

(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102961250 A

(43) 申请公布日 2013. 03. 13

(21) 申请号 201210381893. X

A61P 17/10(2006. 01)

(22) 申请日 2012. 10. 10

A61K 31/7056(2006. 01)

A61K 31/327(2006. 01)

(71) 申请人 江苏山信药业有限公司

地址 225300 江苏省泰州市药城大道一号 2 号楼 415 室

申请人 成都山信药业有限公司

(72) 发明人 林山 季玉华 何达 王松

何宇新 孙小伟

(74) 专利代理机构 成都高远知识产权代理事务

所(普通合伙) 51222

代理人 李高峡 全学荣

(51) Int. Cl.

A61J 1/00(2006. 01)

A61K 9/00(2006. 01)

A61K 47/32(2006. 01)

A61K 47/36(2006. 01)

A61K 47/38(2006. 01)

A61K 47/42(2006. 01)

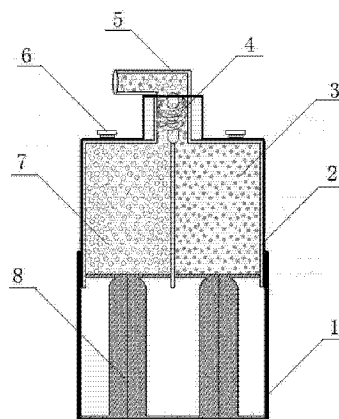
权利要求书 2 页 说明书 6 页 附图 1 页

(54) 发明名称

一种多组份容器及治疗痤疮的外用制剂

(57) 摘要

本发明提供了一种带混合装置的多组份容器。本发明还提供了基于上述多组分容器的痤疮外用制剂。本发明提供的外用制剂,能够有效避免 Acanya 复方制剂中有效成分的降解,显著提高各成分稳定性,无需冷藏即可延长制剂存放时间,降低了产品的贮藏成本,大大增加了产品的便携性和使用舒适度;同时,本发明提供的多组分容器,可以使药物混合挤出步骤在装置内部完成,不仅节省了时间,而且避免人为混合造成的产品不一致和浪费。



1. 一种带混合装置的多组份容器,包括至少两个单独的储料室(3,7),推进器(8),混合装置(5),其特征在于:推进器(8)设置在底部外壳(1)内,储料室(3,7)设置在上部外壳(2)内,储料室(3,7)的上部设置有加料口和封盖(6),上部外壳(2)滑动的嵌套在底部外壳(1)内,储料室(3,7)的底盖紧压在推进器(8)上,混合装置(5)设置在上部外壳(2)的顶部,混合装置(5)顶部侧面设置有出料口,混合装置(5)的进料口与储料室(3,7)的出料口连通。

2. 根据权利要求1所述的带混合装置的多组份容器,其特征在于:所述混合装置(5)由圆筒外壳和内部的螺旋通道(4)构成。

3. 根据权利要求1所述的带混合装置的多组份容器,其特征在于:所述上部外壳(2)的外侧面设置有刻度。

4. 根据权利要求1所述的带混合装置的多组份容器,其特征在于:所述推进器(8)嵌套在混合装置(5)的上部,设置在推进器(8)的上部侧面的出料口通过管道与混合装置(5)的出料口连通,推进器(8)与混合装置(5)之间设置有弹簧(9),弹簧(9)是压簧,储料室(3,7)内增设吸管(10,11),吸管(10,11)的上端口与混合装置(5)的进料口连通,吸管(10,11)的下端口达储料室(3,7)的底部。

5. 根据权利要求1所述的带混合装置的多组份容器,其特征在于:各储料室尺寸相同;各储料室的出料口尺寸相同。

6. 一种治疗痤疮的外用制剂,其特征在于:所述外用制剂的有效成分为氧化苯甲酰和克林霉素磷酸酯,两种有效成分分别单独置于权利要求1-5任意一项所述多组份容器的不同储料室内。

7. 根据权利要求6所述的外用制剂,其特征在于:所述外用制剂为凝胶剂,所述凝胶剂是由如下重量配比的原辅料制备而成的:

组分A:

过氧化苯甲酰5-10份,水性凝胶基质10-20份、防腐剂0.1-0.5份,水70-85份;pH调节剂调节pH至5.0~7.0;

组分B:

克林霉素磷酸酯2-5份、水性凝胶基质10-20份、防腐剂0.1-0.5份,水75-88份;pH调节剂调节pH至5.0~7.0。

8. 根据权利要求7所述的外用制剂,其特征在于:所述水性凝胶基质为甘油、丙二醇、卡波姆、纤维素衍生物、海藻酸盐、西黄蓍胶、明胶中的一种或两种以上的组合;

所述防腐剂为尼泊金甲酯、尼泊金乙酯、尼泊金丙酯、山梨酸、苯甲酸钠中的一种或两种以上的组合;

所述pH调节剂为氢氧化钠、氢氧化钾中的一种或两种以上的组合。

9. 根据权利要求7或8所述的外用制剂,其特征在于:所述凝胶剂是由如下重量百分比的原辅料制备而成的:

组分A:

过氧化苯甲酰5-10份,卡波姆1.25份、丙二醇10份、尼泊金甲酯0.2份、尼泊金丙酯0.05份,水78.5-83.5份;氢氧化钾调节pH至5.0~7.0;

组分B:

克林霉素磷酸酯 2.4 份、卡波姆 1.25 份、丙二醇 10 份、尼泊金甲酯 0.2 份、尼泊金丙酯 0.05 份,水 86.1 份;氢氧化钾调节 pH 至 5.0~7.0。

10. 权利要求 9 所述外用制剂的制备方法,其特征在于:它包括如下操作步骤:

(1) 按配比称取原辅料;

(2) 取丙二醇加水溶解配制成丙二醇水溶液;取丙二醇水溶液总量的 90%,加入处方量的卡波姆充分搅拌溶胀,再加入处方量的过氧化苯甲酰以及尼泊金甲酯、尼泊金丙酯,搅拌使其分散均匀,氢氧化钾调 pH 到 5.0~7.0,加剩余丙二醇水溶液至全量,得组分 A;

(3) 取丙二醇加水溶解配制成丙二醇水溶液;取丙二醇水溶液总量的 90%,加入处方量的克林霉素磷酸酯使其溶解完全,再加入处方量的卡波姆,搅拌使其充分溶胀,加入尼泊金甲酯、尼泊金丙酯后,用氢氧化钾调节 pH 到 5.0~7.0,加剩余丙二醇水溶液至全量,得组分 B;

(4) 将组分 A 和组分 B 分别单独置于权利要求 1-5 任意一项所述多组份容器的不同储料室内,封装。

## 一种多组份容器及治疗痤疮的外用制剂

### 技术领域

[0001] 本发明涉及一种多组份容器及治疗痤疮的外用制剂。

### 背景技术

[0002] 痤疮是一种常见的皮肤病,多发生于青春期,又叫青春痘,粉刺。痤疮发生的因素多种多样,但最直接的因素是毛孔堵塞,毛孔堵塞以后,毛囊里面的油脂排不出来,由于毛囊口被堵塞,毛囊管腔狭窄,形成缺氧状态,使毛囊内的厌氧菌大量增生,导致微生物失衡,人体启动炎症介质,粉刺变红,就形成了痤疮。

[0003] 现已有多种治疗痤疮的制剂,大部分为过氧化苯甲酰的单独制剂或是其与一些抗生素的组合物,但是单独使用过氧化苯甲酰存在刺激性问题,会引起皮肤的泛红而影响患者对初期痤疮改善的观察。因此,由于刺激物的问题,过氧化苯甲酰治疗对某些患者是无效的,而且过氧化苯甲酰用于治疗痤疮时,还会造成皮肤干燥、起皮等问题。

[0004] 由于过氧化苯甲酰存在的问题,医药工作者将过氧化苯甲酰与某些药物组合使用治疗痤疮,如美国专利 4497794,一种含过氧化苯甲酰和红霉素的组合物,该制剂的商品名为 Benzamycin,被广泛用来治疗痤疮,在某些情况下被认为比单独使用过氧化苯甲酰更有效。在此之后,美国 Valeant 制药公司生产上市含有克林霉素磷酸酯和过氧化苯甲酰这两种活性药物的凝胶复方制剂,是最新一代的抗痤疮凝胶复方制剂,商品名为 Acanya,该产品出现不良反应的几率低于 0.2%。

[0005] 但是,发明人研究发现,混合包装的 Acanya 复方凝胶剂中,克林霉素磷酸酯和过氧化苯甲酰的含量会快速降低,即表明该凝胶剂的稳定性存在缺陷。

### 发明内容

[0006] 为了解决上述问题,本发明的目的在于提供一种多组份容器。本发明的另一目的在于提供一种稳定性良好的痤疮外用制剂。

[0007] 本发明提供了一种带混合装置的多组份容器,包括至少两个单独的储料室,推进器,混合装置,其中所述推进器设置在底部外壳内,所述储料室设置在上部外壳内,所述储料室的上部设置有加料口和封盖,所述上部外壳滑动的嵌套在底部外壳内,所述储料室的底盖紧压在所述推进器上,所述混合装置设置在上部外壳的顶部,所述混合装置顶部侧面设置有出料口,所述混合装置的进料口与所述储料室的出料口连通。

[0008] 所述混合装置由圆筒外壳和内部的螺旋通道构成。

[0009] 所述容器上部外壳的外侧面设置有刻度。

[0010] 更进一步的,所述推进器嵌套在所述混合装置的上部,设置在所述推进器的上部侧面的出料口通过管道与所述混合装置的出料口连通,所述推进器与所述混合装置之间设置有弹簧,所述弹簧是压簧,储料室内增设吸管,所述吸管的上端口与所述混合装置的进料口连通,所述吸管的下端口达所述储料室的底部。

[0011] 进一步地,各储料室尺寸相同;各储料室的出料口尺寸相同。

[0012] 本发明还提供了一种治疗痤疮的外用制剂,所述外用制剂的有效成分为氧化苯甲酰和克林霉素磷酸酯,两种有效成分分别单独置于上述多组份容器的不同储料室内。

[0013] 其中,所述外用制剂为凝胶剂。

[0014] 进一步地,所述凝胶剂是由如下重量配比的原辅料制备而成的:

[0015] 组分 A:

[0016] 过氧化苯甲酰 5-10 份,水性凝胶基质 10-20 份、防腐剂 0.1-0.5 份,水 70-85 份; pH 调节剂调节 pH 至 5.0~7.0;

[0017] 组分 B:

[0018] 克林霉素磷酸酯 2-5 份、水性凝胶基质 10-20 份、防腐剂 0.1-0.5 份,水 75-88 份; pH 调节剂调节 pH 至 5.0~7.0。

[0019] 其中,所述水性凝胶基质为甘油、丙二醇、卡波姆、纤维素衍生物、海藻酸盐、西黄蓍胶、明胶中的一种或两种以上的组合;

[0020] 所述防腐剂为尼泊金甲酯、尼泊金乙酯、尼泊金丙酯、山梨酸、苯甲酸钠中的一种或两种以上的组合;

[0021] 所述 pH 调节剂为氢氧化钠、氢氧化钾中的一种或两种以上的组合。

[0022] 更进一步地,所述凝胶剂是由如下重量百分比的原辅料制备而成的:

[0023] 组分 A:

[0024] 过氧化苯甲酰 5-10 份,卡波姆 1.25 份、丙二醇 10 份、尼泊金甲酯 0.2 份、尼泊金丙酯 0.05 份,水 78.5-83.5 份;氢氧化钾调节 pH 至 5.0~7.0;

[0025] 组分 B:

[0026] 克林霉素磷酸酯 2.4 份、卡波姆 1.25 份、丙二醇 10 份、尼泊金甲酯 0.2 份、尼泊金丙酯 0.05 份,水 86.1 份;氢氧化钾调节 pH 至 5.0~7.0。

[0027] 本发明还提供了上述外用制剂的制备方法,它包括如下操作步骤:

[0028] (1) 按配比称取原辅料;

[0029] (2) 取丙二醇加水溶解配制成丙二醇水溶液;取丙二醇水溶液总量的 90%,加入处方量的卡波姆充分搅拌溶胀,再加入处方量的过氧化苯甲酰以及尼泊金甲酯、尼泊金丙酯,搅拌使其分散均匀,氢氧化钾调 pH 到 5.0~7.0,加剩余丙二醇水溶液至全量,得组分 A;

[0030] (3) 取丙二醇加水溶解配制成丙二醇水溶液;取丙二醇水溶液总量的 90%,加入处方量的克林霉素磷酸酯使其溶解完全,再加入处方量的卡波姆,搅拌使其充分溶胀,加入尼泊金甲酯、尼泊金丙酯后,用氢氧化钾调节 pH 到 5.0~7.0,加剩余丙二醇水溶液至全量,得组分 B;

[0031] (4) 将组分 A 和组分 B 分别单独置于上述多组份容器的不同储料室内,封装。

[0032] 本发明处方中,组分 A、B 的粘度相当,加之多组分容器中各储料室尺寸和各出料口尺寸相同,保证了患者使用的两个成分剂量一致。

[0033] 本发明提供的凝胶剂,能够有效避免 Acanya 复方制剂中有效成分的降解,显著提高各成分稳定性,无需冷藏即可延长制剂存放时间,降低了产品的贮藏成本,大大增加了产品的便携性和使用舒适度;同时,本发明提供的多组分容器,可以使药物混合挤出步骤在装置内部完成,不仅节省了时间,而且避免人为混合造成的产品不一致和浪费。

## 附图说明

- [0034] 图 1 本发明多组分容器的推进器设在底部结构示意图；
- [0035] 图 2 本发明多组分容器的推进器设在上部结构示意图；
- [0036] 图 3 本发明多组分容器的推进器融与混合装置内的结构示意图；
- [0037] 图中：1- 底部外壳，2- 上部外壳，3- 储料室 B，4- 螺旋通道，5- 混合装置，
- [0038] 6- 加料口和封盖，7- 储料室 A，8- 推进器，9- 弹簧，10- 储料室 B 吸管，11- 储料室 A 吸管。

## 具体实施方式

[0039] 实施例 1 本发明带混合装置的多组份容器

[0040] 下面结合附图对本发明作进一步详细说明。

[0041] 如图 1，本发明提供的一种带混合装置的多组份容器，包括至少两个单独的储料室 3、7，推进器 8，混合装置 5，其中所述推进器 8 设置在底部外壳 1 内，所述储料室 3、7 设置在上部外壳 2 内，所述储料室 3、7 的上部设置有加料口和封盖 6，所述上部外壳 2 滑动的嵌套在底部外壳 1 内，所述储料室 3、7 的底盖在所述推进器 8 的作用下向上滑动，所述混合装置 5 设置在上部外壳 1 的顶部，所述混合装置 5 顶部侧面设置有出料口，所述混合装置 5 的进料口与所述储料室 3、7 的出料口连通。不同的组份物质盛装在不同的储料室内，在使用时向下按压混合装置 5 即可。当然本领域的技术员也可把底部推进器 8 通过简单的变形，将其移至顶部位置，如图 2 所示。

[0042] 优选的，所述混合装置 5 主要由圆筒外壳和内部的螺旋通道 4 构成。螺旋通道延长了组份的混合时间，使组份混合的更加均匀、充分。

[0043] 优选的，所述容器上部外壳 2 的外侧面设置有刻度。可以更加精确的控制每次的用量，提高组份的利用率。

[0044] 更进一步的，如图 3，所述推进器 8 嵌套在所述混合装置 5 的上部，所述推进器 8 的上部侧面的出料口通过管道与所述混合装置 5 的出料口连通，所述推进器 8 与所述混合装置 5 之间设置有弹簧 9，所述弹簧 9 是压簧。在使用时向下按压推进器 8，混合装置 5 内混合好的组份就从推进器 8 的上部侧面的出料口排出，松开推进器 8 后，在弹簧 9 的作用下，使推进器 8 复位，同时不同的组份 A、B 分别通过储料室 A 吸管 11、储料室 B 吸管 10 又进入到混合装置 5 内进行混合为下次使用做好准备。这种结构变形，减小了容器的整体体积，便于储存和运输。

[0045] 本发明使用时，首先打开储料室的加料口的封盖，灌装不同的组份，灌装完成，盖好封盖。此时容器将相互作用的物质通过物理隔离的方法，阻隔其相互之间的反应；临用前再通过挤压容器的顶部，使组份混合后排出，即可使得混合挤出步骤在装置内部完成，节省时间，而且避免人为混合造成的产品不一致和浪费；且产品为现用现混，能达到提高其各自稳定性、延长保质期的目的。

[0046] 进一步地，各储料室尺寸相同，这也保证了从不同储料室挤压出的物质体积也相同。

[0047] 进一步地，各储料室的出料口尺寸均相同，这就能保证被挤压出的物质所受的压力相同，保证混合的均匀性。

[0048] 在由多种药物组成的复方制剂中,有很大一部分会因为其中成分的相互作用而造成产品不会在较长时间内稳定,保质期短等问题。为解决此类问题,常规做法是在产品中添加各种各样的添加剂,这样又带来新的问题,使产品的生产成本提高,严重的可能会影响产品的性能,特别是可能引起的副作用。为了避免此类问题,多组份构成的制剂,通常采用分开的多个包装,在使用前再进行混合,这样虽然可以延长产品的保质期,但使用上不方便。本发明结构简单可靠,采用该结构的容器,通过物理隔离的方法,用于将两种或更多种组份刚好在使用前加以混合,操作方便,能有效降低药物之间的相互反应,达到产品在较长时间内保持稳定,不用或少用添加剂,提高了产品的质量,降低了生产成本,同时使用操作方便。

[0049] 实施例 2 本发明治疗痤疮的凝胶剂的制备

[0050] 处方:

[0051]

组分	组分 A 重量(g)	组分 B 重量(g)
过氧化苯甲酰	5.0	0
克林霉素磷酸酯	0	2.4
卡波姆	1.25	1.25
丙二醇	10.0	10.0
尼泊金甲酯	0.2	0.2
尼泊金丙酯	0.05	0.05
水	83.5	86.1
氢氧化钾调节 pH	pH=5.0	pH=5.0

[0052] 制备方法:

[0053] (1) 按配比称取原辅料;

[0054] (2) 取丙二醇加水溶解配制成丙二醇水溶液;取丙二醇水溶液总量的 90%,加入处方量的卡波姆充分搅拌溶胀,再加入处方量的过氧化苯甲酰以及尼泊金甲酯、尼泊金丙酯,搅拌使其分散均匀,氢氧化钾调 pH 到 5.0,加剩余丙二醇水溶液至全量,得组分 A;

[0055] (3) 取丙二醇加水溶解配制成丙二醇水溶液;取丙二醇水溶液总量的 90%,加入处方量的克林霉素磷酸酯使其溶解完全,再加入处方量的卡波姆,搅拌使其充分溶胀,加入尼泊金甲酯、尼泊金丙酯后,用氢氧化钾调节 pH 到 5.0,加剩余丙二醇水溶液至全量,得组分 B;

[0056] (4) 将组分 A 和组分 B 分别单独置于实施例 1 所述多组份容器的不同储料室内,封装。

[0057] 实施例 3 本发明治疗痤疮凝胶剂的制备

[0058] 处方：

[0059]

组分	凝胶 A 重量(g)	凝胶 B 重量(g)
过氧化苯甲酰	10.0	0
克林霉素磷酸酯	0	2.4
卡波姆	1.25	1.25
丙二醇	10.0	10.0
尼泊金甲酯	0.2	0.2
尼泊金丙酯	0.05	0.05
水	78.5	86.1
氢氧化钾调节 pH	pH=5.0	pH=5.0

[0060] 制备方法：

[0061] (1) 按配比称取原辅料；

[0062] (2) 取丙二醇加水溶解配制成丙二醇水溶液；取丙二醇水溶液总量的 90%，加入处方量的卡波姆充分搅拌溶胀，再加入处方量的过氧化苯甲酰以及尼泊金甲酯、尼泊金丙酯，搅拌使其分散均匀，氢氧化钾调 pH 到 7.0，加剩余丙二醇水溶液至全量，得组分 A；

[0063] (3) 取丙二醇加水溶解配制成丙二醇水溶液；取丙二醇水溶液总量的 90%，加入处方量的克林霉素磷酸酯使其溶解完全，再加入处方量的卡波姆，搅拌使其充分溶胀，加入尼泊金甲酯、尼泊金丙酯后，用氢氧化钾调节 pH 到 7.0，加剩余丙二醇水溶液至全量，得组分 B；

[0064] (4) 将组分 A 和组分 B 分别单独置于实施例 1 所述多组份容器的不同储料室内，封装。

[0065] 本发明实施例 2、3 的处方中，组分 A、B 的粘度相当，加之多组分容器中各储料室尺寸和各出料口尺寸相同，保证了患者使用的两个成分剂量一致。以下通过试验例来具体说明本发明的有益效果。

[0066] 试验例 1 本发明凝胶剂与现有产品的稳定性对比实验

[0067] (1) 药物：

[0068] 本发明组：实施例 2、3 制备的将活性成分分开包装的凝胶剂；

[0069] 对照组：按实施例 2 的处方制备凝胶剂，将组分 A、B 混合后，包装；

[0070] Acanya 组：即 Acanya 产品。

[0071] (2) 实验方法

[0072] 取本发明组、对照组、Acanya 组，一同置于 40℃、RH75% 条件下进行加速稳定性考察，并同步增加参比制剂平行考察。其中本发明分开包装的两个凝胶组分在各取样点以 1:1



混匀后取样,进行各主成分含量检测,各产品稳定性考察结果如下:

[0073] 表 1

[0074]

时 间 (天)	实施例 1		实施例 2		对照组		Acanya	
	CP	BPO	CP	BPO	CP	BPO	CP	BPO
0	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%
5	97.66%	95.42%	97.52%	95.22%	91.71%	92.35%	92.05	92.99
10	95.50%	92.38%	95.61%	92.16%	87.33%	87.09%	87.53	87.12
15	93.34%	89.70%	93.25%	89.36%	83.27%	84.23%	82.87	84.14
30	92.03%	85.98%	92.13%	85.91%	76.90%	74.57%	76.81	74.76

[0075] 注 :BPO——过氧化苯甲酰 ;CP——克林霉素磷酸酯

[0076] 由上述结果可知,在加速稳定性考察实验中,本发明实施例 2、3 制备的凝胶剂中过氧化苯甲酰、克林霉素磷酸酯含量显著高于对照组(混合包装)和 Acanya 产品。

[0077] 实验表明,本发明凝胶剂能有效避免 Acanya 复方制剂中有效成分的降解,显著提高各成分稳定性,无需冷藏即可延长制剂存放时间,降低了产品的贮藏成本,大大增加了产品的便携性和使用舒适度。

[0078] 试验例 2 本发明各装置制备的凝胶剂的稳定性考察

[0079] 取图 1-3 的三个装置,按实施例 2 的方法制备凝胶剂,轻压装置顶部得到混合后产品,每个装置选取三份样品,比较其外观及其药物含量,结果如下:

[0080] 表 2

[0081]

项 目	图 1 装置			图 2 装置			图 3 装置			
	样 1	样 2	样 3	样 1	样 2	样 3	样 1	样 2	样 3	
外观	乳白色 凝胶	乳白色 凝胶	乳白色 凝胶	乳白色 凝胶	乳白色 凝胶	乳白色 凝胶	乳白色 凝胶	乳白色 凝胶	乳白色 凝胶	
含 量	BPO	99.8%	99.6%	99.9%	99.5%	99.7%	99.4%	99.7%	99.6%	99.7%
	CP	100.2%	100.4%	100.1%	99.9%	100.1%	100.4%	99.7%	99.9%	100.1%
RSD % (BPO/CP)	0.15/0.15			0.15/0.25			0.06/0.20			

[0082] 注 :BPO——过氧化苯甲酰 ;CP——克林霉素磷酸酯

[0083] 由上述结果可知,本发明各种装置制备得到的凝胶剂,挤出药物外观和药物含量均一,无明显批间差别,表明本发明提供的各种装置效果相当。

[0084] 综上所述,本发明提供的外用制剂,能够有效避免 Acanya 复方制剂中有效成分的降解,显著提高各成分稳定性,无需冷藏即可延长制剂存放时间,降低了产品的贮藏成本,大大增加了产品的便携性和使用舒适度;同时,本发明提供的多组分容器,可以使药物混合挤出步骤在装置内部完成,不仅节省了时间,而且避免人为混合造成的产品不一致和浪费。

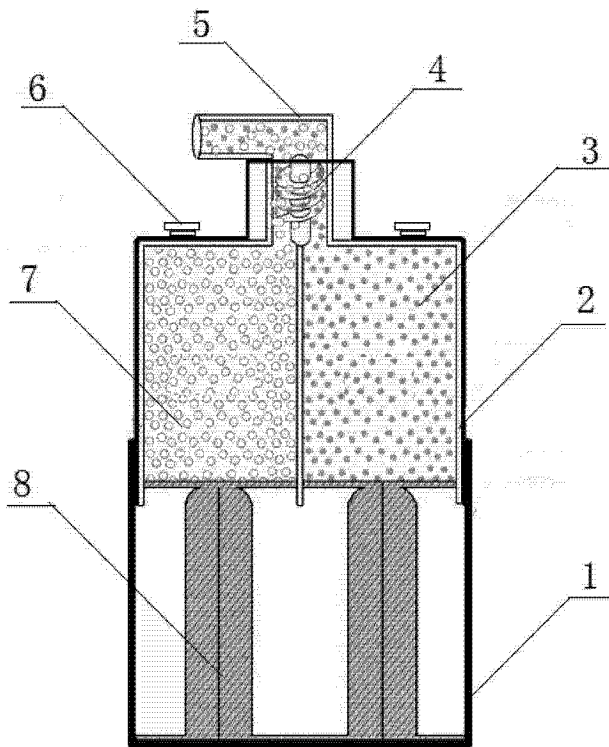


图 1

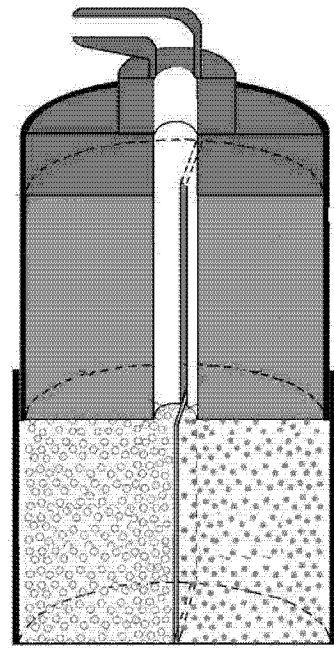


图 2

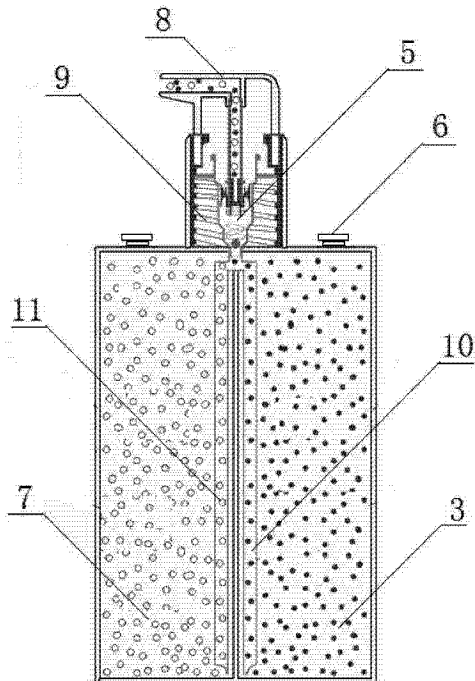


图 3