



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101534837 B

(45) 授权公告日 2012.04.04

(21) 申请号 200780040607.0

(22) 申请日 2007.09.24

(30) 优先权数据

60/849,065 2006.10.03 US

11/635,127 2006.12.06 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2009.04.30

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2007/020583 2007.09.24

(87) PCT申请的公布数据

W02008/042139 EN 2008.04.10

(73) 专利权人 陶氏制药科学公司

地址 美国加利福尼亚

(72) 发明人 D·W·奥斯本 G·J·道

B·乔杜里 B·卡尔瓦雷塞

(74) 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

72002

代理人 韩威威 左路

(51) Int. Cl.

A61K 31/70 (2006.01)

(56) 对比文件

INNOCENZI 等. moderate acne vulgaris : efficacy, safety and compliance of a systemic treatment with azithromycin for 12 weeks. 《Dermatologia Clinica》. 2005, 第 25 卷 (第 3 期), 126-130.

RAFIEI 等. Azithromycin versus tetracycline in treatment of acne vulgaris. 《Journal of Dermatological Treatment》. 2006, 第 17 卷 (第 4 期), 217-221.

审查员 孟晋东

权利要求书 1 页 说明书 12 页

(54) 发明名称

用于治疗结节性痤疮的阿奇霉素

(57) 摘要

全身施用的阿奇霉素是针对与寻常痤疮相关的结节的有效疗法。

1. 阿奇霉素在制备用于治疗患有结节性寻常痤疮的个体的药物中的用途。
2. 权利要求 1 的用途,其中以足够减少该个体皮肤中存在的痤疮结节数量的量和时间给所述个体全身施用所述药物。
3. 权利要求 1 或 2 的用途,其中所述个体患有存在一个或多个痤疮结节的炎性痤疮。
4. 权利要求 1 或 2 的用途,其中所述个体患有存在 3 个或更多个痤疮结节的结节性寻常痤疮。
5. 权利要求 1 或 2 的用途,其中所述个体患有存在 5 个或更多个痤疮结节的重度结节性寻常痤疮。
6. 权利要求 1 至 5 任一项的用途,其中所述全身施用所述药物是口服施用。
7. 权利要求 1 至 6 任一项的用途,其中以持续一个月或更长时间的剂量方案给所述个体施用所述药物。
8. 权利要求 1 至 7 任一项的用途,其中每日施用所述药物。
9. 权利要求 1 至 7 任一项的用途,其中以脉冲给药方案施用所述药物。
10. 前述权利要求任一项的用途,其中在治疗过程期间在所述药物中施用的阿奇霉素的平均剂量是 250mg/ 日或更少。
11. 权利要求 10 的用途,其中在所述治疗过程的每一日期间,以 250mg 或更少的剂量施用所述阿奇霉素。
12. 权利要求 11 的用途,其中在所述治疗过程的每一日期间,以 125mg 或更少的剂量施用所述阿奇霉素。
13. 权利要求 10 至 12 任一项的用途,其中以每日 120mg 或更少的剂量施用所述阿奇霉素。
14. 权利要求 13 的用途,其中以每日 80mg 或更少的剂量施用所述阿奇霉素。
15. 权利要求 14 的用途,其中以每日 40mg 或更少的剂量施用所述阿奇霉素。
16. 前述权利要求任一项的用途,其中阿奇霉素是被施用的有效治疗寻常痤疮的唯一全身性药物。
17. 前述权利要求任一项的用途,其中施用所述阿奇霉素不联合局部粉刺裂解剂或角质裂解剂。
18. 前述权利要求任一项的用途,其中施用所述阿奇霉素不联合局部皮肤清洁剂或杀菌剂。
19. 前述权利要求任一项的用途,其中施用所述阿奇霉素不联合局部抗生素。
20. 前述权利要求任一项的用途,其中施用所述阿奇霉素不联合用于治疗痤疮症状的局部药物。

用于治疗结节性痤疮的阿奇霉素

发明领域

[0001] 本发明涉及抗生素疗法、尤其阿奇霉素治疗皮肤病的领域,并且尤其涉及阿奇霉素治疗寻常痤疮的用途。具体地,本发明涉及治疗例如因结节性痤疮所致的痤疮结节,并且最具体地涉及重度结节性寻常痤疮的治疗。

[0002] 发明背景

[0003] 往往简单称作痤疮的寻常痤疮是常见但并非唯一影响青少年的常见皮肤病。当不进行治疗时,大多数痤疮病例持续数年并且随后自发性缓解,此时个体通常在二十五岁左右。

[0004] 痤疮的病因学具有多因素性。认为本病主要因皮脂产生增加、毛囊皮脂腺漏斗部过度角化、菌丛尤其痤疮丙酸杆菌 (*Propionibacterium* *ances*) 增殖和后续炎症而起源。表皮成熟的正常过程称作角质化,涉及内衬皮肤毛孔与腺体的细胞生长和剥落。在痤疮中,该过程受到破坏,造成皮脂腺导管的毛囊漏斗部中上皮细胞过度产生(过度角化),从而引起毛孔阻塞。

[0005] 产生的损害可以分成炎性损害和非炎性损害。非炎性损害分成开口粉刺和闭合粉刺,通常分别称作黑头和白头。仅仅表现为非炎性损害的痤疮病例有时称作轻度痤疮。

[0006] 炎性损害因常见痤疮丙酸杆菌过度生长以及该细菌与皮肤正常油脂(皮脂)相互作用从而引起激发炎性反应的副产物产生所致。除了这些原发性损害之外,患者也可能患有作为炎性损害并发症的疤痕。

[0007] 痤疮的炎性损害可以分成两类。较不严重的痤疮病例与脓疱和丘疹及与非炎性损害相关。丘疹是无头的直径 2-5mm 发炎、红色、触痛肿块。脓疱是浅表的且含有高度脓性物质的丘疹,也即它们具有白色或黄色中心的头。根据存在的丘疹及脓疱数量,丘疹脓疱性痤疮病例可以分级为中度至重度痤疮。具有重度丘疹脓疱性痤疮病例的个体也可以具有一个或两个痤疮结节或囊肿。

[0008] 更严重的痤疮病例与作为主要损害的结节和囊肿相关。这些个体呈现 3 个或更多个结节并且通常也具有多种其它炎性损害如脓疱和丘疹,以及非炎性损害如粉刺。囊肿和结节是已经崩裂并在周围组织中产生炎症及脓液的皮肤脂腺阻塞。结节是存在于皮肤表面下方或皮肤表面内部的直径 5mm 或超过 5mm 的大而坚硬的肿块,所述肿块可以疼痛并且可以持续多个月。囊肿类似于结节,不过充满脓液。呈现为具有囊肿和/或结节的炎性痤疮的痤疮病例常称作重度痤疮。然而,由于不存在对术语“重度痤疮”而言的公认的定义并且常常将丘疹性或脓疱性痤疮称作重度痤疮,优选由更具体的术语“结节性”痤疮指称具有囊肿和/或结节的炎性痤疮的痤疮病例。

[0009] 食品与药物管理局已经认识到结节性痤疮是应当与其它更轻微形式的痤疮分别加以考虑的明显不同实体。在美国卫生和福利部、食品与药物管理局、药物评估与研究中心(CDER)于 2005 年 9 月发布的《工业指南草案-寻常痤疮:开发治疗药物》(Draft Guidance for Industry-Acne Vulgaris:Developing Drugs for Treatment)中,出于局部用药物临床试验目的,使用寻常痤疮 IGA 量表(IGA Scale for Acne Vulgaris)来对非结节性痤疮

的严重性分级。如《工业指南草案》中描述,寻常痤疮 IGA 量表如表 1 中所示。

[0010] 表 1

[0011]

等级	描述
0	皮肤清洁,无炎性或非炎性损害
1	几乎清洁;很少有非炎性损害,炎性小损害不超过一个
2	轻微严重性;高于 1 级;一些非炎性损害,炎性损害不超过几个(仅有丘疹/脓疱,无结节性损害)
3	中度严重性;大于 2 级;高达多个非炎性损害并且可以具有一些炎性损害,但结节性小损害不超过一个
4	严重;大于 3 级;高达多个非炎性和炎性损害,但结节性小损害不超过数个。

[0012] 在《工业指南草案》中紧接所述 IGA 量表下,FDA 进一步区分结节性囊性痤疮与其它形式的痤疮,并指出“推荐寻常痤疮患者不包括具有结节性囊性痤疮的患者”。此《工业指南草案》还指出因为存在有关治疗结节性痤疮的特殊信息需要,因而申请人应当从 FDA 寻求有关针对结节性/结节性囊性痤疮疗法的额外指南。

[0013] 轻微痤疮通常用局部用清洁剂和过氧化苯甲酰治疗。中度炎性痤疮经常用清洁剂和角质裂解剂或粉刺裂解剂如类视黄醇(维甲酸、阿达帕林或他扎罗汀)、水杨酸或 α 羟酸治疗,其中所述的药物往往与局部或全身用抗生素组合。包括四环素、米诺环素、多西环素、红霉素和阿奇霉素在内的全身用抗生素已经成功地用来治疗脓疱性或丘疹性痤疮。在 2006 年 5 月,食品与药物管理局批准 SOLODYN™(米诺环素盐酸盐,Medicis Pharmaceutical Corp.,Scottsdale,AZ)用于治疗非结节性中度至重度痤疮。如 FDA 批准,包装说明书上的处方信息特别指出:“Solodyn™指明仅治疗非结节性中度至重度寻常痤疮的炎性损害”。迄今为止,没有证实抗生素有效用于治疗结节性痤疮或由 FDA 批准用于治疗结节性痤疮。

[0014] 在结节性痤疮病例中,皮肤科医生往往开处异维甲酸(ACUTANE®,Roche Laboratories,Inc.,Nutley,NJ)。已经发现异维甲酸有效清除结节性痤疮损害。该药物通过减小皮肤中脂腺的大小,从而产生少得多的油并且减少细菌生长。

[0015] 然而,使用异维甲酸具有严重缺点。已经证实异维甲酸造成发育胚胎中的出生缺陷并且孕妇因此不应使用异维甲酸。此外,异维甲酸与使用者中的抑郁症和自杀念头有关。因为与使用维甲酸相伴的危险,FDA 已经发起一项计划以仅允许注册药房和保健供应商分发异维甲酸并且严密监督处方和在接受异维甲酸的患者中出现的任何不良反应。

[0016] 由于异维甲酸的严重副作用,目前没有获批准的治疗结节性寻常痤疮的安全疗法。

[0017] Pigatto 等“Isotretinoin versus Minocycline in Cystic Acne:A Study of Lipid Metabolism”,Dermatologica,172:154-159(1986)比较了用异维甲酸和用抗生

素 - 四环素家族成员之一米诺环素治疗结节性囊性痤疮的效力。Pigatto 发现异维甲酸在治疗结节性囊性痤疮中极有效。相反,Pigatto 发现米诺环素虽然起初有效减少结节与囊肿的数量和大小,然而用米诺环素超过 4 周的治疗没有产生进一步改善。此外在研究期间的任何时间上,米诺环素治疗没有将囊肿数量或大小减少至视为低于重度的水平。如Pigatto 的图 1 中所示,米诺环素治疗在治疗头 10 周期间平均将囊肿数量从 20 个减少至 10 个,但是用米诺环素进一步治疗没有进一步减少患者中的囊肿数量。类似地,头 10 周米诺环素治疗将囊肿平均直径从 15mm 降低至 8mm,但是进一步治疗不能产生任何进一步的直径降低。实际上,在治疗 20 周后,囊肿平均直径已经再次增加至 10mm。Pigatto 的研究确立米诺环素不是治疗结节性痤疮的有效疗法。

[0018] Gollnick 等“Comparison of Combined Azaleic acid Cream Plus OralMinocycline with Oral Isotretinoin in Severe Acne”, Eur. J. Dermatol., 11: 538-544 (2001) 研究了下述问题,即米诺环素与其它抗痤疮疗法联合使用时是否可能成为结节性痤疮的有效治疗剂。Gollnick 评价了用口服米诺环素和局部应用的壬二酸乳膏剂 (azaleic acid cream) 的组合治疗 6 个月的患者,并且发现在用这种组合治疗 2 个月后导致深度痤疮损害 (囊肿和结节) 的数量下降 60% 并且在四个月后又下降 100%。因此,与局部应用的壬二酸联合时,米诺环素是结节性痤疮的有效疗法。

[0019] 米诺环素和其它四环素抗生素在治疗痤疮损害中的作用模式是不确定的。Ashley 美国专利申请号 2004/0147492 披露在以基本上没有抗生物素作用的量施用至个体时,包括米诺环素和多西环素在内的四环素化合物有效治疗痤疮。Ashley 的数据表明正是这些药物的除抗生物素作用之外的其它作用才提供有利的抗痤疮效果,尽管没有确定四环素抗痤疮的作用模式是什么。因为不是这些化合物的抗生物作用提供抗痤疮效果,因此清楚的是不能将四环素抗生素在治疗痤疮中的效力水平外推至不属于四环素家族成员的抗生素。

[0020] 阿奇霉素是从红霉素 A 衍生的一种广谱抗生素 9- 脱氧 -9a- 氮杂 -9a- 甲基 -9a- 高红霉素 A 的类属名称。阿奇霉素由 Bright 美国专利号 4, 474, 768 和 Kobrehel 美国专利号 4, 517, 359 各自发现,其中阿奇霉素命名为 N- 甲基 -11- 氮杂 -10- 脱氧 -10- 二氢红霉素 A。Bright 和 Kobrehel 披露了作为吸湿性形式的阿奇霉素。Allen 美国专利号 6, 268, 489 披露非吸湿性二水合物形式的阿奇霉素。一水合物形式和二水合物形式在全身施用时有有效治疗细菌感染。

[0021] 几篇科学文章已经发表关于阿奇霉素在治疗炎性痤疮损害中效力的研究。Fernandez-Obregon, “Azithromycin for the Treatment of Acne” International Journal of Dermatology, 39: 45-50 (2000) 披露以脉冲给药方案施用的阿奇霉素在治疗炎性痤疮损害中与所测试的其它抗生素一样有效。

[0022] Fernandez-Obregon 比较了每日全身性施用多西环素、红霉素、米诺环素和四环素与每周三次施用阿奇霉素,并发现阿奇霉素治疗方案在治疗炎性痤疮的损害中与其它抗生素每日治疗方案一样有效,即便阿奇霉素以比其余抗生素低得多的频率施用。

[0023] 用阿奇霉素而不用米诺环素或多西环素治疗痤疮是理想的,原因在于米诺环素和多西环素的使用者经历了广泛类型的有害副作用。米诺环素的使用与皮肤褪色、中枢神经系统效应如眩晕和大脑假性运动 (pseudomotorcerebri) 和狼疮样综合征有关。多西环素用途与胃肠道不适、腐蚀性食管炎和光过敏有关。米诺环素和多西环素均与念珠菌性阴道

炎有关。虽然就使用阿奇霉素是否可以造成念珠菌性阴道炎存在争论,然而已知阿奇霉素不引起上述任何其它与米诺环素或多西环素有关的副作用。另外,米诺环素和多西环素属于妊娠D级药物(Pregnancy Category D),D级药物包括具有某些显著风险,并且仅在替代品更差时才应当在妊娠期间使用。相反,阿奇霉素是妊娠B级药物(Pregnancy Category B),该级药物包括这类药物,它们在妊娠期间惯常并安全地使用并且若存在对所述药物的临床需要则视为其可安全使用。

[0024] Fernandez-Obregon 的研究治疗了患有至少 12 处定义为丘疹、脓疱或囊肿的炎性痤疮损害的患者。患者根据与每种治疗相关的损害数减少进行评级。Fernandez-Obregon 的文章没有区分各种类型的炎性损害,并且可能的是(若不是很可能),受治疗的患者均无结节性或囊性损害,或至多具有一个或两处此类损害。另外,由于将结节性或囊性痤疮视为需要专门疗法的不同痤疮形式,并且 Fernandez-Obregon 的研究目的是比较阿奇霉素的效力和本领域已知有效治疗丘疹性和脓疱性炎性损害而对治疗结节性或囊性损害无效的其它抗生素的效力,故本领域技术人员显而易见的是:尽管可能具有一处或两处囊性损害,在 Fernandez-Obregon 研究中受治疗的患者在他们已经患有明显且更重度结节性痤疮时不会纳入该研究中。

[0025] 类似研究由 Singhi, MK, 等,“Comparison of Oral Azithromycin Pulse with Daily Doxycycline in the Treatment of Acne Vulgaris,”Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology, 69(4):274-276 (2003) 报道。Singhi 比较了对患有中度至重度炎性痤疮的个体群在一个 10 日循环中连续三日以 500mg 剂量给药的阿奇霉素和每日给药的多西环素。每位所述个体也接受在该研究期间自始至终接受局部用红霉素疗法。

[0026] 每位所述患者在开始治疗前和治疗结束时对痤疮的严重性评级。通过如下方式对痤疮的严重性评级,即计数粉刺、丘疹、脓疱、浸润性和囊性损害的数量,随后每种类型损害的数量乘以损害严重性指数(该指数对于粉刺是 0.5,对于丘疹是 1,脓疱是 2,对于浸润性损害是 3,对于囊肿是 4),并汇总结果。

[0027] 如同 Fernandez-Obregon 一样, Singhi 未披露任何研究对象患有结节性痤疮,并且没有提示所述任一对象具有多个痤疮结节。披露的 Singhi 结果类似于 Fernandez-Obregon 的那些结果,并且显示阿奇霉素是治疗中度至重度寻常痤疮的有效药物。

[0028] 从 Fernandez-Obregon 和 Singhi 的公开内容中清楚的是:结节性痤疮在其研究中没有受到治疗。因为长期以来一直寻求不产生异维甲酸严重副作用的针对结节性痤疮的有效疗法,若这两项研究之一已经证实针对结节性或囊性痤疮的有效抗生素疗法,则该结果显然会作为痤疮疗法中的突破宣布痤疮。

[0029] 因此,直至今日仍需要针对结节性痤疮的不呈现严重副作用(如伴随异维甲酸出现和可能伴随四环素家族抗生素疗法出现的那些严重副作用)的有效疗法。

[0030] 发明描述

[0031] 本发明人意外发现全身性施用阿奇霉素例如在患有结节性寻常痤疮的患者中有效治疗与痤疮相关的结节。本发明人进一步发现全身性施用阿奇霉素有效治疗重度结节性寻常痤疮的症状。

[0032] 本文中所用的术语“痤疮”意指寻常痤疮。

[0033] 本文中所用的术语“结节”在本申请的上下文中指这样的痤疮损害,其是直径大于 5mm 并且深入皮肤内部的可触摸到的坚硬损害。

[0034] 本文中所用的术语“伴有结节的痤疮(或炎性痤疮)”指其中皮肤内存在一个或多个痤疮结节的寻常痤疮。

[0035] 本文中所用的术语“结节性痤疮”或“结节性寻常痤疮”指其中皮肤内存在 3 个或更多个痤疮结节的寻常痤疮。

[0036] 本文中所用的术语“重度结节性痤疮”或“重度结节性寻常痤疮”指这样的寻常痤疮病例,其中患有寻常痤疮的个体具有 5 个或更多个存在于皮肤内的痤疮结节。通常,具有一个或多个痤疮结节的患者具备额外的炎性痤疮表现,包括多处丘疹性或脓疱性损害。

[0037] 本发明是用于治疗如因结节性寻常痤疮所致的痤疮结节的方法。根据本发明的方法,如因结节性寻常痤疮而患有痤疮结节的患者以足够减少该患者皮肤上存在的痤疮结节数量的剂量和时间全身施用阿奇霉素。这引起该患者外观和自我形象的改善并减少或消除经常与痤疮结节相关的明显疼痛及不适感。该患者可以患有存在结节的痤疮或更严重形式的痤疮,如结节性寻常痤疮或甚至重度结节性寻常痤疮。

[0038] 所施用的阿奇霉素可以是有效治疗细菌感染或痤疮的任何可药用形式的阿奇霉素。阿奇霉素的优选形式包括如美国专利号 4,474,768 ;4,517,359 和 6,268,489 中披露的一水合物和二水合物。

[0039] 适用于本发明方法的患者一般是人,但也可以是兽医患者,如犬或猫。本发明的人患者可以是男性或女性并且属于任意种族及具有任何年龄。一般,本发明的人患者是 12-25 岁,尽管年龄小于 12 岁和大于 25 岁的个体也适用于本发明方法。

[0040] 本发明阿奇霉素的施用通过可全身施用阿奇霉素的任意途径进行。本发明施用途径的实例包括胃肠道外途径,如通过肌肉或皮下注射,和口服途径,如通过吞咽含有阿奇霉素的片剂、胶囊剂、液体剂或粉剂。

[0041] 已经使用众多不同的方案来施用阿奇霉素以治疗寻常痤疮和细菌性疾病。认为任一此类方案可以成功地与本发明方法联合使用。根据本发明所施用的阿奇霉素的量是有效减少患有结节性或重度结节性寻常痤疮的个体中结节数量的量。

[0042] 因此,阿奇霉素可以按照脉冲给药方案施用。例如,阿奇霉素可以以 250mg 阿奇霉素的剂量施用 3 日或 4 日,随后不施用阿奇霉素持续 3-7 日,并随后重复循环 3 日或 4 日的施用和 3-7 日的不施用。根据需要,可以在开始每日 250mg 阿奇霉素之前施用阿奇霉素的负荷量,如 500mg。可选的脉冲给药方案是通过重复循环每日施用 250mg 阿奇霉素持续 1 周随后不施用阿奇霉素持续 1 周。

[0043] 根据本发明方法施用阿奇霉素的优选方法是并非脉冲给药的每日剂量给药阿奇霉素。在这种施用方法中,每日施用阿奇霉素的某个剂量直至结节性痤疮的症状已经减轻或已经消除。每日施用的阿奇霉素剂量可以是有效治疗痤疮结节的任意剂量。阿奇霉素每日剂量的实例在以下实施例中描述。

[0044] 无论所用的剂量给药方法是什么,阿奇霉素的施用可以持续一段时间,其中所述的时间足以减少或消除结节性寻常痤疮的体征和症状,如减少结节数量。优选地,与治疗开始时存在的数量相比,在根据本发明进行治疗后的结节数量减少 66% 或更多。更优选地,所

述的减少是 75% 或更多。最优选地,所述的减少是 80% 或更多。在最优选的实施方案中,治疗后结节不存在。虽然结节性痤疮的改善可能仅在治疗 1 周或 2 周后才实现,本发明疗法的常见持续期是持续 1 个月或更长时间,并且往往持续 2、3 或更多个月。

[0045] 根据需要,所述阿奇霉素可以与可用于治疗痤疮症状的其它局部用或全身用药物(如口服)药物或疗法组合地施用。皮肤清洁剂和杀菌剂(如过氧化苯甲酰或壬二酸)以及粉刺裂解剂与角质裂解剂(如水杨酸、 α 羟酸和类视黄醇(如维甲酸、阿达帕林和他扎罗汀)经常用于治疗痤疮。可以使用局部用抗生素,如红霉素、克林霉素或四环素。根据本发明,优选不施用除阿奇霉素之外的全身用抗生素。这种全身用抗生素联合疗法处于本发明的范围内,即便不是优选。还处在本发明范围内的是使用如本文中所述的阿奇霉素联合口服异维甲酸以治疗重度结节性痤疮。还构思施用阿奇霉素可以降低所需的异维甲酸疗法的剂量和持续期(考虑到异维甲酸副作用的发生率和严重性,这是重要考虑因素),或可以提高所述异维甲酸方案的总体临床效力。

[0046] 本发明进一步由以下非限制性实施例说明。在这些实施例中,本研究中包括的患者是任何种族的男性或女性对象,年龄 16 岁或更大,表现 20-60 处炎性损害(丘疹或脓疱)、20-150 处非炎性损害(粉刺或白头)以及 3-10 个结节。

[0047] 实施例 1

[0048] 具有多个结节的重度寻常痤疮患者参与开放性临床试验,其中每位患者接受 250mg 阿奇霉素的每日口服剂量持续 3 个月研究时间。在开始治疗前基线处并且在开始治疗后 1、2 和 3 个月处记录损害数。在继续留在该项研究中超过 1 个月的 18 位患者中,仅 2 位患者未对治疗良好反应。这 2 位患者在基线处分别具有 9 个和 8 个结节,而在开始治疗 2 个月后分别具有 8 个和 13 个结节。良好反应者中,在研究开始时具有 3 个结节的 2 位患者在为期 3 个月的研究结束时具有 2 个结节。对治疗良好反应的其余 14 位患者在基线处具有平均 6.7 个结节(4-10 个结节),而在为期 3 个月的研究结束时改善为无结节(10 位患者)或最多 1 个结节(4 位患者)。

[0049] 实施例 2

[0050] 另一组患有重度寻常痤疮的患者参与如实施例 1 中那样的开放性临床试验,不同之处在于:每位患者接受 250mg 阿奇霉素的每日口服剂量持续 1 周随后不接受阿奇霉素持续 1 周,此循环重复持续 3 个月研究时间。在继续留在该项研究中超过 1 个月的 18 位患者中,仅 2 位患者未对治疗良好反应。这 2 位患者在基线处分别具有 6 个和 10 个结节,而在开始治疗 2 个月后分别具有 5 个和 8 个结节。3 位患者在研究期间部分清除结节。这些患者在基线处分别具有 9、10 和 6 个结节,而在研究结束时分别具有 3、4 和 2 个结节。对治疗良好反应的其余 13 位患者在基线处具有平均 6.2 个结节(3-10 个结节),而在为期 3 个月的治疗过程结束时改善为无结节(10 位患者)或最多 1 个结节(3 位患者)。

[0051] 实施例 3

[0052] 另一组患有重度寻常痤疮的患者参与如实施例 1 中的开放性临床试验,不同之处在于:每位患者接受 125mg 阿奇霉素的每日口服剂量持续 3 个月研究时间。在继续留在该项研究中超过 1 个月的 20 位患者中,仅 2 位患者未对治疗良好反应。这 2 位患者在基线处分别具有 8 个和 3 个结节,而在开始治疗 2 个月后分别具有 10 个和 4 个结节。对治疗良好反应的 18 位患者在基线处具有平均 5.1 个结节(3-8 个结节),而在为期 3 个月的治疗过程

结束时改善为无结节（13 位患者）或最多 1 个结节（5 位患者）。

[0053] 来自实施例 1-3 的数据汇总于表 2 中。

[0054] 表 2

[0055]

	实施例 1 250mg/ 日	实施例 2 250mg/ 日 每隔一周	实施例 3 125mg/ 日	总计 实施例 1-3
患者数	18	18	20	56
良好反应者人数	16	16	18	50
良好反应者百分比	88.9	88.9	90.0	89.3
结节数量	117	115	103	335
治疗后剩余的结节	29	25	19	73
清除的结节百分比	75.2	78.3	81.6	78.2
良好反应者中的结节数量	100	99	92	291
治疗后良好反应者中的结节	8	12	5	25
良好反应者中清除的结节百分比	92.0	87.9	94.6	91.4

[0056] 如实施例 1-3 中和表 2 中所示,全身性施用阿奇霉素在治疗结节性寻常痤疮(包括重度结节性寻常痤疮)中是高度有效的。以上数据证明:根据本发明用全身性阿奇霉素治疗的约 90% 患有重度结节性痤疮的个体良好反应于这种治疗,并且在良好反应于该治疗的个体中,超过 90% 的结节被清除。

[0057] 实施例 4

[0058] 在另一项研究中,12 位患有结节性痤疮症状的对象分成三组,每个组每日用剂量比通常用于治疗细菌性感染的那些剂量更低的阿奇霉素治疗。一般,阿奇霉素在脉冲方案中以 500mg 剂量施用几日,随后停止阿奇霉素施用几日,或以 250mg 剂量每周施用数次。通常,在阿奇霉素疗法开始时使用 500mg 负荷量。

[0059] 在本项研究中,阿奇霉素以比用来治疗细菌性感染的那些剂量更低的剂量施用以治疗结节性痤疮。第一组包括 5 位对象,每位对象每日用 40mg 阿奇霉素治疗。第二组包括 4 位对象,每位对象每日用 80mg 阿奇霉素治疗。第三组包括 3 位对象,每位对象每日用 120mg 阿奇霉素治疗。全部治疗持续 6 周。

[0060] 在启动治疗方案之前,计数每位对象的面部结节。在治疗第 21 日和第 42 日再次计数这些损害的数量。此外,在开始治疗时标注每个面部结节的位置,并且评估整个治疗期间每个具体结节的进展。本项研究的结果示于表 3 至表 6,并且讨论如下。

[0061] 表 3

治疗	对象	面部结节计数		
		第 0 日	第 21 日	第 42 日
40 mg	A	3	2	0
	B	5	1	0
	C	4	0	0
	D	5	2	0
	E	6	1	1
80 mg	F	8	5	
	G	7	3	
	H	4	0	0
	I	5	1	1
120 mg	J	3	3	
	K	4	0	
	L	3	0	0

[0063] 表 3 显示用低剂量阿奇霉素疗法治疗的每位对象中的面部痤疮结节数量。如所示,在用 40、80 或 120mg 中任一剂量的阿奇霉素治疗后,在治疗第 21 日和第 42 日时的结节数量明显降低。每日用 40mg 阿奇霉素治疗时,5 位对象的面部结节在 21 日后下降 74%,而在 42 日后下降 96%。每日用 80mg 阿奇霉素治疗时,4 位对象的面部结节在 21 日后下降 62.5%,而在 42 日后加以评估的 2 位对象的面部结节下降 89%。每日用 120mg 阿奇霉素治疗时,3 位对象的面部结节在 21 日后下降 70%。

[0064] 表 4 显示每日用 40mg 阿奇霉素治疗的对象中每个具体痤疮结节的反应。如表 4 中所示,截止治疗第 21 日或第 42 日,治疗开始时在这 5 位对象的每一位中存在的每个结节被清除。除一个结节之外,这 5 位对象的全部结节的大小在治疗第 21 日时均下降,并且所述个体的结节在第 42 日均不再存在。此外,这些对象中仅 1 位在所述治疗期间经历新结节的发生。

[0065] 表 4

[0066]

治疗	对象	损害数量	面部结节大小 (mm)		
			第 0 日	第 21 日	第 42 日
40 mg/日	A	1	9	0	0
		2	9	9	0
		3	10	7	0
	B	1	5	3	0
		2	5	3	0
		3	6	2	0
		4	5	2	0
		5	5	2	0
	C	1	5	0	0
		2	7	0	0
		3	5	0	0
		4	6	0	0
	D	1	6	0	0
		2	8	6	0
		3	9	5	0
		4	7	0	0
		5	6	0	0
	E	1	6	0	0
		2	8	0	0
		3	7	0	0
		4	7	0	0
		5	7	0	0
		6	6	5	0
		7	--	--	8

[0067] 表 5 显示每日用 80mg 阿奇霉素治疗的对象中每个具体痤疮结节的反应。每日用 80mg 阿奇霉素治疗时,治疗开始时在 4 位对象中的 3 位对象内起初存在的全部结节均被清除。另一位对象在 21 日时清除了 8 个结节中的 2 个结节,并且在第 21 日时改善剩余 6 个结节中的 5 个结节,不过在 42 日时没有进行检查。这四位对象中两位对象在所述治疗期间表现额外的结节发生,在 1 位患者中在第 21 日见到 3 个新的小结节,并且在 1 位患者中在

第 42 日见到 1 个新的较大结节。

[0068] 表 5

[0069]

治疗	对象	损害数量	面部结节大小 (mm)		
			第 0 日	第 21 日	第 42 日
80 mg/日	F	1	10	4	--
		2	10	0	--
		3	7	6	--
		4	6	5	--
		5	7	0	--
		6	8	5	--
		7	10	5	--
		8	7	7	--
	G	1	6	0	--
		2	6	0	--
		3	6	0	--
		4	5	0	--
		5	5	0	--
		6	5	0	--
		7	5	0	--
		8		4	--
		9		3	--
		10		4	--
	H	1	7	0	0
		2	8	3	0
		3	6	0	0

[0070]

		4	7	4	0
	I	1	9	0	0
		2	6	0	0
		3	5	0	0
		4	7	5	0
		5	7	0	0
		6			7

[0071] 表 6 显示每日用 120mg 阿奇霉素治疗的对象中每个具体痤疮结节的反应。每日施用 120mg 阿奇霉素时,治疗开始时在 3 位对象中的 2 位对象内起初存在的全部结节均被清除。在治疗 21 日时这些对象中的结节清除完全。仅 1 位对象不对治疗反应,并且该对象中在开始治疗时存在的每个结节在第 21 日时仍存在。

[0072] 表 6

[0073]

			面部结节大小 (mm)		
治疗	对象	损害数量	第 0 日	第 21 日	第 42 日
120 mg/日	J	1	5	5	--
		2	5	6	--
		3	5	5	--
	K	1	7	0	--
		2	5	0	--
		3	6	0	--
		4	5	0	--
	L	1	7	0	0
		2	8	0	0
		3	5	0	0

[0074] 本项研究的结果确立了全身施用的阿奇霉素在治疗痤疮结节中意想不到的效力,甚至以远低于用来治疗细菌性感染的剂量的剂量水平施用阿奇霉素也是如此。

[0075] 本发明方法在治疗与痤疮相关的结节方面提供了显著的进步,因为该方法为治疗这类难治性痤疮病例提供治疗选择,从而避免需要使用异维甲酸,或减少本来待使用的异维甲酸治疗的量或持续时间。此外,用阿奇霉素治疗痤疮结节比用四环素抗生素(如米诺环素或多西环素)进行治疗更有效。因此,本发明方法提供治疗痤疮结节的有价值的替代方法,考虑到米诺环素和多西环素疗法存在副作用,所述替代方法是特别有利的。

[0076] 对本文中所述本发明的进一步修改、使用和应用对于本领域技术人员而言是明显

的。此类修改意于包含在以下权利要求书中。