

[19]中华人民共和国专利局

[51]Int.Cl⁶



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 95197988.4

A61K 31/19

A61K 31/60 A61K 31/62

A61K 31/61 A61K 31/605

A61K 31/07 A61K 31/70

A61K 6/00 A61K 7/00

[43]公开日 1998 年 12 月 2 日

[11] 公开号 CN 1200671A

[22]申请日 95.10.18

[86]国际申请 PCT/US95/13310 95.10.18

[87]国际公布 WO97/14412 英 97.4.24

[85]进入国家阶段日期 98.5.15

[71]申请人 玫琳凯有限公司

地址 美国得克萨斯州

[72]发明人 W·P·史密斯

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标
事务所
代理人 唐伟杰

权利要求书 4 页 说明书 29 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 局部应用的结构性蜂窝织炎的治疗方案

[57]摘要

通过比较性数据表明新的局部进行的蜂窝织炎治疗使患有蜂窝织炎的腿区域组织产生结构性改善,包括皮肤厚度、腿坚实性和腿直径。公开的治疗方法在几周和几个月的长时间内破坏皮肤水屏障并升高通过表皮丢失水且包括机械或溶剂作用的方法,例如带状剥落或丙酮洗涤。优选的治疗方法使用具有活性组分的霜剂,活性组分如升高 TEWL 的乳酸、破坏屏障重建和延长升高的 TEWL 水平的类维生素 A,优选维生素 A 棕榈酸酯和抑制类脂合成并强化 TEWL 升高的脑苷脂类。利尿剂(立即产生美学方面的改善)、抗刺激剂和抗氧剂(控制刺激性)是选择性组分。

权 利 要 求 书

1、一种治疗蜂窝织炎疾病的方法，其特征在于包括在8周到完成蜂窝织炎所需治疗的期间，将局部水屏障破坏治疗剂连续用于患有蜂窝织炎组织的皮肤区域以诱导通过表皮而使水丢失的缓慢升高，直到达到所需蜂窝织炎的改善。

2、权利要求1的方法，其特征在于所述 TEWL 在所述连续治疗8周后升高至少100 %。

3、权利要求1的方法，其特征在于所述连续治疗至少再持续4周。

4、权利要求1的方法，其特征在于所述治疗对升高所述 TEWL 至少100 % 是有效的并且所述治疗期至少从8到26周。

5、权利要求1的方法，其特征在于所述治疗包括局部使用含有下列组分的化妆品组合物，其配比按组合物的重量计算：

a) 化妆品相容的、降低 pH 且升高 TEWL 的羟基羧酸，所占比例约为1 - 15 %；和

b) 类维生素 A 细胞恢复/分化调节剂，所占比例约为 0.005 - 6.0 %。

6、权利要求1的方法，其特征在于所述化妆品组合物还含有：

c) 脑苷脂类屏障修复抑制剂以抑制皮肤水屏障的修复，所占比例约为 0.01 - 5 %。

7、权利要求6的方法，其特征在于所述化妆品组合物每日局部使用两次，至少使用8周。

8、权利要求1的方法，其特征在于所述化妆品组合物含有约5 - 10 % 的乳酸、羟基乙酸或水杨酸，约 0.3 - 3.0 % 的维生素 A 棕榈酸酯和约 0.1 - 0.5 % 的脑苷脂类材料。

9、权利要求1的方法，其特征在于所述治疗选自使用溶液形式的剥落剂、机械侵蚀和溶剂提取疏水性皮肤屏障成分的皮肤水屏障破坏治疗。

10、一种每日局部用于患有蜂窝织炎皮肤区域的蜂窝织炎治疗组合物，所述组合物对于局部使用8周后使 TEWL 升高至少100 % 是有效的，

所述治疗组合物包括，配比按组合物的重量计算：

- a) 化妆品相容的、降低 pH 且升高 TEWL 的羟基羧酸，配比约为 1 - 15 %；
- b) 类维生素 A 细胞恢复/分化调节剂刺激剂，配比约为 0.005 - 6.0 %；和
- c) 抑制皮肤水屏障修复的脑苷脂类屏障修复抑制剂，配比约为 0.01 - 5 %。

11、权利要求 10 的蜂窝织炎治疗组合物，含有约 5 - 10 % 的乳酸、羟基乙酸或水杨酸，约 0.3 - 3.0 % 的维生素 A 棕榈酸酯和约 0.1 - 0.5 % 的脑苷脂类材料。

12、权利要求 10 的蜂窝织炎治疗组合物，含有选自下列物质的至少一种选择性组分：刺激血流的利尿剂、控制由所述 TEWL 升高剂或由所述细胞恢复/分化调节剂诱导的刺激性的抗刺激剂和抗氧剂及其混合物。

13、一种蜂窝织炎治疗组合物，含有有效量的 TEWL 升高剂、皮肤细胞分化调节剂和抑制皮肤水屏障修复的屏障修复抑制剂。

14、权利要求 13 的蜂窝织炎治疗组合物，按组合物重量计算，含有 1 - 15 % 的 TEWL 升高剂。

15、权利要求 14 的蜂窝织炎治疗组合物，其特征在于所述 TEWL 升高剂的配比是约 5 - 10 % 并且所述 TEWL 升高剂为乳酸、水杨酸或羟基乙酸。

16、权利要求 15 的蜂窝织炎治疗组合物，其特征在于所述细胞恢复/分化调节剂是配比约为 0.005 - 6.0 % 重量的类维生素 A。

17、权利要求 13 的蜂窝织炎治疗组合物，其特征在于所述屏障修复抑制剂是配比约为 0.01 - 5.0 % 重量的脑苷脂类。

18、权利要求 13 的蜂窝织炎治疗组合物，其特征在于含有选自下列物质的至少一种选择性组分：刺激血流的利尿剂、控制由所述 TEWL 升高剂或由所述细胞恢复/分化调节剂诱导的刺激性的抗刺激剂和抗氧剂及其混合物。

19、权利要求 13 的蜂窝织炎治疗组合物，其特征在于含有 5 - 10



28、权利要求 24 的方法，其特征在于所述屏障修复抑制剂是配比约为 0.01 - 5.0 % 重量的脑苷脂类。

29、权利要求 21 的方法，其特征在于含有选自下列物质的至少一种选择性组分：刺激血流的利尿剂、控制由所述 TEWL 升高剂或由所述细胞恢复/分化调节剂诱导的刺激性的抗刺激剂和抗氧剂及其混合物。

30、权利要求 24 的方法，其特征在于含有 5 - 10 % 的乳酸， 0.5 - 4.0 % 的维生素 A 棕榈酸酯和 0.1 - 0.5 % 的脑苷脂类。

31、权利要求 24 的方法，其特征在于连续使用 8 周后对 TEWL 升高至少 100 % 是有效的。

说 明 书

局部应用的结构性蜂窝织炎的治疗方案

本发明涉及局部应用的蜂窝织炎 (cellulite) 治疗方案、组合物和方法, 当长期使用时 (如每日涂敷使用几个月时) 使蜂窝织炎疾病产生结构性改善。术语“蜂窝织炎”指皮下大量异常积累脂肪细胞, 它产生难看局部的且可见不连续的皮肤表面。

蜂窝织炎是由 Nicole Ronsard 在 1970 年创造的术语 (参见 Webster's New Universal Unabridged Dictionary, 2nd ed. Dorset & Baber 1983), 其描述了一种普遍的疾病, 这种疾病在皮下异常积累不规律的脂肪块, 在皮肤的正常光滑的曲率中产生难看的病症。

由身体表面微循环退化倾向于脂肪沉积而引起生理性蜂窝织炎。一些蜂窝织炎的特点是皮下血管退化、血流减慢、皮肤的表皮和真皮层变薄、皮下区域中蛋白质包围的脂肪材料存在硬肿块并且积累和聚集体液。使皮肤外表象“橘皮”。

蜂窝织炎最常见于大腿、臀部和上臂, 少见于肢体外侧、背、躯干和膈并且在面、颈、手和足上通常是不明显的。尽管经常与肥胖有关, 但蜂窝织炎也可在正常或接近正常体重的个体的皮肤上出现。女性比男性更流行且白种人比深色皮肤的个体更明显。

由于极大地毁损个体的外表, 蜂窝织炎可具有深刻的心理作用, 损害许多患病个体的自尊心, 或许严重损害某些青年男女健康的心理发育。因此极大地需要有效地治疗蜂窝织炎。

治疗蜂窝织炎的已知方法包括局部的机械作用、局部使用化学试剂、锻炼、饮食调节和这些治疗的结合使用。一种有效的治疗方法是结合饮食和锻炼, 长期进行严格的维持。许多人寻找更容易的治疗方法。本发明人按本文所述临床试验法证明, 已知的易于应用的局部治疗方法仅产生肤浅的效果且不能显著改善结构性缺损。

Stewart 的美国专利 4829987 教导蜂窝织炎的治疗需要将矿物溶液浸泡的包裹材料用于合适的身体部位, 然后强行活动身体的该部分。

这种治疗太不方便或需要许多人员。

按摩改善微循环并刺激剥落，使皮肤表面光滑并增加血流量，但仅是暂时的。Henderson 的美国专利 4086922 公开了按摩装置和治疗蜂窝织炎的方法。该装置包括多个弹性装载的用于按摩受损身体区域的球。

热治疗也刺激微循环并可产生暂时的效果，但没有长期的结构上的改进。

含有推测性活性生物剂如 witch hazel、金雀花、马栗子 (horse chestnut)、藻类、海水或 escine 的身体洗剂、强壮药和霜剂可产生暂时的、温和的微循环刺激作用但至多是有限的活性。

上述的按摩、热治疗和生物制剂未涉及皮肤恢复、脂肪分解代谢、体液积累或血管再生的问题。

利尿药 (植物性材料是优选的) 促进淋巴排放、产生好的短期症状性作用但未解决长期的皮肤缺陷、脂肪分解代谢或血管再生作用。

咖啡因、茶碱和其它黄嘌呤在高浓度时作为利尿药似乎是有效的并可促进脂肪分解代谢。氨茶碱是已知作为腿霜或腿光滑霜的常见的普通活性组分，它似乎作为强利尿药促进淋巴排放是有效的但报告有显著的毒副作用 (见 The Merck Index 第十一版, Merck & Co. Inc. 1989 摘录号 477)。此试剂未解决皮肤和血管的潜在的结构不足之处。

Trebosc 等的美国专利 5030451 中描述了一些混合有修饰的咖啡因衍生物作为活性剂的化妆品组合物。Trebosc 等在第 9 栏 15 - 20 行描述公开的制剂具有：“优良的和长期分解脂肪的作用并因此而证明在减肥和治疗蜂窝织炎方面是非常有效的。”

然而，未报告效果数据。在第 1 栏 61 - 65 行，Trebosc 等教导较快的透皮速度证明这些试剂在治疗蜂窝织炎方面的优越性。

Mausner 的美国专利 5215759 涉及甲基硅烷醇茶碱乙酸藻酸酯和甲基硅烷醇甘露糖醛酸酯的抗蜂窝织炎活性。因缺乏解释性描述，这些物质的作用可能相当于利尿药。

上市的用于治疗蜂窝织炎的刺激组合物 (含有咖啡因、氨茶碱或相关试剂作为活性组分) 的一个缺陷是会出现阻止包含它们的化妆品组

合物在药店中柜台上销售。反复的长期使用可诱导有害的副作用，并且政府的法规可限制销路。另一缺点是这些试剂未解决皮肤和血管缺损的潜在的结构性问题。

剥落颗粒起机械作用，从而擦除皮肤外层、光滑皮肤表面并促进皮肤恢复，但未能促进淋巴排出、长期微循环再生或脂肪分解代谢。剥落颗粒为硬颗粒，通常为悬浮的霜剂或凝胶，在皮肤上摩擦或按摩来达到机械性剥落。颗粒通常为聚乙烯球，然而已经使用了天然颗粒如磨碎的桃核或杏核。这些产品的另一缺点是难以控制刺激性。

局部使用的类维生素 A (retinoids) (例如，Kligman 的美国专利 5051449 所公开的) 可限制蜂窝织炎的程度。Kligman 给出局部使用视黄酸制剂与一种确定的非治疗“目的”的霜剂 6 个多月后所获得的比较性优点的定性报告。这些优点包括皮肤变厚、增加新的血管的数量并用收缩试验可观察到蜂窝织炎有中度到明显的改善 (第 6 栏，50 - 61 行)。但没有给出定量数据，因此本领域技术人员不能确定 Kligman 所教导的治疗蜂窝织炎的数值。

许多人要求并希望比治疗 6 个月后温和改进更有效的蜂窝织炎的治疗效果。必须限制视黄酸的使用浓度以避免诱导的刺激作用 (见 Kligman 第 2 栏，59 - 60 行)，这样就不能通过增加剂量来达到足够的效果。因此，视黄酸的治疗不能对蜂窝织炎产生满意的长期治疗作用并且需要更有效的局部治疗方法。与 Kligman 不具体的概述相反，本发明人在定量临床研究发现视黄酸每日治疗 3 个月后不使皮肤明显增厚。因此，需要易于使用的蜂窝织炎治疗剂，它在合理的治疗期内使结构得到改善。

按要求保护的内容，本发明提供一种治疗方法。它解决了使消费者可从市场上购得、易于使用的局部治疗蜂窝织炎的问题，具有比上文所述方法更好的效果并在合理的治疗期内产生明显的结构改善的作用。本发明也解决了连续长期使用时使其逐步地、结构性地改善的局部治疗蜂窝织炎的方法。优选的实施方案促进身体患有蜂窝织炎的区域 的皮肤明显增厚同时改善组织的坚固性减小腿的直径并增加微循环的血流。

本发明通过提供一种治疗蜂窝织炎的方法而解决了上文所述的问题，该方法通过持续长时间破坏患有蜂窝织炎组织区域的皮肤的水屏障特性而获得增强的效果足以是皮肤基本上恢复并使血管再生。

以持续方式破坏皮肤屏障是困难的。很明显，破坏过程一定不能太严重以致于损伤皮肤的敏感的真皮层或引起疼痛或明显的刺激作用。本发明仍然获得了有益的效果，这种治疗方法不仅产生短暂的作用也持续破坏屏障功能。因为屏障的合适的功能是重要的，因而屏障的破坏以自然过程进行从而快速修复屏障。更具体地说，屏障功能应当在几周的持久治疗期（8周或更长的时间）内持续被破坏。

水通过表皮丢失（TEWL）的增加可用于检测屏障的功能。治疗12周后测量TEWL水平（至少在进行最后一次治疗后8小时进行测量），本发明人发现已知的蜂窝织炎治疗剂（视黄酸除外）很少（如果有的话）持久影响屏障作用并且有时似乎降低TEWL水平。视黄酸（一种剥落剂）和至少一种其它剥落剂在12周时使TEWL的升高仅处于边缘线上。

尽管有这些困难，本发明人发现一种不同的治疗剂，它有效地破坏屏障功能并且连续持久使用（如每日一次或两次）时，在8周或12周使TEWL显著增加。

可用于本发明方法的一些屏障破坏治疗方法包括通过真皮耐受的低分子量非极性类脂的有机溶剂如丙酮或通过真皮耐受的表面活性剂如十二烷基硫酸钠直接理化破坏角质层的类脂结构。这种治疗方法分离并除去屏障中类脂成分。然而，优选的是使用局部使用的化妆品组合物，它在有令人舒适感受的无味制剂（如霜剂）中含有可吸收进入皮肤的化学活性的屏障破坏组分。其它合适的屏障破坏治疗方法对于本领域技术人员来说是已知的或是显而易见的。

本发明人进一步发现通过抑制皮肤类脂的合成可抑制或控制屏障的修复并且可实质性地加剧长期8或12周TEWL水平的升高。按Proksch等人在“barrier function regulates epidermal lipid and DNA synthesis” British Journal of Dermatology（1993）128，473-482，的教导，鼠的研究显示屏障功能的破坏导致使屏障修复的真

皮活跃层中游离脂肪酸、鞘脂类和胆固醇合成的增加。

在本发明的一个实施方案中，例如，通过局部使用吸收的脑苷脂类来抑制这种合成以减少游离脂肪酸、鞘脂类和胆固醇对修复水屏障的利用度。其它合适的抑制剂对于本领域专业人员来说是已知的或是显而易见的。当蜂窝织炎治疗除去或洗去皮肤类脂时，类脂合成抑制剂分步用来破坏屏障。屏障破坏受局部吸收活性剂的影响，类脂合成抑制剂可被包括在制剂中。

使用类脂合成抑制剂可防止水屏障的快速再生并增强蜂窝织炎疾病的结构改善。

本发明人也发现当考虑全程 8 周或更长的持久长期的蜂窝织炎治疗时水通过表皮丢失（TEWL（对直接测量敏感的））是检测蜂窝织炎治疗效果有价值的参数。在持久的基线上 TEWL 升高的程度也是蜂窝织炎治疗效果有用的指标，它的有益效果仅在长期使用，几周或更可能在 2 到 6 个月或更长使用后变为明显。通过测量各种蜂窝织炎治疗的受试者的 TEWL（本发明人相信这种测量在以前没有用于评价蜂窝织炎治疗的优点），本发明人发现已知的治疗方法仅产生暂时的短期的 TEWL 升高而不在几周和几个月中使 TEWL 持续升高。本发明人发现通过使 TEWL 实质性的和持续的升高，可使蜂窝织炎疾病获得有价值的结构性改善。

而且，通过检测由各种治疗诱导的 TEWL 水平，本发明人能够发明新的蜂窝织炎治疗方法，它有效地使 TEWL 水平在整个治疗期（通常持续 8 周、12 周或更长）持续地缓慢或连续地升高。优选地，本发明人的新的治疗方法在 8 周或更长的持续期内使 TEWL 升高至少 100 %。实质上，在整个治疗期中 200 或 300 % 或更高的较高升高是理想的。

一方面，本发明提供一种改善蜂窝织炎疾病的方法，它包括将局部水屏障破坏治疗方法连续施于皮肤区以诱导 8 周到完成蜂窝织炎所需改善期内从表皮丢失的水缓慢升高。通常所述的治疗方法每日进行一次或两次。

本发明人的新的蜂窝织炎治疗方法包括皮肤的各种局部机械治疗，例如擦除、使粗糙或剥脱和溶剂提取治疗，两种治疗都强烈地或主动

地充分进行以使 TEWL 水平如上所述升高 100 % 或更高并持续整个治疗期。然而，优选的治疗包括可局部使用的（优选以润肤剂或霜剂剂型的形式）化学组合物并且以少于每日一次或两次的频率使用时使 TEWL 水平持续升高。

本发明的主动性治疗显然必须控制在几周或几个月中是可耐受的且不引起严重的或疼痛的刺激作用、变红、脱皮或过分的不舒服。然而，这些症状的不严重的表现对于许多人来说在短期内是可以耐受的。

另一方面，本发明提供一种蜂窝织炎治疗组合物，它含有立即和短期使 TEWL 水平升高的有效的 TEWL 升高剂和使升高的 TEWL 水平持续的屏障破坏剂。优选地，组合物包括细胞恢复/分裂调节剂以维持皮肤的修复过程。也优选组合物中包括皮肤类脂抑制剂来防止水屏障的过早重建并增强组合物的蜂窝织炎治疗效果。

在本发明这方面的优选实施方案中，TEWL 升高剂是一种化妆品相容的、降低 pH 的羟基羧酸，优选具有剥落特性，和至少中等的水溶性或一种混合在化妆品组合物中的水合醇（hydroalcoholic）载体。此酸包括 α -羟基羧酸，特别是例如乳酸和乙醇酸（glycollic acid），以及其它羟基羧酸，例如 2-羟基苯甲酸，特别是例如水杨酸。此酸的有效性显然与其降低皮肤中细胞间液体的 pH 的能力有关。选择使用特定的酸及其浓度以获得所需的 TEWL 升高而没有过分的刺激作用。

优选的屏障修复抑制剂是视黄酸或其衍生物，特别优选的一种视黄酸是维生素 A 棕榈酸酯。本发明人进行的临床试验（包括体内研究人对多种多样蜂窝织炎治疗的反应，下文作详细报道）显示一种十分意想不到的乳酸和维生素 A 棕榈酸酯之间相互作用的有益效果，这对于蜂窝织炎的长期治疗是有价值的。

优选的类脂合成抑制剂是脑苷脂类或富含脑苷脂类的材料。一些选择性的组分是刺激血流和除去过量液体的利尿药和缓和 TEWL 升高剂或细胞恢复刺激剂的刺激副作用的抗刺激剂。

下文描述配制以化妆品或药物润肤剂、洗剂或滋补制剂销售的局部应用的本发明组合物组分的合适相对比例及其应用频率。优选的化妆品制剂是适于消费者每日按摩或简单涂敷和摩擦的霜剂。其它可用来

获得本发明有益效果的定量参数对本领域技术人员将是显而易见的。

如下文所述的实验数据所示，本发明的组合物在治疗蜂窝织炎中产生新水平的效果并能够明显增加皮肤厚度、改善血流和促进血管生成。作为报告，仔细定量了这些和其它产品效果的特点。

蜂窝织炎区域缺乏血流。下文报告的用本发明实施方案进行的临床试验显示使用 4 - 8 小时直接改善血流而缓慢使用 8 - 16 小时，通过血管生长作用长期改善血流，因此减少蜂窝织炎影响组织的缺损。而且，在治疗 8 - 16 周后，表皮 - 真皮皮肤区域的皮肤厚度增加并且皮下区域中的皮肤密度增加。尤其重要的是，组织密度改善表明这是阳性效果并且真皮和表皮更坚实和富弹性，皮下区域具有更少的脂肪并会减少外部液体。这些结构性改善有助于本发明的治疗。

蜂窝织炎描述

蜂窝织炎的发病机理通常描述为 3 或 4 阶段过程。在本文中，为了解释模型的目的（不限制本发明），蜂窝织炎发病机理被看作是具有下列特点的 3 阶段过程：

阶段 1，受影响区域的血管膨胀和渗漏。在该阶段，表面的影响是最小的并且治疗对修复血管完整性和除去过量的液体是十分有效的。激光多普勒检查可检查异常的血流并且活组织检查也显示表面下的缺损。

阶段 2，脂肪细胞代谢受脂肪量和细胞大小戏剧性增加的显著干扰。充血脂肪细胞以脂肪小体形式粘附在一起。血管完整性进一步受到损害，注意到真皮和表皮受干扰。这种干扰的例子是表皮变薄、真皮中脉管系统变少、可见皮肤表面变粗糙和灰色，这是由于弱的微循环和表面异质性的发展，即“橘皮”表面的开始。

阶段 3，在第 3 阶段，可观察到微脉管系统不断损坏，液体不断积累，脂肪合成增加且脂肪代谢速率减小。脂肪细胞充血、粘合在一起并且由胶原蛋白壳包围，形成异常的胶原蛋白。这些独特的小结的直径可以有几厘米、表面十分容易感觉到并且可能是特别疼痛的。形成胶原蛋白壳的脂肪小结使毛细血管网改变方向并表示该区域血流被减少。皮下脂肪区域的结构因液体滞留、存在脂肪小结和重力作用而受

到很大破坏。橘皮皮肤易于显示，表面异质性明显。表皮和真皮更薄和更不坚实和更无组织。皮肤表面异常肉眼可见并且对大多数患有晚期蜂窝织炎的人来说是不美观的和难堪的。

蜂窝织炎测定

许多生物物理技术用于测量和证明蜂窝织炎，例如可通过激光多普勒血流、通过温度记录法和当然需要的病史评价可直接测量坚实性和弹性。各种这样的技术可适于根据治疗所产生的症状来测定特定蜂窝织炎治疗方法的效果。一些其它技术被发展以改进本文所述的蜂窝织炎治疗方法和组合物的临床评价。下文是少数非详尽列出的治疗方法：

腿直径测量法：追踪作用于变薄的蜂窝织炎区域的产品效果。最好与包括饮食和锻炼的方案一起进行。这是差的、不灵敏的和无选择性的方法。

激光多普勒测量：可检测脉管系统的损害和产品对脉管系统完整性的影响。容易观察到由产品诱导的短期扩血管作用。可检测由更好的产品产生的长期观察的血管生成作用和血管完整性但十分困难并需要好的技术专长。

超声扫描：是非常有效的技术，检测皮下脂肪、血管分布和表皮和真皮完整性的改变。皮肤厚度可通过皮肤超声扫描的计算机分析测量。超声扫描是一种真正的快速的测定表皮和真皮厚度的无损伤的方法。

温度记录法：是一种表明血管不足的比激光多普勒更生动的方法。

皮肤坚实和弹性：测量整个真皮、表皮和皮下区域的总的健康状况和完整性。

蜂窝织炎分级：下文报告的蜂窝织炎分级数据是综合的数目，代表肉眼观察皮肤凹凸不平、皮肤下陷和表面缺陷以及挤压皮肤来评价小结的结果。

病史：病史（皮肤活组织检查）可显示如胶原蛋白测量和弹性蛋白合成、新血管产生的改变并可表明结构的改变。病史通常是描述蜂窝

织炎问题的程度和确定产物的真正效果的最快速的方法，但产生损害并具有其它缺点。

照片和复制品：这是有局限的值。消费者印象经常是更好的工具。蜂窝织炎是“大”表面作用并且复制品常常显示太多的细节。相片难以评价。

本发明优选的实施方案采用使皮肤水屏障功能丧失以诱导皮肤中实质上启动皮肤修复过程的因子的释放。通过破坏屏障功能，皮肤反应似乎受伤但开始广义的修复过程，增加表皮和真皮代谢和血管生成（或血管形成），但仍然受屏障破坏时释放的不确定的皮肤信号控制。

在获得下文报告的数据的过程中进行的观察显示这样的信息：尽管可在使用后几分钟或几小时后增加 TEWL，但使用损伤绷带（BUFF - PUFF，商标）和剥落颗粒不持续此作用。从这些观察，本发明人假定缓慢升高 TEWL 是完成所需结构改善必需的。

类似地，一次使用或间隔（如一周）使用剥落治疗剂如面部脱皮剂（例如，20 - 30 % 乳酸或羟基乙酸或等同物），尽管治疗几天后增加 TEWL，但不完成所需的皮肤治疗和蜂窝织炎改善效果。而且，根据本发明，相信这些不足是由于不能在治疗持续过程中（例如持续至少 8 周）产生 TEWL 持续升高的速率。

下文描述的实验数据表明以前已知的通过容易使用的局部处理方式治疗蜂窝织炎的方法不产生持续破坏屏障的功能并且也不产生使患有晚期蜂窝织炎的有希望恢复的区域达到正常或接近正常的充分的明显效果。

TEWL 测量

根据本发明测量用各种蜂窝织炎治疗方法治疗的受试者的 TEWL，包括常规的治疗方法和新的本发明的一些治疗方法。也进行了基本血流的测定、腿直径的测量并比较蜂窝织炎的临床级别和诱导的刺激作用。

使用商标为 SERVO - MED 的蒸发测量仪测定 TEWL。该装置包括咬合在皮肤表面区域的水分收集室。该仪器通过水分电导来检测并在达到

稳定状态条件时读出 TEWL 水平。预先将试验条件调节到温度为约 68 - 71 °C 并且相对湿度约为 30 - 40 %。下文所述试验使用的仪器的灵敏度约为 ±10 %。

在下文报告的临床试验中，测定接受局部涂敷治疗蜂窝织炎皮肤的 TEWL 水平的实验方案为每天两次使用蜂窝织炎治疗剂或其它比较用的局部治疗剂并且在早晨使用前不久测定 TEWL。例如，在多数情况下，在约早晨 10 点和约下午 6 - 8 点实施治疗，而在早晨实施治疗前约 1 小时，即约早晨 9 点和在晚上实施治疗后至少 8 或更可能在 12 小时时测定 TEWL。

使用上一段描述的方法评价各种已有蜂窝织炎治疗方法升高 TEWL 水平的效果。使用激光多普勒测定法评价基本血流，然后按大小上进行比较。另外，通过本领域技术人员已知的方法测定腿的坚实性和直径并通过上文描述的超声法测定皮肤厚度。皮肤厚度的测定分为表皮 - 真皮层（图表中的第 1 个数）和皮下区域（图表中括号内的第 2 个数）。治疗使皮肤结构改善时，表皮 - 真皮层变厚（图表中的第 1 个数增加）且因微循环改善除去过量液体而使软的携带液体的皮下区域减小（图表中括号内的负值）。根据大小比较来临床比较蜂窝织炎的严重性，同样也比较刺激作用。

在下列临床实验中，蜂窝织炎分级是按下列尺度确定的：

- 0 表面没有不均匀或缺损。
- 1 可见表面或稀疏的凹窝或浅凹。
- 2 可见较大的线性条纹（表面凹窝）。
- 3 多个可见和可触知的条纹和凹窝、不均匀的皮肤健康状况、颜色变化。

- 4 具有与 3 级相同的症状并具有可触知的表皮下小结。

采用工业上标准方法，使用 Minolta Chroma Meter (Minolta Camera Co. Ltd.) 通过比较确定皮肤颜色的着色度评价刺激作用。记录实施治疗后其它主观感知的刺痛、烧灼和皮肤红肿，将这些数据按 0 - 5 的尺度合并到临床刺激索引中，其中 0 表示没有可见的或报告刺激作用而 5 表示严重的刺激作用。

用已知的蜂窝织炎治疗方法进行临床试验

下表 1 报告了用已知的蜂窝织炎治疗方法进行的临床试验的结果。在研究期间都按每日两次使用表 1 中的已知的活性物质。

治疗 1.1 为以 0.5%浓度的简单霜剂使用全反视黄酸（商品名）。

治疗 1.2 的按摩是使用橄榄油作为按摩油通过手和用机械工具进行。

治疗 1.3 是分别以 2 % 和 0.2 % 浓度的简单凝胶使用咖啡因和茶碱。

治疗 1.4 采用加热和黄嘌呤，它使用来自 La Prairie 的商品名“Cellular Body Contouring Gel”产品，该产品通过化学反应增加皮肤温度。

治疗 1.5 的剥落是用悬浮在聚羧乙烯凝胶中的 5 % 聚乙烯颗粒的机械剥落，每日强烈涂敷和冲洗两次。

治疗 1.6 的作用于血管的草药是来自 Orlane 的商标名称为“Rythme Du Corps”的商品。

表 1
常规蜂窝织炎治疗方法的评价

治疗方法	血流	TEWL g/m ² /hr	坚实性	腿直径	皮肤厚度	蜂窝织 炎级别	刺激性 级别
1.1) RETIN A 0.5%							
基线	1	2.17	X	X	X	4	1
8 周	X	X	X	X	X	4	2
12 周	1.27	2.37	32%	-8%	4%(ns)	3	2.5
1.2) 按摩							
基线	1	2.41	X	X	X	4	1
8 周	X	X	X	X	X	4	1
12 周	0.97	1.97	6%	-2%	ns (ns)	4	1.25
1.3) 咖啡因/茶碱							
基线	1	2.33	X	X	X	4	1
8 周	X	X	X	X	X	4	1
12 周	1.08	2.47	-3%	-3%	2%(ns)	3.75	1.25
1.4) 加热/黄嘌呤							
基线	1	2.61	X	X	X	4.25	1
8 周	X	X	X	X	X	4.25	1.25
12 周	1.03	2.23	4%	-5%	ns (-2%)	4	2
1.5) 剥落							
基线	1	2.41	X	X	X	4.25	1
8 周	X	X	X	X	X	4	1.5
12 周	1.07	2.17	13%	-3%	ns (-3%)	4	2.25
1.6) 作用于血管的草药							
基线	1	2.23	X	X	X	4.25	1
8 周	X	X	X	X	X	3.75	1.25
12 周	1.01	2.41	7%	1%	ns (-3%)	3.75	1.5

* Johnson & Johnson Co. 的视黄酸的商标, ns = 没有显著的变化

分析前 5 栏结果的统计学显著性, 比较后只有治疗 1.1 的血流、坚实性和腿直径的 12 周数据有显著性变化。(6 和 7 栏的蜂窝织炎严重性和刺激性的临床分级是主观的并且没有进行统计学分析。)

数据中, 只有使用视黄酸的治疗 1.1 显示基础血流的一些显著性改善, 而使用咖啡因的治疗 1.3 和剥落治疗 1.5 显示血流略有升高但不明显。

由表 1 中 TEWL 水平和与基线水平比较的 12 周水平可见任何一种已知的蜂窝织炎的治疗方法产生很小(如果有的话)的显著性提高, 甚至在 12 周时也这样。使用视黄酸的治疗 1.1 在已知方法中升高最多但仅为 10 %。如下文所述, 本发明的治疗方法可使血流的升高超过 40 %。

治疗 1.5 剥落使腿坚实性和直径略有改善而治疗 1.1 视黄酸产生的改善更显著。实质上, 用本发明获得更显著的改善。

由表 1 已知蜂窝织炎治疗方法仅使皮肤厚度显示非常少量的或不明显的改善。

治疗 1.1 视黄酸使蜂窝织炎严重性有一些一般性降低(按临床分级)但以实质性增加刺激性为代价, 如表 1 的最后 2 栏所述。

这些数据显示已知的蜂窝织炎治疗方法仅提供少量有益效果, 最好的结果是由视黄酸获得的, 然后是剥落方法。获得基础血流、坚实性、腿直径和总的蜂窝织炎疾病的一些改善 要以显著的刺激性为代价。用已知的治疗方法不能使 TEWL 明显升高也不能改善皮肤厚度(组织健康的基本结构指标), 清楚地表明了已有技术的缺点。尽管本发明不受任何特定理论的限制, 但似乎已知的治疗方法不产生足够持续的皮肤水屏障功能的破坏作用以刺激显著的皮肤修复。

新的蜂窝织炎治疗方法

如上文所述, 本发明提供一种局部治疗蜂窝织炎的方法, 它在至少 8 周的时间中降低皮肤水屏障功能, 优选连续且缓慢地使 TEWL 增加 200 - 300 % 或更大, 并且优选延续到 26 周或使蜂窝织炎获得满意改善的

其它时间例如 10 - 20 周。

所需 TEWL 增加可通过用合适的化学组合物或机械破坏或溶剂提取进行持续治疗来获得，条件是这种治疗充分主动性地破坏皮肤的水屏障。本发明的重要性在于增加 TEWL 同时维持低的可耐受的刺激水平，尽管所有用于破坏屏障的腐蚀性化学物质、用于提取类脂的溶剂和表面活性剂可能是非常刺激的。

在本发明特定的优选实施方案的操作中，本发明人发现未缓冲的以较高浓度使用的乳酸（ α 羟基酸的例子）与维生素 A 棕榈酸酯或乙醇的组合物协同增加 TEWL。 α 羟基酸破坏皮肤水屏障并起 TEWL 升高剂的作用。似乎维生素 A 棕榈酸酯（视黄酸）抑制屏障功能的恢复并且延迟由 α 羟基酸治疗而升高的 TEWL 水平的回复。这些 TEWL 刺激特性可有助于视黄酸对皮肤细胞分化的作用。维生素 A 棕榈酸酯与乳酸的这种相互作用是十分意想不到的。

相信将本发明的优选实施方案局部用于皮肤时使皮肤缓慢和严重剥落以便诱导广泛的细胞丢失且更重要的是破坏正常的屏障功能以便使 TEWL 优选增加 200 - 300 %。尽管物理方法可用于完成这些作用，但本发明发现 5 - 10 % 未缓冲的乳酸和 0.1% - 3.0 % 的维生素 A 棕榈酸酯产生可重现的结果并具有少量的刺激性。发现 6 % 乳酸和 0.5 % 维生素 A 棕榈酸酯的组合物是特别有效的。相信 TEWL 缓慢的高速率诱导关键的皮肤生长因子释放如产生真皮 - 表皮生长和血管生成作用的白细胞介素和转化生长因子。这种治疗用于面部皮肤可能太严重，但倾向于治疗腿、臂和胸部的蜂窝织炎，这类皮肤有更强的抵抗力。用上述组合物治疗增厚和改善患有蜂窝织炎的真皮和表皮并且血管生成的作用长期改善血流。

为了获得更进一步的且更持续地升高 TEWL，本发明人发现加入特定的脑苷脂类（I 型或 II 型）与上述组合物起协同作用。所指的“I”和“II”可以理解为涉及与相应的神经酰胺有关的特定的分子结构，如参见 Rieger, Figure 2, 第 88 页。在皮肤类脂代谢中，神经酰胺是由神经鞘氨醇酰化产生的并且脑苷脂类是神经酰胺的糖基化产物。神经酰胺和脑苷脂类产生少量的皮肤类脂并操作于皮肤的外层，因此主

要在基底层中发现神经鞘氨醇及其前体。

在脱皮的角质层细胞中也发现显著量的神经鞘氨醇，因为在剥落过程中神经酰胺被酶解。

本发明的屏障破坏性治疗发出降低皮肤增加类脂（如神经酰胺）合成水平和修复屏障的信号。本发明的一种非限定性的假说是脑苷脂类 I 或 II 的应用可干扰这种合成、防止屏障的自身修复。类脂合成或皮肤类脂合成的其它最终产物的一般性抑制剂而不是脑苷脂类 I 或 II 也可能对上文所述的在长的治疗期中持续升高 TEWL 并因此促进皮肤修复的治疗是有效的补充。

在近来 Dr. Sergio Cirri 提出的 Cosmetic & Toiletry Convention in barcelona, Spain, March 1994 Curri's 报告中，他提出抑制蛋白质激酶 C（例如通过神经鞘氨醇）对于蜂窝织炎的治疗是有用的。暗示脑苷脂类在蜂窝织炎的治疗中应当是没有帮助的。在本文未报告的试验中，本发明人发现磷脂、神经酰胺和神经鞘氨醇作为本发明目的的屏障修复抑制剂具有很小的作用并且本发明人还发现在控制 TEWL 或治疗蜂窝织炎中单独使用脑苷脂类是没用的。

治疗蜂窝织炎的更进一步需要的和重要的功能是减少或消除皮下脂肪块的异常积累，这种积累是使人不愉快的蜂窝织炎的特点。按照本发明的目的，皮肤中积累的脂肪的缓慢自然分解可通过刺激类脂代谢来完成，例如通过增加皮肤 ATP 酶和蛋白激酶 C。

本发明人惊奇地发现通过在局部应用的化妆品组合物中混合脑苷脂类，可抑制类脂代谢。尽管本人的发明不受任何特定理论的限制而只受下文权利要求的限制，但似乎脑苷脂类在角质层屏障再生中具有非常特殊的作用。当屏障受损时，释放特异的信号，触发激活表皮和真皮代谢。其中某些信号激活新的表皮类脂合成来修复屏障和使 TEWL 恢复正常。这种修复关闭对激活表皮和真皮代谢（和激活皮下合成新血管）信号的应答。加入选择的脑苷脂类（而不是神经酰胺也不是神经鞘氨醇）干扰屏障修复，使得长期维持表皮和真皮代谢的激活，导致改善蜂窝织炎的状况。由选择的脑苷脂类产生的屏障修复干扰不引起表面的副作用。的确，表皮类脂产生的干扰似乎能够使激活的表皮和

真皮代谢长期维持几周或几个月。通过下文报告的临床实验结果证实了这些概念。

脑苷脂类具有屏障修复抑制剂作用的这些结论和结果是十分意想不到的，因为通常的教导暗示脑苷脂类应当修复受损的屏障。

本发明人断定脑苷脂类的作用是非常特殊的并且作用于角质层，但这是通过解释的方式提出的理论，用来按本人的最好理解阐明本发明的机制。本人或其它研究者将来的探索可提出不同的机制。脑苷脂类通过蛋白激酶 C 的作用也可能在皮下区域直接影响脂肪类脂的代谢。

当按本文所述并入到局部治疗中时，前面的脑苷脂类长期（例如 10 - 20 周）作用可改善皮肤质量和蜂窝织炎的状况。

如下文描述和报告的实验所示，本人发现 TEWL 升高剂（特别是乳酸）与视黄酸（特别是维生素 A 棕榈酸酯）和皮肤屏障修复抑制剂（特别是脑苷脂类，优选 I 型或 II 型脑苷脂类）的组合导致 TEWL 的持续缓慢的升高和屏障功能的破坏，产生上述的理想的皮肤修复和蜂窝织炎改善的作用。

TEWL 升高剂：羧基羧酸

优选地，TEWL 升高剂可溶于水或一些极性水合醇性载体中以产生混入化妆品基质中的活性组分的有效溶液。许多其它的 α - 羧基羧酸可用来代替乳酸。在本发明的实践中，乳酸是特别优选的 TEWL 升高剂，具有非常好的效果并且是在皮肤和细胞间液体以及血流中发现的天然产生的物质。乳酸的一些优选的替代物是乙醇酸、水杨酸以及这些酸的混合物。

为了具有理想的 pH 降低的和 TEWL 升高的特性以及化妆品相容和适度的水和水合醇的溶解性，优选的羧基苯甲酸的分子量低于约 250 且优选低于约 175。

在本人的国际专利申请 WO/94/06640 中描述了许多有用的羧基羧酸。在 Yu 和 Van Scott 的美国专利 4363815 和 5091171 中描述了一些其它的 α - 羧基羧酸。在这些公开物（其公开的内容仅引入本文供参考）中描述的酸和酸相当物可用于本发明的实践中，其条件是它们符

合上文所述的条件。优选地，用于本发明组合物的 α -羟基酸是在脂肪族骨架上具有不超过3个取代基的直链或支链脂族酸，所述取代基是非碱性的并选自羟基、醛基、酮基、羧基、氯和硝基。

尽管酸性和水或水合醇的溶解性是本发明 α -羟基酸的需要的特性，但任何极端的特性（如由无机酸所显示的）是不需要的，因为它们倾向于虽不诱导刺激性但引起严重的临床不适如烧灼、损伤和皮下渗透。低分子量材料有时可显示这些不需要的特性，所述的材料可展示异常的和不可预计的且经常是有害的特异反应性的作用。

本发明可使用的其它 α -羟基脂族酸优选为单羧酸，它选自2-羟基-正丁酸、2-羟基-异丁酸、2-羟基-正戊酸、2-羟基-异戊酸、2-羟基-正己酸、2-羟基-异己酸。也可使用各个合适的单羟基的二或多羟基类似物，例如，2，X-二羟基类似物，其中“X”是3-6的整数，指定第二个羟基取代基位于除1或2碳原子之外的碳原子中的碳原子上。优选地，此二羟基酸平衡有助于上述具有更进一步疏水部分的第二个羟基的另外的负电性。合适二羟基酸的一些实例为马来酸 $(CH_2COOH)_2$ 和壬二酸 $HOOC(CH_2)_7COOH$ 。

屏障功能恢复抑制剂

根据本发明，优选的屏障功能恢复抑制剂为类维生素A，例如，全反维生素A酸或视黄酸。然而，许多类全反维生素A酸或视黄酸是不稳定的并且不适于以化妆品局部治疗组合物形式上市。维生素A棕榈酸酯是特别稳定的类维生素A，所以优选用于本发明。其它适于配制本发明组合物的稳定的类维生素A包括视黄基乙酸乙酯和视黄醇。

其它具有与脂肪酸链连接的稳定的视黄基基团从而具有油稳定性并在本文所述的局部使用的载体中具有好的溶解性的类维生素A可用于本发明组合物。在本发明方法的实践中，贮存期可能是不重要的。因此，例如，如果按需生产局部应用的组合物而且不长期贮存，选择的类维生素A的稳定性是次要的，可使用较不稳定的类维生素A。

许多活性类维生素A是已知的并在本发明的实践中看作如Kligman的美国专利5051449中所列举的（所公开的内容引入本文供参考）。

另外一些类维生素 A 为维生素 A 醛、维生素 A 酸、维生素 A 酯、异维生素 A 酸、苯壬四烯酯、阿维 A 类维生素 A 酯、13 - 顺和 13 - 反 - 视黄酸的酯和酰胺和视黄基糖甙。

屏障修复抑制剂

如上所述，发现脑苷脂类具有作为本发明目的的屏障修复抑制剂的有价值的功能，相信这种作用是通过抑制包含在角质层中产生正常水屏障功能的类脂的合成来完成的。与该概念一致，期望其它物质具有所需屏障修复抑制作用。

本发明所使用的脑苷脂类可以一些形式购得。它们有时以鞘糖脂（GSL，它包括任何具有与糖连接的神经鞘氨醇基的类脂）供应。所供应的物质中，脑苷脂类是 GSL 的主要成分，而 GSL 是从植物或动物中生物分离的粗品。I 型和 II 型牛脑脑苷脂类的较纯（99 %）的混合物可购自 Sigma Chemical Co. 目录号为 C4905。

组分的相对配比

对本发明蜂窝织炎治疗组合物浓度的一个限制因素是它们诱导的刺激作用的程度。患有蜂窝织炎的区域通常不如面部敏感，配制如“抗皱”霜或抗衰老霜（它不仅仅起表面作用而且促进皮肤恢复活力）时，在面部证明或试验本发明组合物中一些可能的组分的皮肤治疗特性。因此，由于患有蜂窝织炎区域较低的组织敏感性，优选配制的新的蜂窝织炎治疗组合物比打算面部使用的皮肤霜采用较高配比的或允许较高范围比例的活性组分。

根据其效力和刺激性，局部治疗组合物中混合的 TEWL 升高剂（优选为 α - 羟基羧酸）的有用比例为组合物重量的 1 - 15，5 - 10 % 中间范围的比例是优选的，特别是对于乳酸或乙醇酸来说。

作为细胞恢复刺激剂使用类维生素 A 时，有用的比例约为 0.005 - 6.0 % 重量，约 1.0 - 4.0 % 是优选的，尽管可预计在 0.1 - 1.0 范围的比例是起作用的，但效果较低。

使用脑苷脂类或脑苷脂类混合物作为本发明屏障修复抑制剂时，屏



障修复抑制剂的有用比例约为 0.01 - 5 %，约为 0.05 - 1 % 的范围是优选的，并且约为 0.1 - 0.5 % 是特别优选的。

除非另有说明或由文中明显可知，本文中所使用的比例为基于组合物总量的重量比并涉及活性组分或其相当物的比例。

治疗组合物的 PH

根据 TEWL 升高剂的酸性，优选的 pH 是微酸性的，实际上，相信持续中等的但可耐受的酸性促进屏障的破坏。因此，pH 的优选范围约为 3.0 - 6.2，4.5 - 5.5 是更优选的。

选择性的组分

本发明不是必要的但是重要的选择性的特征是包括改善蜂窝织炎直接外观的组分。这可通过直接增加血流和除去多余的液体来完成。已知的利尿材料（如咖啡因、茶碱、水杨酸甲酯和其它类似的材料）是十分有效的。

一般来说，分别或以一种与另一种的组合形式混入本发明蜂窝织炎治疗组合物的有用的选择性附加组分为利尿剂、抗刺激剂和抗氧剂，优选以已知的局部化妆品中有效浓度加入，例如分别约为 0.5 - 7.0 %，并且更优选约 1 - 3 %。

利尿剂促进淋巴排出和脂肪分解代谢并且引起明显患有蜂窝织炎疾病的使用者的短期改善。合适利尿剂的实例为血管舒张药，如咖啡因、黄嘌呤等。

抗刺激剂和抗氧剂可用于使持续的升高的 TEWL 耐受性达到最佳状态。合适的抗氧剂的实例为 kola 提取物、绿茶、芦荟等，而合适的抗氧剂的例子为 BHT、NDGA、维生素 E 和 C 以及没食子酸丙基酯。

合适的选择性组分的组合结果是产生全面的、平衡的蜂窝织炎治疗，其中快速、容易明显的改善与疾病的长期结构调整相结合，同时刺激性也受到控制。

使用比率和频率



本文所述的本发明蜂窝织炎治疗组合物的常规使用比率的范围约为每平方厘米的皮肤 0.01 - 0.5 毫克的活性酸组分，其中酸为低分子量的亲水酸如 α - 羟基羧酸，0.05 - 0.2 毫克/厘米² 是优选的。化妆用的霜剂通常以约 2 - 3 毫克/厘米² 的比率使用。具有约 0.15 - 30 重量% 活性组分配比时，活性组分使用的可能比率约为 0.003 毫克/厘米² - 0.9 毫克/厘米²。优选的范围约为 0.01 - 0.5 毫克/厘米²，每单位皮肤区域 0.05 - 0.2 毫克/厘米² 的活性组分是更优选的。使用约总量 7 % 的活性组分的优选配比时，优选的使用比率约为 0.15 - 0.2 毫克/厘米²。

不管是不是需要治疗的皮肤区域，优选以每日一次或两次使用该剂量。更频繁地每日使用 3 或 4 次似乎是产品的浪费，没有产生更有益的作用，而较低的使用频率（少于每日一次），导致效力降低。洗涤、洗澡或游泳后可偶然另外使用，直到最高每日约 6 次。

另外的屏障破坏处理

α - 羟基酸和视黄酸的组合物构成破坏水屏障的另外，可通过角质层剥落、溶剂提取等增加 TEWL。

丙酮：也发现用丙酮每日一次或每两天一次连续漂洗一段时间（例如，两个月）可破坏皮肤水屏障。生物物理测量暗示此丙酮漂洗处理可缓解上述长期皮肤修复作用。丙酮会除去形成的类脂并干扰屏障修复。然而，丙酮具有强烈的刺激性、易燃且有毒，因而不推荐使用。如表 2 中报告的数据有助于证明本发明广泛的概念不受化妆品组合物用于破坏皮肤水屏障和升高 TEWL 的限制而是延伸到其它物理的和物理化学的治疗。

带状剥落：用粘着剂包裹的透明纸带剥落皮肤 5 - 10 次是另一种有效的屏障破坏方法，它增加 TEWL 2 - 10 倍，随受试者个体的特定反应而有所变化。经过 8 周的治疗，可诱导与有用的蜂窝织炎治疗一致的阳性的生物效果。这种治疗的阳性结果更进一步证明本发明的广泛的技术范围。然而，带状剥落用作商业化方法有许多缺点，包括但不限于不同的个体对带状剥落的反应有很大不同而且昂贵，因为必须使用



实验室仪器检测屏障功能。

表面剥落：也发现每日使用浓的水性表面活性剂溶液可缓慢破坏屏障。每日两次使用表面活性剂如十二烷基硫酸钠（SLS）是足够的。单独使用，8周的治疗期中，SLS产生刺激作用。加入0.1%的神经鞘氨醇可有效地控制或降低长期的刺激作用，这样认为治疗是温和的足以用作本发明的实际的实施方案。尽管也可以包括抗氧剂和即刻效果的抗刺激剂，但在含有神经鞘氨醇的组合物中不应混合脑苷脂类。

如果需要，在局部使用延长 TEWL 升高和皮肤修复过程的含有视黄酸和选择性的脑苷脂类的霜剂的同时，可使用有效升高 TEWL 的非霜治疗剂。

合适的载体

在本发明的实际操作中，可采用任何化妆品可接受的通常用于将皮肤恢复的刺激剂酸释放到皮肤上的载体。合适的载体可以是水性的或水合醇，或采用分散体形式的油或其它疏水性物质来一起配制成霜剂、洗剂、滋补剂等。对于本发明的局部治疗来说，霜剂是优选的。如果需要，载体可以是简单的普通水，尽管需要少量的醇或其它有机溶剂来溶解或分散本发明所使用的少量的疏水性视黄酸和脑苷脂类。

如果需要，可在化妆品可接受的水合醇载体中配制活性成分，它含有约 40 - 75 % 水，优选 55 - 65 % 或约 60 % 和约 25 - 55 %，优选约 25 - 35 或约 30 % 的脂肪醇。尽管许多低级脂肪醇，单羟基的和多羟基都可使用，但乙醇和丙醇是最优选的。包含在这类载体中的有用的许多添加剂和补充材料在本领域中是已知的，例如高达 5 %（优选为 1 或 2 %）的甘油作为湿润剂来抗乙醇的干燥作用和改善滋补剂的感觉是有用的。稳定剂、香料和染料是其它添加剂的例子。

其它合适的载体包括分散在水性介质和水中的约 5 - 60 %（重量比）疏水液体的疏水分散体。

如果需要，可使用 0.1 - 10 %（重量比）的碱性介质（例如氢氧化钠水溶液、精氨酸或三乙醇胺（TEA））来将 pH 调节到可接受的范围。因为本发明皮肤恢复刺激组合物的 pH 对其效力产生重要影响，因此，

使用合适的缓冲剂也可能是理想的。任何起与碱性介质有关作用的缓冲剂或缓冲系统当然应当起到使酸性 pH 在上述内的作用，并优选保持 pH 在 4.5 或更低。缓冲剂的量取决于它的强度，但通常约为 0.1 - 10 % (重量比)，优选约 1 或 2 %。一些合适的缓冲剂为 TRIS () 三羟甲基氨基甲烷缓冲剂和磷酸盐缓冲剂。

现描述本发明局部用于结构性蜂窝织炎治疗的霜剂制剂的例子。

实施例

霜剂载体中新的三组分蜂窝织炎治疗剂

按下文指示混合下列组分 (“Concn.” = 浓度而 “Phase” 号为混合过程中不同阶段加入的组分组) :

组分	Concn .	Phase
鲸蜡醇 (Cetearyl alcohol)	3.5	1
(和) cetareth-20		
GMS-PEG100 硬脂酸酯	3.5	1
PEG - 100 硬脂酸酯	2.0	1
二甲基硅油	5	1
角鲨烯	6	1
癸酸三甘油酯	4	1
对羟苯甲酸丙酯	0.1	1
维生素 A 棕榈酸酯	1.5	1
水	45	2
甘油	5	2
丁烯乙二醇	6	2
卡波姆 941	0.2	2
对羟苯甲酸甲酯	0.25	2
三乙醇胺	3.1	3
乳酸	8	4
脑苷脂类 1&2	0.15	5
pronalen AC (Centerchem)	5	6



香料	适量	7
水	适量到	100 -
	%	

对于本领域技术人员来说，会熟悉将这些组分配制成光滑的局部使用的霜剂的方法。在 80 °C 温度并在搅拌下，将油相（1）缓慢加到相（2）。所得乳剂开始形成后，加入相（3）而使霜剂变稠。接着加入相（4）并在霜剂冷却到 55 °C 时加入相（5 - 7）组分。混合冷却到室温。

在该实施例中，显然维生素 A 棕榈酸酯、乳酸和脑苷脂类 I 和 II 为本发明的活性组分而剩余的组分构成霜剂载体。

用新的蜂窝织炎治疗剂进行的临床试验

在表 2 中报告了用新的蜂窝织炎治疗剂进行的临床试验的结果。治疗剂 2.1 到 2.4 是使用上面实施例中所述的霜剂载体和表中所述的活性组分和配比进行的。治疗剂 2.1 - 2.3 和 2.5 可能是新的，但出于比较的目的并不是本发明的优选实施方案。



表 2
本发明的蜂窝织炎治疗剂

治疗方案	血流	TEWL g/m ² /hr	TEWL 增加 %	坚实性	腿直径	皮肤厚度	蜂窝织炎	刺激性
2.1) 5%乳酸								
b1	1	2.07		X	X	X	4.25	1
8 周	X	2.33	13	X	X	X	4	1.5
12 周	1.11	2.47	19	27%	-3%	7% (ns)	3.75	1.5
2.2) 10%乳酸								
b1	1	2.11		X	X	X	4.25	1
8 周	X	2.69	27	X	X	X	3.5	1.5
12 周	1.07	2.83	34	30%	-1%	10% (ns)	3	2
2.3) 10%LA/1%VAP								
b1	1	2.03		X	X	X	4.25	1
8 周	X	3.47	71	X	X	X	3.5	2
12 周	1.12	3.67	81	29%	-5%	8% (-4%)	2.75	2.5
2.4) 10%LA/1%VAP/0.5%GSL								
b1	1	1.91		X	X	X	4.25	1
8 周	X	3.87	102	X	X	X	2.75	2
12 周	1.43	6.88	260	43%	-11%	10% (-8%)	2	2.5
2.5) 每日 2X BUFFPUFF								
b1	1	2.14		X	X	X	4.25	1
8 周	X	2.39	8	X	X	X	4	1.5
12 周	1.07	2.31	8	6%	2%	ns (ns)	3.75	2
2.6) 每日 5-10X strip								
b1	1	2.14		X	X	X	4.25	1
8 周	X	5.37	151	11%	X	6% (ns)	3.75	2.5
12 周	1.17	6.07	184	17%	-8%	10% (-5%)	3	3
2.7) 丙酮洗涤, 隔日一次								
b1	1	2.17		X	X	X	4	1
8 周	1.12	6.92	219	7%	-3%	6% (3%)	3	2.75
12 周	X	X		X	X	X	X	X

b1 = 基线, LA = 乳酸, VAP = 维生素 A 棕榈酸酯, GSL = 鞘糖脂,
ns = 无显著性差异

表 2 中, 由使用乳酸的治疗 2.1 和 2.2 获得略高的 TEWL 水平, 但甚

至在强剥落的 10 % 乳酸组合物的治疗 2.3 中的水平也仅为约 33 %。较高水平对于获得本发明的有益效果是合乎需要的。使用加有乳酸的维生素 A 棕榈酸酯的治疗 2.3 显示 TEWL 在 8 周时升高约 71 % 而在 12 周时升高约 81 %。尽管 TEWL 这样的升高实质性地高于由已知的治疗方法所获得的，但本发明屏障破坏治疗 2.4、2.6 和 2.7 达到高的多的 TEWL 水平并且范围从 100 % 到 260 %。尽管刺激性水平略有升高，但仍然是可耐受的。

如栏 1 所示，基础血流对除治疗 1.1（表 1）之外的所有治疗都显示温和的反应，治疗 1.1 采用视黄酸 12 周时显示增加 27 %，而令人惊奇的是，采用本发明优选的局部吸附治疗的治疗 2.4 显示更高的基础血流，12 周时增加约 43 %。

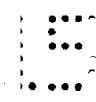
关于右手第 2 栏中分级的总的蜂窝织炎疾病，治疗 1.2 - 1.6、治疗 2.1 和治疗 2.5 所示的外观上的改善或者是不显著的或者是非常温和的。治疗 1.1 视黄酸在 12 周时获得温和的改善，显示降低 1 个分级点。而治疗 2.2、2.3、2.4 和 2.6 都显示改善大于 1 个点，其中优选的本发明实施方案 2.4 显示改善超过 2 个分级点。丙酮洗涤治疗 2.7 显示 1 个点的改善，证明了本发明的观点。

临床刺激性分级显示有安全保证。过度刺激的治疗是不能接受的。刺激性分级达到 3 开始不合乎需要并且可以注意到丙酮洗涤治疗（治疗 2.7，并不是意想不到的）在仅 8 周时显示 2.75 的显著的刺激作用水平而治疗 2.4 优选的低刺激性的实施方案显示刺激性比率仅为 2。

乳酸（治疗 2.1 和 2.2）显著（约 30 %）改善腿坚实性而包含类维生素 A（VAP）（治疗 2.3）时不产生进一步的改善。加入含有脑苷脂类的鞘糖脂，本发明（治疗 2.4）产生显著的更进一步的增加到 43 %，表明所述的下层组织的结构性改善。剥落（治疗 2.6）显示更温和的改善而“BUFF - PUFF”和丙酮洗涤（治疗 6.5 和 6.7）显示坚实性改善不明显。

优选的治疗 2.4 显著减小腿直径、丙酮洗涤（治疗 2.6）减小的程度较低而其它治疗是不明显的或仅是介乎两者之间的。

尽管治疗 2.1 - 2.4 和 2.6 均显示表皮 - 真皮皮肤厚度方面的一些



改善（第 1 个数），但仅仅本发明的治疗 2.3、 2.4 和 2.6 显示皮下区域厚度的减小（括号内的数据）。实际上，优选的 2.4 治疗在两个项目上均显示最好的结果。

总之，表 2 中所述的数据显示本发明治疗 2.3、 2.4、 2.6 和 2.7 比比较性治疗产生强的多的 TEWL 升高作用并且升高的同时伴有血流和皮肤结构的改善，这是由比较性治疗所不能获得的。优选的本发明组合物的治疗 2.4 无疑显示最好的结果，具有明显的 TEWL 升高作用并伴有较大的血流改善和显著的宏观结构和微观结构的皮肤和深层组织的改善。

为了评价微循环的改善，使用超声分析按上述方法进行血流的详细研究，所得结果显示在下表 3 - 6 中。

表 3

通过激光多普勒位移测定微循环作用
试验组合物对正常皮肤血流速度的影响

对 5 位受试者，每位受试者的前臂测量 10 次的结果的概述

血流测量

试验组	<1	1 - 3 之间	3 - 5 之间	5 - 7 之间	>7
试验前	3	11	22	10	4
8 周后	1	9	20	14	6
16 周后	0	5	21	17	7
刺激剂	0	0	0	3	47

表 3 中所显示的血流测定结果是以任一相对的点数报道的。由表 3 的最后一行可见，在所有测定的 50 个总点数中，对照刺激剂所刺激的血流大于 7 的点数几乎占有了所有的测量点数，，即 50 个点中的 47 个。由该表还可看出，按时间从开始读数到用试验的蜂窝织炎治疗组合物治疗 8 和 16 周后的每一组中，读出的点数均由左向右排列。这表明试验组组合物的使用导致较高血流测量点数的实质性增加。

鉴于中间栏（其值在 3 和 5 之间）中读出的血流点数几乎保持恒定，低于 3 的点数（第 1 栏和 2 栏测量点数的和）由开始的 14 降低到 8 周



时的 10 和 16 周时的 5。由右手两栏可见治疗前超过 5 的测量点数仅为 14，但在 8 周时上升到 20 并在 16 周时为 24。总的来说，血流点数从左到右随时间而升高。因此，表 3 表明使用蜂窝织炎治疗组合物在 8 周时对于产生显著的血流刺激作用是有效的并且继续使用治疗组合物使血流持续增加，在 16 周时显示更进一步的提高。

注意到，表 3 中数据的测定是在受试者前臂的正常无蜂窝织炎皮肤上进行的。该数据给出局部应用组合物血流刺激特性的清楚的情况，同时消除由患有蜂窝织炎组织中异常结构产生的并发症。

表 4

通过激光多普勒位移测定的微循环

腿部区域循环问题

血流速度

10 名受试者结果概述：都显示 2/3 阶段蜂窝织炎信号，每名受试者测量 30 次

试验组	<1	1 - 3 之间	3 - 5 之间	5 - 7 之间	>7
试验前	68	133	42	43	14
8 周后	45	123	67	52	13
16 周后	17	67	128	71	17
未患蜂窝 织炎的对 照组	6	51	128	110	5

参考数据：对照组的平均年龄 23.6 岁，在该试验方法中，应用已知的刺激剂如 Balsam of Peru 使血流速度升高 10 - 12。

表 4 中报道了在 10 名受试者上 300 个腿部区域总点数的测量结果，受试者患有晚期蜂窝织炎，符合上文所述的 2 或 3 阶段蜂窝织炎的标准。底线读数是在未患蜂窝织炎的皮肤区域上测量的对照值。表 4 数据以与表 3 相同的方法读出。特别注意到：第 1 栏的数据中作为患有蜂窝织炎的结果在测量区域小于 1 的很低的血流速度显示大的点数，而未患有蜂窝织炎组中小于 1 的测量点数仅为 6。

局部使用本发明的试验蜂窝织炎治疗组合物在减小小于1的测量点数方面是有效的，从治疗前的68降低到治疗8周时的45和治疗16周时的17。该点数显示8周时向右偏移而在16周时进一步向右偏移，表明血流的持续改善，可归因于试验蜂窝织炎治疗组合物的有益作用。

表 5
通过激光多普勒位移测定的微循环腿区域循环问题
血流速度

受试者 # 1 蜂窝织炎 2/3 阶段		46 岁，治疗前		
1.04	1.22	4.67	4.56	1.11
2.45	0.45	0.56	2.67	0.98
2.22	0.67	0.67	3.55	0.76
0.67	2.19	0.78	2.78	3.67
0.78	3.11	0.88	2.55	3.56
2.67	3.42	5.6	8.89	5.66
受试者 # 1 蜂窝织炎 2/3 阶段		46 岁，治疗 16 周后		
1.33	1.92	5.11	5.03	1.44
2.55	1.59	2.56	3.03	1.22
2.78	2.22	3.12	4.03	1.33
1.87	2.45	1.44	3.11	3.99
1.12	3.84	1.09	2.77	4.03
3.04	4.30	6.15	6.89	5.88

表 5 报告了本发明蜂窝织炎组合物在一个受试者上作用的详细研究。以两组有意义的数据报告相对血流的测量。在受试者的 30 个不同位置进行比较性测量，该表的上半部分报告治疗前的读数而表的下半部分报告治疗 16 周后的读数。因此，该表上半部分任何特定位置的读数可与该表下半部分中相对应位置的读数进行比较来确定试验治疗组

合物的影响，即治疗“前”和“后”的比较。

只有一个例外，所有读数在治疗后都有提高。例外是异常高的 8.89 读数。这可能归因于相邻区域低的血流。所有低于 1 的读数升高到 1 以上，其中有些是十分显著的。因此，在第 2 栏第 3 个读数由治疗前的 0.67 升高到治疗后的 2.22。而且，表 5 表明在一个受试者患有蜂窝织炎腿的广泛区域血流非常显著的总体的改善，可归因于由本发明治疗引起的结构性微循环血管的改善。

表 6

皮肤厚度的超声分析

10 名受试者腿部测量结果的平均值

试验组	表皮/真皮 厚度	表皮/真皮 密度	皮下厚度	皮下密度
治疗前	2.34	68%	4.12	33 %
治疗 8 周后	2.56	74%	3.99	41 %
治疗 16 周 后	3.12	82%	3.25	62 %

表 6 显示治疗 8 周后，表皮 - 真皮皮肤层厚度增加而皮下皮肤区域显示减小。两个密度都显示显著性增加。用使用的组合物治疗 16 周后获得更进一步的显著的改善。这些数据暗示本发明的组合物在皮肤状况方面产生显著的结构性的改善，这可对蜂窝织炎疾病产生长期的有益作用。

本发明特别适用于为化妆品工业提供新的蜂窝织炎和皮肤治疗的制剂和方法。

尽管以上描述了本发明的说明性的实施方案，但当然可以理解进行各种修饰对本领域普通技术人员来说是显而易见的。这些修饰在本发明的精神和范围之内，它仅通过附加的权利要求来限定和定义。