发明名称
卡泊三醇非水凝胶

摘要
本发明揭示了一种用于局部传递卡泊三醇的组合物，该组合物包含：(a) 含量不超过1wt.%的卡泊三醇，(b) 乙醇，(c) 丙二醇，(d) 油酸，(e) 脂肪醇，和(f)甘油，(g) 含量为0-5wt.%的水，以上含量均以组合物总重量计。该组合物效高，毒性低，稳定，并能引导或加强活性药物向皮肤的传递，具有更高的治疗指数。本发明还涉及制造和使用上述组合物的方法。
1. 一种非水相体系的用于局部传递卡泊三醇的组合物，所述组合物包含：(a) 含量不超过1wt%的卡泊三醇，(b) 乙醇，(c) 丙二醇，(d) 油酸，(e) 羟丙基纤维素，(f) 甘油，(g) 含量为0-5wt%的水，以上含量均以组合物总重量计。

2. 一种非水相体系的用于局部传递卡泊三醇的组合物，所述组合物包含：(a) 含量不超过1wt%的卡泊三醇，(b) 乙醇，(c) 丙二醇，(d) 油酸，(e) 羟丙基纤维素，(f) 甘油，(g) PEG-2-6油醇醚，(i) 含量为0-5wt%的水，以上含量均以组合物总重量计。

3. 一种非水相体系的用于局部传递卡泊三醇的组合物，所述组合物包含：(a) 含量为0.00001-1.0wt%的卡泊三醇，(b) 含量为160wt%的乙醇，(c) 含量为5-60wt%的丙二醇，(d) 含量为0.1-10wt%的油酸，(e) 含量为0.1-10wt%的羟丙基纤维素，(f) 含量为5-60wt%的甘油，(g) 含量为0-10wt%的PEG-2-6油醇醚，(i) 含量为0-5wt%的水，以上含量均以组合物总重量计。

4. 根据权利要求1至3中任意一种的组合物，其特征在于所述组合物包含含量为0.0001-0.5wt%的卡泊三醇，该含量均以组合物总重量计。

5. 根据权利要求1至3中任意一种的组合物，其特征在于所述组合物包含含量为1-40wt%的乙醇，该含量均以组合物总重量计。

6. 根据权利要求1至3中任意一种的组合物，其特征在于所述组合物包含含量为10-50wt%的丙二醇，该含量均以组合物总重量计。

7. 根据权利要求1至3中任意一种的组合物，其特征在于所述组合物包含含量为0.1-5wt%的油酸，该含量均以组合物总重量计。

8. 根据权利要求1至3中任意一种的组合物，其特征在于所述组合物包含含量为0.5-5wt%的羟丙基纤维素，该含量均以组合物总重量计。

9. 根据权利要求1至3中任意一种的组合物，其特征在于所述组合物包含含量为5-50wt%的甘油，该含量均以组合物总重量计。

10. 根据权利要求1至3中任意一种的组合物，其特征在于所述组合物包含含量为0.1-6wt%的PEG-2-6油醇醚，该含量均以组合物总重量计。

11. 根据权利要求1至3中任意一种的组合物，其特征在于所述组合物水的含量为0-2wt%，该含量均以组合物总重量计。

12. 根据权利要求1至3中任意一种的组合物，其特征在于所述组合物还包括外观改善剂、pH调节剂、稳定剂、防腐剂、色素、香料、推进剂中的任意一种或它们的任意组合。

13. 根据权利要求12的组合物，其特征在于所述的外观改善剂自抗氧剂和/或螯合剂。

14. 根据权利要求13的组合物，其特征在于所述的抗氧剂选自硫代硫酸钠、抗坏血酸、棕榈酸抗坏血酸酯、丁基化羟基苯甲醚、丁基化羟基甲苯或生育酚，或以上所述的任意组合。

15. 根据权利要求12的组合物，其特征在于所述的螯合剂选自UV稳定剂。

16. 根据权利要求1至3中任意一种的组合物，其特征在于所述组合物还包括丁醇和/或丙醇。

17. 一种非水相体系的用于局部传递卡泊三醇的组合物，所述组合物包含：(a) 含量0.1-1wt%的卡泊三醇，(b) 0.02 wt%维生素C棕榈酸酯，(c) 20-25 wt%丙二醇，(d) 0.5 wt%油酸，(e) 2-3 wt%羟丙基纤维素，(f) 50 wt%甘油，(g) 加至总量100%的适量96%乙
醇，以上含量均以组合物总重量计。

18. 根据权利要求1至16中任意一种的组合物用于制造治疗患者寻常型银屑病的药物的用途。

19. 根据权利要求18的用途，其中，所述患者是人。
卡泊三醇非水凝胶

技术领域
【0001】 本发明涉及卡泊三醇的局部用非水皮肤制剂，它疗效高，毒性低，稳定，并能引导或加强活性药物向皮肤的传递，从而得到更高的治疗指数。本发明还涉及制造和使用上述组合物的方法。

技术背景
【0002】 卡泊三醇对光热敏感，极易溶于96%酒精，但极不溶于水（practically insoluble in water, freely soluble in ethanol, 96% per cent, slightly soluble in methylene chloride. It is sensitive to heat and light. EP5.3），已有软膏品种上市，如商品名为达力士等，其浓度为0.005%(w/w)，适用于寻常型银屑病（牛皮癣）。然而，卡泊三醇分子量为413（无水化合物），分子相对偏大，渗透力相对偏低，该软膏制剂渗透性能有待进一步提高。此外，软膏制剂通常不是均相体系，粘度过大，太过油腻，不易涂展或涂展时被手指或棉签等工具吸走量太多等等，不具有凝胶制剂的优势，如更好的释药性能，不油腻易清洗，可加入推进剂，施用方便等等。卡泊三醇结构式如下：

![卡泊三醇结构式](image)

【0003】卡泊三醇已在中国专利CN102342914A制成了固体脂质粒。然而，卡泊三醇制成固体脂质粒后，粒子半径将明显增大，脂溶性进一步增大，也许有利于提高皮肤脂质层的渗透，但却不利于向皮肤“水质层”地渗透，从而整体上影响其向皮肤特别是向病灶转移的速度，从而影响其皮肤生物利用度。此外，卡泊三醇制成固体脂质纳米粒后加入水性载体，制剂稳定性可能受到影响，如粒子聚集、出现沉淀等。再者，固体脂质纳米级制备工艺复杂，工艺重现性差，现阶段不具备大工业产生的技术与条件，难以实用推广。

【0004】显然，上述技术中的卡泊三醇制剂如释药性能、稳定性、药物透皮性能等性能有待进一步的提高。

【0005】因此，现实中需要一种性能更好的卡泊三醇制剂。

发明内容
【0007】本发明的目的就是提供一种性能更好的卡泊三醇制剂，更具地说就是提供一种下列性能部分或全部改善的卡泊三醇制剂，希望改善的部分或全部改善性能包括但不限于：释药性能、稳定性、药物透皮性能、安全性能、临床应用效率或治疗指数、体外均一性或单纯性。

【0008】基于上述目的，本发明提供了一种用于局部传递卡泊三醇的组合物，该组合物包
含：
(a) 含量不超过1 wt%的卡泊三醇，
(b) 丙二醇，
(c) 丙二醇，
(d) 油酸，
(e) 羟丙基纤维素，
(f) 甘油，
(g) 含量为0~5 wt%的水，以上含量均以组合物总重量计。
本发明另一方面提供向需要治疗的哺乳动物或人患者等动物局部传递卡泊三醇的方法。所述方法包括局部给予动物上述组合物。
本发明的组合物采用非水体系，更佳地采用(非水)均相体系，该体系具有更高的稳定性(如相对于水凝胶乳膏或软膏，具有更高的化学稳定性，主药不易降解；和/或更高的生物稳定性，不易长菌长霉，不易腐败，和/或更高的物理稳定性，不易相分离)及更高的应用效应。
本发明的组合物基本无水，但是，组合物可能含有与各组分一定量的结合水或其他水分，如加入96%乙醇作溶剂，其中含约4的水，通常，本发明组合物中的水少于组合物总重量的5 wt%，较佳地少于组合物总重量的2 wt%，更佳地少于组合物总重量的1 wt%。
本发明的组合物使用促进渗透系统包含(i) 油酸、(ii) 乙醇、(iii) 丙二醇和(iv) 羟丙基纤维素。本发明的这种促进渗透系统增加经皮和局部药物的传递而减少皮肤刺激，从而可达到药物传递水平高，但不引起不可接受的皮肤不良反应。
乙醇、丙二醇在本发明除了作渗透增强剂还兼作溶剂。具体说，丙二醇作羟丙基纤维素的溶剂。乙醇(或联合使用微量的水)作药物的溶剂和/或羟丙基纤维素。本发明的组合物包含乙醇约1%~60%(w/w)，较佳为含醇约1%~40%(w/w)，更佳为约5%~30%(w/w)，最佳5%~25%(w/w)；包含丙二醇约5%~60%(w/w)，较佳为约10%~50%(w/w)，更佳为约10%~40%(w/w)，最佳15%~35%(w/w)。
油酸在本说明书的组合物作膜流化剂或渗透增强剂。油酸(顺-9-十八烯酸)是一元不饱和脂肪酸。油酸能较大地减轻其它促渗透剂引起的刺激。值得注意的是，将油酸加到本发明的组合物中，不仅能明显地提高主药卡泊三醇透皮吸收，而且还能明显地减少这些制剂引起的皮肤刺激。令人的是，油酸与胶凝剂羟丙基纤维素和刺激缓解剂甘油合用，产生了皮肤刺激意外低的制剂。油酸在组合物中的量约为0.1%~10%(w/w)，较佳约为0.1%~5%(w/w)。
羟丙基纤维素在本发明作胶凝剂或增稠剂。含有该胶凝剂的制剂不不含胶凝剂或含其他胶凝剂的制剂皮肤刺激性低。试验表明，该胶凝剂使系统保持促进局部和经皮药物传递能力，而减轻局部或经皮施用所伴有的刺激性。这一发现是非常值得注意的，因为人们知道，包含低级醇会引起皮肤过早，因此确信不适于作施用于皮肤的化合物的溶剂。令人的是，包含了该胶凝剂和油酸比含有油醇或其他膜流化剂或渗透增强剂和其他胶凝剂的制剂刺激性低。组合物中该胶凝剂的量约为0.1%~10%(w/w)，较佳的是，组合物中该胶凝剂的量约为0.5%~5%(w/w)。更佳的是，组合物中该胶凝剂的量约为1%~3%(w/w)。
甘油在本发明作保湿剂并作刺激减轻剂。甘油在组合物中该胶凝剂的量约5-
说明书

60wt%，优选约5-50wt%，约10-40wt%更好，约15-40wt%最好。

【0024】本发明还可包含但不限于与醇类渗透增强剂相同或不同的醇，这类醇作辅助非水载体，包括但不限于异丁醇和异丙醇等。

【0025】本发明组合物可包含的其他成分包括但不限于：表面活性剂（润剂）、外观改善剂、pH调节剂、辅助增稠剂、色素、香料、稳定剂（如抗氧化剂、螯合剂、UV稳定剂）、防晒剂，以及推进剂，或任意上述的任意组合。

【0026】适用于本发明的表面活性剂（润剂）特别优选PEG-2-6油醇醚，PEG-2-6油醇醚较显著地促进或改善油酸的渗透增强、外观改善及润滑作用，此外还有提高稳定性的作用。EG-2-6油醇醚在组合物中该胶凝剂的量约0-10wt%，优选约0.1-6wt%；约0.5-3wt%更好。

【0027】适用于本发明的pH调节剂例如苹果酸、乳酸、柠檬酸、乙二酸、苯甲酸、抗坏血酸、或以上所述的任意组合，等等。

【0028】适用于本发明的抗氧化剂例如没食子酸丙酯、抗坏血酸、棕榈酸抗坏血酸酯、丁基化羟基苯甲醚（BHA）、丁基化丁基苯甲醚（BHT）、维生素E或例如α生育酚的生育酚，或以上所述的任意组合，等等。

【0029】本发明组合物中各组分的含量就是足以实现该组分功用的量，例如，渗透增强剂的量一般即渗透增强有效量。较好的是，以组合物总重为100份，组合物含组分（a）卡泊三醇的含量约0.00001-1.0wt%（优选约0.0001-0.5wt%，约0.001-0.1wt%更好，约0.001-0.01wt%最好），含约1-60wt%组分（b）乙醇（优选约1-40wt%，约5-30wt%更好，约5-25wt%最好），含约5-60wt%组分（c）丙二醇（优选约10-50wt%，约10-40wt%更好，约15-35wt%最好），含组分（d）油酸在组合物中的量约为0.1%-10%（w/w）（较佳约为0.1%-5%（w/w）），含组分（e）羟丙基纤维素约0.1-10wt%（优选约0.5-5wt%，约1-3wt%更好，约1-2wt%最好），含组分（f）甘油约5-60wt%（优选约5-50wt%，约10-40wt%更好，约15-40wt%最好），组分（g）水的含量约0-5wt%（优选约0-2wt%，约0-1wt%最好），含表面活性剂（润剂）、渗透增强剂、外观改善剂、稳定剂或防腐剂等分别约0-10wt%（优选约0-6wt%，约0-3wt%更好），含pH调节剂共约0-2wt%，含抗氧化剂约0-2wt%，含色素、香料、辅助增稠剂分别约0-5wt%，含辅助非水载体、推进剂分别约0-80wt%（优选约0-60wt%，约0-50wt%更好，约0-40wt%最好）。

【0030】可于一主体内将乙醇（或联合使用微量化的小水，如96%乙醇）、丙二醇（渗透增强剂/溶剂）、甘油、油酸或及辅助非水载体等混合均匀，制备本发明的组合物；然后加入药物及致敏剂及增稠剂，混合均匀。或者，用丙二醇溶解羟丙基纤维素，用乙醇（或联合使用微量化的小水，如96%乙醇）溶解药物卡泊三醇，二者与甘油、油酸混合至匀。必要时加入表面活性剂、渗透增强剂、润剂、外观改善剂、pH调节剂、辅助增稠剂、色素、香料、稳定剂、防腐剂、推进剂等，混合均匀。然后，包装最终产物。

【0031】工业实用性

【0032】本发明涉及的组合物与以往相关的组合物或制剂相比，具有下列部分或全部优势：

【0033】1）更好的释药性能，更好的生物利用度；

【0034】2）更好的稳定性，可更长久地保持体系均一性或单相性；

6
3) 更好的药物透皮性能，更好的使用效果；
4) 更好的安全性，更低的刺激性。
5) 更高的治疗指数。

优选实施例
以下实施例说明本发明，但不限制本发明。若非另作说明，所有含量皆基于组合物总重的百分数。

实施例1

<table>
<thead>
<tr>
<th>组分</th>
<th>wt%</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>卡泊三醇</td>
<td>0.1-1</td>
</tr>
<tr>
<td>三乙醇</td>
<td>20-25</td>
</tr>
<tr>
<td>羟丙基纤维素</td>
<td>2.0-3.0</td>
</tr>
<tr>
<td>甘油</td>
<td>50</td>
</tr>
<tr>
<td>油酸</td>
<td>0.5</td>
</tr>
<tr>
<td>Ascorbyl Palmitate</td>
<td>0.02</td>
</tr>
<tr>
<td>96%乙醇</td>
<td>适量</td>
</tr>
</tbody>
</table>

总计：100

对照例1
主药卡泊三醇、甘油、Ascorbyl Palmitate、油酸及羟丙基纤维素用量（丙二醇、96%乙醇取消，不加入）与实施例1相同，卡泊三醇用中国专利CN102342914A中的方法制成固体脂质纳米粒，然后加入羟丙基纤维素水凝胶中，加入甘油、Ascorbyl Palmitate、油酸，最后用水补足全量100wt%，混匀。

实施例2

<table>
<thead>
<tr>
<th>组分</th>
<th>wt%</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>卡泊三醇</td>
<td>0.005</td>
</tr>
<tr>
<td>丙二醇</td>
<td>35</td>
</tr>
<tr>
<td>羟丙基纤维素</td>
<td>2.0-4.0</td>
</tr>
<tr>
<td>甘油</td>
<td>40</td>
</tr>
<tr>
<td>PEG-2油醇格</td>
<td>3</td>
</tr>
<tr>
<td>油酸</td>
<td>3</td>
</tr>
<tr>
<td>96%乙醇</td>
<td>适量</td>
</tr>
</tbody>
</table>

总计：100

对照例2-1
### 组分 wt%

<p>| | |</p>
<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th></th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>卡泊三醇</td>
<td>0.005</td>
</tr>
<tr>
<td>丙二醇</td>
<td>35</td>
</tr>
<tr>
<td>羟丙基纤维素</td>
<td>2.0–4.0</td>
</tr>
<tr>
<td>甘油</td>
<td>40</td>
</tr>
<tr>
<td>油酸</td>
<td>3</td>
</tr>
<tr>
<td>96%乙醇（加至100）</td>
<td>适量</td>
</tr>
<tr>
<td>总计</td>
<td>100</td>
</tr>
</tbody>
</table>

#### [0048] 对照例2-2

<table>
<thead>
<tr>
<th>组分</th>
<th>wt%</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>卡泊三醇</td>
<td>0.005</td>
</tr>
<tr>
<td>丙二醇</td>
<td>35</td>
</tr>
<tr>
<td>羟丙基纤维素</td>
<td>2.0–4.0</td>
</tr>
<tr>
<td>甘油</td>
<td>40</td>
</tr>
<tr>
<td>PEG-2油醇醚</td>
<td>3</td>
</tr>
<tr>
<td>96%乙醇（加至100）</td>
<td>适量</td>
</tr>
<tr>
<td>总计</td>
<td>100</td>
</tr>
</tbody>
</table>

#### [0050] 对照例2-3

#### [0051] 采用卡泊三醇上市软膏，商品名为达力士。

#### [0052] 实施例3

<table>
<thead>
<tr>
<th>组分</th>
<th>wt%</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>卡泊三醇</td>
<td>0.005</td>
</tr>
<tr>
<td>丙二醇</td>
<td>60</td>
</tr>
<tr>
<td>羟丙基纤维素</td>
<td>7.0–10.0</td>
</tr>
<tr>
<td>甘油</td>
<td>20.0</td>
</tr>
<tr>
<td>PEG-4油醇醚</td>
<td>2.0–4.0</td>
</tr>
<tr>
<td>油酸</td>
<td>1.0–2.0</td>
</tr>
<tr>
<td>Alpha tocopherol</td>
<td>0.1</td>
</tr>
<tr>
<td>96%乙醇（加至100）</td>
<td>适量</td>
</tr>
<tr>
<td>总计</td>
<td>100</td>
</tr>
</tbody>
</table>

#### [0054] 对照例3

#### [0055] 主药卡泊三醇、羟丙基纤维素、甘油、PEG-4油醇醚及Alpha tocopherol用量（丙二醇、96%乙醇及油酸取消，不加入）与实施例3相同，卡泊三醇用中国专利CN102342914A中的方法制成了固体脂质粒，然后加入羟丙基纤维素水凝胶中，再加入甘油、PEG-4油醇醚、Alpha tocopherol，最后用水补足全量100 wt%，混匀。

#### [0056] 实施例4
### 说明书记

<table>
<thead>
<tr>
<th>组分</th>
<th>wt%</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>卡泊三醇</td>
<td>0.005</td>
</tr>
<tr>
<td>推进剂地 F12/F114 (6：4)</td>
<td>20</td>
</tr>
</tbody>
</table>

#### [0057]丙二醇
- 25

#### [0058]羟丙基纤维素
- 3.0–4.0

#### [0058]甘油
- 20

#### [0058]油酸
- 8.0

#### [0058]乙醇（加至 100）
- 适量

#### [0059]总计
- 100

#### [0060]对照例4
- 采用卡泊三醇上市软膏，商品名为达力士。

#### [0061]实施例5

<table>
<thead>
<tr>
<th>组分</th>
<th>wt%</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>卡泊三醇</td>
<td>0.005–0.1</td>
</tr>
<tr>
<td>丙二醇</td>
<td>30</td>
</tr>
<tr>
<td>羟丙基纤维素</td>
<td>5.0–6.0</td>
</tr>
<tr>
<td>甘油</td>
<td>30</td>
</tr>
<tr>
<td>PEG-2 油醇醚</td>
<td>3.0–5.0</td>
</tr>
<tr>
<td>油酸</td>
<td>2</td>
</tr>
</tbody>
</table>

#### [0062]96%乙醇（加至 100）
- 适量

#### [0063]总计
- 100

#### [0064]对照例5-1

<table>
<thead>
<tr>
<th>组分</th>
<th>wt%</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>卡泊三醇</td>
<td>0.005–0.1</td>
</tr>
<tr>
<td>丙二醇</td>
<td>30</td>
</tr>
<tr>
<td>羟丙基纤维素</td>
<td>5.0–6.0</td>
</tr>
</tbody>
</table>

#### [0065]96%乙醇
- 适量

#### [0066]总计
- 100

#### [0065]对照例5-2
- 主药卡泊三醇、甘油、羟丙基纤维素及PEG-2油醇醚用量（丙二醇、96%乙醇及油酸取消，不加入）与实施例1相同，卡泊三醇用中国专利CN102342914A中的方法制成了固体脂质纳米粒，然后加入羟丙基纤维素水凝胶中，加入甘油，最后用水补足总量100wt%，混匀。

#### [0067]实施例6
说明 书

<table>
<thead>
<tr>
<th>组分</th>
<th>wt%</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>卡泊三醇</td>
<td>0.005</td>
</tr>
<tr>
<td>推进剂异丁烷</td>
<td>20</td>
</tr>
<tr>
<td>丙二醇</td>
<td>20</td>
</tr>
<tr>
<td>羟丙基纤维素</td>
<td>2.0~3.0</td>
</tr>
<tr>
<td>甘油</td>
<td>45</td>
</tr>
<tr>
<td>油酸</td>
<td>5</td>
</tr>
<tr>
<td>96%乙醇 (加至100)</td>
<td>适量</td>
</tr>
<tr>
<td>总计</td>
<td>100</td>
</tr>
</tbody>
</table>

对照例6-1

<table>
<thead>
<tr>
<th>组分</th>
<th>wt%</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>卡泊三醇</td>
<td>0.005</td>
</tr>
<tr>
<td>推进剂异丁烷</td>
<td>20</td>
</tr>
<tr>
<td>丙二醇</td>
<td>20</td>
</tr>
<tr>
<td>羟丙基纤维素</td>
<td>2.0~3.0</td>
</tr>
<tr>
<td>甘油</td>
<td>45</td>
</tr>
<tr>
<td>96%乙醇 (加至100)</td>
<td>适量</td>
</tr>
<tr>
<td>总计</td>
<td>100</td>
</tr>
</tbody>
</table>

对照例6-2

采用卡泊三醇上市软膏，商品名为达力士。

测试例1：治疗斑块状银屑病的临床试验

1.2 临床试验60例年龄在18岁以上病情稳定的斑块状银屑病患者，入选患者随机分为卡泊三醇实施例组、卡泊三醇对照例组，各组为30例。入选病例在8周内未用系统使用过维A酸类药物、糖皮质激素及免疫抑制剂；4周内未使用过补骨脂素长波紫外线（PU-VA）；2周内未使用过中波紫外线（UVB）及其他局部治疗。

1.2 用药方法将实施例和其对照例适量药物均匀涂于或喷于患处，轻轻按摩，早晚各用药1次，疗程12周。

1.3 随访观察在为期8周的治疗中，开始2周每周随访1次，以后每2周随访1次。每次均选择同一靶损害的上肢、下肢或躯干某一部为观察对象。根据皮损范围、红斑、鳞屑、瘙痒和体征的轻重程度进行疾病严重程度指数（PASI）评分，并比较治疗前后的评分以评价疗效。评分下降97%~100%者为痊愈或基本治愈；下降60%~96%者为显效；下降25%~59%者为有效；下降不足25%或升高者为无效。基本治愈率 = (基本治愈例数/合格病例数) ×100%，总有效率 = [基本治愈例数+显效例数] / 合格病例数] ×100%。

1.4 安全性评价记录整个疗程中与药物有关的不良反应。

1.5 临床学方法采用t检验、x²检验。
### 说明 书

[0081] 2 结果

[0082] 2.1 临床疗效比较二组间在疗程中PASI评分，实施例组基治愈率及总有效率均高于其对照例组，临床效应更好，结果见表1:

[0083] 表1 实施例组与对照例组有效率的比较(n, %)

<table>
<thead>
<tr>
<th>组别</th>
<th>n</th>
<th>基治愈</th>
<th>显效</th>
<th>有效</th>
<th>无效</th>
<th>总有效率</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>实施例 2</td>
<td>30</td>
<td>16（53%）</td>
<td>12</td>
<td>2</td>
<td>0</td>
<td>28（93%）</td>
</tr>
<tr>
<td>对照例 2-1</td>
<td>30</td>
<td>11（37%）</td>
<td>12</td>
<td>7</td>
<td>0</td>
<td>23（77%）</td>
</tr>
<tr>
<td>对照例 2-1</td>
<td>30</td>
<td>10（33%）</td>
<td>9</td>
<td>11</td>
<td>0</td>
<td>19（63%）</td>
</tr>
<tr>
<td>实施例 3</td>
<td>30</td>
<td>15（50%）</td>
<td>12</td>
<td>3</td>
<td>0</td>
<td>27（90%）</td>
</tr>
<tr>
<td>对照例 3</td>
<td>30</td>
<td>5（17%）</td>
<td>11</td>
<td>10</td>
<td>4</td>
<td>16（53%）</td>
</tr>
<tr>
<td>实施例 4</td>
<td>30</td>
<td>13（43%）</td>
<td>13</td>
<td>4</td>
<td>0</td>
<td>26（87%）</td>
</tr>
<tr>
<td>对照例 4</td>
<td>30</td>
<td>6（20%）</td>
<td>11</td>
<td>13</td>
<td>0</td>
<td>17（57%）</td>
</tr>
<tr>
<td>实施例 5（主药含量为0.005%）</td>
<td>30</td>
<td>17（53%）</td>
<td>12</td>
<td>1</td>
<td>0</td>
<td>29（97%）</td>
</tr>
<tr>
<td>对照例 5-1（主药含量为0.005%）</td>
<td>30</td>
<td>11（37%）</td>
<td>11</td>
<td>8</td>
<td>0</td>
<td>22（73%）</td>
</tr>
<tr>
<td>对照例 5-2（主药含量为0.005%）</td>
<td>30</td>
<td>5（17%）</td>
<td>8</td>
<td>11</td>
<td>6</td>
<td>13（43%）</td>
</tr>
<tr>
<td>实施例 6</td>
<td>30</td>
<td>12（40%）</td>
<td>13</td>
<td>5</td>
<td>0</td>
<td>25（87%）</td>
</tr>
<tr>
<td>对照例 6-1</td>
<td>30</td>
<td>8（27%）</td>
<td>10</td>
<td>12</td>
<td>0</td>
<td>18（63%）</td>
</tr>
<tr>
<td>对照例 6-2</td>
<td>30</td>
<td>7（23%）</td>
<td>9</td>
<td>14</td>
<td>0</td>
<td>16（53%）</td>
</tr>
</tbody>
</table>

[0085] 2.2 不良反应在8周的临床试验观察中，所有实施例组发生局部红、痒等不良反应情况相当。

[0086] 对照例组发生局部红、痒等不良反应情况也五者间相当。部分不良反应实情如下：

[0087] 实施例2组有3例发生局部红、痒等不良反应；1例4周后消退，另2例2周后缓解，3周后消退。对照例2组4例局部发生红斑、痒等刺激症状，2例2周后消退。
实施例3组有4例发生局部红、痒等不良反应，另2例2周后消退。对照例3组5例局部发生红斑、痒等刺激症状，1例2周后消退，2例3周后消退，2例4周后消退。

结果显示，实施例与其对照例刺激性相当。

测试例2，引导和增强药物向皮肤传递的测定

用实施例和其对照例在人皮皮肤上进行Frazz池扩散研究，测定药物的皮肤生物利用度，结果见表2。

表2 药物向皮肤传递的测定结果

<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th>表皮</th>
<th>真皮</th>
<th>接收液</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>实施例2</td>
<td>6.73±1.84</td>
<td>3.82±1.72</td>
<td>1.14±0.982</td>
</tr>
<tr>
<td>对照例2-1</td>
<td>3.57±1.42</td>
<td>1.96±0.91</td>
<td>1.05±2.58</td>
</tr>
<tr>
<td>对照例2-2</td>
<td>2.87±1.42</td>
<td>1.11±0.91</td>
<td>0.85±2.58</td>
</tr>
<tr>
<td>对照例2-3</td>
<td>1.52±1.24</td>
<td>0.942±0.957</td>
<td>4.57±2.78</td>
</tr>
<tr>
<td>实施例3</td>
<td>5.23±1.67</td>
<td>3.52±1.52</td>
<td>1.21±0.725</td>
</tr>
<tr>
<td>对照例3</td>
<td>2.74±1.25</td>
<td>0.82±1.03</td>
<td>2.37±4.36</td>
</tr>
<tr>
<td>实施例4</td>
<td>4.67±1.86</td>
<td>2.95±1.35</td>
<td>0.935±0.856</td>
</tr>
<tr>
<td>对照例4</td>
<td>1.50±1.27</td>
<td>0.92±0.972</td>
<td>4.83±2.87</td>
</tr>
<tr>
<td>实施例5</td>
<td>6.32±2.79</td>
<td>4.13±1.97</td>
<td>0.991±0.937</td>
</tr>
<tr>
<td>对照例5-1(主药含量为0.005%)</td>
<td>3.77±1.85</td>
<td>1.98±1.24</td>
<td>0.878±0.793</td>
</tr>
<tr>
<td>对照例5-2(主药含量为0.005%)</td>
<td>1.25±1.22</td>
<td>0.683±1.21</td>
<td>2.85±3.47</td>
</tr>
<tr>
<td>实施例6</td>
<td>4.52±1.93</td>
<td>2.96±1.27</td>
<td>0.962±0.873</td>
</tr>
<tr>
<td>对照例6-1</td>
<td>2.64±1.37</td>
<td>1.28±0.969</td>
<td>1.21±2.38</td>
</tr>
<tr>
<td>对照例6-2</td>
<td>1.64±1.37</td>
<td>0.987±0.969</td>
<td>4.21±2.38</td>
</tr>
</tbody>
</table>

测试例3，组合物稳定性试验

对实施例和其对照例进行加速稳定性试验，用外观改变来评定组合物稳定性，结果见表3。

表3 40℃恒温贮藏试验结果
<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th>0月</th>
<th>1月</th>
<th>2月</th>
<th>3月</th>
<th>6月</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>实施例1</td>
<td>未见异常或变化</td>
<td>未见异常或变化</td>
<td>未见异常或变化</td>
<td>未见异常或变化，主药含量下降小于1%</td>
<td>未见异常或变化，主药含量下降小于2%</td>
</tr>
<tr>
<td>对照例1</td>
<td>少量小白点</td>
<td>较多量小白点 且有较大白点</td>
<td>多量小白点</td>
<td>多量小白点，出现沉淀，主药含量下降超过6%，有关物质</td>
<td>出现大量沉淀，主药含量下降超过10%，有关物质</td>
</tr>
<tr>
<td>实施例 2</td>
<td>未见异常或变化</td>
<td>未见异常或变化</td>
<td>未见异常或变化</td>
<td>未见异常或变化，主药含量下降小于 1%</td>
<td>未见异常或变化，主药含量下降小于 2%</td>
</tr>
<tr>
<td>------</td>
<td>----------------</td>
<td>----------------</td>
<td>----------------</td>
<td>-----------------------------------</td>
<td>-----------------------------------</td>
</tr>
<tr>
<td>对照例 2</td>
<td>未见异常或变化</td>
<td>未见异常或变化</td>
<td>未见异常或变化</td>
<td>未见异常或变化，主药含量下降约 3%</td>
<td>出现相分离现象，其他未见异常，主药含量下降约 6%，有关物质有增加</td>
</tr>
<tr>
<td>实施例 3</td>
<td>未见异常或变化</td>
<td>未见异常或变化</td>
<td>未见异常或变化</td>
<td>未见异常或变化，主药含量下降小于 1%</td>
<td>未见异常或变化，主药含量下降小于 2%</td>
</tr>
<tr>
<td>对照例 3</td>
<td>少量小白点</td>
<td>少量小白点</td>
<td>多量小白点</td>
<td>多量小白点且有较大白点，主药含量下降超 6%，有关物质增加明显</td>
<td>多量小白点，出现沉淀，主药含量下降超 10%，有关物质增加明显</td>
</tr>
<tr>
<td>实施例 6</td>
<td>未见异常或变化</td>
<td>未见异常或变化</td>
<td>未见异常或变化</td>
<td>未见异常或变化，主药含量下降小于 1%</td>
<td>未见异常或变化，主药含量下降小于 2%</td>
</tr>
<tr>
<td>对照例 6</td>
<td>未见异常或变化</td>
<td>未见异常或变化</td>
<td>未见异常或变化</td>
<td>未见异常或变化，主药含量下降约 3%</td>
<td>出现相分离现象，其他，未见异常或变化，主药含量下降约 6%，有关物质有增加</td>
</tr>
</tbody>
</table>

[0100] 25℃室温贮藏结果：

[0101] 实施例与对照例25℃室温贮藏2年，期间分3、6、12、18、24月观察外观变化，测定主
药含量及有关物质。其中，实施例及市售对照例外观、测定主药含量及有关物质等变化情况与40℃恒温贮藏试验结果基本相同，无明显区别。非市售对照例6-12月起外观，测定主药含量及有关物质等均明显发生变化，其情况与40℃恒温贮藏试验结果基本相同。更严重的是，1-3月间其发生菌变或腐败现象。

[0102] 以上结果表明，实施例组合物稳定性与优于对照例。特别说明，对照例2-1可当作本发明的实施例7，其对照例为对照例2-3，对照例5-1可当作本发明的实施例8，其对照例为对照例5-2。

[0104] 综合分析治疗斑块状银屑病的临床试验结果及药物向皮肤传递的测试，结果表明：

[0105] 1. 添加油酸的实施例相对于未添加油酸的对照例其药物的渗透率更高，具有更高的生物利用度，更高的效率或治疗指数；

[0106] 2. 添加PEG-2～6油醇醚的实施例相对于未添加PEG-2～6油醇醚的实施例或对照例，其药物的渗透率更高，具有更高的生物利用度，更高的效率或治疗指数，PEG-2～6油醇醚具有显著的渗透增强作用，与油酸有协同作用。

[0107] 附：参考文献

[0108] 本文参考引用了文中下列的各专利、出版物、专利申请和实验方法：

[0109] 1. 美国专利4,855,294。


[0111] 3. 国际专利申请WO92/18113。

[0112] 4. 美国专利5,654,293。

[0113] 5. EP专利公开0680328。

[0114] 6. 美国专利5,002,938。

[0115] 7. 美国专利5,110,809。