

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200480027775.2

[51] Int. Cl.

A61K 9/12 (2006.01)  
A61K 31/196 (2006.01)  
A61K 31/167 (2006.01)  
A61K 8/40 (2006.01)  
A61Q 19/00 (2006.01)  
A61K 31/496 (2006.01)

[43] 公开日 2006年11月1日

[11] 公开号 CN 1856294A

[22] 申请日 2004.8.20

[21] 申请号 200480027775.2

[30] 优先权

[32] 2003.8.25 [33] US [31] 60/497,648

[86] 国际申请 PCT/IB2004/002965 2004.8.20

[87] 国际公布 WO2005/018530 英 2005.3.3

[85] 进入国家阶段日期 2006.3.24

[71] 申请人 弗米克斯有限公司

地址 以色列雷霍沃特

[72] 发明人 D·塔玛金 D·弗里德曼

M·艾尼

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商  
标事务所  
代理人 顾颂邈

权利要求书 14 页 说明书 45 页

[54] 发明名称

渗透性药物泡沫

[57] 摘要

本发明涉及无醇化妆品或药物泡沫载体，包含水、疏水性溶剂、表面活性剂和胶凝剂。该泡沫载体进一步包含能够增强皮肤渗透性的具有治疗性质的活性剂和赋形剂。

- 1、水包油型可泡沫化乳剂，在其分配前的状态下是稳定的，包含：
  - (i) 占组合物重量约 5 - 50% 的液体不挥发性疏水性溶剂；
  - (ii) 占组合物重量约 0.1 至 5% 的表面活性剂；
  - (iii) 约 0.1 至 5 重量% 的胶凝剂；
  - (iv) 活性组分，选自尿素、羧基酸和活性剂的低共熔混合物中的一种或一种以上；和
  - (v) 浓度占总组合物重量约 3% 至约 18% 的液化气体推进剂；其中该乳剂是无醇的。
- 2、权利要求 1 的可泡沫化乳剂，其中所述活性组分由活性剂的组合组成，它们在混合后产生低共熔混合物。
- 3、权利要求 1 的可泡沫化乳剂，其中所述活性组分由约 1% 至约 50% 尿素组成。
- 4、权利要求 3 的可泡沫化乳剂，其中所述活性组分由约 10% 至约 20% 尿素组成。
- 5、权利要求 3 的可泡沫化乳剂，其中所述活性组分由约 20% 至约 50% 尿素组成。
- 6、权利要求 1 的可泡沫化乳剂，其中所述活性组分由约 1% 至约 30% 羧基酸组成。
- 7、权利要求 6 的可泡沫化乳剂，其中所述活性组分由约 1% 至约 10% 羧基酸组成。

8、权利要求 6 的可泡沫化乳剂，其中所述活性组分由约 10%至约 30%羧基酸组成。

9、权利要求 1 的可泡沫化乳剂，其中所述活性组分由约 1%至约 50%尿素与约 1%至约 30%羧基酸的组合组成。

10、水包油型可泡沫化乳剂，在其分配前的状态下是稳定的，包含：

(i) 占组合物重量约 5 - 50%的液体不挥发性疏水性溶剂；

(ii) 占组合物重量约 0.1 至 5%的表面活性剂；

(iii) 约 0.1 至 5 重量%的胶凝剂；

(iv) 治疗增强剂，选自丙二醇、丁二醇、甘油、季戊四醇、山梨糖醇、甘露糖醇、寡糖、二甲基异山梨醇酯、具有约 8 至 10 个环氧乙烷单位的乙氧基化甘油的单油酸酯、聚乙二醇 200 - 600、透皮醇、甘糠醇和环糊精；

(v) 治疗有效浓度的至少一种活性剂；和

(vi) 浓度占总组合物重量约 3%至约 18%的液化气体推进剂；

其中该乳剂是无醇的。

11、权利要求 10 的可泡沫化乳剂，其中所述活性组分由约 1%至约 10%治疗增强剂组成。

12、权利要求 10 的可泡沫化乳剂，其中所述活性组分由约 10%至约 30%治疗增强剂组成。

13、权利要求 3 和 6 的可泡沫化乳剂，进一步包含治疗有效浓度的至少一种活性剂。

14、权利要求 1 和 10 的可泡沫化乳剂，其中所述疏水性溶剂占组合物重量的约 5 - 10%。

15、权利要求 1 和 10 的可泡沫化乳剂，其中所述疏水性溶剂占组合物重量的约 10 - 20%。

16、权利要求 1 和 10 的可泡沫化乳剂，其中所述疏水性溶剂占组合物重量的约 20 - 50%。

17、权利要求 1 和 10 的可泡沫化乳剂，其中所述疏水性溶剂包含矿物油与软化剂的混合物，二者的重量比在 2:8 与 8:2 之间。

18、权利要求 1 和 10 的可泡沫化乳剂，其中所述表面活性剂选自非离子表面活性剂、阳离子表面活性剂、两性表面活性剂和两性离子表面活性剂。

19、权利要求 1 和 10 的可泡沫化乳剂，其中所述表面活性剂是非离子表面活性剂与离子表面活性剂的混合物，二者的比例为 1:1 至 20:1。

20、权利要求 1 和 10 的可泡沫化乳剂，其中所述表面活性剂是非离子表面活性剂。

21、权利要求 1 和 10 的可泡沫化乳剂，其中该表面活性剂具有大于 9 的 HLB 值。

22、权利要求 1 和 10 的可泡沫化乳剂，其中该疏水性溶剂选自植物油、鱼油、矿物油、软化剂、硅酮油、植物来源的治疗性油和它们任意比例的混合物。

23、权利要求 1 和 10 的可泡沫化乳剂，其中表面活性剂与疏水性

溶剂之间的比例在约 1:8 与约 1:16 之间。

24、权利要求 1 和 10 的可泡沫化乳剂，其中表面活性剂与疏水性溶剂之间的比例在约 1:16 与约 1:32 之间。

25、权利要求 1、2、3、6 和 10 的可泡沫化乳剂，其中所述组合物用于针对皮肤、粘膜、阴道和直肠障碍的治疗。

26、权利要求 2、3、6 和 10 的可泡沫化乳剂用于治疗疼痛的用途。

27、权利要求 2、3、6 和 10 的可泡沫化乳剂治疗障碍的用途，所述障碍选自皮炎、特应性皮炎、脂溢性皮炎、钱币状皮炎、手足慢性皮炎、泛化性表皮剥脱性皮炎、停滞性皮炎；单纯慢性苔癣；尿布疹；细菌感染，包括蜂窝织炎、急性淋巴管炎、淋巴结炎、丹毒、皮肤脓肿、坏死性皮下感染、葡萄球菌性皮肤烫伤综合征、毛囊炎、疖、化脓性汗腺炎、疔、甲沟炎性感染、红癣；真菌感染，包括皮肤真菌感染、酵母菌感染；寄生虫感染，包括疥疮、虱病、匍行疹；病毒感染；毛囊和皮脂腺障碍、痤疮、酒渣鼻、口周皮炎、毛过多、多毛症、男性脱发、斑秃、全身脱毛和全部脱发；须部假毛囊炎、角化囊肿；剥脱性丘疹疾病、牛皮癣、玫瑰糠疹、扁平苔癣、毛发红糠疹；良性肿瘤、痣、发育不良性痣、皮肤印记、脂肪瘤、血管瘤、脓性肉芽肿、脂溢性角化、皮肤纤维瘤、角化棘皮瘤、瘢痕瘤；恶性肿瘤、基底细胞癌、鳞状细胞癌、恶性黑色素瘤、乳头的佩吉特氏病、卡波济氏肉瘤；日光反应、晒伤、光敏感性；大疱疾病，包括天疱疮、大疱性类天疱疮、疱疹样皮炎、线性免疫球蛋白 A 疾病；白癜风、白化病、发炎后色素沉着过少、色素沉着过度、黑斑病、黄褐斑、药物-诱发的色素沉着过度、发炎后色素沉着过度；鱼鳞病、毛发角化病、胼胝、鸡眼、光化性角化病；褥疮；出汗障碍；多形性红斑、结节性红斑、环形肉芽肿；响应于活性成分的局部/透皮递送的非皮肤病学障碍、局限化疼痛、关节痛、肌肉痛、背痛、风

湿痛、关节炎、骨关节炎、急性软组织损伤与运动损伤；响应于激素疗法、激素替代疗法、透皮烟碱给药的病症、盆腔痛、经前期综合征(PMS)、经间痛、痛经、子宫内膜异位、宫外孕、卵巢囊肿与肿块、急性盆腔炎性疾病、盆腔充血综合征、外阴痛；外阴阴道感染、细菌性阴道病、念珠菌性阴道炎、滴虫性阴道炎、单纯性疱疹、生殖器溃疡与疣、盆腔炎性疾病(PID)、宫颈炎、急性与慢性输卵管炎；子宫内膜异位；妇科肿瘤、子宫内膜癌、卵巢癌、宫颈癌、外阴癌、阴道癌、输卵管癌、妊娠滋养层疾病；良性肿瘤；性传播疾病；响应于药理学疗法的性功能障碍、性唤起障碍、女性性高潮障碍、交媾困难和阴道痉挛；肛门脓肿/瘻、肛门癌、肛门疣、克罗恩氏病、痔疮、肛周鹅口疮、肛裂、大便失禁、便秘、结肠与直肠息肉；性传播疾病和非性传播的阴道和生殖器感染性疾病。

28、权利要求 2、3、6 和 10 的可泡沫化乳剂用于治疗伤口、灼伤、切伤和溃疡的用途。

29、权利要求 2、10 和 13 的可泡沫化乳剂，其中所述至少一种活性剂是抗菌剂。

30、权利要求 29 的可泡沫化乳剂，其中所述至少一种活性剂选自氯霉素、四环素、合成与半合成的青霉素、 $\beta$ -内酰胺、喹诺酮、氟代喹诺酮、大环内酯抗生素、肽类抗生素、环孢菌素、甲硝唑、自由基生成剂、碘、氯己定、过氧化苯甲酰、过氧化氢和它们治疗有效浓度的任意组合。

31、权利要求 2、10 和 13 的可泡沫化乳剂，其中所述至少一种活性剂是抗真菌剂。

32、权利要求 31 的可泡沫化乳剂，其中所述至少一种活性剂选自

唑类、二唑类、三唑类、咪康唑、氟康唑、酮康唑、克霉唑、伊曲康唑、灰黄霉素、环吡酮、阿莫罗芬、特比萘芬、两性霉素 B、碘化钾、氟胞嘧啶(5FC)和它们治疗有效浓度的任意组合。

33、权利要求 2、10 和 13 的可泡沫化乳剂，其中所述至少一种活性剂是抗病毒剂。

34、权利要求 33 的可泡沫化乳剂，其中所述至少一种活性剂选自阿糖腺苷、阿昔洛韦、刚昔洛韦、核苷类似物类逆转录酶抑制剂、AZT（齐多夫定）、ddI（去羟肌苷）、ddC（扎西他滨）、d4T（司他夫定）、3TC（拉米夫定）、非核苷类逆转录酶抑制剂、奈韦拉平、地拉夫定、蛋白酶抑制剂、沙奎那韦、利托那韦、因迪那韦、奈非那韦、利巴韦林、金刚烷胺、金刚乙胺和干扰素。

35、权利要求 10 和 13 的可泡沫化乳剂，其中所述至少一种活性剂是抗炎剂。

36、权利要求 10 和 13 的可泡沫化乳剂，其中所述至少一种活性剂是抗变应剂。

37、权利要求 35 和 36 的可泡沫化乳剂，其中所述至少一种活性剂选自皮质甾类、非甾类抗炎药、抗组胺剂、免疫调节剂、免疫抑制剂和它们治疗有效浓度的任意组合。

38、权利要求 35 的可泡沫化乳剂，其中该抗炎剂选自丙酸氯倍他索、丙酸卤倍他索、二丙酸倍他米松、戊酸倍他米松、氟轻松、哈西奈德、戊酸倍他米松、氟轻松、戊酸氢化可的松、曲安奈德、氢化可的松和它们治疗有效浓度的任意组合。

39、权利要求 35 的可泡沫化乳剂，其中该抗炎剂是非甾类抗炎药。

40、权利要求 39 的可泡沫化乳剂，其中该抗炎剂选自昔康类、吡罗昔康、伊索昔康、替诺昔康、舒多昔康；水杨酸酯类、阿司匹林、双水杨酯、贝诺酯、三水杨酸胆碱镁、safapryn、丙磺舒、二氟尼柳、芬度柳；双氯芬酸、芬氟酸、吲哚美辛、舒林酸、托美丁、伊索克酸、吠罗芬酸、硫平酸、齐多美辛、阿西美辛、芬替酸、佐美酸、clindanac、奥昔平酸、联苯乙酸、酮咯酸；芬那酯类、甲芬那酸、甲氯芬那酸、氟芬那酸、尼氟酸、托芬那酸；丙酸衍生物、布洛芬、萘普生、苯噁洛芬、氟比洛芬、酮洛芬、非诺洛芬、芬布芬、吲哚洛芬、吡洛芬、卡洛芬、奥沙普秦、普拉洛芬、咪洛芬、硫噁洛芬、舒洛芬、阿明洛芬、噻洛芬酸；吡唑类、保泰松、羟布宗、非普拉宗、阿扎丙宗和三甲保泰松。

41、权利要求 36 的可泡沫化乳剂，其中该抗变应剂选自苯海拉明、多塞平、马来酸 phrilamine、氯苯那敏与曲吡那敏、吩噻嗪类、盐酸普鲁米近、马来酸二甲茛定和它们治疗有效浓度的任意组合。

42、权利要求 2、10 和 13 的可泡沫化乳剂，其中所述至少一种活性剂是抗癌剂。

43、权利要求 2、10 和 13 的可泡沫化乳剂，其中该活性剂是光动力治疗剂。

44、权利要求 2、10 和 13 的可泡沫化乳剂，其中所述至少一种活性剂是局部麻醉剂。

45、权利要求 44 的可泡沫化乳剂，其中所述局部麻醉剂选自苯佐卡因、利多卡因、丁哌卡因、氯普鲁卡因、二丁卡因、依替卡因、甲哌卡因、丁卡因、达克罗宁、己卡因、普鲁卡因、可卡因、氯胺酮、普拉

莫星、苯酚。

46、权利要求 2、10 和 13 的可泡沫化乳剂，其中该活性剂是维生素 A 类。

47、权利要求 46 的可泡沫化乳剂，其中所述维生素 A 类选自视黄醇、视黄醛、全反式视黄酸、阿维 A 酯、actiretin、异维 A 酸、阿达帕林和他佐罗汀。

48、权利要求 2、10 和 13 的可泡沫化乳剂，其中所述至少一种活性剂是抗皱纹剂。

49、权利要求 2、10 和 13 的可泡沫化乳剂，其中所述至少一种活性剂选自抗坏血酸及其盐、脂肪酸的抗坏血酸酯、抗坏血酸磷酸镁、抗坏血酸磷酸钠、抗坏血酸山梨酸酯、生育酚、生育酚山梨酸酯、乙酸生育酚、生育酚的其他酯、丁基化羟基苯甲酸类与它们的盐、6-羟基-2,5,7,8-四甲基色满-2-羧酸、倍酸及其烷基酯、丙基倍酸酯、尿酸及其盐与烷基酯、山梨酸及其盐、硫辛酸、N,N-二乙基羟胺、氨基胍、巯基化合物、谷胱甘肽、二羟基富马酸及其盐、氧脯氨酸甜菜碱、氧脯氨酸精氨酸、降二氢愈创木酸、生物黄酮素、姜黄色素、赖氨酸、甲硫氨酸、脯氨酸、超氧化物歧化酶、水飞蓟素、茶提取物、葡萄皮/籽提取物、黑色素和迷迭香提取物。

50、权利要求 2、10 和 13 的可泡沫化乳剂，其中所述至少一种活性剂是自我鞣剂。

51、权利要求 2、10 和 13 的可泡沫化乳剂，其中所述至少一种活性成分是抗痤疮活性剂。

52、权利要求 51 的可泡沫化乳剂，其中所述至少一种活性剂选自雷琐辛、硫磺、水杨酸、水杨酸盐、过氧化苯甲酰、视黄酸、异视黄酸、阿达帕林、他佐罗汀、壬二酸与壬二酸衍生物、抗生素、红霉素与克林霉素以及锌盐和复合物。

53、权利要求 2、10 和 13 的可泡沫化乳剂，其中所述至少一种活性剂是皮肤增白剂。

54、权利要求 2 和 13 的可泡沫化乳剂，其中所述至少一种活性剂打算用于透皮递送。

55、权利要求 1 和 10 的可泡沫化乳剂，进一步包含泡沫助剂。

56、权利要求 1 和 10 的可泡沫化乳剂，其中在该可泡沫化乳剂释放之后，得到比重在约 0.01g/mL 与约 0.1g/mL 之间的无醇泡沫。

57、泡沫，包含：

- (i) 占组合物重量约 0.1 至 5% 的表面活性剂；
- (ii) 约 0.1 至 5 重量% 的胶凝剂；
- (iii) 活性剂的低共熔混合物；和
- (iv) 水，

其中该泡沫是无醇的，并且其比重在约 0.01g/mL 与约 0.1g/mL 之间。

58、泡沫，包含：

- (i) 占组合物重量约 0.1 至 5% 的表面活性剂；
- (ii) 约 0.1 至 5 重量% 的胶凝剂；
- (iii) 约 10% 至 40% 的尿素；和
- (iv) 水，

其中该泡沫是无醇的，并且其比重在约 0.01g/mL 与约 0.1g/mL 之间。

59、泡沫，包含：

- (i) 占组合物重量约 0.1 至 5% 的表面活性剂；
- (ii) 约 0.1 至 5 重量% 的胶凝剂；
- (iii) 约 10% 至 30% 的羟基酸；和
- (iv) 水，

其中该泡沫是无醇的，并且其比重在约 0.01g/mL 与约 0.1g/mL 之间。

60、泡沫，包含：

- (i) 占组合物重量约 5 至 50% 的液体不挥发性疏水性溶剂；
- (ii) 占组合物重量约 0.1 至 5% 的表面活性剂；
- (iii) 约 0.1 至 5 重量% 的胶凝剂，包含两亲性共聚物；和
- (iv) 活性成分，选自尿素、羟基酸、活性剂的低共熔混合物和治疗增强剂中的一种或一种以上；

其中该泡沫是无醇的，并且其比重在约 0.01g/mL 与约 0.1g/mL 之间。

61、权利要求 1、10、57、58、59 和 60 的泡沫用于治疗障碍的用途，所述障碍选自皮肤、粘膜、耳道、阴道、直肠和阴茎尿道障碍。

62、权利要求 1、10、57、58、59 和 60 的泡沫用于治疗障碍的用途，所述障碍选自接触性皮炎、特应性皮炎、脂溢性皮炎、钱币状皮炎、手足慢性皮炎、泛化性表皮剥脱性皮炎、停滞性皮炎；单纯慢性苔癣；尿布疹；细菌感染，包括蜂窝织炎、急性淋巴管炎、淋巴结炎、丹毒、皮肤脓肿、坏死性皮下感染、葡萄球菌性皮肤烫伤综合征、毛囊炎、疖、化脓性汗腺炎、疔、甲沟炎性感染、红癣；真菌感染，包括皮肤真菌感

染、酵母菌感染；寄生虫感染，包括疥疮、虱病、匍行疹；病毒感染；毛囊和皮脂腺障碍、痤疮、酒渣鼻、口周皮炎、毛过多、多毛症、男性脱发、斑秃、全身脱毛和全部脱发；须部假毛囊炎、角化囊肿；剥脱性丘疹疾病、牛皮癣、玫瑰糠疹、扁平苔癣、毛发红糠疹；良性肿瘤、痣、发育不良性痣、皮肤印记、脂肪瘤、血管瘤、脓性肉芽肿、脂溢性角化、皮肤纤维瘤、角化棘皮瘤、瘢痕瘤；恶性肿瘤、基底细胞癌、鳞状细胞癌、恶性黑素瘤、乳头的佩吉特氏病、卡波济氏肉瘤；日光反应、晒伤、光敏感性；大疱疾病，包括天疱疮、大疱性类天疱疮、疱疹样皮炎、线性免疫球蛋白A疾病；白癜风、白化病、发炎后色素沉着过少、色素沉着过度、黑斑病、黄褐斑、药物-诱发的色素沉着过度、发炎后色素沉着过度；鱼鳞病、毛发角化病、胼胝、鸡眼、光化性角化病；褥疮；出汗障碍；多形性红斑、结节性红斑、环形肉芽肿；响应于活性成分的局部/透皮递送的非皮肤病学障碍、局限化疼痛、关节痛、肌肉痛、背痛、风湿痛、关节炎、骨关节炎、急性软组织损伤与运动损伤；响应于激素疗法、激素替代疗法、透皮烟碱给药的病症、盆腔痛、经前期综合征(PMS)、经间痛、痛经、子宫内膜异位、宫外孕、卵巢囊肿与肿块、急性盆腔炎性疾病、盆腔充血综合征、外阴痛；外阴阴道感染、细菌性阴道病、念珠菌性阴道炎、滴虫性阴道炎、单纯性疱疹、生殖器溃疡与疣、盆腔炎性疾病(PID)、宫颈炎、急性与慢性输卵管炎；子宫内膜异位；妇科肿瘤、子宫内膜癌、卵巢癌、宫颈癌、外阴癌、阴道癌、输卵管癌、妊娠滋养层疾病；良性肿瘤；性传播疾病；响应于药理学疗法的性功能障碍、性唤起障碍、女性性高潮障碍、交媾困难和阴道痉挛；肛门脓肿/瘻、肛门癌、肛门疣、克罗恩氏病、痔疮、肛周鹅口疮、肛裂、大便失禁、便秘、结肠与直肠息肉；性传播疾病和非性传播的阴道和生殖器感染性疾病。

63、治疗、缓解或预防皮肤病学或粘膜障碍的方法，包含：

向需要治疗的患有皮肤病学或粘膜障碍的表面施用可泡沫化组合物，所述泡沫组合物包含：

- (i) 占组合物重量约 5 - 50%的液体不挥发性疏水性溶剂;
  - (ii) 占组合物重量约 0.1 至 5%的表面活性剂;
  - (iii) 约 0.1 至 5 重量%的胶凝剂;
  - (iv) 活性组分, 选自尿素、羧基酸、活性成分的低共熔混合物和治疗增强剂; 和
  - (v) 浓度占总组合物重量约 3%至约 18%的液化气体推进剂;
- 其中该组合物是无醇的, 并且其比重在约 0.01g/mL 与约 0.1g/mL 之间。

64、治疗、缓解或预防皮肤病学或粘膜障碍的方法, 包含:  
向需要治疗的患有皮肤病学或粘膜障碍的表面施用可泡沫化组合物, 所述泡沫组合物包含:

- (i) 占组合物重量约 0.1 至 5%的表面活性剂;
- (ii) 约 0.1 至 5 重量%的胶凝剂;
- (iii) 活性剂的低共熔混合物,

其中该泡沫是无醇的, 并且其比重在约 0.01g/mL 与约 0.1g/mL 之间。

65、治疗、缓解或预防皮肤病学或粘膜障碍的方法, 包含:  
向需要治疗的患有皮肤病学或粘膜障碍的表面施用可泡沫化组合物, 所述泡沫组合物包含:

- (i) 占组合物重量约 0.1 至 5%的表面活性剂;
- (ii) 约 0.1 至 5 重量%的胶凝剂;
- (iii) 约 10%至 40%的尿素,

其中该泡沫是无醇的, 并且其比重在约 0.01g/mL 与约 0.1g/mL 之间。

66、治疗、缓解或预防皮肤病学或粘膜障碍的方法, 包含:  
向需要治疗的患有皮肤病学或粘膜障碍的表面施用可泡沫化组合物,

物，所述泡沫组合物包含：

(i) 占组合物重量约 0.1 至 5% 的表面活性剂；

(ii) 约 0.1 至 5 重量% 的胶凝剂；

(iii) 约 1% 至 30% 的羧基酸，

其中该泡沫是无醇的，并且其比重在约 0.01g/mL 与约 0.1g/mL 之间。

67、权利要求 63、64、65 和 66 的方法，其中所述胶凝剂包含两亲性共聚物。

68、权利要求 63 的方法，其中所述活性组分由约 1% 至约 50% 尿素组成。

69、权利要求 68 的方法，其中所述活性组分由约 10% 至约 20% 尿素组成。

70、权利要求 68 的方法，其中所述活性组分由约 20% 至约 50% 尿素组成。

71、权利要求 63 的方法，其中所述活性组分由约 1% 至约 30% 羧基酸组成。

72、权利要求 71 的方法，其中所述活性组分由约 1% 至约 10% 羧基酸组成。

73、权利要求 71 的方法，其中所述活性组分由约 10% 至约 30% 羧基酸组成。

74、权利要求 63 的方法，其中所述活性组分由约 1% 至约 50% 尿素

和约 1%至约 30%羟基酸的组合组成。

75、权利要求 63 的方法，其中所述活性组分由约 1%至约 10%治疗增强剂组成。

76、权利要求 63 的方法，其中所述活性组分由约 10%至约 30%治疗增强剂组成。

77、权利要求 75 和 76 的方法，其中所述治疗增强剂选自丙二醇、丁二醇、甘油、季戊四醇、山梨糖醇、甘露糖醇、寡糖、二甲基异山梨醇酯、具有约 8 至 10 个环氧乙烷单位的乙氧基化甘油的单油酸酯、聚乙二醇 200-600、透皮醇、甘糠醇和环糊精。

78、权利要求 63、64、65、66、67、68、71、75、76 和 77 的方法，进一步包含治疗有效浓度的至少一种活性剂。

79、权利要求 63、64、65、66 和 67 的方法，其中表面活性剂与疏水性溶剂之间的比例在约 1:8 与约 1:16 之间。

80、权利要求 63、64、65、66 和 67 的方法，其中表面活性剂与疏水性溶剂之间的比例在约 1:16 与约 1:32 之间。

## 渗透性药物泡沫

### 发明领域

本发明涉及无醇化妆品或药物泡沫载体，包含水、疏水性溶剂、表面活性剂和胶凝剂。该泡沫载体进一步包含活性剂和赋形剂，提供有益的治疗性质。

### 发明背景

泡沫产品用于药物和化妆品的局部施用。气雾剂产品、特别是泡沫具有复杂的物理-化学结构，不会在任意环境下形成。确切而言，泡沫-形成组分之间的特殊平衡是很重要的。组成上的轻微转变可能已经导致泡沫的崩溃；因而，如果没有进一步的准备，本身有活性的物质的制剂可能不能被配制成泡沫。

本发明的发明人已经开发了一系列新颖的乳剂基质的泡沫制剂。例如参见共同转让的未决申请 WO 2004/037225。

美国专利 No. 6423323 描述了一种泡沫皮肤霜剂，它任选地含有尿素和乳酸。该皮肤霜剂限于非常特定的成分列表，并不是本发明所预期的。

美国专利 No. 4,145,411 描述了剃须泡沫组合物，其具有低水平的矿物油（0.25 - 1 重量%）和尿素（0.001 - 0.006 重量%）。根据定义，剃须泡沫不是易破的，因而不能有利于活性成分的局部给药，尤其不太适合于用于皮肤渗透组合物的局部给药。

美国专利 No. 6,410,036 提供非泡沫性化妆品组合物中低共熔混合物的实例，其包含主要的酸组分，例如羧基酸，以及选自碳水化合物、多元醇、氨基酸和羧酸的组分。

### 发明概述

在本发明的一个方面,提供了无醇化妆品或药物可泡沫化组合物,含有至少一种活性组分,选自:(1)活性成分的组合,它在混合后产生低共熔混合物;(2)尿素,浓度为至少 2%;(3)羟基酸,浓度为至少 1%;和(4)治疗增强剂,所述组合物在气雾剂容器中与液化气体推进剂混合后,释放适合于局部给药的易破泡沫。无醇泡沫组合物适合于包括水溶性和油溶性活性成分。本文所用的可泡沫化组合物包括在从气雾剂容器中分配时能够形成泡沫的配方。

根据本发明一种或以上实施方式的化妆品或药物可泡沫化组合物包括水、疏水性溶剂、表面活性剂和胶凝剂,和至少一种活性组分,选自:(1)活性剂的组合,其在混合后产生低共熔混合物;(2)尿素,浓度为至少 2%;(3)羟基酸,浓度为至少 1%;和(4)治疗增强剂,浓度为至少 2%;和液化气体推进剂,按总组合物的重量计,含量为约 3-18%。

这样一种组合物产生水包油型乳剂,在其分配前的状态下是稳定的。一旦从气雾剂容器中释放,组合物形成易破的泡沫产物,适合于局部或粘膜给药。

在本发明的一种或一种以上实施方式中,在泡沫组合物中包括疏水性溶剂的浓度为 5%至约 10% (A类),或者 10%至约 20% (B类),或者约 20%至约 50% (C类)。表面活性剂浓度为约 0.1%至约 5%;胶凝剂的浓度为 0.01%至约 5%,按重量计,包括液化气体推进剂的浓度为总组合物的约 3%至约 18%。加入水和任选成分至总质量达到 100%。在其他可泡沫化组合物的实施方式中,正如本文所指明的,疏水性溶剂含量可以在 0%与 5%之间。

在一种或一种以上实施方式中,每一上述组合物进一步任选地包含泡沫助剂,浓度为 0.1%至 5%。

可泡沫化组合物不含有短链脂族醇,使其无刺激性并且不干燥。

在一种或一种以上实施方式中,提供这样一种可泡沫化组合物,它包括如本文所述的泡沫组合物,进一步包括至少一种治疗有效浓度的活性剂。泡沫载体适合于包括水溶性和油溶性活性剂,以及所悬浮

的活性剂。这样一种组合物适合于人和动物皮肤和粘膜障碍或疾病的局部治疗。作为替代选择，组合物适合于美容性处置，例如清洁、美化、提高魅力或改变外观而不影响机体结构或功能。

另外，鉴定了最好用无醇泡沫组合物治疗的美容和医学障碍，证明了这类载体和产品的优点。

根据本发明一种或一种以上实施方式的泡沫载体或组合物提供了各种优于目前泡沫组合物的优点。

1、泡沫是轻便的，因而是经济的。

2、泡沫含有合乎需要浓度的疏水性溶剂，其提供补充和皮肤滋润作用。

3、泡沫可以包括水溶性、油溶性活性悬浮剂。

4、泡沫是容易涂抹的，便于大面积的处置，例如臂部、背部、腿部和乳房。

5、由于泡沫的流动性质，泡沫有效地涂抹至褶皱和皱纹中，从而提供活性剂的均匀分布和吸收而无需充分摩擦。

本文所用的所有组分百分比都以总组合物的重量百分比表示。

本文所用的术语“约”在用于表示组合物中的重量%时，表示所示重量%的 $\pm 10\%$ 。本文所用的术语“约”在用于表示所测量的组合物特征时，表示所报道数值的 $\pm 20\%$ 。

## 本发明的详细说明

### 疏水性溶剂

可泡沫化组合物包括疏水性溶剂。疏水性溶剂包括这样一种材料，在环境温度下、在蒸馏水中的溶解度小于约  $1\text{gm}/100\text{mL}$ ，或者小于约  $0.5\text{gm}/100\text{mL}$ ，或者小于约  $0.1\text{gm}/100\text{mL}$ 。疏水性溶剂在环境温度（室温）、例如约  $20 - 30^\circ\text{C}$  下是液体。

疏水性溶剂的总含量可以从  $5\%$  至  $50\%$  (w/w) 不等。不过，已经指定了不同的范围（本文称“A-C类组合物”），目的是有利于根据预期化妆品或药物需要选择适当的种类。通常情况下，更高的疏水性溶

剂浓度更适合于干性皮肤的处置,和/或更适合更响应于药物的疾病的治疗,所述药物在油性载体中递送,以调节活性成分在目标区域的驻留。另一种考虑涉及产品的可用性和耐受性,由此非常高浓度的疏水性溶剂(占组合物的约25%以上)将留下施用之后的油性感觉,这在产品中是不合乎需要的。因而,在使用可泡沫化组合物时,鉴于目标处置人群和打算处置人群的特殊需要选择疏水性溶剂浓度。

在一种实施方式中,疏水性溶剂是矿物油。矿物油(化学文摘社登录号8012-95-1)是从石油衍生的脂族、萘属和芳族液体烃的混合物。它们通常是液体,它们的粘度在约35CST与约100CST之间(40°C),它们的倾点(没有生成过量蜡晶以防止流动的可对油进行处理的最小温度)低于0°C。相反,白矿脂、也称“凡士林”是不利的,因为矿脂的蜡状属性。已知在施用后留下蜡状和粘性感觉,偶而污染织物。因而,按照本发明白矿脂不是优选的疏水性溶剂。

其他疏水性溶剂包括但不限于植物、海洋或动物来源的液体油。优选地,不饱和油选自橄榄油、玉米油、大豆油、canola油、棉籽油、花生油、芝麻油、葵花油、琉璃苣籽油、*syzigium aromaticum*油、大麻籽油、鲱鱼油、鱼肝油、鲑鱼油、亚麻子油、麦胚油、晚报春花油和它们任意比例的任意混合物。

特定种类的油包括多不饱和油,含有 $\omega$ -3和 $\omega$ -6脂肪酸。这类多不饱和脂肪酸的实例有亚油酸与亚麻酸、 $\gamma$ -亚油酸(GLA)、二十碳五烯酸(EPA)和二十二碳六烯酸(DHA)。因而,在本发明的特定实施方式中,不饱和油含有至少6%的油,选自 $\omega$ -3油、 $\omega$ -6油和它们的混合物。

另一类油是精油,它们被视为“治疗性油”,含有生物存在的分子,在局部施用后发挥治疗作用。这类油的实例有玫瑰果油,它含有维生素A类,已知减少痤疮和痤疮后瘢痕;茶树油,它具备抗细菌、抗真菌和抗病毒性质。其他精油的实例有罗勒、樟脑、豆蔻、胡萝卜、香茅、香紫苏、丁香、柏树、乳香、姜、葡萄柚、海索草、茉莉、薰衣草、柠檬、橘子、马郁兰、没药、橙花、肉豆蔻、*petitgrain*、鼠尾草、红橘、香草、马鞭草,以及草药领域已知的任意其他有治疗益

处的油。

另一类溶剂包括但不限于液体疏水性植物来源油，它们已知在局部施用时具备治疗益处。

另一类疏水性溶剂已知是“润肤剂 (emollient)”。在不降低这种定义的普遍性的前提下，适合使用的润肤剂的实例包括异硬脂酸衍生物、异丙基棕榈酸酯、羊毛脂油、二异丙基 dimerate、马来酸化大豆油、辛基棕榈酸酯、异丙基异硬脂酸酯、鲸蜡基乳酸酯、鲸蜡基蓖麻油酸酯、乙酸生育酚、乙酰化羊毛脂醇、乙酸鲸蜡基酯、苯基三甲硅酮、甘油油酸酯、生育酚亚油酸酯、麦胚甘油酯、丙酸花生基酯、肉豆蔻基乳酸酯、癸基油酸酯、丙二醇蓖麻油酸酯、异丙基 lanolate、季戊四醇四硬脂酸酯、新戊二醇二辛酸酯/二癸酸酯、氢化可可甘油酯、异壬酸异壬基酯、异壬酸异十三基酯、肉豆蔻基肉豆蔻酸酯、三异鲸蜡基柠檬酸酯、辛基十二烷醇、脂肪酸的蔗糖酯、辛基羟基硬脂酸酯和它们的混合物。其他适合的润肤剂的其他实例也可以参见 *Cosmetic Bench Reference*, pp. 1.19-1.22 (1996)。

在特定的实施方式中，疏水性溶剂包含矿物油与润肤剂的混合物，二者的比例在 2:8 与 8:2 之间，按重量计。

硅酮油已知有皮肤保护性质，可以用作疏水性溶剂。硅酮油是挥发性硅酮油或不挥发性硅酮油，其中在硅酮油的定义中不包括水溶性硅酮，例如二甲硅酮共聚多元醇（作为疏水性溶剂）。

在特定的实施方式中，疏水性溶剂包括至少 2% 的硅酮油。

可以使用一种或一种以上疏水性溶剂的任意组合。

#### 表面活性剂

可泡沫化组合物包括表面活性剂。表面活性剂包括任意改变组合物中油和水组分的表面性质的试剂，以帮助乳剂的形成。表面活性剂的亲水/亲脂平衡 (HLB) 描述乳化剂对水或油的亲和性。HLB 的数值范围为 1 (全亲脂性) 至 20 (全亲水性)，10 代表两种特征的对等平衡。亲脂性乳化剂趋于形成油包水型 (w/o) 乳剂；亲水性表面活性剂趋于形成水包油型 (o/w) 乳剂。两种乳化剂掺合物的 HLB 等于乳化剂 A 的重量

份乘以它的 HLB 值加上乳化剂 B 的重量份乘以它的 HLB 值（加权平均值）。

可以使用任意的表面活性剂，选自阴离子、阳离子、非离子、两性离子、兼性和两性表面活性剂或者它们的组合。按照本发明的一种或一种以上实施方式，表面活性剂的亲水亲脂平衡 (HLB) 在约 9 与约 14 之间，这是大多数油和疏水性溶剂所需的 HLB（使给定油的 O/W 乳剂稳定所需的 HLB）。因而，在一种或一种以上实施方式中，组合物是单一的表面活性剂，HLB 值在约 9 与 14 之间，在一种或一种以上实施方式中，泡沫组合物含有一种以上表面活性剂，它们的 HLB 值的加权平均值在约 9 与约 14 之间。

表面活性剂的非限制性实例包括聚山梨醇酯，例如聚氧乙烯(20)脱水山梨醇单硬脂酸酯（吐温 60）和聚氧乙烯(20)脱水山梨醇单油酸酯（吐温 80）；聚氧乙烯 (POE) 脂肪酸酯，例如 Myrj 45、Myrj 49 和 Myrj 59；聚(氧乙烯)烷基醚，例如聚(氧乙烯)鲸蜡基醚、聚(氧乙烯)棕榈基醚、聚氧乙烯十六基醚、聚乙二醇鲸蜡基醚、brij 38、brij 52、brij 56 和 brij W1；蔗糖酯；山梨糖醇和山梨糖醇酐的部分酯 (partial ester)，例如脱水山梨醇单月桂酸酯和脱水山梨醇单月桂酸酯单-或二-甘油酯；isoceteth-20、甲基可可酰牛磺酸钠、甲基油酰牛磺酸钠、月桂基硫酸钠、三乙醇胺月桂基硫酸盐和甜菜碱。

在有些实施方式中，表面活性剂是非离子表面活性剂。非离子表面活性剂的实例包括蔗糖与食物脂肪酸的单-、二-与三-酯（蔗糖酯），从蔗糖和食物脂肪酸的甲基与乙基酯制备，或者从蔗糖甘油酯提取。进一步的实例有具有高单酯含量的蔗糖酯，它们具有更高的 HLB 值。

可以使用非离子表面活性剂与离子表面活性剂（例如月桂基硫酸钠）的组合。在一种实例中，非离子表面活性剂和离子表面活性剂在泡沫载体或组合物中的比例在 1:1 与 20:1 之间或者在 4:1 与 10:1 之间。

不象在先技术的可泡沫化组合物，采用低总量的表面活性剂得到稳定的泡沫。惊人地，需要较低的表面活性剂水平即可得到稳定的可泡沫化组合物，为了减少皮肤刺激性这是优选的。总表面活性剂水平

为可泡沫化组合物重量的约 0.1%至 5%，可以小于 2 重量%，或者甚至小于 1 重量%。因而，按照一种或一种以上实施方式，表面活性剂与疏水性溶剂之间的比例在约 1:8 与约 1:16 之间，或者在约 1:16 与约 1:32 之间。

### 泡沫助剂

在泡沫组合物中可以任选地包括泡沫助剂，包括在碳链中具有 15 个或以上碳的脂肪醇，例如鲸蜡醇和硬脂醇（或者它们的混合物）。脂肪醇的其他实例有花生醇 (C20)、山萹醇 (C22)、1-三十醇 (C30) 以及具有更长碳链的醇（上至 C50）。支撑泡沫系统所需的脂肪醇浓度与它的碳链长度呈反比。从蜂蜡衍生的脂肪醇尤其适合作为泡沫助剂，包括醇的混合物，其中大部分在它们的碳链中具有至少 20 个碳原子。

另一类泡沫助剂包括在它们的碳链中具有 16 个或以上碳的脂肪酸，例如十六烷酸 (C16)、硬脂酸 (C18)、花生酸 (C20)、山萹酸 (C22)、二十八烷酸 (C28) 以及具有更长碳链的脂肪酸（上至 C50），或者它们的混合物。

任选地，脂肪醇或脂肪酸的碳原子链可以具有至少一个双键。另一类泡沫助剂包括长链脂肪醇或脂肪酸，其中碳原子链是分支的。在另一类泡沫助剂中，脂肪酸的碳链被羟基取代，例如 12-羟基硬脂酸。

泡沫助剂可以包括脂肪醇、脂肪酸和羟基脂肪酸和它们的衍生物的任意比例混合物，条件是总量是载体质量的 0.1%至 5% (w/w)。总量可以是载体质量的 0.4% - 2.5% (w/w)。

长链饱和及单不饱和脂肪醇、例如硬脂醇、瓢儿菜醇 (erycyl alcohol)、花生醇和二十二醇已经报道具备抗病毒、抗感染、抗增殖和抗炎性质（美国专利 No. 4,874,794）。长链脂肪醇、例如二十四醇、二十六醇、二十七醇、二十八醇、三十醇等也已知有代谢改变性质和组织激励性质。长链脂肪酸也已报道具备抗感染特征。因而，含有治疗性泡沫助剂的药物或化妆品组合物与目前使用的惰性、无活性载体相比，提供额外的治疗益处。

### 胶凝剂

胶凝剂包括但不限于天然存在的聚合材料，例如槐树豆胶、藻酸钠、酪蛋白酸钠、卵清蛋白、明胶琼脂、角叉菜胶藻酸钠、黄原酸胶、柑橘 (quince) 籽提取物、黄耆胶、淀粉、化学改性淀粉等；半合成的聚合材料，例如纤维素醚 (例如羟乙基纤维素、甲基纤维素、羧甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素)、微晶纤维素和由 FMC 制造的组合物 (Avicel 型)；聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇、瓜尔胶、羟丙基瓜尔胶、可溶性淀粉、阳离子纤维素、阳离子瓜尔胶等；和合成的聚合材料，例如羧基乙烯基聚合物、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇聚丙烯酸聚合物、聚异丁烯酸聚合物、聚乙酸乙烯酯聚合物、聚氯乙烯聚合物、聚偏二氯乙烯聚合物等。任选地，预期涵盖上述化合物的混合物。

可用于本文的还有胶凝剂例如丙烯酸/丙烯酸乙酯共聚物和羧基乙烯基聚合物，例如由 B. F. Goodrich Company 销售的 Carbopol (注册商标) 树脂。这些树脂在本质上由胶体水溶性聚烯基聚醚交联的丙烯酸聚合物组成，与 0.75% 至 2% 交联剂交联，例如聚烯丙基蔗糖或聚烯丙基季戊四醇。实例包括 Pemulene TR1 与 TR2、丙烯酸聚合物 (Carbopol) 934、丙烯酸聚合物 940、丙烯酸聚合物 950、丙烯酸聚合物 980、丙烯酸聚合物 951 和丙烯酸聚合物 981。丙烯酸聚合物 934 是丙烯酸的水溶性聚合物，与约 1% 蔗糖聚烯丙基醚交联，每一蔗糖分子具有平均约 5.8 个烯丙基。

在本发明的一个方面，胶凝剂选自两亲性共聚物。两亲性共聚物包括具有疏水性基团和亲水性基团或区域的聚合物。这些材料或者被称为“聚合表面活性剂”，因为聚合物的亲水性和疏水性区域起到分别作用于和稳定化组合物的亲水性和亲脂性组分的作用。共聚物可以是无规共聚物、接枝嵌段共聚物或梳式共聚物。示范性两亲性共聚物包括生物降解性聚合物的二-、三-或多-嵌段共聚物或接枝共聚物。

两亲性共聚物可以是丙烯酸酯共聚物，其中疏水性部分化学连接于亲水性聚合物或者亲水性部分附着于疏水性聚合物以生成两亲性表面活性剂和表面稳定化剂。举例而言，适合的两亲性共聚物包括丙烯酸和疏水性共聚单体的交联共聚物，所述单体例如 Pemulene TR-1 与

Pemulen TR-2、ETD 2020 和丙烯酸聚合物 1382 (均为丙烯酸酯/C10-30 烷基丙烯酸酯交叉聚合物)、Natrosol CS Plus 330 与 430 和 Polysurf 67 (均为鲸蜡基羟乙基纤维素)、Aculyn 22 (丙烯酸酯/steareth-20 异丁烯酸酯共聚物)、Aculyn 25 (丙烯酸酯/laureth-25 异丁烯酸酯共聚物)、Aculyn 28 (丙烯酸酯/beheneth-25 异丁烯酸酯共聚物)、Aculyn 46 (PEG-150/硬脂醇/SMDI 共聚物)、Stabylen 30 (丙烯酸酯/异癸酸乙烯酯)、Structure 2001 (丙烯酸酯/steareth-20 衣康酸酯共聚物)、Structure 3001 (丙烯酸酯/ceteth-20 衣康酸酯共聚物) 和 Structure Plus (丙烯酸酯/氨基丙烯酸酯/C10-30 烷基 PEG 20 衣康酸酯共聚物), 其中 PEG 是聚乙二醇, PPG 是聚丙二醇。

其他示范性两亲性共聚物包括硅酮聚合物, 例如两亲性硅酮多元醇或共聚多元醇, 例如鲸蜡基二甲硅酮共聚多元醇与二甲硅酮共聚多元醇 PPG-3 油酰醚、乙酰化淀粉衍生物、两亲性改性淀粉、以及环氧乙烷、环氧丙烷和/或丙二醇的两亲性嵌段共聚物(也称“泊咯沙姆”)。

可以使用一种或一种以上胶凝剂的任意组合。

胶凝剂在泡沫组合物中的含量为约 0.1% 至 5.0%。在一种或一种以上实施方式中, 包括在泡沫组合物中的胶凝剂可以小于可泡沫化组合物的 1%。

#### 活性组分

活性组分可以是活性剂的低共熔混合物。低共熔混合物是这样一种物质的混合物, 它具有借助给定组分的组合有可能获得的最低熔点。这类混合物提供提高了的皮肤渗透特性和增强了的治疗作用。

适合的低共熔混合物包括局部麻醉剂混合物, 例如美国专利 No. 6, 410, 036 所述。描述了这样的低共熔混合物, 其中 (a) 局部麻醉剂的碱形式与 (b) 另一种局部麻醉剂的碱形式混合, 由此 (a) 下成分的熔点为 30°C 至 50°C; (b) 下成分的熔点为 30°C 以上, 优选 40°C 以上。例如, 诸如丙胺卡因、丁卡因、布坦卡因和三甲卡因等化合物可以与诸如苄索卡因、利多卡因、丁哌卡因、二丁卡因、甲哌卡因和依替卡因等化合物、以及丁卡因、布坦卡因和三甲卡因组合。化妆品组合物中低共熔混合物

的其他实例参见美国专利 No. 6,410,036, 例如主要的酸组分、例如羧基酸与选自碳水化合物、多元醇、氨基酸和羧酸的组分的混合物。

另一种具有增强了的皮肤渗透性和治疗作用的低共熔混合物的非限制性实例包括非甾类抗炎药 (NSAID)。作为实例, 一系列 NSAID、包括吲哚美辛、萘普生、酮洛芬、水杨酸苯基酯、吡罗昔康和氟比洛芬与另一种 NSAID 例如布洛芬混合, 导致熔点显著降低和二元低共熔系统的更好扩散, 与单独使用的药物相比增强了药物吸收。

低共熔混合物中物质之间的比例提供了最低的熔点和最大的皮肤渗透性。示范性混合物包括重量比为 20:80 至 80:20 的两种物质。

在本发明的另一种实施方式中, 丁卡因和利多卡因的碱形式按照 30:70 至 70:30、或者 45:55 至 55:45、或者 50:50 的重量比混合。

由于在很多情况下, 局部麻醉剂和其他治疗剂类打算处置大面积机体, 使用在泡沫载体中包括低共熔混合物的组合物是非常有利的。因此, 根据本发明一种或一种以上实施方式的泡沫组合物包括治疗有效浓度的活性成分的低共熔混合物。在一种实施方式中, 泡沫组合物形成油和水的乳剂。

这类含有活性成分低共熔混合物的组合物更适用于治疗性处置, 因为活性剂的低共熔混合物增强了渗透性。组合物适合于局部施用以治疗响应于活性剂的疾病或障碍。

按照一种或一种以上实施方式, 在泡沫组合物中包括尿素作为活性组分。

尿素一直被视为在制剂中充当湿润剂和保湿剂的化妆品成分。有报道说角质软化 (keratolytic) 活性归因于尿素具有在高浓度下使蛋白质增溶和变性的能力。高浓度尿素也已知具有温和的抗微生物作用。尿素进一步具备皮肤脱落性质, 这可用于控制活性剂穿过皮肤屏障。

尿素制剂 (preparations)、尤其含有高浓度尿素的那些都是在凝胶、霜剂、洗剂和糊剂中提供的, 而不是在泡沫中。若需要尿素治疗, 泡沫在很多情况下是优选的。例如, 干燥病是高浓度尿素制剂的常见适应症, 传播大面积皮肤, 因而, 具有低比重和优异涂抹与吸收

性质的本发明泡沫是有利的。

在一种实施方式中，尿素在泡沫组合物中的含量为总组合物的约1%至约50%。优选地，组合物含有约10%至约20%和约20%至约50%，这依赖于所计划的用途。

由于它的角质软化作用，尿素可以充当诱导多种药物或化妆品活性剂皮肤渗透的手段。此外，在很多皮肤病学障碍中，尿素因其上述有益性质和药物或化妆品活性剂提供协同性治疗作用。当已知有抗菌和抗真菌作用的尿素与另一种抗感染剂组合时也是如此。

因而，在本发明的一种或一种以上实施方式中，可泡沫化组合物包括尿素和至少一种如下所定义的药物或化妆品活性剂。由于尿素在泡沫组合物中的存在，增强了活性剂的渗透。

因此，根据本发明的泡沫包括含有治疗有效浓度尿素的泡沫化组合物。在一种实施方式中，可泡沫化组合物形成油和水的乳剂，包括如本文关于A类、B类或C类所述水平的疏水性溶剂。

按照一种或一种以上实施方式，在泡沫组合物中包括羧基酸作为活性组分。

羧基酸可用于增加皮肤表面的透明度(clarity)，增加细胞的更新率，增加皮肤的光泽和平滑。它们进一步具备皮肤脱落性质，这可用于控制活性剂穿过皮肤屏障。

适合的羧基酸包括 $\alpha$ -或 $\beta$ -羧基酸、多-羧基酸或者任意上述的任意组合。羧基酸可以是 $\alpha$ -羧基酸。 $\alpha$ -羧基酸的非限制性实例包括但不限于乙醇酸、乳酸、苹果酸、柠檬酸、 $\alpha$ -羟基乙酸、 $\alpha$ -羟基辛酸(octanoic acid)、 $\alpha$ -羟基辛酸(caprylic acid)、羟基辛酸乙醇酸、酒石酸、丙酮酸、柠檬酸以及它们相应的盐和药学上可接受的衍生物；或者任意上述的任意组合。

抗坏血酸具有皮肤渗透和胶原合成活性。 $\beta$ -羧基酸包括但不限于水杨酸、 $\beta$ -羟基丁酸、托品酸和 trethocanic acid。

由于它的角质软化作用，羧基酸可以充当诱导多种药物或化妆品活性成分的皮肤渗透的手段。此外，在很多皮肤病学障碍中，尿素因

其上述有益性质和药物或化妆品活性剂提供协同性治疗作用。

因而，在本发明的一种或一种以上实施方式中，可泡沫化组合物包含羧基酸和至少一种如下所定义的药物或化妆品活性剂。

在一种实施方式中，羧基酸在可泡沫化组合物中的含量为总组合物的约1%至约30%。组合物可以含有约1%至约10%和约10%至约30%，这依赖于它们的指定用途。

按照一种或一种以上实施方式，在泡沫组合物中包括治疗增强剂作为活性组分。在本发明的上下文中，治疗增强剂是这样一种材料，它有利于活性成分向目标治疗部位的强化递送，因而能够提高治疗作用。适合的治疗增强剂包括具有至少两个羟基或至少三个羟基的多元醇或者多元醇衍生物。

非限制性实例有丙二醇、丁二醇、甘油、季戊四醇、山梨糖醇、甘露糖醇、寡糖、二甲基异山梨醇酯、乙氧基化甘油酯的单油酸酯（具有8至10个环氧乙烷单元）、聚乙二醇200-600、透皮醇（transcutol）（二甘醇一乙醚）和甘糠醇（glycofurol）（四氢糠醇PEG醚）。治疗增强剂可以进一步包含至少一种环糊精相关性化合物。环糊精在结构上与环状寡麦芽糖相关，这构成一组新的药物赋形剂。它们是花托形分子，具有亲水性外表面和亲脂性中心腔。环糊精能够与多种亲脂性水不溶性药物生成水溶性包合复合物，将整个药物分子或其一部分容纳在中心腔内。环糊精分子相对较大（分子量为接近1000至1500以上），具有水合的外表面，在正常条件下，环糊精分子渗透皮肤屏障具有相当的难度。一般认为环糊精分子通过保持亲脂性药物分子溶解在溶液中而充当真正的载体，并递送它们至皮肤表面，在那里它们从环糊精腔分配至皮肤内。

在一种实施方式中，治疗增强剂在泡沫组合物中的含量为总组合物的约2%至约30%。组合物可以含有约2%至约10%和约10%至约30%，这依赖于它们的指定用途。

#### 活性剂

泡沫组合物可用于和有利于皮肤障碍治疗和皮肤护理与美容护

理。以可涂抹的泡沫形式加入具有补充、保护和保湿性质的油可以取代目前可用的皮肤病用和美容用霜剂、洗剂、凝胶等。

在本发明的一种或一种以上实施方式中，泡沫组合物包括治疗医学障碍或美容障碍的活性剂。活性剂可以根据其提供的益处和其假定的作用方式加以分类。活性剂在有些情形中可以提供一种以上益处或者经由一种以上作用方式发挥作用。因此，为方便起见进行分类，不打算限制活性成分于特定的应用或所列举的应用。此外，含有或没有进一步活性成分的泡沫组合物适合于作为“美容药物”制品应用。

#### 抗细菌剂

一类药物包含抗细菌剂。本文所用的术语“抗细菌的”应当包括但不限于任意破坏或抑制细菌生长的物质或者任意具有抑制其生长或破坏细菌和其他微生物的能力的物质，用于治疗感染性疾病。众所周知，细菌感染牵涉皮肤、眼部、粘膜、口腔、阴道和直肠的多种浅表性障碍。抗细菌药能够有效对抗革兰氏阳性和革兰氏阴性细菌、原生动物、需氧细菌和无需氧细菌。

抗细菌药选自氯霉素、四环素、合成与半合成的青霉素、 $\beta$ -内酰胺、喹诺酮、氟代喹诺酮 (fluoroquinolones)、大环内酯抗生素、甲硝唑与甲硝唑衍生物与类似物、二元羧酸 (例如壬二酸)、水杨酸盐、肽类抗生素、环孢菌素和它们治疗有效浓度的任意组合。另一组抗细菌剂是非特异性的，包括强氧化剂和释放自由基的化合物，例如过氧化氢、漂白剂 (例如钠、钙或镁的次氯酸盐等)、碘、氯己定和过氧化苯甲酰。

示范性可泡沫化组合物特别可用于和有益于预防和治疗继发性感染，伴有皮肤结构损伤，例如切伤、伤口、灼伤和溃疡。在所有这类情况下，该制剂容易使用，在施用时呈泡沫状态，在皮肤上摩擦后变为液体。

尽管可用于预防和治疗感染，不过抗细菌泡沫也可用于净化受细菌战的生物体、例如炭疽和天花影响的区域。

#### 抗真菌剂

真菌感染是另一种使用可泡沫化组合物治疗的对象。皮肤浅表性真菌感染是最常见的皮肤疾病之一。皮真菌病很可能是最常见的皮肤浅表性真菌感染。皮真菌病是由一组能够引起人表皮、指甲或毛发角蛋白代谢的真菌所导致的。导致皮真菌病的皮真菌有三个属，即小孢子菌属、发癣菌属和表皮癣菌属。

念珠菌病是由酵母样真菌白色念珠菌或者偶尔其他念珠菌属导致的感染。念珠菌病的临床综合征包括：(a)口念珠菌病（鹅口疮）；(b)皮肤和生殖器粘膜的念珠菌病；(c)念珠菌性甲沟炎，其影响指甲；和(d)生殖器和阴道念珠菌，其影响生殖器和阴道。

药物组合物可以包括有效对抗皮真菌和念珠菌的抗真菌药。抗真菌药选自唑类、二唑类、三唑类、咪康唑、氟康唑、酮康唑、克霉唑、伊曲康唑、灰黄霉素、环吡酮、阿莫罗芬、特比萘芬、两性霉素 B、碘化钾、氟胞嘧啶(5FC)和它们治疗有效浓度的任意组合。

根据本发明一种或一种以上实施方式的泡沫组合物例如可用于治疗体癣、脚癣、红癣（*tinea rubrum*）、甲癣、股癣、须癣和花斑癣，以及酵母菌感染，例如念珠菌病和念珠菌性阴道炎。

#### 抗病毒剂

可以向泡沫组合物掺入治疗有效浓度的任意已知抗病毒药。示范性组合物特别有益于病毒感染的情况。感冒疮是由单纯性疱疹 1 型病毒导致的，有时称为面疮。软体动物是单一或成群出现在面部、躯干、下腹部、骨盆、大腿内侧或阴茎上的小病毒生长。带状疱疹通常在一生中仅发生一次，表现为皮疹（具有红色基底的成串水疱）。带状疱疹是由同样负责水痘的病毒导致的。疣是由病毒感染引起的常见良性皮肤肿瘤。

#### 抗炎和抗变应剂

活性剂可以是抗炎或抗变应剂。示范性抗炎或抗变应剂包括皮质甾类、非甾类抗炎药(NSAID)、抗组胺剂、免疫调节剂、免疫抑制剂和它们治疗有效浓度的任意组合。

抗炎活性成分是皮质甾类。皮质甾类可以选自丙酸氯倍他索、丙

酸卤倍他索、二丙酸倍他米松、戊酸倍他米松、氟轻松、哈西奈德、戊酸倍他米松、氟轻松、戊酸氢化可的松、曲安奈德、氢化可的松和它们治疗有效浓度的任意组合。由于皮质甾类药物通常是疏水性的，适合的泡沫载体包括高水平的疏水性溶剂。疏水性溶剂有利于局部分布，并提高任意皮质甾类药物的渗透速率。

组合物可以包括治疗牛皮癣的活性剂。皮质甾类软膏是含有少量或不含水的油性制品，普遍用于治疗牛皮癣。它们的主要缺点是在治疗完成后长时间持续有粘性感觉，由此对受治疗者产生潜在的不便和可能的不适。相反，根据本发明一种或一种以上实施方式的泡沫组合物含有高水平的油（疏水性溶剂），非常容易地涂抹至整个病患区域，吸收进入皮肤，不留下任何令人不快的感觉或外观。其他可用包括甾类作为活性剂的可泡沫化组合物治疗的炎性障碍的实例有特应性皮炎、皮脂溢、面部与躯干的脂溢性皮炎、脂溢性睑炎、接触性皮炎、停滞性皮炎（重力性湿疹、静脉曲张性湿疹）、剥脱性皮炎（红皮病）、单纯慢性苔癣、玫瑰糠疹和天疱疮。

目前可用的局部抗组胺制备物包括 1%与 2%苯海拉明 (Benadryl® 和 Caladryl®)、5%多塞平 (Zonalon®) 霜剂、马来酸 phrilamine、氯苯那敏与曲吡那敏、吩噻嗪、盐酸普鲁米近 (Phenergan®) 和马来酸二甲茚定。也可以使用这些药物以及另外的抗组胺剂。

含有 $\omega$ -3 和 $\omega$ -6 脂肪酸的多不饱和脂肪酸（例如亚油酸与亚麻酸、 $\gamma$ -亚油酸 (GLA)、二十碳五烯酸 (EPA) 和二十二碳六烯酸 (DHA)）也有益于治疗牛皮癣和其他皮肤炎症，可以包括在可泡沫化组合物中。

非甾类抗炎剂 (NSAID) 可用于对抗皮肤和全身生物异常，可以被加入到泡沫组合物中。由 NSAID 所涵盖的化合物种类是本领域技术人员所熟知的。可用在组合物中的具体的非甾类抗炎剂包括但不限于昔康类，例如吡罗昔康、伊索昔康、替诺昔康、舒多昔康；水杨酸酯类，例如水杨酸、水杨酸乙酯、水杨酸甲酯、阿司匹林、双水杨酯、贝诺酯、三水杨酸胆碱镁、safapryn、丙磺舒 (solprin)、二氟尼柳和芬度柳；乙酸衍生物，例如双氯芬酸、芬氟酸、吲哚美辛、舒林酸、托

美丁、伊索克酸、吠罗芬酸、硫平酸、齐多美辛、阿西美辛、芬替酸、佐美酸、clindanac、奥昔平酸、联苯乙酸和酮咯酸；芬那酯类（fenamates），例如甲芬那酸、甲氟芬那酸、氟芬那酸、尼氟酸和托芬那酸；丙酸衍生物，例如布洛芬、萘普生、苯噁洛芬、氟比洛芬、酮洛芬、非诺洛芬、芬布芬、吲哚洛芬、吡洛芬、卡洛芬、奥沙普秦、普拉洛芬、咪洛芬、硫噁洛芬、舒洛芬、阿明洛芬和噻洛芬酸；和吡唑类，例如保泰松、羟布宗、非普拉宗、阿扎丙宗和三甲保泰松（trimethazone）。

一般可以包括任意其他具有预防、减轻其症状、治疗或治愈炎症过程能力的甾类和非甾类化合物作为抗炎剂。

药物组合物可以包括抗炎和/或抗变应剂，其降低促炎性细胞因子的发生或者抑制促炎性细胞因子的作用。

在组合物中可以使用任意抗炎剂混合物，以及皮肤病学上可接受的这些药物的盐、酯、酰胺、前体药物和衍生物。

包含安全有效剂量 NSAID 的泡沫的局部施用可以用于预防和/或减轻类风湿性关节炎、骨关节炎和疼痛的症状。掺入在泡沫组合物中的局部 NSAID 也可以用于治疗皮肤病学障碍，例如痤疮、酒渣鼻、毛发生长障碍、光化性角化病和某些皮肤癌症。

#### 局部麻醉剂

泡沫组合物可以包括有效量的局部麻醉剂。局部麻醉剂可以选自苯佐卡因、利多卡因、丁哌卡因、氟普鲁卡因、二丁卡因、依替卡因、甲哌卡因、丁卡因、达克罗宁、己卡因、普鲁卡因、可卡因、氟胺酮、普拉莫星、苯酚、其任意药理学上可接受的盐和这类麻醉剂的混合物。任意协同有益性麻醉剂的混合物也涵盖在内。

#### 角质软化活性剂

可以包括角质软化剂作为可泡沫化组合物的活性剂。本文所用的术语“角质软化活性剂”包括这样一种化合物，它松弛和除去皮肤角质层，或者改变皮肤角蛋白层的结构。角质软化活性剂用于治疗牵涉干性皮肤、角化过度（例如牛皮癣）、皮肤瘙痒（例如干燥病）、痤疮

疮和酒渣鼻的皮肤病学障碍。

适合的角质软化活性剂包括苯酚和取代的酚型化合物。这类化合物已知溶解和松弛角化过度组织的细胞内基质。因此，它们用于治疗皮肤病学障碍。二羟基苯及其衍生物已被公认为强的角质软化剂。雷琐辛（间-二羟基苯）及其衍生物用在抗痤疮制品中。除了氢醌（对-二羟基苯）具有抗色素沉着性质以外，氢醌也已知有角质软化活性。这些化合物也表现抗菌性质。甲酚也具备杀细菌和角质软化性质。

维生素 A 和维生素 A 衍生物也称为“维生素 A 类 (retinoids)”，例如视黄酸、异视黄酸、视黄醇和视黄醛，是另一类角质软化活性剂。

另一组角质软化活性剂包括 $\alpha$ -羟基酸，例如乳酸和乙醇酸和它们各自的盐和衍生物；以及 $\beta$ -羟基酸，例如水杨酸（邻-羟基苯甲酸）和水杨酸盐和药学可接受衍生物。

另一类角质软化活性剂包括尿素和尿素衍生物。

#### 维生素 A 类

另一组活性成分包括视黄醇、视黄醛、所有反式视黄酸和它们的衍生物、异构体和类似物，统称为“维生素 A 类”。阿维 A 酯、actiretin、异维 A 酸、阿达帕林和他佐罗汀是所述类视黄酸异构体和类似物的进一步实例。含有类视黄酸作为活性药物的泡沫组合物施用于病患区域，可以用于治疗痤疮、皮脂溢、各种皮肤病、皮肤、粘膜、阴道与直肠的炎症、牛皮癣、光化性角化病和皮肤癌症。

#### 杀虫剂和驱虫剂

昆虫、例如蚊子、小咬、螨、蚋、跳蚤、恙螨、蠓、白蛉、虱子和蜱都是令人讨厌的，有时对人类和动物健康构成严重的威胁。在美国某些地区，蚊子可以传播疾病，象马和圣路易脑炎。小咬可以加以疼痛的叮咬，持续数天，并肿胀和感染。蜱可以传播严重的疾病，象莱姆病和落基山斑疹热。

可以向可泡沫化组合物加入驱虫剂，以保护人和动物不受飞行或叮咬的昆虫、蜘蛛、蜱和螨侵扰。

驱虫剂的实例包括但不限于 DEET (N, N-二乙基-间-甲苯酰胺)、

邻苯二甲酸二甲酯、胡椒基丁醇化物和扑灭司林。驱虫性类萜已有下列报道：Hwang, et al, J. Chem. Ecol., 11, 1297 (1985)和 Ruledge, J. Am. Mosquito Control Assoc. 4, 414 (1988)。

一组确切的驱虫剂包括美国专利 No. 5,411,992 所述类萜化合物，包括：

(1) 类萜-醇或萜-醇是具有至少一个羟基的类萜。萜-醇的实例包括  $C_{10}H_{16}O$  化合物：紫苏子醇、香芹醇、桃金娘烯醇和顺式-马鞭草烯醇； $C_{10}H_{18}O$  化合物：桃金娘烷醇、异松蒎醇、二氢香芹醇、异胡薄荷醇、萜品醇、萜品烯-4-醇、橙花醇、香叶醇和芫荽醇；和  $C_{10}H_{20}O$  化合物：薄荷醇、 $\beta$ -香茅醇和二氢月桂烯醇。

(2) 类萜酯是具有至少一个酯基的类萜，它是萜烯-醇的羟基与脂族羧酸键合的产物，所述羧酸可以在脂族链上含有官能团，例如羟基或胺。适合的脂族羧酸的实例包括乙酸、丙酸、乳酸和各种氨基酸。类萜-酯的实例包括乙酸香芹酯、丙酸香芹酯和乳酸薄荷酯。

(3) 精油含有类萜和含有类萜的香料。具有高含量萜烯-醇和酯的精油的非限制性实例包括佛手柑（62%类萜）；鼠尾草（>50%类萜）；苏合香（>50%类萜）；薄荷（>50%类萜）；和西伯利亚松（75%类萜）。萜烯、醛和酮在它们的有用性上有差异，但是作为一般的组都具有驱虫的潜力。

可泡沫化组合物特别适合于驱虫剂有效均匀涂抹在人和动物的大面积皮肤上。存在于泡沫组合物中的疏水性溶剂有助于在皮肤表面上长时间保留驱虫剂。

可泡沫化组合物适合于昆虫-杀灭剂（杀昆虫剂）递送至人和动物的病患外部表面区域。因而，药物或化妆品组合物包括杀昆虫剂，选自扑灭司林、六氯苯、氨基甲酸酯、天然存在的类除虫菊素、扑灭司林、丙烯菊酯、马来硫磷、胡椒基丁醇化物和它们治疗有效浓度的任意组合。组合物的施用是非常方便的，它容易涂抹，即使在毛发区域。存在于泡沫组合物中的疏水性溶剂有助于在皮肤表面上长时间保留驱虫剂。此外，疏水性溶剂在泡沫中的存在容易用梳子机械性除去虱子和 nits。

### 抗癌药

也可以使用抗癌药作为治疗皮肤恶性肿瘤的药物选择，例如基底细胞癌、鳞状细胞癌、黑素瘤和卡波济氏肉瘤，以及癌前期病症光化性角化病。在某些情况下，使用局部细胞毒性与抗增殖药治疗或预防这类癌症，包括5-氟尿嘧啶，也称5-FU。可以在泡沫中掺入治疗有效水平的5-FU以及癌症医学领域已知的任意其他抗癌剂。适合于用在本发明泡沫制剂中的示范性抗癌药家族包含抗雌激素，例如他莫昔芬。

### 光动力治疗剂

泡沫组合物也可用于递送光-敏化剂。光敏剂可以选自卟啉、改性卟啉、补骨脂素、8-甲氧基补骨脂素、5-甲氧基补骨脂素、补骨脂素衍生物、二氢卟吩、菌绿素、酞菁、萘菁、脱镁叶绿酸、紫红素、m-THPC、单-L-天冬氨酸二氢卟吩 e6、菌绿素、酞菁、苯并卟啉衍生物和光敏剂前体，例如氨基乙酰丙酸(ALA)。

### 用于灼伤、伤口、切伤和溃疡的活性剂

使用可泡沫化组合物治疗灼伤、伤口、切伤和溃疡是特别有利的。泡沫可以包括抗感染剂（对抗细菌、真菌和/或病毒）、抗炎剂（甾类或/或NSAID）和疼痛缓解组分。一旦施用，泡沫容易涂抹，覆盖病患区域表面，并且不引起疼痛。

### 皮肤护理活性剂

泡沫组合物可用于和有利于皮肤护理和美容护理。可涂抹泡沫形式的、具有保湿性质的油水组合可以用于取代目前使用的美容性皮肤护理霜剂、洗剂、凝胶等。化妆品泡沫组合物适合于进一步用作“美容药物”制品（具有治疗益处的化妆品产品），治疗“美容性”皮肤障碍，例如老化皮肤、皱纹、色素沉着过度（黑斑、黄褐斑、雀斑等）、鳞状皮肤和其他不合乎需要的皮肤性质。

The CTFA Cosmetic Ingredient Handbook 描述了多种非限制性普遍用在皮肤护理工业中的化妆品和药物成分，它们适合用在本发明的组合物中。这些成分类别的实例包括：摩擦剂、吸收剂、美容组分（例如香料、色素、色料/着色剂、精油、收敛剂等（例如丁香油、薄荷醇、

樟脑、桉油、丁香酚、乳酸薄荷酯、北美金缕梅蒸馏物)、抗痤疮剂、抗结块剂、抗发泡剂、抗微生物剂(例如丁基氨基甲酸碘代丙基酯)、抗氧化剂、粘合剂、生物添加剂、缓冲剂、填充剂、螯合剂、化学添加剂、着色剂、化妆品收敛剂、化妆品杀虫剂、变性剂、药物收敛剂、外部止痛剂、薄膜形成剂或材料(例如聚合物,有助于组合物的薄膜形成性质和直接性(例如二十碳烯和乙烯吡咯烷酮的共聚物)、不透明剂、pH调节剂、推进剂、还原剂、多价螯合剂、皮肤漂白与光亮剂(例如氢醌、曲酸、抗坏血酸、抗坏血酰磷酸镁、抗坏血酰葡糖胺)、皮肤调节剂(例如湿润剂,包括多种湿润剂,有利于调节活性剂在皮肤中的驻留)、皮肤滋润(soothing)和/或愈合剂(例如泛醇和衍生物(例如乙基泛醇)、库拉索芦荟、泛酸与泛酸衍生物、尿囊素、没药醇和甘草酸二钾)、皮肤治疗剂、增稠剂和维生素及其衍生物。

#### 抗痤疮活性剂

在可泡沫化组合物中可以包括抗痤疮剂。抗痤疮剂可以选自雷琐辛、硫磺、水杨酸与水杨酸盐、 $\alpha$ -羟基酸、非甾类抗炎剂、过氧化苯甲酰、视黄酸、异视黄酸与其他维生素A类化合物、阿达帕林、他佐罗汀、壬二酸与壬二酸衍生物、抗生素(例如红霉素和克林霉素)、锌盐与复合物和它们治疗有效浓度的组合。

抗皱纹活性剂/抗萎缩活性剂和治疗干性与鳞状皮肤(干燥病和鱼鳞癣)的成分

可泡沫化组合物也可以包括有效量的抗皱纹活性成分和/或至少一种抗萎缩活性成分。适合用在可泡沫化组合物中的示范性抗皱纹/抗萎缩活性剂包括含硫D与L氨基酸和它们的衍生物和盐,特别是N-乙酰基衍生物;硫醇;羟基酸,例如 $\alpha$ -羟基酸(例如乳酸和乙醇酸和它们的衍生物和盐)或 $\beta$ -羟基酸(例如水杨酸和水杨酸盐和衍生物);尿素;透明质酸;植酸;硫辛酸;溶血磷脂酸;皮肤剥脱剂,例如苯酚、雷琐辛等;维生素B3化合物,例如烟酰胺、烟酸和烟酸盐和酯,包括非血管舒张性烟酸酯(例如烟酸生育酚酯)、烟酰氨基酸、羧酸的烟醇酯、烟酸N-氧化物和烟酰胺N-氧化物;维生素B5;和维生素A

类，例如视黄醇、视黄醛、视黄酸、乙酸视黄酯、棕榈酸视黄酯、抗坏血酸视黄酯。在干性鳞状皮肤（干燥病）和鱼鳞癣的情况下，这类成分能够缓解症状，暂时减轻与这些病症有关的瘙痒。

#### 抗氧化剂/自由基清除剂

可以向可泡沫化组合物加入有效量的抗氧化剂/自由基清除剂，例如约 0.1%至约 10% (w/w)，或者约 1%至约 5% (w/w)。

可以使用的抗氧化剂/自由基清除剂例如有抗坏血酸（维生素 C）与抗坏血酸盐、脂肪酸的抗坏血酸（ascorbyl）酯、抗坏血酸衍生物（例如抗坏血酸磷酸镁、抗坏血酸磷酸钠、抗坏血酸山梨酸酯）、生育酚（维生素 E）、生育酚山梨酸酯、乙酸生育酚酯、生育酚的其他酯、丁基化羟基苯甲酸与它们的盐、6-羟基-2,5,7,8-四甲基色满-2-羧酸(Trolox®)、倍酸与倍酸烷基酯（尤其是丙基倍酸酯）、尿酸与尿酸盐与烷基酯、山梨酸与山梨酸盐、硫辛酸、胺（例如 N,N-二乙基羟胺、氨基胍）、巯基化合物（例如谷胱甘肽）、二羟基富马酸与二羟基富马酸盐、氧脯氨酸（pidolate）甜菜碱、氧脯氨酸（pilolate）精氨酸、降二氢愈创木酸、生物黄酮素、姜黄色素、赖氨酸、甲硫氨酸、脯氨酸、超氧化物歧化酶、水飞蓟素、茶提取物、葡萄皮/籽提取物、黑色素和迷迭香提取物。

泡沫适合于递送皮肤以保护与复活抗氧化剂/自由基清除剂。含有  $\omega$ -3 和  $\omega$ -6 脂肪酸的多不饱和脂肪酸（例如亚油酸与亚麻酸、 $\gamma$ -亚油酸 (GLA)、二十碳五烯酸 (EPA) 和二十二碳六烯酸 (DHA)）也有益于治疗牛皮癣和其他皮肤炎症。同样，润肤剂和硅酮油对皮肤发挥保湿和皮肤保护作用。因而，提供了皮肤保护性泡沫，其中疏水性溶剂全部或者部分包含选自润肤剂、硅酮油和油的溶剂，富集在不饱和脂肪酸中，因而提供抗氧化剂/自由基清除剂的协同治疗作用，还包含载体组分。

#### 自我鞣制活性剂

泡沫组合物特别适合于鞣制活性剂向大面积皮肤上的均匀递送。组合物含有约 0.1%至约 20%、或者约 2%至约 7%、或者约 3%至约 6%的二羟基丙酮或者本领域已知作为人工鞣制活性剂的任意其他化合物。

### 皮肤光亮与增白剂

泡沫组合物经过配制可以提供皮肤光亮剂的均匀递送。在使用时，组合物含有约 0.1% 至约 10%、或者约 0.2% 至约 5% 的皮肤光亮剂。适合的皮肤光亮或增白剂包括本领域已知的那些，包括氢醌、壬二酸与其他相关的二元羧酸及其盐与衍生物、维生素 A 类、曲酸、熊果苷、烟酸与烟酸前体、盐与衍生物、抗坏血酸及其盐与衍生物（例如抗坏血酸磷酸镁或抗坏血酸磷酸钠）和草药提取物（例如桑树提取物、胎盘提取物）。

在本发明的一种或一种以上实施方式中，泡沫组合物包括至少一种皮肤增白剂与至少一种额外活性剂的组合，后者选自维生素 A 类、角质软化活性剂和抗炎剂。

在一种或一种以上实施方式中，组合物包括至少一种皮肤增白剂与至少一种角质软化活性剂的组合，后者选自  $\alpha$ -羟基酸、 $\beta$ -羟基酸和维生素 A 类。

在本发明的一种或一种以上实施方式中，泡沫组合物包括皮肤增白剂与无机防晒剂的组合。当在皮肤上摩擦无机防晒剂时，例如二氧化钛和氧化锌，它们留下白色的涂层，提供即时（尽管短暂）的增白效果，这是希望见到他/她即时的外观变化的消费者所非常需要的。增白剂与无机防晒剂在泡沫载体中的组合能够容易和均匀地分布在皮肤表面上，由此提供平稳即时的增白效果，不象难以均匀涂抹在皮肤区域上的霜剂。

### 毛发生长障碍用成分

可以在泡沫组合物中适当掺入影响毛发生长方式的成分。男性脱发 (MPB) 是最常见的脱发原因，是由雄性激素二氢睾酮 (DHT) 的活性所诱发的，所述激素是被 5- $\alpha$ 还原酶从激素睾酮转化而来的。目前的 MPB 治疗包括米诺地尔和抑制 5- $\alpha$ 还原酶的成分，例如非那雄胺、螺内酯、壬二酸和壬二酸衍生物与盐。可以在泡沫组合物中掺入这类成分以及本领域已知的其他成分。

多不饱和脂肪酸、例如包括任意必需脂肪酸 (EFA)（例如亚油酸与

亚麻酸、 $\gamma$ -亚油酸 (GLA)、二十碳五烯酸 (EPA) 和二十二碳六烯酸 (DHA) ) 也已知有助于毛发生长。因而, 提供了毛发生长泡沫组合物, 其中疏水性溶剂全部或者部分包含油, 富集在这类不饱和脂肪酸中。

塑形剂; 治疗蜂窝组织 (cellulite) / 减肥的成分

可以在泡沫组合物中适当掺入塑形剂, 例如用于治疗蜂窝组织和用在减肥产品中。已知治疗蜂窝组织和诱导减肥效果的活性剂的非限制性示范列表包括:

- 草药提取物: baldderwack 提取物、butcher's、broom、辣椒、蒲公英、红三叶、银杏、马栗、北美金缕梅和琉璃苣油

-  $\omega$ -3 和  $\omega$ -6 油

- 咖啡酸及其盐和衍生物

- 黄嘌呤成分, 例如茶碱和己酮可可碱 (pentoxiphylline)

- 烟酸及其盐和衍生物

治疗晒伤、灼伤、放射伤、皮疹和瘙痒的成分

可以有益地在泡沫组合物中掺入药理学和美容学领域已知治疗皮炎、微小皮肤刺激、晒伤、灼伤、放射伤和抑制炎症的化妆品和药物成分。

这类活性成分的实例包括洋甘菊提取物 (*matricaria recutitia*)、黄瓜蒸馏物 (*cucumis sativus*)、薰衣草水 (*lavendula angustifolia*)、玫瑰水 (*rosa damascena*)、北美金缕梅 (*hamamelis virginiana*)、尿囊素、bisabolol、玫瑰果油、金盏花油、萹、薄荷醇和樟脑。

其他皮肤护理活性剂

活性成分可以选自含硫氨基酸、硫醇化合物、 $\alpha$ -羟基酸、乳酸与乳酸衍生物与盐、乙醇酸、乙醇酸衍生物与乙醇酸盐、 $\beta$ -羟基酸、水杨酸与水杨酸盐与衍生物、植酸、硫辛酸、溶血磷脂酸、皮肤剥脱剂、苯酚、雷琐辛、维生素 B3 化合物、烟酰胺、烟酸与烟酸盐与酯、烟酸生育酚酯、烟酰氨基酸、羧酸的烟醇酯、烟酸 N-氧化物与烟酰胺 N-氧化物、维生素 A 类、视黄醇、视黄醛、视黄酸、乙酸视黄酯、棕榈

酸视黄酯与抗坏血酸视黄酯、咖啡因、茶碱、己酮可可碱、二羟基丙酮、曲酸、熊果苷、烟酸与烟酸前体、烟酸盐、烟酸衍生物、抗坏血酸、抗坏血酸盐与抗坏血酸衍生物。

#### “无醇”

泡沫载体或泡沫组合物本质上不含短链脂族醇（也就是甲醇、乙醇、异丙醇和丁醇），不象美国专利 No. 6,126,920 和 6,358,541 所公开的组合物，后者含有脂族醇，含量优选为 40-90%脂族醇。出于本申请的目的，术语“无醇”表示组合物含有不多于 7.5 重量%的任意脂族醇，在它们的碳骨架中具有一至六个碳原子，或者不多于 7.5 重量%的任意这类脂族醇混合物。

#### 任选成分

药物或化妆品泡沫载体可选地包括多种药物或化妆品成分，加入它们的目的是微调制剂的一致性，保护制剂组分不降解和氧化，赋予它们以美容可接受性。这样一种赋形剂优选地选自：二甘油酯、三甘油酯、稳定剂、抗氧化剂、甘油、矫味剂、着色剂、芳香剂和药物与化妆品配方领域已知的任意其他制剂组分。使用根据本发明的泡沫载体制造的药物或化妆品组合物非常容易使用。在施用于人或动物的病患机体表面上时，它呈泡沫状态，允许自由施用而不会溢出。在进一步的机械力施用下，例如在机体表面上摩擦组合物，它自由涂抹在表面上并迅速被吸收。

#### 组合物和泡沫的物理特征

使用根据本发明一种或一种以上实施方式的泡沫载体制造的药物或化妆品组合物非常容易使用。在施用于哺乳动物、也就是人或动物的病患机体表面上时，它呈泡沫状态，允许自由施用而不会溢出。在进一步的机械力施用下，例如在机体表面上摩擦组合物，它自由涂抹在表面上并迅速被吸收。

泡沫组合物或载体包括水、疏水性溶剂、表面活性剂、胶凝剂和推进剂，由此产生稳定的乳剂，在环境温度下具有可接受的货架寿命，为至少一年或至少两年。美容或医药用途产品的特征是长期稳定性。

推进剂是低分子量烃的混合物，其趋于削弱乳剂的稳定性。不过已经观察到，包括两亲性共聚物作为胶凝剂的泡沫组合物是惊人稳定的。根据加速稳定性研究，它们证明有可取的纹理；它们形成微细的泡结构，其与表面接触后不会立即破裂，容易涂抹在处理区域上并快速被吸收。

组合物也应当是自由流动的，允许它流动穿过容器的小孔，例如气雾剂容器，产生可接受的泡沫。含有半固体疏水性溶剂、例如白矿脂作为乳剂油相主要成分的组合物表现较高的粘性和较差的流动性，不适合作为泡沫组合物的候选。

泡沫质量可以如下分级：

**E（优异）级：**外观上非常丰富和乳油状，不显示任何泡结构或者显示非常微细（微小）的泡结构；不会迅速变得迟钝；涂抹在皮肤上后，泡沫保留乳油性质，不会呈现水状。

**G（良好）级：**外观上丰富和乳油状，非常小的泡大小，比优异级泡沫更迅速地“迟钝”，在涂抹在皮肤上后保留乳油性，不会变为水状。

**FG（相当好）级：**中等量的显著乳油性，显著的泡结构；在涂抹在皮肤上后产物迅速迟钝，表观粘性多少有些降低。

**F（中等）级：**非常小的显著乳油性，泡结构比“相当好”级泡沫更大，在涂抹在皮肤上后外观上变薄和呈水状。

**P（差）级：**没有显著的乳油性，大的泡结构，在涂抹在皮肤上时外观上变得非常薄和呈水状。

**VP（非常差）级：**干燥泡沫，大的非常迟钝的泡沫，难以涂抹在皮肤上。

通常，可给药的泡沫在从气雾剂容器中释放时通常为E或G级质量。较小的泡说明更稳定的泡沫，不会在从容器中排出后立即自发瓦解。越微细的泡沫结构看上去和感觉更平滑，从而增加它的可用性和吸引力。

泡沫的另一方面是易破性。易破的泡沫是热-稳定的，在剪切力下

破裂。泡沫的剪切力易破性显然优于热-诱发的易破性。热-敏感性泡沫在暴露于皮肤温度后立即瓦解，因此不能施用在手上再递送至病患区域。

泡沫的另一个性质是比重，可以在从气雾剂中释放后测量。通常，泡沫的比重在约 0.01g/mL 与约 0.1g/mL 之间。

#### 进一步的技术参数

可以在能够经受推进剂气体压力和具有适合于在压力下分配组合物为泡沫的阀门/喷嘴的容器中含有和分配本发明组合物。可以加入惯用的液化推进剂，含量为总组合物的约 3-18%。液化推进剂是在压力下以液体存在的气体，包括高纯度烃，例如丙烷、异丁烷和正丁烷，二甲基醚和含氯氟烃 (CFC)。

根据本发明的具体实施方式包含将本发明组合物置于药贴上，调节活性成分在透皮递送装置的皮肤带或皮肤接触室中的驻留，在皮肤上施用这类对象，目的是达到有效的浅表性处置或者增强药物进入皮肤或穿过皮肤的渗透。

利用这类策略，可以在本发明优选的治疗系统中施用目前被全身给药或者需要透皮递送的药物。这类药物的实例有烟碱、睾酮与其他雄性激素与雄性激素前体、雌激素与其他雌性激素与激素前体、生长激素、胰岛素、咖啡因、甾类与非甾类抗炎剂和甲状腺激素代用品。

为了生产本发明的组合物，可以采用实施例 1 所示范的通用过程。

通过加入皮肤护理剂和香水中，根据本发明的药物载体也能够用于制备美化目的的化妆品。

#### 药物应用领域

通过包括适当的活性组分和可选的适当的至少一种活性成分，本发明的泡沫组合物可用于治疗多种障碍，例如以非限制性释放方式按照下组分类：

皮炎，包括接触性皮炎、特应性皮炎、脂溢性皮炎、钱币状皮炎、手足慢性皮炎、泛化性表皮剥脱性皮炎、停滞性皮炎；单纯慢性苔癣；尿布疹；细菌感染，包括蜂窝织炎、急性淋巴管炎、淋巴结炎、丹毒、

皮肤脓肿、坏死性皮下感染、葡萄球菌性皮肤烫伤综合征、毛囊炎、疖、化脓性汗腺炎、疔、甲沟炎性感染、红癣；真菌感染，包括皮肤真菌感染、酵母菌感染；寄生虫感染，包括疥疮、虱病、匍行疹；病毒感染；毛囊和皮脂腺障碍，包括痤疮、酒渣鼻、口周皮炎、毛过多（多毛症）、脱发（包括男性脱发、斑秃、全身脱毛和全部脱发）；须部假毛囊炎、角化囊肿；剥脱性丘疹疾病，包括牛皮癣、玫瑰糠疹、扁平苔癣、毛发红糠疹；良性肿瘤，包括痣、发育不良性痣、皮肤印记、脂肪瘤、血管瘤、脓性肉芽肿、脂溢性角化、皮肤纤维瘤、角化棘皮瘤、瘢痕瘤；恶性肿瘤，包括基底细胞癌、鳞状细胞癌、恶性黑色素瘤、乳头的佩吉特氏病、卡波济氏肉瘤；日光反应，包括晒伤、日光的慢性效应、光敏感性；大疱疾病，包括天疱疮、大疱性类天疱疮、疱疹样皮炎、线性免疫球蛋白 A 疾病；色素沉着障碍，包括色素沉着过少，例如白癜风、白化病和发炎后色素沉着过少，和色素沉着过度，例如黑斑病（黄褐斑）、药物-诱发的色素沉着过度、发炎后色素沉着过度；角化障碍，包括鱼鳞病、毛发角化病、胼胝与鸡眼、光化性角化病；褥疮；出汗障碍；炎症反应，包括药疹、中毒性表皮坏死；多形性红斑、结节性红斑、环形肉芽肿。

泡沫组合物可用于治疗响应于活性成分局部/透皮递送的非皮肤病学障碍。举例而言，这类障碍一般包括局限化疼痛，以及关节痛、肌肉痛、背痛、风湿痛、关节炎、骨关节炎和急性软组织损伤与运动损伤。其他这类障碍包括响应于激素疗法的病症，例如激素替代疗法、透皮烟碱给药和药物递送领域已知的其他个别障碍。

泡沫组合物进一步可用于治疗和预防其他体腔的障碍和疾病，包括直肠、阴道、阴茎尿道和耳道。

因而，泡沫组合物可用于治疗具有任意多种妇科学障碍之一的患者，例如以非限制性示范方式按照下组分类：盆腔痛，包括经前期综合征（PMS）、经间痛（由排卵引起的严重中期疼痛）、痛经（涉及月经周期的疼痛）、子宫内膜异位、宫外孕、卵巢囊肿与肿块、急性盆腔炎性疾病、盆腔充血综合征和外阴痛；外阴阴道感染，包括细菌性阴

道病、念珠菌性阴道炎、滴虫性阴道炎、单纯性疱疹、生殖器溃疡与疣、盆腔炎性疾病(PID)、宫颈炎、急性与慢性输卵管炎；子宫内膜异位；妇科肿瘤，包括子宫内膜癌、卵巢癌、宫颈癌、外阴癌、阴道癌、输卵管癌和妊娠滋养层疾病；良性肿瘤；性传播疾病；响应于药理学疗法的性功能障碍，包括性唤起障碍、女性性高潮障碍、交媾困难和阴道痉挛；和各种响应于激素疗法的妇科学障碍。

直肠应用例如包括肛门脓肿/瘻、肛门癌、肛门疣、克罗恩氏病、痔疮、肛门与肛周瘙痒、疼痛与表皮脱落、肛周鹅口疮、肛裂、大便失禁、便秘、结肠与直肠息肉。

泡沫组合物进一步可用于性传播与非性传播感染性疾病(STD)的阴道内与直肠治疗。

在一种或一种以上实施方式中，本发明提供治疗皮肤、粘膜、耳道、阴道、直肠和阴茎尿道障碍的方法，包含泡沫组合物的局部施用，由此向病患区域施用治疗有效浓度的一种或以上活性剂。

在进一步的实施方式中，本发明提供治疗响应于活性剂局部递送的非皮肤病学障碍的方法，包含本发明泡沫组合物的局部施用，由此向皮肤施用治疗有效浓度的一种或以上活性剂。

### 治疗/疗法

本文所用的术语“疗法”和“治疗”可互换地覆盖疾病或障碍的任意治疗，例如包括：

(i) 治愈该疾病或障碍；

(ii) 预防该疾病或障碍在受治疗者中发生，所述受治疗者可能易于患病，但是尚未被诊断为患病；

(iii) 抑制该疾病或障碍；

(iv) 缓解该疾病或障碍；

(iv) 导致该疾病的消退；

(v) 提供有益的免疫效果；

(vi) 改善受疾病或障碍折磨的受治疗者的生活质量；和在美容性处置的情况下：

(vii) 清洁、美化、提升魅力，或者改变外观，而不影响机体的结构或功能。

### 实施例

下面，我们打算详细描述一些实施例和实验。本发明不限于这些实施例和实验。很多变化本身将完全在权利要求的范围内。

实施例 1 - 药物或化妆品泡沫载体和组合物的生产 - 通用方法  
制备药物泡沫载体的方法一般包含下列步骤。

步骤 1 - 水相：将胶凝剂和表面活性剂溶于水，同时搅拌。将溶液加热至 50 - 70°C。向水相混合物加入水溶性化妆品或药物活性成分\*和任选的水溶性成分，同时搅拌。

步骤 2 - 疏水性相：将疏水性溶剂加热至相同温度。向疏水性相混合物加入油溶性化妆品或药物活性成分\*和任选的油溶性制剂成分，同时搅拌。

步骤 3 - 将温热疏水性相逐渐倾入温热的水相中，同时搅拌，继之以 Ultraturax 均质化。使混合物冷却至环境温度。

步骤 4 - 在环境温度下，将混合物加入到气雾剂容器中，将容器密封，将适量推进剂（组合物质量的约 10%）压缩到容器中。

\*在热敏感性活性成分的情况下，在步骤 3 后向混合物加入活性成分，同时搅拌。

下列实施例中，如上所述制备泡沫组合物，并测试泡沫质量。

### 实施例 2 - 含有透皮醇的双氯芬酸泡沫组合物

组分	% w/w
矿物油 (疏水性溶剂)	6.00
异丙基肉豆蔻酸酯 (疏水性溶剂)	6.00
硬脂醇 (泡沫助剂)	1.00
黄原酸胶 (胶凝剂)	0.30
甲基纤维素 K100M (胶凝剂)	0.30
TWEEN 80 (表面活性剂)	1.00
MYRJ 49p (表面活性剂)	3.00
可可酰氨基丙基甜菜碱 (表面活性剂)	0.50
透皮醇 (transcutol) p (治疗增强剂)	20.00
甘油单硬脂酸酯 (助乳化剂)	0.50
双氯芬酸钠 (活性剂)	1.00
Phenonip (防腐剂)	0.30
丁烷/丙烷 (推进剂)	8.00
水	to 100.0
泡沫质量	E
密度	0.028

实施例 3 - 含有尿素、乳酸或治疗增强剂的局部麻醉剂利多卡因  
泡沫组合物

组分	% w/w				
矿物油	6.00	6.00	6.00	6.00	12.00
异丙基肉豆蔻酸酯	6.00	6.00	6.00	6.00	12.00
甘油单硬脂酸酯	0.50	0.50	0.50	0.50	1.00
硬脂醇	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
黄原酸胶	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30
甲基纤维素 K100M	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30
TWEEN 60	1.00				
TWEEN 80		1.00	1.00	1.00	2.00
MYRJ 49p	3.00	3.00	3.00	3.00	4.00
乳酸	10.00	5.00			
甘糠醇 (glycofurol)			1.00	10.00	
尿素					10.00
可可酰氨基丙基甜菜碱	-	0.50	-	0.50	-
利多卡因碱	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00
Phenonip	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30
丁烷/丙烷	8	8	6	10	10
水	to 100	to 100	to 100	to 100	to 100
泡沫质量	E	E	E	E	E
密度	0.028	0.038	0.044	0.028	0.028

组分	% w/w				
	矿物油	6.00	6.00	6.00	22.00
异丙基肉豆蔻酸酯	6.00	6.00	6.00	22.00	6.00
甘油单硬脂酸酯	0.50	0.50	0.50	1.00	0.50
硬脂醇	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
黄原酸胶	0.30	0.30	0.30	0.40	0.30
甲基纤维素 K100M	0.30	0.30	0.30	0.40	0.30
TWEEN 80		1.00	1.00	2.00	1.00
MYRJ 49p	1.00	3.00	3.00	4.00	3.00
丙二醇	3.00				
透皮醇 p		10.00	1.00	2.00	10.00
可可酰氨基丙基甜菜碱	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50
利多卡因碱	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00
Phenonip	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30
丁烷/丙烷	8	8	6	8	10
水	to 100	to 100	to 100	to 100	to 100
泡沫质量	E	E	E	E	E
密度	0.032	0.035	0.048	0.075	0.025

### 实施例 4 - 含有尿素的泡沫组合物

组分	% w/w			
矿物油	6.00	6.00	6.00	6.00
异丙基肉豆蔻酸酯	6.00	6.00	6.00	6.00
甘油单硬脂酸酯	0.50	0.50	0.50	0.50
硬脂醇	0.20	0.20	0.20	1.00
尿素	10.00	10.00	10.00	10.00
黄原酸胶	0.30	0.30	0.30	0.30
甲基纤维素 K100M	0.30	0.30	0.30	0.30
Myrj 52				3.00
TWEEN 80				1.00
Myrj 49p			3.00	
TWEEN 60	1.00	1.00	1.00	
可可酰氨基丙基甜菜碱	0.50	0.50	0.50	
Phenonip	0.30	0.30	0.30	0.30
丁烷/丙烷	8.00	8.00	8.00	6.00
水	to 100	to 100	to 100	to 100
泡沫质量	E	E	E	E
密度	n/a	0.023	n/a	0.044

组分	% w/w			
	矿物油	6.00		6.00
异丙基肉豆蔻酸酯	6.00		6.00	
甘油单硬脂酸酯	0.50		0.50	
硬脂醇	1.00		1.00	
尿素	40.00	40.00	20.00	20.00
黄原酸胶	0.30	0.30	0.30	0.30
甲基纤维素 K100M	0.30	0.30	0.30	0.30
Myrj 52	3.00	3.00	3.00	3.00
TWEEN 80	1.00	1.00	1.00	1.00
可可酰氨基丙基甜菜碱	0.50	0.50		0.50
Phenonip	0.30	0.30	0.30	0.30
丁烷/丙烷	8.00	6.00	8.00	8.00
水	to 100	to 100	to 100	to 100
泡沫质量	E	E	E	E
密度	0.022	0.029	0.032	0.024

组分	% w/w
癸酸/辛酸甘油三酯	12.00
甘油单硬脂酸酯	0.50
Tween 80	3.0
Pemulene TR1	0.50
亲水性药物	1.0
尿素	10.0
Phenonip	0.30
丁烷/丙烷	8.00
水	to 100
泡沫质量	E
密度	0.030

组分	% w/w
癸酸/辛酸甘油三酯	12.00
甘油单硬脂酸酯	0.50
Tween 80	3.0
Pemulene TR1	0.50
疏水性药物	1.0
尿素	10.0
Phenonip	0.30
丁烷/丙烷	8.00
水	to 100
泡沫质量	E
密度	0.030

组分	% w/w
癸酸/辛酸甘油三酯	25.00
甘油单硬脂酸酯	0.50
硬脂醇	1.00
黄原酸胶	0.30
甲基纤维素 K100M	0.30
TWEEN 80	1.00
MYRJ 52P	3.00
尿素	10.00
可可酰氨基丙基甜菜碱	0.50
亲水性药物	0.1-2.0
Phenonip	0.30
丁烷/丙烷	6.00
水	to 100
泡沫质量	E
密度	0.034

组分	% w/w
癸酸/辛酸甘油三酯	25.00
甘油单硬脂酸酯	0.50
硬脂醇	1.00
黄原酸胶	0.30
甲基纤维素 K100M	0.30
TWEEN 80	1.00
MYRJ 52P	3.00
尿素	10.00
可可酰氨基丙基甜菜碱	0.50
亲脂性药物	2.0
Phenonip	0.30
丁烷/丙烷	8.00
水	to 100
泡沫质量	E
密度	0.020

组分	% w/w
癸酸/辛酸甘油三酯	12.00
甘油单硬脂酸酯	0.50
Pemulene TR1	0.50
甲基纤维素 K100M	0.30
黄原酸胶	0.30
尿素	10.00
酮康唑	1.0
Phenonip	0.30
丁烷/丙烷	8.00
水	to 100
泡沫质量	E
密度	0.020

### 实施例 5 - 包含低共熔混合物的局部麻醉剂泡沫组合物

组分	% w/w
矿物油	6.00
异丙基肉豆蔻酸酯	6.00
甘油单硬脂酸酯	0.50
硬脂醇	1.00
黄原酸胶	0.30
甲基纤维素 K100M	0.30
TWEEN 80	1.00
MYRJ 49p	3.00
可可酰氨基丙基甜菜碱	0.50
透皮醇 p	20.00
利多卡因碱	2.50
丙胺卡因碱	2.50
Phenonip	0.30
水	to 100
丁烷/丙烷	8.00
泡沫质量	E
密度	0.030

### 实施例 6 - 含有透皮醇或甘糠醇的其他泡沫组合物

组分	% w/w
异丙基肉豆蔻酸酯	30.00
甘油单硬脂酸酯	0.50
黄原酸胶	0.30
甲基纤维素 K100M	0.30
TWEEN 80	1.00
MYRJ 49p	3.00
可可酰氨基丙基甜菜碱	0.50
透皮醇 p	20.00
亲水性药物	1.0
Phenonip	0.30
丁烷/丙烷	8.00
水	to 100
泡沫质量	E
密度	0.028

组分	% w/w
异丙基肉豆蔻酸酯	30.00
甘油单硬脂酸酯	0.50
黄原酸胶	0.30
甲基纤维素 K100M	0.30
TWEEN 80	1.00
MYRJ 49p	3.00
可可酰氨基丙基甜菜碱	0.50
透皮醇 p	20.00
疏水性药物	1.0
Phenonip	0.30
水	to 100
丁烷/丙烷	8.00
泡沫质量	E
密度	0.030

组分	% w/w
癸酸/辛酸甘油三酯	12.00
甘油单硬脂酸酯	0.50
Pemulene TR1	0.50
甲基纤维素 K100M	0.30
黄原酸胶	0.30
透皮醇	10.00
酮康唑	1.0
Phenonip	0.30
水	to 100
丁烷/丙烷	8.00
泡沫质量	E
密度	0.038

组分	% w/w
癸酸/辛酸甘油三酯	12.00
甘油单硬脂酸酯	0.50
Pemulene TR1	0.50
甲基纤维素 K100M	0.30
黄原酸胶	0.30
甘糠醇	10.00
酮康唑	1.0
Phenonip	0.30
水	to 100
丁烷/丙烷	8.00
泡沫质量	E
密度	0.034

### 实施例 7-具有羧基酸的泡沫组合物

组分	% w/w
癸酸/辛酸甘油三酯	18.00
甘油单硬脂酸酯	0.50
Pemulene TR1	0.50
甲基纤维素 K100M	0.30
黄原酸胶	0.30
亲水性药物	1.0
乳酸	6.0
Phenonip	0.30
丁烷/丙烷	8.00
水	to 100
泡沫质量	E
密度	0.030

组分	% w/w
癸酸/辛酸甘油三酯	18.00
甘油单硬脂酸酯	0.50
Pemulene TR1	0.50
甲基纤维素 K100M	0.30
黄原酸胶	0.30
疏水性药物	1.0
乳酸	6.0
Phenonip	0.30
丁烷/丙烷	6.00
水	to 100
泡沫质量	E
密度	0.038

组分	% w/w
癸酸/辛酸甘油三酯	25.00
甘油单硬脂酸酯	0.50
硬脂醇	1.00
黄原酸胶	0.30
甲基纤维素 K100M	0.30
TWEEN 80	1.00
MYRJ 52P	3.00
乙醇酸	4.00
可可酰氨基丙基甜菜碱	0.50
亲水性药物	2.0
Phenonip	0.30
丁烷/丙烷	6.00
水	to 100
泡沫质量	E
密度	0.044

组分	% w/w
癸酸/辛酸甘油三酯	25.00
甘油单硬脂酸酯	0.50
硬脂醇	1.00
黄原酸胶	0.30
甲基纤维素 K100M	0.30
TWEEN 80	1.00
MYRJ 52P	3.00
乙醇酸	4.00
可可酰氨基丙基甜菜碱	0.50
疏水性药物	2.0
Phenonip	0.30
丁烷/丙烷	12.00
水	to 100
泡沫质量	E
密度	0.020

---

尽管本文已经结合本发明的教导详细显示和描述了各种实施方式，不过本领域技术人员结合这些教导容易设计很多其他不同的实施方式。