



## (12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110430872 A

(43)申请公布日 2019.11.08

(21)申请号 201880019063.8

D.迪卡森

(22)申请日 2018.02.14

(74)专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

(30)优先权数据

代理人 何伟

2017900498 2017.02.15 AU

62/459,312 2017.02.15 US

(51)Int.Cl.

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

A61K 31/08(2006.01)

2019.09.18

A61K 47/24(2006.01)

A61P 17/10(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/AU2018/050117 2018.02.14

(87)PCT国际申请的公布数据

W02018/148795 EN 2018.08.23

(71)申请人 博塔尼克斯制药有限公司

地址 澳大利亚西澳大利亚州

申请人 博塔尼克斯制药股份有限公司

(72)发明人 E.库珀 M.卡拉汉 M.特恩

权利要求书2页 说明书17页

(54)发明名称

治疗痤疮的组合物

(57)摘要

本申请涉及一种局部药物组合物,其包含2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇在第一溶剂中的溶液,所述第一溶剂是2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇溶剂。

1. 一种局部药物组合物,其包含2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇在第一溶剂中的溶液,所述第一溶剂是2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇溶剂。
2. 如权利要求1所述的药物组合物,其中所述第一溶剂是硅氧烷。
3. 如权利要求1所述的药物组合物,其中所述第一溶剂:
  - a) 包含2或3个硅原子;
  - b) 具有与异丙醇大致相同的挥发性水平;和/或
  - c) 选自下组:六甲基二硅氧烷、八甲基三硅氧烷及其它们的组合。
4. 如权利要求1所述的药物组合物,其还包含第二溶剂。
5. 如权利要求4所述的药物组合物,其中第二溶剂是低分子量醇。
6. 如权利要求1所述的药物组合物,其还包含第三溶剂,所述第三溶剂的挥发性低于第一溶剂。
7. 如权利要求6所述的药物组合物,其中第三溶剂是残留溶剂。
8. 如权利要求7所述的药物组合物,其中第三溶剂是选自以下的残留溶剂:烷基聚丙二醇/聚乙二醇醚(烷基PEG/PPG醚)和/或脂肪醇。
9. 如权利要求1所述的药物组合物,其基本由2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇、第一溶剂和挥发性的第二溶剂组成。
10. 如权利要求1所述的药物组合物,其基本由2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇、第一溶剂和挥发性低于第一溶剂的第三溶剂组成。
11. 如权利要求1所述的药物组合物,其基本由2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇、第一溶剂、挥发性的第二溶剂和挥发性低于第一溶剂的第三溶剂组成。
12. 如权利要求8所述的药物组合物,其中所述烷基PEG/PPG醚:
  - a) 具有10-50PG单元的PEG/PPG链长和2-20个碳的醚组分,其中所述PG单元和醚组分的碳之和为20-60;
  - b) 具有低挥发性以使得在皮肤温度在24小时内挥发低于5%;
  - c) 在约30°或更低温度时为液体;和/或
  - d) 选自下组:硬脂醇的聚丙二醇醚和丁醇的聚丙二醇醚。
13. 如权利要求8所述的药物组合物,其中烷基PEG/PPG醚的相对量为:
  - a) 选自下组:至少1%w/w,至少2%w/w,至少3%w/w,至少4%w/w,和至少5%w/w;和/或
  - b) 最高浓度为50%w/w;或
  - c) 最高浓度为80%w/w。
14. 如权利要求8所述的药物组合物,其中所述脂肪醇:
  - a) 具有低挥发性以使得在皮肤温度在24小时内挥发低于5%;
  - b) 为C<sub>12-22</sub>脂肪醇;
  - c) 在约30°C或更低温度时为液体;和/或
  - d) 选自下组:油醇、异硬脂醇、辛基十二醇和2-己基癸醇。
15. 如权利要求8所述的药物组合物,其中所述脂肪醇的相对量为:
  - a) 选自下组:至少1%w/w,至少2%w/w,至少3%w/w,至少4%w/w,和至少5%w/w;
  - b) 最高浓度为50%w/w;或
  - c) 最高浓度为80%w/w。

16. 如权利要求5所述的药物组合物,其中所述低分子量醇:

- a) 在环境温度时为液体;
- b) 具有与异丙醇大致相同的挥发性水平;和/或
- c) 选自下组:C<sub>2-6</sub>醇及其组合;或
- d) 选自下组:C<sub>2-4</sub>醇及其组合;和/或
- e) 选自下组:乙醇、正丙醇、异丙醇及其组合。

17. 如权利要求15所述的药物组合物,其中低分子量醇的相对量为:

- a) 选自下组:至少2%w/w,3%w/w,4%w/w,5%w/w,6%w/w,7%w/w,8%w/w,9%w/w,10%w/w,11%w/w,12%w/w,13%w/w,14%w/w,15%w/w,20%w/w,25%w/w,30%w/w,35%w/w,40%w/w,45%w/w;
- b) 最高浓度为50%w/w;
- c) 最高浓度为60%w/w,70%w/w,80%w/w;或
- d) 1%w/w至50%w/w,1%w/w至40%,1%w/w至30%w/w,1%w/w至20%w/w,1%w/w至10%w/w。

18. 如权利要求1所述的药物组合物,其特征在于2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇的浓度选自下组:

- a) 至少2%w/w,至少3%w/w,至少4%w/w,至少5%w/w,至少6%w/w,至少7%w/w,至少8%w/w,至少9%w/w,至少10%w/w,至少11%w/w,至少12%w/w,至少13%w/w,至少14%w/w,以及至少15%w/w;或
- b) 至少20%w/w,至少30%w/w,至少40%w/w,至少50%w/w,至少60%w/w,至少70%w/w,至少80%w/w,至少90%w/w,至少95%w/w,和至少99%w/w。

19. 一种在需要此治疗的患者中治疗或预防痤疮的方法,所述方法包括局部施用预防或治疗有效量的根据前述权利要求中任一项所述的药物组合物。

20. 2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇和第一溶剂用于制造根据前述权利要求中任一项所述的药物组合物的用途,所述药物组合物用于在有此需要的患者中预防或治疗痤疮。

21. 一种用于治疗或预防痤疮的局部药物组合物,其包含2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇和第一溶剂。

22. 如权利要求20所述的用途或权利要求21所述的组合物,其中所述第一溶剂是硅氧烷。

23. 根据前述权利要求中任一项所述的药物组合物用于预防或治疗痤疮的用途。

24. 2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇,其用于局部预防或治疗痤疮。

25. 一种局部药物组合物,其包含2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇和一种或多种可药用载体、佐药或媒介物,其中所述药物组合物不含非-2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇的活性药物成分。

## 治疗痤疮的组合物

### 发明领域

[0001] 本发明涉及一种递送2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇的药物组合物。本发明的药物组合物特别适合于治疗痤疮。

### 背景技术

[0002] 对背景技术的以下讨论仅旨在帮助对本发明的理解。该讨论并非承认或认可所提及的任何材料是或曾经是本发明优先权日之前的公知常识。

[0003] 大多数哺乳动物的皮肤,包括人的皮肤,包含三层:(i)表皮层,其主要由角质形成细胞以及少量黑素细胞和朗格汉斯细胞(抗原呈递细胞)组成;(ii)真皮层,其包含神经末梢、汗腺和油(皮脂)腺体、毛囊和血管,并且主要由成纤维细胞组成;和(iii)较深的皮下脂肪和结缔组织的皮下组织层。表皮本身由两层构成,外层的角质层和内层的表皮基底层。

[0004] 痤疮是影响毛囊皮脂腺的多因素疾病,并且特征在于丘疹、脓疱和瘢痕。痤疮影响了多于80%的16岁男孩和女孩,但并不是一个只有十几岁青少年才有的问题。简单地注意卫生已经不够了,并且在几年前风行一时的杀菌洗液现在被许多患者和大多数临床医生认为是无效的。

[0005] 在青春期,升高的雄激素水平刺激皮脂腺体增大并且在毛囊皮脂腺中产生了更多量的皮脂。随后伴有滤泡上皮过度角质化的异常角质化导致导管被角质斑块阻塞。被阻塞的导管被由皮脂和角质碎屑组成的致密材料堵塞形成微粉刺,这是一种痤疮病变的前体。微粉刺中过多的皮脂也为痤疮丙酸杆菌(*Propionibacterium acne*)提供了厌氧生长媒介物。来自细菌的酯酶将皮脂甘油三酯水解为游离脂肪酸,后者是致粉刺性和促炎性的。痤疮丙酸杆菌还分泌吸引嗜中性粒细胞的趋化因子。由嗜中性粒细胞释放的溶酶体酶使毛囊壁破裂,将包含角蛋白和脂质的促炎媒介物释放到周围真皮中。结果出现炎性丘疹。因巨噬细胞和异物反应所致的其它炎症导致囊肿和结节。痤疮病理学的关键特征可表征为:1)皮脂产生增多;2)皮脂腺细胞(高度特异化的产皮脂表皮细胞)的过度增殖,这会导致毛孔堵塞,而皮脂通常通过毛孔被释放到皮肤表面;3)细菌增殖;和4)炎症。

[0006] 可通过解决病理学的四个关键因素来实现对痤疮的有效控制。局部治疗通常为患有轻度到中度炎性痤疮的患者的首选。使用局部治疗使与使用全身性药剂相关的可能副作用最小化。局部治疗包括过氧化苯甲酰,其是最常用的非处方痤疮药物。这是一种重要的抗菌氧化剂,能够减少痤疮丙酸杆菌的数量,并且经常能减少游离脂肪酸的量。过氧化苯甲酰是轻度痤疮的第一线单药治疗,其可以非处方制剂形式购得。每日应用过氧化苯甲酰一次或两次,患者在首周使用期间经常会经历轻微发红和皮肤脱屑。

[0007] 维甲酸是有效的局部溶粉刺剂,其降低了滤泡上皮细胞的粘结性,从而抑制了微粉刺的形成和提高了细胞更新,导致已有粉刺的排出。该试剂还减少角质层厚度并加强局部抗菌剂的渗透。维甲酸治疗包括每日一次应用。轻微发红和脱皮是药物治疗效果的一部分,但是会导致患者依从性降低。应让患者知悉改善可能需要长达6-12周,并且在治疗前几周可能会发生痤疮的爆发。此外,极其重要的是在治疗过程中患者应避免过度暴露于阳光

之下,并且遵从所指定的监控程序以应对维甲酸公知的副作用。

[0008] 也可用局部抗菌剂(包括红霉素软膏、克林霉素溶液和甲氯环素乳膏)来治疗轻度炎性痤疮病变。抗菌剂的主要作用是减少痤疮丙酸杆菌在毛囊皮脂腺中的菌群数量,从而抑制游离脂肪酸产生。局部抗菌剂治疗痤疮的有效性受限于其低脂溶性和随后难以穿透充满皮脂的毛囊。局部抗菌剂每日应用两次。

[0009] 除了局部治疗之外,患有中度至重度炎性痤疮的患者通常需要口服抗菌剂。最常用的处方药包括四环素、红霉素、米诺环素和多西环素。治疗通常持续数月。副作用包括非敏感性生物体(包括念珠菌)的过度生长,其会产生阴道和口腔酵母菌感染。

[0010] 患有对其它治疗无应答的重度炎性痤疮患者可能需要口服异维甲酸治疗。异维甲酸是一种与维生素A相关的化合物,其是能降低皮脂产生并且逆转异常表皮形成过程的唯一药物。该药物还能减少痤疮丙酸杆菌在毛囊皮脂腺中的菌群数量。治疗持续时间通常为20周,令人满意的应答率(satisfactory response rate)非常高。然而,治疗通常伴有许多副作用,包括皮肤干燥、瘙痒、鼻出血和光敏感以及高甘油三酯症、肝功能检测异常、电解质紊乱和血小板计数升高。但最严重的是异维甲酸的致畸作用。在妊娠过程中使用异维甲酸是绝对禁忌的。由于严重的是有可能导致胎儿死亡或致畸作用,因此对于育龄女性而言,维甲酸实际上是禁用的。使用异维甲酸必须有患者的保证,即其将不惜一切代价避免受孕。

[0011] 由于痤疮是表现为不同程度的多因素疾病,对于医生来说重要的是评估患者以尝试寻找有助于患者而不会导致重大副作用的治疗方法。所有的现有常规治疗均与不同程度的不良副作用相关,这限制了其可用性。

## 发明内容

[0012] 本发明提供了一种局部药物组合物,其包含:2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇在第一溶剂中的溶液,所述第一溶剂是2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇溶剂。优选地,所述第一溶剂是硅氧烷。

[0013] 本发明还提供了2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇和第一溶剂在制备本发明的局部药物组合物中的用途,所述局部药物组合物用于预防或治疗有此需要的患者的痤疮。优选地,所述第一溶剂是硅氧烷。

[0014] 本发明还提供了用于局部预防或治疗痤疮的2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇。

[0015] 本发明还提供了用于局部预防或治疗痤疮的2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇和第一溶剂的组合。优选地,所述第一溶剂是硅氧烷。

[0016] 本发明还提供了一种局部药物组合物,其包含2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇和第一溶剂,所述第一溶剂是2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇溶剂,所述局部药物组合物用于治疗或预防痤疮。优选地,所述第一溶剂是硅氧烷。

[0017] 本发明还提供了一种局部药物组合物,其包含2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇和一种或多种可药用载体、佐药或媒介物,其中所述药物组合物不含非-2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇的活性药物成分。

[0018] 本发明还提供了一种治疗或预防需要这种治疗的患者的痤疮的方法,所述方法包括局部施用预防或治疗有效量的根据本发明的药物组合物。

[0019] 发明详述

[0020] 2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇(CAS#111-90-0;也称为二乙二醇单乙醚)可以商品名 **Transcutol®**等通过商业渠道获得。2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇被列在FDA非活性成分(IIG)列表上。Transcutol广泛用于其它药物产品中和化妆品中,主要作为溶剂。

[0021] 然而,发明人注意到当相对于活性成分(例如,氨苯砒凝胶)测试2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇时,其看起来具有减少痤疮患者的炎性病变数量的活性。不受任何理论所限,我们认为,该作用的机理是2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇可使皮肤上的脂质液化,从而延缓微粉刺的形成。如果2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇保持脂质不会将脱落的角质形成细胞“粘在一起”,则可能会减少堵塞毛囊的数量,并且减少随后炎性病变的数量。本发明组合物中的2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇提供了在源头上制止痤疮形成的方式:脂质和脱落的角质形成细胞堵塞毛孔,导致炎症和粉刺形成。如果用作常规清洁剂,本发明的组合物可有效清除痤疮。

[0022] 2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇是亲脂性的。因此,其很难通过皮肤吸收。因此,在合理时间框内和合适的表面区域上成功地对有此需要的哺乳动物施用治疗有效量的2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇受到了极大的限制。

[0023] 此外,2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇是一种粘稠的物质。因此,选择将治疗有效量的2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇以不会导致脸上不舒服的粘性和/或不理想地转移到衣服和其它表面上的方式施用给有此需要的哺乳动物受到了极大限制。

[0024] 本公开基于以下令人惊奇的发现:2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇可被溶解形成治疗痤疮的药物组合物。这样的药物组合物可被局部应用,随后至少一些硅氧烷蒸发以原位浓缩2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇,促进了向治疗相关皮肤区域(优选表皮和真皮层)的渗透以治疗痤疮。值得注意的是,2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇先前被认为是抗痤疮药物和一些其它局部应用药物的载体,其具有治疗痤疮的治疗益处。同样重要的是,合适的2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇制剂促进2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇向皮肤层中的渗透,这与发挥临床作用相关。

[0025] 因此本发明提供了一种局部药物组合物,其包含:2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇在第一溶剂中的溶液,所述第一溶剂是2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇溶剂。

[0026] 优选地,第一溶剂是硅氧烷。

[0027] 预期局部施用能提供高浓度的溶解的2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇(与固体或结晶2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇相反)的药物组合物在增强2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇向皮肤中(特别是到表皮(包括表皮基底层),有一些渗透到真皮中)的相关递送程度方面是有利的。据认为,皮肤外表面上的高浓度的溶解的2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇导致浓度梯度,该浓度梯度增强了2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇向皮肤(特别是表皮和真皮)中的渗透。

[0028] 本发明所递送的2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇优选渗透到皮肤的表皮中,大部分2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇留在该层中。优选地,有一些进一步渗透到真皮中,并且极少的2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇进一步渗透到皮下组织层中被全身性吸收。被递送组合物的皮肤优选为哺乳动物皮肤,更优选人类哺乳动物皮肤。

[0029] 药物组合物可包含:(i)其它挥发性溶剂,诸如低分子量醇,和/或(ii)挥发性较低的溶剂,诸如脂肪醇和/或烷基聚丙二醇/聚乙二醇醚(烷基PEG/PPG醚)。挥发性较低的溶剂被称为残留溶剂,因为其在硅氧烷(以及如果存在的其它挥发性溶剂)蒸发后留在皮肤上。这些其它挥发性溶剂和残留溶剂可进一步增强组合物原位产生浓缩的2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇溶液的能力,和/或促进2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇向表皮和真皮的递送,以治疗痤疮。

疮。

[0030] 组合物

[0031] 为实现局部分布以治疗痤疮,有利的是大部分2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇渗透到表皮中并优选留在那里,并且有一些2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇进一步渗透到真皮中,但极少的2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇进一步渗透到皮下组织层中并被全身性吸收。在这种情况下,2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇富集在表皮中,从而使其局部作用最大化。局部作用不仅提高了潜在的治疗利益,其还潜在地减少了与全身性施用2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇相关的任何可能的副作用的频率和/或严重程度,因为减少了在患者体内循环的活性化合物的量。

[0032] 因此本发明提供了一种局部药物组合物,其包含:2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇在第一溶剂中的溶液,所述第一溶剂是2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇溶剂。优选地,所述第一溶剂是硅氧烷。

[0033] 本发明还提供了一种药物组合物,其包含2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇和第一溶剂,其中2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇溶解在组合物中。本发明还提供了一种用于治疗或预防痤疮的药物组合物,其包含2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇和第一溶剂。优选地,所述第一溶剂是硅氧烷。

[0034] 本发明还提供了一种药物组合物,其包含2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇和一种或多种可药用载体、佐药或媒介物,其中所述药物组合物不含非-2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇的活性药物成分。

[0035] 在一个优选实施方式中,组合物是非水性的。在另一个优选实施方式中,组合物不含防腐剂。

[0036] 本发明至少部分基于以下令人惊奇的发现:2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇可作为以下形式局部施用:(i) 2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇在2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇溶剂中的浓缩溶液,或(ii) 结晶2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇的悬浮液,该悬浮液在2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇于2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇溶剂中的浓缩溶液中。在使用时,在挥发性2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇溶剂部分或完全蒸发之后,组合物可在皮肤表面形成高度浓缩的2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇的非-结晶薄层,并且没有2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇的结晶。

[0037] 优选地,2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇作为如下形式局部施用:(i) 2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇在硅氧烷中的浓缩溶液,或(ii) 结晶2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇在2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇于硅氧烷中的浓缩溶液中的悬浮液。在使用时,在挥发性硅氧烷部分或完全蒸发之后,组合物可在皮肤表面形成高度浓缩的2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇的非-结晶薄层,并且没有2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇的结晶。

[0038] 通过使用挥发性溶剂如硅氧烷,技术人员可实现更高的非-结晶(即在溶液中)浓度的2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇。与许多其它挥发性较低的溶剂相比,2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇以更高浓度溶解在挥发性溶剂中,随后在应用到皮肤上后所述挥发性溶剂蒸发,2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇以高浓度留在皮肤上。

[0039] 因此本发明的组合物还包含:

[0040] • 2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇和第一溶剂,所述第一溶剂是2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇溶剂;

[0041] • 2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇、第一溶剂(其是2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇溶剂)和挥

发性第二溶剂；

[0042] • 2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇、第一溶剂(其是2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇溶剂)和挥发性低于第一溶剂的第三溶剂；

[0043] • 2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇、第一溶剂、挥发性第二溶剂和挥发性低于第一溶剂的第三溶剂。

[0044] 优选地：第一溶剂是硅氧烷；挥发性第二溶剂是醇，优选低分子量醇；和挥发性低于第一溶剂的第三溶剂是残留溶剂，优选烷基PEG/PPG醚和/或脂肪醇。

[0045] 残留溶剂

[0046] 优选地，通过添加挥发性低于挥发性溶剂(如硅氧烷)的溶剂而在硅氧烷蒸发之后使2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇以非-结晶形式留在皮肤上。在本说明书通篇中，这种挥发性较低的溶剂被称为残留溶剂，因为其优选在挥发性溶剂(例如硅氧烷和任选地另一种挥发性溶剂如低分子量醇)蒸发之后留在皮肤上，以便在挥发性溶剂蒸发之后保留非结晶状态的2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇。优选地，残留溶剂是烷基聚丙二醇/聚乙二醇醚，和/或脂肪醇。优选残留溶剂具有低挥发性以使得在皮肤温度在24小时内被蒸发了不到20%。优选地，残留溶剂具有带有疏水末端和亲水末端的链结构。优选地，残留溶剂在32℃或以下时为液体。优选地，残留溶剂溶解硅氧烷。优选地，残留溶剂使2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇保持非-结晶形式，其浓度为20%至高达70%的2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇。

[0047] 一旦将组合物应用到皮肤上，所需的挥发性溶剂(硅氧烷和任选地另一种挥发性溶剂如低分子量醇)和残留溶剂(如果存在的话)的总量为足以在室温使2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇保持非-结晶状态约3-8小时。

[0048] 与纯的和/或结晶的2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇相比，这样的施用优选使2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇向皮肤的表皮和真皮的递送增强，预期这可有效地显著降低并因此治疗需要这种治疗的患者的痤疮。

[0049] 除了增强递送之外，本发明的组合物可允许施用较高剂量的2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇而不必采用厚残留层，该厚残留层会被擦掉或者对用户来说是不可接受的。本文所述的局部药物组合物允许更快速地递送2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇，这可归因于组合物的亚稳态高驱动力或过饱和。总之，并且不受限于任何理论，认为皮肤外表面上高浓度的溶解的2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇引起浓度梯度，该浓度梯度增强了2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇向表皮和真皮中的渗透。

[0050] 残留溶剂可以是烷基聚丙二醇/聚乙二醇醚(烷基PEG/PPG醚)和/或脂肪醇。

[0051] 2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇：第一溶剂：残留溶剂的优选比率选自如下范围(w/w%)：0.5-20%的2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇，1-99%的第一溶剂，和0.1-99%的残留溶剂；5-20%的2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇，4-70%的第一溶剂和1%-70%的残留溶剂；1-15%的2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇，20-95%的第一溶剂和1-15%的残留溶剂。优选地，第一溶剂是2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇溶剂，更优选地，第一溶剂是硅氧烷。

[0052] 2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇：硅氧烷：残留溶剂的优选比率选自如下范围(w/w%)：0.5-20%的2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇，1-99%的硅氧烷，和0.1-99%的残留溶剂；5-20%的2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇，4-70%的硅氧烷，和1%-70%的残留溶剂；1-15%的2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇，20-95%的硅氧烷，和1-15%的残留溶剂。



[0053] 硅氧烷

[0054] 硅氧烷不会灼伤、刺痛或有气味,因此非常有利于局部应用以治疗痤疮。对于本发明的组合物来说重要的是,由于硅氧烷的分子量低,其是高挥发性的。

[0055] 在一个实施方式中,硅氧烷包含2或3个硅原子。硅氧烷可具有1-8个甲基基团。在一个实施方式中,硅氧烷选自:六甲基二硅氧烷、八甲基三硅氧烷及其组合。这些是挥发性最高的硅氧烷,因此是最有利的。优选地,硅氧烷的挥发性水平与异丙醇(IPA)的挥发性大致相同。

[0056] 在另一个实施方式中,硅氧烷包含4或5个硅原子,并且例如十甲基四硅氧烷或十二甲基五硅氧烷。在另一个实施方式中,硅氧烷是环状的4或5个硅原子的化合物,诸如八甲基环四硅氧烷(CAS#556-67-2)或十甲基环五硅氧烷(CAS#541-02-6)。

[0057] 在一些实施方式中,可通过进一步添加醇(包括低分子量醇)形式的第二挥发性溶剂来进一步改善2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇在第一溶剂(优选硅氧烷)中的溶解性和结晶性特性。

[0058] 可通过添加残留溶剂(任选为烷基PEG/PPG醚和/或脂肪醇)来进一步改善2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇在第一溶剂(优选硅氧烷)中的溶解性和结晶性特性。

[0059] 烷基聚丙二醇/聚乙二醇醚

[0060] 在一些实施方式中,可通过添加烷基聚丙二醇/聚乙二醇醚(烷基PEG/PPG醚)来进一步改善2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇在第一溶剂(优选硅氧烷)中的溶解性。烷基PEG/PPG醚的性质以及本发明可使用的合适的烷基PEG/PPG醚在如下文献中讨论:the Cosmetic Ingredient Review(CIR)Expert Panel 2013“Safety Assessment of Alkyl PEG/PPG Ethers as Used in Cosmetics”Report([www.cir-safety.org/sites/default/files/PEGPPG062013tent.pdf](http://www.cir-safety.org/sites/default/files/PEGPPG062013tent.pdf);accessed 21Dec2016),将该文献的内容并入本文。

[0061] 烷基PEG/PPG醚可用作残留溶剂以帮助在一些或全部第一溶剂(优选硅氧烷)以及任选的低分子量醇蒸发之后将2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇保持在非-结晶状态。

[0062] 有利地,在一些实施方式中,组合物还包含一种或多种烷基PEG/PPG醚。烷基PEG/PPG醚是烷基醇与各自一个或多个当量的环氧乙烷和环氧丙烷的反应产物(分别形成聚乙二醇(PEG)和聚丙二醇(PPG)重复单元)。

[0063] 添加烷基PEG/PPG醚(包括硬脂醇的聚丙二醇醚和丁醇的聚丙二醇醚)可改善2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇在硅氧烷溶剂中的溶解度。这种提高2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇在初始组合物中以及在应用和蒸发之后在皮肤上的最终组合物中的浓度的能力使其可以在皮肤上实现高残留浓度的2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇。烷基PEG/PPG醚可提供残留溶剂,该残留溶剂能在挥发性溶剂或溶剂混合物蒸发之后将溶液中的2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇保持在特别高的浓度。

[0064] 有利地,在一些实施方式中,烷基PEG/PPG醚在环境温度时为液体。优选地,烷基PEG/PPG醚在30℃或以下或者在约25℃时为液体。

[0065] 有利地,在一些实施方式中,烷基PEG/PPG醚具有低挥发性,以使得在皮肤温度在24小时内被蒸发少于20%。

[0066] 有利地,在一些实施方式中,烷基PEG/PPG醚具有10-50PG单元的PEG/PPG链长和2-20个碳的醚组分,其中PG单元与醚组分的碳之和优选为20-60。在以下文献中讨论了烷基

PEG/PPG醚的范围:the Cosmetic Ingredient Review (CIR) Expert Panel 2013“Safety Assessment of Alkyl PEG/PPG Ethers as Used in Cosmetics”Report([www.cir-safety.org/sites/default/files/PEGPPG062013tent.pdf](http://www.cir-safety.org/sites/default/files/PEGPPG062013tent.pdf);accessed 21Dec2016),将该文献的内容并入本文。

[0067] 有利地,在一些实施方式中,烷基PEG/PPG醚选自:硬脂醇的聚丙二醇醚或丁醇的聚丙二醇醚及它们的组合。

[0068] 在具体实施方式中,烷基PEG/PPG硬脂醚或丁醚选自:聚丙二醇 (PPG) 硬脂醚和聚丙二醇丁醚,诸如PPG-15硬脂醚和PPG-40丁醚及它们的组合。

[0069] 在具体实施方式中,烷基PEG/PPG醚的相对量选自:至少1%w/w,至少2%w/w,至少3%w/w,至少4%w/w,至少5%w/w。在具体实施方式中,烷基PEG/PPG醚的最大浓度为50%w/w。在具体实施方式中,烷基PEG/PPG醚的最大浓度为80%w/w。

[0070] 优选地,烷基PEG/PPG醚的量足以在一种或多种挥发性溶剂的一部分或全部蒸发之后使2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇在皮肤上保持非-结晶形式。

[0071] 脂肪醇

[0072] 有利地,在一些实施方式中,局部组合物的特征进一步在于组合物包含脂肪醇。脂肪醇的作用是在多种挥发性组分[诸如第一溶剂(优选硅氧烷)以及任选地低分子量醇]蒸发之后用作2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇的残留溶剂。在特定实施方式中,脂肪醇是C<sub>12-22</sub>脂肪醇。在特定实施方式中,脂肪醇是C<sub>16-22</sub>脂肪醇。在特定实施方式中,脂肪醇选自下组:油醇、异硬脂醇、辛基十二醇、2-己基癸醇。

[0073] 在具体实施方式中,脂肪醇的相对量选自下组:至少2%w/w,至少3%w/w,至少4%w/w,至少5%w/w。在具体实施方式中,脂肪醇的最大浓度为50%w/w。在具体实施方式中,脂肪醇的最大浓度为80%w/w。

[0074] 优选地,脂肪醇的量足以在一种或多种挥发性溶剂的一部分或全部蒸发之后使2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇以非-结晶形式保持在皮肤上。

[0075] 低分子量醇

[0076] 有利地,在一些实施方式中,局部组合物还包含第二溶剂,优选包含醇,更优选包含低分子量醇。发明人发现,少量低分子量醇可改善2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇在第一溶剂(优选硅氧烷)中的溶解度。这种提高2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇在初始组合物中的浓度的能力使其可以在应用之后在皮肤上实现高残留浓度的2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇。除了第一溶剂(优选硅氧烷)之外,优选地,低分子量醇也构成另一种挥发性溶剂。优选地,低分子量醇的挥发性水平与异丙醇大致相同。如果2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇在初始组合物中的浓度特别高,则添加第二挥发性溶剂(诸如低分子量醇)是特别有利的。

[0077] 有利地,在一些实施方式中,低分子量醇在环境温度时是液体。优选地,低分子量醇在约30℃或以下或约25℃时为液体。优选地,低分子量醇的挥发性水平与异丙醇(IPA)大致相同。优选地,低分子量醇的沸点在标准压力下低于约100℃。优选地,低分子量醇的沸点在标准压力下低于约90℃。优选地,低分子量醇的沸点在标准压力下低于约85℃,介于约80至约85℃之间。

[0078] 有利地,在一些实施方式中,低分子量醇选自下组:C<sub>2-6</sub>醇及其组合。有利地,在一些实施方式中,低分子量醇选自下组:C<sub>2-4</sub>醇及其组合。

[0079] 在特定实施方式中,低分子量醇选自下组:乙基醇(或乙醇)、正丙醇、异丙醇、丁醇及其组合。

[0080] 在特定实施方式中,低分子量醇的相对量选自下组:至少2%w/w,3%w/w,4%w/w,5%w/w,6%w/w,7%w/w,8%w/w,9%w/w,10%w/w,11%w/w,12%w/w,13%w/w,14%w/w,15%w/w,20%w/w,25%w/w,30%w/w,35%w/w,40%w/w,45%w/w。在特定实施方式中,低分子量醇的最大浓度为50%w/w。在特定实施方式中,低分子量醇的最大浓度为60%w/w,70%w/w,80%w/w。低分子量醇的量可为1%w/w至50%w/w,1%w/w至40%,1%w/w至30%w/w,1%w/w至20%w/w,1%w/w至10%w/w。

[0081] 2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇

[0082] 在一些实施方式中,本发明的局部组合物中的2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇的浓度可选自下组:至少2%w/w,至少3%w/w,至少4%w/w,至少5%w/w,至少6%w/w,至少7%w/w,至少8%w/w,至少9%w/w,至少10%w/w,至少11%w/w,至少12%w/w,至少13%w/w,至少14%w/w,和至少15%w/w。

[0083] 在一些实施方式中,局部组合物中2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇的浓度可选自下组:至少20%w/w,至少30%w/w,至少40%w/w,至少50%w/w,至少60%w/w,至少65%w/w,至少70%w/w,至少80%w/w,至少90%w/w,至少95%w/w,以及至少99%w/w。这样的浓度可在挥发性硅氧烷和任选地低分子量醇组分的至少部分蒸发之后实现。

[0084] 在一些实施方式中,局部组合物中2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇的浓度可在如下范围内,所述范围具有选自下组的下限:1%w/w,2%w/w,3%w/w,4%w/w,5%w/w,6%w/w,7%w/w,8%w/w,9%w/w,10%w/w,11%w/w,12%w/w,13%w/w,14%w/w,和15%w/w;和选自下组的上限:20%w/w,30%w/w,40%w/w,50%w/w,60%w/w,65%w/w,70%w/w,80%w/w,90%w/w,95%w/w,和99%w/w。

[0085] 在一些实施方式中,局部组合物中2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇的浓度可在选自下组的范围内:1%w/w,2%w/w至99%w/w,3%w/w至70%w/w,4%w/w至70%w/w,5%w/w至70%w/w,6%w/w至70%w/w,7%w/w至70%w/w,8%w/w至99%w/w,9%w/w至99%w/w,10%w/w至99%w/w,11%w/w至99%w/w,12%w/w至99%w/w,13%w/w至99%w/w,14%w/w至99%w/w,和15%w/w至99%w/w。

[0086] 在一些实施方式中,局部组合物中2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇的浓度可在选自下组的范围内:1%w/w,2%w/w至95%w/w,3%w/w至95%w/w,4%w/w至95%w/w,5%w/w至95%w/w,6%w/w至95%w/w,7%w/w至95%w/w,8%w/w至95%w/w,9%w/w至95%w/w,10%w/w至95%w/w,11%w/w至95%w/w,12%w/w至95%w/w,13%w/w至95%w/w,14%w/w至95%w/w,和15%w/w至95%w/w。

[0087] 在一些实施方式中,局部组合物中2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇的浓度可在选自下组的范围内:1%w/w,2%w/w至90%w/w,3%w/w至90%w/w,4%w/w至90%w/w,5%w/w至90%w/w,6%w/w至90%w/w,7%w/w至90%w/w,8%w/w至90%w/w,9%w/w至90%w/w,10%w/w至90%w/w,11%w/w至90%w/w,12%w/w至90%w/w,13%w/w至90%w/w,14%w/w至90%w/w,和15%w/w至90%w/w。

[0088] 在一些实施方式中,局部组合物中2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇的浓度可在选自下组的范围内:1%w/w,2%w/w至80%w/w,3%w/w至80%w/w,4%w/w至80%w/w,5%w/w至80%

w/w, 6%w/w至80%w/w, 7%w/w至80%w/w, 8%w/w至80%w/w, 9%w/w至80%w/w, 10%w/w至80%w/w, 11%w/w至80%w/w, 12%w/w至80%w/w, 13%w/w至80%w/w, 14%w/w至80%w/w, 和15%w/w至80%w/w。

[0089] 在一些实施方式中, 局部组合物中2-(2-乙氧基乙氧基) 乙醇的浓度可在选自下组的范围内: 1%w/w, 2%w/w至70%w/w, 3%w/w至70%w/w, 4%w/w至70%w/w, 5%w/w至70%w/w, 6%w/w至70%w/w, 7%w/w至70%w/w, 8%w/w至70%w/w, 9%w/w至70%w/w, 10%w/w至70%w/w, 11%w/w至70%w/w, 12%w/w至70%w/w, 13%w/w至70%w/w, 14%w/w至70%w/w, 和15%w/w至70%w/w。

[0090] 在一些实施方式中, 局部组合物中2-(2-乙氧基乙氧基) 乙醇的浓度可在选自下组的范围内: 1%w/w, 2%w/w至65%w/w, 3%w/w至65%w/w, 4%w/w至65%w/w, 5%w/w至65%w/w, 6%w/w至65%w/w, 7%w/w至65%w/w, 8%w/w至65%w/w, 9%w/w至65%w/w, 10%w/w至65%w/w, 11%w/w至65%w/w, 12%w/w至65%w/w, 13%w/w至65%w/w, 14%w/w至65%w/w, 和15%w/w至65%w/w。

[0091] 在一些实施方式中, 局部组合物中2-(2-乙氧基乙氧基) 乙醇的浓度可在选自下组的范围内: 1%w/w, 2%w/w至60%w/w, 3%w/w至60%w/w, 4%w/w至60%w/w, 5%w/w至60%w/w, 6%w/w至60%w/w, 7%w/w至60%w/w, 8%w/w至60%w/w, 9%w/w至60%w/w, 10%w/w至60%w/w, 11%w/w至60%w/w, 12%w/w至60%w/w, 13%w/w至60%w/w, 14%w/w至60%w/w, 和15%w/w至60%w/w。

[0092] 在一些实施方式中, 局部组合物中2-(2-乙氧基乙氧基) 乙醇的浓度可在选自下组的范围内: 1%w/w, 2%w/w至50%w/w, 3%w/w至50%w/w, 4%w/w至50%w/w, 5%w/w至50%w/w, 6%w/w至50%w/w, 7%w/w至50%w/w, 8%w/w至50%w/w, 9%w/w至50%w/w, 10%w/w至50%w/w, 11%w/w至50%w/w, 12%w/w至50%w/w, 13%w/w至50%w/w, 14%w/w至50%w/w, 和15%w/w至50%w/w。

[0093] 在一些实施方式中, 局部组合物中2-(2-乙氧基乙氧基) 乙醇的浓度可在选自下组的范围内: 1%w/w, 2%w/w至40%w/w, 3%w/w至40%w/w, 4%w/w至40%w/w, 5%w/w至40%w/w, 6%w/w至40%w/w, 7%w/w至40%w/w, 8%w/w至40%w/w, 9%w/w至40%w/w, 10%w/w至40%w/w, 11%w/w至40%w/w, 12%w/w至40%w/w, 13%w/w至40%w/w, 14%w/w至40%w/w, 和15%w/w至40%w/w。

[0094] 在一些实施方式中, 局部组合物中2-(2-乙氧基乙氧基) 乙醇的浓度可在选自下组的范围内: 1%w/w, 2%w/w至30%w/w, 3%w/w至30%w/w, 4%w/w至30%w/w, 5%w/w至30%w/w, 6%w/w至30%w/w, 7%w/w至30%w/w, 8%w/w至30%w/w, 9%w/w至30%w/w, 10%w/w至30%w/w, 11%w/w至30%w/w, 12%w/w至30%w/w, 13%w/w至30%w/w, 14%w/w至30%w/w, 和15%w/w至30%w/w。

[0095] 在一些实施方式中, 局部组合物中2-(2-乙氧基乙氧基) 乙醇的浓度可在选自下组的范围内: 1%w/w, 2%w/w至20%w/w, 3%w/w至20%w/w, 4%w/w至20%w/w, 5%w/w至20%w/w, 6%w/w至20%w/w, 7%w/w至20%w/w, 8%w/w至20%w/w, 9%w/w至20%w/w, 10%w/w至20%w/w, 11%w/w至20%w/w, 12%w/w至20%w/w, 13%w/w至20%w/w, 14%w/w至20%w/w, 和15%w/w至20%w/w。

[0096] 其它药物

[0097] 2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇可被加入到具有能改善皮肤外观和/或水合作用的其它活性部分的组合物中。此外,本发明的组合物可与其它局部应用的镇痛剂和/或全身可用药物联合使用以治疗痤疮。

[0098] 然而,在许多情况中,药物组合物由2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇和合适溶剂组成或基本由其组成。因此,组合物不含治疗痤疮或其它病症的常规活性成分。即,本发明组合物中唯一的活性成分是2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇。因此,本发明提供了一种药物组合物,其包含2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇和一种或多种可药用载体、佐药或媒介物,其中所述药物组合物不含非-2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇的活性药物成分。

[0099] 因此,在一些情况中,组合物不含以下中的一种或多种:吗啡、环唑辛、哌啶、哌嗪、吡咯烷、吗啡感受素、哌替啶、替氟朵(trifluadom)、苯乙酰胺、二酰基乙酰胺、苯吗啡烷、生物碱、肽、菲(phenantrene)及其可药用盐、前药或衍生物。不存在的化合物的具体实例包括以下中的一种或多种:吗啡、海洛因、氢吗啡酮、羟吗啡酮、羟甲左吗啡、美沙酮、哌替啶、芬太尼、可待因、氢可酮、羟考酮、右丙氧芬、丁丙诺啡、布托啡诺、喷他佐辛和纳布啡。如在本文中阿片类药物的上下文中所用的,“其可药用盐、前药和衍生物”是指以如下方式通过例如制备其酸盐或碱盐或者通过修饰化合物上存在的官能团来修饰的阿片类镇痛化合物的衍生物,所述方式为:使得所述修饰以常规方式或在体内解离以产生有镇痛活性的母体化合物。实例包括但不限于酸性残基的矿物盐或有机盐,诸如酸性残基如羧酸的胺盐、碱金属盐或有机盐,乙酸盐,甲酸盐、硫酸盐,酒石酸盐和苯甲酸盐衍生物等。合适的阿片类镇痛剂包括上面具体提到的那些,其也在以下文献中描述:Goodman and Gilman,出处同上,第28章,第521-555页。

[0100] 在一些情况中,组合物不含以下中的一种或多种:类维生素A,诸如维甲酸、异维甲酸、莫维A胺、阿达帕林、他扎罗汀、壬二酸和视黄醇;水杨酸;间苯二酚;磺胺醋酰;脲;咪唑类,诸如酮康唑和新康唑;精油; $\alpha$ -没药醇;甘草酸二钾;樟脑; $\beta$ -葡聚糖;尿囊素;黑叶母菊;黄酮类,诸如大豆异黄酮;锯棕榈;螯合剂如EDTA;脂酶抑制剂,诸如银和铜离子;水解植物蛋白;无机离子诸如氯离子、碘离子、氟离子及其非离子衍生物氯、碘、氟;合成磷脂和天然磷脂;甾体抗炎药,诸如氢化可的松、羟基曲安西龙、 $\alpha$ -甲基地塞米松、磷酸地塞米松、二丙酸倍氯米松、戊酸氯倍他索、地奈德、脱氧米塞松、乙酸去氧皮质酮、地塞米松、二氯松、二醋酸双氟拉松、戊酸双氟可龙、氟氢缩松(fludrenolone)、氟氢可舒松缩酮(fluclorolone acetone)、氟氢可的松、新戊酸氟米松、fluosinolone acetone、氟轻松、flucortone butylester、氟可龙、醋酸氟泼尼定(fluprednylidene)、氟氢缩松、哈西奈德、醋酸氢化可的松、丁酸氢化可的松、甲泼尼龙、氯氟舒松、可的松、可托多松、flucetone、氟氢可的松、difluorosone diacetate、fluradrenalone acetone、甲羟松、amciafel、安西非特、倍他米松、氯泼尼松、醋酸氯泼尼松、氯可托龙、clescinalone、二氯松、二氟泼尼酯、氟氯奈德、氟尼缩松、氟米龙、氟培龙、氟泼尼龙、戊酸氢化可的松、环戊基丙酸氢化可的松、氢可他酯、甲泼尼松、帕拉米松、泼尼松龙、泼尼松、二丙酸倍氯米松、二丙酸倍他米松、曲安西龙、单丙酸氟替卡松、糠酸氟替卡松、糠酸莫米松、布地奈德、环索奈德及其盐或前药;非甾体抗炎药(NSAID),诸如COX抑制剂、LOX抑制剂、p38激酶抑制剂(包括布洛芬、萘普生、水杨酸、酮洛芬、hetprofen和双氯芬酸);用于治疗疼痛和瘙痒的镇痛活性剂,诸如水杨酸甲酯、薄荷脑、水杨酸三乙醇胺、辣椒素、利多卡因、苯唑卡因、盐酸普莫卡因和氢化可的松;抗生素,诸如

莫匹罗星、硫酸新霉素杆菌肽、多粘菌素B、1-氧氟沙星、磷酸克林霉素、硫酸庆大霉素、甲硝唑、己雷锁辛、甲苄索氯铵、苯酚、季铵化合物、茶树油、四环素、克林霉素、红霉素；免疫抑制剂，诸如环孢菌素和细胞因子合成抑制剂、四环素、米诺环素和多西环素，或其任何组合。

[0101] 在一些情况中，组合物不含以下中的一种或多种：塞罗卡因 (xylocaine)、可卡因、利多卡因、苯佐卡因等，这些药物如果从长远来看不太有效的话也至少可提供更直接的疼痛缓解水平直到止痛剂变得完全有效。

[0102] 在一些情况中，组合物不含右美沙芬。

[0103] 在一些情况中，本文所述的药物组合物不含以下治疗痤疮的药物中的一些或全部：类维生素A，诸如维甲酸、异维甲酸、莫维A胺、阿达帕林、他扎罗汀、壬二酸和视黄醇；水杨酸；间苯二酚；磺胺醋酰；脲；咪唑类诸如酮康唑和新康唑；精油； $\alpha$ -没药醇；甘草酸二钾；樟脑； $\beta$ -葡聚糖；尿囊素；黑叶母菊；黄酮类，诸如大豆异黄酮；锯棕榈；螯合剂诸如EDTA；脂酶抑制剂诸如银和铜离子；水解植物蛋白；无机离子诸如氯离子、碘离子和氟离子以及它们的非离子衍生物氯、碘、氟；合成磷脂和天然磷脂；甾体抗炎药，诸如氢化可的松、羟基曲安西龙、 $\alpha$ -甲基地塞米松、磷酸地塞米松、二丙酸倍氯米松、戊酸氯倍他索、地奈德、脱氧米塞松、乙酸去氧皮质酮、地塞米松、二氯松、二醋酸双氟拉松、戊酸双氟可龙、氟氢缩松、氟氢可舒松缩酮、氟氢可的松、新戊酸氟米松、fluosinolone acetonide、fluocinonide、flucortine butylester、氟可龙、醋酸氟泼尼定 (fluprednylidene)、氟氢缩松、氯氟舒松、醋酸氢化可的松、丁酸氢化可的松、甲泼尼龙、曲安奈德、可的松、可托多松、flucetonide、氟氢可的松、difluorosone diacetate、fluradrenalone acetonide、甲羟松、amciafel、安西非特、倍他米松、氯泼尼松、醋酸氯泼尼松、氯可托龙、clescinalone、二氯松、二氟泼尼酯、氟氯奈德、氟尼缩松、氟米龙、氟培龙、氟泼尼龙、戊酸氢化可的松、环戊基丙酸氢化可的松、氢可他酯、甲泼尼松、帕拉米松、泼尼松龙、泼尼松、二丙酸倍氯米松、二丙酸倍他米松、曲安西龙、单丙酸氟替卡松、糠酸氟替卡松、糠酸莫米松、布地奈德、环索奈德或其盐或前药；非甾体抗炎药 (NSAID)，诸如COX抑制剂、LOX抑制剂、p38激酶抑制剂 (包括布洛芬、萘普生、水杨酸、酮洛芬、hetprofen和双氯芬酸)；用于治疗疼痛和瘙痒的镇痛活性剂，诸如水杨酸甲酯、薄荷脑、水杨酸三乙醇胺、辣椒素、利多卡因、苯唑卡因、盐酸普莫卡因和氢化可的松；抗生素诸如莫匹罗星、硫酸新霉素杆菌肽、多粘菌素B、1-氧氟沙星、磷酸克林霉素、硫酸庆大霉素、甲硝唑、己雷锁辛、甲苄索氯铵、苯酚、季铵化合物、茶树油、四环素、克林霉素、红霉素；免疫抑制剂，诸如环孢菌素和细胞因子合成抑制剂、四环素、米诺环素和多西环素，或其任意组合。

[0104] 痤疮治疗和疗法

[0105] 在一些实施方式中，预期通过本文所述组合物的方式局部应用2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇会减少痤疮的发病率和/或严重性。本发明的治疗效果包括但不限于：减少发红，减少出油、瘙痒、疼痛或刺激，减少面疱、丘疹、水疱或脓疱，减少感染，减少肿胀、开裂、渗出、结痂和脱屑，和/或炎症的总体减少。

[0106] 在一些实施方式中，预期通过本文所述组合物的方式局部应用2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇会改善痤疮的症状。

[0107] 术语“改善”是指，本发明改变所提供、应用或施用到的组织的外观、形式、特性和/或物理属性。形式的改变可通过以下方式中的任何一种或它们的组合来证实：改进皮肤外

观;减少皮肤炎症,预防发炎或水疱,减少皮肤出油,减少水疱扩散,减少皮肤溃疡,减少红肿,减少疤痕,减少病变,愈合水疱,减少皮肤增厚,闭合伤口和病变,减轻症状(包括但不限于疼痛、炎症、瘙痒、粟丘疹或与炎性状况相关的其它症状等)。

[0108] 治疗可促使皮肤愈合。例如,当用于治疗痤疮时,与未治疗时相比,肿胀、开裂或脱屑的皮肤可更快和/或更完全地愈合。

[0109] 治疗可产生一种或多种治疗效果。受影响区域的治疗效果包括但不限于:减少发红、瘙痒、疼痛或刺激、痤疮病变的数量和严重程度,减少感染,减少肿胀、开裂、渗出、结痂和脱屑,和/或炎症的总体减少。

[0110] 在一个方面,本公开涉及使用局部2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇治疗痤疮的方法。根据一些实施方式,优选将包含2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇的局部组合物局部应用到受痤疮影响的区域。优选地,根据一些实施方式应用2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇导致以下效果:减少发红、瘙痒、疼痛或刺激,减少面疱、丘疹、水疱或脓疱,减少感染,减少皮肤中胶原蛋白和弹性蛋白的破坏和流失,减少肿胀、开裂、渗出、结痂和脱屑,和/或炎症的总体减少。

[0111] 因此本发明提供了一种治疗或预防需要此治疗的患者的痤疮的方法,所述方法包括局部施用预防或治疗有效量的根据本发明的药物组合物。

[0112] 本发明还提供了2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇和第一溶剂(优选硅氧烷)在制备本发明用于预防或治疗有此需要的患者的痤疮的局部药物组合物中的用途。

[0113] 本发明还提供了2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇,其用于局部预防或治疗痤疮。

[0114] 药物组合物

[0115] 本发明组合物的一些实施方式包括任何局部可接受的非-透皮有效的载体媒介物。优选局部可接受的媒介物包括但不限于凝胶、软膏和液体。根据最适合于所选择的局部可接受形式的方式进行优选实施方式的施用。例如,优选通过铺展来施用凝胶、乳液、乳膏和软膏。

[0116] 2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇在局部组合物中的稀释也可以为重要考虑因素。组合物中2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇的浓度应当足够高以使得患者无需等待过长时间使组合物干燥。另一方面,2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇的浓度应足够稀以便使患者能够实现对受影响区域的有效覆盖。另外,组合物可包含在响应于空气或紫外线的暴露时聚合的组分。

[0117] 所应用的组合物的量也将根据第一溶剂(例如,硅氧烷)、第二溶剂(例如,低分子量醇)、残留溶剂(例如,脂肪醇和/或烷基PEG/PPG醚)的选择而不同。例如,当通过喷洒药物溶液来施用2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇时,单个剂量的总体积可低至0.1ml。当以凝胶或乳膏来施用2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇时,总体积可高达10ml。相反地,如果痤疮包含散布的病变,则应用到每个病变的体积可较小。优选根据患者需求以及用药医生偏好来选择所选载体及其应用方式。

[0118] 在一个优选实施方式中,组合物包括凝胶,其优选通过将凝胶铺展到受影响区域来施用。在其它优选实施方式中,组合物包括液体,其可通过将液体喷洒或以其它方式应用到受影响区域上来施用。组合物可包含或不含水。优选地,组合物不含水,即,其为非水性的。

[0119] 本文所述的2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇的应用量如下所述。通常优选将在治疗上相当于0.1-200mg量的2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇应用到5-100cm<sup>2</sup>的面积上的量。

[0120] 根据一些实施方式,将组合物定期应用到受影响区域,直到获得缓解。在一个优选实施方式中,使用选自下组的给药方案将组合物施用给需要此治疗的患者的皮肤:每小时,每2小时,每3小时,每日一次,每日两次,每日三次,每日四次,每日五次,每周一次,每周两次,每两周一次和每月一次。然而,根据本发明也可使用其它应用计划。

[0121] 在一些实施方式中,本发明的组合物可以选自但不限于下组的形式提供:液体或凝胶,免洗型制剂,清洗型制剂。

[0122] 在一个实施方式中,组合物包含杂质,其中以组合物总重量的百分比计的杂质的量选自下组:少于20%杂质(基于组合物总重);少于15%杂质;少于10%杂质;少于8%杂质;少于5%杂质;少于4%杂质;少于3%杂质;少于2%杂质;少于1%杂质;少于0.5%杂质;少于0.1%杂质。在一个实施方式中,组合物包含微生物杂质或次级代谢物,其中以组合物总重量的百分比计的微生物杂质的量选自下组:少于5%;少于4%;少于3%;少于2%;少于1%;少于0.5%;少于0.1%;少于0.01%;少于0.001%。在一个实施方式中,组合物是无菌的,并且被存储在密封无菌的容器中。在一个实施方式中,组合物不含可检测水平的微生物污染。

[0123] 定义

[0124] 本说明书中的以下定义旨在以说明性而非限制性意义解释。因此,他们被解释为包含性的,并且不限于所阐述的具体定义。

[0125] 拮抗剂:不增强或刺激受体的功能特性而是通过激动剂阻断这些作用的化合物。

[0126] 绷带:用于覆盖患病区域的敷料。

[0127] 中枢神经系统:大脑和脊髓。

[0128] 真皮的:与真皮相关。

[0129] 复合敷料:设计用于提供温暖和保护以吸收可能从切口或创伤处排出的大量液体;其由无纺布物覆盖物组成,包封着带有或不带有吸收巾的纤维。

[0130] 炎症:免疫系统介导的过程,其特征不在于局部部位的发红、发热、肿胀和疼痛。

[0131] 哺乳动物:具有毛发、三根中耳骨和乳腺的脊椎动物。哺乳动物包括人类。

[0132] 皮肤:动物体的外层覆盖物。哺乳动物皮肤包括三层:(i)表皮层,其主要由角质形成细胞以及少量黑素细胞和拉格朗斯细胞(抗原呈递细胞)组成;(ii)真皮层,其包括神经末梢、汗腺和油(皮脂)腺、毛囊和血管,并且其主要由成纤维细胞组成;和(iii)较深的皮下脂肪和结缔组织的皮下组织层。表皮本身由两层构成,外层的角质层和内层的表皮基底层,有时称为基底膜。角质层的作用在于形成保护下层组织免于感染、脱水、化学品和机械应力影响的屏障。

[0133] 治疗有效量:带来治疗效果所必需的量。

[0134] 透皮:穿过真皮。

[0135] 总述

[0136] 在整个说明书中,除非上下文另有要求,否则词语“包括”或诸如“包含”或“含有”的变体被理解为暗示包括所述整数或整数组但不排除任何其他整数或整数组。

[0137] 本文使用的所选术语的其他定义可以在本发明的详细描述中找到并且贯穿始终。除非另外定义,否则本文使用的所有其他科学和技术术语具有与本发明所述领域的普通技术人员通常理解的相同含义。



[0138] 本领域技术人员将理解,除了具体描述的那些之外,可对本文所述的发明进行变化和修改。本发明包括所有这些变化和修改。本发明还包括在说明书中提及或指示的单独或共同的所有步骤、特征、制剂和化合物,以及它们任何和所有的组合或任何两个或更多个步骤或特征。

[0139] 本文中引用的每篇文件、参考文献、专利申请或专利通过引用以其整体明确地并入本文,这意味着读者应该阅读并将其视为本文的一部分。仅为了简洁的原因而不在本文中重复本文所引用的文件、参考文献、专利申请或专利。

[0140] 本文提及的任何产品或通过引用并入本文的任何文献中所述的任何产品的生产商说明、描述、产品说明书和产品页通过引用并入本文中,并且可以用于本发明的实践中。

[0141] 本文描述的发明可包括一个或多个数值(例如,浓度)的范围。数值范围将被理解为包含该范围内的所有值,包括定义该范围的值以及与该范围相邻的值,所述与该范围相邻的值导致与紧邻限定该范围边界的那个值的值相同或基本相同的结果。

[0142] 以下实施例应被解释为仅是说明性的而不是以任何方式限制本公开的其余部分。这些实施例仅用于举例说明本发明的目的。它们不应被理解为对如上所述的本发明的广泛概述、公开或描述的限制。无需进一步详细说明,相信本领域技术人员可以使用前述说明最大限度地利用本发明。在前述和一下实施例中,所有温度均以未校正的摄氏度示出;并且,除非另有说明,否则所有份数和百分比均以重量计。

## 实施例

[0143] 在本发明的若干非限制性实施方式的以下描述中将更全面地描述本发明的其他特征。该描述仅被包含用于例示本发明的目的。其不应被理解为对上文中所阐述的本发明的广义概述、公开或说明的限制。

### [0144] 实施例1

[0145] 用于确定包含2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇的组合物的渗透性的示例技术。

[0146] 对人皮肤渗透性的研究已进行了数十年。皮肤由两个主要层组成,外层表皮和内层真皮。角质层("SC")是表皮最外层的10-20 $\mu$ m,其是皮肤对大多数药物透皮递送具有极大扩散阻力的原由。大多数的皮肤酶活性仰赖于活表皮的基底细胞层。纤维状胶原是真皮的主要结构组分。皮肤脉管系统由这种胶原支撑,并且位于表皮下方几微米处。基本上,渗透在这里结束并且开始全身性摄取。许多研究人员根据皮肤渗透剂的理化参数(分子量、分子体积、亲脂性、氢键电位、极性)建立了皮肤渗透性关系。然而,当处理2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇的透皮施用,需要对这些皮肤渗透性关系进行调整以考虑极端亲脂性与同时发生的代谢的潜在并发症。

[0147] 需要对皮肤代谢有所了解以对2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇向表皮和真皮中的递送进行选择和优化。此外,由于局部体内研究的皮肤代谢不容易与血液代谢、肝代谢或其它组织代谢区分开来,因此更好地是在体外研究皮肤代谢。然而,任何这样的体外研究的成功极大地依赖于发现模拟体内条件的理想条件,特别是在保持组织活性方面。因此,选择最佳接受液(receiver solution)对于任何这样的体外研究的成功来说是至关重要的。

[0148] 可使用高压液相色谱(HPLC)测定来分析样品中的2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇。合适的HPLC系统可由以下组成:Waters 717plus自动进样器,Waters 1525二元HPLC泵,和

Waters 2487Dual A吸光度检测器,配有Waters Breeze软件。可使用配有C-18反向7 $\mu$ m保护柱(15x3.2mm)的Brown-lee C-18反向Spheri-5 $\mu$ m柱(220x4.6mm),并且使用设置为215nm波长的UV检测器。移动相可包括乙腈:含有0.1%三乙胺的25mM磷酸盐缓冲液(pH 3.0)(80:20)。移动相的合适流速为1.5mL,并将100 $\mu$ L样品注入柱中。

[0149] PermeGear贯流式(In-Line,Riegelsville,Pa.)扩散池系统适合于皮肤渗透研究。在将皮肤固定于池中之后可测量经表皮水分流失量(Evaporimeter EP1<sup>TM</sup>,ServoMed,Sweden)。使用读数在10g/m<sup>2</sup>/h以下的皮肤块进行扩散研究。使用循环水浴将扩散池中的皮肤表面保持在32℃。合适的接受液是HEPES-缓冲的Hanks平衡盐与包含庆大霉素(以抑制微生物生长)的40%聚乙二醇400(pH7.4),流速调整为1.1mL/h。将过量的CBD添加到含有或不含6%v/v的渗透增强剂的供体媒介物(丙二醇:Hanks缓冲液(80:20))溶液中,声处理10min,随后应用到皮肤上。在整个扩散实验中,在供体隔室中使用过量药物以保持供体媒介物中药物的最大和恒定化学势。每个池都适当地装有0.25mL相应的药物溶液。以6小时增量适当收集样品,持续48小时。所有样品均适当地存储在4℃,直到进行HPLC分析。

[0150] 在48小时实验结束时测量皮肤样品中的药物处置情况。用纳米纯水冲洗皮肤组织,并用纸巾吸干。为去除粘附到表面的药物制剂,使用书籍保护胶带(book tape,Scotch®,3M,St.Paul,Minn.)将皮肤用胶带粘贴两次。将与药物接触的皮肤切除,用手术刀切碎,并放置于预先称重的小瓶中。通过如下方式从皮肤提取药物:用10mL ACN在振荡水浴中于室温平衡过夜。通过HPLC分析样品以测定每克湿组织重量的药物的CBD含量(以微摩尔( $\mu$ M)计)。可使用SigmaStat 2.03进行体外人皮肤渗透数据的统计学分析。可使用单因素ANOVA与Tukey事后分析来检测不同治疗之间的统计学差异。

[0151] 实施例2

[0152] 在油性皮肤患者中,评价与正常皮肤清洁相比BTX1701溶液对皮肤表面油脂减少的面部分片研究(Split-Face Study)。

[0153] 本研究的目的是测定BTX1701溶液降低油性皮肤受试者的皮肤表面油脂和光亮度的能力,通过皮肤拍照分析来测量。

[0154] 表1:BTX1701制剂

[0155]	化合物	浓度(w/w)
	Transcutol	10%-40%
	六甲基二硅氧烷	40%-90%
[0156]	烷基聚丙二醇 PPG-15	0-10%
	异丙醇	0-10%

[0157] 方法

[0158] 筛选受试者以确定参与实验的合格性。收集人口统计特征、身高、体重和伴随药物治疗。该研究包含年龄为18-65岁(含端点)的男性和女性参与者。参与者的总体健康状况良好,并且没有显著的临床疾病。受试者应具有油性皮肤,其定义为使用皮脂仪测量时皮脂 $\geq 150\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{小时}$ 。受试者不应有晒伤、肤色不均匀、文身、瘢痕、毛发过多、雀斑、胎记、痣或

者会导致无法评价面部皮肤的其它皮肤损伤或异常。受试者还应当没有任何除油性皮肤外的面部皮肤病症(诸如但不限于特应性皮炎、口周皮炎或红斑痤疮)。允许有轻度痤疮。

[0159] 使用皮脂仪来评估前额的皮肤油性水平。评价是否符合入选标准。

[0160] 在筛选随访5日内并且不少于24小时,如果受试者合格,则进行治疗随访。在任何治疗之前,使用Canfield VISIA-CR系统获得面部照片。受试者交替使用BTX1701处理面部的右侧或左侧(即,左,右,左,右,左)。对侧用Cetaphil®日用面部清洁剂清洁。研究现场工作人员将应用BTX1701并用所提供的处理垫清洁面部。

[0161] 在处理后,在处理30分钟以及1、2、3和4小时获得受试者面部的照片。

[0162] 在处理30分钟和4小时还获得了皮肤耐受性评估。在处理后的4-小时期间全程监控不良事件。

[0163] 在处理4小时的拍摄完成后,受试者离开研究。

[0164] 研究现场使用Courage+Khazaka Electronic GmbH, Köln, Germany制造的Sebumeter® SM 815。在测量SER之前,受试者首先适应周围环境30分钟。随后临床工作人员将用70%异丙醇擦拭其前额并使该区域干燥5分钟。在1-小时的皮脂收集期之后,用皮脂仪进行测量。根据模板将所述部位划分为三个区域。从每个区域获取一个测量值,并在针对该参与者的图表上标记位置和记录平均测量值。

[0165] 在第1日,受试者在临床现场接受临床现场工作人员向其应用研究产品。将3毫升研究产品分配到垫上。随后现场的临床工作人员将研究产品应用到面部一侧。对于每位登记加入的受试者,交替应用至面部一侧和另一侧(即,受试者001为左侧,受试者002为右侧,受试者003为左侧等)。对于每次应用,研究产品应以一致的方式应用。遵循以下应用顺序:

[0166] 1. 前额

[0167] 2. 面颊至下颌线

[0168] 3. 鼻部

[0169] 4. 上唇

[0170] 5. 下巴至下颌线

[0171] 安全性评估

[0172] 通过收集不良事件报告和皮肤耐受性评估来评估安全性。在研究期间发生的所有治疗中突发不良事件(TEAE)被受试者记录列出。治疗中突发不良事件是在研究药物首次应用时或之后发作的那些不良事件。所有报告的TEAE将根据以下汇总:所处理的面部侧(BTX1701或清洁剂),报告事件的受试者的数量,严重程度,与研究产品的关系,以及严重性。严重不良事件会被受试者列出。

[0173] 在用研究产品处理之后,监控受试者的皮肤耐受性。皮肤耐受性评估将由主要研究者或经适当培训的指定人员进行。皮肤耐受性的迹象和症状将使用以下规格分级:

[0174] 0,无;1,轻微;2,中度;3,重度。

[0175] 在每次评估时对以下内容进行评价和分级:

[0176] • 红疹,

[0177] • 脱屑,

[0178] • 干燥,

[0179] • 灼热/刺痛,和

[0180] • 刺激性/过敏性接触性皮炎

[0181] 皮肤油性、光亮度 and 荧光图像

[0182] 经认证的图像分析技术员 (IAT) 经由这些基线图像在受试者的左视、右视和正视图像上勾勒出关注区域 (Area of Interest, AOI)。该受试者的所有后续图像均相对于基线图像被弹性图像配准 (elastically registered), 或者用受试者的后续图像对基线勾勒 AOI 进行图像配准以在所有时间点上保持相同的分析区。在图像配准期间, IAT 可调整 AOI 以确保不包含障碍和干扰。

[0183] 然后, 通过自动算法分析特定时间点和视角下的受试者的正交极化和平行极化图像的组合以识别 AOI 内的皮肤的银色/白色高光区和均匀光泽区域。该算法报告两个区域的总面积和平均值/中值强度测量值。从银色/白色高光区获得的测量值被用来评估光亮度, 同时来自均匀光泽区域的测量值被用来评估皮肤表面油性。相同的 AOI 被用于分析受试者的相应时间点和视角的荧光图像。淡黄色-绿色荧光点被检测为粪卟啉 III 荧光, 而红色荧光点被检测为原卟啉 IX 荧光。该算法报告两种荧光信号的斑点总数、总面积和平均值/中值强度。从淡黄色-绿色荧光斑点获得的测量值被认定为是指示痤疮丙酸杆菌的分布和定殖 (colonization) 的指标, 同时来自红色荧光斑点的测量值被认定为皮脂产生的指标。

[0184] 统计学分析

[0185] 除非另有说明, 否则使用 SAS® 进行所有统计学处理。

[0186] 在处理前和处理后 30 分钟、1 小时、2 小时、3 小时和 4 小时获得全脸照片。“处理”被定义为将 BTX1701 应用于面部一侧, 并且用面部清洁剂清洁对侧面部。

[0187] 在每个时间点, 分析照片的光亮度和油性。皮肤的银色/白色高光区域被评价为有光亮度/是光亮的, 而具有基本均匀光泽度的区域被评价为油性。分析荧光图像以测量绿色-黄色 (粪卟啉 III) 和红色 (原卟啉 IX) 荧光信号。

[0188] 通过年龄、性别、人种、种族身高和体重来汇总人口统计。对于连续变量, 提供平均值、标准偏差 (SD)、中位值和范围以及 95% 置信区间 (CI)。按比例汇总分类变量以及 95% CI。

[0189] 当通过 Canfield 的专业摄影设备评估时, 认为 5 名受试者的样本足以确定 BTX1701 溶液在降低面部油性和光亮度的能力上的差异。

[0190] 从前文的实施例可预期, 本发明的 transcuto1 可用于治疗痤疮和/或促进痤疮的恢复。通常, 本发明的治疗产生缩短的恢复期。