苯酚衍生物的溶液型药物组合物及其制剂和用途

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202311450168.8，发明名称为“苯酚衍生物的溶液型药物组合物及其制剂和用途”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，具体涉及一种苯酚衍生物的溶液型药物组合物及其制剂和用途。

背景技术

自身免疫性炎症性疾病，如银屑病、特应性皮炎和脂溢性皮炎等皮肤疾病。其中，银屑病俗称牛皮癣，银屑病是一种由遗传因素、环境因素、免疫因素等多因素相互作用诱发的常见慢性、炎症性、系统性疾病，病程较长，治疗困难，易于复发，有的病例几乎终生不愈，对患者的身体健康和精神状况影响较大。发病部位常见于头皮、骶部、四肢伸侧面、屈侧和皱褶部位等，接近2/3的患者在毛发部位有病发情况，尤以头皮是银屑病的好发部位，已有研究表明50%~80%的银屑病病人皮损累及头皮。

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。皮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。皮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，甚至有可能会更加严重。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）、

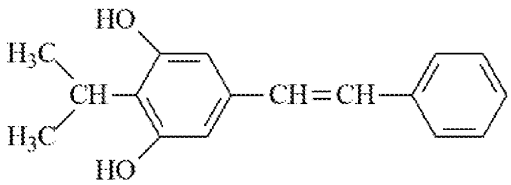
辅助以皮肤保湿护肤品，有效率较低；且停药后症状易复发。

银屑病的治疗以控制症状、改善生活质量为主要目的，包括局部外用药、系统药物及光疗等。局部外用药为一线基础治疗，适用于90%以上的患者，外用制剂主要包括乳膏、软膏、凝胶等。然而外用药的常用剂型（乳膏、软膏、凝胶等）由于诸如以下原因：头皮的皮脂腺密集而活跃，亲脂性的乳膏剂的生物利用度会受到皮脂腺和毛囊的影响，治疗效果差，而且因头发的阻隔，这些制剂在用药时不可避免地会涂抹在头发上，不仅造成药物的浪费，还常难以清洗，造成头发外观油腻、带有难闻气味等，患者用药依从性差；致使外用药在毛发发病部位使用困难，不能有效使用。

因而，提供一种稳定和/或安全的药物组合物/制剂，以改善治疗上述疾病存在的用药困难、治疗效果差、患者用药依从性差等问题，是本领域技术人员长期致力于解决的事情。

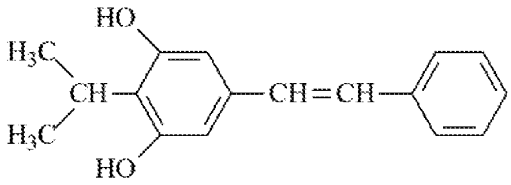
发明内容

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、保湿剂、促渗透剂、螯合剂、pH调节剂和溶剂，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）。

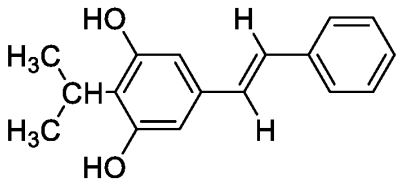
另一方面，本公开提供一种药物组合物，包括如下组分：活性成分、保湿剂、促渗透剂、螯合剂、增稠剂、pH调节剂和溶剂，所述活性成分选自式（I）所示的化合物及其药学上可接受的盐中的至少一种；



（I）。

在本公开的一些实施例中，所述药物组合物为溶液，优选为用于喷雾或气雾施用的溶液型药物组合物。

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。

在本公开的一些优选实施方案中，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、1.5份、2份、3份或4份。

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10~35份，例如15~30份，示例性为15份、18份、20份、22份、25份、27份或30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、乙醇、薄荷醇、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10~50份，例如15~45份，示例性为20份、22份、25份、27份、30份、35份、40份或41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，例如选自乙二胺四乙酸、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和/或乙二胺四乙酸二钠盐（即依地酸二钠）。

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、草酸盐缓冲液和醋酸/醋酸盐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，所述溶剂选自水，优选为纯化水。

根据本公开的实施方案，所述药物组合物中，所述溶剂的重量份为20~60份，例如25~55份，比如28份、28.75份、30份、35份、40份、45份、47.75份、48.75份或49.25份。

根据本公开的实施方案，所述药物组合物还任选含有增稠剂；和/或，任选含有抗氧剂；和/或，任选含有防腐剂。

根据本公开的实施方案，所述增稠剂选自羧甲纤维素钠、羟丙甲纤维素、聚维酮和聚乙烯醇中的一种或多种，优选为羧甲纤维素钠。

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，所述抗氧剂选自没食子酸丙酯和二丁基羟基甲苯（BHT）中的一种或两种。

根据本公开的实施方案，所述药物组合物中，所述抗氧剂的重量份为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、羟苯丙酯和苯扎氯铵中的一种或多种，优选为羟苯甲酯。

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份、0.1份或0.15份。

根据本公开的实施方案，所述药物组合物的pH为4~6，优选为4.5~5.5，例如4.5、5、5.1、5.2或5.5。

在一些实施方案中，上述保湿剂和促渗透剂还兼具作为式（I）或式（I-1）所示的化合物或其药学上可接受的盐、抗氧剂和/或防腐剂的溶剂。

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、保湿剂10~35份、促渗透剂10~50份、螯合剂0.01~1份、抗氧剂0.01~0.2份、防腐剂0.01~0.3份、溶剂20~60份以及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，所述药物组合物的pH为4~6。

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、保湿剂10~35份、促渗透剂10~50份、螯合剂0.01~1份、增稠剂0.01~1份、抗氧剂0.01~0.2份、防腐剂0.01~0.3份、溶剂20~60份以及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，所述药物组合物的pH为4~6。

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：活性成分0.5~5份、保湿剂15~30份、促渗透剂15~45份、螯合剂0.05~0.5份、抗氧剂0.05~0.15份、防腐剂0.05~0.15份、溶剂25~55份以及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，所述药物组合物的pH为4~6。

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：活性成分0.5~5份、保湿剂15~30份、促渗透剂15~45份、螯合剂0.05~0.5份、增稠剂0.05~0.5份、抗氧剂0.05~0.15份、防腐剂0.05~0.15份、溶剂25~55份以及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，所述药物组合物的pH为4~6。

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-1）所示的E型异构体0.1~8份、丙二醇10~35份、二乙二醇单乙醚10~50份、乙二胺四乙酸二钠0.01~1份、没食子酸丙酯0.01~0.2份、羟苯甲酯0.01~0.3份、水20~60份以及pH调节剂；优选地，所述药物组合物的pH为4~6。

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-1）所示的E型异构体0.1~8份、丙二醇10~35份、二乙二醇单乙醚10~50份、乙二胺四乙酸二钠0.01~1份、羧甲纤维素钠0.01~1份、没食子酸丙酯0.01~0.2份、羟苯甲酯0.01~0.3份、水20~60份以及pH调节剂；优选地，所述药物组合物的pH为4~6。

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-1）所示的E型异构体0.5~5份、丙二醇15~30份、二乙二醇单乙醚15~45份、乙二胺四乙酸二钠0.05~0.15份、没食子酸丙酯0.05~0.15份、羟苯甲酯0.05~0.15份、水25~55份以及pH调节剂；优选地，所述药物组合物的pH为4~6。

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-1）所示的E型异构体0.5~5份、丙二醇15~30份、二乙二醇单乙醚15~45份、乙二胺四乙酸二钠0.05~0.15份、羧甲纤维素钠0.05~0.15份、没食子酸丙酯0.05~0.15份、羟苯甲酯0.05~0.15份、水25~55份以及pH调节剂；优选地，所述药物组合物的pH为4~6。

根据本公开示例性的实施方案，所述药物组合物包括如下重量份的组分：式（I-1）所示的E型异构体1份、丙二醇30份、二乙二醇单乙醚25份、乙二胺四乙酸二钠0.05份、没食子酸丙酯0.05份、羟苯甲酯0.1份、水43.75份以及pH调节剂，优选所述pH调节剂为枸橼酸/枸橼酸钠缓冲液；优选地，所述药物组合物的pH为4~6。

根据本公开示例性的实施方案，所述药物组合物包括如下重量份的组分：式（I-1）所示的E型异构体1份、丙二醇30份、二乙二醇单乙醚25份、乙二胺四乙酸二钠0.05份、羧甲纤维素钠0.05份、没食子酸丙酯0.05份、羟苯甲酯0.1份、水43.75份以及pH调节剂，优选所述pH调节剂为枸橼酸/枸橼酸钠缓冲液；优选地，所述药物组合物的pH为4~6。

根据本公开示例性的实施方案，所述药物组合物包括如下重量份的组分：式（I-1）所示的E型异构体0.5份、丙二醇30份、二乙二醇单乙醚41份、乙二胺四乙酸二钠0.05份、没食子酸丙酯0.05份、羟苯甲酯0.1份、水28.25份以及pH调节剂，优选所述pH调节剂为枸橼酸/枸橼酸钠缓冲液；优选地，所述药物组合物的pH为4~6。

根据本公开示例性的实施方案，所述药物组合物包括如下重量份的组分：式（I-1）所示的E型异构体0.5份、丙二醇30份、二乙二醇单乙醚41份、乙二胺四乙酸二钠0.05份、羧甲纤维素钠0.05份、没食子酸丙酯0.05份、羟苯甲酯0.1份、水28.25份以及pH调节剂，优选所述pH调节剂为枸橼酸/枸橼酸钠缓冲液；优选地，所述药物组合物的pH为4~6。

根据本公开示例性的实施方案，所述药物组合物包括如下重量份的组分：式（I-1）所示的E型异构体0.5份、丙二醇25份、二乙二醇单乙醚25份、乙二胺四乙酸二钠0.05份、没食子酸丙酯0.05份、羟苯甲酯0.1份、水49.25份以及pH调节剂，优选所述pH调节剂为枸橼酸/枸橼酸

钠缓冲液；优选地，所述药物组合物的pH为4~6。

根据本公开示例性的实施方案，所述药物组合物包括如下重量份的组分：式（I-1）所示的E型异构体0.5份、丙二醇25份、二乙二醇单乙醚25份、乙二胺四乙酸二钠0.05份、羧甲纤维素钠0.05份、没食子酸丙酯0.05份、羟苯甲酯0.1份、水49.25份以及pH调节剂，优选所述pH调节剂为枸橼酸/枸橼酸钠缓冲液；优选地，所述药物组合物的pH为4~6。

根据本公开示例性的实施方案，所述药物组合物包括如下重量份的组分：式（I-1）所示的E型异构体1份、丙二醇25份、二乙二醇单乙醚25份、乙二胺四乙酸二钠0.05份、没食子酸丙酯0.05份、羟苯甲酯0.1份、水48.75份以及pH调节剂，优选所述pH调节剂为枸橼酸/枸橼酸钠缓冲液；优选地，所述药物组合物的pH为4~6。

根据本公开示例性的实施方案，所述药物组合物包括如下重量份的组分：式（I-1）所示的E型异构体1份、丙二醇25份、二乙二醇单乙醚25份、乙二胺四乙酸二钠0.05份、羧甲纤维素钠0.05份、没食子酸丙酯0.05份、羟苯甲酯0.1份、水48.75份以及pH调节剂，优选所述pH调节剂为枸橼酸/枸橼酸钠缓冲液；优选地，所述药物组合物的pH为4~6。

根据本公开示例性的实施方案，所述药物组合物包括如下重量份的组分：式（I-1）所示的E型异构体2份、丙二醇25份、二乙二醇单乙醚25份、乙二胺四乙酸二钠0.05份、没食子酸丙酯0.05份、羟苯甲酯0.1份、水47.75份以及pH调节剂，优选所述pH调节剂为枸橼酸/枸橼酸钠缓冲液；优选地，所述药物组合物的pH为4~6。

根据本公开示例性的实施方案，所述药物组合物包括如下重量份的组分：式（I-1）所示的E型异构体2份、丙二醇25份、二乙二醇单乙醚25份、乙二胺四乙酸二钠0.05份、羧甲纤维素钠0.05份、没食子酸丙酯0.05份、羟苯甲酯0.1份、水47.75份以及pH调节剂，优选所述pH调节剂为枸橼酸/枸橼酸钠缓冲液；优选地，所述药物组合物的pH为4~6。

优选地，上述各组分的重量份之和为100份。

根据本公开的实施方案，所述药物组合物还可以包括第二活性成分。

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。

优选地，所述制备方法包括如下步骤：

（1）将活性成分与保湿剂、促渗透剂混合，形成含活性成分的溶液；

或者，将活性成分、抗氧剂、防腐剂与保湿剂、促渗透剂混合，形成含活性成分的溶液；

（2）将螯合剂、增稠剂与溶剂混合，形成混合溶液；优选先将螯合剂溶解在溶剂中，再向其中加入增稠剂分散溶解；

（3）将所述混合溶液加入所述含活性成分的溶液中，混合均匀，而后加入pH调节剂，调节体系pH，优选调节至4~6；

（5）加入溶剂补足重量，得到所述药物组合物。

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，所述药物制剂为溶液型制剂，例如喷雾剂或气雾剂。

本公开还提供一种药物制剂，优选为溶液型制剂，还优选为喷雾剂或气雾剂，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，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%、1.5%、2%、3%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自身免疫性炎症性疾病，优选银屑病、特应性皮炎和/或脂溢性皮炎等；

优选地，所述药物组合物或药物制剂用于治疗脂溢性皮炎或毛发部位发病的上述疾病，尤其适用于脂溢性皮炎或毛发部位发病的银屑病，比如所述毛发部位包括但不限于头皮、腋窝；优选为头皮银屑病或皮脂溢性皮炎。

本公开提供上述药物组合物在制备治疗和/或预防自身免疫性炎症性疾病的药物中的用途；其中，所述自身免疫性疾病优选选自银屑病、特应性皮炎和/或脂溢性皮炎，更优选为脂溢性皮炎或毛发部位发病的银屑病，最优选为皮脂溢性皮炎或头皮银屑病。

根据本公开的实施方案，所述药物制剂包括容器，用于盛装所述药物组合物。优选地，所述容器为避光、密闭容器。

在一种实施方案中，所述药物制剂还包括喷雾或气雾装置，用于将所述药物组合物以喷雾或气雾形式喷在发病部位，优选所述发病部位为带有毛发的发病部位，比如包括但不限于头皮、腋窝。

在一种实施方案中，所述药物制剂还包括抛射剂。

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自身免疫性炎症性疾病，优选银屑病、特应性皮炎和脂溢性皮炎，尤其是毛发部位发病的上述疾病的方法，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。

本公开还提供上述药物组合物在制备治疗和/或预防卵圆糠秕孢子菌引起的疾病的药物中的用途；进一步地，所述疾病为卵圆糠秕孢子菌所导致的脂溢性皮炎。

本发明还提供治疗和/或预防卵圆糠秕孢子菌引起的疾病的方法，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。

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“任选”或“任选的”是指随后所描述的事件或环境可以但不必然发生，其包括该事件或环境发生或不发生两种情形。例如“任选含有抗氧剂”包括含有抗氧剂和不含有抗氧剂两种情形。

术语“患者”是指需要定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。

有益效果

本公开提供了一种用于制备喷雾剂或气雾剂的药物组合物，具有良好的物理和化学稳定性。该组合物/喷雾剂用于治疗自身免疫性炎症性疾病，优选银屑病、特应性皮炎和脂溢性皮炎，尤其适用于治疗脂溢性皮炎和毛发部位发病的上述疾病（如头皮银屑病），对于脂溢性皮炎具有良好的治疗效果，并改善了头皮银屑病中毛发部位用药难度大、治疗效果差以及常规局部外用药涂药的疼痛和感染等问题，显著提高了患者的用药依从性和生活质量，改善了临床疗效及安全性，有助于自身免疫性炎症性疾病的长期管理。

附图说明

图1为实施例1-5在皮内滞留量的实验结果；

图2为实施例4与对照组的皮内滞留量的实验结果；

图3为实施例4与对照组的累积渗透量的实验结果；

图4为实施例4、实施例12和对照组的平均累积渗透量的实验结果；

图5为实施例4、实施例12和对照组的皮肤滞留量的实验结果；

图6为实施例12治疗脂溢性皮炎的红斑指数变化临床效果；

图7为实施例12治疗脂溢性皮炎的脱屑指数变化临床效果。

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。

实施例1-5

实施例1-5的处方如表1所示，药物组合物的制备方法如下：

1）将式（I）所示的化合物的E型异构体、羟苯甲酯和没食子酸丙酯溶于丙二醇与二乙二醇单乙醚的混合溶剂中；

2）将依地酸二钠溶解在纯化水中，再将羧甲基纤维素钠分散溶解，得到混合液；

3）配制枸橼酸和枸橼酸钠的缓冲溶液；

4）将步骤2）的混合液加入步骤1）的含药溶液中搅拌混合均匀，用步骤3）的缓冲溶液

调节体系pH至4-6；

5）用纯化水补足至总重，即得药物组合物。

表1

组分	实施例 1	实施例 2	实施例 3	实施例 4	实施例 5
	百分比%（w/w）	百分比%（w/w）	百分比%（w/w）	百分比%（w/w）	百分比%（w/w）
式（I）所示的化合物E型异构体	1	0.50	0.50	1.00	2.00
丙二醇	30.00	30.00	25.00	25.00	25.00
二乙二醇单乙醚	25.00	41.00	25.00	25.00	25.00
没食子酸丙酯	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
羟苯甲酯	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10
依地酸二钠	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
羧甲纤维素钠	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
枸橼酸	适量	适量	适量	适量	适量
枸橼酸钠	适量	适量	适量	适量	适量
纯化水	约 43.75	约 28.25	约 49.25	约 48.75	约 47.75
总量	100	100	100	100	100

实施例6

将实施例1-5的药物组合物制备得到喷雾剂。喷雾剂中的活性成分以微小雾粒喷出，分布均一。

实施例7

将实施例1-5的药物组合物制备得到气雾剂。气雾剂中的活性成分以微小雾粒喷出，分布均一。

实施例8 实施例1-5的体外透皮检测

按照如下方法，测试实施例1-5的皮内滞留量。

实验方法：

取实施例4样品和对照组（市售本维莫德乳膏，广东中昊药业有限公司，商品名：欣比克®，本维莫德含量：1%）进行体外透皮试验，评估皮内滞留量和累积渗透性。将猪皮（厚度0.8~1.0mm）安装在LOGAN System 918垂直型扩散池上，暴露1.77cm^2的表面积。将扩散池连接到多通道泵上，转速为600rpm，接受液为生理盐水（0.9%氯化钠溶液）。将每个池放置在加热歧管中平衡温度，以确保皮肤表面温度为32℃（在给药前至少30分钟）。上样量0.3g。在4、8、12、16、24小时收集接受液，以测量渗透通过皮肤的活性成分。在24小时取样结束后，用棉签擦拭皮肤，除去任何被认为不渗透皮肤的残留试验样品。将皮肤层剪碎加入甲醇

超声提取药物。回收的药物浓度用于计算皮内的滞留量。

测试结果如图1所示，显示实施例1、实施例2和实施例3的皮内滞留量均明显低于实施例4和实施例5，确定以实施例4作为优化后的配方进行后续筛选。

实施例9 抗氧剂的优化

将实施例4的抗氧剂没食子酸丙酯改变为二丁基羟基甲苯，进一步观察新处方的稳定性，具体处方见下表2：

表2

组分	实施例 9
	百分比%（w/w）
式（I）所示的化合物 E 型异构体	1.00
丙二醇	25.00
二乙二醇单乙醚	25.00
二丁基羟基甲苯	0.05
羟苯甲酯	0.10
依地酸二钠	0.05
羧甲纤维素钠	0.05
枸橼酸	适量
枸橼酸钠	适量
纯化水	约 48.75
总量	100

a) 稳定性对比：

称取相同量的实施例4组合物和实施例9组合物于液相遮光密闭小瓶中，共设置3组。分别置于室温、60℃环境中，观察及利用液相测定0天、60℃五天、60℃十天样品的物理化学稳定性。有关物质测定方法如表3-2所示，具体结果如表3-1所示。结果显示，实施例9在高温5天和10天检出RRT2.19的新增杂质，而实施例4未出现新增杂质，实施例4较实施例9具有优异的稳定性。

表3-1

批号	保存条件	pH值	溶液澄清度与颜色	有关物质（%）		
				RRT 1.22	RRT 2.19	总杂
实施例4	0天	5.1	浅于中国药典橙黄色0.5号	0.04	ND	0.04
	高温(60℃)5天	5.1	深于中国药典橙黄色1号，浅于中国药典橙黄色2号	0.03	ND	0.03
	高温(60℃)10天	5.1	深于中国药典橙黄色5号，浅于中国药典橙黄色6号	0.04	ND	0.04

实施例9	0天	5.2	浅于中国药典橙黄色0.5号	0.04	ND	0.04
	高温(60℃)5天	5.2	深于中国药典橙黄色2号，浅于中国药典橙黄色3号	0.03	0.01	0.03
	高温(60℃)10天	5.2	深于中国药典橙黄色6号，浅于中国药典橙黄色7号	0.04	0.02	0.06

有关物质测定方法：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，按表3-2进行梯度洗脱；流速为每分钟1.0ml；柱温为30℃；检测波长为220nm；进样体积25μl。

表3-2

时间（分钟）	流动相 A（%）	流动相 B（%）
0	70	30
15	70	30
40	20	80
55	20	80
56	70	30
65	70	30

实施例10 稳定性测试

称取相同量的实施例4组合物于液相遮光密闭小瓶中，共设置4组。分别置于室温、60℃、40℃环境中，观察及利用液相测定0天、60℃十天、60℃三十天、40℃三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4组合物具有优异的稳定性。有关物质测试方法如实施例9中记载的所示。

表4

项目	考察条件	溶液颜色	pH	最大单杂	总杂
实施例 4	0 天	橙黄色溶液	5.2	0.03%	0.03%
	60℃、10 天	橙黄色溶液	5.2	0.04%	0.04%
	60℃、30 天	橙黄色溶液	5.2	0.04%	0.06%
	40℃、3 个月	橙黄色溶液	5.2	0.10%	0.33%

实施例11 皮内滞留量和累积渗透量试验

按照如下方法，测试实施例4和对照组（市售本维莫德乳膏，厂家：广东中昊药业有限公司，商品名：欣比克®，本维莫德含量：1%）的皮内滞留量和累积渗透量。

实验方法：

取实施例4样品和对照组进行体外透皮试验，评估皮内滞留量和累积渗透性。将猪皮（厚度0.8~1.0mm）安装在LOGAN System 918垂直型扩散池上，暴露1.77cm^{2}的表面积。将扩散池连接到多通道泵上，转速为600rpm，接受液为PBS（pH7.4）。将每个池放置在加热歧管中平衡温度，以确保皮肤表面温度为32℃（在给药前至少30分钟）。以每平方厘米10mg试验样品的剂量加样。在2、4、8、20、24小时收集接受液，以测量渗透通过皮肤的活性成分。在24小时取样结束后，用棉签擦拭皮肤，除去任何被认为不渗透皮肤的残留试验样品。将皮肤层

剪碎加入甲醇超声提取药物。回收的药物浓度用于计算皮内的滞留量。

测试结果如图2和图3所示，显示实施例4的皮内滞留量和累积渗透量均优于对照组。

实施例12 增稠剂的优化

申请人考虑到处方中使用增稠剂可能会增加药液黏度，同时可能会影响制剂的体外透皮效果，进而影响到患者使用该制剂的顺应性。优化后的处方见表5：

表5

组分	实施例 12
	百分比%（w/w）
式（I）所示的化合物 E 型异构体	1.00
丙二醇	25.00
二乙二醇单乙醚	25.00
没食子酸丙酯	0.05
羟苯甲酯	0.10
依地酸二钠	0.05
枸橼酸	适量
枸橼酸钠	适量
纯化水	约 48.80
总量	100

加羧甲纤维素钠的处方即实施例4黏度明显增加，患者顺应性差；未加羧甲纤维素钠的处方即实施例12能均匀分散在皮肤上，流动性低，患者顺应性好。

利用实施例11中的体外透皮实验步骤，观察实施例4和实施例12的体外透皮情况（包括平均累积渗透量和单位质量皮肤滞留量），试验结果分别见图4和图5。由此可以看出，实施例4和实施例12的体外透皮实验的滞留量接近，均稍高于对照组（市售本维莫德乳膏，广东中昊药业有限公司，商品名：欣比克®，本维莫德含量：1%），而实施例12（未加羧甲纤维素钠的样品）的平均累积渗透量低于实施例4和对照组，且仅有对照组的一半，因此，实施例12样品的安全性风险降低。

实施例13 稳定性测试

称取相同量的实施例12组合物于遮光密闭小瓶中，进行加速试验（40℃±2℃/75%±5%RH）考察。含量测定方法如表6-2所示，具体结果如表6-1所示。结果显示，实施例12组合物经加速试验6个月，符合质量标准，具有优异的稳定性。

表6-1

项目	考察条件	溶液颜色	pH	最大单杂	总杂	含量
实施例 12	0 天	无色澄清溶液	5.2	＜0.05%	＜0.05%	101.0
	1 个月	无色澄清溶液	5.2	＜0.05%	＜0.05%	101.2

	2 个月	浅橙黄色溶液	5.1	<0.05%	<0.05%	99.4
	3 个月	浅橙黄色溶液	5.1	0.06%	0.06%	100.3
	6 个月	浅橙黄色溶液	5.1	0.07%	0.07%	100.1

有关物质测定方法如实施例9中记载的所示。

含量测定方法：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，按表 6-2 进行梯度洗脱；流速为每分钟 1.0ml；柱温为 30℃；检测波长为 220nm；进样体积 25μl。

表 6-2

时间（分钟）	流动相 A（%）	流动相 B（%）
0	50	50
15	20	80
20	20	80
21	50	50
30	50	50

实施例14 药代动力学试验

巴马小型猪经皮给予本维莫德含量为1%的实施例12组合物和对照组（市售本维莫德乳膏，广东中昊药业有限公司，商品名：欣比克®，本维莫德含量：1%）后，考察两者中共同活性成分本维莫德的皮肤药代动力学特性，并比较二者的差异性。

选用6只巴马小型猪，雌雄各半。经猪背部皮肤左右两侧分别经皮涂抹给予10 μL/cm^2 实施例12组合物和10 mg/cm^{2}对照组2次（给药间隔10 h）后，于末次给药后1、2、4、6、8、12、24、36、48、72 h，切取给药区域皮肤（按照设计，不同时间点给药，最后各组同时到达终点后切取给药皮肤），酒精拭净表面药膏后，胶带反复粘弃角质层，另取空白区域皮肤作为0 h点，胶带反复粘弃角质层，−20℃保存。采用HPLC-MS/MS法测定皮肤中的本维莫德浓度，利用DAS 3.3的非房室模型计算PK参数。使用SPSS开展统计学分析。

结果如表7所示，巴马小型猪分别局部给予本维莫德含量为1%的实施例12组合物和对照组后，实施例12组合物组皮肤中本维莫德的暴露量约是对照组的3.26倍，$AUC_{(0-t)}$分别为669±187 h*μg/g 和205±39.2 h*μg/g。

表7 巴马小型猪经皮给予实施例12/对照组后皮肤中药代动力学参数

参数	单位	实施例12	对照组
$AUC_{(0-t)}$	h*μg/g	669±187	205±39.2
C_{max}	μg/g	24.2±10.9	6.40±1.45
T_{max}	h	18(2,48)	5(1,48)

注：T_{max}为中位数（最小、最大值）。

实施例15 致敏性试验

在成年豚鼠中进行Buehler试验，评价实施例4和实施例5药物组合物的潜在局部致敏性。

实验方法：

健康成年豚鼠60只，雌雄各半，按性别、体重用软件TOXSTAT2006随机分为阴性对照组、

阳性对照组、低剂量组（实施例4，1%）和高剂量组（实施例5，2%）。阴性对照组和阳性对照组每组10只（雌雄各半），低剂量组和高剂量组每组20只（雌雄各半）。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3×3 cm^2。

致敏：分别于第0、7、14天在脱毛区的左侧给予受试物0.2 mL/只，滤纸贴于空白膏药贴凹槽，将受试物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），低剂量组（实施例4）、高剂量组（实施例5）动物给予相应浓度的实施例组合物（1%、2%）。

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 ml/只，0.2% 2,4-二硝基氯苯，丙酮溶液配制），约6 h后去掉受试物。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过敏反应症状。

结果显示，本试验条件下，成年豚鼠多次给予不同浓度（1%、2%）的组合物后Buehler试验评价结果为阴性，提示随着浓度的升高，对皮肤仍无致敏作用。

实施例16 脂溢性皮炎的临床疗效

在一项前瞻性、随机、为期8周的临床试验中，将实施例12制备的喷雾组合物（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12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8及图6和图7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8 实施例12喷雾组合物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	-51.13	-16.82
4	-66.47	-33.65
6	-74.14	-36.53
8	-81.81	-38.46
脱屑指数变化（%）		
治疗时间（周）	治疗组	对照组
2	-52.31	-18.26
4	-73.24	-27.39
6	-78.47	-36.53
8	-83.70	-37.44

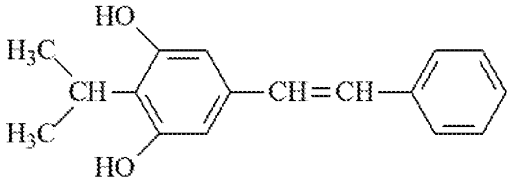
基于以上实验结果可知，本公开药物组合物及制剂在治疗自免炎症疾病，优选银屑病、特应性皮炎和脂溢性皮炎等疾病具有良好的稳定性、有效性和安全性。尤其是喷雾剂和气雾剂不仅提高了活性成分在使用过程中的稳定性，延长了开封后的使用期限，同时还降低了患

者的治疗成本和潜在的化学稳定性风险。此外，本公开制剂中的药物是以微小雾粒喷出，分布均一，便于扩散，同时可减少涂抹过程中的摩擦对创面的刺激性，减少局部涂药的疼痛和感染，尤其适合毛发部位有病发情况的治疗。这些制剂提高了患者的依从性，改善临床疗效及安全性，提升药物使用过程中的稳定性，有助于自身免疫性炎症性疾病，优选银屑病、脂溢性皮炎和特应性皮炎等的长期管理。

以上，对本公开的实施方式进行了说明。但是，本公开不限定于上述实施方式。凡在本公开的精神和原则之内，所做的任何修改、等同替换、改进等，均应包含在本公开的保护范围之内。

权 利 要 求

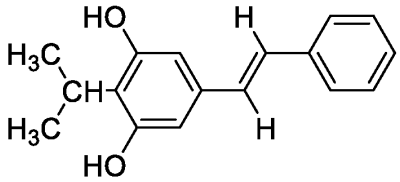
1. 一种药物组合物，其中所述药物组合物包括如下组分：活性成分、保湿剂、促渗透剂、螯合剂、pH调节剂和溶剂，所述活性成分选自式（I）所示的化合物及其药学上可接受的盐中的至少一种；



（I）。

2. 根据权利要求1所述的药物组合物，其中，所述药物组合物为溶液，优选为用于喷雾或气雾施用的溶液型药物组合物。

3. 根据权利要求1或2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，优选下式（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，所述活性成分的重量份为0.1~8份。

4. 根据权利要求1-3中任一项所述的药物组合物，其中，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10~35份；

优选地，所述促渗透剂选自二乙二醇单乙醚、乙醇、薄荷醇、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10~50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、草酸盐缓冲液和醋酸/醋酸盐缓冲液中的一种或多种；

优选地，所述溶剂选自水；

优选地，所述药物组合物中，所述溶剂的重量份为20~60份。

5. 根据权利要求1-4中任一项所述的药物组合物，其中，所述药物组合物还任选含有增稠剂；和/或，任选含有抗氧剂；和/或，任选含有防腐剂；

优选地，所述增稠剂选自羧甲纤维素钠、羟丙甲纤维素、聚维酮和聚乙烯醇中的一种或多种；

优选地，所述药物组合物中，所述增稠剂的重量份为0.01~1份；

优选地，所述抗氧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、羟苯丙酯和苯扎氯铵中的一种或多种；

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，所述药物组合物的pH为4~6；

优选地，所述药物组合物还包括第二活性成分。

6. 根据权利要求1-5中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、保湿剂10~35份、促渗透剂10~50份、螯合剂0.01~1份、抗氧剂0.01~0.2份、防腐剂0.01~0.3份、溶剂20~60份以及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，所述药物组合物的pH为4~6。

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

优选地，所述制备方法包括如下步骤：

（1）将活性成分与保湿剂、促渗透剂混合，形成含活性成分的溶液；

或者，将活性成分、抗氧剂、防腐剂与保湿剂、促渗透剂混合，形成含活性成分的溶液；

（2）将螯合剂、增稠剂与溶剂混合，形成混合溶液；优选先将螯合剂溶解在溶剂中，再向其中加入增稠剂分散溶解；

（3）将所述混合溶液加入所述含活性成分的溶液中，混合均匀，而后加入pH调节剂，调节体系pH，优选调节至4~6；

（5）加入溶剂补足重量，得到所述药物组合物。

8. 权利要求1-6中任一项所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

剂为溶液型制剂，例如喷雾剂或气雾剂。

优选地，所述药物组合物或药物制剂用于治疗自身免疫性炎症性疾病，优选银屑病和/或特应性皮炎；

优选地，所述药物组合物或药物制剂用于治疗毛发部位发病的上述疾病，尤其适用于毛发部位发病的银屑病，比如所述毛发部位包括但不限于头皮、腋窝；优选为头皮银屑病。

9. 一种药物制剂，其中，所述药物制剂含有权利要求1-6中任一项所述的药物组合物；

优选地，所述药物制剂为溶液型制剂，优选为喷雾剂或气雾剂；

优选地，所述药物制剂中活性成分的质量百分比为0.1~8%；

优选地，所述药物制剂用于治疗自身免疫性炎症性疾病，优选银屑病、特应性皮炎和/或脂溢性皮炎；

优选地，所述药物组合物或药物制剂用于治疗脂溢性皮炎或毛发部位发病的上述疾病，尤其适用于脂溢性皮炎或毛发部位发病的银屑病；优选为头皮银屑病或皮脂溢性皮炎。

10.权利要求1-6中任一项所述的药物组合物在制备治疗和/或预防自身免疫性炎症性疾病或卵圆糠秕孢子菌引起的疾病的药物中的用途；

优选地，所述自身免疫性疾病优选选自银屑病、特应性皮炎和/或脂溢性皮炎，更优选为脂溢性皮炎或毛发部位发病的银屑病，最优选为皮脂溢性皮炎或头皮银屑病；优选地，所述卵圆糠秕孢子菌引起的疾病为卵圆糠秕孢子菌所导致的脂溢性皮炎。

11. 一种治疗自身免疫性炎症性疾病的方法，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1-6中任一项所述药物组合物或权利要求9所述药物制剂；

所述自身免疫性炎症性优选银屑病、特应性皮炎和脂溢性皮炎，还优选为毛发部位发病的银屑病、特应性皮炎和脂溢性皮炎。

12. 一种治疗和/或预防卵圆糠秕孢子菌引起的疾病的方法，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1-6中任一项所述药物组合物或权利要求9所述药物制剂；

优选地，所述卵圆糠秕孢子菌引起的疾病为卵圆糠秕孢子菌所导致的脂溢性皮炎。