

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl<sup>7</sup>

A61K 31/70

//(A61K31/70,31:

19)

# [12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 93101631.2

[45]授权公告日 2000年4月19日

[11]授权公告号 CN 1051453C

[22]申请日 1993.2.18 [24]颁证日 2000.1.15

[21]申请号 93101631.2

[30]优先权

[32]1992.2.18 [33]US [31]07/837,836

[73]专利权人 劳埃德·J·巴鲁迪

地址 美国新泽西州

共同专利权人 戈登·J·道

[72]发明人 劳埃德·J·巴鲁迪 戈登·J·道

黛布拉·A·道 罗伯特·莱思罗普

[56]参考文献

US450589B 1985. 3.19

审查员 姜 晖

[74]专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

代理人 程 伟

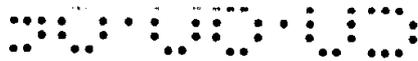
权利要求书 3 页 说明书 23 页 附图页数 2 页

[54]发明名称 用于治疗痤疮的含过氧化苯甲酰和氯林可霉素的组合物

[57]摘要

适于治疗痤疮的局部用药组合物包括氯林可霉素和过氧化苯甲酰。制备该组合物的药盒含有装在第一容器中的氯林可霉素溶液和装在第二容器中的过氧化苯甲酰胶体悬浮液。每一组份在能提高稳定性的 pH 值下贮存。两组份混合后得到的最终组合物具有提高稳定性的 pH 值且该组合物的粘度增加。

ISSN 1008-4274



## 权 利 要 求 书

---

1、一种用于治疗痤疮的局部治疗凝胶组合物，该组合物在室温下稳定，包括药物学上可接受的流体载体，过氧化苯甲酰，和药品级氯林可霉素磷酸酯或氯林可霉素盐酸盐，并且，过氧化苯甲酰以1%—20%（重量）存在于流体载体中，氯林可霉素磷酸酯或氯林可霉素盐酸盐以0.2%—4%（重量）存在于流体载体中。

2、如权利要求1的局部凝胶组合物，其中，该组合物的 $4 < \text{pH} < 7.0$ 。

3、如权利要求1或2的局部治疗凝胶组合物，进一步包含一种胶凝剂。

4、如权利要求3的局部治疗凝胶组合物，其中的胶凝剂是羧化聚合物。

5、如权利要求4的局部治疗凝胶组合物，其中的羧化聚合物是羧乙烯基聚合物。

6、如权利要求3的局部治疗凝胶组合物，其中胶凝剂的浓度为0.1—5%（重量）。

7、如权利要求2的局部治疗凝胶组合物，其中，组合物的pH为4.5—5.5。

8、如权利要求1或2的局部治疗凝胶组合物，该组合物包含氯林可霉素磷酸酯。

9、如权利要求1或2的局部治疗凝胶组合物，该组合物具有均匀的稠度。

10、如权利要求8的局部治疗凝胶组合物，该组合物是含水的。

11、如权利要求1的局部治疗凝胶组合物，该组合物在室温下已贮存了一个月。

12、如权利要求2的局部治疗凝胶组合物，其中，组合物的pH在6.0—6.5。

13、如权利要求1的局部治疗凝胶组合物，其中，过氧化苯甲酰的pH在3.5—7.0。

14、一种配制治疗痤疮的局部治疗凝胶组合物的药盒，该组合物在室温下是稳定的，所述的药盒包括：

第一容器，它盛有在胶凝剂中的过氧化苯甲酰悬浮液，其pH值为3.5—7.0；

第二容器，它盛有氯林可霉素磷酸酯或氯林可霉素盐酸盐的水溶液，其pH值为3.5—7.0，以及

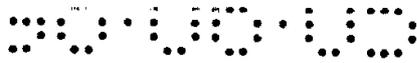
说明书，说明将过氧化苯甲酰悬浮液与氯林可霉素溶液混合，由此得到的组合物是一种凝胶。

15、如权利要求14的药盒，其中，所得的组合物的pH为 $4 < \text{pH} < 7$ 。

16、如权利要求14的药盒，其中的胶凝剂是羧化聚合物。

17、如权利要求16的药盒，其中的羧化聚合物是羧乙烯基聚合物。

18、如权利要求17的药盒，其中包含氯林可霉素磷酸酯。



- 19、如权利要求 17 的药盒，其中过氧化苯甲酰悬浮液的 pH 在 4.0—5.0 的范围内。
- 20、如权利要求 15 的药盒，其中在第一容器中的过氧化苯甲酰悬浮液的量和在第二容器中氯林可霉素溶液的量的选择是使该组合物的 pH 值在 4.5—5.5 的范围内。
- 21、如权利要求 20 的药盒，其中，过氧化苯甲酰悬浮液的 pH 在 4.0—5.0 的范围内，且其中，氯林可霉素溶液的 pH 在 6.0—6.5 的范围内，且，其中，说明书，说明将过氧化苯甲酰悬浮液与氯林可霉素溶液按选择的重量比例的量混合，得到 pH 值为 4.5—5.5 的稳定凝胶产品。
- 22、如权利要求 21 的药盒，其中，氯林可霉素溶液和过氧化苯甲酰悬浮液的体积比是 1 或 2 比 9。
- 23、如权利要求 17 的药盒，其中，过氧化苯甲酰悬浮液的量为 2.5—100 克，氯林可霉素溶液的量为 0.5—60 克，氯林可霉素是氯林可霉素磷酸酯。
- 24、一种用于制备治疗痤疮的局部治疗凝胶组合物的方法，该组合物在室温下是稳定的，所述的方法包括：混合(a)初始 pH 在 3.5—7.0 的过氧化苯甲酰的水悬浮液，(b)pH 为 3.5—7 的药用级氯林可霉素磷酸酯或氯林可霉素盐酸盐的水溶液，选择其量以提供该组合物的 pH 为  $4.0 < \text{pH} < 7.0$ ，使得该组合物在室温下稳定。
- 25、如权利要求 24 的方法，其中，该组合物的 pH 为 4.5—7。
- 26、如权利要求 24 的方法，其中，过氧化苯甲酰悬浮液包括足够量的将 pH 调整至 4.0—5.0 的碱。
- 27、如权利要求 24 的方法，其中，过氧化苯甲酰悬浮液包含一种胶凝剂。
- 28、如权利要求 27 的方法，其中，所述的胶凝剂是羧化聚合物。
- 29、如权利要求 28 的方法，其中，羧化聚合物是羧乙烯基聚合物。
- 30、如权利要求 26 的方法，其中，过氧化苯甲酰的量为 2.5—100 克，氯林可霉素的量为 0.5—60 克。
- 31、如权利要求 29 的方法，其中，氯林可霉素溶液和过氧化苯甲酰悬浮液的体积比是 1 或 2 比 9。
- 32、如权利要求 26 的方法，其中包括氯林可霉素磷酸酯。
- 33、治疗有效量的过氧化苯甲酰和氯林可霉素在生产用于治疗痤疮的局部治疗组合物中的应用，所述的组合物在室温下是稳定的。
- 34、如权利要求 33 的应用，其中，组合物的 pH 在  $4.0 < \text{pH} < 7.0$  的范围内。
- 35、治疗有效量的(a)pH 为 3.5—7.0 的过氧化苯甲酰水悬浮液和(b)pH 为 3.5—7 的



药品级氯林可霉素磷酸酯或氯林可霉素盐酸盐在生产室温下稳定的的局部治疗组合物中的应用，所述的组合物用于治疗痤疮。

36、如权利要求 35 的应用，其中，组合物的 pH 在 4.0 到小于 7.0 的范围内。

37、如权利要求 36 的应用，其中，过氧化苯甲酰悬浮液包括足够量的将 pH 调整至 4.0—5.0 的碱。

38、如权利要求 36 的应用，其中，过氧化苯甲酰悬浮液包含一种胶凝剂。

39、如权利要求 38 的应用，其中，胶凝剂是羧化聚合物。

40、如权利要求 39 的应用，其中，羧化聚合物是羧乙烯基聚合物。

41、如权利要求 35 的应用，其中，过氧化苯甲酰的量为 2.5—100 克，氯林可霉素的量为 0.5—60 克。

42、如权利要求 35 的应用，其中，氯林可霉素是氯林可霉素磷酸酯。

# 说 明 书

---

## 用于治疗痤疮的含过氧化苯甲酰和氯林可霉素的组合物

本发明涉及治疗痤疮的组合物及其配制方法。本发明特别涉及通过局部施用含过氧化苯甲酰和氯林可霉素治疗痤疮的组合物。

痤疮是一种常见的皮肤失调，其特征表现为黑头粉刺，白头粉刺，丘疹，脓疱，囊肿及大小不同的小结和疤痕，在发炎部位被细菌，如丙酸杆菌属痤疮菌 (*Propionibacterium, acnes*)，所感染。这种失调累及皮脂腺最活跃的皮肤区域，并且细菌感染能够在皮脂毛囊内发生。

现已有多种治疗痤疮方法，其中包括用抗菌素进行全身和局部用药，用有机过氧化物，特别是过氧化苯甲酰进行局部用药。本发明特别感兴趣的是局部用药的抗菌组合物及其它有效成份，如过氧化苯甲酰。

治疗痤疮的一种特别有效的局部用药组合物是如美国专利4, 497, 794所描述的红霉素，一种局部用药抗菌素和过氧化苯甲酰的组合物。按照该专利制备的组合物商品名为 **Benzamycin<sup>®</sup>**，由 **Dermik Laboratories, Inc.** (Collegeville, Pennsylvania) 出售。**Benzamycin<sup>®</sup>** 被广泛用来治疗痤疮，在某些情况下被认为比单独使用红霉素或过氧化苯甲酰更有效。

但是使用红霉素和过氧化苯甲酰组合的产品有某些缺点。这种组合物不稳定，需要冷藏。冷藏药品不仅给患者带来不便（例如旅行时很难连续冷藏药品），而且在脸上施用冷的药物通常有不适感，患者也因而不愿使用。患者不愿使用冷藏

药品的另一个原因是药品需要被“藏”在冰箱里。

Benzamycin<sup>®</sup>有特殊配制的问题。为了配制该药品，药剂师必须将红霉素粉末溶解在来自药房的乙醇里。可得到的乙醇的不同会引起制成药品的变化。此外，药剂师不适当的配制也是可能的，因为红霉素在乙醇中不同的溶解情况会导致部分溶解或不溶解的药粒。因此，配制出的药品的有效药量可能会变化，据一些患者反映，在皮肤上使用该药品时，有时感觉象“砂砾”一样。

由于上述种种原因，人们需要一种改进的治疗痤疮组合物及其配制方法。特别需要的是结合抗菌素活性和过氧化苯甲酰活性的药品，但该药品没有因这两种成份的组合所产生的上述缺点。这种组合物应该是治疗痤疮有效的，至少与使用红霉素/过氧化苯甲酰组合物一样有效，最好是更有效。该组合物也应克服与红霉素/过氧化苯甲酰组合物的配制和稳定性有关的问题。也就是说，这种改进的组合物应该容易配制，配制后呈良好的一致性，并且充分的稳定，在不冷藏情况下有足够长的贮存期。本发明的目的，就是要提供这种治疗痤疮的组合物及其配制方法。

如上所述，美国专利4, 497, 794揭示了复合使用红霉素和过氧化苯甲酰治疗痤疮的组合物，其它揭示这种组合用于治疗痤疮及其它目的专利包括美国专利4, 411, 893和4, 692, 329及英国专利1, 594, 314。英国专利2, 088, 717描述了复合使用红霉素和其它有机过氧化物治疗痤疮的组合物。美国专利3, 535, 422; 4, 056, 611; 4, 318, 907; 4, 923, 900; 4, 387, 107; 和4, 228, 163揭示了含过氧化苯甲酰治疗痤疮的配方。美国专利4, 607, 101

描述了其它治疗痤疮的过氧化物配方。美国专利3, 969, 516对用氯林可霉素和其它林可霉素抗菌素治疗痤疮作了描述。Hirschmann (1988) 和Fulton, Jr. 等 (1974) 分别在Arch.Dermatol. 124: 1691-1700 和 110: 83-86中对局部使用抗菌素治疗痤疮作了描述。

本发明提供了新的治疗痤疮组合物。该组合物含有氯林可霉素——一种对丙酸杆菌属痤疮菌有效的抗菌素，和过氧化苯甲酰——一种具有广谱抗菌活性的角质层分离剂和脱皮剂。这两种试剂混制在药用流体载体（通常是凝胶）中，局部用药能有效地治疗痤疮。载体中过氧化苯甲酰的重量浓度为1% - 20%，氯林可霉素为0.2% - 4%。将组合物的pH值保持在7以下，可以大大地抑制过氧化苯甲酰使氯林可霉素氧化降解的倾向，并可使药品在室温下保持很长时间，一般为几个月或更长。此外，经发现，本发明的组合物即使长期在室温下保存也基本保持无嗅。这是出乎意料的发现，因为氯林可霉素经过一段时间通常产生强烈的臭味。用于患者脸部的局部用药药品是不能有这种气味的。

本发明的一个特点是通过混合过氧化苯甲酰的水凝胶悬浮液与氯林可霉素盐或酯的水溶液来制备局部用药组合物。混合之前，分别将这两种成份在选定的pH值下保存，以提高各自的稳定性。各成份pH值的选择要使混合后成药的pH值小于7，以便提供其如上述的在室温下正常使用期内的稳定性。具体地讲，氯林可霉素水溶液的pH值调节在3.5至7的范围内，这样可长期保持其溶液的稳定性。过氧化苯甲酰水悬浮液的pH值在3.5至7.0之间，它一般与一种胶凝剂一起保存。该胶凝剂在贮存pH值下有较低的粘度。通过预先选择这两种成份

的用量，可使组合物的pH值小于7，且混合物可在室温下稳定放置达几个月之久。

通过混合两种分别保存的成份来制备局部用药组合物有许多优点。局部用药组合物本身在室温下可稳定保存几个月，而其各个成份可稳定保存更长的时间，一般至少两年或更长。因此，可将各成份预先包装，批发之后其上架期限是可接受的。用药之前可容易地配制本发明的各个成份，过氧化苯甲酰呈稳定的悬浮液。氯林可霉素呈稳定的溶液。无需溶解任何干组分，只是简单的混合就可将它们组合在一起。也无需加入任何取自药剂师库存溶液的任何成份，如酒精，由此降低了药品的变易性。另外，通过适当选择胶凝剂，可使过氧化苯甲酰悬浮液（在悬浮液的pH值下）初始时的粘度较低，而成品（在药品的pH值下）粘度较高，以提供所需的胶凝连贯性。因此，药剂师可以容易地混合各成份，向患者提供外观连贯性好的实体胶体。

本发明还提供由各成份配制局部用药组合物的药盒。该药盒装有盛过氧化苯甲酰悬浮液的第一容器和盛氯林可霉素盐或酯水溶液的第二容器。该药盒还装有复合该悬浮液和水溶液制备局部用药组合物的说明。该药盒可选择配有一次性混合调药刀，以方便发药的药剂师。

本发明进一步包括通过施药于患者感染的皮肤部位来治疗痤疮的方法。

附图的简要说明如下：

图1说明基于本发明的药盒。

图2说明基于本发明的试验配方在成份混合后，于40°C下加速老化一个月后氯林可霉素的损失。

按照本发明，治疗痤疮的局部用药组合物含有存在于流体载体中的氯林可霉素和过氧化苯甲酰，该组合物具有较好的稳定性，有效性和外观可接受性。氯林可霉素成份是药品级盐或酯，通常是氯林可霉素磷酸酯。氯林可霉素磷酸酯优于氯林可霉素盐酸盐，这是因为它与胶凝剂较好的配合性以及其较长的局部用药历史。美国专利3, 969, 516描述了氯林可霉素和等量的林可霉素化合物的制备，该描述在此参照并入本文。药品级氯林可霉素磷酸酯可从厂商得到，如Genzyme Corporation (One Kendall Square, Cambridge, Massachusetts 02139)。

过氧化苯甲酰成份是药品级的。它可以呈细粉的浆液，平均粒度为35  $\mu$ m或小些，或呈水状的粒料，其粒度会在本发明的加工中相应降低。有关医学和专利文献充分描述了合适的过氧化苯甲酰成份的制备。例如美国专利3, 535, 422; 4, 056, 611; 4, 387, 107; 和4, 923, 900; 它们的公开内容在此参照并入本文。合适的过氧化苯甲酰原料可从厂商得到，如Norac Company (Azusa, California)。

氯林可霉素和过氧化苯甲酸成份可在合适的流体载体，一般是水载体中复合，最好再加入含水胶凝剂，如中性，阴性和阳性聚合物以及它们的混合物。聚合物的例子包括羧乙烯基聚合物，最好是羧基聚亚甲基 (CAS 注册号9007-209)，该聚合物的商品名为 Carbopol<sup>®</sup>，可从 B. F. Goodrich Chemical Company (Cleveland, Ohio 44138) 购到，最好的胶凝剂是 Carbopol<sup>®</sup>。其它合适的胶凝剂包括纤维素聚合物，如阿拉伯树胶，黄蓍胶，刺槐豆胶，瓜耳胶，叶黄胶 (xanthan gum)，纤维素胶，甲基纤维素，羟乙基纤维素，

羟丙基纤维素，和羟丙基甲基纤维素。

如下面更详细讨论的那样，胶凝剂一般先与过氧化苯甲酰的水悬浮液混合，形成局部用药组合物的两组份药盒中的第一组份。理想的胶凝剂是在第一组份的pH值下粘度较低，而在两组份混合物得到的成品中粘度增加。

也可以在该局部用药组合物中选择加入湿润剂，如丙二醇；溶剂，如乙醇；抗微生物防腐剂，如对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯。该局部用药组合物也可含有机或无机碱，如氢氧化钾，它用来调节初组份和成品的pH值，下面还会详细解释。

表1列出本发明局部用药组合物的配方实例；表2列出的是优选配方。

表 1

成份	重量百分数 <sup>1</sup>	
	宽范围	优选范围
氯林可霉素	0.2% - 4%	1% - 2%
过氧化苯甲酰	1% - 20%	2.5% - 10%
胶凝剂	0.1% - 5%	0.5% - 2%
湿润剂	0% - 30%	5% - 15%
抗微生物防腐剂	0% - 2%	0.1% - 0.5%
溶剂	0% - 50%	0% - 20%
缓冲剂，酸或碱	pH4 - < pH7	pH4.5 - pH5.5

1、基于在净化水或其它合适的流体载体中的总重。

表 2

成份	重量百分数 <sup>1</sup>
氯林可霉素	1.0
过氧化苯甲酰	5.0
羧乙烯基聚合物	1.25
丙二醇	10.0
对羟基苯甲酸甲酯	0.2
对羟基苯甲酸丙酯	0.05
pH	5.0

1、基于在净化水中的总重

该两组份药盒含有氯林可霉素的水溶液，其重量浓度为2% - 15%，优选为8% - 12%。重要的是将pH值保持在3.5 - 7之间，优选在6 - 6.5之间，以便防止氯林可霉素特别在当溶液存放在低温下时从溶液中沉淀出来。氯林可霉素磷酸酯水溶液的pH值一般约为3.5，加入药用缓冲剂或碱，如氢氧化钾，可在要求范围内增加氯林可霉素组份的pH值。

该两组份药盒中的过氧化苯甲酰组份含有过氧化苯甲酰的水悬浮液（稳定分散液），其重量浓度为1% - 20%，优选为5% - 10%。如果局部用药组合物中含有胶凝剂，过氧化苯甲酰组份中也可含有胶凝剂，通过适当地选择胶凝剂的性能和过氧化苯甲酰组份的pH值，可使过氧化苯甲酰组份本身也可保持较低的粘度，而成品组合物（其pH值不同）具有相对较高的粘度。因此可容易地混合两种组份来制备局部用药组合物

(即低粘度的过氧化苯甲酰组份使与氯林可霉素组份的混合更容易), 而成品组合物还具有所需的高粘度和胶体连贯性。

优选的过氧化苯甲酰组份的粘度要低于约 $9 \times 10^4$  cp, 一般为 $5 \times 10^4$  cp至 $9 \times 10^4$  cp, 较优选的为 $6.5 \times 10^4$ 至 $8.5 \times 10^4$  cp。成品局部用药组合物的粘度为 $7 \times 10^4$ 至 $12 \times 10^4$  cp, 较优选的为 $8 \times 10^4$  cp至 $10 \times 10^4$  cp。采用上述的聚合胶凝剂可达到这些粘度要求。过氧化苯甲酰组份的pH值为3.5至7.0, 优选为4.0至5.0。加入药用缓冲剂或碱, 如氢氧化钾, 可以调节pH值。当过氧化苯甲酰组份与氯林可霉素混合时, 得到的混合物具有升高的pH值, 由此导致粘度在上述范围内升高。

使用优选的Carbopol<sup>®</sup>胶凝剂时粘度随pH值的变化见表3:

表 3  
pH值对0.5% (重量) Carbopol<sup>®</sup>940溶液粘度的影响

pH值	CP值
4.0	23, 500
4.5	38, 500
5.0	48, 500
6.0	56, 800
6.5	57, 800
7.0	57, 900

由此可以看出，产品的粘度可以通过增大最终(复合)产品pH值来获得，而所谓pH值的增大是相对于含胶凝剂的过氧化苯甲酰组份的初始pH值而言的。

添加成份，如抗微生物剂，溶剂，湿润剂等，可以加入到氯林可霉素组份或过氧化苯甲酰组份之中，也可以同时加入到这两种组份中。该添加成份放在分开的药盒组份中，其浓度能够导致如上表1所示的局部用药组合物的所需最终浓度。

氯林可霉素组份和过氧化苯甲酰组份存放在独立的密封容器中，如瓶、罐、小药瓶、安瓿瓶、管、药囊等。这两个容器一般包装在一个药盒内，并附有如何混合成药的说明，也可选择装入一个混合调药刀。由此制成的药盒经批发后被存放在需要使用的不同地方，一般是药店，医院，医生办公室等。只要这两种组分按上述方法配制，本发明药盒就会有长的上架期，一般至少一年，通常至少二年或更长。

如果按药盒10(图1)的包装，过氧化苯甲酰可容易地以低粘度胶形式贮存在适合混合的罐或其它容器内。药盒说明(未示出)要求将氯林可霉素组份的容器(小瓶14)中的料混入到过氧化苯甲酰容器12中，使它们均匀混合。药盒10可选择装入一个一次性调药刀(16)，供混合用。这样药剂师或使用者则无需使用外来材料就能制备成品组合物。

在每个容器中过氧化苯甲酰组份和氯林可霉素组份的量应满足局部用药组合物所需的最终体积，以及提供活性成份所需的最终浓度。氯林可霉素溶液与过氧化苯甲酰悬浮液的比例优选为1或2比9。可以使用高比例氯林可霉素溶液，例如，按1比1的组份比例。但这种比例不优选，因为需要增加混合时间才能获得混合物的均匀性。例如，按1比1的比例所需的混

合时间是优选的1或2比9的比例的2倍或更长。保持优选比例的能力至少部分原因在于较高浓度氯林可霉素是在优选的pH值6至6.5时稳定地掺入到氯林可霉素组份中的。

一个药盒的局部用药组合物总重为5克至120克，一般为15至45克。如果将氯林可霉素组份加入到过氧化苯甲酰组份中，过氧化苯甲酰的重量则较大，一般为2.5至100克，通常为12至40克。氯林可霉素组份的重量为0.5至60克，一般为1.5至7克。当然，准确的重量，体积，成份浓度，pH值等参数所有都是互相制约的，但最终必须满足上述成品的所需特征。决定各成份的具体配方是本领域中熟知的。

按本发明完全混合的局部用药组合物可在室温下贮存，并保持稳定达很长一段时间，一般至少一个月，经常两个月或更长，通常三个月或更长。稳定是指没有大的有效性损失或没有不可接受的氯林可霉素含量的损失。

治疗痤疮时，将本发明的局部用药组合物薄薄地涂敷在受感染的皮肤部分，通常一次涂敷0.1~1克，至少每天涂敷，一般一天涂两次，有时每日三次或更多。

下面的实施例仅做说明用，而不限制本发明。

## 实施例

### 实施例1-4

氯林可霉素 (Genzyme Corp生产) 的水溶液的按如下制备:

成份	重量百分数			
	实施例1	实施例2	实施例3	实施例4
氯林可霉素磷酸酯	10.58	2.38	14.28	0
氯林可霉素盐酸盐	0	0	0	7.50
对羟基苯甲酸甲酯	0.10	0.10	0	0.10
对羟基苯甲酸丙酯	0.02	0.02	0	0.02
亚胺脲 (Imidurea)	0	0	0.3	0
氢氧化钾, 10% 水溶液 (QS)	pH6.2	pH4.5	pH6.5	pH6.9
净化水 (QS ad)	100.00	100.00	100.00	100.00

先将对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯或亚胺脲溶解在相当于75%总批量重的水中。然后加入氯林可霉素组份并混合之, 待氯林可霉素大部分溶解后, 在搅拌下逐渐加入氯化钾溶液直至达到所需的pH值。最后加水补足该配方至100%。

## 实施例5-8

过氧化苯甲酰水悬浮液按如下制备:

成份	实施例5	实施例6	实施例7	实施例8
含水过氧化苯甲酰, USP (70%)	8.67	17.34	5.00	8.67
亚胺脲 (Imidurea)	0	0	0.3	0
对羟基苯甲酸甲酯	0.23	0.18	0	0.20
对羟基苯甲酸丙酯	0.06	0.06	0	0.05
丙二醇	11.56	7.50	0	15.00
羧乙烯基聚合物	1.45	2.0	1.0	1.45
氢氧化钾, 10% 水 溶液 (QS)	pH4.5	pH4.3	pH4.7	0
托尔胺 (Trolamine), NF (QS)	0	0	0	6.5
净化水 (QS ad)	100.00	100.00	100.00	100.00

先将亚胺脲、对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯、和/或丙二醇溶于相当于约65%总批量的水中。然后在强烈搅拌下慢慢加入羧乙烯基聚合物。搅拌下向羧乙烯基聚合物分散体中逐渐加入氢氧化钾溶液或托尔胺,以达到所需的pH值。过氧化苯甲酰与部分羧乙烯基聚合物分散体成糊,数次通过均化器直至平均粒径小于25微米。最后将过氧化苯甲酰分散体和余量水加入到悬浮体中,混合至均匀。

### 实施例9

由预先微粒化的过氧化苯甲酰按如下制备另一种过氧化苯甲酰水溶液：

成份	重量百分数
含水过氧化苯甲酰，40%，微粒化	15.17
丙二醇	11.5
对羟基苯甲酸甲酯	0.20
对羟基苯甲酸丙酯	0.05
羧乙烯基聚合物	1.45
氢氧化钾，10%水溶液(QS)	pH 4.5
净化水 (QS ad)	100.00

将对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯以及丙二醇溶解在相当于60%总批量的水中。然后在强烈混合下缓慢加入羧乙烯基聚合物。混合时，向该聚合物分散体中逐渐加入氢氧化钾溶液，以达到所需的pH值。令过氧化苯甲酰与余量水强烈混合。最后将过氧化苯甲酰浆液加入到聚合物分散体中，混合至均匀。

### 实施例10

制备药盒。它含有(a)4克由实施例1的制得的氯林可霉素水溶液，装在4毫升带螺旋盖的琥珀玻璃小瓶中，(b)26克实施例5制得的过氧化苯甲酰水悬浮液，装在1盎司广口塑料罐中，和(c)一个一次性使用的混合调药刀。

药盒中各组份按如下混合：

- 1、向装有过氧化苯甲酰悬浮液的罐中加入氯林可霉素溶

液小瓶中的所有物料：

2、用一次性塑料调药刀混合组合的物料直至胶体变得均匀(约1分钟)。制备出悦目的白色胶体，约含5.26%过氧化苯甲酰，约1.2%氯林可霉素(1.4%，按磷酸酯计)。

### 实施例11

制备药盒。它含有(a)12克由实施例1制得的氯林可霉素水溶液，装在15毫升带螺盖的琥珀玻璃小瓶中，(b)78克由实施例6制得的过氧化苯甲酰水悬浮液，装在4盎司广口塑料罐中，和(c)一个一次性混合调药刀。

各组份按如下混合：

1、向含过氧化苯甲酰悬浮液的罐中加入氯林可霉素水溶液小瓶中的全部物料；

2、用一次性塑料调药刀混合物料直至胶体变均匀(约1分钟)。

得到悦目的白色胶体，约含10.5%过氧化苯甲酰，1.2%氯林可霉素(1.4%，按磷酸酯计)。

### 实施例12

制备药盒。它含有(a)7.5克由实施例2制得的氯林可霉素水溶液，装在8毫升带螺盖的琥珀玻璃小瓶中，(b)7.5克由实施例6制得的过氧化苯甲酰水悬浮液，装在半盎司广口塑料罐中，和(c)一个一次性混合调药刀。

各组份按如下混合：

1、向含过氧化苯甲酰水悬浮液的罐中加入氯林可霉素溶液小瓶中的全部物料；

2、用调药刀混物料直至胶体变均匀(约1分钟)。

得到悦目的白色胶体，约含6.07%过氧化苯甲酰，1.0%氯林可霉素(1.18%，按磷酸酯计)。

### 实施例13

制备药盒。它含有(a) 8克由实施例1制得的氯林可霉素水溶液，装在8毫升带螺盖的琥珀玻璃瓶中，(b) 22克由实施例7制得的过氧化苯甲酰水悬浮液，装在1盎司广口塑料罐中，和(c) 一个一次性混合调药刀。

各成份按如下混合：

1、向含过氧化苯甲酰悬浮液的罐中加入氯林可霉素溶液瓶中的全部物料；

2、用一次性调药刀混物料直至胶体变得均匀(约1分钟)。

得到悦目的白色胶体，约含2.56%过氧化苯甲酰，2.3%氯林可霉素(2.8%，按磷酸酯计)。

### 实施例14

在不同pH值下对氯林可霉素磷酸酯水溶液的化学和物理稳定性进行了测定。表4总结了氯林可霉素在40°C下贮存时，在不同pH值下，其效能随时间的变化。表5总结了在室温下贮存时，在不同pH值下，具物理稳定性随时间的变化。

表 4

样品号	pH值	初值	1个月	2个月	3个月
1	4.95	9.75	9.91	—	9.19
2	5.93	11.29	11.40	11.12	—
3	6.01	8.54	—	—	7.83
4	6.26	8.81	—	—	7.88

表 5

样品号	pH值	初值	1个月	2个月	3个月
1	4.95	清溶液	大量沉淀	大量沉淀	大量沉淀
2	5.69	清溶液	沉淀	沉淀	沉淀
3	5.93	清溶液	清晰	清晰	清晰
4	6.01	清溶液	清晰	清晰	清晰
5	6.20	清溶液	清晰	清晰	清晰
6	6.29	清溶液	清晰	清晰	清晰

### 实施例15

研究过氧化苯甲酰悬浮液在40°C及不同pH值下的化学和物理稳定性。表6列出了过氧化苯甲酰的物理稳定性和测定结果。

表 6

pH值	试验	初值	1个月	2个月	3个月
6.23	过氧化苯甲酰 测定(%)	6.36	--	6.42	6.06
	物理稳定性	均质白胶	无变化	无变化	无变化
5.80	过氧化苯甲酰 测定(%)	8.19	8.19	8.39	8.16
	物理稳定性	均质白胶	无变化	无变化	无变化
4.31	过氧化苯甲酰 测定(%)	6.04	6.22	6.02	5.89
	物理稳定性	均质白胶	无变化	无变化	无变化
4.22	过氧化苯甲酰 测定(%)	5.91	5.96	-	-
	物理稳定性	均质白胶	无变化	无变化	无变化

#### 实施例 16

在加速老化器中研究当药剂师发药，混合药盒组份时，含氯林可霉素和过氧化苯甲酰的组合物的化学稳定性。

表7和图2显示在过氧化苯甲酰存在下，pH值对氯林可霉素稳定性的影响。

表 7  
一个月的损失

样品	pH值	在40°C下老化
1	6.96	43.4
2	6.55	35.3
3	5.99	25.5
4	5.71	30.0%
5	5.66	33.3%
6	5.57	27.9%
7	5.54	24.0%
8	5.49	24.7%
9	5.32	21.6%
10	5.08	22.3%
11	4.97	20.7%
12	4.85	20.5%
13	4.47	14.9
14	4.25	17.3
15	4.03	15.9

#### 实施例17

如表8所示，发现由实施例10制得的混合胶中氯林可霉素和过氧化苯甲酰在室温下有几个月的上架期。

表 8

	初值	1个月	2个月	3个月
氯林可霉素	1.20%	—	1.08%	1.01%
过氧化苯甲酰	5.87%	—	5.83%	5.97%
物理外观	气味好, 均质白胶	无变化	无变化	无变化

实施例18

用实施例10制得的局部用药胶治疗五位感染中等普通痤疮的患者达6周。每位患者每天在脸上涂胶两次。在进行基本预先治疗评价后，皮肤病专家评价每位患者患处在2，4和6周的结果。

如表9所示，每位患者在治疗期间痤疮病变数显著减少。

表 9

年龄(年)	20	16	17	18	22
性别	女	女	男	女	女
治疗前的炎症病变数	29	14	14	12	14
治疗后	6	8	7	7	0
治疗前的非炎症病变数	26	126	28	41	8
治疗后	12	102	14	36	3
皮肤病专家评价	E	G	VG	G	E

E: 优秀

VG: 很好

G: 好

皮肤病专家的结论是局部用药胶能非常有效地减少炎症和非炎症痤疮病变数。其进一步结论是将本发明的局部用药胶制成化妆品（与已往制备的给病人使用的痤疮药相比），很可能使大批患者接受一天两次的用药要求，因此显著提高药品的效力。五位患者中每一位都认为本发明的局部用药胶制成的化妆品“优秀”或“好”，并且比他们以前进行局部痤疮治疗时用的药好。

### 实施例19

将实施例10制得的材料与市售的Benzamycin<sup>®</sup>（相当于美国专利4,497,794的商品）进行比较。药品各按说明混合，并评价其药品外观和物理性质。发现本发明组合物的药物性能，优于Benzamycin<sup>®</sup>，如表10所示。

表 10

质量	实施例10的局部用药胶	Benzamycin <sup>®</sup> ，批号89449
外观	软的闪亮白胶	暗色，橡胶状白胶
均质性	均匀	粒状/脱水收缩

### 实施例20

试验测定发药药剂师混合按实施例10制得的药盒所需的时间。作为比较，同一药剂师按厂商说明混合Benzamycin<sup>®</sup>。本发明使药剂师节省大量时间。结果见表11。

表 11

	按实施例10制 成的药盒	Benzamycin 批号89449
制备液体组份的时间	0秒	1分15秒
充分混合组份的时间 (视觉终点)	32秒	1分20秒
药剂师配制的总时间	32秒	2分35秒

### 实施例21

13位自愿者参加一个单盲配对比较试验，比较按实施例10制得的局部用药胶和Benzamycin<sup>®</sup>。按常规方法在一边脸上涂按实施例10制得的胶，以同样方式在另一边脸上涂Benzamycin<sup>®</sup>。采用向患者提问的方法评价结果。表12中每一性能都高度说明本发明局部用药胶的优越。这说明本发明胶对Benzamycin<sup>®</sup>有显著的改进。自愿者的评论也进一步说明了本发明的优点和改进。见表13。

表 12  
较好的组合物(研究对象的数目)

化妆性	实施例10的 局部用药胶	Benzamycin, 批号89449	不优选
分散性	13	0	0
用药时的 感觉和特征	13	0	0
擦入性能	13	0	0
气味	8	4	1
用药后皮肤感觉	10	1	2
总优选性	13	0	0

表 13  
化妆性能的描述性评价

典型自愿者的评价	
Benzamycin, 批号89449	凉, 块状, 不易分散, 粘, 易成球, 留下残迹, 干燥慢
实施例10	使用感觉好, 易分散, 擦入快, 干燥快, 全部被皮肤吸收。

本发明用例子和说明进行了详细的描述，目地是为了清楚地理解本发明。但是在所附权利要求的范围之内，显然可以实现某些变化和改良。

说明书附图

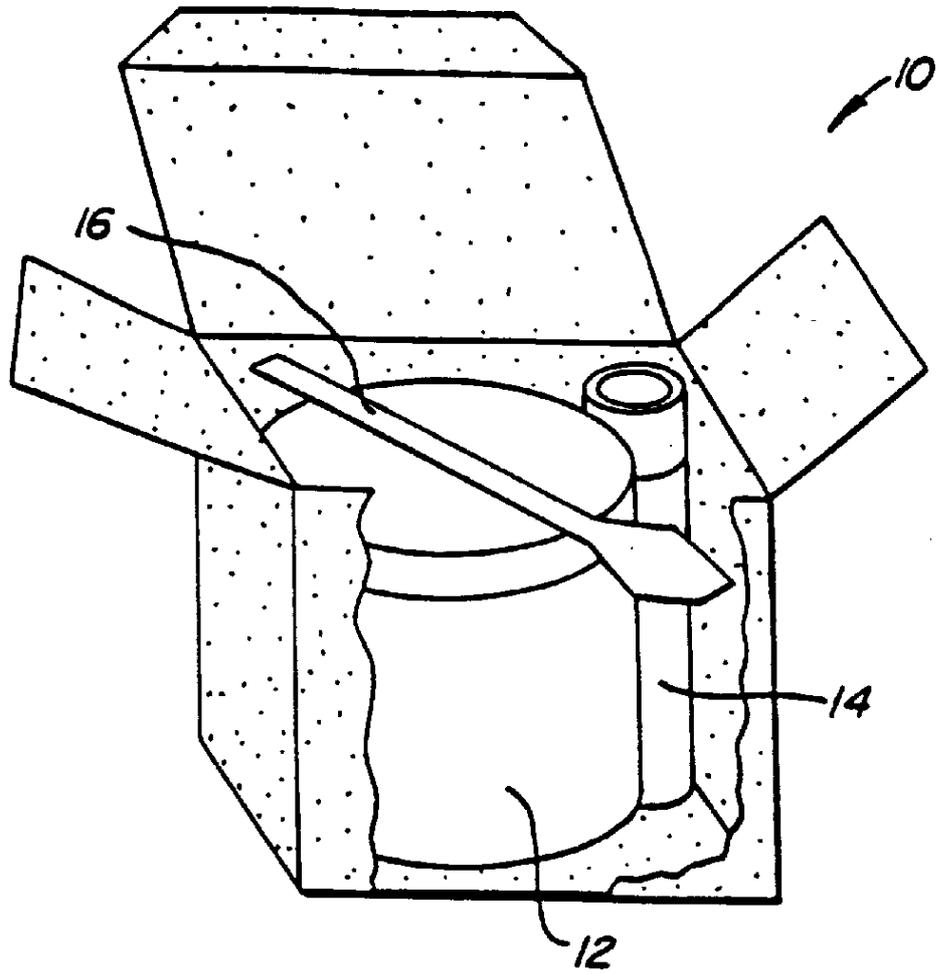


图 1

氟林可霉素 / 过氧化苯甲酰胶体  
在40℃下, 1个月后氟林可霉素的损失

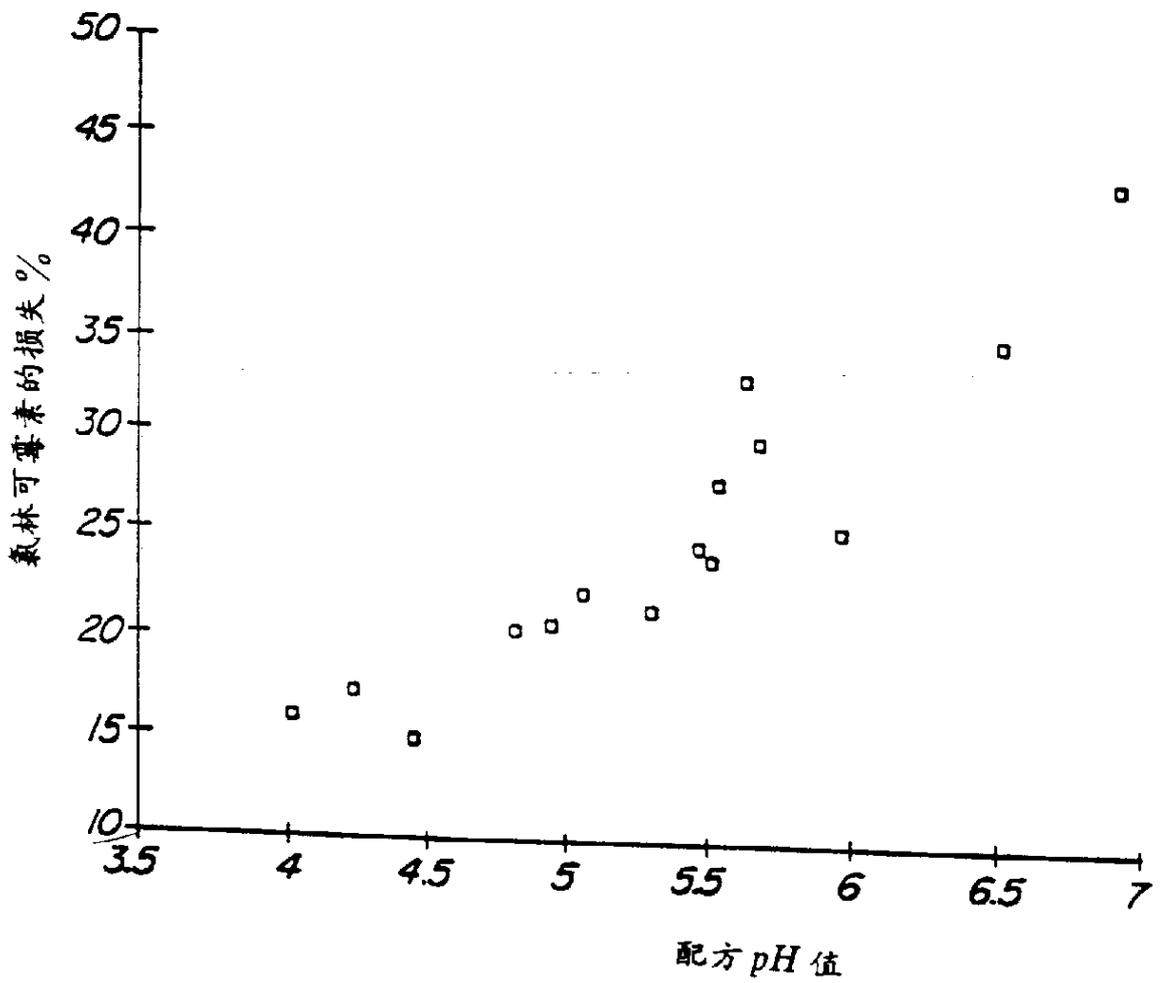


图2