



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109862787 A

(43)申请公布日 2019.06.07

(21)申请号 201780048064.0

(22)申请日 2017.08.01

(30)优先权数据

62/370,036 2016.08.02 US

62/470,576 2017.03.13 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2019.02.01

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2017/044821 2017.08.01

(87)PCT国际申请的公布数据

W02018/026767 EN 2018.02.08

(71)申请人 弗吉尼亚联邦大学

地址 美国弗吉尼亚

申请人 度勒科特公司

(72)发明人 任顺林 林伟琦 J·E·布朗

F·德乌维斯 M·J·金

A·R·米克斯泰尔 吴红卫

M·L·李 H·C·苏

W·塔姆拉兹

(74)专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

利商标事务所 11038

代理人 谭玮

(51)Int.Cl.

A01N 1/02(2006.01)

A61K 31/575(2006.01)

权利要求书3页 说明书56页 附图10页

(54)发明名称

氧化胆固醇硫酸酯(OCS)在治疗炎性皮肤病和皮肤损害中的用途

(57)摘要

提供了治疗和预防性治疗炎性皮肤病和皮肤损害的方法。例如,所述方法可以包括使皮肤接触氧化胆固醇硫酸酯(OCS),例如5-胆甾烯-3,25-二醇,3-硫酸酯(25HC3S)或其药学上可接受的盐。

1. 治疗或预防性治疗有此需要的受试者中的炎性皮肤病或皮肤损害的方法,包括:
向受试者施用一定量的一种或多种氧化胆固醇硫酸酯 (OCS), 所述量足以治疗或预防性治疗所述炎性皮肤病或所述皮肤损害。
2. 权利要求1的方法, 其中所述炎性皮肤病包含银屑病、皮炎、红细胞生成性原卟啉病 (EPP) 和紫外线 (UV) 红斑的至少一种。
3. 权利要求1的方法, 其中所述炎性皮肤病包含银屑病。
4. 权利要求1的方法, 其中所述炎性皮肤病包含皮炎。
5. 权利要求1-4中任一项的方法, 其中所述一种或多种OCS包含5-胆甾烯-3, 25-二醇, 3-硫酸酯 (25HC3S) 或其药学上可接受的盐。
6. 权利要求1-5中任一项的方法, 其中所述一种或多种OCS以约0.001mg/kg/天-约100mg/kg/天的剂量施用给受试者。
7. 权利要求1-6中任一项的方法, 其中将所述一种或多种OCS以每日一次至每年一次的频率施用。
8. 权利要求1-7中任一项的方法, 其中所述施用通过局部和全身中的至少一种进行。
9. 权利要求1-8中任一项的方法, 其中所述施用通过外用、口服和注射中的至少一种进行。
10. 权利要求1-9中任一项的方法, 其中所述施用通过局部进行。
11. 权利要求1-10中任一项的方法, 其中所述施用通过注射进行。
12. 权利要求1-9中任一项的方法, 其中所述施用通过口服进行。
13. 权利要求1-12中任一项的方法, 其中所述一种或多种OCS作为药物制剂施用, 其中所述药物制剂包含至少一种药学上可接受的赋形剂。
14. 权利要求13的方法, 其中所述药物制剂是洗剂或霜剂。
15. 如权利要求1或5中所定义的一种或多种氧化胆固醇硫酸酯 (OCS), 其用于治疗或预防性治疗炎性皮肤病或皮肤损害的方法的用途中, 其中所述方法是如权利要求1-14中任一项中所定义的方法。
16. 如权利要求1和5中任一项中所定义的一种或多种氧化胆固醇硫酸酯 (OCS) 在制备用于治疗或预防性治疗炎性皮肤病或皮肤损害的方法的药物中的用途, 其中所述方法是权利要求1-14中任一项中所定义的方法。
17. 组合物, 包含:
氧化胆固醇硫酸酯 (OCS);
皮肤渗透促进剂; 和
增稠剂。
18. 权利要求17的组合物, 其中OCS包含5-胆甾烯-3, 25-二醇, 3-硫酸酯 (25HC3S) 或其药学上可接受的盐。
19. 权利要求17-18中任一项的组合物, 其中OCS的存在量占所述组合物重量的约0.1wt%-约50wt%。
20. 权利要求17-19中任一项的组合物, 其中OCS的存在量占所述组合物重量的约0.5wt%-约10wt%。
21. 权利要求17-20中任一项的组合物, 其中所述皮肤渗透促进剂包含选自如下的至少

一个成员：链烷醇、脂肪醇、脂肪酸、脂肪酸酯和多元醇。

22. 权利要求17-21中任一项的组合物，其中所述皮肤渗透促进剂包含选自如下的至少一个成员：乙醇、鲸蜡醇、聚山梨酯、丙二醇单月桂酸酯、月桂山梨坦、2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇、辛酰己酰聚氧乙烯-8甘油酯、聚甘油油酸酯、聚氧乙烯化的糖基化甘油酯、油酸、环糊精或环糊精衍生物、丙二醇、双丙甘醇、聚乙二醇、聚乙二醇化辛酸/癸酸甘油酯和卵磷脂异丙基棕榈酸酯。

23. 权利要求17-22中任一项的组合物，其中所述皮肤渗透促进剂在组合物中的存在量占所述组合物重量的约1wt%-约98wt%。

24. 权利要求17-23中任一项的组合物，其中所述皮肤渗透促进剂在组合物中的存在量占所述组合物重量的约5wt%-约50wt%。

25. 权利要求17-24中任一项的组合物，其中所述增稠剂包含选自如下的至少一个成员：聚丙烯酸、与烯丙基蔗糖交联的聚丙烯酸、与烯丙基季戊四醇交联的聚丙烯酸、与烯丙基季戊四醇交联的聚丙烯酸和C10-C30烷基丙烯酸酯、聚(乙二醇)-嵌段-聚(丙二醇)-嵌段-聚(乙二醇)、泊洛沙姆、纤维素衍生物、甲基纤维素、羧甲基纤维素和卡波姆。

26. 权利要求17-25中任一项的组合物，其中所述增稠剂在组合物中的存在量占所述组合物重量的约0.2wt%-约40wt%。

27. 组合物，包含：

氧化胆固醇硫酸酯(OCS)；

皮肤渗透促进剂；和

与所述皮肤渗透促进剂不同的溶剂。

28. 权利要求27的组合物，其中OCS包含5-胆甾烯-3,25-二醇,3-硫酸酯(25HC3S)或其药学上可接受的盐。

29. 权利要求27-28中任一项的组合物，其中OCS的存在量占所述组合物重量的约0.1wt%-约50wt%。

30. 权利要求27-29中任一项的组合物，其中所述皮肤渗透促进剂包含选自如下的至少一个成员：链烷醇、脂肪醇、脂肪酸、脂肪酸酯和多元醇。

31. 权利要求27-30中任一项的组合物，其中所述皮肤渗透促进剂包含选自如下的至少一个成员：乙醇、鲸蜡醇、聚山梨酯、丙二醇单月桂酸酯、月桂山梨坦、2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇、辛酰己酰聚氧乙烯-8甘油酯、聚甘油油酸酯、聚氧乙烯化的糖基化甘油酯、油酸、环糊精或环糊精衍生物、丙二醇、双丙甘醇、聚乙二醇、聚乙二醇化辛酸/癸酸甘油酯和卵磷脂异丙基棕榈酸酯。

32. 权利要求27-31中任一项的组合物，其中所述皮肤渗透促进剂在组合物中的存在量占所述组合物重量的约1wt%-约98wt%。

33. 权利要求27-32中任一项的组合物，其中所述溶剂包含选自如下的至少一个成员：碳酸丙烯酯、二甲亚砜、聚乙二醇、N-甲基-吡咯烷酮和矿物油。

34. 权利要求27-33中任一项的组合物，其中所述溶剂在组合物中的存在量占所述组合物重量的约1wt%-约98wt%。

35. 治疗或预防性治疗有此需要的受试者中的炎性皮肤病或皮肤损害的方法，包括：向受试者施用一定量的权利要求17-34中任一项的组合物，所述量足以治疗或预防性

治疗所述炎性皮肤病或所述皮肤损害。

36. 权利要求35的方法,其中所述炎性皮肤病包含银屑病、皮炎、红细胞生成性原卟啉病 (EPP) 和紫外线 (UV) 红斑的至少一种。

37. 一种或多种氧化胆固醇硫酸酯 (OCS), 其用于权利要求15的用途,其中所述向受试者施用一定量的一种或多种氧化胆固醇硫酸酯 (OCS) 包括向所述受试者施用权利要求17-34中任一项中所定义的组合物。

38. 权利要求16的用途,其中所述向受试者施用一定量的一种或多种氧化胆固醇硫酸酯 (OCS) 包括向所述受试者施用权利要求17-34中任一项中所定义的组合物。

氧化胆固醇硫酸酯 (OCS) 在治疗炎性皮肤病和皮肤损害中的用途

技术领域

[0001] 本申请公开内容一般涉及治疗和预防性治疗 (prophylactic treatment) 炎性皮肤病 (inflammatory skin disease) 和/或皮肤损害 (skin lesions) 的方法。

[0002] 序言

[0003] 目前可用于许多炎性皮肤病的有效治疗有限,例如皮炎(包括接触性皮炎、特应性皮炎和湿疹)。皮炎指许多皮肤病症,它们使得皮肤发炎,并且其特征在于发红、肿胀、起泡、结痂、脱屑、渗出和/或瘙痒。某些类型的皮炎是由过敏引起的,但其中大多数都没有已知原因。已知有时引起皮炎的常见刺激物包括肥皂、唾液、各种食物、洗涤剂、婴儿洗剂和香水。植物(特别是有毒常春藤、橡树和漆树),以及金属(例如镍、铬和汞),化妆品和某些药物也会引起接触性皮炎。治疗接触性皮炎的一种选择是抗组胺药,例如苯海拉明(**Benadryl®**)和羟嗪(**Atarax®**)。然而,这些药物可能会导致嗜睡,且并不始终有效。

另一种选择是类固醇霜剂(cream),其有助于减轻皮肤炎症、瘙痒和肿胀。然而,过度使用类固醇会损害皮肤。此外,还有许多其它类型的皮肤炎症,例如UV红斑、银屑病和红细胞生成性原卟啉病(EPP),其治疗选择有限,其中糖皮质激素和抗TNF抗体是常用的选择。然而,很多时候这些药剂要么缺乏有效性,或必须全身给予,因此可能引起不希望的副作用。银屑病尤其难以控制或治愈。

[0004] 皮肤损害也众所周知地难于治疗,无论是否由炎症引起或与炎症有关。例如,糖尿病性溃疡难以治疗,如果不能迅速和适当地治愈,可能导致严重的健康后果。

[0005] 鉴于上述情况,需要改进的治疗和预防性治疗炎性皮肤病和皮肤损害的药剂和方法。例如,需要替代方法来治疗和预防性治疗炎性皮肤病和皮肤损害,而没有显著的副作用。

发明内容

[0006] 本申请公开内容解决了这些需求并且提供了治疗和/或预防性治疗炎性皮肤病和皮肤损害的方法,所述方法通过向有此需要的受试者施用一种或多种氧化胆固醇硫酸酯(oxygenated cholesterol sulfates) (OCS) 来进行。

[0007] 本申请公开内容的方面包括:

[0008] 1. 治疗或预防性治疗有此需要的受试者中的炎性皮肤病或皮肤损害的方法,包括:

[0009] 向所述受试者施用一定量的一种或多种氧化胆固醇硫酸酯(OCS),所述量足以治疗或预防性治疗所述炎性皮肤病或所述皮肤损害。

[0010] 2. 方面1的方法,其中所述炎性皮肤病包含银屑病、皮炎、红细胞生成性原卟啉病(EPP)和紫外线(UV)红斑的至少一种。

[0011] 3. 方面1的方法,其中所述炎性皮肤病包含银屑病。

[0012] 4. 方面1的方法,其中所述炎性皮肤病包含皮炎。

- [0013] 5. 方面4的方法,其中所述皮炎包含接触性皮炎。
- [0014] 6. 方面4的方法,其中所述皮炎包含特应性皮炎。
- [0015] 7. 方面4的方法,其中所述皮炎包含湿疹。
- [0016] 8. 方面4的方法,其中所述皮炎包含脂溢性皮炎。
- [0017] 9. 方面4的方法,其中所述皮炎包含干燥性皮炎。
- [0018] 10. 方面4的方法,其中所述皮炎包含钱币状皮炎(nummular dermatitis)。
- [0019] 11. 方面1的方法,其中所述炎性皮肤病包含红细胞生成性原卟啉病(EPP)。
- [0020] 12. 方面1的方法,其中所述炎性皮肤病包含紫外线(UV)红斑。
- [0021] 13. 方面1的方法,其中所述皮肤损害包含皮肤溃疡,例如糖尿病性溃疡。
- [0022] 14. 方面13的方法,其中所述皮肤溃疡包含神经营养性溃疡、静脉溃疡、动脉溃疡或缺血性溃疡。
- [0023] 15. 方面14的方法,其中所述神经营养性溃疡包含糖尿病性溃疡。
- [0024] 16. 方面13的方法,其中所述皮肤溃疡包含褥疮溃疡。
- [0025] 17. 方面1-16中任一项的方法,其中所述一种或多种OCS包含5-胆甾烯(cholesten)-3,25-二醇,3-硫酸酯(sulfate)(25HC3S)或其药学上可接受的盐。
- [0026] 18. 方面1-16中任一项的方法,其中所述一种或多种OCS包含5-胆甾烯-3,25-二醇,二硫酸酯(25HCDS)或其药学上可接受的盐。
- [0027] 19. 方面1-18中任一项的方法,其中所述一种或多种OCS以约0.001mg/kg/天-约100mg/kg/天的剂量施用给受试者。
- [0028] 20. 方面1-19中任一项的方法,其中所述一种或多种OCS以约0.01mg/kg/天-约10mg/kg/天的剂量施用给受试者。
- [0029] 21. 方面1-20中任一项的方法,其中所述一种或多种OCS以约0.1mg/kg/天-约1mg/kg/天的剂量施用给受试者。
- [0030] 22. 方面1-21中任一项的方法,其中所述一种或多种OCS以1μg/给药单元(unit of dosing)-10mg/给药单元的剂量施用给受试者。
- [0031] 23. 方面19和22的方法,其中给药单元是一次注射。
- [0032] 24. 方面19和22的方法,其中给药单元是1mL霜剂。
- [0033] 25. 方面1-24中任一项的方法,其中以每日一次(daily)至每年一次(annually)的频率施用所述一种或多种OCS。
- [0034] 26. 方面1-25中任一项的方法,其中以每日一次至每半年一次(half-yearly)的频率施用所述一种或多种OCS。
- [0035] 27. 方面1-26中任一项的方法,其中以每日一次至每季度一次(quarterly)的频率施用所述一种或多种OCS。
- [0036] 28. 方面1-27中任一项的方法,其中以每日一次至每月一次(monthly)的频率施用所述一种或多种OCS。
- [0037] 29. 方面1-28中任一项的方法,其中以每日一次至每周一次(weekly)的频率施用所述一种或多种OCS。
- [0038] 30. 方面1-29中任一项的方法,其中所述施用通过局部(locally)和全身(systemically)至少一种进行。

- [0039] 31. 方面1-30中任一项的方法,其中所述施用通过外用(topically)、口服和注射中的至少一种进行。
- [0040] 32. 方面1-31中任一项的方法,其中所述施用通过局部进行。
- [0041] 33. 方面1-32中任一项的方法,其中所述施用通过注射进行。
- [0042] 34. 方面1-33中任一项的方法,其中所述施用通过每日注射一次进行。
- [0043] 35. 方面1-33中任一项的方法,其中所述施用通过每周注射一次进行。
- [0044] 36. 方面1-33中任一项的方法,其中所述施用通过每月注射一次进行。
- [0045] 37. 方面1-36中任一项的方法,其中所述施用通过损害内(intralesional)注射进行。
- [0046] 38. 方面1-36中任一项的方法,其中所述施用通过皮下注射进行。
- [0047] 39. 方面1-36中任一项的方法,其中所述施用通过肌内注射进行。
- [0048] 40. 方面1-36中任一项的方法,其中所述施用通过提供静脉内注射进行。
- [0049] 41. 方面1-32中任一项的方法,其中所述施用通过口服进行。
- [0050] 42. 方面1-41中任一项的方法,其中所述一种或多种OCS作为药物制剂施用,其中所述药物制剂包含至少一种药学上可接受的赋形剂。
- [0051] 43. 方面42的方法,其中所述药物制剂是洗剂或霜剂。
- [0052] 44. 方面42的方法,其中所述药物制剂是控释制剂。
- [0053] 45. 方面42的方法,其中所述药物制剂是悬浮液。
- [0054] 46. 方面42-45中任一项的方法,其中所述至少一种药学上可接受的赋形剂包含至少一种寡糖。
- [0055] 47. 方面46的方法,其中所述至少一种寡糖包含直链寡糖、支链寡糖或环状寡糖。
- [0056] 48. 方面46的方法,其中所述至少一种寡糖包含环糊精或环糊精衍生物。
- [0057] 49. 方面48的方法,其中所述环糊精或环糊精衍生物包含羟丙基- β -环糊精。
- [0058] 50. 方面42-49中任一项的方法,其中所述至少一种药学上可接受的赋形剂包含至少一种醇。
- [0059] 51. 方面50的方法,其中所述至少一种醇包含二醇。
- [0060] 52. 方面42-51中任一项的方法,其中所述至少一种药学上可接受的赋形剂包含丙二醇。
- [0061] 53. 方面42-52中任一项的方法,其中所述至少一种药学上可接受的赋形剂包含至少一种聚亚烷基二醇(polyalkylene glycol)。
- [0062] 54. 方面42-53中任一项的方法,其中所述至少一种药学上可接受的赋形剂包含至少一种聚乙二醇。
- [0063] 55. 方面42-54中任一项的方法,其中所述至少一种药学上可接受的赋形剂包含至少一种聚山梨酯(polysorbate)。
- [0064] 56. 方面42-55中任一项的方法,其中所述至少一种药学上可接受的赋形剂包含至少一种盐。
- [0065] 57. 方面56的方法,其中所述至少一种盐包含氯化钠。
- [0066] 58. 方面42-57中任一项的方法,其中所述至少一种药学上可接受的赋形剂包含至少一种防腐剂。

[0067] 59. 方面42-58中任一项的方法, 其中所述至少一种药学上可接受的赋形剂包含至少一种缓冲液。

[0068] 60. 方面42-59中任一项的方法, 其中所述药物制剂包含磷酸盐缓冲盐水。

[0069] 61. 方面42-60中任一项的方法, 其中所述药物制剂不含羟丙基环糊精。

[0070] 62. 方面42-61中任一项的方法, 其中所述药物制剂不含羟丙基- β -环糊精。

[0071] 63. 一种或多种如方面1、17和18中所定义的氧化胆固醇硫酸酯 (OCS), 其用于治疗或预防性治疗炎性皮肤病或皮肤损害的方法的用途中。

[0072] 64. 一种或多种氧化胆固醇硫酸酯 (OCS), 其用于方面63的用途, 其中所述方法是如方面1-62中任一项中所定义的方法。

[0073] 65. 一种或多种如方面1、17和18中所定义的氧化胆固醇硫酸酯 (OCS) 在制备用于治疗或预防性治疗炎性皮肤病或皮肤损害的方法的药物中的用途。

[0074] 66. 方面65的用途, 其中所述方法是方面1-62中任一项中所定义的方法。

[0075] 另外的方面包括:

[0076] 67. 组合物, 包含:

[0077] 氧化胆固醇硫酸酯 (OCS);

[0078] 皮肤渗透促进剂 (skin penetration enhancer); 和

[0079] 增稠剂。

[0080] 68. 方面67的组合物, 其中OCS包含5-胆甾烯-3, 25-二醇, 3-硫酸酯 (25HC3S) 或其药学上可接受的盐。

[0081] 69. 方面67的组合物, 其中OCS包含5-胆甾烯-3, 25-二醇, 二硫酸酯 (25HCDS) 或其药学上可接受的盐。

[0082] 70. 方面67-69中任一项的组合物, 其中OCS的存在量占所述组合物重量的约0.1wt%-约50wt%。

[0083] 71. 方面67-70中任一项的组合物, 其中OCS的存在量占所述组合物重量的约0.5wt%-约10wt%。

[0084] 72. 方面67-71中任一项的组合物, 其中所述皮肤渗透促进剂包含选自如下的至少一个成员: 链烷醇、脂肪醇、脂肪酸、脂肪酸酯和多元醇。

[0085] 73. 方面67-72中任一项的组合物, 其中所述皮肤渗透促进剂包含选自如下的至少一个成员: 乙醇、二甲亚砜、油醇、异丙醇、肉豆蔻酸异丙酯、鲸蜡醇、聚山梨酯、丙二醇单月桂酸酯、月桂山梨坦、2-(2-乙氧基乙氧基) 乙醇、辛酸己酰聚氧乙烯-8甘油酯 (caprylocaproyl polyoxyl-8glyceride)、聚甘油油酸酯、聚氧乙烯化的糖基化甘油酯 (polyoxyethylated glycolysed glyceride)、油酸、环糊精或环糊精衍生物、丙二醇、双丙甘醇 (dipropylene glycol)、聚乙二醇、聚乙二醇化辛酸/癸酸甘油酯 (PEGylated caprylic/capric glyceride)、吡咯烷酮、2-吡咯烷酮、N-甲基-吡咯烷酮、月桂基硫酸钠、月桂氮杂酮和卵磷脂异丙基棕榈酸酯。

[0086] 74. 方面67-73中任一项的组合物, 其中所述皮肤渗透促进剂包含选自如下的至少一个成员: 乙醇、鲸蜡醇、聚山梨酯、丙二醇单月桂酸酯、月桂山梨坦、2-(2-乙氧基乙氧基) 乙醇、辛酸己酰聚氧乙烯-8甘油酯、聚甘油油酸酯、聚氧乙烯化的糖基化甘油酯、油酸、环糊精或环糊精衍生物、丙二醇、双丙甘醇、聚乙二醇、聚乙二醇化辛酸/癸酸甘油酯和卵磷脂异

丙基棕榈酸酯。

[0087] 75. 方面67-74中任一项的组合物, 其中所述皮肤渗透促进剂包含PEG-8辛酸/癸酸甘油酯。

[0088] 76. 方面67-75中任一项的组合物, 其中所述皮肤渗透促进剂包含(2-羟丙基)- β -环糊精。

[0089] 77. 方面67-76中任一项的组合物, 其中所述皮肤渗透促进剂在组合物中的存在量占所述组合物重量的约1wt%-约98wt%。

[0090] 78. 方面67-77中任一项的组合物, 其中所述皮肤渗透促进剂在组合物中的存在量占所述组合物重量的约5wt%-约50wt%。

[0091] 79. 方面67-78中任一项的组合物, 其中所述皮肤渗透促进剂在组合物中的存在量占所述组合物重量的约7wt%-约20wt%。

[0092] 80. 方面67-79中任一项的组合物, 其中所述增稠剂包含表面活性剂。

[0093] 81. 方面67-80中任一项的组合物, 其中所述增稠剂包含非离子型表面活性剂。

[0094] 82. 方面67-81中任一项的组合物, 其中所述增稠剂包含两亲型表面活性剂。

[0095] 83. 方面67-82中任一项的组合物, 其中所述增稠剂包含选自如下的至少一个成员: 聚丙烯酸、与烯丙基蔗糖交联的聚丙烯酸、与烯丙基季戊四醇交联的聚丙烯酸、与烯丙基季戊四醇交联的聚丙烯酸和C10-C30烷基丙烯酸酯(polyacrylic acid and C10-C30alkyl acrylate crosslinked with allyl pentaerythritol)、聚(乙二醇)-嵌段-聚(丙二醇)-嵌段-聚(乙二醇)、泊洛沙姆、纤维素衍生物、甲基纤维素、羧甲基纤维素和卡波姆。

[0096] 84. 方面67-83中任一项的组合物, 其中所述增稠剂包含泊洛沙姆, 其聚(丙二醇)嵌段具有1500-5000g/mol的分子量; 和70-90wt%的聚(乙二醇)重量分数(weight fraction); 例如泊洛沙姆188和407。

[0097] 85. 方面67-84中任一项的组合物, 其中所述增稠剂包含其中所述增稠剂包含泊洛沙姆, 其聚(丙二醇)嵌段具有1,700-1,900g/mol的分子量; 和70-90wt%的聚(乙二醇)重量分数; 优选泊洛沙姆188。

[0098] 86. 方面67-85中任一项的组合物, 其中所述增稠剂在组合物中的存在量占所述组合物重量的约0.2wt%-约40wt%。

[0099] 87. 方面67-86中任一项的组合物, 其中所述增稠剂在组合物中的存在量占所述组合物重量的约0.2wt%-约2wt%。

[0100] 88. 方面67-86中任一项的组合物, 其中所述增稠剂在组合物中的存在量占所述组合物重量的约10wt%-约40wt%。

[0101] 89. 方面67-88中任一项的组合物, 还包含软化剂。

[0102] 90. 方面67-89中任一项的组合物, 还包含至少一种选自聚山梨酯和月桂山梨坦的软化剂。

[0103] 91. 方面89或90的组合物, 其中所述软化剂在组合物中的存在量占所述组合物重量的约2wt%-约10wt%。

[0104] 92. 方面67-91中任一项的组合物, 还包含pH调节剂。

[0105] 93. 方面67-92中任一项的组合物, 还包含pH调节剂, 其包含选自如下的至少一个

成员:三乙醇胺、柠檬酸、磷酸、氢氧化钠和一价钠(monobasic sodium)。

[0106] 94.方面67-92中任一项的组合物,还包含pH调节剂,其包含三乙醇胺。

[0107] 95.方面92-94中任一项的组合物,其中所述pH调节剂在组合物中的存在量占所述组合物重量的约0.5wt%-4wt%。

[0108] 96.方面67-95中任一项的组合物,还包含防腐剂。

[0109] 97.方面67-96中任一项的组合物,还包含对羟基苯甲酸酯。

[0110] 98.方面67-97中任一项的组合物,还包含选自如下的至少一个成员: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。

[0111] 99.方面67-98中任一项的组合物,还包含防腐剂,其包含对羟基苯甲酸甲酯。

[0112] 100.方面96-99中任一项的组合物,其中所述防腐剂在组合物中的存在量占所述组合物重量的约0.1wt%-约1wt%。

[0113] 101.方面67-100中任一项的组合物,还包含水。

[0114] 102.方面101的组合物,其中水的存在量占所述组合物重量的约0.5wt%-约90wt%。

[0115] 103.方面101的组合物,其中水的存在量占所述组合物重量的约1wt%-约10wt%。

[0116] 104.方面101的组合物,其中水的存在量占所述组合物重量的约50wt%-约90wt%。

[0117] 105.方面67-104中任一项的组合物,其中所述组合物不是乳剂。

[0118] 106.方面67-104中任一项的组合物,其中所述组合物包含微乳。

[0119] 107.方面67-104中任一项的组合物,其中所述组合物包含溶液。

[0120] 108.方面107的组合物,其中所述溶液是洗剂。

[0121] 109.方面67-104中任一项的组合物,其中所述组合物是霜剂。

[0122] 110.方面67-104中任一项的组合物,其中所述组合物包含凝胶。

[0123] 111.方面67-104中任一项的组合物,其中所述组合物包含悬浮液。

[0124] 112.方面67-104中任一项的组合物,其中所述组合物包含气雾剂。

[0125] 113.方面111的组合物,其中所述悬浮液包含含有OCS的颗粒。

[0126] 114.方面113的组合物,其中所述颗粒具有约1 μ m-约10 μ m的平均粒径。

[0127] 115.方面67-114中任一项的组合物,其中所述组合物具有4-8的pH,例如4-7的pH。

[0128] 116.方面67-115中任一项的组合物,其中所述组合物具有5-6的pH。

[0129] 117.组合物,包含:

[0130] 氧化胆固醇硫酸酯(OCS);

[0131] 皮肤渗透促进剂;和

[0132] 与所述皮肤渗透促进剂不同的溶剂。

[0133] 118.方面117的组合物,其中OCS包含5-胆甾烯-3,25-二醇,3-硫酸酯(25HC3S)或其药学上可接受的盐。

[0134] 119.方面117-118中任一项的组合物,其中OCS的存在量占所述组合物重量的约0.1wt%-约50wt%。

[0135] 120.方面117-119中任一项的组合物,其中所述皮肤渗透促进剂包含选自如下的至少一个成员:链烷醇、脂肪醇、脂肪酸、脂肪酸酯和多元醇。

[0136] 121. 方面117-120中任一项的组合物,其中所述皮肤渗透促进剂包含选自如下的至少一个成员:乙醇、鲸蜡醇、聚山梨酯、丙二醇单月桂酸酯、月桂山梨坦、2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇、辛酰己酰聚氧乙烯-8甘油酯、聚甘油油酸酯、聚氧乙烯化的糖基化甘油酯、油酸、环糊精或环糊精衍生物、丙二醇、双丙甘醇、聚乙二醇、聚乙二醇化辛酸/癸酸甘油酯和卵磷脂异丙基棕榈酸酯。

[0137] 122. 方面117-121中任一项的组合物,其中所述皮肤渗透促进剂在组合物中的存在量占所述组合物重量的约1wt%-约98wt%。

[0138] 123. 方面117-122中任一项的组合物,其中所述溶剂包含选自如下的至少一个成员:碳酸丙烯酯、二甲亚砷、聚乙二醇、N-甲基-吡咯烷酮和矿物油。

[0139] 124. 方面117-123中任一项的组合物,其中所述溶剂在组合物中的存在量占所述组合物重量的约1wt%-约98wt%。

[0140] 另外的方面包括:

[0141] 125. 治疗或预防性治疗有此需要的受试者中的炎性皮肤病或皮肤损害的方法,包括:

[0142] 向所述受试者施用一定量的方面67-124中任一项的组合物,所述量足以治疗或预防性治疗所述炎性皮肤病或所述皮肤损害。

[0143] 126. 方面125的方法,其中所述炎性皮肤病包含银屑病、皮炎、红细胞生成性原卟啉病(EPP)和紫外线(UV)红斑的至少一种。

[0144] 127. 方面125的方法,其中所述炎性皮肤病包含银屑病。

[0145] 128. 方面125的方法,其中所述炎性皮肤病包含皮炎。

[0146] 129. 方面128的方法,其中所述皮炎包含接触性皮炎。

[0147] 130. 方面128的方法,其中所述皮炎包含特应性皮炎。

[0148] 131. 方面128的方法,其中所述皮炎包含湿疹。

[0149] 132. 方面128的方法,其中所述皮炎包含脂溢性皮炎。

[0150] 133. 方面128的方法,其中所述皮炎包含干燥性皮炎。

[0151] 134. 方面128的方法,其中所述皮炎包含钱币状皮炎。

[0152] 135. 方面125的方法,其中所述炎性皮肤病包含红细胞生成性原卟啉病(EPP)。

[0153] 136. 方面125的方法,其中所述炎性皮肤病包含紫外线(UV)红斑。

[0154] 137. 方面125的方法,其中所述皮肤损害包含皮肤溃疡,例如糖尿病性溃疡。

[0155] 138. 方面137的方法,其中所述皮肤溃疡包含神经营养性溃疡(neurotrophic ulcer)、静脉溃疡、动脉溃疡或缺血性溃疡。

[0156] 139. 方面138的方法,其中所述神经营养性溃疡包含糖尿病性溃疡。

[0157] 140. 方面137的方法,其中所述皮肤溃疡包含褥疮溃疡(decubitus ulcer)。

[0158] 141. 方面125-140中任一项的方法,其中将所述一种或多种OCS以约0.001mg/kg/天-约100mg/kg/天的剂量施用给受试者。

[0159] 142. 方面125-141中任一项的方法,其中将所述一种或多种OCS以1μg/给药单元-10mg/给药单元的剂量施用给受试者。

[0160] 143. 方面142的方法,其中给药单元1mL霜剂。

[0161] 144. 方面125-143中任一项的方法,其中以每日一次至每月一次的频率施用所述

一种或多种OCS。

[0162] 145. 方面125-143中任一项的方法, 其中以每日一次至每周一次的频率施用所述一种或多种OCS。

[0163] 146. 方面125-145中任一项的方法, 其中所述施用局部进行。

[0164] 147. 方面125-146中任一项的方法, 其中所述施用外用地进行。

[0165] 148. 一种或多种氧化胆固醇硫酸酯 (OCS), 其用于方面63的用途, 其中所述方法是如方面125-147中任一项中所定义的方法。

[0166] 149. 方面1-62中任一项的方法, 其中所述向受试者施用一定量的一种或多种氧化胆固醇硫酸酯 (OCS) 包括向所述受试者施用方面67-124中任一项中所定义的组合物。

[0167] 150. 一种或多种氧化胆固醇硫酸酯 (OCS), 其用于方面64的用途, 其中所述向受试者施用一定量的一种或多种氧化胆固醇硫酸酯 (OCS) 包括向所述受试者施用方面67-124中任一项中所定义的组合物。

[0168] 151. 方面66的用途, 其中所述向受试者施用一定量的一种或多种氧化胆固醇硫酸酯 (OCS) 包括向所述受试者施用方面67-124中任一项中所定义的组合物。

[0169] 152. 方面42-62中任一项的方法, 其中配制所述药物制剂用于IV输注, 且所述药物制剂包含右旋糖 (dextrose) 和氯化钠。

[0170] 另外的方面包括:

[0171] 153. 组合物, 包含:

[0172] 氧化胆固醇硫酸酯 (OCS);

[0173] 羟丙基 β -环糊精 (HP β CD); 和

[0174] 磷酸盐缓冲盐水。

[0175] 154. 方面153的组合物, 其中OCS是25HC3S。

[0176] 155. 组合物, 包含:

[0177] 氧化胆固醇硫酸酯 (OCS);

[0178] 聚乙二醇3350;

[0179] 聚山梨酯80;

[0180] 氯化钠; 和

[0181] 磷酸盐缓冲盐水。

[0182] 156. 方面的组合物155, 其中OCS是25HC3S。

[0183] 为避免疑虑, 方面153-156的组合物可以用于方面1-62的方法中, 一种或多种氧化胆固醇硫酸酯 (OCS), 其用于方面64的用途 (其中所述向受试者施用一定量的一种或多种氧化胆固醇硫酸酯 (OCS) 包括向所述受试者施用所述组合物) 和方面66的用途 (其中所述向受试者施用一定量的一种或多种氧化胆固醇硫酸酯 (OCS) 包括向所述受试者施用所述组合物)。

[0184] 本申请公开内容的另外的方面提供治疗或预防性治疗有此需要的受试者中的炎性皮肤病或皮肤损害的方法, 包括向所述受试者施用一定量的一种或多种氧化胆固醇硫酸酯 (OCS), 所述量足以治疗或预防性治疗炎性皮肤病或皮肤损害。在某些方面, 所述炎性皮肤病包含银屑病、皮炎、红细胞生成性原卟啉病 (EPP) 和紫外线 (UV) 红斑的至少一种。在某些方面, 所述炎性皮肤病包含银屑病。在某些方面, 所述炎性皮肤病包含皮炎。

在某些方面,所述皮炎包含接触性皮炎。在某些方面,所述皮炎包含特应性皮炎。在某些方面,所述皮炎包含湿疹。在某些方面,所述皮炎包含脂溢性皮炎。在某些方面,所述皮炎包含干燥性皮炎。在某些方面,所述皮炎包含钱币状皮炎。在某些方面,所述炎性皮肤病包含红细胞生成性原卟啉病(EPP)。在某些方面,所述炎性皮肤病包含紫外线(UV)红斑。在某些方面,所述皮肤损害包含皮肤溃疡。在某些方面,所述皮肤溃疡包含神经营养性溃疡、静脉溃疡、动脉溃疡或缺血性溃疡。在某些方面,所述神经营养性溃疡包含糖尿病性溃疡。在某些方面,所述皮肤溃疡包含褥疮溃疡。在另外的方面,所述一种或多种OCS包含5-胆甾烯-3,25-二醇,3-硫酸酯(25HC3S)或其药学上可接受的盐。在另外的方面,所述一种或多种OCS包含5-胆甾烯-3,25-二醇,二硫酸酯(25HCDS)或其药学上可接受的盐。在另外的方面,所述一种或多种OCS以约0.001mg/kg/天-约100mg/kg/天的剂量施用给受试者。在另外的方面,所述一种或多种OCS以1 μ g/给药单元-10mg/给药单元的剂量施用给受试者。在另外的方面,给药单元是一次注射。在另外的方面,给药单元是1mL霜剂。在另外的方面,以每日一次至每月一次的频率施用所述一种或多种OCS。在另外的方面,以每日一次至每周一次的频率施用所述一种或多种OCS。在另外的方面,所述施用通过局部和全身中的至少一种进行。在另外的方面,所述施用通过外用、口服和注射中的至少一种进行。在另外的方面,所述施用通过外用进行。在另外的方面,所述施用通过注射进行。在另外的方面,所述施用口服进行。在另外的方面,将所述一种或多种OCS作为药物制剂施用,其中所述药物制剂包含至少一种药学上可接受的赋形剂。在另外的方面,所述药物制剂是洗剂或霜剂。在另外的方面,所述药物制剂是控释制剂。在另外的方面,所述药物制剂是悬浮液。在另外的方面,所述至少一种药学上可接受的赋形剂包含至少一种寡糖。在另外的方面,所述至少一种寡糖包含直链寡糖、支链寡糖或环状寡糖。在另外的方面,所述至少一种寡糖包含环糊精或环糊精衍生物。在另外的方面,所述环糊精或环糊精衍生物包含羟丙基- β -环糊精。在另外的方面,所述至少一种药学上可接受的赋形剂包含至少一种醇。在另外的方面,所述至少一种醇包含二醇。在另外的方面,所述至少一种药学上可接受的赋形剂包含丙二醇。在另外的方面,所述至少一种药学上可接受的赋形剂包含至少一种聚亚烷基二醇。在另外的方面,所述至少一种药学上可接受的赋形剂包含至少一种聚乙二醇。在另外的方面,所述至少一种药学上可接受的赋形剂包含至少一种聚山梨酯。在另外的方面,所述至少一种药学上可接受的赋形剂包含至少一种盐。在另外的方面,所述至少一种盐包含氯化钠。在另外的方面,所述至少一种药学上可接受的赋形剂包含至少一种防腐剂。在另外的方面,所述至少一种药学上可接受的赋形剂包含至少一种缓冲液。在另外的方面,所述药物制剂包含磷酸盐缓冲盐水。在另外的方面,所述药物制剂不含羟丙基环糊精。在另外的方面,所述药物制剂不含羟丙基- β -环糊精。

[0185] 另外的方面提供了如本文定义的一种或多种氧化胆固醇硫酸酯(OCS),其用于治疗或预防性治疗炎性皮肤病或皮肤损害的方法中。

[0186] 另外的方面提供了一种或多种氧化胆固醇硫酸酯(OCS),其用于如本文所述的用途并且用于如本文所述的方法。

[0187] 另外的方面提供了如本文所定义的一种或多种氧化胆固醇硫酸酯(OCS)在制备用于治疗或预防性治疗炎性皮肤病或皮肤损害的方法的药物中的用途。在某些方面,所述方法是如本文所述的方法。

附图说明

[0188] 在下面的发明描述中参照所述多个非限制性附图进一步描述本发明,其中:

[0189] 图1A、1B和1C.A,大鼠(雄性和雌性)注射部位的组织病理学发现的发病率;B,狗(雄性和雌性)注射部位的组织病理学发现的发病率;C,注射部位肿胀(总发生次数/狗的数量)。

[0190] 图2.根据实施例治疗的小鼠的红斑(发红)。

[0191] 图3A和3B.根据实施例通过ELISA测量的银屑病皮肤/损害中的A、IL-17和B、TNF α 蛋白水平。

[0192] 图4A和B.研究药物施用部位的示例图.A,选项1;B,选项2。

[0193] 图5A和B.LPSI分数摘要.A,平均药物或媒介物与未治疗LPSI评分之间的差异;B,溶液或悬浮液制剂中25HC3S的LPSI评分:平均药物与媒介物LPSI评分之间的差异。

[0194] 图6A-C.个体LPSI成分.分数为A,脱屑(desquamation),B,硬化(induration)和C,红斑.平均药物与媒介物评分之间的差异,以90%置信区间(CI)显示。

[0195] 图7.在第一和第二次尸体皮肤通量研究中在深层皮肤中发现的药物量。

[0196] 发明详述

[0197] 本文描述了治疗和/或预防性治疗有此需要的受试者中的炎性皮肤病和皮肤损伤的方法,作为治疗和/或预防性治疗导致、引起炎性皮肤病或由其引起或与之相关的病症的方法。所述方法通常包括使受侵害的皮肤或可能受到侵害的(affected)皮肤接触有效或足以治疗和/或预防性治疗所述疾病/病症的量的至少一种氧化胆固醇硫酸酯(OCS)。所述方法通常包括鉴定或诊断需要这种治疗的受试者,例如,将受益于这种治疗的受试者,例如由于易患炎性皮肤病,或已经表现出炎性皮肤病的至少一种征象或症状。例如,受试者可以是特定患者群体的成员,例如由于急性损伤(acute insult)导致的皮肤疾病(例如暴露或怀疑暴露皮肤损伤剂),或具有慢性病症的那些(例如长期暴露于皮肤损伤药剂,炎症性皮肤病的遗传易感等)或具有使他们易患皮肤疾病的其它病症(例如糖尿病)和/或其它原因。

[0198] 在一些方面,本申请公开内容内容提供了局部治疗皮肤炎症的方法,例如通过外用施用,通过直接皮下施用到受到侵害的区域或邻近受到侵害的区域等,以在受到侵害的区域中提供足以缓解症状的局部的剂量。换句话说,在某些方面,本方法包括非全身的递送。然而,在某些方面,对于特定诊断的递送途径(例如皮肤炎症或皮肤损害)可以全身治疗或通过多于一种施用途径治疗(例如全身的注射与局部的递送组合)。此外,用本文所述的特定途径治疗的受试者(例如外用或通过局部皮下注射)可以或可以不正在经历或经历使用一种或多种OCS治疗,所述一种或多种OCS通过相同或不同途径施用(用于不同的、共病(combidity)疾病或病症)。例如,受试者可能已经通过服用OCS的制剂(例如口服,静脉注射等)经历至少一种OCS(例如用于高胆固醇,器官衰竭等)的治疗。此类治疗不排除另外施用针对皮肤炎症的治疗。

[0199] 定义

[0200] 如下定义贯穿全文使用:

[0201] 如本文所用,“至少一种”是指一种、两种、三种、四种或更多种。

[0202] 治疗和预防性治疗

[0203] 如本文所用,“预防性治疗”(“预防性地治疗”等)和“预防”(“预防地”等)可互换地提及,以通过对有需要的受试者预防性施用至少一种OCS来避免(warding off)或防止炎性皮肤病或皮肤损害的至少一种症状的发生。通常,“预防性”或“预防”涉及患者发生障碍的可能性的降低。典型地,本领域技术人员认为受试者处于或倾向于发展疾病或不需要的病症的至少一种症状的风险中,或被认为在没有医学干预的情况下可能发展疾病/病症的至少一种症状。然而,一般而言,对于“预防”或“预防性治疗”,施用发生在受试者具有或已知或已确认具有疾病(病症、障碍、综合征等;除非另有说明,否则这些术语本文可互换使用)症状之前。换句话说,症状可能尚未明显或可观察到。由于各种因素,受试者可能被视为处于风险中,包括但不限于:遗传易感性;近期某些或怀疑或不可避免的未来暴露于有毒物质(例如有毒化学品或药物、辐射等);或暴露于或另一种压力源或压力源组合的经历,这些压力源与正在预防的疾病/病症的发展有关或相关。在预防所述炎性皮肤病或皮肤损害的一些方面中,受试者可能已经显示出炎性皮肤病或皮肤损害的潜在前体的症状,例如红斑。在这些方面,对受试者的治疗防止前体病症的有毒的(noxious)或有害的作用或后果(结果)。疾病或病症的“预防”或“预防性治疗”可能牵涉完全预防可检测到症状的发生,或者可能牵涉减轻或减弱在没有本文提供的医学干预的情况下(即除非施用一种或多种OCS)会发生的炎性皮肤的至少一种症状的程度、严重程度或持续时间。或者,受试者可能正在经历早期症状,并且预防的是进展为完全发生的疾病。

[0204] 在某些方面,所预防的疾病的后果或结果是受试者的死亡。

[0205] 本文所用的“治疗”(治疗地等)指对已经表现出所述炎性皮肤病或皮肤损害的至少一种症状的受试者施用至少一种OCS。换句话说,已经在受试者中测量、检测或观察到至少一种已知与疾病相关的参数。炎性皮肤病或皮肤损害的“治疗”牵涉减轻或减弱,或在某些情况下,完全根除在施用一种或多种OCS之前或当时存在的炎性皮肤病或皮肤损害的至少一种症状。因此,例如,银屑病的治疗包括预防或治疗与银屑病相关的损害。

[0206] 如本文所用,“皮肤”指形成动物外部覆盖物或外皮的膜组织。在脊椎动物中,皮肤包含表皮和真皮。然而,本申请公开内容包括预防或治疗形成身体对外部环境的屏障的一部分的其它组织的炎症或皮肤损害,例如膜(例如粘膜),即薄的,柔韧的组织层,其排列在身体的外部可进入的腔或者某个区域,例如口腔、鼻、耳、阴道、直肠的内层和眼结膜等。

[0207] 待治疗的疾病/病症

[0208] 用本文所述的组合物和方法治疗的受试者通常已被诊断患有“炎性皮肤病”或“炎性皮肤病障碍”和/或患有一种或多种皮肤损害。在某些方面,炎症是非感染性炎症,例如炎症与感染原无关或由其引起。炎性皮肤病或皮肤损害的症状可能发生在受试者的单个部位(位置),或者可能发生在多个部位。在某些方面,一种或多种炎性皮肤病障碍和一种或多种皮肤损害都可能发生在受试者中,无论是在皮肤或膜的邻近部分,还是在个体的单独的部位。

[0209] 炎性皮肤病的典型特征是,例如,变红、发痒、干燥、粗糙、片状、发炎和刺激的皮肤,并且皮肤也可能表现出水疱,鳞屑斑(scaly plaque)等。在某些方面,所述炎性皮肤病是急性的即使未经治疗,通常在数天或数周内解决,本申请公开内容的组合物和方法在疾病消退期间改善症状(例如减轻瘙痒,发红等)和/或加速症状的消失。或者,在某些方面,皮肤炎性疾病/障碍是慢性的,例如没有治疗,或者甚至在常规治疗中,症状持续数周、数月

或数年,或甚至无限期。本申请公开内容的组合物和方法的应用改善(提供缓解)慢性皮肤炎症的症状,同时疾病持续存在(例如减轻皮肤瘙痒、发红、开裂和剥落,加速皮肤损害的愈合等)和/或也会部分或完全治愈(导致完全或几乎完全消失)症状,否则会出现这些症状。

[0210] “炎性皮肤病”旨在涵盖由暴露于特定的、已知的或可识别的病原体以及其原因不太明确的疾病/病症引起的疾病和病症,例如它们归因于免疫障碍或功能障碍(例如自身免疫反应)、压力,对未经确认的过敏、遗传倾向等和/或归因于超过一种因素。

[0211] 如本文所用,“皮肤损害”通常指与其周围的皮肤相比具有异常生长或外观的皮肤区域。例如,皮肤的区域可以是一个表现出外皮层(至少是表皮和可能是真皮和/或暴露下面的组织的下皮层(皮下组织)的一个或多个的裂口。皮肤损害包括,例如,皮肤溃疡,即通过坏死性炎症组织腐肉形成产生的皮肤表面的局部缺陷,破裂或凹陷。例如,溃疡本质上可能是神经营养性或缺血性的,包括褥疮溃疡、糖尿病性溃疡(经常是足部溃疡)等。褥疮溃疡,也称为褥疮或压疮,其特征在于皮肤和/或下层组织的局部损伤,其通常在骨突上,作为压力的结果,或压力与剪切的结合的结果。这种溃疡典型地是由于躺在一个位置上过长时间,使得在皮肤中的循环受到压力的损伤,例如在背部或臀部,和/或特别是在骨突上例如骶骨(骶骨褥疮)上。本文公开的组合物和方法可用于治疗褥疮溃疡的四个阶段(I-IV)中的任何一个。还包括治疗静脉和动脉溃疡,典型地为腿或脚。皮肤损害还包括由故意或意外裂口引起的那些,例如割伤、划痕、切口等,伴有或不伴有炎症或感染。皮肤损害也可称为疮,开放性疮等。皮肤损害的根本原因可能是炎症、感染(例如病毒或细菌感染)、神经病变、缺血、坏死(例如作为糖尿病性溃疡中发生),或这些的一种或多种的组合。此外,许多皮肤疾病由炎症和一种或多种皮肤损害引起和/或表征,并且所有这些皮肤疾病和/或损害或其症状可通过本文公开的组合物和方法治疗。

[0212] 为避免疑问,皮肤损害包括皮肤坏死。因此,本文所述的方法和技术适用于治疗或预防性治疗皮肤坏死。

[0213] 炎性皮肤病/障碍(特别是慢性炎症性皮肤病),包括,但不限于,例如:特应性皮炎、所有类型的银屑病、痤疮、鱼鳞病、接触性皮炎,湿疹、光照性皮肤病、干性皮肤障碍、单纯疱疹、蛇串疮(带状疱疹)、晒伤(例如严重晒伤)等。除非另有说明,本文对银屑病的涉及指所有类型的银屑病。

[0214] 在某些方面,所治疗的疾病/病症是银屑病,包括斑块弯曲的、滴状的(guttate)、脓疱的、指甲、光敏的和红皮病的银屑病。银屑病一般被认为是免疫疾病,并且可能由下述因素引发或与其相关,例如感染(例如脓毒性咽喉炎或鹅口疮)、压力、皮肤损伤(割伤、擦伤、虫咬、严重晒伤)、某些药物(包括锂、抗疟药、奎尼丁、吲哚美辛)等,且并可能是与下述的共病,其它免疫病症例如2型糖尿病、心血管疾病,高血压、克罗恩病、高胆固醇、抑郁症、溃疡性结肠炎等。由于任何这些原因,或任何其它原因或不明原因导致的银屑病可通过本文所述的制剂和方法治疗。

[0215] 在一些情况下,个体(患者)被定义为具有银屑病,条件是他们出现以下之一:1)发炎的肿胀皮肤损害覆盖着银白色鳞屑(斑块银屑病或寻常性银屑病);2)躯干、手臂或腿部上出现小红点(点滴状银屑病);3)皮肤弯曲表面没有鳞屑的光滑发炎损害(可逆性银屑病);4)细小鳞片广泛变红和脱落,有或没有瘙痒和肿胀(红皮病型银屑病);5)水疱样损害(脓疱性银屑病);6)银白色鳞屑覆盖的升高的发炎的头皮损害(elevated inflamed scalp

lesions) (头皮癣); 7) 有凹痕的指甲, 有或没有黄色变色, 岩块样剥落的指甲, 或指甲床上的指甲发炎和脱落 (指甲银屑病)。

[0216] 在某些方面, 所治疗的疾病/病症是皮炎的形式, 其是由皮肤炎症定义的一般术语。皮炎在本领域中也称为湿疹。湿疹也可称为“特应性皮炎”, 例如参见位于“aad.org/public/diseases/eczema/atopic-dermatitis”的美国皮肤疾病学会的网站”。这些名称在本文中可互换使用以描述引起发痒、发炎的皮疹的各种病症, 并且指主要牵涉表皮的任何表浅的炎症过程, 早期显著 (marked) 发红、瘙痒、微小丘疹和小泡、流泪、渗出和结痂标记, 且随后显著鳞屑 (scaling)、苔藓样变和经常色素沉着。

[0217] 各种类型的特应性皮炎/湿疹是已知的, 包括干性湿疹、疱疹性湿疹、钱币状湿疹、神经性皮炎、干燥湿疹红斑 (干燥鳞屑、细裂和皮肤瘙痒, 主要发生在冬季, 此时加热的室内的低湿度导致水从角质层中过度缺失) 和脂溢性皮炎。这些病症通常是非传染性疾病, 其特征是长期发炎的皮肤和有时无法忍受的瘙痒, 并且常常伴有牵涉呼吸系统的压力和过敏性障碍, 例如哮喘和花粉热。虽然特应性皮炎可以出现在任何年龄, 但在儿童和年轻人中最常见, 例如婴儿湿疹。以皮肤渗出并变得结痂为特征的婴儿湿疹最常发生在面部和头皮上。这种情况通常会在儿童的第二个生日之前得到改善, 并且医学关注可以在此之前控制症状。

[0218] 湿疹的婴儿形式可能首先出现在出生后不久, 通常是婴儿出生后的第四个月。婴儿湿疹通常表现为发红、干燥、轻微鳞屑、裂开和脱落的皮肤, 或者有时潮湿和渗出的皮肤。婴儿湿疹最常表现在面部, 头皮、颈部和尿布区域。年龄较大的儿童和年轻人通常在弯曲区域和面颊中经历疾病的表现。在不到一半的受婴儿湿疹侵害的个体中, 该疾病在4岁时就会消失; 但即使在这些个体中, 该疾病也可能在较晚的年龄发生。大多数湿疹受害者在成年期间偶尔会出现突然发作, 直到大约三十岁, 此时疾病通常会消失。

[0219] 湿疹的成人形式通常表现在肘前和腘区域, 并且在某些情况下表现在手、脚和脸周围。受感染的皮肤通常是干燥、红斑并且因细菌结皮和发红导致表皮脱落。

[0220] 发生在不同的个体中的湿疹的局部形式主要表现在手腕、脚踝、手、脚和耳朵周围, 以及肛周、外阴周围和阴囊区域。

[0221] 与该疾病相关的瘙痒症或瘙痒在特应性湿疹的不良后果中。那些患有特应性湿疹的患者经常会发现瘙痒症是终身伴随的。从这种无法忍受的瘙痒中获得的任何缓解对受到侵害的受试者都是临床益处。有许多因素在特应性湿疹的发生中发挥作用, 例如饮食和情绪因素。此外, 季节性波动是特应性湿疹在冬季通常变恶化的重要因素。

[0222] 对患有特应性湿疹的那些最大的恐惧之一是病毒感染的风险增加, 特别是单纯疱疹病毒或痘苗病毒感染。另外, 患有特应性湿疹的那些异常易受环境刺激。因此, 经常建议那些患有这种疾病的那些穿上柔软轻便的衣服; 远离热源; 采取不超过五分钟的简短浴缸或淋浴, 并使用少量肥皂; 以避免主要刺激物如涂料、清洁剂、溶剂、化学喷雾剂、灰尘等; 有时将其居住地改为温暖、干燥的温度、不变的气候, 其中极少经历极端温度。

[0223] 在一个方面, 特应性皮炎是接触性过敏性皮炎, 例如通过暴露于引起过敏反应的药剂引起。特应性皮炎的常见触发因素包括, 例如, 肥皂和家用清洁剂 (例如通用清洁剂、洗碗剂、洗衣液、窗户清洁剂、家具上光剂、排水清洁剂、厕所消毒剂等); 服装 (如粗糙的面料, 如羊毛); 热; 接触乳胶; 化妆品和化妆品成分 (例如抗坏血酸, 对羟基苯甲酸酯防腐剂和 α 羟基酸例如乙醇酸、苹果酸和乳酸); 来自植物的油例如毒常春藤、毒栎和毒漆树; 接触食品,

特别是酸性食品或香料调味品；镍，服饰珠宝、表带、拉链等的常见组成部分；防晒剂及其成分，例如基于对氨基苯甲酸 (PABA) 的化学品等。

[0224] 在某些方面，被预防或治疗的皮肤炎症是“尿布疹”，其可以在婴儿中发生，但也可以在其它失禁者中发生。尿布疹可归类为i) 刺激性或接触性皮炎；或ii) 可能是由于皮肤感染，如葡萄球菌或链球菌细菌感染或酵母/真菌感染(例如念珠菌属)；或iii) 由过敏反应引起，例如清洁产品，尿布成分等。

[0225] 在其它方面，预防或治疗的皮肤炎症是红斑痤疮 (rosacea)。这种皮肤病症的确切原因尚不清楚。症状可能包括脸部中央或甚至肩部、胸部和背部的潮红和发红；可见破裂的血管(蜘蛛静脉)；肿胀，敏感的皮肤可能会灼伤或瘙痒；皮肤干燥；粗糙，鳞状皮肤；具有凹凸纹理的皮肤增厚；发红和受刺激的眼睛和肿胀的眼睑 (swollen eyelid) 等。所有类型的红斑痤疮可以使用本文所述的组合物和方法预防或治疗，包括红斑血管扩张性红斑痤疮 (erythematotelangiectatic rosacea)、丘疹脓疱性红斑痤疮 (papulopustular rosacea)、结块性红斑痤疮 (phymatous rosacea) 和眼红斑痤疮 (ocular rosacea)。

[0226] 单纯疱疹

[0227] 在某些方面，治疗的患者有疱疹病毒。在所有疱疹病毒中，疱疹病毒 (Herpesvirus hominis) 的影响是迄今为止最常见的。负责单纯疱疹的疱疹病毒具有两种不同的形式：I型和II型。I型引起唇疱疹(口腔疱疹)的形式为感冒疮 (cold sores) 和嘴唇或鼻周围的不雅观的损害。II型导致生殖器疱疹(生殖器的疱疹)呈疮形式，出现在腰部以下，主要在生殖器区域。这两种类型在其行为的性质方面变化很小，任何一种都可以占据另一种。因此，II型可引起感冒疮，而I型也可感染生殖器。然而，II型负责至少百分之八十 (80%) 的生殖器疱疹。

[0228] I型和II型都可以通过性接触和非性接触传播；然而，生殖器疱疹通常通过性交传播。I型感染的生殖器或II型口腔感染可通过口-生殖器接触发生。当两个人亲吻或通过使用相同的毛巾擦拭他们的脸时，可以传播感冒疮病毒。触摸感染区域后，只需擦拭眼睛即可感染眼睛。因此，可以通过多种方式传播I型和II型单纯疱疹病毒。此外，尽管不是通常的情况，病毒的传播甚至可以在单纯疱疹症状出现之前或在感染者知道他或她患有单纯疱疹之前发生。

[0229] 单纯疱疹感染的症状包括发生一簇微小的肿块或水疱，有时在发烧或淋巴腺肿大之前或与之伴随。然后水疱结痂和疮消失——通常在第一次症状后三周内消失。然而，病毒在体内保持一生，在唾液腺、神经组织和淋巴结等地方冬眠。从第一次攻击恢复后，随后的感染可能会在接下来的几年内发生，直到攻击频率逐渐减少。然而，偶尔会出现在个体生命的余生复发。然后，疱疹感染的再次出现通常由压力、疲劳、暴露于阳光、创伤、发烧或月经引发。

[0230] 患有单纯疱疹病毒的人可能会出现其它并发症。如果患有单纯疱疹的人接触疮或水疱然后揉眼睛，他可能会出现严重的眼部感染，称为疱疹性角膜炎。由于这种疾病，每年都有数以千计的美国人失明。

[0231] 对于女性，生殖器单纯疱疹具有特殊风险。首先，生殖器单纯疱疹与宫颈癌有关。女性疱疹患者发生宫颈癌的可能性是未感染女性的5到7倍。生殖器单纯疱疹也会导致严重的先天性缺陷。当孩子通过产道时，患有活跃的生殖器单纯疱疹感染的孕妇面临将百分之

五十 (50%) 的机会传染给她的婴儿。大约百分之五十 (50%) 的新生儿发生单纯疱疹死于感染; 百分之七十五 (75%) 的幸存者患有失明或脑损伤。幸运的是, 如果在接近分娩时发现疮, 医生可以进行剖腹产以防止新生儿在通过产道时感染。

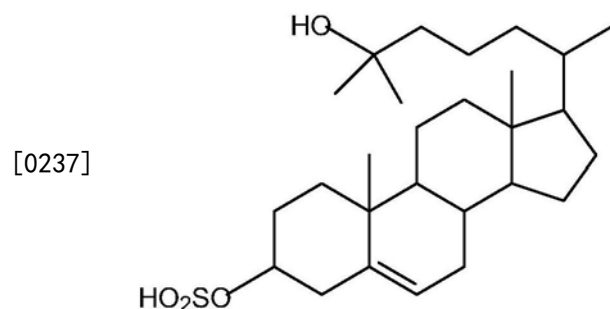
[0232] 大多数美国人已经接触过单纯疱疹病毒; 事实上, 百分之八十 (80%) 的美国人口携带单纯疱疹病毒, 并且在高达百分之九十五 (95%) 的血液样本中发现抗病毒抗体测试。虽然有些人从未出现症状, (可能是因为他们们的免疫系统会排斥病毒而无法维持其发作), 但约八分之七的与单纯疱疹病毒性接触的人会感染。据估计, 从三千 (3,000) 到七千 (7,000) 万美国人偶尔会患上最常见的单纯疱疹感染, 即感冒疮。此外, 据估计, 五百 (500) 至二千 (2,000) 万美国人患有生殖器单纯疱疹, 并且每年有 50 多万美国人加入这些行列。

[0233] 由于尚未对单纯疱疹进行已知的有效治疗, 因此单纯疱疹患者的总人数继续增加。科学家已经尝试并拒绝了许多不同的疱疹治疗方法, 例如维生素 C、锌、乙醚和冰袋。

[0234] 化合物和组合物

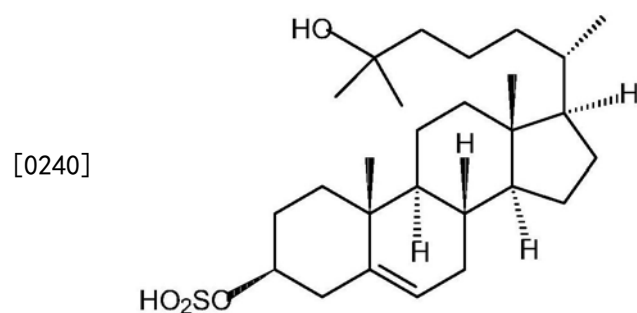
[0235] 用于本文所述方法和组合物的 OCS 的实例包括、但不限于: 5-胆甾烯-3,25-二醇, 3-硫酸酯 (25HC3S); 5-胆甾烯-3,25-二醇, 二硫酸酯 (25HCDS); 5-胆甾烯, 3,27-二醇, 3-硫酸酯; 5-胆甾烯, 3,27-二醇, 3,27-二硫酸酯; 5-胆甾烯, 3,7-二醇, 3-硫酸酯; 5-胆甾烯, 3,7-二醇, 3,7-二硫酸酯; 5-胆甾烯, 3,24-二醇, 3-硫酸酯; 5-胆甾烯, 3,24-二醇, 3,24-二硫酸酯; 5-胆甾烯, 3-醇, 24,25-环氧基 (epoxy) 3-硫酸酯; 及其盐, 特别是药学上可接受的盐。25HC3S 的公开可以在例如美国专利 8,399,441 中找到, 其作为引用整体并入本文。25HCDS 的公开在例如美国公布号 20150072962 中找到, 其通过引用整体并入。在某些方面, OCS 选自 5-胆甾烯-3,25-二醇, 3-硫酸酯 (25HC3S) 和 5-胆甾烯-3,25-二醇, 二硫酸酯 (25HCDS) (单独或以组合形式)。在另外的方面, OCS 是 5-胆甾烯-3,25-二醇, 3-硫酸酯 (25HC3S)。OCS 典型地为天然存在于体内的 OCS 的合成形式。

[0236] 在一个方面, OCS 是下式的 5-胆甾烯-3,25-二醇, 3-硫酸酯 (25HC3S)



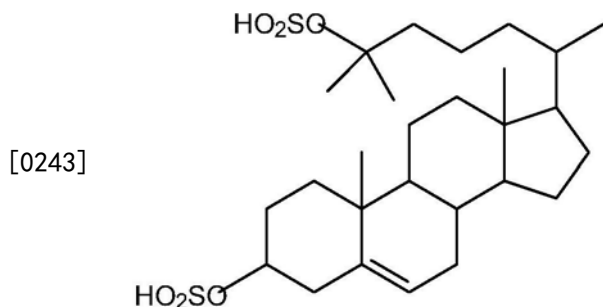
[0238] 和/或其药学上可接受的盐。

[0239] 在一个方面, OCS 是下式的 5-胆甾烯-3 β ,25-二醇, 3-硫酸酯 (25HC3S)



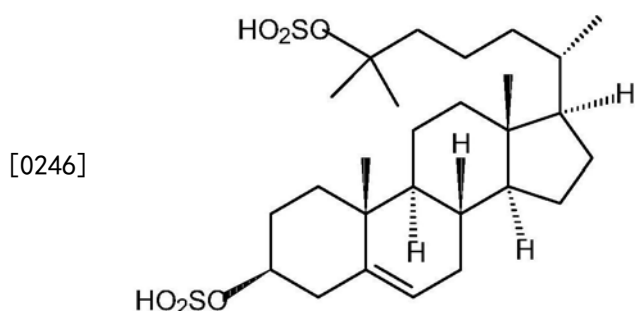
[0241] 和/或其药学上可接受的盐。

[0242] 在一个方面, OCS是下式的5-胆甾烯-3, 25-二醇, 二硫酸酯 (25HCDS)



[0244] 和/或其药学上可接受的盐。

[0245] 在某些方面, OCS是下式的5-胆甾烯-3 β , 25-二醇, 二硫酸酯25HCDS



[0247] 和/或其药学上可接受的盐。

[0248] 在某些方面, 所述一种或多种氧化胆固醇硫酸酯包含5-胆甾烯-3, 25-二醇, 3-硫酸酯 (25HC3S) 或其药学上可接受的盐。在某些方面, 所述一种或多种氧化胆固醇硫酸酯包含5-胆甾烯-3, 25-二醇, 二硫酸酯 (25HCDS) 或其药学上可接受的盐。在某些方面, 所述一种或多种氧化胆固醇硫酸酯由5-胆甾烯-3, 25-二醇, 3-硫酸酯 (25HC3S) 或其药学上可接受的盐组成。在某些方面, 所述一种或多种氧化胆固醇硫酸酯由5-胆甾烯-3, 25-二醇, 二硫酸酯 (25HCDS) 或其药学上可接受的盐组成。

[0249] 所述化合物可以以纯的形式或在药学上可接受的制剂 (本文也称作药物制剂或药物组合物) 施用, 包括适合的赋剂、粘合剂等 (通常称为“载体”) 或作为药学上可接受的盐 (例如碱金属盐例如钠、钾、钙或锂盐、铵等) 或其它复合物。应当理解, 药物上可接受的制剂包括常规用于制备固体、半固体和液体剂型的固体、半固体和液体物质, 例如片剂、胶囊、霜剂、洗剂和雾化剂型等。

[0250] 适合的药物载体包括惰性固体稀释剂或填充剂, 无菌水溶液和各种有机溶剂。固体载体的实例是乳糖、石膏粉、蔗糖、环糊精、滑石、明胶、琼脂、果胶、阿拉伯胶、硬脂酸镁、硬脂酸或纤维素的低级烷基醚。液体载体的实例是糖浆、花生油、橄榄油、磷脂、脂肪酸、脂肪酸胺、聚氧乙烯、肉豆蔻酸异丙酯或水。其它载体/稀释剂包括: 花生油、椰油酸乙酯、椰油酸辛酯、聚氧乙烯化氢化蓖麻油、液体石蜡、异丙醇、甘油、丙二醇、石蜡、纤维素、对羟基苯甲酸酯、硬脂醇、聚乙二醇、肉豆蔻酸异丙酯和苯氧基乙醇。类似地, 载体或稀释剂可包括本领域已知的任何持续释放材料, 例如甘油单硬脂酸酯或甘油二硬脂酸酯, 单独或与蜡混合。此外, 化合物可以与水性或油基媒介物一起配制。水可以用作制备组合物的载体, 所述组合物还可以包括常规缓冲剂和药剂以使组合物等渗。

[0251] 其它潜在的添加剂和其它材料(最好是那些通常被认为是安全的[GRAS])包括:着色剂;调味剂;表面活性剂(例如非离子表面活性剂,包括聚山梨酯)(例如**TWEEN®**20、40、60和80聚氧乙烯失水山梨醇单月桂酸酯),山梨坦酯(例如**Span®**20、40、60和85)和泊洛沙姆(例如**Pluronic®**L44, **Pluronic®**F68, **Pluronic®**F87, **Pluronic®**F108和**Pluronic®**F127);两性离子表面活性剂例如卵磷脂;阴离子表面活性剂例如十二烷基硫酸钠(SDS)和硫酸化蓖麻油;和阳离子表面活性剂,例如苯扎氯铵和溴化十六烷基三甲铵)。表面活性剂包括但不限于聚氧乙烯35蓖麻油(**Cremophor®**EL),聚氧乙烯40氢化蓖麻油(**Cremophor®**RH40),聚氧乙烯60氢化蓖麻油(**Cremophor®**RH60),d- α -生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯(TPGS),12-羟基硬脂酸的聚氧乙烯酯(例如**Solutol®**HS-15),PEG辛酸/癸酸甘油酯,例如PEG 300辛酸/癸酸甘油酯(例如**Softigen®**767),PEG辛酸/癸酸甘油三酯,例如PEG 400辛酸/癸酸甘油三酯(例如**Labrafil®**M-1944CS),PEG亚油酸甘油酯,例如PEG 300亚油酸甘油酯(例如**Labrafil®**M-2125CS),聚氧乙烯8硬脂酸酯(例如PEG 400单硬脂酸酯),聚氧乙烯40硬脂酸酯(例如PEG1750单硬脂酸酯),薄荷油,油酸,立体酸等);和溶剂,稳定剂,酞剂和粘合剂或包封剂(乳糖,脂质体等)。

[0252] 固体稀释剂和赋形剂包括乳糖,淀粉,常规崩解剂,涂料等。也可以使用防腐剂,例如苄基醇,苯酚,氯丁醇,2-乙氧基乙醇,对羟基苯甲酸甲酯,对羟基苯甲酸乙酯,对羟基苯甲酸丙酯,苯甲酸,山梨酸,山梨酸钾,氯己定,3-甲酚,硫柳汞,苯基汞盐,苯甲酸钠,西曲溴铵,苄索氯铵,乙基己基甘油,烷基三甲基溴化铵,鲸蜡醇,甾醇,氯酰胺,三氯卡班(trichlorocarbon),溴硝丙二醇,4-氯甲酚,4-氯二甲苯酚,hexachlorophenylene,双氯酚或benzalkonium chloride。可以包括有助于活性成分穿过皮肤屏障的稀释剂或载体,例如能够穿过皮肤的角质层的稀释剂或载体,例如二甲亚砜或乙酸;如吸收促进剂,如二甲基乙酰胺,三氯乙醇或三氟乙醇,某些醇(异丙醇,甘油等)。

[0253] 在所述药物制剂的一些方面中,所述至少一种药学上可接受的赋形剂包含寡糖,例如直链寡糖、支链寡糖或环状寡糖。环状寡糖可以为环糊精,例如羟丙基- β -环糊精。在另一个方面,所述至少一种药学上可接受的赋形剂不包括羟丙基环糊精。在另一个方面,所述至少一种药学上可接受的赋形剂不包括羟丙基- β -环糊精。

[0254] 寡糖是含有两个或更多个糖分子(单体)的糖聚合物,例如2至200个糖分子,例如3至100个糖分子或3至10个糖分子。“环状寡糖”指一种环状的寡糖。通常环状寡糖包含5个或更多个糖分子,它们一起形成环,例如5至200个糖分子,例如5至100个糖分子或5至10个糖分子。环状寡糖包括环状寡糖的盐。

[0255] “环糊精”(“CD”)指包含在环中结合在一起的糖分子的合成化合物家族(环状寡糖)。环糊精是环状寡糖,在外表面上具有羟基,在中心具有空腔。它们的外表面是亲水的,因此它们通常可溶于水,但腔具有亲脂特性。最常见的环糊精是 α -环糊精, β -环糊精和 γ -环糊精,分别由6、7和8个 α -1,4-连接的葡萄糖单元组成。这些单元的数量决定了腔体的大小。环糊精通常包含5或更多个连接1 $\rightarrow$ 4的 α -D-吡喃葡萄糖苷单元,如在直链淀粉中。典型的环糊精含有6至8个单位的环,形成圆锥形,包括: α (α)-环糊精,6元环; β (β)-环糊精:7元

环和 γ (γ)-环糊精, 8元环。还已知更大的环糊精环, 例如包含超过100个 α -D-吡喃葡萄糖苷单元。适合用于医学目的环糊精的产品易于商购。环糊精包括环糊精的盐。

[0256] 还可以使用各种衍生物的CD, 包括但不限于: 氯霉素/甲基- β -CD; 高度水溶性, 无规取代的 β -和 γ -CD的羟烷基衍生物如2-羟丙基- β -环糊精和2-羟丙基- γ -环糊精; 磺烷基醚CD, 例如磺基丁醚 β -环糊精; 脂质取代的CD; 二甲基- β -CD, 随机甲基化的 β -CD等。在某些方面, 环糊精是 β -环糊精或磺基丁醚 β -环糊精。

[0257] 常见的环糊精衍生物是通过烷基化(例如甲基-和乙基- β -环糊精)或羟基的羟烷基化形成的(例如 α -, β -和 γ -环糊精的羟丙基-和羟乙基衍生物)或用糖取代伯羟基(例如葡萄糖基-和麦芽糖基- β -环糊精)。例如, 环糊精衍生物包括环糊精, 其为烷基取代的, 羟烷基取代的, 磺基烷基醚取代的或烷基醚取代的, 例如其中烷基包含1-8个碳, 例如2至5个碳的那些。在这种衍生物中, 环糊精可以是完全或部分烷基取代的, 羟烷基取代的, 磺基烷基醚取代的, 或烷基醚取代的(即, 所有或更典型地, 仅仅一些环糊精的天然羟基是用烷基取代基, 羟烷基取代基, 磺基烷基醚取代基或烷基醚取代基取代)。环糊精衍生物还包括环糊精醚。在Gramera的专利中描述了羟丙基- β -环糊精及其在 β -环糊精中加入环氧丙烷的制备, 和羟乙基 β -环糊精及其在 β -环糊精中加入环氧乙烷的制备等(1969年8月授权的美国专利3, 459, 731), 在此引入作为参考。有关环糊精的详细综述, 请参阅环糊精及其工业用途, 编辑Dominique Duchene, Editions Sante, Paris, 1987, 其在此引入作为参考。有关最新概述, 参见J. Szejtli: Cyclodextrins in drug formulations: Part 1, Pharm. Techn. Int. 3 (2), 15-22 (1991); 和J. Szejtli: Cyclodextrins in drug formulations: Part II, Pharm. Techn. Int. 3 (3), 16-24 (1991), 其通过引用结合到本文中。

[0258] 批准用于肠胃外应用的环糊精包括两种 β -环糊精(羟丙基 β -环糊精“HP β CD”, 也称为羟丙基 β dex和磺基丁醚 β -环糊精“SB β CD”), α -环糊精和 γ -环糊精。HP β CD和其它环糊精也被批准用于口服、外用、皮肤、舌下、经颊、滴眼液和鼻腔途径。

[0259] 在所述药物制剂的一些方面中, 所述至少一种药学上可接受的赋形剂包含醇, 例如二元醇(例如丙二醇)。在另外的方面, 所述至少一种药学上可接受的赋形剂包含聚乙二醇和/或聚山梨酯和/或盐(例如氯化钠)和/或防腐剂和/或缓冲液(例如磷酸盐缓冲盐水)。

[0260] 在所述药物制剂的一些方面中, 所述至少一种药学上可接受的赋形剂包含聚乙二醇和聚山梨酯的至少一种, 并且在某些方面, 包含它们两者连同例如磷酸盐缓冲盐水。在某些方面, 这类制剂为悬浮液。

[0261] 在某些方面, 所述至少一种OCS作为以固体形式制备的组合物施用, 例如片剂、丸剂、粉剂、栓剂、各种缓释剂或延长释放剂等, 或者作为液体溶液、悬浮液、乳液等液体, 其适用于注射和/或静脉内施用。也可以制备适合于在施用前溶解或悬浮于液体中的固体形式。活性成分可以与赋形剂混合, 所述赋形剂是药学上可接受的并且与活性成分相容, 例如药学上和生理学上可接受的载体。适合的赋形剂包括, 例如, 水、盐水、右旋糖、甘油、乙醇等, 或其组合。此外, 所述组合物可含有少量辅助物质, 例如润湿剂或乳化剂、pH缓冲剂等。口服剂型可包括各种增稠剂、调味剂、稀释剂、乳化剂、分散助剂、粘合剂、涂料等。本申请公开内容的组合物可以含有任何这样的其它成分, 以便提供适合于预期给药途径的形式组合物。例如, Remington's Pharmaceutical Sciences第22版, Allen, Loyd V., Jr编辑(2012年9月); 和Akers, Michael J. Sterile Drug Products: Formulation, 可以找到用于本申请公

开内容的其它适合的制剂、包装、制造和质量；出版商Informa Healthcare (2010)，其通过引用并入本文

[0262] 在某些方面，所述至少一种OCS以霜剂、凝胶、洗剂、液体、软膏剂(ointment)、火棉胶、泡沫、糊剂、气溶胶、喷雾溶液、分散液、固体棒、乳液、微乳、滴眼液、滴鼻剂、滴耳剂的形式提供，它们可以使用适合的赋形剂配制，例如乳化剂、表面活性剂、增稠剂、防晒剂、保湿剂、清凉剂、亮肤剂、皮肤调理剂、皮肤保护剂、润肤剂、保湿剂、着色剂及其两种或更多种的组合。

[0263] 适合的皮肤渗透增强剂可以是，例如，亚砷、醇、脂肪酸、脂肪酸酯、多元醇、酰胺、表面活性剂、萜烯、链烷酮和有机酸等。适合的亚砷的具体实例包括二甲亚砷(DMSO)和癸基甲基亚砷等。适合的醇包括链烷醇例如乙醇、丙醇、丁醇、戊醇、己醇、辛醇、正辛醇、壬醇、癸醇、2-丁醇、2-戊醇和苄基醇；脂肪醇，例如辛醇、癸醇、月桂基醇、2-月桂醇、肉豆蔻醇、鲸蜡醇、硬脂醇、油醇、亚油醇(linoleyl alcohol)和亚麻醇(linolenyl alcohol)；异丙醇和2-(2-乙氧基)乙醇。适合的脂肪酸的实例包括直链脂肪酸，例如戊酸、庚酸、豌豆酸、己酸、癸酸、月桂酸、肉豆蔻酸、硬脂酸、油酸和辛酸；和支链脂肪酸，例如异戊酸、新戊酸、新庚酸、新壬酸、三甲基己酸、新癸酸和异硬脂酸。适合的脂肪酸酯的实例包括脂肪族脂肪酸酯，例如异丙基正丁酸酯、异丙基正己酸酯、异丙基正癸酸酯、肉豆蔻酸异丙酯、棕榈酸异丙酯和辛基十二烷基肉豆蔻酸酯；烷基脂肪酸酯，例如乙酸乙酯、乙酸丁酯、乙酸甲酯、戊酸甲酯、丙酸甲酯、癸二酸二乙酯和油酸乙酯；己二酸二异丙酯和异山梨醇二甲酯。适合的多元醇的实例包括丙二醇、丙二醇单月桂酸酯、丁二醇、聚乙二醇、乙二醇、二乙二醇、三甘醇、双丙甘醇、乙氧基二甘醇、戊二醇(pentylene glycol)、甘油、丙二醇、丁二醇、戊二醇(pentandiol)、己三醇和甘油。适合的酰胺的实例包括脲、二甲基乙酰胺、二乙基苯酰胺、二甲基甲酰胺(DMF)、二甲基辛酰胺(dimethyloctamide)、二甲基癸酰胺(dimethyldecamide)、可生物降解的环状脲(例如1-烷基-4-咪唑啉-2-酮)、吡咯烷酮衍生物、可生物降解的吡咯烷酮衍生物(例如N-(2-羟乙基)-2-吡咯烷酮的脂肪酸酯)、环酰胺、六亚甲基月桂酰胺及其衍生物、二乙醇胺和三乙醇胺。吡咯烷酮衍生物的实例包括1-甲基-2-吡咯烷酮、2-吡咯烷酮、1-月桂基-2-吡咯烷酮、1-甲基-4-羧基-2-吡咯烷酮、1-己基-4-羧基-2-吡咯烷酮、1-月桂基-4-羧基-2-吡咯烷酮、1-甲基-4-甲氧基羰基-2-吡咯烷酮、1-己基-4-甲氧基羰基-2-吡咯烷酮、1-月桂基-4-甲氧基羰基-2-吡咯烷酮、N-环己基吡咯烷酮、N-二甲基氨基丙基吡咯烷酮、N-椰油烷基吡咯烷酮、N-牛脂烷基吡咯烷酮和N-甲基吡咯烷酮。环酰胺的实例包括1-十二烷基氮杂环庚烷-2-酮(例如AzoneTM)、1-香叶基氮杂环庚烷-2-酮、1-香叶基氮杂环庚烷-2-酮、1-香叶基香叶基环庚烷-2-酮、1-(3,7-二甲基辛基)氮杂环庚烷-2-酮、1-(3,7,11-三甲基十二烷基)氮杂环庚烷-2-酮、1-香叶基氮杂环己烷-2-酮、1-香叶基氮杂环戊烷-2,5-二酮和1-法呢基氮杂环戊烷-2-酮。其它实例包括月桂基乳酸盐、辛酰己酰聚氧乙烯-8甘油酯(caprylocaproyl polyoxyl-8glyceride)、聚甘油油酸酯、聚氧乙基化糖基化甘油酯(polyoxyethylated glycolysed glyceride)和卵磷脂异丙基棕榈酸酯。在某些方面，所述皮肤渗透促进剂是一种或多种LauroglcolTM90、乙醇、**Transcutol®**(二乙二醇单乙醚)、**Labrasol®**(PEG-8辛酸/癸酸甘油酯)、**Plurol®**Oleique(聚甘油-3油酸酯)、**Labrafil®**2125cs、油酸、HPβCD、丙二醇(PG)和卵磷脂异丙基棕榈酸酯(LIPS)。在一些情况下，所述皮肤渗透促进剂也起溶剂的作用。

[0264] 在一些情况下,所述皮肤渗透促进剂在制剂中的存在量占所述组合物重量的约1wt%-约98wt%,例如1wt%-90wt%,2wt%-50wt%,5wt%-50wt%或7wt%-20wt%。

[0265] 示例性增稠剂包括、但不限于:鲸蜡硬脂醇、聚乙二醇、聚环氧乙烷、合成聚合物和植物胶;纤维素衍生物(甲基纤维素(MC)、羧甲基纤维素(CMC)、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素)、卡波姆(聚丙烯酸例如**Carbopol®**910、**Carbopol®**941)、鲸蜡硬脂醇、硅酸镁铝、丙烯酸二甲基牛磺酸共聚物、各种多嵌段共聚物、泊洛沙姆(**Pluronic®**)、各种羧酸聚合物(如丙烯酸酯)、磺化聚合物(如聚丙烯酰基二甲基牛磺酸钠)、粘土、二氧化硅和共聚物、疏水改性的衍生物及其混合物。树胶,包括天然树胶、包括阿拉伯树胶、琼脂、藻酸盐、海藻酸、海藻酸铵、支链淀粉、海藻酸钙、角叉菜胶钙、肉碱、角叉菜胶、糊精、明胶、结冷胶、瓜尔胶、瓜尔羟丙基三甲基氯化铵、锂蒙脱石、透明质酸、水合二氧化硅、烟雾硅胶、羟丙基壳聚糖、羟丙基瓜尔胶、刺梧桐胶、昆布、刺槐豆胶、纳豆胶、海藻酸钾、海藻酸钠、角叉菜胶钾、丙二醇海藻酸盐、菌类植物胶、羧甲基葡聚糖钠、角叉菜胶钠、黄蓍胶、黄原胶、其衍生物及其混合物。在某些方面、所述增稠剂是聚丙烯酸、与烯丙基蔗糖交联的聚丙烯酸(**Carbopol®**)、与烯丙基季戊四醇交联的聚丙烯酸(**Carbopol®**)、与烯丙基季戊四醇交联的聚丙烯酸和C10-C30烷基丙烯酸酯(**Carbopol®**)、聚(乙二醇)-嵌段-聚(丙二醇)-嵌段-聚(乙二醇) (**Lutrol®**F127)或泊洛沙姆188 (**Pluronic®**F68)的一种或多种。

[0266] 示例性保湿剂包括、但不限于多元醇。例如,保湿剂可以包含甘油、丙二醇、PEG、山梨醇溶液和1,2,6-己三醇的至少一种。

[0267] 示例性pH调节剂包括、但不限于:己二酸、脂肪胺中和剂(乙醇胺、三乙醇胺、二异丙醇胺)、 α -酮戊二酸、2-氨基-2-甲基-1,3-丙二醇、2-氨基-2-甲基-1-丙醇、1-氨基-2-丙醇、碳酸氢铵、磷酸铵、抗坏血酸、苯甲酸、柠檬酸钙、氢氧化钙、柠檬酸、磷酸、酒石酸、氢氧化钠、磷酸盐、磷酸二氢钠、碳酸盐、乙酸盐、氢氧化钠、氢氧化钾、三乙醇胺等。在某些方面、三乙醇胺用于调节pH值。在一些情况下,pH调节剂是缓冲剂。

[0268] 润肤剂是柔软的、蜡状的、润滑的增稠剂,它可防止水分流失,并对皮肤有柔软和舒缓作用。润肤剂的例子是植物油、矿物油、牛油树脂、可可脂、凡士林和脂肪酸(动物油、包括鹼鹼、貂和羊毛脂,后者可能是最像我们自己的皮肤油的一种成分)。更具技术含量的(technical-sounding)润肤成分,例如甘油三酯、苯甲酸盐、肉豆蔻酸盐、棕榈酸盐和硬脂酸盐,质地和外观通常呈蜡状,但为大多数保湿剂提供优雅的质地和感觉。

[0269] 示例性润肤剂,例如用于具有低pH和增加的铺展和滑动特性的水性洗剂组合物、包括但不限于油酸、大豆卵磷脂、C12-C15烷基苯甲酸酯、硬脂酸、白蜡、黄蜡、巴西棕榈蜡、十六烷基酯蜡、微晶蜡、石蜡、蜂蜡、辛酸/癸酸甘油三酯、甘油、甘油硬脂酸酯、PEG-10向日葵油甘油酯;植物油,如向日葵油、棕榈油、橄榄油、鹼鹼油、巴巴苏油、月见草油、棕榈仁油、棉籽油、希蒙得木油、白芒花籽油、甜杏仁油、介花油、豆油、鳄梨油、红花油、椰子油、芝麻油、米糠油和葡萄籽油;矿物油;酯类如异丙基硬脂酸酯、异硬脂基异壬酸酯、二乙基己基富马酸酯、二异硬脂基苹果酸酯、三异十六烷基柠檬酸酯、硬脂酰硬脂酸酯、二甘醇硬脂酸酯、棕榈酸甲酯和甲基庚基异硬脂酸酯;凡士林;含水羊毛脂、羊毛脂油、羊毛脂醇和羊毛脂蜡;长链醇如鲸蜡醇、硬脂醇、山萘醇、异硬脂醇、2-己基癸醇和肉豆蔻醇;各种分子量的二甲基

硅氧烷流体及其混合物;PPG-15硬脂基醚(也称为arlatone E);牛油树脂;橄榄脂;向日葵脂;椰子脂;希蒙得木脂;可可脂;角鲨烷和角鲨烯;异链烷烃;各种分子量的聚乙二醇;各种分子量的聚丙二醇;及其混合物。在某些方面,**Tween®**和/或**Span®**用作润肤剂。

[0270] 示例性乳化剂包括但不限于泊洛沙姆、乳化蜡、月桂基硫酸钠、丙二醇单硬脂酸酯、二乙二醇单乙醚、多库酯钠、乙氧基化醇如聚乙二醇单十二醚-23、十六烷基聚氧乙烯醚-2、十六烷基聚氧乙烯醚-10、十六烷基聚氧乙烯醚-20、十六烷基聚氧乙烯醚-21、ceteareth-20、硬脂醇聚醚(steareth)-2、硬脂醇聚醚-10、硬脂醇聚醚-20、硬脂醇聚醚-21、油醇聚醚(oleth)-2、油醇聚醚-10、油醇聚醚-20、硬脂醇聚醚-100、硬脂醇聚醚-21;乙氧基化烷基化物如PEG硬脂酸酯、PEG-8硬脂酸酯、PEG-40硬脂酸酯(即聚氧乙烯40硬脂酸酯)、PEG-2硬脂酸酯、PEG-50硬脂酸酯、PEG-20棕榈酸酯、PEG-2棕榈酸酯和PEG-100硬脂酸酯;山梨坦单烷基化物如硬脂山梨坦;月桂山梨坦;油酸山梨坦和棕榈山梨坦;其它烷基化山梨坦如三硬脂山梨坦、倍半油酸山梨坦和三油酸山梨坦;乙氧基化山梨坦如聚山梨酯20、聚山梨酯21、聚山梨酯40、聚山梨酯60、聚山梨酯61、聚山梨酯65、聚山梨酯80、聚山梨酯81、PEG-40山梨坦全油酸酯(peroleate)和聚山梨酯85;PEG-40氢化蓖麻油(又称Emulsogen HCW-049);柠檬酸酯(例如来自Danisco Inc.的Citrem N12Veg K);乳酸酯;乙酸酯;烷基多糖苷;磺基琥珀酸盐和磺基琥珀酸盐衍生物、例如二辛基磺基琥珀酸钠;及其混合物。

[0271] 示例性防腐剂包括、但不限于:咪唑、酸类例如,苯甲酸、山梨酸、硼酸等;酯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、对羟基苯甲酸丁酯、苯甲酸钠、丙酸钠、山梨酸钾等;醇类如氯丁醇、苜醇、苯乙醇等;酚类例如苯酚、氯甲酚、邻苯基苯酚、苯氧乙醇等;汞化合物,例如硫柳汞、硝基汞、硝酸苯汞、乙酸苯汞等;和季铵化合物,例如苯扎氯铵、十六烷基吡啶氯化物等、以及它们的组合,例如对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯的组合。

[0272] 在一些情况下,本申请公开内容的制剂包括螯合剂,例如乙二胺四乙酸盐。

[0273] 在一些情况下,本申请公开内容的制剂包括抗氧化剂,例如丁羟茴醚或丁羟甲苯。

[0274] 在一些情况下,本发明的制剂包括溶剂,例如水、纯净水、己二醇、丙二醇、油醇、碳酸丙烯酯、二甲亚砜、N-甲基-吡咯烷酮和矿物油。在一些情况下,制剂包括其中OCS可溶的溶剂。在一些情况下,溶剂也起皮肤渗透促进剂的作用。在其它情况下,溶剂不起皮肤渗透促进剂的作用。溶剂可以以占制剂重量的约1wt%-约98wt%,例如约2wt%-约75wt%、3wt%-约50wt%、4wt%-约25wt%和5wt%-约10wt%的量存在。

[0275] 本领域技术人员公认,一些赋形剂在组合物中可以具有超过一种的作用或功能。例如,聚乙二醇既可以充当增稠剂,也可以充当润肤剂。

[0276] 在另外的方面,所述至少一种OCS以透皮贴剂或离子电渗疗法装置的形式经皮施用。其它成分可以任选地掺入透皮贴剂中。例如,组合物和/或透皮贴剂可以用一种或多种防腐剂或抑菌剂配制,包括但不限于羟基苯甲酸甲酯、羟基苯甲酸丙酯、氯甲酚、苯扎氯铵等。编织垫或包扎材料卷,例如纱布(可以用溶液中的组合物浸渍),洗剂,霜剂,软膏剂或其它这样的形式也可以用于外用。在一个实施方案中,本申请公开内容的组合物作为透皮贴剂施用。在另一个实施方案中,本申请公开内容的组合物作为持续释放的透皮贴剂施用。本申请公开内容的透皮贴剂可包括例如粘合剂基质、聚合物基质、贮库贴剂、基质或整体型层压结构,并且通常包含一种或多种背衬层、粘合剂、渗透增强剂、任选的速率控制膜和释放

衬垫 (release liner) (其在应用之前被除去以暴露粘合剂)。聚合物基质贴剂还包含聚合物基质形成材料。

[0277] 在一个方面,将OCS与标准USP亲水性软膏剂组合;其1千克包含如下所示量的化合物:

[0278] 对羟基苯甲酸甲酯0.25g

[0279] 对羟基苯甲酸丙酯0.15g

[0280] 月桂基硫酸钠10g

[0281] 丙二醇120g

[0282] 十八烷醇250g

[0283] 白凡士林250g

[0284] 纯水370g

[0285] 亲水性软膏剂USP的成分可以如下组合,其软膏剂通常可从各种商业来源获得。首先,将十八烷醇和白凡士林在蒸汽浴上熔化并加热至约75℃。将其它成分溶解在纯净水中并加热至约75℃。然后将所有成分混合在一起并搅拌直至混合物凝结。

[0286] 应当理解,上面公开的亲水性软膏剂仅通过实例给出,并且许多其它载体也可以是适合的,例如油酸软膏剂基质。

[0287] 在另一个示例性方面,所述组合物包含水、矿物油(矿脂)、硬脂酸甘油酯SE、丙二醇、硬脂酸、肉豆蔻酸异丙酯、棕榈酸异丙酯、鲸蜡酯、丙二醇硬脂酸酯SE、醋酸生育酚(醋酸维生素E,例如约12,000I.U.的维生素E)、鲸蜡醇、矿物油和羊毛脂醇(例如矿脂和羊毛脂醇)、十八烷醇、三乙醇胺、二氧化钛、EDTA三钠、重氮烷基脲(diazolidinyl urea)、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯和苯甲酸钠的一种或多种。

[0288] 在某些方面,所述药物制剂是(a)洗剂或霜剂,或(b)控释制剂,或(c)悬浮液。悬浮液是本申请公开内容优选的方面。

[0289] 控制释放指响应时间和化合物的出现或递送,通常指时间依赖性释放。控制释放具有几种变体,例如持续释放(其中意图延长释放),脉冲释放(药物在不同时间释放),延迟释放(例如靶向胃肠道的不同区域)等。控制释放制剂可延长药物作用,使药物水平保持在期望的治疗窗口内,以避免摄入或注射后药物浓度的潜在危险峰值,并使治疗效率最大化。除丸剂、胶囊和注射药物载体(可具有额外的释放功能)外,控释药物的形式包括凝胶、植入物、装置和透皮贴剂。

[0290] 在某些方面,本申请公开内容的制剂通过将所述至少一种OCS与媒介物组合而制成。在其它方面,通过将药物溶解在渗透增强剂中然后添加其它赋形剂,例如一种或多种增稠剂来制备制剂。在包含皮肤渗透增强剂和增稠剂的组合物中,所述增稠剂通常不同于所述皮肤渗透促进剂。

[0291] 如果存在,所述至少一种药学上可接受的赋形剂的每种赋形剂典型地以例如约1-约99%的百分比存在,例如约10-约90%,例如约10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90或95%,按照总制剂的重量百分比或总制剂的体积百分比计(如果适合)。

[0292] 制剂中OCS的最终量也可以变化,但通常约为1-99% (w/w)。根据制剂的不同,预期活性成分(例如至少一种OCS)将以组合物的约0.1%-约99% (w/w),或约0.5-50%,0.5-20%,1-80%,或约10-50% (w/w)存在,且媒介物“载体”将构成组合物的约1%-约99.9%

(w/w)。本申请公开内容的药物组合物可以包括任何适合的药物上可接受的添加剂或辅助剂(adjuncts)达到它们不妨碍或干扰OCS的治疗效果的程度。

[0293] 在某些方面,如果单一(仅一种)OCS(例如25HC3S或25HCDS)存在于液体、洗剂或霜剂组合物中(包括液体溶液、悬浮液,例如液体悬浮液、洗剂、霜剂等),则OCS的浓度通常在约0.01-约200mg/ml或约0.1-100mg/ml,并且一般约1-约50mg/ml,例如约为1、5、10、15、20、25、30、35、40、45或50mg/ml。如果存在多种OCS(例如2种或更多种,例如2、3、4、5种或更多种),存在于液体、洗剂或霜剂组合物中,则它们各自的浓度典型地约为0.01-约200mg/ml或约0.1-100mg/ml,且通常约为1-约50mg/ml,例如约为1、5、10、15、20、25、30、35、40、45或50mg/ml。

[0294] 在某些方面,如果单一(仅一种)OCS(例如25HC3S或25HCDS)存在于固体或半固体组合物中(例如凝胶或其它固化制剂),则OCS的浓度通常在约0.01-约75% (w/w) 或约0.1-约50% (w/w),且一般约为1-约25% (w/w),例如约为1、5、10、15、20、25、30、35、40、45或50% (w/w)。如果多种OCS(例如2种或更多种,例如2、3、4、5种或更多种)存在于固体或半固体组合物中,则它们各自的浓度典型地约为0.01-约75% (w/w) 或约0.1-约50% (w/w),且通常约为1-约25% (w/w),例如约为1、5、10、15、20、25、30、35、40、45或50% (w/w)。

[0295] 在某些方面,如果单一(仅一种)OCS(例如25HC3S或25HCDS)存在于冻干固体组合物中(例如施用前用载体重构),则OCS的浓度通常在约0.01-约75% (w/w),约0.1-约50% (w/w),且一般约为1-约15% (w/w),例如约为1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15% (w/w)。如果多种OCS(例如2种或更多种,例如2、3、4、5种或更多种)存在于冻干固体组合物中,则它们各自的浓度典型地约为0.01-约75% (w/w),约0.1-约50% (w/w),且一般约为1-约15% (w/w),例如约为1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15% (w/w)。

[0296] 在某些方面,所述制剂包含一种或多种如本文所述的OCS连同丙二醇和/或环糊精。如果存在,丙二醇的存在的v/v百分比为,例如约1-约99%,例如约10-约90%,例如约10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90或95%,按照占总制剂的体积百分比计。

[0297] 在某些方面,CD在液体和/或溶液产品中的存在量约为1-约65% (w/v),例如约1、2、3、4、5、10、20、30或40% (w/v)。在某些方面,该量为25% (w/v)。在某些方面,CD在冻干固体产品(例如用于重构)中的存在量约为1-约90% (w/w),例如约1、5、10、40、50、60、70、80或90% (w/w)。在某些方面,该量为89% (w/w)。在某些方面,CD在施用的固体产品中的存在量约为1-约90% (w/w),例如约1、5、10、40、50、60、70、80或90% (w/w)。在某些方面,该量为89% (w/w)。

[0298] 在许多情况下,高含水量降低了OCS,例如25HC3S的溶解度。在一些情况下,为了增加25HC3S的浓度,水在组合物中排除或受限,并且将二氧化硅用作形成凝胶的增稠剂。在某些方面,在组合物中的水的存在量占所述组合物重量的约0.5wt%-约90wt%,例如约50wt%-90wt%、约1wt%-约10wt%或约1wt%-约5wt%。

[0299] 在某些方面,所述组合物包含在小瓶中,例如玻璃小瓶。在另外的方面,所述组合物包含在管或泵分配器中。在另外的方面,所述组合物包含在气雾剂或喷雾剂容器中。

[0300] 施用

[0301] 方法的实施通常牵涉识别患有或有发展炎性皮肤病或皮肤损害的风险的患者,

或与炎性皮肤病或皮肤损害相关的病症,并通过适当途径以接受的形式施用一种或多种OCS。还涵盖预防性治疗,包括例如在已知或怀疑暴露于病原体(例如毒常春藤)之后和/或在疾病的非常早期的阶段施用;或者在已经患有疾病症状的受试者中施用,所述疾病症状已经消退但可能再次发生,或在已知风险因素(例如遗传易感性,过去暴露于导致皮肤炎症的有害物质,皮肤损害等)的受试者中施用等。

[0302] 本申请公开内容的组合物(制备物)由本领域技术人员已知的许多适合的方式中的任一种配制和施用,包括但不限于:外用、口服或肠胃外,包括静脉内、肌内、皮下、皮内注射(intradermal injection)、真皮下注射(subdermal injection)、损害内注射、腹膜内注射等,或通过其它途径,如透皮、舌下、直肠和经颊递送、吸入气雾剂、阴道内、鼻内、通过各种滴剂(例如滴眼液)和喷雾剂、用于吸入的制备物或通过受侵害区域直接皮下递送等。在某些方面,施用途径取决于所治疗病症的性质或阶段,例如炎性皮肤病的类型或程度等。施用可以为局部的或全身的。

[0303] 在某些方面,用于本申请公开内容的方法的药物组合物被配制用于外用施用,包括直接施用给皮肤或受试者的膜,例如,在需要治疗的区域。用于外用施用的药物组合物可以是,例如,溶液、霜剂、软膏剂、胶冻剂(jellies)、凝胶、喷雾剂、泡沫、粉末、脂质体、或水性或油性溶液或悬浮液、液体等,它们被摩擦、喷涂或“涂”在皮肤或膜上。此外,活性剂可以浸渍到递送装置中,例如覆盖受到侵害区域的绷带。

[0304] 在外用施用给头皮的情况下,药物组合物可以配制成洗发剂。在外用施用给皮肤的情况下,药物组合物可以配制成洗涤水的添加剂(例如,以溶液或沐浴凝胶或霜剂的形式),例如浴水等。这种用于外用施用的药物组合物可包括也适用于化妆品的稀释剂或载体。通过施用给皮肤外用施用的药物组合物可包括保湿剂和日光浴剂、防晒霜和防晒乳液和霜剂。

[0305] 用于外用施用的药物组合物可以在适合的容器中提供,例如移液管,用于在皮肤上一个或两个点滴(spots)直接施用,例如,用于给宠物例如狗或猫施用。例如,移液管可以配备一个隔断式顶部并含有单剂量的活性成分,使得将一个或两个点滴的移液管的全部内容物直接施用给皮肤,提供所需剂量的活性成分。

[0306] 或者,外用施用可以通过从适当的材料或通过适合的材料扩散到皮肤的方式来实现,即其中活性成分可释放地包含在或应用于材料以在与其接触时释放到皮肤上。例如,适合的材料可以绷带的形式提供,如手套,袜子等。

[0307] 在某些方面,口服施用在预防性使用时特别有效,例如预防炎性皮肤病或皮肤损害。在某些方面,当已经发生损伤时,特别是当诊断出炎性皮肤病和/或皮肤损害时,施用途径通常是外用、皮下或皮内。

[0308] 被施用OCS的受试者通常是哺乳动物,通常是人,但情况并非总是如此。还考虑了该技术的兽医应用,例如用于伴侣宠物(猫,狗等),或用于牲畜和农场动物,用于马,乃至用于具有特殊价值或在兽医情况下的“野生”动物,例如保护区或动物园中的动物,正在恢复的受伤动物等。

[0309] 在某些方面,所述组合物与其它疗法和治疗方式联合施用,例如各种止痛药、抗关节炎药、各种化疗剂、过敏治疗(例如抗组胺药)、光疗法、抗生素药、饮食方案(例如饮食限制),类固醇等,取决于受试者所患的疾病。“与…联合”指在用本文所述的组合物治疗的过

程中或与本文所述的组合物重叠,施用一种或多种另外的药剂的单独制备物或与它们一起治疗,并且还指在本申请公开内容的组合物中包括一种或多种其它药剂。

[0310] 在一些情况下,OCS组合物在其它治疗方案或药剂(例如多种药物方案,辅助疗法)之前,同时(一起)或顺序地预防性或治疗性地施用个体,包括与其它治疗方案或用于治疗例如,银屑病和/或皮肤损害的药物。适用于根据本申请公开内容的组合疗法的医药(即药物)包括止痛药(镇痛药),包括但不限于对乙酰氨基酚、可待因、丙氧芬、萘磺酸盐、羟考酮酸盐、氢可酮酒石酸氢盐和曲马多;生物制剂例如阿达木单抗和依那西普;甲氨蝶呤;来氟米特(原品牌名称**Arava®**);柳氮磺吡啶;环孢菌素;金盐;硫唑嘌呤;抗疟药;口服类固醇(例如泼尼松);秋水仙碱;非甾体抗炎药,包括但不限于水杨酸(阿司匹林)、布洛芬、吲哚美辛、塞来昔布、罗非考昔、酮咯酸、萘普酮、吡罗昔康、萘普生、奥沙普嗪、舒林酸、酮洛芬、双氯芬酸、其它COX-1和COX-2抑制剂、水杨酸衍生物、丙酸衍生物、醋酸衍生物、富马酸衍生物、羧酸衍生物、丁酸衍生物、昔康类、吡唑类和吡唑啉酮。适用于与所述一种或多种OCS组合使用的其它药剂包括外用类固醇、全身性类固醇、糖皮质激素、炎性细胞因子拮抗剂、抗T细胞表面蛋白抗体、蒽林、煤焦油、维生素D类似物(包括维生素D3及其类似物,例如1,25-二羟基维生素D3和卡泊三烯)、外用维A酸、口服维A酸(包括但不限于阿维A酯、阿曲汀和异维A酸)、外用水杨酸、羟基脲、米诺环素、米索前列醇、口服胶原、青霉胺、6-巯基嘌呤、氮芥、加巴喷丁、溴隐亭、生长抑素、肽T、抗CD4单克隆抗体、富马酸、多不饱和乙酯脂质、锌、外用油(包括鱼油、坚果油和蔬菜油)、芦荟、外用希蒙得木、外用死海盐、外用辣椒素、外用奶蓿、外用金缕梅、保湿剂和外用爱普生盐。适用于与所述一种或多种OCS组合用于治疗银屑病和/或皮肤损害的治疗方案包括、但不限于血浆去除术、用紫外线B光疗法、补骨脂素与紫外线A(PUNA)组合、光化学疗法和日光浴。当所述一种或多种OCS与其它治疗剂同时施用时、它们可以以相同或不同的组合物施用。

[0311] 本申请公开内容的组合物的施用处于与制剂类型和所治疗病症相当的任何适合频率。例如、如果使用外用制剂,施用通常约为一天1至约5次、或者每隔几天一次、或每周一次、或每月一次等。施用也可以“按需”进行。另外,在某些方面,使用了施用方式的组合,例如最初可以使用皮内或皮下注射,随后在症状消退时进行微创(less-invasive),自我施用外用治疗,然后在“潮红”症状的情况下进行注射。或者,可以专门使用外用治疗。另外,所述药物制剂的施用时间和每日的次数可以变化,并且最好由熟练的医师例如医生确定。在某些方面,制剂每日三次至每年一次(three times daily to annually),例如每日两次至每年一次(twice times daily to annually),每日一次至每年一次,每日一次至半年一次,每日一次至每季度一次,每日一次至每月一次,或每日一次至每周一次。如实施例5中所讨论的,对于几个患者,在注射后4至9个月观察在悬浮液中单次注射25HC3S治疗的区域。在这些患者中的至少一些中,治疗区域似乎具有较少的银屑病。在这些患者中的至少一些中,未治疗区域似乎也具有较少的银屑病。

[0312] 在一些情况下,施用的剂量范围约为1mg/cm²至约5000mg/cm²,例如约10mg/cm²至约1000mg/cm²。在治疗的皮肤或膜的表面区域中或在治疗的皮肤或膜的表面区域处的OCS的理想的局部暴露可以在约0.01mg/cm²至约50mg/cm²,例如约0.1至约10mg/cm²的范围内。外用或损害内的剂量通常为每人每日约1毫克至约50,000毫克的OCS,例如25HC3S或其药学上可接受的盐。在某些方面,剂量约为10毫克至约2000毫克/人/天,或约100毫克至约1000

毫克/人/天。口服和可注射递送形式通常使用例如约0.001-约100mg或更多的化合物/kg体重/24hr的剂量,并且优选约0.01-约50mg化合物/kg体重/24hr,且更优选约0.1-约10mg化合物/kg体重/24hr。每日非外用的剂量通常为每人每日约0.1毫克至约5000毫克的OCS,例如25HC3S或其药学上可接受的盐。在某些方面,剂量约为10毫克至约2000毫克/人/天,或约100毫克至约1000毫克/人/天。在某些方面,所施用的确切剂量取决于被预防或治疗的疾病的性质,施用途径,生物利用度,施用的特定制剂,年龄,性别,体重和总体健康状况,个体患者的状态,疾病的确切病因,所治疗的疾病或病症的程度或进展,以及治疗是预防性的还是旨在实现治愈。

[0313] OCS在体内通常以非天然存在的形式施用,其浓度显著高于天然存在的浓度。例如,对于25HC3S,天然水平在血浆中典型地为例例如约2ng/ml或更低至约5ng/ml。用OCS(例如25HC3S)治疗的患者的血液或血浆中的OCS浓度(例如25HC3S)通常大于约5ng/ml,且通常约为50ng/ml至约5000ng/ml,例如约80ng/ml至约3000ng/ml,例如约100至约2000ng/ml,或约200至约1000ng/ml。

[0314] 继发症状和患者群体

[0315] 除了表现出皮肤炎症外,在某些方面,通过本文所述方法治疗的受试者群体可能具有或可能不具有高水平胆固醇的症状和/或被诊断为高水平胆固醇(高胆固醇血症,例如血清中的胆固醇水平约200mg/dl或更多),或与高水平胆固醇相关的病症如高脂血症、动脉粥样硬化、心脏病、中风、阿尔茨海默氏症、胆结石疾病、胆汁淤积性肝病等。在某些方面,通过本文描述的方法治疗的受试者的群体没有和/或未被诊断出具有高水平胆固醇的症状(高胆固醇血症,例如血清中的胆固醇水平在约200mg/dl或更高),或者具有与高胆固醇水平相关的病症,如高脂血症、动脉粥样硬化、心脏病、中风、阿尔茨海默氏症、胆结石疾病、胆汁淤积性肝病等。

[0316] 在其它方面,通过本文描述的方法治疗的受试者群体可能具有或可能不具有肝脏障碍的症状和/或被诊断出肝脏障碍,例如肝炎,肝脏炎症,主要由各种病毒引起,但也由一些毒物引起(例如醇);自身免疫性(自身免疫性肝炎)或遗传性疾病;非酒精性脂肪肝病,即疾病谱,与肥胖相关,其特征是肝脏中脂肪丰富,可能导致肝炎,即脂肪性肝炎和/或肝硬化;肝硬化,即由于取代死亡的肝细胞,肝脏纤维性瘢痕组织的形成(肝细胞死亡可由下述引起,例如病毒性肝炎,酒精中毒或其它肝毒性化学物质接触);血色病,即遗传性疾病导致体内铁的积累,最终导致肝脏损害;肝癌(例如原发性肝细胞癌或胆管癌和转移性癌症,通常来自在胃肠道的其它部分);威尔森氏病,即导致身体保留铜的遗传性疾病;原发性硬化性胆管炎,即胆管炎性疾病,可能本质上是自身免疫性疾病;原发性胆汁性肝硬化,即小胆管的自身免疫性疾病;巴-希二氏综合征(肝静脉阻塞);吉尔伯特综合征,即胆红素代谢遗传性疾病,约占5%的群体;糖原贮积病II型;以及各种儿科肝病,例如包括胆管闭锁, α -1抗胰蛋白酶缺乏,alagille综合征和进行性家族性肝内胆汁淤积等。此外,来自创伤的肝损伤可能或可能不会被治疗,例如由意外、枪伤等引起的损伤。此外,某些药物引起的肝损伤可能或者可能不会被预防或治疗,例如,药物例如抗心律失常药胺碘酮,各种抗病毒药物(例如核苷类似物),阿司匹林(罕有作为儿童瑞氏综合征的一部分),皮质类固醇,甲氨蝶呤,他莫昔芬,四环素等已知会导致肝损伤。在其它方面,通过本文描述的方法治疗的受试者群体没有肝脏障碍的症状和/或被诊断出肝脏障碍,例如肝炎,肝脏炎症,主要由各种

病毒引起,但也由一些毒物引起(例如醇);自身免疫性(自身免疫性肝炎)或遗传性疾病;非酒精脂肪肝病,即疾病谱,与肥胖相关,其特征是肝脏中脂肪丰富,可能导致肝炎,即脂肪性肝炎和/或肝硬化;肝硬化,即由于取代死亡的肝细胞,肝脏纤维性瘢痕组织的形成(肝细胞死亡可由下述引起,例如病毒性肝炎,酒精中毒或与其它肝毒性化学物质接触);血色病,遗传性疾病导致体内铁的积累,最终导致肝脏损害;肝癌(例如原发性肝细胞癌或胆管癌和转移性癌症,通常来自在胃肠道的其它部分);威尔森氏病,即导致身体保留铜的遗传性疾病;原发性硬化性胆管炎,即胆管炎性疾病,可能本质上是自身免疫性疾病;原发性胆汁性肝硬化,即小胆管的自身免疫性疾病导管;巴-希二氏综合征(肝静脉阻塞);吉尔伯特综合征,即胆红素代谢遗传性疾病,约占5%的群体;糖原贮积病II型;以及各种儿科肝病,例如包括胆管闭锁, α -1抗胰蛋白酶缺乏,alagille综合征和进行性家族性肝内胆汁淤积等。此外,在一些情况中,来自创伤的肝损伤可能或可能不会被治疗,例如由意外、枪伤等引起的损伤。此外,在某些情况中,被本文所述方法治疗的患者不具有某些药物引起的肝损伤,例如,药物例如抗心律失常药胺碘酮,各种抗病毒药物(例如核苷类似物),阿司匹林(罕有作为儿童瑞氏综合征的一部分),皮质类固醇,甲氨蝶呤,他莫昔芬,四环素等已知会导致肝损伤。

[0317] 在其它方面,通过本文描述的方法治疗的受试者群体可能具有或可能不具有非酒精性脂肪肝病 (NAFLD) 和/或非酒精性脂肪性肝炎 (NASH) 的症状。在其它方面,通过本文描述的方法治疗的受试者群体不具有非酒精性脂肪肝病 (NAFLD) 和/或非酒精性脂肪性肝炎的症状。

[0318] 在其它方面,通过本文所述方法治疗的受试者群体可能具有或可能不具有炎症肠病和/或糖尿病(例如2型成年人发作糖尿病)的症状。在其它方面,通过本文所述方法治疗的受试者群体不具有炎症肠病和/或糖尿病(例如2型成年人发作糖尿病)的症状。

[0319] 在其它方面,通过本文描述的方法治疗的受试者群体可能具有或可能不具有瘦素(leptin)缺乏和/或瘦素抗性和/或脂质贮积疾病的症状。这些受试者可能具有或可能不具有i) 基因突变导致瘦素产生水平低,或产生非功能瘦素分子或功能低下的瘦素分子,例如出现瘦素缺乏症(LD)(例如编码瘦素的LEP基因突变);或ii) 瘦素信号传导的缺陷,例如先天性或获得性瘦素受体功能的异常或缺乏引起的,例如由于瘦素受体的基因突变(例如Ob(lep)基因的突变,编码瘦素受体)或由于受体对瘦素结合的敏感性的获得性丧失,使得出现例如瘦素抗性(LR);或iii) 通常是先天性的脂质贮积症。脂质贮积病包括例如中性脂质贮积病,戈谢病,尼曼-皮克病,法布里病,法伯病,神经节苷脂例如GM1神经节苷脂和GM2神经节苷脂贮积病(例如泰-萨克斯病和Sandhoff病),Krabbe病,异染性脑白质营养不良(MLD,包括晚期婴儿,青少年和成人MLD)和酸性脂肪酶缺乏障碍例如Wolman氏病和胆固醇酯贮积病。在其它方面,通过本文描述的方法治疗的受试者群体不具有瘦素缺乏和/或瘦素抗性和/或脂质贮积疾病的症状。这些受试者可能具有或可能不具有i) 基因突变导致瘦素产生水平低,或产生非功能瘦素分子或功能低下的瘦素分子,例如出现瘦素缺乏症(LD)(例如编码瘦素的LEP基因突变);或ii) 瘦素信号传导的缺陷,例如先天性或获得性瘦素受体功能的异常或缺乏引起的,例如由于瘦素受体的基因突变(例如Ob(lep)基因的突变,编码瘦素受体)或由于受体对瘦素结合的敏感性的获得性丧失,使得出现例如瘦素抗性(LR);或iii) 通常是先天性的脂质贮积症。脂质贮积病包括例如中性脂质贮积病,戈谢病,尼曼-皮克病,法布里病,法伯病,神经节苷脂例如GM1神经节苷脂和GM2神经节苷脂贮积病(例如泰-

萨克斯病和Sandhoff病), Krabbe病, 异染性脑白质营养不良 (MLD, 包括晚期婴儿, 青少年和成人MLD) 和酸性脂肪酶缺乏障碍例如Wolman氏病和胆固醇酯贮积病。

[0320] 在更进一步的方面, 通过本文描述的方法治疗的受试者群体可能具有或可能不具有器官衰竭或功能障碍的症状, 例如, 下述的衰竭或功能障碍: 心脏、肺 (例如肺纤维化损伤的肺, 例如与慢性哮喘相关)、肝脏、胰腺、肾脏、脑、肠、结肠、甲状腺等, 由败血症和/或缺血引起, 包括急性器官衰竭。在另外的方面, 通过本文描述的方法治疗的受试者的群体不具有器官衰竭或功能障碍的症状, 例如, 下述的衰竭或功能障碍: 心脏、肺部 (例如肺纤维化损伤的肺, 例如与慢性哮喘有关)、肝脏、胰腺、肾脏、脑、肠、结肠、甲状腺等, 例如由败血症和/或缺血引起, 包括急性器官衰竭。

[0321] 通过下列实施例进一步示例本发明。这些实施例为非限制性的, 并且不限制本发明的范围。除非另有描述, 否则实施例中呈现的全部百分比、份数等均按重量计。

实施例

[0322] 实施例1. 注射研究

[0323] 注射研究如下进行: I. 在大鼠中进行急性 (单剂量) 肌肉 (IM) 注射研究; II. 在大鼠中进行两周皮下 (SC) 注射研究; 和III. 在狗中进行两周SC注射研究。

[0324] I. 急性单剂量研究

[0325] 对于急性单剂量研究, Hannover Wistar大鼠 ($n=5$ /性别/剂量组) 接受单次IM注射, 接着是2天和14天观察期。测试的溶液包括媒介物中30mg/mL的25HC3S钠盐 (250mg/mL羟丙基- β -环糊精在10mM磷酸钠缓冲液的无菌水中)。剂量水平为0 (媒介物)、3、10和30mg/kg的25HC3S钠盐以1.0、0.1、0.3和1.0mL/kg的剂量体积施用。结果显示, 在媒介物和药物治疗的大鼠中, 注射肌肉中的最低的至中度肌肉退化/再生、出血和炎症的发病率和严重程度相似。14天后变化不太严重 (仅限最低的), 表明部分恢复; 未观察到25HC3S或媒介物体积存在的明确影响。结论是25HC3S溶液具有良好的耐受性, 并且局部变化可能是由于注射 (针头) 创伤和/或媒介物的影响。

[0326] II. 大鼠中的两周SC注射研究

[0327] 在单独的研究中, Hannover Wistar大鼠 ($n=12$ /性别/剂量组) 每日接受SC注射在媒介物中的30mg/mL 25HC3S钠盐溶液 (250mg/mL羟丙基- β -环糊精在无菌水中的10mM磷酸钠缓冲液中) 达2周。0 (媒介物)、15、45和150mg/kg的25HC3S钠盐的剂量水平以5.0、0.5、1.5和5.0mL/kg的剂量体积施用。剂量施用14天后, 对所有大鼠实施安乐死并进行尸体剖检。

[0328] 结果显示, 与媒介物对照相比, 2周后给予150mg/kg 25HC3S的雄性中平均血清胆固醇水平更低 (22%), 且与对照相比, 给予150mg/kg 25HC3S雄性和雌性的平均肝重更高 (10%)。在媒介物对照和最高剂量的大鼠 (150mg/kg) 中也观察到肾近端小管的细胞质空泡形成; 媒介物对照和大鼠的严重程度相似。注意到媒介物对照和药物治疗的大鼠的肺中肺泡巨噬细胞的最低的增加, 因为在媒介物和药物治疗的大鼠的注射部位上胶原变性、出血、炎症和膜肌肉的坏死/变性。然而, 如图1A所示, 与媒介物相比, 接受25HC3S的大鼠的胶原变性和出血倾向于更低。

[0329] III. 狗中的2周SC注射研究

[0330] 在单独的研究中, 比格犬 ($n=4$ /性别/剂量组) 每日接受SC注射达2周。测试的溶液

包括在媒介物中的30mg/mL的25HC3S钠盐(250mg/mL羟丙基-β-环糊精在10mM磷酸钠缓冲液中)。0(媒介物)、3、10和30mg/kg的25HC3S的剂量水平以1.0、0.1、0.33和1.0mL/kg的剂量体积施用。剂量施用14天后,对所有狗进行安乐死并进行尸体剖检。结果显示媒介物和药物治疗的注射部位的纤维增生、出血、炎症和坏死;与药物治疗的狗相比,媒介物对照的发病率和严重程度通常更高(参见图1B)。此外,与仅接受媒介物的那些相比,接受25HC3S的狗在注射部位的肿胀显著减少(图1C)。

[0331] 炎症、坏死和增生减少表明25HC3S可以减轻炎症、坏死和增生。

[0332] 实施例2.皮内施用的25HC3S在咪喹莫特(IMQ)-诱导的银屑病小鼠模型中的抗炎活性评价

[0333] 材料和方法

[0334] 动物

[0335] 本研究的受试者是40只雄性Balb/C小鼠(18-22g)。在72小时检疫期间没有表现出临床困苦(distress)、疾病或损伤迹象的动物被接受用于本研究并且始终接受常规动物护理。将所有小鼠的背部剃毛达1.5cm x 2cm的面积。

[0336] 制剂

[0337] 25HC3S的两种制剂即制剂A和制剂B用于本研究。

[0338] 制剂A是25HC3S钠盐(30mg/mL)在溶液媒介物中的澄清溶液(250mg/mL羟丙基betadex(β环糊精、2-羟丙基醚、β环糊精的部分取代的聚(羟丙基)醚)和在无菌水中的10mM磷酸钠缓冲液)。将媒介物储存在2-8℃储存室并在即将使用前与粉末状25HC3S混合之前在室温放置30分钟。25HC3S在媒介物A中的溶解是快速的,并且在混合时似乎是完全的。

[0339] 制剂B是25HC3S钠盐(25mg/mL)在悬浮媒介物中的乳状悬浮液(30mg/mL聚乙二醇3350、3mg/mL聚山梨酯80、7.5mg/mL NaCl和10mM磷酸钠缓冲液在无菌水中)。在加入媒介物之前,使用Fluid Energy Model 00Jet-0-Mizer™将25HC3S研磨至约5微米的平均粒度(通过配备有hydro 2000S分散单元的Malvern Mastersizer 2000测量)。将媒介物储存在2-8℃并在即将使用前与粉末状25HC3S混合之前在室温下放置30分钟。因为制剂B是悬浮液,使用以下混合方案:将3.0mL悬浮媒介物加入到含有预先称重的粉末状25HC3S的小瓶中。将小瓶在平板振荡器上振荡15分钟以产生均匀的白色悬浮液,然后手动倒转5-10次并再摇动5分钟。另外,在施用前即刻,将小瓶手动倒转5-10次以确保悬浮液的均匀性。

[0340] IMQ、媒介物和25HC3S的施用

[0341] 在早晨每日一次(once daily)外用应用IMQ至每只小鼠的剃毛背部皮肤(50mg)和右耳(25mg),以诱导银屑病样病症6天(第0-5天)。

[0342] 在第1天和第4天的下午通过皮内注射施用在媒介物中的25HC3S或单独的媒介物(N=10只小鼠/组)一次。在白天的IMQ应用后约6小时进行注射。皮内注射(50μL/小鼠)被给予背部皮肤损害的部位内。

[0343] 对于溶液制剂,每日给予治疗的小鼠1.5mg的25HC3S剂量,而在悬浮液组中,每次注射给予治疗的小鼠1.25mg的25HC3D剂量。

[0344] 监测和测量参数

[0345] 监测小鼠的困苦迹象,并拍摄背部损害的每日照片。每日通过独立记分员(盲性的)从0到4的量表给背部皮肤的红斑、鳞屑和厚度打分,其中0=无;1=轻微;2=中度;3=

显著;以及4=非常显著。计算累积评分(红斑+鳞屑+增厚)作为炎症严重程度的指标(0-12的量表)。通过电子卡尺测量背部皮肤厚度作为水肿的指标。

[0346] 终止(第6天)

[0347] 麻醉本研究中的全部小鼠并且抽血。采集血液,处理得到血清并且储存在-80℃,用于分析应用。

[0348] 细胞因子分子

[0349] 匀化半数背部皮肤用于通过ELISA测量细胞因子TNF α 和IL-17。

[0350] 结果

[0351] 该研究的结果显示在图2和3A和3B中。从图2中可以看出,在用制剂B悬浮液治疗的小鼠中,背部皮肤的红斑(发红)显著减少。在用制剂A治疗的小鼠中,背部皮肤的红斑没有显著减少。用制剂A或B治疗的小鼠右耳的红斑没有显著减少。

[0352] 图3A和3B分别显示了通过ELISA测量的银屑病皮肤/损害中的IL-17和TNF α 蛋白水平。可以看出,与相应的媒介物组相比,制剂B组中IL-17趋于降低,而制剂A及其媒介物组没有观察到主要差异。相反,与媒介物相比,制剂A治疗的小鼠的皮肤组织中TNF α 蛋白水平适度降低,而制剂B治疗的小鼠与其相应的媒介物相比增加。虽然这些结果似乎是矛盾的,但本研究的一个警告(caveat)是,取决于收集组织的位置(皮内注射部位,其被包含在损害的小区域相对于银屑病损害的未暴露区域),蛋白质水平可能在治疗组内变化很大。总之,我们发现25HC3S促进了银屑病啮齿类动物模型中红斑的减少。

[0353] 实施例3. 毒常春藤在人体内攻击后的慢性皮炎疗法(5mg/ml 25HC3S钠盐在外用霜剂中,外部使用)

[0354] 病例报告:志愿者(60岁)患有慢性皮炎,两年前发生毒常春藤攻击后剧烈瘙痒。将受到侵害的区域使用在润肤露(body lotion) (**Cococare®**, 维生素E霜剂)中0.5ml 5mg/ml的25HC3S钠盐每隔3天用外部治疗1次,总共三次应用。两天内,瘙痒消退,发红和肿胀减少。皮肤在10天内几乎完全恢复。

[0355] 实施例4. 外用制剂

[0356] 使用商品媒介物和定制的组合物制备25HC3S的外用制剂。

[0357] 制剂的评估

[0358] 在室温即25℃下通过监测相分离的任何征象评价列出的组合物的质地、均匀性和物理稳定性。

[0359] 用于外用应用的25HC3S制剂的商购媒介物

[0360] PL020™、PL020Flowable™、SaltStable L0™和HRT(激素替代疗法)植物基质来自HUMCO™。维生素E霜剂来自包含12,000I.U维生素E的**Cococare®**。

[0361] 在商品媒介物中的25HC3S的制备物

[0362] 通过将25HC3S添加到媒介物中并且使用棒或匀化混合制备制剂。表1显示25HC3S药物载量、外观和物理稳定性。

[0363] 表1. 使用商购媒介物和维生素E**Cococare®**霜剂制备的制剂组成

[0364]

制剂 ID	媒介物	25HC3S % w/w	物理外观	物理稳定性	
				25℃, 3 个月	1 天, 32℃ [*]
001	HRT Base	5	浓稠糊剂	稳定	无相分离
002	Salt Stable L0 TM	5	浓稠糊剂	稳定	无相分离
003	PLO20 TM	5	浓稠糊剂	稳定	澄清凝胶, 恢复至 25℃时浑浊
004	PLO20 Flowable TM	5	浓稠糊剂	稳定	澄清凝胶, 恢复至 25℃时浑浊
		1	糊剂	稳定	NT
005	维生素 E 霜 剂	5	平滑浓稠 霜样糊剂	稳定	无相分离

[0365] NT: 未测试

[0366] 定制组合物

[0367] 材料:

[0368] **Carbopol®** 971P NF和**Carbopol®** 974P NF从Lubrizol接收。**Pluronic®** F68、油酸、**Tween®** 80、Tween 60、油醇 (NovolTM)、**Span®** 20从CRODA接收。LauroglcolTM 90、**Transcutol®**、**Labrasol®**、**Plurol®** Oleique、**Labrafil®** 2125cs从Gattefossé接收。DMSO从Gaylord Chemical Company接收, 双丙甘醇来自DOW Chemical Company, 乳酸月桂酯 (CeraphylTM 31) 来自Ashland, **Kolliphore®** P407 (**Lutrol®** F127) 从Mutch Inc. 接收。全部另外的添加剂购自Spectrum。

[0369] 制剂的制备:

[0370] 全部制剂基于水 (o/w型乳剂)、凝胶和一种微乳。**Carbopol®**、**Lutrol®** F127和/或**Pluronic®** F68用作增稠剂。乙醇、LauroglcolTM 90、**Transcutol®**、**Labrasol®**、**Plurol®** Oleique、**Labrafil®** 2125cs、油酸、HPbCD、丙二醇 (PG)、卵磷脂异丙基棕榈酸酯溶液基质 (LIPS) 用作所述皮肤渗透促进剂。**Tween®**和**Span®**用作表面活性剂。三乙醇胺用于调整制剂的pH。

[0371] 在含有HPbCD (006和007) 的组合物中, 将药物溶于25%羟丙基环糊精 (HPbCD) 溶液中, 与其余添加剂混合。在完全凝胶化之前, 将药物混合物加入到所述增稠剂 (**Carbopol®**) 中。

[0372] 通过将25HC3S粉末添加到媒介物中并且混合制备全部另外的制剂。

[0373] 将制剂列于表2、4、6和8中。表3、5、7和9显示了制剂的外观和物理稳定性。从制备日期开始显示每种制剂的物理稳定性。表10显示了微乳制剂的组成及其物理稳定性。

[0374] 表2.

[0375]

成分, %w/w	制剂 ID			
	006	007	008	009
25HC3S	1.3	2	1	1.3
Carbopol® 971P	1.3	-	-	-
Carbopol® 974P	-	1	1	-
三乙醇胺	2.5	2	-	-
Pluronic® F68	-	-	-	15.2
HPbCD	6.3	5.5	-	-
PG	25	19	-	-
Lauroglycol™ 90	-	-	-	7.6
Labrafil® 2125cs	-	-	7.5	-
Tween® 80	6.3	4.8	7.5	7.6
Span® 20	-	-	7.5	7.6
油酸	6.3	4.8	-	-
对羟基苯甲酸甲酯	0.2	-	-	-
水	50.8	61	75.5	60.7

[0376] 表3.表2中列出的组合物的外观和物理稳定性

[0377]

制剂 ID	物理外观	物理稳定性	
		25℃	1 天, 32℃
006	Gel	稳定, 3 个月	媒介物: 相分离
007	Gel	稳定, 3 个月	相分离, 1 小时后流动
008	霜剂	媒介物: 1.5 个月后相分离 制剂: 稳定, 3 个月	无相分离
009	浓稠霜剂	稳定, 3 个月	无相分离

[0378] 表4.

[0379]

成分, %w/w	制剂 ID				
	010	011	012	013	014
25HC3S	5	1	1	5	5
Carbopol® 974P	1	0.5	0.5	1	1
三乙醇胺	1.9	1	0.9	1.9	1.9
EtOH	-	-	9.9	9.5	-
PG	-	-	-	-	4.7
Labrafil® 2125cs	9.5	9.9	9	9.5	-
Tween® 80	9.5	9.9	9	9.5	4.7
油酸	-	-	-	-	4.8
对羟基苯甲酸甲酯	-	-	-	0.2	0.2
水	73.1	77.7	69.7	63.4	77.7

[0380] 表5. 表4中列出的组合物的外观和物理稳定性

[0381]

制剂 ID	物理外观	物理稳定性	
		25℃	1 天, 32℃
010	霜剂	稳定, 2 个月	无相分离, 不流动
011	低粘度霜剂	稳定, 1 个月	无相分离
012	低粘度霜剂	稳定, 1 个月	无相分离
013	霜剂	稳定, 1 个月	无相分离, 不流动
014	浓稠糊剂	稳定, 1 个月	无相分离, 不流动

[0382] 表6.

[0383]

成分, % w/w	制剂 ID							
	015	016	017	018	019	020	021	022
25HC3S	5	5	5	-	-	5	5	-
Carbopol® 974	-	-	0.95	1	1	1	0.5	0.5
LIPS	-	19	19	20	20	-	19	-
Pluronic® F68	19	15.2	15.2	16	-	-	15.2	-
三乙醇胺	-	-	1.9	2	4	1.9	1	1
肉豆蔻酸异丙酯 (IPM)	-	-	-	-	-	-	-	10
PG	-	-	-	-	-	19	-	-
ETOH	-	-	-	6	-	-	-	-
Tween® 80	9.5	-	-	-	-	-	-	5
Labrasol®	9.5	-	-	-	-	-	-	-
Span® 20	9.5	-	-	-	-	-	-	-
单油酸甘油酯 40 (Peceol™)	-	-	-	-	-	-	-	10
Span® 80	-	-	-	-	-	-	-	5
水	47.5	60.8	58	55	75	73.1	59.3	68.5

[0384] 表7. 表6中组合物的物理外观和稳定性

[0385]

制剂 ID	物理外观	物理稳定性	
		25°C	1 hr, 32°C
015	低粘度凝胶	稳定, 1 个月	不流动, 无相分离
016	低粘度乳剂	媒介物: 相分离, 1 天 制剂: 稳定, 2 周	无相分离, 不流动
017	霜剂	稳定, 1 个月	无相分离, 不流动
018	粘性霜剂	NT	NT
019	霜剂	稳定, 1 个月	稳定性有问题的, 流动
020	澄清凝胶	稳定, 1 个月	不流动, 无相分离
021	霜剂	稳定, 3 周	不流动, 无相分离
022	霜剂	相分离, 1 天	NT

[0386] NT: 未测试

[0387] 表8.

[0388]

成分, % w/w	制剂 ID						
	24	25	26	27	28	29	30
25HC3S	5			1	5		
卡波姆 974	-	1	1	1		0.5	0.5
LIPS	19	-	-	-	19	-	-
Lutrol F127	15.2	-	-	-	11.4	-	-
三乙醇胺	-	2	2	2		1	1
PEG 400	-	20	-	-	-	-	-
PG			27				
ETOH	-	-	10	-	-	-	-
Tween 80	-	-		5		5	5
二甲亚砜(DMSO)	-	-	45.5	-	-	-	-
乳酸月桂酯	-	-	-	5	-		
油醇	-	-	-	-	-	10	10
双丙甘醇	-	-	-	-	-	10	10
油酸	-		-	-	-	-	25
水	60.8	77	14.5	86	64.6	73.5	48.5

[0389] 表9. 表8中列出的组合物的物理稳定性

[0390]

制剂 ID	物理外观	物理稳定性	
		25°C	1 hr, 32°C
024	在 5°C 低粘度乳剂 在 25°C 高度粘性霜剂	稳定, 2 周	不流动, 无相分离
025	凝胶	稳定, 2 周	无相分离, 不流动
026	凝胶	稳定, 2 周	无相分离, 不流动
027	霜剂	稳定, 2 周	无相分离, 不流动
028	浓稠乳剂	稳定, 1 周	NT
029	霜剂	稳定, 1 周	似乎有问题的
030	霜剂	相分离, 1 天	NT

[0391] 表10.微乳制剂

[0392]

成分, %w/w	制剂 ID 023	在 25℃ 的物理稳定性
25HC3S	1.3	1 周后稳定
Transcutol®	7.9	
Labrafil® M 1922 CS	4.6	
Labrasol®	38.9	
Plurol® Oleique	6.9	
水	40.4	

[0393] 25HC3S外用制剂的化学稳定性

[0394] 在25℃和40℃下监测含有约5%25HC3S的制剂的化学稳定性。通过将约0.5g制剂称重放置到2mL玻璃小瓶中,塞住并密封来制备样品。每个温度和时间点使用重复的样品。用于化学稳定性测试和结果的组合物列于表11中。报告了2个样品的平均效能 (potency)。

[0395] 表11.

[0396]

制剂 ID	温度, °C	时间, 周	% 25HC3S
005	25	4	5.1
	40	2	5.2
		4	5.0
010	25	4	4.8
	40	2	5.0
		4	4.8
013	25	4	4.9
	40	2	4.8
		4	4.8
014	25	4	5.0
	40	2	5.3
		4	5.0
016	25	4	4.6
	40	2	4.8
		4	4.6
020	25	4	5.0
	40	2	5.2
		4	4.8
021	25	4	4.9
	40	2	5.0
		4	5.0

[0397] 实施例5.用于评价25HC3S在银屑病患者中的单损害内剂量的效力 (efficacy) 和安全性的理念研究证据

[0398] 材料和方法

[0399] 本研究的目的在于:

[0400] ●为了建立损害内注射的25HC3S在具有银屑病的患者中的效力的预试验证据,正如通过微斑块测定 (microplaque assay) 所评价的。

[0401] ●为了评价25HC3S在具有银屑病的患者中的安全性。

[0402] ●比较损害内注射的25HC3S的不同制剂的效力的证据。

[0403] 试验设计：

[0404] ●该试验是一项双盲、参与者内、随机化、媒介物和活性剂比较物控制的 (comparator-controlled) 单剂量研究。参与者在给药的28天内参加筛选随访。选择银屑病的目标斑块。

[0405] ○第0天：每个参与者如下治疗：用2种不同的研究药物制剂、2种媒介物制剂、1种活性剂比较物和1种未治疗区域（总共6种治疗）。除了未治疗区域之外，每个治疗均作为损害内注射施用给每个参与者。

[0406] ○在第1天，第2天，第7天和第14天，参与者被要求返回进行微斑块评估的门诊随访。

[0407] 治疗制剂：表12列出了配制的药物产品，且表13列出了注射量。

[0408] 表12. 测试制剂

[0409]

测试治疗	制剂
25HC3S 溶液	30 mg/mL 25HC3S 在 250 mg/mL HPbCD 中，所述 HPbCD 具有 10 mM 磷酸钠缓冲液（在无菌注射用水中）
25HC3S 悬浮液	25 mg/mL 25HC3S 在 3% 聚乙二醇 3350、0.3% 聚山梨酯 80、0.75%氯化钠、10 mM 磷酸钠缓冲液（在无菌注

[0410]

	射用水中）
用于溶液的媒介物	250 mg/mL HPbCD，其具有 10 mM 磷酸钠缓冲液（在无菌注射用水中）
用于悬浮液的媒介物	3%聚乙二醇 3350、0.3% 聚山梨酯 80、0.75%氯化钠、10 mM 磷酸钠缓冲液（在无菌注射用水中）
Kenalog®-10	用 0.9%氯化钠注射液将 Kenalog®-10 稀释至 2 mg/mL
未治疗的区域	--

[0411] 表13. 测试制剂注射概括

[0412]

测试制剂	浓度(mg/mL)	体积/注射(μ L), 注射#	总递送药物/化合物(mg)
25HC3S 溶液	30	100, 3	9
25HC3S 悬浮液	25	100, 3	7.5
用于溶液的媒介物	--	100, 3	--
用于悬浮液的媒介物	--	100, 3	--
Kenalog®-10	2	100, 3	0.5
未治疗的区域	--	0, 0	--

[0413] 临床试验

[0414] 筛查后,10名患有轻度至重度银屑病的患者被招募进该临床试验。对适合研究的参与者,所有目标斑块的局部银屑病严重程度指数(LPSI)评分 ≥ 6 。在第0天:每位参与者如下治疗:用2种不同的研究药物制剂、2种媒介物制剂、一种活性剂比较物治疗和一个未处理区域(总共6次治疗)。

[0415] 每个治疗都给每个参与者施用作为损害内的注射至目标斑块内的单独的小目标区域(微斑块)。剂量由非盲性注射器(injector)施用,训练进行损害内注射的施用。给予每次治疗三次注射。未治疗的区域没有接受任何注射,但是通过非盲性注射器标记为研究后观察。提出的注射部位模板的图示于图4A和B中。

[0416] 在第1天、第2天、第7天和第14天:参与者被要求返回门诊随访进行微斑块评估。主要研究人员使用LPSI以盲性方式对研究治疗的反应分级,LPSI使用5分量表用于红斑、硬化和脱屑的评分。该评估的结果显示在图5A和B以及图6A-C中。

[0417] 结果

[0418] 通过LPSI评分的变化,与媒介物或未治疗的微斑块测定相比,评估25HC3S在银屑病中的影响。对于受试者目标斑块内的每个制剂,通过研究随访得出LPSI评分变化的差异及其95%置信区间(CI)来进行药物与媒介物的比较。

[0419] 正如预期的那样,在本研究的研究者评分期(第14天)结论,观察到活性比较物**Kenalog®-10**对斑块的积极作用(数据未显示)。在14天评分期,基于LPSI评分,与媒介物治疗相比,在溶液制剂中,没有观察到25HC3S对改善银屑病的影响(图5A和B)。相反,悬浮液中的25HC3S在第14天降低了平均值LPSI得分,与载体相比降低约0.7个单位(图5A和B)。在第2天也观察到LPSI增加0.8单位,主要归因于悬浮液制剂中25HC3S颗粒的异物反应。

[0420] 仔细检查定义LPSI的类别显示,与媒介物治疗相比,悬浮液治疗组中的25HC3S对脱屑影响最大,而在硬化和红斑中也观察到较小程度的降低(图6A-C)。总之,在该理念研究的证据中,通过减少LPSI,在损害内的给予25HC3S在银屑病斑块中显示出效力。

[0421] 对于几个患者,在注射后4至9个月观察单次注射25HC3S悬浮液治疗的区域。在这些患者中的至少一些中,治疗区域似乎具有较少的银屑病。在这些患者中的至少一些中,未治疗区域似乎也具有较少的银屑病。

[0422] 实施例6.输注相容性

[0423] 注射用25HC3S是无菌粉末,用于注射溶液。具有10mL玻璃小瓶和**FluroTec®**涂覆的塞子的25HC3S稳定性如下研究:在2-8℃下达到12个月、在25℃/60%RH下达6个月和在40℃/75%RH下达6个月,小瓶以倒置方向储存。基于这些稳定性数据,可以得出结论,25HC3S与容器封闭系统之间具有良好的兼容性,如下所示。

[0424] 以类似的方式,具有10mL玻璃小瓶和**FluroTec®**涂覆的瓶塞的用于注射(媒介物)稳定性的25HC3S的媒介物如下研究:在2-8℃下达12个月、在25℃/60%RH下达6个月和在40℃/75%RH下达6个月,小瓶以倒置方向储存。媒介物为250mg/mL HPbCD,其含有10mM磷酸盐缓冲液。基于这些稳定性数据,可以得出结论,媒介物和容器封闭系统之间具有良好的兼容性,如下所示。

[0425] 构成的(constituted) 25HC3S溶液与5%右旋糖和0.9%氯化钠(用于输注)和两种类型的输注套件(infusion sets)中的相容性

[0426] 用媒介物构建后,将30mg/mL 25HC3S产物稀释到100mL 5%右旋糖注射液中,USP或0.9%氯化钠注射液,USP和以30mg至150mg的25HC3S剂量静脉输注施用受试者。这是通过如下完成:将30毫克/毫升25HC3S产物的1.0mL (30mg剂量) 或5.0mL (150mg剂量) 或其间的任何体积加入100mL右旋糖或氯化钠输液袋中。将输液袋中的全部混合物内容物在约50mL/小时的速率下在约2小时内输注进入受试者体内。

[0427] 在5%右旋糖和0.9%氯化钠输液袋中以30mg、48mg和300mg 25HC3S剂量进行物理和化学相容性研究。用于稀释构成的注射用25HC3S的两种输注溶液的描述列于表14中。表15中列出了用在5%右旋糖和0.9%氯化钠中稀释的25HC3S产物测试的两种输注套件的描述。目录号2H8480输液套件中的管道由聚氯乙烯(PVC)组成,而目录号2C8858中的管道是聚乙烯内衬的,除由PVC组成的短泵段(大约12英寸)外。

[0428] 表14. 输注溶液描述

[0429]

制造商/目录号	描述	袋尺寸
Hospira NDC 0409-7923-23	5%葡萄糖注射液, USP	100 mL
Hospira NDC 0409-7984-23	0.9%氯化钠注射液, USP	100 mL

[0430] 表15. 输注套件描述

[0431]

制造商/目录号	描述	流速	长度
Baxter 2H8480	带有 DUO-VENT 针头的无-DEHP 聚氯乙烯溶液套件, 具有 Clearlink luer 活动阀, 具有 0.22 微米滤膜	约 10 滴/mL	103 英寸
Baxter 2C8858	紫杉醇套件带有聚乙烯内衬管, 非 DEHP 泵段(聚氯乙烯), 带 Clearlink luer 活动阀, 具有 0.22 微米滤膜	约 10 滴/mL	107 英寸

[0432] 在2-8℃下储存约16个月的用于注射的25HC3S和用于注射的25HC3S的媒介物用于相容性研究。构成后,将30mg (1.0mL构成产物)、48mg (1.6mL构成产物) 或300mg (10mL构成产物) 加入100mL 5%右旋糖和0.9%氯化钠的输液袋中,充分混合并在室温和2-8℃下储存24

小时。Hospira标记的100mL右旋糖和氯化钠输液袋有过量填充 (overfill), 因此平均填充实际为107mL。考虑到每个输液袋的过量填充和通过将构成的25HC3S产品添加到每个袋中而引入的额外体积, 25HC3S的预期浓度在输液袋中为0.28mg/mL、0.44mg/mL和2.56mg/mL。然后将两种类型的输注套件连接到含有药物的输液袋上, 并且在室温下以约50mL/小时通过输注套件洗脱全部内容物。在T=0和24小时, 从输液袋制备的25HC3S和通过从输注套件流经的总洗脱液中手机样品, 并使用HPLC测试25HC3S浓度。还在收集的样品上测量溶液视觉外观, 重量摩尔渗透压浓度 (使用方法USP<785>) 和pH (使用方法USP<791>)。

[0433] 25HC3S与5%右旋糖和0.9%氯化钠以及与两种类型输注套件的相容性结果分别如表16和表17中所示。

[0434] 表16. 在5%右旋糖输液袋中稀释和储存24小时并且通过两种类型输注套件洗脱的25HC3S的稳定性 (效能)

[0435]

输液袋中的近似 25HC3S 浓度(mg/mL)	右旋糖 输液袋 ID	T=0 浓度 (mg/mL)	25℃下 24 小时 以 mg/mL 和 (与 T=0 相比 的%剩余)计的 浓度	2-8℃下 24 小时 以 mg/mL 和(与 T=0 相比的% 剩余)计的浓度	输液袋中储存和从 输注套件中采集后 以 mg/mL 和(与 T=0 相比的%剩余)计的 浓度
0.28	1	0.276	0.276 (100.0%)		<u>Baxter 2H8480</u> 0.276 (100.0%)
	2	0.277	0.277 (100.0%)		<u>Baxter 2C8858</u> 0.277 (100.0%)
	3	0.280		0.280 (100.0%)	<u>Baxter 2H8480</u> 0.280 (100.0%)
	4	0.279		0.280 (100.4%)	<u>Baxter 2C8858</u> 0.280 (100.4%)
0.44	1	0.447	0.447 (100.0%)		<u>Baxter 2H8480</u> 0.448 (100.2%)
	2	0.442	0.442 (100.0%)		<u>Baxter 2C8858</u> 0.442 (100.0%)
	3	0.439		0.438 (99.8%)	<u>Baxter 2H8480</u> 0.440 (100.2%)
	4	0.439		0.440 (100.2%)	<u>Baxter 2C8858</u> 0.440 (100.2%)
2.56	1	2.500	2.470 (98.8%)		<u>Baxter 2H8480</u> 2.480 (99.2%)
	2	2.510	2.520 (100.4%)		<u>Baxter 2C8858</u> 2.545 (101.4%)
	3	2.530		2.550 (100.8%)	<u>Baxter 2H8480</u> 2.540 (100.4%)
	4	2.525		2.530 (100.2%)	<u>Baxter 2C8858</u> 2.535 (100.4%)

[0436] 表17. 在0.9%氯化钠输液袋中稀释和储存24小时并且通过两种类型的输注套件洗脱的25HC3S的稳定性(效能)

[0437]

输液袋中的近似 25HC3S 浓度(mg/mL)	氯化钠 输液袋 ID	T=0 浓度 (mg/mL)	25℃下 24 小时 以 mg/mL 和 (与 T=0 相比 的%剩余)计的 浓度	2-8℃下 24 小时 以 mg/mL 和(与 T=0 相比的% 剩余)计的浓度	输液袋中储存和从 输注套件中采集后 以 mg/mL 和(与 T=0 相比的%剩余)计的 浓度
0.28	1	0.273	0.272 (99.6%)		<u>Baxter 2H8480</u> 0.272 (99.6%)
	2	0.274	0.274 (100.0%)		<u>Baxter 2C8858</u> 0.274 (100.0%)
	3	0.274		0.275 (100.4%)	<u>Baxter 2H8480</u> 0.275 (100.4%)
	4	0.275		0.275 (100.0%)	<u>Baxter 2C8858</u> 0.275 (100.0%)
0.44	1	0.434	0.434 (100.0%)		<u>Baxter 2H8480</u> 0.433 (99.8%)
	2	0.424	0.424 (100.0%)		<u>Baxter 2C8858</u> 0.424 (100.0%)
	3	0.434		0.434 (100.0%)	<u>Baxter 2H8480</u> 0.434 (100.0%)
	4	0.425		0.425 (100.0%)	<u>Baxter 2C8858</u> 0.426 (100.2%)
2.56	1	2.450	2.500 (102.0%)		<u>Baxter 2H8480</u> 2.460 (100.4%)
	2	2.530	2.525 (99.8%)		<u>Baxter 2C8858</u> 2.520 (99.6%)
	3	2.530		2.510 (99.2%)	<u>Baxter 2H8480</u> 2.530 (100.0%)
	4	2.525		2.520 (99.8%)	<u>Baxter 2C8858</u> 2.520 (99.8%)

[0438] 在室温和2-8℃下24小时后和通过输注套件洗脱后,5%右旋糖中的25HC3S浓度均在初始T=0时间点的目标浓度的1.4%范围内。在0.9%氯化钠中观察到类似的25HC3S稳定性,其中在室温和2-8℃下24小时后和通过输注套件洗脱后,所有浓度均在初始T=0时间点的目标浓度的2.0%范围内。

[0439] 在T=0和24小时以及通过两种类型输注套件洗脱后,5%右旋糖中25HC3S的重量

摩尔渗透压浓度和pH数据示于表18中。在表19中显示了在T=0和24小时以及通过两种输注套件洗脱后,在0.9%氯化钠中25HC3S的重量摩尔渗透压浓度和pH数据。对于包含右旋糖和氯化钠的药物溶液,重量摩尔渗透压浓度数据显示在输液袋中或通过输注套件洗脱后随时间没有一致性的趋势。含右旋糖药物的溶液的pH也未显示出随时间或在通过输注套件洗脱后的趋势。含有氯化钠药物的溶液在约0.28mg/mL 25HC3S的pH值显示在输液袋中24小时内大约降低0.5的pH单位,并且似乎在通过输注套件洗脱后降低约十分之一的(a tenth of) pH值。含有氯化钠药物的溶液在约0.44mg/mL 25HC3S下的pH在输液袋中显示随时间没有一致性的趋势,但似乎在通过输注套件洗脱后降低十分之几的(a few tenth of) pH。含有氯化钠药物的溶液在约2.56mg/mL 25HC3S下的pH值显示在输液袋中随时间稍降低十分之一的pH值,并且在通过输液器洗脱后下降十分之几的pH值。

[0440] 在所有三种浓度下,右旋糖和氯化钠中的25HC3S溶液在输液袋中24小时后和通过输注套件洗脱后仍保持为澄清和无色的溶液。

[0441] 在使用25HC3S溶液之前和之后,输液袋和输注套件的外观也保持相同。

[0442] 作为与100mL右旋糖和氯化钠的混合的25HC3S在30mg、48mg和300mg的相容性和它与两种类型输注套件的相容性已通过接受的25HC3S浓度、pH、重量摩尔渗透压浓度和物理外观稳定性数据证实。

[0443] 表18. 在5%右旋糖输液袋中稀释和储存24小时并且通过两种类型的输注套件洗脱的25HC3S的稳定性(重量摩尔渗透压浓度和pH)

[0444]

输液袋中的 近似 25HC3S 浓 度(mg/mL)	右旋糖 输液袋 ID	T=0 重量摩 尔渗透 压浓度 (mmol/k g)和 pH	25℃下 24 小时 重量摩尔渗透 压浓度 (mmol/kg)和 pH	2-8℃下 24 小时 重量摩尔渗透 压浓度 (mmol/kg)和 pH	输液袋中储存和从 输注套件中采集后 重量摩尔渗透压浓 度(mmol/kg)和 pH
0.28	1	247 7.09	252 7.12		<u>Baxter 2H8480</u> 252 6.99
	2	250 7.03	249 7.05		<u>Baxter 2C8858</u> 252 7.04
	3	251 7.10		250 7.09	<u>Baxter 2H8480</u> 251 6.95
	4	250 7.04		253 7.04	<u>Baxter 2C8858</u> 252 6.99
0.44	1	255 6.83	256 6.91		<u>Baxter 2H8480</u> 253 6.91
	2	254 6.81	253 6.90		<u>Baxter 2C8858</u> 253 6.90
	3	256 6.82		254 6.96	<u>Baxter 2H8480</u> 257 6.91
	4	255 6.88		257 6.93	<u>Baxter 2C8858</u> 255 6.93
2.56	1	258 6.04	257 6.12		<u>Baxter 2H8480</u> 261 6.01
	2	247 6.12	250 6.06		<u>Baxter 2C8858</u> 251 6.00
	3	247 6.29		246 6.11	<u>Baxter 2H8480</u> 247 5.99
	4	247 6.26		251 6.14	<u>Baxter 2C8858</u> 248 6.10

[0445] 表19. 在0.9%氯化钠输液袋中稀释和储存24小时并且通过两种类型的输注套件洗脱的25HC3S的稳定性 (重量摩尔渗透压浓度和pH)

[0446]

输液袋中的 近似 25HC3S 浓 度(mg/mL)	氯化钠 输液袋 ID	T=0 重量摩 尔渗透 压浓度 (mmol/k g)和 pH	25℃下 24 小时 重量摩尔渗透 压浓度 (mmol/kg)和 pH	2-8℃下 24 小时 重量摩尔渗透 压浓度 (mmol/kg)和 pH	输液袋中储存和从 输注套件中采集后 重量摩尔渗透压浓 度(mmol/kg)和 pH
0.28	1	278 6.39	275 5.93		<u>Baxter 2H8480</u> 276 5.78
	2	277 6.43	277 5.92		<u>Baxter 2C8858</u> 276 5.83
	3	277 6.45		276 5.87	<u>Baxter 2H8480</u> 277 5.81
	4	278 6.40		276 5.99	<u>Baxter 2C8858</u> 276 5.78
0.44	1	277 7.30	280 7.33		<u>Baxter 2H8480</u> 286 7.09
	2	279 7.43	280 7.41		<u>Baxter 2C8858</u> 288 7.20
	3	284 7.21		281 7.43	<u>Baxter 2H8480</u> 282 7.13
	4	280 7.44		281 7.19	<u>Baxter 2C8858</u> 281 7.16
2.56	1	282 6.20	282 6.01		<u>Baxter 2H8480</u> 283 5.81
	2	282 6.10	282 5.86		<u>Baxter 2C8858</u> 279 5.83
	3	282 6.07		283 5.93	<u>Baxter 2H8480</u> 283 5.72
	4	281 6.11		283 5.96	<u>Baxter 2C8858</u> 283 5.70

[0447] 实施例7. 制剂物理稳定性测试

[0448] 方法

[0449] 如下制备下表20和21中所示的制剂。将25HC3S溶于不包括水的溶剂/渗透促进剂/表面活性剂的混合物。单独地将 **Carbopol®** 聚合物溶于水并且加入三乙醇胺, 形成凝

胶。然后向Carbopol凝胶中加入25HC3S溶液并且混合。最终制剂典型地为霜剂或凝胶。

[0450] 结果

[0451] 得到的制剂外观如下表20和21中所示。将大部分制剂保留在室温下达4个月。如下表20和21中所示记录其物理稳定性。

[0452] 表20. 用于物理稳定性研究的制剂

[0453]

成分, % w/w	形式 ID 31	形式 ID 32	形式 ID 33	形式 ID 34	形式 ID 35	形式 ID 36
25HC3S	1	1	1	1	1	1
卡波姆 974P	0.5	0.5	1	1	1	1
三乙醇胺	1	1	2	2	2	2
丙二醇	24.8	39.6	39.6	39.6	14.8	-
PEG 400	-	-	-	-	-	39.6
油酸	24.8	-	-	-	9.9	-
Tween 80	9.9	9.9	9.9	3	9.9	-
水	38	48	46.5	53.4	61.4	56.4
外观	霜剂	浑浊溶液	低粘度凝胶	凝胶	霜剂	凝胶
室温下的物理稳定性, 4个月	1天后相分离	稳定	稳定	稳定	稳定	稳定

[0454] 表21. 用于物理稳定性研究的制剂

[0455]

成分, % w/w	形式 ID 37	形式 ID 38	形式 ID 39	形式 ID 41	形式 ID 41-1
25HC3S	1	1	1	1	1
卡波姆 974P	1	0.5	1	1	-
三乙醇胺	2	1	2	2	-
PEG 400	-	-	-	44.5	34.6
丙二醇	19.8	-	-	-	-
Di PG	-	-	19.8	-	-
油醇	-	-	9.9	-	-
ETOH	9.9	-	-	-	-
DMSO	19.8	-	-	19.8	9.9
乳酸月桂酯	-	19.8	-	-	-
LIPS	-	-	-	14.8	14.8
Lutrol F127	-	-	-	-	7.9
Tween 80	-	9.9	9.9	4.9	-
水	46.5	67.8	56.4	11.9	31.7
外观	澄清凝胶	霜剂	霜剂	双相混合物	凝胶
室温下的物理稳定性, 4个月	稳定	未测试	稳定	不形成霜剂	相分离

[0456] 实施例8. 首次尸体皮肤研究

[0457] 目的

[0458] ●增加皮肤中渗透的药物含量

[0459] ●改善局部制剂的稳定性

[0460] ●增加制剂中药物溶解度

[0461] 策略

[0462] ●商购媒介物

[0463] • 来自Cococare的维生素E霜剂

[0464] • 4种另外的媒介物

[0465] ●室内展开和评价媒介物(集中于霜剂或凝胶)

[0466] • 全部媒介物基于水(W/O乳剂和凝胶)

[0467] • 增稠剂:卡波姆974(交联聚丙烯酸聚合物)、普流罗尼克F68

[0468] • 乳化剂:Tween 80、Span 20

[0469] • 皮肤渗透促进剂

[0470] EtOH、丙二醇、DiPG、乳酸月桂酯、油酸、油醇、亲脂类(lipidic)赋形剂(labrafil M2125、Lauroglycol)、卵磷脂异丙基棕榈酸酯溶液(LIPS)

[0471] 方法

[0472] 制备下表22中所示的制剂。含有药物的以下制剂中的每一种包括1wt%的非放射性标记的25HC3S,因为在基于卡波姆的霜剂或凝胶中实现的最大载药(drug loading)为1wt%。在阳性对照C1中,20wt%DMSO包括在EtOH中以实现1wt%载药。

[0473] 将放射性标记的C¹⁴-25HC3S与各制剂混合的方法如下。将制剂(各1mL)置于1mL小瓶中。向每个小瓶中加入5μL含有热材料的EtOH(C¹⁴放射性标记的25HC3S)。使用小柱塞将混合物混合4至5分钟直至均匀。

[0474] 表22. 第1次尸体皮肤流量研究中的包含1%25HC3S的外用制剂

[0475]

成分, %	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9	阳性对照 C1	阴性 对照 C2
25HC3S	维生素 E Cococare	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
卡波姆 974		1	1	1	1	1	1	1	1	-	1
三乙醇 胺		2	2	2	2	1.9	2	1.9	2	-	2
乳酸月 桂酯		-	-	4.95	-	-	-	-	-	-	-
PG		-	-	-	39.6	14.9	-	19.8	-	-	-
PEG 400		-	-	-	-	-	39.6	-	-	-	-
ETOH		-	9.9	-	-	-	-	10	-	79.2	-
DMSO		-	-	-	-	-	-	19.8	-	19.8	-
油酸		-	-	-	-	9.9	-	-	-	-	-
Tween 80		9.9	9.9	4.95	3	9.9	-	-	9.9	-	-

[0476]

油醇	-	-	-	-	-	-	-	9.9	-	-
双丙甘醇	-	-	-	-	-	-	-	19.8	-	-
Labrafil M2125	9.9	9.9	-	-	-	-	-	-	-	-
水	76.2	66.3	86.1	53.4	61.4	56.4	46.5	56.43		96.03

[0477] 如下在尸体皮肤上测试上述制剂。从大腿和腹部区域获得取皮的 (dermatomed) 尸体皮肤。在本研究中使用总共4个供体皮肤样品 (4个单独的实验)。在给药前至少2小时将皮肤样品置于扩散池 (见下文) 上。通过测量总表皮水分损失 (TEWL) 来检查皮肤样品的完整性。

[0478] 扩散池具有1cm²表面积。在每个测试点的每个样品具有2-3次重复。

[0479] 剂量为10-25μL的制剂,它们各自包含0.2-0.5μCi放射性/扩散池。

[0480] 接受者 (receptor) 流体为6%PEG 400的PBS溶液。接受者流体流速为以4.7mL/hr连续流动。

[0481] 为了剂量应用,根据给药应用前后的重量差确定净量。

[0482] 皮肤总暴露时间为24小时。皮肤暴露8小时后,如下通过5%肥皂水洗涤去除皮肤表面剂量残留物: (1) 用5%透明**Ivory®**液体肥皂 (Proctor和Gamble) 润湿的小棉球两次; 和 (2) 用棉球润湿蒸馏的去离子水两次,以回收残留的药物含量,并用干燥的棉球进行最后的干燥。在额外的皮肤暴露16小时后 (皮肤洗涤后), 完成实验。

[0483] 首先将给药的皮肤剥离10次,然后热分离有活力的表皮和真皮。在30分钟、1小时、2小时和每隔2小时收集接受者流体样品直至实验结束。计算所有样品的放射性。

[0484] 结果

[0485] 如上所述,本研究牵涉4个皮肤供体,其中每个供体基于3次渗透实验。在接受者流体中发现非常痕量的药物。结果如下表23和24中所示。

[0486] 表23.

[0487]

回收的%剂量	F1		F2		F3		F4		F5		F6	
样品项目	平均值	SD	平均值	SD	平均值	SD	平均值	SD	平均值	SD	平均值	SD
磁带条 1-2	1.07	0.67	1.27	1.57	4.26	6.42	2.07	2.21	3.29	2.48	4.29	2.04
磁带条 3-4	0.37	0.24	0.43	0.41	1.79	2.65	0.71	0.80	1.30	1.29	1.76	0.84
磁带条 5-6	0.26	0.22	0.23	0.23	0.52	0.42	0.49	0.60	0.76	0.51	0.97	0.39
磁带条 7-8	0.09	0.08	0.17	0.19	0.27	0.16	0.21	0.18	0.64	0.61	0.79	0.55
磁带条 9-10	0.07	0.05	0.12	0.12	0.26	0.13	0.19	0.18	0.42	0.38	0.44	0.17
表皮	0.41	0.35	0.41	0.58	0.57	0.47	0.88	0.97	1.52	0.97	1.23	0.78
真皮	0.11	0.08	0.13	0.12	0.16	0.11	0.10	0.14	0.14	0.11	0.24	0.12
边缘(未给药)	0.39	0.31	0.44	0.33	1.52	2.18	0.33	0.34	1.03	1.14	2.09	2.58
表面洗涤	97.28	7.32	91.72	5.73	82.69	13.60	91.02	7.30	96.96	9.42	86.55	11.59
未吸收的表面	98.35	7.13	92.99	4.75	89.64	10.41	93.09	5.95	100.25	7.85	93.69	10.26
角质层	0.80	0.46	0.96	0.92	2.85	3.18	1.61	1.61	3.13	2.72	3.97	1.78
深部皮肤	0.53	0.40	0.54	0.69	0.74	0.51	0.99	0.96	1.67	1.02	1.47	0.85
在给药的皮肤中	1.32	0.81	1.50	1.45	3.59	3.56	2.60	2.37	4.80	3.66	5.44	2.28
未给药的皮肤	0.39	0.31	0.44	0.33	1.52	2.18	0.33	0.34	1.03	1.14	2.09	2.58
总吸收的皮肤	1.72	0.97	1.95	1.76	5.11	3.80	2.94	2.45	5.83	4.54	7.54	2.90

[0488] 表24.

[0489]

回收的剂量%	F7		F8		F9		对照 1		对照 2	
样品项目	平均值	SD	平均值	SD	平均值	SD	平均值	SD	平均值	SD
磁带条 1-2	2.60	2.85	4.44	5.32	4.74	3.43	10.88	8.73	1.47	1.55
磁带条 3-4	1.07	1.34	0.91	0.57	1.74	1.52	3.75	2.33	0.29	0.30
磁带条 5-6	0.71	0.89	0.63	0.57	1.13	0.82	2.04	1.46	0.28	0.36
磁带条 7-8	0.33	0.39	0.41	0.37	0.85	0.68	1.30	0.72	0.17	0.22
磁带条 9-10	0.23	0.23	0.22	0.11	0.70	0.49	0.62	0.38	0.11	0.15
表皮	0.70	0.59	1.04	0.80	1.26	0.79	2.83	1.48	0.38	0.45
真皮	0.19	0.23	0.20	0.22	0.72	0.53	0.58	0.53	0.09	0.07
边缘(未给药)	1.26	2.33	0.54	0.43	5.81	5.51	1.29	0.96	0.69	1.18
表面洗涤	96.06	11.7 9	90.45	12.5 5	67.36	18.1 2	65.75	25.5 2	100.3 5	14.8 0
未吸收的表面	98.66	10.0 2	94.90	7.74	72.11	17.3 4			101.8 2	15.3 5
角质层	2.36	2.75	2.18	1.50	4.44	3.40	7.72	4.25	0.87	0.96
深部皮肤	0.89	0.76	1.24	0.93	1.98	0.79	3.41	1.81	0.47	0.49
在给药的皮肤中	3.25	3.34	3.43	2.29	6.41	3.92	11.13	5.71	1.34	1.45
未给药的皮肤	1.26	2.33	0.54	0.43	5.81	5.51	1.29	0.96	0.69	1.18
总吸收的皮肤	4.51	5.25	3.97	2.65	12.23	5.71	12.43	6.13	2.03	2.25

[0490] 全部内部(in-house)制剂(F2除外)优于商购媒介物(F1),基于药物在深部皮肤中

的量。结果次序为C1>F9>F5>F6>F8>F4>F7。

[0491] • C1:EtOH (80%)、DMSO (20%)

[0492] • F9:油醇 (10%)、diPG (20%)、H₂O (57%)

[0493] • F5:PG (40%)、H₂O (54%)

[0494] • F6:PG (15%)、油酸 (10%)、H₂O (62%)

[0495] • F8:PG (20%)、EtOH (10%)、DMSO (20%)、H₂O (47%)

[0496] • F4:乳酸月桂酯 (2.5%)、H₂O (87%)

[0497] • F7:PEG400 (40%)、H₂O (57%)

[0498] 观察如下渗透促进剂 (PE) 的趋势:

[0499] • C1与F8

[0500] • EtOH: 高PE

[0501] • F9与F5

[0502] • OA1c+diDP优于PG

[0503] • F5与F7

[0504] • PG优于PEG400

[0505] • F5与F6

[0506] • PG可以与OA近似相同

[0507] • F5与F4

[0508] • LL可能比PG更有效 (每个浓度单位的扩散)

[0509] 实施例9. 制剂化学稳定性测试

[0510] 如下表25中所示测试来自实施例8的制剂F4、F5、F6和F9的化学稳定性。在将制剂在如下所示的温度下储存3周后,通过HPLC评价剩余的药量。

[0511] 表25. 用于实施例8中的一些制剂的化学稳定性

制剂 ID	时间, 周	温度, °C	基于 5°C 剩余的%
F4	3	5	-
		25	99.6
		40	99.5
F5	3	5	-
		25	100.2
		40	100.0
F6	3	5	-
		25	100.0
		40	101.0
F9	3	5	-
		25	99.2
		40	100.5

[0513] 实施例10. 制剂物理稳定性测试

[0514] 方法

[0515] 使用实施例7中所述的操作制备下表26和27中所示的制剂,制剂44、46、48和50除外。最终制剂典型地为霜剂或凝胶。

[0516] 通过下列步骤制备制剂44:

[0517] 1) 将药物溶于HPbCD的水溶液。

[0518] 2) 将棕榈酸异丙酯和Tween 60与熔化的鲸蜡醇在60℃混合。

[0519] 3) 将药物溶液加入到鲸蜡醇/IPM和Tween 60的混合物中,并且混合至形成均匀霜剂。

[0520] 通过下列步骤制备制剂46、48和50:

[0521] 1) 药物溶于溶剂/渗透促进剂混合物。

[0522] 2) 然后加入二氧化硅并且混合至形成凝胶。

[0523] 结果

[0524] 得到的制剂的外观如下表26和27中所示。在室温下将制剂的一些放置达2个月。如下表26中所示记录其物理稳定性。

[0525] 表26. 用于物理稳定性研究的制剂

[0526]

成分, % w/w	形式 ID 42	形式 ID 43	形式 ID 44	形式 ID 45
25HC3S	-	1	1	-
卡波姆 974P	1	1	-	-
三乙醇胺	2	2	-	
羟丙基纤维素	-	-	-	3
HPbCD	-	5.9	5.9	-
IPM	-	46.5	39.6	-
鲸蜡醇	-	-	9.9	-
ETOH	40	-	-	26
DMSO	10	-	-	45.5
丙二醇	-	-	-	11
Tween 60	-	9.9	9.9	-
水	47	33.7	33.7	14.5
外观	凝胶	霜剂	霜剂	澄清稀薄凝胶
室温下的物理稳定性	3 个月后稳定	2 个月后稳定	2 个月后稳定的霜剂 (固化的鲸蜡醇)	未测试

[0527] 表27. 用于物理稳定性研究的制剂

[0528]

成分, % w/w	形式 ID 46	形式 ID 47	形式 ID 48	形式 ID 50
25HC3S	9	8.4	5.7	5.5
PEG 400	83.7	64.1	3.6	3.1
ETOH	-	-	9.7	8.5
DMSO	-	-	-	-
丙二醇	-	27.5	-	39
DiPG	-	-	50.7	-
油醇	-	-	25.4	-
油酸	-	-	-	39
乳酸月桂酯				
水			-	-
二氧化硅, SiO₂	7.3		5	5
外观	不透明凝胶	溶液	低粘度 浑浊凝胶	稀薄凝胶
室温下的物理稳定性	未测试	未测试	未测试	未测试

[0529] 实施例11. 第二次尸体皮肤研究

[0530] 目的

[0531] ●使皮肤中渗透的药物含量最大化

[0532] ●基于F9和F5/F6

[0533] ●增加渗透能力

[0534] ●使载药最大化

[0535] 策略

[0536] ●使用多种渗透促进剂用于协同作用

[0537] ●减少水以增加药物溶解度(不使用卡波姆作为增稠剂)

[0538] ●增加PG:良好的渗透促进剂和相当的增溶剂(~30mg/mL)

[0539] ●添加/保持EtOH:显著的渗透促进剂,但是是不太良好的增溶剂(~3mg/mL)

[0540] ●添加少量PEG 400:较差的渗透促进剂,但显著的增溶剂(~130mg/mL)

[0541] ●使用SiO₂作为增稠剂,无需水

[0542] 方法

[0543] 通过使用实施例8中所述的方法制备下表28中所示的制剂。

[0544] 表28. 第2次尸体皮肤流量测试中使用的制剂

[0545]

成分, %	F11	F12	F13	F14	阳性对照 C1
25HC3S	1	6	1	6	1
乳酸月桂酯	2.5	2.35	2.5	2.35	
PG	44.5	42.3	64.3	61.1	
PEG 400	4.9	4.7	4.9	4.7	
ETOH	10	9.4	10	9.4	79.2
DMSO	-	-	-	-	19.8
油酸	-	-	9.9	9.4	
油醇	9.9	9.4	-	-	
双丙甘醇 (Di propylene Glycol)	19.8	18.8	-	-	
SiO ₂	4.9	4.7	4.9	4.7	
水	2.5	2.35	2.5	2.35	

[0546] 结果

[0547] 本研究牵涉一个皮肤供体,其中使用5次渗透实验。在接受者流体中发现非常痕量的药物。结果如下表29中所示。

[0548] 表29.

[0549]

	一个供体		一个供体		一个供体		一个供体		一个供体	
	F11 (1% DL)		F12 (6% DL)		F13 (1% DL)		F14 (6% DL)		FC1 (1% DL)	
	平均值	SD	平均值	SD	平均值	SD	平均值	SD	平均值	SD
表面未吸收的	92.72	3.65	96.28	5.07	86.16	13.29	90.25	6.99	68.67	9.12
角质层	0.60	0.36	0.35	0.11	0.79	0.37	0.34	0.28	3.57	1.71
深部皮肤	1.31	0.44	0.53	0.09	1.03	1.04	0.77	0.76	8.32	7.78
给药的皮肤中	1.92	0.81	0.90	0.13	1.83	1.34	1.12	0.86	11.90	9.36
未给药的皮肤	0.38	0.16	0.12	0.01	0.86	0.82	0.08	0.03	2.88	0.80
总吸收的皮肤	2.31	0.94	1.03	0.13	2.69	2.07	1.21	0.89	14.79	10.16
药物量(μg) 深部皮肤	1.97		4.81		1.54		6.92		12.47	

[0550] • 具有6%载药的制剂具有优于具有1%载药的制剂的渗透进入深部皮肤的药物量。

[0551] • 制剂F14和对照具有最高的药物渗透进入深部皮肤的量。

[0552] 将第一次和第二次尸体皮肤流量研究中深部皮肤发现的药物量 (分别为实施例8

和11) 概括在图7中。

[0553] 实施例12. 制剂化学稳定性测试

[0554] 如表30中所示测试来自实施例11的制剂F14的化学稳定性。在将制剂在如下所示的温度和湿度下储存1周后,通过HPLC测定药物的剩余量。

[0555] 表30. 制剂F14的化学稳定性

[0556]	储存条件	wt% 的 25HC3S	基于在 5°C下 1 个月的剩余%
	1 个月 5°C	6.22 (6.23, 6.21)	-
	1 个月 25°C/60%RH	6.15	98.9
		6.23	100.2
	1 个月 40°C/75%RH	6.10	98.1
		6.18	99.4

[0557] 实施例13. 制剂物理和化学稳定性测试

[0558] 方法

[0559] 如下表31和32中所示的制剂使用实施例10中所述操作制备。

[0560] 结果

[0561] 得到的制剂的外观如下表31和32中所示。6wt% 25HC3S均在制备的组合物中的溶液中。将表32的制剂放置在室温下达1个月并且记录其物理稳定性。

[0562] 表31. 用于物理稳定性研究的制剂

[0563]

成分, % w/w	形式 ID 57	形式 ID 58	形式 ID 59	形式 ID 60
25HC3S	6	6	6	6
PEG 400	9.4	4.8	4.7	4.8
ETOH	56.4	56.4	56.4	56.4
DMSO		14.2	14.1	18.7
丙二醇	21.6	12	14.1	9.4
水	1.9	1.9		
二氧化硅	4.7	4.7	4.7	4.7
外观	低粘度 不透明凝胶	低粘度 不透明凝胶	低粘度 不透明凝胶	低粘度 不透明凝胶
在室温下 1 个月后的物理稳定性	NT	NT	NT	NT

[0564] NT: 未测试

[0565] 表32. 用于物理稳定性研究的制剂

[0566]

成分, % w/w	形式 ID 61	形式 ID 62	形式 ID 63	形式 ID 64
25HC3S	6	6	1	1
PEG 400	5	5		-
ETOH	10	56	79	78
DMSO	-	19	20	20
丙二醇	60	8		-
油醇	2	-		-
油酸	10	1		1
水	2	-		-
二氧化硅, SiO ₂	5	5		-
外观	稀薄凝胶	凝胶	适度浑浊的溶液	溶液
在室温下的物理稳定性	稳定	1 天后的相分离	稳定	稳定

[0567] 如表33中所示测试制剂61和64的化学稳定性。在如下所示的温度和湿度下将制剂储存1周后,通过HPLC测定药物的剩余量。

[0568] 表33. 在40℃/75%RH 1周后的制剂的化学稳定性

制剂 ID	储存条件	理论浓度, mg/g	基于理论浓度的剩余%
形式 ID 61	1 周 40℃/75%RH	59.83	101.7
形式 ID 64		10.06	99.8

[0570] 实施例14. 银屑病的治疗(预期)

[0571] 目的

[0572] 为了研究活性化合物在具有寻常性银屑病的患者中的效力(即斑块银屑病)。

[0573] 制剂

[0574] 如下表34中所示的两种制剂制备活性化合物25HC3S。安慰剂包含相同的赋形剂, 但不含活性化合物。

[0575] 表34.

[0576]

成分, % w/w	形式ID 61	形式ID 64
25HC3S	6	1
PEG 400	5	-
ETOH	10	78
DMSO	-	20
丙二醇	60	-
油醇	2	-
油酸	10	1
水	2	-
二氧化硅, SiO ₂	5	-

[0577] 方法学

[0578] 这是一种随机化、研究人员盲性的、安慰剂对照的探索性临床研究。

[0579] 将招募患有轻度、中度至重度银屑病的男性和女性患者。在研究开始前,患者应停止所有其它银屑病治疗至少4周(取决于他们之前的治疗)。所有患者均在对称斑块上同时应用活性制剂和安慰剂制剂。招募和治疗每个制剂总共至少10名患者。

[0580] 在试验中,活性剂或安慰剂每日至每周应用给身体的受侵害区域,持续1-4周。剂量为 $1\text{mg}/\text{cm}^2$ - $60\text{mg}/\text{cm}^2$ 。治疗结果以每周间隔进行评估直至第4周,然后在停止研究药物后进行随访(followed up) 1-12个月。

[0581] 除非另有说明,否则对化合物或成分的提及包括化合物或成分本身,以及与其它化合物或成分的组合,例如,化合物的混合物。

[0582] 如本文所用,单数形式“一”,“一个”和“该/所述”包括复数提及,除非上下文另有明确规定。

[0583] 对于本文提供的所有数值范围,应当理解,所述范围包括该范围的最高值和最低值之间的所有整数,以及位于这些值之间的所有小数部分,例如以0.1的增量。

[0584] 对于本文提供的所有数值,该值旨在涵盖围绕数值的所有具有统计学显著的值。

[0585] 虽然已经根据其优选实施方案描述了本发明,但是本领域技术人员将认识到,可以在随附方面和权利要求的精神和范围内通过变型来实施本发明。因此,本发明不应限于如上所述的实施方案,而是应当在本文提供的说明书的精神和范围内进一步包括其所有变型和等效方案。

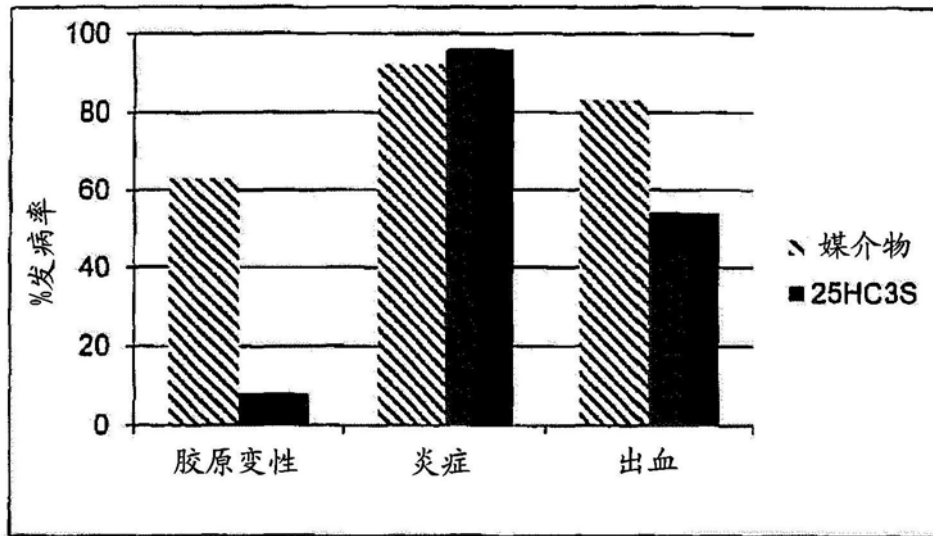


图1A

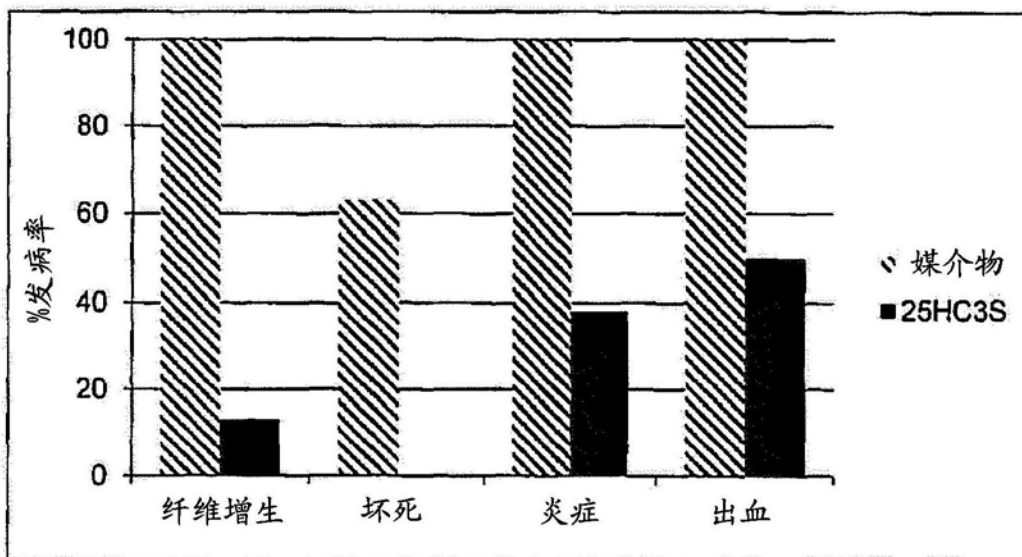


图1B

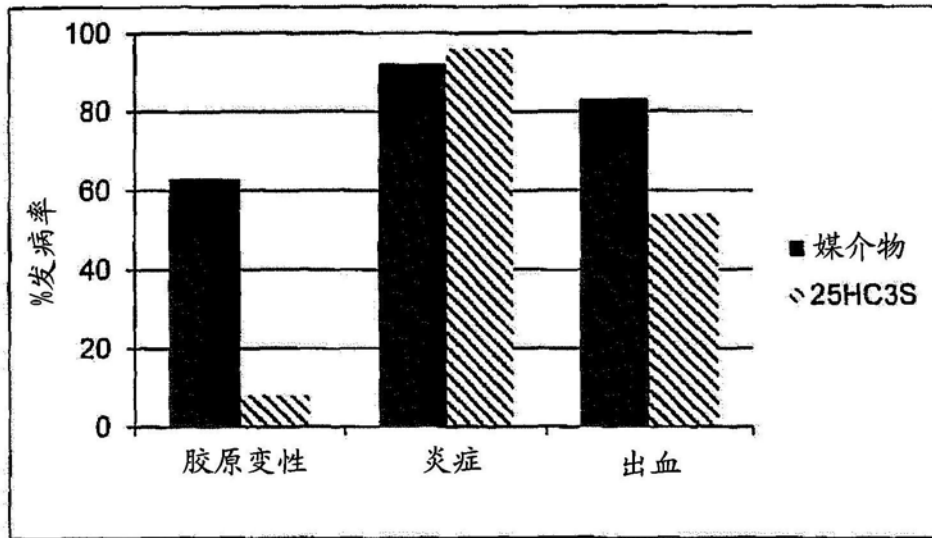


图1C

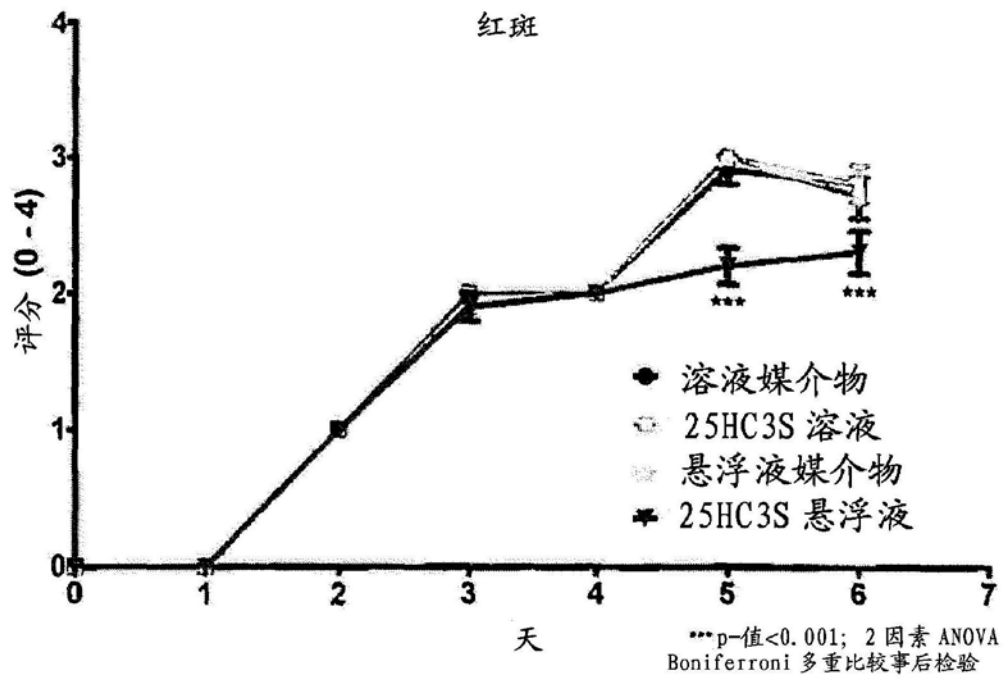


图2

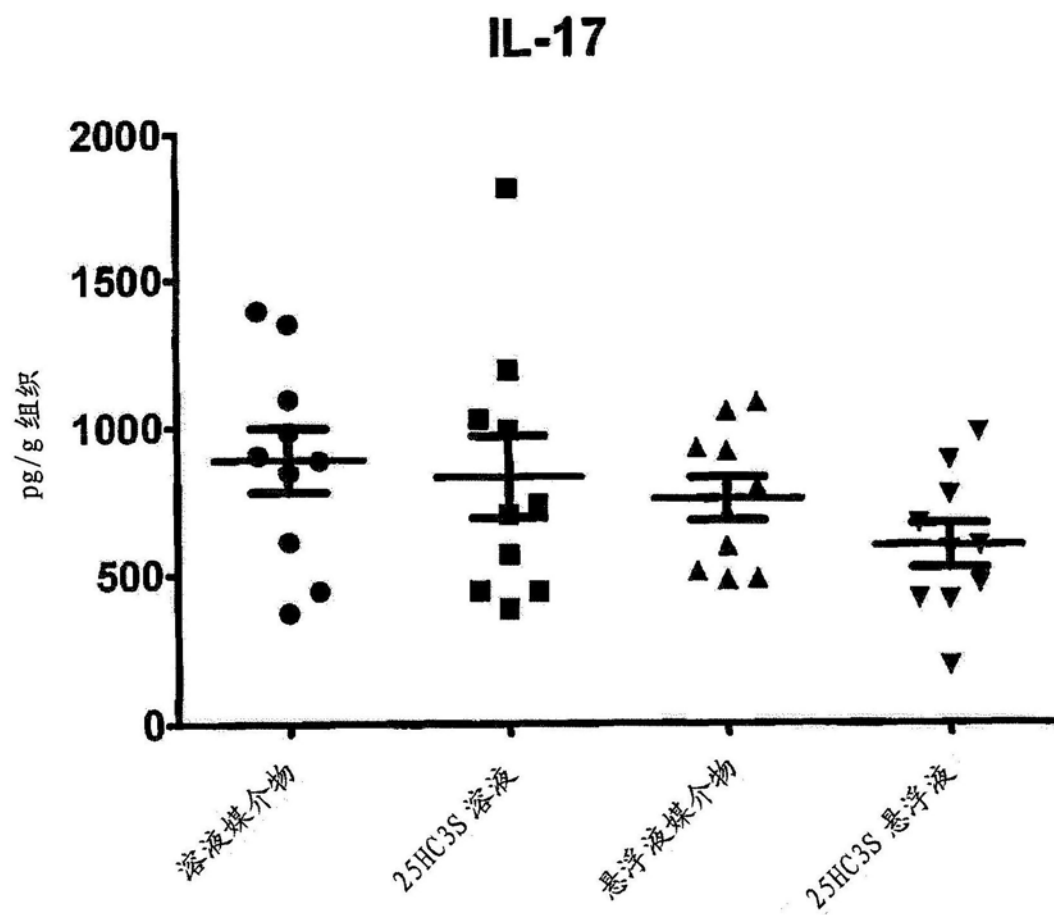


图3A

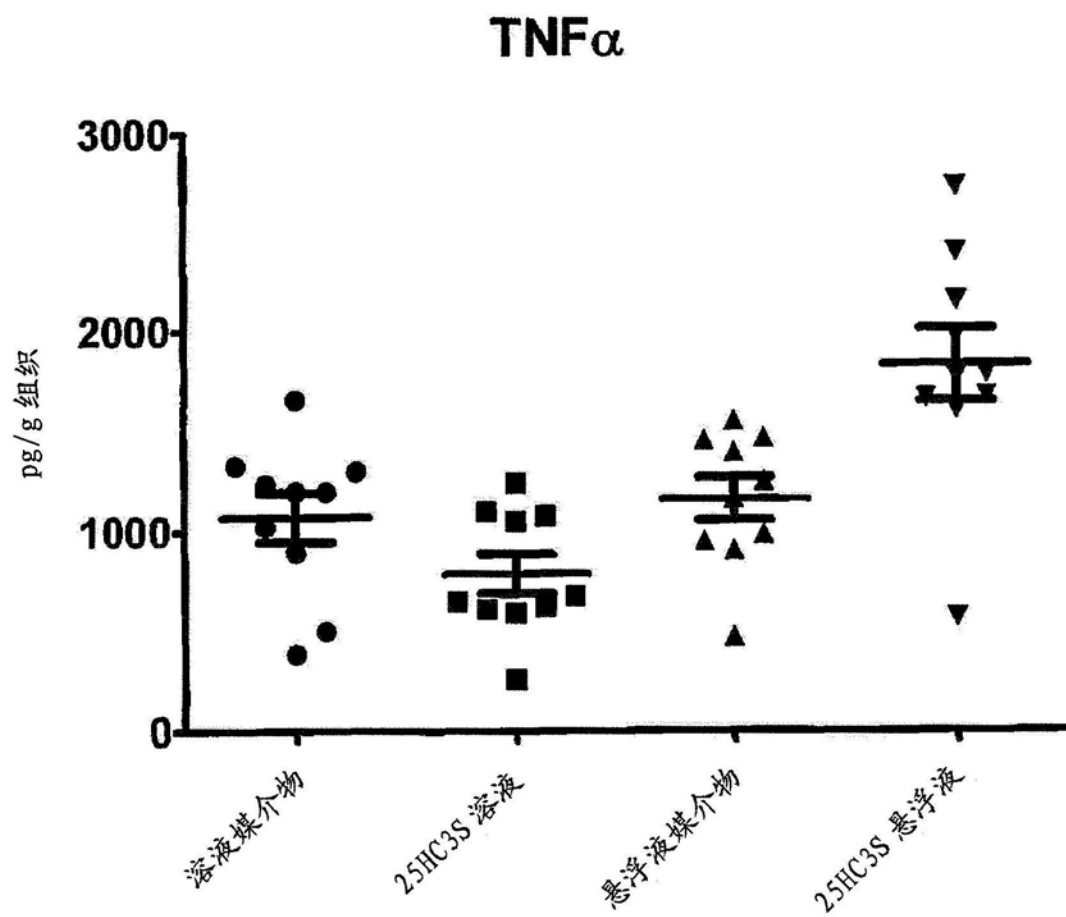


图3B

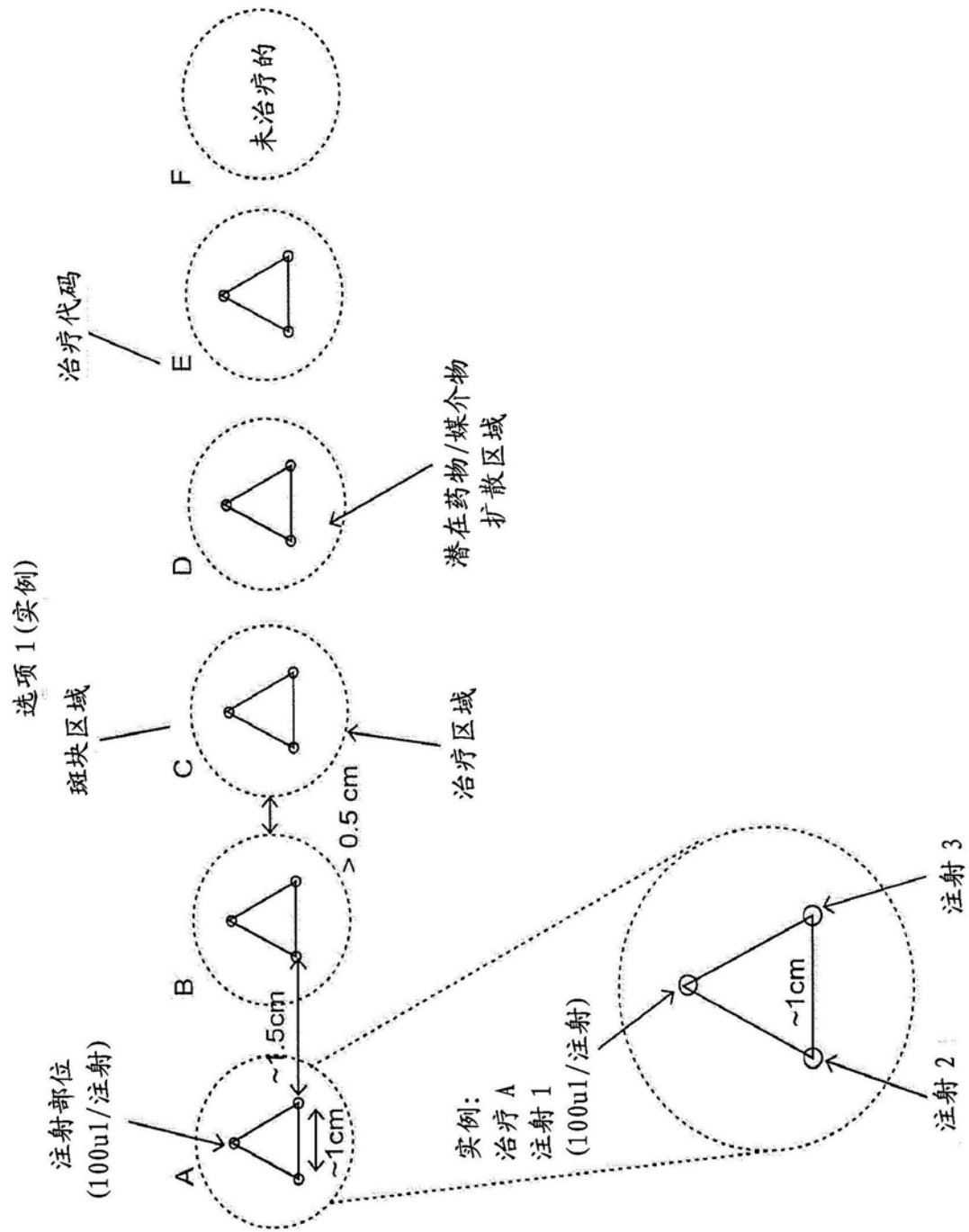


图4A

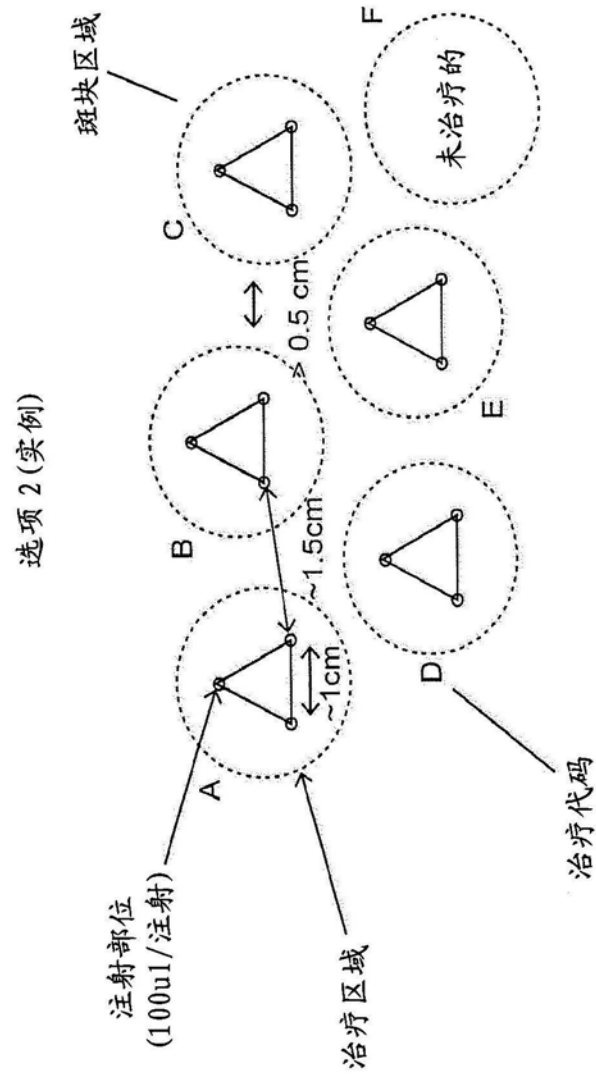


图4B

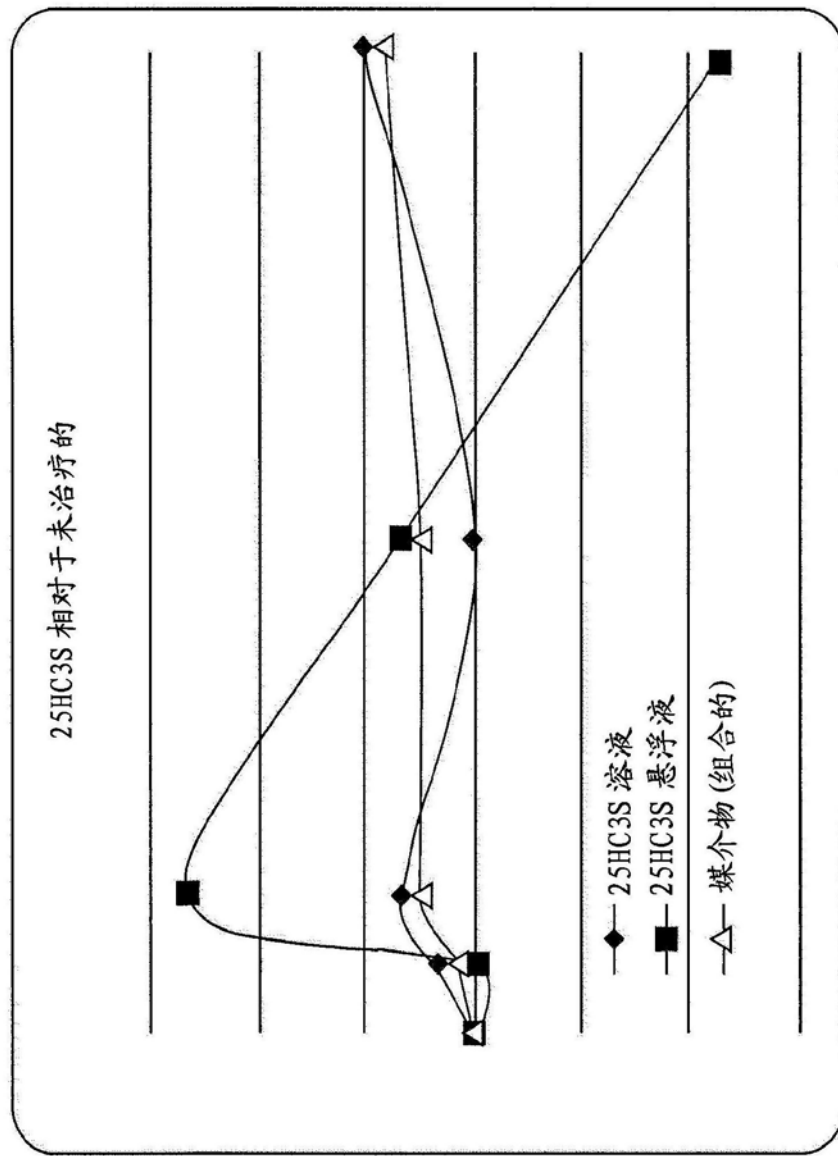


图5A

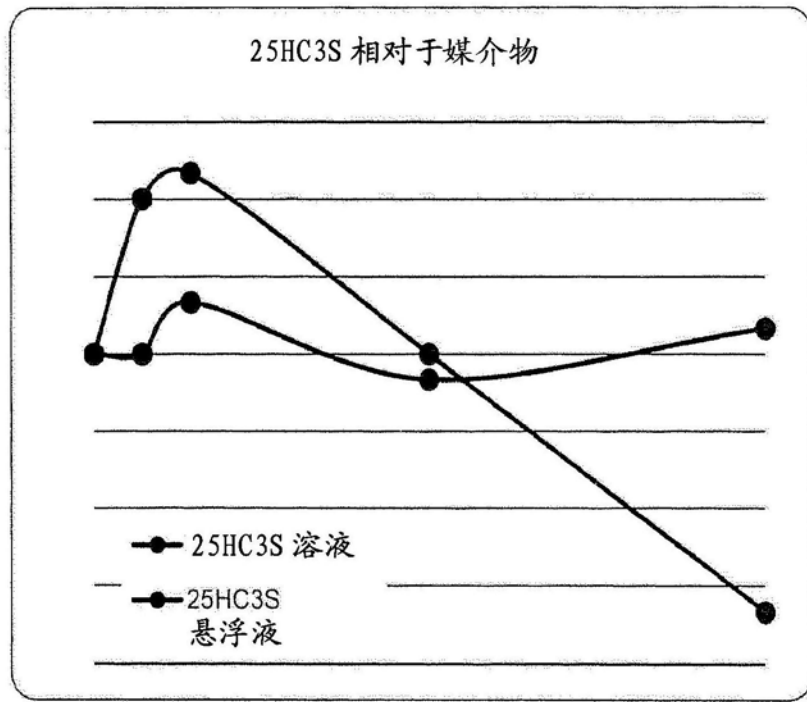


图5B

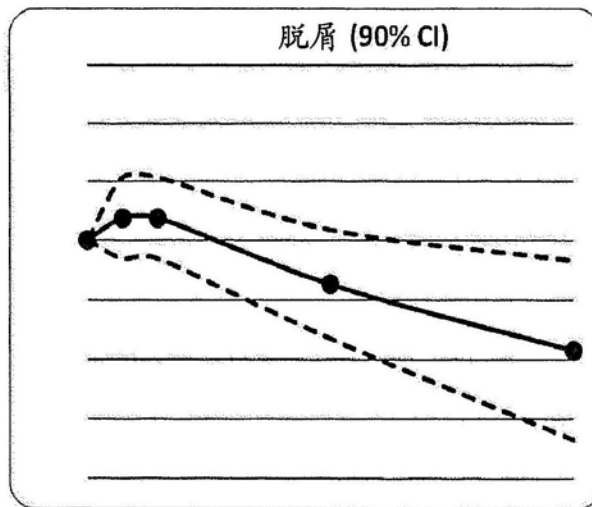


图6A

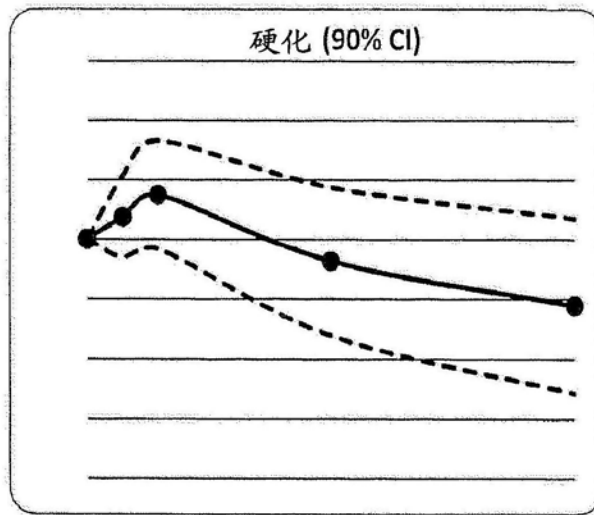


图6B

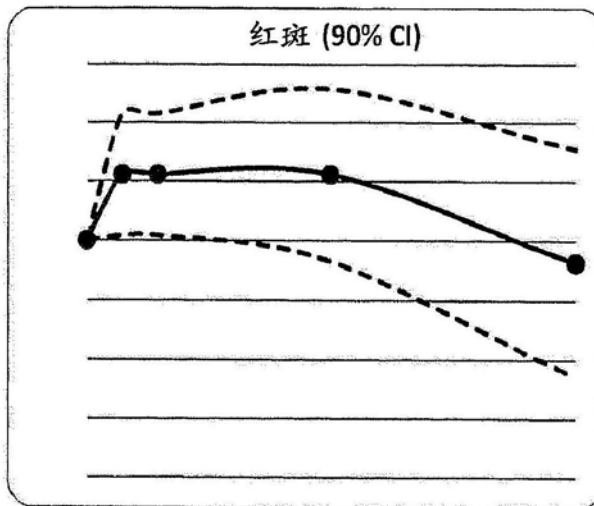


图6C

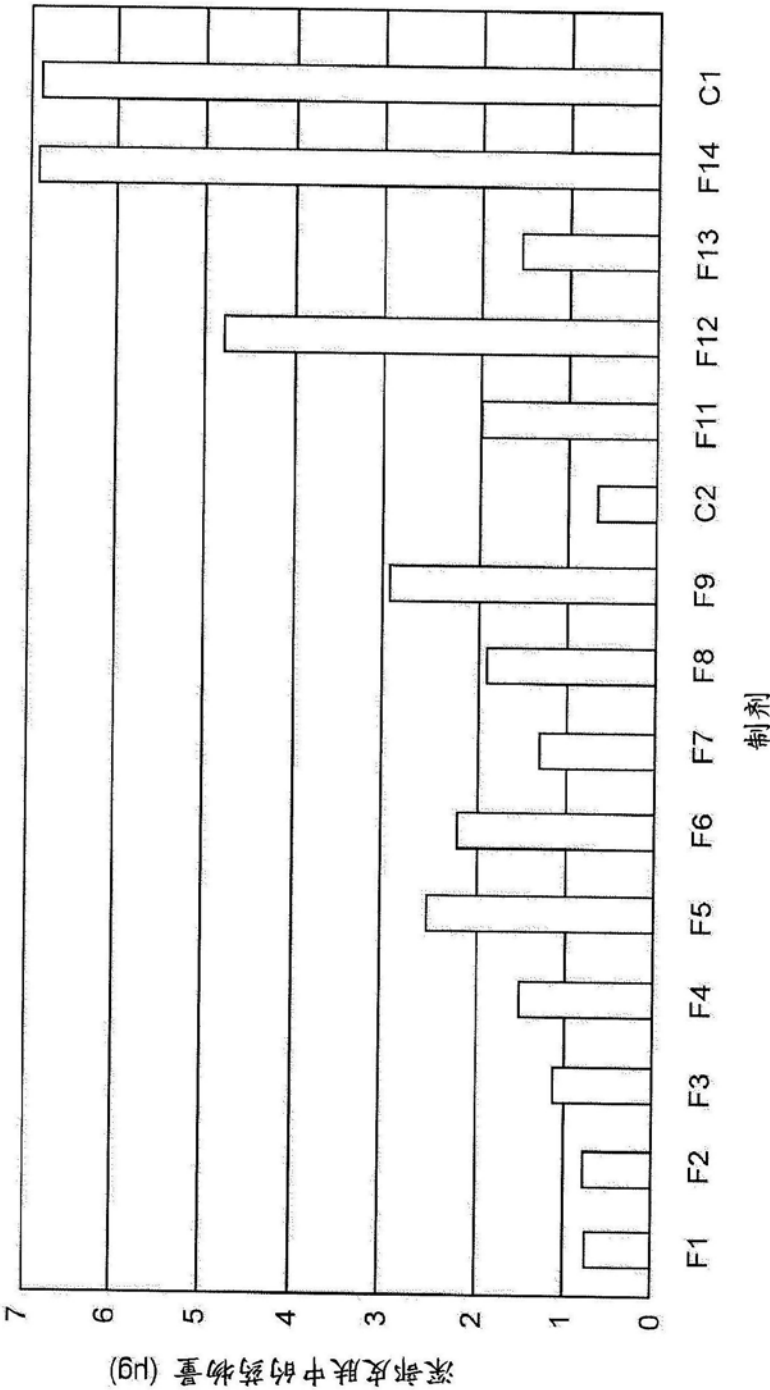


图7