



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1547475 B

(45) 授权公告日 2010.12.15

(21) 申请号 02814818.5

(22) 申请日 2002.07.26

(85) PCT申请进入国家阶段日
2004.01.29

(86) PCT申请的申请数据
PCT/AU2002/001003 2002.07.26

(87) PCT申请的公布数据
W003/011303 EN 2003.02.13

(73) 专利权人 生命健康科学有限公司
地址 澳大利亚墨尔本

(72) 发明人 西蒙·迈克尔·韦斯特 大卫·卡纳
罗伯特·维蒂奇诺
奥托·H·Jr·米尔斯

(74) 专利代理机构 北京金信立方知识产权代理
有限公司 11225
代理人 张金海

(51) Int. Cl.
A61K 31/665 (2006.01)
A61K 31/661 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)

(56) 对比文件

US 5387579 A, 1995.02.07, 说明书第3栏第26行至第4栏37行, 实施例1-4.

US 6046181 A, 2000.04.04, 参见说明书第15栏第50-57行, 实施例.

US 5780504 A, 1998.07.14, 参见说明书摘要, 说明书第2栏第20-67行, 权利要求1-7.

审查员 雷耀龙

权利要求书 2 页 说明书 40 页

(54) 发明名称

含电子转移试剂的磷酸酯衍生物的皮肤制剂

(57) 摘要

提供了一种预防、缓解症状或治疗皮肤病的方法, 包括在受试者的皮肤上局部应用一种包含一种有效皮肤透过剂量的一或多种电子转移试剂的一或多种磷酸酯衍生物的化妆品或药物的局部制剂。

1. 一种预防、缓解症状或治疗皮肤病的局部药物组合物,该组合物含有有效皮肤透过剂量的十二烷基氨基二丙酸生育酚磷酸酯。

2. 根据权利要求1所述的组合物,该组合物进一步含有局部可接受的载体。

3. 根据权利要求1所述的组合物,其中所述的有效皮肤透过剂量占组合物总重的0.01-30%。

4. 根据权利要求3所述的组合物,其中所述的有效皮肤透过剂量占组合物总重的1-15%。

5. 根据权利要求4所述的组合物,其中所述的有效皮肤透过剂量占组合物总重的1-3%。

6. 根据权利要求1所述的组合物,其中进一步至少包括另一种选自抗生素、抗组胺剂、抗感染剂、防腐剂、水杨酸或维生素A化合物,抗炎剂、角质层分离剂和防晒剂的活性成分。

7. 根据权利要求6所述的组合物,其中所述的抗生素选自红霉素、林可霉素家族、头孢菌素、四环素家族或其混合物;抗生素占组合物总重的0.01-5.0%。

8. 根据权利要求1所述的组合物,其中的组合物含有:

(a) 占组合物总重量1-10%的十二烷基氨基二丙酸生育酚磷酸酯;

(b) 占组合物总重量0.1-10%的Carbomer ultrez 3%;

(c) 占组合物总重量0.1-10%的三乙醇胺;

(d) 着色剂和防腐剂;和

(e) 占组合物总重量余下百分比的水。

9. 根据权利要求8所述的组合物,其中的药物制剂含有3%重量比的十二烷基氨基二丙酸生育酚磷酸酯。

10. 根据权利要求1所述的组合物,其中的组合物含有:

(a) 占组合物总重量0.1-10%的十二烷基氨基二丙酸生育酚磷酸酯;

(b) 占组合物总重量0.1-10%的甘油;

(c) 占组合物总重量0.01-5%的EDTA三钠;

(d) 占组合物总重量0.01-5%的卡波姆;

(e) 占组合物总重量0.1-10%的鲸蜡烯醇;

(f) 占组合物总重量0.1-5%的硬脂酸甘油酯;

(g) 占组合物总重量0.1-10%的异丙基豆蔻酸酯;

(h) 占组合物总重量0.1-10%的十六烷基己酸酯;

(i) 占组合物总重量0.1-10%的异十六烷基榆树酸酯;

(j) 占组合物总重量0.1-10%的油烯基顺芥子酸酯;

(k) 占组合物总重量0.01-5%的二甲聚硅氧烷;

(l) 占组合物总重量0.01-5%的三乙醇胺;

(m) 占组合物总重量0.1-10%的丙二醇、二偶氮利定脲、对羟基苯甲酸甲酯和丙对苯;

和

(n) 占组合物总重量余下百分比的水。

11. 有效皮肤透过剂量的十二烷基氨基二丙酸生育酚磷酸酯与一种局部可接受的载体在制备用于预防或治疗红斑的局部药物组合物中的应用。

12. 根据权利要求 11 所述的应用, 其中的红斑与炎症、粉刺、日光灼伤、热灼伤、脂溢性皮炎、昆虫叮咬、酒糟鼻、创伤、湿疹、头皮屑、牙龈炎或牛皮癣相关。

含电子转移试剂的磷酸酯衍生物的皮肤制剂

[0001] 发明领域

[0002] 本发明涉及一种采用局部制剂治疗预防、缓解症状或治疗皮肤病的方法。

[0003] 发明背景

[0004] 皮肤健康

[0005] 皮肤是身体中最大的器官,并且,除其它功能外,具有保护内部器官不受外界化学、物理及病理危害的功能。正常皮肤包括一层覆盖下部皮层的外层表皮。其中每一层包含不同的部分。表皮外部的角质层具有一定的强度、柔韧性、高阻抗及干燥的特性,这可以阻止微生物的侵入和繁殖。角质化的保护层由在表皮和真皮结合处形成的成熟角质形成细胞迁移形成。

[0006] 维生素 E (生育酚) 是一种皮肤代谢的必须成分,并且已知对皮肤健康非常重要,缺乏时表现为角质化、鳞片状的脆弱皮肤、表皮层增厚、鳞片化、损伤、慢性感染、炎症以及红斑。维生素 E 是保护皮肤不受刺激的主要天然存在的脂溶性物质,并且是保护细胞膜脂不被过氧化的主要脂溶性物质。

[0007] 皮肤由于每天接触各种因素而受到连续的刺激,包括日光、风和水。因此,许多化妆品如洗液、润湿剂、香波和护发剂通常都含有维生素 E 以助于保持皮肤的健康。为了保持皮肤的健康,必须使维生素 E 到达目的部位。实现这种靶向作用的最直接的方法是将一种局部制剂应用于患病部位。然而,采用现有的制剂将维生素 E 局部应用于皮肤的成功性不尽相同,因为皮肤能够建立一种对外界成份不可透过的屏障。使维生素 E 透过角质层到达真皮的其它部分和表皮非常重要。

[0008] 人们认为采用生育酚乙酸酯的局部制剂不能将足够的生育酚输送到表皮及真皮层,因此其产生的作用较小。由于生育酚乙酸酯是一种脂溶性物质,需要采用水包油的乳液制剂,这种制剂的吸收是不充分的。

[0009] 皮肤损伤

[0010] 皮肤容易受到细菌、创伤、衰老、自由基、物理刺激及化学物质的伤害。这些伤害导致的症状包括炎症、红斑、水肿、光老化、表皮增厚、痤疮及皱纹。

[0011] 在应激反应中,一般认为皮肤中的多个系统被激活并调节皮肤的厚度。表皮—真皮接合部的细胞可以维持表皮的厚度。这些细胞的细胞核控制对刺激的反应。当出现创伤时,氧透过表皮及真皮并产生自由基。一般认为,当表皮被去除或受损时,氧的透过增加,保护机制产生新的表皮。一般认为这种机制包括当表皮 / 真皮交界处氧的浓度上升时发生的蛋白质磷酸化作用。有证据表明生育酚磷酸酯与磷酸化的蛋白质有关联,并且成为与炎症反应相作用的信使。

[0012] 许多皮肤疾病涉及炎症反应,并促进真皮向表皮的转变。当细胞被 自由基、物理刺激或化学物质损伤时,这种损伤引发了以四种基本症状为典型特征的防御性炎症反应,包括变红、疼痛、发热及肿胀。炎症反应具有保护及防御作用,以去除损伤部位的有害微生物、毒素或外源物质,并恢复组织的动态平衡。在伤害发生后数分钟内,出现显著的血管舒张,伴有发红或伤痕。受伤组织处的血流增加,并因此使能够释放炎症性免疫调节分子的炎

症介导细胞如淋巴细胞的数量增加,其对于保持炎症反应起重要作用。在这个过程中,自由基、病原体和外源物质的水平增加,使前列腺素 E_2 通过花生四烯酸的过氧化而合成。这反过来抑制了白细胞介素 2 的产生,并促进血管舒张,看上去发红或有红斑。

[0013] 涉及表皮增厚的皮肤病的一个例子是硬皮病。硬皮病的治疗主要采取缓解办法如表皮增厚的症状,包括采用皮质类固醇、青霉胺、秋水仙碱及各种免疫抑制药物。用来治疗硬皮病相关的表皮增厚的药物通常需要长期使用并且伴有副作用。例如,秋水仙碱引起胃肠道翻腾和呕吐,皮质类固醇与体液、电介质、肌肉骨骼、胃肠道、皮肤、神经、内分泌、眼、代谢及心理疾病有关。青霉胺导致肾脏及肝脏毒性、血液疾病、胃肠道翻腾、味觉改变、铁缺乏、肌肉疾病、皮肤脆性及视觉改变。

[0014] 痤疮

[0015] 痤疮是主要位于脸部、胸部及背部的特化毛囊的常见炎症疾病,导致外形损坏以及破坏性的炎症损伤、瘢痕或囊肿。它通常被称为粉刺并影响超过 85% 的青少年和成年人。尽管没有明确的定义,它一般被认为是激素、过量的皮脂及细菌(痤疮丙酸杆菌)共同在易感个体中破坏皮肤的毛囊并导致炎症反应,临床上表现为红斑、丘疹、脓疱或小丘。开始毛囊内部的破坏在临床上检测不到,被称作小粉刺。当粉刺变大时,它们变得清晰明显,如黑头(暴露的粉刺)或白头(封闭的粉刺)。这些粉刺可以破裂而形成红斑丘疹、脓疱或小丘,这些会在炎症结束后形成有痘痕的瘢痕或小丘。

[0016] 典型的痤疮周期可以描述如下:(i) 毛囊腺中的皮脂分泌增加;(ii) 过度角质化导致毛囊内角质形成细胞的聚合并形成一个柱栓;(iii) 微生物的群落化产生抗原和炎症;(iv) 脂肪氧化/水解产生自由基及脂肪酸增多,由于趋化性反应进一步增强了炎症反应,这会刺激多形核淋巴细胞;(v) 毛囊内角蛋白和皮脂的累积导致毛囊破裂进入表皮和真皮,因为毛孔太小,使得这些物质不能释放到皮肤表面;及(vi) 角蛋白和皮脂释放到表皮和真皮层中产生上述高度炎症的丘疹。

[0017] 已报道的进展

[0018] 化合物如维生素 E、A、C 及 K、生育酚及泛醌是在皮肤疾病的支持性治疗中比较著名的物质。已经明确维生素 E 稳定溶酶体,与类花生酸类物质相作用以减少前列腺素 E_2 的合成并增加白细胞介素 2 的产生,导致抗炎和免疫刺激作用。已知白细胞介素 2 (IL-2) 的产生可以促进有丝分裂和细胞因子,包括激活的 T 细胞,从而增强针对特殊抗原的快速免疫反应。这种现象在开始后 48-72 小时内就可以检测到,并且临床疗效的可能来源被认为是维生素 E。达到这些效果需要足够水平的合适形态的维生素 E 被输送到皮肤层中产生需要的作用。

[0019] 但是对许多皮肤病,维生素 E 治疗还没有被人们的研究证实。生育酚和其它吸收差的或可溶性化合物的有效疏松可能难以实现,并且达到具有重复性的作用需要积累有效浓度的这些化合物。而且,维生素 E 甚至还与局部副反应包括丘疹或毛囊性皮炎有关。局部使用或者口服维生素 E 乙酸酯衍生物、生育酚乙酸酯在治疗和/或预防紫外损伤、皮肤癌形成、动物的免疫抑制、相关的红斑、水肿及太阳灼伤的皮肤敏感性、皮肤粗糙、脸线的长度、皱纹的深度以及创伤愈合方面的结果不一致。

[0020] 现有的痤疮治疗被设计用来抑制以下因素中的一个或几个:即(i) 皮脂的增加,(ii) 过度角质化,和(iii) 微生物的炎症反应及抑制。现有活性成分的例子是氧化剂、苯

甲酰过氧化物（抗微生物），视黄醛（通过刺激细胞转换降低角质化，使有皮脂毛囊的角质化正常，防止阻塞，间接减少炎症性损伤以及粉刺发生），壬二酸（抑制角质化，促进细胞转化并对微生物有一定的作用），水杨酸（抗微生物，减少皮脂以及抗角质层分离剂）还有硫磺。目前的痤疮治疗一般包括这些物质的局部制剂以及全身性抗菌素。这些制剂具有抗菌作用并且减少炎症。

[0021] 掺入到组合物中的示例性抗生素包括林可霉素家族，红霉素以及四环素。已知治疗痤疮的组合物中包括苯甲酰过氧化物。已知含抗生素的组合物包括抗炎类固醇。采取了许多办法来提高局部抗生素组合物在治疗痤疮中的有效性。一种办法是采用透皮载体组合物，报道称可提高皮肤对生理性活性物质的吸收，包括抗生素。但并不是所有与抗生素组合的透皮吸收物质对治疗痤疮都是有效的。例如，采用透皮载体与红霉素联用可形成一种有效的抗痤疮组合物，而与四环素联用则不行。其它方法包括采用含两种不同活性物质的组分，例如红霉素与维生素 A 酸或苯甲酰过氧化物。

[0022] 报道的局部抗痤疮方法及组合物表现出疗效有限以及频繁过多的副反应。这些治疗都有它们的缺点。例如，当苯甲酰过氧化物（一种自由基的来源）用于痤疮以及鳞片化的治疗时，结果表明自由基可以导致额外的表皮刺激。

[0023] 日光损伤

[0024] 很久以前就知道暴露在紫外线及环境刺激以及两者结合的情况下对皮肤甚至于头发的合并损伤作用。环境刺激与紫外线组合产生自由基，它们是损伤组织细胞的强的高反应性过氧化酶毒素，并可导致相应的皮肤病，例如癌症发生以及光照老化。现有的光生物学及光皮肤学领域的知识表明防护紫外线的作用（290-400nm 范围内）对于避免阳光灼伤、色素化、光照老化（日光性弹性组织变性）、日光性角化病、皮肤癌（黑色素瘤及恶性肿瘤）以及免疫抑制是很重要的。

[0025] 市场上有的许多产品通常采用能够吸收 290-400nm 范围内紫外线的广谱防晒剂。尽管许多配方设计者采用了乙酸酯形式的生育酚，但是不知道如何将乙酸基团除去以使自由的生育酚参与到皮肤代谢中。已知自由的生育酚可能具有炎症性，并且发现饮食中摄取较少的生育酚导致对日光敏感的皮肤。

[0026] 新产品

[0027] 在我们的同时申请的国际专利申请号 PCT/AU01/01476 中，我们公开了一种含有以下反应产物的组合物：

[0028] (a) 一或多种羟基化活性物质的一或多种磷酸酯衍生物：和

[0029] (b) 一或多种复合试剂，从包括兼性表面活性剂、阳离子表面活性剂、具有氮功能基团的氨基酸以及富含这些氨基酸的蛋白质的组中进行选择。

[0030] 羟基化的活性物质包括电子转移试剂亚组。在此引用并参考 PCT/AU01/01476 的内容。

[0031] 发明概述

[0032] 本发明涉及我们的一个意外发现，即电子转移试剂的磷酸酯衍生物具有预防、缓解症状或治疗皮肤病的作用。

[0033] 本发明的第一方面提供了一种预防、缓解症状或治疗皮肤病的方法。该方法包括在受试者皮肤上局部应用一种包含有效皮肤透过剂量的一或多种电子转移试剂的一或多

种磷酸酯衍生物的化妆品或药物的局部制剂。

[0034] 典型地,该局部制剂还包含一种局部可接受的载体。

[0035] 术语“皮肤病”在此用来指皮肤的不适、或结构损伤、功能和 / 或外观的损伤。这种不适可能由氧化剂或自由基来源的物质介导。这种不适或损伤通常表现为多种症状,包括但不限于表皮增厚、红斑、炎症、痤疮形成、鳞片化、发热、肿胀、疼痛及过量的皮脂分泌。皮肤病包括 皮肤动态平衡的损害、炎症反应、红斑、创伤、烧伤、日光敏感性、头皮屑、酒糟鼻、皮炎、牙龈炎、日光灼伤、热灼伤、牛皮癣、昆虫叮咬、脂溢性皮炎、皮肤硬结、鸡眼、湿疹、光照老化、皱纹、普通的疣、足底疣、表皮层增厚以及色素沉着。

[0036] 这种治疗可能单独有效或与其它活性化合物例如抗生素、抗菌剂、抗组胺剂、抗感染剂、抗炎剂、角质层分离剂及防晒剂联用。合适的抗感染剂的一个例子是茶树油。

[0037] 本方法可以应用的皮肤包括人或皮肤类型与人类似的动物的皮肤,例如哺乳动物。在一些情况下,根据本发明为了提高疗效在应用本发明前将动物皮肤刮削是有帮助的。

[0038] 这里使用的术语“电子转移试剂”是指一组可以被磷酸酯化的化合物以及(在非磷酸酯化形式)下能够接受电子形成相对稳定的分子基团或接受两个电子使该化合物参与一个可逆的氧化还原系统。可以被磷酸酯化的电子转移试剂的一组实例包括羟基苯并二氢吡喃(包括以对映体和消旋形式存在的 α , β 及 γ 母生育酚及生育三烯酸;以维生素 K1 及泛醌的还原形式存在的醌醇;羟基类胡萝卜素包括视黄醇;钙化醇及抗坏血酸。

[0039] 这里使用的术语“羟基苯并二氢吡喃”是指含有一组含有二氢苯- γ -吡喃双环结构母核的化合物。优选的羟基苯并二氢吡喃包括类异戊二烯侧链共价结合到吡喃氧的吡喃基 α 碳上。最优选的类异戊二烯二氢吡喃类化合物包括生育酚,其中所有都包括一个吡喃氧邻位的羟基基团,并且在融合的苯环上的甲基取代类型有所不同。这些形式被认为是 α 、 β 、 γ 以及 δ 形式的生育酚。其它相关的化合物包括生育三烯酸。

[0040] 术语“电子转移试剂的磷酸酯衍生物”包括通过一个氧原子与磷酸基团的磷原子共价结合形成的碳—氧—磷键的化合物。氧原子通常来自电子转移试剂的羟基基团。磷酸酯衍生物可以以下面的形式存在:自由磷酸、它的盐、包括两个电子转移试剂分子的二磷酸酯、以及包括两个从电子转移试剂中选择的不同化合物的混合酯、一种磷脂酰基化合物,其中自由磷酸的氧与烷基或取代烷基形成键,并与兼性表面活性剂,阳离子表面活性剂,含氮功能基团的氨基酸以及富含这些氨基酸的蛋白质形成复合物。

[0041] 例如,生育酚磷酸酯可以与抗坏血酸磷酸酯混合或作为一种抗坏血酸 / 生育酚磷酸酯。类似地,抗坏血酸磷酸酯可以与生育酚磷酸酯和 / 或泛醌磷酸酯组合。类似地,视黄基磷酸酯可以与生育酚磷酸酯和 / 或抗坏血酸磷酸酯相组合。磷酸酯化可以任何适当的方法完成。优选的含羟基基团的电子转移试剂根据国际专利申请号 PCT/AU00/00452 的方法用 P_4O_{10} 磷酸酯化。过量的二磷酸酯衍生物可以用专业人士公知的方法水解。

[0042] 本发明的方法中可以使用的优选的电子转移试剂的磷酸酯衍生物包括:

[0043] (a) 生育酚磷酸酯;

[0044] (b) 抗坏血酸磷酸酯;

[0045] (c) P : 生育酚 P : 抗坏血酸磷酸二酯;

[0046] (d) 泛醌磷酸酯;

[0047] (a) 生育三烯酸磷酸酯;

[0048] (b) 视黄醛磷酸酯 ;和

[0049] (c) 它们的混合物。

[0050] 进一步发现 :一或多种电子转移试剂的磷酸酯衍生物以及一或多种复合剂的反应产物优选地用于减少皮肤动态平衡损伤或治疗皮肤病,该复合剂选自包括兼性表面活性剂、阳离子表面活性剂、含氮功能基团的氨基酸以及富含这些氨基酸的蛋白质的组。

[0051] 优选的局部制剂包括大约占组合物总重量 0.01% 至 30% 的一或多种电子转移试剂的一或多种磷酸酯衍生物的一或多种复合物。该制剂可以包含占组合物总重量大约 1-15%, 大约 1-5%, 或大约 1-3% 的一或多种电子转移试剂的一或多种磷酸酯衍生物的一或多种复合物。比较好的是一或多种电子转移试剂的一或多种磷酸酯衍生物的一或多种复合物的量在一个给定的制剂可以根据皮肤病的情况、需要治疗的皮肤的面积和类型、以及制剂的类型或成分而改变。

[0052] 本发明的第二方面提供了一种预防、减缓症状或治疗一种皮肤病的方法,该方法包括在受试者皮肤上局部应用一种化妆品或药物局部制剂,包括一种有效皮肤穿透量的一或多种电子转移试剂的一或多种磷酸酯衍生物的一或多种复合物。

[0053] 典型地,局部制剂还包括一种局部可接受的载体。

[0054] 术语“一或多种电子转移试剂的磷酸酯衍生物的复合物”指一或多种电子转移试剂的一或多种磷酸酯衍生物与从包括兼性表面活性剂、阳离子表面活性剂、含氮功能基团的氨基酸以及富含这些氨基酸的蛋白质的组中选择的一或多种复合剂的反应产物,这些在国际专利申请号 PCT/AU01/01476 中已经公开。

[0055] 可以用于本发明的方法中的一或多种电子转移试剂的磷酸酯衍生物的优选的复合物包括电子转移试剂的磷酸酯与复合剂的反应产物,该磷酸酯选自抗坏血酸磷酸酯,视黄基磷酸酯,生育酚磷酸酯,生育三烯醇磷酸酯及 P :生育酚 P :抗坏血酸磷酸二酯 ;泛醌磷酸酯或其混合物,该复合剂选自精氨酸、组氨酸和叔胺,例如符合下式的胺 : $\text{NR}^1\text{R}^2\text{R}^3$, 其中 R^1 选自 C6 到 C22 直链或支链混合烷基基团及其羰基衍生物 ; R^2 和 R^3 独立地选自包括 H、 CH_2COOX 、 $\text{CH}_2\text{CHOHCH}_2\text{SO}_3\text{X}$ 、 $\text{CH}_2\text{CHOHCH}_2\text{OPO}_3\text{X}$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOX}$ 、 $\text{CH}_2\text{COOXCH}_2\text{CH}_2\text{CHOHCH}_2\text{SO}_3\text{X}$ 或 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHOHCH}_2\text{OPO}_3\text{X}$ 的组,其中如果是 R^2 和 R^3 不都是 H 时, X 是 H、Na、K 或者链烷醇胺 ;以及当 R^1 是 RCO 时, R^2 可以是 CH_3 , R^3 可以是 $(\text{CH}_2\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{C}_2\text{H}_4\text{OH})-\text{H}_2\text{CHOPO}_3$, 或者 R^2 和 R^3 可以都是 $\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_4\text{OH})\text{CH}_2\text{COO}-$ 。

[0056] 这种一或多种电子转移试剂的磷酸酯衍生物复合物的实例是十二烷基亚氨基二丙酸生育酚磷酸酯,泛醌磷酸酯精氨酸复合物以及视黄基磷酸酯组氨酸复合物。

[0057] 这里使用的术语“有效透皮剂量”是指穿透角质层到达皮肤的表皮及真皮层的剂量,透过的剂量对于减少皮肤病病人的一或多种症状是测量有效的。

[0058] 这里使用的术语“局部可接受的载体”是指当局部应用于人类或其它动物皮肤时,被制药、食品或化妆品领域的专业人士认为是无毒的载体。

[0059] 对一些皮肤病来说,缓解或治疗如炎症或红斑的症状,能够治疗这些皮肤病。例如痤疮、湿疹、皱纹,日光灼伤,热灼伤,角化症及创伤修复可以用本发明的方法治疗。

[0060] 对另一些皮肤病,缓解或治疗如炎症或红斑的症状只能部分缓解这种皮肤病,因为这种方法不能消除引起这种医疗状况的内在因素。例如,治疗由变态反应引起的炎症反应时,并不能消除导致这种反应的组胺的影响。其它的这类皮肤病包括牛皮癣、肢皮炎、肠

病、表皮松解、牙龈炎、苔癣化、渐进性坏死、皮炎、硬皮病、深脓疱、鱼鳞病、瘢痕疙瘩和角皮病。完全治疗或治愈这些皮肤病可能需要采用其它的治疗。例如用抗组胺药来针对变态反应的驱动力量。

[0061] 本发明的方法中采用的典型局部制剂包括：

[0062] (a) 占组合物总重量 0.1-10% 的十二烷基氨基二丙酸生育酚磷酸酯；

[0063] (b) 占组合物总重量 0.1-10% 的甘油；

[0064] (c) 占组合物总重量 0.01-5% 的 EDTA 三钠；

[0065] (d) 占组合物总重量 0.01-5% 的卡波姆 (Carbopol Ultrez 10)；

[0066] (e) 占组合物总重量 0.1-10% 的鲸蜡烯醇 (cetearyl 乙醇 (和) Cetareth-20 (Phenoxtol T))；

[0067] (f) 占组合物总重量 0.1-5% 的硬脂酸甘油酯；

[0068] (g) 占组合物总重量 0.1-10% 的异丙基豆蔻酸酯；

[0069] (h) 占组合物总重量 0.1-10% 的十六烷基己酸酯；

[0070] (i) 占组合物总重量 0.1-10% 的异十六烷基榆树酸酯；

[0071] (j) 占组合物总重量 0.1-10% 的油烯基顺芥子酸酯；

[0072] (k) 占组合物总重量 0.01-5% 的二甲聚硅氧烷；

[0073] (l) 占组合物总重量 0.01-5% 的三乙醇胺；

[0074] (m) 占组合物总重量 0.1-10% 的丙二醇、二偶氮利定脲 (diazolidinylurea)、对羟基苯甲酸甲酯 (methylparaben) 和丙对苯 (propylparaben (Germaben II))；和

[0075] (n) 全部组合物水溶液的平衡。

[0076] 本发明方法中的局部制剂可以进一步包括其它的活性成分。其它活性成分包括但不限于抗生素、抗组胺剂、防腐剂、抗感染剂、抗炎症剂、角质层分离剂、类固醇、抗雄激素、视黄醛、水杨酸、氧化锌及防晒剂。合适的抗感染剂的例子是茶树油。

[0077] 本发明的第三个方面提供了用于局部治疗与皮肤病有关的红斑及炎症的药物试剂盒。该试剂盒包括第一组成分和第二组成分，其中所述的第一组成分选自以下物质组：抗生素、抗组胺剂、抗感染剂、防腐剂、水杨酸、维生素 A 衍生物，抗炎剂，角质层分离剂，防晒剂及它们的混合物；所述的第二组成分包括一或多种电子转移试剂的一或多种磷酸酯衍生物的一或多种复合物，其中所述的第一组和第二组成分混合在一起时形成一种用于局部治疗皮肤病的组合物。

[0078] 这里使用的术语“抗生素”是指具有“抗微生物”活性的化合物，包括针对微生物的杀菌和 / 或抑菌特性，通常发现于患有痤疮的病人的皮肤，例如痤疮丙酸杆菌痤疮。代表性的抗生素包括红霉素、林可霉素家族的抗生素，头孢菌素例如头孢氨苄，7-(d-a-氨基-a-苯乙酰胺基)-3 甲基-3 头孢-4-羧酸一水，和四环素。

[0079] 这里使用的“林可霉素家族的抗生素”是指最初在链霉菌 *Streptomyces lincolnensis* 中发现的一类抗生素物质。代表性的抗生素包括林可霉素、克林霉素及它们的药物上可接受的盐和酯，例如它们的盐酸盐及磷酸酯。林可霉素是反式 -L-4- α -丙基-古柯叶酸氨基酸的衍生物偶联到由一个甲酰醇基取代的辛酮糖酸衍生物。克林霉素是林可霉素的 7-脱氧，7-氯衍生物，也叫作甲基 7-氯-6,7,8-三脱氧-6-[[(1-甲基-4-丙基-2-吡咯烷基) 羰基] 氨基]-1-硫代-L-呋喃- α -D-乳糖-辛烷吡喃糖苷。

[0080] 这里使用的术语“四环素家族抗生素”是指最初从链霉菌 *Streptomyces aureofaciens* 中提取的一类抗生素物质。代表的四环素包括氯四环素、氧四环素、四环素、去甲氯四环素、罗利环素、美他环素、强力霉素以及其药物上的可接受的盐。例如酸加成盐,例如它们的盐酸盐。四环素也被称作 4-(二甲氨基)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-八氢化-3,6,12,12a-五羟基-6-甲基-1-11dioxo-2-萘-咪唑羧酰胺。

[0081] 本发明的第四方面中提供了有效皮肤透过剂量的一或多种电子转移试剂的一或多种磷酸酯衍生物的一或多种复合物,用于预防、缓解症状或治疗受试者的皮肤病。

[0082] 本发明的第五方面提供了采用有效皮肤透过剂量的一或多种电子转移试剂的一或多种磷酸酯衍生物的一或多种复合物在生产具有预防、缓解症状或治疗受试者的皮肤的药物中的用途。

[0083] 本发明的优势涉及临床有益效果的快速出现和重复性。

[0084] 发明的详细描述

[0085] 本发明提供了一种预防、缓解症状或治疗皮肤病的通用的温和方法。该治疗已经被用于表现炎症或红斑反应的大量皮肤病中,并且在致病因素被去除后是成功的。当治疗在创伤前或作为预防来避免红斑或炎症时表现出优异的结果。该治疗的不寻常处在于它是润滑的,能够限制疼痛及疤痕。还注意到在正常的修复发生后表皮没有加厚。

[0086] 根据本发明在患有痤疮的受试者上局部应用电子转移试剂的磷酸酯衍生物可以使电子转移试剂的磷酸酯复合物快速转运通过角质层并进入到表皮及真皮,结果减少了痤疮引起的红斑(变红),特别是痤疮损伤性炎症的减少。将痤疮的丘疹转变为斑疹(痤疮末期出现的浅粉色平坦的略微隆起的痤疮损伤),以及表皮的变薄及变软。根据本发明的方法及组合物也可以预防性的用于辅助调节表皮生物学,即角质化,从而防止痤疮的出现。

[0087] 对于痤疮的治疗或预防,本发明的方法通常包括每日使用根据本发明的制剂配方,包含 1-3% 用量范围的一或多种电子转移试剂的一或多种磷酸酯衍生物。优选的,配方应含有 1-3% 的一或多种电子转移试剂的一或多种磷酸酯衍生物的一或多种复合物。建议在清洗了痤疮疑似区域后涂布足够的膏剂,特别注意有一些红斑的区域。发现轻柔的摩擦直至霜剂被完全吸收到皮肤的外层以内,可以有效地提高吸收效率,这是通过确保药膏不会被诸如衣服的擦拭动作而意外除去而实现的。类似地,如果采用一种凝胶组合物,要等待凝胶干燥以避免意外的去除。当怀疑存在痤疮感染的原因时,建议在霜剂使用前用抗生素或抗感染剂。因为一或多种电子转移试剂的磷酸酯衍生物不被认为具有明显的抗生素活性。已发现茶树油是一种合适的抗感染剂。

[0088] 为了治疗或防止酒糟鼻,通常使用根据本发明的制剂,其含有 1-3% 范围内的一或多种电子转移试剂的一或多种磷酸酯衍生物。优选的,配方中包含 1-3% 的一或多种电子转移试剂的一或多种磷酸酯的一或多种复合物。

[0089] 对遭到烫伤或过度日光曝晒或化学刺激(如尿素或尿素产品)的受试者局部应用电子转移试剂的磷酸酯衍生物。如果在曝晒后马上使用,电子转移试剂磷酸酯复合物的快速运输可通过表皮及进入真皮,结果减少了红斑和疼痛,在使用仅 2-3 天后,表皮变薄并变软,皱纹的深度随之减小。

[0090] 当有理由相信存在广泛的损伤如日光灼伤时,推荐使用包含 3% 的一或多种电子转移试剂的一或多种磷酸酯衍生物的一或多种复合物,或者当需要预防的时候采用含有

1%的一或多种电子转移试剂的一或多种磷酸酯衍生物的一或多种复合物。霜剂应轻轻的摩擦直至有效地吸收进入皮肤层。应注意到红斑应在 3 分钟内显著弱化,否则建议再涂一次霜剂直至可见到红斑的消退。

[0091] 对于预防用(例如防护日光灼伤),建议在阳光曝晒之前至少 30 分钟,采用含有 3%的一或多种电子转移试剂的一或多种磷酸酯衍生物的一或多种复合物。霜剂应充分应用到紫外线曝晒的地方。作为一种有效的日晒后保养方法,含有 1-3%的一或多种电子转移试剂的一或多种磷酸酯衍生物的一或多种复合物应该再次充分涂布到受影响区域至少 3 天或者直到诸如疼痛及红斑等的炎症性症状适当减轻。

[0092] 对于治疗昆虫叮咬,建议在受伤后尽快使用足量的含有 3%或更高的一或多种电子转移试剂的一或多种磷酸酯衍生物的一或多种复合物的制剂。

[0093] 对于治疗皮炎,建议在出现局部炎症症状时采用含 3%或更高的一或多种电子转移试剂的一或多种磷酸酯衍生物的一或多种复合物的制剂。应将霜剂充分应用到受影响的区域,并充分摩擦以促进吸收到皮肤中。作为一种有效的辅助治疗,应采用含有 1-3%的一或多种电子转移试剂的一或多种磷酸酯衍生物的一或多种复合物的制剂来治疗受影响的部位直到症状适当缓解。

[0094] 一或多种电子转移试剂的一或多种磷酸酯衍生物可单独使用或与化学及物理防晒剂联用形成组合物,它表现出对现有已知氧化性组织应激因子增强的防护作用。本发明的组合物可以单独或共同用于任意前述刺激因素引起的氧化性皮肤刺激前或后的治疗。而且,一或多种电子转移试剂的磷酸酯衍生物可以包括抗坏血酸磷酸酯(也就是维生素 C)来进一步促进健康的皮肤。

[0095] 我们发现抗坏血酸磷酸酯复合物或其它适当的磷酸酯复合物透过的增加可以使红斑减少,并且似乎可以使表皮厚度减小。不希望受理论的束缚,我们认为红斑的减少与皮肤中前列腺素的功能有关,以及与损伤后新皮肤产生的机制有关。这包括许多生化过程以及总体免疫系统快速替换受损的细胞并恢复完整性。尽管皮肤厚度的调节不完全清楚,已知这个过程依赖于 T 细胞生长因子与其受体的结合。这引发了一系列所知不多的事件,形成到达顶点的有丝分裂活性或表皮生长。有趣的是,这个过程包括几个不同的 T 细胞膜及细胞质第二信使蛋白的磷酸化。第二信使系统的生物化学被认为是依赖于一个磷酸酶调控的 T 细胞活化事件。发现生育酚磷酸酯调控膜信使或信号蛋白质的磷酸化。相同的磷酸酶然后将多余的自由生育酚转变为生育酚磷酸酯防止预先氧化。这种自我调控反馈机制产生了较陡的氧梯度以及较薄的表皮。

[0096] 维生素 A、C、E、泛醌及生物活性化合物以级联形式逐步降低所产生的自由基的化学能,并最终用相反的自由基消灭它们。我们也认为补充生育酚磷酸酯能够刺激视黄基磷酸酯的再生和/或转运活性,产生维生素 A 在皮肤中的所有有益作用,例如降低皮脂毛囊的角质化以及发生在痤疮内的炎症。像维生素 E 一样,维生素地 A 膜吸收看来是一个活性过程。饮食中的视黄醛以视黄基磷酸酯转运通过小肠细胞膜,小肠细胞膜对膜转运蛋白(磷酸酶)具有较高的亲合性。如果根据本发明以视黄基磷酸酯衍生物的复合物形式应用,局部应用的视黄醛将被较好的吸收并较快的发生作用。

[0097] 我们相信生育酚是前述的磷酸酶反应的重要保护者之一。因此我们认为皮肤中生育酚利用度的增加是由于根据本发明的制剂可以提高愈合过程或调节正常的生理动态平

衡。通过本发明的实践带来的生育酚较高的皮肤透过率产生的临床益处是红斑的快速减少、肿胀的改善以及对角质化的调节,这改善了皮肤的外观,降低了表皮厚度或硬度并增加了皮肤的柔性。

[0098] 电子转移试剂在表皮过渡到真皮的界面上在生理学上是十分重要的,我们发现提高这种试剂的浓度可以导致表皮变薄及弹性改善。这种较高弹性的表皮使光照老化皮肤的变硬得到缓解,并且重要的是去除皱纹。

[0099] 本领域技术人员知道采用什么样的成分作为局部可接受的载体作为本发明的组分。这些包括辅料、如溶剂、表面活性剂、润滑剂、防腐剂、着色剂、香味剂及诸如此类。

[0100] 本发明中使用的局部制剂可以包括额外的表面活性剂或分散剂,以使活性成分均匀分散。优选的组合物包括第二种表面活性剂,这种表面活性剂包括多元醇和糖的酯,由乙烯氧化物与脂肪酸、脂肪醇、长链烷基苯酚、长链硫醇、长链酰胺、多羟基化脂肪醇的聚醚以及烷基聚乙二醇醚缩合的产物,它们的含量为大约 2% 到 6% 的重量比。

[0101] 局部制剂可以包括各种形式的化妆品,包括止汗剂棒、除臭剂棒、防晒剂、洗面剂、卸妆剂、润发脂、面部凝胶、水包油润湿剂、洗液、护发剂、香波、调理香波、牙膏以及起泡浴液。

[0102] 优选的用于油性皮肤的组合物是一种水凝胶形式,最优选的是一种水性醇类凝胶。这种水凝胶优选用于与痤疮典型相关的油性皮肤。但是液体悬液、乳液以及霜剂、软膏以及粉末也是可以接受的。

[0103] 本发明的方法可以包括通过任意适当的药物传递系统将局部制剂应用于皮肤,包括设计用来改变吸收动力学的贴剂、凝胶、贮库剂、膏剂、气雾剂以及缓释或延释系统。

[0104] 本方法中采用的局部制剂可以在另外一种活性成分使用的同时或之前或随后应用到患红斑或与一种皮肤病相关的炎症反应的病人的皮肤上,活性成分选自抗生素、抗组胺剂、防腐剂、抗炎剂、角质层分离剂、防晒剂及其混合物的组。其它的活性成分可以作为本发明方法中局部制剂的一部分应用,或者将它们单独用于皮肤。在后面的实践中,其它的活性成分首先应用到皮肤上,或者在电子转移试剂磷酸酯复合物之后立刻或短时间内应用,或者将应用的顺序颠倒。

[0105] 如果本发明的方法中采用的局部制剂包括一种抗生素,抗生素可以占整个组合物重量百分比的大约 0.01% 至 5%。优选大约 0.1% 至大约 3%。优选的抗生素包括红霉素,或者来自林可霉素或四环素家族的一种抗生素。该组合物的优选形式包括生育酚磷酸酯复合物及红霉素或克林霉素或四环素或其药学上可接受的盐或酯。

[0106] 本发明的方法中优选的组合物采用的凝胶物质可以根据类型及数量进行选择,以得到各种粘度的产物。许多凝胶物质可以用于本发的目的。优选的凝胶物质是纯的微晶纤维素、胶体硅酸镁、羟丙甲基纤维素及所谓的羟基化乙烯基多聚物,特别是在美国专利第 2,798,053 号中公开的物质。这些特别有意思的羟基化乙烯基多聚物,在这里是可以被描述为由含有一种单烯烃丙烯酸以及大约 0.1% 至大约 10% 重量的具有羟基基团的一种寡糖的聚醚单体混合物形式的其它单体混合物制备的分子间聚合物,其中的其它单体被丙烯基醚化,所说的每个寡糖分子至少包含两个丙烯基。商业上可获得的这种类型的分子以 Carbopol[®] (卡波姆) 的商标销售。它们被描述为是丙烯酸与大约 1% 的蔗糖的聚烷基醚交联形成聚合物,平均每个蔗糖分子上含有大约 5.8 个烷基基团。这些聚合物的分

子量在 1,000,000 的数量级。这种聚合物可以从 B. F. Goodrich 化学品公司获得,并且以 Carbopol[®]. 940 和 Carbopol[®] 941 的商标销售。十分相似的聚合物如 Carbopol[®]. 1342 也是可以接受的。

[0107] 目前优选的凝胶组合物中包含的凝胶制剂的量可以是占组合物总重量的大约 0.1% 到 15% 重量比,优选的是 0.5% 至大约 3% 重量比。

[0108] 一种类型的制剂可以包括一种两组分系统,其中一个组分包括稳定形式的抗生素,另一组分包含电子转移试剂的磷酸酯复合物成分。另外一种类型的制剂包含一种组合物,其中的两种活性成分根据前面介绍的方法稳定化,并且在常规用于贮存克林霉素或四环素溶液的温度下可以共存并相对没有变化。可以采用常规的制剂过程制备这种普通形式的局部制剂。

[0109] 实施例

[0110] 以下的实施例是本发明说明性举例。此外,在我们同时申请的国际专利号 PCT/AU01/01476 中的实施例的配方可以用于本发明的方法中。

[0111] 研究实施例 1

[0112] 临床研究证明了生育酚磷酸酯复合物配方在根据本发明的方法治疗患有痤疮的病人时的疗效。

[0113] 根据以下配方制备一种生育酚磷酸酯的兼性复合物制剂 (TPC2) :

[0114]

十二烷基亚氨基二丙酸生育酚磷酸酯(30%)	10.00
Carbomer ultrez 3%	12.00
防腐剂 DMDMH	0.10
三乙醇胺 99%	0.25
D&C red33 (0.4) %	0.02
蒸馏水	77.63

[0115] 对照配方是不含十二烷基亚氨基二丙酸生育酚磷酸酯的载体。

[0116] 适用于治疗痤疮的药物配方可以包括 :

[0117] (a) 组合物总重量 1-10% 的十二烷基亚氨基二丙酸生育酚磷酸酯 ;

[0118] (b) 组合物总重量 0.1-10% 的 Carbomer ultrez3% ;

[0119] (c) 组合物总重量 0.1-10% 的三乙醇胺 ;

[0120] (d) 可选的着色剂和防腐剂 ;和

[0121] (e) 全部组合物水溶液的平衡。

[0122] 方法

[0123] 在筛选 (访问 1) 中,检查候选病人面部炎症性丘疹的存在。参加研究的合格病人在面部至少有 4 个大致相当的炎症丘疹 (面部每侧各两个),并且在改进的 Cook 痤疮测量 (Cook Acne grading scale) 中的分值为 3-5 分 (见下文)。合格的病人完成一份健康及合格性问卷调查表,并签署知情同意书。

[0124] 在基线水平 (visit2), 评价病人最少 4 个大致相当的炎症性丘疹 (在颜色及隆起程度上相当)。用一个计分表对病人的每个丘疹进行损伤红斑及损伤隆起分级, 其中 0 = 无 / 平坦, 而且 10 = 严重 / 很高。用一个 5 点计量 (见下文的临床分级表) 评价每个损伤周围的刺激程度 (红斑和鳞片化), 分级者记录损伤是否消退形成斑疹。完成自我评价调查表的病人将他们对产品好处的感受进行评价, 并接受两种试验物质 (一个是生育酚磷酸酯复合物治疗, 另一个是载体对照)。根据预先的随机安排, 一个用在脸的右侧, 另一个用在脸的左侧。病人还接受一条 Dove® 肥皂 (由 Lever Brothers, USA 生产) 用于面部清洗, 并每天作日记。病人在离开诊所之前被告知如何使用这些产品, 并被告知将产品挤于干净的指尖上, 并在晚上涂在指定的瑕疵上。病人在使用产品后第 1 天 (visit3), 第 2 天 (visit4) 以及第 5 天 (visit5) 返回诊所, 并参加如基线确定中介绍的临床分级过程。在最后一次研究访问, 病人交回所有未使用的产品, 并完成每日日记。

[0125] 临床分级表

[0126] (a) 改进的 Cook 痤疮分级表

[0127]

0	面部皮肤不需要完全干净。少数散布的痤疮或丘疹可以存在, 但它们只在近距离检查时方可看到。
1	存在痤疮或小丘疹, 在 1-3 英尺远可以看到。
2	涉及到大约 1/4 的面部区域, 有小的丘疹及痤疮。可以看到少数脓疮或大的显著的丘疹。
3	涉及大约 30% (26-49%) 的面部区域, 有小的丘疹 (13-20) 以及小的痤疮。可以看到少数脓疮或大的显著的丘疹
4	涉及面部区域的大约 1/2, 有小的丘疹和大的或小的痤疮。通常有少数脓

[0128]

	疮或大的显著的丘疹（如果损伤通常较大，受试者可能有 4 级严重度，尽管涉及的面部区域不到 1/2）。
5	涉及超过 1/2 (51-74%) 的面部区域，有大的及小的丘疹和痤疮（如果严重区域大，较少的面部区域是允许的）。通常存在中等数量的脓疮，其中部分可能较大。
6	涉及大约 3/4 的面部区域，并有脓疮和/或大的破损的痤疮。（如果严重的区域大，较少的面部区域是允许的。）通常有大量的脓疮，其中部分可能较大。
7	涉及 >75% 但少于 85% 的面部区域，其中大部分损伤是丘疹及大的破损的痤疮。脓疮可能较大且显著。
8	涉及实际上全部的面部区域。通常可见大的显著的脓疮。损伤通常是高度炎症性的。可能存在其它类型的痤疮（例如球状的，包括窦状及囊状类型）。

[0129] (b) 周围皮肤的红斑 (pop. 没有就该指标进行筛选)

[0130]

0	无
1	很轻（很难感觉到红肿/水肿）
2	轻度（可感觉到，但红肿/水肿轻微）
3	中度（明显的红肿/水肿）
4	重度（显著的，一致的红肿/水肿）

[0131] (c) 周围的皮肤鳞屑

[0132]

0	无干燥/鳞屑
1	轻微干燥（细粉末状，很难感觉到）
2	轻度/中度干燥（一定数量的粉末状，有一些小的边界）
3	中度干燥（边界比大部分分级的位点升高，有一些大的、松散贴附的鳞片）
4	严重干燥（大部分分级区域上有大的、松散贴附的鳞片，可能有裂隙）

[0133] (d) 损伤打分（对比表）

[0134]

高度	0=平坦	10=很高
红斑	0=无	10=严重

[0135] 用配对 t- 检验将每次访问的临床分级指标与基线相比较。用 Fisher' s LSD ANOVA (方差分析) 对治疗组进行比较。对每一个试验配方按时间创建表示从丘疹到斑疹转换的频数表。将自我评价问卷结果制表并用 Fisher' s LSD ANOVA 方法对处理间进行比较。所有的统计比较在 $p \leq 0.05$ 的显著性水平上进行。

[0136] 结果

[0137] 在基线及使用试验材料 1、2 和 5 天后, 评价病人的损伤性隆起和红斑, 以及周围皮肤的鳞片化和红斑。下表列出了临床分级的结果。在每一个分级时间点对每一指标给出平均分数。

[0138] 面部检查的结果

[0139]

	TPC2				对照			
	基线 访问 2	第 2 天 访问 3	第 3 天 访问 4	第 6 天 访问 5	基线 访问 2	第 2 天 访问 3	第 3 天 访问 4	第 6 天 访问 5
周围的 红斑	0.90	0.40+	0.60+	0.45+	1.00	0.20+	0.40+	0.55+
周围的 鳞片化	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
损伤性 隆起	4.05	3.56+	2.80+	0.94+	4.08	3.88	3.24+	2.36+
损伤性 红斑	3.93	3.55+	2.84+	1.08+	4.14	3.89+	3.15+	2.31+

[0140] + 与基线相比在统计学上显著减少 ($p \leq 0.05$)

[0141] 丘疹到斑疹的转变频数

[0142] 该表列出了每个处理从丘疹到斑疹的转换频数。丘疹到的斑疹转换表示治疗的反应性 / 痤疮消除的动力学。

[0143]

		访问 2 (基线)	访问 3 (第 2 天)	访问 4 (第 3 天)	访问 5 (第 6 天)
TPC2	丘疹	20	20	19	11
	斑疹	0	0	1	9
对照	丘疹	20	20	20	19
	斑疹	0	0	0	1

[0144] 这一研究结果表明 TPC2 在减少炎症性痤疮 (丘疹和脓疮) 的高度方面显著好于对照载体。这种损伤性隆起的减少的显著差异在研究的第 2 天及第 6 天观察到。TPC2 在治

疗期的第 6 天在减少炎症性损伤红肿方面也显著超过对照。

[0145] 在治疗的第 6 天,用 TPC2 治疗的 20 个炎症性损伤中的 9 个 (45%) 转变为斑疹。而对照载体处理的 20 个炎症损伤中只有 1 个 (5%) 转变为斑疹。斑疹被认为是炎症损伤在消除前的最后一个阶段。TPC2 看来能够有助于丘疹和脓疱向斑疹的转换。自我评价问卷表的结果表明,在第 6 天时,90% 的受试者感觉 TPC2 在改善丘疹和脓疮方面优于对照。

[0146] 研究的结果支持本发明的有效性。在急性发作期,重复局部使用含有 TPC2 的组合物对于减少隆起、红肿以及炎症性痤疮损伤是一种有效的治疗。现有的局部痤疮治疗或者通过提高杀菌活性 (如苯甲酰过氧化物) 或者角质层分离剂活性 (例如水杨酸或视黄醛) 来改善炎症性痤疮损伤。在传统概念中,根据本发明的生育酚磷酸酯兼性复合物没有抗微生物活性。该组合物具有表面活性以及对角蛋白纤维的直接性作用,可以减缓角质化过程并防止或抑制角蛋白的在液-固界面 (毛囊细胞壁) 上通过一种成胶体作用发生聚集。而且,该制剂可以抑制或调节皮脂的产生,并抑制自由基的形成或脂肪酸水平的增加。这间接使微生物的营养缺乏。也有可能生育酚磷酸酯兼性复合物向皮肤中的高通透性引发了积极的免疫反应,这恢复了皮肤内的动态平衡并抑制产生丘疹的病理学过程。

[0147] 本发明的方法在从丘疹阶段向斑疹阶段 (痤疮的最后一个阶段) 转换的过程中减少损伤的程度是有效的。

[0148] 基于这些结果,可以预期其它的电子转移试剂的磷酸酯衍生物可能具有类似的结果。例如十二烷基氨基二丙酸泛醌基磷酸酯;泛醌基磷酸酯精氨酸复合物;视黄基磷酸酯组氨酸复合物;油烯基氨基二戊酸抗坏血酸磷酸酯;亚麻烯基氨基二丁酸生育三烯酸磷酸酯;及棕榈烯基氨基二丙酸 P:生育酚 P:抗坏血酸磷酸二酯。

[0149] 研究实施例 2

[0150] 进行本研究来确定生育酚磷酸酯复合物与生育酚乙酸酯,一种安慰剂和参考对照品相比较,在改善病人红斑的临床指征方面的疗效。

[0151] 方法

[0152] 5 名女性病人完成了这项研究。表 1 列出了每名病人的种族、出生日期及 Fitzpatrick 皮肤分类。种族信息从每名病人的健康及合格性调查表中获得。

[0153] 表 1:病人的信息

[0154]

受试者号码	种族	出生日期	Fitzpatrick 分类
002	高加索	05/19/68	II
003	高加索	12/21/58	II
004	高加索	05/03/78	II
006	越南	04/20/63	II
007	高加索	01/24/65	II

[0155] *Fitzpatrick 皮肤分类基于在一个未受日光曝晒的冬季后,皮肤对最初 30-45 分钟日光曝晒的无保护的反应。

[0156] I 总是很容易灼伤;从不变黑

[0157] II 总是很容易灼伤;很少变黑

[0158] III 中度灼伤;逐渐变黑

[0159] MED 的确定 (第 1 天和第 2 天)

[0160] 在访问 1 中,检查候选病人背部的瘢痕、胎记、痣、白斑、瘢痕疙瘩、皮肤异常、晒黑、红斑或任何其它的皮肤标记。没有对研究产生干扰的皮肤病的病人参加该研究是合格的。病人完成一项健康及合格性调查表,并签署一份知情同意书以及准予发表照片表。

[0161] 在背部下方确定每名病人的固有的或无保护 MED(最小红斑剂量)。为了确定 MED,每名病人的背部下方的七个相邻的无保护皮肤位点接受 大约 7 次射线照射。每次曝光的能量比前一次曝光的能量增加 25%。由一名临床打分为员对各位点出现的即刻红斑、每次曝光完成后的即刻色素暗化进行检查。

[0162] 由人工光源提供 UV 照射,与自然日光谱相比,其具有与紫外范围接近的光谱输出,用一个单端口的带有 150 瓦氙弧灯(16S 型日光 UV 模拟器, Solar Light Co., 费城)的日光模拟器进行照射。通过将 UG-5 或 UG-11 及 WG-230 的光栅组合(Schott Glass Technologies)放到日光模拟器的射线光路上形成 UVA 及 UVB 辐射。在距离灯箱 3 英寸的距离(在这样的距离下辐射可以损伤皮肤)下,灯发射出一个 1cm 直径的“点”辐射。用 3D-600 表(Solar light Co.)测试氙灯泡的辐照,测试在灯预热至少 30 分钟后进行。在确定 MED 之前及每天的辐照前,将 UVA/UVB 的辐射输出以 MED/hr/cm² 为单位记录下来。

[0163] 在访问 2 中,大约在访问 1 辐照完成后大约 22-24 小时,采用以下分级表对辐照的位点进行检查。

[0164] 一无可见的红斑

[0165] ? 有疑问的反应;不清楚

[0166] + 扩展到边界的红斑 (MED)

[0167] ++ 红斑,有或无水肿出现

[0168] 接收最低剂量 UV 的位点,被确定为该名病人的 MED,其产生第一个具有清晰边界的可感受的红斑反应 (+)。

[0169] 然后在前处理和后处理的阶段,在病人背部下方的相对一侧贴上一份下面的试验材料。

[0170]

90/1(3%十二烷基氨基二丙酸生育酚磷酸酯)	按下面的实施例 3 制备的组分
90/2(1%十二烷基氨基二丙酸生育酚磷酸酯)	实施例 3 的组分用水稀释到 1%的活性成分
90/3(0.5%十二烷基氨基二丙酸生育酚磷酸酯)	实施例 3 的组分用水稀释到 0.5%的活性成分
90/4(3%生育酚乙酸酯)	实施例 3 的组分用生育酚乙酸酯代替十二烷基氨基二丙酸生育酚磷酸酯
90/5(安慰剂)	实施例 3 的组分中不含十二烷基氨基二丙酸生育酚磷酸酯
0.1%类固醇霜 - 参考品对照	商品化的抗炎产品,其中 1 克霜剂中含有 1mg 的莫米松糠酸盐,霜剂的基质是己烯乙二醇、磷酸、丙烯乙二醇硬脂酸盐、steryl 乙醇和 cetaareth-20、二氧化钛、辛烯基琥珀酸盐铝淀粉、白蜡、白石蜡油及纯净水
Banana Boat™Aloe Vera 凝胶 - 参考品对照	美国 Sun Pharmaceuticals 公司的商业化产品
无剂量的贴 - 未处理的对照	

[0171] 前处理评价阶段(第 2 天到第 10 天)

[0172] 除了含有 Banana Boat™ Aloe Vera 凝胶的贴剂是在第 3,4,5 天使用之外,连续 3 天将贴剂应用到背部的一侧(第 2 天,第 3 天和第 4 天)。所有的贴剂大约贴 24 小时,然后

由临床医师取下。在第 6 天,由 临床医师将贴剂取下,并用干燥的量规擦拭。试验和未处理的位点接受 1.0MED 的 UVA/UVB 光照射。

[0173] 在第 7 天 (UV 曝光后大约 24 小时) 以及第 8、9、10 天,对每个测试位点的红斑进行临床打分,并用 Minolta 颜色仪 (a*) 测试来评价皮肤的颜色。红斑分级的结果用一张对照表进行记录。其中 0 = 无红色,10 = 亮红色。Minolta 颜色仪 a* 测试用来检测皮肤的红 / 绿颜色组成。a* 值增加表明红斑或由于血管形成导致红色调的增加。

[0174] 后处理评价阶段 (第 3 天到第 7 天)

[0175] 第 3 天时,病人背部的一侧接受 2.0MED 的 UVA/UVB (与前处理的一侧相反)。在 UVA/UVB 曝光后立刻在受试者的背部下方后处理侧咬合地贴上治疗剂。贴剂连续使用 3 天 (第 3,4,5 天)。贴剂在贴了大约 24 小时后由临床医师取下。在第 4、5、6 天对试验部位进行红斑的临床评价和颜色仪 a* 测试。在第 4、5、7 天对病人背部照相。

[0176] 结果

[0177] 用 Minolta 颜色仪测试评价皮肤的颜色 (红斑),并在下面指出的日子对每个试验部位的红斑进行临床评价。

[0178] • 前处理 :第 7、8、9、10 天

[0179] • 后处理 :第 4、5、6、7 天

[0180] 下表给出了红斑打分和颜色仪测试的结果。对每个测试材料在每个时间点给出平均分数。平均值的下降表示红斑和红色的改善 / 下降。

[0181]

	前处理评价							
	红斑的临床打分				颜色仪 (a*)			
	第 7 天	第 8 天	第 9 天	第 10 天	第 7 天	第 8 天	第 9 天	第 10 天
90/1	1.10	0.80	0.30	0.30	9.13	9.40	7.66	8.35
90/2	1.10	0.80	0.40	0.40	11.69	8.69	8.17	8.42
90/3	1.30	0.90	0.60	0.50	12.04	10.11	9.87	9.47
Banana Boat Aloe Vera 凝胶	1.60	1.20	0.70	0.70	12.31	9.02	9.04	8.45
90/4	1.50	1.10	0.70	0.70	11.81	10.42	9.08	9.82
90/5	1.60	1.20	0.90	0.90	13.57	11.32	9.66	10.52
类固醇霜	1.10	0.80	0.60	0.50	11.87	10.45	10.19	9.53
无剂量的贴剂	1.60	1.20	0.90	0.80	11.64	10.32	9.64	9.61

[0182]

	后处理评价							
	红斑的临床打分				颜色仪 (a*)			
	第 4 天	第 5 天	第 6 天	第 7 天	第 4 天	第 5 天	第 6 天	第 7 天
90/1	2.60	1.70	1.20	1.10	12.23	10.98	11.45	10.54
90/2	2.60	1.70	1.40	1.20	14.94	13.36	9.20	8.92
90/3	2.60	1.90	1.70	1.50	13.67	11.62	10.64	10.75
Banana Boat Aloe Vera 凝胶	2.80	2.50	2.63	1.80	13.54	12.00	12.59	12.60
90/4	2.60	2.70	2.50	1.80	15.09	13.12	12.07	10.30
90/5	2.80	2.80	2.50	1.80	14.99	12.11	11.03	9.68
类固醇霜	1.40	1.10	0.80	0.80	9.45	6.67	7.57	8.55
无剂量的贴剂	2.60	2.50	2.25	1.75	14.84	10.76	8.20	9.22

[0183] 讨论

[0184] 前处理

[0185] 与用 Banana Boat Aloe Vera 凝胶、安慰剂、3%生育酚乙酸酯及暴露在 UV 光下的未处理对照位点相比,在 1.0MED 的 UV 射线照射前用 3%十二烷基亚氨基二丙酸生育酚磷酸酯(生育酚磷酸酯复合物)、1%十二烷基亚氨基二丙酸生育酚磷酸酯(生育酚磷酸酯复合物)、0.5%十二烷基亚氨基二丙酸生育酚磷酸酯(生育酚磷酸酯复合物)及类固醇霜剂连续处理 3 天治疗背部皮肤的分值较低。最早在第 7 天(UV 照射后 24 小时)到第 10 天之间试验材料之间红色的程度是很明显的。到第 9 天(UV 照射后 72 小时),在减少红斑方面,3%十二烷基亚氨基二丙酸生育酚磷酸酯和 1%十二烷基亚氨基二丙酸生育酚磷酸酯优于 0.5%十二烷基亚氨基二丙酸生育酚磷酸酯及类固醇。

[0186] 在第 9 天,与用 Aloe Vera 凝胶、安慰剂、3%生育酚乙酸酯、0.5%十二烷基亚氨基二丙酸生育酚磷酸酯、类固醇膏和未处理的位点相比,用 3%十二烷基亚氨基二丙酸生育酚磷酸酯及 1%十二烷基亚氨基二丙酸生育酚磷酸酯处理的位点具有较低的颜色仪 a* 的平均读数。

[0187] 后处理

[0188] 背部皮肤在 2.0MED 紫外光照射后,与用 Aloe Vera 凝胶、安慰剂、3%生育酚乙酸酯及未处理的对照相比,用 3%十二烷基亚氨基二丙酸生育酚磷酸酯、1%十二烷基亚氨基二丙酸生育酚磷酸酯、0.5%十二烷基亚氨基二丙酸生育酚磷酸酯后处理的红斑的分值较低。最早在第 4 天,试验材料之间的红色程度的差异就很明显了。在减少红斑方面,类固醇霜超过了所有的样品。在第 4 天至第 7 天,3%十二烷基亚氨基二丙酸生育酚磷酸酯及 1%十二烷基亚氨基二丙酸生育酚磷酸酯在减少红斑方面优于 0.5%十二烷基亚氨基二丙酸生育酚磷酸酯。用类固醇霜及 1%生育酚磷酸酯复合物处理的试验位点与处理位点及未处理的对照位点相比,颜色仪 a* 值的平均读数较低。

[0189] 结论

[0190] 这一实施例表明,电子转移试剂的磷酸酯衍生物的复合物例如十二烷基亚氨基二丙酸生育酚磷酸酯可以防止及治疗紫外光诱导的红斑。

[0191] 根据这些结果,可以预期其它电子转移试剂的磷酸酯复合物也会出现类似的结果,例如十二烷基亚氨基二丙酸泛醌基磷酸酯;泛醌基磷酸酯精氨酸复合物;视黄基磷酸酯组氨酸复合物;油烯基亚氨基二戊酸抗坏血酸磷酸酯;亚麻烯基亚氨基二丁酸生育三烯酸磷酸酯;和棕榈烯基亚氨基二丙酸 P:生育酚 P:抗坏血酸磷酸二酯。

[0192] 实施例 3

[0193] 根据以下配方制备本发明的一种用于治疗或预防日光灼伤引起的红斑或炎症的前处理和后处理抗皮肤红斑产品:

[0194]

成分	% WW	供应商
A) 十二烷基氨基二丙酸生育酚磷酸酯—30%	10.00	Vital Personal CareSpecialities Inc.
Ultrez 卡波姆—3%	12.00	B. F. Goodrich
蒸馏水	q. s. 100%	
B) 三乙醇胺—99%	0.25%	Union Carbide
含防腐剂和颜料的蒸馏水	40.13	

[0195] 实施例 4

[0196] 按以下方法制备用于本发明的方法的霜剂：

[0197]

A 相	W/W
去离子水	61.95%

[0198]

甘油 EDTA 三钠卡波姆 (Carbopol Ultrez10) ² 十二烷基氨基二丙酸生育酚磷酸酯 ¹	5.000.050.507.50
B 相	
Cetearyl 乙醇 (和) Cetareth-20 (PhenoXol T) ³ 硬脂酸甘油酯 (Emerest2400) ⁴ 豆蔻酸异丙酯 (Pelemol IPM) ³ 十六烷基己酸乙酯 (Pelemol168) ³ isocetyl 异十六 (烷) 基山嵛酸酯 (Pelemol ICB) ³ 异十六烷基榆树酸酯 (Cetiol J'600) ⁴ 二甲聚硅氧烷 (Dow200,100cSt.) ⁵	2.001.005.003.503.503.000.50
C 相	
去离子水三乙醇胺 (99%)	5.000.50
D 相	
尼泊金甲酯丙二醇 (和) Diazolidinyl 尿素 (和) 尼泊金丙酯 (Germaben II) ⁶	1.00
	100.00%

[0199] 步骤：

[0200] 步骤：将 A 相中除卡波姆和十二烷基氨基二丙酸生育酚磷酸酯以外的成分合并。当得到溶液后，将卡波姆分散到溶液中。开始将 A 相加热到 70-75℃，并充分搅拌。在摆动搅拌下将十二烷基氨基二丙酸生育酚磷酸酯分散在卡波姆胶水中。将 B 相的成分合并，然后加热到 75-80℃，并充分搅拌。当 A 相在 70-75℃ 均一以及 B 相在 75-80℃ 均一后，将 B 相加入 A 相并充分搅拌。使 AB 相冷却到 50℃，然后将 C 相溶液加到 AB 相中，连续充分搅拌 ABC 直至达到 45℃。将 D 相加入到 ABC 中，连续充分搅拌直至达到 35℃。

[0201] 1. Vital PC, 公司

[0202] 2. B. F. Goodrich, 公司

[0203] 3. Phoenix Chemical, 公司

[0204] 4. Cognis, 公司

[0205] 5. Dow-Corning, 公司

[0206] 6. ISP 有限公司

[0207] 研究实施例 5

[0208] 进行了一次八周的双盲载体对照试点研究来评价包含生育酚磷酸酯复合物的局部疗法在改善光损伤皮肤的外观的作用。十名女性受试者完成了这项试点研究。

[0209] 步骤及方法

[0210] 在访问 1 (筛选) 中，候选的受试者完成了一项健康及合格性调查表，并签署了准予发表照片表。根据以下类别检查了受试者的研究合格性标准。

[0211] FitzDatrik 皮肤分类 (I-IV 型合格)

[0212] 基于在没有阳光曝晒的一个冬季之后对最初 30-45 分钟太阳曝晒的无皮肤保护的反应。

[0213] I 总是容易灼伤；从不晒黑

[0214] II 总是容易灼伤；很少晒黑

[0215] III 中度灼伤；逐步晒黑

[0216] IV 少量灼伤；总是晒黑

[0217] V 很少灼伤；过多地晒黑

[0218] VI 从不灼伤；色素化很深

[0219] 修订的 Glogau 分类 [面部光损伤] (I-II 类合格)

[0220] I 轻微：无角质化或瘢痕；少量皱纹

[0221] II 中度：早期光化角质化—略微黄色的皮肤；早期皱纹—平行的微笑线

[0222] III 较重：光化角质化—明显的黄色皮肤；变色及毛细血管扩张；

[0223] 皱纹—放松时存在

[0224] IV 严重:光化角质化;出现皮肤癌;皱纹—大多数光化的、重力的、动态来源的皮肤松弛(laxa)。

[0225] 符合研究合格标准的受试者进行一个 3-7 天的清洗期。在这段时间中,不可在脸上使用润湿性产品。

[0226] 合格的受试者回到诊所作第 2 次访问(基线)。参加后面的临床分级及操作步骤的受试者:

[0227] ◆对整个面部的客观刺激(红斑、水肿、鳞片化/皮肤干燥、疹)以及主观刺激(灼伤、瘙痒、叮咬、麻刺感、紧绷感)进行评价。结果用下面的打分等级记录。0 = 无;1 = 轻微;2 = 中度;3 = 严重。

[0228] ◆采用对照等级表在特定的部位对以下疗效(衰老)指标进行打分(括号内列出等级的极值)。

[0229] ◆细线—左眼侧区域(0 = 无,10 = 严重)

[0230] ◆皱纹—左眼侧区域(0 = 无,10 = 严重)

[0231] ◆毛孔大小—面颊(0 = 小,10 = 大)

[0232] ◆斑驳色素化—面部(0 = 无,10 = 严重)

[0233] ◆总体皮肤外观—面部(0 = 健康,10 = 不健康)

[0234] ◆采取重复三次的掐捏回复测试来确定皮肤的弹性。时间测量结果记录到最接近的百分之一秒。

[0235] ◆制作左眼侧区域的硅胶树脂复制品(Crow's feet)来评估皮肤纹理的改变。

[0236] ◆对每名受试者的面部左侧照相

[0237] 受试者根据预先确定的随机化过程被分配采用试验材料产品 A(实施例 4 中的面霜)或产品 B(载体对照:乳液系统)。将适当的试验材料分发给受试者并且告知他们每天早晨和晚上清洗后将试验材料用于脸上。分配使用产品 A 的受试者还得到一种润湿剂在每次使用试验材料后使用。向每名受试者提供一本日记来记录试验材料应用的次数和意见。

[0238] 受试者在使用试验材料 4 周(访问 3)及 8 周(访问 4)后返回诊所。在每次访问中,所有的临床分级、照相及硅胶树脂复制品都根据基线测量时的描述进行。受试者完成一份自我评价问卷表。在访问 4 完成时,受试者将未用的试验材料及完成的日记交回到诊所。

[0239] 采用配对 t—检验在 $p \leq 0.05$ 的显著性水平上对第 4 周和第 8 周的临床分级的平均分数和掐捏回复试验结果与基线水平进行统计学比较。计算所有指标从基线改变的平均百分比。用 ANOVA 配对比较(Fisher'sLSD)对试验材料和载体对照进行比较。对于第 4 周和第 8 周的自我评价调查表的反应,计算每一问题的反应平均值及标准差。

[0240] 结果

[0241] 在基线时和使用试验材料 4-8 周后,受试者参加面部的临床分级以及掐捏回复测试。表 2 为疗效分级的结果,包括掐捏回复测试及刺激指标分级,该表显示了每一打分时间点的平均分数。

[0242] 根据四级打分对刺激指标进行分级,其中 0 = 无;1 = 轻微;2 = 中度;3 = 严重。根据对照表对疗效指标进行评价,其中 0 代表阳性分数,10 代表阴性分数。

[0243] 表 2:临床打分和掐捏回复测试的平均分数

[0244]

	产品 A (n=7)			产品 B (n=3)		
	基线	第 4 周	第 8 周	基线	第 4 周	第 8 周
刺激						
红斑	0.14	0.00	0.14	0.33	0.33	0.33
肿胀	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
鳞片化	0.00	0.00	0.00	0.00	0.67	0.00
灼伤	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
蛰刺	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
瘙痒	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
紧度	0.14	0.00	0.00	0.00	0.33	0.00
麻刺	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
皮疹	0.00	0.00	0.14	0.00	0.00	0.00
疗效						
细线	4.07	3.14 ↓	2.43 ↓	3.50	3.33	3.25
皱纹	3.39	2.96 ↓	2.36 ↓	3.67	3.58	3.25
毛孔大小	6.18	5.57	4.68 ↓	4.25	4.08	4.00
斑驳色素沉着	3.82	3.57	3.14	3.50	3.50	3.58
皮肤总体外观	5.46	4.68 ↓	3.68 ↓	6.67	6.58	6.17
掐捏回复 (秒)	1.89	1.56 ↓	1.46 ↓	1.87	1.94	1.81

[0245]

[0246] ↓表示与基线相比在统计学上显著降低 ($p \leq 0.05$)。

[0247] 基于与基线相比的平均改变的统计学比较,表明在试验材料中存在以下显著的差异:

[0248] • 产品 A 与产品 B 相比在皮肤总体外观上在第 4 周和第 8 周有较显著的下降(改善)。

[0249] 在第 4 周和第 8 周,受试者完成自我评价调查表。通过给每个反应选项分配一个如下数值:1 = 强烈不同意;2 = 有点不同意;3 = 既不同意也不反对;4 = 有些同意;5 = 强烈赞同。计算每个问题的反应平均值。

[0250] 表 3 列出了计算的调查表平均反应值的结果。请注意高于 3.0 的平均值代表一个平均的阳性反应。

[0251] 表 3 :问卷调查反应的平均分数

[0252]

	产品 A (n=7)		产品 B (n=3)	
	第 4 周	第 8 周	第 4 周	第 8 周
与研究开始时相比对细线和皱纹的总体外观的改善	4.00	4.00	2.67	3.33
与研究开始时相比 产品对皮肤颜色不均一的改善	4.00	3.71	3.00	3.33
与研究开始时相比 产品使我的毛孔缩小的程度	4.00	3.71	3.33	3.00

[0253] 根据平均分的统计学比较表明,两种试验材料在问卷调查反应上没有统计学上的显著差异。

[0254] 讨论及结论

[0255] 研究结果表明试验产品 (A) 对细线和皱纹的外观及健康皮肤的外观在第 4 周和第 8 周有显著的改善。在斑驳色素沉着方面没有显著的改变。第 8 周时,试验材料与基线值相比改善了面部毛孔的外观。载体对照 (产品 B) 在两次访问中,在任一参数上都没有显著的改善。

[0256] 掐捏回复试验被用来评价皮肤弹性的改变。产品 A 在第 4 周和第 8 周访问时与基线值相比在掐捏回复时间上有显著地改变。产品 B 在两次访问中与基线相比在改善掐捏回复时间上没有作用。两个产品在两次访问时在增加主观和客观刺激方面都没有显著作用。

[0257] 尽管产品 A 在改善细线、皱纹的外观上有临床改善作用,但第 4 周、第 8 周时在基线制作的硅胶树脂复制品没有灵敏地检测到这些改变。这一矛盾可以由以下事实来解释。产品 A 在最远端的边缘柔化细线和皱纹 的外观。这可以通过带有放大镜的环形灯在临床上观察到。相反,复制品分析方法时被设计用来检测在细线和皱纹的全部长度内出现的改变。产品 A 产生的细微的细线和皱纹改变用硅胶树脂复制品方法不能被检测出来。

[0258] 此外,第 4 周和第 8 周时在基线进行的半脸照相没有捕获到使用产品 A 产生的细线和皱纹的改善。照相机和受试者间的焦距长度太大,不能捕获使用产品 A 对远端边缘带来的细微的改变。

[0259] 这项试点研究的有利结果表明十二烷基亚氨基二丙酸生育酚磷酸酯改善了细线、皱纹和光照损伤的皮肤的弹性。与基线相比,十二烷基亚氨基二丙酸生育酚磷酸酯改善了测试组的外观。进一步,十二烷基亚氨基二丙酸生育酚磷酸酯在受试者中没有出现主观或客观的皮肤刺激反应。

[0260] 基于这些结果,可以预期其它的电子转移试剂的磷酸酯衍生物可以产生类似的结果。例如,十二烷基亚氨基二丙酸泛醌基磷酸酯 ;泛醌基磷酸酯精氨酸复合物 ;视黄基磷酸

酯组氨酸复合物；油烯基亚氨基二戊酸抗坏血酸磷酸酯；亚麻烯基亚氨基二丁酸生育三烯磷酸酯；和棕榈烯基亚氨基二丙酸 P；生育酚 P；抗坏血酸磷酸酯。

[0261] 实施例 6

[0262] 在本实施例中，用本发明的方法治疗与热灼伤有关的红斑和炎症症状。

[0263] 一名受试者的腋下擦在了一个热的排气管上，产生疼痛的红色伤痕。大约 100mm×40mm。他在 10 分钟内使用了实施例 4 中的霜剂，轻轻地从四周向中间涂布。令人惊讶地，疼痛在 30 秒内缓解，并没有形成水泡。在二天内，烫伤痊愈。而且用裸眼几乎很难发现烫伤的部位。

[0264] 实施例 7

[0265] 在这个例子中，本发明的方法被用来治疗皮炎引起的红斑和炎症症状。

[0266] 一名皮炎患者的手臂、脖颈及胸部均受到影响。用实施例 4 的霜剂治疗。令人惊讶地，瘙痒、刺激以及鳞片化在用药后 1 天内显著减轻。患者观察到特别是在曾出现皲裂性皮炎的地方有明显的改善。在每日使用连续一周后，该病完全治愈。以至于在整个区域内的皮肤刺激和红斑都看不到了。患者十分高兴，在多年十分讨厌的刺激和皮肤皲裂后，她的症状令人惊讶地消失了。

[0267] 实施例 8

[0268] 在这个实施例中，本发明的方法被用来治疗与脂溢性皮炎有关的红斑和炎症症状。

[0269] 一名脂溢性皮炎患者的炎症在过去的三周时间内变得越来越广泛，用涂药器在患者的头皮部位涂布 0.5ml 茶树油和 30g 的实施例 4 中的霜剂。用涂药器轻轻地摩擦将霜剂无痛地但足够吸收地应用到患病部位。过夜后，瘙痒、鳞片化及感染被消除了。令人惊讶地，其它的炎症性症状包括红斑也消失了。在几周内症状没有复发。当症状的确出现时，再用上述混合物过夜治疗，它们又快速减退。

[0270] 实施例 9

[0271] 在这个实施例中，本发明的方法被用来治疗昆虫叮咬产生的红斑和炎症症状。

[0272] 一名被叮咬的患者在小腿处大约 60mm×50mm 的区域内出现严重的水泡和炎症反应。在口服抗组胺药（180mg 盐酸菲索那汀 nocte）及局部皮质类固醇（0.5% 乙酸皮质醇）进行治疗后，改善作用不明显。第二天，患者用实施例 4 的霜剂代替了局部可的松软膏，并持续进行每日治疗。使用实施例 4 的霜剂后一天，患者发现水泡减小。重要的是，在使用实施例 4 的霜剂后 3 天伤处的瘙痒明显增加（痊愈及血液循环改善的标志），水泡及炎症已经消退。水泡在另外的 7 天内吸干，受损的皮肤脱落，留下皮肤色素的微弱改变。

[0273] 实施例 10

[0274] 在这个实施例中，本发明的方法被用来治疗热烫伤引起的红斑和炎症症状。

[0275] 一名患者因熔化的塑料粘在皮肤上导致 3-4mm 深、12mm 直径的烫伤。形成的伤痕的直径为 25mm。患者将这只手腕在流动的冷水中浸了 3-5 分钟，在除去水之后，使用实施例 4 的霜剂。3 分钟后，所有的疼痛感消失，6 小时内红斑消失。烫伤处用实施例 4 的霜剂保持湿润并用绷带包裹 3 天。在创伤处没有出现水泡，但仍有一处凹陷，并最终形成结痂。在后面的 2 周内偶尔使用该霜剂，2 周后结痂消失，留有一个伤痕。伤痕不是瘢痕疙瘩，或很容易看出来，而且没有出现表皮增厚。

[0276] 实施例 11

[0277] 在这个实施例中,用本发明的方法治疗酒糟鼻引起的红斑及炎症症状。

[0278] 第一名患者在面颊上患有持续的酒糟鼻已经至少 5 年了,在症状最严重的夏天,使用实施例 4 的霜剂 2 周。尽管症状仍然明显,但出现了很明显的改善。另外第 2 名有类似病因的患者在每日使用实施例 4 的霜剂后 6 周内可见症状完全消失。

[0279] 实施例 12

[0280] 在这个实施例中,采用本发明的方法治疗日光灼伤的症状。

[0281] 一名皮肤被日光严重灼伤并对接触很敏感的病人使用实施例 4 的霜剂,在创伤后 15 分钟,令人惊讶地,疼痛在几分钟内缓解,而令人惊讶的是,通常在这种灼伤的情况下出现的表皮剥脱没有发生。

[0282] 实施例 13

[0283] 在这个实施例中,采用本发明的方法来治疗雀斑。

[0284] 一名受试者的面颊上有一个大的雀斑,在一个月的时间内,在雀斑处局部使用实施例 4 的霜剂,治疗后仅可分辨出雀斑与背景的边界,但其颜色变淡以致不经意观察时不明显。这是一个令人惊讶的结果,因为这个有问题的雀斑已经存在了超过 20 年。

[0285] 实施例 14

[0286] 在这个实施例中,一名深色皮肤的受试者身上有一个锐利和出血的割伤。大约 30mm 长。在用绷带将伤口边缘拉合之前用实施例 4 的霜剂敷在伤口上。令人惊讶地,第二天伤口不再显现典型的红色且不再需要绷带使伤口保持在一起。更令人惊讶的是这种炎症反应后典型的瘢痕没有出现。并且这种瘢痕周围的色素沉着也没有出现。

[0287] 制备以下的药物组合物,其适用于本发明的方法。在下面的实施例中,“VPCS”指“重要的个人护理服务”。

[0288] 药物组合物实施例 15

[0289] 按以下配方制备依照本发明的洗液,用于治疗痤疮引起的红斑以及炎症反应。将以下成分混合。

[0290]

成分	w/w 百分比
十六烷基醇	0.75
C12-15 乙醇苯甲酸酯	5
羟基茴香醚丁酸酯	0.1
PEG-100 硬脂酸酯	0.25
水, 去离子水或蒸馏水	70.4
丙二醇	3.0
十二烷基亚氨基二丙酸生育酚磷酸酯	10.5
丙酮	10.0

[0291] 可选地,该组合物也可以包含一种抗生素,例如大约 1% (w/w) 的克林霉素盐酸

盐。进一步的选择是准备第二个容器,包含溶于适当溶剂(优选水或乙醇)中的克林霉素盐酸盐溶液(组合物总重量的 1% w/w)。使用的溶剂的量可以将大约 2 克的克林霉素盐酸盐溶解在大约 3cc 的溶剂中。两个容器可以放在一个单独的可销售的包装内,包括一份应将两个容器的成分在组合物应用到皮肤前充分混和的说明书。

[0292] 对于每只 3cc 的第二个容器中的溶液,第一个容器中包含大约 20 克的组合物。另一种方法包括将第一个容器中的组合物和第二个容器中克林霉素溶液依次使用,使得两部分组分在皮肤上混和。

[0293] 药物组合物实施例 16

[0294] 根据本发明治疗痤疮引起的红斑和炎症的方法中使用的霜剂通过将以下成分混和而生产。

[0295]

成分	W/w 百分比
十六烷基硬脂酰乙醇酯	1.25
C12-15 乙醇苯甲酸酯	5
羟基茴香醚丁酸酯	0.01
PEG-100 硬脂酸酯	0.85
水, 去离子水或蒸馏水	69.1
丙二醇	3
十二烷基亚氨基二丙酸生育酚磷酸酯	10.5
丙酮	10

[0296] 可选地,该组合物也可以包含一种角质分离剂,例如大约 1% w/w 量的水杨酸。

[0297] 药物组合物实施例 17

[0298] 根据本发明治疗痤疮引起的红斑的方法中使用的凝胶通过将以下组分合并而制备。

[0299]

成分	W/w 百分比
水, 去离子水或蒸馏水	50.65
Veegum. RTM. (R. T. Vanderbilt Co.)	1.5
羧基乙烯基聚合物(酸)	1
二异丙醇胺	0.75
乙醇, 200 度	30.1
十二烷基亚氨基二丙酸生育酚磷酸酯	15

[0300] 可选地,该生育酚磷酸酯复合物凝胶组合物也可以包含一种抗生素,例如大约 2% w/w 的克林霉素盐酸盐。进一步的选择是在第二个容器中含有制备的克林霉素磷酸酯(凝胶总重量的 3% w/w)。

[0301] 药物组合物实施例 18

[0302] 用林可霉素代替实施例 15-17 中的克林霉素或水杨酸。

[0303] 药物组合物实施例 19

[0304] 用四环素代替实施例 15-17 中的克林霉素或水杨酸。

[0305] 药物组合物实施例 20

[0306] 将 15mg 的 Carbomer 加入到蒸馏水中(495mg)并搅拌。继续搅拌大约 45 分钟。加入溶于蒸馏水(4.9ml)中的氢氧化钠(4.09mg)并继续搅拌 10 分钟。向搅拌的溶液中加入乙醇(150ml)及甲基水杨酸(1mg),然后加入十二烷基氨基二丙酸生育酚磷酸酯(50%水溶液)(400mg)及蒸馏水(80ml)。搅拌得到的混合物直到形成均匀的凝胶。将 20g 的凝胶样品与溶于蒸馏水(3ml)的克林霉素(800mg)溶液混和,形成一种凝胶,每克凝胶含有大约 17gTPC 及 34.4mg 克林霉素盐酸盐。该凝胶适用于按本发明治疗痤疮引起的红斑和炎症的方法。

[0307] 药物组合物实施例 21

[0308] 根据实施例 20 的步骤,制备以下根据本发明治疗与痤疮有关的红斑和炎症的方法中包括四环素的凝胶制剂。

[0309]

成分	W/w 百分比
十二烷基氨基二丙酸生育酚磷酸酯	20
四环素	2
乙醇	20
PEG-8 癸酸酯	6
胶体 mg 硅酸铝	2.5
羟乙基甲基纤维素	0.75
柠檬酸	0.05
水	适量

[0310] 得到的产物具有良好的稳定性,并且对治疗痤疮引起的红斑和炎症反应有效。

[0311] 药物组合物实施例 22

[0312] 根据以下配方制备依照本发明用于治疗痤疮引起的红斑和炎症反应的方法中的液体凝胶组合物。

[0313]

成分	W/w 百分比
十二烷基氨基二丙酸生育酚磷酸酯	15
维生素 A	0.5
Carbomer. RTM. 940	1
氢氧化钠调节至需要的 pH	适量
水	适量

[0314] 本发明的组合物可以用于折磨痤疮患者的皮肤。可定期使用一段时间直到痤疮引起的红斑和炎症得到控制。优选的治疗方案包括每天使用该组合物 1 至 4 次。

[0315] 化妆品实施例 23

[0316] 按以下配方制备根据本发明用于治疗或预防日光灼伤引起的红斑或炎症的方法中的一种防晒剂洗液。

[0317]

	成分	% w/w	供应商
A)	Brij 72(POE 2 硬脂醚)	0.5	Unichema Americas
	Emerest 132(硬脂酸)	2.0	Cognis
	Pelemol PDD (丙二醇二辛酸酯/辛酸酯)	10.0	Phoenix
	Drakeol 9(LT 矿物油)	9.0	Penreco
	Brij 721(POE 21 硬脂醚)	1.0	Uniqema Americas
	辛基对甲氧基肉桂酸	7.0	
	Benzophenane-3	2.0	
	Dicorning 200 Fluid (二甲硅油)	1.0	
	Propyl Paraben	0.1	
B)	Cabopol Ultrez 10 混悬液 3%	5.0	
	水	10.0	
C)	TEA99%	1.2	
	蒸馏水	10.0	
	甲基 paraben	0.25	
	十二烷基亚氨基二丙酸生育酚磷酸酯 —40%，含 DMDMH	7.5	
	蒸馏水适量	33.45	

[0318] A 和 C 分别加热到 80°C，将 A 加入到 C 中，同时用匀浆器混和 2-3 分钟。将混合物从匀浆器中取出，加入 B(已经被加热到 70°C)，然后将产物冷却到室温。

[0319] 化妆品组合物实施例 24

[0320] 根据以下配方制备依照本发明的用于治疗或预防由牙龈炎引起的 红斑及炎症的方法中的牙膏。

[0321]

	成分	%w/w	供应商
A)	山梨醇 USP	15.0	
	40% 十二烷基氨基二丙酸生育酚磷酸酯	7.5	
B)	甘油 USP 96%	10.0	Firmenich
	三氯生	0.3	
	糖精钠 USP 40/60 目	0.2	
	Veegum D-颗粒	2.0	
	薄荷油	1.1	
	Stepanol WA/100(十二烷基硫酸钠)	2.2	
C)	Veegum HF-6% (Ag/Al 硅酸盐)	16.64	
	蓝色 1 号 FD+C (0.6%)	0.06	
D)	Na-CMC 7 H 5%	45.0	

[0322] 将 A 中的组分合并在一起,然后将 B 中的组分加入到 A 中并混和至均一。然后加入 C 并混和至均一,最后,缓慢地加入 D 并混和至均一。

[0323] 加入适量柠檬酸调节 pH 至 5.9 至 6.3。

[0324] A 和 B 分别加热到 70°C,然后将 A 加入到 B 中,将混和物冷却至 25°C,然后加入 C,调节 pH。

[0325] 实施例 25

[0326] 采用上面的实施例 19 中的步骤生产以下的抗炎症吸手液和浴液组合物,用于根据本发明的治疗或预防炎症的方法。

[0327]

成分	% WW	供应商
十二烷基氨基二丙酸生育酚磷酸酯—30%	5.0	VPCS
抗坏血酸钠磷酸酯 (SAP)95-99%	1.5	BASF
羟乙基纤维素	0.5	HERCULES
含防腐剂、颜料的去离子水	q. s. ad100%	

[0328] 实施例 26

[0329] 根据以下配方制备本发明中用于治疗或预防紫外线引起的红斑的方法的抗炎症洗面液。

[0330]

成分	% WW	供应商
十二烷基氨基二丙酸生育酚磷酸酯—30%	3.0	VPCS
抗坏血酸钠磷酸酯 (SAP)99%	2.1	BASF
羧甲基纤维素钠—7HF5%	35.0	DOW
含防腐剂、颜料的去离子水	q. s. ad100%	

[0331] 实施例 27

[0332] 根据以下配方制备本发明中用于治疗或预防光照老化的方法中的洗面奶。

[0333]

成分	% WW	供应商
十二烷基亚氨基二丙酸生育酚磷酸酯—30%	7.0	VPCS
十二烷基亚氨基二丙酸抗坏血酸磷酸酯 (LAAP) 6%	15.0	VPCS
Natrasol250HHR-4%	42.00	
防腐剂, 颜料、芳香剂 DEI, 去离子水	q. s. ad100%	

[0334] 实施例 28

[0335] 根据以下配方制备本发明中用于治疗或预防日光灼伤引起的红斑和炎症的方法的洗液。

[0336]

	成分	% WW	供应商
A)	Brij72-POE 2 硬脂醚	0.5	Uniqema Americas
	Emerest 132(硬脂酸)	2.0	Cognis
	Pelemol (PDD)-(丙二醇二辛酸酯/辛酸酯)	10.0	Phoenix
	Drake oil 9(LT 矿物油)	9.0	Penreco
	Brij721(POE 21 硬脂醚)	1.0	Uniqema Americas
	辛基对甲氧基肉桂酸	7.0	ISP
	Benzophenane-3	2.0	ISP
	Dow Corning 200 Fluid(二甲硅油)	1.0	Dow Corning
	Propyl Paraben	0.1	Clariant Corp.
B)	Cabopol Ultrez10 混悬液 3%	5.0	B. F. Goodrich
	蒸馏水	7.5	
C)	TEA99%	1.2	Union Carbide
	甲基 paraben	0.25	Clariant Corp.
	十二烷基亚氨基二丙酸生育酚磷酸酯—30%	10.0	VPCS
	蒸馏水	q. s. 100%	

[0337] A 和 C 分别加热到 80°C, B 加热到 70°C。将 A 加入到 C 中,用匀浆器混和 2-3 分钟。将混合物从匀浆器中取出,正常搅拌并加入 B,然后将产物冷却到室温。

[0338] 实施例 29

[0339] 根据以下配方制备本发明中用于治疗或预防因自由基导致的皮肤损伤引起的红斑和炎症的方法中的吸手液和浴液。

[0340]

	成分	% WW	供应商
A)	Brij72-POE 2 硬脂醚	0.5	Uniqema Americas
	Emerest 132—硬脂酸	2.0	Cognis
	Pelemol PDD—丙二醇二辛酸酯/辛酸酯	10.0	Phoenix
	Drake oil9-LT 矿物油	9.0	Penreco
	Brij 721-POE 21 硬脂醚	1.0	Uniqema Americas
	辛基对甲氧基肉桂酸	5.0	ISP
	Dow Corning 200 Fluid—二甲硅油	1.0	Dow Corning
	Propyl Paraben	0.1	Clariant Corp.
B)	Cabopol Ultrez 10 混悬液 3% Escalol577	5.05.0	B. F. GoodrichISP
	蒸馏水	7.5	
C)	TEA99%	1.2	Union Carbide
	蒸馏水	12.5	

	甲基 paraben	0.25	Clariant Corp.
	十二烷基氨基二丙酸生育酚磷酸酯 -30%	10.0	VPCS
	蒸馏水	q. s. 100%	

[0341] A 和 C 分别加热到 80°C, B 加热到 70°C。将 A 加入到 C 中,用匀浆器混和 2-3 分钟。将混合物从匀浆器中取出,加入 B,然后将产物冷却到室温。

[0342] 实施例 30

[0343] 根据以下配方制备本发明中用于治疗或预防日光灼伤引起的红斑和炎症的方法中的保护性洗液。

[0344]

	成分	% WW	供应商
A)	Brij72-POE2 硬脂醚	0.5	Uniqema Americas
	Emerest132—硬脂酸	2.0	Cognis
	Pelemol PDD—丙二醇二辛酸酯 / 辛酸酯	10.0	Phoenix
	Drake oil9-LT 矿物油	9.0	Penreco
	Brij721-POE21 硬脂醚	1.0	Uniqema Americas
	Escalol567	6.0	ISP
	Benzophenone-3	2.0	ISP
	Dow Corning200Fluid—二甲硅油	1.0	Dow Corning
	Propyl Paraben	0.1	Clariant Corp.
B)	Cabopol Ultrez10 混悬液 3%	5.0	B. F. Goodrich
	蒸馏水	7.5	
C)	TEA-99%	1.2	Union Carbide
	蒸馏水	12.5	
	甲基 paraben	0.25	Clariant Corp.
	十二烷基氨基二丙酸生育酚磷酸酯 -30%	10.0	VPCS
	蒸馏水	q. s. 100%	

[0345] 步骤

[0346] A 和 C 分别加热到 80°C, B 加热到 70°C。将 A 加入到 C 中,用匀浆器混和 2-3 分钟。将混合物从匀浆器中取出,正常搅拌并加入 B,然后将产物冷却到室温。

[0347] 实施例 31

[0348] 根据以下配方制备本发明中用于治疗的皮肤洗液。

[0349]

	成分	% WW	供应商
A)	Brij72-POE2 硬脂醚	0.5	Uniqema Americas
	Emerest132—硬脂酸	2.0	Cognis
	Pelemol PDD—丙二醇二辛酸酯 / 辛酸酯	10.0	Phoenix
	Drake oil9-LT 矿物油	9.0	Penreco
	Brij 721-POE 21 硬脂醚	1.0	Uniqema Americas
	Escalol587	5.0	ISP
	Benzophenone-3	2.0	ISP
	Dow Corning200Fluid—二甲硅油	1.0	Dow Corning
	Propyl Paraben	0.1	Clariant Corp.
B)	Cabopol Ultrez10 混悬液 3%	5.0	B. F. Goodrich
	蒸馏水	7.5	
C)	TEA-99%	1.2	Union Carbide
	蒸馏水	12.5	
	甲基 paraben	0.25	Clariant Corp.
	十二烷基氨基二丙酸生育酚磷酸酯 -30%	10.0	VPCS
	蒸馏水	q. s. 100%	

[0350] 步骤

[0351] A 和 C 分别加热到 80℃, B 加热到 70℃。将 A 加入到 C 中,用匀浆器混和 2-3 分钟。将混合物从匀浆器中取出,加入 B,然后将产物冷却到室温。

[0352] 实施例 32

[0353] 根据以下配方制备本发明中用于治疗的水包油乳液。

[0354]

	成分	% WW	供应商
A)	Brij72-POE2 硬脂醚	0.5	Uniqema Americas
	Emerest132—硬脂酸	2.0	Cognis
	Pelemol PDD—丙二醇二辛酸酯 / 辛酸酯	10.0	Phoenix
	Drake oil9-LT 矿物油	9.0	Penreco
	Brij721-POE21 硬脂醚	1.0	Uniqema Americas
	Escalol557	5.0	ISP
	Dow Corning200Fluid—二甲硅油	1.0	Dow Corning
	Propyl Paraben	0.1	Clariant Corp.
B)	Cabopol Ultrez10 混悬液 3%	5.0	B. F. Goodrich
	蒸馏水	7.5	
C)	TEA-99%	1.2	Union Carbide
	TiO ₂	2.0	Tayka
	蒸馏水	12.5	
	甲基 paraben	0.25	Clariant Corp.
	十二烷基氨基二丙酸生育酚磷酸酯 -30%	10.0	VPCS
	蒸馏水	q. s. 100%	

[0355] A 和 C 分别加热到 80℃, B 加热到 70℃。将 A 加入到 C 中,用匀浆器混和 2-3 分钟。将混合物从匀浆器中取出,加入 B,然后将产物冷却到室温。

[0356] 实施例 33

[0357] 根据以下配方制备本发明中用于治疗或预防皱纹的水包油乳液。

[0358]

	成分	% WW	供应商
A)	Brij72-POE2 硬脂醚	0.5	Uniqema Americas
	Emerest132—硬脂酸	2.0	Cognis
	Pelemol PDD—丙二醇二辛酸酯 / 辛酸酯	10.0	Phoenix
	Drake oil9-LT 矿物油	9.0	Penreco
	Brij 721-POE21 硬脂醚	1.0	Uniqema Americas
	Escalol597	10.0	ISP
	Dow Corning200Fluid—二甲硅油	1.0	Dow Corning
	Propyl Paraben	0.1	Clariant Corp.
B)	Cabopol Ultrez10—混悬液 3%	5.0	B. F. Goodrich
	蒸馏水	7.5	
C)	TEA-99%	1.2	Union Carbide
	氧化锌	2.0	Z-COTE—BASF
	蒸馏水	12.5	
	甲基 paraben	0.25	Clariant Corp.
	十二烷基氨基二丙酸生育酚磷酸酯 -30%	10.0	VPCS
	蒸馏水	q. s. 100%	

[0359] A 和 C 分别加热到 80℃, B 加热到 70℃。将 A 加入到 C 中,用匀浆器混和 2-3 分钟。将混合物从匀浆器中取出,正常搅拌并加入 B,然后将产物冷却到室温。

[0360] 实施例 34

[0361] 根据以下配方制备本发明中用于治疗或预防衰老皱纹线的油包水乳液。

[0362]

成分	% WW	供应商
A) Cetiol OE- 二-N- 辛基醚	23.0	Cognis
Dehymuls PGPH	5.0	Cognis
蜂蜡	0.5	Stahl&Pitsch
硬脂酸锌	0.5	Whittaker
padimate0	7.0	ISP
Avobenzone	2.0	
Dow Corning 200 Fluid- 二甲硅油	1.0	Dow Corning
B) 硫酸镁	0.3	
甘油 96%	5.0	Dow Chemical
十二烷基氨基二丙酸生育酚磷酸酯 -30%	6.67	VPCS
抗坏血酸钠磷酸酯 (SAP) -95-99%	1.0	BASF
蒸馏水	q. s. 100%	
C) Germall II	1.0	Sutton Lab, ISP

[0363] A 和 B 分别加热到 80℃。将 B 加入到 A 中并匀浆。乳化后,将混合物从匀浆器中取出,并用一个螺旋桨搅拌器使料液降温。在 30℃或 28℃,向料液中加入 C,然后将料液通过一个紧密安装的胶体磨,盖子 8-10。

[0364] 实施例 35

[0365] 根据以下配方制备本发明中用于治疗或预防干燥皮肤相关或导致的红斑和炎症的油包水洗手液和浴液。

[0366]

成分	% WW	供应商
A) Cetiol OE-Di- 二-N- 辛基醚	23.0	Cognis
Dehymuls PGPH	5.0	Cognis
蜂蜡	0.5	Stahl&Pitsch
硬脂酸锌	0.5	Whittaker
三乙醇胺水杨酸盐	7.0	ISP
Dow Corning 200 Fluid- 二甲硅油	1.0	Dow Corning
B) 硫酸镁	0.3	
MT 150 W	5.0	Tayca
甘油 96%	5.0	Dow Chemical
十二烷基氨基二丙酸生育酚磷酸酯 -30%	3.33	VPCS
十二烷基氨基二丙酸抗坏血酸磷酸酯 -6%	33.33	VPCS
抗坏血酸钠磷酸酯 (SAP) -95-99%	1.0	BASF
蒸馏水	q. s. 100%	
C) Germall II	1.0	Sutton Lab, ISP

[0367] A 和 B 分别加热到 80℃。将 B 加入到 A 中并匀浆。乳化后,将混合物从匀浆器中取出,并用一个螺旋桨搅拌器使料液降温。在 30℃或 28℃,向料液中加入 C,然后将料液通过一个紧密安装的胶体磨,盖子 8-10。

[0368] 实施例 36

[0369] 根据以下配方制备本发明中用于治疗方法中的皮肤防护用油包水乳液。

[0370]

成分	% WW	供应商
A) Cetiol OE-Di- 二-N- 辛基醚	23.0	Cognis
Dehymuls PGPH	5.0	Cognis
蜂蜡	0.5	Stahl&Pitsch
硬脂酸锌	0.5	Whittaker
Dow Corning 200 Fluid- 二甲硅油	1.0	Dow Corning
B) 硫酸镁	0.3	
氧化锌	5.0	Z-COTE-BASF
甘油 96%	5.0	Dow Chemical

	十二烷基氨基二丙酸生育酚磷酸酯-6%	10.0	VPCS
	蒸馏水	q. s. 100%	
C)	Germa11 II	1.0	Sutton Lab, ISP

[0371] A 和 B 分别加热到 80℃。将 B 加入到 A 中并匀浆。乳化后,将混合物从匀浆器中取出,并用一个螺旋桨搅拌器使料液降温。在 30℃或 28℃,向料液中加入 C,然后将料液通过一个紧密安装的胶体磨,盖子 8-10。

[0372] 实施例 37

[0373] 根据以下配方制备本发明中治疗方法中的面部皮肤用的油包水乳液。抗坏血酸磷酸酯复合物使皮肤有光泽。

[0374]

	成分	% WW	供应商
A)	Cetiol OE-Di-二-N-辛基醚	23.0	Cognis
	Dehymuls PGPH	5.0	Cognis
	蜂蜡	0.5	Stahl&Pitsch
	硬脂酸锌	0.5	Whittaker
	氨基苯甲酸	7.0	ISP
	胡莫柳酯	1.0	Witco
	Dow Corning 200 Fluid-二甲硅油	1.0	Dow Corning
B)	硫酸镁	0.3	
	甘油 96%	5.0	Dow Chemical
	十二烷基氨基二丙酸生育酚磷酸酯-30%	5.0	VPCS
	十二烷基氨基二丙酸抗坏血酸磷酸酯-30%	5.0	VPCS
	蒸馏水	q. s. 100%	
C)	Germa11 II	1.0	Sutton Lab, ISP

[0375] A 和 B 分别加热到 80℃。将 B 加入到 A 中并匀浆。乳化后,将混合物从匀浆器中取出,并用一个螺旋桨搅拌器使料液降温。在 30℃或 28℃,向料液中加入 C,然后将料液通过一个紧密安装的胶体磨,盖子 8-10。

[0376] 实施例 38

[0377] 根据以下配方制备本发明中用于治疗或预防最常见的皮肤疾病包括湿疹的用于日光防护的油包水乳液。

[0378]

成分	% WW	供应商
A) Cetiol OE—二-N-辛基醚	23.0	Cognis
Dehymuls PGPH	5.0	Cognis
蜂蜡	0.5	Stahl&Pitsch
硬脂酸锌	0.5	Whittaker
苯基苯咪唑磺酸	7.0	ISP
Cinoxate	2.0	ISP
Dow Corning 200 Fluid—二甲硅油	1.0	Dow Corning
B) 硫酸镁	0.3	
甘油 96%	5.0	Dow Chemical
十二烷基氨基二丙酸生育酚磷酸酯和十二烷基氨基二丙酸抗坏血酸磷酸酯 -30%	10.0	VPCS
蒸馏水	44.7	
C) Germall II	1.0	Sutton Lab, ISP

[0379] A 和 B 分别加热到 80℃。将 B 加入到 A 中并匀浆。乳化后,将混合物从匀浆器中取出,并用一个螺旋桨搅拌器使料液降温。在 30℃或 28℃,向料液中加入 C,然后将料液通过一个紧密安装的胶体磨,盖子 8 -10。

[0380] 实施例 39

[0381] 根据以下配方制备本发明中用于促进皮肤健康的方法中采用的油包水乳液。

[0382]

成分	% WW	供应商
A) Cetiol OE—二 -N- 辛基醚	23.0	Cognis
Dehymuls PGPH	5.0	Cognis
蜂蜡	0.5	Stahl&Pitsch
硬脂酸锌	0.5	Whittaker
Padimate 0	7.0	ISP
二羟苯酮	2.0	ISP
Dow Corning 200 Fluid—二甲硅油	1.0	DowCorning
B) 硫酸镁	0.3	
甘油 96%	5.0	DowChemical
十二烷基氨基二丙酸生育酚磷酸酯 -30%	10.0	VPCS
蒸馏水	44.7	
C) GermallIII	1.0	SuttonLab, ISP

[0383] A 和 B 分别加热到 80℃。将 B 加入到 A 中并匀浆。乳化后,将混合物从匀浆器中取出,并用一个螺旋桨搅拌器使料液降温。在 30℃或 28℃,向料液中加入 C,然后将料液通过一个紧密安装的胶体磨,盖子 8-10。

[0384] 实施例 40

[0385] 根据以下配方法制备本发明中用于治疗或预防酒糟鼻引起的红斑或炎症的方法中用于全身保护的油包水乳液。

[0386]

成分	% WW	供应商
A) Cetiol OE—二 -N- 辛基醚	23.0	Cognis
Dehymuls PGPH	5.0	Cognis
蜂蜡	0.5	Stahl&Pitsch
硬脂酸锌	0.5	Whittaker
辛基对甲氧基肉桂酸	7.0	ISP
甲基邻氨基苯甲酸酯	2.0	
Dow Corning 200 Fluid—二甲硅油	1.0	Dow Corning
B) 硫酸镁	0.3	
甘油 96%	5.0	Dow Chemical
十二烷基氨基二丙酸生育酚磷酸酯 -30%	10.0	VPCS
蒸馏水	44.7	
C) Germall	1.0	Sutton Lab, ISP

[0387] A 和 B 分别加热到 80℃。将 B 加入到 A 中并匀浆。乳化后,将混合物从匀浆器中取出,并用一个螺旋桨搅拌器使料液降温。在 30℃或 28℃,向料液中加入 C,然后将料液通过一个紧密安装的胶体磨,盖子 8-10。

[0388] 实施例 41

[0389] 按以下配方制备本发明中用于预防或治疗日光灼伤引起的红斑和炎症的方法中使用的硅酮防晒剂。

[0390]

成分	% WW	供应商
聚甘油 -4 异硬脂酸和 16 烷基二甲基硅油 Copo101 和己基月桂酸酯	10.00	BASF
Crephor GS32	0.60	
甘油基三榆树酸	3.00	
十六烷基 methicone	2.00	
C12-C15 烷基苯甲酸盐	5.00	
Cyclomethicone	8.85	Dow Corning
Z Cote HP-1- 氧化锌和 Dimethicone	5.00	BASF
苯基 Trimethicone	7.00	Dow Corning

Uvinol 二氧化钛	3.00	BASF
黄原胶	0.10	
甘油	3.00	
去离子水	q. s. 100%	
EDTA 二钠	0.10	Dow Corning
十二烷基氨基二丙酸生育酚磷酸酯-30%	3.33	VPCS
十二烷基氨基二丙酸抗坏血酸磷酸酯-30%	6.67	VPCS
香味剂、防腐剂	q. s.	

[0391] 实施例 42

[0392] 根据以下配方制备本发明中用于治疗方法的保护性香波和调节剂。

[0393]

成分	% WW	供应商
十二烷基 (1) 醚硫酸钠	5.00	
古柯氨基丙基甜菜碱	1.50	
Merquat550	5.00	
CocamideMEA	2.00	
Cinnamidopropyl trimonium chloride(cate)	4.00	
十二烷基氨基二丙酸生育酚磷酸酯-30%	2.00	VPCS
香味剂、防腐剂	q. s. asdesired	
去离子水	q. s. ad100%	

[0394] 用柠檬酸调节 pH 至 6.0-6.5

[0395] 实施例 43

[0396] 根据以下配方制备本发明中用于治疗或预防头皮屑相关的红斑和炎症的方法中使用的保护性头发漂洗护发剂。

[0397]

成分	% WW	供应商
二硬脂酰二甲基铵盐	2.0	
Brij 721-POE 21 硬脂酰醚	1.0	UniqemaAmericas
硬脂酰乙醇	1.0	
十二烷基亚氨基二丙酸生育酚磷酸酯和十二烷基亚氨基二丙酸抗坏血酸磷酸酯 -30%	2.0	VPCS
香味剂、防腐剂	q. s. asdesired	
去离子水	q. s. ad100%	

[0398] 实施例 44

[0399] 根据以下配方制备用于治疗或预防头皮屑有关的红斑和炎症的方法中使用的头发和皮肤的保护性喷雾剂。

[0400]

成分	% WW	供应商
UvinolMS-40	2.00	BASF
MasilSF19	1.00	BASF
DL 泛醇	2.00	BASF
十二烷基氨基二丙酸生育酚磷酸酯 -30%	3.00	VPCS
Peg40 蓖麻油	0.50	BASF
柠檬酸	q. s. asdesired	
防腐剂, 香味剂	q. s. asdesired	
乙醇 / 水 50/50	q. s. ad100%	

[0401] 药物组合物实施例 45

[0402] 根据以下方法制备本发明中用于治疗的方法中的水凝胶组合物。

[0403]

组分	W/w 百分比
油烯基氨基戊酸视黄基磷酸酯	15
Carbomer. RTM. 940	1
氢氧化钠调节至需要的 pH	QS
水	QS

[0404] 实施例 46

[0405] 根据实施例 4 中的步骤制备本发明的方法中的霜剂。

[0406]

A 相	W/W
去离子水甘油自由碱形式的精氨酸 EDTA 三钠 Carbomer (Carbopol Ultrez10) 2 十二烷基氨基二丙酸生育酚磷酸酯 1	5 9 . 0 0 % 5.001.740.050.508.64
B 相	
Cetearyl Alcohol (和) Cetareth-20 (Phenoxyol T) 3 硬脂酸甘油酯 (Emerest2400) 4 异丙基豆蔻酸酯 (Pelemol IPM) 3 十六烷基己酸酯 (Pelemol168) 3 异十六烷基榆树酸酯 (Pelemol ICB) 3 油烯基顺芥子酸酯 (Cetiol J-600) 4	2.001.005.003.503.503.00
Dimethicone (Dow200,100cSt.) 5	0.50
C 相	
去离子水三乙醇胺 (99%)	5.000.50
D 相	
丙烯基甘油 (和) Diazolidinyl 尿素 (和) Methylparaben (和) Propylparaben (Germaben II) 6	1.00 100.00%

[0407] Example47

[0408]

A 相	W/W
去离子水甘油 EDTA 三钠精胺酸作为游离碱卡伯姆 (Carbopol Ultrez10) 2 Lauryliminodipropionic Acid Ascorbyl Phosphatel	6 5 . 0 0 % 5.000.051.740.502.60
B 相	
Cetearyl Alcohol (和) Cetareth-20 (Phenoxyol T) 3 硬脂酸甘油酯 (Emerest 2400) 4 豆蔻酸异丙酯 (Pelemol IPM) 3 十六烷基 Ethylhexanoate (Pelemol 168) 3 异十六烷基山崩酸酯 (Pelemol ICB) 3 01eylel Erucate (Cetiol J-600) 4	2.001.005.003.503.503.00
二甲基硅油 (Dow 200,100cSt.) 5	0.50
C 相	
去离子水三乙醇胺 (99%)	5.000.50
D 相	

丙二醇 (和) Diazolidinyl Urea (和) 对羟基苯甲酸甲酯 (和) 对羟基苯甲酸丙酯 (Germaben II)6	1.00
	100.00%

[0409] 药物组合物实施例 48

[0410] 根据以下配方制备本发明中用于治疗的方法中的水凝胶组合物。

[0411]

成分	W/w 百分比
生育三烯酸磷酸酯组氨酸复合物	15
维生素 A	0.5
Carbomer. RTM. 940	1
氢氧化钠调节至需要的 pH	QS
水	QS

[0412] 药物组合物实施例 49

[0413] 根据以下配方制备本发明中用于治疗的水凝胶组合物。

[0414]

成分	W/w 百分比
十六烷基亚氨基二丙酸 P: 生育三烯酸 P:	15
抗坏血酸磷酸二酯	
维生素 A	0.5
卡波姆 .RTM. 940	1
氢氧化钠调节至需要的 pH	QS
水	QS

[0415] 小结

[0416] 以上的实施例说明了本发明的方法具有治疗和预防皮肤病的特性。

[0417] 本文说明书及权利要求中使用的词语“包括”及词语“包括”的各种形式并不限制要求保护的本发明排除任何的改变或增加。

[0418] 对本发明的修改和改进对于本领域的专业人员来说是容易而显然的。这种修改和改进在本发明的范围之内。