



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107411990 A

(43)申请公布日 2017.12.01

| | | |
|-------------|-----------------------------------|---------------------|
| (21)申请号 | 201611175958.X | A61K 8/73(2006.01) |
| (22)申请日 | 2010.10.04 | A61K 9/06(2006.01) |
| (30)优先权数据 | | A61K 47/08(2006.01) |
| | 61/249788 2009.10.08 US | A61K 47/38(2006.01) |
| | | A61K 31/60(2006.01) |
| (62)分案原申请数据 | | A61P 17/12(2006.01) |
| | 201080044791.8 2010.10.04 | |
| (71)申请人 | 拜耳消费者保健股份公司 | |
| 地址 | 瑞士巴塞尔 | |
| (72)发明人 | G.R.德弗 E.C-N.苏 W.S.罗杰斯 R.C.约翰逊 | |
| (74)专利代理机构 | 中国专利代理(香港)有限公司 72001 | |
| 代理人 | 张宇腾 万雪松 | |
| (51)Int.Cl. | A61K 8/368(2006.01) | |

权利要求书1页 说明书7页 附图3页

(54)发明名称

低醚组合物及输送装置

(57)摘要

本申请涉及一种低醚组合物及输送装置,特别是一种用于在皮肤上使用的低醚凝胶组合物,其包括角质层分离(keratolytic)剂特别是水杨酸,并包括硝基纤维素以及一种或多种易挥发成分,其在与皮肤接触时形成薄膜,该薄膜足以为角质层分离剂在治疗皮肤所需的时间内形成保护性屏障;利用此类组合物治疗疾病的方法,以及含有此类组合物的分配器。

1. 用于局部施用的凝胶组合物,其包含浓度为约17% (w/w) 的水杨酸或其盐、成膜剂以及一种或多种易挥发成分,其中所述组合物包含含量在约6%至约7% (w/w) 之间的醚。

2. 用于局部施用的凝胶组合物,其包含浓度为约17% (w/w) 的水杨酸、含量在约5至约10% (w/w) 之间的火棉胶产物。

3. 用于局部施用的凝胶组合物,其包含浓度为约17% (w/w) 的水杨酸和含量在约0.25%至约0.5% (w/w) 之间的硝基纤维素。

4. 治疗疣的产品,其包含权利要求1所述的组合物。

5. 治疗鸡眼/胼胝的产品,其包含权利要求1所述的组合物。

6. 用于在皮肤上施用的凝胶组合物,其包含浓度为约17% (w/w) 的水杨酸并包含含量在约5%至约10% (w/w) 之间的火棉胶产物以及一种或多种易挥发成分,其中所述组合物包含含量在约6%至约7% (w/w) 之间的醚,其在与皮肤接触时形成薄膜,该薄膜足以为角质层分离剂在治疗皮肤所需的时间内形成屏障。

7. 用于在皮肤上施用的凝胶组合物,其包含浓度为约17% (w/w) 的水杨酸并包含含量在约0.25至约0.50% (w/w) 之间的硝基纤维素,且其中所述组合物包含含量在约6%至约7% (w/w) 之间的醚,其在与皮肤接触时形成薄膜,该薄膜足以为角质层分离剂在治疗皮肤所需的时间内形成屏障。

8. 权利要求6或7所述的凝胶组合物,其进一步包括麻醉剂。

9. 治疗个体皮肤疾病的方法,其包括在皮肤上施用权利要求1所述的组合物,其中所述组合物在与皮肤接触时形成薄膜,该薄膜足以为水杨酸在治疗损伤所需的时间内形成屏障。

10. 用于给予组合物以治疗个体皮肤疾病的分配器,其中所述分配器包含置于与分配装置连通的储存容器内的权利要求1的凝胶组合物以及用于减缓组合物中的易挥发物质在施用至个体前蒸发的装置。

11. 权利要求10所述的分配器,其为笔状装置的形式。

12. 权利要求10所述的分配器,其中用于减缓易挥发物质蒸发的装置是囊袋,其在将分配器置于内部后密封。

13. 权利要求10所述的分配器,其中所述囊袋包括屏障薄膜。

14. 改善水杨酸局部输送至需要其的个体的方法,该方法包括局部给予该个体权利要求1所述的组合物。

低醚组合物及输送装置

[0001] 本申请是申请号为201080044791.8,申请日为2010年10月4日,发明名称为“低醚组合物及输送装置”的发明专利申请的分案申请。

[0002] 本申请要求2009年10月8日申请的美国临时申请号 61/249,788的优先权。该申请的内容以引用的方式整体并入本申请。

技术领域

[0003] 本发明涉及化妆品或医药组合物领域,特别是涉及一种低醚组合物及输送装置。

背景技术

[0004] 最近,周期性药剂分配输送系统得到了发展,其是用于化妆品和医药产品的单位剂量输送。此类系统被设计成易于操控,从而可用于医药产品的分配和施用。此类系统包括诸如美国专利号 7,309,185及美国公开申请号 2007/0020038中所述的笔型分配器之类的装置,其据称可将化妆品或医药产品储存在一装置中,该装置还包含一用于施用该产品的集成装置。此类装置据称可用于各种化妆品或医药产品,包括洁齿剂,诸如牙膏、牙膏、漱口水、口腔冲洗液、牙齿增白剂,化妆品诸如睫毛膏和眼线,头发护理产品和/或皮肤治疗组合物。

[0005] 在此之前,可能使用此类输送系统的包含易挥发溶剂的某些局部医药/化妆品组合物从未成功地以此类系统进行。特别地,此类装置可用于局部液体化妆品或医药组合物,但该组合物需含有作为活性成分和诸如成膜剂的其它试剂的输送载体的大量易挥发溶剂。例如,美国专利号 5,433,950记载一些用于治疗皮肤疾病的液体和凝胶制剂,所述制剂含有弹性(Flexible)火棉胶载体,其包括在主要为乙醚的易挥发溶剂中的硝基纤维素(nitrocellulose)成膜剂。这类组合物可含有用于治疗皮肤疾病如疣、胼胝和鸡眼或其它皮肤病症如痤疮或牛皮癣的活性成分,例如角质层分离(keratolytic)剂。由于在这些制剂中存在易挥发溶剂,在首次使用前或使用间隔之间,从该周期性给药装置中的任何实质性的溶剂挥发均将导致所述治疗组合物中活性成分的浓度高于目前管理机构所允许的浓度。

[0006] 因此,需要一种含有易挥发物质的化妆品或医药组合物,当其封装在周期性分配输送系统中时,能使组合物中保持可接受的活性成分的浓度。进一步地,需要一种成膜的医药组合物,当其封装在周期性分配输送系统中时,不仅能提供足够的成膜能力,还可保持可接受的活性成分浓度。此类组合物能更好地避免易挥发溶剂的过量损失(这将使得活性成分的浓度超出管理机构对该药物产品所允许的范围),同时在施用时仍可形成有用的治疗薄膜。本发明的这些和其它目的将在文中做更加详细的描述和主张。

[0007] 文中引用的所有专利和非专利文献均以整体的方式引入本文作为参考。在此部分或说明书的任何部分的对文献的认定或讨论不应视为承认该参考文献作为可得到的本申请的现有技术。

发明内容

[0008]

本发明提供一种用于局部使用的凝胶组合物,其包含浓度最高达约17%(w/w)的水杨酸或其盐、成膜剂以及一种或多种易挥发成分,其中所述组合物包含含量为约3%(w/w)至约14%(w/w)之间的醚。

[0009] 本发明进一步提供一种用于局部使用的凝胶组合物,其包含浓度最高达约17%(w/w)的水杨酸、含量在约5至约20%(w/w)之间的火棉胶产物以及一种或多种易挥发成分,其中所述组合物包含含量在约3%(w/w)至约14%(w/w)之间的醚。

[0010] 本发明还提供了一种用于局部使用的凝胶组合物,其包含浓度最高达约17%(w/w)的水杨酸和含量在约0.2至约1.0%(w/w)之间的硝基纤维素(nitrocellulose)。

[0011] 本发明进一步提供一种施用于皮肤的凝胶组合物,其包含角质层分离(keratolytic)剂并包含含量在约5%至20%(w/w)之间的火棉胶产物以及一种或多种易挥发成分,其中所述组合物包含含量在约3%(w/w)至约14%(w/w)之间的醚,其在与皮肤接触时形成薄膜,该薄膜足以为角质层分离(keratolytic)剂在治疗皮肤所需的时间内形成保护性屏障。

[0012] 本发明还提供一种施用于皮肤的凝胶组合物,其包含角质层分离(keratolytic)剂并包含含量在约0.2至约1.0%(w/w)之间的硝基纤维素(nitrocellulose)以及一种或多种易挥发成分,其中所述组合物包含含量在约3%(w/w)至约14%(w/w)之间的醚,其在与皮肤接触时形成薄膜,该薄膜足以为角质层分离(keratolytic)剂在治疗皮肤所需的时间内形成保护性屏障。

[0013] 本发明还提供治疗个体的皮肤疾病的方法,其包括在皮肤上施用本发明的组合物,其中该组合物在与皮肤接触时形成薄膜,该薄膜足以为水杨酸在治疗疾病所需的时间内形成保护性屏障。

[0014] 本发明进一步提供分配器,其用于给予用于治疗个体的皮肤疾病的组合物,其中所述分配器包括置于与分配装置连通的储存容器内的本发明的凝胶组合物以及用于减缓组合物中的易挥发物质在施用至个体前挥发的装置。

附图说明

[0015] 图1描述了填充了对照样品和本发明的凝胶制剂的笔在室温(RT)和升温(40°C)下保存13周后的平均失重百分比。

[0016] 图2为由液体对照制剂形成的薄膜在20X放大下的显微镜照片。

[0017] 图3为由凝胶对照制剂形成的薄膜在30X放大下的显微镜照片。

[0018] 图4为由本发明的凝胶制剂形成的薄膜在30X放大下的显微镜照片。

具体实施方式

[0019]

如文中所述,本发明对含有活性成分和易挥发溶剂的组合物以及储存和输送此类组合物的输送装置提供了改进。在某些实施方案中,所述组合物还包含成膜剂。当本发明的组合物储存在输送装置中以及自输送装置中施用时,该组合物的挥发性成分损失降低。在某些实施方案中,所述装置包括设计成易于在皮肤上施用制剂以治疗各种皮肤病症的笔型输送

系统。

[0020] 制剂

在一个实施方案中,本发明提供用于局部使用的液体组合物,其包含化妆品或医药活性成分,且其中所述组合物包含含量在约3%(w/w)至约14%(w/w)之间的醚。在某些实施方案中,所述醚含量在约6%(w/w)至约10%(w/w)之间。在某些实施方案中,所述醚含量在约6%(w/w)至约7%(w/w)之间。在某些实施方案中,所述醚可包括在化妆品或药物组合物中使用的醚,特别是乙醚。在某些实施方案中,所述组合物可含有其他易挥发的醇成分,其包括在化妆品或药物组合物中使用的醇,例如甲醇、乙醇和丙醇,及其混合物。

[0021] 在某些实施方案中,本发明的制剂可用于治疗皮肤病症,如疣、鸡眼和胼胝。在另一些实施方案中,所述制剂可用于治疗其它疾病,如痤疮、牛皮癣、皮肤干燥、甲癣、嵌甲及类似疾病。当制剂成疣治疗产品或鸡眼和胼胝治疗产品时,本发明的某些实施方案将包含水杨酸作为活性成分。当所述组合物意在治疗指甲的病症或疾病(即甲癣)时,可加入其它活性成分,例如抗真菌剂包括克霉唑、布替那非、特比萘芬、咪康唑。如文中所用,术语“水杨酸”包括在局部使用的组合物中使用可接受的酸及其任何盐或酯。合适的盐包括其钠盐、钾盐、钙盐、锂盐或镁盐。合适的酯包括其C₁至C₄酯,例如水杨酸甲酯。其它酯包括双水杨酸酯(水杨酰水杨酸),水杨酸的水杨酸酯。最优先酸形式作为活性成分。水杨酸也称为2-羟基苯甲酸。可选地,可在局部制剂中加入其它成分以帮助水杨酸透过指甲和/或皮肤。此类试剂可包括指甲软化剂和撕脱剂(avulsers),如脲、巯基剂和巯基还原剂如硫化钠,指甲渗透增强剂和堵塞剂(occluding agents)和/或亲水填充剂以促进指甲和/或皮肤的水合作用。

[0022] USFDA专题法规规定在无需部门进一步检查(agency review)即可销售的疣治疗产品和鸡眼/胼胝(corn/callus)治疗产品中活性成分的浓度。在该法规下,特别规定所售特定浓度组合物需列出水杨酸的浓度。因此,在某些实施方案中,所述组合物可含有的水杨酸的含量最多可达17%(w/w)。在某些实施方案中,所述组合物可含有的水杨酸的量在约5%至约17%之间。然而,无论此类制剂是否在某些医药或化妆品产品的规定之内,在本发明的主题的教导下,本领域技术人员可以制备水杨酸含量更高的制剂。

[0023] 在另一些实施方案中,本发明进一步包括局部使用的凝胶组合物,包括水杨酸以及其含有含量为约5%至约20%(w/w)的火棉胶产物。本文使用的术语火棉胶产物包括火棉胶和弹性(Flexible)火棉胶。火棉胶产物是USP定义的包含硝基纤维素(nitrocellulose)、乙醚和乙醇的制剂。硝基纤维素(nitrocellulose)作为成膜剂,其保护活性成分(此处为水杨酸)在足够活性成分起治疗作用的一段时间内不蒸发。弹性(Flexible)火棉胶与火棉胶的不同之处在于加入了樟脑和蓖麻油作为增塑剂。在某些实施方案中,所述组合物将包含含量在约5%至约10%(w/w)之间的火棉胶产物。因此,在某些实施方案中,本发明提供用于施用在皮肤损伤的液体组合物,其包含水杨酸及含有含量在约0.2%和1.0%(w/w)之间的消化纤维素,其中所述组合物在与皮肤接触时形成薄膜,该薄膜可为水杨酸在治疗损伤所需的时间内形成保护性屏障。在某些实施方案中,所述组合物可含有含量在约0.25%至约0.50%(w/w)之间的硝基纤维素(nitrocellulose)。

[0024] 在某些实施方案中,本发明提供水杨酸制剂,其减少了过去在此类制剂中使用的大部分易挥发溶剂(如乙醚,其沸点=34.5°C)的量,并可依然保持可实施的凝胶制剂,即其可从周期性单位剂量分配器中逐滴施用至需要治疗的个体的表面上。利用此装置施用的水

杨酸制剂可在皮肤上形成水杨酸输送膜。在某些实施方案中,本发明包含一种制剂,其含有低含量的低沸点溶剂(例如,沸点低于40°C的溶剂,如乙醚),并含有较高含量的高沸点溶剂(例如,沸点高于70°C的溶剂,其仍溶解成膜聚合物,并在施用至皮肤上时可产生好的薄膜)。此类高沸点溶剂的例子包括乙酸乙酯(沸点 $p=77^{\circ}\text{C}$)和乙酸异丁酯(沸点 $=118^{\circ}\text{C}$)。

[0025] 在某些实施方案中,本发明的组合物可进一步包含其它增稠剂/增粘剂。例如,纤维素聚合物如羟丙基纤维素,包括Klucel[®] HF (Hercules Inc. Aqualon Division Hopewell, VA USA),将其加入的量可最高达约2.6%。在某些实施方案中,本发明的制剂进一步包含较少量的乳酸乙酯,其是硝基纤维素(nitrocellulose)和羟丙基纤维素两者的增塑剂,其以可提高所述制剂施用时形成的干燥的薄膜的强度/弹性的量存在。

[0026] 在某些实施方案中,本发明的制剂可含有提高施用的干燥的薄膜的强度/弹性的量的额外的硝基纤维素(nitrocellulose)。例如,如上所述,制剂可含有来自存在于适当的较高沸点溶剂如乙酸乙酯或其它乙酸烷基酯中的硝酸纤维素(焦木素,pyroxylin)溶液的硝基纤维素(nitrocellulose)。此类硝酸纤维素(焦木素,pyroxylin)溶液为市售产品(CAS 9004-70-0) (Alfa Chem, Kings Point, NY USA),并已用在化妆品应用中如指甲油和家具用漆。在某些实施方案中,本发明可含有与硝基纤维素(nitrocellulose)相容的聚合物,以提高成膜特性,例如Gantrez聚合物材料如ISP International Specialty Products (Wayne, NJ, USA)生产的Gantrez ES-425、Gantrez ES 335-I和 Gantrez ES-225。这些Gantrez聚合物是聚甲基乙烯基醚/马来酸(PVM/MA)的烷基酯,包括PVM/MA的丁基、异丙基和乙基酯。本领域技术人员知晓合适的PVM/MA聚合物可与所建议的制剂中的其它聚合物成膜剂/增粘剂具有相容性,并在应用时形成高质量的、牢固、有弹性的薄膜。

[0027] 在某些实施方案中,本发明的组合物可在传统疣治疗中使用的化合物中含有局部麻醉剂,本发明可缓解通常与角质层分离(keratolytic)剂施用在皮肤上相关的局部不适和刺激。局部麻醉剂包括但不限于苯甲酸的酯如苯唑卡因、普鲁卡因、丁卡因和氯普鲁卡因,以及酰胺类如丁哌卡因、辛可卡因、利多卡因、甲哌卡因、丙胺卡因和依替卡因。存在的局部麻醉剂的量以能在该组合物施用的区域内有效地达到局部麻醉的效果为准,通常基于组合物的重量从约0.5%至约15%或更多,优选从1%至10%。对于利多卡因,例如,有效的范围从约0.5%至约4%。就苯唑卡因而言,有效的范围从约5%至约25%。

[0028] 治疗方法

本发明进一步提供利用本发明的低醚含量组合物治疗各种皮肤疾病的方法。因此,在某些实施方案中,本发明提供治疗个体疾病的方法,包括在个体上将包含角质层分离(keratolytic)剂和包含含量在约0.2至1.0%(w/w)之间的硝基纤维素的组合物施用至感染区域,其中所述组合物在与皮肤接触时形成薄膜,该薄膜足以为角质层分离(keratolytic)剂在治疗感染区域所需的时间内形成保护性屏障。如下所述,相比于现有的组合物,以低醚含量配制成的本发明的凝胶组合物出人意料地提供了更优质的薄膜。由此可以相信,由于对来自改良的薄膜的活性剂的暴露的提高所带来的益处,该组合物将会在治疗可利用此类组合物处理的病症时带来进展。在某些实施方案中,所述角质层分离(keratolytic)剂可以是水杨酸、抗坏血酸、泛酸钙、冰醋酸、乳酸、鬼臼树脂以及氯化锌或其组合。在某些实施方案中,水杨酸的含量可最高达约17%。在某些实施方案中,水杨酸的含量在约5%(w/w)至17%(w/w)之间。在某些实施方案中,所述疾病包括皮肤疾病,如疣,鸡眼和胼胝。在某些实施方

案中,所述疾病可包括痤疮、牛皮癣、皮肤干燥、甲癣(onychomycosis)或嵌甲(ingrown toenails)。

[0029] 角质层分离(keratolytic)剂通常用于局部治疗角化过度(hyperkeratosis),并起到软化和破坏皮肤的角质层(stratum corneum layer)的作用,以提高施用部位的脱落(desquamation)。因此,一方面本发明可利用本发明的成膜流体组合物治疗角化过度,所述组合物包括角质层分离(keratolytic)剂如水杨酸、弹性火棉胶和足以增加所形成的薄膜的弹性的量的局部可接受聚合物,其可显示出改进顺应性和提高的疗效。

[0030] 本发明还包括治疗疣的方法,其包括在疣上施用组合物,该组合物含有治疗有效量的至少一种本发明的组合物。在某些实施方案中,该方法包括施用含有水杨酸或其盐的本发明的组合物。通常,该组合物可每天或间歇性地施用至疣,例如每周两至三次。治疗的时间可根据疣的大小而大不相同。

[0031] 本发明进一步包括治疗甲癣的方法,其包括在指甲上施用包含治疗有效量的至少一种本发明的组合物的组合物。通常,该制剂可每日或间歇性地施用至指甲上,例如每周两至三次。治疗的时间可根据感染的严重程度、需治疗的指甲所处的身体部位、患者年龄、指甲厚度、指甲生长速度以及类似的因素而大不相同。一般而言,年轻患者的脚趾甲预期可接受最长达6个月的治疗,而年长患者的脚趾甲预期可接受最长达约一年的治疗。该时间反映了脚趾甲完全长出脚趾外所需的时间。预期手指甲的治疗会更快,这是因为手指甲的生长速度约为脚趾甲生长速度的两倍。治疗的效率可通过症状的消退或消失来评估。较不严重的情况即仅指甲的末梢部分被感染的情形下,治疗所需的时间有望缩短。

[0032] 装置

本发明进一步提供一种如文中所述的用于给予治疗皮肤病症的组合物的分配器,其中所述分配器包括置于与分配装置连通的储存容器内的本发明的液体组合物以及用于减缓组合物中的易挥发物质在施用至个体前就挥发的装置。在本发明的某些实施方案中,所述分配器是笔状装置的形式。

[0033] 在某些实施方案中,所述分配器包括用于减缓该组合物中的易挥发成分蒸发的额外装置,例如由屏障薄膜制造并在分配器置于内部后进行密封的囊袋(pouch)。在其它实施方案中,用于减缓易挥发物质蒸发的装置是在储存容器和分配装置间放置密封装置。

[0034] 在某些实施方案中,本发明提供将含有水杨酸的制剂施用至需要的个体上的装置,其是通过从包含储存水杨酸制剂的储存容器、用于将制剂从储存容器中连通至个体表面如皮肤或指甲或头发表面的分配喷嘴以及用于迫使制剂通过该分配喷嘴的压力装置的装置内施用该制剂。所述压力装置可以是由使用者机械操作的活塞或可迫使制剂通过分配喷嘴的开口的类似装置。本发明还提供了设计用于减缓易挥发溶剂成分从笔型分配器系统中挥发的分配装置。在某些实施方案中,所述分配装置包括具有含有水杨酸的桶形储存容器的笔型分配器、将制剂保存于储存容器内直至该储存容器上的压力导致制剂移动通过分配器喷嘴内的屏障并形成可施用至需要该治疗的个体的表面上的小液滴的分配喷嘴。例如,可使用由患者驱动的活塞产生的压力。该装置可选地包含在不使用时将分配器喷嘴封闭的盖帽。本发明提供的改进包括笔本身的设计元素,其包括密封层装置的构造类型和材料。在某些现有的装置中,密封层装置是与装置的分配喷嘴末端相对的、位于笔型分配器的活塞末端的“O”形环。在某些实施方案中,本发明包括在分配器末端(tip)为装置配备上多

个由合适的、耐溶剂材料制成的橡胶“O”形环型或等效的密封层装置,以封锁易挥发制剂成分从填充装置中的任何挥发(evolution)。此外,本发明的装置可包括一个或多个溶剂屏障薄膜胶带(adhesive tapes),例如购自3M的9792R铝带(*St. Paul, MN, USA*),以密封笔中的接口部分,例如在覆盖笔分配器末端的盖帽与制剂填充笔桶之间的接口。在某些实施方案中,本发明的装置可进一步包括将该装置与上述的制剂改良剂、密封层、胶带组合或单独进行二级包装,例如将填充的分配器装置放置在由热密封、复合封装薄膜如PET/铝箔/粘合材料如购自Hueck Foils(例如,TPMSF005SB)(*Wall, NJ, USA*)制成的囊袋中。

[0035] 实验

表1显示制备包含17%w/w水杨酸的试验用凝胶制剂,并将其与两种已知的水杨酸制剂比较,以测定它们在笔状分配器装置中抗易挥发性物质蒸发的能力。与液体对照和加入醇相比,凝胶对照制剂含有更低量的火棉胶,并因此含有更低量的醚。相对于凝胶对照制剂,该试验用凝胶制剂设计含有更低量的火棉胶,以进一步降低易挥发成分并减少溶剂挥发,并在施用至皮肤时仍可形成可实施的薄膜。表中的所有含量均以制剂的重量百分比列出。弹性火棉胶组分(硝酸纤维素(焦木素(硝基纤维素)、蓖麻油、樟脑、乙醇及乙醚)的重量是基于它们在弹性火棉胶中的重量百分比列出的。

[0036] 表1

| 成分 | 实施例1 | 实施例2 | 实施例3 | 实施例4 | 凝胶对照 | 液体对照 |
|-------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 醇SDA-40B | 51.60 | 51.60 | 51.60 | 51.60 | 51.60 | 0.00 |
| 乳酸乙酯 | 10.00 | 15.00 | 20.00 | 25.00 | 5.00 | 15.00 |
| Indopol L-50 | 0.10 | 0.10 | 0.10 | 0.10 | 0.10 | 0.10 |
| 水杨酸 USP | 17.00 | 17.00 | 17.00 | 17.00 | 17.00 | 17.00 |
| 火棉胶, 弹性 USP | 20.00 | 15.00 | 10.00 | 5.00 | 25.00 | 64.9 |
| (硝酸纤维素(焦木素, pyroxylin)) | 0.98 | 0.74 | 0.49 | 0.25 | 1.23 | 3.19 |
| (蓖麻油) | 0.60 | 0.45 | 0.30 | 0.15 | 0.75 | 1.95 |
| (樟脑) | 0.40 | 0.30 | 0.20 | 0.10 | 0.50 | 1.30 |
| (乙醇) | 4.84 | 3.63 | 2.43 | 1.22 | 6.05 | 15.8 |
| (乙醚) | 13.2 | 9.87 | 6.58 | 3.29 | 16.5 | 42.7 |
| Klucel HF | 1.30 | 1.30 | 1.30 | 1.30 | 1.30 | 0.00 |
| 总计 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |

[0037] 所有制剂均在罐中使用压缩空气传动搅拌马达、双桨叶搅拌杆进行制备。在搅拌运行期间使用封口膜覆盖在罐的开口处。首先将醇、乳酸乙酯和Indopol L-50加入罐中,并混合10分钟。接着,将水杨酸加入该混合物中并混合30分钟。接着,将弹性火棉胶加入该混合物中并混合10分钟。然后,将Klucel HF粉末缓慢加入上述混合物中,同时混合约3至5分钟,并将最终的混合物进一步混合30分钟以完成该混合。

[0038] 选择实施例凝胶制剂3和4与凝胶对照制剂作进一步比较,进行分析,以测定在室温和在40℃下储存在笔状分配器装置中时,制剂对易挥发物质随时间蒸发的效果。将制剂装入60cc注射器中,并进而用其将凝胶溶液填充至笔桶中。用塑料插入件将笔桶密封,用硅酮(silicone)鼻端覆盖(*covered with silicone nose tips*)并用盖帽扣合(*snap fit with caps*)。将该笔样品在室温和在40℃下老化13周。图1显示了测试结果,其显示本发明

的制剂在室温和升温两种条件下,在降低易挥发成分损失方面均提供了实质性的改进。

[0039] 利用实施例凝胶制剂3与液体对照制剂进行体外成膜测试。图2是用滴眼管将两滴对照液体制剂样品置于玻璃显微镜载片上,并干燥数分钟直至完全变干的显微镜照片。该数字显微镜图像是在放大20X下得到的。显微镜照片上的标记显示玻璃载玻片上的干燥薄膜点的直径为约7.5 mm。图3是用滴眼管将两滴对照凝胶制剂置于玻璃显微镜载片上,并干燥数分钟直至完全变干的显微镜照片。该图像是利用相同的显微镜在放大30X条件下得到的。显微镜照片上的标记显示干燥的薄膜点的直径为约4 mm。图4是用滴眼管将两滴实施例凝胶制剂样品3置于玻璃显微镜载片上,并干燥数分钟直至完全变干的显微镜照片。该图像是利用相同的显微镜在放大20X条件下得到的。显微镜照片上的标记显示干燥的薄膜点的直径为约8.1 mm。

[0040] 比较图2(液体对照)、图3(凝胶对照)和图4(实施例制剂3)显示,本发明的实施例制剂在薄膜形成方面表现出预料不到的有益效果。得自液体对照和凝胶制剂的干燥薄膜点首先在围绕液滴的外部周围干燥,从而在该区域形成厚得多的、“山脉状”的薄膜。由于此,在载玻片上位于山脉状的内部区域沉积的材料显著地少,并且在此区域内的薄膜厚度也不均一。对照薄膜还呈现出许多小微米大小的亚微粒及亚微粒团聚的聚集结构。相反地,得自实施例凝胶制剂3的干燥薄膜在其整个表面均匀地干燥,而非先自边缘,且虽然可见一些小颗粒的较大团聚,但总体而言,其在其整个区域内更加致密和更均匀。

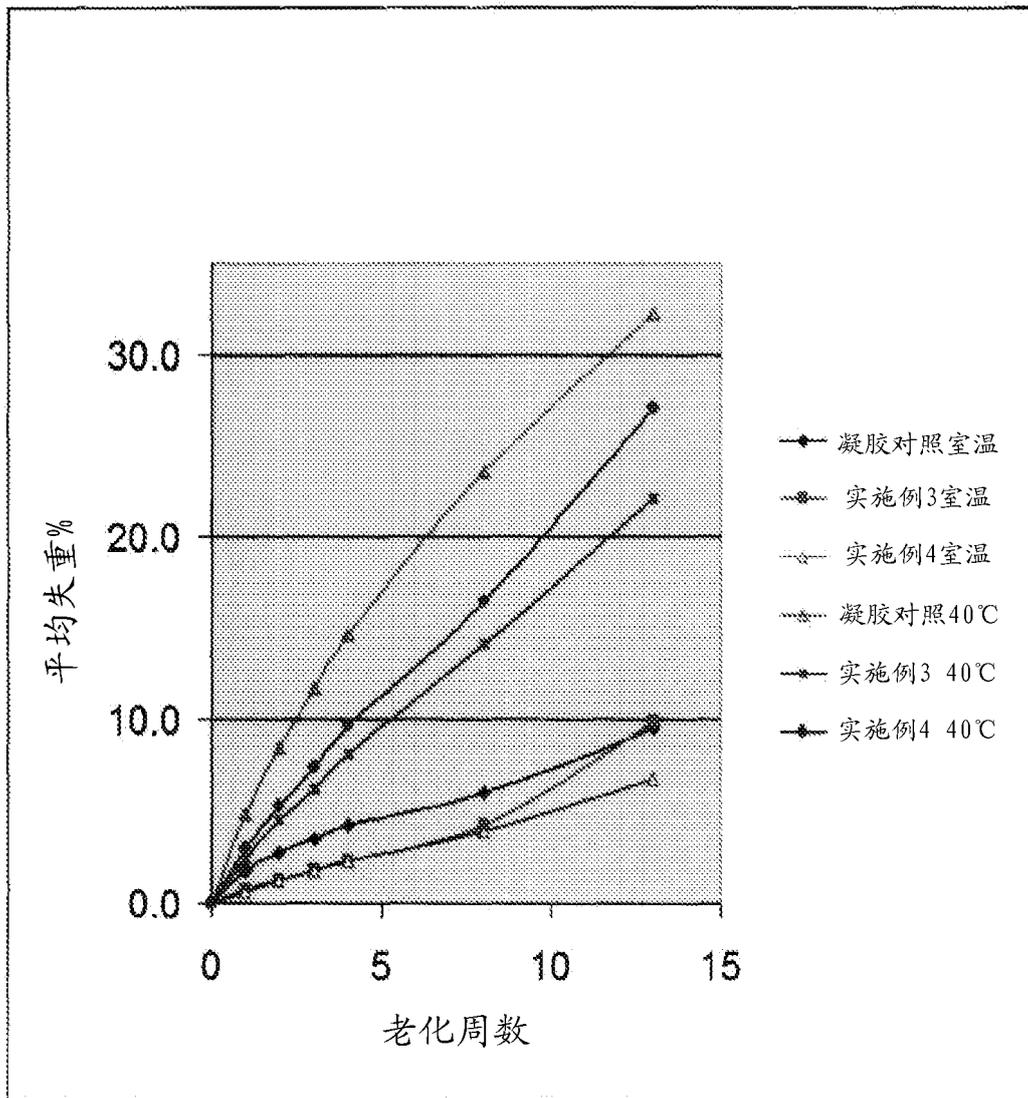


图 1

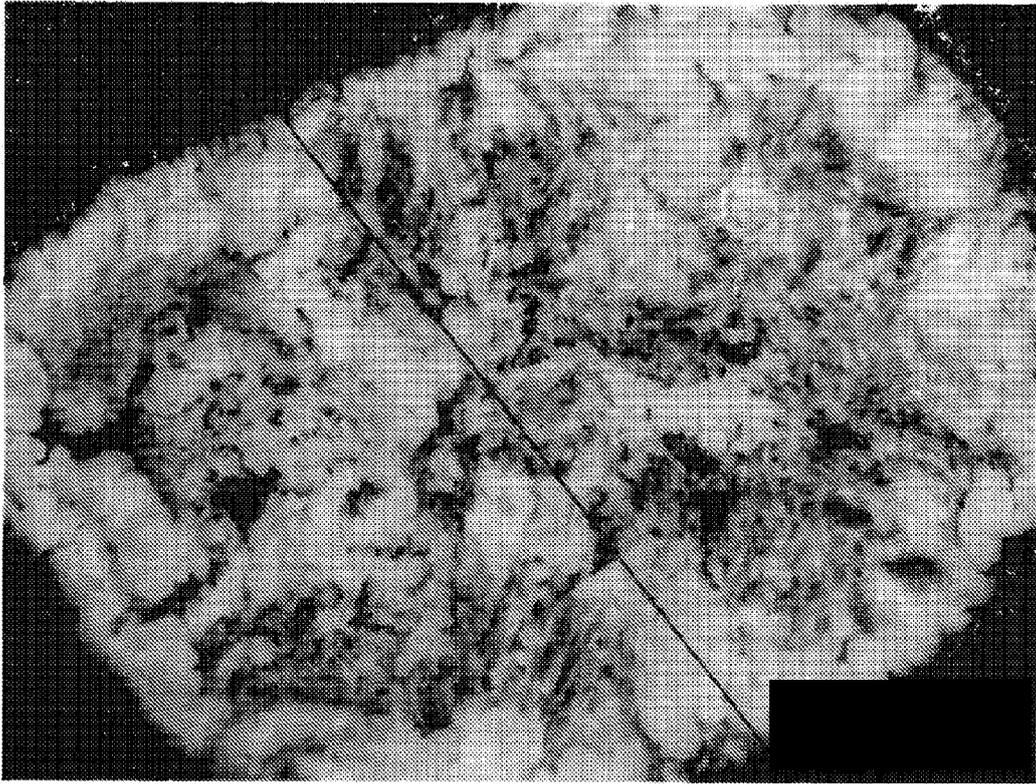


图 2

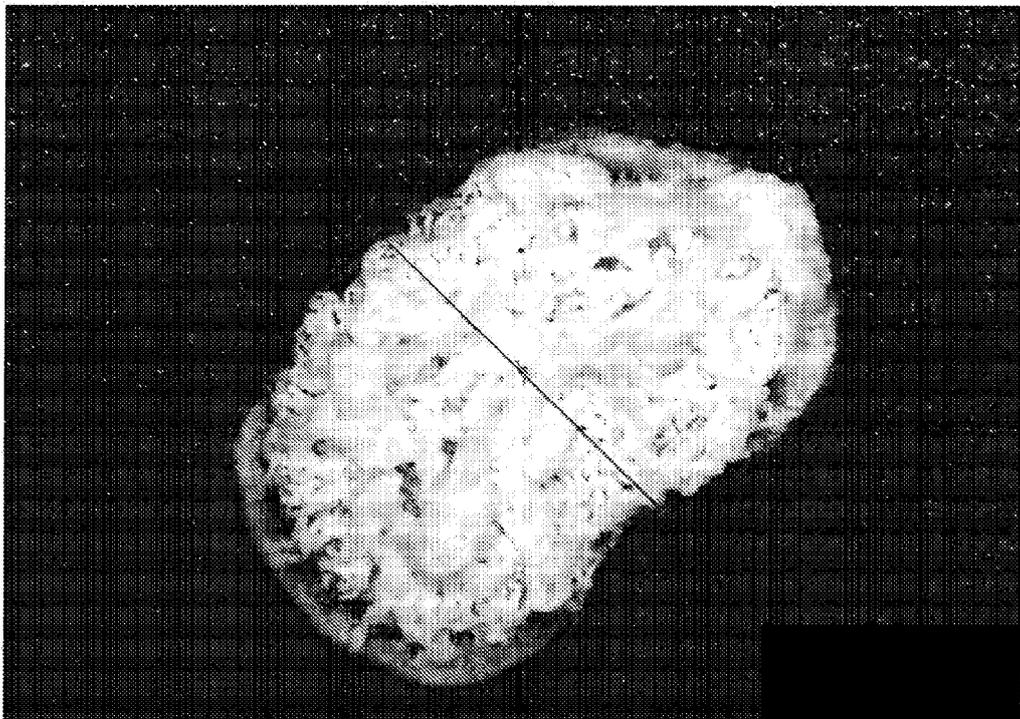


图 3

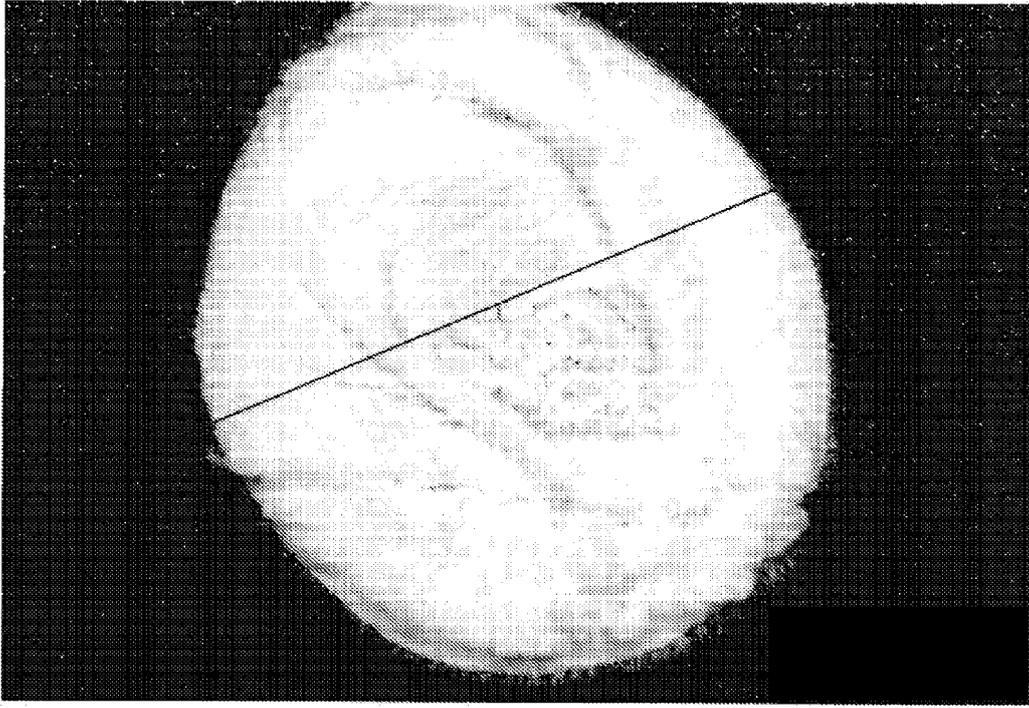


图 4

Abstract

The present invention relates to a low ether composition and delivery apparatus, in particular a low ether gel composition for application to skin comprising a keratolytic agent, in particular salicylic acid, and comprising a nitrocellulose and one or more volatile ingredients, which forms a film on contact with skin adequate to form a protective barrier for the keratolytic agent for a period of time necessary to provide treatment to the skin; methods of treating using such compositions, and dispensers containing such compositions.