[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl[7]
A61K 31/541
A61K 47/18
A61P 29/00

[12]发明专利说明书

[21] ZL 专利号 95101264.9

[45]授权公告日 2002 年 8 月 7 日

[11]授权公告号 CN 1088587C

[22]申请日 1995.1.12
[21]申请号 95101264.9
[30]优先权
[32]1994.1.14 [33]US [31]181510
[73]专利权人 布里斯托尔－米尔斯·斯奎布公司
地址 美国纽约
[72]发明人 C·T·辛 L·鲍苏特
[56]参考文献
US4678665 1987. 7. 7 A61K31/78
审查员 姜 晖

[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 张元忠

权利要求书 2 页 说明书 11 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 含吡氧噻嗪的皮肤表面抗炎组合物

[57]摘要

一种组合物，它含有抗炎有效量的吡氧噻嗪；足以增溶组合物中 吡氧噻嗪数量的四羟丙基乙二胺；足以使组合物防粘并使其湿润的 数量的 C_2－C_6亚烷基二醇或其混合物；约 0.2%－2%的聚羧乙烯 制剂；约 30%－60% C_2－C_4链烷醇；及水，使组合物总量达 100%，也可往组合物中加羟丙基纤维素。

ISSN1008-4274

权　利　要　求　书

1. 一种组合物，它含有：

（i）抗炎有效量的吡氧噻嗪；

（ii）足以增溶组合物中吡氧噻嗪的四羟丙基乙二胺；

（iii）足以使组合物防粘并使其湿润数量的 C_2－C_6 亚烷基二醇或其混合物；

（iv）0.2％－2％的聚羧乙烯制剂；

（v）30％－60％的 C_2－C_4 链烷醇；以及

（vi）水，使组合物总量为 100％。

2. 按照权利要求 1 的组合物，还包括 0.25％－1％的羟丙基纤维素。

3. 按照权利要求 2 的组合物，其中羟丙基纤维素的量为 0.5％－0.75％。

4. 按照权利要求 1 的组合物，其中链烷醇的量为 35％－55％。

5. 按照权利要求 1 的组合物，其中的 C_2－C_6 亚烷基二醇是丙二醇，丁二醇，己二醇，一缩二亚丙基二醇，甘油或其混合物。

6. 按照权利要求 5 的组合物，其中的混合物是 3:2:2.5 的丙二醇，一缩二亚丙基二醇和甘油。

7. 按照权利要求 1 的组合物，其中亚烷基二醇的量为 5％－20％。

8. 按照权利要求 7 的组合物，其中亚烷基二醇的量为 10％－15％。

9. 按照权利要求 1 的组合物，其中聚羧乙烯制剂的量为 0.5 % - 1.5%。

10. 按照权利要求 1 的组合物，其中的聚羧乙烯制剂是聚羧乙烯制剂 940 或聚羧乙烯制剂 980。

11. 按照权利要求 1 的组合物，还含有抗刺激剂，它们选自甲醇，丁子香酚，水杨酸甲酯，樟脑及其混合物。

12. 按照权利要求 1 的组合物，其中该组合物是澄清的胶状物。

13. 按照权利要求 1 的组合物，其中吡氧噻嗪的量为 0.3% - 2 %。

14. 按照权利要求 1 的组合物，其中吡氧噻嗪的量为 0.75% - 1.5%。

15. 按照权利要求 1 的组合物，其中四羟丙基乙二胺的量为 2 % - 4%。

16. 按照权利要求 1 的组合物，其中四羟丙基乙二胺的量为 2.5% - 3.5%。

17. 含吡氧噻嗪和足以增溶吡氧噻嗪量的四羟丙基乙二胺的组合物。

18. 增溶吡氧噻嗪的方法，包括将吡氧噻嗪和足以增溶吡氧噻嗪数量的四羟丙基乙二胺相混合。

说　明　书

含吡氧噻嗪的皮肤表面抗炎组合物

本发明涉及新的有用的组合物，它在皮肤学上可接受的胶状基质中含有有效抗炎浓度的吡氧噻嗪；可以制成澄清的组合物并且是优选的。

虽然吡氧噻嗪作为抗炎药是十分有效的，但它极少溶于水并且不是油溶性的。为了获得吡氧噻嗪所能提供的最大效果，该药应制成溶液。

当吡氧噻嗪悬浮于通常的皮肤学基质中时，如软膏，乳膏，它很难通过皮肤被吸收并且不能发挥最大的治疗效果。吡氧噻嗪的醇溶液似乎是可能的溶液，但当将吡氧噻嗪的醇溶液用于皮肤时，醇的蒸发使吡氧噻嗪沉淀在皮肤表面，吡氧噻嗪的沉淀不能通过皮肤被吸收。

有水存在时，吡氧噻嗪转变成水合物，因为水合物比吡氧噻嗪本身溶解性还小，它会逐步结晶出来。这不仅减低了吡氧噻嗪通过皮肤的渗透能力，而且还减低了该产品的稳定性以及它在皮肤皮面形成膜的能力。

当含吡氧噻嗪的胶直接用于湿润的皮肤上时，也会出现类似的

问题。在产品中的聚合物胶形成剂将盐析出来，使胶聚集在皮肤表面而不能形成连续的膜，这在美容上很不雅观，聚集物有令人不快的感觉。而且，含于这种聚集物中的吡氧噻嗪不适于生物学应用，而且产品的效力大大降低了。

U.S.P. 4，678，666 公开了含有低级链烷醇，水，羧乙烯基聚合物，多元醇，烷醇胺及膜形成剂的吡氧噻嗪胶，专利权人声称他们的组合物有极好的皮肤渗透能力且无上述缺陷。他们使用烷醇胺如单烷醇胺，二烷醇胺及三烷醇胺以便增溶吡氧噻嗪。专利权人还披露，当和它们的吡氧噻嗪—乙醇胺增溶组合物结合时，羟丙基纤维素是无效的。

虽然 *U.S.* 4，678，666 记载了烷醇胺在增加吡氧噻嗪的溶解性方面是十分有效的，但本发明人发现，当用三乙醇胺作增溶剂且在配方中含少于 30% 重量的水时，便不能制得含澄清胶状吡氧噻嗪的制剂，该产品变成模糊的且最后形成两层。因此 *U.S.P.* 4，678，666 的胶状组合物，特别是使用三乙醇胺作增溶剂的那些组合物，当其中含少于 30% 重量的水份时，它们是不能令人满意的。

本发明人发现了一种新的吡氧噻嗪增溶剂，这种新增溶剂即四羟丙基乙二胺不是如 *U.S.* 4，678，666 记载的烷醇胺。但它在色泽，澄清度及形成胶方面均优于烷醇胺。使用它能使本领域的技术人员制备含水少于 30% 重量，且稳定的吡氧噻嗪澄清胶状制剂。

使人惊异的是，不同于 *U.S.* 4，678，666 所述，在按照本发明含

被四羟丙基乙二胺增溶的吡氧噻嗪的组合物中，被 U. S. 4,678,666 披露的羟丙基纤维素不仅是有效的，而且是优选的。

本发明提供了新的抗炎皮肤用胶状组合物，它在其优选形式有极好的澄清度。本发明的组合物是不粘的，且人们很乐于使用。我们惊异地发现将抗炎有效量的吡氧噻嗪和水溶性的碱性四羟丙基乙二胺及溶剂，胶形成剂，适量的膜形成剂(特别是羟丙基纤维素)结合在一起，我们能得到极为澄清的，具有好的稳定性及人们乐于使用的抗炎皮肤用胶状组合物。抗刺激剂如甲醇，丁子香酚，水杨酸甲酯等也可任选地作为本吡氧噻嗪胶状组合物的成份。

本发明人还发现，当胶形成剂如聚羧乙烯制剂 940 或 980 和增稠剂如羟丙基纤维素，与溶剂如各种二元醇或三元醇结合在一起时，能制得含抗炎的吡氧噻嗪的胶状组合物。这种组合物具有好的稳定性，也是雅观的，且当该胶状产品用于湿润的皮肤时，惊异地不结球或盐析，而且能制备具有极好澄清度的组合物。

应指出的是，本发明并不限于澄清的胶状体系，一旦吡氧噻嗪和四羟丙基乙二胺一起溶于水中，被增溶的吡氧噻嗪就能加入到水包油乳液体系，油包水乳液体系或胶状体系中。

还应指出，在本说明书及权利要求书中，若无相反指示，百分数均为以组合物总量为基础的重量百分数。

如前所述，本发明的组合物含抗炎有效量的吡氧噻嗪，通常存在于组合物中的吡氧噻嗪约为 0.3%—2%，优选约 0.75%—1.5%。

该组合物还含有作为主要组份的，在组合物中足以增溶吡氧噻嗪数量的四羟丙基乙二胺，通常四羟丙基乙二胺的量约为2%—4%，优选约2.5%—3.5%。

作为主要组份，该组合物还含有C_2—C_4链烷醇，优选乙醇。通常链烷醇的量约为30%—60%，优选约35%—55%。醇的作用是溶解可能任选加入到组合物中的醇溶性组份。水是另一个必要的组份，水的量为使组合物达到100%，水用来溶解羟丙基纤维素（如果存在），聚羧乙烯制剂及其它水溶性组份。

组合物还含有作为主要组份的致湿—防粘剂，选自C_2—C_6亚烷基二醇或二元醇，C_3—C_6亚烷基三醇及其混合物。优选的三元醇是甘油，优选的C_2—C_6亚烷基二醇或二元醇包括丙二醇，丁二醇，己二醇，一缩二亚丙基二醇及其混合物。丙二醇，一缩二亚丙基二醇和甘油的混合物是优选的，最优选比例为3：2：2.5的丙二醇，一缩二亚丙基二醇和甘油的混合物。组合物中的致湿—防粘剂的数量应足以减低粘度并对皮肤提供润湿，通常致湿—防粘剂的量约为5%—20%，优选约10%—15%。

为了形成胶，该组合物还需要含聚羧乙烯制剂。聚羧乙烯制剂通常数量约为0.2%—2%，优选约0.5%—1.5%，聚羧乙烯制剂940和980是优选的。

本发明的组合物可以含其它胶化剂如羟丙基纤维素。事实上，含羟丙基纤维素的本发明组合物是优选的。当有羟丙基纤维素时，其

含量约为0.25%—1%，优选约0.5%—0.75%。

任选地包括在本发明的胶状组合物中的其它成份的实例是甲醇，丁子香酚，水杨酸甲酯及樟脑。还可以含有通常含于皮肤用制剂中的防腐剂、香味剂、着色剂等成份。假如该组合物含足量的醇，就没有必要再加防腐剂。

在*U.S.P.*4，678,666中，专利权人教导，当和吡氧噻嗪乙醇胺增溶组合物结合时，羟丙基纤维素便是无效的，换句话说，专利权人教导羟丙基纤维素是不满意的。

和这个教导相反，本发明人发现，对于含被四羟丙基乙二胺增溶的吡氧噻嗪的组合物，羟丙基纤维素不仅是有效的，而且是优选的。

这可从以下实施例清楚地看出，特别是实施例2，4和5，实施例6和7也可说明此点。实施例7是一个比较实施例，其中吡氧噻嗪用*U.S.P.*4,678,666所述的三乙醇胺增溶，实施例6是一个本发明的实例，其中吡氧噻嗪用四羟丙基乙二胺增溶。实施例6和7的组合物分别含0.5%的羟丙基纤维素。实施例6的制剂是一个澄清的胶，实施例7的制剂是模糊的并显出分离。

实施例6和7说明，当使用本发明的增溶剂时，我们能惊异地制备出含羟丙基纤维素的澄清稳定的吡氧噻嗪胶，而羟丙基纤维素是被*U.S.*4,678,666的专利权人认为是不合适的。

本发明用下述实施例作更充分的说明，这些实施例是用来说明本发明的范围，但并不限制本发明。在这些实施例中除另有说明以

外，所有百分数均为重量百分数(%W/W)，并是以组合物的总量为基础。

实施例1

澄清的抗炎胶状物

组份	%
L—薄荷醇	5.43
丁子香酚	1.37
水杨酸甲酯	10.20
乙醇(无水的)	38.50
四羟丙基基乙二胺	2.00
吡氧噻嗪	0.50
聚羧乙烯制剂940	1.00
水(纯的)	31.00
丙二醇	6.00
一缩二亚丙基二醇	4.00
	100.00

上述配方依下述方法制备：

(a)借助于 *Lightnin* 混合器，将甲醇，丁子香酚和水杨酸甲酯溶在13份乙醇中。

(b)将四羟丙基乙二胺溶在等重量的水中，将步骤(a)制备的溶液的一半加到其中。

(c)将吡氧噻嗪加到步骤(b)制备的溶液中。

(d)在另一溶器中，将聚羧乙烯制剂940分散到含丙二醇，一缩二丙基二醇及其余乙醇和水的溶液中，加入其余的四羟丙基乙二胺，将所得混合物混合均匀。

(e)将步骤(c)制备的溶液和步骤(d)制备的胶混合，再加足量的乙醇以调节由于蒸发损失的重量。

所得产品是澄清的胶状物，室温下粘度为21.750*CPS*±2.000*CPS*(*Brookfield*粘度计)，*pH*为7.0±0.2。

实施例2

澄清的抗炎胶状物

组份	百分数%
L—薄荷醇	5.43
丁子香酚	1.37
水杨酸甲酯	10.20
乙醇(无水的)	38.50
四羟丙基乙二胺	2.00
吡氧噻嗪	0.50
水(纯的)	25.50
甘油	5.00
丙二醇	6.00
一缩二亚丙一基二醇	4.00

聚羧乙烯制剂980	1.00
羟丙基纤维素	0.50
	100.00

上述配方依实施例1的方法制备，只是羟丙基纤维素和甘油加到醇水的聚羧乙烯制剂980基质中。

所得澄清的胶室温下粘度为25,250*CPS*±2,000*CPS*(*Brookfield*粘度计)，*pH*为7.2±0.2。

实施例3

澄清的抗炎胶状物

组分	%
L—薄荷醇	5.43
丁子香酚	1.37
水杨酸甲酯	10.20
乙醇(无水的)	37.20
四羟丙基乙二胺	3.00
吡氧噻嗪	0.50
水(纯的)	25.50
甘油	5.00
丙二醇	6.00
一缩二亚丙基二醇	4.00
聚羧乙烯制剂980	1.30

羟丙基纤维素	0.50
	100.00

上述配方依实施例1方法制备。

所得澄清的胶于室温下粘度为24，900*CPS*±2,000*CPS*，*pH*为7.3±0.2。

下述实施例4和5是将新的增溶剂—四羟丙基乙二胺和*U.S.P.*4,678,666中记载的烷醇胺进行比较。

实施例4和5

表肤皮面抗炎组合物

组分	%	
	实施例4	实施例5
L—薄荷醇	5.43	5.43
丁子香酚	1.37	1.37
水杨酸甲酯	10.20	10.20
乙醇(无水的)	37.20	37.20
四羟丙基乙二胺	3.0	—
三乙醇胺	—	3.00
吡氧噻嗪	0.50	0.50
水(纯的)	25.50	25.50
甘油	5.00	5.00
丙二醇	6.00	6.00

一缩二亚丙基二醇	4.00	4.00
聚羧乙烯制剂 980	1.30	1.30
羟丙基纤维素	0.50	0.50
	100.00	100.00

上述组份依实施例 1 所述方法制备。

实施例 4 得到澄清的胶，室温下粘度为 15，500*CPS*±2，000*CPS*(*Brookfield* 粘度计)，*pH* 为 7.2±0.2。

实施例 5 得到模糊的液体，分成两层，其室温下粘度为 75*CPS*±10*CPS*(*Brookfield* 粉度计)，*pH* 为 7.3±0.2。

实施例 5 表明，当使用三乙醇胺增溶吡氧噻嗪时，当组合物含少于 30%重量的水或约 37%重量的醇时，不能得到胶状物。

实施例 6 和 7

皮肤表面抗炎组合物

组份	%	
	实施例 6	实施例 7
乙醇(无水的)	54.20	54.20
四羟丙基乙二胺	2.50	—
三乙醇胺	—	2.50
吡氧噻嗪	0.50	0.50
水(纯的)	26.00	26.00
甘油	5.00	5.00

丙二醇	6.00	6.00
一缩二亚丙基二醇	4.00	4.00
聚羧乙烯制剂 980	1.30	1.30
羟丙基纤维素	0.50	0.50
	100.00	100.00

上述组合物依实施例 1 所述方法制备。

实施例 6 得到的产品是澄清的胶，室温下粘度为 27，500*CPS* ±2,000*CPS*(*Brookfield* 粘度计)，*pH* 为 7.3±0.2。

实施例 7 得到的产品是分为两层的模糊的液体；产品粘度为 30*CPS*(*Brookfield* 粘度计)，*pH* 为 7.5±0.2。

比较实施例 6 和 7 可以看出，当用三乙醇胺增溶吡氧噻嗪时，于少于 30%重量水或高于约 54%醇存在下，不能得到胶状物。