



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104507469 B

(45)授权公告日 2018.01.02

(21)申请号 201380040780.6

(22)申请日 2013.05.30

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 104507469 A

(43)申请公布日 2015.04.08

(30)优先权数据
1255094 2012.06.01 FR
61/654729 2012.06.01 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2015.01.30

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2013/061201 2013.05.30

(87)PCT国际申请的公布数据
W02013/178760 FR 2013.12.05

(73)专利权人 盖尔德马研究及发展公司
地址 法国比奥

(72)发明人 A.迪普拉 C.马拉尔 G.贝尔梅尔
I.罗尔特

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公
司 72001

代理人 段家荣 林森

(51)Int.Cl.
A61K 31/40(2006.01)
A61P 17/02(2006.01)
A61P 17/10(2006.01)
A61P 17/12(2006.01)
A61P 17/16(2006.01)

(56)对比文件
WO 2006066978 A1,2006.06.29,
FR 2915682 A1,2008.11.07,
审查员 卢立明

权利要求书3页 说明书40页 附图2页

(54)发明名称

含有类维生素A的水包油乳液型局部组合物

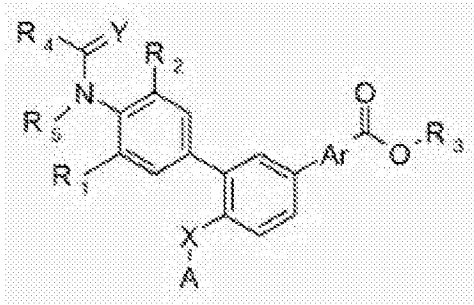
(57)摘要

本发明涉及水包油乳液型组合物,优选不含
有乳化剂,在生理学可接受的环境中包含至少一
种具有特殊类视黄醇。本发明还涉及制备这样的
组合物的方法,以及还涉及其化妆或皮肤病学用
途。

1. 水包油乳液型组合物, 包含:

- 脂肪相, 包含:

通式(I)的化合物



其中:

- R₁是氢原子、1至4个碳原子的烷基或-CF₃基团;
- R₂是氢原子、1至4个碳原子的烷基或烷氧基或氯原子;
- R₃是氢原子、或任选被甲氧基取代的1至10个碳原子的直链或支链的烷基或烷氧基;
- R₄是氢原子或1至3个碳原子的烷基;
- R₅是氢原子或1至3个碳原子的烷基;
- 或者R₄和R₅一起与-N-C(=Y)-键形成吡咯烷、吡咯烷酮、哌啶或哌啶酮类型的环;
- Y表示两个氢原子或杂原子;
- Ar表示1,4-苯基、2,5-吡啶基、5,2-吡啶基或2,5-苯硫基的环;
- X表示任选被烷基或烷基胺链或C-C单键取代的氧原子;
- A表示氢原子或下式:



其中

- Q是氧原子或键-NH-;
- R₆表示氢原子、1至6个碳原子的烷基、3至6个碳原子的环烷基、-C(O)CH₂或-C(O)CH₂CH₃基团;

○ R₇和R₇' 彼此独立地表示氢原子或羟基, 条件是R₇和R₇' 不同时为羟基;

n等于0、1、2、3、4或5;

至少一种化合物(I)的主要溶剂和至少一种化合物(I)的助溶剂油, 其中主要溶剂选自苯醇、苯氧乙醇及其混合物, 助溶剂油选自辛酸/癸酸甘油三酯、PPG-15硬脂醚、杏仁油PEG-6酯及其混合物;

以及

- 包含至少一种凝胶化剂的水相, 其中凝胶化剂选自纤维素和聚丙烯酰胺类。

2. 如权利要求1所述的组合物, 其特征在于限定通式(I)的化合物以使得:

R₁是氢原子、叔丁基或异丙基;

R₂是氢原子、叔丁基或异丙基;

R₃是氢原子或乙基;

R₄、R₅彼此独立地为甲基或乙基,或一起形成吡咯烷环;

A如前所定义,其中R₆表示氢原子、异丙基或叔丁基、3至6个碳原子的环烷基、-C(O)CH₂或-C(O)CH₂CH₃基团。

3. 如权利要求1所述的组合物,其特征在于该化合物是3''-叔丁基-4'-(2-羟基-乙氧基)-4''-吡咯烷-1-基-[1,1';3',1'']-三联苯-4-甲酸。

4. 如前述权利要求1所述的组合物,其特征在于其不含有乳化剂。

5. 如前述权利要求1所述的组合物,其特征在于该凝胶化剂是以名称Simulgel 600 PHA销售的混合物聚丙烯酰胺/丙烯酰基二甲基牛磺酸钠共聚物/异十六烷/聚山梨醇酯80。

6. 如前述权利要求1所述的组合物,其特征在于该主要溶剂是苯氧乙醇。

7. 如前述权利要求1所述的组合物,其特征在于其还含有一种或多种添加剂,其选自:

- 一种或多种防腐剂,选自对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、苯扎氯铵、以名称phenoxetol销售的苯氧乙醇、以名称苊醇销售的苊醇,以名称山梨酸钾销售的山梨酸钾,苯甲酸,以名称Bronopol销售的2-溴-2-硝基丙-1,3-二醇,双氯苯双胍己烷,葡萄糖酸氯己定,氯化甲酚,和重氮烷基脲,

- 一种或多种螯合剂,

- 一种或多种抗氧化剂,

- 一种或多种安抚剂和/或抗刺激剂。

8. 如前述权利要求1所述的组合物,其特征在于其还含有矿物油。

9. 如前述权利要求1所述的组合物,其特征在于其还含有润湿剂。

10. 如前述权利要求1所述的组合物,其特征在于其还含有硅酮油。

11. 如前述权利要求1所述的组合物,其特征在于其还含有乙醇。

12. 如权利要求1所述的组合物,其特征在于其包含下列成分:

- 0.00001重量%至1重量%的式(I)的化合物

- 0.005至10重量%的胶凝剂

- 0.2至5重量%的主要溶剂

- 0.5至50重量%的助溶剂油,以及任选的:

- 0至20重量%的矿物油

- 0至50重量%的多元醇

- 0至10重量%的硅酮油

- 0至5重量%的防腐剂

- 0至30重量%的乙醇

- 0至15重量%的添加剂。

13. 如前述权利要求1所述的组合物,其特征在于在涂施后16小时在真皮和表皮中吸收的活性成分的最大量为6 ng/cm²至19 ng/cm²。

14. 如权利要求13所述的组合物,其特征在于在涂施后16小时在真皮和表皮中吸收的活性成分的最大量为6.8 ng/cm²至10.6 ng/cm²。

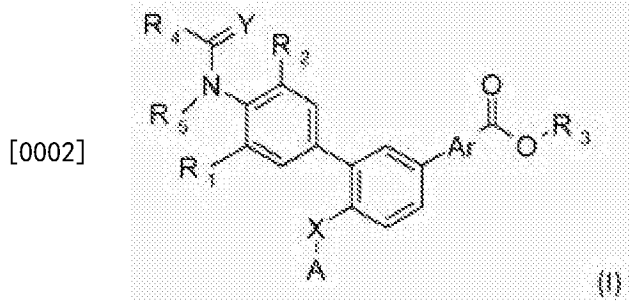
15. 如前述权利要求1所述的组合物,其特征在于在涂施后3至10小时获得在表皮中吸收的活性成分的最大量。

16. 如权利要求1所述的组合物,用作药物。

17. 如权利要求1所述的组合物,用于治疗下列病症的一种或多种:
- 与涉及细胞分化和增殖的角化症相关的皮肤病;
 - 角化症;
 - 具有炎性免疫变应性成分的皮肤病,具有或不具有细胞增殖障碍,或是特应性皮炎和各种形式的湿疹;
 - 暴露于UV辐射造成的皮肤疾病,并用于修复或对抗皮肤老化,无论其是光引发老化或时程老化,或用于减轻光化性角化病和色素沉着,或与时程老化或光化性老化相关的任何病理状态;
 - 与良性皮肤或表皮增生相关的症状,无论是或不是病毒来源的;
 - 局部或系统皮质激素诱发的表皮和/或真皮萎缩的皮肤红斑,或任何其它形式的皮肤萎缩;
 - 愈合障碍,或用于防止或修复妊娠纹,或用于促进愈合;
 - 真菌来源的皮肤异常;
 - 色素沉着障碍;
 - 皮肤或粘膜癌性或癌前期的症状。
18. 如权利要求1所述的组合物,其中杂原子是氧或硫。

含有类维生素A的水包油乳液型局部组合物

[0001] 本发明涉及在生理学可接受的环境中包含至少一种具有通式(I)的新型类维生素(rétinoïdes)的乳液形式的组合物



[0003] 其中：

[0004] - R₁是氢原子、1至4个碳原子的烷基或-CF₃基团；

[0005] - R₂是氢原子、1至4个碳原子的烷基或烷氧基或氯原子；

[0006] - R₃是氢原子、或任选被甲氧基取代的1至10个碳原子的直链或支链的烷基或烷氧基；

[0007] - R₄是氢原子或1至3个碳原子的烷基；

[0008] - R₅是氢原子或1至3个碳原子的烷基；

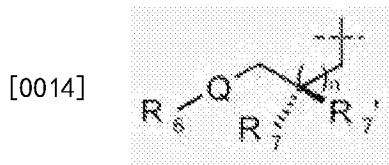
[0009] -或者R₄和R₅一起与-N-C(=Y)-键形成吡咯烷、吡咯烷酮、哌啶或哌啶酮类型的环；

[0010] - Y表示两个氢原子或杂原子如氧或硫；

[0011] - Ar表示1,4-苯基、2,5-吡啶基、5,2-吡啶基或2,5-苯硫基的环；

[0012] - X表示任选被烷基或烷基胺链或C-C单键取代的氧原子；

[0013] - A表示氢原子或下式：



[0015] 其中

[0016] ○ Q是氧原子或键-NH-；

[0017] ○ R₆表示氢原子、1至6个碳原子的烷基、3至6个碳原子的环烷基、-C(O)CH₂或-C(O)CH₂CH₃基团；

[0018] ○ R₇和R₇'彼此独立地表示氢原子或羟基,条件是R₇和R₇'不同时为羟基；

[0019] n等于0、1、2、3、4或5。

[0020] 专利EP1831149中描述的这些化合物是调节视黄酸核受体(RAR),更具体为该受体的γ亚型(RAR γ)的有效类维生素A。

[0021] 该受体RARs通过与DNA序列的元件结合来激活转录,所述元件称为RAR元件(RARE)响应元件,其为与类维生素A的X受体的异源二聚体形式(称为RXRs)。

[0022] 已经鉴定和描述了人RARs的三种亚型:RARα、RARβ和RAR γ。

[0023] 由于γ RAR受体位于表皮中,对于通式(I)中描述的化合物在皮肤的这一部分中的

释放而言重要的是提供临床功效。

[0024] 局部涂施类维生素A会造成皮肤的刺激、干燥以及红斑。许多论文描述了这种刺激作用,如Stücker等人的论文Skin Res Technol. 2002 May;8(2):133-40或Thielitz等人的论文Am J Clin Dermatol. 2008;9(6):369-81。

[0025] 为了获得含有类维生素A的药用局部制剂,使用了大量技术,特别是乳液,如以下专利中提到的那些:专利EP-826366,其描述了可以含有类维生素A的乳液,或专利EP-989846,其描述了含有类维生素A和至少一种乳化剂的乳液。

[0026] 乳化剂是属于两亲性分子化学类别的分子,其通常是刺激性的。不含乳化剂的组合物事实上与含乳化剂的组合物相比具有较低的刺激性。

[0027] 乳化剂不用于含有类维生素A的组合物的事实因而能够限制存在此类分子造成的皮肤刺激。

[0028] 现有技术描述了含有或不含有乳化剂的O/W乳液。尤其可以引用专利US 5,851,538,其描述了含有多孔微球的含有或不含有乳化剂的制剂,所述多孔微球含有几乎连续的对外部开放的孔隙的网络并包含类维生素A。

[0029] 然而,尽管通式(I)描述的化合物表现出对药物用途的制剂而言有兴趣的化学和物理稳定性。它们会在许多它们的溶剂中化学降解。

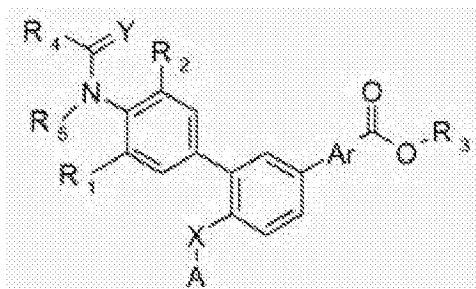
[0030] 因此需要稳定的、良好耐受的含有通式(I)所描述的化合物的药物组合物。

[0031] 本发明的第一主题涉及水包油乳液型组合物,其包含:

[0032] - 脂肪相,包含:

[0033] 通式(I)的化合物

[0034]



[0035] 其中:

[0036] - R₁是氢原子、1至4个碳原子的烷基或-CF₃基团;

[0037] - R₂是氢原子、1至4个碳原子的烷基或烷氧基或氯原子;

[0038] - R₃是氢原子、或任选被甲氧基取代的1至10个碳原子的直链或支链的烷基或烷氧基;

[0039] - R₄是氢原子或1至3个碳原子的烷基;

[0040] - R₅是氢原子或1至3个碳原子的烷基;

[0041] - 或者R₄和R₅一起与-N-C(=Y)-键形成吡咯烷、吡咯烷酮、哌啶或哌啶酮类型的环;

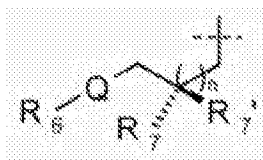
[0042] - Y表示两个氢原子或杂原子如氧或硫;

[0043] - Ar表示1,4-苯基、2,5-吡啶基、5,2-吡啶基或2,5-苯硫基的环;

[0044] - X表示任选被烷基或烷基胺链或C-C单键取代的氧原子;

[0045] - A表示氢原子或下式:

[0046]



[0047] 其中

[0048] ○ Q是氧原子或键-NH-;

[0049] ○ R₆表示氢原子、1至6个碳原子的烷基、3至6个碳原子的环烷基、-C(O)CH₂或-C(O)CH₂CH₃基团;[0050] ○ R₇和R₇'彼此独立地表示氢原子或羟基,条件是R₇和R₇'不同时为羟基;

[0051] n等于0、1、2、3、4或5;

[0052] 至少一种化合物(I)的主要溶剂和至少一种化合物(I)的助溶剂油,以及

[0053] - 包含至少一种凝胶化剂的水相。

[0054] 本发明的第二主题涉及如上所述的组合物,其用作药物产品的用途。

[0055] 本发明的第三主题涉及如上所述的组合物,其用于治疗病症中的用途,如:

[0056] 1) 与涉及细胞分化和增殖的角化症相关的皮肤病,特别是用于治疗寻常痤疮、粉刺性痤疮、多形性痤疮、红斑痤疮、结囊性痤疮、聚合性痤疮、老年性痤疮、继发性痤疮如日光性痤疮、药物性痤疮或职业性痤疮;

[0057] 2) 角化症,特别是鱼鳞病、鱼鳞病样症状、板层状鱼鳞病、达里埃氏病、掌跖角化病、粘膜白斑病、毛发红糠疹和粘膜白斑样症状、皮肤或粘膜(口腔)苔藓;

[0058] 3) 具有炎症免疫变应性成分的皮肤病,具有或不具有细胞增殖障碍,特别是所有形式的牛皮癣,无论皮肤、粘膜或指甲,甚至银屑病性关节炎,或是特应性皮炎和各种形式的湿疹;

[0059] 4) 暴露于UV辐射造成的皮肤疾病,并用于修复或对抗皮肤老化,无论是光引发老化或时程老化,或用于减轻光化性角化病和色素沉着,或与时程老化或光化性老化相关的任何病理状态,如干燥病、色素沉着和皱纹;

[0060] 5) 与良性皮肤或表皮增生相关的症状,无论是或不是病毒来源的,如寻常疣、扁平疣、传染性软疣和疣状表皮发育不良,或口腔或菜花状乳头瘤病;

[0061] 6) 皮肤疾病如免疫皮肤疾病,例如红斑狼疮、大疱性免疫疾病和胶原病,如硬皮病;

[0062] 7) 局部或系统皮质激素诱发的表皮和/或真皮萎缩的皮肤红斑,或任何其它形式的皮肤萎缩;

[0063] 8) 愈合障碍,或用于防止或修复妊娠纹,或用于促进愈合;

[0064] 9) 真菌来源的皮肤异常,如脚癣和花斑癣;

[0065] 10) 色素沉着障碍,如色素沉着过度、黑斑病、色素沉着不足或白癜风;

[0066] 11) 皮肤或粘膜癌性或癌前期的症状,如光化性角化病、博温氏病、原位癌、角化棘皮瘤和皮肤癌,如基底细胞癌(BCC)、鳞状细胞癌(SCC)和皮肤淋巴瘤如T细胞淋巴瘤。

[0067] 本发明的第四主题涉及制备如上所述的水包油乳液类型组合物的方法,包括下列步骤:

[0068] a) 在搅拌下溶解该亲水性赋形剂

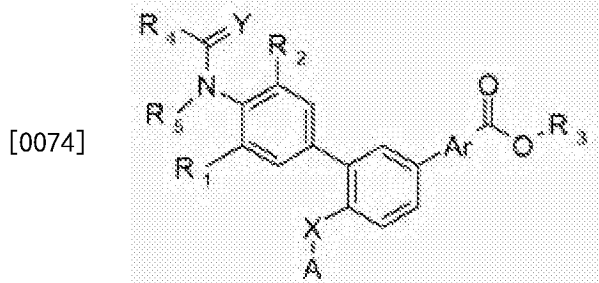
[0069] b) 在搅拌下在主要溶剂中溶解该类维生素A

[0070] c) 加入该亲脂性赋形剂

[0071] d) 通过加入胶凝剂使该水相凝胶化

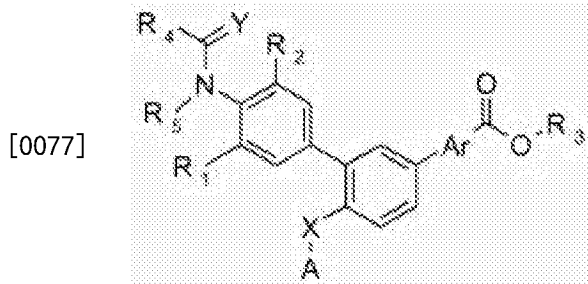
[0072] e) 加入油相, 随后加入硅酮油。

[0073] 本发明的第五主题涉及一种组合物, 其包含通式 (I) 的化合物



[0075] 和至少一种聚丙烯酰胺胶凝剂 (gelifier), 其特征在于在涂施后16小时在表皮中吸收的活性成分的最大量为6 ng/cm²至19 ng/cm²。

[0076] 本发明的第六主题涉及水包油乳液类型的组合物, 包含通式 (I) 的化合物



[0078] 和至少一种聚丙烯酰胺胶凝剂, 其特征在于在涂施后3至10小时, 优选在涂施后5至7小时获得在表皮中吸收的活性成分的最大量。

[0079] 在下面的说明书和实施例中以及在附图中将更详细地描述本发明, 其中:

[0080] 图1显示了本发明的组合物在皮肤各区室中的分布状况。

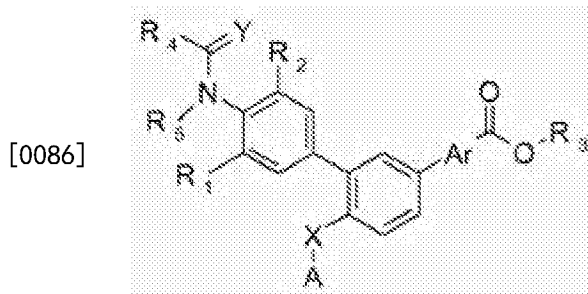
[0081] 图2显示了本发明的组合物渗透到表皮中的动力学。

[0082] 图3显示了与参比凝胶相比, 本发明的组合物的耐受性研究的结果。

[0083] 发明详述

[0084] 为了便于阅读说明书, 在剩余文本中由此如所述那样提及通式 (I) 和化合物A:

[0085] 通式 (I):

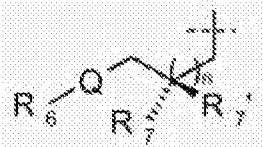


[0087] 其中:

[0088] - R₁是氢原子、1至4个碳原子的烷基或-CF₃基团;

[0089] - R₂是氢原子、1至4个碳原子的烷基或烷氧基或氯原子;

- [0090] - R₃是氢原子、或任选被甲氧基取代的1至10个碳原子的直链或支链的烷基或烷氧基；
- [0091] - R₄是氢原子或1至3个碳原子的烷基；
- [0092] - R₅是氢原子或1至3个碳原子的烷基；
- [0093] - 或者R₄和R₅一起与-N-C(=Y)-键形成吡咯烷、吡咯烷酮、哌啶或哌啶酮类型的环；
- [0094] - Y表示两个氢原子或杂原子如氧或硫；
- [0095] - Ar表示1,4-苯基、2,5-吡啶基、5,2-吡啶基或2,5-苯硫基的环；
- [0096] - X表示任选被烷基或烷基胺链或C-C单键取代的氧原子；
- [0097] - A表示氢原子或下式：



[0098]

[0099] 其中

- [0100] ○ Q是氧原子或键-NH-；
- [0101] ○ R₆表示氢原子、1至6个碳原子的烷基、3至6个碳原子的环烷基、-C(O)CH₂或-C(O)CH₂CH₃基团；
- [0102] ○ R₇和R₇'彼此独立地表示氢原子或羟基，条件是R₇和R₇'不同时为羟基；
- [0103] n等于0、1、2、3、4或5。
- [0104] 化合物A：是3''-叔丁基-4'-(2-羟基-乙氧基)-4''-吡咯烷-1-基-[1,1';3',1'']-三联苯-4-甲酸。

[0105] 由于该活性成分的物理-化学特性，申请人必须面对使用通式(I)所述化合物方面的诸多约束。

[0106] 这些化合物：

- [0107] - 可溶于极少的通常用于局部乳液的脂肪相的溶剂
- [0108] - 在许多它们的溶剂中化学降解
- [0109] - 在多种乳化剂的存在下化学降解。

[0110] 本发明的第一主题描述了O/W(水包油)类型乳液形式的包含至少一种通式(I)的化合物的组合物，其中该活性成分溶解在该脂肪相中。

[0111] 根据一个特别优选的实施方案，本发明的组合物不含有任何乳化剂。

[0112] 这些乳液表现出良好的物理和化学稳定性、快速的渗透速率和在表皮和/或真皮中的高渗透水平。

[0113] 乳液理解为是指两种不混溶的液体物质的宏观均匀但微观不均匀的混合物，这两种液体物质我们称为相。O/W(水包油)乳液由分散在水相中的脂肪(或油)相组成。

[0114] 在本发明中，该组合物以相对于该组合物的总重量为0.00001重量%至1重量%、优选0.0001重量%至0.1重量%和更优选0.001重量%至0.1重量%的浓度含有通式(I)所描述的活性成分。

[0115] 通式(I)所描述的活性成分优选是化合物A。

[0116] 在本发明中，该组合物含有至少一种凝胶化剂。

[0117] 术语“凝胶化剂”意在是指能够赋予该组合物凝胶质地的聚合化合物。

[0118] 该凝胶化剂特别可以选自植物来源的聚合物,胶质物(gommes)、果胶、纤维素及其衍生物,微生物来源的聚合物,如黄原胶,和合成来源的凝胶化聚合物。

[0119] 作为可以进入该组合物的胶凝剂的非穷举性实例,可以提及由Lubrizol公司以名称Pemulen TR-1或Pemulen TR-2销售的丙烯酸酯/丙烯酸C10-30烷基酯交联聚合物,聚丙烯酰胺类的胶凝剂,如由SEPPIC公司以名称Simulgel 600 PHA销售的混合物丙烯酰基二甲基牛磺酸钠共聚物/异十六烷/聚山梨醇酯80,以及由SEPPIC公司以名称Sepigel 305销售的聚丙烯酰胺/异链烷烃C13-14/月桂醇聚醚-7的混合物,由Lubrizol公司以名称Ultrez 20[®]、Ultrez 10[®]、Carbopol 1382[®]或Carbopol ETD2020NF[®]、Carbopol[®] 981或甚至Carbopol[®] 980销售的卡波姆,多糖,作为非穷举性实例为黄原胶,如由Kelco公司销售的Xantural 180[®],由Kelco公司以名称Kelcogel销售的结冷胶,瓜尔豆胶,纤维素及其衍生物如由FMC Biopolymer公司以名称Avicel[®] CL-611销售的微晶纤维素和羧甲基纤维素钠,羟丙基甲基纤维素,特别是由Dow Chemical公司以名称Methocel E4M premium销售的产品,或羟乙基纤维素,特别是由Ashland公司以名称Natrosol HXH 250[®]销售的产品,羧甲基纤维素钠,特别是由Ashland公司销售的Blanose纤维素树胶7F,铝镁硅酸盐族,如由Vanderbilt公司销售的Veegum K,连接到疏水性链上的丙烯酸类聚合物,如以名称Aculyn 44销售的PEG-150/癸基/SMDI共聚物(至少包含以下部分作为组分的缩聚物:含有150或180摩尔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),以35重量%在丙二醇(39%)和水(26%)的混合物中),改性淀粉类,如以名称Structure Solanacée销售的改性马铃薯淀粉,或其混合物,角叉菜胶类,特别是分为四个主要类别: κ 、 λ 、 β 、 ω ,如由IMCD公司销售的Viscarin[®]产品和Gelcarin[®]。

[0120] 优选以0.005至5重量%且优选1%至4重量%的浓度使用聚丙烯酰胺类型的凝胶化剂,如Simulgel 600 PHA[®],其具有增稠和稳定化性质。

[0121] 本领域技术人员知道对于乳化剂体系,在水包油乳液中乳化脂肪相所需乳化剂的比例通常为脂肪相的%的大约1/5。作为非穷举性实例,占该制剂成分的至少11%的脂肪相将需要最少2.2%的乳化剂。

[0122] 根据本发明的一个优选实施方案,不使用乳化剂。但是,尽管如此,有可能某些成分在它们自己的组成中含有低百分比的乳化剂。由于在本发明的组合物中因此造成的低百分比,它们在该组合物中不具有乳化剂的作用(含量优选相对于该组合物总重量低于0.6重量%)。

[0123] 在本发明中,该组合物含有脂肪相,其由以下成分组成:

[0124] - 通式(I)所描述的活性成分的主要溶剂,其特别可以是苯醇、月桂醇聚醚-4、苯氧乙醇、丙二醇单辛酸酯、戊二醇或二甲基异山梨醇酯,优选是例如由Clariant以名称phenoxetol销售的苯氧乙醇。

[0125] 当该主要溶剂是苯氧乙醇时,苯氧乙醇的量相对于该组合物的总重量为0.2至5重量%,优选0.5至2重量%。

[0126] 术语“主要溶剂”意在指具有溶解、稀释或萃取其它物质而不会导致这些物质的化学改性并且自身也不会被改性的性质的液体。

[0127] 根据本发明,主要溶剂是这样的液体,在该液体中通式(I)的化合物(更优选化合物A)在环境温度和大气压力下具有大于或等于0.1重量%的溶解度。

[0128] - 比例为0.5至50重量%且优选4至30重量%的一种或多种通式(I)所描述的活性成分的助溶剂油,其优选可以选自下列助溶剂油:由IMCD提供的辛酸/癸酸甘油三酯(Miglyol 812N),由Sictia提供的Prunus Amygdalus Dulcis(甜杏仁)油,由Gattefosse提供的丙二醇单辛酸酯(Capryol 90),由Gattefosse提供的月桂酸丙二醇酯(Lauroglycol FCC),由Croda提供的失水山梨糖醇倍半油酸酯(Arlacel 83VPharma),由Croda提供的己二酸二异丙酯(Crodamol DA),由Croda提供的PPG-15硬脂醚(Arlamol PS15E-LQ),由Gattefosse提供的杏仁油PEG-6酯(Labrafil M1944CS)。

[0129] 术语“助溶剂”意在指与其它物质结合充当溶剂的物质。

[0130] 在本发明中,上述组合物还可以含有添加剂(尤其可以提及下列类别,单独或结合使用):

[0131] - 0至10%且优选0至4%的一种或多种用于改善制剂在涂施时的性质的硅酮油,如环聚二甲基硅氧烷(St-Cyclomethicone 5NF)或聚二甲基硅氧烷(来自Dow Corning的粘度为20 cSt至12 500 cSt的Q7 9120硅液)。

[0132] - 一种或多种防腐剂,如对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、苯扎氯铵、由Clariant以名称phenoxetol销售的苯氧乙醇、由Merck以名称苄醇销售的苄醇,由VWR以名称山梨酸钾销售的山梨酸钾,由VWR以名称苯甲酸销售的苯甲酸,由Jan Dekker International以名称Bronopol销售的2-溴-2-硝基丙-1,3-二醇,由Arnaud Pharmacie以名称Chlorexidine双葡萄糖酸盐20%溶液销售的双氯苯双胍己烷,氯化甲酚及其衍生物,由Unipex以名称Probenz SP销售的苯甲酸钠,乙醇和重氮烷基脲。这些防腐剂可以以0%至5重量%、优选0.01至2重量%的含量单独或组合使用以便有效地保护该制剂免受任何细菌污染。

[0133] 术语“防腐剂”意在指能够抵抗产品的化学或微生物来源的改变的任何物质。

[0134] - 乙醇,其量为0至30重量%且优选0至10重量%。

[0135] - 润湿剂,优选多元醇并优选选自丙二醇、甘油、二甘油或山梨糖醇(由Roquette提供的Neosorb,由Merck提供的Parteck SI,以及由Lipo Chemicals提供的Sorbitol USP Powder),其量相对于该组合物的总重量为0重量%至40重量%且优选5至35%。

[0136] - 螯合剂如EDTA(乙二胺四乙酸)及其衍生物或盐、二氢甘油、柠檬酸和酒石酸、由Jungbunzlauer以名称D-(+)-葡糖酸- δ -内酯SG出售的葡萄糖酸内酯、或其混合物。

[0137] - 抗氧化剂如维生素E及其衍生物,例如来自Roche的DL- α -生育酚或醋酸生育酚,维生素C及其衍生物,例如来自Roche的抗坏血酸棕榈酸酯,由Clariant以名称Nipanox BHT销售的丁基羟基甲苯。

[0138] - 安抚剂和/或抗刺激剂,如由Bertek Pharmaceuticals公司以商品名Polyolprepolymer-2销售的PPG-12/SMDI共聚物,甘草酸或其衍生物,例如由BASF公司销售的Enoxolone,由Contipro公司以商品名Hyal. Na PWD PH 15-51-45销售的透明质酸本身或其透明质酸钠形式,由Merck以名称Ronacare Allantoine销售的尿囊素。

[0139] - 通常用于药物和化妆品领域的任何其它添加剂,其能够赋予所述制剂特定的性质。

[0140] 用于痤疮的一般组成:

[0141] 当其意在用于治疗痤疮时,本发明的组合物有利地含有下列成分,百分比表示为相对于水包油乳液类型组合物总重量的重量百分比。

- [0142] - 0.00001%至1%且优选0.0001至0.1%的通式(I)的化合物
- [0143] - 0.005至10%且优选1至5%的胶凝剂
- [0144] - 0.2至5%且优选0.5至2%的通式(I)的化合物的主要溶剂
- [0145] - 0.5至50%且优选4至15%的通式(I)的化合物的助溶剂油
- [0146] - 0至20%且优选0至5%的矿物油
- [0147] - 0至50%且优选5至35%的多元醇
- [0148] - 0至10%且优选0至4%的硅酮油
- [0149] - 0至5%且优选0.01至2%的防腐体系
- [0150] - 0至30%且优选0至10%的乙醇
- [0151] - 0至15%且优选0.1至10%的添加剂。
- [0152] 适用于鱼鳞病、掌跖角化病或牛皮癣的组合物：
- [0153] 在这种情况下，本发明的组合物有利地含有下列成分，百分比表示为相对于水包油乳液类型组合物总重量的重量百分比。
- [0154] - 0.00001%至1%且优选0.0001至0.1%的通式(I)的化合物
- [0155] - 0.005至10%且优选1至5%的胶凝剂
- [0156] - 0.2至5%且优选0.5至2%的通式(I)的化合物的主要溶剂
- [0157] - 0.5至50%且优选10至30%的通式(I)的化合物的助溶剂油
- [0158] - 1至50%且优选10至30%的多元醇
- [0159] - 0至10%且优选0至4%的硅酮油
- [0160] - 0至5%且优选0.01至2%的防腐体系
- [0161] - 0至15%且优选0.1至10%的添加剂。
- [0162] 本发明的另一主题涉及制备上述组合物的方法并包括下列步骤：
- [0163] A) 制备水相
- [0164] 在搅拌下，溶解该亲水性赋形剂，如果需要的话在加热下溶解该亲水性赋形剂。
- [0165] B) 制备油相
- [0166] 在合适的容器中，在搅拌下，将化合物A溶解在苯氧乙醇中，如果需要的话在加热下将化合物A溶解在苯氧乙醇中。
- [0167] 令其返回至环境温度并添加除硅酮油之外(例如ST-cyclomethicone 5)的亲脂性赋形剂，如果存在硅酮油的话。
- [0168] C) 两相的混合
- [0169] 在环境温度下通过添加胶凝剂(例如Simulgel 600PHA)胶凝该水相，随后加入油相，并随后加入硅酮油，如果存在硅酮油的话。

实施例

[0170] 实施例1 - 预配制

[0171] 为了获得在脂肪相中含有通式(I)的化合物的水包油乳液，进行了预配制研究以确定能够实现活性成分的良好溶解以及良好的稳定性的赋形剂。

[0172] (1) 其中通过HPLC测定最大溶解度的脂肪相赋形剂列表：

[0173]

赋形剂		最大溶解度
商品名	INCI 名称	%
苯醇	苯醇	2.388
Brij 30	月桂醇聚醚-4	2.03
Phenoxtol	苯氧乙醇	1.957
Capryol 90	丙二醇单辛酸酯	0.802
Hydrolite 5P	戊二醇	0.482
Arlasolve DMI	二甲基异山梨醇酯	0.400
Crodamol IPM	肉豆蔻酸异丙酯	< 0.1

[0174] 通式(I)的化合物被认为不溶解的下限是0.1重量%。

[0175] (2) 化合物A在其主要溶剂中的稳定性:

[0176] 化合物A在其主要溶剂中的这些稳定性研究表明, 化合物A在其许多溶剂中化学降解。

[0177] 这些结果使我们能够在表现出良好稳定性结果的溶剂中选择该活性剂的主要溶剂和助溶剂油, 其目标是开发其中活性剂溶解在油相中的O/W乳液。

[0178]

赋形剂		化合物 A	稳定性结果
商品名	INCI 名称	%	
Miglyol 812N	辛酸/癩酸甘油三酯	0.005%	稳定/好 6 个月 40°C
甜杏仁油	PRUNUS AMYGDALUS DULCIS (甜杏仁) 油	0.005%	稳定/好 6 个月 40°C
Capryol 90	丙二醇单辛酸酯	0.05%	稳定/好 6 个月 40°C
Arlacel 83V Pharma	失水山梨糖醇倍半油酸酯	0.05%	稳定/好 6 个月 40°C
Crodamol DA	己二酸二异丙酯	0.05%	稳定/好 6 个月 40°C
Lauroglycol FCC	月桂酸丙二醇酯	0.05%	稳定/好 6 个月 40°C
Arlamol PS15E-LQ	PPG-15 硬脂酯	0.05%	稳定/好 6 个月 40°C
Phenoxtol	苯氧乙醇	0.05%	稳定/好 6 个月 40°C
Labrafil MI944CS	杏仁油 PEG-6 酯	0.05%	稳定/好 6 个月 40°C
二丙二醇 Care	二丙二醇	0.05%	不稳定
Brij 30	月桂醇聚醚-4	0.05%	不稳定
苯醇	苯醇	0.05%	不稳定
Eutanol G	辛基十二烷醇	0.05%	不稳定
Myritol PC	丙二醇二辛酸酯/二癩酸酯	0.05%	不稳定
Arlasolve DMI	二甲基异山梨醇酯	0.05%	不稳定
Marcol 152	液体石蜡	0.05%	N/A

[0179] (3) 通过HPLC测定的化合物A在赋形剂混合物(溶剂/表面活性剂)中的稳定性:

[0180] 进行在表面活性剂的存在下溶解在溶剂油(在其中化合物A是稳定的)中的化合物

A的稳定性研究:

[0181]

赋形剂混合物		化合物 A	稳定性结果
商品名	INCI 名称	%	
Simulsol M45/ Crodamol DA	PEG-8 硬脂酸酯/己二酸二异丙酯	0.05%	不稳定
Cremophor EL/ Labrafil M1944CS	PEG-35 蓖麻油/杏仁油 PEG-6 酯	0.05%	不稳定
Tween 80/Arlamol PS15E-LQ	聚山梨醇酯 80/PPG-15 硬脂醚	0.05%	不稳定
Cremophor EL/Lauroglycol FCC	PEG-35 蓖麻油/月桂酸丙二醇酯	0.05%	不稳定
Tween 80/己二醇	聚山梨醇酯 80/己二醇	0.2%	不稳定
Cremophor EL/ Labrafil M1944CS	PEG-35 蓖麻油/杏仁油 PEG-6 酯	0.2%	不稳定
Cremophor RH40/ Crodamol DA	PEG-40 氢化蓖麻油/己二酸二异丙酯	0.2%	不稳定
Tween 80/ Lauroglycol FCC	聚山梨醇酯 80/月桂酸丙二醇酯	0.2%	不稳定
Simulsol M45/ Crodamol DA	PEG-8 硬脂酸酯/己二酸二异丙酯	0.2%	不稳定
Arlacel 165/ Lauroglycol FCC	硬脂酸甘油酯 PEG-100 硬脂酸酯/月桂酸丙二醇酯	0.05%	不稳定
GlucateSS-Glucamate SSE-20/ Arlamol PS15E-LQ	甲基葡萄糖倍半硬脂酸酯- PEG-20 甲基葡萄糖倍半硬脂酸酯/PPG-15 硬脂醚	0.05%	不稳定
Brij 721/ Arlamol PS15E-LQ	硬脂醇聚醚-21/PPG-15 硬脂醚	0.05%	稳定/好 3 个月 40℃
Brij 721/ Lauroglycol FCC	硬脂醇聚醚-21/月桂酸丙二醇酯	0.05%	稳定/好 3 个月 40℃
Eumulgin B2/ Arlamol E	鲸蜡硬脂醇聚醚-20/PPG-15 硬脂醚	0.05%	稳定/好 3 个月 40℃
Arlacel 165/Arlamol E	硬脂酸甘油酯 PEG-100 硬脂酸酯/PPG-15 硬脂醚	0.05%	稳定/好 3 个月 40℃
GlucateSS-Glucamate SSE-20/ Lauroglycol FCC	甲基葡萄糖倍半硬脂酸酯- PEG-20 甲基葡萄糖倍半硬脂酸酯/月桂酸丙二醇酯	0.05%	稳定/好 3 个月 40℃

[0182] 为高稳定性固定的边界作为相对于T0的百分比为95%–105%。

[0183] 这些研究表明,化合物A在许多表面活性剂的存在下化学降解。根据这些结果,我们由此决定开发不含乳化剂的O/W乳液。

[0184] 实施例2:配制

[0185] 在下列实施例中,制剂在T0时表征。在环境温度(AT)和+40°C下储存T+1个月和/或T+2个月或T+3个月或T+6个月后测定该制剂的物理和化学稳定性。下面描述用于这些表征的设备与方法。

[0186] 化合物A定义为3''-叔丁基-4'-(2-羟基-乙氧基)-4''-吡咯烷-1-基-[1,1';3',1'']-三联苯-4-甲酸。

[0187] - 化合物A的化学分析:

[0188] - 设备:HPLC

[0189] - 结果的表示:活性成分的滴度表示为相对于T0时获得的初始%的%。对高稳定性固定的界限为95%-105%。

[0190] - 宏观观察:

[0191] - 宏观观察能够保证在T0时产品的物理完整性以及随后的稳定性。

[0192] - 微观观察:

[0193] - 微观观察能够评价由T0时化合物A的良好溶解,随时间推移未出现再结晶以及油相中液滴的尺寸。

[0194] - 设备:AXIO ZEISS显微镜。

[0195] - pH:

[0196] - 设备:METTLER TOLEDO Seven Multi pH计

[0197] - 方法:在所有样品在25°C下在密封中稳定化24小时后在环境温度下进行测量。

[0198] - 粘度:

[0199] - 粘度测量能够评价制得的制剂的稠度。

[0200] - 设备:Brookfield RV DVII + Pro

[0201] - 方法:在所有样品在25°C下在密封中稳定化24小时后在环境温度下进行测量,在1分钟后读取该值。将在各组合物实施例中描述转子和速度的选择。获得的值以厘泊(Cps)为单位表示。

[0202] - 离心:

[0203] - 离心能够评价制剂对机械应力的耐受性。

[0204] - 设备:Galaxy 14D VWR

[0205] - 方法:5000 rpm下30分钟

[0206] - 符合规定的结果意味着既不存在相分离,也不存在渗出。

[0207] 制剂1

[0208]

商品名	INCI 名称		%			
化合物 A	化合物 A		0.010			
丙二醇	丙二醇		30.000			
乙醇 95-96%	乙醇		5.000			
RONACARE ALLANTOIN	尿囊素		0.200			
SIMULGEL 600 PHA	丙烯酸胺, AMPS 共聚物分散体 40%/异十六烷/聚山梨醇酯 80		3.000			
MIGLYOL 812 N	中链甘油三酯		8.000			
ST-CYCLOMETHICONE 5-NF	环戊硅氧烷		2.000			
PHENOXYTOL	苯氧乙醇		1.000			
纯净水	纯净水		QS 100.000			
表征 在 T0 时	宏观外观		白色、光滑、有光泽的乳霜			
	微观外观		不存在晶体。非常微细、均匀的乳液。Ø <5 微米; 90%			
	pH		5			
	粘度		针头 6, 速率 5, 176 000cp			
	离心		符合规定			
稳定性监控		1 个月	2 个月	3 个月	6 个月	
物理稳定性	pH TA/40°C		5.28 / 5.31	5.45 / 5.81	5.30 / 5.67	5.23 / 5.75
	粘度	AT	169 000cP	166 000cP	175 000cP	172 000cP
		40°C	174 000cP	173 000cP	165 000cP	159 000cP
化学稳定性	剂量 化合物 A 初始%	AT	98.70	100.40	100.30	103.10
		40°C	99.40	101.30	98.80	104.90

[0209] 这些结果证实了该活性成分以及该组合物整体良好的物理与化学的经时稳定性。

[0210] 制剂2

[0211]

商品名	INCI 名称			%		
化合物 A	化合物 A			0.005		
丙二醇	丙二醇			30.000		
乙醇 95-96%	乙醇			5.000		
RONACARE ALLANTOIN	尿囊素			0.200		
SIMULGEL 600 PHA	丙烯酸酯, AMPS 共聚物分散体 40%/异十六烷/聚山梨醇酯 80			3.000		
MIGLYOL 812 N	中链甘油三酯			8.000		
ST-CYCLOMETHICONE 5	环戊硅氧烷			2.000		
PHENOXYTOL	苯氧乙醇			1.000		
纯净水	纯净水			QS 100.000		
表征在 T0 时						
宏观外观		白色, 光滑, 有光泽的乳霜				
微观外观		不存在晶体。非常微细, 均匀的乳液。 D < 5 微米: 90%				
pH		5				
粘度		176 000cP				
离心		符合规定				
化学稳定性						
化学稳定性	剂量 化合物 A 初始%	AT	100.60	100.20	98.00	100.50
		40°C	99.40	100.40	96.80	96.60

[0212] 这些结果证实了该活性成分以及该组合物整体良好的物理与化学的经时稳定性。

[0213] 制剂3

[0214]

商品名	INCI 名称	%				
化合物 A	化合物 A	0.010				
丙二醇	丙二醇	30.000				
BLANOSE 纤维素胶 7H4F	纤维素胶	0.800				
乙醇 95-96%	乙醇	5.000				
RONACARE ALLANTOIN	尿囊素	0.200				
SIMULGEL 600 PHA	丙烯酸酯, AMPS 共聚物分散体 40%/异十六烷/聚山梨醇酯 80	2.000				
MIGLYOL 812 N	中链甘油三酯	8.000				
ST-CYCLOMETHICONE 5	环戊硅氧烷	2.000				
PHENOXYTOL	苯氧乙醇	1.000				
纯净水	纯净水	QS 100.00				
表征						
在 T0 时	宏观外观	白色、光滑、有光泽的乳霜				
	微观外观	不存在晶体。非常微细、均匀的乳液。 $\bar{D} < 5$ 微米; 90%				
	pH	6.36				
	粘度	针头 6, 速率 10, 57 500cP				
	离心	NR				
稳定性监控						
稳定性监控		1 个月	2 个月	3 个月	6 个月	
物理稳定性	pH AT/40°C	6.61 / 6.31	6.37 / 6.21	6.48 / 6.18	6.40 / 6.08	
	粘度	AT	64 500cP	59 800cP	67 000cP	64 600cP
		40°C	59 000cP	59 000cP	55 100cP	57 300cP
化学稳定性	剂量 化合物 A 初始%	AT	104.00	100.5	100.00	95.00
		40°C	104.8	100.00	99.60	94.70

[0215] 这些结果证实了该活性成分以及该组合物整体良好的物理与化学的经时稳定性。

[0216] 制剂4

[0217]

商品名	INCI名称	%			
化合物A	化合物A	0.010			
丙二醇-1,2	丙二醇	30.000			
乙醇 95-96%	乙醇	5.000			
RONACARE ALLANTOIN	尿囊素	0.200			
SIMULGEL 600 PHA	丙烯酸酯, AMPS 共聚物分散体 40%/异十六烷/聚山梨醇酯 80	3.000			
MIGLYOL 812 N	辛酸/癩酸甘油三酯	8.000			
LABRAFIL M1944CS	杏仁油 PEG-6 酯	2.000			
ST-CYCLOMETHICONE 5	环戊硅氧烷	2.000			
PHENOXYTOL	苯氧乙醇	1.000			
纯净水	纯净水	QS	100.000		
表征					
在 T0 时	宏观外观	白色、光滑、有光泽的乳霜			
	微观外观	不存在晶体。非常微细、均匀的乳液。 Ø < 5 微米 : 90%			
	pH	4.72			
	粘度	针头 6, 速率 2.5, 215 000 cP			
	离心	NR			
稳定性监控					
		1 个月	2 个月	3 个月	6 个月
物理稳定性	pH AT/40°C	NR/5.58	NR/5.47	NR/5.53	NR/NR
	粘度	AT	NR	NR	NR
		40°C	183 000cP	168 000cP	158 000cP
化学稳定性	测量 化合物 A 初始%	AT	1.5 个月: 99.90	99.90	NR
		40°C	1.5 个月: 99.00	99.40	NR

[0218] 这些结果证实了该活性成分以及该组合物整体良好的物理与化学的经时稳定性。

[0219] 制剂5

[0220]

商品名	INCI名称		%		
化合物A	化合物A		0.010		
丙二醇-1,2	丙二醇		30.000		
乙醇 95-96%	乙醇		5.000		
RONACARE ALLANTOIN	尿囊素		0.200		
SIMULGEL 600 PHA	丙烯酸胶, AMPS 共聚物分散体 40%/异十六烷/聚山梨醇酯 80		3.000		
MIGLYOL 812 N	辛酸/癩酸甘油三酯		8.000		
ARLAMOL PS15E-LQ (WL)	PPG-15 硬脂醚		2.000		
ST-CYCLOMETHICONE 5-NF	环戊硅氧烷		2.000		
PHENOXYETOL	苯氧乙醇		1.000		
纯净水	纯净水		QS	100.000	
表征					
在 T0 时	宏观外观		白色, 光滑, 有光泽的乳霜		
	微观外观		不存在晶体。微细、均匀的乳液。Ø < 10 微米; 90%		
	pH		4.64		
	粘度		针头 6, 速率 2.5, 314 000 cP		
	离心		NR		
稳定性监控					
		1个月	2个月	3个月	6个月
物理稳定性	pH AT/40°C	NR / 5.62	NR / 5.68	NR / 5.65	NR / 5.81
	粘度	AT	NR	NR	NR
		40°C	267 000cP	268 000cP	262 000cP
化学稳定性	剂量 - 化合物 A 初始%	AT	1.5 个月: 98.80	100.70	107.00
		40°C	1.5 个月: 106.00	100.70	107.70

[0221] 这些结果证实了该活性成分以及该组合物整体良好的物理与化学的经时稳定性。

[0222] 制剂6

[0223]

商品名	INCI 名称		%				
化合物 A	化合物 A		0.030				
丙二醇-1,2	丙二醇		30.000				
乙醇 95-96%	乙醇		5.000				
RONACARE ALLANTOIN	尿囊素		0.200				
SIMULGEL 600 PHA	丙烯酸胺, AMPS 共聚物分散体 40%/异十六烷/聚山梨醇酯 80		3.000				
ST-CYCLOMETHICONE 5NF	环戊硅氧烷		2.000				
蓖麻油 PH	Ricinus Communis (蓖麻) 籽油		8.000				
PHENOXYETOL	苯氧乙醇		1.000				
纯净水	纯净水		QS	100.000			
表征 在 T0 时	宏观外观		白色、光滑、有光泽的乳霜				
	微观外观		不存在晶体。微细、均匀的乳液。D < 5 微米 : 90%				
	pH		5.67				
	粘度		针头 29, 速率 0.5, 1 180 000 cP				
	离心		符合规定				
稳定性监控			1 个月	2 个月	3 个月	6 个月	
物理稳定性	pH	AT/40°C	5.66 / 5.55	5.73 / 5.82	5.44 / 5.84	5.44 / 5.84	
		粘度	AT	1 160 000cP	1 080 000	1 080 000 cP	1 080 000cP
			40°C	1 130 000cP	1 030 000	1 090 000 cP	1 030 000cP
化学稳定性	剂量 化合物 A 初始%	AT	99.8	100.0	100.4	100.0	
		40°C	99.6	99.5	99.2	99.5	

[0224] 这些结果证实了该活性成分以及该组合物整体良好的物理与化学的经时稳定性。

[0225] 制剂7

[0226]

商品名	INCI名称	%				
化合物A	化合物A	0.030				
丙二醇-1,2	丙二醇	30.000				
乙醇 95-96%	乙醇	5.000				
RONACARE ALLANTOIN	尿囊素	0.200				
SIMULGEL 600 PHA	丙烯酸酯, AMPS 共聚物分散体 40%/异十六烷/聚山梨醇酯 80	3.000				
MIGLYOL 812 N	辛酸/癩酸甘油三酯	4.000				
ARLAMOL PSI5E-LQ (WL)	PPG-15 硬脂醇	4.000				
ST-CYCLOMETHICONE 5-NF	环戊硅氧烷	2.000				
PHENOXYTOL	苯氧乙醇	1.000				
纯净水	纯净水	QS	100.000			
表征在 T0 时						
宏观外观		白色、光滑、有光泽的乳霜				
微观外观		不存在晶体。微细均匀的乳液。Ø < 5 微米 : 90%				
pH		5.87				
粘度		针头 29, 速率 5, 139 000 cP				
离心		符合规定				
稳定性跟踪						
		1 个月	2 个月	3 个月	6 个月	
物理稳定性	pH AT/40°C	5.90/5.50	5.71/5.71	5.66/5.90	5.66/5.90	
	粘度	AT	148 000 cP	132000cP	134 000 cP	132000cP
		40°C	142 000 cP	130000cP	137 000 cP	130000cP
化学稳定性	剂量 化合物 A 初始%	AT	97.8	109.6	100.7	100.7
		40°C	100.0	110.2	100.6	100.2

[0227] 这些结果证实了该活性成分以及该组合物整体良好的物理与化学的经时稳定性。

[0228] 制剂8

[0229]

组成						
商品名	INCI 名称	%				
化合物 A	化合物 A	0.010				
PHENOXETOL	苯氧乙醇	1.00				
MIGLYOL 812N	辛酸/癩酸甘油三酯	15.00				
蓖麻油 PH	RICINUS COMMUNIS (蓖麻) 籽油	8.00				
ST-CYCLOMETHICONE 5NF	环戊硅氧烷	2.00				
Q7-9120 SILICON FLUID 350 cst	聚二甲基硅氧烷	5.00				
RONACARE ALLANTOIN	尿囊素	0.200				
GLYCERINE 4810 VEGETABLE	甘油	20.00				
SIMULGEL 600 PHA	丙烯酸酯, AMPS 共聚物分散体 40%/异十六烷/聚山梨醇酯 80	3.00				
纯净水	纯净水	QS 100.00				
表征						
在 T0 时		宏观外观	白色、光滑、有光泽的乳霜			
		微观外观	不存在晶体。微细、均匀的乳液。 Ø 6 微米			
		pH	4.92			
		粘度	针头 6, 速率 0.5, NR			
		离心	符合规定			
稳定性监控						
		1 个月	2 个月	3 个月	6 个月	
物理稳定性	pH AT/40°C	4.92/4.88	NR	4.93/5.22	/	
	粘度	AT	192.10 ⁴ cp	NR	182.10 ⁴ cp	/
		40°C	187.10 ⁴ cp	NR	167.10 ⁴ cp	/

[0230] 这些结果证实了该组合物整体良好的物理经时稳定性。

[0231] 制剂9

[0232]

组成						
商品名	INCI 名称	%				
化合物 A	化合物 A	0.010				
PHENOXETOL	苯氧乙醇	1.00				
MIGLYOL 812N	辛酸/癸酸甘油三酯	8.00				
ARLAMOL PS15E-LQ	PPG-15 硬脂醚	15.00				
ST-CYCLOMETHICONE 5NF	环戊硅氧烷	2.00				
RONACARE ALLANTOIN	尿囊素	0.200				
GLYCERINE 4810 VEGETABLE	甘油	20.00				
SIMULGEL 600 PHA	丙烯酸胺, AMPS 共聚物分散体 40%/异十六烷/聚山梨醇酯 80	2.5				
纯净水	纯净水	QS 100.00				
表征						
在 10 时		宏观外观	白色、光滑、有光泽的乳霜			
		微观外观	不存在晶体。微细、均匀的乳液。 $\bar{D} < 7$ 微米			
		pH	4.79			
		粘度	针头 6, 速率 5 187000cp			
		离心	RAS			
稳定性监控						
		1 个月	2 个月	3 个月	6 个月	
物理稳定性	pH AT/40°C	4.76/4.87	4.92/4.99	4.83/5.08	4.59/5.13	
	粘度	AT	160000cp	175000cp	186000cp	132000cP
		40°C	154000cp	146000cp	146000cp	137000cP

[0233] 这些结果证实了该组合物整体良好的物理经时稳定性。

[0234] 制剂10

[0235]

组成						
商品名	INCI名称	%				
化合物A	化合物A	0.030				
PHENOXYETOL	苯氧乙醇	1.00				
MIGLYOL 812N	辛酸/癩酸甘油三酯	8.00				
ARLAMOL PS15E-LQ	PPG-15 硬脂醚	15.00				
ST-CYCLOMETHICONE 5NF	环戊硅氧烷	2.00				
RONACARE ALLANTOIN	尿囊素	0.200				
GLYCERINE 4810 VEGETABLE	甘油	20.00				
SIMULGEL 600 PHA	丙烯酸胺, AMPS 共聚物分散体 40%/异十六烷/聚山梨醇酯 80	2.5				
纯净水	纯净水	QS 100.00				
表征						
在 T0 时		宏观外观	白色, 光滑, 有光泽的乳霜			
		微观外观	不存在晶体。微细, 均匀的乳液。 $\bar{D} < 7$ 微米			
		pH	4.76			
		粘度	针头 6, 速率 2.5 381000cp			
		离心	RAS			
稳定性监控						
		1 个月	2 个月	3 个月	6 个月	
物理稳定性	pH AT/40°C	4.74/4.97	4.88/5.00	4.85/5.16	4.96/5.12	
	粘度	AT	374000cp	364000cp	334000cp	298000cP
		40°C	288000cp	266000cp	269000cp	260000cP

[0236] 这些结果证实了该组合物整体良好的物理经时稳定性。

[0237] 制剂11

[0238]

组成						
商品名	INCI 名称	%				
化合物 A	化合物 A	0.04				
PHENOXYETOL	苯氧乙醇	1.00				
MIGLYOL 812N	辛酸/癩酸甘油三酯	8.00				
ARLAMOL PSI5E-LQ	PPG-15 硬脂酯	15.00				
SI-CYCLOMETHICONE 5NF	环戊硅氧烷	2.00				
RONACARE ALLANTOIN	尿囊素	0.200				
GLYCERINE 4810 VEGETABLE	甘油	20.00				
SIMULGEL 600 PHA	丙烯酸酯, AMP5 共聚物分散体 40%/异十六烷/聚山梨醇酯 80	2.5				
纯净水	纯净水	QS 100.00				
表征 在 T0 时	宏观外观	白色、光滑、有光泽的乳霜				
	微观外观	不存在晶体。微细、均匀的乳液。 $\Phi < 5$ 微米				
	pH	4.76				
	粘度	针头 6, 速率 2.5 340000cp				
	离心	RAS				
稳定性监控		1 个月	2 个月	3 个月	6 个月	
物理稳定性	pH AT/ 40°C	4.77/4.90	4.92/5.02	5.20/5.15	/	
	粘度	AT	343000cp	330000cp	325000cp	/
		40°C	292000cp	263000cp	271000cp	/

[0239] 这些结果证实了该组合物整体良好的物理经时稳定性。

[0240] 制剂12

[0241]

组成						
商品名	INCI 名称	%				
化合物 A	化合物 A	0.05				
PHENOXYTOL	苯氧乙醇	1.00				
MIGLYOL 812N	辛酸/癩酸甘油三酯	8.00				
ARLAMOL PS15E-LQ	PPG-15 硬脂醚	15.00				
ST-CYCLOMETHICONE 5NF	环戊硅氧烷	2.00				
RONACARE ALLANTOIN	尿囊素	0.200				
GLYCERINE 4810 VEGETABLE	甘油	20.00				
SIMULGEL 600 PHA	丙烯酸胺, AMPS 共聚物分散体 40%/异十六烷/聚山梨醇酯 80	2.50				
纯净水	纯净水	QS 100.00				
表征						
TO TO		宏观外观	白色、光滑、有光泽的乳霜			
		微观外观	不存在晶体。微细、均匀的乳液。 $\phi < 6$ 微米			
		pH	4.92			
		粘度	针头 6, 速率 2.5 363000cp			
		离心	RAS			
稳定性监控						
物理稳定性	稳定性监控		1 个月	2 个月	3 个月	6 个月
	粘度	pH AT/40°C	4.93/4.88	4.79/4.93	4.87/5.12	/
		AT	334000cp	356000cp	346000cp	/
		40°C	298000cp	282000cp	275000cp	/

[0242] 这些结果证实了该组合物整体良好的物理经时稳定性。

[0243] 制剂13

[0244]

组成						
商品名	INCI 名称	%				
化合物 A	化合物 A	0.01				
PHENOXYETOL	苯氧乙醇	1.00				
MIGLYOL 812N	辛酸/癩酸甘油三酯	8.00				
ARLAMOL PS15E-LQ	PPG-15 硬脂醇	15.00				
ST-CYCLOMETHICONE 5NF	环戊硅氧烷	2.00				
RONACARE ALLANTOIN	尿囊素	0.200				
GLYCERINE 4810 VEGETABLE	甘油	20.00				
SIMULGEL 600 PHA	丙烯酸酯, AMPS 共聚物分散体 40%/异十六烷/聚山梨醇酯 80	3.00				
苯醇	苯醇	0.40				
山梨酸钾	山梨酸钾	0.10				
纯净水	纯净水	QS 100.00				
表征						
在 T0 时		宏观外观	白色、光滑、有光泽的乳霜			
		微观外观	不存在晶体。微细、均匀的乳液。 Ø < 5 微米			
		pH	6.64			
		粘度	针头 6, 速率 5 147000cp			
		离心	RAS			
稳定性监控						
		1 个月	2 个月	3 个月	6 个月	
物理稳定性	pH AT/ 40°C		6.37/6.36	6.60/6.22	6.40/6.13	/
	粘度	AT	160000cp	157000cp	121000cp	/

[0245] 这些结果证实了该组合物整体良好的物理经时稳定性。

[0246] 制剂14

[0247]

组成					
商品名	INCI 名称	%			
化合物 A	化合物 A	0.01			
PHENOXYETOL	苯氧乙醇	1.00			
MIGLYOL 812N	辛酸/癩酸甘油三酯	8.00			
ARLAMOL PS15E-LQ	PPG-15 硬脂醚	15.00			
ST-CYCLOMETHICONE 5NF	环戊硅氧烷	2.00			
RONACARE ALLANTOIN	尿囊素	0.200			
GLYCERINE 4810 VEGETABLE	甘油	20.00			
SIMULGEL 600 PHA	丙烯酸酰胺,AMPS 共聚物分散体 40%/异十六烷/聚山梨醇酯 80	3.00			
SODIUM BENZOATE	SODIUM BENZOATE	0.20			
GLUCONO-DELTA-LACTONE SG	葡萄糖酸内酯	0.25			
纯净水	纯净水	QS 100.00			
表征					
在 T0 时		宏观外观	白色,光滑,有光泽的乳霜		
		微观外观	不存在晶体,微细,均匀的乳液, Ø < 8 微米		
		pH	5.44		
		粘度	针头 6, 速率 20	36450cp	
		离心	RAS		
稳定性监控					
		1 个月	2 个月	3 个月	6 个月
物理稳定性	pH AT/ 40°C	4.59/4.58	4.70/4.78	NR	NR

[0248] 这些结果证实了该组合物整体良好的物理经时稳定性。

[0249] 制剂15

[0250]

组成		
商品名	INCI 名称	%
化合物 A	化合物 A	0.01
PHENOXYETOL	苯氧乙醇	1.00
MIGLYOL 812N	辛酸/癩酸甘油三酯	8.00
ARLAMOL PS15E-LQ	PPG-15 硬脂酯	15.00
ST-CYCLOMETHICONE 5NF	环戊硅氧烷	2.00
RONACARE ALLANTOIN	尿囊素	0.200
GLYCERINE 4810 VEGETABLE	甘油	20.00
SIMULGEL 600 PHA	丙烯酸酯/AMPS 共聚物分散体 40%/异十六烷/聚山梨醇酯 80	3.00
苯醇	苯醇	0.80
山梨酸钾	山梨酸钾	0.20
TITRIPLEX III	EDTA 二钠盐	0.10
纯净水	纯净水	QS 100.00
表征 在 30 时	宏观外观	白色、光滑、有光泽的乳霜
	微观外观	不存在晶体。微细、均匀的乳液。 $\phi < 6$ 微米
	pH	6.34
	粘度	针头 5, 速率 5 67920cp
	离心	RAS

[0251] 制剂16

[0252]

组成		
商品名	INCI 名称	%
化合物 A	化合物 A	0.01
PHENOXYETOL	苯氧乙醇	1.00
MIGLYOL 812N	辛酸/癩酸甘油三酯	8.00
ARLAMOL PS15E-LQ	PPG-15 硬脂醚	15.00
ST-CYCLOMETHICONE 5NF	环戊硅氧烷	2.00
RONACARE ALLANTOIN	尿囊素	0.200
GLYCERINE 4810 VEGETABLE	甘油	20.00
SIMULGEL 600 PHA	丙烯酸酯/AMPS 共聚物分散体 40%/异十六烷/聚山梨醇酯 80	3.00
苯甲酸	苯甲酸	0.20
山梨酸钾	山梨酸钾	0.20
TITRIPLEX III	EDTA 二钠盐	0.10
纯净水	纯净水	QS 100.00
表征 在 T0 时	宏观外观	白色、光滑，有光泽的乳霜
	微观外观	不存在晶体，微细、均匀的乳液。 $\bar{D} < 10\mu\text{m}$
	pH	5.43
	粘度	针头 5，速率 5 59520cp
	离心	RAS

[0253] 制剂17

[0254]

		组成					
商品名	INCI 名称			%			
化合物 A	化合物 A			0.01			
PHENOXYTOL	苯氧乙醇			1.00			
MIGLYOL 812N	辛酸/癩酸甘油三酯			8.00			
ARLAMOL PS15E-LQ	PPG-15 硬脂醚			15.00			
ST-CYCLOMETHICONE 5NF	环戊硅氧烷			2.00			
RONACARE ALLANTOIN	尿囊素			0.200			
GLYCERINE 4810 VEGETABLE	甘油			20.00			
SIMULGEL 600 PHA	丙烯酸胺,AMPS 共聚物分散体 40%/异十六烷/聚山梨醇酯 80			2.5			
苯扎氯铵	苯扎氯铵			0.05			
纯净水	纯净水			5.00			
山梨酸钾	山梨酸钾			0.20			
纯净水	纯净水			QS 100.00			
表征							
在 T0 时		宏观外观	白色、光滑、有光泽的乳霜				
		微观外观	不存在晶体。微细、均匀的乳液。 $\bar{D} < 7\mu\text{m}$				
		pH	6.82				
		粘度	针头 6, 速率 50 11520cp				
		离心	RAS				
稳定性监控							
		1 个月		2 个月	3 个月	6 个月	
物理稳定性	pH AT/40°C		6.60/6.43	6.80/6.34	6.61/6.24	6.54/6.23	
	粘度 针头 6, 速率 50	AT	11080cp	10200cp	11200cp	9680cp	
		40°C	11760cp	11400cp	10720cp	9520cp	
化学稳定性	重量 化合物 A 初始%		AT	98.6	100.3	99.7	99.2
			40°C	97	98.1	97.4	95.4

[0255] 这些结果证实了该活性成分以及该组合物整体良好的物理与化学的经时稳定性。

[0256] 制剂18(0298.0113)

[0257]

组成						
商品名	INCI 名称	%				
化合物 A	化合物 A	0.04				
PHENOXYETOL	苯氧乙醇	1.00				
MIGLYOL 812N	辛酸/癩酸甘油三酯	8.00				
ARLAMOL PS15E-LQ	PPG-15 硬脂醇	15.00				
ST-CYCLOMETHICONE 5NF	环戊硅氧烷	2.00				
RONACARE ALLANTOIN	尿囊素	0.20				
GLYCERINE 4810 VEGETABLE	甘油	20.00				
SIMULGEL 600 PHA	丙烯酸胺,AMPS 共聚物分散体 40%/异十六烷/聚山梨醇酯 80	2.5				
苯扎氯铵	苯扎氯铵	0.05				
纯净水	纯净水	5.00				
纯净水	纯净水	QS 100.00				
表征 在 T0 时	宏观外观	白色、光滑、有光泽的乳霜				
	微观外观	不存在晶体。微细、均匀的乳液。 $\Phi < 7\mu\text{m}$				
	pH	6.80				
	粘度	针头 6, 速率 50 10920cp				
	离心	RAS				
稳定性监控		1 个月	2 个月	3 个月	6 个月	
pH AT/40°C		6.63/6.37	6.67/6.22	6.62/6.25	6.61/6.28	
物理稳定性	粘度 针头 6, 速率 50	AT	13340cp	10450cp	10540cp	10840cp
		40°C	11040cp	NR	10400cp	9240cp
化学稳定性	含量 化合物 A 初始%	AT	100.2	98.3	99.8	99.4
		40°C	99.9	97.5	99.0	96.8

[0258] 这些结果证实了该活性成分以及该组合物整体良好的物理与化学的经时稳定性。

[0259] 制剂 19:

[0260]

组成		
商品名	INCI 名称	%
化合物 A	化合物 A	0.01
PHENOXYETOL	苯氧乙醇	1.00
MIGLYOL 812N	辛酸/癩酸甘油三酯	8.00
ARLAMOL PS15E-LQ	PPG-15 硬脂醇	15.00
ST-CYCLOMETHICONE 5NF	环戊硅氧烷	2.00
RONACARE ALLANTOIN	尿囊素	0.20
GLYCERINE 4810 VEGETABLE	甘油	10.00
SIMULGEL 600 PHA	丙烯酸酯,AMPS 共聚物分散体 40%/异十六烷/聚山梨醇酯 80	3.00
GLUCONO-DELTA-LACTONE SG	葡萄糖酸内酯	0.25
PROBENZ SP	苯甲酸钠	0.20
丙二醇	丙二醇	10.00
纯净水	纯净水	QS 100.00
表征 在 T0 时	宏观外观	白色、光滑、有光泽的乳霜
	微观外观	不存在晶体。微细、均匀的乳液。
	pH	5.20
	粘度	针头 6, 速率 10 59200cp
	离心	RAS

[0261] 制剂20:

[0262]

组成		
商品名	INCI名称	%
化合物 A	化合物 A	0.01
PHENOXYETOL	苯氧乙醇	1.00
MIGLYOL 812N	辛酸/癩酸甘油三酯	8.00
ARLAMOL PS15E-LQ	PPG-15 硬脂醚	15.00
ST-CYCLOMETHICONE 5NF	环戊硅氧烷	2.00
RONACARE ALLANTOIN	尿囊素	0.20
GLYCERINE 4810 VEGETABLE	甘油	13.00
SIMULGEL 600 PHA	丙烯酸胺,AMPS 共聚物分散体 40%/ 异十六烷/聚山梨醇酯 80	3.00
GLUCONO-DELTA-LACTONE SG	葡萄糖酸内酯	0.25
苯醇	苯醇	1.00
PROBENZ SP	苯甲酸钠	0.20
丙二醇	丙二醇	7.00
纯净水	纯净水	QS 100.00
表征 在 T0 时	宏观外观	白色、光滑、有光泽的乳霜
	微观外观	不存在晶体。微细、均匀的乳液。
	pH	4.89
	粘度	针头 29, 速率 20 29650cp
	离心	RAS

[0263] 制剂21:

[0264]

组成		
商品名	INCI 名称	%
化合物 A	化合物 A	0.01
PHENOXETOL	苯氧乙醇	1.00
MIGLYOL 812N	辛酸/癩酸甘油三酯	8.00
ARLAMOL PS15E-LQ	PPG-15 硬脂醇	15.00
ST-CYCLOMETHICONE 5NF	环戊硅氧烷	2.00
RONACARE ALLANTOIN	尿囊素	0.20
GLYCERINE 4810 VEGETABLE	甘油	15.00
SIMULGEL 600 PHA	丙烯酸酯/AMPS 共聚物分散体 40%/异十六烷/聚山梨醇酯 80	3.00
GLUCONO-DELTA-LACTONE SG	葡萄糖酸内酯	0.25
辛醇	辛醇	1.00
PROBENZ SP	苯甲酸钠	0.20
丙二醇	丙二醇	5.00
纯净水	纯净水	QS 100.00
表征 在 T0 时	宏观外观	白色、光滑、有光泽的乳霜
	微观外观	不存在晶体。微细、均匀的乳液。
	pH	4.82
	粘度	针头 29, 速率 12 48583cp
	离心	RAS

[0265] 制剂22:

[0266]

组成		
商品名	INCI名称	%
化合物 A	化合物 A	0.01
PHENOXYETOL	苯氧乙醇	1.00
MIGLYOL 812N	辛酸/癩酸甘油三酯	8.00
ARLAMOL PS15E-LQ	PPG-15 硬脂醚	15.00
SI-CYCLOMETHICONE 5NF	环戊硅氧烷	2.00
RONACARE ALLANTOIN	尿囊素	0.20
TITRIplex III	EDTA	0.20
GLYCERINE 4810 VEGETABLE	甘油	20.00
SIMULGEL 600 PHA	丙烯酸酯,AMPS 共聚物分散体 40%/ 异十六烷/聚山梨醇酯 80	2.50
GLUCONO-DELTA-LACTONE SG	葡萄糖酸内酯	0.25
苯醇	苯醇	1.00
PROBENZ SP	苯甲酸钠	0.20
纯净水	纯净水	QS 100.00
表征 在 20 时	宏观外观	白色、光滑、有光泽的乳霜
	微观外观	不存在晶体。细腻、均匀的乳液。
	pH	4.97
	粘度	针头 29, 速率 20 29500cp
	离心	RAS

[0267] 制剂23:

[0268]

组成					
商品名	INCI 名称	%			
化合物 A	化合物 A	0.06			
PHENOXYETOL	苯氧乙醇	1.00			
MIGLYOL 812N	辛酸/癩酸甘油三酯	8.00			
ARLAMOL PS15E-LQ	PPG-15 硬脂醚	15.00			
ST-CYCLOMETHICONE 5NF	环戊硅氧烷	2.00			
RONACARE ALLANTOIN	尿囊素	0.20			
GLYCERINE 4810 VEGETABLE	甘油	20.00			
SIMULGEL 600 PHA	丙烯酸酯,AMPS 共聚物分散体 40%/并十六烷/聚山梨醇酯 80	2.50			
苯扎氯铵	苯扎氯铵	0.05			
山梨酸钾	山梨酸钾	0.20			
纯净水	纯净水	QS 100.00			
表征 在 T0 时	宏观外观	白色、光滑、有光泽的乳霜			
	微观外观	不存在晶体, 微细、均匀的乳液。			
	pH	6.64			
	粘度	针头 5, 速率 10 32320cp			
	离心	RAS			
稳定性监控		1 个月	2 个月	3 个月	6 个月
物理稳定性	pH TA/40°C	6.58/6.41	6.44/6.23	NR	6.48/6.17
	粘度 AT pH AT/40°C 速率 1	309000cp	251000cp	287000cp	300000cp
	粘度 40°C 针头 5 速率 1	320000cp	374000cp	324000cp	317000cp

[0269] 这些结果证实了该组合物整体良好的物理经时稳定性。

[0270] 实施例3:通过在人皮肤上的皮肤渗透研究表征该制剂:

[0271] 皮肤渗透研究能够表征该制剂并展示各制剂特有的参数。

[0272] 在人皮肤上在体外进行两种类型的的皮肤渗透研究。在这些研究中,化合物A对应于3''-叔丁基-4'-(2-羟基-乙氧基)-4''-吡咯烷-1-基-[1,1';3',1'']-三联苯-4-甲酸。

[0273] 参比凝胶描述如下:

[0274]

成分	重量%
化合物A	0.01
丙二醇	30.00

乙醇95-96%	67.99
Kluce1 HF Pharma	2.00

[0275] “单次”皮肤渗透研究：

[0276] 在该研究中，制剂涂施至皮肤表面上16小时。在涂施后，根据验证的生物分析方法在皮肤的不同区室中量化化合物A(化合物A)：角化层、表皮、真皮和接收液。

[0277] 下表中给出了皮肤涂施的细节。

[0278]

皮肤: 3位捐助者, 每位捐助者2个样品		
来源	整块人腹部皮肤	
厚度	0.79-1.22mm	
年龄	39-64岁	
Franz池	2 cm ²	
接收液体积	3mL	
屏障作用	通过测定水的敏感性损失来评估, 除禁忌外均可接受	
制剂		
A: 含有 100µg/g 的化合物 A 的参比凝胶	B: 不含乳化剂的水包油乳液, 含有 100µg/g 的化合物 A (制剂 3)	
涂施		
涂施	~2mg/cm ²	
施加的活性成分量	142~241ng/cm ²	
暴露时间	16h	
采取的样品		
捐助者区室灌洗 可林耐司(能够除去过剩产物)	} “过量” / 未吸收剂量	} 质量平衡
1 st 条		
角质层(最多 2-15 条)	} 全部皮肤	} 总渗透
表皮		
真皮		
接收液体	} 吸收的剂量	

[0279] 使用Xevo设备(Waters)通过串联质谱分析串联阳性电喷雾电离进行该生物分析。化合物A的定量限为1 ng/mL。

[0280] 开发的LC/MS/MS条件能够检测在各个区室(未吸收的剂量、角质层、表皮、真皮和接收液)中施加的剂量的最高0.1%。

[0281] 在下表中给出了技术条件。

[0282]

LC 柱	Hypersil gold 50*2.1mm (UPLC)						
流动相	相 A: ACN + 0.1%甲酸 相 B: H ₂ O + 0.1%甲酸						
针头清洗	CAN						
角质层清洗	ACN/H ₂ O 50:50						
梯度	时间 (min)	流速	%A	%B	曲线		
	1. 初始	0.700	15.0	85.0	0		
	2. 2.5	0.700	90.0	10.0	6		
	3. 3.20	0.700	90.0	10.0	6		
	4. 3.25	0.700	15.0	85.0	6		
柱温度							
MSMS 检测	ESI+ MRM (阳性电喷雾)						
	Canal 反应	停留(秒)	电压(cone)	Col.能量	Tr (min)	化合物	
	1: 460.26 >	318.20	0.100	50.0	40.0	1.58	化合物 A
	1: 464.06 >	372.10	0.100	55.0	40.0	1.58	氘代内标
注射体积	5μL						
运行时间	4 分钟						

[0283] 在这类型的“单点”研究中,所考虑的参数是:

[0284] a. 在不同区室中的分布状况(定性数据),

[0285] b. 在表皮+真皮区室中的渗透(数值数据)。

[0286] a-在不同区室中的分布状况:

[0287] 该状况显示在图1中。

[0288] 在不同区室之间的分布状况对评估的2个制剂具有相同的时间:在角质层中累积,在表皮中渗透速率较低,在真皮中非常低的渗透。在接收液中未检测到化合物A。

[0289] b-在表皮+真皮区室中的渗透值:

[0290] 含有100μg/g(0.01%)化合物A的不含乳化剂的水包油型乳液的渗透值为6.8ng/cm²至10.6ng/cm²。不含乳化剂的水包油型乳液涂施后化合物A的渗透水平倾向于高于涂施参比凝胶后获得的那些。

[0291] 2-渗透动力学研究:

[0292] 在此类研究中,在涂施0.5小时、1小时、3小时、6小时和24小时后在皮肤的各个区

室中定量活性剂的渗透。随后确定并表征在各区室中的渗透动力学。

[0293] 皮肤施加的细节在下表中给出：

[0294]

皮肤	3 位捐助者，每次每位捐助者 2 个样品，n = 6
来源	从尸体取下的人类腹部皮肤
厚度	500 微米
年龄	未显示
Franz 池	1-2cm ²
接收液体积	未显示
屏障作用	使用氟化水评估
产品	
参比凝胶 100 µg/g	不含乳化剂的水包油型乳液 100µg/g (制剂 1)
涂施制剂	~2mg/cm ²
施加的活性成分量	100-200ng/cm ²
暴露时间	最高 24h
采取样品	
暴露时间	0.5、1、3、6、24 小时
捐助者区室清洗 可林耐司(能够除去过剩产 物)	“过量”/ 未吸收剂量
1 st 条	
角化层(最多 2-15 条)	全部皮肤
表皮	
真皮	
分析	LC/UV 和 LC/MS
定量限	1ng/ml

[0295] 通过LC/UV或通过LC/MS测定各时间处各区室中的活性成分的量。对该生物分析方法进行验证以便能够检测在各区室中施加的剂量的至少0.1%。

[0296] 在此类研究中，考虑的参数是：

[0297] a. 在表皮中的渗透动力学状况(定性数据)，

[0298] b. 在表皮中的渗透初始速率。

[0299] c. 渗透到表皮中的最大量。

[0300] a. 在表皮中的渗透动力学状况：

[0301] 这显示在图2中。

[0302] 对不含乳化剂的水包油类型乳液获得的化合物A的释放动力学表现出高初始梯度，随后是上限，在此过程中化合物A的渗透在该时间段内不再提高。参比制剂(凝胶)在头几个小时显示出具有快速释放的相同动力学，随后达到平台期。

[0303] 如在部分1(“单次”皮肤渗透研究)中看到的那样，这两种制剂在16小时时具有不同的渗透水平，并且在涂施不含乳化剂的水包油乳液后化合物A在表皮中的渗透倾向于高于涂施参比凝胶后获得的渗透。

[0304] b. 该动力学的初始速率：

[0305] 动力学的初始速率值或斜率在前3小时为4.2 ng/cm²/h。

[0306] c. 在表皮中的最大量：

[0307] 在表皮中的最大量为18.7ng/cm²。

[0308] 实施例4 耐受性研究

[0309] 在该研究中：

[0310] - 10名受试者接收涂施在1000 cm²上的2克凝胶(参比凝胶)4周。

[0311] 参比凝胶理解为是指如下所述的凝胶：

[0312]

成分	%
化合物A	0.01
丙二醇	30.00
乙醇95-96%	67.99
Klucel HF Pharma	2.00

[0313] - 10名受试者接收涂施在1000 cm²上的2克乳霜B(不含乳化剂的水包油乳液-制剂1)4周。

[0314] 在该研究过程中，研究者在过度刺激的情况下有机会改变涂施的区域。

[0315] 研究结果显示在下表中：数值是更换区域的患者数量(表中的值N)，括号中的值是对应于N的百分比。

[0316] 未改变涂施区域的受试者的百分比评估

[0317]

		凝胶 50µg/g 1000 cm ²	乳霜 B 50µg/g 1000 cm ²	凝胶 50µg/g 2000 cm ²	凝胶 100µg/g 1000 cm ²	凝胶 25µg/g 1000 cm ²
第 2 天	N(%)	-	-	-	-	-
第 4 天	N(%)	1 (10)	-	-	-	-
第 5 天	N(%)	-	1 (10)	2 (20)	1 (10)	-
第 6 天	N(%)	1 (10)	-	-	1 (10)	-
第 7 天	N(%)	-	-	2 (20)	1 (10)	1 (10)
第 8 天	N(%)	1 (10)	1 (10)	-	2 (20)	1 (10)
第 9 天	N(%)	3 (30)	1 (10)	2 (20)	1 (10)	-
第 10 天	N(%)	-	-	1 (10)	1 (10)	1 (10)
第 11 天	N(%)	2 (20)	1 (10)	-	1 (10)	1 (10)
第 12 天	N(%)	-	1 (10)	1 (10)	-	1 (10)
第 13 天	N(%)	-	1 (10)	-	-	-
第 14 天	N(%)	1 (10)	1 (10)	2 (20)	1 (10)	2 (20)
第 16 天	N(%)	1 (10)	1 (10)	-	1 (10)	-
第 18 天	N(%)	-	-	-	-	1 (10)
第 19 天	N(%)	-	-	-	-	-
第 24 天	N(%)	-	1 (10)	-	-	1 (10)
在研究过程中没有变化	N(%)	-	1 (10)	-	-	1 (10)

[0318] 图3显示了随涂施天数而改变的涂施区域没有变化的受试者的百分比。

[0319] 例如,在第5天,90%的接收乳霜B的受试者不需要改变涂施的区域。换言之,10%的接收乳霜B的受试者遭受了需要改变涂施区域的刺激。

[0320] 由此可以得出,在接收凝胶的受试者中刺激出现比接收乳霜的B的受试者中更快速。从第9天开始观察到明显的差异。

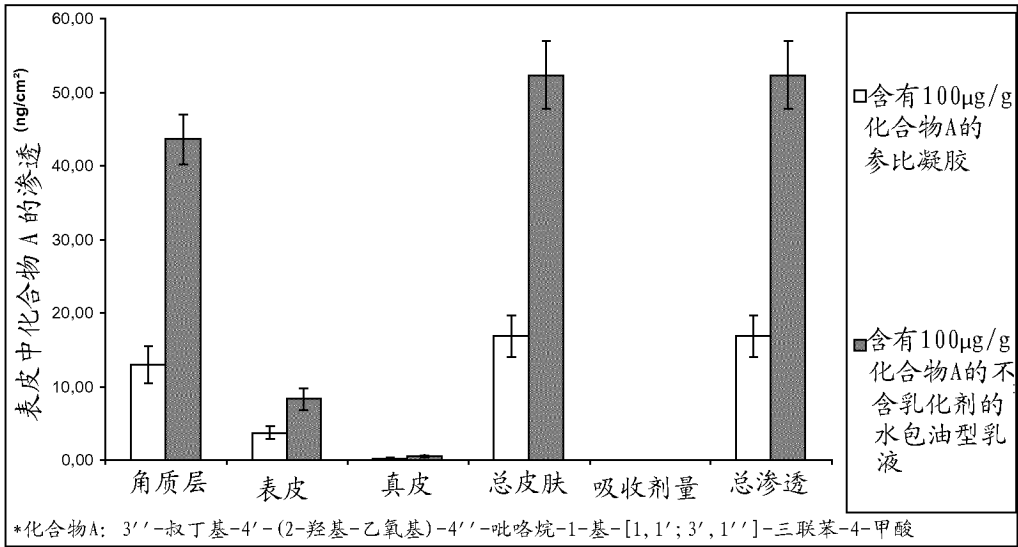


图 1

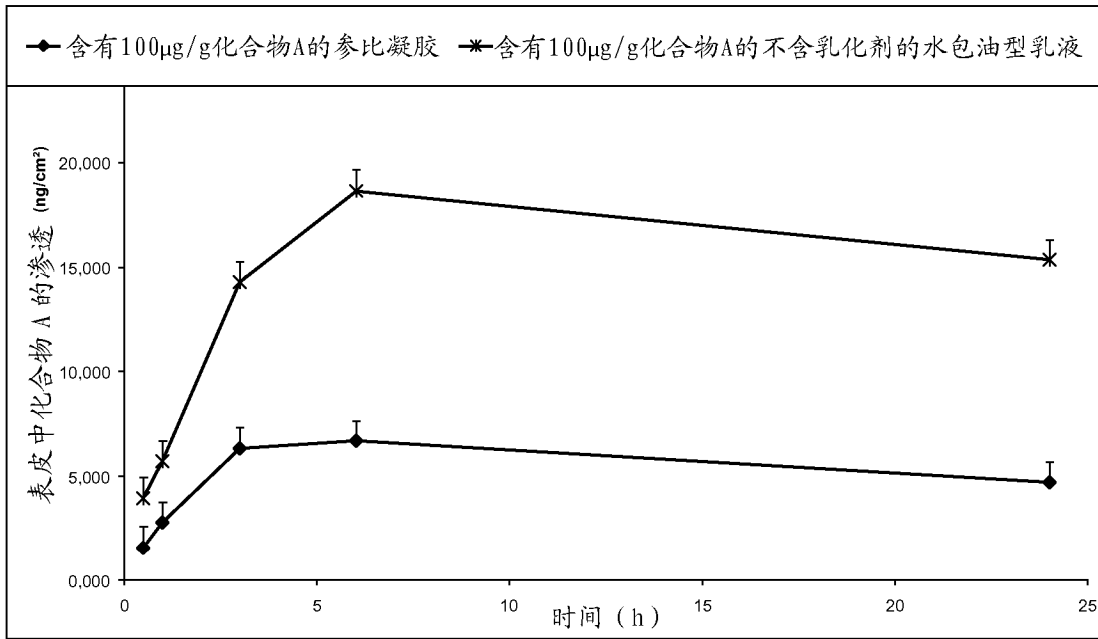
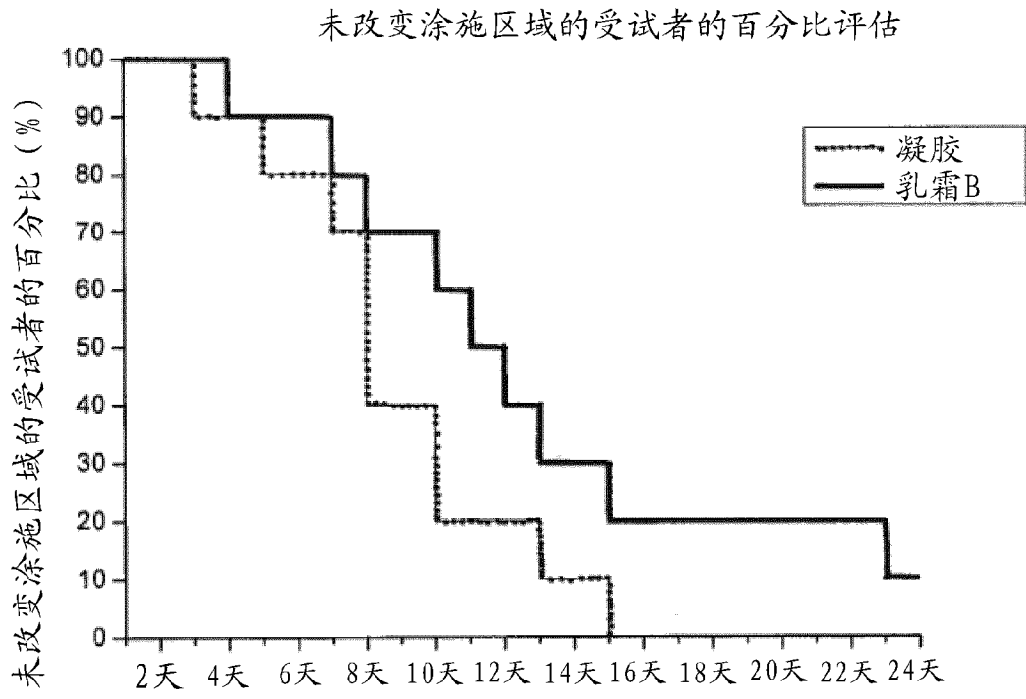


图 2



乳霜B: 不含乳化剂的水包油型乳液

图 3