

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 95192501.6

[45] 授权公告日 2002 年 4 月 10 日

[11] 授权公告号 CN 1082363C

[22] 申请日 1995.3.1 [24] 颁证日 2002.4.10

[21] 申请号 95192501.6

[30] 优先权

[32] 1994.3.4 [33] US [31] 08/206,472

[86] 国际申请 PCT/US95/02522 1995.3.1

[87] 国际公布 WO95/23588 英 1995.9.8

[85] 进入国家阶段日期 1996.10.9

[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·B·卡丝廷 J·M·加德利

[56] 参考文献

US5091193 1992.2.25 A61K33/32

审查员 沈丽玲

[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

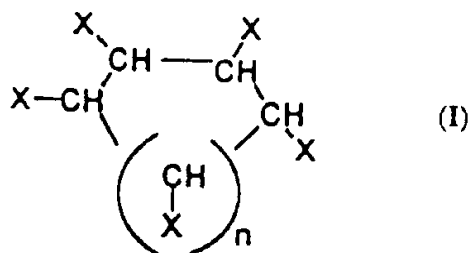
代理人 李 瑛

权利要求书 3 页 说明书 26 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 使用环状多阴离子多羟基化合物衍生物
调节皮肤皱纹的方法

[57] 摘要

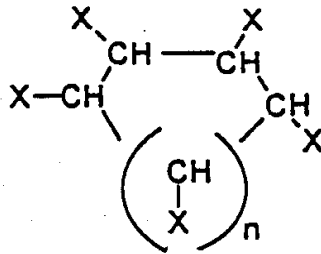
本发明涉及调节哺乳类动物皮肤中的皮肤皱纹和/或萎缩的方法,包括向需要治疗的哺乳动物皮肤外用一种含有安全和有效量的具有结构(I)的环状多阴离子多羟基化合物的衍生物的组合物,其中 n 是从 1 至 3 的一个整数;和每个 X 互相独立地选自 OSO_3^- 、 OPO_3^{2-} 、 SO_3^- 、 PO_3^{2-} 、 CO_2^- 和 OH ;至少 3 个 X 不是 OH 。



权 利 要 求 书

1. 一种调节哺乳动物皮肤中皱纹的方法, 包括向需要治疗的哺乳动物皮肤外用一种组合物, 该组合物含有:

a) 0.001% - 20% 的具有下式结构的环状多阴离子多羟基化合物衍生物:



其中 n 是从 1 至 3 的一个整数; 和每个 X 互相独立地选自 OSO_3^- 、 SO_3^- 、 OPO_3^- 、 PO_3^- 、 CO_2^- 和 OH , 至少 3 个 X 不是 OH ;

b) 平衡 a) 衍生物的电荷的阳离子; 和

c) 一种外用载体。

2. 权利要求 1 的方法, 其中:

a) 至少 4 个 X 不是 OH ;

b) n 是 1 或 2。

3. 权利要求 2 的方法, 其中每个 X 互相独立地选自 OPO_3^- 、 OSO_3^- 和 OH 。

4. 权利要求 3 的方法, 其中:

a) n 是 2; 和

b) 至少 5 个 X 不是 OH 。

5. 权利要求 4 的方法, 其中组合物含有一种选自下列的阳离子, 包括 H^+ 、 Na^+ 、 K^+ 、 Ca^{++} 、 Mg^{++} 、 $\text{Al}_2(\text{OH})_5^+$ 、 NH_4^+ 、

$(\text{HOCH}_2\text{CH}_2)_3\text{NH}^+$, $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_3\text{NH}^+$, $\text{HOCH}_2(\text{CH}_3)_2\text{CNH}_3^+$,
 $(\text{HOCH}_2)_3\text{CNH}_3^+$, $\text{CH}_3(\text{HOCH}_2)_2\text{CNH}_3^+$, CH_3CH_2
 $(\text{HOCH}_2)_2\text{CNH}_3^+$, $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_4\text{N}^+$, $\text{C}_{16}\text{H}_{33}(\text{CH}_3)_3\text{N}^+$, $(\text{N}-\text{C}_{16}\text{H}_{33})$
 $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}^+$ 和它们的混合物。

6. 权利要求 1 或 5 任一项的方法, 其中所有非 -OH 的 X 是相同的。

7. 权利要求 5 的方法, 其中组合物含有一种选自下列的阳离子, 包括 H^+ 、 Na^+ 、 K^+ 、 NH_4^+ , $(\text{HOCH}_2\text{CH}_2)_3\text{NH}^+$, $\text{HOCH}_2(\text{CH}_3)_2\text{NH}_3^+$, $(\text{HOCH}_2)_3\text{CNH}_3^+$, $\text{CH}_3(\text{HOCH}_2)_2\text{CNH}_3^+$ 和它们的混合物。

8. 权利要求 7 的方法, 其中组合物含有一种选自下列的阳离子, 包括 H^+ 、 Na^+ 、 NH_4^+ 、 $\text{HOCH}_2(\text{CH}_3)_2\text{CNH}_3^+$, $(\text{HOCH}_2)_3\text{CNH}_3^+$, $\text{CH}_3(\text{HOCH}_2)_2\text{CNH}_3^+$ 或它们的混合物。

9. 权利要求 8 的方法, 其中组合物含有从约 0.5% 至大约 5% 的多羟基化合物衍生物。

10. 权利要求 5 的方法, 其中全部 6 个 X 都不是 OH。

11. 权利要求 10 的方法, 其中 X 是 OSO_3^- 。

12. 权利要求 10 的方法, 其中 X 是 OPO_3^- 。

13. 权利要求 1 或 5 任一项的方法, 其中:

a) 从大约周一一次至大约一天 10 次涂用组合物, 疗程为 4 周或更长;
 和

b) 用于皮肤的多羟基化合物衍生物的量是从约 $0.001\text{mg}/\text{cm}^2$ 皮肤至大约 $1000\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 皮肤。

14. 权利要求 1 或 5 的任一项的方法, 其中多羟基化合物可用阴极离子电渗疗法输入皮肤中。

15. 权利要求 1 或 5 任一项的方法, 其中用于皮肤的多羟基化合物衍生物的量是从约 $1\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 皮肤至大约 $500\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 皮肤, 从约每周两次至约每天 4 次。

16. 权利要求 1 或 5 任一项的方法, 其中组合物含有少于 1%

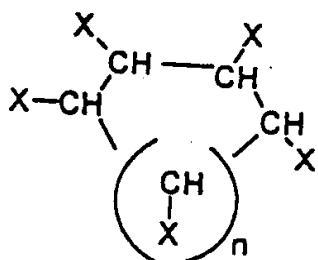
(重量)的 Cl^- 。

17. 权利要求 1 或 5 任一项的方法, 其中组合物基本不含 $\text{CO}_3^{=}$ 。

18. 权利要求 1 或 5 任一项的方法, 其中组合物含有约 0.5% 或更多(重量)的一种或多种下列物质: 无机磷酸盐、 $\text{SO}_4^{=}$ 、或无机磷酸盐与 $\text{SO}_4^{=}$ 的组合。

19. 一种用于调节哺乳动物皮肤中的皱纹的外用组合物, 该组合物含有:

a) 0.001% - 20% 的具有下式结构的环状多阴离子多羟基化合物衍生物:



其中 n 是从 1 至 3 的一个整数; 和每个 X 互相独立地选自 OSO_3^- , SO_3^- 、 $\text{OPO}_3^{=}$ 、 $\text{PO}_3^{=}$ 、 CO_2^- 和 OH ; 至少 3 个 X 一是 OH ;

b) 平衡 a) 衍生物电荷的阳离子;

c) 1% - 20% 的有机防晒剂; 和

d) 含有润肤剂的外用载体。

20. 权利要求 19 的组合物, 其中:

a) X 是 $\text{OPO}_3^{=}$;

b) n 是 1 或 2; 和

c) 至少 5 个 X 不是 OH 。

21. 权利要求 20 的组合物, 其中:

a) X 是 $\text{OPO}_3^{=}$; 和

b) n 是 2。

说明书

使用环状多阴离子多羟基化合物衍生物 调节皮肤皱纹的方法

技术领域

本发明涉及治疗老化的皮肤领域。更具体地说,本发明涉及使用某些化合物消除、减少和/或预防哺乳动物皮肤中的皱纹的新方法。

发明背景

皮肤受到许多外来的(环境)因素以及内在的(老化)因素的损伤。一种普通的外来因素是曝露于紫外线的照射。无论是外部因素还是内部因素,损伤导致皮肤的皱纹。对于许多人来说,皮肤皱纹意味着青春的消失。结果,在有青春意识的社会里减少皱纹已经成为一个迅速发展的行业。治疗范围从化妆乳油和润湿剂到各种形式的整形外科手术。

随时间的老化导致皮肤变薄和全面的退化。随着皮肤自然地老化,导致供养皮肤的细胞和血管减少。也存在着真皮—表皮接点的变平,这致使该接点的机械强度变弱。结果,年老的人在病症或机械外伤或疾病过程中更易于形成水疱(见 Oikarinen, "The Aging of Skin: Chronoaging Versus Photiaging", Photodermatol. Photoimmunol. Photomed., 第7卷,第3—4页(1990))。

本发明的目的是提供调节哺乳动物皮肤中的皮肤皱纹和/或萎缩的方法。本发明的另一个目的是提供调节哺乳动物皮肤中的皮肤皱纹的外用组合物。

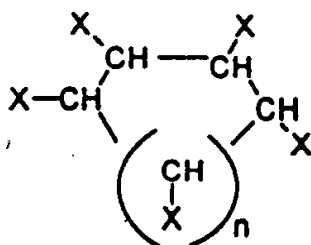
发明简述

本发明包括调节哺乳动物皮肤中的皮肤皱纹和/或萎缩的方法,该方法包括向需要治疗的哺乳动物皮肤上外用一种含有安全和有效量的具有如下结构的多阴离子多羟基化合物衍生物的组合:

如在本文中所用的,“调节皱纹”是指预防、延缓、延迟或可逆地改变皱纹形成的过程或缩减哺乳动物皮肤中皱纹的外观和/或尺寸。通常与调节皱纹相关的其它表现是皮肤较光滑的感觉和/或皮肤质地的改善。

如在本文中所用的,除非另外指明,所有百分数均是重量百分数。

本发明涉及一种通过向皮肤外用安全和有效量的具有如下结构的环状多阴离子的多羟基化合物或衍生物调节哺乳动物皮肤中的皱纹和/或萎缩的方法:



活性剂被适量的药物上可接受的阳离子中和以便平衡电荷。阳离子选自(但不限于) H^+ 、 Na^+ 、 K^+ 、 Ca^{++} 、 Mg^{++} 、 $\text{Al}_2(\text{OH})_5^+$ 、 NH_4^+ 、 $(\text{HOCH}_2\text{CH}_2)_3\text{NH}^+$ 、 $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_3\text{NH}^+$ 、 $\text{HOCH}_2(\text{CH}_3)_2\text{CNH}_3^+$ 、

(HOCH_2) $_3\text{CNH}_3^+$ 、 CH_3 (HOCH_2) $_2\text{CNH}_3^+$ 、 CH_3CH_2 (HOCH_2) $_2\text{CNH}_3^+$ 、(CH_3CH_2) $_4\text{N}^+$ 、 $\text{C}_{16}\text{H}_{33}(\text{CH}_3)_3\text{N}^+$ 和 ($\text{N}-\text{C}_{16}\text{H}_{33}$) $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}^+$ 和它们的混合物。

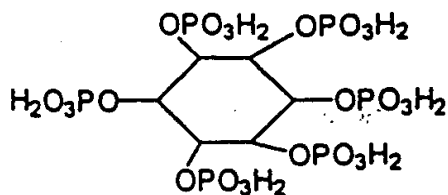
优选的 n 是 1 或 2；更好的 n 是 2。

优选的 X 是 OSO_3^- 或 OPO_3^{2-} ；更优选的 X 是 OPO_3^{2-} 。所有非 OH 的 X 优选是相同的。

优选的阳离子是 H^+ 、 Na^+ 、 K^+ 、 NH_4^+ 、(HOCH_2CH_2) $_3\text{NH}^+$ 、 $\text{HOCH}_2(\text{CH}_3)_2\text{CNH}_3^+$ 、(HOCH_2) $_3\text{CNH}_3^+$ 、 $\text{CH}_3(\text{HOCH}_2)_2\text{CNH}_3^+$ 或它们的混合物；更优选的是 H^+ 、 Na^+ 、 NH_4^+ 、 $\text{HOCH}_2(\text{CH}_3)_2\text{CNH}_3^+$ 、(HOCH_2) $_3\text{CNH}_3^+$ 、 $\text{CH}_3(\text{HOCH}_2)_2\text{CNH}_3^+$ 或它们的混合物。

本发明优选的活性剂包括：

1, 2, 3, 4, 5, 6-环己烷六磷酸(青蟹肌醇、肌醇或其它肌醇的六磷酸衍生物), 具有如下结构：



肌醇六磷酸酯, 钙盐

肌醇六磷酸酯, 二镁四钾盐

肌醇六磷酸酯, 镁钾盐

肌醇六磷酸酯, 二钾盐

肌醇六磷酸酯, 单钾盐

肌醇六磷酸酯, 十二钠盐

肌醇六磷酸酯, 三乙醇胺盐

肌醇六磷酸酯, 铵盐

肌醇六磷酸酯, 十六烷基嘧啶鎓盐

肌醇六磷酸酯, 十六烷基三甲基铵盐

肌醇-1,3,4,5,6-五磷酸酯, 铵盐

肌醇-1,2,5,6-四磷酸酯, 铵盐

肌醇-1,3,4,5-四磷酸酯, 铵盐

肌醇-1,3,4,6-四磷酸酯, 铵盐

肌醇-3,4,5,6-四磷酸酯, 铵盐

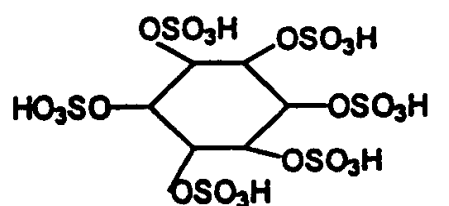
肌醇-1,4,5-三磷酸酯, 钾盐

肌醇-1,3,4-三磷酸酯, 铵盐

肌醇-1,5,6-三磷酸酯, 铵盐

肌醇-2,4,5-三磷酸酯, 铵盐

1,2,3,4,5,6-环己烷六硫酸(青蟹肌醇、肌醇和其它肌醇六硫酸衍生物), 具有如下结构:



肌醇六硫酸酯, 钠盐

肌醇六硫酸酯, 六钠盐

肌醇六硫酸酯, 钾盐

肌醇六硫酸酯, 六钾盐

肌醇六硫酸酯, 铵盐

肌醇六硫酸酯, 三乙醇胺盐

肌醇六硫酸酯, 十六烷基嘧啶鎓盐

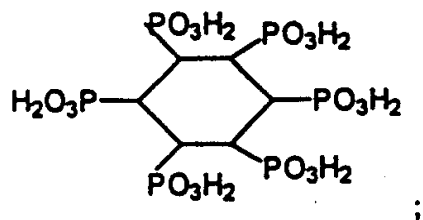
肌醇六硫酸酯, 十六烷基三甲基铵盐

肌醇五硫酸酯,

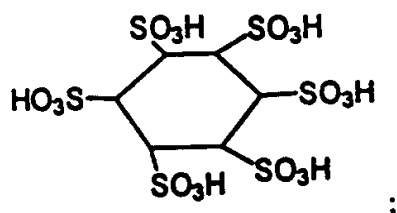
肌醇四硫酸酯,

肌醇三硫酸酯,

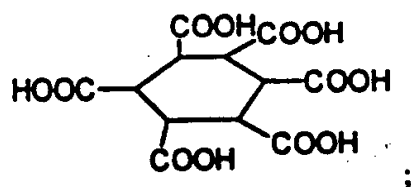
肌醇-1,2,3-三硫酸酯-4,5,6-三磷酸酯
1,2,3,4,5,6-环己烷六膦酸,具有如下结构:



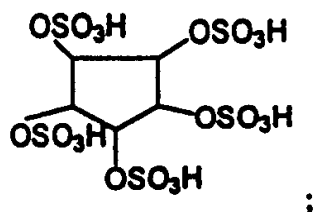
1,2,3,4,5,6-环己烷六磺酸,具有如下结构:



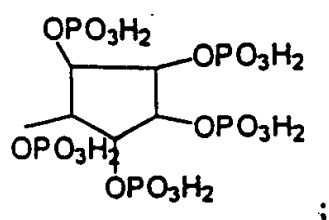
1,2,3,4,5,6-环己烷六羧酸,具有如下结构:



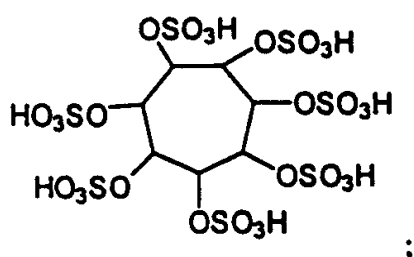
1,2,3,4,5-环戊烷五硫酸,具有如下结构:



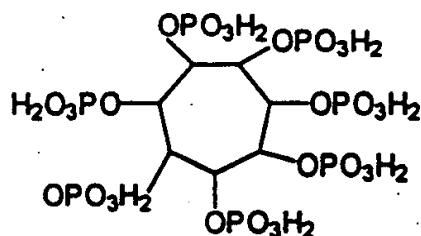
1,2,3,4,5-环戊烷五磷酸,具有如下结构:



1,2,3,4,5,6,7-环庚烷七硫酸,具有如下结构:



1,2,3,4,5,6,7-环庚烷七磷酸,具有如下结构:



更优选的活性剂包括肌醇六磷酸,肌醇六硫酸和肌醇 1,2,3-三硫酸酯-4,5,6-三磷酸酯。更好的活性剂包括肌醇六磷酸和肌醇六硫酸。最好的活性剂是肌醇六磷酸。

将本发明的化合物输送到皮肤中的优选的输送方式是被动分散和阴极离子电渗疗法(利用一个具有能将阴离子驱入皮肤中的极性的脉冲式或连续的电场);更好的是被动分散。

药物组合物

本发明的方法优选地包括向哺乳动物皮肤外用一种组合物,该

组合物含有如上所述的抗皱纹活性剂或抗皱纹活性剂的混合物和药物上可接受的外用载体。

如在此所用的,术语“药物上可接受的外用载体”是指一种或多种相容性的固体或液体填料稀释剂,它们适于人或低等动物外用。药物上可接受的外用载体必须有足够高的纯度和足够低的毒性以使它们适于被治疗的人或低等动物外用。安全和有效量的载体优选地是占组合物的大约50%至大约99.99%,更优选地是约90%至大约99%。

这些载体在组合物中的变化将形成各种各样的产品,这些产品均在本发明的范围内。

外用组合物

在本发明中适用的外用组合物可以被制成各种产品类型,这些类型包括(但并不限于)洗剂、乳油、海滩油(beach oil)、凝胶体、棒、喷雾液、软膏、外用药膏、摩丝和化妆品。这些产品类型可以包含几种类型的载体体系包括,但不限于溶液、乳液、凝胶和固体。

在本发明中适用的配制成溶液的外用组合物代表性地包括一种药物上可接受的含水溶剂或有机溶剂。术语“药物上可接受的含水溶剂”和“药物上可接受的有机溶剂”是指一种能够使抗皱纹剂分散或溶解于其中并且具有可接受的安全性质(例如刺激和敏化特性)的溶剂。水是一种优选的溶剂。适用的有机溶剂的实例包括:丙二醇、聚乙二醇(200—600),聚丙二醇(425—2025),甘油、1,2,4-丁三醇、二甲基异山梨糖醇酐、山梨醇酯、1,2,6-己三醇、乙醇、异丙醇、丁二醇、二甲基异山梨糖醇酐、丁二醇单乙基醚和它们的混合物。在本发明中适用的这些溶液优选含有约0.001%至大约20%,更好地从约0.1%至大约10%,更优选地约0.5%至大约5%,也优选从约1%至大约4%的抗皱纹剂,和优选从约80%至大约99.99%,更好地是从90%至约99.9%的一种可接受的含水溶剂或有机溶剂。

本发明的外用组合物优选含有少于1%(重量)的氯离子,更好地少于0.5%,最好少于0.1%。本发明的组合物优选地基本不含碳酸根离子。本发明的组合物优选含有0.1%或更多的硫酸根离子,

更好地 0.3% 或更多, 最好 0.5% 或更多。本发明的组合物优选含有 0.1% 或更多的无机磷酸盐, 更好地 0.3% 或更多, 最好 0.5% 或更多。本发明的组合物优选含有 0.1% 或更多的硫酸根离子和无机磷酸盐的组合, 优选 0.3% 或更多, 最好 0.5% 或更多。

如果将本发明中适用的组合物配制成一种气溶胶和以喷雾法用于皮肤上, 则向一种溶液组合物中加入一种推进剂。在此适用的推进剂的实例包括, 但不限于, 氟化的、氯化的和氟-氯化的低分子量的烃类。更安全公开的在此适用的推进剂能在 Sagarin, Cosmetics Science and Technology, 第 2 版, 第 2 卷, 第 443—465 页(1972)中找到。

在本发明中适用的外用组合物可以被配制成一种含有润肤剂的溶液。以这种方式配制的组合物实例是一种沙滩油产品。这类的组合物优选含有从约 2% 至大约 50% 的外用的药物上可接受的润肤剂。

如在此所用的, “润肤剂”是指除了用于保护皮肤外还用于预防或减轻干燥的物质。各种适用的润肤剂是已知的并且可以用于本文中。Sagarin, Cosmetics, Science and Technology, 第 2 版, 第 1 卷, 第 32—43 页(1972)(在此合并作为参考)中含有适用物质的许多实例。

可以由溶液载体体系制成洗剂。洗剂代表性地含有从约 1% 至大约 20%, 优选从约 5% 至大约 10% 的润肤剂; 和从约 50% 至大约 90%, 优选从约 60% 至大约 80% 的水。

可以由溶液载体体系配制的另一种类型的产品是乳油。乳油代表性地含有从约 5% 至大约 50%, 优选从约 10% 至大约 20% 的润肤剂, 和从约 45% 至大约 85%, 优选从约 50% 至大约 75% 的水。

可以由溶液载体体系配制的再一种类型的产品是软膏。软膏可以含有一种动物或植物油或半固态烃类(含油的)普通基质。软膏也可以含有吸收水形成乳液的吸收软膏基质。软膏载体也可以是水溶性的。软膏也可以含有从约 2% 至大约 10% 的润肤剂加上从大约 0.1% 至大约 2% 的增稠剂。更完全公开的在此适用的增稠剂可以在 Sagarin, Cosmetics, Science and Technology, 第 2 版, 第 1 卷, 第

72—73 页(1972)中找到。

如果载体被调配成一种乳液,优选地从约 1% 至大约 10%,更好地从约 2% 至大约 5% 的载体体系含有一种乳化剂。乳化剂可以是非离子的,阴离子的或阳离子的。适用的乳化剂在例如,1973 年 8 月 28 日颁布的 Dickert 等人的美国专利 3,755,560 号,1983 年 12 月 20 日颁布的 Dixon 等人的美国专利 4,421,769 号;和 Mc Cutcheon 的 Detergents and Emulsifiers 北美洲版,第 317—324(1986)中公开,这些公开的内容在此合并作为参考。尽管也可以使用其它类型的乳化剂,但优选的乳化剂是阴离子的和非离子的。

洗剂和乳油既可以被配制成乳液又可以被配制成溶液。代表性这样的洗剂含有从约 1% 至大约 20%,优选从约 5% 至大约 10% 的润肤剂;从约 25% 至大约 75%,优选从约 45% 至大约 95% 的水;和从约 0.1% 至大约 10%,优选从约 0.5% 至大约 5% 的乳化剂。这样的乳油代表性地含有从约 1% 至大约 20%,优选从约 5% 至大约 10% 的润肤剂,从约 20% 至大约 80%,优选从约 30% 至大约 70% 的水和从约 1% 至大约 10%,优选从约 2% 至大约 5% 的乳化剂。

单纯的乳液护肤制品,如水包油型和油包水型的洗剂和乳油在化妆品领域里熟知的并且适用于本发明。多相乳液组合物,如 1981 年 3 月 3 日颁布的 Fakuda 等人的美国专利第 4,254,105 号(在此合并作为参考)中公开的水包油包水型也适用于本发明。通常,这样的单纯或多相乳液含有水,润肤剂和乳化剂作为基本成分。如在 1990 年 10 月 2 日颁布的 Frigueroa 的美国专利第 4,960,764 号中公开的含有聚硅氧烷液包水包油乳液组合物的三重乳液载体体系也适用于本发明。

适用于外用组合物的另一乳液载体体系是微乳液载体体系。这种体系含有从约 9% 至大约 15% 的角鲨烷;从约 25% 至大约 40% 的聚硅氧烷油;从约 8% 至大约 20% 的脂肪醇;从约 15% 至大约 30% 的聚氧乙烯脱水山梨醇单脂肪酸(以商品名 Tweens 商业上可得到的)或其它非离子表面活性剂;和从约 7% 至大约 20% 的水。

脂质体制剂也是本发明适用的组合物。这类组合物可以通过首

先将抗皱纹剂混入水中,然后将该溶液与一种磷脂或磷脂类脂混合物如二棕榈酰磷脂酰胆碱和胆甾醇按照在 Mezei 和 Gulasekharam, "Liposomes-A Selective Drug Delivery System for the Topical Route of Administration: Gel Dosage Form" Journal of Pharmaceutis and Pharmacology, 第 34 卷(1982)第 473—474 页(在此合并作为参考)中所述的方法或它的一种改进方法混合来制备。用于形成脂质体的适宜的组合物非离子表面活性剂或表皮类脂可用来替代磷脂。然后将脂质体制剂混入一种上述外用载体体系(例如,凝胶体或水包油乳液)中以便产生脂质体的组合物。外用的脂质体的其它组合物和药物上的用途在 Mezei, M. "Liposomes as a Skin Drug Delivery System" Topics in Pharmaceutical Science(D. D. Breimer and P. Speiser. eds) Elsevier Science Publishers B. V. New York, NY, 1985, 第 345—358 页(在此合并作为参考)中有述。如在 Szoka 和 Papahadjopoulos. "Procedure for Preparation of Liposomes with Large Internal Aqueous Space and High Capture by Reverse-Phase Evaporation" Proceeding of National Academy of Science, 第 75 卷, 第 4194—4198(1978)以及在 Duplessis, Egbaria, 和 Weiner, "Influence of Formulation Factor on the Deposition of Liposomal Components into the Different strata of the Skin", Journal of the Society of Cosmetic Chemists, 第 43 卷第 93—100(1992)中所述的反相蒸发法也可以用来制备特别有用的抗皱纹剂的脂质体的分散液,所述文献在此合并作为参考。

如果在本发明中适用的外用组合物被配制成一种凝胶体或化妆棒,这类的组合物可以通过加入适量的如上文所公开的增稠剂配制成一种乳油或洗剂组合物。

在本发明中适用的外用组合物也可被配制成化妆品,如底霜。底霜是含有适量的增稠剂,颜料和芳香剂的溶液或洗剂。

在本发明中适用的外用组合物除了含有上述组分外,也可以含有各种通常用于外用组合物中的附加的油溶性物质和/或水溶性物质,其含量应是本领域确认的。

各种水溶性物质也可以存在于本发明适用的组合物中。这些物

质包括润湿剂,蛋白质和多肽、防腐剂 and 一种碱剂。此外,在此适用的外用组合物可以含有常规的化妆品辅剂,如染料、遮光剂(例如二氧化钛),颜料和芳香剂。

在本发明中适用的外用组合物也可以包括安全和有效量的增渗剂。优选的增渗剂的量是组合物的大约 1% 至大约 5% 的量。适用的增渗剂的实例公开于 1985 年 8 月 27 日颁布的 Cooper 的美国专利 4,537,776; 1985 年 11 月 12 日颁布的 Cooper 等人的美国专利 4,552,872; 1985 年 12 月 10 日颁布的 Cooper 的美国专利 4,557,934; 1978 年 12 月 19 日颁布的 Smith 的美国专利 4,130,667; 1976 年 11 月 2 日颁布的 Rhaadhyaksha 的美国专利 3,989,816; 1977 年 4 月 12 日颁布的 DiGiulio 的美国专利 4,017,641; 和 1990 年 9 月 4 日颁布的 Cooper, Loomans 和 Wickett 的美国专利 4,954,487 中。在本发明中适用的附加增渗剂公开于 Cooper, E. R. "Effect of Decylmethoxy suboxide on Skin Penetration", Solution Behavior of Surfactants, 第 2 卷 (Mittal and Fendler, eds.), Plenum Publishing Corp., 1982. 第 1505—1516 页; Mahjour, M. B. Mauser, Z. Rashidbaigi 和 M. B. Fawzi, "Effect of Egg Yolk Lecithins and Commercial Soybean Lecithins on In Vitro Skin Permeation of Drugs", Journal of Controlled Release, 第 14 卷 (1990) 第 243—252 页; Wong, O. J. Huntington, R. Konishi, J. H. Rytting 和 T. Higuchi, "Unsaturated Cyclic Vreases as New Nontoxic Biodegradable Transdermal Penetration Enhancers I: Synthesis", Journal of Pharmaceutical Sciences, 第 77 卷 11 号 (Nov, 1988) 第 967—971 页; Williams, A. C 和 B. W. Barry, "Terpenes and the Lipid-protein-Partitioning Theory of Skin Permeation Enhancement", Pharmaceutical Research, 第 8 卷第 1 号 (1991) 第 17—24 页; 和 Wong, O., J. Huntington, T. Nishihata 和 J. H. Rytting, "New Alkyl N, N-Dialkyl-Substituted-Amino Acetates as Transdermal Permeation Enhancers", Pharmaceutical Research, Vol. 6, 第 4 号 (1989) 第 286—295 页中。上述文献在此合并作为参考。

其它常规的护肤产品添加剂也可以包括在适用于本发明的组合

物中。例如,胶原蛋白、透明质酸、弹性蛋白、水解产物、樱草油、西蒙德油,表皮生长因子、大豆皂草苷、粘多糖、并且可以使用它们的混合物。

各种维生素也可以包括在适用于本发明的组合物中。例如,维生素 A 及其衍生物,维生素 B₂,生物素、泛酸、维生素 D、维生素 E,并且可以使用它们的混合物。

清洁组合物

适用于本发明的皮肤清洁组合物除了含有抗皱纹剂外还含有一种化妆品上可接受的表面活性剂。术语“化妆品上可接受的表面活性剂”是指不仅是一种有效的皮肤清洁剂,而且在使用中没有不适当的毒性、刺激性,过敏反应等的表面活性剂。此外,这种表面活性剂必须能够与抗皱纹剂以不存在明显降低组合物消除或预防皮肤皱纹效力的相互作用的方式相混合。

在本发明中适用的皮肤清洁组合物优选地含有从约 1% 至大约 90%, 更好地是从约 5% 至大约 10%, 的一种化妆品上可接受的表面活性剂。皮肤清洁组合物的物理形式并不是关键性的。例如,组合物可以被配制成清洁皂、液体、外用药膏或摩丝。清洁皂是最优选的,因为这是最常用于清洗皮肤的清洁剂的形式。

在本发明中适用的组合物的表面活性剂组分选自阴离子、非离子、两性离子和两性表面活性剂以及这些表面活性剂的混合物。这类的表面活性剂对于洗涤剂领域中的技术人员来说是熟知的。

在本发明中适用的清洁组合物可以本领域确认的含量选择性地含有通常用于皮肤清洁组合物中的物质。

组合活性剂

A. 阳光屏蔽剂和阳光遮蔽剂

调节由于曝露于紫外线而形成的皮肤皱纹可以通过合用抗皱纹剂与阳光屏蔽剂或阳光遮蔽剂来完成。适用的阳光屏蔽剂包括,例如,氧化锌和二氧化钛。

紫外光的光损害是引起皮肤皱纹的主要原因。因此,为了预防皱纹的目的,需要将抗皱纹剂与一种 UVA 和/或 UVB 防晒剂相结

合。在本发明适用的组合物中以较低含量包含的阳光屏蔽剂不会显著降低作用者的日晒反应,但能增强对急性 UV 损伤的直接防护作用。

各种常规的阳光屏蔽剂适合与抗皱剂组合作用。Sagarin 等人在 Cosmetics Science and Technology 的第八章第 189 页及以下等页中公开了许多适用的阳光屏蔽剂。具体适用的阳光屏蔽剂包括,例如:对氨基苯甲酸,及其盐和它的衍生物(乙基、异丁基、甘油基酯;对二甲基氨基苯甲酸);氨基甲酸酯(即,邻氨基苯甲酸酯;甲基、苄基、苯基、苄基、苯基乙基,里哪基、萸品基和环己烯基酯);水杨酸酯(戊基、苯基、苄基、苄基、甘油基、辛基和二丙烯甘油酯);肉桂酸衍生物(苄基、辛基、2-乙基己基和苄基酯, α -苯基肉桂腈;丁基肉桂酰基丙酮酸酯);二羟基肉桂酸衍生物(繖形酮),甲基繖形酮,甲基乙酰-繖形酮);三羟基肉桂酸衍生物(七叶亭、甲基七叶亭、瑞香素和葡萄糖苷、七叶苷和瑞香苷);炔类(二苯基丁二烯、芪);二亚苄基丙酮和亚苄基乙酰苯;萘酚磺酸盐(2-萘酚-3,6-二磺酸和 2-萘酚-6,8-二磺酸的钠盐);二羟基萘甲酸及其盐;邻-和对-羟基二苯基二磺酸盐;香豆素衍生物(7-羟基、7-甲基、3-苯基);二唑(2-乙酰基-3-溴吡唑,苯基苯并噁唑、甲基吩噁唑、各种芳基苯并噁唑);喹宁盐(二硫酸盐、硫酸盐、氯化物、油酸盐和单宁酸盐);喹啉衍生物(8-羟基喹啉盐,2-苯基喹啉);羟基或甲氧基取代的二苯甲酮;尿酸和紫尿酸;单宁酸及其衍生物(如六乙基醚);(丁基卡必醇)(6-丙基胡椒基)醚;氢醌;二苯甲酮(羟苯, Sulfo benzene, dioxy benzene, 苯并间苯二酚, 2,2',4,4'-四羟基二苯甲酮, 2,2'-二羟基-4,4'-二甲氧基二苯甲酮, octabenzene; 丁基甲氧基二苯甲酰甲烷; etocrylene; 和 4-异丙基-二-苯甲酰甲烷。

在这些化合物中,2-乙基己基-对-甲氧基肉桂酸酯,4,4'-叔丁基甲氧基二苯甲酰甲烷,2-羟基-4-甲氧基二苯甲酮,辛基二甲基-对氨基苯甲酸,双没食子酰三油酸酯,2,2-二羟基-4-甲氧基二苯甲酮,乙基-4(二(羟基丙基))氨基苯甲酸酯,2-乙基己基-2-氰基-3,3-二苯基丙烯酸酯,2-乙基己基水杨酸酯,甘油基-

对氟氨基苯甲酸酯, 3, 3, 5-三甲基环己基水杨酸酯, 甲基邻氨基苯甲酸酯, 对-二甲基-氨基苯甲酸或氨基苯甲酸酯, 2-乙基己基-对-二甲基氨基苯甲酸酯, 2-苯基苯并咪唑-5-磺酸, 2-(对-二甲氨基苯基)-5-磺基苯并噻唑酸和这些化合物的混合物是优选的。

对于适用于本发明组合物的更优选的阳光屏蔽剂是 2-乙基己基-对甲氧基肉桂酸酯, 丁基甲氧基二苯甲酰甲烷, 2-羟基-4-甲氧基二苯甲酮, 辛基二甲基-对氨基苯甲酸和它们的混合物。

同样特别适用于组合物中的阳光屏蔽剂如在 1990 年 6 月 26 日颁布的 Sabatelli 的美国专利 4, 937, 370 和 1991 年 3 月 12 日颁布的 Sabatelli 和 Spirnack 的美国专利 4, 999, 186 号中公开的那些阳光屏蔽剂, 上述两篇专利在此合并作为参考。在这二篇专利中公开的阳光屏蔽剂的单个分子中具有两个有区别的发色团, 它们表现出不同的紫外线照射吸收光谱。一个发色团主要吸收 UVB 照射范围的紫外线, 而另一个发色团强烈吸收 UVA 照射范围的紫外线。

这类阳光屏蔽剂中优选的是 2, 4-二羟基二苯甲酮的 4-N, N-(2-乙基己基)甲基氨基苯甲酸酯; N, N-二-(2-乙基己基)-4-氨基苯甲酸与 4-羟基二苯甲酰甲烷的酯; 4-N, N-(2-乙基己基)甲基氨基苯甲酸与 4-羟基二苯甲酰基甲烷的酯; 2-羟基-4-(2-羟基乙氧基)二苯甲酮的 4-N, N-(2-乙基己基)甲基氨基苯甲酸酯; 4-(2-羟基乙氧基)二苯甲酰基甲烷的 4-N, N-(2-乙基己基)-甲基氨基苯甲酸酯; 2-羟基-4-(2-羟基乙氧基)二苯甲酮的 N, N-二-(2-乙基己基)-4-氨基苯甲酸酯; 和 4-(2-羟基乙氧基)二苯甲酰甲烷的 N, N-二-(2-乙基己基)-4-氨基苯甲酸酯和它们的混合物。

安全和有效量的阳光屏蔽剂可以被用于适用于本发明的抗皱纹剂组合物中。阳光屏蔽剂必须是与抗皱纹剂相容的。该组合物优选地含有从约 1% 至大约 20%, 更好地从约 2% 至大约 10% 的阳光屏蔽剂。精确的量随所选择的阳光屏蔽剂和所需要的阳光防护因素 (SPF) 而变化。

一种试剂也可以加入到在本发明中适用的任意的组合物中,以改进该组合物的皮肤本质,尤其是增强它们的耐水洗掉性,或摩擦掉性。能提供这种好处的优选的试剂是一种乙烯和丙烯酸的共聚物。含有这种共聚物的组合物在1987年5月5日颁布的Brock的美国专利4,663,157号中被分开,该专利在此合并作为参考。

抗发炎剂

在一种优选的适用于本发明的调节皱纹组合物中,抗发炎剂与抗皱纹剂一起作为活性剂包括在组合物中。包括抗发炎剂可增强组合物调节皱纹的效果。抗发炎剂在UVA照射范围起到很强的保护作用(尽管它在UVB范围也提供一些保护作用)。抗发炎剂的外用减少了由于长时间曝露于紫外线照射下产生的皮肤光老化(见在此合并作为参考的1989年7月11日颁布的Bissett, Bush和Chatterjee的美国专利4,847,071和1989年7月11日颁布的Bissett和Chatterjee的美国专利4,847,069)。

安全和有效量的抗发炎剂可以被加入到适用于本发明的组合物中,优选的是占组合物的从约0.1%至大约10%,更好的是从约0.5%至大约5%。在组合物中所用的抗发炎剂的准确的量取决于所使用的特定的抗发炎剂,因为这些抗发炎剂在效力上变化很大。

甾族的抗发炎剂,包括但不限于,皮质甾类如氢化可的松,羟基曲安西龙、 α -甲基地塞米松、地塞米松磷酸盐,氟地美松二丙酸盐,氟氟美松戊酸盐、丙缩羟强龙、去氧米松、去氧皮质酮醋酸盐、地塞米松、二氟去氧强的松、双醋二氟松、二氟米松戊酸盐、fludrenolone, 氟二氟松丙酮化合物、9- α -氟氢可的松、特戊酸氟地塞米松、氟新诺龙丙酮化合物、氟轻松醋酸酯、氟考丁酯、氟考龙、醋酸氟甲叉龙、丙酮缩氟氢羟龙、氟氟松、醋酸氢化可的松、丁酸氢化可的松、甲波尼龙、氟羟脱氢皮质甾醇丙酮化合物、可的松、去氧可的松、flucetone、9- α 氟氢可的松、difluorosone二醋酸盐、fludrenolone丙酮化合物、甲羟松、戊酮缩去炎松、苯乙酮缩去炎松、倍他米松和它的酯配平物、氟泼尼龙、醋酸氟泼尼龙、氟氟吐龙、clocinolone、二氟去氧强的松、醋丁二氟龙、氟二氟松、9-去氟肤轻松、氟米龙、甲氟龙、氟强的松、

氯化可的松戊酸盐、氯化可的松环戊基丙酸盐、氢可轻氨酯、甲泼尼龙、帕拉米松、泼尼龙、波尼松、氯地美松二丙酸盐、曲安西龙、和它们的混合物也是可用的。适用的优选的甾族抗炎剂是氯化可的松。

第二类适用于组合物中的抗炎剂包括非甾族的抗炎剂。这组所包括的化合物的种类是本领域技术人员所熟知的。非甾族抗炎剂的化学结构、合成、副作用等的更详细的公开可以参考标准教科书、包括 Anti - inflammatory and Anti - Rheumatic Drugs, K. D. Rainsford, 第 I - III 卷 CRC Press, Boca Raton, (1985), 和 Anti - inflammatory Agents. Chemistry and Pharmacology, 1, R. A. Scherrer. 等, Academic Press, New York (1974)。

适用于本发明的组合物的具体的非甾族抗炎剂包括,但不限于:

1). oxicams, 如吡氧噻嗪、异恶噻酰胺、tenoxicam 噻氧噻嗪和 CP - 14, 304;

2) 水杨酸酯, 如阿斯匹林、disalcid、扑炎痛、trilisate、safapryn、solprin、二氟苯水杨酸和芬多沙;

3) 乙酸衍生物, 如二氯胺苯乙酸、芬氟酸、消炎痛、苏灵大、四苯酰吡咯乙酸、伊索克酸、乙基二氢苯并呋喃乙酸、噻庚乙酸、叠氮吡啶酸、阿西美辛、双苯噻酸、氯苯酰二甲基吡咯乙酸、clidanac、恶庚乙酸和 filbinac;

4) 灭酸酯, 如甲灭酸、甲氯灭酸, 氟灭酸、氯氟灭酸、和邻甲氯灭酸;

5) 丙酸衍生物, 如异丁苯丙酸, 甲氧萘丙酸、苯恶丙芬、氟联苯丙酸、ketoprofen、苯氧苯丙酸、联苯丁酮酸、茚酮苯丙酸、吡丙芬、carprofen、噁丙秦、双吡苯丙酸、咪洛芬、苯恶硫丙酸、噻丙吩、alminoprofen、和苯酰甲基噻吩乙酸; 和

6) 吡唑类, 如保泰松、羟基保泰松、戊烯保泰松、炎爽痛和三甲保泰松。

也可以使用这些非甾族抗炎剂的混合物以及这些抗炎剂的药物上可接受的盐和酯。例如依托非那酯, 一种氟灭酸衍生物, 尤其

适用于外用。在非甾族抗发炎剂中,异丁苯丙酸、甲氧萘丙酸、氟灭酸、甲灭酸、甲氟灭酸、吡氧噻嗪、和 felbinac 是优选的;异丁苯丙酸、甲氧萘丙酸、和氟灭酸是最优选的。

适用于组合物中的另一类抗发炎剂是在 1987 年 11 月 24 日颁布的 Loomans 等人的美国专利 4,708,966 中公开的抗发炎剂。该专利公开了一类非甾族抗发炎剂化合物,它们包括特定取代的苯基化合物,特别是 2,6-二叔丁基苯酸衍生物。例如,选自 4-(4'-戊炔-3'-酮)-2,6-二叔丁基苯酚;4-(5'-己炔酰基)-2,6-二叔丁基苯酚;4-((S)-(-)-3'-甲基-5'-己炔酰基)-2,6-二叔丁基苯酚;4-((R)-(+)-3'-甲基-5'-己炔酰基)-2,6-二叔丁基苯酚;和 4-(3',3'-二甲氧基丙酰基)-2,6-二叔丁基苯酚的化合物适用于本发明的方法,4-(5'-己炔酰基)-2,6-二叔丁基苯酚是最优选的。

另一类适用于组合物的抗发炎剂在 1990 年 3 月 27 日颁布的 Mueller 的美国专利 4,912,248 中被公开。该专利公开了特定的含有 2-萘基的酯类化合物和这类化合物的非对映体的混合物,特别是具有 2 个或更多的手性中心的甲氧萘丙酸酯和甲氧萘丙醇酯。例如选自下列的化合物:(S)-甲氧萘丙酸-(S)-2-丁基酯,(S)-甲氧萘丙酸-(R)-2-丁基酯,(S)-甲氧萘丙醇-(R)-2-甲基丁酸酯,(S)-甲氧萘丙醇-(S)-2-甲基丁酸酯、(S)-甲氧萘丙酸-(S)-2-丁基酯和(S)-甲氧萘丙酸-(R)-2-丁基酯的非对映体混合物和(S)-甲氧萘丙醇-(R)-2-甲基丁酸酯和(S)-甲氧萘丙醇-(S)-2-甲基丁酸酯的非对映体混合物适用于本发明。

最后,所谓的“天然”抗发炎剂适用于本发明的方法。例如,小烛树蜡、 α -红没药醇,aloe vera, Manjistha(从茜根属植物,尤其是红根中提取的)和 Guggal(从 Commiphora 属植物,尤其是 Commiphora Mukul 中提取的)可以被使用。

其它优选的适用于本发明的组合物含有抗皱纹剂,阳光屏蔽剂和抗发炎剂一起以上文对其每一种所公开的量用于调节皱纹。

C、抗氧化剂/自由基清除剂

在适用于本发明的优选的调节皱纹组合物中包括一种抗氧化剂/自由基清除剂与抗皱纹剂一起作为一种活性剂。包括抗氧化剂/自由基清除剂可增加组合物调节皱纹的效果。

安全和有效量的抗氧化剂/自由基清除剂可以加入到适用于本发明的组合物中,优选地占组合物的从约 0.1% 大约 10%,更优选地从约 1% 至大约 5%。

可以使用的抗氧化剂/自由基清除剂如抗坏血酸(维生素 C)及其盐,生育酚(维生素 E)、生育酚的梨酸酯、生育酚的其它酯、丁基化的羟基苯甲酸及其盐,6-羟基-2,5,7,8-四甲基苯并二氢吡喃-2-羧酸(以商标 Trolox[®] 可商购的),没食子酸和它的烷基酯、特别是没食子酸丙基酯、尿酸及其盐和烷基酯,山梨酸及其盐、脂肪酸的抗坏血酸酯、胺(例如,N,N-二乙基羟基胺,氨基胍),巯基化合物(例如,谷胱甘肽)和二羟基富马酸及其盐。

在适用于本发明的优选的调节皱纹组合物中,组合物含有一种,任意二种或全部三种的阳光屏蔽剂、抗发炎剂和/或抗氧化剂/自由基清除剂与抗皱纹剂一起作为活性剂。与抗皱纹剂一起包括两种或三种这些试剂可增加组合物调节皱纹的效果。

D、螯合剂:

在适用于本发明的优选的调节皱纹组合物中,包含一种螯合剂与抗皱纹剂一起作为活性剂。如在此所用的,“螯合剂”是指通过形成一种配合物能够从体系中除去金属离子以便使金属离子不易参加或催化化学反应的一种活性剂。包括螯合剂可增加组合物调节皱纹的效果。

安全和有效量的螯合剂可以被加入到适用于本发明的组合物中,优选地占组合物从约 0.1% 至大约 10%,更好地是从大约 1% 至约 5%。适用于组合物中的螯合剂在 1990 年 11 月 27 日提交的 Bissett, Bush 和 Chatterjee 的美国专利申请系列号 619,805(它是 1988 年 10 月 4 日提交的美国专利申请系列号 251,910 的继续),1990 年 4 月 26 日提交的 Bush 和 Bissett 的美国专利申请系列号 514,892;和 1991 年 2 月 25 日提交的 Bush, Bissett 和 Chatterjee 的美国专利申请

系列号 657,847 中被公开;上述专利申请在此合并作为参考。适用于本发明的组合物的优选的螯合剂是糠偶酰二肼和它的衍生物。

在适用于本发明的优选的调节皱纹组合物中,组合物含有一种、任意两种、任意三种或全部四种的阳光屏蔽剂、抗炎剂、抗氧化剂/自由基清除剂和/或螯合剂与抗皱纹剂一起作为活性剂。与抗皱纹剂一起包括两种、三种或全部四种的这些试剂可增加组合物调节皱纹的效果。

E、视黄酸化合物

在适用于本发明的优选的调节皱纹组合物中包括一种视黄酸化合物,优选视黄酸,与抗皱纹剂一起作为活性剂。包括视黄酸化合物可增加组合物调节皱纹的效果安全和有效量的视黄酸化合物可被加入到适用于本发明的组合物中,优选地占组合物的约 0.001% 至大约 2%,更好地是从约 0.01% 至大约 1%。如在此所用的,“视黄酸化合物”包括全部天然和/或合成的具有维生素 A 生物学活性的维生素 A 类似物或类视黄醇化合物以及这些化合物的几何异构体和立体异构体,如全反式视黄酸和 1,3-顺式视黄酸。

在适用于本发明的优选的调节皱纹组合物中,组合物含有一种,任意两种、任意三种、任意四种,和/或全部五种的阳光屏蔽剂、抗炎剂、抗氧化剂/自由基清除剂、螯合剂和/或视黄酸化合物与抗皱纹剂一起作为活性剂。与抗皱纹剂一起包括两种、三种、四种或全部五种的这些试剂可增加组合物调节皱纹的效果。

使用本发明多羟基化合物衍生物的方法

本发明涉及调节哺乳动物皮肤中的皱纹和/或萎缩的方法。该方法包括外用一种安全和有效量的抗皱纹剂。抗皱纹剂的量和使用频率随治疗对象中已经存在的皱纹的程度、进一步形成皱纹的速度和所需要的调节程度而变化。优选的皱纹的调节包括预防或延缓皱纹的形成。更优选的皱纹的调节包括消除存在的皱纹。

在一种外用组合物中使用安全和有效量的抗皱纹剂,通常是每次使用从约 0.001 μ g 至大约 1000 μ g 每 cm^2 皮肤。优选从约 1 μ g 至约 500 μ g/ cm^2 皮肤,更优选从约 10 μ g 至约 300 μ g/ cm^2 皮肤,最好从

约 $20\mu\text{g}$ 至约 $200\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 皮肤。优选的使用范围是从约每周一次至约每天 10 次,更优选的是从约每周两次至约每天 4 次,更好的是从约每周 3 次至约每天二次,最好是约每天一次。对于老化修复效果来说最少治疗约四周是优选的,更优选的是最少 8 周,最好至少治疗 12 周。

本发明的优选的调节哺乳动物皮肤中的皱纹的方法包括同时向皮肤施用安全和有效量的抗皱纹剂和安全和有效量的一种或多种阳光屏蔽剂、抗发炎剂、抗氧化剂/自由基清除剂,螯合剂和/或视黄酸化合物。如在此所用的“同时施用”或“同时地”是指向身体同一部位的皮肤上在大约相同的时间用药。尽管这可以通过分开地向皮肤施用药剂来完成,但优选向皮肤施用含有混合的全部所需要药剂的一种组合物。使用的阳光屏蔽剂的量优选从约 0.05mg 至约 $0.5\text{mg}/\text{cm}^2$ 皮肤;使用的抗发炎剂的量优选从约 0.005mg 至约 0.5mg ,更优选从约 0.01mg 至约 $0.1\text{mg}/\text{cm}^2$ 皮肤;使用的抗氧化剂/自由基清除剂的量优选从约 0.01mg 至约 1.0mg ,更好地从 0.05mg 至约 $0.5\text{mg}/\text{cm}^2$ 皮肤;使用的螯合剂的量优选从约 0.001mg 至约 1.0mg ,更优选从约 0.01mg 至约 0.5mg ,最好从约 0.05mg 至约 $0.1\text{mg}/\text{cm}^2$ 皮肤;使用的视黄酸化合物的量优选从约 0.001mg 至约 $0.5\text{mg}/\text{cm}^2$ 皮肤,更优选地从约 0.005mg 至约 $0.1\text{mg}/\text{cm}^2$ 皮肤;使用的抗皱纹剂的量优选从约 0.001mg 至约 $2\text{mg}/\text{cm}^2$ 皮肤(每次使用),更优选从约 0.01mg 至约 $1\text{mg}/\text{cm}^2$ 皮肤(每次使用)。

本发明的另一种优选的方法包括施用一种导电性乳油或凝胶体形式的安全和有效量的抗皱纹剂,然后控制地施加一个具有将带负电的抗皱纹剂输入到皮肤中的极性的电场。这种被称作阴极离子电渗疗法的方法在 A. K. Banga 和 Y. W. Chien, “Iontophoretic Delivery of Drugs: Fundamentals, Developments, and Biomedical Applications” J. Controlled Release, 第 7 卷第 1—24 页(1988)及其中的参考文献中有所叙述,在此合并作为参考。在 R. R. Burnette, “Iontophoresis”, J. Hadgraft 和 R. H. Guy (editors) Transdermal Drug Delivery: Developmental Issues Research Initiatives, Marcel Dekker, New

York, NY, 1989, 第 247—291 页及其中的参考文献和在 G. B. Kast-
ing, E. W. Merritt 和 J. c. Keister, “An In Vitro Method for studying
the Iontophoretic Enhancement of Drug transport Through Skin”,
Journal of Membrane Science, 第 35 卷第 137—159 页(1988)及其中的
参考文献中给出了进一步的实例, 在此合并作为参考。在这种方
法中抗皱纹剂溶液被用于皮肤上并与适于向皮肤输出受控电压或电
流的一种电装置的阴极相接触。电路通过将装置的的阳极置于皮肤
上的从输送部位移开的点上来接通。电场(即, 电压或电流)可以是
脉冲的、正弦的或连续的波形, 如在上述参考文献中所述的。施加电
场的持续时间从约 1 分钟至约 24 小时, 优选从约 1 分钟至约 30 分
钟, 更好地从约 2 分钟至约 5 分钟。也可以使用如在 M. R. Praus-
nitz, V. G. Bose, K. Langer, 和 J. C. Weaver, “Electroporation of Mam-
malian Skin: A Mechanism to Enhance Transdermal Drug Delivery”,
Proceedings of the National Academy of Science(USA), 第 90 卷第
10504—10508 页, (1993)和其中的参考文献(在此合并作为参考)所
述的在一系列高压脉冲之后实施连续的阴极离子电渗疗法。在所有
情况下都以一种安全和有效的方式施加电场, 以便将抗皱纹剂输入
到皮肤下面而不使治疗对象感到过度的不舒服或刺激。

本发明的多羟基化合物的衍生物也适用于一种或多种下列情
形: 调节皮肤的干裂、通过减少不均匀的色素形成而使外形更平整、
调节眼睛下面的黑圈、减少孔隙尺寸, 改善皮肤的颜色/红润, 减少下
垂和改善皮肤的坚固性并使皮肤更光滑。

下列实施例进一步叙述和说明了本发明范围内的优选的实施工
案。实施例仅为了说明的目的给出, 由于许多本发明方法的变体都
可能未超出本发明的精神和范围, 所以不应被解释成是对本发明的
限制。

实施例 1—3

用常规的混合工艺将下列组分混合制成一种简单的溶液:

组分	实施例号		
	1	2	3
肌醇六磷酸酯, 十二钠盐	1	—	—
肌醇六硫酸酯, 六钾盐	—	2	—
肌醇六磷酸(植酸)	—	—	10
50%水溶液			
99%三乙醇胺	—	—	5
85%磷酸	0.25	0.25	—
丙二醇	30	30	30
无水乙醇	20	20	20
去离子水	配平至 100%		

该组合物适用于外用调节皮肤皱纹。该组合物以 $1\text{mg}/\text{cm}^2$ 每天 1 次外用于皮肤上, 疗程为 6 个月。使用阴极离子电渗疗法以电流强度为 $0.050\text{ma}/\text{cm}^2$ 每次使用 2 分钟来增强将抗皱纹剂输入到皮肤中。

实施例 4-7

利用常规的混合工艺将下列组分混合制成一种水包油乳液:

组分	实施例号			
	4	5	6	7
肌醇六硫酸, 50%水溶液	6	—	—	—
肌醇六磷酸(植酸), 50%水溶液	—	4	—	—
1, 2, 3, 4, 5-环戊烷五硫酸	—	—	6	—
1, 2, 3, 4, 5, 6, 7-环庚烷七磷酸	—	—	—	6
甘油	3	3	3	3
羟苯甲酸甲酯	0.2	0.2	0.2	0.2
Steareth 20(Brij 78R)	1	1	1	1
单硬脂酸甘油酯和 PEG100 (Arlacel 165R)	0.5	0.5	0.5	0.4

Carbopol 940	0.2	0.2	0.2	0.2
十六烷醇	1	1	1	1
十八烷醇	1	1	1	1
对羟苯甲酸丙酯	0.1	0.1	0.1	0.1
二聚酸二异丙酯	2	2	2	2
C ₁₂ —C ₁₅ 醇苯甲酸酯	6	6	6	6
咪唑烷基脲	0.3	0.3	0.3	0.3
氢氧化铵, 30%溶液	1.6	1.6	1.6	1.6
去离子水	配平至 100%			

该组合适用于外用以调节皮肤皱纹。组合物的用量应足够使 20 μ g/cm² 的抗皱纹剂沉积到皮肤上。该组合物以每天 2 次用于治疗对象终生。

实施例 8-11

利用常规的混合工艺将下列组分混合制成一种透明的凝胶体。

组分	实施例号			
	8	9	10	11
肌醇六磷酸, 50%水溶液	0.5	—	—	—
肌醇六硫酸, 50%水溶液	—	0.5	—	—
肌醇六磷酸, 50%水溶液	—	—	2	—
肌醇六磺酸, 50%水溶液	—	—	—	2
Carbopol 980	0.55	0.5	0.5	0.5
EDTA 二钠盐	0.02	0.02	0.02	0.02
99%三乙醇胺	2	1.2	2	1.2
丙二醇	3	3	3	3
羟苯甲酸甲酯	0.2	0.2	0.2	0.2
去离子水	配平至 100%			

该组合物适用于外用以调节皮肤皱纹。组合物的用量应足够使

10 μ g/cm² 的抗皱纹剂沉积于皮肤上。该组合物以每天 3 次使用一年。

实施例 12-15

利用常规的混合工艺将下列组分混合制成一种水包油形聚合物乳液。

组分	实施例号			
	12	13	14	15
肌醇六磷酸, 50% 水溶液	3	—	—	—
肌醇六硫酸, 50% 水溶液	—	0.1	—	—
肌醇六磷酸酯, 十六烷基三甲基铵盐	—	—	0.1	—
肌醇六磷酸酯, 十六烷基吡啶 翁盐	—	—	—	0.1
Carbopol 954	0.2	0.2	0.2	0.2
Pemulen TR-2	0.15	0.15	0.15	0.15
甘油	3	3	3	3
棕榈酸十六烷基酯	2	2	2	2
十八烷氧基三甲基甲硅烷和十八烷醇角鲨烷	1	1	1	1
Squalane	6	6	6	6
对羟苯甲酸丙酯	0.1	0.1	0.1	0.1
羟苯甲酸甲酯	0.2	0.2	0.2	0.2
咪唑烷基脲	0.3	0.3	0.3	0.3
氢氧化铵, 30% 溶液	5	3	—	—
99% 三乙醇胺	—	—	0.35	0.35
去离子水	配平至 100%			

该组合物适于外用整平皮肤皱纹, 以足够分布为 1 μ g/cm² 的抗皱纹剂的组合物的量用于皮肤上, 以每周 1 次使用组合物 3 年以上。

实施例 16-19

利用常规的混合工艺将下列组分混合制成一种水包油型微乳液。

组分	实施例号			
	16	17	18	19
肌醇六磷酸酯, 十二钠盐	1.5	—	—	—
肌醇六硫酸酯, 六钠盐	—	1.5	—	—
肌醇六磷酸, 50% 水溶液	—	—	3	—
肌醇六硫酸, 50% 水溶液	—	—	—	3
磷酸, 85% 溶液	0.4	0.2	—	—
氢氧化铵, 30% 溶液	—	—	1.5	1
PEG4 山梨醇单月桂酸酯	22.5	22.5	22.5	22.5
PEG5 山梨醇单油酸酯	2.5	2.5	2.5	2.5
Cetearyl octanoate	25	25	25	25
DMDM 海因和 3-碘-2-丙炔基	0.2	0.2	0.2	0.2
丁基氨基甲酸酯(Glydant Plus)				
去离子水	配平至 100%			

该组合物适于外用整平皮肤皱纹, 以足够分布为 $20\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 抗皱纹剂的组合物的量用于皮肤, 以每周 3 次使用该组合物 5 年以上。

虽然已经叙述了本发明的优选实施案例, 但很显然对于本领域的专业人员来说所作的本发明的各种改进和变体没有超出本发明的精神和范围。所附的权利要求是为了覆盖全部的在本发明范围之内的这样的改进方法。