



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105142611 B

(45)授权公告日 2019.06.04

(21)申请号 201480021297.8

(22)申请日 2014.03.10

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 105142611 A

(43)申请公布日 2015.12.09

(30)优先权数据
61/775,598 2013.03.10 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2015.10.14

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/IB2014/001233 2014.03.10

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2014/140925 EN 2014.09.18

(73)专利权人 佩丽泰克医药有限公司
地址 以色列荷兹利亚市

(72)发明人 E·洛金斯基 E·埃拉特

(74)专利代理机构 北京市联德律师事务所
11361

代理人 刘永全 王屹东

(51)Int.Cl.
A61K 9/08(2006.01)

(56)对比文件
US 2006004094 A1, 2006.01.05,
US 2006110415 A1, 2006.05.25,
US 2008014252 A1, 2008.01.17,
US 6387405 B1, 2002.05.14,
US 2009041680 A1, 2009.02.12,

审查员 赵菁

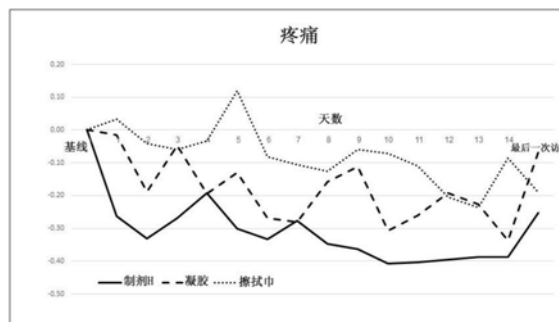
权利要求书3页 说明书34页 附图5页

(54)发明名称

外用组合物及治疗局部病症的方法

(57)摘要

一种外用组合物包括至少一种成膜成分;至少一种表面活性剂;至少一种非极性的挥发性硅氧烷溶剂;至少15%(重量/重量)的水;和治疗有效浓度的至少一种药剂,其特征在于,所述组合物被充分设计成施用到体表后在60秒内干燥以形成一干燥的组合物,并且其中所述干燥组合物构成紧贴体表的不平整处并跟随它移动的柔性膜,并且构成(ii)不开裂或剥落并且保持完好的时间超过12小时的耐用膜,这使得药剂在延长的时间周期内释放。



1. 一种外用组合物, 包括:

15.0% (重量/重量) 至25.0% (重量/重量) 的三甲基硅烷氧基硅酸酯;

允许硅氧烷和水相的混合以产生乳液的至少一种表面活性剂;

至少15% (重量/重量) 的水;

30.0% (重量/重量) 至50.0% (重量/重量) 的至少一种非极性的挥发性硅氧烷溶剂, 所述非极性的挥发性硅氧烷溶剂选自由甲基硅氧烷、六甲基二硅氧烷及其组合组成的组; 和

治疗有效浓度的至少一种药剂, 该药剂选自由普莫卡因、苯肾上腺素、氢化可的松、水杨酸、硝化甘油、西地那非、硝苯地平、维拉帕米、地尔硫卓、普鲁卡因、利多卡因、丁卡因、地布卡因、丙胺卡因、非那卡因、苄醇、苯佐卡因、狄帕洛东、达克罗宁、二甲异唑、肾上腺素、盐酸四氢唑啉、安非他明、抗组胺剂、哌醋甲酯、甲氧麻黄酮、羟甲唑啉、迷幻药、麻黄碱硫酸盐、咪唑莫特、氟尿嘧啶、植物提取物、阿达帕林、过氧苯甲酰、他扎罗汀、壬二酸、克林霉素、阿昔洛韦、喷昔洛韦、泛昔洛韦、二十二烷醇或它们的盐和它们的组合组成的组,

其特征在于, 所述组合物被充分设计成施用到体表后在60秒内干燥以形成一干燥的组合物, 并且其特征在于, 所述干燥组合物构成:

(i) 紧贴体表的不平整处并跟随它移动的柔性膜, 并且构成

(ii) 不开裂或剥落并且保持完好的时间超过12小时的耐用膜, 这使得药剂在延长的时间周期内释放。

2. 如权利要求1所述的组合物, 其基本上是非刺激的。

3. 如权利要求1所述的组合物, 其是凝胶的形式。

4. 如权利要求1所述的组合物, 其是水包油乳液的形式。

5. 如权利要求1所述的组合物, 其特征在于, 所述至少一种表面活性剂是聚山梨醇酯。

6. 如权利要求5所述的组合物, 其特征在于, 所述聚山梨醇酯是聚氧乙烯脱水山梨醇单油酸酯。

7. 如权利要求1所述的组合物, 还包含选自由二甲基硅氧烷/乙烯基二甲基硅氧烷交联聚合物、硅氧烷胶混合物、胶凝剂和它们的组合组成的组中的添加剂。

8. 如权利要求1所述的组合物, 包含15% (重量/重量) 至40% (重量/重量) 的水。

9. 如权利要求1所述的组合物, 还包含缓冲剂以调节组合物的pH值为4.2-4.4。

10. 如权利要求1所述的组合物, 还包含有机硅表面活性剂。

11. 如权利要求10所述的组合物, 其特征在于, 所述有机硅表面活性剂是十六烷基二甲基硅氧烷共聚醇。

12. 如权利要求1所述的组合物, 还包含粘度调节剂。

13. 如权利要求1所述的组合物, 包括:

15.0% (重量/重量) 至25.0% (重量/重量) 的三甲基硅烷氧基硅酸酯;

1.0% (重量/重量) 至5.0% (重量/重量) 的聚氧乙烯脱水山梨醇单油酸酯; 和

30.0% (重量/重量) 至50.0% (重量/重量) 的所述至少一种非极性的挥发性硅氧烷溶剂。

14. 如权利要求1所述的组合物, 其中所述植物提取物包括伪麻黄碱、鬼臼脂、鬼臼毒素和赛儿茶素。

15. 如权利要求1所述的组合物, 其特征在于, 所述药剂是血管收缩剂, 并且其中所述血

管收缩剂以0.005% (重量/重量) 至2.0% (重量/重量) 的范围的量存在。

16. 如权利要求1所述的组合物, 其特征在于, 所述药剂是止痒剂, 并且其中所述止痒剂以0.1% (重量/重量) 至5.0% (重量/重量) 的范围的量存在。

17. 如权利要求1所述的组合物, 其特征在于, 所述药剂是肌肉松弛剂, 并且其中所述肌肉松弛剂以0.1% (重量/重量) 至15.0% (重量/重量) 的范围的量存在。

18. 如权利要求1所述的组合物, 其特征在于, 所述药剂是麻醉剂, 并且其中所述麻醉剂以0.15% (重量/重量) 至25% (重量/重量) 的范围的量存在。

19. 权利要求1所述的组合物在制备治疗局部病症的药物中的用途, 包括向需要这种治疗的患者的体表每日一次局部施用治疗有效量的权利要求1所述的组合物。

20. 如权利要求19所述的用途, 其特征在于, 在局部施用所述组合物后的一段时间后, 可观测到与每日施用数次包含相同浓度的相同药剂的市售组合物相比类似的或更好的治疗效果。

21. 如权利要求19所述的用途, 其特征在于, 所述局部病症选自由痔疮、肛裂、肛门皲裂、肛痿、肛门脓肿和肛门瘙痒症组成的组。

22. 如权利要求19所述的用途, 其特征在于, 所述局部病症是湿疣或肛门疣。

23. 如权利要求19所述的用途, 其特征在于, 所述局部病症是疱疹。

24. 如权利要求19所述的用途, 其特征在于, 所述局部病症是痤疮。

25. 如权利要求19所述的用途, 其特征在于, 所述痤疮是红斑痤疮。

26. 权利要求1所述的组合物在制备治疗局部病症的药物中的用途, 包括向需要这种治疗的患者的体表每隔一日局部施用一次治疗有效浓度的权利要求1所述的组合物。

27. 如权利要求26所述的用途, 其特征在于, 在局部施用所述组合物后的一段时间后, 可观测到与每日施用数次包含相同浓度的相同药剂的市售组合物相比类似的或更好的治疗效果。

28. 如权利要求26所述的用途, 其特征在于, 所述局部病症选自由痔疮、肛裂、肛门皲裂、肛痿、肛门脓肿和肛门瘙痒症组成的组。

29. 如权利要求26所述的用途, 其特征在于, 所述局部病症是湿疣或肛门疣。

30. 如权利要求26所述的用途, 其特征在于, 所述局部病症是痤疮。

31. 如权利要求30所述的用途, 其特征在于, 所述痤疮是红斑痤疮。

32. 如权利要求26所述的用途, 其特征在于, 所述局部病症是疱疹。

33. 权利要求1所述的组合物在制备治疗局部病症的药物中的用途, 包括向需要这种治疗的患者的体表每周两次局部施用治疗有效浓度的权利要求1所述的组合物。

34. 如权利要求33所述的用途, 其特征在于, 在局部施用所述组合物后的一段时间后, 可观测到与每日施用数次包含相同浓度的相同药剂的市售组合物相比类似的或更好的治疗效果。

35. 如权利要求33所述的用途, 其特征在于, 所述局部病症选自由痔疮、肛裂、肛门皲裂、肛痿、肛门脓肿和肛门瘙痒症组成的组。

36. 如权利要求33所述的用途, 其特征在于, 所述局部病症是湿疣或肛门疣。

37. 如权利要求33所述的用途, 其特征在于, 所述局部病症是疱疹。

38. 如权利要求33所述的用途, 其特征在于, 所述局部病症是痤疮。

39. 如权利要求38所述的用途,其特征在于,所述痤疮是红斑痤疮。

40. 一种试剂盒,包括权利要求1所述的组合物和适于存储并施用所述组合物于体表的容器-敷抹器装置。

41. 如权利要求40所述的试剂盒,其特征在于,所述容器-敷抹器装置选自由单次使用的擦拭巾、注射器、滴管、喷雾分配器、可压缩的瓶子或管、刮刀、栓剂插入管、挤出管和可膨胀构件组成的组。

外用组合物及治疗局部病症的方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2013年3月10日递交的美国临时申请号为61/775,598的申请的优先权的权益,以引用的方式在此并入其全部内容。

背景技术

[0003] 局部病症是普遍存在于包括诸如皮肤、指甲和粘膜的多处体表的不同症状。局部病症包括各种皮炎、痤疮、红斑痤疮、甲癣、蛇皮癣、光化性角化病、湿疹、红斑、荨麻疹、痔疮、肛裂、肛门瘙痒症、寻常疣、尖锐湿疣、肛门疣和疱疹。目前,有许多用于治疗局部症状的局部施用的制剂,包括软膏剂、霜剂、凝胶剂、洗剂、胶冻剂(jelly)和糊剂、泡沫剂、喷雾剂和药膳垫。

发明内容

[0004] 本发明公开了用于治疗局部病症的外用组合物和方法。

[0005] 根据本发明所阐述的一些方面,本发明提供了一种外用组合物,包括至少一种成膜成分;至少一种表面活性剂;至少15% (重量/重量) 的水;至少一种非极性的挥发性硅氧烷溶剂;和治疗有效浓度的至少一种药剂,其特征在于,所述组合物被充分设计成施用到体表后在60秒内干燥以形成一干燥的组合物,并且其中所述干燥组合物构成紧贴体表的不平整处并跟随它移动的柔性膜,并且构成(ii)不开裂或剥落并且保持完好的时间超过12小时的耐用膜,这使得药剂在延长的时间周期内释放。

[0006] 根据本发明所阐述的一些方面,本发明提供了一种外用组合物,包括有机硅树脂成膜成分;至少一种表面活性剂,该表面活性剂选自十二烷基硫酸钠、烷基-和烷氧基-聚二甲基硅氧烷共聚醇、聚山梨醇酯和它们的组合组成的组;至少15% (重量/重量) 的水;非极性的挥发性硅氧烷溶剂;和治疗有效浓度的至少一种药剂,该药剂选自普莫卡因、苯肾上腺素、氢化可的松、水杨酸、硝化甘油、西地那非、普鲁卡因、利多卡因、丁卡因、地布卡因、丙胺卡因、非那卡因、苄醇、苯佐卡因、狄帕洛东、达克罗宁、二甲异唑、肾上腺素、盐酸四氢唑啉、安非他明、抗组胺剂、哌醋甲酯、甲氧麻黄酮、羟甲唑啉、伪麻黄碱、迷幻药、麻黄碱硫酸盐、咪唑莫特、鬼臼脂、鬼臼毒素、氟尿嘧啶、赛儿茶素(sinecatechins)、植物提取物、阿达帕林、过氧苯甲酰、他扎罗汀、壬二酸、克林霉素、阿昔洛韦、喷昔洛韦、泛昔洛韦、二十二烷醇或它们的盐和它们的组合组成的组,其特征在于,所述组合物被充分设计成施用到体表或粘膜表面后在60秒内干燥以形成一干燥的组合物,并且其特征在于,所述干燥组合物构成紧贴体表的不平整处并跟随它移动的柔性膜,并且构成(ii)不开裂或剥落并且保持完好的时间超过12小时的耐用膜,这使得药剂在延长的时间周期内释放。

[0007] 根据本发明所阐述的一些方面,本发明提供了一种外用组合物,包括约10.0% (重量/重量) 至约30.0% (重量/重量) 的三甲基硅烷氧基硅酸酯;约1.0% (重量/重量) 至约5.0% (重量/重量) 的至少一种表面活性剂,该表面活性剂选自十二烷基硫酸钠、烷基-和烷氧基-二甲基硅氧烷共聚醇、聚山梨醇酯和它们组合组成的组;约30.0% (重量/重量) 至

约75.0% (重量/重量) 的非极性的挥发性硅氧烷溶剂; 和约0.005% (重量/重量) 至约25.0% (重量/重量) 的药剂, 该药剂选自普莫卡因、苯肾上腺素、氢化可的松、水杨酸、硝化甘油、西地那非、普鲁卡因、利多卡因、丁卡因、地布卡因、丙胺卡因、非那卡因、苄醇、苯佐卡因、狄帕洛东、达克罗宁、二甲异喹、肾上腺素、盐酸四氢唑啉、安非他明、抗组胺剂、哌醋甲酯、甲氧麻黄酮、羟甲唑啉、伪麻黄碱、迷幻药、麻黄碱硫酸盐、咪唑莫特、鬼臼脂、鬼臼毒素、氟尿嘧啶、赛儿茶素、植物提取物、阿达帕林、过氧苯甲酰、他扎罗汀、壬二酸、克林霉素、阿昔洛韦、喷昔洛韦、泛昔洛韦、二十二烷醇或它们的盐和它们的组合组成的组, 其特征在于, 所述组合物被充分设计成施用到体表后在60秒内干燥以形成一干燥的组合物, 并且其特征在于, 所述干燥组合物构成紧贴体表的不平整处并跟随它移动的柔性膜, 并且构成(ii)不开裂或剥落并且保持完好的时间超过12小时的耐用膜, 这使得药剂在延长的时间周期内释放。

[0008] 根据一些实施方式, 如果局部病症是肛门或生殖器疣, 施用的药剂选自免疫调节剂、细胞毒素、抗炎剂以及它们的组合组成的组。

[0009] 根据另外的实施方式, 用于治疗或预防肛门或生殖器疣的组合物包括约4.0% (重量/重量) 至约5.0% (重量/重量) 的咪唑莫特。或者, 所述组合物包括约0.5% (重量/重量) 的鬼臼毒素。再或者, 所述组合物包括约1.0% (重量/重量) 至约20% (重量/重量) 的水杨酸、约0.1% (重量/重量) 至约10% (重量/重量) 的5-氟尿嘧啶或它们的组合。

[0010] 根据一些实施方式, 如果局部病症是疱疹, 所述药剂是抗病毒剂, 该抗病毒剂选自阿昔洛韦、喷昔洛韦、泛昔洛韦、二十二烷醇和它们的组合组成的组。

[0011] 疱疹是一种病毒性痛苦, 通常是通过性接触传播。

[0012] 可用的局部治疗方式包括喷昔洛韦乳膏, 1% (清醒时每2小时施用一次, 持续4天) 和阿昔洛韦乳膏, 5% (每天施用5次, 持续4天)。二十二烷醇、饱和脂肪醇是美国食品药品监督管理局已批准的用于具有正常运转的免疫系统的成人唇疱疹的安全和有效的外用疗法。

[0013] 所有上述治疗都是每天数次局部施用, 这是不利的。在本发明的组合物中配制上述药剂可导致改进的和更快速的愈合以及更好的患者依从性。

[0014] 根据另一方面, 本发明提供了预防或治疗肛门或生殖器病症的方法, 包括向需要这种治疗的患者的肛门或生殖器区域施用本发明的组合物, 从而预防或治疗肛门或生殖器病症。

[0015] 根据本文所阐述的一些方面, 本发明提供了外用组合物, 包括至少一种柔性成膜成分、至少一种表面活性剂、至少一种非极性的挥发性硅氧烷溶剂、和治疗有效浓度的至少一种药剂, 其特征在于, 所述组合物被充分设计成施用到体表后在60秒内干燥以形成一干燥的组合物, 并且其特征在于, 所述干燥组合物构成(i)紧贴体表的不平整处并跟随它移动的柔性膜, 并且构成(ii)不开裂或剥落并且保持完好的时间超过12小时的耐用膜, 这使得药剂在延长的时间周期内释放。

[0016] 根据本文所阐述的一些方面, 本发明提供了一种预防或治疗局部病症的方法, 包括向需要这种治疗的患者的体表每日一次局部施用治疗有效量的本发明的外用组合物。

[0017] 根据本文所阐述的一些方面, 本发明提供了一种预防或治疗局部病症的方法, 包括向需要这种治疗的患者的体表每隔一天一次或每周两次局部施用治疗有效量的本发明的外用组合物。

[0018] 预防或治疗局部病症的上述方法可达到与包含相同浓度的活性成分并每日施用几次的市售组合物相比类似的或更好的治疗效果。

[0019] 用本发明的组合物治疗的局部病症包括但不限于痔疮、肛裂、肛门皲裂、肛瘘、肛门脓肿、肛门瘙痒症、其他肛门直肠局部病变、皮炎、痤疮、红斑痤疮、甲癣、蛇皮癣、光化性角化病、湿疹、红斑、荨麻疹、寻常疣、生殖器疣、肛门疣、疱疹和许多其他病症。

附图说明

[0020] 本发明公开的实施方式将参照附图作进一步说明。示出的附图不一定按比例绘制，重点在于说明本发明公开的实施方式的原理。

[0021] 图1示出了用本发明组合物作为凝胶和擦拭巾治疗后痔疼痛水平与制剂H的对比。给出的数据是增量，该增量是指针对一个参数的前一日测量值的变化。

[0022] 图2示出了用本发明组合物作为凝胶和擦拭巾治疗后痔瘙痒与制剂H的对比。给出的数据是增量，该增量是指针对一个参数的前一日测量值的变化。

[0023] 图3示出了用本发明组合物作为凝胶和擦拭巾治疗后痔肿胀与制剂H的对比。给出的数据是增量，该增量是指针对一个参数的前一日测量值的变化。

[0024] 图4示出了用本发明组合物作为凝胶和擦拭巾治疗后痔出血与制剂H的对比。给出的数据是增量，该增量是指针对一个参数的前一日测量值的变化。

[0025] 图5示出了用本发明组合物作为凝胶和擦拭巾治疗后痔的不适与制剂H的对比。给出的数据是增量，该增量是指针对一个参数的前一日测量值的变化。

[0026] 虽然上述附图阐明了本发明所公开的实施方式，但是其他实施方式也被考虑，如在讨论中所指出。本公开通过陈述而非限制的方式提出了示例性实施方式。可由本领域技术人员设计出许多其他的修改和实施方式，这些其他的修改和实施方式也落入本发明公开的实施方式的原理的范围和精神之内。

具体实施方式

[0027] 本发明提供了包括活性药剂的外用组合物及其用于治疗局部病症的用途，该局部病症包括但不限于痔疮、肛裂、肛门皲裂、肛瘘、肛门脓肿、肛门瘙痒症和其他肛门直肠局部病变、皮炎、痤疮、红斑痤疮、甲癣、蛇皮癣、光化性角化病、湿疹、红斑、荨麻疹、寻常疣、尖锐湿疣、肛门疣和疱疹。

[0028] 本发明的外用组合物被施用到体表用于治疗局部病症。目前可用于治疗局部病症的外用制剂通常包含使药物掺入到制剂中的极性溶剂。这些现有的包含诸如乙醇等的极性溶剂的外用制剂的主要缺点是：它们施用到皮肤或粘膜表面时的刺痛作用。如本发明所使用的，术语“体表”是指皮肤表面、指甲和粘膜（粘膜表面）。

[0029] 与目前可用的外用制剂相比，本发明的外用组合物包含水相，它使药剂溶解并使药剂基本上均匀分布。在一个实施方式中，加入水至外用组合物中以减少刺痛的极性溶剂的使用并因此改善待治疗的患者的依从性。进一步公开的是，本发明的外用组合物在干燥时在体表形成薄膜，从而提供保护层。

[0030] 另外，本发明的外用组合物在干燥时形成耐用膜，该耐用膜不开裂或剥落并且保持完好的时间超过12小时，这使得药剂在延长的时间周期内释放，从而导致感染部位的增

强的修复。

[0031] 药剂从本发明的组合物中的持续或延长的释放实现比现有市售的产品较不频繁施用的治疗方法(例如每天一次,每隔一天一次或每周两次),同时实现类似或者更好的治疗效果。

[0032] 另外,本发明的外用组合物在干燥时形成柔性膜,紧贴体表的不平整处并跟随它移动。

[0033] 根据一个方面,本发明提供了一种外用组合物,包括:

[0034] 约10.0%(重量/重量)至约30.0%(重量/重量)的有机硅成膜成分;

[0035] 约1.0%(重量/重量)至约5.0%(重量/重量)的至少一种表面活性剂,该表面活性剂选自十二烷基硫酸钠、烷基-和烷氧基-聚二甲基硅氧烷共聚醇、聚山梨醇酯和它们的组合组成的组;

[0036] 约30.0%(重量/重量)至约75.0%(重量/重量)的非极性的挥发性硅氧烷溶剂;和

[0037] 约0.005%(重量/重量)至约25.0%(重量/重量)的药剂,该药剂选自普莫卡因、苯肾上腺素、氢化可的松、水杨酸、硝化甘油、西地那非、普鲁卡因、利多卡因、丁卡因、地布卡因、丙胺卡因、非那卡因、苄醇、苯佐卡因、狄帕洛东、达克罗宁、二甲异喹、肾上腺素、盐酸四氢唑啉、安非他明、抗组胺剂、哌醋甲酯、甲氧麻黄酮、羟甲唑啉、伪麻黄碱、迷幻药、麻黄碱硫酸盐、咪唑莫特、鬼臼脂、鬼臼毒素、氟尿嘧啶、赛儿茶素、植物提取物、阿达帕林、过氧苯甲酰、他扎罗汀、壬二酸、克林霉素、阿昔洛韦、喷昔洛韦、泛昔洛韦、二十二烷醇或它们的盐和它们的组合组成的组,其特征在于,所述组合物被充分设计成施用到体表或粘膜表面后在60秒内干燥以形成一干燥的组合物,并且其特征在于,所述干燥组合物构成:

[0038] (i) 紧贴体表的不平整处并跟随它移动的柔性膜,并且构成

[0039] (ii) 不开裂或剥落并且保持完好的时间超过12小时的耐用膜,这使得药剂在延长的时间周期内释放。

[0040] 根据一方面,本发明提供了一种外用组合物,包括:

[0041] (i) 至少一种柔性成膜成分, (ii) 至少一种表面活性剂, (iii) 至少一种非极性的挥发性溶剂, (iv) 至少15%(重量/重量)的水,以及(v) 治疗有效浓度的至少一种药剂,其特征在于,所述组合物被充分设计成施用到肛门直肠区域的粘膜表面后在60秒内干燥以形成一干燥的组合物,并且其特征在于,所述干燥组合物构成(i) 紧贴粘膜表面的不平整处并跟随它移动的柔性膜,并且构成(ii) 不开裂或剥落并且保持完整的时间超过12小时的耐用膜,这使得药剂在延长的时间周期内释放。

[0042] 根据一个实施方式,本发明的外用组合物是乳液的形式。在一个实施方式中,乳液是水包油的乳液。该乳液可以是粘性凝胶(25000-45000厘泊)的形式或液体形式,其粘度范围为1-1.2厘泊,接近水的粘度。虽然凝胶这样施用于皮肤或粘膜表面,但是液体乳液主要用于擦拭巾的制备。

[0043] 本发明的外用组合物可以作为凝胶、擦拭巾、湿巾、水基溶液、喷雾或泡沫施用。

[0044] 根据一个实施方式,所述至少一种成膜成分选自硅烷氧基硅酸酯、倍半硅氧烷或其他的有机硅聚合物组成的组中的硅酮树脂。根据一个实施方式,硅烷氧基硅酸酯是三甲基硅烷氧基硅酸酯。根据另一个实施方式,所述倍半硅氧烷是聚甲基倍半硅氧烷。

[0045] 根据一些实施方式,所述至少一种表面活性剂是阴离子表面活性剂。所述阴离子

表面活性剂选自烷基硫酸钠、烷基磺酸钠、烷基芳基磺酸钠、硬脂酸钠、磺基琥珀酸二辛酯钠、胆酸钠,以及它们的任意组合组成的组。根据某个实施方式,所述烷基硫酸钠是十二烷基硫酸钠。

[0046] 根据另一个实施方式,所述至少一种表面活性剂是非离子表面活性剂。所述非离子表面活性剂选自有机硅表面活性剂、非离子型有机表面活性剂和它们的组合组成的组。根据一些实施方式,所述有机硅表面活性剂包括烷基-和烷氧基-聚二甲基硅氧烷共聚醇。根据另一个实施方式,所述烷基-和烷氧基-聚二甲基硅氧烷共聚醇是十六烷二甲基硅氧烷共聚醇(cetyl dimethicone copolyol)。根据某个实施方式,所述十六烷二甲基硅氧烷共聚醇是十六烷PEG/PPG-10/1二甲基硅氧烷。

[0047] 根据另一些实施方式,所述非离子有机表面活性剂选自聚山梨醇酯、硬脂酸甘油酯、聚氧乙烯(POE)脂肪酸酯、聚(氧乙烯)烷基醚、多亚乙氧基(polyethoxylene)蓖麻油衍生物、PEG-6辛酸/癸甘油酯、聚氧乙烯甘油三油酸酯、十甘油单/二油酸酯、和它们的任意组合组成的组。所述聚山梨醇酯选自聚氧乙烯脱水山梨醇单月桂酸酯(吐温20)、聚氧乙烯脱水山梨醇单棕榈酸酯(吐温40)、聚氧乙烯脱水山梨醇单硬脂酸酯(吐温60)和聚氧乙烯脱水山梨醇单油酸酯(吐温80)组成的组。

[0048] 根据另一些实施方式,所述至少一种表面活性剂是阳离子表面活性剂、两性表面活性剂或它们的组合。

[0049] 根据另外的实施方式,所述挥发性溶剂是非极性的挥发性硅氧烷,如甲基硅氧烷或聚二甲基硅氧烷。根据一些实施方式,所述挥发性聚二甲基硅氧烷是线性聚二甲基硅氧烷或环状聚二甲基硅氧烷。根据另一些实施方式,所述挥发性聚二甲基硅氧烷选自六甲基二硅氧烷、七甲基环三硅氧烷、八甲基环四硅氧烷、八甲基三硅氧烷、十甲基环戊硅氧烷、十甲基四硅氧烷、十二甲基戊硅氧烷、十二甲基环己硅氧烷、以及它们的组合组成的组。根据某个实施方式,所述挥发性聚二甲基硅氧烷是六甲基二硅氧烷。

[0050] 根据另一些实施方式,所述挥发性溶剂是选自烷烃、烯烃、炔烃、和它们的混合物组成的组中的挥发性脂肪族烃。根据又一些实施方式,所述烷烃选自戊烷、异辛烷、异十二烷、异十六烷和它们的组合组成的组。根据某个实施方式,所述挥发性的脂肪族烃是异辛烷。根据另一个实施方式,所述挥发性溶剂是硅氧烷和异辛烷的组合。

[0051] 根据另一些实施方式,所述药剂选自麻醉剂、血管收缩剂、免疫调节剂、细胞毒素、止痒剂、免疫调节剂、细胞毒素、抗炎剂、肌肉松弛剂、以及它们的组合组成的组。每一种可能性都是本发明一个单独的实施方式。

[0052] 麻醉剂选自普莫卡因、普鲁卡因、利多卡因、丁卡因、地布卡因、丙胺卡因、非那卡因、苄醇、苯佐卡因、狄帕洛东、达克罗宁,二甲异喹、它们的盐、以及它们的组合组成的组。根据某个实施方式,所述麻醉剂是普莫卡因。根据一些实施方式,所述麻醉剂以约0.15% (重量/重量)至约25% (重量/重量)的含量范围存在于所述外用组合物中。

[0053] 根据另一些实施方式,所述血管收缩剂选自去氧肾上腺素、盐酸去氧肾上腺素、肾上腺素、盐酸肾上腺素、盐酸四氢唑啉、安非他明、抗组胺剂、哌醋甲酯、甲氧麻黄酮、羟甲唑啉、伪麻黄碱、迷幻药、麻黄碱硫酸盐、以及它们的组合组成的组。根据一个示例性的实施方式,所述的血管收缩剂是去氧肾上腺素。根据一些实施方式,所述血管收缩剂以约0.005% (重量/重量)至约2.0% (重量/重量)的含量范围存在于所述外用组合物中。

[0054] 根据某个实施方式,所述药物外用组合物包含普莫卡因和去氧肾上腺素的组合。

[0055] 根据另一些实施方式,所述止痒剂选自皮质类固醇、樟脑、杜松焦油、薄荷醇及它们组合组成的组。根据某个实施方式,所述皮质类固醇是氢化可的松。根据一些实施方式,所述止痒剂以约0.1% (重量/重量) 至约5% (重量/重量) 的含量范围存在于所述外用组合物中。

[0056] 根据又一些实施方式,所述肌肉松弛剂是硝苯地平、地尔硫卓、维拉帕米、硝酸甘油、西地那非、或它们的盐。根据某个实施方式,所述肌肉松弛剂是西地那非柠檬酸盐。根据一些实施方式,所述肌肉松弛剂以约0.1% (重量/重量) 至约15% (重量/重量) 的含量范围存在于所述外用组合物中。

[0057] 根据又一些实施方式,所述抗炎剂选自水杨酸、消炎痛、吲哚美辛钠三水合物、水杨酰胺、萘普生、秋水仙素、非诺洛芬、舒林酸、二氟尼柳、双氯芬酸、吲哚洛芬钠和水杨酰胺钠组成的组。根据又一个实施方式,所述抗炎剂是水杨酸。

[0058] 根据一些实施方式,本发明的外用组合物可以进一步包括收敛剂、角质层分离剂、抗生素剂、防腐剂、抗氧化剂、角质层分离、保护剂、收敛剂或它们的组合组成的组。每一种可能性都是本发明一个单独的实施方式。

[0059] 根据一些实施方式,本发明的药物外用组合物可以进一步包含选自二甲基硅氧烷/乙烷基二甲基硅氧烷交联聚合物、硅氧烷胶混合物(silicone gum blend)、胶凝剂和它们的组合组成的组中的添加剂/赋形剂。每一种可能性都是本发明一个单独的实施方式。

[0060] 根据某个实施方式,所述二甲基硅氧烷/乙烷基二甲基硅氧烷交联聚合物包括双-乙烷基二甲基硅氧烷、乙烷基二甲基硅氧烷和氢聚二甲基硅氧烷。

[0061] 根据另外的实施方式,所述硅氧烷胶混合物包括高和低分子量硅氧烷的混合物。根据某个实施方式,硅氧烷胶混合物包括环戊硅氧烷和聚二甲基硅氧烷醇。

[0062] 根据另一些实施方式,所述胶凝剂是纤维素衍生物。根据某个实施方式,所述纤维素衍生物是羟丙基甲基纤维素。根据其他的实施方式,所述胶凝剂选自卡波姆、卡波姆共聚物、明胶、铝单硬脂酸酯、糊精、藻酸钠、藻酸、果胶、阿拉伯胶、藻酸、角叉菜胶、黄原胶、黄蓍胶、硅酸镁铝、膨润土、泊洛沙姆、聚乙烯醇和它们的组合组成的组。

[0063] 根据一些实施方式,外用组合物包括:(i) 三甲基硅烷氧基硅酸酯;(ii) 选自阴离子表面活性剂、非离子表面活性剂和它们的组合组成的组中的表面活性剂;(iii) 选自硅氧烷(诸如甲基硅氧烷或聚二甲基硅氧烷)、脂族烃和它们的组合组成的组中的挥发性溶剂;(iv) 水;及(v) 至少一种选自麻醉剂、血管收缩剂、止痒剂、免疫调节剂、细胞毒素、抗痤疮剂、抗炎剂、肌肉松弛剂和它们的组合组成的组中的药剂。根据某个实施方式,所述表面活性剂是阴离子表面活性剂。根据一些实施方式,所述外用组合物还包括选自二甲基硅氧烷/乙烷基二甲基硅氧烷交联聚合物、硅氧烷胶混合物、胶凝剂和它们的组合组成的组中的添加剂。

[0064] 根据一些实施方式,外用组合物包括:(i) 约10% (重量/重量) 至约40% (重量/重量) 的三甲基硅烷氧基硅酸酯;(ii) 约0.5% (重量/重量) 至约7.0% (重量/重量) 的选自十二烷基硫酸钠、烷基-和烷氧基-聚二甲基硅氧烷共聚醇、聚山梨醇酯和它们的组合组成的组中的表面活性剂;(iii) 约30% (重量/重量) 至约80% (重量/重量) 选自硅氧烷(诸如甲基硅氧烷或聚二甲基硅氧烷)、挥发性的脂族烃和它们的组合组成的组中的挥发性溶剂;(iv)

约20% (重量/重量) 至约40% (重量/重量) 的水; 及 (v) 约0.005% (重量/重量) 至约25% (重量/重量) 的至少一种药剂, 该药剂选自普莫卡因、苯肾上腺素、氢化可的松、水杨酸、硝化甘油、枸橼酸西地那非和它们的组合组成的组。根据某个实施方式, 所述至少一种表面活性剂是十二烷基硫酸钠。根据另一个实施方式, 所述表面活性剂是十二烷基硫酸钠和十六烷基二甲聚硅氧烷共聚物的组合。根据另一些实施方式, 所述表面活性剂是聚山梨醇酯的和十六烷基二甲聚硅氧烷共聚醇的组合。根据一些实施方式, 十六烷基二甲聚硅氧烷共聚醇是十六烷基PEG/PPG-10/1聚二甲基硅氧烷。根据一些实施方式, 聚二甲基硅氧烷是六甲基二硅氧烷。根据另一些实施方式, 挥发性的脂族烃是异辛烷。根据一些实施方式, 所述外用组合物还包含约0.2% (重量/重量) 至约15% (重量/重量) 选自双-乙烷基二甲基硅氧烷、乙烷基二甲基硅氧烷和氢聚二甲基硅氧烷; 环戊硅氧烷和二甲基硅氧烷醇; 羟丙基甲基纤维素和它们的组合组成的组中的添加剂。根据一些实施方式, 双-乙烷基二甲基硅氧烷、乙烷基二甲基硅氧烷和氢聚二甲基硅氧烷可以约5.0% (重量/重量) 至约15% (重量/重量) 的含量范围存在于外用组合物中。根据另一些实施方式, 环戊硅氧烷和二甲基硅氧烷醇可以约0.5% (重量/重量) 至约2.5% (重量/重量) 的含量范围存在于外用组合物中。根据又一些实施方式, 羟丙基甲基纤维素可以约0.05% (重量/重量) 至约5% (重量/重量) 的含量范围存在于外用组合物中。

[0065] 根据一些实施方式, 外用组合物包括: (i) 约20% (重量/重量) 的三甲基硅烷氧基硅酸酯; (ii) 约3% (重量/重量) 的十二烷基硫酸钠; (iii) 约26% (重量/重量) 的六甲基二硅氧烷和20% (重量/重量) 的异辛烷; (iv) 约30% (重量/重量) 的水; 及 (v) 约1% (重量/重量) 作为药剂的普莫卡因。或者, 所述药剂是含量为约0.05% (重量/重量) 的去氧肾上腺素。进一步可选地, 所述药剂是约1% (重量/重量) 的普莫卡因和约0.25% (重量/重量) 的去氧肾上腺素的组合。更进一步可选地, 所述药剂是含量为约1% (重量/重量) 的氢化可的松、或含量为约1.0% (重量/重量) 至约20% (重量/重量) 的水杨酸、或含量为约0.2% (重量/重量) 至约0.5% (重量/重量) 的硝化甘油、或含量为约10% (重量/重量) 的枸橼酸西地那非、或含量为约0.1% (重量/重量) 至约5% (重量/重量) 的硝苯地平、或含量为约0.1% (重量/重量) 至约5.0% (重量/重量) 的地尔硫卓、或含量为约0.1% (重量/重量) 至约5% (重量/重量) 的维拉帕米、或它们的组合。

[0066] 根据某个实施方式, 外用组合物包括: (i) 约20% (重量/重量) 的三甲基硅烷氧基硅酸酯; (ii) 约3% (重量/重量) 的十二烷基硫酸钠; (iii) 约26% (重量/重量) 的六甲基二硅氧烷和20% (重量/重量) 的异辛烷; (iv) 约30% (重量/重量) 的水; (v) 约1% (重量/重量) 的普莫卡因; 和 (vi) 约0.05% (重量/重量) 的去氧肾上腺素。

[0067] 根据另一些实施方式, 外用组合物包括: (i) 约20% (重量/重量) 的三甲基硅烷氧基硅酸酯; (ii) 约1.5% (重量/重量) 的十二烷基硫酸钠; (iii) 约4% (重量/重量) 的十六烷基PEG/PPG-10/1二甲基硅氧烷; (iv) 约24% (重量/重量) 六甲基二硅氧烷和20% (重量/重量) 的异辛烷; (v) 约30% (重量/重量) 的水; 和 (vi) 约1% (重量/重量) 作为药剂的普莫卡因。或者, 所述药剂是含量为约0.25% (重量/重量) 的去氧肾上腺素。进一步可选地, 所述药剂是约1% (重量/重量) 的普莫卡因和约0.25% (重量/重量) 的去氧肾上腺素的组合。更进一步可选地, 所述药剂是含量为约1% (重量/重量) 的氢化可的松, 还进一步可选地, 所述药剂是含量为约4% (重量/重量) 至约5.0% (重量/重量) 的咪喹莫特、或含量为约0.5% (重

量/重量)的鬼臼毒素、或含量为约0.1% (重量/重量) 至约10% (重量/重量) 的5-氟尿嘧啶、或含量为约1.0% (重量/重量) 至约20% (重量/重量) 的水杨酸、或含量为约0.2% (重量/重量) 至约0.5% (重量/重量) 的硝化甘油、或含量为约10% (重量/重量) 的枸橼酸西地那非、或含量为约0.1% (重量/重量) 至约5.0% (重量/重量) 的硝苯地平、或含量为约0.1% (重量/重量) 至约5.0% (重量/重量) 的地尔硫卓、或含量为约0.1% (重量/重量) 至约5.0% (重量/重量) 的维拉帕米、或它们的组合。

[0068] 根据又一些实施方式,外用组合物包括:(i) 约20% (重量/重量) 的三甲基硅烷氧基硅酸酯;(ii) 约1.5% (重量/重量) 的吐温80;(iii) 约4% (重量/重量) 的十六烷基PEG/PPG-10/1二甲基硅氧烷;(iv) 约24% (重量/重量) 的六甲基二硅氧烷和20% (重量/重量) 的异辛烷;(v) 约30% (重量/重量) 的水;和(vi) 约1% (重量/重量) 作为药剂的普莫卡因。或者,所述药剂是含量为约0.25% (重量/重量) 的去氧肾上腺素。进一步可选地,所述药剂是约1% (重量/重量) 的普莫卡因和约0.25% (重量/重量) 的去氧肾上腺素的组合。更进一步可选地,所述药剂是含量为约1% (重量/重量) 的氢化可的松、或含量为约1.0% (重量/重量) 至约20% (重量/重量) 的水杨酸、或含量为约0.2% (重量/重量) 至约0.5% (重量/重量) 的硝化甘油、或含量为约10% (重量/重量) 的枸橼酸西地那非、或含量为约0.1% (重量/重量) 至约5.0% (重量/重量) 的硝苯地平、或含量为约0.1% (重量/重量) 至约5.0% (重量/重量) 的地尔硫卓、或含量为约0.1% (重量/重量) 至约5.0% (重量/重量) 的维拉帕米或它们的组合。

[0069] 根据一些实施方式,本发明的外用组合物的pH值为约3.5至约5。根据其他实施方式,本发明的外用组合物的pH值为约4.0至约4.6。根据另外的实施方式,本发明的外用组合物的pH值为约4.2至约4.4。根据一些实施方式,所述pH值用柠檬酸盐缓冲液维持。

[0070] 根据另一方面,本发明提供了治疗或预防局部病症的方法,所述方法包括向需要这种治疗的患者的体表局部施用治疗有效量的本发明的外用组合物的步骤。

[0071] 根据一些实施方式,所述局部病症选自痔疮、肛裂、肛门皲裂、肛瘘、肛门脓肿和肛门瘙痒症皮炎、痤疮、红斑痤疮、甲癣、糠疹、光化性角化病、湿疹、红斑、荨麻疹、寻常疣、尖锐湿疣、肛门疣、疱疹和许多其它病症组成的组。

[0072] 根据某个实施方式,所述局部病症是选自痔疮、肛裂或肛门瘙痒症的肛门直肠病症。

[0073] 根据某个实施方式,所述局部病症是生殖器或肛门疣和疱疹。

[0074] 根据某个实施方式,所述局部病症是痤疮或红斑痤疮。

[0075] 根据另一些实施方式,如果所述肛门直肠病症是痔疮,所述药剂是麻醉剂、血管收缩剂、或者它们的组合。根据某个实施方式,用于治疗或预防痔疮的外用组合物包括约1% (重量/重量) 的普莫卡因和约0.25% (重量/重量) 去氧肾上腺素的组合。

[0076] 根据一些实施方式,如果所述肛门直肠病症是肛门瘙痒症,用于治疗或预防肛门瘙痒症的外用组合物包括止痒剂。根据某个实施方式,所述止痒剂是含量为约1% (重量/重量) 的氢化可的松。

[0077] 根据一些实施方式,如果所述肛门直肠病症是肛裂,所述被施用的药剂是肌肉松弛剂。根据一个示例性实施方式,所述外用组合物包含约0.1% (重量/重量) 至约0.5% (重量/重量) 的硝苯地平、或含量为约0.1-5% 重量/重量的地尔硫卓、或含量为约0.1% (重量/

重量)至约5.0% (重量/重量)的维拉帕米、或约0.2% (重量/重量)至约0.5% (重量/重量)的硝化甘油、或约10% (重量/重量)的枸橼酸西地那非。

[0078] 根据一个实施方式,待治疗的患者是人类。根据另一个实施方式,待治疗的患者是动物。

[0079] 根据又一方面,本发明提供了一种包含本发明的外用组合物的试剂盒、一种适于存储和施用所述组合物到体表的容器-敷抹器装置、以及向需要所述外用组合物的患者施用该外用组合物的说明。

[0080] 根据一些实施方式,所述容器-敷抹器装置选自单次使用擦拭巾、注射器、滴管、喷雾分配器、拭子、可压缩瓶或管、软膏刀、栓剂插入管、挤出管、泵分配器、加压分配器和可膨胀构件组成的组。

[0081] 再另一个方面,本发明提供了一种用于治疗或预防肛门直肠病症的外用组合物。

[0082] 本发明的其它目的、特征和优点将通过下面的说明书和权利要求书变得明确。

[0083] 本发明的外用组合物包含至少一种成膜剂、至少一种表面活性剂、至少一种非极性的挥发性溶剂、水和至少一种活性药剂。一种这样的成膜剂可以是硅酮树脂。所述外用组合物可进一步包括添加剂,如聚二甲基硅氧烷/乙烯基二甲基硅氧烷交联聚合物、硅氧烷胶混合物和胶凝剂。

[0084] 本发明所使用的术语“成膜剂”或“成膜成分”或“膜形成剂”是指非活性成分诸如硅酮树脂,其溶解在至少一种溶剂并施用在基底上后,例如一旦所述至少一种溶剂蒸发、吸收和/或耗散在基底上,在其施用的基底上留下薄膜。

[0085] 所述肛肠病症具有独特的特征,其只在皮肤和关节共享外用。肛裂(肛门撕裂)和痔疮在排便时都显著扩展,这将导致肛裂的重新崩开、出血、瘙痒和疼痛。因此,柔性膜对于诸如肛裂和痔疮的肛门直肠病症的治疗具有明显的优势,其可在排便过程发生的扩展过程中提供更好的伤口保护和减少出血、瘙痒和疼痛。

[0086] 有机硅树脂,如聚二甲基硅氧烷和聚甲基倍半硅氧烷具有独特的半有机结构并且是柔性的。

[0087] 当在本发明中使用成膜剂时,理想的是使用这样的柔性成膜剂并在这样的组合物中配制它们以产生柔性的且耐用的膜。在一个实施方式中,提供了柔性的且耐用的成膜组合物,提供了如减少出血、疼痛和瘙痒的有益的治疗效果。

[0088] 由本发明所述的组合物干燥后形成的膜的耐用性和柔性通过施用表2实施例3的组合物L于患者的肘部、颈部和手臂的内部来考查。此后不久(约20秒)该组合物在皮肤上干燥并留下一薄膜。12、18和24小时后研究了膜的耐用性和柔性。在此期间,患者进行了自己平时的日常活动并洗了一次澡。

[0089] 结果发现,12、18和24小时后这些膜保持完好。这些膜没有从体表脱落,并且没有破裂或剥落。结果发现,12、18和24小时后这些膜保持柔性。这些膜紧贴患者皮肤的不平整处,并在全天的正常活动期间随皮肤运动。薄膜下的皮肤略显苍白,这说明在24小时后血管收缩剂去氧肾上腺素仍然是有活性的。在24小时后,将该膜从皮肤上除去,并通过高效液相色谱(HPLC)测试,尽管时间的延长,随后在该膜中还是发现有效量的两种活性物质(普莫卡因和去氧肾上腺素)。

[0090] 形成在皮肤或粘膜表面的该膜允许组织“呼吸”,这是因为该膜停留在组织上时间

的延长是有益的。

[0091] 本发明的组合物在皮肤或粘膜表面上施用后相对快地干燥,在5秒钟至1分钟之间形成一耐用的且弹性的膜。

[0092] 在基底上形成的膜基本上是干的,这意味着它含有小于10%的挥发物。在一个实施方式中,在基底上形成的干燥膜含有小于5%的挥发物。在一个实施方式中,在基底上形成的干燥膜含有小于2%的挥发物。无论本发明的基本上干燥的膜中留下挥发物的百分比是多少,该膜的重要方面是,他们接触起来是干燥的并且不脏污、染色或以其他方式吸收到内衣中。

[0093] 大多数市售外用制剂是以乳膏、软膏、灌肠剂、栓剂或其他形式施用,这样在肛门和直肠上留下一油腻的残留物,由于潜在的染色,脏污或以其他方式吸收到内衣这是个问题。

[0094] 在一个实施方式中,提供了非脏污的组合物,这给患者提供了方便,改善患者的依从性并避免尴尬。

[0095] 市售的肛门直肠产品和组合物通常要在每次排便之前每日施用几次。

[0096] 因此,例如,含有盐酸去氧肾上腺素0.25%和盐酸普莫卡因1%的Preparation H®Maximum Strength被施用“高达每天4次,特别是在晚上、在早晨或在每次排便后”。

[0097] 已令人惊奇地发现,含有相同浓度的相同药物活性剂的本发明的组合物可以比市售产品更不经常的施用。

[0098] 因此,在一个对比临床研究中,含有0.25% (重量/重量) 的盐酸和1% (重量/重量) 的盐酸普莫卡因的本发明组合物PP-110 (参见实施例8) (与Preparation H®具有相同的药物活性物并在相同浓度下) 在一个或两个用PP-110治疗的臂中显示出了与用Preparation-H治疗的臂相比相当或更好的结果。这包括疼痛、瘙痒、肿胀、出血和不适,这种结果即使PP-110每日施用一次并且Preparation-H每日施用4次也可达到。据认为,其结果是,病人被暴露在低得多剂量的活性药物成分下。

[0099] 不希望受到理论的束缚,包含在柔性膜中的活性药物似乎具有长效或持续释放的效果,相对于类似的市售产品获得相当或更好的结果,同时使病人暴露于较少量的活性药物成分。

[0100] 在一个实施方式中,提供了包含相同浓度的相同活性药剂的肛门直肠组合物实现了与每日施用几次的市售组合物相比类似或更好的治疗效果。

[0101] 在一个实施方式中,提供了每日施用一次的肛门直肠外用组合物,包括:

[0102] (i) 至少一种柔性成膜成分;

[0103] (ii) 至少一种表面活性剂;

[0104] (iii) 至少一种非极性的挥发性溶剂;

[0105] (iv) 至少15%重量/重量的水;和

[0106] (v) 治疗有效浓度的至少一种药剂,

[0107] 其特征在于,所述组合物被充分设计成应用到肛门直肠区域的粘膜表面之后在60秒内干燥以形成干燥的组合物,其特征在于,所述干燥组合物构成(i) 紧贴粘膜表面的不平整处以及跟随粘膜表面的移动的柔性膜,并且构成(ii) 不开裂或剥落并保持完整的时间超

过12小时的耐用膜,使得药剂在延长的时间周期内释放。所述干燥膜是非脏污的。上述组合物可以局部施用甚至频率低于每日一次,诸如每隔一天一次或每周两次。

[0108] 在一个实施方式中,提供了每日施用一次的肛门直肠外用组合物,包括:

[0109] (i) 至少一种柔性成膜成分;

[0110] (ii) 至少一种表面活性剂;

[0111] (iii) 至少一种非极性的挥发性溶剂;

[0112] (iv) 至少15%重量/重量的水;

[0113] (v) 至少一种粘度调节剂;和

[0114] (vi) 治疗有效浓度的至少一种药剂,

[0115] 其特征在于,所述组合物被充分设计成应用到肛门直肠区域的粘膜表面之后在60秒内干燥以形成干燥的组合物,其特征在于,所述干燥组合物构成(i)紧贴粘膜表面的不平整处以及跟随粘膜表面的移动的柔性膜,并且构成(ii)不开裂或剥落并保持完整的时间超过12小时的耐用膜,这使得药剂在延长的时间周期内释放。所述干燥膜是非脏污的。

[0116] 在一个实施方式中,提供了肛门直肠组合物的治疗方法,该方法包括每天一次、或每隔一天一次或每周两次向需要这种治疗的患者的肛门直肠区域的粘膜表面局部施用治疗有效浓度的本发明的外用组合物的步骤。

[0117] 非活性药物成分及其浓度的选择对组合物的治疗效果有影响,所以需要广泛的实验直到开发出最佳组合物。因此,例如,低含量的水导致活性物质的不完全溶解以及高含量的水导致缓慢的干燥速率。

[0118] 已经令人惊讶地发现,当本发明的外用组合物被配制成为擦拭巾使用时,诸如**Pemulen®**的非活性成分的加入对组合物的粘度有极大的影响,甚至在低于0.1%重量/重量的浓度时能够降低粘度。因此,**Pemulen®**可以包括在用于擦拭巾的组合物中,它需要较低的粘度。

[0119] 在一个实施方式中,本发明的组合物中所用的成膜剂是不可聚合的,并且因此,与聚合剂不同的是对水分较不敏感、更稳定和更适合于重复使用。

[0120] 本发明所用的术语“挥发性溶剂”是指所述溶剂具有可测量的蒸气压。用于本发明的合适的挥发性溶剂是非极性溶剂。

[0121] 本发明的某些成膜剂是有机硅树脂。在本发明的组合物中使用的有机硅树脂非限制性的实例是硅烷氧基硅酸酯,倍半硅氧烷(通常表示为T型树脂)和它们的组合。本发明的硅烷氧基硅酸酯的一个非限制性实例是三甲基硅烷氧基硅酸酯,其可以由下式表示:

[0122] $[(CH_3)_3Si-O]_x-(SiO_4/2)_y$

[0123] 其中,x和y可以是,例如,50至80的范围。这种硅烷氧基硅酸酯可以商品名**Resin MQ®**购自General Electric和Dow Corning。倍半硅氧烷的一个非限制性实例是聚甲基倍半硅氧烷。由于它们的成膜特性,三甲基硅烷氧基硅酸酯和聚甲基倍半硅氧烷广泛用于化妆品工业,例如,如美国专利号7,879,316和7,879,346和美国专利申请公开号2005/0201961所描述。本发明首次公开了三甲基硅烷氧基硅酸酯用于治疗的应用,特别是用于治疗肛门直肠病症。三甲基硅烷氧基硅酸酯可溶于本发明的外用组合物的挥发性溶剂中。有机硅树脂成膜剂在组合物中的量基于所述干燥膜与靶表面所需的粘合特性来确定。该量取

决于,特别是,靶表面、待治疗的症状和组合物成分的量。该有机硅树脂成膜剂的量进一步限定了外用组合物的粘度。该组合物中有机硅树脂成膜剂的量通常为约10% (重量/重量) 至40% (重量/重量) 的范围。本发明所用的术语“约”表示该值的 $\pm 10\%$ 。

[0124] 在一个实施方式中,用于溶解所述有机硅树脂的挥发性溶剂选自挥发性硅氧烷或挥发性的脂族烃。在一个实施方式中,所述挥发性溶剂的水溶解度低于约0.1% (重量/重量)。根据一些实施方式,所述挥发性硅氧烷溶剂是具有2至9个硅原子的直链或环状聚二甲基硅氧烷,这些硅氧烷任选地被1至10个碳原子的烷基或烷氧基取代。根据本发明所述的硅氧烷(诸如甲基硅氧烷或聚二甲基硅氧烷)的非限制性实例是六甲基二硅氧烷、七甲基环三硅氧烷、八甲基环四硅氧烷、八甲基三硅氧烷、十甲基环戊硅氧烷、十甲基四硅氧烷、十二甲基戊硅氧烷、十二甲基环六硅氧烷、以及它们的混合物。在所述组合物中使用的合适的聚二甲基硅氧烷是六甲基二硅氧烷。

[0125] 所述挥发性溶剂可以进一步包括挥发性脂族烃。根据本发明的脂族烃可以是任何脂族烃,包括烷烃、烷烃的混合物、烯烃、烯烃的混合物、炔烃、炔烃的混合物、酯或它们的混合物。合适的脂族烃是烷烃,如戊烷、异辛烷、异十二烷、异十六烷或它们的混合物。根据某个实施方式,所述脂族烃是异辛烷。用于溶解膜形成剂的挥发性酯可以是支链的酯,例如新戊酸异己酯或新戊酸异癸酯及其混合物。

[0126] 所述挥发性溶剂可以包括挥发性硅氧烷、挥发性脂族烃或它们的混合物。根据某个实施方式,所述挥发性溶剂包括甲基硅氧烷或六甲基二硅氧烷和异辛烷。

[0127] 根据一些实施方式,本发明的外用组合物中水的存在允许药物活性剂的溶解,其不溶于用来溶解膜形成剂的非极性的挥发性溶剂,由此避免了使用极性溶剂的需要。由于药物活性剂完全溶解于本发明的组合物并且在干燥时不沉淀或结晶,由此产生的含有活性物质的基本上干燥的膜是清澈的、透明的,而不是“白色膜”。

[0128] 所述乳液可以是油包水或水包油乳液。根据示例性实施方式,本发明的外用组合物是一种水包油乳液,其特征在于,水相包括溶解在其中的药剂以及油相包括溶解在挥发性溶剂中的成膜剂。该水包油乳液允许膜形成剂和药物活性剂均匀地分散在外用组合物中。稳定的乳液在外用组合物中、在容器-敷抹器装置和应用到靶表面上时提供了乳液成分的良好分散,使得一旦挥发性溶剂和水蒸发后,膜形成剂和药物活性成分在靶表面上保持良好的分散。稳定的乳液防止极性活性成分在非极性挥发性溶剂中夹紧、浮动和/或沉淀。外用组合物中水相的存在进一步避免了以前在硅氧烷基液体绷带中需要用于溶解和分散药物活性成分的极性溶剂的使用。

[0129] 当施用到靶表面时,挥发性溶剂和水的量会影响外用组合物的粘度和蒸发时间。所述挥发性溶剂和水的量是确定的,以便调节粘度和蒸发时间到所需的值。所述挥发性溶剂和水的量进一步影响硅氧烷/水乳液的形态。所述挥发性溶剂的量可以调节以获得所需的乳液类型。所述挥发性溶剂在组合物中的量通常为约30% (重量/重量) 至约80% (重量/重量) 的范围。水的量可以调节以获得所需的乳液类型。水在组合物中的量通常为约20% (重量/重量) 至约40% (重量/重量) 的范围。

[0130] 本发明的外用组合物还包含至少一种表面活性剂。表面活性剂的添加允许硅氧烷和水相的混合,产生硅/水乳液。表面活性剂的添加进一步允许乳液的稳定性。如上所述,所得到的乳液可以是水包油乳液,其特征在于,水相包括溶解的药物成分和含有溶解的膜形

成剂的良好分散的挥发性溶剂相。

[0131] 所述表面活性剂选自阴离子表面活性剂、选自有机硅表面活性剂或非离子有机表面活性剂的非离子表面活性剂、阳离子表面活性剂、两性表面活性剂和它们的组合组成的组。每一种可能性都是本发明一个单独的实施方式。

[0132] 在本发明组合物中可使用的阴离子表面活性剂包括例如,但不限于十二烷基硫酸钠的烷基硫酸钠;烷基磺酸钠;如十二烷基苯磺酸钠等的烷基芳基磺酸钠;硬脂酸钠;磺基琥珀酸钠二辛酯;胆酸钠;和它们的组合。

[0133] 合适的有机硅氧烷表面活性剂的实例包括但不限于聚二甲基硅氧烷共聚醇:诸如烷基聚二甲基硅氧烷共聚醇、烷基和烷氧基-聚二甲基硅氧烷共聚醇、诸如具有侧聚醚基团的线性硅氧烷的具有侧亲水部分的硅氧烷、支化聚醚和烷基改性硅氧烷、支化聚甘油和烷基改性硅氧烷。合适的聚二甲基硅氧烷共聚醇是十六烷二甲基硅氧烷共聚醇,如以名称Abil EM-90销售的十六烷PEG/PPG-10/1二甲基硅氧烷。其它合适的聚二甲基硅氧烷共聚醇包括诸如以名称KF-6038销售的十二烷基PEG-9聚二甲基硅氧乙基(Polydimethylsiloxylethyl)二甲基硅氧烷的支化聚醚和烷基改性硅氧烷,和诸如以名称KF-6105销售的十二烷基聚甘油基-3聚二甲基硅氧乙基二甲基硅氧烷的支化聚甘油和烷基改性硅氧烷。另外的在本发明的组合物中使用的聚二甲基硅氧烷共聚醇包括以名称Abil EM-97销售的双-PEG/PPG-14/二甲基硅氧烷共聚醇和以名称Abil WE 09销售的聚甘油-4异硬脂酸酯/十六烷基二甲基硅氧烷共聚物/十二烷酸己酯的混合物。另一种合适的聚二甲基硅氧烷共聚醇是以名称KF-6028销售的PEG-9聚二甲基硅氧乙基二甲基硅氧烷。Abil EM-90、Abil EM-97和Abil WE 09可从德国的Evonik Goldschmidt GmbH of Essen获得。KF-6038和KF-6105可从俄亥俄州的Shin-Etsu Silicones of Akron获得。

[0134] 可能的非离子型有机表面活性剂的非限制性的实例包括聚山梨醇酯,如聚氧乙烯脱水山梨醇单月桂酸酯(吐温20)、聚氧乙烯脱水山梨醇单棕榈酸酯(吐温40)、聚氧乙烯脱水山梨醇单硬脂酸酯(吐温60)和聚氧乙烯脱水山梨醇单油酸酯(吐温80);硬脂酸甘油酯;聚氧乙烯(POE)脂肪酸酯,如Myrj 45、Myrj 49、Myrj 52和Myrj 59;聚(氧乙烯)烷基醚,如聚(氧乙烯)十六烷基醚(Brij 52、Brij 56、Brij 58)、聚(氧乙烯)棕榈基醚、聚环氧乙烷十六烷基醚、聚乙二醇十六烷基醚等;聚氧乙烯蓖麻油衍生物,如Cremophor EL、ELP和RH 40;PEG-6辛酸/癸酸甘油酯,如Softigen 767等;聚氧乙烯甘油三油酸酯,例如但不限于Tagat T0;十甘油单/二油酸酯,如Caprol PGE860等;和它们的组合。

[0135] 非离子有机表面活性剂还可以包括脱水山梨醇脂肪酸酯,如脱水山梨醇单月桂酸酯(司盘20)、脱水山梨醇单棕榈酸酯(司盘40)、脱水山梨醇单油酸酯(司盘80)、脱水山梨醇单硬脂酸酯(司盘60);辛酸/癸酸的单/二脂肪酸甘油酯,例如但不限于Imwitor-742、Imwitor-308和它们的组合。

[0136] 可能的阳离子表面活性剂的非限制性的实例包括磷脂,如磷脂酰胆碱等;季铵阳离子表面活性剂,如十六烷基三甲基溴化铵等;嘧啶阳离子表面活性剂,例如但不限于十二烷基氯化吡啶鎓;和它们的组合。

[0137] 两性表面活性剂可以包括卵磷脂、N-十二烷基丙氨酸、椰油酰胺丙基甜菜碱氨基(cocamidopropyl amino betaine)或它们的组合。

[0138] 表面活性剂的类型和量可以由本领域技术人员来确定,从而获得表面活性剂的

亲水-亲油平衡值 (HLB) 或适用于水包油系统的表面活性剂混合物。

[0139] 根据一些实施方式,在本发明的组合物中使用的表面活性剂是阴离子表面活性剂。根据另外的实施方式,表面活性剂可以进一步包含非离子表面活性剂。所述非离子表面活性剂可以选自非离子有机表面活性剂、有机硅氧烷表面活性剂和它们的组合组成的组。根据其它实施方式,本发明的组合物中的表面活性剂是非离子表面活性剂。

[0140] 根据一个实施方式,所述表面活性剂是烷基硫酸钠,如月桂基硫酸钠。根据其它实施方式,所述表面活性剂是烷基硫酸钠和烷基和烷氧基-聚二甲基硅氧烷共聚醇的组合,例如,月桂基硫酸钠和十六烷基PEG/PPG-10/1二甲基硅氧烷。根据其它实施方式,所述表面活性剂选自聚氧乙烯脱水山梨醇单月桂酸酯(吐温20)、聚氧乙烯脱水山梨醇单棕榈酸酯(吐温40)、聚氧乙烯脱水山梨醇单硬脂酸酯(吐温60)、聚氧乙烯脱水山梨醇单油酸酯(吐温80)、或它们的任何混合物。根据又一些实施方式,所述硅氧烷表面活性剂是聚山梨酯烷基和烷氧基-聚二甲基硅氧烷共聚醇的组合,例如,聚氧乙烯脱水山梨醇单油酸酯(吐温80)和十六烷基PEG/PPG-10/1二甲基硅氧烷。

[0141] 本发明的外用组合物可进一步包括选自二甲基硅氧烷/乙烷基二甲基硅氧烷交联聚合物、硅氧烷胶混合物、胶凝剂以及它们的组合组成的组的添加剂。

[0142] 所述二甲基硅氧烷/乙烷基二甲基硅氧烷交联聚合物是可得到的,例如,来自Dow Corning的Dow Corning 9506Cosmetic Powder。根据其它实施方式,所述二甲基硅氧烷/乙烷基二甲基硅氧烷交联聚合物可以两部分有机硅氧烷弹性体的形式存在于本发明的组合物中。不受任何作用机制束缚的情况下,两部分有机硅氧烷弹性体加入外用组合物可提供增强膜粘附到靶表面上,并可以允许减少皮肤应变,这可能是由有机硅树脂所引起的。所述两部分有机硅氧烷弹性体通过加成反应形成交联聚合物网络,通过混合这两部分,增强该组合物粘合性能。两部分有机硅氧烷弹性体的一部分通常含有乙烷基封端的硅氧烷聚合物和适合于促进加成反应的催化剂,而另一部分含有乙烷基封端的硅氧烷聚合物和携带SiH基的硅氧烷聚合物。使用前这两个部分被分别储存,并且将所述两个部分以一个确定比率混合时交联反应开始。这两个部分的比例一般为50:50并且交联反应可以在室温下进行($25 \pm 5^\circ\text{C}$)。所述两部分硅氧烷弹性体可包括二甲基硅氧烷、氢二甲基硅氧烷、乙烷基二甲基硅氧烷、双-乙烷基二甲基硅氧烷和苯基三甲基硅氧烷。根据某个实施方式,本发明的外用组合物包括作为两部分有机硅氧烷弹性体的第一部分的双乙烷基二甲基硅氧烷和乙烷基二甲基硅氧烷以及作为第二部分的氢二甲基硅氧烷。所述第一部分可以进一步含有铂催化剂。所述双-乙烷基二甲基硅氧烷、乙烷基二甲基硅氧烷和氢二甲基硅氧烷是可得到的,例如,来自KCC的SM9010TM或SM9020TM。二甲基硅氧烷/乙烷基二甲基硅氧烷在组合物中的量可在约5.0% (重量/重量) 至约15% (重量/重量) 的范围内。

[0143] 本发明的外用组合物可以进一步包含硅氧烷胶共混物。不受任何作用机制束缚的情况下,硅氧烷胶共混物的加入提供了增强的膜的丝滑性。硅氧烷胶共混物可以是高分子量和低分子量的硅氧烷的共混物。在一个实施方式中,高分子量硅氧烷的平均分子量为100,000或更大。在一个实施方式中,低分子量硅氧烷的平均分子量为10,000或更小。高分子量和低分子量硅氧烷可包括二甲基硅氧烷和/或二甲基硅氧烷醇。硅氧烷胶共混物的非限制性实例是环戊硅氧烷和二甲基硅氧烷醇,和环四硅氧烷和环戊硅氧烷和二甲基硅氧烷醇。所述环戊硅氧烷和二甲基硅氧烷醇共混物是可得到的,例如,来自KCC的SF9902ETM或来

自Momentive的Silsoft 1215二甲基硅氧烷TM。该组合物中的硅氧烷胶共混物的量可在约0.5% (重量/重量) 至约2.5% (重量/重量) 的范围内。

[0144] 当在所述的水相中引入胶凝剂时,该胶凝剂会提高水相的粘度。不受任何作用机制束缚的情况下,凝胶形式的外用组合物包含药剂和有机硅树脂,所述药剂最初溶解于乳液的水相中,并很好地分散在连续的果冻相中,所述有机硅树脂最初溶解在挥发性溶剂并很好地分散在乳液的水相中,分散在外用组合物的连续果冻相。

[0145] 在本发明的外用组合物中使用的胶凝剂可以包括羟丙基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、羧甲基纤维素、卡波姆、卡波姆共聚物、明胶、单硬脂酸铝、糊精、藻酸钠、藻酸、果胶、阿拉伯胶、藻酸、角叉菜胶、黄原胶、黄蓍胶、硅酸镁铝(Veegum®)、膨润土、泊洛沙姆(Pluronic®)、聚乙烯醇、或它们的混合物。每一种可能性都是本发明一个单独的实施方式。合适的胶凝剂是纤维素衍生物。根据一个实施方式,所述胶凝剂为羟丙基甲基纤维素。根据一些实施方式,所述胶凝剂是不可溶的,是挥发性溶剂和/或在乳液中的硅氧烷油相。在组合物中的胶凝剂的量可在约0.05% (重量/重量) 至约5.0% (重量/重量) 的范围内。

[0146] 根据一些实施方式,使用适当的缓冲系统使pH值保持在约3.5至约5、或约4.0至约4.6、或约4.2至约4.4的范围内。适合缓冲本发明的组合物的弱酸的非限制性实例包括柠檬酸、柠檬酸一水合物、硼酸和磷酸。可以在本发明的组合物中的缓冲系统中使用的一些酸式盐的实例包括但不限于柠檬酸钠、柠檬酸钠二水合物、磷酸二氢钾和磷酸氢二钠。

[0147] 在施用外用组合物到身体或粘膜表面时,挥发性溶剂和水蒸发,留下粘附的干燥膜,其包括至少一种药物活性剂。所述干燥膜是弹性的、耐用的。应当理解的是,本发明的组合物不含需溶解活性成分的极性溶剂,因此提供了在施用于粘膜肛门/生殖器表面时具有舒适感觉的非刺痛外用组合物。

[0148] 本发明的乳液与非水性或极性组合物相比具有的减少刺痛效果的优点。

[0149] 在一个实施方式中,本发明的组合物实质上是非刺痛的。

[0150] 在一个实施方式中,本发明的组合物不含丙烯酸酯。组合物的粘合性不需要丙烯酸酯。

[0151] 药剂

[0152] 本发明的组合物还包含至少一种药物活性剂,如麻醉剂、血管收缩剂、止痒剂、抗炎剂、肌肉松弛剂、收敛剂、角质层分离剂、免疫调节剂、细胞毒素、抗生素剂、防腐剂、抗痤疮剂或它们的组合。每一种可能性都是本发明一个单独的实施方式。另外的药物活性剂包括例如,镇痛剂、抗微生物剂和植物产品或提取物。本发明的组合物可进一步包括抗氧化剂。该组合物可以进一步含有一种或多种活性成分保护剂、赋形剂和载体。如本领域已知的药理学和皮肤病学上可接受的赋形剂和载体可以包括在该组合物中,特别是为了保持组合物的稳定性和无菌性,以及为了该组合物施用至体表后促进活性剂的递送,释放和/或应用。

[0153] 应该理解的是,所述组合物可含有多于一种活性剂,和/或可以适合用于治疗不同于肛门直肠或生殖器的病症。药物活性剂和它们的剂量取决于具体待治疗的症状、患者的年龄和对本领域技术人员显而易见的其它因素。在一个示例性实施方式中,所述组合物包含麻醉剂和血管收缩剂。麻醉剂包括但不限于普莫卡因、普鲁卡因、利多卡因、丁卡因、地布卡因、丙胺卡因、非那卡因、苄醇、苯佐卡因、狄帕洛东、达克罗宁、二甲异喹及其组合。示例

性的麻醉剂是普莫卡因。上述麻醉剂的药学上可接受的盐也包括在本发明的组合物中。组合物中这些麻醉剂的合适的量可以由本领域技术人员容易地确定,并且可以在,例如介于0.15%和25%重量之间。在一个具体的实施方式中,所述麻醉剂是盐酸普莫卡因或多利卡因。在一个具体的实施方式中,本发明的组合物包含以基于组合物的总重量的1%重量/重量的浓度的盐酸普莫卡因。

[0154] 适合于本发明使用的血管收缩剂包括安非他明、抗组胺剂、哌醋甲酯、甲氧麻黄酮、羟甲唑啉、去氧肾上腺素、伪麻黄碱、迷幻药、盐酸去氧肾上腺素、麻黄碱硫酸盐、肾上腺素、盐酸肾上腺素、盐酸四氢唑啉、以及它们的组合。在组合物中这些血管收缩剂的合适的量可以由本领域技术人员容易地确定,并且可以为,例如,介于约0.005% (重量/重量) 至约2.0% (重量/重量) 的范围。示例性的血管收缩剂是盐酸去氧肾上腺素。在一个具体的实施方式中,本发明的组合物包含以基于组合物的总重量的约0.25% (重量/重量) 的浓度的盐酸去氧肾上腺素。

[0155] 适用于本发明使用的止痒剂包括皮质激素、樟脑、杜松焦油和薄荷醇。皮质激素的非限制性实例包括氢化可的松、氟轻松、氟氢缩松、曲安西龙、氟替卡松和地奈德。止痒剂可以进一步包含诸如四氢皮质甾醇、强的松的皮质激素;泼尼松龙、氟氢可的松、11-脱氧可的松、可的松、皮质酮、帕拉米松、倍他米松、地塞米松、去氧皮质酮乙酸酯、去氧皮质酮新戊酸酯、氟氢可的松醋酸酯、氢化可的松醋酸酯、氢化可的松环戊丙酸酯、氢化可的松磷酸钠、氢化可的松琥珀酸钠、倍氯米松二丙酸酯、倍他米松、倍他米松磷酸钠乙酸酯、倍他米松二丙酸酯、倍他米松戊酸酯、倍他米松苯甲酸酯、醋酸可的松、地塞米松、地塞米松磷酸钠、醋酸地塞米松、氢化泼尼松、甲基强的松、甲泼尼龙、甲基强的松龙乙酸酯、甲泼尼龙琥珀酸钠、帕拉米松乙酸酯、泼尼松龙、醋酸泼尼松龙、强的松龙磷酸钠、泼尼松龙琥珀酸钠、丁乙酸泼尼松龙、泼尼松、曲安奈德、曲安西龙二乙酸酯、曲安西龙六酸酯、去羟米松、氟米松新戊酸盐、氟西奈德、醋酸氟轻松、氟米松、哈西奈德、和甲羟松。在组合物中的止痒剂的合适的量可以由本领域技术人员容易地确定,并且例如,可以为约0.1% (重量/重量) 至约5.0% (重量/重量) 之间的范围。

[0156] 消炎剂包括水杨酸、消炎痛、吲哚美辛三水合物、水杨酰胺、萘普生、秋水仙素、非诺洛芬、舒林酸、二氟尼柳、双氯芬酸、吲哚洛芬钠和水杨酰胺。

[0157] 适合于本发明使用的肌肉松弛剂包括硝化甘油、硝苯地平、地尔硫卓、维拉帕米、络活喜、西地那非、替扎尼定和巴氯芬、或其盐,包括但不限于,枸橼酸西地那非。在组合物中肌肉松弛剂的合适的量可以由本领域技术人员容易地确定,并且例如,可以为约0.1% (重量/重量) 至约15.0% (重量/重量) 之间的范围。

[0158] 抗痤疮剂选自阿达帕林、过氧苯甲酰、他扎罗汀、壬二酸和克林霉素组成的组。

[0159] 本发明的外用组合物可进一步包括收敛剂。本发明中所使用的“收敛剂”是指一种使组织(例如,痔)收缩并且可任选地收集分泌物或控制组织出血的物质。适用于本发明的收敛剂包括,例如,明矾、单宁酸、炉甘石、金缕梅、氧化锌或它们的组合。在这种组合物中这些收敛剂的合适的量可以由本领域技术人员容易地确定,并且例如,可以为约2.0% (重量/重量) 至约50% (重量/重量) 之间的范围。

[0160] 本发明的外用组合物可进一步包括角质层分离剂。本发明所用的“角质层分离剂”是指一种使脱屑(松动)和清创(debridement)或表皮表面细胞脱落的物质。通常情况下,

本发明的组合物中使用的角质层分离剂是药学上可接受地用于人体外部使用。合适的溶角蛋白剂包括但不限于，铝克洛沙、间苯二酚、或它们的组合。在组合物中这样的角质层分离剂的合适的量可以由本领域技术人员容易地确定，并且例如，可以为约0.1%（重量/重量）至约5.0%（重量/重量）之间的范围。

[0161] 在本发明中使用的抗生素通常是那些适合于外部施用的。抗生素可被归类于以下一个或多个组：青霉素、头孢菌素、碳青霉烯、 β -内酰胺抗生素、氨基糖甙类、酰胺醇类、安沙霉素类、大环内酯类、林可酰胺类、糖肽、多肽、四环素、氯霉素、喹诺酮、夫西地酸、磺胺类、砒、硝基呋喃、二氨基嘧啶、甲氧苄氨嘧啶、利福霉素、喹恶林、链阳性菌素、脂肽、酮内酯类、多烯、唑和棘球白素。

[0162] 适用于本发明中的抗生素的具体实例包括：丁胺卡那霉素、氨基菌素、巴龙霉素、氯霉素、环丙沙星、克林霉素、甲磺酸粘菌素钠、粘菌素、融合抑制剂、依诺沙星、红霉素、氟氯西林、磷霉素、夫沙芬进、庆大霉素、左氧氟沙星、利奈唑胺、美尔奎宁、甲硝唑、美洛西林、莫西沙星、莫匹罗星、诺氟沙星、氧氟沙星、苯唑西林、青霉素G、青霉素V、青霉素、青霉素V-苄星、吡哌酸、哌拉西林、哌拉西林+他唑巴坦、氯胍、普匹西林、乙胺嘧啶、瑞他莫林、利福昔明、罗红霉素、钠磺胺醋酰、舒巴坦、舒巴坦+氨苄青霉素、磺胺嘧啶、螺旋霉素、舒他西林、他唑巴坦+哌拉西林、替考拉宁、泰利霉素、替加环素、万古霉素以及它们的组合。

[0163] 适用于本发明的防腐剂包括，例如，三氯生、苯氧基异丙醇、氯己定葡萄糖酸盐、聚维酮碘以及它们的任意组合。

[0164] 抗氧化化合物也可包含在该组合物中，特别是统称为儿茶素类的抗氧化化合物。这些包括例如，表儿茶素、培酸表儿茶素、儿茶素和没食子儿茶素，以及这些化合物的立体异构体和对映体及其组合。这样的化合物可被提供为合成的化合物或以植物提取物成分混合物形式，特别是绿茶提取物。植物产品及提取物包括来自薄荷、生姜辣根、蓍草、洋甘菊、迷迭香、辣椒、芦荟、茶树油（千层油）等等。

[0165] 本发明的外用组合物可进一步包括活性成分的保护剂。活性成分的保护剂可以选自氢氧化铝凝胶、可可油、甘油水溶液、硬脂、高岭土、羊毛脂、矿物油、凡士林、外用淀粉、白凡士林、鳕鱼肝油、鲨鱼肝油和它们的组合组成的组。所述活性成分保护剂及其剂量取决于特定待治疗的症状、存在于组合物中的药物活性剂和对本领域技术人员显而易见的其它技术因素。

[0166] 本发明的外用组合物可以包括一种或多种下列附加成分：乳化剂（例如阴离子、阳离子或非离子）、螯合剂、着色剂、润肤剂、香料、保湿剂、润滑剂、湿润剂、防腐剂、皮肤渗透促进剂、稳定剂、增稠剂和粘度改性剂。

[0167] 制剂

[0168] 根据一个实施方式，本发明的外用组合物包含：(i) 三甲基硅烷氧基硅酸酯；(ii) 至少一种表面活性剂，所述表面活性剂选自月桂基硫酸钠、烷基-和烷氧基-聚二甲基硅氧烷共聚醇、聚山梨醇酯和它们的组合组成的组；(iii) 非极性挥发性硅氧烷溶剂，和(iv) 药剂，所述药剂选自普莫卡因、去氧肾上腺素、氢化可的松、水杨酸、硝化甘油、西地那非、或它们的盐和它们的组合组成的组。在一个实施方式中，所述组合物进一步包含约15%（重量/重量）至约40%（重量/重量）的水。在一个实施方式中，所述组合物还包含缓冲剂以调节组合物的pH至pH约为4.2-4.4。在一个实施方式中，所述组合物还包含粘度改进剂。

[0169] 根据一个实施方式,本发明的外用组合物包含:(i)约10.0% (重量/重量)至约30.0% (重量/重量)的三甲基硅烷氧基硅酸酯;(ii)约1.0% (重量/重量)至约5.0% (重量/重量)的选自由月桂基硫酸钠、烷基-和烷氧基-聚二甲基硅氧烷共聚醇、聚山梨醇酯和它们的组合组成的组中的至少一种表面活性剂;(iii)约30.0% (重量/重量)至约75.0% (重量/重量)的非极性挥发性硅氧烷溶剂,和(iv)约0.005% (重量/重量)至约25.0% (重量/重量)的药剂,所述药剂选自普莫卡因、苯肾上腺素、氢化可的松、水杨酸、硝化甘油、西地那非、或它们的盐以及它们的组合组成的组。在一个实施方式中,所述组合物进一步包含约15% (重量/重量)至约40% (重量/重量)的水。在一个实施方式中,所述组合物还包含缓冲剂以调节组合物的pH至pH约为4.2-4.4。在一个实施方式中,所述组合物还包括粘度改进剂。

[0170] 根据一个实施方式,本发明的外用组合物包含:(i)有机硅树脂成膜剂,其包含硅烷氧基硅酸酯、倍半硅氧烷、或其衍生物或它们的组合;(ii)阴离子表面活性剂;(iii)挥发性溶剂,(iv)水;及(v)至少一种药剂。

[0171] 根据一个实施方式,本发明的外用组合物包含:(i)有机硅树脂成膜剂,其包含硅烷氧基硅酸酯、倍半硅氧烷、或其衍生物或它们的组合;(ii)阴离子表面活性剂;(iii)非离子表面活性剂,(iv)挥发性溶剂,(v)水;和(vi)至少一种药剂。

[0172] 根据一个实施方式,本发明的外用组合物包含:(i)有机硅树脂成膜剂,其包含硅烷氧基硅酸酯、倍半硅氧烷、或其衍生物或它们的组合;(ii)非离子表面活性剂;(iii)挥发性溶剂,(iv)水;及(v)至少一种药剂。

[0173] 根据一个实施方式,本发明的外用组合物包含:(i)有机硅树脂成膜剂,其包含硅烷氧基硅酸酯、倍半硅氧烷、或其衍生物或它们的组合;(ii)阴离子表面活性剂;(iii)挥发性溶剂,(iv)水;(v)胶凝剂;和(vi)至少一种药剂。

[0174] 根据一个实施方式,本发明的外用组合物包含:(i)有机硅树脂成膜剂,其包含硅烷氧基硅酸酯、倍半硅氧烷、或其衍生物或它们的组合;(ii)阴离子表面活性剂;(iii)非离子表面活性剂;(iv)挥发性溶剂,(v)水;(vi)胶凝剂;和(vii)至少一种药剂。

[0175] 根据一个实施方式,本发明的外用组合物包含:(i)有机硅树脂成膜剂,其包含硅烷氧基硅酸酯、倍半硅氧烷、或其衍生物或它们的组合;(ii)非离子表面活性剂;(iii)挥发性溶剂,(iv)水;(v)胶凝剂;和(vi)至少一种药剂。

[0176] 根据一个实施方式,本发明的外用组合物包含:(i)三甲基硅烷氧基硅酸酯;(ii)烷基硫酸钠;(iii)挥发性溶剂,选自甲基硅氧烷、聚二甲基硅氧烷、脂族烃和它们的组合组成的组;(iv)水;及(v)至少一种药剂。

[0177] 根据一个实施方式,本发明的外用组合物包含:(i)三甲基硅烷氧基硅酸酯;(ii)十二烷基硫酸钠;(iii)挥发性溶剂,选自甲基硅氧烷、六甲基二硅氧烷、异辛烷和它们的组合组成的组;(iv)水;及(v)至少一种药剂。

[0178] 根据一个实施方式,本发明的外用组合物包含:(i)三甲基硅烷氧基硅酸酯;(ii)烷基硫酸钠;(iii)烷基-和烷氧基-聚二甲基硅氧烷共聚醇;(iv)挥发性溶剂,选自甲基硅氧烷、聚二甲基硅氧烷、脂族烃和它们的组合组成的组;(v)水;和(vi)至少一种药剂。

[0179] 根据一个实施方式,本发明的外用组合物包含:(i)三甲基硅烷氧基硅酸酯;(ii)十二烷基硫酸钠;(iii)十六烷PEG/PPG-10/1二甲基硅氧烷;(iv)挥发性溶剂,选自甲基硅氧烷、六甲基二硅氧烷、异辛烷和它们的组合组成的组;(v)水;和(vi)至少一种药剂。

[0180] 根据一个实施方式,本发明的外用组合物包含:(i)三甲基硅烷氧基硅酸酯;(ii)聚山梨醇酯;(iii)烷基-和烷氧基-聚二甲基硅氧烷共聚醇;(iv)挥发性溶剂,选自甲基硅氧烷、聚二甲基硅氧烷、脂族烃和它们的组合组成的组;(v)水;和(vi)至少一种药剂。

[0181] 根据一个实施方式,本发明的外用组合物包含:(i)三甲基硅烷氧基硅酸酯;(ii)吐温80;(iii)十六烷PEG/PPG-10/1二甲基硅氧烷;(iv)挥发性溶剂,选自甲基硅氧烷、六甲基二硅氧烷、异辛烷和它们的组合组成的组;(v)水;和(vi)至少一种药剂。

[0182] 根据一个实施方式,本发明的外用组合物包含:(i)三甲基硅烷氧基硅酸酯;(ii)烷基硫酸钠;(iii)挥发性溶剂,选自甲基硅氧烷、聚二甲基硅氧烷、脂族烃和它们的组合组成的组;(iv)水;(v)纤维素衍生物;至少一种药剂。

[0183] 根据一个实施方式,本发明的外用组合物包含:(i)三甲基硅烷氧基硅酸酯;(ii)十二烷基硫酸钠;(iii)挥发性溶剂,选自甲基硅氧烷、六甲基二硅氧烷、异辛烷和它们的组合组成的组;(iv)水;(v)羟丙基甲基纤维素;和(vi)至少一种药剂。

[0184] 根据一个实施方式,本发明的外用组合物包含:(i)有机硅树脂成膜剂,其包含硅烷氧基硅酸酯、倍半硅氧烷、或其衍生物或它们的组合;(ii)表面活性剂;(iii)挥发性溶剂;(iv)水;(v)至少一种药剂;(vi)二甲基硅氧烷/乙烯基二甲基硅氧烷交联聚合物;和(vii)硅氧烷胶共混物。

[0185] 根据一个实施方式,本发明的外用组合物包含:(i)有机硅树脂成膜剂,其包含硅烷氧基硅酸酯、倍半硅氧烷、或其衍生物或它们的组合;(ii)表面活性剂;(iii)挥发性溶剂;(iv)水;(v)至少一种药剂;(vi)二甲基硅氧烷/乙烯基二甲基硅氧烷交联聚合物;(vii)硅氧烷胶共混物;和(ix)胶凝剂。

[0186] 根据一个实施方式,本发明的外用组合物包含:(i)有机硅树脂成膜剂,其包含硅烷氧基硅酸酯、倍半硅氧烷、或其衍生物或它们的组合;(ii)阴离子表面活性剂;(iii)挥发性溶剂;(iv)水;(v)至少一种药剂;(vi)二甲基硅氧烷/乙烯基二甲基硅氧烷交联聚合物;和(vii)硅氧烷胶共混物。

[0187] 根据一个实施方式,本发明的外用组合物包含:(i)有机硅树脂成膜剂,其包含硅烷氧基硅酸酯、倍半硅氧烷、或其衍生物或它们的组合;(ii)阴离子表面活性剂;(iii)挥发性溶剂;(iv)水;(v)至少一种药剂;(vi)二甲基硅氧烷/乙烯基二甲基硅氧烷交联聚合物;(vii)硅氧烷胶共混物;和(ix)胶凝剂。

[0188] 根据一个实施方式,本发明的外用组合物包含:(i)有机硅树脂成膜剂;(ii)阴离子表面活性剂;(iii)非离子表面活性剂;(iv)挥发性溶剂;(v)水;(vi)至少一种药剂;(vii)二甲基硅氧烷/乙烯基二甲基硅氧烷交联聚合物;及(viii)硅氧烷胶共混物。

[0189] 根据一个实施方式,本发明的外用组合物包含:(i)有机硅树脂成膜剂,其包含硅烷氧基硅酸酯、倍半硅氧烷、或其衍生物或它们的组合;(ii)阴离子表面活性剂;(iii)非离子表面活性剂;(iv)挥发性溶剂;(v)水;(vi)至少一种药剂;(vii)二甲基硅氧烷/乙烯基二甲基硅氧烷交联聚合物;(viii)硅氧烷胶共混物;和(ix)胶凝剂。

[0190] 根据一个实施方式,本发明的外用组合物包含:(i)有机硅树脂成膜剂,其包含硅烷氧基硅酸酯、倍半硅氧烷、或其衍生物或它们的组合;(ii)非离子表面活性剂;(iii)挥发性溶剂;(iv)水;(v)至少一种药剂;(vi)二甲基硅氧烷/乙烯基二甲基硅氧烷交联聚合物;和(vii)硅氧烷胶共混物。

[0191] 根据一个实施方式,本发明的外用组合物包含:(i)有机硅树脂成膜剂,其包含硅烷氧基硅酸酯、倍半硅氧烷、或其衍生物或它们的组合;(ii)非离子表面活性剂;(iii)挥发性溶剂;(iv)水;(v)至少一种药剂;(vi)二甲基硅氧烷/乙烯基二甲基硅氧烷交联聚合物;(vii)硅氧烷胶共混物;和(viii)胶凝剂。

[0192] 根据一个实施方式,本发明的外用组合物包含:(i)三甲基硅烷氧基硅酸酯;(ii)烷基硫酸钠;(iii)挥发性溶剂,选自甲基硅氧烷、聚二甲基硅氧烷、脂族烃和它们的组合组成的组;(iv)水;(v)至少一种药剂;(vi)双乙烯基二甲基硅氧烷、乙烯基二甲基硅氧烷和氢二甲基硅氧烷;和(vii)聚二甲基硅氧烷醇和硅油的混合物。

[0193] 根据一个实施方式,本发明的外用组合物包含:(i)三甲基硅烷氧基硅酸酯;(ii)烷基硫酸钠;(iii)挥发性溶剂,选自甲基硅氧烷、聚二甲基硅氧烷、脂族烃和它们的组合组成的组;(iv)水;(v)至少一种药剂;(vi)双乙烯基二甲基硅氧烷、乙烯基二甲基硅氧烷和氢二甲基硅氧烷;(vii)聚二甲基硅氧烷醇和硅油的混合物;和(viii)纤维素衍生物。

[0194] 根据一个实施方式,本发明的外用组合物包含:(i)三甲基硅烷氧基硅酸酯;(ii)烷基硫酸钠;(iii)烷基-和烷氧基-聚二甲基硅氧烷共聚醇;(iv)挥发性溶剂,选自甲基硅氧烷、聚二甲基硅氧烷、脂族烃和它们的组合组成的组;(v)水;(vi)至少一种药剂;(vii)双乙烯基二甲基硅氧烷、乙烯基二甲基硅氧烷和氢二甲基硅氧烷;及(viii)聚二甲基硅氧烷醇和硅油的混合物。

[0195] 根据一个实施方式,本发明的局部外用组合物包含:(i)三甲基硅烷氧基硅酸酯;(ii)烷基硫酸钠;(iii)烷基-和烷氧基-聚二甲基硅氧烷共聚醇;(iv)挥发性溶剂,选自甲基硅氧烷、聚二甲基硅氧烷、脂族烃和它们的组合组成的组;(v)水;(vi)至少一种药剂;(vii)双乙烯基二甲基硅氧烷、乙烯基二甲基硅氧烷和氢二甲基硅氧烷;(viii)聚二甲基硅氧烷醇和硅油的混合物;和(ix)纤维素衍生物。

[0196] 根据一个实施方式,本发明的外用组合物包含:(i)三甲基硅烷氧基硅酸酯;(ii)聚山梨醇酯;(iii)烷基-和烷氧基-聚二甲基硅氧烷共聚醇;(iv)挥发性溶剂,选自甲基硅氧烷、聚二甲基硅氧烷、脂族烃和它们的组合组成的组;(v)水;(vi)至少一种药剂;(vii)双乙烯基二甲基硅氧烷、乙烯基二甲基硅氧烷和氢二甲基硅氧烷;及(viii)聚二甲基硅氧烷醇和硅油的混合物。

[0197] 根据一个实施方式,本发明的外用组合物包含:(i)三甲基硅烷氧基硅酸酯;(ii)聚山梨醇酯;(iii)烷基-和烷氧基-聚二甲基硅氧烷共聚醇;(iv)挥发性溶剂,选自甲基硅氧烷、聚二甲基硅氧烷、脂族烃和它们的组合组成的组;(v)水;(vi)至少一种药剂;(vii)双乙烯基二甲基硅氧烷、乙烯基二甲基硅氧烷和氢二甲基硅氧烷;(viii)聚二甲基硅氧烷醇和硅油的混合物;和(ix)纤维素衍生物。

[0198] 根据一个实施方式,本发明的外用组合物包含:(i)三甲基硅烷氧基硅酸酯;(ii)十二烷基硫酸钠;(iii)挥发性溶剂,选自甲基硅氧烷、六甲基二硅氧烷、异辛烷和它们的组合组成的组;(iv)水;(v)至少一种药剂,选自麻醉剂、血管收缩剂、止痒剂、免疫调节剂、细胞毒素、抗炎剂、肌肉松弛剂以及它们的组合组成的组;(vi)双乙烯基二甲基硅氧烷、乙烯基二甲基硅氧烷和氢二甲基硅氧烷;和(vii)环戊硅氧烷和聚二甲基硅氧烷醇。

[0199] 根据一个实施方式,本发明的外用组合物包含:(i)三甲基硅烷氧基硅酸酯;(ii)十二烷基硫酸钠;(iii)挥发性溶剂,选自甲基硅氧烷、六甲基二硅氧烷、异辛烷和它们的组

合组成的组；(iv) 水；(v) 至少一种药剂，选自麻醉剂、血管收缩剂、止痒剂、免疫调节剂、细胞毒素、抗炎剂、肌肉松弛剂以及它们的组合组成的组；(vi) 双乙烯基二甲基硅氧烷、乙烯基二甲基硅氧烷和氢聚二甲基硅氧烷；(vii) 环戊硅氧烷和聚二甲基硅氧烷醇；和(viii) 羟丙基甲基纤维素。

[0200] 根据一个实施方式，本发明的外用组合物包含：(i) 三甲基硅烷氧基硅酸酯；(ii) 十二烷基硫酸钠；(iii) 十六烷PEG/PPG-10/1二甲基硅氧烷；(iv) 挥发性溶剂，选自甲基硅氧烷、六甲基二硅氧烷、异辛烷和它们的组合组成的组；(v) 水；(vi) 至少一种药剂，选自麻醉剂、血管收缩剂、止痒剂、抗炎剂、肌肉松弛剂或它们的组合组成的组；(vii) 双乙烯基二甲基硅氧烷、乙烯基二甲基硅氧烷和氢二甲基硅氧烷；和(viii) 环戊硅氧烷和聚二甲基硅氧烷醇。

[0201] 根据一个实施方式，本发明的外用组合物包含：(i) 三甲基硅烷氧基硅酸酯；(ii) 十二烷基硫酸钠；(iii) 十六烷PEG/PPG-10/1二甲基硅氧烷；(iv) 挥发性溶剂，选自六甲基二硅氧烷、异辛烷和它们的组合组成的组；(v) 水；(vi) 至少一种药剂，选自麻醉剂、血管收缩剂、免疫调节剂、细胞毒素、止痒剂、抗炎剂、肌肉松弛剂或它们的组合组成的组；(vii) 双乙烯基二甲基硅氧烷、乙烯基二甲基硅氧烷和氢二甲基硅氧烷；(viii) 环戊硅氧烷和聚二甲基硅氧烷醇；和(ix) 羟丙基甲基纤维素。

[0202] 根据一个实施方式，本发明的外用组合物包含：(i) 三甲基硅烷氧基硅酸酯；(ii) 吐温80；(iii) 十六烷PEG/PPG-10/1二甲基硅氧烷；(iv) 挥发性溶剂，选自甲基硅氧烷、六甲基二硅氧烷、异辛烷和它们的组合组成的组；(v) 水；(vi) 至少一种药剂，选自麻醉剂、血管收缩剂、止痒剂、抗炎剂、肌肉松弛剂、免疫调节剂、细胞毒素或它们的组合组成的组；(vii) 双乙烯基二甲基硅氧烷、乙烯基二甲基硅氧烷和氢聚二甲基硅氧烷；和(viii) 环戊硅氧烷和聚二甲基硅氧烷醇。

[0203] 根据一个实施方式，本发明的局部组合物包含：(i) 三甲基硅烷氧基硅酸酯；(ii) 吐温80；(iii) 十六烷PEG/PPG-10/1二甲基硅氧烷；(iv) 挥发性溶剂，选自甲基硅氧烷，六甲基二硅氧烷，异辛烷和它们的组合组成的组；(v) 水；(vi) 至少一种药剂，选自麻醉剂，血管收缩剂，止痒剂，抗炎剂，肌肉松弛剂，免疫调节剂，细胞毒素或它们的组合组成的组；(vii) 双乙烯基二甲基硅氧烷、乙烯基二甲基硅氧烷和氢二甲基硅氧烷；(viii) 环戊硅氧烷和聚二甲基硅氧烷醇；和(ix) 羟丙基甲基纤维素。

[0204] 根据一个实施方式，本发明的外用组合物包括：(i) 约10-40% (重量/重量) 的有机硅树脂成膜剂，包含硅烷氧基硅酸酯、倍半硅氧烷或其衍生物或它们的组合；(ii) 约0.5% (重量/重量) 至约7% (重量/重量) 的表面活性剂；(iii) 约30% (重量/重量) 至约80% (重量/重量) 的挥发性溶剂；(iv) 约20% (重量/重量) 至约40% (重量/重量) 的水；及(v) 约0.005% (重量/重量) 至约25% (重量/重量) 的至少一种药剂。

[0205] 根据一个实施方式，本发明的外用组合物包括：(i) 约10% (重量/重量) 至约40% (重量/重量) 的有机硅树脂成膜剂，包含硅烷氧基硅酸酯、倍半硅氧烷或其衍生物或它们的组合；(ii) 约0.5% (重量/重量) 至约2.5% (重量/重量) 的阴离子表面活性剂；(iii) 约30% (重量/重量) 至约80% (重量/重量) 的挥发性溶剂；(iv) 约15% (重量/重量) 至约40% (重量/重量) 的水；及(v) 约0.005% (重量/重量) 至约25% (重量/重量) 的至少一种药剂。

[0206] 根据一个实施方式，本发明的外用组合物包括：(i) 约10% (重量/重量) 至约40%

(重量/重量)的有机硅树脂成膜剂,包含硅烷氧基硅酸酯、倍半硅氧烷或其衍生物或它们的组合;(ii)约0.5% (重量/重量)至约2.5% (重量/重量)的阴离子表面活性剂;(iii)约30% (重量/重量)至约80% (重量/重量)的挥发性溶剂;(iv)约20% (重量/重量)至约40% (重量/重量)的水;(v)约0.005% (重量/重量)至约25% (重量/重量)的至少一种药剂;和(vi)约0.05% (重量/重量)至约5.0% (重量/重量)的胶凝剂。

[0207] 根据一个实施方式,本发明的外用组合物包括:(i)约10% (重量/重量)至约40% (重量/重量)的有机硅树脂成膜剂,包含硅烷氧基硅酸酯、倍半硅氧烷或其衍生物或它们的组合;(ii)约0.5% (重量/重量)至约2.5% (重量/重量)的阴离子表面活性剂;(iii)约2% (重量/重量)至约7% (重量/重量)的非离子表面活性剂;(iv)约30% (重量/重量)至约50% (重量/重量)的挥发性溶剂;(v)约25% (重量/重量)至约40% (重量/重量)的水;和(vi)约0.005% (重量/重量)至约25% (重量/重量)的至少一种药剂。

[0208] 根据一个实施方式,本发明的外用组合物包括:(i)约10% (重量/重量)至约40% (重量/重量)有机硅树脂成膜剂,包含硅烷氧基硅酸酯、倍半硅氧烷、或其衍生物或它们的组合;(ii)约0.5% (重量/重量)至约2.5% (重量/重量)的阴离子表面活性剂;(iii)约2% (重量/重量)至约7% (重量/重量)的非离子表面活性剂;(iv)约30% (重量/重量)至约80% (重量/重量)的挥发性溶剂;(v)约20% (重量/重量)至约40% (重量/重量)的水;(vi)约0.005% (重量/重量)至约25% (重量/重量)的至少一种药剂;和(vii)约0.05% (重量/重量)至约5.0% (重量/重量)的胶凝剂。

[0209] 根据一个实施方式,本发明的外用组合物包括:(i)约10% (重量/重量)至约40% (重量/重量)的有机硅树脂膜形成剂,其包含硅烷氧基硅酸酯,倍半硅氧烷或其衍生物或它们的组合;(ii)约0.5% (重量/重量)至约7.0% (重量/重量)的非离子表面活性剂;(iii)约30% (重量/重量)至约80% (重量/重量)的挥发性溶剂;(iv)约20% (重量/重量)至约40% (重量/重量)的水;及(v)约0.005% (重量/重量)至约25% (重量/重量)的至少一种药剂。

[0210] 根据一个实施方式,本发明的外用组合物包括:(i)约10% (重量/重量)至约40% (重量/重量)的有机硅树脂成膜剂,包含硅烷氧基硅酸酯、倍半硅氧烷或其衍生物或它们的组合;(ii)约0.5% (重量/重量)至约7.0% (重量/重量)的非离子表面活性剂;(iii)约30% (重量/重量)至约80% (重量/重量)的挥发性溶剂;(iv)约20% (重量/重量)至约40% (重量/重量)的水;(v)约0.005% (重量/重量)至约25% (重量/重量)的至少一种药剂;和(vi)约0.05% (重量/重量)至约5% (重量/重量)的胶凝剂。

[0211] 根据一个实施方式,本发明的外用组合物包含:(i)约10% (重量/重量)至约40% (重量/重量)的三甲基硅烷氧基硅酸酯;(ii)约0.5% (重量/重量)至约2.5% (重量/重量)的烷基硫酸钠;(iii)约30% (重量/重量)至约80% (重量/重量)的挥发性溶剂,选自甲基硅氧烷、聚二甲基硅氧烷、脂族烃和它们的组合组成的组;(iv)约15% (重量/重量)至约40% (重量/重量)的水;(v)约0.005% (重量/重量)至约25% (重量/重量)的至少一种药剂,选自麻醉剂、血管收缩剂、止痒剂、抗炎剂、肌肉松弛剂、或它们的组合组成的组;(vi)约5.0% (重量/重量)至约15% (重量/重量)的双-乙烷基二甲基硅氧烷、乙烯基二甲基硅氧烷和氢二甲基硅氧烷;和(vii)约0.5% (重量/重量)至约2.5% (重量/重量)的聚二甲基硅氧烷醇以及硅油的混合物。

[0212] 根据一个实施方式,本发明的外用组合物包含:(i)约10% (重量/重量)至约40%

(重量/重量)的三甲基硅烷氧基硅酸酯; (ii) 约0.5% (重量/重量) 至约2.5% (重量/重量) 的烷基硫酸钠; (iii) 约30% (重量/重量) 至约80% (重量/重量) 的挥发性溶剂, 选自甲基硅氧烷、聚二甲基硅氧烷、脂族烃和它们的组合组成的组; (iv) 约15% (重量/重量) 至约40% (重量/重量) 的水; (v) 约0.005% (重量/重量) 至约25% (重量/重量) 的至少一种药剂, 选自麻醉剂、血管收缩剂、止痒剂、抗炎剂、肌肉松弛剂、或它们的组合组成的组; (vi) 约5.0% (重量/重量) 至约15% (重量/重量) 双-乙烷基二甲基硅氧烷、乙烷基二甲基硅氧烷和氢二甲基硅氧烷; (vii) 约0.5% (重量/重量) 至约2.5% (重量/重量) 的聚二甲基硅氧烷醇和硅氧烷油混合物; 及 (viii) 约0.05% (重量/重量) 至约5.0% (重量/重量) 的纤维素衍生物。

[0213] 根据一个实施方式, 本发明的外用组合物包含: (i) 约10% (重量/重量) 至约40% (重量/重量) 的三甲基硅烷氧基硅酸酯; (ii) 约0.5% (重量/重量) 至约2.5% (重量/重量) 的烷基硫酸钠; (iii) 约2.0% (重量/重量) 至约7% (重量/重量) 的烷基-和烷氧基-聚二甲基硅氧烷共聚醇; (iv) 约30% (重量/重量) 至约80% (重量/重量) 的挥发性溶剂, 选自甲基硅氧烷、聚二甲基硅氧烷、脂族烃和它们的组合组成的组中; (v) 约15% (重量/重量) 至约40% (重量/重量) 的水; (vi) 约0.005% (重量/重量) 至约25% (重量/重量) 的至少一种药剂, 选自麻醉剂、血管收缩剂、止痒剂、抗炎剂、肌肉松弛剂、或它们的组合组成的组; (vii) 约5.0% (重量/重量) 至约15% (重量/重量) 双-乙烷基二甲基硅氧烷、乙烷基二甲基硅氧烷和氢二甲基硅氧烷; 及 (viii) 约0.5% (重量/重量) 至约2.5% (重量/重量) 的聚二甲基硅氧烷醇以及硅油的混合物。

[0214] 根据一个实施方式, 本发明的外用组合物包含: (i) 约10% (重量/重量) 至约40% (重量/重量) 的三甲基硅烷氧基硅酸酯; (ii) 约0.5% (重量/重量) 至约2.5% (重量/重量) 的烷基硫酸钠; (iii) 约2.0% (重量/重量) 至约7% (重量/重量) 的烷基-和烷氧基-聚二甲基硅氧烷共聚醇; (iv) 约30% (重量/重量) 至约80% (重量/重量) 的挥发性溶剂, 选自甲基硅氧烷、聚二甲基硅氧烷、脂族烃和它们的组合组成的组; (v) 约15% (重量/重量) 至约40% (重量/重量) 的水; (vi) 约0.005% (重量/重量) 至约25% (重量/重量) 的至少一种药剂, 选自麻醉剂、血管收缩剂、止痒剂、抗炎剂、肌肉松弛剂、或它们的组合组成的组; (vii) 约5.0% (重量/重量) 至约15% (重量/重量) 的双-乙烷基二甲基硅氧烷、乙烷基二甲基硅氧烷和氢二甲基硅氧烷; (viii) 约0.5% (重量/重量) 至约2.5% (重量/重量) 的聚二甲基硅氧烷醇以及硅油混合物; 及 (viii) 约0.05% (重量/重量) 至约5% (重量/重量) 的纤维素衍生物。

[0215] 根据一个实施方式, 本发明的外用组合物包含: (i) 约10% (重量/重量) 至约40% (重量/重量) 的三甲基硅烷氧基硅酸酯; (ii) 约0.5% (重量/重量) 至约2.5% (重量/重量) 的聚山梨醇酯; (iii) 约2.0% (重量/重量) 至约7% (重量/重量) 的烷基-和烷氧基-聚二甲基硅氧烷共聚醇; (iv) 约30% (重量/重量) 至约80% (重量/重量) 的挥发性溶剂, 选自甲基硅氧烷、聚二甲基硅氧烷、脂族烃和它们的组合组成的组; (v) 约15% (重量/重量) 至约40% (重量/重量) 的水; (vi) 约0.005% (重量/重量) 至约25% (重量/重量) 的至少一种药剂, 选自麻醉剂、血管收缩剂、止痒剂、免疫调节剂、肌肉松弛剂、或它们的组合组成的组; (vii) 约5.0% (重量/重量) 至约15% (重量/重量) 的双-乙烷基二甲基硅氧烷、乙烷基二甲基硅氧烷和氢二甲基硅氧烷; 及 (viii) 约0.5% (重量/重量) 至约2.5% (重量/重量) 的聚二甲基硅氧烷醇以及硅油的混合物。

[0216] 根据一个实施方式, 本发明的外用组合物包含: (i) 约10% (重量/重量) 至约40%

(重量/重量)的三甲基硅烷氧基硅酸酯; (ii) 约0.5% (重量/重量) 至约2.5% (重量/重量) 的聚山梨醇酯; (iii) 约2.0% (重量/重量) 至约7.0% (重量/重量) 的烷基-和烷氧基-聚二甲基硅氧烷共聚醇; (iv) 约30% (重量/重量) 至约80% (重量/重量) 的挥发性溶剂, 选自甲基硅氧烷、聚二甲基硅氧烷、脂族烃和它们的组合组成的组; (v) 约15.0% (重量/重量) 至约40% (重量/重量) 的水; (vi) 约0.005% (重量/重量) 至约25% (重量/重量) 的至少一种药剂, 选自麻醉剂、血管收缩剂、止痒剂、溶角蛋白剂、防护剂、抗炎剂、收敛剂、肌肉松弛剂、或它们的组合组成的组; (vii) 约5.0% (重量/重量) 至约15% (重量/重量) 双-乙烯基二甲基硅氧烷、乙烯基二甲基硅氧烷和氢二甲基硅氧烷; (viii) 约0.5% (重量/重量) 至约2.5% (重量/重量) 的聚二甲基硅氧烷醇以及硅油的混合物; 及 (viii) 约0.05% (重量/重量) 至约5% (重量/重量) 的纤维素衍生物。

[0217] 根据一个实施方式, 本发明的外用组合物包含: (i) 约15% (重量/重量) 的三甲基硅烷氧基硅酸酯; (ii) 约3% (重量/重量) 的十二烷基硫酸钠; (iii) 约22% (重量/重量) 的六甲基二硅氧烷和21% (重量/重量) 的异辛烷; (iv) 约27% (重量/重量) 的水或柠檬酸盐缓冲液, 或它们的组合; (v) 约1% (重量/重量) 的普莫卡因; (vi) 约0.25% (重量/重量) 的去氧肾上腺素; (vii) 约5% (重量/重量) 的双-乙烯基二甲基硅氧烷和5% (重量/重量) 的乙烯基二甲基硅氧烷和氢二甲基硅氧烷; 及 (viii) 约1% (重量/重量) 的环戊硅氧烷和聚二甲基硅氧烷醇。

[0218] 根据一个实施方式, 本发明的外用组合物包含: (i) 约15% (重量/重量) 的三甲基硅烷氧基硅酸酯; (ii) 约3% (重量/重量) 的十二烷基硫酸钠; (iii) 约22% (重量/重量) 的六甲基二硅氧烷和21% (重量/重量) 的异辛烷; (iv) 约27% (重量/重量) 的水或柠檬酸盐缓冲液, 或它们的组合; (v) 约1% (重量/重量) 的普莫卡因; (vi) 约0.25% (重量/重量) 的去氧肾上腺素; (vii) 约5% (重量/重量) 的双-乙烯基二甲基硅氧烷和5% (重量/重量) 的乙烯基二甲基硅氧烷和氢二甲基硅氧烷; (viii) 约1% (重量/重量) 的环戊硅氧烷和聚二甲基硅氧烷醇; 和 (ix) 约0.5% (重量/重量) 的羟丙基甲基纤维素。

[0219] 根据一个实施方式, 本发明的外用组合物包含: (i) 约15% (重量/重量) 的三甲基硅烷氧基硅酸酯; (ii) 约1.5% (重量/重量) 的十二烷基硫酸钠; (iii) 约4% (重量/重量) 的十六烷基PEG/PPG-10/1二甲基硅氧烷; (iv) 约22% (重量/重量) 的六甲基二硅氧烷和21% (重量/重量) 的异辛烷; (v) 约25% (重量/重量) 的水; (vi) 约1% (重量/重量) 的普莫卡因; (vii) 约0.25% (重量/重量) 的去氧肾上腺素; (viii) 约5% (重量/重量) 的双-乙烯基二甲基硅氧烷和5% (重量/重量) 的乙烯基二甲基硅氧烷和氢二甲基硅氧烷; 和 (ix) 约1% (重量/重量) 的环戊硅氧烷和聚二甲基硅氧烷醇。

[0220] 根据一个实施方式, 本发明的外用组合物包含: (i) 约15% (重量/重量) 的三甲基硅烷氧基硅酸酯; (ii) 约1.5% (重量/重量) 的十二烷基硫酸钠; (iii) 约4% (重量/重量) 的十六烷基PEG/PPG-10/1二甲基硅氧烷; (iv) 约18% (重量/重量) 的六甲基二硅氧烷和19% (重量/重量) 的异辛烷; (v) 约30% (重量/重量) 的水; (vi) 约1% (重量/重量) 的普莫卡因; (vii) 约0.25% (重量/重量) 的去氧肾上腺素; (viii) 约5% (重量/重量) 的双-乙烯基二甲基硅氧烷和5% (重量/重量) 的乙烯基二甲基硅氧烷和氢二甲基硅氧烷; (ix) 约1% (重量/重量) 的环戊硅氧烷和聚二甲基硅氧烷醇; 和 (x) 约0.5% (重量/重量) 的羟丙基甲基纤维素。

[0221] 根据一个实施方式, 本发明的外用组合物包含: (i) 约15% (重量/重量) 的三甲基

硅烷氧基硅酸酯；(ii) 约1.5% (重量/重量) 的吐温80；(iii) 约4% (重量/重量) 的十六烷基 PEG/PPG-10/1 二甲基硅氧烷；(iv) 约22% (重量/重量) 的六甲基二硅氧烷和21% (重量/重量) 的异辛烷；(v) 约25% (重量/重量) 的水；(vi) 约1% (重量/重量) 的普莫卡因；(vii) 约0.25% (重量/重量) 的去氧肾上腺素；(viii) 约5% (重量/重量) 的双乙烯基二甲基硅氧烷和5% (重量/重量) 的乙烯基二甲基硅氧烷和氢二甲基硅氧烷；和 (ix) 约1% (重量/重量) 的环戊硅氧烷和聚二甲基硅氧烷醇。

[0222] 根据一个实施方式，本发明的外用组合物包含：(i) 约15% (重量/重量) 的三甲基硅烷氧基硅酸酯；(ii) 约1.5% (重量/重量) 的吐温80；(iii) 约4% (重量/重量) 的十六烷基 PEG/PPG-10/1 二甲基硅氧烷；(iv) 约18% (重量/重量) 的六甲基二硅氧烷和19% (重量/重量) 的异辛烷；(v) 约30% (重量/重量) 的水；(vi) 约1% (重量/重量) 的普莫卡因；(vii) 约0.25% (重量/重量) 的去氧肾上腺素；(viii) 约5% (重量/重量) 的双乙烯基二甲基硅氧烷和5% (重量/重量) 的乙烯基二甲基硅氧烷和氢二甲基硅氧烷；(ix) 约1% (重量/重量) 环戊硅氧烷和聚二甲基硅氧烷醇；和 (x) 约0.5% (重量/重量) 的羟丙基甲基纤维素。

[0223] 根据一个实施方式，凝胶形式的本发明的外用组合物(见表2组合物L) 包括：(i) 约25% (重量/重量) 的三甲基硅烷氧基硅酸酯；(ii) 约43% (重量/重量) 的甲基硅氧烷；(iii) 约4% (重量/重量) 的十六烷基 PEG/PPG-10/1 二甲基硅氧烷；(iv) 约1.5% (重量/重量) 的吐温80；(v) 约25% (重量/重量) 的水；(vi) 约1% (重量/重量) 的盐酸普莫卡因；(vii) 约0.25% (重量/重量) 的盐酸去氧肾上腺素；以及 (viii) 约0.6% (重量/重量) 的羟乙基纤维素 (Natrosol HHX)。

[0224] 根据一个实施方式，本发明的外用组合物(见表1中的组合物H1，水包油乳液形式的实施例1) 包括：(i) 约25% (重量/重量) 的三甲基硅烷氧基硅酸酯；(ii) 约38% (重量/重量) 的甲基硅氧烷 (0.54厘泊)；(iii) 约4% (重量/重量) 的十六烷基 PEG/PPG-10/1 二甲基硅氧烷；(iv) 约3% (重量/重量) 的吐温80；(v) 约30% (重量/重量) 的乙酸盐缓冲液 pH 值4.4；(vi) 约1% (重量/重量) 的盐酸普莫卡因；和 (vii) 约0.25% (重量/重量) 的盐酸去氧肾上腺素。

[0225] 根据一个实施方式，本发明的外用组合物(见表1中的组合物H2，水包油乳液形式的实施例1) 包括：(i) 约15% (重量/重量) 的三甲基硅烷氧基硅酸酯；(ii) 约47% (重量/重量) 的甲基硅氧烷 (0.54厘泊)；(iii) 约4% (重量/重量) 的十六烷基 PEG/PPG-10/1 二甲基硅氧烷；(iv) 约3% (重量/重量) 的吐温80；(v) 约20% (重量/重量) 的乙酸盐缓冲液 pH 值4.4；(vi) 约1% (重量/重量) 的盐酸普莫卡因；和 (vii) 约0.25% (重量/重量) 的盐酸去氧肾上腺素；以及 (viii) 约0.01% (重量/重量) 至约0.1% (重量/重量) 的 Pemulen TR-1。

[0226] 容器和敷抹器

[0227] 本发明中使用的组合物通常储存在容器-敷抹器装置中，用于单一剂量施用(例如，在一次性容器中的一次擦或拭) 或用于重复施用到肛门和直肠。单次剂量敷抹器包括具有可断裂或可移除的防止包括大气湿气的湿气接触到制剂的密封件。

[0228] 在本发明的一个实施方式中，外用水基组合物是预包装湿巾/擦拭巾的形式。擦拭巾底物(wipe substrate) 通常均匀地浸渍外用水基组合物。根据一个实施方式，所述外用水基组合物当施加到擦拭巾时呈液体形式。根据一个实施方式，所述外用水基组合物当施加到擦拭巾时呈凝胶形式。该擦拭巾给使用者提供单次剂量的无菌药物。靶表面与擦拭巾

接触时外用组合物被转移到体表。

[0229] 擦拭巾的设计是本领域技术人员所熟知的。每个擦拭巾通常包装成单次使用的密封产品。擦拭巾由编织或非织造物、布或组织基质形成,并且将浸渍的擦拭巾密封到包封小袋或袋中。在一个实施方式中,所述小袋或袋通过在两片铝箔/聚乙烯薄膜层压体之间夹住一片折叠并浸渍的擦拭巾而形成。层压体的片材可以包括折叠在这样的材料的单个片材的部分。

[0230] 容器-敷抹器可进一步包括两个部分:(1) 存储区域或储藏器,以保持该组合物并防止空气、水和污染物污染组合物;和(2) 敷抹器,通常包括一个设计成有助于将所述组合物施用到肛门和/或直肠黏膜的特殊形状的尖端。在一些具体的实施方式中,所述敷抹器是集成在容器中的一个元件,例如,从储藏器延伸的细长的插入管。或者,存储区域和敷抹器可以是单独的组件,例如一个管储藏器和一个单独提供的滴管。在又一些实施方式中,所述容器和敷抹器可提供为在使用期间被连接,例如通过分别设置在容器和敷抹器或反之亦然上的兼容阳和阴插接分离元件。

[0231] 为了重复和间歇使用,需要最大程度地减少暴露于大气中的水分。这可以通过具有非常窄的敷抹器排出口和小的初始死空间(dead space)的设备来实现。一个这种重复间歇使用的敷抹器以受控逐滴的方式施用所述组合物,描述于例如美国专利号4,958,748中。

[0232] 又一容器-敷抹器装置包括一个刷子或固体浆状敷抹器,其特征在于,所述外用组合物被“涂”在需要治疗的表面上。

[0233] 用于重复和间歇使用的容器-敷抹器装置可以包括适合于组合物的非无菌储存的容器,以及打开敷抹器后适合于组合物的计量分配的敷抹器。在具体的实施方式中,敷抹器的特征在于具有不超过约0.05平方英寸(0.323平方厘米)可重复密封的开口,以便允许来自敷抹器的组合物的计量分配,并且能够多次施用组合物,以及进一步的特征在于具有诸如帽的再密封装置,该再密封装置或者紧密配合敷抹器或者拧到敷抹器上。开口可以在适于插入肛管和接触内痔的细长和锥形管状构件的末端。在一个实施方式中,敷抹器的开口为约0.001至约0.01平方英寸(约0.00645至约0.0645平方厘米)。

[0234] 在一个实施方式中,容器-敷抹器装置的壁由柔韧的材料制成,使得在壁上施加压力时,壁压下到足以迫使容器中的组合物进入敷抹器并通过开口。在另一个实施方式中,通过本领域中公知的重力进料的方法将组合物从敷抹器释放。这种方法不需要施加压力到容器的壁上。

[0235] 在一个实施方式中,敷抹器被制造为开口覆盖有金属箔或其它类似的结构,来关闭该开口直到该设备已准备以供使用。然后开口通过使用针或类似装置刺穿覆盖物来恢复。

[0236] 用于间歇使用的这种装置能够由同一个人适时地在不同的位置多次使用该外用组合物。

[0237] 在适于重复间歇使用的容器-敷抹器装置中,所述外用组合物储存在环境条件下并被选择为抑菌的(参见,例如,美国专利号3,527,224)。当所选的组合物是抑菌的,不必考虑制剂的无菌性就可以在环境条件下实现无菌长期储存,因为在储存过程中细菌没有不良的累积。

[0238] 所述容器-敷抹器装置的储藏器可以是气密的和水密的,并保持介质内不含污染

物。所述储藏器可以含有干燥剂材料以保持介质不含水。虽然诸如圆柱形或圆锥形的形状提供了介质光滑的内部流动,但储藏器可以是任何形状的。储藏器的尺寸可以在很宽范围内变化,但通常稍大于将被放置在储藏器内的组合物的体积,以尽量减少储藏器内的气体的量。储藏器可由诸如塑料的各种医用级材料制成,不包括玻璃。当储存在玻璃储藏器中时,外用组合物的药剂容易结块。储藏器可以是刚性的、可收缩的(collapsible)或可压缩的。使用可压缩或可收缩的储藏器允许使用者更好地控制该组合物释放的速率,因为在可压缩的或可收缩的储藏器上施加压力会在该组合物上施加一个力,从而使其比在没有这种压力时以更快的速度流动。可压缩或可收缩的储藏器的设计特别适合于凝胶形式的外用组合物,因为重力可能不足以强到使其流过敷抹器来治疗痔疮或裂隙。保留其收缩形状的可收缩储藏器具有在使用后减少进入储藏器的空气量的额外的优势。可收缩容器的这一优势对于多次使用(可重复使用)的设备更重要,其中,在使用之间介质通常保持相对地没有潜在污染物。

[0239] 敷抹器尖端可以是任何的形状、尺寸和构型。它们可以是相当刚性的,并可以由与介质制剂相容的任何材料制成,例如塑料,但不包括玻璃。对于给定的施用的适当的敷抹器尖端的选择将取决于如下因素,如所述组合物的粘度、所述组合物的所需施用频率、肛门病症的性质及其严重程度。

[0240] 本发明的所述容器-敷抹器可以是单次使用或多次使用的设备。包含用于多种施用的足够的外用组合物的容器或储藏器可以被配置为容纳可替换的尖端。在这样的实施方式中,在可更换尖端与储藏器连接的位置,储藏器上可以具有诸如阀、隔膜或密封垫圈的装置,该装置能在没有敷抹器尖端时使得储藏器密封。在储藏器上放置敷抹器尖端会导致阀门打开,使得组合物从储藏器流出。以这种方式,包含足够用于多次施用的组合物的储藏器可以在几小时、几天或几周的期限内使用。所述实施方式也将允许使用者使用具有不同形状和尺寸的敷抹器尖端的储藏器,在愈合过程选择敷抹器尖端的形状和尺寸以最好的容纳肛门病症。

[0241] 用途

[0242] 肛肠区域的病症在普通人群中是常见的,但因为许多患者由于尴尬而延误求医或不求医,因此往往没有充分得到解决。此外,许多药物对这种症状没有提供足够的救济和愈合。另外,许多旨在用于治疗如痔疮和肛门疣症状的药物可能难以自我施用,并且由于施用后的不舒服的感觉是不能令人满意的。

[0243] 本发明提供的组合物用于有效地治疗多种肛门直肠病症包括痔疮、肛裂、肛门皲裂、肛痿、肛门脓肿、肛门瘙痒症,其特征不在于,相比于现有技术的组合物,所述组合物提供增强的治疗功效并具有改善的患者依从性。所提供的组合物对于同时治疗许多肛门直肠病症可能是有用的。

[0244] 痔(也称为痔疮)形成肛管的正常人体解剖的一部分,但肿胀或发炎时也可以成为病理的。在他们的生理状态,他们充当动静脉通道和结缔组织的靠垫从而有助于大便的通道。病理痔疮的症状包括直肠出血、触痛和肛门区域疼痛。

[0245] 病理痔疮通常分为外痔和内痔,这通过它们相对于齿线的位置来区分。外痔是由于引流直肠下动脉区域的静脉的静脉曲张而在肛门边缘(肛管远端)的外侧发生的,所述直肠下动脉是阴部内动脉的分支。外痔通常是痛苦的,并经常伴有肿胀、皮肤刺激和瘙痒。外

痔疮容易发生血栓,如果静脉破裂和/或血块生成就可能发生。

[0246] 内痔是由于引流直肠上动脉的分支区域的静脉的静脉曲张而在直肠内发生。由于这一区域缺乏痛觉感受器,内痔常常无痛,受影响的个体可能不知道他们发生。但内痔发作时可能流血。未经治疗的内痔可导致脱垂痔或绞痔的更严重的症状。脱垂痔严重鼓起,使得它们在肛门外突出。如果肛门括约肌进入痉挛并捕获肛门开口外脱垂痔,血液的供应被切断,使痔成为绞痔。

[0247] 内痔可以通过脱垂的程度进一步分级,一级的特征在于不存在脱垂;二级的特征在于排便时脱垂,但自然地减少;三级的特征在于排便时脱垂,可被手动地减少;和四级的特征在于脱垂不能手动减少。

[0248] 肛裂是肛管皮肤的裂纹或撕裂。急性病例可伴有便后周期性的剧烈疼痛,而慢性病例具有较不强烈的疼痛。肛裂通常从肛门开口延伸,并且通常在中线后部位置。裂缝深度可以是肤浅的或向下延伸至底层括约肌。大多数肛裂是由于超出了他们的承受力的肛门粘膜拉伸。非治疗慢性肛裂的常见原因是肛门内括约肌痉挛,造成供血肛门粘膜受损。其结果是可能被粪便细菌感染而导致一个不愈合溃疡。

[0249] 对于急性和慢性肛裂非手术的常规治疗通常是那些用于痔疮的治疗。用于括约肌的松弛的外部施用的药物包括硝化甘油、硝苯地平、地尔硫卓、维拉帕米、枸橼酸西地那非和/或利多卡因。如肛门扩张(Lord's操作)或横向括约肌切开术的手术治疗方法的目的是降低括约肌痉挛。另一种方法包括注射肉毒杆菌毒素进入肛门括约肌。

[0250] 肛门直肠或肛周脓肿(也称为肛门/直肠脓肿、肛周/直肠周围脓肿)是由于在莫尔加尼的至少一个肛隐窝中的感染而发生在邻近于肛门的脓肿。大多数情况下是零星的,但是糖尿病或克罗恩氏病、或那些接受慢性类固醇治疗的个体具有增加的风险和发病率。该症状通常采用手术治疗以排出感染,随后口服给药抗生素和可能的外部治疗。肛门脓肿往往导致肛痿,这是肛门或直肠附近的外部皮肤和肛管之间的腺体内受感染的通道的发展。这种症状也需要外科治疗并通常随后施用抗生素。

[0251] 肛门瘙痒症(也称为肛门瘙痒或肛门炎)是在肛门的皮肤刺激,与密集的冲动抓挠患处相关联。所述症状可以是特发的、或与各种因素或共存的状况相关联,包括隐匿或公开的粪便脏污,摄入某些食物、细菌或真菌感染,痔疮或另外共存的肛门直肠病症,和皮肤病学病症,特别是过敏性接触性皮炎或银屑病。治疗措施包括加强卫生、感染时的抗生素或抗真菌的药物、各种霜和药膏,通常含有局部麻醉剂、血管收缩剂、保护剂或它们的组合、以及外用类固醇。该组合物被施用到受痔疮、裂隙、痿、破解、疣或瘙痒影响的肛管或直肠的区域,在合适的用于组合物成膜的条件下,通常在非无菌条件形成保护涂层。在一般情况下,足够量的外用组合物被用来覆盖整个受影响的粘膜表面区域。在一个实施方式中,该涂层超出受影响的表面积延长至少约1厘米和至少约5厘米。

[0252] 本发明使用的术语“治疗有效量”是指对于施用药剂的患者足以提供有益效果的药剂的量。更具体地说,治疗有效量是指药剂的量有效减轻或改善所治疗的患者的肛门直肠病症的症状。

[0253] 对于局部病症以某些固定浓度的外用组合物治疗,本发明称为“治疗有效浓度”。

[0254] 外用组合物的初始层已经施用并将溶剂蒸发后,提供了初始干燥膜涂层,第二层可以施加于初始膜上。外用组合物的附加量可以根据需要施用。

[0255] 在一个实施方式中,外用组合物用于形成小于约0.5毫米厚的涂层。在一个实施方式中,外用组合物被用于形成至少约0.1毫米厚的涂层。这种涂层可以通过,例如,每平方米受影响表面区域施用约0.02毫升的外用组合物来形成。

[0256] 在一般情况下,膜形成所需的特定时间长度将取决于各种因素,如组合物施用的量、直肠或肛门粘膜区域的温度、直肠或肛门的水分含量、用于组合物施用的表面积等。然而,在一个实施方式中,膜的形成一般在约10至约60秒完成。在此期间,对其施用外用组合物的人已通常最小化动作和身体动作从而使该组合物形成干燥薄膜涂层。

[0257] 本发明的外用组合物通常作用在室温(20℃)和体温(37℃)的温度之间。干燥的膜贴合且舒适的并可以是弹性的和柔性的,并且在施用过程中和在干燥后的使用中不刺激皮肤和粘膜。干燥的膜通常基本上无痛并且基本上没有疼痛的容易被除去。从外用组合物所形成的干燥膜通常也是基本非水敏感的和防水的。从外用组合物形成的干燥膜包括良好分散的药物成分,其可以逐步释放到粘附面积。

[0258] 本发明的组合物适用于人类患者和诸如兽医用途的非人类哺乳动物受试者,例如用于治疗犬、猫、马、牛、猪和灵长类动物物种。

[0259] 具体实施方式的前述描述充分地揭示了本发明的一般性质,其他人可以通过应用现有的知识,容易地修改和/或适用于各种应用,这些具体实施方式无需过多的实验并且不脱离这种一般设想,并且因此,这种调整和修改应该包括在本发明公开的实施方式的等同物的含义和范围内。但是应当理解的是,这里使用的措辞或术语是为了描述的目的,而并不是用于限制。所述装置、材料和进行各种公开的功能的步骤可以采取多种替代形式而不偏离本发明。

[0260] 下列实施例说明了本发明的某些实施方式,但不意味着以任何方式限制权利要求书的范围。提出以下实施例,是为了给本领域技术人员提供如何制造和使用所描述的发明的完整公开和描述,这些实施例并非旨在限制怎样的发明视为发明的范围,也不用来表示下面的实验是进行的全部或仅有的实验。已作出努力以确保所用数字(例如量、温度等)的准确性,但一些实验误差和偏差应该予以考虑。除非另外指出,份数是重量份数、分子量是重均分子量、温度是摄氏度、以及压力为大气压或接近大气压。

[0261] 实施例1

[0262] 表1总结了各种在治疗痔疮中使用的水包油乳液形式的本发明的外用组合物的各种实施方式。

[0263] 表1

[0264]

成分	克/100 克产品								H1	H2
	A	B	C	D	E	F	G	H		
三甲基硅烷氧基硅酸酯	15	15	15	15	20	20	13	15	25	25
六甲基二硅氧烷	22	22	22	22	24	26	18	43		
异辛烷	21	21	21	22.5	20	20	17			
甲基硅氧烷 (0.65 厘泊)									38.25	46.74
十六烷基 PEG/PPG-10/1 二甲基硅氧烷	4	4	4		4		4	4	4	4
吐温 80	1.5				1.5		1.5	1.5	1.5	3
吐温 20		2								
十二烷基硫酸钠			1.5	3		3				
水	25	24.5	25	25	30	30	35	25		
乙酸盐缓冲液 pH 值 4.4									30	20
盐酸普莫卡因	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
盐酸去氧肾上腺素	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
双乙基二甲基硅氧烷	5	5	5	5			5	5		
乙基二甲基硅氧烷和氢二甲基硅氧烷	5	5	5	5			5	5		
环戊硅氧烷和二甲基硅氧烷共混物	1	1	1	1			1	1		
Pemulen TR-1										0.01

[0265] 实施例2

[0266] 实施例1的组合物的H1的制备如下：

[0267] 三甲基硅烷氧基硅酸酯粉末在室温下溶于甲基硅氧烷。将十六烷基PEG/PPG-10/1二甲基硅氧烷加入到三甲基硅烷氧基硅酸酯溶液中。普莫卡因和去氧肾上腺素溶解在水中。该水溶液的pH值通过乙酸盐缓冲液调节至4.2-4.4。将吐温80加入到该水溶液中。三甲基硅烷氧基硅酸酯溶液与水溶液在室温下用高速搅拌器进行混合。

[0268] 将所得到的外用液体溶液施加到擦拭巾底物并密封，以提供一密封包装的浸渍有所述外用液体组合物的一次性使用的擦拭巾。该组合物通过一次性使用的擦拭巾施用，擦拭患有外痔的成年人的肛门区域。

[0269] 实施例3

[0270] 表2总结了各种用于治疗痔疮的凝胶形式的本发明的外用组合物的实施方式。

[0271] 表2

[0272]

成分	克/100 克产品			L
	I	J	K	
三甲基硅烷氧基硅酸酯	15	17	20	25
六甲基二硅氧烷	18	18	21	
甲基硅氧烷 (0.65 厘泊)				42.65
异辛烷	19	20	22	
十六烷基 PEG/PPG-10/1 二甲基硅氧烷	4		4	4
吐温 80	1.5		1.5	1.5
十二烷基硫酸钠		3		
水	30	30	30	25
盐酸普莫卡因	1	1	1	1
盐酸去氧肾上腺素	0.25	0.25	0.25	0.25
双乙烯基二甲基硅氧烷	5	5		
乙烯基二甲基硅氧烷和 氢二甲基硅氧烷	5	5		
环戊硅氧烷和二甲基硅 氧烷共混物	1	1		
羟丙基甲基纤维素	0.5	0.5	0.5	
羟乙基纤维素 (Natrosol HHX)				0.6

[0273] 实施例4

[0274] 组合物L的制备如下：

[0275] 三甲基硅烷氧基硅酸酯粉末在室温下溶于甲基硅氧烷。将有机硅表面活性剂十六烷基PEG/PPG-10/1二甲硅氧烷加入到三甲基硅烷氧基硅酸酯的溶液中。普莫卡因和去氧肾上腺素溶解在水中。该水溶液的pH值通过乙酸盐缓冲液调节至4.2-4.4。将吐温80加入到该水溶液中并缓慢混合以避免起泡。羟乙基纤维素 (Natrosol HHX) 分散于充分混合的水相并加热至70℃。在形成混合物之后,继续混合,直至其冷却至室温。三甲基硅烷氧基硅酸酯溶液在室温下与水溶液在均化器中混合。在水相中溶解羟丙基甲基纤维素即形成粘性凝胶。

[0276] 得到的粘稠的外用凝胶组合物具有的粘度范围为25000-45000厘泊。

[0277] 实施例5

[0278] 42岁的女性患者于肘部、颈部和臂的内部施用实施例3表2中的凝胶组合物L。此后不久(约20秒),组合物干燥并在皮肤上留下薄膜。

[0279] 12、18和24小时后对膜的耐用性和柔性进行了研究。在此期间,病人进行了自己平时的日常活动,并洗了一次澡。

[0280] 结果发现,该膜是耐用的,并在12、18和24小时后保持完好。该膜不从体表脱落,并没有破裂或剥落。结果发现,12、18和24小时后的膜保持柔性。该膜紧贴病人皮肤的不平整处,并在全天正常活动期间跟随皮肤运动。膜下的皮肤略显苍白,这说明血管收缩剂去氧肾上腺素在24小时后仍然是有活性的。在24小时后,将膜从皮肤上除去,并通过高效液相色谱(HPLC)测试,随后尽管时间的延长在膜中发现显著量的两种活性物质(普莫卡因和去氧肾上腺素)。

[0281] 实施例6(预示的)-本发明公开的组合物干燥后得到的膜的耐用性

[0282] 以试验对本发明公开的干燥膜的耐用性进行评估。该模型基于的原则是有效的膜在皮肤和外部环境之间提供物理屏障。因此,膜还应防止无害的惰性标记物质的洗掉和脱掉。活性炭粉末(ACP)是一个这样的标志物。

[0283] 膜性能将通过随机施用本发明公开的膜于健康成年人的背上均一制作的由ACP制备的点进行评价,并在磨损期(例如,一天时间、二天时间、三天时间或以上)测量在这些点上的ACP的剩余量。受试者将进行正常的日常活动,并被要求每天淋浴一次,避免过度的体力活动或长时间与水接触。每天对测试点拍摄标准化的数码照片,并用计算机辅助图像分析监测ACP剩余的量。磨损1、2、3天后标记着色剂(ACP)剩余的量将被用作膜有效性的量度。着色剂剩余的越多,膜对测试点的保护就更有效。结果可以呈现为表达为第0天的起始ACP标志物的百分比的平均 $\pm$ SEM耐用性的图表。

[0284] 实施例7(预示的)-干燥本发明公开的组合物得到的膜的柔性

[0285] 以试验对本发明公开的干燥膜的柔性进行评估。这些膜将在人造皮肤上制备并基于ASTM方法D4338-97弯曲三个尺寸的芯轴弯曲杆(1/2"、1/4"、1/8")。每个膜均将收集多个数据点。膜是否在弯曲过程中破裂将被记录。

[0286] 纹身练习皮肤(人造皮肤)涂上本发明公开的膜。皮肤会被折叠以在芯轴上形成一个倒置U形角,并与膜的上表面保持紧密接触。每个测试使用一个新的样本,该测试将被重复并逐渐变小芯轴的直径。步骤:

[0287] 1) 膜被施用到2 $\times$ 4英寸尺寸的纹身练习皮肤。

[0288] 2) 试验膜和试验装置在所述试验条件下存储24小时。

[0289] 3) 在与试验膜和试验装置条件相同的环境中运行测试。

[0290] 4) 最大直径的芯轴被定位在与测试帧的水平操作位置。

[0291] 5) 试验膜以手指之间的最长尺寸在一只手的拇指和食指之间把持。为了低温试验,棉工作手套可用于绝缘温暖的手指和试验膜。

[0292] 6) 试验膜的扁钢(或其他支撑结构)被直角切向地放置到试验芯轴的纵向轴线。

[0293] 7) 试验膜与相对芯轴的较低表面折叠,以在芯轴上形成一个倒置的U形的角,并保持与芯轴紧密接触。

[0294] 8) 用肉眼观察到的膜的任何裂痕、裂纹、或破裂将被记录。

[0295] 9) 新鲜的膜将被折叠到下一个较小直径的芯轴上。

[0296] 10) 该测试将使用新鲜的膜在具有不同直径的三个芯轴上重复许多次。

[0297] 11) 膜的柔性将通过受到弯曲而不开裂的能力来确定。

[0298] 实施例8-本发明的组合物治疗痔疮的疗效

[0299] 背景: 在一个随机临床研究中, 患者分为3组, 分别接受PP-110凝胶(表2中的组合物L)、PP-110擦拭巾(表1中的组合物H1)或作为对比的**Preparation-H®**乳膏。根据指示PP-110每日施用一次, 而Preparation-H每日施用4次。

[0300] 在接受所分配的治疗的14天内, 所有患者被要求记录诸如疼痛、出血、瘙痒、肿胀、不适、和粘液释放的参数。对于大多数参数, 要求患者每天在0=无、1=轻度、2=中度和3=显著之间选择。唯一例外的是疼痛, 他们被要求在1=无至10=最大之间选择疼痛程度。

[0301] 结果: 基于完成测试的最初32例病人(9例用PP-110凝胶、11例用PP-110擦拭布, 和12例用Preparation-H乳膏), 得到下述的中间结果:

[0302] 疼痛: 在整个用PP-110(凝胶或擦拭巾)治疗的14天中, 所记录的疼痛比用Preparation-H治疗的手臂记录的疼痛少, 即使PP-110每天使用一次而Preparation-H每天使用4次。图1示出用本发明的组合物的凝胶和擦拭巾治疗后的痔疼痛水平与Preparation-H的对比。给出的数据的增量意味着由前一天的测量的各个参数的变化。

[0303] 瘙痒: 在整个用PP-110(凝胶或擦拭巾)治疗的14天中, 瘙痒比用Preparation-H治疗的手臂记录的瘙痒显著减少。图2示出用本发明的组合物的凝胶和擦拭巾治疗后痔瘙痒与Preparation-H的对比。给出的数据是增量, 该增量是指由前一天的测量的各个参数的变化。

[0304] 肿胀: 在整个14天的治疗中, 用PP-110(凝胶或擦拭巾)记录的肿胀比用Preparation-H治疗的手臂记录的肿胀显著减少。图3示出用本发明的组合物的凝胶和擦拭巾治疗后痔肿胀与Preparation-H的对比。给出的数据的增量意味着由前一天的测量的各个参数的变化。

[0305] 出血: 在整个14天中, 用PP-110凝胶治疗的患者和用Preparation-H治疗的患者表现出相似的出血效果。用PP-110擦拭巾治疗的患者在最初7天的治疗中稍稍落后, 但之后追上来。图4示出用本发明的组合物的凝胶和擦拭巾治疗后痔出血与Preparation-H的对比。给出的数据是增量, 该增量是指由前一天的测量的各个参数的变化。

[0306] 不适: 所有3个手臂在不适方面的结果具有可比性, 即使PP-110的患者每天使用一次, 而Preparation-H患者每天使用4次。图5示出用本发明的组合物的凝胶和擦拭巾治疗后痔不适与Preparation-H的对比。

[0307] 总结: 在所有临床参数中, 一个或两个用PP-110治疗的手臂与用Preparation-H治疗的手臂相比都表现出相当或更好的结果。这包括疼痛、瘙痒、肿胀、出血和不适, 即使PP-110每天施用一次而Preparation-H每天施用4次也可达到。给出的数据是增量, 该增量是指由前一天的测量的各个参数的变化。

[0308] 实施例9-用于制备擦拭巾的具有Pemulen TR-1的液体组合物

[0309] 实施例1中表1的组合物H2以类似于制备组合物H1的方式来制备, 只是添加了Pemulen TR-1:

[0310] 三甲基硅烷氧基硅酸酯粉末在室温下溶解于甲基硅氧烷。十六烷基PEG/PPG-10/1二甲基硅氧烷加入到三甲基硅烷氧基硅酸酯的溶液中。普莫卡因和去氧肾上腺素溶解在水

中。该水溶液的pH值通过乙酸盐缓冲液调节至4.2-4.4。吐温80加入到该水溶液中。三甲基硅烷氧基硅酸酯溶液与水溶液在室温下并用高速搅拌器进行混合。

[0311] 得到一种外用液体组合物,其粘度范围为1-1.2厘泊,接近于水的粘度。

[0312] 将所得到的外用液体组合物施加到擦拭巾底物并密封,以提供一密封包装的浸渍有所述外用液体组合物的一次性使用的擦拭巾。该组合物通过一次性使用的擦拭巾施用,擦患有外痔的一个成年患者的肛门区域。

[0313] 所有专利、专利申请和本发明引用的出版的参考文献都通过引用的方式整体并入本发明。应该理解的是,若干上述公开的和其特征和功能,或其替代物可以组合到许多其他不同的系统或申请。各种目前未预见或未预期的替换、修改、变化、或改进可以由本领域技术人员随后做出。

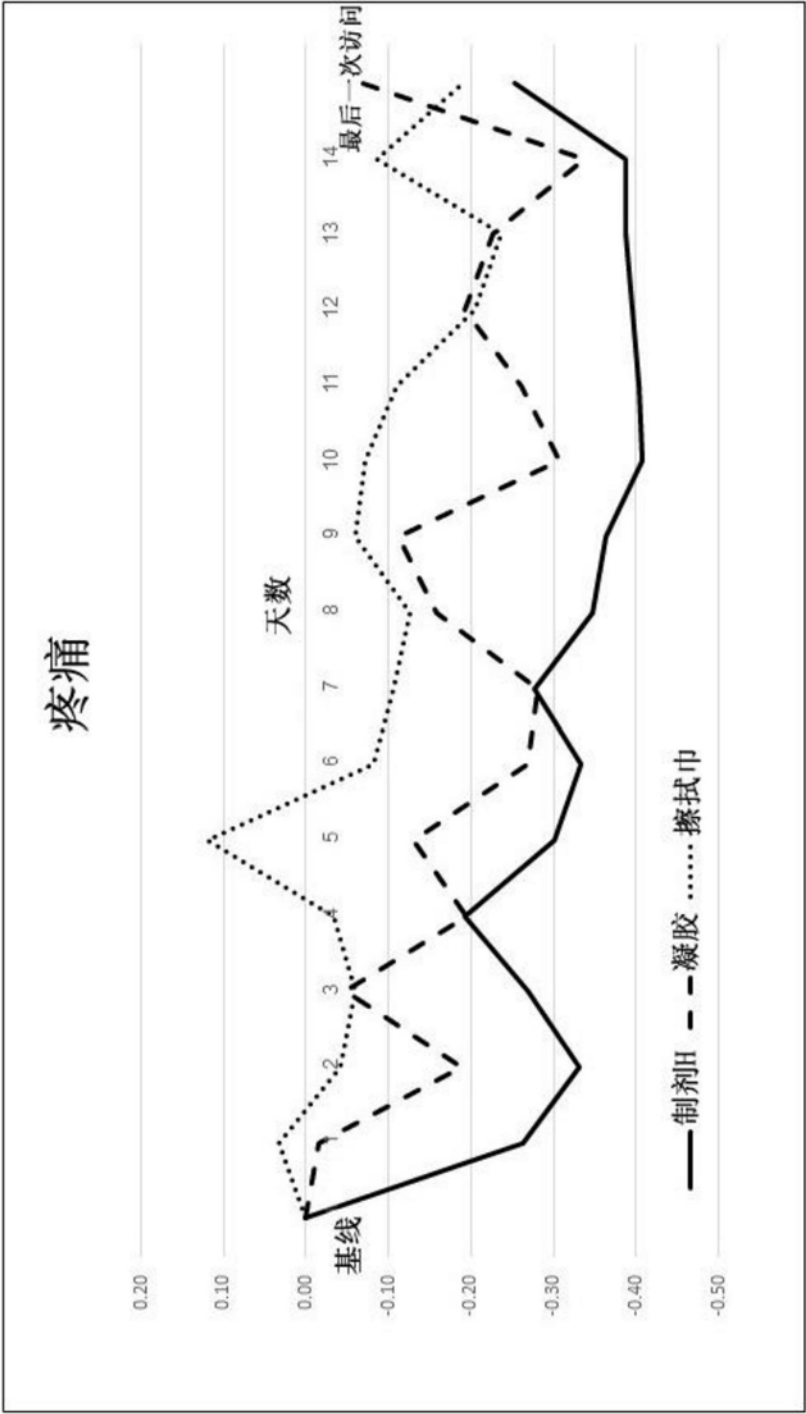


图1

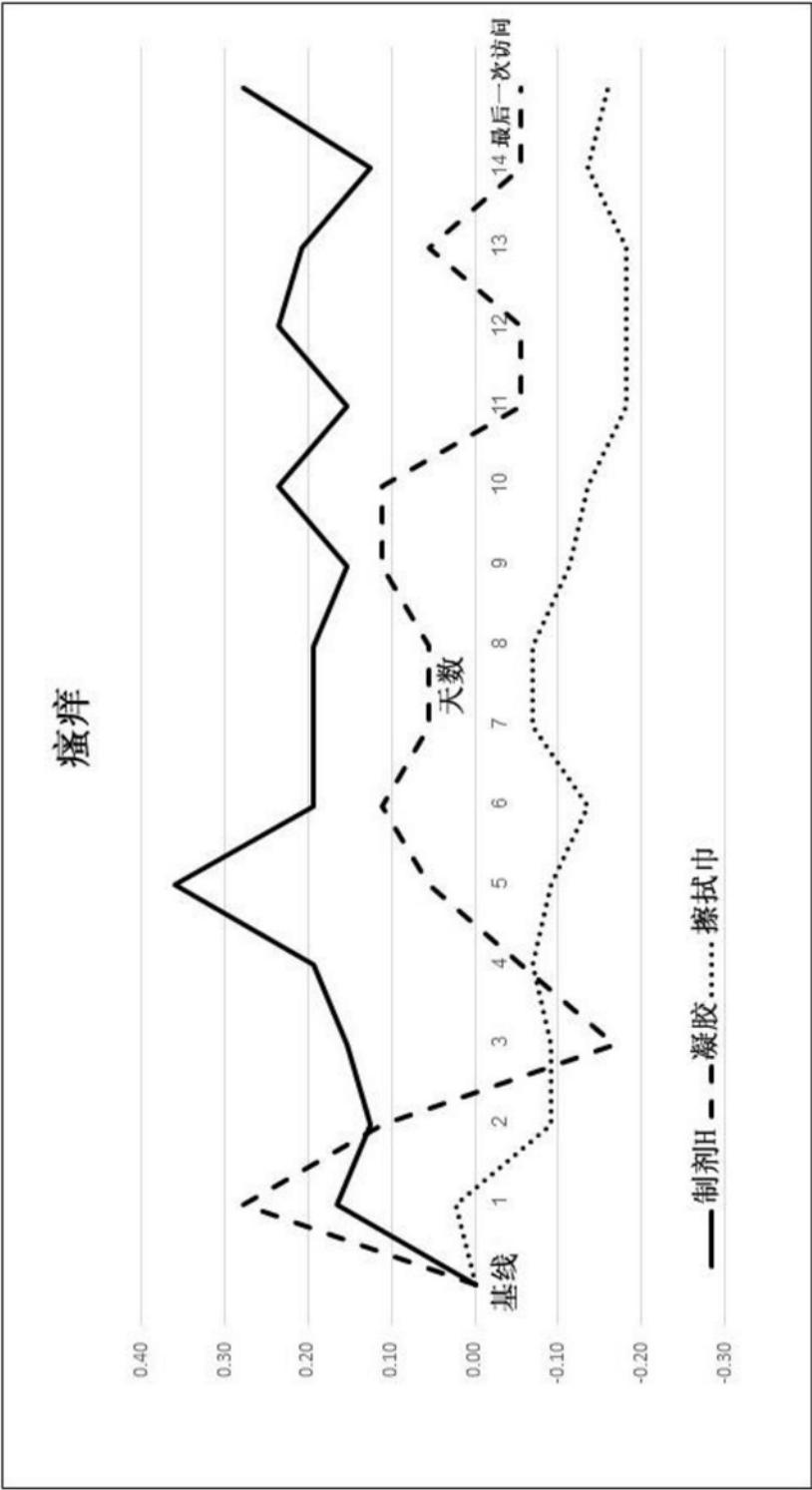


图2

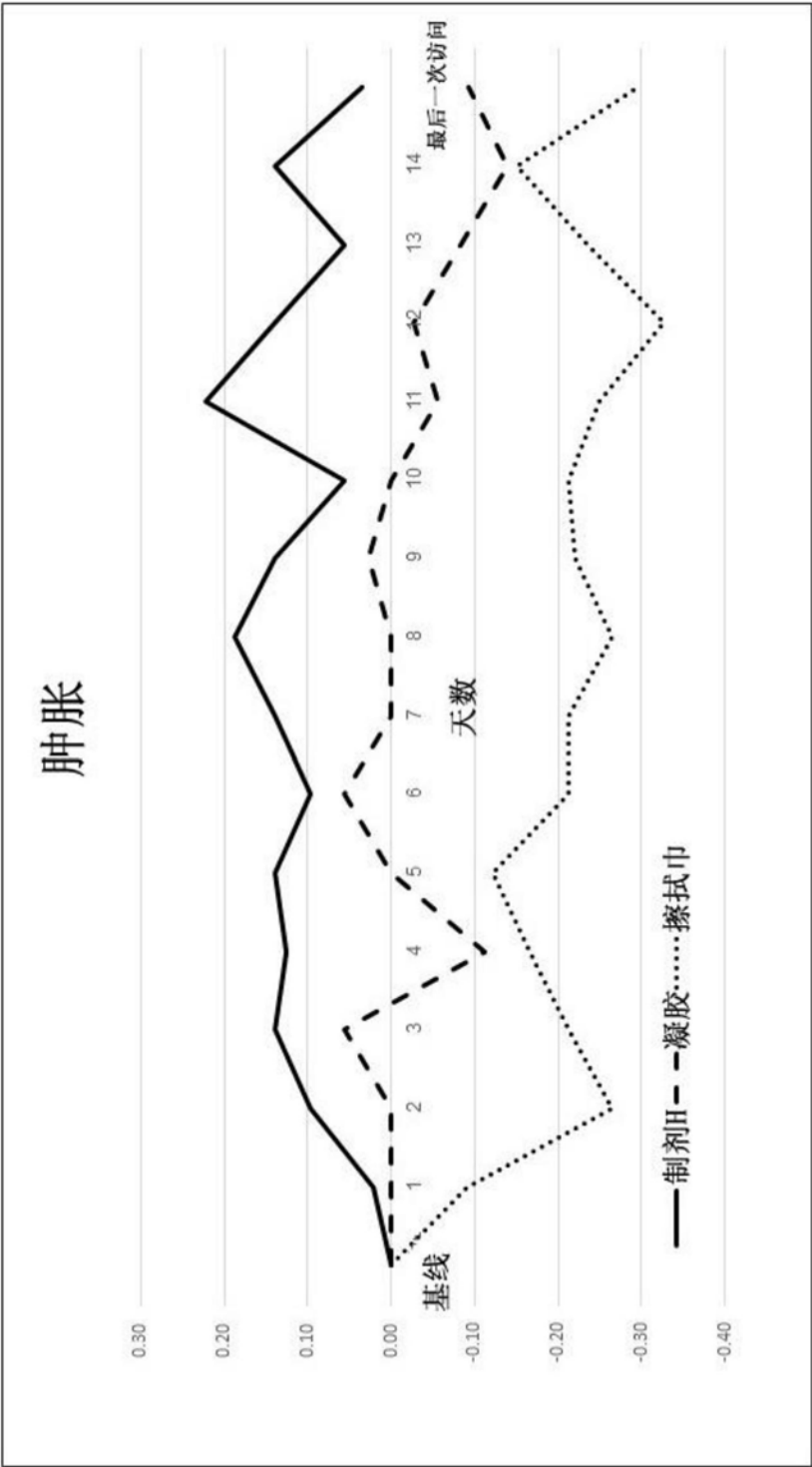


图3

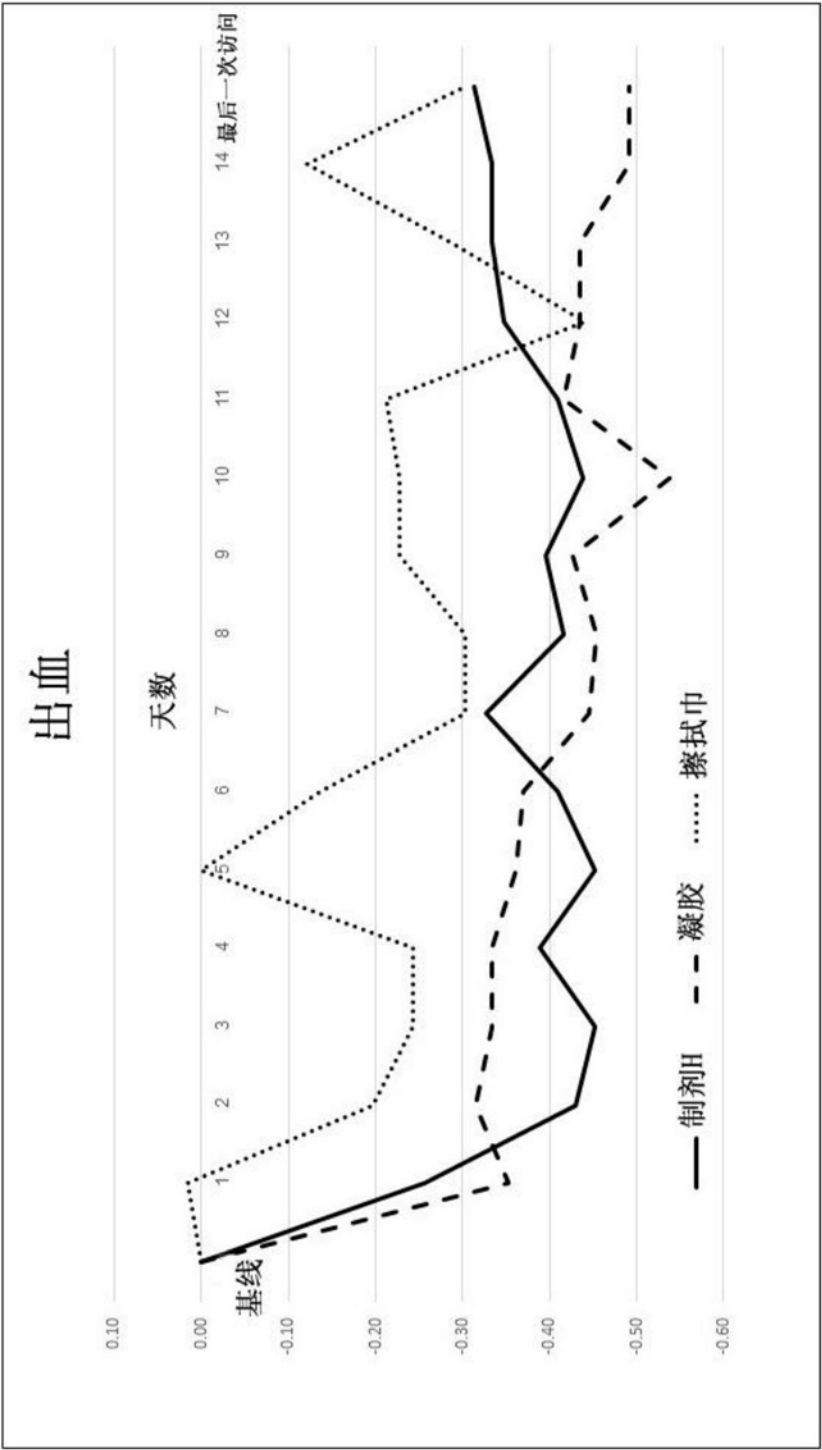


图4

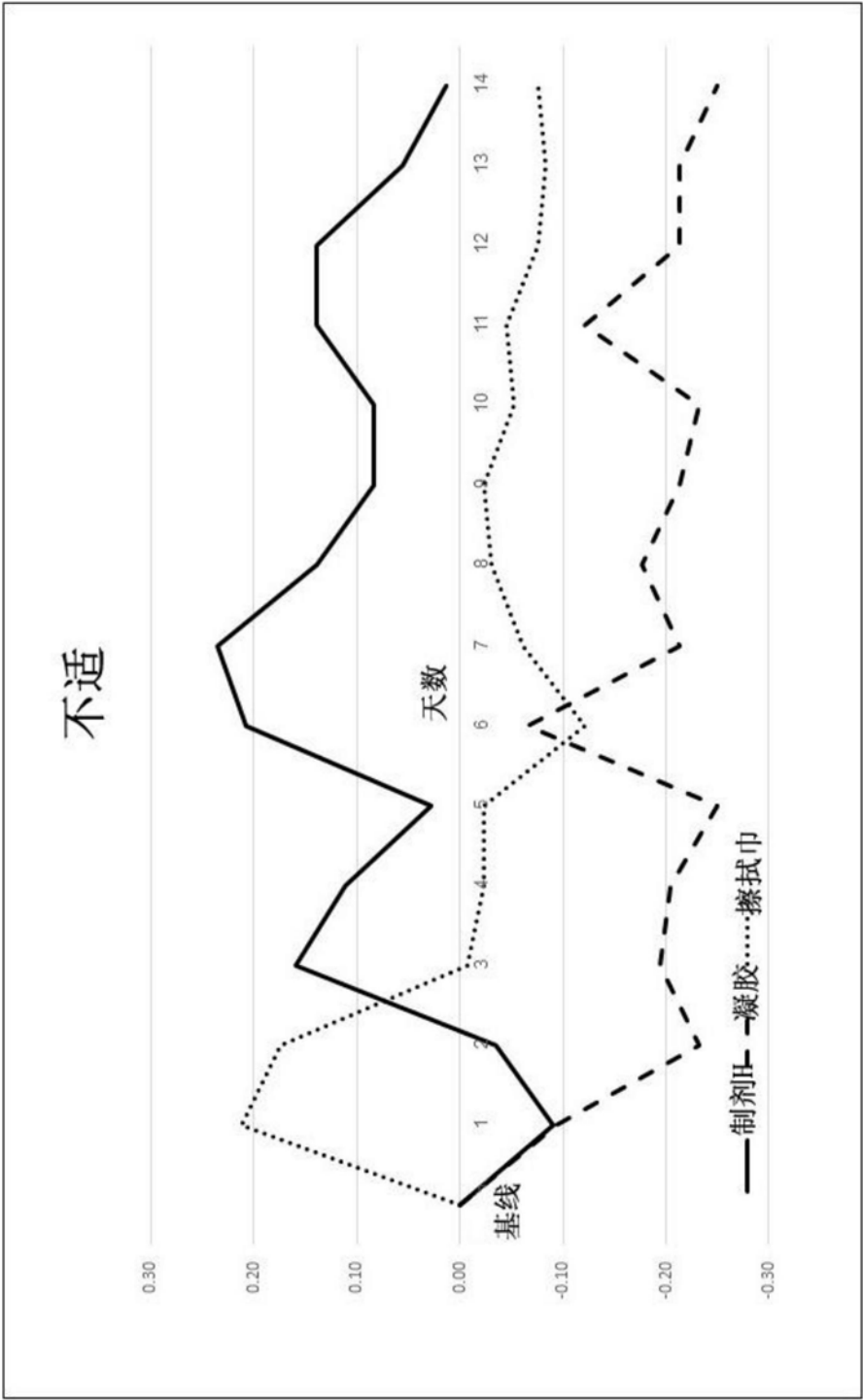


图5