



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104853746 B

(45)授权公告日 2018.02.23

(21)申请号 201280077293.2

哈伊姆·巴尔-西曼托夫

(22)申请日 2012.11.27

(74)专利代理机构 永新专利商标代理有限公司
72002

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 104853746 A

代理人 张晓威

(43)申请公布日 2015.08.19

(51)Int.Cl.

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2015.05.26

A61K 9/10(2006.01)

A61K 9/50(2006.01)

A61K 31/327(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/IL2012/050479 2012.11.27

A61K 45/06(2006.01)

A61P 17/00(2006.01)

(87)PCT国际申请的公布数据

W02014/083557 EN 2014.06.05

(56)对比文件

W0 2008093346 A2,2008.08.07,

CN 101605537 A,2009.12.16,

W0 2012037000 A1,2012.03.22,

(73)专利权人 索尔-格尔科技有限公司

地址 以色列耐斯茨奥纳市

审查员 黄强

(72)发明人 哈南·塞尔特库克

奥弗·托莱达诺

权利要求书3页 说明书16页 附图3页

(54)发明名称

用于治疗红斑痤疮的组合物

(57)摘要

本发明涉及用于局部使用的药用组合物(也包括皮肤病用组合物),其用于治疗如红斑痤疮等皮肤病症和不适,以及与其相关的症状和病症。

1. 一种组合物,所述组合物包含过氧化苯甲酰,所述组合物用于在对其有需要的对象的红斑痤疮治疗中局部使用,其中所述过氧化苯甲酰处于固体形式,其中固体的所述过氧化苯甲酰被胶囊化为具有包含至少一种无机聚合物的壳的微胶囊的芯,所述芯由固体的所述过氧化苯甲酰组成,并且其中所述组合物包含药用可接受的局部载体,所述药用可接受的局部载体为包含聚氧乙烯硬脂酸酯、硬脂酸甘油酯和至少一种脂肪醇的水包油乳剂,其中所述聚氧乙烯硬脂酸酯与所述硬脂酸甘油酯的比例为0.1:10~10:0.1;并且其中所述组合物具有小于60重量%/小时的溶出速率,所述溶出速率在水和乙腈的混合物介质中于环境温度下测量。

2. 如权利要求1所述的组合物,其中所述过氧化苯甲酰为单一药剂。

3. 如权利要求1所述的组合物,其中所述过氧化苯甲酰为所述组合物的至少1.0重量%。

4. 如权利要求1所述的组合物,其中所述组合物在红斑痤疮治疗中局部使用时显示不超过50%的不良反应值。

5. 如权利要求1所述的组合物,其中所述过氧化苯甲酰以所述组合物的2.5重量%~10重量%的量存在于所述组合物中。

6. 如权利要求5所述的组合物,其中所述溶出速率为40重量%/小时~60重量%/小时。

7. 如权利要求5所述的组合物,其中所述溶出速率小于40重量%/小时。

8. 如权利要求5所述的组合物,其中所述过氧化苯甲酰为所述组合物中的单一药用活性剂。

9. 如权利要求1至8中任一项所述的组合物,其中所述过氧化苯甲酰为结晶形式。

10. 如权利要求1至8中任一项所述的组合物,其中所述红斑痤疮为丘疹脓疱性红斑痤疮。

11. 如权利要求1至8中任一项所述的组合物,其中所述红斑痤疮为粉刺-红斑痤疮型红斑痤疮。

12. 如权利要求1至8中任一项所述的组合物,其中相对于基线,病灶数的减少为至少30%。

13. 如权利要求1至8中任一项所述的组合物,其中相对于基线,IGA中具有2级改善的对象的百分比为至少20%。

14. 如权利要求1至8中任一项所述的组合物,所述组合物还包含选自由螯合剂、抗氧化剂、防腐剂、填充剂、电解质、湿润剂、染料、矿物或有机酸或碱、香料、精油、保湿剂、维生素、必需脂肪酸、鞘脂、自晒黑化合物、镇静剂和皮肤保护剂、促渗透剂和胶凝剂或其混合物组成的组中的至少一种非药用活性添加剂。

15. 如权利要求14所述的组合物,其中所述皮肤保护剂是防晒剂。

16. 如权利要求1至8中任一项所述的组合物,其被配制到能够局部施用的生理上可接受的介质中,所述介质由以下成分构成:(a)选自由水、醇、油、脂肪物质和蜡组成的组中的至少一种;和(b)选自由螯合剂、抗氧化剂、防腐剂、填充剂、电解质、湿润剂、染料、矿物酸、矿物碱、有机酸、有机碱、香料、精油、保湿剂、维生素、必需脂肪酸、鞘脂、自晒黑化合物、镇静剂、皮肤保护剂、促渗透剂、胶凝剂、乳化剂、助乳化剂及其混合物组成的组中的至少一种添加剂。

17. 如权利要求16所述的组合物,其中所述皮肤保护剂是防晒剂。
18. 如权利要求1至8中任一项所述的组合物,其被配制为乳剂。
19. 如权利要求1至8中任一项所述的组合物,其被配制为霜剂。
20. 如权利要求1至8中任一项所述的组合物,其被配制为凝胶。
21. 如权利要求1至8中任一项所述的组合物,其中所述聚氧乙烯硬脂酸酯选自由聚氧乙烯-8硬脂酸酯、聚氧乙烯-20硬脂酸酯、聚氧乙烯-40硬脂酸酯和聚氧乙烯-100硬脂酸酯组成的组。
22. 如权利要求1至8中任一项所述的组合物,其中所述硬脂酸甘油酯选自由单硬脂酸甘油酯、二硬脂酸甘油酯及其混合物组成的组。
23. 如权利要求1至8中任一项所述的组合物,其中所述聚氧乙烯硬脂酸酯在所述组合物中的量为0.1重量%~30重量%。
24. 如权利要求1至8中任一项所述的组合物,其中所述硬脂酸甘油酯在所述组合物中的量为0.1重量%~30重量%。
25. 如权利要求1至8中任一项所述的组合物,其中所述至少一种脂肪醇选自由辛醇、2-乙基己醇、壬醇、癸醇、十一烷醇、十二烷醇、十三烷醇、十四烷醇、十五烷醇、十六烷醇、棕榈油醇、十七烷醇、十八十六醇、硬脂醇、异硬脂醇、反油醇、油醇、亚油醇、反油亚麻醇、蓖麻油醇、十九烷醇、二十烷醇、二十一烷醇、山萘醇、瓢儿菜醇、二十四烷醇、蜡醇、二十九烷醇、二十八烷醇、蜂蜡醇、蜂花醇、1-三十四醇、鲸蜡硬脂醇及其混合物组成的组。
26. 如权利要求1至8中任一项所述的组合物,其中所述至少一种脂肪醇在所述组合物中的量为0.2重量%~50重量%。
27. 如权利要求1至8中任一项所述的组合物,其中所述组合物还包含聚丙烯酸均聚物或共聚物。
28. 如权利要求1至8中任一项所述的组合物,其中所述水包油乳剂中的所述油选自由石蜡油、肉豆蔻酸异丙酯、辛酸/癸酸甘油三酯、角鲨烷、角鲨烯、杏仁油、蓖麻油、橄榄油、霍霍巴油、向日葵油、大豆油、葡萄籽油、二甲硅油、环甲硅油及其混合物组成的组。
29. 如权利要求28所述的组合物,其中所述油在所述组合物中的存在量为0.05重量%~50重量%。
30. 如权利要求29所述的组合物,其中所述水包油乳剂中的所述水还包含至少一种水溶性湿润剂。
31. 如权利要求30所述的组合物,其中所述至少一种水溶性湿润剂选自由丙二醇、甘油和聚乙二醇-X组成的组,其中X为200~10,000。
32. 如权利要求1所述的组合物,其中所述组合物为包含至少一种非离子聚合物分散剂和至少一种增稠剂的凝胶形式。
33. 如权利要求32所述的组合物,其中所述至少一种非离子聚合物分散剂选自由聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、聚乙烯吡咯烷酮-co-乙酸乙烯酯、聚酰胺、聚氨酯、聚脲及其混合物组成的组。
34. 如权利要求32所述的组合物,其中所述至少一种增稠剂选自由羟丙基纤维素(HPC)、羟乙基纤维素(HEC)、羟甲基纤维素(HMC)、聚丙烯酸均聚物、聚丙烯酸共聚物、脂肪醇、二氧化硅、黄原胶、阿拉伯树胶、聚乙烯醇、硅酸镁铝、合成锂皂石、粘土及其混合物组成

的组。

35. 如权利要求32所述的组合物,其中所述至少一种增稠剂为非离子试剂。

36. 如权利要求32所述的组合物,其中所述至少一种增稠剂为离子试剂。

37. 如权利要求32所述的组合物,其中所述至少一种增稠剂在所述组合物中的存在量为0.01重量%~10重量%。

38. 如权利要求32所述的组合物,其中所述组合物还包含甘油。

39. 如权利要求32所述的组合物,其中所述非离子聚合物分散剂在所述组合物中的存在量为0.05重量%~20重量%。

40. 如权利要求1至8和32至39中任一项所述的组合物,其中固体的所述过氧化苯甲酰处于控释或缓释药物递送体系。

41. 如权利要求1所述的组合物,所述组合物包含选自由类视黄醇、抗微生物剂及其组合组成的组中的至少一种另外的药用活性剂。

42. 如权利要求1所述的组合物,所述组合物包含选自由抗生素剂、类视黄醇及其组合组成的组中的至少一种另外的药用活性剂。

43. 如权利要求1所述的组合物,所述组合物包含选自由四环素剂、类视黄醇及其组合组成的组中的至少一种另外的药用活性剂。

用于治疗红斑痤疮的组合物

技术领域

[0001] 本发明涉及一种局部使用的药用组合物(也包括皮肤病用组合物),其用于治疗皮肤病症和不适(affliction),如红斑痤疮及与之相关的症状和病症。

背景技术

[0002] 红斑痤疮是一种炎症性皮肤炎的慢性疾病,其主要侵袭某些成人的面部中间部分和眼睑。其特征在于毛细血管扩张性红斑、皮肤干燥、丘疹和脓疱。通常,红斑痤疮发病于30~50岁的成人;其更常见的是侵袭女性,尽管总体上男性的病症更为严重。红斑痤疮是一种原发性血管病症,其炎症阶段不具有普通痤疮的囊肿和粉刺特征。

[0003] 已被描述为可能导致红斑痤疮发病的因素包括例如:如毛囊蠕形螨(*Demodex folliculorum*)等寄生生物的存在、如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*)(一种与胃肠功能紊乱相关的细菌)等细菌的存在、激素因素(如内分泌因素)、气候和免疫因素等等。

[0004] 红斑痤疮跨越数年分四个阶段以阵发的形式发病,所述阵发因温度变化、酒精、香料、暴露于阳光和压力而加重。

[0005] 该疾病的各个阶段如下:

[0006] 阶段1:红斑发作阶段。患者具有面部微动脉突然扩张引起的阵发的皮肤红变,其随后呈现出充血的红色外貌。这些阵发是由情感、膳食和温度变化所导致。

[0007] 阶段2:血管扩张(couperosis),即具有毛细血管扩张的永久性红斑阶段。某些患者也具有面颊和前额水肿。

[0008] 阶段3:炎性阶段(丘疹脓疱性红斑痤疮),具有炎性丘疹和脓疱的外观,但不侵袭毛囊皮脂腺从而没有囊肿和粉刺。

[0009] 阶段4:鼻赘阶段。该最后阶段主要侵袭男性。患者具有坑坑洼洼、肥大的红鼻子,所述红鼻子具有皮脂腺增生和结缔组织纤维重排。

[0010] 红斑痤疮的典型的的治疗包括口服或局部施用抗生素,如四环素类、水杨酸、抗真菌剂、类固醇、甲硝唑(抗菌剂),或者在严重的情况下与异维甲酸一同施用,或者甚至与如壬二酸等抗感染剂一同施用。

[0011] US 20110052515描述了一种用于治疗红斑痤疮的药物/皮肤病学局部施用制剂,其包含至少一种阿凡曼菌素化合物和过氧化苯甲酰(BPO,一种抗粉刺剂)。

[0012] Breneman等(Int.J.Derma.43,381-387(2004))报道了每日一次BPO和克林霉素局部用凝胶对于治疗中度至重度红斑痤疮的双盲随机载体对照临床试验的结果。

[0013] Montes等(Cutis,32,185-190(1983))公开了溶解于丙酮凝胶中的BPO制剂用于治疗红斑痤疮的用途。

[0014] Wester等(J.Am.Acad.Derma.24,720-726(1991))涉及到在粉刺的治疗中BPO从多孔微球聚合物体系中的受控释放。

[0015] 这些在先前单独或与其他试剂组合使用BOP的红斑痤疮治疗已经显示具有严重缺陷,如刺激和不耐受现象,特别是当长期施用它们时。另一方面,这些治疗仅是抑制性的而

非治愈性的,特别是作用于炎性阶段中出现的阵发脓疱。

[0016] 考虑到红斑痤疮的慢性性质,对于以安全有效的方式治疗该疾病、其症状和相关病症的长期使用,存在需求。因此,对于下述组合物存在需求:在治疗红斑痤疮中显示出提高的疗效,对活性成分赋予更大的耐受性,并且不具有现有技术所描述的副作用。

发明内容

[0017] 因此,本发明提供一种组合物,所述组合物包含过氧化苯甲酰,所述组合物用于在红斑痤疮的治疗中局部使用,其中所述过氧化苯甲酰为固体形式。

[0018] 在一些实施方式中,所述BPO占该组合物的约2.5重量%~约5重量%。在一些实施方式中,BPO为该组合物中的单一药用活性剂。在另一些实施方式中,该组合物还包含另外的活性剂(药用活性剂或化妆活性剂)。

[0019] 术语“局部使用”意味着包括通过以本领域已知的任何方式配制本发明的组合物或者以本文中所公开的与皮肤、粘膜和/或外皮相容的制剂的形式局部施用所述组合物。

[0020] 本发明还提供一种包含过氧化苯甲酰的组合物,其用于在红斑痤疮的治疗中局部使用,其中所述过氧化苯甲酰从该组合物中的溶出速率小于约80重量%/小时。在该方面的一些实施方式中,所述过氧化苯甲酰为所述组合物中的单一药用活性剂。

[0021] 在一些实施方式中,所述溶出速率为约20重量%/小时~约80重量%/小时。在另一些实施方式中,所述溶出速率为约40重量%/小时~60重量%/小时。在另一些实施方式中,所述溶出速率小于约40重量%/小时。在另一些实施方式中,所述溶出速率小于约20重量%/小时。在另一些实施方式中,所述溶出速率为约10重量%/小时~约50重量%/小时(即,10%/小时、15%/小时、20%/小时、25%/小时、30%/小时、35%/小时、40%/小时、45%/小时、50%/小时)。

[0022] 在本发明的上下文中,术语“溶出速率”涉及固体BPO从本发明的组合物中溶出至周围直接环境中的以重量/时间为单位的速率。本申请公开的溶出速率如以下实施例5中所公开的来测量。

[0023] 本发明还提供一种包含过氧化苯甲酰的组合物,其用于在红斑痤疮的治疗中局部使用,其中所述过氧化苯甲酰从该组合物中的溶出速率小于约40mg/小时。

[0024] 本申请发明人已经发现,与具有类似量的溶出更快的药用活性剂的组合物相比,包含溶出速率小于约80%/小时的BPO的组合物针对耐受性和不良反应提供了更安全和更有效的红斑痤疮的治疗。本申请的发明人表示,由于BPO的溶出速率降低至小于80%/小时,如红斑痤疮(包括其与之相关的症状和病症)等慢性皮肤病的治疗得到显著改善,因为药用活性剂的控释足够缓慢,使得实现药用活性剂在更长时期内的控释和缓释,释放出能够治疗与红斑痤疮相关的疾病、症状和/或病症的BPO量,但另一方面并不使不耐受或不良反应出现。在一些实施方式中,当组合物包含BPO作为单一药用活性剂时,红斑痤疮的治疗结果可与本领域已知的包含BPO和抗菌剂的组合物相当。

[0025] 本发明公开了药物组合物,其包括包含固体形式的过氧化苯甲酰作为单一药用活性剂的皮肤病用组合物。在一些实施方式中,所述组合物被配制为生理上可接受的形式。

[0026] 在另一些实施方式中,本发明的组合物可包含至少一种另外的药用活性剂(除BPO之外)。

[0027] 在一些实施方式中,本发明的组合物包含选自由抗生素剂、四环素剂、类视黄醇、抗微生物剂及其任意组合组成的组中的至少一种另外的药用活性剂。

[0028] 在一些实施方式中,所述至少一种另外的药用活性剂选自以下非限制性名单:抗生素,如克林霉素或红霉素。四环素类,如米诺环素或强力霉素。类视黄醇及结合并激活RAR和/或RXR受体的其他化合物,如全反式视黄酸(维甲酸)、他扎罗汀、阿达帕林、阿维A酸、13-顺式视黄酸(异维甲酸)、9-顺式视黄酸(阿利维A酸)或betaxorene,及其代谢和化学衍生物。抗微生物剂,如甲硝唑、磺胺醋酰钠-硫或壬二酸, α -肾上腺素受体激动剂,如溴莫尼定、羟甲唑啉、萘甲唑啉、四氢唑啉、赛洛唑啉、苯肾上腺素、甲氧胺、美芬丁胺、间羟胺、米多君、肾上腺素、可乐定或去甲肾上腺素。

[0029] 在这些实施方式下,所述至少一种另外的药用活性剂中的至少一种和/或所述BPO被胶囊化在微胶囊中。

[0030] 本发明特征还在于提供了组合物,所述组合物被配制为用于改善、预防和/或治疗皮肤病症、特别是红斑痤疮的药物,并且所述组合物充分地缩短了治疗持续时间,并提供了红斑痤疮症状较大程度的减少。

[0031] 在一些实施方式中,所述过氧化苯甲酰以所述组合物的至少约1.0重量%的量存在于该组合物中。

[0032] 在另一些实施方式中,所述过氧化苯甲酰以所述组合物的约2.5重量%~约10重量%的量存在于该组合物中。在另一些实施方式中,所述过氧化苯甲酰以所述组合物的约2.5重量%~约5重量%的量存在于该组合物中。

[0033] 在另一些实施方式中,所述过氧化苯甲酰为结晶形式。

[0034] 在一些实施方式中,所述红斑痤疮是丘疹脓疱性红斑痤疮(即,炎性红斑痤疮,参见Rapini,Ronald P.等(2007).Dermatology:2-Volume Set.St.Louis:Mosby and James,William等(2005).Andrews'Diseases of the Skin:Clinical Dermatology.(第10版).Saunders p.245)。

[0035] 在另一些实施方式中,本发明的所述组合物显示了在红斑痤疮治疗中局部使用时不超过约(小于约)50%的不良反应值。在一些实施方式中,所述组合物显示了在红斑痤疮治疗中局部使用时不超过约(小于约)40%、30%、20%的不良反应值。

[0036] 术语“不良反应值”是指经受与用本发明组合物治疗红斑痤疮相关的任何不良反应(通常在使用本发明的组合物治疗的对象的皮肤上)的对象的平均百分比。这些不良反应的非限制性列举包括:刺激、干燥、脱屑、瘙痒、烧灼感和刺痛。

[0037] 本发明的组合物被证实显示出高百分比的在IGA(研究者总体评估,Investigator General Assessment)中具有2级改善的对象,并且其在12周时相对于基线达到了疾病病症的清除或基本清除。

[0038] 在一些实施方式中,所述IGA中的2级改善为约20%~约80%,在另一些实施方式中为30%~70%,而在另一些实施方式中为40%~60%。

[0039] 术语“BOP从组合物中的溶出速率”是指从本发明的组合物中溶出BPO的量化的量,以mg BPO/时间(小时)为单位。

[0040] 可以理解,本申请的发明人已经惊讶地发现,BPO从本发明的组合物中受控的溶出速率小于约80重量%/小时,可提供如红斑痤疮等慢性皮肤病的安全、可耐受并且有效的

治疗,对皮肤长期使用时引起最小的不良反应。

[0041] 在另一些实施方式中,本发明的组合物还包含选自螯合剂、抗氧化剂、防晒剂、防腐剂、填充剂、电解质、湿润剂、染料、矿物或有机酸或碱、香料、精油、保湿剂、维生素、必需脂肪酸、鞘脂、自晒黑化合物、镇静剂和皮肤保护剂、促渗透剂(pro-penetrating agent)和胶凝剂或其混合物组成的组中的至少一种非药用活性添加剂。

[0042] 在另一些实施方式中,本发明的组合物被配制到可局部施用的生理上可接受的介质中,该介质由以下成分构成:(a)选自由水、醇、油、脂肪物质和蜡组成的组中的至少一种;和(b)选自由螯合剂、抗氧化剂、防晒剂、防腐剂、填充剂、电解质、湿润剂、染料、矿物酸、矿物碱、有机酸、有机碱、香料、精油、保湿剂、维生素、必需脂肪酸、鞘脂、自晒黑化合物、镇静剂、皮肤保护剂、促渗透剂、胶凝剂、乳化剂、助乳化剂及其混合物组成的组中的至少一种添加剂。

[0043] 在一些实施方式中,本发明的组合物被配制为乳剂(包括水包油乳剂、油包水乳剂、多重乳剂和微乳剂)。在另一些实施方式中,本发明的组合物被配制为霜剂。在另一些实施方式中,本发明的组合物被配制为凝胶。

[0044] 本发明的组合物是药用组合物,特别是皮肤病用组合物,其可为常用于局部施用的任何盖仑制剂形式,特别是水性凝胶和水或水-醇溶液的形式。通过添加脂肪相或油相,其也可如下述形式:洗剂或浆液型分散液、通过将脂肪相分散在水相中(O/W)或者相反(W/O)而获得的乳型液体或半液体稠度的乳剂,或者霜剂、凝胶或软膏型的软、半液体或固体稠度的悬浮液或乳剂,或者作为另外一种选择,为多重乳剂(W/O/W或O/W/O)、微乳剂、微胶囊、微粒或离子和/或非离子型囊泡分散体,或蜡/水相分散体。这些组合物根据常规方法配制。

[0045] 在另一些实施方式中,用于在红斑痤疮治疗中局部使用的、包含固体形式的过氧化苯甲酰作为单一药用活性剂的本发明组合物是包含聚氧乙烯硬脂酸酯和硬脂酸甘油酯的水包油乳剂。

[0046] 在一些实施方式中,所述聚氧乙烯硬脂酸酯与所述硬脂酸甘油酯的比例为0.1:10~10:0.1。

[0047] 在另一些实施方式中,所述聚氧乙烯硬脂酸酯选自由聚氧乙烯-8硬脂酸酯、聚氧乙烯-20硬脂酸酯、聚氧乙烯-40硬脂酸酯和聚氧乙烯-100硬脂酸酯组成的组。

[0048] 在另一些实施方式中,所述硬脂酸甘油酯选自由单硬脂酸甘油酯、二硬脂酸甘油酯及其混合物组成的组。

[0049] 在另一些实施方式中,所述聚氧乙烯硬脂酸酯在所述组合物中为约0.1重量%~约30重量%。

[0050] 在另一些实施方式中,所述硬脂酸甘油酯在所述组合物中的量为约0.1重量%~约30重量%。

[0051] 在另一些实施方式中,所述组合物还包含至少一种脂肪醇。

[0052] 在另一些实施方式中,所述至少一种脂肪醇选自由辛醇、2-乙基己醇、壬醇、癸醇、十一烷醇、十二烷醇、十三烷醇、十四烷醇、十五烷醇、十六烷醇、棕榈油醇、十七烷醇、十八十六醇(cetostearyl alcohol)、硬脂醇、异硬脂醇、反油醇、油醇、亚油醇、反油亚麻醇(elaidolinolenyl alcohol)、蓖麻油醇、十九烷醇、二十烷醇、二十一烷醇、山萘醇、瓢儿菜醇、二十四烷醇、蜡醇、二十九烷醇、二十八烷醇、蜂蜡醇(myricyl alcohol)、蜂花醇

(melissyl alcohol)、1-三十四醇(geddy alcohol)、鲸蜡硬脂醇(cetearyl alcohol)及其混合物组成的组。

[0053] 在另一些实施方式中,所述至少一种脂肪醇在所述组合物中的量为约0.2重量%~约50重量%。

[0054] 在另一些实施方式中,所述组合物还包含聚丙烯酸均聚物或共聚物。

[0055] 在另一些实施方式中,所述水包油乳剂中的所述油选自由石蜡油、肉豆蔻酸异丙酯、辛酸/癸酸甘油三酯、角鲨烷、角鲨烯、杏仁油、蓖麻油、橄榄油、霍霍巴油、向日葵油、大豆油、葡萄籽油、二甲硅油、环甲硅油及其混合物组成的组。

[0056] 在另一些实施方式中,所述油在该组合物中的存在量为约0.05重量%~约50重量%。

[0057] 在一些实施方式中,所述水包油乳剂中的所述水还包含至少一种水溶性湿润剂。

[0058] 在另一些实施方式中,所述至少一种水溶性湿润剂选自由丙二醇、甘油和聚乙二醇-X组成的组,其中X为200~10,000。

[0059] 在另一些实施方式中,用于在红斑痤疮治疗中局部使用的、包含固体形式的过氧化苯甲酰作为单一药用活性剂的本发明组合物,为包含至少一种非离子聚合物分散剂和至少一种增稠剂的凝胶形式。

[0060] 在一些实施方式中,所述至少一种非离子聚合物分散剂选自由聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、聚乙烯吡咯烷酮-co-乙酸乙烯酯、聚酰胺、聚氨酯、聚脲及其混合物组成的组。

[0061] 在另一些实施方式中,所述至少一种增稠剂选自由羟丙基纤维素(HPC)、羟乙基纤维素(HEC)、羟甲基纤维素(HMC)、聚丙烯酸均聚物、聚丙烯酸共聚物、脂肪醇、二氧化硅及其衍生物、黄原胶、阿拉伯树胶、聚乙烯醇、硅酸镁铝、合成锂皂石、粘土及其混合物组成的组。

[0062] 在另一些实施方式中,所述至少一种增稠剂为非离子试剂。

[0063] 在另一些实施方式中,所述至少一种增稠剂为离子试剂。

[0064] 在另一些实施方式中,所述至少一种增稠剂在该组合物中的存在量为约0.01重量%~约10重量%。

[0065] 在另一些实施方式中,所述组合物还包含甘油。

[0066] 在另一些实施方式中,所述非离子聚合物分散剂在该组合物中的存在量为约0.05重量%~约20重量%。

[0067] 在一些实施方式中,本发明的所述组合物包含的所述固体BPO处于控释药物递送体系。

[0068] 在另一些实施方式中,所述控释或缓释药物递送体系为微胶囊中的胶囊化,其中所述固体BPO包埋在所述微胶囊中。

[0069] 当提到“控释或缓释药物递送体系”时,其应被理解为涉及能在指定时间内使药用活性剂以预定量释放的递送体系(其在本发明中为局部递送体系)。在一些实施方式中,所述系统为微胶囊的芯-壳体系或多孔基质结构,例如微海绵。

[0070] 术语“包埋”应被理解为包括在组合物中在药用活性剂(即,BPO)与其周围环境之间提供屏障的惰性系统。在一些实施方式中,所述试剂被包裹和/或胶囊化在所述控释体系中。

[0071] 在一些实施方式中,所述微胶囊的所述芯由所述固体BPO构成。

[0072] 在另一些实施方式中,所述微胶囊为芯-壳微胶囊。壳包含至少一种无机聚合物。在一些其他实施方式中,所述壳的所述无机聚合物为金属氧化物或半金属氧化物壳(层)。

[0073] 在本发明的一些实施方式中,所述微胶囊由金属氧化物或半金属氧化物涂层或层(壳)和由固体BPO构成的芯构成。

[0074] 在一些实施方式中,所述由金属氧化物或半金属氧化物涂层或层(壳)和由固体BPO构成的芯构成的微胶囊通过包括以下步骤的工序制备:

[0075] (a) 将固体BPO颗粒物与离子添加剂和水性介质接触,以获得在其表面上具有正电荷的所述颗粒物的分散体;

[0076] (b) 对颗粒物执行涂布程序,包括将金属氧化物盐沉淀在颗粒物表面上以于其上形成金属氧化物层,从而获得由金属氧化物涂层涂布的颗粒物;

[0077] (c) 将步骤(b)再重复至少4次;和

[0078] (d) 熟化所述涂层。

[0079] 本文所用的术语“固体BPO颗粒物”是指下述固体BPO,其在室温(20℃)下于水中的溶解度小于1重量%,通常小于0.5重量%,并且有时小于0.1重量%。

[0080] “固体BPO颗粒物”构成了通过该工序获得的颗粒的“芯”。在一些实施方式中,固体BPO颗粒物处于下述细分状态,其能够以例如下述微细粉末的形式悬浮于水中,所述微细粉末在一些实施方式中具有0.3微米~50微米的 D_{90} (参见以下定义)。这种颗粒物能够在或不在表面活性剂辅助下,通过搅拌轻易地悬浮于含水体系中。

[0081] 术语“固体BPO颗粒物”和“颗粒物”将被可互换地使用。

[0082] 在本发明中,术语“层”、“涂层”或“壳”及类似术语,是指在颗粒或颗粒物周围形成的金属氧化物或半金属氧化物层。该层或涂层并不总是完整或均匀的,而且可能未必导致对颗粒物或颗粒表面的完整覆盖。可以理解,在作为涂布工序的反复的涂布步骤进行之后,将获得更均匀的涂层和对颗粒物的更完整的覆盖。

[0083] 本文在该工序的步骤(a)中所用的术语“分散体”是指颗粒物在水性介质中的固体分散体。

[0084] 该工序的步骤(a)还可以包括例如通过研磨或均化将颗粒物的颗粒尺寸减小至所期望的颗粒尺寸。

[0085] 芯(即,固体BPO颗粒物)可以具有任何形状,例如棒状、盘状、椭圆形、立方形、或球形形状。

[0086] 将借助于其 D_{90} 来指代颗粒的尺寸, D_{90} 是指90%的颗粒具有声明的尺寸以下的尺寸(按体积测量)。因此,例如,对于声明直径10微米的球形颗粒,这意味着颗粒的 D_{90} 为10微米。 D_{90} 可以通过激光衍射来测量。对于具有球形以外形状的颗粒, D_{90} 是指多个颗粒的直径的平均值。

[0087] 在具有球形形状的芯的情形中,直径(D_{90})可以为0.3微米~90微米,在一些实施方式中为0.3微米~50微米,在另一些实施方式中为1微米~50微米,在另一些实施方式中为5微米~30微米。

[0088] 术语“ D_{90} 可以为0.3微米~90微米”是指90体积%的颗粒(在此情形中为颗粒的芯)可以小于或等于0.3微米~90微米范围内的值。

[0089] 对于大致立方形芯或者具有类似立方体形状的芯,边的平均尺寸可以为0.3微米

~80微米,在一些实施方式中为0.3微米~40微米,在另一些实施方式中为0.8微米~40微米,在另一些实施方式中为4微米~15微米。

[0090] 对于棒状形状、椭圆形形状和盘状形状的芯,最大尺寸(即,最长轴的尺寸)通常为10微米~100微米,在一些实施方式中为15微米~50微米;并且最小尺寸通常为0.5微米~20微米,在另一些实施方式中为2微米~10微米。

[0091] 本文中所使用的术语“颗粒”,除非另外指出,是指金属氧化物或半金属氧化物涂布的颗粒物。

[0092] 应当理解,通过该工序获得的一些颗粒有时可以由固体BPO颗粒的两种以上原始颗粒形成,因此有时可以包括超过一种芯,这些芯通过金属氧化物区而彼此分开。

[0093] 固体BPO颗粒(芯材料)基于颗粒总重的重量可以为99重量%~50重量%,在一些实施方式中为97重量%~50重量%。芯材料可以处于结晶形式、非晶形式或其组合。芯材料可以是化妆、药用或农用化学活性成分。

[0094] 在一些实施方式中,上述工序的步骤(c)被重复4次~约1000次。这意味着,在一些实施方式中,上述工序的步骤(b)被重复4次~约1000次。

[0095] 在另一些实施方式中,该工序包括重复步骤(c)4次~约300次,在另一些实施方式中为4次~约100次。在另一些实施方式中,上述工序的步骤(c)被重复5次~80次,在一些实施方式中为5次~50次。这意味着在一些实施方式中,步骤(b)如上所指出的相对于步骤(c)而被重复。

[0096] 术语“重复4次~约1000次”是指该工序可以被重复4、5、6、7、8、9……等次,直至并包括约1000次。

[0097] 根据本发明的一些实施方式,步骤(d)还包括在熟化之后,例如通过过滤、离心分离或滗析将涂布的颗粒物与分散水性介质分开,并可选地冲洗,并且将所获得的涂布的颗粒物再分散在水性介质中。

[0098] 在一些实施方式中,在涂布工序中,颗粒物(药用活性剂)在水性介质中的含量有至少50%在涂布过程中处于固态。

[0099] 根据本发明的一些实施方式,该工序包括:

[0100] (a) 将固体BPO颗粒物与第一阳离子添加剂和水性介质接触,以获得在其表面上具有正电荷的所述颗粒物的分散体;

[0101] (b) 对该颗粒物执行涂布程序,包括将金属氧化物盐沉淀在该颗粒物的表面上,以在该颗粒物上形成金属氧化物涂层;

[0102] (b1) 在水性介质中,将该涂布的颗粒物与附着添加剂的表面接触,所述添加剂为(i) 第二阳离子添加剂和/或(ii) 非离子添加剂;

[0103] (b2) 对步骤(b1)中获得的该颗粒物进行如步骤(b)中的涂布程序;

[0104] (c) 将步骤(b1)和(b2)再重复至少3次;和

[0105] (d) 熟化该金属氧化物涂层。

[0106] 在一些实施方式中,该工序包括将步骤(c)重复3次~约1000次。

[0107] 在一些其他实施方式中,该工序包括将步骤(c)重复3次~约300次,在另一些实施方式中为3次~约100次。

[0108] 本文中所用的术语“将步骤(c)重复3次~约1000次”是指该过程可以被重复3、4、

5、6、7、8、9……等次,直至并包括约1000次。

[0109] 这意味着在一些实施方式中,如上面针对步骤(c)所述的重复步骤(b1)和(b2)。

[0110] 另外,根据本发明的一些实施方式,该工序包括:

[0111] (a)将固体BPO颗粒物与阴离子添加剂、第一阳离子添加剂和水性介质接触,以获得在其表面上具有正电荷的所述颗粒物的分散体;

[0112] (b)对该颗粒物执行涂布程序,包括将金属氧化物盐沉淀在该颗粒物的表面上,以在该颗粒物上形成金属氧化物涂层;

[0113] (b1)在水性介质中,将该涂布的颗粒物与附着添加剂的表面接触,所述添加剂为(i)第二阳离子添加剂和/或(ii)非离子添加剂;

[0114] (b2)对步骤(b1)中获得的该颗粒物进行如步骤(b)中的涂布程序;

[0115] (c)将步骤(b1)和(b2)再重复至少3次;和

[0116] (d)熟化该金属氧化物涂层。

[0117] 当在该工序的步骤(a)中使用阴离子添加剂和第一阳离子添加剂时,在一些实施方式中,该阴离子添加剂在第一阳离子添加剂之前添加。

[0118] 步骤(c)可以被重复3次~约1000次。在一些实施方式中,步骤(c)被重复3次~约300次,在另一些实施方式中为3次~约100次。这意味着在一些实施方式中,如上面针对步骤(c)所述的重复步骤(b1)和(b2)。

[0119] 用于该工序的步骤(a)中的该离子添加剂(如第一阳离子添加剂)具有双重作用:如下所述的在该颗粒物的表面上形成正电荷,以及充当润湿剂,由此使该颗粒物的分散体成为离散的芯颗粒,其中各芯颗粒单独地悬浮在该水性介质中。

[0120] 该工序的步骤(a)可以例如通过以下方式进行:(i)将该颗粒物与干离子添加剂接触,然后将二者悬浮于水性介质中,以获得在其表面上具有正电荷的所述颗粒物的分散体,或者作为另外一种选择,(ii)将固体BPO颗粒悬浮于包含离子添加剂的水性介质中,以获得在其表面上具有正电荷的所述颗粒物的分散体。

[0121] 根据另一实施方式,该工序可以包括(a)将固体BPO颗粒物与选自(i)阴离子添加剂、(ii)第一阳离子添加剂及其组合中的离子添加剂和水性介质接触,以获得在其表面上具有正电荷的所述颗粒物的分散体;(b)、(b1)、(b2)、(c)、(d)如本文中所述。

[0122] 该离子添加剂在该分散体中的浓度可以为约0.001重量%~约30重量%,在一些实施方式中为约0.01重量%~约10重量%,并且在另一些实施方式中为约0.1重量%~约5重量%。

[0123] 该水分散体的固体含量可以为约0.1重量%~约80重量%,在一些实施方式中为约1重量%~约60重量%,在另一些实施方式中为约3重量%~约50重量%。

[0124] 步骤(a)的目的在于通过使用离子添加剂改性该颗粒物的电荷,使得其将对于金属氧化物层的附着具有反应活性。

[0125] 为制备该颗粒的芯材料,颗粒物应适当地涂布有离子添加剂(例如,阳离子添加剂),以使其能够附着于沉淀的金属氧化物盐。

[0126] 在一些实施方式中,该离子添加剂选自阳离子添加剂、阴离子添加剂及其组合。阳离子添加剂可以是阳离子表面活性剂和/或阳离子聚合物。阴离子添加剂可以是阴离子表面活性剂和/或阴离子聚合物。

[0127] 该颗粒物例如通过以下方式与离子添加剂接触：将其与阳离子表面活性剂和/或阳离子聚合物或者阴离子表面活性剂和阳离子添加剂（例如阳离子表面活性剂和/或阳离子聚合物）的溶液混合。阳离子和阴离子表面活性剂在被吸附至该颗粒物的表面上方面特别有效。离子添加剂也可以是与阳离子添加剂组合使用的阴离子聚合物。阳离子表面活性剂和/或阳离子聚合物和可选的另外的阴离子表面活性剂（或阴离子聚合物）需要以足以在该颗粒物表面上提供正电荷的量使用。涂层不需要是连续的。存在至少阳离子添加剂的斑点足矣。这些斑点随后将充当用于附着该金属氧化物层的锚。在一些实施方式中，芯表面上存在这些锚点的均匀分布，使得金属氧化层在堆积时将跨接并牢固地附着于该芯。

[0128] 根据一些实施方式，所述第一阳离子添加剂和所述第二阳离子添加剂相同。

[0129] 根据另一些实施方式，所述第一阳离子添加剂和所述第二阳离子添加剂不同。

[0130] 在一些其他实施方式中，第一离子添加剂为阴离子表面活性剂，并且第二离子添加剂为阳离子聚合物。在另一些实施方式中，第一阳离子添加剂为阳离子表面活性剂，并且第二阳离子添加剂为阳离子聚合物。

[0131] 根据另一些实施方式，第一阳离子添加剂为阳离子表面活性剂，并且步骤 (b1) 中的添加剂为非离子添加剂（例如，非离子聚合物）。

[0132] 在另一些实施方式中，将该涂布的颗粒物和第二阳离子添加剂混合，并且最优选的是所述混合在剧烈搅拌（例如，混合器速度高于1000rpm）下进行。

[0133] 根据本发明的优选实施方式，该工序还包括以下步骤 (d)：(e) 将该涂布的颗粒物与该水性介质分开，并可选地冲洗，以及将该涂布的颗粒物再分散在水性介质中。

[0134] 在一些实施方式中，该涂布的颗粒物的分离通过如过滤、离心分离、滗析、透析等方法或者通过水性介质的蒸发来进行。

[0135] 另外，根据本发明的优选实施方式，步骤 (b) 包括将金属氧化物盐添加至该水性介质中；和可选地酸化该水性介质。

[0136] 另外，根据本发明的一些实施方式，步骤 (b2) 包括将金属氧化物盐添加至该水性介质中；和可选地酸化该水性介质。

[0137] 在一些实施方式中，步骤 (b1) 还包括在添加第二阳离子添加剂之前将 (b) 中获得的该分散体的pH调节至高于该金属氧化物等电点的值，在另一些实施方式中在添加第二阳离子添加剂之前调节至比该金属氧化物等电点高至少约1单位的pH值。

[0138] 在一些实施方式中，步骤 (b1) 还包括在添加 (i) 第二阳离子添加剂和/或 (ii) 非离子添加剂之前将 (b) 中获得的该分散体的pH调节至高于该金属氧化物等电点的值，在另一些实施方式中在添加 (i) 第二阳离子添加剂和/或 (ii) 非离子添加剂之前调节至比该金属氧化物等电点高至少约1单位的pH值。

[0139] 例如，在该金属氧化物为二氧化硅（例如，其等电点为1.7~2.5）的情形中，优选的pH可以至少在约2.5~6.5范围内。

[0140] 将该分散体的pH调节至高于该金属氧化物等电点的目的在于，在将与第二阳离子添加剂的正电荷结合的该颗粒物表面上形成带负电的金属氧化物，由此使第二阳离子添加剂能够附着于该颗粒物的表面。

[0141] 非离子添加剂是一种粘附于表面（“表面粘附”）的添加剂。一个实例为非离子聚合物。该非离子添加剂可以单独使用，或者追加到第二阳离子表面活性剂使用。不希望受缚于

理论,表面粘附性可以借助于氢结合基团,如羟基或胺基等。这使又一层金属氧化物粘附在之前沉淀的金属氧化物层上。

[0142] 在一些实施方式中,在步骤(b)或(b2)各自中该颗粒物/金属氧化物盐重量比为约5,000/1~约20/1,在一些实施方式中为约5,000/1~约30/1,或约5,000/1~约40/1,在另一些实施方式中为约1,000/1~约40/1,并且在另一些实施方式中为约500/1~80/1。

[0143] 在一些实施方式中,步骤(b1)中该颗粒物/阳离子添加剂比例为约25,000/1~约50/1,优选为约5,000/1~约100/1,且最优选为约2000/1~约200/1。

[0144] 根据一些实施方式,步骤(b)或(b2)各自中该颗粒物/金属氧化物盐重量比为约5,000/1~约65/1,并且在另一些实施方式中为约1000/1~约100/1。

[0145] 在一些实施方式中,步骤(b1)中该颗粒物/阳离子添加剂重量比为约10,000/1~约100/1,并且在另一些实施方式中为约5000/1~约200/1。

[0146] 步骤(d)中的熟化对于获得增强并且密实的金属氧化物层至关重要。

[0147] 在一些实施方式中,步骤(d)包括将pH提高至3~9范围内的值,并在此pH下混合该悬浮液。

[0148] 根据本发明的优选实施方式,步骤(d)包括将pH提高至3~9范围内的值,并在此pH下混合该悬浮液至少2小时的时间。

[0149] 根据本发明的一些实施方式,步骤(d)包括将pH提高至3~9范围内、在另一些实施方式中升高至5~7范围内的值,并例如通过在此pH范围内搅拌该悬浮液(分散体)例如至少2小时的时间。在一些实施方式中,搅拌2小时~96小时,在一些实施方式中为2~72小时,在另一些实施方式中为至少10小时(例如10小时~72小时)。在一些实施方式中,搅拌为温和搅拌,在一些实施方式中在200rpm~500rpm范围内。

[0150] 一旦熟化完成,分离(例如,过滤、离心分离或滗析)将容易进行(由于形成了硬金属氧化物层),并且所获得的滤饼或浓缩分散体将可轻易地再分散在水性介质中,从而形成颗粒的分散体。

[0151] 步骤(d)中熟化的目的在于获得增强且更密实的金属氧化物层。

[0152] 若不存在熟化步骤,则将获得较薄且较软的金属氧化物层,因为该金属氧化物盐在沉淀后形成金属氧化物凝胶层,其在分离和洗涤被机械搅拌时可能崩解或消蚀。

[0153] 熟化可以在4℃~90℃、在一些实施方式中在15℃~60℃的温度进行,在另一些实施方式中熟化在20℃~40℃的温度进行。

[0154] 因此,在工序末尾反复的涂布和熟化步骤也使得能够生长更厚和更坚固的金属氧化物层。在一些实施方式中,熟化不在反复的涂布步骤之间(即,反复的涂布步骤(b)之间)进行,而仅在该工序的末尾进行。因此,在一些实施方式中,熟化仅在本文所述的工序的末尾进行。

[0155] 根据某些实施方式,该工序还可以包括在涂布程序中添加胶态金属氧化物悬浮液,在一些实施方式中为水基悬浮液(包含纳米金属氧化物(金属氧化物的纳米颗粒))。在一些实施方式中,该胶态金属氧化物悬浮液选自胶态二氧化硅悬浮液、胶态二氧化钛悬浮液、胶态氧化铝悬浮液、胶态氧化锆悬浮液、胶态ZnO悬浮液及其混合物。该胶态金属氧化物悬浮液可以在涂布程序中(例如,在其一个或多个重复步骤的步骤(b)中)添加。在一些实施方式中,该纳米金属氧化物的直径尺寸为5nm~100nm(平均颗粒粒径)。该纳米金属氧化物

与该金属氧化物盐的重量比可以为95:5~1:99,在一些实施方式中为80:20~5:95,在一些实施方式中为70:30~10:90,在另一些实施方式中为约60:40~20:80。该纳米金属氧化物与该金属氧化物盐的重量比可以为约50:50。

[0156] 根据另一些实施方式,该工序不包括在涂布程序中添加胶态金属氧化物悬浮液。根据该实施方式,在涂布工序中不添加纳米金属氧化物颗粒(金属氧化物的纳米颗粒)。

[0157] 本文中所用的术语“金属氧化物涂层”或“金属氧化物层”包括单一加工步骤的产品,和其中最初涂布的颗粒通过上述步骤(c)的反复加工步骤而被进一步加工的过程的产品。

附图说明

[0158] 为理解本公开内容和弄清其如何在实践中实施,现将参照附图通过仅仅非限制性实例来描述实施方式,附图中:

[0159] 图1是表示在12周的时间段内与单独使用载体相比,本发明的BP0组合物(如实施例1中所述1%和5%胶囊化的BP0)的平均IGA/时间的图表。

[0160] 图2是表示在12周的时间段内与单独使用载体相比,本发明的BP0组合物(如实施例1中所述1%和5%胶囊化的BP0)的平均炎性病灶数/时间的图表。

[0161] 图3是表示本发明的组合物(5%E-BP0,根据实施例3生产)和 Benzac[®] AC 5%BP0 以及 NeoBenz[®] Micro 5.5%在60分钟的时间段内BP0的溶出速率的图表。

具体实施方式

[0162] 实施例1:BP0的胶囊化

[0163] 步骤1:研磨:将110g含水BP0 75% (USP级,来自Sigma) 悬浮在含有0.001%硅消泡剂的152g 0.4%CTAC溶液中。使用定子-转子混合器(Kinematika polytron6100,以15,000rpm/25m/秒运转)研磨该BP0。当该悬浮液的颗粒尺寸分布(PSD)为d(0.9)<35μm或温度已达到50℃时停止该研磨。将最终悬浮液冷却至室温。

[0164] 步骤2a:涂布选项#1:在涂布程序中,始终使用机械溶解器(80mm)以500RPM搅拌该悬浮液。使用NaOH 5N溶液将研磨的BP0悬浮液的pH校正到8。添加一份1g的15%硅酸钠溶液(以SiO₂计为15重量%),并搅拌该悬浮液5分钟。添加一份1g的3%聚季铵盐-7(Polyquaternium 7),并搅拌该悬浮液5分钟。使用5N HCl溶液将pH调节为6~7。

[0165] 重复该程序5次~100次,以产生一系列具有不同厚度的包围BP0的二氧化硅层。

[0166] 步骤2b:涂布选项#2:在涂布程序中,始终使用机械溶解器(80mm)以500RPM搅拌该悬浮液。使用NaOH 5N溶液将研磨的BP0悬浮液的pH校正到8。添加一份2.5g的15%硅酸钠溶液(以SiO₂计为15重量%),并搅拌该悬浮液5分钟。添加一份2.5g的3%聚季铵盐-7(Polyquaternium 7),并搅拌该悬浮液5分钟。使用5N HCl溶液将pH调节为6~7。

[0167] 重复该程序5次~100次,以产生一系列具有不同厚度的包围BP0的二氧化硅层。

[0168] 熟化步骤:将pH 6.5的涂布的BP0悬浮液在温和搅拌下在室温(25℃+/-2)保持熟化24小时。

[0169] 实施例2:胶囊化的BP0(15%E-BP0水悬浮液)的制备

[0170] a) 过氧化苯甲酰分散体和酸鸡尾酒的制备

[0171] 通过在高剪切下将125.67g CTAC CT-429(西曲氯铵30%)、3008g含水过氧化苯甲酰和5200g水混合,制备过氧化苯甲酰(BPO)分散体。将该分散体在33℃(不超过45℃)均化60分钟,然后使用氢氧化钠溶液(20%)将该分散体的pH调节至7.0。

[0172] 使用493g盐酸(37%)、98g无水柠檬酸、147g乳酸(90%)和794g水制备酸鸡尾酒。

[0173] b) 涂布循环

[0174] 涂布循环始于在高剪切下将38g超纯硅酸钠溶液(28%)添加至步骤a)中制备的过氧化苯甲酰分散体中,随后添加步骤(a)中制备的该酸鸡尾酒以将pH调节至低于6.8,然后向该混合物添加57g PDAC(3%)溶液。在高剪切下搅拌该混合物17小时的同时将该循环重复50次。在50次循环之后,使用该酸鸡尾酒将该混合物的pH调节为5.0,并添加水以使该混合物的总重达到15kg。最终BPO水悬浮液产物的组成显示在表1中。

[0175] 表1:胶囊化的BPO 15%水悬浮液的组成

[0176]	成分	成分在悬浮液中的%
	聚季铵盐-7	0.53
	盐酸	0.87
	柠檬酸, 无水	0.46
	乳酸	0.63
	二氧化硅	3.42
[0177]	氢氧化钠	0.01
	西曲氯铵	0.25
	含水过氧化苯甲酰	15.00
	冲洗用无菌水	补足 100%

[0178] 实施例3:胶囊化的BPO(5%)凝胶制剂(制剂I)的制备

[0179] 油相:将720.0g环甲硅油5-N(Cyclomethicone 5-N)、540.0g鲸蜡醇(Cetyl Alcohol)、360.0g聚氧乙烯-100硬脂酸酯(Polyoxyl 100Stearate)和540.0g单硬脂酸甘油酯(Glyceryl Monostearate)在70℃混合。

[0180] 水相:18.0g乙二胺四乙酸二钠盐溶解在6500g水中。将720.0g甘油(99.5%)添加至该溶液。将该溶液加热至70℃后,添加72.0g卡波姆980NF(Carbopol 980NF),并以3300rpm将所得到的混合物均化10分钟,以确保所有材料完全融化和溶解。然后添加76.5g氢氧化钠(20%),并将该混合物在不低于70℃于高剪切下搅拌10分钟。

[0181] 在78℃将该油相在高剪切下添加至该水相,并将所得到的乳剂以330rpm均化10分钟。将72.0g柠檬酸和6,000g如实施例2中所述制得的胶囊化的BPO 15%水悬浮液混合。在65℃将所得到的混合物添加至该乳剂,并以1400rpm混合10分钟。将该乳剂冷却至35℃,并使用HCl 5N溶液将该乳剂的pH调节为4.0。将该乳剂以1400rpm搅拌10分钟,然后添加水,直至该乳剂的总重达到18kg。本实施例中制备的制剂的组成显示在表2中。

[0182] 表2:制剂I的组成

	成分	纯成分在该组成中的%
[0183]	聚季铵盐-7	0.17
	盐酸	0.37
	柠檬酸, 无水	0.38
	乳酸	0.21
	二氧化硅	1.14
	氢氧化钠	0.08
	西曲氯铵	0.1
	含水过氧化苯甲酰	5.00
	甘油	4.00
	聚氧乙烯-100 硬脂酸酯	2.00
	鲸蜡醇	3.00
	环甲硅油	4.00
	单硬脂酸甘油酯	3.00
[0184]	乙二胺四乙酸二钠	0.10
	卡波姆 980	0.40
	冲洗用无菌水	补足 100%

[0185] 实施例4: 胶囊化的BPO水悬浮液的安慰剂的制备

[0186] a) 安慰剂分散体和酸鸡尾酒的制备

[0187] 通过以下方式制备安慰剂分散体: 将125.67g CTAC CT-429 (西曲氯铵30%) 和5200g水混合, 然后将该溶液的pH用氢氧化钠溶液 (20%) 调节为7.0。

[0188] 使用493g盐酸 (37%)、98g无水柠檬酸、147g乳酸 (90%) 和794g水制备酸鸡尾酒。

[0189] b) 涂布循环

[0190] 涂布循环始于在高剪切下将38g超纯硅酸钠溶液 (28%) 添加至步骤a) 中制备的安慰剂溶液中, 随后添加步骤 (a) 中制备的该酸鸡尾酒以将pH调节至低于6.8, 然后向该混合物添加57g PDAC (3%) 溶液。在高剪切下搅拌该混合物17小时的同时将该循环重复50次。在50次循环之后, 使用该酸鸡尾酒将该混合物的pH调节为5.0, 并添加水以使该混合物的总重达到15kg。最终安慰剂水悬浮液产物的组成显示在表3中。

[0191] 表3: 胶囊化的BPO水悬浮液的安慰剂的组成

	成分	成分在悬浮液中的%
[0192]	聚季铵盐-7	0.53
	盐酸	0.87
	柠檬酸, 无水	0.46
	乳酸	0.63
	二氧化硅	3.42
	氢氧化钠	0.01
	西曲氯铵	0.25
	冲洗用无菌水	补足 100%

[0193] 实施例5: 胶囊化的BPO凝胶的载体制剂 (制剂II) 的制备

[0194] 油相: 将720.0g环甲硅油5-N、540.0g鲸蜡醇、360.0g聚氧乙烯-100硬脂酸酯和

540.0g单硬脂酸甘油酯在70℃混合。

[0195] 水相:18.0g乙二胺四乙酸二钠盐溶解在6500g水中。将720.0g甘油(99.5%)添加至该溶液。将该溶液加热至70℃后,添加72.0g卡波姆980NF,并以3300rpm将所得到的混合物均化10分钟,以确保所有材料完全融化和溶解。然后添加76.5g氢氧化钠(20%),并将该混合物在不低于70℃于高剪切下搅拌10分钟。

[0196] 在78℃将该油相在高剪切下添加至该水相,并将所得到的乳剂以330rpm均化10分钟。将72.0g柠檬酸和6,000g如实施例4中所述制得的胶囊化的BPO水悬浮液的安慰剂混合。在65℃将所得到的混合物添加至该乳剂,并以1400rpm混合10分钟。将该乳剂冷却至35℃,并使用HCl 5N溶液将该乳剂的pH调节为4.0。将该乳剂以1400rpm搅拌10分钟,然后添加水,直至该乳剂的总重达到18kg。本实施例中制备的制剂的组成显示在表4中。

[0197] 表4:制剂II的组成

成分	纯成分在该组成中的%
聚季铵盐-7	0.17
盐酸	0.37
柠檬酸, 无水	0.38
乳酸	0.21
二氧化硅	1.14
氢氧化钠	0.08
西曲氯铵	0.1
甘油	4.00
聚氧乙烯-100 硬脂酸酯	2.00
鲸蜡醇	3.00
环甲硅油	4.00
单硬脂酸甘油酯	3.00
乙二胺四乙酸二钠	0.10
卡波姆 980	0.40
冲洗用无菌水	补足 100%

[0199] 实施例6:胶囊化的BPO(1%)凝胶制剂(制剂IIII)的制备

[0200] 油相:将720.0g环甲硅油5-N、540.0g鲸蜡醇、360.0g聚氧乙烯-100硬脂酸酯和540.0g单硬脂酸甘油酯在70℃混合。

[0201] 水相:18.0g乙二胺四乙酸二钠盐溶解在6500g水中。将720.0g甘油(99.5%)添加至该溶液。将该溶液加热至70℃后,添加72.0g卡波姆980NF,并以3300rpm将所得到的混合物均化10分钟,以确保所有材料完全融化和溶解。然后添加76.5g氢氧化钠(20%),并将该混合物在不低于70℃于高剪切下搅拌10分钟。

[0202] 在78℃将该油相在高剪切下添加至该水相,并将所得到的乳剂以330rpm均化10分钟。将72.0g柠檬酸、1200g如实施例2中所述制得的胶囊化的BPO 15%水悬浮液和4800g如实施例4中所述的胶囊化的BPO水悬浮液的安慰剂混合。在65℃将所得到的混合物添加至该乳剂,并以1400rpm混合10分钟。将该乳剂冷却至35℃,并使用HCl 5N溶液将该乳剂的pH调节为4.0。将该乳剂以1400rpm搅拌10分钟,然后添加水,直至该乳剂的总重达到18kg。本实施例中制备的制剂的组成显示在表5中。

[0203] 表5:制剂III的组成

成分	纯成分在该组成中的%
聚季铵盐-7	0.17
盐酸	0.37
柠檬酸, 无水	0.38
乳酸	0.21
二氧化硅	1.14
氢氧化钠	0.08
西曲氯铵	0.1
[0204] 含水过氧化苯甲酰	1.00
甘油	4.00
聚氧乙烯-100 硬脂酸酯	2.00
鲸蜡醇	3.00
环甲硅油	4.00
单硬脂酸甘油酯	3.00
乙二醇四乙酸二钠	0.10
卡波姆 980	0.40
冲洗用无菌水	补足 100%

[0205] 实施例7:本发明的组合物中的BPO的疗效研究

[0206] 进行多中心、双盲、随机、载体对照、剂量范围研究。每日一次使用胶囊化的过氧化苯甲酰凝胶(1%(如实施例6中所述)和5%(如实施例3中所述))和载体凝胶(如实施例5中所述)对轻度至重度面部红斑痤疮患者进行为期12周的研究。

[0207] 总计92名对象以1:1:1的比例被随机指派使用5%E-BPO凝胶、1%E BPO凝胶或载体凝胶。

[0208] 研究者进行了研究者总体评估(Investigator Global Assessment, IGA),并在筛查、基线和4周、8周和12周(研究结束)对炎性病灶(丘疹和脓疱)数进行了计数。

[0209] 疗效评价:

[0210] 在指定的研究现场工作人员的监督 and 指导下,在基线访问结束时(第0日)将第一次施用的测试产品施用在研究部位。研究者进行了研究者总体评估(IGA),并在筛查、基线和4周、8周和12周(研究结束)对炎性病灶(丘疹和脓疱)数进行了计数,并且在基线和4周、8周和12周(研究结束)进行了红斑和毛细血管扩张评估。评价者也在基线和2周、4周、8周和12周(研究结束)评估了局部施用部位刺激(干燥、脱屑、瘙痒、刺痛和烧灼感)。在选定的研究部位,在基线和8周和12周(研究结束)也进行了面部红斑痤疮的标准化摄影。在所有访问中收集了关于不良反应(Aes)的信息。

[0211] 疗效终点为:具有成功的主要量度的对象的比例,其被定义为在12周时相对于基线的IGA中的2级改善,在12周时IGA清除或基本清除。在12周时炎性病灶数的改变。

[0212] 结果:

[0213] 基线特征:IGA和毛细血管扩张的治疗组之间的基线特征是相似的。虽然治疗组之间炎性病灶数的中位数相似,但关于平均炎性病灶数的数值,1%E-BPO凝胶比5%E-BPO凝胶高,且1%E-BPO凝胶和5%E-BPO凝胶比载体凝胶高,并且数值上较高的对象比例(1%E-

BPO凝胶比5%E-BPO凝胶高,且1%E-BPO凝胶和5%E-BPO凝胶比载体凝胶高)在基线处具有重度炎性病灶红斑。数值上较高的对象比例(1%E-BPO凝胶和5%E-BPO凝胶比载体凝胶高)具有重度红斑痤疮红斑。

[0214] 主要疗效分析

[0215] 关于主要疗效终点:

[0216] 具有成功的主要量度的对象的比例(定义为在12周时相对于基线的IGA中的2级改善,在12周时IGA实现了清除或基本清除),对于载体凝胶为20.0%(6/30),对于1%E-BPO凝胶为37.5%(12/32),并且对于5%E-BPO为53.3%(16/30)。平均IGA改善描述于图1中。

[0217] 具有成功的第2主要量度的对象的比例(定义为在12周时与基线之间的平均炎性病灶数百分比改变),对于载体凝胶而言为约30.0%,并且对于1%E-BPO凝胶和5%E-BPO凝胶而言大于60%。炎性病灶数方面的改善描述于图2中。

[0218] 实施例8:测量BPO从本发明的组合物中的溶出速率

[0219] 样品称量

[0220] 以相当于40mg BPO的量,根据样品的BPO含量来称量样品。样品重量的实例给出在下表中。

[0221]

样品中 BPO 的浓度(C_0)	1 重量%	5 重量%	10 重量%
样品重量, mg	3200~4800	640~960	320~480

[0222] 样品的制备和测量程序

[0223] 将样品称量到250mL锥形瓶中,添加200mL“介质”并插入3.0cm长的磁力棒,将该锥形瓶置于搅拌器上,并开始以400rpm搅拌。以指定时间间隔取出2mL,并通过0.2 μ m GHP Acrodisc针筒式滤器(丢弃第一毫升)过滤。计算在每个时间间隔(C_n)溶解的BPO的浓度(重量%)。

[0224] 该“介质”通过将550mL水与450mL乙腈混合然后平衡至环境温度而制备。

[0225] 根据下式测量溶出速率:

[0226] $\text{溶出速率}(\%) = (C_n/C_0) * 100\%$

[0227] 本发明的组合物中的BPO的溶出速率

[0228] 将根据实施例3生产的包含5%E-BPO的本发明组合物的溶出速率与 Benzac[®] AC 5%BPO和 NeoBenz[®] Micro 5.5%的溶出进行比较。从图3中所示结果中可以看出,本发明的组合物的溶出速率远低于以上市售产品的溶出。

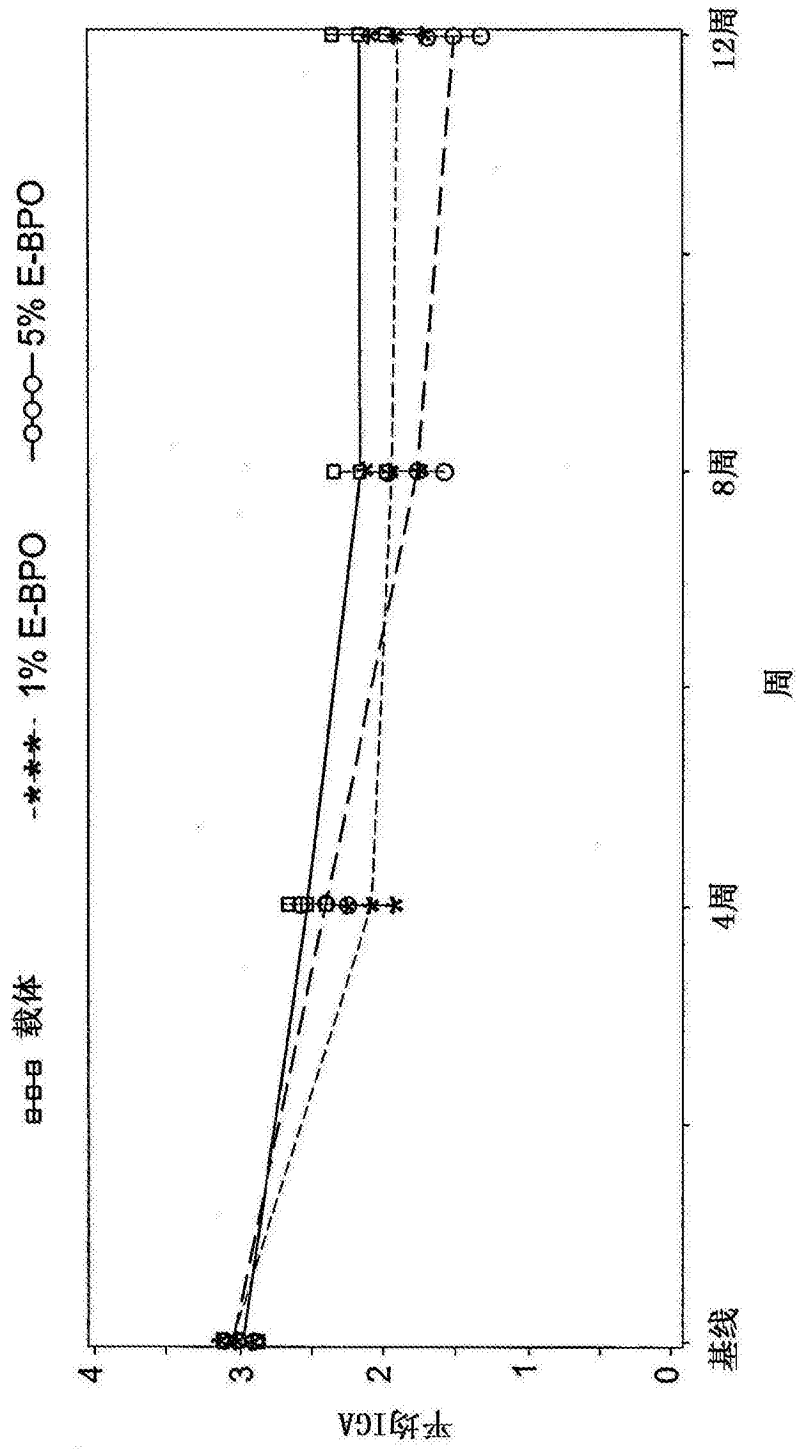


图1

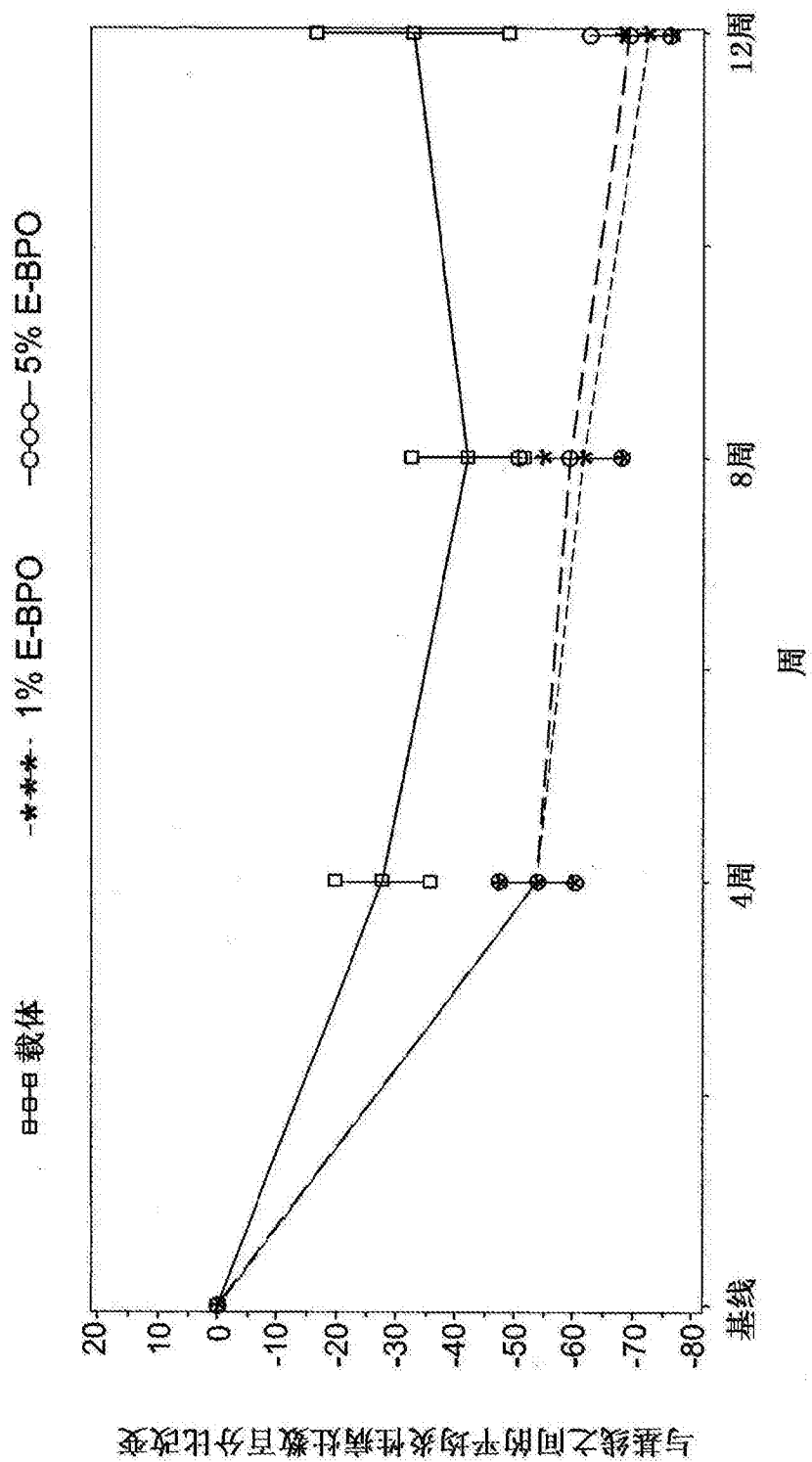


图2

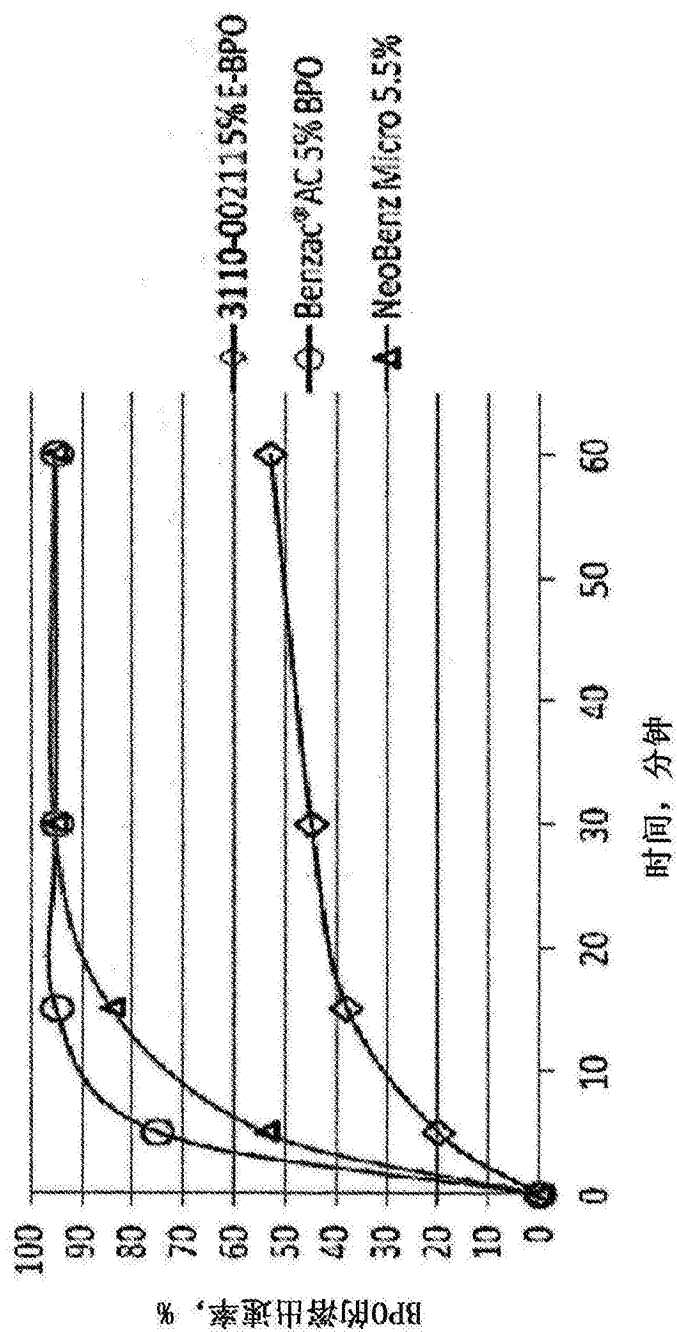


图3