



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103189048 B

(45) 授权公告日 2014. 11. 26

(21) 申请号 201180050316. 6

(22) 申请日 2011. 10. 19

(30) 优先权数据

10382274. 8 2010. 10. 20 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2013. 04. 18

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2011/068242 2011. 10. 19

(87) PCT国际申请的公布数据

W02012/052472 EN 2012. 04. 26

(73) 专利权人 欧洁尔药物实验室有限公司

地址 西班牙潘普洛纳(纳瓦拉省)

(72) 发明人 卡洛斯·共扎莱兹欧洁尔

比特利兹·郭尼阿罗

菲奥娜·帕斯特尔弗南戴兹

卡耶塔娜·雅诺兹德米古尔

(74) 专利代理机构 北京英赛嘉华知识产权代理

有限责任公司 11204

代理人 王达佐 阴亮

(51) Int. Cl.

A61K 9/06 (2006. 01)

A61K 9/00 (2006. 01)

A61K 31/351 (2006. 01)

A61K 47/46 (2006. 01)

(56) 对比文件

EP 0231621 A2, 1987. 08. 12,

EP 1174133 A1, 2002. 01. 23,

US 2008299220 A1, 2008. 12. 04,

W0 2004010988 A1, 2004. 02. 05,

审查员 吴铁生

权利要求书1页 说明书12页 附图1页

(54) 发明名称

莫匹罗星的药物局部组合物

(57) 摘要

莫匹罗星或其盐的无水局部凝胶组合物, 其包含 a) 选自凡士林、中链甘油三酯、肉豆蔻酸异丙酯及其混合物的亲脂性基质; b) 选自包括聚乙烯吡咯烷酮和聚甲基丙烯酸酯的生物粘附剂; 以及 c) 选自包括乙醇、丙醇和异丙醇的溶剂; 其为稳定的并且活性成分在皮肤中的停留时间增加, 使得在细菌性皮肤感染的治疗中临床效果改善同时保持商业药品的安全特性。

1. 莫匹罗星或者其药物或兽药可接受的盐的药物或兽药无水局部凝胶组合物,其包含:

a) 亲脂性基质,其选自凡士林、中链甘油三酯、肉豆蔻酸异丙酯及其混合物,其中所包含的所述亲脂性基质的量为 15% w/w 至 36% w/w;

b) 生物粘合剂,其选自聚乙烯吡咯烷酮和聚甲基丙烯酸酯,其中所包含的所述生物粘合剂的量为 2% w/w 至 20% w/w;以及

c) 溶剂,其选自乙醇、丙醇和异丙醇,其中所包含的所述溶剂的量为 40% w/w 至 80% w/w。

2. 如权利要求 1 所述的药物或兽药组合物,其还包含至少一种选自防腐剂、抗氧化剂、缓冲剂和 pH 调节剂的另外的赋形剂。

3. 如权利要求 1 所述的药物或兽药组合物,其中所包含的所述莫匹罗星的量为 1% w/w 至 2.5% w/w。

4. 如权利要求 1 所述的药物或兽药组合物,其中所述亲脂性基质为中链甘油三酯。

5. 如权利要求 1 所述的药物或兽药组合物,其中所包含的所述生物粘合剂的量为 4% w/w 至 16% w/w。

6. 如权利要求 1 所述的药物或兽药组合物,其中所述生物粘合剂为聚乙烯吡咯烷酮。

7. 如权利要求 1 所述的药物或兽药组合物,其中所包含的所述溶剂的量为 50% w/w 至 65% w/w。

8. 如权利要求 1 所述的药物或兽药组合物,其中所述溶剂为异丙醇。

9. 如权利要求 1 所述的药物或兽药组合物,其包含

2% w/w 的莫匹罗星;

12% w/w 的聚乙烯吡咯烷酮;

21% w/w 的中链甘油三酯;以及

65% w/w 的异丙醇。

10. 如权利要求 1 所述的药物或兽药组合物,其中所述亲脂性基质为中链三酸甘油酯。

11. 如权利要求 1 所述的药物或兽药组合物,其中所包含的所述生物粘合剂的量为 4% w/w 至 16% w/w 粘合剂。

12. 如权利要求 11 所述的药物或兽药组合物,其中所述生物粘合剂为聚乙烯吡咯烷酮。

13. 如权利要求 5 所述的药物或兽药组合物,其中所包含的所述溶剂的量为 50% w/w 至 65% w/w。

14. 如权利要求 13 所述的药物或兽药组合物,其中所述溶剂为异丙醇。

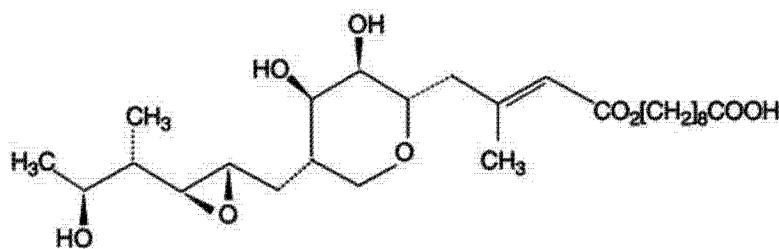
莫匹罗星的药物局部组合物

[0001] 本发明涉及药学领域。更具体地,本发明涉及新药物组合物的开发。

背景技术

[0002] 莫匹罗星或假单孢菌酸 A 也称为其化学名称 9-[(E)-4-[(2S, 3R, 4R, 5S)-3, 4-二羟基-5-[[[(2S, 3S)-3-[(2S, 3S)-3-羟基丁烷-2-基]环氧乙烷-2-基]甲基]氧六环-2-基]-3-甲基丁-2-烯酰基]氧基壬酸和 CAS 号 12650-69-0。其化学结构为：

[0003]



[0004] 莫匹罗星是由荧光假单胞菌的发酵制备的抗生素制剂。莫匹罗星通过可逆地和特异性结合细菌异亮氨酰基转移 -RNA 合成酶来抑制细菌蛋白合成而对多种革兰氏阳性菌和一些革兰氏阴性菌有活性。

[0005] 目前,莫匹罗星以软膏剂、乳膏剂且商标名为百多邦的鼻软膏剂的药物形式由Smithkline Beecham(史克必成)销售。百多邦在欧盟(EU)和美利坚合众国被批准作为局部抗生素。在欧盟中,莫匹罗星由于生物体对其敏感而被指示用于治疗急性原发性细菌性皮肤感染,例如,脓疱病和毛囊炎以及继发性细菌性皮肤感染,例如,皮炎。

[0006] 使用亲水性软膏基质配制用于在皮肤上使用的百多邦的两种局部组合物,即百多邦软膏剂和百多邦乳膏剂。使用由聚乙二醇的混合物组成的水溶性软膏基质配制百多邦软膏剂并且使用除水(water-removable)油包水型乳膏剂基质配制百多邦乳膏剂。

[0007] 莫匹罗星及其商业用盐,例如,莫匹罗星钙主要为疏水性的并且基于亲水性基质或水性介质的莫匹罗星组合物通常倾向于不稳定。

[0008] 还已经使用亲脂性基质配制莫匹罗星。不幸地，它们并不总适于溶解莫匹罗星。通常，与悬浮液相比更期望溶解活性成分以增加局部组合物的临床效果。溶解提高活性成分从组合物扩散至治疗部位。EP251434A2 公开了莫匹罗星及其钙盐的局部亲脂性软膏剂和水性乳膏剂。如在实施例中报道的，提供的亲脂性软膏剂不能溶解组合物中大于 1% 的活性成分。

[0009] 本领域还公开了莫匹罗星的其它组合物旨在提高莫匹罗星在组合物中的稳定性。例如, EP1174133A1 公开了基于使用疏水相的局部组合物, 特别是包含无定形莫匹罗星钙、疏水相和己二醇作为溶剂的组合物。

[0010] 尽管广泛使用包含活性成分的局部乳膏剂和软膏剂,但当需要组合物在治疗部位长时间停留时它们的效用降低。局部治疗的临床效果减弱,这是因为组合物由于蒸发、湿度和腐蚀而容易从应用部位去除,导致每日需要在治疗部位中不断增加组合物的应用,因此

难以满足患者的治疗依从性。

[0011] 已经开发在治疗部位长时间保留的生物粘合剂和成膜组合物以提高局部组合物的临床效果和患者依从性。例如，W0199823291A1 公开了包含递送速率调整聚合物的一般成膜药物组合物。

[0012] W0200410988A1 公开了莫匹罗星与作为速率调整疏水性聚合物的乙基纤维素的水性组合物。尽管该公开没有记载关于所其公开的莫匹罗星组合物的效果，但针对维甲酸组合物提供的皮肤渗透结果显示活性成分通过表皮的明显递送，因此，使活性成分可全身利用。这是不利的，因为局部药物渗透通过皮肤能改变药物或兽药产品的安全特性，即当评价销售的药物或兽药产品的新组合物之间的生物等效性时的关键特征。

[0013] 因此，如从上述披露的技术的陈述引出的，期望通过某些的研究来解决改进具有改善的临床效果的莫匹罗星的稳定的局部药物或兽药组合物，同时保持合适的安全特性用于使用莫匹罗星的商业组合物评价生物等效性的问题。

[0014] 发明概述

[0015] 本发明者发现，莫匹罗星或其药物或兽药可接受的盐的药物或兽药无水局部凝胶组合物包含选自凡士林、中链甘油三酯、肉豆蔻酸异丙酯及其混合物的亲脂性基质；选自聚乙烯吡咯烷酮和聚甲基丙烯酸酯的生物粘合剂；以及选自乙醇、丙醇和异丙醇的溶剂，其为稳定的并显示活性成分在皮肤中的停留时间增加，导致对皮肤感染的临床效果改善的同时保持合适的皮肤耐受性。莫匹罗星增加的停留时间使得保持临床效果的应用次数减少，因此提高使用莫匹罗星治疗局部感染的成本 / 效果比。

[0016] 此外，本发明的药物或兽药组合物还符合关于安全和递送特性的生物等效性要求。通过本发明组合物显示的莫匹罗星的渗透特性与莫匹罗星的商业组合物百多邦相似。

[0017] 本发明的药物或兽药组合物还符合局部组合物的粘度、物理和化学稳定性以及制剂要求。此外，与已知组合物不同，本发明的组合物为透明和无色的，使患者容易接受产品 and 治疗。

[0018] 此外，本发明的药物或兽药组合物显示合适的稳定性以及莫匹罗星的溶解用于符合销售要求和生物粘合剂凝胶的使用。

[0019] 尽管本发明各个药物或兽药组合物的上述优点是本领域的主要发展，但它们的组合提供适于治疗局部感染的更有效的药物组合物，这是由于活性成分在皮肤中的停留时间增加同时对商业产品评价生物等效性并符合局部组合物的粘度、物理和化学稳定性以及制剂要求。

[0020] 因此，作为本发明的一个方面，本发明提供了莫匹罗星或其药物或兽药可接受的盐的药物或兽药无水局部凝胶组合物，其包含选自凡士林、中链甘油三酯、肉豆蔻酸异丙酯及其混合物的亲脂性基质；选自聚乙烯吡咯烷酮和聚甲基丙烯酸酯的生物粘合剂；以及选自乙醇、丙醇和异丙醇的溶剂。

[0021] 附图简述

[0022] 图 1 显示在实施例 12 中小鼠肩上使用的感染模式用于本发明组合物的临床效果的体内检验。

[0023] 发明详述

[0024] 在本发明中，除非明确规定，所有百分比都以基于局部药物组合物的总重量的重

量基础形式给出。

[0025] 术语“亲脂性基质”在本发明中称为对诸如油的非极性液体和半固体具有强亲和力的局部组合物基质。

[0026] 在特别的实施方案中,组合物为药物组合物。

[0027] 用于本发明组合物的合适的亲脂性基质为凡士林、中链甘油三酯、肉豆蔻酸异丙酯或它们的混合物。

[0028] 具有 CAS 号 73398-61-5 的中链甘油三酯是公知化合物(参照,“Pharmaceutical Excipients(药物赋形剂)”,中链甘油三酯专题,Rowe RC, Sheskey PJ 和 Owen SC 编, Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association(药物出版社和美国药剂师协会),电子版,2006 版),将其定义为从 Cocos nucifera L. 的胚乳的坚硬、干燥部分或从 Elaeis guineensis Jacq. 的干燥胚乳中提取的固定油。它们包含主要为辛酸和癸酸的饱和脂肪酸的甘油三酯的混合物,并且包含不少于 95% 的饱和脂肪酸。中链甘油三酯已经用于局部药物制剂作为软膏剂、乳膏剂和液体乳剂的组分。

[0029] 在本发明特别的实施方案中,亲脂性基质选自凡士林、中链甘油三酯和它们的混合物。

[0030] 在本发明其它特别的实施方案中,亲脂性基质选自凡士林、中链甘油三酯或肉豆蔻酸异丙酯。更特别地,亲脂性基质能选自凡士林和中链甘油三酯。

[0031] 在本发明第一方面的优选实施方案中,本发明组合物的亲脂性基质为中链甘油三酯。

[0032] 在本发明优选的实施方案中,在本发明药物组合物中所包含的亲脂性基质的量为 15%w/w 至 50%w/w,更优选 18%w/w 至 36%w/w。

[0033] 在本发明中,术语“生物粘合剂组合物”涉及意图用于局部使用的药物组合物,其中所述组合物能粘附于生物基质并保持在该部位地方相当长的一段时间。通常,生物粘合剂组合物用于集中将药物递送集中至特定区域用于局部作用或用于在吸收部位增加接触时间。“生物粘合剂赋形剂”或“生物粘合剂”是那些给予组合物粘附于生物组织能力的天然或合成赋形剂。

[0034] 用于本发明组合物的合适的生物粘合剂药物赋形剂为聚乙烯吡咯烷酮和聚甲基丙烯酸酯,即甲基丙烯酸聚合物和共聚物。

[0035] 在本发明优选的实施方案中,生物粘合剂为聚乙烯吡咯烷酮。

[0036] 在本发明优选的实施方案中,组合物中包含的生物粘合剂的量为 2%w/w 至 20%w/w,优选为 4%w/w 至 16%w/w。

[0037] 在本发明特别的实施方案中,生物粘合剂为聚甲基丙烯酸酯并且其在组合物中存在的量为它以 5%w/w 至 10%w/w 的量存在于组合物中。优选地,甲基丙烯酸酯聚合物为 Eudragit L,一种甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯的 1:1 共聚物。

[0038] 在本发明特别的实施方案中,生物粘合剂为聚乙烯吡咯烷酮并且其在组合物中存在的量为 10%w/w 至 20%w/w。

[0039] 用于本发明组合物的溶剂为选自(C₂-C₃)醇类,即乙醇、丙醇和异丙醇的药物可接受的溶剂,其适于溶解莫匹罗星。

[0040] 在本发明优选的实施方案中,溶剂为异丙醇。

[0041] 在本发明其它优选的实施方案中,组合物中包含的溶剂的量为 40%w/w 至 80%w/w,优选为 50%w/w 至 65%w/w。

[0042] 在本发明优选的实施方案中,组合物包含 1%w/w 至 2.5%w/w,优选 2%w/w 的量的莫匹罗星。尽管莫匹罗星的剂量以莫匹罗星游离酸形式表示,但包含莫匹罗星的药物可接受的盐或水合物的组合物也在本发明的范围内并且活性成分的剂量等于莫匹罗星游离酸的剂量。

[0043] 在本发明优选的实施方案中,组合物还包含至少一种选自防腐剂、抗氧化剂、缓冲剂和 pH 调节剂的另外的赋形剂。

[0044] 用于局部药物组合物的合适的防腐剂和抗氧化剂可选自丁基化羟基茴香醚(BHA)、丁基化羟基甲苯(BHT)、没食子酸烷基酯,例如没食子酸丙基酯或没食子酸乙基酯、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丙酯、对羟基苯甲酸丁酯及其盐、苄醇及其混合物。此外,本发明的组合物能包含缓冲剂和 pH 调节剂,例如三乙醇胺、氨丁三醇和磷酸盐,例如,一钠盐、二钠盐和三钠盐。

[0045] 此外,本发明的药物组合物能包含选自本领域技术人员已知的那些的调味剂和着色剂以便改善产品的味道和外观。

[0046] 能通过用于配制局部凝胶的领域已知的方法制备本发明的药物组合物。作为实例,能通过在搅拌下在选择的溶剂中溶解莫匹罗星来制备本发明的药物组合物。然后,在温和搅拌下缓慢加入生物粘合剂并且最后保持搅拌并加入亲脂性基质。在静止 30 分钟至 1 小时后获得本发明的组合物。能在单独添加的步骤中加入另外的组分或在其加入至制剂混合物之前与上述赋形剂和溶剂混合在一起。

[0047] 在本发明特别的实施方案中,本发明的组合物由下列一般组合物定义:

[0048] 表 1.1

[0049]

组分	量 (w/w)
莫匹罗星	1% 至 2.5%
聚乙烯吡咯烷酮 (Kollidon90F)	10% 至 20%
中链甘油三酯	20% 至 30%
异丙醇	50% 至 70%

[0050] 表 1.2

[0051]

组分	量 (w/w)
莫匹罗星	1% 至 2.5%
聚乙烯吡咯烷酮 (Kollidon30F)	15% 至 20%
中链甘油三酯	20% 至 30%
异丙醇	50% 至 70%

[0052] 表 1.3

[0053]

组分	量 (w/w)
莫匹罗星	1% 至 2.5%
聚甲基丙烯酸酯 (Eudragit L12.5)	5% 至 10%
中链甘油三酯	20% 至 30%
异丙醇	50% 至 70%

[0054] 表 1.4

[0055]

组分	量 (w/w)
莫匹罗星	1% 至 2.5%
聚乙烯吡咯烷酮 (Kollidon90F)	10% 至 20%
液体凡士林	20% 至 30%
异丙醇	60% 至 80%

[0056] 表 1.5

[0057]

组分	量 (w/w)
莫匹罗星	1% 至 2.5%
聚乙烯吡咯烷酮 (Kollidon90F)	10% 至 20%
中链甘油三酯	20% 至 30%
乙醇	40% 至 60%

[0058] 表 1.6

[0059]

组分	量 (w/w)
莫匹罗星	1% 至 2.5%
聚乙烯吡咯烷酮 (Kollidon90F)	10% 至 20%
中链甘油三酯	15% 至 25%
异丙醇	50% 至 65%
苯醇	1% 至 5%

[0060] 在温和的搅拌下,在另外的最终步骤中加入苯醇。

[0061] 表 1.7

[0062]

组分	量 (w/w)
莫匹罗星	1% 至 2.5%
聚乙烯吡咯烷酮 (Kollidon90F)	10% 至 20%
中链甘油三酯	20% 至 40%
异丙醇	60% 至 80%
BHA/BHT (1/1)	0.4% 至 2%

[0063] 在剧烈搅拌下,在另外的最终步骤中加入 BHA/BHT 混合物。

[0064] 表 1.8

[0065]

组分	量 (w/w)
莫匹罗星	1% 至 2.5%
聚乙烯吡咯烷酮 (Kollidon90F)	10% 至 20%
中链甘油三酯	20% 至 40%
异丙醇	60% 至 80%
氨丁三醇	0.5% 至 8%

[0066] 在搅拌和恒定 pH 值下,在另外的最终步骤中加入氨丁三醇。

[0067] 在所有由上述一般配方代表的组合物中的组分的总和为 100%。

[0068] 在本发明其它优选的实施方案中,本发明莫匹罗星的无水局部凝胶组合物包含 2%w/w 的莫匹罗星、12%w/w 的聚乙烯吡咯烷酮、21%w/w 的中链甘油三酯和 65%w/w 的异丙醇。

[0069] 在说明书和权利要求中,词语“包含”及所述词语的变型不意图排除其它技术特征、添加剂、组分或步骤。在阅读说明书后,本发明另外的目标、优点和特征对于本领域技术人员而言变得明显或者可通过实施本发明获悉。通过说明提供下列实施例和附图,并且它

们不意图成为本发明的限制。此外,本发明包括本文描述的特定的和优选的实施方案的所有可能的组合。

实施例

[0070] 实施例 1:莫匹罗星的生物粘合剂局部凝胶

[0071]

组分	% (w/w)	重量 (g)
莫匹罗星	2	2.00
Kollidon 90F (PVP)	12	12.00
中链甘油三酯	21	21.00
异丙醇	65	65.00
总计	100	100

[0072] 将 2g 的莫匹罗星在 65g 的异丙醇中搅拌直至全部溶解。然后,在低 r. p. m 下在搅拌下缓慢加入 12g 的聚乙烯吡咯烷酮 (Kollidon90F)。在持续时,维持搅拌同时加入 21g 的中链甘油三酯。在静止 30 分钟至 1 小时后,获得 100g 透明脂质体凝胶形式的产品组合物而没有聚集体。

[0073] 根据上述制备方法制备下列实施例 2 至 9。所有获得的组合物显示莫匹罗星适当的溶解。

[0074] 实施例 2

[0075]

组分	% (w/w)	重量 (g)
莫匹罗星	2	2.00
Kollidon 90F (PVP)	10	10.00
中链甘油三酯	32	32.00
异丙醇	56	56.00
总计	100	100

[0076] 实施例 3

[0077]

组分	% (w/w)	重量 (g)
莫匹罗星	2	2.00
Kollidon 90F (PVP)	12	12.00
中链甘油三酯	36	36.00
异丙醇	50	50.00
总计	100	100

[0078] 实施例 4

[0079]

组分	% (w/w)	重量 (g)
莫匹罗星	2	2.00
Kollidon 90F (PVP)	4	4.00
中链甘油三酯	32	32.00
异丙醇	62	62.00
总计	100	100

[0080] 实施例 5

[0081]

组分	% (w/w)	重量 (g)
莫匹罗星	2	2.00
Kollidon 90F (PVP)	12	12.00
中链甘油三酯	18	18.00
苺醇	3	3.00
异丙醇	65	65.00
总计	100	100

[0082] 根据对实施例 1 描述的方法获得实施例 5 的组合物, 在加入中链甘油三酯后另外加入 3g 的苺醇。

[0083] 实施例 6

[0084]

组分	% (w/w)	重量 (g)
莫匹罗星	2	2.00
Kollidon 90F (PVP)	12	12.00
中链甘油三酯	23	23.00
苺醇	3	3.00
异丙醇	60	60.00
总计	100	100

[0085] 根据实施例 5 的方法获得实施例 6 的组合物。

[0086] 实施例 7

[0087]

组分	% (w/w)	重量 (g)
莫匹罗星	2	2.00
Kollidon 90F (PVP)	16	16.00
中链甘油三酯	20	20.00
苺醇	2	2.00
异丙醇	60	60.00
总计	100	100

[0088] 根据实施例 6 的方法获得实施例 7 的组合物。

[0089] 实施例 8

[0090]

组分	% (w/w)	重量 (g)
莫匹罗星	2	2.00
Kollidon 90F (PVP)	16	16.00
中链甘油三酯	22	22.00
异丙醇	60	60.00
总计	100	100

[0091] 实施例 9

[0092]

组分	% (w/w)	重量 (g)
莫匹罗星	2	2.00
Kollidon 90F (PVP)	16	16.00
Eudragit L12.5 (聚甲基丙烯酸酯)	1	1.00

[0093]

中链甘油三酯	19	19.00
苄醇	2	2.00
异丙醇	60	60.00
总计	100	100

[0094] 根据对实施例 5 描述的方法获得实施例 9 的组合物,在莫匹罗星溶解后在搅拌下另外加入 1g 的 Eudragit L12.5。

[0095] 对比实施例 10

[0096] 配制两种亲水性组合物以测试生物粘合剂亲水性凝胶基质的可行性 (viability)。根据实施例 1 的方法但加入丙二醇代替中链甘油三酯获得两种组合物。

[0097] 对比亲水性组合物 A

[0098]

组分	% (w/w)	重量 (g)
莫匹罗星	2	2.00
Kollidon 90F (PVP)	10	10.00
丙二醇	32	32.00
异丙醇	56	56.00
总计	100	100

[0099] 对比亲水性组合物 B

[0100]

组分	% (w/w)	重量 (g)
莫匹罗星	2	2.00
Kollidon 90F (PVP)	12	12.00
丙二醇	36	36.00
异丙醇	50	50.00
总计	100	100

[0101] 以刚好是液体水凝胶形式获得组合物 A,具有非常高的空气吸收。在静止几小时

后,出现莫匹罗星的聚集体表明活性成分沉淀。

[0102] 获得具有聚集体的非常粘的水凝胶形式的组合物 B,将其均质化 15 分钟并获得均匀的凝胶。然而,在静止过夜后,由于组分沉淀组合物显示混浊和聚集体。

[0103] 实施例 11:

[0104] 莫匹罗星组合物的透皮渗透检验

[0105] 根据“用于进行皮肤吸收研究的指导文件”对于测试评价的 OECD 系列,编号 28ENV/JM/MONO(2004)2.05-3 月-2004 进行透皮渗透检验。

[0106] 与百多邦软膏剂一起检验实施例 1 和实施例 2 的组合物,所述百多邦软膏剂为商业产品并且包括它作为对比产品。

[0107] 使用直径为 1.8cm 和面积为 2.54cm² 的弗朗茨细胞。使用厚度为 0.4mm 的腹部人皮肤作为渗透膜。从重建手术获得皮肤并在使用前将其处理。通过经皮水分丢失值检查选择的皮肤完整性。在得自作为提供不同个体之间变化的集合体的代表的不同来源的皮肤膜的群体 (n=6) 中检验各个组合物。

[0108] 将 300mg 的检验组合物放置在供体室中。使用通过夹套加热器保持在 32±1° C 的水醇溶液 80:20v/v 作为接受液。在下列取样时间从受体室进行取样:2h、4h、8h 和 12h。样品体积为 0.3ml。

[0109] 每次检验使用 18 个细胞进行 4 次检验。在空白对照组合上仅在 12h 时进行使用 12 个细胞的第 5 次检验。在 -20° C 下保存样品直至对莫匹罗星进行 HPLC/UV 滴定(柱: LiChrosper® 60RP-select B (5 μm) 250mm×4mm;洗脱液:乙腈:醋酸铵 0.05M, pH6.3(27.5:72.5);流速 1ml/min)

[0110] 表 2 在 12h 时实施例 1 的渗透数据

[0111]

细胞	透过人皮肤的莫匹罗星 (%w/w)
1	0.0500
2	0.0187
3	0.0048
4	0.0000
5	0.0000
6	0.0000
中间值	0.0024

[0112] 表 3 在 12h 时百多邦的渗透数据

[0113]

细胞	透过人皮肤的莫匹罗星 (%w/w)
7	2.4442
8	0.0000
9	0.0000
10	0.0000
11	0.0000
12	0.0000
中间值	0.0000

[0114] 表 4 在 8h 和 12h 时实施例 2 的渗透数据

[0115]

细胞	透过人皮肤的莫匹罗星(% w/w)	
	8 h	12 h
13	0.0000	0.0000
14	0.0000	0.0000
15	0.1042	0.2997
16	0.0000	0.0000
17	0.0000	0.0000
18	0.0000	0.0000
中间值	0.0000	0.0000

[0116] 对于检验的组合物中莫匹罗星的总重量,提供渗透的莫匹罗星重量百分比形式的渗透数据。由于生物样品的可变性,显示中间值以提供检测的位置参数。

[0117] 通过 Kruskal-Wallis 非参数化统计试验处理获得的数据以证明来自三个检验组合物的莫匹罗星在 12h 时渗透上的差异。还进行唐恩 (Dunn's) 多次对比试验以确定哪个组合物显示所述差异。表 5 示出统计分析的结果。

[0118] 表 5

[0119]

%PERM12H Kruskal-Wallis 试验	值	
P 值	0.5648	
精确或近似 P 值?	高斯近似	
P 值总结	ns	
中间值是否显著变化? (P<0.05)	否	
小组数	3	
Kruskal-Wallis 统计	1.143	

[0120]

唐恩多次对比试验	秩和差	总结
实施例 1vs. 百多邦	2.167	ns (P>0.05)
实施例 1vs. 实施例 2	2.333	ns (P>0.05)
百多邦 vs. 实施例 2	0.1667	ns (P>0.05)

[0121] ns= 不显著

[0122] 综上所述,根据透皮渗透检验的结果,在给予本发明组合物后 12 小时透过人皮肤的莫匹罗星的量既不相关也不显示检验的组合物的差异。因此,检验的组合物显示相似的全身安全特性,其也与百多邦相似,所述百多邦为商业产品并且包含它作为对比产品。

[0123] 在 8h 时莫匹罗星在皮肤中的停留

[0124] 使用 0.1% 月桂基硫酸钠溶液洗涤用于在 8h 进行渗透检验的皮肤膜,然后将皮肤干燥并称重。为了提取莫匹罗星,在超声处理和恒定温度下将皮肤浸入在 50:50v/v 水醇溶液中 20 分钟。

[0125] 表 6 在 8h 后莫匹罗星的皮肤停留

[0126]

从人皮肤中提取的莫匹罗星 (中间值% w/w)		
实施例 1	实施例 2	百多邦
0.049	0.062	0.000

[0127] 通过 Kruskal-Wallis 非参数化统计试验处理获得的数据以证明在 8h 后来自检验的组合物的莫匹罗星在皮肤中停留的差异。还进行唐恩多次对比试验以确定哪个组合物显示所述差异。对于检验的组合物中莫匹罗星的总重量,以提取的莫匹罗星的重量百分比形式提供从人皮肤中提取的莫匹罗星的数据。表 7 示出统计分析的结果。

[0128] 表 7

[0129]

%EXTR8H Kruskal-Wallis 试验	值	
P 值	0,0027	
精确或近似 P 值	高斯近似	
P 值总结	**	
中间值是否显著变化, (P<0.05)	是	
小组数	3	

[0130]

Kruskal-Wallis 统计	11,8	
唐恩多次对比试验	秩和差	总结
实施例 1vs. 百多邦	8,333	*(P>0.05)
实施例 1vs. 实施例 2	-1,333	ns (P>0.05)
百多邦 vs. 实施例 2	-9,667	** (P<0.01)

[0131] ns :不显著

[0132] * :显著

[0133] ** :非常显著

[0134] 综上所述,根据停留检验的结果,在给予本发明组合物 8 小时后在人皮肤中剩余的莫匹罗星的量显著高于在给予百多邦软膏剂后剩余的量。

[0135] 从应用后 8 小时皮肤中药物停留的高值在每日三次应用的给药方案中是有利的,因为在 8 小时,当再次应用产品时,从第一次应用中在皮肤中剩余的药物的量较高,导致更恒定的药物停留。因此,本发明的组合物允许减少保持临床效果并提高使用莫匹罗星治疗局部感染的成本 / 效果比的应用次数。

[0136] 实施例 12 :莫匹罗星组合物的体内效果

[0137] 在 Gisby 等人,“Efficacy of a new cream formulation of mupirocin:comparison with oral and topical agents in experimental skin infections. (莫匹罗星的新乳膏制剂的功效:在实验皮肤感染中与口服和局部药剂比较)”*Antimicrob. Agents Chemother.*, 第 44 卷,第 255-260 页中,在金黄色葡萄球菌 (*S. aureus*) 感染类的小鼠模型中检验实施例 1 的组合物和百多邦的体内效果。

[0138] 在患有在抗菌敏感性试验中显示对莫匹罗星敏感的 faringeous 感染或感染伤口的人患者中分离金黄色葡萄球菌 (*S. aureus*) 菌株。在其应用于动物之前,将用作无菌支持物的缝合线浸入从分离的菌株获得的微生物的悬浮液中。用于在检验的大鼠上诱导感染的手术程序在图 1 中示出。

[0139] 在它们之间具有 1cm 的间隔的 Z1 的中间线中标记两个点。将感染的线穿过它们中的一个并从另一个出来。然后,在两个标记的点中 尽可能接近皮肤切断线并在线方向的两个方向 (sense) 上抽出线。因此,将线的两端插入在皮肤中。最后,沿着标记点之间的长度制作直切口并在需要时在中间缝合单线迹 (stich)。在 Z3 采用相同程序,为了它用作对

照而留下未感染的 Z2。

[0140] 治疗 10 只动物的两组，一组使用实施例 1 的组合物并且另一组使用百多邦。在四天期间，每日给予三次检验的组合物。在相应组合物的给药后整个伤口面积被覆盖。

[0141] 针对两种组合物，下面示出治疗后的菌落生成单位 (colony founder units) 计数：

[0142] 表 8

[0143]

金黄色葡萄球菌(Ufc)		
动物	百多邦	实施例 1
1	1.17E+03	0.00E+00
2	0.00E+00	0.00E+00
3	2.79E+03	0.00E+00
4	7.20E+02	6.30E+02
5	2.04E+05	2.70E+02
6	4.32E+06	4.14E+03
7	4.05E+06	3.60E+03
8	2.70E+02	3.24E+03
9	5.58E+03	0.00E+00
10	1.17E+04	1.09E+05
平均值	3.10	2.10

[0144] 根据结果，在使用本发明组合物治疗伤口的情况下，菌落生成单位 (colony founder units) 的计数显著降低。因此，使用本发明的生物粘合剂凝胶治疗比使用百多邦治疗显著更有效。此外，尽管本发明组合物增加的停留时间和临床效果，但动物对使用实施例 1 的组合物的治疗显示非常好的耐受性。

[0145] 本申请中引用的参考文献

[0146] “Guidance document for the conduct of Skin absorption studies(用于进行皮肤吸收研究的指导文件)”对于测试评价的 OECD 系列，编号 28ENV/JM/MONO(2004) 2. 05-3 月 -2004

[0147] “Guidance for industry,nonsterile semisolid dosage forms(工业指南,有菌半固体剂型)” SUPAC1997 年 5 月

[0148] Gisby 等人,“Efficacy of a new cream formulation of mupirocin:comparison with oral and topical agents in experimental skin infections.(莫匹罗星的新乳膏制剂的功效:在实验皮肤感染中与口服和局部药剂的比较)” Antimicrob. Agents Chemother., 第 44 卷,第 255-260 页。

[0149] “Pharmaceutical Excipients(药物赋形剂)”, 中链甘油三酯专题论文, Rowe RC, Sheskey PJ 和 Owen SC 编, Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association(药物出版社和美国药剂师协会), 电子版, 2006 版

[0150] EP0251434A2

[0151] EP1174133A1

[0152] W0199823291A1

[0153] W0200410988A1

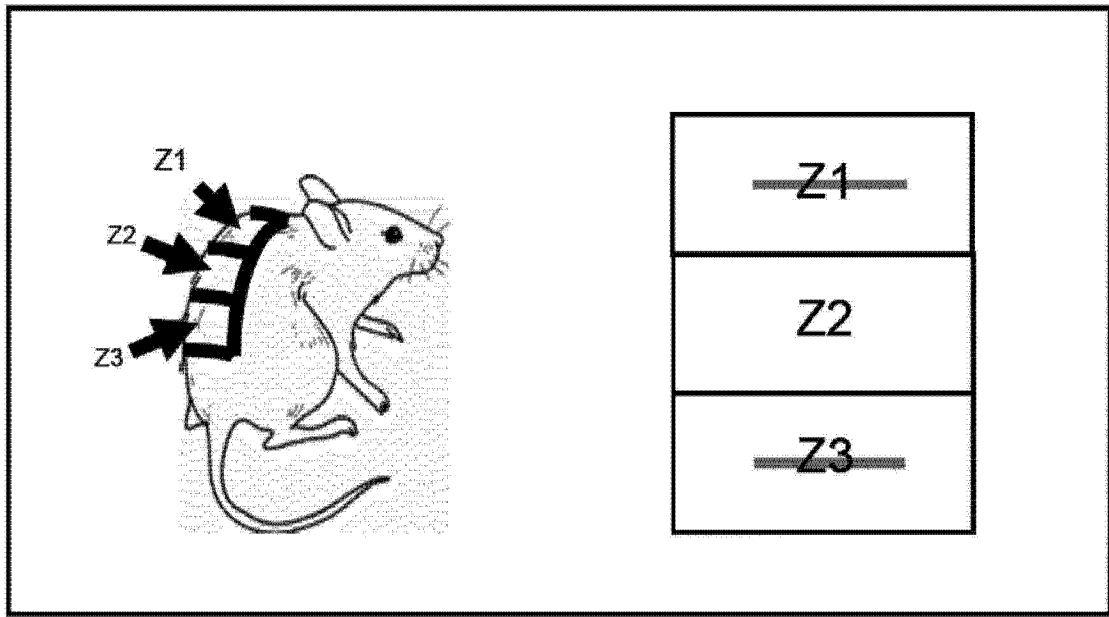


图 1