



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104271160 B

(45)授权公告日 2017.08.08

(21)申请号 201380021411.2

(22)申请日 2013.03.11

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 104271160 A

(43)申请公布日 2015.01.07

(30)优先权数据
61/639,611 2012.04.27 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2014.10.23

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2013/030212 2013.03.11

(87)PCT国际申请的公布数据
W02013/162723 EN 2013.10.31

(73)专利权人 道康宁公司
地址 美国密歇根州

(72)发明人 海德·艾力亚尔 R·O·胡伯

盖瑞·L·劳伯特

杰拉尔德·K·沙劳

(74)专利代理机构 上海专利商标事务所有限公
司 31100

代理人 陈哲锋

(51)Int.Cl.

A61K 47/06(2006.01)

A61K 47/10(2006.01)

A61K 47/24(2006.01)

A61K 9/06(2006.01)

A61K 47/34(2017.01)

A61K 47/44(2017.01)

A61K 9/00(2006.01)

(56)对比文件

US 2010/0184714 A1,2010.07.22,

CN 101193629 A,2008.06.04,

审查员 湛侃

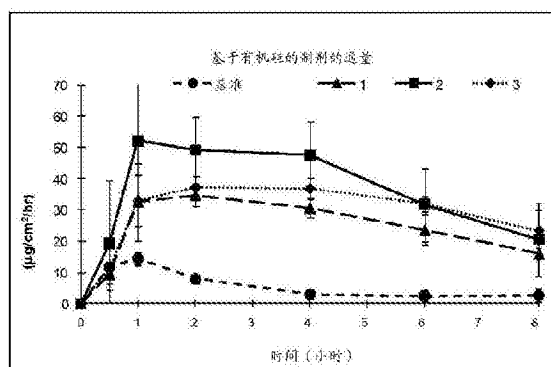
权利要求书1页 说明书24页 附图7页

(54)发明名称

包含基于有机硅的赋形剂以将活性物质递送到基底的局部用制剂组合物

(57)摘要

本公开涉及半固体局部用药物递送制剂,其包含基于有机硅的赋形剂、至少一种挥发性溶剂、被配置为穿过患者皮肤局部递送以用于预期治疗应用的至少一种活性物质以及至少一种增强剂。所述制剂可另外任选地包含在将所述制剂施用到患者皮肤上时提供吸留性的至少一种药剂。所述至少一种活性物质可以是医疗保健和/或药物活性物质。



1. 一种无水半固体局部用药物递送制剂, 包含:
 - (a) 基于有机硅的赋形剂, 选自聚二甲基硅氧烷/二异丁基丙二醇交联聚合物、聚乙二醇-12聚二甲基硅氧烷/二异丁基丙二醇-20交联聚合物或它们的任何组合;
 - (b) 至少一种挥发性溶剂;
 - (c) 非甾体抗炎药;
 - (d) 至少一种增强剂; 以及
 - (e) 任选地, 被配置为在将所述制剂施用到患者皮肤上时提供吸留性的至少一种药剂。
2. 根据权利要求1所述的制剂, 其中
 - (a) 包含在选自异十二烷、环戊硅氧烷、新戊酸异癸酯和辛基聚甲基硅氧烷的载流体中。
3. 根据权利要求1所述的制剂, 其中 (d) 为丙二醇、丁二醇、二丙二醇、聚乙二醇-20、油酸、油醇、肉豆蔻酸异丙酯、二甲基异山梨醇、二甲基亚砷或它们的任何组合。
4. 根据权利要求1或3所述的制剂, 其中 (d) 包含非挥发性赋形剂和皮肤渗透增强剂, 其中所述非挥发性赋形剂与所述渗透增强剂的重量比任选地为100:1至50:50。
5. 根据权利要求1或3所述的制剂, 其中 (b) 为异丙醇、乙醇、乙酸乙酯、六甲基二硅氧烷、聚二甲基硅氧烷或它们的任何组合。
6. 根据权利要求1或3所述的制剂, 其中 (e) 为凡士林、有机蜡、有机硅蜡或它们的任何组合。
7. 根据权利要求1所述的制剂, 不含防腐剂。
8. 根据权利要求1所述的制剂, 被配置为将治疗活性量的所述非甾体抗炎药长时间递送到所述患者皮肤。
9. 根据权利要求1所述的制剂, 被配置为将治疗活性量的所述非甾体抗炎药递送到所述患者皮肤达4小时以上。
10. 根据权利要求1所述的制剂, 其中
 - (b) 为异丙醇、乙醇、乙酸乙酯、六甲基二硅氧烷、聚二甲基硅氧烷或它们的任何组合;
 - (c) 为非甾体抗炎药;
 - (d) 为丙二醇、丁二醇、二丙二醇、聚乙二醇-20、油酸、油醇、肉豆蔻酸异丙酯、二甲基异山梨醇、二甲基亚砷或它们的任何组合; 以及
 - (e) 为凡士林、有机蜡、有机硅蜡或它们的任何组合。

包含基于有机硅的赋形剂以将活性物质递送到基底的局部用制剂组合物

技术领域

[0001] 本公开涉及包含基于有机硅的赋形剂以将药物、个人护理或医疗保健活性物质递送到诸如哺乳动物皮肤的基底的局部用制剂组合物。

[0002] 发明背景

[0003] 传统上,大多数活性成分和药物均经由口服或注射而递送给患者。经由口服递送的活性成分或药物可能要经过一定的时间后才开始发挥治疗效果,或者它们可能仅短时间发挥治疗效果。另外,一些人难以服下药物,尤其是药物包含在相对大尺寸的丸剂中时。一些经口药物递送可能存在问题的另一个原因是由于首过代谢较高。也存在许多与注射相关的问题。最重要的是,大部分人不喜欢接受注射。局部施用的制剂避免了与经口和静脉内施用方法相关的多种问题,包括避免首过代谢、可能的胃肠不相容和变化的吸收条件,如pH变化、酶的存在和胃排空时间。此外,局部施用的制剂可提供若干另外的优点,包括血浆药物浓度的较低波动、能够更具选择性地靶向特定的治疗部分以及易于治疗。对于某些病症,最有效的递送活性物质的方式是通过将此类活性物质直接施用到源头。之前在本领域中描述的局部用制剂仍具有若干明显的局限,诸如药物从制剂穿过皮肤的渗透性不佳、制剂递送药物的效率低下、施用后在制剂中残留药物、会降低递送效率和患者依从性的不良磨损特性以及也会导致患者依从性不佳的不良美观。因此,需要一类新的改善和克服上述局限的局部用制剂。

[0004] 虽然本领域已开发了一些局部用制剂以将活性物质递送给皮肤,但是此类制剂存在若干重大的缺点。最明显的是,此类制剂不能将治疗量的活性成分长时间递送给皮肤。此类制剂往往只能短时间地递送治疗量的药物或医疗保健活性物质,诸如约一小时或两小时,并且在一小时或两小时后递送给皮肤的活性物质的量大大降低,使得在施用到基底约两小时后几乎不能实现治疗效果。本领域已知的许多制剂的另一个缺点在于它们含有水,这需要使用显著量的防腐剂以防止或抑制细菌生长。防腐剂对于一些人或在某些应用中可能是不可取的。

[0005] 因此,目前非常需要可长时间诸如多于约四小时、八小时或长达24小时将治疗量的活性成分递送给皮肤的局部用制剂。另外,目前需要能够不含或基本上不含防腐剂的局部用制剂。此外,活性成分必须均匀掺入到局部用制剂中;换句话讲,活性成分不应包括任何聚集体。最后,局部用制剂在施用时应保持美观外形和令人愉悦的感觉。

发明内容

[0006] 本发明公开了一种控释半固体局部用药物递送制剂。该控释制剂用于将活性成分局部施用到诸如哺乳动物皮肤的基底。该局部用制剂与本领域目前可用的局部用制剂相比使溶于或分散于制剂中的活性成分向皮肤中的渗透(通量)增加。

[0007] 根据本公开制备的制剂可包含基于有机硅的赋形剂、至少一种挥发性溶剂、被配置为穿过患者皮肤局部递送以用于预期治疗应用的至少一种活性物质以及至少一种增强

剂。在一个替代实施例中,该制剂可另外任选地包含被配置为在将制剂施用到患者皮肤上时提供吸留性的至少一种药剂。所述至少一种活性物质可以是药物、个人护理用品和/或医疗保健活性物质。

[0008] 所述基于有机硅的赋形剂可以是有机硅弹性体共混物、有机硅有机弹性体共混物、有机硅树脂、有机硅弹性体、压敏粘合剂、硅橡胶胶料或它们的任何组合。所述基于有机硅的赋形剂可以是包含在有机硅或有机载流体诸如异十二烷、环戊硅氧烷、新戊酸异癸酯、辛基聚甲基硅氧烷、异丙醇、丙二醇以及它们的任何组合中的有机硅弹性体共混物或有机硅有机弹性体共混物。根据另一方面,所述基于有机硅的赋形剂可以是聚二甲基硅氧烷交联聚合物、聚二甲基硅氧烷/二异丁基丙二醇交联聚合物、聚乙二醇-12聚二甲基硅氧烷/二异丁基丙二醇-20交联聚合物或它们的任何组合。

[0009] 有利的是,根据本公开的局部用制剂可以是无水的并且可以不含或基本上不含防腐剂。所述局部用制剂可被配置为将治疗量的药物或医疗保健活性物质长时间递送到诸如皮肤的基底。或者,所述局部用制剂可被配置为将治疗量的药物或医疗保健活性物质递送到诸如哺乳动物皮肤的基底达四小时以上或者八小时以上。

[0010] 在考虑各个实施例的详细描述后,本公开的另外的方面对于本领域普通技术人员将显而易见,各个实施例的简要描述在下文提供。

附图说明

[0011] 图1是包含布洛芬的基于有机硅有机弹性体共混物的制剂实例1-3和包含布洛芬的商业基准的通量分布。

[0012] 图1A是基于有机硅弹性体共混物的制剂实例3A和包含布洛芬的商业基准的通量分布。

[0013] 图2是包含布洛芬的基于凡士林的制剂实例4-6和包含布洛芬的商业基准的通量分布。

[0014] 图3是包含布洛芬的基于 **Carbopol**[®] 971P NF的制剂实例7-9和包含布洛芬的商业基准的通量分布。

[0015] 图4是包含布洛芬的基于 **Eudragit**[®] E100的制剂实例10-12和包含布洛芬的商业基准的通量分布。

[0016] 图5是包含布洛芬的基于 **Eudragit**[®] S100的制剂实例13-15和包含布洛芬的商业基准的通量分布。

[0017] 图6是包含布洛芬的基于 **Eudragit**[®] L100的制剂实例16-18和包含布洛芬的商业基准的通量分布。

[0018] 图7是包含布洛芬的基于 **Eudragit**[®] L100-55的制剂实例19-21和包含布洛芬的商业基准的通量分布。

[0019] 图8是包含双氯芬酸钠的基于有机硅有机弹性体共混物的制剂实例22-26和包含双氯芬酸钠的商业基准的通量分布。

[0020] 图9是包含双氯芬酸钠的基于有机硅弹性体共混物的制剂实例27与28和包含双氯

芬酸钠的商业基准的通量分布。

[0021] 图10是均包含丙酸氯倍他索的基于有机硅有机弹性体共混物的制剂实例29、基于有机硅弹性体的制剂实例30、基于卡波姆的制剂31和包含丙酸氯倍他索的商业基准的通量分布。

[0022] 图11是包含布洛芬的基于硅橡胶胶料的制剂实例32-34、包含布洛芬的基于有机硅弹性体共混物的制剂实例2与3A和包含布洛芬的商业基准的累积释放曲线。

[0023] 图12是包含氢化可的松的基于硅橡胶胶料的制剂实例35-37、包含氢化可的松的基于有机硅弹性体共混物的制剂实例38与39和包含氢化可的松的商业基准的累积释放曲线。

[0024] 图13是基于有机硅弹性体共混物的制剂实例40-42和包含布洛芬的商业基准的累积释放曲线。

具体实施方式

[0025] 现在将对本公开的特征和优点进行描述,并且偶尔会提及具体的实施例。然而,本发明可采用不同形式体现,而不应当将其理解为仅局限于本文所述的实施例。相反,提供这些实施例是为了使本公开内容全面和完整并且对本领域技术人员完全传达本公开的范围。

[0026] 除非另外指明或定义,否则本文所用的所有技术和科学术语的含义均与本发明所属领域的普通技术人员通常理解的相同。本文所用的术语只是为了描述特定的实施例,并非旨在进行限制。除非另外指明,否则如整个说明书中所用的术语“环境条件”是指在约一个大气压、在约50%的相对湿度以及在约25℃下的周围条件。

[0027] 除非另外指明,否则说明书和权利要求书中使用的所有表示成分、特性(如分子量)、重量%、反应条件等的量的数字,都应理解为在所有情况下都由术语“约”来修饰。因此,除非另外指明,否则说明书和权利要求书中示出的数值特性均为近似值,其可根据本公开实施例中所寻求获得的所需特性而改变。尽管列出本公开广义范围的数值范围和参数为近似值,但尽可能精确地报告在具体实例中列出的数值。但是,任何数值都固有地含有必定由其各自测量值中存在的误差所引起的误差。

[0028] 除非另外指明,否则所有百分比、份数和比率均基于局部用制剂的总重量计。除非另外指明,否则所有与所列成分相关的此类重量均基于活性物质的含量计,并因此不包括可能包含在可商购获得的材料中的载体或副产物。

[0029] 基底通常为生物表面、人体组织和/或动物身体组织。更具体的基底包括但不限于皮肤、毛发、粘膜、牙齿、指甲和眼睛。

[0030] 根据本公开制备的制剂通常通过由控释局部用制剂形成的或包含控释局部用制剂的敷料施用而用于局部治疗,诸如以治疗受损或患病的皮肤,以及用于伤口护理,诸如以治疗刀伤、烧伤、疤痕等,其中基于有机硅的赋形剂用作向基底连续递送活性剂的亲和性霜剂(substantive cream)或液体绷带。本公开(包括通过本公开的控释制剂形成的膜)也可应用于各种透皮、药物、兽医和口腔医疗保健应用。其可用作原位形成的独立式贴片,或者其可用次级膜、敷料或贴片加以保护,或者其可以为更复杂的构造诸如透皮贴片或伤口敷料的一部分。如上指出,在下文称为组合物或制剂的控释制剂包含基于有机硅的赋形剂和活性剂。活性剂被均匀掺入到或分散到局部用制剂中。所述局部用制剂可涂抹、喷洒或以其

他方式分散到诸如皮肤或其他组织的基底上。

[0031] 所述局部用制剂可通过混合 (a) 基于有机硅的赋形剂、(b) 至少一种挥发性溶剂、(c) 被配置为穿过患者皮肤局部递送以用于预期治疗应用的至少一种药物活性物质以及 (d) 至少一种增强剂而制备。所述局部用制剂还可以任选地包含 (e) 被配置为在将制剂施用到患者皮肤上时提供吸留性的至少一种药剂。所述基于有机硅的赋形剂可包含在合适的载流体中。

[0032] 根据本公开的制剂可包含约2重量%与约80重量%之间的基于有机硅的赋形剂。或者,所述制剂可包含约10重量%与约50重量%之间的基于有机硅的赋形剂。

[0033] 根据本公开的制剂可包含约10重量%与约80重量%之间的至少一种挥发性溶剂。或者,所述制剂可包含约20重量%与约60重量%之间的至少一种挥发性溶剂。所述至少一种挥发性溶剂可包含一种溶剂或溶剂的混合物,如由本领域的普通技术人员所选择。

[0034] 存在于局部用制剂中的医疗保健或药物活性物质的量可有所变化。所述制剂可包含约0.001重量%至50重量%之间的活性物质。或者,所述制剂可包含约0.05重量%至约25重量%之间的活性物质。或者,所述制剂可包含约0.05重量%至约10重量%之间的活性物质。

[0035] 根据本公开的制剂可包含约0重量%与约80重量%之间的至少一种增强剂。或者,所述制剂可包含约0.5重量%与约50重量%之间的至少一种增强剂。

[0036] 在一个实施例中,增强剂可包含非挥发性赋形剂和皮肤渗透增强剂,并且该非挥发性赋形剂与渗透增强剂在最终制剂中的重量比可为约100:1至约50:50。或者,所述制剂可包含约0.5重量%至约50重量%之间的渗透增强剂。在又一个实施例中,所述制剂可包含约20重量%至约40重量%之间的非挥发性赋形剂。

[0037] 根据本公开的制剂可另外包含约0与约50重量%之间的被配置为提供吸留性的至少一种药剂。或者,所述制剂可包含约0.5重量%至约25重量%之间的被配置为提供吸留性的所述药剂。

[0038] 基于有机硅的赋形剂

[0039] 所述基于有机硅的赋形剂可以是任何包含有机硅的聚合物材料,包括有机硅弹性体共混物、有机硅有机弹性体共混物、有机硅树脂、有机硅弹性体、压敏粘合剂、硅橡胶胶料、有机硅蜡、基于弹性体的密封剂、粘合剂或它们的任何组合。所述基于有机硅的赋形剂可以是聚二甲基硅氧烷交联聚合物、聚二甲基硅氧烷/二异丁基丙二醇交联聚合物、聚乙二醇-12聚二甲基硅氧烷/二异丁基丙二醇-20交联聚合物或它们的任何组合。

[0040] 有机硅是一类基于聚二烷基硅氧烷的化合物。有机硅因在施用时提供独特的感官性状而已被广泛用于提高个人护理制剂的美观效果。有机硅弹性体凝胶通常通过SiH聚硅氧烷与另一种包含不饱和烃取代基的聚硅氧烷(诸如乙烯基官能化聚硅氧烷)的交联氢化硅烷化反应而获得,或通过SiH聚硅氧烷与炔类二烯交联而获得。有机硅弹性体可以在存在诸如挥发性有机硅的载流体的情况下形成,从而得到胶凝化制剂。

[0041] 所述基于有机硅的赋形剂可以是压敏粘合剂(PSA)。PSA可以是羟基封端的聚二甲基硅氧烷聚合物和羟基官能化硅酸酯树脂的反应产物。所述聚合物和树脂在缩合反应中反应形成PSA。使用PSA作为有机硅组分的优点是PSA提供的亲和性(substantivity)。亲和性在需要明显的活性剂亲和性以提供持续的药理作用的人类和兽医应用中是尤其有利的。

[0042] 对于本公开的目的,术语“有机硅橡胶”和“有机硅弹性体”至少在这两种有机硅组分均能够伸长和恢复的程度上是同义的。有机硅弹性体可包含在载流体中,诸如环戊硅氧烷、异十二烷、新戊酸异癸酯、辛基聚甲基硅氧烷或其他合适的载流体。有机硅橡胶和有机硅弹性体通常为交联的或发生了反应的有机硅聚合物。相比之下,硅橡胶胶料能够拉伸,但它们一般不快速回缩。硅橡胶胶料是高分子量、大体线性的聚二有机硅氧烷,它们可通过交联而由其高度粘稠的塑性状态转化成主要为弹性的状态。硅橡胶胶料通常用作制备有机硅橡胶和有机硅弹性体的主要组分之一。

[0043] 有机硅树脂可包括MQ树脂。涉及有机硅树脂的首字母缩写词MQ源于符号M、D、T和Q,它们各自表示可存在于含有通过Si—O—Si键连接的硅氧烷单元的有机硅树脂中的不同类型结构单元的官能度。一官能(M)单元表示 $(\text{CH}_3)_3\text{SiO}_{1/2}$ 。二官能(D)单元表示 $(\text{CH}_3)_2\text{SiO}_{2/2}$ 。三官能(T)单元表示 $\text{CH}_3\text{SiO}_{3/2}$ 并导致形成支链线性硅氧烷。四官能(Q)单元表示 $\text{SiO}_{4/2}$,其导致形成交联的并呈树脂状的有机硅组合物。因此,当硅氧烷全部含有一官能M和四官能Q单元,或者含有至少高百分比的M和Q单元以致使得有机硅为树脂状时,采用MQ。

[0044] 有机硅树脂可包括玻璃化转变温度(T_g)大于约 0°C 的非线性硅氧烷树脂。玻璃化转变温度是无定形材料诸如高级有机硅聚合物从易碎的玻璃态变为塑性状态时的温度。有机硅树脂通常具有式 $\text{R}'_a\text{SiO}_{(4-a)/2}$,其中 R' 是具有1-6个碳原子的一价烃基或具有1-6个碳原子的官能团取代的烃基,并且 a 具有1-1.8的平均值。有机硅树脂将优选地包含一官能(M)单元 $\text{R}''_3\text{SiO}_{1/2}$ 和四官能(Q)单元 $\text{SiO}_{4/2}$,其中 R'' 是具有1-6个碳原子的一价烃基,最优选甲基。M基团与Q基团的数量比可在0.5:1至1.2:1的范围内,以便提供其中式 $\text{R}'_a\text{SiO}_{(4-a)/2}$ 中的 a 具有1.0-1.63的平均值的当量。M基团与Q基团的数量比还可以在约0.6:1至约0.9:1之间。也可以使用其中每个分子的Q单元数量高于1或高于5的有机硅MQ树脂。

[0045] 有机硅树脂也可以含有约1重量%至约5重量%之间的硅键合的羟基,诸如二甲基羟基甲硅烷氧基单元(HO) $(\text{CH}_3)_2\text{SiO}_{1/2}$ 。如果需要,有机硅树脂可以含有少量的二官能(D)单元和/或三官能(T)单元。也可以使用粘度为至少100,000,000(1亿)厘沲(mmf^2/s)并且软化温度小于约 200°C 的有机硅树脂。有机硅树脂可以包括(i) M_xQ_y 类型的有机硅树脂,其中 x 和 y 所具有的值使得有机硅树脂每个分子含有至少5个以上的Q单元;(ii) M_xT_y 类型的有机硅树脂,其中 x 和 y 所具有的值使得有机硅树脂每个分子含有至少5个以上的T单元;以及(iii) $\text{M}_x\text{D}_y\text{T}_p\text{Q}_q$ 类型的有机硅树脂,其中 x 、 y 、 p 和 q 所具有的值使得Q和T单元之和为每个分子至少5个以上的单元,并且D单元的数量在0至100之间变化。

[0046] 挥发性溶剂

[0047] 根据本公开的制剂包含挥发性溶剂。所述基于有机硅的赋形剂可包含在挥发性溶剂(或载流体)中以提供本发明的局部用制剂。通常,挥发性溶剂是进行氢化硅烷化反应以形成基于有机硅的赋形剂所用的溶剂。合适的挥发性溶剂包括挥发性溶剂、有机液体(油和溶剂)、有机硅以及它们的混合物。

[0048] 溶剂可包括挥发性液体,诸如醇(例如甲醇、乙醇、异丙醇和二氯甲烷);酮(例如丙酮);芳族烃,诸如苯衍生物(例如二甲苯和甲苯);低分子量烷烃和环烷烃(例如己烷、庚烷和环己烷);以及链烷酸酯(例如乙酸乙酯、乙酸正丙酯、乙酸异丁酯、乙酸正丁酯、异丁酸异丁酯、乙酸己酯、乙酸2-乙基己酯或乙酸丁酯);以及它们的组合和混合物。

[0049] 通常,挥发性溶剂为有机液体。有机液体包括油和溶剂。有机液体的示例为但不限

于芳族烃、脂族烃、醇、醛、酮、胺、酯、醚、二醇、二醇醚、烷基卤和芳族卤化物。烃包括异十二烷、异十六烷、Isopar L (C11-C13)、Isopar H (C11-C12)、氢化聚癸烯。醚和酯包括新戊酸异癸酯、庚酸新戊二醇酯、二硬脂酸二醇酯、碳酸二辛酯、碳酸二乙基己酯、丙二醇正丁基醚、乙基-3-乙氧基丙酸酯、丙二醇甲醚乙酸酯、新戊酸十三烷酯、丙二醇甲醚乙酸酯 (PGMEA)、丙二醇甲醚 (PGME)、新戊酸十八烷酯、己二酸二异丁酯、己二酸二异丙酯、丙二醇二辛酸酯/二癸酸酯和棕榈酸辛酯。适合作为单独的化合物或作为载流体的成分的另外的挥发性溶剂包括脂肪、油、脂肪酸和脂肪醇。

[0050] 挥发性溶剂也可以是在25℃下粘度在约1至约1,000mm²/s范围内的低粘度有机聚硅氧烷或挥发性甲基硅氧烷或挥发性乙基硅氧烷或挥发性甲基乙基硅氧烷,示例为六甲基环三硅氧烷、八甲基环四硅氧烷、十甲基环五硅氧烷、十二甲基环六硅氧烷、八甲基三硅氧烷、十甲基四硅氧烷、十二甲基五硅氧烷、十四甲基六硅氧烷、十六甲基七硅氧烷、七甲基-3-((三甲基甲硅烷基)氧基)三硅氧烷、六甲基-3,3-双((三甲基甲硅烷基)氧基)三硅氧烷、五甲基((三甲基甲硅烷基)氧基)环三硅氧烷以及聚二甲硅氧烷、聚乙基硅氧烷、聚甲基乙基硅氧烷、聚甲基苯基硅氧烷、聚二苯基硅氧烷。

[0051] 增强剂

[0052] 除了活性剂和基于有机硅的赋形剂外,可将多种赋形剂和/或增强剂掺入到局部用制剂中。如本领域技术人员通常所理解的,赋形剂是用于将活性剂转化为适合施用到基底的合适剂型的添加剂。还可以添加赋形剂以稳定制剂并优化施用特性,诸如流动性。

[0053] 潜在赋形剂的例子包括但不限于可在美国化妆品与香料协会 (Cosmetics, Toiletry, Fragrance Association, CTFA) 成分数据库和handbook of pharmaceutical excipients (《药用辅料手册》) 中找到的赋形剂,诸如吸收剂、防结块剂、抗氧化剂 (诸如抗坏血酸、抗坏血酸多肽、抗坏血酸二棕榈酸酯、BHA、BHT、抗坏血酸镁、抗坏血酸磷酸酯镁、没食子酸丙酯、抗坏血酸钠、抗坏血酸/胆甾醇磷酸酯钠、亚硫酸氢钠、异抗坏血酸钠、焦亚硫酸钠、生育酚乙酸酯、生育酚烟酸酯)、抗静电剂、收敛剂、粘结剂、缓冲剂、增量剂、螯合剂、着色剂、化妆品收敛剂、杀生物剂 (诸如对羟基苯甲酸酯、有机酸、有机碱、醇、异噻唑啉酮等)、除臭剂、润肤剂、外用止痛药 (诸如苧醇、水杨酸甲酯、樟脑、苯酚、辣椒素、杜松油、薄荷醇、间苯二酚、烟酸甲酯和松节油)、成膜剂、调味剂、香料成分、润湿剂、溶解剂、保湿剂、吸留性增强剂、遮光剂、氧化剂 (诸如过氧化物、溴酸盐、氯酸盐、碘酸钾和过硫酸盐)、还原剂 (诸如亚硫酸盐、巯基乙酸盐、半胱氨酸、半胱氨酸盐酸盐、谷胱甘肽、氢醌、巯基丙酸、磺酸盐、巯基乙酸)、渗透增强剂、杀虫剂、增塑剂、防腐剂、皮肤漂白剂 (诸如氢醌)、皮肤调理剂、皮肤保护剂 (诸如尿囊素、乙酸铝、聚二甲基硅氧烷、甘油、高岭土、羊毛脂、矿物油、凡士林、滑石和氧化锌)、滑动改性剂、增溶剂、溶剂、防晒剂 (诸如氨基苯甲酸、西诺沙酯、肉桂酸酯、氨基苯甲酸酯、氧苯酮、红矿脂、二氧化钛和水杨酸三乙醇胺)、表面改性剂、表面活性剂和乳化剂、助悬剂、增稠剂、粘度控制剂 (包括粘度增加或降低剂)、UV光吸收剂 (诸如醋氨沙洛、尿囊素PABA、亚苄基酞和二苯甲酮)。其他可能的赋形剂包括但不限于糖及衍生物 (诸如阿拉伯树胶、糊精、右旋糖、麦芽糖糊精和山梨糖醇)、淀粉衍生物、纤维素材料 (诸如甲基纤维素、乙基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素和羟丙基甲基纤维素)、多糖 (诸如葡萄糖结合剂 (dextrate)、瓜耳胶和黄原胶)、聚醚、助悬剂、环糊精等。

[0054] 增强剂的示例还可以为一元醇,诸如乙醇和异丙醇、丁醇和苧醇,或二元醇,诸如

乙二醇、二甘醇或丙二醇、双丙二醇和丙二醇,或者多元醇,诸如丁二醇、己二醇、聚丙二醇,乙二醇和聚乙二醇,它们用于提高药物的溶解度;脂肪醇(诸如鲸蜡基、月桂基、油基和硬脂基)的聚乙二醇醚,包括聚氧乙烯(4)月桂醚、聚氧乙烯(2)油醚和聚氧乙烯(10)油醚,它们分别以特拉华州威明顿市有利凯玛美国有限责任公司(Uniqema Americas LLC (Wilmington,DE))的商标**BRIJ**[®] 30、93和97商购获得,以及其他,诸如**BRIJ**[®] 35、52、56、58、72、76、78、92、96、700和721;植物油、动物油以及鱼脂肪和油,诸如橄榄油和蓖麻油、角鲨烯、羊毛脂;脂肪酸,诸如油酸、亚油酸和癸酸等;脂肪酸酯,诸如油酸丙酯、油酸癸酯、棕榈酸异丙酯、棕榈酸乙二醇酯、月桂酸乙二醇酯、肉豆蔻酸十二烷基酯、肉豆蔻酸异丙酯和硬脂酸乙二醇酯,它们用于提高药物的扩散性;脂肪酸醇,诸如油醇及其衍生物;脂肪酸酰胺,诸如油酰胺及其衍生物;影响角蛋白保湿能力的脲和脲衍生物,诸如尿囊素;极性溶剂,诸如二甲基癸基氧化磷(dimethyldecylphosphoxide)、甲基辛基亚砷、二甲基月桂基酰胺、十二烷基吡咯烷酮、异山梨醇、二甲基丙酮化合物、二甲亚砷、癸基甲基亚砷和二甲基甲酰胺,它们可影响角蛋白的渗透性;水杨酸;氨基酸;烟酸苄酯;和较高分子量的脂族表面活性剂,诸如十二烷基硫酸盐;以及山梨醇酯和山梨醇酸酐,例如以特拉华州威明顿市有利凯玛美国有限责任公司的商标**Tween**[®] 20商购获得的聚山梨醇酯20,以及其他聚山梨醇酯类,诸如21、40、60、61、65、80、81和85。其他增强剂包括酶、泛醇以及通常用于透皮或透粘膜组合物的其他无毒增强剂。

[0055] 多元醇还包括二醇、三醇和具有4-6个醇羟基的多元醇。典型的所述二醇是含2至6个碳原子的二醇,例如乙二醇、丙二醇、丁二醇、聚乙二醇(平均分子量约200-8,000,优选为约200至6,000)等。所述三醇的例子包括甘油、三羟甲基丙烷等。所述多元醇的示例为山梨糖醇、聚乙烯基吡咯烷酮等。这些多元醇可以单独使用或组合使用(优选地,两种或三种组合使用)。因此,例如可以单独使用甘油或二丙二醇,或者使用甘油或二丙二醇的任一者与丁二醇的混合物。

[0056] 活性成分

[0057] 所述制剂可包含选自任何个人、医疗保健或药物活性物质的活性物质。如本文所用,“个人护理活性物质”意指本领域已知为个人护理制剂中通常添加以用于处理毛发或皮肤以提供美容和/或美学有益效果的添加剂的任何化合物或化合物混合物。“医疗保健活性物质”意指本领域已知可提供药学或医学有益效果的任何化合物或化合物混合物。因此,“医疗保健活性物质”包括被视为活性成分或活性药物成分的材料,如美国卫生及公共服务部食品药品监督管理局(United States Department of Health&Human Services Food and Drug Administration)常用和定义的,包含于Title21,Chapter I,of the Code of Federal Regulations,Parts 200-299and Parts 300-499(《美国联邦法规》,第21篇第I章,第200-299款和第300-499款)中。

[0058] 因此,活性成分可包括旨在诊断、治愈、缓解、治疗或预防疾病,或者影响人类或其他动物身体的结构或任何功能中提供药物活性或其他直接效果的任何组分。该短语可包括可在药品制造中经历化学变化并且以旨在提供指定活性或效果的改性形式存在于药品中的那些组分。

[0059] 药物或医疗保健活性成分的一些代表性例子包括非甾体抗炎药、类固醇、类视色

素、唑、中药、抗痤疮剂、抗生素或它们的任何组合。

[0060] 活性成分可包括水溶性或油溶性活性药物成分。可以使用的一些合适的水溶性活性药物成分的代表性例子为氢化可的松、酮洛芬、吗啡、氢吗啡酮、肝素、青霉素G、5-氟尿嘧啶、6-氮尿苷、6-硫鸟嘌呤、烟酰胺、水杨酸和酮康唑。

[0061] 一些合适的油溶性活性药物成分的代表性例子为可乐定、东莨菪碱、三硝酸甘油酯、布洛芬、吡哆美辛、萘普生和类固醇。

[0062] 用于本发明目的的活性成分还包括抗痤疮剂，诸如过氧化苯甲酰和维甲酸；抗炎药；皮质类固醇药物；非甾体抗炎药，诸如双氯芬酸；麻醉剂，诸如利多卡因；止痒剂；以及抗炎剂。

[0063] 活性成分的一些另外的代表性例子包括矿物质；激素；局部用抗微生物剂和抗菌剂，诸如葡萄糖酸氯己定剂，和抗生素活性成分、抗真菌活性成分，诸如硝酸咪康唑；收敛剂活性成分；除臭剂活性成分；去疣剂活性成分；鸡眼和胼胝去除剂活性成分；用于治疗头虱、阴虱（毛虱）和体虱的杀虱剂活性成分；用于控制头皮屑、皮脂溢性皮炎或牛皮癣的活性成分，诸如丙酸氯倍他索；以及晒伤预防和治疗剂。

[0064] 活性剂可包括亲脂药物和/或亲水药物。无论活性剂为亲脂药物还是亲水药物，其他可能的活性剂包括但不限于抗痤疮剂（诸如硫磺、消毒剂和聚维酮碘），抗菌剂，抗微生物剂（诸如醇、苯扎氯铵、苄索氯铵、苯酚、银离子、纳米晶银），抗癌剂，戒烟组合物，组胺阻滞剂，支气管扩张药，止痛药，抗组胺剂， α -I阻滞剂， β 阻滞剂，ACE抑制剂，镇静药，安定剂，抗凝剂，维生素，抗衰老药物，抗蜂窝组织炎药（anticellulites），细胞生长营养素，香料，剃毛产品，治疗活性剂（诸如青霉素、四环素、阿司匹林、对乙酰氨基酚、儿茶酚胺、普鲁卡因、利多卡因、盐酸利多卡因、苯佐卡因、磺酰胺、噻康唑和视黄醇），影响肾和心血管功能的药物，影响胃肠功能的药物，治疗肠虫病的药物（诸如噻苯哒唑和甲苯哒唑），治疗微生物疾病的药物（诸如环丙沙星、青霉素G、萘夫西林、米诺环素、克林霉素、阿昔洛韦和更昔洛韦），治疗营养缺乏的药物（诸如叶酸、烟酰胺、抗坏血酸和硫胺素），用于激素替代疗法的药物（诸如雌二醇、乙炔雌二醇和炔诺酮），抑制肾上腺皮质激素的合成和作用的药物（诸如皮质醇、可的松和泼尼松），以及用于皮肤病学以治疗皮肤病的药物（诸如二丙酸倍他米松、氢化可的松、地塞米松磷酸钠、维甲酸、异维甲酸、氨苯砜、calipotriene和芳香维甲酸）。

[0065] 可用于根据本公开的制剂的活性成分包括维生素及其衍生物，包括“维生素原”。可用于本文的维生素包括但不限于维生素A₁、视黄醇、视黄醇的C₂-C₁₈酯、维生素E、生育酚，维生素E的酯以及它们的混合物。视黄醇包括反式视黄醇、1,3-顺式视黄醇、11-顺式视黄醇、9-顺式视黄醇和3,4-二脱氢视黄醇、维生素C及其衍生物、维生素B₁、维生素B₂、维生素原B₅、泛醇、维生素B₆、维生素B₁₂、烟酸、叶酸、生物素和泛酸。视为包括在本文中的其他合适的维生素以及所述维生素的INCI名称为抗坏血酸二棕榈酸酯、抗坏血酸甲基硅烷醇果胶酸酯、抗坏血酸棕榈酸酯、抗坏血酸硬脂酸酯、抗坏血酸葡糖苷、抗坏血酸磷酸酯钠、抗坏血酸钠、抗坏血酸硫酸酯二钠、（抗坏血酸/生育酚）磷酸酯钾。

[0066] 本发明的活性组分可以为蛋白，诸如酶。在这些制剂内部包含酶具有防止酶失活并较长时间保持酶的生物活性作用的优点。酶包括但不限于市售类型、改良类型、重组类型、野生型、天然不存在的变体以及它们的混合物。例如，合适的酶包括水解酶、角质酶、氧化酶、酯酶、乳糖酶、过氧化物酶以及它们的混合物。水解酶包括但不限于蛋白酶（细菌蛋白

酶、真菌蛋白酶、酸性蛋白酶、中性蛋白酶或碱性蛋白酶)、淀粉酶(α 淀粉酶或 β 淀粉酶)、脂酶、纤维素酶、胶原酶、溶菌酶以及它们的混合物。所述蛋白酶包括但不限于:胰蛋白酶、胰凝乳蛋白酶、胃蛋白酶、胰酶和其他哺乳动物的酶;木瓜蛋白酶、菠萝蛋白酶和其他植物酶;枯草杆菌蛋白酶、表皮素、乳酸链球菌素、柚皮苷酶(L-鼠李糖苷酶)、尿激酶和其他细菌酶。所述脂酶包括但不限于:三酰甘油酯酶、单酰基甘油酯酶、脂蛋白酯酶,例如胰脂酶、肠肽酶、胃蛋白酶、其他哺乳动物、植物、细菌脂酶以及纯化的脂酶。包含天然木瓜蛋白酶作为所述酶。另外,刺激激素(如胰岛素)可与这些酶一起使用以加强它们的效果。

[0067] 药物或医疗保健活性物质还可以包括一种或多种植物提取物。这些组分的例子如下:银杏(Ginkgo Biloba)提取物、乌龙茶提取物、松果菊(Echinacea)提取物、黄芩(Scutellaria)根提取物、黄柏(Phellodendro)皮提取物、豆瓣菜(Watercress)提取物、洋甘菊(Chamomile)提取物、木贼(Horsetail)提取物、柠檬提取物、紫云英提取物、玫瑰提取物、迷迭香提取物、罗马洋甘菊(Roman Chamomile)提取物、蜂王浆提取物或可局部施用以实现药物结果的任何其他植物提取物。

[0068] 活性成分可根据局部用制剂所用的应用而选择。例如,如果所需的作用是缓解疼痛,则可将布洛芬用作活性物质。如果所需的作用是预防和控制痤疮,则可使用过氧化苯甲酰。

[0069] 吸留剂

[0070] 所述制剂可包含被配置为在将制剂施用到皮肤最表层时提供吸留性的吸留剂。吸留剂可包括凡士林、有机蜡、有机硅蜡、聚丙烯酸酯和甲基丙烯酸酯(示例为但不限于 Eudragit® E100、S100、L100和L100-55)、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇、乙酸乙烯酯-乙烯基吡咯烷酮共聚物或它们的任何组合。大多数成膜聚合物可被认为向制剂提供吸留性,并因此可将任何合适的成膜聚合物用在本发明的制剂中。

[0071] 吸留剂可以是蜡或蜡状材料。可用于根据本公开的制剂的蜡或蜡状材料在大气压力下通常具有约35至120℃的熔点范围。这种类别中的蜡包括合成蜡、纯地蜡、石蜡、地蜡、蜂蜡、棕榈蜡、微晶蜡、羊毛脂、羊毛脂衍生物、小烛树蜡、可可脂、紫胶蜡、巨鲸蜡、米糠蜡、爪哇木棉蜡、甘蔗蜡、蒙旦蜡、鲸蜡、杨梅蜡或其混合物。另外,吸留剂可包括能够用作非有机硅脂肪物质的蜡、动物蜡,诸如蜂蜡;植物蜡,诸如巴西棕榈蜡、小烛树蜡;矿物蜡,诸如石蜡或褐煤蜡;微晶蜡;地蜡;合成蜡,包括聚乙烯蜡和通过费托合成获得的蜡。另外,吸留剂可包括有机硅蜡、聚甲基硅氧烷烷基化物、烷氧基化物和/或酯。

[0072] 另外的任选组分

[0073] 所述制剂还可以包含多种任选的成分。具体地讲,这些任选的组分选自本领域已知为用于个人护理或药物制剂中的成分的那些。示例性、非限制性例子包括表面活性剂、溶剂、粉末、着色剂、增稠剂、蜡、胶凝剂或粘土、稳定剂、pH调节剂、有机硅或其他合适的药剂。

[0074] 可添加增稠剂以提供所需的或适宜的粘度。例如,在25℃下在500至25,000mm²/s范围内的粘度。或者,可添加增稠剂以获得在约3,000至约7,000mm²/s范围内的粘度。合适的增稠剂示例为藻酸钠、阿拉伯胶、聚氧乙烯、瓜耳胶、羟丙基瓜耳胶、乙氧基化醇(诸如月桂醇聚醚-4或聚乙二醇400)、纤维素衍生物(示例为甲基纤维素、甲基羟丙基纤维素、羟丙基纤维素、聚丙羟乙基纤维素)、淀粉和淀粉衍生物(示例为羟乙基直链淀粉和直链淀粉)、刺槐豆胶、电解质(示例为氯化钠和氯化铵)和糖类(诸如果糖和葡萄糖)以及糖类衍生物

(诸如PEG-120甲基葡糖二油酸酯),或其中两种或更多种的混合物。或者,增稠剂选自纤维素衍生物、糖类衍生物和电解质,或两种或更多种上述增稠剂的组合,所述组合示例为纤维素衍生物与任何电解质的组合以及淀粉衍生物与任何电解质的组合。基于制剂的总重量计,增稠剂可以按约0.05重量%至约10重量%或者约0.05重量%至约5重量%的量存在。

[0075] 另外,除了一种或多种赋形剂之外,还可以包含多种美容、个人护理和化妆品组分。合适的化妆品和个人护理组分的例子包括但不限于醇、脂肪醇和多元醇、醛、链烷醇胺、烷氧基化醇丁烯共聚物、碳水化合物(例如多糖、壳聚糖和衍生物)、羧酸、卡波姆、酯、醚和多聚醚(例如PEG衍生物、PPG衍生物)、甘油酯和衍生物、卤素化合物、杂环化合物(包括盐)、亲水胶体和衍生物(包括盐和树胶(例如纤维素衍生物、明胶、黄原胶、天然树胶))、咪唑啉、无机材料(粘土、TiO₂、ZnO)、酮(例如樟脑)、羟乙基磺酸盐、羊毛脂和衍生物、有机盐、酚(包括盐)、磷化合物(例如磷酸酯衍生物)、聚丙烯酸酯和丙烯酸酯共聚物、合成聚合物(包括盐)、硅氧烷和硅烷、山梨聚糖衍生物、甾醇、磺酸和衍生物以及蜡。

[0076] 其他添加剂可包括粉末和颜料。可包括在内的粉末组分通常可定义为具有约0.02-50微米的平均粒度的干燥的颗粒物。颗粒物可以是着色的或未着色的(例如白色)。合适的粉末包括但不限于氯化氧铋、含钛云母、热解法二氧化硅、球形二氧化硅珠、聚甲基丙烯酸甲酯珠。可对上述粉末进行表面处理以使得粒子在性质上为疏水的。

[0077] 粉末组分也可以包括各种有机和无机颜料。有机颜料通常是包括偶氮染料、靛蓝类染料、三苯甲烷染料、蒽醌染料和黄嘌呤染料的各种芳香型。无机颜料通常由经检定的色素添加剂的不溶性金属盐(称为色淀或氧化铁)组成。粉状着色剂(诸如炭黑和二氧化钛)、通常用作与着色颜料的混合物的珠光剂、或通常用作与着色颜料的混合物且通常用于化妆品行业的一些有机染料可加入制剂中。一般来讲,这些着色剂可按相对于最终制剂重量的约0-20重量%的量存在。

[0078] 也可以按通常相对于最终制剂重量的约0至约40重量%的量加入粉状无机填料或有机填料。这些粉状填料可选自滑石、云母、高岭土、锌或钛氧化物、钙或镁碳酸盐、二氧化硅、球形二氧化钛、玻璃或陶瓷珠、衍生自具有8-22个碳原子的羧酸的金属皂、非膨胀的合成聚合物粉末、来自天然有机化合物的膨胀粉末和粉末(诸如谷类淀粉,其可以是或可以不是交联的)、共聚物微球、甲基丙烯酸酯高聚物(polytrap)和有机硅树脂微珠。

[0079] 包含在本发明的制剂中的任选组分还可以包括其他有机硅(包括上文已描述的任何有机硅)、有机官能化硅氧烷、烷基甲基硅氧烷、硅氧烷树脂和硅橡胶胶料。

[0080] 根据本公开的局部用制剂可以为霜剂、凝胶、粉末、糊剂或可自由倾倒的液体的形式。一般来讲,此类制剂如果在室温下在制剂中不存在固体材料的话,通常可使用简单的桨式混合机、Brookfield反转混合机或均化混合机在室温下进行制备。通常不需要特殊的设备或加工条件。根据所制备形式的类型,制备方法将是不同的,但是此类方法是本领域中的普通技术人员熟知的。

[0081] 如果在无水的情况下制备制剂,则得到无水制剂。不含水的此类制剂可在不添加任何防腐剂的情况下制得。

[0082] 在其中基底为皮肤的实施例中,将制剂施用到皮肤上以将活性剂递送给皮肤。皮肤可以是健康且完整的,或者其可以为受损或受伤的。可将制剂直接施用(即揉擦或涂覆)到皮肤上。或者,可将制剂沉积到透皮贴片上,然后再将制剂施用到基底,即,施用到皮肤。

[0083] 根据本公开的控释制剂能够实现多种性能特性,诸如受控的粘性、受控的润滑性、抗水性和阻隔性。该控释制剂对皮肤和其他基底(诸如牙齿)具有亲和性。当需要在长时间内受控的活性剂递送速率时,制剂的显著亲和性是尤其有利的。简而言之,将所述控释制剂局部施用到基底上,其中膜长时间保留,所述长时间可以为四小时或更长,或八小时或更长。当基底为皮肤时,亲和性是重要的,因为存在某些身体油脂,尤其是在施用到被毛发覆盖的皮肤上时。所述制剂还具有对诸如牙龈、牙齿和粘膜的湿基底的亲和性。

[0084] 根据本公开的制剂可通过标准和熟知的方法使用,诸如将它们施用到人体(例如皮肤、毛发或牙齿)上,使用涂药器、刷子,用手施用,倾倒它们和/或可能将制剂揉擦或按摩到身体上或身体中。移除方法也是熟知的标准方法,包括清洗、擦拭、剥离等。根据一些实施例,不需要移除制剂,因为制剂被完全吸收到皮肤中,使得皮肤上无残留物。将特定目的有效量的制剂施用到皮肤上。此类有效量或治疗量通常在约 $1\text{mg}/\text{cm}^2$ 至约 $10\text{mg}/\text{cm}^2$ 的范围内。施用到皮肤通常包括使制剂透入皮肤中。该施用到皮肤的方法包括使皮肤与有效量的制剂接触和然后将制剂揉擦到皮肤上的步骤。这些步骤可按需重复多次以达到所需的效果。

[0085] 实例

[0086] 这些实例旨在向本领域普通技术人员举例说明本发明,并且不应解释为限制权利要求书中所述的本发明的范围。除非另外指明,否则所有测量和实验均在 25°C 下进行。

[0087] 如本文所用,“Carbopol[®] 971P NF”是聚丙烯酸(俄亥俄州克里夫兰路博润先进材料公司(Lubrizol Advanced Materials, Lubrizol Corporation (Cleveland, OH)))。“CLP”是USP级丙酸氯倍他索(新泽西州新布朗斯维克斯百全化学公司(Spectrum Chemical Mfg. Corp. (New Brunswick, NJ)))。“丙酸氯倍他索0.05% USP油膏剂”是含有0.05%丙酸氯倍他索的局部用油膏剂(纽约州梅尔维尔希尔奈科明美国公司的分公司E. Fougera公司(E. Fougera & Co., a division of Nycomed U.S. Inc. (Melville, NY)))。“化妆品蜡”是包含硬脂基聚二甲硅氧烷(和)十八烯的化妆品蜡(密歇根州米德兰道康宁公司(Dow Corning Corporation (Midland, MI)))。“DCF”是USP级双氯芬酸钠(新泽西州新布朗斯维克斯百全化学公司)。“Eudragit[®] E100”是聚(甲基丙烯酸丁酯-共-(2-二甲基氨基乙基)甲基丙烯酸酯-共-甲基丙烯酸甲酯)1:2:1(新泽西州帕西波尼赢创工业公司(Evonik Industries (Parsippany, NJ)))。“Eudragit[®] S100”是聚(甲基丙烯酸-共-甲基丙烯酸甲酯)1:2(新泽西州帕西波尼赢创工业公司)。“Eudragit[®] L100”是聚(甲基丙烯酸-共-甲基丙烯酸甲酯)1:1(新泽西州帕西波尼赢创工业公司)。“Eudragit[®] L100-55”是聚(甲基丙烯酸-共-丙烯酸乙酯)1:1(新泽西州帕西波尼赢创工业公司)。“HCO”是USP级氢化可的松(密苏里州圣路易斯西格玛奥德里奇公司(Sigma-Aldrich Co. (St. Louis, MO)))。“HMDS”是六甲基二硅氧烷(密歇根州米德兰道康宁公司)。“氢化可的松0.5%霜剂”是含有0.5%氢化可的松的局部用霜剂(伊利诺伊州迪尔菲尔德沃尔格林公司(Walgreen Co. (Deerfield, IL)))。“IBP”是USP级布洛芬(新泽西州新布朗斯维克斯百全化学公司)。“Ibutop 5%”是含有5%布洛芬的局部用凝胶(德国波恩多洛吉特药品公司(Dolorgiet GmbH & Co. KG (Bonn, Germany)))。“IPA”是HPLC级异丙醇(新泽西州费尔劳恩飞世尔科技公司(Fisher Scientific (Fair Lawn, NJ)))。“OLAC”是NF/FCC级油酸(新泽西州费尔劳恩飞世尔科技公司)。“凡士林”得自(新泽

西州新布朗斯维克斯百全化学公司)。“PG”是USP/FCC级丙二醇(新泽西州费尔劳恩飞世尔科技公司)。“SEB1”是固含量为15%的异十二烷与聚二甲基硅氧烷/二异丁基丙二醇20交联聚合物的有机硅有机弹性体共混物(密歇根州米德兰道康宁公司)。“SEB2”是固含量为12.4%的环戊硅氧烷与聚二甲基硅氧烷交联聚合物的有机硅弹性体共混物(密歇根州米德兰道康宁公司)。“SGM”是含有羟基封端的二甲基硅氧烷的硅橡胶胶料(密歇根州米德兰道康宁公司)。“Voltaren[®]凝胶”是含有1%双氯芬酸钠的局部用凝胶(新泽西州帕西波尼诺华消费者保健品公司(Novartis Consumer Health Inc. (Parsippany, NJ)))。

[0088] 实例1-3A

[0089] 按照如下方式制备制剂实例1:称取0.1590g IBP到高速混合器杯体中,然后添加0.3158g PG、0.0351g OLAC和0.6514g IPA。用盖子盖上高速混合器杯体,用手温和旋转(振摇)直到IBP完全溶解。此时,称取2.0054g有机硅弹性体共混物SEB1(固含量为26.2%)到高速混合器杯体中,用盖子盖上高速混合器杯体,并在高速混合器中混合内容物直到得到均匀、同质的材料。使用抹刀在高速混合器混合周期之间对制剂材料进行混合,以获得均匀的制剂。SEB1有机硅弹性体共混物包含以约15%的固含量与异十二烷共混的有机硅弹性体材料。在制备制剂前,通过将材料保持在100℃的烘箱中从SEB1有机硅弹性体共混物中蒸发掉异十二烷而将SEB1有机硅弹性体共混物浓缩得到26.2%的固含量。在蒸发过程中进行重量法测定以达到26.2%的固含量。

[0090] 通过如下表1中所示改变单独组分的量,按照与上文所述相似的程序使用26.2%固含量的弹性体共混物制备制剂实例2和3。

[0091] 使用SEB2有机硅弹性体共混物(固含量为26%)按照上述程序制备制剂3A。在制备制剂前,与如上所述对SEB1有机硅弹性体共混物所执行的相似,将SEB2有机硅弹性体共混物浓缩以得到26%的固含量。制剂实例3A的组成在下表1中示出。

[0092] 表1:制剂实例1-3和3A的组成。

[0093]

成分	制剂实例			
	1	2	3	3A
	% (w/w)			
有机硅有机弹性体材料(来自 SEB1)	16.6	15.0	15.8	-
异十二烷(来自 SEB1)	46.8	42.4	44.5	-
有机硅弹性体材料(来自 SEB2)	-	-	-	18.5
环戊硅氧烷(来自 SEB2)	-	-	-	52.7
PG	10.0	9.1	13.5	6.4
OLAC	1.1	1.0	1.5	0.7
IPA	20.6	27.5	19.7	16.7
IBP	5.0	5.0	5.0	5.0
总计	100.0	100.0	100.0	100.0

[0094] 以上制剂的渗透行为、通量或每单位面积每单位时间通过皮肤递送的布洛芬的量($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$)采用Franz扩散池渗透性实验装置在32℃下并且使用人尸体皮肤的表皮层来测定。在Franz扩散池装置中,最先将扩散池的底室放置到单元内并且装入3mL磷酸盐缓冲液(PBS, pH 7.4)。往扩散池内加入小的磁力搅拌棒。Franz扩散池内的渗透面积为0.63cm²。然

后小心地将已解冻的皮肤膜表皮层(圆形,直径为1.5875cm,面积为1.98cm²)转移到底室的顶部。对于每种制剂,制备3个扩散池(一式三份)。使用正位移移液器获取约20mg制剂,施用到皮肤上,并用手涂抹以实现在视觉上均匀的分布。现将Franz扩散池的顶室(盖子)贴到皮肤最表层上,并且将顶室和底室夹在一起。将PBS加入适当体积的扩散池(约5mL),然后开始渗透性实验。该实验持续8个小时。在8个小时时间中,在第0.5、1、2、4和6个小时从底室收集1mL样品并且更换新鲜的PBS溶液。在8小时,收集1mL样品。获取所有采集的样品进行超高效液相色谱(UPLC)分析以使用合适的UPLC方法测定布洛芬浓度。将基准(Ibutop 5%)用于对供试制剂1-21所执行的每组渗透性实验。

[0095] 制剂实例1-3的通量分布在图1中提供。图1还显示了Ibutop 5%基准的通量分布,该基准以相同的量20mg施用到相同量(面积)的皮肤膜。对于所有制剂和基准,均使用相同的条件同时执行通量实验。制剂实例3A和Ibutop 5%基准的通量分布在图1A中示出。

[0096] 如图1-7中可以看出,含有5重量%的布洛芬的市售基准产品在2小时后向皮肤膜递送少于约8μg/cm²/h,在4小时后向皮肤膜递送少于约5μg/cm²/h。此外,如从下表5中可以看出,基准在8小时后递送的累积量在约13与23.5μg之间,这表示仅为存在于基准中的药物的约1.33重量%与约2.35重量%之间。基准在施用到膜后约1小时表现出了约13μg/cm²/h的最大通量。在约1小时后,基准所递送的药物的量大大降低并且在8小时的测试期中表现出很少乃至没有持续释放。突释效应的特征通常在于在短时间内通量值的增加,因此,基准所显示的释放可被视为突释效应。在约4小时后,基准递送了非常少的药物量,其可提供可忽略不计的治疗效果。

[0097] 如在图1中可以看出,在实例2中制备的5%布洛芬制剂所具有的通量分布是实例1、2和3中最高的。在实例1、2和3中制备的所有制剂的通量明显高于Ibutop 5%基准的通量。在1小时后,制剂表现出了明显的突释效应。在实例2中制备的制剂具有最强的突释效应,在1小时后的通量高于50μg/cm²/h。

[0098] 在实例2中制备的制剂在施用后2-4小时具有略低于50μg/cm²/h的通量、在施用后6小时具有约35μg/cm²/h的通量以及在施用后8小时具有约25μg/cm²/h的通量。如下表5中可以看出,向皮肤施用在实例2中制备的制剂导致了在8小时后向皮肤递送了约180μg IBP,这是基准的约8倍。此外,存在于在实例2中制备的制剂中的药物的约18%在8小时后递送给了皮肤,这也是基准的约8倍。

[0099] 在实例1中制备的制剂在施用后2-4小时具有约30μg/cm²/h的通量、在施用后6小时具有约25μg/cm²/h的通量以及在施用后8小时具有约20μg/cm²/h的通量。如下表5中可以看出,向皮肤施用在实例1中制备的制剂导致了在8小时后向皮肤递送了约124μg IBP,这是基准的约5倍。此外,存在于在实例1中制备的制剂中的药物的约12%在8小时后递送给了皮肤,这也是基准的约5倍。

[0100] 在实例3中制备的制剂在施用后2-6小时具有约35μg/cm²/h的通量以及在施用后8小时具有约30μg/cm²/h的通量。在实例1-3中制备的制剂可提供至少八小时或更长的治疗效果,通常为布洛芬的疼痛缓解效果。另外,由于在实例1-3中制备的制剂明显更高的通量(这与基准截然相反),需要使用明显更低量的活性成分即可实现由基准中的5%药物所提供的治疗效果,这将进一步由下文的实例40-42示出。如下表5中可以看出,向皮肤施用在实例3中制备的制剂导致了在8小时后向皮肤递送了约154μg IBP,这是基准的约6.5倍。此外,

存在于在实例3中制备的制剂中的药物的约15%在8小时后递送给了皮肤,这也是基准的约6.5倍。

[0101] 如图1A中可以看出,在实例3A中制备的制剂在1小时后具有约 $22\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 的通量。在2-4小时后,该通量为约 $30\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 。在6小时后,该通量增至约 $35\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 。最后,在8小时后,该通量在所有测量值中最高,其值为约 $50\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 。因此,在实例3A中制备的制剂尤其适于需要延迟释放较高量的活性成分到皮肤中的应用。在实例3A中制备的制剂在施用后约1小时表现出了突释效应,并且在施用后长达8小时具有持续释放。如表5中可以看出,向皮肤施用在实例3A中制备的制剂导致了在8小时后向皮肤递送了约 $197\mu\text{g}$ IBP,这是基准的约12倍。此外,存在于在实例3A中制备的制剂中的药物的约20%在8小时后递送给了皮肤,这也是基准的约12倍。

[0102] 因此,在实例1-3A中制备的包含有机硅弹性体共混物的制剂表现出了比Ibutop基准明显更佳的通量分布。此外,向皮肤施用在实例1-3A中制备的制剂导致了在一段时间后明显更大量的药物被实际递送给了皮肤。如表5中可以看出,在8小时后,向供体1的供体1组织施用Ibutop基准导致了仅约2.35重量%的药物被实际递送给了皮肤,以及向供体2的组织施用Ibutop基准导致了仅约1.62重量%的药物被实际递送给了皮肤。施用根据实例1-3A制备的制剂导致了实际递送给皮肤的药物是基准的约5-12倍。在实例1-3A中制备的制剂产生了更经济有效的产品,因为明显更高百分比的药物实际递送给了皮肤。

[0103] 实例4-21

[0104] 使用局部用制剂中常用的非基于有机硅的赋形剂凡士林、Carbopol[®]和丙烯酸聚合物代替用于上文实例1-3A中的有机硅赋形剂制备了制剂实例4-21。使用了与制剂实例1-3A中一样的其他赋形剂PG、OLAC、IPA以获得相似的制剂。对所得制剂(4-21)的通量分布进行了测试,并针对穿过皮肤递送IBP的效率与有机硅制剂实例1-3A进行了比较。有机硅制剂实例1-3A在1小时时递送的药物的量高于基准和制剂实例4-21。此外,有机硅制剂实例1-3A在8小时后也释放了更高的药物量。

[0105] 实例4-6

[0106] 按照如下方式制备了制剂实例4:称取3.0050g凡士林到高速混合器杯体中,然后添加0.5413g PG、0.0601g OLAC并在高速混合器中混合至均匀。然后称取0.1897g布洛芬,加到高速混合器中,并再次混合直至药物完全溶解。对于制剂实例5和6,在添加IBP后还添加了适量的IPA(参见表2)。使用抹刀在高速混合器混合周期之间对制剂进行混合,以获得均匀的制剂。

[0107] 与针对制剂实例1、2和3所提及的相似,对制剂实例4、5和6进行了通量实验。图3显示了制剂实例4、5和6的通量分布以及市售基准产品(Ibutop 5%凝胶)的通量分布。对于所有制剂和基准,均使用相同的条件同时执行通量实验。将约20mg在实例4-6中制备的制剂施用到供体3的表皮。

[0108] 如图2中可以看出,在实例4-6中制备的基于凡士林的制剂未表现出突释效应。1小时后,那些制剂具有约 $8\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 的通量分布。在施用后2小时,该通量增至约 $15\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$,并保持该值直到实验结束(发生于施用后8小时)。基于凡士林的制剂具有比基准更高的通量,但通量比实例1-3A中制备的制剂明显更低。如表5中可以看出,在8小时后,在实例4-6中制备的制剂向皮肤的累积释放为约 $80\mu\text{g}$,并且约8重量%的药物递送给了皮肤,而基于有机硅

的制剂实例1-3A在相同的时间段内显示出约124-196 μ g的累积释放。在1小时时由基于凡士林的制剂递送的量低于基准和基于有机硅的制剂递送的量。

[0109] 表2:制剂实例4-6的组成。

成分	制剂实例		
	4	5	6
	% (w/w)		
凡士林	79.2	81.3	74.8
PG	14.3	9.8	13.5
OLAC	1.6	1.1	1.5
IPA	0.0	2.9	5.2
IBP	5.0	5.0	5.0
总计	100.0	100.0	100.0

[0111] 实例7-9

[0112] 按照如下方式制备制剂实例7:称取0.2017g Carbopol® 971P NF到闪烁小瓶中,然后添加3.5040g IPA。将混合物在涡旋混合器中混合,然后添加1.5078g水。在添加水后,将其在涡旋混合器中再次混合。向小瓶中加入0.0941g PG、0.0105g OLAC和0.2796g IBP,并使用涡旋混合器混合以得到均匀的澄清制剂,在其中布洛芬完全溶解。通过如下表3所示改变单独组分的量,按照相似的程序制备了制剂实例8和9。

[0113] 与制剂实例1、2和3相似,对实例7、8、9和基准执行了通量实验。图3显示了制剂实例7、8和9的通量分布以及基准(Ibutop 5%凝胶)的通量分布。对于所有制剂和基准,均使用相同的条件同时执行通量实验。将约20mg在实例7-9中制备的制剂施用到供体4的表皮。

[0114] 表3:制剂实例7-9的组成。

成分	制剂实例		
	7	8	9
	% (w/w)		
Carbopol® 971P NF	3.6	3.5	3.4
水	26.9	26.0	25.0
PG	1.7	4.7	7.5
OLAC	0.2	0.5	0.8
IPA	62.6	60.4	58.3
IBP	5.0	5.0	5.0
总计	100.0	100.0	100.0

[0116] 如从图3中可以看出,在实例7-9中制备的基于Carbopol® 971P NF的制剂表现出比基准稍好的通量分布。不同于基准,这些制剂在施用后1小时表现出初始突释效应并提供约17-20 μ g/cm²/h的通量。然而,在施用后约2-8小时之间的时间段中,这些制剂表现出约9-15 μ g/cm²/h的通量分布,并且在实例7中制备的制剂表现出最低的通量分布,在实例8中制备的制剂表现出最高的通量分布。在实例9中制备的制剂具有最平稳的通量分布,在施用后约1-8小时之间通量保持在约15 μ g/cm²/h。如表5中可以看出,基于Carbopol® 971P NF的制剂导致了在8小时后约39与62 μ g之间或约3.9与6.2重量%之间的药物被递送给了皮肤,而基于有机硅的制剂实例1-3A在相同的时间段内显示出约124-196 μ g的累积释放。在1小时时

由基于Carbopol®的制剂递送的量低于在实例1-3A中制备的基于有机硅的制剂递送的量。

[0117] 实例10-21

[0118] 对于制剂实例10、11和12的制备,最初制备了约50%固含量的Eudragit® E100的储备溶液,方式是将其溶于预定量的IPA以实现50%的固含量。按照如下方式制备制剂实例10:称取4.0142g上述50%固含量的Eudragit® E100溶液到闪烁小瓶中,然后添加0.9196g PG、0.1022g OLAC和0.2565g IBP。将混合物在涡旋混合器中混合以得到均匀澄清的制剂,在其中布洛芬完全溶解。通过如下表4所示改变单独组分的量,按照相似的程序制备了实例11和12。

[0119] 对于实例13、14和15的制备,最初制备了约25%固含量的Eudragit® S100的储备溶液,方式是将其溶于预定量的IPA以实现25%的固含量。将该储备溶液用于按照制备制剂实例10的上述程序制备制剂,如下表4所示。

[0120] 对于实例16、17和18的制备,最初制备了25%固含量的Eudragit® L100的储备溶液,方式是将其溶于适量的IPA以实现25%的固含量。将该储备溶液用于按照制备制剂实例10的上述程序制备制剂,如下表4所示。

[0121] 对于制剂实例19、20和21的制备,最初制备了25%固含量的Eudragit® L100-55的储备溶液,方式是将其溶于适量的IPA以实现25%的固含量。将该储备溶液用于按照制备制剂实例10成分的上述程序制备制剂,如下表4所示。

[0122] 所有制剂10-21的组成在下表4中示出。表4:制剂实例10-21的组成。

[0123]

成分	制剂实例											
	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
	% (w/w)											
Eudragit® E100	39.1	35.3	30.9									
Eudragit® S100				20.6	17.8	16.2						
Eudragit® L100							21.3	19.8	18.0			
Eudragit® L100-55										21.7	19.7	18.0
PG	17.9	23.8	31.1	18.9	24.2	29.3	11.7	17.8	22.8	11.8	17.6	23.0
OLAC	2.0	2.6	3.5	2.1	2.7	3.3	1.3	2.0	2.5	1.3	2.0	2.6
IPA	36.1	33.2	29.6	53.4	50.3	46.3	60.7	55.4	51.7	60.1	55.7	51.4
IBP	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
总计	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

[0124] 与对制剂实例1、2和3所执行的相似,对实例10-21和基准执行了通量实验。图4-7显示了制剂实例10-21的通量分布以及基准(Ibutop 5%凝胶)的通量分布。对于所有制剂和基准,均使用相同的条件同时执行通量实验。将约20mg在实例10-21中制备的制剂施用到膜。

[0125] 如图4中可以看出,在实例10-12中制备的基于Eudragit® E100的制剂的通量分布实际上比基准更差。基于Eudragit® E100的制剂允许非常低的(如果有的话)通量穿过皮肤。如表5中可以看出,基于Eudragit® E100的制剂导致了在8小时后约2与2.5μg之间或约

0.2与0.25重量%之间的药物被递送给了皮肤。如上所述,在实例1-3A中制备的基于有机硅的制剂导致了在8小时后约124-196 μg 或约12.4-19.6重量%的IBP累积释放。因此,在实例1-3A中制备的基于有机硅的制剂递送的IBP是在实例10-12中制备的基于Eudragit® E100的制剂的约50-100倍。

[0126] 如图5中可以看出,在实例13-15中制备的基于Eudragit® S100的制剂的通量分布稍好于基准。不同于基于有机硅的制剂或基准,基于Eudragit® S100的制剂花费了几乎2小时才向皮肤递送了任何明显的通量;在施用后约2小时至约8小时之间,那些制剂向皮肤膜递送了约13 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 。如表5中可以看出,基于Eudragit® S100的制剂导致了在8小时后约52与57 μg 之间或约5.2与5.7重量%之间的药物被递送给了皮肤。虽然由基于Eudragit® S100的制剂释放的量所递送的药物量比基准更高,但是基于Eudragit® S100的制剂递送的药物量明显低于基于有机硅弹性体共混物的制剂实例1-3A,后者在8小时后递送了约124-196 μg 或约12.4至19.6重量%的累积量。换句话讲,在实例1-3A中制备的有机硅弹性共混物制剂递送的药物是基于Eudragit® S100的制剂的约2.5-4倍。

[0127] 如图6和7中可以看出,在实例16-18中制备的Eudragit L100制剂以及在实例19-21中制备的基于Eudragit® L100-55的制剂表现出与基于Eudragit® S100的制剂相似的通量分布,并在施用后约2小时至约8小时之间递送了约10-13 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 。如下表5中可以看出,基于Eudragit® L100和L100-55的制剂导致了在8小时后约36与64 μg 之间或约3.6与6.4重量%之间的药物被递送给了皮肤。在实例1-3A中制备的基于有机硅弹性体共混物的制剂在8小时后递送了约124-196 μg 的IBP,这表示约12.4至19.6重量%的IBP。换句话讲,在实例1-3A中制备的有机硅弹性体共混物制剂在8小时后向皮肤递送的IBP是基于Eudragit® L100和L100-55的制剂的约2至约5倍。

[0128] 基于Eudragit®聚合物的制剂实例13-21在8小时后向皮肤递送的累积药物量高于基准。然而,那些制剂在1小时后向皮肤递送的药物量低于基准。对于该特定的镇痛药(IBP),更快的药物释放对于患者更快地缓解疼痛是更有利的。在实例1-3A中制备的基于有机硅的制剂不仅表现出在1小时后与基准相比更高的释放,还表现出在8小时后与基准和实例13-21的制剂相比更高的累积释放。

[0129] 表5:制剂实例1-21和相应的基准的累积量和药物释放百分比。

[0130]

制剂	递送的累积量	总时间	药物释放	皮肤表皮
	(μg)	(h)	(重量%)	
基准	23.51	8	2.35	供体_1 (图 1)
1	124.43	8	12.44	
2	180.37	8	18.04	
3	154.25	8	15.42	
基准	16.24	8	1.62	供体_2 (图 1A)
3A	196.69	8	19.66	
基准	23.39	8	2.33	供体_3 (图 2)
4	78.2	8	7.82	
5	83.06	8	8.3	
6	76.7	8	7.67	
基准	13.37	8	1.33	供体_4 (图 3)
7	38.64	8	3.86	
8	57.67	8	5.76	
9	61.87	8	6.18	
基准	14.82	8	1.48	供体_5 (图 4)
10	1.84	8	0.18	
11	1.9	8	0.19	
12	2.52	8	0.25	
基准	15.96	8	1.59	供体_6 (图 5)
13	51.63	8	5.16	
14	56.85	8	5.68	
15	54.59	8	5.45	
基准	19.09	8	1.9	供体_7 (图 6)
16	36.36	8	3.63	
17	46.37	8	4.63	
18	63.92	8	6.39	
基准	17.89	8	1.79	供体_8 (图 7)
19	41.96	8	4.19	
20	49.02	8	4.9	
21	64.17	8	6.41	

[0131] 实例22-28

[0132] 按照如下方式制备制剂实例22:称取0.0397g DCF到高速混合器杯体中,然后添加0.9193g IPA、0.4528g PG和0.0503g OLAC。用盖子盖上杯体,并使用涡旋混合器温和混合直到DCF完全溶解。向相同的杯体中加入2.5076g固含量为26.2%的SEB1,然后用盖子盖上杯体。将杯体在高速混合器中混合,直到得到均匀的材料。使用抹刀在混合周期之间对制剂材料进行混合,以获得均匀的制剂。通过如下表6所示改变单独组分的量,采用与上文所述相似的程序制备了实例23-26。实例27和28以相似的方式制备,但使用固含量为26%的SEB2。

[0133] 表6:制剂实例22-28的组成。

[0134]

成分	制剂实例						
	22	23	24	25	26	27	28
	% (w/w)						
仅有机硅弹性体 (来自 SEB1)	16.6	16.5	15.3	17.5	15.4	-	-
仅异十二烷 (来自 SEB1)	46.6	46.6	43.2	49.3	43.3	-	-
仅有机硅弹性体 (来自 SEB2)	-	-	-	-	-	17.4	16.8
仅环戊硅氧烷 (来自 SEB2)	-	-	-	-	-	49.4	47.9
PG	11.4	10.2	10.7	12.1	10.7	12.1	11.8
OLAC	1.3	2.5	1.2	1.3	1.2	1.3	1.3
IPA	23.2	23.1	21.5	18.7	21.4	18.8	13.1
凡士林	-	-	7.0	-	-	-	-
化妆品蜡	-	-	-	-	7.0	-	8.0
DCF	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
总计	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

[0135] 以上制剂实例的DCF的渗透行为、通量(或每单位面积每单位时间通过皮肤递送的DCF的量($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$))采用Franz扩散池渗透性实验装置在32℃下并且使用人尸体皮肤的表皮来测定,如早前所述。将市售基准产品Voltaren®凝胶(1%的DCF局部用凝胶)用于比较。

[0136] 实例22-26的通量分布在图8中提供。图8还显示了市售基准Voltaren®的通量分布,该基准以相同的量20mg施用到相同量(面积)的皮肤膜。对于所有制剂和基准,均使用相同的条件同时执行通量实验。制剂实例27-28的通量分布在图9中提供。图9还显示了基准Voltaren®的通量分布,该基准以相同的量约20mg施用到相同量(面积)的皮肤膜。

[0137] 如图8-9中可以看出,在整个8小时的测试时间中,Voltaren®基准向皮肤膜递送少于约 $1\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 。此外,如从下表10中可以看出,基准在8小时后递送的累积量为约 $2.67\mu\text{g}$,这表示仅为存在于基准中的药物的约1.33重量%。基准在整个8小时的时间中表现出相对平坦的通量分布。在实例22-28中制备的包含有机硅的制剂向膜递送的DCF的量在整个8小时时间中的任何时间点以及累积而言均明显高于基准,如图8和9以及表10中可以看出。在实例26中制备的制剂在8小时后的累积释放为约 $70\mu\text{g}$ 或约35重量%,这表示相对于基准产品增加了26倍。在实例24中制备的制剂表现出在实例22-28中最低的通量分布,在8小时后向膜递送了 $7.83\mu\text{g}$ 的DCF累积量或约4重量%,而这仍表示相对基准增加了几乎3倍。因此,有机硅弹性体共混物制剂递送DCF明显优于基准。

[0138] 实例29-31

[0139] 按照如下方式制备制剂实例29:称取0.0025g CLP到高速混合器杯体中,然后添加1.4352g IPA、0.4762g PG和0.0529g OLAC。用盖子盖上杯体,并使用涡旋混合器温和混合直到CLP完全溶解。向相同的杯体中加入3.0082g SEB1(固含量为26.2%),然后用盖子盖上杯体。将杯体在高速混合器中混合,直到得到均匀的材料。使用抹刀在高速混合器混合周期之间对制剂材料进行混合,以获得均匀的制剂。通过如下表7所示改变单独组分的量并使用固含量为26%的SEB2,采用上述相似程序制备了制剂实例30。

[0140] 按照如下方式制备制剂实例31:称取0.2009g Carbopol® 971P NF到高速混合器

杯体中,然后添加3.5088g IPA。将混合物在涡旋混合器中温和混合,然后添加1.5159g水。在添加水后,将杯体的内容物再次在高速混合器中充分混合。向相同的杯体中加入0.4528g PG、0.0503g OLAC和0.0029gCLP,将杯体的内容物用高速混合器充分混合以得到均匀的澄清制剂,在其中CLP完全溶解。实例29-31的组成在下表7中示出。

[0141] 表7:制剂实例29-31的组成。

[0142]

成分	制剂实例		
	29	30	31
	% (w/w)		
仅有机硅弹性体 (来自 SEB1)	15.8	-	-

[0143]

仅异十二烷 (来自 SEB1)	44.6	-	-
仅有机硅弹性体 (来自 SEB2)	-	19.5	-
仅环戊硅氧烷 (来自 SEB2)	-	55.4	-
Carbopol® 971P NF	-	-	3.5
PG	9.6	14.6	7.9
OLAC	1.1	1.6	0.9
IPA	28.8	8.9	61.2
水	-	-	26.4
CLP	0.05	0.05	0.05
总计	100.0	100.0	100.0

[0144] 以上制剂的CLP的渗透行为、通量(或每单位面积每单位时间通过皮肤递送的CLP的量($\text{ng}/\text{cm}^2/\text{h}$))采用Franz扩散池渗透性实验装置在32℃下并且使用人尸体皮肤的表皮来测定,如早前所述。实验进行总共30个小时。将丙酸氯倍他索0.05%USP油膏剂基准用于比较。

[0145] 制剂实例29-31的通量分布在图10中提供。图10还显示了市售基准产品(丙酸氯倍他索0.05%)的通量分布,该基准以相同的量20mg施用到相同量(面积)的皮肤膜。对于所有制剂和基准,均使用相同的条件同时执行通量实验。

[0146] 如图10和表10中可以看出,包含有机硅的制剂实例递送的CLP明显优于市售基准和使用Carbopol® 971P NF而不是SEB1或SEB2制备的制剂实例31。基准和制剂实例31均未表现出突释效应。在30小时后,商业基准向膜递送了约2114ng或21.14重量%的CLP。包含Carbopol®的制剂实例31向膜递送了约518ng或5.17重量%的CLP。包含SEB1的制剂实例29向膜递送了约2498ng或24.98重量%的CLP,相对于基准提高了约18%。包含SEB2的制剂实例30向膜递送了约5324ng或53.24重量%的CLP,相对于基准提高了2.5倍。因此,使用CLP,包含有机硅弹性体共混物的制剂实例29和30递送药物明显优于基准和包含Carbopol®的制剂实例31。

[0147] 实例32-34以及2和3A

[0148] 如下表8所示,使用SGM制备了制剂实例32-34。按照如下方式制备制剂实例32:称取0.0506g SGM到闪烁小瓶中,然后添加0.5005g IBP和9.4523g HMDS。用盖子盖上小瓶,并

使用涡旋混合器混合内容物。IBP未完全溶于所得的溶液；相反，其分散在溶液中。通过如下表8所示改变单独组分的量，采用与上文所述相似的程序制备了实例33和34。

[0149] 表8：制剂实例32-34的组成。

[0150]

成分	制剂实例		
	32	33	34
	% (w/w)		
SGM 36	0.5	1.0	2.0
HMDS	94.5	94.0	93.0
IBP	5.0	5.0	5.0
总计	100.0	100.0	100.0

[0151] 制剂实例32-34跨皮肤递送的IBP累积量(或在24小时的整个实验时间中穿过每单位面积的皮肤递送的IBP的总量($\mu\text{g}/\text{cm}^2$))采用Franz扩散池渗透性实验装置在32℃下并且使用人尸体皮肤的表皮来测定，如早前所述。如上文在标题为“实例1-3A”的章节中所述而制备的基于有机硅弹性体共混物的制剂实例2和3A以及Ibutop基准也包括在该实验中。

[0152] 显示制剂实例32-34、2和3A在24小时的实验中向膜递送的药物累积量的通量分布在图11中提供。图11还显示了Ibutop基准在不同的阶段递送的药物累积量，该基准以相同的量施用到相同量(面积)的皮肤膜。对于所有制剂和基准，均使用相同的条件同时执行渗透性实验。将10mg各制剂和基准施用到供体11的皮肤(参见下表10)。

[0153] 如图11和表10中可以看出，包含有机硅弹性体共混物的制剂2和3A向膜递送IBP明显优于包含SGM的制剂实例32-34以及商业基准Ibutop。在24小时后，商业基准向膜递送了约4 μg 或1.17重量%的IBP。包含SGM的制剂实例32和33向膜递送了约7 μg 或约1.37重量%的药物，而制剂实例34向膜递送了约5 μg 或0.95重量%的药物。包含SEB1的制剂实例2向膜递送了约47 μg 或约9.9重量%的药物，相对于基准提高了8.5倍，而相对于包含SGM的制剂实例32-34提高了7倍以上。包含SEB2的制剂实例3A向膜递送了约63 μg 或约11.58重量%的IBP，相对于基准提高了10倍以上，而相对于包含SGM的制剂实例32-34提高了8.5倍以上。因此，包含有机硅弹性体共混物的制剂实例递送IBP明显优于商业基准Ibutop 5%和包含SGM的制剂。

[0154] 实例35-39

[0155] 按照如下方式制备制剂实例35：称取0.0504g SGM到闪烁小瓶中，然后添加0.0505g HCO和9.9046g HMDS。用盖子盖上小瓶，并使用涡旋混合器混合。HCO未溶解，而是分散在溶液中。通过如下表8所示改变单独组分的量，采用与上文所述相似的程序制备了制剂实例36和37。

[0156] 分别以与实例2和3A相似的方式制备了基于有机硅弹性体的制剂实例38和39。将HCO用于制剂实例38和39，而不是用于制剂实例2和3A的IBP。实例35-39的组成在下表9中给出。

[0157] 表9：制剂实例35-39的组成。

[0158]

成分	制剂实例				
	35	36	37	38	39
	% (w/w)				
SGM	0.5	1.0	2.0	-	-
HMDS	99.0	98.5	97.5	-	-
仅有机硅有机弹性体 (来自 SEB1)	-	-	-	15.7	-
仅有机硅弹性体 (来自 SEB2)	-	-	-	-	19.4
异十二烷 (来自 SEB1)	-	-	-	44.4	-
环戊硅氧烷 (来自 SEB2)	-	-	-	-	55.1
PG	-	-	-	9.6	6.8
OLAC	-	-	-	1.1	0.7
IPA	-	-	-	28.8	17.5
HCO	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
总计	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

[0159] 制剂35-39跨皮肤递送的HCO累积量(或在24小时的整个实验时间中穿过每单位面积的皮肤递送的HCO的总量(ng/cm^2))采用Franz扩散池渗透性实验装置在32℃下并且使用人尸体皮肤的表皮来测定,如早前所述。将基准产品(氢化可的松0.5%霜剂)也包括在该实验中。所有制剂均使用相同的皮肤表皮在相同的条件下同时进行渗透性实验。

[0160] 显示制剂实例35-39在24小时的实验中向膜递送的药物累积量的通量分布在图12中提供。图12还显示了基准产品(氢化可的松0.5%霜剂)递送的药物累积量,该基准以相同的量施用到相同量(面积)的皮肤膜。对于所有制剂和基准,均使用相同的条件同时执行渗透性实验。将10mg各制剂和基准施用到供体12的皮肤(参见下表10)。

[0161] 如图12和表10中可以看出,包含有机硅弹性体共混物的制剂38和39向膜递送HCO明显优于包含SGM的制剂实例35-37和基准氢化可的松0.5%霜剂。在24小时后,基准向膜递送了约18ng或0.034重量%的HCO。包含SGM的制剂实例35和36分别向膜递送了约7ng和8ng或约0.014重量%和0.016重量%的药物。制剂实例37向膜递送了约4ng或约0.0084重量%的药物。包含SEB1的制剂实例38向膜递送了约38ng或约0.073重量%的HCO,相对于基准提高了2倍以上,而相对于包含SGM的制剂实例35-37提高了4.5倍以上(相对于制剂实例37几乎提高了9倍)。包含SEB2的制剂实例39向膜递送了约28ng或约0.053重量%的HCO,相对于基准提高了1.5倍以上,而相对于包含SGM的制剂实例35-37提高了3倍以上(并相对于制剂实例37提高了6倍以上)。因此,包含有机硅弹性体共混物的制剂实例递送HCO明显优于商业基准氢化可的松0.5%和包含SGM的制剂。

[0162] 表10:制剂实例22-42和相应的基准的累积量和药物释放百分比。

[0163]

制剂	递送的累积量	总时间	药物释放	皮肤表皮
	(μg)	(h)	(重量%)	
基准_DCF	2.67	8	1.33	供体_9 (图 8、9)
22	50.06	8	25.03	
23	22.53	8	11.26	
24	7.83	8	3.91	
25	9.93	8	4.96	
26	70.48	8	35.24	
27	21.4	8	10.7	
28	13.31	8	6.65	
	(ng)			
基准_CLP	2114.07	30	21.14	供体_10 (图 10)
29	2498.32	30	24.98	
30	5324.06	30	53.24	
31	517.67	30	5.17	
	(μg)			
基准_IBP	4.13	24	1.17	供体_11 (图 11)
32	7.13	24	1.35	
33	7.26	24	1.38	
34	4.99	24	0.95	
2	47.03	24	9.9	
3A	63.11	24	11.58	

[0164]

	(ng)			
基准_HCO	18.37	24	0.034	供体_12 (图 12)
35	7.38	24	0.014	
36	8.43	24	0.016	
37	4.42	24	0.0084	
38	38.46	24	0.073	
39	27.81	24	0.053	
	(μg)			
基准 IBP	9.5	8	0.94	供体_13 (图 13)
40	53.3	8	13.34	
41	69.8	8	11.64	
42	107.1	8	13.38	

[0165] 使用相同的制剂组成但使用不同的IBP浓度以与制剂实例2相似的方式制备了基于有机硅弹性体的制剂实例40-42。制剂实例40、41和42中的IBP浓度分别为2%、3%和4%。制剂实例40-42的组成在下表11中给出。

[0166] 表11:制剂实例40-42的组成。

[0167]

成分	制剂实例		
	40	41	42
	% (w/w)		
仅有机硅有机弹性体 (来自 SEB1)	15.5	15.4	15.2
仅异十二烷 (来自 SEB1)	43.8	43.3	42.8
PG	9.4	9.3	9.2
OLAC	1.0	1.0	1.0
IPA	28.3	28.1	27.8
IBP	2.0	3.0	4.0
总计	100.0	100.0	100.0

[0168] 与对实例1、2和3执行的相似,对实例40-42和基准执行了通量实验。图13显示了制剂实例40-42的通量分布以及基准 (Ibutop 5%凝胶) 的通量分布。对于所有制剂和基准,均使用相同的条件同时执行通量实验。将约20mg在实例40-42中制备的制剂施用到供体13的膜。

[0169] 如图13中可以看出,在实例40、41和42中制备的分别含有2重量%、3重量%和4重量% IBP的制剂的累积释放量高于含有5% IBP的商业基准所显示出的量。如表10中可以看出,制剂40、41和42分别产生了53、69和107 μ g的IBP累积释放,这表示8小时后约11-13重量%的药物,相比之下,含有5% IBP的基准表现出9.5 μ g的累积释放,这表示仅为存在于基准中的药物的约0.94重量%。因此,包含有机硅有机弹性体共混物的制剂实例40 (包含2% IBP) 在8小时后的累积释放是包含5% IBP的商业基准的五倍以上。包含有机硅有机弹性体共混物的制剂实例41 (包含3% IBP) 在8小时后的累积释放是包含5% IBP的商业基准的约七倍。包含有机硅有机弹性体共混物的制剂实例42 (包含4% IBP) 在8小时后的累积释放是包含5% IBP的商业基准的约十一倍。因此,所含IBP的浓度比基准低的包含有机硅弹性体共混物的制剂递送IBP明显优于商业基准。

[0170] 虽然本公开容许有各种修改和替代形式,但具体实施例已以举例的形式在实例中示出并已在本文详述。然而,应当理解,并不意在使本公开局限于所公开的具体形式。相反,本公开涵盖落入由所附权利要求限定的本公开精神和范围内的所有修改形式、等同形式和替代形式。

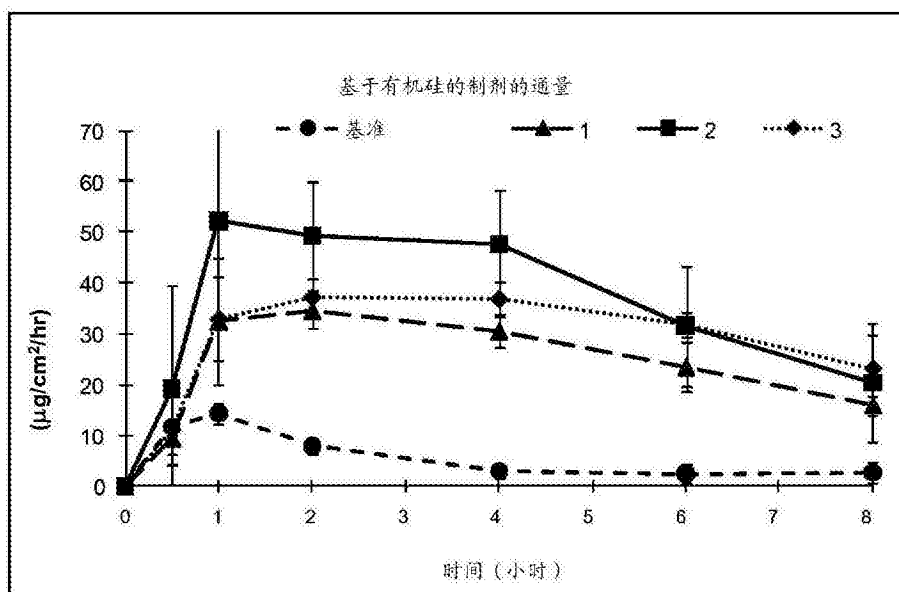


图1

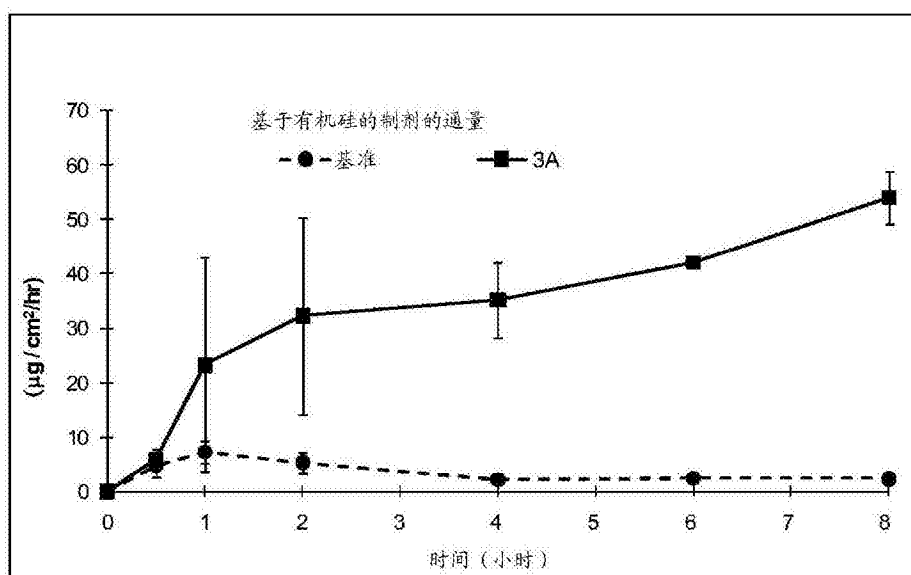


图1A

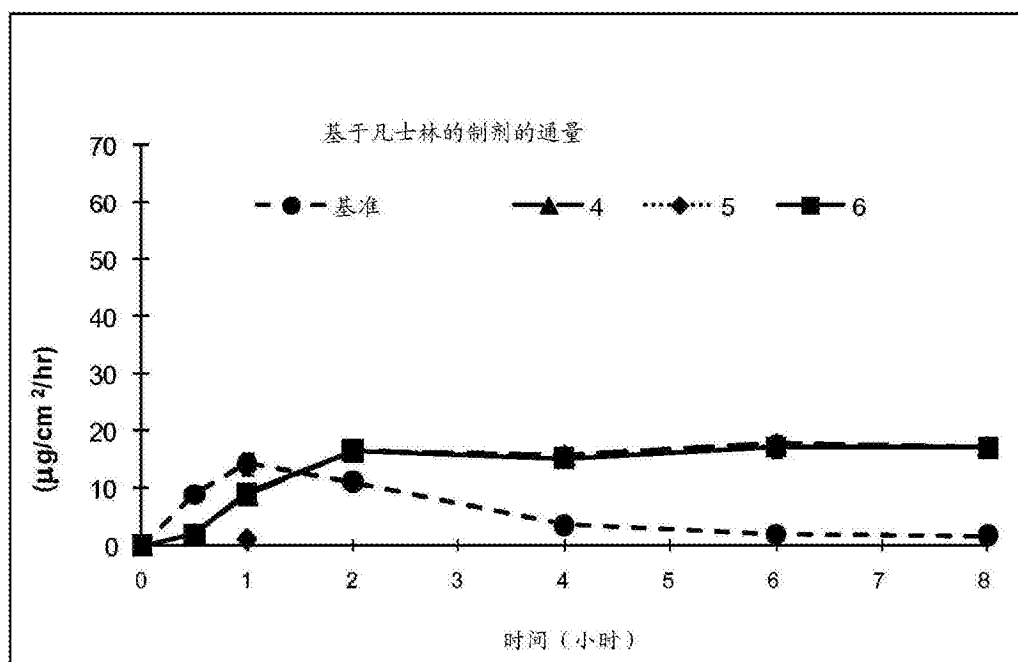


图2

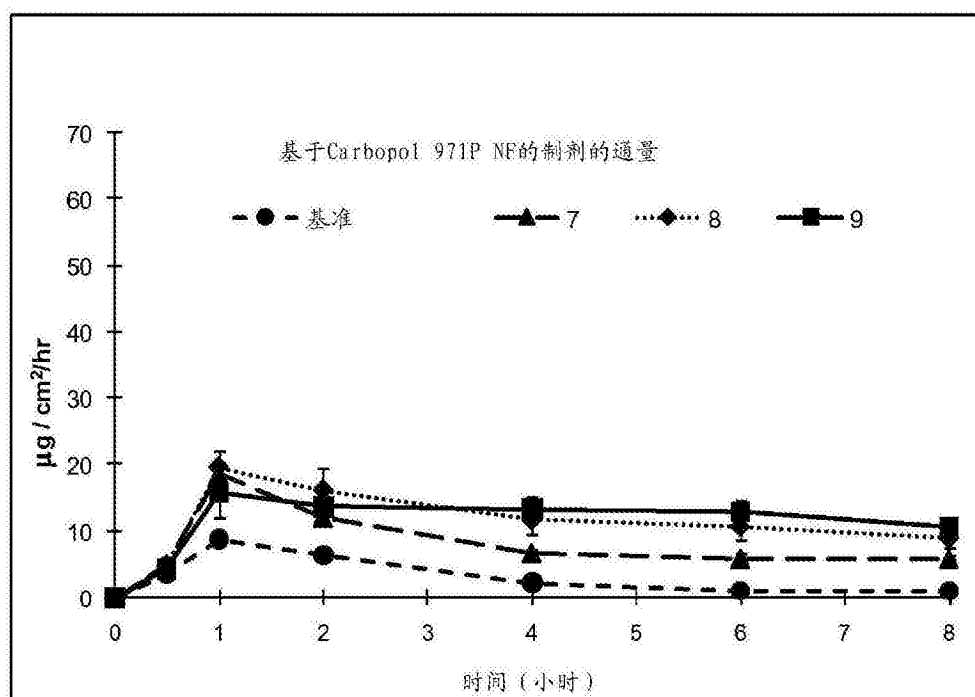


图3

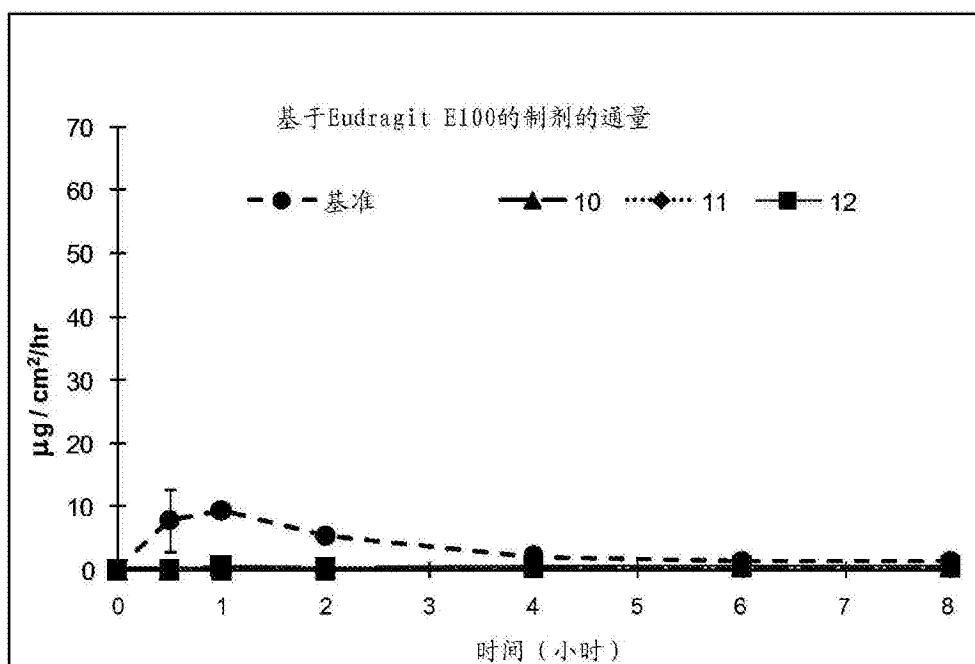


图4

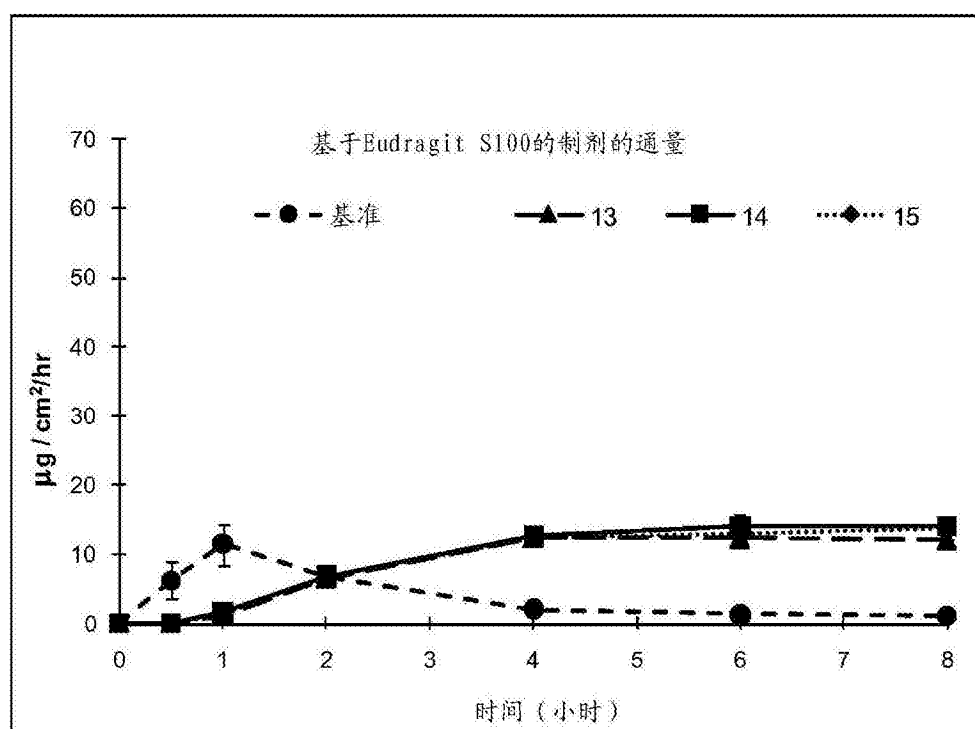


图5

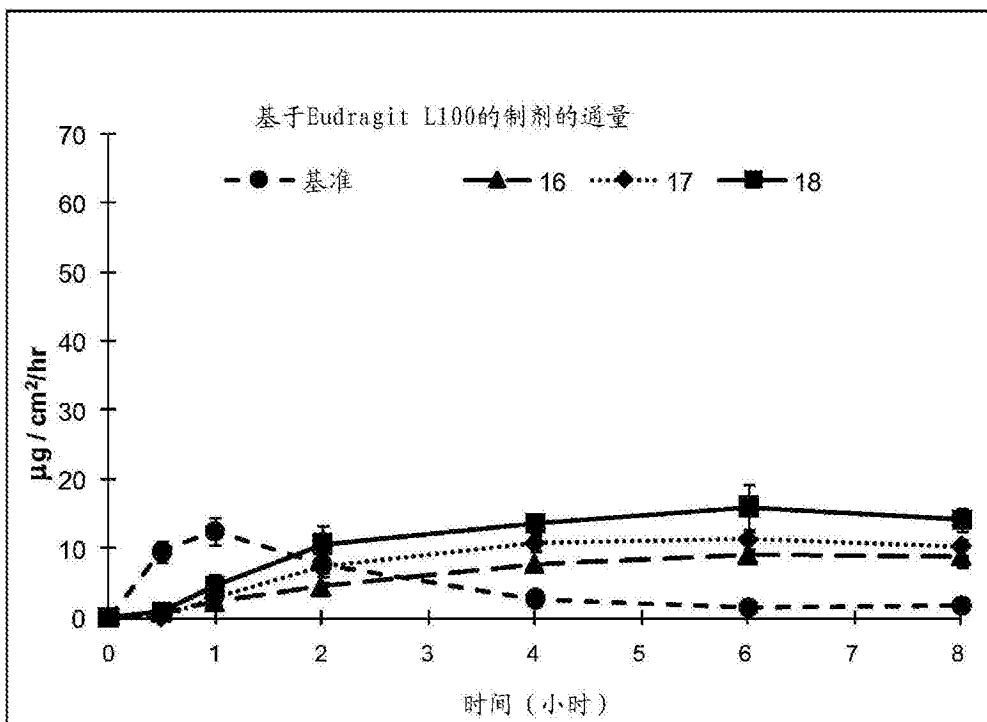


图6

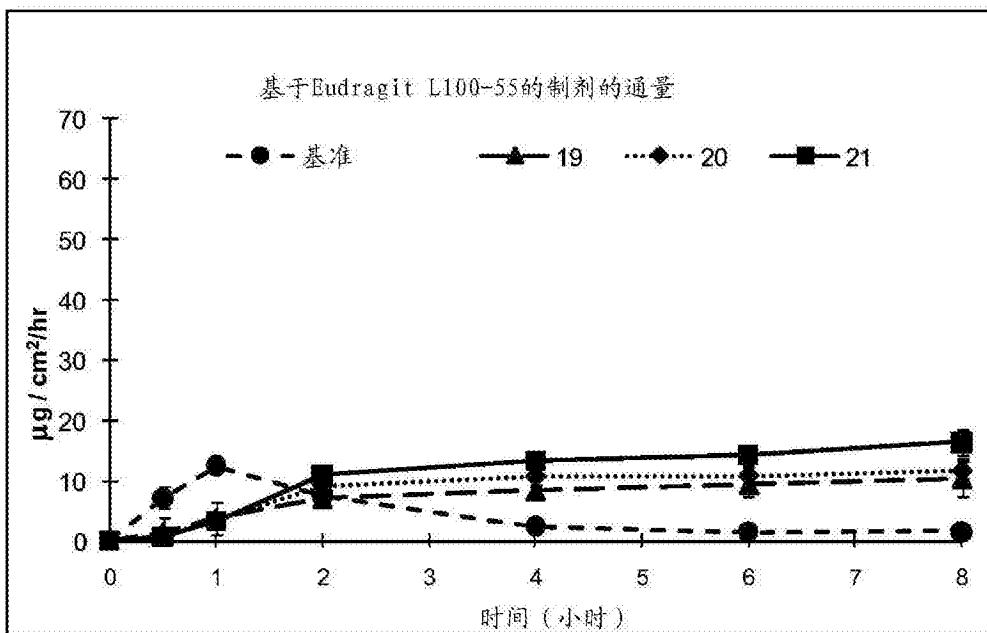


图7

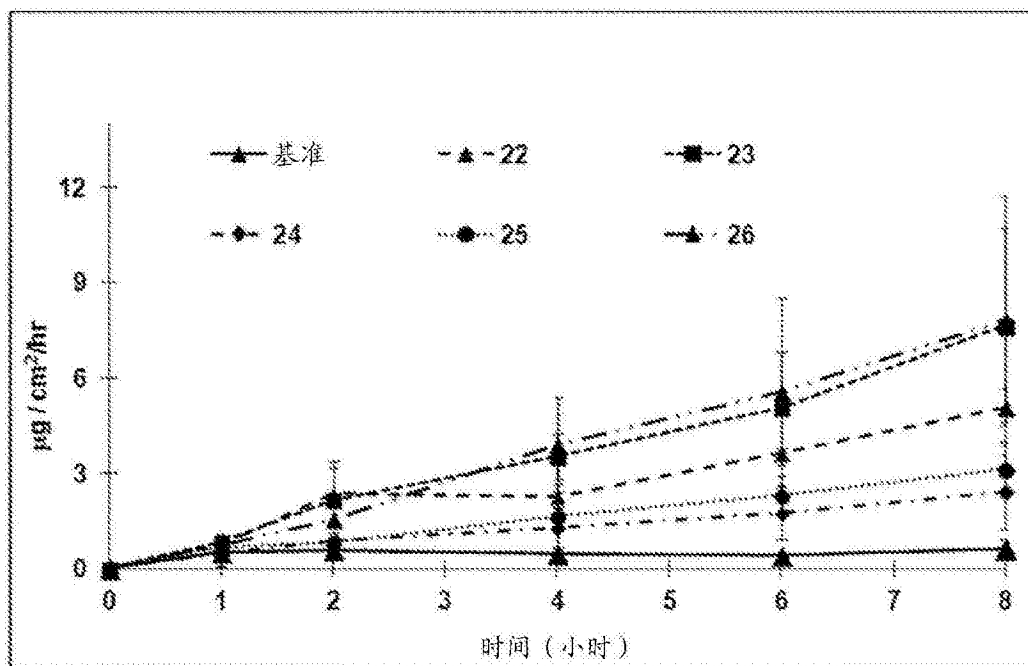


图8

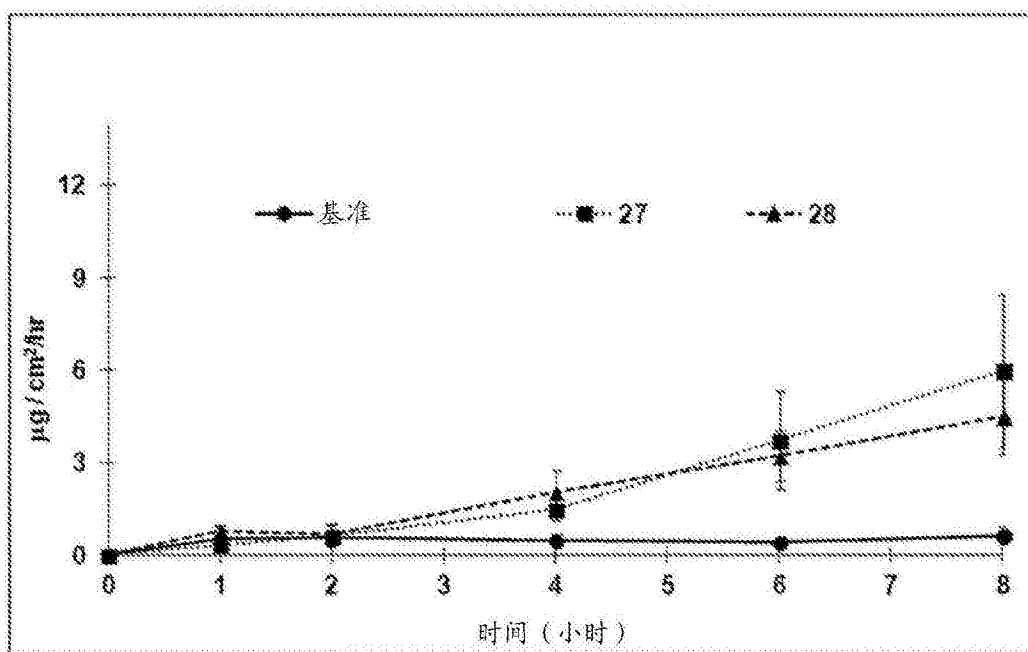


图9

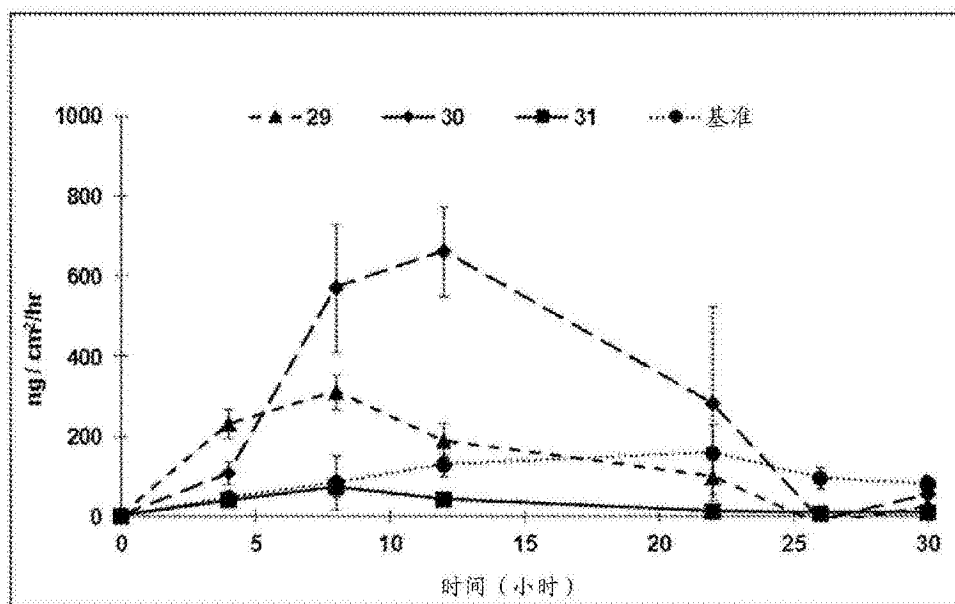


图10

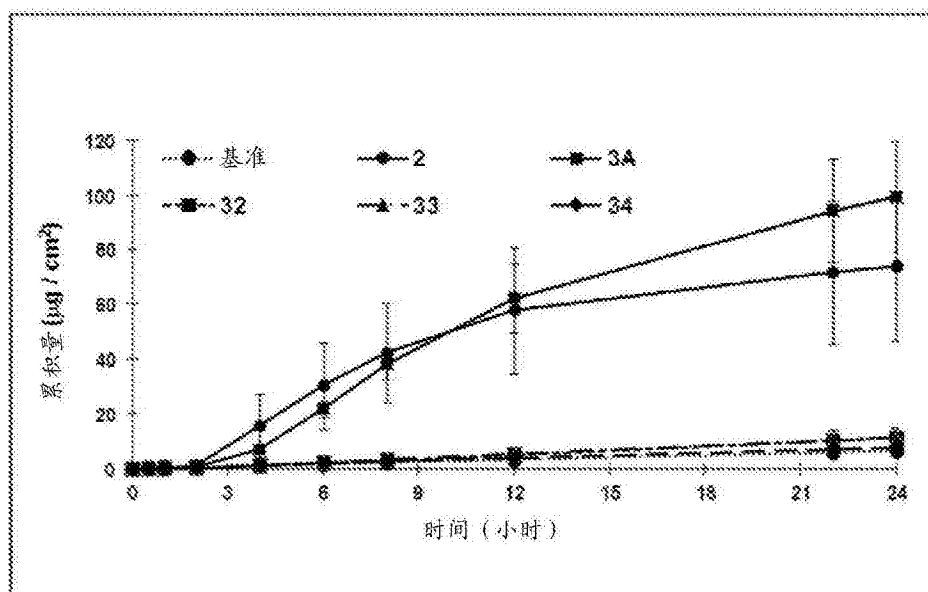


图11

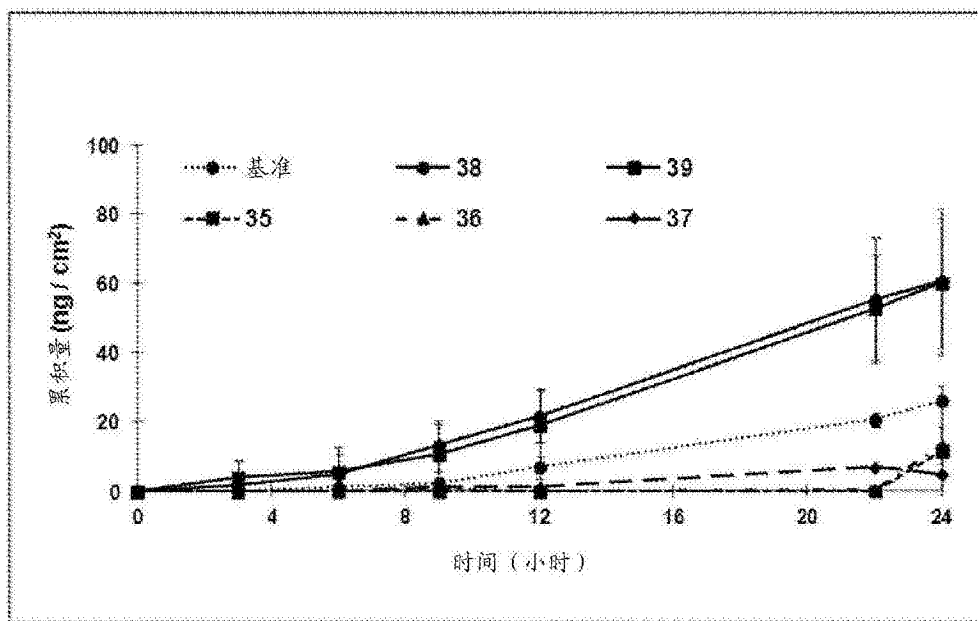


图12

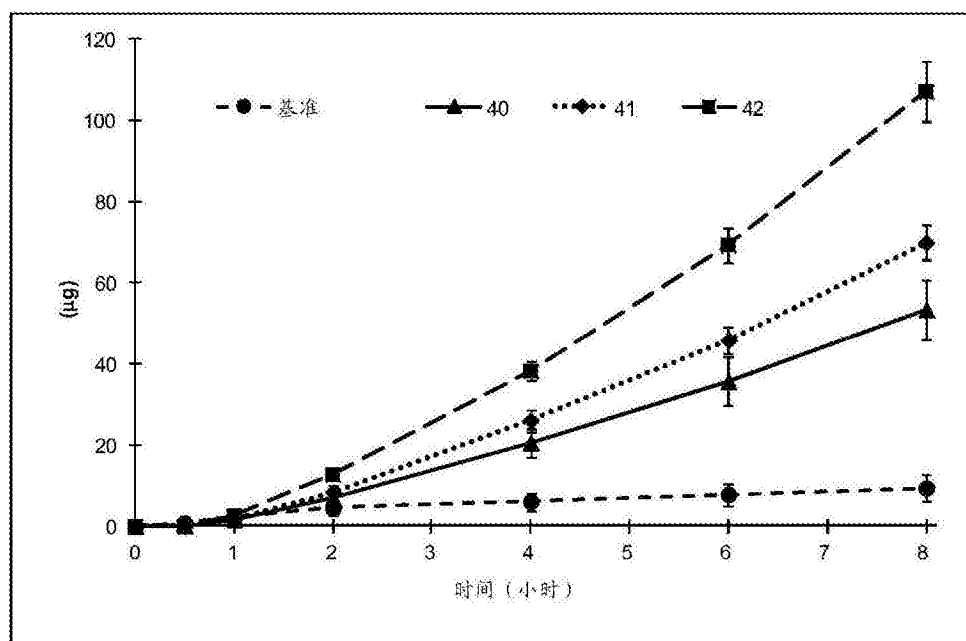


图13