

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局



(43) 国际公布日
2009年7月2日 (02.07.2009)

PCT

(10) 国际公布号
WO 2009/079877 A1

- (51) 国际专利分类号:
A61K 45/06 (2006.01) A61P 17/18 (2006.01)
A61P 17/02 (2006.01) A61P 31/02 (2006.01)
A61P 17/04 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2007/071268
- (22) 国际申请日: 2007年12月19日 (19.12.2007)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (71) 申请人 (对除美国外的所有指定国): 淮北市辉克药业有限公司(PFICKER PHARMACEUTICALS LTD.) [CN/CN]; 中国安徽省淮北市南黎路85号, Anhui 235000 (CN).
- (72) 发明人; 及
- (75) 发明人/申请人 (仅对美国): 孙萌(SUN, Meg, M.) [US/US]; 美国加利福尼亚州圣迭哥绍棒街13718号, San Diego, California CA92128 (US)。叶红平(YIE, Hongping) [CN/CN]; 中国安徽省淮北市发现之旅1号别墅, Anhui 235000 (CN)。朱作霖(ZHU, Zuolin) [US/US]; 美国加利福尼亚州圣迭哥绍棒街13718号, San Diego, California CA92128 (US)。
- (74) 代理人: 上海专利商标事务所有限公司(SHANGHAI PATENT & TRADEMARK LAW OFFICE, LLC); 中国上海市徐汇区桂平路435号, Shanghai 200233 (CN)。
- (81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。
- (84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧洲 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。
- 本国际公布:
— 包括国际检索报告。

(54) Title: THE DERMATOLOGICAL COMPOUND PREPARATION FOR OXIDATIVE STRESS INTERFERENCE PERIOD

(54) 发明名称: 氧化应激窗口期干扰法的皮肤复方制剂

(57) Abstract: The compound preparation for lowering oxidative stress damage in skin effectively, comprising free radicals quencher, blocker for blocking oxygen molecule entering the region needed lowering oxidative stress, stimulator for strengthening the activity of anti-oxidative stress compounds, and antioxidant for catching free radicals. The preparation may be in solid dosage form or ointment, preferably W/O cream. The use of the preparation for the manufacture of a medicament for preventing or treating oxidative stress.

(57) 摘要:

一种用于有效降低皮肤氧化应激的复方制剂, 包括自由基阻封剂、阻止氧分子进入需要降低氧化应激区域的拦截剂、强化机体内部对抗氧化应激物质活性的激发剂和捕捉自由基的抗氧化剂。所述的复方制剂可以是固体剂型、也可以为膏剂, 优选水包油乳膏剂。一种所述制剂在制备预防或治疗皮肤氧化应激的药物中的用途。

WO 2009/079877 A1

氧化应激窗口期干扰法的皮肤复方制剂

技术领域

本发明涉及药学领域，尤其涉及在氧化应激干扰法指导下开发出的、能有效降低皮肤氧化应激的复方制剂及其设计和制备方法。该产品能够迅速止痒、消炎、和协助伤口愈合，并且不含激素类物质。

背景介绍

氧化应激窗口期 (Oxidative Stress Interference Period, **OSIP Theory**) 理论是我们在本世纪初、基于大量的基础研究结果所提出的一种假设：氧化应激是机体实现自我更新 (self-renewal capability) 和自我保护 (self-defense mechanism) 的最根本手段 (key method)。无法复原的氧化应激最终造成机体病变，在发生病变前降低氧化应激可以避免发生病变 (disease onset) 的时间区为氧化应激窗口期。简而言之，氧化应激是机体内不可避免的一种状态，不对机体产生病理性伤害的最长时间区间为氧化应激窗口期

我们在氧化应激窗口期理论的基础上提出了一个如何全面治疗和有效预防疾病的方法，即氧化应激干扰法。我们自己的研究成果和许多其他研究人员的成果显示，在使用药物对疾病进行治疗时，很多情况下疗效不明显；进一步的研究发现，在使用这些药物时，患者体内的氧化应激水平不仅没有降低，反而在上升。例如在多数降糖药物的作用下，糖尿病患者的血糖水平虽然被降低，但是氧化应激水平往往是升高的，使患者身体受到了进一步的损伤，最终发展为糖尿病慢性并发症 (Drug Saf, 2000, 22(4), 313-20; Cochrane Database Syst Rev, 2005, (2), CD003639; Diabetes Care, 2005, 28, 1547-1554; 和 Prescrire Int., 2002, 11(62), 170-6; 等等)。即使是胰岛素，也不能改善患者体内的氧化应激状态 (Clin Chim Acta., 2005, 362(1-2), 49-56; Med Sci Monit., 2005, 11(7), BR206-11; Am J Med., 2005, 118 Suppl 5A, 21S-6S; 和 Am J Clin Nutr., 2002, 75, 728-33等)。所以我们建议，有效的治疗方法应当是在直接消除疾病表象的同时根除产生疾病的基础原因，即在小分子甚至于原子的水平上解除造成疾病的原因：高氧化应激状态。迅速和有效降低机体氧化应激水平的手段，我们称它为氧化应激干扰法。氧化应激窗口期理论、和氧化应激干扰法这一假设如果能被证明是正确的，那么人类就能够对所有的疾病进行非常有效的治疗，并能有效地预防各种疾病的发生。

降低氧化应激和现在人们常说的抗氧化是不一样的，抗氧化是为机体提供抗

氧化剂来捕捉自由基，但是抗氧化剂不一定能够降低氧化应激，有时反而升高氧化应激而造成机体的进一步损伤（Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2007, 245, 276-81; J Pineal Res., 2005, 38, 153-156）。氧化应激干扰法首先要确定升高的氧化应激是正面的还是毒化作用的、以及氧化应激升高的部位等等，然后再确定采用什么方法和制剂来进行干扰。氧化应激干扰法是针对有毒化作用的氧化应激，降低氧化应激是减少或者甚至于避免自由基对特定遗传物质DNA/RNA、蛋白质分子、质脂体等动物生命重要物质的结构修饰，从而达到免除这些物质发生变异而造成的机体病变。

提供抗氧化剂仅仅是达到可能降低氧化应激的手段之一，而降低氧化应激需
10 要根据具体情况、具体的环境和要求来确定需要采取的方法和制剂。降低氧化应激还包括很多其它的手段如迅速排出自由基、提供特定需要保护物质的屏蔽自由基进攻的阻隔剂、防止或减少产生自由基的手段和制剂、和促进自由基自我双聚合而消活的催化剂制剂、提供氧化剂改变一些过渡金属离子的氧化态使其不具催化自由基生成的能力、或者提供氧化剂改变某些物质的输氧能力.....等等。所以，氧化应激
15 干扰法和抗氧化不同，虽然氧化剂也具备降低氧化应激的能力，如二价的铁络合物是传送分子氧的主要物质，当需要断绝氧的供应以降低特定区域的氧化应激时，将二价的铁氧化为三价铁的氧化剂就是用来降低氧化应激的物质。

但是现有技术中还未提出关于氧化应激理论干扰法应用于预防或治疗皮肤疾病的药物。

20 皮肤是人类保护自己的第一道防线，最易于受到侵害，很多皮肤的不适被认为是氧化应激升高造成的，如蝴蝶斑（butterfly rash）、皮肤癌(skin cancer)、冻伤(frostbite)、接触性皮炎(contact dermatitis)、常见皮肤炎症（skin inflammation generally，包括痤疮acne）、皮肤卟啉症（porphyria）、牛皮癣（psoriasis）等等。皮肤瘙痒（skin itching）是绝大多数皮肤病变的常见症状，激素如氢化可的松等是
25 现在已知效果最好的止痒物质，但是经过长期的临床使用发现，激素会造成许多严重的副作用，如长期使用大剂量的皮质激素，可能引起水、盐、糖、蛋白质及脂肪代谢紊乱；诱发或加重感染，并且能降低机体抗感染能力，使机体的抗病能力下降，利于细菌生长、繁殖和扩散；诱发或加重溃疡，因为激素妨碍组织修复、延缓组织愈合；可发生激动、失眠等神经症状，个别病人可诱发精神病，癫痫病人可诱发癫痫
30 发作；影响下丘脑及垂体前叶分泌促肾上腺皮质激素，以及造成反跳现象及停药症状，等等。因此，成功开发出能够迅速起效的非激素类止痒制剂，特别是使用氧化应激干扰法开发出的、从解决最根本原因问题着手的产品，对解除人类的痛苦，

使人类生活的更幸福非常重要。

发明内容

本发明旨在提供一种能够通过有效降低皮肤氧化应激的复方制剂组合物，及其制备方法和用途。

5 本发明所述的组合物的必要成分包括自由基阻封剂 (quencher)、阻止氧分子进入需要降低氧化应激区域的拦截剂 (blocker)、强化机体内部对抗氧化应激物质如谷胱甘肽过氧化酶 (glutathione peroxidases, GSH-Px)、超氧化物歧化酶 (superoxide dismutases, SOD)、过氧化氢酶 (catalases, CAT)、等活性的激发剂 (stimulator)、和可任选的捕捉自由基的抗氧化剂、等等。

10 所述的自由基阻封剂优选用于皮肤表面的自由基阻封剂。可以用于皮肤表面的自由基阻封剂包括、但是不限于乙酸酯、甲酸酯、叠氮负离子、和甘露醇等；它们在配方中的含量一般为 0.01%-10wt%，优选 0.1%-5wt%之间的用量。

可以用于阻止氧分子进入需要降低氧化应激区域的拦截剂包括、但是不限于硝酸盐、硫酸铜、亚硝酸正戊酯 (amyl nitrite)、亚硝酸异丁酯 (isobutyl nitrite)、
15 硝酸甘油 (nitroglycerin)、硝基苯 (nitrobenzene)、氨基苯酚 (aminophenol)、对氨基水杨酸 (p-amino salicylic acid)、扑热息痛 (acetaminophen)、塞来考昔 (celecoxib)、环磷酰胺 (cyclophosphamide)、苯佐卡因 (benzocaine)、利多卡因 (lidocaine)、丙胺卡因 (prilocaine)、非那吡啶 (phenazopyridine)、辛可卡因 (cinchocaine)、等等。它们在配方中的含量一般为 0.01%-30wt%，优选
20 0.1%-20 wt%之间的用量。

可以用于皮肤表面的强化机体内部对抗氧化应激物质活性的激发剂包括、但是不限于维生素 C、维生素 E、维生素 A、叶酸、硫辛酸、左旋肉碱、硒物质、锌物质、谷胱甘肽、等等，它们在配方中的含量一般为 0.01%-10wt%，优选 0.1%-3wt%之间的用量。硒物质或锌物质既可以是它们的无机化合物，如亚硒酸盐、氧化物、
25 等，也可以是它们的有机络合物，如硒代氨基酸、氨基酸螯合硒、酵母硒、吡啶硫酮锌 (zinc pyrithione)、含锌的酶、等。

所述的捕捉自由基的抗氧化剂优选用于皮肤表面的捕捉自由基的抗氧化剂。可以用于皮肤表面的捕捉自由基的抗氧化剂包括、但是不限于尿酸 (Uric Acid)、辅酶 Q、 β -胡萝卜素、黑色素 (melanin)、长链不饱和脂肪酸或酯、植物源的酚
30 类物质 (Phenolics)、苹果酸、等等。皮肤表面的捕捉自由基的抗氧化剂在配方中的含量为 0-10wt%，优选为 0.001wt%-10wt%，更优选 0.01wt%-5wt%之间的用量。

由于皮肤的表层损伤常伴随发炎，本发明中揭示的组方被发现有很好的消炎作用，这可能是因为发炎也是一种自由基毒化作用的过程。所以本发明中揭示的组方除了是很好的止痒剂外，也是用于治疗红斑、肿胀、白版、划伤、和烧伤等皮肤不适的优良制剂。

- 5 本发明的另一个用途是制备一种外用杀菌剂，由于病菌病毒的耐氧化应激能力不同，这种产品对人的表皮而言是可忍受的氧化应激升高，但是对于病菌病毒是致命的。

定义

- 10 如本文所用，术语“含有”或“包括”包括了“包含”、“基本上由……构成”、和“由……构成”。

如本文所用，术语“基本上由……构成”指在组合物中，除了含有必要成分或必要组份之外，还可含有少量的且不影响有效成分的次要成分和/或杂质。例如，可以含有芳香剂以改善气味，以及其他本领域常用的添加剂。

- 15 如本文所用，术语“药学上可接受的载体”指所用的载体，包括各种赋形剂和稀释剂。该术语指这样一些载体：它们本身并不是必要的活性成分，且施用后没有过分的毒性。合适的载体是本领域普通技术人员所熟知的。在 Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Pub. Co., N. J. 1991) 中可找到关于药学上可接受的赋形剂的充分讨论。在组合物中药学上可接受的载体可含有液体，如水、盐水、
20 甘油和乙醇。另外，这些载体中还可能存在辅助性的物质，如润湿剂或乳化剂、pH 缓冲物质等。

如本文所用，术语“必要成分”指作为活性成分的必要的化学物质，即自由基阻封剂、阻止氧分子进入需要降低氧化应激区域的拦截剂、强化机体内部对抗氧化应激酶活性的激发剂、和捕捉自由基的抗氧化剂、等等。

- 25 如本文所用，术语“复方制剂”是指为了使用方便，将本发明的组合物制备成单次使用所需的剂型，包括但不限于露液剂 (lotion)、乳膏剂 (cream)、软膏剂 (ointment)、凝胶剂 (gel)、喷雾剂 (spray)、水扩散剂 (emulsion) 等等。

- 30 在一些特殊需要的情况下，本发明的组合物还可以被制备成各种固体剂型使之可用于肛门直肠与阴道，如片剂、丸剂、胶囊剂、缓释剂、等等。

如本文所用，术语“配方”是指构成为最终产品的所有组分，包括名称和具

体的用量，所有用量的总和为 100%。

复方制剂

本发明除了上述的有效成份外，还含有药学上可接受的基质载体。

5 所述基质载体没有具体限制，只要不对本发明的发明目的产生限制即可。其成分详述如下：

本发明中作为赋型剂的包括以下这些：泡沫增稠剂、吸水保湿剂、柔肤剂、扩散剂、等等，还可以含有杀菌剂、防腐剂、香料、颜料、等等；如果本发明的产品制备为液体剂型，那么可以包括稀释剂，包括但不限于纯净水；如果本发明的产品制备为固体剂型，还可以包括玉米淀粉(Corn starch)作为填充剂和崩解剂；纤维素胶和预胶化淀粉(Cellulose gel and pregelatinized starch)作为增塑剂和粘合剂；明胶(Gelatin)作为乳化剂，粘合剂和崩解剂；甘油(Glycerin)作为矫味剂；羟丙纤维素(Hydroxypropyl cellulose)作为水分散性材料；硬脂酸镁或锌(Magnesium/Zinc stearate)，滑石粉(talc)，硅粉(silica)，和矿物油(Mineral oil)等作为润滑剂；微晶纤维素(microcellulose)作为粘合剂和崩解剂；交联羧甲纤维素钠(Croscarmellose sodium)作为粘合剂和崩解剂；乳糖(Lactose)作为填充剂和粘合剂；阿拉伯胶(Acacia)作为乳化剂和粘合剂；硬脂酸(Stearic acid)作为乳化剂和粘合剂；甲基化羟丙纤维素(Hydroxypropyl methylcellulose)作为粘合剂和崩解剂；山梨醇(Sorbitol)，三氯蔗糖(Sucralose)，乙酰磺胺酸钾(Acesulfame potassium)，和蔗糖(Sugar)作为矫味剂；聚乙二醇(Polyethylene glycol)作为填充剂、乳化剂、和崩解剂；变性食用淀粉(Modified food starch)作为填充剂和崩解剂；以及豆油(Soybean oil)和卵磷脂(Lecithin)等作为脂溶性的辅助性物质；山梨醇作为粘合剂，和二氧化钛(Titanium dioxide)用作着色剂等。

本发明中的各种剂型生产可以采用现有的各种生产技术，对于乳膏剂而言，其生产工艺可以简单的描述为先确定各种组分在有机溶剂和水中的溶解度，再分别制备油相混合物，和水相混合物，然后在一定温度下将两相混合均匀即可。例如对于其中一个主要用于止痒的产品，其配方中的各种成分可以使用下法进行：首先配制油相，油相中含有乙氧基二甘醇、辅酶Q10，天然脂肪醇、维生素E醋酸酯、维生素A棕榈酸酯、克霉唑、苯佐卡因、等等，在温度为60°C时，搅拌溶解；而水相中的主要成分则分别为纯净水、芦荟提取液、西瓜味香料、谷胱甘肽、羟苯乙酯、亚硒酸钠、苯扎氯铵、甘油、吡啶硫酮锌、等等，在温度为80°C的条件下，搅拌溶解。最后在真空乳化锅内，搅拌混合均匀后，加入氧化锌，再搅拌混合均匀，冷却

后灌装包装。

本发明中的复方制剂还被发现一个特殊的现象，即在制备为膏剂产品时，水包油(oil-in-water)剂型的治疗效果明显优于油包水(water-in-oil)产品，所以本发明中揭示的非固体剂型产品优选水包油(oil-in-water)剂型。

5

用途

本发明提供的制剂可用作皮肤氧化应激抑制剂，或用于制备预防或治疗皮肤氧化应激的药物。

本发明的主要优点在于：

10

- 1、本发明提供的复方制剂可有效降低皮肤的氧化应激；
- 2、本发明提供的复方制剂可有效改善皮肤亚健康状态；
- 3、本发明提供的复方制剂可有效预防和辅助治疗皮肤疾病；
- 4、本发明提供的复方制剂不含激素。

15

下面结合具体实施例，进一步阐述本发明。应理解，这些实施例仅用于说明本发明而不用于限制本发明的范围。下列实施例中未注明具体条件的实验方法，通常按照常规条件或按照制造厂商所建议的条件。除非另外说明，否则所有的百分比和份数按重量计。

20

除非另行定义，文中所使用的所有专业与科学用语与本领域熟练人员所熟悉的的意义相同。此外，任何与所记载内容相似或均等的方法及材料皆可应用于本发明方法中。文中所述的较佳实施方法与材料仅作示范之用。

实施例1 制备非固剂复方制剂

(一)复方制剂的配方组成如下：

配方成分， 以重量%计算	配方一	配方二	配方三
苯扎氯铵(杀菌剂)	0.20%	0.20%	
苯佐卡因(组分B)		6%	6%
亚硝酸正戊酯(组分B)	6%		0.20%
纯净水(基质组分)	65%	65%	65%
天然脂肪醇(基质组分)	6%	8%	5%
甘油(基质组分)	6%	5%	4%

芦荟提取液(Evergreen牌号)	0.15%	0.15%	
维生素E醋酸酯(组分A)		0.10%	0.10%
黑色素(组分D)	0.10%		
维生素A棕榈酸酯(组分C)		0.50%	
西瓜味香料(香料)	0.05%	0.05%	0.05%
乙氧基二甘醇(基质组分)	11%	10%	14%
克霉唑(杀菌剂)	0.10%	0.10%	0.10%
羟苯乙酯(防腐剂)	0.10%	0.10%	0.10%
吡啶硫酮锌(组分C)	0.80%	1.00%	1.00%
亚硒酸钠(组分C)	0.10%	0.10%	0.10%
氧化锌(组分C)	3.70%	3.70%	3.70%
谷胱甘肽(组分C)	0.50%		0.15%
辅酶Q10(组分D)			0.50%
甘露醇(组分A)	0.20%		

(二) 制备方法 (配方二为例) :

1. 配制油相：在温度为60°C时，向乙氧基二甘醇溶剂中分别加入辅酶Q10、天然脂肪醇、维生素E醋酸酯、维生素A棕榈酸酯、克霉唑、苯佐卡因、
5 等等，搅拌溶解后备用；
2. 配制水相：使用纯净水为溶剂，在温度为80°C的条件下，向水中分别加入芦荟提取液、西瓜味香料、谷胱甘肽、羟苯乙酯、亚硒酸钠、苯扎氯铵、甘油、吡啶硫酮锌、等等，搅拌溶解后备用；
3. 乳化混合：在真空乳化锅内，温度为60°C的条件下，搅拌混合均匀后，加入氧化锌，再搅拌混合均匀，冷却；
10
4. 灌装包装。

实施例2 动物试验

用实施例1制得的膏剂进行动物试验，测试三种配方对皮肤氧化应激的作用效果。动物使用四个星期大的、养在标准的动物试验环境中的无毛鼠，水和食物可以
15 随时取用。共分为六组，每组六只试验鼠。第一组为空白组，不照射X射线；其余各组试验鼠使用50Gy的X射线进行全身照射来升高其氧化应激水平，第二和第三组照射X射线，但是不涂抹本发明中的膏剂；第四组照射X射线后马上涂抹配方一膏剂；第五组照射X射线后马上涂抹配方二膏剂；第六组照射X射线后马上涂抹配方三膏

剂。试验鼠的皮肤组织在照射X射线后36和72小时取样，取样面积约为照射面积的三分之一，每次取样为约50毫克，样品立即在液氮中冷冻并在-80℃下保存。

表二：试验鼠的氧化应激水平

	MAD (nmol/mg 蛋白质)	
	36小时	72小时
第一组：空白组	31.6	32.9
第二组：照射组	58.4	71.1
第三组：照射组	57.9	70.8
第四组：配方一组	31.1	33.8
第五组：配方二组	30.7	32.2
第六组：配方三组	31.2	31.9

试验鼠的氧化应激水平通过皮肤样品中的脂质氧化而产生的丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 含量测定，测定方法为硫代巴比妥酸活性物质法 [TBARS, 分析生化 (Anal. Biochem.) 1979, 95, 351-358]，测量有机相在532nm处的吸光度。测量计算值见上表二。

结果表明，本发明提供的复方制剂有很好的降低氧化应激水平的功能。

10 实施例3

临床试验

用实施例1配方二制得的膏剂进行临床试验，共20人，年龄区间为28-45岁，14个男性，6个女性。抽取标准为身体表面局部瘙痒难受，但又没有检测出任何病变的健康者。各取适量涂抹于瘙痒部位，其中12人在5分钟后不再感觉瘙痒，5人
15 在15分钟后不再感觉瘙痒，3人在30分钟后不再感觉瘙痒。

结果表明，本发明提供的复方制剂通过急降氧化应激，起到迅速止痒的作用。

在本发明提及的所有文献都在本申请中引用作为参考，就如同每一篇文献被单独引用作为参考那样。此外应理解，在阅读了本发明的上述讲授内容之后，本领域技术人员可以对本发明作各种改动或修改，这些等价形式同样落于本申请所附权利要求书所限定的范围。
20

权 利 要 求

1. 一种有效降低皮肤氧化应激的复方制剂组合物，其特征在于，该组合物包括以下主要成分：

- 5 (A) 自由基阻封剂 (quencher) ；
(B) 阻止氧分子进入需要降低氧化应激区域的拦截剂 (blocker) ；
(C) 强化机体内部对抗氧化应激物质活性的激发剂 (stimulator) ；和
(D) 可任选的捕捉自由基的抗氧化剂。

10 2. 如权利要求1所述的有效降低皮肤氧化应激的复方制剂组合物，其特征在于，该组合物中的主要成分为：

- (A) 0.01%-10%重量的自由基阻封剂；
(B) 0.01%-30%重量的阻止氧分子进入需要降低氧化应激区域的拦截剂；
(C) 0.01%-10%重量的强化机体内部对抗氧化应激物质活性的激发剂；
15 (D) 0%-10%重量的捕捉自由基的抗氧化剂；
以及余量的药学上可接受的基质载体。

3. 如权利要求1所述的组合物，其特征在于，所述的组分(A)自由基阻封剂选自用于皮肤表面的自由基阻封剂。

20

4. 如权利要求3所述的组合物，其特征在于，所述用于皮肤表面的自由基阻封剂选自乙酸酯、甲酸酯、叠氮负离子、甘露醇或其组合。

5. 如权利要求1所述的组合物，其特征在于，所述组分(B)阻止氧分子进入需
25 要降低氧化应激区域的拦截剂选自硝酸盐、硫酸铜、亚硝酸正戊酯、亚硝酸异丁酯、
硝酸甘油、硝基苯、氨基苯酚、对氨基水杨酸、扑热息痛、塞来考昔、环磷酰胺、
苯佐卡因、利多卡因、丙胺卡因、非那吡啶、辛可卡因或其组合。

6. 如权利要求1所述的组合物，其特征在于，所述组分(C)强化机体内部对抗
30 氧化应激物质活性的激发剂选自：维生素C、维生素E、叶酸、硫辛酸、左旋肉碱、
硒物质、锌物质、谷胱甘肽、或其组合。

7. 如权利要求1所述的组合物，其特征在于，所述组分(D)捕捉自由基的抗氧化剂选自用于皮肤表面的捕捉自由基的抗氧化剂。

5 8. 如权利要求7所述的组合物，其特征在于，所述用于皮肤表面的捕捉自由基的抗氧化剂选自尿酸、辅酶Q、 β -胡萝卜素、黑色素、长链不饱和脂肪酸或酯、植物源的酚类物质、苹果酸或其组合。

9. 一种如权利要求1~8任一项所述的组合物在制备治疗皮肤不适的止痒剂，
10 治疗红斑、肿胀、白版、划伤、和烧伤的药物，以及外用杀菌剂的用途。

10. 一种如权利要求1~8任一项所述的组合物制得的复方制剂。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2007/071268

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: A61K, A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WPI, EPODOC, PAJ, CNPAT (CN), CNKI (CN), Chinese Medicine Abstract (CN), CA, EMBASE:
vitamin E acetate, mannitol, +caine, znic, folic, coenzyme, melanin, oxidative stress, skin, dermato+, wound etc.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WPI / Thomson AN- 2005-324667 & JP2005068028 A (ROHTO SEIYAKU KK) 17 Mar. 2005 (17.03.2005) see WPI abstract	1-10
X	WPI / Thomson AN-2006-071943 & JP2005343891 A (ROHTO SEIYAKU KK) 15 Dec. 2005 (15.12.2005) see WPI abstract	1-10
E	CN101199850A (HUAIBEI HUIKE PHARM CO LTD) 18 Jun. 2008 (18.06.2008) see the whole document	1-10
A	CN1927383A (HUAIBEI HUIKE PHARM CO LTD) 14 Mar. 2007 (14.03.2007) see the whole document	1-10
A	YANG Guozhi et al. Oxidative stress and wound healing. JOURNAL OF CLINICAL REHABILITATIVE TISSUE ENGINEERING RESEARCH. 14 Jan. 2007 (14.01.2007) Vol. 11 No. 2: pages 355-358	1-10

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“L” document which may throw doubts on priority claim (S) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>“&” document member of the same patent family</p>
--	---

Date of the actual completion of the international search
20 Aug. 2008 (20.08.2008)

Date of mailing of the international search report
04 Sep. 2008 (04.09.2008)

Name and mailing address of the ISA/CN
The State Intellectual Property Office, the P.R.China
6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing, China
100088
Facsimile No. 86-10-62019451

Authorized officer
XIAO, Ying
Telephone No. (86-10)62411195

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2007/071268

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
JP2005068028A	17.03.2005	None	
JP2005343891A	15.12.2005	None	
CN101199850A	18.06.2008	None	
CN1927383A	14.03.2007	WO2008034316A1	27.03.2008

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2007/071268

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 45/06 (2006. 01) i

A61P 17/02 (2006. 01) i

A61P 17/04 (2006. 01) i

A61P 17/18 (2006. 01) i

A61P 31/02 (2006. 01) i

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2007/071268

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
JP2005068028A	17.03.2005	无	
JP2005343891A	15.12.2005	无	
CN101199850A	18.06.2008	无	
CN1927383A	14.03.2007	WO2008034316A1	27.03.2008

A. 主题的分类

A61K 45/06 (2006. 01) i

A61P 17/02 (2006. 01) i

A61P 17/04 (2006. 01) i

A61P 17/18 (2006. 01) i

A61P 31/02 (2006. 01) i