



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103889416 A

(43) 申请公布日 2014. 06. 25

(21) 申请号 201280051518. 7

A61P 9/00(2006. 01)

(22) 申请日 2012. 10. 15

(30) 优先权数据

61/548, 838 2011. 10. 19 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2014. 04. 18

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2012/002509 2012. 10. 15

(87) PCT国际申请的公布数据

W02013/057580 EN 2013. 04. 25

(71) 申请人 高德美国国际公司

地址 瑞士洛桑

(72) 发明人 沃伦·J·舍雷尔

(74) 专利代理机构 北京康信知识产权代理有限

责任公司 11240

代理人 张英 王玉桂

(51) Int. Cl.

A61K 31/4174(2006. 01)

A61K 31/498(2006. 01)

权利要求书2页 说明书14页

(54) 发明名称

用于治疗毛细血管瘤的方法

(57) 摘要

本发明涉及通过将有效量的一种或多种  $\alpha$ -2 肾上腺素能受体激动剂局部给予至人的皮肤上的毛细血管瘤的部位来治疗在需要其的人中毛细血管瘤的方法。

1. 一种用于在需要其的人中治疗毛细血管瘤的方法,所述方法包括将包含有效量的一种或多种抗毛细血管瘤活性化合物的组合物局部给予至所述人的皮肤上的毛细血管瘤的部位,所述抗毛细血管瘤活性化合物选自赛洛唑啉、肾上腺素、去甲肾上腺素、苯肾上腺素、甲氧明、胍那苄、胍法辛、 $\alpha$ -甲基多巴胺、苯丙胺、哌醋甲酯、洛非西定、莫索尼定、右美托咪定、米伐折醇、溴莫尼定、和羟甲唑啉、它们的药用盐、或者这样的化合物或盐的任意组合组成的组。

2. 根据权利要求1所述的方法,其中,所述一种或多种活性化合物或它们的药用盐选自赛洛唑啉、肾上腺素、去甲肾上腺素、苯肾上腺素、和甲氧明、或者这样的化合物或盐的任意组合组成的组。

3. 根据权利要求1所述的方法,其中,所述一种或多种活性化合物或它们的药用盐选自胍那苄、胍法辛、 $\alpha$ -甲基多巴胺、苯丙胺、哌醋甲酯、洛非西定、莫索尼定、右美托咪定、和米伐折醇、或者这样的化合物或盐的任意组合组成的组。

4. 根据权利要求1所述的方法,其中,所述一种或多种活性化合物或它们的药用盐选自溴莫尼定、羟甲唑啉、或它们的药用盐、或者任何这样的化合物或盐的组合组成的组。

5. 根据权利要求1所述的方法,其中,所述药用盐为溴莫尼定酒石酸盐。

6. 根据权利要求5所述的方法,其中,基于所述组合物的总重量,所述溴莫尼定酒石酸盐以约0.01的最小量和约5%的最大量存在。

7. 根据权利要求1所述的方法,其中,所述药用盐为羟甲唑啉盐酸盐。

8. 根据权利要求7所述的方法,其中,基于所述组合物的总重量,所述羟甲唑啉盐酸盐以约0.01%的最小量和约5%的最大量存在。

9. 根据权利要求1所述的方法,其中,所述组合物中的仅有的抗毛细血管瘤活性化合物为赛洛唑啉、肾上腺素、去甲肾上腺素、苯肾上腺素、甲氧明、胍那苄、胍法辛、 $\alpha$ -甲基多巴胺、苯丙胺、哌醋甲酯、洛非西定、莫索尼定、右美托咪定、米伐折醇、溴莫尼定、羟甲唑啉、它们的药用盐、或者这样的化合物或盐的任意组合。

10. 根据权利要求1所述的方法,其中,用于治疗毛细血管瘤的仅有的药物活性化合物为溴莫尼定或其药用盐,或者羟甲唑啉或其药用盐;或者溴莫尼定或其药用盐和羟甲唑啉或其药用盐的组合。

11. 根据权利要求1所述的方法,其中,所述组合物中任何种类的仅有的药物活性化合物为溴莫尼定或其药用盐,或者羟甲唑啉或其药用盐;或者溴莫尼定或其药用盐或者羟甲唑啉或其药用盐的组合。

12. 根据权利要求1所述的方法,其中,所述组合物还包含选自抗菌剂、驱虫剂、抗氧化剂、类固醇抗炎药、非类固醇抗炎药、抗血管生成剂、和视黄酸的衍生物组成的组中的一种或多种药物活性成分。

13. 根据权利要求1所述的方法,其中,所述组合物还包含芦荟或遮光剂、或者它们的组合。

14. 根据权利要求1所述的方法,其中,所述组合物还包含防腐剂。

15. 根据权利要求1所述的方法,还包括全身给予皮质类固醇。

16. 根据权利要求1所述的方法,还包括皮质类固醇的病变内注射。

17. 根据权利要求1所述的方法,还包括所述毛细血管瘤的放射疗法。

18. 根据权利要求 1 所述的方法,还包括干扰素疗法。
19. 根据权利要求 1 所述的方法,还包括激光疗法。

## 用于治疗毛细血管瘤的方法

[0001] 相关申请的引用

[0002] 本申请要求于 2011 年 10 月 19 日提交的美国临时专利申请序列号 61/548,838 的权益,将其全部内容通过引入并入本文中。

### 背景技术

[0003] 毛细血管瘤,也称为莓样痣、婴幼儿血管瘤、少年型血管瘤、成血管细胞瘤、良性血管内皮瘤、肥大性血管瘤,是儿童中最常见的面部、眼窝和眼部皮肤附属器官肿瘤。据报道在所有不到 1 岁的儿童中,多至 10% 的儿童患有明显的毛细血管瘤。在小于 1000g 的早产儿中,这些病变的发病率甚至更高,达到 23%。毛细血管瘤是由相互交叉的血管组成的良性、浸润性赘生物。它们可以作为小的分离的病变或者可能妨碍视力和 / 或引起弱视的大的难看的肿块存在。

[0004] 毛细血管瘤的自然史包括一系列生物阶段。起初,存在肿瘤快速生长的增殖期,通常在诊断后的前 3-6 个月内开始。在生长几个月后,病变稳定并开始退化过程。大多数自发退化将在 5 岁时发生,然而,该过程可以持续至 10 岁末期。

[0005] 存在几种治疗毛细血管瘤的方法。由于高速的自发消退,因此通常仅进行观察就足够了。然而,通常还需要干预,如在大的、弱视、非消退或在美容上不能接受的病变的情况下。除了完全手术切除外,当前医学治疗集中在通过血管收缩、血管栓塞或凝血使肿瘤内血管封闭以减少血流的方法上。最常见的治疗方法包括全身或病变内皮质类固醇、辐射、干扰素和激光疗法。

[0006] 目前,皮质类固醇的病变内注射是主要的毛细血管瘤治疗法。通过病变内注射,实现了皮质类固醇的局部高剂量,并且可以避免多种全身性类固醇的副作用,如肾上腺抑制和生长停滞。尽管成功,但是所报道的病变内皮质类固醇注射的副作用包括偶发性眼球穿孔(accidental globe perforation)、球后出血、视网膜中央动脉阻塞、皮下脂肪萎缩和黄色或白色皮下沉积(subcutaneous deposits)。

[0007] 在毛细血管瘤的治疗中,放射疗法也表现出是有效的。不幸地,辐射还具有相当大的风险,如辐射视网膜病和辐射诱导的肿瘤发生。当前,辐射治疗专门用于其中没有其它有效疗法的情况。

[0008] 最初,开发了干扰素  $\alpha$ -2a 作为抗病毒剂,但随后发现它具有抗血管生成性。尽管确切的抗血管生成机制还不清楚,但认为是由于血管内皮增殖和后续血管闭合的抑制所造成的。尽管已使用干扰素观察到了令人鼓舞的结果,但是它与严重的副作用有关,如白细胞减少和神经毒性,例如,痉挛性双瘫。因此,该疗法专门用于对皮质类固醇耐受的威胁生命或视力的肿瘤。

[0009] 激光也已用于治疗毛细血管瘤。所使用的各种激光包括二氧化碳、氩气和钕 YAG。该机制包括对肿瘤脉管系统的直接血管闭塞和凝结作用。激光治疗法的副作用包括血管瘤附近组织的热破坏、不能穿透通过血管瘤表面由激光所引起的碳化和永久性疤痕。

[0010] 由于当前用于治疗毛细血管瘤的方案副作用,因此需要安全地导致血管瘤内血

流减少并借此封闭肿瘤内血管元件并随后导致生长减少并引起肿瘤退化的治疗方法。

## 发明内容

[0011] 本发明涉及一种通过将组合物局部给予至人的皮肤上的毛细血管瘤部位来治疗在需要其的人中毛细血管瘤的方法,所述组合物包含有效量的一种或多种抗毛细血管瘤活性化合物或其药用盐。

[0012] 在一个实施方式中,所述一种或多种抗毛细血管瘤活性化合物或其药用盐为赛洛唑啉、肾上腺素、去甲肾上腺素、苯肾上腺素(去氧肾上腺素)、甲氧明、胍那苄、胍法辛、 $\alpha$ -甲基多巴胺、苯丙胺、哌醋甲酯(哌甲酯)、洛非西定、莫索尼定、右美托咪定、米伐折醇、溴莫尼定、羟甲唑啉或者这样的化合物或盐的任意组合。

[0013] 在另一个实施方式中,所述一种或多种抗毛细血管瘤活性化合物或其药用盐为赛洛唑啉、肾上腺素、去甲肾上腺素、苯肾上腺素、甲氧明或者这样的化合物或盐的任意组合。

[0014] 在另一个实施方式中,所述一种或多种抗毛细血管瘤活性化合物或其药用盐为胍那苄、胍法辛、 $\alpha$ -甲基多巴胺、苯丙胺、哌醋甲酯、洛非西定、莫索尼定、右美托咪定、米伐折醇或者这样的化合物或盐的任意组合。

[0015] 在另一个实施方式在,所述一种或多种抗毛细血管瘤活性化合物或其药用盐为溴莫尼定、羟甲唑啉、或它们的组合。

[0016] 优选地,所述药用化合物为溴莫尼定酒石酸盐。基于所述组合物的总重量,所述组合物中存在的溴莫尼定酒石酸盐的优选的量为最少约 0.01 和最大约 5%。

[0017] 在另一个实施方式中,所述药用盐为羟甲唑啉盐酸盐。基于所述组合物的总重量,所述组合物中存在的羟甲唑啉盐酸盐的优选的量为最少约 0.01% 和最大约 5%。

[0018] 所述组合物还可以包含一种或多种其它药物活性成分。其它药物活性化合物的一些实例选自自由抗菌剂、驱虫剂、抗氧化剂、类固醇抗炎药、非类固醇抗炎药、抗血管生成剂和视黄酸衍生物组成的组。所述组合物还可以包含芦荟、遮光剂、防腐剂或它们的组合。

[0019] 在另一个实施方式中,所述组合物中仅有的抗毛细血管瘤活性化合物为赛洛唑啉、肾上腺素、去甲肾上腺素、苯肾上腺素、甲氧明、胍那苄、胍法辛、 $\alpha$ -甲基多巴胺、苯丙胺、哌醋甲酯、洛非西定、莫索尼定、右美托咪定、米伐折醇、溴莫尼定、羟甲唑啉、它们的药用盐或者这样的化合物或盐的任意组合。在另一个实施方式中,用于治疗毛细血管瘤的仅有的药物活性成分为溴莫尼定或其药用盐,或者羟甲唑啉或其药用盐;或者溴莫尼定或其药用盐或者羟甲唑啉或其药用盐的组合。在另一个实施方式中,任何种类的仅有的药物活性化合物为溴莫尼定或其药用盐或者羟甲唑啉或其药用盐,或者溴莫尼定或其药用盐和羟甲唑啉或其药用盐的组合。

[0020] 所述组合物还可以与皮质类固醇的全身性给予或病变内注射一起给予。所述组合物可以与毛细血管瘤的另一种治疗法一起施用,所述治疗法如放射疗法、干扰素疗法或激光疗法。

## 具体实施方式

[0021] 本发明涉及通过将组合物局部给予至患者皮肤上的毛细血管瘤部位来治疗需要其的人患者中毛细血管瘤的方法,所述组合物包含有效量的一种或多种抗毛细血管瘤活性

化合物或其药用盐。所述抗毛细血管瘤活性化合物为  $\alpha$ -2 肾上腺素能受体激动剂。

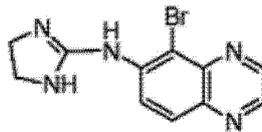
[0022] 毛细血管瘤,也称为莓样痣、草莓样血管瘤、婴幼儿血管瘤、少年型血管瘤、成血管细胞瘤、良性血管内皮瘤和肥大性血管瘤,通常发生在出生时或者出生后可达 4 周。它们是由相互交叉的血管组成的良性、浸润性赘生物,它们可以作为小的分离的病变或者大的难看的肿块存在于身体的任何部位。这些病变通常是红色的或微红-紫色的突起的疮或大块突起的带有血管的肿瘤。毛细血管瘤一般出现在新生儿的头部或颈部区域。

[0023] 现已发现了抗毛细血管瘤活性化合物或其药用盐。当局部应用至人皮肤上的毛细血管瘤的部位处时,所述化合物在通过降低毛细血管瘤的生长和 / 或大小来治疗毛细血管瘤中是有效的。优选地,毛细血管瘤的尺寸显著减小,优选地,毛细血管瘤不再可见,并且更优选地,毛细血管瘤被消除。

[0024] 抗毛细血管瘤活性化合物包括赛洛唑啉、肾上腺素、去甲肾上腺素、苯肾上腺素、甲氧明。其它抗毛细血管瘤活性化合物包括胍那苄、胍法辛、 $\alpha$ -甲基 DOPA (甲基多巴胺)、苯丙胺、哌醋甲酯、洛非西定、莫索尼定、右美托咪定和米伐折醇。优选的  $\alpha$ -2 肾上腺素能受体激动剂为溴莫尼定和羟甲唑啉。每种抗毛细血管瘤活性化合物可以处于其药用盐的形式,以及可以是这样的化合物的组合和 / 或这样的盐的组合。

[0025] 溴莫尼定是 5-溴-6-(2-咪唑烷亚胺基)喹啉。其结构如下所示。

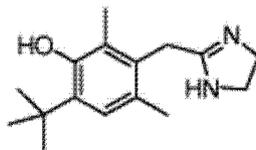
[0026]



溴莫尼定

[0027] 羟甲唑啉的结构如下所示。

[0028]



羟甲唑啉

[0029] 如本文所使用的,其药用盐包括在哺乳动物中用于局部使用时是安全且有效的并且具有所需的生物活性的本发明所述的化合物的那些盐。药用盐包括例如存在于本发明的化合物中的碱性基团的酸加成盐。药用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、酸性磷酸盐、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、琥珀酸盐、马来酸盐、龙胆酸盐 (gentisinate)、延胡索酸盐、葡糖酸盐、葡萄糖醛酸盐 (glucuronate)、糖酸盐、甲酸酯、苯甲酸酯、谷氨酸盐、天冬氨酸、甲烷磺酸盐、乙烷磺酸盐、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-萘甲酸盐))。其它药用盐描述在 Berge 等人, 66J. Pharm. Sci. 66, 1-19 (1977) 中。

[0030] 例如, 溴莫尼定酒石酸盐是溴莫尼定的优选盐。羟甲唑啉盐酸盐是羟甲唑啉的优

选盐。

[0031] 如上所述的抗毛细血管瘤活性化合物的合成是本领域中已知的。例如，溴莫尼定或其药用盐和羟甲唑啉或其药用盐可以通过美国专利号 7, 439, 241 和 Fuhrhop 等人，“有机合成：概念和方法 (Organic Synthesis: Concepts and Methods)”，第 237-238 页 (2003) 中所述的方法来合成。

#### [0032] 药用载体

[0033] 在一个实施方式中，通过包含药物可用的局部载体的组合物将本发明所述的化合物递送至受影响的皮肤区域。如本文所使用的，药用组合物是可以应用于皮肤表面以用于局部递送药物或药剂的任何组合物。可以根据本领域中熟知的方法制备本发明的局部组合物。例如，可以通过标准参考教科书中所提供的方法将本发明的抗毛细血管瘤活性化合物与局部载体合并，所述教科书如 REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY 1577-1591, 1672-1673, 866-885 (Alfonso R. Gennaro 主编，第 19 版，1995)；Ghosh, T. K. 等人，TRANSDERMAL AND TOPICAL DRUG DELIVERY SYSTEMS (1997)。

[0034] 用于局部递送本发明的化合物的局部载体可以是本领域中已知的用于局部施用药物的任何载体，例如，但不限于，药用溶剂，如多元醇或水；乳化液 (水包油或油包水乳化液)，如乳膏剂、软膏剂或洗剂；微乳液；凝胶剂；脂质体；粉末；水溶液或混悬液。

#### [0035] 作为局部载体的乳化液和凝胶剂

[0036] 在优选的实施方式中，用于递送本发明的化合物的局部载体是乳化液，例如，乳膏剂、洗剂或软膏剂；或者凝胶剂。乳化液是适合于在本发明中使用的局部组合物。乳化液是包含至少两个不混溶的相的分散系统，其中一个相作为液滴 (通常直径范围为 0.1  $\mu\text{m}$  至 100  $\mu\text{m}$ ) 分散在另一个相中。通常包含乳化剂以改善稳定性。当水是分散相而油是分散介质时，所述乳化液称为油包水乳化液。当油作为液滴分散在整个水相中时，所述乳化液称为水包油乳化液。可以用作局部载体的乳化液，如乳膏剂、软膏剂和洗剂以及它们的制备公开在 REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY 282-291 (Alfonso R. Gennaro 主编，第 19 版，1995) 中。

[0037] 在一个实施方式中，所述药用载体是凝胶剂。凝胶剂是被液体渗透的半固体系统，其含有无机粒子 (通常是小无机粒子) 或有机分子 (通常是大有有机分子) 的混悬液。当凝胶块包含小的分散无机粒子的网络时，它被分为两相凝胶。单相凝胶剂由均匀分布在液体中的有机大分子组成，使得在分散的大分子和液体之间不存在明显的边界。适合于在本发明中使用的凝胶剂在本领域中是已知的，并且可以是两相或单相系统。适合的凝胶剂的一些实例公开在 REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY 1517-1518 (Alfonso R. Gennaro 主编，第 19 版，1995) 中。用于本发明使用的其它适合的凝胶剂公开在美国专利号 6, 387, 383 (2002 年 5 月 14 日授权)；美国专利号 6, 517, 847 (2003 年 2 月 11 日授权)；和美国专利号 6, 468, 989 (2002 年 10 月 22 日授权) 中。

[0038] 可以使用的胶凝剂包括本领域技术人员所知的那些，如在化妆品和药物行业中经常使用的亲水性和水醇性胶凝剂。优选地，亲水性或水醇性胶凝剂包括“CARBOPOL®” (B. F. Goodrich, Cleveland, Ohio)、“HYPAN®” (Kingston Technologies, Dayton, N. J.)、“NATROSOL®” (Aqualon, Wilmington, Del.)、“KLUCEL®” (Aqualon, Wilmington, Del.)、或者“STABILEZE®” (ISP Technologies, Wayne, N. J.)。

[0039] “**CARBOPOL®**”是多种交联丙烯酸聚合物中的一种,其通用名称为卡波姆。“卡波姆”是可分散但不溶于水的多种聚合物酸的美国专利(USP)名称。当用碱中和酸分散体系时,形成了透明、稳定的凝胶。优选的卡波姆是卡波姆 934P,这是因为它是生理学惰性的并且不是原发性刺激物或致敏物。其它卡波姆包括 910、940、941 和 1342。

[0040] 卡波姆溶于水,并且用碱性材料如氢氧化钠、氢氧化钾、三乙醇胺或其它胺碱中和会形成透明或轻微混浊的凝胶。“**KLUCEL®**”是分散在水中并且完全水合后形成均匀凝胶的纤维素聚合物。其它适合的凝胶剂包括羟乙基纤维素、纤维素胶、MVE/MA 癸二烯交联聚合物、PVM/MA 共聚物或它们的组合。

[0041] 在优选的实施方式中,所述组合物中凝胶剂的最低量为约 0.5%,更优选地约 0.75%,并且最优选地约 1%。在另一个优选的实施方式中,所述组合物中凝胶剂的最大量为约 2%,更优选地约 1.75%,并且最优选地约 1.5%。

[0042] 在另一个优选的实施方式中,用于递送本发明的化合物的局部载体是软膏剂。软膏剂是油质半固体,其含有少量的水(如果有的话)。优选地,所述软膏剂是烃基的,如蜡、石蜡油或胶凝化矿物油。适合于在本发明中使用的软膏剂在本领域中是熟知的并且公开在 REMINGTON:THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY1585-1591 (Alfonso R. Gennaro 主编,第 19 版,1995) 中。

[0043] 所述药物载体还可以是乳膏剂。乳膏剂是乳液,即包含至少两个不混溶的相的分散系统,其中一相作为液滴(通常直径范围为 0.1  $\mu\text{m}$  至 100  $\mu\text{m}$ ) 分散在另一相中。通常包含乳化剂以改善稳定性。

[0044] 用例如碱如氢氧化钠或氢氧化钾;或者胺碱如三甲胺调节所述药物载体的 pH。当以 10 倍稀释所述载体时,所述载体的最小 pH 值为约 5,优选地 5.5,并且最优选地 6.2。当以 10 倍稀释所述载体时,所述载体的最大 pH 值为约 8,优选地约 7.5,更优选地 7,并且最优选地约 6.8。可以将每种最小 pH 值与每种最大 pH 值混合以产生多个 pH 范围。例如,所述 pH 可以是最小 6.2 并且最大 7.5。

[0045] 以上给出的 pH 值如果是如果所述组合物以 10 倍用水稀释时所发生的那些。为了获得 pH 值,不必需以 10 倍稀释所述组合物。在实践中,可以通过允许测量 pH 的任何值稀释所述组合物。例如,所述组合物可以以约 5 倍至约 20 倍稀释。

#### [0046] 本发明的水性局部组合物

[0047] 在另一个实施方式中,在本发明所述的局部组合物中使用的局部载体是水溶液或混悬液,优选地水溶液。熟知的溶液和混悬液是适合于在本发明中使用的局部载体。适合于在本发明中使用的水性局部组合物公开在 REMINGTON:THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY1563-1576 (Alfonso R. Gennaro 主编,第 19 版,1995) 中。其它适合的水性局部载体系统公开于美国专利号 5,424,078 (1995 年 6 月 13 日授权);5,736,165 (1998 年 4 月 7 日授权);6,194,415 (2001 年 2 月 27 日授权);6,248,741 (2001 年 6 月 19 日授权);6,465,464 (2002 年 10 月 15 日授权)。

[0048] 张度调节剂可以包含在本发明所述的水性局部组合物中。适合的张度调节剂的实例包括但不限于氯化钠、氯化钾、甘露糖醇、右旋糖、甘油和丙二醇。基于所述组合物所需的性质,所述张度剂的量可以广泛改变。在一个实施方式中,所述张度调节剂以所述组合物的约 0.5 至约 0.9 重量% 的量存在于所述水性局部组合物中。

[0049] 本发明的水溶液的粘度可以是任何适当的粘度,并且可以通过添加粘度调节剂来调节,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。在一个实施方式中,本发明所述的水性局部组合物具有约 15cps 至约 25cps 范围内的粘度。

[0050] 在优选的实施方式中,本发明所述的水性局部组合物是等渗盐溶液,其任选地包含防腐剂,如苯扎氯铵或二氧化氯,粘度调节剂,如聚乙烯醇,和 / 或缓冲体系,如柠檬酸钠和柠檬酸或乙酸钾和乙酸。

#### [0051] 赋形剂

[0052] 本发明所述的局部组合物还可以包含药用赋形剂,如在 REMINGTON:THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY866-885 (Alfonso R. Gennaro 主编,第 19 版,1995);Ghosh, T. K. 等人,TRANSDERMAL AND TOPICAL DRUG DELIVERY SYSTEMS(1997)中所列的那些,其包括但不限于防护剂、吸附剂、镇痛剂、软化剂、防腐剂、抗氧化剂、保湿剂、缓冲剂、增溶剂、皮肤透入剂和表面活性剂。赋形剂是所述组合物中的非活性和非必需成分,其不会实质上影响所述组合物的基本特征。

[0053] 适合的防护剂和吸附剂包括但不限于扑粉、硬脂酸锌、火棉胶、二甲硅油、硅酮、碳酸锌、芦荟胶及其它芦荟产品、维生素 E 油、尿囊素、甘油、石蜡油和氧化锌。

[0054] 适合的镇痛剂包括但不限于苯偶姻、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素和聚乙烯醇。

[0055] 适合的软化剂包括但不限于动物和植物脂肪和油脂、十四烷醇、明矾和醋酸铝。

[0056] 适合的防腐剂包括但不限于对羟苯甲酸、苯氧乙醇、季铵化合物,如苯扎氯铵、苜索氯铵、西曲溴铵、地喹氯铵和氯化十六烷吡啶;汞剂,如硝酸苯汞、醋酸苯汞和硫柳汞;醇剂,例如,氯代丁醇、苯乙醇和苯甲醇;抗菌酯剂,例如,对羟基苯甲酸酯;和其它抗微生物剂,如氯己定、氯甲酚、苯甲酸和多粘菌素。

[0057] 二氧化氯( $\text{ClO}_2$ ),优选地稳定的二氧化氯,是适合用于本发明的局部组合物的防腐剂。术语“稳定的二氧化氯”是行业中以及本领域技术人员所熟知的。稳定的二氧化氯包括一种或多种二氧化氯前体,如一种或多种含二氧化氯的络合物和 / 或一种或多种含亚氯酸盐的组分和 / 或一种或多种能够在水介质中分解或被分解以形成二氧化氯的其它实体。美国专利号 5,424,078 (1995 年 6 月 13 日授权)公开了稳定的二氧化氯形式及其制备方法,它可以用作水溶液的防腐剂并且在本发明的局部组合物中是有用的。在美国专利号 3,278,447 中描述了某些稳定的二氧化氯产物的制备或产生。可以在本发明的实践中使用的可商购的稳定二氧化氯是以商标名 Purogene™ 或 Purite™ 出售的专利的稳定二氧化氯(BioCide International, Inc. of Norman, OK)。其它适合的稳定二氧化氯产品包括以商标名 DuraKlor 由 Rio Linda Chemical Company Inc. 出售的产品和以商标名 Antheium Dioxide 由 International Dioxide, Inc. 出售的产品。

[0058] 适合的抗氧化剂包括但不限于抗坏血酸及其酯、亚硫酸氢钠、丁基化羟基甲苯、丁基羟基苯甲醚、维生素 E 和螯合剂,如 EDTA 和柠檬酸。

[0059] 适合的保湿剂包括但不限于甘油、山梨糖醇、聚乙二醇、脲和丙二醇。

[0060] 适合用于本发明的缓冲剂包括但不限于乙酸盐缓冲剂、柠檬酸盐缓冲剂、磷酸盐缓冲剂、乳酸盐缓冲剂和硼酸盐缓冲剂。

[0061] 适合的增溶剂包括但不限于季铵氯化物、环糊精、苯甲酸苄酯、卵磷脂和聚山梨醇酯。

[0062] 适合的皮肤透入剂包括但不限于乙醇、异丙醇、聚乙二醇单辛基苯基醚、油酸、聚乙二醇 400、丙二醇、N- 癸基甲基亚砷、脂肪酸酯(例如, 豆蔻酸异丙酯、十二酸甲酯、甘油单油酸酯和丙二醇单油酸酯); 和 N- 甲基吡咯烷酮。

#### [0063] 其它药物活性化合物

[0064] 在一个实施方式中, 所述组合物中仅有的抗毛细血管瘤活性化合物为赛洛唑啉、肾上腺素、去甲肾上腺素、苯肾上腺素、甲氧明、胍那苄、胍法辛、 $\alpha$ - 甲基多巴胺、苯丙胺、哌醋甲酯、洛非西定、莫索尼定、右美托咪定、米伐折醇、溴莫尼定、羟甲唑啉、任何这样的化合物的药用盐, 或者这样的化合物或盐的任意组合。在另一个实施方式中, 用于治疗毛细血管瘤的仅有的药物活性化合物为溴莫尼定或其药用盐或者羟甲唑啉或其药用盐。在另一个实施方式中, 所述组合物中仅有的两种抗毛细血管瘤活性化合物为溴莫尼定或其药用盐和羟甲唑啉或其药用盐。

[0065] 在其它实施方式中, 所述组合物中任何种类的仅有的活性化合物为赛洛唑啉、肾上腺素、去甲肾上腺素、苯肾上腺素、甲氧明、胍那苄、胍法辛、 $\alpha$ - 甲基多巴胺、苯丙胺、哌醋甲酯、洛非西定、莫索尼定、右美托咪定、米伐折醇、溴莫尼定、羟甲唑啉、它们的药用盐, 或者这样的化合物或盐的任意组合。在另一个实施方式中, 任何种类的所述仅有的活性化合物为溴莫尼定或其药用盐或者羟甲唑啉或其药用盐。在另一个实施方式中, 所述组合物中任何种类的仅有的两种活性化合物为溴莫尼定或其药用盐和羟甲唑啉或其药用盐。

[0066] 在另一个实施方式中, 在本发明所述的组合物中包含了一种或多种另外的药物活性成分, 其包括含有溴莫尼定或其药用盐、羟甲唑啉或其药用盐, 或者这样的化合物或盐的任意组合的组合物。另外的活性成分可以包括任何药物活性成分。例如, 所述一种或多种其它药物活性成分可以包括但不限于抗菌剂、驱虫剂、抗氧化剂、类固醇抗炎药、非类固醇抗炎药、抗血管生成剂和视黄酸衍生物。

#### [0067] 剂量

[0068] 通常在临床前和临床试验期间, 受过训练的医学专业人员可以确定本发明所述的化合物的有效量的剂量和剂量施用频率。剂量和剂量施用频率取决于多个因素, 如本发明所述的化合物的活性、特定局部组合物的特征以及所治疗的毛细血管瘤的特性和严重性。

[0069] 通常, 基于所述组合物的总重量, 如上所述的活性化合物以约 0.01%、0.05%、0.1%、0.15%、0.2%、0.25%、0.3%、0.35%、0.4% 或 0.5% 的最低量存在于本发明的组合物中。通常, 基于所述组合物的总重量, 如上所述的活性化合物以约 5%、4%、3%、2%、1%、0.9%、0.8%、0.7% 或 0.6% 的最大量存在于本发明的组合物中。例如, 溴莫尼定酒石酸盐的一些剂量为 0.07%、0.18% 和 0.5%。

#### [0070] 局部施用

[0071] 本发明所述的药物组合物可以通过本领域中已知的任何方式直接应用于受影响的皮肤区域。例如, 可以通过棉拭应用溶液或可以将溶液喷雾。可以用棉签(Q-tip®)或敷药棒或者通过用一根或多根手指将本发明的组合物简单涂布到受影响的区域来应用混悬液或乳化液。优选地, 仅将本发明所述的药物组合物应用到皮肤上, 而不施用至眼。

[0072] 通常, 应用于受影响的皮肤区域的本发明的局部组合物的量在约 0.0001g/cm<sup>2</sup> 皮

肤表面积至约 0.01g/cm<sup>2</sup>, 优选地, 0.001g/cm<sup>2</sup> 至约 0.003g/cm<sup>2</sup> 皮肤表面积的范围内。通常, 在治疗期间推荐每天应用 1 至 4 次。

[0073] 杂项定义

[0074] 应理解本发明考虑了其中将每个最小值与最大值结合以产生所有可行的范围的实施方式。例如, (1) 溴莫尼定或其药用盐或者 (2) 羟甲唑啉或其药用盐中的任一个可以以基于所述组合物的总重量的约 0.01% 至约 5%, 优选地基于所述组合物的总重量的约 0.1% 至约 1%, 或者更优选地, 基于所述组合物的总重量的约 0.1% 至约 0.5% 的量存在于本发明的组合物中。

[0075] 实施例

[0076] 实施例 1a

[0077] 凝胶组合物

[0078]

成分	重量百分比
溴莫尼定酒石酸盐	0.18%
卡波姆 934P	1.25%
羟苯甲酯	0.2%
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%
去离子水	足量
总计	100%

[0079] 实施例 1b

[0080] 凝胶组合物

[0081]

成分	重量百分比
羟甲唑啉盐酸盐	0.2%
卡波姆 934P	1.25%
羟苯甲酯	0.2%

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%
去离子水	足量
总计	100%

[0082] 实施例 1c

[0083] 凝胶组合物

[0084]

成分	重量百分比
溴莫尼定酒石酸盐	0.18%
羟甲唑啉盐酸盐	0.2%
卡波姆 934P	1.25%
羟苯甲酯	0.2%
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%
去离子水	足量
总计	100%

[0085] 实施例 2a

[0086] 乳膏剂组合物

	成分	重量百分比
[0087]	溴莫尼定酒石酸盐	0.5%
	苯氧乙醇	0.8%
	羟苯甲酯	0.2%
	羟苯丙酯	0.05%
	EDTA 二钠	0.01%
	丁基化羟基甲苯	0.05%
	PEG-300	4.0%
	PEG-6 硬脂酸脂 (和) 硬脂酸乙二醇酯 (和) PEG-32 硬脂酸脂	7.5%
	十八醇十六醇混合物	4.0%
[0088]	辛酸/癸酸甘油三酯	7.0%
	二异丙基己二酸酯	7.0%
	油醇	7.0%
	羊毛脂 UPS	2.0%
	鲸蜡硬脂醇聚醚-6 (和) 硬脂醇	2.0%
	鲸蜡硬脂醇聚醚-25	2.0%
	酒石酸	0.001%
	去离子水	55.389%
	<b>总计</b>	<b>100%</b>

[0089] 实施例 2b

[0090] 乳膏剂组合物

成分	重量百分比
羟甲唑啉盐酸盐	0.5%
苯氧乙醇	0.8%
羟苯甲酯	0.2%
羟苯丙酯	0.05%
EDTA 二钠	0.01%
丁基化羟基甲苯	0.05%
PEG-300	4.0%
PEG-6 硬脂酸脂 (和) 硬脂酸乙二醇酯 (和) PEG-32 硬脂酸脂	7.5%
十八醇十六醇混合物	4.0%
辛酸/癸酸甘油三酯	7.0%
二异丙基己二酸酯	7.0%
油醇	7.0%
羊毛脂 UPS	2.0%
鲸蜡硬脂醇聚醚-6 (和) 硬脂醇	2.0%
鲸蜡硬脂醇聚醚-25	2.0%
酒石酸	0.001%
去离子水	55.389%
<b>总计</b>	<b>100%</b>

[0091] [0092] [0093] 实施例 2c

[0094] 乳膏剂组合物

[0095]

成分	重量百分比
溴莫尼定酒石酸盐	0.5%
羟甲唑啉盐酸盐	0.5%
苯氧乙醇	0.8%
羟苯甲酯	0.2%
羟苯丙酯	0.05%
EDTA 二钠	0.01%
丁基化羟基甲苯	0.05%
PEG-300	4.0%
PEG-6 硬脂酸脂 (和) 硬脂酸乙二醇酯 (和) PEG-32 硬脂酸脂	7.5%
十八醇十六醇混合物	4.0%
辛酸/癸酸甘油三酯	7.0%
二异丙基己二酸酯	7.0%
油醇	7.0%
羊毛脂 UPS	2.0%
鲸蜡硬脂醇聚醚-6 (和) 硬脂醇	2.0%
鲸蜡硬脂醇聚醚-25	2.0%
酒石酸	0.001%
去离子水	55.389%
<b>总计</b>	<b>100%</b>

[0096] 实施例 3a[0097] 软膏剂组合物

[0098]

成分	重量百分比
溴莫尼定酒石酸盐	5.0%
胆固醇	3.0%
硬脂醇	3.0%
白蜡	8.0%
白凡士林	76.0%
总计	100%

[0099] 实施例 3b[0100] 软膏剂组合物

[0101]

成分	重量百分比
羟甲唑啉盐酸盐	5.0%
胆固醇	3.0%
硬脂醇	3.0%
白蜡	8.0%
白凡士林	76.0%
总计	100%

[0102] 实施例 3c[0103] 软膏剂组合物

[0104]

成分	重量百分比
溴莫尼定酒石酸盐	5.0%
羟甲唑啉盐酸盐	5.0%
胆固醇	3.0%
硬脂醇	3.0%
白蜡	8.0%
白凡士林	76.0%
总计	100%

[0105] 实施例 4a[0106] 水溶液

[0107] 本发明的水溶液包括溴莫尼定酒石酸盐(0.07wt%);作为防腐剂的 **Purite®** (0.005%) (稳定的二氧化氯);和非活性成分:硼酸;氯化钙;氯化镁;氯化钾;纯水;硼酸钠;羧甲基纤维素钠;氯化钠;用盐酸和/或氢氧化钠将 pH 调节至 5.6 至 6.6。渗透压在 250-350mOsmol/kg 的范围内。

[0108] 实施例 4b[0109] 水溶液

[0110] 本发明的水溶液包括羟甲唑啉盐酸盐(0.07wt%);作为防腐剂的 **Purite®** (0.005%) (稳定的二氧化氯);和非活性成分:硼酸;氯化钙;氯化镁;氯化钾;纯水;硼酸钠;羧甲基纤维素钠;氯化钠;用盐酸和/或氢氧化钠将 pH 调节至 5.6 至 6.6。渗透压在 250-350mOsmol/kg 的范围内。

[0111] 实施例 4c

[0112] 水溶液

[0113] 本发明的水溶液包括溴莫尼定酒石酸盐(0.07wt%);羟甲唑啉盐酸盐(0.07wt%);作为防腐剂的 **Purite®** (0.005%) (稳定的二氧化氯);和非活性成分:硼酸;氯化钙;氯化镁;氯化钾;纯水;硼酸钠;羧甲基纤维素钠;氯化钠;用盐酸和/或氢氧化钠将 pH 调节至 5.6 至 6.6。渗透压在 250-350mOsmol/kg 的范围内。