



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103209690 A

(43) 申请公布日 2013. 07. 17

(21) 申请号 201180042062. 3

A61K 31/4174(2006. 01)

(22) 申请日 2011. 06. 29

A61K 8/49(2006. 01)

(30) 优先权数据

A61Q 17/04(2006. 01)

61/344, 334 2010. 06. 30 US

A61P 35/00(2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

2013. 02. 28

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2011/060938 2011. 06. 29

(87) PCT申请的公布数据

W02012/001064 EN 2012. 01. 05

(71) 申请人 盖尔德马研究及发展公司

地址 法国比奥

(72) 发明人 G·布维耶 M·J·利奥尼

M·格莱伯

(74) 专利代理机构 北京戈程知识产权代理有限公司
11314

代理人 程伟

(51) Int. Cl.

A61K 31/137(2006. 01)

权利要求书2页 说明书18页 附图4页

(54) 发明名称

α 肾上腺素能受体激动剂用于预防或治疗皮肤肿瘤的用途

(57) 摘要

本发明涉及防止受试者中皮肤肿瘤形成或抑制受试者中已存在的皮肤肿瘤发展的方法、组合物和产品。所述方法涉及向受试者施用含有 α 肾上腺素能受体激动剂例如溴莫尼定的组合物。

1. 一种预防受试者皮肤肿瘤形成的方法,其包含向所述受试者施用包含有效量的 α 肾上腺素能受体激动剂和药学上可接受的载体的组合物。
2. 一种抑制受试者已存在的皮肤肿瘤发展的方法,其包含向所述受试者施用包含治疗有效量的 α 肾上腺素能受体激动剂和药学上可接受的载体的组合物。
3. 一种诱导皮肤肿瘤细胞死亡或抑制皮肤肿瘤细胞生长方法,其包含使所述皮肤肿瘤细胞与包含足量的 α 肾上腺素能受体激动剂接触以诱导所述皮肤肿瘤细胞死亡或抑制所述皮肤肿瘤细胞生长。
4. 一种保护受试者皮肤、嘴唇、或头皮对抗 UV 辐射的损伤效应的方法,其包含向所述受试者施用包含安全有效量的 α 肾上腺素能受体激动剂的组合物。
5. 一种将受试者的皮肤晒黑的方法,其包含向所述受试者施用包含安全有效量的 α 肾上腺素能受体激动剂的组合物。
6. 根据权利要求 1-5 任一项所述的方法,其中所述 α 肾上腺素能受体激动剂为 $\alpha 1$ 肾上腺素能受体激动剂,所述 $\alpha 1$ 肾上腺素能受体激动剂选自羟甲唑啉、四氢唑啉、萘甲唑啉、赛洛唑啉、苯肾上腺素、甲氧胺、甲苯叔丁胺、间羟胺、脱甘氨酸米多君,及其前药米多君。
7. 根据权利要求 6 任一项所述的方法,其中所述组合物包含按重量计约 0.01% 至约 5% 的 $\alpha 1$ 肾上腺素能受体激动剂。
8. 根据权利要求 7 所述的方法,其中所述组合物包含按重量计约 0.1% 至约 2% 的 $\alpha 1$ 肾上腺素能受体激动剂。
9. 根据权利要求 6 所述的方法,其中通过外部、表皮、经皮、皮下、或肌肉内递送的途径向受试者施用所述组合物。
10. 根据权利要求 9 所述的方法,其中通过皮下递送于需要这种施用的皮肤区域向受试者施用所述组合物。
11. 根据权利要求 9 所述的方法,其中通过外部施用于需要这种施用的皮肤上向受试者施用所述组合物。
12. 根据权利要求 1-3 任一项所述的方法,其中所述皮肤肿瘤选自乳头状瘤、光化性角化病、基底细胞癌、鳞状细胞癌、角化棘皮瘤、黑色素瘤、肉瘤和淋巴瘤。
13. 根据权利要求 1 或 2 所述的方法,其进一步包含向所述受试者施用另一种用于预防或治疗皮肤肿瘤的治疗或活性成分。
14. 一种化妆品,其包含:
 - (1) 包含安全有效量的 α 肾上腺素能受体激动剂的外用组合物;和
 - (2) 关于将所述外用组合物施加到受试者的皮肤、嘴唇、或头皮以对抗 UV 辐射的损伤效应的说明。
15. 根据权利要求 14 所述的化妆品,其中所述外用组合物进一步包含安全有效量的防晒剂。
16. 一种将受试者皮肤晒黑的外用组合物,其包含
 - (1) 安全有效量的 α 肾上腺素能受体激动剂,和
 - (2) 安全量的晒黑剂。
17. 根据权利要求 16 所述的外用组合物,其中所述晒黑剂选自酪氨酸、核黄素、水解胶

原蛋白、及其组合。

18. 根据权利要求 14 所述的化妆品或根据权利要求 16 所述的外用组合物,其中所述 α 肾上腺素能受体激动剂为 α 1 肾上腺素能受体激动剂,所述 α 1 肾上腺素能受体激动剂选自羟甲唑啉、四氢唑啉、萘甲唑啉、赛洛唑啉、苯肾上腺素、甲氧胺、甲苯叔丁胺、间羟胺、脱甘氨酸米多君,及其前药米多君。

19. 根据权利要求 18 所述的组合物,其中所述组合物包含按重量计约 0.01% 至约 5% 的 α 1 肾上腺素能受体激动剂。

20. 根据权利要求 18 所述的组合物,其中所述组合物包含按重量计约 0.1% 至约 2% 的 α 1 肾上腺素能受体激动剂。

α 肾上腺素能受体激动剂用于预防或治疗皮肤肿瘤的用 途

背景技术

[0001] UV 辐射已被证明是一系列皮肤损伤(从过早老化到美国所有癌症中最普遍的皮肤癌)的原因。皮肤癌是一种恶性的表皮 / 真皮肿瘤,即它具有不受控制的生长性,侵入附近组织,并且如果不及时治疗,可能会蔓延至整个身体,转移并最终杀死宿主。基底细胞和鳞状细胞癌占皮肤癌病例的大多数。因皮肤癌死亡的首要原因是恶性黑色素瘤。据估计,20% 的美国人口在其生命周期中将发展成皮肤癌。

[0002] 除了皮肤癌之外,也存在良性皮肤肿瘤和前恶性(pre-malignant)皮肤肿瘤。良性皮肤肿瘤不会转化成皮肤癌。良性皮肤肿瘤的实例包括,但不限于,痣、脂溢性角化病、皮肤标记(acrochordons)(也称为皮赘(skin tags))、表皮样囊肿或皮脂腺囊肿和皮肤纤维瘤。前恶性皮肤肿瘤是一个密闭的团块,其不侵入周围组织,因此尚未被定义为癌性的(cancerous)。然而,随着时间的推移,它们能够去分化并变为恶性。前恶性癌症的一种常见形式是原位癌,其中细胞是瘤性的(neoplastic)并且继续繁殖,但不离开其密闭的空间。

[0003] 皮肤肿瘤能够通过各种治疗方法来治疗,如外科手术切除或经由切除、冷冻治疗、电烙术、化学烧灼、以及辐射或外用细胞毒性药物的破坏。如果恶性皮肤肿瘤在早期被发现,治疗通常是有效的。然而,治疗仍然具有侵入性。

[0004] α 肾上腺素能激动剂是一种选择性地刺激 α 肾上腺素能受体的药物。 α -肾上腺素能受体有两个亚类 $\alpha 1$ 和 $\alpha 2$ 。受体激动剂之间的完全选择性很少能实现,一些药物具有部分选择性。

[0005] α 肾上腺素能受体激动剂已被用于治疗一些病症,包括高血压、充血性心脏衰竭、心绞痛、肌肉痉挛、青光眼、腹泻,并且用于抑制阿片类戒断症状(J.P.Heible 和 R.R.Ruffolo, Therapeutic Applications of Agents Interacting with α -Adrenoceptors, Progress in Basic and Clinical Pharmacology Vol.8 的 p.180-206, P.Lomax 和 E.S.Vesell Ed., Karger, 1991)。

[0006] 据报道,采用 α -肾上腺素能受体激动剂(例如,可乐定、羟甲唑啉、右旋美托咪定等)的 α -肾上腺素能受体的活化与人类肿瘤上皮乳腺癌细胞系或小鼠乳腺癌细胞系的增强的增殖有关。参见,例如, Vazquez 等人, Cancer Chemother Pharmacol. 2006Jul;58(1):50-61. Epub2005Nov15; 和 Bruzzone 等人, Br J Pharmacol. 2008Oct;155(4):494-504. Epub2008Jul7。另据报道, $\alpha 2$ -肾上腺素受体拮抗剂育亨宾(yohimbine)抑制胰腺癌细胞的增殖并诱导其凋亡,这表明育亨宾能够用作针对胰腺癌的抗癌药物。Shen 等人, World J Gastroenterol. 2008Apr21;14(15):2358-63。另据报道, $\alpha 2$ -肾上腺素能受体的刺激抑制胆管癌,胆管的癌症。Kanno 等人, Hepatology, 2002, Vol ume35, Issue6(p1329-1340)。目前的文献(然而不是广泛的)的确表明 α -肾上腺素能受体可以在肿瘤形成中发挥作用,并且这些受体的刺激或拮抗作用能够导致肿瘤组织的增强的生长或者抑制,这取决于底层细胞亚型(underlying cellular sub-type)。

[0007] 需要有改进的非侵入性的方法和组合物,其将有效地预防皮肤肿瘤的形成或减少

皮肤肿瘤的发展,特别是由 UV 辐射诱导的皮肤肿瘤。本发明涉及这样的改进的方法和组合物。

发明内容

[0008] 发明简述

[0009] 令人惊奇地发现,采用 α 肾上腺素能受体激动剂的治疗已经导致暴露于 UV 辐射中的受试者体内皮肤肿瘤形成的显著延迟和皮肤肿瘤生长的显著衰退。

[0010] 在一个一般方面中,本发明的实施方案涉及一种预防受试者体内皮肤肿瘤形成的方法。该方法包含向受试者施用一种组合物,所述组合物包含有效量的 α 肾上腺素能受体激动剂和药学上可接受的载体。

[0011] 在另一个一般方面中,本发明的实施方案涉及一种抑制受试者体内存在的皮肤肿瘤发展的方法,其包含向受试者施用一种组合物,所述组合物包含治疗有效量的 α 肾上腺素能受体激动剂和药学上可接受的载体。

[0012] 在另一个一般方面中,本发明的实施方案涉及一种诱导皮肤肿瘤细胞死亡或抑制其生长的方法,其包含使皮肤肿瘤细胞接触一种组合物,所述组合物分别包含足以诱导皮肤肿瘤细胞死亡或抑制其生长的量的 α 肾上腺素能受体激动剂。

[0013] 在另一个一般方面中,本发明的实施方案涉及一种用于保护受试者的皮肤、嘴唇或头皮以对抗 UV- 辐射的损伤效应的方法。所述方法包含向受试者施用一种组合物,所述组合物包含安全有效量的 α 肾上腺素能受体激动剂。

[0014] 在另一个一般方面中,本发明的实施方案涉及一种晒黑受试者皮肤的方法,其中所述方法包含向受试者施用一种组合物,所述组合物包含安全有效量的 α 肾上腺素能受体激动剂。

[0015] 本发明的另一个方面涉及一种化妆品,其包含:

[0016] (1) 一种外用组合物,其包含安全有效量的 α 肾上腺素能受体激动剂;和

[0017] (2) 关于将所述外用组合物应用到受试者的皮肤、嘴唇或头皮上以对抗 UV- 辐射的损伤效应的说明。

[0018] 本发明的另一个方面涉及一种用于晒黑受试者皮肤的外用组合物,其包含:

[0019] (1) 一种安全有效量的 α 肾上腺素能受体激动剂和;

[0020] (2) 一种安全量的晒黑剂。

[0021] 在下面的公开文本(包括本发明的详细描述及其优选的实施方案和所附权利要求书)中,本发明的其它方面、特征和优点将是显而易见的。

附图说明

[0022] 图 1. 肿瘤发病率的组群比较

具体实施方式

[0023] 发明详述

[0024] 在背景技术和整篇说明书中引用或描述了各种出版物、文章和专利;通过引用其全部内容的方式将这些参考文献中的每一篇并入本文。已经包括在本说明书中的文献、行

为、材料、设备、文章等的讨论的目的在于提供用于本发明的上下文。这样的讨论并不是承认相对于任意公开的或要求保护的发明而言,任意或所有这些因素构成了现有技术的一部分。

[0025] 除非另有定义,本文所使用的所有技术和科学术语具有与本发明所适合的本领域普通技术人员通常所理解的含义相同的含义。否则,本文所使用的某些术语具有在说明书中规定的含义。通过引用将本文所引用的所有专利、公开的专利申请和出版物并入文中,如同在本文中充分阐述一般。必须指出的是,如本文及所附权利要求书中所使用的,单数形式“a”、“an”和“the”包括复数参照物,除非上下文中另有明确规定。

[0026] 如本文所使用,“ α 肾上腺素能受体激动剂”或“ α 肾上腺受体激动剂”是指一种化合物,其结合至并刺激 α 肾上腺素能受体亚类 α 。

[0027] 如本文所使用,化合物的名称旨在涵盖化合物的所有可能存在的化合物的异构体形式(例如,光学异构体、对映异构体、非对映异构体、外消旋体或外消旋体混合物)、酯、前药、代谢物形式或药学上可接受的盐。

[0028] 如本文所使用,短语“药学上可接受的盐”是指那些感兴趣的化合物的盐,其对于哺乳动物的外用而言是安全有效的并且具有所需的生物活性。药学上可接受的盐包括存在于特定化合物中的酸性或碱性基团的盐。药学上可接受的酸加成盐包括,但不限于,盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硝酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、酸式磷酸盐、异烟酸盐、乙酸盐、乳酸盐、水杨酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、泛酸盐、酒石酸氢盐、抗坏血酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、gentisinate (无中译文)、富马酸盐、葡糖酸盐、glucaronate (无中译文)、蔗糖酸盐、甲酸盐、苯甲酸盐、谷氨酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐和双羟萘酸盐(即,1,1'-亚甲基-双-(2-羟基-3-萘酸盐))。在本发明中所使用的某些化合物能够与各种氨基酸形成药学上可接受的盐。合适的碱式盐包括,但不限于,铝盐、钙盐、锂盐、镁盐、钾盐、钠盐、锌盐和二乙醇胺盐。有关药学上可接受的盐的综述参见 BERGE 等人,66J. PHARM. SCI. 1-19(1977),通过引用将其并入本文。

[0029] 如本文所使用,术语“水合物”是指感兴趣的化合物或其药学上可接受的盐,其进一步包括通过非共价分子间力结合至其的化学计量量或非化学计量量的水。

[0030] 在本发明的一个实施方案中, α 肾上腺素能受体激动剂包括,但不限于, $\alpha 1$ 肾上腺素能受体激动剂,如羟甲唑啉、四氢唑啉、萘甲唑啉、丁苄唑啉和 Goodman 和 Gilman 的 The Pharmacological Basis of Therapeutics, 第十版,由 Hardman J 和 Limbird L. 编辑, New York, N. Y., McGraw-Hill, 2001 的第 6 和第 10 章中讨论的 $\alpha 1$ -肾上腺受体激动剂,通过引用将其并入文中,如同在本文中充分阐述一般,并且特别是苯肾上腺素、甲氧明、美芬丁胺、间羟胺、脱甘氨酸米多君及其前药米多君。

[0031] 最优选的 $\alpha 1$ 肾上腺素能受体激动剂是苯肾上腺素和羟甲唑啉及其药学上可接受的盐。

[0032] 根据本发明, α 肾上腺素能受体激动剂能够通过外用、表皮(epicutaneous)、经皮、皮下或肌肉递送的途径施用于受试者。在一个优选的实施方案中,通过皮下递送或皮肤上的外部应用, α 肾上腺素能受体激动剂被递送至肿瘤位点或遭受 UV 损伤的皮肤区域。

[0033] 如本文所使用,“外部应用(topical application)”和“外部应用(topically applying)”是指在需要治疗的皮肤上直接涂抹或分散,例如,通过使用手或给药器

(applicator)。

[0034] 如本文所使用,“皮下递送”是指直接沉积在皮肤中或皮肤下面,或者在皮下脂肪层中,其通过使用给药器如针、多针矩阵(multi-needle array)、能够皮下递送的基于能量的递送系统、能够皮下递送的基于压力的递送系统、能够皮下递送的无针(needleless)递送系统,或者类似的医疗器械。

[0035] 如本文所使用,“皮肤肿瘤”包括皮肤癌、良性皮肤肿瘤和前恶性皮肤肿瘤。皮肤癌包括,但不限于,基底细胞癌和鳞状细胞癌以及恶性黑色素瘤。良性皮肤肿瘤的实例包括,但不限于,痣、脂溢性角化病、皮肤标记(也称为皮赘)、表皮样囊肿或皮脂腺囊肿和皮肤纤维瘤。前恶性皮肤肿瘤包括,但不限于原位癌。

[0036] 本发明的一个实施方案涉及一种预防受试者体内皮肤肿瘤形成的方法,其包含给受试者施用一种组合物,所述组合物包含有效量的 α 肾上腺素能受体激动剂和药学上可接受的载体。

[0037] 如本文所使用,“ α 肾上腺素能受体激动剂的有效量”是指足以预防或延缓组织系统(哺乳动物或人类)中皮肤肿瘤形成的 α 肾上腺素能受体激动剂的用量。

[0038] 如本文所使用,术语“受试者”是指将被或已被施用根据本发明的实施方案的化合物或外用制剂的任何哺乳动物,优选人。

[0039] 如本文所使用,术语“组合物”旨在涵盖包含特定量的特定成分的产品,以及直接或间接地源自特定量的特定成分的组的任何产品。

[0040] 如本文所使用,“预防(prevention)”或“预防(preventing)”指的是降低获得皮肤肿瘤的风险。在一个实施方案的优选模式中,特定化合物被作为预防性措施施用于具有皮肤肿瘤易感性的受试者,即使这种疾病的症状是不存在或最小化的。

[0041] 如本文所使用的,“药学上可接受的载体”是指适合于本发明应用而且没有不适当的毒性、不相容性、不稳定性、刺激性、变态反应等的载体。该术语并未旨在限制其所描述的成分。

[0042] 本发明的另一个实施方案涉及一种抑制受试者体内存在的皮肤肿瘤发展的方法,其包含给受试者施用一种组合物,所述组合物包含治疗有效量的 α 肾上腺素能受体激动剂和药学上可接受的载体。

[0043] 如本文所使用,“ α 肾上腺素能受体激动剂的治疗有效量”是指足以预防或延缓组织系统(哺乳动物或人类)中皮肤肿瘤发展的 α 肾上腺素能受体激动剂的用量。

[0044] 本领域技术人员将认识到,在本发明中使用的治疗有效量的 α 肾上腺素能受体激动剂能够随着因素而变化,所述因素如特殊的受试者(例如,年龄、饮食、健康状况等)、暴露于 UV 辐射的程度、寻求治疗或预防的皮肤肿瘤的严重程度和并发症、所使用的制剂等。基于本公开,能够进行标准化程序来评估组合物施用于受试者的效果,从而允许本领域技术人员确定施用于受试者的 α 肾上腺素能受体激动剂的治疗有效量。例如, α 肾上腺素能受体激动剂在预防皮肤肿瘤形成或者预防或延缓皮肤肿瘤发展方面的临床观察到的有益效果。

[0045] 所述临床观察到的有益效果能够是一种情况,当在能够观察到与皮肤肿瘤有关的体征和 / 或症状之后将本发明的组合物施用于受试者时,所述体征和 / 或症状可被预防进一步发展或恶化,或者发展到低于不施用根据本发明的实施方案的特定组合物的程度。

所述临床观察到的有益效果同样能够是,当在能够观察到与皮肤肿瘤有关的体征和 / 或症状之前将本发明的组合物施用至受试者时,所述体征和 / 或症状可被预防发生或者随后发生至低于不施用根据本发明的实施方案的特定组合物的程度。

[0046] 在另一个实施方案中,治疗有效量的 α 肾上腺素能受体激动剂将减少与皮肤肿瘤或与皮肤肿瘤相关的体征和 / 或症状相关的受试者的不适。

[0047] 本发明的方法能够与一种或多种用于预防皮肤肿瘤形成或抑制其发展,或者治疗存在的皮肤肿瘤或与其相关的体征和 / 或症状的其它治疗或药物联合使用。

[0048] 例如,治疗有效量的 α 肾上腺素能受体激动剂能够与用于治疗皮肤肿瘤的疗法,如外科 - 手术刀(surgery-scalpel)、冷冻手术(cryosurgery)、电 - 外科手术(electro-surgery)、化学 - 外科手术(chemo-surgery)、或辐射和细胞毒性剂,如烷基化剂,例如,氮芥、乙烯亚胺、氟尿嘧啶、环磷酰胺;抗代谢物,例如,8-氮杂鸟嘌呤、6-巯基嘌呤、氨基嘌呤、氨甲嘌呤;抗生素,例如,赘瘤霉素、放线菌素、carcinophyrin(无中译文)、丝裂霉素-C、色霉素、博来霉素、长春碱;激素,例如,性激素、肾上腺皮质激素(ACTH)、糖皮质激素;放射性同位素-P32、I131、Co60、Au190;或植物衍生物,如鬼臼树脂、秋水仙素、乳草或相思子(Abrus precatorius)。

[0049] 其它药物或治疗能够与 α 肾上腺素能受体激动剂同时地,或相继地以及在一段时间间隔内施用于受试者,以至于活性成分或药物能够共同发挥作用以治疗或预防皮肤肿瘤和与其相关的体征和 / 或症状。例如,其它药物或治疗和 α 肾上腺素能受体激动剂能够在相同的或单独的制剂中于相同的或不同的时间施用。

[0050] 任何合适的施用途径能够用于递送另外的治疗或药物,其包括但不限于,经口、口腔内、直肠、肠胃外、外用、表皮、经皮、皮下、肌肉、鼻内、舌下、颊部、硬膜内、眼内、呼吸道内或鼻部吸入。

[0051] 本发明的另一个实施方案涉及一种诱导皮肤肿瘤细胞死亡或抑制其生长的方法,其包含使皮肤肿瘤细胞接触一种组合物,所述组合物分别包含足以诱导肿瘤细胞死亡或抑制其生长的量的 α 肾上腺素能受体激动剂。接受治疗的细胞能够是在体外培养物中的细胞,或者是哺乳动物体内的细胞。

[0052] 本发明还涉及一种用于保护受试者的皮肤、嘴唇或头皮以对抗 UV- 辐射的损伤效应的方法,其中所述方法包含给受试者施用包含安全有效量的 α 肾上腺素能受体激动剂的组合物。

[0053] 如本文所使用的, α 肾上腺素能受体激动剂的安全有效量指的是足以保护皮肤对抗 UV- 辐射的损伤效应(特别是 UV- 诱导的皮肤肿瘤),但又足够低以避免严重的副作用的 α 肾上腺素能受体激动剂的用量。 α 肾上腺素能受体激动剂的安全有效量将随着的受试者的年龄、健康状况和环境中的紫外线暴露、治疗的持续时间和性质、特定成分,或所采用的组合物、所使用的特殊的药学上可接受的载体等因素而变化。

[0054] α 肾上腺素能受体激动剂能够与安全有效量的防晒剂一起施用,所述防晒剂吸收或反射日光中的一些 UV 辐射,从而有助于保护皮肤对抗阳光或 UV 损伤。

[0055] 如本文所使用,“安全有效”指的是在应用组合物时,足以提供光保护(photo protection)但又不至于造成任何不可接受的副作用或皮肤反应的防晒剂的用量。该用量随着所选择的防晒剂和所需的防晒系数(SPF)而变化。市售可得的防晒产品具有范围从

2 至 40 或更高的 SPF 值。根据本发明的实施方案,一种外用组合物包含安全和有效防护 UV- 损伤量的 α 2 肾上腺素能受体激动剂,和按重量计大约 1% 至大约 20% 的防晒剂。

[0056] 合适的防晒剂能够以这样一种方式与在本发明中使用的 α 肾上腺素能受体激动剂混合,以至于不发生本质上降低用于预防和 / 或治疗皮肤肿瘤以及光保护的组合物的有效性的相互作用。众多的防晒剂适合于与 α 2 肾上腺素能受体激动剂组合使用,包括,但不限于:对氨基苯甲酸、其盐及其衍生物(乙基、异丁基、甘油基酯;对-二甲氨基苯甲酸);氨茴(即,邻-氨基苯甲酸酯;甲基、薄荷基(menthyl)、苯基、苄基、苯乙基、沉香基(linalyl)、松油基和环己烯基酯);水杨酸酯(戊基、苯基、苄基、薄荷基、甘油基和二丙二醇基酯);肉桂酸衍生物(薄荷基和苄基酯、 α -苯基肉桂腈;丁基肉桂酰丙酮酸盐);二羟基肉桂酸衍生物(伞形酮、甲基伞形酮、甲基乙酰基伞形酮);三羟基-三羟基肉桂酸衍生物(七叶亭、甲基七叶亭、瑞香素,及其糖苷、七叶苷和瑞香苷);碳氢化合物(二苯基丁二烯、芪);二亚苄基丙酮和亚苄基苯乙酮;萘酚磺酸盐(2-萘酚-3,6-二磺酸和 2-萘酚-6,8-二磺酸的钠盐);二羟基萘甲酸及其盐;邻-和对-羟基二苯基二磺酸盐;香豆素衍生物(7-羟基、7-甲基、3-苯基);二唑(2-乙酰基-3-溴吲唑、苯基苯并噁唑、甲基萘并噁唑、各种芳基苯并噁唑);奎宁盐(硫酸氢盐、硫酸盐、氯化物、油酸盐和单宁酸盐);喹啉衍生物(8-羟基喹啉盐、2-苯基喹啉);羟基-或甲氧基-取代的二苯酮;尿酸和紫尿酸;单宁酸及其衍生物(例如,六乙基醚);(丁基卡必基)(6-丙基胡椒基)醚;氢醌;二苯酮(氧苯酮、磺基苯酮、二羟基苯酮、苯并间苯二酚、2,2',4,4'-四羟基二苯甲酮、2,2'-二羟基-4,4'-二甲氧基二苯甲酮、奥塔苯酮;4-异丙基二苯甲酰基甲烷;丁基甲氧基二苯甲酰基甲烷;依托立林;和 4-异丙基-二-苯甲酰基甲烷。参见,例如,Segarin 等人,VIII 章,189 页以及以下等等,Cosmetics Science and Technology。

[0057] 本发明组合物中使用的优选的防晒剂包括,例如,2-乙基己基对甲氧基肉桂酸异戊酯、丁基甲氧基二苯甲酰基甲烷、2-羟基-4-甲氧基二苯甲酮、辛基二甲基对氨基苯甲酸及其混合物。

[0058] 本发明的另一方面涉及一种组合物和一种将受试者的皮肤晒黑的方法,其中所述方法包含向受试者施用含有安全有效量的 α 肾上腺素能受体激动剂的组合物。

[0059] 如本文所使用的,安全有效量的 α 肾上腺素能受体激动剂指足够保护皮肤免受 UV 辐射损伤效应(特别是 UV 诱导的皮肤癌)的 α 肾上腺素能受体激动剂的量,但又是避免严重的副反应的足够低的量。所述安全有效量的 α 肾上腺素能受体激动剂将随着晒黑剂(tanning agent)及其在本文所使用的浓度、受试者暴露于 UV 持续时间和性质、治疗的持续时间和性质、具体成分、或使用的组合物、利用的特殊的药学上可接受的载体等因素而变化。

[0060] α 肾上腺素能受体激动剂可以与安全量的晒黑剂一起施用,晒黑剂为有助于在暴露于自然或人工日光之后增加和 / 或延长皮肤晒黑的试剂。根据本发明的一个实施方案,一种将受试者的皮肤晒黑的外用组合物包含安全有效量的 α 肾上腺素能受体激动剂和安全量的晒黑剂。

[0061] 合适的晒黑剂能够与本发明所使用的 α 肾上腺素能受体激动剂混合,其混合以这样一种方式使得不发生本质上使用于皮肤癌预防和 / 或治疗以及用于皮肤晒黑的组合物的功效降低的相互作用。本发明中可以使用的晒黑剂的例子包括,但不限于,酪氨酸、核

黄素、水解胶原蛋白及其组合。

[0062] 根据本发明实施方案的一个组合物含有有效量的、或治疗有效量的、或安全有效量的 α 肾上腺素能受体激动剂和药学上可接受的载体。

[0063] 基于本公开,所述组合物可以被制备用于各种递送途径,例如外用、表皮、经皮、皮下、或肌肉内递送。在一个优选的实施方案中,所述 α 肾上腺素能受体激动剂被制成皮下用或外用制剂。

[0064] 本发明的一个实施方案涉及一种外用组合物,其包含药学上可接受的载体和治疗有效量的 α 肾上腺素能受体激动剂。用于根据本发明实施方案的具体化合物的外部递送的载体可以是外部施用药物领域中的任何已知的载体,包括但不限于,药学上可接受的溶剂,例如多元醇或水;乳剂(水包油或油包水乳剂),例如霜剂或洗液;微乳;凝胶;软膏;脂质体;粉末;和水性溶液或混悬液。所述药学上可接受的载体包括必需的和惰性的药物赋形剂,其包括但不限于,粘合剂、悬浮剂、润滑剂、调味剂、防腐剂、着色剂和包衣剂。

[0065] 通过根据本领域已知的方法,例如,标准参考文献如:REMINGTON:THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY1577-1591, 1672-1673, 866-885(Alfonso R. Gennaro ed. 19th ed. 1995);Ghosh, T. K.; 等人 TRANSDERMAL AND TOPICAL DRUG DELIVERY SYSTEMS(1997)提供的方法(其以引用的形式并入本文),将药学上可接受的载体与治疗有效量的 α 肾上腺素能受体激动剂混合来制备根据本发明实施方案的外用组合物。

[0066] 在一个实施方案中,本发明的外用组合物是乳剂的形式。乳剂,例如霜剂和洗液,是用于本发明的合适的外用制剂。乳剂是一种分散体系,其含有至少两个不相融合的相,一个相以直径在 $0.1\mu\text{m}$ 至 $100\mu\text{m}$ 范围内的液滴分散在另一个相中。典型地含有乳化剂来增加稳定性。当水是分散相,油是分散介质时,该乳剂被称为油包水乳剂。当油作为液滴分散于整个作为液滴的水相时,该乳剂被称为水包油乳剂。可以用作外用载体的乳剂,例如霜剂和洗液及其制备公开于 REMINGTON:THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY282-291(Alfonso R. Gennaro ed. 19th ed. 1995),其以引用的形式并入本文。

[0067] 在另一个实施方案中,本发明的外用组合物是凝胶形式,例如,双相凝胶或单相凝胶。凝胶是半固体体系,其由小的无机粒子或大的有机分子被液体渗透的混悬液组成。当凝胶团块包含小的离散的粒子的网状物时,其被归类为双相凝胶。单相凝胶由有机大分子均匀分布于整个液体组成,使得在分散的大分子和液体之间不存在明显的界限。用于本发明的合适的凝胶公开于 REMINGTON:THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY1517-1518(Alfonso R. Gennaro ed. 19th ed. 1995),其以引用的形式并入本文。用于本发明的其它的合适的凝胶公开于美国专利号 6,387,383(2002 年 5 月 14 日公布);美国专利号 6,517,847(2003 年 2 月 11 日公布);和美国专利号 6,468,989(2002 年 10 月 22 日公布),其每一专利以引用的形式并入本文。

[0068] 在一个实施方案中,所述外用组合物进一步包含水性凝胶,所述水性凝胶含有水和水胶凝量的药学上可接受的胶凝剂,所述胶凝剂选自卡波姆、甘油聚丙烯酸酯及其混合物,所述外用组合物具有生理学上可接受的 pH。

[0069] 如本文所使用的,“卡波姆”是 USP 指定的各种在水中可分散但不溶的聚合酸。当酸分散体被碱中和则形成澄清的、稳定的凝胶。卡波姆 934P 是生理学惰性的,并且不是原发性刺激物或敏化剂。其它卡波姆包括 910、940、941 和 1342。可以用于根据本发明的实

实施方案的组合物中的聚合物增稠剂(胶凝剂)包括那些本领域技术人员已知的,例如在化妆品和药学工业中频繁使用的亲水的和水醇的胶凝剂。优选地,所述亲水的或水醇的胶凝剂包含“**CARBOPOL[®]**”(B. F. Goodrich, Cleveland, Ohio)、“**HYPAN[®]**”(Kingston Technologies, Dayton, N. J.)、“**NATROSOL[®]**”(Aqualon, Wilmington, Del)、“**KLUCEL[®]**”(Aqualon, Wilmington, Del)或“**STABILEZE[®]**”(ISP Technologies, Wayne, N. J.)。优选地,所述胶凝剂包含根据组合物的重量计约 0.2% 至约 4% 之间。更特别地,优选的“**CARBOPOL[®]**”的组合物重量百分比范围在约 0.5% 至约 2% 之间,而优选的“**NATROSOL[®]**”和“**KLUCEL[®]**”的组合物重量百分比范围在约 0.5% 至约 4% 之间。优选的“**HYPAN[®]**”和“**STABILEZE[®]**”的组合物重量百分比范围均在 0.5% 至约 4% 之间。

[0070] “**CARBOPOL[®]**”是许多的被给予一般被采用的名字卡波姆的交联丙烯酸聚合物之一。这些聚合物溶于水,并且当用苛性材料如氢氧化钠、氢氧化钾、三乙醇胺、或其它胺碱中和后形成澄清的或轻微浑浊的凝胶。“**KLUCEL[®]**”是纤维素聚合物,其分散于水中,并且当完全水合后形成均匀凝胶。其它优选的胶凝聚合物包括羟乙基纤维素、纤维素胶、MVE/MA 癸二烯交联聚合物、PVM/MA 共聚物、或其组合。

[0071] 在另一个优选的实施方案中,本发明的外用组合物是软膏形式。软膏是油质半固体,其含有即使有也是很少数的水。优选地,软膏是烃基的,如蜡、凡士林、或胶凝矿物油。用于本发明的合适的软膏是本领域所熟知的并且公开于 REMINGTON:THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY1585-1591(Alfonso R. Gennaro ed. 19th ed. 1995),其以引用的形式并入本文。

[0072] 在本发明的一个实施方案中,本发明的外用组合物含有霜剂和软膏的至少一种,其每一个含有选自硬脂酸、硬脂醇、鲸蜡醇、甘油、水及其混合物的试剂,并且所述外用组合物具有生理学上可接受的 pH。

[0073] 在另一个实施方案中,本发明的外用组合物是水性溶液或混悬液形式,优选水性溶液。用于本发明的合适的水性外用制剂包括公开于 REMINGTON:THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY1563-1576(Alfonso R. Gennaro ed. 19th ed. 1995)中的那些,其以引用的形式并入本文。其它合适的水性外用载体体系包括公开于美国专利号 5,424,078(1995 年 6 月 13 日公开)、美国专利号 5,736,165(1998 年 4 月 7 日公开)、美国专利号 6,194,415(2001 年 2 月 27 日公开)、美国专利号 6,248,741(2001 年 6 月 19 日公开)、美国专利号 6,465,464(2002 年 10 月 15 日公开)中的那些,这些专利均以引用的形式并入本文。

[0074] 本发明外用制剂的 pH 优选在生理学上可接受的 pH 范围内,例如,在约 5 至约 8 的范围内,更优选在约 5.5 至约 6.5 的范围内。为了稳定 pH,优选含有有效量的缓冲剂。在一个实施方案中,所述缓冲剂以按照制剂的重量百分比约 0.05 至约 1 的量存在于水性外用制剂中。可以根据需要使用酸或碱调节 pH。

[0075] 弹性调节剂(tonicity-adjusting agents)可以包含于本发明的水性外用制剂

中。合适的弹性调节剂的例子包括但不限于氯化钠、氯化钾、甘露醇、右旋糖、甘油和丙二醇。弹性剂的量可以根据制剂所需要的性质而宽泛的变化。在一个实施方案中,所述弹性调节剂以按照制剂重量百分比约 0.5 至约 0.9 的量存在与水性外用制剂中。

[0076] 优选地,本发明的水性外用制剂具有约 15cps 至约 25cps 范围内的粘度。可以通过添加粘度调节剂调节本发明水性溶液的粘度,所述粘度调节剂例如,但不限于,聚乙烯醇、聚维酮、羟丙基甲基纤维素、泊洛沙姆、羧甲基纤维素、或羟乙基纤维素。

[0077] 在一个优选的实施方案中,本发明的水性外用制剂是等渗盐水,其含有防腐剂,例如苯扎氯铵或二氧化氯;粘度调节剂,例如聚乙烯醇;和缓冲体系例如柠檬酸钠和柠檬酸。

[0078] 根据本发明实施方案的外用组合物可以含有药学上可接受的赋形剂,例如列于 REMINGTON:THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY866-885 (Alfonso R. Gennaro ed. 19th ed. 1995; Ghosh, T. K.; 等人 TRANSDERMAL AND TOPICAL DRUG DELIVERY SYSTEMS (1997) 中的那些,其以引用的形式并入本文,所述赋形剂包括但不限于防护剂、吸附剂、缓和剂、润肤剂、防腐剂、抗氧剂、保湿剂、缓冲剂、增溶剂、皮肤渗透剂、和表面活性剂。

[0079] 在一个实施方案中,本发明的外用组合物进一步含有一种或多种选自防腐剂、局部麻醉剂和皮肤湿润剂的试剂。

[0080] 合适的防腐剂包括但不限于,季铵化合物,例如苯扎氯铵、苄索氯铵、溴棕三甲铵、地喹氯铵和西吡氯铵;汞试剂,例如硝酸苯汞、醋酸苯汞、和硫汞撒;醇试剂,例如氯丁醇、苯乙醇和苄醇;抗菌酯,例如对羟基苯甲酸的酯;和其它抗微生物试剂,例如氯己定、氯甲酚、苯甲酸和多粘菌素。

[0081] 根据本发明实施方案的外用组合物可以包含药物或其药学上可接受的盐,例如 α 肾上腺素能受体激动剂,以及任选地一种或多种其它药学活性成分,所述药学活性成分包括但不限于,皮质类固醇和其它抗炎剂,例如倍他米松、双氟拉松、安西奈德、氟轻松、莫米松、氢化可的松、强的松、和曲安西龙;局部麻醉剂和镇痛剂,例如樟脑、薄荷醇、利多卡因和二丁卡因、和丙马卡因;抗真菌剂,例如环匹罗司、氯二甲苯酚、三醋精、硫康唑、制霉菌素、十一碳烯酸、托萘酯、咪康唑、克霉唑、奥昔康唑、灰黄霉素、益康唑、酮康唑、和两性霉素 B; 抗菌剂和抗感染剂,例如莫匹罗星、红霉素、克林霉素、庆大霉素、多粘菌素、杆菌肽、和磺胺嘧啶银;以及防腐剂,例如碘酒、聚维酮-碘、苯扎氯铵、苯甲酸、氯己定、呋喃西林、过氧化苯甲酰、过氧化氢、六氯酚、苯酚、间苯二酚和西吡氯铵。

[0082] 在一个优选的实施方案中,根据本发明实施方案的外用组合物进一步含有二氧化钛(TiO_2),优选地其量为足够掩盖制剂中溴莫尼定或其它有色成分的颜色,但是不能引起皮肤刺激的量。 TiO_2 可以对眼睛引起温和的刺激和发红,因此应该避免眼睛与含有 TiO_2 的外用可施用组合物接触。

[0083] 由经过训练的专业医师根据使用的化合物的活性、特殊的外用制剂的特征、和所治疗或预防的皮肤病学疾病的性质和严重程度确定剂量和给药频率。

[0084] 在本发明的一个实施方案中,所述外用组合物含有按重量计 0.01% 至 5% 的 α 肾上腺素能受体激动剂。例如,所述组合物可以含有按重量计 0.01%、0.05%、0.1%、0.2%、0.3%、0.4%、0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%、1%、2%、3%、4% 或 5% 的 α 肾上腺素能受体激动剂。

[0085] 为了治疗或预防基于本公开的皮肤癌,例如,将本发明的外用组合物以任何本领域熟知的常规方式直接外部应用于暴露于日光的区域或其它受影响的区域,所述本领域熟

知的常规方式例如,通过滴管或给药器涂覆,作为通过气溶胶涂布的薄雾,通过皮肤内或皮肤贴剂,或通过用手指简单地将本发明的制剂分散于受影响的区域。一般地,应用于受影响的皮肤的本发明外用制剂的量在皮肤表面积约 $0.1\text{g}/\text{cm}^2$ 至约 $5\text{g}/\text{cm}^2$,优选皮肤表面积的 $0.2\text{g}/\text{cm}^2$ 至约 $0.5\text{g}/\text{cm}^2$ 。典型地,推荐在治疗期间一天一至四次施用。

[0086] 本发明的另一个实施方案涉及化妆品,其包含:

[0087] (1) 含有安全有效量的 α 肾上腺素能受体激动剂的外用组合物;和

[0088] (2) 关于将外用组合物应用于受试者的皮肤、嘴唇、或头皮以对抗 UV 辐射的损伤效应的说明。

[0089] 如本文所使用的,当用于试剂盒文本时,术语“说明”包括可以用于传达试剂盒指定用途的用法的出版物、记录、图解或任何其它表达媒介。说明可以是例如被贴于试剂盒的容器上或被包含于试剂盒的容器中。

[0090] 所述化妆品可以进一步含有第二种外用组合物,该第二种外用组合物包含安全有效量的防晒剂。

[0091] 所述 α 肾上腺素能受体激动剂和防晒剂可以被制备为包含于一个或两个分开容器中的,相同的或分开的外用组合物,所述容器例如由任何药学上合适的材料制成的滴管、罐、或具有合适的小喷口直径的管,例如伸展翼管(extended tip tube)。

[0092] 本发明的外用制剂可以被填充于或包装于塑料剂瓶或管中。用于包装本发明外用制剂的合适的容器封闭体系为商业可得的,例如,从 Wheaton Plastic Products, 1101 Wheaton Avenue, Millville, N. J. 08332 所购的。

[0093] 优选地,说明与本发明的制剂一起包装,例如小册子或包装标识。标识的说明解释怎样施用本发明的外用制剂、以什么样的量、以及治疗或预防皮肤肿瘤和与其相关的体征和/或症状所需持续的足够的时间。优选地,标识包括剂量和施用说明、外用制剂的组成、临床药理学、抗药性、药代动力学、吸收、生物利用度、和禁忌症。

[0094] 通过引用以下非限定性的实例本发明将更好地被理解,但是本领域技术人员将容易领会这些实例仅用来阐明如权利要求中更加充分描述的本发明。

[0095] 实施例 1

[0096] 水性外用制剂

[0097] 该实施例阐明了可以在本发明中使用的水性外用制剂。

[0098] 第一种水性溶液外用制剂包含:酒石酸溴莫尼定(0.01%至5%w/w);Puriteg (0.005%w/w) (稳定的二氧化氯)作为防腐剂;和非活性成分:硼酸;氯化钙;氯化镁;氯化钾;净化水;硼酸钠;羧甲基纤维素钠;氯化钠;用盐酸和/或氢氧化钠将 pH 调节到 5.6 至 6.6。渗透压是在 250–350mOsmol/kg 的范围内。

[0099] 第二种水性溶液外用制剂包含:酒石酸溴莫尼定(0.2%至2%w/w);苯扎氯铵(0.005%w/w)作为防腐剂;和非活性成分:硼酸;氯化钙;氯化镁;氯化钾;净化水;硼酸钠;羧甲基纤维素钠;氯化钠;用盐酸和/或氢氧化钠将 pH 调节到 5.6 至 6.6。渗透压是在 250–350mOsmol/kg 的范围内。

[0100] 实施例 2

[0101] 霜剂或软膏外用制剂

[0102] 该实施例阐明了可以在本发明中使用的水性外用制剂。

[0103] 在下面表 2 中描述了第一种霜剂外用制剂(亲水性软膏)。

[0104] 表 2

[0105]

成分	重量百分比
羟甲唑啉	0.01%至 5%
硬脂酸	7%
硬脂醇	5% 十六烷醇
2%甘油	10%
十二烷基硫酸钠	1%
尼泊金丙酯	0.05%
尼泊金甲酯	0.25%
依地酸二钠	0.055%
蒸馏水	QS
合计	100%

[0106]

[0107] 为了制备该制剂,将硬脂醇和白凡士林在蒸汽浴上熔化,并加热至大约 75℃。然后加入预先溶解在水中并加热至 75℃的其它成分,并搅拌该混合物,直至其凝结。然后将该混合物在搅拌下冷却,然后加入酒石酸溴莫尼定作为浓缩的溶液。

[0108] 在下面表 3 中描述了一种软膏外用制剂(亲水性软膏)。

[0109] 表 3

[0110]

成分	重量百分比
苯肾上腺素	20 g
胆固醇	30 g
硬脂醇	30 g
白蜡	80 g
白凡士林	820 - 800 g

[0111] 为了制备该制剂,将硬脂醇和白蜡在蒸汽浴上混合在一起。然后加入胆固醇,并搅拌直至其完全溶解。然后加入白凡士林并混合。将该混合物从浴中移走并搅拌直至其凝结。

在连续搅拌下,加入酒石酸溴莫尼定作为浓缩的浆体。

[0112] 实施例 3

[0113] 凝胶外用制剂

[0114] 该实施例阐明了可以在本发明中使用的凝胶外用制剂。

[0115] 在下面表 4 中描述了第一种凝胶制剂。

[0116] 表 4

[0117]

成分	重量%
酒石酸溴莫尼定	0.01 – 5%
尼泊金甲酯 NF	0.15%
尼泊金丙酯 NF	0.03%
羟乙基纤维素 NF	1.25%
依地酸二钠 USP	0.05%
净化水, USP	QS
合计	100%

[0118]

[0119] 在下面表 5 中描述了第二种凝胶制剂。

[0120] 表 5

[0121]

成分	重量%
酒石酸溴莫尼定	0.5%
尼泊金甲酯	0.20%
尼泊金丙酯	0.05%
卡波姆 934P NF	1.0%
氢氧化钠	QS pH 7
净化水, USP	QS
合计	100%

[0122] 将各成分搅拌在一起,并将氢氧化钠水溶液缓慢加至混合物中直至 pH 达到大约 7,并形成凝胶。

[0123] 在下面表 6 中描述了第三种凝胶制剂。

[0124] 表 6

[0125]

成分	重量百分比
酒石酸溴莫尼定	0.1-2%
卡波姆 934P	1.25%
尼泊金甲酯	0.3%
苯氧乙醇	0.4%
甘油	5.5%
10% 二氧化钛	0.625%
丙二醇	5.5%
10%NaOH 溶液	6.5%
DI 水	QS
合计	100%

[0126]

[0127] 在下面表 7 中描述了第四种凝胶制剂。

[0128] 表 7

[0129]

成分	重量%
羟甲唑啉	0.01 - 5%
尼泊金甲酯	0.2%
尼泊金丙酯	0.05%
“CARBOPOL®”	1.0%
三乙醇胺	QS pH 7
水	QS
合计	100%

[0130] 将各组分混合在一起并搅拌。加入三乙醇胺直至 pH 为大约 7。

[0131] 实施例 4

[0132] 泡沫外用制剂

[0133] 该实施例阐明了可以在本发明中使用的泡沫外用制剂。

[0134] 在下面表 8 中描述了第一种泡沫制剂。

[0135] 表 8

[0136]

成分	含量 (重量%)
酒石酸溴莫尼定	0.01 – 5
硬脂酸	4.2
月桂醇聚醚-23	1.4
十二烷基硫酸钠	0.5
三乙醇胺	2.2
丁羟甲苯 (BHT)	0.01
香料	0.5
艾龙 A-31 推进剂	3
水	QS
合计	100

[0137]

[0138] 将水加热至 80–85°C, 之后加入硬脂酸。一旦硬脂酸熔化, 即加入月桂醇聚醚-23, 熔化, 并充分混合。接着, 加入三乙醇胺, 并将所得的组合物充分混合约 30 分钟以形成肥皂。然后, 将得的肥皂冷却至约 65°C, 之后加入十二烷基硫酸钠。然后, 充分混合该组合物。接着, 加入 BHT 和酒石酸溴莫尼定, 随后进行混合。然后, 将所得的组合物冷却至室温, 并加入香料。可以使用常规的技术, 将本产品与艾龙 A-31 推进剂包装在气雾剂中, 并且机械振荡 5 分钟。该产品作为锥形喷雾分散, 该喷雾在皮肤上沉积起一层丰富的泡沫, 该泡沫迅速覆盖了大面积的皮肤, 并且在施用后约 2 分钟内缓解症状。

[0139] 在下面表 9 中描述了第二种泡沫制剂。

[0140] 表 9

[0141]

成分	含量 (重量%)
酒石酸溴莫尼定	0.2-2
水	QS
棕榈酸	2.12
月桂醇聚醚-23	0.93
三乙醇胺 (99%)	1.13
鲸蜡基二甲基硅氧烷共聚醇	0.19
矿物油	0.31
硬脂醇	0.31
月桂酰胺 DEA	0.15
PEG-150 二硬脂酸酯	0.05
咪唑烷基脲	0.0016
尼泊金甲酯	0.0005
尼泊金丙酯	0.00003
冻干芦荟粉	0.0015
香料	0.50
艾龙 A-31 推进剂	3.00
合计	100

[0142]

[0143] 按以下方法制备水相。将水加热到 80℃,之后加入棕榈酸。一旦棕榈酸熔化,即加入月桂醇聚醚-23,熔化,并充分混合。接着,加入三乙醇胺,并将所得的组合物充分混合约 15 分钟以形成肥皂。

[0144] 将硬脂醇、矿物油、月桂酰胺 DEA、鲸蜡基二甲基硅氧烷共聚醇、PEG-150 二硬脂酸酯、和 BHT 混合并在 55℃加热以形成油相。将油相在 80℃与水相合并,并充分混合约 15 分钟。然后,将所得的混合物冷却至室温,并加入咪唑烷基脲、尼泊金甲酯,和尼泊金丙酯,然后充分混合。然后加入酒石酸溴莫尼定,并充分混合。接着,将香料加入,随后进行温和混合。然后将芦荟溶解在化妆水(make-up water)中,并缓慢的搅拌以形成产品制剂,然后可以如对于第一泡沫制剂所述,将形成的产品制剂包装于气雾剂中。

[0145] 该产品作为锥形喷雾分散,该喷雾在皮肤上沉积起一层丰富的泡沫,该泡沫迅速覆盖了大面积的皮肤,并且在施用后约 2 分钟内缓解症状。

[0146] 在下面表 10 中描述了第三种非皂化泡沫制剂。

[0147] 表 10

[0148]

成分	含量（重量%）
酒石酸溴莫尼定	0.4-0.6
乙醇	6
PVM/MA 的乙酯	4
聚二甲基硅氧烷共聚物	0.1
水	QS
PVP/VA 共聚物	1
十二烷基硫酸钠	1
油醇聚醚-20	0.5
椰油酰胺 MEA	0.05
尼泊金甲酯	0.1
氨甲基丙醇	0.53
司拉氯铵	0.05
硬脂醇聚醚-16	0.1
泛醇	0.5
香料	0.5
艾龙 A-46	5
合计	100

[0149]

[0150] 按以下方法制备醇相：将 PVM/MA 共聚物的乙酯溶解在乙醇中，之后加入二甲基聚硅氧烷并充分混合。按以下方法制备水相：将水加热至 65℃，之后加入 PVP/VA 共聚物并充分混合。按以下方法制备油相：将油醇聚醚-20、椰油酰胺 MEA、和硬脂醇聚醚-16 在 60℃ 混合以形成共混物。然后，在 65℃ 将油相加入到水相中，并充分混合。接着，将尼泊金甲酯加至混合物中，随后进行混合，之后加入氨甲基丙醇、司拉氯铵、和泛醇并混合至均匀。将所得的组合物冷却至室温，之后加入醇相并充分混合。然后加入香料，并轻轻混合以形成产品。然后将该产品包装于气雾剂中。

[0151] 该产品作为锥形喷雾分散，该喷雾在皮肤上沉积起一层丰富的泡沫，该泡沫迅速

覆盖了大面积的皮肤,并且在施用后约 2 分钟内缓解症状。

[0152] 实施例 5

[0153] 采用溴莫尼定的光致癌性研究

[0154] 根据表 11 中的设计,采用紫外辐射(UVR)和溴莫尼定凝胶或媒介物处理白化无毛 SKH1-hr 小鼠(36/ 性别 / 组) 40 周。未经处理,进一步观察小鼠 12 周。在每周的周一、周三和周五紫外辐射之前约一小时进行外部治疗,并且在每周的周二和周四紫外辐射之后约一小时进行外部治疗。参见表 11。

[0155] 涉及动物的所有程序在充分认可的动物设施中进行,并且根据预先批准的方案进行。

[0156] 表 11

[0157]

剂量组别	酒石酸溴莫尼定浓度 (%)	施用(μL/小鼠, 在 25 cm ² BSA 上)	施用频率(每周的天数)*	模拟日光的紫外辐射剂量(RBU/周)	治疗或暴露的持续时间(周数)	w/o 治疗或紫外辐射暴露的总周期(周数)
1	媒介物	100	5	600	40	12
2	0.18	100	5	600	40	12
3	1	100	5	600	40	12
4	2	100	5	600	40	12
5	N/A	N/A	N/A	600	40	12
6	N/A	N/A	N/A	1200	40	12

[0158] N/A :不适用

[0159] RBU :罗伯森 - 伯杰单位(紫外辐射有效的测量 ;400RBU 约为在先前未黑化的人皮肤上的一个最小红斑量)

[0160] * 每周的周一、周三和周五 :在试验项目施用之后暴露于紫外辐射约 1 小时。每周的周二和周四 :在试验项目施用之前暴露于紫外辐射约 1 小时。

[0161] 如显示于表 12 中的结果,在 0.18%、1% 和 2% 浓度外部施用溴莫尼定令人惊奇地减缓了皮肤肿瘤损伤的发展。溴莫尼定导致对紫外诱导的皮肤肿瘤形成的剂量依赖性延迟。

[0162] 表 12 对于 ≥ 1mm 的肿瘤的肿瘤发病的组间比较

[0163]

参数	第 1 组 媒介物 + 600 RBU	第 2 组 0.18% + 600 RBU	第 3 组 1% + 600 RBU	第 4 组 2% + 600 RBU	第 5 组 (未治疗) 600 RBU	第 6 组 (未治疗) 1200 RBU
对肿瘤的平均周数 (a) (≥ 1 mm)	40.5	48	>52	>52	40.5	26
肿瘤产量 (b) (≥ 1 mm)	4.57	2.40	0.85	0.49	4.00	7.61

[0164]

[0165] ^a 时间,在该时间二分之一组成员已经获得一个或多个符合条件的肿瘤。

[0166] ^b 每个生还者的平均肿瘤数

[0167] 在平均周数中观察到肿瘤(≥ 1 mm)的延迟。事实上,1%和2%溴莫尼定是如此有效,不到二分之一的组成员在52周的研究期间内获得一个或多个符合条件的肿瘤。在肿瘤产量(≥ 1 mm)中也观察到延迟。相比于媒介物组,0.18%溴莫尼定降低了1.7倍的肿瘤产量,1%溴莫尼定降低了4.7倍的肿瘤产量,和2%溴莫尼定降低了8.1倍的肿瘤产量。这些结果代表了对肿瘤发病的形成的显着延迟。

[0168] 此外,图1显示肿瘤发生率的组间比较。请注意,每个线旁边的数字表示在表11和表12中所示的治疗组的号码。如图1中所示,随着溴莫尼定浓度增加,肿瘤的大小也降低了。这表明,外用溴莫尼定也促进肿瘤消退。

[0169] 本领域的技术人员应当理解,可以对上述实施方案进行变化,而不会脱离本发明广泛的概念。因此,应当了解本发明并不限于所公开的特定实施方案,但它旨在覆盖由所附权利要求书所限定的本发明的精神和范围内的修改。

以周数计的首次可观察到肿瘤的发病率
两性混合

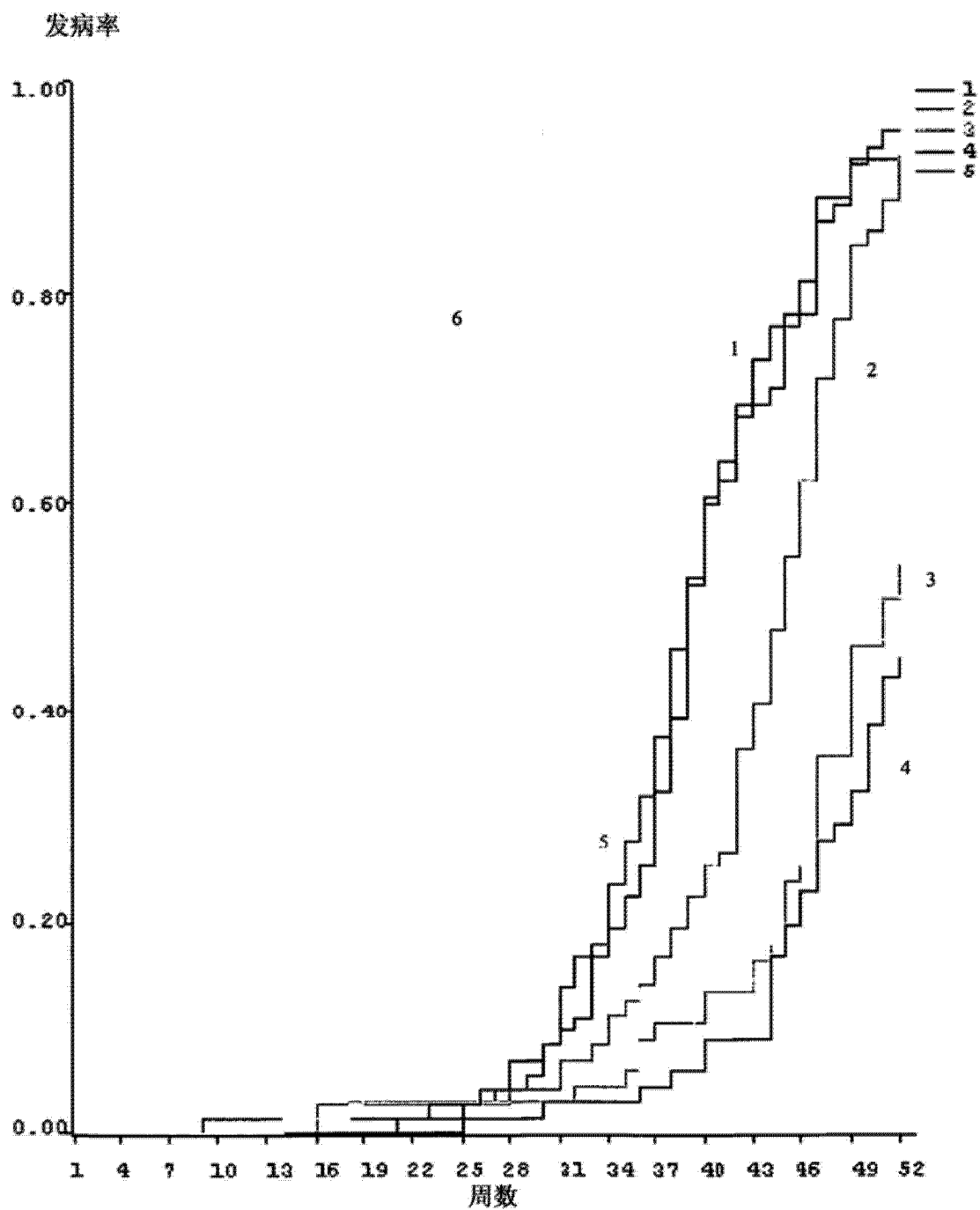


图 1:肿瘤发病率的组群比较

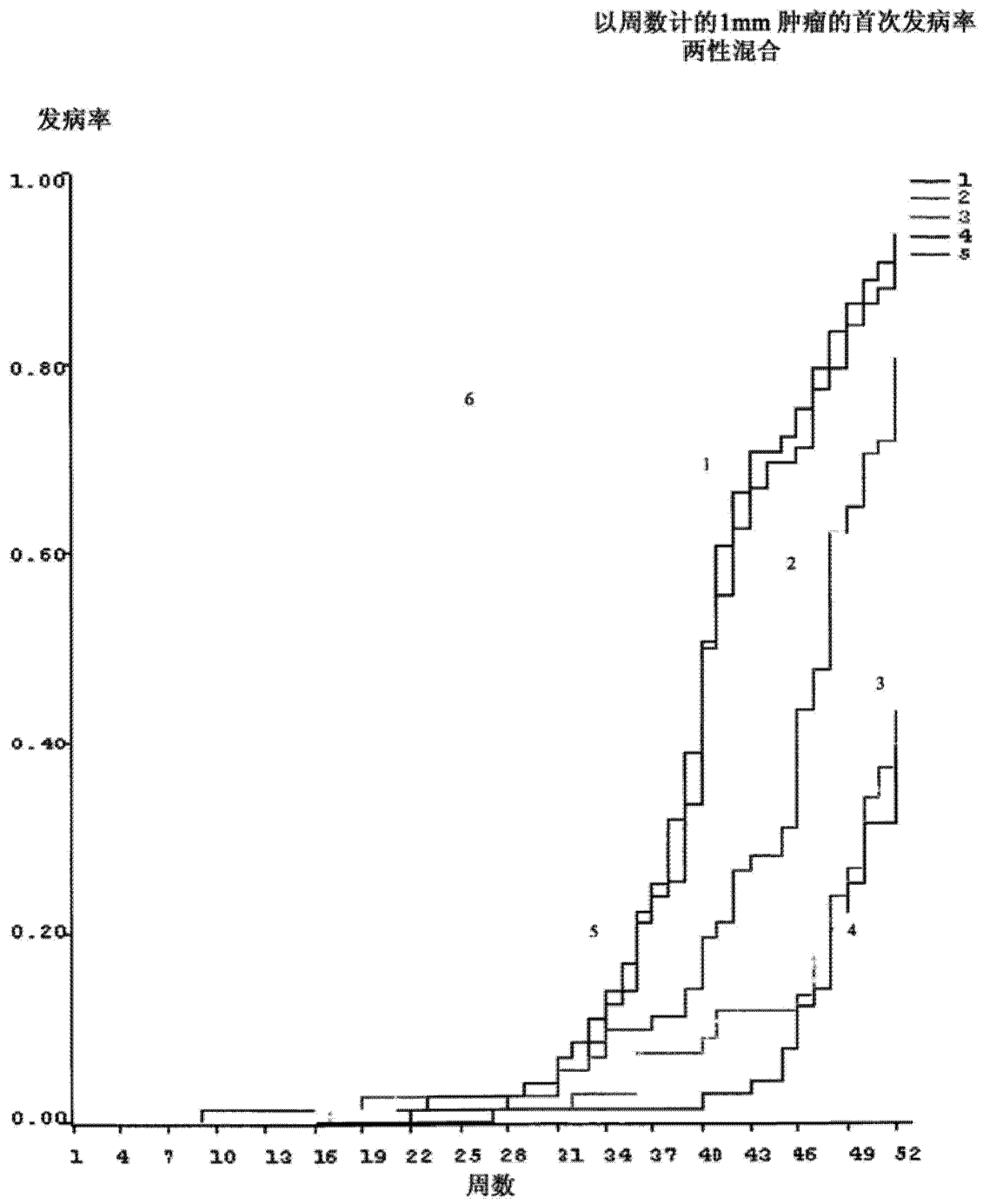


图 2

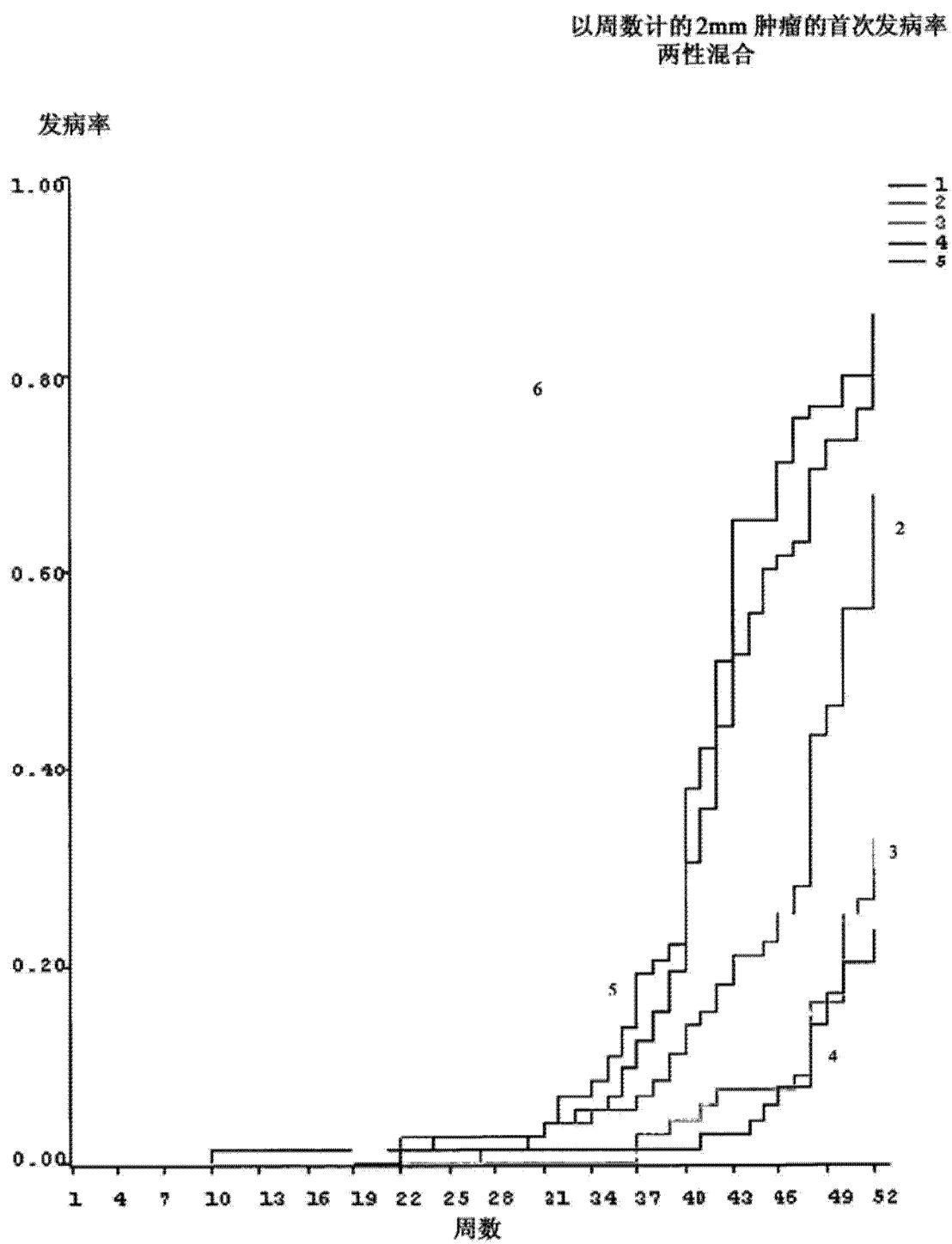


图 3

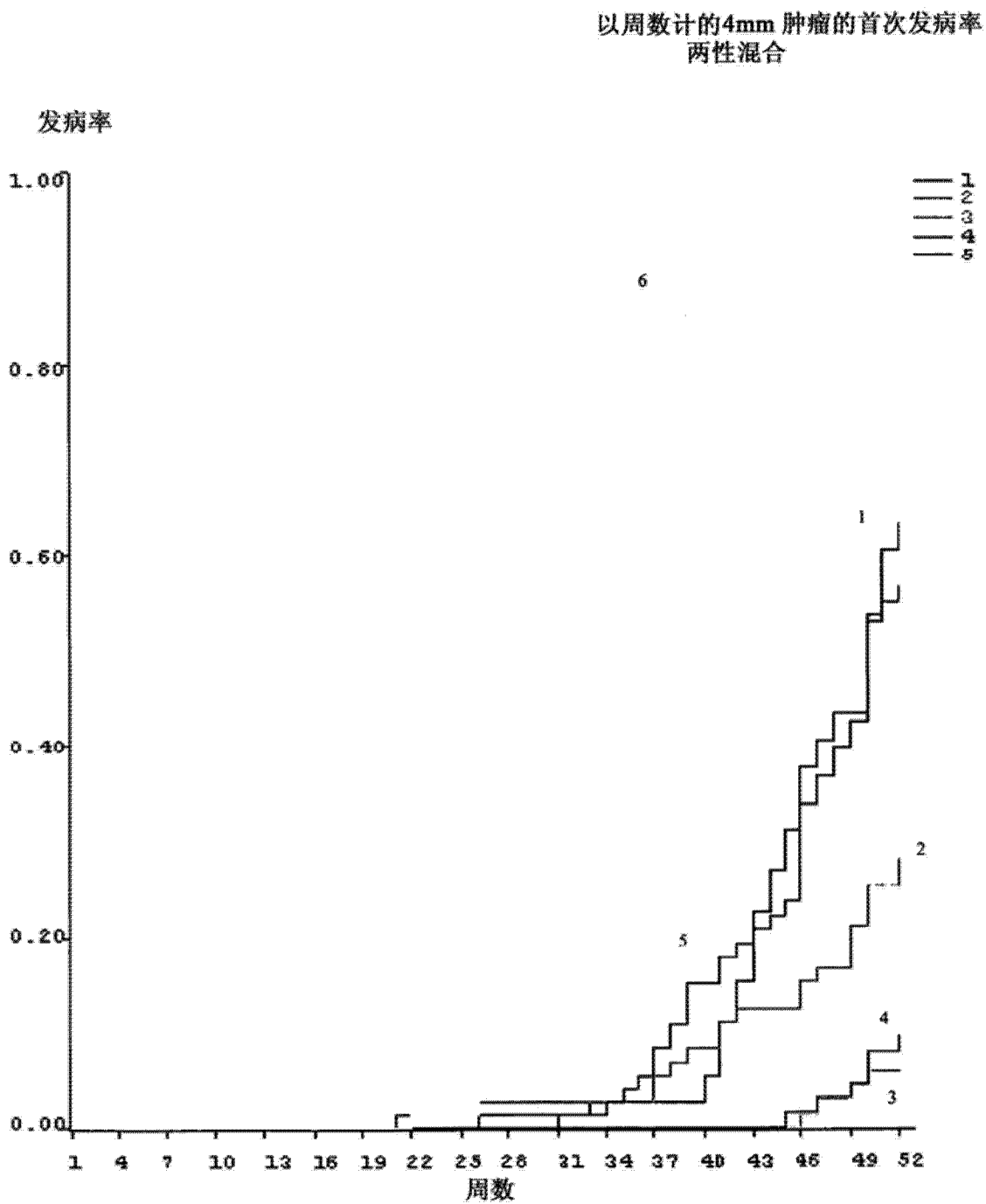


图 4