



## (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101808645 A

(43) 申请公布日 2010.08.18

(21) 申请号 200880105032.0

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2008.08.29

A61K 31/535 (2006.01)

(30) 优先权数据

60/967,191 2007.08.31 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2010.03.01

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2008/010290 2008.08.29

(87) PCT申请的公布数据

W02009/032223 EN 2009.03.12

(71) 申请人 戈德玛实验室有限公司

地址 美国德克萨斯州

(72) 发明人 克劳斯·特奥巴尔德

克里斯托夫·V·波瓦拉

(74) 专利代理机构 北京康信知识产权代理有限公司  
责任公司 11240

代理人 吴贵明 张英

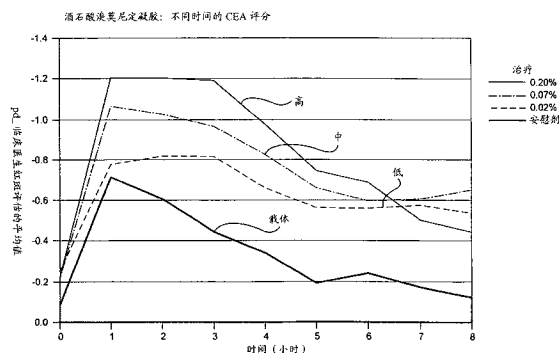
权利要求书 2 页 说明书 8 页 附图 3 页

### (54) 发明名称

治疗红斑的改良溴莫尼定组合物

### (57) 摘要

本发明涉及包括酒石酸溴莫尼定的药物组合物,酒石酸溴莫尼定在药用载体例如凝胶或乳膏中的用量为以重量计约 0.17% 至以重量计约 0.19%。本发明还涉及一种通过在患者皮肤上红斑处给予本发明的组合物来治疗患有酒渣鼻患者的红斑的方法和 / 或应用。



1. 一种药物组合物,包括在药用载体中的以重量计约 0.17%至以重量计约 0.19%的酒石酸溴莫尼定,所述药用载体选自由凝胶和乳膏构成的组。

2. 根据权利要求 1 所述的组合物,其中所述酒石酸溴莫尼定的用量为以重量计约 0.175%至以重量计约 0.185%。

3. 根据权利要求 1 所述的组合物,其中所述酒石酸溴莫尼定的用量为以重量计约 0.18%。

4. 根据权利要求 1 所述的组合物,其中所述载体是凝胶。

5. 根据权利要求 1 所述的组合物,其中所述载体是乳膏。

6. 根据权利要求 4 或 5 所述的组合物,包括透皮剂。

7. 根据权利要求 6 所述的组合物,其中所述透皮剂是丙二醇。

8. 根据权利要求 4 或 5 所述的组合物,包括保湿剂。

9. 根据权利要求 8 所述的组合物,其中所述保湿剂为丙三醇。

10. 根据权利要求 4 或 5 所述的组合物,包括防腐剂。

11. 根据权利要求 10 所述的组合物,其中所述防腐剂是对羟基苯甲酸甲酯。

12. 根据权利要求 10 所述的组合物,其中所述防腐剂是苯氧基乙醇。

13. 根据权利要求 4 所述的组合物,其中当所述凝胶稀释 10 倍时,所述凝胶包含足量的碱,以使得所述载体具有约为 5 的最小 pH 值和约为 7.5 的最大 pH 值。

14. 根据权利要求 13 所述的组合物,其中当所述凝胶稀释 10 倍时,所述 pH 值具有约 6.2 的最小值和约 6.8 的最大值。

15. 根据权利要求 13 所述的组合物,其中所述碱是氢氧化钠或氢氧化钾。

16. 根据权利要求 4 所述的组合物,其中所述凝胶包括凝胶剂。

17. 根据权利要求 16 所述的组合物,其中所述凝胶剂是卡波姆。

18. 根据权利要求 4 或 5 所述的组合物,包括防腐剂、化妆品添加剂、或其组合。

19. 根据权利要求 18 所述的组合物,其中所述保护剂和 / 或化妆品添加剂是二氧化钛。

20. 根据权利要求 4 所述的组合物,其中所述凝胶包括水、凝胶剂、透皮剂、保湿剂、防腐剂、和化妆品添加剂。

21. 根据权利要求 20 所述的组合物,其中所述凝胶包括水、卡波姆、丙二醇、丙三醇、对羟基苯甲酸甲酯、苯氧基乙醇、二氧化钛和足量的碱,当所述凝胶稀释 10 倍时,所述足量的碱使得所述载体具有约为 6.2 的最小 pH 值和约为 6.8 的最大 pH 值。

22. 根据权利要求 21 所述的组合物,其中所述碱是氢氧化钠或氢氧化钾。

23. 根据权利要求 5 所述的组合物,其中所述乳膏包括水、乳化剂、透皮剂、保湿剂、防腐剂和化妆品添加剂。

24. 根据权利要求 23 所述的组合物,其中所述乳膏包括水、油醇、丙二醇、丙三醇、对羟基苯甲酸甲酯、和二氧化钛。

25. 一种用于治疗患有酒渣鼻患者的红斑的方法,所述方法包括对所述患者皮肤红斑处局部给予在药用乳膏和凝胶中用量为以重量计约 0.17%至以重量计约 0.19%的酒石酸溴莫尼定。

26. 根据上述权利要求中任一项所述的组合物在制备用于治疗患有酒渣鼻患者红斑的药物中的应用。

27. 根据上述权利要求中任一项所述的组合物在对患有酒渣鼻患者的红斑治疗中用于局部给予酒石酸溴莫尼定的应用。

## 治疗红斑的改良溴莫尼定组合物

### 技术领域

[0001] 酒石酸溴莫尼定水溶液 (0.15% 和 0.20%) 已知用于眼科。其由 Allergan 公司销售, 名为 **ALPHAGAN®** P。

### 背景技术

[0002] 已发现, 酒石酸溴莫尼定对治疗酒渣鼻 (或红斑痤疮) 诱发的红斑也有效果。含有酒石酸溴莫尼定的乳膏和凝胶已在下列美国专利申请: DeJovin 等人申请的美国序列号 10/853,585; Scherer 申请的美国序列号 10/626,037; 和 Gil 等人申请的美国序列号 10/607,439 中公开。

### 发明内容

[0003] 一方面, 本发明涉及用于治疗与酒渣鼻相关的红斑的药物组合物。该药物组合物包括在药用载体如凝胶或乳膏中的用量为以重量计约 0.17% 至以重量计约 0.19% 的酒石酸溴莫尼定。组合物中酒石酸溴莫尼定的用量优选为以重量计约 0.175% 至以重量计约 0.185%, 更优选地, 酒石酸溴莫尼定用量为以重量计 0.18%。

[0004] 在一个优选实施方案中, 药用载体是一种凝胶或乳膏。凝胶可包括一种或多种透皮剂、保湿剂、防腐剂、凝胶剂、和保护剂。乳膏可包括一种或多种乳化剂、透皮剂 (或皮肤渗透剂)、保湿剂、防腐剂、和保护剂和 / 或化妆品添加剂。

[0005] 透皮剂的用量为以重量计约 2% 至以重量计约 10%。优选的透皮剂是丙二醇。

[0006] 保湿剂优选用量为以重量计约 2% 至以重量计约 10%。优选的保湿剂是甘油。

[0007] 防腐剂的用量为以重量计约 0.1% 至以重量计约 1%。优选的防腐剂是对羟基苯甲酸甲酯 (methylparaben) 和苯氧基乙醇。

[0008] 凝胶剂优选用量为以重量计约 0.5% 至以重量计约 2%。优选的凝胶剂是卡波姆 934P。

[0009] 保护剂的用量为以重量计约 0.1% 至以重量计约 1.5%。优选的保护剂是二氧化钛。

[0010] 此外, 组合物可包含足量的碱, 当凝胶稀释 10 倍时, 该足量的碱使得载体具有约 5 至约 7.5 的 pH 值。优选地, 当凝胶稀释 10 倍时, pH 值范围在约 6.2 至约 6.8。优选的碱是氢氧化钠或氢氧化钾。

[0011] 在一个优选的实施方案中, 组合物包括水、卡波姆、丙二醇、甘油、对羟基苯甲酸甲酯、苯氧基乙醇、丙三醇、二氧化钛和足量的碱, 当凝胶稀释 10 倍时, 足量的碱使得载体具有约 6.2 至约 6.8 的 pH 值。

[0012] 本发明还涉及一种用于治疗患有酒渣鼻的患者的红斑的方法, 对患者皮肤红斑处局部给予在药用乳膏或凝胶中用量为以重量计约 0.17% 至以重量计约 0.19% 的酒石酸溴莫尼定。

[0013] 在第二方面, 本发明涉及治疗患有酒渣鼻患者的红斑的方法, 包括在患者的皮肤

红斑处局部给予在药用乳膏或凝胶中用量为以重量计约 0.17% 至以重量计约 0.19% 的酒石酸溴莫尼定。优选地, 酒石酸溴莫尼定以重量计约 0.175% 至以重量计约 0.185% 存在。最优选地, 酒石酸溴莫尼定以重量计约 0.18% 存在。

[0014] 载体优选为凝胶或乳膏。如果载体是凝胶, 则凝胶优选包含透皮剂。优选的透皮剂是丙二醇。凝胶也可包含保湿剂。优选的保湿剂是甘油。凝胶也可包含防腐剂。优选的防腐剂包括对羟基苯甲酸甲酯和苯氧基乙醇。

[0015] 在一个优选的实施方案中, 当凝胶稀释 10 倍时, 凝胶包含足量的碱, 以使得载体具有约为 5 的最小 pH 值和约为 7.5 的最大 pH 值。在另一个优选实施方案中, 凝胶包含足量的碱, 以使得载体具有约为 6.2 的最小 pH 值和约为 6.8 的最大 pH 值。优选的碱为氢氧化钠和氢氧化钾。

[0016] 凝胶包含凝胶剂。优选的凝胶剂是卡波姆。凝胶还包含保护剂、化妆品添加剂、或其组合。优选的保护剂和 / 或化妆品添加剂是二氧化钛。

[0017] 在一个优选的实施方案中, 凝胶包含水、凝胶剂、透皮剂、保湿剂、防腐剂、和化妆品添加剂。在另一个优选实施方案中, 凝胶包括水、卡波姆、丙二醇、甘油、对羟基苯甲酸甲酯、苯氧基乙醇、丙三醇、二氧化钛和足量的碱, 当凝胶稀释 10 倍时, 足量的碱使得载体具有约为 6.2 的最小 pH 值和约为 6.8 的最大 pH 值。优选的碱是氢氧化钠或氢氧化钾。

[0018] 如果载体是乳膏, 则乳膏优选包含水、乳化剂、透皮剂、保湿剂、防腐剂、和化妆品添加剂。在一个优选实施方案中, 乳膏包含水、油醇、丙二醇、丙三醇、对羟基苯甲酸甲酯、和二氧化钛。

[0019] 本发明的另一个方面涉及根据上述任一种实施方案所述的组合物在制备用于治疗患有酒渣鼻患者的红斑的药物中的应用。

[0020] 本发明还涉及根据前述权利要求中任一种所述的组合物在对患有酒渣鼻患者的红斑的治疗中用于局部给予酒石酸溴莫尼定的应用。

## 附图说明

[0021] 图 1 示出了 8 小时周期期间对于所有三种受访者 (观察者) 的基线 CEA 的三天平均变化。

[0022] 图 2 示出了 CEA 剂量反应, 即, 三种剂量水平和载体中的每一个的前剂量评分的变化。

[0023] 图 3 显示了成功率。患者以 28 天进行评估。当患者达到 CEA 评分 0 或 1 时, 或者患者红斑降低至少两点时, 确认成功了。Y- 轴, 即, “% 反应者” 是在 8 小时周期之间获得成功患者的百分比。

## 具体实施方式

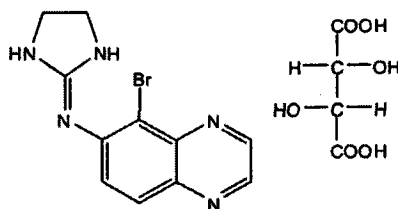
[0024] 本发明涉及一种改进的在药用载体例如乳膏或凝胶中包括酒石酸溴莫尼定的药物组合物。酒石酸溴莫尼定在治疗酒渣鼻症状中有效。酒渣鼻是炎性皮肤病, 通常影响患者的颊、鼻子、下颏、和前额。酒渣鼻的主要症状是红斑, 即, 皮肤的异常发红。本发明的药用组合物可局部施用于患者皮肤的红斑处。

[0025] 出乎意料地发现, 具有窄的浓度范围的酒石酸溴莫尼定的组合物具有较高的临床

性能,例如,功效与容许的副作用的平衡。

[0026] 酒石酸溴莫尼定,即,5-溴-6-(2-咪唑烷亚基氨基)喹啉 L-酒石酸盐,是选择性的  $\alpha$ -2 肾上腺素能激动剂。其结构示出如下。

[0027]



[0028] 酒石酸溴莫尼定

[0029] 基于该组合物的总重量,本发明的药物组合物包含用量为以重量计约 0.17% 至以重量计约 0.19% 的酒石酸溴莫尼定。优选地,酒石酸溴莫尼定按照以重量计 0.175% 至以重量计约 0.185% 的量给予。最优选地,酒石酸溴莫尼定按照以重量计约 0.18% 的量给予。

[0030] 药用载体

[0031] 在一个实施方案中,药用载体是凝胶。凝胶是半固体体系,半固体体系包含无机颗粒悬浮液,通常为无机小颗粒的悬浮液,或有机分子悬浮液,通常为有机大分子悬浮液,通过液体交互渗透。当凝胶体包括分散的无机小颗粒的网络时,它被归类为两相凝胶。单相凝胶由均匀分散在全部液体内的有机大分子构成,这使得在分散的大分子和液体之间无明显分界。适宜用在本发明中的凝胶在本领域中是已知的,可以为两相或单相体系。适宜的凝胶的一些实施例在 REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY 1517-1518 (Alfonso R. Gennaro ed. 19<sup>th</sup> ed. 1995) 中公开。用于本发明的其它适宜的凝胶在美国专利第 6,387,383 号 (2002 年 5 月 14 日颁布);美国专利第 6,517,847 号 (2003 年 2 月 11 日颁布);和美国专利第 6,468,989 号 (2002 年 10 月 22 日颁布) 中公开。

[0032] 可采用的凝胶剂包括本领域技术人员已知的那些,例如通常在化妆品和制药工业中使用的亲水性和憎水性凝胶剂。优选地,亲水性或憎水性凝胶剂包括 "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.)。

[0033] "CARBOPOL®" 是多种交联的丙烯酸聚合物中的一种,通常采用名称卡波姆。"卡波姆" 是对于在水中具有分散性但不溶的多种高分子酸的美国专利设计。当酸性分散相用碱中和时,形成澄清、稳定的凝胶。优选的卡波姆是卡波姆 934P, 由于它具有生理惰性,不是初级的刺激剂或敏化剂。其他的卡波姆包括 910、940、941、和 1342。

[0034] 卡波姆溶解在水中并一经腐蚀性物质如氢氧化钠、氢氧化钾、三乙醇胺、或其他胺类碱中和就形成澄清或稍微混浊的凝胶。"KLUCEL®" 是纤维素聚合物,其分散在水中并一经完全水化即形成均匀的凝胶。其他优选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、或其组合。

[0035] 在一个优选实施方案中,组合物中凝胶剂的最小量为约 0.5%,更优选,为约 0.75%,最优选为约 1%。

[0036] 在另一个优选实施方案中,组合物中凝胶剂的最小量为约 2%,更优选为约

1.75%，最优选为约 1.5%。

[0037] 药用载体也可作为乳膏。乳膏是乳剂，即，包括至少两个不混溶相的分散体系，一相分散在另一相中，而液滴直径的范围为约 0.1  $\mu\text{m}$  至 100  $\mu\text{m}$ 。通常包含乳化剂以改善稳定性。适宜的乳化剂包括，但不限于，硬脂酸甘油酯、油醇、PEG-20 硬脂酸酯、鲸蜡硬脂醇 (cetaryl alcohol)、十六醇、卵磷脂、蜂蜡、和聚山梨酯 80。

[0038] 当水是分散相而油是分散介质时，该乳剂命名为油包水乳剂。当油作为液滴分散在水相内时，该乳剂命名为水包油乳剂。可用作局部载体的乳剂和其制备方法在 REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY 282-291 (Alfonso R. Gennaro ed. 19<sup>th</sup> ed. 1995) 中公开。

[0039] 制药载体的 pH 值利用碱进行调节，例如诸如氢氧化钠或氢氧化钾。当载体稀释 10 倍时，载体的最小 pH 值为约 5，优选为 5.5，最优选为 6.2。当载体稀释 10 倍时，载体的最大 pH 值为约 7.5，优选为 7，最优选为 6.8。每个最小 pH 值可与每个最大 pH 值组合得到多个 pH 范围。例如，pH 可为最小值 6.2 和最大值 7.5。

[0040] 上述给定的 pH 值如果是该组合物用水稀释 10 倍而出现的 pH 值。没有必要为了获得 pH 值而将该组合物稀释 10 倍。实际上，组合物可稀释任一倍数以利于测量 pH 值。例如，组合物可被稀释约 5 倍至约 20 倍。

#### [0041] 赋形剂

[0042] 本发明的组合物可包括药用赋形剂，该药用赋形剂包括，但不限于保护剂、吸附剂、防腐剂、保湿剂、和透皮剂。药用赋形剂在 REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY 866-885 (Alfonso R. Gennaro ed. 19<sup>th</sup> ed. 1995; Ghosh, T. K.; et al. TRANSDERMAL AND TOPICAL DRUG DELIVERY SYSTEMS (1997) 中列出。

[0043] 适宜的保护剂和 / 或化妆品添加剂、及吸附剂，包括但不限于，喷粉、硬脂酸锌、火棉胶、二甲硅油、硅树脂、碳酸锌、芦荟胶和其他芦荟产品、维生素 E 油、尿囊素 (allatoin)、矿脂、二氧化钛、和氧化锌。优选的保护剂是二氧化钛。二氧化钛也可起到化妆品添加剂的作用。

[0044] 在一个优选实施方案中，组合物中化妆品添加剂的最小用量为约 0.01%，更优选为约 0.025%，最优选为约 0.05%。

[0045] 在另一个优选实施方案中，组合物中化妆品添加剂的最大用量为约 0.15%，更优选为约 0.1%，最优选为约 0.075%。

[0046] 适宜的防腐剂包括，但不限于，季铵类化合物，例如苯扎氯铵、苄索氯铵、西曲溴铵、地喹氯铵、和西吡氯铵；汞剂，例如硝酸苯汞、醋酸苯汞、和硫柳汞；醇剂，例如，氯丁醇、苯乙醇、和苯甲醇；对羟基苯甲酸类，例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；和其他抗菌剂例如氯己定、氯化甲酚、苯甲酸、多粘菌素、和苯氧基乙醇。优选的防腐剂是对羟基苯甲酸甲酯和苯氧基乙醇。

[0047] 在一个优选实施方案中，组合物中防腐剂的最小用量为约 0.1%，更优选为约 0.2%，最优选为约 0.3%。

[0048] 在另一个优选实施方案中，组合物中防腐剂的最大用量为约 1%，更优选为约 0.75%，最优选为约 0.5%。

[0049] 适宜的保湿剂包括,但不限于,丙三醇、山梨醇、聚乙二醇类、尿素、和丙二醇。优选的保湿剂是丙三醇。

[0050] 在一个优选实施方案中,组合物中保湿剂的最小用量为约 2%,更优选为约 3.5%,最优选为约 4.5%。

[0051] 在另一个优选实施方案中,组合物中保湿剂的最大量为约 10%,更优选为约 8%,最优选为约 6%。

[0052] 适宜的透皮剂包括,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,肉豆蔻酸异丙酯、月桂酸甲酯、单油酸甘油酯、和丙二醇单油酸酯);和 N-甲基吡咯烷酮。优选的透皮剂是丙二醇。

[0053] 在一个优选实施方案中,组合物中透皮剂的最小用量为约 2%,更优选为约 3.5%,最优选为约 4.5%。

[0054] 在另一个优选实施方案中,组合物中透皮剂的最大用量为约 10%,更优选为约 8%,最优选为约 6%。

#### [0055] 局部给药

[0056] 在一个优选的实施方案中,药物组合物局部递送给皮肤的受影响区域。为了治疗酒渣鼻和更特定红斑的症状,本发明的药物组合物以本领域中众所周知的常规方式直接局部施用在受影响区域上。例如,组合物经棉签或敷抹棒施用,或者用手指将本发明的制剂简单涂覆在受影响的区域上。通常,用于受影响皮肤区域的本发明的局部制剂用量范围为约 0.0001g/cm<sup>2</sup> 皮肤表面积至 0.01g/cm<sup>2</sup> 皮肤表面积,优选地,0.001g/cm<sup>2</sup> 皮肤表面积至约 0.003g/cm<sup>2</sup> 皮肤表面积。通常,治疗期间,建议每天涂覆一次至四次。

#### [0057] 实施例

##### [0058] 实施例 1

##### [0059] 溴莫尼定 (5-溴喹喔啉-6-基)-(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)胺的合成

[0060] 向含有 10g 的 6-氨基-5-溴喹喔啉氢溴酸盐的 150ml 蒸馏水的搅拌溶液中加入 3ml 的二氯硫化碳(或硫光气)。溶液于室温下搅拌 2 小时,生成的沉淀经过滤收集起来,用水洗涤,并干燥得到 5-溴-6-异硫氰基-喹喔啉。

[0061] 将 3.5g 的 5-溴-6-异硫氰基-喹喔啉直接溶解在 400ml 苯中,逐滴加入到搅拌好的含有 15g 乙二胺的 50ml 苯溶液中。约 2 个小时期间中,油分离成下层。上层苯被倒出,而油利用二乙醚洗涤,然后溶解在 500ml 甲醇中。将甲醇溶液(methanolic solution)回流冷凝直至硫化氢终止放出。甲醇溶液在真空下浓缩至体积接近 100ml,之后,沉淀出黄色固体。沉淀物经过滤收集起来,经甲醇重结晶得到 (5-溴-喹喔啉-6-基)-(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)-胺;m.p. 250-251°C。

##### [0062] 实施例 2

##### [0063] 酒石酸溴莫尼定 5-溴-6-(2-咪唑烷基氨基)喹喔啉 L-酒石酸盐的合成

[0064] 溴莫尼定酒石酸盐可通过向溴莫尼定的甲醇水溶液中加入 (L)-(+)-酒石酸而合成。酒石酸溴莫尼定将从溶液中分离出。

##### [0065] 实施例 3

##### [0066] 凝胶配方

[0067]

| 组分          | 重量百分比  |
|-------------|--------|
| 酒石酸溴莫尼定     | 0.18%  |
| 卡波姆 934P    | 1.25%  |
| 对羟基苯甲酸甲酯    | 0.3%   |
| 苯氧基乙醇       | 0.4%   |
| 丙三醇         | 5.5%   |
| 10%二氧化钛     | 0.625% |
| 丙二醇         | 5.5%   |
| 10% NaOH 溶液 | 6.5%   |
| 去离子水        | QS     |
| 总计          | 100%   |

[0068] 实施例 4

[0069] 乳膏配方 I

[0070]

| 组分       | 重量百分比 |
|----------|-------|
| 酒石酸溴莫尼定  | 0.18% |
| 苯氧基乙醇    | 0.8%  |
| 对羟基苯甲酸甲酯 | 0.2%  |
| 对羟基苯甲酸丙酯 | 0.05% |
| EDTA 二钠  | 0.01% |
| 二丁基羟基甲苯  | 0.05% |
| PEG-300  | 4.0%  |

| 组分                          | 重量百分比   |
|-----------------------------|---------|
| PEG-6 硬脂酸酯 (和) 乙二醇硬         | 7.5%    |
| 脂酸酯 (和) PEG-32 硬脂酸酯         |         |
| 十八十六醇 (Cetostearyl alcohol) | 4.0%    |
| 辛酸癸酸三甘油酯                    | 7.0%    |
| 己二酸二异丙酯                     | 7.0%    |
| 油醇                          | 7.0%    |
| 羊毛脂 USP                     | 2.0%    |
| 鲸蜡硬脂醇聚醚 -6 (和) 十八醇          | 2.0%    |
| 鲸蜡硬脂醇聚醚 -25                 | 2.0%    |
| 酒石酸                         | 0.001%  |
| 去离子水                        | 56.209% |
| 总计                          | 100%    |

[0071]

[0072] 实施例 5[0073] 乳膏配方 II

[0074]

| 组分       | 重量百分比 |
|----------|-------|
| 酒石酸溴莫尼定  | 0.18% |
| 对羟基苯甲酸甲酯 | 0.60% |
| EDTA     | 0.10% |
| 丙三醇      | 2.00% |
| 丙二醇      | 2.00% |

| 组分        | 重量百分比   |
|-----------|---------|
| 甘油硬脂酸酯 SE | 5.90%   |
| 十六醇       | 0.15%   |
| 胆固醇       | 0.65%   |
| 辛酸癸酸三甘油酯  | 6.00%   |
| 己二酸二异丙酯   | 6.00%   |
| 油醇        | 10.00%  |
| BHT       | 0.10%   |
| 对羟基苯甲酸丙酯  | 0.30%   |
| 羊毛脂       | 2.00%   |
| 黄原胶       | 3.00%   |
| 水         | 足量至 100 |
| 总计        | 100%    |

[0075] 实施例 6

[0076] 酒石酸溴莫尼定凝胶的临床研究

[0077] 双盲、安慰剂对照研究针对 6 个中心的 110 个具有中度至重度红斑的患者展开。对患者进行类似实施例 3 中配方的凝胶给药,这种配方含有“低”剂量的酒石酸溴莫尼定(以重量计 0.02%)、“中”剂量的酒石酸溴莫尼定(以重量计 0.07%)、“高”剂量的酒石酸溴莫尼定(以重量计 0.20%),或无酒石酸溴莫尼定(“载体”或安慰剂组)。(这些浓度大于或小于权利要求的浓度。)治疗持续 28 天,期间每天对患者施用该凝胶。在第 1 天、14 天和 28 天,在研究中心临床医护人员的监督下对患者施用凝胶,并间隔 8 小时进行评估。

[0078] 评估得到临床医生的红斑评估评分(CEA)。每个患者的红斑评估为 0 至 4 等,0 为无红斑的等级,4 为严重红斑的等级。选为该研究的每个患者最初为 3 等或 4 等。

[0079] 通过高剂量组中所有受访者进行观察发现平均 CEA 中的统计学显著降低( $P < 0.001$ )。对副反应也进行了评估。结果显示在图 1-3 中。

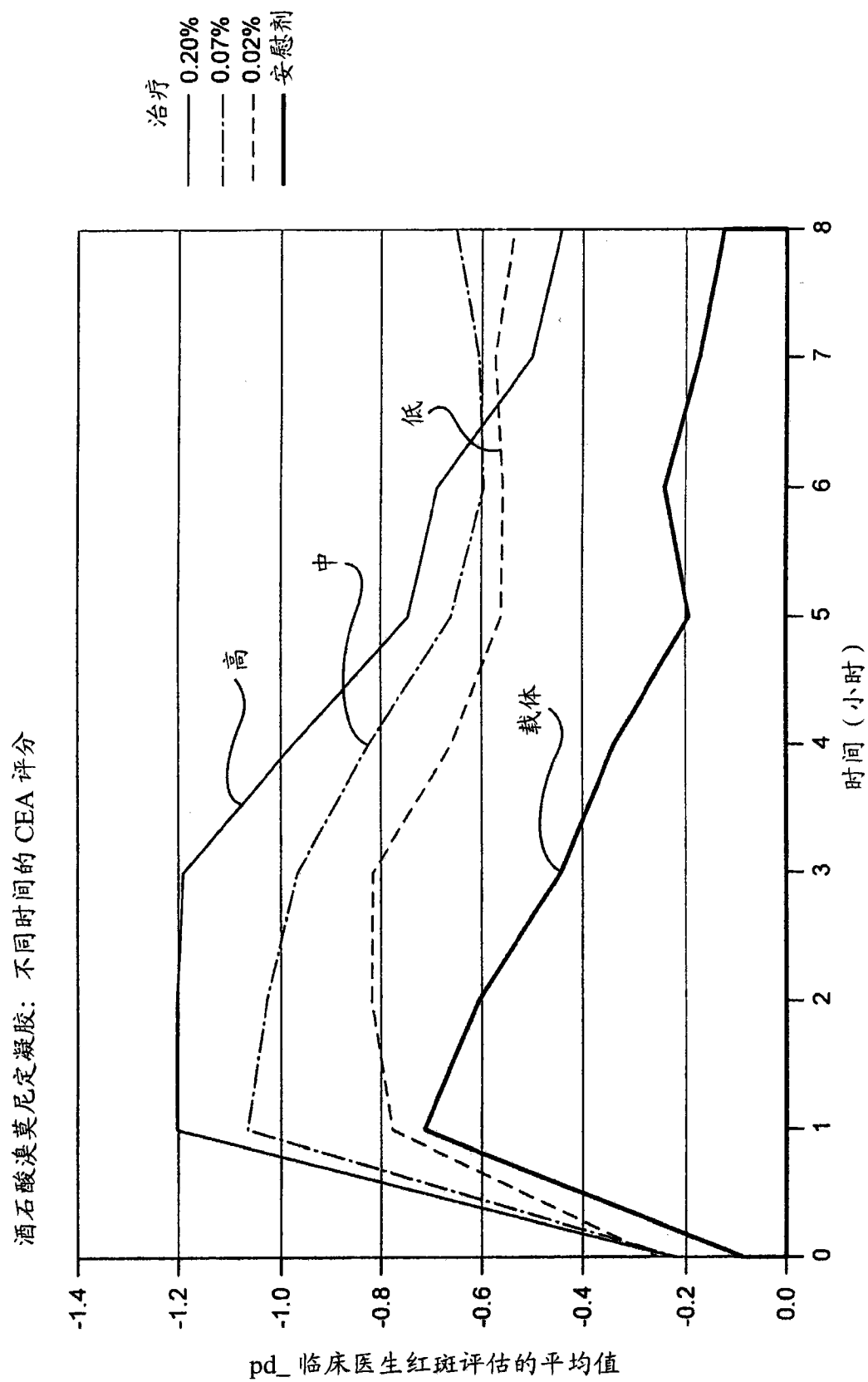


图 1

峰值功效、红斑评分

CEA 剂量反应、基线的峰值功效变化，无 LOCF

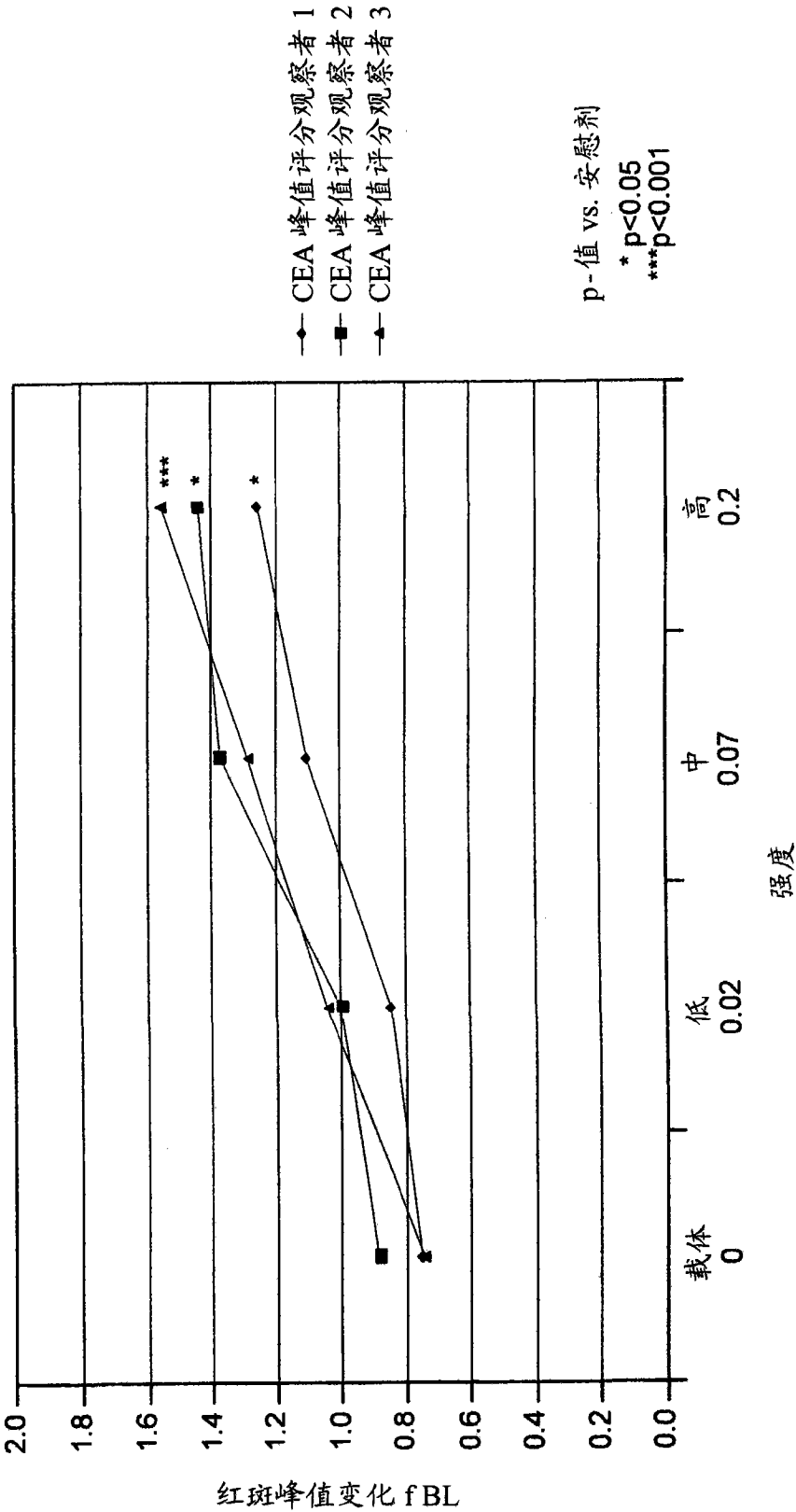


图 2

酒石酸溴莫尼定凝胶：第 28 天时 CEA 峰值评分 0 或 1

对分的 IgA，% 成功，观察者 3，无 LOCF

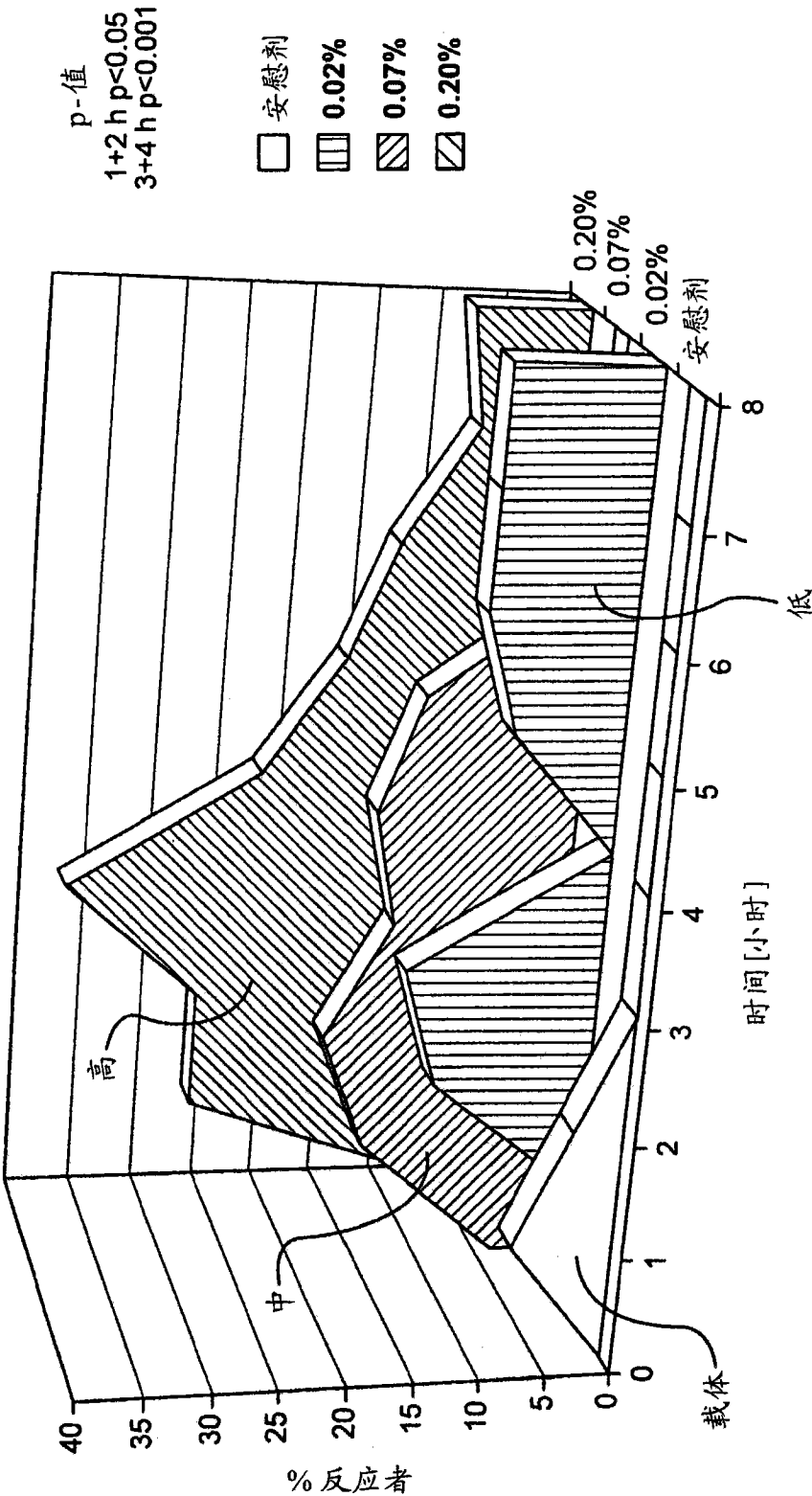


图 3