



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102711471 A

(43) 申请公布日 2012. 10. 03

(21) 申请号 201080048563. 8

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2010. 10. 19

A01N 43/50 (2006. 01)

A61P 17/00 (2006. 01)

(30) 优先权数据

61/254, 805 2009. 10. 26 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2012. 04. 26

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2010/053198 2010. 10. 19

(87) PCT申请的公布数据

W02011/053487 EN 2011. 05. 05

(71) 申请人 戈德玛制药股份公司

地址 瑞士洛桑

(72) 发明人 菲利普·安德烈斯

克里斯蒂安·勒舍

迈克尔·格雷贝尔

(74) 专利代理机构 北京康信知识产权代理有限

责任公司 11240

代理人 张英 宋春妮

权利要求书 2 页 说明书 7 页

(54) 发明名称

治疗或预防急性红斑的方法

(57) 摘要

要求了通过局部给予有效量的 α -肾上腺素能受体激动剂或其药学上可接受的盐, 治疗或预防需要其的人体内的急性红斑的方法。优选的 α -肾上腺素能受体激动剂为溴莫尼定。还要求了通过局部给予有效量的 α -肾上腺素能受体激动剂或其药学上可接受的盐, 来预防由急性红斑引起的继发性炎症的方法。

1. 一种治疗需要其的人体内的急性红斑的方法,所述方法包括将药学上可接受的组合物局部给予至人体中的急性红斑部位,所述组合物包括有效量的 α -肾上腺素能受体激动剂或其药学上可接受的盐。

2. 根据权利要求1所述的方法,其中所述急性红斑为突然出现的非持续性皮肤疾病,表现为短暂的皮肤发红。

3. 根据权利要求2所述的方法,其中所述急性红斑由晒伤、冻伤、烫伤、虫咬、物理过程、化学过程或其组合引起。

4. 根据权利要求3所述的方法,其中所述急性红斑由物理过程引起,所述物理过程选自激光射线、紫外线、射频、放射治疗、发光二极管和微晶磨皮治疗组成的组。

5. 根据权利要求3所述的方法,其中所述急性红斑由化学过程引起,所述化学过程选自化学剥离、对皮肤的药物治疗和化妆品的应用组成的组。

6. 根据权利要求5所述的方法,其中所述化学过程包括类维生素A的应用。

7. 根据权利要求3所述的方法,其中所述急性红斑由物理和化学过程引起,所述物理和化学过程选自晒黑、光动力学疗法及其组合组成的组。

8. 根据权利要求1所述的方法,其中所述 α -肾上腺素能受体激动剂为 α -1 肾上腺素能受体激动剂或其药学上可接受的盐。

9. 根据权利要求8所述的方法,其中所述 α -肾上腺素能受体激动剂为选择性 α -1 肾上腺素能受体激动剂或其药学上可接受的盐。

10. 根据权利要求9所述的方法,其中所述选择性 α -1 肾上腺素能受体激动剂选自羟甲唑啉、苯肾上腺素、甲氧胺和其药学上可接受的盐组成的组。

11. 根据权利要求10所述的方法,其中所述选择性 α -1 肾上腺素能受体激动剂为羟甲唑啉。

12. 根据权利要求1所述的方法,其中所述 α -肾上腺素能受体激动剂为 α -2 肾上腺素能受体激动剂或其药学上可接受的盐。

13. 根据权利要求12所述的方法,其中所述 α -肾上腺素能受体激动剂为选择性 α -2 肾上腺素能受体激动剂或其药学上可接受的盐。

14. 根据权利要求13所述的方法,其中所述选择性 α -2 肾上腺素能受体激动剂选自溴莫尼定、四氢唑啉、萘唑啉、丁苄唑啉、肾上腺素、去甲肾上腺素和其药学上可接受的盐组成的组。

15. 根据权利要求14所述的方法,其中所述选择性 α -2 肾上腺素能受体激动剂为溴莫尼定或其药学上可接受的盐。

16. 根据权利要求15所述的方法,其中所述选择性 α -2 肾上腺素能受体激动剂或其药学上可接受的盐为酒石酸溴莫尼定。

17. 根据权利要求15所述的方法,其中所述组合物中溴莫尼定的重量百分比至少为0.05%,至多为约5%。

18. 根据权利要求17所述的方法,其中所述组合物中溴莫尼定的重量百分比至少为0.07%,至多为0.7%。

19. 根据权利要求18所述的方法,其中所述组合物中溴莫尼定的重量百分比至少为0.1%,至多为0.6%。

20. 根据权利要求 1 所述的方法,其中所述急性红斑部位为面部、手臂、躯干或腿。

21. 根据权利要求 1 所述的方法,其中所述组合物包括由 α -肾上腺素能受体激动剂或其药学上可接受的盐组成的活性药物。

22. 一种治疗需要其的人体内的急性红斑的方法,所述方法包括将药学上可接受的组合物局部给予至人体中的急性红斑部位,所述组合物包括有效量的溴莫尼定或其药学上可接受的盐。

23. 一种预防需要其的人体内的急性红斑的方法,所述方法包括将药学上可接受的组合物局部给予至人体中预期的急性红斑部位,所述组合物包括有效量的 α -肾上腺素能受体激动剂或其药学上可接受的盐。

24. 根据权利要求 23 所述的方法,其中所述预期的急性红斑由暴露于晒伤、冻伤、烫伤、虫咬、物理过程、化学过程或其组合而引起。

25. 根据权利要求 24 所述的方法,其中在受到晒伤、冻伤、烫伤或虫咬、或经历物理过程或化学过程、或其组合之前或同时应用所述药学上可接受的组合物。

26. 一种预防需要其的人体内的急性红斑的方法,所述方法包括将药学上可接受的组合物局部给予至人体中预期的急性红斑部位,所述组合物包括有效量的溴莫尼定或其药学上可接受的盐。

27. 根据权利要求 26 所述的方法,其中所述预期的急性红斑由暴露于晒伤、冻伤、烫伤、虫咬、物理过程、化学过程或其组合而引起。

28. 根据权利要求 27 所述的方法,其中在受到晒伤、冻伤、烫伤或虫咬、或经历物理过程或化学过程、或其组合之前或同时应用所述药学上可接受的组合物。

29. 一种预防需要其的人体内的继发性炎症的方法,所述方法包括将包括有效量的溴莫尼定或其药学上可接受的盐的药学上可接受的组合物局部给予至预期的继发感染部位,其中所述继发性炎症由急性红斑引起。

治疗或预防急性红斑的方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于 2009 年 10 月 26 日提交的美国临时专利申请序号 61/254,805 的优先权。

背景技术

[0003] α -肾上腺素能受体激动剂如溴莫尼定用于治疗由酒渣鼻、炎性皮肤病变、毛细血管扩张和绝经引起的慢性持续性红斑。见以下美国专利和专利申请：美国专利号 7,439,241；美国序号 11/137,911；美国序号 12/545,638；美国序号 11/449,079；和美国序号 10/626,037。仍然需要预防和/或治疗短暂的、非持续形式的红斑即急性红斑并预防由急性红斑引起的继发炎症的组合物。

发明内容

[0004] 在一个实施方式中，本发明涉及治疗需要其的人体内的急性红斑的方法，所述方法包括将药学上可接受的组合物局部给予至人体中的急性红斑部位，所述组合物包括有效量的 α -肾上腺素能受体激动剂 (agonist) 或其药学上可接受的盐。

[0005] 优选地， α -肾上腺素能受体激动剂为 α -1 肾上腺素能受体激动剂或 α -2 肾上腺素能受体激动剂。更优选地， α -肾上腺素能受体激动剂为选择性 α -1 肾上腺素能受体激动剂或选择性 α -2 肾上腺素能受体激动剂。最优选地，选择性 α -2 肾上腺素能受体激动剂或其药学上可接受的盐为溴莫尼定或酒石酸溴莫尼定。羟甲唑啉也为优选的 α -肾上腺素能受体激动剂。

[0006] 在另一个实施方式中，本发明涉及预防需要其的人体内的急性红斑的方法，所述方法包括将药学上可接受的组合物局部给予至人体中预期的急性红斑部位，所述组合物包括有效量的 α -肾上腺素能受体激动剂或其药学上可接受的盐。优选地，药学上可接受的组合物包括有效量的溴莫尼定或其药学上可接受的盐。

[0007] 本发明还涉及预防需要其的人体内的继发性炎症的方法，所述方法包括将包括有效量的溴莫尼定或其药学上可接受的盐的药学上可接受的组合物局部给予至预期的继发感染部位，其中所述继发性炎症由急性红斑引起。

具体实施方式

[0008] 本发明涉及治疗需要其的人体内的急性红斑的方法。本文将急性红斑定义为由急性红斑的诱因导致的突然出现的皮肤发红，其为非持续性并且是短暂的。如果由急性红斑的诱因如下面列出的诱因导致其出现，发红为非持续性并且短暂的，在较短的时间内消失并且不会再次出现，除非人经受相同急性红斑诱因的第二次发作，或经受不同的诱因。急性红斑存在的短时间期取决于急性红斑的诱因，并可由本领域普通技术人员确定。时间可为数小时、数日、或可能为数周。例如，蚊虫叮咬可引起持续 3 或 4 日的急性红斑。

[0009] 急性红斑的非持续性和短暂的性质排除了与慢性炎症相关的红斑，如与酒渣鼻或

绝经相关的脸红。

[0010] 急性红斑有多种诱因。某些急性红斑的实例包括但不限于,晒伤、冻伤、烫伤、虫咬、物理过程和化学过程。例如,可诱导急性红斑的物理过程包括但不限于激光射线、紫外光、射频治疗、发光二极管治疗和微晶磨皮治疗。可诱导急性红斑的物理过程的另一个实例为用于癌症治疗的放射治疗。

[0011] 可诱导急性红斑的化学过程包括但不限于化学剥离、对皮肤的药物治疗、和化妆品的应用。例如,应用于皮肤的药物可导致刺激,表现为急性红斑。药物可包括能够刺激皮肤的活性成分如类维生素 A(类视色素)。

[0012] 急性红斑的诱因也可同时发生的任意上述诱因的组合。例如,物理和化学过程的组合也可诱导急性红斑,如可能发生在晒黑和光动力学疗法的过程中。

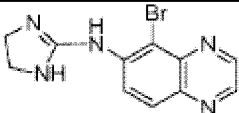
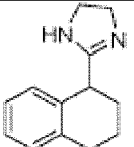
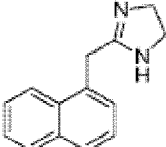
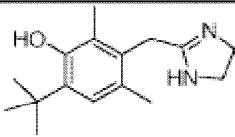
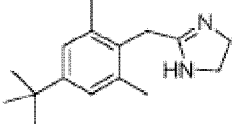
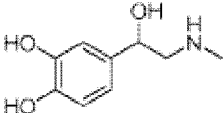
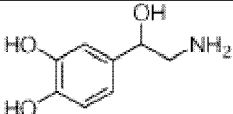
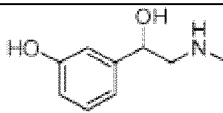
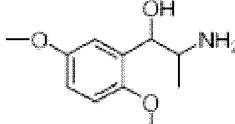
[0013] 治疗急性红斑的方法包括以足以减轻发红的量将药学上可接受的组合物局部给予至人体中急性红斑部位,所述组合物包括 α -肾上腺素能受体激动剂或其药学上可接受的盐。

[0014] α -肾上腺素能受体激动剂是本领域公知的。在一个优选的实施方式中, α -肾上腺素能受体激动剂可为 α -1 或 α -2 肾上腺素能受体激动剂。本发明所包括的 α -肾上腺素能受体激动剂可能会显示或不显示对 α -1 或 α -2 肾上腺素能受体的选择性。例如,可认为某些是 α -1 和 α -2 肾上腺素能受体激动剂。更优选地, α -肾上腺素能受体激动剂可为选择性 α -1 或选择性 α -2 肾上腺素能受体激动剂。

[0015] 选择性 α -1 肾上腺素能受体激动剂的实例包括羟甲唑啉、苯肾上腺素(去氧肾上腺素)和甲氧胺。选择性 α -2 肾上腺素能受体激动剂的实例包括溴莫尼定、四氢唑啉、萘唑啉(萘甲唑啉)、丁苄唑啉、肾上腺素和去甲肾上腺素。

[0016] 某些选择性 α -1 和选择性 α -2 肾上腺素能受体激动剂的化学结构在下面示出。

[0017]

化学结构	名称
	(5-溴-喹啉-6-基)-(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)-胺（溴莫尼定）
	四氢咪啉
	蔡咪啉
	羟甲咪啉
	丁苳咪啉
	肾上腺素
	去甲肾上腺素
	苯肾上腺素
	甲氧胺

[0018] 本发明的优选实施方式为溴莫尼定及其药学上可接受的盐。优选地,组合物的活性成分为酒石酸溴莫尼定。羟甲咪啉及其药学上可接受的盐也为本发明的优选实施方式。

[0019] 每种 α -肾上腺素能受体激动剂的药学上可接受的盐为本领域所熟知。药学上可接受的盐是指本发明所述化合物的盐,其可安全有效地局部应用(施加、涂敷, apply)于哺乳动物中并具有所需生物活性。药学上可接受的盐包括存在于本发明所述化合物中的酸性或碱性基团的盐。药学上可接受的酸加成盐包括但不限于盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硝酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、酸式磷酸盐、异烟酸盐、醋酸盐、乳酸盐、水杨酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、泛酸盐、酒石酸氢盐、抗坏血酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、龙胆酸盐、富马酸盐、葡萄糖酸盐、葡萄糖醛酸盐、蔗糖酸盐、甲酸盐、苯甲酸盐、谷氨酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐和扑酸盐(即 1,1'-亚甲基-二-(2-羟基-3-萘甲酸盐))。本发明的某些化合物可与各种氨基酸形成药学上可接受的盐。合适的碱盐包括但不限于铝

盐、钙盐、锂盐、镁盐、钾盐、钠盐、锌盐和二乙醇胺盐。BERGE 等, 66J. PHARM. SCI. 1-19 (1977) 讨论了药学上可接受的盐, 将其以引用方式并入本文。

[0020] 药学上可接受的组合物包括任意制剂, 其对于本发明所述化合物的局部递送是药学上可接受的。局部制剂的选择取决于几个因素, 包括待治疗或预防的症状的性质, 本发明特定化合物和其它所存在的赋形剂的理化性质、其在制剂中的稳定性、可用的制造设备和成本约束。

[0021] 将药学上可接受的组合物局部应用于人体内急性红斑的部位。急性红斑可发生在皮肤的任意部位, 如面部、手臂、躯干、或腿。例如, 由晒伤引起的急性红斑可引起面部、肩膀、腿和手臂发红。因此, 本发明所述组合物可应用于那些区域的皮肤。

[0022] 为了治疗急性红斑, 可以任何本领域熟知的常用方式将本发明所述的药学上可接受的组合物直接局部应用于患处。例如, 借助棉签或敷药棒应用组合物, 或用手指简单地将本发明所述制剂涂布于患处。

[0023] 应用于皮肤上的 α -肾上腺素能受体激动剂的量为可有效减轻由急性红斑引起的发红的任意量。在本发明所述局部制剂中, 应用于患病皮肤区域的最小量的 α -肾上腺素能受体激动剂通常约为 $0.0001\text{g}/\text{cm}^2$, 优选地约为 $0.001\text{g}/\text{cm}^2$ 的皮肤表面积。在本发明所述局部制剂中, 应用于患病皮肤区域的最大量的 α -肾上腺素能受体激动剂为约 $0.05\text{g}/\text{cm}^2$ 至约 $0.008\text{g}/\text{cm}^2$ 的皮肤表面积。通常, 在治疗期间推荐每日应用一至四次。

[0024] 训练有素的医学专业人员可根据本发明所述化合物的活性、特定局部制剂的性质、接受治疗的人的一般身体状况、以及所治疗或预防的急性红斑的严重程度, 来确定剂量及给药频率。

[0025] 通常, α -肾上腺素能受体激动剂或其药学上可接受的盐以制剂总重量的约 0.05% 至约 5% 的量存在于本发明所述制剂中, 优选地为制剂总重量的约 0.07% 至约 0.7% , 更优选地, 为制剂总重量的约 0.1% 至约 0.6% 。

[0026] 在一个实施方式中, 通过药学上可接受的局部载体将本发明所述化合物递送至皮肤患处。如本文所使用, 药学上可接受的局部载体为任意药学上可接受的制剂, 其可应用于皮肤表面以局部或经皮递送药物或药剂。药学上可接受的局部载体和本发明所述化合物的组合称为本发明所述的局部制剂。根据本领域熟知的方法, 通过将本发明所述化合物与局部载体混合来制备本发明所述的局部制剂, 例如标准参考文献提供的方法, 如 REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY 1577-1591, 1672-1673, 866-885 (Alfonso R. Gennaro ed. 19th ed. 1995); Ghosh, T. K. 等 TRANSDERMAL AND TOPICAL DRUG DELIVERY SYSTEMS (1997), 将两者以引用方式并入本文中。将来自美国专利号 7, 439, 241 的对含有 α -肾上腺素能受体激动剂的局部制剂的讨论以引用方式并入本文中。

[0027] 用于局部递送本发明所述化合物的局部载体可为本领域已知的用于局部给予药物的任意载体, 例如但不限于药学上可接受的溶剂, 如多元醇或水; 乳剂 (水包油或油包水乳剂), 如乳膏或乳液; 微乳; 凝胶剂; 软膏剂; 脂质体; 粉末剂; 和水溶液或混悬剂。优选的载体为凝胶和乳膏。

[0028] 在一个优选的实施方式中, 药学上可接受的组合物仅含有一种活性成分, 即有效量的一种 α -肾上腺素能受体激动剂或其药学上可接受的盐。在另一个优选的实施方式中, 药学上可接受的组合物可含有多于一种的活性成分, 其包括有效量的多于一种的

α -肾上腺素能受体激动剂或其药学上可接受的盐,或一种 α -肾上腺素能受体激动剂或其药学上可接受的盐和另一种药学活性成分。

[0029] 可能存在于本发明所述局部制剂中的其它药学活性成分或其药学上可接受的盐可包括,例如局部皮质类固醇和其它抗炎药物,如倍他米松、二氟拉松、安西奈德、氟轻松、莫米松、氢化可的松、泼尼松和去炎松;局部麻醉剂和镇痛剂,如樟脑、薄荷醇、利多卡因和地布卡因和普莫卡因;抗真菌剂,如环吡酮、氯二甲苯酚、三乙酸甘油酯、硫康唑、制霉菌素、十一烯酸、托萘酯、咪康唑、克霉唑、奥昔康唑、灰黄霉素、益康唑、酮康唑和两性霉素 B;抗生素和抗感染药,如莫匹罗星、红霉素、氯林可霉素、庆大霉素、多粘菌素、杆菌肽和磺胺嘧啶银;和防腐剂,如碘、聚维酮碘、苯扎氯铵、苯甲酸、氯己定、硝基呋喃、过氧化苯甲酰、过氧化氢、六氯酚、苯酚、间苯二酚和西吡氯铵。

[0030] 本发明所述制剂可与其它治疗和药物联合使用以提供更加有效的治疗或预防急性红斑和与其相关的症状。在优选的实施方式中,本发明所述局部制剂与熟知的用于治疗皮肤疾病的治疗方案和药物联合使用,如公开于 The Merck Manual 811-830 (Keryn A. G. Lane 等 eds. 17th ed. 2001) 的那些,将其内容以引用方式并入本文。

[0031] 本发明的另一个方面涉及通过将药学上可接受的组合物局部给予至预期的急性红斑部位来预防需要其的人体内的急性红斑的方法,所述组合物包括有效量的 α -肾上腺素能受体激动剂或其药学上可接受的盐。急性红斑可由任意上述诱因诱导,如暴露于晒伤、冻伤、烫伤、虫咬、物理过程、化学过程或其组合。

[0032] 急性红斑的预期部位根据急性红斑的诱因而有所不同。例如,晴天在户外的人可将组合物用于身体的暴露区域,如面部、肩膀、手臂和腿。在另一个实例中,对蚊虫叮咬敏感的人在夜间外出时可将组合物用于其面部、腿和手臂。

[0033] 可在诱导同时或诱导后的任意适当时间将药学上可接受的组合物应用于急性红斑的预期部位。例如,在患者经历微晶磨皮过程、射频治疗、发光二极管治疗等之前数日或数小时,可将药学上可接受的组合物一次或多次应用于患者面部。组合物的给予有助于预防急性红斑。

[0034] 本发明的另一个方面涉及预防需要其的人体内的继发性炎症的方法,所述方法包括将药学上可接受的组合物局部给予至预期的继发感染部位,其中所述组合物包括有效量的溴莫尼定或其药学上可接受的盐。

[0035] 继发性炎症定义为由急性红斑引起的炎症。例如,导致急性红斑的物理和化学过程也可导致组织损伤并引发炎症,尤其是未得到治疗时。预期的继发性炎症部位为急性红斑存在或曾经存在的位置。组合物的给予有助于预防继发性炎症。

[0036] 实施例

[0037] 实施例 1

[0038] 溴莫尼定 (5- 溴喹喔啉 -6- 基)-(4,5- 二氢 -1H- 咪唑 -2- 基)- 胺的合成

[0039] 向搅拌下的 6- 氨基 -5- 溴喹喔啉氢溴酸 (10g) 的蒸馏水 (150ml) 溶液中加入硫光气 (3ml)。室温下搅拌溶液两小时,通过过滤收集所产生的沉淀,用水洗涤并干燥,得到 5- 溴 -6- 异硫氰酰基 - 喹喔啉。

[0040] 将 5- 溴 -6- 异硫氰酰基 - 喹喔啉 (3.5g) 直接溶于苯 (400ml) 并逐滴加入至搅拌均匀的乙二胺 (15g) 的苯 (50ml) 溶液中。约两小时的时间期内,分开的下层为油。倒

出上层的苯并使用二乙醚洗涤油,并溶于甲醇中(500ml)。回流甲醇溶液直到停止形成硫化氢。在真空下将甲醇溶液浓缩至体积约为 100ml 并出现黄色固体沉淀。通过过滤收集沉淀并在甲醇中重结晶,得到(5-溴-喹喔啉-6-基)-(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)-胺:m. p. 250-251°C。

[0041] 实施例 2

[0042] 酒石酸溴莫尼定 5-溴-6-(2-咪唑啉烯氨基)喹喔啉 L-酒石酸盐的合成

[0043] 可通过在溴莫尼定的甲醇水溶液中加入(L)-(+)-酒石酸来合成溴莫尼定的酒石酸盐。可从溶液中分离出酒石酸溴莫尼定。

[0044] 实施例 3

[0045] 凝胶配方

[0046]

成分	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%
苯氧乙醇	0.4%
甘油	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
总量	100%

[0047] 实施例 4

[0048] 乳膏配方

[0049]

成分	重量百分比
酒石酸溴莫尼定	0.18%
苯氧乙醇	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%
丁基羟基甲苯	0.05%
PEG-300	4.0%
PEG-6 硬脂酸酯（和）硬脂酸乙二醇酯（和）PEG-32 硬脂酸酯	7.5%
十八十六醇	4.0%
辛酸癸酸甘油三酯	7.0%
二异丙基己二酸	7.0%
油醇	7.0%
羊毛脂 USP	2.0%
鲸蜡硬脂醇聚醚-6（和）硬脂醇	2.0%
鲸蜡硬脂醇聚醚-25	2.0%
酒石酸	0.001%
去离子水	56.209%
总量	100%

。