

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷
A61K 7/00
A61P 17/04



[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 95197692.3

[45] 授权公告日 2004 年 8 月 18 日 [11] 授权公告号 CN 1162141C

[22] 申请日 1995. 12. 21 [21] 申请号 95197692. 3
[30] 优先权
[32] 1994. 12. 21 [33] US [31] 08/362,100
[86] 国际申请 PCT/US1995/016985 1995. 12. 21
[87] 国际公布 WO1996/019184 英 1996. 6. 27
[85] 进入国家阶段日期 1997. 8. 21
[71] 专利权人 科斯梅德姆技术公司
地址 美国加利福尼亚州
[72] 发明人 G·S·汉恩 D·O·瑟森
审查员 岳雪莲

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 吴玉和 周慧敏

权利要求书 8 页 说明书 29 页 附图 13 页

[54] 发明名称 用于减轻皮肤刺激作用的组合物及其应用

[57] 摘要
通过使用抗刺激物剂量的水溶性二价镉阳离子，提供了一种组合物和方法，用于抑制由于化学刺激物或环境条件引起的皮肤刺激使用。

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

权 利 要 求 书

1. 一种对动物受试者局部使用的组合物，它含有：
一种局部赋形剂，
一种刺激成分，其含量能够对受试者引起皮肤刺激作用。
一种至少 50mM 抗刺激量的水溶性二价镧阳离子。
2. 权利要求 1 的组合物，其含有 50mM - 2000mM 浓度的镧阳离子。
3. 权利要求 1 的组合物，其含有 100mM - 1000mM 浓度的镧阳离子。
4. 权利要求 1 的组合物，其含有 250mM - 500mM 浓度的镧阳离子。
5. 权利要求 1 的组合物，其中所述对皮肤刺激选自刺痛、烧灼和瘙痒。
6. 权利要求 1 的组合物，其中该组合物是化妆品。
7. 权利要求 6 的组合物，该组合物中含有表皮剥脱剂、脱皮剂或皮肤细胞再生剂。
8. 权利要求 6 的组合物，其中所述的刺激成分选自：羧酸、酮酸、 α -羟酸、 β -羟酸、类视色素、过氧化物和有机醇。
9. 权利要求 8 的组合物，其中所述的刺激成分包括乳酸或它的盐。
10. 权利要求 8 的组合物，其中所述的刺激成分包括乙醇酸或它的盐。
11. 权利要求 8 的组合物，其中所述的刺激成分包括水杨酸或它的盐。
12. 权利要求 8 的组合物，其中所述的刺激成分包括乳酸和水杨酸或它们的盐的组合。
13. 权利要求 8 的组合物，其中所述的刺激成分包括辛酰基水杨酸或它的盐。
14. 权利要求 8 的组合物，其中所述的刺激成分包括柠檬酸或它的盐。
15. 权利要求 8 的组合物，其中所述的刺激成分是选自维甲酸、视黄醇、视黄醛和它们的衍生物的一类视色素。
16. 权利要求 8 的组合物，其中所述的刺激成分包括过氧化苯甲酰。



17. 权利要求 8 的组合物, 其中所述的刺激成分包括乙酸或它的盐。
18. 权利要求 8 的组合物, 其中所述的刺激成分包括一种或几种如下化合物: 1-吡咯烷酮-5-羧酸、辛酰基水杨酸、 α -羟基癸酸、 α -羟基辛酸、葡糖酸内酯、甲氧基丙基葡糖酰胺、草酸、苹果酸、酒石酸、杏仁酸、二苯乙醇酸、葡糖酸、丙酮酸和苯酚。
19. 权利要求 8 的组合物, 其中所述的刺激成分包括三氯乙酸或它的盐。
20. 权利要求 8 的组合物, 其中该组合物的 pH 是在 1-6 的范围内。
21. 权利要求 8 的组合物, 其中该组合物的 pH 是在 3-5 的范围内。
22. 权利要求 8 的组合物, 其中刺激成分的浓度为 0.1% - 50%。
23. 权利要求 8 的组合物, 其中刺激成分的浓度为 0.5% - 20%。
24. 权利要求 1 的组合物, 其中该组合物是止汗或除臭用品。
25. 权利要求 1 的组合物, 其中该组合物是防晒剂、晒黑或晒斑治疗用品。
26. 权利要求 1 的组合物, 其中该组合物是昆虫驱避用品。
27. 权利要求 6 的组合物, 其中该组合物是选自如下种类的刮脸或去毛发用品: 脱毛剂、保护膜、乳膏、泡沫剂、凝胶和剃须后护理用品。
28. 权利要求 6 的组合物, 其中该组合物是毛发护理用品或毛发治疗用品。
29. 权利要求 28 的组合物, 其中该组合物选自: 洗发剂、调理剂、染色剂、染料、漂白剂、烫发用品和头发理直用品。
30. 权利要求 6 的组合物, 其中该组合物选自: 清洁剂、收敛剂、调色剂、染发液、浆液和面膜。
31. 权利要求 6 的组合物, 其中该组合物是面部化妆品。
32. 权利要求 6 的组合物, 其中该组合物选自: 乳膏、洗液和润肤液。
33. 权利要求 1 的组合物, 其中该组合物选自肥皂和去污剂。

34. 权利要求 1 的组合物，其中该组合物是局部使用的药品。
35. 权利要求 34 的组合物，其中所述的刺激成分是辣椒素。
36. 权利要求 34 的组合物，其中该组合物选自：抗生素、止痛剂、避孕剂、抗粉刺和抗头皮屑用品。
37. 权利要求 36 的组合物，其中所述的刺激成分是过氧化苯甲酰
38. 权利要求 1 的组合物，其中该组合物被配制成直肠或阴道栓剂、泡沫剂、乳膏、凝胶、软膏、灌肠剂或冲洗剂。
39. 权利要求 1 的组合物，其中该组合物被配制成用于口腔、咽喉或嘴唇给药的剂型。
40. 权利要求 39 的组合物，其被配制成锭剂、漱口剂或含漱液。
41. 权利要求 1 的组合物，其被配制成液体、凝胶、乳膏、乳液、悬液或条棒。
42. 权利要求 1 的组合物，其与实物施用器一起配制。
43. 权利要求 42 的组合物，其中所述的实物施用器选自：布、纸巾、药拭子、绷带和湿擦拭物。
44. 权利要求 1 的组合物，其中该组合物被配制成眼部给药的剂型。
45. 权利要求 1 的组合物，其中该组合物被配制成呼吸系统给药的剂型。
46. 权利要求 1 的组合物，其中该组合物被配制成胃肠道系统给药的剂型。
47. 权利要求 1 的组合物，其中该组合物被配制成生殖系统给药的剂型。
48. 权利要求 1 的组合物，其还含有作为所述锶阳离子的平衡阴离子的一种或几种适合局部使用的阴离子物类。
49. 权利要求 48 的组合物，其还含有作为所述锶阳离子的平衡阴离子的，选自如下化合物的一种或几种阴离子物类：硝酸化物、硫酸化物、卤素、碳酸化物、碳酸氢盐、氢氧化物、氧化物、过氧化物、亚硝酸化物、硫化物、硫酸氢盐、过硫酸化物、甘油磷酸化物、连二磷酸化物、硼酸化物、钛酸化物等无机阴离子，以及羧酸、烷氧基化物、氨基酸、肽、饱和和不饱和有机酸、饱和和不饱和脂肪酸等有机阴离子。



50. 权利要求 48 的组合物, 其中所述的一种或几种平衡阴离子是选自如下化合物的有机阴离子: 柠檬酸化物、草酸化物、乙酸化物、葡糖酸化物、乳酸化物、酒石酸化物、马来酸化物、苯甲酸化物、丙酸化物、水杨酸化物、抗坏血酸化物、甲酸化物、琥珀酸化物、亚叶酸化物、天冬氨酸化物、邻苯二甲酸化物、油酸化物、棕榈酸化物、硬脂酸化物、月桂基硫酸化物、羊毛酸化物、十四烷酸化物、山箭酸化物、酪蛋白酸化物、环己烷氨基磺酸化物、泛酸化物、多氨基聚羧酸化物、糖精、巯基乙酸化物、月桂酸化物、羟苯甲酸甲酯、对羟苯甲酸丙酯、蓖麻醇酸酯和山梨酸酯。

51. 权利要求 48 的组合物, 其中所述的阴离子包括硝酸根。

52. 权利要求 48 的组合物, 其中所述的阴离子包括硫酸根。

53. 权利要求 48 的组合物, 其中所述的阴离子包括选自氯和氟阴离子的卤素。

54. 权利要求 1 的组合物, 其还含有至少一种第二抗刺激药剂成分。

55. 权利要求 54 的组合物, 其中所述的第二药剂选自: 钾通道介导、调节或阻断剂, 钙通道阻断或调节剂, 钠通道阻断剂, 类固醇、非类固醇抗炎症剂, 芦荟, 春黄菊, α -红没药醇, 光亮可乐果提取物, 绿茶提取物, 茶树油, 甘草提取物, 尿囊素, 尿素, 咖啡因, 和其它的黄嘌呤类, 以及甘草酸和它的衍生物。

56. 一种用于在动物受试者中抑制皮肤刺激作用的组合物, 其含有至少 50mM 抗刺激量的水溶性二价镧阳离子和局部赋形剂。

57. 权利要求 56 的组合物, 其含有 50mM - 2000mM 浓度的镧阳离子。

58. 权利要求 56 的组合物, 其含有 100mM - 1000mM 浓度的镧阳离子。

59. 权利要求 56 的组合物, 其含有 250mM - 500mM 浓度的镧阳离子。

60. 权利要求 56 的组合物, 其中所述对皮肤刺激作用的抑制, 是指减轻由于原先存在的人皮肤病或皮肤刺激条件引起的皮肤刺激作用。

61. 权利要求 60 的组合物, 其中所述的皮肤刺激作用是由于特应

性皮炎、非特应性皮炎、气喘、鼻炎、结膜炎、湿疹、牛皮癣或感染性疾病而引起的。

62. 权利要求 56 的组合物，其中所述的皮肤刺激作用是对眼睛的刺激作用。

63. 权利要求 56 的组合物，其中所述的皮肤刺激作用是对呼吸系统的刺激作用。

64. 权利要求 56 的组合物，其中所述的皮肤刺激作用是对胃肠道的刺激作用。

65. 权利要求 56 的组合物，其中所述的皮肤刺激作用是对生殖系统的刺激作用。

66. 权利要求 56 的组合物，其中所述的皮肤刺激作用是对粘膜的刺激作用。

67. 权利要求 56 的组合物，其中所述的皮肤刺激作用是对表皮的刺激作用。

68. 权利要求 56 的组合物，其中所述的皮肤刺激作用是对真皮的刺激作用。

69. 权利要求 60 的组合物，其中所述的皮肤刺激作用是由于暴露于阳光、低湿度、风、低温、或湿热条件等一种或多种环境因素而引起的。

70. 权利要求 60 的组合物，其中所述的皮肤刺激作用是由于暴露于刺激性化学药剂而引起的。

71. 权利要求 70 的组合物，其中所述暴露于刺激性化学药剂是由于使用了局部用品而引起的。

72. 权利要求 71 的组合物，其中所述的用品选自：止汗剂、除臭剂、防晒剂、晒黑治疗剂、晒斑治疗剂、昆虫驱避剂、表皮剥脱剂、脱皮剂、皮肤细胞再生剂、芳香剂、刮脸或去毛发剂、毛发护理或毛发处理剂、清洁剂、收敛剂、调色剂、染发液、浆液、面膜、面部化妆品、乳膏、洗液、润肤液、肥皂、去污剂以及局部药品。

73. 权利要求 71 的组合物，其中该组合物与说明书一起包装，所述说明书指导在施用局部用品之前、同时或之后施用该组合物的方法。

74. 权利要求 70 的组合物，其中所述暴露于刺激性化学药剂是由

于昆虫叮咬，或接触植物而引起的。

75. 权利要求 60 的组合物，其中所述的皮肤刺激作用是由于刮脸、皮肤清洁或沐浴、出汗、以及机械性皮肤创伤中的一种或几种因素而引起的。

76. 权利要求 56 的组合物，其中所述的皮肤刺激作用是由于皮肤干燥引起的。

77. 权利要求 56 的组合物，其中该组合物被配制成直肠或阴道栓剂、泡沫剂、乳膏、凝胶、软膏、灌肠剂或冲洗液。

78. 权利要求 56 的组合物，其中该组合物被配制成口腔、咽喉或嘴唇给药的剂型。

79. 权利要求 78 的组合物，其被配制成锭剂、漱口剂或含漱液。

80. 权利要求 56 的组合物，其中该组合物被配制成眼部给药的剂型。

81. 权利要求 56 的组合物，其中该组合物被配制成呼吸系统给药的剂型。

82. 权利要求 56 的组合物，其中该组合物被配制成胃肠道系统给药的剂型。

83. 权利要求 56 的组合物，其中该组合物被配制成生殖系统给药的剂型。

84. 权利要求 56 的组合物，其被配制成液体、凝胶、乳膏、乳液、悬液或条棒。

85. 权利要求 56 的组合物，其与实物施用器一起配制。

86. 权利要求 56 的组合物，其还含有作为所述锶阳离子的平衡阴离子的一种或几种适合局部使用的阴离子物类。

87. 权利要求 86 的组合物，其还含有作为所述锶阳离子的平衡阴离子的，一种或几种选自如下化合物的阴离子物类：硝酸化物、硫酸化物、卤素、碳酸化物、碳酸氢盐、氢氧化物、氧化物、过氧化物、亚硝酸化物、硫化物、硫酸氢盐、过硫酸化物、甘油磷酸化物、连二磷酸化物、硼酸化物、钛酸化物等无机阴离子，以及羧酸、烷氧基化物、氨基酸、肽、饱和和不饱和有机酸、饱和和不饱和脂肪酸等有机阴离子。

88. 权利要求 86 的组合物，其中所述的一种或几种平衡阴离子，

是选自如下种类的有机阴离子：柠檬酸化物、草酸化物、乙酸化物、葡萄糖酸化物、乳酸化物、酒石酸化物、马来酸化物、苯甲酸化物、丙酸化物、水杨酸化物、抗坏血酸化物、甲酸化物、琥珀酸化物、亚叶酸化物、天冬氨酸化物、邻苯二甲酸化物、油酸化物、棕榈酸化物、硬脂酸化物、月桂基硫酸化物、羊毛酸化物、十四烷酸化物、山箭酸化物、酪蛋白酸化物、环己烷氨基磺酸化物、泛酸化物、多氨基聚羧酸化物、糖精、巯基乙酸化物、月桂酸化物、羧苯甲酸甲酯、对羧苯甲酸丙酯、蓖麻醇酸酯和山梨酸酯。

89. 权利要求 56 的组合物，其还含有至少一种第二抗刺激药剂成分。

90. 权利要求 89 的组合物，其中所述的第二药剂选自：钾通道介导、调节或阻断剂，钙通道阻断或调节剂，钠通道阻断剂，类固醇、非类固醇抗炎剂，芦荟，春黄菊， α -红没药醇，光亮可乐果提取物，绿茶提取物，茶树油，甘草提取物，尿囊素，尿素，咖啡因，和它们的黄嘌呤类，以及甘草酸和它的衍生物。

91. 权利要求 1 的组合物在制备用于抑制皮肤刺激作用的局部药物中的应用，其中所述皮肤刺激作用与包含在所使用的局部制剂中的刺激成分有关。

92. 权利要求 56 的组合物在制备用于在动物受试者中抑制皮肤刺激作用的药物中的应用。

93. 权利要求 92 的应用，其中所述药物用于抑制由于原先存在的动物皮肤病或皮肤刺激条件而引起的皮肤刺激作用。

94. 权利要求 92 的应用，其中所述的皮肤刺激作用是对眼睛的刺激作用。

95. 权利要求 92 的应用，其中所述的皮肤刺激作用是对呼吸系统的刺激作用。

96. 权利要求 92 的应用，其中所述的皮肤刺激作用是对胃肠道系统的刺激作用。

97. 权利要求 92 的应用，其中所述的皮肤刺激作用是对生殖系统的刺激作用。

98. 权利要求 92 的应用，其中所述的皮肤刺激作用是对粘膜的刺

激作用。

99. 权利要求 92 的应用，其中所述的皮肤刺激作用是对表皮的刺激作用。

100. 权利要求 92 的应用，其中所述的皮肤刺激作用是对真皮的刺激作用。

101. 权利要求 93 的应用，其中所述的皮肤刺激作用是由于暴露于阳光、低湿度、风、低温、或湿热条件等一种或多种环境因素而引起的。

102. 权利要求 93 的应用，其中所述的皮肤刺激作用是由于暴露于刺激性化学药剂而引起的。

103. 权利要求 93 的应用，其中所述的皮肤刺激作用是由于刮脸、皮肤清洁或沐浴、以及机械性皮肤创伤等一种或几种因素而引起的。

说明书

用于减轻皮肤刺激作用的组合物及其应用

5 技术领域

本发明涉及用于抑制对动物皮肤刺激作用的组合物和制剂，以及应用它们的方法。

背景

很多物质被局部地用于人或动物的皮肤或粘膜（此后被称为“皮肤”），以便改变受试者的外貌，或用于防护受试者免于环境的损害，或者使皮肤或其它组织产生生物学改变，达到治疗、防护或美容的目的。这些物质通常被称为“局部用品”，包括局部应用的物质如化妆品，非处方的和处方的局部药剂，以及各种其它用品，如肥皂和洗涤剂。

局部用品可以多种形式存在，包括固体、液体、悬液、半固体（如乳油、凝胶、糊剂或“条棒”）、粉末或微细的分散液体如喷雾剂或雾剂(mist)。通常归类于“化妆品”的局部用品包括：皮肤护理用品如乳油、洗液、湿润剂和“治疗性化妆品”如脱皮剂和/或皮肤细胞再生剂；芳香剂如香水和科隆香水，以及除臭剂；与剃须有关的用品如乳油，“保护膜(bracer)”和剃须后保护剂；还包括脱毛剂和其它去毛发用品；皮肤清洁剂，调色剂和收敛剂；预先浸湿的擦洗巾和浴巾；皮肤晒黑洗液；沐浴用品如油类；护眼用品如洗眼液，以及化妆品清除剂；足部护理用品如粉剂和喷雾剂；皮肤着色剂和化妆品如粉底、脸红、胭脂、眼影的眼线，唇膏和染眉油；护发和头发处理用品如洗发剂，调理剂，着色剂，染料，漂白剂，理直剂，和烫发用品；还包括婴儿用品如婴儿洗液，油剂，洗发液，婴儿粉和湿巾；妇女卫生用品如去臭剂和冲液剂；皮肤病学家或化妆师使用的皮肤或面部去皮剂，等等。通常归于“局部药物”类的局部用品是多种多样的，包括非处方品和/或处方品，如止汗剂，昆虫驱避剂，防晒剂和晒斑治疗剂，抗粉刺剂，抗菌素，局部呼吸剂，还包括眼药如滴眼剂和盐水，类视色素治疗剂，去头皮屑剂，外用止痛剂如辣椒素制品，还有局部使用避孕剂，局部药物输送系统，胃肠道药剂如栓剂，灌肠剂和痔疮治疗剂，生殖系统药剂如阴道治疗剂，口腔治疗

剂如锭剂，以及具有治疗或其他作用的很多其它药品。另一些局部用品包括用于洗手，洗脸和洗澡的肥皂，和去垢剂，以及其它形式的皮肤清洁剂，还有家用去污剂和其它许多家庭用品如溶剂，抛射剂，磨光剂，润滑剂，粘合剂，蜡，以及其它局部使用的或者在正常使用中与身体局部接触的用品。

在大多数情况下，局部用品都含有可能引起“刺激作用”的化学品，包括用于皮肤或粘膜（“皮肤”）时的各种炎症症状或病症。本发明的部分目的就是提供组合物和方法，用于抑制这种与局部用品有关的刺激作用。

局部用品诱发的“刺激作用”是否发生，发生的频率和特点，常常因受试者而异。对于敏感的受试者，刺激作用的严重性也可能表现为亚临床反应，中等程度反应或严重反应。“刺激作用”的典型症状包括：痒（瘙痒）、刺痛、烧灼、麻刺、“紧绷”，红斑（红色）或水肿（肿胀）。这种刺激性反应可能是由于某些局部用品的化学药品对皮肤的直接作用，或者是由于通过免疫系统的反应，仅针对化学药品的免疫反应，或化学药品与皮肤成分（如抗原）共同引起的免疫反应。

痒的感觉是人和动物经受的最普遍的皮肤问题之一。痒可定义为一种感觉，它能引发对产生这种感觉的部位抓搔的欲望。所有的皮肤都含有感觉神经，它能传递由于化学品的刺激作用、环境暴露影响或疾病过程而引起的发痒或其它感觉冲动。虽然产生痒感的精确的神经群尚未确定，但是据信，定名为C类伤害性神经元的，最细的无髓鞘神经群，对这种感觉的产生是最重要的。参阅“痒：瘙痒的机理和调控”。Jeffrey D. Bernhard, McGraw - Hill, Inc. (San Francisco, 1994), pp 1~22。皮肤感觉神经可以被认为是许多刺激条件的“最后共同通路”，这些最终都可能感觉为痒，包括暴露于化学品，暴露于环境（如引起皮肤干、痒的环境）和疾病过程如特应性皮炎。很多化学物质当局部用于皮肤时，能产生痒或其它感觉冲动。无论痒的起因最终是什么，所经受的感觉都是相同的，都会引起抓搔的欲望。

已经知道许多用于局部用品的成分是刺激物，或者是可能的刺激物，特别是对具有“敏感皮肤”的人而言。这些刺激性成分包括：芳香剂、防腐剂、溶剂、推进剂，以及许多可能被认为是用品中惰性成分的其它成分。此外，很多局部用品的活性成分，包括也可以归类于药品的

化学品，当用于皮肤时能产生刺激作用。它们包括，但不限于如脱皮剂和皮肤细胞再生剂、抗粉刺药、止汗剂化合物、抗组胺剂、抗炎症剂、皮肤防护剂、昆虫化学驱避剂、防晒剂和许多其它药剂成分。当存在一个以上的化学刺激剂时，它们的刺激作用可以累加。并且，化学成分之间可能发生反应，或者在皮肤环境中发生反应，形成具有刺激性的新的化合物。用于药物活性成分制剂的赋形剂也可以对敏感的人产生刺激作用，特别是在局部使用皮质类固醇的情况下是如此。

除了能直接引发皮肤刺激作用的化学品之外，某些化学品能间接地使皮肤对在正常状态下不引起刺激作用的其它化学品或环境条件变得更加敏感。许多作为皮肤“脱皮剂”的化学品，如类视色素（例如维甲酸、视黄醇和视黄醛），羧酸类包括 α -羧酸（例如乳酸、乙醇酸）、 β -羧酸（例如水杨酸）、 α -酮酸、乙酸和三氯乙酸、1-吡咯烷酮-5-羧酸、辛酰基水杨酸、 α -羟基癸酸、 α -羟基辛酸、葡萄糖酸内酯、甲氧基丙基葡萄糖酰胺、草酸、苹果酸、酒石酸、杏仁酸、二苯乙醇酸(benzylic acid)、葡萄糖酸、过氧化苯甲酰，以及苯酚，可能使皮肤对由其它局部使用的化学品如湿润剂、防晒剂、芳香剂、防腐剂、表面活性剂（例如肥皂、剃须乳油）和其它局部用品所引发的刺激作用，变得更敏感。脱皮剂和其它成分还可能增加皮肤对环境条件的敏感性，如对光照、风、低湿和干燥的空气，或者对化学药剂如抗原的敏感性，或者还可能加重由于原先存在的皮肤疾患所引起的刺激作用。

相反，环境影响本身还可能通过降低表皮的“屏障功能”而增加皮肤对局部用品中化学品的敏感性。这种屏障功能可使对透过表皮外面“死”细胞层而进入活皮肤组织的，可能具有刺激性的化学物质的吸收或通透，减到最小。例如，极端的湿度可使局部用品的刺激作用大大增加。由于低湿度而引起的非常普遍的病症被称为“冬季瘙痒”，非常低的湿度是多数寒冷季节的特征（特别是同时在室内加热时），或者在夏季长时间暴露于来自空调器的冷空气中，也能引起皮肤瘙痒，特别是对于老年人，这些条件还可能加重局部用品的刺激作用。此外，肥皂、去污剂、清洁用品、剃须膏、乙醇和其它一些用品，会除去一些皮肤保护油脂和/或分泌物，它们也可能会增加皮肤对局部化学用品的通透性和敏感性，否则这些用品是不会引起刺激作用的。正常的过程如出汗也可能增加刺激物质，如止汗剂、去臭剂或防晒剂，通过毛孔或腺体透入皮

肤的能力，因此增加引起刺激作用的可能性。使皮肤暴露于高湿度环境或暴露于液体中，也可能增加潜在刺激剂透入皮肤的能力。同样，由于感染、刮脸擦伤、反复或过度洗涤或洗澡、太阳照射或其它机械擦伤或损害，都可能使皮肤变得更敏感或更易发炎，导致对此后使用的腋下除臭剂、剃须后香脂或其它局部用品产生感觉刺激反应。

除了化学物质和环境因素引起皮肤刺激使用外，许多人对皮肤刺激剂还具有天生的敏感性或遗传倾向。例如，患有呼吸过敏的人，倾向于具有过分干燥的皮肤，易吸收更多潜在的刺激化学物质。又例如，伴有特应性皮炎的过分干燥皮肤的病人，易被许多局部用品引起刺激作用。

- 10 其它一些皮肤性疾病或病症，如过敏性或非过敏性接触性皮炎、气喘（包括运动诱发的气喘，它可能由于吸入干冷的空气而诱发）、鼻炎、结膜炎、肠炎、牛皮癣、湿疹、疱疹后神经痛，以例如咽喉痛或皮肤损害如念珠菌病，昆虫叮咬等等而表现出的感染性疾病，都可引起内在的刺激作用，并可能会由于使用局部用品或暴露于化学物质或环境因素，如抗原、冷空气、低湿度等等而加重。另外，很多人显出与可诊断的皮肤疾病无关的皮肤敏感状态。

- 20 不论刺激作用的确切原因是什么，为了减少局部用品刺激作用的可能性，人们已经作了许多尝试，如通过鉴别可能引起刺激作用的化学物质，并降低它们的浓度，或者把它们从这种用品中除去。很多这类产品的广告都对消费者声称是“低过敏原性的”，或诸如此类，以表明该产品对于具有敏感皮肤的消费者降低了引起刺激作用的可能性。但是，许多皮肤（包括粘膜）刺激性反应，其根源并不是过敏性的。在任何情况下，要鉴别或除去所有的刺激性化学物质，常常是不可能的或者是不实际的，特别是当这种刺激性化学物质是该产品的活性成分时，或者是为了配制、防腐或其它功能性原因所需要时。

- 25 举例来说，在脱皮剂和相关的皮肤护理品领域内，对于提供一种混合物或方法，以减少或防止由这种用品引起的刺激作用，存在真正的实际的和商业上的需要。脱皮剂通常含有 α -和 β -羟基羧酸，如乳酸、乙醇酸、水杨酸等， α -酮酸如丙酮酸，以及各种相配合的化合物如乙酸和三氯乙酸、1-吡咯烷酮-5-羧酸、辛酰基水杨酸、 α -羟基癸酸、30 α -羟基辛酸、葡萄糖酸内酯、甲氧基丙基葡萄糖酰胺、草酸、苹果酸、酒石酸、杏仁酸、二苯乙醇酸、葡萄糖酸、过氧化物、苯酚和皮肤细胞再生

剂如类视色素。这些用品可被用作脱皮剂和/或细胞再生剂，以便减少皮肤皱纹的发生或严重程度，特别是脸部皱纹，或者用作抗粉刺剂，抗皮肤干燥剂或皮肤增白剂。参阅美国专利 4,105,782 号、4,105,783 号、4,246,261 号和 5,091,171 号（Yu 等），以及 5,262,153 号（Mishima 等），

- 5 W. P. Smith, “羧酸和皮肤老化”, Soap/Cosmetics /Chemical Specialties for September 1993. p. 54 (1993)。已清楚地知道，导致脱皮的足够高浓度的羧酸，常常会引起皮肤刺激作用和皮疹。对于具有敏感皮肤的人，这种刺激作用的危险性还要更高些。

- 10 为了降低局部用品中羧酸和酮酸引起的刺激作用，目前可利用的是 Yu 等报导的方法，包括加入碱金属强碱如氢氧化钠或氢氧化钾，从而使制品的 pH 升高，降低羧酸的酸性。这样的方法具有所报导的缺点，即降低了生成的羧酸盐透入皮肤的能力，并因此影响到羧酸的有利作用（特别是抗粉刺作用或抗“皮肤干燥”作用）。另外，Yu 等还报导了用非碱金属碱如氢氧化铵，或者用有机碱如有机伯、仲、叔、胺，配制羧酸的方法，从而形成了活性成分羧（或酮）酸的酰胺或铵盐。参阅美国专利 15 4,105,782 号和 4,105,783 号（Yu 等）。这种配制方法的作用同样是增加制剂的 pH，达到非刺激性水平。但是，提高制剂的 pH（降低酸性），又使它们降低了作为脱皮剂或抗皱纹剂的效果，理想的是具有 pH 1 - 6 的酸度，而更优选的是 pH 2 - 4。参阅上述 Smith 的文献中的表 1。降低脱皮剂相关用品刺激作用的其它措施包括，应用缓释的局部制剂如基于多聚物的赋形剂（见例如 Chess 等，美国专利 4,971,800 号）或微海绵，还可加入例如植物来源的抗刺激成分（见如 Smith 等，美国专利 20 5,028,428 号）。

- 25 Mishima 等已报导，乳酸的某些碱金属盐或碱土金属盐可用作皮肤增白剂（美国专利 5,262,153 号），但是，对减少刺激作用的需要或能力并没有认识，而且，Mishima 的这种特殊制剂，在进行筛选或皮肤增白试验之前，一般地被“中和”了，或者是被调节至 pH 5.5（见实施例 1 和 2）。因此，显然需要有一种组合物或方法，它能防止或减少由低 pH（高酸度）有机或无机酸制品引起的皮肤刺激作用，但不降低这种酸作为脱皮剂/细胞再生剂的效果。30

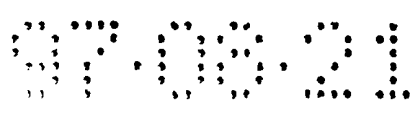
更一般地来说，最为理想的是使这类化合物本身就具有抗刺激剂活性，能够减轻由广泛的安全和有效的局部用品引起的刺激作用，或者是

减少其内在的刺激作用，这种刺激作用与各种皮肤疾病或病症有关（如特应性或其它类型的皮炎，气喘，包括运动诱发的气喘，鼻炎或其它呼吸道炎症，结膜炎，肠炎，湿疹或牛皮癣），或者是由于暴露于刺激性化学物质或环境条件如抗原，阳光，风，冷空气或极端的湿度引起的。

5 如下面“发明详述”中所述，本发明涉及这样的令人惊奇的发现，即本发明的铟金属阳离子可用于减少与皮肤暴露于刺激性化学物质或环境条件有关的刺激作用的发生和严重程度。尽管还不知道这种阳离子的确切活性机制，并且本发明也不局限于任何特定的机制，但是目前认为，铟阳离子可能通过与皮肤神经细胞相互作用，阻止或对抗刺激作用的感觉而减轻刺激作用，和/或通过干扰皮肤细胞诱发刺激作用的成分，来减轻刺激作用，这种刺激作用可由于使用或暴露于刺激剂而触发。并且，这种阳离子可能通过例如阻断或干扰离子通道或离子泵的运行，或者通过改变跨膜动作电位，而改变皮肤神经细胞去极化或复极化的能力，或者这种阳离子还可能干扰神经冲动从一个神经细胞到另一个神经细胞的传导（如通过抑制神经递质的释放）。在 B. Hille (ed.)，可兴奋性膜的离子通道，Sinauer Associates (Sunderland, Mass.: 2d Ed. 1992) 和 Siemen & Hescheler (eds.)，非选择性阳离子通道：药理学，生理学和生物物理学，Birkhauser Verlag (Basel, Switzerland: 1993) 中，对通道蛋白的功能作了概括性描述。此外，或者可选地，铟阳离子可能对皮肤细胞蛋白酶或其它诱发刺激作用的生物学分子（如二十烷类似物或细胞因子）的作用进行抑制或修改，否则这种作用会被局部使用皮肤刺激剂而激活，或者，铟阳离子还可能改变感觉细胞内“第二信使”的功能。

25 多种离子，特别是某些金属阳离子，已被证实与神经细胞活性的各个方面有关系。例如，在一般神经细胞的静止（极化）状态中，神经轴突中细胞内钾离子浓度高于细胞外钾离子浓度，而细胞内钠离子浓度低于细胞外钠离子浓度。在神经去极化的过程中，通过由轴突膜蛋白形成的，被称为“通道”的孔，钾离子跨过膜流出细胞，而钠离子流入细胞。去极化之后，由于被称为离子“泵”的膜蛋白发挥作用，使细胞重建静止的极化状态。

30 已表明，其它一些金属离子也能影响神经功能。例如，在高等真核生物中钙离子 (Ca^{2+}) 被精密地调节，已报导钙离子对细胞和神经活性



有许多重要的作用。钙离子信号通路控制许多细胞过程，包括受精作用、细胞生长、转化、分泌、平滑肌收缩、感觉和神经信号发送 (Berridge, Nature 361 (6410), 315 - 25(1993))。细胞显示和利用细胞间钙离子波，以及调节细胞内、外钙离子浓度的广泛多样性，表明钙离子水平为细胞提供了用以通讯的普遍机制 (Sanderson 等, Mol. Cell. Endocrinol. 98 (2), 173 - 87(1994))。

更具体地说，钙离子是去极化作用的转换器，在去极化过程中，钙离子通过钙通道流入细胞，尽管不同细胞的流量不同 (Stein, 神经和肌肉-膜、细胞和系统, pp: 33 - 64 at p. 56 (Plenum Press 1980); Forsen & Kordel, “生物系统中的钙”, 《生物有机化学》(Bertini 等编)。University Science Books (Mill Valley, California: 1993), pp. 107 - 166)。细胞内也存在几种钙信号转导的信使通道，如三磷酸肌醇诱导的细胞内贮存钙的释放 (Tsunoda, Biochem. Biophys. Acta, 1154 (2), 105 - 56(1993))。实际上，在所有类型的细胞中，钙都是至关重要的第二信使，并且，由钙产生的信号可以是细胞内钙浓度的单瞬变状态或长时间的升高。信号发生的形式常常因细胞不同而改变，并且可能含有更复杂的特征如钙波动。亚细胞钙信号和局部浓度改变，表明细胞功能和特异性的复杂性和控制水平更高，参阅 Nathanson, Gastroenterology 106 (5), 1349 - 64(1994)。

钙似乎也能调节神经递质的释放，并且，在某些实验系统中，提高多种细胞中钙的水平，都可能导致刺激神经递质释放。对于二价阳离子锶和钡，虽然在正常情况下未发现它们在体内有自然存在的具有生理学意义的量，但是根据它们与钙原子的类似性，可能同样能刺激神经递质释放，而镁和锰阳离子在同样的实验系统中可能有抑制作用。钙也可能与神经递质的突触后作用有关，并且还可能改变各种神经细胞酶的活动性。参阅 Harris 等, J. Pharmacol. Exp. Therap. 195, 488 - 498 (1975)。

还有报导表明，钙、锶、钡和某些其它二价阳离子能调节或阻断某些离子转运蛋白如钠钾通道的开启和/或传导特性 (Shioya 等, Pflugers Arch. 422, 427 - 435 (1993), Cukiennan, Biophys. J. 65, 1168 - 73 (1993); Marrero & Orkland, Proc. R. Soc. Lond. B. 253, 219 - 224 (1993))。已提出了一种机制来解释这些作用，即阳离子可能与神经细胞的外膜结合，同此改变了膜附近的局部电场 (Stein, 同上 p.57)，另

一些研究者提出了涉及二价阳离子与通道阀门和/或孔之间特异性相互作用的模型 (Shioy 等, 同上; Cukierman, 同上)。另一种可能性是, 这些阳离子可能调节多种结合钙的调节蛋白如钙调蛋白的功能, 或者可能影响细胞内第二信使如环核苷酸 (“钙: 控制和触发”, daSilva & Williams (eds), 《元素的生物化学: 生命的无机化学》, 牛津大学出版社 (New York: 1991), pp. 268 - 98)。

有关选择神经细胞标本的初期研究表明, 某些二价阳离子, 包括镁和钙, 可能对神经活性具有“抑制剂”作用 (Frankenhaeuser & Meves, J. Physiol. 142, 360 - 365 (1958), Krnjevic, Brit. Med. Bull. 21, 10 (1965), Kato & Somjen, J. Neurobiol. 2, 181 - 195 (1969), Kelly 等, J. Neurobiol. 2, 197 - 208 (1969))。这些结果一般被认为是由于对突触后膜的作用引起的, 例如抑制暴露于这些离子的神经标本中的钾或钠离子流。

虽然这些利用培养的单细胞或微电极单细胞电生理学技术的实验研究, 对于加深对神经活性的认识作出了很多贡献, 但在临床方案中仍存在不同的挑战。很多因素使人难以预料某些特定的物质 (阳离子等) 对完整动物体的神经活动和感觉可能有什么样的作用 (如果有的话)。例如, 动物体 (特别是人体) 包含有多种不同的含神经的组织 and 器官, 它们适应于行使多种不同的特异性功能。体内的其它一些细胞 - 值得注意的是肌细胞和神经内分泌系统 - 也是以类似于神经细胞兴奋的方式 “可兴奋性的”。为了行使动物体内所需的完全不同的功能, 在体内以不同的方式分布了各种不同的组织和器官, 并且, 在特定的组织内, 神经 (和其它可兴奋性细胞) 是以特有的高度特异性形式存在, 并以独特的方式分布在这种特殊组织内。结果是, 含有神经的不同组织, 对某一给定药剂的反应可能不同, 取决于例如, 组织内神经 (或其它可兴奋性) 细胞的类型和它的结构布局, 药剂的给药方式, 药剂对各个神经位点渗透的能力, 以及药剂从该神经位点被清除的速度。

例如, 虽然实验室研究一直报导某些二价阳离子, 包括镁离子和钙离子, 对神经具有“抑制剂”作用, 但是临床研究已表明, 静脉内给予硫酸镁对人既不引起麻木感, 也不引起痛觉缺失 (Kato 等, Can. Anaes. Soc. J. 15, 539 - 544 (1968))。而镁离子引起骨骼肌麻痹, 可能是由于镁离子对肌细胞活性的抑制作用。健康人口服大剂量镁 (例如作为轻

泻剂的硫酸镁)，并不导致神经活性麻痹或抑制。另一方面，据报导，当镁被直接用于实验动物的脑时，能抑制神经或突能的活性，甚至表现出类似于睡眠的状态（Kato 等，1968，同上）。

此外，动物体内形成感觉刺激和感知（perception）的机制是各不相同和极端复杂的。甚至在同一组织或器官内，也可能存在具有不同组织方式和功能的不同的神经类型。取决于它们在组织内如何被装配，使用的药剂对各种神经类型可能有不同的影响（或者完全没有影响）。并且，对于组织内存在的不同类型神经细胞来说，它们对特殊使用的药剂可能有不同的敏感性。这点对于皮肤是特别确切的，它具有适合于感受多种感觉输入的神经。

另一个复杂的因素来自所列举的神经细胞活性和反应的性质。单个神经细胞的兴奋活性可能按复杂的方式受到影响，可能随时间而改变，取决于细胞外和细胞内与神经相关离子如钠、钾、氯、钙等浓度等，以及暴露于这些离子的时间过程。另一些生物活性物质，如在炎症反应时存在的前列腺素，可能更进一步影响神经的敏感性。此外，神经还可能对非化学刺激如液体压力改变发生反应，其本身又可能取决于分布有神经的组织的性质。对于各种药剂如何影响神经反应（如疼痛反应），上述因素将导致相当大的临床不确定性。

例如，致力于鉴定和阐明各种设想的牙齿脱敏剂和治疗法的作用的研究，已经进行了几十年。牙神经主要分布在牙齿的中央髓部，但是也部分地延伸进入周围的“牙质”中。牙质是包含有微细的充液“牙质小管”的矿化胶原基质。很久前就已经知道，牙神经的活性（感觉为疼痛）可能由于微管液的流体压力改变而触发，例如可能由于探查或向牙齿吹气或者施加具有高渗透压的离子溶液而引发（特别是当牙质周围的保护性珐琅质受到损坏时）。相应地，据报导，一种对牙齿超敏感性有效的治疗方法，包括用化学或物理的方法封闭或阻塞牙质小管（Scherman & Jacobsen, J. Am. Dent. Ass. 123, 57 - 61 (1992)）。此外，钾盐和锶盐，特别是硝酸钾和氯化锶已经被用于牙膏中，并且据报导，连续使用二至六周之后，能降低牙齿的敏感性（Scherman & Jacobsen, 同上；Silverman, Comp. Cont. Dent. Educ. 6, 131 - 136 (1985)）。通常有助于解释这种设想的脱敏活性的一个机制是，沉淀的钾离子或锶离子阻断或抑制了牙质小管内的液流（Scherman & Jacobsen, 同上, Knight et.

al., J. Periodontal Res. 64,366 - 373 (1993))。这种解释与上述的化学和物理封闭治疗是一致的, 并且看来也与临床观察是一致的: 为了达到基本的脱敏效果, 需要治疗几周时间。

许多研究试图阐明不同的离子对牙神经活性的另一些可能的作用, 并且已经证实, 这些作用随所用的临床或实验系统不同而可能有很大的改变。例如, 当把钾离子用于暴露的牙髓时会引起疼痛, 但用于牙质则不引起疼痛 (Nahri 等, Arch. Oral Biol. 27,1053 - 58 (1982))。有报导表明, 当把高渗的钙盐和镁盐用于牙质时, 能激发疼痛和/或短暂的神经电活动, 可能是由于渗透压作用诱发的牙质小管中水的流动而引起的(Orchardson, Lisney & Matthew(eds.), Current Topics in Oral Biology, University of Bristol Press(Bristol: 1985), pp. 205 - 215, Nahri, 同上, Markowitz & Kim, Proc. Finn. Dent. Soc. 88 (Supp.1), 39 - 54 (1992))。另一方面, 对暴露的牙神经 (例如由于深度擦伤牙质而暴露的) 进行的电活动研究表明, 各种二价阳离子 (特别是钙离子和镁离子) 可能抑制神经的电反应, 而一价钾离子先激发短暂的电反应, 随后出现兴奋性抑制 (Markowitz & Kim, 同上; Orchardson, 同上)。在最后的分析中, Markowitz 和 Kim 小组得出结论认为, 依据直接的神经细胞膜功能, 难以解释现有的离子脱敏牙膏的临床脱敏作用(需要治疗几周), 并且以暴露的神经进行的研究, 可能不能反映临床观察到的疼痛诱发机制 (Markowitz & Kim, 同上)。

人皮肤具有的感觉和结构环境比牙齿要复杂得多。例如, 皮肤包含有神经和高度特异性的感受器, 它具有特异性的功能和分布, 以便能区分导致如热、冷、压迫、痛、痒等不同感觉的刺激。除正常的感觉刺激之外, 皮肤中的神经还能对本身的或外来的化学物质发生反应, 如蛋白酶、前列腺素、补体系统分子、过敏原、促细胞分裂剂等, 这些物质可能由于组织损伤或环境暴露而出现。对抗一种感觉到激源的有效的药剂 - 例如用于治疗皮肤炎症的类固醇药剂 - 对其它感觉刺激如压迫、热或由于使用皮肤护理品而引起的暂时性刺痛或痒是无效的。相反, 如果仅仅为了消除一种感觉刺激 - 如暂时的刺痛或痒 - 使用对处理部位所有的感觉或者甚至运动活性都能有效抑制的局部麻醉剂是不适合的。表皮的结构基质具有“屏蔽功能”, 使情况更复杂了, 这种屏蔽功能倾向于排斥或阻止外部物质的进入, 包括可能有治疗作用的药剂。

因此，理想的是能够找到这样的药剂，它们对抑制皮肤中某些确定的感觉反应（例如痛或痒）有效，而对相同组织中的其它神经反应（例如触觉）没有不利影响。

发明概述

5 本发明涉及二价锶阳离子（ Sr^{2+} ）及其盐作为提供快速、有效和安全的局部皮肤抗刺激作用成分的应用，并涉及含有这种阳离子的制剂。本发明的一个目的是提供可用于抑制由于暴露于化学物质或环境因素，或者由于组织炎症，损伤或其它皮肤病理因素而引起的皮肤刺激作用的成分、制剂和方法。本发明对防止、减轻或消除由于如下原因而引起的可能的刺激作用特别有用：含有其它刺激性成分的局部用品，主要包括
10 化妆品如含羧酸或其它脱皮剂的用品，脸部脱皮、剃须用品，遮光用品，除臭剂和上述的其它化妆品，以及含有刺激性活性成分或赋形剂的局部使用药品，和其它如肥皂、去污剂、溶剂等局部使用的，或使用中与身体局部接触的用品。因此，本发明可满足通过制剂和成分来防止或减轻可能由局部用品引起皮肤刺激作用的明确要求。本发明对于防止，减轻
15 或消除由皮肤疾病或其它状况如环境性暴露于刺激性化学药品或影响因素如风、热、冷和极端的湿度引起的皮肤刺激作用也是有用的，包括与这些条件有关的内在的刺激作用以及可能由于使用局部用品而加重的刺激作用。

20 本发明的优选实施方案应用了与一种或多种离解的阴离子伴随存在的（如以盐的形式），溶解或分散在适当赋形剂中的抗刺激剂量的锶阳离子，优选的阴离子是酸性阴离子如氯化物、硝酸化物、硫酸化物、乙
酸化物、葡糖酸化物或草酸化物阴离子。与本发明有关的研究已显示，通过选择适合的伴阴离子，可使本发明阳离子的抗刺激作用达到最优。
25 特别优选的阳离子-阴离子对包括氯化锶、硝酸锶和乙酸锶。

在优选的实施方案中，本发明的阳离子是以大约 10 至 3000mM 浓度包含在适当的局部赋形剂中，更优选的浓度是大约 50 至 2000mM，而最优选的是大约 100 至 1000mM。在许多情况下，例如当本发明的制剂中包含刺激成分，如脱皮剂成分时，优选的最高浓度范围是从大约 250 至
30 大约 500mM。用例如单一的锶盐可以得到适合的阳离子浓度，或者还可以用多种不同阳离子的盐组合，产生所需的总阳离子浓度。

在另一个优选的实施方案中，本发明的锶阳离子被混合在一个局部

用品制剂中，该制剂中另外还含有可能的刺激性成分，阳离子的总量能够有效地减轻或消除由此刺激成分引起的刺激作用。

5 在另一个优选实施方案中，本发明的阳离子与一种或多种选定的阴离子配对，以便在配制的组合物中得到所需的酸性或碱性水平，并得到能够有效地减轻皮肤刺激作用的总阳离子浓度。在一个这样的特别优选的实施方案中，锶是结合在羧酸或其它脱皮剂制剂中，伴有一种或多种适当的阴离子，使羧酸制剂的 pH 保持在 pH 1 - 6 的范围内，更优选地是在 pH 2 - 4 的范围内。应该理解，当制剂应用无水赋形剂时，制剂的酸度不能以一般的 pH 术语来表示，而应当表现为该制剂作用于皮肤时的
10 酸度，因为在皮肤细胞内、外都存在水。

在另一个实施方案中，本发明的阳离子在制剂中可与其它抗刺激剂结合，如类固醇或非类固醇抗炎剂，或者其它的物质如芦荟、春黄菊、 α -红没药醇、光亮可乐果(Cola nitida)提取物、绿茶提取物、茶树油、甘草提取物、尿囊素、尿素、咖啡因或其它黄嘌呤类、甘草酸和其
15 衍生物或者与本发明人在 1994 年 12 月 21 日提交的共同未决美国专利申请系列 08/362,101，08/362,097，08/362,058 和 08/362,055 号（题目为“减少皮肤刺激的制剂和方法”）中鉴定的抗刺激剂，从而达到多种抗刺激剂作用。

本发明还进一步提供治疗、减轻或消除皮肤刺激作用的方法，包括
20 局部使用含有抗刺激作用有效量的锶的制剂。这种阳离子制剂还可能包含一种或多种可能的刺激性成分。此外，该阳离子制剂可以分别地，在使用另一种可能含有刺激性成分的用品之前使用，或者该阳离子制剂还可以单独使用，用于防止刺激作用发生或治疗由于如皮肤疾病、暴露于化学刺激剂或暴露于环境因素而原先存在的刺激作用。

25 附图说明

图 1 - 4 描绘在乳酸皮肤刺激攻击实验中，用 250mM 硝酸锶（及对照）对一组人进行治疗的实验数据，显示刺激反应的时间进程（图 1），随时间累计的刺激作用（图 2），以及对受试者逐个累计的刺激抑制作用
和刺激反应（图 3 和图 4）。

30 图 5 - 8 描绘在辣椒素皮肤刺激攻击实验中，用 250mM 硝酸锶（及对照）对一组人进行治疗的实验数据，显示刺激反应的时间进程（图 5），随时间累计的刺激作用（图 6），以及对受试者逐个累计的刺激抑制作用

用和刺激反应（图7和图8）。

图 9 - 12 描绘在乙醇酸皮肤刺激攻击实验中, 用 250mM 硝酸锶(及对照)对一组人进行治疗的实验数据, 显示刺激反应的时间进程(图 9), 随时间累计的刺激作用(图 10), 以及对受试者逐个累计的刺激抑制作用和刺激反应。

图 13 - 16 描绘在过氧化苯甲酰皮肤刺激攻击实验中, 用 250mM 硝酸铈 (及对照) 对一组人进行治疗的实验数据, 显示刺激差异反应的时间进程 (图 13), 随时间累计的刺激差异 (图 14), 以及对受试者逐个累计的刺激差异抑制和刺激差异反应 (图 15 和 16)。

图 17 - 20 描绘剃须后海水皮肤刺激攻击实验中, 用 500mM 硝酸锶 (及对照) 对一组人进行治疗的实验数据, 显示刺激反应的时间进程 (图 17), 随时间累计的刺激作用 (图 18), 以及对受试者逐个累计的刺激作用抑制和刺激反应 (图 19 和 20)。

图 21 - 24 描绘在剃须后乳酸皮肤刺激攻击实验中, 用 500mM 硝酸锶 (及对照) 对一组人进行治疗的实验数据, 显示刺激反应的时间进程 (图 21) , 随时间的累计刺激作用 (图 22) , 以及对受试者逐个累计的刺激抑制作用和刺激反应 (图 23 和 24) 。

图 25 描绘在乳酸皮肤刺激攻击实验中的实验数据, 显示以不同浓度 (31 - 500mM) 施用的硝酸铈对累计刺激作用的抑制效果。

发明详述

通过有关本发明的人类临床试验已经证实，阳离子锶（II）（ Sr^{2+} ）以适当的浓度和赋形剂局部用于皮肤时，对抑制相当严重的由于局部使用羧酸类皮肤刺激剂乳酸，以及皮肤刺激剂乙醇酸、辣椒素，辛酰基水杨酸，苯甲酰过氧化物，和剃须后用海水刺激等引起的如下刺激反应是有效的：螫刺，烧灼，刺痛，痒和/或红斑。含有锶钠阳离子的制剂可用于抑制广泛局部用品引起的刺激反应，如由含有可能引起刺激感觉的如下成分，脱皮剂，防晒剂，类视色素，止汗剂，除臭剂，抗粉刺剂等用品引起的刺激反应。例如，本发明的阳离子可用于防止或减轻由 α -或 β -羧酸， α -酮酸和其它羧酸，以及类视色素，苯酚，过氧化物和类似的刺激剂引起的皮肤刺激作用，这些成分既存在于家用或化妆师用的非处方局部用品中（例如1-吡咯烷酮-5-羧酸，辛酰基水杨酸， α -羟基癸酸； α -羟基辛酸，葡糖酸内酯，甲氧丙基葡糖酰胺，草酸，苹

果酸，酒石酸，杏仁酸，二苯乙醇酸，和葡糖酸），并且也存在于某些含有大剂量（例如，12 % w/w 或甚至更高）这类刺激剂的处方局部药品中。由于这类刺激性成分的组合物如乳酸/水杨酸组合物的羧酸/类视色素组合物引起的刺激作用，以及由于这类成分纯异构体引起的刺激作用，也能被本发明的制剂抑制。此外，含有这种阳离子的制剂还可用于减轻由于皮肤天生地对局部用品超敏感而引起的刺激作用（如皮肤干燥，“冬季瘙痒”，和其它炎症或损伤状态），并可用于减轻仅由于这些状况在甚至未使用其它局部用品时而发生的刺激作用。本制剂还可用于治疗非人动物的皮肤刺激作用，例如狗或猫由于跳蚤或其它皮肤疾病状态而引起的刺激作用和因此而导致的抓伤。

本发明抗刺激剂化合物和制剂的另一个优点是，它们不具有不希望产生的麻醉性副作用，利多卡因和其它类似的皮肤局部麻醉剂显示有这种麻醉作用。在此所述的临床试验中，对于受试者使用本化合物的溶液，一般未报告有不同于单独使用赋形剂而引起的感觉，也未报告有正常感觉的缺乏。

本发明的制剂

本发明的局部抗刺激剂制剂含有适合于对动物（特别是人）皮肤局部用药的赋形剂，以及对减轻，抑制或清除已存在的，或可能出现的皮肤刺激作用有效剂量的锶阳离子。当然，在制剂中该阳离子成分伴有一种或多种中和电荷的平衡阴离子，尽管在形成的制剂中，原来掺入赋形剂中的阳离子-阴离子对可能成为离解状态，或者在制剂中该锶阳离子还可能与存在于总制剂中的其它种阴离子结合。在一个实施方案中，该局部抗刺激剂制剂另外还含有，其本身能诱发皮肤刺激作用如与炎症有关的症状的刺激成分，例如化妆品或皮肤护理用品成分，或者药剂学活性成分或药物成分。

本发明的局部抗刺激剂制剂，含有的二价锶阳离子（ Sr^{2+} ）浓度对试图消除的皮肤刺激（如炎症）症状有防止或减轻（此后称为“抑制”）效果。此制剂在适当的局部使用赋形剂中，优选地含有这种阳离子成分的总浓度大约为 10 - 3000mM，更优选的大约为 50 - 2000mM，而最优选的是大约 100 - 1000mM，在许多例子中，例如当本发明的制剂含有刺激成分如脱皮剂成分时，优选的最高浓度范围是大约 250 - 500mM。这种优选的浓度范围，相当于制剂中这种阳离子的生物可利用

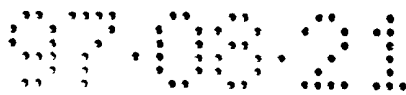
形式，特别是相当于与锶阳离子不溶性的，或共价结合形式相反的可离解的水溶性形式。如果制剂中含有其它抗刺激剂化合物，那末可采用较低浓度的本发明的阳离子。

- 5 优选的阳离子浓度还可以以重量/体积百分数或重量/重量百分数的方式表示，取决于制剂中赋形剂和其它成分的浓度，稍有不同。因此，举例来说，当其中赋形剂的浓度为 0.93g/ml（如在 50：50[按体积]的 95% 乙醇和水混合物中）。并且阳离子成分是以硝酸锶（分子量 212）的形式掺入，那么，代表性的容积克分子浓度值大致有如下的相应值。

10mM	0.21% (w/v)	0.23% (w/w)
50mM	1.05% (w/v)	1.14% (w/w)
100mM	2.1% (w/v)	2.28% (w/w)
250mM	5.3% (w/v)	5.7% (w/w)
500mM	10.5% (w/v)	11.4% (w/w)
1000mM	21.2% (w/v)	22.8% (w/w)
1500mM	31.7% (w/v)	34.2% (w/w)

- 10 上面表示出的浓度范围说明了典型的局部剂量应该是在 5cm × 5cm 面积（25cm²）的皮肤上大约有 0.5 克阳离子制剂。临床研究已表明，这个优选的浓度范围一般对抑制皮肤刺激作用是有效的，并且在典型的局部使用赋形剂中也容易配制，用于皮肤时不会遗留任何明显可见的残留物。较高浓度的制剂，如饱和的软膏或其它形式也可以成功地使用，特别
- 15 特别是在不严格地考虑可见的外观时可以使用（如在治疗性使用中）。

- 而且，如下所述的常规临床评价法，可用于最优化这种阳离子的浓度，并可用于确定是否较低，或较高的浓度适合于某一给定的制剂或刺激作用征兆。例如，阳离子的浓度可被调整为占制剂的一定量，即对使用者一定皮肤面积一般可用的量，这将在某种程度上取决于局部赋形剂的物理性质（例如润肤液与液体喷雾赋形剂相比较）。同样，当制剂中含有促进皮肤渗透作用的成分，或含有其它增加阳离子透过角质层到达它们抗刺激活性位点能力的物质时，所需的阳离子量可以减少。优选的情况是，本发明制剂包含的阳离子抗刺激剂剂量，如下述临床试验方案所例证，当对整个敏感检测人群通过累计刺激作用平均降低数来测定
- 20 时，对于敏感的个体能抑制刺激作用至少约 20 % 或更多。另一种情况是，
- 25



本发明制剂包含的抗刺激剂阳离子剂量，当通过对以逐个个体为基础的（治疗区与对照区比较）累计刺激作用降低进行测定时，对至少大约 10 % 的敏感人群，能抑制刺激作用至少约 40 % 或更多。这后一种效力测定反映了如下事实，即本制剂与许多治疗药品类似，对某些，而不是全部，敏感的人群，有时可能能够有效地给予显著的好处。

如果制剂中与本发明的阳离子成分一道还含有某种其它抗刺激成分，本发明阳离子最佳浓度还可以降低至上述优选的范围以下（或在其之内），特别是预期通过进一步加入下列成分，可以使用更少量的（例如减半的）锶阳离子（ Sr^{2+} ），而仍然保持类似的抗刺激剂活性水平，例如大致相等浓度的钾通道介导、调节或阻断剂，钙通道阻断或调节剂，或钠通道阻断剂，或者其它抗刺激剂如类固醇或非类固醇抗炎症剂。在本申请人 1994 年 12 月 21 日提交的共同未决美国专利申请系列 08/362, 101, 08/362,097, 08/362,058 和 08/362,055 号（题目为《减少皮肤刺激作用的制剂和方法》）中，叙述了适当的辅助性抗刺激成分的实例，在此完整地引入作为参考。为了进一步抑制刺激作用或症状，还可以在本发明的制剂中掺入其它有益的抗刺激成分，如芦荟、春黄菊、 α -红没药醇、光亮可乐果提取物、绿茶提取物、茶树油、甘草提取物、尿囊素、尿素、咖啡因、或其它的黄嘌呤，以及甘草酸和它的衍生物。

通过将适当剂量该阳离子适合的盐形式，连同所要求的其它皮肤护理成份混合加入所选用的制剂赋形剂中，可使本发明的阳离子成分有利地被掺入该制剂中。从制剂的观点出发，优选的是，所选用的盐在制剂赋形剂中应该是充分可溶的，以便形成具有理想的物理和局部使用特性的相容的制剂。应该意识到，取决于所选用的制剂赋形剂，本发明阳离子盐的形式，在制剂中可能是离解状态（在这种情况下也可能与存在于制剂中的其它阴离子结合），或者这种盐的形式可能基本上保持结合状态。高度优选的情况还应该是，选用的盐（或几种盐）是充分水溶性的，这样当用于皮肤时，阳离子成分（和相对应的平衡阴离子）可以离解，并被吸收进入含水的皮肤环境中。此外，很显然，所选用的特殊的盐成分应该是局部可接受的，并且优选地其本身没有刺激性，没有毒性的，否则对使用者有害。

考虑到这些情况，应该意识到，为了达到本发明的目的，在本制剂

中可使用各种局部可接受的锶阳离子/平衡阴离子盐成分。鉴于本发明的公开内容，基于已知的物理学（例如溶解度）药理学和毒理学数据，并且必要时可应用常规的实验，本领域的技术人员是能容易地鉴别出这类盐。

- 5 可能适合用于本发明锶阳离子的平衡阴离子成分，包括各种单价，二价和三价的无机和有机阴离子。可能适合的无机阴离子包括硝酸化物，硫酸化物，卤素（特别是氟、氯、溴和碘），碳酸化物，碳酸氢盐，氢氧化物，氧化物，过氧化物，亚硝酸化物，硫化物，硫酸氢盐，过硫酸化物，甘油磷酸化物，连二磷酸化物，硼酸化物，钛酸化物。可能适
- 10 合的有机阴离子包括羧酸，烷氧基化物(alkoxylate)，氨基酸，肽，饱和和不饱和有机酸，以及饱和和不饱和脂肪酸。特别的实例包括如下阴离子：柠檬酸化物，草酸化物，乙酸化物，葡糖酸化物，乳酸化物，酒石酸化物，马来酸化物，苯甲酸化物，丙酸化物，水杨酸化物，抗坏血酸化物，甲酸化物，琥珀酸化物，亚叶酸化物，天冬氨酸化物，邻苯二甲
- 15 酸化物，油酸化物，棕榈酸化物，硬脂酸化物，月桂基硫酸化物，羊毛酸化物，十四烷酸化物，山箭酸化物、酪蛋白酸化物、环己烷氨基磺酸化物、泛酸化物、EDTA和其它多氨基聚羧酸化物、糖精、巯基乙酸化物、月桂酸化物、羟苯甲酸甲酯、对羟苯甲酸丙酯、蓖麻醇酸酯和山梨酸酯。鉴于上述公开内容应该认识到，其中某些适合的阴离子，特别是
- 20 各种羧酸阴离子，其本身就是各种局部用品（例如脱皮剂用品）中的已知活性成分，因此可见，这些活性阴离子成分可以同本发明的抗粉刺剂平衡阳离子一道被掺入到实用的制剂中。

与本发明有关的临床试验已知证实，某些阳离子-阴离子对作为抗刺激剂特别有活性。这些包括氧化锶，硝酸锶，和乙酸锶。

- 25 其中的阴离子是酸的这些和其它一些阳离子-阴离子对也是优选的，因为这些离子对在许多通常的局部赋形剂中，一般都显示出较高的溶解度，并且在用于皮肤时有适度的离解作用。此外，当希望所形成的制剂保持在相对酸性的pH水平时，强酸阴离子成分可能是实用的，例如在配制羧酸或其它酸性脱皮剂用品的情况下，如果制剂不是相对酸性
- 30 的，该用品减少皮肤皱纹或产生其它有益作用的活性可能降低。但是无论如何，在这种情况下通过用适当的酸（或者必要时用碱）调节制剂，可以达到理想的酸性水平。

在一个特别优选的实施方案中，本发明的锶阳离子成分是被组分在羟酸或其它脱皮剂制剂中，并伴有一种或多种适合的阴离子或其它种类的酸，以便使这种羟酸制剂的 pH 保持在 pH1 - 6 的范围之内，而更优选的是在 pH2 - 4 的范围内。应理解的是，当制剂使用无水赋形剂时，
5 制剂的酸度就不能以通常的 pH 术语来表示，而应当表现为该制剂用于皮肤时的酸度，因为在皮肤细胞内、外都存在水。

适合于与本发明制剂一道使用的局部应用赋形剂，是化妆技术和药剂技术所熟知的，这种赋形剂（或赋形剂成分）包括：水、有机溶剂如醇（特别是容易从制剂挥发的低级醇如乙醇），乙二醇（如甘油），脂
10 族醇（如羊毛脂），水和有机溶剂的混合液（如水和醇混合液），以及有机溶剂如醇和甘油的混合物（也可随意地加入水），脂类物质如脂肪酸，酰基甘油（包括油如矿物油，以及天然或合成的脂肪），磷酸甘油酯，神经鞘脂类和蜡，蛋白质类物质如胶原和明胶，硅酮类物质（不挥发性的和挥发性的都可以）如环甲基聚硅氧烷，demethiconol，和二甲基
15 基聚硅氧烷 copolyol（Dow Corning），烃类物质如凡士林和角鲨烯，还包括阴、阳离子和二性离子表面活性剂和肥皂，持续性释放赋形剂如微海绵和多聚物基质，稳定剂和悬浮剂，乳化剂，其它适合于皮肤用药的赋形剂和赋形剂成分，以及上述的，或本技术领域已知的局部赋形剂成分的混合物。这种赋形剂还可能进一步包括适于改善这种应用制剂稳
20 定性或效果的成分，如防腐剂，抗氧化剂，皮肤渗透促进剂，持续性释放物质等。这类赋形剂或赋形剂成分的例子是本技术领域熟知的，并在如下参考文献中已有描述，Martindale - The Extra Pharmacopoeia
（Pharmaceutical Press, London 1993）and Martin（ed.）Remington's
Pharmaceutical Sciences。

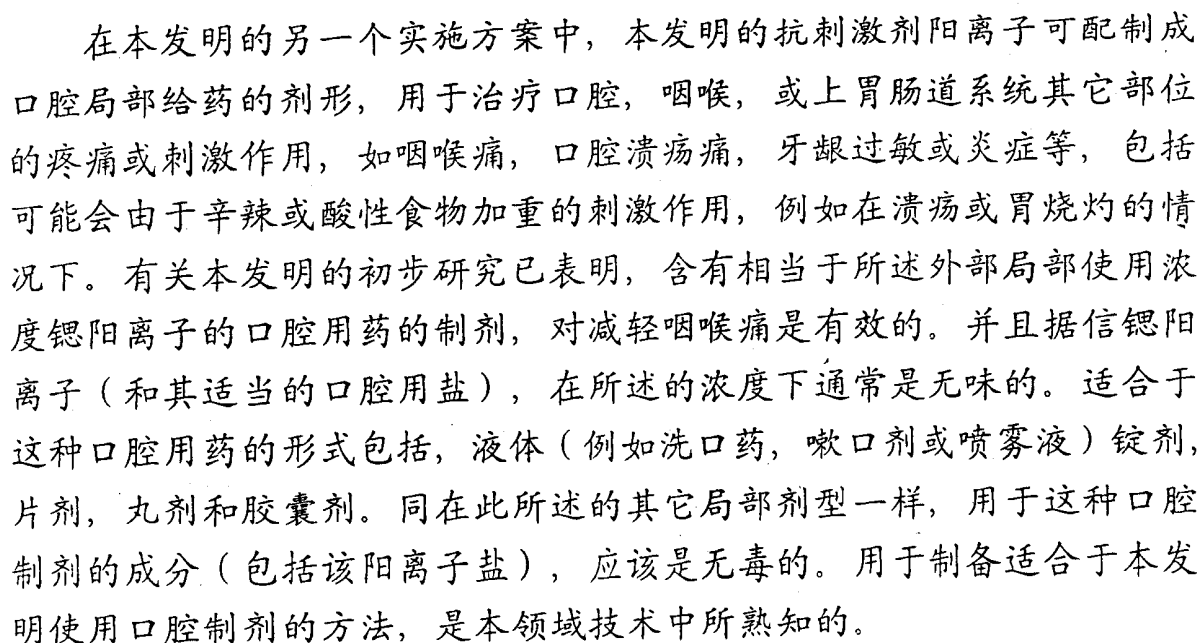
25 对适当赋形剂的选择，将取决于该制剂要求达到的特殊物理形态和输送的方式。适合形态的实例包括液体（包括本发明阳离子的溶解形式及悬液，乳化液等）；固体和半固体如凝胶，泡沫剂，糊剂，乳膏，软膏，“条棒”（如口红或腋下除臭棒），粉末等；还包括含有脂质体或其它载体囊泡的制剂，用于在肠或阴道的栓剂，乳膏，泡沫剂、凝胶或
30 软膏，以及其它形态的制剂。一般的施用方式包括用手指涂抹，实物施用器具如布，纸巾，棉花棍，小棒或刷子（如通过在临用前用该制剂浸润施用器具，或者对皮肤施用或粘附已含有该制剂的施用器具制备品 -

如经处理或预湿的绷带，擦拭巾，洗涤巾，或小条），喷涂（包括薄雾、气溶胶或泡沫喷雾），滴加使用（例如耳滴剂或眼滴剂），撒布（如以该制剂的适合的粉末剂型），浸泡，和注射（特别是皮内或皮下注射）。为了增加例如对真皮的透入，还可以有效地应用离子电渗入法或其它电磁增强输送系统。

制备各种形式制剂的方法学和材料，在下列文献中也已叙述：Anthony L.L. Hunting（编），“化妆品制剂配方集（Vol.2）-霜剂、洗剂和乳剂”，Micelle Press（England. N. J. 1993）。参阅例如第7章，pp.5 - 14（油和凝胶），第8章，pp.15 - 98（基质和乳胶），第9章，pp.101 - 120（“全能用品”），第10章，pp.121 - 184（清洁面膜，霜剂，洗剂），第11章 pp.185 - 208（粉底，雪花膏和日霜），第12章，pp.209 - 254（润肤剂），第13章，pp.297 - 324（面部护理用品），第14章，pp.325 - 380（手用品），第15章，pp.381 - 460（身体和皮肤乳液及洗液），和第16章，pp.461 - 484（婴儿用品），上述内容在此被引入作为参考。

本发明的制剂可以被最优选地配制成使制剂的阳离子成分（当与任何随同的平衡阴离子成分同时存在时），在皮肤上使用时基本上是看不见的。虽然此种阳离子（和阴离子）成分，即使在使用于身体非暴露部分时，一般理想地也是不可见的，但对于用于脸部或身体其它暴露部分的许多化妆品制剂，这点是特别确实的。应该认识到，在某些情况下，特别是当用于有色的脸部皮肤护理用品如胭脂，斑点掩蔽用品，口红等，制剂将被设计成在皮肤上是可见的，在这种情况下，理想的是该阳离子成分本身是“看不见的”，也就是说，它不会不利地改变整个制剂用于皮肤时的外观。

关于这点，对于本发明的临床研究已表明，当使用一般的局部赋形剂时，采用比在皮肤上能出现可见的阳离子（或盐）残留物的阴离子浓度低很多的浓度，仍可达到抗刺激剂的效果。例如，500mM 硝酸锶在硅酮类赋形剂中的调和制剂（Dow Corning 环甲基聚硅氧烷 [DC 344]：环甲基聚硅氧烷/二甲基聚硅氧烷醇 [DC 1401]：环甲基聚硅氧烷/二甲基聚硅氧烷 polyol [DC 3225C]：水，10：20：15：55），形成白色不透明的洗液，用于代表性受试者的皮肤时，一般不会留下任何可见的残留物。



在许多临床试验中，对本发明制剂的抗刺激剂效果进行了检验和证实，在如下实施例中将叙述其结果。尽管这些实施例将对在此所述的本发明的各个方面及优选的实施方案作进一步阐明，但它们仅仅是实施方案，不应该认为是对在权利要求中所述的本发明范围的限制。

抗刺激作用活性的临床研究

20 临床试验的目的是确定锗阳离子局部制剂是否能，以及能多大程度地减轻或防止由某些严重的皮肤刺激物引起的皮肤刺激作用，这种皮肤刺激物特别包括乳酸和乙醇酸（它们是羧酸），辛酰基水杨酸（一种 β -羧酸酯）和辣椒素（从已知具有皮肤刺激性的辣椒粉和红辣椒中分离出的）。试验是按双盲法，以随机化的、赋形剂对照的方式进行。用本发明的各种制剂对 740 多人进行了试验。结果证实了本发明的制剂具有高度可重复的抗刺激活性。

1. 试验方案

大多数试验是在用乳酸作为皮肤刺激剂的情况下进行的，试验方法通常如下。

30 受试者是经过筛选的妇女，她们显示出对待测刺激剂的刺激作用有正常或高于正常水平的敏感性。试验分多组进行，每组 7 - 12 名受试者。受试者被告知在临床试验的那天不要使用任何化妆品或脸部洗液。受试

者在临床使用待测液之前，用 Ivory 肥皂块洗脸。

在用于受试者的皮肤之前，在适当的赋形剂中配制乳酸皮肤刺激剂组合物。在大多数试验中，该刺激剂组合物是溶解于 10 % 乙醇水溶液中的 7.5 % 乳酸。

5 (A) 在对皮肤使用皮肤刺激剂之前 15 分钟 (“预处理试验”)，或者 (B) 在使用皮肤刺激剂的同时 (“0 时间试验”)，使用含有已测量镉盐 (浓度 250mM) 的待测抗刺激制剂。在 0 时间试验的情况下，在抗刺激制剂中包含有乳酸刺激剂和本发明的阳离子抗刺激成分，而在预处理试验中，抗刺激剂制剂是单独配制 (一般在 Elizabeth Arden “差异明显的精制调色剂 (Visible Difference Refining Toner)” 中配制，这是一种市售的醇类化妆品溶液)，在使用刺激剂组合物之前 15 分钟使用。对照试验是通过在受试者对侧部位的皮肤上使用具有等摩尔量氯化钠的相应制剂 (预处理和/或皮肤刺激组合物) 来进行，一般情况下，待测物施用于受试者的面部。

15 所有的待测液 (包括对照) 都是按双盲法，用随机的方式，以预先放置在编号小瓶内的制备液，按标示用于面部 (或其它测定部位) 的右侧或左侧。待测液一般是用棉花棍 (擦拭 6 次) 或用海绵器具对面部面颊区使用，以鼻中线延伸至颊中心，并以颧骨向下延伸至颞线。先用于右侧，然后用于左侧。

20 对受试者皮肤的每个测试例，记录感觉评定分值，每分钟记录 1 次，连续 15 分钟，或者直到连续 3 次得到 “0” 刺激分值为止。如下标示分值被用于感觉评定：

分值	刺激作用描述
0	无任何刺激作用
1	轻微刺激作用 -- (刚刚可觉察的刺痛，烧灼感或瘙痒)
2	轻度刺激作用 -- (明确的刺痛，烧灼感或瘙痒)
3	中度刺激作用 -- (明显不舒适的刺痛，烧灼感或瘙痒，持续感觉的刺激作用)
4	严重刺激作用 -- (持续的刺痛，烧灼感或瘙痒，非常不适，可能干扰日常工作)

分别对阳离子治疗区和对照治疗区，对每个受试者，以及对作为整体的

各试验组，进行症状分值累计。为了对较严重的敏感受试者确定抗刺激效果，对于没有报告有至少一个治疗区累计分值至少为 7 的受试者，将被排除（以盲目的方式），不作进一步分析。从实际的角度出发，按上述标准，“0”和“1”的分值将被认为对商品是非常理想的，因为这样的反应可能不会使消费者停止使用这种产品。实际上某些消费者把根据分值“1”所代表的“刚刚可觉察的”感觉，看作是面部皮肤护理用品（特别是脱皮剂）具有如广告上所述作用的指标。相反，“2”、“3”和“4”的刺激作用分值，常常可能导致消费者再也不购买这种产品。

10 在那些感觉到刺激作用的受试者和皮肤样本中，这种刺激作用通常含一系列随时间改变的烧灼 - 刺痛 - 瘙痒反应。例如，一个受试者在最初可能感受到刺痛的感觉，但是片刻之后可能感受到没有刺痛感的瘙痒。一些经受较高水平刺激作用（例如分值为“3”或“4”）的受试者，除了感觉性刺激作用外，还偶尔表现有红斑（肉眼可见的炎症）。

2. 结果

15 如上面对 740 多名受试者进行的临床试验的一般说明，锶阳离子具有显著的，可重复的抗刺激剂作用，特别是如果与刺激剂化合物同时使用的情况下。本发明的各种阳离子盐（在 250mM 时），对累计刺激作用的平均抑制作用显示在下表中。

0 时间试验

<u>阳离子盐</u>	<u>抑制作用百分数</u>
氯化锶	60 %
硝酸锶	65 %

预处理试验

<u>阳离子盐</u>	<u>抑制作用百分数</u>
氯化锶	25 %
硝酸锶	50 %
乙酸锶	46 %

20 用 250mM 阳离子浓度进行的，取自几组受试者的一组代表性试验结果，被列在如下的表中。

预先处理试验

阳离子	阴离子	盐分子式	赋形剂	抑制作用百分数
锶	氯	SrCl_2	VIS DIFFERENCE	20
锶	硝酸根	$\text{Sr}(\text{NO}_3)_2$	VIS DIFFERENCE	56
锶	乙酸根	$\text{Sr}(\text{CH}_3\text{CO}_2)_2$	VIS DIFFERENCE	46

5 0 时间试验

阳离子	阴离子	盐分子式	赋形剂	抑制作用百分数
锶	氯	SrCl_2	10 % 乙醇	58
锶	硝酸根	$\text{Sr}(\text{NO}_3)_2$	10 % 乙醇	64

图 1 - 4 显示用硝酸锶 (250mM) 作为受试制剂 (0 时间试验) 抗刺激盐成分进行的一组试验的更详细的实验数据。图 1 显示该组实验中阳离子处理和非处理 (对照) 皮肤部位刺激反应的时间进程。图 2 显示相同实验组随时间的累计刺激作用, 而图 3 和图 4 显示对逐个受试者累计刺激作用抑制和经过治疗/未经治疗的刺激反应。尽管个体反应稍微有点不同, 但是受试制剂的总体效果是明显的。

b. 辣椒素的刺激作用试验

进行类似的临床试验, 用于评定本发明的阳离子对抑制由辣椒素引起的刺激作用的效果。临床试验方案与用乳酸进行的试验相似, 只是刺激剂/抗刺激剂和对照制剂是用于受试者的手臂, 将本发明的待测化合物配制在 Elizabeth Arden “差异明显的精制调色剂” 中, 以此调剂与等摩尔氯化钠混合作对照。将在编号小瓶内的待测液 (和对照液) 用于受试者的左臂或右臂。在受试者的每支前臂上放置一片模板 (1.5 英寸 $\times$ 4.0 英寸), 用于标明用药区域。将含有本发明抗刺激剂阳离子的预先处理液施用于标明的给药区, 并在四周延伸超越 1 英寸, 使之干燥 5 分钟。然后由临床医师将 0.5ml 0.15 % 辣椒素乳液或者以辣椒素溶液浸湿的棉花棍, 对每支手臂用药, 用戴手套的手指擦拭乳液。对每支手臂依次进

行待测制剂和对照制剂的使用和评分。对于使用乳液的，在使用后 5 分钟开始记录分值，每分钟记录 1 次，共 10 分钟，然后每 5 分钟记录 1 次，共 15 分钟（总共为 30 分钟），而对于使用溶液的是使用后立即开始，每分钟记 1 次共 15 分钟。用上述对乳酸试验的刺激作用标准进行评定，同时由鉴别技师作红斑出现的肉眼评定。

图 5 - 8 描述了此试验中一个代表性试验组的结果，其中抗刺激剂阳离子成分是以硝酸锶的形式（250mM）使用。图 5 显示该实验组中对于阳离子治疗的皮肤部位和非治疗的皮肤部位，刺激反应的时间进程。图 6 显示同一试验组随时间的累计刺激作用，而图 7 和图 8 显示对于受试者的逐个累计刺激作用抑制和经治疗/未经治疗的刺激反应。在此尽管再次可见个体反应稍有不同，但是受试制剂的总体效果是明显的。

c. 乙醇酸刺激作用试验

如下的实验方案与上述乳酸刺激剂试验方案类似，乙醇酸（在 10 % 乙醇水溶液中，浓度 6.0 %）被用作对受试组的皮肤刺激剂。硝酸锶作为抗刺激剂以共给药的方式使用（0 时间试验），表明在 250mM - 500mM 的浓度范围，对受试者抑制累计刺激作用达 64 % - 84 %。在图 9 - 12 中，例举了其中一次试验的时间进程数据和逐个受试者的数据。

d. 过氧化苯甲酰刺激作用试验

在此试验中，吸收了在上述刺痛/烧灼/瘙痒感觉乳酸刺激试验方案中，有过“2”级或更高反应的男女受试者。受试者局限于其本人报告了对过氧化苯甲酰有感觉（刺痛、烧灼、瘙痒）的人。

受试者被告知在作试验的那天不用化妆品或面部洗液。在试验前 24 小时内面部用过防晒剂的人，或者在试验前 12 小时内用过口服止痛剂的人都被取消试验资格。在使用待测液和对照液之前，让受试者用 Ivory 肥皂块洗脸。全部试验材料都按双盲法随机使用和记分。

通过使用 10 % 过氧化苯甲酰洗涤用品（“Oxy 10”）对一侧面部诱发刺激作用。对面部的另一侧以含有 250mM 硝酸锶作待测抗刺激剂的相同刺激剂组合物处理。过氧化苯甲酰用品中的无活性成分包括：柠檬酸、可可酰胺丙基甜菜碱、重氮烷基脲、甲基对羟苯甲酸酯、丙基对羟苯甲酸酯、柠檬酸钠、可可基羟乙磺酸钠、月桂基肌氨酸钠、水和苍耳树胶。

用戴手套的手指将各个组合物（在编号的称量瓶内）施用于面颊，

先用于右侧，然后立即对左侧用药。为了能在基础干扰水平以上测定刺激反应，可在试验中使试验液在脸上保留整整 10 分钟，而不是如商品过氧化苯甲酰用品，仅保留 1 - 2 分钟。

为了使少数受试者中，足够量的相对低刺激水平能被可靠地测定，并能确定刺激作用的真实差异，建立了不同的记分标准。用这种方法要求每个受试者评定面部二侧刺激反应差异的大小，如下所示：

得分	主观感觉的相对刺激作用
0	面部二侧无任何刺激作用，或者面部左、右侧间刺激作用无任何差别。
1	面部左、右侧间刺激作用有轻微的差别；差别刚刚能觉察，并且仅在想到时才明显。
2	面部左、右侧间刺激作用有明显的差别，差别是明显的，并且是立即出现的。

我们发现，这种同时的差异记分法使有可能对与本方案有关的低水平刺激作用进行精确的比较，因为对于受试者，要估计面部两侧都同时用药时刺激作用的差别，比按照用于乳酸和乙醇酸试验方案的依次按 0 - 4 的“绝对”记分法评定刺激作用要容易得多。另一方面，当存在高水平刺激作用时，应用顺序的“绝对”记分法是优选的，因为这样可避免不确定性和从面部的一侧到另一侧的转移作用。

图 13 - 16 描述了在此实验方案中用硝酸锶作抗刺激剂阳离子成分 (250mM) 得到的结果。图 13 显示该组试验中，阳离子治疗和非治疗 (对照) 皮肤部位差异刺激反应的时间进程。图 14 显示同组试验中随时间的累计刺激作用，而图 15 和 16 显示对逐个受试者为基础的累计刺激作用抑制以及经治疗/未经治疗的刺激反应。

e.剃须后海水刺激作用

已知对于皮肤敏感的人来说，海水可引起刺激作用，特别是皮肤由于刮脸或其它原因而被擦伤时。本试验将对该阳离子制剂的抑制刺激作用的能力进行测定，这种刺激作用是由海水对刮剃过的皮肤引起的。

女性受试者被告知，在试验前 24 小时内，对她们的腿部不要使用任何防晒剂，并且在试验前 12 小时内不要服用任何口服止痛药。受试者先用 Ivory 肥皂和一次性剃刀刮剃小腿侧面，范围从踝部延伸至膝部下，然

后涂用待测液，对照液和海水刺激液。所有的材料都按双盲法以随机的形式施用并记分。

刮剃皮肤之后，用化妆海绵从编号小瓶中取 1ml 处理液（待测液或对照液），分别涂于左右小腿。待测阳离子溶液含有溶于那诺纯水的硝酸铈（500mM，pH4.5），对照赋形剂是那诺纯水（pH5.5）。涂液后干燥 2 - 3 分钟。然后用吸满海水（La Jolla California）的化妆海绵，对左右小腿的预处理区域内施用海水刺激液。向受试者询问左右小腿刺激作用的等级水平（刺痛、烧灼或瘙痒），每分钟记录 1 次刺激作用分值，共记录 10 分钟。在此试验中，采用了上述乳酸刺激作用方案中 0 - 4 级的分值标准。

对每个受试者，以及对整批受试者的刺激作用分值进行累计。图 17 显示该批受试者阳离子治疗皮肤部位及非治疗（对照）皮肤部位的差异刺激反应的时间进程。图 18 显示同批受试者随时间的累计刺激作用，而图 19 和 20 显示基于受试者的逐个累计刺激作用抑制和经治疗/不经治疗的刺激反应。

5. 皮肤刮剃后乳酸的刺激作用

如下方案是与上述皮肤刮剃后海水刺激作用试验方案平行的试验，以含有 5 % 乳酸的商品润肤液施用于受试妇女对侧小腿刮剃过的部位。对照液是 Vaseline Smooth Legs and Feet（含有水，乳酸（5 %），甘油，异丙基棕榈酸酯，PEG - 40 硬脂酸酯，十六烷基醇，氢氧化钾，硬脂酸酯 - 2（steareth - 2），镁铝硅酸盐，卵磷脂，大豆甾醇，维生素 E 乙酸酯，tetinyl 棕榈酸酯，二甲基硅氧烷，薄荷醇，樟脑，硬脂酸，月桂酸 - 7（laureth - 7），苍耳树胶，聚丙烯酰胺，C13 - 14 异链烷烃，玉米油，香料，DMDM 海因，碘丙炔基氨基甲酸乙酯，EDTA 二钠，前列腺素，和紫罗兰 - 2 提取物），阳离子待测制剂含有在同上凡士林乳酸润肤液中配制的硝酸铈（500mM）。将 0.5g 待测液和对照液分别以戴手套的手指涂于右小腿和左小腿。向受试者询问右小腿刺激作用（刺痛，烧灼或痒）的等级水平，并记录刺激作用得分，每分钟记录 1 次，共 10 分钟。

对每个受试者，以及对整批受试者的刺激作用得分进行累计。图 21 显示该批受试者阳离子治疗皮肤部位及非治疗（对照）皮肤部位，差异刺激反应的时间进程。图 22 显示同批受试者随时间的累计刺激作用，而

图 23 和 24 显示基于逐个受试者的累计刺激作用抑制和经治疗/未经治疗的刺激反应。

实施例 2

剂量 - 反应研究

- 5 为了评价本制剂的剂量 - 反应行为, 用各种浓度锶阳离子进行了抗刺激剂活性的补充研究。应用上述的乳酸刺激试验方案, 其中抗刺激剂阳离子成分是硝酸锶 (31 - 500mM)。在如下表中列举了累计刺激作用抑制数据, 并作图描述在图 25 中。

浓度 (mM)	抑制作用百分数
31	27
62	32
125	42
250	72
500	82

10 实施例 3

补充的制剂实例

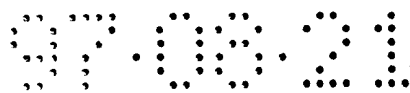
本发明的阳离子盐可以以各种浓度, 在多种可购得的局部赋形剂中配制, 也可以在各种可购得的局部化妆品中配制。形成的混合物通常不改变该化妆品的质地, 颜色, 粘稠度或其它物理性质, 并且可以用作

15 抑制局部刺激作用的制剂。

a. 硅氧烷赋形剂

- 500mM 硝酸锶局部洗剂的配制方法如下。将 10.58g 硝酸锶溶解于 55ml 去离子水中。再将此溶液与如下成分混合: 10ml 环甲基聚硅氧烷 (Dow Corning, “ DC344 ”), 20ml 环甲基聚硅氧烷/二甲基聚硅氧烷醇 (Dow Corning “ DC1401 ”) 和 15ml 环甲基聚硅氧烷/二甲基聚硅氧烷 copolyol (Dow Corning, “ DC3225C ”), 并搅拌 2 - 3 分钟。加入咪唑烷基脲 (0.5 %) 作防腐剂。形成乳白色洗剂 (100ml), 当用于白皙 (橄榄色) 皮肤时, 未见有残留物。
- 20

- 500mM 硝酸锶局部使用凝胶可配制如下: 将 5.29g 硝酸锶溶解于 17ml 去离子水中。再将此溶液与如下成分混合: 10ml 环甲基聚硅氧烷 (Dow Corning, “ DC344 ”), 7.5ml 环甲基聚硅氧烷/二甲基聚硅氧
- 25



烷醇 (Dow Corning, "DC1401"), 7.5ml 环甲基聚硅氧烷/二甲基聚硅氧烷 copolyol (Dow Corning, "DC3225C"), 和 8ml PEG - 8, 搅拌 2 - 3 分钟。加入咪唑烷基脲 (0.5 %) 作防腐剂。形成清亮浓稠的凝胶 (50ml)。

- 5 1500mM 硝酸铟局部使用凝胶可配制如下, 将 31.75g 硝酸铟溶解于 50ml 去离子水中。再将此溶液与如下成分混合: 10ml 环甲基聚硅氧烷 (Dow Corning, "DC344"), 20ml 环甲基聚硅氧烷/二甲基聚硅氧烷醇 (Dow Corning, "DC1401") 和 20ml 环甲基聚硅氧烷/二甲基聚硅氧烷 copolyol (Dow Corning, "DC3225C"), 搅拌 2 - 3 分钟。
- 10 加入咪唑烷基脲 (0.5 %) 和苧基醇 (1 %) 作防腐剂。形成清亮浓稠的凝胶 (100ml), 用于白皙皮肤的受试者, 留下可见的白色残留物。

- 带有甘油成分的 1500mM 硝酸铟局部使用凝胶可按如下制配。将 31.75g 硝酸铟溶于 60ml 去离子水中。再将此溶与如下成分混合 5ml 环甲基聚硅氧烷 (Dow Corning, "DC344"), 10ml 环甲基聚硅氧烷
- 15 /二甲基聚硅氧烷醇 (Dow Corning, "DC1401") 15ml 环甲基聚硅氧烷/二甲基聚硅氧烷 copolyol (Dow Corning, "DC3225C"), 和 10ml 甘油, 并搅拌 2 - 3 分钟。加入咪唑烷基脲 (0.5 %) 作防腐剂。形成清亮浓稠的凝胶 (100ml)。

b. 商品化妆品赋形剂

- 20 通过将各种剂量的铟盐与 Elizabeth Arden Visible Difference Refining Toner (一种含醇溶液) 混合, 可制配硝酸铟, 氯化铟和乙酸铟和局部使用溶液剂型。配制成在所述的试验方案中显示对抑制皮肤刺激作用有效的浓度。

- 类似地, 其它的硝酸铟溶液剂型, 可通过使抗刺激剂有效剂量的这种盐与如下成分混合来配制: Estee Lauder Clean Finish Purifying Toner Normal/Dry Oil of Olay Refreshing Toner Cleanser and Toner, Mary Kay Refining Refreshener Formula 2, Clearasil Clearstick Max Strength, 和 Oxy - 10 过氧化苯甲酰洗液。
- 25

- 硝酸铟局部洗剂剂型可通过使抗刺激剂有效剂量的这种盐与如下成分混合来制配: Chesebrough - Ponds Lotions (CCB - 3 - 83 - L15), Vaseline Intensive Care Lotion Smooth Legs and Feet, 以及 Lubriderm Moisture Recovery Lotion。类似地, 硝酸铟的浆液和乳膏剂型可通过使
- 30

抗刺激剂有效剂量的这种盐分别与如下成分混合来制配： Mary Kay Revival Serum （含 15 % 乳酸）， 和 L'Oreal Vichy Novactia Cream （含 2 % 辛酰基水杨酸）。

上述实施例的目的不是对本发明范围进行限制， 本发明的范围将在
5 下面的权利要求中阐明。具体地说，本领域的专业人员将能根据上述公开内容，构思各种等价方案和替代方案，这些方案都应包括在本发明的范围之内。

10

15

20

25

30

图 1

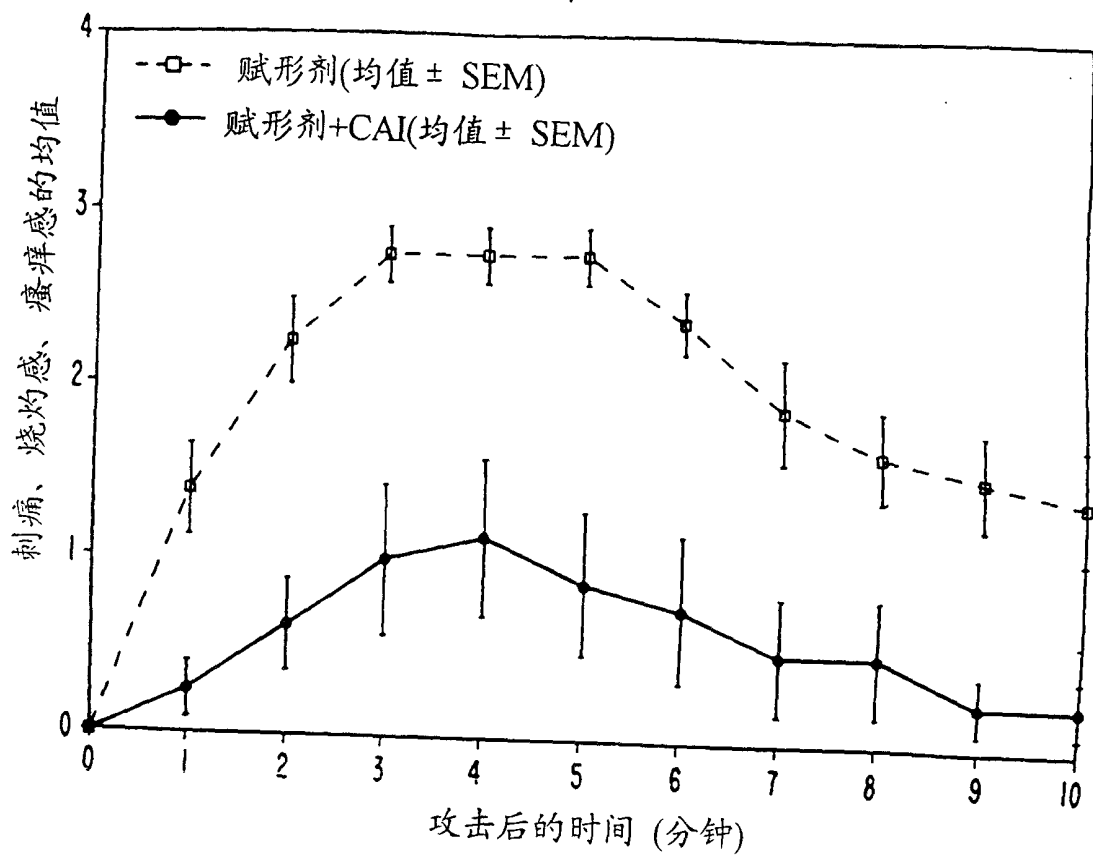


图 2.

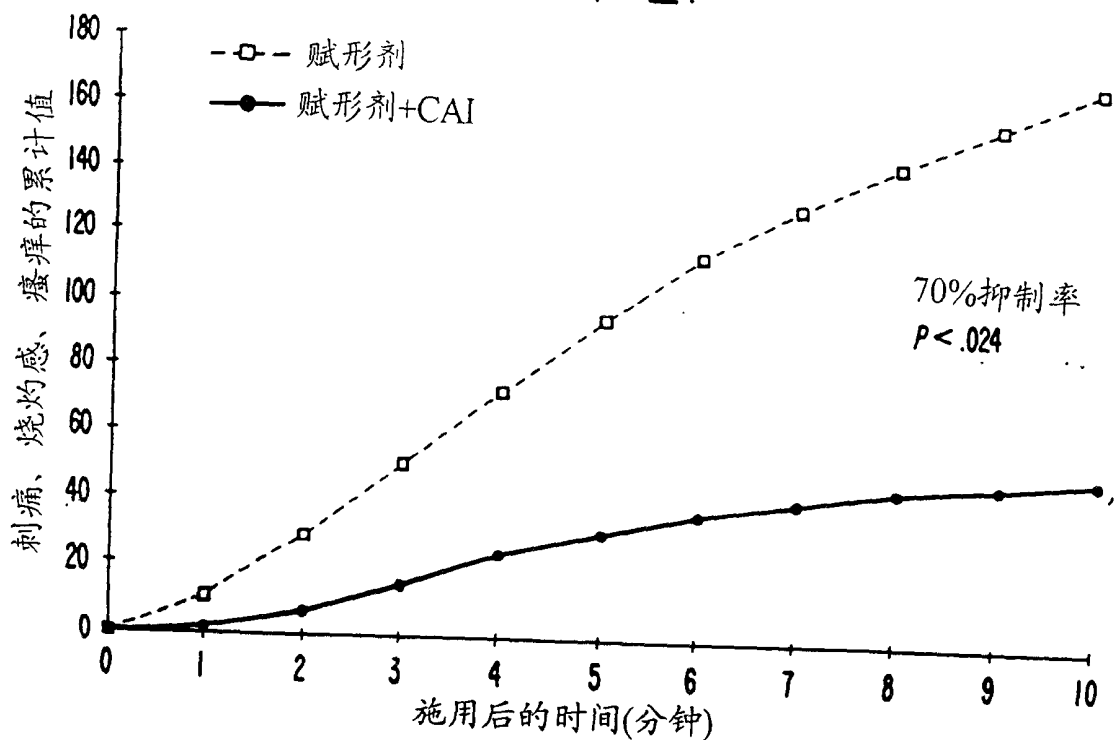


图 3

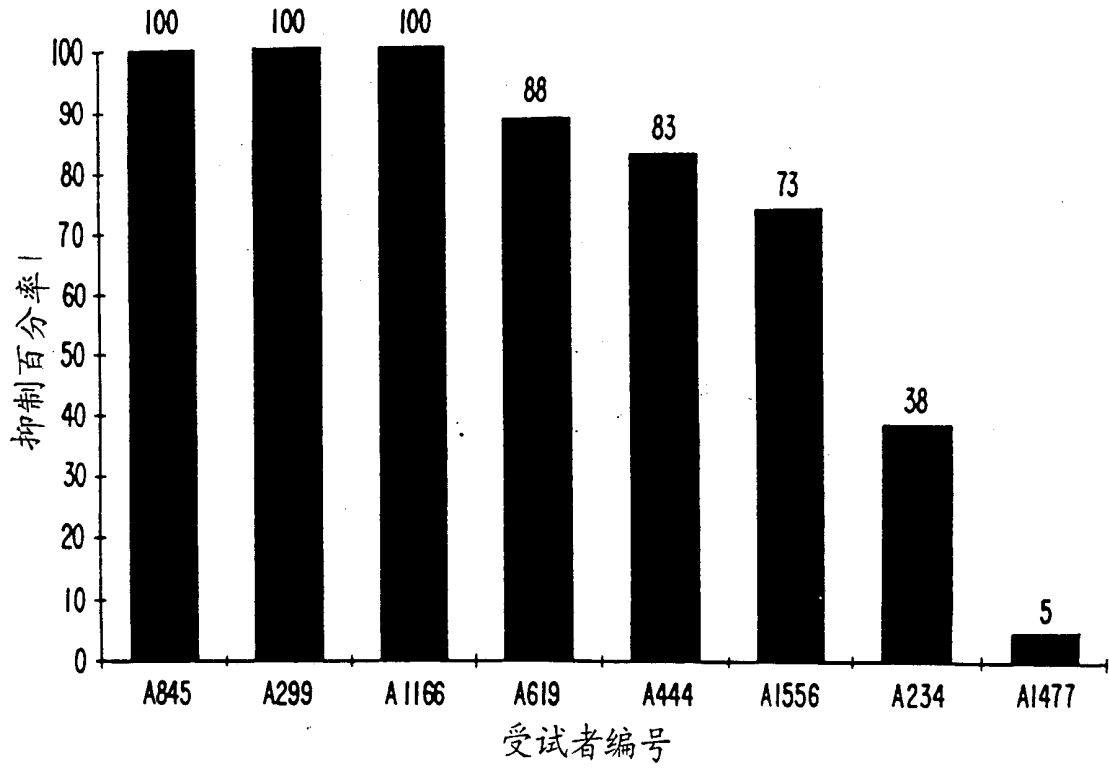


图 4

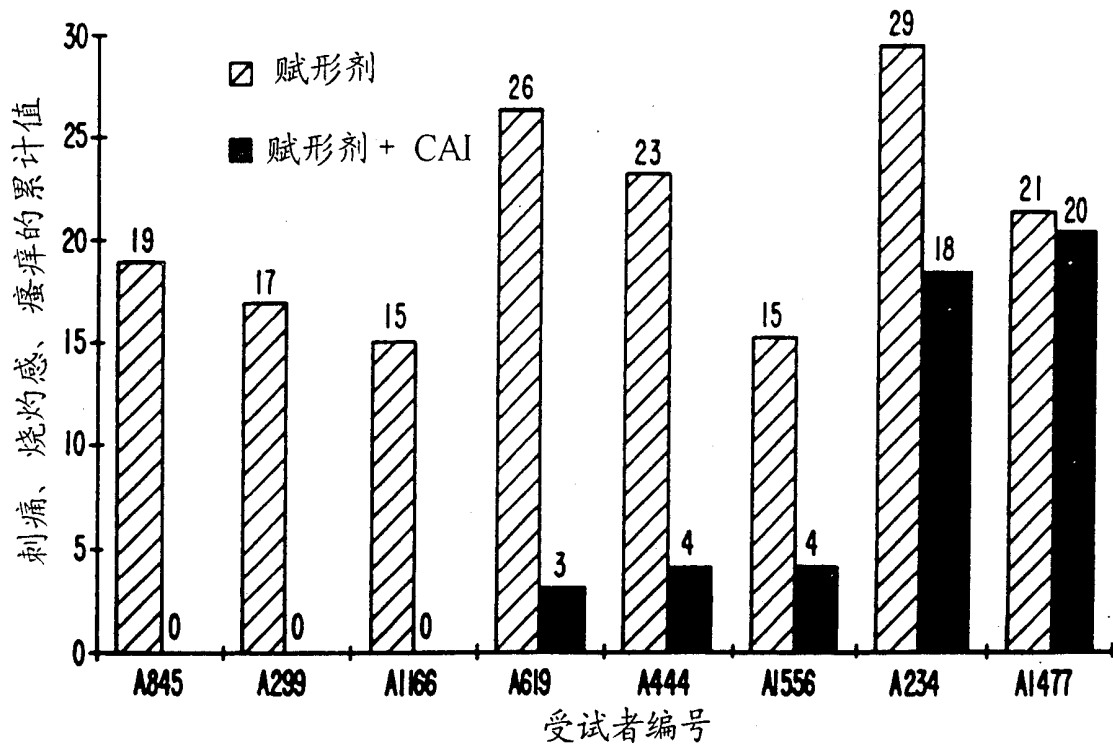


图 5.

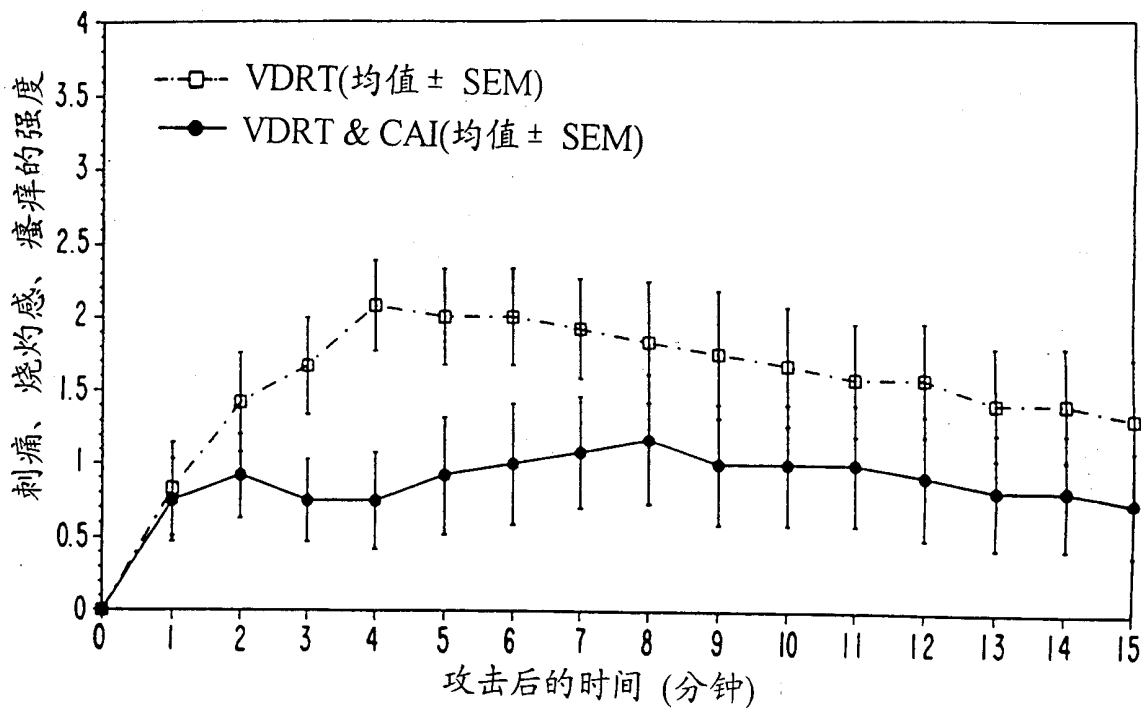


图 6.

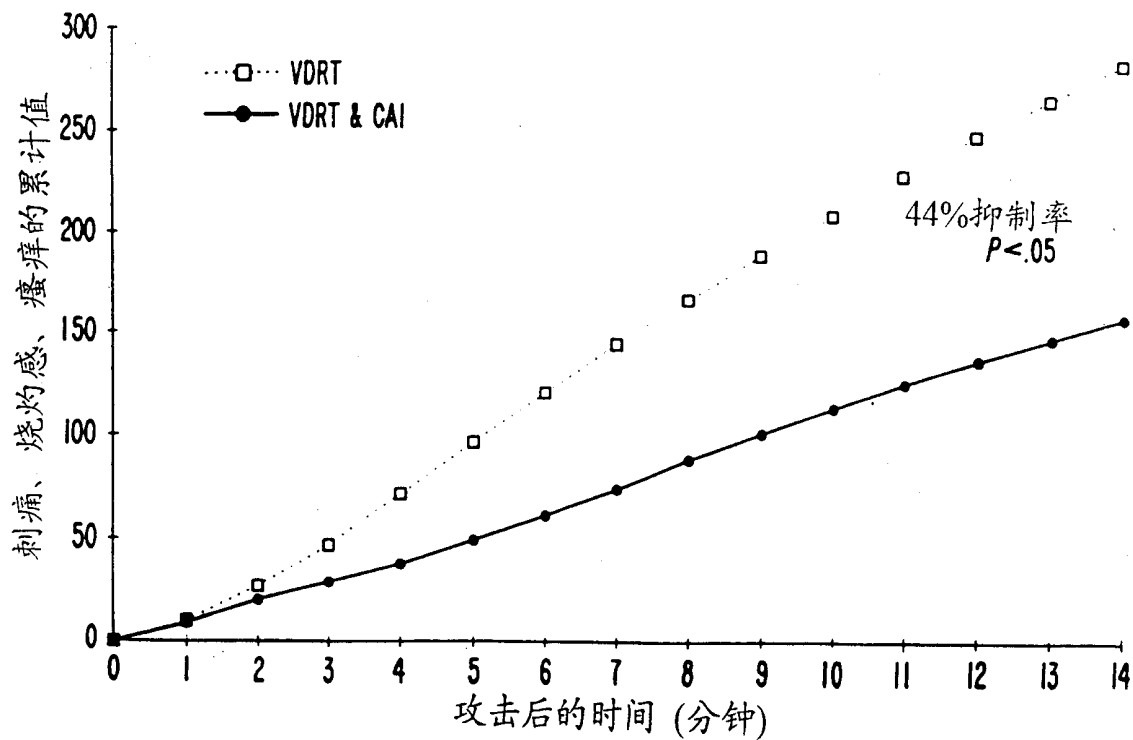


图 7.

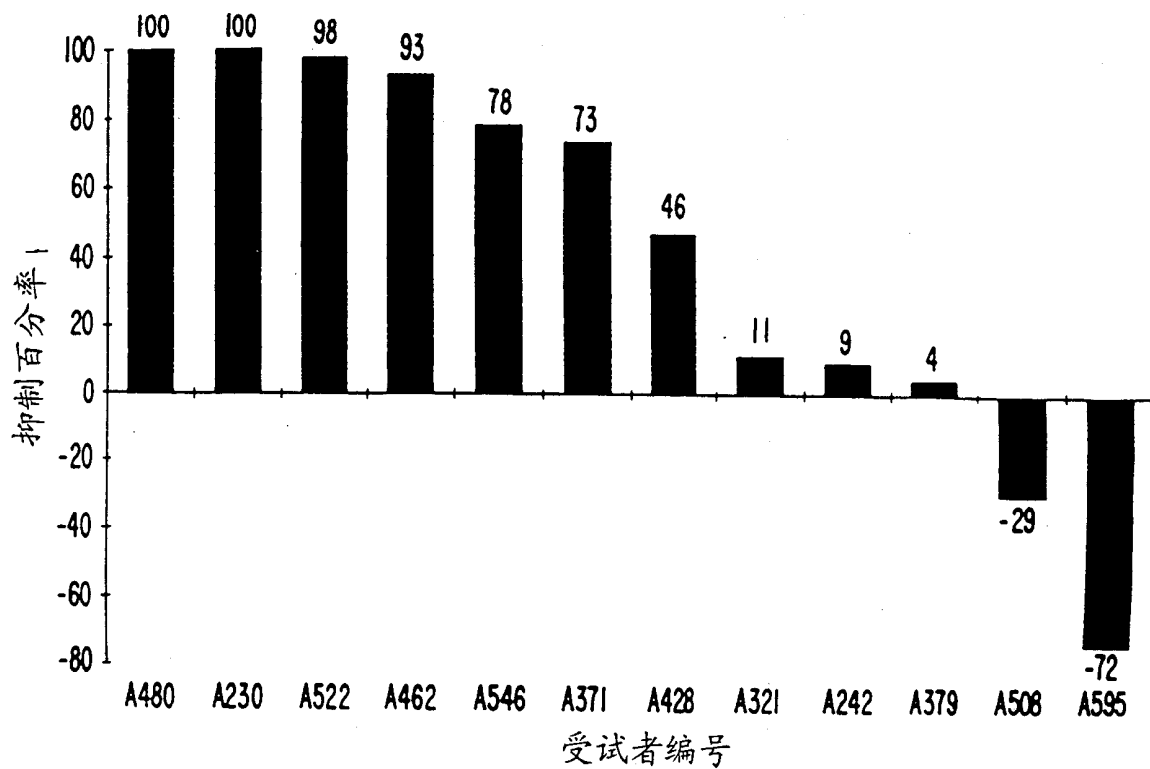


图 8.

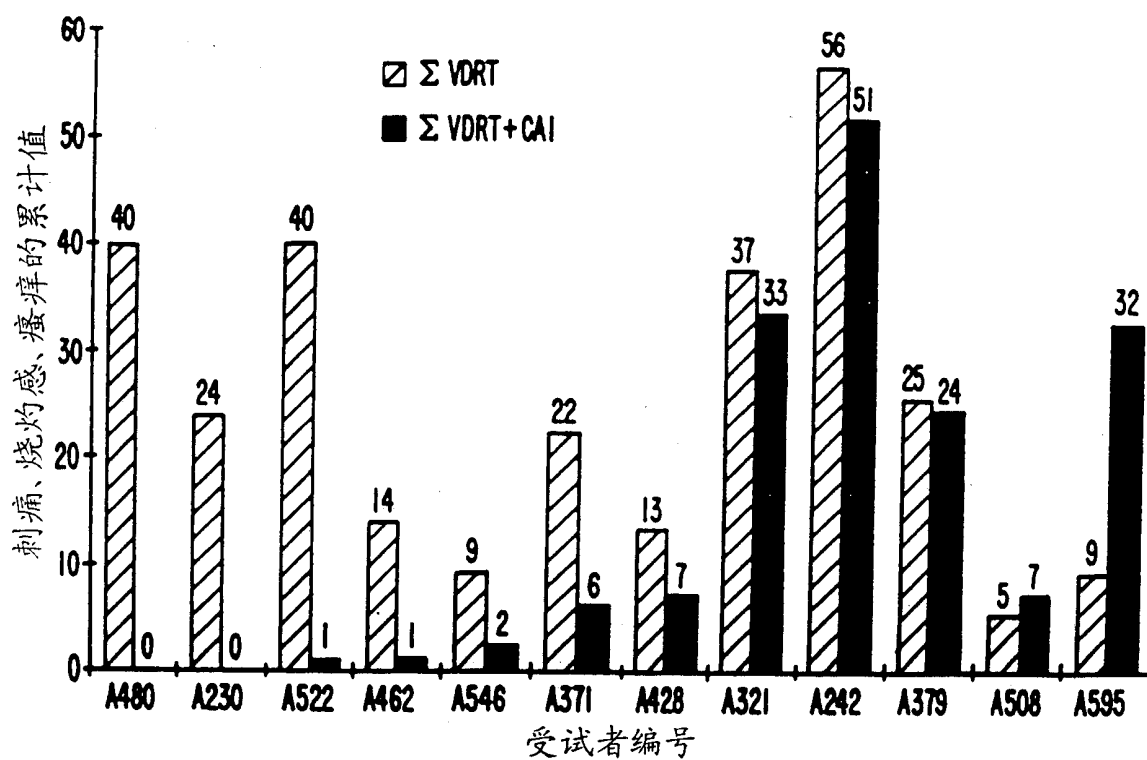


图 9.

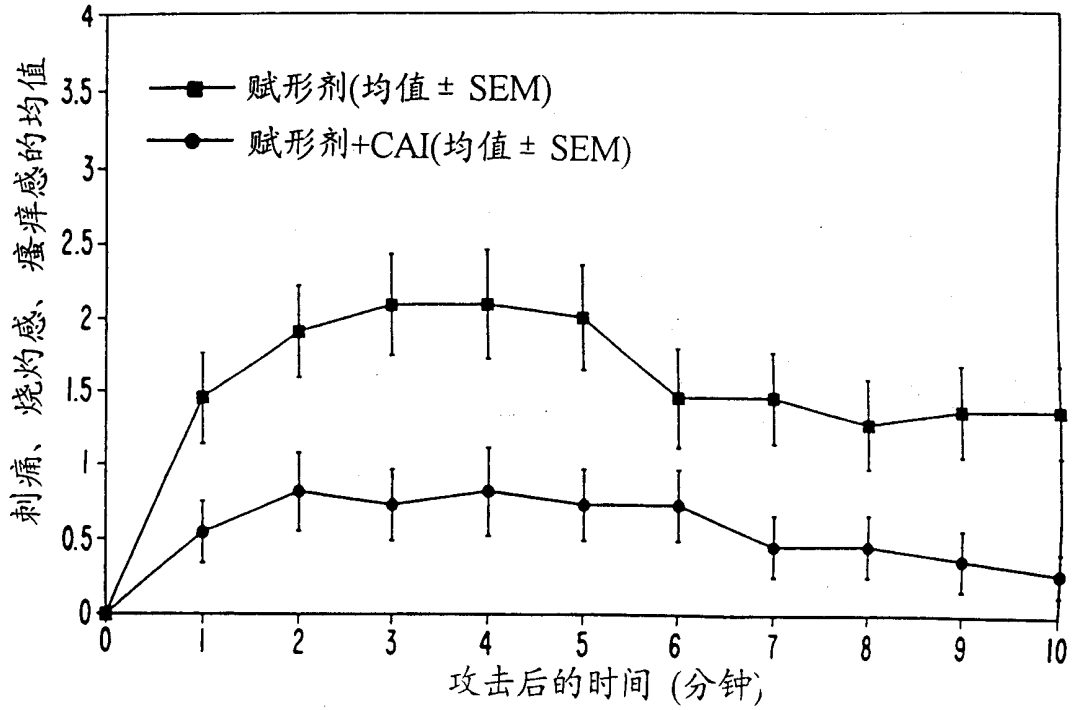


图 10.

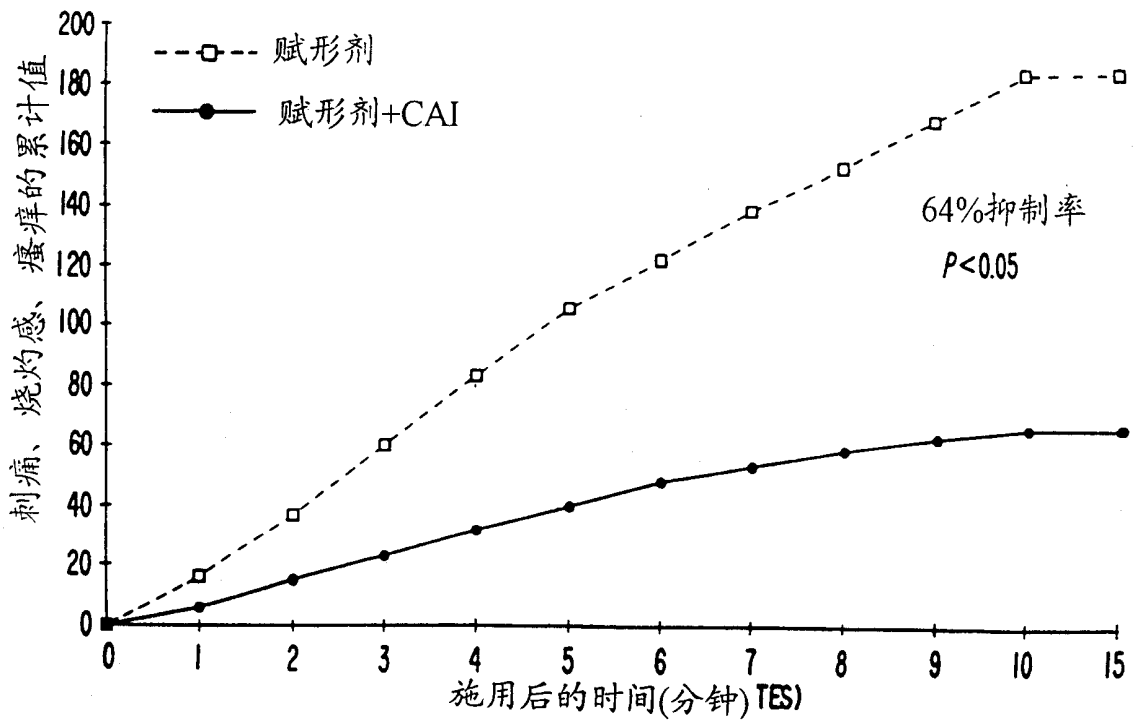


图 //

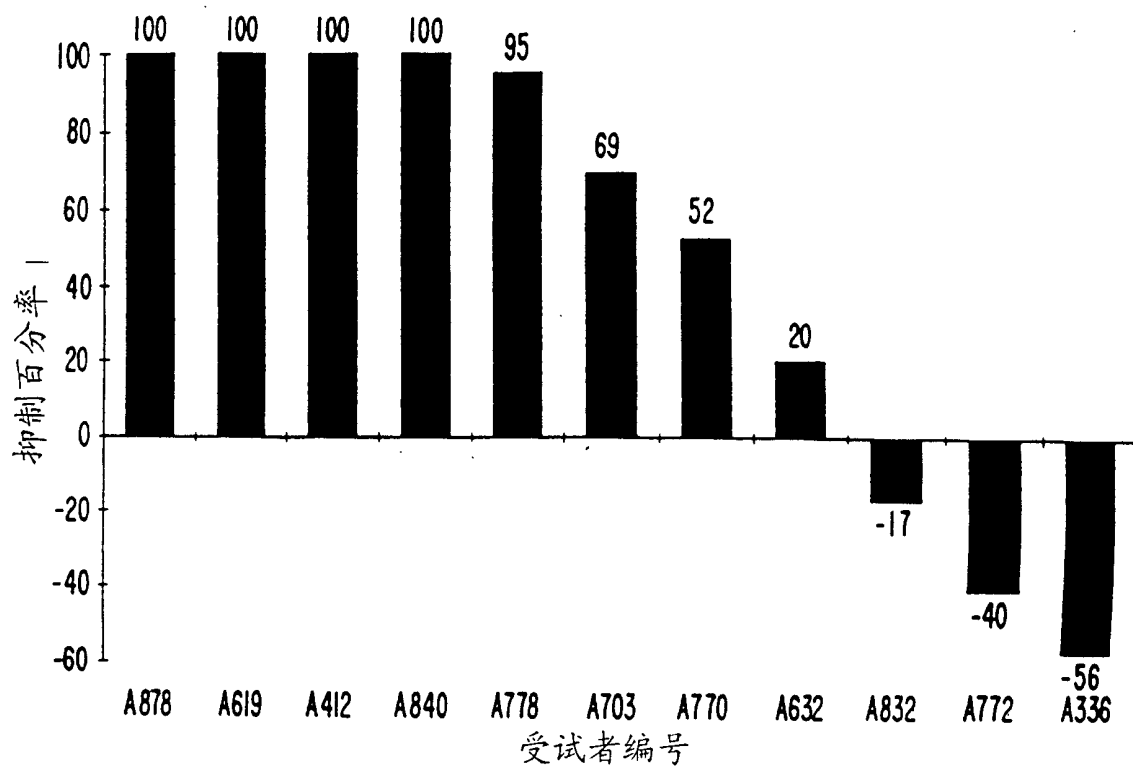


图 12.

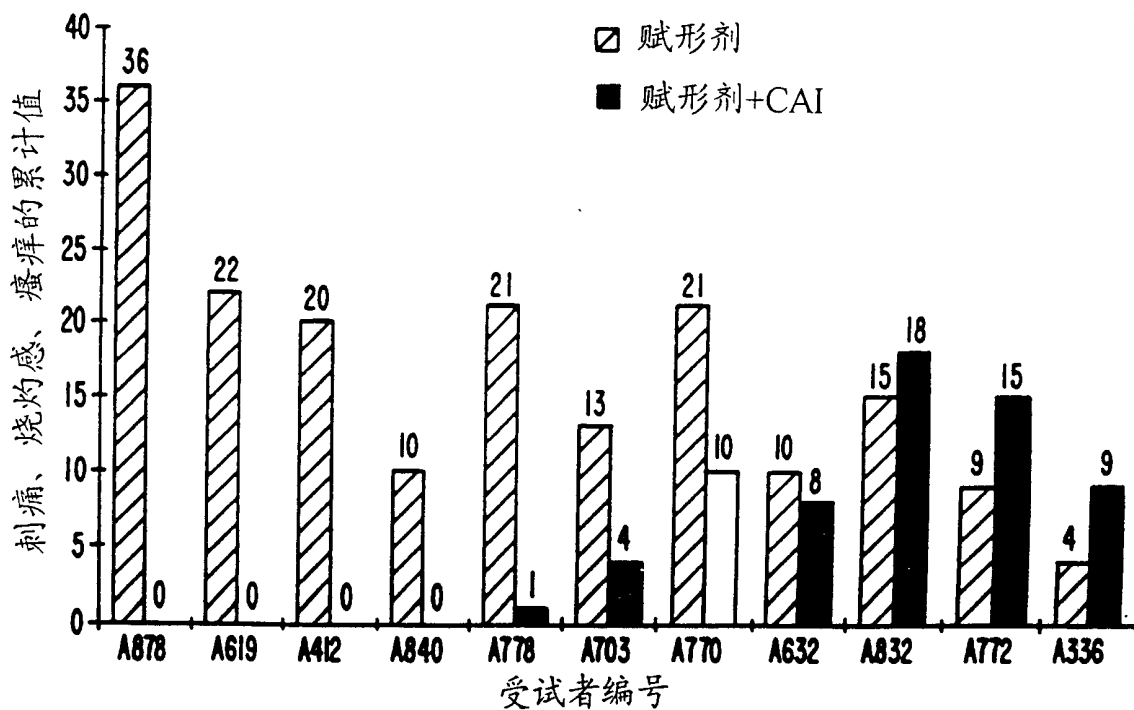


图 13.

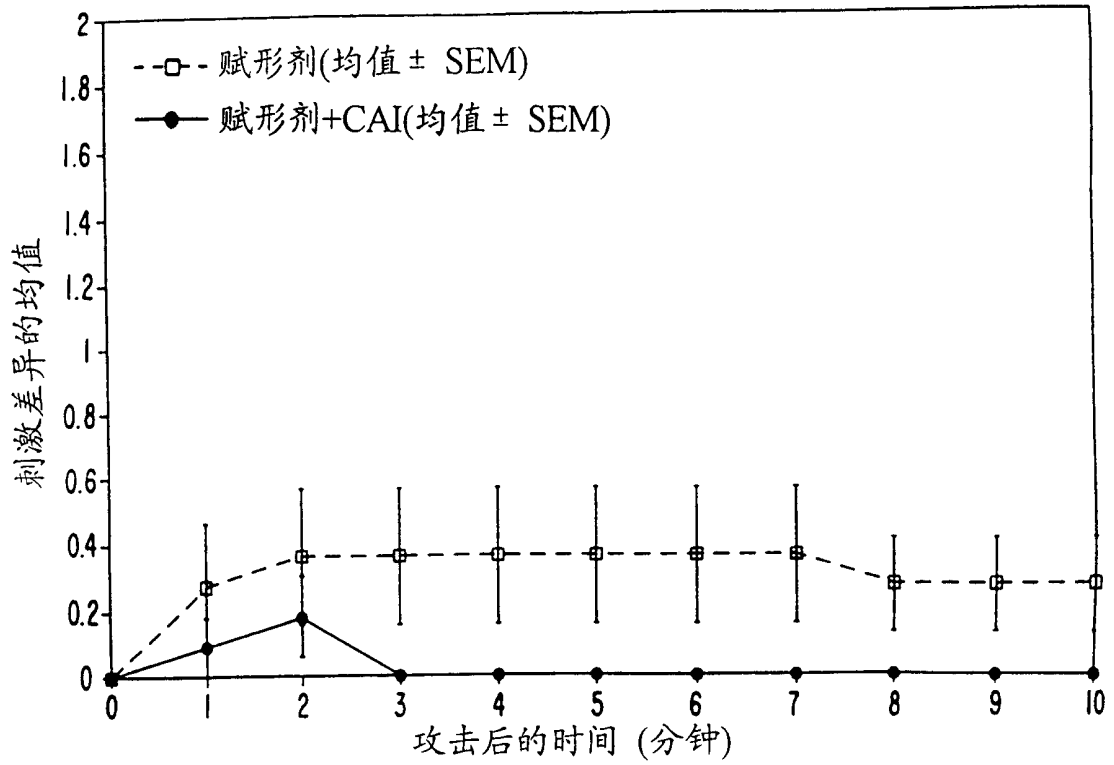


图 14.

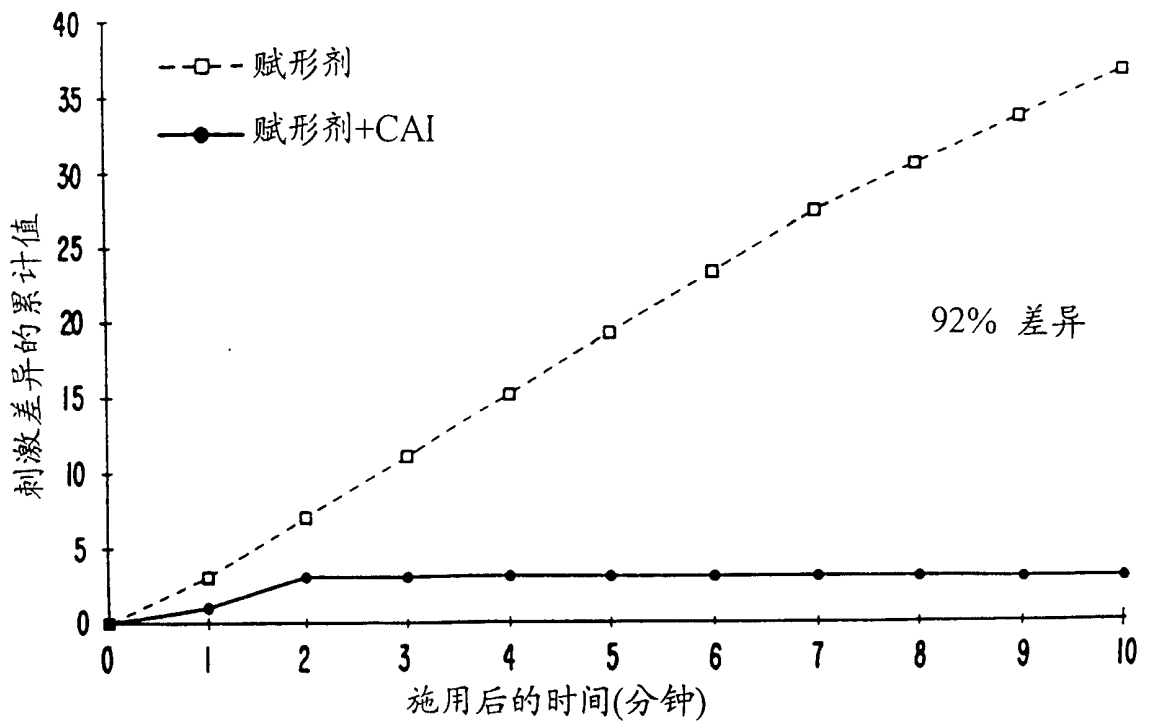


图 15.

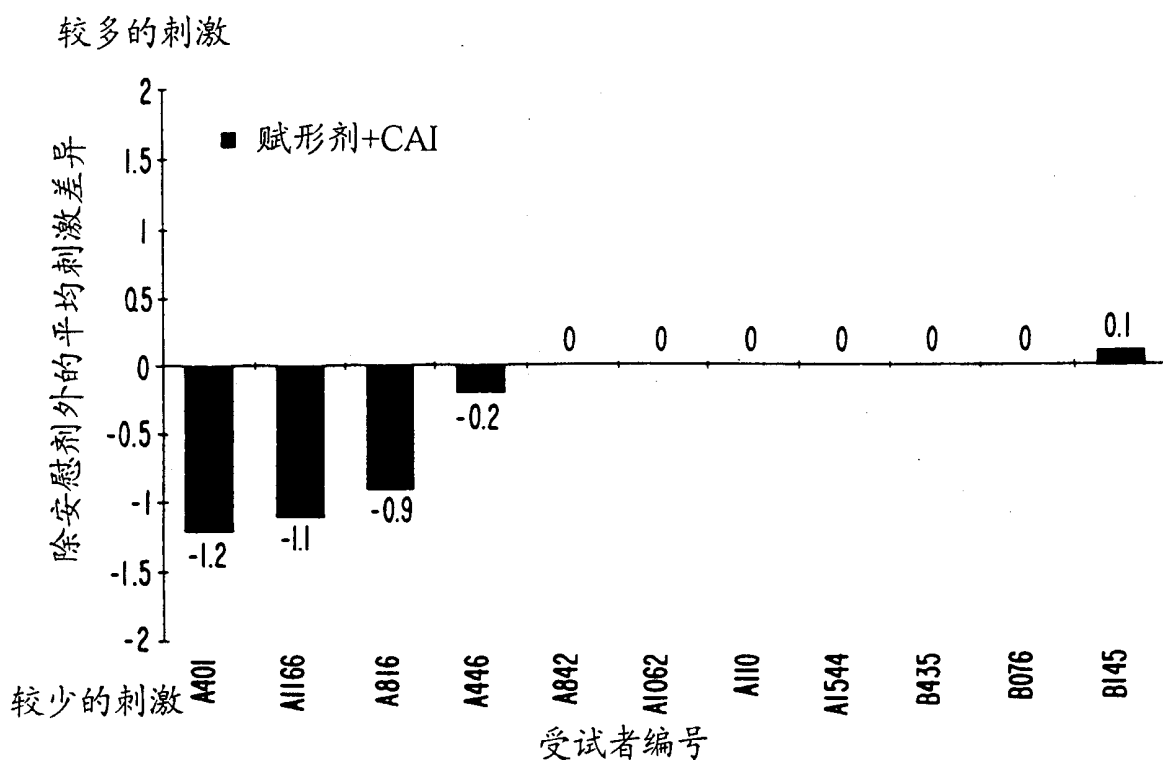
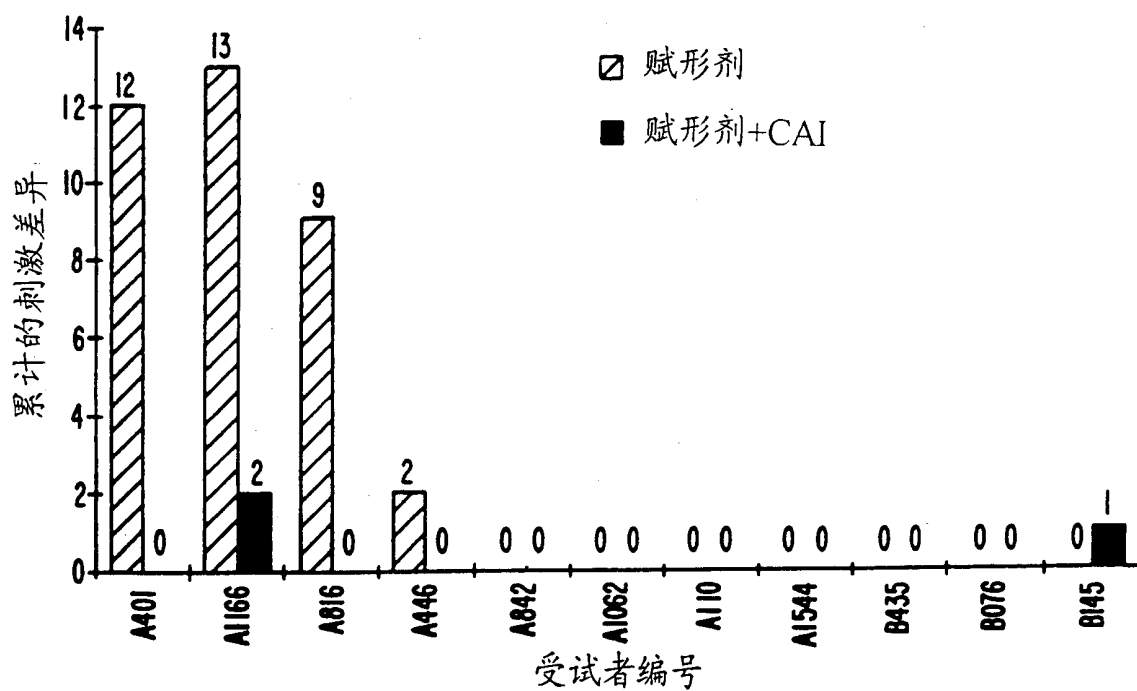


图 16.



07.08.21

图 17.

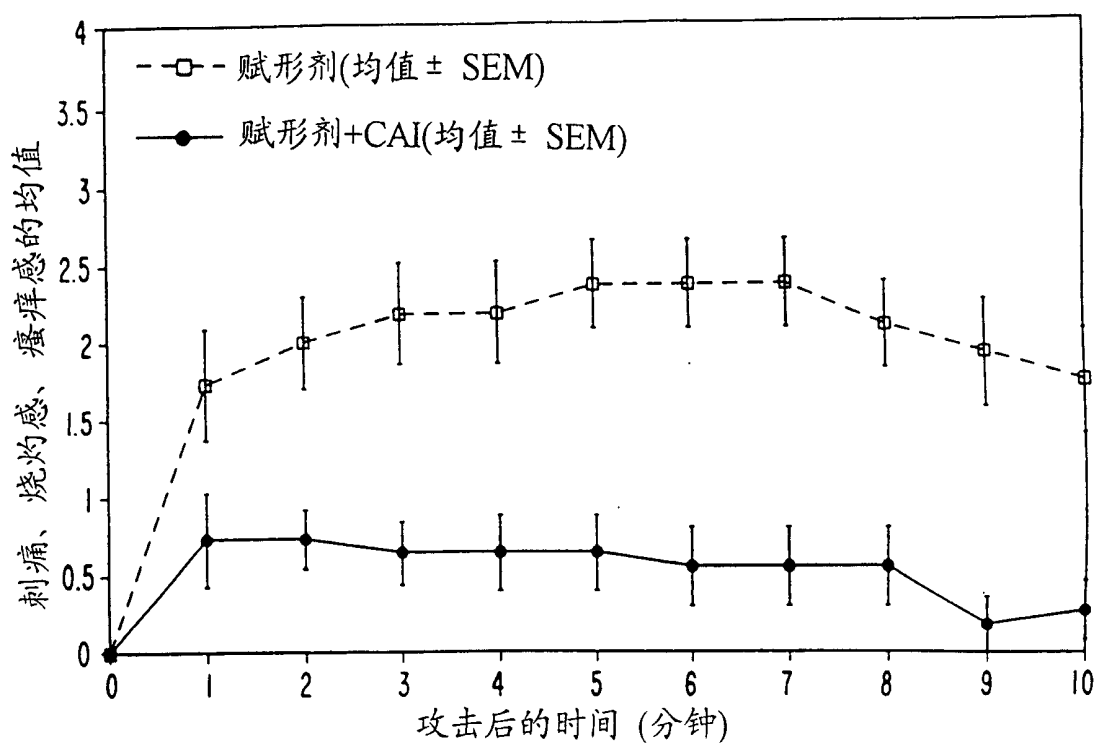


图 18.

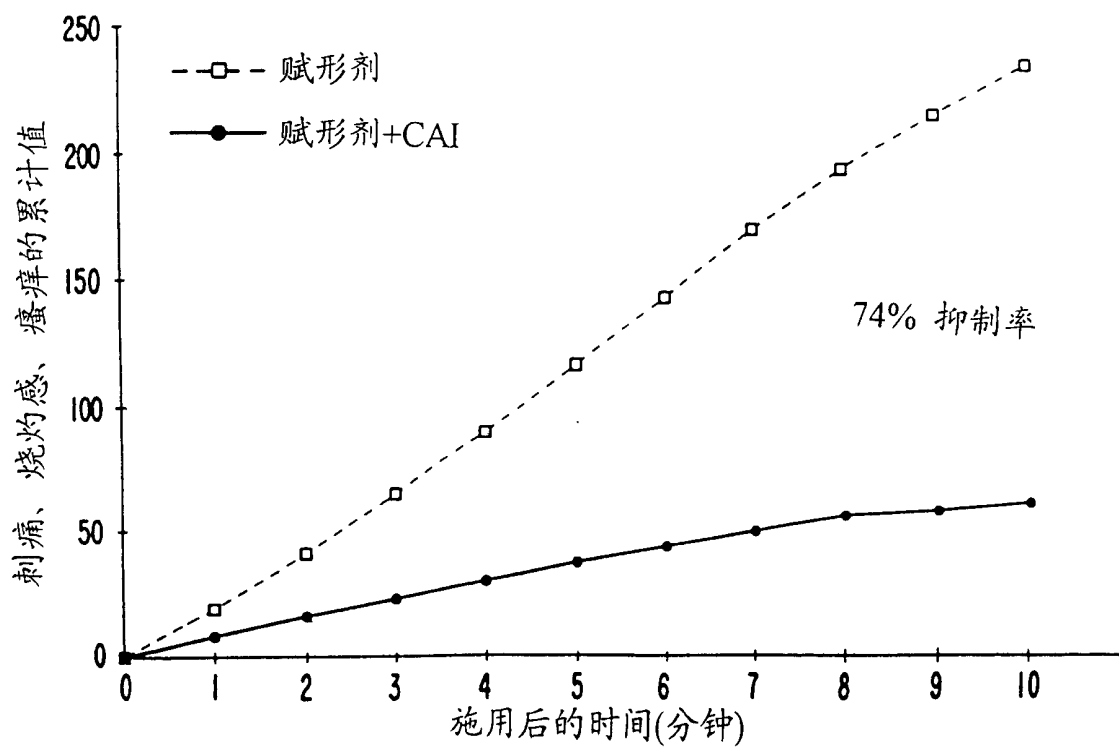


图 19.

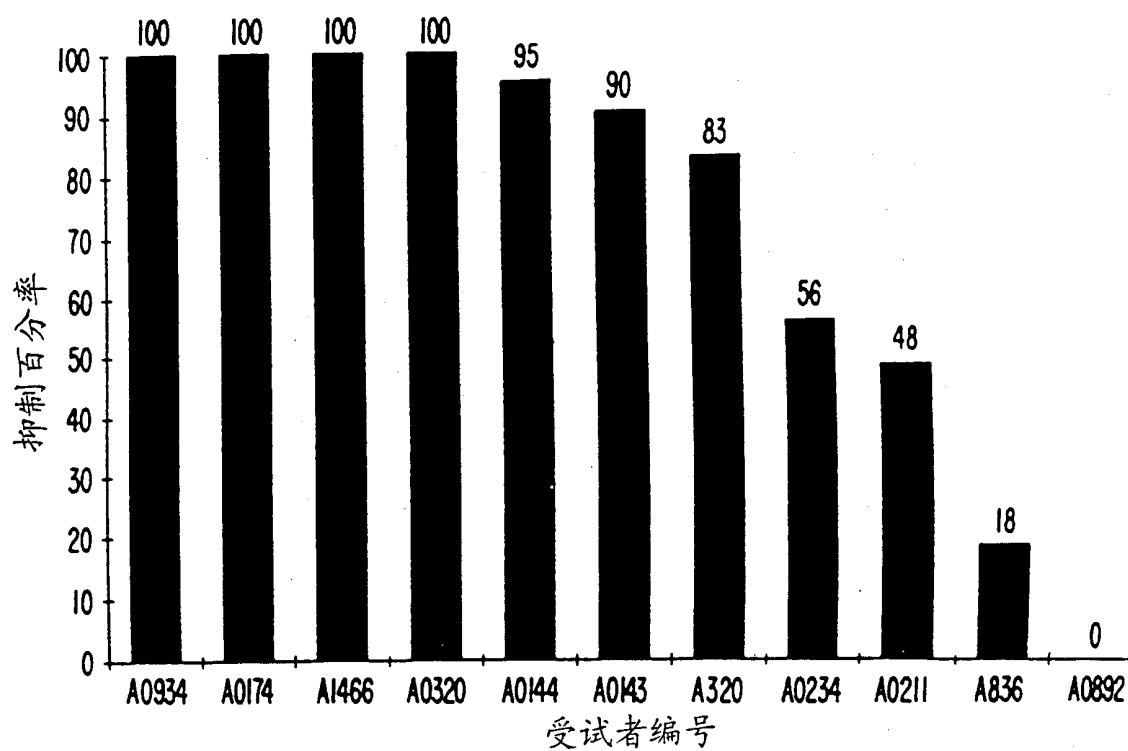


图 20.

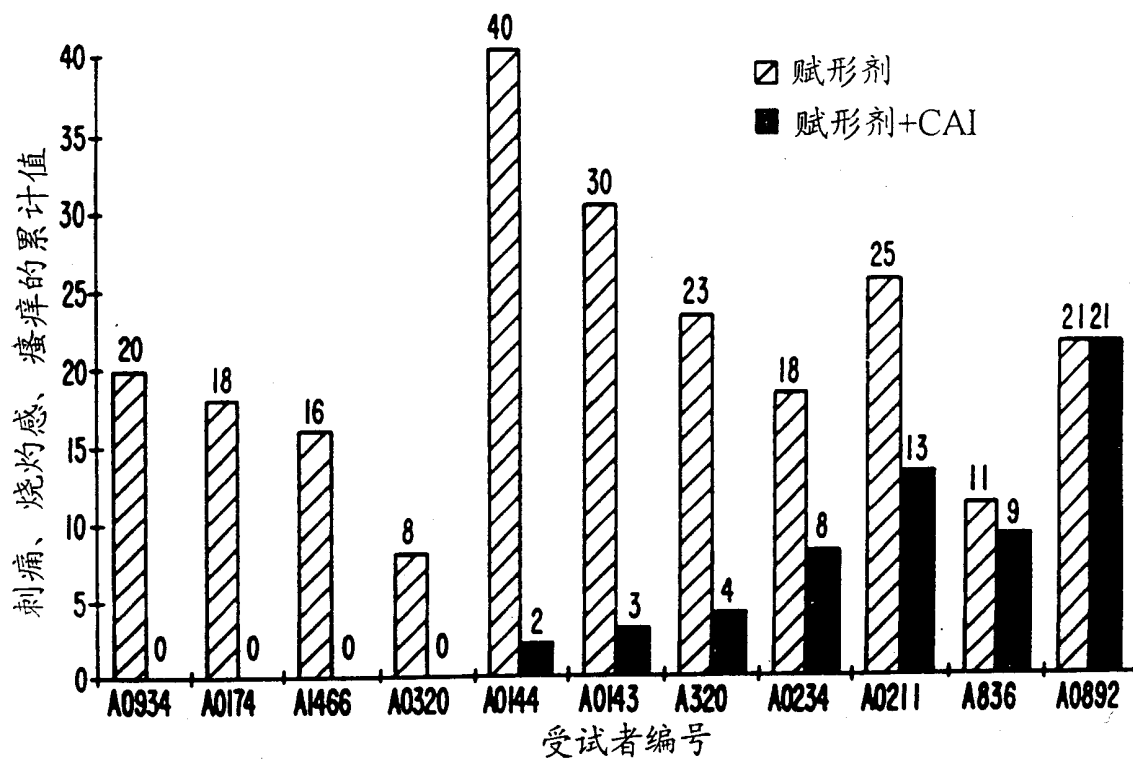


图 21.

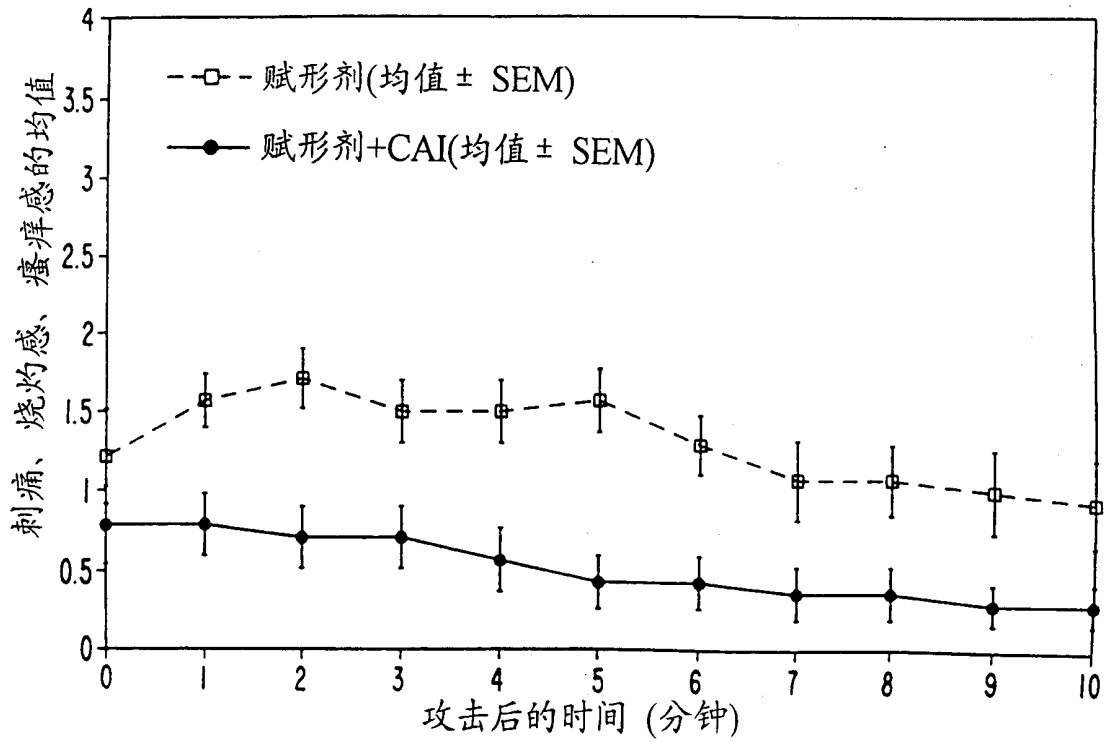
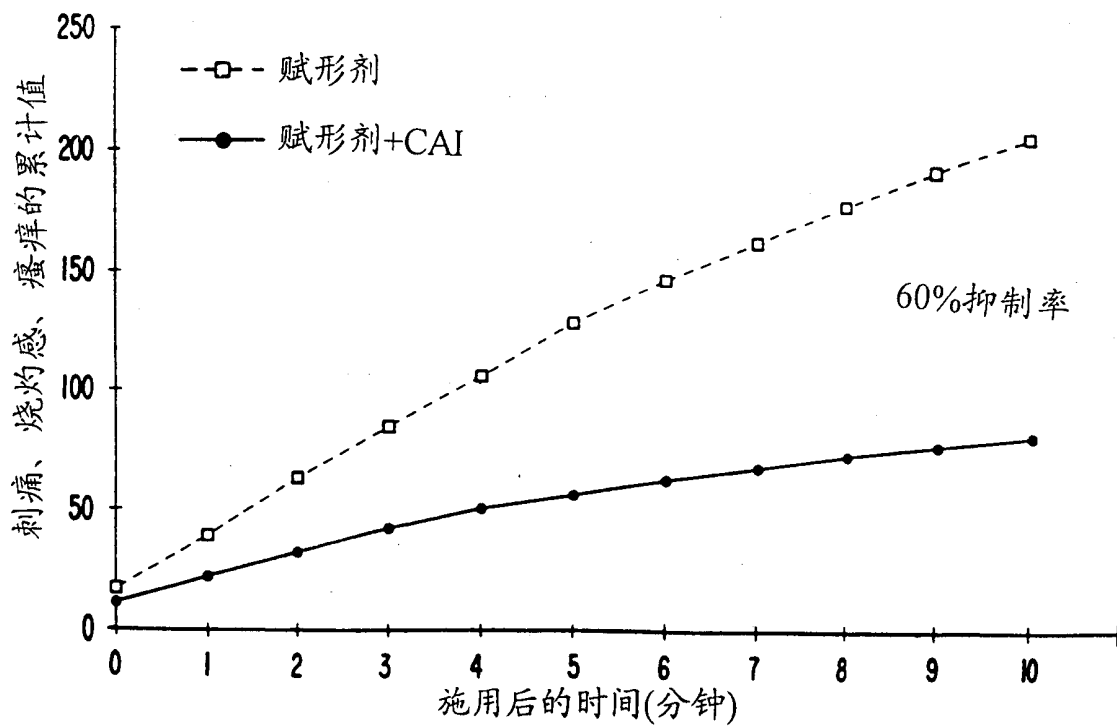


图 22.



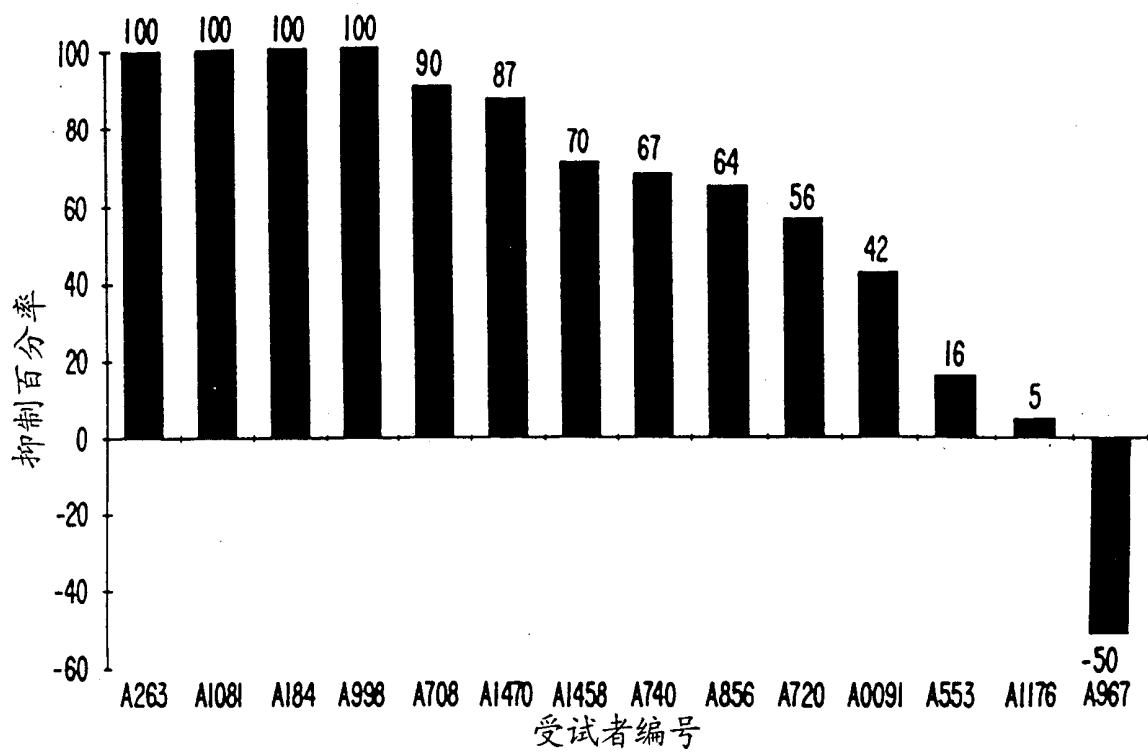


图 23.

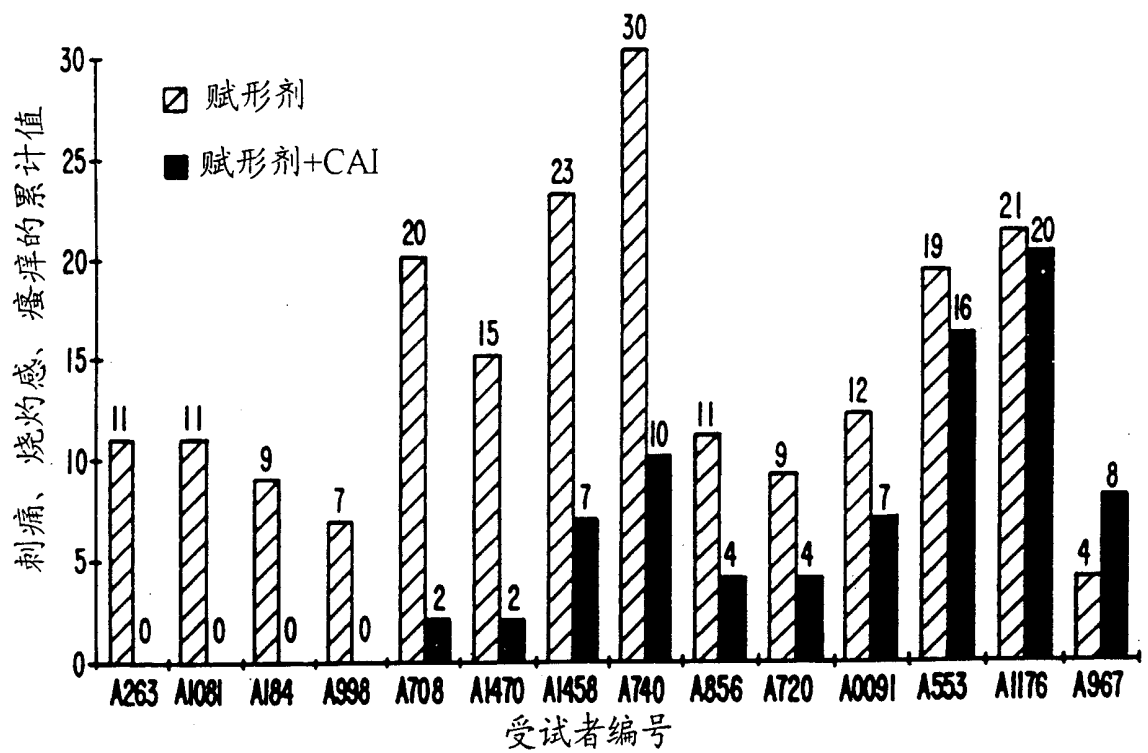


图 24.

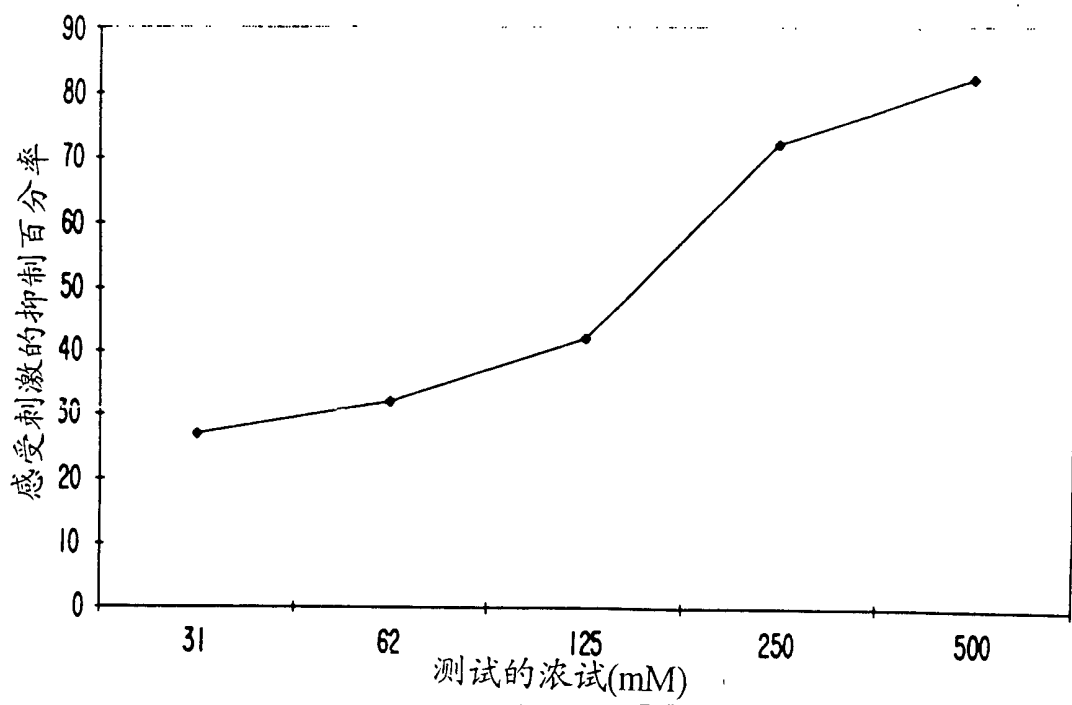


图 25.