



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105194675 A

(43) 申请公布日 2015. 12. 30

(21) 申请号 201510598748. 0

A61K 8/73(2006. 01)

(22) 申请日 2009. 07. 29

A61K 8/34(2006. 01)

(30) 优先权数据

A61P 17/00(2006. 01)

08161757. 3 2008. 08. 04 EP

A61Q 7/00(2006. 01)

A61Q 5/00(2006. 01)

(62) 分案原申请数据

200980130605. X 2009. 07. 29

(71) 申请人 波利化学公司

地址 卢森堡卢森堡市

(72) 发明人 F·马兰达 E·穆拉

(74) 专利代理机构 北京戈程知识产权代理有限公司

公司 11314

代理人 程伟 李媛

(51) Int. Cl.

A61K 45/06(2006. 01)

A61K 9/00(2006. 01)

A61K 47/36(2006. 01)

权利要求书2页 说明书7页 附图1页

(54) 发明名称

用于将药物释放至头发和头皮的膜形成液体
制剂

(57) 摘要

本发明涉及用于将药物释放至头发和头皮的膜形成液体制剂。具体而言,本发明涉及一种组合物在制备用于治疗 and / 或预防头皮和 / 或头发症状和 / 或疾病的药物中的用途,所述组合物含有 a) 羟基烷基 - 壳聚糖, b) 选自 5- α 还原酶抑制剂、抗雄性素荷尔蒙、钾通道激动剂、氨基酸、植物提取物或抗氧化剂的至少一种药物或化妆品活性成分, c) 至少一种挥发性溶剂,以及水,其中所述治疗和 / 或预防头皮和 / 或头发症状和 / 或疾病通过将所述组合物施用至人类头皮和 / 或头发而实现。

1. 一种组合物在制备用于治疗 and / 或预防头皮和 / 或头发症状 and / 或疾病的药物中的用途, 所述组合物含有:

- a) 羟基烷基 - 壳聚糖, 所述组分 a) 以相对于组合物总重量计 0.1 至 10% 的含量存在,
- b) 选自 5- α 还原酶抑制剂、抗雄性素荷尔蒙、钾通道激动剂、氨基酸、植物提取物或抗氧化剂的至少一种药物或化妆品活性成分, 所述组分 b) 以相对于组合物总重量计 0.001 至 25% 的含量存在,
- c) 至少一种挥发性溶剂, 所述组分 c) 以相对于组合物总重量计 25% 至 90% 的含量存在且所述组分 c) 为较低烷醇, 以及水,

其中所述治疗和 / 或预防头皮和 / 或头发症状 and / 或疾病通过将所述组合物施用至人类头皮和 / 或头发而实现。

2. 根据权利要求 1 所述的用途, 其中所述组分 a) 以相对于组合物总重量计 0.2 至 5% 的含量存在。

3. 根据权利要求 2 所述的用途, 其中所述组分 a) 以相对于组合物总重量计 0.25 至 2.0% 的含量存在。

4. 根据权利要求 1 所述的用途, 其中所述羟基烷基 - 壳聚糖为羟基丙基 - 壳聚糖。

5. 根据权利要求 1 所述的用途, 其中所述组分 b) 以相对于组合物总重量计 0.2 至 10% 的含量存在。

6. 根据权利要求 5 所述的用途, 其中所述组分 b) 以相对于组合物总重量计 0.4 至 5.0% 的含量存在。

7. 根据前述权利要求任一项所述的用途, 其中所述 5- α 还原酶抑制剂选自非那雄胺、度他雄胺、壬二酸、 β -谷甾醇、锌、维生素 B6; 所述抗雄性素荷尔蒙选自螺内酯、醋酸环丙孕酮、氟他胺、酮康唑、雌激素或它们的盐; 所述钾通道激动剂为米诺地尔; 所述氨基酸选自 L-半胱氨酸、N-乙酰半胱氨酸、L-胱氨酸、L-蛋氨酸、二甲基亚砷、L-牛磺酸; 所述植物提取物选自锯叶棕、芦荟、问荆草、稷、非洲臀果木、大荨麻、薏苡、枇杷的提取物; 和 / 或所述抗氧化剂选自抗坏血酸、谷胱甘肽、褪黑激素、生育酚和生育三烯酚、包括白藜芦醇和类黄酮的多酚抗氧化剂、葡萄糖醇、包括番茄红素、胡萝卜素的类胡萝卜素。

8. 根据权利要求 1 所述的用途, 其中所述组分 c) 以相对于组合物总重量计 30% 至 85% 的含量存在。

9. 根据权利要求 8 所述的用途, 其中所述组分 c) 以相对于组合物总重量计 35% 至 80% 的含量存在。

10. 根据权利要求 1 所述的用途, 其中所述较低烷醇选自乙醇或异丙醇。

11. 根据前述权利要求任一项所述的用途, 其中所述组合物包含常规赋形剂和 / 或佐剂。

12. 根据前述权利要求任一项所述的用途, 其中所述组合物为液体。

13. 根据权利要求 12 所述的用途, 其中所述液体为溶液、乳液、悬浮体或胶体。

14. 根据前述权利要求任一项所述的用途, 其中通过喷雾施用所述组合物。

15. 根据前述权利要求任一项所述的用途, 其中所述头皮和 / 或头发症状 and / 或疾病选自脱发、秃发、秃头症、雄性秃和 / 或头发脆弱。

16. 根据前述权利要求任一项所述的用途, 其中所述组合物进一步含有至少一种渗透改进体系。

17. 根据权利要求 16 所述的用途, 其中所述至少一种渗透改进体系选自二乙二醇单乙醚或微囊。

18. 根据权利要求 1 所述的用途, 其中所述组合物为具有如下组成重量 / 重量% 的膜形成溶液:

1) 非那雄胺	0.25%
2) 乙醇 96°	55.00%
3) 丙二醇	5.00%
4) 羟基丙基壳聚糖	1.00%
5) 纯化水	38.75%。

用于将药物释放至头发和头皮的膜形成液体制剂

[0001] 本申请是申请号为 200980130605. X, 申请日为 2009 年 7 月 29 日, 发明名称为“用于将药物释放至头发和头皮的膜形成液体制剂”的中国专利申请的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明涉及用于制备药物, 或医疗设备, 或卫生产品, 或化妆品的含有壳聚糖、壳聚糖衍生物或其生理可接受的盐的液体组合物, 在将该液体组合物施用至头皮上或头发上之后其形成膜, 可用于将活性物传递至头皮表面上和头发上。

背景技术

[0003] 包含于药物、卫生产品、洗涤剂或化妆品中的活性成分向头皮或头发的传递常常构成问题, 原因是如霜、药膏、凝胶、粉末或泡沫的普通制剂不允许与头皮或头发表面长时间持续接触。

[0004] 壳聚糖及其衍生物为衍生自从甲壳纲动物的外骨骼提取的甲壳素的氨基 - 多糖, 在本领域中已知其可用于不同的制剂。KR20020084672 公开了壳聚糖作为可用作分离蛋白质或多肽的载体的微球的成分; KR20020048534 报道了壳聚糖作为用于皮肤按摩的包含石蜡作为有效组分的撕裂式面膜 (pack) 组合物的成分; JP2005306746 教导了使用壳聚糖获得作为肉毒杆菌毒素的凝胶状或海绵状制剂的成分的皱纹治疗剂。W02005055924 报道了壳聚糖衍生物作为可用于腔填充伤口敷料的水凝胶的成分。JP2004231604 教导了具有高脱乙酰程度的壳聚糖组合物作为具有多孔海绵状结构的载体片的成分。W003042251 公开了包含纳米尺寸纤维的网络形式的壳聚糖的组合物。W002057983 公开了一种具有规则层状结构的壳聚糖的多层气隙片, 其将药物保留持久的时间; JP11060605 教导了可用作施用至皮肤的药物中的分散体稳定剂或乳化剂的两亲性壳聚糖衍生物。最后, EP1303249 公开了含有至少一种抗真菌剂和羟基烷基或羧基烷基壳聚糖的指甲油组合物, 而 W02004/112814 公开了一种基于来自木贼属的一种草药提取物以及羟基丙基壳聚糖的指甲重组组合物。

[0005] 现在令人惊讶地发现壳聚糖衍生物的液体制剂除了可用于施用至指甲之外, 还可在施用至头皮之后和在挥发性溶剂蒸发之后形成弹性膜, 该弹性膜适于保持与头皮和 / 或头发表面紧密接触的药物和其他活性物。含有壳聚糖、药物活性试剂和挥发性溶剂的膜形成溶液可通过提供挥发性溶剂的快速蒸发以及弹性膜的容易形成而容易地喷雾至头皮或头发表面, 相比于霜、洗液和药膏, 其可避免例如油性头皮的不适感, 并且当待处理大的头皮表面时, 其避免等待干燥的长时间。壳聚糖或壳聚糖衍生物的膜形成溶液也可通过轻揉按摩或通过喷雾施用至头皮。壳聚糖的膜形成溶液允许活性物快速渗入头皮深层, 由此可用于需要活性成分渗透至毛囊的头皮症状和 / 或疾病 (如脱发) 的安全治疗和 / 或预防。此外, 在液体壳聚糖组合物的溶剂蒸发之后形成的表膜能够持久紧密接触头皮和 / 或头发表面, 并在施用之后持续释放药物或其他活性物达很多小时。

发明内容

[0006] 本发明的目的为一种液体制剂形式的组合物,其含有壳聚糖、壳聚糖衍生物或其生理可接受的盐,可用于将活性物传递至头皮和/或头发。在壳聚糖衍生物中,优选如羟基丙基壳聚糖的羟基烷基壳聚糖,或其他水溶性壳聚糖。

[0007] 将壳聚糖的膜形成溶液局部施用至受体,优选人类的头皮和/或头发;所述壳聚糖的膜形成溶液可通过在头皮上轻柔按摩施用,或可通过形成弹性膜而容易地喷雾。壳聚糖的膜形成溶液提供了活性物的快速渗透,在施用之后与头皮的持久紧密接触以及药物的连续释放达很多小时。

[0008] 本发明的液体制剂目的为溶液、乳液、胶体或悬浮体形式,其中壳聚糖衍生物的含量为 0.1 至 10 重量%(重量百分比相对于整个制剂给出),更优选 0.2 至 5 重量%,最优选 0.25 至 2.0 重量%;所述液体制剂含有 0.001 至 25 重量%,更优选 0.2 至 10 重量%,最优选 0.4 至 5.0 重量%的至少一种活性药物或化妆品试剂,或植物提取物;该液体制剂适于在溶剂蒸发之后形成弹性膜,所述膜与头皮表面和/或头发紧密接触,并提供可用于治疗头皮和/或头发症状和/或疾病(如脱发、秃发、秃头、雄性秃、头发脆弱和其他头发症状)的所述活性物的快速和持久的渗入;所述液体制剂也含有含量为 25 至 90 重量%,优选 30 至 85 重量%,更优选 35 至 80 重量%的至少一种挥发性溶剂。

[0009] 本发明的组合物目的优于常规制剂在于可将它们喷雾至表面,从而留下均匀且不可见的膜。此外,根据本发明的组合物不脏,不像凝胶和洗液那样干燥,且不像其他刚性膜制剂那样在施用时产生不适感。

[0010] 药物组合物根据常规技术,使用可相容的赋形剂和药物可接受的载体制得,并可结合包含具有补充的或在任何情况中可用的活性的其他活性要素。

[0011] 根据本发明制得的这些组合物的例子包括:溶液、乳液、悬浮体、胶体,从而用于施用至裸露头皮或多毛头皮。

[0012] 根据本发明的组合物可含有选自 5- α 还原酶抑制剂、抗雄性素荷尔蒙、钾通道激动剂、氨基酸、植物提取物、抗氧化剂的一种或多种活性试剂,所述活性试剂适于防治或治疗脱发、秃发、秃头,并适于滋养头发、增加头发体积(volumize)和加强头发。

[0013] 可包含于根据本发明的组合物中的 5- α 还原酶抑制剂的例子包括:非那雄胺、度他雄胺、壬二酸、 β -谷甾醇、锌、维生素 B6。

[0014] 可包含于根据本发明的组合物中的抗雄性素荷尔蒙包括:螺内酯、醋酸环丙孕酮、氟他胺、酮康唑、雌激素和它们的盐。

[0015] 可包含于根据本发明的组合物中的钾通道激动剂的例子包括米诺地尔。

[0016] 可包含于根据本发明的组合物中的氨基酸的例子包括:L-半胱氨酸、N-乙酰半胱氨酸、L-胱氨酸、L-蛋氨酸、二甲基亚砷、L-牛磺酸。

[0017] 可包含于根据本发明的组合物中的植物提取物包括:锯叶棕(*Serenoa repens*)、芦荟(*Aloe vera*)、问荆草(*Equisetum arvense*)、稷(*Panicum miliaceum*)、非洲臀果木(*Pygeum africanum*)、大荨麻(*Urtica dioica*)、薏苡(*Coix lachrymal-jobi*)、枇杷(*Eriobotrya Japonica*)。

[0018] 可包含于根据本发明的组合物中的抗氧化剂的例子包括:抗坏血酸、谷胱甘肽、褪黑激素、生育酚和生育三烯酚、包括白藜芦醇和类黄酮的多酚抗氧化剂、葡萄醇(viniferol)、包括番茄红素、胡萝卜素的类胡萝卜素。

[0019] 根据本发明的组合物可通过所需区域的轻揉按摩而施用至头皮表面,或通过喷雾而施用至头发。在蒸发之后,弹性膜在所处理表面上形成,该弹性膜使得活性物能够连续传递至头皮和 / 或头发达很多小时或甚至数天。

[0020] 本发明的组合物目的也可含有包括吸收促进剂的渗透改进体系,或者含有改进活性物进入上皮的渗透速率并在真皮 - 上皮交界产生储层 (reservoir) 的改进传递体系,从而提供活性物在毛囊处增加且持续的可用性。可包含于根据本发明的组合物中的吸收促进剂的例子包括 Transcutol P® (二乙二醇单乙醚)。可包含于根据本发明的组合物中的改进传递体系的例子包括微囊。

附图说明

[0021] 图 1 显示渗透的非那雄胺的 3 次实验的平均值 (mg/cm²)。

具体实施方式

[0022] 现在通过如下实施例更完全地描述本发明的药物组合物和用途。然而,应注意这种实施例以说明的方式而非限制的方式给出。

[0023] 实施例 1

[0024] 制备具有如下组成重量 / 重量%的膜形成溶液:

[0025]

1) 非那雄胺	0.25%
2) 乙醇 96°	55.00%
3) 丙二醇	5.00%
4) 羟基丙基壳聚糖	1.00%
5) 纯化水	38.75%

[0026] 制备

[0027] 在室温下混合乙醇、丙二醇和水。然后加入并混合非那雄胺直至获得透明溶液。加入羟基丙基壳聚糖作为最终成分,在室温下搅拌该混合物 24 小时或直至溶解。

[0028] 所得制剂为透明无色溶液,即使在持久储存之后外观也是均匀的。此外,该液体能够形成无光泽、非粘性且弹性的膜,所述膜可牢固粘附至头皮表面。

[0029] 实施例 2

[0030] 制备具有如下重量 / 重量%组成的液体制剂:

[0031]

1) 度他雄胺	0.25%
2) 乙醇 96°	55.00%
3) 丙二醇	5.00%
4) 羟基丙基壳聚糖	2.00%
5) 纯化水	37.75%

[0032] 制备

[0033] 该制剂通过使用如实施例 1 所述的相同方法制得。

[0034] 加入羟基丙基壳聚糖作为最终成分,在室温下搅拌该混合物 24 小时或直至溶解。

[0035] 所得制剂为透明无色溶液,即使在持久储存之后外观也是均匀的。此外,该液体能够形成无光泽、非粘性且弹性的膜,所述膜可牢固粘附至头皮表面。

[0036] 实施例 3

[0037] 制备具有如下重量 / 重量%组成的液体制剂:

[0038]

1) 米诺地尔	2.00%
2) 乙醇 96°	55.00%
3) 丙二醇	5.00%
4) 羟基丙基壳聚糖	1.00%
5) 纯化水	37.00%

[0039] 制备

[0040] 该制剂通过使用如实施例 1 所述的相同方法制得。

[0041] 加入羟基丙基壳聚糖作为最终成分,在室温下搅拌该混合物 24 小时或直至溶解。

[0042] 所得制剂为透明无色溶液,即使在持久储存之后外观也是均匀的。此外,该液体能够形成无光泽、非粘性且弹性的膜,所述膜可牢固粘附至头皮表面。

[0043] 实施例 4

[0044] 制备具有如下重量 / 重量%组成的液体制剂:

[0045]

1) 螺内酯	1.00%
2) 乙醇 96°	55.00%
3) 丙二醇	5.00%
4) 羟基丙基壳聚糖	2.00%
5) 纯化水	37.00%

[0046] 制备

[0047] 该制剂通过使用如实施例 1 所述的相同方法制得。

[0048] 加入羟基丙基壳聚糖作为最终成分,在室温下搅拌该混合物 24 小时或直至溶解。

[0049] 所得制剂为透明无色溶液,即使在持久储存之后外观也是均匀的。此外,该液体能够形成无光泽、非粘性且弹性的膜,所述膜可牢固粘附至头皮表面。

[0050] 实施例 5

[0051] 通过将根据实施例 1 的膜形成溶液施用至离体无毛大鼠皮肤而进行体外渗透试验,所述离体无毛大鼠皮肤获自雄性无毛大鼠的背部或腹部皮肤。在去除粘附的脂肪和皮下组织之后,将皮肤部分(大约 9 平方厘米)作为隔层放置于两个 Gummer 渗透垂直细胞区室(Gummer, C. L. 等人, The skin penetration cell: design update. Int.

J. Pharm. 1987, 40, 101-104) 之间。将接收相 (receiving phase) 引入较低区室, 并将 1.0 或 0.5 毫升的根据实施例 1 的组合物定期分布于暴露的皮肤表面上。在预定的时间间隔 (2、4、8、12、16、20 和 24 小时), 收集 5.0 毫升接收溶液以用于分析, 并立即用相等体积的新鲜缓冲液代替该接收溶液。该实验重复 3 次。

[0052] 在 3 次实验中渗透无毛大鼠皮肤的非那雄胺在图 1 中报道。渗透大鼠无毛皮肤的总百分量 (Q%) 对于 1.0 毫升剂量为 $6.59 \pm 1.90\%$, 对于 0.5 毫升剂量为 $8.78 \pm 1.33\%$ 。

[0053] 结论是在施用根据实施例 1 的羟基丙基壳聚糖的膜形成溶液之后, 非那雄胺能够快速且持久的方式渗透大鼠皮肤。

[0054] 实施例 6

[0055] 制备具有如下组成重量 / 重量% 的制剂:

[0056]

1、非那雄胺	0.25%
2、纯化水	19.25%
3、丙二醇	10.00%
4、异丙醇	70.00%
5、壳聚糖	0.50%

[0057] 制备

[0058] 该制剂的制备方法如下: 在丙二醇中溶解壳聚糖和非那雄胺, 然后加入其它成分, 搅拌该混合物直至溶解。所得液体能够形成可牢固粘附至皮肤表面的弹性膜。

[0059] 实施例 7

[0060] 制备具有如下重量 / 重量% 组成的液体制剂:

[0061]

1、枇杷叶 1,3-丁二醇提取物 ¹	10.00%
2、乙醇 96°	36.50%
3、二乙二醇单乙醚 ²	0.50%
4、羟基丙基壳聚糖	1.00%
5、纯化水	52.00%

[0062] ¹ 枇杷叶提取物 CA; ² Transcutol® P

[0063] 制备

[0064] 在室温下混合乙醇和水。然后加入并混合枇杷叶提取物 CA 直至获得透明溶液。加入二乙二醇单乙醚; 加入羟基丙基壳聚糖作为最终成分, 在室温下搅拌该混合物 4 小时或直至溶解。

[0065] 所得制剂为透明无色溶液, 外观均匀。此外, 该液体能够形成无光泽、非粘性且弹性的膜。

[0066] 实施例 8

[0067] 制备具有如下重量 / 重量% 组成的液体制剂:

[0068]

1、薏苡 1,3-丁二醇溶液 ¹	10.00%
2、乙醇 96°	36.50%

[0069]

3、二乙二醇单乙醚 ²	0.50%
4、羟基丙基壳聚糖	1.00%
5、纯化水	52.00%

[0070] ¹水解的薏苡提取物；² Transcutol® P

[0071] 制备

[0072] 在室温下混合乙醇和水。然后加入并混合水解的薏苡提取物直至获得透明溶液。加入二乙二醇单乙醚；加入羟基丙基壳聚糖作为最终成分，在室温下搅拌该混合物 4 小时或直至溶解。

[0073] 所得制剂为透明微黄溶液，外观均匀。此外，该液体能够形成无光泽、非粘性且弹性的膜。

[0074] 实施例 9

[0075] 制备具有如下重量 / 重量 % 组成的液体制剂：

[0076]

1) 枇杷叶 1,3-丁二醇提取物溶液 ¹	10.00%
2) 乙醇 96°	36.50%
3) 二乙二醇单乙醚 ²	0.50%
4) 壳聚糖	1.00%
5) 纯化水	52.00%

[0077] ¹枇杷叶提取物 CA；² Transcutol® P

[0078] 制备

[0079] 在 pH 3.0 下用乙酸酸化之后将壳聚糖溶解于水中。然后加入乙醇，搅拌该混合物直至获得透明粘性溶液。在此时，pH 升高直至 5.5。

[0080] 加入二乙二醇单乙醚，最后加入草药提取物。

[0081] 所得制剂为透明无色溶液，外观均匀且略粘性。

[0082] 实施例 10

[0083] 进行开放对比试验以评估根据实施例 9 的溶液对年龄为 20-45 岁的 4 个健康女性志愿者（所述志愿者知情同意）的头发的作用。所有的女性具有光滑头发，受试者 1 为天然头发，受试者 2 和 3 为染色头发，受试者 4 的头发具有条痕。在用标准洗发精洗涤头发之后，从每个女性自相同头皮区域取样两束（wisp），并进行如下程序：

[0084] 对每个女性的一束施用根据实施例 9 的溶液，然后吹干。

[0085] 另一束吹干，用作未处理的对照。

[0086] 测量如下参数：

- [0087] 1、体积 :0 = 稀少 ;1 = 差 ;2 = 中等,3 = 高体积
- [0088] 2、抗牵引性 (根据 UNI EN ISO2062 :1997)
- [0089] 3、分光光度法 (光亮度根据 CIE, Commission Internationale de l' Eclairage 测得)
- [0090] 4、通过 3D Hirox KH-770 在 2100x 和 350x 下进行的数码 3D 视频显微镜检查
- [0091] 结果如下 :所得的经处理的束具有比对照束高 12% 的更高的平均体积、高 6% 的通过分光光度法测得的更高光亮度以及高 11% 的抗牵引性。根据数码视频显微镜检查,经处理的头发显得更光滑,并具有更规则外貌的角质层。
- [0092] 总之,根据实施例 9 的制剂能够增加人类头发体积、增强人类头发并改进人类头发的光亮度和光滑性。

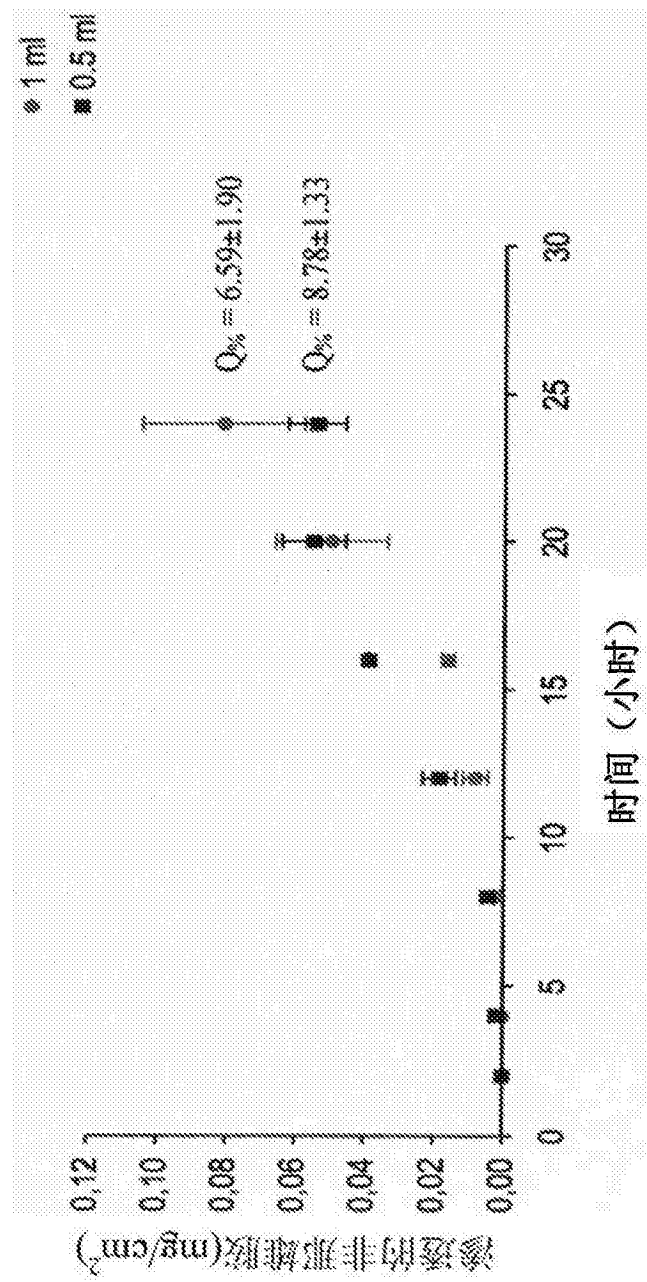


图 1