

稳定性改善的苯酚衍生物的药物组合物及其用途

本申请要求2023年11月2日向中国国家知识产权局提交的专利申请号为202311442719.6,发明名称为“稳定性改善的苯酚衍生物的药物组合物及其用途”的在先申请的优先权。所述在先申请的全文通过引用的方式结合于本申请中。

技术领域

本公开属于药物组合物领域,具体涉及一种稳定性改善的苯酚衍生物的药物组合物及其用途。

背景技术

特应性皮炎(atopic dermatitis, AD)是一种慢性、复发性、炎症性皮肤病。近年来在世界范围内,AD的发病率一直呈上升趋势。AD的病因及发病机制尚不清楚,可能与遗传、皮肤屏障缺陷、免疫、环境和微生物定植等多种因素相关。目前,轻中度儿童AD的治疗通常以外用糖皮质激素、钙调磷酸酶抑制剂为主,而中、重度或难治性儿童AD的治疗存在较高难度,需要个体化治疗,尚无系统、普适性药物治疗,否则将严重影响患儿生活质量和心理健康。

脂溢性皮炎(Seborrheic Dermatitis, SD)是发生在皮脂溢出部位的一种慢性丘疹鳞屑性、浅表炎症性皮肤病,典型皮疹毛囊性丘疹融合形成的暗红色、黄红色斑,上覆油腻性鳞屑或痂,可伴有不同程度的瘙痒。SD是一种慢性、复发性的炎症性皮肤病,通常表现为红色鳞状皮疹。健康人群发病率5%,其中70.3%发生在头部,常见于婴儿、青春期及成人。脂溢性皮炎是指头皮的疾病,该疾病与单纯头皮屑的不同之处在于:它存在红斑作为炎症的征兆,头皮的剥落的程度更大并且有时伴有瘙痒和灼热感,以及在身体的其它部位出现湿疹。该疾病可以以斑块的形式发生,但经常也会影响到整个头皮并且超过发际线,经常包括前额、颈部周围以及两耳。对于严重的患者,头皮可能会发生二次感染,变化可能表现为海绵状的质地、形成水疱和痂并且可能渗出水。脂溢性皮炎在婴幼儿期也经常发生并通常在8-12个月时自发缓解。婴儿的头皮变化包括红斑、头皮剥落和偶而出现水疱和痂,这些变化可在数周内自发消退、间歇性地复发或持续整个儿童期。这些变化通常伴有在眼皮、鼻子和两耳周围的相似病变。然后,该病情在青春期后经常发生并且可以持续一生,甚至有可能更加严重。约1-3%的人群患有该疾病。SD的病因及发病机制尚不明确,其中马拉色菌、角质形成细胞和免疫反应的复杂相互作用在SD发病中起着至关重要的作用。脂溢性皮炎与特应性皮炎等炎症性皮肤病的部分致病因素相同,如对刺激角质细胞增殖和分化因子的调控、皮肤屏障破坏。特应性皮炎通常表现为Th2免疫反应,白细胞介素(IL)-4和IL-13等水平升高;脂溢性皮炎主要是Th2和Th17反应,IL-4、IL-17和IL-8等水平升高。

目前脂溢性皮炎治疗方法包括单纯抗炎药物(如激素类外用制剂、钙调磷酸酶抑制剂)、辅助以皮肤保湿护肤品,有效率较低;且停药后症状易复发。

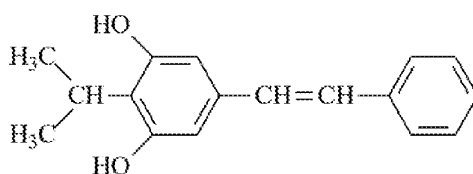
尽管CN108066279A、CN113797159A披露了对于苯烯莫德外用乳膏剂的研究,但其样品性状不佳,仍有较大比例的块状油状物,影响产品性能。而且,CN114042041A的实施例表明,其制剂中的白凡士林导致蜡状物质生成,即使含有较低水平的白凡士林的制剂也会导致乳液不均匀,

但不含凡士林油的制剂具有均匀的乳液。

因此，提供一种能够消除激素类药物给患儿带来的不安和恐惧，兼顾安全性、稳定性、有效性以及形貌特征均匀的治疗儿童AD的药物组合物/制剂以及治疗SD的药物组合/制剂，仍然是本领域亟待解决的技术问题。

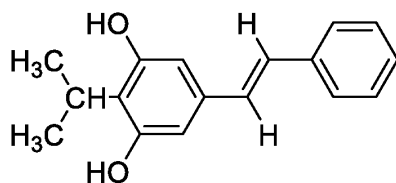
发明内容

为了改善上述技术问题，本公开提供一种药物组合物，包括如下组分：活性成分、增稠剂、乳化剂、保湿剂、螯合剂、pH调节剂、油相基质和水，所述活性成分选自式（I）所示的化合物及其药学上可接受的盐中的至少一种；



(I)。

根据本公开的实施方案，所述式（I）所示的化合物可以为E型或Z型异构体，优选下式（I-1）所示的E型异构体：



(I-1)。

根据本公开的优选实施方案，式（I-1）所示的化合物为本维莫德。

根据本公开的实施方案，所述药学上可接受的盐可以选自式（I）化合物与碱的加成盐。

在优选实施方案中，所述药物组合物中，仅以式（I）所示的化合物作为活性成分，还优选仅以式（I-1）所示的E型异构体（即本维莫德）作为活性成分。

根据本公开的实施方案，所述药物组合物中，所述活性成分以乳滴形式存在，优选所述乳滴的直径小于10 μ m，例如小于5 μ m。

根据本公开的实施方案，所述药物组合物中，所述活性成分的重量份为0.1~8份，例如0.5~5份，示例性为0.5份、0.75份、1份、1.25份、1.5份、2份、2.5份、3份、3.5份或4份。

根据本公开的实施方案，所述增稠剂选自十六醇、十八醇和十六十八醇中的一种或多种。

根据本公开的实施方案，所述药物组合物中，所述增稠剂的重量份为2~15份，例如5~10份，示例性为6份、7份或8份。

根据本公开的实施方案，所述乳化剂选自聚乙二醇十六十八醚、单双硬脂酸甘油酯、聚乙二醇硬脂酸酯（例如聚乙二醇-7硬脂酸酯）、聚氧乙烯氢化蓖麻油（聚氧乙烯（54）氢化蓖麻油）和聚山梨酯80中的一种或多种。在一些实施方案中，所述乳化剂为聚乙二醇十六十八醚、单双硬脂酸甘油酯和聚山梨酯80；在另一些实施方案中，所述乳化剂为聚乙二醇十六十八醚和单双硬脂酸甘油酯；在又另一些实施方案中，所述乳化剂为聚乙二醇-7硬脂酸酯和聚山梨酯80。优选地，

所述乳化剂至少包含聚乙二醇十六十八醚和单双硬脂酸甘油酯,例如所述乳化剂由聚乙二醇十六十八醚和单双硬脂酸甘油酯组成,或由聚乙二醇十六十八醚、单双硬脂酸甘油酯和聚山梨酯80组成。

根据本公开的实施方案,所述药物组合物中,所述乳化剂的重量份为2~25份,例如5~20份,示例性为6份、6.5份、7份、7.5份、8份、10份、12份或16份。

根据本公开的实施方案,所述药物组合物中,当所述乳化剂为两种时,两种乳化剂的重量比可以为(1~3):(3~1),例如(1~2):(2~1),如(1~1.5):(1.5~1),又如(1~1.2):(1.2~1),具体实例为3:3.5、3.5:3或1:1。示例性地,当所述乳化剂为聚乙二醇十六十八醚和单双硬脂酸甘油酯时,聚乙二醇十六十八醚和单双硬脂酸甘油酯的重量比可以为(1~3):(3~1),例如(1~2):(2~1),如(1~1.5):(1.5~1),又如(1~1.2):(1.2~1),具体实例为3:3.5、3.5:3或1:1。

根据本公开的实施方案,所述药物组合物中,当所述乳化剂为三种时,以乳化剂的总重量计,每一种乳化剂在乳化剂总重量中的占比可以独立地选自1/5~1/2,例如1/4~1/3,如2/7~1/3。

在一些实施方案中,所述乳化剂为三种时,三种乳化剂的重量比可以为(1.5~3):(1.5~3):1,例如(1.7~2.5):(1.7~2.5):1,示例性为3.5:3:1.5。例如,所述乳化剂由聚乙二醇十六十八醚、单双硬脂酸甘油酯和聚山梨酯80组成,聚乙二醇十六十八醚、单双硬脂酸甘油酯和聚山梨酯80的重量比可以为(1.5~3):(1.5~3):1,例如(1.7~2.5):(1.7~2.5):1,示例性为3.5:3:1.5。

根据本公开的实施方案,所述保湿剂选自丙二醇、甘油和聚乙二醇等中的一种或多种,优选为丙二醇。

根据本公开的实施方案,所述药物组合物中,所述保湿剂的重量份为3~15份,例如5~12份,示例性为6份、7份、8份、9份或10份。

根据本公开的实施方案,所述螯合剂选自金属离子螯合剂,例如乙二胺四乙酸、葡萄糖酸钠、次氨基三乙酸、酒石酸、柠檬酸及其盐中的一种或多种;优选地,所述盐为钠盐、钾盐或铵盐;在一些实施方案中,所述螯合剂选自乙二胺四乙酸二钠盐(又称依地酸二钠)。

根据本公开的实施方案,所述药物组合物中,所述螯合剂的重量份为0.01~1份,例如0.05~0.5份,示例性为0.05份、0.1份、0.2份或0.5份。

根据本公开的实施方案,所述pH调节剂选自pH缓冲液,优选有机酸和/或其盐pH缓冲液,例如枸橼酸/枸橼酸钠缓冲液、酒石酸盐缓冲液、苹果酸缓冲液、醋酸/醋酸钠缓冲液中的一种或多种,优选枸橼酸/枸橼酸钠缓冲液。

根据本公开的实施方案,所述油相基质可以包含选自凡士林、中链甘油三酸酯和石蜡中的一种或多种,例如所述油相基质包含凡士林和中链甘油三酸酯中的一种或两种。所述凡士林优选为白凡士林。优选地,所述油相基质包含凡士林以及任选存在或不存在的选自中链甘油三酸酯、石蜡中的一种或两种;更优选地,所述油相基质为凡士林和中链甘油三酸酯。

根据本公开的实施方案,所述药物组合物中,所述油相基质的总重量份为5~25份,例如8~20份,示例性为9份、10份、12份、13份、14份、15份、16份或17份。

根据本公开的实施方案,所述药物组合物中,所述凡士林(优选为白凡士林)的重量份为1~9份,例如1~8份、1~7份或1~6份,如1~5份、2~6份、3~6份或4~6份,示例性为1份、1.5份、2份、2.5份、3份、3.5份、4份、4.5份、5份、5.5份或6份,或大于1份、大于1.5份、大于2份、大于2.5

份、大于3份、大于3.5份、大于4份、大于4.5份、大于5份、大于5.5份或大于6份。

根据本公开的实施方案，所述水优选为纯化水。

根据本公开的实施方案，所述药物组合物中，所述水的重量份为40~70份，例如45~60份或50~65份，比如45份、46份、47份、48份、49份、50份、55份、56份、57份、58份、59份、60份、61份、62份、63份、64份或65份。

根据本公开的实施方案，所述药物组合物还可以含有抗氧化剂、防腐剂和/或促渗透剂。

根据本公开的实施方案，所述抗氧化剂选自没食子酸丙酯和二丁基羟基甲苯（BHT）等中的一种或多种；优选地，所述抗氧化剂为二丁基羟基甲苯。

根据本公开的实施方案，所述药物组合物中，所述抗氧化剂的重量份为0.01~0.2份，例如0.05~0.15份，示例性为0.05份、0.1份或0.12份。

根据本公开的实施方案，所述防腐剂选自羟苯甲酯、羟苯乙酯和羟苯丙酯中的一种或多种，优选为羟苯乙酯。

根据本公开的实施方案，所述药物组合物中，所述防腐剂的重量份为0.01~0.3份，比如0.05~0.15份，示例性为0.1、0.1、0.15份或0.2份。

根据本公开的实施方案，所述促渗透剂选自二乙二醇单乙醚、肉豆蔻酸异丙酯、棕榈酸异丙酯、薄荷醇、辛酸癸酸聚乙二醇甘油酯、N-甲基吡咯烷酮、碳酸丙稀酯和异山梨醇二甲醚中的一种或多种，优选为二乙二醇单乙醚。

根据本公开的实施方案，所述药物组合物中，所述促渗透剂的重量份为0.1~5份，例如0.5~3份，示例性为1份、2份、3份或4份。

根据本公开的实施方案，所述药物组合物的pH为4~6.5，例如4.5、5、5.2、5.5或6。

在一些实施方案中，上述保湿剂和促渗透剂还兼具作为油相配制的溶剂。

根据本公开的实施方案，所述药物组合物包括如下重量份的组分：活性成分0.1~8份、增稠剂2~15份、乳化剂2~25份、保湿剂3~15份、螯合剂0.01~1份、抗氧化剂0.01~0.2份、防腐剂0.01~0.3份、促渗透剂0~5份、油相基质5~25份、水40~65份以及适量的pH调节剂；

所述活性成分为式（I）所示的化合物，优选为上述式（I-1）所示的E型异构体作为活性成分；

优选地，所述增稠剂为十八醇或十六十八醇；

优选地，所述乳化剂选自下述组合中的任意一种：聚乙二醇十六十八醚、单双硬脂酸甘油酯和聚山梨酯80，聚乙二醇十六十八醚和单双硬脂酸甘油酯，或者聚乙二醇-7硬脂酸酯和聚山梨酯80；

优选地，所述保湿剂选自丙二醇；

优选地，所述螯合剂选自乙二胺四乙酸二钠；

优选地，所述油相基质选自凡士林、中链甘油三酸酯和石蜡中的一种、两种或三种，优选为白凡士林和中链甘油三酸酯；

优选地，所述pH调节剂选自枸橼酸/枸橼酸钠缓冲液或醋酸/醋酸钠缓冲液；

优选地，所述抗氧化剂选自二丁基羟基甲苯；

优选地，所述防腐剂为羟苯乙酯；

优选地，所述促渗透剂为二乙二醇单乙醚；

优选地，所述药物组合物的pH为4~6.5。

优选地，在每一种药物组合物的实施方案中，所述药物组合中各组分的重量份之和为100份。

在一些实施方案中，所述药物组合物包括如下重量份的组分：

式(I)所示的化合物的E型异构体0.5~5份、十六十八醇5~10份、乳化剂5~20份、丙二醇5~12份、螯合剂0.05~0.5份、抗氧化剂0.01~0.2份、防腐剂0.01~0.3份、促渗透剂0~5份、油相基质8~20份、水40~65份以及适量的pH调节剂；

优选地，所述乳化剂由重量比为(1.5~3):(1.5~3):1的聚乙二醇十六十八醚、单双硬脂酸甘油酯和聚山梨酯80组成；

优选地，所述油相基质由白凡士林和中链甘油三酸酯组成，其中白凡士林的份数为1~9份。

在一些实施方案中，所述药物组合物选自如下重量份组成的任意一种配方：

配方一：式(I)所示的化合物的E型异构体1份、白凡士林2份、十六十八醇7份、聚乙二醇十六十八醚3.5份、中链甘油三酸酯10份、单双硬脂酸甘油酯3份、二丁基羟基甲苯0.1份、羟苯乙酯0.15份、聚山梨酯80 1.5份、丙二醇10份、依地酸二钠0.05份、水61.7份以及适量的枸橼酸/枸橼酸钠；

配方二：式(I)所示的化合物的E型异构体1份、白凡士林2份、十六十八醇7份、聚乙二醇十六十八醚3.5份、中链甘油三酸酯10份、单双硬脂酸甘油酯3份、二丁基羟基甲苯0.1份、羟苯乙酯0.15份、聚山梨酯80 1.5份、二乙二醇单乙醚2份、丙二醇8份、依地酸二钠0.05份、水61.7份以及适量的枸橼酸/枸橼酸钠；

配方三：式(I)所示的化合物的E型异构体4份、白凡士林2份、十六十八醇7份、聚乙二醇十六十八醚3.5份、中链甘油三酸酯10份、单双硬脂酸甘油酯3份、二丁基羟基甲苯0.1份、羟苯乙酯0.15份、聚山梨酯80 1.5份、二乙二醇单乙醚2份、丙二醇8份、依地酸二钠0.05份、水58.7份以及适量的枸橼酸/枸橼酸钠；

配方四：式(I)所示的化合物的E型异构体0.5份、白凡士林2份、十六十八醇7份、聚乙二醇十六十八醚3.5份、中链甘油三酸酯10份、单双硬脂酸甘油酯3份、二丁基羟基甲苯0.1份、羟苯乙酯0.15份、聚山梨酯80 1.5份、二乙二醇单乙醚2份、丙二醇8份、依地酸二钠0.05份、水62.2份以及适量的枸橼酸/枸橼酸钠；

配方五：式(I)所示的化合物的E型异构体2份、白凡士林2份、十六十八醇7份、聚乙二醇十六十八醚3.5份、中链甘油三酸酯10份、单双硬脂酸甘油酯3份、二丁基羟基甲苯0.1份、羟苯乙酯0.15份、聚山梨酯80 1.5份、二乙二醇单乙醚2份、丙二醇8份、依地酸二钠0.05份、水60.7份以及适量的枸橼酸/枸橼酸钠；

配方六：式(I)所示的化合物的E型异构体3份、白凡士林2份、十六十八醇7份、聚乙二醇十六十八醚3.5份、中链甘油三酸酯10份、单双硬脂酸甘油酯3份、二丁基羟基甲苯0.1份、羟苯乙酯0.15份、聚山梨酯80 1.5份、二乙二醇单乙醚2份、丙二醇8份、依地酸二钠0.05份、水59.7份以及适量的枸橼酸/枸橼酸钠。

在一些实施方案中，所述药物组合物还可以包含第二活性成分。

本公开还提供上述药物组合物的制备方法，包括将所述组分混合得到。

在一种实施方案中，所述制备方法包括如下步骤：

(A1) 将螯合剂、pH调节剂和水混合，加热，得到水相溶液；

(A2) 将油相基质、乳化剂、增稠剂，以及任选含有或不含有的防腐剂、抗氧化剂混合，加热溶解，得到油相溶液；

(A3) 将活性成分与保湿剂，以及任选含有或不含有的促渗透剂混合，加热溶解，得到第三相溶液；

(A4) 将所述水相溶液转移至所述油相溶液中，乳化，降温；

(A5) 向步骤(A4)的乳化体系中加入所述第三相溶液，乳化，降温，得到所述药物组合物。

根据本公开的实施方案，所述水相溶液的pH为4~6.5，例如5~6。

根据本公开的实施方案，步骤(A1)或步骤(A2)中，所述加热的温度为60~90°C，例如70~80°C。

根据本公开的实施方案，步骤(A3)中所述加热的温度为50~65°C，例如55~60°C。

根据本公开的实施方案，步骤(A4)中所述降温至的温度为50~65°C，例如55~60°C。

根据本公开的实施方案，步骤(A4)或步骤(A5)所述乳化的时间为10~25min，例如15min、20min。

在另一种实施方案中，所述制备方法包括如下步骤：

(B1) 将螯合剂、pH调节剂和水混合，加热，得到水相溶液；

(B2) 将油相基质、乳化剂、增稠剂，以及任选含有或不含有的防腐剂、抗氧化剂混合，加热溶解，得到油相溶液；

(B3) 将活性成分与保湿剂，以及任选含有或不含有的促渗透剂混合，加热溶解，得到第三相溶液；

(B4) 将所述第三相溶液转移至所述油相溶液中，保温，搅拌；

(B5) 向步骤(B4)的混合体系中加入所述水相溶液，乳化，降温，再乳化，再降温，得到所述药物组合物。

根据本公开的实施方案，所述水相溶液的pH为4~6.5，例如5~6。

根据本公开的实施方案，步骤(B1)或步骤(B2)中，所述加热的温度为60~90°C，例如70~80°C。

根据本公开的实施方案，步骤(B3)中所述加热的温度为50~65°C，例如55~60°C。

根据本公开的实施方案，步骤(B5)中，第一次乳化的时间大于第二次乳化的时间；例如，第一次乳化的时间为10~25min，例如15min、20min。

根据本公开的实施方案，步骤(B5)中，第一次降温为将温度降至48~52°C。

在一种实施方案中，所述制备方法包括如下步骤：

(C1) 将螯合剂、pH调节剂和水混合，加热，得到水相溶液；

(C2) 将活性成分、油相基质、乳化剂、增稠剂、保湿剂，以及任选含有或不含有的防腐剂、抗氧化剂、促渗透剂混合，加热溶解，得到油相溶液；

(C3) 将所述油相溶液加入所述水相溶液中，乳化，降温，得到所述药物组合物。

根据本公开的实施方案，所述水相溶液的pH为4~6.5。

根据本公开的实施方案，步骤(C1)或步骤(C2)中，所述加热的温度为60~90°C，例如70~80°C。

根据本公开的实施方案，步骤（C3）中所述乳化的时间为5~20min，例如10min、15min。

本公开还提供上述药物组合物在制备药物制剂中的应用，优选地，所述药物制剂为乳膏剂。

本公开还提供一种药物制剂，优选为乳膏剂，含有上述药物组合物。

根据本公开的实施方案，所述药物制剂中，所述活性成分（即式（I）所示的化合物及其药学上可接受的盐中的至少一种）的质量百分比为0.1~8%，例如0.5~5%，示例性为0.5%、0.75%、1%、1.25%、1.5%、1.75%、2%、2.5%、3%、3.5%或4%。

根据本公开的实施方案，所述药物组合物或药物制剂用于治疗特应性皮炎和银屑病，所述特应性皮炎优选为儿童特应性皮炎，比如轻、中、重度或难治性儿童特应性皮炎。

另一方面，本公开涉及上述药物组合物在制备用于治疗 and/或预防特应性皮炎和银屑病的药物中的用途；其中所述特应性皮炎优选为儿童特应性皮炎，更优选为轻、中、重度或难治性儿童特应性皮炎。

另一方面，本公开涉及上述药物组合物在制备用于治疗 and/或预防脂溢性皮炎的药物中的用途；其中所述脂溢性皮炎优选为皮脂溢性皮炎。

在一种实施方案中，所述药物组合物或所述药物制剂的给药途径为局部给药，或者进一步与口服给药制剂或其他局部给药制剂相配合。

本公开还提供一种治疗和/或预防特应性皮炎、银屑病和/或脂溢性皮炎的方法，包括向患者给予有效量或治疗有效量的所述药物组合物或所述药物制剂；其中，所述特应性皮炎优选为儿童特应性皮炎；所述脂溢性皮炎优选为皮脂溢性皮炎。

术语定义和说明

除非另有说明，本申请说明书和权利要求书中记载的术语定义，包括其作为实例的定义、示例性的定义、优选的定义、表格中记载的定义、实施例中具体化合物的定义等，可以彼此之间任意组合和结合。这样的组合和结合应当属于本申请说明书记载的范围内。

术语“有效量”或者“治疗有效量”是指足以实现预期应用（包括但不限于如下定义的疾病治疗）的本公开所述化合物的量。治疗有效量可以取决于以下因素而改变：预期应用（体外或者体内），或者所治疗的受试者和疾病病症如受试者的重量和年龄、疾病病症的严重性和给药方式等，其可以由本领域普通技术人员容易地确定。具体剂量将取决于以下因素而改变：所选择的特定化合物、所依据的给药方案、是否与其它化合物组合给药、给药的时间安排、所给药的组织和所承载的物理递送系统。

术语“患者”是指需要预防或治疗与厌氧菌相关的疾病的患者，其中患者为哺乳动物，例如选自啮齿类、牛、猪、狗、猫和灵长类动物，特别是人。

术语“儿童”指年龄为3个月以上的患者，比如3个月~18岁、优选3个月~14岁的患者。

有益效果

本公开提供了一种乳膏状药物组合物/制剂，活性成分以均一且均匀的乳滴形式分散，具有良好的物理和化学稳定性。该组合物适用于特应性皮炎和脂溢性皮炎，尤其是儿童特应性皮炎和脂溢性皮炎的治疗，兼顾良好的安全性和有效性。

附图说明

图1为实施例1放置一周后的外观图；
图2为实施例2的显微镜图；
图3为实施例3的显微镜图；
图4为实施例6的显微镜图；
图5为市售本维莫德乳膏的显微镜图；
图6为市售本维莫德乳膏的偏光显微图；
图7为实施例6和对照例（市售本维莫德）的体外透皮试验皮肤滞留量的对比图，其中对照例和实施例6的柱状图中，从左至右第1、2、3、4、5、6个“柱”分别对应对照例或实施例6的第1、2、3、4、5、6次实验结果；
图8为实施例6和市售本维莫德的体外透皮试验皮肤渗透量的对比图；
图9为实施例6治疗脂溢性皮炎的红斑指数变化临床效果；
图10为实施例6治疗脂溢性皮炎的脱屑指数变化临床效果。
图11为实施例6和样品C体外透皮试验皮肤滞留量的对比图。

具体实施方式

下文将结合具体实施例对本公开的技术方案做更进一步的详细说明。应当理解，下列实施例仅为示例性地说明和解释本公开，而不应被解释为对本公开保护范围的限制。凡基于本公开上述内容所实现的技术均涵盖在本公开旨在保护的范围内。

除非另有说明，以下实施例中使用的原料和试剂均为市售商品，或者可以通过已知方法制备。

市售本维莫德乳膏：广东中昊药业有限公司生产，商品名：欣比克®，本维莫德含量：1%。

实施例1 初始配方

通过对比市售本维莫德乳膏产品说明书披露的配方，由水相、油相、乳化剂、溶剂、防腐剂组成。具体配方见下表1-1：

表 1-1

		市售本维莫德乳膏
辅料	溶剂	丙二醇
	乳化剂	单双硬脂酸甘油酯、聚山梨酯80
	油相	十六醇、白凡士林、轻质液状石蜡
	水相	纯化水
	其他	羟苯乙酯

参考表1-1，本申请的初步配方组成即为实施例1和实施例2的处方，其中实施例1的处方如表1所示：

表 1

成分	百分比% (w/w)
式 (I) 所示的化合物的 E 型异构体	1.00
白凡士林	2.00

十八醇	6.00
聚乙二醇-7 硬脂酸酯	15.00
轻质液状石蜡	12.00
二丁基羟基甲苯	0.10
羟苯乙酯	0.10
聚山梨酯 80	1.00
二乙二醇单乙醚	2.00
丙二醇	10.00
依地酸二钠	0.05
醋酸	适量
醋酸钠	适量
纯化水	约 50.75
总重	100

乳膏剂的制备方法如下：

1. 水相：将依地酸二钠、醋酸钠、聚山梨酯 80 和纯化水加入烧杯中，加热至 70-80℃，搅拌溶解，调 pH 值约 5-6，得到水相；
2. 油相：将轻质液状石蜡、白凡士林、聚乙二醇-7 硬脂酸酯、十八醇、羟苯乙酯和二丁基羟基甲苯加入烧杯中，加入至 70-80℃，搅拌溶解，得到油相；
3. 第三相：将二乙二醇单乙醚和丙二醇加热至 55-60℃，加入式 (I) 所示的化合物 E 型异构体溶解，得到第三相；
4. 将水相转移至油相中，乳化 15min；然后降温至 55-60℃；
5. 再将第三相加入步骤 4 乳化体系中，乳化 15min，降温，得乳膏剂。

实施例2-4 初始配方优化

实施例2-4的处方如表2所示：

表2

编号	实施例 2	实施例 3	实施例 4
成分	百分比% (w/w)	百分比% (w/w)	百分比% (w/w)
式 (I) 所示的化合物的 E 型异构体	1.00	1.00	1.00
白凡士林	9.00	5.00	3.00
十六十八醇	8.00	8.00	8.00
聚乙二醇十六十八醚	3.50	3.50	3.50
轻质液状石蜡	6.00	6.00	6.00
聚氧乙烯 (54) 氢化蓖麻油	0.50	0.50	0.50
单双硬脂酸甘油酯	3.00	3.00	3.00
羟苯乙酯	0.10	0.10	0.10
二丁基羟基甲苯	0.10	0.10	0.10
二乙二醇单乙醚	2.00	2.00	2.00
丙二醇	8.00	8.00	8.00

依地酸二钠	0.05	0.05	0.05
醋酸	适量	适量	适量
醋酸钠	适量	适量	适量
纯化水	约 58.75	约 62.75	约 64.75
总重	100	100	100

乳膏剂的制备方法如下：

1. 水相：将依地酸二钠、无水醋酸钠和纯化水加入烧杯中，加热至 70-80℃，搅拌溶解，调 pH 值约 5-6，得到水相；
2. 油相：将轻质液状石蜡、白凡士林、聚乙二醇十六十八醚、十六十八醇、单双硬脂酸甘油酯、羟苯乙酯、聚氧乙烯（54）氢化蓖麻油和二丁基羟基甲苯加入烧杯中，加入至 70-80℃，搅拌溶解，得到油相；
3. 第三相：将二乙二醇单乙醚和丙二醇加热至 55-65℃，加入式（I）所示的化合物 E 型异构体溶解，得到第三相；
4. 将第三相转移至油相中，保温，搅拌 10min；
5. 将步骤 4 中混合物加入水相中，乳化 10min，然后缓慢降温至 48-52℃，再乳化 5min，降温，得乳膏。

实施例5 实施例1-4的理化性质研究

实施例1：类白色乳膏，显微镜下显示乳滴均一，但乳膏涂抹感差，质地偏硬；30℃/RH65% 条件下放置一周，乳膏外观发生显著变色，由类白色变成淡黄色，见图1。

实施例2：类白色乳膏，显微镜下显示存在大片的油状物，乳滴不均一，乳膏涂抹感差。相关显微图详见图2。

实施例3和实施例4：通过对比实施例2-4，考察处方中白凡士林对产品乳滴的影响，通过显微镜可以观察到，随着白凡士林占比的降低，样品中乳滴粒径在变小。其中实施例3的相关显微图详见图3。

实施例5-7 配方优化

根据实施例1-4的理化性质结果，申请人考虑继续优化配方，并经过大量的创造性劳动，通过调整油相基质、增稠剂、pH的调节剂等因素的种类和含量，最终制得的优化后的处方如表3所示：

表3

编号	实施例 5	实施例 6	实施例 7
成分	百分比%（w/w）	百分比%（w/w）	百分比%（w/w）
式（I）所示的化合物的 E 型异构体	1.00	1.00	4.00
白凡士林	2.00	2.00	2.00
十六十八醇	7.00	7.00	7.00
聚乙二醇十六十八醚	3.50	3.50	3.50

中链甘油三酸酯	10.00	10.00	10.00
单双硬脂酸甘油酯	3.00	3.00	3.00
二丁基羟基甲苯	0.10	0.10	0.10
羟苯乙酯	0.15	0.15	0.15
聚山梨酯 80	1.50	1.50	1.50
二乙二醇单乙醚	/	2.00	2.00
丙二醇	10.00	8.00	8.00
依地酸二钠	0.05	0.05	0.05
枸橼酸	适量	适量	适量
枸橼酸钠	适量	适量	适量
纯化水	约 61.70	约 61.70	约 58.70
总量	100	100	100

实施例 5 乳膏剂的制备方法如下：

第一步：水相配制，将依地酸二钠、枸橼酸钠和枸橼酸溶解于纯化水中，加热至 70-80℃，保温，调 pH 值至 4.5-6.5，得到水相；

第二步：油相配制，将式（I）所示的化合物 E 型异构体、白凡士林、十六十八醇、聚乙二醇十六十八醚、单双硬脂酸甘油酯、中链甘油三酸酯、二丁基羟基甲苯、聚山梨酯 80、丙二醇和羟苯乙酯加热至 70-80℃熔融，保温，得到油相；

第三步：将油相加入水相中，乳化 10min，降温，形成乳膏。

实施例 6-7 乳膏剂的制备方法如下：

第一步：水相配制，将依地酸二钠、枸橼酸钠和枸橼酸溶解于纯化水中，加热至 70-80℃，保温，调 pH 值至 4.5-6.5，得到水相；

第二步：油相配制，将式（I）所示的化合物 E 型异构体、白凡士林、十六十八醇、聚乙二醇十六十八醚、单双硬脂酸甘油酯、中链甘油三酸酯、二丁基羟基甲苯、聚山梨酯 80、二乙二醇单乙醚、丙二醇和羟苯乙酯加热至 70-80℃熔融，保温；

第三步：将油相加入水相中，乳化 10min，降温，形成乳膏。

实施例8 形貌测试

用显微镜对实施例6得到的乳膏剂进行观察，发现活性成分以乳滴形式均匀分散，且乳滴粒径均一，粒径均小于5μm，显微镜图见图4。

实施例9 体外透皮试验

以体外透皮试验（IVPT）为指标，考察二乙二醇单乙醚对皮肤滞留量影响。

1) 实验步骤：

将实施例5和实施例6制得的制剂进行体外透皮试验，评估本维莫德在表皮和真皮中的平均滞留量。将猪皮（厚度0.8~1.0mm）安装在LOGAN System 918垂直型扩散池上，暴露1.77cm²的面积。将扩散池连接到多通道泵上，转速600rpm，接受液为pH 7.4的PBS（磷酸盐缓冲液）。将

每个池放置在加热歧管中平衡温度，确保皮肤表面温度为32℃（在给药前至少30min）。以每平方厘米10mg试验样品的剂量加样。在2、4、8、20、24h收集接受液，以测量渗透皮肤的活性成分。24h取样结束后，用棉签擦拭皮肤，除去任何被认为不渗透皮肤的残留样品，并通过加热分开表皮和真皮层。将皮肤层剪碎加入甲醇超声提取药物，以高效液相色谱检测本维莫德的浓度。回收的药物浓度用于计算本维莫德在皮肤中的平均滞留量。

2) 试验结果

实施例5制得的制剂中，本维莫德在皮肤中的平均滞留量为1.85 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ，而实施例6制得的制剂中，本维莫德在皮肤中的平均滞留量为2.91 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 。透皮试验结果表明：增加促渗透剂二乙二醇单乙醚能够显著提高皮肤中的滞留总量。

实施例10 刺激性试验

取健康成年豚鼠60只，30♀/30♂，健康幼龄豚鼠40只，20♀/20♂，按性别、体重用软件TOXSTAT2006随机分为阴性对照组、阳性对照组、成年动物供试品低剂量组（实施例6，1%）、成年动物供试品高剂量组（实施例7，4%）、幼龄动物供试品低剂量组（实施例6，1%）和幼龄动物供试品高剂量组（实施例7，4%）。阴性对照组和阳性对照组每组10只（5♀/5♂），供试品组每组20只（10♀/10♂）。

备毛：给药前动物先以电推剪备毛，剪去背部脊柱两侧皮肤被毛，左右侧各为3×3cm²。

致敏：分别于第0、7、14天在脱毛区的左侧给予受试物0.2 g/只（阴性/阳性对照组0.2 mL/只），玻璃纸或滤纸贴于空白膏药贴凹槽，将受试物置于玻璃纸上或涵于滤纸中敷贴于给药部位，再用无刺激性医用胶布加以封闭、固定。约6 h去除空白膏药贴、滤纸。阴性对照组动物给予0.9%氯化钠注射液，阳性对照组动物给予2% 2,4-二硝基氯苯（80%乙醇超声配制），供试品低、高剂量组动物给予相应浓度的实施例6和实施例7制得的制剂（本维莫德含量分别为1%和4%）。

激发：末次致敏后第14天，各组豚鼠脱毛区的右侧给予受试物0.2 g/只（阳性对照组0.2 mL/只，0.2% 2,4-二硝基氯苯，丙酮溶液配制；阴性对照组0.2 mL/只，0.9%氯化钠注射液），约6 h后去掉受试物。

观察：观察记录致敏后1 h、24 h的过敏反应症状以及激发后24 h、48 h的过敏反应症状。

结果显示，本试验条件下，豚鼠多次给予实施例6和实施例7制得的制剂后Buehler试验评价结果为阴性，提示随着活性成分本维莫德含量的提高，对皮肤仍无致敏作用。

实施例11 稳定性测试

称取相同量的实施例6乳膏剂于铝管（封口）中，共设置6组。分别置于室温、40℃环境中，观察及利用液相测定0天、40℃-5天、40℃-10天、40℃-30天、40℃-3个月、40℃-6个月样品的物理化学稳定性。具体结果如表4所示。结果显示，实施例6乳膏剂长期放置不会氧化变色，活性成分稳定，依旧以乳滴形式均匀分散、无析晶，杂质含量几乎不变，具有优异的稳定性。

杂质和含量液相测定方法：用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂；以水为流动相A，乙腈为流动相B，梯度洗脱；洗脱梯度：0min 80%A→20~30min 10%A→32~40min 80%A；流速为每分钟1.0 mL；柱温为35℃；检测波长为220 nm；进样体积10 μL 。

表4

项目	考察条件	溶液颜色	pH	最大单杂	总杂	含量
实施例 6	0 天	类白色乳膏	5.2	0.04%	0.04%	101.7%
	40℃-5 天	类白色乳膏	5.2	0.04%	0.04%	101.7%
	40℃-10 天	类白色乳膏	5.2	0.03%	0.03%	101.2%
	40℃-30 天	类白色乳膏	5.2	0.04%	0.04%	101.5%
	40℃-3 个月	类白色乳膏	5.2	0.04%	0.06%	101.7%
	40℃-6 个月	类白色乳膏	5.2	0.08%	0.08%	101.3%

实施例12 实施例6制得的制剂和市售本维莫德乳膏（对照例）的对比

1) 形貌：市售本维莫德乳膏在显微条件下，乳滴不均匀，有大的油状物（见图5），在偏光显微下观察到固体结晶（见图6）。

2) 体外透皮试验：考察活性成分本维莫德在皮肤中的滞留量和渗透量

体外透皮试验操作参考实施例9项下的实验步骤，对照例和实施例平行测试6组（n=6）；试验结果见表5及图7至图8。

表5 皮肤滞留量（ $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ）

	组	1	2	3	4	5	6	均值
表皮层	对照例	0.64	0.16	0.26	0.25	0.38	0.25	0.32
	实施例 6	0.55	0.42	0.58	0.42	0.52	0.68	0.53
真皮层	对照例	1.14	0.39	0.58	0.55	1.51	0.59	0.79
	实施例 6	0.84	0.58	1.11	0.68	1.04	0.79	0.84
皮肤	对照例	1.78	0.54	0.84	0.80	1.89	0.84	1.12
	实施例 6	1.39	1.00	1.68	1.10	1.56	1.47	1.37

从表5及皮肤滞留量的平均数据来看，实施例6和对照例均表现出本维莫德在真皮层滞留量大于表皮层滞留量；且实施例6中本维莫德在真皮层和皮肤中的滞留量均大于对照组。另，从图7可以看出，每组实施例6的皮肤滞留量（真皮层和表皮层）较每组对照例的变化更加均匀、稳定，每组实施例6的皮肤滞留量上下浮动较小；而从图8中皮肤渗透量数据来看，实施例6的皮肤渗透量与对照例相当，实施例6的平行性更好，皮肤滞留量高，药效更好。

实施例13

将实施例6制备的乳膏剂局部应用于患有特应性皮炎（AD）的受试者的皮肤，受试者年龄在3个月~14周岁，每天两次施用于患处。在一些患者中，观察到在5~7天内有明显的改善，一个月内症状持续减轻。

实施例14

在一项前瞻性、随机、为期8周的临床试验中，将实施例6制备的乳膏剂（治疗组）应用于患有脂溢性皮炎的受试者的皮肤上，每天两次施用于患处。对照组采用不含本维莫德的实施例6基质成分，每天两次施用于患处。第二周显著改善脂溢性皮炎的红斑指数变化和脱屑指数变化，并

持续到第8周。到第8周时，治疗组的红斑指数变化降低了81.81%，脱屑指数变化降低了83.70%；而对照组的红斑指数变化降低了38.46%，脱屑指数变化降低了37.44%。由表6及图9和图10可显示AhR激动剂本维莫德治疗脂溢性皮炎患者的临床疗效。

表6 实施例6乳膏剂治疗脂溢性皮炎的临床疗效

红斑指数变化（%）		
治疗时间（周）	治疗组	对照组
2	-50.02	-15.23
4	-67.35	-31.25
6	-72.36	-37.21
8	-82.73	-37.56
脱屑指数变化（%）		
治疗时间（周）	治疗组	对照组
2	-51.14	-17.21
4	-68.31	-26.35
6	-75.81	-35.74
8	-84.20	-37.17

实施例15

在实施例6组成的基础上，按照下表7所示的乳膏剂样品1-10（样品9的组成与实施例6相同）的组成，以及下表8所示的乳膏剂样品11-19，分别制备乳膏剂，并评价样品组成对乳膏剂产品的影响。

其中，乳膏剂样品的制备方法如下：

- 第一步：水相配制，将依地酸二钠、枸橼酸钠和枸橼酸溶解于纯化水中，加热至70-80℃，保温，调pH值至4.5-5.5，得到水相；
- 第二步：油相配制，将式（I）所示的化合物E型异构体及其他组分混合，加热至70-80℃熔融，保温，得到油相；
- 第三步：将油相加入水相中，乳化10min，降温，得到乳膏剂样品。

表7

样品	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
成分	百分比% (w/w)									
式 (I) 所示的化合物 E 型异构体	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
白凡士林	15.00	10.00	15.00	10.00	6.00	5.00	2.00	0.00	2.00	0.00
十六十八醇	7.00	7.00	7.00	7.00	7.00	7.00	7.00	7.00	7.00	7.00
中链甘油三酸酯	10.00	10.00	6.00	6.00	6.00	6.00	6.00	6.00	10.00	10.00
聚乙二醇十六十八醚	3.50	3.50	3.50	3.50	3.50	3.50	3.50	3.50	3.50	3.50
单双硬脂酸甘油酯	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00
聚山梨酯 80	1.50	1.50	1.50	1.50	1.50	1.50	1.50	1.50	1.50	1.50
二丁基羟基甲苯	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10
羟苯乙酯	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15
丙二醇	8.00	8.00	8.00	8.00	8.00	8.00	8.00	8.00	8.00	8.00
二乙二醇单乙醚	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00
依地酸二钠	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
枸橼酸	适量	适量	适量	适量	适量	适量	适量	适量	适量	适量
枸橼酸钠	适量	适量	适量	适量	适量	适量	适量	适量	适量	适量
纯化水	约 48.70	约 53.70	约 52.70	约 57.70	约 61.70	约 62.70	约 65.70	约 67.70	约 61.70	约 63.70
总量	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

表 8

样品	11	12	13	14	15	16	17	18	19
成分	百分比% (w/w)								
式 (I) 所示的化合物 E 型异构体	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
白凡士林	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00
十六十八醇	7.00	7.00	7.00	7.00	7.00	7.00	7.00	7.00	7.00
中链甘油三酸酯	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00
聚乙二醇十六十八醚	-	-	6.00	3.50	3.50	2.00	5.00	3.50	3.50
单双硬脂酸甘油酯	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	-	6.00
辛酸癸酸聚乙二醇油酯	5.00	-	-	-	-	-	-	-	-
聚氧乙烯 (54) 氢化蓖麻油	-	5.00	-	-	-	-	-	-	-
聚山梨酯 80	-	-	-	-	3.00	1.50	1.50	1.50	1.50
二丁基羟甲基苯	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10
羟苯乙酯	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15
丙二醇	8.00	8.00	8.00	8.00	8.00	8.00	8.00	8.00	8.00
二乙二醇单乙醚	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00
依地酸二钠	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
枸橼酸	适量	适量	适量	适量	适量	适量	适量	适量	适量
枸橼酸钠	适量	适量	适量	适量	适量	适量	适量	适量	适量
纯化水	约 58.70	约 60.70	约 59.70	约 62.25	约 59.75	约 62.25	约 59.25	约 63.75	约 57.75
总量	100	100	100	100	100	100	100	100	100

结果表明：

表7中，样品1和样品2的上层有油状物，未能形成质地均匀的膏体。样品3-10均可以制备成乳膏，但当白凡士林的量降低时，乳膏的外观颜色从微粉红色变成白色乳膏，样品3和样品4经显微观察到未形成规则乳滴，而呈现小块有片状油状物。样品5和样品6经显微观察到油相能形成圆形乳滴，表明当白凡士林用量控制在6%以下时，可以制备成乳滴均匀的样品。

表8中，样品11和样品12的乳膏显微下呈现大的块状油滴，而样品13可以制备小乳滴的类白色的乳膏，表明乳化剂聚乙二醇十六十八醚对中链甘油三酸酯与白凡士林油相基质具有很好的乳化能力。

样品14-19可以制备成类白色的均匀细腻乳膏，未出现油水分层现象。但是，不含聚山梨酯80的样品14乳滴大小不均匀；样品15乳滴变小，呈现圆形乳滴，表明加入聚山梨酯80能起到改善乳滴作用。样品18不含单双硬脂酸甘油酯的样品乳滴大小不均匀，存在较大的油滴现象，而含有单双硬脂酸甘油酯的其他样品未观察到该现象。

进一步地，在涂抹过程观察到，样品13和15的乳膏剂中含高比例聚山梨酯80或聚乙二醇十六十八醚样品会出现涂抹越抹越白的现象。黏度检测结果显示高比例聚乙二醇十六十八醚和高比例单双硬脂酸甘油酯的乳膏粘度相比低比例的乳膏粘度大，聚乙二醇十六十八醚和单双硬脂酸甘油酯有一定增稠作用。

综上，本发明优选样品的黏度适中，均匀细腻，具有很好的涂抹效果。

实施例16

在实施例7乳膏剂组成的基础上，按照下表9所示的乳膏剂样品20-22的组成，分别制备乳膏剂，并评价样品中活性成分含量对乳膏剂产品的影响，其中样品20-22中活性成分含量相对于实施例7的差值通过纯化水含量调节，以使其他成分的含量保持不变。

表9

编号	样品 20	样品 21	样品 22	实施例 7
成分	百分比% (w/w)			
式 (I) 所示的化合物 E 型异构体	0.5	2.00	3.00	4.00
白凡士林	2.00	2.00	2.00	2.00
十六十八醇	7.00	7.00	7.00	7.00
聚乙二醇十六十八醚	3.50	3.50	3.50	3.50
中链甘油三酸酯	10.00	10.00	10.00	10.00
单双硬脂酸甘油酯	3.00	3.00	3.00	3.00
二丁基羟基甲苯	0.10	0.10	0.10	0.10
羟苯乙酯	0.15	0.15	0.15	0.15
聚山梨酯 80	1.50	1.50	1.5	1.50
丙二醇	8.00	8.00	8.00	8.00
二乙二醇单乙醚	2.00	2.00	2.00	2.00
依地酸二钠	0.05	0.05	0.05	0.05

枸橼酸	适量	适量	适量	适量
枸橼酸钠	适量	适量	适量	适量
纯化水	约 62.20	约 60.70	约 59.70	约 58.70
总量	100	100	100	100

其中，乳膏剂样品的制备方法如下：

第一步：水相配制，将依地酸二钠、枸橼酸钠和枸橼酸溶解于纯化水中，加热至70-80℃，保温，调pH值至4.5-5.5，得到水相；

第二步：油相配制，将式（I）所示的化合物E型异构体及其他组分混合，加热至70-80℃熔融，保温，得到油相；

第三步：将油相加入水相中，乳化10min，降温，得到乳膏剂样品。

结果表明，样品20-22与实施例7的组成均可制备得到类白色乳膏，乳滴的直径小于10μm，表明本发明的乳膏剂可以适用于不同含量的活性成分。

实施例17

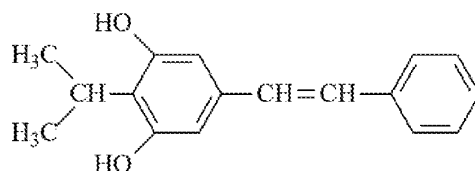
参照专利 CN114042041A 说明书表 8 中制剂 21 的组成制备样品 C，处方组成为油相（活性成分、丙二醇、二乙二醇单乙醚、二丁基羟基甲苯、苯甲酸、乳化蜡、中链甘油三酸酯、聚山梨酯 80、硬脂醇聚醚 2、硬脂醇聚醚 20）和水相（依地酸二钠、柠檬酸、柠檬酸钠、纯化水）。配制方法为：将油相成分混合加热至 70-80℃，继续混合直到活性成分溶解且外观均匀；水相成分混合加热至 70-80℃，混合直到所有物质完全溶解，水相外观均匀；将油相加入水，保持温度在 70-80℃之间，混合 5-10 分钟，冷却。

体外透皮试验操作参考实施例 9 项下的实验步骤，将本申请实施例 6 的样品与样品 C 进行对比，表明在活性成分含量相同的情况下，本申请实施例 6 乳膏剂样品的皮内滞留量高于样品 C（见图 11）。

以上通过实施例对本发明的具体实施方式进行了示例性的说明。但是，本发明的保护范围不拘囿于上述示例性的实施方式。凡在本发明的精神和原则之内，本领域技术人员所作出的任何修改、等同替换、改进等，均应包含在本发明权利要求的保护范围之内。

权 利 要 求

1. 一种药物组合物，所述药物组合物包括如下组分：活性成分、增稠剂、乳化剂、保湿剂、螯合剂、pH调节剂、油相基质和水，所述活性成分选自式 (I) 所示的化合物及其药学上可接受的盐中的至少一种；



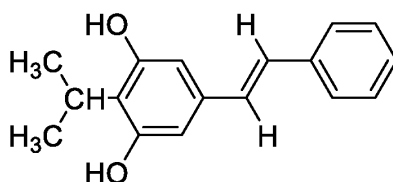
(I)

其中，所述油相基质包含凡士林以及任选存在或不存在的选自中链甘油三酸酯、石蜡中的一种或两种；

优选地，所述油相基质为凡士林和中链甘油三酸酯；

优选地，所述药物组合物中，所述凡士林（优选为白凡士林）的重量份为1~9份，例如1~6份。

2. 根据权利要求1所述的药物组合物，其中，所述式 (I) 所示的化合物为E型或Z型异构体，优选如式 (I-1) 所示的E型异构体：



(I-1)

优选地，所述药学上可接受的盐选自式 (I) 化合物与碱的加成盐；

优选地，所述药物组合物中，仅以式 (I) 所示的化合物作为活性成分，还优选仅以式 (I-1) 所示的E型异构体作为活性成分；

优选地，所述药物组合物中，所述活性成分以乳滴形式存在，优选所述乳滴的直径小于10μm；

优选地，所述药物组合物中，所述活性成分的重量份为0.1~8份。

3. 根据权利要求1或2所述的药物组合物，其中，所述增稠剂选自十八醇和十六十八醇中的一种或两种；

优选地，所述药物组合物中，所述增稠剂的重量份为2~15份；

优选地，所述乳化剂选自聚乙二醇十六十八醚、单双硬脂酸甘油酯、聚乙二醇硬脂酸酯、聚氧乙烯氢化蓖麻油和聚山梨酯80中的一种或多种；优选地，所述乳化剂至少包含聚乙二醇

十六十八醚和单双硬脂酸甘油酯，例如所述乳化剂由聚乙二醇十六十八醚和单双硬脂酸甘油酯组成或由聚乙二醇十六十八醚、单双硬脂酸甘油酯和聚山梨酯80组成；

优选地，所述药物组合物中，所述乳化剂的重量份为2~25份；当所述乳化剂为两种时，两种乳化剂的重量比为(1~3):(3~1)；当所述乳化剂为三种时，三种乳化剂的重量比为(1~3):(3~1):1；

优选地，所述保湿剂选自丙二醇、甘油和聚乙二醇中的一种或多种；

优选地，所述药物组合物中，所述保湿剂的重量份为3~15份；

优选地，所述螯合剂选自金属离子螯合剂，例如乙二胺四乙酸、葡萄糖酸钠、次氨基三乙酸、酒石酸、柠檬酸及其盐中的一种或多种；

优选地，所述药物组合物中，所述螯合剂的重量份为0.01~1份；

优选地，所述pH调节剂选自pH缓冲液，优选有机酸或其盐pH缓冲液，例如枸橼酸/枸橼酸钠缓冲液、酒石酸盐缓冲液、苹果酸缓冲液醋酸/醋酸钠缓冲液中的一种或多种；

优选地，所述油相基质选自凡士林、中链甘油三酸酯、石蜡中的一种或多种；

优选地，所述药物组合物中，所述油相基质的重量份为5~25份；

优选地，所述水优选为纯化水；

优选地，所述药物组合物中，所述水的重量份为40~65份。

4. 根据权利要求1-3任一项所述的药物组合物，其中，所述药物组合物还含有抗氧化剂、防腐剂/和/或促渗透剂；

优选地，所述抗氧化剂选自没食子酸丙酯和二丁基羟基甲苯中的一种或两种；

优选地，所述药物组合物中，所述抗氧化剂的重量份为0.01~0.2份；

优选地，所述防腐剂选自羟苯甲酯、羟苯乙酯和羟苯丙酯中的一种或多种；

优选地，所述药物组合物中，所述防腐剂的重量份为0.01~0.3份；

优选地，所述促渗透剂选自二乙二醇单乙醚、肉豆蔻酸异丙酯、棕榈酸异丙酯、薄荷醇、辛酸癸酸聚乙二醇甘油酯、N-甲基吡咯烷酮、碳酸丙稀酯和异山梨醇二甲醚中的一种或多种；

优选地，所述药物组合物中，所述促渗透剂的重量份为0.1~5份；

优选地，所述药物组合物的pH为4~6.5；

优选地，所述药物组合物还包含第二活性成分。

5. 根据权利要求1-4任一项所述的药物组合物，其中，所述药物组合物包括如下重量份的组分：活性成分0.1~8份、增稠剂2~15份、乳化剂2~25份、保湿剂3~15份、螯合剂0.01~1份、抗氧化剂0.01~0.2份、防腐剂0.01~0.3份、促渗透剂0~5份、油相基质5~25份、水40~65份以及pH调节剂；

所述活性成分为式(I)化合物，优选为上述式(I-1)所示的E型异构体作为活性成分；

优选地，所述药物组合物的pH为4~6.5；

优选地，所述药物组合物包括如下重量份的组分：

式(I)所示的化合物的E型异构体0.5~5份、十六十八醇5~10份、乳化剂5~20份、丙二醇5~12份、螯合剂0.05~0.5份、抗氧化剂0.01~0.2份、防腐剂0.01~0.3份、促渗透剂0~5份、油相基质8~20份、水40~65份以及适量的pH调节剂;

优选地,所述乳化剂由重量比为(1.5~3):(1.5~3):1的聚乙二醇十六十八醚、单双硬脂酸甘油酯和聚山梨酯80组成;

优选地,所述油相基质由白凡士林和中链甘油三酸酯组成,其中白凡士林的份数为1~9份。

6. 权利要求1-5任一项所述的药物组合物的制备方法,其中包括将所述组分混合得到。

7. 根据权利要求6所述的制备方法,其中,所述制备方法选自如下方法中的任意一种:

方法一,所述制备方法包括如下步骤:

(A1) 将螯合剂、pH调节剂和水混合,加热,得到水相溶液;

(A2) 将油相基质、乳化剂、增稠剂,以及任选含有或不含有的防腐剂、抗氧化剂混合,加热溶解,得到油相溶液;

(A3) 将活性成分与保湿剂,以及任选含有或不含有的促渗透剂混合,加热溶解,得到第三相溶液;

(A4) 将所述水相溶液转移至所述油相溶液中,乳化,降温;

(A5) 向步骤(A4)的乳化体系中加入第三相溶液,乳化,降温,得到所述药物组合物;

方法二,所述制备方法包括如下步骤:

(B1) 将螯合剂、pH调节剂和水混合,加热,得到水相溶液;

(B2) 将油相基质、乳化剂、增稠剂,以及任选含有或不含有的防腐剂、抗氧化剂混合,加热溶解,得到油相溶液;

(B3) 将活性成分与保湿剂,以及任选含有或不含有的促渗透剂混合,加热溶解,得到第三相溶液;

(B4) 将所述第三相溶液转移至所述油相溶液中,保温,搅拌;

(B5) 向步骤(B4)的混合体系中加入水相溶液,乳化,降温,再乳化,再降温,得到所述药物组合物;

方法三,所述制备方法包括如下步骤:

(C1) 将螯合剂、pH调节剂和水混合,加热,得到水相溶液;

(C2) 将活性成分、油相基质、乳化剂、增稠剂、保湿剂,以及任选含有或不含有的防腐剂、抗氧化剂、促渗透剂混合,加热溶解,得到油相溶液;

(C3) 将所述油相溶液加入所述水相溶液中,乳化,降温,得到所述药物组合物。

8. 一种药物制剂,其中所述药物制剂含有权利要求1-5任一项所述的药物组合物;优选地,所述药物制剂为乳膏剂。

9. 根据权利要求1-5任一项所述的药物组合物在制备用于治疗 and/或预防特应性皮炎和银屑病的药物中的用途；其中所述特应性皮炎优选为儿童特应性皮炎，更优选为轻、中、重度或难治性儿童特应性皮炎。

10. 根据权利要求1-5任一项所述的药物组合物在制备用于治疗 and/或预防脂溢性皮炎的药物中的用途；其中所述脂溢性皮炎优选为皮脂溢性皮炎。

11. 一种治疗和/或预防特应性皮炎、银屑病和/或脂溢性皮炎的方法，其特征在于，所述方法包括向患者给予有效量或治疗有效量的权利要求1-5任一项所述药物组合物或权利要求8所述药物制剂，所述特应性皮炎优选为儿童特应性皮炎；所述脂溢性皮炎优选为皮脂溢性皮炎。