



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 108366958 A

(43)申请公布日 2018.08.03

(21)申请号 201680069997.3

S·Z·耶普

(22)申请日 2016.11.23

(74)专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

72002

(30)优先权数据

代理人 张晓威

62/260,716 2015.11.30 US

62/420,987 2016.11.11 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

*A61K 9/00*(2006.01)

2018.05.30

*A61K 45/06*(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

*A61K 47/06*(2006.01)

PCT/IB2016/057073 2016.11.23

*A61K 9/06*(2006.01)

*A61K 31/69*(2006.01)

(87)PCT国际申请的公布数据

*A61P 17/00*(2006.01)

W02017/093857 EN 2017.06.08

(71)申请人 安那卡药品公司

地址 美国纽约

(72)发明人 D·J·科罗纳多 D·C·英伯特

C·E·李 T·麦钱特

权利要求书3页 说明书44页 附图4页

(54)发明名称

用于治疗炎症相关病症的局部药物制剂

(57)摘要

本发明公开局部药物制剂和使用这些制剂治疗炎症病症的方法。

1. 局部药物制剂,其包含:
  - (a) 5-(4-氰基苯氧基)-1,3-二氢-1-羟基-2,1-苯并氧杂硼杂环戊二烯或其药学上可接受的盐或水合物或溶剂合物;
  - (b) 约5% (w/w) 至约15% (w/w) 丙二醇;和
  - (c) 矿脂。
2. 如权利要求1的局部药物制剂,其中所述制剂包含不多于约0.5% (w/w) 水。
3. 如权利要求2的局部药物制剂,其中所述丙二醇的量是约9% (w/w)。
4. 如权利要求3的局部药物制剂,其还包含约3% (w/w) 至约10% (w/w) 甘油酯混合物,其中所述甘油酯混合物包含甘油单酯和甘油二酯。
5. 如权利要求4的局部药物制剂,其中所述甘油酯混合物的量是约7% (w/w) 且所述甘油酯混合物是甘油单酯和甘油二酯NF。
6. 如权利要求5的局部药物制剂,其中所述甘油酯混合物的约40% (w/w) 至约55% (w/w) 是甘油单酯。
7. 如前述权利要求的局部药物制剂,其还包含约0.0001% (w/w) 至约0.01% (w/w) 乙二胺四乙酸或其药学上可接受的盐。
8. 如权利要求7的局部药物制剂,其还包含乙二胺四乙酸的钠盐或钾盐或钙盐或其混合物。
9. 如权利要求7的局部药物制剂,其还包含依地酸钙二钠。
10. 如权利要求7或9的局部药物制剂,其中所述乙二胺四乙酸或其药学上可接受的盐的量是约0.0035% (w/w)。
11. 如前述权利要求的局部药物制剂,其还包含约0.01% (w/w) 至约1% (w/w) 的选自以下的抗氧化剂:丁基化羟基甲苯、抗坏血酸或其药学上可接受的盐、抗坏血酸棕榈酸酯、丁基化羟基苯甲醚、2,4,5-三羟基苯丁酮、4-羟甲基-2,6-二-叔丁基苯酚、异抗坏血酸、愈创树脂、没食子酸丙酯、硫代二丙酸、硫代二丙酸二月桂酯、叔丁基对苯二酚和生育酚如维生素E,等,包括其药学上可接受的盐和酯及其混合物。
12. 如权利要求11的局部药物制剂,其中所述抗氧化剂是丁基化羟基甲苯。
13. 如权利要求11或12的局部药物制剂,其中所述抗氧化剂的量是0.1% (w/w)。
14. 如前述权利要求的局部药物制剂,其还包含约2% (w/w) 至约8% (w/w) 硬化剂。
15. 如权利要求14的局部药物制剂,其中所述硬化剂选自蜂蜡、石蜡、蜡和鲸蜡。
16. 如权利要求15的局部药物制剂,其中所述硬化剂是5% (w/w) 石蜡NF。
17. 局部药物制剂,其包含:
  - a) 5-(4-氰基苯氧基)-1,3-二氢-1-羟基-2,1-苯并氧杂硼杂环戊二烯、其药学上可接受的盐或水合物或溶剂合物;
  - b) 约5% (w/w) 至约15% (w/w) 丙二醇;
  - c) 丁基化羟基甲苯;
  - d) 依地酸钙二钠;
  - e) 甘油单酯和甘油二酯;
  - f) 石蜡;和
  - g) 白矿脂。

18. 如权利要求17的局部药物制剂,其包含:

a) 约0.1% (w/w) 至约2% (w/w) 5-(4-氰基苯氧基)-1,3-二氢-1-羟基-2,1-苯并氧杂硼杂环戊二烯;

b) 约5% (w/w) 至约15% (w/w) 丙二醇USP;

c) 0.1% (w/w) 丁基化羟基甲苯;

d) 0.0035% (w/w) 依地酸钙二钠;

e) 7% (w/w) 甘油单酯和甘油二酯NF;

f) 5% (w/w) 石蜡;和

g) 76.8965% (w/w) 白矿脂。

19. 如权利要求18的局部药物制剂,其由以下组成:

a) 约2% (w/w) 5-(4-氰基苯氧基)-1,3-二氢-1-羟基-2,1-苯并氧杂硼杂环戊二烯或其药学上可接受的盐;

b) 约9% (w/w) 丙二醇USP;

c) 约0.1% (w/w) 丁基化羟基甲苯;

d) 约0.0035% (w/w) 依地酸钙二钠;

e) 约7% (w/w) 甘油单酯和甘油二酯NF,其中40%至55%是所述甘油单酯;

f) 约5% (w/w) 石蜡;和

g) 约76.8965% (w/w) 白矿脂。

20. 减少细胞因子和/或趋化因子释放的方法,所述方法包括使细胞与前述权利要求的局部药物制剂接触。

21. 治疗动物的炎症相关病症的方法,所述方法包括将治疗有效量的前述权利要求的局部药物制剂给药所述动物。

22. 如权利要求21的方法,其中所述炎症相关病症是银屑病。

23. 如权利要求22的方法,其中所述炎症相关病症是特应性皮炎。

24. 治疗人类的特应性皮炎的方法,所述方法包括将治疗有效量的前述权利要求的局部药物制剂给药所述人类。

25. 如权利要求24的方法,其还包括将所述药物制剂每天两次给药所述人类的受影响区域。

26. 如权利要求25的方法,其还包括将所述药物制剂给药约28天的时间。

27. 如权利要求24的方法,其还包括第二活性剂与药物制剂组合给药。

28. 如权利要求27的方法,其中所述第二活性剂是JAK激酶抑制剂,诸如托法替尼、JTE-052、巴瑞替尼或乌帕替尼。

29. 局部剂型的稳定药物组合物,其基本上由以下组成:

(a) 活性剂,其是5-(4-氰基苯氧基)-1,3-二氢-1-羟基-2,1-苯并氧杂硼杂环戊二烯或克瑞沙硼、其药学上可接受的盐或水合物或溶剂合物;

(b) 一种或多种药学上可接受的赋形剂,其在25°C和75%的相对湿度下储存约24个月的时间不会促进多于2.0重量%的所述活性剂质子去硼化至杂质1。

30. 如权利要求29的药物组合物,其中所述杂质1少于所述活性剂的1重量%。

31. 如权利要求30的药物组合物,其中所述杂质1少于所述活性剂的0.75重量%。

32. 如权利要求31的药物组合物,其中所述剂型是软膏剂且所述活性剂是所述组合物的2.0%。

33. 如权利要求32的药物组合物,其中所述活性成分是5-(4-氰基苯氧基)-1,3-二氢-1-羟基-2,1-苯并氧杂硼杂环戊二烯。

34. 如权利要求33的药物组合物,其中所述赋形剂是稳定剂;且少于0.25% (w/w) 降解副产物或杂质。

35. 如权利要求34的药物组合物,其还包含

a) 约2% (w/w) 5-(4-氰基苯氧基)-1,3-二氢-1-羟基-2,1-苯并氧杂硼杂环戊二烯;

b) 约9% (w/w) 丙二醇;

c) 约0.1% (w/w) 丁基化羟基甲苯;

d) 约0.0035% (w/w) 依地酸钙二钠;

e) 约7% (w/w) 甘油单酯和甘油二酯,其中40%至55%是所述甘油单酯;

f) 约5% (w/w) 石蜡;和

g) 约76.8965% (w/w) 白矿脂。

36. 局部剂型的稳定药物组合物,其基本上由以下组成:

(a) 活性剂,其是5-(4-氰基苯氧基)-1,3-二氢-1-羟基-2,1-苯并氧杂硼杂环戊二烯或克瑞沙硼、其药学上可接受的盐或水合物或溶剂合物;

(b) 一种或多种药学上可接受的赋形剂,其在40°C和75%的相对湿度下储存约1个月的时间不会促进多于约0.75重量%的所述活性剂质子去硼化至杂质1。

37. 如权利要求36的药物组合物,其中所述杂质1少于所述活性剂的约0.5重量%。

38. 如权利要求37的药物组合物,其中所述杂质1少于所述活性剂的约0.3重量%。

39. 如权利要求38的药物组合物,其中所述剂型是软膏剂且所述活性剂是所述组合物的2.0%。

40. 如权利要求39的药物组合物,其中所述活性成分是5-(4-氰基苯氧基)-1,3-二氢-1-羟基-2,1-苯并氧杂硼杂环戊二烯。

41. 如权利要求40的药物组合物,其中所述赋形剂是稳定剂;且少于0.25% (w/w) 降解副产物或杂质。

42. 前述权利要求中任一项的结晶形式1,其具有选自使用Cu  $K_{\alpha 1}$  辐射( $\lambda = 1.54056 \text{ \AA}$ )所测量的含有以下 $2\theta$ 值的X射线粉末衍射图案的特征峰:  $6.0^\circ$ 、 $12.1^\circ$ 、 $14.1^\circ$ 和 $15.4^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 。

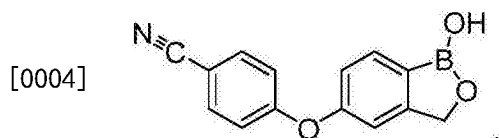
43. 如权利要求42的结晶形式,其中所述特征峰是 $6.0^\circ$ 和 $15.4^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 。

## 用于治疗炎症相关病症的局部药物制剂

[0001] 发明背景

[0002] 可用于治疗炎症相关病症(如特应性皮炎和/或银屑病)的局部药物制剂是本领域已知的。更快速地减小病症症状和/或解决病症的潜在病因的局部药物制剂会是本领域的显著进步。

[0003] 5-(4-氰基苯氧基)-1,3-二氢-1-羟基-2,1-苯并氧杂硼杂环戊二烯(benzoxaborole),



[0005] 是可用于治疗炎症皮肤疾病(包括轻度至中度特应性皮炎和银屑病)的非甾体PDE4抑制剂。克瑞沙硼(Crisaborole)(商品名)是2%5-(4-氰基苯氧基)-1,3-二氢-1-羟基-2,1-苯并氧杂硼杂环戊二烯且是用于2岁及以上患者的轻度至中度特应性皮炎(AD)的第一个局部软膏剂PDE4抑制剂,且推荐每天两次施用至受影响区域持续约28天且至多额外48周。

[0006] 美国专利第8,039,451号、第8,168,614号、第8,501,712号涉及该化合物及其各种治疗方法。本文中引用的所有参考文献均全部并入本文中且用于所有目的。

[0007] 克瑞沙硼的制剂研发开始于软膏剂及乳膏制剂,用于I期及2期临床研究。经确定软膏剂制剂优选用于治疗炎症皮肤疾病,部分由于软膏剂的有利的润肤性质。早期制剂包含克瑞沙硼的部分混悬剂,但化学和物理稳定性问题变得成问题,从而需要不同途径。

[0008] 本发明涉及含有克瑞沙硼、克瑞沙硼和其他活性剂的组合的药物组合物及其使用方法。

[0009] 发明概述

[0010] 在第一方面中,本发明提供局部药物制剂,其包含:

[0011] a) 治疗炎症相关病症的活性剂或其药学上可接受的盐、或水合物或溶剂合物;

[0012] b) 约5% (w/w) 至约15% (w/w) 丙二醇;和

[0013] c) 矿脂(petrolatum)。

[0014] 在第二方面中,本发明提供局部药物制剂,其包含:

[0015] a) 约5% (w/w) 至约15% (w/w) 丙二醇;

[0016] b) 矿脂;

[0017] c) 抗氧化剂;

[0018] d) 稳定剂;

[0019] e) 乳化剂;和

[0020] f) 硬化剂,

[0021] 其中局部药物制剂包含活性剂克瑞沙硼。

[0022] 本发明提供其他局部药物制剂以及其使用和生产方法及其组合。

[0023] 本发明还涉及结晶形式或非结晶形式的5-(4-氰基苯氧基)-1,3-二氢-1-羟基-2,

1-苯并氧杂硼杂环戊二烯。本发明还涉及包含结晶或非结晶形式的药物组合物及用于制备这样的形式的方法。本发明还涉及结晶或非结晶形式在各种疾病的局部治疗中的用途。

[0024] 本发明还涵盖用于治疗特应性皮炎的活性成分的组合。

## 附图说明

[0025] 图1:计算物理分离的材料体积的方程。

[0026] 图2:形式1克瑞沙硼的粉末x射线光谱。

[0027] 图3:形式1(黑色)、2(红色)和3(蓝色)克瑞沙硼的粉末X射线光谱。

[0028] 图4:克瑞沙硼药品安慰剂批次与形式1叠加的粉末x射线光谱。

[0029] 发明详述

[0030] I. 定义和缩写

[0031] 除非上下文另外清楚指示,否则如本文所用单数形式“一(a、an)”和“该”包括复数个参考。例如,对“活性剂”的提及包括单一活性剂以及两种或更多种不同活性剂组合。应理解,本发明教导不限于本文中所公开的特定剂型、载体等,因此可变化。

[0032] 本文所用的缩写通常具有其化学和生物领域内的常规含义。

[0033] II. 引言

[0034] 本发明涉及局部药物制剂。这些制剂可用于炎症相关病症的治疗。在一方面中,制剂含有活性剂。在另一方面中,制剂不含有活性剂。这些制剂可用于特应性皮炎和/或银屑病的治疗和/或预防。

[0035] IIa. 局部药物制剂

[0036] 在第一方面中,本发明包含:a)活性剂或其药学上可接受的盐或水合物或溶剂合物;b)约5% (w/w)至约15% (w/w)的溶剂;和c)基质。在示例性实施方案中,局部药物制剂还包含至多约0.5% (w/w)水。在示例性实施方案中,局部药物制剂还包含至多约0.1% (w/w)水。在示例性实施方案中,局部药物制剂还包含至多约0.01% (w/w)水。

[0037] 在示例性实施方案中,药物制剂的所有组分均为药学上可接受的。

[0038] II.a.i. 活性剂

[0039] 在示例性实施方案中,局部药物制剂包含活性药物成分(“活性剂”)。在示例性实施方案中,活性剂是抗炎剂。在示例性实施方案中,活性剂是抗瘙痒剂。在示例性实施方案中,活性剂治疗特应性皮炎。在示例性实施方案中,活性剂治疗银屑病。在示例性实施方案中,活性剂是本文所述化合物。在示例性实施方案中,活性剂是苯并氧杂硼杂环戊二烯。

[0040] 在示例性实施方案中,活性剂公开于PCT/US07/062350;11/676,120(现8,168,614);60/823,888;60/774,532;PCT/US09/036250;12/399,015(现8,039,450);61/148,731;61/143,700;61/110,903;61/105,990;61/094,406;61/052,637;61/034,371;PCT/US11/022780;13/015,487(现8,716,478);61/298,860;61/354,187;61/368,211;PCT/US14/056800;和61/881,343中,其中每一个的内容均援引加入本文中用于所有目的。在示例性实施方案中,活性剂是5-(3,4-二氰基苯氧基)-1,3-二氢-1-羟基-2,1-苯并氧杂硼杂环戊二烯或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物。在示例性实施方案中,活性剂是克瑞沙硼,还称为5-(4-氰基苯氧基)-1,3-二氢-1-羟基-2,1-苯并氧杂硼杂环戊二烯或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物。在示例性实施方案中,活性剂是5-(3-氰基苯氧基)-

1,3-二氢-1-羟基-2,1-苯并氧杂硼杂环戊二烯或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物。在示例性实施方案中,活性剂是5-(2-氰基苯氧基)-1,3-二氢-1-羟基-2,1-苯并氧杂硼杂环戊二烯或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物。

[0041] 在示例性实施方案中,活性成分是类固醇。在示例性实施方案中,活性成分是吡美莫司、或他扎罗汀、或他克莫司、或曲安西龙、或骨化三醇、或卡泊三醇、或倍他米松、或氯倍他索(clobatsol)、或卤贝他索、或二氟拉松或莫美他松。

[0042] 在示例性实施方案中,活性剂以约0.1% (w/w) 至约3.0% (w/w) 的浓度存在。在示例性实施方案中,活性剂以约0.1% (w/w) 至约2.0% (w/w) 的浓度存在。在示例性实施方案中,活性剂以约0.1% (w/w) 至约1.0% (w/w) 的浓度存在。在示例性实施方案中,活性剂以约1.0% (w/w) 至约2.0% (w/w) 的浓度存在。在示例性实施方案中,活性剂以约1.5% (w/w) 至约2.0% (w/w) 的浓度存在。在示例性实施方案中,活性剂以约1.5% (w/w) 至约2.5% (w/w) 的浓度存在。在示例性实施方案中,活性剂以约1.0% (w/w) 至约3.0% (w/w) 的浓度存在。在示例性实施方案中,活性剂以约2.0% (w/w) 的浓度存在。在示例性实施方案中,活性剂以2.0% (w/w) 的浓度存在。

[0043] 在示例性实施方案中,本发明提供本文所述活性剂或其盐、水合物或溶剂合物或其组合。示例性实施方案是作为一种活性剂的克瑞沙硼和可用于治疗特应性皮炎或银屑病的第二活性剂的组合。该组合可包含两种活性成分的混合物或共制剂。或者,该组合可包装于分配器中,其中一种活性剂是在一个室中且另一活性成分是在另一室中,但经分配将该两种活性剂同时一起递送,使得该组合的给药可在一次施用中发生。或者,活性剂可与其他活性剂单独给药,其中第二活性剂可经口或局部给药。

[0044] 涵盖在与克瑞沙硼组合的第二活性剂的实例包括但不限于:

[0045] 局部皮质类固醇,诸如氟轻松醋酸酯、去羟米松、莫美他松、曲安西龙、倍他米松、阿氯米松、地索奈德、氢化可体松和美普克莱(Mapracorat);

[0046] 局部钙调磷酸酶抑制剂,诸如他克莫司、吡美莫司和环孢素;

[0047] PDE4抑制剂的局部制剂,诸如阿普司特、E-6005、OPA-15406、LEO 29102、DRM02和罗氟司特;

[0048] JAK激酶抑制剂的局部制剂,诸如托法替尼、JTE-052、巴瑞替尼和乌帕替尼;

[0049] 局部非甾体抗炎药物,诸如WBI-1001和MRX-6;

[0050] 局部ROR药剂,诸如GSK2981278;

[0051] 可注射抗IL4、IL-31、IL-22、IL-33、IL-12、IL-23、IL-17、IgE、IL-4治疗药物,诸如杜鲁单抗(Dupilumab)、来金珠单抗、尼莫利珠单抗(Nemolizumab)、曲洛吉努单抗、依那西普、阿达木单抗、英夫利昔单抗、优特克单抗、塞库吉努(Secukinumab)、奥马珠(Omazumilab)、CIM-331;

[0052] 维生素D类似物,诸如卡泊三醇;

[0053] 口服视黄酸衍生物,诸如阿利维A酸;

[0054] 口服肝X受体(LXR)选择性激动剂,诸如VTP-38543;

[0055] 口服H4受体拮抗剂,诸如ZPL-389;

[0056] 口服NK1受体拮抗剂,诸如阿瑞匹坦和曲地匹坦(Tradipitant);

[0057] 口服CRTH2受体拮抗剂,诸如弗维普兰特(Fevipirant)和OC-459;

- [0058] 口服糜蛋白酶抑制剂, 诸如SUN 13834;
- [0059] 口服GATA-3抑制剂, 诸如SB-011;
- [0060] 口服ROR反激动剂, 诸如VTP-43742、ARN6039、TAK-828和JTE-451;
- [0061] 口服JAK抑制剂; 包括JAK1、JAK2、JAK3及TYK2的抑制剂, 诸如PF-04965842、PF-06651600和PF-06700841;
- [0062] 口服PDE药剂, 诸如阿普司特、罗氟司特和异丁司特;
- [0063] 口服IRAK4抑制剂, 诸如PF-06650833;
- [0064] 可注射 $\alpha$ TNF抑制剂, 诸如英夫利昔单抗、阿达木单抗、戈利木单抗和聚乙二醇化赛妥珠单抗;
- [0065] 可注射半乳凝素-3抑制剂, 诸如GR-MD-02。
- [0066] 在示例性实施方案中, 本发明提供本文所述活性剂或其盐、水合物或溶剂合物。在示例性实施方案中, 本发明提供本文所述活性剂或其盐。在示例性实施方案中, 盐是药学上可接受的盐。在示例性实施方案中, 本发明提供本文所述活性剂或其水合物。在示例性实施方案中, 本发明提供本文所述活性剂或其溶剂合物。在示例性实施方案中, 本发明提供本文所述活性剂或其前药。在示例性实施方案中, 本发明提供本文所述活性剂。在示例性实施方案中, 本发明提供本文所述活性剂的药学上可接受的盐。在示例性实施方案中, 本发明提供本文所述活性剂的水合物。在示例性实施方案中, 本发明提供本文所述活性剂的溶剂合物。在示例性实施方案中, 本发明提供本文所述活性剂的前药。
- [0067] II.a.ii. 溶剂
- [0068] 在示例性实施方案中, 局部药物制剂包含溶剂。在示例性实施方案中, 溶剂是亚烷基二醇。在示例性实施方案中, 溶剂是丙二醇。在示例性实施方案中, 溶剂是丙二醇USP。在示例性实施方案中, 溶剂是丁二醇。
- [0069] 在示例性实施方案中, 溶剂是以约5.0% (w/w) 至约15.0% (w/w) 的浓度存在。在示例性实施方案中, 溶剂是以约6.0% (w/w) 至约10.0% (w/w) 的浓度存在。在示例性实施方案中, 溶剂是以约6.5% (w/w) 至约11.5% (w/w) 的浓度存在。在示例性实施方案中, 溶剂是以约7.0% (w/w) 至约11.0% (w/w) 的浓度存在。在示例性实施方案中, 溶剂是以约7.5% (w/w) 至约10.5% (w/w) 的浓度存在。在示例性实施方案中, 溶剂是以约7.5% (w/w) 至约9.5% (w/w) 的浓度存在。在示例性实施方案中, 溶剂是以约8.5% (w/w) 至约9.5% (w/w) 的浓度存在。在示例性实施方案中, 溶剂是以约8.0% (w/w) 至约10.0% (w/w) 的浓度存在。在示例性实施方案中, 溶剂是以约9.0% (w/w) 的浓度存在。在示例性实施方案中, 溶剂是以9.0% (w/w) 的浓度存在。
- [0070] II.a.iii. 基质
- [0071] 在示例性实施方案中, 局部药物制剂包含软膏基质。在示例性实施方案中, 基质是软膏基质。在示例性实施方案中, 软膏基质是白矿脂。在示例性实施方案中, 软膏基质是白矿脂USP。在示例性实施方案中, 软膏基质是矿物冻或凡士林 (petroleum jelly) 或黄矿脂或黄软石蜡或黄凡士林或白凡士林 (petrolatum jelly) 或白软石蜡。在示例性实施方案中, 基质是矿物油或轻质矿物油或石蜡或羊毛脂醇。
- [0072] 局部药物制剂中基质的量会取决于其他组分的量。可添加更多基质以补偿期望局部药物制剂中的其他组分的较少量。在示例性实施方案中, 基质是以适量 (q. s.) 浓度存在。

在示例性实施方案中,基质是以约65% (w/w) 至约90% (w/w) 的浓度存在。在示例性实施方案中,基质是以约65% (w/w) 至约85% (w/w) 的浓度存在。在示例性实施方案中,基质是以约67.955% (w/w) 至约89.8999% (w/w) 的浓度存在。在示例性实施方案中,基质是以约50% (w/w) 至约60% (w/w) 的浓度存在。在示例性实施方案中,基质是以约60% (w/w) 至约70% (w/w) 的浓度存在。在示例性实施方案中,基质是以约70% (w/w) 至约80% (w/w) 的浓度存在。在示例性实施方案中,基质是以约72% (w/w) 至约82% (w/w) 的浓度存在。在示例性实施方案中,基质是以约74% (w/w) 至约81% (w/w) 的浓度存在。在示例性实施方案中,基质是以约78% (w/w) 至约82% (w/w) 的浓度存在。在示例性实施方案中,基质是以约75% (w/w) 至约80% (w/w) 的浓度存在。在示例性实施方案中,基质是以约75% (w/w) 至约79% (w/w) 的浓度存在。在示例性实施方案中,基质是以约76% (w/w) 至约79% (w/w) 的浓度存在。在示例性实施方案中,基质是以约76% (w/w) 至约77% (w/w) 的浓度存在。在示例性实施方案中,基质是以约76.8% (w/w) 至约77% (w/w) 的浓度存在。在示例性实施方案中,基质是以约78% (w/w) 至约79% (w/w) 的浓度存在。在示例性实施方案中,基质是以约76.8% (w/w) 至约76.9% (w/w) 的浓度存在。在示例性实施方案中,基质是以约76.89% (w/w) 至约76.9% (w/w) 的浓度存在。在示例性实施方案中,基质是以约76.80% (w/w) 的浓度存在。在示例性实施方案中,基质是以约76.855% (w/w) 的浓度存在。在示例性实施方案中,基质是以约76.8965% (w/w) 的浓度存在。在示例性实施方案中,基质是以约76.8976% (w/w) 的浓度存在。在示例性实施方案中,基质是以约76.981% (w/w) 的浓度存在。在示例性实施方案中,基质是以约76.90% (w/w) 的浓度存在。在示例性实施方案中,基质是以约78.89% (w/w) 至约78.9% (w/w) 的浓度存在。在示例性实施方案中,基质是以约78.80% (w/w) 的浓度存在。在示例性实施方案中,基质是以约78.855% (w/w) 的浓度存在。在示例性实施方案中,基质是以约78.8965% (w/w) 的浓度存在。在示例性实施方案中,基质是以约78.8976% (w/w) 的浓度存在。在示例性实施方案中,基质是以约78.981% (w/w) 的浓度存在。在示例性实施方案中,基质是以约78.90% (w/w) 的浓度存在。

[0073] 用于局部药物制剂的任选组分

[0074] II.a.iv. 抗氧化剂

[0075] 在示例性实施方案中,局部药物制剂还包含抗氧化剂。在示例性实施方案中,抗氧化剂选自丁基化羟基甲苯、抗坏血酸、抗坏血酸棕榈酸酯、丁基化羟基苯甲醚、2,4,5-三羟基苯丁酮、4-羟基-2,6-二-叔丁基苯酚、异抗坏血酸、愈创树脂、没食子酸丙酯、硫代二丙酸、硫代二丙酸二月桂酯、叔丁基对苯二酚和生育酚或其药学上可接受的盐或酯或其组合。在示例性实施方案中,抗氧化剂是丁基化羟基甲苯。在示例性实施方案中,抗氧化剂是丁基化羟基甲苯NF。

[0076] 在示例性实施方案中,抗氧化剂是以约0.01% (w/w) 至约1% (w/w) 的浓度存在。在示例性实施方案中,抗氧化剂是以约0.01% (w/w) 至约0.5% (w/w) 的浓度存在。在示例性实施方案中,抗氧化剂是以约0.05% (w/w) 至约0.5% (w/w) 的浓度存在。在示例性实施方案中,抗氧化剂是以约0.05% (w/w) 至约0.4% (w/w) 的浓度存在。在示例性实施方案中,抗氧化剂是以约0.05% (w/w) 至约0.3% (w/w) 的浓度存在。在示例性实施方案中,抗氧化剂是以约0.07% (w/w) 至约0.2% (w/w) 的浓度存在。在示例性实施方案中,抗氧化剂是以约0.05% (w/w) 至约0.15% (w/w) 的浓度存在。在示例性实施方案中,抗氧化剂是以约0.1% (w/w) 的

浓度存在。在示例性实施方案中,抗氧化剂是以0.1% (w/w) 的浓度存在。

#### [0077] II.a.v.稳定剂

[0078] 在示例性实施方案中,局部药物制剂还包含稳定剂。在示例性实施方案中,稳定剂是乙二胺四乙酸或其药学上可接受的盐。在示例性实施方案中,稳定剂是乙二胺四乙酸的药学上可接受的盐且该盐是钠盐或钾盐或钙盐或其组合。在示例性实施方案中,稳定剂是乙二胺四乙酸的药学上可接受的盐且该盐是钠盐或钙盐或其组合。在示例性实施方案中,稳定剂是依地酸钙二钠。在示例性实施方案中,稳定剂是依地酸钙二钠USP。

[0079] 在示例性实施方案中,稳定剂是以约0.000010% (w/w) 至约0.0450% (w/w) 的浓度存在。在示例性实施方案中,稳定剂是以约0.0010% (w/w) 至约0.0450% (w/w) 的浓度存在。在示例性实施方案中,稳定剂是以约0.0010% (w/w) 至约0.0400% (w/w) 的浓度存在。在示例性实施方案中,稳定剂是以约0.0010% (w/w) 至约0.0350% (w/w) 的浓度存在。在示例性实施方案中,稳定剂是以约0.0010% (w/w) 至约0.0300% (w/w) 的浓度存在。在示例性实施方案中,稳定剂是以约0.0010% (w/w) 至约0.0250% (w/w) 的浓度存在。在示例性实施方案中,稳定剂是以约0.0010% (w/w) 至约0.0200% (w/w) 的浓度存在。在示例性实施方案中,稳定剂是以约0.0010% (w/w) 至约0.0150% (w/w) 的浓度存在。在示例性实施方案中,稳定剂是以约0.00010% (w/w) 至约0.0100% (w/w) 的浓度存在。在示例性实施方案中,稳定剂是以约0.0010% (w/w) 至约0.0100% (w/w) 的浓度存在。在示例性实施方案中,稳定剂是以约0.0020% (w/w) 至约0.0100% (w/w) 的浓度存在。在示例性实施方案中,稳定剂是以约0.0024% (w/w) 至约0.0100% (w/w) 的浓度存在。在示例性实施方案中,稳定剂是以约0.0024% (w/w) 至约0.0090% (w/w) 的浓度存在。在示例性实施方案中,稳定剂是以约0.0035% (w/w) 至约0.0100% (w/w) 的浓度存在。在示例性实施方案中,稳定剂是以约0.0035% (w/w) 至约0.0090% (w/w) 的浓度存在。在示例性实施方案中,稳定剂是以约0.0010% (w/w) 至约0.0080% (w/w) 的浓度存在。在示例性实施方案中,稳定剂是以约0.0010% (w/w) 至约0.0060% (w/w) 的浓度存在。在示例性实施方案中,稳定剂是以约0.0010% (w/w) 至约0.0050% (w/w) 的浓度存在。在示例性实施方案中,稳定剂是以约0.0020% (w/w) 至约0.0060% (w/w) 的浓度存在。在示例性实施方案中,稳定剂是以约0.0015% (w/w) 至约0.0045% (w/w) 的浓度存在。在示例性实施方案中,稳定剂是以约0.0025% (w/w) 至约0.0045% (w/w) 的浓度存在。在示例性实施方案中,稳定剂是以约0.0030% (w/w) 至约0.0040% (w/w) 的浓度存在。在示例性实施方案中,稳定剂是以约0.0035% (w/w) 的浓度存在。在示例性实施方案中,稳定剂是以0.0035% (w/w) 的浓度存在。

#### [0080] II.a.vi.乳化剂

[0081] 在示例性实施方案中,局部药物制剂还包含乳化剂。在示例性实施方案中,乳化剂是甘油酯混合物。在示例性实施方案中,乳化剂是甘油酯混合物,其中甘油酯混合物包含甘油单酯和甘油二酯。在示例性实施方案中,乳化剂是甘油酯混合物,其中甘油酯混合物包含甘油单酯、甘油二酯和甘油三酯。在示例性实施方案中,乳化剂是甘油酯混合物,其中甘油酯混合物包含甘油单酯和甘油二酯且其中约40% (w/w) 至约55% (w/w) 的甘油酯混合物是甘油单酯。在示例性实施方案中,乳化剂是甘油酯混合物,其中甘油酯混合物包含甘油单

酯、甘油二酯和甘油三酯且其中约40% (w/w) 至约55% (w/w) 的甘油酯混合物是甘油单酯。在示例性实施方案中, 乳化剂是甘油酯混合物, 其中甘油酯混合物是甘油单酯NF和甘油二酯NF。

[0082] 在示例性实施方案中, 甘油单酯选自单硬脂酸甘油酯、单棕榈酸甘油酯、单油酸甘油酯或其组合。在示例性实施方案中, 甘油单酯是长链、饱和或不饱和脂肪酸的一甘油酯。在示例性实施方案中, 甘油单酯是 $\alpha$ -甘油单酯。在示例性实施方案中, 甘油二酯是长链、饱和或不饱和脂肪酸的二甘油酯。

[0083] 在示例性实施方案中, 甘油酯混合物是以约3.0% (w/w) 至约10.0% (w/w) 的浓度存在。在示例性实施方案中, 甘油酯混合物是以约5.0% (w/w) 至约10.0% (w/w) 的浓度存在。在示例性实施方案中, 甘油酯混合物是以约6.0% (w/w) 至约9.0% (w/w) 的浓度存在。在示例性实施方案中, 甘油酯混合物是以约5.0% (w/w) 至约8.0% (w/w) 的浓度存在。在示例性实施方案中, 甘油酯混合物是以约6.0% (w/w) 至约8.0% (w/w) 的浓度存在。在示例性实施方案中, 甘油酯混合物是以约6.5% (w/w) 至约7.5% (w/w) 的浓度存在。在示例性实施方案中, 甘油酯混合物是以约7.0% (w/w) 的浓度存在。在示例性实施方案中, 甘油酯混合物是以7.0% (w/w) 的浓度存在。

[0084] II.a.vii. 硬化剂

[0085] 在示例性实施方案中, 局部药物制剂还包含硬化剂。在示例性实施方案中, 硬化剂是蜡。在示例性实施方案中, 硬化剂是蜡, 且该蜡选自由蜂蜡、石蜡和鲸蜡。在示例性实施方案中, 硬化剂是石蜡。在示例性实施方案中, 硬化剂是石蜡NF。

[0086] 在示例性实施方案中, 硬化剂是以约2.0% (w/w) 至约6.0% (w/w) 的浓度存在。在示例性实施方案中, 硬化剂是以约2.0% (w/w) 至约8.0% (w/w) 的浓度存在。在示例性实施方案中, 硬化剂是以约3.0% (w/w) 至约5.0% (w/w) 的浓度存在。在示例性实施方案中, 硬化剂是以约4.0% (w/w) 至约6.0% (w/w) 的浓度存在。在示例性实施方案中, 硬化剂是以约4.0% (w/w) 至约5.0% (w/w) 的浓度存在。在示例性实施方案中, 硬化剂是以约4.5% (w/w) 至约5.5% (w/w) 的浓度存在。在示例性实施方案中, 硬化剂以约5.0% (w/w) 的浓度存在。在示例性实施方案中, 硬化剂以5.0% (w/w) 的浓度存在。

[0087] 特定局部药物制剂

[0088] II.a.viii.

[0089] 在示例性实施方案中, 局部药物制剂包含:

[0090] a) 治疗特应性皮炎和/或银屑病的活性剂或其药学上可接受的盐或水合物或溶剂合物;

[0091] b) 约5% (w/w) 至约15% (w/w) 丙二醇; 和

[0092] c) 矿脂

[0093] 其中制剂包含不多于约0.5% (w/w) 水。

[0094] 在示例性实施方案中, 局部药物制剂包含:

[0095] a) 治疗特应性皮炎和/或银屑病的活性剂或其药学上可接受的盐或水合物或溶剂合物;

[0096] b) 约5% (w/w) 至约15% (w/w) 丙二醇;

[0097] c) 矿脂;

- [0098] d) 抗氧化剂;
- [0099] e) 稳定剂;
- [0100] f) 乳化剂;和
- [0101] g) 硬化剂
- [0102] 其中制剂包含不多于约0.5% (w/w) 水。
- [0103] 在示例性实施方案中,局部药物制剂包含:
- [0104] a) 治疗特应性皮炎和/或银屑病的活性剂或其药学上可接受的盐或水合物或溶剂  
合物;
- [0105] b) 约8% (w/w) 至约10% (w/w) 丙二醇;
- [0106] c) 矿脂;
- [0107] d) 抗氧化剂;
- [0108] e) 稳定剂;
- [0109] f) 乳化剂;和
- [0110] g) 硬化剂
- [0111] 其中制剂包含不多于约0.5% (w/w) 水。
- [0112] 在示例性实施方案中,局部药物制剂由以下组成:
- [0113] a) 治疗特应性皮炎和/或银屑病的活性剂或其药学上可接受的盐或水合物或溶剂  
合物;
- [0114] b) 约8% (w/w) 至约10% (w/w) 丙二醇;
- [0115] c) 矿脂;
- [0116] d) 抗氧化剂;
- [0117] e) 依地酸钙二钠;
- [0118] f) 乳化剂;和
- [0119] g) 硬化剂。
- [0120] 在示例性实施方案中,局部药物制剂由以下组成:
- [0121] a) 治疗特应性皮炎和/或银屑病的活性剂或其药学上可接受的盐或水合物或溶剂  
合物;
- [0122] b) 约8% (w/w) 至约10% (w/w) 丙二醇;
- [0123] c) 矿脂;
- [0124] d) 抗氧化剂;
- [0125] e) 约0.0020% (w/w) 至约0.0040% (w/w) 依地酸钙二钠;
- [0126] f) 乳化剂;和
- [0127] g) 硬化剂。
- [0128] 在示例性实施方案中,局部药物制剂基本上由以下组成:
- [0129] a) 治疗特应性皮炎和/或银屑病的活性剂或其药学上可接受的盐或水合物或溶剂  
合物;
- [0130] b) 约8% (w/w) 至约10% (w/w) 丙二醇;
- [0131] c) 矿脂;
- [0132] d) 抗氧化剂;

- [0133] e) 稳定剂;
- [0134] f) 甘油酯混合物,其中甘油酯混合物包含一种或多种甘油单酯和一种或多种甘油二酯;和
- [0135] g) 硬化剂
- [0136] 其中制剂包含不多于约0.5% (w/w) 水。
- [0137] 在示例性实施方案中,局部药物制剂基本上由以下组成:
- [0138] a) 治疗特应性皮炎和/或银屑病的活性剂或其药学上可接受的盐或水合物或溶剂合物;
- [0139] b) 约8% (w/w) 至约10% (w/w) 丙二醇;
- [0140] c) 矿脂;
- [0141] d) 抗氧化剂;
- [0142] e) 稳定剂;
- [0143] f) 甘油酯混合物,其中甘油酯混合物包含一种或多种甘油单酯和一种或多种甘油二酯,其中一种或多种甘油单酯的总浓度是甘油酯混合物的40%至55%;和
- [0144] g) 硬化剂
- [0145] 其中制剂包含不多于约0.5% (w/w) 水。
- [0146] 在示例性实施方案中,局部药物制剂基本上由以下组成:
- [0147] a) 治疗特应性皮炎和/或银屑病的活性剂或其药学上可接受的盐或水合物或溶剂合物;
- [0148] b) 约8% (w/w) 至约10% (w/w) 丙二醇;
- [0149] c) 矿脂;
- [0150] d) 抗氧化剂;
- [0151] e) 稳定剂;
- [0152] f) 约5% (w/w) 至约10% (w/w) 的甘油酯混合物,其中甘油酯混合物包含一种或多种甘油单酯和一种或多种甘油二酯,其中一种或多种甘油单酯的总浓度是甘油酯混合物的40%至55%;和
- [0153] g) 硬化剂
- [0154] 其中制剂包含不多于约0.5% (w/w) 水。
- [0155] 在示例性实施方案中,局部药物制剂基本上由以下组成:
- [0156] a) 治疗特应性皮炎和/或银屑病的活性剂或其药学上可接受的盐或水合物或溶剂合物;
- [0157] b) 约8% (w/w) 至约10% (w/w) 丙二醇;
- [0158] c) 矿脂;
- [0159] d) 抗氧化剂;
- [0160] e) 稳定剂;
- [0161] f) 约6% (w/w) 至约8% (w/w) 的甘油酯混合物,其中甘油酯混合物包含一种或多种甘油单酯和一种或多种甘油二酯,其中一种或多种甘油单酯的总浓度是甘油酯混合物的40%至55%;和
- [0162] g) 硬化剂

- [0163] 其中制剂包含不多于约0.5% (w/w) 水。
- [0164] 在示例性实施方案中,局部药物制剂基本上由以下组成:
- [0165] a) 治疗特应性皮炎和/或银屑病的活性剂或其药学上可接受的盐或水合物或溶剂合物;
- [0166] b) 约8% (w/w) 至约10% (w/w) 丙二醇;
- [0167] c) 矿脂;
- [0168] d) 抗氧化剂;
- [0169] e) 依地酸钙二钠;
- [0170] f) 约5% (w/w) 至约10% (w/w) 的甘油酯混合物,其中甘油酯混合物包含一种或多种甘油单酯和一种或多种甘油二酯,其中一种或多种甘油单酯的总浓度是甘油酯混合物的40%至55%;和
- [0171] g) 硬化剂
- [0172] 其中制剂包含不多于约0.5% (w/w) 水。
- [0173] 在示例性实施方案中,局部药物制剂基本上由以下组成:
- [0174] a) 治疗特应性皮炎和/或银屑病的活性剂或其药学上可接受的盐或水合物或溶剂合物;
- [0175] b) 约8% (w/w) 至约10% (w/w) 丙二醇;
- [0176] c) 矿脂;
- [0177] d) 抗氧化剂;
- [0178] e) 约0.0020% (w/w) 至约0.0040% (w/w) 依地酸钙二钠;
- [0179] f) 约5% (w/w) 至约10% (w/w) 的甘油酯混合物,其中甘油酯混合物包含一种或多种甘油单酯和一种或多种甘油二酯,其中一种或多种甘油单酯的总浓度是甘油酯混合物的40%至55%;和
- [0180] g) 硬化剂
- [0181] 其中制剂包含不多于约0.5% (w/w) 水。
- [0182] 在示例性实施方案中,局部药物制剂基本上由以下组成:
- [0183] a) 5-(4-氰基苯氧基)-1,3-二氢-1-羟基-2,1-苯并氧杂硼杂环戊二烯或其药学上可接受的盐或水合物或溶剂合物;
- [0184] b) 约8% (w/w) 至约10% (w/w) 丙二醇;
- [0185] c) 矿脂;
- [0186] d) 抗氧化剂;
- [0187] e) 稳定剂;
- [0188] f) 约5% (w/w) 至约10% (w/w) 的甘油酯混合物,其中甘油酯混合物包含一种或多种甘油单酯和一种或多种甘油二酯,其中一种或多种甘油单酯的总浓度是甘油酯混合物的40%至55%;和
- [0189] g) 硬化剂
- [0190] 其中制剂包含不多于约0.5% (w/w) 水。
- [0191] 在示例性实施方案中,局部药物制剂基本上由以下组成:
- [0192] a) 5-(4-氰基苯氧基)-1,3-二氢-1-羟基-2,1-苯并氧杂硼杂环戊二烯或其药学上

可接受的盐或水合物或溶剂合物；

[0193] b) 约8% (w/w) 至约10% (w/w) 丙二醇；

[0194] c) 矿脂；

[0195] d) 抗氧化剂；

[0196] e) 依地酸钙二钠；

[0197] f) 约6% (w/w) 至约8% (w/w) 的甘油酯混合物，其中甘油酯混合物包含一种或多种甘油单酯和一种或多种甘油二酯，其中一种或多种甘油单酯的总浓度是甘油酯混合物的40%至55%；和

[0198] g) 硬化剂

[0199] 其中制剂包含不多于约0.5% (w/w) 水。

[0200] 在示例性实施方案中，局部药物制剂基本上由以下组成：

[0201] a) 5-(4-氰基苯氧基)-1,3-二氢-1-羟基-2,1-苯并氧杂硼杂环戊二烯或其药学上可接受的盐或水合物或溶剂合物；

[0202] b) 约8% (w/w) 至约10% (w/w) 丙二醇；

[0203] c) 矿脂；

[0204] d) 抗氧化剂；

[0205] e) 约0.0020% (w/w) 至约0.0040% (w/w) 依地酸钙二钠；

[0206] f) 约6% (w/w) 至约8% (w/w) 的甘油酯混合物，其中甘油酯混合物包含一种或多种甘油单酯和一种或多种甘油二酯，其中一种或多种甘油单酯的总浓度是甘油酯混合物的40%至55%；和

[0207] g) 硬化剂

[0208] 其中制剂包含不多于约0.5% (w/w) 水。

[0209] 在示例性实施方案中，局部药物制剂基本上由以下组成：

[0210] a) 5-(4-氰基苯氧基)-1,3-二氢-1-羟基-2,1-苯并氧杂硼杂环戊二烯或其药学上可接受的盐或水合物或溶剂合物；

[0211] b) 约5% (w/w) 至约15% (w/w) 丙二醇；

[0212] c) 矿脂；

[0213] d) 丁基化羟基甲苯；

[0214] e) 依地酸钙二钠；

[0215] f) 约5% (w/w) 至约10% (w/w) 的甘油酯混合物，其中甘油酯混合物包含一种或多种甘油单酯和一种或多种甘油二酯，其中一种或多种甘油单酯的总浓度是甘油酯混合物的40%至55%；和

[0216] g) 硬化剂

[0217] 其中制剂包含不多于约0.5% (w/w) 水。

[0218] 在示例性实施方案中，局部药物制剂基本上由以下组成：

[0219] a) 5-(4-氰基苯氧基)-1,3-二氢-1-羟基-2,1-苯并氧杂硼杂环戊二烯或其药学上可接受的盐或水合物或溶剂合物；

[0220] b) 约5% (w/w) 至约15% (w/w) 丙二醇；

[0221] c) 矿脂；

[0222] d) 丁基化羟基甲苯;

[0223] e) 依地酸钙二钠;

[0224] f) 约5% (w/w) 至约10% (w/w) 的甘油酯混合物, 其中甘油酯混合物包含一种或多种甘油单酯和一种或多种甘油二酯, 其中一种或多种甘油单酯的总浓度是甘油酯混合物的40%至55%; 和

[0225] g) 硬化剂

[0226] 其中制剂包含不多于约0.5% (w/w) 水。

[0227] 在示例性实施方案中, 局部药物制剂基本上由以下组成:

[0228] a) 约2% (w/w) 5-(4-氰基苯氧基)-1,3-二氢-1-羟基-2,1-苯并氧杂硼杂环戊二烯或其药学上可接受的盐或水合物或溶剂合物;

[0229] b) 约9% (w/w) 丙二醇;

[0230] c) 白矿脂;

[0231] d) 约0.1% (w/w) 丁基化羟基甲苯;

[0232] e) 约0.0035% (w/w) 依地酸钙二钠;

[0233] f) 约7% (w/w) 的甘油酯混合物, 其中甘油酯混合物包含一种或多种甘油单酯和一种或多种甘油二酯, 其中一种或多种甘油单酯的总浓度是甘油酯混合物的40%至55%; 和

[0234] g) 硬化剂

[0235] 其中制剂包含不多于约0.5% (w/w) 水。

[0236] 在示例性实施方案中, 局部药物制剂由以下组成:

[0237] a) 2% (w/w) 5-(4-氰基苯氧基)-1,3-二氢-1-羟基-2,1-苯并氧杂硼杂环戊二烯或其药学上可接受的盐或水合物或溶剂合物;

[0238] b) 9% (w/w) 丙二醇;

[0239] c) 76.8965% (w/w) 白矿脂;

[0240] d) 0.1% (w/w) 丁基化羟基甲苯;

[0241] e) 0.0035% (w/w) 依地酸钙二钠;

[0242] f) 7% (w/w) 的甘油酯混合物, 其中甘油酯混合物包含一种或多种甘油单酯和一种或多种甘油二酯, 其中一种或多种甘油单酯的总浓度是甘油酯混合物的40%至55%; 和

[0243] g) 5% (w/w) 石蜡。

[0244] 不具有活性剂的局部药物制剂

[0245] II.a.ix.

[0246] 在另一方面中, 本发明包含局部药物制剂, 该药物制剂不包含可用于治疗炎症相关病症的活性剂。这些不含有活性剂的局部药物制剂还可用于治疗诸如特应性皮炎和/或银屑病的炎症病症。在示例性实施方案中, 这些局部药物制剂不含有本文中所列的活性剂的一种或多种。在示例性实施方案中, 不具有活性剂的局部药物制剂还包含至多约0.5% (w/w) 水。在示例性实施方案中, 不具有活性剂的局部药物制剂还包含至多约0.1% (w/w) 水。在示例性实施方案中, 不具有活性剂的局部药物制剂还包含至多约0.01% (w/w) 水。

[0247] 不具有活性剂的局部药物制剂可任选地含有溶剂、基质、抗氧化剂、稳定剂、乳化剂和硬化剂。不具有活性剂的局部药物制剂中的这些组分中的每一种的特性和浓度可见此文件的II.a.i.; II.a.ii.; II.a.iii.; II.a.iv.; II.a.v.; II.a.vi.; II.a.vii.; 和

II.a.viii.部分。

[0248] 不具有活性剂的特定局部药物制剂

[0249] II.a.x.

[0250] 在示例性实施方案中,局部药物制剂包含:

[0251] a) 约5% (w/w) 至约15% (w/w) 丙二醇;

[0252] b) 矿脂;

[0253] c) 抗氧化剂;

[0254] d) 稳定剂;

[0255] e) 乳化剂;和

[0256] f) 硬化剂,

[0257] 其中局部药物制剂不包含活性剂且其中制剂包含不多于约0.5% (w/w) 水。

[0258] 在示例性实施方案中,局部药物制剂包含:

[0259] a) 约5% (w/w) 的溶剂;

[0260] b) 约89.8999% (w/w) 的矿脂;

[0261] c) 约0.1% (w/w) 的抗氧化剂;

[0262] d) 约0.0001% (w/w) 的稳定剂;

[0263] e) 约3% (w/w) 的乳化剂;和

[0264] f) 约2% (w/w) 的硬化剂,

[0265] 其中局部药物制剂不包含活性剂且其中制剂包含不多于约0.5% (w/w) 水。

[0266] 在示例性实施方案中,局部药物制剂包含:

[0267] a) 约15% (w/w) 的溶剂;

[0268] b) 约67.955% (w/w) 的矿脂;

[0269] c) 约1% (w/w) 的抗氧化剂;

[0270] d) 约0.0450% (w/w) 的稳定剂;

[0271] e) 约10% (w/w) 的乳化剂;和

[0272] f) 约6% (w/w) 的硬化剂,

[0273] 其中局部药物制剂不包含活性剂且其中制剂包含不多于约0.5% (w/w) 水。

[0274] 在示例性实施方案中,局部药物制剂包含:

[0275] a) 约5% (w/w) 至约15% (w/w) 的溶剂;

[0276] b) 约67.955% (w/w) 至约89.8999% (w/w) 的矿脂;

[0277] c) 约0.1% (w/w) 至约1% (w/w) 的抗氧化剂;

[0278] d) 约0.0001% (w/w) 至约0.0450% (w/w) 的稳定剂;

[0279] e) 约3% (w/w) 至约10% (w/w) 的乳化剂;和

[0280] f) 约2% (w/w) 至约6% (w/w) 的硬化剂,

[0281] 其中局部药物制剂不包含活性剂且其中制剂包含不多于约0.5% (w/w) 水。

[0282] 在示例性实施方案中,局部药物制剂包含:

[0283] a) 约5% (w/w) 至约15% (w/w) 的丙二醇;

[0284] b) 约67.955% (w/w) 至约89.8999% (w/w) 的矿脂;

[0285] c) 约0.1% (w/w) 至约1% (w/w) 的丁基化羟基甲苯;

- [0286] d) 约0.0001% (w/w) 至约0.0450% (w/w) 的依地酸钙二钠;
- [0287] e) 约3% (w/w) 至约10% (w/w) 的甘油酯混合物; 和
- [0288] f) 约2% (w/w) 至约6% (w/w) 的石蜡,
- [0289] 其中局部药物制剂不包含活性剂且其中制剂包含不多于约0.5% (w/w) 水。
- [0290] 在示例性实施方案中, 局部药物制剂包含:
- [0291] a) 约5% (w/w) 至约15% (w/w) 的丙二醇;
- [0292] b) 约67.955% (w/w) 至约89.8999% (w/w) 的矿脂;
- [0293] c) 约0.1% (w/w) 至约1% (w/w) 的丁基化羟基甲苯;
- [0294] d) 约0.0001% (w/w) 至约0.0450% (w/w) 的依地酸钙二钠;
- [0295] e) 约3% (w/w) 至约10% (w/w) 的甘油酯混合物, 其中甘油酯混合物包含一种或多种甘油单酯和一种或多种甘油二酯, 其中一种或多种甘油单酯的总浓度是甘油酯混合物的40%至55%; 和
- [0296] f) 约2% (w/w) 至约6% (w/w) 的石蜡,
- [0297] 其中局部药物制剂不包含活性剂且其中制剂包含不多于约0.5% (w/w) 水。
- [0298] 在示例性实施方案中, 局部药物制剂包含:
- [0299] a) 约8% (w/w) 至约10% (w/w) 丙二醇;
- [0300] b) 矿脂;
- [0301] c) 抗氧化剂;
- [0302] d) 稳定剂;
- [0303] e) 乳化剂; 和
- [0304] f) 硬化剂,
- [0305] 其中局部药物制剂不包含活性剂且其中制剂包含不多于约0.5% (w/w) 水。
- [0306] 在示例性实施方案中, 局部药物制剂包含:
- [0307] a) 约8% (w/w) 至约10% (w/w) 丙二醇;
- [0308] b) 矿脂;
- [0309] c) 抗氧化剂;
- [0310] d) 依地酸钙二钠;
- [0311] e) 乳化剂; 和
- [0312] f) 硬化剂,
- [0313] 其中局部药物制剂不包含活性剂且其中制剂包含不多于约0.5% (w/w) 水。
- [0314] 在示例性实施方案中, 局部药物制剂由以下组成:
- [0315] a) 约8% (w/w) 至约10% (w/w) 丙二醇;
- [0316] b) 矿脂;
- [0317] c) 抗氧化剂;
- [0318] d) 约0.0020% (w/w) 至约0.0040% (w/w) 依地酸钙二钠;
- [0319] e) 乳化剂; 和
- [0320] f) 硬化剂。
- [0321] 在示例性实施方案中, 局部药物制剂基本上由以下组成:
- [0322] a) 约8% (w/w) 至约10% (w/w) 丙二醇;

- [0323] b) 矿脂;
- [0324] c) 抗氧化剂;
- [0325] d) 稳定剂;
- [0326] e) 甘油酯混合物,其中甘油酯混合物包含一种或多种甘油单酯和一种或多种甘油二酯;和
- [0327] f) 硬化剂
- [0328] 其中制剂包含不多于约0.5% (w/w) 水。
- [0329] 在示例性实施方案中,局部药物制剂基本上由以下组成:
- [0330] a) 约8% (w/w) 至约10% (w/w) 丙二醇;
- [0331] b) 矿脂;
- [0332] c) 抗氧化剂;
- [0333] d) 稳定剂;
- [0334] e) 甘油酯混合物,其中甘油酯混合物包含一种或多种甘油单酯和一种或多种甘油二酯,其中一种或多种甘油单酯的总浓度是甘油酯混合物的40%至55%;和
- [0335] f) 硬化剂
- [0336] 其中制剂包含不多于约0.5% (w/w) 水。
- [0337] 在示例性实施方案中,局部药物制剂基本上由以下组成:
- [0338] a) 约8% (w/w) 至约10% (w/w) 丙二醇;
- [0339] b) 矿脂;
- [0340] c) 抗氧化剂;
- [0341] d) 稳定剂;
- [0342] e) 约5% (w/w) 至约10% (w/w) 的甘油酯混合物,其中甘油酯混合物包含一种或多种甘油单酯和一种或多种甘油二酯,其中一种或多种甘油单酯的总浓度是甘油酯混合物的40%至55%;和
- [0343] f) 硬化剂
- [0344] 其中制剂包含不多于约0.5% (w/w) 水。
- [0345] 在示例性实施方案中,局部药物制剂基本上由以下组成:
- [0346] a) 约8% (w/w) 至约10% (w/w) 丙二醇;
- [0347] b) 矿脂;
- [0348] c) 抗氧化剂;
- [0349] d) 稳定剂;
- [0350] e) 约6% (w/w) 至约8% (w/w) 的甘油酯混合物,其中甘油酯混合物包含一种或多种甘油单酯和一种或多种甘油二酯,其中一种或多种甘油单酯的总浓度是甘油酯混合物的40%至55%;和
- [0351] f) 硬化剂
- [0352] 其中制剂包含不多于约0.5% (w/w) 水。
- [0353] 在示例性实施方案中,局部药物制剂基本上由以下组成:
- [0354] a) 约8% (w/w) 至约10% (w/w) 丙二醇;
- [0355] b) 矿脂;

- [0356] c) 抗氧化剂;
- [0357] d) 依地酸钙二钠;
- [0358] e) 约6% (w/w) 至约8% (w/w) 的甘油酯混合物, 其中甘油酯混合物包含一种或多种甘油单酯和一种或多种甘油二酯, 其中一种或多种甘油单酯的总浓度是甘油酯混合物的40%至55%; 和
- [0359] f) 硬化剂
- [0360] 其中制剂包含不多于约0.5% (w/w) 水。
- [0361] 在示例性实施方案中, 局部药物制剂基本上由以下组成:
- [0362] a) 约8% (w/w) 至约10% (w/w) 丙二醇;
- [0363] b) 矿脂;
- [0364] c) 抗氧化剂;
- [0365] d) 约0.0020% (w/w) 至约0.0040% (w/w) 依地酸钙二钠;
- [0366] e) 约6% (w/w) 至约8% (w/w) 的甘油酯混合物, 其中甘油酯混合物包含一种或多种甘油单酯和一种或多种甘油二酯, 其中一种或多种甘油单酯的总浓度是甘油酯混合物的40%至55%; 和
- [0367] f) 硬化剂
- [0368] 其中制剂包含不多于约0.5% (w/w) 水。
- [0369] 在示例性实施方案中, 局部药物制剂基本上由以下组成:
- [0370] a) 约5% (w/w) 至约15% (w/w) 丙二醇;
- [0371] b) 矿脂;
- [0372] c) 丁基化羟基甲苯;
- [0373] d) 依地酸钙二钠;
- [0374] e) 约5% (w/w) 至约10% (w/w) 的甘油酯混合物, 其中甘油酯混合物包含一种或多种甘油单酯和一种或多种甘油二酯, 其中一种或多种甘油单酯的总浓度是甘油酯混合物的40%至55%; 和
- [0375] f) 硬化剂
- [0376] 其中制剂包含不多于约0.5% (w/w) 水。
- [0377] 在示例性实施方案中, 局部药物制剂基本上由以下组成:
- [0378] a) 约5% (w/w) 至约15% (w/w) 丙二醇;
- [0379] b) 矿脂;
- [0380] c) 丁基化羟基甲苯;
- [0381] d) 依地酸钙二钠;
- [0382] e) 约5% (w/w) 至约10% (w/w) 的甘油酯混合物, 其中甘油酯混合物包含一种或多种甘油单酯和一种或多种甘油二酯, 其中一种或多种甘油单酯的总浓度是甘油酯混合物的40%至55%; 和
- [0383] f) 石蜡
- [0384] 其中制剂包含不多于约0.5% (w/w) 水。
- [0385] 在示例性实施方案中, 局部药物制剂基本上由以下组成:
- [0386] a) 约9% (w/w) 丙二醇;

- [0387] b) 白矿脂;
- [0388] c) 约0.1% (w/w) 丁基化羟基甲苯;
- [0389] d) 约0.0035% (w/w) 依地酸钙二钠;
- [0390] e) 约7% (w/w) 的甘油酯混合物,其中甘油酯混合物包含一种或多种甘油单酯和一种或多种甘油二酯,其中一种或多种甘油单酯的总浓度是甘油酯混合物的40%至55%;和
- [0391] f) 约5% (w/w) 石蜡。
- [0392] 在示例性实施方案中,局部药物制剂由以下组成:
- [0393] a) 9% (w/w) 丙二醇;
- [0394] b) 78.8965% (w/w) 白矿脂;
- [0395] c) 0.1% (w/w) 丁基化羟基甲苯;
- [0396] d) 0.0035% (w/w) 依地酸钙二钠;
- [0397] e) 7% (w/w) 的甘油酯混合物,其中甘油酯混合物包含一种或多种甘油单酯和一种或多种甘油二酯,其中一种或多种甘油单酯的总浓度是甘油酯混合物的40%至55%;和
- [0398] f) 5% (w/w) 石蜡
- [0399] 其中制剂包含不多于约0.5% (w/w) 水。
- [0400] 关于用于本文所述局部药物制剂中以及制备这些局部药物制剂的赋形剂的信息,可见本文以及Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第21版, Pharmaceutical Press (2011), 其内容援引加入以用于所有目的。

### [0401] III. 方法

[0402] 在本发明的另一方面中,本文所述活性剂或其药学上可接受的盐或水合物或溶剂合物可用于本文所述方法中。在本发明的另一方面中,本文所述局部药物制剂可用于本文所述方法中。在本发明的另一方面中,本文所述的具有活性剂的局部药物制剂可用于本文所述方法中。在本发明的另一方面中,本文所述的不具有活性剂的局部药物制剂可用于本文所述方法中。在示例性实施方案中,在本文所述方法中的任一种中,经给药本文所述活性剂或其药学上可接受的盐或水合物或溶剂合物或本文所述局部药物制剂的动物原本不需要使用本文所述的所述活性剂或其药学上可接受的盐或水合物或溶剂合物或本文所述局部药物制剂治疗。在示例性实施方案中,在本文所述方法中的任一种中,经给药本文所述活性剂或其药学上可接受的盐或水合物或溶剂合物或本文所述局部药物制剂的动物需要使用本文所述的所述活性剂或其药学上可接受的盐或水合物或溶剂合物或本文所述局部药物制剂治疗。在示例性实施方案中,在本文所述方法中的任一种中,经给药本文所述的不具有活性剂的局部药物制剂的动物原本不需要使用不具有活性剂的局部药物制剂治疗。在示例性实施方案中,在本文所述方法中的任一种中,经给药本文所述的不具有活性剂的局部药物制剂的动物需要使用不具有活性剂的局部药物制剂治疗。

### [0403] III.a. 细胞因子和/或趋化因子

[0404] 在另一方面中,本发明提供减少细胞因子和/或趋化因子释放的方法,该方法包括使细胞与本文所述活性剂或其药学上可接受的盐或水合物或溶剂合物接触。在示例性实施方案中,本发明提供减少细胞因子和/或趋化因子释放的方法,该方法包括使细胞与具有本文所述活性剂或其药学上可接受的盐或水合物或溶剂合物的局部药物制剂接触。在示例性实施方案中,本发明提供减少细胞因子和/或趋化因子释放的方法,该方法包括使细胞与本

文所述的不具有活性剂或其药学上可接受的盐或水合物或溶剂合物的局部药物制剂接触。在示例性实施方案中,对于本文中所提供方法中的任一种,细胞因子和/或趋化因子的释放均减少。在示例性实施方案中,对于本文所述方法中的任一种,细胞因子和/或趋化因子均减少。

[0405] 在另一方面中,本发明提供减少细胞因子和/或趋化因子从细胞释放的方法,该方法包括使细胞与本文所述活性剂或其药学上可接受的盐或水合物或溶剂合物接触。在示例性实施方案中,通过给药本文所述的局部药物制剂来使活性剂接触细胞。在示例性实施方案中,本发明提供减少细胞因子和/或趋化因子从细胞释放的方法,该方法包括:使细胞与本文所述的不具有活性剂或其药学上可接受的盐或水合物或溶剂合物的局部药物制剂接触。在示例性实施方案中,细胞因子和/或趋化因子经细胞的释放减少。在示例性实施方案中,细胞是皮肤细胞。

[0406] 在另一方面中,本发明提供减少细胞因子和/或趋化因子从细胞释放的方法,该方法包括使细胞与本文所述的不具有活性剂的局部药物制剂接触。在示例性实施方案中,细胞因子和/或趋化因子经细胞的释放减少。在示例性实施方案中,细胞是皮肤细胞。

[0407] 在另一方面中,本发明提供减少细胞因子和/或趋化因子经皮肤细胞释放的方法,该方法包括通过给药本文所述局部药物制剂来使皮肤细胞与活性剂接触。在示例性实施方案中,细胞因子和/或趋化因子经皮肤细胞的释放减少。

[0408] 在另一方面中,本发明提供减少细胞因子和/或趋化因子经皮肤细胞释放的方法,该方法包括使皮肤细胞与本文所述局部药物制剂接触。在示例性实施方案中,细胞因子和/或趋化因子经皮肤细胞的释放减少。

[0409] 在另一方面中,本发明提供减少细胞因子和/或趋化因子经皮肤细胞释放的方法,该方法包括使皮肤细胞与本文所述的不具有活性剂的局部药物制剂接触。在示例性实施方案中,细胞因子和/或趋化因子经皮肤细胞的释放减少。

[0410] 在示例性实施方案中,细胞因子和/或趋化因子选自:TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 、IL-2、IL-4、IL-5、IL-13、IL-22、IL-23和IL-31。在示例性实施方案中,细胞因子和/或趋化因子是TNF- $\alpha$ 。在示例性实施方案中,细胞因子和/或趋化因子是IL-23。在示例性实施方案中,细胞因子和/或趋化因子是IL-2。在示例性实施方案中,细胞因子和/或趋化因子是IL-17。

[0411] 在示例性实施方案中,对于本文所述方法中的任一种,活性剂或局部药物制剂是以使本文所述细胞因子和/或趋化因子的释放减少以下的量存在:至少约5%至约100%、或至少约30%至约100%、40%至约100%、或至少约50%至约100%、或至少约60%至约100%、或至少约70%至约100%、或至少约80%至约100%、或至少约90%至约100%、或至少约30%至约70%、或至少约40%至约90%、或至少约45%至约80%、或至少约55%至约75%、或至少约75%至约98%、或至少约55%至约99%、或至少约5%至约20%或至少约10%至约25%。

[0412] III.b. 磷酸二酯酶

[0413] 在另一方面中,本发明提供抑制磷酸二酯酶(PDE)的方法,该方法包括使磷酸二酯酶与本文所述活性剂或其药学上可接受的盐或水合物或溶剂合物接触。在示例性实施方案中,本发明化合物是本文所述化合物或其药学上可接受的盐。在示例性实施方案中,本发明化合物是本文所述化合物。在示例性实施方案中,化合物的量是治疗有效量。在示例性实施

方案中,化合物是根据本文所述的式。在示例性实施方案中,对于本文所述方法中的任一种,磷酸二酯酶被抑制。

[0414] 在另一方面中,本发明提供抑制细胞中的磷酸二酯酶(PDE)的方法,该方法包括使细胞与具有本文所述活性剂或其药学上可接受的盐或水合物或溶剂合物的局部药物制剂接触。在另一方面中,本发明提供抑制细胞中的磷酸二酯酶(PDE)的方法,该方法包括使细胞与不具有本文所述活性剂或其药学上可接受的盐或水合物或溶剂合物的局部药物制剂接触。在示例性实施方案中,活性剂的量是治疗有效量。在示例性实施方案中,具有活性剂的局部药物制剂的量是治疗有效量。在示例性实施方案中,不具有活性剂的局部药物制剂的量是治疗有效量。在示例性实施方案中,对于本文所述方法中的任一种,细胞是皮肤细胞。在示例性实施方案中,对于本文所述方法中的任一种,磷酸二酯酶被抑制。

[0415] 在示例性实施方案中,磷酸二酯酶选自:PDE1、PDE2、PDE3、PDE4、PDE5、PDE6、PDE7、PDE8、PDE9、PDE10和PDE11。在示例性实施方案中,磷酸二酯酶是PDE4。在示例性实施方案中,PDE4选自:PDE4A、PDE4B、PDE4C和PDE4D。在示例性实施方案中,PDE4是PDE4B。在示例性实施方案中,磷酸二酯酶是PDE7。

[0416] 在示例性实施方案中,本发明提供用于抑制磷酸二酯酶4(PDE4),但并不显著抑制至少一种选自PDE1、PDE2、PDE3、PDE5和PDE6的PDE的方法,其涉及使细胞与本文所述局部药物制剂接触,由此提供所述抑制。

[0417] 在示例性实施方案中,对于本文所述方法中的任一种,活性剂或局部药物制剂是以将本文所述磷酸二酯酶抑制以下的量存在:至少约5%至约100%、或至少约30%至约100%、40%至约100%、或至少约50%至约100%、或至少约60%至约100%、或至少约70%至约100%、或至少约80%至约100%、或至少约90%至约100%、或至少约30%至约70%、或至少约40%至约90%、或至少约45%至约80%、或至少约55%至约75%、或至少约75%至约98%、或至少约55%至约99%、或至少约5%至约20%或至少约10%至约25%。

[0418] III.c. 病症

[0419] 在另一方面中,本发明提供治疗和/或预防动物的病症的方法,该方法包括将治疗有效量和/或预防有效量的本文所述的具有活性剂的局部药物制剂给药动物。在示例性实施方案中,病症经治疗和/或经预防。在示例性实施方案中,动物需要其治疗和/或预防。在示例性实施方案中,动物原本不需要其治疗和/或预防。在示例性实施方案中,病症是皮肤的病症。在示例性实施方案中,病症是搔痒。

[0420] 在另一方面中,本发明提供治疗和/或预防动物的病症的方法,该方法包括将治疗有效量和/或预防有效量的本文所述的不具有活性剂的局部药物制剂给药动物。在示例性实施方案中,病症经治疗和/或经预防。在示例性实施方案中,动物需要其治疗和/或预防。在示例性实施方案中,病症是皮肤的病症。在示例性实施方案中,病症是搔痒。

[0421] 在另一方面中,本发明提供治疗和/或预防动物的炎症相关病症的方法,该方法包括将治疗有效量和/或预防有效量的本文所述的具有活性剂的局部药物制剂给药动物。在示例性实施方案中,炎症相关病症经治疗和/或经预防。在示例性实施方案中,动物需要其治疗和/或预防。在示例性实施方案中,动物原本不需要其治疗和/或预防。在示例性实施方案中,炎症相关病症是皮肤的病症。

[0422] 在另一方面中,本发明提供治疗和/或预防动物的炎症相关病症的方法,该方法包

括将治疗有效量和/或预防有效量的本文所述的不具有活性剂的局部药物制剂给药动物。在示例性实施方案中,炎症相关病症经治疗和/或经预防。在示例性实施方案中,动物需要其治疗和/或预防。

[0423] 在示例性实施方案中,炎症相关病症是银屑病。在示例性实施方案中,炎症相关病症是斑块状银屑病或屈侧银屑病(反转型银屑病)或点滴状银屑病或脓疱性银屑病或指甲银屑病或银屑病关节炎或红皮病型银屑病。在示例性实施方案中,炎症相关病症是斑块状银屑病。在示例性实施方案中,炎症相关病症是指甲银屑病。

[0424] 在示例性实施方案中,炎症相关病症是皮炎。在示例性实施方案中,炎症相关病症是接触性皮炎或特应性皮炎或钱币状皮炎或脂溢性皮炎或郁滞性皮炎。在示例性实施方案中,炎症相关病症是特应性皮炎。在示例性实施方案中,炎症相关病症是湿疹。

[0425] 在示例性实施方案中,对于本文所述方法中的任一种,动物选自:人类、牛、鹿、驯鹿、山羊、蜜蜂、猪、绵羊、马、母牛、公牛、狗、豚鼠、沙鼠、兔、猫、骆驼、牦牛、象、鸵鸟、水獭、鸡、鸭、鹅、珠鸡、鸽、天鹅和火鸡。在另一示例性实施方案中,对于本文所述方法中的任一种,动物选自:人类、牛、山羊、猪、绵羊、马、母牛、公牛、狗、豚鼠、沙鼠、兔、猫、鸡和火鸡。在另一示例性实施方案中,对于本文所述方法中的任一种,动物是人类。

[0426] 在另一示例性实施方案中,该方法涉及通过将本文所述的具有活性剂的局部药物制剂给药动物来预防银屑病。在示例性实施方案中,银屑病经预防。在另一示例性实施方案中,该方法涉及通过将本文所述的不具有活性剂的局部药物制剂给药动物来预防银屑病。在示例性实施方案中,银屑病经预防。在另一示例性实施方案中,该方法涉及通过将本文所述的具有活性剂的局部药物制剂给药动物来治疗银屑病。在示例性实施方案中,银屑病经治疗。

[0427] 在另一示例性实施方案中,该方法涉及通过将本文所述的不具有活性剂的局部药物制剂给药动物来治疗银屑病。在示例性实施方案中,银屑病经治疗。

[0428] 在另一示例性实施方案中,该方法涉及通过将本文所述的具有活性剂的局部药物制剂给药动物来预防斑块状银屑病。在示例性实施方案中,斑块状银屑病经预防。

[0429] 在另一示例性实施方案中,该方法涉及通过将本文所述的不具有活性剂的局部药物制剂给药动物来预防斑块状银屑病。在示例性实施方案中,斑块状银屑病经预防。

[0430] 在另一示例性实施方案中,该方法涉及通过将本文所述的具有活性剂的局部药物制剂给药动物来治疗斑块状银屑病。在示例性实施方案中,斑块状银屑病经治疗。在另一示例性实施方案中,该方法涉及通过将本文所述的不具有活性剂的局部药物制剂给药动物来治疗斑块状银屑病。在示例性实施方案中,斑块状银屑病经治疗。

[0431] 在另一示例性实施方案中,该方法涉及通过将本文所述的具有活性剂的局部药物制剂给药动物来预防指甲银屑病。在示例性实施方案中,指甲银屑病经预防。

[0432] 在另一示例性实施方案中,该方法涉及通过将本文所述的不具有活性剂的局部药物制剂给药动物来预防指甲银屑病。在示例性实施方案中,指甲银屑病经预防。在另一示例性实施方案中,该方法涉及通过将本文所述的具有活性剂的局部药物制剂给药动物来治疗指甲银屑病。在示例性实施方案中,指甲银屑病经治疗。在另一示例性实施方案中,该方法涉及通过将本文所述的不具有活性剂的局部药物制剂给药动物来治疗指甲银屑病。在示例性实施方案中,指甲银屑病经治疗。

[0433] 在另一示例性实施方案中,该方法涉及通过将本文所述的具有活性剂的局部药物制剂给药动物来预防特应性皮炎。在示例性实施方案中,特应性皮炎经预防。

[0434] 在另一示例性实施方案中,该方法涉及通过将本文所述的不具有活性剂的局部药物制剂给药动物来预防特应性皮炎。在示例性实施方案中,特应性皮炎经预防。

[0435] 在另一示例性实施方案中,该方法涉及通过将本文所述的具有活性剂的局部药物制剂给药动物来治疗特应性皮炎。在示例性实施方案中,特应性皮炎经治疗。

[0436] 在另一示例性实施方案中,该方法涉及通过将本文所述的不具有活性剂的局部药物制剂给药动物来治疗特应性皮炎。在示例性实施方案中,特应性皮炎经治疗。

[0437] 示例性实施方案概述于下文中。

[0438] 在示例性实施方案中,本发明提供局部药物制剂,其包含:a) 治疗炎症相关病症的活性剂或其药学上可接受的盐或水合物或溶剂合物;b) 约5% (w/w) 至约15% (w/w) 丙二醇;及c) 矿脂。

[0439] 在示例性实施方案中,根据以上段落,制剂包含不多于约0.5% (w/w) 水。

[0440] 在示例性实施方案中,根据以上段落中的任一个,丙二醇的量是约7% (w/w) 至约11% (w/w)。

[0441] 在示例性实施方案中,根据以上段落中的任一个,丙二醇的量是约6% (w/w) 至约10% (w/w)。在示例性实施方案中,根据以上段落中的任一个,丙二醇的量是约8% (w/w) 至约10% (w/w)。

[0442] 在示例性实施方案中,根据以上段落中的任一个,丙二醇的量是约9% (w/w)。

[0443] 在示例性实施方案中,根据以上段落中的任一个,丙二醇的量是9% (w/w)。

[0444] 在示例性实施方案中,根据以上段落中的任一个,丙二醇是丙二醇USP。

[0445] 在示例性实施方案中,根据以上段落中的任一个,局部药物制剂还包含乳化剂。

[0446] 在示例性实施方案中,根据以上段落中的任一个,其中乳化剂是甘油酯混合物。

[0447] 在示例性实施方案中,根据以上段落中的任一个,其中乳化剂是甘油酯混合物,且甘油酯混合物包含甘油单酯和甘油二酯。

[0448] 在示例性实施方案中,根据以上段落中的任一个,甘油酯混合物的量是约3% (w/w) 至约10% (w/w)。

[0449] 在示例性实施方案中,根据以上段落中的任一个,甘油酯混合物的量是约5% (w/w) 至约8% (w/w)。

[0450] 在示例性实施方案中,根据以上段落中的任一个,甘油酯混合物的量是约6% (w/w) 至约8% (w/w)。

[0451] 在示例性实施方案中,根据以上段落中的任一个,甘油酯混合物的量是约7% (w/w)。

[0452] 在示例性实施方案中,根据以上段落中的任一个,甘油酯混合物的量是7% (w/w)。在示例性实施方案中,根据以上段落中的任一个,甘油酯混合物是甘油单酯NF和甘油二酯NF。

[0453] 在示例性实施方案中,根据以上段落中的任一个,约40% (w/w) 至约55% (w/w) 的甘油酯混合物是甘油单酯。

[0454] 在示例性实施方案中,根据以上段落中的任一个,局部药物制剂还包含稳定剂。在

示例性实施方案中,根据以上段落中的任一个,稳定剂是乙二胺四乙酸或其药学上可接受的盐。在示例性实施方案中,根据以上段落中的任一个,其还包含乙二胺四乙酸的钠盐或钾盐或钙盐或其混合物。在示例性实施方案中,根据以上段落中的任一个,其还包含乙二胺四乙酸的钠盐或钙盐或其混合物。

[0455] 在示例性实施方案中,根据以上段落中的任一个,其还包含依地酸钙二钠。

[0456] 在示例性实施方案中,根据以上段落中的任一个,其还包含依地酸钙二钠USP。

[0457] 在示例性实施方案中,根据以上段落中的任一个,乙二胺四乙酸或其药学上可接受的盐的量是约0.0001% (w/w) 至约0.01% (w/w)。在示例性实施方案中,根据以上段落中的任一个,乙二胺四乙酸或其药学上可接受的盐的量是约0.001% (w/w) 至约0.01% (w/w)。

[0458] 在示例性实施方案中,根据以上段落中的任一个,乙二胺四乙酸或其药学上可接受的盐的量是约0.001% (w/w) 至约0.005% (w/w)。

[0459] 在示例性实施方案中,根据以上段落中的任一个,乙二胺四乙酸或其药学上可接受的盐的量是约0.0025% (w/w) 至约0.0045% (w/w)。

[0460] 在示例性实施方案中,根据以上段落中的任一个,乙二胺四乙酸或其药学上可接受的盐的量是约0.0035% (w/w)。

[0461] 在示例性实施方案中,根据以上段落中的任一个,乙二胺四乙酸或其药学上可接受的盐的量是0.0035% (w/w)。

[0462] 在示例性实施方案中,根据以上段落中的任一个,依地酸钙二钠USP的量是0.0035% (w/w)。

[0463] 在示例性实施方案中,根据以上段落中的任一个,其还包含抗氧化剂。

[0464] 在示例性实施方案中,根据以上段落中的任一个,抗氧化剂选自:丁基化羟基甲苯、抗坏血酸或其药学上可接受的盐、抗坏血酸棕榈酸酯、丁基化羟基茴香醚、2,4,5-三羟基苯丁酮、4-羟基-2,6-二-叔丁基苯酚、异抗坏血酸、愈创树脂、没食子酸丙酯、硫代二丙酸、硫代二丙酸二月桂酯、叔丁基对苯二酚和生育酚(如维生素E)等,包括其药学上可接受的盐和酯及其混合物。

[0465] 在示例性实施方案中,根据以上段落中的任一个,抗氧化剂是丁基化羟基甲苯。

[0466] 在示例性实施方案中,根据以上段落中的任一个,抗氧化剂的量是约0.01% (w/w) 至约1% (w/w)。

[0467] 在示例性实施方案中,根据以上段落中的任一个,抗氧化剂的量是约0.05% (w/w) 至约0.5% (w/w)。

[0468] 在示例性实施方案中,根据以上段落中的任一个,抗氧化剂的量是约0.1% (w/w)。

[0469] 在示例性实施方案中,根据以上段落中的任一个,抗氧化剂的量是0.1% (w/w)。

[0470] 在示例性实施方案中,根据以上段落中的任一个,抗氧化剂是丁基化羟基甲苯。

[0471] 在示例性实施方案中,根据以上段落中的任一个,抗氧化剂是丁基化羟基甲苯NF。

[0472] 在示例性实施方案中,根据以上段落中的任一个,其还包含硬化剂。

[0473] 在示例性实施方案中,根据以上段落中的任一个,硬化剂的量是约2% (w/w) 至约8% (w/w)。

[0474] 在示例性实施方案中,根据以上段落中的任一个,硬化剂的量是约4% (w/w) 至约6% (w/w)。在示例性实施方案中,根据以上段落中的任一个,硬化剂的量是约5% (w/w)。

- [0475] 在示例性实施方案中,根据以上段落中的任一个,硬化剂的量是5% (w/w)。
- [0476] 在示例性实施方案中,根据以上段落中的任一个,硬化剂选自蜂蜡、石蜡、蜡和鲸蜡。
- [0477] 在示例性实施方案中,根据以上段落中的任一个,硬化剂是石蜡。
- [0478] 在示例性实施方案中,根据以上段落中的任一个,硬化剂是石蜡NF。
- [0479] 在示例性实施方案中,根据以上段落中的任一个,硬化剂是5% (w/w) 石蜡NF。
- [0480] 在示例性实施方案中,根据以上段落中的任一个,活性剂是5-(4-氰基苯氧基)-1,3-二氢-1-羟基-2,1-苯并氧杂硼杂环戊二烯。在示例性实施方案中,根据以上段落中的任一个,活性剂的量是约0.1% (w/w) 至约2.0% (w/w)。
- [0481] 在示例性实施方案中,根据以上段落中的任一个,5-(4-氰基苯氧基)-1,3-二氢-1-羟基-2,1-苯并氧杂硼杂环戊二烯的量是约0.1% (w/w) 至约2.0% (w/w)。
- [0482] 在示例性实施方案中,根据以上段落中的任一个,5-(4-氰基苯氧基)-1,3-二氢-1-羟基-2,1-苯并氧杂硼杂环戊二烯的量是2.0% (w/w)。
- [0483] 在示例性实施方案中,根据以上段落中的任一个,制剂的剩余物是矿脂。在示例性实施方案中,根据以上段落中的任一个,制剂的剩余物是白矿脂。
- [0484] 在示例性实施方案中,根据以上段落中的任一个,制剂的剩余物是白矿脂USP。
- [0485] 在示例性实施方案中,局部药物制剂由以下组成:a) 5-(4-氰基苯氧基)-1,3-二氢-1-羟基-2,1-苯并氧杂硼杂环戊二烯;b) 丙二醇;c) 丁基化羟基甲苯;d) 依地酸钙二钠;e) 甘油单酯和甘油二酯;f) 石蜡;和g) 白矿脂。
- [0486] 在示例性实施方案中,局部药物制剂基本上由以下组成:a) 5-(4-氰基苯氧基)-1,3-二氢-1-羟基-2,1-苯并氧杂硼杂环戊二烯;b) 丙二醇;c) 丁基化羟基甲苯;d) 依地酸钙二钠;e) 甘油单酯和甘油二酯;f) 石蜡;和g) 白矿脂。
- [0487] 在示例性实施方案中,局部药物制剂包含:a) 5-(4-氰基苯氧基)-1,3-二氢-1-羟基-2,1-苯并氧杂硼杂环戊二烯;b) 丙二醇;c) 丁基化羟基甲苯;d) 依地酸钙二钠;e) 甘油单酯和甘油二酯;f) 石蜡;和g) 白矿脂。
- [0488] 在示例性实施方案中,局部药物制剂由以下组成:a) 2% (w/w) 5-(4-氰基苯氧基)-1,3-二氢-1-羟基-2,1-苯并氧杂硼杂环戊二烯;b) 9% (w/w) 丙二醇;c) 0.1% (w/w) 丁基化羟基甲苯;d) 0.0035% (w/w) 依地酸钙二钠;e) 7% (w/w) 甘油单酯和甘油二酯;f) 5% (w/w) 石蜡;和g) 76.8965% (w/w) 白矿脂。
- [0489] 在示例性实施方案中,局部药物制剂基本上由以下组成:a) 2% (w/w) 5-(4-氰基苯氧基)-1,3-二氢-1-羟基-2,1-苯并氧杂硼杂环戊二烯;b) 9% (w/w) 丙二醇;c) 0.1% (w/w) 丁基化羟基甲苯;d) 0.0035% (w/w) 依地酸钙二钠;e) 7% (w/w) 甘油单酯和甘油二酯,其中40%至55%是甘油单酯;f) 5% (w/w) 石蜡;和g) 76.8965% (w/w) 白矿脂。
- [0490] 在示例性实施方案中,局部药物制剂基本上由以下组成:a) 约2% (w/w) 5-(4-氰基苯氧基)-1,3-二氢-1-羟基-2,1-苯并氧杂硼杂环戊二烯;b) 约9% (w/w) 丙二醇;c) 约0.1% (w/w) 丁基化羟基甲苯;d) 约0.0035% (w/w) 依地酸钙二钠;e) 约7% (w/w) 甘油单酯和甘油二酯,其中40%至55%是甘油单酯;f) 约5% (w/w) 石蜡;和g) 约76.8965% (w/w) 白矿脂。
- [0491] 在示例性实施方案中,局部药物制剂由以下组成:a) 约2% (w/w) 5-(4-氰基苯氧基)-1,3-二氢-1-羟基-2,1-苯并氧杂硼杂环戊二烯;b) 约9% (w/w) 丙二醇;c) 约0.1% (w/w)

w) 丁基化羟甲基苯; d) 约0.0035% (w/w) 依地酸钙二钠; e) 约7% (w/w) 甘油单酯和甘油二酯, 其中40%至55%是甘油单酯; f) 约5% (w/w) 石蜡; 和g) 约76.8965% (w/w) 白矿脂。

[0492] 在示例性实施方案中, 本发明是减少细胞因子和/或趋化因子的释放的方法, 该方法包括使细胞与以上段落中的任一个的局部药物制剂接触。

[0493] 在示例性实施方案中, 本发明是治疗动物的炎症相关病症的方法, 该方法包括将治疗有效量的以上段落中的任一个的局部药物制剂给药动物。

[0494] 在示例性实施方案中, 根据以上方法段落中的任一个, 炎症相关病症是银屑病。

[0495] 在示例性实施方案中, 根据以上方法段落中的任一个, 炎症相关病症是特应性皮炎。

[0496] 在示例性实施方案中, 根据以上方法段落中的任一个, 动物是人类。

[0497] 在示例性实施方案中, 本发明是治疗人类的特应性皮炎的方法, 该方法包括将治疗有效量的以上段落中的任一个的局部药物制剂给药人类。

[0498] 在示例性实施方案中, 本发明是治疗人类的银屑病的方法, 该方法包括将治疗有效量的以上段落中的任一个的局部药物制剂给药人类。

[0499] 通过随后的实施例进一步说明本发明。实施例不意在限定或限制本发明的范围。

[0500] 实验

[0501] 多晶型研究

[0502] 同一化合物的不同结晶固体形式通常具有不同固态性质, 诸如熔点、溶解度、溶解速率、吸湿性、粉末流动、机械性质、化学稳定性和物理稳定性。这些固态性质可提供过滤、干燥和剂型制造单元操作的优点。因此, 一旦鉴别同一化合物的不同结晶固体形式, 即可确定在任何给定一组处理和制造条件下的最佳结晶固体形式以及每个结晶固体形式的不同固态性质。

[0503] 分子的多晶型可通过多种本领域已知方法获得。这样的方法包括但不限于熔融再结晶、熔融冷却、溶剂再结晶、去溶剂化、快速蒸发、快速冷却、缓慢冷却、蒸气扩散和升华。可使用公知的技术来检测、鉴别、分类和表征多晶型, 这些技术诸如但不限于差示扫描量热法(DSC)、热重分析法(TGA)、X射线粉末衍射法(XRPD)、单晶X射线衍射法、固态核磁共振(NMR)、红外(IR)光谱、拉曼光谱(Raman spectroscopy)和热台光学显微术。

[0504] 在克瑞沙硼原料药的制造过程的发展期间, 尝试鉴别克瑞沙硼的多晶型。探索涉及极性质子溶剂(如水)、极性非质子溶剂(如二甲氧基乙烷)和非极性溶剂(例如庚烷)的若干溶剂系统。这些研究使得鉴别通过X射线粉末衍射区分的克瑞沙硼原料药的3种多晶型。形式2是在临床研究中在整个2期中所使用的形式。形式1鉴别为商业形式且用于3期研究中。

[0505] 固态化学中存在本领域技术人员可使用以分析固体形式的多种分析方法。如本文所用, 术语“分析”意指获得关于固体形式的固态结构的信息。例如, X射线粉末衍射是适用于区分无定形固体形式与结晶固体形式且用于表征及鉴别化合物的结晶固体形式的技术。X射线粉末衍射还适于定量混合物中之一(或多种)结晶固体形式的量。在X射线粉末衍射中, 将X射线引导至晶体上并测量衍射X射线的强度作为X射线源与由样品所衍射的束之间的两倍角度的函数。可将这些衍射X射线的强度在图上绘制为峰, 其中x轴是X射线源与衍射X射线之间的两倍角度(这称为“ $2\theta$ ”角)且其中y轴是衍射X射线的强度。此图称为X射线粉末

衍射图案或粉末图案。不同结晶固体形式展现不同粉末图案,因为x轴上峰的位置是晶体固态结构的性质。

[0506] 这样的粉末图案或其部分,可用作结晶固体形式的鉴别指纹。因此,可获取未知样品的粉末图案且比较该粉末图案与参照粉末图案。阳性匹配会意味着未知样品具有与参照相同的结晶固体形式。通过将已知化合物的粉末图案相加和相减,还可分析含有固体形式混合物的未知样品。

[0507] 当选择粉末图案中的峰来表征结晶固体形式或在使用参照粉末图案来鉴别形式时,鉴别在其他固体形式中不存在的一种形式的峰或峰集合。

[0508] 如本文所用,术语“表征”意指选择能够区别一种固体形式与另一种固体形式的适当数据集。X射线粉末衍射中的该数据集是一或多个峰的位置。选择哪些X射线粉末衍射峰来限定具体形式称为表征该形式。

[0509] 如本文所用的术语“鉴别”意指对固体形式的特征数据进行选择且使用那些数据来确定该形式是否存在于样品中。在X射线粉末衍射中,那些数据是表征如以上论述所讨论形式的一个或多个峰的x轴位置。例如,在确定选择数目的X射线衍射峰表征具体固体形式后,可使用那些峰来确定该形式是否存在于样品中。

[0510] 在使用X射线粉末衍射来表征和/或鉴别相同化学化合物的结晶固体形式时,通常不需要使用整个粉末图案。整个粉末图案的较小子集通常可用于实施表征和/或鉴别。通过选择将化合物的结晶固体形式与其他结晶固体形式区分开的峰的集合,可依靠那些峰来表征该形式并鉴别(例如)未知混合物中的该形式。可增加(诸如)来自另一分析技术或来自粉末图案的其他峰的其他数据来表征和/或鉴别该形式,例如会稍后鉴别其他多晶型。

[0511] 由于仪器、样品和样品制备的差异,有时在峰值前使用修饰语“约”来报告峰值。因为峰值的固有变化,这是固态化学领域中的常见实践。粉末图案中峰的 $2\theta$ x轴值的典型精密度的大约加或减 $0.2^\circ 2\theta$ 。因此,在大多X射线衍射仪上在大多条件下测量时,在“约 $9.2^\circ 2\theta$ ”处出现的粉末衍射峰意指该峰可以为 $9.0^\circ 2\theta$ 至 $9.4^\circ 2\theta$ 。峰强度的可变性是由于单独晶体在样品容器中相对于外部X射线源的定向方式(称为“优选定向”)。此定向效应不提供关于晶体的结构信息。X射线粉末衍射仅是可用于表征和/或鉴别结晶固体形式的若干分析技术中之一。诸如拉曼(包括显微拉曼)、红外和固态NMR光谱等光谱技术可用于表征和/或鉴别结晶固体形式。这些技术还可用于定量混合物中一种或多种结晶固体形式的量且还可在峰值前使用修饰语“约”来报告峰值。与FT-拉曼和FT-红外测量值相关的峰值的典型可变性是大约加或减 $2\text{cm}^{-1}$ 。对于结晶材料,与 $^{13}\text{C}$ 化学位移相关的峰值的典型可变性是大约加或减 $0.2\text{ppm}$ 。与差示扫描量热法起始温度相关的值的典型可变性是大约加或减 $5^\circ\text{C}$ 。

[0512] 如本文所用的术语“室温”是指在 $20^\circ\text{C}$ 至 $23^\circ\text{C}$ 的温度。

[0513] 1. 仪器方法(API和药品扫描)

[0514] 使用配备有Cu辐射源(K- $\alpha$ 平均)的Bruker AXS D8ADVANCE衍射仪来实施粉末X射线衍射分析。该系统在初级侧上配备有 $2.5^\circ$ 轴向索勒狭缝(Soller slits)。次级侧使用 $2.5^\circ$ 轴向索勒狭缝和电动狭缝。通过Lynx Eye XE检测器检测衍射辐射。将X射线管电压及安培数分别设定至 $40\text{kV}$ 和 $40\text{mA}$ 。在Cu波长下自 $3.0^\circ$ 至 $40.0^\circ 2\theta$ 使用 $0.037^\circ$ 的步长及1920秒的步时于 $\theta$ - $\theta$ 测角器中收集数据。通过将其置于低背景夹持器中来制备样品并在收集期间旋转。使用Bruker DIFFRAC Plus软件(9.0.0.2版)来收集数据且通过EVA diffract plus软

件来实施分析。

[0515] PXRD数据文件在峰搜索前不进行处理。使用EVA软件中的峰搜索算法,以阈限值为1且宽度值为0.3选择峰以用于进行初步峰指定。目视检查自动指定的输出以确保正确性且若需要手动进行调整。通常选择相对强度 $\geq 2\%$ 的峰。不选择未解析或与噪音一致的峰。USP中所阐明与来自PXRD的峰位置相关的典型误差至多 $\pm 0.2^\circ 2-\theta$  (USP-941)。与形式1、形式2和形式3相关的峰拟合列示于表1-3中;表4列示可与安慰剂药品区别的形式1的峰。例如,6.0、12.1、14.1和15.4峰是与克瑞沙硼相关。具体而言,峰6.0和15.4是优选的相关峰。

[0516] 表1:形式1API的PXRD峰列表。加星号的峰位置代表特征峰。

	角度	相对强度
	6.1*	100
	12.2	14
	14.2	9
	15.4*	31
[0517]	16.1	6
	17.7	2
	18.2	46
	21.5	11
	23.1	5
	24.3	8
	24.9	12
	26.2	61
	26.5	7
	28.5	12
	29.1	3
[0518]	31.6	7
	31.4	17
	31.7	7
	32.8	2
	33.8	3
	37.0	2

[0519] 表2:形式2API的PXRD峰列表

	角度 2 $\theta$ °	相对强度 %
	7.1	6
	12.3	12
	14.3	18
	14.9	4
	15.5	2
	16.4	13
	16.7	75
	17.7	43
	17.9	7
	18.4	10
	20.0	8
	20.9	100
	21.4	29
	21.8	36
	22.2	5
	22.7	59
	23.2	30
	23.5	8
	24.2	4
[0520]	24.9	31
	24.9	26
	26.1	11
	26.4	7
	26.5	7
	27.1	8
	27.5	9
	27.8	15
	28.0	32
	28.8	6
	29.1	3
	30.1	10
	31.0	3
	31.5	5
	32.1	3
	33.7	3
	34.4	2
	34.9	5
	37.4	7
	38.9	2
	39.9	2
	43.1	4
	45.6	2
[0521]	46.5	3
[0522]	表3:克瑞沙硼形式3API的PXRD峰列表	

	角度 2-θ°	相对强度 %
	13.8	2
	14.3	2
	15.8	5
	16.4	6
	16.6	13
	16.7	13
	16.8	7
	17.7	8
	18.4	9
	18.4	8
	18.8	15
	19.7	12
	20.8	100
	21.4	13
[0523]	21.9	9
	22.7	16
	23.2	4
	23.5	4
	23.9	17
	24.9	4
	26.4	3
	26.2	8
	26.5	3
	27.1	3
	27.6	6
	27.9	33
	28.8	5
	29.1	3
	31.4	6
	32.3	2
	34.9	2
	37.3	6

[0524] 表4: 克瑞沙硼形式1药品的PXRD峰列表

	角度 2-θ°	相对强度 %
	6.0	89
[0525]	12.1	11
	14.1	33
	15.4	100
	16.0	17

	17.7	6
	18.2	40
	18.6	2
	21.5	33
	23.1	6
	24.9	37
	26.2	87
	26.5	14
	27.6	2
[0526]	28.5	33
	28.5	27
	29.1	7
	31.0	6
	31.4	11
	31.7	9
	31.8	8
	32.8	3
	33.8	7
	37.1	3
	39.3	2

[0527] 2. 生产形式1的方法

[0528] 在70°C下将克瑞沙硼溶解于乙酸(约3.5体积)中,随后添加约0.75体积水。将混合物冷却至约61°C(范围:58°C至63°C),使用克瑞沙硼加晶种(1%晶种±1%)且在该温度下维持约15分钟。然后将反应混合物经45分钟至60分钟时间冷却至50°C(±3°C)且通过拉曼光谱监测直至达到适当终点。然后将反应混合物经3小时至5小时(目标:4小时)进一步冷却至20°C(±5°C)且通过拉曼光谱监测直至达到适当终点。过滤固体且使用3×2体积的水洗涤且在45°C(±10°C)下干燥。参见表1和图2:形式1的PXRD光谱和图4:克瑞沙硼药品安慰剂批次与形式1叠加的PXRD。

[0529] 3. 生产形式2的方法

[0530] 在70°C下将克瑞沙硼溶解于乙腈中且将约2体积的水添加至溶液中,使得形式2立即沉淀。参见表2和图3:形式1、形式2和形式3的PXRD光谱。

[0531] 4. 生产形式3的方法

[0532] 通常,仅在使用从溶剂(诸如乙酸乙酯、甲基乙基酮和甲基叔丁基醚)的快速蒸发研究的多晶型筛选期间发现多晶型3。在75°C下将约1g克瑞沙硼溶解于乙腈中,随后过滤。在75°C下将水添加至滤液中作为反溶剂。所得混合物是澄清溶液,且将其使用约2mg形式III晶种来种晶。然后将混合物在20°C/h下冷却至环境温度并搅拌过夜。将固体通过过滤分离且使用约2mL水洗涤。在真空下在环境温度下将固体干燥20小时,然后经XRPD分析以确认形式III的形成。参见图2:形式1、形式2和形式3的PXRD光谱。

[0533] 溶剂选择

[0534] 再配制克瑞沙硼中遇到的关键方面中之一是活性剂完全溶解于其溶剂内。大于10%w/w克瑞沙硼溶解度的选择标准用于选择能够在最终药品制剂中携载至少1%克瑞沙硼的溶剂,假定药品含有10%溶剂。评估克瑞沙硼在10种溶剂中的溶解度以通过目测评价来鉴别具有大于10%w/w的克瑞沙硼溶解度的那些溶剂。最佳溶剂的平衡溶解度随后经HPLC验证。参见表5。

[0535] 表5:克瑞沙硼形式II的溶解度研究

[0536]

溶剂	目视溶解度 <sup>a</sup> (% w/w)	溶解度, HPLC <sup>b</sup> (mg/mL)
Transcutol® P, NF	28.6%	21.2
己二醇, NF	25.9%	356
丙二醇, USP	24.0%	274
聚乙二醇(PEG) 400, USP	15.0%	164
碳酸丙烯酯, NF	9.9%	96
己二酸二异丙酯	7.7%	--
油醇, NF	2.3%	33
羟基硬脂酸乙基己酯	1.6%	21

[0537]

肉豆蔻酸异丙酯, NF	0.6%	--
油酸, NF	<0.1%	--

[0538] --未测试

[0539] a. 克瑞沙硼多晶型2

[0540] b. Transcutol P 等同于二乙二醇单乙醚

[0541] 还通过评价在80%饱和度下在50°C和40°C/75%RH下储存7天后克瑞沙硼溶液中的降解物形成来评估满足大于10%w/w溶解度要求的溶剂的克瑞沙硼相容性。

[0542] 7种经评估溶剂中的三种(丙二醇、碳酸丙烯酯和PEG400)的克瑞沙硼溶液展现两种主要降解物,包括杂质1。这三种溶液中的丙二醇溶液具有最低总降解和最高克瑞沙硼溶解度。4种剩余溶剂的克瑞沙硼溶液均展现其他降解物且因此从研发排除。(参见表6)

[0543] 表6:克瑞沙硼与各种溶剂的相容性

[0544]

溶剂	条件	降解物(峰面积%)			
		杂质2	杂质1	杂质3	总量
丙二醇, USP	T <sub>0</sub>	—	—	—	—
	7天, 40°C/75% RH	0.0	0.0	—	0.15
	7天, 50°C	0.1	0.1	—	0.26
		1	5		
碳酸丙烯酯, NF	T <sub>0</sub>	—	—	—	—
	7天, 40°C/75% RH	—	1.3	—	1.37
	7天, 50°C	0.0	2.0	—	2.08
		7	1		
PEG 400, USP	T <sub>0</sub>	0.2	—	—	0.27
	7天, 40°C/75% RH	0.7	0.0	—	0.82
	7天, 50°C	0.9	0.1	—	1.09
		9	0		
己二醇, NF	T <sub>0</sub>	—	—	—	—
	7天, 40°C/75% RH	0.1	0.0	0.1	0.30
	7天, 50°C	0.2	0.1	0.3	0.74
		7	5	2	
Transcutol P, NF <sup>a</sup>	T <sub>0</sub>	0.1	—	—	0.12
	7天, 40°C/75% RH	0.2	—	—	0.22
	7天, 50°C	0.2	0.0	0.1	0.47
		8	6	3	
油醇, NF	T <sub>0</sub>	0.4	—	0.0	0.53
	7天, 40°C/75% RH	5.9	—	0.1	6.02
	7天, 50°C	9.1	0.10	0.2	9.48
		8		0	
羟基硬脂酸乙基己酯	T <sub>0</sub>	0.1	—	7.8	7.97
	7天, 40°C/75% RH	0.2	—	11.	11.78
	7天, 50°C	0.4	—	13.	13.81
		1		4	

[0545] RRT, 相对保留时间; —未检测。

[0546] a Transcutol P等同于二乙二醇单乙醚。

[0547] 乳化剂选择

[0548] 为形成含有分散于矿脂基内的丙二醇相的软膏剂, 实施研究以鉴别具有适当亲水-亲油平衡 (HLB) 值、可接受克瑞沙硼相容性且显示乳化能力的乳化剂。期望HLB值为4-6的乳化剂用于油包水型乳剂, 且评估以下4种潜在乳化剂的克瑞沙硼相容性: HLB值分别为3.8、3.7、4.3和3.8的甘油单酯和甘油二酯 (MDG)、失水山梨醇倍半油酸酯、失水山梨醇单油酸酯和单油酸甘油酯。

[0549] 将克瑞沙硼溶解于丙二醇中, 向其中添加各乳化剂, 从而形成溶液或部分悬浮液。每一种的水平约等同于含有10%丙二醇、2%克瑞沙硼和5%乳化剂的软膏剂制剂中的水平。将样品在50°C下储存7天, 然后对其分析克瑞沙硼的降解。相容性结果概述于表7中。

[0550] 表7: 克瑞沙硼与各种乳化剂的相容性

[0551]

乳化剂	条件	降解物(峰面积%)	
		杂质X	杂质I
甘油单酯和甘油二酯 <sup>a</sup>	7天, 50℃	—	1.2
失水山梨醇倍半油酸酯, NF	7天, 50℃	—	13.2
失水山梨醇单油酸酯, NF	7天, 50℃	0.45	8.4
单油酸甘油酯, NF	7天, 50℃	.15	18.9

[0552] —, 未检测。

[0553] a鉴别为纯化单硬脂酸甘油酯。

[0554] 初始对克瑞沙硼相容性评估的MDG等级是非药典的且鉴别为经纯化单硬脂酸甘油酯。然而, 测试展示相较于单硬脂酸甘油酯(NF(GMS)药典规范), 该材料更紧密符合甘油单酯和甘油二酯(NF药典规范)。因此, 本文将其描述为MDG。在尝试改善制剂中, 非药典的MDG替换为药典等级的单硬脂酸甘油酯NF(Sasol Imwitor<sup>®</sup> 491)。然而, 可能由于MDG与GMS之间固有的甘油单酯和甘油二酯的不同比例, Sasol Imwitor<sup>®</sup> 491展现差的乳化性质。

[0555] 随后评估各种药典及非药典的MDG和GMS等级的克瑞沙硼相容性。用于乳化剂评估:

[0556] (a) 制备软膏剂活性相的溶液: 2g克瑞沙硼、8.91g丙二醇、0.09g水和0.1g硼酸;

[0557] (b) 将1克活性相与0.6克乳化剂混合, 且

[0558] (c) 将样品在50℃下储存7天。

[0559] 克瑞沙硼相容性结果呈现于表8中。

[0560] 表8: 克瑞沙硼与潜在乳化剂等级的相容性

[0561]

源(材料)	等级	药典 状态	甘油单酯 含量(%)	降解物(峰面积%)	
				杂质	杂质1
对照A <sup>a</sup>	—	—	—	0.	0.
Gattefosse (Geleol <sup>™</sup> )	MDG	NF	5	0.	0.
Alfa Aesar (单硬脂酸甘油酯)	MDG	无	4	0.	0.
Sasol (Imwitor <sup>®</sup> 491)	GMS	NF	9	0.	0.
Sasol (Imwitor <sup>®</sup> 900K)	MDG	NF	4	0.	1.
Caravan (BFP <sup>®</sup> 74K)	MDG	无	4	0.	1.
Caravan (BFP <sup>®</sup> 74E)	MDG	无	4	0.	3.
Abitec (Capmul <sup>®</sup> MCM NF)	MDG	NF	5	0.	2.
对照B <sup>a</sup>	—	—	—	0.	0.
Cognis (Cutina <sup>®</sup> GMS V PH)	MDG	NF	5	0.	0.

[0562] GMS, 单硬脂酸甘油酯; MDG, 甘油单酯和甘油二酯; RRT, 相对保留时间;

[0563] —, 不适用。

[0564] a对照A是与除Cutina之外的所有乳化剂同时实施,Cutina是与对照B同时实施。

[0565] 多种甘油单酯和甘油二酯源在这些稳定性条件下展现与克瑞沙硼的可接受相容性。示例性源包括Gattefosse (Geleol™)、Alfa Aesar (单硬脂酸甘油酯)、Sasol (Imwitor® 491)、Sasol (Imwitor® 900K)、Caravan (BFF® 74K)、Caravan (BFF® 74E)、Abitec (Capmul® MCM NF)、Cognis (Cutina® GMS V PH)。基于药典状态、HLB值、化学相容性和经确定的乳化能力,甘油单酯和甘油二酯NF经选择为2%克瑞沙硼局部软膏剂的乳化剂。

[0566] 稳定剂选择

[0567] 在约1%的丙二醇溶剂被水替代时,早期原型制剂展示改善的稳定性,尤其关于质子去硼化(protodeboronation)。在将少量硼酸添加至制剂中时,发现稳定性的进一步改善。因此,克瑞沙硼软膏剂Z6制剂,包括少量的水和硼酸二者。然而,未充分理解水和硼酸降低质子去硼化率的机制。

[0568] 然而,在放大程序期间,丙二醇中水的存在降低克瑞沙硼形式I(商业多晶型)的溶解度,呈现潜在制剂挑战。此外,水和硼酸组合不能充分稳定克瑞沙硼且因此寻求替代稳定剂。

[0569] 在各种水平下在药品制剂内使用用于2%克瑞沙硼局部软膏剂中的相同赋形剂,经评估依地酸钙二钠(EDTA)作为稳定剂。于多种候选管(包括等同于市售初级容器封闭系统(除了不具有孔口密封)的60-g层压管)中在25°C/60%RH和40°C/75%RH二者下评估药品制剂。

[0570] 所评估的制剂仅在所用稳定剂上不同于2%克瑞沙硼局部软膏剂:0ppm EDTA(Z10)、24ppm EDTA(软膏剂Z7)、90ppm EDTA、450ppm EDTA和0.09%水与0.10%硼酸(等同于软膏剂Z6,但使用MDG而非GMS)。在60-g层压管中的评估结果呈现于表5和6中。在6个月后,不具有稳定剂的制剂在40°C/75%RH条件下展现最大总克瑞沙硼降解及最低含量测定,其次为软膏剂Z6制剂(水和硼酸作为稳定剂)。在24ppm EDTA和90ppm EDTA水平下观察到最大稳定效应。24ppm EDTA制剂(软膏剂Z7)随后用于临床研究中。

## 实施例

[0571] 实施例1

[0572] 本发明局部药物制剂的制造

[0573] a) 具有活性剂的局部药物制剂

[0574] 步骤1:油相的制备

[0575] 在主混合容器中,在持续螺旋桨混合下添加白矿脂、石蜡和甘油单酯和甘油二酯,同时加热至70-80°C。将此混合物的温度维持在70-80°C下,使混合物视觉上看起来熔融且均匀。在螺旋桨搅拌下,添加丁基化羟基甲苯并混合以溶解,同时将温度维持至70-80°C。在搅拌的同时,将混合物冷却降至40-46°C并维持直至添加药物溶液相。

[0576] 步骤2:药物溶液相的制备

[0577] 在副混合容器中,在持续螺旋桨混合下将依地酸钙二钠添加至丙二醇中,同时加热至40-46°C。将此混合物的温度维持在40-46°C下,使混合物视觉上看起来溶解且均匀。在持续混合下,添加克瑞沙硼以溶解,同时将温度维持在40-46°C下。

[0578] 步骤3:乳化

[0579] 将药物溶液相通过80目过滤器过滤并添加至油相中。然后将其均化10分钟,同时将温度维持在40-46℃下。将最终组合物在螺旋桨混合下冷却至25℃直至获得均匀软膏剂。

[0580] 所有组分均是药典级的。2%软膏剂制剂Z是根据以上程序生产且具有以下组分:

[0581]

组分	Z% w/w
克瑞沙硼	2.000
丙二醇	9.000
丁基化羟基甲苯	0.100
甘油单酯和甘油二酯	7.000
石蜡	5.000
白矿脂	76.8965
依地酸钙二钠	0.0035

[0582] b) 不具有活性剂的局部药物制剂

[0583] 步骤1:油相的制备

[0584] 在主混合容器中,在持续螺旋桨混合下添加白矿脂、石蜡和甘油单酯和甘油二酯,同时加热至70-80℃。将此混合物的温度维持在70-80℃下,使混合物目测看起来熔融且均匀。在螺旋桨搅拌下,添加丁基化羟基甲苯并混合以溶解,同时将温度维持至70-80℃。在搅拌的同时,将混合物冷却降至40-46℃并维持直至添加药物溶液相。

[0585] 步骤2:溶剂相的制备

[0586] 在副混合容器中,在持续螺旋桨混合下将依地酸钙二钠添加至丙二醇中,同时加热至40-46℃。将此混合物的温度维持在40-46℃下,使混合物目测看起来溶解且均匀。

[0587] 步骤3:乳化

[0588] 将溶剂相通过80目过滤器过滤并添加至油相中。然后将其均化10分钟,同时将温度维持在40-46℃下。将最终组合物在螺旋桨混合下冷却至25℃直至获得均匀软膏剂。

[0589] 所有组分均是药典级的。2%软膏剂制剂Y是根据以上程序生产且具有以下组分:

[0590]

组分	Y% w/w
丙二醇	9.000
丁基化羟基甲苯	0.100
甘油单酯和甘油二酯	7.000
石蜡	5.000
白矿脂	78.8965
依地酸钙二钠	0.0035

[0591] 实施例2

[0592] 2%和5%克瑞沙硼乳膏的通量(Flux)测试—

[0593] 测量乳膏制剂中克瑞沙硼穿过人类离体尸体皮肤的体外渗透。2%克瑞沙硼乳膏制剂Z1和5%克瑞沙硼乳膏制剂Z2的组成提供于下文中。Z1和Z2二者都公开于美国专利申请第12/399,015号(美国专利公开第US2009/0291917号)和国际专利申请第PCT/US09/036250号(国际专利公开第W02009/111676号)中。

## [0594]

组分	Z1 %w/w	Z2 %w/w
克瑞沙硼	2.0	5.0
对羟基苯甲酸甲酯	0.15	0.15
对羟基苯甲酸丙酯	0.03	0.03
单硬脂酸甘油酯SE	8.0	8.0
丁基化羟基甲苯	0.02	0.02
依地酸二钠	0.05	0.05
Pemulen TR-2	0.25	0.25
Carbopol Ultrez 10	0.20	0.20
25%三乙醇胺	0.84	0.84
丙二醇	5.0	5.0
辛基十二烷醇	10.0	10.0
油醇	10.0	10.0
苯醇	2.0	2.0
己二酸二异丙酯	10.0	10.0
纯化水	QS 100	QS 100

## [0595] 25%三乙醇胺溶液

## [0596]

组分	%w/w
三乙醇胺	25.0
纯化水	75.0

[0597] 根据以下方案来实施测试。

[0598] 研究皮肤制备

[0599] 使用体外尸体皮肤有限剂量技术测量经皮渗透。此研究中使用在1年内收集无明显皮肤疾病迹象的人类离体躯干部皮肤。将其经皮刀切离，制备用于冷冻保存，密封于不透水塑料袋中并在 $\leq -70^{\circ}\text{C}$ 下储存直至实验之日。在使用前将其在约 $37^{\circ}\text{C}$ 水中解冻，然后在水中冲洗以自表面移除任何黏附血液或其他材料。

[0600] 将来自单一供体的皮肤切成多个足够大以装配于静态 $1.0\text{cm}^2$ 弗兰兹扩散池(Franz diffusion cell)上的较小切片。填充真皮室以容纳磷酸盐缓冲等渗盐水(PBS)的储存溶液( $\text{pH } 7.4 \pm 0.1$ )且使表皮室(烟囱状物(chimney))开放置于环境实验室条件。所有池均装于扩散装置中，其中将真皮浸泡溶液以约600RPM磁力搅拌且将皮肤表面温度维持在 $32.0 \pm 1.0^{\circ}\text{C}$ 。

[0601] 为确保各皮肤切片的完整性，在施用测试产物之前，测定其对氘化水的渗透性。Franz TJ等人, *Abst. J Invest Dermatol* 1990, 94:525。在短暂(0.5-1小时)平衡期后，通过滴管将 $^3\text{H}_2\text{O}$ (NEN, Boston, MA, sp. Act., 约 $0.5\mu\text{Ci}/\text{mL}$ )成层于整个皮肤上面，以使得整个暴露表面被覆盖(约 $250\text{--}500\mu\text{L}$ )。在5分钟后，移除 $^3\text{H}_2\text{O}$ 含水层。在30分钟收集接受溶液并通过液体闪烁计数来分析放射性含量。其中 $^3\text{H}_2\text{O}$ 的吸收小于 $1.56\mu\text{L}\text{-equ}/\text{cm}^2$ 的皮肤样本视为可接受。

[0602] 在水测试后,将室按制剂组来排列,以使得在各制剂的各组内存在具有相关水渗透的室的均匀倾斜分布。

[0603] 给药和样品收集

[0604] 即将给药之前,获得给药前的样品并使用具有0.1%Volpo的0.1×PBS新鲜溶液替换储存溶液。从弗兰兹池移除烟囱状物以允许完全接近皮肤的表皮表面。然后使用设定为递送5 $\mu$ L制剂/cm<sup>2</sup>的容积式移液管(positive displacement pipette)将所有制剂施用至皮肤切片。使用移液管的特氟龙(Teflon)尖端使剂量在整个表面延展开。施用后5分钟至10分钟,将弗兰兹池的烟囱状物部分放回。注意在不使用时保持给药溶液的容器盖盖子且在给药期间尽可能少地使其开放以最小化蒸发。

[0605] 在给药后的预选时间(4小时、8小时、12小时、24小时和48小时),将储存溶液整体移除,替换为新鲜储存溶液,且保存预定的体积等分样品以供随后分析。将所有样品收集于2mL耐煮微管(Boil-Proof Microtubes)(Axygen Scientific MCT-200-C)中。

[0606] 可获得备用池,其未经给药但用于评估可能干扰分析方法的扩散出皮肤的物质的出现。

[0607] 在收集最后样品后,将表面使用乙腈洗涤两次(每次0.5mL体积)以从皮肤表面收集未吸收的制剂。在洗涤后,将皮肤用胶带剥离(Transpore<sup>®</sup>胶带,3M)不超过10次以移除角质层。将胶带条于乙腈中提取过夜。然后将皮肤从室移除,分离为表皮和真皮。将每一个于乙腈中提取过夜。另外,在研究结束时,将室部分(给药烟囱状物和储存室)单独使用乙腈冲洗并将样品保留以供分析。

[0608] 结果:

[0609] 对于Z1和Z2,经48小时穿过人类尸体皮肤的总经皮渗透提供于以下:

[0610] 经48小时穿过人类尸体皮肤的克瑞沙硼的平均累积量( $\mu$ g/cm<sup>2</sup>)(乳膏)

	Z1	Z2
[0611] 平均值 $\pm$ SD N=3个供体,每个供体3次重复。	1.13 $\pm$ 0.67 $\mu$ g/cm <sup>2</sup>	4.57 $\pm$ 3.51 $\mu$ g/cm <sup>2</sup>

[0612] 实施例3

[0613] 2%克瑞沙硼软膏剂Z3和5%克瑞沙硼软膏剂Z4的通量测试一

[0614] 测量两种软膏剂制剂中的克瑞沙硼穿过人类离体尸体皮肤的体外渗透。2%克瑞沙硼软膏剂制剂Z3和5%克瑞沙硼软膏剂制剂Z4的组成提供于下文中。Z3和Z4二者都公开于美国专利申请第12/399,015号(美国专利公开第US2009/0291917号)和国际专利申请第PCT/US09/036250号(国际专利公开第W02009/111676号)中。

[0615]

组分	Z3%w/w	Z4%w/w
克瑞沙硼	2.0	5.0
羟基硬脂酸乙基己酯	10.0	10.0
油醇	10.0	10.0
白矿脂	78.0	75.0

[0616] 根据实施例2的方案来实施测试。

[0617] 结果:

[0618] 对于Z3和Z4,经48小时穿过人类尸体皮肤的总经皮渗透提供于以下:

[0619] 历经48小时穿过人类尸体皮肤的克瑞沙硼的平均累积量 ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) (软膏剂)

	Z3	Z4
[0620] 平均值 $\pm$ SD N=3个供体, 每个供体3次重复。	3.89 $\pm$ 0.87 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	4.43 $\pm$ 1.81 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$

[0621] 实施例4

[0622] 2%克瑞沙硼乳膏Z1和2%克瑞沙硼软膏剂Z的通量测试—

[0623] 测量2%乳膏制剂Z1和软膏剂制剂Z中的克瑞沙硼穿过人类离体尸体皮肤的体外渗透。

[0624] 2%克瑞沙硼乳膏Z1的组成描述于实施例2中。2%克瑞沙硼软膏剂Z的组成描述于实施例1中。皮肤样品和供体人口统计

[0625] 人类离体尸体皮肤是由Allosource (6278South Troy Circle,Centennial,CO) 供应并在 $-80^{\circ}\text{C}$ 下储存直至使用。经皮刀分离的皮肤厚度为约 $500\mu\text{m}$ 。在研究期间使用来自3个供体的不具有明显皮肤疾病迹象的人类尸体皮肤。

[0626] 测试程序

[0627] 将人类离体尸体皮肤在 $-80^{\circ}\text{C}$ 下储存直至研究的早晨。通过浸没于预温热的磷酸盐缓冲盐水(PBS) ( $37^{\circ}\text{C}$ ) 中来将皮肤解冻并对任何可见洞或损伤进行检查。仔细地使用解剖刀将皮肤切分为适当大小以用于置于垂直扩散池上。

[0628] 将预温热至 $37^{\circ}\text{C}$ 的接收介质(水:丙二醇v/v, 90:10) 和搅拌棒添加至每一扩散池中并允许平衡最少30分钟。将皮肤切片置于各池顶部,且将池使用夹子组装以确保皮肤位置适当。移除池的组装期间引入的任何气泡。在池组装后,使皮肤和介质平衡最少30分钟。

[0629] 收集 $400\mu\text{L}$ 给药前接受介质样品用于分析且使用预温热新鲜介质来替换等体积。将制剂加温至 $31\pm 1^{\circ}\text{C}$ 并平衡约1小时,然后给药。在即将给药前使用移液管尖端将制剂简单混合。以1分钟间隔,将各池使用容积式移液管使用约 $5\mu\text{L}/\text{cm}^2$ 的分别的制剂给药1次。玻璃杆用于使制剂均匀地扩展,从而覆盖皮肤的整个表面区域。将取样口用石蜡封口膜(parafilm) 封闭以防止研究期间接受介质的蒸发。将各玻璃杆保存且将尖端于 $400\mu\text{L}$ 提取溶液(0.1%乙腈中的甲酸)中提取过夜。

[0630] 在剂量给药后3小时、6小时、12小时、24小时和48小时,使用移液管通过各池的取样柄来移除 $400\mu\text{L}$ 等分的接收介质。在移除介质后,添加等体积的预温热新鲜接收介质以替换在取样期间所移除的体积。注意避免在取样期间产生任何气泡,且(若需要)仔细地移除任何气泡。

[0631] 在研究结束时,将池拆卸并从各池仔细地移除皮肤。使用 $0.5\text{mL}$ 的提取溶液(0.1%乙腈中的甲酸)将各皮肤切片洗涤两次以从皮肤表面收集未吸收的制剂。使用实验纸巾将皮肤表面轻柔地清洁以移除来自洗涤液的任何残余液体。使用3M Transpore胶带将组织经胶带剥除1-2次以收集角质层。收集胶带条,合并,并于 $1\text{mL}$ 提取溶剂(0.1%乙腈中的甲酸)中提取。

[0632] 在胶带剥除后,使用镊子将皮肤仔细地分离为表皮及真皮。将各切片添加至经称皮重的小瓶中并收集重量。向各表皮小瓶中,以 $10\times$ 组织重量的比率添加均化溶液(0.1%水/丙二醇[10:90v/v]中的甲酸)。以 $4\times$ 组织重量的比率向各真皮小瓶中添加均化溶液。使

用珠均化器 (Omni BeadRuptor, 具有含有2.8mm陶瓷珠的2mL微型管) 在以下设置下将组织均化:

[0633] 速度:7.45m/秒;循环时间:15秒;循环次数:2;留置时间:1min

[0634] 样品分析

[0635] 将从扩散池组件所收集的接收介质等分至96孔板中并在-20℃下冷冻。还将在实验结束时所制备的表皮和真皮均化物和角质层的胶带条提取物在-20℃下冷冻。

[0636] 结果

[0637] 将从扩散池组件所收集的接收介质等分至96孔板中并在-20℃下冷冻。

[0638] 经48小时渗透穿过人类尸体皮肤至接收介质中的克瑞沙硼的平均累积量 ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )

	Z	Z1
[0639] 平均值 $\pm$ SD N=3个供体, 每个供体2个重复,	35.04 $\pm$ 10.81 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	20.60 $\pm$ 10.18 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$

[0640] Z进入并穿过人类皮肤的渗透大于Z1的渗透。

[0641] 实施例5

[0642] 具有油醇的2%克瑞沙硼软膏剂Z3和具有丙二醇的2%克瑞沙硼软膏剂Z6的通量测试—

[0643] 测量两种软膏剂制剂中的克瑞沙硼穿过人类离体尸体皮肤的体外渗透。具有油醇的2%克瑞沙硼软膏剂制剂Z3和具有丙二醇的2%克瑞沙硼软膏剂制剂Z6的组成提供于以下。

[0644] 

组分	Z3% w/w
克瑞沙硼	2.0
羟基硬脂酸乙基己酯	10.0
油醇	10.0
白矿脂	78.0

[0645] 

克瑞沙硼	2.0
羟基硬脂酸乙基己酯	10.0
油醇	10.0
白矿脂	78.0

[0646] 

组分	Z6% w/w
克瑞沙硼	2.00
丙二醇	8.91
硼酸	0.10
纯化水	0.09
丁基化羟基甲苯	0.10
甘油单酯和甘油二酯, 40-55%	7.00
甘油单酯	
石蜡	5.00
白矿脂	76.80

[0647] 皮肤样品和供体人口统计:

[0648] 不具有明显皮肤疾病迹象的人类离体尸体皮肤用于研究中。将其储存在约-70℃下直至使用。将其经皮刀分离, 制备用于冷冻保存, 密封于不透水塑料袋中并在约-70℃下储存直至实验之日。

[0649] 测试程序:

[0650] 将人类离体尸体皮肤在约-70℃下储存直至研究的早晨。将皮肤通过浸没于预温

热的水 (37 °C) 中解冻, 并对任何可见洞或损伤进行检查。将来自单一供体的皮肤切成多个足够大以装配于标称1.0cm<sup>2</sup>静态弗兰兹扩散池上的较小切片。

[0651] 将来自单一供体的皮肤切成多个足够大以装配于标称1.0cm<sup>2</sup>静态弗兰兹扩散池上的较小切片。填充真皮室以容纳磷酸盐缓冲等渗盐水 (PBS) 的储存溶液 (pH 7.4±0.1) 且将表皮室 (烟囱状物) 开放置于环境实验室条件。所有池均装于扩散装置中, 其中将真皮浸泡溶液以约600RPM磁力搅拌且将皮肤表面温度维持在32.0±1.0°C。

[0652] 测定水完整性测试, 然后施用测试产物。在短暂 (0.5-1小时) 平衡期后, 将<sup>3</sup>H<sub>2</sub>O (Perkin Elmer, sp.Act., 约0.5µCi/mL) 成层于整个皮肤上面, 以使得整个暴露表面被覆盖 (约250-500µL)。在5分钟后, 移除<sup>3</sup>H<sub>2</sub>O含水层。在30分钟收集接受溶液并通过液体闪烁计数来分析放射性含量。其中<sup>3</sup>H<sub>2</sub>O的吸收小于1.56µL-equ/cm<sup>2</sup>的皮肤样本视为可接受。

[0653] 即将给药之前, 使用具有80µg/mL庆大霉素的蒸馏去离子水 (ddH<sub>2</sub>O) 的新鲜溶液来替换储存溶液。从弗兰兹池移除烟囱状物以允许完全接近皮肤的表皮表面。将测试制剂在30±2°C的受控温度下轻微加温并在所维持的温度下平衡约2小时, 然后给药。

[0654] 将产物施用至相同供体皮肤的5个重复切片。使用容积式移液管来实施给药, 该移液管设定为递送5µL制剂/cm<sup>2</sup>或 (若对移液管的黏度不足) 以重量计 (5mg/cm<sup>2</sup>)。

[0655] 结果:

[0656] 对于Z3和Z6, 经48小时穿过人类尸体皮肤的总经皮渗透提供于以下:

[0657] 经48小时渗透穿过人类尸体皮肤至接收介质中的克瑞沙硼的平均累积量 (µg/cm<sup>2</sup>)

[0658]

	Z3	Z6
平均值± SD N=2个供体, 每个供体5个重复。	68.047± 8.15 µg/cm <sup>2</sup>	82.212± 5.18 µg/cm <sup>2</sup>

[0659] Z6的穿过皮肤的克瑞沙硼的通量令人惊讶地大于Z3。

[0660] 实施例6

[0661] 物理稳定性离心应力测试

[0662] 药物制剂Z5含有以下成分:

组分	Z5% w/w
[0663] 克瑞沙硼	2.00
丙二醇	8.91

[0664] 硼酸	0.10
纯化水	0.09
丁基化羟基甲苯	0.10
甘油单酯和甘油二酯, 90%甘油单酯	7.00
石蜡	5.00
白矿脂	76.80

[0665] 且如以上实施例1中所述来制备,但其中在步骤2A中添加硼酸和水而非EDTA。

[0666] 药物制剂Z6含有以下成分:

组分	Z6% w/w
克瑞沙硼	2.00
丙二醇	8.91
硼酸	0.10
纯化水	0.09
丁基化羟基甲苯	0.10
甘油单酯和甘油二酯, 40-55%甘油单酯	7.00
石蜡	5.00
白矿脂	76.80

[0667] 且如上文对Z5所述来制备。

[0669] 通过离心来测试Z5和Z6的物理稳定性。将各软膏剂的样品置于15mL低密度聚乙烯离心管中。样品大小是约10mL/离心管。将样品在25°C/60%RH烘箱中平衡约1小时,然后离心。将管置于Beckman Coulter Allegra 6R Series Centrifuge中并在2890rpm下旋转。在旋转1.5小时后,测量内部体积分离的百分比。

[0670] 通过测量分离相高度来测定物理分离的材料体积且使用图1中所提供方程来计算体积。然后将分离相体积除以总软膏剂体积来计算分离的总样品百分比。

[0671] Z6测得0%内部体积分离,而Z5测得1.4%内部体积分离。然后再将软膏剂旋转1.5小时(总共3.0小时),且再次测量内部体积分离的百分比。Z6测得0%内部体积分离,而Z5测得1.5%内部体积分离。

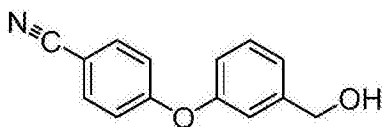
[0672] 使用其中甘油单酯百分比在40-55%的甘油单酯和甘油二酯(MDG)的软膏剂制剂的物理稳定性高于使用其中甘油单酯百分比是至少90%的甘油单酯和甘油二酯(MDG)的软膏剂制剂。

[0673] 实施例7

[0674] 降解物减少测试:

[0675] 已观察并监测稳定性批次中的杂质,包括杂质1,据信其为克瑞沙硼的稳定性质子去硼化产物。

[0676] 杂质1:



[0677]

[0678] 使用核磁共振光谱(NMR)、质谱(MS)来表征杂质1且针对标准品确认高效液相(HPLC)的保留时间。基于NMR数据的杂质1的H和C位置指定列示于表2中。

[0679] 表2:杂质1的<sup>1</sup>H NMR及<sup>13</sup>C NMR指定

位置 <sup>a</sup>	$\delta^1\text{H}$ (ppm)	多重性 $J_{\text{HH}}$ (Hz)	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)
1	—	—	105.02
2	7.84	d,	134.63
3	7.08	m	118.04
4	—	—	161.16
5	7.08	m	118.04

[0680]

	6	7.84	d,	134.63
	7	7.00	dd, 7.9, 2.4	118.37
	8	7.41	明显t, 7.8	130.08
	9	7.21	d,	122.96
[0681]	10	—	—	145.57
	11	7.08	m	117.79
	12	—	—	154.44
	13	4.52	d,	69.26
	14	5.28	t, 5.8	—
	15	—	—	118.73

[0682] d, 双重峰; dd, 双组双重峰; m, 多重峰; t, 三重峰。

[0683] a, 通过扩展NMR (gCOSY、NOESY 1D、gHSQC和gHMBC) 来确认位置指定。

[0684] 基于稳定性数据, FDA对于杂质1的建议的接受标准是不多于2.0%克瑞沙硼标记强度。观察到杂质1水平随时间增加, 对于主要和支持稳定性批次(primary and supporting stability lots) 在长期(25°C, 60%相对湿度) 和加速(40°C, 75%相对湿度) 储存条件下分别高达1.2%标记强度和1.4%标记强度。

[0685] 因此, 最小化克瑞沙硼的降解量是制剂的目标。

[0686] 具有不同类型和量的稳定剂的药物制剂(Z、Z6、Z7、Z8、Z9和Z10) 对于其减少杂质1的量的能力进行测试。

[0687] 本文描述Z和Z6的组成。2%软膏剂制剂Z7、Z8、Z9和Z10具有以下组分且是根据本文所述方法生产:

[0688]

组分	Z7%w/w	Z8%w/w	Z9%w/w	Z10%w/w
克瑞沙硼	2.000	2.000	2.000	2.000
丙二醇	9.000	9.000	9.000	9.000
丁基化羟基甲苯	0.100	0.100	0.100	0.100
甘油单酯和甘油二酯	7.000	7.000	7.000	7.000
石蜡	5.000	5.000	5.000	5.000
白矿脂	76.8976	76.9810	76.855	76.900
依地酸钙二钠	0.0024	0.0090	0.0450	0.0000

[0689] 总而言之, 这些制剂含有以下类型和量的稳定剂。

[0690] Z6: 稳定剂: 硼酸; 水 量: 0.1%w/w; 0.09%w/w

[0691] Z7: 稳定剂: 依地酸钙二钠 量: 0.0024%w/w

[0692] Z8: 稳定剂: 依地酸钙二钠 量: 0.0090%w/w

[0693] Z9: 稳定剂: 依地酸钙二钠 量: 0.0450%w/w

[0694] Z10: 稳定剂: 无

[0695] Z: 稳定剂: 依地酸钙二钠 量: 0.0035%w/w

[0696] 分析杂质1的分析方法:

[0697] 使用反相HPLC方法使用BDS Hypersil C18柱(150×4.6mm, 5微米) 和1.0mL/min流速, 10μL注射体积, 在254nm下使用UV检测来分析含克瑞沙硼的软膏剂。流动相(梯度) 描述于以下:

[0698] 流动相A: 0.1%磷酸溶液/乙腈95%/5% (v/v)

[0699] 流动相B:0.1%磷酸溶液/乙腈5%/95% (v/v)

[0700] 对局部药物制剂进行化学稳定性测试,具有下表5中的结果:

[0701] 表5:在各种条件下稳定剂对软膏剂中杂质1形成的效果

[0702] 杂质1 (%)

[0703] 时间

(月)	Z6	Z7	Z8	Z9	Z10
0	0.07	0.12			ND
40°C/75% RH					
1	0.31	0.16	0.18	0.27	0.35
3	0.88	0.53	0.64	0.88	1.13
6	1.73	1.07	1.25	1.63	2.08

[0705] 25°C/60%RH

1 0.07 0.03 0.04 0.06 0.08

[0706] 3 0.14 0.09 0.10 0.15 0.17

6 0.25 0.18 0.20 0.29 0.30

[0707] ND,未检测;RH,相对湿度。

[0708] 表5表明在这些所列举制剂中,不具有稳定剂的制剂Z10展现最高杂质1水平。在24ppm EDTA (Z7) 和90ppm EDTA (Z8) 水平下观察到最大稳定效果。

[0709] 另外对Z6、Z7和Z进行稳定性测试并呈现于表6中:

[0710] 表6:在各种条件下稳定剂对软膏剂中杂质1形成的效果

[0711] 杂质1 (%)

[0712] 时间

(月)	Z6	Z7	Z
0	0.12	0.12	ND
40°C/75% RH			
1	0.69	0.49	0.21
3	1.6	1.0	0.62
6	2.5	1.6	1.2

[0713] 25°C/60% RH

1 0.22 0.19 0.07

3 0.46 0.35 0.12

6 0.66 0.54 0.25

9 0.82 0.74 0.29

12 1.1 0.89 0.37

18 1.7 1.2 0.54

24 2.0 1.6 0.73

[0714] ND,未检测;RH,相对湿度。

[0715] 这些测试表明使用药物制剂Z可出现比制剂Z6和Z7更低量的杂质1。

[0716] 实施例8

[0717] 在轻度至中度特应性皮炎 (AD) 的治疗中Z和Y的安全性和效力

[0718] 试验的目的是测定在儿童、青少年和成人 (2岁及以上) 的轻度至中度特应性皮炎 (AD) 治疗中,每天施用两次 (BID) 的Z相比于Y的安全性及效力。Z的组成是:

[0719]

组分	Z%w/w
克瑞沙硼	2.000

丙二醇	9.000
丁基化羟基甲苯	0.100
甘油单酯和甘油二酯	7.000
石蜡	5.000
白矿脂	76.8965
依地酸钙二钠	0.0035

[0720] Y的组成是：

[0721]

组分	Y%w/w
丙二醇	9.000
丁基化羟基甲苯	0.100
甘油单酯和甘油二酯	7.000
石蜡	5.000
白矿脂	78.8965
依地酸钙二钠	0.0035

[0722] 在美国实施两个多中心双盲赋形剂对照研究，每一研究入组超过750名患者。入组的患者为2岁及以上，患有轻度至中度特应性皮炎，患处>5%体表面积。患者以2:1 (Z:Y) 随机化且每天治疗两次持续28天。

[0723] 主要效力终点是定义为在第29天根据研究者静态总体评价 (Investigator's Static Global Assessment, ISGA) 实现“完全 (Clear)” (0) 或“几乎完全” (1) 状态且从基线改善2级或更多级。

[0724] 次要效力终点是定义为在第29天根据研究者静态总体评价 (ISGA) 实现“完全” (0) 或“几乎完全” (1) 状态，不考虑从基线的改善。

[0725] 在一个试验中，503名患者接收Z而256名接收Y。那些接收Z的平均年龄是12岁，且在2岁至65岁范围内。那些接收Y的平均年龄是12.4岁，且在2岁至63岁范围内。39.0%的那些接收Z的具有“轻度” (2) 的基线ISGA，而61.0%的那些接收Z的具有“中度” (3) 的基线ISGA。36.3%的那些接收Y的具有“轻度” (2) 的基线ISGA，而63.7%的那些接收Y的具有“中度” (3) 的基线ISGA。那些接收Z的患有特应性皮炎的体表面积的平均值%是18.8%，且是5%至95%。那些接收Y的患有特应性皮炎的体表面积的平均值%是18.6%，且是5%至90%。

[0726] 从此试验，32.8%的那些接收Z的实现主要终点，而25.4%的那些接收Y的实现主要终点。51.7%的那些接收Z的实现次要终点，而40.6%的那些接收Y的实现次要终点。

[0727] 在另一试验中，513名患者接收Z而250名接收Y。那些接收Z的平均年龄是12.6岁，且在2岁至79岁范围内。那些接收Y的平均年龄是11.8岁，且在2岁至79岁范围内。38.4%的那些接收Z的具有“轻度” (2) 的基线ISGA，而61.6%的那些接收Z的具有“中度” (3) 的基线ISGA。40.0%的那些接收Y的具有“中度” (2) 的基线ISGA，而60.0%的那些接收Y的具有“中度” (3) 的基线ISGA。那些接收Z的患有特应性皮炎的体表面积的平均值%是17.9%，且是5%至95%。那些接收Y的患有特应性皮炎的体表面积的平均值%是17.7%，且是5%至90%。

[0728] 从此试验,31.4%的那些接收Z的实现主要终点,而18.0%的那些接收Y的实现主要终点。48.5%的那些接收Z的实现次要终点,而29.7%的那些接收Y的实现次要终点。

[0729] 应理解,本文所述实施例和实施方案仅用于说明性目的,且本领域技术人员会提出根据其的各种修改或改变且各种修改或改变应包括在本申请的精神和范围和所附权利要求的范围内。出于所有目的,本文所引用的所有出版物、专利和专利申请的全部内容援引加入本文。

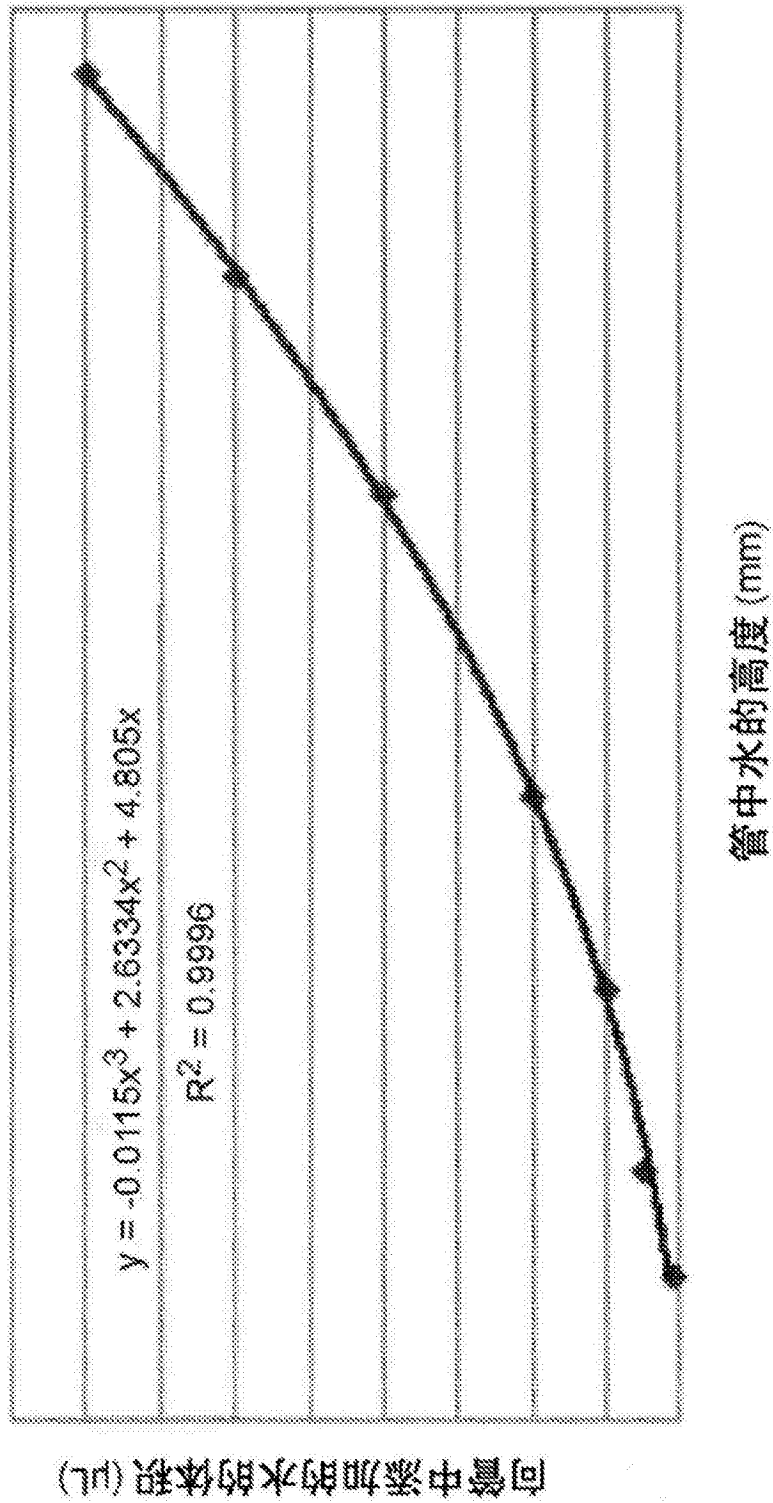


图1

形式1克瑞沙硼的粉末x射线光谱

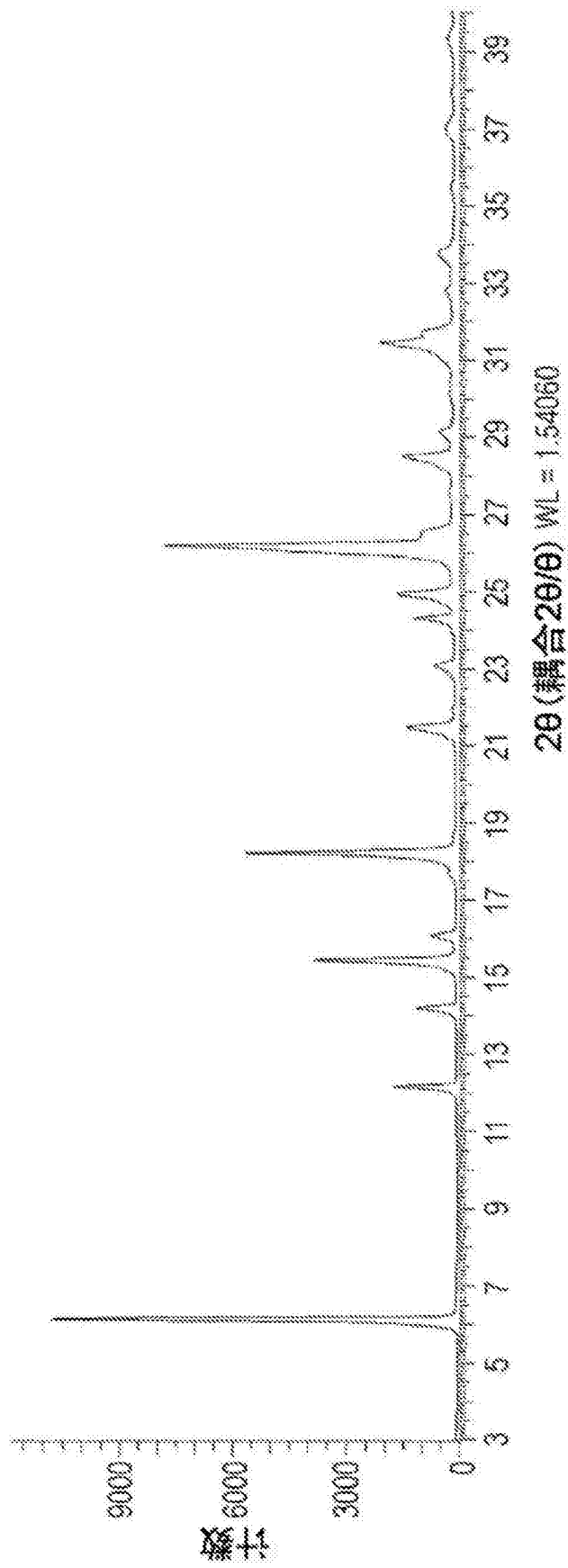


图2

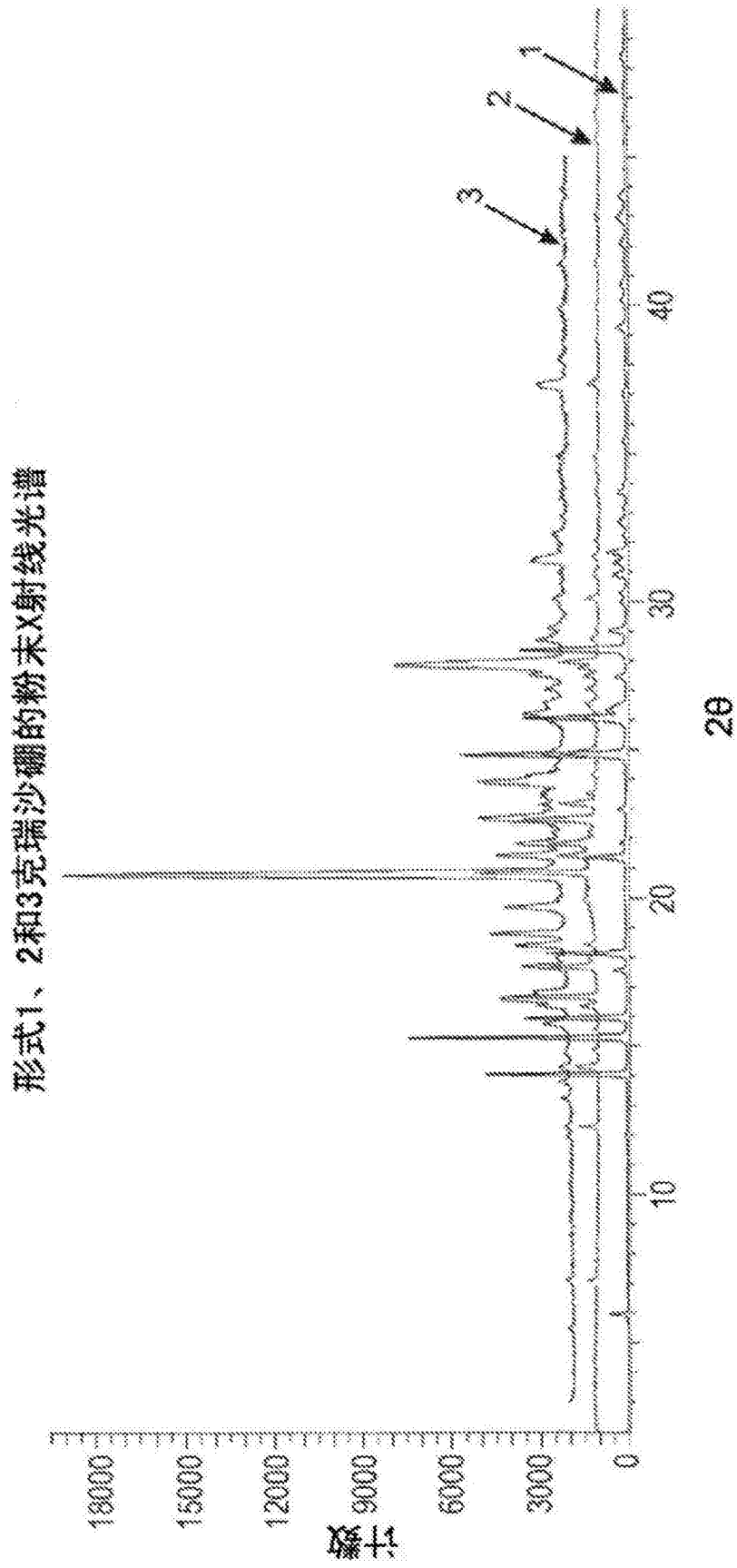


图3

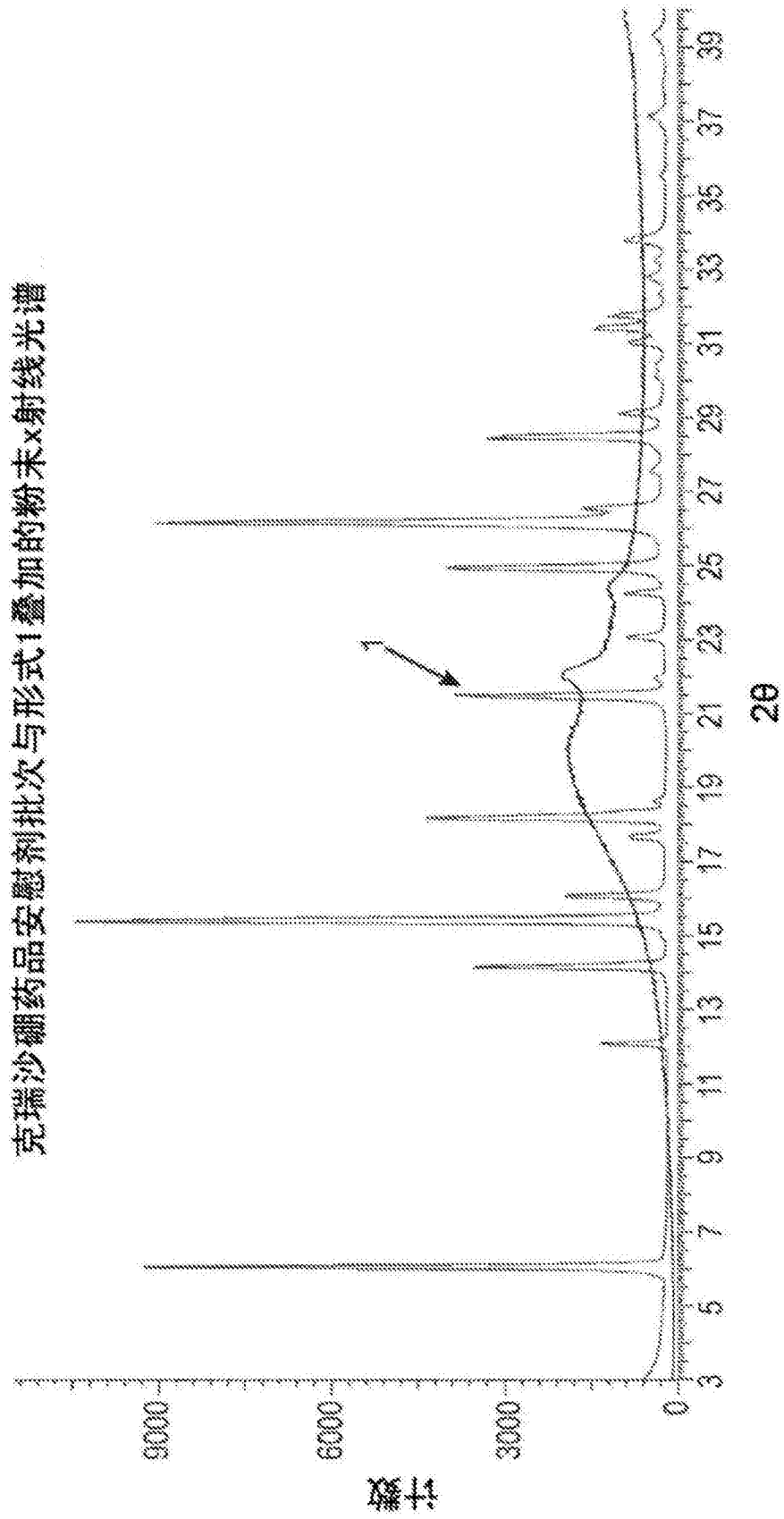


图4