

## (12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织  
国际局

(43) 国际公布日  
2015年4月16日 (16.04.2015)



(10) 国际公布号  
WO 2015/051763 A1

- (51) 国际专利分类号:  
A61K 31/519 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)  
A61K 9/06 (2006.01) A61P 17/00 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2014/088344
- (22) 国际申请日: 2014年10月11日 (11.10.2014)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:  
PCT/CN2013/085042 2013年10月11日 (11.10.2013)  
CN
- (71) 申请人: 贝达药业股份有限公司 (BETTA PHARMACEUTICALS CO., LTD) [CN/CN]; 中国浙江省杭州市余杭经济技术开发区红丰路 589 号, Zhejiang 311100 (CN)。
- (72) 发明人: 王印祥 (WANG, Yinxiang); 中国北京市经济技术开发区地盛北街 1 号 B 区 29 号楼, Beijing 100176 (CN)。袁树军 (YUAN, Shujun); 中国北京市经济技术开发区地盛北街 1 号 B 区 29 号楼, Beijing 100176 (CN)。王燕萍 (WANG, Yanping); 中国北京市经济技术开发区地盛北街 1 号 B 区 29 号楼, Beijing 100176 (CN)。胡邵京 (HU, Shaojing); 中国北京市经济技术开发区地盛北街 1 号 B 区 29 号楼, Beijing 100176 (CN)。胡云雁 (HU, Yunyan); 中国北京市经济技术开发区地盛北街 1 号 B 区 29 号楼, Beijing 100176 (CN)。
- (81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。
- (84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。
- 本国际公布:  
— 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

(54) Title: ICOTINIB-CONTAINING TOPICAL SKIN PHARMACEUTICAL COMPOSITION AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 一种含埃克替尼的皮肤外用药物组合物及其应用

(57) Abstract: Disclosed are a topical preparation for inhibiting tyrosine kinase and a preparation method thereof, and especially a topical pharmaceutical composition for inhibiting tyrosine kinase and a preparation method thereof. The active ingredient of the topical preparation is Icotinib or a pharmaceutically acceptable salt thereof. This formulation is suitable for topical application, and has the advantage little skin irritation, and no adverse reactions such as pruritus, burning sensations, tingling, dry skin, redness and rashes, and long-term use does not produce parahormone-related side effects such as skin atrophy, pigmentation or degeneration, as well as having no related dermatological symptoms after drug withdrawal. The preparation method has the advantages of being simple, easy to operate and control, easily industrialized and so on.

(57) 摘要: 一种抑制酪氨酸激酶的外用制剂及其制备方法, 特别是一种抑制酪氨酸激酶的外用药物组合物及其制备方法。外用制剂活性成分为埃克替尼或其药学上可接受的盐。该制剂适用于局部用药, 具有对皮肤刺激小, 无瘙痒症、灼烧感、刺痛感、皮肤干燥、红斑和皮疹等不良反应, 长期使用不会产生皮肤萎缩、色素沉着或减退等类激素样副作用, 停药后无相关皮肤病症状。该制备方法具有简单、易操作控制, 易于工业化等优点。

WO 2015/051763 A1

## 说明书

### 一种含埃克替尼的皮肤外用药物组合物及其应用

#### 技术领域

本发明涉及一种含埃克替尼或其药学上可接受的盐的皮肤外用药物组合物及其应用。

#### 5 背景技术

皮肤病是有关皮肤的疾病，是严重影响人民健康的常见病、多发病之一，如麻风、疥疮、真菌病、银屑病、皮肤细菌感染等。皮肤病是皮肤（包括毛发和甲）受到内外因素的影响后，其形态、结构和功能均发生变化，产生病理过程，并相应的产生各种临床先后表现。皮肤病的发病率很高，多数较轻，常不影响健康（但少数较重甚至可以危及生命），  
10 但严重影响患者外观相貌，给患者带来了沉重的心理负担，进而影响患者的日常工作与生活。

其中，银屑病是一种常见的慢性炎症性皮肤病，其发病率在西方约为2%，亚洲大概0.3%，但近年来增长迅速。银屑病典型的皮肤表现是边界清楚的具有银白色鳞屑的红色斑块，严重影响患者外观相貌。因此，虽然银屑病不会危及生命，但是给患者精神带来了沉重的心理负担，进而影响患者的日常工作与生活。不当的治疗亦可使病情加重，同时增加了患者的精神与经济负担。红皮病型和脓疱型银屑病可引起全身的代谢紊乱，出现心血管和肺等多脏器的并发症以及感染等，威胁生命。红皮病型和脓疱型银屑病的发生和加重，  
15 除一部分病因不明者外，相当部分是治疗不当所致。

早期研究认为，银屑病的病理机制主要为表皮增生分化的异常和免疫系统的激活。  
20 2008年中国银屑病治疗指南将他扎罗汀（维A酸类）、中效与强效的糖皮质激素、卡泊三醇（VitD3衍生物）做为局部治疗的推荐药物。然而皮质类固醇激素长期使用可引起皮肤萎缩、毛细血管扩张、毛囊炎、色素沉着或减退等副反应。大面积长期应用强效糖皮质激素制剂可引起全身反应，停药后甚至诱发脓疱型或红皮病型银屑病。维A酸类存在皮肤黏膜刺激症状，尤其过敏体质患者容易发生。卡泊三醇较常见的副作用为瘙痒症、皮肤刺激、  
25 灼烧感、刺痛感、皮肤干燥、红斑和皮疹，并对钙代谢有一定的影响。因此，效果显著且副作用小的，可供患者选择的产品非常有限。

有新的研究发现，在正常人表皮各层中，EGFR（表皮生长因子受体）的表达不一致，分裂活跃的基底层及靠近基底层的部分棘细胞层中存在大量的EGFR；而在寻常性银屑病

中,各层均呈现阳性表达,在棘细胞层以上的各层中,其表达可比正常人高8倍以上。EGFR在寻常型银屑病皮损中过度表达,提示其与银屑病的表皮细胞过度增殖、分化异常有关。纠正其异常表达可为银屑病治疗开辟新途径,提供新药物。

酪氨酸激酶受体是参与信号转化的跨膜蛋白,它们将拥有控制诸如生长、变异、血管生成和抑制凋亡等重要功能的生长因子信号,从细胞表面传导到细胞内。其中一类这样的酪氨酸激酶受体是表皮生长因子受体(EGFR)酪氨酸激酶。现在市场上还没有成熟的银屑病治疗药物采用酪氨酸激酶抑制剂。

## 发明内容

针对现有技术中存在的空白,本发明提供了一种抑制酪氨酸激酶的外用药物组合物及其制备方法。

本发明首先提供了一种皮肤外用药物组合物,包括抑制酪氨酸激酶的活性成分和外用制剂的辅料,其特征在于,所述活性成分为埃克替尼或其药学上可接受的盐,所述辅料包括分散介质、乳化剂和/或其他药学上可接受的外用制剂的辅料中的一种或几种。

本发明还提供了上述技术方案的优选技术方案:

作为优选,所述活性成分为埃克替尼游离碱、埃克替尼盐酸盐、埃克替尼马来酸盐或埃克替尼磷酸盐。

作为优选,所述活性成分的含量为0.1-11质量%,更优选为0.3-5质量%,进一步优选为0.9-4.3质量%,特别优选为1-1.5质量%。

作为优选,所述分散介质分为水溶性基质和/或油性基质。

作为优选,所述水溶性基质包括水、甘油、明胶、乙醇、聚乙二醇、丙二醇、DMSO和/或纤维素衍生物。

作为优选,所述水溶性基质的含量为40-100质量%,更优选为65-85质量%。

作为优选,所述油性基质包括烃类基质、油脂类基质、类脂类基质和/或有机硅氧化物的聚合物。

作为优选,所述烃类基质包括十六醇、十八醇和/或液状石蜡;所述油脂类基质包括大豆油、蓖麻油、单、双硬脂酸甘油酯和/或凡士林;所述类脂类基质包括羊毛脂和/或蜂蜡;所述有机硅氧化物的聚合物为二甲基硅氧烷的聚合物。

作为优选,所述油性基质的含量为0-25质量%,更优选为9-11质量%。

作为优选,所述乳化剂为阴离子型乳化剂和/或非离子型乳化剂,更优选为非离子型乳化剂。

作为优选，所述阴离子型乳化剂为一价皂类和/或脂肪醇硫酸酯类；所述非离子型乳化剂为高级脂肪酸多元醇酯、聚乙二醇脂肪酸酯和/或聚氧乙烯醚衍生物。

- 作为优选，所述一价皂类为硬脂酸钠；所述脂肪醇硫酸酯类为十二烷基硫酸钠和/或十六烷基硫酸钠；所述高级脂肪酸多元醇酯为十六醇、十八醇、硬脂酸单甘脂、泊洛沙姆、  
5 聚山梨酯-80、聚山梨酯-60和/或聚山梨酯-85；所述聚氧乙烯醚衍生物为平平加O；所述聚乙二醇脂肪酸酯为聚乙二醇-7-硬脂酸酯和/或油酸聚乙二醇甘油酯。

作为优选，所述乳化剂的含量为0-23质量%，更优选为10-15质量%。

作为优选，所述其他药学上可接受的外用制剂的辅料为助悬剂。

作为优选，所述助悬剂为高分子助悬剂。

- 10 作为优选，所述高分子助悬剂为卡波姆、聚乙烯吡咯烷酮（PVP-K30）、葡聚糖、羧甲基纤维素钠（CMC-Na）、羟丙基甲基纤维素（羟丙甲纤维素，HPMC）和/或甲基纤维素。

作为优选，所述助悬剂的含量为0-8.5质量%，更优选为0-0.1质量%。

作为优选，所述其他药学上可接受的外用制剂的辅料为pH调节剂。

作为优选，所述pH调节剂为碱、酸和/或缓冲溶液。

- 15 作为优选，所述碱选自氢氧化钠、氢氧化钾和/或氢氧化铵；所述缓冲溶液选自由弱碱和弱酸组成的缓冲对。

作为优选，所述弱酸选自柠檬酸（枸橼酸）、邻苯二甲酸氢钾和/或醋酸；所述弱碱选自三乙醇胺、二乙醇胺、磷酸氢二钠、磷酸二氢钠、柠檬酸钠和/或醋酸钠。

作为优选，所述PH调节剂的含量为0-12.8质量%，更优选为0.2-1.5质量%。

- 20 作为优选，所述其他药学上可接受的外用制剂的辅料为防腐剂。

作为优选，所述防腐剂选自对羟基苯甲酸酯类和/或山梨酸及其盐类。

作为优选，所述防腐剂选自尼泊金乙酯（羟苯乙酯）、羟苯甲酯、羟苯丙酯、山梨酸、山梨酸钾、氯甲酚和/或三氯叔丁醇。

作为优选，所述防腐剂的含量为0-0.3质量%。

- 25 作为优选，所述其他药学上可接受的外用制剂的辅料为透皮吸收促进剂。

作为优选，所述透皮吸收促进剂选自Transcutol P和/或Labrasol。

作为优选，所述透皮吸收促进剂的含量为0-45质量%，更优选为15-30质量%。

本发明还提供了上述外用药物组合物用于制备软膏剂的用途。

作为优选，所述软膏剂为乳膏。

- 30 本发明还提供了上述外用药物组合物用于制备凝胶剂的用途。

作为优选，所述凝胶剂为透明凝胶剂。

本发明还提供了上述外用药物组合物用于制备治疗非恶性过度性增生病症或肿瘤及其并发症的药物的应用。

本发明还提供了上述技术方案的优选技术方案：

5 作为优选，所述非恶性过度性增生病症是良性皮肤增生。

作为优选，所述非恶性过度性增生病症为皮肤病。

作为优选，所述皮肤病包括银屑病、硬皮病和/或糖尿病所致的皮肤病。

作为优选，所述皮肤病为银屑病。

作为优选，所述肿瘤及其并发症为皮肤肿瘤及其并发症

10 本发明还提供了一种治疗哺乳动物的组织过度增生疾病的方法，包括对患有组织过度增生疾病的患者施用治疗有效量的上述药物组合物。

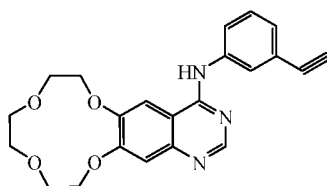
本发明还提供了上述技术方案的优选技术方案：

作为优选，所述组织过度增生疾病为皮肤病或皮肤肿瘤及其并发症。

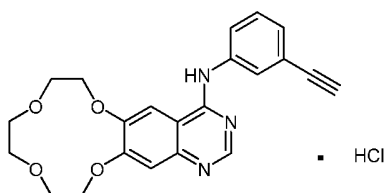
作为优选，所述皮肤病为银屑病、硬皮病和/或糖尿病所致的皮肤病。

15 作为优选，所述皮肤病为银屑病。

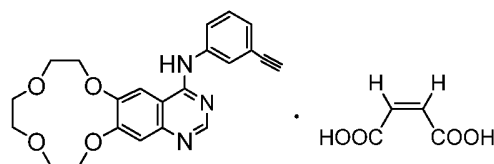
特别地，本发明提供的皮肤外用药物组合物中的活性组分，可以为埃克替尼游离碱，通过如下方法制备：将埃克替尼盐酸盐溶于乙醇和水的混合物中。将氢氧化钠溶于水制得的溶液在一定温度下逐滴加入到埃克替尼盐酸盐的溶液中，直到反应混合液的 pH 值  $\geq 13$ 。搅拌反应溶液，冷却至室温产生沉淀。滤出沉淀并用纯水洗涤，低于一定温度下真空干燥，  
20 即得到埃克替尼游离碱。但埃克替尼游离碱不限于上述制备方法制得。埃克替尼游离碱的结构如下：



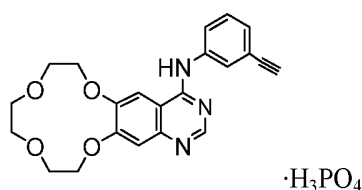
特别地，本发明提供的外用药物组合物中的活性组分，采用埃克替尼盐酸盐，即盐酸埃克替尼，优选使用盐酸埃克替尼晶型I，该晶型I可以通过国际申请WO2010/003313A1公开的制备方法，且并不限于上述制备方法制得。盐酸埃克替尼的结构如下：  
25



特别地，本发明提供的外用药物组合物中的活性组分，采用埃克替尼马来酸盐，埃克替尼马来酸盐可以通过如下方法制备：埃克替尼游离碱首先溶于丙酮中得到埃克替尼溶液。另外，马来酸溶于丙酮中得到马来酸溶液。马来酸溶液加入到埃克替尼溶液，得到的反应混合物搅拌反应，分离得到埃克替尼马来酸盐。埃克替尼马来酸盐并不限于上述制备方法制得。埃克替尼马来酸盐的结构如下：



特别地，本发明提供的外用药物组合物中的活性组分，采用埃克替尼磷酸盐，埃克替尼磷酸盐可以通过如下方法制备：埃克替尼游离碱溶于异丙醇中形成埃克替尼溶液。另外，磷酸溶液加入到异丙醇制成磷酸溶液。磷酸溶液加入到埃克替尼溶液，所得反应混合物搅拌，分离得到埃克替尼磷酸盐。埃克替尼磷酸盐并不限于上述制备方法制得。埃克替尼磷酸盐的结构如下：



特别地，本发明所述的埃克替尼或其药学上可接受的盐是指任何药学上可接受的包含有埃克替尼结构的物质，包括但不限于：埃克替尼自由碱、埃克替尼盐酸盐、埃克替尼马来酸盐、埃克替尼磷酸盐、埃克替尼溶剂化物、含埃克替尼的整合物、埃克替尼的水合物及上述物质的各种晶型等。

本发明所述的埃克替尼或其药学上可接受的盐可以含有不对称中心、手性轴和手性面（参见约翰·威利父子出版公司（John Wiley & Sons，纽约市）于1994年出版的《碳化合物的立体化学（Stereochemistry of Carbon Compounds）》（EX.Eliel 和 S.H.wilen 编）一书第1119-1190页），可以存在外消旋体、外消旋混合物、个别非对映体，所有可能的异构体及其混合物，包括光学异构体以及本发明中包括的所有这类立体异构体。此外，本文中所述的埃克替尼或其药学上可接受的盐可以存在互变异构体，所有互变异构体也均包括在本发明的保护范围内。

本发明所述的埃克替尼或其药学上可接受的盐可以存在大量不同的多晶态形式。

任何一种药物供给临床使用时，必须制成适宜于不同的医疗和预防应用的形式，这些形式均称为剂型，而各种剂型通称为药物制剂。为了开发和生产出疗效高、毒副作用小、

便于服用、贮运方便、质量稳定的药物剂型和制剂这一目的，虽然与生产技术、生产设备、制备工艺、质量管理等有关，但主要取决于药剂辅料。因为任何一种制剂，除了活性组分（主药）外，其余全是药剂辅料。所以，药剂辅料质量的优劣，所选用辅料配方的科学性和合理性等，直接影响着制剂的质量。

- 5 埃克替尼或其药学上可接受的盐的外用药物组合物必须使药物释放，透过表皮，然后在皮肤内发挥治疗作用。皮肤覆盖全身，防止体内水分、电解质和其他物质丧失，并且是抵御外部物质入侵的屏障，对人体起着重要的保护作用。皮肤屏障的功能主要由角质层承担，这是有一定机械强度的薄膜层，是药物透皮吸收的重大障碍。一般认为，角质层能容纳适当浓度的水溶性和脂溶性物质，分子量小的药物可以通过细胞间隙扩散进入内层。角质层被毛囊和腺管所穿透而提供了吸收药物的另一途径。

影响药物透皮吸收的因素很多，如生理因素、药物的理化性质和基质的类型及其组成，虽然药物本身固有的活性是决定其治疗用途的最重要的因素，但是药物的释放与透皮吸收在很大程度上受到基质的影响。

- 15 埃克替尼（化学名为 4-[(3-乙炔基苯基)氨基]-喹唑啉并[6,7-b]-12-冠-4）或其药学上可接受的盐为本制剂的活性成分。

Transcutol P，化学名为二乙二醇单乙基醚，英文化学名为 diethylene glycol monoethyl ether。制剂学用于活性药物的溶剂和透皮吸收促进剂。

- 20 Labrasol，中文化学名为辛酸癸酸聚乙二醇甘油酯，英文名 Caprylocaproyl macrogol-8 glycerides，是由确定比例的单、双、三甘油酯和单、双脂肪酸聚乙二醇酯组成的混合物，制剂学上常用于乳化剂和透皮吸收促进剂。

Carbopol 又称 carbomer，中文名为卡波姆，是一种白色、“绒毛状”、酸性、吸水性、微具轻微特殊气味的粉末，为丙烯酸键合烯丙基蔗糖或季戊四醇烯丙醚的高分子聚合物，是常用凝胶骨架。

- 25 Tefose 63<sup>®</sup> 化学名为聚乙二醇-7 硬脂酸酯，为聚乙二醇-6 硬脂酸酯（PEG-6 stearate）、硬脂酸棕榈酸乙二醇酯（ethylene glycol palmitostearate）和聚乙二醇-32 硬脂酸酯（PEG-32 stearate）的混合物。

Labrafil M 1944<sup>®</sup> 化学名为油酸聚乙二醇甘油酯（EP），是由确定比例的单、双、三甘油酯和单、双脂肪酸聚乙二醇酯组成的混合物。

DMSO 化学名为二甲基亚砷，无色液体。可与许多有机溶剂及水互溶。

- 30 在制备本发明提供的制剂时，需要注意辅料间的配伍禁忌，如卡波姆遇间二苯酚变色，

且和苯酚、阳离子聚合物、强酸及高浓度的电解质不相容。痕量的铁或其他过渡金属能够催化降解卡波姆分散液。卡波姆与强碱性物质如氨、氢氧化钾、氢氧化钠或强碱性有机胺接触时，能够产生大量的热。某些含氨基官能团药物与卡波姆能形成水溶性的络合物，一般来说，用适当的醇或多元酸调节液体的溶解度参数，可以防止这类情况发生。

- 5 本制剂应用的辅料及其配伍禁忌均是本领域的公知常识，可查《药用辅料手册》（[英]R.C.罗，[美]P.J.舍斯基，[英]P.J.韦勒编，郑俊民主译，化学工业出版社出版）、《常用药物辅料手册》（李捷玮、刘吉祥主编，第二军医大学出版社出版）及《药剂辅料大全》（罗明生、高天惠主编，四川科学技术出版社出版）等，在此不一一说明。

- 10 本发明提供了一种含有埃克替尼或其药学上可接受的盐的外用制剂及其制备方法。本发明提供的外用制剂具有对皮肤刺激小，无瘙痒症、灼烧感、刺痛感、皮肤干燥、红斑和皮疹等不良反应，长期使用不会产生皮肤萎缩、色素沉着或减退等类激素样副作用，停药后无相关皮肤病症状。该制备方法具有简单、易操作控制，易于工业化等优点。

## 具体实施方式

- 15 下述实施例仅用于说明本发明的具体实施方式，以使本领域的技术人员能够实施本发明，但不用于限制本发明的保护范围。本发明的具体实施方式中，未作特别说明的技术手段或方法等为本技术领域的常规技术手段或方法等。

本发明提供外用制剂的具体实施例如下，需要说明的是，实施例中数值在无特别说明时，表示“质量%”。

### 实施例1-10

- 20 1. 配方（见表1）

表1

组分 \ 实施例	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
埃克替尼盐酸盐	1.1	0.2	1.6	2.0	2.2	2.7	3.8	5.5	7.7	10.9
Transcutol P	5	/	10	15	25	2.5	10	7	12	/
Labrasol	3.5	5	4.5	5	4	3	2	/	/	6
卡波姆	5	3	5	6	4	5	7	6	8	8.5
丙二醇	余量	余量	余量	余量	余量	余量	余量	余量	余量	余量

### 2. 实施例1-10的制备方法

（1）称取处方量的卡波姆，在丙二醇中完全溶胀；

- (2) 分别称取处方量的埃克替尼盐酸盐、Transcutol P和/或Labrasol, 混合均匀;
- (3) 将步骤(2)所得混合物加入到步骤(1)所得的溶胀好的卡波姆溶液中;
- (4) 将步骤(3)所得混合物室温搅拌至透明。

#### 实施例11-14

##### 5 1. 配方 (见表2)

表2

组分 \ 实施例	11	12	13	14
埃克替尼盐酸盐	0.1	0.5	0.8	4.9
Transcutol P	5	2.5	7.5	10
Labrasol	3	1	2	8
丙二醇	余量	余量	余量	余量

##### 2. 实施例11-14的制备方法

- (1) 分别称取处方量的埃克替尼盐酸盐、Transcutol P和Labrasol, 混合均匀;
- (2) 将步骤(1)所得混合物加入到丙二醇溶液中;
- 10 (3) 将步骤(2)所得混合物室温搅拌至透明。

#### 实施例15-20

##### 1. 配方 (见表3)

表3

组分 \ 实施例	15	16	17	18	19	20
埃克替尼盐酸盐	0.5	1.1	1.6	1.5	2.7	2.2
卡波姆	3	3	3	3	7.5	6.5
Transcutol P	5	10	20	25	30	25
Labrasol	5	5	5	5	15	10
尼泊金乙酯	0.05	0.1	0.1	0.15	0.2	0.25
丙二醇	余量	余量	余量	余量	余量	余量

##### 2. 实施例15-20的制备方法

- 15 (1) 分别称取处方量的卡波姆和尼泊金乙酯, 在丙二醇中完全溶胀;
- (2) 分别称取处方量的埃克替尼盐酸盐、Transcutol P和Labrasol, 混合均匀;
- (3) 将步骤(2)所得混合物加入到步骤(1)所得溶胀好的卡波姆溶液中;

(4) 将步骤(3)所得混合物室温搅拌至透明, 即得。

### 实施例21-24

#### 1. 配方 (见表4)

表4

组分 \ 实施例	21	22	23	24
埃克替尼盐酸盐	1.1	1.1	1.1	1.6
Transcutol P	10	10	10	15
Labrasol	5	5	5	8
卡波姆	3	3	3	5
丙二醇	75.9	40.9	30	50
甘油	5	/	/	20.4
乙醇	/	40	50.9	/

#### 5 2. 实施例21-24的制备方法

- (1) 称取处方量的卡波姆, 在丙二醇中完全溶胀;
- (2) 分别称取处方量的埃克替尼盐酸盐、Transcutol P和Labrasol, 混合均匀;
- (3) 将步骤(2)所得混合物加入到步骤(1)所得溶胀好的卡波姆溶液中;
- (4) 按处方量, 向步骤(3)所得混合物中加入甘油或乙醇, 室温搅拌至透明, 即得。

### 10 实施例25-29

#### 1. 配方 (见表5)

表5

组分 \ 实施例	25	26	27	28	29
埃克替尼盐酸盐	1.1	1.1	1.6	2.2	1.6
Transcutol P	10	10	15	20	10
Labrasol	5	5	8	10	7.5
卡波姆	/	/	2	2.5	2.5
PVP-K30	3	/	2	/	/
CMC-Na	/	/	/	5	/
HPMC	/	3	/	/	4
丙二醇	余量	余量	余量	余量	余量

## 2. 实施例25-29的制备方法

(1) 分别称取处方量的PVP-K30、卡波姆、CMC-Na和/或HPMC在丙二醇中完全溶胀；

(2) 分别称取处方量的埃克替尼盐酸盐、Transcutol P和Labrasol，混合均匀；

(3) 将步骤(2)所得混合物加入到步骤(1)所得溶胀好的卡波姆溶液中，室温搅拌至透明，即得。

## 实施例30-36

### 1. 配方（见表6）

表6

组分 \ 实施例	30	31	32	33	34	35	36
埃克替尼盐酸盐	0.5	1.6	2.2	1.1	1.1	1.1	1.1
Tefose 63	/	8	10	/	/	/	/
Labrafil M 1944	/	7	3	/	/	/	/
十二烷基硫酸钠	/	/	/	1	1	1	1
凡士林	/	1	/	10	10	10	10
十八醇	1.5	3	3	9	9	9	9
十六醇	1.5	3	3	/	/	/	/
液状石蜡	/	7	7	6	6	6	6
尼泊金乙酯	0.05	0.05	0.05	0.1	0.1	0.1	0.1
甘油	/	0.1	0.1	0.1	5	5	5
DMSO	/	/	/	/	/	6	/
丙二醇	/	/	/	/	/	/	10
水	余量	余量	余量	余量	余量	余量	余量

## 2. 制备方法

### 10 A、实施例30-32的制备方法

(1) 分别称取处方量的Tefose 63、Labrafil M 1944、凡士林、十八醇、十六醇、尼泊金乙酯和/或液状石蜡，混合搅拌，加热至75-80℃，直至熔融；

(2) 另分别称取处方量的埃克替尼盐酸盐、水和/或甘油，混合搅拌，加热至60-70℃，搅拌均匀；

(3) 将步骤(2)所得混合物加入到步骤(1)所得混合物中，乳化20分钟，水浴冷却至室温，即得。

**B、实施例33-36的制备方法**

(1) 分别称取处方量的凡士林、十八醇、液状石蜡和尼泊金乙酯，混合搅拌，加热至75-80℃，直至熔融；

(2) 另分别称取处方量的甘油、十二烷基硫酸钠、水、DMSO和/或丙二醇，混合搅拌，加热至60-70℃，搅拌均匀；

(3) 将步骤(2)所得混合物加入到步骤(1)所得混合物中，乳化10-30分钟；

(4) 在步骤(3)所得混合物中加入处方量的埃克替尼盐酸盐，继续乳化10分钟，冷却至室温，即得。

**实施例37-43**10 **1. 配方 (见表7)**

表7

组分 \ 实施例	37	38	39	40	41	42	43
埃克替尼盐酸盐	0.5	1.1	1.6	2.2	0.5	1.1	2.2
卡波姆	0.06	0.06	0.06	0.07	0.07	0.07	0.08
氢氧化钠	0.05	/	1.25	1.95	0.05	0.1	1.95
柠檬酸	0.1	/	/	4	0.2	0.2	0.5
三乙醇胺	0.34	3.50	/	6.85	0.34	0.34	0.35
Tefose 63	7	10	10	12	/	10	/
Labrafil M 1944	3	3	3	5	/	3	/
十二烷基硫酸钠	1	/	/	/	1	/	1
十八醇	1.5	1.5	3	3.5	3.5	1.5	3
十六醇	1.5	1.5	3	3.5	3.5	1.5	/
液状石蜡	6	7	7	15	3	7	8
尼泊金乙酯	0.1	0.05	0.05	0.05	0.2	0.2	0.2
甘油	1	/	/	/	/	/	1
水	余量	余量	余量	余量	余量	余量	余量

**2. 实施例37-43的制备方法**

(1) 称取处方量的卡波姆，用水溶解，加入三乙醇胺，搅拌至溶胀完全；

(2) 另称取处方量的埃克替尼盐酸盐，加水，40℃下搅拌，加入称取的处方量氢氧化钠，搅拌均匀；

(3) 另分别称取处方量的柠檬酸和/或剩余的三乙醇胺，用水溶解，滴加到步骤(2)所得溶液中，并加入步骤(1)所得卡波姆溶液，乳化5分钟，然后加热至60-70℃；

(4) 另分别称取处方量的Tefose 63、Labrafil M 1944、十二烷基硫酸钠、十八醇、十六醇、液状石蜡、尼泊金乙酯和/或甘油，混合搅拌，加热至75-80℃，直至熔融，将其加入到步骤(3)所得溶液中，乳化15分钟，水浴中搅拌冷却至室温，即得。

## 实施例44-50

### 1. 配方（见表8）

表8

组分 \ 实施例	44	45	46	47	48	49	50
埃克替尼游离碱	0.5	1	1.5	2	2.5	3	3.5
柠檬酸	0.1	/	0.2	4	0.2	0.2	0.5
三乙醇胺	0.34	3.50	/	/	0.34	/	0.35
柠檬酸钠	/	/	5.4	3.2	/	3.2	/
Tefose 63	/	8	10	/	/	/	/
Labrafil M 1944	/	7	3	/	/	/	/
卡波姆	/	/	/	1	1	1	1
凡士林	/	1	/	/	10	10	10
十八醇	1.5	3	3	9	9	9	9
十六醇	1.5	3	3	/	/	/	/
液状石蜡	/	7	/	6	6	6	6
尼泊金乙酯	0.05	0.05	0.05	0.1	0.1	0.1	0.1
硬脂酸	/	/	/	10	/	/	/
大豆油	/	/	7	/	/	/	/
水	余量	余量	余量	余量	余量	余量	余量

### 2. A、实施例44-47的制备方法

10 (1) 分别称取处方量的Tefose 63、Labrafil M 1944、凡士林、十八醇、十六醇、大豆油、硬脂酸、尼泊金乙酯和/或液状石蜡，混合搅拌，加热至75-80℃，直至熔融；

(2) 另分别称取处方量的埃克替尼游离碱、三乙醇胺、柠檬酸、柠檬酸钠、水和/或卡波姆，混合搅拌，加热至60-70℃；

(3) 将步骤(2)所得混合物加入到步骤(1)所得混合物中，乳化20分钟，水浴冷

却至室温，即得。

### B、实施例48-50的制备方法

(1) 分别称取处方量的凡士林、十八醇、液状石蜡和尼泊金乙酯，混合搅拌，加热至75-80℃，直至熔融；

5 (2) 另分别称取处方量的柠檬酸、卡波姆、水和/或三乙醇胺，混合搅拌，加热至60-70℃；

(3) 将步骤(2)所得混合物加入到步骤1所得混合物中，乳化10分钟；

(4) 在步骤(3)所得混合物中加入处方量的埃克替尼游离碱，继续乳化10分钟，冷却至室温，即得。

## 10 实施例51-56

### 1. 配方（见表9）

表9

组分 \ 实施例	51	52	53	54	55	56
埃克替尼盐酸盐	/	/	1.1	4.4	/	/
埃克替尼马来酸盐	1.3	5.2	/	/	/	/
埃克替尼磷酸盐	/	/	/	/	1.2	4.8
柠檬酸	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
柠檬酸钠	0.2	0.2	0.1	0.1	0.2	0.2
三乙醇胺	0.5	2	0.3	1.2	0.3	1.2
Tefose 63	/	8	10	/	/	/
Labrafil M 1944	/	7	3	/	/	/
十二烷基硫酸钠	1	/	/	1	1	1
蜂蜡	10	/	/	10	/	10
十八醇	9	/	2	9	9	9
二甲基硅油	/	3	10	/	10	/
液状石蜡	6	7	/	6	6	6
尼泊金乙酯	0.05	0.05	/	/	/	/
苯甲酸	/	/	/	/	0.05	0.05
氯甲酚	/	/	0.05	/	/	/
三氯叔丁醇	/	/	/	0.05	/	/
水	余量	余量	余量	余量	余量	余量

## 2. 实施例51-56的制备方法

(1) 分别称取处方量的Tefose 63、Labrafil M 1944、蜂蜡、二甲基硅油、十八醇、液状石蜡、尼泊金乙酯、苯甲酸、三氯叔丁醇和/或氯甲酚，混合搅拌，加热至75-80℃，直至熔融；

5 (2) 另分别称取处方量的埃克替尼盐酸盐、埃克替尼马来酸盐、埃克替尼磷酸盐、三乙醇胺、柠檬酸、柠檬酸钠、水和/或十二烷基硫酸钠，混合搅拌，加热至60-70℃；

(3) 将步骤(2)所得混合物加入到步骤(1)所得混合物中，乳化20分钟，冷却至室温，即得。

### 实施例 57. 埃克替尼游离碱的制备

10 将 100g 埃克替尼盐酸盐溶解在 300ml 乙醇和 200ml 水的混合溶剂中，60℃下，逐滴滴加氢氧化钠的水溶液 (NaOH, 11.2g; 水, 100ml) 至测得反应混合物的 pH 值为 13。搅拌 1 小时，冷却至室温，过滤，纯水洗涤沉淀，低于 60℃真空干燥 8 小时，即得 90g 埃克替尼游离碱。

### 实施例58. 埃克替尼马来酸盐的制备

15 10mg埃克替尼游离碱首先溶于1ml丙酮中得到埃克替尼溶液。另外，34.82mg马来酸溶于3ml丙酮中得到0.1mol/L马来酸溶液。0.26ml的0.1mol/L马来酸溶液加入到埃克替尼溶液，得到的反应混合物搅拌反应24小时，分离得到埃克替尼马来酸盐。

### 实施例59. 埃克替尼磷酸盐的制备

20 10mg埃克替尼游离碱溶于1ml 异丙醇中形成埃克替尼溶液。另外，18.9μL磷酸溶液加入到3ml异丙醇制成0.1mol/L磷酸溶液。0.26ml的0.1mol/L磷酸溶液加入到埃克替尼溶液，所得反应混合物搅拌24小时，分离得到埃克替尼磷酸盐。

### 实施例 A. 埃克替尼盐酸盐乳膏对鼠尾表皮颗粒层形成的影响试验

#### 试验材料:

试验药物: 埃克替尼盐酸盐乳膏制剂, 规格 1g/100ml (1%);

25 空白乳膏基质组: 取不含活性组分 (埃克替尼盐酸盐), 其他各成分同试验药物;

阳性对照药: 卤米松乳膏, 规格 15g:7.5mg, 香港澳美制药厂, 批号 0911501;

试验动物: ICR 小鼠, 雄性, 30 只;

试验仪器: OLYMPUS 生物显微镜。

**试验方法:**

30只ICR小鼠，全雄，随机分3组，每组10只，分空白乳膏基质组、阳性药卤米松软膏组和1%埃克替尼盐酸盐乳膏组，尾部皮肤涂抹药物。每次给药前用棉签和清水轻轻擦净鼠尾，每次涂抹一薄层于不同组别的小鼠尾部，每日2次，连续14天。用药结束后处死小鼠，

5 取距鼠尾根1~2cm处大小约1.5cm×0.2cm的皮肤，4%甲醛固定、石蜡包埋、切片、HE染色。

光镜下观察鼠尾皮肤角质层、颗粒层、棘细胞层、基底细胞层、真皮层和毛囊等变化。凡是两个相邻的毛囊间表皮（即鳞片表皮）具有连续的颗粒层细胞者称为有颗粒层的鳞片，每只动物观察50个鳞片，并计算有颗粒层形成的鳞片数（SG），数据见表A。

**表 A：不同药物对小鼠尾表皮分化（颗粒层形成）的影响**

组别	N	SG/50
空白乳膏基质组	10	2.2±1.4
卤米松软膏组	10	3.6±2.0
1%埃克替尼盐酸盐乳膏制剂组	10	7.8±4.1**

10 注：与空白基质组比较，\*\* P<0.01

由表 A 可以看出：与空白基质组相比较，埃克替尼盐酸盐乳膏制剂能够显著促进小鼠尾部鳞片颗粒层形成，并且作用强于阳性对照卤米松组。

**实施例 B. 埃克替尼盐酸盐凝胶制剂对鼠尾表皮颗粒层形成的影响试验****试验材料:**

15 试验药物：埃克替尼盐酸盐凝胶制剂：规格 1g/100ml（1%）；规格 1.5g/100ml（1.5%）；  
空白凝胶基质组：取不含活性组分（埃克替尼盐酸盐），其他各成分同试验药物；  
阳性对照药：丙酸氯倍他索乳膏，规格 10g：2mg（0.02%），广东顺峰药业有限公司，  
批号 20110304；

试验动物：ICR 小鼠，雄性，40 只；

20 试验仪器：生物显微镜。

**试验方法:**

40只ICR小鼠，全雄，随机分4组。其中空白凝胶基质组、1%埃克替尼盐酸盐凝胶组、1.5%埃克替尼盐酸盐凝胶组、阳性药丙酸氯倍他索乳膏组，每组10只。尾部皮肤涂抹药物，每次给药前用棉签和清水轻轻擦净鼠尾，每次涂抹一薄层于不同组别的小鼠尾部。每日给

25 药2次，连续14天。用药结束后处死小鼠，取距鼠尾根1~2cm处大小约1.5cm×0.2cm的皮肤，4%中性甲醛固定、石蜡包埋、切片、HE染色。

光镜下观察鼠尾皮肤角质层、颗粒层、棘细胞层、基底细胞层、真皮层和毛囊等变化。凡是两个相邻的毛囊间表皮（即鳞片表皮）具有连续的颗粒层细胞者称为有颗粒层的鳞片，每只动物观察并计算有颗粒层形成的鳞片数占总鳞片数的比值，数据见表B。

表 B 不同药物对小鼠尾表皮分化（颗粒层形成）的影响

组别	N	比值%
空白凝胶基质组	10	4.8±3.2
1%埃克替尼盐酸盐凝胶组	10	11.1±3.9**
1.5%埃克替尼盐酸盐凝胶组	10	13.2±4.2**
丙酸氯倍他索乳膏	10	10.1±4.0**

5 注：与空白基质组比较，\*\* P<0.01

1%埃克替尼盐酸盐凝胶组及 1.5%埃克替尼盐酸盐凝胶组均有增加小鼠尾颗粒层鳞片数的作用。

### 实施例 C. 埃克替尼盐酸盐乳膏对盐酸普萘洛尔所致豚鼠耳部皮肤银屑病样皮损模型的影响试验

#### 10 试验材料：

试验药物：埃克替尼盐酸盐乳膏制剂：规格 1g/100ml（1%）；规格 2g/100ml（2%）；规格 4g/100ml（4%）；

空白乳膏基质组：取不含活性组分（埃克替尼盐酸盐），其他各成分同试验药物；

阳性对照药：卡泊三醇软膏，批号 EH4129，爱尔兰利奥；

15 试验动物：豚鼠，250-300g，雌雄各半，70 只；

试验仪器：生物显微镜。

#### 试验方法：

5%普萘洛尔搽剂：取盐酸普萘洛尔 5g 溶于适量 50%的乙醇中，加入月桂氮卓酮（Azone-丙二醇）5ml 作为复合促进剂，加入聚乙烯吡咯烷酮（PVP-K30）5g 为成膜材料，最后加入 50%的乙醇液使成 100ml，搅匀即得。

健康成年豚鼠 70 只，随机选取 10 只（雌雄各半）作为正常对照组，其余豚鼠用 5%盐酸普萘洛尔乳搽剂涂抹两侧耳廓背部皮肤（80 $\mu$ l/耳），每日早晚各一次，连续 2 周。造模结束后将模型组豚鼠随机分成 6 组，即模型组、空白基质组、1%埃克替尼盐酸盐乳膏组，bid.、2%埃克替尼盐酸盐乳膏组，bid.、4%埃克替尼盐酸盐乳膏组，bid.和卡泊三醇软膏组，bid.。模型组左右耳均不抹药，空白基质组左右耳均抹空白基质，给药组动物左右耳均抹

药。用药 2 周后，CO<sub>2</sub> 麻醉处死动物，取各组别动物左右两侧耳廓皮肤中间 10mm×5mm 的组织，4%中性甲醛固定，石蜡包埋，HE 染色。光镜下观察豚鼠耳廓皮肤角化层、颗粒层、棘细胞层、基底细胞层、真皮层等变化，100 倍光镜下测量表皮层厚度，计数 25×25 格测微尺格数，格数×0.0212=厚度（mm）。

- 5 光镜下观察豚鼠耳廓皮肤角化层、颗粒层、棘细胞层、基底细胞层、真皮层等变化，100倍光镜下测量表皮层厚度，计数25×25格测微尺格数，格数×0.0212=厚度/mm，数据见表C。（注：正常对照组和2%埃克替尼盐酸盐乳膏组有一只动物死亡，模型组和卡泊三醇组有一只动物切片做得不好）

表 C. 埃克替尼盐酸盐乳膏对豚鼠耳廓表皮厚度的影响

组别	组别	N	表皮厚度/mm
1	正常对照组	9	0.0538±0.0050 <sup>△△</sup>
2	模型组	9	0.1457±0.0076**
3	空白基质组	10	0.1505±0.0179**
4	1%埃克替尼盐酸盐乳膏组,bid	10	0.0969±0.0130 ** <sup>△△</sup>
5	2%埃克替尼盐酸盐乳膏组,bid	9	0.0904±0.0151** <sup>△△</sup>
6	4%埃克替尼盐酸盐乳膏组,bid	10	0.0802±0.0199** <sup>△△</sup>
7	卡泊三醇软膏组,bid	9	0.1266±0.0256** <sup>△△</sup>

- 10 注：\*\*  $P < 0.01$ ，vs.正常对照组，<sup>△△</sup> $P < 0.01$ ，vs.空白基质组，所有数据（Mean±SD）采用 SPSS17.0 进行单因素方差分析。

P 值：

组 2 vs.组 3=0.560；组 2 vs.组 4=0.000；组 2 vs.组 5=0.000；组 2 vs.组 6=0.000；组 2 vs.组 7=0.008；

组 3 vs.组 4=0.000；组 3 vs.组 5=0.000；组 3 vs.组 6=0.000；组 3 vs.组 7=0.001；

- 15 组 4 vs.组 5=0.250；组 4 vs.组 6=0.003；组 4 vs.组 7=0.000；

组 5 vs.组 6=0.075；组 5 vs.组 7=0.000。

- 20 造模 1 周后，耳部毛发脱落，局部皮肤红肿，并覆有少量细小银白色鳞屑，造模 1-2 周期间，豚鼠耳廓出现糜烂及结痂，脱皮，而对照组动物双耳正常。给药 2 周后，模型组与给药组动物双耳皮肤糜烂脱皮等改善，埃克替尼盐酸盐乳膏给药组耳表面见新生毛发，而模型组未见新生毛发。

光镜下观察，正常对照组表皮角质层完整匀质，颗粒层单层线状，基底层为单层柱状细胞，真表皮交界呈波浪形，毛细血管无充血，结构正常；模型组角化层角化不全或过度，棘细胞层变厚，表皮突延伸呈棒状，真皮乳头向上伸呈杆状变，耳部表皮厚度较正常对照

组明显增加 ( $P<0.01$ )。

1%、2%和4%埃克替尼盐酸盐乳膏给药后，角化过度或不全减轻，棘层变薄，表皮突延伸、乳头上伸明显减轻，表皮厚度较模型组明显减小 ( $P<0.01$ )，

2%的乳膏组与1%的乳膏组比较，表皮厚度的减小未见显著性差异 ( $P = 0.250$ )，4%  
5 的乳膏组与1%的乳膏组比较，表皮厚度明显减小 ( $P<0.01$ )。

上述实施例仅为充分说明本发明而列举的具体实施例，本发明的保护范围以权利要求书的内容为准，而限于上述具体实施方式。本领域的技术人员在本发明基础上所作的脱离本发明实质内容的等同替代或变换，亦均在本发明的保护范围之内。

## 权利要求书

1. 一种皮肤外用药物组合物，包括抑制酪氨酸激酶的活性成分和外用制剂的辅料，其特征在于，所述活性成分为埃克替尼或其药学上可接受的盐，所述辅料包括分散介质、乳化剂和/或其他药学上可接受的外用制剂的辅料中的一种或几种。

5 2. 根据权利要求1所述的药物组合物，其特征在于，所述活性成分为埃克替尼游离碱、埃克替尼盐酸盐、埃克替尼马来酸盐或埃克替尼磷酸盐。

3. 根据权利要求1或2所述的药物组合物，其特征在于，所述活性成分的含量为0.1-11质量%。

10 4. 根据权利要求1-3任一项所述的药物组合物，其特征在于，所述活性成分的含量为0.3-5质量%。

5. 根据权利要求1-4任一项所述的药物组合物，其特征在于，所述活性成分的含量为0.9-4.3质量%。

6. 根据权利要求1-5任一项所述的药物组合物，其特征在于，所述分散介质分为水溶性基质和/或油性基质。

15 7. 根据权利要求6所述的药物组合物，其特征在于，所述水溶性基质包括水、甘油、明胶、乙醇、聚乙二醇、丙二醇、DMSO和/或纤维素衍生物。

8. 根据权利要求6或7所述的药物组合物，其特征在于，所述水溶性基质的含量为40-100质量%。

20 9. 根据权利要求6-8任一项所述的药物组合物，其特征在于，所述水溶性基质的含量为65-85质量%。

10. 根据权利要求6所述的药物组合物，其特征在于，所述油性基质包括烃类基质、油脂类基质、类脂类基质和/或有机硅氧化物的聚合物。

25 11. 根据权利要求10所述的药物组合物，其特征在于，所述烃类基质包括十六醇、十八醇和/或液状石蜡；所述油脂类基质包括大豆油、蓖麻油、单、双硬脂酸甘油酯和/或凡士林；所述类脂类基质包括羊毛脂和/或蜂蜡；所述有机硅氧化物的聚合物为二甲基硅氧烷的聚合物。

12. 根据权利要求10或11所述的药物组合物，其特征在于，所述油性基质的含量为0-25质量%。

30 13. 根据权利要求10-12任一项所述的药物组合物，其特征在于，所述油性基质的含量为9-11质量%。

14. 根据权利要求1-13任一项所述的药物组合物，其特征在于，所述乳化剂为阴离子型乳化剂和/或非离子型乳化剂。

15. 根据权利要求14所述的药物组合物，其特征在于，所述阴离子型乳化剂为一价皂类和/或脂肪醇硫酸酯类；所述非离子型乳化剂为高级脂肪酸多元醇酯、聚乙二醇脂肪酸酯和/或聚氧乙烯醚衍生物。

16. 根据权利要求15所述的药物组合物，其特征在于，所述一价皂类为硬脂酸钠；所述脂肪醇硫酸酯类为十二烷基硫酸钠和/或十六烷基硫酸钠；所述高级脂肪酸多元醇酯为十六醇、十八醇、硬脂酸单甘脂、泊洛沙姆、聚山梨酯-80、聚山梨酯-60和/或聚山梨酯-85；所述聚氧乙烯醚衍生物为平平加O；所述聚乙二醇脂肪酸酯为聚乙二醇-7-硬脂酸酯和/或油酸聚乙二醇甘油酯。

17. 根据权利要求1-16任一项所述的药物组合物，其特征在于，所述乳化剂的含量为0-23质量%。

18. 根据权利要求1-17任一项所述的药物组合物，其特征在于，所述乳化剂的含量为10-15质量%

19. 根据权利要求1-18任一项所述的药物组合物，其特征在于，所述其他药学上可接受的外用制剂的辅料为助悬剂。

20. 根据权利要求19所述的药物组合物，其特征在于，所述助悬剂为高分子助悬剂。

21. 根据权利要求20所述的药物组合物，其特征在于，所述高分子助悬剂为卡波姆、聚乙烯吡咯烷酮、葡聚糖、羧甲基纤维素钠、羟丙基甲基纤维素和/或甲基纤维素。

22. 根据权利要求19-21任一项所述的药物组合物，其特征在于，所述助悬剂的含量为0-8.5质量%。

23. 根据权利要求19-22任一项所述的药物组合物，其特征在于，所述助悬剂的含量为0-0.1质量%。

24. 根据权利要求1-23任一项所述的药物组合物，其特征在于，所述其他药学上可接受的外用制剂的辅料为pH调节剂。

25. 根据权利要求24所述的药物组合物，其特征在于，所述pH调节剂为碱、酸和/或缓冲溶液。

26. 根据权利要求25所述的药物组合物，其特征在于，所述碱选自氢氧化钠、氢氧化钾和/或氢氧化铵；所述缓冲溶液选自由弱碱和弱酸组成的缓冲对。

27. 根据权利要求26所述的药物组合物，其特征在于，所述弱酸选自柠檬酸、邻苯二

甲酸氢钾和/或醋酸；所述弱碱选自三乙醇胺、二乙醇胺、磷酸氢二钠、磷酸二氢钠、柠檬酸钠和/或醋酸钠。

28. 根据权利要求24-27任一项所述的药物组合物，其特征在于，所述pH调节剂的含量为0-12.8质量%。

5 29. 根据权利要求24-28任一项所述的药物组合物，其特征在于，所述pH调节剂的含量为0.2-1.5质量%。

30. 根据权利要求1-29任一项所述的药物组合物，其特征在于，所述其他药学上可接受的外用制剂的辅料为防腐剂。

10 31. 根据权利要求30所述的药物组合物，其特征在于，所述防腐剂选自对羟基苯甲酸酯类和/或山梨酸及其盐类。

32. 根据权利要求30或31所述的药物组合物，其特征在于，所述防腐剂选自尼泊金乙酯、羟苯甲酯、羟苯丙酯、山梨酸、山梨酸钾、氯甲酚和/或三氯叔丁醇。

33. 根据权利要求30-32任一项所述的药物组合物，其特征在于，所述防腐剂的含量为0-0.3质量%。

15 34. 根据权利要求1-33任一项所述的药物组合物，其特征在于，所述其他药学上可接受的外用制剂的辅料为透皮吸收促进剂。

35. 根据权利要求34所述的药物组合物，其特征在于，所述透皮吸收促进剂选自Transcutol P和/或Labrasol。

20 36. 根据权利要求34或35所述的药物组合物，其特征在于，所述透皮吸收促进剂的含量为0-45质量%。

37. 根据权利要求34-36任一项所述的药物组合物，其特征在于，所述透皮吸收促进剂的含量为15-30质量%。

38. 根据权利要求1-37任一项所述的药物组合物，其特征在于，所述药物组合物为软膏剂。

25 39. 根据权利要求38所述的药物组合物，其特征在于，所述软膏剂为乳膏。

40. 根据权利要求1-37任一项所述的药物组合物，其特征在于，所述药物组合物为凝胶剂。

41. 根据权利要求40所述的药物组合物，其特征在于，所述凝胶剂为透明凝胶剂。

30 42. 权利要求1-41任一项所述的药物组合物用于制备治疗非恶性过度性增生病症或肿瘤及其并发症的药物的应用。

43. 根据权利要求42所述的应用，其特征在于，所述非恶性过度性增生病症是良性皮肤增生。

44. 根据权利要求42或43所述的应用，其特征在于，所述非恶性过度性增生病症是皮肤病。

5 45. 根据权利要求44所述的应用，其特征在于，所述皮肤病包括银屑病、硬皮病和/或糖尿病所致的皮肤病。

46. 根据权利要求44或45所述的应用，其特征在于，所述皮肤病为银屑病。

47. 根据权利要求42所述的应用，其特征在于，所述肿瘤及其并发症为皮肤肿瘤及其并发症。

10 48. 一种治疗哺乳动物的组织过度增生疾病的方法，包括对患有组织过度增生疾病的患者施用治疗有效量的权利要求1-41任一项所述的药物组合物。

49. 根据权利要求48所述的治疗哺乳动物的组织过度增生疾病的方法，其特征在于，所述组织过度增生疾病为皮肤病或皮肤肿瘤及其并发症。

15 50. 根据权利要求49所述的治疗哺乳动物的组织过度增生疾病的方法，其特征在于，所述皮肤病为银屑病、硬皮病和/或糖尿病所致的皮肤病。

51. 根据权利要求49或50所述的治疗哺乳动物的组织过度增生疾病的方法，其特征在于，所述皮肤病为银屑病。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

**PCT/CN2014/088344**

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/519 (2006.01) i; A61K 9/06 (2006.01) i; A61P 35/00 (2006.01) i; A61P 17/00 (2006.01) i  
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K 31/-; A61K 9/-; A61P 35/-; A61P 17/-

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
WPI, EPODOC, CNKI, CNPAT, NCBI PubMed, ISI Web of Knowledge: tyrosine kinase, icotinib, topical, transdermal, skin

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2010/003313 A1 (ZHEJIANG BETAPHARMA CO., LTD.), 14 January 2010 (14.01.2010), description, page 2, paragraphs 1-3, page 7, paragraphs 1 and 8, and page 8, the last paragraph	1-51
A	XIE, Xiaodong et al., "Research Status and the Latest Development of EGFR-TKI Related Skin Toxic Reaction" PROCEEDINGS OF THE 8 <sup>TH</sup> ACADEMIC CONFERENCE OF THE CHINESE COMMITTEE OF REHABILITATION AND PALLIATIVE CARE, 14 October 2012 (14.10.2012), pages 160-165	1-51
A	ZHAO, Qiong et al., "Spared Pre-irradiated Area in Pustular Lesions Induced by Icotinib Showing Decreased Expressions of CD1a+ Langerhans Cells and FGFR2." JAPANESE JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY, no. 2, vol. 43, 21 December 2012 (21.12.2012), pages 200-204	1-51

Further documents are listed in the continuation of Box C.       See patent family annex.

<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p>
---	---

Date of the actual completion of the international search  
24 December 2014 (24.12.2014)

Date of mailing of the international search report  
**08 January 2015 (08.01.2015)**

Name and mailing address of the ISA/CN:  
State Intellectual Property Office of the P. R. China  
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao  
Haidian District, Beijing 100088, China  
Facsimile No.: (86-10) 62019451

Authorized officer  
**CUI, Chuanming**  
Telephone No.: (86-10) **62413775**

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2014/088344

### Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2.  Claims Nos.: 48-51  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:  
[1] Claims 48-51 set forth a method for treating hyperplasia diseases in mammals, which does not meet the requirements of PCT Rule 39.1(iv). The present search report is made on the basis of the subject matter of claims 48-51 "the use of a therapeutically effective amount of the pharmaceutical composition of any one of claims 1-41 for preparing drugs for treating hyperplasia diseases in mammals".
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.

**PCT/CN2014/088344**

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO 2010/003313 A1	14 January 2010	KR 20110031370 A	25 March 2011
		WO 2010003313 A8	22 April 2010
		CN 102911179 A	06 February 2013
		CN 103254204 A	21 August 2013
		CN 103254204 B	22 October 2014
		HK 1145319 A1	24 May 2013
		NZ 590334 A	21 December 2012
		EP 2392576 A1	07 December 2011
		US 8822482 B2	02 September 2014
		CN 101878218 B	02 January 2013
		US 2011182882 A1	28 July 2011
		CN 101878218 A	03 November 2010
		US 2014343082 A1	20 November 2014
		CA 2730311 A1	14 January 2010
		AU 2009267683 B2	03 April 2014
		JP 2011527291 A	27 October 2011
		AU 2009267683 A1	03 February 2011
		HK 1145319 A0	15 April 2011
		PH 12011500036 A	14 January 2010
		INKOLNP 201100540 E	25 November 2011
VN 27670 A	25 October 2011		
SG 168079 A1	28 February 2011		

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2014/088344

<p>A. 主题的分类</p> <p>A61K 31/519(2006.01)i; A61K 9/06(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 17/00(2006.01)i</p> <p>按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类</p>														
<p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>A61K31/-; A61K9/-; A61P35/-; A61P17/-</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))</p> <p>WPI, EPODOC, CNKI, CNPAT, NCBI PubMed, ISI Web of Knowledge: 酪氨酸激酶, 埃克替尼, 皮肤, 局部, 透皮, icotinib, topical, transdermal, skin</p>														
<p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>WO 2010/003313 A1 (浙江贝达药业有限公司) 2010年 1月 14日 (2010 - 01 - 14) 说明书第2页第1-3段, 第7页第1、8段, 第8页最后1段</td> <td>1-51</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>谢晓冬等. "EGFR-TKI 相关皮肤毒性反应的研究现状及最新进展." 第八届全国癌症康复与姑息医学大会论文汇编, 2012年 10月 14日 (2012 - 10 - 14), 第160-165页</td> <td>1-51</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>ZHAO, Qiong et al. "Spared Pre-irradiated Area in Pustular Lesions Induced by Icotinib Showing Decreased Expressions of CD1a+ Langerhans Cells and FGFR2." Japanese Journal of Clinical Oncology, 第2期卷, 第43卷期, 2012年 12月 21日 (2012 - 12 - 21), 第200-204页</td> <td>1-51</td> </tr> </tbody> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	X	WO 2010/003313 A1 (浙江贝达药业有限公司) 2010年 1月 14日 (2010 - 01 - 14) 说明书第2页第1-3段, 第7页第1、8段, 第8页最后1段	1-51	A	谢晓冬等. "EGFR-TKI 相关皮肤毒性反应的研究现状及最新进展." 第八届全国癌症康复与姑息医学大会论文汇编, 2012年 10月 14日 (2012 - 10 - 14), 第160-165页	1-51	A	ZHAO, Qiong et al. "Spared Pre-irradiated Area in Pustular Lesions Induced by Icotinib Showing Decreased Expressions of CD1a+ Langerhans Cells and FGFR2." Japanese Journal of Clinical Oncology, 第2期卷, 第43卷期, 2012年 12月 21日 (2012 - 12 - 21), 第200-204页	1-51
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求												
X	WO 2010/003313 A1 (浙江贝达药业有限公司) 2010年 1月 14日 (2010 - 01 - 14) 说明书第2页第1-3段, 第7页第1、8段, 第8页最后1段	1-51												
A	谢晓冬等. "EGFR-TKI 相关皮肤毒性反应的研究现状及最新进展." 第八届全国癌症康复与姑息医学大会论文汇编, 2012年 10月 14日 (2012 - 10 - 14), 第160-165页	1-51												
A	ZHAO, Qiong et al. "Spared Pre-irradiated Area in Pustular Lesions Induced by Icotinib Showing Decreased Expressions of CD1a+ Langerhans Cells and FGFR2." Japanese Journal of Clinical Oncology, 第2期卷, 第43卷期, 2012年 12月 21日 (2012 - 12 - 21), 第200-204页	1-51												
<p><input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p>														
<p>* 引用文件的具体类型:</p> <p>"A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</p> <p>"E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</p> <p>"L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)</p> <p>"O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</p> <p>"P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件</p> <p>"T" 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了解发明之理论或原理的在后文件</p> <p>"X" 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性</p> <p>"Y" 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性</p> <p>"&amp;" 同族专利的文件</p>														
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2014年 12月 24日</p>	<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2015年 1月 08日</p>													
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 中国</p> <p>传真号 (86-10)62019451</p>	<p>授权官员</p> <p>崔传明</p> <p>电话号码 (86-10)62413775</p>													

## 第II栏 某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1.  权利要求：  
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：
  
2.  权利要求： 48-51  
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索，具体地说：  
[1] 权利要求48-51请求保护一种治疗哺乳动物过度增生疾病的方法，其不符合PCT细则39.1(iv)的规定。基于权利要求48-51的主题名称为“治疗有效量的权利要求1-41任一项所述药物组合物在制备治疗哺乳动物过度增生疾病的药物中的应用”做出本检索报告。
  
3.  权利要求：  
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2014/088344

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
WO	2010/003313	A1	2010年 1月 14日	KR	20110031370	A	2011年 3月 25日
				WO	2010003313	A8	2010年 4月 22日
				CN	102911179	A	2013年 2月 06日
				CN	103254204	A	2013年 8月 21日
				CN	103254204	B	2014年 10月 22日
				HK	1145319	A1	2013年 5月 24日
				NZ	590334	A	2012年 12月 21日
				EP	2392576	A1	2011年 12月 07日
				US	8822482	B2	2014年 9月 02日
				CN	101878218	B	2013年 1月 02日
				US	2011182882	A1	2011年 7月 28日
				CN	101878218	A	2010年 11月 03日
				US	2014343082	A1	2014年 11月 20日
				CA	2730311	A1	2010年 1月 14日
				AU	2009267683	B2	2014年 4月 03日
				JP	2011527291	A	2011年 10月 27日
				AU	2009267683	A1	2011年 2月 03日
				HK	1145319	A0	2011年 4月 15日
				PH	12011500036	A	2010年 1月 14日
				IN	KOLNP201100540	E	2011年 11月 25日
				VN	27670	A	2011年 10月 25日
				SG	168079	A1	2011年 2月 28日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)

## 摘要

本发明涉及一种抑制酪氨酸激酶的外用制剂及其制备方法,特别是一种抑制酪氨酸激酶的外用药物组合物及其制备方法。本发明提供的外用制剂活性成分为埃克替尼或其药学上可接受的盐。该制剂适用于局部用药,具有对皮肤刺激小,无瘙痒症、灼烧感、刺痛感、皮肤干燥、红斑和皮疹等不良反应,长期使用不会产生皮肤萎缩、色素沉着或减退等类激素样副作用,停药后无相关皮肤病症状。该制备方法具有简单、易操作控制,易于工业化等优点。