



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 02827299.4

[43] 公开日 2005 年 5 月 11 日

[11] 公开号 CN 1615152A

[22] 申请日 2002.12.4 [21] 申请号 02827299.4
[30] 优先权
[32] 2001.12.7 [33] US [31] 10/017,180
[32] 2001.12.7 [33] US [31] 10/012,627
[86] 国际申请 PCT/US2002/038747 2002.12.4
[87] 国际公布 WO2003/049769 英 2003.6.19
[85] 进入国家阶段日期 2004.7.19
[71] 申请人 强生消费者公司
地址 美国新泽西州
[72] 发明人 B·维甘德 L·麦克洛克
R·格罗斯曼 L·哈拉斯

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司
代理人 周承泽

权利要求书 4 页 说明书 18 页

[54] 发明名称 减少痤疮或改善皮色的方法
[57] 摘要

本发明涉及的方法是为了(1)减少哺乳动物皮肤上痤疮损害的数量和严重性;(2)改善哺乳动物皮肤上痤疮损害的炎症;(3)改善哺乳动物的皮色;(4)治疗皮肤病症;(5)治疗与应激有关的皮肤疾病;(6)减少应激和改善痤疮患者的情感健康;(7)减少皮脂腺排出量;和(8)增加抗痤疮产品施用的依从性。该方法包括施用数量有效下调下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴活动的感觉方案结合施用抗痤疮组合物。

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

1. 一种减少哺乳动物皮肤上痤疮损伤的数量和严重性的方法，该方法包括施用有效量下调所述哺乳动物 HPA 轴活动的感觉方案并结合施用包含抗痤疮制剂的
5 抗痤疮组合物的步骤。
2. 如权利要求 1 所述的方法，其特征在于抗痤疮组合物是口服或局部施用的。
3. 如权利要求 2 所述的方法，其特征在于抗痤疮组合物是局部施用的和该抗
痤疮制剂选自水杨酸、硫、乳酸、羟乙酸、丙酮酸、尿素、间苯二酚、N-乙酰半胱
氨酸、维甲酸、过氧化苯甲酰、羟吡酮、三氯生、壬二酸、苯氧乙醇、苯氧丙醇、
10 黄素类、它们的衍生物和它们的混合物。
4. 如权利要求 3 所述的方法，其特征在于该抗痤疮制剂选自过氧化苯甲酰、
水杨酸，和它们的混合物。
5. 如权利要求 2 所述的方法，其特征在于该抗痤疮制剂是选自异维 A 酸和维
A 酸、阿达帕林、他扎罗汀、壬二酸、二甲胺四环素、强力霉素、红霉素和氯林肯
15 霉素，和它们的混合物的药物化合物。
6. 如权利要求 2 所述的方法，其特征在于该抗痤疮组合物是口服施用的且是
异维 A 酸。
7. 如权利要求 2 所述的方法，其特征在于该抗痤疮组合物还包含抗菌制剂。
8. 如权利要求 1 所述的方法，其特征在于感觉方案选自听觉刺激、视觉刺激、
20 触觉刺激、味觉刺激和嗅觉刺激，及它们的组合。
9. 如权利要求 8 所述的方法，其特征在于感觉方案包括通过在抗痤疮组合物
中存在的有效量的放松香味提供的嗅觉刺激。
10. 如权利要求 9 所述的方法，其特征在于感觉方案还包括含有柔和光的
视觉刺激。
- 25 11. 如权利要求 10 所述的方法，其特征在于感觉方案还包括含有音乐的听
觉刺激。
12. 如权利要求 1 所述的方法，其特征在于感觉方案每日施用，至少一周，
该方案包括泡在有放松香味的浴池的嗅觉刺激结合含有聆听放松音乐的听觉刺激。
13. 如权利要求 12 所述的方法，其特征在于感觉方案还包括含有柔和光的
30 视觉刺激。
14. 如权利要求 1 所述的方法，其特征在于 HPA 轴活动的减少导致所述哺

乳动物肾上腺皮质激素水平下降。

15. 通过使用权利要求 1 所述的方法改善个体生活质量的方法。

16. 改善哺乳动物皮肤上痤疮损伤的炎症的方法包括施用有效量下调所述哺乳动物 HPA 轴活动的感觉方案并结合施用包含有效量的抗痤疮制剂的抗痤疮组合物5 的步骤。

17. 如权利要求 16 所述的方法，其特征在于抗痤疮组合物是口服或局部施用的。

18. 如权利要求 17 所述的方法，其特征在于抗痤疮组合物是局部施用的且该抗痤疮制剂选自水杨酸、硫、乳酸、羟乙酸、丙酮酸、尿素、间苯二酚、N-乙酰半胱氨酸、维甲酸、过氧化苯甲酰、羟吡酮、三氯生、壬二酸、苯氧乙醇、苯氧丙醇、10 黄素类、它们的衍生物和它们的组合物。

19. 如权利要求 18 所述的方法，其特征在于该抗痤疮制剂选自过氧化苯甲酰、水杨酸，或它们的组合物。

20. 如权利要求 16 所述的方法，其特征在于该抗痤疮制剂是选自异维 A 酸和维 A 酸、阿达帕林、他扎罗汀、壬二酸、二甲胺四环素、强力霉素、红霉素和氯15 林肯霉素，和它们的混合物。

21. 如权利要求 20 所述的方法，其特征在于该抗痤疮组合物是口服施用的且是异维 A 酸。

22. 如权利要求 17 所述的方法，其特征在于该抗痤疮组合物还包含抗菌制20 剂。

23. 如权利要求 16 所述的方法，其特征在于感觉方案选自听觉刺激、视觉刺激、触觉刺激、味觉刺激和嗅觉刺激，及它们的组合。

24. 如权利要求 23 所述的方法，其特征在于感觉方案每日施用，至少一周，该方案包括闻放松香味的嗅觉刺激结合含有聆听放松音乐的听觉刺激。

25. 如权利要求 24 所述的方法，其特征在于感觉方案还包括含有柔和光的25 视觉刺激。

26. 如权利要求 16 所述的方法，其特征在于感觉方案每日施用，至少一周，该方案包括泡在有放松香味的浴池的嗅觉刺激结合含有聆听放松音乐至少 10 分钟的听觉刺激。

27. 如权利要求 26 所述的方法，其特征在于感觉方案还包括含有柔和光的30 视觉刺激。

28. 如权利要求 16 所述的方法, 其特征在于 HPA 轴活动的减少导致哺乳动物肾上腺皮质激素水平下降。

29. 通过使用权利要求 16 所述的方法改善个体生活质量的方法。

30. 一种改善哺乳动物皮色方法, 包括施用有效量下调所述哺乳动物 HPA 轴活动的感觉方案并结合施用包含有效量的抗痤疮制剂的抗痤疮制剂组合物的步骤。

31. 如权利要求 30 所述的方法, 其特征在于抗痤疮组合物是口服或局部施用的。

32. 如权利要求 31 所述的方法, 其特征在于抗痤疮组合物是局部施用的且该抗痤疮制剂选自水杨酸、硫、乳酸、羟乙酸、丙酮酸、尿素、间苯二酚、N-乙酰半胱氨酸、维甲酸、过氧化苯甲酰、羟吡酮、三氯生、壬二酸、苯氧乙醇、苯氧丙醇、黄素类、它们的衍生物和它们的组合物。

33. 如权利要求 32 所述的方法, 其特征在于该抗痤疮制剂选自过氧化苯甲酰、水杨酸, 和它们的组合物。

34. 如权利要求 31 所述的方法, 其特征在于该抗痤疮制剂是选自异维 A 酸和维 A 酸、阿达帕林、他扎罗汀、壬二酸、二甲胺四环素、强力霉素、红霉素和克林霉素, 和它们的混合物。

35. 如权利要求 34 所述的方法, 其特征在于该抗痤疮组合物是口服施用的且是异维 A 酸。

36. 如权利要求 31 所述的方法, 其特征在于该抗痤疮组合物还包含抗菌制剂。

37. 如权利要求 30 所述的方法, 其特征在于感觉方案选自听觉刺激、视觉刺激、触觉刺激、味觉刺激和嗅觉刺激, 及它们的组合。

38. 如权利要求 37 所述的方法, 其特征在于感觉方案每日施用, 至少一周, 该方案包括闻放松香味的嗅觉刺激结合含有聆听放松音乐的听觉刺激。

39. 如权利要求 38 所述的方法, 其特征在于感觉方案还包括含有柔和光的视觉刺激。

40. 如权利要求 30 所述的方法, 其特征在于感觉方案每日施用, 至少一周, 该方案包括在泡有放松香味的浴池的嗅觉刺激结合含有聆听放松音乐的听觉刺激。

41. 如权利要求 40 所述的方法, 其特征在于感觉方案还包括含有柔和光的视觉刺激。

42. 如权利要求 30 所述的方法, 其特征在于 HPA 轴活动的减少导致哺乳动

物肾上腺皮质激素水平下降。

43. 通过使用权利要求 30 所述的方法改善个体生活质量的方法。

44. 一种治疗皮肤病症的方法,包括施用有效量下调所述哺乳动物 HPA 轴活动的感觉方案并结合施用抗痤疮组合物的步骤,其特征在于该治疗包括以下至少两点: (a) 减少哺乳动物皮肤上痤疮损害的数量和严重性; (b) 改善哺乳动物皮肤上痤疮损害的炎症; 和 (c) 改善哺乳动物皮色。

45. 一种治疗与应激有关的选自特应性皮炎、脂溢性皮炎、银屑病、疥疮、伤口愈合、细条纹、皱纹、色素沉着、和它们的组合的皮肤疾病的方法,包括施用有效量下调所述哺乳动物 HPA 轴活动的感觉方案并结合施用活性制剂的步骤。

46. 如权利要求 45 所述的方法,其特征在于与应激有关的皮肤疾病是由慢性应激引起的。

47. 一种减少痤疮患者的应激和改善痤疮患者情感健康的方法,该方法包括施用有效量下调所述哺乳动物 HPA 轴活动的感觉方案并结合施用抗痤疮组合物的步骤。

48. 如权利要求 47 所述的方法,其特征在于应激是慢性应激。

49. 一种减少人皮肤发亮的视觉外观的方法,该方法包括施用有效量下调人 HPA 轴活动的感觉方案的步骤。

50. 如权利要求 49 所述的方法,还包括施用抗痤疮组合物。

51. 一种减少皮脂腺排出量的方法,该方法包括施用有效量下调所述哺乳动物 HPA 轴活动的感觉方案并结合施用抗痤疮组合物的步骤。

52. 一种增加抗痤疮产品的依从性的方法,该方法包括施用感觉方案并结合施用抗痤疮组合物的步骤。

减少痤疮或改善皮色的方法

5 优先权要求

本专利申请要求于 2001 年 12 月 7 日提出的美国专利申请序列号 10/017,180 的优先权,该专利是于 2001 年 12 月 7 日提出的美国专利申请序列号 10/012,627 的部分继续申请,本文引用该公开文件作为参考。

10 发明背景

1. 技术领域

本发明涉及的方法是为了(1)减少哺乳动物皮肤上痤疮损害的数量和严重性;(2)改善哺乳动物皮肤上痤疮损害的炎症;(3)改善哺乳动物的皮色;(4)治疗皮肤病症;(5)治疗与应激有关的皮肤疾病;(6)减少应激和改善痤疮患者的情感
15 健康;(7)减少皮脂腺排出量;和(8)增加抗痤疮产品施用的依从性。该方法包括施用数量有效下调下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴活动的感觉方案结合施用抗痤疮组合物。

2. 现有技术的描述

20 上世纪的技术进步该社会带来了益处,但是在社会各阶层的人们的日常生活中产生了更多的应激。我们的应激反应机制还未适应与技术进步相同的步伐。应激对健康和幸福的影响被很好的证明在《为什么斑马不生溃疡—对应激、应激相关疾病和应对的最新指南》(Why Zebra's Don't Get Ulcers—An Updated Guide to Stress, Stress Related Diseases and Coping),作者 Robert M. Sapolsky, ISBN 0-
25 7167-3210-6,第1章,(第5版2000)和在“应激和应激系统紊乱的概念—身体和行为稳态的概观”(The Concepts of Stress System Disorders—Overview of Physical and Behavioral Homeostasis), JAMA, March 4, 1992, Vol.267, No. 9。例如,已知慢性应激(急性应激的积累)可引起或恶化许多疾病包括免疫抑制和易患传染性疾病、胃部疾病、睡眠问题、抑郁、预产妇女的早产、低出生体重、脑神
30 经元的退化产生记忆和学习的问题、血压升高、血脂水平升高导致的心脏并发症和中风及其他健康并发症。

当应激是系统性健康状况的主要影响时，它也被认为在皮肤疾病中起作用。皮肤疾病如银屑病、特应性皮炎、疥疮、脓疱、伤口恢复差都被认为在某些方面与应激有联。一些相关的参考文献包括 Buske-Kirschbaum 等，心身医学 (Psychosomatic Medicine) (1997), 59:419-426; Denda 等, Am. J. Physiol. 5 Regulatory Integrative Comp. Physiol. 278:R367-R372, (2000); Dhabhar 等, Proc. Natl. Acad. Sci., 1999, 96:1059-1064; Kabat-Zinn 等, Psychosomatic Medicine (1998) 60:625-632; Tausk 等, Arch. Dermatol. 2001 137:78-82; Kiecolt-Glaser 等, J. Behavioral Medicine 1986 9:5-21, Garg 等, Dermatol. 2001 137:53-59; Slominski 等, Physiological Reviews, 2000 80:979-1020; Panconesi 等, 10 psychodermatology, 1996:399-421; Scholzen 等, Exp. Dermatol. 1998 81-96, 本文特此引用该公开文件作为参考。

另一个可能与应激有联系的皮肤疾病是普通痤疮。普通痤疮是一种影响超过人群 85% 的皮肤疾病。下列是导致普通痤疮形成的四个基本因素：(1) 皮脂排出量增多导致油脂性皮肤；(2) 通常由于过多的痤疮丙酸杆菌导致细菌活动增加；(3) 15 小囊或毛囊皮脂腺管的堵塞（高角质化）；和 (4) 引起炎症反应的物质漏到真皮中产生炎症。更详细的描述可在 Cunliffe, William J, 痤疮 (Acne), London: Martin Duitz Ltd., 1989, 第 1 章中找到，本文引用作为参考。

这些基本因素可在某种程度上受到人激素水平变化的影响。痤疮在青少年群中流行的一个主要原因是在该人群中雄激素排出量的急剧增加导致皮脂产生的增多。另外，由于女性月经周期的不同时间中激素水平的变化，她们的月经周期与痤疮损害的发生还有潜在的相关性。 20

在两种性别和所有年龄组中都存在应激，但在青少年和 20-30 岁人群中明显存在，也能够通过许多不同的途径恶化和导致痤疮问题。例如，慢性应激可导致总体免疫系统的下降，这会影响皮肤抗击痤疮丙酸杆菌的能力。

25 都知道免疫系统功能对总体健康有作用，包括皮肤健康。例如，资生堂 (Shiseido) 和哈佛医学院 (Harvard Medical School) 和麻省总医院 (Massachusetts General Hospital) 的研究人员，见 www.shiseido.co.jp，假设使用化妆品提高精神的积极状态，这会通过刺激神经系统和内分泌促使皮肤美丽。相反，这些研究人员假设应激会使皮肤疾病恶化。

30 虽然使用化妆品和美容产品的公认的好处是能对更积极的精神状态起作用，通常，并未证明使用化妆品和美容产品对 HPA 轴的活动有明显影响，从而改善个体

的生活质量。确实用于解决皮肤疾病的产品通常含有益剂，通过对皮肤外层的治疗改善皮肤情况。另外，大多数产品或是无香味或是有轻微香味，这些又限制了产品通过感觉刺激传递任何类型的情感益处能力。

通常认为情感应激对皮肤疾病有负面影响。例如参见，Journal of
5 Investigation Dermatology, Vol.114, No. 4, April 2000 摘要 No.415, p.820,
本文引用作为参考。在该摘要中，研究人员通过神经末梢对情感应激反应时分泌的神经肽（“P 物质”）的效果研究了情感应激对痤疮的加剧。在免疫组织化学研究中，将人面部皮肤与 P 物质孵育，发现在皮脂腺内有白细胞（ELAM-1）的表达和神经肽降解酶（NEP）的表达。这些发现意味着 P 物质可导致神经源性炎症和对皮脂腺的影响，
10 使痤疮恶化。

其他对应激物反应而分泌的激素可被用作应激的指示物。例如，已知脑部区域的下丘脑驱动哺乳动物的应激反应活动。特别是，下丘脑驱动产生“应激激素”，包括儿茶酚胺和糖皮质激素。下丘脑对应激物的反应是通过激活肾上腺髓质中的交感神经末梢产生肾上腺素的。下丘脑产生促肾上腺皮质激素释放激素（“CRH”）作
15 用于垂体释放促肾上腺皮质激素（“ACTH”），促肾上腺皮质激素作用于肾上腺皮质以促进皮质醇的产生。CRH 和交感神经系统参与正反馈环，这样一个系统的激活可激活其他系统。由于皮质醇分泌增多是 HPA 轴被激活的迹象，相反，皮质醇分泌减少则表明 HPA 轴活性的下调。

如上文讨论，需要应激相关激素的持续降低以减少痤疮，改善皮色，使生活
20 质量更好。虽然有局部使用的抗痤疮制剂在柜台上（非处方）商品化销售，如水杨酸、硫、乳酸、羟乙酸、丙酮酸、尿素、间苯二酚、N-乙酰半胱氨酸、维甲酸、过氧化苯甲酰、羟吡酮、三氯生、壬二酸、苯氧乙醇、苯氧丙醇、黄素类（flavonoids）、它们的衍生物和它们的组合物，它们作用缓慢且可有副作用。通常，现有的产品可有效减少临床上观察到的痤疮，但是不能完全消除痤疮，消费者对这些治疗并
25 不完全满意。局部药物还会产生其他不必要的作用如刺激和干燥。因此，仍需要改善现有商品化痤疮产品的有效性。

除了在柜台上（非处方）商品化销售的产品，还已开发许多不同的药物治疗方法用于治疗痤疮。这些包括，但不限于局部制剂和口服制剂，例如异维 A 酸和维 A 酸、阿达帕林、他扎罗汀、壬二酸、二甲胺四环素、强力霉素、抗菌药如红霉素
30 和氯林可霉素、维生素如锌、叶酸和烟酰胺，以及这些抗菌药和在柜台上（非处方）销售的抗痤疮制剂的组合物。但是，还有继续要求提高这些药物化合物的效果性和

改善使用者的生活质量。

本发明通过使用感觉刺激结合抗痤疮制剂的使用来解决改善痤疮的问题和痤疮相关的情况。本发明的方法减少情感应激，下调 HPA 轴和改善痤疮患者的生活质量。

5

发明概要

本发明涉及减少哺乳动物皮肤上痤疮损害的数量和严重性的方法。该方法包括施用有效量下调所述哺乳动物 HPA 轴活动的感觉方案并结合施用包含有效量的抗痤疮制剂的抗痤疮组合物。

10 在其他实施方案中，本发明涉及改善哺乳动物皮肤上痤疮损害的炎症的方法和使用上述方法改善哺乳动物皮色的方法。

但在另一个实施方案中，本发明涉及治疗皮肤病症的方法包括施有效量下调所述哺乳动物 HPA 轴活动的感觉方案并结合施用抗痤疮组合物。优选地，该方法能提供至少两种下列治疗：(a) 减少哺乳动物皮肤上痤疮损害的数量和严重性；(b)
15 改善哺乳动物皮肤上痤疮损害的炎症；(3) 改善哺乳动物皮色。

本发明还涉及治疗应激相关皮肤疾病如特应性皮炎、脂溢性 (seborrheic) 皮炎、银屑病、疥疮、伤口愈合、细条纹、皱纹、色素沉着和它们的组合的方法。该方法包括施用有效量下调所述哺乳动物 HPA 轴活动的感觉方案并结合施用活性制剂的步骤。本文中使用的术语“活性制剂”是指本领域已知的用于治疗 and/或改
20 善这些皮肤疾病情况的症状的治疗剂。

但在另一个实施方案中，本发明还涉及减少痤疮患者应激和改善痤疮患者情感健康福的方法。该方法包括施用有效量下调所述哺乳动物 HPA 轴活动的感觉方案并结合施用包含有效量的抗痤疮制剂的抗痤疮组合物。

本发明还涉及减少 (皮肤) 发亮的视觉外观的方法。该方法包括施用有效量
25 下调所述哺乳动物 HPA 轴活动的感觉方案的步骤。

但在另一个实施方案中，本发明涉及减少皮脂腺排出量的方法，该方法包括施用有效量下调所述哺乳动物 HPA 轴活动的感觉方案并结合施用包含有效量的抗痤疮制剂的抗痤疮组合物。

但在另一个实施方案中，本发明涉及增加抗痤疮产品的依从性的方法，该方
30 法包括施用感觉方案并结合施用抗痤疮组合物的步骤。

较佳实施方案的详细描述

如上文所讨论的,本发明的方法可用于(1)减少哺乳动物皮肤上痤疮损害的数量和严重性;(2)改善哺乳动物皮肤上痤疮损害的炎症;(3)改善哺乳动物皮色;(4)治疗皮肤病症;(5)治疗与应激有关的皮肤疾病;(6)减少应激和改善痤疮患者的情感健康;(7)减少皮脂腺排出量;和(8)增加抗痤疮产品施用的依从性。该方法包括施用有效量下调所述哺乳动物 HPA 轴活动的感觉方案并结合施用包含有效量的抗痤疮制剂的抗痤疮组合物。

本文所用的术语“哺乳动物”包括任何一类的温血高等脊椎动物,这些动物以乳腺分泌的乳养育它们的幼仔和通常在皮肤上或多或少覆有毛发,且非独有地包括人、狗和猫。

术语“有效量”是指感觉中的持续时间足够产生所需要的反应,即减少或下调 HPA 轴的活动和减少总的每日肾上腺皮质激素。有效量随着治疗的哺乳动物的年龄、身体和情感情况,同时治疗的特性,使用的特定方案和其他因素而变化。

该感觉方案可以是给使用者放松的任何方案。通常,感觉方案选自听觉刺激、视觉刺激、触觉刺激、味觉刺激和嗅觉刺激,及它们的组合。

合适的听觉刺激包括,但不限于安慰或放松使用者的音乐和自然声音。本文使用的术语“音乐”包括器乐和抒情作品、曲调、旋律、和声、歌曲、和如来自节拍器、音叉、铃、拍击器、谐音、诗歌和韵律的节拍和频率。音乐可以是任何种类,包括,但不限于古典、轻摇滚乐、轻松的流行乐、现代乐、乡村和流行曲调(show tunes)。自然声音包括,但不限于动物声音,如鲸鸣声或鸟叫声;昆虫声音,如蟋蟀;和环境的聲音,如流水或瀑布。有始终如一地柔和的动感和最小的旋律和和谐的易变性,有很少或没有常规的打击音调,很少或没有声音,慢拍子,很少或没有打击或强节奏的声音对安慰或放松使用者特别有效。使用两个单纯频率产生的双声道拍打的声音,通常是每耳一种频率,对改善使用者的情绪有用。在 delta, theta 和 alpha 脑波频率范围内的双声道拍打可用于放松使用者和 beta 波活动频率范围的拍打可用于促进使用者的思维机敏。听觉刺激包括,但不限于盒式磁带、录像带、光盘、互动玩具和游戏、网站和电脑音频文件。

视觉刺激包括,但不限于安慰或放松使用者的柔和光、烛光、视频、电影、绘画、壁画、书籍、风景、互动玩具和游戏、网站和电脑图象文件。柔和光可以是任何颜色,如兰色、绿色、粉红、紫色、等等。冷色,如兰和绿色调对安慰或放松使用者较佳;暖色,如橙色和红色对振奋使用者较佳。低饱和色调的淡阴影可用于

放松使用者。该光可用于配套物品中的灯泡，可插入在家庭的灯中，或可用于配套物品中的灯。使用光纤的光也可用于本发明的配套物品。如本领域所知，光纤的光可间歇地改变颜色。约 500 lux 的柔和光可用于放松使用者，特别在就寝时间前的晚上时间。约 2000 lux 或更高的明亮光，当用于在日间醒着的时间如唤醒时间或在就寝前数小时的日间任何其他时间，可用于改善使用者的情绪。

在 delta, theta 和 alpha 脑波频率范围内的声音和光的结合可用于放松使用者，在 beta 波活动频率范围的声音和光的结合可用于促进使用者的思维机敏。

用于本发明的触觉刺激包括，但不限于电脑软件、互动玩具和游戏、泡沫浴、洗液和个人护理组合物。“个人护理组合物”是指个人化妆品、梳妆用品，和保健产品如湿巾纸、洗剂、浴液、洗发剂、凝胶剂、肥皂、棒、香膏、香袋、枕头、摩丝、喷雾剂、洗液、乳膏、洗涤组合物、粉剂、油、浴油和其他可加入淋浴的淋浴组合物。个人护理组合物还可以包括，但不限于气雾剂、蜡烛和可与蒸发剂使用的物质。前述的湿巾纸、洗剂、浴液、洗发剂、凝胶剂、棒、香膏、香袋、枕头、摩丝、喷雾剂、洗液、乳膏、洗涤组合物、油、浴油、气雾剂、蜡烛和可与蒸发剂使用的物质对那些有制备个人护理组合物知识的人员来说在商业上是知晓的。合适的个人护理组合物的例子是 Johnson's Bedtime Bath®。

电脑软件可以有互动特性，这样消费者在使用软件时会放松。这种软件包括视频游戏、纵横字谜等等。

味觉体验也可帮助减少应激。因此，本发明的方法可包括食品和饮料，如，但不限于水果、糖果、薄脆饼干、奶酪、茶等等。

本发明的方法还包括嗅觉感官，如香味。给使用者感到愉快和对他们的情绪有镇静作用的香味可用于本发明。合适的香味包括有放松作用的香味，但不限于英国申请 0031047.4，现在国际出版物 W0 02/49600 A1 描述的香水组合物，本文引用该公开文件作为参考。合适的香味还有共同待定的美国专利申请系列号 09/676, 876，于 2000 年 9 月 29 日提出的，题为“使用个人护理组合物使人镇静的方

(Method For Calming Human Beings Using Personal Care Compositions)，本文引用该公开文件作为参考。通常，该香味可以是使用者感觉到和能放松，且可下调 HPA 轴活动的任何香味。当香味在抗痤疮制剂中出现时，抗痤疮制剂中存在的香味的稳定性应能保持使用者感觉到和能放松。

需要联合用于下调 HPA 活动和从而降低肾上腺激素低于基线水平的多种感觉体验。例如，每日方案中可包括香味、柔和光、包含香味的泡沫浴和放松的音乐。

每日当坐在有柔和光的房间和聆听放松音乐时，可间歇嗅到香味。包含香味的泡沫浴可在早上或晚间沐浴和淋浴时聆听着放松的音乐时使用。

在一个较佳实施方案中，感觉方案每日使用，至少一周，该方案包括在泡在浴池中聆听放松的音乐时闻到放松的香味。当感觉方案包括上述的柔和光会有更好的益处。

用于本发明的方法的抗痤疮组合物包括含有本领域已知的抗痤疮制剂的组合物。合适的抗痤疮制剂包括，但不限于水杨酸、硫、乳酸、羟乙酸、丙酮酸、尿素、间苯二酚、N-乙酰半胱氨酸、维甲酸、过氧化苯甲酰、羟吡酮、三氯生、壬二酸、苯氧乙醇、苯氧丙醇、黄素类、它们的衍生物和它们的组合物。过氧化苯甲酰和水杨酸是较佳的抗痤疮制剂。这些抗痤疮制剂使用的量是治疗痤疮领域中熟知的。例如，通常水杨酸使用的量在组合物重量的约 0.5%到约 2%之间。通常过氧化苯甲酰使用的量在组合物重量的约 2.5%到约 10%之间。

除了在柜台上（非处方）销售的产品，还开发了许多不同的药物治疗方法用于治疗痤疮，这些治疗方法可用于本发明的方法。这些包括，但不限于局部制剂和口服制剂，异维 A 酸、阿达帕林、维 A 酸、他扎甲汀、壬二酸。药学抗痤疮化合物的使用剂量是与医师处方指导一致的。当口服异维甲酸对治疗痤疮疾病有效时，人们也知道它有负面影响，如抑郁，因此本发明中异维 A 酸联合感觉方案的施用特别有益。

在本发明的另一个实施方案中，已知可用于治疗痤疮和其他皮肤病症的抗菌制剂可以与上文所述的抗痤疮制剂组合掺入抗痤疮组合物。合适的抗菌制剂的例子包括，但不限于红霉素和氯林肯霉素。通常，抗菌制剂的使用量是与皮肤科医师处方指导一致的。

本发明的方法中，抗痤疮制剂是按照产品上的指导使用的，通常是每日数次局部用于患处。通过感觉方案联合抗痤疮制剂的局部应用明显改善抗痤疮组合物的效果。

如上文所讨论，已经发现上述感觉方案的施用联合上述抗痤疮组合物的施用可用于（1）减少哺乳动物皮肤上痤疮损害的数量和严重性；（2）改善哺乳动物皮肤上痤疮损害的炎症；（3）改善哺乳动物皮色。而且，源自本发明方法的痤疮的减少，痤疮损害的炎症的改善和/或皮肤健康情况的改善可导致生活质量的改善。因此，在另一个实施方案中，本发明的方法可用于减少应激和改善痤疮患者的情感健康，该方法包括施用有效量下调所述哺乳动物 HPA 轴活动的感觉方案并结合施用抗

痤疮组合物的步骤。在一个实施方案中，该应激是慢性应激。

在另一个实施方案中，本发明的方法可用于治疗皮肤病症。如上文所述，该方法包括施用有效量下调所述哺乳动物 HPA 轴活动的感觉方案并结合施用抗痤疮组合物的步骤，其中所述的治疗包括以下中的至少两个：(a) 减少哺乳动物皮肤上
5 痤疮损害的数量和严重性；(b) 改善哺乳动物皮肤上痤疮损害的炎症；(c) 改善哺乳动物皮色。

本发明的方法还可用于治疗与应激相关的皮肤疾病，该皮肤疾病选自特应性皮炎、脂溢性皮炎、银屑病、疥疮、伤口愈合、细条纹、皱纹、色素沉着和它们的组合的方法。该方法包括施用有效量下调所述哺乳动物 HPA 轴活动的感觉方案并结合施用活性制剂的步骤。在一个实施方案中，与应激相关的皮肤疾病是由慢性应激
10 引起的。

在另一个实施方案中，本发明涉及减少人皮肤发亮的视觉外观的方法，该方法包括施用有效量下调人 HPA 轴活动的感觉方案的步骤。该方法可进一步包括施用抗痤疮组合物。

15 还发现上述感觉方案的施用联合上述抗痤疮组合物的施用可用于减少皮脂腺排出量。最后，由于感觉方案的施用能给使用者以美的愉悦，本发明的方法可用于增加抗痤疮产品施用的顺应性。

以下例子进一步阐明了发明的特性和实现的方式。但是，本发明不应当被认为受到其内容细节的限制。

20

实施例

实施例 1—放松的香味对皮肤疾病的影响

有轻度到中度痤疮 (≥ 7 个发炎的损伤, ≥ 5 个非发炎的损伤, 和 ≤ 2 个脸上有结节) 的两组参加者 (每组 11 人), 参与研究以确定每日用于脸部的过氧化苯甲
25 酰皮肤乳剂中加入放松香味的影响。用于组 1 的过氧化苯甲酰皮肤乳剂的基本配方如下:

过氧化苯甲酰皮肤乳剂#1

成分	百分比
Laureth-4	0.4%
羟丙甲基纤维素	0.2%
Carbomer 934P	1.75%
EDTA 二钠	0.2%
氢氧化钠	0.29%
过氧化苯甲酰(“BPO”) (75%)	6.67%
水	适量

组 2 使用的过氧化苯甲酰皮肤乳剂#2 的配方是通过从过氧化苯甲酰皮肤乳剂 #1 中减去 0.2%水和用 0.2%香味来替代 (Quest PD-1861)。

5 在第 1 天, 参加者的脸部根据出现损伤的数量和类型来评估痤疮的严重性。

在下两周, 每日一次, 在用 Johnson & Johnson Consumer Companies, Inc. 的商品化产品 PURPOSE™ GENTAL CLEANSING WASH 清洗后, 每组的参加者挤出约豌豆大小的过氧化苯甲酰皮肤乳剂在手掌并应用于除了眼睛、嘴唇和口部区域的整个面部。参加者使用乳剂后至少三个小时内不允许清洗她们的面部。

10 在两周研究结束时, 参加者被询问她们对使用过氧化苯甲酰皮肤乳剂的总体偏爱和她们是否同意下列叙述:

1. 该产品治疗白头粉刺。
2. 该产品治疗黑头粉刺。
3. 该产品减小丘疹的大小。
- 15 4. 该产品使我的皮肤感觉光滑。
5. 该产品使我的皮肤感觉柔软。
6. 该产品使我的皮肤的颜色均匀。
7. 该产品使我的皮肤的质地均匀。
8. 该产品对我的皮肤是温和的。
- 20 9. 该产品对我的皮肤是不刺激的。
10. 该产品能被我的皮肤快速吸收。
11. 该产品不使我的皮肤易剥落或有灰白的外观。
12. 该产品缩小了我的皮肤孔径。

13. 该产品减少了我的皮肤红色。
14. 该产品对于干性皮肤是好的。
- 总体上偏爱的评分是 0（差）到 10（特别喜欢）。
- 对叙述的评分是 1（不同意）到 5（非常同意）。
- 5 该结果如表 1 所示。

表 1

问题	平均得分	
	组 2	组 1
总体上偏爱**	7.3	5.9
治疗白头粉刺***	3.9	3.4
治疗黑头粉刺***	3.7	3.3
减小大小***	4.1	3.5
皮肤光滑*	4.5	3.5
皮肤柔软*	4.1	3.2
皮肤的颜色均匀*	3.5	2.7
皮肤的质地均匀*	3.8	3.1
温和*	4.5	3.5
不刺激*	4.3	3.4
快速吸收*	4.5	3.5
不易剥落或有灰白的外观*	4.1	2.8
缩小孔径*	3.7	2.9
减少皮肤红色***	3.8	3.3
对干性皮肤是好的***	3.5	3.0

*=95%显著性

**=85%显著性

***=80%显著性

- 10 基于上述数据，很清楚参加者认为将香味加入过氧化苯甲酰皮肤乳剂组合物可明显改善产品的表现。可见被调查的每一个症状都有改善。

实施例 2— 各种感觉方案对皮肤疾病的影响

由于观察到将放松香味加入含有抗痤疮制剂的过氧化苯甲酰皮肤乳剂的益处,另外进行研究以确定加入放松治疗是否会进一步改善参加者的皮肤疾病和生活质量。研究中组 1 和组 2 与实施例 1 是同样的,第 3 组参加者 12 人,该组中有多种放松成分加入到方案中。

下列规程被用于组 3:组 3 每日一次局部使用过氧化苯甲酰皮肤乳剂#1,在坐着聆听 Eclipse Music Group 的题为“随海洋轻松冲浪而放松”的音乐 CD 时闻着由 Quest International 提供的香味 PD 1861,每日 3 次,每次 10 分钟,晚上使用包含由 Quest International 提供的香味 PD 1861 的 35℃泡沫浴 15 分钟。

在 10 分钟香味 / 音乐治疗中,参加者被通知取下 sorbarod 的盖子和随意嗅香味。开始,参加者想到香味和香味带来的情感及组成香味的气味。通知参加者在她们忘记或需要更新她们脑海中香味的形象时再嗅香味。在嗅香味时,她们用个人 CD 播放器聆听音乐。参加者在朦胧光线的房间中或坐或躺。在沐浴时,参加者在一段时间内使用提供的香味沐浴产品。她们被要求在沐浴时用个人 CD 播放器聆听音乐。在此过程中,她们还被要求在朦胧光线中。该感觉过程的时间表如下:时间 1 是在醒来后 10 分钟音乐和 30 分钟香味;时间 2 是醒来后 10 分钟音乐和 4 小时香味;时间 3 是醒来后 10 分钟音乐和 8 小时香味;时间 4 是醒来后(或入睡前)15 分钟香味浴和 12 小时音乐。

在一周和两周结束后,参加者就痤疮的严重性作再次评估。结果如表 2 和表 3 所示。

表 2—炎性损伤的减少

组数	炎性损伤减少的%	
	一周	两周
1	19	20
2	15	23
3	17	28

表 3—总体损伤的减少

组数	总体损伤减少的%	
	一周	两周
1	12	15
2	NS	20
3	NS	12

NS=无明显变化

数据表明通过使用具有抗痤疮制剂的皮肤乳剂可减少炎性损伤的数量。有趣的是，还表明皮肤乳剂中加入放松香味 PD1861 可进一步减少损伤的数目。感官体验结合过氧化苯甲酰皮肤乳剂的组证明在一周和两周后炎性损伤的数量明显下降。虽然，在两周后损伤的总体数量减少不多，重要的是炎性损伤是大多数消费者中最明显的症状，产品的效果通常是通过炎性损伤的减少来测量的。

有趣的是，本研究中发现使用某种程度的感觉治疗的参加者，或是使用过氧化苯甲酰皮肤乳剂中的香味，或是在她们的方案中加入放松成分的，在第二周损伤明显下降。这与我们的假设是一致的，预期在“放松”作用存在于体内和在皮肤上出现之间的延迟时间。应用感觉方案和基线皮肤乳剂的两组在第二周较大改善的事实都支持这一理论。

参加者也被要求在研究前后填写情感调查表 (Emotional Questionnaire) 以确定治疗是否使她们感觉更好。问题如下：

1. 总体上，你如何描述现在的身体状况？
评分从 0 到 10，0 为“一点也不放松”和 10 为“极放松”；
2. 总体上，你如何描述现在的活力水平？
评分从 0 到 10，0 为“无活力”和 10 为“极有活力”；
3. 总体上，你如何描述现在的情感状态？
评分从 0 到 10，0 为“一点也不放松”和 10 为“极放松”；
4. 总体上，你如何描述现在的应激水平？
评分从 0 到 10，0 为“一点也无应激”和 10 为“极有应激”。

研究前每个问题的得分与研究后相同问题的得分进行比较。表 4 中报导的治疗后得分改善的百分比是基于所有参加组的平均得分。该数据的统计学上的显著性

在括号中。

表 4—情感调查表

问题	得分改善的百分比		
	组 1	组 2	组 3
1	8 (63)	5 (72)	37 (99)
2	13 (83)	5 (75)	34 (96)
3	9 (67)	3 (63)	43 (99)
4	-13 (95)	3 (65)	25 (97)

5 组 3 参加者对治疗结果感觉更好的百分比高于其他任何一组。

在研究前后进行第二次调查以确定参加者是否感觉治疗对她们的痤疮有效。调查表是用精炼的 Skindex 调查表，该调查表是 Chren M, Lasek R, Flocke S, 发表的“用于皮肤病患者的精炼形式的生活质量仪 Skindex 的改进辨别性和评价性能力” (Improved Discriminative and Evaluative Capability of a Refined Version of Skindex, a Quality-of-Life Instrument for Patients with Skin Disease), Arch Dermatol. 1997; 133: 1433-1440, 本文引用作为参考。陈述如下：

1. 我的皮肤疼痛；
2. 我的皮肤疾病影响了我的睡眠；
3. 我担心我的皮肤疾病会严重；
- 15 4. 我的皮肤疾病使我的工作或爱好有困难；
5. 我的皮肤疾病影响了我的社会生活；
6. 我的皮肤疾病使我感到压抑；
7. 我的皮肤疾病有烧热感或刺痛；
8. 由于我的皮肤疾病我趋于待在家里；
- 20 9. 我担心我的皮肤疾病会留下疤痕。
10. 我的皮肤痒。
11. 我的皮肤疾病影响了我与所爱的人的亲密程度。
12. 我为我的皮肤疾病感到羞愧。
13. 我担心我的皮肤疾病会更糟。
- 25 14. 由于我的皮肤疾病，我趋于自己做事。

15. 我对我的皮肤疾病感到愤怒。
16. 水干扰了我的皮肤疾病（洗澡，洗手）；
17. 我的皮肤疾病使我示爱困难。
18. 我的皮肤受刺激；
- 5 19. 我的皮肤疾病影响了我与他人的交流；
20. 我为我的皮肤疾病感到难堪；
21. 我的皮肤疾病是我爱的人的问题；
22. 我为我的皮肤疾病感到沮丧；
23. 我的皮肤是敏感的；
- 10 24. 我的皮肤疾病影响了我与他人在一起的愿望；
25. 我为我的皮肤疾病感到羞辱；
26. 我的皮肤疾病会出血；
27. 我为我的皮肤疾病而烦恼。
28. 我的皮肤疾病影响了我的性生活；
- 15 29. 我的皮肤疾病使我疲乏。

该陈述的评分如下：1=从不；2=很少；3=有时；4=经常；5=始终。研究前每个问题的得分与研究后相同问题的得分进行比较。表 5 中报导的治疗后得分改善的百分比是基于所有参加者的组的平均得分。得分变化代表在症状、功能、情感和总体情况中显示的变化。

20

表 5—生活质量调查表

组	得分改善的百分比			
	症状（问题 1, 7, 10, 16, 18, 23, 26）	功能（问题 2, 4, 5, 8, 11, 14, 17, 19, 21, 24, 28, 29）	情感（问题 3, 6, 9, 12, 13, 15, 20, 22, 25, 17）	总体
1	2	8	-3	4
2	1	2	8	5
3	4	8	12	9

组 3 参加者对调查表评分的改善高于其他治疗。抗痤疮制剂联合感觉方案对

症状、功能、情感和总体有积极的影响。

实施例 3—其他治疗方案

由于抗痤疮皮肤乳剂结合加入的放松成分有临床的和可感知的益处，进行另
5 外的研究试图更好的描述二者的相对作用。在这个单独的研究中，组 4（13 名参加
者）使用过氧化苯甲酰皮肤乳剂#3，该乳剂除了用水替代 6.67%的 75% BPO 以外，
与过氧化苯甲酰皮肤乳剂#1 是一样的。组 5（12 名参加者），不使用过氧化苯甲酰
皮肤乳剂，但只用与下列组 3 相同的感觉方案。组 5 使用下列规程：组 5 在坐着
聆听 Eclipse Music Group 的题为“随海洋轻松冲浪而放松”的音乐 CD 中的放松
10 音乐时闻着由 Quest International 提供的香味 PD 1861，每日 3 次，每次 1 0 分
钟，晚上使用包含由 Quest International 提供的香味 PD 1861 的 3 5 ℃泡沫浴 1
5 分钟。

在 1 0 分钟香味 / 音乐治疗中，参加者被通知取下 sorbarod 的盖子和随意嗅
香味。开始，参加者想到香味和香味带来的情感及组成香味的气味。通知参加者在
15 她们忘记或需要更新她们脑海中香味的形象时再嗅香味。在嗅香味时，她们用个人
CD 播放器聆听音乐。参加者在朦胧光线的房间中或坐或躺。在沐浴时，参加者在
一段时间内使用提供的香味沐浴产品。她们被要求在沐浴时用个人 CD 播放器聆听
音乐。在此过程中，她们还被要求在朦胧光线中。该感觉过程的时间表如下：时间
1 是在醒来后 10 分钟音乐和 30 分钟香味；时间 2 是醒来后 10 分钟音乐和 4 小时
20 香味；时间 3 是醒来后 10 分钟音乐和 8 小时香味；时间 4 是醒来后（或入睡前）
15 分钟香味浴和 12 小时音乐。

在一周后和两周结束时，参加者就痤疮的严重性使用上文所述的改良 Cook 综
合痤疮等级评分作再次评估。结果如表 6 和表 7 所示。

25

表 6—炎性损伤的减少

组数	炎性损伤减少的%	
	一周	两周
4	36	50
5	23	28

表 7—总体损伤的减少

组数	总体损伤减少的%	
	一周	两周
4	29	33
5	14	7

安慰剂组 4 根据炎性损伤的减少有明显的改善。这被认为至少部分是由于在研究中改善的卫生情况，消费者对“治疗”的期待，和可能是过氧化苯甲酰皮肤乳剂#3 本身。这在某种程度上是使用放松成分本身使炎性损伤的数量明显下降的事实上体现出来。重要的是实施例 3 的研究与实施例 1 和 2 是在当年的不同的时间中进行的，所以实施例 3 的结果不应当与实施例 1 和 2 的结果比较。关于炎性损伤的数据，损伤总体数量减少的数据也显示两种治疗是有效的，使用过氧化苯甲酰皮肤乳剂#3 更有效。

10 组 4 和 5 也就治疗使她们感觉更好的能力回答了上述的情感和 Skindex 调查表。结果如下列表 8 和表 9 所示。

表 8—情感调查表

问题	评分改善的百分比	
	组 4	组 5
1	13 (97)	-8 (58)
2	-1 (66)	3 (88)
3	8 (70)	7 (84)
4	15 (87)	11 (90)

15

表 9—生活质量调查表

组	评分改善的百分比			
	症状	功能	情感	总体
4	1	4	10	6
5	0	10	6	7

这些表格显示放松治疗本身对本研究中参加者的情感和健康有显著的益处。这与见到的参加者痤疮疾病的临床改善是一致的。改善也见于组 4，但是，似乎没有与临床上观察结果相当的一样高。很清楚，对该疾病最佳的治疗结合了临床和心理的益处。

- 5 由于导致痤疮的一个因素是皮脂量增多，同样测量了组 4 和 5 的皮脂产生。假设通过促肾上腺皮质激素途径应激活动增加后可导致皮脂增多。皮脂产生的增多可与皮肤发亮的视觉外观的增加有关。结果列于表 10。

表 10—治疗对皮脂减少的效果

研究单元	一周减少	两周减少
组 4	26%	-2%
组 5	16%	8%

10

再次在有放松成分的单元中观察到皮脂减少的益处。为了进一步证实该假设，对应激指标进行测定以确定在整个研究中应激水平的变化。

- 一些参加者还被要求在研究中每日的设定时间通过流唾液或吐唾液到独立的小瓶中来收集约 1ml 唾液以检测皮质醇浓度。按照在 2000 年 12 月 20 日提出的共同待定的专利申请“在哺乳动物中测量应激的方法”(Methods For Measuring Stress In Mammals)60/256, 812 所述测量曲线下的面积。将研究前曲线下的面积与治疗后曲线下的面积进行对比。曲线下面积减少百分比的结果见表 11 (皮质醇基线水平的下降)。
- 15

20

表 11

	曲线下皮质醇面积减少的百分比	
治疗	一周	两周
组 4	19	5
组 5	38	23

组 5 的皮质醇基线水平在一周内下降，持续到第二周。该结果与消费者的自我评价有关，也与获得的临床数据有关。另外，组 4 (除了参加者认为在进行“治疗”研究并没有固有的放松治疗)显示一周后皮质醇水平下降。在两周后仍见到下

降，但该效果没有组 5 的持久（参与感觉方案）。

尽管我们已经显示皮质醇下降会导致痤疮病例中的皮肤疾病的改善，但这也应当对其他与应激有关的皮肤疾病有疗效，如特应性皮炎、脂溢性皮炎、银屑病、疥疮、伤口愈合、细条纹、皱纹、色素沉着等。