



(21) 申請案號：103125491

(22) 申請日：中華民國 103 (2014) 年 07 月 25 日

(51) Int. Cl. :

*A61K31/164 (2006.01)**A61K31/575 (2006.01)**A61K31/20 (2006.01)**A61K31/573 (2006.01)**A61P17/00 (2006.01)*

(30) 優先權：2013/07/25

美國

61/858,513

2013/10/28

美國

61/896,215

2014/03/20

美國

61/968,078

2014/05/30

美國

62/005,702

(71) 申請人：艾柏汀 綺麗兒 李 (美國) EBERTING, CHERYL LEE (US)

美國

(72) 發明人：艾柏汀 綺麗兒 李 EBERTING, CHERYL LEE (US)

(74) 代理人：閻啟泰；林景郁

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：27 項 圖式數：2 共 59 頁

(54) 名稱

用於表皮修復和皮膚疾患治療的配方

FORMULATIONS FOR EPIDERMAL REPAIR AND TREATMENT OF DERMATOLOGICAL DISEASES AND DISORDERS

(57) 摘要

本發明內容針對皮膚製劑及其以下方面的應用：修復和重建破壞的表皮屏障，抑制炎症反應，重建適當的環境以保持共生微生物群落平衡，以及抑制表皮(哺乳動物皮膚最外層)上的病原微生物的生長。

The present disclosure is directed to dermatological formulations and their use for repairing and restoring a disrupted epidermal barrier, inhibiting inflammation, restoring a proper environment for maintaining a balanced symbiotic microbiome, and inhibiting the growth of pathogenic microorganisms in the epidermis - the outer layer of mammalian skin.



圖1

201513853

發明摘要

※ 申請案號：103125491

※ 申請日：103.7.25

※IPC 分類：

A61K31/164 (2006.01)

A61K31/575 (2006.01)

A61K31/50 (2006.01)

A61K31/573 (2006.01)

A61P17/00 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

用於表皮修復和皮膚疾患治療的配方

FORMULATIONS FOR EPIDERMAL REPAIR AND TREATMENT OF
DERMATOLOGICAL DISEASES AND DISORDERS

【中文】

本發明內容針對皮膚製劑及其以下方面的應用：修復和重建破壞的表皮屏障，抑制炎症反應，重建適當的環境以保持共生微生物群落平衡，以及抑制表皮（哺乳動物皮膚最外層）上的病原微生物的生長。

【英文】

The present disclosure is directed to dermatological formulations and their use for repairing and restoring a disrupted epidermal barrier, inhibiting inflammation, restoring a proper environment for maintaining a balanced symbiotic microbiome, and inhibiting the growth of pathogenic microorganisms in the epidermis - the outer layer of mammalian skin.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（ 1 ）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

無

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

用於表皮修復和皮膚疾患治療的配方

FORMULATIONS FOR EPIDERMAL REPAIR AND TREATMENT OF
DERMATOLOGICAL DISEASES AND DISORDERS

【技術領域】

【0001】 本發明為護膚品配方及其在修復和重建表皮受損屏障中的應用。本發明製劑被設計用於補充並修復表皮中的天然脂質成分，抑制炎症反應，重建維持表皮菌群平衡所需條件，並抑制表皮（哺乳動物皮膚的外層）中致病性微生物的生長。本發明製劑對治療患有皮膚或黏膜疾患（如表皮損傷、炎症以及某些致病菌二重感染）的個體十分有效。

【背景】

【0002】 人類皮膚由數個形態學各異的層次組成。皮膚的最外層為表皮，根據不同部位可由 4 至 5 個亞層構成，從外到內分別為角質層，透明層（僅在較厚皮膚中存在，如手掌及腳掌）、顆粒層、棘層及基底層。

【0003】 表皮的下面數層被稱為「活性表皮」，產生動態持續自我更新的組織，並最終形成角質層—暴露於外界環境的最外層。被稱為角質形成細胞的皮膚細胞在基底層中生長並分裂，在其向外經過棘層、顆粒層到角質層的遷移過程中，其結構及成分發生了一系列的變化，最終分化成為組成角質層的角化細胞。

【0004】 角質層的角化細胞為扁平的死細胞，大部分由角蛋白絲和水份組成，並由一層緻密的交聯蛋白層（「角質化包膜」）所包圍，而該層又

化學性連接於一脂質包膜。脂質包膜在堆積的數層角化細胞之間形成介面，在親水性的角化細胞之間構成了一個非極性的親脂層。角化細胞間的脂質層是由神經醯胺、膽固醇、膽固醇酯及游離脂肪酸等多種成分構成的複合基質。雖然估計值不一，但曾有設計完善、對照嚴格的研究顯示這些脂質層按照重量平均由大約 47% 的神經醯胺、24% 的膽固醇、18% 的膽固醇酯和 11% 的脂肪酸組成 (Norlén 等人，與在體皮膚屏障功能物理參數相關的人類角質層脂質成分個體間及個體內差異。《皮膚病學研究雜誌》1999 年 1 月；112(1):72-7)。這些脂質主要由角質形成細胞內的分泌細胞器，如板層小體或板層顆粒產生。當角質形成細胞到達顆粒層/角質層交界處，這些板層顆粒即與細胞膜融合並釋放內容物到細胞外。釋放後這些脂質自行排列成板層，形成角質層的獨特分子特徵。

【0005】 表皮的角質層主要控制皮膚的水透屏障功能，這一功能對於防止皮膚過度乾燥及其下方組織脫水具有重要作用。三個主要因素促成了角質層內這一水透屏障的建立：第一，細胞間的疏水脂質形成了整個角質層內唯一的連續通路，從而阻斷了水分子的運輸。第二，疏水包膜包裹的角化細胞互相之間通過名為角質橋粒的特異性連接細胞器緊密相連。第三，細胞內和細胞外的吸濕成分，即天然保濕因子，特異性地在角質層的外層保留水份。

【0006】 此外，人類皮膚角質層中的細胞間脂質在平行於皮膚表面的兩個平面內構成雙層結構（按順序排列的脂質分子構成的延長的板層），重複距離約為 6 和 13 奈米。這些分層結構分別被稱為短週期相和長週期相。這些分層結構內大多數外側脂質以緊密壓縮的斜方晶狀態高度順序排列。

除長週期相以外，斜方晶壓縮排列被認為對於正常屏障功能起重要作用。

【0007】 目前認為，需要角質層的脂質基質中的脂肪酸和脂質的長烷基鏈，才能誘導觀察到的神經醯胺和膽固醇組成物斜方晶框架形成。此外發現，使用膠帶剝離後電子顯微鏡下觀察到乾燥皮膚的最外層角化細胞之間高度順序排列的脂質板層結構消失。

【0008】 根據上述，已明確指出人類表皮包含脂質（主要為飽和脂質）、膽固醇和膽固醇酯及長鏈脂肪酸的複合不均質組成物，飽和脂質主要為不同種類的神經醯胺的組成物。脂質之此非均質混合物主要負責由健康人類皮膚形成之「表皮障壁」。

【0009】 健康、完整的表皮屏障對保護哺乳動物、尤其是人類免受外界侵害起到至關重要的作用。它可以作為預防有害病原體、刺激物、過敏源和其他有害化學物質入侵的物理屏障，同時還是多餘水份的出口，從而保護機體不受感染、刺激，避免脫水。此外，具有完整表皮屏障的健康人類皮膚在體溫調節中起到重要作用，並且提供相對較強的對抗磨損、戳刺等物理損傷的外層。

【0010】 反之，受到損傷及功能異常的表皮屏障是許多皮膚疾患的特徵性表現，包括特應性皮炎、乾燥症、魚鱗病、刺激性皮炎、過敏性接觸性皮炎、汗皰疹、脂溢性皮炎、銀屑病、所有類型的皮膚紅斑狼瘡（CLE）（包括急性、亞急性及慢性狼瘡）、酒渣鼻、痤瘡以及許多其他丘疹鱗屑性皮膚疾患。同樣，顯然地表皮屏障受損及功能異常也是許多（若非全部）類型的光線性皮膚病的特徵性表現，包括特發性、遺傳性、代謝性和外源性光線性皮膚病。目前普遍認為這種功能異常的屏障可導致在完整健康表

皮中存在的脂質類型發生紊亂——如缺乏、過剩或改變。此外，這些疾病的亞群中也曾出現表皮脫屑異常（一種過度的炎症反應）或表皮內天然抗菌脂質缺失或失衡。因此，亟需能夠修復受損表皮屏障並重建完整健康表皮屏障的治療性組成物。亦亟需使用該治療性組成物進行治療的方法。

【0011】 本發明製劑針對於皮膚疾病研究發現的表皮屏障中的多種缺損，並靶向性、協同性地發揮作用。本發明製劑補充受損皮膚中常常缺失的必要脂質種類，重建完整、健康的表皮屏障。這些配方中特別排除了患病皮膚中過多的皮膚脂質類型。除了補充必要脂質種類，本發明製劑還添加了特異性抗炎、抗微生物成分，以及建立適宜皮膚酸性 pH 值所需成分，使皮膚利於協同互利微生物群的存在，並避免有害或致病性微生物的侵入和二重感染。本製劑還添加了可建立並維持皮膚內適宜鈣離子梯度的成分，以誘導活性表皮合成並分泌脂質，尤其是神經醯胺，其由板層結構構成，對於建立完整、有效的表皮屏障起到重要作用。

【圖式簡單說明】

【0012】 圖 1 為一名皮膚紅斑狼瘡患者的胸部區域，應用本發明製劑治療前。

【0013】 圖 2 為同一病人的胸部區域，經過應用本發明製劑每日兩次，大約三周後。見後文示例部分描述。

【詳細說明】

【0014】 已發現外用包含鞘酯（例如植物鞘酯類，如神經醯胺 3）、膽固醇酯、超長鏈脂肪酸以及可選擇性地加入脂肪酸脂肪醇酯（如異硬脂醇異硬脂酸酯）的組成物可以用來治療表皮屏障受損和/或修復、補充或維

持有有效的表皮屏障。亦有研究發現甘草次酸，特別是 18 β -甘草次酸有抗炎、抗病毒、抗真菌、抗原蟲以及抗菌功效，當在本發明中與糖皮質激素和/或菸醯胺單純混合，或者與鞘酯、膽固醇酯、超長鏈脂肪酸以及選擇性地加入脂肪酸脂肪醇酯時，可增強糖皮質激素的抗炎作用，因此可用於治療表皮屏障受損和/或修復、補充或維持有效的表皮屏障。另有發現葡萄糖酸內酯可與本發明中的鞘酯、膽固醇酯、超長鏈脂肪酸及選擇性地加入脂肪酸脂肪醇酯混合，添加或不添加 18 β -甘草次酸和/或糖皮質激素和/或菸醯胺，可建立並維持表皮內的酸性 pH 值，對於治療表皮屏障受損和/或修復、補充或維持有效表皮屏障起到重要作用。還有研究發現本發明製劑可以通過重建患病表皮中受到破壞的鈣離子(Ca^{2+})梯度而增強療效。本發明製劑中的成分經過精心挑選，針對特異性皮膚疾患患者受損或患病表皮組織中的存在的特徵性缺損，可以產生協同作用。如後文中詳細描述，將介紹本發明製劑中的其他成分，以及這些成分的不同混合方式可通過針對特異性皮膚疾患中的特徵性缺損而表現出更強的療效。

【0015】 儘管不希望局限於任何一種理論，本發明中的成分和配方組成可通過補充皮膚中的天然脂質成分以協同性地修復和重建表皮屏障，同時亦糾正患病皮膚中常見的其他失衡，如 pH 值、鈣離子梯度改變，以及相關的菌群失調，並同時減少多種原因導致的炎症。

定義：

【0016】 本文使用的「表皮屏障」或「屏障」是指隔離並保護下方活性組織免受外界環境侵害的健康皮膚的特徵或屬性。表皮屏障的這些特徵或屬性可保護機體免受病原體感染，避免刺激物或過敏原導致的炎症以及

過度的經表皮失水等等。

【0017】 本文使用的「治療有效量」是指通過一次或反復多次使用而減輕或緩解症狀的任意量的特定成分或成分組合(即配方製劑)。治療有效量可以由本領域技術人員通過使用測試的常規試驗直接進行確定，也可以根據正在接受治療患者的主觀反應進行確定。在通過各成分協同作用重建表皮屏障的配方製劑中，可能會發現組合使用時每種成分的治療有效量低於這些成分單獨使用時的治療有效量。

【0018】 本文使用的「微生物組」是指特定的環境中微生物群(即微生物)、它們的遺傳成分(基因組等)及環境相互作用的總和。重要的是，皮膚可以被看作是一個支持存活於不同生態位上一系列共生微生物群落的生態系統。有研究描述了存活於這些不同生態位上微生物群及其與皮膚的天然免疫防禦系統之間共生相互作用特點，並開始深入瞭解該微生物群對健康和疾病之間平衡的影響(Gallo 和 Nakatsuji，微生物與皮膚的天然免疫防禦系統的共生。《皮膚病學研究雜誌》2011年10月；131(10): 1974-80)。對一些常見皮膚疾病的治療中，抗菌藥物的有效性在病理生理學上支持了其對微生物的作用。闡明基線皮膚微生物組是驗證調控微生物組具有對皮膚疾病治療的潛能的第一步。(Grice 等人，人體皮膚微生物組的局部解剖和時間多樣性。《科學》2009年5月29日；324(5931): 1190-2)。的確，銀屑病的初期研究(Gao 等人，銀屑病皮損中皮膚細菌生物群的實質性改變。《公共科學圖書館·綜合》2008; 3(7): e2719)和魚鱗病的動物模型(Scharschmidt 等人，聚絲蛋白缺乏會導致降低對刺激和半抗原炎性閾值的細胞旁屏障異常。《皮膚病學研究雜誌》2009年9月；124(3): 496-506)發現了與皮膚病相關的選擇性微生物

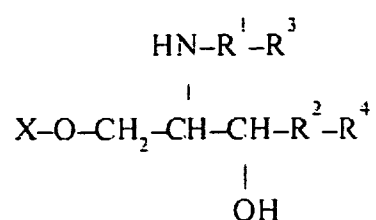
變化。因此，採用針對性療法來維持健康的皮膚可能不僅需要抑制致病細菌的生長，還需要促進共生細菌的生長(Grice 等人，人體皮膚微生物組的局部解剖和時間多樣性。科學 2009 年 5 月 29 日；324(5931): 1190-2)。

【0019】 儘管不希望局限於任何一種理論，但人們認為採用重建共生皮膚微生物組平衡的辦法可以治療特定類型的皮炎和其他皮膚病。因此，本發明製劑的目標之一便是糾正患病表皮的異常情況，以促進共生皮膚微生物組平衡的建立和維持。我們認為可以通過使用本發明製劑來實現這一點，並解決脂質組成的失衡，尤其是已知的可以抑制病原微生物生長、調節表皮 pH 值和表皮鈣梯度的脂質。此外，亦考慮添加使用具有已知抗菌活性且可特異性影響皮膚微生物組的成分。

所揭示之調配物的成分：

【0020】 表皮鞘脂是一類包括了諸如神經醯胺、醯基神經醯胺、甘神經醯胺或葡萄糖神經醯胺及鞘磷脂的脂類。所有這些化合物都含有一種鞘氨醇或通過鞘氨醇氨基上的醯胺鍵結合至醯基(非羥基)脂肪酸、 α -羥基脂肪酸或酯化 ω -羥基脂肪酸的、密切相關的「鞘氨醇鹼」(即二氫鞘氨醇、植物鞘氨醇或 6-羥基鞘氨醇)。在某些情況下，上述鞘脂類會包含通過糖苷鍵連接到鞘氨醇端羥基的糖類部分(即單糖或寡糖)。這樣的化合物被稱為葡萄糖神經醯胺。

【0021】 一般情況下，可以將鞘脂類描述為式 I 的化合物：



式 I

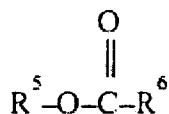
其中，X 可以是 H - 、單糖或寡糖；

R¹ 可以是 - (C=O) - 或 - CH₂ - ；

R² 可以是 - (CH=CH) - 或 - (CHOH) - CH₂ - ；

R³ 可以是下列之一：

- (a) C₁₀ - C₃₆ 烷基；
- (b) α-羥基-C₁₀ - C₃₆ 烷基；
- (c) ω-羥基-C₁₀ - C₃₆ 烷基；
- (d) α,ω-羥基-C₁₀ - C₃₆ 烷基；或
- (e) 式 II 定義的烷醯基：



式 II

其中

R⁵ 可以是二價 C₁₀ - C₃₆ 烷基或二價 α-羥基-C₁₀ - C₃₆ 烷基，

R⁶ 可以是一價 C₁₀ - C₃₆ 烷基(一價 C₁₈ - C₃₀ 烷基更佳)，或一價 α-羥基-C₁₀ - C₃₆ 烷基(一價 α-羥基-C₁₈ - C₃₀ 烷基更佳)，而

R⁴ 是 C₁₀ - C₂₀ 烷基。

【0022】 相對於上文提供的通用定義，「神經醯胺」是符合式 I 的化合物，其中

X 是 H - ；

R¹ 是 - (C=O) - ；

R^2 可以是 $-(CH=CH)-$ 或 $-(CHOH)-CH_2-$ ；

R^3 是烷基或 α -羥烷基；而

R^4 是 $C_{10} - C_{20}$ 烷基。

【0023】 相對於上文提供的通用定義，「 ω -酯化神經醯胺」或「醯基神經醯胺」是符合式 I 的化合物，其中

X 是 H - ；

R^1 是 $-(C=O)-$ ；

R^2 可以是 $-(CH=CH)-$ 或 $-(CHOH)-CH_2-$ ；

R^3 是烷醯基，而 R^5 和 R^6 為烷基或 α -羥烷基；

R^4 是 $C_{10} - C_{20}$ 烷基。

【0024】 相對於上文提供的通用定義，「腦苷脂」是符合式 I 的化合物，其中

X 是單糖；

R^1 是 $-(C=O)-$ ；

R^2 可以是 $-(CH=CH)-$ 或 $-(CHOH)-CH_2-$ ；

R^3 是烷基或 α -羥烷基；

R^4 是 $C_{10} - C_{20}$ 烷基。

【0025】

相對於上文提供的通用定義，「 ω -酯化腦苷脂」或「醯基糖基」是符合式 I 的化合物，其中

X 是寡糖，尤其可能是雙糖；

R^1 是 $-(C=O)-$ ；

R^2 可以是 $-(CH=CH)-$ 或 $-(CHOH)-CH_2-$ ；

R^3 是烷基，而 R^5 和 R^6 為烷基或 α -羥基烷基；

R^4 是 $C_{10}-C_{20}$ 烷基。

【0026】 相對於以上提供之通用定義，「 ω -酯化腦苷脂」或「複合鞘醣脂」亦為彼等式 I 化合物，其中

X 為寡醣、尤其雙醣；

R^1 為 $-(C=O)-$ ；

R^2 為 $-(CH=CH)-$ 或 $-(CHOH)-CH_2-$ ；

R^3 為烷基或 α -羥基烷基；且

R^4 為 $C_{10}-C_{20}$ 烷基。


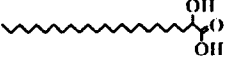
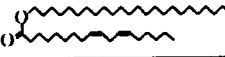
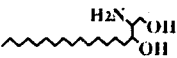
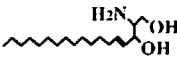
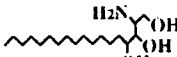
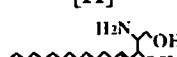
【0027】 本文所用的術語「烷基」是指飽和(即包含所有單鍵)或不飽和(即包含一個或多個雙鍵)、在式 I 所示結構內因其位置不同而表現為一價或二價的直鏈或支鏈基團。在大多數情況下，本配方製劑中優選使用直鏈烷基基團。確定為「 α -羥基烷基」的烷基基團衍生自 α -羥基脂肪酸， α -位置指的是與參與酯或醯胺鍵的羧基相鄰的碳。

【0028】 術語「脂肪酸殘基」是指去除 $-COOH$ 基團後保留的脂肪酸部分。

【0029】 本配方製劑中一般優選使用的鞘脂類的 R^1 為 $-(C=O)-$ 且 R^2 為 $-(CH=CH)-$ 。

【0030】 在人體角質層中，神經醯胺在建立皮膚屏障功能方面發揮著關鍵的生理化學作用。直到使用與電噴霧電離質譜相連的正相液相色譜儀進行鑒定之後，角質層中這些不同神經醯胺種類的結構才得到全面闡釋。

除了先前已知的 10 類，這些研究發現了一種新的神經醯胺類型——它由 α -
 羥基脂肪酸部分和二氫鞘氨醇部分組成。這些研究顯示，人體角質層的神
 經醯胺包括含有長鏈(多於 C_{18})的鞘氨醇類和大量同量異位素種類(Masukawa
 等人，人體角質層中整體神經醯胺種類的表徵。脂類研究雜誌 2008 年 7 月；
 49:1466-76)。這些研究確定的人體角質層神經醯胺包括以下種類：

脂肪酸 鞘氨醇類	非羥基脂肪酸 [N] 	α -羥基脂肪酸 [A] 	酯化 ω -羥基脂肪酸 [EO] 
二氫鞘氨醇 [DS] 	CER[NDS]	CER[ADS]	CER[EODS]
鞘氨醇 [S] 	CER[NS]	CER[AS]	CER[EOS]
植物鞘氨醇 [P] 	CER[NP]	CER[AP]	CER[EOP]
6-羥基鞘氨醇 [H] 	CER[NH]	CER[AH]	CER[EOH]

【0031】 來源：Masukawa 等人，人體角質層中整體神經醯胺種類的
 表徵。脂類研究雜誌 2008 年 7 月；49:1466-76。

【0032】 本發明製劑中將使用的神經醯胺至少選擇下列各項中的一
 項：Cer 1 [EOS]、Cer 2 [NS]、Cer 3 [NP]、Cer 4 [EOH]、Cer 5 [AS]、Cer 6 [AP]、
 Cer 7 [AH]、Cer 8 [NH]和 Cer 9 [EOP]，以上採用的是 Holleran 等人在《表皮
 鞘脂類：在皮膚疾病中的代謝、功能和作用》，歐洲生化學會聯合會快報
 2006; 580:5456-66 中的界定。前句括弧內列出的神經醯胺的字母代號(例如

[EOS]、[NS]和[NP])對應於上表括弧內的相同代號，例如，「Cer 1 [EOS]」是指由鞘氨醇鹼的氨基基團、鞘氨醇以及脂肪酸和酯化 ω -羥基脂肪酸羧酸基團的羥基間形成醯胺鍵構成的神經醯胺。

【0033】 儘管不希望局限於任何一種理論，目前認為，皮膚神經醯胺組成失衡導致的上皮屏障破壞促成了多種皮膚疾病及異常。因此，本發明製劑旨在補充相對於正常皮膚發病皮膚中濃度降低的特定神經醯胺，以此重建皮膚內神經醯胺和其他脂質的適當平衡。另外，在一些實施方案中，本發明製劑則旨在啟動皮膚下層中的神經醯胺生成通路，由此增加新形成皮膚中神經醯胺的整體含量以及改變其組成。

【0034】 在一些實施方案中，本發明製劑則提供 ω -羥基神經醯胺，因為人們發現 ω -羥基神經醯胺在患有特應性皮炎的患者皮膚中不足。(Macheleidt 等人，特應性皮炎中的表皮蛋白結合 ω -羥基醯胺缺乏症。研究性皮膚病學雜誌 2002 年 7 月；119(1):166-73)。

【0035】 「膽固醇酯」是指帶有通過酯鍵附著的脂肪酸部分的膽固醇分子。酯鍵形成於脂肪酸的羧酸基團和膽固醇的羥基基團之間。本文使用的「羊毛甾醇酯」是指一種羊毛甾醇的脂肪酸酯，其中酯鍵形成於脂肪酸的羧酸基團和羊毛甾醇的游離羥基基團之間。本發明製劑中使用的示例膽固醇和羊毛甾醇(「膽固醇和/或羊毛甾醇」)酯包括含有 10-30 個碳原子(即 C_{10} - C_{30})的脂肪酸。在一些實施方案中，膽固醇/羊毛甾醇酯的商業製品被用作本發明製劑的成分。一般情況下，這樣的商業製劑中包括含有不同長度脂肪酸的膽固醇/羊毛甾醇酯組成物。例如被稱為「超固醇」的商用製劑包括 C_{10} - C_{30} 膽固醇和/或羊毛甾醇酯的組成物。合適的膽固醇和/或羊毛甾醇酯

包括諸如膽固醇油酸酯、膽固醇月桂酸酯、膽固醇肉豆蔻酸酯、膽固醇棕櫚酸酯、膽固醇硬脂酸酯、膽固醇花生酸酯、膽固醇山嶺酸酯、膽固醇二十四酸酯、膽固醇蠟酸酯、膽固醇褐煤酸酯、膽固醇蜂花酸鹽、羊毛甾醇油酸酯、羊毛甾醇月桂酸酯、羊毛甾醇肉豆蔻酸酯、羊毛甾醇棕櫚酸酯、羊毛甾醇硬脂酸酯、羊毛甾醇花生酸酯、羊毛甾醇山嶺酸酯、羊毛甾醇二十四酸酯、羊毛甾醇蠟酸酯、羊毛甾醇褐煤酸酯和羊毛甾醇蜂花酸鹽。

【0036】 重要的是，當存在一個碳原子的範圍時，這一範圍可能會包括該範圍上下界限之間的所有單個整數。例如，「C₁₀-C₂₀」可能會選擇性地包括 C₁₀、C₁₁、C₁₂、C₁₃、C₁₄、C₁₅、C₁₆、C₁₇、C₁₈、C₁₉ 和 C₂₀。然而，該範圍也可能會僅限於該範圍上下界限之間的偶數。例如，「C₁₀-C₃₀」可能會選擇性地只包括 C₁₀、C₁₂、C₁₄、C₁₆、C₁₈、C₂₀、C₂₂、C₂₄、C₂₆、C₂₈ 和 C₃₀。

【0037】 儘管不希望局限於任何一種理論，但是人們認為，皮膚膽固醇和/或羊毛甾醇酯組成失衡——特別是相對於皮膚非酯化膽固醇和/或羊毛甾醇組成時——導致的上皮屏障破壞促成了各種皮膚疾病及異常。因此，本發明製劑經設計以補充相對於正常皮膚在發病皮膚中濃度降低的特定膽固醇和/或羊毛甾醇酯，以此重建表皮內膽固醇和/或羊毛甾醇酯與其他脂質，特別是與非酯化膽固醇和/或羊毛甾醇的適當平衡。另外，本發明製劑明確排除了游離膽固醇和/或羊毛甾醇；因為已經證明，患有特應性皮炎和濕疹的人類患者皮膚存在游離膽固醇過多(Di Nardo 等人，特應性皮炎患者的皮膚神經醯胺和膽固醇組成。《皮膚病學與性病學報(斯德哥爾摩)》1998; 78:27-30)。

【0038】 脂肪酸被定義為「帶有脂肪族長尾的羧酸」，而自然產生的

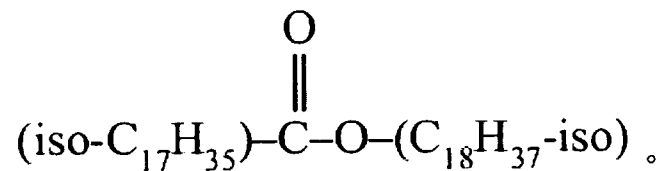
脂肪酸的脂肪族尾可能是飽和的，也可能是不飽和的。術語「極長鏈脂肪酸」、「VLC 脂肪酸」或「VLCFA」是指脂肪鏈含有超過 22 個碳原子的脂肪酸。典型的 VLCFA 包括二十四酸(C₂₄)、蠟酸(C₂₆)、褐煤酸(C₂₈)和蜂花酸(C₃₀)。這種 VLCFA 可分離自植物來源，如小燭樹蠟，也可從小燭樹植物的角質層或其他天然存在的來源中獲得，還可從較小的結構單元反應物中進行化學合成。VLCFA 還可以從蜂蠟中分離而來，此類劑型可用於本發明製劑中。然而，這種從蜂蠟中獲得的劑型可能會包含微量的過敏源，因此並不優先選擇。

【0039】 游離脂肪酸在促成屏障功能方面的適用性取決於它們的鏈長度和飽和度狀態，因為這兩個特性都會影響到它們形成高度有序的細胞間膜結構的能力(Small, D.M., 脂質和膜中的側鏈堆砌。 *脂類研究雜誌*。1984; 5:1490-1500)。VLCFA 具有高度的疏水性，當進入角質層的層狀相時，它們防止水分流失的能力高於短鏈脂肪酸。飽和脂肪酸比不飽和脂肪酸更耐氧化，同時在皮膚溫度下，飽和脂肪酸能夠排列和形成更高度有序的晶體陣列 (Höltje 等人，角質層脂質模型的分子動力學類比：脂肪酸和膽固醇。 *生物化學與生物物理學報* 2001;1511:156-67)。對 VLCFA 和長鏈神經醯胺的模型研究表明，這些脂質更容易形成不滲透水的晶體陣列(Forslind, B., 皮膚屏障的域鑲嵌模型。 *皮膚病學與性病學報(斯德哥爾摩)* 1994; 74:1-6)。此類晶體陣列是有效屏障功能所必需的，因為已知這種橫向排列的脂質組織會在一些皮膚疾病中發生改變。(Pilgram 等人，特應性皮炎和層狀魚鱗病患者角質層中的異常脂質組織。 *皮膚病學研究雜誌* 2001; 117:710-7)。

【0040】 儘管不希望局限於任何一種理論，目前認為，皮膚脂肪酸組

成失衡導致的上皮屏障破壞與許多皮膚疾病及異常有關。尤其在諸如特應性皮炎或濕疹等某些皮膚疾病宗，表皮會出現 VLCFA 缺乏，如二十四酸(C₂₄)、蠟酸(C₂₆)、褐煤酸(C₂₈)和蜂花酸(C₃₀)，而總量並未出現改變，在另外一些情況下，則會出現較短鏈脂肪酸過量，如棕櫚酸(C₁₆)、油酸(C₁₈)和硬脂酸(C₁₈) ((Macheleidt 等人，特應性皮炎中的表皮蛋白結合 ω -羥基醯胺缺乏症。《研究性皮膚病學雜誌》2002 年 7 月；119(1):166-73.)。因此，人們認為，需要補充 VLCFA 以重建或加固表皮屏障，從而促進健康皮膚的生長。因此，本發明製劑旨在為表皮提供 VLCFA，如二十四酸(C₂₄)、蠟酸(C₂₆)、褐煤酸(C₂₈)和蜂花酸(C₃₀)。

【0041】 「異硬脂醇異硬脂酸酯」是指異硬脂酸(也稱為硬脂酸)的異硬脂醇酯，其分子式 C₃₆H₇₂O₂ 結構如下：

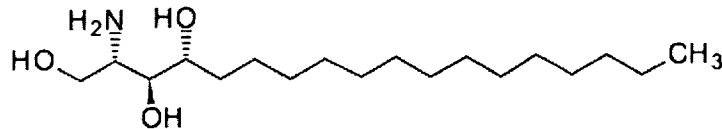


【0042】 異硬脂醇異硬脂酸酯是脂肪醇通過酯鍵連結到脂肪酸的一類化合物(通常可以稱為「脂肪酸脂肪酯」或「FEFA」)的代表。儘管本發明的實施方案和製劑都特別包含了異硬脂醇異硬脂酸酯，但是應當認識到，也可以使用其他 FEFA 代替或配合異硬脂醇異硬脂酸酯。當在本發明製劑中使用備選 FEFA 時，它們應包含與異硬脂醇異硬脂酸酯大致相同的碳原子數目，如 C₃₂、C₃₃、C₃₄、C₃₅、C₃₆、C₃₇、C₃₈、C₃₉ 和 C₄₀，其中約一半的碳原子留於脂肪醇的脂肪鏈中，約一半留於脂肪酸的脂肪鏈中。

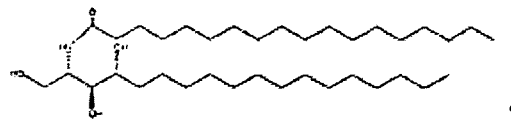
【0043】 儘管不希望局限於任何一種理論，目前認為，異硬脂醇異硬

脂酸酯及相關 FEFA 在局部使用時可以有效促進健康表皮屏障生長，並通過促進皮膚內更緊致的脂質堆砌，由此促進內部鎖水，從而降低經表皮失水 (TEWL)。參見：Pennick 等人，異硬脂醇異硬脂酸酯對通過塑膠封包應激試驗測得的角質層水分滲透屏障功能改善的出眾效果。《國際化妝品科學雜誌》2010 年 8 月；32(4): 304-12 和 Dederen 等人，柔軟劑不只是感官成分：異硬脂醇異硬脂酸酯的情況。《國際化妝品科學雜誌》2012; 34: 502-10。

【0044】 「植物鞘氨醇」，也被稱為「4-羥雙氫神經鞘氨醇」是指一種鞘氨醇鹼，其分子式 $C_{18}H_{39}NO_3$ 的結構如下：



【0045】 N-硬脂醯基植物鞘氨醇是一種含有 C_{18} 脂肪酸、十八烷酸(也稱為硬脂酸)和植物鞘氨醇的鞘脂，其中十八烷酸的羧基基團形成了與植物鞘氨醇中胺的醯胺鍵。N-硬脂醯基植物鞘氨醇的分子式為 $C_{36}H_{73}NO_4$ ，結構如下：



【0046】 已經證明，當外用於小鼠皮膚時，N-硬脂醯基植物鞘氨醇和植物鞘氨醇可以有效地抑制組胺誘導的搔抓行為。這些研究進一步顯示，在組胺刺激的皮膚中，這些化合物還抑制了過敏性細胞因數 IL-4 和 TNF- α 的表達，並抑制了轉錄因數 NF- κ B 和 c-jun 的啟動。此外，在使用豚鼠回腸（一個本領域認可體、用於檢測抗組胺活性的模型）進行的 Magnus 試驗中，兩種化合物均表現出有效的抗組胺作用。Ryu 等人，N-硬脂醯基植物鞘

氨醇和二氫鞘氨醇在小鼠模型中的抗搔抓行為作用。《脂類》2010年7月；45(7):613-8。

【0047】 儘管不希望局限任何一種理論，目前認為，N-硬脂醯基植物鞘氨醇和植物鞘氨醇在本發明製劑中的結合可以抑制 IL-4 和 TNF- α 的表達，同時當外用於人體皮膚時還表現出抗組胺和抗炎活性。

【0048】 此外，已知植物鞘氨醇及和其他鞘氨醇鹼和脂肪酸可以引起抗菌和抗真菌活性(Fischer 等人，鞘氨醇鹼和脂肪酸對革蘭氏陽性和革蘭氏陰性細菌的抗菌活性。《抗菌劑與化療》2012年3月；56(3):1157-61 和 Veerman 等人，植物鞘氨醇通過破壞其細胞膜可以殺滅白色念珠菌。《生物化學》2010年1月；391(1):65-71.)。因此，儘管不希望局限於任何一種理論，植物鞘氨醇仍被包含於一些本發明製劑的實施方案中，以抑制不良或致病菌革蘭氏陽性和革蘭氏陰性細菌的生長，如金黃色葡萄球菌、白色念珠菌和其他致病性真菌。在另外一些本發明製劑的實施方案中，D-鞘氨醇、二氫鞘氨醇或脂肪酸、十二烷酸或其組合，其中包括與植物鞘氨醇的結合，均可用於限制不良或致病菌革蘭氏陽性和革蘭氏陰性細菌的生長，如金黃色葡萄球菌、白色念珠菌和其他致病性真菌。

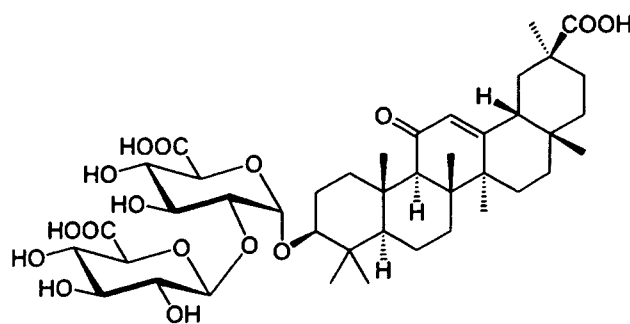
【0049】 「氫化可體松 (hydrocortisone)」，也被稱為「可體醇 (cortisol)」，是一種類固醇激素，更具體地說是一種糖皮質類固醇激素，通常由哺乳動物的腎上腺皮質束狀帶產生。會在應激或血皮質類固醇水準低的刺激下進行釋放，其主要作用是通過糖異生作用提高血糖，抑制免疫系統並輔助脂肪、蛋白質和碳水化合物的代謝。皮質醇的合成形式及密切相關的類似物，均已用來治療多種疾病。氫化可體松及其類似物通過下調「輔

助」(CD4+)T 細胞上的白細胞介素-2 受體(IL-2R) 來發揮作用，從而使白細胞介素-2 失去活力，以此上調 Th2 (體液)的免疫反應，而這種反應會導致 Th1 (細胞)的免疫顯性和 B 細胞抗體產生減少。因此，當對哺乳動物進行給藥時，可體松會預防體內引起炎症物質的釋放。因此，可體松被用來治療 B 細胞介導的抗體反應過度活躍導致的疾病，可見於如炎症性疾病、類風濕疾病和過敏中。

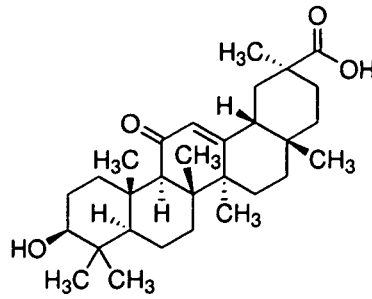
【0050】 在一些本發明製劑的實施方案中氫化可體松或其類似物包括諸如合成糖皮質激素可尼羅格 (kenelog) /曲安奈德 (triamcinolone)、氯倍他索 (clobetasol)、倍他米松 (betamethasone)、氟替卡松 (fluticasone)、氟輕鬆醋酸酯 (flucinonide) 等或其組合，均作為抗炎劑被納入。此類本發明製劑的實施方案旨在用於存在不適當或過度炎性反應的受累皮膚。此類本發明製劑的實施方案也可用於另一類受試者的皮膚，這些皮膚由於對外源或內源性過敏源的不適當或過度反應而存在過敏性皮炎或其他疾病或異常。

【0051】 「甘草次酸」是指由甘草酸(甘草甜素)水解制得的 β -香樹素型五環三萜衍生物。

【0052】 甘草酸的結構如下：



【0053】 而甘草次酸，特別是 18β -甘草次酸的結構如下：



【0054】 18 β -甘草次酸是甘草酸的主要代謝產物，也是甘草植株和甘草根的重要組成部分。甘草次酸既可以進行化學合成，也可以從甘草中提取獲得。儘管它被用作調味劑來掩蓋藥物如蘆薈和奎寧的苦味，但是已知 18 β -甘草次酸也有多種其他作用(Krähenbühl 等人，人類口服 18 β -甘草次酸的動力學及動態。《臨床內分泌與代謝雜誌》1994 年 3 月;78(3):581-5)。

【0055】 此外，已經證明，甘草酸和 18 β -甘草次酸均表現出類皮質類固醇的抗炎和抗過敏活性。這些化合物顯然是通過增強皮質類固醇的活性間接發揮作用的。在試管內，已知甘草次酸可以抑制 $\Delta 4\beta$ -還原酶(一種使類固醇激素競爭性地失活的酶)和 11 β -羥基類固醇脫氫酶(降低皮質醇活性的酶)(Hikino H.，東方藥用植物的研究近況。來自：Wagner H、Hikino H 和 Farnsworth NR 主編，*經濟和藥用植物的研究*，卷 1。倫敦，科學出版社 1985:53 - 85.)。已經證明，向腹膜內注入甘草甜素可以抑制小鼠的接觸性皮炎，且比潑尼松龍 (prednisolone) 更為有效，但口服給藥時效果欠佳(Bradley PR 主編，*英國中草藥彙編*，卷 1。伯恩第斯，英國中藥協會，1992; 145 - 148)。

【0056】 在試管內，已經證明，甘草酸可以抑制金黃色葡萄球菌、恥垢分枝桿菌 (*Mycobacterium smegmatis*) 和白色念珠菌的生長(Mitscher LA 等人，取自高等植物的抗菌藥物：抗菌異類黃酮素及取自歐甘草的相關物質。

天然產物雜誌 1980; 43:259 - 269)。

【0057】 甘珀酸是甘草次酸的合成衍生物，它也可以像鵝去氧膽酸一樣抑制 11β -羥基類固醇脫氫酶((Diederich 等人，尋求人類 11β -羥基類固醇脫氫酶 (11β -HSDs) 的特異性抑制劑：鵝去氧膽酸可以選擇性抑制 11β -HSD-I。歐洲內分泌學雜誌 2000 年 2 月; 142(2):200-7) (Cheng 等人，吡咯烷甲醯胺 11β -HSD1 抑制劑的開發和 SAR。生物有機化學與醫藥化學通訊 2010 年 5 月; 20(9) 2897-902) 和 PF-877423 (Johansson 等人，2-氨基-1,3-噻唑-4(5H)-酮作為 11β -羥基類固醇脫氫酶 1 型抑制劑：C57Bl/6 小鼠模型中酶-配體的共晶結構和藥效學作用論證。藥物化學雜誌 2008 年 5 月 22 日; 51(10):2933-43)。因此，在本發明製劑中，甘珀酸、鵝去氧膽酸和 PF-877423 及其組合，均可用以代替或與 18β -甘草次酸和/或甘草酸組合使用。

【0058】 儘管不希望局限於任何一種理論，目前認為，含有 18β -甘草次酸、甘草酸、甘珀酸、鵝去氧膽酸或 PF-877423 或其組合的製劑由於含有上述成分的活性，可能有益於修復和重建健康的表皮屏障的治療。特別是， 18β -甘草次酸和/或甘草酸所表現出的抵抗金黃色葡萄球菌、恥垢分枝桿菌和白色念珠菌的抗菌活性，這表明這些化合物的治療劑量可以用來降低表皮組織中或表面的病原體數量。此外，人們認為 18β -甘草次酸、甘草酸、甘珀酸、鵝去氧膽酸或 PF-877423 或其組合的局部或腸胃外給藥可以使同時或隨後施用的皮質類固醇激素的活性更具效力。因此，一方面，本發明製劑通過藥學上可接受的載體，不僅包含了 18β -甘草次酸、甘草酸、甘珀酸、鵝去氧膽酸或 PF-877423 或其組合，包含了皮質類固醇，如皮質醇(即氫化可體松)或其類似物，如合成皮質類固醇可尼羅格/曲安奈德、氟倍他

索、倍他米松、氟替卡松、氟輕鬆醋酸酯等或其組合。另一方面，本發明製劑包含 18 β -甘草次酸、甘草酸、甘珀酸、鵝去氧膽酸或 PF-877423 或其組合，而在存在含有特定鞘脂、膽固醇酯、長鏈脂肪酸和本文提到的脂肪酸的脂肪醇酯情況下，還包括皮質類固醇。

【0059】 「菸醯胺」，也被稱為「尼克醯胺」，是指菸酸(或維生素 B3 或尼克酸)的醯胺。菸醯胺已被證明能夠降低特應性皮炎中經表皮失水，還被證明在治療特應性皮膚乾燥中比白凡士林更加有效((Soma 等人，外用菸醯胺對特應性皮膚乾燥的保濕功效。《國際皮膚科雜誌》2005 年 3 月; 44(3):197-202)。機制上已經證明，菸醯胺能夠通過絲氨酸棕櫚醯轉移酶(神經鞘脂類綜合體中的速率限制酶)表達的上調進行的刺激神經醯胺(例如葡糖神經醯胺和鞘磷脂)重新合成，來改善表皮的滲透性屏障(Tanno 等人，菸醯胺可以提高神經醯胺的生物合成以及其他角質層脂質並改善表皮滲透性屏障。《英國皮膚病學雜誌》2000 年 9 月;143(3):523-31)。菸醯胺還被證明具有抗炎活性，可能有利於緩解患者的炎症性皮膚病狀((Niren，檢討炎症性皮膚病症治療中菸醯胺的藥理學劑量。《皮膚》2006 年 1 月; 77(增刊 1):11-6)，包括諸如痤瘡和特應性皮炎等病症。此外，菸醯胺可以抑制抗原誘導的淋巴細胞轉化並抑制 3'-5'環 AMP 磷酸二酯酶，同時也被證明能夠阻止碘化物的炎性作用，而眾所周知，碘化物能夠誘發或加重痤瘡炎症(Shalita 等人，與克林黴素凝膠相比外用菸醯胺在炎性痤瘡治療中的作用。《國際皮膚科雜誌》1995 年 6 月; 34(6):434-7)。

【0060】 儘管不希望局限於任何一種理論，目前認為，本發明製劑中所包含的菸醯胺可以有助於協同治療，而這些益處最終來源於已得到證明

的菸鹼胺活性。特別是人們認為菸鹼胺與 18β -甘草次酸、甘草酸、甘珀酸、鵝去氧膽酸或 PF-877423 或其組合的聯合使用以及與選擇性存在的皮質類固醇，如可體松(即氫化可體松)或其他類似物，包括例如合成的皮質類固醇可尼羅格/曲安奈德、氫倍他索、倍他米松、氟替卡松、氟輕鬆醋酸酯等或其組合的聯合使用，無論是將這些成分以簡單組合方式外用還是與鞘脂、膽固醇酯、長鏈脂肪酸、和本文中披露的任一脂肪酸脂肪醇酯等配製劑結合外用，均對協同治療有所助益。此外，人們還認為菸鹼胺與 18β -甘草次酸、甘草酸、甘珀酸、鵝去氧膽酸或 PF-877423 聯合使用或其組合的聯合使用，或可選擇地與皮質類固醇，如可體松(即氫化可體松)或其他類似物，包括例如合成的皮質類固醇可尼羅格/曲安奈德、氫倍他索、倍他米松、氟替卡松、氟輕鬆醋酸酯等或其組合的聯合使用，無論是將這些成分以簡單組合方式外用還是與鞘脂、膽固醇酯、長鏈脂肪酸、和本文中披露的任一脂肪酸脂肪醇酯等配製劑結合外用，均能夠用來治療表皮屏障的缺陷，修復、補充並維持有效的表皮屏障和/或治療各種皮膚病以及與此類表皮屏障缺陷相關的疾病。

【0061】 由於角質層、皮脂及汗液所分泌的成分，健康成年人的皮膚表面上正常 pH 值是酸性的。實際上，詳細研究已經發現「天然」皮膚表面的 pH 平均值為 4.7，即小於 5(Lambers 等人，自然皮膚表面 pH 平均值小於 5 有益於常居菌群。《國際化妝品科學雜誌》2006 年 10 月; 28(5):359-70)。皮膚角質層角化層的酸性 pH 值是指它的「酸性外膜」，通過維護天然存在的固有皮膚菌群，它對皮膚的抗菌防禦作用非常重要。在患病皮膚上，這一「酸性外膜」常常會受到損傷，而皮膚的 pH 值可能呈中性或微鹼性。已知

皮膚 pH 值的變化會影響皮膚的微生物組，且鹼性 pH 會允許甚至會促進不良或致病微生物的生長。通過促進健康皮膚上起保護性作用的微生物的生長同時抑制病變皮膚上特徵性微生物的生長實現的皮膚正常酸性外膜恢復可以促進健康皮膚的生長（同上）。

【0062】 此外，皮膚 pH 值在整個角質層中遵循梯度變化(從皮膚表面低於 5.0 到基底層的 pH 值呈中性)，從而影響著調節皮膚角化、脫屑和屏障功能動態平衡的 pH 依賴性酶的活性。這些酶（ β -葡糖腦苷脂酶和酸性鞘磷脂酶）在神經醯胺產生、脂質加工以及板層形成和分泌中是至關重要的，且已知其最適 pH 值為 5.0 左右(Vaccaro 等人，人體葡糖鞘氨醇葡萄糖水解酶的表徵及其與葡糖神經醯胺酶的比較。《歐洲生物化學雜誌》1985 年 01 月 15 日; 146(2):315-21；Takagi 等人， β -葡糖腦苷脂酶在哺乳動物角質層中的活性。《脂質研究雜誌》1999 年 5 月; 40(5):861-9)。此外，在中性或鹼性環境中， β -葡糖腦苷脂酶和酸性鞘磷脂酶會失活，並在最適 pH 值為中性至鹼性的表皮絲氨酸蛋白酶作用下代謝。因此，形成屏障脂質的板層狀細胞外排列需要酸性環境。

【0063】 內源性和外源性因素都會影響皮膚的酸度，其中最重要的因素為年齡、解剖部位、清潔劑(肥皂或合成清潔劑) 和化妝品的使用、身體皺褶或敷料的阻隔、皮膚刺激物，以及外用的藥物成分(Schmid-Wendtner 和 Korting，皮膚表面的 pH 值及其對屏障功能的影響。《皮膚病理學與生理學》2006; 19(6): 296-302)。

【0064】 皮膚的 pH 改變可能在刺激性接觸性皮炎、特應性皮炎、魚鱗病、酒渣鼻、尋常痤瘡、白色念珠菌感染和傷口癒合的發病機制、預防

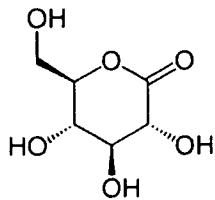
和治療中發揮作用。由於許多病原體都傾向在中性 pH 值的環境中生長，人們認為皮膚表面的酸度對一些病原體具有抑菌性。pH 值和細菌增長之間的相關性已有相關描述，包括在前額使用鹼性肥皂後的丙酸桿菌 (Korting 等人，使用肥皂及合成清潔劑反復洗滌對前額和前臂皮膚 pH 值和固有菌群的影響——健康試用人員的交叉試驗結果。《皮膚病學與性病學報》1987; 67(1): 41-7)，以及糖尿病患者及透析患者皮膚皺褶部真菌病的發生(Yosipovitch 等人，NIDDM 患者擦爛區域的皮膚表面 pH 值——與念珠菌性間擦疹的可能相關性。《糖尿病護理》1993; 16(4): 560-3)。

【0065】 鑒於 pH 值對皮膚健康和表皮屏障完整性的重要性，本發明製劑的設計將 pH 值盡可能地保持在接近 4.6-5.6 的範圍內。這些 pH 值均在 β -葡糖腦苷脂酶和酸性鞘磷脂酶的最適活性範圍內，並且在健康表皮屏障的 pH 值範圍內。遭到破壞的表皮屏障會出現異常的鹼性 pH 值，從而導致能夠產生神經醯胺的 β -葡糖腦苷脂酶和酸性鞘磷脂酶出現絲氨酸蛋白酶介導的失活和代謝。遭到破壞的鹼性皮膚屏障同樣無法維持健康的微生物組，因為其可促進有害菌如金黃色葡萄球菌和痤瘡丙酸桿菌的生長，而同時會抑制「友好」細菌如表皮葡萄球菌的生長。這一皮膚微生物組的改變會導致鹼性增加、致病菌二重感染和表皮屏障破壞的惡性循環。

【0066】 雖然檸檬酸和乳酸的酸離解常數可以使用檸檬酸鹽和乳酸鹽緩衝液來保持適當的酸性 pH，但是這些有機酸並不是本發明製劑中的理想選擇，因為它們極易結晶，由此形成刺激皮膚的晶體，此外它們還容易形成極易結晶的加成鹽，由此也會產生刺激皮膚的晶體。因此，在大多數實施方案中，檸檬酸和乳酸不會被用作本發明製劑中的酸化劑。而是使用

葡萄糖酸內酯、乳糖酸，或 α -羥基酸、 β -羥基酸、其他多羥基羧酸或其組合來作為本製劑的優選酸化劑，從而將 pH 值降至 4.6-5.6 這一所需範圍內的。

【0067】 「葡萄糖酸內酯」，也稱為「葡糖酸內酯」、「D-葡萄糖酸-1,5-內酯」、「1,5-D-葡糖酸內酯」、「1,5- δ -葡糖酸內酯」、「D-葡糖酸 δ -內酯」或「GDL」，是指具有如下結構的內酯(環酯)或 D-葡萄糖酸的氧化衍生物：



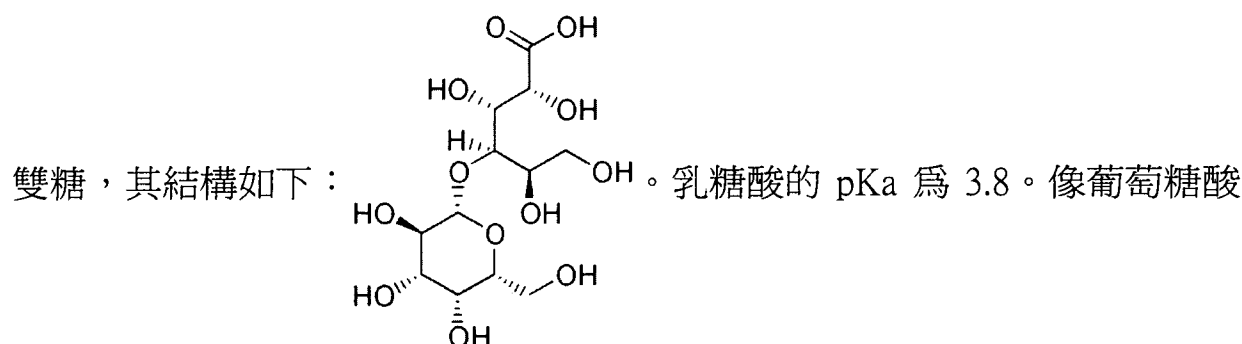
。葡萄糖酸內酯是一種能夠螯合金屬並清除自由的聚羥基酸

(PHA)。當它溶於水時，被部分地水解為葡萄糖酸，使得內酯形式和酸形式之間建立起化學平衡。葡萄糖酸是一種非腐蝕性、非揮發性、無毒、溫和的有機酸，pKa 為 3.7 (Ramachandran 等人，葡萄糖酸：回顧性評論。《*食品工藝與生物技術* 2006; 44(2): 185-95.)。考慮到以上這些特性，葡萄糖酸內酯可用作食品中的「螯合劑」和「酸化劑」。「螯合劑」是一個常用於食品添加劑說明中的術語，它通過與金屬離子尤其是銅、鐵和鎳離子的形成螯合物來提高食品的品質和穩定性，否則這些金屬離子會成為食品中脂肪氧化的催化劑。值得一提的是，葡萄糖酸內酯通過螯合游離鐵離子可以阻斷羥基自由基的形成，從而充當了一種抗氧化劑。

【0068】 此外，已經發現葡萄糖酸內酯具有光保護活性(Bernstein 等人，在皮膚光老化的體外模型中多羥基酸葡萄糖酸內酯可以抵禦紫外線輻射。《*皮膚外科* 2004 年 2 月; 30(2 Pt 1):189-95)」。作為一種 α 羥基酸，葡萄糖酸內酯可以促進角質層脫落，改善皮膚外觀，防止皮膚炎症(Berardesca 等人， α -羥基酸可以調節角質層的屏障功能。《*英國皮膚病學雜誌* 1997 年 12

月;137(6):934-8)。因此，由於葡萄糖酸內酯具有酸化皮膚、保護皮膚免受紫外線照射損傷、減少或防止炎症、促進角質層脫落和改善皮膚外觀的作用，在本發明製劑的一些實施方案中，葡萄糖酸內酯被用作酸化劑。在一些實施方案中，葡萄糖酸內酯則與乳糖酸聯合使用。

【0069】 乳糖酸，也稱作「4-*O*-β-吡喃半乳糖基-D-葡萄糖酸」或「吡喃半乳糖酸」，是一種「糖酸」，從技術層面看是由葡萄糖酸和半乳糖形成的



內酯一樣，由於其具有多個羥基官能團，乳糖酸可以作為金屬離子螯合劑或多價螯合劑。像葡萄糖酸內酯一樣，當與離子尤其是鐵離子進行螯合時，乳糖酸會抑制羥基自由基的產生，從而起到抗氧化劑的作用。此外，純乳糖酸具有吸濕性，並形成包含 14% 的大氣水分的凝膠 (Draelos, 美容皮膚科系列的程式: 藥妝品。愛思唯爾健康科學 2008 年 10 月 31 日; 第 256 頁)。因此，在本發明製劑的一些實施方案中，乳糖酸或單獨或與葡萄糖酸內酯組合而被用作酸化劑。

【0070】 儘管葡萄糖酸內酯和乳糖酸被特別用作本發明製劑中的酸化劑，但是其他酸化劑也可以用於這些製劑，可代替葡萄糖酸內酯和/或乳糖酸，或者與其組合使用。在一些實施方案中，無論是 α -羥基酸、 β 型羥基酸或另一種多羥基酸還是它們的任何組合，均可用於本發明製劑，或代替葡萄糖酸內酯和/或乳糖酸，或與其組合使用。某些羥基酸的優點在臨床

和藥妝品使用中均有詳細記錄，本發明製劑的特定實施方案中亦考慮使用這樣的羧基酸(參見 Green 等人，羧基酸的臨床及藥妝應用。《臨床皮膚科》2009年9月-10月; 27(5):495-501)。

【0071】 乙二胺四乙酸(EDTA)也是一種多價螯合劑，且常被用來改善個人護理產品(洗髮水和化妝品)的穩定性。其效果在於它能夠作為六牙(「六齒」)配體和螯合劑來發揮作用，以「多價螯合」金屬離子如 Ca^{2+} 及 Fe^{3+} 離子。在本發明製劑的一些實施方案中，鈣離子螯合劑，如 EDTA 或植酸，被用作多價螯合劑或防腐劑，或被用來特異性地改變健康皮膚中存在的鈣梯度。

【0072】 本發明製劑中的 EDTA 用量均經過精心選定，以使其提供足夠的螯合能力，從而去除角質層最外層中的鈣，促進與同健康皮膚中一樣的鈣梯度的形成——其中鈣離子濃度從基底層到棘層逐漸增加，使鈣濃度在靠外的顆粒層達到峰值，隨後通過透明層和角質層逐漸消失。人們認為，表皮中這一特徵性的鈣梯度對滲透屏障穩態、表皮細胞分化以及調節皮膚表面角質細胞脫落都具有重要作用(Elias 等人，表皮鈣梯度的起源：通過屏障狀態和主動-被動機制的作用進行調節。《研究性皮膚病學》2002; 119:1269-1274)。儘管不希望受到任何一種理論的束縛，但是我們認為本發明製劑中 EDTA 的使用有助於建立與健康皮膚中一樣的鈣梯度，從而支持滲透屏障穩態、表皮細胞分化以及皮膚表面角質細胞的正常脫落。

【0073】 此外，通過螯合游離鐵離子，EDTA 可以阻斷羧基自由基的形成，從而充當一種抗氧化劑。

其他成分：

【0074】 這裏所提供的為示例性配方製劑，包括選自上述化學基團的不同成分子集以及以下描述的其他成分。在一些實施方案中，這些配方製劑適用於外用給藥於需要此類治療的哺乳動物，特別是人類受試者的皮膚和/或黏膜。

【0075】 除了上文所述成分，根據可熟練進行皮膚外用製劑配製的技術人員的理解，本發明製劑還可包含各種各樣的、皮膚科所應用的稀釋劑或載體、增稠劑、保濕劑、乳化劑、柔軟劑、結構劑、調節劑、抗氧化劑、防腐劑和 pH 調節劑。下方列表並不完全涵蓋或進行限制，僅為提供一般性的指導。示例稀釋劑或載體包括水、皮膚應用的醇、石蠟或其組合。皮膚應用的醇可以從簡單的短鏈醇和毒性安全的多元醇中選擇。示例包括乙醇、異丙醇、丙二醇和甘油。特別優選的是從如下項目中選擇：乙醇、異丙醇或其組成物。示例增稠劑包括樹膠，如黃原膠。示例保濕劑包括丙二醇和甘油。示例乳化劑包括硬脂酸甘油酯、鯨蠟醇、聚甘油-10 硬脂酸、山嶮醇和硬脂醯乳酸鈉及其組合。示例柔軟劑包括石蠟、辛酸/癸酸三甘油酯、異硬脂醇異硬脂酸酯。示例結構劑包括蠟，如小燭樹(燭樹)蠟、蜂蠟、白蠟和石蠟。在一些實施方案中，蠟——如小燭樹(燭樹)蠟、蜂蠟、白蠟、石蠟以及 VLCFA 既可以作為結構劑，也可作為皮膚調理劑。示例調節劑包括 C₁₀-C₃₀ 膽固醇酯。示例抗氧化劑包括 BHT (丁基化羥基甲苯)和 BHA (丁基羥基苯甲醚)、生育酚如維生素 E 衍生物，以及棓酸丙酯。示例防腐劑包括葡萄糖酸內酯、葡萄糖酸、EDTA、1,2-己二醇和辛乙二醇。

【0076】 本發明製劑還可以包括諸如任何已知對表皮外用有效的其他成分，特別是已知在皮膚外用時不會刺激皮膚或引起任何過敏反應的成

分。

本發明製劑成分的備選組合：

【0077】 在某些實施方案中，本發明製劑包含以上所述成分特定子集的組合。例如，本發明製劑可能包含下列兩種、三種、四種、五種或更多成分的組合：葡萄糖酸內酯和/或乳糖酸；菸醯胺； 18β -甘草次酸和/或甘草酸；一種或多種鞘脂類，包括諸如神經醯胺 3(即「CER[NP]」)；一種或多種膽甾醇酯；一種或多種 VLCFA；異硬脂醇異硬脂酸酯；植物鞘氨醇；一種或多種糖皮質激素，如氫化可體松和/或其類似物；以及 EDTA。例如，某些實施方案可包括葡萄糖酸內酯、菸醯胺及 18β -甘草次酸的組合。在其他實施方案中，製劑可能包括葡萄糖酸內酯、菸醯胺、 18β -甘草次酸及鞘脂類（如神經醯胺 3）的組合。而在其他實施方案中，製劑可能包括葡萄糖酸內酯、菸醯胺、 18β -甘草次酸鞘脂類（如神經醯胺 3）及糖皮質激素的組合。這類製劑還可包含任何皮膚應用的、足以提供最終製劑所需物理特性的稀釋劑或載體、增稠劑、保濕劑、乳化劑、柔軟劑、結構劑、調節劑、抗氧化劑、防腐劑和/或 pH 調節劑的任意組合。

【0078】 在一些實施方案中，製劑中使用的成分組合是為了外用而專門選擇的。在一些實施方案中，各組成成分是專為治療某種特定疾病或異常而選定的。當應用「組合方法」治療特定疾病或異常時，某些成分的特定組合可被選作外用，而另外一些成分的組合則可被選作進行口服、病灶內給藥或腸胃外給藥。當此類「組合方法」被用於治療特定疾病或異常時，選定的外用的成分組合以及選用的口服、病灶內或腸胃外給藥的成分組合均經過仔細甄選，使得外用製劑可以作為口服或腸胃外給藥製劑的補充治

療。

劑型及包裝：

【0079】 本發明製劑可以採用各種劑型。例如，本發明製劑的外用製劑可以是軟膏、洗劑、霜劑、泡沫劑、凝膠劑、溶液劑或噴霧劑。本發明製劑中也可與專用塗藥器如飽和墊結合使用，以促進皮膚給藥效果。當使用「組合方法」治療特定疾病或異常時，外用的製劑一般與口服、病灶內或腸胃外給藥不同。

【0080】 本發明製劑既可以按照單次劑量或多次劑量進行包裝，也可為實現便於運輸、處理和施用的目的進行包裝。也可以保護製劑不受氧化、細菌污染或其他形式變質或分解的方式對本發明製劑進行包裝。例如，外用的本發明製劑可以包裝成卷邊管、真空容器，或能理想地包含足夠一次使用或有限次使用製劑的密封襯箔的小包。而口服或腸胃外給藥的製劑可以以任何適用的容器進行包裝。外用的本發明製劑可以包裝於為多次施用設計的較大容器中。當使用此類較大容器包裝時，可配備泵取器或其他有助於遞送適當量的製劑的設備，同時還可以降低製劑污染或氧化的可能性。

軟膏製劑：

【0081】 在一些實施方案中，外用的本發明製劑為軟膏劑。軟膏一般被定義為不含任何含水性物質的製劑。

【0082】 除了上文詳細描述的成分外，本發明的軟膏製劑還包含不同類型蠟的組合。在一些實施方案中，本發明的軟膏製劑包括了微晶蠟、VLCFA 和石蠟的組合。

【0083】 微晶蠟是石油煉製過程中由脫油凡士林產生的一種蠟。與我

們更熟悉的、主要含有無支鏈烷烴的石蠟不同，微晶蠟中含有更高比例的異鏈烷烴(支鏈)和環烷烴，並由高分子量的飽和脂肪烴構成。如其名稱所述，與石蠟中的較大晶體相比，微晶蠟的特點在於其晶體的精細程度。微晶蠟通常顏色較暗，更為黏稠、緻密，黏性更大，比石蠟更有彈性，且其分子量和熔點更高。各種微晶蠟的彈性和黏合特性都與它們所含的非直鏈成分有關。典型的微晶蠟晶體結構通常小而薄，這使它們比石蠟更加柔韌。

● 【0084】 石蠟是從石油中製成的一種白色或無色軟固體，通常是由含有 20-40 個碳原子的烴的組成物構成。它在室溫下是固體，高於約 37°C (99°F) 時開始融化，沸點 > 370°C (698 °F)。

● 【0085】 本發明軟膏製劑中所使用的微晶蠟與 VLCFA 和石蠟的比例，則取決於控制最終軟膏製劑物理性質的需要。微晶蠟與 VLCFA 和石蠟的比例對物理性質的影響包括最終軟膏製劑的黏度和熔化溫度。室溫下必須具有足夠的黏度，以便於取用。黏度過大的軟膏(即過「稠」的軟膏)可能很難從它們常規儲存的容器如卷邊管中排出或擠出。通常，室溫下黏度過大的軟膏在溫度較低(即低於室溫的溫度)時會出現更大問題。而黏度過小的軟膏(即過「稀」的軟膏)可能因其更高的液體狀態而難於處理或使用。通常，室溫下黏度過小的軟膏在溫度較高(即高於室溫的溫度)時會出現更大問題。最終軟膏製劑的熔化溫度極大地影響著這些製劑處理和使用的難易程度。最終軟膏製劑的熔化溫度也影響著使用後皮膚對軟膏製劑的感覺。黏度過大的製劑可產生油膩或較黏的感覺。理想情況下，一旦塗抹於皮膚上，本發明軟膏製劑在皮膚溫度的作用下會立即液化。

● 【0086】 本發明製劑涉及的所有外用製劑內均可以包含神經醯胺。製

劑中所包含的神經醯胺的類型和數量可根據特定治療目的進行改變或調整。本發明軟膏製劑中，神經醯胺 3 連同植物鞘氨醇被用來作為皮膚調理劑。製劑中使用的神經醯胺 3 和植物鞘氨醇與各種蠟的比例也經過仔細甄選，以形成具有所需物理性質的軟膏製劑，其中，製劑中蠟的成分如上文所述。神經醯胺和植物鞘氨醇與蠟質成分的比例也經過選定，以確保神經醯胺和植物鞘氨醇在最終軟膏製劑處於溶解狀態。下列示例中所述的製造方法均旨在完全溶解神經醯胺和植物鞘氨醇，並使它們保持在溶解狀態，且在熱應力下成分不受損。然而，製備皮膚科製劑方面經驗豐富的技術人員還可以使用其他方式來溶解神經醯胺和植物鞘氨醇。這些溶解神經醯胺的方法在製備本發明製劑時亦可使用。

本發明製劑的幾個方面：

【0087】 首先，外用的本發明製劑為組成物，至少含有治療有效量的下列一種成分：

神經醯胺；

膽固醇和/或羊毛甾醇酯；

極長鏈脂肪酸(VLCFA)。

【0088】 在本方面的一些實施方案中，外用的本發明製劑還包括異硬脂醇異硬脂酸酯。

【0089】 在本方面的其他一些實施方案中，外用的本發明製劑則還包含治療有效量的植物鞘氨醇。

【0090】 在本方面的另外一些實施方案中，外用的本發明製劑還包括一種酸化劑，以使其 pH 值維持在 4.6-5.6 的範圍內，該酸化劑可以是葡萄糖

酸內酯、乳糖酸、 α -羥基酸、 β -羥基酸或另一種多羥基酸或其組合。

【0091】 在本方面的其他一些實施方案中，外用的本發明製劑還包括一種鈣離子螯合劑，該鈣離子螯合劑可以是乙二胺四乙酸(EDTA)或植酸。

【0092】 在本方面的其他一些實施方案中，外用、病灶內、口服或腸胃外給藥的本發明製劑還包括治療有效量的菸醯胺。

【0093】 在本方面的其他一些實施方案中，外用、病灶內或腸胃外給藥的本發明製劑還包括治療有效量的 18 β -甘草次酸、甘草酸、甘珀酸、鵝去氧膽酸，或 PF-877423 或其組合。

【0094】 在本方面的其他一些實施方案中，外用、病灶內、口服或腸胃外給藥的本發明製劑還包括治療有效量的氫化可體松或其類似物，包括諸如合成皮質類固醇可尼羅格/曲安奈德、氫倍他索、倍他米松、氟替卡松、氟輕鬆醋酸酯等或其組合。

【0095】 在本方面的其他一些實施方案中，本發明製劑中包含的神經醯胺選自至少下列中的一項：Cer 1 [EOS]、Cer 2 [NS]、Cer 3 [NP]、Cer 4 [EOH]、Cer 5 [AS]、Cer 6 [AP]、Cer 7 [AH]、Cer 8 [NH]和 Cer 9 [EOP]。

【0096】 在本方面的其他一些實施方案中，本發明製劑中包含的膽固醇和/或羊毛甾醇酯應選自至少下列中的一項：膽固醇油酸酯、膽固醇月桂酸酯、膽固醇肉豆蔻酸酯、膽固醇棕櫚酸酯、膽固醇硬脂酸酯、膽固醇花生酸酯、膽固醇山嶺酸酯、膽固醇二十四酸酯、膽固醇蠟酸酯、膽固醇褐煤酸酯、膽固醇蜂花酸鹽、羊毛甾醇油酸酯、羊毛甾醇月桂酸酯、羊毛甾醇肉豆蔻酸酯、羊毛甾醇棕櫚酸酯、羊毛甾醇硬脂酸酯、羊毛甾醇花生酸酯、羊毛甾醇山嶺酸酯、羊毛甾醇二十四酸酯、羊毛甾醇蠟酸酯、羊毛甾醇

醇褐煤酸酯和羊毛甾醇蜂花酸鹽。

【0097】 在本方面的其他一些實施方案中，本發明製劑中包含的 VLCFA 應選自至少下列中的一項：木蠟酸、蠟酸、褐煤酸和蜂花酸，更優選的是至少下列中的一項：蠟酸、褐煤酸和蜂花酸。

【0098】 在此第一個方面，外用的本發明製劑為以下成分的組成物，其不同成分(如果包含)的品質百分濃度(w/w)的範圍如下：

神經醯胺，0.0001-10% (w/w)；

膽固醇和/或羊毛甾醇酯，0.0001-10% (w/w)；

VLCFA，0.01-10% (w/w)；

植物鞘氨醇，0.0001-10% (w/w)；

異硬脂醇異硬脂酸酯，0.01-10% (w/w)；

使 pH 維持在 5.0-5.6 的酸化劑，X-Y% (w/w)；

EDTA 或植酸，0.01-2.0% (w/w)；

菸醯胺(若包含)，0.1-10.0% (w/w)；

18 β -甘草次酸、甘草酸、甘珀酸、鵝去氧膽酸或 PF-877423 或其組合(若包含)，0.0001-10% (w/w)；

氫化可體松或其類似物，包括諸如合成皮質類固醇可尼羅格/曲安奈德、氫倍他索、倍他米松、氟替卡松、氟輕鬆醋酸酯等或其組合，0.05-10.0% (w/w)；

葡萄糖酸內酯(若包含)，0.1-8.0% (w/w)。

【0099】 第二個方面，外用的本發明製劑為含有至少下列一項治療有效量的組成物：

18 β -甘草次酸、甘草酸、甘珀酸、鵝去氧膽酸，或 PF-877423 或其組合；以及

氫化可體松或其類似物，包括諸如合成皮質類固醇可尼羅格/曲安奈德、氫倍他索、倍他米松、氟替卡松、氟輕鬆醋酸酯等或其組合。

【0100】 在此第二方面中，外用的本發明製劑為包含以下成分的組成物，其不同成分的品質百分濃度(w/w)的範圍如下：

【0101】 18 β -甘草次酸、甘草酸、甘珀酸、鵝去氧膽酸或 PF-877423 或其組合，0.0001-10% (w/w)，及

【0102】 氫化可體松或其類似物，包括諸如合成皮質類固醇可尼羅格/曲安奈德、氫倍他索、倍他米松、氟替卡松、氟輕鬆醋酸酯等或其組合，0.001-10.0% (w/w)。

【0103】 在本方面的一些實施方案中，外用本發明製劑還包括治療有效量的下列至少一項：

神經醯胺；

膽固醇和/或羊毛甾醇酯；及

極長鏈脂肪酸 (VLCFA)。

【0104】 在本方面的一些實施方案中，外用本發明製劑還包括異硬脂醇異硬脂酸酯。

【0105】 在本方面的一些實施方案中，外用本發明製劑為包含以下成分的組成物，其不同成分(如果包含)的品質百分濃度(w/w)的範圍如下：

神經醯胺，0.0001-10% (w/w)；

膽固醇酯，0.0001-10% (w/w)；

VLCFA，0.001-10% (w/w)；及

異硬脂醇異硬脂酸酯，0.01-10% (w/w)。

【0106】 第三個方面，外用的本發明製劑為含有任何前述成分或進一步含有至少一項皮膚應用的稀釋劑或載體、增稠劑、保濕劑、乳化劑、柔軟劑、結構劑、調理劑、抗氧化劑、防腐劑或 pH 調節劑的組成物。

【0107】 在這個方面，皮膚應用的稀釋劑或載體包括水、皮膚應用的醇或凡士林，或其組合。

患者群：

【0108】 本發明的製劑旨在用於哺乳動物的皮膚，包括如人、家養寵物、家畜和其他農場動物的皮膚。可用於任何年齡或性別的需要此類治療的人類受試者或人類患者時，但可能會研發一些特定製劑來治療特定年齡或性別的人類患者。

治療之疾病、病症及病狀：

【0109】 本發明的製劑可用於治療皮膚和黏膜的疾病、異常或特殊狀況，它們會引起或者以下列情況為特徵：表皮屏障受損或功能障礙、真皮或表皮炎症，同時也可能以下列情況為特徵：炎症、刺激、異常脫屑和/或表皮菌群改變。本發明製劑也可預防性使用，以在疾病、異常或特殊狀況顯著發展以前預防或減輕其症狀。

【0110】 因此，本發明製劑可用於治療、減輕或預防以下任何疾病、異常或特殊狀況的症狀：

- a) 特應性和脂溢性皮炎及其他遺傳易感性皮炎；
- b) 環境或職業性損傷誘發的濕疹性皮炎，尤其是過敏性和刺激性接觸性

皮炎、濕疹裂口、放射性和淤積性皮炎；

c) 皮膚創傷如化學或熱燒傷引起的潰瘍和糜爛；靜脈、動脈、栓塞或糖尿病性潰瘍等血管損害或缺血引起的潰瘍和糜爛；

d) 魚鱗病；

e) 大皰性表皮鬆解；

f) 銀屑病等丘疹鱗屑性疾病；

g) 內在老化的皮膚改變，如乾燥症或格羅夫氏病（Grover' s Disease）

和/或光老化；

h) 機械摩擦性水泡；

i) 皮質類固醇性萎縮，用於逆轉和預防；

j) 皮膚紅斑狼瘡，包括急性和慢性皮膚狼瘡；

k) 類固醇反應性皮炎；

l) 酒渣鼻；

m) 光線性皮膚病，包括特發性光線性皮膚病如多態性或多形性日光疹（PMLE）、慢性光化性皮炎、日光性蕁麻疹、日光性癢疹和痘瘡樣水皰病；遺傳性光線性皮膚病，如皮膚卟啉病、布盧姆綜合症（Bloom' s syndrome）、著色性乾皮病、網狀紅斑性黏蛋白沉積症以及亞急性皮膚紅斑狼瘡；代謝光線性皮膚病，包括卟啉病和糙皮病；外源性光線性皮膚病，包括藥物性光過敏(光毒性和光過敏兩者)、假性卟啉病和植物日光性皮炎；以及會因暴露於日光而加重的其他潛在皮膚病，包括達里埃氏病（Darier' s disease）、單純皰疹、白斑病、狼瘡、皮膚狼瘡以及皮肌炎；

n) 蕈樣肉芽腫的症狀(一種皮膚 T 細胞淋巴瘤，又稱 Alibert- Bazin 綜合

症或蕁樣真菌病)；

- o) 痤瘡；
- p) 皮膚潮紅；及
- q) 毛周角化症。

【0111】 外用的本發明製劑還可用於增強患者的表皮屏障，通過向職業性或環境誘發的皮膚疾患，或遺傳易感的皮膚疾患患者使用治療有效量的本發明製劑，來預防或減輕此類症狀的發生。

【0112】 外用的本發明製劑還可用於胎齡低於 33 周的早產兒的皮膚，使用治療有效量的本發明製劑可強化此類早產兒的表皮屏障。

【0113】 對於正在使用會產生皮膚刺激和/或表皮屏障破壞的治療藥物的患者，通過在用此類藥物之前、同時或之後向患者的皮膚外用治療有效量的本發明製劑，可預防或減少患者的皮膚刺激或表皮屏障破壞。

【0114】 在皮膚暴露於電離輻射之前在皮膚外用治療有效量的外用的本發明製劑，可保護即將暴露於電離輻射的皮膚。

治療方法：

【0115】 與本發明製劑配套的治療方法將根據所治療的疾病、異常或特殊情況及其嚴重程度來決定。方法的確定還取決於待治療受試者的特性，其人種、性別和年齡等。最佳治療方法，如特定製劑、劑型、給藥頻率和治療持續時間的選擇，將根據患者的反應，以及由患者自己或指導治療的醫護人員所判斷的療效進行調整。獲得結果後，治療方法的具體細節可由監督治療的醫護人員或患者進行確定。在大多數情況下，通過直接向患處或期望獲得結果的部位外用薄薄一層的本發明製劑，即可收效。

【0116】 在一些實施方案中，治療可能包括以特定順序外用特定的一薄層本發明製劑。在其他實施方案中，治療可能包括以特定順序外用特定的一薄層本發明製劑，並穿插使用一些非處方製劑，如 1%氫化可體松軟膏。例如，在一些實施方案中，治療可能是以下列方式完成的：先外用一薄層乳膏製劑，如示例製劑 C 或示例製劑 D，然後外用一薄層軟膏製劑，如示例製劑 A。在其他實施方案中，治療可能是以下列方式完成：先外用一薄層乳膏製劑，如示例製劑 C，隨後外用一薄層非處方製劑 1%氫化可體松軟膏，然後再外用一薄層軟膏製劑，如示例製劑 A。或者在其他實施方案中，治療可能是以下列方式完成：先外用一薄層乳膏製劑，如含有 1%氫化可體松的示例製劑 D，然後直接外用一薄層軟膏製劑，如示例製劑 A。在另外一些實施方案中，治療可能是以下列方式完成的：先外用一薄層洗劑製劑，如示例製劑 B，然後外用一薄層軟膏製劑，如示例製劑 A。在此類多層用藥的情況下，軟膏製劑通常是最後一個使用的，這樣可以形成一個不通透的外部屏障，並促進其下方各層藥物的經表皮擴散。

【0117】 根據待治療的疾病、異常或特殊情況及其嚴重程度，以及正在進行的治療是治療性還是預防性使用，收效的用藥頻率可由每週一次到每天一次或每天多次。在一些實施方案中，示例製劑需每天使用兩次，第一次在患者一天開始時，盆浴或淋浴後使用，第二次在一天結束時，即患者就寢前時使用。傳統上，這樣的用藥一般在早上和晚上進行，但是用藥的時間可以根據患者的作息時間或慣例進行調整。在所有的實施方案中，治療方案的持續時間可根據患者的需要和患者疾患對治療的反應來進行調整。一旦症狀減輕或消失，可停止治療或降低使用頻率。或者，在症狀減

少或消失後繼續用藥一段時間可起到鞏固治療的效果；在其他情況下，對於患有慢性表皮屏障損傷的患者，預防性長期用藥可能利於治療。

【0118】 在其他實施方案中，上述成分的特定子集可以通過口服、胃腸外、或病灶內給藥，而上述成分的另一子集則可以外用給藥。換言之，治療方法可以聯合應用一組子集的口服、腸胃外或病灶內給藥和另一組子集的外用給藥。應用這種所謂的「組合方法」對上述成分進行用藥，必須考慮到每種成分在口服、胃腸外或病灶內給藥時的藥理學特性，其中包括人體對該成分的吸收、分佈、代謝和排泄(「ADME」)能力。這些成分用藥的「組合方法」也必需考慮到每種成分在口服、胃腸外或病灶內給藥時的毒性。在某些情況下，特定成分（比如神經醯胺和葡萄糖酸內酯）的用藥途徑將僅限於外用。對於其他成分，如菸醯胺，其用藥途徑可以為外用、病灶內、胃腸外或口服，或其組合。對於另外的其他成分如 18β -甘草酸或甘草酸，其用藥途徑可以為外用、病灶內、胃腸外或口服，或其組合。當用於胃腸外途徑對某些成分給藥時，可通過任何合適的胃腸外途徑給藥，包括諸如皮下、肌注、靜脈內、或腹膜內，或其組合。當某些成分用於病灶內給藥時，可經皮注射至病灶內。此類「組合方法」中優選使用的胃腸外途徑將根據各種特性進行確定，其中包括增強療效和/或降低毒性和/或單獨外用出現副作用。

濃度/劑量：

【0119】 本發明製劑各成分的濃度差別可能很大，且會根據用藥途徑的不同而變化。外用製劑中各成分的常用濃度範圍從約 0.001%到約 10%。對於所有會影響表皮屏障的成分，無論使用何種用藥途徑，要添加的成分

的量均為治療有效量。各成分的具體濃度將根據所治療的疾病、異常或特殊情況及其嚴重程度，以及正在使用的治療方案來確定。最終會在考慮到這些因素後，指導成熟的技術人員確定各成分使用的濃度。

【0120】 下列示例僅用於說明。並不起到限制作用，也並非是具體定義或局限本發明製劑的範圍。

實施例

示例製劑

● 示例製劑 A：

【0121】 根據本文提供的本發明製劑，在此提供的是第一種示例製劑，為軟膏製劑。

製作工序：

1. 將所有 A 相成分混合，並加熱組成物至 85°C；適度攪拌使其混合均勻。
2. 混合至所有蠟質熔化且組成物變得均勻。
- 3. 冷卻至 75°C。
4. 將組成物保持在 75°C，加入各 B 相成分，每次加入一種，混合至所有成分融化並形成均勻的組成物。
5. 緩慢冷卻至 35°C 並包裝。

例示性調配物 A-皮膚治療軟膏

相	成分 (INCI 命名法)	重量%	作用
A	微晶蠟	8.750	增黏劑
A	小燭樹 (燭樹) 蠟	0.01 - 10.0	皮膚調理劑
A	神經醯胺 3	0.0001 - 5.0	皮膚調理劑
A	植物鞘氨醇	0.0001 - 5.0	皮膚調理劑
B	凡士林	3.0 - 99.0	皮膚調理劑
B	椰油醇-辛酸酯	15.00	柔軟劑
B	辛酸/癸酸三甘油酯	16.97	皮膚調理劑
B	石蠟	4.00	皮膚調理劑
B	異硬脂醇異硬脂酸酯	0.01 - 8.0	柔軟劑
B	甘草次酸	0.0001 - 5.0	皮膚調理劑
B	C ₁₀₋₃₀ 膽固醇/羊毛固醇酯	0.0001 - 5.0	皮膚調理劑

示例製劑 B：

【0122】 根據本文提供的本發明製劑，在此提供的是第二種示例製劑，為洗劑製劑。

製作工序：

1. 將黃原膠分散於水中，開始加熱至 70-75°C。
2. 加熱時加入剩餘的 A 相成分，攪拌至菸醯胺溶解。
3. 將 B 相成分混合並加熱至 75-80°C。
4. 攪拌至均勻。
5. 將 B 相緩緩加入 A 相，並攪拌至均勻。
6. Silverson 混合均質機(麻塞諸塞州東朗梅多 Silverson Machines 公司)以 3500 轉/分鐘的速度混勻 5 分鐘。
7. 攪拌並冷卻至 40-45°C。
8. 加入 C 相成分(1,2-己二醇、辛甘醇)，並攪拌至均勻。
9. 攪拌並冷卻至室溫。
10. 攪拌同時，用 D 相成分(20%的葡萄糖酸內酯溶液)將 pH 值調節至

4.6-5.6。

11. 等分並包裝。

示例製劑 B-皮膚治療洗劑

相	成分 (INCI 命名法)	重量%	作用
A	水 (AQUA)	71.33	稀釋劑
A	黃原膠	0.60	增稠劑
A	乙二胺四乙酸二鈉	0.05	螯合劑
A	丙二醇	2.00	保濕劑
A	甘油	1.00	保濕劑
A	菸鹼醯胺	0.40	活性劑
B	聚甘油-10 五硬脂酸、山嶺醇、硬脂醯乳酸鈉	3.00	乳化劑
B	辛酸/癸酸三甘油酯	7.50	柔軟劑
B	硬脂酸甘油酯	1.50	乳化劑
B	新戊二醇二庚酸酯	7.50	柔軟劑
B	小燭樹 (燭樹) 蠟	1.00	結構劑
B	鯨蠟醇	1.50	乳化劑
B	C ₁₀₋₃₀ 膽固醇/羊毛固醇酯	1.00	調節劑
B	神經醯胺 3	0.05	活性劑
B	甘草次酸	0.50	活性劑
B	植物鞘胺醇	0.10	活性劑
C	1,2-己二醇、辛醯基乙二醇	0.75	防腐劑
D	水、葡萄糖酸內酯	0.22	pH 值調節劑

示例製劑 C：

【0123】 根據本文提供的本發明製劑，在此提供的是第三種示例製劑，為霜劑製劑。

製作工序：

1. 將黃原膠分散於水中，開始加熱至 70-75°C。
2. 加熱時加入剩餘的 A 相成分，攪拌至菸醯胺溶解。
3. 將 B 相成分混合在一起，並加熱至 75-80°C。
4. 攪拌至均勻。
5. 將 B 相緩慢加入 A 相，並攪拌至均勻。

6. Silverson 混合均質機(麻塞諸塞州東朗梅多 Silverson Machines 公司)以 3500 轉/分鐘的速度混勻 5 分鐘。
7. 攪拌並冷卻至 40-45°C。
8. 加入 C 相成分(1,2-己二醇、辛甘醇)，並攪拌至均勻。
9. 攪拌並冷卻至室溫。
10. 攪拌同時，用 D 相成分(20%的葡萄糖酸內酯溶液)將 pH 值調節至 4.6-5.6。
11. 等分並包裝。

示例製劑 C-皮膚治療霜劑

相	成分 (INCI 命名法)	重量%	作用
A	水 (AQUA)	50.01	稀釋劑
A	黃原膠	0.40	增稠劑
A	乙二胺四乙基二鎳	0.05	螯合劑
A	丙二醇	2.00	保濕劑
A	甘油	2.00	保濕劑
A	菸鹼醯胺	0.40	活性劑
B	聚甘油-10 五硬脂酸、山嶺醇、硬脂醯 乳酸鈉	5.00	乳化劑
B	凡士林	12.00	柔軟劑
B	辛酸/癩酸三甘油酯	10.50	柔軟劑
B	異硬脂醇異硬脂酸酯	2.00	柔軟劑
B	硬脂酸甘油酯	1.50	乳化劑
B	新戊二醇二庚酸酯	9.00	柔軟劑
B	小燭樹 (燭樹) 蠟	1.00	結構劑
B	鯨蠟醇	1.50	乳化劑
B	C ₁₀₋₃₀ 膽固醇/羊毛固醇酯	1.00	調節劑
B	神經醯胺 3	0.05	活性劑
B	植物鞘氨醇	0.10	活性劑
B	甘草次酸	0.50	活性劑
C	1,2-己二醇、辛醯基乙二醇	0.75	防腐劑
D	水、葡萄糖酸內酯	0.24	pH 值調節劑

示例製劑 D：

【0124】 根據本文提供的本發明製劑，在此提供的是第四種示例製

劑，為霜劑製劑，含有 1% 氫化可體松作為抗炎劑。

製作工序：

1. 將黃原膠分散於水中，開始加熱至 70-75°C。

2. 加熱時加入剩餘的 A 相成分，攪拌至菸醯胺溶解。

3. 將 B 相成分混合在一起，並加熱至 75-80°C。

4. 攪拌至均勻，確認醋酸氫化可體松已溶解。

5. 將 B 相緩緩加入 A 相，並攪拌至均勻。

6. Silverson 混合均質機(麻塞諸塞州東朗梅多 Silverson Machines 公司)以 3500 轉/分鐘的速度混勻 5 分鐘。

7. 攪拌並冷卻至 40-45°C。

8. 加入 C 相成分(1,2-己二醇、辛甘醇)，並攪拌至均勻。

9. 攪拌並冷卻至室溫。

10. 攪拌同時，用 D 項成分(20%的葡萄糖酸內酯溶液)將 pH 值調節至 4.6-5.6。

11. 等分並包裝。

示例製劑 D-含有 1% 氫化可體松的皮膚治療霜劑

相	成分 (INCI 命名法)	重量%	作用
A	水 (AQUA)	49.01	稀釋劑
A	黃原膠	0.40	增稠劑
A	乙二胺四乙酸二鈉	0.05	螯合劑
A	丙二醇	2.00	保濕劑
A	甘油	2.00	保濕劑
A	菸鹼醯胺	0.40	活性劑
B	聚甘油-10 五硬脂酸、山嶺醇、硬脂醯乳酸鈉	5.00	乳化劑
B	凡士林	12.00	柔軟劑
B	辛酸/癸酸三甘油酯	10.50	柔軟劑
B	異硬脂醇異硬脂酸酯	2.00	柔軟劑
B	硬脂酸甘油酯	1.50	乳化劑
B	新戊二醇二庚酸酯	9.00	柔軟劑
B	醋酸氫化可體松	1.00	消炎劑
B	小燭樹 (燭樹) 蠟	1.00	結構劑
B	鯨蠟醇	1.50	乳化劑
B	C ₁₀₋₃₀ 膽固醇/羊毛固醇酯	1.00	調節劑
B	神經醯胺 3	0.05	活性劑
B	植物鞘氨醇	0.10	活性劑
B	甘草次酸	0.50	活性劑
C	1,2-己二醇、辛醯基乙二醇	0.75	防腐劑
D	水、葡萄糖酸內酯	0.24	pH 值調節劑

示例治療方法

皮膚紅斑狼瘡：

【0125】 一位病人呈現皮膚紅斑狼瘡病史 3 年。她曾患有全身性紅斑狼瘡，之後於胸部、上肢、頸部和面部出現皮膚紅斑狼瘡的典型皮疹。

【0126】 在使用本發明製劑治療之前，該患者已採用多種不同的的皮膚紅斑狼瘡標準治療方案進行治療。尤其是，她曾使用非處方和處方的外用乳膏和軟膏，包括每天多次使用的最強效氫化可體松乳膏，但效果不佳或無效。醫生曾給她處方以口服潑尼松 (prednisone) 數月，但效果不佳或無效。她曾接受過可體松注射，效果不佳或無效。醫生曾給她處方以口服硫酸羥氯喹片 (plaquenyl)、阿司匹林和氯喹 (chloroquin) 數個療程，效果

不佳或無效。所有這些試圖減輕患者皮膚紅斑狼瘡症狀的辦法，幾乎無一奏效。

【0127】 首先指導患者在受累區域外用示例製劑 C 軟膏，然後使用非處方的 1% 氫化可體松軟膏，隨後使用示例製劑 A 軟膏，在晚上按順序薄層塗抹。此外，還指導患者在受累區域外用示例製劑 C 軟膏，然後使用非處方的 1% 氫化可體松軟膏，在上午按順序薄層塗抹。

【0128】 圖 1 顯示的是使用本發明製劑治療前該患者的前胸部位。圖 2 顯示的是使用上述治療方案治療大約三周後該患者的前胸部位。

【符號說明】

無

申請專利範圍

1. 一種組成物，其至少包含治療有效量的下列一項成分：
神經醯胺；
膽固醇/羊毛甾醇酯；
極長鏈脂肪酸（VLCFA）。
2. 如申請專利範圍第 1 項之組成物，其進一步含有異硬脂醇異硬脂酸酯。
3. 如申請專利範圍第 1 項之組成物，其進一步含有治療有效量的植物鞘氨醇。
4. 如申請專利範圍第 1 項之組成物，其進一步含有能將 pH 保持為 4.6-5.6 的酸化劑，其中酸化劑是葡糖酸內酯、乳糖酸、 α -羥基酸、 β -羥基酸或另一種多羥基酸，或其組合。
5. 如申請專利範圍第 1 項之組成物，其進一步含有鈣離子螯合劑，其中鈣離子螯合劑是乙二胺四乙酸(EDTA)或植酸。
6. 如申請專利範圍第 1 項之組成物，其進一步含有治療有效量的菸醯胺。
7. 如申請專利範圍第 1-6 項中任一項之組成物，其進一步含有治療有效量的 18β -甘草次酸、甘草酸、甘珀酸（carbenoxolone）、鵝去氧膽酸或 PF-877423，或其組合。
8. 如申請專利範圍第 1-7 項中任一項之組成物，其進一步含有治療有效量的氫化可體松（hydrocortisone）或其類似物，如合成皮質類固醇可尼羅格（kenelog）/曲安西龍（triamcinolone）、氯倍他索（clobetasol）、倍他米松（betamethasone）、氟替卡松（fluticasone）、氟輕鬆醋酸酯（flucinonide）等或其組合。

9. 申請專利範圍第 1-8 項中任一項之組成物，其進一步含有選自至少一種下列神經醯胺：Cer 1 [EOS]、Cer 2 [NS]、Cer 3 [NP]、Cer 4 [EOH]、Cer 5 [AS]、Cer 6 [AP]、Cer 7 [AH]、Cer 8 [NH]和 Cer 9 [EOP]。
10. 申請專利範圍第 1-9 項中任一項之組成物，其進一步含有至少下列一項膽固醇和/或羊毛甾醇酯：膽固醇油酸酯、膽固醇月桂酸酯、膽固醇肉豆蔻酸酯、膽固醇棕櫚酸酯、膽固醇硬脂酸酯、膽固醇花生酸酯、膽固醇山嶺酸酯、膽固醇二十四酸酯、膽固醇蠟酸酯、膽固醇褐煤酸酯、膽固醇蜂花酸鹽、羊毛甾醇油酸酯、羊毛甾醇月桂酸酯、羊毛甾醇肉豆蔻酸酯、羊毛甾醇棕櫚酸酯、羊毛甾醇硬脂酸酯、羊毛甾醇花生酸酯、羊毛甾醇山嶺酸酯、羊毛甾醇二十四酸酯、羊毛甾醇蠟酸酯、羊毛甾醇褐煤酸酯和羊毛甾醇蜂花酸鹽。
11. 申請專利範圍第 1-11 項中任一項之組成物，其進一步含有選自至少一種下列 VLCFA：木蠟酸、蠟酸、褐煤酸和蜂花酸。
12. 申請專利範圍第 1-11 項中任一項之組成物，其中，以重量/重量 (w/w) 百分計，不同成分(如果存在)的濃度範圍如下：
 - 神經醯胺，0.0001-10%(w/w)；
 - 膽固醇和/或羊毛甾醇酯，0.0001-10%(w/w)；
 - VLCFA，0.01-10%(w/w)；
 - 植物鞘氨醇，0.0001-10%(w/w)；
 - 異硬脂醇異硬脂酸酯，0.01-10% (w/w)；
 - 保持 pH 值為 4.6-5.6 的酸化劑，X-Y%(w/w)；
 - EDTA 或植酸，0.01-2.0%(w/w)；

菸醯胺，存在時，0.01-10.0%(w/w)，

18 β -甘草次酸、甘草酸、甘珀酸、鵝去氧膽酸，或 PF-877423，或它們的組合，存在時，0.0001-5%(w/w)，

氫化可體松或其類似物，包括例如合成皮質類固醇可尼羅格/曲安奈德、氫倍他索、倍他米松、氟替卡松、氟輕鬆醋酸酯等或其組合，存在時，0.001-10.0% (w/w)，以及

葡糖酸內酯，存在時，0.01-8.0% (w/w)。

13. 一種組成物，其包含治療有效量的以下成分：18 β -甘草次酸、甘草酸、甘珀酸、鵝去氧膽酸或 PF-877423，或其組合；以及氫化可體松或其類似物，例如合成皮質類固醇可尼羅格/曲安奈德、氫倍他索、倍他米松、氟替卡松、氟輕鬆醋酸酯等或其組合。
14. 如申請專利範圍第 13 項之組成物，其進一步包含治療有效量的神經醯胺、膽固醇酯、VLCFA 以及異硬脂酸異丙酯。
15. 一種外用皮膚製劑，其包含治療有效劑量之如申請專利範圍第 1-14 項中任一項之組成物，其進一步包含至少一種皮膚應用的稀釋劑或載體、增稠劑、保濕劑、乳化劑、柔軟劑、結構劑、調理劑、抗氧化劑、防腐劑或 pH 值調節劑。
16. 如申請專利範圍第 15 項之外用皮膚製劑，其中該皮膚應用的稀釋劑或載體包括水、皮膚應用的醇或凡士林，或其組合。
17. 一種如申請專利範圍第 1-14 項中任一項之組成物或申請專利範圍第 15-16 項中任一項之外用皮膚製劑之用途，其係用於治療、減輕或預防選自下列疾病、異常或特殊情況的症狀，包括：

- a) 特應性和脂溢性皮炎及其他遺傳易感性皮炎；
- b) 環境或職業性損傷誘發的濕疹性皮炎，尤其是過敏性和刺激性接觸性皮炎、濕疹裂口、放射性和淤積性皮炎；
- c) 皮膚創傷如化學或熱燒傷引起的潰瘍和糜爛；靜脈、動脈、栓塞或糖尿病性潰瘍等血管損害或缺血引起的潰瘍和糜爛；
- d) 魚鱗病；
- e) 大疱性表皮鬆解；
- f) 銀屑病等丘疹鱗屑性疾病；
- g) 內在老化的皮膚改變，如乾燥症或格羅夫氏病（Grover's Disease）和/或光老化；
- h) 機械摩擦性水泡；
- i) 皮質類固醇性萎縮，用於逆轉和預防；
- j) 皮膚紅斑狼瘡，包括急性和慢性皮膚狼瘡；
- k) 類固醇反應性皮膚病；
- l) 酒渣鼻；
- m) 光線性皮膚病，包括特發性光線性皮膚病如多態性或多形性日光疹(PMLE)、慢性光化性皮炎、日光性蕁麻疹、日光性癢疹和痘瘡樣水疱病；遺傳性光線性皮膚病，如皮膚卟啉病、布盧姆綜合症（Bloom's syndrome）、著色性乾皮病、網狀紅斑性黏蛋白沉積症以及亞急性皮膚紅斑狼瘡；代謝光線性皮膚病，包括卟啉病和糙皮病；外源性光線性皮膚病，包括藥物性光過敏(光毒性和光過敏兩者)、假性卟啉病和植物日光性皮炎；以及會因暴露於日光而加

重的其他潛在皮膚病，包括達里埃氏病（Darier's disease）、單純
胞疹、白斑病、狼瘡、皮膚狼瘡以及皮肌炎；

n) 蕈樣肉芽腫的症狀(一種皮膚 T 細胞淋巴瘤，又稱 Alibert- Bazin 綜
合症或蕈樣真菌病)；

o) 痤瘡；

p) 皮膚潮紅；

q) 毛周角化症。

18. 一種如申請專利範圍第 1-14 項中任一項之組成物或如申請專利範圍
15-16 項中任一項之外用皮膚製劑之用途，其係用於：

i) 作為基本製劑，與其他已知或可能會刺激皮膚和/或破壞表皮屏障
的治療藥物一起使用；

ii) 強化表皮屏障，以防止職業性或環境誘發的皮膚疾病，或遺傳易
感性皮膚疾病；以及

iii) 強化 33 周以下胎齡早產兒的表皮屏障。

19. 一種如申請專利範圍第 1-14 項中任一項之組成物或如申請專利範圍第
15-16 項中任一項之外用皮膚製劑之用途，其係用於保護將要暴露於電
離輻射的皮膚，包含步驟如下：

將組成物或製劑外用於將要暴露在電離輻射的皮膚進行保護，然後暴
露皮膚於電離輻射。

20. 一種治療、減輕或預防疾病、異常或特殊情況的症狀之方法，其包含
將有效治療劑量的如申請專利範圍第 1-14 項中任一項之組成物或如申
請專利範圍第 15-16 項中的任一項之外用皮膚製劑施用至患者之患病

皮膚，其中該疾病、病症或病狀選自：

- a) 特應性和脂溢性皮炎及其他遺傳易感性皮炎；
- b) 環境或職業性損傷誘發的濕疹性皮炎，尤其是過敏性和刺激性接觸性皮炎、濕疹裂口、放射性和淤積性皮炎；
- c) 皮膚創傷如化學或熱燒傷引起的潰瘍和糜爛；靜脈、動脈、栓塞或糖尿病性潰瘍等血管損害或缺血引起的潰瘍和糜爛；
- d) 魚鱗病；
- e) 大皰性表皮鬆解；
- f) 銀屑病等丘疹鱗屑性疾病；
- g) 內在老化的皮膚改變，如乾燥症或格羅夫氏病（Grover's Disease）和/或光老化；
- h) 機械摩擦性水泡；
- i) 皮質類固醇性萎縮，用於逆轉和預防；
- j) 皮膚紅斑狼瘡，包括急性和慢性皮膚狼瘡；
- k) 類固醇反應性皮膚病；
- l) 酒渣鼻；
- m) 光線性皮膚病，包括特發性光線性皮膚病如多態性或多形性日光疹(PMLE)、慢性光化性皮炎、日光性蕁麻疹、日光性癢疹和痘瘡樣水皰病；遺傳性光線性皮膚病，如皮膚卟啉病、布盧姆綜合症、著色性乾皮病、網狀紅斑性黏蛋白沉積症以及亞急性皮膚紅斑狼瘡；代謝光線性皮膚病，包括卟啉病和糙皮病；外源性光線性皮膚病，包括藥物性光過敏(光毒性和光過敏兩者)、假性卟啉病和植

物日光性皮炎；以及會因暴露於日光而加重的其他潛在皮膚病，包括達里埃氏病、*單純皰疹*、白斑病、狼瘡、皮膚狼瘡以及皮膚炎；

n) 蕈樣肉芽腫的症狀(一種皮膚 T 細胞淋巴瘤，又稱 Alibert- Bazin 綜合症或蕈樣真菌病)；

o) 痤瘡；

p) 皮膚潮紅；

q) 毛周角化症。

21. 如申請專利範圍 20 項之方法，其中所述患者為人類患者。

22. 如申請專利範圍第 20 或 21 項之方法，其中該組成物或外用皮膚製劑外用於患者受累皮膚，每日一次。

23. 申請專利範圍 20 或 21 項之方法，其中該組成物或外用皮膚製劑外用於患者的受累皮膚，每日多次。

24. 一種強化患者表皮屏障以預防職業或環境誘發的或遺傳易感的皮膚疾患之方法，其包括：

在所述患者的皮膚上外用治療有效劑量的如申請專利範圍第 1-14 項中任一項之組成物或如申請專利範圍第 15-16 項任一項之外用皮膚製劑。

25. 一種強化 33 周以下胎齡早產兒的表皮屏障之方法，其包括：在所述早產兒的皮膚上外用有效治療劑量的如申請專利範圍第 1-14 項中任一項之組成物或如申請專利範圍第 15-16 項中任一項之外用皮膚製劑。

26. 一種預防或減少患者之皮膚刺激或表皮屏障損傷的方法，該患者被投予會造成皮膚刺激和/或表皮屏障損傷的治療藥物該方法包括：

在投予會造成皮膚刺激和/或表皮屏障損傷的治療劑之前、同時或之後
向此類患者的皮膚外用治療有效量之如申請專利範圍第 1-14 項中任一
項之組成物或如申請專利範圍第 15-16 項中任一項之外用皮膚製劑。

27. 一種保護皮膚免受電離輻射之方法，其包括：

在將要暴露於電離輻射的皮膚上外用有效治療劑量的如申請專利範圍
第 1-14 項中任一項之組成物或如申請專利範圍第 15-16 項中任一項之
外用皮膚病學製劑，然後暴露皮膚於電離輻射。

圖式



圖1



圖2

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

用於表皮修復和皮膚疾患治療的配方

FORMULATIONS FOR EPIDERMAL REPAIR AND TREATMENT OF
DERMATOLOGICAL DISEASES AND DISORDERS

【技術領域】

【0001】 本發明為護膚品配方及其在修復和重建表皮受損屏障中的應用。本發明製劑被設計用於補充並修復表皮中的天然脂質成分，抑制炎症反應，重建維持表皮菌群平衡所需條件，並抑制表皮（哺乳動物皮膚的外層）中致病性微生物的生長。本發明製劑對治療患有皮膚或黏膜疾患（如表皮損傷、炎症以及某些致病菌二重感染）的個體十分有效。

【先前技術】

【0002】 人類皮膚由數個形態學各異的層次組成。皮膚的最外層為表皮，根據不同部位可由 4 至 5 個亞層構成，從外到內分別為角質層，透明層（僅在較厚皮膚中存在，如手掌及腳掌）、顆粒層、棘層及基底層。

【0003】 表皮的下面數層被稱為「活性表皮」，產生動態持續自我更新的組織，並最終形成角質層—暴露於外界環境的最外層。被稱為角質形成細胞的皮膚細胞在基底層中生長並分裂，在其向外經過棘層、顆粒層到角質層的遷移過程中，其結構及成分發生了一系列的變化，最終分化成為組成角質層的角化細胞。

【0004】 角質層的角化細胞為扁平的死細胞，大部分由角蛋白絲和水份組成，並由一層緻密的交聯蛋白層（「角質化包膜」）所包圍，而該層又

化學性連接於一脂質包膜。脂質包膜在堆積的數層角化細胞之間形成介面，在親水性的角化細胞之間構成了一個非極性的親脂層。角化細胞間的脂質層是由神經醯胺、膽固醇、膽固醇酯及游離脂肪酸等多種成分構成的複合基質。雖然估計值不一，但曾有設計完善、對照嚴格的研究顯示這些脂質層按照重量平均由大約 47% 的神經醯胺、24% 的膽固醇、18% 的膽固醇酯和 11% 的脂肪酸組成 (Norlén 等人，與在體皮膚屏障功能物理參數相關的人類角質層脂質成分個體間及個體內差異。《皮膚病學研究雜誌》1999 年 1 月；112(1):72-7)。這些脂質主要由角質形成細胞內的分泌細胞器，如板層小體或板層顆粒產生。當角質形成細胞到達顆粒層/角質層交界處，這些板層顆粒即與細胞膜融合並釋放內容物到細胞外。釋放後這些脂質自行排列成板層，形成角質層的獨特分子特徵。

【0005】 表皮的角質層主要控制皮膚的水透屏障功能，這一功能對於防止皮膚過度乾燥及其下方組織脫水具有重要作用。三個主要因素促成了角質層內這一水透屏障的建立：第一，細胞間的疏水脂質形成了整個角質層內唯一的連續通路，從而阻斷了水分子的運輸。第二，疏水包膜包裹的角化細胞互相之間通過名為角質橋粒的特異性連接細胞器緊密相連。第三，細胞內和細胞外的吸濕成分，即天然保濕因子，特異性地在角質層的外層保留水份。

【0006】 此外，人類皮膚角質層中的細胞間脂質在平行於皮膚表面的兩個平面內構成雙層結構（按順序排列的脂質分子構成的延長的板層），重複距離約為 6 和 13 奈米。這些分層結構分別被稱為短週期相和長週期相。這些分層結構內大多數外側脂質以緊密壓縮的斜方晶狀態高度順序排列。

除長週期相以外，斜方晶壓縮排列被認為對於正常屏障功能起重要作用。

【0007】 目前認為，需要角質層的脂質基質中的脂肪酸和脂質的長烷基鏈，才能誘導觀察到的神經醯胺和膽固醇組成物斜方晶框架形成。此外發現，使用膠帶剝離後電子顯微鏡下觀察到乾燥皮膚的最外層角化細胞之間高度順序排列的脂質板層結構消失。

【0008】 根據上述，已明確指出人類表皮包含脂質（主要為飽和脂質）、膽固醇和膽固醇酯及長鏈脂肪酸的複合不均質組成物，飽和脂質主要為不同種類的神經醯胺的組成物。脂質之此非均質混合物主要負責由健康人類皮膚形成之「表皮障壁」。

【0009】 健康、完整的表皮屏障對保護哺乳動物、尤其是人類免受外界侵害起到至關重要的作用。它可以作為預防有害病原體、刺激物、過敏源和其他有害化學物質入侵的物理屏障，同時還是多餘水份的出口，從而保護機體不受感染、刺激，避免脫水。此外，具有完整表皮屏障的健康人類皮膚在體溫調節中起到重要作用，並且提供相對較強的對抗磨損、戳刺等物理損傷的外層。

【0010】 反之，受到損傷及功能異常的表皮屏障是許多皮膚疾患的特徵性表現，包括特應性皮炎、乾燥症、魚鱗病、刺激性皮炎、過敏性接觸性皮炎、汗皰疹、脂溢性皮炎、銀屑病、所有類型的皮膚紅斑狼瘡（CLE）（包括急性、亞急性及慢性狼瘡）、酒渣鼻、痤瘡以及許多其他丘疹鱗屑性皮膚疾患。同樣，顯然地表皮屏障受損及功能異常也是許多（若非全部）類型的光線性皮膚病的特徵性表現，包括特發性、遺傳性、代謝性和外源性光線性皮膚病。目前普遍認為這種功能異常的屏障可導致在完整健康表

皮中存在的脂質類型發生紊亂——如缺乏、過剩或改變。此外，這些疾病的亞群中也曾出現表皮脫屑異常（一種過度的炎症反應）或表皮內天然抗菌脂質缺失或失衡。因此，亟需能夠修復受損表皮屏障並重建完整健康表皮屏障的治療性組成物。亦亟需使用該治療性組成物進行治療的方法。

【0011】 本發明製劑針對於皮膚疾病研究發現的表皮屏障中的多種缺損，並靶向性、協同性地發揮作用。本發明製劑補充受損皮膚中常常缺失的必要脂質種類，重建完整、健康的表皮屏障。這些配方中特別排除了患病皮膚中過多的皮膚脂質類型。除了補充必要脂質種類，本發明製劑還添加了特異性抗炎、抗微生物成分，以及建立適宜皮膚酸性 pH 值所需成分，使皮膚利於協同互利微生物群的存在，並避免有害或致病性微生物的侵入和二重感染。本製劑還添加了可建立並維持皮膚內適宜鈣離子梯度的成分，以誘導活性表皮合成並分泌脂質，尤其是神經醯胺，其由板層結構構成，對於建立完整、有效的表皮屏障起到重要作用。

【圖式簡單說明】

【0012】 圖 1 為一名皮膚紅斑狼瘡患者的胸部區域，應用本發明製劑治療前。

【0013】 圖 2 為同一病人的胸部區域，經過應用本發明製劑每日兩次，大約三周後。見後文示例部分描述。

【發明內容和實施方式】

【0014】 已發現外用包含鞘酯（例如植物鞘酯類，如神經醯胺 3）、膽固醇酯、超長鏈脂肪酸以及可選擇性地加入脂肪酸脂肪醇酯（如異硬脂醇異硬脂酸酯）的組成物可以用來治療表皮屏障受損和/或修復、補充或維