

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200610153606.4

[51] Int. Cl.

*A61K 31/573 (2006.01)*

*A61K 31/16 (2006.01)*

*A61P 17/00 (2006.01)*

*A61P 37/00 (2006.01)*

[43] 公开日 2007年3月14日

[11] 公开号 CN 1927209A

[22] 申请日 2006.9.8

[21] 申请号 200610153606.4

[30] 优先权

[32] 2005.9.9 [33] US [31] 11/222,888

[71] 申请人 强生消费者公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 L·马吉 F·利伯 M·索思奥

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司

代理人 徐 迅

权利要求书 2 页 说明书 6 页

[54] 发明名称

抑制或减轻皮肤炎症的组合物

[57] 摘要

本发明涉及用于治疗皮肤炎症的组合物和方法，所述组合物包含氢化可的松和燕麦蕈酰胺。

1. 一种组合物，其包含：

以所述组合物的总重量计，约 0.1-1 重量%的氢化可的松；和  
约 0.05-100ppm 的燕麦蕈酰胺。

2. 如权利要求 1 所述的组合物，其特征在于，以所述组合物的总重量计，还包含约 0.01-10 重量%选自下组的链烷醇胺：乙基氨基乙醇、甲基氨基乙醇、二甲基氨基乙醇胺、异丙醇胺、三乙醇胺、异丙醇二甲基胺、乙基乙醇胺、2-丁醇胺、胆碱和丝氨酸。

3. 如权利要求 1 所述的组合物，其特征在于，以所述组合物的总重量计，所述组合物还包含约 0.01-5 重量%选自下组的天然提取物：甘菊、泛醇、野甘菊、大豆和橄榄叶。

4. 如权利要求 2 所述的组合物，其特征在于，所述链烷醇胺是二甲基氨基乙醇胺。

5. 如权利要求 4 所述的组合物，其特征在于，以所述组合物的总重量计，二甲基氨基乙醇胺的量约为 0.25-1 重量%。

6. 如权利要求 3 所述的组合物，其特征在于，所述天然提取物是野甘菊。

7. 如权利要求 2 所述的组合物，其特征在于，以所述组合物的总重量计，还包含约 0.01-5 重量%选自下组的天然提取物：甘菊、泛醇、野甘菊、大豆和橄榄叶。

8. 如权利要求 7 所述的组合物，其特征在于，所述链烷醇胺是二甲基氨基乙醇胺。

9. 如权利要求 8 所述的组合物，其特征在于，以所述组合物的总重量计，二甲基氨基乙醇胺的量约为 0.25-1 重量%。

10. 一种治疗皮肤炎症的方法，所述方法包括：

将组合物局部施用于皮肤，所述组合物包含，以所述组合物的总重量计约 0.1-1 重量%的氢化可的松和约 0.05-100ppm 的燕麦蕈酰胺，从而抑制和/或减轻皮肤炎症。

11. 如权利要求 10 所述的方法，其特征在于，以所述组合物的总重量计，所述组合物还包含约 0.01-10 重量%选自下组的链烷醇胺：乙基氨基乙醇、甲基氨基

乙醇、二甲基氨基乙醇胺、异丙醇胺、三乙醇胺、异丙醇二甲基胺、乙基乙醇胺、2-丁醇胺、胆碱和丝氨酸。

12. 如权利要求 10 所述的方法，其特征在于，以所述组合物的总重量计，所述组合物还包含约 0.01-5 重量%选自下组的天然提取物：甘菊、泛醇、野甘菊、大豆和橄榄叶。

13. 如权利要求 11 所述的方法，其特征在于，所述链烷醇胺是二甲基氨基乙醇胺。

14. 如权利要求 13 所述的方法，其特征在于，以所述组合物的总重量计，二甲基氨基乙醇胺的量约为 0.25-1 重量%。

15. 如权利要求 12 所述的方法，其特征在于，所述天然提取物是野甘菊。

16. 如权利要求 11 所述的方法，其特征在于，以所述组合物的总重量计，所述组合物还包含约 0.01-5 重量%选自下组的天然提取物：甘菊、泛醇、野甘菊、大豆和橄榄叶。

17. 如权利要求 16 所述的方法，其特征在于，所述链烷醇胺是二甲基氨基乙醇胺。

18. 如权利要求 17 所述的方法，其特征在于，以所述组合物的总重量计，二甲基氨基乙醇胺的量约为 0.25-1 重量%。

## 抑制或减轻皮肤炎症的组合物

### 发明领域

本发明涉及当应用于皮肤时适合抑制或减轻皮肤炎症的组合物。

### 发明背景

皮肤炎症是一种由于接触刺激物如变应原，皮肤变肿变红的疾病。通常，炎症皮肤极端瘙痒。炎症通常与有毒常春藤、有毒栎树、有毒漆树及其它变应原相关。多年来，消费者采用止痒剂如苯海拉明和局部外用镇痛药如盐酸丙吗卡因来治疗炎症相关症状。已知还可使用含有氢化可的松的局部用软膏、乳膏、或洗剂来治疗炎症皮肤。

虽然常规治疗是有用的，很多时候必须重复应用这些组合物以维持炎症相关症状的持续缓解。因此，需要当局部应用于炎症皮肤时，可提供较长持续时间的抗炎缓解炎症相关症状的组合物。本发明提供局部应用的组合物，与局部应用于皮肤的常规组合物相比，可提供皮肤炎症的持续缓解。

### 发明内容

本发明涉及当局部应用于皮肤时，适合用于缓解和/或减轻或抑制炎症症状如皮肤发红的组合物，以所述组合物的总重量计，组合物包含约 0.5-2 重量%的氢化可的松；和约  $0.05 \times 10^{-6}$  (“ppm”)到 100ppm 的燕麦蒽酰胺(avenanthramide)。

本发明组合物可用于提供比局部应用氢化可的松组合物提高和/或更长持续时间的抗炎作用。该组合物可局部应用于具有炎症症状的皮肤。

除非另有说明，本文所用所有科学技术术语具有本发明所属领域技术人员通常所理解的相同的含义。在本文中，除非另有说明，所有百分比是重量百分比(w/w)。如本文所用，“局部应用”指用手或用施加器如擦布、粉扑、滚筒或喷雾腔直接涂布、施加或铺展在外部皮肤上。

如本文所用，“化妆品学上可接受的”指该术语所描述的产品、化合物或组

合物适用于接触组织(例如皮肤或头发)而没有过度的毒性、不相容性、不稳定性、刺激性、过敏反应等。该术语不是将它所描述的化合物/产品/组合物限制在仅用作化妆品(例如,成分/产品也可用作药物)。

如本文所用,“局部用载体”指一种或多种相容的固体或液体稀释剂,适用于将活性成分局部给予哺乳动物的皮肤。局部用载体的例子包括但不限于:水、蜡、油、软化剂、乳化剂、增稠剂、胶凝剂以及它们的混合物。

如本文所用,“安全有效量”指足以引起抗-痤疮或预先出现的小脓疱作用,但足够低以避免严重副作用的产品、化合物或组合物的量。

本发明组合物包含氢化可的松。氢化可的松的量典型地在美国非处方药专著所建议的量的范围内,以组合物的总重量计,约为 0.1-1 重量%,例如约为 0.5-1 重量%,或约为 0.75-1 重量%。

本发明组合物还包含燕麦蕈酰胺。燕麦蕈酰胺是合成或从燕麦植物中提取的有机分子。燕麦蕈酰胺属于羟基肉桂酸衍生物类。燕麦植物中含量最多的燕麦蕈酰胺的羟基肉桂酸的 5-羟基氨基苯甲酸衍生物。其含有香豆素、咖啡酸或阿魏酸部分。本发明组合物中燕麦蕈酰胺的量是基于从燕麦植物提取获得的所有燕麦蕈酰胺的总量。本发明组合物含有约 0.05-100ppm 的燕麦蕈酰胺,例如约 0.5-50ppm,或约 1-10ppm 的燕麦蕈酰胺。

本发明组合物可还包含链烷醇胺。链烷醇胺选自:乙基氨基乙醇、甲基氨基乙醇、二甲基氨基乙醇胺、异丙醇胺、三乙醇胺、异丙醇二甲基胺、乙基乙醇胺、2-丁醇胺、胆碱和丝氨酸。当采用链烷醇胺时,优选二甲基氨基乙醇胺。以组合物的总重量计,链烷醇胺的量约为 0.01-10 重量%,例如约为 0.1-5 重量%,或约为 0.25-1 重量%。

本发明组合物可还包含其它天然提取物。合适的天然提取物包括但不限于:甘菊、泛醇、野甘菊、橄榄叶、大豆等。以组合物的总重量计,通常使用的天然提取物的量约为 0.01-5 重量%。

适用于局部应用于皮肤的制剂中包含本发明组合物。组合物可包含氢化可的松产物、燕麦蕈酰胺和化妆品学上可接受的局部用载体。化妆品学上可接受的局部用载体可约为组合物重量的 50-99.99%,或约为组合物重量的 80-95%。

可将组合物制成各种产品类型,包括但不限于固体或液体组合物,例如洗剂、

乳膏、凝胶、粘棒、喷雾剂、剃须霜、软膏剂、清洁用液体洗涤剂或固体条、香波、糊剂、粉末、奶油冻、剃须霜和擦布。这些产品类型可包含多种类型的化妆品学上可接受的局部用载体，包括但不限于：溶液、乳剂(例如微乳或纳米乳(nanoemulsion))、凝胶、固体和脂质体。下面是这些载体的非限制性例子。本领域技术人员可配制其它载体。

本发明中使用的局部用组合物可配制成溶液。溶液通常包括水性溶剂(例如约50-99.99%，或约90-99%的化妆品学上可接受的水性溶剂)。

本发明中使用的局部用组合物可配制成含软化剂的溶液。这种组合物优选包含约2-50%的软化剂。如本文所用，“软化剂”指由于防止或缓解干燥、以及保护皮肤的物质。许多合适的软化剂是已知的且可用于本发明。例如，Wenninger 和 McEwen 编的《国际化妆品成分与手册》(International Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook)第1656-61、1626和1654-55页(The Cosmetic, Toiletry, and Fragrance Assoc., Washington, D.C., 第7版, 1997) (后文简称为“INCI手册”)含有许多合适的物质的例子。

可由上述溶液制备洗剂。洗剂通常保护约1-20%，或约5-10%的软化剂和约50-90%，或约60-80%的水。

可由溶液配制的另一种产品是乳膏。乳膏通常包含约5-50%，或约10-20%的软化剂和约45-85%，或约50-75%的水。

可由溶液配制的另一种产品是软膏。软膏可包含动物或植物油或半固体烃简单基质。软膏可包含约2-10%的软化剂和约0.1-2%的增稠剂。本发明中使用的增稠剂或增粘剂的更完整描述参见INCI手册第1693-1697页。

本发明中使用的局部用组合物可配制成乳剂。当载体是乳剂时，约1-10%，或约2-5%的乳剂是乳化剂。乳化剂可以是非离子、阴离子或阳离子的。合适的乳化剂参见，例如，INCI手册第1673-1686页。

洗剂和乳膏可配制成乳剂。通常，这种洗剂包含约0.5-5%的乳化剂。这种乳膏通常包含约1-20%，或约5-10%的软化剂；约20-80%，或约30-70%的水；和约1-10%，或约2-5%的乳化剂。

水包油型或油包水型单一乳剂皮肤护理制剂如洗剂或乳膏是化妆品学领域所公知的，且可用于本发明。多相乳剂组合物如水包油包水型也可用于本发明。一般

来说，这种单一和多相乳剂包含水、软化剂和乳化剂作为必需成分。

本发明局部用组合物也可配制成凝胶(例如，采用合适的凝胶剂形成水性凝胶)。用于水性凝胶的合适的胶凝剂包括但不限于：天然树胶、丙烯酸及丙烯酸酯聚合物和共聚物、纤维素衍生物(例如，羟甲基纤维素和羟丙基纤维素)。用于油(例如矿物油)的合适的胶凝剂包括但不限于：氢化丁烯/乙烯/苯乙烯共聚物和氢化乙烯/丙烯/苯乙烯共聚物。这些凝胶通常包含约 0.1-5 重量%的胶凝剂。

本发明局部用组合物也可配制成固体制剂(例如，蜡基条、肥皂条组合物、粉末、或含粉末的擦布)。

除上述成分外，本发明中使用的局部用组合物可还包含应用于皮肤、头发和指甲上的组合物中常规使用的许多其它油溶性物质和/或水溶性物质，浓度是本领域技术人员所认可的。

局部用组合物每天使用一次或多次，优选一天两次。使用的量随着使用者的年龄和身体状况，治疗持续时间，所应用的特定化合物、产品或组合物，所应用的特定化妆品学上可接受的载体等因素而改变。

下面将描述本发明的实施例。本发明不应解释为由下述细节限定。

## 具体实施方式

### 实施例 1

通过组合表 1 所列物质并将这些物质混合至均匀，制备本发明组合物。

表 1

成分	重量%	
	样品 1	样品 2
氢化可的松	1.0	1.0
DRAGOCALM®	2.0	1.0
十六十八醇/十六十八烷基聚氧乙烯醚-20	10.0	10
甘油	3.0	3.0
肉豆蔻酸异丙酯	3.0	3.0
纯水	Qs	Qs

Qs=足量

DRAGOCALM®=含 100ppm 燕麦蕈酰胺的 Avena Sativa(燕麦)提取物

### 实施例 2：减少/抑制烟酸甲酯-诱导的皮肤红斑

通过下述方法对实施例 1 制备的组合物进行减少/抑制皮肤红斑的试验。试验之前，用局部应用的安慰剂或实施例 1 的制剂预处理人受试对象的手掌面前臂 30 分钟。使用 1-5mM 烟酸甲酯剂量建立每位试验对象的化学最小红斑剂量(“MED”)。在预处理部位施加导致每位试验对象 MED 的量。使用 25mm Hilltop Chambers 局部应用水性烟酸甲酯 30 秒，引起红斑。应用烟酸甲酯后 30 分钟，采用漫反射分光光谱(“DRS”)评价红斑，并计算氧合血红蛋白与脱氧合血红蛋白的比例。用 t-检验分析 DRS 结果，所有试验组中  $p < 0.05$  时有显著性差异。本发明组合物与 1%氢化可的松、不含燕麦蕈酰胺的样品 3 进行比较的结果如表 2 所示，以红斑减少百分比表示。

表 2

样品	表观血红蛋白的 均值 $\pm$ 标准差	皮肤红斑减少百分比
安慰剂	0.42 $\pm$ 0.17	-
1	0.37 $\pm$ 0.16	12.6%
2	0.25 $\pm$ 0.17	41.6%
3	0.38 $\pm$ 0.14	8.7%

如上述数据所示，与只含有氢化可的松作为活性成分的组合物相比，本发明组合物能增加对皮肤红斑的抑制。意外地发现，与含有两倍量燕麦蕈酰胺的组合物相比，含较低量燕麦蕈酰胺的组合物具有明显更好的结果。

实施例 3：选择 29 位受试者，进行本发明氢化可的松乳膏(实施例 2)随时间效力变化的试验。在每位受试者的内侧手前臂上标记四个矩形，第一个方形的边缘大概离开手肘关节半英寸。然后，在矩形区域的内角上用不可擦墨标记皮肤。将含有 1%氢化可的松的样品 2 和样品 3 从上到下施加在矩形上大约中心的均一细线上(32 微升/矩形)。然后，将每个产品小心地仅涂布在矩形区域内，画圆圈，持续 10 秒。

在施加产品后的指定时间之后，将 Sebutape®条带施加于合适的皮肤部位。戴上手套，从镊子从片板揭下条带，并施加于皮肤矩形中央，紧紧按压，1 分钟后用镊子除去。然后，将条带皮肤面向下至于合适的标记玻璃管中。最后，每个玻璃管加入 500 微升细胞生长培养液 RPMI1640，将玻璃管至于-80°C 冻干机中直到 IL-2 试验。

将玻璃管在冰上融化，然后在冰上声处理 15 分钟。将 100 $\mu$ l Jurkat 细胞以 100,000 细胞/孔置于 96-孔圆形底培养板中。然后，加入 50  $\mu$ l 肉豆蔻酸佛波酯(“PMA”，200ng/ml)和植物凝集素(“PHA”，16  $\mu$ g/ml)的混合物，刺激细胞产生 IL-2。然后，涡旋 10 秒后用 50  $\mu$ l 来自样品管的培养液处理指定样品孔。每个样品处理 2 孔。对于指定仅用于刺激的孔来说，加入 50  $\mu$ l RPMI 细胞生长培养液+10%胎牛血清(“FBS”)生长培养液。将培养板在 37°C、5%CO<sub>2</sub> 下孵育过夜，持续约 16 小时。

孵育后，吸取上清液并转移至低结合 96-孔板中。将上清 1:5 稀释在 RPMI 生长培养液中，根据生产商的说明，用 Upstate 试剂盒分析 IL-2 浓度，在 Luminex 100 多分析物检测器(Luminex Corp, Austin, TX)上测定。使用培养板包括的已知 IL-2 浓度的标准曲线，将来自 Luminex 的值与实际 IL-2 浓度值相关。将刺激孔的平均浓度确定为正常 IL-2 释放。

使用处理孔的计算浓度计算该正常值的抑制百分比。每块板包含一组刺激孔，对每块板分别计算。将试验结果与各个时间点处各样品的结果进行比较。进行成对斯氏 T-检验，评价组间显著性差异，所有试验组的显著性水平为值<0.05。结果如表 3 所示，以 IL-2 释放减少百分比表示。

结果表明，样品 2 的氢化可的松乳膏具有比不含燕麦蕈酰胺的氢化可的松乳膏显著更强的效力，与不含燕麦蕈酰胺的氢化可的松相比，效力更持久。这些数据支持了在这些时间点测定的氢化可的松乳膏的效力。

表 3

样品	IL-2 释放减少百分比的均值 $\pm$ 标准差	
	施加后 8 小时	施加后 16 小时
2	50.6 $\pm$ 17.3%**	37.7 $\pm$ 22.6%**
3	30.5 $\pm$ 15.9%	25.3 $\pm$ 18.4%

星号表示与仅含氢化可的松的乳膏相比，IL-2 释放显著减少

应理解，虽然结合详细说明描述了本发明，上述说明是示例性而非限制本发明的范围，本发明的范围由所附权利要求书所限定。其它方面、优点和改进在权利要求书的范围内。