



KORRIGERT UTGAVE / CORRECTED VERSION

(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **317634**

(13) **B1**

NORGE

(51) Int Cl⁷

A 61 K 33/14, 7/48

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	19972922	(86)	Innt.inng.dag og søknadsnr	1995.12.21 PCT/US95/16985
(22)	Inng.dag	1997.06.20	(85)	Videreføringsdag	1997.06.20
(24)	Løpedag	1995.12.21	(30)	Prioritet	1994.12.21, US, 362100
(41)	Alm.tilgj	1997.08.21			
(45)	Meddelt:	2004.11.29			
(71)	Søker	Sensory Systems d/b/a Cosmederm Technologies , 4275 Executive Square, Suite 1000, CA92037-1478 LA JOLLA, US			
(72)	Oppfinner	David Orel Thueson, , Poway, CA, US			
		Gary Scott Hahn, , Cardiff by the See, CA, US			
(74)	Fullmektig	J.K. Thorsens Patentbureau AS , Postboks 9276 Grønland, 0134 Oslo, NO			
(54)	Benevnelse	Topisk preparat for å inhibere hudirritasjon samt anvendelse av et vannoppløselig divalent strontiumkation			
(56)	Anførte publikasjoner				
(57)	Sammendrag	US 4477439, US 4943432			

Preparater og fremgangsmåter tilveiebringes for inhibering av hudirritasjon som skyldes kjemiske irritasjonsmidler eller omgivelsesforhold, ved påføring av en antiirritasjonsmengde av vannoppløselig toverdig strontiumkation.

Oppfinnelsen vedrører et topisk preparat for å inhibere hudirritasjon hos et individ (menneske eller dyr) samt anvendelse av et vannoppløselig divalent strontiumkation for fremstilling av et topisk preparat.

5

Mange substanser påføres topisk på huden eller slimhinnene (i det følgende benevnt "hud") til mennesker eller dyr for å endre individets utseende, beskytte individet mot omgivelsene eller å frembringe en biologisk endring i huden eller annet

10 vev for terapeutiske, preventive eller kosmetiske formål. Disse substanser kan generelt betegnes "topiske produkter" og inkluderer slike topisk påførte substanser som kosmetikk, topiske reseptfrie og reseptlegemidler, og en rekke andre produkter som såper og detergenter.

15

Topiske produkter forekommer i en rekke forskjellige former, inklusive faste eller flytende suspensjoner, halvfaste (som kremer, geler, pastaer eller "stifter"), pulvere eller fint dispergerte væsker som f.eks. "spray" eller tåker. Eksempler

20 på topiske produkter vanlig klassifisert til "kosmetikk" inkluderer hudpleiemidler som kremer, lotion, fuktighetsmidler og "behandlingskosmetikk" som f.eks. eksfolieringsmidler og/eller hudcellefornyende midler, duftmidler som parfymer og Eau de Cologne, og deodoranter, barberingsprodukter som kremer, "tonikum" og etterbarberingsvann, 25 hårfjerningskremer og andre hårfjerningsprodukter, hudrensemidler, hudvann og astringerende midler, forhåndsfuktede servietter og vaskekluter, bruningslotion, badeprodukter som oljer, øyepleie midler som øyenlotion og midler for å fjerne make-up, fotpleieprodukter som pulvere og spray, hudfargemidler og make-up produkter som underlagskremer, "blushes", rouge, øyenskygge og eyeliner, leppefargestifter og maskaraer, leppepomader og leppestifter, hårpleie- og 30 hårbehandlingsprodukter som sjampoer, kondisjoneringsmidler, fargemidler, fargestoffer, blekemidler, antikrøllmidler og permanentkrøllprodukter, babyprodukter som babylotion, oljer, sjampoer, puddere og fuktighetsservietter, kvinnehygieneprodukter som deodoranter og utskyllingsmidler, hud- eller ansiktsslipekrem som påføres av dermatologer eller kosme-

tikere, og andre. Eksempler på topiske produkter vanlig
 klassifisert som "topiske legemidler" er mange og variert og
 inkluderer reseptfrie og/eller reseptprodukter som antiper-
 spiranter og insektavstøtende midler, midler for solbeskyt-
 5 telse og solbrenthet, antiaknemidler, antibiotiske midler,
 topiske respirasjonsmidler, okulære legemidler som øyendråper
 og saltoppløsninger, terapeutiske retinoider, antiflass-
 midler, lokalbedøvelsesmidler som kapsaicinprodukter, topiske
 befruktningshindrende midler, tilførselssystemer for topiske
 10 legemidler, gastrointestinale midler som stikkpiller,
 klystermidler og hemoroidmidler, forplantningssystemmidler
 som vaginalmidler, orale midler som pastiller, og mange andre
 produkter med terapeutiske eller andre virkninger. Andre
 topiske produkter inkluderer såper for hånd, ansikt og kropp
 15 og detergenter og andre former for hudrensemidler, såvel som
 husholdningsdetergenter og mange andre husholdningsprodukter
 som løsningsmidler, sprayboksdrivmidler, poleringsmidler,
 smøremidler, klebemidler, vokser og andre som enten påføres
 topisk eller eksponeres topisk overfor kroppen under vanlig
 20 bruk.

I mange tilfeller inneholder topiske produkter kjemikalier
 som kan frembringe "irritasjon", inklusive forskjellige
 betennelsessymptomer eller tegn når de påføres hud eller
 25 slimhinner (" huden "). Den foreliggende oppfinnelse vedrører
 preparater for å inhibere irritasjonen assosiert med slike
 topiske produkter.

Forekomst, hyppighet og art av irritasjon frembragt av
 30 topiske produkter varierer ofte fra bruker til bruker.
 Graden av irritasjon for den utsatte bruker kan være fra
 subklinisk til mild til alvorlig. Typiske symptomer på
 "irritasjon" inkluderer kløe (pruritus), svie, brenning, uro,
 "stramhet", erytem (rødme) eller ødem (svelling). Irrita-
 35 sjonsresponsen kan skyldes den direkte virkning på huden av
 visse topiske produktkjemikalier eller en respons fra immun-
 systemet rettet mot kjemikaliene alene eller i kombinasjon
 med hudkomponenter (f.eks. antigener).

Følelsen av kløe er ett av de mest vanlige hudproblemer som erfares av mennesker og dyr. Kløe kan defineres som en følelse som frembringer ønsket om å klø det sted hvorfra følelsen skriver seg. All hud inneholder sansenerver som kan
5 overføre kløe eller andre sanseimpulser i respons til kjemisk irritasjon, kontakt med omgivelsene eller sykdomsprosesser. Selv om den nøyaktige populasjon av kløeproduserende nerver ikke er blitt identifisert tenkes den tynneste, umyeliniserte nervepopulasjon, betegnet "type C nociseptive nevroner" å
10 være den viktigste til å frembringe følelsen, se Itch: Mechanisms and Management of Pruritus, Jeffrey D. Bernhard, McGraw-Hill, Inc. (San Francisco, 1994), side 1-22. Hudens sansenerver kan betraktes som en "final common pathway" for mange irriterende tilstander som i siste instans kan føles
15 som kløe omfattende kjemisk eksponering, kontakt med omgivelsene (som f.eks. den som frembringer tørr, kløende hud) og sykdomsprosesser som atopisk dermatitt. Mange kjemiske substanser er i stand til å frembringe kløe eller andre følelsesimpulser når de topisk påføres huden. Uansett
20 hva som er den virkelige grunn til kløen er følelsen den samme og frembringer ønsket om å klø seg.

Mange bestanddeler anvendt i topiske produkter er kjente irriterende midler eller er potensielt irriterende, særlig
25 for individer med "følsom hud". Disse irriterende bestanddeler inkluderer parfymer, konserveringsmidler, løsningsmidler, drivmidler for sprayprodukter og mange andre bestanddeler som ellers kunne anses som inerte komponenter i produktene. Ytterligere vil mange aktive bestanddeler i topiske
30 produkter, inklusive kjemikalier som også kan klassifiseres som legemidler, frembringe irritasjon når de påføres huden. Disse inkluderer, men er ikke begrenset til, slike bestanddeler som eksfolieringsmidler og hudcellefornyelsesmidler, antiaknelegemidler, antiperspirasjonsforbindelser, antihistaminer, antiinflammatoriske midler, hudbeskyttende midler,
35 insektavstøtende kjemikalier, solbeskyttelsesmidler og mange andre. Hvor mer enn ett kjemisk irriterende middel er tilstede kan deres irriterende virkninger være additive. Videre kan kjemiske bestanddeler reagere med hverandre eller

i hudens omgivelser, for å danne nye kjemikalier som er irriterende. Bærerne/vehiklene hvori de aktive legemiddelbestanddeler er tilvirket kan også frembringe irritasjon i følsomme individer, særlig i tilfellet av legemidler som

5 f.eks. topiske kortikosteroide midler.

I tillegg til kjemikalier som direkte utløser hudirritasjon kan enkelte kjemikalier indirekte bevirke at huden blir mer følsom overfor andre kjemikalier eller omgivelsestilstander

10 som ikke vanlig ville bevirke irritasjon. Mange kjemikalier som virker som "hudeksfolieringsmidler" som f.eks. retinoider (f.eks. tretinoin, retinol og retinal), karboksylsyrer inklusive α -hydroksysyrer (f.eks. melkesyre, glykolsyre), β -hydroksysyrer (f.eks. salicylsyre), α -ketosyrer, eddiksyre og

15 trikloroeddiksyre, 1-pyrrolidon-5-karboksylsyre, kapryloyl-salicylsyre, α -hydroksydekansyre, α -hydroksyoktansyre, glukonolakton, metoksypropylglukonamid, oksalsyre, eplesyre, vinsyre, mandelsyre, benzylsyre, glukonsyre, benzoylperoksyd og fenol kan blant andre bevirke at huden blir mer følsom for

20 irritasjon som utløses av andre topisk påførte kjemikalier som fuktighetskremer, solbeskyttelseskremer, duftmidler, konserveringsmidler, overflateaktive midler (som såper, barberkrem) og andre topiske produkter. Eksfolieringsmidler og andre bestanddeler kan også øke hudens følsomhet overfor

25 omgivelsestilstander som sollys, vind, kulde og tørr luft, eller overfor kjemiske midler som f.eks. antigener, eller kan forverre den irritasjon som skyldes en på forhånd eksisterende hudlidelse.

30 På den annen side kan omgivelsenes innvirkning selv øke hudens følsomhet overfor kjemikalier i topiske produkter ved å redusere hudens epidermale "barrierefunksjon". Barrierefunksjonen virker til å nedsette absorpsjon eller passering av potensielt irriterende kjemikaler gjennom det ytre lag av

35 "døde" celler i den epidermale hud inn i det levende hudvev. For eksempel kan ekstreme fuktighetsforhold øke irritasjonen fra topisk påførte produkter i sterk grad. En meget vanlig tilstand som skyldes lav fuktighet betegnes "vinterkløe" hvori de meget lave fuktighetsegenskaper i mange kalde

klimaer (særlig når disse virker sammen med romoppvarming),
 eller langvarig utsettelse for avkjølt luft fra luftkondi-
 sjonering om sommeren vil frembringe kløende hud, særlig hos
 eldre personer, som kan forverre de irriterende virkninger av
 5 topiske produkter. Ytterligere kan såper, detergenter,
 renseprodukter, barberkremer, alkohol og andre produkter som
 fjerner noen av hudens beskyttende lipider og/eller sekreter
 øke hudens permeabilitet og følsomhet overfor topisk påførte
 kjemikalier som ellers ikke ville frembringe irritasjon.
 10 Normale prosesser som f.eks. svetting kan også øke evnen til
 irriterende materialer, som antiperspirasjonsmidler,
 deodoranter eller solbeskyttelsesmidler, til å penetrere
 huden gjennom porer eller kjertler slik at potensialet for
 irritasjon økes. Eksponering av huden overfor omgivelser med
 15 høy fuktighet eller væsker kan også øke evnen for potensielle
 irriterende midler til å penetrere huden. Tilsvarende kan
 huden bli sensitivert eller inflammet på grunn av infeksjon,
 barberingsabrasjon, gjentatt eller for hyppig vasking eller
 bading, soleksponering, eller annen mekanisk abrasjon eller
 20 skade som resulterer i sansemessige irritasjonsresponser
 etter etterfølgende påføring av underarm-deodoranter, etter-
 barberingsmidler eller andre topiske produkter.

I tillegg til kjemiske og omgivelsesmessige årsaker til hud-
 25 irritasjon har mange individer en iboende følsomhet eller
 genetisk predisposisjon overfor hudirriterende midler. For
 eksempel vil individer med åndedrettsallergier ofte ha for
 tørr hud som letter økt absorpsjon av potensielt irriterende
 kjemikalier. For tørr hud som følger med atopisk dermatitt
 30 predisponerer pasienter med denne tilstand for irritasjon fra
 mange topisk påførte produkter. Andre hudlidelser og til-
 stander som allergisk eller ikke-allergisk kontaktdermatitt,
 astma (inklusive morsjonsindusert astma som kan utløses ved
 inhalering av kald eller tørr luft), rhinitt, konjunktivitt,
 35 inflammatorisk tarmsykdom, psoriasis, eksem, post-herpes
 nevralgi, infeksjonssykdommer som merkes ved f.eks. sår hals
 eller hudskader som f.eks. kandidose, insektbitt og lignende
 frembringer medfølgende irritasjon som kan forverres ved
 påføring av topiske produkter eller ved eksponering for

kjemiske eller omgivelsesmessige påvirkninger som antigener, kald luft og lav fuktighet og lignende. Mange andre individer fremviser følsom hud som en tilstand som ikke forbindes med noen identifiserbar hudlidelse.

5

Uansett den eksakte grunn til irritasjon har mange forsøk vært gjort for å redusere irritasjonspotensialet av topiske produkter ved å identifisere kjemikalier som ofte vil bevirke irritasjon, og for å redusere deres konsentrasjon eller fjerne dem fra produktene. Mange av disse produkter annonseres overfor forbrukerne som "hypoallergene" eller lignende for å betegne produktets reduserte tendens til å bevirke irritasjon i forbrukere med følsom hud. Mange hudirritasjonsresponser (inklusive mukosale) har imidlertid ikke allergisk opprinnelse. I alle fall er det ofte ikke mulig eller praktisk å identifisere eller fjerne alle irriterende kjemikalier, særlig når den eller de irriterende kjemikalier er den aktive bestanddel i produktet eller er nødvendig for sammensetningen, konserveringen eller andre funksjonelle grunner.

Som et eksempel er der et vesentlig praktisk og kommersielt behov i markedet av eksfolieringsmidler og beslektede hudpleieprodukter for et preparat eller en metode som vil redusere eller forhindre irritasjonen som bevirkes av slike produkter. Vanlige eksfolieringsmidler inkluderer α - og β -hydroksykarboksylsyrer som melkesyre, glykolsyre, salicylsyre og lignende, α -ketosyrer som pyrodruesyre, såvel som diverse forbindelser som eddiksyre og trikloreddiksyre, 1-pyrrolidon-5-karboksylsyre, kapryloylsalicylsyre, α -hydroksydekansyre, α -hydroksyoktansyre, glukonolakton, metoksypropylglukonamid, oksalsyre, eplesyre, vinsyre, mandelsyre, benzylsyre, glukonsyre, peroksyder, fenoler og hudcellefornyende midler som retinoider. Disse produkter anvendes som eksfolierende midler og/eller celforfornyende midler for å redusere forekomsten eller graden av hudrynker, særlig ansiktsrynker, eller som antiaknemidler, anti-"tørr hud"-midler eller hudblekemidler. Se US-PS 4.105.782, 4.105.783, 4.246.261 og 5.091.171 (Yu et al.), og 5.262.153 (Mishima et al.),

W.P. Smith. "Hydroxy Acids and Skin Aging", Soap/Cosmetics/-
Chemical Specialties for September 1993, side 54 (1993).

Hydroksysyrer i konsentrasjoner høye nok for eksfoliering vil
som vel kjent ofte bevirke hudirritasjon og utslett. Faren
5 for irritasjon er enda høyere for personer med følsom hud.

Hittil tilgjengelige metoder anført av Yu et al. for å
redusere irritasjonen som forårsakes av hydroksysyrer og
ketosyrer i topiske produkter inkluderer tilsetning av en
10 sterk alkalimetallbase som f.eks. natriumhydroksyd eller
kaliumhydroksyd, slik at pH i preparatet økes og surhets-
graden av hydroksysyren reduseres. Slike metoder har den
omtalte ulempe at de reduserer evnen av det resulterende
hydroksysyresalt til å penetrere huden og således nedsette de
15 gunstige virkninger (særlig antiakne- eller anti-"tørr hud"-
virkningen) av hydroksysyren. Alternativt har Yu et al.
foreslått en metode med å formulere hydroksysyren med en
ikke-alkalimetallbase som f.eks. ammoniumhydroksyd, eller en
organisk base som f.eks. et primært, sekundært eller tertiært
20 organisk amin, slik at det dannes et amid- eller ammoniumsalt
av den aktive hydroksy-(eller keto)syrebestanddel. Se
US-PS 4.105.782 og 4.105.783 (Yu et al.). Virkningen av
slike formuleringer er også her å øke pH i preparatet til et
ikke-irriterende nivå. Den økte pH-verdi (redusert surhet)
25 av de resulterende preparater vil imidlertid gjøre dem mindre
effektive som eksfolierende eller antirynkemidler som
ønskelig har en surhet ekvivalent med pH 1-6, og mer
foretrukket pH 2-4, se Smith, ovenfor, tabell 1. Andre
metoder for å redusere irritasjonen assosiert med eksfolie-
30 rende midler inkluderer bruken av topiske sammensetninger med
sakte frigivelse som f.eks. polymerbaserte vehikler (se
f.eks. Chess et al., US-PS 4.971.800) eller mikrosvamper, og
inkludering av f.eks. planteavledede
antiirritasjonskomponenter (se f.eks. Smith et al., US-PS
35 5.028.428).

Mishima et al. har rapportert at visse alkalimetallsalter
eller jordalkalimetallsalter av melkesyre var nyttige som
hudblekemidler (US-PS 5.262.153), men ingen oppfatning

uttrykkes med hensyn til noe behov eller evne for å redusere irriteringsvirkninger. I tillegg var de spesielle sammensetninger i henhold til Mishima typisk "nøytralisert" eller innstilt til pH 5,5 før screening eller testing for
5 oppnådd hudhvithet (se eksperimenter 1 og 2). Det har derfor foreligget et klart behov for et preparat eller en fremgangsmåte som forhindrer eller reduserer hudirritasjonen som bevirkes av organiske eller uorganiske sure produkter med lav pH (høy surhet), men som ikke reduserer effektiviteten av
10 syrene som eksfolierende/cellefornyende midler.

Mer generelt ville det være meget ønskelig å identifisere forbindelser med antiirriterende virkninger som ville redusere den irriterende som bevirkes av en lang rekke
15 forskjellige og forøvrig sikre og effektive topiske produkter, eller å redusere den medfølgende irriterende som assosieres med forskjellige hudlidelser og sykdommer (som atopisk eller annen dermatitt, astma (inklusive astma-indusert astma), rhinitt eller annen åndedrettsinflammasjon,
20 konjunktivitt, inflammatorisk tarmsykdom, eksem eller psoriasis), eller som bevirkes ved eksponering for irriterende kjemikalier eller omgivelsestilstander som antigener, sol, vind, kald luft eller ekstrem fuktighet.

25 Som forklart mer detaljert i den etterfølgende detaljerte beskrivelse innebærer den foreliggende oppfinnelsen den overraskende påvisning at strontiummetallkationet er nyttig for å redusere forekomst og alvorlighet av irriterende assosiert med hudeksponering overfor irriterende kjemikalier eller
30 omgivelsestilstander. Mens den nøyaktige mekanisme (eller mekanismer) for aktiviteten av dette kation ikke er kjent og oppfinnelsen ikke er begrenset til noen spesiell mekanisme, er det hittil antatt at strontiumkationet kan redusere irriteringen ved gjensidig innvirkning med hudens nerveceller
35 for å forhindre eller motvirke følelsen av irriterende og/eller ved å interferere med irriterendeinduserende komponenter i hudceller som utløses ved påføring av eller eksponering for det irriterende middel. Kationet kan således

endre den evnen som hudens nerveceller har til å depolarisere eller repolarisere, f.eks. ved å blokkere eller interferere med operasjonen av ionekanaler eller ionepumping eller ved å endre det transmembrane virkningspotensial, eller kationet

5 kan interferere med transmisjonen av nerveimpulser fra en nervecelle til en annen (som ved å undertrykke nevrotransmitterfrigivelse). Generelle beskrivelser av funksjonen til kanalproteiner er gitt i B. Hille (redaktør), *Ionic Channels of Excitable Membranes*, Sinauer Associates

10 (Sunderland, Mass.: 2. utgave. 1992), og Siemen & Hescheler (redaktører), *Nonselective Cation Channels: Pharmacology, Physiology and Biophysics*, Birkhauser Verlag (Basel, Sveits, 1993). I tillegg eller alternativt kan strontiumkationet virke til å inhibere eller modifisere virkningen av

15 hudcelleproteaser eller andre irritasjonsinduserende eller biologiske molekyler (som eikosanoider eller cytokiner) som ellers kan aktiveres ved topisk påføring av hudirriterende midler, eller ved å endre "andre budbringer"-funksjonen i sanseceller.

20

Et antall ionearter, og spesielt visse metallkationer, har vært assosiert med forskjellige aspekter av nervecelleaktivitet. For eksempel under hvile-(polarisert)tilstanden av en typisk nervecelle er den intracellulære konsentrasjon

25 av kalium i nerveaxonene høy i forhold til den ekstracellulære kaliumkonsentrasjon, og den intracellulære konsentrasjon av natrium er lav i forhold til den ekstracellulære natriumkonsentrasjon. Under prosessen med nervedepolarisasjon strømmer kaliumioner ut av cellen gjennom membranen og

30 natriumioner strømmer inn i cellen gjennom porer dannet av axonale membranproteiner kjent som "kanaler". Etter depolarisasjon virker membranproteiner kjent som "ionepumper" til å reetablere den hvilende, polariserte tilstand i cellen.

35

Andre metallioner er også blitt påvist å påvirke nervefunksjonen. For eksempel blir kalsium (Ca^{2+}) nøyaktig regulert i høyere eukaryotiske organismer og er angitt til å ha mange viktige virkninger på cellulær og nevronal aktivitet. Kalsiumsignalerende baner kontrollerer mange cellulære

prosesser, inklusive befruktning, cellevekst, transformasjon, sekresjon, kontraksjon av muskulatur, sansepersepsjon og nevronal signalering (Berridge, Nature 361(6410), 315-25, (1993)). Den brede diversitet av celler som utviser og
 5 anvender intercellulære kalsiumvariasjoner og regulerer kalsiumkonsentrasjoner inne i og utenfor cellen tyder på at kalsiumnivåer frembringer en generell mekanisme hvormed celler kommuniserer (Sanderson et al., Mol. Cell. Endocrinol. 98(2), 173-87 (1994)).

10

Mer spesielt er kalsiumion en transduktor for depolarisasjon og strømmer inn i cellen gjennom en kalsiumkanal under depolarisasjon selv om mengden av strømmingen "current flow" varierer fra celle til celle (Stein, Nerve and Muscle --
 15 Membranes, Cells and Systems, side 33-64 og side 56 (Plenum Press 1980), Forsen & Kordel, "Calcium in Biological Systems", i Bioinorganic Chemistry (Bertini et al., redaktører), University Science Books (Mill Valley, California, 1993, side 107-166). Flere budbringerbaner for
 20 intracellulær kalsiumsignaltransduksjon forekommer også, som f.eks. inositoltrifosfatindusert frigivelse av intracellulære lagre av kalsium (Tsunoda, Biochim. Biophys. Acta 1154(2), 105-56 (1993)). Kalsium er en kritisk andre budbringer i faktisk alle celletyper og signalene som avgis av kalsium kan
 25 være enkle forbigående eller langvarige forhøyelser av intracellulære kalsiumkonsentrasjoner. Signalmønstre varierer ofte fra celle til celle og kan inneholde mer komplekse trekk som f.eks. kalsiumoscillasjoner. Subcellulære kalsiumsignaler og lokale konsentrasjons-
 30 endringer antyder endog et ytterligere kompleksitetsnivå og kontroll av cellefunksjon og spesialisering, jfr Nathanson, Gastroenterology 106(5), 1349-64, (1994).

Kalsium viser seg også å modulere frigivelse av nevrotransmittere og i en rekke forskjellige celler kan forhøyede
 35 kalsiumnivåer resultere i stimulering i nevrotransmitterfrigivelse i noen forsøkssystemer. De toverdige kationer strontium og barium som normalt ikke forefinnes naturlig i kroppen i fysiologisk signifikante mengder kan på grunn av

deres atomiske likhet med kalsium på lignende måte stimulere
nevrotransmitterfrigivelse, mens magnesium- og mangankationer
kan ha en inhiberende effekt i det samme system. Kalsium er
også involvert i den postsynaptiske virkning av nevrotrans-
mittere og kan også endre aktiviteten av forskjellige nerve-
celleenzymer, Harris et al., J. Pharmacol. Exp. Therap. 195,
488-498, (1975).

Kalsium, strontium, barium og visse andre toverdige kationer
er også rapportert til å modulere eller blokkere kanalisering
og/eller ledningsevneegenskaper for visse ionetransporterende
proteiner slik som natrium- og kaliumkanaler (Shioya et al.,
Pflugers Arch. 422, 427-435 (1993), Cukierman, Biophys. J.
65, 1168-73 (1993), Marrero & Orkland, Proc. R. Soc. Lond. B.
253, 219-224 (1993)). En mekanisme som er foreslått for å
forklare disse virkninger er at kationene kan bindes til den
ytre membran i nervecellen slik at det elektriske felt nær
membranen endres (Stein, ovenfor, på side 57), andre har
foreslått modeller som innebærer spesifikke interaksjoner
mellom de toverdige kationer og kanalåpningen og/eller poren
(Shioya et al., ovenfor, Cukierman, ovenfor). Alternativt
kan kationene regulerer funksjonen av mange kalsiumbindende
regulatorproteiner som f.eks. kalmodulin eller kan påvirke
intracellulære andre budbringere som f.eks. cykliske
nukleotider ("Calcium: Controls and Triggers", i daSilva &
Williams (redaktører), The Biological Chemistry of the
Elements: The Inorganic Chemistry of Life, Oxford University
Press (New York, 1991), side 268-98).

Tidlige studier med utvalgte nervecelleprøver indikerte at
visse toverdige kationer, inklusive magnesium og kalsium, kan
ha en "undertrykkende" virkning på nerveaktivitet
(Frankenhauser & Meves, J. Physiol. 142, 360-365 (1958),
Krnjevic. Brit. Med. Bull. 21, 10 (1965), Kato & Somjen, J.
Neurobiol. 2, 181-195 (1969), Kelly & Al., J. Neurobiol. 2,
197-208 (1969)). Disse resultater ble generelt tilskrevet
postsynaptiske membranvirkninger, f.eks. inhibering av
kalium- eller natriumstrømmer i nerveprøver eksponert for
kationene.

Mens laboratorieundersøkelser som disse under anvendelse av dyrkede enkeltceller eller mikroelektrode-enkeltcelleelektrofysiologiske metoder har gjort mye for å fremme forståelsen av nerveaktivitet, foreligger fremdeles utfordringer i den kliniske sammenheng. Et antall faktorer gjør det mulig å forutsi hvilke eventuelle virkninger som spesielle midler (kationiske eller andre) kan ha på nerveaktivitet og sansing i intakte individkropper. For eksempel inneholder menneskers og dyrs kropper (og særlig menneskekroppen) en bred forskjelligartethet av nerveholdige vev og organer tilpasset til å utføre mange forskjellige og spesialiserte funksjoner. Andre celler i kroppen, særlig muskelceller og nevroendokrine sekretoriske systemer, er "eksiterbare" på en måte som er beslektet med nervecelleeksitasjon. For å oppnå de vesens- forskjellige funksjoner som er nødvendige i kroppen til dyr og mennesker er de forskjellige vev og organer anordnet forskjellig inne i kroppen og nervene (og andre eksiterbare celler) i et gitt vev er typisk høyt spesialisert så vel som enestående anordnet inne i det spesielle vev. Som et resultat kan forskjellige nerveholdige vev respondere forskjellig overfor et gitt middel avhengig av f.eks. typen av nerve (eller annen eksiterbar) celle og dens strukturelle anordning inne i vevet, tilførselsmåten for middelet, middelets evne til å penetrere til det respektive nervesete og den takt hvormed middelet fjernes fra nervesetet.

Mens f.eks. visse toverdige kationer inklusive magnesium og kalsium lenge har vært rapportert i laboratorieundersøkelser å ha en "undertrykkende" virkning på nerver har kliniske undersøkelser vist at intravenøst tilført magnesiumsulfat danner hverken anestesi eller endog analgesi i mennesker (Kato et al., Can. Anaes. Soc. J. 15, 539-544 (1968)). Istedet induserer magnesiumionet paralyse av skjelettmuskler, muligens på grunn av de inhiberende virkninger av magnesium på muskelcelleaktivitet. Oralt inntak av store doser magnesium (f.eks. magnesiumsulfat som et avføringsmiddel) resulterer ikke i paralyse eller nedsatt nevralt aktivitet i friske individer. På den andre side, når magnesium tilføres direkte til hjernen av forsøksdyr, rapporteres resulterende

nedsatt nevral eller synaptisk aktivitet, og endog en søvn-
lignende tilstand (Kato & al. (1968)).

I tillegg er de mekanismer som ligger til grunn for sanse-
5 stimulering og persepsjon i kroppen til mennesker og dyr
forskjelligartede og ytterst komplekse. Selv innenfor et
enkelt vev eller organ kan forskjellige nervegrupper fremvise
forskjellige organisasjoner og funksjoner. I avhengighet av
hvorledes de er anordnet inne i vevet kan de forskjellige
10 nervegrupper påvirkes forskjellig (eller overhodet ikke
påvirkes) av et tilført middel. I den grad at forskjellige
typer av nerveceller forekommer inne i et vev kan de videre
ha forskjellig mottagelighet overfor et spesielt påført
middel. Dette er særlig tilfellet i huden som har nerver
15 tilpasset for å føle en lang rekke forskjellige sanse-
signaler.

En ytterligere kompliserende faktor skriver seg fra den
detaljerte natur av nervecelleaktivitet og respons. Utløs-
20 ningsaktiviteten av en enkelt nervecelle kan påvirkes på en
kompleks måte og kan variere over tid avhengig av slike
faktorer som den ekstracellulære og intracellulære konsentra-
sjon av nerverelaterte ioner som natrium, kalium, klorid,
kalsium og lignende, såvel som tidsforløpet for eksponering
25 for slike ioner. Andre bioaktive midler, som f.eks. prosta-
glandiner tilstede under inflammatoriske responser, kan
ytterligere påvirke nervefølsomheten. I tillegg kan nerver
respondere på ikke kjemiske stimuli som f.eks. hydrodynamiske
trykkendringer som i sin tur kan avhenge av arten av det vev
30 hvori nerven er beliggende. Slike faktorer fører til
usikkerhet med hensyn til hvorledes forskjellige midler kan
påvirke nerveresponser som f.eks. smerteresponser.

For eksempel har det vært foretatt undersøkelser i løpet av
35 de siste tiår i et forsøk på å indentifisere og belyse virk-
ningene av forskjellige antatte tanndesensibiliserende midler
og terapier. Tannervene er anordnet primært i den sentrale
pulpa av tannen, men kan også strekke seg delvis inn i det
omgivende "dentin"-material. Dentinmaterialet er en

mineralisert kollagenmatriks inneholdende mikroskopiske, væskefylte "dentinkanaler". Det har lenge vært kjent at tannerveaktivitet (som føles som smerte) kan utløses av hydrodynamiske trykkendringer i den tubulare væske, bevirket
5 f.eks. ved mekanisk avføling eller luftblåsing av tannen, eller ved påføring av en ionisk oppløsning med et høyt osmotisk trykk (særlig når den beskyttende emalje som omgir dentinet er nedbrutt). En rapportert effektiv behandling for tannhypersensitivitet innbefatter følgelig tetting eller til-
10 stopping av dentinkanalene under anvendelse av kjemiske eller fysiske midler (Scherman & Jacobsen, J. Am. Dent. Ass. 123, 57-61 (1992)). I tillegg har kaliumsalter og strontiumsalter, særlig kaliumnitrat og strontiumklorid, vært anvendt i tannpleiemidler og er rapportert å redusere tannfølsomheten
15 etter to til seks ukers kontinuerlig bruk (Scherman & Jacobsen, ovenfor, Silverman, Comp. Cont. Dent. Educ. 6, 131-136 (1985)). En mekanisme som vanlig fremholdes for å forklare denne mulige desensibiliserende aktivitet er at utfelte kaliumioner eller strontiumioner blokkerer eller inhiberer
20 væskestrømmen inne i dentinkanalene (Scherman & Jacobsen, ovenfor, Knight et al., J. Periodontal Res. 64, 366-373 (1993)). Denne forklaring er i samsvar med de kjemiske/-fysiske tetningsterapier som er anført i det foregående og synes også å være i samsvar med den kliniske iakttagelse at
25 flere ukers behandling er nødvendig for å oppnå vesentlige desensibiliserende virkninger.

Et antall undersøkelser har forsøkt å belyse andre mulige virkninger av forskjellige ioner på tannerveaktiviteten og
30 har etablert at slike virkninger kan variere sterkt avhengig av det anvendte kliniske eller eksperimentelle system. For eksempel induseres smerte når kaliumioner påføres på eksponert tannpulpa, men ikke ved påføring på dentinet (Nahri et al., Arch. Oral Biol. 27, 1053-58 (1982)). Hypertoniske
35 oppløsninger av kalsiumsalter og magnesiumsalter har vært rapportert å frembringe smerte og/eller forbigående nerveelektrisk aktivitet når de påføres dentinet, antagelig på grunn av bevegelse av dentinkanalvann indusert ved osmotiske trykkvirkninger (Orchardson, i Lisney & Matthew (redaktører),

- Current Topics in Oral Biology, University of Bristol Press (Bristol, 1985), side 205-215, Nahri, ovenfor, Markowitz & Kim, Proc. Finn. Dent. Soc. 88 (Supp 1), 39-54 (1992)). På den annen side har undersøkelser om elektrisk aktivitet på eksponerte tannnerver (oppnådd f.eks. ved dyp abrasjon av dentinmaterialet) indikert at forskjellige toverdige kationer (særlig kalsium og magnesium) kan undertrykke nerveelektriske responser, mens enverdig kalium frembringer en forbigående elektrisk respons etterfulgt av inhibering av eksiterbarheten (Markowitz & Kim, ovenfor, Orchardson, ovenfor). I den endelige analyse konkluderte Markowitz & Kim gruppen med at det er vanskelig å forklare de kliniske desensibiliserende virkninger av de tilgjengelige ioniske desensibiliserende tannpleiemidler (som krever flere ukers behandling) på basis av en direkte nervecellemembranfunksjon, og at undersøkelser foretatt med eksponerte nerver ikke avspeiler de smerteinduserende mekanismer som er iaktatt klinisk (Markowitz & Kim, ovenfor).
- Den menneskelige hud frembyr en sansemessig og strukturelt miljø som er mye mer komplisert enn tilsvarende for tannen. For eksempel inneholder huden nerver og høyt spesifikke sanseorganer som er spesialisert og anordnet slik at de differensierer de stimuli som fører til slike distinkte følelser som varme, kulde, trykk, smerte, kløe og lignende. I tillegg til normale sansestimuli reagerer nerver i huden også på egne eller fremmede kjemikalier som proteaser, prostaglandiner, komplement-systemmolekyler, allergener, mitogener og lignende som kan være tilstede grunnet vevskade eller eksponering overfor omgivelsene. Midler som er effektive for å bekjempe en kilde for sansestimulus, f.eks. steroider midler for behandling av hudinflammasjon, er ineffektive mot andre sansestimuli som trykk, varme eller den forbigående svie eller kløe som bevirkes av et påført hudpleieprodukt. Til forskjell herfra er lokalbedøvende midler, som er effektive for å undertrykke all sanseaktivitet eller endog motorisk aktivitet i et behandlet område, ikke ønskelige hvis bare en enkelt følelse, som f.eks. en forbigående svie eller kløe, søkes eliminert. For å

komplisere situasjonen tilveiebringer den strukturelle matriks av den epidermale hud en "barrierefunksjon" som har tendens til å utelukke eller inhibere inngang av fremmed-material, inklusive potensielle terapeutiske midler.

5

Det ville følgelig være ønskelig å kunne identifisere midler som er effektive i huden for å inhibere visse identifiserte sanseresponser (som f.eks. smerte eller kløe) mens andre nerveresponser i det samme vev (som f.eks. berøringsfølelsen) ikke påvirkes i uheldig retning.

10

De foran beskrevne formål oppnås med det topiske preparat samt anvendelsen av et vannoppløselig divalent strontium-kation ifølge oppfinnelsen slik de er definert med de i kravene anførte trekk.

15

Den foreliggende oppfinnelse vedrører anvendelse av minst 50 mM av det divalente kation strontium (Sr^{2+}) og salter derav som bestanddeler for å tilveiebringe et topisk preparat med hurtigvirkende, effektive og sikre topiske hud-antiirriterende virkninger, og vedrører også et topisk preparat inneholdende minst 50 mM av dette kation. Det er således et formål for den foreliggende oppfinnelse å tilveiebringe et preparat for å undertrykke hudirritasjon som skyldes kjemisk eller omgivelsesmessig eksponering, eller som skyldes vevsinflammasjon, skade eller andre hudpatologiske forhold. Preparatet ifølge oppfinnelsen er særlig nyttig for å forhindre, redusere eller eliminere den potensielle irritasjon som bevirkes ved topisk påføring av produkter inneholdende andre irriterende bestanddeler, inklusive spesielt kosmetikk som f.eks. hydroksysyreholdige eller andre eksfolieringsholdige produkter, ansiktskremer med slipevirkning, barberingsprodukter, solbeskyttelsesprodukter, deodoranter og annen kosmetikk som beskrevet i det foregående, såvel som topiske legemiddelprodukter inneholdende irriterende aktive bestanddeler eller vehikler, og andre produkter som såper, detergenter, løsningsmidler og lignende som enten påføres topisk eller er topisk eksponert overfor kroppen under bruk. Den foreliggende oppfinnelse tilfredsstiller

30

35

således et klart behov for preparater og bestanddeler som vil forhindre eller redusere den potensielle hudirritasjon som bevirkes av topiske produkter. Preparatet ifølge oppfinnelsen er også nyttig til å forhindre, redusere eller
5 eliminere hudirritasjon bevirket av hudsykdommer eller andre tilstander som f.eks. utsettelse for omgivelser eller irriterende kjemikalier eller påvirkninger som vind eller varme, kulde og ekstreme fuktighetsforhold, inklusive den medfølgende irritasjon assosiert med disse tilstander såvel
10 som slik irritasjon som kan forverres ved påføring av et topisk produkt.

Ved foretrukne utførelsesformer av den foreliggende oppfinnelse anvendes en antiirriterende mengde av
15 strontiumkationen i følge med (som i form av et salt) en eller flere ioniserende anioniske spesies, foretrukket en sur anionspesie som f.eks. et klorid-, nitrat-, sulfat-, acetat-, glukonat- eller oksalatanion, oppløst eller dispergert i en passende vehikkel. Undersøkelser i forbindelse med den
20 foreliggende oppfinnelse har vist at de antiirriterende virkninger av strontiumkationen kan optimaliseres ved passende seleksjon av de medfølgende anioniske spesies. Særlig foretrukne kation-anionpar inkluderer strontiumklorid, strontiumnitrat og strontiumacetat.

25 I de foretrukne utførelsesformer er strontiumkationen inkludert i en egnet topisk vehikkel i en konsentrasjon fra 50 til 2000 mM, og særlig fra 100 til 1000 mM. Det mest foretrukne konsentrasjonsområdet er i mange tilfeller fra 250
30 til 500 mM, som f.eks. hvor preparatet i samsvar med oppfinnelsen inkluderer en irriterende bestanddel som f.eks. en eksfolieringsbestanddel. Den passende kationkonsentrasjon kan f.eks. oppnås ved å anvende et enkelt strontiumsalt, eller flere forskjellige kationsalter kan kombineres for å gi
35 den ønskede kationkonsentrasjon.

Ved en ytterligere foretrukket utførelsesform er strontiumkationen kombinert i et topisk produktpreparat som ytterligere omfatter en potensielt irriterende bestanddel,

idet kationet er tilstede i en total mengde effektiv til å redusere eller eliminere irritasjon som skyldes den irriterende bestanddel.

- 5 Ved en ytterligere foretrukket utførelsesform er kationet anordnet i par med en eller flere anioniske spesies valgt slik at det oppnås et ønsket nivå av surhet eller basisitet i det sammensatte preparat og en total kationkonsentrasjon som er effektiv til å redusere hudirritasjon. I en slik særlig
10 foretrukket utførelsesform er strontium kombinert i et hydroksysyreholdig eller annet eksfolieringsmiddelholdig preparat fulgt av en eller flere egnede anioniske spesies slik at pH i hydroksysyrepreparatet opprettholdes i området pH 1-6, og mer foretrukket i pH-området 2-4. Det skal
15 forstås at når preparatene anvender en vannfri vehikkel kan surheten av preparatet ikke uttrykkes i typiske pH-angivelser, men at slik surhet vil vise seg etter eksponering av preparatet på huden hvor vann er tilstede både intracellulært og ekstracellulært.

20

- Ved en ytterligere utførelsesform kan kationet kombineres i et preparat med andre antiirriterende midler, som f.eks. steroide eller ikke-steroide antiinflammatoriske midler eller andre materialer som f.eks. aloe vera, kamille, α -bisabolol,
25 Cola-nitida ekstrakt, grønn te ekstrakt, tetreolje, lakrisekstrakt, allantoin, urea, koffein eller andre xantinderivater, glycyrrhizinsyre og dens derivater, eller med andre antiirriterende spesies som f.eks. dem som er identifisert i samtidig verserende US-patentsøknader
30 08/362.101, 08/362.097, 08/362.058 og 08/362.055 (med tittel "Formulations and Methods for Reducing Skin Irritation"), inngitt 21. desember 1994 av de her angitte oppfinnere, slik at det oppnås en antiirriterende multippelvirkning.

- 35 Behandling, redusering eller eliminering av hudirritasjon omfatter den topiske påføring av et preparat inneholdende en antiirriterende effektiv mengde strontium. Kationpreparatet kan videre inkludere en eller flere potensielt irriterende komponenter. Alternativt kan kationpreparatet påføres

separat eller før påføring av et annet produkt inneholdende en potensielt irriterende komponent, eller kationpreparatet kan påføres alene for å forhindre utviklingen av irritasjon eller for å behandle en forut eksisterende irritasjon som
 5 skyldes tilstander som f.eks. hudsykdom, eksponering for kjemisk irriterende midler eller eksponering for omgivelsene.

Beskrivelse av tegningene

Fig. 1 til 4 avbilder forsøksdata som viser tidsforløpet av
 10 irritasjonsresponser (fig. 1), den kumulative irritasjon over tid (fig. 2), og den kumulative individ-til-individ irritasjonsundertrykking og irritasjonsresponser (fig. 3 og 4) for et panel av personer behandlet med 250 mM strontiumnitrat (og kontroll) i en melkesyre-hudirritasjonseksponering.

15 Fig. 5 til 8 avbilder forsøksdata som viser tidsforløpet av irritasjonsresponser (fig. 5), den kumulative irritasjon over tid (fig. 6), og individ-til-individ kumulativ irritasjonsundertrykking og irritasjonsresponser (fig. 7 og 8) for et
 20 panel av personer behandlet med 250 mM strontiumnitrat (og kontroll) i en kapsaicin-hudirritasjonseksponering.

Fig. 9 til 12 avbilder forsøksdata som viser tidsforløpet av
 25 irritasjonsresponser (fig. 9), den kumulative irritasjon over tid (fig. 10), og individ-til-individ kumulativ irritasjonsundertrykking og irritasjonsresponser (fig. 11 og 12) for et panel av personer behandlet med 250 mM strontiumnitrat (og kontroll) i en glykolsyre-hudirritasjonseksponering.

30 Fig. 13 til 16 avbilder forsøksdata som viser tidsforløpet av irritasjonsdifferensialresponser (fig. 13), kumulativ irritasjonsdifferensial over tid (fig. 14), og individ-til-individ kumulativ undertrykking av irritasjonsdifferensial og irritasjonsdifferensialresponser (fig. 15 og 16) for et panel av
 35 personer behandlet med 250 mM strontiumnitrat (og kontroll) i en benzoylperoksyd-hudirritasjonseksponering.

Fig. 17 til 20 avbilder forsøksdata som viser tidsforløpet for irritasjonsresponser (fig. 17), kumulativ irritasjon over

tid (fig. 18), og individ-til-individ kumulativ irritasjons-
undertrykking og irritasjonsresponser (fig. 19 og 20) for et
panel av personer behandlet med 500 mM strontiumnitrat (og
kontroll) i en etterbarberingshavvanns-hudirritasjons-
5 eksponering.

Fig. 21 til 24 avbilder forsøksdata som viser tidsforløpet av
irritasjonsresponser (fig. 21), kumulativ irritasjon over tid
(fig. 22), og individ-til-individ kumulativ irritasjonsunder-
10 trykking og irritasjonsresponser (fig. 23 og 24) for et panel
av personer behandlet med 500 mM strontiumnitrat (og kon-
troll) i en etterbarberingsmelkesyre-hudirritasjonsekspo-
nering.

15 Fig. 25 avbilder forsøksdata som viser de kumulative irrita-
sjonsinhiberende virkninger av strontiumnitrat tilført med
varierende konsentrasjoner (31 - 500 mM) i en melkesyre-
hudirritasjonseksponering.

20 Kliniske forsøk foretatt med mennesker i forbindelse med den
foreliggende oppfinnelse har etablert at kationspesies
strontium(II) (Sr^{2+}) er effektiv når påført topisk på huden i
passende konsentrasjoner og vehikler, for å undertrykke
forholdsvis alvorlig følelse av sviing, brenning, uro, kløing
25 og/eller erytem induisert ved topisk påføring av den hudirri-
terende hydroksysyre-melkesyre såvel som hudirriterende
glykolsyre, kapsaicin, kapryloylsalicylsyre, benzoylperoksyd
og etterbarberingspåført havvann. Preparater inneholdende
strontiumkationenet er nyttige til å undertrykke et bredt
30 område av topisk produktinduserte irritasjonsresponser som
skyldes eksfolieringsmidler, solbeskyttelsesmidler,
retinoider, antiperspiranter, deodoranter, antiaknemidler og
andre produkter inneholdende komponenter som potensielt er i
stand til å bevirke sanseirritasjon. For eksempel er
35 kationenet nyttig for å forhindre eller redusere hudirritasjon
bevirket av α - eller β -hydroksysyrer, α -ketosyrer og andre
karboksylsyrer, såvel som retinoider, fenoler, peroksyder og
lignende irriterende midler som finnes i reseptfrie topiske
produkter for bruk hjemme eller hos kosmetolog (som f.eks.

1-pyrrolidon-5-karboksytsyre, kapryloylsalicylsyre, α -hydroksydekansyre, α -hydroksyoktansyre, glukonolakton, metoksypropylglukonamid, oksalsyre, eplesyre, vinsyre, mandelsyre, benzylsyre og glukonsyre), såvel som i visse
5 topiske reseptpreparater inneholdende høye (f.eks. 12 % vekt/vekt eller enda høyere) doseringsformer av disse irritasjonsmidler. Irritasjonen som skyldes kombinasjoner av slike irritasjonsbestanddeler, som f.eks. melkesyre/salicylsyrekombinasjoner og
10 hydroksysyre/retinoidkombinasjoner, såvel som irritasjon som skyldes rensede isomere former av slike bestanddeler, kan også inhiberes ved preparatene i henhold til den foreliggende oppfinnelse. Ytterligere er preparater inneholdende kationet nyttige for å lindre irritasjon i tilstander hvor huden i seg
15 selv er hypersensitiv overfor topiske produkter (f.eks. tørr hud, "vinterkløe" og andre inflammatoriske eller skadetilstander), og for å lindre irritasjonen som skyldes slike tilstander selv i fravær av andre påførte topiske produkter. Preparatene er også nyttige ved behandling av ikke-human
20 dyrehudirritasjon, som f.eks. hunde- eller katteirritasjon og resulterende kløing som skyldes lopper eller annen hudsykdom eller tilstand.

En ytterligere fordel ved de foreliggende antiirriterende
25 forbindelser og preparater er at de ikke har de uønskede bedøvende bivirkninger som fremvises av "Lidocain" og andre lignende lokale hudanestetiske midler. Etter påføring av en oppløsning av forbindelsen anvendt i de kliniske forsøk beskrevet her rapporterte individer typisk ingen andre
30 følelser enn de følelser som bevirkes av vehikkelen alene, og ikke noe tap av normale følelser.

De antiirriterende topiske preparater i samsvar med oppfinnelsen omfatter en topisk vehikkel egnet for tilførsel til
35 huden på dyr, og særlig mennesker, og en mengde på minst 50 mM av strontiumkationet effektivt til å redusere, inhibere eller eliminere eksisterende eller mulig hudirritasjon. Kationkomponenten er selvfølgelig i preparatet fulgt av en eller flere ladningsnøytraliserende anioniske motioner, selv

om kation-anionparene som opprinnelig var innlemmet i
vehikkelen kan bli dissosiert i det resulterende preparat,
eller strontiumkationene kan bli assosiert i preparatet med
andre anioniske spesies som forekommer i det totale preparat.

- 5 I en utførelsesform inneholder de antiirriterende topiske
preparater ytterligere en eller flere irriterende
bestanddeler som i seg selv er i stand til å indusere hud-
irritasjon som symptomer assosiert med inflammasjon, som
f.eks. en bestanddel i et kosmetisk produkt eller
10 hudpleieprodukt, eller en farmasøytisk aktiv bestanddel eller
en legemiddelbestanddel.

- Det topiske antiirriterende preparat i samsvar med opp-
finnelsen inneholder det toverdige kation strontium (Sr^{2+}) i
15 en konsentrasjon som er effektiv til å forhindre eller
redusere (i det følgende "inhibere") hudirritasjonssymptomer
(som inflammasjon) som man søker å eliminere. Preparatet
inneholder foretrukket denne kationkomponent i en egnet
topisk vehikkel i en total konsentrasjon fra 50 til 2000 mM,
20 og særlig fra 100 til 1000 mM. Det mest foretrukne konsen-
trasjonsområde er i mange tilfeller fra 250 til 500 mM, som
f.eks. der hvor preparatet i samsvar med oppfinnelsen
inkluderer en irritasjonsbestanddel som f.eks. en
eksfolieringsbestanddel. Disse foretrukne konsentrasjons-
25 områder tilsvarer biotilgjengelige former av disse kationer i
preparatet, spesielt ioniserbare og vannoppløselige former av
strontiumkationet i motsetning til uoppløselige eller
kovalent bundne former av kationet. Hvis andre antiirri-
terende forbindelser er inkludert i preparatet kan det
30 anvendes lavere konsentrasjoner av kationene i samsvar med
oppfinnelsen.

- Foretrukne kationkonsentrasjoner kan også uttrykkes som
prosentvise andeler vekt/volum eller vekt/vekt som vil
35 variere noe avhengig av densiteten av vehikkelen og andre
komponenter i preparatet. For å ta et eksempel hvori
vehikkelen har en densitet på 0,93 g/ml (som i en 50:50
(volum/volum) blanding av 95 % etylalkohol og vann), og
kationkomponenten innlemmes i form av strontiumnitrat

(molekylvekt 212), tilsvarer representative molaritetskonsentrasjonsverdier

	50 mM	1,05 % (vekt/volum)	1,14 % (vekt/vekt)
	100 mM	2,1 % (vekt/volum)	2,28 % (vekt/vekt)
5	250 mM	5,3 % (vekt/volum)	5,7 % (vekt/vekt)
	500 mM	10,5 % (vekt/volum)	11,4 % (vekt/vekt)
	1000 mM	21,2 % (vekt/volum)	22,8 % (vekt/vekt)
	1500 mM	31,7 % (vekt/volum)	34,2 % (vekt/vekt)

- 10 De foretrukne konsentrasjonsområder uttrykt ovenfor innebærer at en typisk topisk dosering vil være omtrent 0,5 g kation-preparat over et 5 cm x 5 cm hudareal (25 cm²). Kliniske undersøkelser har vist at disse foretrukne konsentrasjons-områder er generelt effektive for å inhibere hudirritasjon og
- 15 er, i typiske topiske vehikler, lette å formulere og etterlater ingen tydelig synlig rest når de påføres huden. Preparater med høyere konsentrasjon, som mettede salver eller andre former, kan også anvendes med godt resultat, særlig hvor synlig tilstedeværelse ikke er en begrensende faktor
- 20 (som i terapeutiske anvendelser).

- Videre kan rutinemessige kliniske vurderinger som f.eks. dem som er beskrevet senere lett anvendes for å optimalisere kationkonsentrasjonen og fastslå om lavere eller høyere konsentrasjoner er passende for et gitt preparat eller en gitt irritasjonsindikasjon. For eksempel kan konsentrasjonen av kation reguleres for å samsvare med den mengde preparat som typisk påføres et gitt hudareal hos brukeren, som i en viss grad vil avhenge av den fysiske art av den topiske vehikkel
- 25 (f.eks. lotion sammenlignet med flytende sprayvehikler). Likeledes kan mengden av nødvendig kation reduseres i slike tilfeller hvor preparatet inneholder en hudpenetrasjonsøkende bestanddel eller et annet middel som øker kationenes evne til å gjennomtrengne stratum corneum til deres sted for anti-
- 30 irritasjonsaktivitet. Foretrukket inkluderer preparatene i samsvar med oppfinnelsen en mengde antiirritasjonskation i stand til å inhibere irritasjon i utsatte individer med minst omtrent 20 % eller mer, som målt ved en midlere reduksjon i kumulativ irritasjon over en utsatt testpopulasjon som eksem-

plifisert i de kliniske protokoller beskrevet i det følgende. Alternativt kan preparatene i samsvar med oppfinnelsen inkludere en mengde antiirriterende kation i stand til å inhibere irritasjon med minst omtrent 40 % eller mer i minst 5 omtrent 10 % av den utsatte populasjon, som målt ved en reduksjon i kumulativ irritasjon på en individ-for-individ basis (behandlede vs kontrollområder). Denne siste effektivitetsmåling reflekterer det forhold at de foreliggende preparater, i likhet med mange terapeutiske produkter, i 10 enkelte tilfeller kan være effektive til å gi en tydelig fordel til noen, men ikke alle, av den utsatte populasjon.

Den optimale konsentrasjon av et kation kan også reduseres under (eller innenfor) de foretrukne områder anført i det 15 foregående hvis en annen antiirritasjonskomponent er inkludert i preparatet sammen med kationkomponenten. Dette innebærer spesielt at lavere (f.eks. halverte) mengder av strontium (Sr^{2+}) kationer kan anvendes, mens sammenlignbare nivåer for antiirritasjonsaktivitet fremdeles opprettholdes, 20 ved ytterligere å inkludere en omtrent lik konsentrasjon av f.eks. et kaliumkanaldannende, regulerende eller blokkerende middel, et kalsiumkanalblokkerende eller regulerende middel, eller et natriumkanalblokkerende middel, eller annet anti-irritasjonsmiddel som f.eks. et steroid eller et ikke-steroid 25 antiinflammatorisk middel. Eksempler på egnede ytterligere antiirritasjonsbestanddeler er beskrevet i de samtidig verserende US-patentsøknader 08/362.101, 08/362.097, 08/362.058 og 08/362.055 (med tittel "Formulations and Methods for Reducing Skin Irritation"), inngitt 21. desember 30 1994. Andre antiirritasjonsbestanddeler, som aloe vera, kamille, α -bisabolol, Cola-nitida ekstrakt, grønn te ekstrakt, tetreolje, lakrisekstrakt, allantoin, urea, koffein eller andre xantiner, og glycyrrhizinsyre og dens derivater, kan også fordelaktig innlemmes i preparatene i samsvar med 35 oppfinnelsen for ytterligere å inhibere irritasjonsvirkninger eller symptomer.

Kationkomponenten innlemmes typisk i de foreliggende preparater ved innblanding av en passende mengde av en egnet

- saltform av kationen i den valgte preparatvehikkel, sammen med slike andre hudpleiekomponenter som er ønsket. Fra et sammensetningsstandpunkt foretrekkes det at det valgte salt skal være tilstrekkelig oppløselig i preparatvehikkelen slik
- 5 at det tillates en bestandig sammensetning med de ønskede fysikalske og topiske påføringsegenskaper. Det erkjennes at, i avhengighet av den valgte preparatvehikkel, kan saltformen av kationen dissosiere i preparatet (og kan i dette tilfelle assosiere med andre anioner som også er tilstede i
- 10 preparatet), eller saltformen kan forbli i vesentlig grad assosiert. Det er også meget foretrukket at saltet (eller saltene) som velges er tilstrekkelig vannoppløselige slik at etter påføring på huden kan komponentkationene (og tilsvarende motanioner) dissosiere og bli opptatt i det vann-
- 15 holdige miljø i huden. I tillegg er det klart at den eller de spesielle saltbestanddeler som velges bør være topisk tålbare og foretrukket i seg selv ikke være irriterende, giftige eller på annen måte skadelige for brukeren.
- 20 Med disse betraktninger i tankene erkjennes det at en rekke forskjellige topisk tålbare strontium/motanion-saltbestanddeler kan anvendes i de foreliggende preparater for å oppnå oppfinnelsens formål. Slike salter kan lett identifiseres av de fagkyndige på området i lys av den foreliggende fremstil-
- 25 ling basert på kjent fysikalsk (f.eks. oppløselighet), farmakologisk og toksikologisk informasjon og om nødvendig ved utøvelse av rutineforsøk.

- Eksempler på potensielt egnede motanionkomponenter for bruk
- 30 med strontiumsaltene inkluderer en rekke forskjellige mono-, di- og triverdige uorganiske og organiske anioner. Eksempler på potensielt egnede uorganiske anioner inkluderer nitrat, sulfat, halogener (særlig F, Cl, Br og I), karbonat, bikarbonat, hydroksyd, oksyd, peroksyd, nitritt, sulfid,
- 35 bisulfat, persulfat, glyserofosfat, hypofosfat, borat og titanat. Eksempler på potensielt egnede organiske anioner inkluderer karboksylsyrer, alkoksylater, aminosyrer, peptider, mettede og umettede organiske syrer, og mettede og umettede fettsyrer. Spesielle eksempler inkluderer citrat,

- oksalat, acetat, glukonat, laktat, tartrat, maleat, benzolat, propionat, salicylat, askorbat, formiat, suksinat, folinat, aspartat, ftalat, oleat, palmitat, stearat, laurylsulfat, lanolat, myristat, behenat, kaseinat, cyklamat, pantotenat,
- 5 EDTA og andre polyaminopolykarboksylater, sakkarin, tioglykolat, laurat, metylparaben, propylparaben, ricinoleat og sorbatanioner. Det vil sees i lys av den foregående fremstilling at visse av disse egnede anionkomponenter, særlig forskjellige karboksylsyreanioner, i seg selv er
- 10 kjente aktive bestanddeler i forskjellige topiske produkter (f.eks. eksfolieringsprodukter) og det sees følgelig at slike aktive bestanddelsanioner kan innlemmes i nyttige preparater sammen med de antiirriterende motkationer.
- 15 Kliniske forsøk i forbindelse med oppfinnelsen har etablert at visse kation-anionpar er særlig aktive som antiirritasjonsmidler. Disse inkluderer strontiumklorid, strontiumnitrat og strontiumacetat.
- 20 Også foretrukket er disse og andre kation-anionpar hvori de anioniske spesies er sure, på grunn av at slike par generelt vil fremvise høyere oppløselighet i mange vanlige topiske vehikler og vil fremvise egnet ionisering etter påføring på huden. I tillegg vil sterkt sure anionkomponenter være
- 25 nyttige hvor det er ønskelig å opprettholde pH i det resulterende preparat på et forholdsvis surt nivå, som f.eks. i tilfellet av hydroksysyrer eller andre sure eksfolieringsprodukter hvor aktiviteten for å redusere rynker eller bevirke andre gunstige virkninger kan reduseres hvis
- 30 preparatet ikke er forholdsvis surt. I alle fall kan det ønskede surhetsnivå i disse tilfeller imidlertid oppnås ved å innstille preparatet med en passende syre (eller base om nødvendig).
- 35 I en slik særlig foretrukket utførelsesform kombineres strontiumkationkomponenten i en hydroksysyre eller annet eksfolieringspreparat fulgt av en eller flere egnede anioniske eller andre sure spesies slik at pH i hydroksysyrepreparatet opprettholdes i området pH 1-6, og mer foretrukket

i området pH 2-4. Det vil forstås at der hvor preparatet anvender en vannfri vehikkel vil surheten av preparatet ikke kunne uttrykkes i typiske pH-angivelser, men denne surhet vil vise seg etter eksponering av preparatet på huden hvor vann er tilstede både intracellulært og ekstracellulært.

Egnede topiske vehikler for bruk i preparatene i samsvar med oppfinnelsen er velkjente innen de kosmetiske og farmasøytiske områder og inkluderer slike bærere (eller bærerkomponenter) som vann; organiske løsningsmidler som alkoholer (særlig lavere alkoholer som lett er i stand til å fordampe fra huden som etanol), glykoler (som glyserin), alifatiske alkoholer (som lanolin); blandinger av vann og organiske løsningsmidler (som vann og alkohol), og blandinger av organiske løsningsmidler som alkohol og glyserin (eventuelt også med vann); lipidbaserte materialer som fettsyrer, acylglyseroler (inklusive oljer, som mineralolje, og fettstoffer av naturlig eller syntetisk opprinnelse), fosfoglyserider, sfingolipider og voksarter; proteinbaserte materialer som kollagen og gelatin; silikonbaserte materialer (både ikke-flyktige og flyktige) som cyclometikon, dimetikonol og dimetikonkopolyol (Dow Corning); hydrokarbonbaserte materialer som petrolatum og skvalen; anioniske, kationiske og amfotære surfaktanter og såper; vehikler med forsinket frigivelse som mikrosvamper og polymere matrikser; stabiliserings- og dispergeringsmidler; emulgeringsmidler; og andre vehikler og vehikkelkomponenter som er egnet for tilførsel til huden, så vel som blandinger av topiske vehikkelkomponenter som angitt i det foregående og ellers kjent på området. Vehikkelen kan ytterligere inkludere komponenter egnet til å forbedre stabiliteten eller effektiviteten av de påførte preparater, som konserveringsmidler, antioksydasjonsmidler, hudpenetrasjonsøkende midler, materialer for forsinket frigivelse og lignende. Eksempler på slike vehikler og vehikkelkomponenter er vel kjent på området og er beskrevet i slike håndbøker som Martindale - "The Extra Pharmacopoeia" (Pharmaceutical Press, London 1993) og Martin (redaktør), "Remington's Pharmaceutical Sciences".

Valget av en passende vehikkel vil avhenge av den spesielle fysikalske tilførselsform og tilførselsmåte som preparatet skal passe til. Eksempler på egnede former inkluderer væsker (inklusive oppløste former av kationene så vel som

5 suspensjoner, emulsjoner og lignende); faststoffer og halvfaste stoffer som geler, skum, pastaer, kremer, salver, "stifter" (som i leppestifter eller deodorantstifter), puddere og lignende; (formuleringer inneholdende liposomer eller andre tilførselsvesikler; rektale eller vaginale stikk-

10 piller, kremer, skum, geler eller salver; og andre former. Typiske tilførselsmåter inkluderer påføring under anvendelse av fingrene; påføring under anvendelse av en fysisk applikator som for eksempel en duk, vevnad, klut, vattpinne, stift eller kost (som oppnådd for eksempel ved å bløte applikatoren

15 med preparatet umiddelbart før påføringen, eller ved å påføre eller å klebe en preparert applikator som allerede inneholder preparatet, som for eksempel en behandlet eller forhåndsfuktet bandasje, klut, vaskeklut eller stift, mot huden); spray (inklusive tåke, aerosol eller skum "spray"); dråpepå-

20 føring (som for eksempel med øredråper eller øyendråper); pådryssing (som med en passende puddeform av preparatet); bløting; og injeksjon (særlig intradermal eller subkutan injeksjon). Iontoforese eller andre elektromagnetisk aktive tilførselssystemer kan også anvendes med fordel, som

25 for eksempel for å øke tilførsel til dermis.

Metodikk og materialer for fremstilling av preparater i en rekke forskjellige former er også beskrevet i Anthony L.L. Hunting (redaktør), "A Formulary of Cosmetic Preparations

30 (bind 2) - Creams, Lotions and Milks", Micelle Press (England, N.J. 1993). Se for eksempel kapittel 7, s. 5-14 ("Oils and gels"); kapittel 8, s. 15-98 ("Bases and emulsions"); kapittel 9, s. 101-120 ("All-purpose products"); kapittel 10, s. 121-184 ("Cleansing masks, creams, lotions");

35 kapittel 11, s. 185-280 ("Foundation, vanishing and day creams"); kapittel 12, s. 209-254 ("Emollients"); kapittel 13, s. 297-324 ("Facial treatment products"); kapittel 14, s. 325-380 ("Hand products"), kapittel 15, s. 381-460 ("Body

and skin creams and lotions"); og kapitel 16, s. 461-484 ("Baby products").

Preparatene i samsvar med oppfinnelsen sammensettes fore-
 5 trukket slik at kationkomponenten i preparatet (som den fore-
 kommer med hvilke som helst medfølgende anion-motionkompo-
 nenter) er hovedsakelig usynlig etter påføring på huden.
 Dette er særlig slik i tilfellet av mange kosmetiske prepa-
 rater som påføres ansiktet eller andre eksponerte deler av
 10 kroppen, selv om det også er generelt ønskelig at kation (og
 anion) komponenten ikke skal være synlig selv om den påføres
 på ikke-eksponerte deler av kroppen. Det innses at de
 enkelte tilfeller, særlig med fargede ansikts-hudpleie-
 produkter som "blushes", flekkdekkende produkter,
 15 leppestifter og lignende, vil preparatet sammensettes slik at
 det er synlig på huden; i slike tilfeller er det ønskelig at
 selve kationkomponenten er "usynlig" dvs. at den ikke i
 uheldig retning endrer utseendet av det totale preparat som
 påført huden.

20

I dette henseende har kliniske undersøkelser vedrørende opp-
 finnelsen vist at de antiirriterende virkninger kan oppnås
 under anvendelse av kationkonsentrasjoner godt under de
 konsentrasjoner, som påført i en typisk topisk bærer,
 25 resulterer i en synlig kation (eller salt) rest på huden.
 For eksempel vil et blandet preparat av 500 mM strontium-
 nitrat i en silikonbasert vehikkel (Dow Corning cyclometikon
 [DC344]:cyclometikon/dimetikonol [DC 1401]:cyclometikon/-
 dimetikonpolyol [DC3225C]:vann; i forholdet 10:20:15:55)
 30 resultere i en opak hvit lotion som typisk ikke etterlater
 noen synlig rest når den påføres huden til et representativt
 individ.

Ved en ytterligere utførelsesform av oppfinnelsen kan det
 35 antiirriterende kation formuleres i en form for topisk oral
 tilførsel for å behandle smerte eller irritasjon i munnen,
 svelget eller andre deler av det øvre mage-tarmsystem for
 eksempel som skyldes sårt svelg, munnsår, gummeirritasjon
 eller inflammasjon eller lignende, inklusive slik irritasjon

som kan forverres av krydrede eller syrlige næringsmidler som for eksempel i tilfellet av magesår eller kardialgi. Foreløpige undersøkelser vedrørende oppfinnelsen har antydnet at de orale preparater inneholdende strontiumkation i en konsentrasjon sammenlignbar med dem som er beskrevet for ekstern topisk påføring er effektiv til å redusere smerte ved sårt svelg. Videre antas det at strontiumkationet (og dets egnede orale salter) er generelt uten smak ved de beskrevne konsentrasjoner. Egnede former for slik oral tilførsel inkluderer væsker (f.eks. munnvann, gurglevann eller spray"oppløsninger"), pastiller, tabletter, piller og kapsler. Som med andre topiske former beskrevet heri skal komponentene anvendt i slike orale preparater (inklusive kationsaltene) velges slik at de er ikke-giftige. Fremgangsmåter for fremstilling av orale preparater egnet for bruk ved den foreliggende oppfinnelse er vel kjent på området.

Kliniske resultater

Den antiirriterende effektivitet av preparatene i samsvar med den foreliggende oppfinnelse ble testet og bekreftet i tallrike kliniske forsøk idet resultatene derav er beskrevet i de etterfølgende eksempler.

Eksempel 1

Kliniske undersøkelser av antiirritasjonsaktivitet

Formålet for de kliniske forsøk var å bestemme om og i hvilken utstrekning topiske preparater med strontiumkation reduserte eller forhindret hudirritasjon bevirket av visse sterke hudirriterende midler, inklusive særlig melkesyre og glykolsyre (som er hydroksysyrer), kapryloylsalisylsyre (en β -hydroksysyreester) og kapsaicin (et isolat fra pepper og paprika kjent for sine hudirriterende egenskaper). Forsøkene ble gjennomført på en måte med tilfeldige, vehikkelkontrollerte dobbelte blindprøver. Forskjellige preparater i samsvar med oppfinnelsen ble testet med over 740 personer. Resultatene bekrefter den høyt reproduerbare antiirritasjonsaktivitet av preparatene i samsvar med den foreliggende oppfinnelse.

a. Melkesyre-irritasjonsforsøk

1. *Protokoll*

Hoveddelen av forsøkene ble gjennomført under anvendelse av melkesyre som hudirritasjonsmiddel og foregikk generelt som
5 følger.

Personene var kvinner som var blitt underkastet screening og vist til å fremvise normal til over normal utsatthet for irritasjon med det testede irritasjonsmiddel. Tester ble
10 gjennomført i multippelpaneler med hver fra syv til tolv personer. Personene ble instruert til ikke å bære noe makeup eller ansiktslotion til klinikken på testdagen. Personene ble instruert til å vaske ansiktene med "Ivory" toalettsepe i klinikken før påføringen av testopløsningene.

15 Melkesyre-hudirriterende preparater ble sammensatt i en passende vehikkel før påføringen på personenes hud. I flertallet av testene var det irriterende preparat 7,5% melkesyre oppløst i en 10% etanol-i-vann oppløsning.

20 Test-antiirritasjonspreparatene inneholdende målte mengder av strontiumsalter (konsentrasjon 250 mM) ble påført enten (A) 15 minutter før påføring på huden av det hudirriterende middel ("forbehandlingstest") eller (B) samtidig med påføring
25 av det hudirriterende middel ("tid null test"). I tilfellet av testene med tid null inkluderte det antiirriterende preparat både melkesyre-irritasjonsmiddelet og kation-antiirritasjonsbestanddelen mens i forbehandlingstestene var antiirritasjonsmiddelpreparatet sammensatt separat (typisk i
30 Elizabeth Arden "Visible Difference Refining Toner" (VDRT) som er en kommersielt tilgjengelig alkoholbasert kosmetisk oppløsning) og påført 15 minutter før påføringen av den irriterende blanding. Kontroller ble gjennomført ved å påføre tilsvarende preparat eller preparater (forbehandling
35 og/eller hudirriterende preparat med en ekvimolar mengde natriumklorid til en kontralateral del av personens hud. Typisk ble testmaterialene påført personens ansikt.

Alle testoppløsninger (inklusive kontroller) ble påført på en tilfeldig måte med dobbelt blindprøve under anvendelse av de fremstilte oppløsninger som på forhånd var anbragt i et kodet hetteglass bestemt for bruk på enten høyre eller venstre side av ansiktet (eller annet testområde). Oppløsninger ble typisk påført under anvendelse av en bomullsdott (seks strøk) eller svampapplikator til ansikt og kinnareal som strakk seg fra midtlinjen av nesen over til midten av kinnet og fra kinnbenet ned til hakelinjen. Påføring ble foretatt først på den høyre siden og deretter på den venstre siden.

Sansebedømmelsestall ble opptegnet for hver behandlet side av personens hud hvert minutt i 15 minutter eller inntil tre påfølgende tall med "null" irritasjon ble oppnådd. De følgende skalerte tall ble anvendt for sansebedømmelsen:

Bestemmelse	Beskrivelse av irritasjon
0	Ingen irritasjon
1	Lett irritasjon - (bare såvidt merkbar sviende, brennende eller kløende følelse)
2	Mild irritasjon - (avgjort sviende, brennende eller kløende følelse)
3	Moderat irritasjon - (tydelig ubehagelig sviende, brennende eller kløende følelse; konstant oppmerksom på irritasjon)
4	Alvorlig irritasjon - (kontinuerlig sviende, brennende eller kløende følelse, og intenst ubehagelig; ville forstyrre daglig rutine)

Symptombedømmelsestall ble kumulert, separat for de kation-behandlede og kontrollbehandlede områder, for hver person og også for panelet som et hele. Personer som ikke rapporterte en kumulativ bedømmelse på minst "7" på minst ett behandlingsområde ble utelukket (på blind måte) fra videre analyse for å bestemme antiirritasjonseffektivitet med hensyn til mer alvorlig-utsatte testpersoner. Fra et praktisk standpunkt ville bedømmelser på "0" og "1" på den ovennevnte skala bli ansett meget ønskelige for et kommersielt produkt på grunn av at en slik respons mest sannsynlig ikke ville resultere i at

en forbruker sluttet å bruke et produkt. Noen forbrukere ville faktisk anse de "knappt merkbare" følelser som representeres ved en bedømmelse på "1" til å være en indikasjon om at ansiktsbehandlings-hudpleieproduktet (spesielt et eksfolierende middel) virket som avertert. I motsetning til dette ville irritasjonsbedømmelser på "2", "3" og "4" sannsynligvis ofte resultere i at en forbruker aldri på nytt kjøpte produktet.

- 10 For de personer og hudprøver hvor en irritasjon ble følt involverte irritasjonen vanlig et spekter av brennende, sviende, kløende reaksjoner over tid. For eksempel kan en person først føle en sviende følelse men kan noen øyeblikk senere føle en kløe uten noen sviende følelse. Personer som
- 15 erfarte høyere irritasjonsnivåer (f.eks. bedømmelser på "3" eller "4") fremviser leilighetsvis erytem (visuelt synlig inflammasjon) i tillegg til å føle irritasjonsvirkninger.

2. Resultater

- 20 Kliniske tester med over 740 personer, gjennomført som generelt beskrevet i det foregående, viste at strontiumkationet har tydelige og reproduserbare antiirritasjonsvirkninger, særlig hvis det tilføres samtidig med en irritasjonsforbindelse. Den gjennomsnittlige inhibering av kumulativ irritasjon for forskjellige kationsalter (ved 250 mM) er vist i de
- 25 etterfølgende tabeller.

TID NULL TESTER

Kationsalt	% Inhibering
Strontiumklorid	60%
Strontiumnitrat	65%

FORBEHANDLINGSTESTER

Kationsalt	% Inhibering
Strontiumklorid	25%
Strontiumnitrat	50%
Strontiumacetat	46%

Et representativt sett av testresultater fra flere individ-paneler, gjennomført under anvendelse av kationkonsentrasjoner på 250 mM, er angitt i de etterfølgende tabeller.

5

Forbehandlingstester

Kation	Anion	Saltformel	Vehikkel	% Inhibering
Strontium	Klorid	SrCl_2	VDRT	20
Strontium	Nitrat	$\text{Sr}(\text{NO}_3)_2$	VDRT	56
Strontium	Acetat	$\text{Sr}(\text{CH}_3\text{CO}_2)_2$	VDRT	46

10

Tid "null" tester

Kation	Anion	Saltformel	Vehikkel	% Inhibering
Strontium	Klorid	SrCl_2	10%EtOH	58
Strontium	Nitrat	$\text{Sr}(\text{NO}_3)_2$	10%EtOH	64

15

Fig. 1 til 4 viser mer detaljerte forsøksdata for en panel-test gjennomført under anvendelse av strontiumnitrat (250 mM) som antiirritasjonssaltkomponenten i angjeldende sammensetning (tid null test). Fig. 1 viser tidsforløpet av irritasjonsresponser for både kationbehandlede og ikke-behandlede (kontroll) huddeler for panelet. Fig. 2 viser den kumulative irritasjon over tid for det samme panel, mens fig. 3 og 4 viser kumulativ irritasjonsundertrykking og behandlede/-ubehandlede irritasjonsresponser på en individ-til-individ basis. Mens individuelle responser varierer noe er den totale effektivitet av angjeldende sammensetning klar.

30

b. Kapsaicin-irritasjonsforsøk

Lignende kliniske forsøk ble gjennomført for å bedømme effektiviteten av kationet for å inhibere irritasjon induisert med kapsaicin. Den kliniske protokoll var lignende den som ble gjennomført med melkesyre, med irritasjonsmiddel/anti-irritasjonsmiddel og kontrollsammensetninger påført armene

35

til forsøkspersonene. Testforbindelsene ble sammensatt med Elizabeth Arden "Visible Difference Refining Toner" (VDRT), med toneren blandet med ekvimolart natriumklorid som tjente som kontroll. Testopløsningene (og kontroll) ble anordnet i

5 kodede hetteglass for påføring på enten høyre eller venstre arm. En sjablon (ca. 3,8 x 10 cm) ble anbragt på hver underarm for å markere eksponeringsområdet. Forbehandlingsopløsningene inneholdende det antiirriterende kation ble påført slik at de strakk seg 2,5 cm forbi det markerte eksponerings-

10 område i alle retninger og fikk tørke i 5 minutter. 0,5 ml av en 0,15% kapsaicin eller en vattpinne fuktet med kapsaicinopløsning ble deretter påført hver arm av den kliniske tekniker som gned kremen inn under anvendelse av fingrene påført hansker. Påføring og testresultater og

15 kontrollsammensetninger ble gjennomført sekvensmessig for hver arm. Resultatene ble opptegnet hvert minutt begynnende 5 minutter etter påføring i 10 minutter og deretter for hvert 5. minutt i 15 minutter (totalt 30 minutter) for kremen og hvert minutt ved å begynne umiddelbart i 15 minutter for

20 oppløsningen. Bedømmelsen ble foretatt under anvendelse av irritasjonsskalaen beskrevet i det foregående for melkesyretesten og en samtidig visuell bedømmelse av erytem ble foretatt av den overvåkende tekniker.

25 Fig. 5 til 8 avbilder resultater fra et representativt panel testet i dette forsøk hvori den antiirriterende kationkomponent ble påført i form av strontiumnitrat (250 mM). Fig. 5 viser tidsforløpet for irritasjonsresponser for både kationbehandlede og ikke-behandlede (kontroll) huddeler for

30 panelet. Fig. 6 viser den kumulative irritasjon over tid for det samme panel, mens fig. 7 og 8 viser kumulativ irritasjonsundertrykking og behandlede/ubehandlede irritasjonsresponser på en individ-til-individ basis. Også her, selv om individuelle responser varierer noe, er den totale effektivitet av angjeldende preparat innlysende.

35

c. Glykolsyre-irritasjonsforsøk

Ved å følge en protokoll parallell med protokollen for melkesyre-irritasjonsmiddelforsøkene beskrevet i det foregående

ble glykolsyre (6,0% i 10% etanol-i-vann) påført som et hud-irritasjonsmiddel til personpaneler. Strontiumnitrat ble tilført sammen som et antiirritasjonsmiddel (tid null testing) og ble vist å inhibere kumulativ irritasjon i person-paneler med 64% til 84% ved konsentrasjoner i området fra 250 mM til 500 mM. Tidsforløp og individ-til-individ data for en slik test (kationkonsentrasjon 250 mM) er vist i fig. 9 til 12.

10 d. Benzoylperoksyd-irritasjonsforsøk

I denne test ble det rekruttert menn og kvinner som hadde erfart en grad "2" eller høyere respons ved melkesyre-irritasjonsprotokollen for sviing/brenning/kløe beskrevet i det foregående. Forsøkspersonene var begrenset til dem som selv rapporterte en følsomhet overfor benzoylperoksyd (sviing, brenning, kløe).

Personene ble instruert til ikke å bære makeup eller ansikts-lotion på testdagen. De som hadde påført solbeskyttende midler på ansiktet innenfor 24 timer før testingen eller som hadde inntatt noe oralt smertestillende middel innenfor 12 timer før testingen ble diskvalifisert. Individene ble instruert om å vaske sitt ansikt med "Ivory" toalettsåpe før påføringen av test- og kontrollopløsningene. Alle materialer ble påført og bedømt på en tilfeldig måte med dobbelte blindforsøk.

Ansiktsirritasjon ble indusert ved påføring av et 10% benzoylperoksyd vaskeprodukt ("Oxy 10") på en side av ansiktet. Den andre siden av ansiktet ble behandlet med den samme irritasjonsmiddelblanding inneholdende 250 mM strontiumnitrat som test-antiirritasjonsmiddel. Ikke-aktive bestanddeler i benzoylperoksydproduktet inkluderte sitronsyre, kokoamidopropylbetain, diazolidinylurea, metylparaben, propylparaben, natriumsitrat, natriumkokoylisetionat, natriumlauroylsarkosinat, vann og xantangummi.

De respektive sammensetninger ble påført (fra kodede veiekar) under anvendelse av fingrene i hansker på kinnområdet, først

på den høyre side og umiddelbart deretter på den venstre side. For å maksimalisere irritasjonsresponsen over en "støynivå"-basislinje ble oppløsningene etterlatt på ansiktet for hele den 10 minutters undersøkelse snarere enn i bare ett
 5 til to minutter som foreskrevet for det kommersielle benzoyl-peroksydprodukt.

For å muliggjøre at de forholdsvise irritasjonsnivåer for små antall individer kunne måles pålitelig for adekvat kvantifi-
 10 sering og virkelige forskjeller i irritasjonen bestemmes ble det utviklet en bedømmelsesskala som differensierte bedre. Under anvendelse av denne metode ble hvert individ bedt om å tallfeste størrelsen av forskjellen i irritasjonsrespons mellom de to sider av ansiktet, som følger:

15

Bestemmelse	Relativ subjektiv irritasjon
0	Ingen irritasjon på noen side av ansiktet, eller ingen forskjell i irritasjon mellom høyre og venstre side av ansiktet.
1	Litt forskjell i irritasjon mellom høyre og venstre side av ansiktet; forskjellen er knapt merkbar og bare tydelig ved ettertanke.
2	Klar forskjell i irritasjon mellom høyre og venstre side av ansiktet; forskjellen er tydelig og fremgår umiddelbart.

20

Det ble funnet at denne samtidige forskjellsbedømmelsesmetode tillot at det kunne gjennomføres nøyaktige sammenligninger for de lave irritasjonsnivåer assosiert med den foreliggende protokoll, ettersom det var mye lettere for individene å
 25 kvantifisere forskjellen i irritasjonen når begge sider av ansiktet ble eksponert samtidig enn å bedømme irritasjonen sekvensmessig på en "absolutt" 0-4 skala som anvendt i protokollene for melkesyre og glykolsyretesting. På den annen side, når høye irritasjonsnivåer er til stede, er
 30 bruken av sekvensmessig "absolutt" bedømmelse foretrukket på grunn av at den unngår uvisshet og "overføringsvirkninger" fra en side av ansiktet til den andre.

Fig. 13 til 16 avbilder resultater oppnådd ved denne protokoll under anvendelse av strontiumnitrat som antiirritasjonskationkomponent (250 mM). Fig. 13 viser tidsforløpet av forskjells-irritasjonsresponser for både kationbehandlede og ikke-behandlede (kontroll) huddeler for panelet. Fig. 14 viser den kumulative irritasjon over tid for det samme panel, mens fig. 15 og 16 viser kumulativ irritasjonsundertrykking og behandlede/ubehandlede irritasjonsresponser på en individ-til-individ basis.

e. Havvannirritasjon etter barbering

Havvann er kjent å indusere irritasjon i individer med følsom hud, særlig hvis huden er blitt abradert ved barbering eller på annen måte. Den foreliggende test ble gjennomført for å bestemme evnen av de foreliggende kationpreparater til å inhibere irritasjon fra havvann på barbert hud.

Kvinner ble instruert om ikke å påføre noe solbeskyttende middel på bena i 24 timer før testingen og ikke å innta noen orale smertestillende midler i 12 timer før testingen.

Individene ble instruert om å barbere sidepartiene av deres legger, i området fra ankelen til under kneet, med "Ivory" toalettsåpe og en engangs barberhøvel før påføring av test-oppløsningene, kontrollopløsningene og havvanns-irritasjons-oppløsningene. Alle materialer ble påført og bedømt på en tilfeldig måte ved et dobbelt blindforsøk.

Etter barberingen ble 1 ml forbehandlingsoppløsning (test-oppløsning eller kontrollopløsning) påført fra kodete hetteglass til respektive høyre og venstre legg under anvendelse av kosmetiske svamper. Test-kationoppløsningen inneholdt strontiumnitrat (500 mM) i nanorent vann (pH 4,5) og kontrollbæreren var nanorent vann (pH 5,5). Oppløsningene fikk tørke i to til tre minutter. Kosmetiske svamper mettet med havvann (La Jolla, California) ble anvendt for å utføre havvanns-eksponeringsoppløsningene på høyre og venstre legg innenfor de forbehandlede områder. Individene ble bedt om å bedømme irritasjonsnivåer (sviing, brenning eller kløe) på høyre og venstre legg, og irritasjonsbedømmelser ble bestemt

hvert minutt i ti minutter. 0-4 bedømmelsesskalaen beskrevet i det foregående for melkesyre-irritasjonsprotokollen ble anvendt i denne test. Irritasjonsbedømmelser ble kumulert for hvert individ og for panelet som et hele. Fig. 17 viser tidsforløpet for forskjells-irritasjonsresponser for både kationbehandlede og ikke-behandlede (kontroll) hudpartier for panelet. Fig. 18 viser den kumulative irritasjon over tid for det samme panel, mens figurene 19 og 20 viser kumulativ irritasjonsundertrykking og behandlede/ubehandlede irritasjonsresponser på en individ-til-individ basis.

f. Melkesyreirritasjon etter barbering

Ved å følge en protokoll parallell til protokollen for irritasjonstesten med havvann etter barbering beskrevet i det foregående ble en kommersiell lotion inneholdende 5% melkesyre påført kontralaterale barberte legger av de kvinnelige forsøkspersoner. Kontrollopløsningen var "Vaseline Smooth Legs and Feet Lotion" (inneholdende vann, melkesyre, (5%) glyserin, isopropylpalmitat, PEG-40 stearat, cetylalkohol, kaliumhydroksyd, stearet-2, magnesiumaluminiumsilikat, lecitin, soyasterol, tokoferylacetat, tetinylpalmitat, dimetikon, mentol, kamfer, stearinsyre, lauret-7, xantangummi, polyakrylamid, C13-14 isoparaffin, maisolje, parfyme, DMDM hydantoin, jodopropynylbutylkarbammat, dinatrium EDTA, PG og farge Ext. violet 2); kation-testsammensetningen inkluderte strontiumnitrat (500 mM) i den samme "Vaseline" melkesyrelotion. 0,5 g av testoppløsning og kontrollopløsning ble påført med fingrene i hansker på høyre og venstre legg. Individene ble bedt om å angi irritasjonsnivåer (sviing, brenning eller kløe) på den høyre legg og irritasjonsbedømmelser ble optegnet hvert minutt i ti minutter.

Irritasjonsbedømmelser ble kumulert for hvert individ og for panelet som et hele. Fig. 21 viser tidsforløpet for forskjells-irritasjonsresponser for både kationbehandlede og ikke-behandlede (kontroll) hudpartier for panelet. Fig. 22 viser den kumulative irritasjon over tid for det samme panel, mens figurene 23 og 24 viser kumulativ irritasjonsunder-

trykking og behandlede/ubehandlede irritasjonsresponser på en individ-til-individ basis.

Eksempel 2

5 Dose-responsundersøkelser

Ytterligere undersøkelser om antiirritasjonsmiddelaktivitet under anvendelse av varierende konsentrasjoner av strontiumkationer ble gjennomført for å bedømme dose-responsenes av de foreliggende preparater. Melkesyre-irritasjonsprotokollen beskrevet i det foregående ble anvendt hvori
10 antiirritasjonsmiddel-kationkomponenten var strontiumnitrat (31-500 mM). Kumulative irritasjonsundertrykkelsesdata er angitt i den etterfølgende tabell og er avbildet grafisk i fig. 25.

15

Konsentrasjon (mM)	% Inhibering
31	27
62	32
125	42
250	72
500	82

20

Eksempel 3

Ytterligere preparateksempler

Kationsalter i samsvar med oppfinnelsen ble sammensatt med
25 forskjellige konsentrasjoner i et antall kommersielt tilgjengelige topiske bærere og også i forskjellige kommersielt tilgjengelige topiske kosmetiske produkter. De resulterende blandinger endret ikke generelt struktur, farge, konsistens eller andre fysikalske egenskaper av produktet og kunne
30 anvendes som preparater for å inhibere topisk irritasjon.

a. Silikonbaserte vehikler

En 500 mM strontiumnitrat topisk lotion ble fremstilt som
35 følger. 10,58 g strontiumnitrate ble oppløst i 55 ml avionisert vann. Denne oppløsning ble kombinert med 10 ml cyclometikon (Dow Corning, "DC344"), 20 ml cyclometikon/dimetikonol (Dow Corning, "DC1401") og 15 ml cyclometikon/di-

metikonkopolyol (Dow Corning, "DC3225C") og blandet i 2-3 minutter. Imidazolidinylurea (0,5%) ble tilsatt som et konserveringsmiddel. En opak hvit lotion (100 ml) ble oppnådd og som, når den ble påført huden på et lyshudet (olivenfarget) individ, ikke etterlot noen synlig rest.

En 500 mM strontiumnitrat topisk gel ble fremstilt som følger. 5,29 g strontiumnitrat ble oppløst i 17 ml avionisert vann. Denne oppløsning ble kombinert med 10 ml cyklometikon (Dow Corning, "DC344"), 7,5 ml cyklometikon/dimetikonol (Dow Corning, "DC1401") og 7,5 ml cyklometikon/dimetikonkopolyol (Dow Corning, "DC3225C") og 8 ml PEG-8 og blandet i 2-3 minutter. Imidazolidinylurea (0,5%) ble tilsatt som et konserveringsmiddel. Det ble oppnådd en klar tykk gel (50 ml).

En 1500 mM strontiumnitrat topisk gel ble fremstilt som følger. 31,75 g strontiumnitrat ble oppløst i 50 ml avionisert vann. Denne oppløsning ble kombinert med 10 ml cyklometikon (Dow Corning, "DC344"), 20 ml cyklometikon/dimetikonol (Dow Corning, "DC1401") og 20 ml cyklometikon/dimetikonkopolyol (Dow Corning, "DC3225C") og blandet i 2-3 minutter. Imidazolidinylurea (0,5%) og benzylalkohol (1%) ble tilsatt som konserveringsmidler. En klar tykk gel ble oppnådd (100 ml) og som, etter påføring på huden av et lyshudet individ, etterlot en synlig hvit rest.

En 1500 mM strontiumnitrat topisk gel med en glyserinkomponent ble fremstilt som følger. 31,75 g strontiumnitrate ble oppløst i 60 ml avionisert vann. Denne oppløsning ble kombinert med 5 ml cyklometikon (Dow Corning, "DC344"), 10 ml cyklometikon/dimetikonol (Dow Corning, "DC1401") og 15 ml cyklometikon/dimetikonkopolyol (Dow Corning, "DC3225C") og 10 ml glyserin og blandet i 2-3 minutter. Imidazolidinylurea (0,5%) ble tilsatt som et konserveringsmiddel. En klar tykk gel ble oppnådd (100 ml).

b. Kommersielle kosmetiske vehikler

Topiske oppløsningformer av strontiumnitrat, strontiumklorid og strontiumacetat ble fremstilt ved å kombinere forskjellige mengder av de nevnte salter med Elizabeth Arden "Visible Difference Refining Toner" (VDRT) (en alkoholholdig oppløsning). De oppnådde konsentrasjoner ble vist å være effektive for inhibering av hudirritasjon som beskrevet i de ovenfor anførte protokoller.

Tilsvarende ble andre oppløsningsformer av strontiumnitrat fremstilt ved å kombinere antiirritasjonseffektive mengder av saltet med Estee Lauder "Clean Finish Purifying Toner Normal/Dry", "Oil of Ulay Refreshing Toner Cleanser and Toner", Mary Kay "Refining Refreshener Formula 2", Clearasil "Clearstick Max Strength" og "Oxy-10" benzoylperoksydrense- vann.

Topiske lotionformer av strontiumnitrat ble fremstilt ved å kombinere antiirritasjonseffektive mengder av saltet med Chesebrough-Ponds "Lotions (CCB-3-83-L15)", Vaseline "Intensive Care Lotion Smooth Legs and Feet" og Lubriderm "Moisture Recovery Lotion". Tilsvarende ble serumform og kremform av strontiumnitrat fremstilt ved å kombinere antiirritasjonseffektive mengder av saltet med Mary Kay "Revival Serum" (med 15% melkesyre) og L'Oreal "Vichy Novactia Cream" (med 2% kapryloylsalicylsyre), henholdsvis.

PATENTKRAV

1. Topisk preparat for å inhibere hudirritasjon hos et individ (menneske eller dyr),
k a r a k t e r i s e r t v e d at det omfatter en antiirriterende mengde på minst 50 mM av et vannoppløselig divalent strontiumkation og en topisk vehikkel.
2. Preparat som angitt i krav 1,
k a r a k t e r i s e r t v e d at det videre omfatter en irriterende bestanddel i en mengde som er i stand til å indusere hudirritasjon hos nevnte individ.

3. Preparat som angitt i ett eller flere av de foregående krav,
k a r a k t e r i s e r t v e d at det omfatter strontiumkation i en konsentrasjon fra 50 til 2.000 mM, mere
5 foretrukket fra 100 til 1.000 mM og mest foretrukket fra 250 til 500 mM.
4. Preparat som angitt i krav 2,
k a r a k t e r i s e r t v e d at nevnte irriterende
10 bestanddel er valgt fra gruppen som omfatter melkesyre, glykolsyre, salicylsyre, en kombinasjon av melkesyre og salicylsyre, kapryloylsalicylsyre, sitronsyre, et retinoid valgt fra tretinoin, retinol, retinal og derivater derav, benzoylperoksyd, eddiksyre, 1-pyrrolidon-5-karboksylsyre, α -
15 hydroksydekansyre, α -hydroksyoktansyre, glukonolakton, metoksypropylglukonamid, oksalsyre, malinsyre, vinsyre, mandelsyre, benzylsyre, glukonsyre, pyrodruesyre, fenol, trikloreddiksyre og saltene derav.
- 20 5. Preparat som angitt i ett eller flere av de foregående krav,
k a r a k t e r i s e r t v e d at nevnte preparat er et kosmetisk produkt.
- 25 6. Preparat som angitt i ett eller flere av de foregående krav,
k a r a k t e r i s e r t v e d at nevnte preparat omfatter et hud-eksfoliasjonsmiddel, hudslipemiddel eller hudcellefornyelsesmiddel.
30
7. Preparat som angitt i ett eller flere av de foregående krav 2 til 6,
k a r a k t e r i s e r t v e d at nevnte irriterende bestanddel er valgt fra gruppen som omfatter karboksylsyrer, ketosyrer, α -hydroksysyrer, β -hydroksysyrer, retinoider,
35 peroksyder og organiske alkoholer.
8. Preparat som angitt i ett eller flere av de foregående krav,

k a r a k t e r i s e r t v e d at pH i preparatet er i området fra 1 til 6, eller mere foretrukket i området fra 3 til 5.

- 5 9. Preparat som angitt i ett eller flere av de foregående krav,
k a r a k t e r i s e r t v e d at nevnte preparat er valgt fra gruppen som omfatter antiperspirasjonsprodukter eller deodorantprodukter; solbeskyttelsesprodukt, solbad-
10 produkt eller produkt for behandling av solbrenthet; insekts-avstøtende produkter; barberings- eller hårfjerningsprodukter som foretrukket inkluderer dem valgt fra gruppen som omfatter depilator, oppstrammende middel, krem, skum, gel og etter-
barberingsprodukter; hårpleie- eller hårbehandlingsprodukter
15 som foretrukket inkluderer dem valgt fra gruppen som omfatter sjampo, hårbalsam, toningsmiddel, fargemiddel, blekemiddel, permanentkrøllmiddel og hårglatteprodukter; rensemidler, astringerende midler, tonere, rensevann, serumer og masker; kosmetiske produkter for ansiktet; kremer, lotioner og
20 fuktemidler; og såper og detergenter.

10. Preparat som angitt i ett eller flere av kravene 2 til 9,
k a r a k t e r i s e r t v e d at nevnte preparat er
25 valgt fra gruppen som omfatter topiske legemiddelprodukter, inkluderende antibiotiske, analgetiske, kontraseptive, anti-akne og anti-flassprodukter, og produkter hvor nevnte irriterende bestanddel er valgt fra kapsaicin og benzoyl-peroksyd.

- 30 11. Preparat som angitt i ett eller flere av de foregående krav,
k a r a k t e r i s e r t v e d at nevnte preparat er utformet som en rektal eller vaginal stikkpille, som skum,
35 krem, gel, salve, klysterprodukt eller dusjprodukt; som en formulering for administrering til munn, svelg eller leppe; som en pastill, munnvask eller gurglevann; som en væske, gel, krem, emulsjon, suspensjon eller stift; som en formulering omfattende en fysisk applikator som foretrukket inkluderer en

fysisk applikator valgt fra gruppen som omfatter kluter, servietter, vattpinner, bandasjer og våtservietter; som en formulering for okulær administrering; eller som en formulering for administrering til respirasjonssystemet, det
5 gastrointestinale system eller til forplantningssystemet.

12. Preparat som angitt i ett eller flere av de foregående krav,

k a r a k t e r i s e r t v e d at det ytterligere
10 omfatter, som motanioner til nevnte strontiumkation, en eller flere topisk aksepterbare anionspesies, foretrukket inkluderende en eller flere anionspesies valgt fra gruppen som omfatter de uorganiske anioner nitrat, halogen, karbonat, bikarbonat, hydroksyd, oksyd, peroksyd, nitritt, sulfid,
15 bisulfat, persulfat, glycerofosfat, hypofosfat, borat og titanat, og karboksylsyre, alkoksylat, aminosyre, peptid, mettet og umettet organisk syre, og mettet og umettet fettsyre-organiske anioner; ett eller flere organiske anioner valgt fra gruppen som omfatter citrat, oksalat, acetat,
20 glukonat, laktat, tartrat, maleat, benzoat, propionat, salicylat, askorbat, format, succinat, folinat, aspartat, ftalat, oleat, palmitat, stearat, laurylsulfat, lanolat, myristat, behenat, kaseinat, cyklamat, pantotenat, polyaminopolykarboksylater, sakkarin, tioglykolat, laurat,
25 metylparaben, propylparaben, ricinoleat og sorbat; og mere foretrukket en eller flere anionspesies valgt fra nitrat-, klorid- og fluoridanioner.

13. Preparat som angitt i ett eller flere av de foregående
30 krav,

k a r a k t e r i s e r t v e d at det ytterligere omfatter minst ett andre anti-irriterende middel som foretrukket inkluderer minst ett andre anti-irriterende middel valgt fra gruppen som omfatter kaliumkanalmedierende,
35 regulerende eller blokkerende midler, kalsiumkanalblokkerende eller regulerende midler, natriumkanalblokkerende midler, steroider, ikke-steroider anti-inflammatoriske midler, aloe vera, kamille, α -bisabolol, Cola nitida ekstrakt, grønn te

ekstrakt, tetreolje, lakrisekstrakt, allantoin, urea, koffein og andre xantiner, glycyrrhizinsyre og dens derivater.

14. Anvendelse av et vannoppløselig divalent strontiumkation
5 i en konsentrasjon på minst 50 mM for fremstilling av et
topisk preparat som er anvendbart for behandling av hud-
irritasjon.

15. Anvendelse av et vannoppløselig divalent strontiumkation
10 i en konsentrasjon på minst 50 mM for fremstilling av et
topisk preparat for behandling av hudirritasjon som skyldes
en pre-eksisterende human hudsykdom eller hudirritasjons-
tilstand, som foretrukket inkluderer hudirritasjon som
skyldes atopisk dermatitt, ikke-atopisk dermatitt, astma,
15 rhinitt, konjunktivitt, eksem, psoriasis eller infeksiose
sykdommer; miljømessig eksponering for en eller flere av
sollys, lav fuktighet, vind, lave temperaturer eller varme og
fuktige forhold; eksponering for et irriterende kjemisk
middel; anvendelse av et annet topisk produkt som foretrukket
20 inkluderer et annet topisk produkt valgt fra gruppen som
omfatter antiperspirant, deodorant, solbeskyttelsesprodukt,
solbadprodukt, produkt for behandling av solbrenthet,
insektsavstøtende produkt, eksfoliasjonsprodukt,
hudslipeprodukt, hudcellefornyelsesprodukt, parfyme,
25 barberings- eller hårfjerningsprodukt, hårpleie- eller
hårbehandlingsprodukt, rensemiddel, astringerende middel,
toner, rensevann, serum, masker, ansiktskosmetikk, krem,
lotion, fuktemiddel, såpe, detergent og topisk legemiddel-
produkt; produkt for insektstikk eller insektbitt eller
30 planteeksponeringsprodukt; ett eller flere av barberprodukt,
hudrenseprodukt eller badeprodukt, svetting og fysisk
hudskade; og tørr hud.

16. Anvendelse av et vannoppløselig divalent strontiumkation
35 i en konsentrasjon på minst 50 mM for fremstilling av et
topisk preparat som er anvendbart for å behandle eller
inhibere hudirritasjon som skyldes en irriterende bestanddel
inneholdt i nevnte preparat.

17. Anvendelse av et vannoppløselig divalent strontiumkation som angitt i ett eller flere av kravene 14, 15 og 16, hvor nevnte hudirritasjon er valgt fra gruppen som omfatter okulær irritasjon, irritasjon i respirasjonssystemet, irritasjon i
5 det gastrointestinale system, irritasjon i forplantnings-
systemet, irritasjon i en slimhinne, irritasjon i epidermal hud og irritasjon i dermal hud.

FIG. 1.

1/13

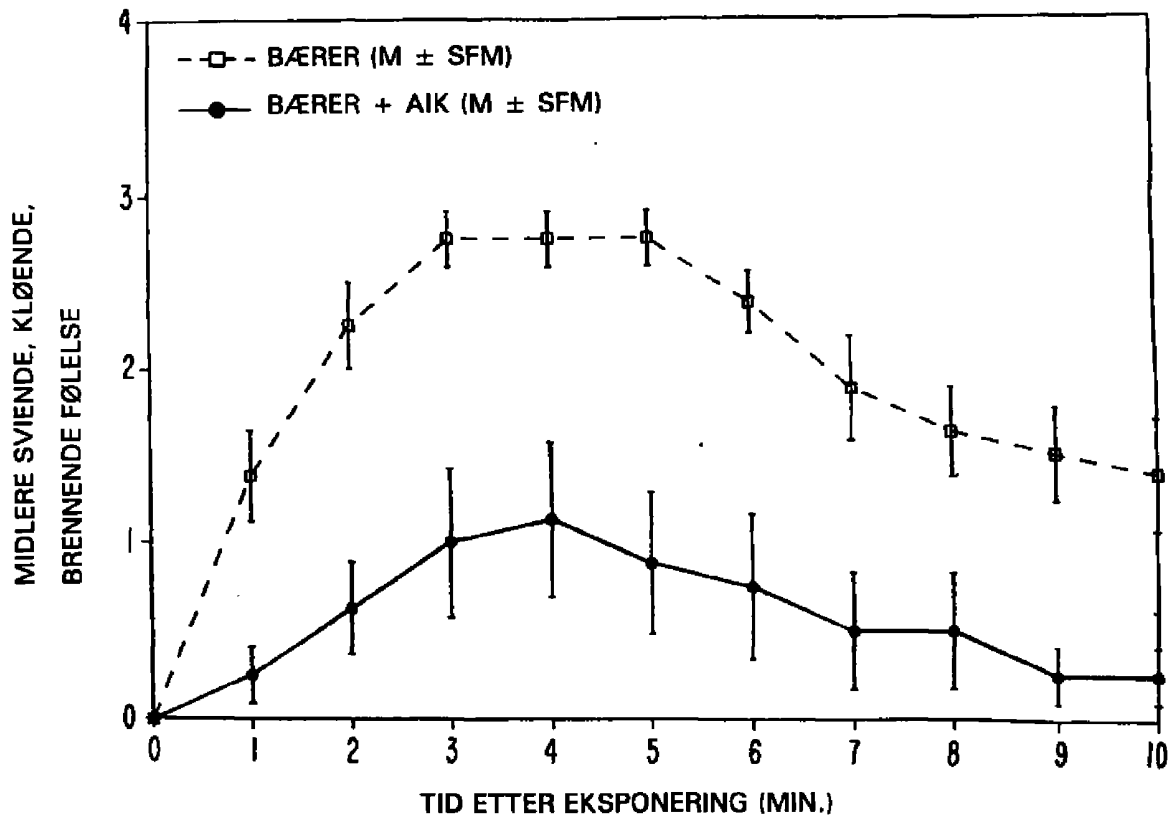


FIG. 2.

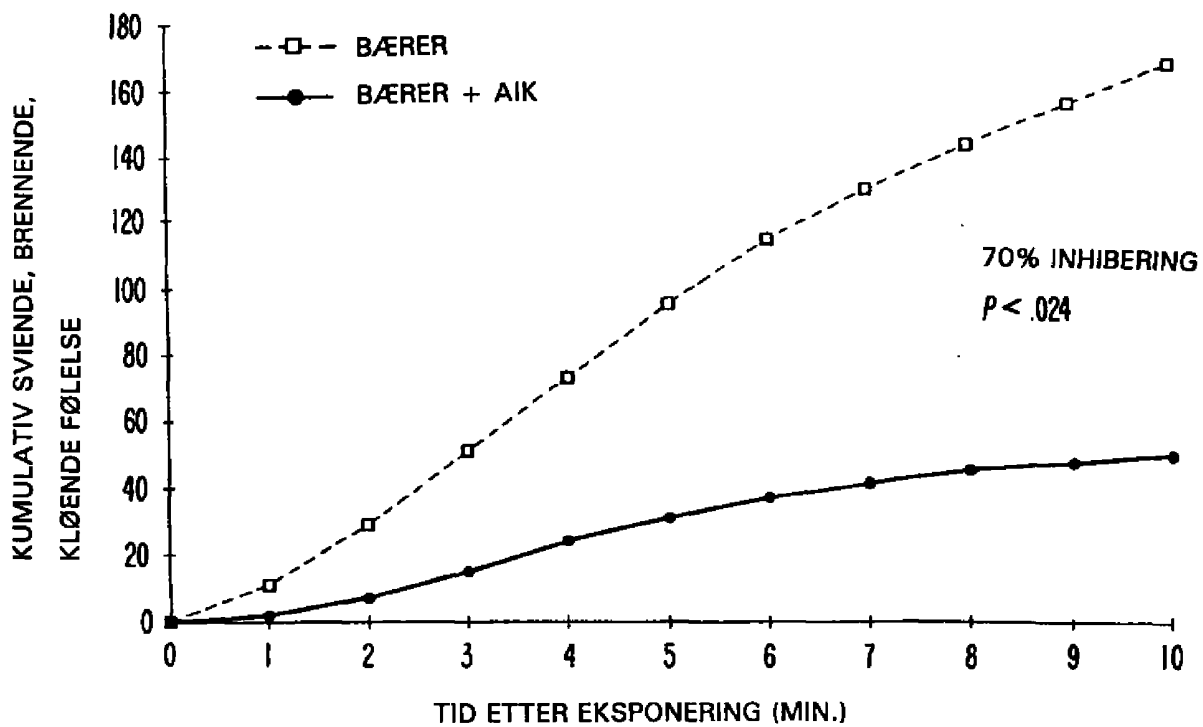


FIG. 3.

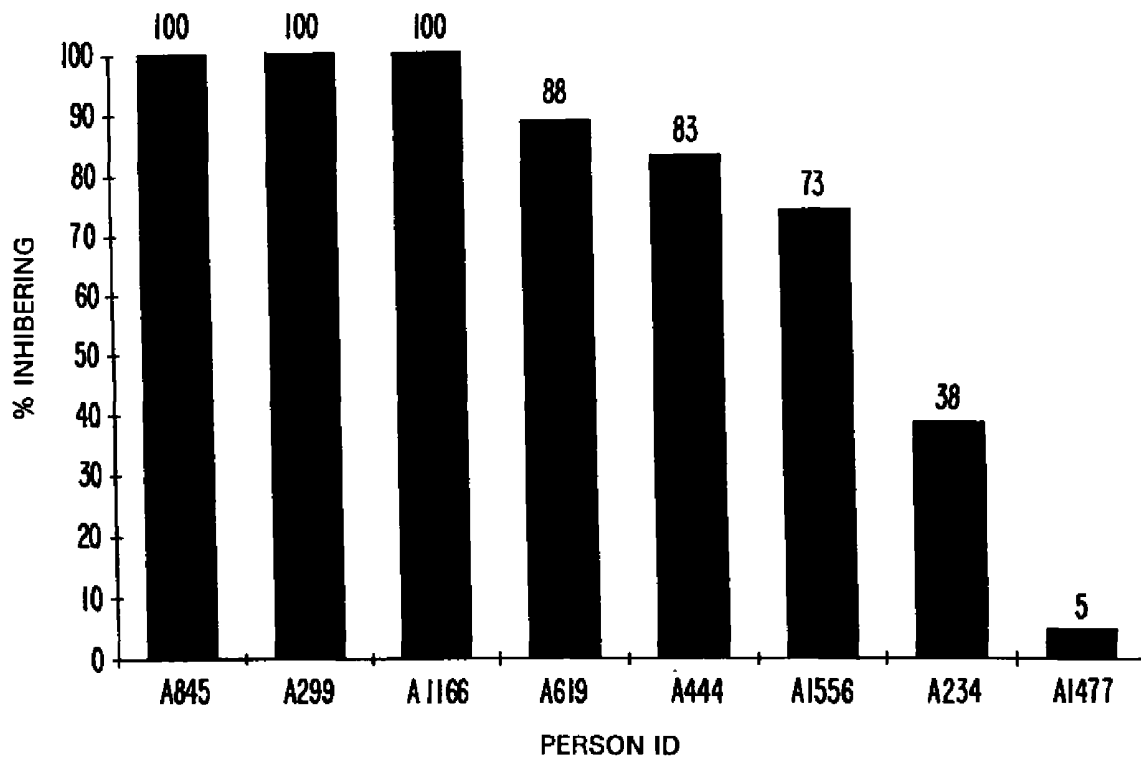


FIG. 4.

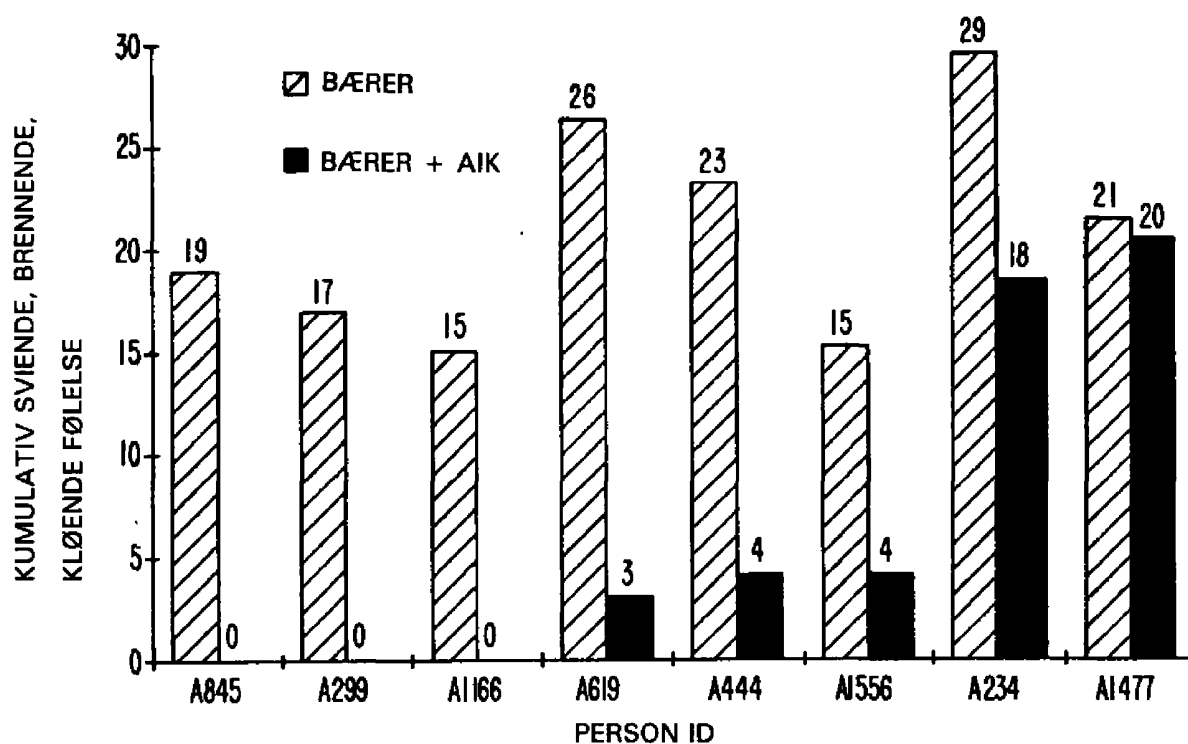


FIG. 5.

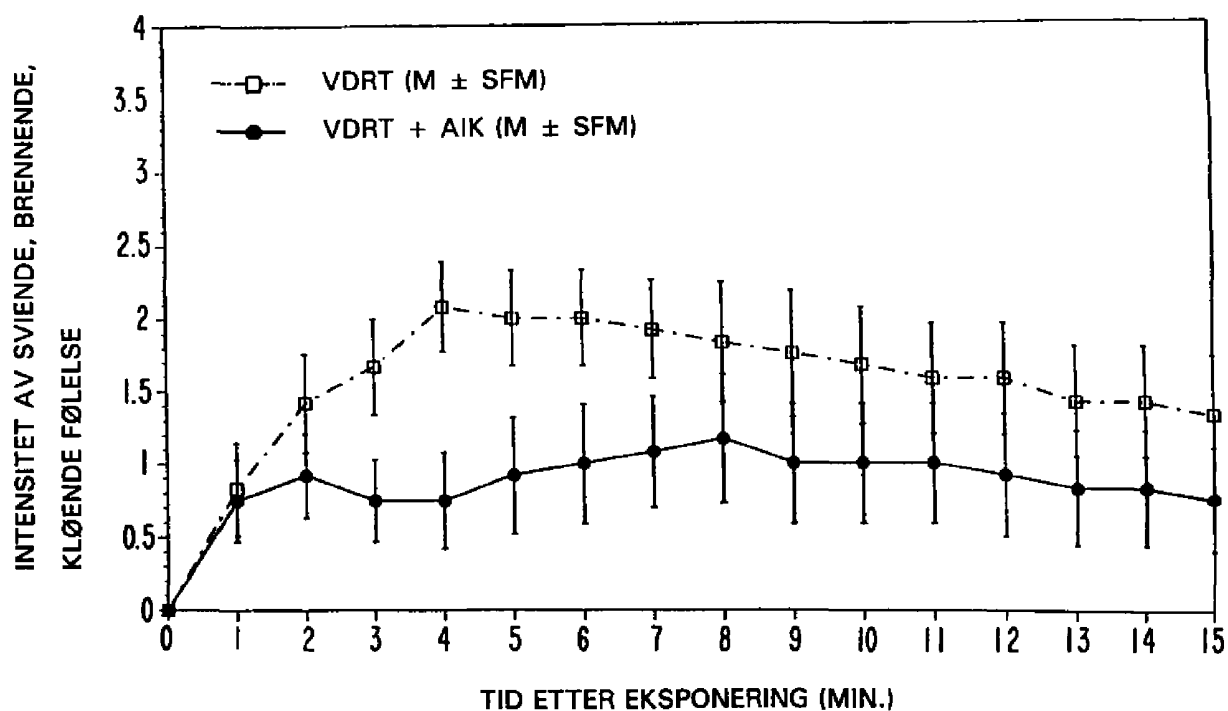


FIG. 6.

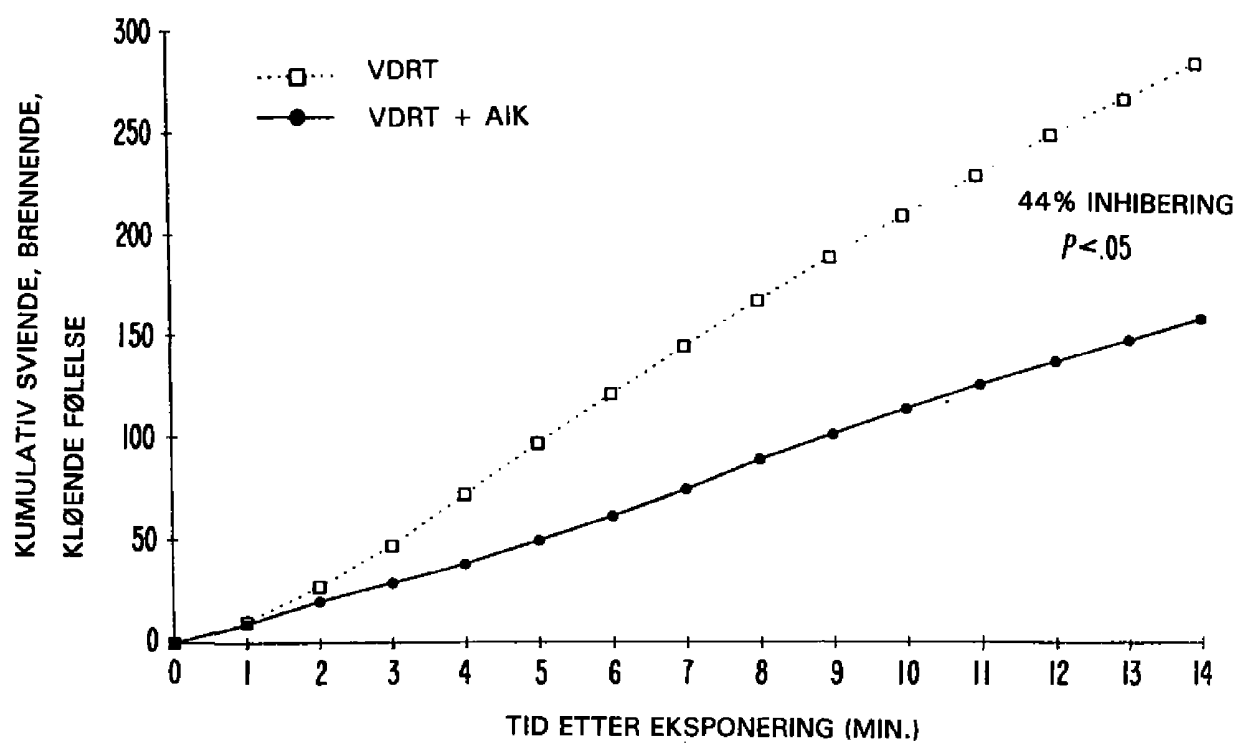


FIG. 7.

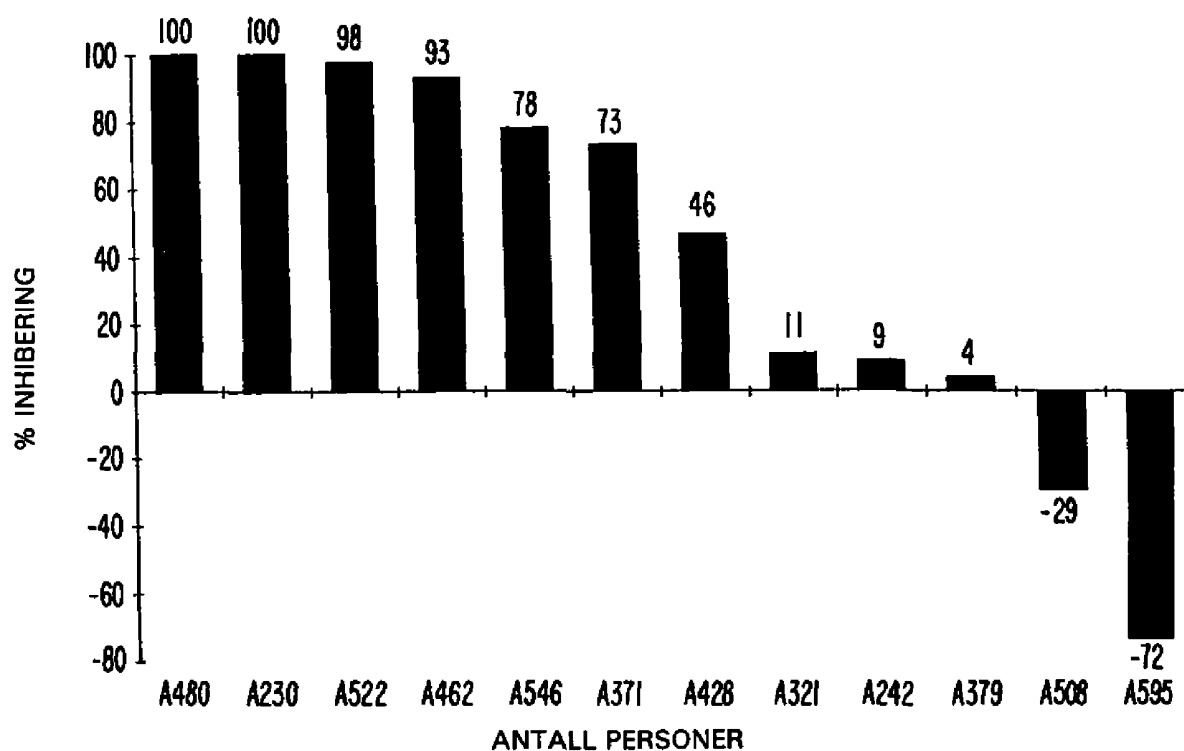


FIG. 8.

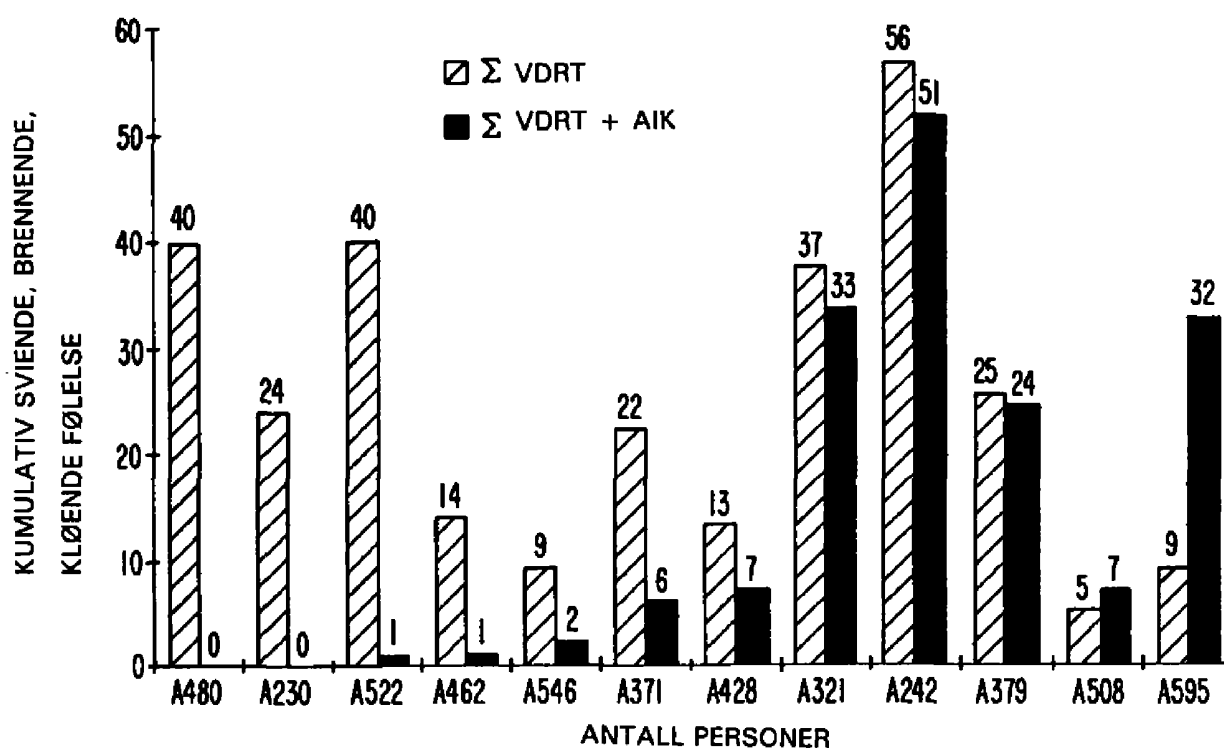


FIG. 9.

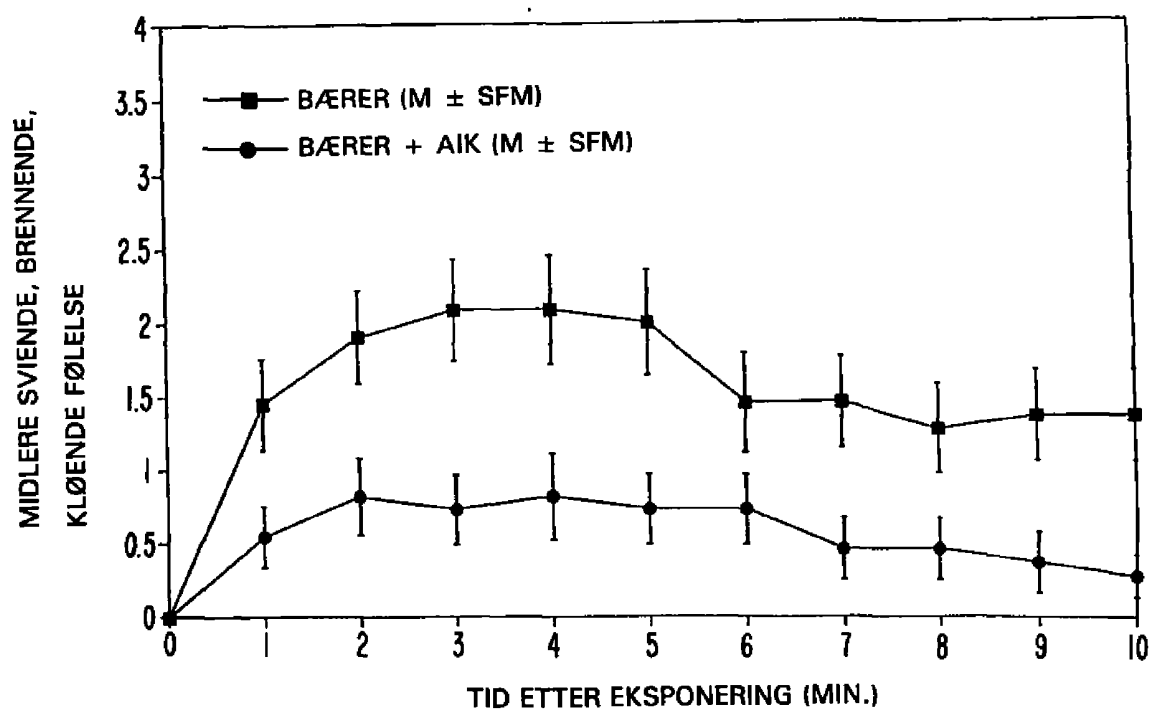


FIG. 10.

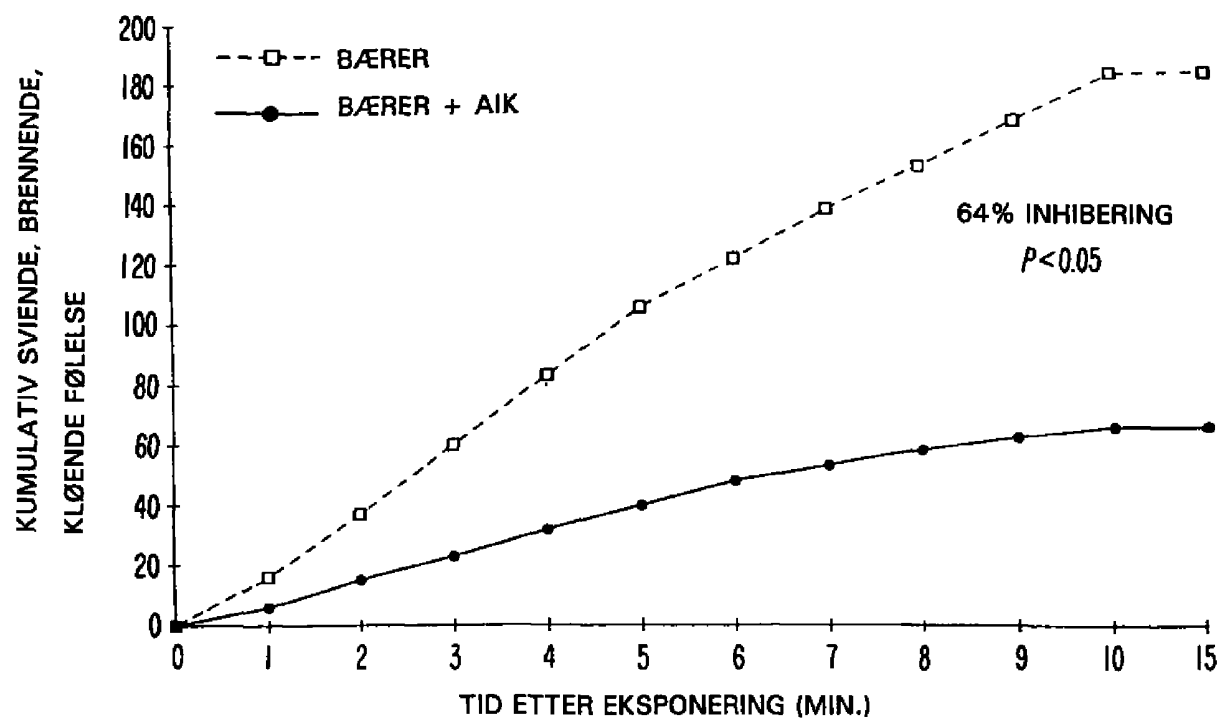


FIG. 11.

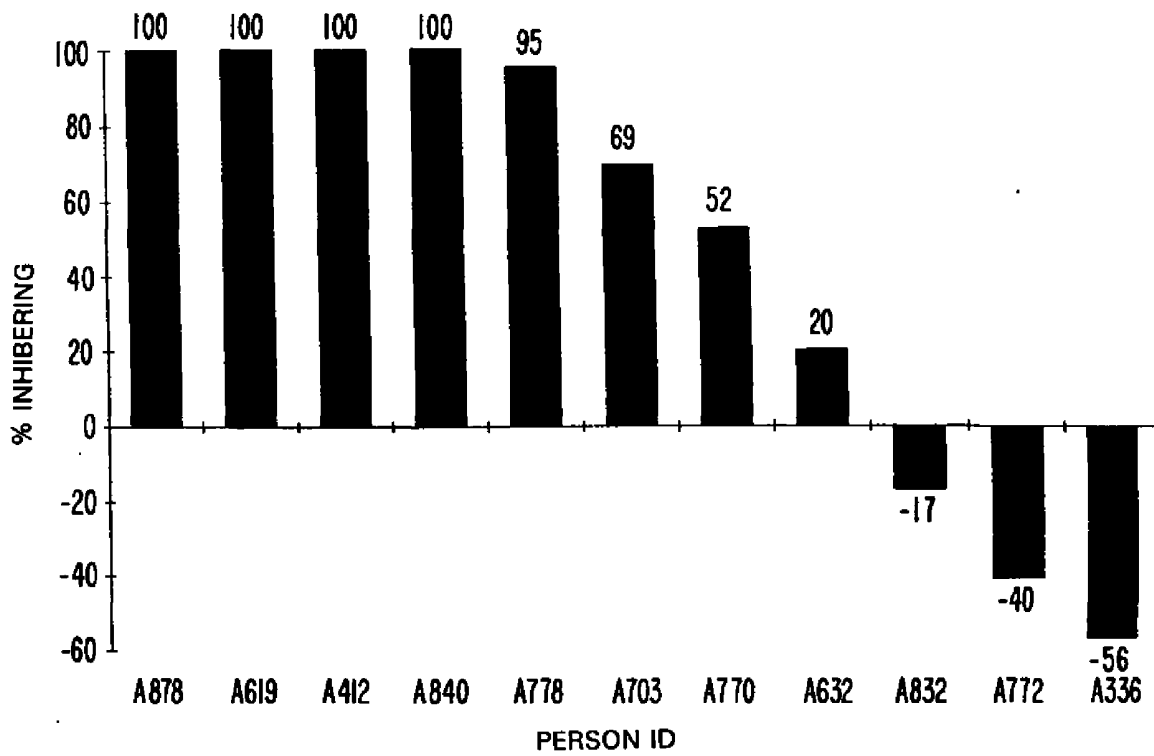


FIG. 12.

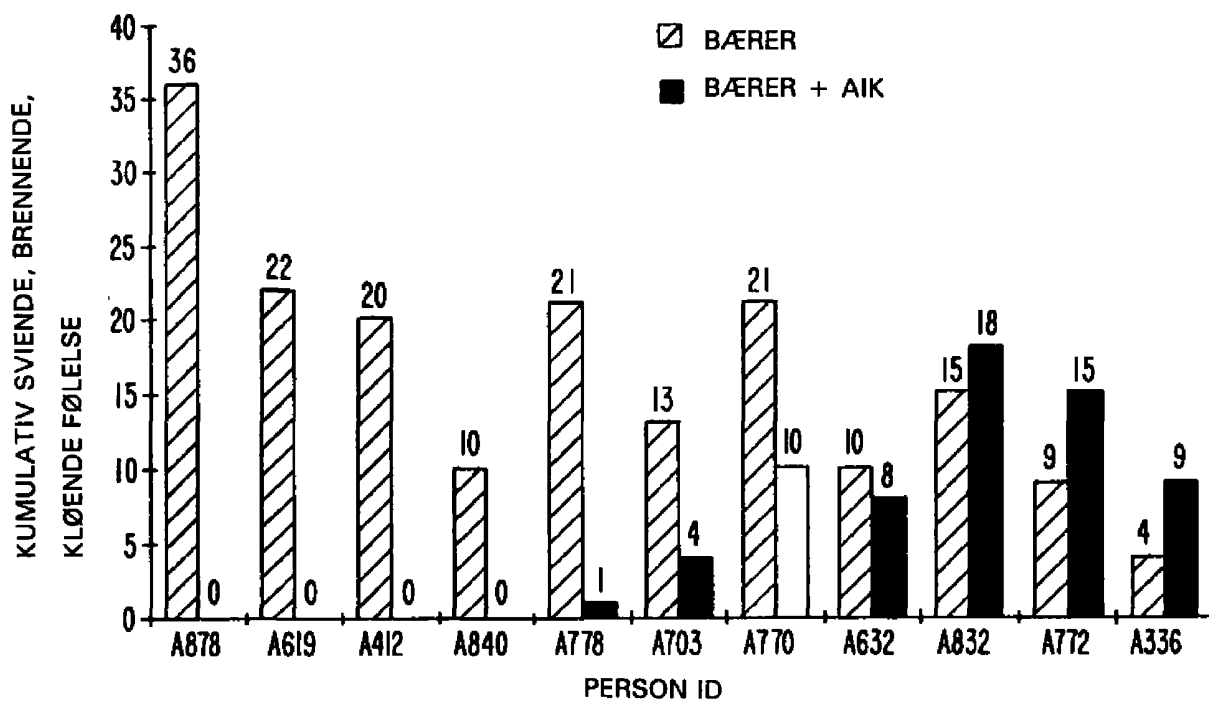


FIG. 13.

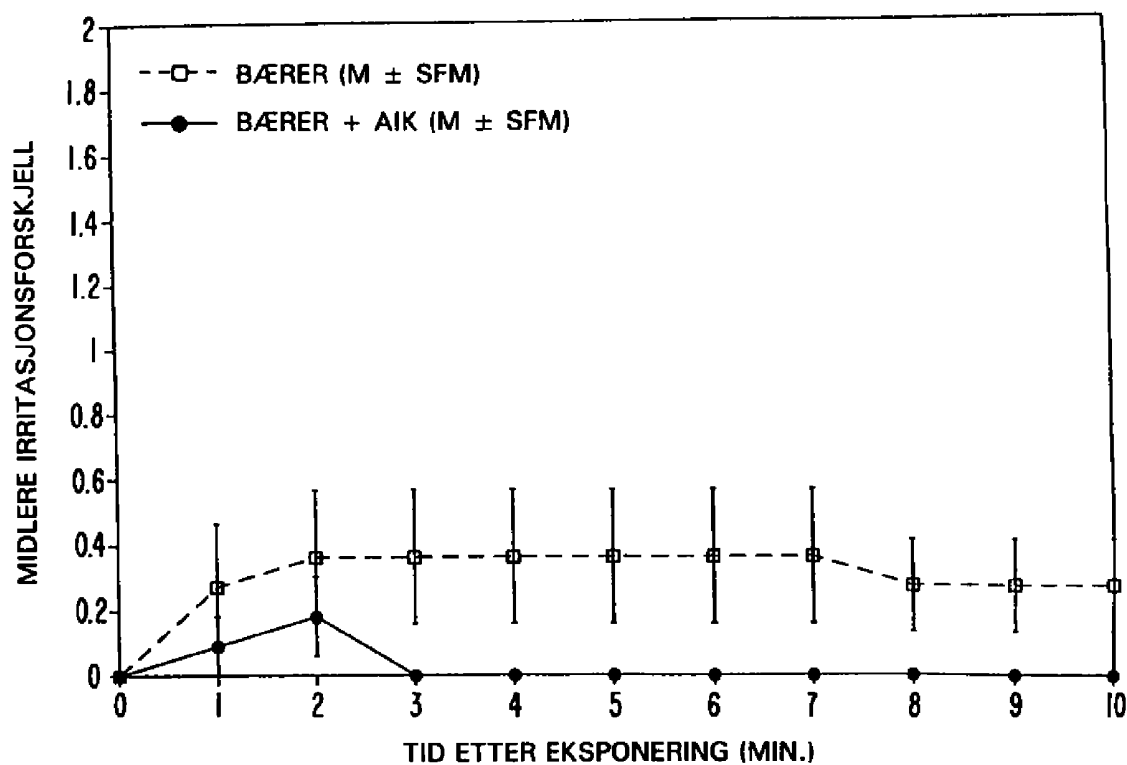


FIG. 14.

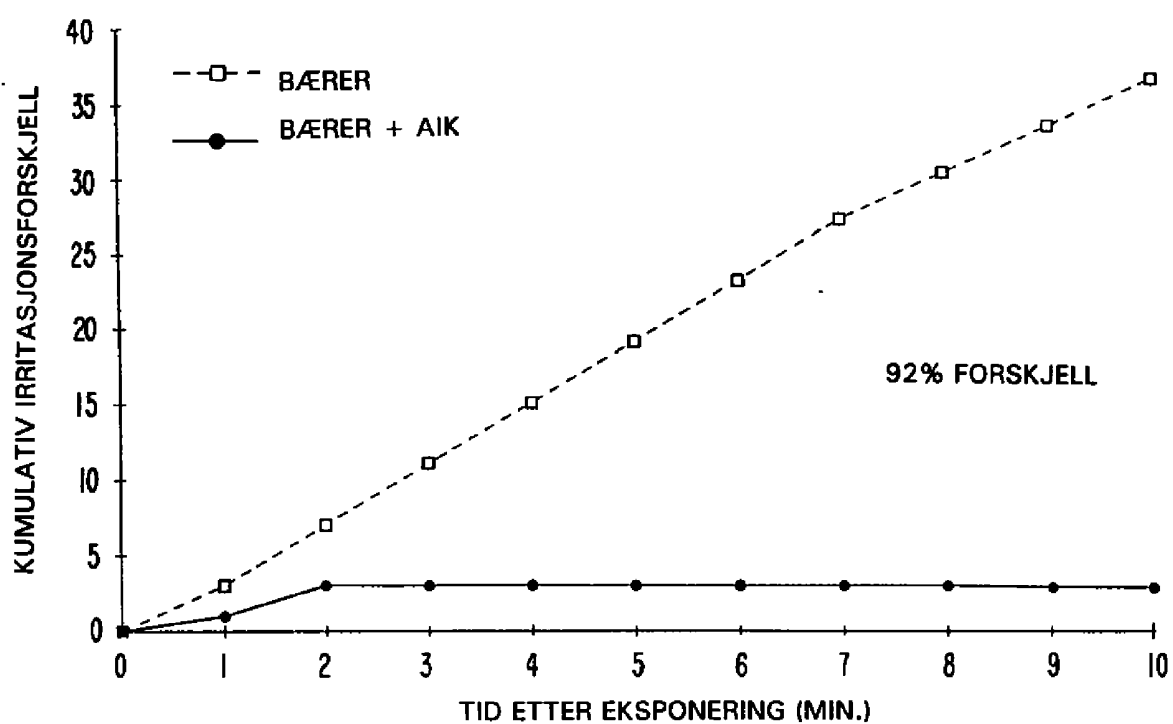


FIG. 15.

8/13

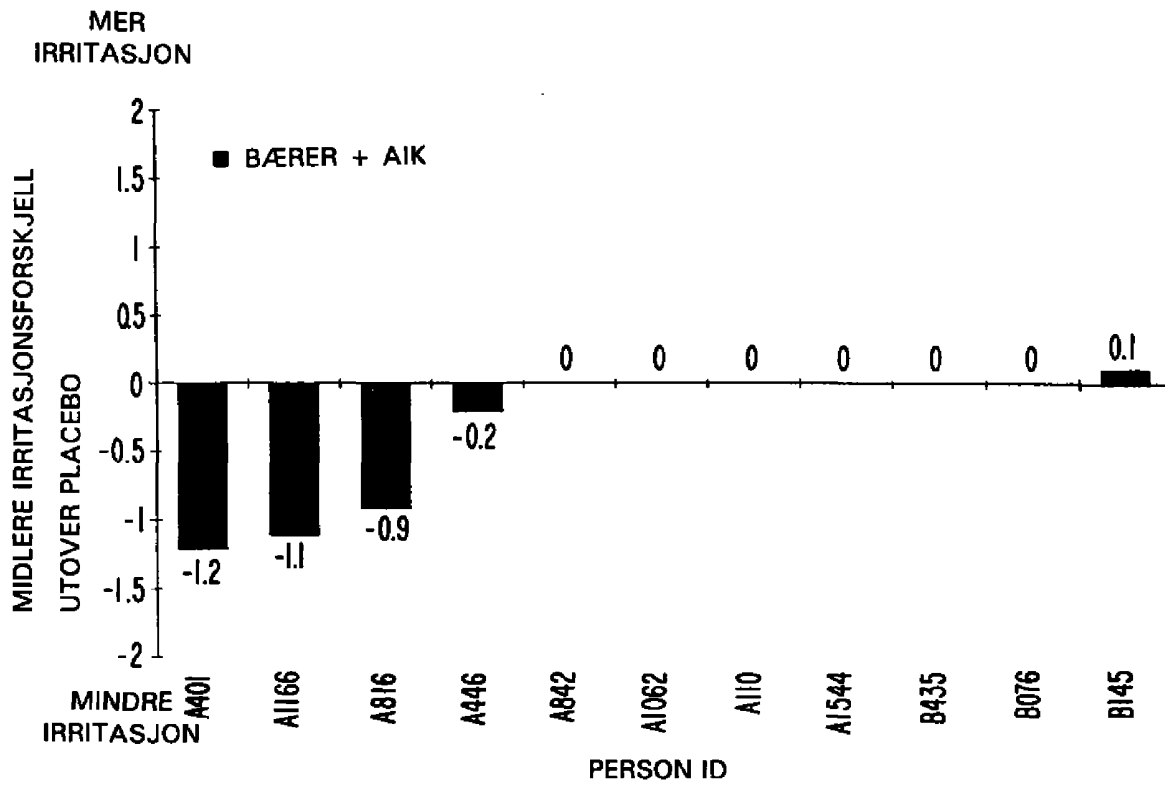


FIG. 16.

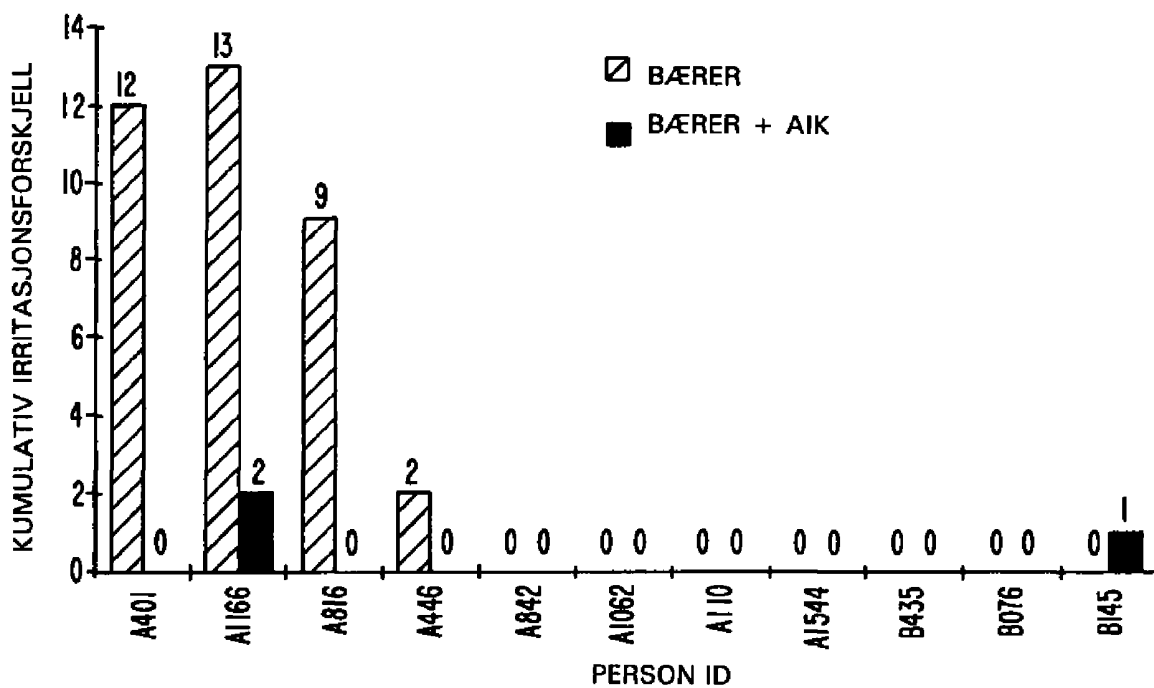


FIG. 17.

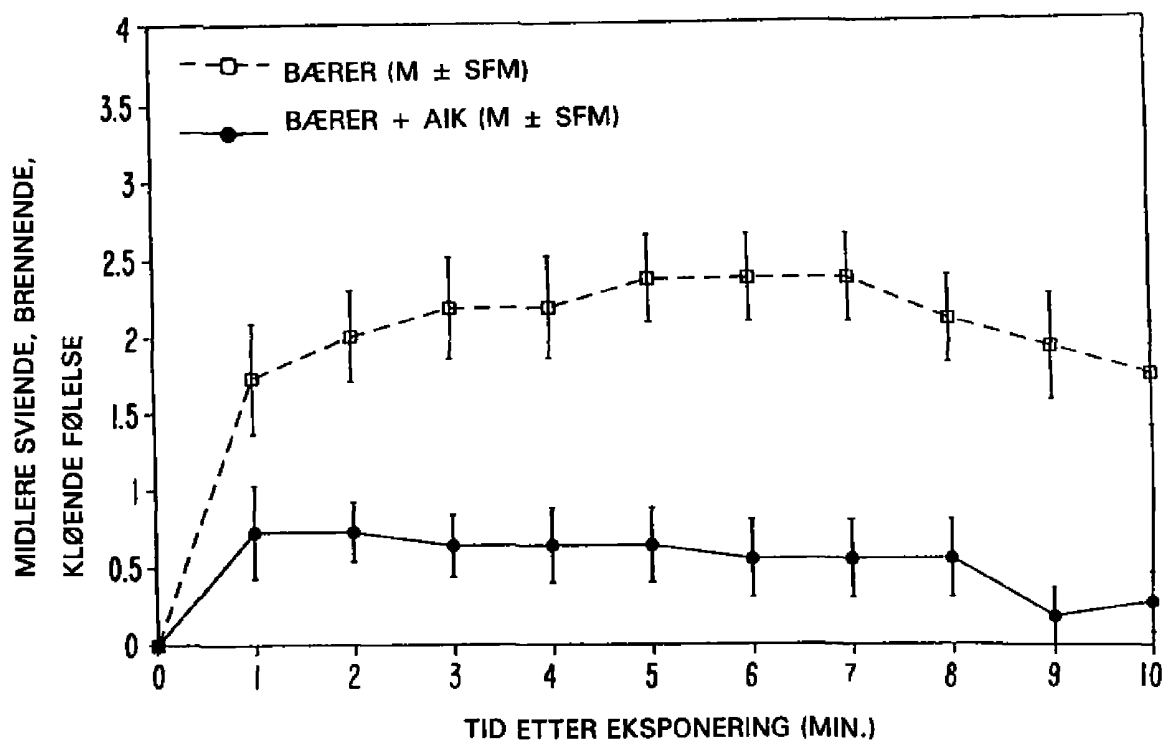


FIG. 18.

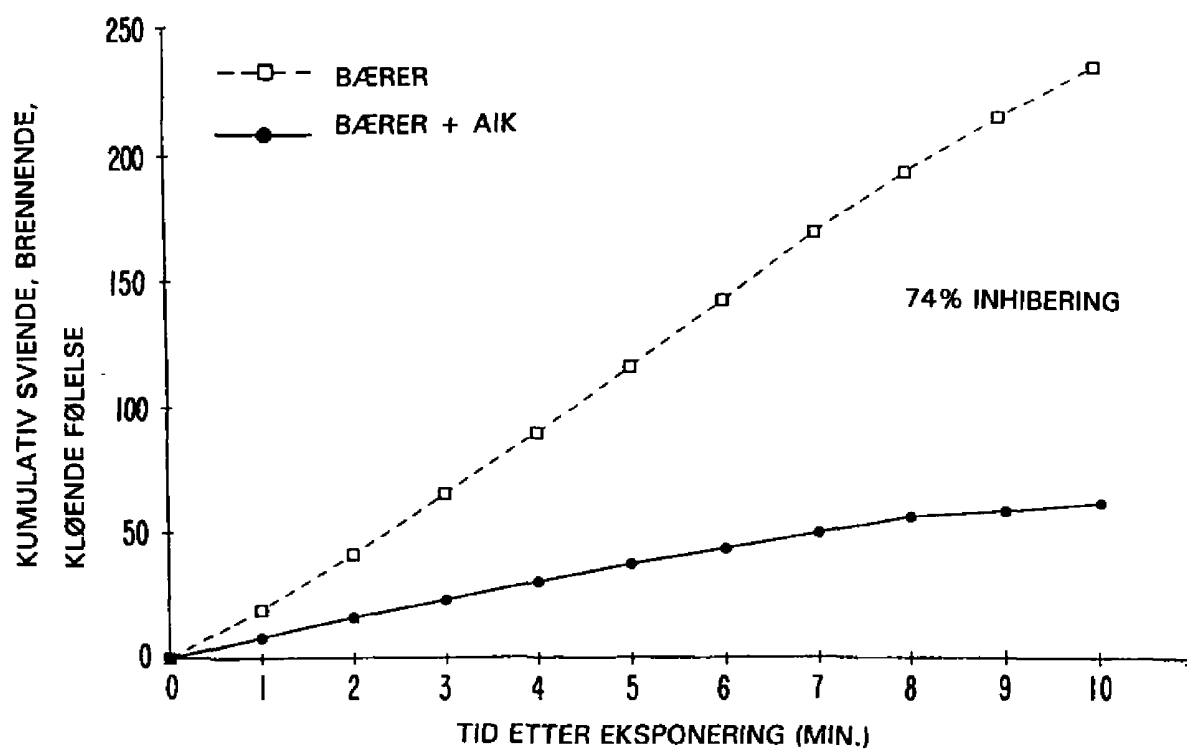


FIG. 19.

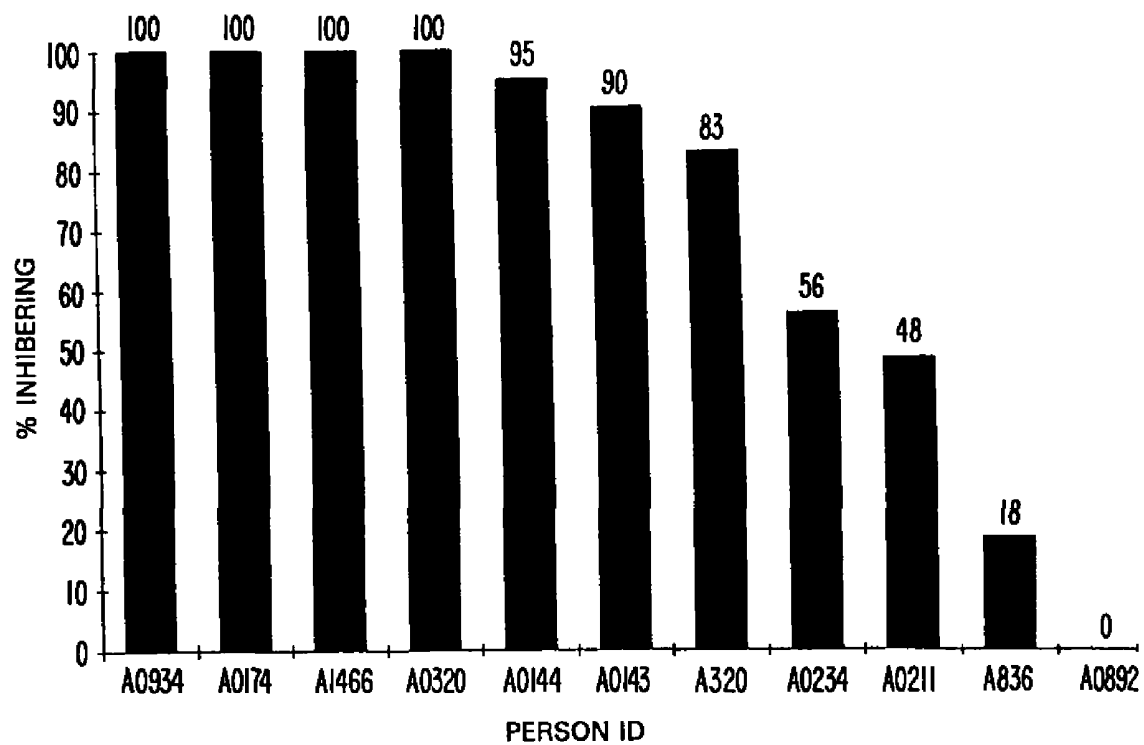


FIG. 20.

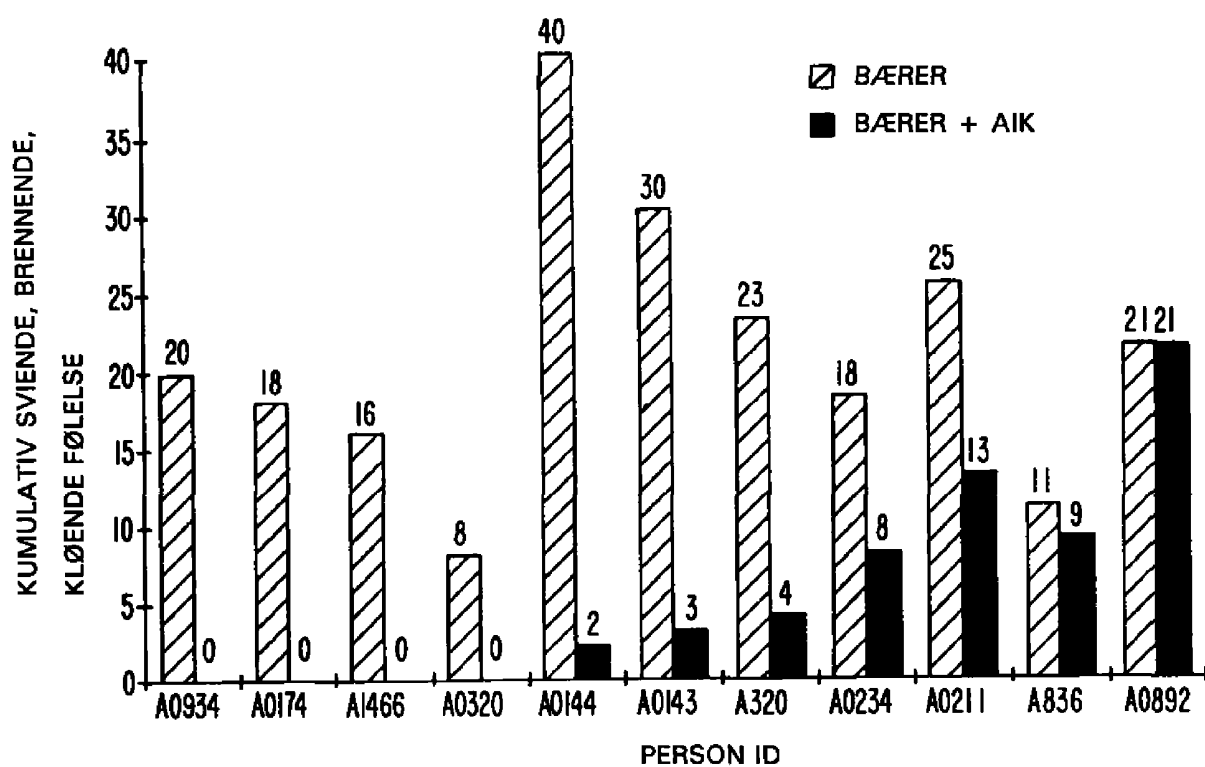


FIG. 21.

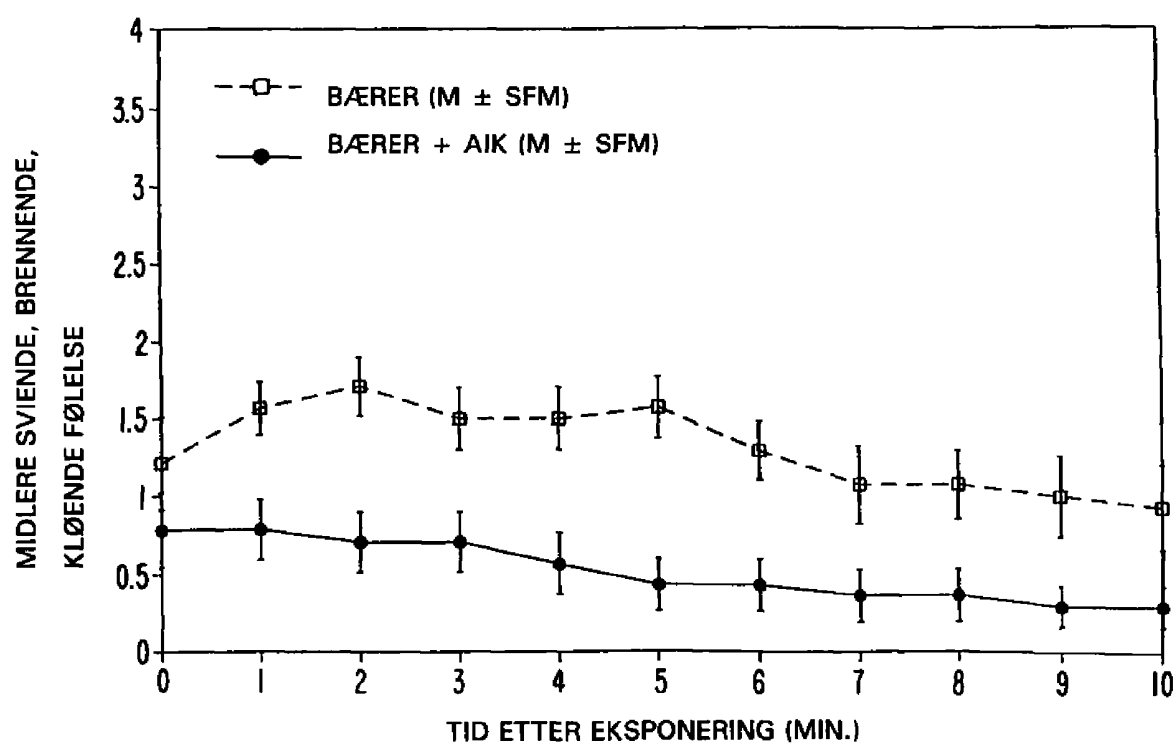
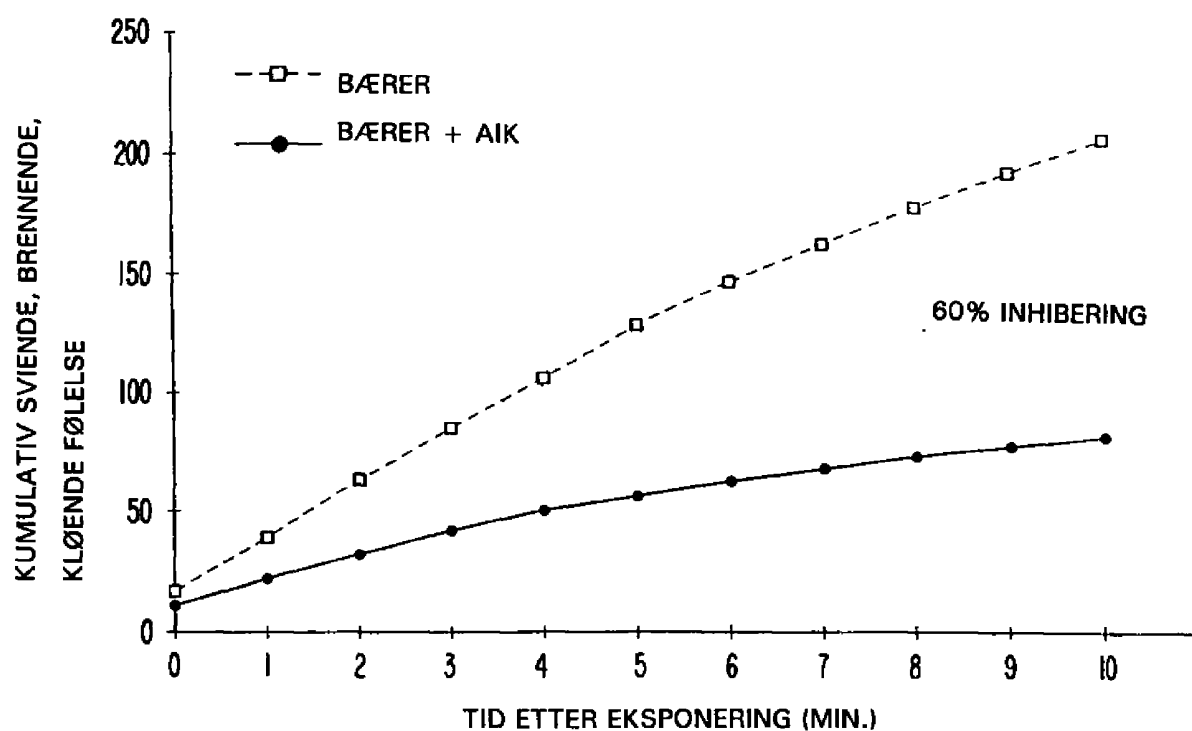


FIG. 22.



12/13

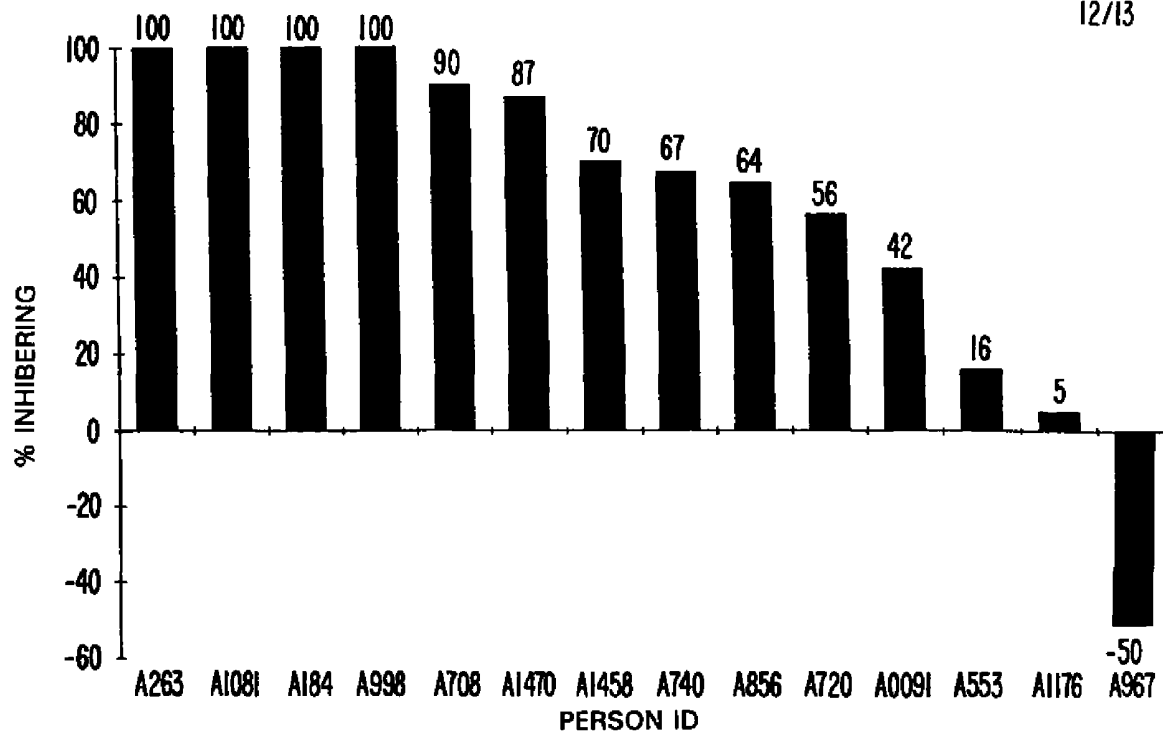


FIG. 23.

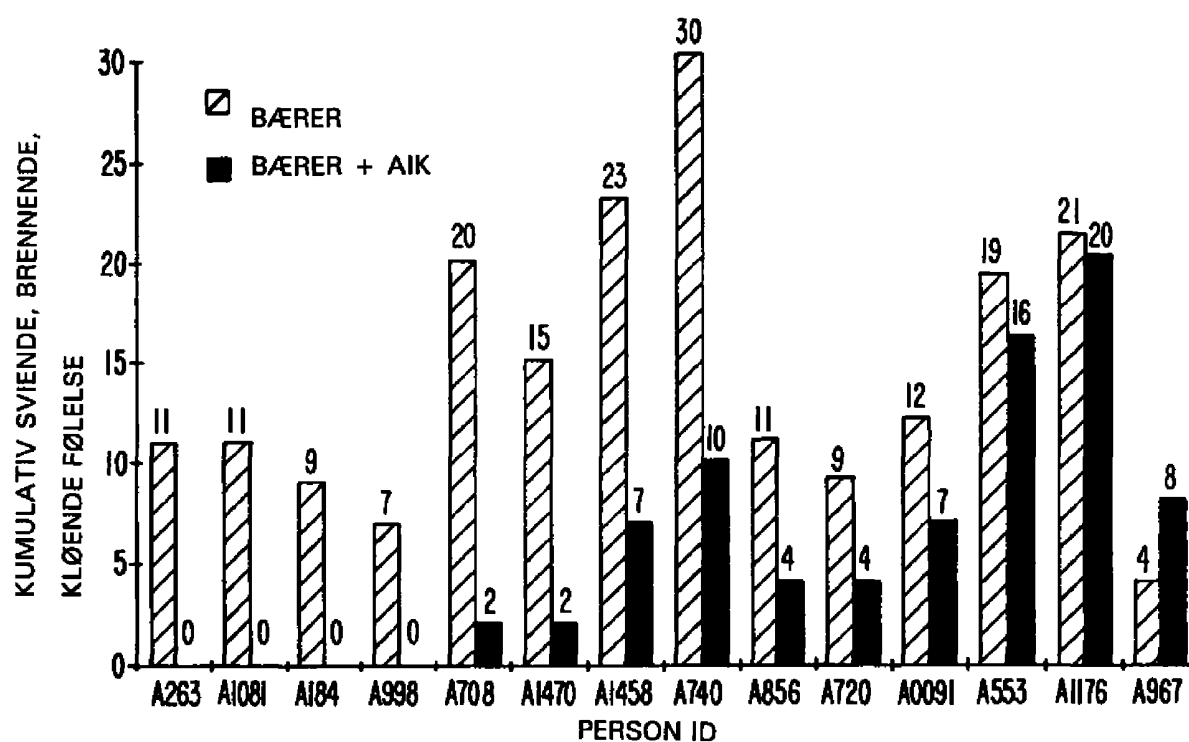
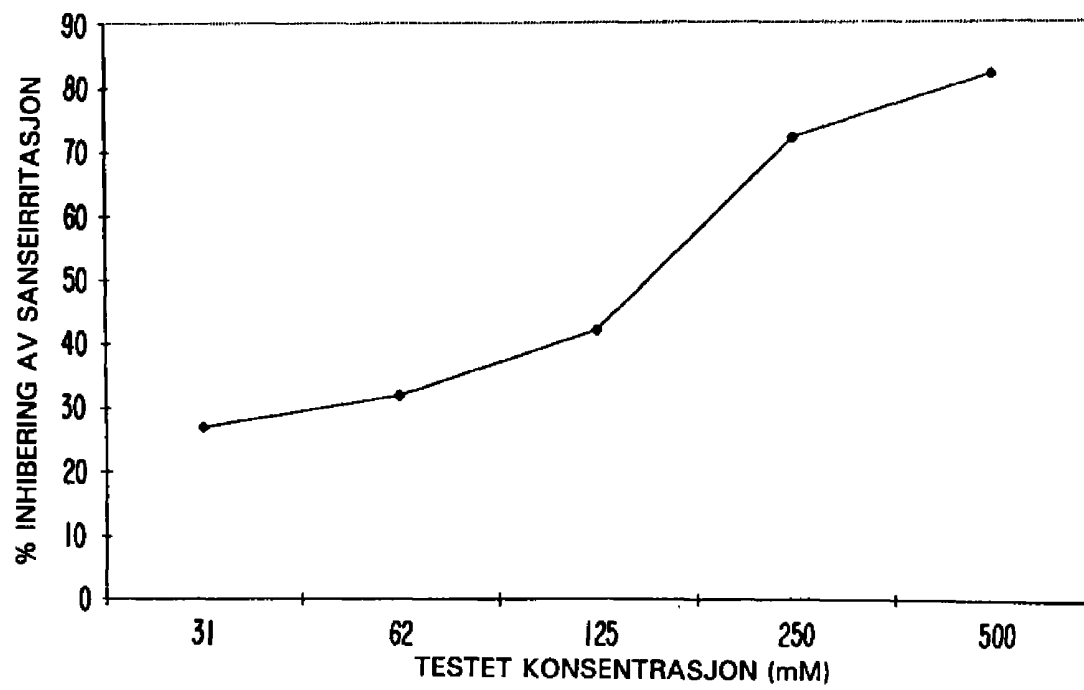


FIG. 24.

*FIG. 25.*