[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl[7]
A61K 47/44
A61K 31/445
A61P 17/06

[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 99814013.9

[45] 授权公告日 2005 年 8 月 10 日

[11] 授权公告号 CN 1213767C

[22] 申请日 1999.12.1 [21] 申请号 99814013.9
[30] 优先权
[32] 1998.12.3 [33] GB [31] 9826656.2
[86] 国际申请 PCT/EP1999/009351 1999.12.1
[87] 国际公布 WO2000/032234 英 2000.6.8
[85] 进入国家阶段日期 2001.6.1
[71] 专利权人 诺瓦提斯公司
地址 瑞士巴塞尔
[72] 发明人 K·克里威特 D·莱德格伯
J·里德尔
审查员 俞可嘉

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所
代理人 黄革生

权利要求书 2 页 说明书 16 页

[54] 发明名称 含有子囊霉素的局部用组合物

[57] 摘要

本发明涉及用于局部施用的含有子囊霉素和载体赋形剂的组合物，所述载体赋形剂包含保持水分在外皮层的物质和防止水分从皮肤蒸发的物质。

ISSN1008-4274

1. 用于治疗皮肤疾病的局部施用的子囊霉素组合物，该组合物包含 0.05%-3%w/w 子囊霉素和含有如下成分的载体赋形剂：

（i）0.1%-20%w/w 保持水分在外皮层的物质，其包含尿素类、氯化钠或一元羧酸或环状羧酸或其盐或衍生物，和

（ii）70%-95%w/w 防止水分从皮肤蒸发的物质，该物质是选自矿脂、液体石蜡、微晶蜡、固体石蜡、或石蜡与聚乙烯的反应产物的烃类化合物，

由此，该组合物可以含有 0 至 10% w/w 的水。

2. 根据权利要求 1 的组合物，其中子囊霉素是 33-表-氯-33-脱氧-子囊霉素。

3. 根据权利要求 1 或 2 的组合物，其中保持水分在外皮层的物质是氯化钠。

4. 根据权利要求 1 或 2 的组合物，其中载体赋形剂还包含

（iii）1-20%w/w 溶解子囊霉素的液体物质，该液体物质是蜡、脂肪醇、脂肪酸或脂肪油。

5. 根据权利要求 4 的组合物，其中所述液体物质是肉豆蔻酸异丙酯。

6. 根据权利要求 1 或 2 的组合物，其中子囊霉素以该组合物 0.1-2.0%重量的含量存在。

7. 根据权利要求 1 或 2 的组合物，其中保持水分在外皮层的物质以该组合物 1-15%重量的含量存在。

8. 含有如下成分的载体赋形剂在制备用于增强子囊霉素对人皮肤的穿透的权利要求 1 的组合物中的用途：

（i）0.1%-20%w/w 保持水分在外皮层的物质，其包含尿素类、氯化钠或一元羧酸或环状羧酸或其盐或衍生物，和

（ii）70%-95%w/w 防止水分从皮肤蒸发的物质，该物质是选自矿脂、液体石蜡、微晶蜡、固体石蜡、或石蜡与聚乙烯的反应产物的烃类化合物。

9. 根据权利要求1的组合物在制备用于治疗炎性和/或过量增生性皮肤病和/或免疫介导疾病的皮肤症状的药物中的应用。

10. 根据权利要求1的组合物在制备用于给患有炎性和/或过量增生性皮肤疾病和/或免疫介导疾病的皮肤症状之患者的皮肤施用的药物中的应用。

含有子囊霉素的局部用组合物

技术领域

本发明涉及含有子囊霉素的局部用组合物，其用于治疗皮肤疾病，如亚急性和慢性炎性和过量增生性（hyperproliferative）皮肤疾病，如特应性皮炎、白斑、银屑病、苔癣化皮肤病如扁平苔癣、苔癣化形式的特应性皮炎。

背景技术

子囊霉素具有多种有用的药理学作用，如免疫抑制，而且它可局部施用。但是，尤其因为其理化特性，例如高分子量和亲脂性，子囊霉素提出了局部施用的问题。

皮肤病尤其是苔癣化皮肤病如银屑病也存在治疗上的困难。在所述疾病中，皮肤被过量增生，皮肤屏障功能和皮肤脂类组成可能改变。用于治疗苔癣化皮肤病如银屑病的含有子囊霉素的局部用组合物存在特别的困难。

在深入试验后，现已令人吃惊地发现，本发明组合物用于例如苔癣化皮肤病如银屑病的治疗时可起到增强活性成分对人皮肤的穿透的作用。这些组合物显示其它特别有益的特性，如它们可容易地应用于大面积的皮肤，而且稳定。

发明内容

在一方面，本发明提供用于局部施用的子囊霉素组合物，该组合物含有包含如下物质的载体赋形剂:

（i）保持水分在外皮层的物质，和

（ii）阻止水分从皮肤蒸发的物质。

下文中子囊霉素被称为活性成分。“子囊霉素”应理解为子囊霉素本身或其衍生物、拮抗剂、激动剂或类似物，如 FK506 类化合物。FK506 是 Streptomyces tsukubaensis No 9993 产生的已知大环内酯抗生素。它还是一种有效的免疫抑制剂。FK506 的结构在 Merck 索引（Merck Index）第 11 版的附录中以项目 A5 给出。制备 FK506 的方法描述于 EP 184162。

“FK506 类化合物”是指 FK506 本身或其衍生物、拮抗剂、激动剂或类似物，它们保持 FK506 的基本结构并调节 FK506 的至少一项生物学特性（例如免疫学特性）。已知有大量 FK506 类化合物。这些化合物描述于例如 EP 184162、EP 315978、EP 323042、EP 423714、EP 427680、EP 465426、EP 474126、WO 91/13889、WO 91/19495、EP 484936、EP 532088、EP 532089、EP 569337、EP 626385、WO 93/5059 等。

还已知（例如从 EP 315978 和 EP 474126），子囊霉素衍生物如 FK506 类大环内酯化合物在炎性和过量增生性皮肤病以及免疫调节疾病的皮肤症状的局部治疗中特别有用。

因此，适于在本发明中应用的子囊霉素衍生物的例子包括 FK506; EP 427 680 中实施例 66a 公开的 33-表-氯-33-脱氧-子囊霉素（以下称为化合物 A）；

EP 569 337 的实施例 6d 和 71 中公开的 {[1E-(1R,3R,4R)]1R,4S,5R,6S,9R,10E,13S,15S,16R,17S,19S,20S}-9-乙基-6,16,20-三羟基-4-[2-(4-羟基-3-甲氧基-环己基)-1-甲基乙烯基]-15,17-二甲氧基-5,11,13,19-四甲基-3-氧杂-22-氮杂-三环[18.6.1.0(1,22)]二十七碳-10-烯-2,8,21,27-四酮（下文称为化合物 B）；和

EP 626 385 的实施例 8 中所公开的 {1R,5Z,9S,12S-[1E-(1R,3R,4R)],13R,14S,17R,18E,21S,23S,24R,25S,27R}17-乙基-1,14-二羟基-12-[2-(4-羟基-3-甲氧基-环己基)-1-甲基乙烯基]-23,25-二甲氧基-13,19,21,27-四甲基-11,28-二氧杂-4-氮杂-三环[22.3.1.0(4,9)]二十八碳-5,18-二烯-2,3,10,16-四酮，也称为 5,6-脱氢-子囊霉素（下文称为化合物 C）；

WO 97/08182 的实施例 1 中公开的式 I 化合物咪唑基甲基氧子囊霉素（imidazolylmethyloxyascomycin）(下文称为化合物 D)，WO 97/08182 的内容按参考文献并入本文;

《移植》（Transplantation）65(1998)10-18，18-26，第 11 页，

图 1 中所公开的 32-O-(1-羟基乙基吲哚-5-基)子囊霉素，也称为吲哚基-ASC 或 L-732 531（下文称为化合物 E）；和

J. Inv. Derm. 112（1999 年 5 月），729-738，第 730 页，图 1 中公开的（32-脱氧-32-表-N1-四唑基）子囊霉素，也称为 ABT-281（下文称为化合物 F）。

FK506、化合物 A、B、C、D、E 和 F 是优选的子囊霉素，特别优选的是化合物 A、B 和 C，尤其化合物 A。

例如，所述活性成分可按基于该组合物总重量的 0.05%-3%重量，例如 0.1-2%重量，例如 0.4-1%重量的含量存在于本发明的组合物中。

所述活性成分可溶解于，例如部分溶解于所述赋形剂中。另一方面，该活性成分可悬浮，例如部分悬浮于所述赋形剂中。优选该活性成分部分溶解于该赋形剂中。

优选地，该活性成分可以以微粉化形式使用。该悬浮液可含有从 5 微米例如从 10 微米到约 90 微米，优选到约 25 微米直径的子囊霉素颗粒。子囊霉素颗粒可用传统方式例如研磨或粉碎来制备。

如果需要，可存在其它活性成分。

载体赋形剂包含保持水分在外皮层的物质，如保湿剂（moisturizer）。

“保持水分在外皮层的物质”是指例如能例如穿透外皮层如角质层并驻留在其中，并且能例如吸收、容纳和保持水分以增加皮肤水分含量的可药用保湿剂。

保持水分在外皮层的物质，例如保湿剂，如 Dermatika，编者 R. Nieder、J. Ziegenmayer，Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart 1992，271-272 中描述的保湿剂，可选自如下物质：

i）尿素类，如尿素及其衍生物，如单乙酰脲、1-十二烷基脲、1,3-双十二烷基脲、1,3-二苯脲或环状脲衍生物，如 1-甲基-4-咪唑啉-2-酮-3-亚甲基癸酸酯。尿素可由商业途径例如从德国 Merck 获得；

ii）无机盐，如氯化钠，如已知并可由商业途径从例如德国 Merck 获得的；和

iii）羧酸，如单羧酸或环状羧酸，其盐和衍生物。尤其优选例如乳酸；乙醇酸(glycolic acid)；乳酸钠和/或铵盐，如乳酸钠，如已知并可由商业途径从例如德国 Merck 获得的；乙醇酸钠和/或铵盐；乳酰胺；氯化乳酰氨基丙基三铵；椰油基乳酸钠（sodium cocoyl lactylate）；2-吡咯烷酮-5-羧酸盐；2-吡咯烷酮-5-羧酸钠和/或钙盐，如 2-吡咯烷酮-5-羧酸钠，如已知并可由商业途径从例如英国 A+E Connock 获得的名为 Sodium PCA 的；氨基酸如赖氨酸或精氨酸的 2-吡咯烷酮-5-羧酸衍生物；或具有例如 C_1-C_{30} 如 C_3-C_{18} 链长的分支或不分支的酰基酯，如 2-吡咯烷酮-5-羧酸月桂酸酯（Fiedler, H.P. “Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete”, Editio Cantor Verlag Aulendorf, Aulendorf, 4th revised and expanded edition(1996),1,第 720 页；2，第 1013-1017 页；2，第 1303 页）。

也可使用它们的混合物。

优选地，该载体赋形剂包含尿素类，如尿素本身或其衍生物，如单乙酰脲、1-十二烷基脲、1,3-双十二烷基脲、1,3-二苯脲或环状脲衍生物，如 1-甲基-4-咪唑啉-2-酮-3-亚甲基癸酸酯。特别优选尿素本身。

保持水分在外皮层的物质，如尿素，可基于组合物的总重量以 0.1 至约 20%，如 1 至约 15%，优选约 5%重量的含量存在。保持水分在外皮层的物质可悬浮或分散在赋形剂中。它们可以微粉化或非微粉化的形式使用。特别优选的是微粉化形式。悬浮液或分散液可含有例如从 5 微米例如从 10 微米到约 90 微米，优选到约 25 微米直径的尿素颗粒。非微粉化颗粒的大小可等于或小于 500 微米。尿素颗粒可用传统方法如研磨或粉碎制备。

优选地，子囊霉素和保持水分在外皮层的物质以 0.05 到 3：0.1 到 20 的重量比，更优选以 0.1 到 2：5 到 15 的重量比，甚至更优选以 0.4 到 1：约 5 的重量比存在。

载体赋形剂还包含阻止水分从皮肤蒸发的物质，如烃类化合物。烃类化合物可选自：

i) 矿脂，如白矿脂，如已知并可通过商业途径从例如德国 Mineral

Chemie AG 获得的;

ii) 液体石蜡，如已知并可通过商业途径从例如瑞士 Mobil BP Oiltech 获得的;

iii) 固态石蜡；或微晶蜡，如已知并可通过商业途径从例如德国 Schlüter 以商品名 Esma® M 获得的；和

iv)石蜡和聚乙烯的反应产物，如分子量为 10000 到约 400000 道尔顿如 21000 道尔顿的聚乙烯，如被称为 Hydrophobes Basisgel DAC 并可通过商业途径以商品名 Plastibase®从例如德国 Hansen & Rosenthal 获得的（Fiedler, H.P.，同上, 2, 第 1198 页）。

也可使用它们的混合物。

烃类化合物可基于组合物的总重量以 70 到约 95%，优选 75 到约 90%，更优选约 85%重量的含量存在。

和传统的一样，所述组合物中烃类化合物的含量和类型可取决于该组合物的期望粘度。

优选地，子囊霉素和烃类化合物以 0.05 到 3 : 70 到 95 的重量比，更优选以 0.1 到 2 : 75 到 90 的重量比，甚至更优选以 0.4 到 1 : 约 85 的重量比存在。

另一方面，本发明提供以上定义的组合物，该组合物包含含有如下物质的载体赋形剂:

i) 尿素类，无机盐，或羧酸，和

ii) 烃类化合物。

“羧酸”是指单羧酸或环状羧酸、其盐和衍生物，例如上文所定义的。“尿素类”是指尿素本身或其衍生物，例如上文所定义的。

另一方面，本发明提供上文定义的组合物，该组合物包含进一步含有如下物质的载体赋形剂:

iii)溶解子囊霉素的液体物质，如亲脂性溶剂和/或极性溶剂。

亲脂性溶剂可选自

i) 液体蜡，如天然、合成、半合成或乳化蜡。优选地，可使用豆蔻酸异丙酯,如已知并可通过商业途径从例如德国 Henkel 获得

的；芥酸油醇酯（oleyl erucate），如已知并可通过商业途径以商品名 Cetiol® J600 从例如德国 Henkel 获得的；己二酸二异丙酯，如已知并可通过商业途径以商品名 Isopat® 1794 从例如德国 Dargoco 获得的；和/或油酸油醇酯，如已知并可通过商业途径以商品名 Cetiol®从例如德国 Henkel 获得的；

ii) 饱和和/或不饱和的，分支和/或不分支的，具有例如 C_8 到 C_{24} 链的液体脂肪族醇。优选地，可使用油醇，例如已知并可通过商业途径以商品名 HD Eutanol®从例如德国 Henkel 获得的；

iii) 饱和和/或不饱和的，分支和/或不分支的，具有例如 C_8 到 C_{24} 链的脂肪酸，例如油酸和/或月桂酸；和

iv) 含有例如 C_8 到 C_{24} 脂肪酸的脂肪油，包括甘油单酯、甘油二酯和甘油三酯，例如中链脂肪酸甘油三酯，如 Miglyol®812。Miglyol®812 是分子量约 520 道尔顿的含有辛酸-癸酸甘油三酯的分级椰子油。脂肪酸组成=C_6 最多约 3%，C_8 约 50-65%，C_{10} 约 30-45%，C_{12} 最多 5%；酸值约 0.1；皂化值约 330-345；碘值最多 1。Miglyol®812 可通过商业途径从例如德国 H üls Chemie AG 获得。

极性溶剂可选自

i) 二醇，如甘油、丙二醇、丁二醇、己二醇。丙二醇可通过商业途径从例如 Dow Chemical 获得；

ii) 具有例如 C_1 到 C_7 链的，分支和/或不分支的醇，如异丙醇；

iii) 二甲基异山梨醇，如已知并可通过商业途径以商品名 Arlasolve® DMI 从德国 ICI 获得的；和

iv) 碳酸丙烯酯。

溶解子囊霉素的液体物质可由一种成分或多种成分的混合物组成。优选地，该液体物质可是肉豆蔻酸异丙酯。该液体物质可基于组合物的总重量以 1-20%，优选 2-15%，更优选约 5%重量的含量存在。

优选地，所述组合物是不含添加水的软膏形式，如水含量低于 5 或 2%。

液体物质可起部分溶解活性成分的作用。典型地，溶解 1 到 5%的活性成分。优选地，可获得活性成分在组合物中的饱和溶液。

优选地，子囊霉素和液体物质以 0.05 到 3：1 到 15 的重量比，更优选以 0.1 到 2：2 到 10 的重量比，甚至更优选以 0.4 到 1：约 5 的重量比存在。

优选地，当存在时，子囊霉素、尿素、烃类化合物和液体物质以 0.05 到 3：0.1 到 20：70 到 95：1 到 15 的重量比，更优选以 0.1 到 2：5 到 15：75 到 90：2 到 10 的重量比，甚至更优选以 0.4 到 1：约 5：约 85：约 5 的重量比存在。

载体赋形剂的成分可描述于 Fiedler, H.P.，同上，其内容作为参考文献并入本文。

本发明的组合物可是无水的或基本无水的。但是，该组合物可含有水，例如含水量为基于该组合物总重量的 0 到约 10%重量的量，如 0.5-5%，如 1-3%。优选地，本发明的组合物可是无水的。

本发明的组合物优选采用软膏形式。

如果需要，可包含防止尿素降解的稳定剂，如尿囊素、乙酰甘油酯（acteylglyceride）、丙酸酯、牛磺酸、胶原、胶原水解产物、氨基酸盐、单烷基磷酸二乙醇胺、三醋精、乳酸、多糖、螯合剂如柠檬酸或 EDTA，如 Fiedler, H.P.(同上，1，第 737 页)所描述的。

也可适当包含其它成分，如防腐剂如微生物生长抑制剂，和抗氧化剂如苄醇、丁基羟基甲苯、棕榈酸抗坏血酸酯、焦硫酸钠、丁基羟基苯甲醚、对羟基苯甲酸丙酯、对羟基苯甲酸甲酯、山梨酸、氯甲酚（chlorcresol）和生育酚。防腐剂和抗氧化剂优选以基于组合物总重量的约 0.01 到约 2.5%重量的含量存在。

如果需要，可包含 pH 调节剂或通过加入可药用缓冲系统调节所述组合物的 pH 至 4-6 之间。为避免皮肤刺激，pH 期望在 4-6 之间。

如果需要，本发明组合物可进一步含有增稠剂，如用以稳定该组合物，所述增稠剂例如

i) 具有例如 C_{14} 到 C_{24} 链的固体醇，如鲸蜡醇和/或十八烷醇。鲸

蜡醇和十八烷醇可通过商业途径例如分别以商品名 Lorol® C16 和 Lorol® C18 从德国 Henkel 获得,;

ii) 具有例如 C_{14} 到 C_{24} 链的固体酸，例如硬脂酸及其盐，如硬脂酸铝或硬脂酸镁;

iii) 甘油酯，如固体酯，如单酯、二酯、三酯，如甘油单硬脂酸酯和/或氢化蓖麻油。甘油单硬脂酸酯可通过商业途径以商品名 Atmul® 84K 从德国 ICI 获得,;

iv) 丙二醇的酯如固体酯，如单酯或二酯，如丙二醇单油酸酯;

v) 无机增稠剂，如硫酸镁、膨润土或硅酸盐，包括亲水二氧化硅产品，如烷基化例如甲基化的硅胶，特别是已知并可通过商业途径以商品名 Aerosil, 如 Aerosil® 200、Aerosil® R812 或 Aerosil® R972 从例如德国 Degussa 获得的胶态二氧化硅产品（药学赋形剂手册（Handbook of Pharmaceutical Excipients）第二版，编者 A. Wade 和 P. J. Weller(1994)，美国华盛顿美国药学学会（American Pharmaceutical Association, Washington, USA）和英国伦敦药学出版社（The Pharmaceutical Press, London, England）联合出版，第 424-427 页）;

vi) 固体蜡，如蜂蜡或巴西棕榈蜡；和

vii) 脂肪酸和脂肪族醇的酯化化合物。它们可包括具有例如 C_{12}-C_{14} 链之饱和或不饱和脂肪酸和具有例如 C_{12}-C_{24} 链之伯醇的酯化化合物，如鲸蜡醇十六酸酯。

增稠剂优选以基于组合物总重量的约 1%到约 30%如约 2%到约 10%重量的含量存在。

本发明组合物还可包括乳化剂，如

i) 聚氧乙烯脱水山梨糖醇脂肪酸酯，例如已知并可通过商业途径以商品名 Tween®获得的单和三月桂酸、棕榈酸、硬脂酸和油酸酯（Fiedler, 同上，p. 1615ff），包括产品 Tween®

20[聚氧乙烯（20）脱水山梨糖醇单月桂酸酯],

21[聚氧乙烯（4）脱水山梨糖醇单月桂酸酯],

40[聚氧乙烯（20）脱水山梨糖醇单棕榈酸酯],

60[聚氧乙烯（20）脱水山梨糖醇单硬脂酸酯],

65[聚氧乙烯（20）脱水山梨糖醇三硬脂酸酯],

80[聚氧乙烯（20）脱水山梨糖醇单油酸酯],

81[聚氧乙烯（5）脱水山梨糖醇单油酸酯],

85[聚氧乙烯（20）脱水山梨糖醇三油酸酯]。

特别优选的这类产品是 Tween® 60 和 Tween® 65。

ii) 脱水山梨糖醇脂肪酸酯，例如已知并可通过商业途径以商品名 Span®或 Arlacel®获得的脱水山梨糖醇单 C_{12-18} 脂肪酸酯或脱水山梨糖醇三 C_{12-18} 脂肪酸酯。尤其优选的是产品可从德国 ICI 获得的 Arlacel® 83（脱水山梨糖醇倍半油酸酯），或 Span® 60（脱水山梨糖醇单硬脂酸酯）（Fiedler, 同上，2，第 1430 页；药学赋形剂手册，同上，第 473 页）。

iii) 聚氧乙烯烷基醚，例如 C_{12}-C_{18} 醇的聚乙二醇醚，如已知并可通过商业途径以商品名 Brij®从例如德国 ICI 获得的聚氧乙烯（2-, 10-或 20-）十六烷基醚（Polyoxyl 2-, 10- or 20-cetyl ether），或聚氧乙烯（4-或 23-）月桂基醚（Polyoxyl 4- or 23-lauryl ether），或聚氧乙烯（2-, 10-或 20-）油基醚（Polyoxyl 2-, 10- or 20-oleyl ether），或聚氧乙烯（2-, 10-, 20-或 100-）十八烷基醚（Polyoxyl 2-, 10-, 20- or 100-stearyl ether）。这类产品特别优选的是例如 Brij® 30（聚氧乙烯 4-月桂基醚（Polyoxyl 4 lauryl ether））或 Brij® 72（聚氧乙烯 2-十八烷基醚（Polyoxyl 2 stearyl ether））（Fiedler, 同上，1，第 259 页；药学赋形剂手册，同上，第 367 页）。

iv) 聚氧乙烯脂肪酸酯，例如已知并可通过商业途径以商品名 Myrj®获得的聚氧乙烯硬脂酸酯（Fiedler, 同上，2，第 1042 页；药学赋形剂手册，同上，第 379 页）。这类产品特别优选的是 D^{25} 约 1.1、熔点约 40-44℃、HLB 值约 16.9、酸值约 0-1、皂化值约 25-35 的 Myrj® 52（聚氧乙烯 40 硬脂酸酯）。

v) 蔗糖酯，如蔗糖脂肪酸酯。脂肪酸部分可含有饱和或不饱和脂肪酸或其混合物。特别适合的是 C_{6-18} 脂肪酸糖单或二酯，特别是水溶性 C_{6-18} 脂肪酸糖单或二酯。尤其适合的是己酸（C_6）、辛酸（C_8）、癸酸（C_{10}）、月桂酸（C_{12}）、肉豆蔻酸（C_{14}）、棕榈酸（C_{16}）、油酸（C_{18}）、蓖麻油酸（C_{18}）和 12-羟基硬脂酸（C_{18}）糖单或二酯，如蔗糖二硬脂酸酯，如已知并可通过商业途径以商品名 Sucro Ester® 从法国 Gattefossé 获得的。

vi) 硅氧烷乳化剂，如 laurylmethicone copolyol，如已知并可通过商业途径以商品名 Emulsifier® 10 从 Dow Corning 获得的，或 cetyldimethicone copolyol、聚甘油-4-异硬脂酸酯和月桂酸己酯的混合物，如已知并可通过商业途径以商品名 Abil® WE-09 从 Goldschmidt 获得的。

vii) 磷脂，特别是卵磷脂（Fiedler, H. P., "Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete", Editio Cantor Verlag Aulendorf, Aulendorf, 4th revised and expanded edition(1996), 第 2 卷，第 910，1184 页）。适于在本发明组合物中应用的卵磷脂包括蛋卵磷脂或大豆卵磷脂，特别是大豆卵磷脂，如已知并可通过商业途径以商品名 Phospholipon® 80 从 Rhone Poulenc Rorer 获得的。Phospholipon® 80 是含有约 76% 磷脂酰胆碱、约 8%磷脂酸、约 4%磷脂酰乙醇胺和约 9%其它脂质的磷脂部分（厂家信息）。

viii) 羊毛脂，如无水羊毛脂（Fiedler, H.P.，同上，2，第 896 页）。

应该理解，乳化剂可以是含有其制备中涉及的副产物或未反应起始产物的复杂混合物，例如，通过聚氧乙烯化作用制备的乳化剂可含有另一种副产品如聚乙二醇。

如果期望容易将它们从皮肤上洗去，另外包含乳化剂的组合物可能是特别适合的。

本发明的组合物还可适当包括例如香料和/或着色剂。

根据本发明的组合物可用于治疗亚急性和慢性炎性和过量增生性

皮肤病以及免疫介导疾病的皮肤症状。这些疾病的例子是银屑病、特应性皮炎、接触性皮炎和其它湿疹性皮炎、脂溢性皮炎、扁平苔癣、苔癣化形式的特应性皮炎、白斑、天疱疮、大疱性类天疱疮、大疱性表皮松解、荨麻疹、血管神经性水肿、脉管炎、红斑、皮肤性嗜酸粒细胞增多、红斑狼疮和斑形脱发。

另一方面，本发明提供以上定义的用于治疗炎性和过量增生性皮肤病以及免疫介导疾病的皮肤症状的组合物。

另一方面，本发明提供用于治疗炎性和过量增生性皮肤病以及免疫介导疾病的皮肤症状的方法，其包括给有该需要的患者的皮肤施用以上定义的组合物。

另一方面，本发明提供以上定义的组合物在制备给有需要之患者的皮肤施用的药物中的应用。

再另一方面，本发明提供以上定义的组合物在制备用于治疗炎性和过量增生性皮肤病以及免疫介导疾病皮肤症状的药物中的应用。

再另一方面，本发明提供以上定义的载体赋形剂在增强子囊霉素对人皮肤的穿透中的应用。

该载体赋形剂可采用软膏的形式。

本发明组合物可按传统方式通过将所述成分混合成药物组合物来制备。

例如，本发明组合物可通过将子囊霉素和尿素悬浮在液体烃类化合物与亲脂性或极性溶剂的混合物中来获得。可按传统方式将固体烃类化合物混合进该悬浮液中。另一种方法是，本发明的组合物可按传统方式通过将子囊霉素和尿素悬浮在液体烃类化合物、固体烃类化合物和所述溶剂的混合物中来获得。可在适当的时候加入其它赋形剂例如传统赋形剂。

根据本发明的组合物的效用可在标准临床实验例如下面进行的实验中观察到。

按如下所述进行代表性临床实验:

对慢性斑型银屑病（**plaque type psoriasis**）患者进行随机双盲的

以赋形剂为对照的研究，比较在例如 10 cm^2 内给予 0.1-2%重量（基于所述组合物的总重量）活性成分的剂量的本发明组合物，该剂量相当于约 0.1-1 mg/cm^2 的剂量，如果需要，以 0.005%卡泊三醇软膏和/或 0.05%丙酸氯倍他索软膏作为阳性对照。用所述组合物处理总共 16-26 名患者，每天二次，处理 3 周。从红斑、硬结和鳞屑产生三个临床病征评价所述组合物对红斑、硬结和鳞屑产生的治疗效果。此外，使用症状部分消失的时间来评价有效性。记录所研究的给药方案的局部耐受性和常规安全参数，包括血液学和临床化学参数。

我们发现，本发明的组合物在没有通过技术手段如芬兰小杯（Finn chamber）技术进行密封时也可在例如敞开应用的条件下有效。

待施用的子囊霉素和组合物的确切量取决于若干因素，例如期望的治疗持续时间和子囊霉素的释放速率。在较大哺乳动物如人中，在待治疗区域每天一次或数次（例如每天 2-5 次）局部应用 0.1-2%重量，优选 1%重量浓度的子囊霉素，获得了满意的结果。通常该组合物可应用于小到 1 cm^2 至大到 1m^2 的皮肤区域。子囊霉素的适合皮肤用量在 0.001 mg/cm^2 到约 3 mg/cm^2，例如 0.1 cm/cm^2 到 1 mg/cm^2 的范围内。

特别地，使用 0.1-2%重量（基于组合物的总重量）活性成分的浓度，根据本发明的组合物的效用可在标准临床实验如下面实施例 1 所示的实验中观察到。我们发现，实施例 1 的制剂对银屑病有效。

本发明在组合物可被皮肤良好耐受。使用本发明组合物可实现良好的皮肤穿透和渗透率。

本发明组合物具有成分很少的优点，制备简便，并可与皮肤良好耐受。

以下实施例用以对本发明举例说明。

实施例 1.1

制备具有如下组成的软膏（单位为 g）

化合物 A	1
尿素	10
矿脂	39
微晶蜡	10
液体石蜡	35
肉豆蔻酸异丙酯	5
总计	100

该组合物制备如下：将化合物 A 和尿素在液体石蜡和肉豆蔻酸异丙酯中悬浮并加热至约 70℃。将白矿脂和微晶蜡加热至约 85℃，冷却到约 70℃，并缓慢加至上述子囊霉素混合物中。然后将该组合物冷却至室温。形成软膏。

处理共 20 名患者，处理时间为 3 周。从红斑、硬结和鳞屑产生三个临床病征评价所述组合物对红斑、硬结和鳞屑产生的治疗影响。此外，使用症状部分消失的时间来评价有效性。记录所研究给药方案的局部耐受性和常规安全参数，包括血液学和临床化学参数。

实施例 1 的配方是有效的。被测的研究给药方案的局部耐受性是良好的，并且未观察到全身性副作用。

实施例 1.2

制备与实施例 1.1 组合物具有相同组成的软膏。该组合物通过将液体石蜡、微晶蜡、白矿脂和肉豆蔻酸异丙酯加热至约 85℃，冷却到约 70℃，并将化合物 A 和尿素悬浮在所获得的混合物中来获得。然后将该组合物冷却至室温。形成软膏。

实施例	2	3	4	5	6	7
化合物 A	1	0.1	1	2	2	1.5
保持水分在外皮层的物质						
尿素	5	0.1	10	7.5	10	2
防止水分从皮肤蒸发的物质						
矿脂	44	99.8	84	85.5	86	73
微晶蜡	10	-	-	-	-	-
液体石蜡	35	-	-	-	-	20
液体物质						
肉豆蔻酸异丙酯	5	-	-	-	-	-
己二酸二异丙酯	-	-	5	-	-	-
芥酸油醇酯	-	-	-	-	-	3.5
油醇	-	-	-	5	-	-
丙二醇	-	-	-	-	2	-
总计	100	100	100	100	100	100

实施例	8	9	10	11	12	13
化合物 A	1	1	0.2	0.5	0.5	1
保持水分在外皮层的物质						
尿素	-	-	-	10	3	10
乳酸钠	5	-	-	-	-	-
氯化钠	-	15	-	-	3	-
2-吡咯烷酮-5-羧酸钠	-	-	2	-	-	-
防止水分从皮肤蒸发的物质						
矿脂	69	-	75.8	61.5	87.5	87
微晶蜡	-	-	5	2	-	-
液体石蜡	15	-	15	-	-	-
Plastibase®	-	84	-	-	-	-
液体物质						
油酸油醇酯	-	-	-	-	-	7
油醇	-	-	-	10	-	-
Miglyol® 812	-	-	2	-	-	-
丙二醇	-	-	-	5	-	-
二甲基异山梨醇	-	-	-	-	2	-
增稠剂						
鲸蜡醇	5	-	-	-	-	-
十八烷醇	5	-	-	-	-	-
甘油单硬脂酸酯	-	-	-	5	-	-
Aerosil®200	-	-	-	4	-	-
乳化剂						
失水山梨糖醇倍半油酸酯	-	-	-	-	5	5
水	-	-	-	2	-	-
总计	100	100	100	100	100	100

实施例 1-13 所述组合物中的化合物 A 可用化合物 B、C、D、E 或 F 或 FK 506 替代。

化合物 A、B、C、D、E 或 F 或 FK 506 可以以微粉化或非微粉化形式使用。

尿素可以以微粉化或非微粉化形式使用。

实施例 2-13 可根据实施例 1.1 或 1.2 来制备。