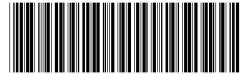


(19) 中华人民共和国国家知识产权局



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103298472 A

(43) 申请公布日 2013.09.11

(21) 申请号 201180025974.X

A61P 17/00(2006.01)

(22) 申请日 2011.03.25

A61K 9/06(2006.01)

(30) 优先权数据

61/282754 2010.03.26 US

A61K 9/00(2006.01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

2012.11.26

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2011/054596 2011.03.25

(87) PCT申请的公布数据

W02011/117377 EN 2011.09.29

(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 M. 格雷伯 C. 勒切 P. 弗雷登赖赫

Y. 刘 M. J. 利奥尼

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

代理人 刘辛 万雪松

(51) Int. Cl.

A61K 31/498(2006.01)

权利要求书2页 说明书13页 附图3页

(54) 发明名称

安全和有效治疗红斑的改进的方法和组合物

(57) 摘要

本发明描述了安全和有效治疗对象的红斑或与红斑相关的症状的改进的方法和组合物。该方法涉及在受影响的皮肤区域上局部施用包含大约0.3重量%至大约10重量%溴莫尼定和可药用载体的局部组合物。

1. 安全和有效治疗对象的红斑或其相关症状的方法,包括在受红斑或症状影响的皮肤区域上局部施用包含大约 0.3 重量 % 至大约 10 重量 % 溴莫尼定和可药用载体的局部组合物,其中所述局部施用实现具有大约 54 ± 28 pg/mL 或更小的平均 C_{max} 和大约 568 ± 277 pg. hr/mL 或更小的平均 AUC_{0-24hr} 的溴莫尼定的血清或血浆分布。

2. 权利要求 1 的方法,其中所述红斑是玫瑰痤疮的红斑。

3. 权利要求 1 的方法,进一步包括向对象施用用于红斑或其相关症状的至少一种附加疗法和药物。

4. 权利要求 1 的方法,其中所述局部组合物每天一次施用于皮肤区域。

5. 权利要求 1 的方法,其中通过在 CEA 和 PSA 标度上评估的 12 小时成功分布测量,与赋形剂对照物相比,所述局部组合物局部施用于皮肤区域造成与玫瑰痤疮相关的面部红斑的更明显减轻,其中所述 12 小时成功分布包含红斑或症状的 1 级改善的明显效应和红斑或症状的大约 1 小时至大约 8 小时的 2 级改善。

6. 权利要求 5 的方法,其中所述 12 小时成功分布包含红斑或症状的 1 级改善的明显效应和红斑或症状的大约 3 小时至大约 6 小时的 2 级改善。

7. 权利要求 1 的方法,其中所述局部组合物进一步包含

大约 0.20% (w/w) 至大约 4.0% (w/w) 胶凝剂;和

大约 5.0% (w/w) 至大约 30.0% (w/w) 至少一种多元醇。

8. 权利要求 7 的方法,其中所述局部组合物包含大约 0.4 重量 % 至大约 0.6 重量 % 的酒石酸溴莫尼定。

9. 权利要求 8 的方法,其中所述局部组合物包含大约 0.5 重量 % 的酒石酸溴莫尼定。

10. 权利要求 7 的方法,其中所述局部组合物包含大约 0.50% (w/w) 至大约 2.0% (w/w) 卡波姆。

11. 权利要求 10 的方法,其中所述卡波姆选自卡波姆 934P、Carbopol® 974P 和 Carbopol® 980。

12. 权利要求 7 的方法,其中所述局部组合物进一步包含大约 0.04% 至大约 0.08% (w/w) 的二氧化钛的水分散形式。

13. 权利要求 7 的方法,其中所述局部组合物进一步包含选自苯甲酸钠、苯氧乙醇、苯醇、对羟基苯甲酸甲酯、咪唑烷基脲和双咪唑烷基脲的防腐剂。

14. 权利要求 7 的方法,其中所述局部组合物包含甘油和丙二醇的至少一种。

15. 制备安全和有效治疗对象的红斑或其相关症状的包装产品的方法,包括:

(1) 获得包含大约 0.3 重量 % 至大约 10 重量 % 溴莫尼定和可药用载体的局部组合物;

(2) 设计将所述局部组合物局部施用于受红斑或症状影响的皮肤区域以获得安全和有效治疗的用法说明书,和

(3) 在统一包装中提供所述局部组合物和所述用法说明书,

其中所述局部施用实现具有大约 54 ± 28 pg/mL 或更小的平均 C_{max} 和大约 568 ± 277 pg. hr/mL 或更小的平均 AUC_{0-24hr} 的溴莫尼定的血清或血浆分布。

16. 安全和有效治疗对象的红斑或其相关症状的局部凝胶组合物,其包含:

大约 0.3% (w/w) 至大约 10.0% (w/w) 溴莫尼定;

大约 0.20% (w/w) 至大约 4.0% (w/w) 胶凝剂;和

大约 5.0% (w/w) 至大约 30.0% (w/w) 至少一种多元醇，

其中所述局部凝胶组合物局部施用于受红斑或症状影响的皮肤区域，实现具有大约 54 ± 28 pg/mL 或更小的平均 C_{max} 和大约 568 ± 277 pg·hr/mL 或更小的平均 AUC_{0-24hr} 的溴莫尼定的血清或血浆分布。

17. 权利要求 16 的局部凝胶组合物，其包含大约 0.4 重量 % 至大约 0.6 重量 % 的溴莫尼定。

18. 权利要求 16 的局部凝胶组合物，其包含大约 0.5 重量 % 的酒石酸溴莫尼定。

19. 权利要求 16 的局部凝胶组合物，其包含大约 0.50% (w/w) 至大约 2.0% (w/w) 卡波姆。

20. 权利要求 16 的局部凝胶组合物，其包含甘油和丙二醇的至少一种。

安全和有效治疗红斑的改进的方法和组合物

[0001] 对相关申请的交叉引用

本申请依据 35 U.S.C. § 119(e) 要求 2010 年 3 月 26 日提交的美国临时专利申请 No. 61/282,754 的优先权，其内容全文经此引用并入本文。

[0002] 发明背景

红斑是以皮肤发红为特征的皮肤疾病。其随任何皮肤损伤、感染或发炎出现。其也作为对药物、疾病或情绪的反应出现。其还会由于目前未知的原因出现。红斑难以治疗。现行红斑疗法主要治疗根本疾病和避免已知触发因素。这些疗法的效力有限，特别是对原因不明的红斑而言。

[0003] 溴莫尼定，一种选择性 α -肾上腺素能激动剂，自其在 1996 年获批以来已在青光眼和高眼压症(OHT)治疗中用作降低眼内压(IOP)的单一疗法或辅助疗法。与溴莫尼定疗法相关的最常见的副作用是口干、疲劳/困倦、头痛、轻度充血、视力模糊和异物体感。在涉及溴莫尼定眼科治疗的临床试验中不到 3% 的患者已报告了高血压、心悸和晕厥。参见 McGhie, *Journal of the Pharmacy Society of Wisconsin*, 2001 年 5 月 /6 月，在万维网：pswi.org/professional/pharmaco/brimonidine.pdf，和其中的参考文献。来自青光眼或高眼压症患者中的剂量范围研究的结果表明，尽管 0.5% (w/w) 在治疗早期具有较高效力，但 0.5% (w/w) 和 0.2% (w/w) 在治疗两周后具有类似效力，且所述 0.5% (w/w) 具有比 0.2% (w/w) 多的全身和眼部副作用。参见例如 Walters, *Survey of Ophthalmology*, 1996, 41: S19-S26。含有 0.2% (w/w) 溴莫尼定的眼科制剂已用于慢性治疗青光眼和高眼压症，而含有 0.5% (w/w) 溴莫尼定的制剂仅用于预防手术后眼内压峰值的急性治疗。为了减少与 0.2% (w/w) 溴莫尼定的眼部应用相关的各种眼部和全身副作用，已随后开发了含有较低浓度溴莫尼定，例如 0.15% (w/w) 或 0.1% (w/w) 的眼科制剂并用于慢性眼部应用。

[0004] 溴莫尼定已被报道可用于治疗玫瑰痤疮引起的红斑。参见例如 DeJovin 等人的美国系列号 10/853,585。为了确保安全性和避免不可接受的副作用，之前的临床研究使用 0.2% (w/w) 酒石酸溴莫尼定作为治疗红斑的“高”剂量。参见 Theobald 等人的 US 2009/0061020。

[0005] 在本发明中，已经令人惊讶地发现，溴莫尼定局部施用于受红斑或相关症状影响的皮肤区域造成的溴莫尼定全身暴露明显低于溴莫尼定的局部眼部应用。已经发现，尽管全身暴露随溴莫尼定的施用剂量而提高，但统计分析表明，全身暴露(C_{max})的提高不与剂量成比例，例如，平均 C_{max} 的提高远低于剂量的提高。还已经发现，不同于溴莫尼定的局部眼部应用，高于 0.2% (w/w) 溴莫尼定局部施用于受红斑或相关症状影响的皮肤区域导致效力提高而没有随时间发生的可观察到的效力损失。用较高浓度的受试溴莫尼定治疗时没有观察到不可接受的药物相关的不良事件。

[0006] 因此，现在可以在安全和有效治疗红斑或其相关症状的改进的方法和组合物中使用较高浓度的溴莫尼定，如大约 0.3% (w/w) 至大约 10% (w/w)。

[0007] 发明概述

在一个一般方面中，本发明的实施方案涉及提供安全和有效治疗对象的红斑或其相关

症状的方法。该方法包括在受红斑或症状影响的皮肤区域上局部施用包含大约 0.3 重量 % 至大约 10 重量 % 溴莫尼定和可药用载体的局部组合物，其中所述局部施用实现具有大约 54 ± 28 pg/mL 或更小的平均 C_{max} 和大约 568 ± 277 pg·hr/mL 或更小的平均 AUC_{0-24hr} 的溴莫尼定的血清或血浆分布。

[0008] 在另一一般方面中，本发明的实施方案涉及制备安全和有效治疗对象的红斑或其相关症状的包装产品的方法。该方法包括：

(1) 获得包含大约 0.3 重量 % 至大约 10 重量 % 溴莫尼定和可药用载体的局部组合物；

(2) 设计将所述局部组合物局部施用于受红斑或症状影响的皮肤区域以获得安全和有效治疗的用法说明书，和

(3) 在统一包装中提供所述局部组合物和所述用法说明书，

其中所述局部施用实现具有大约 54 ± 28 pg/mL 或更小的平均 C_{max} 和大约 568 ± 277 pg·hr/mL 或更小的平均 AUC_{0-24hr} 的溴莫尼定的血清或血浆分布。

[0009] 在另一一般方面中，本发明的实施方案涉及提供安全和有效治疗对象的红斑或其相关症状的局部凝胶组合物。该局部凝胶组合物包含：

大约 0.3% (w/w) 至大约 10.0% (w/w) 溴莫尼定；

大约 0.20% (w/w) 至大约 4.0% (w/w) 胶凝剂；和

大约 5.0% (w/w) 至大约 30.0% (w/w) 至少一种多元醇，

其中所述局部凝胶组合物局部施用于受红斑或症状影响的皮肤区域实现具有大约 54 ± 28 pg/mL 或更小的平均 C_{max} 和大约 568 ± 277 pg·hr/mL 或更小的平均 AUC_{0-24hr} 的溴莫尼定的血清或血浆分布。

[0010] 在一个优选实施方案中，本发明的实施方案中使用或包含的局部组合物包含大约 0.4% (w/w) 至大约 0.6% (w/w) 的酒石酸溴莫尼定。

[0011] 在另一优选实施方案中，该红斑是玫瑰痤疮的红斑。

[0012] 从包括本发明及其优选实施方案的详述和所附权利要求的下列公开中会明显看出本发明的其它方面、特征和优点。

[0013] 附图的若干视图的简述

在结合附图阅读时更好地理解上文的概述以及下列发明详述。为了例示本发明，在附图中显示目前优选的实施方案。但是，应该理解的是，本发明不受附图限制。

[0014] 在附图中：

图 1 例示了在意向治疗(ITT)人群中使用末次观察值结转(LOCF)法在初次治疗后第 1 天、第 15 天和第 29 天的综合成功率(composite success)；

图 2 例示了在 ITT 人群中使用 LOCF 法在初次治疗后第 1 天、第 15 天和第 29 天的 CEA 成功率；和

图 3 例示了在 ITT 人群中使用 LOCF 法在初次治疗后第 1 天、第 15 天和第 29 天的 PSA-5 成功率。

[0015] 发明详述

在背景中和说明书通篇中引用或描述了各种出版物、文章和专利，这些参考资料各自全文经此引用并入本文。本说明书中已包含的文献、法案、材料、装置、文章等的论述是为了提供本发明的上下文。这样的论述并非承认任何或所有这些事项构成所公开或要求保护的

任何发明的现有技术的一部分。

[0016] 除非另行规定,本文所用的所有技术和科学术语具有如本发明所属领域的普通技术人员通常理解的相同含义。否则,本文所用的某些术语具有如说明书中阐述的含义。本文中引用的所有专利、公开专利申请和出版物如同在本文中充分阐述那样经此引用并入本文。必须指出,除非上下文中清楚地作出不同的指示,本文中和所附权利要求中所用的单数形式“一”和“所述”包括复数对象。

[0017] 本文所用的“红斑或其相关症状”意在包括与玫瑰痤疮相关或由其造成任何类型或种类的异常皮肤发红,例如玫瑰痤疮患者的红斑或其相关症状。玫瑰痤疮的主要症状是红斑,其是通常影响患者的面颊、鼻子、下巴和前额的皮肤病。

[0018] 术语“红斑或其相关症状”包括从轻度到重度的不同程度或等级的红斑或其相关症状。

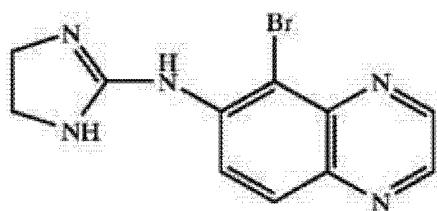
[0019] 例如,红斑或其相关症状可以由临床医师根据临床医师红斑评分(CEA)(Clinician's Erythema Assessment Score)以0至4的标度分级,其中0是没有红斑迹象的清透皮肤;1是几乎清透,轻微发红;2是轻度红斑,明确发红;3是中度发红;且4是重度发红。

[0020] 红斑或其相关症状也可以由患者根据患者自我评估(PSA,在本文中也称作PSA-5)以0至4的标度分级,0是无发红;1是极轻微发红;2是轻度发红;3是中度发红,4是重度发红。

[0021] 就本公开而言,受红斑影响或倾向于受红斑影响的皮肤区域可以使用本领域中已知的任何诊断标志或手段识别并通过根据本发明的实施方案的方法治疗。

[0022] 可以使用本领域中已知的方法测量治疗效力。例如,可以通过如通过CEA、PSA或CEA与PSA的组合评估的改善等级和改善持续时间来测量效力。

[0023] 本文所用的术语“溴莫尼定”是指具有式(I)的结构的化合物(5-溴-2-噻唑基-6-基)-(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)-胺:



式(I)

和该化合物的任何可药用盐,包括但不限于酒石酸溴莫尼定。

[0024] 本文所用的术语“可药用盐”是指安全有效地局部用于哺乳动物并具有所需生物活性的兴趣化合物的那些盐。可药用盐包括指定化合物中存在的酸性或碱性基团的盐。可药用的酸加成盐包括,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、龙胆酸盐、富马酸盐、葡糖酸盐、glucaronate、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-萘甲酸盐))。本发明中所用的某些化合物可以与各种氨基酸形成可药用盐。合适的碱盐包括,但不限于,铝、钙、锂、镁、

钾、钠、锌和二乙醇胺盐。关于对可药用盐的综述，参见 BERGE 等人， 66 J. PHARM. SCI. 1-19 (1977)，其经此引用并入本文。

[0025] 本文所用的术语“可局部施用的组合物”、“局部组合物”或“局部制剂”是指在药物学和 / 或化妆品方面可接受的用于局部输送根据本发明的实施方案的指定化合物的任何制剂或组合物。可用于本发明的实施方案中的局部施用的制剂的示例性形式包括，但不限于，喷雾剂、雾剂、气雾剂、溶液、洗剂、凝胶、乳膏、软膏、糊剂、油膏、乳剂和悬浮液。

[0026] 本文所用的术语“可局部施用的组合物”还包括局部施用和局部作用的制剂，如与植入物、注射剂或贴剂一起使用的制剂。

[0027] 可局部施用的组合物的选择取决于若干因素，包括但不限于要治疗或预防的症状的性质、要施用的特定化合物和所存在的其它赋形剂的生理化学特性、它们在制剂中的稳定性、任何给定制剂的美观性、可用的制造设备和成本约束。

[0028] 本文所用的术语“组合物”意在包括包含指定量的指定成分的产物，以及由指定量的指定成分的组合直接或间接产生的任何产物。

[0029] 本文所用的术语“对象”是指将施用或已施用根据本发明的实施方案的化合物或局部制剂的任何动物，优选哺乳动物，最优先人。对象优先需要治疗或预防红斑或其相关症状或已经是红斑或其相关症状的治疗或预防的观察或实验对象。

[0030] 本文所用的术语“用法说明书”在用于包装产品时包括可用于传达该包装产品用于其指定用途的效用的出版物、记录、图表或任何其它表达介质。该用法说明书可以例如贴附到包装产品的容器上或包含在包装产品的容器内。

[0031] 本文所用的术语“治疗”是指红斑或其相关症状的改善、预防或逆转，例如，通过减轻受红斑或症状影响的皮肤的发红或延迟其发作。

[0032] 本文所用的“安全和有效量的溴莫尼定”是指在施用于对象时有效治疗红斑或其相关症状而不造成不可接受的药物相关的不良事件的溴莫尼定的量。

[0033] 本文所用的术语“不可接受的药物相关的不良事件”、“不可接受的药物不良事件”和“不可接受的不良药物反应”应都是指与提议的药物用途相关或由其造成的有害或不想要的后果，且该有害或不想要的后果严重到管理机构认为该药物对提议的用途而言不可接受。

[0034] 在本发明中已经发现，安全和有效量的溴莫尼定，如包含大约 0.3 重量 % 至大约 10 重量 % 溴莫尼定的局部组合物局部施用于受红斑或其相关症状影响的皮肤区域提供红斑或其相关症状的有效治疗，而不造成不可接受的药物相关的不良事件。例如，据发现，包含浓度提高的溴莫尼定的局部组合物局部施用于受红斑或其相关症状影响的皮肤区域在效力方面得到清楚的剂量响应提高和全身暴露的提高。但是，统计分析表明全身暴露(C_{max})的提高不与剂量成比例，例如，平均 C_{max} 的提高远低于剂量的提高。还已经发现，不同于溴莫尼定的局部眼部应用，较高浓度的溴莫尼定局部施用于受影响的皮肤区域导致效力提高而没有随时间发生的可观察到的效力损失。用较高浓度的受试溴莫尼定治疗时没有观察到不可接受的不良事件。在所有受试浓度和方案下的红斑或其相关症状的局部皮肤治疗造成明显低于用如眼科产品标签中的推荐施用的滴眼剂治疗的溴莫尼定全身暴露。

[0035] 之前尚未报道较高浓度，例如大约 0.3 重量 % 至大约 10 重量 % 的溴莫尼定有这样优异的临床活性。本发现是令人惊讶和意料之外的，特别是考虑到之前报道的溴莫尼定在

眼科应用中的效力和安全性分布,其中用溴莫尼定 0.5% (w/w) 制剂观察到效力随时间的显著损失,低得多浓度的溴莫尼定(例如 0.1 重量 % 或 0.15 重量 %) 的慢性使用是优选的,因为较低浓度在保持 IOP 降低的效力的同时提供改进的耐受性。

[0036] 因此,在一个一般方面中,本发明的实施方案涉及安全和有效治疗对象的红斑或其相关症状的方法,包括在受红斑或症状影响的皮肤区域上局部施用包含大约 0.3 重量 % 至大约 10 重量 % 溴莫尼定和可药用载体的局部组合物,其中所述局部施用实现具有大约 54 ± 28 pg/mL 或更小的平均 C_{max} 和大约 568 ± 277 pg·hr/mL 或更小的平均 AUC_{0-24hr} 的溴莫尼定的血清或血浆分布。平均 C_{max} 和平均 AUC_{0-24hr} 相当于如眼科产品标签中推荐用 0.2% (w/w) 酒石酸溴莫尼定滴眼剂眼科治疗后的溴莫尼定的血清或血浆分布。

[0037] 根据本发明的一个实施方案,在将该局部制剂局部施用于受影响的皮肤区域后,首先观察到开始出现明显效应,即红斑或症状的至少 1 级改善。该明显效应随后发展至最大改善,其包括持续一段时间的红斑或症状的 2 级改善。该最大改善随后下降至明显效应,这随后消失。可以通过临床医师红斑评分 (CEA)、患者自我评估 (PSA) 或 CEA 和 PSA 的组合评估红斑或症状的改善等级。

[0038] 根据本发明的一个实施方案,在如通过在 CEA 和 PSA 标度上评估的 12 小时成功状况测得的减少与玫瑰痤疮相关的面部红斑方面,包含大约 0.3% (w/w) 至大约 10% (w/w) 溴莫尼定的局部组合物局部施用于受红斑或其相关症状影响的皮肤区域实现比赋形剂对照物明显更有效的红斑和症状的治疗,而不造成任何不可接受的副作用。

[0039] 在一个实施方案中,该 12 小时成功状况包含红斑或症状的至少 1 级改善。

[0040] 根据本发明的另一实施方案,如通过在 CEA 和 PSA 标度上评估的 12 小时成功状况测量,与赋形剂对照物相比,包含大约 0.3% (w/w) 至大约 10% (w/w) 溴莫尼定的局部组合物局部施用于受红斑或其相关症状影响的皮肤区域造成与玫瑰痤疮相关的面部红斑的更明显减轻,而不造成任何不可接受的副作用。

[0041] 在本发明的一个实施方案中,该 12 小时成功状况包含红斑或症状的 1 级改善的明显效应和红斑或症状的大约 1 小时至大约 8 小时的 2 级改善。根据本发明的实施方案,根据施用剂量、特定对象、治疗的红斑的严重性和并发症等,该 2 级改善持续例如至少大约 6 小时,至少大约 5 小时,至少大约 4 小时,至少大约 3 小时,至少大约 2 小时或至少大约 1 小时。

[0042] 在一个优选实施方案中,该 12 小时成功状况包含红斑或症状的 1 级改善的明显效应和红斑或症状的大约 2 小时至大约 7 小时的 2 级改善。

[0043] 在另一优选实施方案中,该 12 小时成功状况包含红斑或症状的 1 级改善的明显效应和红斑或症状的大约 3 小时至大约 6 小时的 2 级改善。

[0044] 在再一优选实施方案中,该 12 小时成功状况包含红斑或症状的 1 级改善的明显效应和红斑或症状的大约 2 小时至大约 5 小时的 2 级改善。

[0045] 在一个优选实施方案中,该红斑是玫瑰痤疮的红斑。

[0046] 在本发明的一个实施方案中,该可局部施用的组合物包含按重量计大约 0.3%、0.5%、1.0%、1.5%、2.0%、2.5%、3.0%、3.5%、4.0%、4.5%、5.0%、5.5%、6.0%、6.5%、7.0%、7.5%、8.0%、8.5%、9.0%、9.5% 或 10.0% 的溴莫尼定,如酒石酸溴莫尼定。

[0047] 在本发明的另一实施方案中,该可局部施用的组合物包含按重量计大约 0.4%、大

约 0.45%、大约 0.5%、大约 0.55% 或大约 0.6% 的溴莫尼定，如酒石酸溴莫尼定。

[0048] 在一个优选实施方案中，该局部组合物包含大约 0.5 重量 % 的溴莫尼定，如大约 0.5 重量 % 的酒石酸溴莫尼定。

[0049] 为了治疗或预防红斑或其相关症状，就本公开而言，本发明的可局部施用的组合物可以以本领域中已知的任何常规方式直接局部施用于受影响的区域，例如通过滴管、涂布棒或棉签，经由气雾剂施用器以雾剂形式施用，经由皮内或透皮贴剂，或通过用手指、海绵、棉片或擦巾将本发明的制剂简单涂铺到受影响的区域上。通常，施用于受影响的皮肤区域的本发明的局部制剂的量为大约 0.0001 克 / 平方厘米皮肤表面积至大约 0.05 克 / 平方厘米，优选 0.002 克 / 平方厘米至大约 0.005 克 / 平方厘米皮肤表面积。通常，在治疗期间推荐每天施用 1 至 4 次。

[0050] 根据本发明的一个优选实施方案，该局部组合物每天一次局部施用于受影响的皮肤区域。

[0051] 本发明的方法可以与用于红斑或其相关症状的一种或多种其它疗法和药物，如用于治疗造成红斑的根本疾病的药物、控制发痒的抗组胺剂、抗生素、皮质类固醇、静脉注射免疫球蛋白、对乙酰氨基酚等联合使用。

[0052] 所述其它药物或疗法可以与溴莫尼定的给药同时，或相继和在一定时间间隔内给药于对象，以使活性成分或药剂可一起作用以治疗或预防红斑及其相关症状。例如，所述其它药物或疗法和溴莫尼定可以在相同或分开的制剂中在相同或不同的时间（即之前或之后）给药。可以使用任何合适的给药途径递送额外治疗或药物。

[0053] 本发明的另一方面涉及对对象的红斑或其相关症状提供安全和有效治疗的包装产品。该方法包括：

- (1) 获得包含大约 0.3 重量 % 至大约 10 重量 % 溴莫尼定和可药用载体的局部组合物；
- (2) 设计将所述局部组合物局部施用于受红斑或症状影响的皮肤区域以获得安全和有效治疗的用法说明书；和
- (3) 在统一包装中提供所述局部组合物和所述用法说明书，

其中所述局部施用实现具有大约 54 ± 28 pg/mL 或更小的平均 C_{max} 和大约 568 ± 277 pg·hr/mL 或更小的平均 AUC_{0-24hr} 的溴莫尼定的血清或血浆分布。

[0054] 在本发明的一个实施方案中，该局部组合物容纳在一个由任何可药用材料制成的合适容器，如具有合适的小孔径的滴管、罐或管，如长尖端管（extended tip tube）中。根据本发明的实施方案的局部制剂可灌装和包装到塑料挤压瓶或管中。用于包装本发明的局部制剂的合适的容器封闭系统可购自例如 Wheaton Plastic Products, 1101 Wheaton Avenue, Millville, N.J. 08332。任选地，施用器可以在该容器中提供或连接在该容器上，或与该容器分开提供。

[0055] 在本发明的一个实施方案中，该用法说明书是例如小册子或包装标签。该用法说明书解释如何以足以安全和有效治疗红斑或其相关症状的量和时期施用本发明的局部制剂。该用法说明书优选包括例如，剂量和施用指示、该局部制剂的组成、临床药理学、耐药性、药代动力学、吸收、生物利用度和禁忌。

[0056] 本发明的另一方面涉及对对象的红斑或其相关症状提供安全和有效治疗的局部凝胶组合物。该局部凝胶组合物包含：

大约 0.3% (w/w) 至大约 10.0% (w/w) 溴莫尼定；

大约 0.20% (w/w) 至大约 4.0% (w/w) 胶凝剂；和

大约 5.0% (w/w) 至大约 30.0% (w/w) 至少一种多元醇，

其中所述局部凝胶组合物局部施用于受红斑或症状影响的皮肤区域实现具有大约 54 ± 28 pg/mL 或更小的平均 C_{max} 和大约 568 ± 277 pg·hr/mL 或更小的平均 AUC_{0-24hr} 的溴莫尼定的血清或血浆分布。

[0057] 根据本领域中已知的方法,例如标准参考文本如 REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY 1577-1591, 1672-1673, 866-885(Alfonso R. Gennaro 编辑,第 19 版. 1995); Ghosh, T. K. 等人; TRANSDERMAL AND TOPICAL DRUG DELIVERY SYSTEMS (1997) (两者均经此引用并入本文)提供的方法,通过混合可药用载体与安全和有效量的溴莫尼定来制备可局部施用的组合物。

[0058] 在一个优选实施方案中,该局部凝胶组合物包含大约 0.4 重量 % 至大约 0.6 重量 % 的溴莫尼定,更优选 0.5 重量 % 的酒石酸溴莫尼定。

[0059] 在本发明中可以使用本领域中已知的合适的胶凝剂,包括两相或单相凝胶体系中使用的那些。在经此引用并入本文的 REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY 1517-1518 (Alfonso R. Gennaro 编辑,第 19 版. 1995) 中公开了合适的胶凝剂的一些实例。本发明的实施方案中所用的胶凝剂包括,但不限于,化妆品和药物工业中使用的一种或多种亲水和水醇胶凝剂。该亲水或水醇胶凝剂优选包含“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.)。“CARBOPOL®”的优选组成重量百分比范围为大约 0.5% 至大约 2%,而“NATROSOL®”和“KLUCEL®”的优选重量百分比范围为大约 0.5% 至大约 4%。“HYPAN®”和“STABILEZE®”的优选组成重量百分比范围都为 0.5% 至大约 4%。其它优选的胶凝剂包括羟乙基纤维素、纤维素胶、MVE/MA 壴二烯交联聚合物、PVM/MA 共聚物、甘油聚丙烯酸酯或其组合。

[0060] 本发明中可用的卡波姆的实例包括,但不限于, Carbomer 910、934P、940、941、980 和 1342 和 Carbopol® 974P 和 Carbopol® 980。卡波姆优选是 Carbomer 934P 或 Carbopol® 974P 和 Carbopol® 980。

[0061] 根据本发明的实施方案,该组合物中卡波姆的量为大约 0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.85%、0.95%、1.05%、1.15%、1.25%、1.35%、1.45%、1.5%、1.6%、1.7%、1.8%、1.9% 或 2.0% (w/w)。

[0062] 其中溶解着各种成分的多元醇凝胶制剂已用于使施用于对象皮肤时的刺激最小化,同时确保该制剂中的活性剂的生物利用度。参见 Ofher III 等人 “Gels and Jellies,” *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology* 的第 1327-1344 页,第 3 卷(Swarbrick 等人编辑, Marcel Dekker 出版, 2002);或 Pena, “Gel Dosage Forms: Theory, Formulation, and Processing,” *Topical Drug Delivery Formulations* 的第 381-388 页(Osborne 等人编辑, Marcel Dekker, Inc. 出版, 1990)。凝胶制剂中的多元醇可发挥一个或多个功能,如增溶剂、润湿剂、润肤剂、皮肤保湿剂、皮肤渗透剂等。本发明的实施方案中可用的合适的多元醇包括,但不限于,甘油、丙二醇、二丙二醇、己二醇、丁二醇和液体聚乙二醇,如聚乙二

醇 200 至 600。

[0063] 根据本发明的实施方案，该组合物中总多元醇的量为大约 5.0% 至 30.0% (w/w)，例如，大约 5.0%、5.5%、6.0%、6.5%、7.0%、7.5%、8.0%、8.5%、9.0%、9.5%、10.0%、10.5%、11.0%、11.5%、12.0%、12.5%、13.0%、13.5%、14.0%、14.5%、15.0%、17%、20%、25% 或 30% (w/w)。

[0064] 该局部凝胶组合物优选包含第一多元醇和第二多元醇，分别例如丙二醇和甘油。

[0065] 根据本发明的实施方案，第一和第二多元醇各自在该组合物中的量独立地为大约 4 至 15%，如 4.5% 至 6.5% (w/w)，例如 4.5%、5.0%、5.5%、6.0% 或 6.5% (w/w)。

[0066] 本发明的局部制剂的 pH 优选在生理上可接受的 pH 内，例如在大约 4 至大约 8，优选大约 6 至大约 7.5，更优选大约 4.5 至 6.5 的范围内。为了稳定 pH，优选包括有效量的缓冲剂。在一个实施方案中，缓冲剂以该制剂的大约 0.05 至大约 1 重量 % 的量存在于该水性局部制剂中。

[0067] 本发明的局部凝胶组合物可包括一种或多种其它成分，如保护剂、美容剂、吸附剂、防腐剂、抗氧化剂、表面活性剂、皮肤渗透剂、局部麻醉剂、镇痛剂等。

[0068] 在一个优选实施方案中，根据本发明的实施方案的局部凝胶组合物进一步包含二氧化钛(TiO₂)的水分散形式，优选为足以掩盖溴莫尼定或该制剂中的另一有色成分的颜色但不会造成皮肤刺激的量。TiO₂ 可能对眼睛造成轻微刺激和发红，由此应避免眼睛与含 TiO₂ 的可局部施用的组合物接触。二氧化钛为该可局部施用的组合物提供白度并有助于提高该组合物的不透明度和降低其透明度。二氧化钛吸收、反射或散射光(包括光中的紫外线辐射)，这有助于防止产品变坏。二氧化钛也可用作防晒剂以保护使用者免受作为日光的一部分的紫外线辐射的有害作用。

[0069] 根据本发明的实施方案，二氧化钛的水分散形式在该组合物中的量为大约 0.04 至 0.2%，如 0.04%、0.0425%、0.0525%、0.0625%、0.0725%、0.0825%、0.09%、0.10%、0.15% 或 0.20% (w/w)。

[0070] 合适的防腐剂包括，但不限于，季铵化合物，如苯扎氯铵、苄索氯铵、西曲溴铵、地喹氯铵和西吡氯铵；含醇试剂，例如，氯丁醇、苯乙醇和苄醇；对羟基苯甲酸酯，如对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丙酯和对羟基苯甲酸丁酯；抗菌酯，例如，对羟基苯甲酸的酯；和其它抗微生物剂，如氯己定、氯甲酚、苯甲酸、多粘菌素和苯氧乙醇。防腐剂优选选自苯甲酸钠、苯氧乙醇、苄醇、对羟基苯甲酸甲酯、咪唑烷基脲(imidazolidinyl urea) 和双咪唑烷基脲(diazolidinyl urea)。

[0071] 除溴莫尼定外，根据本发明的实施方案的可局部施用的组合物可任选包括一种或多种其它药物活性成分，包括但不限于用于治疗造成红斑的根本疾病的药物、控制发痒的抗组胺剂、抗生素、皮质类固醇、静脉注射免疫球蛋白、对乙酰氨基酚等。

[0072] 参照下列非限制性实施例更好地理解本发明，但本领域技术人员容易认识到，实施例仅举例说明如其后的权利要求书中更充分描述的本发明。

[0073] 实施例 1

凝胶局部制剂

此实施例示本发明中可用的凝胶局部制剂。

[0074] 在下表 1 中描述第一组凝胶制剂。

[0075] 表 1

成分	% (w/w)	% (w/w)	% (w/w)
酒石酸溴莫尼定	0.3 - 0.6%	0.6 - 3%	3 - 10%
对羟基苯甲酸甲酯 NF	0.15%	0.20%	0.10%
对羟基苯甲酸丙酯 NF	0.03%	0.02%	0.04%
羟乙基纤维素 NF	1.0%	1.25%	1.5%
丁二醇 1, 3	3.0%	6.0%	18.0%
甘油	2.0%	4.0%	12.0%
乙二胺四乙酸二钠 USP	0.05%	0.05%	0.05%
纯净水 , USP	QS	QS	QS
总计	100%	100%	100%

将该制剂的 pH 调节至大约 4.5 至 7.0。

[0076] 在下表 2 中描述第二组凝胶制剂。

[0077] 表 2

成分	% (w/w)	% (w/w)	% (w/w)
酒石酸溴莫尼定	0.3 - 0.6%	0.6 - 3.0%	3.0 - 10%
对羟基苯甲酸甲酯	0.20%	0.20%	0.20%
对羟基苯甲酸丙酯	0.05%	0.05%	0.05%
KLUCEL®	2.0%	2.5%	1.0%
丙二醇	3%	6%	15%
甘油 , USP	3%	6%	15%
10% 二氧化钛	0.5%	0.6%	0.7%
纯净水 , USP	QS	QS	QS
总计	100%	100%	100%

将成分混合在一起并将氢氧化钠水溶液缓慢添加到该混合物中直至达到大约 4.5 至 6.5 的 pH 并形成凝胶。

[0078] 在下表 3 中描述第三组凝胶制剂。

[0079] 表 3

成分	% (w/w)	% (w/w)	% (w/w)
酒石酸溴莫尼定	0.3-0.6%	0.6 - 3.0%	3.0-10%
Carbomer934P	1.25%	1.0%	1.5%
对羟基苯甲酸甲酯	0.2%	0.15%	0.20%
苯氧乙醇	0.4%	0.35%	0.4%
甘油	5.5%	10%	15%
Kowet 二氧化钛	0.0625%	0.0725%	0.0825%
丙二醇	5.5%	10%	15%
去离子水	QS	QS	QS
总计	100%	100%	100%

将成分混合在一起并将氢氧化钠水溶液缓慢添加到该混合物中直至达到大约 4.5 至 6.5 的 pH 并形成凝胶。

[0080] 在下表 4 中描述第四组凝胶制剂。

[0081] 表 4

成分	% (w/w)	% (w/w)	% (w/w)
酒石酸溴莫尼定	0.3-0.6%	0.6 - 3.0%	3.0-10%
对羟基苯甲酸甲酯	0.15%	0.125%	0.1%
对羟基苯甲酸丙酯	0.05%	0.05%	0.06%
Carbopol®980	1.0%	0.8%	1.5%
甘油	5.5%	10%	15%
10% 二氧化钛	0.575%	0.675%	0.775%

聚乙二醇	4.5%	8%	12%
水	QS	QS	QS
总计	100%	100%	100%

将成分混合在一起并搅拌。加入三乙醇胺直至达到大约 5.5 至 7.0 的 pH。

[0082] 实施例 2

溴莫尼定组合物的对比生物利用度和药代动力学研究

这种研究是在最大使用条件下在具有与玫瑰痤疮相关的中度至重度红斑的对象中施用 29 天的酒石酸溴莫尼定眼用溶液(0.2%) 和局部凝胶(0.07%、0.18% 和 0.50%) 的随机、评估员盲试、个体内对比的药代动力学研究。主要入选标准包括与玫瑰痤疮相关的中度至重度面部红斑的临床诊断, CEA 分数 ≥ 3 , 和 IOP 水平 11–21 mmHg。进行用酒石酸溴莫尼定眼用溶液 0.2% 治疗 1 天后的局部与经眼暴露的对象内比较。

[0083] 随机分配总共 102 个对象 :24、26、25 和 27 个对象分别以 0.5% 凝胶 QD、0.18% 凝胶 BID、0.18% 凝胶 QD 和 0.07% 凝胶 BID 处理。在第 1 天就诊时, 在 24 小时期间内每 8 小时向各眼施用 1 滴酒石酸溴莫尼定眼用溶液 0.2%。在 2 天清除期后, 每天一次(QD)或两次(BID) 向对象面部施用 1 克局部凝胶(0.07%、0.18% 或 0.50% 酒石酸溴莫尼定)4 周。

[0084] 在 24 小时眼部治疗期间(研究日 1)和在局部施用第一天(研究日 4)、局部施用 15 天(研究日 18)期间、和在最后一次局部施用后在给药后最多 72 小时(研究日 32)取血样用于完全 PK 分析。在施用前(第 10 天, 第 24 天)收集额外血样。使用验证的 LC-MS/MS 方法用 10 pg/mL 的量化下限(LOQ) 测定溴莫尼定血浆浓度。

[0085] 使用标准非房室方法计算溴莫尼定的 PK 参数并使用对数转换数据统计分析 C_{max} 、 AUC_{0-24hr} 。对次数施用途径之间和治疗组之间的差异而言, 都将区间限转换回指数以获得在原始标度下的几何平均数的比率的 90% 置信区间(90% CI)。使用所有 C_{max} (BLQ 值被 LOQ 替代) 和仅使用可量化的 AUC_{0-24hr} 进行统计分析。

[0086] PK 结果证实 :

(1) 眼部治疗 :通过经眼途径施用酒石酸溴莫尼定 0.2% 在接受 TID 治疗的所有患者中造成可量化的暴露(>10 pg/mL)。眼用溶液的药代动力学(PK)参数具有 54 \pm 28 pg/mL(范围 :16 – 134 pg/mL) 的平均 C_{max} 和 568 \pm 277 pg·hr/mL(范围 :124 – 1490 pg·hr/mL) 的平均 AUC_{0-24hr} 。这些与酒石酸溴莫尼定 0.2% (w/w) 眼用溶液, 例如 NDA:21–262, 0.2% Purite 溴莫尼定多剂量 TID 的已知数据, C_{max} 65 \pm 38 pg/mL 相符。

[0087] (2) 局部治疗 :溴莫尼定凝胶每日局部施用 29 天分别在接受溴莫尼定凝胶 0.07 % BID、0.18 % QD、0.18 % BID 或 0.5 % QD 的对象的 24%、48%、68% 和 75% 中造成可量化(> 10 pg/mL) 的全身暴露。在治疗期结束时, 溴莫尼定凝胶 0.07 % BID、0.18 % QD、0.18 % BID 或 0.5 % QD 的平均(\pm SD) C_{max} 分别为 13 \pm 9 pg/mL、17 \pm 20 pg/mL、17 \pm 10 pg/mL、25 \pm 24 pg/mL。溴莫尼定凝胶 0.07% BID、0.18 % QD、0.18 % BID 或 0.5% QD 的可量化 AUC_{0-24hr} 分别为 172 \pm 87 pg·hr/mL、183 \pm 113 pg·hr/mL、267 \pm 119 pg·hr/mL、364 \pm 216 pg·hr/mL。

[0088] 评估各局部治疗组中多剂量溴莫尼定凝胶对 PK 分析的影响(时间效应 :第 4 天 / 第 18 天 / 第 32 天)。在所有治疗组中, 局部施用第一天的全身暴露与 29 天局部施用后观察到的那些相当, 由此表明无论剂量和给药方案如何在整个治疗期间(即 4 周)没有药物累积。无论受试剂量和给药方案如何, 经整个局部治疗期间(第 4 天, 第 18 天和第 32 天)计算

的眼部 / 局部比率明显低于 1。

[0089] 在局部施用溴莫尼定凝胶后, 全身暴露随施用剂量而提高。但是, 统计分析表明, 全身暴露(C_{max}) 不与剂量成比例。平均 C_{max} 的提高低于剂量比例。

[0090] 将来自皮肤治疗的局部全身暴露(表示为 C_{max} 或 AUC_{0-24hr}) 与眼部治疗后获得的进行比较。见表 5。

[0091] 表 5 : 眼部和局部治疗的统计比较

参数	CD07805/47 凝胶 0.5% QD 评估值 (90% CI)	CD07805/47 凝胶 0.18% BID 评估值(90% CI)	CD07805/47 凝胶 0.18% QD 评估值(90% CI)	CD07805/47 凝胶 0.07% BID 评估值 (90% CI)
局部施用就诊和第 1 天 (眼部施用) 之间的 C_{max} 比率				
第 4 天/第 1 天	0.3 (0.3, 0.3)	0.3 (0.2, 0.3)	0.2 (0.2, 0.3)	0.2 (0.2, 0.2)
第 18 天/第 1 天	0.6 (0.5, 0.7)	0.3 (0.3, 0.4)	0.2 (0.2, 0.3)	0.2 (0.2, 0.2)
第 32 天/第 1 天	0.4 (0.3, 0.4)	0.3 (0.3, 0.4)	0.3 (0.2, 0.3)	0.2 (0.2, 0.3)
局部施用就诊和第 1 天 (眼部施用) 之间的可量化 AUC_{0-24hr} 比率				
第 4 天/第 1 天	0.6 (0.4, 0.7)	0.4 (0.3, 0.5)	0.3 (0.2, 0.4)	0.1 (0.1, 0.3) ^a
第 18 天/第 1 天	0.7 (0.6, 0.9)	0.5 (0.4, 0.6)	0.3 (0.2, 0.4)	0.5 (0.2, 0.8) ^a
第 32 天/第 1 天	0.5 (0.4, 0.7)	0.5 (0.4, 0.6)	0.3 (0.2, 0.4)	0.4 (0.3, 0.7) ^a

(a) 由于可量化 AUC_{0-24hr} 的有限数量 (2 至 6), 应小心注意。

[0092] N.B. : 第 4 天 → 第一次局部施用; 第 18 天 → 第 15 次局部施用; 第 32 天 → 第 29 次和最后一次局部施用

在所有受试剂量和给药方案中, 经整个局部治疗持续期间(第 4 天、第 18 天和第 32 天)计算的眼部 / 局部比率明显低于 1。0.07 % BID 组的 C_{max} 平均比率为 0.2, 0.18 % QD 和 BID 组为 0.2 至 0.3, 0.5 % QD 组为 0.3 至 0.6。对 C_{max} 而言, 无论受试剂量和给药方案如何, 90% 置信区间的上限不包括 0.8。在 0.5 % QD 组中在施用 15 天后观察到最高比率(平均比率 0.6, 90% CI [0.5-0.7]), 但在局部治疗 29 天结束时没有证实最高比率(平均比率 0.4, 90 % CI [0.3-0.4])。对可量化 AUC_{0-24hr} 观察到相同趋势。临床研究结果证实, 在用该研究中测试的所有浓度和方案局部治疗后获得的全身暴露明显低于用如眼科产品标签中的推荐施用的滴眼剂获得的全身暴露。

[0093] 总之, 在所有治疗组中观察可量化的 PK 分析(至少 C_{max})。已经发现, 尽管全身暴露随溴莫尼定的施用剂量而提高, 但统计分析表明, 全身暴露(C_{max}) 的提高不与剂量成比例, 例如, 平均 C_{max} 的提高远低于剂量的提高。没有观察到全身累积迹象。

[0094] 所有评估浓度和方案都良好耐受和安全。在任何局部凝胶治疗组中没有观察到平均 IOP、生命体征或常规实验室参数的有临床意义的降低。增加药物浓度或方案对相关心脏 / 血管 AE 的发病率没有影响。在任何 PK 参数和与局部凝胶相关的任何 AE 的发病率或严重程度之间没有可确认的关系。在用皮肤用的局部凝胶治疗期的过程中没有报告 SAE (第 4 天到研究完成)。在两个对象中在眼用溶液治疗期的过程中(第 1-3 天)报告两例 SAE, 其中一例 SAE (急性低血压事件) 被认为与眼用溶液相关。发生 SAE 的两个对象都在接触局

部凝胶之前停止该研究。

[0095] 研究结果证实,在用所有受试溴莫尼定浓度和方案局部治疗受影响的皮肤区域后获得的全身暴露明显低于用如眼科产品标签中的推荐施用的滴眼剂(0.2重量%酒石酸溴莫尼定)获得的全身暴露。

[0096] 基于来自这种对比生物利用度和药代动力学研究的结果,高于0.2% (w/w) 的溴莫尼定浓度可用于局部施用于受影响的皮肤区域以安全和有效治疗皮肤病。

[0097] 实施例 3

对酒石酸溴莫尼定凝胶组合物的效力和安全性的临床研究

这是使用4周追踪、随机、双盲、平行组、赋形剂对照的、多中心研究的4周治疗,研究在具有与玫瑰痤疮相关的中度至重度面部红斑的对象的受影响的皮肤区域上与每天一次(QD)或每天两次(BID)局部施用赋形剂凝胶相比,每天一次局部施用(QD)含有0.5%酒石酸溴莫尼定的局部凝胶组合物(凝胶0.5%)和每天一次(QD)或每天两次(BID)局部施用含有0.18%酒石酸溴莫尼定的局部凝胶组合物(凝胶0.18%)的效力和安全性。

[0098] 主要入选标准包括与玫瑰痤疮相关的中度至重度面部红斑的临床诊断,CEA分数 ≥ 3 和 PSA-5 分数 ≥ 3 ,存在不多于2个面部病区和 IOP 水平至少 10 mmHg。

[0099] 合格对象以1:1:1:1:1比率(区组大小为5)随机分入5个治疗组之一(0.5% QD、0.18% BID、0.18% QD、赋形剂 BID、赋形剂 QD)。

[0100] 来自17个临床基地的总共269个对象随机分配至局部凝胶或赋形剂凝胶:在0.5% QD、0.18% BID、0.18% QD、赋形剂 BID 和 赋形剂 QD 组中分别有53、54、54、53 和 55个对象。所有269个对象都包括在ITT 和 Safety 人群中,且237个对象包括在PP人群中。

[0101] 在研究药物施用后3、6、9和12小时在每次门诊就诊时收集CEA和PSA评估数据。在研究药物施用后30分钟收集数据,其包含CEA初始效应和PSA初始效应的次要终点。在治疗期间的门诊就诊时和非门诊日收集对象报告的效力数据。在整个治疗期间评估安全性。

[0102] 在治疗后第29天的3、6、9和12小时测得的CEA和PSA-5上,将主要终点(综合成功率)定义为2级改善。进行统计分析以分别比较各积极治疗(0.5% QD、0.18% BID 和 QD)与相应的赋形剂 QD 或赋形剂 BID。额外分析在早期治疗就诊第15天和第1天的综合成功率以进一步研究早期治疗效果。

[0103] 最大药效在给药后大约3至6小时之间达到峰值。在第29天,观察到0.5% QD与赋形剂 QD 之间的统计显著差异($p<0.001$)。一致地,在第15天($p<0.001$)和第1天($p<0.001$)观察到0.5% QD 相对于赋形剂 QD 的相同优越性。在群体点(population point)(PP)人群和三个敏感性分析(即分别为输入分配失败造成的缺失数据、成功率和平均数据)中证实基于ITT群体的统计结果(LOCF法)。

[0104] 如图1中所示,在0.5% QD、接着0.18% BID 和 QD 中清楚证实优异的疗效。一致地,0.5% QD 在整个12小时持续期间表现出通过综合成功率测得的有力和稳健的效果,在第1天开始并持续至第29天。因此,没有观察到快速耐受反应。在0.18% BID 和 0.18% QD 之间,疗效能级大致类似。赋形剂 QD 方案中的较低赋形剂效应造成0.18% QD 与赋形剂 QD 比较的更好统计结果。

[0105] 除了对通过两个独立静态评估联合确定的综合成功率的分析外,还独立分析了

CEA- 成功率和 PSA-5 成功率。CEA- 成功率(图 2) 和 PSA-5 (图 3) 成功率的量级在所有治疗组中都大于综合成功率,但相对效果模式与综合成功率中观察到的相同。一致地,0.5% QD 在 CEA 成功率和 PSA-5 成功率方面表现出最大效果;0.18% QD 和 BID 与赋形剂 QD 和 BID 相比分别表现出数值上更好的效果。

[0106] 研究过程中的 PSA-5 日志数据(即对象对他们的面部发红的每日记录)支持基于综合成功率、CEA- 成功率和 PSA-5 成功率的结论。

[0107] 该研究的相关不良事件(AE)的总发生率低。治疗组之间的相关 AE 数相当,在积极治疗组和赋形剂治疗组之间没有相关不良事件发生率的显著差异。随凝胶浓度或施用频率提高,全身或局部相关的 AE 的数量或严重程度没有显著提高。在研究过程中没有报道严重的相关 AE。没有报道被认为与研究药物相关的全身心脏 AE。没有相关面部潮红情况造成研究停止或日常治疗的中断。

[0108] 对任何治疗组而言,在治疗期间(第 1、15 和 29 天)或在追踪期结束时没有观察到平均血压(收缩压和舒张压)或心率的有临床意义的异常趋势或变动,在积极组和赋形剂组之间没有平均血压或心率变化的可观察到的差异。药物浓度或施用频率的提高对单独的生命体征异常的发生率没有影响。在该研究过程中没有报道急性低血压、心动过缓、或晕厥的不良事件。这种临床研究证实,凝胶 0.5% QD 与在该研究中评估的相应赋形剂和凝胶 0.18% QD 和 BID 治疗相比具有更优异的效力(对第 29 天的 3、6、9 和 12 小时的 CEA 和 PSA-5 将主要终点:综合成功率定义为 2 级改善)。次要终点支持该主要结果。没有观察到不可接受的药物相关的不良事件。凝胶 0.5% QD 的安全性和耐受性有利。在该研究中没有发现快速耐受反应或回弹迹象。

[0109] 不同于溴莫尼定的眼部应用——其中较低浓度的溴莫尼定,例如 0.1% (w/w) 的慢性使用在保持 IOP 降低的效力的同时提供改进的耐受性,本临床研究意外地发现,与较低浓度的溴莫尼定相比,较高浓度的溴莫尼定在红斑或相关症状的治疗中提供显著改进的临床效力,同时不造成患者安全和耐受性的任何可观察到的变化。

[0110] 本领域技术人员会认识到,可以在不背离其广义发明概念的情况下对上述实施方案作出改变。因此要理解的是,本发明不限于所公开的具体实施方案,而是意在涵盖在如所附权利要求规定的本发明的精神和范围内的修改。

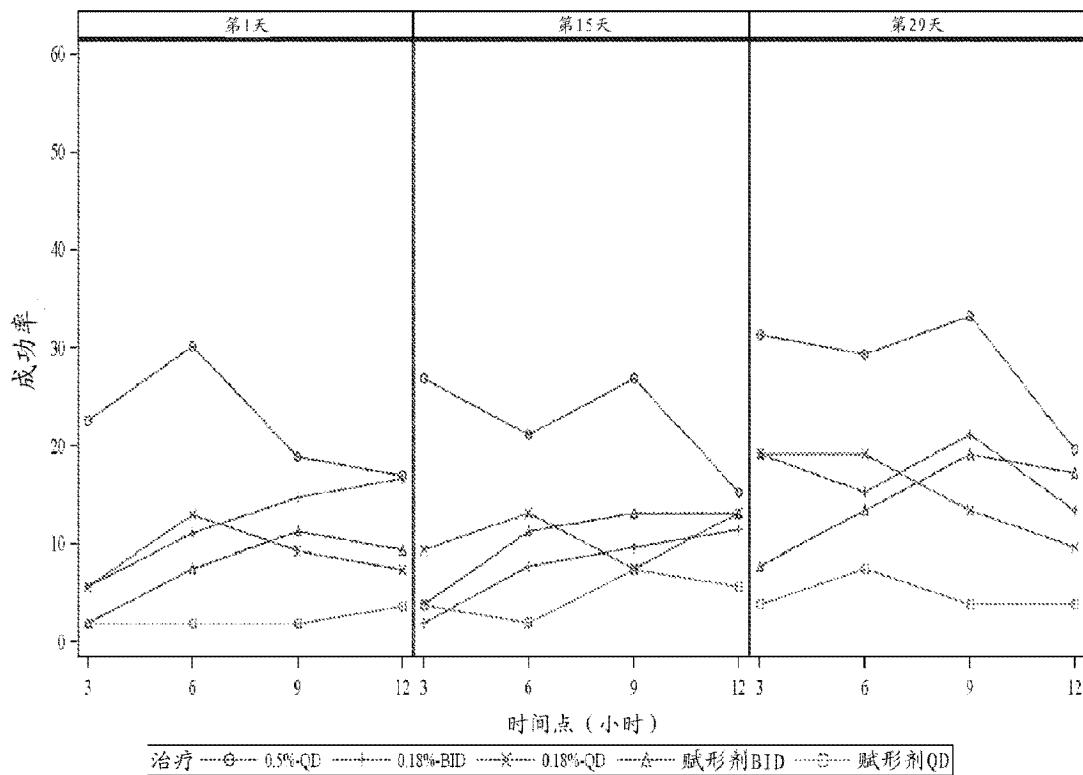


图 1

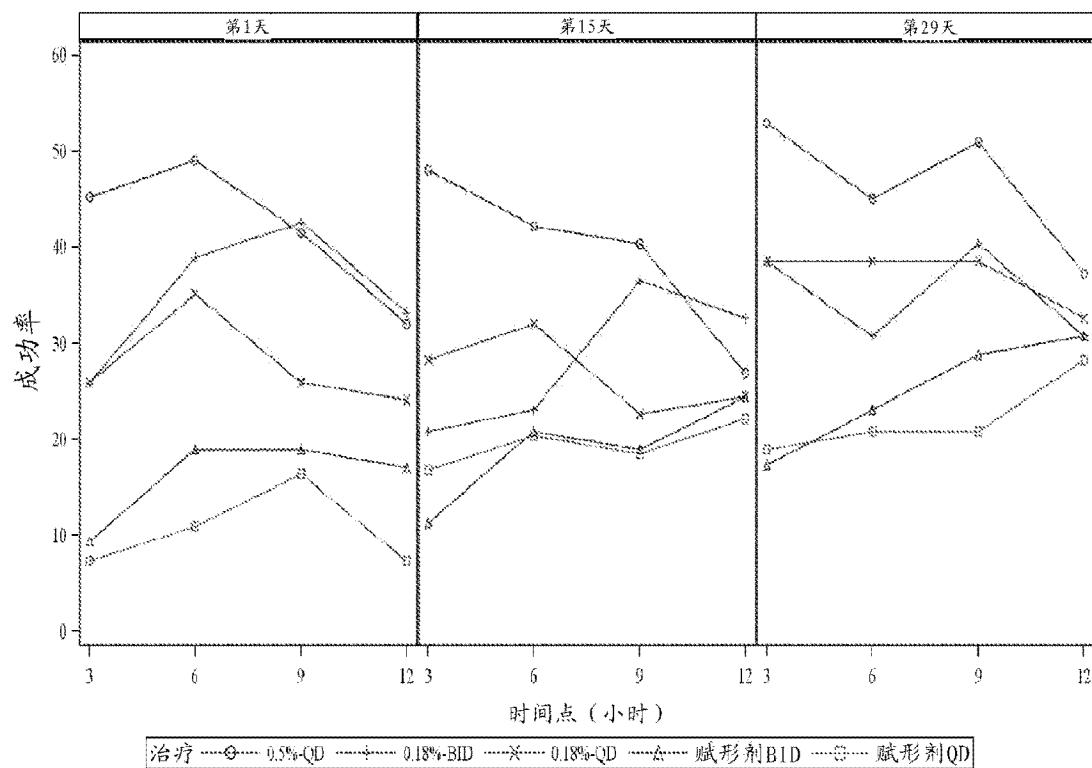


图 2

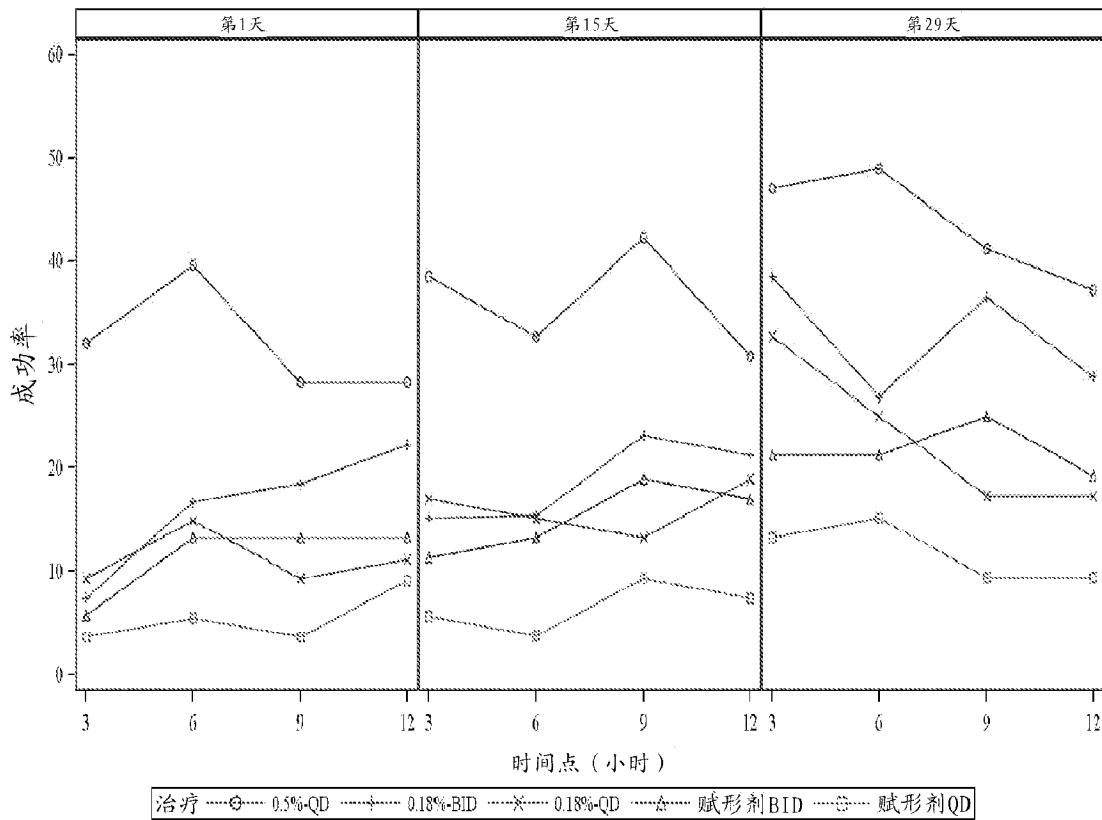


图 3