

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁶

A61K 31/52

A61K 9/06 A61K 47/00

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 97199317.3

[43]公开日 1999年11月17日

[11]公开号 CN 1235547A

[22]申请日 97.10.31 [21]申请号 97199317.3

[30]优先权

[32]96.10.31 [33]IT [31]MI96A002258

[86]国际申请 PCT/EP97/06022 97.10.31

[87]国际公布 WO98/18472 英 98.5.7

[85]进入国家阶段日期 99.4.29

[71]申请人 里科达蒂化学药物公司

地址 瑞士基亚索

[72]发明人 G·桑图斯 R·格尔兹

A·加拉瓦格利亚

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所

代理人 杜京英

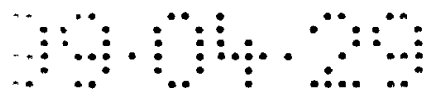
权利要求书 5 页 说明书 14 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 用于局部给药工具的含有无环鸟苷的抗疱疹药物组合物

[57]摘要

本发明公开了适合通过外用给药工具(药棒或滚擦式药棒)给药的抗疱疹药物组合物。作为活性成份,这些组合物包含无环鸟苷或其任何衍生物,或是除了环鸟苷或其任何衍生物外还含有维生素 A 或其任何酯,所述组合物尤其适用于唇疱疹的治疗。

ISSN 1008-4274



权 利 要 求 书

1. 含有无环鸟苷或其可药用衍生物作为活性成份的局部药剂组合物, 其特征在于: 所述的活性成份被加入到一种用于药棒的赋形剂中。

2. 根据权利要求 1 的组合物, 其特征在于: 它是一种固体含药棒剂。

3. 根据权利要求 2 的组合物, 其特征在于: 它含有一种赋形剂, 这种赋形剂包括至少一种除蜡外的脂肪性物质, 至少一种天然蜡, 可任选地包括至少一种石蜡物质(或合成蜡), 以及可任选地包括至少一种添加剂。

4. 根据权利要求 3 的组合物, 其特征在于: 所述的脂肪性物质选自甘油酯、脂肪醇、低级醇与脂肪酸形成的酯、羊毛酯或从它衍生而来的醇、甾醇以及磷脂。

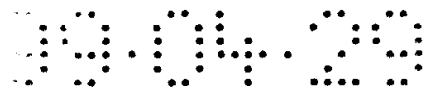
5. 根据权利要求 4 的组合物, 其特征在于所述甘油酯选自蓖麻油(可被氢化蓖麻油部分或完全取代)、希蒙得油、芝麻油、玉米油、棉子油、棕榈油、核油、菜籽油、橄榄油、椰子油、硬脂酸甘油酯、可可脂、类可可脂; 脂肪醇选自十六醇、油醇以及十八烷醇; 甾醇是胆固醇; 磷脂是 α -卵磷脂; 脂肪酯是脂肪酸与具有 1 到 6 个碳原子的低级醇形成的酯。

6. 根据权利要求 2 的组合物, 其中所述的蜡选自白蜂蜡、巴西棕榈蜡、鲸蜡、小烛树蜡、月桂子蜡以及甘蔗蜡。

7. 根据权利要求 2 的组合物, 其特征在于所述石蜡物质选自石蜡、软石蜡以及石蜡油。

8. 根据权利要求 2 的组合物, 其特征在于所述添加剂选自填料、保存剂和调味剂。

9. 根据权利要求 8 的组合物, 其特征在于所述填料选自滑石、碳酸钙、氧化锌、二氧化钛、硅酸镁、微粒化的铝以及硅油; 保存剂选自丁羟茴醚、丁羟甲苯、4-叔丁基-4'-甲氧基二苯甲酰基甲烷、对甲氧基肉桂酸与 C_1-C_6 的醇形成的酯、五倍子酸的丙基、辛基和十二烷



基酯、生育酚、抗坏血酸棕榈酸酯、对羟基苯甲酸的丁基、丙基和乙基酯。

10. 根据权利要求 3 的组合物，其特征在于以重量计，除蜡外的脂肪性物质的含量为 20%—90%，蜡的含量为 1%—40%，石蜡物质的含量为 5%—35%，以及如果有添加剂的话，添加剂的含量为 0.1%—10%，所述的含量百分比是相对于所述组合物的各成份的总重量而言的。

11. 根据权利要求 3 的组合物，其特征在于相对于组合物各成份的总量，它包括 60%—70% 的除蜡外的至少一种脂肪性物质以及大约 10%—30% 的蜡。

12. 根据权利要求 3 的组合物，其特征在于以重量计它包括 30%—80% 的除蜡外的至少一种脂肪性物质，55%—30% 的至少一种蜡以及 10%—30% 的至少一种石蜡物质。

13. 根据权利要求 11 或 12 的组合物，其特征在于所述固体棒剂以重量计包括 30%—60% 的蓖麻油，以及可任选地包括 5%—45% 的除蜡外的其它脂肪性物质，该脂肪性物质选自羊毛酯、脂肪醇、半合成甘油酯以及脂肪酸同 C_1-C_6 的醇形成的酯。

14. 根据权利要求 3 的组合物，其特征在于以重量计它包括 5—20% 的蜡和 30%—80% 的甘油三酯。

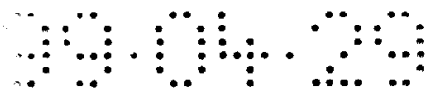
15. 根据权利要求 14 的组合物，其特征在于以重量计它包括 5%—20% 的蜡，50%—80% 的中链甘油三酯以及 10%—20% 的氢化蓖麻油。

16. 根据权利要求 1 的组合物，其特征在于它是一种液体含药棒剂（滚擦式棒剂）。

17. 根据权利要求 16 的组合物，其特征在于以重量计它包括 20%—30% 的水，0.05—1% 的至少一种亲水增稠剂，以及至少 10%—50% 的二甘醇一乙醚

18. 根据权利要求 17 的组合物，该组合物以重量计包括 20%—40% 的二甘醇一乙醚以及 20%—40% 的 C_2-C_6 多羟基醇。

19. 根据权利要求 17 或 18 的组合物，其特征在于所述增稠剂选自树胶、藻酸盐、丙烯酸聚合物或共聚物、纤维素衍生物、聚乙烯醇



以及甘油酯，可任选地含有至少一种成形剂，所述成形剂选自棕櫚酸三乙酯、二辛基乙酸酯、非离子表面活性剂以及可与水互溶的多羟基醇。

20. 根据权利要求 17—19 任一项的组合物，其中增稠剂是羧基聚亚甲基。

21. 根据权利要求 14 的组合物，该组合物含有包括水、至少一种增稠剂以及可与水互溶的有机共溶剂的水性赋形剂，其特征在于以重量计它包含至少 50% 的水和少于 30% 的所述共溶剂，以及不含选自蜡、羊毛脂以及基于烃的疏水物质的亲脂性物质。

22. 根据权利要求 21 的组合物，该组合物以重量计包含 70%—95% 的水，1%—10% 的疏水性增稠剂，以及少于 30% 的可与水互溶的有机共溶剂。

23. 根据权利要求 21 的组合物，其中疏水性增稠剂是甘油的单硬脂酸酯以及可与水互溶的有机共溶剂是 C_2 — C_6 的多羟基醇。

24. 根据权利要求 14 的组合物，其特征在于该组合物是包含至少一种 C_2 — C_{10} 的醇以及可任选地包含至少一种添加剂的水溶液。

25. 根据权利要求 24 的组合物，该组合物包括选自乙醇、异丙醇和苜醇的醇。

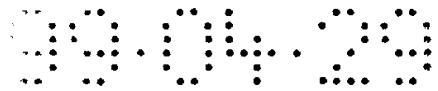
26. 根据权利要求 24 的组合物，其中相对于各成份的总重量，所述的醇的含量以重量计为 10%—40%，添加剂的含量为 0.1%—5%。

27. 根据权利要求 16 的液体组合物，其特征在于该组合物包括一种含有低于 1000 的低分子量的聚乙二醇或其与脂肪酸形成的一或二酯的水性赋形剂。

28. 根据权利要求 27 的组合物，其中聚乙二醇 (PEG) 选自 PEG 200, PEG 600 及其混和物。

29. 根据权利要求 1—28 任一项的组合物，其特征在于该组合物包含无环鸟苷或其可药用衍生物并联用有视黄醇或其可药用衍生物。

30. 根据权利要求 1—29 任一项的组合物，其中所述的视黄醇的衍生物选自视黄醇的乙酸酯和视黄醇的棕榈酸酯或视黄酸。



31. 根据权利要求 1—30 任一项的组合物，其特征在于相对于该含药棒剂并以重量计，视黄醇或其衍生物的量为 0.5%—10wt%。

32. 根据权利要求 1—31 任一项的组合物，其特征在于相对于该含药棒剂并以重量计，视黄醇或其衍生物的量为 1%—3%。

33. 根据权利要求 1—32 任一项的组合物，其特征在于该组合物包含无环鸟苷或其盐或酯，并联用有至少一种除无环鸟苷或其衍生物外的其它抗病毒活性成份。

34. 根据权利要求 33 的组合物，其中所述抗病毒活性成份选自：瓦西洛维、甘西洛维、泛西洛维、喷西洛维、9-(1, 3-二羟基-2-丙基甲基)鸟嘌呤、无环鸟苷的磷酸酯衍生物，磷酸三酯衍生物或缬氨酸酯衍生物、阿糖腺苷、阿糖胞苷、膦乙酸、膦甲酸、碘苷、三氟胸苷、依度尿苷、溴罗瓦纬、氟拉西宾和罗西洛纬。

35. 根据权利要求 1—34 任一项的组合物，其特征在于相对于各成份的总重量计，其中含有的无环鸟苷或其衍生物的量 0.5%—10%。

36. 根据权利要求 35 的组合物，其特征在于以重量计，所述的含量是 2%—5%。

37. 无环鸟苷或其可药用衍生物在制备用于局部治疗病毒性疾病的药物组合物上的用途，其特征在于所述组合物是如权利要求 1—36 任一项所定义的含药棒剂。

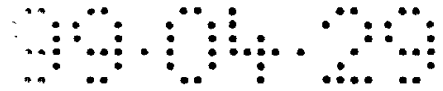
38. 根据权利要求 37 的用途，其中所述的疾病是唇部疱疹。

39. 根据权利要求 2—15 任一项组合物的制备方法，该方法包括在搅拌条件下将无环鸟苷或其酯或盐及可任选包括的具有治疗活性的其它成份掺混到可任选包含有一种或多种添加剂的熔化的亲脂性赋形剂物质中，将所得到的熔化物装入唇膏模具中并冷却固化。

40. 根据权利要求 16—36 任一项组合物的制备方法，该方法包括将剂型组份溶于所选择的溶剂中，该溶剂中可任选地加入表面活性剂，然后将所得混和物倒入滚搽式药棒贮存器中。

41. 一种局部给药装置，该装置包括如权利要求 1—36 任一项的

药剂组合物，以及用于固体棒剂的支撑件或用于滚搽式棒剂的贮存器。



说 明 书

用于局部给药工具的含有无环鸟苷的抗疱疹药物组合物

本发明涉及含有 9-(2-羟基乙氧基甲基)鸟嘌呤，在下文称作无环鸟苷的药物剂型，用于对主要位于唇部、大多由单纯性疱疹引起的病毒感染的治疗。

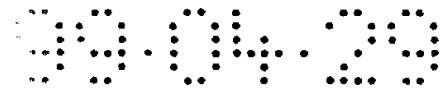
无环鸟苷，它的盐、酯或其它衍生物的抗病毒活性，人们早已了解，例如公开在英国专利 GB 1, 523, 865(在此作为参考)中。J. J. O'Brien 等在药物(Drugs)37, 233-309(1989)的文章中对无环鸟苷的抗病毒活性和临床特点作了完整的描述。GB 1, 523, 865 还提供了一些药物组合物的实例，适用于经不同给药途径进行无环鸟苷的给药：如口服给药、肠胃外给药、经眼给药、外用给药等。

专利 EP44, 543 特别涉及皮肤给药途径，并且描述了几种适合此途径给药的无环鸟苷剂型，例如：水性乳膏或者特别是油/水乳剂。

但是，这些和其它的剂型，例如在国际专利申请 WO 95/16434 和 WO 94/05258 中提到的剂型使用起来是不方便的，这是因为在用无环鸟苷治疗疱疹、特别是唇疱疹时，需要多次和频繁的局部给药，尤其是在疱疹发展的早期阶段。这使得病人整天要把所用的药剂带在身边，至少在治疗的头几个星期是这样的。

解决上述问题的方法，即本发明的目的，是使用一种无环鸟苷剂型，该剂型可通过局部给药工具(也被称为药棒)合适地给药。这些剂型对病人来说不仅是非常实用的，而且是非常有效的，并且同传统的乳膏和脂肪软膏相比，从心理学的角度可帮助病人，给予病人美容上的帮助。一种方便使用、在任何情况下易于携带的制剂的存在使得对患病部位可进行更频繁和正确的给药，因此可更有效地治疗疱疹。

在本发明的描述中，棒剂(sticks)是根据广为接受的英语术语定义的，即美容中用于唇部化妆，同时是棒状物的任何制剂，或更广为人知的用于美容的称之为唇膏的制剂。当这些制剂包含活性成份时，



它们也被称之为含药唇膏。当这些制剂是液体形式时，它们被称为滚擦式棒剂或液体唇膏。同样，在这种情况下，当该剂型包含活性成份时，它们被称为含药的液体唇膏。

使用棒剂治疗疱疹疾病在专利 EP45, 282 中已有描述，但是，此专利只描述了由聚乙二醇混合物制作的唇膏的用途，用于把肝素或其它硫酸化的聚合物与锌盐的混合物给药至患处。然而，这些剂型不适用于无环鸟苷的给药。

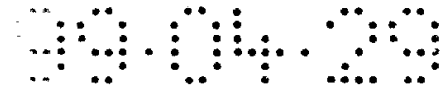
因此，本发明的目的是提供一种药剂组合物，它适合于通过使用固体药棒或滚擦式药棒对无环鸟苷或其可药用衍生物(例如它的盐或酯)进行局部给药。

固体棒剂是以固体蜡质赋形剂为基本原料，其中含有活性成份。赋形剂的混合物使得通过把药棒在患处轻涂、制剂即能均匀分布于所涂部位。另一方面，在滚擦式棒剂的情况中，组合物包括一种水性赋形剂或其它的液体赋形剂，有效成份溶解或分散于其中。因此，在这种情况下，剂型通过一种把贮藏器中的溶液/悬浮液载送到需要治疗部位的球体来涂敷于患处。固体药棒一般具有较小的坚实度，并且通常是底面直径为 8-10mm、长大约为 3-4cm 的圆柱体。在自由端它们可被制成不同的样式，而另外的扁平端被做成合适的支撑基座。本发明的固体棒剂含有包括以下疏水性成份的可药用赋形剂：至少一种除蜡以外的脂肪性物质，至少一种天然蜡，可任选地包括至少一种石蜡物质(或合成蜡)，以及还可进一步包括至少一种添加剂，例如填料、保存剂和/或调味剂。

本发明的固体棒剂的亲脂性赋形剂基本上不含水，并且还优选不含 C₂-C₆ 的多元醇。

通过改变脂肪成份的百分比和质量可以随意改变最终产品的油脂度、坚实度、粘性、流动性和大多数其它特性。

在本发明中，脂肪物质是脂类，例如脂肪和类脂物质。除蜡以外的脂肪物质例如是选自下列物质：甘油酯、脂肪醇；脂肪酯(例如低级醇和脂肪酸形成的酯)；羊毛脂及其衍生物如：羊毛醇(从羊毛脂得



来); 甾醇和磷脂。

在本发明中, 甘油酯可以是一、二和三甘油酯, 或者是它们的混合物, 它们或是天然的(例如提取得到), 或者是合成或半合成的甘油酯。

在本发明中, 脂肪酸或是饱和的, 或是不饱和的, 特别是偶数个碳原子, 例如 10—36 个碳原子, 特别是 12—18 个碳原子的脂肪酸, 例如硬脂酸、油酸、十六烷基酸、月桂酸和软脂酸。

适合用作本发明的固体棒剂的疏水性赋形剂的甘油酯和基于甘油酯的材料例如是油类, 特别是蓖麻油(它可任选地被氢化蓖麻油部分或全部替换)、椰子油、希蒙得木油、芝麻油、玉米油、棉子油、棕榈油、核油、菜籽油以及橄榄油, 甘油三酯, 如: 硬脂酸甘油酯、可可脂、类可可脂(例如甘油与油酸、软脂酸以及硬脂酸的混合物形成的酯, 通过甘油与相应脂肪酸的混合物酯化反应或相应的甘油酯的酯交换反应制得)以及中链甘油三酯(Miglyol[®])。

脂肪醇可以是饱和的, 也可以是不饱和的, 特别是具有偶数个碳原子, 例如 10—36 个碳原子, 更优选是具有 12—18 个碳原子的脂肪醇, 例如: 十六醇、油醇以及十八烷醇。

甾醇例如是胆固醇、胆甾烷醇或其他饱和甾醇。

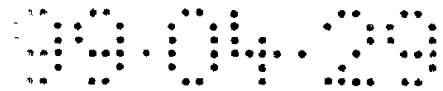
磷脂是适合于局部使用的磷酸酯衍生物, 例如: 磷酸甘油与胆碱、肌醇或丝氨酸形成的酯以及与一种或两种脂肪酸形成的酯, 例如 α -卵磷脂。

脂肪酯是脂肪酸与低级醇, 特别是具有 1—6 个碳原子的低级醇形成的酯, 如肉豆蔻酸异丙酯(isopropyl miristate)。

在本发明中, 除非另外说明, 蜡为天然蜡, 即天然来源的那些蜡。

蜡被用来增加硬度和坚实度, 并且包括那些天然蜡, 例如白蜂蜡(通过对天然黄蜂蜡用氧化剂处理得到的精制产品)、鲸蜡、小烛树蜡、巴西棕榈蜡、月桂子蜡以及甘蔗蜡。

石蜡物质或合成蜡可调整棒剂的特性, 例如它们的硬度、成形性、流动性、油脂度等特性。石蜡是基于烃的物质, 有液态、固态或半固



态，例如：石蜡、软石蜡、石蜡油(矿物油)和类似物。合成蜡的例子是氢化蓖麻油和椰子油或是其他所提到的油的衍生物(例如：衍生自氢化蓖麻油或椰子油的脂肪酸与甾醇——如胆固醇，或通常为偶数碳原子的单羟基脂肪醇形成的酯)。

其他可加入固体棒剂的物质是填料，它们的作用是帮助把组合物涂敷于唇上。不溶性无机物包括滑石、碳酸钙、氧化锌和二氧化钛、微粒化的镁或铝的硅酸盐均可用作填料。其他填料包括防水剂，如硅油，它可提高制剂对唇部的粘附性。保存剂，特别是抗氧化剂，例如：丁羟茴醚(BHA)和丁羟甲苯(BHT)，五倍子酸的丙基、辛基和十二烷基酯，生育酚，抗坏血酸棕榈酸酯，对羟基苯甲酸的丁基、丙基和乙基酯或UV射线过滤材料，例如 Parsol^R (4-叔丁基-4'-甲氧基-二苯甲酰基甲烷)或对甲氧基肉桂酸的衍生物，例如也可使用被称作 Parsol-ultra^R、Parsol-MCX^R的其与 C₂-C₆ 醇形成的酯。

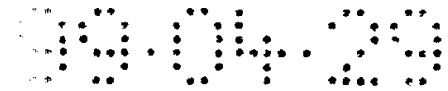
本发明固体或液体棒剂还可任选地包括常量的在含药唇膏领域通常用的调味剂或其他添加剂和/或对美容有帮助的着色剂或掩盖剂。

在本发明中，各成份的含量是相对于组合物各成份总量通过重量百分比来表示的，它既包括药剂活性成份(无环鸟苷，或者它的酯或盐以及下文所说明的可任选包括的其他活性成份)以及辅药成份，例如：赋形剂、溶剂、添加剂等。

相对于各成份总重量，本发明固体棒剂例如可含有以下量的赋形剂，除蜡外的至少一种脂肪性物质含量为 20wt%—90wt%，更优选含有 30—80wt%；至少一种蜡的含量为 1%—40wt%，更优选含量为 5%—30%；如果有至少一种石蜡物质的话，那么至少一种石蜡物质的含量为 5wt%—35wt%，更优选含量为 10wt%—30wt%；如果含有添加剂，它的含量取决于它的类型，其重量百分比含量例如可以是 0.1wt%—10wt%。

根据本发明的一个特定实施方案，本发明固体棒剂以重量计包含大约 60%—70%的至少一种除蜡以外的脂肪性物质，例如：蓖麻油(或氢化蓖麻油)和以重量计大约 10—30%的至少一种蜡。

根据本发明的优选固体棒剂以重量计包括大约 5%—20%的蜡以及



以重量计大约 30%—80%的至少一种除蜡外的脂肪性物质，例如：甘油三酯中的 Miglyol[®](中链甘油三酯，特别是具有 8—10 个碳原子的甘油三酯)，例如：50%—80%的这种甘油三酯同 10%—20%氢化蓖麻油结合使用。

根据本发明的另一个特定实施方案，本发明固体棒剂以重量计包含大约 30%—80%的至少一种除蜡外的脂肪性物质，例如蓖麻油(或氢化蓖麻油)，以重量计大约 5%—30%的至少一种蜡以及以重量计大约 10%—30%的一种石蜡物质。

根据本发明更特定的实施方案，固体棒剂以重量计包括大约 30%—60%的一种油，优选是蓖麻油(或氢化蓖麻油)以及可任选地含有 5%—45%的除蜡外的其它脂肪性物质，例如可选自羊毛脂、脂肪醇、半合成甘油酯(如单酸甘油酯)和脂肪酯(在本实施方案中重量百分率仍是相对于各成份总重量)。

本发明固体棒剂组合物还可任选地包括相对于各成份总重量其含量例如大约为 5%—10%的填料，和/或相对于各成份总重量其含量例如大约为 0.1%—10%的抗氧化剂。

就适用于滚搽式棒剂的赋形剂而言，由于液体稠度的问题使得其赋形剂与上面所述不同。依赖于赋形剂所包含的增稠剂或溶剂的性质，赋形剂的粘性可大可小。液体赋形剂或是优选含有增稠剂的水性赋形剂，或是一种醇基赋形剂，包括至少一种可药用醇，所有这些赋形剂还可任选地包含一种或多种添加剂。

在本发明水性赋形剂中使用的增稠剂例如是亲水性物质，或是水溶性的或是水胀性的，例如：树胶，藻酸盐、丙烯酸聚合物，例如羧基聚亚甲基(Carboxypolymethylene)(Carbomer[®]，即：高分子量聚合物，或与烯丙基蔗糖或季戊四醇(pentaerythrol)的烯丙基醚交联的丙烯酸)，丙烯酸共聚物、纤维素衍生物，如纤维素醚(如羟乙基或羟丙基纤维素、羧甲基纤维素钠)和聚乙烯醇，还可任选地含有一种或多种添加剂，例如：成形剂，如柠檬酸三乙酯或二辛基乙酸酯(dioctylacetate)，非离子表面活性剂或者具有例如 2—6 个碳原子

的与水可互溶的多羟基醇。

本发明水性赋形剂例如可包含至少一种增稠剂，例如：脂肪酸的甘油酯或者亲水性增稠剂以及表面活性剂和/或一种可与水互溶的共溶剂，例如选自多羟基醇如具有 2—6 个碳原子的多羟基醇(例如：1, 2-亚乙基二醇和丙二醇)，二甘醇一乙醚及其混合物。

本发明水性组合物一般不含选自脂肪物质的亲脂性组份如蜡和羊毛酯等，并且也不含基于烃的疏水性物质，如石蜡。最好它们也不含二甲亚砷和/或甘油缩甲醛(glycerol formal)。

本发明优选的水性制剂含有水(例如以重量计大约为 20—30%); 至少一种增稠剂，例如亲水性增稠剂，例如 Carbomer^R，如 Carbomer 940(例如：以重量计大约为 0.05%—1%，优选为 0.1%—0.5%); 以及优选还含有至少一种有机共溶剂，例如：二甘醇一乙醚(Transcutol^R) (例如：其含量以重量计大约为 10%—50%，优选大约为 20%—40%)。

二甘醇一乙醚优选与 C₂—C₆ 的多羟基醇结合使用，例如：丙二醇(例如：以重量计其含量大约为 10%—50%，优选为 20%—40%)。

根据本发明的一些含有增稠剂的水性组合物以重量计包含至少 50%的水和少于 30%的所述共溶剂。

根据本发明的一个具体实施方案，水性剂型含有水(例如：以重量计大约为 70%—95%); 增稠剂(例如：以重量计为 1%—10%，优选为 3%—5%)，例如：单硬脂酸甘油酯; 以及优选含有至少一种可与水互溶的共溶剂，其含量以重量计通常低于组合物总重量的 30%，通常最高到 10%，(例如以重量计 1%—10%)，例如：C₂—C₆ 的多羟基醇，如 1, 2-亚乙基二醇、丙二醇或其混合物，例如：以重量计大约为 3%—6%。

可用于滚搽式棒剂赋形剂的可药用醇优选为 C₂—C₁₀ 的醇，例如：乙醇、异丙醇或苄醇及其类似物，最好在水溶液中占各组分总重量的 10%—40%，并且还可任选地包含有大约 0.1%—5%的至少一种添加剂，如调味剂和保存剂。

根据本发明的一些液体组合物(特别是水性组合物)可含有高沸点

溶剂，例如：低于 1000(例如：在 200—600 之间)的中等分子量的聚乙二醇(PEG)，例如 PEG 200, 600 以及它们的混合物或者它们的衍生物，如和脂肪酸（例如月桂酸和蓖麻油酸）形成的一元、二元酯，以及还可任选地含有其它添加剂。

装入滚搽式药棒的溶液是通过把制剂组份简单地溶于所选择的溶剂中制得。通常向所选择的溶剂中加入表面活性剂，然后将无环鸟苷或其衍生物(如它的盐或酯)，以及还可任选地结合一种或多种其它活性成份，以重量比浓度 0.5—10%，优选 2—5%加入到所形成的赋形剂中。然后将所得到的混合物倒入滚搽式药棒的贮存器中，每个药棒可容纳组合物 2—10ml。

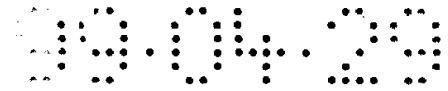
无环鸟苷可被分散、部分溶解或溶解在本发明组合物中。在分散液的情况下，它是以微粒化形式存在(平均颗粒尺寸小于 10 微米，例如 1—5 微米)，然而在溶解情况下，产品的平均颗粒尺寸可以大于 10 微米，例如 10 微米—150 微米。

根据本发明，用于唇部给工具的组合物(或者是固体组合物，或者是液体组合物)中包含无环鸟苷或者其可药用的衍生物(如它的盐或酯)，相对于组份的总重量其含量可为 0.5—10wt%，优选为 2wt%—5wt%。

本发明唇膏组合物，或是固体棒剂，或是滚搽式棒剂，一般每天要局部给药(例如)1—10 次，至少每天 5 次，病症一般持续 1—10 天。用本发明唇膏组合物，或是固体棒剂或是用滚搽式棒剂进行局部给药时，无环鸟苷的日剂量范围(例如)为 5—100mg。

制剂的制备方法是美容工业广泛使用的经典方法，例如 P. G. I. Lauffer 在 M. S. Balsam 和 E. Sagarin 编辑的《美容，科学与技术》(COSMETICS, Science and Technology)第 1 卷第二版第 365—392 页，Wiley Interscience, 1972 中所描述的方法。

用于固体唇膏的本发明组合物的制备是在搅拌下通过把活性成份(例如：无环鸟苷、或它的盐或酯以及可任选加入的另外活性成份)掺混到熔化的脂肪性赋形剂(除蜡外的脂肪性物质、蜡和可任选加入的石



蜡物质)混合物中,例如:脂肪性赋形剂在大约 50℃—90℃,通常在大约 60℃—80℃ 熔化,可选择在加入活性成份之前或之后加入一种或多种添加剂,将所得到的混合物填充唇膏模具(例如: 2—4g 的容量),然后冷却固化,通常冷却至室温(例如: 20° /25℃)

本发明另一方面是发现了当维生素 A 同局部给药的无环鸟苷联合使用后,在治疗唇疱疹感染时活性得到提高。维生素 A 以视黄醇或它的衍生物,例如:它同 C₁—C₆ 的羧酸或脂肪酸形成的酯,特别是视黄醇的乙酸酯或视黄醇的棕榈酸酯,或是视黄酸的形式存在于本发明所描述的药物组合物中,可通过显著降低损伤治愈时间来帮助损伤的愈合。

相对于组合物的总重量,以视黄醇或它的酯的形式存在的维生素 A 在使用中的浓度以重量计为 0.5—10%,优选为 1—3%。单位剂量通常以国际单位 I. U.) 来表达,其一个国际单位相当于 0.3 μg 视黄醇。优选的日剂量范围为 10000—50000 I. U. /die。

本发明的目的——药剂组合物中的无环鸟苷或它的衍生物也可以和其它的抗病毒试剂,如鸟嘌呤的衍生物例如:瓦西洛维(Valacyclovir)、甘西洛维、泛西洛维、喷西洛维,9-(1,3-二羟基-2-丙氧基甲基)鸟嘌呤、无环鸟苷的衍生物,如磷酸酯衍生物、磷酸三酯(phosphotriester)衍生物、缬氨酸酯衍生物等;阿糖腺苷、阿糖胞苷、膦乙酸(phosphonoacetic acid)、膦甲酸(phosphonoformic acid)、碘苷、三氟胸苷、依度尿苷,溴罗瓦维(brovavir)、氟拉西宾(flacitabine)、罗西洛维(rociclovir)等联合使用。在一些情况下,这些药物的联合使用有助于增加无环鸟苷的抗疱疹活性。

尽管所描述的剂型可用于疱疹疾病的任何局部治疗,例如:鼻粘膜的疾病,但是它们尤其适用于由唇疱疹引发的疾病的治疗和预防。

以下举出了几个实施例,仅用于更好地描述本发明的目的和展示它的优点与实用性,而不是限制本发明范围。

用于固体含药唇膏的组合物

实施例 1

100g 组合物包含:

无环鸟苷	3.00g
视黄醇棕榈酸酯	3.00g
蓖麻油	60.00g
巴西棕榈蜡	10.00g
半合成的甘油酯	9.00g
Parsol ^R	7.00g
蜂蜡	7.00g
丁羟茴醚 (BHA)	0.10g
甘草甜素铵	0.10g
香草属调味剂	0.80g

组合物的制备是通过在搅拌下把巴西棕榈蜡、半合成的甘油酯和蜂蜡溶于加热至 80℃ 的蓖麻油中。上述成份溶解后，将调味剂、无环鸟苷、Parsol^R、视黄醇棕榈酸酯和 BHA 加入到其中，并将混和物保持在 80℃，将温度仍保持在 80℃ 的混和物填充入作成模具的专门塑料容器中，使其剂量为 2.5g。冷却药棒至室温，然后取出并最后加盖。

实施例 2

在 60℃ 及搅拌下，将 5% 微粒化的无环鸟苷分散在由以下成份组成的脂肪相中形成均一的分散体系:

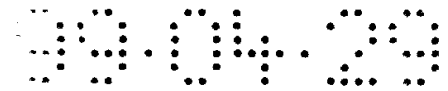
巴西棕榈蜡	10%
蜂蜡	15%
羊毛酯	5%
十六烷基醇	5%
氢化蓖麻油	60%

含有无环鸟苷的熔化物被装入用于制作药棒的 3g 圆柱体容器中。

实施例 3

熔化由具有以下组成的蜡状混合物制成的脂肪物质:

蜂蜡	30%
----	-----



矿物油	20%
肉豆蔻酸异丙酯	5%
聚乙二醇 400	5%
蓖麻油	35%

5%微粒化的无环鸟苷在搅拌下被加入到熔化物中，均一化后，混合物被装入 3.5g 唇膏用的合适容器中。

实施例 4

本制剂根据前述实施例得到，其中包含 5%无环鸟苷和：

蓖麻油	30%
矿物油	15%
蜂蜡	15%
石蜡	10%
巴西棕榈蜡	15%
硅油	10%

实施例 5

按照实施例 2 中的方法制备，活性成份无环鸟苷 (5%) 被加入到具有以下组成的赋形剂中：

甘油的单硬脂酸酯 (Tegin 515 ^R)	42%
蓖麻油	36%
矿物油	6%
石蜡	6%
巴西棕榈蜡	5%

实施例 6

本制剂根据实施例 2 的方法得到，活性成份无环鸟苷 (5%) 被加入到具有以下组成的赋形剂中：

氢化蓖麻油	12%
Miglyol ^R	65%
蜂蜡	18%

实施例 7

本制剂根据实施例 2 的方法得到，活性成份无环鸟苷 (5%) 和维生素 A (3%) 被加入到具有以下组成的赋形剂中：

氢化蓖麻油	12%
Miglyol ^R	62%
蜂蜡	17.8%
BHT	0.2%

用于滚搽式药棒的组合物

实施例 8

制备含有 3% 无环鸟苷钠在以下组成的赋形剂中的溶液：

甘油的单硬脂酸酯	4.0%
乙二醇	4.0%
丙二醇	1.5%
薰衣草精油	0.5%
水	87.0%

所得到的溶液被加入 10-ml 容量的滚搽式药棒中。

实施例 9

无环鸟苷 (5%) 被加入到具有以下重量百分比组成的赋形剂中：

Carbomer ^R 940	0.2%
Transcutol ^R	30%
(二甘醇一乙醚)	
丙二醇	40%
氢氧化钠	0.05%
加水至	100

所得到的溶液被装入 10-ml 容量的滚搽式药棒中。

实施例 10

无环鸟苷 (5%) 和维生素 A (3%) 被加入到具有以下重量百分比组成的赋形剂中：

Carbomer ^R 940	0.2%
Transcutol ^R	30%

(二甘醇一乙醚)

丙二醇	40%
氢氧化钠	0.05%
加水至	100

所得溶液被加入 10-ml 容量的滚擦式药棒中。

活性和使用方便性的评价

三种剂形为:

- A) 市售外用含 5%无环鸟苷的乳膏 (Zovirax^R) 剂型,
- B) 依照实施例 2 描述的方法制备的含 5%无环鸟苷的棒剂,
- C) 根据实施例 1 制备的含 3%无环鸟苷和 3%维生素 A 的棒剂,

以上三种剂型在一个有 30 名患有唇疱疹病人参加的临床研究中进行测试。

患有唇疱疹的病人被分成 3 组, 每组 10 人, 每组使用一种剂型 (A, B, C) 病人被要求按照他们的习惯使用所给的剂型, 并在同一时间进行问卷调查, 在这个调查中他们被要求报告从开始治疗起的 10 天内的以下情况:

- 1) 每日用药次数
- 2) 个人评估, 使用一个 1-3 的标度来衡量使用的舒适程度。
- 3) 另一个主观评估, 使用一个 1-5 的标度来衡量治疗的进度。

该研究的结果被总结在所附的两张表中:

表 1

含有无环鸟苷的不同剂型的使用频率和舒适度的评估

组	平均每日使用次数	使用的舒适程度 (标度 1-3) (*)
A(乳膏-Zovirax ^R)	4.3	1.5
B(棒剂)	6.8	2.8
C(含有维生素 A 的棒剂)	7.1	2.9

注 (*): 1=最低; 3=最高

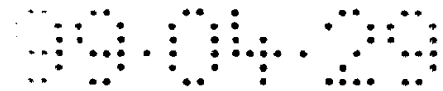


表 2

被测试组合物的有效性。

含有无环鸟苷的组合物的活性评估

组	天						
	1	2	3	4	5	7	10
A 标度(*)	1.0	1.0	1.5	2.1	3.2	3.5	4.5
B 标度(*)	1.0	1.5	2.8	3.5	4.0	4.2	4.6
C 标度(*)	1.0	1.8	3.1	4.1	4.5	4.8	5.0

注(*)：标度 1—5：1=无活性，5=完全治愈

从上面报告的两张表中总结出结果显示如下特征：

1) 棒剂比常用乳膏剂型使用起来更为方便(表 1, B 组和 C 组与 A 组比较)

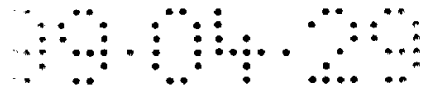
2) 发现棒剂比乳膏更有效，因为它减少了治疗时间(表 2, B 组和 C 组与 A 组比较)。

3) 当以视黄醇棕榈酸酯形式存在的维生素 A 与无环鸟苷在棒剂中联合使用时，疗效更好(表 2, C 组与 A 组和 B 组比较)。

实施例 12

下面进行的研究是用来评估根据本发明制备的唇膏剂型和滚搽式剂型的疗效和使用的方便性。剂型如下所示：

- A) 市售外用的含 5%无环鸟苷的乳膏(Zovirax[®])剂；
- B) 根据实施例 2 制备的含 5%无环鸟苷的棒剂；
- C) 同 B) 的棒剂，另外还含有 3%的维生素 A；
- D) 根据实施例 1 制备的含 3%无环鸟苷的棒剂；
- E) 同 D) 的棒剂，另外还含 3%的维生素 A；
- F) 同 E) 的棒剂，另外还含有着色剂和/或掩盖剂；
- G) 根据实施例 8 制备的含 3%无环鸟苷的滚搽式剂型；
- H) 根据实施例 8 制备的含 3%无环鸟苷和 3%维生素 A 的滚搽式剂型；



I) 同 H) 的滚搽式剂型，另外还含着色剂和/或掩盖剂。

以上剂型在一个由随机挑选出的患有唇疱疹的患者群参加的临床研究中进行了测试。

将病人分组，每组接受上述的一种剂型或不含无环鸟苷或维生素 A 的对照剂型。

F 组和 I 组 (以及对照组) 包括女性患者。

在每一组，一半的患者被要求按自己习惯 (accostumed) 使用所给剂型，并在同一时间进行问卷调查，在这个调查中他们被要求报告从开始治疗起的 10 天内的以下情况：

- 1) 每日用药次数；
- 2) 个人评估，使用一个 1—3 的标度来衡量使用的方便程度；和
- 3) 另一个主观评估，使用一个 1—5 的标度来衡量治疗的进度。

每一组的另一半患者被要求每天使用五次所述的剂型，并在同一时间进行一个问卷调查，在这个调查中他们被要求报告从开始治疗起的 10 天内的以下情况：

- 1) 各次用药的时间
- 2) 个人评估，使用一个 1—3 的标度来衡量使用的方便程度；和
- 3) 另一个主观评估，使用一个 1—5 的标度来衡量治疗的进度。

本研究还包括医师对治疗进度的评估。

本研究的结果使用了诸如 χ^2 平方检定 (Chi-square) 分析或 t-检验的统计方法来判断各组之间是否存在统计学上显著性差异。

研究结果表明：相对于外用无环鸟苷乳膏剂的治疗，本发明的剂型可以提高疗效和提高使用上的方便程度。