二乙酰去炎松, 丙酮去炎松, 己酸去炎松, 三氯生, 曲普利啶, 十一烯酸, 尿素, 维生素 E 醋酸酯, 木焦油和吡硫锌。

[0093] 能和寡糖醛糖酸及其相关化合物合并使用的化妆品或其他制剂的别的例子包括羟酸, 酮酸和相关化合物。羟酸的例子包括羟基单羧酸, 羟基双羧酸, 2- 羟基羧酸, 其他羟基羧酸, 2- 酮基羧酸和相关化合物。参见, 如美国专利。5, 422, 370, 5, 547, 988, 5, 470, 880, 和 5, 385, 938。羟酸可以一种游离酸, 酯, 内酯, 和有机酸或无机碱成盐, 和立体异构体。羟酸和相关化合物的代表性例子是甘油酸, 扁桃酸, 乳酸, 托品酸, 甲基乳酸, 酒石酸, 柠檬酸, 葡糖醛酸, 核糖酸, 葡糖酸内酯, 核糖酸内酯, 缩二乙醇酸 (glycolylglycollate), 缩二乳酸, 三

乳酸和多乳酸。

[0094] 能和寡糖醛糖酸及其相关化合物合并使用的化妆品或其他制剂的还有别的例子包括苯基 α 酰氧基烷酸和其衍生物。这些化合物可以游离酸, 盐或立体异构体存在。参见, 如, 美国专利 5, 258, 391 和 5, 643, 949。这类化合物代表性的例子是联苯基 α 乙酰氧基乙酸, 苯基 α 乙酰氧基乙酸, 苯甲基 α 乙酰氧基乙酸, 苯基 α 乙酰基氧基丙酸和 2- 苯基 β 乙酰氧基丙酸。

[0095] 能和寡糖醛糖酸及其相关化合物合并使用的化妆品或其他制剂的还有别的例子包括 N- 乙酰基 - 醛胺, N- 乙酰基氨基酸和相关的 N- 乙酰化合物。这些化合物可以游离酸, 内酯或盐或立体异构体存在。参见, 如, 美国专利申请 09/227, 213 (提交于 1999 年 1 月 8 日)。这类化合物代表性的例子是 N- 乙酰基葡萄糖胺和 N- 乙酰基脯氨酸。

[0096] 当本发明中的组合物用于常规护理, 润湿, 干燥皮肤, 光洁皮肤和皮肤瘙痒, 以及用于治疗及预防多种美容性的症状和皮肤失调, 包括那些与内原性和 / 或外原性衰老有关的, 和因外在因素导致的变化或损害时, 可以和一种或多种寡糖醛糖酸或其相关化合物合并使用的合适的化妆品或其他制剂包括: 羟酸, 酮酸和相关化合物; 苯基 α 酰氧基烷酸及其衍生物, N- 乙酰基 - 醛胺 (aldosamine), N- 乙酰基氨基酸和相关 N- 乙酰化合物; 那些能改善或消除老年斑, 角化层和皱纹的药物; 局部止痛药和麻醉药; 抗粉刺剂; 抗菌剂; 抗酵母剂; 抗真菌剂; 抗病毒剂; 抗头皮屑剂; 抗皮炎剂; 抗组胺剂; 抗痒剂; 止吐剂; 抗排便疾病剂; 抗炎剂; 抗过度角化剂; 止汗剂; 抗牛皮癣药; 抗皮脂剂; 收敛剂; 清洁剂; 头发调理保养剂; 抗衰老和抗皱剂; 阳光阻断和遮蔽剂; 皮肤光亮剂; 脱色剂; 皮质甾类药物; 棕色剂; 润湿剂; 激素; 类视色素; 局部用心血管药; 鸡眼、老茧和疣除去剂和其他皮肤制剂。

[0097] 一些化妆品和药物制剂的例子是二丙酸阿氯米松, 阿昔洛韦, 乙酰水杨酸, adapalene, 沙丁胺醇, 乙酸铝, 氯化铝, 氢氧化铝, 氯氢氧化铝, 金刚烷胺, 氨吡啶, 对氨基苯甲酸 (PABA), 氨基己酸, 氨基水杨酸, 阿米替林, 1, 8, 9- 蒽三酚, 抗坏血酸, 抗坏血酸棕榈酸酯, 阿托品, 壬二酸, 杆菌肽, 贝美格, 二丙酸倍氯米松, 苯酮, 过氧苯甲酰, 二丙酸倍他米松, 戊酸倍他米松, 溴苯拉敏, 布比卡因, 布康唑, 钙泊三烯, 樟脑, 辣椒素, 过氧化尿素, 脱乙酰几丁质, 洗必泰, 氯二甲酚, 氯苯拉敏, 环吡司胺, 氯马斯汀, 氯洁霉素, 氯点羟喹, 丙酸氯倍他索, 克霉唑, 煤焦油, 色甘酸, 克罗米通, 环丝氨酸, 脱氧 (表) 雄甾酮, 去氧皮质酮, 地塞米松, 苯海拉明, 多塞平, 多西拉敏, 达克罗宁, 益康唑, 红霉素, 雌二醇, 炔雌醇, 氟轻松醋酸酯, 氟轻松, 5- 氟尿嘧啶, 灰黄霉素, 愈创甘油醚, 碘氯苯炔醚, 己基间苯二酚, 胡莫柳酯, 氢可地松, 21- 乙酸氢可地松, 17- 戊酸氢可地松, 17- 丁酸氢可地松, 双氧水, 氢醌, 氢醌单醚, 羟嗪, 布洛芬, 鱼石脂, imiquimod, 吡啶美辛, 酮康唑, 酮洛酚, 曲酸, 利多卡因, 氯苯甲嗪, 甲氯环素, 甲醇, 甲哌卡因, 烟酸甲酯, 水杨酸甲酯, 甲硝唑, 米康唑, 米诺环素, 敏乐定, 对苄氧酚, 蜜匹莫星, 芬替芬, 奈普生, 新霉素, 制霉菌素, 甲氧基肉桂酸辛酯, 水杨酸辛酯, 羟苯甲酮, 澳康唑, 羟甲喹啉, 帕地马酯 0, 扑灭司林, 非尼拉敏, 苯酚, 苯福林, 苯丙甲胺, 胡椒基丁醚, 鬼臼脂素, podofilox, 聚维碘酮 (povidoneiodine), pramoxine, 丙胺卡因, 普鲁卡因, 丙酸异丙嗪, 普萘洛尔, 伪麻黄碱, 除虫菊酯, 吡拉敏, 间苯二酚, 视黄醛, 13- 顺 - 视黄酸, 视黄酸, 视黄醇, 乙酸视黄酯, 棕榈酸视黄酯, 水杨酰胺, 水杨酸, 硫化硒, 页岩焦油, 硫康唑, 硫, 磺胺嘧啶, tazarotene, 氯化乙酰胆碱 (terbinafine), 特康唑, 丁卡因, 四环素, 四氢唑啉, 百里酚, 噻康唑, 托萘酯, 二乙酰去炎松, 丙酮去炎松, 己酸去炎松, 三氯生, 曲普利啶, 十一

烯酸, 尿素, 维生素 E 醋酸酯, 木焦油, 吡硫锌。其他合适的化妆品和药物的例子也是在本领域中被人熟知的。

[0098] 当本发明中的组合物用于常规护理, 和治疗及预防口腔和阴道粘膜症状和疾病时, 可以和一种或多种寡糖醛糖酸或其相关化合物合并使用的合适的化妆品或其他制剂包括: 羟酸, 酮酸和相关化合物; 苯基 α 酰氧基烷酸和其衍生物, N-乙酰醛胺, N-乙酰氨基酸和相关 N-乙酰化合物; 局部止痛药和麻醉药; 抗菌剂; 抗酵母剂; 抗真菌剂; 抗病毒剂; 抗组胺剂; 抗痒剂; 止吐剂; 抗排便疾病剂; 抗炎剂; 维生素; 皮质甾类药物; 激素; 抗齿龈病药物和口腔保健剂。

[0099] 一些化妆品和药物制剂的例子是克霉唑, 酮康唑, 米康唑, 灰黄霉素, 益康唑, 甲硝唑, 羟嗪, 苯海拉明, pramoxine, 利多卡因, 普鲁卡因, 甲哌卡因, 对苄氧酚, 地噁酚, 煤焦油, 苯佐卡因, 过氧苯甲酰, 红霉素, 四环素, 氯洁霉素, 甲氯环素, 氢醌, 氢醌单酯, 米诺环素, 奈普生, 布洛芬, 茶碱, 色甘酸, 沙丁胺醇, 视黄醛, 乙酸视黄酯, 棕榈酸视黄醇酯, 视黄醇, 视黄酸, 13-顺视黄酸, 氢可地松, 21-乙酸氢可地松, 17-戊酸氢可地松, 17-丁酸氢可地松, 戊酸倍他米松, 二丙酸倍他米松, 乙酰去炎松, 氟轻松醋酸酯, 丙酸氯倍他索, 过氧苯甲酸, 曲酸, 克罗米通, 普萘洛尔, 异丙嗪, 水杨酸, 维生素 E 和维生素 E 醋酸酯。其他合适的化妆品和药物的例子也是在本领域中被人熟知的。

[0100] 当本发明中的组合物用于常规口腔保健, 和治疗及预防口腔和齿龈疾病。可以和一种或多种寡糖醛糖酸或其相关化合物合并使用的合适的化妆品或其他制剂包括: 羟酸, 酮酸和相关化合物; 苯基 α 酰氧基烷酸和其衍生物, N-乙酰醛胺, N-乙酰氨基酸和相关 N-乙酰化合物; 局部止痛药和麻醉药; 抗菌剂; 抗酵母剂; 抗真菌剂; 抗病毒剂; 抗炎剂; 维生素; 和其他齿龈病和口腔保健剂。

[0101] 一些化妆品和药物制剂的例子是三氯生, 氟化钠, 氯化锌, 柠檬酸锌, 硫酸锌, 洗必泰, 洗必泰和二葡萄糖酸酯。

[0102] 当本发明中的组合物用于治疗皮肤创伤, 例如辅助切割伤, 撕裂伤, 撕拉伤, 烧伤, 刺伤和其他创伤的愈合。可以和一种或多种寡糖醛糖酸或其相关化合物合并使用的合适的化妆品或其他制剂包括: 羟酸, 酮酸和相关化合物; 苯基 α 酰氧基烷酸和其衍生物, N-乙酰醛胺, N-乙酰氨基酸和相关 N-乙酰化合物; 局部止痛药和麻醉药; 伤口清洗剂, 抗菌剂; 抗酵母剂; 抗真菌剂; 抗病毒剂; 抗炎剂; 皮肤光亮剂; 脱色剂; 维生素; 烧伤缓解剂和皮质甾类药物。

[0103] (iii) 分子络合物和缓释组合物

[0104] 含寡糖醛糖酸的制剂通常 pH 低于 3.0, 因为低 pH 值或不受控制的释放和酸渗透进皮肤的角质层, 这样的组合物在反复局部使用时会刺激特异性或敏感性肤质人群的皮肤。我们已发现寡糖醛糖酸和碱形成一种缓冲体系和 / 或一个与络合剂形成络合物, 所得到的组合物有以下优点: (1) 配制过程容易简单, (2) 将制剂总体 pH 提高到大于 3.0, (3) 在组合物中有一个缓冲体系, (4) 对敏感性皮肤无刺激或刺激很小, (5) 使活性成分受控地或缓慢地释放到皮肤中, 和 (6) 保持治疗的效应。用于中和, 部分中和, 成盐, 缓冲或络合的物质是无机或有机碱, 或两性物质。

[0105] 所有的碱定义为其溶液的 pH 值大于 7.0。常规的无机碱包括如: 氢氧化铵, 磷酸铵, 碳酸铵或碳酸氢铵, 氢氧化钠, 碳酸钠, 碳酸氢钠, 醋酸钠, 磷酸钠, 或由钾, 钙, 镁, 锶,

铝, 铝, 锌和锂形成的碱。常规的有机碱是胺, 羟胺, 亚胺, 胍, 氧化胺, 烷链醇胺, 烷氧胺和烷基酰氨基烷胺, 如二乙醇胺, 三乙醇胺, 异丙醇胺, 二异丙醇胺, 三异丙醇胺, 氨基丁醇, 氨基乙基丙二醇, 氨基甲基丙醇, 氨基甲基丙二醇, 异丙胺, 甲基乙醇胺, 二异丙胺, 二丙烯三胺, 葡糖胺, N-甲基葡糖胺, 吗啉, 三甲胺, 古柯胺 (cocamine), 大豆胺, 油胺 (oleamine), 硬脂胺 (stearamine), 季铵及类似物。在组合物中的缓冲体系包括两种成分; 就是寡糖醛糖酸的游离酸和寡糖醛糖酸阴离子和无机或有机碱。

[0106] 与寡糖醛糖酸络合的分子络合剂可以是两性或非两性物质。络合剂的摩尔数之比可能大于 1, 但较好的比例是小于 1, 最好的比例是 0.1 至 0.5。两性物质的定义是其分子中既有酸性又有碱性官能团, 而在溶液中既表现出酸又表现出碱的特性。无机两性物质包括特定的金属氧化物如氧化铝和氧化锌。但是, 较好的两性体系由有机两性物质构成。有机两性物质应含有至少一个酸性官能团, 选自羧基, 磷酸和磺酸, 和至少一个碱性官能团, 选自氨基, 亚胺基和胍基。有机两性物质的例子包括氨基酸, 肽, 多肽, 蛋白质和相关化合物如甘氨酸, 精氨酸, 赖氨酸, 胱氨酸, 脯氨酸, 谷氨酸, 色氨酸, 天冬酰胺, 酪氨酸, 鸟氨酸, 瓜氨酸, 肌酸, 组氨酸, 和刀豆氨酸。

[0107] 在一个两性物质体系中, 分子络合物含有几个离子种类。例如一个三元的离子络合物可由 1 摩尔的寡糖醛糖酸 (有一个活性基团) 和 1 摩尔甘氨酸 (有两个官能团) 组成, 一个四元的离子络合物则由精氨酸和赖氨酸 (有三个官能团) 形成。因为离子键和分子络合离子正电荷与负电荷之间的作用力, 寡糖醛糖酸向皮肤中释放和渗透被控制在一个适中和最优的速率上。这样缓释体系可以减少或消除皮肤刺激而不限限制所希望的治疗效应。

[0108] 非两性络合试剂是有机碱, 包括有机胺, 多价胺, 羟胺, 亚胺, 胍, 氧化胺, 烷链醇胺, 烷氧胺, 烷基酰氨基烷胺, 氨基酸酯, 氨基酸酰胺, 氨基糖, 氨基醛醇, 氨基环醇, 脂肪胺, 咪唑啉等等, 它们能和寡糖醛糖酸形成分子络合物和 / 或盐。络合剂的分子量在 50 至 10,000, 但较好的一个范围是 100 至 600, 一些络合剂的例子包括肌酸酐, 甘氨酸乙酯, 精氨酸乙酯, 赖氨酸甲酯, 脯氨酸乙酯, 瓜氨酸苄酯, 甘氨酸酰胺, 精氨酸酰胺, 脯氨酸酰胺, 赖氨酸酰胺, 葡糖胺, 甲基葡糖胺, 氨基葡糖, 和葡糖基胺, 其他氨基葡糖和葡糖基胺, 氨基肌醇, 几丁质, 硬脂酰氨基乙基二乙胺, 硬脂酰氨基丙基二甲胺, 硬脂酰氨基乙基二乙醇胺, 季铵氢氧化物。

[0109] (iv) 抗氧化性

[0110] 抗氧化剂可定义为能防止和抑制氧化的物质。大多数寡糖醛糖酸是抗氧化剂因为它们羧基附近有两个或更多的羟基。利用下列方法之一可方便地测定抗氧特性: 防止和延缓空气对 (a) 1,8,9- 葱三酚, (b) 氢醌或 (c) 香蕉皮的氧化作用。新鲜配制的 1,8,9- 葱三酚溶液或乳膏是亮黄色的, 空气氧化后呈褐色或黑色。氢醌溶液或乳膏是无色或白色, 空气氧化后呈褐色或黑色。新鲜剥制的香蕉皮是淡黄色的, 氧化后的颜色范围从棕色, 深棕色, 褐色至黑褐色。

[0111] 例如, 在对照试验中, 新鲜香蕉皮切成 1 厘米 X 2 厘米, 放在 50 毫米的塑料培养皿中, 其中有 5 毫升中性或呈酸性的水, 在室温下 6 小时之内颜色有黄白色变为棕色。当新鲜的香蕉皮放在盛有 5 毫升 0.1M 乳糖酸溶液中, 在同样的条件下, 24 小时仍保持黄白色, 72 小时之后颜色才变为棕色。以上的试验结果表明乳糖酸是一种抗氧化剂。使用 1,8,9- 葱三酚和氢醌试验法也确认了乳糖酸是一个中等的抗氧化剂。

[0112] (v) 凝胶基质的形成

[0113] 和 α 羟基酸和多羟基酸相反,寡糖醛糖酸能形成一种凝胶基质,当其溶液在室温下挥发。所得到的透明的胶含某一数量水分形成清澈的凝胶介质结构。其中所含水的数量取决于寡糖醛糖酸的个体。凝胶基质制备的例子如下:

[0114] 已发现寡糖醛糖酸和水之间形成一种凝胶基质结构对皮肤,粘膜。头发和指甲有润湿,舒缓,治疗和缓释的效应,同时还有其它各种好处。皮肤,指甲和头发从寡糖醛糖酸那儿得到的益处也包括由葡糖胺基葡聚糖 (GAGs) 带来的那些好处。这是因为寡糖醛糖酸和葡糖胺基葡聚糖的基本活性结构相似,事实上它们都和水形成凝胶基质。皮肤中 GAGs 典型的好处和功能是包括 (i) 与多价阳离子和阳离子如钠和钾结合,增强对水分的保持力,和 (ii) 与胶原,弹性蛋白,纤连蛋白,层粘连蛋白的特异性相互作用以稳定皮肤的张力。

[0115] 3. 化妆品用和治疗用组合物的一般制备

[0116] (I) 一般制备

[0117] 本发明中的含有寡糖醛糖酸或其相关物质的组合物可制成溶液,胶,洗液,霜剂,膏剂,香波,喷雾剂,贴剂,粉末剂,面膜,口腔清洗或清洁剂,阴道凝胶或制剂,或其他适于在皮肤,指甲,头发,口腔粘膜,阴道粘膜,嘴巴或齿龈上使用的剂型。

[0118] 为制备该组合物的溶液,至少一种本发明中的寡糖醛糖酸或其相关化合物溶解于水,乙醇,丙二醇,丁二醇和 / 或其他局部外用上可接受的载体制成的溶液中。单个寡糖醛糖酸和其相关化合物的浓度,或当组合物中含一种以上的寡糖醛糖酸或其相关化合物时,所有寡糖醛糖酸和相关化合物的总浓度范围,以组合物总重量计,可以从 0.01 至 99.9% 重量,较好的是 0.5 到 25% 重量,本发明预计的实施例包括浓度范围为占总组份的 0.1-0.2% 重量,0.2-0.3% 重量,0.3-0.4% 重量,0.4-0.5% 重量,0.5-0.6% 重量,0.6-0.7% 重量,0.7-0.8% 重量,0.8-0.9% 重量,0.9-1% 重量,1-2% 重量,2-3% 重量,3-4% 重量,4-5% 重量,5-6% 重量,6-7% 重量,7-8% 重量,8-9% 重量,9-10% 重量,10-14% 重量,14-18% 重量,18-22% 重量,22-26% 重量,26-30% 重量,30-35% 重量,35-40% 重量,40-45% 重量,45-50% 重量,50-60% 重量,60-70% 重量,70-80% 重量,80-90% 重量,90-99.9% 重量。

[0119] 为制备一种局部外用组合物的洗液,霜剂或膏剂,寡糖醛糖酸或其相关化合物首先溶于水,乙醇,丙二醇和 / 或其他合适的载体,所得到的溶液再与所需的基质或药学上可接受的载体相混合以制成洗液,霜剂或膏剂。寡糖醛糖酸或其相关化合物的浓度同上。

[0120] 本发明中的局部外用组合物也可制成胶体或香波的剂型。一个典型的胶体剂型的制备是通过往含有寡糖醛糖酸或其相关化合物的溶液中加入成胶剂,如几丁质,甲基纤维素,乙基纤维素,聚乙烯醇,聚季铵,羟乙基纤维素,羟丙基纤维素,羟丙基甲基纤维素,卡波姆 (carbomer) 或甘草酸氨 (ammoniated glycyrrhizinate) 以形成含有寡糖醛糖酸或相关化合物的溶液。较好的成胶剂的浓度是占总组份重量的 0.1 至 4%。在制备香波的时候,寡糖醛糖酸或其相关化合物首先溶于水,丙二醇,所得到的溶液再与香波基质相混合。在胶体或香波中使用的寡糖醛糖酸或其相关化合物的浓度同上。

[0121] 为制备产生协同效应的合并组合物,通过将药剂溶于或混合与制剂,而将药物或其它局部外用制剂掺入上述任一种组合物中。

[0122] 其他用于释放本发明中寡糖醛糖酸或其相关化合物的组合物是本领域专业人士所易于混合,制备或配方的。

[0123] (ii) 胶体基质的制备

[0124] 和 α 羟酸和多羟酸相反,寡糖醛糖酸能形成一种胶体基质。当含寡糖醛糖酸的溶液挥发后,在皮肤,头发,指甲或粘膜表明会形成一层胶体基质。

[0125] 例如,当含寡糖醛糖酸的水溶液在室温下挥发时会形成一层胶体基质。这样所得的透明胶体中含有一定量的水分以形成清澈的胶体基质。所含水分的量取决于单个的寡糖醛糖酸。例如:将 1 克麦芽糖酸在烧杯中溶于 1 毫升水中,这样所得的溶液置于室温下,24 小时末,原来水量的 50% 已挥发,48 小时末挥发了 57%,72 小时末挥发了 60%,72 小时后不再有水的蒸发。这样所得的澄清胶体膜含 29% 与麦芽糖酸分子络合的水。同样地,乳糖酸形成的清澈胶体基质含 14% 的水分子,纤维二糖酸形成的清澈胶体基质含 7% 的水分子。已发现寡糖醛糖酸和水之间形成一种胶体基质结构对皮肤,粘膜。头发和指甲有润湿,舒缓,治疗和缓释的效应,同时对皮肤、粘膜、头发和指甲还有其它各种好处。

[0126] 下列是本发明配方和其他方面的示范性实施例。虽然在实施例中使用的是经选择的化合物和配方,应认识到下列实施例仅供阐述用,并不是限制性的。因此,任何前述的寡糖醛糖酸或其相关化合物均可根据本发明的阐述内容替换下列实施例。

[0127] 实施例 1

[0128] 一种典型的用以测定寡糖醛糖酸形成凝胶基质的实验可按以下方法进行。

[0129] 在一个直径 3.6 厘米,高 3.6 厘米的烧杯中,将 1 克麦芽糖酸溶于 1 毫升水中,这样所得的溶液置于 20-25°C 的室温下让水分慢慢地挥发。在 24 小时末,挥发了百分之五十的水,48 小时末挥发了 57%,72 小时末挥发了 60% 而 96 小时末挥发了 60.9%。在 72 小时末已形成一层连续的清澈的凝胶膜,所述的膜通过显微镜观察和其物理弹性的测定而加以确认。这样所得的连续的清澈的凝胶膜由 71% 重量的麦芽糖酸和 29% 重量的水构成,在麦芽糖酸分子和水分子之间形成了一个络合的凝胶基质。

[0130] 在同样的条件下,1 克乳糖酸和 1 毫升水也形成了一层清澈的连续的凝胶膜。这样所得的连续的凝胶膜由 86% 重量的乳糖酸和 14% 重量的水构成,在乳糖酸分子和水分子之间形成了一个复合的凝胶基质。

[0131] 在同样的条件下,1 克纤维二糖酸和 1 毫升水也形成了一层清澈的连续的凝胶膜。这样所得的连续的凝胶膜由 93% 重量的纤维二糖酸和 7% 重量的水构成,在纤维二糖酸分子和水分子之间形成了一个复合的凝胶基质。

[0132] 在同样的条件和实验下,葡萄糖酸没有形成任何形式的凝胶基质。

[0133] 实施例 2

[0134] 使用 1,8,9- 蒽三酚法测定寡糖醛糖酸的抗氧特性见下。

[0135] 1,8,9- 蒽三酚 (anthralin),也被认为是 1,8,9- 蒽三酚 (dithranol),是一种黄色的粉末,含 1,8,9- 蒽三酚的组合物在没有一个合适的抗氧化剂存在下,即使在室温下也是化学不稳定的。例如,含 0.05% 1,8,9- 蒽三酚的水包油霜剂在室温条件下,24 小时内颜色由黄变灰,48 小时内霜剂变为棕色。在无水的条件下,含 0.05% 1,8,9- 蒽三酚,由以重量计为 2 份白凡士林和 1 份矿物油配成的膏剂,24 小时内颜色由亮黄色变为灰黄色,膏剂在室温条件下 12 天后颜色变为棕色。

[0136] 基于以上的现象,含 0.4% 1,8,9- 蒽三酚和含或不含一已知的抗氧化剂的膏剂作为阳性对照和空白载体对照。抗氧化剂和待试物质的最终浓度为 0.1M。发现当无抗氧化剂的对照霜剂在 24 小时内颜色有黄变灰时,含抗氧化剂(维生素 C 或草酸)的阳性对照霜剂

和含乳糖酸,麦芽糖酸或纤维二糖酸的试验霜剂在 24 小时内没有变色。这些结果提示二糖酸作为抗氧化剂与维生素 C 和草酸相当。

[0137] 实施例 3

[0138] 也可使用氢醌法测定寡糖醛糖酸的抗氧化特性见下。

[0139] 氢醌,也称为 1,4-二羟基苯,是一种白色粉末,含氢醌的组合物在没有一个合适的抗氧化剂存在下,即使在室温也是化学不稳定的。例如,含 2%氢醌的水包油霜剂在室温条件下,2 小时内颜色由白变灰,48 小时内颜色变为浅棕色,72 小时后变为深棕色。在同样的试验条件下,含 2%氢醌和 0.4M 的已知抗氧化剂(维生素 C,柠檬酸,N-乙酰半胱氨酸),麦芽糖酸,乳糖酸或纤维二糖酸即使 5 天后也未变色。这些结果提示二糖酸作为抗氧化剂与维生素 C,柠檬酸,N-乙酰半胱氨酸相当。

[0140] 实施例 4

[0141] 也可使用香蕉皮法测定寡糖醛糖酸的抗氧化特性见下。

[0142] 一块新鲜剥制的香蕉皮切成 2×2 厘米的大小,其皮的外侧是浅黄色的。这些新鲜切割的香蕉皮接触到空气,或置于 50 毫米的塑料培养皿中浸在无抗氧化剂的水溶液中,3 小时内颜色很快从黄变为棕色,24 小时内为深褐色,72 小时内为黑棕色。测试物包括阳性对照如维生素 C,柠檬酸或 N-乙酰半胱氨酸的浓度配成 0.1M,每一试验碟中放 5 毫升测试液,新鲜切割的 2×2 厘米大小的香蕉皮浸入到测试液中,包括已知的抗氧化剂和载体对照,pH 为 7.0 到 4.0。发现只是浸在水中的香蕉皮在 4 小时内颜色由黄白色变为褐色,而浸在含麦芽糖酸或乳糖酸液体中的香蕉皮没有变色,同样的现象也在已知的抗氧化剂;维生素 C,柠檬酸或 N-乙酰半胱氨酸中发现。结果提示二糖酸是一种抗氧化剂。

[0143] 实施例 5

[0144] 适用于头发,头皮,指甲或皮肤,或用于创伤愈合,或口腔或阴道粘膜的常规保健的含寡糖醛糖酸的典型的溶液组合物可用下列方法配制。

[0145] (a) 将 50 克麦芽糖酸溶于 50 毫升水中制成 50%的麦芽糖酸溶液。取这样的溶液 10 克和由以体积计 40 份乙醇,40 份水和 20 份丙二醇配成的载体 90 毫升相混合。组合物的 pH 为 3.1 和含 5%的麦芽糖酸。

[0146] (b) 将 25 克纤维二糖酸溶于 75 毫升水中制成 25%的纤维二糖酸溶液。取这样的溶液 40 克和由以体积计 40 份乙醇,40 份水和 20 份丙二醇配成的载体 60 毫升相混合。组合物的 pH 为 3.5,它含 10%的纤维二糖酸。

[0147] (c) 将 0.5 克乳糖酸溶于由以体积计 40 份乙醇,40 份水和 20 份丙二醇配成的载体 99.5 毫升相混合。组合物的 pH 为 2.6,含 0.5%的乳糖酸。

[0148] 含 10%乳糖酸, pH1.9 的溶液组合物可由 10 克乳糖酸溶于 50 毫升水,20 毫升乙醇和 20 毫升丙二醇而制成。

[0149] 含 25%乳糖酸, pH2.1 的溶液组合物可由 50 克 50%的乳糖酸溶液继而足量的乙醇定容为 100 毫升而制成。

[0150] 实施例 6

[0151] 用于头发,头皮或身体清洗的含寡糖醛糖酸的典型香波组合物可用下述方法配制而成。

[0152] 50%的麦芽糖酸水溶液 10 克均匀地与 90 克香波基质混合。组合物 pH 为 2.9 并

含 5% 的麦芽糖酸。

[0153] 25% 的纤维二糖酸水溶液 20 克均匀地与 80 克香波基质混合。组合物 pH 为 3.9 并含 5% 的纤维二糖酸。

[0154] 乳糖酸 10 克溶于 20 毫升水中, 这样所得的溶液均匀地与 70 克香波基质混合。组合物 pH 为 2.6 并含 10% 的乳糖酸。

[0155] 实施例 7

[0156] 用于美容或皮肤病指征, 或用于指甲, 皮肤或粘膜的常规保健的含有寡糖醛糖酸的典型霜剂组合物可由下法制成。

[0157] 50% 的麦芽糖酸水溶液 50 克与 50 克水包油霜剂基质混合。组合物 pH 为 1.7 并含 25% 的麦芽糖酸。

[0158] 25% 的纤维二糖酸水溶液 20 克与 80 克水包油霜剂基质混合。组合物 pH 为 3.3 并含 5% 的纤维二糖酸。

[0159] 乳糖酸 2 克溶于 18 毫升水中, 这样所得的溶液与 80 克霜剂基质或市售亲水膏剂混合。组合物 pH 为 2.2 并含 2% 的乳糖酸。

[0160] 一种 pH 为 1.7 含 10% 乳糖酸的霜剂组合物由 10 克乳糖酸、10 毫升水和 80 克霜剂基质配制而成。

[0161] 一种 pH 为 1.8 含 18% 乳糖酸的霜剂组合物由 33.3 克 54% 乳糖酸溶液和 66.7 克霜剂基质配制而成。

[0162] 一种 pH 为 1.7 含 27% 乳糖酸的霜剂组合物由 50 克 54% 乳糖酸溶液和 50 克霜剂基质配制而成。

[0163] 实施例 8

[0164] 用于美容性或皮肤病指征, 创伤愈合或用于头发, 头皮。指甲, 皮肤, 口腔或阴道粘膜的常规保健的含有寡糖醛糖酸的典型凝胶组合物可由下法制成。

[0165] 50% 的麦芽糖酸水溶液 20 克均匀地与 80 克凝聚剂基质混合。组合物 pH 为 2.9 并含 10% 的麦芽糖酸。

[0166] 6 克纤维二糖酸溶于 18 毫升水中, 这样所得的溶液与 76 克凝胶基质混合, 这样的组合物 pH 3.9 并含 6% 纤维二糖酸。

[0167] 54% 的乳糖酸水溶液 9.3 克均匀地与 90.7 克凝聚剂基质混合。组合物 pH 为 3.0 并含 5% 的麦芽糖酸。

[0168] 实施例 9

[0169] 用于美容性或皮肤病指征, 创伤愈合或用于头发, 头皮。指甲, 皮肤, 口腔或阴道粘膜的常规保健的含有寡糖醛糖酸的典型油包水组合物可由下法制成。

[0170] 50% 的麦芽糖酸水溶液 20 克均匀地与 80 克油包水基质混合。这样就形成水洗不掉的组合物并含 10% 的麦芽糖酸。

[0171] 25% 的纤维二糖酸水溶液 20 克均匀地与 80 克油包水基质混合。这样就形成水洗不掉的组合物并含 5% 的纤维二糖酸。

[0172] 实施例 10

[0173] 用于指甲或皮肤如面部皮肤的美容性或皮肤病适应症的含有寡糖醛糖酸的典型面膜组合物可由下法制成。

[0174] 50%的麦芽糖酸水溶液 16 克均匀地与 84 克面膜剂基质混合。这样就配制成了面膜并含 10%的麦芽糖酸。

[0175] 25%的纤维二糖酸水溶液 36 克均匀地与 64 克面膜剂基质混合。这样就配制成了面膜并含 8%的纤维二糖酸。

[0176] 实施例 11

[0177] 含寡糖醛糖酸及其用于指甲, 头皮, 头发, 皮肤, 口腔或阴道粘膜真菌感染的抗真菌剂典型的协同组合物可用以下方法配制。

[0178] 10 克乳糖酸溶于由 40 毫升水, 40 毫升乙醇, 20 毫升丙二醇配成的 90 毫升溶液中, 这样配成的组合物含 10%乳糖酸, 并用作指甲或头皮调理剂。

[0179] 用于真菌感染, 10 克乳糖酸和 2 克克霉唑溶于由 60 毫升水, 20 毫升乙醇, 20 毫升丙二醇配成的 88 毫升溶液中。这样就配成了有协同作用的组合物, pH 为 3.3 并含 10%的乳糖酸和 2%克霉唑, 适用于治疗指甲, 头皮, 头发, 皮肤, 口腔或阴道粘膜真菌感染。

[0180] 实施例 12

[0181] 含寡糖醛糖酸及合并的治疗湿疹, 银屑病, 或其他炎性皮肤病的皮质甾类药物的典型协同的组合物可用以下方法配制。

[0182] 乳糖酸 5 克溶于 10 毫升水中, 17-戊酸氢可的松 0.2 克溶于 10 毫升温热的丙二醇中。这样所得的两种溶液加入并均匀地与 74.8 克霜剂基质或市售亲水膏剂混合。这样配成的白色霜剂含 5%的乳糖酸和 0.2%的 17-戊酸氢可的松。

[0183] 实施例 13

[0184] 含寡糖醛糖酸及合并的治疗粉刺药物的典型的协同组合物可用以下方法配制。

[0185] 54%乳糖酸溶液 11 克和 2 克水杨酸溶解并混合于由 70 毫升乙醇和 30 毫升丙二醇配成的 87 毫升溶液中。这样配成的协同组合物的 pH 为 3.1, 且含 6%乳糖酸和 2%水杨酸。

[0186] 实施例 14

[0187] 在一项与衰老导致皮肤变化有关的研究中, 皮肤的厚度用千分卡 (micrometer caliper) 进行测量, 方法如下:

[0188] 用 2×6 的金属铰链夹起皮肤, 铰链内表面附有砂布以防皮肤滑脱, 用手加紧至受试者痛阈。包括了两片铰链合页的厚度的两层完整皮肤层的复合厚度可用千分卡测量, 从中减去合页的厚度以得到两层完整皮肤的厚度, 在测试点测量 3 次, 取平均值用以计算皮肤的厚度。

[0189] 实施例 15

[0190] 一位女性受试者, 56 岁, 在其左前臂局部涂敷由 7 份水和 3 份丙二醇配成的含 22%乳糖酸溶液, 每天两次, 共 4 周。4 周后, 其右前臂仍然松弛和较瘦, 皮肤也较粗糙干燥。相反, 她左前臂更为结实和丰满, 皮肤也光滑柔软和不干燥。虽然其右前臂皮肤厚度没有变化, 而其左前臂皮肤厚度以前实施例中的方法用千分卡测量表明增加了 12%。这些结果提示乳糖酸对于多种化妆品性或皮肤疾病症状有效果和益处。

[0191] 实施例 16

[0192] 一位男性受试者, 66 岁, 患慢性特异性湿疹和干燥皮肤骚痒, 在湿疹发痒皮肤处和干燥皮肤皴裂处局部使用 17%麦芽糖酸霜剂, 每天 2 次, 共 2 周。治疗处的皮肤局部用药 1

周内变得光滑和较少干燥和骚痒,麦芽糖酸局部治疗两周后湿疹损伤明显好转。

[0193] 实施例 17

[0194] 一位女性受试者,59 岁,患干皮病伴前臂雪片样干燥皮肤症状,局部使用含 5% 麦芽糖酸油包水霜剂两周,每天两次。两周后,前臂变得光滑和柔软,且干燥皮肤症状完全消失。

[0195] 实施例 18

[0196] 一位男性受试者,60 岁,其指端有两处 2-3 毫米长裂口(开放伤口),延伸至甲下皮,其中一个裂口每天两次局部使用 10% 乳糖酸水包油霜剂,另一个裂口只使用对照用载体。虽然对照裂口依然未愈合并疼痛,用含药物的霜剂治疗的皮肤很快愈合了,而且局部用药几天后疼痛就消失了,用含药物得霜剂治疗一周,皮肤裂口完全愈合而对照点仍未愈合。此结果提示寡糖醛糖酸有促进皮肤伤口愈合的局部效应。

[0197] 实施例 19

[0198] 一个典型的含有处于两性体系的寡糖醛糖酸分络合物的组合物可用以下方法制备。

[0199] 7.2 克乳糖酸(0.02 摩尔)溶于 14.4 毫升水中,这个含 33.3% 活性成分溶液的 pH 为 1.9。边搅拌加入 0.88 克 L-精氨酸(0.005 摩尔)以形成分子络合物从而表现出溶液 pH 的上升。当溶液 pH 不再上升时表示络合反应已经完全。溶液的最终 pH 是 3.4,而且溶液与足量的油包水霜剂相混合制成 100 克的组合物。这样配成的水洗不掉的霜剂含由 7.2% 乳糖酸和 0.88% L-精氨酸组成的分子络合物。

[0200] 实施例 20

[0201] 一个含寡糖醛糖酸分子络合物及与皮肤光亮剂合并的典型的协同组合物可用以下方法配制。

[0202] 14.4 克 50% 麦芽糖酸溶液用 7.2 毫升水稀释,溶液 pH 为 1.6。加入 1.16 克 L-赖氨酸以形成分子络合物从而表现出 pH 上升到 3.3。在另一容器中,2 克氢醌和 1 克曲酸溶于 12 克温热的丙二醇中,这个溶液和上述分子络合物溶液混合在水包油的霜剂中形成总重 100 克的组合物。这样配成的具协同效应的霜剂在由 7.2% 麦芽糖酸和 1.2% L-赖氨酸组成的分子络合物中含 2% 氢醌和 1% 曲酸。

[0203] 实施例 21

[0204] 含维生素 A 和维生素 E 的典型的具协同效应的组合物可用以下方法配成。

[0205] 3 克纤维二糖酸溶于 16 毫升水和 4 毫升丙二醇中,边搅拌边加入 0.4 克 L-精氨酸以形成两性分子络合物。这样的络合物与 2 克维生素 A 醋酸酯和 2 克维生素 E 醋酸酯加入到一水包油的霜剂中制成总重 100 克的组合物。这样配成的两性成分 pH 为 5.5,含 3% 纤维二糖酸,2% 维生素 A 和 2% 维生素 E。这个组合物对多种美容性和皮肤病适应症有局部效果。

[0206] 实施例 22

[0207] 10 克 50% 乳糖酸水溶液用 60 毫升水和 10 毫升丙二醇稀释,溶液 pH 为 2.1。加入 20 克由以体积计 8 份水和 2 份丙二醇配成的 5% L-精氨酸溶液以形成两性体系的分子复合物从而表现出 pH 上升为 3.3。这样配成的组合物含与 1% L-精氨酸络合的 5% 乳糖酸。

[0208] 一位男性受试者,67 岁,患慢性牙龈病且刷牙时出血,每天两次使用上述二糖酸络

合物的组合物作为漱口溶液,保证与口腔至少有 1 分钟的接触时间,其后 30 分钟不吃不喝。用二糖酸作这样的口腔治疗 1 周后,刷牙时牙龈出血停止或变得不明显。这个结果提示寡糖醛糖酸对牙龈病的治疗有效或有益。

[0209] 实施例 23

[0210] 10 克 50%乳糖酸水溶液均匀地与 80 克水包油基质混合,这样所得的霜剂的 pH 为 2.1。加入 10 克由以体积计 8 份水和 2 份丙二醇配成的 5% L-精氨酸溶液以形成两性体系的分子络合物从而表现出 pH 上升为 3.1。这样配成的组合物含在带有 0.5%的 L-精氨酸的分子络合物中的 5%乳糖酸。

[0211] 一位女性受试者,60 岁,患阴道粘膜干燥每天两次在粘膜的有关部位使用上述的二糖酸霜剂,局部用药 1 周后,阴道干燥感完全消失,粘膜变得光滑和湿润。这个结果提示这个结果提示寡糖醛糖酸对阴道粘膜干燥的局部治疗有效。

[0212] 实施例 24

[0213] 30 克 54%乳糖酸水溶液均匀地与 60 克水包油基质混合,这样所得的霜剂的 pH 为 2.1 并含 18%的乳糖酸。

[0214] 一位男性受试者,66 岁,每次淋浴后阴囊和会阴持续骚痒,在皮肤有关部位局部使用上述二糖酸霜剂。局部使用霜剂后骚痒立刻消失。这个结果提示寡糖醛糖酸对老年骚痒或不明原因的骚痒的局部治疗有效或有益。

[0215] 实施例 25

[0216] 在外科用持针器的接口上装有一根无菌的 22 号标准针,在一位 76 岁的男性健康受试者的经酒精擦拭的左前臂上刻划出两道线形的伤口,长 1 厘米,深 0.5 毫米。伤口用棉球擦干。在一个伤口上涂上含 0.9%氯化钠的蒸馏水作为对照,另一个伤口涂上含 2%乳糖酸的蒸馏水作为测试液。两个伤口均用 3MTagederm 胶带覆盖 5 天,在 1 周末尾,对照伤口处未结痂,测试伤口已结痂。在第九天末,两处皮肤的骚痒消失。

[0217] 这些测试显示二糖酸对于促进伤口愈合有局部的效果。

[0218] 实施例 26

[0219] 用一根无菌的 4 毫米皮肤探针,在一位 76 岁的男性健康受试者的经酒精擦拭的左前臂上刻划出两道圆形的伤口,深 0.5 毫米。伤口用棉球擦干。在一个伤口上涂上含 0.9%氯化钠的蒸馏水作为对照,另一个伤口涂上含 2%乳糖酸的蒸馏水作为测试液。两个伤口均用 3M Tagederm 胶带覆盖 5 天,在 1 周末尾,对照伤口处未结痂,测试伤口已结痂。在第九天末,两处皮肤的骚痒消失。

[0220] 这些测试显示二糖酸对于促进伤口愈合有局部的效果。

[0221] 实施例 27

[0222] 一位女性受试者,60 岁,在局部使用未中和的 20%甘油酸霜剂后继发接触性皮炎或红斑。她在其左脸使用部分中和的 5%乳糖酸霜剂,在其右脸使用对照霜剂。右脸的红斑持续,在 24 小时使用 3 次乳糖酸霜剂后,左脸情况明显改善而且红斑变得不明显。

[0223] 这些测试显示二糖酸对于减轻外界因素对皮肤的刺激有局部的效果。

[0224] 实施例 28

[0225] 一位男性受试者,67 岁,有敏感性肤质,在使用碱性肥皂洗热水澡剂后继发急性红斑。她在其左股使用部分中和的 5%麦芽糖酸霜剂,在其右股使用对照霜剂。右股的骚痒和

红斑持续,在使用麦芽糖酸霜剂几分钟后,左股骚痒和红斑消失。

[0226] 这些测试显示二糖酸对于减轻外界因素对皮肤的刺激有局部的效果。

[0227] 本文描述的本发明可以用其他不偏离其精神和基本特性的特定方法加以实施。前述的特定的实施例应被认为是对本发明的阐述,而不是限制本发明的范围。另外,所有专利和专利申请,包括美国临时申请号 60/141,624 所揭示的,和前面引用的所有出版物全文并入本文供参考。