

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

A61L 15/52 (2006.01)



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 02822104.4

[45] 授权公告日 2009 年 2 月 25 日

[11] 授权公告号 CN 100463697C

[22] 申请日 2002.7.29 [21] 申请号 02822104.4

[30] 优先权

[32] 2001.9.4 [33] US [31] 09/945,903

[86] 国际申请 PCT/US2002/023954 2002.7.29

[87] 国际公布 WO2003/020203 英 2003.3.13

[85] 进入国家阶段日期 2004.5.8

[73] 专利权人 海尔斯波因特有限公司

地址 美国得克萨斯州

[72] 发明人 D·P·琼斯 D·W·赫布森

P·P·杜克

[56] 参考文献

US 4853222A 1989.8.1

JP 54006002A 1979.1.17

US 5021429A 1991.6.4

CN 1240132A 2000.1.5

US 4568707A 1986.2.4

RO 113156B1 1994.4.30

审查员 杨 颖

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司

代理人 周承泽

权利要求书 1 页 说明书 6 页

[54] 发明名称

药用上优雅的外用软膏的脂质中分散的氢化
蓖麻油

[57] 摘要

一种外用软膏药物组合物，其使用一亲油基体、一药用活性物以及一分散在基体中占组合物总重约 1% 至约 50% 的粉状非融化氢化蓖麻油。 使用粉状非融化氢化蓖麻油的结果是令人意外的达到药用优雅性，与融化氢化蓖麻油制成的软膏相比，在质地感觉更滑，并且更容易分散。

1. 一种外用软膏药物组合物，其特征在于：所述组合物包含占组合物总重20-99%的亲油基体，其选自蔬菜油、脂肪酸、脂肪醇、甘油酯及其组合；一少量但药学上有效量的局部活性药物；一分散在该外用软膏药物组合物中占组合物总重1%至50%的粉状非融化氢化蓖麻油。
2. 如权利要求1所述的外用软膏药物组合物，其特征在于：所述分散在外用软膏药物组合物中的粉状非融化氢化蓖麻油的量占该组合物总重1%至25%。
3. 如权利要求1所述的外用软膏药物组合物，其特征在于：所述分散在外用软膏药物组合物中的粉状非融化氢化蓖麻油的量占该组合物总重1%至15%。
4. 如权利要求1所述的外用软膏药物组合物，其特征在于：所述的亲油基体选自向日葵油、红花油、蓖麻油、菜籽油、玉米油、秘鲁香油、大豆油、脂肪酸、脂肪酸酯、鲸蜡醇、硬脂醇、鲸蜡硬脂醇、油醇、箭树醇及甘油酯。
5. 如权利要求1所述的组合物，其特征在于：所述的局部活性药物选自痤疮活性物、止痛剂、麻醉剂、肛门直肠药剂、抗组胺剂、消炎药、抗生素、抗真菌药物、抗病毒药物、杀菌剂、灭疥癣药、抗虱剂、抗肿瘤药、止汗药、止痒剂、抗散发药物、抗皮脂漏剂、生物活性蛋白及肽、烧伤活性物、烧灼药剂、除斑剂、尿布疹药剂、酶、生发活性物、去角质剂、口腔溃疡活性物、唇疱疹活性物、牙科用活性物、唾液活性物、光敏活性物、护肤剂/屏障剂、类固醇、晒伤活性物、防晒剂、疣突活性物、伤口敷料和维生素A、维生素甲酸及维生素甲酸衍生物。
6. 一种如权利要求1所述的外用软膏药物组合物的制备方法，其特征在于：所述方法包括：使一亲油基体与少量但药学上有效量的局部活性药物以及粉状非融化氢化蓖麻油混合，所述亲油基体选自蔬菜油、脂肪酸、甘油酯及其组合，所述的粉状非融化氢化蓖麻油占组合物总重1%至50%；所述的混合在低于粉末状氢化蓖麻油熔点的温度下在高剪切搅拌机中进行。

药用上优雅的外用软膏的脂质中分散的氢化蓖麻油

技术领域

本发明涉及一种外用软膏，更具体地说，涉及一种外用软膏药物组合物，其使用一亲油基体、一药用活性物、以及一分散在基体中占组合物总重约 1% 至约 50% 的粉状非融化氢化蓖麻油。

发明背景

当然，外用药物组合物已为人所公知。它们的用途有防水剂、防晒剂、润肤剂、润唇膏、伤口敷料、发蜡等等。不考虑其特定用途，在药学上令人满意的局部活性物通常是它们留在皮肤上的时间必须足够长，以使活性物可以发挥功效；它们必须对皮肤无刺激；而且，它们必须能让患者感觉到药用上优雅的或者它们完全不为患者所使用。如本领域技术人员所知，“药用上优雅的”指患者的感觉良好。它不能含有太多水或太多油。有人称它有乳脂或润滑性质。

一直以来，人们都希望可以改进外用载体系统，特别是那些本质上是亲油性的系统，其中大部分被涂在皮肤上时消费者感觉太似蜡或者油脂。

因为本发明的霜/软膏具有独特性质，所以可以有效方便地用挤压状分散剂配成制剂，实现所希望的目的。

所以，本发明的第一个目的在于制备一种外用或药物组合物，其适用性广泛(即可与很多药用活性物一起使用)，同时患者/使用者感觉到药用上优雅的。

本发明的另一个目的是以特别适合于亲油基体，并且可在挤压管道中有有效输送的组合物来实现第一个目的。

本发明的再一个目的是以经济有效的方式实现上述每一个目的，使价格可维持在合理的水平，无需用到昂贵的化妆品载体系统来达到优雅。

本发明的又一个目的在于提供一种外用软膏的制备方法，所述的外用软膏能实现每一个上述组合物的目的或特性。

以下将对本发明作详细叙述，通过叙述实现上述目的的方法与方式将会更清楚。

发明内容

一种外用软膏药物组合物，其使用一亲油基体、一药用活性物以及一分散在基体中占组合物总重约 1%至约 50%的粉状非融化氢化蓖麻油。使用粉状非融化氢化蓖麻油的结果是令人意外的达到药用优雅性，与融化氢化蓖麻油制成的软膏相比，在质地感觉更滑，并且更容易分散。

具体实施方式

在叙述组合物之前，需要先对一些术语给出适当的定义。“药用上优雅的”已在前面作了定义。本说明书及所附权利要求书中用到的“药物组合物”应理解为限定其所含的各组分或成分本身是药学上可接受的组合物，例如它们在外用上是可接受的。换句话说，它们无刺激性，而且它们得到药物食品管理局(FDA)认可，或者在 GRAS 安全的名单上。术语“局部活性药物”定为非限制性的，包括通常局部给予的那些药用活性物，例如，防水剂、皮肤屏障/护肤剂、润肤剂、溶剂、生物粘合剂、痤疮活性物、止痛剂、麻醉剂、肛门直肠药剂、抗组胺剂、消炎药、抗生素、抗真菌药物、抗病毒药物、杀菌剂、灭疥癣药、抗虱剂、抗肿瘤药、止汗药、止痒剂、抗散发药物(antispasmodics)、抗皮脂漏剂、生物活性蛋白及肽、烧伤活性物、烧灼药剂、除斑剂、尿布疹药剂、酶、生发活性物、去角质剂(keratolytics)、口腔溃疡活性物、唇疱疹活性物、牙科用活性物、唾液活性物、光敏活性物、类固醇、晒伤活性物、防晒剂、疣突活性物、伤口敷料、维生素 A、维生素甲酸及维生素甲酸衍生物。应懂得，此清单只起举例说明作用，而不是对活性物的限制。

本发明的组合物有三种必要成分。第一种是亲油基体，通常选自蔬菜油、脂肪酸、甘油酯或其组合，包括其反应物组合。所以，第一种必要成分还包括例如脂肪酸酯和脂肪醇。术语“脂肪”指较高碳的脂肪，通常带有 8 至 12 个碳原子。合适的蔬菜油可包括例如向日葵油、红花油、蓖麻油、菜籽油、玉米油、秘鲁香油以及大豆油。合适的脂肪酸通常是带有 8 至 12 个碳原子

的单或二羧基脂肪酸。它们可包括例如硬脂酸、油酸、肉豆蔻酸等。合适的脂肪酸酯可包括己二酸二异丙酯、癸二酸二异丙酯、癸二酸二乙酯、中链脂肪酸甘油三酯、中链脂肪酸丙二醇、肉豆蔻酸异丙酯等等。脂肪醇可包括鲸蜡醇、硬脂醇、鲸蜡硬脂醇、油醇、箭树醇等等。

亲油基体的用量占组合物总重约 20%至约 99%。

第二种必要成分是局部活性药物或称药用活性物。上文已列出了合适的药用活性物的类别。通常，活性药物的存在量占组合物总重约 0.01%至约 10%。

第三种必要成分以本发明的新发现为前提，是分散在外用软膏中占药物组合物总重约 1%至约 50%，优选的是约 1%至约 25%，更好的是约 1%至约 15% 的粉状非融化氢化蓖麻油。第三种必要成分显着改变了软膏的性质。具体地说，软膏变得更滑、更易分散，感觉不太油或不似蜡，当由挤压管配制药剂时，能有效地发挥作用。如果不使用这种成分，或这种成分融化了，都无法取得这样的效果。

所以，本发明的关键在于氢化蓖麻油粉末以非融化形式存在。如果它融化了，就不能取得本发明所希望得到的乳脂和润滑性。氢化蓖麻油本身是已知的，并且可用各种途径获得，例如购自 Henkel 公司。Henkel 公司的氢化蓖麻油商品名为 CUTINA[®] HR NF，是一种自由流动的浅黄色细粉末。它的酸值少于 3，皂化值 180，碘值 5.0，羟基值 160，熔点 85°C-88°C。至于其他技术数据、性质及应用，可参见 Henkel 公司 1999 年 7 月的技术数据书，本文将其复印件及信息公开说明书一起提交。

如前所述，组合物的制备方式同样非常重要。制备温度必须比氢化蓖麻油的熔点低，而且必须经高剪切混合分散而制成。出人意外的是，当在此条件下制备时，在亲油脂类基体中形成一种基质，结果得到一种半固体结构，其比简单地将氢化蓖麻油熔化为诸如唇膏等一般脂类所制成的化合物制剂更滑而且更易分散。低温过程有几个优点。暴露于高温下可能会使一些成分降解，如活性药物成分或防腐剂，低温就可以避免这一缺点。在形成半固体结构之前，低温下把对温度敏感的成分加入产物中。蔬菜油特别是不饱和油暴露于高温下，可加速降解和氧化反应，因此需要加入抗氧化剂。采用低温过程可以节省加热和冷却装置费用。而且低温过程也可减少制造时间。在各种搅拌装置中都可实现高剪切混合操作，但特别适用的一种装置是高速分散型

搅拌机。另一种适合的装置是转定子型乳化搅拌机。另一种获得满意结果的是高压型乳化搅拌机。高剪切混合指通过以高剪切力旋转在每单位质量高功率下发生的混合。它用于与较常见的一般形式搅拌装置，如行星式或锚式搅拌机区别开来。

组合物还可含有其他成分。它们包括粘度改进剂、溶剂、表面活性剂、防腐剂、香料、防水剂与皮肤屏障剂等。

本发明配方中所用的合适的粘度调节剂(即增稠剂和降粘剂)包括但不限于，硅、微晶蜡、蜂蜡、石蜡和棕榈酸鲸腊酯。另外，本发明也可使用这些粘度调节剂的合适组合或混合物。

本发明配方中所用的合适的溶剂包括但不限于，水、乙醇、丁二醇、异山梨醇二甲酯、丙二醇、异丙醇、异戊二醇、丙三醇、乙氧基二甘醇、PharmasolveTM、Carbowax(聚乙二醇)200、Carbowax 400、Carbowax 600 以及 Carbowax 800。另外，本发明也可使用这些溶剂的组合或混合物。

本发明配方中所用的合适的表面活性剂包括但不限于，非离子表面活性剂，如表面活性剂 190(聚二甲基硅氧烷共聚多元醇)、聚山梨酸酯 20(Tween 20)、聚山梨酸酯 40(Tween 40)、聚山梨酸酯 60(Tween 60)、聚山梨酸酯 80(Tween 80)、月桂酰胺 DEA、椰子酰胺 DEA 与椰子酰胺 MEA，两性表面活性剂，如油基甜菜碱与椰子酰胺丙基甜菜碱(Velvetex BK-35)，以及阳离子表面活性剂，如磷脂 PTC (椰子酰胺丙基磷脂酰 PG-二甲基氯化铵)。本发明也可使用这些表面活性剂的合适组合或混合物。

本发明配方中所用的合适的防腐剂包括但不限于，杀菌剂，如 Germaben II (由 ICI 公司制造；丙二醇、二唑烷基脲、对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯)、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、咪唑烷基脲、苯甲醇、山梨酸、苯甲酸、苯甲酸钠、二氯苯甲醇与甲醛，以及物理稳定剂与抗氧化剂，如α-生育酚(维生素 E)、抗坏血酸钠/抗坏血酸、棕榈酸抗坏血酸酯与镓酸丙酯。另外，本发明的配方中也可使用这些防腐剂的组合或混合物。

本发明配方中所用的合适的湿润剂包括但不限于，乳酸和其他羟基酸及其盐、丙三醇、丙二醇、丁二醇、吡咯烷酮羧酸钠(PCA 钠)、Carbowax 200、Carbowax 400 和 Carbowax 800。本发明配方中所用的合适的软化剂包括但不限于，PPG-15 硬脂醚、羊毛脂醇、羊毛脂、羊毛脂衍生物、胆固醇、矿脂、

新戊酸异硬脂酸酯、硬脂酸油酯、矿物油、硬脂酸异鲸蜡酯、Ceraphyl 424(蓖蔻酸蓖蔻酯)、辛基十二烷醇、聚二甲基硅氧烷(Dow Corning 200-100 cps)、聚苯基三甲基硅氧烷(Dow Corning 556)、Dow Corning 1401(聚环甲基硅氧烷和聚二甲基硅氧醇、聚环甲基硅氧烷(Dow Corning 344)以及 Miglyol 840(由 Huls 公司制造；丙二醇二辛酸酯/二癸酸酯)。另外，本发明也可使用这些湿润剂和软化剂中任一合适的组合或混合物。

本发明的配方可采用合适的香料和着色剂，如 FD&C Red No. 40 和 FD&C Yellow No. 5。适合用于局部给药用产品的香料和着色剂的其他例子已为本领域人员所知。

合适的防水剂和皮肤屏障剂包括但不限于，硬脂酸氢氧化铝/镁、硬脂酸钙、硬脂酸铝、硬脂酸镁、聚二甲基硅氧烷及聚四氟乙烯(PTFE)化合物。

本发明配方中所用的其他合适的添加剂和助剂包括但不限于，研磨剂、吸收剂、防结剂、消泡剂、抗静电剂、收敛剂(例如金缕梅(witch hazel)、醇与草药提取液如甘菊提取液)、粘合剂/赋形剂、缓冲剂、螯合剂(例如维尔烯乙二胺四乙酸(Versene EDTA))、膜形成剂、调节剂、乳浊剂及防护剂。这些成分各自的例子以及局部产品制剂中其他合适的成分的例子可参见化妆品洗涤用品与日用香精香料协会(CTFA)的出版物。例如，CTFA 化妆品成分手册，第二版，John A. Wenninger 和 G. N. McEwen, Jr. (CTFA, 1992)。

利用本发明非融化形式的氢化蓖麻油系统的优点，下面给出各种配方的实施例，其均具有流变学性质。

以下提供的实施例只用于进一步说明本发明，但对本发明没有任何限制作用。制备一种无水亲油性药用上的外用软膏，其由一脂质和一磨成粉末的氢化蓖麻油(例如 Henkel 公司的 CUTINA® HR)组成，该氢化蓖麻油可用作药用活性物的载体。

在低于氢化蓖麻油熔点的温度下特别是在 42°C 以下，使磨成粉末的氢化蓖麻油分散在脂质中，制成软膏。当氢化蓖麻油细颗粒经高剪切混合而分散时，在脂质中形成一种半固体结构。

这种软膏的质地与将氢化蓖麻油熔化在脂质中所制成的软膏相比，更柔软，更顺滑，也更易分散，后者的结构通过氢化蓖麻油冷却后结晶而形成。

所用的脂质是蔬菜油(蓖麻油)，但也可用脂肪酸、甘油酯、酯或其混合

物。

实施例 1

	百分比(重量/重量)
蓖麻油	90.0
氢化蓖麻油(CUTINA® HR)	10.0

在高剪切搅拌机中边搅拌边在蓖麻油中加入氢化蓖麻油，搅拌至形成半固体。要注意测试优雅性。具体地说，通过触摸或目测检查制剂，得到一种可在皮肤上分散的顺滑乳脂状构造。

实施例 2

按以下配方配制一种伤口清创剂。

	百分比(重量/重量)
蓖麻油	68.8
氢化蓖麻油	10.0
秘鲁香油	8.70
硬脂酸氢氧化铝/镁	2.00
胰蛋白	0.018
红花油	适量，配至 100%

在制备实施例 2 的组合物(一种酶解伤口清创剂)中，使硬脂酸氢氧化铝/镁分散在蓖麻油中。然后，在高剪切搅拌机中边搅拌边加入氢化蓖麻油。具体地说，采用 Lee Tri-Mix 涡轮式剪切搅拌机。连续搅拌直至形成半固体。再使其余的成分与半固体搅拌，直至搅拌均匀。

从以上数据可知，本发明可实现其全部目的。