



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I692357 B

(45)公告日：中華民國 109 (2020) 年 05 月 01 日

(21)申請案號：104141446

(22)申請日：中華民國 104 (2015) 年 12 月 10 日

(51)Int. Cl. : *A61K31/05 (2006.01)**A61P17/10 (2006.01)*

(30)優先權：2014/12/12 美國

62/090,908

(71)申請人：瑞士商德瑪凡特科學有限公司 (瑞士) DERMAVANT SCIENCES GMBH (CH)
瑞士(72)發明人：寇特席耶拉 賈維爾 COTE-SIERRA, JAVIER (US)；史密斯 蘇珊 SMITH, SUSAN
H. (US)；佛瑞 史蒂芬 FREY, STEVEN M. (US)

(74)代理人：何愛文；王仁君

(56)參考文獻：

US 2005/0059733A1

審查人員：吳祖漢

申請專利範圍項數：15 項 圖式數：6 共 28 頁

(54)名稱

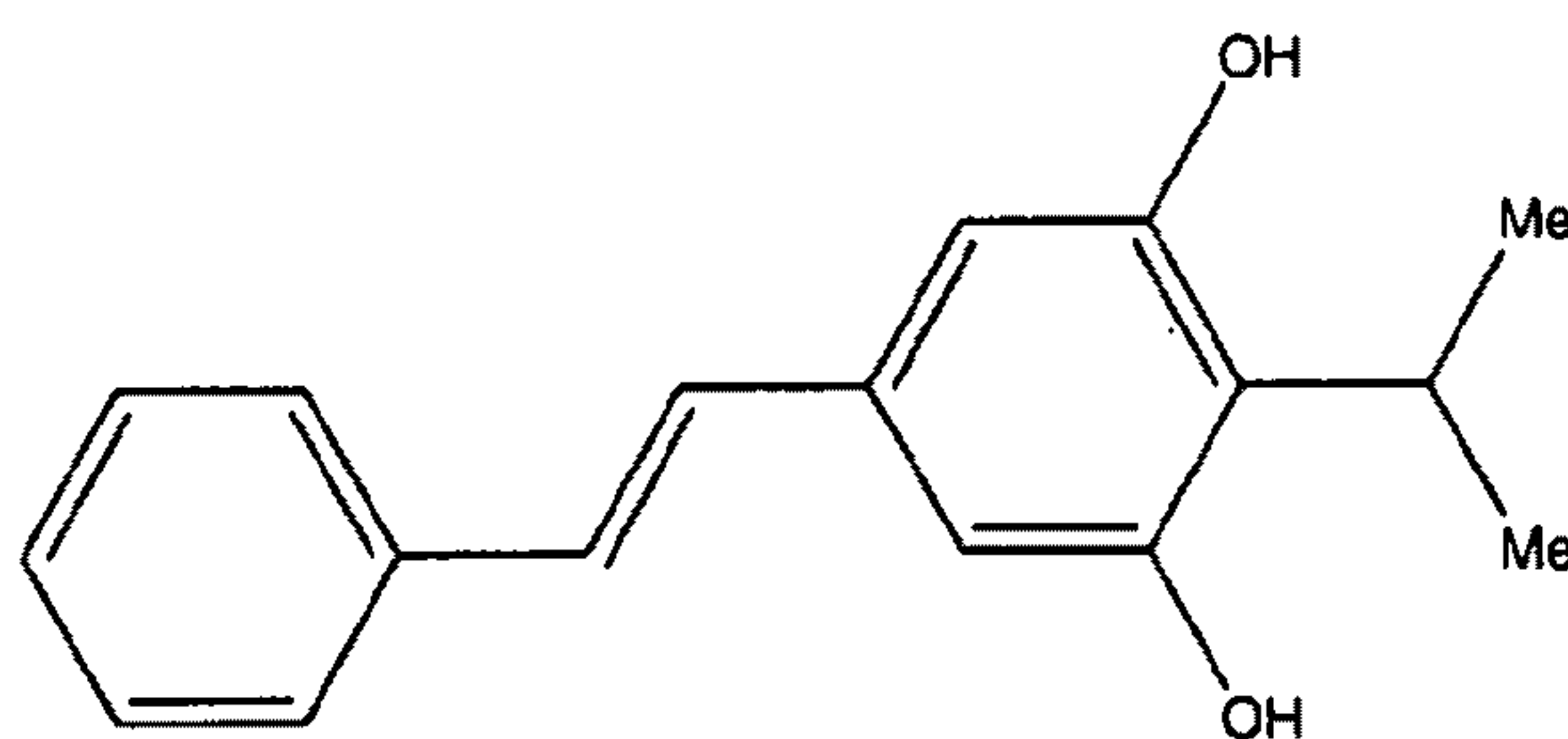
新穎之使用方法

(57)摘要

本發明係有關一種為有需要之人類患者治療痤瘡之新穎方法，其包括對該患者局部投與有效量之化合物 3,5-二羥基-4-異丙基-反式-二苯乙烯(化合物 1)或其醫藥上可接受之鹽。

The present invention relates to a novel method of treatment of acne in a human patient in need thereof, comprising administering topically to said patient an effective amount of the compound 3,5-Dihydroxy-4-isopropyl-trans-stilbene (Compound 1) or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

特徵化學式：



I692357

發明摘要

※ 申請案號：104141446

※ 申請日：104年12月10日 ※IPC 分類：**A61K 31/05** (2006.01)
A61P 17/10 (2006.01)

【發明名稱】（中文/英文）

新穎之使用方法

NOVEL METHOD OF USE

【中文】

本發明係有關一種為有需要之人類患者治療痤瘡之新穎方法，其包括對該患者局部投與有效量之化合物 3,5-二羥基-4-異丙基-反式-二苯乙烯(化合物 1)或其醫藥上可接受之鹽。

【英文】

The present invention relates to a novel method of treatment of acne in a human patient in need thereof, comprising administering topically to said patient an effective amount of the compound 3,5-Dihydroxy-4-isopropyl-*trans*-stilbene (Compound 1) or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

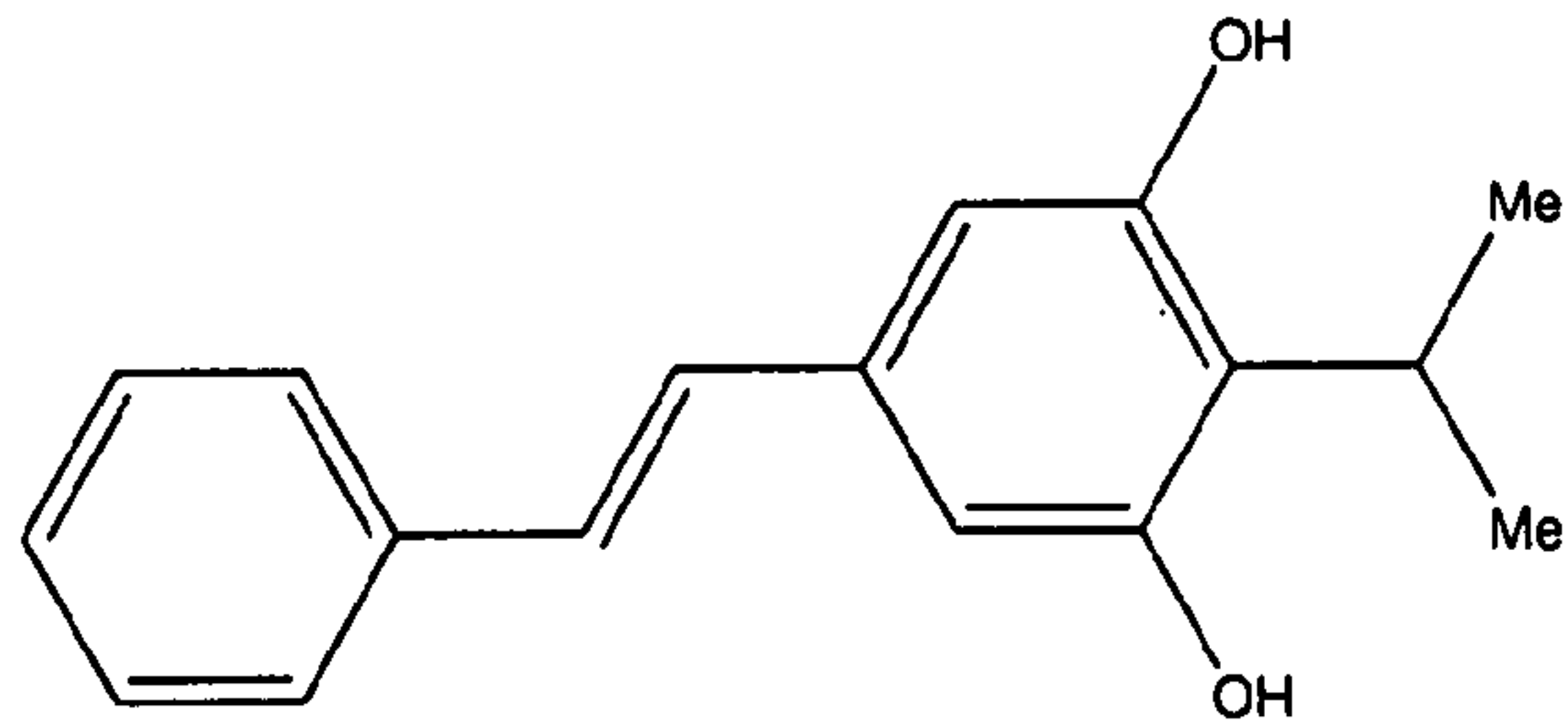
【代表圖】

【本案指定代表圖】：無

【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】：



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)

新穎之使用方法

NOVEL METHOD OF USE

【技術領域】

【0001】 本發明係有關一種二苯乙烯衍生物之新穎用途，其係用於治療尋常性痤瘡。

【先前技術】

【0002】 尋常性痤瘡(或單純痤瘡)為一種常見皮膚病症，估計影響全世界 6 億 5000 萬人口，或 9.4%族群(Vos 等人，Lancet, 380(9859):2163-2196, 2012)。該病症之特徵在於皮膚區域出現皮脂溢、粉刺、丘疹、小結節、小膿疱，且可能結痂，經常發生在青春期的，但可能持續至成年期(James. N Engl J Med, 352(14):1463-1472, 2005)。

【0003】 青春期的為高度社交不安定期，出現痤瘡或其造成結痂之可能性經常造成如：自尊心下降、抑鬱、或在極端例子中造成自殺等心理問題(Goodman. Aust Fam Physician, 35(7):503-504, 2006; Purvis 等人，J Paediatr Child Health, 42(12):793-796, 2006)。

【0004】 對格蘭陽性微生物痤瘡丙酸桿菌 (*Propionibacterium acnes*)(*P. acnes*)之免疫反應在涉及引發患者急性發炎反應中扮演重要角色(De Young 等人，J Invest Dermatol, 83(5):394-398, 1984; Jappe 等人，Br J Derm. 146(2):202-209, 2002)。痤瘡之治療法為減少皮脂腺細胞產生皮脂、加速細胞更新、對抗細菌感染、減輕發炎、或此等作法之某些組合。痤瘡之治療期長，主要著重於使用類視色素、苯甲基過氧化物、與抗細菌劑-特定言之口服用四環素與局部用克林達黴素(clindamycin)。除了痤瘡丙酸桿菌(*P. acnes*)對此等治療之抗藥性逐漸提高外，近來以根除痤瘡丙酸桿菌(其係人類皮膚中最常見之共生細菌)作為痤瘡療法主要目標之適用性也受到質疑，

有些人則考慮改以治療對細菌之發炎反應為主之模式(Agak 等人, J Invest Dermatol, 2013)。發炎在臨床上與痤瘡晚期有關,會出現發炎之丘疹與膿疱,組織學上則出現開放性粉刺之細胞浸潤(Tanghetti, E.A. J. Clin. And Aesthetic Derm. 6(9):27-35, 2013)。過去 10 年來,新的發現已證實涉及發炎機轉為早期痤瘡病源之一部份(Norris, J.F.等人, Br. J. Dermatol. 118:651-659, 1988),而推斷痤瘡應為一種發炎疾病(Stein, L.F.等人, J. Drugs Dermatol. Suppl 6:s67-s69, 2013)。事實上,皮膚即為一種免疫活性器官。毛囊角質細胞與皮脂腺細胞為毛皮脂單位之主要組份,可藉由辨識痤瘡丙酸桿菌來活化先天免疫系統。濾泡間與漏斗型人類角質細胞及皮脂腺細胞可感受痤瘡丙酸桿菌的存在,因為其表現功能性 Toll-樣受體(TLR) 2、TLR4 與 CD14,此點與此等細胞在先天免疫力中之角色一致(Song, P.I.等人, J. Invest Dermatol. 119:424-432, 2002; Selway, J.L.等人, BMC Dermatol. 13:10, 2013; Nagy 等人, Microbes 與 Infection, 8:2195-2205, 2006)。事實上,格蘭陽性細菌痤瘡丙酸桿菌可能在早期與晚期痤瘡病灶中,透過病原相關分子模式(PAMP),如:肽聚醣(PGN)與壁脂酸(LTA)來活化 TLR2,而啟動免疫系統,實際上,角質細胞會因應 TLR2 活化作用而釋出 IL-1 α 。同樣地,PGN 與 LTA 造成角質細胞過度角化,其係痤瘡病灶之特徵。亦已顯示,痤瘡丙酸桿菌誘發人類單核細胞分泌 Th1 與促炎細胞素(IFN γ 、IL-12、IL-18、IL-8、與 IL-1 β),此表示痤瘡丙酸桿菌可能活化毛皮脂腺囊周圍之組織巨噬細胞(Sugisaki, H.等人, J. Dermatol. Sci. 55(1):47-52, 2009; Kim, J. Dermatology. 211(3):193-198, 2005)。最後,近來研究已顯示,痤瘡丙酸桿菌刺激 Th17-相關基因之表現,包括 IL-17A、ROR α 、ROR γ 、IL-17RA,並啟動 CD4 T 細胞分泌 IL-17 (Agak 等人, J Invest Dermatol, Feb 2014 134(2): 366-73)。因此,由於早期與晚期痤瘡病灶均出現發炎,因此不論哪種致病因素涉及引發或維持痤瘡病灶,均認為消炎療法可清除痤瘡病灶。

【0005】 市售純消炎化合物之適用性有限,因為擔心長期使用皮質類固醇、及類視色素與維生素 D 類似物有安全性問題。此外,消炎治療法對皮質之產生、細菌族群及皮膚更新還有其他影響。

【0006】 因此仍然需要更安全且更有效之療法來治療痤瘡。一種藉由沒有與目前消炎治療法相同之安全性考量之新穎途徑之安全、有效、及消炎之治療法將可在本發明中用為痤瘡療法之另一種療法。

【發明內容】

【0007】 本發明提供一種使用消炎化合物 3,5-二羥基-4-異丙基-反式-二苯乙烯(1)或其醫藥上可接受之鹽治療痤瘡之方法。

【0008】 本發明另一態樣為對接受治療痤瘡之患者局部施用化合物 3,5-二羥基-4-異丙基-反式-二苯乙烯或其醫藥上可接受之鹽。

【0009】 本發明另一態樣為對接受治療痤瘡之患者每天一次者局部施用化合物 3,5-二羥基-4-異丙基-反式-二苯乙烯或其醫藥上可接受之鹽。

【0010】 另一項具體實施例中，化合物 3,5-二羥基-4-異丙基-反式-二苯乙烯、或其醫藥上可接受之鹽適用於局部施用治療痤瘡。

【圖式簡單說明】

【0011】

圖 1 出示使用 3,5-二羥基-4-異丙基-反式-二苯乙烯進行 1-天前處理，可抑制 IL-17A 之轉錄本表現。

圖 2 出示 3,5-二羥基-4-異丙基-反式-二苯乙烯係隨劑量之變化來影響 IL-17A 蛋白質之產生。

圖 3 (A-C)出示 3,5-二羥基-4-異丙基-反式-二苯乙烯壓制 Th17 細胞分泌細胞素，並強力抑制 CD4+ T 細胞之 Th17 極化。

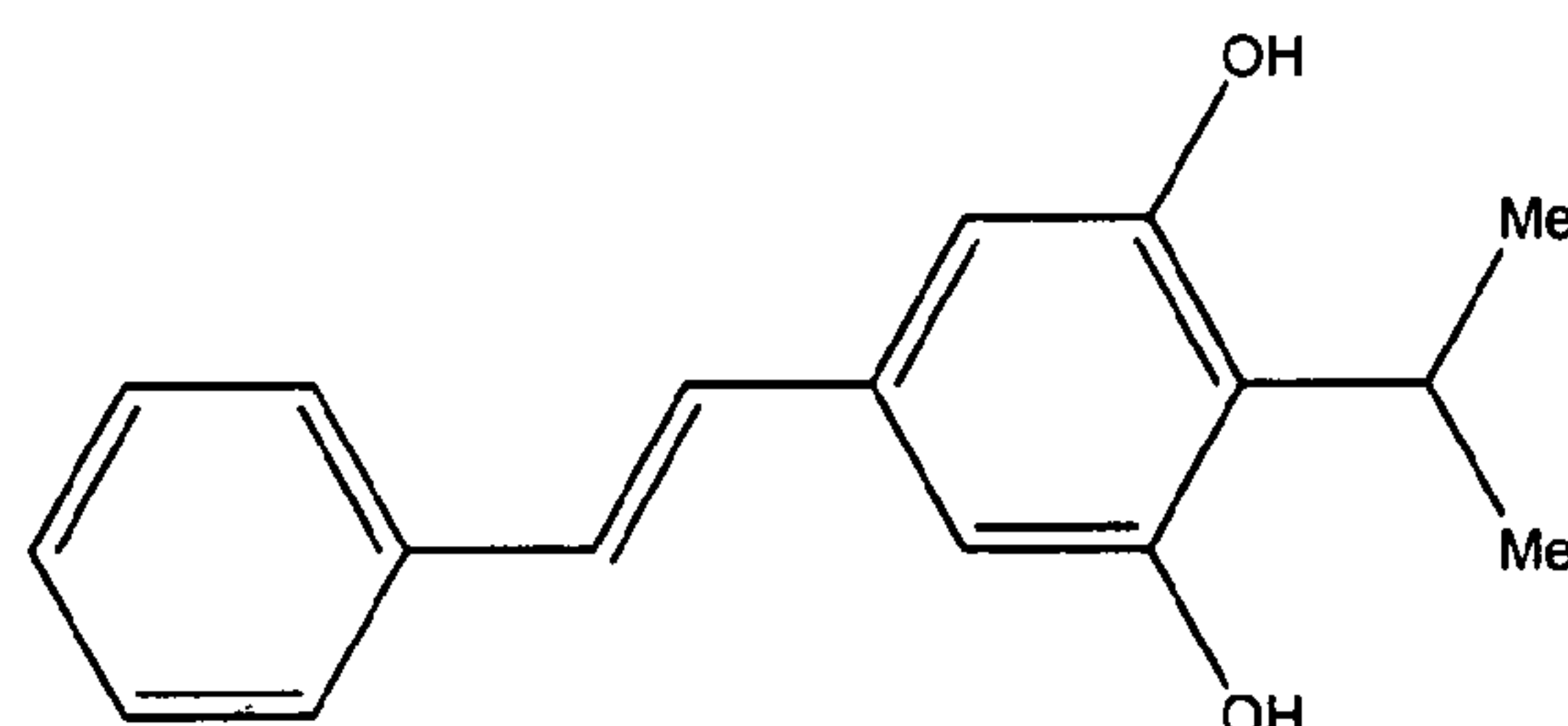
圖 4 出示 3,5-二羥基-4-異丙基-反式-二苯乙烯未抑制皮脂產生。

圖 5 出示 3,5-二羥基-4-異丙基-反式-二苯乙烯對初代角質細胞之細胞凋亡效應。

圖 6 於一組 149 個生化分析法中比較試驗之 3,5-二羥基-4-異丙基-反式-二苯乙烯與白藜蘆醇(resveratrol)之結果。

【實施方式】

【0012】 化合物 3,5-二羥基-4-異丙基-反式-二苯乙烯、或其醫藥上可接受之鹽亦稱為 5-[(E)-2-苯基乙烯基]-2-(丙烷-2-基)苯-1,3-二醇或 2-(1-甲基乙基)-5-[(1E)-2-苯基乙烯基]-1,3-苯二醇，本文中亦稱為化合物 **1**，其結構式如下：



【0013】 已知 3,5-二羥基-4-異丙基-反式-二苯乙烯之合成法，且已由許多研究者進一步研究，參見 Krow, G.R. 等人 JOC, 57(14):4040-4043, 1992；Azzena, U. 等人 Synthetic Communications 33(8):1309-1317, 2003；Gao, J. 等人，Advanced Materials Research 236-238:2378-2382, 2011。University of Hebei Sci & Technology 之各種不同專利申請案已申請本化合物之合成法，參見 CN 101531571 (2009)；CN 101633606 (2010)；CN 101648851 (2010)；CN 101830764 (2010)；與 CN 101838173 (2010)。

【0014】 亦已提出利用光桿菌(*Photorhabdus*)生產二苯乙烯(包括 **1**)之生物合成途徑，參見 Joyce, S.A. 等人，Angewandte Chemie Int. Ed. 47:1942-1945, 2008。威信化合物 3,5-二羥基-4-異丙基-反式-二苯乙烯最早係由 Paul, V. 等人之 Journal of Chemical Ecology 7(3):589-597, 1981 揭示其為一種抗生素。Li, J. 等人，Applied and Environmental Microbiology 61(12):4329-4333, 1995 亦單離出該化合物，但係來自不同細菌菌株，並進一步證實其殺真菌活性。亦已在 Agro Biotech 申請之 PCT 申請案，於 WO 1995/003695 中證實其殺真菌活性。Welichem Biotech 進一步於 WO 2001/042231 中說明該化合物為蛋白質激酶抑制劑。Welichem Biotech 已發展該化合物為 WBI-1001，供治療乾癬與異位性皮膚炎。

【0015】 雖然已詳細探討 3,5-二羥基-4-異丙基-反式-二苯乙烯之殺昆蟲、殺細菌與殺真菌活性，但未曾說明其對抗痤瘡丙酸桿菌之用途。若依據化合物 **1** 之歷史，可能很容易相信其可活性對抗痤瘡丙酸桿菌，但從

下文實驗章節來看，卻未必如此。該化合物之其他已知作用模式(例如：作為蛋白質激酶抑制劑)亦不會讓熟悉此相關技術者認為此化合物適用於治療痤瘡。因此，3,5-二羥基-4-異丙基-反式-二苯乙烯適用於治療痤瘡係一種意外的發現。

【0016】 現已發現化合物 3,5-二羥基-4-異丙基-反式-二苯乙烯為 Th17 分子途徑之抑制劑。藉由此作用模式確立其於治療痤瘡上之用途。

【0017】 Th17 細胞係一種由原始 CD4⁺ T 細胞分化起源之獨特 Th 細胞系，為組織發炎之強力誘發劑，且過高活性之 Th17 細胞已涉及各種不同發炎與自體免疫病變，如：乾癬、類風濕關節炎與多發性硬化(Peck 等人，*Infect Immun*, 78(1):32-38, 2010)。在分子階段，Th17 細胞之特徵在於產生獨特型態之效應子細胞素，包括 IL-17A 與 IL-17F。此等細胞素活化不同型態之細胞，如：角質細胞，造成其過度增生，進一步產生促炎細胞素、化學激素與抗微生物肽，其進而在發炎皮膚中募集及活化其他免疫細胞，造成發炎反應擴大。

【0018】 研究已顯示，痤瘡丙酸桿菌及來自痤瘡患者之臨床單離株可以誘發原始 CD4⁺ CD45RA T 細胞分化成產生 IL-17 之 Th17 細胞，並誘發人類 PBMC 細胞分泌 IL-17A 與 IL-17F(Agak 等人，*J Invest Dermatol*, advance online publication 12 September 2013; doi: 10.1038/jid.2013.334)。此外，在痤瘡患者之皮膚生檢體中接近毛皮脂腺囊處發現表現 IL-17 之細胞，但健康個體之皮膚則沒有發現。此等結果顯示，TH17 細胞之誘發及 IL-17A 與 IL-17F 之產生在痤瘡之病源學中扮演關鍵角色。

【0019】 此外，已有證據顯示，向下調節或抑制發炎細胞素可能對痤瘡患者產生有利影響。維生素 D 與維生素 A 類似物二者均用於治療痤瘡，已顯示可向下調節人類 PBMC 細胞因映痤瘡丙酸桿菌之 IL-17A 與 IL-17F 表現(參見如上述 Agak 等人文獻)。

【0020】 基於此點，可以抑制皮膚中產生 Th17 所衍生促炎細胞素之局部性與全身性藥物即代表對抗痤瘡之可能療法。

【0021】 3,5-二羥基-4-異丙基-反式-二苯乙烯之作用機轉迄今仍未完全明瞭。已在小鼠耳部水腫模式中，由皮膚紅色度與厚度二者隨劑量減輕之結果，及人類試驗中之乾癬與異位性皮膚炎結果證實 3,5-二羥基-4-異丙

基-反式-二苯乙烯之消炎活性(參見 Bissonnette 等人, Arch Dermatol, 146(4):446-449, 2010; Bissonnette 等人, Br. J. Dermatol., 166(4):853-860, 2012; 與 Bissonnette 等人, J Eur Acad Dermatol Venereol, 26(12):1516-1521, 2012)。在此之前, 化合物 3,5-二羥基-4-異丙基-反式-二苯乙烯對 TH17 細胞分泌 IL-17 之作用尚未獲證實。

【0022】 因此, 本發明一項態樣為一種有效量化合物 3,5-二羥基-4-異丙基-反式-二苯乙烯、或其醫藥上可接受之鹽之用途, 其係用於治療痤瘡。另一項態樣為一種使用有效量之化合物 3,5-二羥基-4-異丙基-反式-二苯乙烯、或其醫藥上可接受之鹽治療痤瘡之方法。本發明再另一項態樣提供化合物 3,5-二羥基-4-異丙基-反式-二苯乙烯、或其醫藥上可接受之鹽, 用於治療痤瘡。

【0023】 本發明亦提供一種包含 3,5-二羥基-4-異丙基-反式-二苯乙烯、或其醫藥上可接受之鹽、與醫藥上可接受之載劑或稀釋劑之醫藥組成物之用途, 其係用於治療痤瘡。本發明另一態樣為一種使用有效量之含 3,5-二羥基-4-異丙基-反式-二苯乙烯、或其醫藥上可接受之鹽, 與醫藥上可接受之載劑或稀釋劑之醫藥組成物治療痤瘡之方法。本發明另一態樣提供一種包含 3,5-二羥基-4-異丙基-反式-二苯乙烯、或其醫藥上可接受之鹽, 與醫藥上可接受之載劑之醫藥組成物, 用於治療痤瘡。

【0024】 本發明另一態樣為一種 3,5-二羥基-4-異丙基-反式-二苯乙烯、或其醫藥上可接受之鹽之用途, 其係用於有此需要之哺乳動物中壓制 IL-17A 產生。本發明另一態樣為在有此需要之哺乳動物中壓制 IL-17A 產生, 其包括對該哺乳動物投與有效量之 3,5-二羥基-4-異丙基-反式-二苯乙烯、或其醫藥上可接受之鹽。

【0025】 本發明另一態樣為一種 3,5-二羥基-4-異丙基-反式-二苯乙烯、或其醫藥上可接受之鹽之用途, 其係用於誘發角質細胞死亡。角質細胞死亡將會降低角質細胞過度增生與粉刺形成, 藉以減少毛囊堵塞及隨後在堵塞孔中之皮脂淤積。本發明另一態樣為在有此需要哺乳動物中誘發角質細胞死亡, 其包括對該哺乳動物投與有效量之 3,5-二羥基-4-異丙基-反式-二苯乙烯、或其醫藥上可接受之鹽。

【0026】 本發明另一項具體實施例為一種 3,5-二羥基-4-異丙基-反式-二苯乙烯、或其醫藥上可接受之鹽之用途，其可抑制接受 Th17-極性條件攻毒之培養皮膚組織產生 IL-17A。

【0027】 本發明一項具體實施例中，3,5-二羥基-4-異丙基-反式-二苯乙烯、或其醫藥上可接受之鹽係局部施用約 0.5% 至約 5% w/w 之濃度範圍。

【0028】 另一項具體實施例中，3,5-二羥基-4-異丙基-反式-二苯乙烯、或其醫藥上可接受之鹽係局部施用約 0.5% 至約 2% w/w 之濃度。

【0029】 另一項具體實施例中，3,5-二羥基-4-異丙基-反式-二苯乙烯、或其醫藥上可接受之鹽係局部施用約 0.5%、1%、或 2% w/w 之濃度。

【0030】 另一項具體實施例中，3,5-二羥基-4-異丙基-反式-二苯乙烯、或其醫藥上可接受之鹽係局部施用約 0.5% w/w 之濃度。

【0031】 另一項具體實施例中，3,5-二羥基-4-異丙基-反式-二苯乙烯、或其醫藥上可接受之鹽係局部施用約 1.0% w/w 之濃度。

【0032】 另一項具體實施例中，3,5-二羥基-4-異丙基-反式-二苯乙烯、或其醫藥上可接受之鹽係局部施用約 2.0% w/w 之濃度。

【0033】 本發明一項具體實施例中，3,5-二羥基-4-異丙基-反式-二苯乙烯、或其醫藥上可接受之鹽係每天一次或兩次局部施用至有此需要之患者之患部。

【0034】 另一項具體實施例中，3,5-二羥基-4-異丙基-反式-二苯乙烯、或其醫藥上可接受之鹽係每天一次局部施用至有此需要之患者之患部。

【0035】 另一項具體實施例中，3,5-二羥基-4-異丙基-反式-二苯乙烯、或其醫藥上可接受之鹽係每天兩次局部施用至有此需要之患者之患部。

【0036】 本發明一項具體實施例中，3,5-二羥基-4-異丙基-反式-二苯乙烯、或其醫藥上可接受之鹽之局部施用量為約 0.5% 至約 5% w/w，每天一次或兩次局部施用至有此需要之患者之患部。

【0037】 由於 3,5-二羥基-4-異丙基-反式-二苯乙烯、與其醫藥上可接受之鹽之生物型態不同於目前可取得之彼等產品，因此其提供患者治療痤瘡之新穎之治療選項。雖然亦可採用其他局部治療選項，但仍極需要一種可以組合高度效力與可接受之安全型態，以容許施用至大的體表面積，而不會限制治療期之新穎局部用醫藥。

【0038】 一項具體實施例中，現在對患部之投藥頻率可能比過去之投藥頻率降低。3,5-二羥基-4-異丙基-反式-二苯乙烯、或其醫藥上可接受之鹽可以施用在患部一天兩次、一天一次、每隔一天一次；每週兩次；每週三次；或每週一次，其劑量則如本文任一項具體實施例所代表。另一項具體實施例中，該治療法可分成兩期，初期之投藥頻率為如：一天一次或兩次，然後為維持期，如：每隔一天；每週兩次；每週三次；或每週一次。

【0039】 本發明另一態樣中，3,5-二羥基-4-異丙基-反式-二苯乙烯、或其醫藥上可接受之鹽係與至少另一種醫療劑組合使用，將可提供具有不同作用模式(如：抗細菌)之兩種或多種之驅動劑(drivers)，來對抗痤瘡疾病。

【0040】 亦可計畫使用 3,5-二羥基-4-異丙基-反式-二苯乙烯、或其醫藥上可接受之鹽與其他醫療性療程與產品組合使用。因此在一項具體實施例中，3,5-二羥基-4-異丙基-反式-二苯乙烯、或其醫藥上可接受之鹽係與一或多種第二製劑組合而局部施用。

【0041】 相關技藝上已知投與至少一種或多種醫療性化合物給個體之各種不同方法，包括(但不限於)：局部、經口、皮內、肌內、腹膜內、靜脈內、皮下、鼻內、直腸、耳部與眼睛途徑。一項具體實施例中，第二製劑之投藥法為局部或經口。另一項具體實施例中，第二製劑之投藥法為局部。期望該第二醫療劑亦可與 3,5-二羥基-4-異丙基-反式-二苯乙烯化合物施用在相同之患者身體局部病灶處。

【0042】 該第二製劑宜呈醫藥上或皮膚學上可接受之組成物投藥。合適製劑包括(但不限於)：苯甲醯基過氧化物、壬二酸、胺苯砒(dapsone)、水楊酸、維 A 酸(tretinoin)、艾達膚力(adapalene)、與其他視黃酸衍生物。此外，包括與局部用抗生素，如：磷酸克林達黴素(clindamycin phosphate)、克林達黴素(clindamycin)、林克黴素(lincomycin)、瑞他莫林(retapamullin)、莫匹羅星(mupirocin)、梭鏈孢酸(fusidic acid)、四環素與其衍生物(例如：多西環素(Doxycycline)、美樂環素(Minocycline)、與四環素(Tetracycline))、青黴素與其衍生物，與喹啉酮及其所有衍生物(包括氟喹啉酮類化合物)組合之治療。於本文中用為口服產品之第二醫療劑包括(但不限於)：異維 A 酸(isotretinoin)，及可口服之抗生素，如：四環素(Tetracycline)與其衍生物(例如：多西環素(Doxycycline)、美樂環素(Minocycline)、與四環素(Tetracycline))，

包括其緩釋型、青黴素與其衍生物，及喹啉酮與其所有衍生物，包括氟喹啉酮類化合物。其投藥途徑之所有各種不同排列選項均包括在本文中。

【0043】 該等兩種或多種醫藥可共同(依第二醫療劑而定)、依序、同時期或交替時間(如：早上或晚上)投藥。雖然包括將第二醫療劑納入同一個調配物中，但仍需考慮常見之安定性與不相容性之問題。

【0044】 因此，3,5-二羥基-4-異丙基-反式-二苯乙烯、或醫藥上可接受之鹽可以與常用於治療痤瘡之藥劑呈不同調配物，在相同時間共同使用、或依序使用、或在同時期或甚至在完全交替時間下投藥，例如：一個於早上投藥，及一個於晚上投藥。

術語

【0045】 本文所採用術語「調控」意指提高或降低特定活性之量、數量或效應。

【0046】 本文所採用「生物製劑」意指複合之生物分子，如：抗體、單株抗體、蛋白質、多肽與核苷酸。

【0047】 本文所採用術語「痤瘡」包括軀幹痤瘡、臉部痤瘡、頭皮痤瘡、背部痤瘡、臂部痤瘡、前臂痤瘡、或腿部痤瘡。

【0048】 本文所採用醫學病症(如：痤瘡病症)之「治療」或「治療方法」意指減輕、緩解或延遲醫學病症之癥候、症狀、或惡化。本文所採用「治療」未暗示「痊癒」。醫學與藥學相關技藝上習知，治療不一定對族群(例如：痤瘡患者族群)中每一位成員有效才具有臨床用途。

【0049】 本文在提及病症時所採用「治療」、「治療法」或「治療方法」意指：(1)緩解或預防病症或病症之一或多種生物症狀，(2)干擾(a)造成或負責病症之生物級聯反應中一個或多個點或(b)病症之一或多種生物症狀，(3)減輕與病症相關之一或多種症候或效應，或(4)減緩病症或病症之一或多種生物症狀之惡化。熟悉此相關技術者咸了解「預防」並非絕對名詞。在醫學上，咸了解「預防」係指預防性投與藥物，以實質上消除病症或其生物症狀之可能性或嚴重性，或延緩此等病症或其生物症狀發作。

【0050】 本文所採用「醫藥上可接受之賦形劑」意指涉及該醫藥組成物所指定型式或一致性時之醫藥上可接受之材料、組成物或媒劑。每種賦形劑必需可在混合時與醫藥組成物中其他成份相容，以避免可能在投與個

體時會實質上降低本發明化合物效力之交互作用及避免產生醫藥上無法接受之醫藥組成物之交互作用。此外，每種賦形劑當然必需具有足以達到醫藥上可接受之高純度。

【0051】 本文所採用 Th17 活化條件意指造成常駐於組織中之 T 細胞分化成效應子 Th17 助手細胞之組織培養條件。本文所採用「Th17 活化作用」可在本文中與術語「Th17 刺激作用」交換使用。

【0052】 本文所採用「個體」與/或「患者」包括人類個體與患者，包括成人、青少年與幼兒患者。

【0053】 本文所採用「局部」投與化合物或醫藥係指透過上皮或黏膜皮膚內襯施用及吸收。一項態樣中，局部施用包括或包含施用至個體之真皮或外層皮膚，如：施用至皮膚表皮，包括施用至痤瘡病灶處。用於局部施用之適當媒劑與醫藥載劑係相關技藝上已知者。

【0054】 一項具體實施例中，術語「醫藥上可接受」意指由聯邦或政府管理當局所核准或在美國藥典(U.S. Pharmacopeia)或其他一般認可之藥典中已列出可供動物，更特定言之供人類使用者。術語「載劑」意指用於投與醫療劑之稀釋劑、佐劑、賦形劑、或媒劑。

【0055】 咸了解，本文所採用術語「一」與「一種」係指「一或多個」或「至少一個」所列舉組份。熟悉此相關技術者咸了解，單數用法當然亦包括複數，除非另有其他說明。

【0056】 本文所採用術語「與/或」涵括列表中個別元素之加合性及替代性之相關性，因此可理解此等元素之相關性係選擇「與」或「或」。此外，以單數型使用之術語當然亦包括複數型。

【0057】 本申請案全文中，各種不同具體實施例之說明採用「包含」用語，然而有些明確例子中，一項具體實施例可採用「基本上由...組成」或「由...組成」之用語。

【0058】 可採用標準臨床技術決定用於治療疾病或病症之化合物或製劑之「有效量」。

【0059】 本文所採用「哺乳動物」包括(但不限於)：人類，包括幼兒、成人與老人患者。

實驗部分

實例 1：3,5-二羥基-4-異丙基-反式-二苯乙烯對周邊血液所衍生之 CD4⁺ T 細胞皮膚常駐免疫細胞產生細胞素之影響

【0060】 本實例中，吾等探討化合物 **1** 壓制經過促炎 Th17-偏移混合液(skewing cocktail)攻毒之活體外人類皮膚釋放 IL-17A 之能力。

【0061】 刺激活體外人類皮膚外植體中之皮膚常駐免疫細胞會造成產生促炎細胞素，包括(但不限於)：IL-17A、IL-17F、與 IL-22，藉以提供新穎之模式系統，可供分析靶向皮膚發炎過程之免疫調控療法。吾等採用此系統顯示，3,5-二羥基-4-異丙基-反式-二苯乙烯可壓制誘發 IL-17A。

【0062】 採用皮膚常駐免疫細胞活化法分析試驗化合物調控促炎細胞素之表現之能力。從腹部整形手術取得活體外人類皮膚，經過處理除去脂肪，組織經過植皮刀取得~750 微米。由植皮刀取得之皮膚再於室溫下經過包含抗生素/抗霉菌劑之 PBS 溶液(含 1%兩性黴素 B(Fungizone) (Invitrogen)、50μg/ml 慶大黴素(gentamicin) (Invitrogen)、與 0.5% PSG，終濃度為 100 U/ml 青黴素、100μg/ml 鏈黴素與 2 mM L-麩醯胺(Gibco))連續潤洗兩次，每次 5-10 分鐘。採用僅使用一次之拋棄式生檢體打孔機在切片上切下直徑 10 mm 之圓切片，然後置入 0.4 um PCF 膜小室(transwell)(Millicell #PIHP01250)之上層(含 30 μl 64%牛膠原蛋白溶液(Organogenesis, #200-055))。讓皮膚樣本於膠原蛋白溶液中，置於 37°C 下 30 min。然後取小室中之皮膚樣本轉移至 6-孔盤(每孔 1 個樣本)，在下層填充 1 mL 完全培養基(Cornification Media)，使用或不使用 3,5-二羥基-4-異丙基-反式-二苯乙烯處理。

【0063】 最後一天培養日，收集皮膚組織，供稍後利用 qPCR 分析 RNA(N=9 位皮膚供體個體)。

【0064】 皮膚常駐免疫細胞於原位接受 Th17-極化條件活化，其類似文獻上用於 PBMC 之條件。明確言之，取人類皮膚外植體(每位供體每種條件使用三重覆樣本)，使用 CD3 (2μg/ml；純系 UCHT1；BD Pharmingen)與 CD28 (1μg/ml；純系#37407；R&D Systems)抗體，於培養基中刺激，以結合 T 細胞抗原受體，並在 Th17-極化條件之存在下(包括針對 IFN γ 之中和抗體(2μg/ml；純系#25723；R&D Systems)與 IL-4 之中和抗體(2μg/ml；純系

#3007; R&D Systems)、重組人類(rh)細胞素(來自 R&D Systems, 包括 rh IL-6 (10 ng/ml)、rh IL-1b (10 ng/ml)、與 TGF β (1 ng/ml)、及 rh IL-21(10 ng/ml)(來自 SouthernBiotech)), 提供共同刺激訊號。

【0065】 採用 Qiagen's (目錄編號 74106) Mini RNA 單離套組, 自約 30-40 mg 組織中單離總 RNA。組織於 Precellys-24 機器中, 使用 300 μ L RLT 緩衝液(補充 1% 2- β -氫硫基乙醇), 於 6300 rpm 下均質化 30 秒, 進行 9 次循環, 每第 3 次循環在冰中休息 2 min。在均質物中添加不含 RNase 但包含蛋白酶 K 之水(600 μ l), 於 55°C 下消解 15 分鐘。消解後之組織於 10,000X g 下離心 3 分鐘, 取上清液, 使用 Qiagen's RNeasy 迷你管柱, 依據製造商之指示單離 RNA。每個技術重覆均使用 100 ng RNA 作為模板, 於 20 μ L PCR 體積中, 使用 Applied Biosciences RNA-to-CT 單步驟套組(1 Step kit)(AB 目錄編號 4392938)及特定 TaqMan 探針, 定量各基因。Applied Biosciences' Master Mix 具有 ROX 染劑內對照物。RT 步驟與 40 次擴增循環均採用 OneStepPlus PCR 機器。各基因進行三重覆, 採用平均 Ct 值來計算相對基因表現。

【0066】 從 PCR 擴增法進行技術三重覆之三重覆生物取得相對基因表現數據平均值。所有數據經過未處理組樣本(設定為 1)校正, 並為每個圖示計算平均倍數變化(+/- SEM)。採用雙尾史登氏 t 試驗法(Student's t test), $p \leq 0.05$, 來判別處理組之間之差異顯著性。

【0067】 使用抗體與有利於 T-助手細胞型 17(Th17)分化之細胞素刺激活體外人類皮膚外植體(全文中稱為「Th17 條件」或「Th17 極化條件」), 會大幅誘發轉錄本表現, 及 Th17-型細胞素、IL-17A 與 IL-17F 之蛋白質分泌。於此模式中檢測化合物 1 是否影響細胞素表現。於 Th17-極化條件下刺激皮膚常駐 T 細胞之前一天先處理, 使刺激 24 小時後之 IL-17A 基因表現程度比對照物刺激之外植體培養物之表現程度降低(圖 1)。採用 qPCR, 測定從個別皮膚外植體(每個處理組每個供體 N=3)萃取之總 RNA 之相對轉錄程度, 並採用 delta delta Ct 法定量, 其比較所需基因之表現(亦即 IL-17A 基因表現)與內因性管家對照基因(亦即 β -肌動蛋白)之表現。

【0068】 為了進一步了解化合物 1-所介導壓制 Th17-相關細胞素之活性劑量範圍, 於 Th17 極化條件下, 於滴定劑量之化合物 1 之存在下或不存

在下培養 5 天後，檢測周邊血液 CD4+ T 細胞之 IL-17A 蛋白質分泌(圖 2)。在培養期結束時收集上清液，採用 Magpix (磁性 Luminex 技術)分析所分泌之蛋白質。此實驗中，化合物 1 係隨劑量之變化壓制 IL-17A 蛋白質含量。

【0069】 由圖 1，實驗圖解可見：化合物 1(10 μ M)-誘發抑制 *il17a* 基因表現，其係相對於媒劑處理組(0.2% DMSO)樣本(設定為 100%，以便比較多重皮膚供體之間之抑制性)表示。本文所採用之化合物 1 係指 3,5-二羥基-4-異丙基-反式-二苯乙烯。

【0070】 圖 2 出示化合物 1 隨劑量之變化對來自 Th17-極化之周邊血液 T 細胞之 IL-17A 蛋白質含量之影響。

【0071】 化合物 1 在攻毒之活體外皮膚及周邊血液 CD4+ T 細胞中壓制 IL-17A 之能力支持化合物 1 可有效治療會分泌 IL-17A 之發炎皮膚病症(如：痤瘡)之主張。

實例 2：3,5-二羥基-4-異丙基-反式-二苯乙烯對 Th17 極化細胞及對 Th17 細胞分化之影響

【0072】 使用化合物 1 處理預先存在之 Th17 極化細胞 24 小時，顯示其會隨濃度變化來減少 IL-17 分泌。雖然活化劑珠粒比固定化抗-CD3 更大幅增加釋出 IL-17，但 3,5-二羥基-4-異丙基-反式-二苯乙烯之抑制效力仍相當於任一種 TCR 刺激(圖 3)。

【0073】 在 30 μ M 下，該化合物使 IL-17 含量比單獨刺激下之含量降低 80 – 95%。白藜蘆醇對 IL-17 具有雙相影響，在 30 μ M 時僅部份抑制，但在更低濃度下卻有加強作用。

【0074】 在 30 μ M 下，3,5-二羥基-4-異丙基-反式-二苯乙烯完全抑制分泌 IL-17，在 10 μ M 下，IL-17 減少約 80%。在 100 nM 下，3,5-二羥基-4-異丙基-反式-二苯乙烯抑制 IL-17 分泌超過 60%(圖 3 (A-B))。該化合物平行抑制 IL-17A mRNA 表現，且其效力與針對 IL-17 蛋白質之分泌相同(圖 3 (C))。

【0075】 如圖 3 所示，其出示 3,5-二羥基-4-異丙基-反式-二苯乙烯壓制分化之 Th17 細胞分泌細胞素，並強力抑制 CD4+ T 細胞之 Th17 極化。圖 3(A)中：分化之 Th17 細胞經過化合物 1 或白藜蘆醇(0.01 – 30 μ M)處理，使用抗-CD3/CD28 珠粒刺激。24 小時後，測定分泌至調理培養基中之 IL-17

濃度。圖 3(B – C)中：CD4+ T 細胞在 Th17 極化混合液、抗-CD3 與 CD28 抗體之存在下，使用或不使用化合物 1 或白藜蘆醇(0.01 – 30 μ M)下經過 5 天，極化成 Th17 細胞。圖 3(B)中：化合物 1 之濃度-效應曲線係以 IL-17A 蛋白質總分泌量(pg/ml)表示。圖 3(C)中：IL-17A mRNA 表現係經過 PPIB 校正。圖 3(A)所示之結果係來自單次實驗。圖 3(B 與 C)之數據來自重覆至少一次具有類似結果之代表性實驗。

【0076】 CD4+ T 細胞購自 AllCells LLC，呈冷凍小瓶。

【0077】 CD4+ T 細胞係基本上如 Yang 等人，Nature, 454(7202):350-352, 2008 之說明，於塗佈抗-CD3 抗體(2 μ g/mL)之容器中，於艾氏改良杜氏培養基(Iscove's modified Dulbecco's medium)(IMDM)(含 10% HI-FBS、55 μ M β -ME、可溶性抗-CD28 (3 μ g/mL)與 Th17 細胞素/含 IL-1 β (10 ng/mL)、IL-6 (30 ng/mL)、TGF β (0.5 ng/mL)、IL-21 (10 ng/mL)、IL-23 (10 ng/mL)、抗-IFN γ (10 μ g/mL)與抗-IL-4 (10 μ g/mL)之抗-細胞素抗體混合液)中培養 5 天，分化成 Th17 亞型。為了檢測化合物對預先存在之 Th17 極化細胞之影響，收集極化 5-天培養期細胞，洗滌，於 IMDM +10% HI-FBS 中休息 2 天。然後取細胞依 75,000 個細胞/孔接種至不塗佈或塗佈抗-CD3 且已包含經過連續稀釋之化合物之圓底 96-孔盤中。然後讓分配至無塗佈孔中之細胞接受 T-活化劑 CD3/CD28 珠粒(珠粒：細胞之比例 1：1)。所有分析盤培養 24 小時。為了檢測化合物對 Th17 極化作用之影響，取含於 IMDM(補充所有 Th17 極化混合液組成份(如上述))中之新鮮製備 CD4+細胞，以低細胞密度(20,000 個細胞/孔)直接接種至塗佈抗-CD3 且已包含經過連續稀釋之化合物之圓底 96-孔盤中，靜置培養 5 天。

實例 3：3,5-二羥基-4-異丙基-反式-二苯乙烯對皮脂腺細胞之脂質合成之影響

【0078】 採用試管內分析法分析 3,5-二羥基-4-異丙基-反式-二苯乙烯對調控皮脂腺細胞之脂質合成之影響。簡言之，接種人類不朽化皮脂腺細胞(tsSV40 與 hTERT)，並於皮脂腺細胞生長培養基(Sebocyte Growth Medium)中生長至匯合。匯合時，將細胞轉移至 37°C 下，使大 T 抗原開始降解。2 天後，細胞使用包含 1 μ M T0901317 與媒劑(DMSO)或化合物 1 之皮脂腺細胞標記培養基(Sebocyte Labeling Medium)刺激。化合物 3,5-二羥基

-4-異丙基-反式-二苯乙烯之試驗濃度為 10、3、1、0.3 與 0.1 μ M。次日，培養基換成包含 1 μ M T0901317 與原始處理物或媒劑加 1 μ M 胰島素之皮脂腺細胞標記培養基。每孔添加 2 μ l 14 C-乙酸鹽，分析盤培養 4 小時。培養 2 小時後，每孔添加 10 μ l CTB 試劑進行校正。繼續培養其餘 2 小時，於 Ex. 560 Em.590 下讀取分析盤之 CTB 訊號。然後洗滌細胞，經過胰蛋白酶處理，並轉移至玻璃瓶中供萃取脂肪。其結果係以相對於對照組(LXR+胰島素組)之脂質產量之%表示。

【0079】 如圖 4 所示，該等數據代表相對於對照組(LXR+胰島素組)之抑制%。數據係以平均值 $\pm$ SEM 表示。數據係來自三重覆。

【0080】 已發現化合物 1 在皮脂腺細胞脂質合成分析法中沒有活性。在皮脂腺細胞模式中，化合物 1 相對於對照組(LXR +胰島素)有增加脂質合成之傾向。

實例 4：3,5-二羥基-4-異丙基-反式-二苯乙烯對角質細胞活力之影響

【0081】 於試管內分析 3,5-二羥基-4-異丙基-反式-二苯乙烯對角質細胞活力之影響。角質細胞過度增生會使痤瘡增加堵塞並促進粉刺形成。已發現化合物 1 在 10 與 30 μ M 下具有明顯細胞毒性。化合物 1 誘發初代角質細胞之細胞凋亡之能力可在痤瘡患者中產生效力。數據示於圖 5。

【0082】 取初代人類角質細胞於 EpiLife 培養基(含 HKGS 生長補充劑)中培養，並在組織培養盤中，每盤接種 250,000 個細胞。次日，排除培養基，再使用包含媒劑對照物(DMSO)或逐漸提高濃度之化合物 1 (1、10、30 μ M)之培養基處理角質細胞。培養 48 小時後，從組織培養盤中排出角質細胞，為細胞凋亡標記物染色(膜聯蛋白(annexin)V 與碘化丙啶)，採用流式細胞儀分析細胞活力。由兩種細胞凋亡標記物均未染色之細胞定量活性角質細胞百分比。

實例 5：3,5-二羥基-4-異丙基-反式-二苯乙烯對痤瘡丙酸桿菌之影響

【0083】 用於分析此抗細菌協同作用概念之細菌菌株為臨床單離株痤瘡丙酸桿菌(*P. acnes*) 6601、6602、AN24、100372、與參考菌株 ATCC6919。此等菌株係來自 Upper Providence 地區 Infectious Disease CEDD 之內部培養物 GSK 收集處。製備細菌接種菌，於含補充劑之布氏桿菌血液培養瓊脂(*Brucella blood agar*)中，依 CLSI 標準方法之說明(Bhate, K.等人, Brit. J. Derm.

168:474-485, 2013)測定最小抑制濃度(MIC)。簡言之，添加稀釋之抗細菌劑至回火融化之瓊脂中，在無菌下倒至培養皿中，使其固化。於厭氧環境下培養 24 小時後，有細菌群落懸浮，並調整至濁度等於 0.5 法蘭氏濁度標準 (MacFarland standard)。取 1 至 2 微升接種菌置入每一個含抗生素之瓊脂盤中，讓其吸收 30 min。然後反轉培養盤，於厭氧下培養 48-72 小時後，觀察生長。以抑制細菌生長之最低藥物濃度定為 MIC。

【0084】 觀察到所測試之 3,5-二羥基-4-異丙基-反式-二苯乙烯對抗所有痤瘡丙酸桿菌菌株之 MIC 為 128µg/ml (表 1)。

表 1. 化合物 1 對抗痤瘡丙酸桿菌之 MIC(µg/ml)

	化合物 1
6601	128
6602	128
AN24	128
100372	128
ATCC6919	128

【0085】 依據此等結果，化合物 1 不應視為具有作為對抗痤瘡丙酸桿菌之抗細菌劑之活性，此點與如：克林達黴素(clindamycin)之真正抗生素相反，其對抗細菌菌種之 MIC < 0.5µg/ml。

實例 6：3,5-二羥基-4-異丙基-反式-二苯乙烯不同於皮質類固醇、鈣調神經磷酸酶(calcineurin)抑制劑、維生素 D 類似物與視黃酸受體拮抗劑之生物型態

【0086】 在用於 Diversity Panel BioMAP system (Berg 等人, Journal of Pharmacological and Toxicological Methods, 53(1):67-74, 2006)之初代人類細胞型態中，於試管內比較性探討化合物 1 與其他已用於皮膚病症之活性劑 (如：地塞米松(dexamethasone)(低效性皮質類固醇)、丙酸氟地卡松(fluticasone propionate)(中效性皮質類固醇)、丙酸氯貝他索(clobetasol

propionate)(高效性皮質類固醇)、骨化三醇(calcitriol)(活性型維生素 D)、他克莫司(tacrolimus)(免疫抑制藥物)、與視黃酸受體拮抗劑(LE 135)之效力。

【0087】 所採用之 BioMAP™ Diversity Plus System 系統包括 12 個分析系統，其利用人類細胞之特定組合(內皮細胞、周邊血液單核細胞、B 細胞、上皮細胞、T 細胞、巨噬細胞、纖維母細胞、角質細胞與平滑肌細胞)，經過所選擇之製劑刺激，來模擬會活化多種疾病相關訊號轉導途徑之不同疾病狀態。此研究期間一共測定 148 種表型讀出數據(分析法)。化合物 1 證實其在此研究中，在所使用之一或多種試驗濃度下，有能力調控超過 25 種負責發炎、免疫功能、組織再造與抗增生活性之生物標記物。經過處理之樣本之每個參數之測定值除以來自 8 個 DMSO 對照組樣本(來自同一個分析盤)之平均值，得到一個比值。所有比值再換算成 log10。計算歷史對照物之顯著性預估範圍(99%與 95%)。由 7 種基準化合物地塞米松、丙酸氯貝他索、丙酸氟地卡松、骨化三醇、他克莫司(FK-506)、SR-2111 (RORγ 反促效劑)與 LE-135 (RAR 拮抗劑)之 BioMAP™型態與化合物 1 比較，當彼等之皮爾森相關性(Pearson correlations)高於所選定之閥值> 0.7 時，即判別具有類似型態。已發現 3,5-二羥基-4-異丙基-反式-二苯乙烯之型態具有統計上顯著差異，而地塞米松、丙酸氯貝他索、丙酸氟地卡松、骨化三醇、他克莫司(FK-506)、SR-2111 (RORγ 反促效劑)與 LE-135 (RAR 拮抗劑)之皮爾森指數(Pearson scores)小於或等於 0.7(表 2)。此等結果顯示，3,5-二羥基-4-異丙基-反式-二苯乙烯、或其醫藥上可接受之鹽係透過不同於對照化合物之作用機轉運作。

表 2.

對照化合物	與化合物 1 之皮爾森相關性指數
地塞米松	0.03
丙酸氯貝他索	0.11
丙酸氟地卡松	0.20
骨化三醇	-0.03
FK-506	0.10
SR2211	0.13

LE135	0.25
白藜蘆醇	0.19

【0088】 由於白藜蘆醇(其係由植物產生之羥基化二苯乙烯衍生物)具有類似結構之二苯乙烯藥效基團，因此化合物 1 係與白藜蘆醇共同篩選，來分析其相對活性型態。3,5-二羥基-4-異丙基-反式-二苯乙烯之活性型態顯著不同於白藜蘆醇，如白藜蘆醇與化合物 1 之間之低皮爾森相關性指數所示(表 2)。為了進一步證實此點，在一組 149 個生化分析中比較這兩種化合物。其活性很少重疊，且這兩種化合物呈現不同活性型態(圖 5)。因此無法依據有關白藜蘆醇活性之已公開文獻預測化合物 1 之功能與活性。

【0089】 本文所摘錄所有公開文獻，包括(但不限於)：專利案與專利申請案之揭示內容已以引用之方式併入本文中，就如同各個別公開文獻已明確及個別地指出以引用的方式完全併入一般。

【0090】 上述說明已完全揭示本發明，包括其較佳具體實施例。本文明確揭示之具體實施例之修飾與改良均在下列申請專利範圍內。在未進一步闡明下，熟悉此相關技術者咸了解，可使用前述說明，將本發明達到最大利用程度。因此，本文實例僅構成說明，並未以任何方式限制本發明範圍。本發明具體實施例中之獨特性質或特權將於下列申請專利範圍中界定。

【符號說明】

無

【生物材料寄存】

無

【序列表】(請換頁單獨記載)

無

申請專利範圍

1. 一種局部用有效量之化合物 3,5-二羥基-4-異丙基-反式-二苯乙烯、或其醫藥上可接受之鹽之用途，其用於製備治療患者痤瘡之藥物。
2. 根據請求項 1 之用途，其中該痤瘡為軀幹痤瘡。
3. 根據請求項 1 之用途，其中該痤瘡病灶係影響患者之臉部與頭皮區域。
4. 根據請求項 1 至 3 中任一項之用途，其中該化合物係每天一次、每隔一天、每週二次、每週三次或每週一次投藥至該患者之患部區域。
5. 根據請求項 1 至 3 中任一項之用途，其中該化合物係每天投藥二次至該患者之患部區域。
6. 根據請求項 1 至 3 中任一項之用途，其中該化合物為 3,5-二羥基-4-異丙基-反式-二苯乙烯。
7. 根據請求項 1 至 3 中任一項之用途，其中該化合物係局部施用 0.5% 至 5% w/w 之濃度範圍。
8. 根據請求項 7 之用途，其中該化合物係局部施用 0.5% 至 2% w/w 之濃度範圍。
9. 根據請求項 8 之用途，其中該化合物係局部施用 0.5%、1%、或 2% w/w。
10. 根據請求項 1 至 3 中任一項之用途，其中該化合物係與有效量之治療痤瘡之第二醫療劑共同投藥。
11. 根據請求項 10 之用途，其中該共同投與之第二醫療劑係與 3,5-二羥基-4-異丙基-反式-二苯乙烯或其醫藥上可接受之鹽在相同時間一起投藥、依序投藥、或同時期投藥。
12. 根據請求項 11 之用途，其中 3,5-二羥基-4-異丙基-反式-二苯乙烯或其醫藥上可接受之鹽係與第二醫療劑依交替時間投藥，在早上投與，或在晚上投與。
13. 一種局部用有效量之醫藥組成物之用途，其用於製備治療有需要之患者痤瘡之藥物，該醫藥組成物包含 3,5-二羥基-4-異丙基-反式-二苯乙烯、或其醫藥上可接受之鹽，與醫藥上可接受之載劑或稀釋劑。

14. 根據請求項 10 之用途，其中該第二醫療劑係口服或局部投予。
15. 根據請求項 10 之用途，其中該第二醫療劑係選自由下列組成之群組：
苯甲醯基過氧化物、壬二酸、胺苯砒(dapsone)、水楊酸、維 A 酸(tretinoin)、艾達膚力(adapalene)、磷酸克林達黴素(clindamycin phosphate)、克林達黴素(clinamycin)、林克黴素(lincomycin)、瑞他莫林(retapamullin)、莫匹羅星(mupirocin)、梭鏈孢酸(fusidic acid)、四環素、多西環素(doxycycline)、美樂環素(minocycline)、四環素(tetracycline)、青黴素、喹啉酮、氟喹啉酮、異維 A 酸(isotretinoin)及其任一衍生物。

圖式

圖 1

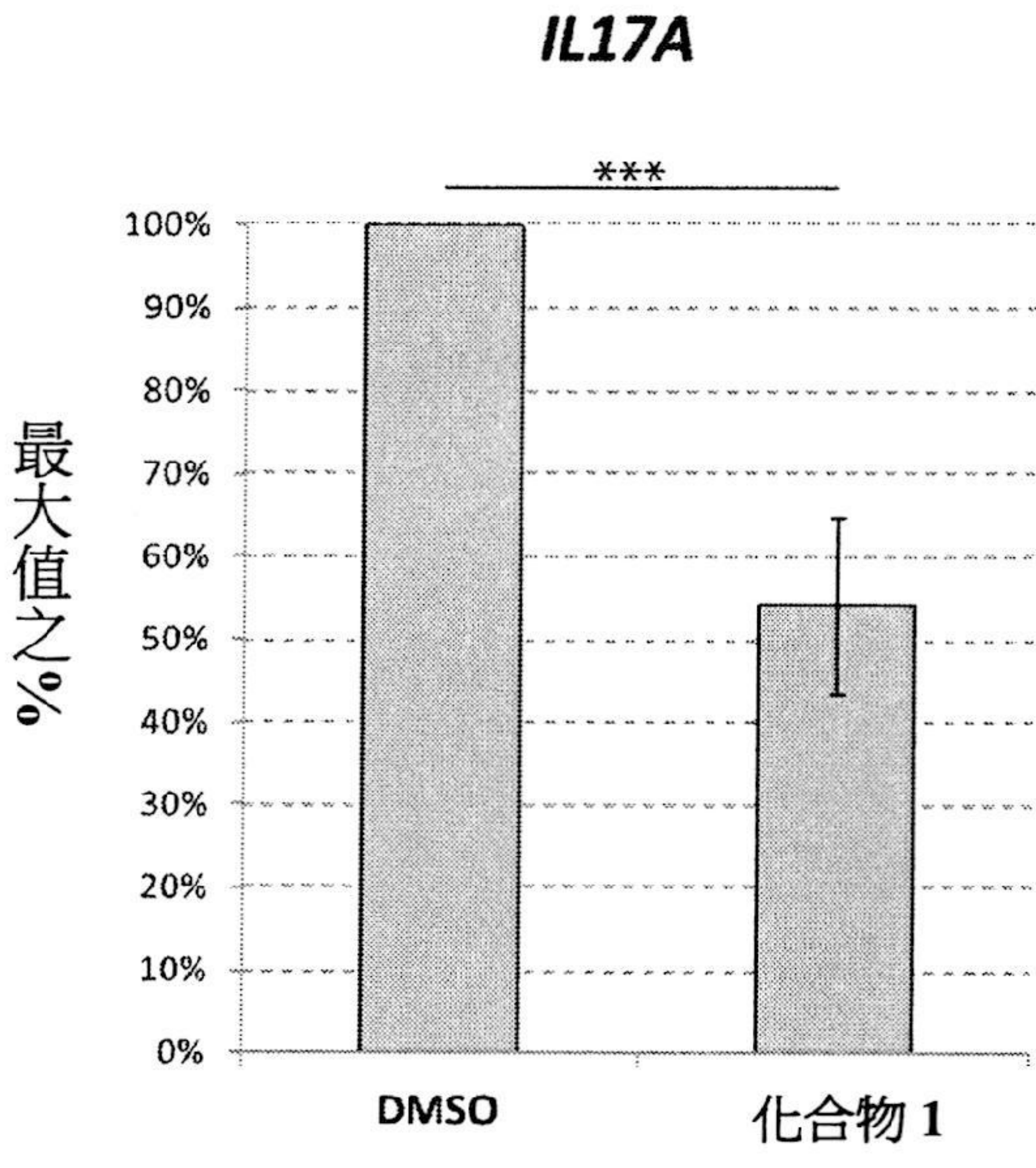


圖 2

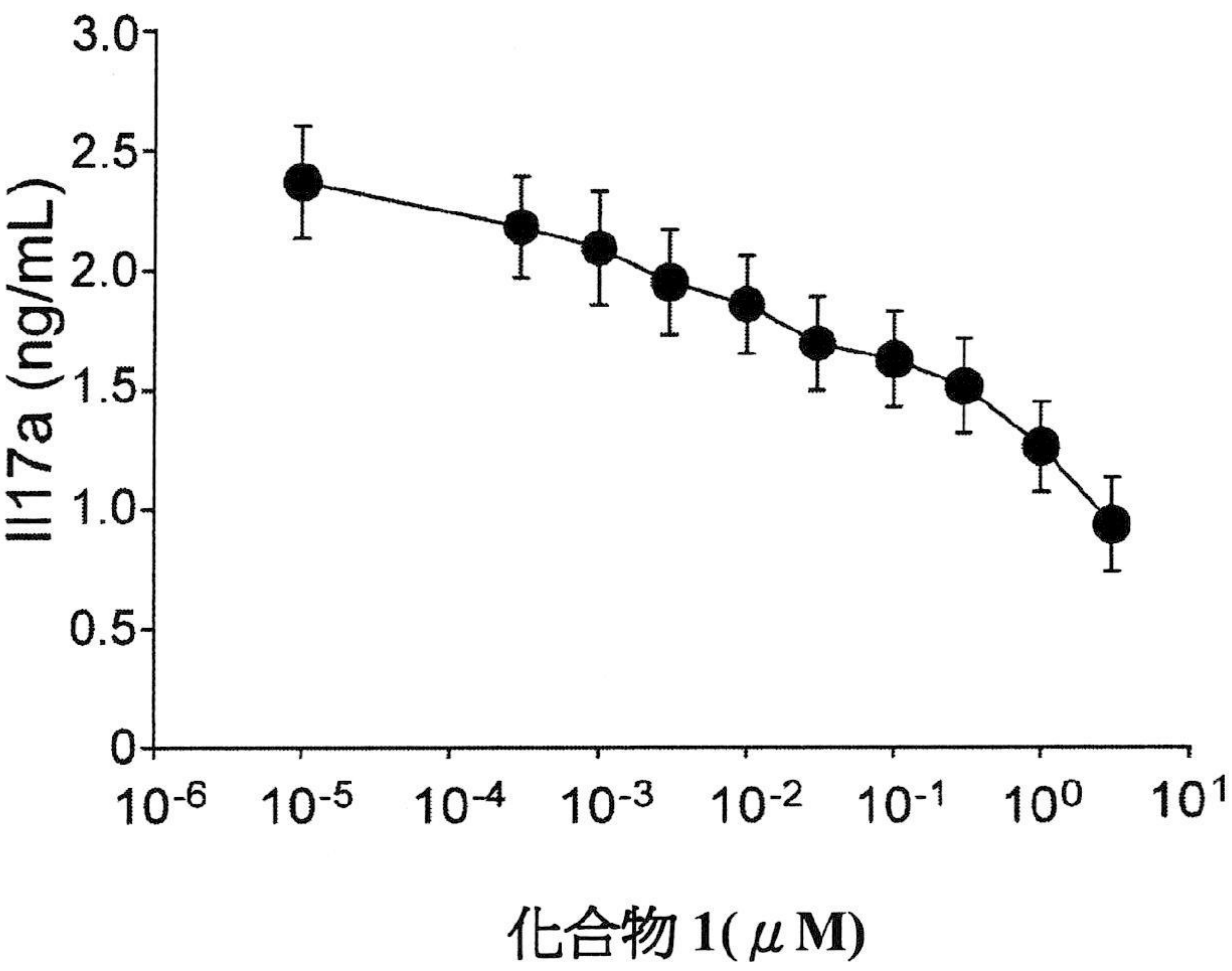


圖 3

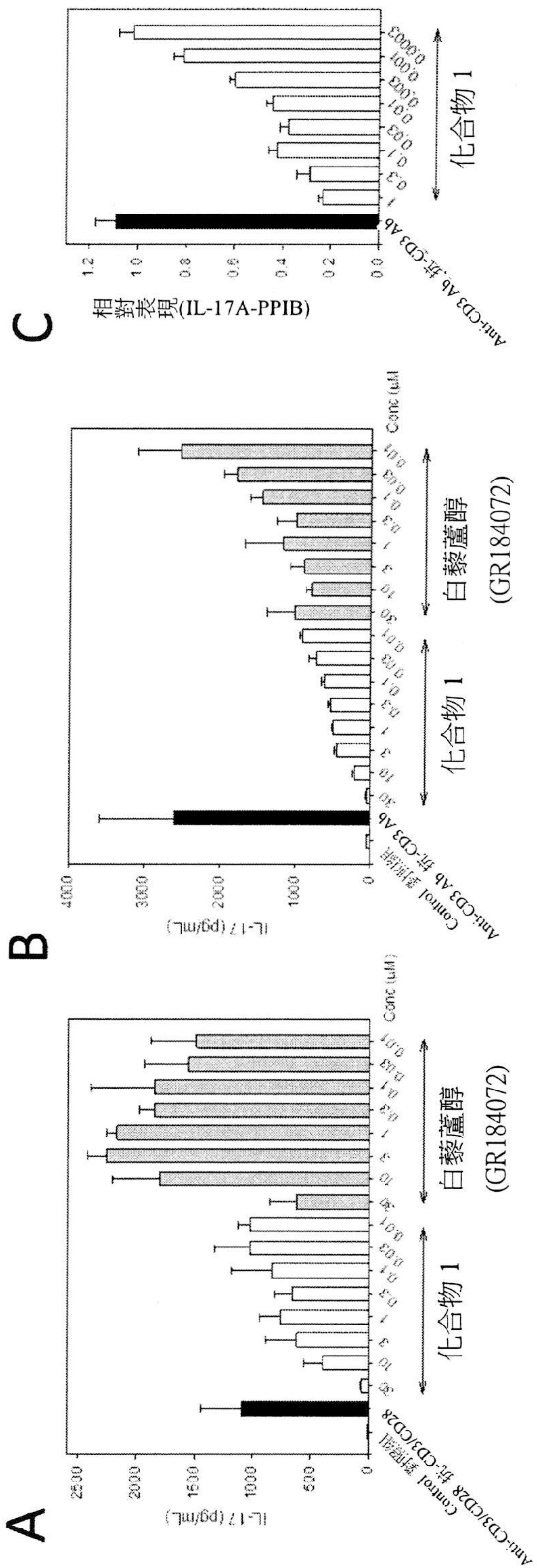


圖 4

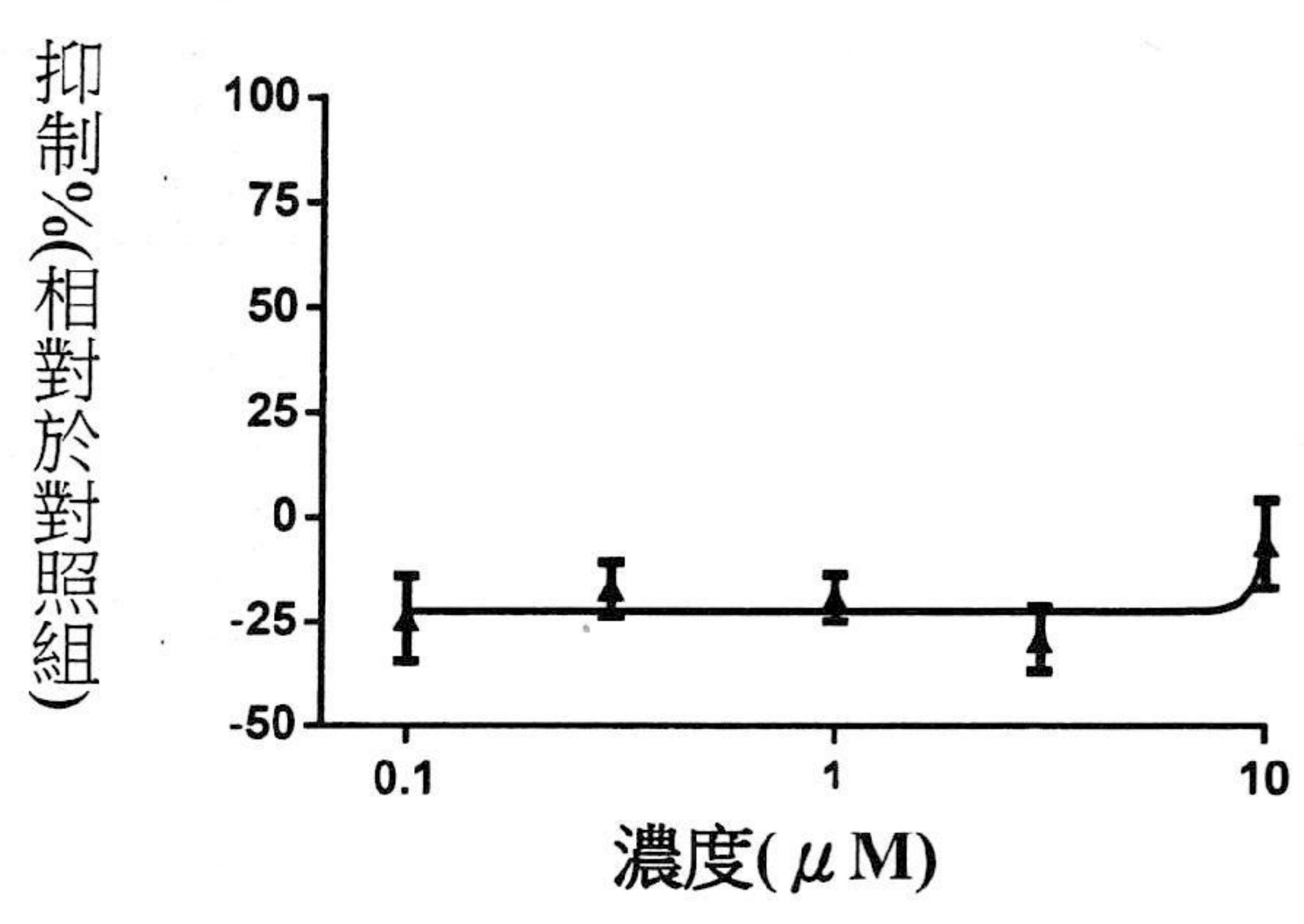


圖 5

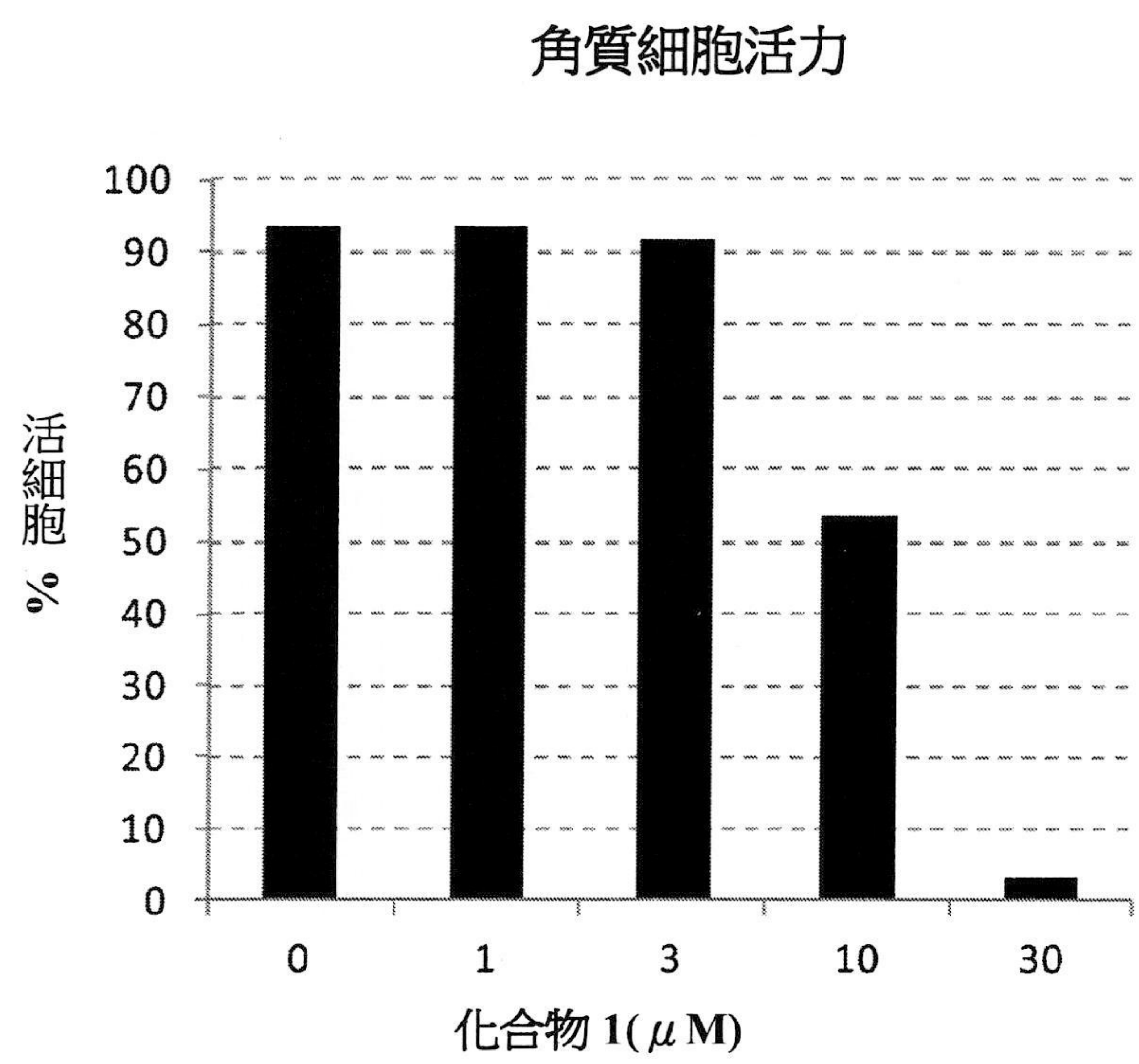


圖 6

