



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103347507 A

(43) 申请公布日 2013. 10. 09

(21) 申请号 201280007967. 1 *A61P 17/10* (2006. 01)
(22) 申请日 2012. 01. 05 *A61K 31/194* (2006. 01)
(30) 优先权数据 *A61K 31/327* (2006. 01)
2011A000009 2011. 01. 10 IT *A61K 31/4745* (2006. 01)
A61K 31/65 (2006. 01)
(85) PCT申请进入国家阶段日 *A61K 31/7048* (2006. 01)
2013. 08. 07 *A61K 31/7056* (2006. 01)
(86) PCT申请的申请数据 *A61K 33/30* (2006. 01)
PCT/IB2012/000013 2012. 01. 05
(87) PCT申请的公布数据
W02012/095719 EN 2012. 07. 19
(71) 申请人 诺瓦拉有限公司
地址 意大利特兰托
(72) 发明人 G·恩德里奇
(74) 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司
72002
代理人 过晓东
(51) Int. Cl.
A61K 31/155 (2006. 01)
A61K 31/4045 (2006. 01)
A61K 45/06 (2006. 01)

权利要求书1页 说明书7页

(54) 发明名称

用于治疗痤疮的褪黑激素以及抗微生物剂或抗菌剂

(57) 摘要

本发明涉及用于治疗炎性皮肤病的局部用制剂,其包含抗皮脂溢剂以及抗微生物剂和/或抗菌剂。特别地,所述制剂包含褪黑激素以及抗微生物或抗菌剂,可以用于药物,化妆品/药妆或皮肤病领域,并特别适合治疗痤疮和与其相关的临床症状。

1. 组合物,其包含褪黑激素以及至少一种抗微生物剂和 / 或抗菌剂。
2. 权利要求 1 的组合物,其特征在于,所述抗微生物剂选自氯己定、过氧苯甲酰、锌盐,并且所述抗菌剂选自属于大环内酯类、壬二酸、四环素类、林可酰胺类、氟喹诺酮类、有抗痤疮丙酸杆菌 (*P. acnes*) 抑制活性的天然或合成物质的化合物。
3. 权利要求 2 的组合物,其特征在于,所述属于大环内酯类的化合物选自红霉素及其衍生物,所述属于四环素类的化合物选自四环素及其衍生物,所述属于林可酰胺类的化合物选自克林霉素及其衍生物,所述属于氟喹诺酮类的化合物选自那氟沙星及其衍生物,所述属于有抗痤疮丙酸杆菌抑制活性的天然或合成物质的化合物选自 1-十五醇及其衍生物、雪松烯、石竹烯、长叶烯。
4. 前述权利要求的组合物,其特征在于,相对于组合物的总重量,所述褪黑激素的浓度为 0.001 重量 %-5 重量 %,若需要,所述抗微生物剂的浓度为 0.05 重量 %-4 重量 %,若需要,所述抗菌剂的浓度为 0.05 重量 %-4 重量 %。
5. 前述权利要求的组合物,其特征在于,所述组合物包含褪黑激素和氯己定。
6. 权利要求 5 的组合物,其特征在于,相对于组合物的总重量,所述褪黑激素存在的浓度为 0.005 重量 %,并且所述氯己定存在的浓度为 1 重量 %。
7. 权利要求 5 的组合物,其特征在于,相对于组合物的总重量,所述褪黑激素存在的浓度为 0.005 重量 %,并且所述氯己定存在的浓度为 0.1 重量 %。
8. 权利要求 4 的组合物,其特征在于,相对于组合物的总重量,所述褪黑激素与以下物质相关联:以 1 重量 %-5 重量 % 范围的浓度存在的红霉素、以 7 重量 %-15 重量 % 范围的浓度存在的过氧苯甲酰、以 0.05 重量 %-4 重量 % 范围的浓度存在的克林霉素、以 15 重量 %-25 重量 % 范围的浓度存在的壬二酸、以 0.5 重量 %-5 重量 % 范围的浓度存在的那氟沙星、以 5 重量 %-20 重量 % 范围的浓度存在的氧化锌、以 0.5 重量 %-5 重量 % 范围的浓度存在的甲氯环素。
9. 药物组合物,除了与药学实践相容的其他成分和 / 或添加剂之外,其还包含权利要求 1 的制剂。
10. 权利要求 1 的组合物,其用于局部治疗特征在于炎性皮肤病的疾病。
11. 权利要求 1 的组合物,其用于痤疮的局部治疗。

用于治疗痤疮的褪黑激素以及抗微生物剂或抗菌剂

技术领域

[0001] 本发明涉及药物、化妆品 / 药妆或皮肤病学领域, 或者用于治疗炎性皮肤病, 特别是治疗痤疮的抗皮脂溢剂以及抗微生物或抗菌剂的基础制剂。

背景技术

[0002] 术语“痤疮”是指皮肤疾病, 又定义为寻常型痤疮。痤疮是涉及首先位于面部和胸部上皮脂腺单位的炎性皮肤病。其病理特征在于粉刺、丘疹、脓疱或囊肿同时或在随后阶段中的存在, 其有时会导致疤痕、慢性病程和急性发作。

[0003] 当皮脂腺毛囊被皮脂、上皮细胞和细菌填充变得堵塞时, 这引起开放的粉刺, 其表示初始痤疮病变。在随后的炎症过程中发生该疾病的其他典型病变; 这些病变的范围从开放的粉刺到小硬突起红色区域 (丘疹), 到充满脓液的部分 (脓疱), 到更深的病变, 有时疼痛 (节或囊肿), 到充满脓液的部分 (脓疱)。

[0004] 在痤疮中总是存在称为脂溢性皮炎的皮脂过量产生。疤痕的发生取决于皮肤病变的严重程度、深度和持续时间。寻常型痤疮的起因大部分未知。某些因素似乎在其进展中起基础性作用, 首先是毛囊皮脂腺导管的过度角质化、皮脂数量和质量的改变、微生物菌群的作用、雄激素产生的增加以及, 最后但同样重要的, 心理因素。漏斗水平上痤疮丙酸杆菌 (*Propionibacterium Acens, P. acnes*) 的存在会恶化该疾病。

[0005] 首先是在心里和情感层面上, 痤疮是特别令人苦恼的疾病, 由于该原因, 痤疮的早期和适当治疗非常重要。尽管该疾病在世界人群中具有高发生率, 但是还没有能够改善该疾病发病机理涉及的所有因素的单一治疗剂。由于其相比其他类型治疗的安全性, 经常优选局部治疗。目前可用的局部治疗包括消粉刺剂、抗生素、抗微生物剂和抗炎剂。

[0006] 有需要发现用于局部使用的活性成分, 其克服现有技术的局限并由此是安全的, 同时具有特别高的作用潜力和有效性。

[0007] 褪黑激素 (N-[2-(5-甲氧基-1H-吲哚-3-基) 乙基] 乙酰胺) 是在人体中有多种生物活性性能的激素, 其是公知的并在文献中已有描述。褪黑激素由松果体产生并受 β -肾上腺素能受体刺激。血清中褪黑激素水平显示昼夜节律, 白天低, 晚上增加并在夜间达最高水平。褪黑激素参与调节许多生理过程如季节生物节律、白天睡眠、衰老和免疫防御反应调节。此外, 褪黑激素具有高度亲脂性的分子结构, 这便于膜渗透并也起消除细胞内和细胞外自由基的作用。除了其抗自由基和抗氧化活性之外, 已经假设该激素在某些疾病状况如牛皮癣、湿疹和恶性黑素瘤的病因中可能有作用。

[0008] 由于除了睡-醒节律外, 褪黑激素可能参与其他生理功能, 该激素也已经用于治疗某些疾病状况。例如, US2008/0131496 描述了使用封装在脂质体中的褪黑激素来治疗例如由晒伤、昆虫叮咬或痤疮引起的皮肤瘙痒和刺激。更一般的, 上述文献描述了使用封装在脂质体中的褪黑激素来治疗源于组胺释放和过敏性免疫应答激活的瘙痒。

[0009] 上述结果表明褪黑激素在治疗源于组胺释放和过敏性免疫应答激活的皮肤疾病状况的瘙痒中有治疗效果。

[0010] 以 TN2005A0013 号提交的专利申请描述了褪黑激素可能参与雄激素受体的易位及其作为双氢睾酮 (DHT) 失活剂的用途。TN2005A0013 描述了 0.01%-0.0099% 和 0.011%-1% 范围浓度的褪黑激素治疗痤疮的可能用途。

[0011] 因此,确实需要发现能够从实践角度来实施以治疗炎性皮肤病,特别是痤疮的有效疗法。该疾病的多因素组成迫使患者要经历长期和特别昂贵的治疗。

[0012] 因此,确实需要发现对患有炎性皮肤病,特别是痤疮的患者具有高生物利用度和高依从性的其他制剂,其可以使用相对长的时期而没有严重的禁忌症并有增加的药理活性以促进疾病的治疗和根除。

发明内容

[0013] 本发明的目的是提供一种组合物,特别是药物、化妆品 / 药妆或皮肤病学组合物以用于治疗皮肤疾病状况,后者的特征在于炎性皮肤病。

[0014] 本发明另一目的是提供一种用于治疗皮肤疾病状况如痤疮和与之相关临床症状的药物、化妆品 / 药妆或皮肤病学组合物。

[0015] 本发明的另一目的是提供一种可以具有化妆品 / 药妆和药物应用的组合物。

[0016] 本发明的另一目的是提供一种组合物,其有效地局部使用以治疗痤疮,同时其不使皮肤油腻并且允许用作化妆品和 / 或防晒霜而没有损伤或不良的相互作用。

具体实施方式

[0017] 从下面的描述会更加清楚的这些和另外其他目的以及相关的优点,其可以通过除了通常的赋形剂和添加剂外,包含褪黑激素以及至少一种抗微生物剂和 / 或抗菌剂的组合物来达成。

[0018] 特别地,在本发明的组合物中,褪黑激素与所述至少一种抗微生物剂和 / 或抗菌剂协同相关来发挥抗皮脂溢剂的作用。

[0019] 由于在皮肤疾病状况如炎性皮肤病治疗中观察到的褪黑激素与所述抗微生物剂和 / 或抗菌剂之间令人惊奇的协同作用,本发明的组合物克服了现有技术的局限。

[0020] 因此,本发明的主题也是一种用于治疗炎性皮肤病的组合物,其包含褪黑激素以及至少一种抗微生物剂和 / 或抗菌剂。

[0021] 更特别地,形成本发明主题的组合物有利地用于治疗痤疮。

[0022] 本发明的主题也是包含褪黑激素以及至少一种角质层分离剂的组合物,以及其用于治疗炎性皮肤病的用途。

[0023] 患有痤疮的患者,无论其所患疾病状况的严重程度,必须使用多于一种的局部用制剂,甚至经常要每日数次。无论患有痤疮患者的性别,使用其中在油基制剂中含活性成分的局部用制剂使得脸(最受痤疮影响的身体部分也是最暴露的部分)油腻。该疾病状况在患者中产生相当的心理苦恼,因为他或她被迫在不好的状态下来处理人际关系。当患有痤疮的对象是女性时,人际关系中的问题和困难甚至更严重和更明显。实际上,由于该疾病经常使得不能使用化妆产品,心理不适甚至更严重。市场上的化妆产品,如粉底等,可能进一步堵塞毛囊皮脂腺毛孔并恶化疾病状态。对于患有痤疮的患者,甚至医生和皮肤专家建议使用以保护皮肤避免有害太阳射线的防晒霜,也可能成为疾病恶化的威胁。

[0024] 本发明由于改进患有痤疮患者的生活质量而克服现有技术的局限。

[0025] 本发明的组合物解决了目前可用的局部用制剂引起的前述问题。

[0026] 所述组合物可以用于药物或化妆品 / 药妆领域, 并且特别地局部应用。

[0027] 因此, 本发明的组合物或制剂包含作为抗皮脂溢剂的褪黑激素, 其与在痤疮治疗或预防中有协同作用的其他活性成分如抗微生物或抗菌剂相关联。

[0028] 所述其他抗微生物或抗菌活性成分选自抗微生物剂如氯己定、过氧苯甲酰、锌盐的药学可接受形式如氧化锌, 或者抗菌剂如壬二酸, 属于大环内酯类的那些化合物如红霉素及其衍生物, 属于四环素类的那些化合物如四环素及其衍生物, 属于林可酰胺类的那些化合物如克林霉素及其衍生物, 属于氟喹诺酮类的那些化合物如那氟沙星及其衍生物, 有抗痤疮丙酸杆菌抑制活性的天然或合成物质如 1- 十五醇及其衍生物、雪松烯、石竹烯、长叶烯。

[0029] 本发明的主题也是基于抗皮脂溢剂如褪黑激素以及至少一种抗微生物剂和 / 或抗菌剂的药物制剂或组合物, 任选地其中加入药学可接受的盐和 / 或添加剂。

[0030] 本发明的主题也是基于抗皮脂溢剂如褪黑激素以及至少一种角质层分离剂的药物制剂或组合物, 任选地其中加入药学可接受的盐和 / 或添加剂。

[0031] 术语“药物制剂或组合物”是指除了与药学实践相容的其他成分和 / 或添加剂之外, 包含褪黑激素以及至少一种抗微生物剂和 / 或抗菌剂的组合物或制剂。

[0032] 术语“加入药学可接受的盐”在本文中是指从生物学、制备和制剂的方面而言可以与药学实践相容的所有那些盐。

[0033] 根据本发明, 褪黑激素可以被纳入适合活性成分局部释放的各种制剂中。适合治疗和预防炎性皮肤病, 特别是痤疮的局部制剂有霜剂、洗剂、摩丝、喷雾剂、乳剂、凝胶剂等, 其与根据本领域中公知方法的制备相容。

[0034] 本发明的组合物可以包含药学可接受的已知赋形剂, 如载体、防腐剂、表面活性剂、增稠剂、香味剂、螯合剂、水、醇、抗氧化剂、杀菌剂、着色剂和紫外线吸收剂。

[0035] 特别的, 形成本发明主题的组合物有利的用于制备治疗痤疮的药物。

[0036] 本发明的制剂或组合物适合于活性成分的局部给药。

[0037] 因此, 在其优选的形式中, 本发明的制剂包含作为主要活性物质的褪黑激素, 以及抗微生物剂和 / 或抗菌剂, 所述抗微生物剂选自氯己定、过氧苯甲酰、锌盐, 所述抗菌剂选自壬二酸、大环内酯类如红霉素及其衍生物、四环素类如四环素及其衍生物、林可酰胺类如克林霉素及其衍生物、氟喹诺酮类如那氟沙星及其衍生物、有抗痤疮丙酸杆菌抑制活性的天然或合成物质如 1- 十五醇及其衍生物、雪松烯、石竹烯、长叶烯。

[0038] 本发明的组合物或制剂含有相对于制剂总重量的 0.001 重量 % - 5 重量 % 的量的褪黑激素以及相对于制剂总重量的大于 0.05 重量 % 且小于 25 重量 % 的量的抗菌剂和 / 或抗微生物剂。

[0039] 根据本发明优选的方面, 所述组合物或制剂含有 0.001% - 5%、优选 0.001% - 2%、甚至更优选 0.001% - 1%、优选 0.001% - 0.01% 或 0.01% - 1% 的量的褪黑激素, 特别优选 0.005% 的浓度, 每个前述百分数以相对于组合物总重量的重量表示。

[0040] 根据本发明另一优选的方面, 所述组合物或制剂含有 2% - 5%、优选 2% - 2.5%、甚至更优选 1% - 2% 的量的褪黑激素, 特别优选 2.3% 的浓度, 每个前述百分数以相对于组合物总

重量的重量表示。

[0041] 优选的,本发明的组合物或制剂,除了褪黑激素的量之外,含有浓度范围为 0.05%-1%、优选 0.05%-0.1% 并且甚至更优选 0.05%-0.07% 的量的氯己定,量以相对组合物总重量的重量 % 表示。

[0042] 甚至更优选的,相对于组合物的总重量,本发明的组合物或制剂含有 0.005 重量 % 的量的褪黑激素以及 1 重量 % 的量的氯己定。

[0043] 此外,根据其另一方面,相对于组合物的总重量,一种本发明的优选组合物或制剂含有 0.005 重量 % 的量的褪黑激素以及 0.1 重量 % 的量的氯己定。

[0044] 此外,根据其另一优选方面,相对于组合物的总重量,一种本发明的组合物或制剂含有 2.3 重量 % 的量的褪黑激素以及 0.1 重量 % 的量的氯己定。

[0045] 优选地,在本发明的制剂中,相对于组合物的总重量,褪黑激素以 0.005 重量 % 的浓度存在。

[0046] 本发明的制剂或组合物包含作为活性成分的褪黑激素,其分别与 1%-5% 的红霉素、和 / 或 7%-15% 的过氧苯甲酰、和 / 或 0.05%-4% 的克林霉素、和 / 或 15%-25% 的壬二酸、和 / 或 0.5%-5% 的那氟沙星、和 / 或 5%-20% 的锌盐如氧化锌、和 / 或 0.5%-5% 的甲氯环素相关联,每个前述百分数以相对于组合物总重量的重量表示。

[0047] 优选地,本发明的制剂或组合物包含作为活性成分的褪黑激素,其分别与 3% 的红霉素、和 / 或 10% 的过氧苯甲酰、和 / 或 1% 的克林霉素、和 / 或 20% 的壬二酸、和 / 或 1% 的那氟沙星、和 / 或 10% 的氧化锌、和 / 或 1% 的甲氯环素相关联,每个前述百分数以相对于组合物总重量的重量表示。

[0048] 根据优选的方面,本发明的制剂或组合物包含褪黑激素以及至少一种抗微生物剂和至少一种角质层分离剂,其选自类视黄醇、水杨酸、过氧苯甲酰。

[0049] 根据其另一方面,本发明的制剂或组合物包含褪黑激素以及至少一种抗微生物剂。

[0050] 根据其另一方面,本发明的制剂或组合物包含褪黑激素以及至少一种抗菌剂。

[0051] 因此,本发明的主题为用于治疗炎性皮肤病的,有抗皮脂溢、抗微生物和抗菌协同作用的药物组合物,其特征在于优异的药代动力学和生物利用度参数。

[0052] 所述组合物可以用于例如治疗痤疮。特别是由于与抗菌剂和 / 或抗微生物剂相关联的褪黑激素令人惊讶的协同作用,所述组合物确保有效减少皮脂的产生和与其过量积累相关并且可以被细菌物质复杂化并维持的皮肤感染。

[0053] 因此,在其另一实施方式中,本发明的制剂包含作为主要活性成分的褪黑激素以及角质层分离剂。

[0054] 由于其令人惊讶的特性,本发明的组合物在特定疾病状况中,例如在定义为临床严重的痤疮的情况下,也能使得痤疮消退。

[0055] 使用本发明的组合物也特别有利于减少脓疱。

[0056] 本发明的局部用制剂也可以一天使用若干次,优选一天两次,间隔超过 24 小时。

[0057] 本申请中表示的所有浓度被认为是每种活性成分的重量相对制剂 / 组合物总重量的重量百分数。

[0058] 形成本发明主题的组合物的高选择性和高生物利用度确保其可以有利地用于治

疗炎性皮肤病,特别是痤疮。

[0059] 如上所述,特别地评价痤疮中的毛囊和相关皮脂腺的炎性过程。特别地,疾病状况的表征基于源自初始病变粉刺的丘疹和脓疱的存在来进行。以这种方式区分痤疮的三个阶段:轻度、中度和重度,其根据严重程度来划分,严重程度基于粉刺和有或无炎症的病变的存在和大约数量。细节在下面表 1 中提供:

[0060] 表 1

[0061]

痤疮严重程度	粉刺	有炎症的病变(丘疹/脓疱)	其他病变
轻度	少于 20	少于 15	少于 30
中度	20-100	15-50	30-125
重度	多于 100	多于 50	多于 125

[0062] 为了确定形成本发明主题的制剂用于治疗炎性皮肤病,特别是痤疮时的有效性,进行了如下所示的研究和实验。

[0063] 将患有基于表 1 确认的轻度痤疮的 40 名患者分为 4 组,并且治疗 4 周,每日 2 次,分别局部施用安慰剂制剂(对照组)、根据现有技术的含 0.005% 褪黑激素的制剂(测试组 2)、根据现有技术的含 0.1% 氯己定的制剂(测试组 1)的或者本发明的含 0.005% 褪黑激素和 0.1% 氯己定的制剂(测试组 3)。以脓疱的消退、有或无炎症病变的直径和存在的减少、皮脂产生的减少来在每组中评价痤疮的进程。

[0064] 表 2 显示上述治疗方案后得到的结果

[0065]

治疗周数	对照组 (10 名患者)	测试组 1 (10 名患者)	测试组 2 (10 名患者)	测试组 3 (10 名患者)
2	0	1	1	3
4	1	1	2	4/5

[0066] 0:没有改善;1:轻度改善;2:普通改善;3:中度改善;4:显著改善;5:痊愈

[0067] 表 2 中显示的结果确认通过使用本发明制剂获得的治疗有效性。特别地,可以注意到在治疗第 2 周后,组 3 中的患者显示出实验人员评价为显著的改善。实际上,从第二周就注意到一般病变的显著减少,包括炎症病变、皮脂产生的减少和脓疱消退。四周治疗之后,在 20% 的病例中观察到痊愈。进行治疗的患者认为从第二周治疗起他们已经满意并保持顺从研究。这些结果表明含 0.005% 褪黑激素和 0.1% 氯己定的本发明的制剂具有优异的有效性和耐受性,并证实痤疮的典型皮肤症状持续减少和进行治疗的患者的高满意度。

[0068] 将患有基于表 1 确认的中度痤疮的 40 名患者分为 3 组,并且治疗 8 周,每日 2 次,分别局部施用安慰剂制剂(对照组)、根据现有技术的含 0.005% 褪黑激素的制剂(测试组 2)、根据现有技术的含 0.1% 氯己定的制剂(测试组 1)或者本发明的含 0.005% 褪黑激素和 0.1% 氯己定的制剂(测试组 3)。以脓疱的消退、有或无炎症病变的直径和存在的减少、皮脂产生的减少来在每组中评价痤疮的进程。

[0069] 表 3 显示上述治疗方案后得到的结果

[0070]

治疗周数	对照组	测试组 1	测试组 2	测试组 3
2	0	0	1	2
4	0	1	1	3
6	1	1	2	4
8	1	1	2	4/5

[0071] 0 :没有改善, 1 :轻度改善, 2 :普通改善, 3 :中度改善, 4 :显著改善, 5 :痊愈

[0072] 表 3 中显示的结果确认通过使用本发明制剂获得的治疗有效性。特别地, 可以注意到在治疗第 2 周后, 组 3 中的患者显示出实验人员评价为显著的改善。从治疗的第四周起就注意到炎性和非炎症病变、皮脂产生的显著减少和脓疱消退。八周治疗之后, 在 20% 的病例中观察到痊愈。进行治疗的患者认为从第二周治疗起他们已经满意并保持顺从研究。这些结果表明含 0.005% 褪黑激素和 0.1% 氯己定的本发明的制剂具有优异的有效性和耐受性, 并证实痤疮的典型皮肤症状持续减少和进行治疗的患者的高满意度。

[0073] 将患有基于表 1 确认的重度痤疮的 40 名患者分为 3 组, 并且治疗 12 周, 每日 2 次, 分别局部施用安慰剂制剂 (对照组)、根据现有技术的含 0.005% 褪黑激素的制剂 (测试组 2)、根据现有技术的含 0.1% 氯己定的制剂 (测试组 1) 或者本发明的含 0.005% 褪黑激素和 0.1% 氯己定的制剂 (测试组 3)。以脓疱的消退、有或无炎症病变的直径和存在的减少、皮脂产生的减少来在每组中评价痤疮的进程。

[0074] 表 4 显示上述治疗方案后得到的结果

[0075]

治疗周数	对照组	测试组 1	测试组 2	测试组 3
2	0	0	0	1
4	1	1	1	2
6	1	0	1	3
8	0	1	1/2	3/4
10	0	1	1/2	4
12	0	1/2	2	4/5

[0076] 0 :没有改善, 1 :轻度改善, 2 :普通改善, 3 :中度改善, 4 :显著改善, 5 :痊愈

[0077] 表 4 中显示的结果确认通过使用本发明制剂获得的治疗有效性。特别地, 可以注意到在治疗第 4 周后, 组 3 中的患者显示出实验人员评价为显著的改善。在治疗的第 6 周后就注意到炎性和非炎症病变、皮脂产生的显著减少和脓疱消退。11 和 12 周治疗之后, 在 20% 的病例中观察到痊愈。进行治疗的患者认为从第二周治疗起他们已经满意并保持顺从

研究。这些结果表明含 0.005% 褪黑激素和 0.1% 氯己定的本发明的制剂具有优异的有效性和耐受性,并证实痤疮的典型皮肤症状持续减少和进行治疗的患者的高满意度。

[0078] 根据上面的适应症,对于三类患者可以确认,本发明的制剂在治疗痤疮中是有效的,其能够减少与痤疮相关的临床症状,其适合短期、中期或长期的局部治疗,并且表现出连续和恒定的改善,同时降低副作用如进行治疗皮肤的刺激和干燥。

[0079] 实施例

[0080] 本发明通过以下实施例进行更好的示例,其并不视为任何方式的限制。

[0081] 实施例 1 霜剂制剂

[0082] 本发明的制剂包含:

[0083] - 褪黑激素 0.005%

[0084] - 氯己定 1%

[0085] - 赋形剂和水至 100%。

[0086] 实施例 2 霜剂制剂

[0087] 本发明的制剂包含:

[0088] - 褪黑激素 0.005%

[0089] - 氯己定 0.1%

[0090] - 赋形剂和水至 100%