

203552

|      |                        |
|------|------------------------|
| 申請日期 | 81. 6. 19              |
| 案 號  | 8110 4805              |
| 類 別  | ABIK 31/35 31/71, 9/08 |

A4  
C4

(以上各欄由本局填註)

發明  
新 型 專 利 說 明 書

|             |               |                                                                                                                              |
|-------------|---------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 一、發明<br>名稱  | 中 文           | 治療粉刺之氯林可霉素和過氧化苯甲醯的組成物                                                                                                        |
|             | 英 文           | COMPOSITIONS OF CLINDAMYCIN AND BENZOYL PEROXIDE FOR ACNE TREATMENT                                                          |
| 二、發明人<br>創作 | 姓 名           | (1) 洛伊德 J. 巴洛迪<br>(2) 果頓 J. 道<br>(3) 戴布拉 A. 道<br>(4) 勞伯特. 賴斯若                                                                |
|             | 籍 貫<br>(國籍)   | 美 國                                                                                                                          |
|             | 住、居所          | (1) 美國新澤西州. 史卡屈布藍斯市. 茵維尼斯大道 1940 號<br>(2) 美國加州. 聖塔羅沙市. 藍塢德路 3868 號<br>(3) 美國加州. 聖瑞菲爾市. 却爾達場 62 號<br>(4) 美國加州. 納維圖市. 杜西爾場 6 號 |
| 三、申請人       | 姓 名<br>(名稱)   | (1) 洛伊德 J. 巴洛迪<br>(2) 果頓 J. 道                                                                                                |
|             | 籍 貫<br>(國籍)   | 美 國                                                                                                                          |
|             | 住、居所<br>(事務所) | (1) 美國新澤西州. 史卡屈布藍斯市. 茵維尼斯大道 1940 號<br>(2) 美國加州. 聖塔羅沙市. 藍塢德路 3868 號                                                           |
|             | 代表人<br>姓 名    |                                                                                                                              |

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

## 五、發明說明 ( )

本發明係概括地有關治療粉刺之組成物及調製該組成物的方法。更特別地，本發明係有關包含過氧化苯甲醯和氯林可霉素的組成物，以經由局部給藥而治療粉刺者。

粉刺是一種普遍的皮膚病，其特徵為黑頭，白頭，丘疹 (papules)，膿疱 (pustules)，囊腫 (cyst)，和各種大小不一的小節塊和疤等，於該病的發病狀態中，會被細菌，如痤瘡初油酸菌 (propionibacterium acnes) 等所污染。這種病會影響皮脂腺最活性的皮膚部位，且在皮脂腺囊 (sebaceous follicles) 中即可能發生細菌感染。

有多種治療粉刺的方法已被開發出來，包括系統的和局部的抗生素給藥，有機過氧化物，特別是過氧化苯甲醯之局部施藥，及其他等。對本發明特別有用的為抗生素組成物及其他活性成份，如過氧化苯甲醯等之局部施藥。

治療粉刺用的一種特別有效局部組成物為載於美國專利第 4,497,794 號之紅霉素 (erythromycin)，一種局部抗生素，和過氧化苯甲醯之組合。如該 '794 專利所述一般製備成之組成物係 Dermik Laboratories, Inc., Collegeville, Pennsylvania 以商標名 Benzamycin<sup>®</sup> 販售者。Benzamycin<sup>®</sup> 廣被用以治療粉刺且在某些病例中被公認為比單用紅霉素或單用過氧化苯甲醯來治療者更為有效。

不過，紅霉素和過氧化苯甲醯組合產物的使用具有某

## 五、發明說明( )

些缺點。紅霉素和過氧化苯甲醯的組合呈不安定且儲存時需要冷藏。這種冷藏該產品的需求不僅對於患者不方便（例如，旅行時即不容易連續地冷藏該產品，而且將冰冷藥品塗抹於臉上常令人不舒適因而減低患者的順應性。將產品保存於冷藏器內之需求會因該產品被“藏起來”而減低患者的順用性。

這種 Benzamycin 產品會受制於特別的調配問題，為了製備該產品，藥劑師必須將紅霉素溶解於取自藥房備料的酒精中。可用到的各種特別酒精之變異情形可能導致所配產品的變異性。此外，由於紅霉素在酒精中的溶解不定會導致該藥物部份溶解或未溶解結塊，因而可能促成藥劑師調配不正確。其結果為調配所得產品的有效劑量可能變化，而且有些患者抱怨說該產品有時候在塗抹於皮膚時會感到有砂的感覺。

基於這些理由，有需要提出治療粉刺用的改良組成物及調配該組成物的方法。特別是，有需要提出改良產品，其係組合著抗生素化合物活性和過氧化苯甲醯活性者，且沒有或具有較少的上文所述紅霉素／過氧化苯甲醯組合之缺點。這種組成物對於粉刺的治療必須有效，較適當者，至少與紅霉素／過氧化苯甲醯組成物的使用有一樣的效用，且更適當者，比紅霉素／過氧化苯甲醯組成物更為有效。該組成物也必須克服與紅霉素／過氧化苯甲醯組成物相關聯的安定性和調製等問題。亦即，該改良組成物必須容

## 五、發明說明(3)

易調配，調配後必須具有勻和的稠密度，必須足夠安定，且即使沒有冷藏也必須有足夠長的儲存時限。

美國專利第4,497,794號，如上文所提過者，揭示治療粉刺用的紅霉素和過氧化苯甲醯組成物。揭示出將紅霉素和過氧化苯甲醯組合以供治療粉刺和其他目的所用之其他專利包括美國專利第4,411,893號美國專利第4,692,329號和英國專利第1,594,314號等。將紅霉素與其他有機過氧化物組合以治療粉刺者係載於英國專利第2088717號。含有過氧化苯甲醯以治療粉刺之其他配方載於美國專利第3,535,422號；第4,056,611號；第4,318,907號；第4,923,900號；4,387,107號及第4,228,163號等之中。用以治療粉刺的其他過氧化物配方述於美國專利第4,607,101號之中。氯林可霉素和其他林可霉素(lincomycin)等抗生素對於粉刺治療的用途係載於美國專利第3,969,516號中。Hirschmann(1988) Arch. Dermatol 124:1691-1700和Fulton, Jr., et al.(1974) Arch. Dermatol. 110:83-86等說明過抗生素對於粉刺治療的局部用法。

本發明提出新穎的粉刺治療組成物，包含著氯林可霉素，係一種對付痤瘡初油酸菌有效的抗生素，和過氧化苯甲醯，係更具廣效抗菌活性的一種角質層分解劑與脫皮劑。這兩種藥劑是在醫藥接受性流體載劑，通常為凝膠中，組合成，業經發現可提供有效的局部方式之粉刺治療。過氧化苯甲醯在載劑中的濃度為1%重量到20%重量而氯

## 五、發明說明 (4)

林可霉素的濃度為 0.2 % 重量到 4 % 重量。將該組成物保持於 7 以下之 pH 值，即可大大地克服過氧化苯甲醯氧化和劣解氯林可霉素之傾向且使該產品在室溫保存時維持長期，典型者，幾個月或更長期之安定。此外，本發明組成物業經發現即使在室溫保存長期之後也仍然維持實質地無氣味。由於氯林可霉素溶液於長期保存時常常會產生強型令人不快的氣味，所以，這種現象是令人訝異的。對於要塗佈在患者臉上的局部方劑而言，有這種氣味是不會令人接受的。

於本發明的一特殊部份中，該局部組成物係經由將過氧化苯甲醯水凝膠懸浮液與氯林可霉素酯或鹽的水溶液組合或混合而製備成。於組合之前，該兩種成份要分別保持在經選擇可增進該成份本身安定性的個別 pH 值下。各成份的個別 pH 值要更選擇得使其組合後，最後混合產物的 pH 值會產生低於 7 之值以提供如上所述者，在正常使用期間內的室溫安定性。更特別者，氯林可霉素水溶液的 pH 值要調整到 3.5 至 7 之 pH 範圍內，在此範圍內，即可長期且安定保留在溶液內。過氧化苯甲醯水懸浮液係保存在 3.5 - 7 的 pH 值下，典型者係與在保存 pH 值下具有相當低黏度的膠凝劑 (gelling agent) 一起者。經由將預選擇量的兩種成份組合後，組合物的 pH 值即會低於 7 且組合物於室溫混合後可保持安定達數個月之久。

經由將兩種分開保存的成份予以組合以製備局部組成

## 五、發明說明 (5)

物具有許多優點。雖然該局部組合物本身在室溫下只可安定數個月之期間，不過個別成份則可安定遠較為長的期間，典型者，至少兩年或更長者。因此，可將各成份分別預先包裝好，就可在分銷後有一段可接受的存放期。本發明的個別成份易於在使用前調配。過氧化苯甲醯係以安定懸浮液形式存在而氯林可霉素係以安定溶液形式存在著，兩者的組合僅需單純的混合即可，不需要包含溶解任何乾成份。此外，也不需要組合取自藥房備料溶液的任何其他成份，例如酒精，因而減少產品的變異性。而且，經由正確地選擇膠凝劑，可使過氧化苯甲醯懸浮液的初始黏度（於懸浮液 pH 下）相當地低，而使最後產品的黏度（於該產品 pH 下）成為相當地高以提供所欲凝膠稠密度。因此，本發明成份易於為藥劑師所組合而得到具有令患者樂於使用的稠密度和組織之凝膠產品。

本發明更提出一種配套藥組 (kit)，用以從個別成份製備局部組成物。該配套藥組包含著裝過氧化苯甲醯懸浮液的第一容器和裝氯林可霉素鹽或酯水溶液的第二容器。此外，該配套藥組另含說明書以指示將過氧化苯甲醯懸浮液組合氯林可霉素溶液成為局部組成物。適意地，該配套藥組可包含一支可棄置之混合調刀以供調配藥劑師方便使用。

本發明另包含治療粉刺的方法，係將本發明局部組成物塗抹到患者皮膚受染部位而成。

## 五、發明說明 (b)

## 繪圖之簡略說明

圖 1 所示為本發明的配套藥組。

圖 2 所示為本發明實驗方劑在各成份混合後且在 40℃ 加速老化一個月後，所含氯林可霉素的損失情形。

本發明治療粉刺用的局部組成物係將氯林可霉素和過氧化苯甲醯兩者皆包含在流體載劑或溶媒中而成者，其係經過調配以增進該組成物的安定性，效率和令人喜愛的接受性等。該氯林可霉素成份係藥用級鹽或酯，通常為氯林可霉素磷酸酯。氯林可霉素磷酸酯（酯）因具有較廣的膠凝劑相容性且有較長久的局部使用歷史，所以比氯林可霉素氫氯化物（鹽）較為適當。適當的氯林可霉素及等效林可霉素化合物等的製備載於美國專利第 3,969,516 號中，該專利之揭示因而列為本發明之參考。藥用級氯林可霉素可得自市面上之供應商，如 Gemzyme Corporation, One Kendall Square, Cambridge, Massachusetts 02139。

該過氧化苯甲醯亦係藥用級者，可為漿狀形式或為細粉形式，典型者具有 35  $\mu$ m 或更低的平均粒徑，或為含水粒狀物形式，其粒徑在本發明處理過程中即會減低。適當過氧化苯甲醯成份的製備已在醫學和專利文獻中充分說明過。可參考，例如美國專利第 3,535,422；4,056,611；4,387,107；及 4,923,900 等號，這些專利的揭示皆列為本發明之參考。適當的過氧化苯甲醯原料可取自市面上之供

## 五、發明說明 (7)

應商，例如 Norac Company, Azusa, California。

氮林可霉素和過氧化苯甲醯兩成份係組合在適當的流體溶媒或載劑中者，典型者為含水系載劑，且較適當者，只組合著水系膠凝劑，例如，天然的，陰離子類和陽離子類等聚合物，及其混合物等。範例聚合物包括羧乙烯基聚合物 (carboxy vinyl polymer)，較適當者為羧基聚乙烯 (carboxypolyethylene) (CAS 登錄號碼 9007-209)，市面上可得自 B.F. Goodrich Chemical Company, Cleveland Ohio 44138，商標名為 Carbopol。最適當的膠凝膠為 Carbopol。其他適當膠凝劑包括纖維素質聚合物，如阿膠 (gum arabic)，黃耆膠 (gum tragacanth)，刺槐白膠 (rocut bean gum)，瓜爾膠 (guar gum)，黃茵膠 (xanthan gum)，纖維素 (衍生物)，羥丙基纖維素，和羥丙基甲基纖維素等。

如下文更詳細討論者，該膠凝劑通常先與過氧化苯甲醯水懸浮液組合而形成兩成份配套藥組的第一成份供調配成局部組成物。該膠凝劑理想上要選擇得使其在第一成份 pH 值下具有減底的黏度而在兩成份組合所得最後產品階段下具有增高的黏度。

可適意地加到本發明局部組成物的其他成份包括溼潤劑 (humectants)，如丙二醇；溶劑，如酒精；及抗微生物防腐劑，如 methylparaben 和 propylparaben 等。該局部組成物也可含有有機或無機鹼，例如，氫氧化鉀，係用以

## 五、發明說明 (8)

調整初成份和最後產物的 pH 值者，如下文所更詳細說明者。

表 1 列出本發明局部組成物之範例配方而表 2 列出較佳配方。

表 1

| 成 份     | 重 量 百 分 比 <sup>1</sup> |              |
|---------|------------------------|--------------|
|         | 廣 範 圍                  | 較 適 範 圍      |
| 氯林可霉素   | 0.2%至 4%               | 1%至 2%       |
| 過氧化苯甲醯  | 1%至 20%                | 2.5%至 10%    |
| 膠凝劑     | 0.1%至 5%               | 0.5%至 10%    |
| 溼潤劑     | 0%至 30%                | 5%至 15%      |
| 抗微生物防腐劑 | 0%至 2%                 | 0.1%至 0.5%   |
| 溶劑      | 0%至 50%                | 0%至 20%      |
| 緩衝劑，酸或鹼 | pH4至 < pH7             | pH4.5至 pH5.5 |

1. 以在純水或其他適當流體載劑中的總重量計

表 2

成 份 重 量 百 分 比 <sup>1</sup>

五、發明說明 (9)

|               |         |
|---------------|---------|
| 氯材可霉素         | 1 . 0   |
| 過氧化苯甲醯        | 5 . 0   |
| 羧基乙烯基聚合物      | 1 . 2 5 |
| 丙二醇           | 1 0 . 0 |
| Methylparaben | 0 . 2   |
| Propylparaben | 0 . 0 5 |
| pH            | 5 . 0   |

1 . 以純水中的總重量計

本發明兩成份配套藥組包含氯材可霉素水溶液，其濃度範圍為 2 % 到 1 5 % 重量，較適當者為 8 % 到 1 2 % 重量。重要的是該溶液的 pH 值要保持在 3 . 5 到 7 的範圍內，較適當者 6 到 6 . 5 的範圍內，以抑制氯林可霉素從溶液沈澱出來，特別是當溶液保存期間接觸到低冷溫度時。氯林可霉素磷酸酯水溶液的 pH 值通常約為 3 . 5 到 7 的範圍內，較適當者者在 6 到 6 . 5 的範圍內，以抑制氯林可霉素從溶液沈澱出來，特別是當溶液保存期間接觸到低冷溫度時。氯林可霉素磷酸酯水溶液的 pH 值可以經由添加醫藥可接受的緩衝劑或鹼，例如氫氧化鉀而增高到所欲範圍內。

本發明兩成份配套藥組的過氧化苯甲醯成份包含著過氧化苯甲醯的水懸浮液（穩定分散液），其濃度範圍為 1

## 五、發明說明 (10)

% 到 20 % 重量，較適當者，為 5 % 到 10 % 重量。當該組合後的局部組成物中含有膠凝劑時該過氧化苯甲醯成份也含有膠凝劑。經由恰當地選擇膠凝劑的本質與該氧化苯甲醯成份的 pH 值，該過氧化苯甲醯成份本身即可保持在相當低的黏度而最後局部組成物（具不同 pH 值者）則具有相對較高的黏度。以這種方式，可以做到將兩成份混合形成該局部組成物（亦即，過氧化苯甲醯成份的黏度愈低會使其與氯林可霉素成份的組合和混合愈為容易）而同時使得該最後局部組成物仍具有所欲之較高黏度，凝膠稠密性。

較適當者，該過氧化苯甲醯的黏度係低於約  $9 \times 10^4$  c p 者，通常是在  $5 \times 10^4$  c p 到  $9 \times 10^4$  c p 之範圍內，更適當者，在  $6.5 \times 10^4$  c p 到  $8.5 \times 10^4$  c p 範圍內，而最後局部組成物的黏度係在  $7 \times 10^4$  c p 到  $12 \times 10^4$  c p 範圍內，更適當者，在  $8 \times 10^4$  c p 到  $10 \times 10^4$  c p 範圍內。這些黏度可以經由使用如上所述之聚合物膠凝劑，及 pH 值範圍在 3.5 到 7.0 較適當者 4.0 到 5.0 內之過氧化苯甲醯成份而達到。該 pH 值可以經由添加醫藥可接受的緩衝劑或鹼，例如氫氧化鉀，來調整。當過氧化苯甲醯成份與氯林可霉素成份組合時，所得組合產物即具有增高的 pH 值而導致黏度提高到上述範圍內。

表列出較適 Carbopol 膠凝劑中黏度隨 pH 值變化的

## 五、發明說明 (11)

情形：

表 3

p H 值對 0.5 重量 % Carbopol 940 溶液黏度之影響

| p H | c p    |
|-----|--------|
| 4.0 | 23,500 |
| 4.5 | 38,500 |
| 5.0 | 48,500 |
| 6.0 | 56,800 |
| 6.5 | 57,800 |
| 7.0 | 57,900 |

因此，可以看出，將最終（組合）產物的 p H 值相對於含膠凝劑的過氧化苯甲醯成份初漿 p H 值而增高即可使其黏度達到有利地增高。

其餘成份，例如，抗微生物劑，溶劑，溼潤劑，及其他等，可加在氯林可霉素成份或過氧化苯甲醯成份之任一者中，或加在兩者之中。這些種成份在個別配套藥組成份中的濃度係可使其在局部組成物中達到所欲最終濃度，如上面表 1 所列者。

該氯林可霉素成份和過氧化苯甲醯成份可分開保存在

## 五、發明說明 (ノ&gt;)

密封容器內，及其他等，兩個容器通常包裝在一起成為配套形式，且通常內含說明書以指示如何混合成最後產物，且適意地另含一支混合調刀。以這種方式，即可使配套藥組在會使用到之遠處，典型者，藥房，醫院，醫師辦公室及其他等進行製造，分配和保存。該配套藥具有長儲放時限，典型者，至少為一年，通常至少兩年，或更長久，只要其氯林可霉素成份和過氧化苯甲醯成份皆依如上所述調配即可。

方便上，在包裝一起成為配套藥組 10 (圖 1) 時，該過氧化苯甲醯成份係以低黏度凝膠形式保存在大口瓶或其他適合於混合的容器之內者。配套藥組說明書 (未繪出) 會要求將氯林可霉素成份容器，典型者一小瓶 14，的內容物組合到該過氧化苯甲醯容器 12 之內並隨即將組合物混合到均勻稠密度。適意地，該配套藥組 10 可包含一支可丟棄式調刀 16 以供混合時用，如此，使用者或藥劑師就不需要用到任何外物來調配最後局部組成物。

過氧化苯甲醯成份和氯林可霉素成份在各容器內的相對量要選擇得使能提供所需局部組成物的最後體積且能提供所欲活性成份最終濃度。較適當者，氯林可霉素溶液成份對過氧化苯甲醯懸浮液成份的比例係在 1 或 2 比 9 之範圍。也可採用更大比例的氯林可霉素溶液，例如，1 比 1 的成份比例，不過，這種比例會增加達到混合物均勻比例的混合時間比約 1 或 2 比 9 較佳比例的混合時間約為兩倍

## 五、發明說明 (17)

或更長時間。保持較適比例的能力至少部份地能促成將氯林可霉素成份所含相當高濃度氯林可霉素在 6 到 6.5 較適 pH 範圍內安定摻合之結果。

通常，從單一配套藥組製備所得局部組成物的總重量係在 5 克到 120 克範圍內，更常者，在 15 克到 45 克範圍內。在要將氯林可霉素成份加到過氧化苯甲醯成份之中時，過氧化苯甲醯的重量典型地要較大些，通常是在 2.5 克到 100 克範圍，更常者在 12 克到 40 克範圍。該氯林可霉素成份的重量通常在 0.5 克到 60 克範圍，更常者在 1.5 克到 7 克範圍內。正確的重量，體積，成份濃度，pH 水平，及其他等參數當然都互相相關且必須在最後選定到能提供上面所述最後混合產物所欲特性者。個別成份精確配方的決定係精於此道者所熟悉者。完全調配（混合）好的本發明局部組成物可保存在室溫保維安定，亦即，不會實質地失去效率或使氯林可霉素含量減損到不可接受的程度，達長時期，典型者，至少一個月，常者至少兩個月或更長，且通常三個月或更長。

本發明局部組成份可以經由在皮膚患病部位塗抹一薄層組成物而用以治療粉刺。通常，在單一塗抹中用到 0.1 克至 1 克該局部組成物，至少每天重複塗抹，通常每天兩次，且有時候採用到每天三次或更多次之塗抹頻率。

下列實施例係用以闡釋而非限制本發明之用。

## 五、發明說明 (14)

## 實驗

## 實施例 1 - 4

依下表所列製備氯林可霉素 (Genzyme Corp) 水溶液

:

| 成 份               | 重 量 百 分 比 |        |        |        |
|-------------------|-----------|--------|--------|--------|
|                   | Ex. 1     | Ex. 2  | Ex. 3  | Ex. 4  |
| 氯林可霉素磷酸酯          | 10.58     | 2.38   | 14.28  | 0      |
| 氯林可霉素氫氯化物鹽        | 0         | 0      | 0      | 7.50   |
| Methylparaben     | 0.10      | 0.10   | 0      | 0.10   |
| Propylparaben     | 0.02      | 0.02   | 0      | 0.02   |
| 醯亞胺脲 (Imidurea)   | 0         | 0      | 0.3    | 0      |
| 氫氧化鉀, 10%水溶液 (QS) | pH 6.2    | pH 4.5 | pH 6.5 | pH 6.9 |
| 純水 (QS ad)        | 100.00    | 100.00 | 100.00 | 100.00 |

先將 methylparaben 和 propylparaben 或 醯亞胺脲 溶解於其量相當於總批量大約 75% 的水中。其次，加入氯林可霉素成份並予以混合。於氯林可霉素大部份溶解後，逐增量地一邊混合一邊加入氫氧化鉀溶液使之達到所欲 pH 值。最後，加入水將配方調到合計 100%。

## 實施例 5 - 8

依下表所列製備過氧化苯甲醯水懸浮液：

## 五、發明說明 (15)

| 成 份                | 重 量 百 分 比 |       |       |       |
|--------------------|-----------|-------|-------|-------|
|                    | Ex. 5     | Ex. 6 | Ex. 7 | Ex. 8 |
| 含水過氧化苯甲醯 Usp (70%) | 8.67      | 17.34 | 5.00  | 8.67  |
| 醯亞胺脲               | 0         | 0     | 0.3   | 0     |
| Methylparaben      | 0.23      | 0.18  | 0     | 0.20  |
| Propylparaben      | 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  |
| 氫氧化鉀, 10%水溶液 (QS)  | pH4.5     | pH4.3 | pH4.7 | 0     |
| Trolamine, NF (QS) | 0         | 0     | 0     | 6.5   |
| 純水 (QS ad)         |           |       |       |       |

先將醯亞胺脲, methylparaben, propylparaben和 / 或丙二醇溶解於其量相當於總批量大約 65 % 的水中。然後, , 一邊將分散液激烈混合之下, 慢慢地加入羧乙烯基聚合物。於混合之同時, 將氫氧化鉀溶液或 trolamine 逐增量地加到該羧乙烯基聚合物分散液中之之到達所欲 pH 值。將過氧化苯甲醯與一部份羧乙烯基聚合物分散液研混後, 通過勻化器或研磨器數次直到平均粒徑小於 25 微米直徑為止。最後, 將過氧化苯甲醯分散和其餘的水加到懸浮液中並混合到均勻為止。

## 五、發明說明 (16)

## 實施例 9

用預先微化過的過氧化苯甲醯依下表所示製備另一過氧化苯甲醯水懸浮液：

| 成 份                     | 重 量 百 分 比   |
|-------------------------|-------------|
| 含水過氧化苯甲醯, 40%, 微化過      | 1 5 . 1 7   |
| 丙 二 醇                   | 1 1 . 5     |
| Methylparaben           | 0 . 2 0     |
| propylparaben           | 0 . 0 5     |
| 羧 乙 烯 基 聚 合 物           | 1 . 4 5     |
| 氫 氧 化 鉀, 10% 水 溶 液 (QS) | p H 4 . 5   |
| 純 水 (QS ad)             | 1 0 0 . 0 0 |

將 methylparaben, propylparaben 和 丙 二 醇 等 溶 解 於 其 量 相 當 於 總 批 量 約 6 0 % 之 水 中 。 然 後 在 激 烈 混 合 該 分 散 液 之 同 時 , 慢 慢 地 加 入 羧 乙 烯 基 聚 合 物 。 於 混 合 下 , 將 氫 氧 化 鉀 溶 液 逐 量 地 加 到 羧 乙 烯 基 聚 合 物 分 散 液 中 以 達 到 所 欲 p H 值 。 將 過 氧 化 苯 甲 醯 與 其 餘 的 水 激 型 地 混 合 。 最 後 , 將 該 過 氧 化 苯 甲 醯 漿 液 加 到 羧 乙 烯 基 聚 合 物 分 散 液 中 並 混 合 到 均 勻 為 止 。

## 實施例 10

製備包括下列成份的配套藥組：(a) 4 克實施例 1

## 五、發明說明 (17)

的氯林可霉素水溶液，裝於一個4毫升琥珀玻璃旋蓋小瓶中，(b) 26克實施例5的過氧化苯甲醯水懸浮液，裝於一個一盎司廣口塑膠瓶中，及(c) 可丟棄式混合調刀。

該配套藥組的成份係依下述混合者：

1. 將氯林可霉素溶液小瓶的整個內容物加到裝著過氧化苯甲醯懸浮液的廣口瓶中；及
2. 利用該可丟棄式塑膠調刀將上述組合混合到該凝膠變成均勻為止（約一分鐘）。

製得令人喜愛的白色凝膠，其中含有約 5 . 26 % 過氧化苯甲醯和約 1 . 2 % 氯林可霉素（以磷酸酯形式測量時為 1 . 4 %）。

### 實施例 11

製備包括下列成份的配套藥組：(a) 12克實施例1的氯林可霉素水溶液，裝於一個15毫升琥珀色玻璃旋蓋小瓶中，(b) 78克實施例6的過氧化苯甲醯水懸浮液，裝於一個4盎司廣口塑膠瓶中，及(c) 缸支可棄置式混合調刀。

該成份係依下述混合者：

1. 將氯林可霉素溶液小瓶的整個內容物加到裝著過氧化苯甲醯懸浮液的廣口瓶中；及
2. 利用該可棄置式塑膠調刀將上述組合混合到該凝膠變

## 五、發明說明 (18)

成均勻為止 (約一分鐘)。

製得令人喜悅的白色凝膠，其中含有約 10.5% 過氧化苯甲醯和約 1.2% 氯林可霉素 (以磷酸酯形式測量時為 1.4%)。

## 實施例 12

製備包括下列成份的配套藥組：(a) 7.5 克實施例 2 的氯林可霉素水溶液，裝於一個 8 毫升琥珀色玻璃旋蓋小瓶中，(b) 7.5 克實施例 6 的過氧化苯甲醯水懸浮液，裝於一個半盎司廣口塑膠瓶中，及 (c) 一支可棄置式混合高調刀。

該等成份係依下述混合者：

1. 將氯林可霉素溶液小瓶的整個內容物加到裝著過氧化苯甲醯懸浮液的廣口瓶中；及
2. 利用該可棄置式塑膠調刀將上述組合物混合到該凝膠變成均勻為止 (約一分鐘)。

製得令人喜悅的白色凝膠，其中含有約 6.07% 過氧化苯甲醯和約 1.0% 氯林可霉素 (以磷酸酯形式測量時為 1.18%)。

## 實施例 13

製備包含下列成份的配套藥組：(a) 8 克實施例 1 的氯林可霉素水溶液，裝於一個 8 毫升琥珀色玻璃旋蓋小

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝  
訂  
線

## 五、發明說明 (19)

瓶中，(b) 22克實施例7的過氧化苯甲醯水懸浮液，裝於一個一盎司廣口塑膠瓶中，及(c)一支可棄置式混合調刀。

該等成份係依下述混合者：

1. 將氯林可霉素溶液小瓶的整個內容物加到裝著過氧化苯甲醯懸浮液的廣口瓶中；及
2. 利用該可棄置式塑膠調刀將上述組合物混合到該凝膠變成均勻為止（約一分鐘）。

製得令人喜悅的白色凝膠，其中含有約2.56%過氧化苯甲醯和約2.3%氯林可霉素（以磷酸酯形式測量時為2.8%）。

## 實施例 14

檢驗氯林可霉素磷酸酯水溶液在各種pH值的化學和物理安定性。表4摘列出以不同pH值保存在40℃各種時間後的氯林可霉素效力。表5列出以不同pH值保存在室溫各種時間後的物理安定性。

表 4

| 樣品 No. | pH   | 初始值   | 1 個 月 | 2 個 月 | 3 個 月 |
|--------|------|-------|-------|-------|-------|
| 1      | 4.95 | 9.75  | 9.91  | --    | 9.19  |
| 2      | 5.93 | 11.29 | 11.40 | 11.12 | --    |

## 五、發明說明 (5)

|   |      |      |    |    |      |
|---|------|------|----|----|------|
| 3 | 6.01 | 8.54 | -- | -- | 7.83 |
| 4 | 6.29 | 8.81 | -- | -- | 7.88 |

表

5

| 樣品 No. | pH   | 初始值  | 1 個 月 | 2 個 月 | 3 個 月 |
|--------|------|------|-------|-------|-------|
| 1      | 4.95 | 透明溶液 | 嚴重沈澱  | 嚴重沈澱  | 嚴重沈澱  |
| 2      | 5.69 | 透明溶液 | 沈 澱   | 沈 澱   | 沈 澱   |
| 3      | 5.93 | 透明溶液 | 透 明   | 透 明   | 透 明   |
| 4      | 6.01 | 透明溶液 | 透 明   | 透 明   | 透 明   |
| 5      | 6.20 | 透明溶液 | 透 明   | 透 明   | 透 明   |
| 6      | 6.29 | 透明溶液 | 透 明   | 透 明   | 透 明   |

## 實施例 15

研究過氧化苯甲醯懸浮液在各種 pH 值保存於 40℃ 化學和物理安定性。表 6 列出過氧化苯甲醯分析結果所表之物理安定性。

表

6

| pH 值 | 檢 驗 | 初 始 值 | 1 個 月 | 2 個 月 | 3 個 月 |
|------|-----|-------|-------|-------|-------|
|------|-----|-------|-------|-------|-------|

203452

修正82.1.5  
本 年 月 日

A6

B6

## 五、發明說明 (7)

表 6

| pH值  | 檢 驗                    | 初 始 值          | 1個 月  | 2個 月  | 3個 月  |
|------|------------------------|----------------|-------|-------|-------|
| 6.23 | 過 氧 化 苯 甲 醯<br>分 析 (%) | 6.36           | --    | 6.42  | 6.06  |
|      | 物 理 安 定 性              | 均 勻 白 色<br>凝 膠 | 沒 變 化 | 沒 變 化 | 沒 變 化 |
| 5.80 | 過 氧 化 苯 甲 醯<br>分 析 (%) | 8.19           | 8.19  | 8.39  | 8.16  |
|      | 物 理 安 定 性              | 均 勻 白 色<br>凝 膠 | 沒 變 化 | 沒 變 化 | 沒 變 化 |
| 4.31 | 過 氧 化 苯 甲 醯<br>分 析 (%) | 6.04           | 6.22  | 6.02  | 5.89  |
|      | 物 理 安 定 性              | 均 勻 白 色<br>凝 膠 | 沒 變 化 | 沒 變 化 | 沒 變 化 |
| 4.22 | 過 氧 化 苯 甲 醯<br>分 析 (%) | 5.91           | 5.96  | --    | --    |
|      | 物 理 安 定 性              | 均 勻 白 色<br>凝 膠 | 沒 變 化 | 沒 變 化 | 沒 變 化 |

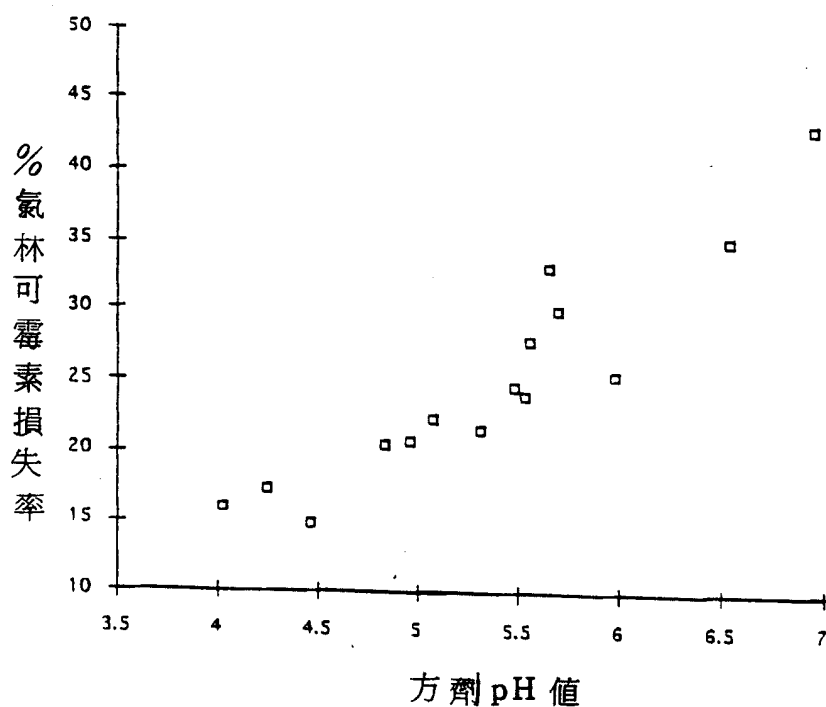
## 實施例 16

將含有作為配套藥組成份的氯林可霉素和過氧化苯甲醯，於配藥時為藥劑師混合成之組成物以加速老化程序探討其化學安定性。表7和圖2顯示出於過氧化苯甲醯存在下，pH值對氯林可霉素安定性的影響。

## 五、發明說明 (55)

表 7

一個月後的損失率  
在 40 °C 一個月後的氯林可霉素損失率  
氯林可霉素 / 過氧化苯甲醯凝膠



## 實施例 17

實施例 10 所述混合所得凝膠中的氯林可霉素和過氧化苯甲醯兩者皆經證明具有在室溫數個月之儲存時限，如表 8 所示者。

表 8

|             | 初 始 值 | 1 個 月 | 2 個 月 | 3 個 月 |
|-------------|-------|-------|-------|-------|
| 氯 林 可 霉 素   | 1.20% | --    | 1.08% | 1.01% |
| 過 氧 化 苯 甲 醯 | 5.87% | --    | 5.83% | 5.97% |

## 五、發明說明 (→)

物理表觀 令人喜悅的氣味，無變化 無變化 無變化  
均勻白色凝膠。

## 實施例 18

用實施例 10 局部凝膠治療患有普通粉刺 (acne vulgaris) 的于名患者六個星期。每一個患者每天將該凝膠塗抹在他或她的臉上兩次。由一位皮膚病學家在基線治療前評估之後，於第 2，4 和 6 星期分別評估其結果。

表 9

|            |    |     |    |    |    |
|------------|----|-----|----|----|----|
| 年齡 (歲)     | 20 | 16  | 17 | 18 | 22 |
| 性別         | 女  | 女   | 男  | 女  | 女  |
| 治療前炎性病竈的數目 | 29 | 14  | 14 | 12 | 14 |
| 治療後        | 6  | 8   | 7  | 7  | 0  |
| 治療前非炎性病竈數目 | 26 | 126 | 28 | 41 | 8  |
| 治療後        | 12 | 102 | 14 | 36 | 3  |
| 皮膚病學家評定    | E  | G   | VG | G  | E  |

E = 優良； VG = 非常好； G = 好

該皮膚病學家判定該局部凝膠劑對於減少炎性和非炎性粉刺病竈數目上非常有效用。該皮膚病學家更認為本發明局部凝膠劑的化粧品優美性 (與患者以前用過的粉刺製

## 五、發明說明 (24)

劑比較)可能促使患者具有高度順應水平而遵從一天兩次施用方式，藉而促成所觀察到的高效率。五位患者每個對於本發明局部凝膠劑的化粧品優美性都評定為“優秀”或“良好”，且每個人都評定本發明局部凝膠劑的化粧品優美性比他或她以前用的或常用的局部粉刺治療都較為好。

## 實施例 19

將實施例 10 的產品與市 Benzamycin<sup>®</sup> (對應於美國專利第 4, 497, 794 號之市售產品)相比較，每一種產品都依說明書混合好。評估藥物表觀和物理性質。如下面表 10 所示，本發明組成物在藥物優美性方面較優於 Benzamycin<sup>®</sup>。

表 10

| 品 質   | 實 施 例 10                | Benzamycin <sup>®</sup>      |
|-------|-------------------------|------------------------------|
| 外 觀   | 局部凝膠劑<br>軟質，發亮，白<br>色凝膠 | 批號 # 89449<br>暗晦，橡膠狀<br>白色凝膠 |
| 均 勻 性 | 均 勻                     | 有粒 / 膠體脫水收縮                  |

## 五、發明說明 (5)

## 實施例 20

實施本實驗以測定調配藥劑師調合實施例 10 的配套藥組所需時間。為了比較起見，請相同的人依廠商說明書調合 Benzamycin<sup>®</sup>。本發明可使藥劑師顯節省時間。其結果列於表 11 中。

表 11

|                       | 實施例 10 | Benzamycin |
|-----------------------|--------|------------|
|                       | 配套藥組   | 批號 #89449  |
| 製備液體成份所需時間            | 0 秒    | 1 分鐘, 15 秒 |
| 將成份完全混合所需時間<br>(目視終點) | 32 秒   | 1 分鐘, 20 秒 |
| 藥劑師調合所需全部時間           | 32 秒   | 2 分鐘, 35 秒 |

## 實施例 21

以十三個志願參加的人對實施例 10 的局部凝膠劑和 Benzamycin<sup>®</sup> 進行單盲式同時兩側對稱之配對比較。將實施例 10 的凝膠劑依慣用方式塗抹在臉的一側。而將 Benzamycin<sup>®</sup> 以相同方式塗抹在臉的另一側。發給患者一份問閱以評估其結果。對於表 12 所列各項性質而言，本發明

## 五、發明說明 (26)

局部凝膠劑都受到高度偏愛，因而代表比 Benzamycin® 有突出的改良。志願者所作的評語進一步證明其優點和改良點。參看表 1 3。

表 1 2

| 化粧品性質                    | 較喜愛的組成物 (志願者數目) |             |      |
|--------------------------|-----------------|-------------|------|
|                          | 實施例 10          | Benzamycin® | 無偏愛者 |
|                          | 局部凝膠劑           | 批號 #89449   |      |
| 塗敷性                      | 13              | 0           | 0    |
| 塗敷時的感覺 /                 |                 |             |      |
| 結構                       | 13              | 0           | 0    |
| 擦入性質 (rub-in properties) | 13              | 0           | 0    |
| 氣味                       | 8               | 4           | 1    |
| 塗抹後皮膚感覺                  | 10              | 1           | 2    |
| 整體偏愛性                    | 13              | 0           | 0    |

表 1 3

化粧品性質的敘述性評估：

典型的志願者評語

## 五、發明說明 (27)

Benzamycin®

冷，肥厚，難以塗敷，黏滯，有零亂

批號 # 89449

的傾向，會有殘渣且乾燥緩慢。

### 實施例 10 凝膠劑

使用起來令喜悅，易於塗敷，能迅速擦入，快速乾燥，且完全被皮膚所吸收。

雖然本發明已利用前面的闡述詳細說明且經由實施例以求達到清晰了解，不過，顯然地，在後附申請專利範圍所定範圍內仍可實施某些變動和修改。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

.....裝訂線.....

## 四、中文發明摘要(發明之名稱：

治療粉刺之氯林可霉素和過氧化苯甲醯的組成物

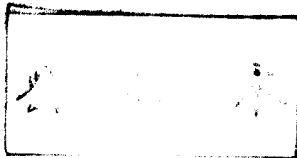
適合於經由局部應用以治療粉刺之組成物，包含著氯林可霉素和過氧化苯甲醯。用以製備該組成物的配套藥，包括裝在第一容器內的氯林可霉素溶液和裝在第二容器內的過氧化苯甲醯凝膠懸浮液。每一種成份都保存在可增進安定性的 pH 值下，且這兩種成份組合後所得最後組成物具有提昇安定性且增進黏度之 pH 值。

英文發明摘要(發明之名稱： COMPOSITIONS OF CLINDAMYCIN AND BENZOYL PEROXIDE FOR ACNE TREATMENT )

Compositions suitable for the treatment of acne by topical application comprise clindamycin and benzoyl peroxide. Kits for preparing the compositions include a solution of clindamycin in a first container and a gel suspension of benzoyl peroxide in a second container. Each component is stored at a pH which promotes stability, and the combination of the two components provides a final composition having a pH which promotes stability and enhances viscosity.

附註：本案已向 美 國 ( 地區 ) 申請專利，申請日期：1992. 2. 18 案號：07/837,836

203552  
中華民國 75 年 3 月 5 日  
補充



A7

B7

C7

D7

#### 六、申請專利範圍

1. 一種治療粉刺之局部性醫藥組成物，包含著：

一種醫藥上可接受之流體載劑，其中膠凝劑為聚羧基次甲基（polycarboxylmethylene）而佔重量百分比 0.1 % 至 5 % 且具 4.5 至 5.5 範圍之 pH 值及具  $7 \times 10^4$  cp 到  $12 \times 10^4$  cp 範圍內的黏度；過氧化苯甲醯佔重量百分比 1 % 至 20 %；及氯林可霉素鹽或酯，佔重量百分比 0.2 % 至 4 %。

2. 如申請專利範圍第 1 項的局部性醫藥組成物，其更含有在 pH 小於 7 時具有對該組成物而言可增進黏度之膠凝劑。

3. 如申請專利範圍第 2 項的局部性醫藥組成物，其中該膠凝劑為羧基化聚合物。

4. 一種製備局部治療用藥學組成物之組套，包含著：

第一容器，內裝過氧化苯甲醯膠凝水懸浮液，其濃度為約 1 % 到 20 % 重量，其中該凝膠為聚羧基次甲基而佔重量百分比 0.1 % 至 5 %，其 pH 值在約 3.5 到 7.0 範圍內且其黏度在該 pH 值下低於約  $9 \times 10^4$  cp；

第二容器，內裝氯林可霉素鹽或酯之水溶液，其濃度為 2 % 到 15 % 重量且其 pH 值在約 3.5 到 7 之間。

5. 如申請專利範圍第 4 項之組套，其中該膠凝劑為一種羧基化聚合物。

## 六、申請專利範圍

6. 如申請專利範圍第5項之組套，其中該羧基化聚合物為羧乙烯基聚合物且該懸浮液的pH值係在約4.0到5.0範圍內。

7. 如申請專利範圍第4項之組套，其中第一容器所裝過氧化苯甲醯懸浮液的量和第二容器所裝氯林可霉素鹽或酯溶液的量係經選擇得使各容器總內容物組合後，提供4.5到5.5範圍內之pH值及增高的黏度。

8. 如申請專利範圍第4項之組套，其中該第一容器所裝膠凝懸浮液包含著一種羧基化膠凝劑，其量足以提供在該懸浮液pH值下從 $5 \times 10^4$  c p 到  $9 \times 10^4$  c p 範圍內之黏度。

9. 如申請專利範圍第8項之組套，其中該羧基化膠凝劑為羧乙烯基聚合物且該懸浮液的pH值係在4.0到5.0範圍之內。

10. 如申請專利範圍第9項之組套，其中該氯林可霉素溶液的pH值係在約6.0到6.5範圍內，且該過氧化苯甲醯懸浮液和該氯林可霉素溶液的相對量係可使組成物的pH值在4.5到5.5範圍之內者。

11. 如申請專利範圍第10項之組套，其中該過氧化苯甲醯懸浮液的量為2.5克到100克且該氯林可霉素溶液的量為0.5克到60克。

12. 一種製備治療粉刺之局部性醫藥組成物的方法，包含著：

#### 六、申請專利範圍

將 (a) 初始 pH 值在 3.5 到 7.0 的過氧化苯甲醯膠凝水懸浮液，其中膠凝劑為聚羧基次甲基 (polycarboxylmethylenes) 而佔重量百分比 0.1% 至 5% 且具 4.5 至 5.5 範圍之 pH 值及具  $7 \times 10^4$  cp 到  $12 \times 10^4$  cp 範圍內的黏度，與 (b) pH 值在 3.5 到 7.0 的氯林可霉素鹽或酯水溶液組合，其量係選擇得使組成物的 pH 值低於 7 者，因而使該產物呈安定且該產物黏度比該懸浮液或該溶液任一者的黏度都較為大。

13. 如申請專利範圍第 12 項的方法，其中該膠凝水懸浮液含有濃度在約 1% 到 20% 範圍內的過氧化苯甲醯，其量足以將 pH 值調整到 4.0 到 5.0 的鹼，及可提供在該 pH 值下， $5 \times 10^4$  cp 到  $9 \times 10^4$  cp 範圍內的黏度值之膠凝劑。

14. 如申請專利範圍第 13 項的方法，其中該膠凝劑為羧基化聚合物。

15. 如申請專利範圍第 14 項的方法，其中該羧基化聚合物為羧乙烯基聚合物。

16. 如申請專利範圍第 15 項的方法，其中該氯林可霉素水溶液具有 6.0 到 6.5 範圍內的 pH 值且與該水懸浮液組合時的量足以提供組成物範圍在 4.5 到 5.5 之 pH 值及範圍在  $7 \times 10^4$  cp 到  $12 \times 10^4$  cp 內之黏度。

17. 如申請專利範圍第 16 項的方法，其中過氧化

## 六、申請專利範圍

苯甲鹽懸浮液的量係在 2 . 5 克到 1 0 0 克之間而該氣林  
可霉素溶液的量為 0 . 5 到 6 0 克。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

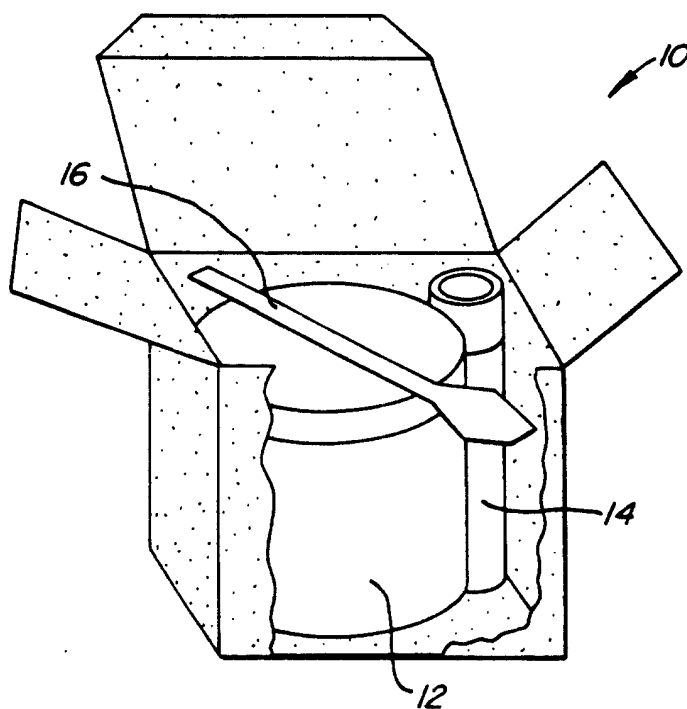
裝  
訂  
線

203552

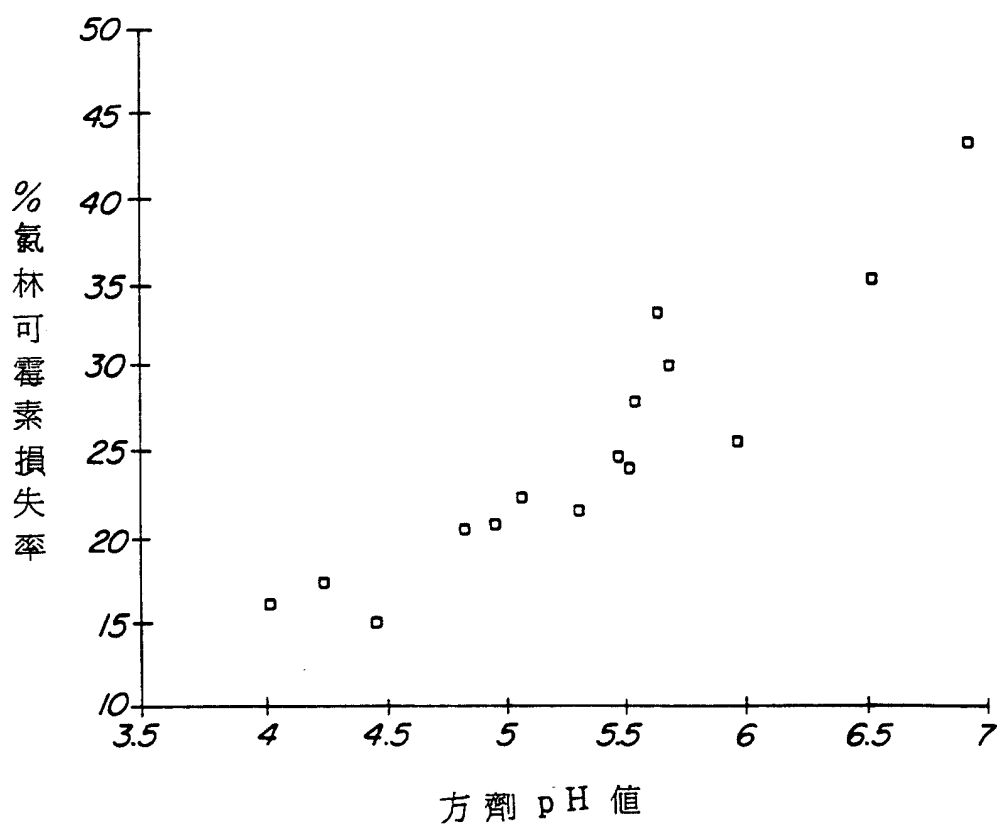
補充

1977年10月16日

第一圖



在 40 °C 一個月後的氮杯可霉素損失率  
氮杯可霉素 / 過氧化苯甲醯凝膠



第二圖