



(12) **PATENT**

(19) **NO**

(11) **323573**

(13) **B1**

NORGE

(51) **Int Cl.**

A61K 33/14 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

A61P 17/04 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	19961371	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	
(22)	Inng.dag	1996.04.03	(85)	Videreføringsdag	
(24)	Løpedag	1996.04.03	(30)	Prioritet	1995.04.10, FR, 9504264, 1995.04.10, FR, 9504265, 1995.04.10, FR, 9504267, 1995.04.10, FR, 9504268, 1995.09.20, FR, 9510980
(41)	Alm.tilgj	1996.10.11			
(45)	Meddelt	2007.06.11			
(73)	Innehaver	L'Oréal, 14, rue Royale, 75008 PARIS, Frankrike			
(72)	Oppfinner	Lionel Breton, 14, rue de Satory, 78000 VERSAILLES, Frankrike			
		Olivier de Lacharriere, Paris, Frankrike			
(74)	Fullmektig	JK Thorsens Patentbureau AS, Postboks 9276 Grønland, 0134 OSLO			
(54)	Benevnelse	Preparat inneholdende minst ett strontiumsalt, et aktivt middel, og minst ett middel valgt fra et hydrofilt middel og/eller et lipofilt middel og/eller et termal- eller mineralvann.			
(56)	Anførte publikasjoner	EP217975 EP451300 GB1072355 NO972922 US4477439 US5296476			
(57)	Sammendrag				

Oppfinnelsen vedrører anvendelse av et salt av et jordalkalimetall i et kosmetisk, farmasøytisk, veterinært og/eller dermatologisk preparat for behandling av spesielt sensitiv hud. Den vedrører i tillegg anvendelse av et salt av et jordalkalimetall for forebygging og/eller bekjempelse av rosacea og/eller hudirritasjon og/eller datre og/eller pudisk erytem og/eller dysestetisk fornemmelse og/eller fornemmelse av inflammasjon og/eller pruritus av huden og/eller av slimhinnene. Saltet er spesielt strontiumnitrat eller -klorid.

Den foreliggende oppfinnelse vedrører et preparat som inneholder, i et kosmetisk, dermatologisk, veterinært og/eller farmasøytisk medium, minst ett strontiumsalt, et aktivt middel, og minst ett element valgt fra et hydrofilt middel, og/eller et lipofilt middel, og/eller et termal- og/eller et mineralvann.

Oppfinnelsen omhandler bruken av minst ett strontiumsalt i et kosmetisk, farmasøytisk, veterinært og/eller dermatologisk preparat. Mer spesielt gjør disse saltene det mulig å behandle, via den topiske rute, patologiske og/eller fysiologiske lidelser assosiert med frigivelse av substans P og/eller av TNF- α (tumornekrosisfaktor- α) og spesielt å behandle sensitive hudtyper, hudlidelser og hudsykdommer involverende pruritus, rosacea og pudisk (som trekker seg sammen ved berøring) erytem.

Det er kjent at noen hudtyper er mer sensitive enn andre. Symptomene på sensitive hudtyper var opp til nå, dårlig karakterisert og problemet med disse hudtypene var som et resultat dårlig definert. Ingen visste nøyaktig prosessen involvert i sensitiviteten - ikke-allergisk kutan hyperaktivitet - av huden. Noen mente at en sensitiv hud var en hud som reagerte med kosmetiske og/eller dermatologiske produkter, andre at det var en hud som reagerte med flere eksterne faktorer, ikke nødvendigvis knyttet til kosmetiske og/eller dermatologiske produkter.

Noen tester er blitt forsøkt for å bestrebe seg på å definere sensitive hudtyper, f.eks. tester med melkesyre eller med DMSO som er kjent for å være irriterende substanser: se f.eks. artikkelen av K. Lammintausta et al., Dermatoses, 1988, 36, side 45-49; og artikkelen av T. Agner og J. Serup, Clinical and Experimental Dermatology, 1989, 14, side 214-217. Disse testene gjorde det imidlertid ikke mulig å karakterisere sensitive hudtyper.

Dessuten ble sensitive hudtyper assimilert til allergiske hudtyper.

Fordi egenskapene til sensitive hudtyper var lite kjent, var det inntil nå svært vanskelig å behandle dem, og de ble behandlet indirekte, f.eks. ved begrensning i kosmetiske og/eller dermatologiske preparater av anvendelsen av produkter med en irriterende karakter slik som surfaktanter, konserveringsmidler og parfymer såvel som anvendelsen av enkelte additiver.

Søkeren har utført en rekke kliniske tester og det har vært mulig å bestemme symptomene knyttet til sensitive hudtyper. Disse symptomene er spesielt subjektive tegn som er essensielt dyseestetiske fornemmelser. Dyseestetiske fornemmelser forstås å bety fornemmelser som er smertefulle i større eller mindre grad og som føles i et hudområde, slik som prikking, sviing, kløing, prutitus, brenning, inflammasjon, ubehag, stikkende smerte og lignende.

Søkeren har vært i stand til å vise, i tillegg, at en sensitiv hud ikke var en allergisk hud. Faktisk er en allergisk hud en hud som reagerer på et eksternt middel, et allergen, som initierer en allergisk reaksjon. Det er en immunologisk prosess som forekommer kun når et allergen er tilstede og som påvirker kun sensitive individer. Den essensielle egenskap av sensitiv hud er, ifølge søkeren, tvert imot en responsmekanisme på eksterne faktorer, som kan involvere hvilket som helst individ, selv om de såkalte individer med sensitiv hud reagerer derpå hurtigere enn andre. Denne mekanisme er ikke immunologisk, den er aspesifikk.

Søkeren har nå funnet at sensitive hudtyper kan deles inn i to kliniske hovedformer, irritable hudtyper og intolerante hudtyper.

En irritabel hud er en hud som reagerer gjennom en pruritus, dvs gjennom kløing eller prikking, på ulike faktorer slik omgivelser, følelser, mat, vind, gniing, barberhøvel/maskin, hardt vann med en høy konsentrasjon av kalksten, variasjoner i temperatur eller ull. Generelt assosieres disse tegnene

med en tørr hud med eller uten dartres, eller med en hud som har en erytem.

En intolerant hud er en hud som reagerer med inflammasjons-
 5 fornemmelser, stikkende smerte, sviing og/eller rødming, på
 ulike faktorer slik som påføring av kosmetiske eller derma-
 tologiske produkter, eller av såpe. Generelt assosieres
 disse tegn med en erytem, og med en hyperseborroisk eller
 kvisete hud, eller til og med rosaceiform hud, med eller uten
 10 dartres.

Generelt er sensitive hudtyper definert ved en spesifikk
 reaktivitet av huden. Denne hyperreaktiviteten kan spesielt
 settes i gang av omgivelsesmessige, følelsesmessige eller
 15 diettmessige faktorer eller alternativt av påføring av eller
 kontakt med kosmetiske eller dermatologiske produkter. Denne
 hyperreaktivitetstilstand, som definerer sensitive hudtyper,
 differensierer den sistnevnte fra den ubikvitære reaktivitet
 forårsaket av irriterende midler som induserer en irritasjon
 20 av huden hos praktisk talt alle individer.

Denne hyperreaktivitetstilstanden føles og gjenkjennes av
 individer berørt av den som en "sensitiv hud".

25 "Sensitive" hodebunner har en klinisk semiologi som er mer
 entydig: fornemmelser av pruritus og/eller av prikking
 og/eller av inflammasjon initieres essensielt av lokale
 faktorer slik som gniing, såpe, surfaktanter, hardt vann med
 en høy kalkstenkonsentrasjon, sjampoer eller losjoner. Disse
 30 fornemmelser initieres også enkelte ganger av faktorer slik
 som omgivelsene, følelser og/eller mat. En erytem og en
 hyperseborré i hodebunnen såvel som en tilstand med flass
 assosieres ofte med de foregående tegn.

35 Dessuten, i noen anatomiske regioner slik som de store
 hudfolder (inguinale, genitale, aksillære, popliteale, anale,
 subbrystregioner og albuene) og føttene, resulterer sensitiv
 hud i pruriginøse fornemmelser og/eller dysestetiske for-
 nemmelser (inflammasjon, prikking) knyttet spesielt til

svette, gniing, ull, surfaktanter, hardt vann med en høy kalkstenkonsentrasjon og/eller variasjoner i temperatur.

For å bestemme hvorvidt en hud er sensitiv eller ikke har søkeren også utviklet en test. Etter å ha utført et stort antall tester med det mål å definere en sensitiv hud, er det faktisk overraskende funnet at det var en forbindelse mellom personer med sensitiv hud og dem som reagerte på en topisk påføring av capsaicin.

10

Capsaicintesten består i å påføre, over omtrent 4 cm² hud, 0,05 ml av en krem inneholdende 0,075 % capsaicin og å registrere tilsynekomsten av subjektive tegn forårsaket av denne påføring, slik som prikking, brenning og kløing. Hos individer med sensitive hudtyper, kommer disse tegnene tilsyne mellom tre og tyve minutter etter påføringen, og etterfølges av tilsynekomst av en erytem som starter ved periferien av påføringsområdet.

20 Capsaicin ble anvendt som et medisinsk produkt, spesielt for behandling av smerte i zona. Capsaicin forårsaker en frigjøring av neuropeptider fra sansenervefibrene i spesielt tachykininer slik som substans P og CGRP (peptid avledet fra kalsitoninenet: Calcitonin Gene Related Peptide) som kommer fra nerveendegemer av epidermis og dermis. Søkeren observerte at det fysiopatologiske mønster som er felles for alle tilstandene av sensitive hudtyper var knyttet til en høy kapasitet til å frigjøre neuropeptider og mer spesielt tachykininer og CGRP i huden. De dysestetiske manifestasjoner som forårsakes av deres frigjøring betegnes "nevrogene".

Det er i tillegg kjent at neuropeptidene frigjort av de epidermale sansenerve-endelegemer induserer en kaskade av biokjemiske hendelser inkluderende frigjøring av proinflammatoriske mediatorer blant hvilke er tumornekrosisfaktor- α (TNF- α), histamin, interleukin-1, interleukin-6 og interleukin-8.

Substans P er et polypeptid-kjemisk element produsert og frigjort av et nerve-endelegeme. Den er involvert spesielt i overføringen av smerte og i sykdommer i sentralnervesystemet slik som angst, schizofreni, i respiratoriske og inflammatoriske sykdommer, i gastrointestinale sykdommer, i reumatiske sykdommer og i noen dermatologiske sykdommer slik som eksem, atopisk dermatitt, psoriasis og acne.

CGRP er også et polypeptid-kjemisk element produsert og frigjort av et nerve-endelegeme. Det er spesielt involvert i respiratoriske og inflammatoriske sykdommer, i allergiske og reumatiske sykdommer og i noen dermatologiske sykdommer slik som eksem, urtikaria, kontaktdermatitt eller prurigo.

Søkeren har nå oppdaget at en av de essensielle egenskaper av sensitive hudtyper, kutan intoleranse og irritasjonsreaksjoner var knyttet til frigjøring av neuropeptider og/eller pro-inflammatoriske mediatorer slik som TNF- α og at molekylene som hindret frigjøringen av disse neuropeptider og/eller frigjøringen av TNF- α kunne gjøre det mulig å oppnå en preventiv og/eller kurativ effekt for sensitive hudtyper.

Dessuten har søkeren overraskende funnet at jordalkalimetallsaltene strontiumsalter var inhibitorer av TNF- α og at noen av disse salter dessuten var antagonister av substans P.

Gjennom søknad FR-A-2.719.476 av 5. mai 1994, innlevert i navnet til søkeren, er det kjent å anvende substans P antagonister som hindrer syntesen og/eller frigjøringen og/eller fastgjøringen av substans P for å behandle sensitive hudtyper. Imidlertid er ikke jordalkalimetallsalter angitt som substans P antagonister som er i stand til å behandle sensitive hudtyper.

For å behandle sensitive hudtyper har søkeren derfor vurdert anvendelse av strontiumsalter spesielt som TNF- α inhibitorer. Det er overraskende faktisk blitt observert at innlemmelse av et strontiumsalt i et kosmetisk og/eller dermatologisk preparat gjorde det mulig å unngå irritasjon og/eller dyseestetiske

fornemmelser og/eller pruritus av huden og/eller slimhinnene, spesielt ved å redusere frigivelse av neuropeptider i huden og/eller slimhinnene.

- 5 Ingen hadde frem til nå etablert en forbindelse mellom jord-alkalimetallsalter og sensitiv hud. De kliniske tegn på sensitiv hud er essensielt subjektive: prikking, sviing, pruritus, stikkende smerte, inflammasjon, og de er noen ganger kombinert med erytem. Disse tegn skyldes aspesifikke
10 eksterne faktorer. Symptomene synes hovedsakelig lokalisert til ansiktet, nakken og hodebunnen, men kan også fremtre på hele kroppen.

- Pruritus er et symptom som forårsaker et ubehag som svært
15 ofte er betydelig for pasienten. Når pruritus er svært alvorlig, kan ubehaget være slik at pasienten ikke kan holde frem med sin normale aktivitet. I tillegg kan pruritus være en kilde til komplikasjoner: abrasjoner som kan bli superinfisert, lichenifisering av de pruriginøse områder, som har
20 den følge å bringe sykdommen i en virkelig ond sirkel.

- Pruritus er ikke bare assosiert med sensitive hudtyper, men også med hudlidelser slik som atopisk dermatitt, kontakt-dermatitt, lichen planus, prurigo, urtikaria, pruriginøs
25 toksidermi og noen kliniske former av psoriasis.

- Dessuten er pruritus enkelte ganger det predominante kutane patologiske tegn som i tilfellene med akvagenisk pruritus, pruritus i hodebunnen i tilfeller med flass (Pityriasis
30 capitis), pruritus hos en haemodialysert pasient, hos pasienter med renal insuffisiens, hos AIDS pasienter og hos personer rammet av biliære obstruksjoner, eller alternativt av pruritus av paraneoplastiske manifestasjoner av visse
cancere.

- 35 Frem til nå ble pruritus behandlet ved hjelp av bløtgjørende preparater, lokale corticoider, puva-terapi eller alternativt antihistaminer. Lokale corticoider er faktisk svært effektive for å lindre symptomene men beklageligvis er deres

virkning ikke umiddelbar. Dessuten har de bivirkninger som ofte er svært ugunstige, slik som atrofier, og de fremviser risikoer for mykotiske og/eller bakterielle og/eller virale infeksjoner. Puva-terapi er den lokale irritasjon av den angrepne hud med UVA'er etter absorpsjon av en fotosensibiliserende substans (psoralen). Denne teknikk har de alvorlige ulemper med en fotoaldring som kan forårsake hudcancertyper. Dessuten er ikke denne behandling ambulatorisk, hvilket gjør det nødvendig for pasienten å besøke et spesialisertsenter ofte under hele behandlingen, hvilket er svært hemmende og begrenser deres yrkesmessige aktivitet.

Bløtgjøringsmidler har en svært lav antipruriginøs effekt og er ikke svært effektive når pruritus er betydelig. Dessuten har ikke antihistaminer en konstant virkningsfullhet og krever oral administrasjon.

Derfor gjenstår det behov for behandling av disse pruriginøse tilstander som ikke har disse ulempene.

20

Den foreliggende oppfinnelse vedrører således et preparat, kjennetegnet ved at det inneholder, i et kosmetisk, dermatologisk, veterinært og/eller farmasøytisk medium:

- minst ett strontiumsalt,
- et aktivt middel, forskjellig fra det nevnte salt, valgt fra gruppen bestående av:
 - neuropeptidantagonist valgt fra reseptorantagonistene av substans P og reseptorantagonistene av CGRP, idet magnesiumaluminiumsilikat er utelukket,
 - inflammasjonsmediatorantagonist valgt fra interleukin-1 antagonistene og histaminantagonistene,
 - antibakterielle midler valgt fra clindamycinfosfat, erytromycin eller tetracyklinklassen av antibiotika,
 - antiparasittiske midler,
 - antifungale midler,
 - steroide anti-inflammatoriske midler valgt fra hydrocortison, antraliner, antranoider, betametasonvalerat eller klobetasolpropionat,

- ikke-steroide anti-inflammatoriske midler valgt fra ibuprofen og dets salter, diklofenak og dets salter, acetylsalisylsyre eller acetaminofen,
- antiseptiske midler,
- 5 • anestetiske midler valgt fra lidokainhydroklorid og dets derivater,
- antipruriginoøse midler valgt fra tenaldin, trimeprazin eller cyproheptadin,
- antivirale midler,
- 10 • keratolytiske midler valgt fra beta-ketokarboksylsyrer, deres salter, amider eller estere,
- anti-fri radikal-midler valgt fra alfa-tokoferol og superoksyddismutaser,
- antiseboreiske midler,
- 15 • antiflassmidler valgt fra oktopirox eller sinkpyrition,
- antimetabolitter,
- midler for bekjempelse av hårtap,
- midler som modulerer differensiering og/eller proliferasjon og/eller pigmentering av huden valgt fra vitamin D, og dets derivater, østrogener, kojinsyre eller hydrokinon,
- 20 og minst ett element valgt fra gruppen bestående av
 - et hydrofilt middel valgt fra gruppen bestående av:
 - en polyol valgt fra sorbitol og butylenglykol,
 - sukkere og sukkerderivater,
 - 25 • vannoppløselige vitaminer,
 - stivelse,
 - bakterieekstrakter, og/eller
 - et lipofilt middel valgt fra gruppen bestående av tokoferol, og/eller
 - 30 - et termal- og/eller et mineralvann valgt fra gruppen bestående av vann, spesielt valgt fra Vittel-vann, Uriage-vann, Roche Posay-vann, Bourboule-vann, Enghien-les-bains-vann, Saint-Gervais-les-bains-vann, Neris-les-bains-vann, Allevard-les-bains-vann, Digne-vann, Maizières-vann, Neyrac-les-bains-vann, Lons le Saunier-vann, Eaux Bonnes, 35 Rochefort-vann, Saint Christau-vann, Fumades-vann og Tercis-les-bains-vann,

forutsatt at det nevnte strontiumsalt er anvendt i en mengde som representerer fra 0,01 til 30% av den totale vekt av preparatet.

- 5 Andre utførelsesformer av preparatet i henhold til oppfinnelsen fremgår av de uselvstendige patentkrav.

Formålet med den foreliggende oppfinnelse er derfor et preparat inneholdende minst ett strontiumsalt som kan anvendes for effektiv behandling av pruritus, mens de ovennevnte ulemper overvinnes.

Ingen hadde frem til nå vurdert å behandle pruritus symptomatisk ved hjelp av salter av et jordalkalimetall.

15 Som andre hudlidelser relatert til sensitive hudtyper kan det også nevnes rosacea som er en hudtilstand kjennetegnet ved en erytem i ansiktet som er predominant i kinnene, pannen, nesen, en hyperseborré i ansiktet i panneregionen, nesen og kinnene, og ved en infeksjonskomponent med acneformpustulaer.

Dessuten, assosiert med disse tegnene er en kutan hyperreaktivitet kjennetegnet ved tilsynekomsten av rødming og subjektive fornemmelser av kløings- eller pruritustype, av fornemmelser av brenning eller inflammasjon, av prikkingsfornemmelser, sviing, ubehag, stikkende smerte og lignende.

Disse tegn på hyperreaktivitet kan initieres av et bredt område av faktorer slik som konsumering av mat eller av varme eller alkoholholdige drikkevarer, av hurtige variasjoner i temperatur, av varme og spesielt eksponering for ultrafiolette eller infrarøde stråler, av en lav relativ fuktighet, av eksponering av huden for kraftig vind eller luftstrømmer (vifte, klimaapparat), av påføring av surfaktanter eller anvendelse av visse kosmetiske produkter selv når disse ikke er kjent for å være spesielt irriterende.

Søkeren har funnet at disse tegnene, og spesielt erythroerytem som er karakteristisk for rosacea, var knyttet til en nevrogen inflammatorisk komponent.

- 5 Frem til nå var mekanismen for initiering av disse tegn svært dårlig kjent og rosacea ble behandlet med aktive midler slik som antiseborroiske og antiinfeksiøse midler, f.eks. benzoyl-peroksyd, retinsyre, metronidazol eller cykliner, som virker på infeksjonen og hyperseborréen, men som ikke gjør det mulig
10 å behandle den nevrogene komponent av denne tilstand, og spesielt hyperreaktiviteten av huden og rødmingen.

- Frem til nå har det likeledes ikke vært noen behandling for rødmingen som kommer tilsyne ved pudisk erytem. Sistnevnte
15 forårsakes av følelser og er kjennetegnet ved rødming i ansiktet og i nakken og på skuldrene, som kan ledsages av en pruritus (kløing). Denne tilstand er svært ukomfortabel for personer som lider av den, og frem til nå kunne den kun behandles med β -blokkere, kraftige medikamenter anvendt for
20 behandling av hypertensjon og som har tallrike kontraindikasjoner.

- Det gjenstår derfor et behov for en behandling av hudrødming, og hyperreaktivitetstilstanden til hud rammet av rosacea
25 eller pudisk erytem.

Formålet med den foreliggende oppfinnelse er nettopp et preparat inneholdende minst ett strontiumsalt som kan anvendes for behandling av denne hudrødming.

30

Ingen hadde frem til nå vurdert å anvende jordalkalimetallsalter for behandling av hudrødming av nevrogen opprinnelse.

- Formålet med den foreliggende oppfinnelse er derfor et
35 preparat som inneholder, i et kosmetisk, farmasøytisk og/eller dermatologisk tålbart medium, minst ett strontiumsalt for behandling av sensitive menneskehudtyper og/eller menneskehudrødming av nevrogen opprinnelse, rødming som mer spesielt skyldes frigjøring av tachykininer.

Påføring av preparater inneholdende minst ett strontiumsalt gjør det mulig å oppnå en markert reduksjon eller til og med en fullstendig fjerning av rødmingen som manifesterer seg selv både i rosacea og i pudisk erytem.

5

Strontiumsaltet virker derfor på den nevrogene komponent av disse tilstander, for hvilke det ikke var noen behandling frem til nå, og øker således virkningsfullheten av de aktive midler anvendt frem til nå for behandling av deres infeksiose
10 komponent, spesielt i tilfellet med rosacea.

Formålet med den foreliggende oppfinnelse er også et preparat inneholdende minst ett strontiumsalt som kan anvendes for forebygging og/eller bekjempelse av rosacea, og/eller pudisk
15 erytem, hudirritasjon og/eller dartere og/eller erytem og/eller fornemmelse av inflammasjon og/eller dyseestetisk fornemmelse og/eller pruritus i/på huden og/eller slimhinnene hos mennesker.

20 Pruritus skal forstås å bety de pruriginøse symptomer på lidelser og/eller sykdommer i huden og/eller slimhinnene. Strontiumsaltene i preparatene i samsvar med oppfinnelsen er tiltenkt for behandling av pruritus og ikke behandling av lidelsene og/eller sykdommene som er ansvarlig for denne
25 pruritus.

Formålet ved den foreliggende oppfinnelse er derfor også et kosmetisk, farmasøytisk eller dermatologisk preparat inneholdende minst ett strontiumsalt som kan anvendes for
30 behandling av de pruriginøse symptomer av lidelsene og/eller sykdommene i/på huden.

Formålet ved oppfinnelsen er også et preparat som inneholder, i et kosmetisk, farmasøytisk, dermatologisk eller veterinært
35 medium, minst ett strontiumsalt som TNF- α inhibitor.

Formålet ved oppfinnelsen er også et preparat som inneholder, i et kosmetisk, farmasøytisk eller dermatologisk tålbart

medium, minst ett strontiumsalt som TNF- α inhibitor for
behandling av sensitive hudtyper.

Formålet ved oppfinnelsen er også et kosmetisk, farmasøytisk,
5 dermatologisk eller veterinært preparat inneholdende minst
ett strontiumsalt som TNF- α inhibitor tiltenkt for behandling
av patologiske og/eller fysiologiske lidelser assosiert med
frigjøring av TNF- α .

10 For at en substans skal anerkjennes som en TNF- α inhibitor,
bør den svare til spesielt minst en av de følgende karakteri-
stika:

- inhibering av frigjøring av TNF- α ved monocytter (U937
celler) stimulert av en forbolester (PMA),
- 15 - inhibering av fastgjøringen av TNF- α til sin membran-
reseptor.

TNF- α inhibitorene i forbindelse med oppfinnelsen kan i til-
legg anvendes for behandling av spesielt feber, septisk sjokk
20 og/eller kakeksi.

Et kosmetisk, fysiologisk, farmasøytisk og/eller dermato-
logisk tålbart medium er et medium som er forenelig med
 huden, hodebunnen, neglene og slimhinnene hos mennesker.
25 Preparatet inneholdende minst ett strontiumsalt kan derfor
påføres i ansiktet, nakken, håret og neglene, eller et
hvilket som helst annet hudområde på menneskekroppen, slik
som store hudfolder (aksillære regioner, subbrystregioner,
albuer og lignende), slimhinnene (anale, genitale, nasale).

30 Et veterinært eller til og med fysiologisk medium er et
medium som er forenelig med huden, klørne og slimhinnene hos
dyr.

35 I preparatet i samsvar med den foreliggende oppfinnelse er
det mulig å anvende ett eller flere strontiumsalter. Saltene
kan være vannfrie eller hydratiserte.

Disse saltene kan f.eks. være karbonater, bikarbonater, sulfater, glyserofosfater, borater, klorider, nitrater, acetater, hydroksyder, persulfater så vel som salter av α -hydroksysyrer (citrater, tartrater, laktater, malater) eller
5 av fruktsyrer, eller alternativt salter av aminosyrer (aspartat, arginat, glykoholat, fumarat) eller salter av fettsyrer (palmitat, oleat, kaseinat, behenat). Foretrukket velges saltet fra strontiumnitrat, -borat, klorid, -sulfat og -acetat.

10

Enda mer fordelaktig er strontiumsaltet tilveiebragt spesielt i form av et klorid eller et nitrat.

Strontiumsalter er substans P antagonister.

15

For at en substans skal anerkjennes som en substans P antagonist, bør den spesielt svare til den følgende karakteristik:

- ha en substans P-antagonistisk farmakologisk aktivitet,
20 dvs indusere en koherent farmakologisk respons i minst en av de følgende to tester;

- antagonistsubstansen bør redusere ekstravasasjon av plasmaet tvers over den vaskulære vegg som induseres av capsaicin eller av en antidromisk nervestimulering, eller
25 alternativt,

- antagonistsubstansen bør bevirke inhibering av kontraksjonen av de glatte muskler induert av administrasjonen av substans P.

30 Dessuten kan den substans P-antagonistiske substans ha en selektiv affinitet for NK1-reseptorene for tachykininer.

Søkeren observerte overraskende at strontiumsaltene hadde den egenskap å inhibere reseptorfastgjøringen av substans P og
35 kunne derfor anvendes som reseptorantagonister for substans P.

Følgelig er formålet ved oppfinnelsen også et kosmetisk, dermatologisk, farmasøytisk og/eller veterinært preparat

inneholdende minst ett strontiumsalt i et fysiologisk tålbart medium tiltenkt for behandling av patologiske og/eller fysiologiske lidelser assosiert med frigjøring av substans P.

- 5 De fysiologiske lidelser assosiert med substans P er spesielt hudtilstander (atopisk dermatitt, psoriasis, eksem, acne, urtikaria, nevrodermatitt, prurigo, sensitiv hud, pruritus), bronkopulmonare tilstander (astma, allergisk bronkitt, allergisk rhinitt), smerte (dental, oftalmisk, tympanisk, reumatisk og post-traumatisk smerte og migrene), gastro-
10 intestinale tilstander og sykdommer i sentralnervesystemet (depresjon, schizofreni).

- Følgelig er formålet ved oppfinnelsen også et kosmetisk, dermatologisk, farmasøytisk og/eller veterinært preparat
15 inneholdende minst ett strontiumsalt i et fysiologisk tålbart medium tiltenkt for behandling av hudtilstander, bronkopulmonare tilstander, smerte, gastrointestinale tilstander og/eller sykdommer i sentralnervesystemet.

- 20 Formålet ved oppfinnelsen er også et kosmetisk, dermatologisk, farmasøytisk og/eller veterinært preparat inneholdende minst ett strontiumsalt i et fysiologisk tålbart medium tiltenkt for behandling av atopisk dermatitt, eksem, psoriasis og acne.

- I preparatene i samsvar med oppfinnelsen anvendes strontiumsaltet foretrukket i en mengde som representerer fra 0,001 til 30 % av den totale vekt av preparatet, og spesielt i en
30 mengde som representerer fra 0,01 til 20 % av den totale vekt av preparatet og enda bedre fra 0,5 til 10 %.

- Kosmetisk, farmasøytisk eller veterinær inhibering av fastgjøringen og/eller syntesen og/eller frigjøringen av TNF- α i
35 huden, kan utføres ved at det påføres på huden, hodebunnen og/eller slimhinnene et preparat inneholdende minst ett strontiumsalt i et kosmetisk, farmasøytisk eller veterinært medium.

Kosmetisk og/eller dermatologisk behandling av sensitive hudtyper og/eller av hudrødming av nevrogen opprinnelse, kan utføres ved at det påføres på huden, hodebunnen og/eller slimhinnene som er sensitive og/eller som er rammet av
5 rosacea, et preparat som beskrevet ovenfor inneholdende minst ett strontiumsalt i et kosmetisk og/eller dermatologisk tålbart medium.

Kosmetisk og/eller dermatologisk behandling av de pruriginøse
10 symptomer av lidelser og/eller sykdommer i eller på huden og/eller i eller på slimhinnene, kan utføres ved at det påføres på huden, hodebunnen og/eller slimhinnene et preparat som beskrevet ovenfor inneholdende minst ett strontiumsalt i et kosmetisk og/eller dermatologisk tålbart medium.

15 Kosmetisk og/eller dermatologisk behandling av de fysiologiske lidelser assosiert med frigjøring av substans P, kan utføres ved at det påføres på huden, hodebunnen og/eller slimhinnene et preparat inneholdende minst ett strontiumsalt
20 som definert ovenfor i et kosmetisk og/eller dermatologisk tålbart medium.

Fordelaktig er der kombinert med strontiumsaltene en eller flere antagonist av en eller flere neuropeptider, idet
25 disse antagonistene foretrukket er reseptorantagonister, og/eller en eller flere antagonist av en eller flere inflammasjonsmediatorer.

Følgelig er formålet ved oppfinnelsen også et kosmetisk,
30 farmasøytisk, veterinært og/eller dermatologisk preparat, inneholdende, i et kosmetisk, farmasøytisk, veterinært og/eller dermatologisk medium, minst ett strontiumsalt, og minst en neuropeptidantagonist og/eller minst en inflammasjonsmediatorantagonist, forskjellig fra de nevnte salter,
35 spesielt for behandling av sensitive hudtyper.

Nevropeptidantagonister som kan anvendes i oppfinnelsen er reseptorantagonistene av substans P og reseptorantagonistene av CGRP, idet magnesiumaluminiumsilikat er utelukket, og in-

flammasjonsmediatorantagonister som kan anvendes er antagonistene av histamin eller av interleukin-1. Disse antagonister kan være tilstede i en mengde på 0,000001 til 10 % av den totale vekt av preparatet, og enda bedre fra 0,0001 til 5%.

5

Foretrukket anvendes reseptorantagonister av substans P, av CGRP og/eller antagonister av interleukin-1.

10 Som substans P-antagonist som kan anvendes i oppfinnelsen, kan det nevnes en hvilken som helst substans av organisk eller uorganisk opprinnelse, som er istand til å frembringe en inhibering av reseptorfastgjøringen av substans P eller en inhibering av syntesen og/eller frigjøringen av substans P av sansenervefibre.

15

Reseptorantagonisten av substans P kan spesielt være et peptid eller et ikke-peptidderivat omfattende et heteroatom, og mer spesielt en forbindelse omfattende en heterosyklus eller et heteroatom bundet direkte eller indirekte til en benzenring.

20

Sendide og Spantide II kan anvendes f.eks. som reseptor-antagonist-peptid av substans P.

25 Det er også mulig å anvende i oppfinnelsen, som peptid, dem som er beskrevet i publikasjonene US-A-4.472.305, US-A-4.839.465, EP-A-101.929, EP-A-333.174, EP-A-336.230, EP-A-394.989, EP-A-443.132, EP-A-498.069, EP-A-515.681, EP-A-517.589, WO-A-92/22569 og GB-A-2.216.529.

30 Ikke-peptid-reseptorantagonistene av substans P som kan anvendes i oppfinnelsen er spesielt heterocykliske forbindelser, spesielt svovelinneholdende, nitrogeninneholdende eller oksygeninneholdende forbindelser eller forbindelser omfattende et nitrogenatom bundet direkte eller indirekte til
35 en benzenring.

Som heterocyklisk forbindelse kan det anvendes i oppfinnelsen dem som er beskrevet i de følgende dokumenter: EP-A-360.390,

EP-A-429.366, EP-A-430.771, EP-A-499.313, EP-A-514.273, EP-A-514.274, EP-A-514.275, EP-A-514.276, EP-A-520.555, EP-A-528.495, EP-A-532.456, EP-A-545.478, EP-A-558.156, WO-A-90/05525, WO-A-90/05729, WO-A-91/18878, WO-A-91/18899, WO-A-92/12151, WO-A-92/15585, WO-A-92/17449, WO-A-92/20676, WO-A-93/00330, WO-A-93/00331, WO-A-93/01159, WO-A-93/01169, WO-A-93/01170, WO-A-93/06099, WO-A-93/09116 og WO-A-94/08997.

Forbindelsen omfattende minst en nitrogeninnholdende heterosyklus er spesielt et 2-tricyklyl-2-aminoetanderivat, et spiro-laktamderivat, et kinuklidinderivat, et azacyklisk derivat, et aminopyrrolidinderivat, et piperidinderivat, en aminoazaheterosyklus eller et isoindolderivat.

Som forbindelser omfattende et nitrogenatom bundet direkte eller indirekte til en benzenkjerne kan det nevnes dem beskrevet i de følgende dokumenter: EP-A-522.808 og WO-A-93/01165.

Som antagonist av CGRP som kan anvendes i oppfinnelsen kan det nevnes en hvilken som helst forbindelse av organisk eller uorganisk opprinnelse som er istand til å frembringe en inhibering av reseptorfastgjøringen av CGRP eller å frembringe en inhibering av syntesen og/eller av frigjøringen av CGRP ved sansenervefibrene.

For at en substans skal anerkjennes som en CGRP antagonist må den svare til spesielt den følgende karakteristik:

- ha en CGRP-antagonistisk farmakologisk aktivitet, dvs indusere en koherent farmakologisk respons spesielt i en av de følgende tester,

- antagonistsubstansen bør redusere vasodilasjonen induisert ved capsaicin og/eller

- antagonistsubstansen bør bevirke en inhibering av frigjøringen av CGRP ved sansenervefibrene og/eller

- antagonistsubstansen bør redusere en inhibering av kontraksjonen av den glatte muskel i sedlederen induisert ved CGRP.

I tillegg kan CGRP-antagonisten ha en affinitet for CGRP-reseptorene.

Det er mulig å anvende i oppfinnelsen, f.eks. som reseptor-
5 antagonist av CGRP, CGRP 8-37, et anti-CGRP-antistoff.

Preparatene i samsvar med oppfinnelsen kan tilføres enten via den lokale rute, dvs via den topiske rute eller ved subkutan og/eller intradermal injeksjon, eller via den systemiske
10 eller generelle rute, dvs via den orale rute og/eller ved intramuskulær injeksjon.

Preparatene i samsvar med oppfinnelsen kan være tilveiebragt i en hvilken som helst galenisk form normalt anvendt i
15 samsvar med administrasjonsruten (topisk, injiserbar eller svelgbar tilførsel).

De injiserbare preparatene kan være tilveiebragt i form av en vandig eller oljeaktig losjon eller i form av et serum.

20 Preparatene anvendt via den orale rute kan være tilveiebragt i form av kapsler, gelatinkapsler, siruper eller tabletter.

For topisk tilførsel kan preparatene være tilveiebragt
25 spesielt i form av vandige, vandige-alkoholiske eller oljeaktige oppløsninger, dispersjoner av oppløsningstypen eller dispersjoner av losjonstypen eller serumtypen, emulsjoner av flytende eller halvflytende konsistens av melketypen, oppnådd ved dispergering av en fettfase i en vandig fase (O/V) eller
30 omvendt (V/O), eller suspensjoner eller emulsjoner av bløt, halvfast eller fast konsistens av kremtypen, en vandig eller vannfri gel, eller alternativt av mikroemulsjoner, mikrokapsler, mikropartikler, eller vesikulære dispersjoner av ionisk og/eller ikke-ionisk type.

35 Disse preparater fremstilles i samsvar med vanlige metoder.

De kan også anvendes for håret i form av vandige, alkoholiske eller vandige-alkoholiske oppløsninger, eller i form av

kremer, geler, emulsjoner, skum eller alternativt i form av preparater for aerosol også inneholdende et trykksatt drivmiddel.

- 5 Mengdene av de ulike bestanddeler av preparatene i samsvar med oppfinnelsen er dem som alminnelig anvendes innen de respektive områder.

Disse preparater utgjør spesielt kremer for rensing, beskyttelse, behandling eller pleie for ansiktet, for hendene, for føttene, for store anatomiske hudfolder eller for kroppen (f.eks. dagkremer, nattkremer, kremer for fjerning av make-up, underlagskremer, antisolkremer), make-up produkter som flytende underlagskremer, melker for fjerning av make-up, 15 melker for beskyttelse eller pleie av kroppen, "aftersun"-melker, losjoner, geler eller skum for hudpleie, slik som rensende eller desinfiserende losjoner, antisollosjoner, kunstige bruningslosjoner, badepreparater, deodorantpreparater inneholdende et baktericid middel, etterbarberingsgeler eller 20 -losjoner, hårfjerningskremer, preparater mot insektbitt, smertelindrende preparater eller preparater for behandling av visse hudsykdommer slik som alvorlig pruritus, rosacea, acne, ulcus på benet, psoriasis, pustuler, vibex.

- 25 Preparatene i samsvar med oppfinnelsen kan også bestå av faste preparater som utgjør rensekaker eller -såper.

Preparatene i samsvar med oppfinnelsen inneholder minst ett strontiumsalt kan også være ulike preparater for hårpleie, 30 spesielt sjampoer, eventuelt antiparasittiske sjampoer, hårfriseringslosjoner, behandlingslosjoner, hårformgivingsgeler eller -kremer, fargepreparater (spesielt oksydasjonsfarger) eventuelt i form av fargende sjampoer, hårrestruktureringslosjoner, preparater for permanentkrølling (spesielt preparater for det første trinn av en permanentkrølling), 35 losjoner eller geler for å avverge hårtap, og lignende.

Preparatene i samsvar med oppfinnelsen kan også være for dentibukal anvendelse, f.eks. en tannpasta eller et munnvann. I dette tilfelle kan preparatene inneholde alminnelige hjelpestoffer og additiver for preparater for bukkal anvendelse og spesielt surfaktanter, fortykningsmidler, fuktighetsbevarende midler, poleringsmidler slik som silika, ulike aktive ingredienser slik som fluorider, spesielt natriumfluorid, og eventuelt søtningsmidler slik som natriumsakkarinat.

10

Når preparatet i samsvar med oppfinnelsen er en emulsjon, kan forholdet av fettfase variere fra 5 til 80 vekt%, og foretrukket fra 5 til 50 vekt% i forhold til den totale vekt av preparatet. Oljene, emulgeringsmidlene og koemulgeringsmidlene anvendt i preparatet i form av emulsjon er valgt fra dem alminnelig anvendt innen det kosmetiske og/eller dermatologiske felt. Emulgeringsmiddelet og koemulgeringsmiddelet er tilstede, i preparatet, i et forhold som varierer fra 0,3 til 30 vekt%, og foretrukket fra 0,5 til 20 vekt% i forhold til den totale vekt av preparatet. Emulsjonen kan i tillegg inneholde lipidvesikler.

20

Når preparatet i samsvar med oppfinnelsen er en oppløsning eller en oljeaktig gel, kan fettfasen representere mer enn 90 % av den totale vekt av preparatet.

25

På en kjent måte kan det kosmetiske og/eller dermatologiske preparat i samsvar med oppfinnelsen også inneholde adjuvanter som er alminnelige innen det kosmetiske, farmasøytiske og/eller dermatologiske felt, slik som hydrofile eller lipofile geldannelsesmidler, hydrofile eller lipofile aktive midler, konserveringsmidler, antioksydanter, løsningsmidler, parfymer, fyllstoffer, beskyttelsesmidler, baktericider, luktabsorberingsmidler og fargesubstans. Mengdene av disse ulike adjuvanter er dem som alminnelig anvendes innen det vurderte område, og er f.eks. fra 0,01 til 20 % av den totale vekt av preparatet. Disse adjuvanter, avhengig av deres beskaffenhet, kan innføres i fettfasen, inn i den vandige fase og/eller inn i lipidkulene.

35

Som fettsubstanser som kan anvendes i oppfinnelsen kan det nevnes mineraloljer (hydrogenert polyisobuten, flytende paraffin), vegetabiliske oljer (flytende fraksjon av bassiasmør, solsikkeolje, aprikoskjerneolje), animalske oljer (perhydroskvalen), syntetiske oljer (Purcellin-olje, isopropylmyristat, etylheksylpalmitat), og fluorerte oljer (perfluorpolyetere). Det er også mulig å anvende fettalkoholer, fettsyrer (stearinsyre), vokstyper (paraffin, karnauba, bivoks).

Det er også mulig å anvende silikonforbindelser slik som silikonoljer (cyklometikon, dimetikon), vokstyper, harpikser og gummier. Disse forbindelsene kan være funksjonalisert eller ikke.

Som emulgeringsmidler som kan anvendes i oppfinnelsen kan det nevnes f.eks. glyserolstearat, polysorbat 60, den cetylstearylalkohol/oksyetylenerte cetylstearylalkoholblanding inneholdende 33 mol etylenoksyd (Sinnowax AO solgt av firma Henkel), PEG-6/PEG 32/Glycerol Stearate-blandingen solgt under handelsnavnet Tefose 63 av firmaet Gattefosse, PPG-3 myristyleter, silikonemulgeringsmidler slik som cetyldimetikonkopolyol og sorbitan mono- eller tristearat, PEG-40 stearat, oksyetylenert sorbitanmonostearat (20EO).

Som løsningsmidler som kan anvendes i oppfinnelsen kan det nevnes lavere alkoholer, spesielt etanol og isopropanol og propylenglykol.

Som hydrofile geldannelsesmidler kan det nevnes karboksylvinylpolymerer (karbomer), akrylkopolymerer slik som akrylat/alkylakrylatkopolymerer, polyakrylamider og spesielt blandingen av polyakrylamid, C13-14 isoparaffin og Laureth-7 solgt under handelsnavnet Sepigel 305 av firmaet Seppic, polysakkarider (cellulosederivater) slik som hydroksyalkylcelluloser (hydroksypropylcellulose, hydroksyetylcellulose), naturlige gummier (guar, Johannesbrød, xantan) og leirer, og som lipofile geldannelsesmidler kan det nevnes modifiserte leirer slik som bentoner, metallsalter av fettsyrer slik som

aluminiumstearat og hydrofob silika, eller alternativt etyl-cellulose (cellulosederivater) og polyetylen.

Som hydrofile aktive midler kan det anvendes polyoler valgt
5 fra sorbitol og butylenglykol, sukkere og sukkerderivater, vannopløselige vitaminer, stivelse, bakterieekstrakter.

Som lipofile aktive midler kan det anvendes tokoferol.

10 Det er blant annet mulig å kombinere strontiumsaltene med aktive midler tiltenkt spesielt for avverging og/eller forebygging av hudtilstander.

Blant disse aktive midler kan det nevnes:

- 15 - midler som modulerer differensieringen og/eller proliferasjonen og/eller pigmenteringen av huden, slik som vitamin D, og dets derivater, østrogener slik som østradiol, kojinsyre eller hydrokinon,
- antibakterielle midler valgt fra clindamycinfosfat,
- 20 erytromycin eller tetracyklinklassen av antibiotika,
- antiparasittiske midler, spesielt metronidazol, krotamiton eller pyretrinoider,
- antifungale midler, spesielt forbindelsene som tilhører imidazolklassen slik som ekonazol, ketokonazol eller
- 25 mikonazol eller deres salter, polyenforbindelser, slik som amfotericin B, forbindelser av allylaminfamilien, slik som terbinafin, eller alternativt oktopirox,
- steroide antiinflammatoriske midler valgt fra hydrokortison, antraliner (dioksyantranol), antranoider,
- 30 betametasonvalerat eller klobetasolpropionat, eller ikke-steroid anti-inflammatoriske midler valgt fra ibuprofen og dets salter, diklofenac og dets salter, acetylsalicylsyre eller acetaminofen,
- anestetiske midler valgt fra lidokainhydroklorid og dets
- 35 derivater,
- antiprurigine midler valgt fra tenaldin, trimeprazin eller cyproheptadin,
- antivirale midler slik som acyklovir,

- keratolytiske midler valgt fra beta-ketokarboksylsyrer, deres salter, amider eller estere,
- anti-fri radikal-midler, valgt fra α -tokoferol og superoksyddismutaser,
- 5 - antiseborriske midler slik som progesteron,
- antitlassmidler valgt fra oktopirox eller sinkpyrition,
- antimetabolitter,
- midler for bekjempelse av hårtap slik som monoksidil,
- antiseptiske midler.

10

Det er kjent at kortikoider er effektive for behandling av eksem, mens at deres anvendelse ofte forårsaker uønskede bivirkninger. Kombinasjon med strontiumsalt gjør det mulig å redusere eller til og med eliminere kortikoidnivået mens god

15 virkningsevne på eksem muliggjøres.

I tillegg kan preparatet i samsvar med oppfinnelsen fordelaktig inneholde et termal- og/eller et mineralvann valgt fra gruppen bestående av vann, spesielt valgt fra Vittel-vann,

20 Uriage-vann, Roche Posay-vann, Bourboule-vann, Enghien-les-bains-vann, Saint-Gervais-les-bains-vann, Neris-les-bains-vann, Allevard-les-bains-vann, Digne-vann, Maizières-vann, Neyrac-les-bains-vann, Lons le Saunier-vann, Eaux Bonnes, Rochefort-vann, Saint Christau-vann, Fumades-vann og Tercis-

25 les-bains-vann. Det er foretrukket Roche Posay-vann.

Kosmetisk og/eller dermatologisk behandling kan utføres særlig ved tilførsel av de hygieniske eller kosmetiske og/eller dermatologiske preparater som definert ovenfor, i samsvar med

30 de alminnelige måter for tilførsel av disse preparater. For eksempel tilførsel av make-up fjerningskremer, geler, sera, losjoner eller melker eller av "aftersun"-preparater til huden eller til tørt hår, tilførsel av en hårlosjon til vått hår, av sjampoer, eller alternativt tilførsel av tannpasta til

35 gommene.

Tester har åpenbart aktiviteten av ulike strontiumsalter som substans P-antagonister med referanse til Spantide II, som er

kjent som substans P-antagonist, og sammenlignet med et annet jordalkalimetallsalt, kalsiumnitrat.

Testen besto i å bestemme aktiviteten av de ulike forbindelser på frigjøringen av substans P, forårsaket av antidrom stimulering av isjiasnerven. Frigjøringen visualiseres ved farging med et fargestoff (Evans-blått). Jo større mengde av substans P som frigjøres, jo mer intens er fargen. Med andre ord, jo større inhibitorisk effekt frembragt ved denne frigjøring av substans P-antagonisten, jo mindre intens er fargen.

Resultatene er presentert i tabell 1 og 2 nedenfor:

15

TABELL 1

20

25

	Kontroll- vehikkel	Spantide II 30 nmol	Sr(NO ₃) ₂ 1 µmol	SrCl ₂ 1 µmol	Ca(NO ₃) ₂ 1 µmol
µg/ml av Evans- blått	8,19 ± 0,83	4,35 ± 0,46	4,84 ± 0,6	5,13 ± 0,9	11,25 ± 1,77
% inhibe- ring i forhold til kon- trollen	-	47 %	41 %	37 %	-
Statis- tisk	-	p<0,01	p<0,05	p<0,05	ikke signifi- kant

Det er åpenbart fra tabell 1 at strontiumsaltene har en betydelig inhiberende aktivitet på frigjøringen av substans P mens kalsiumsaltet, ved det samme konsentrasjonsnivå, ikke har noen aktivitet i det hele tatt.

TABELL 2

	Kontroll- vehikkel	Spantide II 30 nmol	Sr(NO ₃) ₂ 3 µmol	SrCl ₂ 1 µmol	Ca(NO ₃) ₂ 10 µmol
5 µg/ml av Evans- blått	6,26 ± 1,09	3,63 ± 0,69	1,80 ± 0,68	2,71 ± 0,67	8,45 ± 1,55
10 % inhibe- ring i forhold til kon- trollen	-	42 %	71 %	57 %	-
Statis- tisk	-	p<0,05	p<0,001	p<0,01	ikke signifi- kant

15 Det er åpenbart fra tabell 2 at strontiumsaltene har en betydelig inhiberende aktivitet på frigjøringen av substans P mens kalsiumsaltet ikke har noen aktivitet i det hele tatt, selv ved et høyere konsentrasjonsnivå.

20 Den følgende test gjør det mulig å vise at jordalkalimetallsaltene og mer spesielt magnesium-, strontium- eller kalsiumklorid så vel som strontiumnitrat er inhibitorer av TNF-α.

Denne testen utføres på humane monocytter (U937 linje)
25 stimulert ved en forbolester (PMA) i samsvar med metoden beskrevet av Schindler et al. (Correlations and interactions in the production of interleukin-6 (IL-6), IL-1, and Tumor Necrosis Factor (TNF) in human blood mononuclear cells: IL-6 suppresses IL-1 and TNF. Blood 75: 40-47, 1990).

30 Forbolesteren (PMA) stimulerer naturlig syntesen og/eller sekresjonen av TNF-α ved humane monocytter i kultur.

Aktiviteten av molekylene evalueres i samsvar med deres evne
35 til å redusere eller til og med eliminere denne TNF-α-sekresjonen.

Cellene (monocyttene) inkuberes i nærvær av PMA ved en konsentrasjon på 10 nM i 48 timer ved 37°C. Mengdene av

TNF- α utskilt kvantifiseres ved immunoenzymatisk assay (ECA) med hjelp av kommersielt tilgjengelige sett.

Hvert molekyl testes ved tre forskjellige konsentrasjoner
 5 (10^{-5} , 10^{-4} og 10^{-3} M) og under hvert forsøk studeres et referansemolekyl (deksametason) ved syv konsentrasjoner som intern standard.

Resultatene uttrykkes som prosent inhibering i forhold til
 10 den positive kontroll (uten testmolekyl) etter subtrahering av bakgrunnsstøy. En oppsummerende tabell 3 grupperer sammen de gjennomsnittlige inhiberende effekter oppnådd med forbindelsene. (De resultater som er uttrykt i % inhibering er gjennomsnittet av tre målinger.)

15 IC₅₀-verdien (50 % reduksjon i sekresjon, forårsaket av PMA) beregnes, for referansemolekylet, fra sammenligningskurven i samsvar med en ikke-lineær regresjonsmodell.

20 TABELL 3

Test	Forbindelser	10^{-5} M	10^{-4} M	10^{-3} M	Referanse	IC ₅₀
25 % inhi- bering av TNF- α sekre- sjon indu- sert 30 av PMA	SrCl ₂ ·7H ₂ O	14	-	54	dek- sa- meta- son	4×10^{-9} M
	MgCl ₂	-	12	70		
	CaCl ₂ ·7H ₂ O	19	22	67		
	Sr(NO ₃) ₂	-	28	75		

Det observeres at inhiberingen av TNF- α øker med
 35 saltkonsentrasjonen.

De etterfølgende eksempler illustrerer preparater for topisk tilførsel i samsvar med oppfinnelsen, og referanseeksempler. I disse eksempler er de indikerte forhold på vektbasis.

5 Referanseeksempel 1: Losjon for fjerning av make-up for ansiktet for sensitive hudtyper

	Magnesiumklorid	3,00
	Antioksydant	0,05
	Isopropanol	40,00
10	Konserveringsmiddel	0,30
	Vann	qs 100 %

Referanseeksempel 2: Losjon for fjerning av make-up for ansiktet for sensitive hudtyper

15	CGRP 8-37	0,10
	Kalsiumnitrat	2,00
	Antioksydant	0,05
	Isopropanol	40,00
	Konserveringsmiddel	0,30
20	Vann	qs 100 %

Referanseeksempel 3: Ansiktspleiemelk for sensitive hudtyper

	Magnesiumklorid	5,00
	Glyserolstearat	1,00
25	Cetylstearylalkohol/oksyetylenert cetylstearylalkohol inneholdende 33 mol EO (Sinnowax AO solgt av firma Henkel)	3,00
	Cetylalkohol	1,00
30	Dimetikon (DC 200 fluid solgt av firmaet Dow Corning)	1,00
	Flytende paraffin	6,00
	Isopropylmyristat (Estol IPM 1514) solgt av Unichema)	3,00
35	Antioksydant	0,05
	Glyserin	20,00
	Konserveringsmiddel	0,30

Referanseeksempel 4: Ansiktspleiegel for sensitive hudtyper

40	Bariumnitrat	4,00
----	--------------	------

	Hydroksypropylcellulose (Klucel H solgt av firmaet Hercules)	1,00
	Spantide II	0,50
	CGRP 8-37	0,05
5	Antioksydant	0,05
	Isopropanol	40,00
	Konserveringsmiddel	0,30
	Vann	qs 100 %
10	Referanseeksempel 5: Ansiktspleiegel for sensitive hudtyper	
	Magnesiumnitrat	5,00
	Hydroksypropylcellulose (Klucel H fra Hercules)	1,00
	Antioksydant	0,05
15	Isopropanol	40,00
	Konserveringsmiddel	0,30
	Vann	qs 100 %
	Eksempel 1: Sjampo for sensitiv hodebunn	
20	Natriumlauryletersulfat (2,2 EO)	12,00
	Strontiumklorid	5,00
	Hydroksypropylcellulose (Klucel H fra Hercules)	1,00
	Parfyme	0,50
25	Konserveringsmiddel	0,30
	Vann	qs 100 %
	Eksempel 2: O/V emulsjon for pleie av sensitive hudtyper mot insektsbitt eller rosacea	
30	Cyklometikon	3,00
	Purcellin-olje (solgt av firmaet Dragocco)	7,00
	PEG-6/PEG-32/Glycol Stearate (Tefose 63 fra Gattefosse)	0,30
35	Strontiumklorid	3,00
	Konserveringsmiddel	0,30
	Parfyme	0,40
	Karbomer	0,60
	Krotamiton	5,00
40	Glycyrrhetinsyre	2,00

Etanol	5,00
Trietanolamin	0,20
Vann	qs 100 %

5 **Eksempel 3: Gel mot smerte (antismertegel)**

Strontiumnitrat	3,00
Hydroksypropylcellulose (Klucel H fra Hercules)	1,00
Antioksydant	0,05
10 Lidokainhydroklorid	2,00
Isopropanol	40,00
Konserveringsmiddel	0,30
Vann	qs 100 %

15 **Eksempel 4: O/V ansiktspleieemulsjon for sensitive hudtyper**

Strontiumnitrat	0,25
Glyserolstearat	2,00
Polysorbat 60 (Tween 60 solgt av ICI)	1,00
20 Stearinsyre	1,40
Metronidazol	1,00
Trietanolamin	0,70
Sendide	0,50
Karbomer	0,40
25 Flytende fraksjon av bassiasmør	12,00
Flytende paraffin	12,00
Antioksydant	0,05
Parfyme	0,50
Konserveringsmiddel	0,30
30 Vann	qs 100 %

Eksempel 5: Solar erytem behandlingsfluid for sensitive hudtyper (olje-i-vann emulsjon)

Strontiumklorid	4,00
35 Glyserolstearat	2,00
Polysorbat 60 (Tween 60 solgt av ICI)	1,00
Stearinstyre	1,40
Glycyrrhetinsyre	2,00
40 Trietanolamin	0,70

	Karbomer	0,40
	Flytende fraksjon av bassiasmør	12,00
	Solsikkeolje	10,00
	Antioksydant	0,05
5	Konserveringsmiddel	0,30
	Vann	qs 100 %

Eksempel 6: Antipruriginøs behandlingsløsjon for genitale slimhinner

10	Strontiumklorid	6,00
	Antioksydant	0,05
	Isopropanol	40,00
	Konserveringsmiddel	0,30
	Vann	qs 100 %

15

Eksempel 7: Behandlingsgel for moderat pruritus

	Strontiumklorid	4,00
	Hydroksypropylcellulose (Klucel H solgt av firmaet Hercules)	1,00
20	Antioksydant	0,05
	Isopropanol	40,00
	Konserveringsmiddel	0,30
	Vann	qs 100 %

25 Eksempel 8: Kroppsgel for behandling av alvorlig pruritus under dermatose

	Sendide	0,20
	Strontiumnitrat	5,00
	Hydroksypropylcellulose (Klucel H)	1,00
30	Antioksydant	0,05
	Isopropanol	40,00
	Konserveringsmiddel	0,30
	Vann	qs 100 %

35 Referanseeksempel 6: Behandlingskrem for ansikts-rosacea (olje-i-vann emulsjon)

	Magnesiumklorid	5,00 %
	Glyserolstearat	2,00 %
	Polysorbat 60 (Tween 60 solgt	

	av firmaet ICI)	1,00 %
	Stearinsyre	1,40 %
	Trietanolamin	0,70 %
	Karbomer	0,40 %
5	Cyklometikon	8,00 %
	Solsikkeolje	12,00 %
	Antioksydant	0,05 %
	Konserveringsmiddel	0,30 %
	Vann	qs 100 %

10

Referanseeksempel 7: Gel for rosacea

	All-trans retinsyre	0,05 %
	Kalsiumsulfat	5,00 %
15	Hydroksypropylcellulose (Klucel H solgt av firmaet Hercules)	1,00 %
	Antioksydant	0,05 %
	Isopropanol	40,00 %
	Konserveringsmiddel	0,30 %
	Vann	qs 100 %

20

**Referanseeksempel 8: Gel for pudisk (som trekker seg sammen
ved berøring) erytem**

Eksempel 16 er identisk med eksempel 15, unntatt at det
inneholder, i tillegg, 0,3 % Sendide.

25

Referanseeksempel 9: Krem for rosacea (olje-i-vann emulsjon)

	Magnesiumsulfat	3,00 %
	Glyserolstearat	2,00 %
30	Polysorbat 60 (Tween 60 solgt av firmaet ICI)	1,00 %
	Stearinsyre	1,40 %
	Metronidazol	0,50 %
	Trietanolamin	0,70 %
	Karbomer	0,40 %
35	Cyklometikon	8,00 %
	Solsikkeolje	10,00 %
	Antioksydant	0,05 %
	Konserveringsmiddel	0,30 %
	Vann	qs 100 %

Referanseeksempel 10: Krem for rosacea (olje-i-vann emulsjon)

	Magnesiumklorid	4,00 %
	Glyserolstearat	2,00 %
5	Spantide	0,50 %
	CGRP 8-37	0,25 %
	Polysorbat 60 (Tween 60 solgt av firmaet ICI)	1,00 %
	Stearinsyre	1,40 %
10	Trietanolamin	0,70 %
	Karbomer	0,40 %
	Cyklometikon	8,00 %
	Solsikkeolje	12,00 %
	Antioksydant	0,05 %
15	Konserveringsmiddel	0,30 %
	Vann	qs 100 %

Eksempel 9: Behandlingskrem for atopisk dermatitt utenfor eksematøs vekst

20	Etylheksylpalmitat	3,00 %
	Flytende fraksjon av bassiasmør (palmitin-stearin-olein-linolsyretri-glyserider)	2,00 %
	Glyserolstearat	3,00 %
25	Sorbitantristearat (Span 65 fra firmaet ICI)	0,90 %
	Hydrogenert polyisobuten	4,50 %
	Vitamin E	0,02 %
	Flyktig silikonolje	5,00 %
30	PEG-40 stearat (Myrj 52)	2,00 %
	Natrium-PCA	6,00 %
	Dinatrium-EDTA	0,05 %
	Strontiumklorid	10,00 %
	Glyserin	3,00 %
35	Konserveringsmiddel	0,30 %
	Sepigel 305	1,00 %
	Vann	qs 100 %

Eksempel 10: Behandlingskrem for atopisk dermatitt under eksematøs vekst

	Etylheksylpalmitat	3,00 %
	Flytende fraksjon av bassiasmør (palmitin-stearin-olein-linolsyretri- glyserider)	2,00 %
5	Glyserolstearat	3,00 %
	Sorbitantristearat (Span 65 fra ICI)	0,90 %
	Hydrogenert polyisobuten	4,50 %
	Vitamin E	0,02 %
10	Flyktig silikonolje	5,00 %
	PEG-40 stearat (Myrj 52)	2,00 %
	Natrium-PCA	6,00 %
	Dinatrium-EDTA	0,05 %
	Strontiumklorid	5,00 %
15	β -metason 17-valerat (kortikoid)	0,05 %
	Glyserin	3,00 %
	Konserveringsmiddel	0,30 %
	Sepigel 305	1,00 %
	Vann	qs 100 %

20

Eksempel 11: Behandlingsløsning for eksem

	Strontiumnitrat	5,00 %
	Glyserolstearat	1,00 %
25	Cetylstearylalkohol/oksyetylenert cetylstearylalkohol inneholdende 33 mol EO (Sinnowax AO solgt av firmaet Henkel)	3,00 %
	Cetylalkohol	1,00 %
	Flyktig silikonolje	1,00 %
30	Flytende paraffin	6,00 %
	Isopropylmyristat	3,00 %
	Glyserin	20,00 %
	Konserveringsmiddel	0,30 %
	Vann	qs 100 %

35

Eksempel 12: O/V emulsjon tiltenkt for behandling av acne**Fettfase:**

	Aprikoskjerneolje	14,50 %
40	Flytende fraksjon av bassiasmør (palmitin-stearin-olein-linolsyretri- glyserider)	8,00 %

	Sorbitanmonostearat (Span 60 fra ICI)	2,50 %
	Purcellinolje	2,00 %
5	<i>Vandig fase:</i>	
	Konserveringsmidler	0,50 %
	Dinatriumsalt av etylendiamintetraeddiksyre 2H ₂ O (komplekسدanner)	0,05 %
10	Nøytraliseringsmiddel	0,50 %
	Geldannelsesmiddel	0,70 %
	Glyserin	5,00 %
	Oksyetylenert sorbitanmonostearat (20 EO) (Tween 60 fra ICI)	
15	(surfaktant)	2,50 %
	Strontiumklorid	1,00 %
	Roche-Posay vann	60,00 %
	Avmineralisert eller avionisert vann	qs 100 %
20	Eksempel 13: Fuktighetsmelk for ansiktet	
	Strontiumklorid	5,00 %
	Glyserolstearat	1,00 %
	Cetylstearylalkohol/oksyetylenert cetylstearylalkohol inneholdende	
25	33 mol EO (Sinnowax AO solgt av firmaet Henkel)	3,00 %
	Cetylalkohol	1,00 %
	Polydimetylsiloksan (DC 200 Fluid solgt av firmaet Dow Corning)	1,00 %
30	Flytende paraffin	6,00 %
	Isopropylmyristat (Estol IPM 1514 solgt av Unichema)	3,00 %
	Antioksydant	0,05 %
	Glyserin	20,00 %
35	Konserveringsmiddel	0,30 %
	Vann	qs 100 %
	Eksempel 14: Krem for behandling av solar erytem for sensitive hudtyper (O/V emulsjon)	
40	Strontiumklorid	4,00 %
	Glyserolstearat	2,00 %

	Polysorbat 60 (Tween 60 solgt av firmaet ICI)	1,00 %
	Stearinsyre	1,40 %
	Glycyrrhetinsyre	2,00 %
5	Trietanolamin	0,70 %
	Karbomer	0,40 %
	Flytende fraksjon av bassiasmør	12,00 %
	Solsikkeolje	10,00 %
	Antioksydant	0,05 %
10	Parfyme	0,50 %
	Konserveringsmiddel	0,30 %
	Vann	qs 100 %

PATENTKRAV

1. Preparat,

k a r a k t e r i s e r t v e d at det inneholder, i et
 5 kosmetisk, dermatologisk, veterinært og/eller farmasøytisk
 medium:

- minst ett strontiumsalt,
- et aktivt middel, forskjellig fra det nevnte salt, valgt fra gruppen bestående av:
- 10 • neuropeptidantagonist valgt fra reseptorantagonistene av substans P og reseptorantagonistene av CGRP, idet magnesiumaluminiumsilikat er utelukket,
- inflammasjonsmediatorantagonist valgt fra interleukin-1 antagonistene og histaminantagonistene,
- 15 • antibakterielle midler valgt fra clindamycinfosfat, erytromycin eller tetracyklinklassen av antibiotika,
- antiparasittiske midler,
- antifungale midler,
- steroide anti-inflammatoriske midler valgt fra
- 20 hydrocortison, antraliner, antranoider, betametasonvalerat eller klobetasolpropionat,
- ikke-steroide anti-inflammatoriske midler valgt fra ibuprofen og dets salter, diklofenak og dets salter, acetylsalisylsyre eller acetaminofen,
- 25 • antiseptiske midler,
- anestetiske midler valgt fra lidokainhydroklorid og dets derivater,
- antipruriginøse midler valgt fra tenaldin, trimeprazin eller cyproheptadin,
- 30 • antivirale midler,
- keratolytiske midler valgt fra beta-ketokarboksylsyrer, deres salter, amider eller estere,
- anti-fri radikal-midler valgt fra alfa-tokoferol og superoksyddismutaser,
- 35 • antiseboreiske midler,
- antiflassmidler valgt fra oktopirox eller sinkpyrition,
- antimetabolitter,
- midler for bekjempelse av hårtap,

- midler som modulerer differensiering og/eller proliferasjon og/eller pigmentering av huden valgt fra vitamin D, og dets derivater, østrogener, kojinsyre eller hydrokinon, og minst ett element valgt fra gruppen bestående av
- 5 - et hydrofilt middel valgt fra gruppen bestående av:
 - en polyol valgt fra sorbitol og butylenglykol,
 - sukkere og sukkerderivater,
 - vannoppløselige vitaminer,
 - stivelse,
 - 10 • bakterieekstrakter, og/eller
- et lipofilt middel valgt fra gruppen bestående av tokoferol, og/eller
- et termal- og/eller et mineralvann valgt fra gruppen bestående av vann, spesielt valgt fra Vittel-vann, Uriage-
- 15 vann, Roche Posay-vann, Bourboule-vann, Enghien-les-bains-vann, Saint-Gervais-les-bains-vann, Neris-les-bains-vann, Allevard-les-bains-vann, Digne-vann, Maizières-vann, Neyrac-les-bains-vann, Lons le Saunier-vann, Eaux Bonnes, Rochefort-vann, Saint Christau-vann, Fumades-vann og
- 20 Tercis-les-bains-vann,

forutsatt at det nevnte strontiumsalt er anvendt i en mengde som representerer fra 0,01 til 30% av den totale vekt av preparatet.

25

2. Preparat som angitt i krav 1, karakterisert ved at strontiumsaltet er anvendt i en mengde som representerer fra 0,01 til 20% og foretrukket fra 0,5 til 10% av den totale vekt av preparatet.

30

3. Preparat som angitt i ett av de foregående krav, karakterisert ved at saltet er valgt fra klorider, karbonater, borater, nitrater, acetater, hydroksyder, sulfater, saltene av fruktsyrer og saltene av aminosyrer.

35

4. Preparat som angitt i ett av de foregående krav, karakterisert ved at saltet er strontiumklorid eller -nitrat.

5. Preparat som angitt i ett av de foregående krav,
k a r a k t e r i s e r t v e d at inflammasjonsmediator-
antagonisten er valgt fra interleukin-1 antagonistene.

5 6. Preparat som angitt i ett av de foregående krav,
k a r a k t e r i s e r t v e d at neuropeptid- eller
inflammasjonsmediatorantagonisten er anvendt i en mengde som
representerer fra 0,000001 til 10% av den totale vekt av
preparatet.

10 7. Preparat som angitt i ett av de foregående krav,
k a r a k t e r i s e r t v e d at det kosmetisk og/eller
dermatologisk akseptable medium er en vandig, oljeaktig eller
vandig-alkoholisk oppløsning, en vann-i-olje emulsjon, en
15 olje-i-vann emulsjon, en mikroemulsjon, en vandig gel, en
vannfri gel, et serum, en dispersjon av vesikler, av
mikrokapsler eller av mikropartikler.

8. Preparat som angitt i ett av de foregående krav,
20 k a r a k t e r i s e r t v e d at det inneholder, i
tillegg, minst en adjuvans valgt fra fettsubstanser, sili-
koner, hydrofile geldannelsesmidler, lipofile geldannelses-
midler, konserveringsmidler, parfymer, antioksydanter, løs-
ningsmidler, fyllstoffer, filtrerings/beskyttelsesmidler,
25 luktabsorberende midler og fargesubstans.

9. Preparat som angitt i det foregående krav,
k a r a k t e r i s e r t v e d at geldannelsesmidlene er
cellulosederivater.

30 10. Preparat som angitt i ett av de foregående krav,
k a r a k t e r i s e r t v e d at det er egnet for
rensing, pleie, beskyttelse, behandling av, påføring av make-
up til og fjerning av make-up fra ansiktet, hendene, føttene
35 og/eller menneskekroppen.