



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 90103011.2

[51] Int.Cl⁵

A61K 31/65

[43] 公开日 1991年1月9日

[22] 申请日 90.6.15

[30] 优先权

[32] 89.6.27 [33] US [31] 07/371,948

[71] 申请人 美国氰胺公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 劳伦斯·瑞特

[74] 专利代理机构 上海专利事务所

代理人 吴俊

A61K 47/32

说明书页数: 11

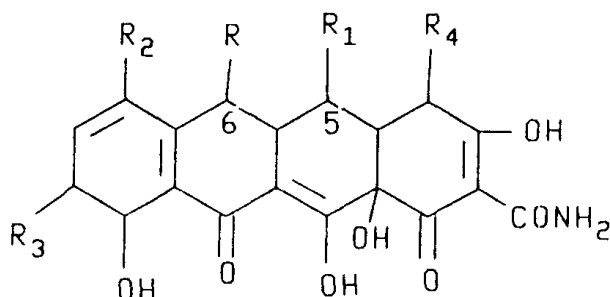
附图页数:

[54] 发明名称 表面凝胶配方和粉刺的治疗方法

[57] 摘要

本发明涉及用于人类粉刺局部治疗的稳定的美容学上可接受的四环类抗生素凝胶配方。盐酸二甲胺四环素是最佳的抗生素, 药物载体是挥发性硅氧烷溶剂以及软化酯共溶剂和聚乙烯醇凝胶剂。

1. 一种制备包括有效量的选自由下列结构式化合物构成的组的化合物的局部使用的药物凝胶配方的方法，



其中 R 是氢或甲基， R_1 是氢或羟基， R_2 、 R_3 和 R_4 是氢、单（低级烷基）氨基或二（低级烷基）氨基，这里假定 R_2 、 R_3 和 R_4 不能都是氢，上述结构式化合物在药物载体中的浓度为 0.10% 至 10.0%w/w，所述载体包括：

a) 约 1.0% 至 40.0%w/w 由下列物质构成的胶凝剂：

- i) 聚乙烯均聚物，或
- ii) 聚乙烯/ 乙酸乙烯酯共聚物，或
- iii) 聚乙烯/ 丙烯酸共聚物，或
- iv) 其任何组合，

b) 约 5.0% 至 75%w/w 软化酯共溶剂；和

c) 约 20.0% 至 70%w/w 挥发性硅氧烷溶剂，

所述方法包括：将胶凝剂溶入溶剂和共溶剂中，直到获得一清澈溶液，将化合物分散于溶液混合物中，并降低溶液的温度，直到产生足够的胶凝作用。

2. 如权利要求 1 所述的方法，其特征在于所述化合物是 7-二甲基氨基-6-去氧-6-去甲四环素和其无毒性酸加成盐或水合物诸如盐酸盐、磺酸盐、三氯乙酸盐。

3.如权利要求1所述的方法,其特征在于所述化合物是7-二甲基氨基-6-去氧-6-去甲四环素和其盐酸盐(盐酸二甲胺四环素)。

4.如权利要求1所述的方法,其特征在于所述化合物浓度为约1.0%w/w。

5.如权利要求1所述的方法,其特征在于所述四环类抗生素是6-去氧-5-氧四环素和其无毒性酸加成盐或水合物诸如盐酸盐、磺酸盐、三氯乙酸盐。

6.如权利要求1所述的方法,其特征在于所述溶剂是从包括环甲硅氧烷(八甲基环四硅氧烷)、环甲硅氧烷(十甲基环五硅氧烷)、六甲基二硅氧烷和其混合物的硅氧烷组中选取的,所述共溶剂是从包括:棕榈酸异丙酯、内豆蔻酸异丙酯、硬脂酸异丙酯、己二酸二异丙酯、苯甲酸C 醇酯、新戊酸十三烷酯、辛酸十三烷酯、二壬酸丙二醇酯、辛酸辛酯、硬脂酸辛酯、聚丙二醇-2-十四烷基醚丙酸酯、水杨酸辛酯、甲氧基肉桂酸辛酯、新戊酸异癸酯和其混合物,的软化剂组中选取的。

7.如权利要求1所述的方法,其特征在于所述胶凝剂是由包括:均聚物A—C 617、617 A、6、6 A、7、7 A、8、8 A、9、9 A、氧化均聚物A—C 316 A、共聚物/丙烯酸A—C 540、540 A、580、共聚物/乙酸乙烯酯A—C 400、400 A、405、430和其混合物,的聚乙烯均聚物和共聚物组中选取的。

8.如权利要求1所述的方法,其特征在于所述胶凝剂是浓度为1.0—40.0%w/w的聚乙烯。

9.如权利要求1所述的方法,其特征在于所述配方的配料是:

盐酸二甲胺四环素	0.10—5.0%w/w
聚乙烯	1.0—40.0%w/w
棕榈酸异丙酯	5.0—75.0%w/w

环甲硅氧烷 20.0—70.0%w/w

10. 如权利要求1 所述的方法，其特征在于所述配方的配料是：

盐酸二甲胺四环素 1.0%w/w

聚乙烯 17.0%w/w

棕榈酸异丙酯 41.0%w/w

环甲硅氧烷适量加至 100.0%w/w

表面凝胶配方和粉刺的治疗方法

本发明涉及药制剂，具体涉及用于治疗粉刺的稳定的美容学上可接受的局部使用制剂。本发明也包括用药制剂和配方对人类的粉刺进行医学治疗的方法。

粉刺是皮肤区中的一种常见炎症，其中皮脂腺最大、最多和最具活性。其最轻微的症状表现为一种或多或少的皮肤表面异常，呈现为轻微的多斑的皮肤刺激，一般的皮肤卫生是一种令人满意的处理。然而，当粉刺炎症较重时，存在着有细菌侵入至毛囊皮脂腺小囊或其周围，而出现脓疱、感染的囊肿，在极度情况下，还会出现成沟的发炎和感染的囊。如果没有有效的治疗，这些损害会变厉害，并留下永久的损害容貌的伤疤。

粉刺在青春期是很普遍的。如Hunnitz, S. 在临床儿科皮肤病学”(Clinical Pediatric Dermatology, Philadelphia, W. B. Saunders Co., 1981)一书的第107页中所报道的那样，高达85% 的高中学生有粉刺损害，可以实际地说，粉刺是如此普遍，百分之百的年龄在9至19岁的人都或多或少地经历过粉刺的损害。通常到二十岁出头，损害的形成进程显著下降。

尽管粉刺并不是一种威胁生命的疾病，但它可以形成美容和精神方面的损伤。人们知道，面部发疹子会引起精神上的创伤。患者可能会经常地意识到明显的面部瑕疵。因此，治疗的首要目的是抑制物理和心理创伤。

损害形成的病因学是以下列方法考虑的。最早期的粉刺损害是黑头粉刺，它是沿着小囊通道中的角状表皮细胞不能正常地剥落的结果。

粉刺上部的皮脂小囊孔的膨胀将会引起表面处该物质的挤出，从而形成一开口的粉刺，即黑头粉刺。如黑头粉刺上的孔未能膨胀，那么嵌塞成为一封闭的粉刺，或称白头粉刺。形成封闭粉刺后接着会引起炎症损害。Paules、痤疮浓疱、结节(modules)和囊肿是由一过程引起的，其中嵌塞的小囊皮脂单元成为痤疮棒状杆菌(*P. Acnes*) (一种常见的厌氧细菌)的多种产物作用的场所。因而，医生对粉刺的治疗成为必要。

目前用来治疗粉刺的处理方法包括粉刺溶解剂、脱皮剂、口服和局部使用制菌剂以及全身用的抗生素。众所周知，当全身性使用时，四环类抗生素(特别是盐酸二甲胺四环素)在处理粉刺方面是特别有效的。然而，口服抗生素会引起念珠菌阴道炎、光反应、指甲松离和革兰阳性毛囊炎以及头痛、头昏和其他中枢神经系统副反应。

与全身性抗生素相比，局部用抗生素提供了这样的优点，即降低了药剂的总吸收，并伴随着毒性降低。另外，局部用抗生素提供了其他优点。即它只将药剂施加到确定的患处。

为了减轻粉刺的严重性，现有技术中已对此作了许多尝试以配制出用于粉刺治疗的四环类抗生素的局部治疗药剂。然而，这些效果受到了水介质中的药剂的不稳定性的影响。人们知道，四环素抗生素与质子传递溶剂能迅速降解而形成差向四环素、脱水四环素、差向脱水四环素和其他降解产物。这些降解产物具有可以忽略的治疗活性。所述降解看来在溶解后马上开始并继续快速进行，直到四环素和差向异构体的浓度达到平衡。该平衡点取决于温度和pH值，在较高温度和较低pH值下形成较多的差向异构体。例如，在pH值为4.2和3℃下，二甲胺四环素：差向异构体之比为约87:13，而在pH为2.0和37℃下，二甲胺四环素：差向异构体之比为10:90。即使在达到平衡后，由于氧化和其他副反应，降解也会继续产生。这就使得在水介质

中的该四环素产物的寿命有限。

为了克服稳定性问题，已将四环类抗生素结合入各种不含水载体中。在美国专利第3,219,529、3,389,174和4,376,118号中揭示了四环素抗生素在醇基溶剂中的溶液。然而，由于皮肤的刺激和干燥，在美容学上该醇基溶剂的使用还没得到接受。盐酸四环素以及平衡浓度的降解产物盐酸4-差向四环素的乙醇水溶液已在商业上市场化，其商品名为“Topicycline”，但由于连续降解，它在溶液状态下是较不稳定的。在分散前，所述产物必须由粉末重构，因而它只在数月内保持稳定。

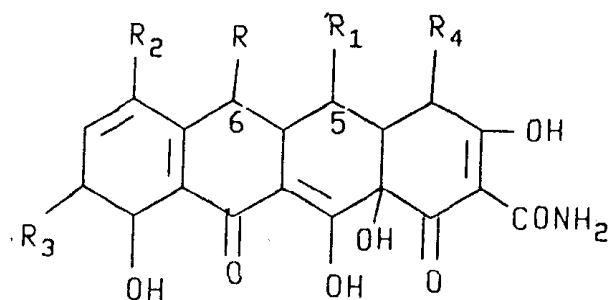
现已配制出在非水的软膏基体中的四环类抗生素，它们是长期稳定的。尽管这种配方在具有吸留性和提供比溶液好的药剂在活性位置的渗透性方面是我们所希望的，但其油脂稠度在治疗粉刺方面是特别不可接受的。一种非油脂的配方（诸如一种霜剂）将会是更可接受的，但大多数霜剂配方在水乳剂中是水包油型的水乳剂，在其中四环素活性组份是不稳定的。

因此，人们需要一种用于治疗粉刺的局部敷用的四环类抗生素药剂，它应是稳定的，并提供药剂向皮肤表面的良好传递，而且它在美容学上可适用于粉刺治疗。

根据本发明，提供了一种用于人类粉刺局部治疗的稳定的四环类抗生素凝胶药剂，它容易施加，并且是非油脂性的和软性的，对施加处没有刺激，在美容方面对使用者具有吸引力。本发明的一种典型组成物包括四环类抗生素、挥发性聚硅氧烷溶剂和润膏的共溶剂以及药学上可接受的胶凝剂（诸如聚乙烯）的混合物。较佳的是，所述四环类抗生素是盐酸7-二甲基氨基-6-去氧-6-去甲四环素，也可称之为盐酸二甲胺四环素。

用于本发明的抗生素通常是四环素化合物，特别要提到的是采用

包括由下列通式表示的取代的4-,7-,和9-氨基-四环素的四环类家族的成员:



其中 R 是氢或甲基, R_1 是氢或羟基, R_2 , R_3 和 R_4 是氢、单(低级烷基)氨基或二(低级烷基)氨基, 这里假定 R_2 , R_3 和 R_4 不能都是氢。由上述通式表示的典型化合物是例如,

- 7-甲基氨基-6-去氧-6-去甲四环素,
- 7-乙基氨基-6-去氧-6-去甲四环素,
- 7-异丙基氨基-6-去氧-6-去甲四环素,
- 9-甲基氨基-6-去氧-6-去甲四环素,
- 9-乙基氨基-6-去氧-6-去甲四环素,
- 9-异丙基氨基-6-去氧-6-去甲四环素,
- 7,9-二(乙基氨基)-6-去氧-6-去甲四环素,
- 7-二乙基氨基-6-去氧-6-去甲四环素,
- 9-二甲基氨基-6-去氧-6-去甲基四环素,
- 7-甲基氨基-6-去氧四环素,
- 9-乙基氨基-6-去氧四环素,
- 7,9-二(甲基氨基)-6-去氧四环素,
- 7-二乙基氨基-6-去氧四环素,
- 9-二乙基氨基-6-去氧四环素,
- 7,9-二(甲基乙基氨基)-6-去氧四环素,
- 7-甲基氨基-9-乙基氨基-6-去氧四环素, 和

9-甲基氨基-5-羟基-6-去甲四环素。

较佳的该四环类家族成员包括选自下列物质的四环素化合物：

(a) 7-二甲基氨基-6-去氧-6-去甲基四环素；

(b) 7-甲基氨基-6-去氧-6-去甲基四环素；

(c) 9-甲基氨基-6-去氧-6-去甲基四环素；

(d) 7-乙基氨基-6-去氧-6-去甲基四环素；

(e) 7-异丙基氨基-6-去氧-6-去甲基四环素；

(f) 6-去氧-5-氧四环素；

(g) (a)-(f)的无毒性酸加成盐或水合物，或

(h) 上述任何物质的混合物。

较佳的抗生素药剂的具体例子包括：四环类（四环素、二甲胺四环素、强力霉素、土霉素、金霉素、去甲金霉素、甲烯土霉素）以及上述物质的药学上可接受的盐或水合物。

特别要提及的是四环素化合物、7-二甲基氨基-6-去氧-6-去甲四环素、6-去氧-5-氧四环素和其无毒性酸加成盐或水合物，例如盐酸、磺酸、三氯乙酸盐等，特别是盐酸加成盐。表现为一氢氯化物形式的第一个举出的化合物也被称作二甲胺四环素，表现为一水合物形式的第二个列举化合物也被称为盐酸强力霉素。这些化合物和其制备方法在美国第3,148,212、3,200,149和3,226,436号专利中得到了揭示。

二甲胺四环素是一种具有抗广范围的革兰氏阳性和阴性菌的广谱活性的有效的半合成四环素同型物。它已显示出在严重粉刺治疗的辅助治疗方面特别有效，这可能归因于它的脂溶性，这样提供了较好的药剂向活性位点的渗透。

因此，通过采用本发明的用于处理粉刺的组成物，可减轻由口服四环素、二甲胺四环素、强力霉素等产生的副作用，诸如消化系统反

应，诸如厌食、恶心和腹泻、舌炎、水肠结肠炎和念珠菌过度生长以及减少潜在的严重生物化学异常，诸如血小板减少症和嗜曙红细胞增多。结果，从医疗角度来说，本发明的局部使用的组成物是很有用的。

本发明的基础在于这样的发现，即二甲胺四环素可被配制成一种用于局部施加于患有粉刺的患者身上的完全出人意料的稳定的凝胶。所述配方具有超过一般石油脂基软膏的优点，即它是非油脂性的、效力大的和非刺激性的，它很容易由局部施用而被擦入皮肤，而不留下可见的残留物，并且它具有雪花膏那样的美容效果。另外，对皮肤或衣服不污染使得病人能够接受。所述盐酸二甲胺四环素凝胶配方的特有的稳定性使得在分散之前不再需要任何粉末的再构成，并且由于不需要特殊的储藏或频繁的更换，从而节省了病人的消费。

在本发明的制备过程中，我们择优采用选自（但不局限于此）下列挥发性硅氧烷组的一种溶剂：环甲硅氧烷(cyclomethicone)（八甲基环四硅氧烷）、环甲硅氧烷（十甲基环五硅氧烷）、六甲基二硅氧烷或其混合物。

另外，作为制备过程中的共溶剂，我们择优采用选自（但并不局限于此）下列组的软化剂：棕榈酸异丙酯、肉豆蔻酸异丙酯、硬脂酸异丙酯、己二酸二异丙酯、苯甲酸 C_{12-15} 醇酯、新戊酸十三烷酯、辛酸十三烷酯、二壬酸丙二醇酯、辛酸辛酯、硬脂酸辛酯、聚丙二醇-2十四烷基醚丙酸酯、水杨酸辛酯、甲氧基肉桂酸辛酯、新戊酸异癸酯或其混合物。

根据本发明，与溶剂和共溶剂相配合，我们择优采用选自聚乙烯均聚物和共聚物组的一种凝胶剂，所述组包括（但并不限于此）下列物质：均聚物A-C617、617 A、6、6 A、7、7 A、8、8 A、9和9 A、氧化均聚物A-C316 A、共聚物/丙烯酸A-C540、540 A、580、共聚物/乙酸乙烯酯A-C400、400 A、405、43

0 和其混合物。

本发明的稳定组成物通常包括下列四环类抗生素凝胶：

四环素	0.1 — 10.0 %w/w
胶凝剂	1.0 — 40.0 %w/w
共溶剂	5.0 — 75.0 %w/w
溶剂 适量	20.0 — 70.0 %w/w

特定配方如下：

盐酸二甲胺四环素	0.1 — 5.0 %w/w
胶凝剂	1.0 — 40.0 %w/w
共溶剂	5.0 — 75.0 %w/w
溶剂 适量	20.0 — 70.0 %w/w

本发明的较佳的稳定组成物包括下列组成的凝胶：

四环素抗生素	1.0 %w/w
胶凝剂	17.0 %w/w
共溶剂	41.0 %w/w
溶剂 适量加至	100.0 %w/w

本发明的更佳组成物包括下列组成的凝胶：

二甲胺四环素	1.0 %w/w
胶凝剂	17.0 %w/w
共溶剂	41.0 %w/w
溶剂 适量加至	100.0 %w/w

本发明的最佳组成物包括下列组成的凝胶：

盐酸二甲胺四环素	1.0 %w/w
聚乙烯	17.0%w/w
棕榈酸异丙酯	41.0w/w
环甲硅氧烷	
(cyclomethicone)适量加至	100.0w/w

所述组成物通常是以下列方式制备的。在一蒸汽夹层的锅中将共溶剂和一部分溶剂混合，胶凝剂是以干燥颗粒状加入的，并在轻微搅拌下在升高的温度下使其溶解。当获得一种清澈的溶液，并在连续搅拌下缓慢加入余下的溶剂以达到平衡。使冷水循环通过夹层以引起胶凝作用，同时不断搅拌。采用一搅拌器将四环类抗生素分散到一部分溶剂-助溶剂混合物中，然后按照要求通过一转子一定子型胶体磨。当主批号的混合物的温度足够冷却时，加入四环类抗生素分散剂，并继续搅拌，直到分散完全。通过加入溶剂以将混合物调节至最终要求的效价。继续冷水循环过程，直到达到充分的胶凝。然后中止搅拌，将该批产物装入合适的最终容器中。

更具体地说，为了制备该组合成，在一蒸汽夹层的锅中将棕榈酸异丙酯和一部分环甲硅氧烷(cyclomethicone)混合。加入干颗粒状的聚乙烯(Allied 公司, Morristown, N. J. No. AC617 A),并在轻度搅拌条件下在90—95℃下使其溶解。当获得一清澈溶液时，在连续搅拌条件下缓慢加入剩下的环甲硅氧烷(cyclomethicone)以达到平衡。然后，使冷水(20—25℃)循环通过夹层以引发胶凝作用，同时连续搅拌。采用一搅拌器，将盐酸二甲胺四环素分散于一部分溶剂-共溶剂混合物中，然后按要求通过一转子一定子型胶体磨。当主批号混合物的温度达到约55℃时，加入盐酸二甲胺四环素分散剂，并继续搅拌，直到分散作用完全。

通过加入环甲硅氧烷和冷水而将混合物调节至最终所要求的效价,同时继续将冷水循环,直到批料温度达到35—40℃。然后中止搅拌,并将批料装入合适的最终容器中。

本发明的稳定性达到在控制的室温下搁置2⁺年的贮存期限。已将本发明的组成物在23℃、37℃和42℃下贮存了较长的时间,而没有显著的降解。并不需要特殊的贮存条件(例如作为干粉贮存和象产物“Topicycline”那样采用的在使用前重构)。

下列例子表明了本发明与水液系统的比较,任何采用质子传递溶剂的药剂将经受水液系统所表现出的快速药剂效能损失。

例 1

制备含有足够的缓冲剂以将 pH 值保持在4.2 的由盐酸二甲胺四环素水溶液构成的对照组成物(样品A),它具有下列组成:

样品 A

	百分数(重量/ 体积为基准)
盐酸二甲胺四环素	0.01 [*]
磷酸二氢钠单水合物	0.0138
磷酸 适量至	pH 4.2
纯水	q.s 100.00

* 中性二甲胺四环素

制备具有下列组成的试验混合物(样品B):

样品 B

	百分数(重量/ 重量为基准)
盐酸二甲胺四环素	3.0 [*]
棕榈酸异丙酯	41.4
聚乙烯 A- C 617 A	17.2

硅氧烷244 流体

适量

100.0

* 中性二甲胺四环素

在变化的温度下使上述两种组成物的合适的样品贮存较长的时间。采用上述过程，对样品的二甲胺四环素和降解产物差向二甲胺四环素进行定期检定。结果如下表 I 和 II 所示。

表 I

贮存后保留的起始效价百分数，在水质磷酸盐缓冲剂中的盐酸二甲胺四环素（样品 A）

时间 (天)	起始检定%		
	3°C	23°C	37°C
0	100	100	100.0
0.208	103	100.5	87.5
1	99.7	88.2	69.6
3	94.3	76.8	60.5
6	87.4	68.6	54.5
7	93.2	68.9	54.3
10	88.2	67.5	43.1
14	87.3	67.7	43.2
17	77.9	60.8	32.8
21	79.6	60.7	32.2
24	79.9	61.7	-
29	80.2	62.0	27.0

表 II

贮存后保留的起始效价百分数，盐酸二甲

胺四环素局部使用的凝胶剂3%(样品B)

时间 (月)	起始检定%		
	23 °C	37°C	42°C
0	100.0	-	-
1	100.4	100.1	99.1
2	99.8	97.8	101.3
3	98.3	99.8	97.9
6	100.6	-	-

表 I 和 II 所示的数据比较表明, 本发明的组成物在很长的时间内是稳定的, 并且比采用水载体的配方更稳定得多。在室温及以下和酸性条件下 (pH 4.2), 水溶液降解的主要反应途径是差向异构作用和接下来的二甲胺四环素和其 C-4 差向异构体的平衡。在更高的温度和更长的时间情况下, 形成了附加的产物。

上述二甲胺四环素和各种组成物的差向二甲胺四环素降解产物的数据是通过采用一高效液相层析- 分光光度法而获得的。

二甲胺四环素凝胶配方的检定条件如下:

柱: Supelcosil LC-8, 5 微米装 150 × 4.6mm 柱

可由 Supelco 公司等获得。

溶液系统: 50% 二甲基甲酰胺

50% 甲醇

流动相: 二甲基甲酰胺 / EDTA / 草酸铵, 流速 2.0 ml/min

检测器: 紫外线, 280nm 和 0.05 A U F S (满刻度吸光度单位)