

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 01809347.7

[51] Int. Cl.

A61K 31/05 (2006.01)
A61K 31/122 (2006.01)
A61K 9/06 (2006.01)
A61K 9/107 (2006.01)
A61K 8/00 (2006.01)
A61K 8/34 (2006.01)

[45] 授权公告日 2009年6月17日

[11] 授权公告号 CN 100500140C

[51] Int. Cl. (续)

A61K 8/35 (2006.01)
A61Q 17/00 (2006.01)
A61P 37/08 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61P 17/02 (2006.01)
A61P 17/04 (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01)
A61P 17/08 (2006.01)

[22] 申请日 2001.5.9 [21] 申请号 01809347.7

[30] 优先权

[32] 2000.5.9 [33] JP [31] 135568/00

[86] 国际申请 PCT/JP2001/003863 2001.5.9

[87] 国际公布 WO2001/085156 日 2001.11.15

[85] 进入国家阶段日期 2002.11.11

[73] 专利权人 钟渊化学工业株式会社

地址 日本大阪府

[72] 发明人 藤井健志 川边泰三 细江和典
日高隆义

[56] 参考文献

JP61027914A 1986.2.7
JP58180410A 1983.10.21
JP2059519A 1990.2.28
US6048886A 2000.4.11
JP59013719A 1984.1.24
CN1226823A 1999.8.25

审查员 楼杜鹃

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司
代理人 陈剑华

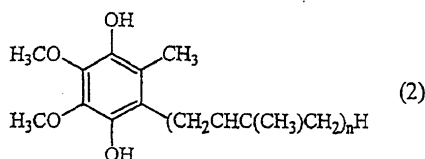
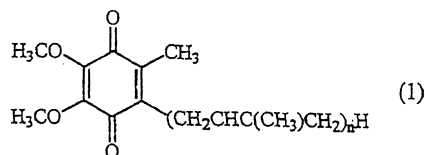
权利要求书 2 页 说明书 14 页 附图 1 页

[54] 发明名称

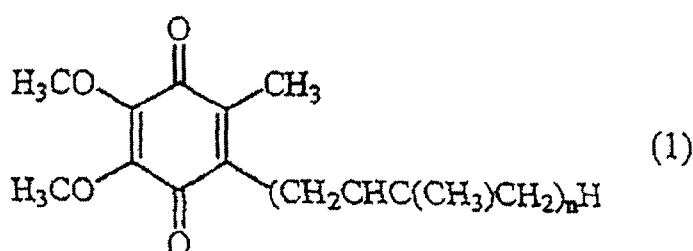
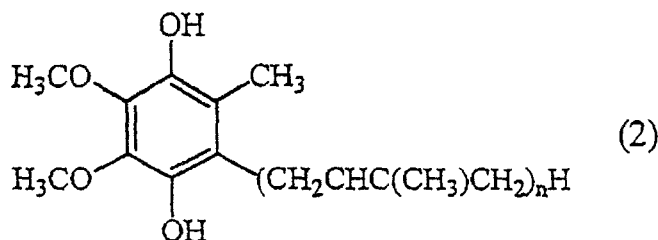
含有作为活性成分的辅酶 Q 的皮肤组合物

[57] 摘要

本发明涉及一种皮肤涂敷用组合物，该组合物含有作为活性成分的下式(1)表示的氧化型辅酶 Q，和/或下式(2)表示的还原型辅酶 Q：式(1)中的 n 表示 1-12 的整数；式(2)中的 n 表示 1-12 的整数；氧化型辅酶 Q 和还原型辅酶 Q 的总含量占该组合物的总量的 0.01-99 重量%。本发明还提供一种皮肤病治疗组合物、化妆用组合物、皮肤健康护理组合物和浴盐组合物，每种组合物含有上述皮肤涂敷用组合物。本发明还提供一种治疗皮肤病的方法，该方法包括给皮肤病患者涂敷上述皮肤病治疗组合物，或者本发明提供一种治疗皮肤病的方法，它包括给皮肤病患者一起涂敷一种皮肤病治疗组合物和上述皮肤病治疗剂，该治疗剂是除式(1)表示的氧化型辅酶 Q 和式(2)表示的还原型辅酶 Q 以外的治疗剂。



1. 一种皮肤涂敷用组合物，该组合物包含作为活性成分的下式(2)表示的还原型辅酶 Q 和下式 (1) 表示的氧化型辅酶 Q 的混合物：



式 (2) 中的 n 表示 1-12 的整数，式 (1) 中的 n 表示 1-12 的整数；

其中，还原型辅酶 Q 和氧化型辅酶 Q 的总含量占该组合物的总量的 0.01-99 重量%，还原型辅酶 Q 占式 (1) 表示的氧化型辅酶 Q 和式 (2) 表示的还原型辅酶 Q 的总量的比例不少于 20 重量%。

2. 如权利要求 1 所述的皮肤涂敷用组合物，其特征在于，

所述还原型辅酶 Q 占式(1)表示的氧化型辅酶 Q 与式(2)表示的还原型辅酶 Q 的总量的比例不少于 40 重量%。

3. 如权利要求 1 所述的皮肤涂敷用组合物，其特征在于，所述还原型辅酶 Q 占式(1)表示的氧化型辅酶 Q 与式(2)表示的还原型辅酶 Q 的总量的比例不超过 95 重量%。

4. 如权利要求 1 所述的皮肤涂敷用组合物，其特征在于，式(1)表示的氧化型辅酶 Q 是氧化型辅酶 Q₁₀，式(2)表示的还原型辅酶 Q 是还原型辅酶 Q₁₀。

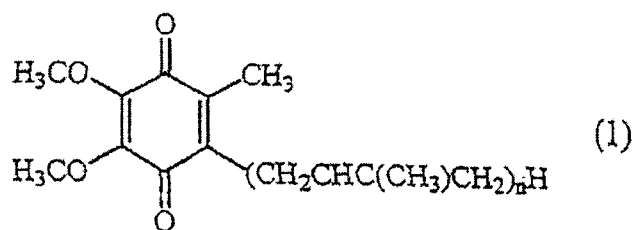
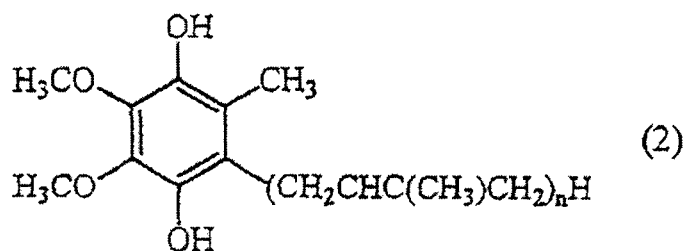
5. 如权利要求 1 所述的皮肤涂敷用组合物，其特征在于，它还含有强的松龙或他克莫司。

6. 一种化妆用组合物，它含有权利要求 1 所述的皮肤涂敷用组合物。

7. 一种皮肤健康护理组合物，它含有权利要求 1 所述的皮肤涂敷用组合物。

8. 一种浴盐组合物，它含有权利要求 1 所述的皮肤涂敷用组合物。

9. 下式 (2) 表示的还原型辅酶 Q 和下式 (1) 表示的氧化型辅酶 Q 的混合物在制备治疗特应性皮炎患者的特应性皮炎用的药剂中的用途：



式 (1) 中，n 代表 1-12 的整数；式 (2) 中，n 代表 1-12 的整数；

其中，还原型辅酶 Q 和氧化型辅酶 Q 的总含量占该药剂的总量的 0.01-99 重量%，还原型辅酶 Q 占式 (1) 表示的氧化型辅酶 Q 和式 (2) 表示的还原型辅酶 Q 的总量的比例不少于 20 重量%。

10. 如权利要求 9 所述的用途，其特征在于，所述药剂还含有强的松龙或他克莫司。

含有作为活性成分的辅酶 Q 的皮肤组合物

技术领域

本发明涉及皮肤涂敷用的组合物，它含有作为活性成分的辅酶 Q，本发明具体涉及用于治疗皮肤病的组合物、化妆组合物、皮肤健康护理组合物和浴盐组合物，以及使用该皮肤涂敷用的组合物治疗皮肤病的方法。

背景技术

辅酶 Q 是广泛分布在活有机体中(从细菌到哺乳动物)的生理学上必需的因子，它以活有机体的细胞中的线粒体电子传递系统的成分出现。辅酶 Q 通过在体内反复氧化和还原，起到电子传递系统中的载体成分的作用，还原型辅酶 Q 也是已知的抗氧化剂。在除了人以外的许多动物中，或者在鱼类和鸟类中，辅酶 Q10 占优势，辅酶 Q10 是其侧链包含 10 个重复单元的辅酶 Q。此外，已知约有 40-90% 的这种辅酶 Q10 在活有机体中以还原型出现。

至于辅酶 Q 的实际用途，例如氧化型辅酶 Q10 已经被用作充血性心力衰竭的药物，而且在除药学领域以外的其它领域，该辅酶已经被广泛用作营养物或营养补充剂，像维生素一样。但是，还原型辅酶 Q10 还没有实际利用。

日本专利出版物 1997 年第 501925 号公开了一种含有氧化型辅酶 Q10(泛醌)或还原型辅酶 Q10(泛醌醇)作为辅酶 Q10 的皮肤用制剂。但是，在此文献中，它仅仅作为活性成分的大量实施例中的一种公开。尤其是对于泛醌醇，该文献没有给出其实际用途的实施例。该文献描述，这类含有辅酶 Q10 的皮肤用制剂能有效地抗特应性皮炎。但是，这种疾病的名称也仅仅以大量的皮肤病中的一个例子的形式出现。文献中没有相关的实施例，因此其实际效果不得而知。

在日本特许公开公报 1998 年第 109933 号中，本发明的作者公开，还原型辅酶 Q10 和氧化型辅酶 Q10 的组合使用与氧化型辅酶 Q10 的单独使用相比，在口服吸收性方面得到增强。但是，还原型辅酶 Q10 在以非口服的其它方式给药后对吸收性的影响或其在特应性皮炎中的药效却是完全未知的。

一个问题是，皮肤病对不仅从身体上，而且还从精神上对患者的生活产生很大的影响。具体而言，患有难治疗的皮肤病尤其是特应性皮炎的患者数量很大，此外，近年来特应性皮炎的成年患者数量不断增加，引起严重的问题，而他们是主导社会生活的。

类固醇类是通常已知的治疗特应性皮炎的治疗剂。但是，由于它们产生明显的副作用以及引起反跳现象的可能性的缘故，它们的应用在相当多的场合受到限制。因此，为使特应性皮炎完全康复，它们不是足够有效的制剂。此外，在类固醇无效的情况下，实际上也没有其它的治疗药物可以使用。还有个社会问题是，有人因土法治疗而受害。

他克莫司(Tacrolimus)这种免疫抑制剂最近已经被许可用作特应性皮炎的治疗剂。但是，由于非常害怕这种药物在儿童中产生副作用，所以这种药物在儿童中的使用仍未获得许可，因此，不能说它是一种安全的制剂。

在这样的情况下，迫切需要一种可以安全地用于特应性皮炎的治疗剂。

发明内容

本发明的一个目的是提供一种皮肤涂敷用的组合物，它含有辅酶 Q 作为活性成分，具体是辅酶 Q10，从而为皮肤病尤其是特应性皮炎提供一种安全且高效的治疗剂。

本发明者为解决上述问题而进行了研究，结果发现，氧化型辅酶 Q10 可对特应性皮炎产生优异的治疗效果。令人惊讶的是，还已发现，当氧化型辅酶 Q10 与已存在的药物如类固醇或他克莫司组合使用时，可获得协同的效果，这种效果与单独使用已存在的药物相比要高。

此外，本发明者制备含有还原型辅酶 Q10 的皮肤制剂，并进行经皮吸收测试，在此基础上发现，当含有某种比例的还原型辅酶 Q10 作为辅酶 Q10 的组合物涂敷于皮肤时，与使用单独含有的氧化型辅酶 Q10 的组合物相比，可获得较高水平的经皮吸收，并且皮肤中辅酶 Q10 的量可大量增加。此外，我们惊讶地发现，与单独涂敷氧化型辅酶 Q10 相比，涂敷含有还原型辅酶 Q10 的组合物可使皮肤中显示抗氧化剂活性的有效成分的还原型辅酶 Q10 的含量显著地增加。迄今，已认为氧化型辅酶 Q10 在给药时在体内被转化成还原型，从而可显示出抗氧化剂活性。但是，我们的研究揭示，氧化型辅酶 Q10 在皮肤中进行的还原作用非常缓慢，因此，

给皮肤病患者涂敷上述用于皮肤病的治疗组合物；或者

本发明提供一种治疗皮肤病的方法，该方法包括：

给皮肤病患者敷用除了式(1)表示的氧化型辅酶 Q 和式(2)表示的还原型辅酶 Q 外的其它用于皮肤病的治疗剂，同时敷用上述用于皮肤病的治疗组合物。

下面将详细描述本发明。

发明的详细公开

上述式(1)表示的化合物是氧化型辅酶 Q，而式(2)表示的化合物是还原型辅酶 Q。

对获得氧化型辅酶 Q 和还原型辅酶 Q 的方法并没有特殊的限制，但是可以常规的方式获得辅酶 Q，例如合成、发酵或从天然的来源中抽提。或者，还可以采用的方法包括，例如对以上述方法获得的产物进行色谱分离，然后浓缩洗出液中的氧化型辅酶 Q 馏分或还原型辅酶 Q 馏分。可采用本领域已知的方法获得氧化型辅酶 Q。视需要，可将常规的还原剂如氢硼化钠或连二亚硫酸钠(保险粉)加到上述辅酶 Q 中，以常规的方式将上述辅酶 Q 中所含氧化型辅酶 Q 还原成还原型辅酶 Q，接着采用色谱法浓缩，从而获得还原型辅酶 Q。还可用如上述还原剂处理已经存在的高纯度辅酶 Q，从而也可能获得还原型辅酶 Q。

对获得本发明组合物的方法并没有特殊的限制，但是可在适当的基质中以混合或分别的方式溶解采用上述方式获得的还原型辅酶 Q 和市售获得或采用本领域已知的方法获得的氧化型的辅酶 Q，从而获得该组合物。或者，可如上述在基质中溶解在上述生产辅酶 Q 的方法中获得的还原型辅酶 Q 和氧化型辅酶 Q 的混合物。可根据需要，在本发明的效果不减弱的限度内，从药物制剂、化妆品等中通常使用的那些基质中选择上述基质。

在本发明的组合物中，氧化型辅酶 Q 和还原型辅酶 Q 占该组合物的总量的总比例(当该组合物单独含有氧化型辅酶 Q 时，为该氧化型辅酶 Q 占总组合物的比例；或者当该组合物单独含有还原型辅酶 Q 时，为该还原型辅酶 Q 占该总组合物的比例)是 0.01-99 重量%，较佳是 0.1-95 重量%，更佳是 0.5-80 重量%，最佳是 1-30 重量%。

从经皮吸收性的角度看，还原型辅酶 Q 占氧化型辅酶 Q 和还原型辅酶 Q 的总量的比例较佳不少于 20 重量%，更佳不少于 40 重量%。但是，也优选使用仅

含有氧化型辅酶 Q 的无还原型辅酶 Q 的组合物。此外，还原型辅酶 Q 占氧化型辅酶 Q 和还原型辅酶 Q 的总量的比例较佳不超过 95 重量%。

可用在本发明的实践中的氧化型辅酶 Q 和还原型辅酶 Q 具有如式(1)和(2)所示的侧链，其中重复单元的重复数量(式中的 n)是 1-12。在它们之中，重复单元的重复数量为 10 的那些，即氧化型辅酶 Q₁₀ 和还原型辅酶 Q₁₀ 特别优选。

上述皮肤涂敷用的组合物、用于皮肤病的治疗组合物、化妆组合物、皮肤健康护理组合物和浴盐组合物可涂敷于人，或者涂敷于宠物、家养动物和/或鸟类，尤其是狗和/或猫。

对本发明皮肤涂敷用的组合物的剂型并没有特殊的限制，但它主要包括乳膏状、糊状、胶冻状、凝胶状、通过将上述制质一起溶解或分散在适当的基质中而制得的乳液状或液体剂型(软膏、擦剂、洗剂、喷雾剂等)、通过将上述物质在基质中的溶液或分散液涂布到支持物而制得的剂型(膏药等)，以及将上述物质在压敏粘合组合物中的溶液或分散液涂布到支持物(硬膏剂、粘合带等)而制得的剂型。

本发明的皮肤涂敷用的组合物可用作皮肤病的治疗组合物。可使用所述组合物治疗的所述皮肤病尤其包括但不限于特应性皮炎、褥疮、创伤、烧伤、牛皮癣、皮疹、接触性皮炎、皮脂溢性皮炎、神经性皮炎、钱币状湿疹、家庭主婦湿疹、日晒性皮炎、皮肤瘙痒、痒疹、药疹、扁平苔癣、毛发红糠疹、玫瑰糠疹、红斑、红皮病、伤口、脚癣以及皮肤溃疡。

在将本发明的皮肤涂敷用的组合物用作皮肤病的治疗组合物时，该组合物可进一步含有具有抗氧化剂活性的物质，例如超氧化物歧化酶、过氧化氢酶、谷胱甘肽过氧化物酶、维生素 E、维生素 C、谷胱甘肽、谷胱甘肽还原酶、多价不饱和脂肪酸等。该组合物还可含有皮肤激活成分，例如胶原蛋白、透明质酸、木丁(mutin)、神经酰胺、角鲨烯、角鲨烷等，或者经皮吸收促进剂。

该组合物还可含有氧化型辅酶 Q 和还原型辅酶 Q 以外的皮肤病治疗成分。这种成分包括通常在皮肤科治疗领域中使用的那些药物，例如抗炎症制剂、免疫抑制剂、抗细菌物质、抗真菌物质和消毒剂，以及上述抗氧化剂物质或皮肤激活成分。

当本发明皮肤病治疗组合物用于治疗特应性皮炎时，它较佳地还含有除氧化型辅酶 Q 和还原型辅酶 Q 以外的其它用于特应性皮炎的治疗剂。这些特应性皮炎的治疗剂可以是在治疗特应性皮炎中通常使用的任何一种制剂，包括类固醇，更

具体地讲是戊酸醋酸强的松龙、安西奈德、戊酸二氟可龙、戊酸地塞米松、丙酸氯倍他索、双醋酸二氟拉松、丙酸地塞米松、二丙酸倍他米松、二氟泼尼酯、氟轻松醋酸酯、哈西奈德、布地奈德、丁酸丙酸氢化可的松、戊酸倍他米松、二丙酸倍氯米松、氟轻松、曲安奈德、新戊酸氟米松、丁酸氢化可的松、丁酸氯倍他松、二丙酸阿氯米松、地塞米松、醋酸甲泼尼龙、泼尼松龙和醋酸氢化可的松，以及除了类固醇外的其它药物，例如他克莫司，以及抗组胺剂。

本发明的皮肤组合物可用作化妆组合物或皮肤健康护理组合物。特殊的使用包括但不限于清洁剂、眼霜、眼影、面霜、牛奶状洗剂、皮肤洗剂、香水、香粉、化妆用油、糊状香水、粉末、润肤膏、剃须用膏、剃须用洗剂、防晒油、抗晒油、防晒洗剂、抗晒洗剂、指甲膏、指甲油、沐浴化妆品、胭脂、染眉毛油、唇膏、唇霜、眼线膏、除臭剂、科隆香水等。

在这种情况下，上述组合物可含有一种或多种迄今为止用于常规的化妆或皮肤健康护理组合物中的那些化妆助剂，例如防腐剂、杀细菌剂、香水、抗发泡剂、着色剂、色素、增稠剂、表面活性剂、乳化剂、软化剂、增湿剂和/或润湿剂、脂肪类、油类、蜡类，以及醇类、多元醇、聚合物、泡沫稳定剂、电解质、有机溶剂、硅氧烷衍生物和其它的成分。

本发明的皮肤涂敷用的组合物也可用作浴盐或类似的组合物。本文中所称的浴盐或类似的组合物指要溶解在洗澡时用的冷水或温水中的组合物。本发明的浴盐或类似的组合物可包含常用于浴盐制品中的额外的以及其它的成分。

附图的详细描述

图 1 是皮肤中的辅酶 Q10 的浓度和样品中的还原型辅酶 Q10 的含量之间的关系关系的示意图。纵轴表示皮肤中辅酶 Q10 的总浓度，横轴表示所涂敷的样品中辅酶 Q10 的还原型辅酶 Q10 的含量。各个柱表示平均值±标准偏差(n=4 或 5)。

本发明的最佳实施方式

下述实施例和制备剂更详细地阐述了本发明。但它们无论如何都不是对本发明的范围作出限制。

(实施例 1)

(1) 试验样品 1 的制备

使还原型辅酶 Q10(0.1g, 含有约 5%氧化型辅酶 Q10)在 50℃水浴上熔化。将以同样方式熔化的聚乙二醇 1500(PEG 1500)加到该熔化的辅酶 Q10 中, 使其总量为 10ml。在 50℃熔化和搅拌, 使该混合物均匀, 然后使其在室温固化, 得到软膏状组合物。

(2) 比较样品 1 的制备

使氧化型辅酶 Q10(0.1g)在 50℃水浴上熔化。将 PEG 1500 加至该辅酶 Q10 中, 使所得混合物的总量为 10ml。在 50℃熔化和搅拌该混合物, 使其均匀, 然后使其在室温下固化, 得到软膏状组合物。

(3) 经皮吸收测试

将上述试验样品 1 和比较样品 1 用作测试物质。使用很好喂养的雄性无毛发大鼠(重 250-300g)进行测试。在用醚轻微麻醉的每只无毛发大鼠背上 3 平方厘米的区域中分别涂敷 0.1g 的试验样品 1、比较样品 1 或者作为对照的 PEG 1500。分别在涂敷 3 个小时、8 个小时或 24 个小时后, 以安乐死法处死大鼠, 彻底清洗涂敷部位, 获取皮肤样品。将该皮肤样品均质化, 用丙醇抽提, 然后使用固相柱浓缩所得的抽提物, 由高效液相色谱法测定皮肤中辅酶 Q10 的量。各皮肤样品中辅酶 Q10 的总量列在表 1 中。数值显示平均值±标准偏差。

表 1

| | 皮肤中辅酶 Q10 的浓度(μg/g) | | |
|-------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| | 3 小时 | 8 小时 | 24 小时 |
| 对照(PEG 1500) | 1.51±0.38 | 1.35±0.39 | 1.62±0.50 |
| 氧化型辅酶 Q10 | 8.32±1.35 (100) | 7.87±1.35 (100) | 7.63±2.69 (100) |
| 还原型辅酶 Q10 ^{#1} | 13.72±1.70 (165 ^{***}) | 17.96±4.85 (228 [*]) | 15.68±3.95 (206 [*]) |

平均值±SD, n=3-8。

*: p<0.05, ***: p<0.001, 单尾 Student t 检验。

#1: 含有约 5%的氧化型辅酶 Q10。

上面的结果揭示，含有 95%还原型辅酶 Q10 的辅酶 Q10 在增加皮肤中辅酶 Q10 的量方面与 100%的氧化型辅酶 Q10 相比是非常有效的。

将上述各皮肤样品均质化，然后用己烷抽提，将所得抽提物蒸干，然后用乙醇溶解，采用电化学检测器以高效液相色谱法测定皮肤中还原型辅酶 Q10 的比例。由此获得的皮肤中还原型辅酶 Q10 的量显示在表 2 中。各个数值表示平均值±标准偏差。

表 2

| | 皮肤中还原型辅酶 Q10 的浓度($\mu\text{g/g}$) | | |
|-------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|
| | 3 小时 | 8 小时 | 24 小时 |
| 对照(PEG 1500) | 1.11±0.28 | 0.84±0.23 | 1.13±0.39 |
| 氧化型辅酶 Q10 | 3.02±1.22 (100) | 4.99±2.12 (100) | 5.44±2.36 (100) |
| 还原型辅酶 Q10 ^{#1} | 12.55±0.51 (414 ^{***}) | 15.84±4.56 (317 ^{**}) | 12.99±4.81 (239 [*]) |

平均值±SD, n=3-8。

*: p<0.05, **: p<0.01, ***: p<0.001, 单尾 Student t 检验。

#1: 含约 5%的氧化型辅酶 Q10。

上面的结果揭示，含有 95%还原型辅酶 Q10 的辅酶 Q10 在增加皮肤中还原型辅酶 Q10 的量方面与 100%氧化型辅酶 Q10 相比是非常有效的。虽然通过使经处理皮肤中氧化型辅酶 Q10 还原，从而使皮肤中还原型辅酶 Q10 的量逐渐增加，但是增加得并不是非常快。即使在涂敷氧化型辅酶 Q10 24 小时后，皮肤中还原型辅酶 Q10 的量也仅仅是涂敷还原型辅酶 Q10 后 3 小时的水平的一半或更少。

(实施例 2)

(1) 试验样品 2 的制备

将与实施例 1 制备试验样品 1 相同的方式制备样品，但是混合物中氧化型辅酶 Q10 和还原型辅酶 Q10 的重量比例为 80: 20。

(2) 试验样品 3 的制备

以上述实施例 1 制备试验样品 1 相同的方式制备样品，但是混合物中氧化型辅酶 Q10 和还原型辅酶 Q10 的重量比例为 60: 40。

(3) 试验样品 4 的制备

以上述实施例 1 制备试验样品 1 相同的方式制备样品，但是混合物中氧化型辅酶 Q10 和还原型辅酶 Q10 的重量比例为 40: 60。

(4) 试验样品 5 的制备

以上述实施例 1 制备试验样品 1 相同的方式制备样品，但是混合物中氧化型辅酶 Q10 和还原型辅酶 Q10 的重量比例为 20: 80。

(5) 经皮吸收试验

使用试验样品 2、3、4 和 5，并用比较样品 1 作为测试样品，以与实施例 1 相同的方式进行测试。

测试的结果显示在图 1 中。图 1 中的纵轴表示在涂敷后 3 小时皮肤中辅酶 Q10 的总量和还原型辅酶 Q10 的量，横轴表示所涂敷的样品中辅酶 Q10 的总量中还原型辅酶 Q10 的含量(重量%)。每个柱表示平均值。

从图 1 可以看出，含 20 重量%的还原型辅酶 Q10 的组合物与单独含有氧化型辅酶 Q10 的组合物相比，前者在皮肤中产生浓度明显增加的还原型辅酶 Q10。此外，使用含有 40 重量%的还原型辅酶 Q10 的组合物，结果观察到比含 20 重量%还原型辅酶 Q10 的组合物还要高的浓度。这些结果揭示，当本发明的组合物中还原型辅酶 Q10 的含量不少于 20 重量%时，与仅含有氧化型辅酶 Q10 的组合物或者还原型辅酶 Q10 在辅酶 Q10 的总量中少于 20 重量%的组合物相比，它毫无疑问地可增加皮肤中还原型辅酶 Q10 的量。

(实施例 3)

特应性皮炎模型(NC 小鼠)中的治疗效果-1

采用 Hirasawa 等人 (Oyo Yakuri, 《应用药理》(Applied Pharmacology), 第 59 卷, 第 6 期, 第 123-134 页, 2000) 的方法进行评估。评估含有氧化型辅酶 Q10 的软膏和含有还原型辅酶 Q10(在辅酶 Q10 中含 5%的氧化型辅酶 Q10)的软膏在特应性皮炎模型小鼠(NC 小鼠)中的治疗效果。使用半抗原使每组中的 7 只 NC 小鼠致敏(一周一次), 诱导其产生皮炎。在第三次致敏时, 开始用各试验化合物进

行治疗。以每天 0.1g 的剂量涂敷含有辅酶 Q10 的软膏(1%)，而每隔一天向对照组涂敷阳性对照强的松龙软膏。在组合涂敷强的松龙软膏和辅酶 Q10 软膏的那一组中，交替涂敷这两种软膏。根据以下 5 项以 0-3 的分值尺度评估治疗效果(0: 无症状, 1: 轻微, 2: 中等, 3: 严重): 1——瘙痒, 2——皮肤发红、出血, 3——浮肿, 4——皮肤擦伤、组织缺损, 5——结痂、干燥。开始测试时的皮炎分值和开始涂敷后第 15 天的皮炎分值之间的差值列在表 3 中。各个数据表示平均值±标准偏差。

表 3

| 测试组 | 皮炎分值的增加 |
|-------------------|---------------|
| 对照组 | 4.4±1.18(100) |
| 1%氧化型辅酶 Q10 软膏 | 3.3±2.14(75) |
| 1%还原型辅酶 Q10 软膏* | 3.1±2.04(70) |
| 强的松龙软膏(P) | 2.1±1.35(48) |
| 强的松龙软膏(P) | 2.1±1.35(100) |
| P+1%氧化型辅酶 Q10 软膏 | 1.1±1.07(52) |
| P+1%还原型辅酶 Q10 软膏* | -1.3±1.98(-) |

平均值±SD, n=7

* 含约 5%氧化型辅酶 Q10 的总辅酶 Q10。

较大的分值表明测试期间较高水平的皮炎恶化。与对照组相比，在氧化型辅酶 Q10 软膏组和还原型辅酶 Q10 软膏组中，这两种软膏都显示出明显的组织恶化的效果，与阳性对照强的松龙软膏一样。在与强的松龙组合使用的组中，与单独使用强的松龙的组相比，前者获得更强的治疗效果，尤其是还原型辅酶 Q10 软膏获得测试开始时获得了比较低的分值，这表明了其皮炎愈合能力。迄今为止，本领域对含有辅酶 Q 作为其主要的活性成分的软膏以上述方式确实有效地抵抗特异性皮炎这一方面还是相当未知的。此外，也从未预料过当与类固醇组合使用时，辅酶 Q 也显示出这种更强的效果。

(实施例 4)

特应性皮炎模型小鼠(NC 小鼠)的治疗效果-2

进行与实施例 3 相同的试验, 测试单独使用高浓度辅酶 Q10 软膏(10%)的效果、组合使用特应性皮炎治疗剂 Protopic 软膏(他克莫司制剂)与低浓度辅酶 Q10 软膏(1%)的效果。在单独使用的评价组中, 每天涂敷试验软膏, 在组合使用评价组中, 每周以 0.1g 的剂量涂敷 Protopic 软膏一次, 然后在每周余下的 6 天中涂敷 0.1g 的低浓度辅酶 Q10 软膏。在对照组中, 单独涂敷 Protopic 软膏, 每周 6 次。在阳性对照组中, 每隔一天涂敷强的松龙软膏。在开始涂敷后的第 15 天所获得的结果列在表 4 中。各个值表示平均值±标准偏差。

表 4

| 测试组 | 皮炎分值的增加 |
|-------------------|---------------|
| 对照组 | 4.1±0.90(100) |
| 10%氧化型辅酶 Q10 软膏 | 4.0±1.53(98) |
| 10%还原型辅酶 Q10 软膏* | 2.9±1.21(71) |
| 强的松龙软膏(P) | 2.7±2.14(66) |
| Protopic 软膏(P) | 5.4±1.90(100) |
| P+1%氧化型辅酶 Q10 软膏 | 3.7±1.80(69) |
| P+1%还原型辅酶 Q10 软膏* | 3.0±1.73(56) |

平均值±SD, n=7

* 含约 5%氧化型辅酶 Q10 的总辅酶 Q10。

高浓度的还原型辅酶 Q10 软膏在疗效方面与阳性对照强的松龙软膏粗略可比, 这表明当单独涂敷时, 它可显示出强的疗效。另一方面, 单独使用组中的 Protopic 软膏未显示功效, 可能是由于涂敷次数少的缘故。但是, 当 Protopic 软膏与低浓度方面 Q10 软膏组合使用时, 则显示出明显的协同效果, 恶化被抑制。与他克莫司组合使用的辅酶 Q10 软膏也显示出与类固醇制剂组合使用一样的协同效果, 这表明辅酶 Q10 软膏对特应性皮炎的协同效果并不是仅类固醇制剂组合使用时才产生。

(实施例 5)

大鼠的切开伤口愈合试验

夹住 SD 大鼠(雄性, 12 周龄)的毛, 将它们分成 10 只一组, 使每组的平均体重大致相等, 用于进行试验。在用乙醚麻醉的条件下, 沿着每只大鼠的中线切开, 形成伤口。用 Michel 夹在三个位置上将该切开的伤口夹住, 然后将 1%氧化型辅酶 Q10 软膏或 1%还原型辅酶 Q10 软膏以 0.2g/天的剂量涂敷这些小鼠, 共 4 天。使用两组对照组, 即无治疗组和用相同剂量的软膏基质进行基质治疗的软膏基质组。切开 3 天后, 除去 Michel 夹, 切开 4 天后, 用乙醚过度麻醉各动物, 使其安乐死, 剥下切口周围的皮肤, 制得皮肤切片。在张力测试机上测量这些皮肤切片的张力。

结果提示氧化型辅酶 Q10 和还原型辅酶 Q10 具有皮肤修补促进效果。

(实施例 6)

软膏中的还原型辅酶 Q10 的氧化稳定性评估

评估含有还原型辅酶 Q10 的软膏的氧化稳定性。所用的软膏基质是 PEG 1500、亲水性软膏、吸收性软膏和单软膏。所使用的 PEG 1500 是 Wako Pure Chemical Industries 的产品, 亲水性软膏、吸收性软膏和单软膏分别是符合日本药局方的产品。使用各基质和还原型辅酶 Q10, 以与实施例 1 相同的方式制备软膏。将由此制得的还原型辅酶 Q10 软膏放在空气中或吹入氮气的容器中以 23°C 下保存 2 周, 采用 HPLC 测定每份软膏中还原型辅酶 Q10 的比例。由此获得的结果列在表 5 中。

表 5

| 基质 | 浓度(%)* ¹ | 还原型辅酶 Q10 的比例(%)* ² | | |
|----------|---------------------|--------------------------------|------------|------------|
| | | 在空气中(4°C) | 在空气中(23°C) | 在氮气中(23°C) |
| PEG 1500 | 1 | 87.5 | 56.4 | 62.3 |
| PEG 1500 | 10 | 92.5 | 94.4 | 93.6 |
| 亲水性软膏 | 1 | - | 75.1 | 79.3 |
| 吸收性软膏 | 1 | - | 29.8 | 5.3 |
| 单软膏 | 1 | - | 83.9 | 83.6 |

平均值, n=2

*1) 软膏中辅酶 Q10 的浓度

*2) 在各自的条件下保存 2 周后软膏中总的辅酶 Q10 中还原型辅酶 Q10 的比例

- 未测

在分别使用单软膏和亲水性软膏作为基质制得的还原型辅酶 Q10 软膏中, 约有 80% 的辅酶 Q10 在保存 2 周后保持其还原型, 在分别以 PEG 1500 和吸收性软膏为基质的软膏中, 分别仅保持 60% 和 30% 的还原型。至于软膏中还原型辅酶 Q10 的氧化稳定性, 以氮气替换容器中的空气并未显示出保护性效果。当 PEG 1500-基的软膏在 4°C 的冰箱中保存时, 可确保 2 周的酶稳定性。对软膏中的还原型辅酶 Q10 的浓度的依赖性进行的评估揭示, 10% 的软膏比 1% 的制剂稳定, 即浓度越高越稳定。

(制备例 1)

使用下列处方, 采用常规的方法制备含有辅酶 Q10 的亲水性软膏:

| | |
|--------|------------|
| 亲水性软膏 | 99.000 重量% |
| 辅酶 Q10 | 1.000 重量% |

(制备例 2)

使用下述处方, 采用常规的方法制备含有辅酶 Q10 的 W/O 乳膏:

| | |
|---|----------------|
| 甘油脱水山梨糖醇脂肪酸酯 | 6.000 重量% |
| 微晶蜡 | 1.000 重量% |
| 橄榄油 | 3.000 重量% |
| 液态石蜡 | 19.000 重量% |
| 硬脂酸镁 | 1.000 重量% |
| 丙二醇 | 3.700 重量% |
| 硫酸镁(MgSO ₄ ·7H ₂ O) | 0.700 重量% |
| 辅酶 Q10 | 1.000 重量% |
| 脱盐的水 | 制得 100.000 重量% |

(制备例 3)

使用下述处方，采用常规的方法制备含有辅酶 Q10 的 W/O 乳剂：

| | |
|---|----------------|
| 聚氧乙烯甘油脱水山梨糖醇脂肪酸酯 | 3.600 重量% |
| 聚氧乙烯脂肪酸酯 | 1.400 重量% |
| 十六十八碳醇的混合物 | 2.000 重量% |
| 矿物油，GP 9 | 20.000 重量% |
| 对羟基苯甲酸酯混合物 | 适量 |
| 硫酸镁(MgSO ₄ •7H ₂ O) | 0.700 重量% |
| 辅酶 Q10 | 1.000 重量% |
| 氯化钙(CaCl ₂) | 0.85 重量% |
| 脱盐的水 | 制得 100.000 重量% |

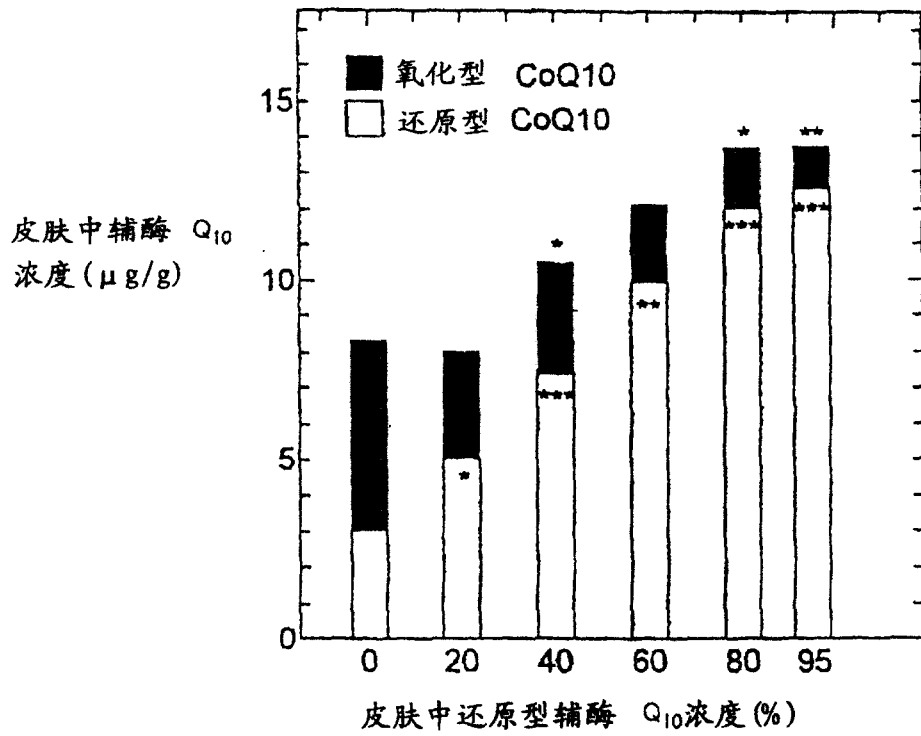
(制备例 4)

使用下述处方，采用常规的方法制备含有辅酶 Q10 的 W/O 洗剂：

| | |
|---|----------------|
| 甘油脱水山梨糖醇脂肪酸酯 | 1.300 重量% |
| 聚氧乙烯脂肪酸酯 | 3.700 重量% |
| 中性油 | 6.000 重量% |
| 液态石蜡，GP 9 | 14.000 重量% |
| 丙二醇 | 3.800 重量% |
| 硫酸镁(MgSO ₄ •7H ₂ O) | 0.700 重量% |
| 核糖酸 | 1.500 重量% |
| 辅酶 Q10 | 1.000 重量% |
| 脱盐的水 | 制得 100.000 重量% |

工业应用性

具有上述组成的本发明组合物在辅酶 Q10 的经皮吸收方面是优异的，并且在治疗皮肤病如特应性皮炎以及在皮肤健康护理方面是高效的。



* : p < 0.05、** : p < 0.01、*** : p < 0.001、
单尾Student t检验

图 1