



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104918598 A

(43) 申请公布日 2015. 09. 16

(21) 申请号 201380070271. 8 *A61K 8/38*(2006. 01)
(22) 申请日 2013. 11. 13 *A61K 8/46*(2006. 01)
(30) 优先权数据 *A61K 8/60*(2006. 01)
61/725958 2012. 11. 13 US *A61K 8/63*(2006. 01)
(85) PCT国际申请进入国家阶段日 *A61Q 19/00*(2006. 01)
2015. 07. 13 *A61P 17/10*(2006. 01)
A61K 31/327(2006. 01)
(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2013/073737 2013. 11. 13
(87) PCT国际申请的公布数据
W02014/076135 EN 2014. 05. 22
(71) 申请人 盖尔德玛公司
地址 瑞士昌姆
(72) 发明人 K. 纳多 - 富尔卡代 F. 路易斯
L. 马佐
(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公
司 72001
代理人 张萍 李炳爱
(51) Int. Cl.
A61K 8/365(2006. 01)

权利要求书2页 说明书28页

(54) 发明名称
BPO 清洗凝胶组合物

(57) 摘要

本发明涉及包含 BPO 的局部皮肤病学用 / 药物组合物, 其中所述组合物是具有合意的耐受性、稳定性和发泡性能的清洗组合物。所述组合物包含 :a) 过氧化苯甲酰 (BPO), b) 至少一种温和的表面活性剂, 其选自阴离子和 / 或非离子表面活性剂类别, c) 葡糖酸锌, d) 甘草酸二钾, e) 至少一种胶凝剂。该组合物优选呈水性凝胶或含水醇性凝胶的形式。本发明还涉及此类组合物用于治疗皮肤病症 (尤其是在痤疮的治疗中) 的用途。

1. 局部清洗组合物,特征在于其包含:
 - a. 过氧化苯甲酰,
 - b. 至少一种阴离子和 / 或非离子表面活性剂,其选自椰油醇聚醚硫酸酯锌、椰油酰羟乙磺酸酯钠、月桂酰甲基羟乙磺酸钠、C14-C16 α - 烯烴磺酸盐和癸基葡糖苷,
 - c. 葡糖酸锌
 - d. 甘草酸二钾
 - e. 至少一种胶凝剂,其选自单独的或作为混合物的聚丙烯酰胺家族、“对电解质不敏感的”卡波姆、多糖、纤维素衍生物、膨润土、硅酸铝镁和中和的聚合磺酸。
2. 根据权利要求 1 所述的组合物,其中其是发泡组合物。
3. 根据前述权利要求中的任一项所述的组合物,其中其呈凝胶形式。
4. 根据前述权利要求中的任一项所述的局部清洗组合物,特征在于其包含:
 - a. 介于 1% w/w 和 5% w/w 之间的过氧化苯甲酰
 - b. 按相对于所述组合物的总重量的活性材料的重量表示,总浓度为介于 0.5% w/w 和 5% w/w 之间的至少一种阴离子和 / 或非离子表面活性剂,其选自椰油醇聚醚硫酸酯锌、椰油酰羟乙磺酸酯钠、月桂酰甲基羟乙磺酸钠、C14-C16 α - 烯烴磺酸盐和癸基葡糖苷,
 - c. 介于 0.1% w/w 和 1% w/w 之间的葡糖酸锌
 - d. 介于 0.1% w/w 和 1% w/w 之间的甘草酸二钾
 - e. 介于 0.15% w/w 和 7% w/w 之间的至少一种胶凝剂,其选自单独的或作为混合物的聚丙烯酰胺家族、“对电解质不敏感的”卡波姆、多糖、纤维素衍生物、膨润土、硅酸铝镁和中和的聚合磺酸。
5. 根据前述权利要求中的任一项所述的组合物,其中所述胶凝剂选自单独的或作为混合物的多糖和硅酸铝镁。
6. 根据权利要求 5 所述的组合物,其中所述胶凝剂选自单独的或作为混合物的黄原胶和硅酸铝镁。
7. 根据前述权利要求中的任一项所述的组合物,其中所述组合物进一步包含润湿剂。
8. 根据权利要求 7 所述的组合物,其中所述润湿剂选自泊洛沙姆和 / 或二醇家族。
9. 根据权利要求 7 和 8 所述的组合物,其中所述润湿剂选自单独使用的或混合使用的丙二醇或 synperonic PE/L44。
10. 根据权利要求 7 至 9 所述的组合物,其中以相对于总的组合物重量的重量计,所述润湿剂的浓度介于 1% 至 7% 之间。
11. 根据前述权利要求中的任一项所述的组合物,其中过氧化苯甲酰呈分散形式。
12. 根据前述权利要求中的任一项所述的组合物,其中按相对于所述组合物的总重量的活性成分的重量表示,所述组合物包含介于 2.5% 和 3.5% 之间的过氧化苯甲酰。
13. 根据前述权利要求中的任一项所述的组合物,其中按相对于所述组合物的总重量的重量表示,葡糖酸锌的浓度介于 0.15 和 0.3 之间,更优选 0.2%。
14. 根据前述权利要求中的任一项所述的组合物,其中按相对于所述组合物的总重量的重量表示,甘草酸二钾的存在浓度介于 0.15 和 0.3% 之间,更优选 0.25%。
15. 根据前述权利要求中的任一项所述的组合物用于预防、抑制或治疗寻常痤疮的用途。

16. 根据前述权利要求中的任一项所述的组合物用于改善、预防或抑制与痤疮治疗相关联的皮肤病症的用途。

17. 通过向有需要的所述个体施用根据权利要求 1 至 14 所述的组合物来治疗或改善痤疮个体皮肤的方法。

18. 根据权利要求 1 至 14 中任一项所定义的组合物,其用于预防、抑制或治疗寻常痤疮的用途。

BPO 清洗凝胶组合物

[0001] 本发明涉及用于局部施用的组合物,及涉及其作为化妆产品或药物产品的用途,所述组合物用于皮肤病症的治疗,尤其用于痤疮的治疗。

[0002] 痤疮是一种常见的多因素病理 (multi-factor pathology),其侵袭富含皮脂腺的皮肤(面部、肩部区域、手臂和擦烂区域 (intertrigonal areas))。这是最常见的皮肤病发生形式。以下五种致病因素在痤疮的形成中发挥了决定性的作用:

[0003] 1. 遗传素因;

[0004] 2. 皮脂过度产生(皮脂溢);

[0005] 3. 雄激素;

[0006] 4. 毛囊角化病症(粉刺产生 (comedogenesis)),和

[0007] 5. 细菌定殖和炎症因素。

[0008] 存在着数种形式的痤疮,所有形式的共同因素是侵袭毛囊皮脂腺滤泡。可特别提到聚合性痤疮、颈项部瘢痕瘤性痤疮、药物性痤疮 (acne medicamentosa)、复发性粟粒状痤疮、坏死性痤疮、新生儿痤疮、经前痤疮、职业性痤疮、玫瑰痤疮、老年性痤疮、日光性痤疮和寻常痤疮。

[0009] 寻常痤疮(也称为多形态的青少年痤疮)是最常见的。其包含四个阶段:

[0010] - 阶段 1 对应于粉刺性痤疮 (comedonic acne),特征在于大量开放的和/或闭合的粉刺和大量微囊;

[0011] - 阶段 2,或丘疹脓疱性痤疮 (papulopustular acne),具有轻度至中度的严重性。其特征存在于开放的和/或闭合的粉刺,存在微囊,而且还存在红色丘疹和脓疱。其主要影响面部并留下少许疤痕;

[0012] - 阶段 3,或丘疹粉刺性痤疮 (papulocomedonic acne),更加严重并扩展至背部、胸部和肩部。其伴随大量疤痕;

[0013] - 阶段 4,或结节囊性痤疮 (nodulocystic acne),伴随众多疤痕。其展现出结节及还有疼痛的大体积的 (voluminous) 深红色脓疱。

[0014] 可用诸如抗皮脂溢药剂和抗感染药之类的活性药剂(例如过氧化苯甲酰(特别由 Pierre Fabre 公司销售的产品 **Eclaran®**))、用维甲类(例如维甲酸(特别由 Galderma 销售的产 **Retacnyl®**)或异维甲酸(由 Roche Laboratoires 销售的产品 **Roaccutane®**))、或用萘甲酸衍生物来治疗上述各种形式的痤疮。萘甲酸衍生物(例如 6-[3-(1-金刚烷基)-4-甲氧基苯基]-2-萘甲酸,通常将其称为阿达帕林(由 Galderma 销售的产品 **Differine®**)) 被广泛描述并公认为是与维甲酸同样有效的用于痤疮治疗的活性成分 (Ioannides D., Rigopoulos D. 和 Katsambas A., 2002. Topical adapalene gel 0.1% vs. isotretinoin gel 0.05% in the treatment of acne vulgaris: a randomized open-label clinical trial [Br J Dermatol. Sep; 147(3): 523-7]。)

[0015] 使用 Rx(有处方)产品(主要是局部/口服的维甲类)出现的一些不良事件(AE)产生重要的相关 AE 和频繁的皮肤副作用,例如 Ziana: 27% 对象 (subject) 具有相关施用

位点 AE,且最重要的是皮肤干燥。

[0016] 皮肤科医生推荐的用于痤疮治疗的皮肤护理方案包括以下步骤：

[0017] - 步骤 1 :清洗

[0018] - 步骤 2 :用药治疗 (Rx 治疗)

[0019] - 步骤 3 :水合和保护

[0020] 拥有改善痤疮征兆 / 症状的护肤产品是有用的。

[0021] 已经充分确定 Rx 治疗是有效的。但是,对新的良好耐受的局部药物组合物存在需求,所述组合物兼具治疗、改善皮肤质量和清洗皮肤 (优选痤疮患者的皮肤) 的性能。从而,步骤 2 的用药治疗根据本发明是任选的或可被认为通过在组合物中使用过氧化苯甲酰 (BPO) 来自动实现。

[0022] 本发明提供局部皮肤病学用 (dermatological) / 药物组合物并特别提供稳定和良好耐受的 BPO 清洗组合物 (wash composition)。

[0023] 使 BPO 与皮肤接触时,其效力与其分解相关联。在该分解期间产生的自由基的氧化性能产生了期望的效果。因此,为了维持过氧化苯甲酰的最佳效力,防止其在使用前 (即,储存期间) 的分解是重要的。

[0024] BPO 是一种不稳定的并与一大批原材料 (特别是表面活性剂和油) 反应的化合物。这种固有的不稳定性使得 BPO 难以在最终产品 (特别是含有表面活性剂 (出于它们的清洁和发泡性能的益处) 的清洗组合物) 中配制。

[0025] 发明人还已观察到,众所周知的表面活性剂 (例如两性表面活性剂) 与 BPO 不相容且导致较不稳定的组合物。还已知具有清洁性能的传统表面活性剂对皮肤有刺激作用。

[0026] BPO 清洗产品已存在于市场上 ;但是,很多不是很稳定。数种产品使用两性表面活性剂,其已经显示使 BPO 不稳定。从而存在着这些组合物可能较不化学稳定的风险。这些产品中的一些在包装上表明在使用之前需要有力摇晃该产品。这表明组合物和 / 或 BPO 悬浮液经历沉淀并因此展现物理不稳定的形式。另外,这些产品中的一些使用的 BPO 和 / 或一些表面活性剂的浓度如此之高以致加剧了与痤疮治疗相关的刺激。一些患者的意见突出了各种产品的刺激作用。这些产品中的数种不具有患者所优选的最佳发泡性能。这些限制影响患者遵从性并最终影响痤疮治疗的效力。

[0027] 从而,仍然对非刺激性的 BPO 发泡清洗产品存在需求。在具体实施方案中,本发明提供 BPO 清洗组合物,优选为清洗凝胶形式,具有期望的耐受性、稳定性和发泡性能。

[0028] 本专利权人已发现,该需要可在相同组合物中使用至少一种具体的表面活性剂、葡糖酸锌和甘草酸或甘草次酸的盐或衍生物得到满足。

[0029] 因此本发明的一个方面是组合物,其为局部清洗组合物,包含：

[0030] a. 过氧化苯甲酰 (BPO)

[0031] b. 至少一种与 BPO 相容的温和的表面活性剂,其选自阴离子和 / 或非离子表面活性剂类别

[0032] c. 葡糖酸锌

[0033] d. d) 甘草酸或甘草次酸的盐或衍生物

[0034] 所述组合物包括过氧化苯甲酰 (BPO)。

[0035] 可将 BPO 溶解或分散在组合物中。在本发明的具体实施方案中,过氧化苯甲酰在组合物中呈分散形式。通过根据本发明的分散形式,BPO 被认为在组合物中维持在稳定的悬浮液中。或者,过氧化苯甲酰被封装(如 US 专利 7,758,888 中所述的封装技术除外)或被吸附或吸收/涂布到支撑物上或作为自由形式使用。

[0036] 例如,可将 BPO 封装在由多孔微球构成的聚合物系统中,例如由 Cardinal Health 以过氧化苯甲酰 MICROSPONGE P009A 的名称销售的微海绵或甲基丙烯酸烯丙酯交联聚合物例如由 Amcol HBS 以名称 Poly-Pore 438BP/过氧化苯甲酰销售的多孔材料(Poly-pore)。

[0037] 优选地,组合物包含介于 0.5% 和 10% w/w 之间的 BPO,优选介于 1% w/w 和 5% w/w 之间及优选介于 2.5% w/w 和 3.5% w/w 之间。重量对重量百分比(% w/w)由相对于组合物的总重量的活性成分的重量表示。

[0038] 本专利权人已注意到,使用含有相对低浓度的 BPO(例如 < 5% w/w BPO)的制剂比使用较高浓度的(制剂)更难以实现 BPO 的化学稳定性。但是,由于低刺激性和高耐受性的需求,本发明的组合物应当含有优选不高于 3.5% 的浓度的 BPO。该低浓度导致确保随着时间推移在组合物中可接受的 BPO 稳定性的额外难度。

[0039] 本发明人已观察到,大多数众所周知的表面活性剂与 BPO 不相容且这导致较不稳定的组合物。还发现,在利用特定种类的表面活性剂时大大改善了包含 BPO 的组合物的化学稳定性。的确,考虑到一大批(large panel of)的表面活性剂,例如两性表面活性剂、非离子阴离子表面活性剂或阳离子表面活性剂,在实施例已显示只有某些阴离子表面活性剂和非离子表面活性剂能够提供用于本发明目的的具有 BPO 的稳定的组合物。因此,在一种实施方案中,本发明提供组合物,该组合物具有新一代的非常温和的表面活性剂阴离子和/或非离子表面活性剂,其具有清洁和/或发泡性能,适用于痤疮和敏感皮肤且与 BPO 相容。

[0040] 当其施用导致皮肤的最小程度的肿胀、紧绷和刺激时,则认为表面活性剂是温和的。月桂基硫酸钠经常被选作刺激性的表面活性剂的参考实例。温和的表面活性剂不仅比月桂基硫酸钠(SLS)的刺激性强,而且比月桂基醚硫酸钠(sodium lauryl ether sulphate)的刺激性强。通常,月桂基醚硫酸钠被认为是比 SLS 刺激性小的阴离子表面活性剂。

[0041] 第一类表面活性剂是温和的表面活性剂,其具有去污,清洁和/或发泡性能,其选自阴离子表面活性剂和/或非离子表面活性剂,更具体地选自以下列表。它们可单独使用或组合使用。

[0042] 阴离子表面活性剂之所以被如此命名归因于存在着分子的带负电荷的部分。阴离子表面活性剂的通式是 RX^M^- ,其中 R 是碳链,M 是中和基团(例如钠、钾、镁、锌、铵、三乙醇胺等),X 是带负电荷的物质(species),其可以是以下任意种:羧酸根、磺酸根、硫酸根或磷酸根。这些表面活性剂拥有合意的发泡、去污和/或清洁性能。温和的阴离子表面活性剂更具体选自以下列表,单独使用或组合使用:

[0043] - 羧酸盐衍生物

[0044] 烷基羟乙磺酸盐或酰基羟乙磺酸盐(钠、钾、铵或镁盐),如由 Clariant 以商品名 Hostapon SCI-85G 销售的椰油酰羟乙磺酸钠或来自 Innospec 的称为 Iselux 的月桂酰甲基羟乙磺酸钠;氨基酸和酰基氨基酸,例如谷氨酸盐、酰基谷氨酸

盐：由 Zschimmer&Schartz 销售的称为 Protelan AGL 95 的月桂酰谷氨酸钠、也由 Zschimmer&Schartz 销售的并称为 Protelan AG8 的辛酰谷氨酸钠；肌氨酸盐或酰基肌氨酸盐，例如由 Zschimmer&Schartz 销售的称为 Protelan LS9011 的月桂酰肌氨酸钠；甘氨酸盐或酰基甘氨酸盐，例如来自 Clariant 的椰油酰甘氨酸盐 Hostapon SG；脂肪酸精氨酸盐、丙氨酸盐 (alaminat) 或酰基丙氨酸盐 (acyl alaminat)；酰基肽；椰油酰基苹果氨基酸，例如来自 SEPPIC 的 Proteol APL；乳酰乳酸盐 (lactylates) 或酰基乳酰乳酸盐 (acyl lactylates)；月桂基葡萄糖羧酸钠 (来自 Cognis 的 plantapon LGC Sorb)、月桂醇聚醚-13 羧酸钠。

[0045] - 硫酸盐衍生物：

[0046] 烷基硫酸盐、烷基酰胺醚硫酸盐 (alkylamido ether sulfates)、烷基芳基聚醚硫酸盐、单甘油酯硫酸盐；烷基醚硫酸盐，例如由 Zschimmer&Schartz 用商品名 Zetesol ZN 销售的椰油醇聚醚硫酸酯锌 (Zinc coceth sulfate)

[0047] - 磺酸盐衍生物：

[0048] 烷基磺酸盐、烷基酰胺磺酸盐 (alkylamidesulfonates)、烷基芳基、 α -烯炔磺酸盐并优选 C14-C16 α -烯炔磺酸盐，优选其钠盐，例如来自 Clariant 的 Hostapur OSB、Hostapur OS Liq 或来自 Hunstman 的 Nansa LSS 495H 或来自 Stephan 的 Bioterge AS-90 珠；链烷炔磺酸盐、烷基磺基琥珀酸盐，例如磺基琥珀酸二辛酯钠；烷基醚磺基琥珀酸盐 (alkyl ether sulfosuccinates)、烷基酰胺磺基琥珀酸盐 (alkylamidesulfosuccinates)、烷基磺基乙酸盐；烷基牛磺酸盐或酰基牛磺酸盐，例如脂肪酸甲基牛磺酸盐、由 Seppic 用商品名 Somepon T25 销售的甲基椰油酰牛磺酸钠

[0049] - 磷酸盐衍生物：

[0050] 烷基醚磷酸盐、烷基磷酸盐

[0051] 非离子发泡表面活性剂的实例包括以下：

[0052] - 烷基聚葡萄糖苷，例如椰油基葡萄糖苷 (cocoglucoside) (来自 Cognis 的 Plantacare 818)、癸基葡萄糖苷 (来自 Cognis 的 Plantacare2000)，月桂基葡萄糖苷 (来自 Cognis 的 Plantacare 1200)、辛酰基 / 辛基葡萄糖苷 (来自 Seppic 的 Oramix CG110)

[0053] - 烷氧基化醇，例如 PEG-40 甘油椰油酸酯 (PEG-40 glyceryl cocoate)、甘油酯、失水山梨醇的酯和醚例如 PEG-80 失水山梨醇月桂酸酯 (来自 Cognis 的 Tween 28)

[0054] - 糖酯，例如蔗糖月桂酸酯或蔗糖硬脂酸酯或蔗糖棕榈酸酯。

[0055] 在优选的实施方案中，本发明提供组合物，所述组合物具有新一代的非常温和的表面活性剂，其适用于痤疮和敏感皮肤，并选自单独使用或组合使用的以下物质：椰油醇聚醚硫酸酯锌、椰油酰羟乙磺酸酯钠、月桂酰甲基羟乙磺酸酯钠、甲基椰油酰牛磺酸钠、C14-C16 α -烯炔磺酸盐 (优选其钠盐) 及烷基聚葡萄糖苷例如癸基葡萄糖苷。

[0056] 相应地，按相对于组合物的总重量的活性材料的重量 (% w/wAM) 表示，阴离子表面活性剂和 / 或非离子表面活性剂具有的总浓度介于 0.2% w/w 和 20% w/w 之间，优选介于 0.25% w/w 和 10% w/w 之间，甚至更优选介于 0.5% w/w 和 5% w/w 之间。

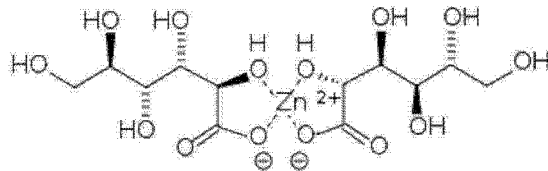
[0057] 活性材料是指包括在制剂中的纯表面活性剂的百分比。在许多情况下，市售表面活性剂作为水溶液销售。AM 的量可根据用来稀释纯的表面活性剂的水量和来自商业卖方供给的原材料等级而变化。

[0058] 在根据本发明的组合物中,本领域技术人员将因此将调节(adapt)商品表面活性剂的正确浓度,以用在组合物中以达到所需浓度,优选相对于组合物的总重量计,介于0.5%和5%之间的活性材料。

[0059] 根据本发明,组合物还包含葡糖酸锌。葡糖酸锌(也称zincum gluconium)是葡糖酸的锌盐。它是由2mol葡糖酸根对1mol锌构成的离子化合物。葡糖酸锌是作为膳食补充剂用于递送锌的广受欢迎的形式。

[0060] 葡糖酸是天然存在的,且通过葡糖的发酵经工业化制备,典型地通过黑曲霉(*Aspergillus niger*),也通过其它真菌,例如青霉菌(*Penicillium*),或通过细菌,例如醋酸杆菌属(*Acetobacter*)、假单胞菌属(*Pseudomonas*)和葡糖杆菌(*Gluconobacter*)进行。在其纯的形式中,它是白色至灰白色粉末。其也可通过电解氧化来制备,尽管这是一种较昂贵的方法。优点是较低的微生物学分布(profile),和较完全的反应,得到具有较长货架期的产品。

[0061]



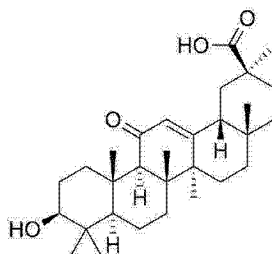
[0062] 在优选的实施方案中,按相对于组合物的总重量的重量表示,葡糖酸锌的浓度介于0.1和1%之间,优选介于0.15和0.3之间,更优选0.2%。

[0063] 根据本发明,组合物还含有甘草酸或甘草次酸的盐或衍生物。

[0064] 甘草酸来源于植物光果甘草(*Glycyrrhiza glabra*)或甘草根,其被认为提供抗刺激和抗炎性能。甘草提取物的舒缓和镇定性能使得它们成为包括在用于敏感皮肤病症(例如湿疹、红斑(erhthema)、脂溢性皮炎(seborric dermatitis)和瘙痒)的治疗中的令人感兴趣的候选物。

[0065] 甘草次酸是从甘草酸(别名:甘草甜素或甘草酸(glycyrrhizinic acid))的水解获得的 β -香树素类型的五环三萜化合物衍生物,所述甘草酸从草药甘草获得。其用于调味且其掩蔽药物(如芦荟和奎宁)的苦味。其在消化性溃疡的治疗中是有效的,且还具有化痰(镇咳)性能。其具有一些额外的药理学性能,包括抗病毒、抗真菌、抗原生动物和抗细菌活性。

[0066]

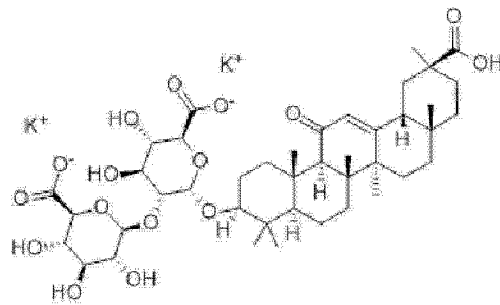


甘草次酸的化学结构

[0067] 作为甘草酸盐和衍生物,可引用钾盐、钠盐、单铵盐可被引用作为实例。作为甘草酸盐和衍生物,可引用以下作为实例:琥珀酸盐、所述酸的二钠盐、二钾盐或酯例如甘油单

酯。

[0068]



甘草酸二钾的化学结构

[0069] 在优选的实施方案中,甘草次酸衍生物是甘草酸二钾,按相对于组合物的总重量的重量表示,在介于 0.1% 和 1% 之间,优选介于 0.15 和 0.3% 之间,更优选 0.25% 的浓度下使用。

[0070] 组合物用于局部施用。优选地,组合物是水性凝胶或含水醇性凝胶的形式。

[0071] 在具体实施方案中,根据本发明的组合物是清洗凝胶的形式。

[0072] 可将凝胶定义为含有胶凝剂以提供用以稳定固体或胶体分散体的粘度的半固体剂型。凝胶可含有悬浮颗粒。

[0073] 凝胶不含超过 5% w/w 的亲油相或其它不互溶的相。

[0074] 凝胶提供用于清洁身体的皮肤表面(且优选面部皮肤)的合适的形式。

[0075] 本发明的亲水相优选是水性的。

[0076] 相对于组合物的总重量,水相的存在量可介于 10 和 99 重量%之间,优选介于 50 和 95 重量%之间并优选包含水。该水可以是纯化水,或花露水例如矢车菊水,或天然泉水或矿物质水,例如选自来自 Vittel 的水、来自维希盆地(Vichy basin)的水、来自 Uriage 的水、来自 La Roche Posay 的水、Avene 水或来自 Aix les Bains 的水。

[0077] 从而,本发明是局部清洗组合物,其包含:

[0078] a. 过氧化苯甲酰(BPO)

[0079] b. 至少一种与 BPO 相容的温和的表面活性剂,其中所述表面活性剂选自阴离子表面活性剂和/或非离子表面活性剂

[0080] c. 葡糖酸锌

[0081] d. 甘草酸二钾。

[0082] 根据本发明的组合物还可包含至少一种胶凝剂或悬浮剂。

[0083] 术语“胶凝剂”或“悬浮剂”意欲表示能够维持 BPO 在悬浮液中的试剂,即使在 pH 的变化(归因于 BPO 降解之后的苯甲酸的释放)的影响下也如此。根据本发明的胶凝剂或‘悬浮剂’还赋予制剂合意的物理和化学稳定性特性(例如在介于 4 和 40°C 之间的温度下随时间推移没有观察到粘度降低及在介于 4 和 40°C 之间的温度下随时间推移没有观察到活性剂的化学降解)。

[0084] 作为可以是根据本发明的组合物的一部分的“胶凝剂”或“悬浮剂”的非限制性的实例,单独或作为混合物,可提到微晶纤维素和羧甲基纤维素钠混合物(例如由 FMC Biopolymer 公司销售的 Avicel CL-611 或 RC-S91);由 Noveon 公司以名称 Ultrez 20™、

Carbopol1382TM销售的“对电解质不敏感的”卡波姆、以名称 Pemulen TR1、Pemulen TR2 或 Carbopol ETD2020TM销售的丙烯酸酯/C10-30 烷基交联聚合物；多糖，其非限制性的实例包括黄原胶例如由 Kelco 公司销售的 Xantural 180TM、或结冷胶例如 Kelcogel High acyl 或 low acyl 例如 Kelcogel F、或还有果胶例如由 KELCO 销售的 Genu pHresh；硅酸铝镁家族，例如由 Vanderbilt Minerals LLC 公司销售的 Veegum KTM或 Veegum Ultra、硅酸镁钠、氟硅酸镁钠、硅酸钠镁和由 Rockwood 公司以商品名 Laponite 销售的焦磷酸四钠；瓜尔胶，例如来自 Rhodia 的加尔胶 (jaguar) 产品；壳聚糖；纤维素及其衍生物，例如羟丙基甲基纤维素（特别是由 Dow Chemical 公司以名称 Methocel E4premiumTM销售的产品）或羟乙基纤维素（特别是由 Aqualon 公司以名称 Natrosol HHX 250TM销售的产品）或羧甲基纤维素钠例如来自 Ashland 的 Blanose；卡拉胶家族特别在以下四个亚家族中的那些： κ 、 λ 、 β 、 ω 例如由 IMCD 公司销售的 **Viscarin®**或 **Gelcarins®**；粘土矿物家族，更精确地，蒙脱石组，例如双八面体蒙脱石（例如膨润土）；与疏水链缔合 (associated) 的丙烯酸类聚合物家族，例如以名称 Aculyn 44TM销售的 PEG-150/ 癸基 /SMDI 共聚物（缩聚物，其包含至少作为元素的含 150 或 180mol 环氧乙烷的聚乙二醇、癸醇和亚甲基双(4-环己基异氰酸酯) (SMDI)，在丙二醇 [39%] 和水 [26%] 的混合物中占 35 重量%)、由 Rhom&Haas 以名称 ACULYN 88 销售的丙烯酸酯/硬酯醇聚醚-20 (steareth-20) 甲基丙烯酸酯交联聚合物、以商品名 ACULYN 22 销售的丙烯酸酯/硬酯醇聚醚-20 甲基丙烯酸酯共聚物、由 Noveon-Lubrizol 以名称 Aqua SF1 销售的丙烯酸酯共聚物、聚丙烯酸酯-1 交联聚合物 (Noveon 的 Aqua CC)、丙烯酸酯交联聚合物 4 (Noveon 的 Aqua SF2) 或以商品名 Novethix L-10 销售的丙烯酸酯/山萘醇聚醚-25 (beheneth-25) 甲基丙烯酸酯共聚物、由 Seppic 公司以名称 SEPIPLUS 400 销售的聚丙烯酸酯-13 和聚异丁烯和聚山梨酯 20；和聚丙烯酰胺家族的胶凝剂，例如由 Seppic 公司以名称 Simulgel1600PHATM销售的丙烯酰二甲基牛磺酸钠共聚物/异十六烷/聚山梨酯 80 混合物、或聚丙烯酰胺/异链烷烃 C13-14/月桂醇聚醚-7 混合物诸如，例如由 Seppic 公司以名称 Sepigel 305TM销售的那种，由 Seppic 公司以名称 SEPINOV EMT 10 销售的丙烯酸羟乙酯/丙烯酰二甲基牛磺酸钠共聚物；和改性淀粉家族，例如以名称 Structure SolanaceTM 销售的改性马铃薯淀粉，或其混合物，

[0085] 胶凝剂也可以是中和的聚合磺酸，例如由 Clariant 公司以商品名 ARISTOFLEX TAC 销售的丙烯酰二甲基牛磺酸铵/丙烯酸羧乙酯交联聚合物。

[0086] 优选的胶凝剂来源于单独使用或作为混合物使用的丙烯酸类聚合物家族或“抗电解质的”卡波姆，例如 Carbopol 1382TM或 Carbopol ETD2020；多糖家族，例如黄原胶或果胶；纤维素衍生物，例如羟丙基甲基纤维素或羟乙基纤维素；和膨润土，例如来自 Americain Colloid 公司的 Polargel HV 或来自 Rockwood 的 Optigel CK；和硅酸铝镁，例如来自 Vanderbilt Minerals LLC 的 Veegum K 和 Veegum ultra；和中和的聚合磺酸聚合物，例如丙烯酰二甲基牛磺酸铵/丙烯酸羧乙酯交联聚合物。更优选地，在根据本发明的凝胶组合物中，胶凝剂是硅酸铝镁，例如 Veegum K 和 Veegum ultra 和/或黄原胶。

[0087] 如上所述的胶凝剂可在从 0.001% 至 15% 范围的优选浓度（更优选介于 0.15% 和 7% 之间）下使用。

[0088] 根据本发明的组合物还可特别包含至少一种润湿剂。润湿能力是液体在表面上扩展的倾向。

[0089] 优选地,它们是具有 7 至 18 的 HLB(亲水/亲油平衡)的润湿剂,或聚氧乙烯化和/或聚氧丙烯化共聚物类型的非离子润湿剂或例如诸如多库酯钠(sodium docusate)之类的阴离子润湿剂。作为润湿剂的非限制性实例,可提到泊洛沙姆,更尤其由 Croda(前身 Uniqema)销售的称为 Synperonic PE/L44 和/或 Synperonic PE/L62 的产品;二醇,例如称为丙二醇、一缩二丙二醇、月桂二醇、二壬酸丙二醇酯、乙氧基二甘醇的那些。它们应当是液体,以利于无需加热就易于并入组合物中。

[0090] 在润湿剂(其作用是减小表面张力并允许液体在固体颗粒表面上的更大扩展)中,优选使用以下化合物(不限于该列表):例如泊洛沙姆和/或二醇家族的那些,且更尤其是 Synperonic PE/L44 和/或 Synperonic PE/L62;和/或化合物例如丙二醇、一缩二丙二醇、二壬酸丙二醇酯、月桂二醇(lauroglycol)、乙氧基二甘醇。

[0091] 作为优选的润湿剂,可提到单独使用或混合使用的丙二醇或 Synperonic PE/L44(Poloxamer 124™)。

[0092] 以相对于总的组合物重量的重量计,用在根据本发明的组合物中的润湿剂的浓度介于 0.001%和 20%之间,优选介于 0.1%和 10%之间及更优选介于 1 至 7%之间。

[0093] 术语“局部施用”意欲表示向皮肤或粘膜施用。

[0094] 根据本发明的组合物可进一步包含至少一种以下作为实例提到的添加剂,其在组合物中单独使用或组合使用:

[0095] - 抗氧化剂,例如维生素 E 及其衍生物,例如来自 Roche 的 DL α -生育酚或生育酚醋酸酯;维生素 C 及其衍生物,如抗坏血酸棕榈酸酯(Roche);由 Clariant 以名称 Nipanox BHT 销售的丁基化羟基甲苯、焦亚硫酸钠、维生素,例如维生素 PP 或烟酰胺

[0096] - 舒缓剂和/或抗刺激剂,例如由 Bertek Pharmaceuticals 以商品名 Polyolprepolymer-2 销售的 PPG-12/SMDI 共聚物或尿囊素或其衍生物、或透明质酸、聚季铵盐-51(例如由 Rossow 销售的 lipidure PMB)、D-泛酰醇、芦荟(aloe vera)。

[0097] - 卵磷脂

[0098] - 胆固醇

[0099] - 防腐剂:例如苯扎氯铵、溴硝醇(bronopol)、氯己定、氯甲酚及其衍生物、乙醇、苯氧乙醇、山梨酸钾、苯甲酸钠、重氮烷基脲(diazolidinylurea)、苜醇、尼泊金酯或其混合物,由 Clariant 以名称 Nipagin M 销售的尼泊金甲酯、由 Clariant 以名称 Nipasol 销售的尼泊金丙酯或由 Clariant 以商品名 Nipastat 销售的它们的混合物。

[0100] - 酸或碱,例如柠檬酸、乳酸、茴香酸、柠檬酸钠、三乙醇胺、氨甲基丙醇、氢氧化钠、二异丙醇胺,

[0101] - 螯合剂,例如 EDTA 及其盐,例如 EDTA 二钠。

[0102] - 湿润剂,例如丙二醇、甘油、戊二醇、1,2-己二醇或辛二醇(caprylyl glycol)、1,3-丙二醇。泡沫促进剂,其选自例如在组合物中单独使用或组合使用的聚乙二醇(例如 PEG-75)、或单辛酸甘油酯(来自 Sasol 的 Imwitor 308)、失水山梨醇倍半辛酸酯(来自 Evonik 的 Antil soft SC)。

[0103] - 为泡沫提供柔滑的成分,其选自 PEG-7 甘油椰油酸酯、PEG 200 氢化甘油棕榈酸酯(来自 Evonick 的 Antil 200)、聚对苯二甲酸丙二醇酯(来自 Clariant 的 Aristoflex PEA)、乳酸 C12-13 烷基酯(来自 Sasol 的 Cosmacol ELI),并在组合物中单独使用或组合使

用。

[0104] - 香料增溶剂,例如单独使用或组合使用的 PEG-40 氢化蓖麻油、PEG-60 氢化蓖麻油、聚山梨酯 80、聚山梨酯 20。

[0105] - 香料或为组合物提供芳香的成分,例如天然油或精油。

[0106] - 加脂剂 (refatting agents),例如来自 Cognis 的 Lamesoft PO 65(椰油基葡萄糖苷和油酸甘油酯)、来自 Sasol 的 softigen 767(PEG-6 辛酸 / 癸酸甘油酯)。

[0107] 在优选实施方案中,根据本发明的组合物是局部清洗组合物,特征在于其包含:

[0108] a. 过氧化苯甲酰

[0109] b. 至少一种阴离子表面活性剂和 / 或非离子表面活性剂,其选自椰油醇聚醚硫酸酯锌、椰油酰羟乙磺酸酯钠、月桂酰甲基羟乙磺酸钠、C14-C16 α - 烯烃磺酸盐和癸基葡萄糖苷,

[0110] c. 葡糖酸锌

[0111] d. 甘草酸二钾

[0112] e. 至少一种胶凝剂,其选自单独的或作为混合物的聚丙烯酰胺家族、“对电解质不敏感的”卡波姆、多糖、纤维素衍生物、膨润土、硅酸铝镁和中和的聚合磺酸。

[0113] 根据优选的实施方案,清洗组合物是发泡组合物。

[0114] 根据另一优选的实施方案,组合物是凝胶的形式。

[0115] 根据本发明的组合物是稳定的。

[0116] 更优选地,根据本发明的组合物包含:

[0117] a. 介于 1% w/w 和 5% w/w 之间的过氧化苯甲酰

[0118] b. 按相对于组合物的总重量的活性材料的重量表示,总浓度介于 0.5% w/w 和 5% w/w 之间的至少一种阴离子表面活性和 / 或非离子表面活性剂,其选自椰油醇聚醚硫酸酯锌、椰油酰羟乙磺酸酯钠、月桂酰甲基羟乙磺酸钠、C14-C16 α - 烯烃磺酸盐和癸基葡萄糖苷,

[0119] c. 介于 0.1w/w 和 1% w/w 之间的葡糖酸锌

[0120] d. 介于 0.1w/w 和 1% w/w 之间的甘草酸二钾

[0121] e. 介于 0.15w/w 和 7% w/w 之间的至少一种胶凝剂,其选自单独的或作为混合物的聚丙烯酰胺家族、“对电解质不敏感的”卡波姆、多糖、纤维素衍生物、膨润土、硅酸铝镁和中和的聚合磺酸。

[0122] 本发明进一步涉及如本文所定义的组合物,其用于改善、预防或抑制如下文所定义的和痤疮相关的皮肤病的用途。

[0123] 根据优选的实施方案,本发明涉及这样的组合物,其用于预防、抑制或治疗寻常痤疮的用途。

[0124] 本发明的另一主题是根据本发明的组合物用于治疗 and / 或预防与痤疮治疗相联系的皮肤病(特别是寻常痤疮、粉刺性痤疮、丘疹脓疱性痤疮、丘疹粉刺性痤疮、结节囊性痤疮、聚合性痤疮、颈项部瘢痕瘤性痤疮、复发性粟粒状痤疮、坏死性痤疮、新生儿痤疮、职业性痤疮、玫瑰痤疮、老年性痤疮、日光性痤疮和药物性痤疮)的用途。优选地,药物组合物的制剂意欲用于预防、抑制或治疗寻常痤疮。

[0125] 本发明还提供用于改善和 / 或预防和 / 或抑制与痤疮治疗相关联的皮肤病症的方法。本发明还提供用于修饰皮肤或其表面外观的治疗方法,其中将在生理学上可接受的介

质中包含 BPO 的组合物施用到皮肤和 / 或其皮肤附件 (integument annexes) 上。在优选的实施方案中,所述治疗针对具有致痤疮 (acneic) 倾向的皮肤或用于抗击皮肤或头发的油腻外观。

[0126] 在本文通篇中,除非另外具体说明,应理解,当给出浓度范围时,其包括所述范围的上限和下限。类似地,除非另外指出,组合物的各种组分的比例按所述组合物的总重量的重量百分比 (w/w) 表示。

[0127] 本发明的组合物所解决的一个问题是含有 BPO 的发泡清洗组合物的稳定性。稳定性包括化学稳定性和物理稳定性。

[0128] 若在各种储存温度 (4°C、室温、30°C 和 40°C) 下随着时间推移,组合物的感官特性、pH、粘度和 BPO 分散体的均匀性保持在限定的参数 (范围) 内,则认为组合物是物理稳定的。根据本发明,认为室温是包含在介于 15°C 和 25°C 之间的温度。

[0129] 若在各种储存温度 (例如 4°C、室温、30°C 和 40°C) 下随着时间推移,活性药物浓度保持在限定的参数 (范围) 内,则认为组合物是化学稳定的。从而,活性药物以相对于并入制剂中的初始量的可接受的百分比存在于组合物中。

[0130] 根据本发明,当 BPO 含量在目标活性药物物质浓度的 90 至 110% 之内时,认为组合物是化学稳定的。

[0131] 现借助于以下实施例来阐释本发明,这些实施例不能限制本发明的范围。

[0132] 以下实施例描述了根据本发明的各种制剂。已通过以下方式分析稳定性:

[0133] - 测量在各种温度下随着时间推移的剩余 BPO,以便确定 BPO 的化学稳定性。使用高压液相色谱 (HPLC) 在 235nm 处紫外 (UV) 检测进行分析。各实施例 (混合物或制剂) 中,在各取样间隔处的 BPO 的浓度表达为初始量的百分比。

[0134] - 物理分析组合物,以观察 BPO 悬浮液并评估是否有任何沉淀或附聚。此外,作为物理分析的一部分进行 pH 和粘度测量及感官评价。

[0135] 作为一般性观察,根据本发明 (实施例 1 除外) 和通过以下实施例证明的所有组合物证明了可接受的物理稳定性,BPO 悬浮液没有改性。

[0136] 现借助于以下实施例来阐释本发明,这些实施例不能限制本发明的范围。

[0137] 实施例 1:证明 BPO 和传统的两性表面活性剂的化学不稳定性的对比稳定性试验。带有紫外检测的高压液相色谱 (HPLC-UV) 是用来对样品中的 BPO 进行定量的方法。

[0138] - 含有纯化水、BPO 和 5% 椰油酰两性基乙酸钠 (两性表面活性剂,由 Evonik 以产品名 **REWOTERIC**[®] AM C 销售或来自 Stepan 的 **AMPHOSOL**[®] 1C) 的组合物。

[0139]

组成	% w/w
纯化水	92.5
BPO	2.5
椰油酰两性基乙酸钠	5

[0140] 在 40°C 下,BPO 在纯化水和 5% 椰油酰两性基乙酸钠中 1 个月之后的化学稳定性

[0141]

取样间隔	% BPO(相对于初始值)
T0(初始)	100
T1M(40°C)	< 0.1

[0142] 结果显示,1个月之后(T1M)在溶液中未回收到BPO,因而证明在制备期间中加入到组合物中并在初始间隔(T0)测定的所有BPO都降解了。

[0143] - 含有纯化水、BPO和5%椰油酰两性基二乙酸二钠(两性表面活性剂,由Evonik以产品名**REWOTERIC**[®] AM 2C NM销售)的组合物。

[0144]

组成	% w/w
纯化水	92.5
BPO	2.5
椰油酰两性基二乙酸二钠	5

[0145] 在40°C下,BPO在纯化水和5%椰油酰两性基二乙酸二钠中1个月之后的化学稳定性

[0146]

取样间隔	% BPO(相对于初始值)
T0(初始)	100
T1M(40°C)	< 0.1

[0147] 结果显示,1个月之后在溶液中未回收到BPO,因而证明在制备期间加入到组合物中并在初始间隔(T0)测定的所有BPO都降解了。

[0148] 实施例2:BPO与温和的阴离子表面活性剂和非离子表面活性剂的化学稳定性。

[0149] - 含有纯化水、BPO和5%的来自非离子表面活性剂组的糖酯(蔗糖月桂酸酯)的组合物。

[0150]

组成	% w/w
纯化水	92.5
BPO	2.5
蔗糖月桂酸酯	5

[0151] BPO在纯化水和5%糖酯(蔗糖月桂酸酯)中于40°C下储存2个月之后(T2M)的

化学稳定性。

[0152]

取样间隔	% BPO(相对于初始值)
T0(初始)	100
T1M(40°C)	100.0
T2M(40°C)	99.6

[0153] 结果显示, BPO 在纯化水和 5% 蔗糖月桂酸酯中于 40°C 下储存 2 个月之后是稳定的 (测定值介于目标的 90-110% 之间)。

[0154] - 含有纯化水、BPO 和 5% 癸基葡萄糖苷 (非离子表面活性剂) 的组合物。

[0155]

组成	% w/w
纯化水	92.5
BPO	2.5
癸基葡萄糖苷	5

[0156] BPO 在纯化水和 5% 癸基葡萄糖苷中于 40°C 下储存 2 个月之后的化学稳定性。

[0157]

取样间隔	% BPO(相对于初始值)
T0(初始)	100
T1M(40°C)	96.1
T2M(40°C)	97.4

[0158] 结果显示, BPO 在纯化水和 5% 癸基葡萄糖苷中于 40°C 下储存 2 个月之后是稳定的。

[0159] - 含有纯化水、BPO 和 5% 椰油醇聚醚硫酸酯锌 (温和的阴离子表面活性剂) 的组合物

[0160]

组成	% w/w
纯化水	92.5
BPO	2.5
椰油醇聚醚硫酸酯锌	5

[0161] BPO 纯化水、BPO 和 5% 椰油醇聚醚硫酸酯锌于 40°C 下 2 个月之后的化学稳定性。

[0162]

取样间隔	% BPO(相对于初始值)
T0(初始)	100
T1M(40°C)	94. 7
T2M(40°C)	97. 1

[0163] 结果显示,在 40°C 下, BPO 在该溶液中 2 个月之后是稳定的。

[0164] - 含有纯化水, BPO 和 5% 椰油酰羟乙磺酸酯钠 (温和的阴离子表面活性剂) 的组合物

[0165]

组成	% w/w
纯化水	92. 5
BPO	2. 5
椰油酰羟乙磺酸酯钠	5

[0166] BPO 在水、BPO 和 5% 椰油酰羟乙磺酸酯钠中于 40°C 下储存 2 个月之后的化学稳定性。

[0167]

取样间隔	% BPO(相对于初始值)
T0(初始)	100
T1M(40°C)	100. 8
T2M(40°C)	101. 3

[0168] 结果显示, BPO 在水和 5% 椰油酰羟乙磺酸酯钠的溶液中于 40°C 下储存 2 个月之后是稳定的。

[0169] - 含有纯化水, BPO 和 5% 甲基椰油酰牛磺酸钠 (温和的阴离子表面活性剂) 的组合物。

[0170]

组成	% w/w
纯化水	92. 5
BPO	2. 5
甲基椰油酰牛磺酸钠	5

[0171]

取样间隔	% BPO(相对于初始值)
T0(初始)	100
T1M(40°C)	90. 1

[0172] 结果显示, BPO 在水和 5% 甲基椰油酰牛磺酸钠的溶液中于 40°C 下储存 1 个月之后是稳定的。

[0173] 对于实施例 3 至 21, 制备过程如下:

[0174] 步骤 1: 在主烧杯中, 称取所需量的纯化水并在分散硅酸铝镁之前将其加热至 75°C。

[0175] 步骤 2: 冷却至 60°C 并在混合的同时加入黄原胶。

[0176] 步骤 3: 维持在 60°C 并继续混合直至胶凝剂被水合, 随后加入 EDTA 和发泡表面活性剂。混合直至均匀。

[0177] 步骤 4: 冷却至 50°C 并在混合的同时并入 PEG-75(适当时) 和甘草酸二钾。混合直至均匀。

[0178] 步骤 5: 冷却至 40°C 并引入葡糖酸锌, 并用柠檬酸调节 pH。混合直至均匀。

[0179] 步骤 6: 在第二个烧杯中, 高剪切并维持在低温下(用冰浴) 下, 使用泊洛沙姆和丙二醇制备 BPO 的预分散体。

[0180] 步骤 7: 混合的同时在主烧杯中加入 BPO 的预分散体。继续冷却。

[0181] 步骤 8: 混合的同时向制剂中加入其它所需的添加剂(如香料)。冷却至 30°C 并停止混合。

[0182] 以下描述的所有实施例在 RT(室温)、30°C 和 40°C 下 3 个月之后是物理稳定的。

[0183] 实施例 3:

[0184]

组成	%
纯化水	QSAD 100
丙烯酸酯 / 烷基丙烯酸酯交联聚合物	1. 5
甘草酸二钾	0. 25
葡糖酸锌	0. 2
椰油醇聚醚硫酸酯锌 (25% 水溶液)	19. 5
椰油基葡糖苷和油酸甘油酯	2
泊洛沙姆 124	0. 2

丙二醇	4
BPO	2.6

[0185] BPO 在实施例 3 的组合物中于 RT 和 30°C 下储存 3 个月之后的化学稳定性：

[0186]

储存条件	每间隔的测定值**			
	T0	T1M	T2M	T3M
RT	100	96	103	103
30°C		-	-	96

[0187] (**)-测定值 = T0 的百分比

[0188] 数据显示,如实施例 3 中所述的制剂中,BPO 在 RT 和 30°C 下化学稳定 3 个月。

[0189] 实施例 4:

[0190]

组成	% w/w
纯化水	QSAD100
硅酸铝镁	4.5
黄原胶	0.7
椰油醇聚醚硫酸酯锌 (25% 水溶液)	19.5

[0191]

PEG-75	2
甘草酸二钾	0.25
葡糖酸锌	0.2
EDTA 二钠	0.1
苯氧乙醇	0.5
泊洛沙姆 124	0.2
丙二醇	2
BPO	2.6

[0192] BPO 在实施例 4 的组合物中于 RT 下储存 3 个月之后以及于 40°C 下储存 1 个月之后的化学稳定性。

[0193]

储存条件	每间隔的测定值**			
	T0	T1M	T2M	T3M
RT	100	103	98	98
40°C		94	-	-

[0194] (**)-测定值 = T0 的百分比

[0195] 数据显示,在如实施例 4 中所述的制剂中,BPO 在 RT 下化学稳定 3 个月,且在 40°C 下化学稳定 1 个月。

[0196] 实施例 5:

[0197]

组成	% w/w
纯化水	QSAD 100
硅酸铝镁	5
黄原胶	0.5
甲基椰油酰牛磺酸钠 (纯度 30%)	8
PEG-75	2
甘草酸二钾	0.25
葡糖酸锌	0.2
EDTA 二钠	0.1
苯氧乙醇	0.5
泊洛沙姆 124	0.2
丙二醇	4
BPO	2.6

[0198] 实施例 6:

[0199]

组成	% w/w
纯化水	QSAD 100

[0200]

硅酸铝镁	5
------	---

黄原胶	0.5
C14-C16 烯烴磺酸钠	2
PEG-75	2
甘草酸二钾	0.25
葡糖酸锌	0.2
EDTA 二钠	0.1
苯氧乙醇	0.8
泊洛沙姆 124	0.2
丙二醇	2
BPO	2.6
柠檬酸	0.15

[0201] BPO 在实施例 6 的组合物中于 RT、30°C 和 40°C 下储存 3 个月之后的化学稳定性：

[0202]

储存条件	每间隔的测定值			
	T0	T1M	T2M	T3M
RT	100	101	101	96
30°C		-	-	93.6
40°C		93	94	91

[0203] (**) - 测定值 = T0 的百分比。

[0204] 数据显示, 在如实施例 6 中所述的制剂中, BPO 在 RT、30°C 和 40°C 下化学稳定 3 个月。

[0205] 实施例 7：

[0206]

组成	% w/w
纯化水	QSAD 100
硅酸铝镁	5
黄原胶	0.5
月桂酰甲基羟乙磺酸钠 (纯度 85%)	2.5

PEG-75	2
甘草酸二钾	0.25
葡糖酸锌	0.2
EDTA 二钠	0.1
苯氧乙醇	0.5
BPO	2.6
泊洛沙姆 124	0.2

[0207]

丙二醇	4
柠檬酸	0.15

[0208] BPO 在实施例 7 的组合物中于 RT 和 30℃ 下储存 3 个月之后以及于 40℃ 下储存 2 个月之后的化学稳定性：

[0209]

储存条件	每间隔的测定值**			
	T0	T1M	T2M	T3M
RT	100	101	101	101
30℃		-	-	99.8
40℃		105	93	-

[0210] (**)-测定值 = T0 的百分比。

[0211] 数据显示,在如实施例 7 中所述的制剂中,BPO 在 RT 和 30℃ 下化学稳定 3 个月,且在 40℃ 下化学稳定 2 个月。

[0212] 实施例 8：

[0213]

组成	% w/w
纯化水	QSAD 100
硅酸铝镁	5.3
黄原胶	0.7
癸基葡糖苷 (55%水溶液)	2
PEG-40 甘油椰油酸酯和椰油醇聚醚硫酸酯钠 (52%水溶液)	4
柠檬酸	0.15
甘草酸二钾	0.25
葡糖酸锌	0.2
EDTA 二钠	0.1
苯氧乙醇	0.8
泊洛沙姆 124	0.2
丙二醇	2
BPO	2.6
香料	0.25
PEG-40 氢化蓖麻油	0.25

[0214] 实施例 9:

[0215]

组成	% w/w
纯化水	QSAD100
硅酸铝镁	5.0

[0216]

黄原胶	0.5
椰油酰羟乙磺酸酯钠 (纯度 85%)	2.5
PEG-75	2
甘草酸二钾	0.25
葡糖酸锌	0.2
EDTA 二钠	0.1
苯氧乙醇	0.8
泊洛沙姆 124	0.2

丙二醇	4
BPO	2.6
柠檬酸	0.15

[0217] BPO 在实施例 9 的组合物中于 RT 和 40°C 下储存 2 个月之后的化学稳定性：

[0218]

储存条件	每间隔的测定值**		
	T0	T1M	T2M
RT	100	100	104
40°C		98	92

[0219] (**)-测定值 = T0 的百分比。

[0220] 数据显示,在如实施例 9 中所述的制剂中,BPO 在 RT 和 40°C 下化学稳定 2 个月。

[0221] 实施例 10：

[0222]

组成	% w/w
纯化水	QSAD100
丙烯酰二甲基牛磺酸铵/丙烯酸羧乙酯交联聚合物	2.5
黄原胶	0.7
椰油酰羟乙磺酸酯钠 (纯度 85%)	2.5
PEG-75	2
甘草酸二钾	0.25
葡糖酸锌	0.2
EDTA 二钠	0.1
苯氧乙醇	0.5
泊洛沙姆 124	0.2
丙二醇	4
BPO	2.6

[0223]

山梨酸钾	0.1
苯醇	0.50

[0224] 实施例 11：

[0225]

组成	% w/w
纯化水	QSAD 100

氟硅酸镁钠	2
黄原胶	0.5
椰油基葡糖苷 (53%水溶液)	4
PEG-75	2
甘草酸二钾	0.25
葡糖酸锌	0.2
EDTA 二钠	0.1
苯氧乙醇	0.5
泊洛沙姆 124	0.2
丙二醇	4
BPO	2.6
柠檬酸	0.15

[0226] 实施例 12 :

[0227]

组成	% w/w
纯化水	QSAD100
硅酸铝镁	5.5
果胶	1
C14-C16 烯烴磺酸钠	1
PEG-75	2
甘草酸二钾	0.25
葡糖酸锌	0.2
EDTA 二钠	0.1
BPO	2.99

泊洛沙姆 124	0.2
丙二醇	4
柠檬酸	0.15
苯氧乙醇	0.80

[0228] BPO 在实施例 12 的组合物中于 RT 和 30°C 下储存 3 个月之后以及于 40°C 下储存 1 个月之后的化学稳定性：

[0229]

	每间隔的测定值**
--	-----------

[0230]

存储条件	T0	T1M	T2M	T3M
RT	100	100	98	95
30°C		-	-	90
40°C		92	-	-

[0231] (**)-测定值 = T0 的百分比。

[0232] 数据显示,在如实施例 12 中所述的制剂中, BPO 在 RT 和 30°C 下化学稳定 3 个月,且在 40°C 下化学稳定 1 个月。

[0233] 实施例 13:

[0234]

组成	% w/w
纯化水	QSAD100
硅酸铝镁	5.5
果胶	1
月桂基葡萄糖羧酸钠和月桂基葡萄糖苷 (35%水溶液)	20
PEG-75	2
甘草酸二钾	0.25
葡萄糖酸锌	0.2
EDTA 二钠	0.1
BPO	2.99
泊洛沙姆 124	0.2
丙二醇	4
柠檬酸	0.15
戊二醇	3
辛二醇 (caprylyl glycol)	0.50

[0235] 实施例 14:

[0236]

组成	% w/w
纯化水	QSAD100
硅酸铝镁	5
黄原胶	0.5
癸基葡糖苷 (55%水溶液)	6
PEG-75	2
甘草酸二钾	0.25
葡糖酸锌	0.2
EDTA 二钠	0.1
苯氧乙醇	0.8

[0237]

BPO	2.6
泊洛沙姆 124	0.2
丙二醇	2
柠檬酸	0.15

[0238] BPO 在实施例 14 的组合物中于 RT 和 40°C 下储存 3 个月之后的化学稳定性：

[0239]

储存条件	每间隔的测定值**			
	T0	T1M	T2M	T3M
RT	100	99	98	99.9
40°C		93	93	90

[0240] (**) - 测定值 = T0 的百分比。

[0241] 数据显示, 在如实施例 14 中所述的制剂中, BPO 在 RT 和 40°C 下化学稳定 3 个月。

[0242] 实施例 15:

[0243]

组成	% w/w
纯化水	QSAD100
丙烯酰二甲基牛磺酸铵/丙烯酸羧乙酯交联聚合物	2.5
黄原胶	0.5
椰油醇聚醚硫酸酯锌 (25%水溶液)	19.50
PEG- 75	2
甘草酸二钾	0.25
葡糖酸锌	0.2
EDTA 二钠	0.1
苯氧乙醇	0.50
泊洛沙姆 124	0.2
丙二醇	2
BPO	2.6
柠檬酸	0.15

[0244] 实施例 16:

[0245]

组成	% w/w
纯化水	QSAD100
丙烯酸酯/C10-30 烷基丙烯酸酯交联聚合物	1.5
椰油醇聚醚硫酸酯锌 (25%水溶液)	19.50

[0246]

葡糖酸锌	0.20
甘草酸二钾	0.25
椰油基葡糖苷和油酸甘油酯	2
泊洛沙姆 124	0.2
丙二醇	4
甲基丙烯酸烯丙酯交联聚合物和 BPO (38% BPO) 和丁二醇	8.21

[0247] BPO 在实施例 16 的组合物中于 RT 和 30°C 下储存 3 个月之后和于 40°C 下储存 1 个月之后的化学稳定性:

[0248]

储存条件	每间隔的测定值**			
	T0	T1M	T2M	T3M
RT	100	100	104	103
30°C		-	-	98
40°C		95	-	-

[0249] (**)-测定值 = T0 的百分比。

[0250] 数据显示,在如实施例 16 中所述的制剂中, BPO 在 RT 和 30°C 下化学稳定 3 个月,且在 40°C 下化学稳定 1 个月。

[0251] 实施例 17 :

[0252]

组成	% w/w
纯化水	QSAD 100
硅酸铝镁	5.3
黄原胶	0.7
癸基葡糖苷 (55%水溶液)	10
葡糖酸锌	0.20
甘草酸二钾	0.25
椰油基葡糖苷和油酸甘油酯	2
泊洛沙姆 124	0.2
丙二醇	4
甲基丙烯酸烯丙酯交联聚合物和 BPO (38% BPO) 和丁二醇	6.56

[0253] 实施例 18 :

[0254]

组成	% w/w
纯化水	QSAD100
硅酸铝镁	5

[0255]

黄原胶	0.5
C14-C16 烯烴磺酸钠	2
PEG-75	2
甘草酸二钾	0.15
葡糖酸锌	0.10
EDTA 二钠	0.1
苯氧乙醇	0.8
泊洛沙姆 124	0.2

丙二醇	2
BPO	2.6
柠檬酸	0.15

[0256] 实施例 19：

[0257]

组成	% w/w
纯化水	QSAD100
硅酸铝镁	5.0
黄原胶	0.5
椰油酰羟乙磺酸酯钠 (纯度 85%)	2.5
PEG-75	2
甘草酸二钾	0.55
葡糖酸锌	0.80
EDTA 二钠	0.1
苯氧乙醇	0.8
泊洛沙姆 124	0.2
丙二醇	4
BPO	2.6
柠檬酸	0.15

[0258] 实施例 20：

[0259]

组成	% w/w
纯化水	QSAD 100
硅酸铝镁	5
黄原胶	0.5

C14-C16 烯烴磺酸钠	2
PEG-75	2
甘草酸二钾	0.25
葡糖酸锌	0.2
EDTA 二钠	0.1

[0260]

苯氧乙醇	0.8
泊洛沙姆 124	0.2
丙二醇	2
BPO	5
柠檬酸	0.15

[0261] 实施例 21：

[0262]

组成	%
纯化水	QSAD100
硅酸铝镁	5
黄原胶	0.5
癸基葡糖苷 (55%水溶液)	6
PEG 75	2
甘草酸二钾	0.25
葡糖酸锌	0.2
EDTA 二钠	0.1
苯氧乙醇	0.8
BPO	10
泊洛沙姆 124	0.2

丙二醇	2
柠檬酸	0.15

[0263] 实施例 22

[0264]

组成	% w/w
纯化水	QSAD 100
膨润土	5.2
黄原胶	0.6
C14-C16 烯烴磺酸钠	2
PEG-75	2
甘草酸二钾	0.25
葡糖酸锌	0.2
EDTA 二钠	0.1
苯氧乙醇	0.8
泊洛沙姆 124	0.2
丙二醇	2
BPO	2.6
柠檬酸	0.15