

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200780041036.2

[51] Int. Cl.

*A61K 31/047 (2006.01)*

*A61K 31/22 (2006.01)*

*A61K 31/365 (2006.01)*

*A61P 11/06 (2006.01)*

*A61P 37/08 (2006.01)*

*A61P 17/00 (2006.01)*

[43] 公开日 2009年9月16日

[11] 公开号 CN 101534806A

[51] Int. Cl. (续)

*A61P 17/06 (2006.01)*

[22] 申请日 2007.11.6

[21] 申请号 200780041036.2

[30] 优先权

[32] 2006.11.7 [33] US [31] 60/857, 339

[86] 国际申请 PCT/US2007/083695 2007.11.6

[87] 国际公布 WO2008/058098 英 2008.5.15

[85] 进入国家阶段日期 2009.5.4

[71] 申请人 爱尔康研究有限公司

地址 美国德克萨斯州

[72] 发明人 P·G·科林寇 C·博勒加德

B·S·塞韦恩斯

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄革生 林柏楠

权利要求书 3 页 说明书 10 页

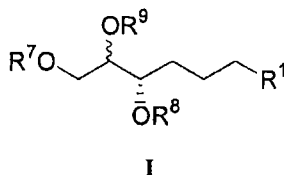
[54] 发明名称

治疗哮喘、变应性鼻炎和皮肤疾病的方法

[57] 摘要

本发明公开了 5, 6, 7 - 三羟基庚酸和类似物用于治疗哮喘、变应性鼻炎和皮肤疾病的用途, 所述皮肤疾病例如是变应性皮炎、接触性超敏反应、荨麻疹、红斑痤疮或银屑病。

1. 用于治疗哺乳动物的哮喘、变应性鼻炎或皮肤疾病的方法，该方法包括将包含药学上可接受的载体和药学有效量的式 I 化合物给药至哺乳动物，



其中

$\text{R}^1$  是  $\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $\text{CO}_2\text{R}$ 、 $\text{CONR}^2\text{R}^3$ 、 $\text{CH}_2\text{OR}^4$ 、1,3,4-噁二唑-2-基或  $\text{CH}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ ，其中：

$\text{R}$  是 H、 $\text{C}_{1-6}$  直链或支链烷基、 $\text{C}_{3-6}$  环烷基或苯基，

或  $\text{R}^1$  是式  $\text{CO}_2\text{R}^+$  的羧酸盐，其中  $\text{R}^+$  是  $\text{Li}^+$ 、 $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$  或式  $^+\text{NR}^{10}\text{R}^{11}\text{R}^{12}\text{R}^{13}$  的铵基；

$\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$  独立地是 H、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{3-6}$  环烷基、苄基、苯基、OH、 $\text{OCH}_3$  或  $\text{OC}_2\text{H}_5$ ，前提是至多仅  $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$  之一是 OH、 $\text{OCH}_3$  或  $\text{OC}_2\text{H}_5$ ；

$\text{R}^4$  是 H、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{3-6}$  环烷基、苄基或苯基；

$\text{R}^5$ 、 $\text{R}^6$  独立地是 H、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{3-6}$  环烷基、苄基、苯基、OH、 $\text{OCH}_3$  或  $\text{OC}_2\text{H}_5$ ，前提是至多仅  $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$  之一是 OH、 $\text{OCH}_3$  或  $\text{OC}_2\text{H}_5$ ；

$\text{R}^7$ 、 $\text{R}^8$  和  $\text{R}^9$  独立地是 H、 $\text{CH}_3$ 、 $\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$  或  $\text{CO}_2\text{R}^{15}$ ；或  $\text{R}^7$  和  $\text{R}^8$  或者  $\text{R}^8$  和  $\text{R}^9$  一起组成羰基基团( $\text{C}=\text{O}$ )，从而形成环状碳酸酯；

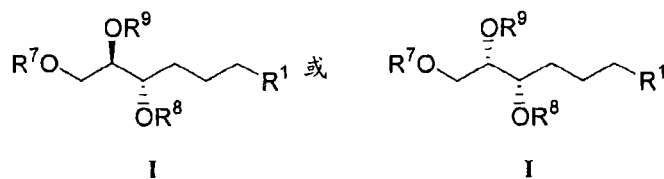
或  $\text{OR}^8\text{R}^1$  一起形成环酯(内酯)；

$\text{R}^{10}$ - $\text{R}^{13}$  独立地是 H 或  $\text{C}_{1-6}$  烷基，每一个烷基基团任选带有 OH 或  $\text{OCH}_3$  取代基；

$\text{R}^{14}$  是 H、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{3-6}$  环烷基、苄基或苯基；

$\text{R}^{15}$  是  $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{3-6}$  环烷基、苄基或苯基；并且

⋈ 表示可以对  $\text{OR}^9$  取代基进行安排以提供 R 或 S 绝对构型：



其中皮肤疾病选自变应性皮炎、接触性超敏反应、荨麻疹、红斑痤疮和银屑病。

2. 权利要求 1 的方法，其中对于式 I 化合物而言：

$R^1$  是  $C_2H_5$ 、 $CO_2R$ 、 $CH_2OR^4$ 、1,3,4-噁二唑-2-基或式  $CO_2^-R^+$  的羧酸盐；

$R^+$  是  $Li^+$ 、 $Na^+$ 、 $K^+$  或  $NH_4^+$ ；

$R$  是  $H$ 、 $CH_3$ 、 $C_2H_5$ 、 $n-C_3H_7$  或  $i-C_3H_7$ ；

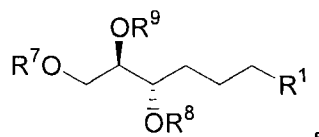
$R^4$  是  $H$ 、 $COCH_3$  或  $CH_3$ ；并且

$R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$  独立地是  $H$ 、 $CH_3$  或  $CH_3CO$ ；

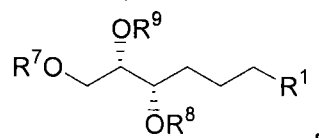
或  $R^7$  和  $R^8$  或者  $R^8$  和  $R^9$  一起组成羰基基团( $C=O$ )，从而形成环状碳酸酯；

或  $OR^8R^1$  一起形成环酯(内酯)。

3. 权利要求 2 的方法，其中式 I 化合物具有如下构型：



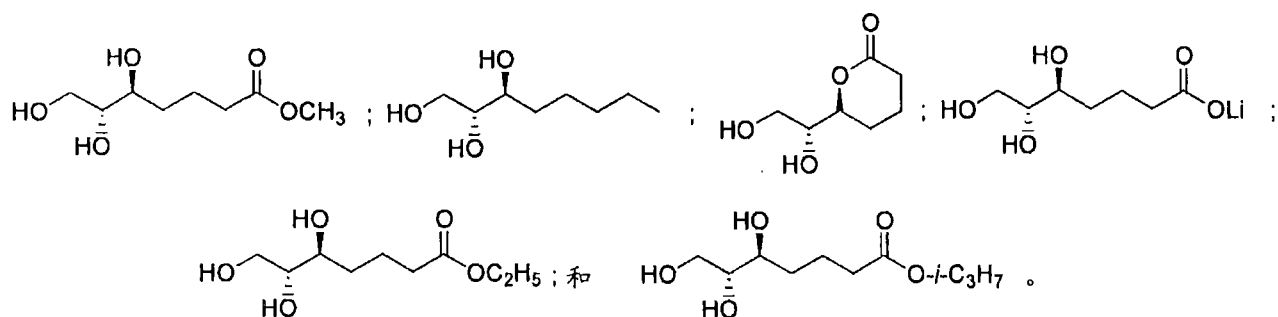
4. 权利要求 2 的方法，其中式 I 化合物具有如下构型：



5. 权利要求 3 的方法，其中式 I 化合物用于治疗哮喘。

6. 权利要求 3 的方法，其中式 I 化合物用于治疗变应性鼻炎。

7. 权利要求 3 的方法，其中式 I 化合物选自：



8. 权利要求 7 的方法, 其中化合物的药理学有效量是 0.001-5% (重量/体积)。

9. 权利要求 8 的方法, 其中药理学有效量是 0.1-5% (重量/体积)。

10. 权利要求 1 的方法, 其中药理学上可接受的载体包括一种或多种选自表面活性剂、张度剂、缓冲剂、防腐剂、共溶剂和增粘剂的成份。

11. 权利要求 1 的方法, 其中所述方法是治疗哮喘的方法。

12. 权利要求 1 的方法, 其中所述方法是治疗变应性鼻炎的方法。

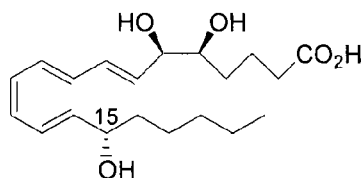
13. 权利要求 1 的方法, 其中所述方法是治疗皮肤疾病的方法, 所述皮肤疾病选自变应性皮炎、接触性超敏反应、荨麻疹、红斑痤疮和银屑病。

## 治疗哮喘、变应性鼻炎和皮肤疾病的方法

本发明涉及治疗哮喘、变应性鼻炎和皮肤疾病。具体地讲，本发明涉及5,6,7-三羟基庚酸和其类似物治疗上述疾病的用途。

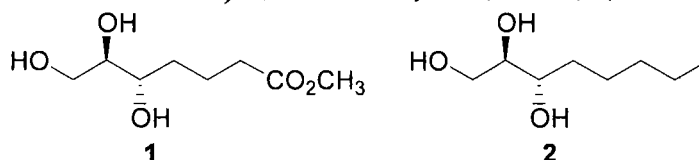
背景技术

脂氧素 A<sub>4</sub> 是由花生四烯酸通过生物合成而得的一种抗炎性类花生酸，其通过嗜中性粒细胞与血小板的相互作用或其它白细胞与上皮细胞的相互作用在炎症部位局部地产生。认为脂氧素 A<sub>4</sub> 通过抑制嗜中性粒细胞流入炎症组织，并通过诱导巨噬细胞吞噬/清除活化的嗜中性粒细胞，从而内源地消退炎症。脂氧素 A<sub>4</sub> 至少与两个受体以 nM 级亲和力结合。第一个是脂氧素 A<sub>4</sub> 同源受体，称为 ALXR。它与甲酰基肽受体 FPRL-1 相同。第二个受体是 cysLT<sub>1</sub>，即半胱氨酰白三烯 LTD<sub>4</sub> 的高亲和性受体。认为脂氧素是 ALXR 激动剂和 cysLT<sub>1</sub> 受体拮抗剂[Fronert 等人, Am. J. Pathol, 2001, 158(1), 3-8]。

脂氧素 A<sub>4</sub>

一些研究人员已经报道给药脂氧素 A<sub>4</sub> 结构类似物可以在数种动物模型中抑制变应原诱导的嗜酸性粒细胞渗入，降低促炎症反应的变应性介质例如半胱氨酰白三烯、IL-5 和嗜酸细胞活化趋化因子(eotaxin)的产生，并能减少组织水肿，所述动物模型包括：变应性哮喘小鼠模型[Levy 等人, Nat. Med. 2002, 8(9), 1018-1023]; 在小鼠和豚鼠中的变应原诱导的皮肤炎症 [Schottelius 等人, J. Immun. 2002, 169(12), 1029-1036]; 和在大鼠中的变应原诱导的胸膜炎[Bandeira-Melo 等人, J. Immun. 2000, 164(5), 2267-2271]。

Lee 等人已经揭示化合物 1 和 2 与脂氧素 A<sub>4</sub> 同样有效地抑制 LTB<sub>4</sub> 诱导的嗜中性粒细胞的趋化性 [Lee 等人, 生物化学和生物物理学研究通讯 (*Biochemical and Biophysical Research Communication*) 1991, 180(3), 1416-21]。正如作者所述, 他们的目的是考察生物活性数值与他们所合成的脂氧素 A<sub>4</sub> 结构类似物间的关系, 一个结论可能是化合物 1、2 和脂氧素 A<sub>4</sub> 以相同的机制(即活化 ALXR)抑制 LTB<sub>4</sub> 诱导的嗜中性粒细胞趋化性。



然而, 该理论也许是无效的。验证该理论的一个必要实验是确认此三个化合物的趋化性抑制作用是否能够被选择的 ALXR 抗体或小分子拮抗剂所阻止。该验证并没有被进行, 因为在 Lee 等人公开之时, 无论是 ALXR 蛋白质还是它的相关 mRNA 都没有被测序 [这于 1994 年完成: *J. Exp. Med.* 1994, 180(1), 253-260]。1、2 和脂氧素 A<sub>4</sub> 所表现出的嗜中性粒细胞趋化性抑制作用的与该公开相一致的一种解释为: 1 和 2 通过白三烯 B<sub>4</sub> 受体的拮抗而起作用, 而脂氧素 A<sub>4</sub> 通过 ALXR 的激动和/或可能的白三烯 D<sub>4</sub>(LTD<sub>4</sub>) 受体 cysLT<sub>1</sub> 的拮抗而起作用 [Gronert 等人, *Am. J. Path.* 2000, 158(1), 3-9]。此外, 已知脂氧素 A<sub>4</sub> 的生物活性紧密依赖于 15 位羟基的存在; 将其氧化为羰基 [Petasis 等人, *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* 2005, 73(3-4), 301-321] 或将其用氢替换 [Jozsef 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2002, 99(20), 13266-13271] 会大大降低生物活性。然而 1 和 2 缺少此羟基, 事实上由于三元醇组列中的伯羟基, 它们丝毫不缺少任何原子。就我们所知, 关于 1 或者 2, 没有任何随后的生物活性的报道。因此由于受体结合功能数据的缺乏, 本领域技术人员可以合理地怀疑: 这些化合物对 LTB<sub>4</sub> 诱导的嗜中性粒细胞趋化性的抑制作用是由于 ALXR 的激动作用而产生的。

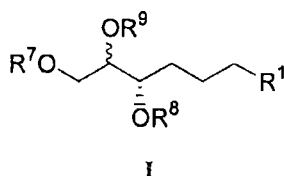
## 发明内容

本发明涉及治疗哮喘、变应性鼻炎和皮肤疾病的方法。根据本发明的方法,将5,6,7-三羟基庚酸或类似物通过口服或吸入递送给药至患者用于治疗哮喘。在本发明的另一个实施方案中,将5,6,7-三羟基庚酸或类似物通过口服或局部鼻腔递送给药至患者用于治疗变应性鼻炎。在本发明另外一个实施方案中,将5,6,7-三羟基庚酸或类似物通过局部递送给药至患者用于治疗皮肤疾病,例如变应性皮炎、银屑病、红斑痤疮。

### 发明详述

除非另有说明,所有成分的量都是以%(重量/体积(w/v))呈现的。

根据本发明的方法,将含有式 I 化合物的组合物给药至有其需要的哺乳动物:



其中

$\text{R}^1$  是  $\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $\text{CO}_2\text{R}$ 、 $\text{CONR}^2\text{R}^3$ 、 $\text{CH}_2\text{OR}^4$ 、1,3,4-噁二唑-2-基或  $\text{CH}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ , 其中:

$\text{R}$  是 H、 $\text{C}_{1-6}$  直链或支链烷基、 $\text{C}_{3-6}$  环烷基或苯基,

或  $\text{R}^1$  是式  $\text{CO}_2\text{R}^+$  的羧酸盐, 其中  $\text{R}^+$  是  $\text{Li}^+$ 、 $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$  或式  $^+\text{NR}^{10}\text{R}^{11}\text{R}^{12}\text{R}^{13}$  的铵基;

$\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$  独立地是 H、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{3-6}$  环烷基、苄基、苯基、OH、 $\text{OCH}_3$  或  $\text{OC}_2\text{H}_5$ , 前提是至多仅  $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$  之一是 OH、 $\text{OCH}_3$  或  $\text{OC}_2\text{H}_5$ ;

$\text{R}^4$  是 H、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{3-6}$  环烷基、苄基或苯基;

$\text{R}^5$ 、 $\text{R}^6$  独立地是 H、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{3-6}$  环烷基、苄基、苯基、OH、 $\text{OCH}_3$  或  $\text{OC}_2\text{H}_5$ , 前提是至多仅  $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$  之一是 OH、 $\text{OCH}_3$  或  $\text{OC}_2\text{H}_5$ ;

$\text{R}^7$ 、 $\text{R}^8$  和  $\text{R}^9$  独立地是 H、 $\text{CH}_3$ 、 $\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$  或  $\text{CO}_2\text{R}^{15}$ ; 或  $\text{R}^7$  和  $\text{R}^8$  或者  $\text{R}^8$  和  $\text{R}^9$  一起组成羰基基团( $\text{C}=\text{O}$ ), 从而形成环状碳酸酯;

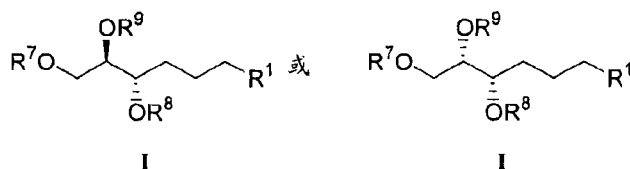
或  $\text{OR}^8\text{R}^1$  一起形成环酯(内酯);

$R^{10}$ - $R^{13}$ 独立地是H或 $C_{1-6}$ 烷基,每一个烷基基团任选带有OH或 $OCH_3$ 取代基;

$R^{14}$ 是H、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基、苄基或苯基;

$R^{15}$ 是 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基、苄基或苯基; 并且

~表示可以对 $OR^9$ 取代基进行安排以提供R或S绝对构型:



优选的式I化合物是那些化合物, 其中:

$R^1$ 是 $C_2H_5$ 、 $CO_2R$ 、 $CH_2OR^4$ 、1,3,4-噁二唑-2-基或式 $CO_2R^+$ 的羧酸盐;

$R^+$ 是 $Li^+$ 、 $Na^+$ 、 $K^+$ 或 $NH_4^+$ ;

R是H、 $CH_3$ 、 $C_2H_5$ 、 $n-C_3H_7$ 或 $i-C_3H_7$ ;

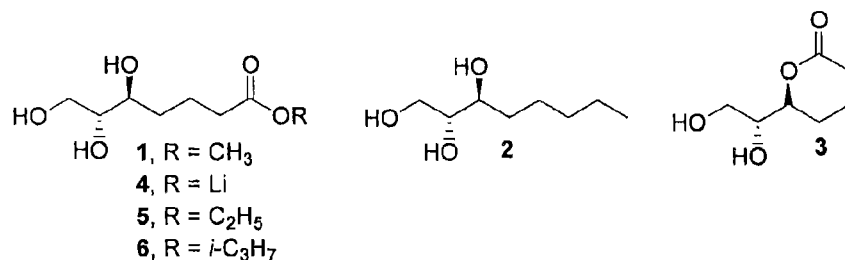
$R^4$ 是H、 $COCH_3$ 或 $CH_3$ ; 并且

$R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 独立地是H、 $CH_3$ 或 $CH_3CO$ ;

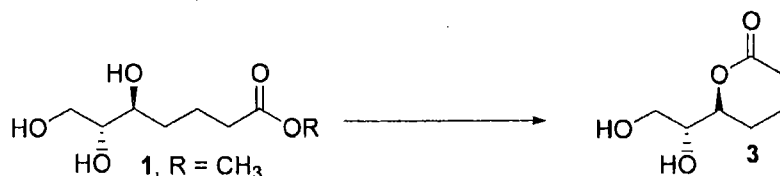
或 $R^7$ 和 $R^8$ 或者 $R^8$ 和 $R^9$ 一起组成羰基基团( $C=O$ ), 从而形成环状碳酸酯;

或 $OR^8R^1$ 一起形成环酯(内酯)。

其中特别优选的是化合物1-6。化合物1可从Biomol研究实验室(Biomol Research Laboratories), Plymouth Meeting, PA购买, 且化合物2可按照Lee等人, 生物化学和生物物理学研究通讯(*Biochemical and Biophysical Research Communications*) 1991, 180(3), 1416-21中所详述那样制备。化合物3-6能够按如下实施例1-4中所述那样制备。

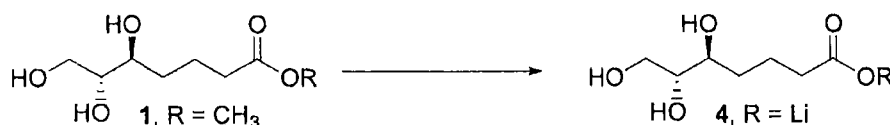


### 实施例 1: 化合物 3 的合成



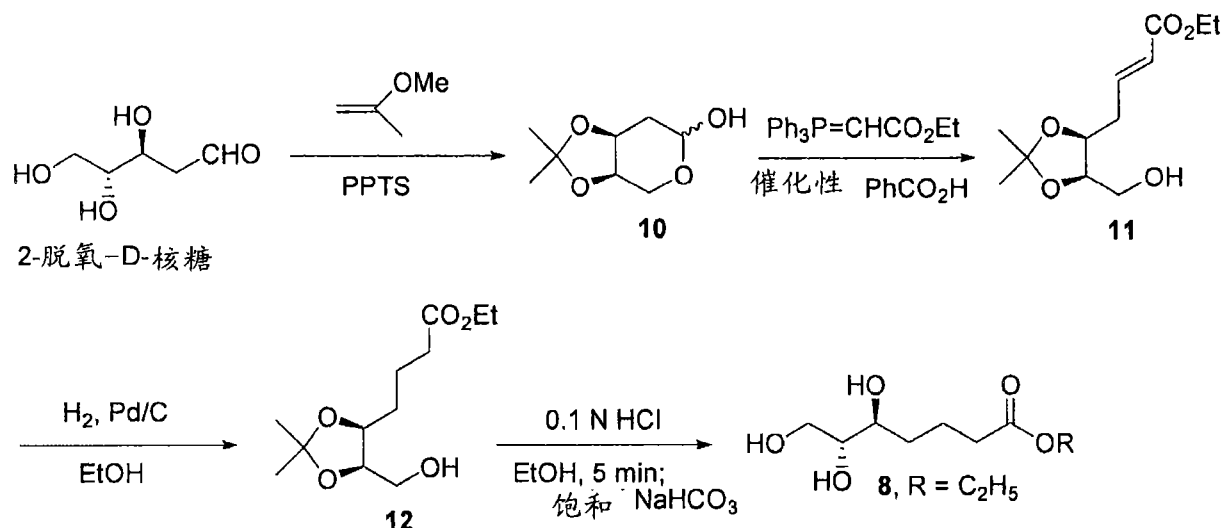
将含有 1 M LiOH (0.5 mL, 0.5 mmol) 的甲酯 1 (20 mg, 0.104 mmol) 的甲醇 (2.1 mL) 溶液在微波加热器中于 120°C 加热 6 分钟。将反应物浓缩并将残留物用直径 10mm × 高 18cm 的 C 18 反相硅胶柱进行色谱分离, 用 7:3 v:v 0.05 M HCl:乙腈洗脱, 浓缩后得到白色固体粗品 (40.9 mg)。将固体用热 CH<sub>3</sub>CN (2 × 2 mL) 淋洗, 并将滤液浓缩得到内酯 3 (7.8 mg, 47%)。<sup>13</sup>C NMR (150 MHz, dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub>) δ 171.12 (C), 79.86 (CH), 72.44 (CH), 62.03 (CH<sub>2</sub>), 29.39 (CH<sub>2</sub>), 21.67 (CH<sub>2</sub>), 17.55 (CH<sub>2</sub>)。

### 实施例 2: 化合物 4 的合成



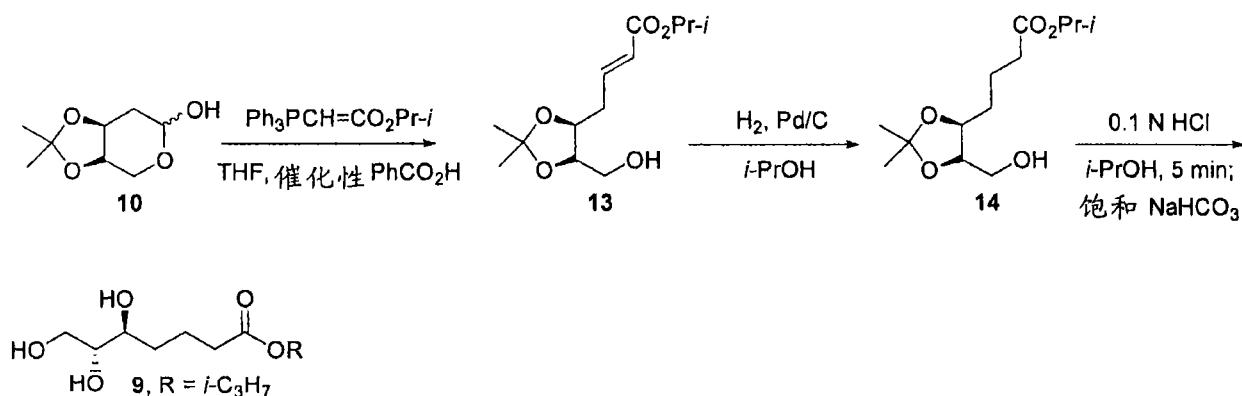
将甲酯 1 的含水甲醇溶液在 3 当量的氢氧化锂存在下加热回流。6 小时后将反应物冷却至室温, 并通过加入 70-9 目磺酸树脂 MP (购买于 Novabiochem/EMD Biosciences, 10394 Pacific Center Court, San Diego, CA 92121) 将溶液的 pH 调至 6。将溶液过滤通过 0.2 μM 聚四氟乙烯注射器式过滤器, 浓缩得到羧酸锂盐 4, 其为白色固体。<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O, 400 MHz) δ 3.69-3.64 (m, 1H), 3.55-3.47 (m, 3H), 2.16-2.12 (m, 2H), 1.67-1.64 (m, 1H), 1.54-1.48 (m, 2H), 1.38-1.34 (m, 1H)。 <sup>13</sup>C NMR (D<sub>2</sub>O, 100 MHz) δ 183.46 (C), 74.61 (CH), 71.67 (CH), 62.49 (CH<sub>2</sub>), 37.26 (CH<sub>2</sub>), 31.55 (CH<sub>2</sub>), 22.04 (CH<sub>2</sub>)。

### 实施例 3: 化合物 8 的合成



通过用 2-甲氧基丙烯和催化性对甲苯磺酸吡啶鎓盐(PPTS)在乙酸乙酯中处理, 将 2-脱氧-D-核糖转化为丙酮化合物保护的丙酮内半缩醛 10。在四氢呋喃中、在催化性苯甲酸的存在下与 Ph<sub>3</sub>P=CHCO<sub>2</sub>Et 进行魏悌息(Wittig)反应, 得到烯酸酯(enoate)11, 将其在乙醇中、在催化剂 Pd/C 存在、氢气气氛下还原为 12。将 12 用 0.1 N HCl 在乙醇中反应 5 分钟脱保护, 随后用 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液淬灭反应, 用硅胶色谱法纯化后得到 8。

#### 实施例 4: 化合物 9 的合成



在四氢呋喃中、在催化性苯甲酸的存在下内半缩醛 10 与 Ph<sub>3</sub>P=CHCO<sub>2</sub>Et 进行魏悌息反应, 得到烯酸酯 13, 将其在异丙醇中在催化剂 Pd/C 存在、氢气气氛下还原为 14。将 14 于 0.1 N HCl 在异丙醇中反应 5 分钟脱保护, 随后用 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液淬灭反应, 用硅胶色谱法纯化后得

到9。

根据本发明的方法，将式 I 化合物在药学上可接受的载体中给药。组合物根据本领域已知的方法配制。此外，除式 I 化合物外，组合物可以含有另一种药物。

本发明的组合物含有药学有效量的式 I 化合物。如文中所用，“药学有效量”意指足以降低或消除哮喘、变应性鼻炎和皮肤疾病的量。通常来讲，本发明的组合物含有 0.001-5% 的式 I 化合物。优选地，本发明的组合物含有 0.1-5% 的式 I 化合物。

根据本发明给药的组合物还可以含有其它成份，包括但不限于表面活性剂、张度剂、缓冲剂、防腐剂、共溶剂和增粘剂(viscosity building agents)。

各种张度剂可用于调节组合物的张力。例如，可以将氯化钠、氯化钾、氯化镁、氯化钙、葡萄糖和/或甘露醇添加至组合物中，从而使之近似生理张力。因此，张度剂的量将根据所添加的具体物质而改变。然而，通常来讲，组合物含有足以使最终组合物具有可接受的渗透压(通常约为 150 – 450 mOsm，优选为 250 – 350 mOsm)的量的张度剂。

可以将适当的缓冲体系(例如，磷酸钠、醋酸钠、柠檬酸钠、硼酸钠或硼酸)加入到组合物中，从而阻止贮藏条件下的 pH 漂移。具体浓度将根据应用的物质而改变。然而，优选地，选择能将目标 pH 维持在 pH 5.5 – 8 的缓冲剂。

局部产品通常以多剂量形式包装。通常需要防腐剂以在使用期间阻止微生物污染。适宜的防腐剂包括：苯扎氯铵、三氯叔丁醇、苯度溴铵、羧基苯甲酸甲酯、羧基苯甲酸丙酯、苯乙醇、依地酸二钠、山梨酸、聚季铵盐-1 或其它本领域技术人员已知的物质。这些防腐剂通过以 0.001-1.0% w/v 的水平应用。本发明的单位剂量组合物将是无菌的，但通常不含防腐剂并非防腐的。

根据待治疗的病症，本发明的组合物可以配制为各种期望的剂型。例如，为了治疗哮喘，所述组合物可以配制为例如使用喷雾器通过吸入进行递送的组合物。或者，这些组合物可以配制为治疗变应性鼻炎的局部鼻腔

喷雾剂。在另一个实施方案中，组合物可以配制为治疗皮肤疾病的洗剂、霜剂或软膏剂，所述皮肤疾病例如为变应性皮炎、接触性超敏反应、荨麻疹、红斑痤疮或银屑病。

代表性制剂提供在下面的实施例 6-9 中

#### 实施例 6

含有本发明化合物、根据本发明的方法可用于治疗哮喘的喷雾形式的代表性药物制剂示例如下。

成份	浓度(%w/v)
式 I 化合物	0.1%
乙醇	10%
纯净水	89.9%

#### 实施例 7

含有本发明化合物、根据本发明的方法可用于治疗哮喘的口服给药的制剂示例如下。

5mg 胶囊	
成份	mg/胶囊 (总质量 100 mg)
式 I 化合物	5
无水乳糖	55.7
羧甲基淀粉钠	8
微晶纤维素	30
胶体二氧化硅	.5
硬脂酸镁	.8

**实施例 8**

根据本发明方法治疗变应性鼻炎的可局部给药的鼻用溶液剂示例如下。

成份	浓度 (%w/v)
式 I 化合物	0.1%
苯扎氯铵	0.02%
磷酸氢二钠 (无水)	0.5%
氯化钠	0.3%
依地酸二钠	0.01%
NaOH/HCl	适量至 pH 6-8
纯净水	适量至 100%

**实施例 9**

根据本发明方法治疗皮肤疾病的可局部给药的软膏剂示例如下，所述皮肤疾病例如是变应性皮炎、接触性超敏反应、荨麻疹、红斑痤疮或银屑病。

成份	浓度(%重量/重量 (w/w))
式 I 化合物	0.1%
胆固醇	3%
硬脂醇	3%
白蜡	7.9%
白凡士林	86%

鼻用产品的优选容器为配有鼻腔喷雾泵的高密度聚乙烯容器。

---

本发明已经通过提及某些优选实施方案进行描述；但是，应该理解的是，它可能体现为其它特定形式或其变体，而不偏离它的特殊或本质的性质。因此，认为上面所描述的实施方案是用于阐明所有方面，而不是进行限制，本发明的范围由随附的权利要求书而非前面的说明书指明。