



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101583369 B

(45) 授权公告日 2015. 03. 11

(21) 申请号 200780049827. X

A61P 29/02(2006. 01)

(22) 申请日 2007. 11. 15

A61P 19/02(2006. 01)

(30) 优先权数据

A61K 125/00(2006. 01)

60/866, 001 2006. 11. 15 US

A61K 127/00(2006. 01)

60/981, 077 2007. 10. 18 US

(56) 对比文件

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

CN 1771046 A, 2006. 05. 10,

2009. 07. 14

李晓瑾等. 药用植物紫草的研究进展. 《新疆师范大学学报(自然科学版)》. 2005, (第 04 期),

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/AU2007/001753 2007. 11. 15

审查员 董海鹏

(87) PCT国际申请的公布数据

W02008/058333 EN 2008. 05. 22

(73) 专利权人 关节炎缓痛补充剂有限公司

地址 澳大利亚昆士兰州

(72) 发明人 拉里·麦凯 卡奴·帕泰尔

罗伯特·约翰·卡彭

(74) 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任

公司 11021

代理人 程金山

(51) Int. Cl.

A61K 36/00(2006. 01)

权利要求书8页 说明书37页

(54) 发明名称

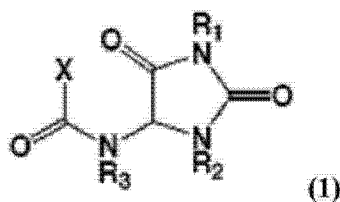
局部制剂及其用途

(57) 摘要

本发明提供一种局部制剂,其包括(i)紫草或紫草衍生的化合物、或其类似物或衍生物和(ii)渗透增强剂,并且任选包括单宁酸或其类似物或衍生物。本发明还提供一种局部制剂,其包括(i)紫草或紫草衍生的化合物、或其类似物或衍生物和(ii)单宁酸或其类似物或衍生物,任选包括渗透增强剂。还提供了使用如本文中所述的活性成分预防性或治疗性治疗炎性和/或退化病症的试剂盒和方法。

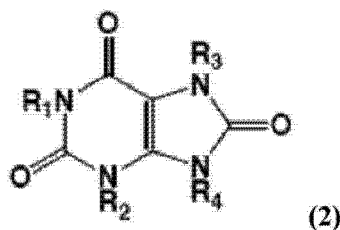
1. 一种局部制剂,所述局部制剂包括下列(i)和(ii)作为活性成分:(i)紫草或紫草衍生的化合物、或其类似物或衍生物,以及(ii)单宁酸或其类似物或衍生物,

其中所述紫草衍生的化合物类似物或衍生物具有式(1)的结构:



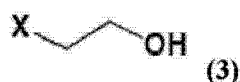
其中 R_1 、 R_2 和 R_3 各自独立地是 H、烷基、烯基、炔基、酰基或芳基,并且 $X = OH$ 、 OR_1 、 NH_2 、 NHR_1 或 NR_1R_2 ;或

其中所述紫草衍生的类似物或衍生物具有式(2)的结构:



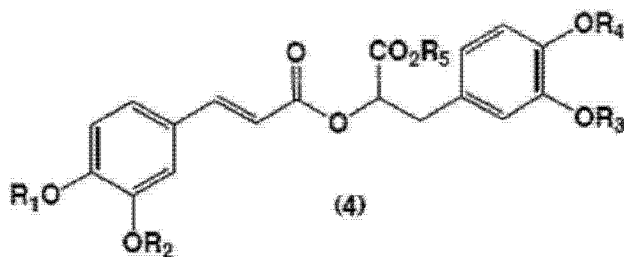
其中 R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 各自独立地是 H、烷基、烯基、炔基、酰基或芳基;或

其中所述紫草衍生的化合物类似物或衍生物具有式(3)的结构或其药用盐:



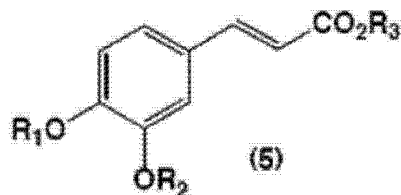
其中 $X = NH_2$ 、 $NHMe$ 、 NMe_2 或 NMe_3 ;或

其中所述紫草衍生的类似物或衍生物具有式(4)的结构,或它们的纯的、混合的或外消旋形式的立体异构体:



其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 各自独立地是 H、烷基、烯基、炔基、酰基或芳基;或

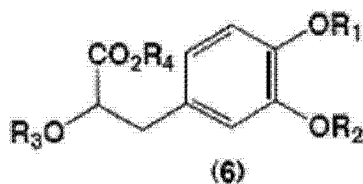
其中所述紫草衍生的类似物或衍生物具有式(5)的结构,或它们的纯的、混合的或外消旋形式的立体异构体:



其中 R_1 、 R_2 和 R_3 各自独立地是 H、烷基、烯基、炔基、酰基或芳基;或

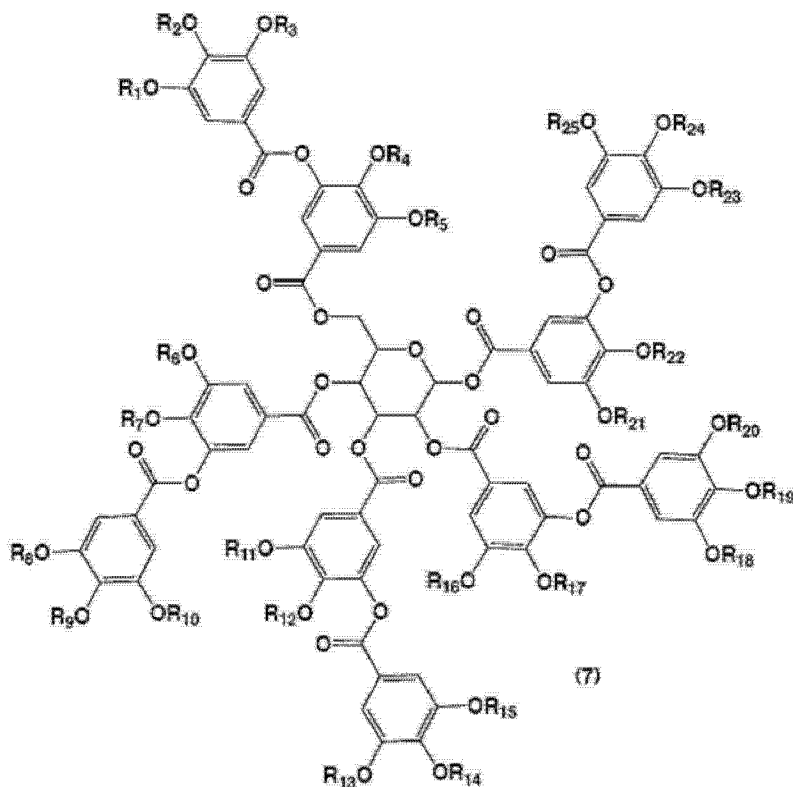
其中所述紫草衍生的类似物或衍生物具有式(6)的结构,或它们的纯的、混合的或外

消旋形式的立体异构体：



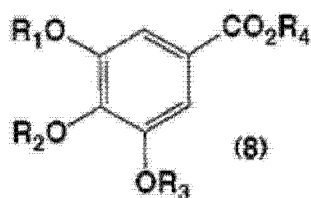
其中 R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 各自独立地是 H、烷基、烯基、炔基、酰基或芳基；并且

其中所述单宁酸类似物或衍生物具有式 (7) 的结构或它们的纯的、混合的或外消旋形式的立体异构体：



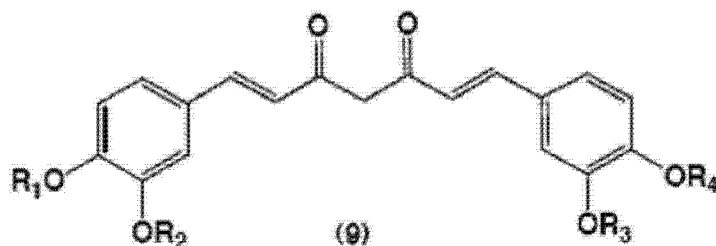
其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 、 R_{18} 、 R_{19} 、 R_{20} 、 R_{21} 、 R_{22} 、 R_{23} 、 R_{24} 和 R_{25} 各自独立地是 H、烷基、烯基、炔基、酰基或芳基；或

其中所述单宁酸类似物或衍生物具有式 (8) 的结构或它们的纯的、混合的或外消旋形式的立体异构体：



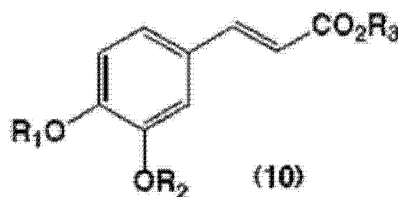
其中 R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 各自独立地是 H、烷基、烯基、炔基、酰基或芳基；或

其中所述单宁酸类似物或衍生物具有式 (9) 的结构或它们的纯的、混合的或外消旋形式的立体异构体：



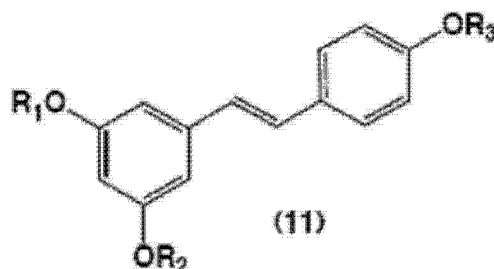
其中 R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 各自独立地是 H、烷基、烯基、炔基、酰基或芳基；或

其中所述单宁酸类似物或衍生物具有式 (10) 的结构或它们的纯的、混合的或外消旋形式的立体异构体：



其中 R_1 、 R_2 和 R_3 各自独立地是 H、烷基、烯基、炔基、酰基或芳基；或

其中所述单宁酸类似物或衍生物具有式 (11) 的结构或它们的纯的、混合的或外消旋形式的立体异构体：



其中 R_1 、 R_2 和 R_3 各自独立地是 H、烷基、烯基、炔基、酰基或芳基。

2. 根据权利要求 1 的局部制剂, 其中所述紫草衍生的化合物类似物或衍生物具有式 (1) 的结构, 并且其中 R_1 、 R_2 和 R_3 各自独立地是氢并且 $X = NH_2$ 。

3. 根据权利要求 1 的局部制剂, 其中所述紫草衍生的类似物或衍生物具有式 (2) 的结构, 并且其中 R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 各自独立地是氢。

4. 根据权利要求 1 的局部制剂, 其中所述紫草衍生的化合物类似物或衍生物是式 (3) 的结构的无机盐, 并且其中 $X = NMe_3$ 。

5. 根据权利要求 1 的局部制剂, 其中所述紫草衍生的类似物或衍生物具有式 (4) 的结构, 或是其纯的、混合的或外消旋形式的立体异构体, 并且其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 各自独立地是氢。

6. 根据权利要求 1 的局部制剂, 其中所述紫草衍生的类似物或衍生物具有式 (5) 的结构, 或是其纯的、混合的或外消旋形式的立体异构体, 并且其中 R_1 、 R_2 和 R_3 各自独立地是氢。

7. 根据权利要求 1 的局部制剂, 其中所述紫草衍生的类似物或衍生物具有式 (6) 的结构, 或是其纯的、混合的或外消旋形式的立体异构体, 并且其中 R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 各自独立地是氢。

8. 根据权利要求 1 的局部制剂, 其中所述单宁酸类似物或衍生物具有式 (7) 的结构或是其纯的、混合的或外消旋形式的立体异构体, 并且其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、

R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 、 R_{18} 、 R_{19} 、 R_{20} 、 R_{21} 、 R_{22} 、 R_{23} 、 R_{24} 和 R_{25} 各自独立地是氢。

9. 根据权利要求 1 的局部制剂,其中所述单宁酸类似物或衍生物具有式 (8) 的结构或是其纯的、混合的或外消旋形式的立体异构体,并且其中 R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 各自独立地是氢。

10. 根据权利要求 1 的局部制剂,其中所述单宁酸类似物或衍生物具有式 (9) 的结构或是其纯的、混合的或外消旋形式的立体异构体,并且其中 R_1 和 R_4 各自独立地是氢,并且 R_2 和 R_3 各自独立地是甲基。

11. 根据权利要求 1 的局部制剂,其中所述单宁酸类似物或衍生物具有式 (10) 的结构或是其纯的、混合的或外消旋形式的立体异构体,并且其中 R_1 和 R_3 各自独立地是氢并且 R_2 是甲基。

12. 根据权利要求 1 的局部制剂,其中所述单宁酸类似物或衍生物具有式 (11) 的结构或是其纯的、混合的或外消旋形式的立体异构体,并且其中 R_1 、 R_2 和 R_3 各自独立地是氢。

13. 根据权利要求 1 的局部制剂,所述局部制剂包括渗透增强剂。

14. 根据权利要求 1 的局部制剂,其中以所述局部制剂总重量的至少 0.5% 的量包括所述紫草或紫草衍生的化合物、或其类似物或衍生物。

15. 根据权利要求 1 的局部制剂,其中以所述局部制剂总重量的 0.5% 至 40% 的量包括所述紫草或紫草衍生的化合物、或其类似物或衍生物。

16. 根据权利要求 1 的局部制剂,其中所述单宁酸或其类似物或衍生物是纯的医药级的单宁酸或其类似物或衍生物。

17. 根据权利要求 1 的局部制剂,其中以所述局部制剂总重量的至少 2% 的量包括所述单宁酸或其类似物或衍生物。

18. 根据权利要求 1 的局部制剂,其中以所述局部制剂总重量的 2% 至 20% 的量包括所述单宁酸或其类似物或衍生物。

19. 根据权利要求 13 的局部制剂,其中所述渗透增强剂选自由琉璃苣油、桉树油和四氢胡椒碱或其组合组成的组。

20. 根据权利要求 13 和 19 任一项的局部制剂,其中以所述局部制剂总重量的至少 0.05% 的量包括所述渗透增强剂。

21. 根据权利要求 20 的局部制剂,其中以所述局部制剂总重量的 0.05% 至 75% 的量包括所述渗透增强剂。

22. 根据权利要求 1 的局部制剂,其中所述局部制剂是局部凝胶制剂。

23. 根据权利要求 1 的局部制剂,其中所述局部制剂是水包油乳液。

24. 根据权利要求 1 的局部制剂,所述局部制剂包括桉树油。

25. 根据权利要求 1 至 24 任一项的局部制剂在用于炎性和 / 或退化病症的预防性或治疗性治疗的药物的制造中的用途,其中所述治疗包括将一定量的所述局部制剂施用到需要其的受试者,并且施用到受炎症和 / 或退化影响的区域,或施用到预期变得受炎症和 / 或退化影响的区域。

26. 根据权利要求 25 的用途,其中所述炎性和 / 或退化病症选自由下列组成的组:骨关节炎、类风湿性关节炎、脓毒性关节炎、痛风、假性痛风、幼年关节炎、斯蒂尔病、颈脊椎炎、腰脊椎炎、冻结肩、跟骨刺、银屑病关节炎和强直性脊椎炎。

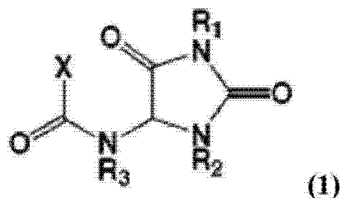
27. 根据权利要求 25 或 26 的用途,其中所述受试者是人。

28. 根据权利要求 25 或 26 的用途,其中所述受试者是非人动物。

29. 根据权利要求 28 的用途,其中所述非人动物选自马、狗、猫、兔和牛组成的组。

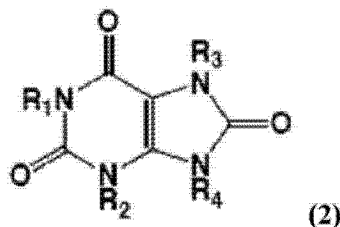
30. 一种试剂盒,所述试剂盒在两个或多个容器包括 (i) 单宁酸或其类似物或衍生物和 (ii) 紫草或紫草衍生的化合物、或其类似物或衍生物,或其任何组合,

其中所述紫草衍生的化合物类似物或衍生物具有式 (1) 的结构:



其中 R_1 、 R_2 和 R_3 各自独立地是 H、烷基、烯基、炔基、酰基或芳基,并且 $X = OH$ 、 OR_1 、 NH_2 、 NHR_1 或 NR_1R_2 ;或

其中所述紫草衍生的类似物或衍生物具有式 (2) 的结构:



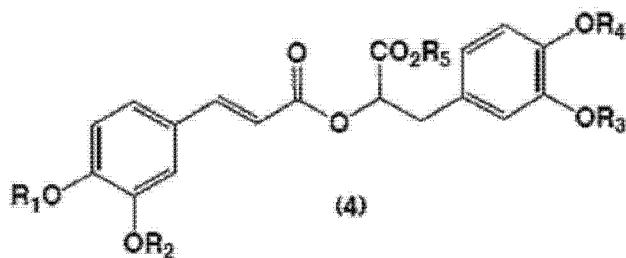
其中 R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 各自独立地是 H、烷基、烯基、炔基、酰基或芳基;或

其中所述紫草衍生的化合物类似物或衍生物具有式 (3) 的结构或其药用盐:



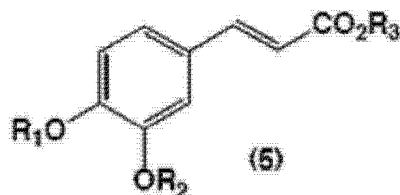
其中 $X = NH_2$ 、 $NHMe$ 、 NMe_2 或 NMe_3 ;或

其中所述紫草衍生的类似物或衍生物具有式 (4) 的结构,或它们的纯的、混合的或外消旋形式的立体异构体:



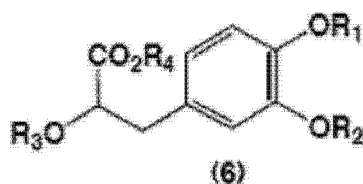
其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 各自独立地是 H、烷基、烯基、炔基、酰基或芳基;或

其中所述紫草衍生的类似物或衍生物具有式 (5) 的结构,或它们的纯的、混合的或外消旋形式的立体异构体:



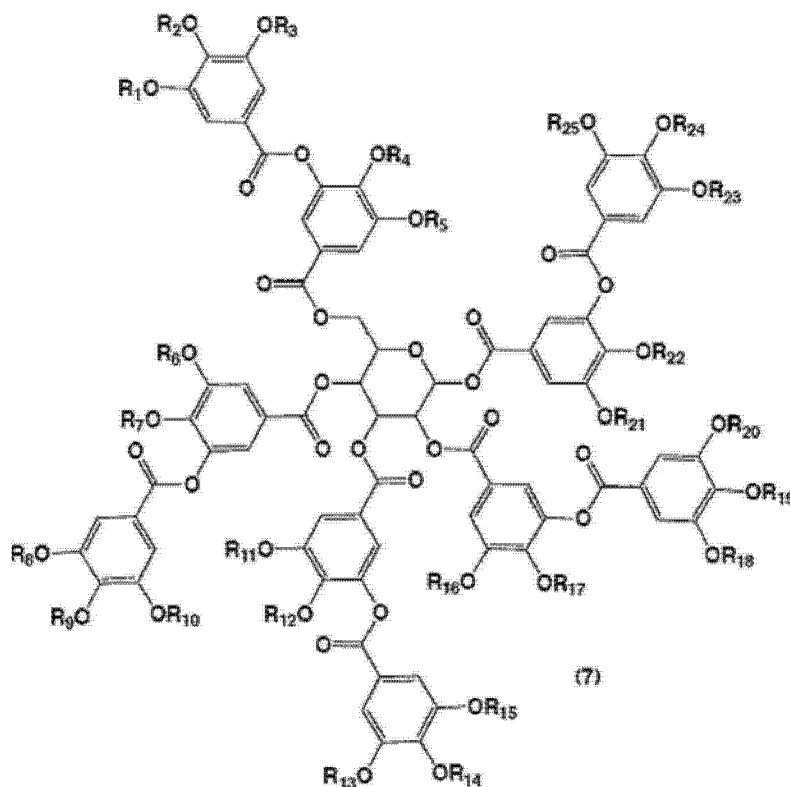
其中 R_1 、 R_2 和 R_3 各自独立地是 H、烷基、烯基、炔基、酰基或芳基;或

其中所述紫草衍生的类似物或衍生物具有式 (6) 的结构, 或它们的纯的、混合的或外消旋形式的立体异构体:



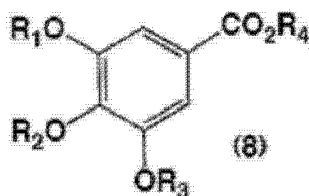
其中 R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 各自独立地是 H、烷基、烯基、炔基、酰基或芳基; 并且

其中所述单宁酸类似物或衍生物具有式 (7) 的结构或它们的纯的、混合的或外消旋形式的立体异构体:



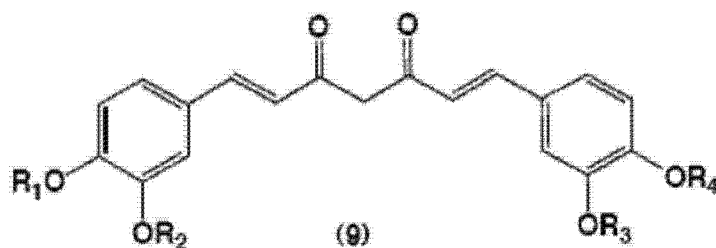
其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 、 R_{18} 、 R_{19} 、 R_{20} 、 R_{21} 、 R_{22} 、 R_{23} 、 R_{24} 和 R_{25} 各自独立地是 H、烷基、烯基、炔基、酰基或芳基; 或

其中所述单宁酸类似物或衍生物具有式 (8) 的结构或它们的纯的、混合的或外消旋形式的立体异构体:



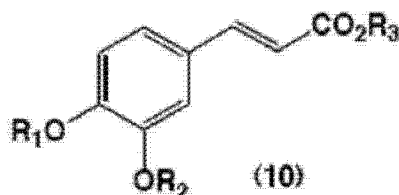
其中 R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 各自独立地是 H、烷基、烯基、炔基、酰基或芳基; 或

其中所述单宁酸类似物或衍生物具有式 (9) 的结构或它们的纯的、混合的或外消旋形式的立体异构体:



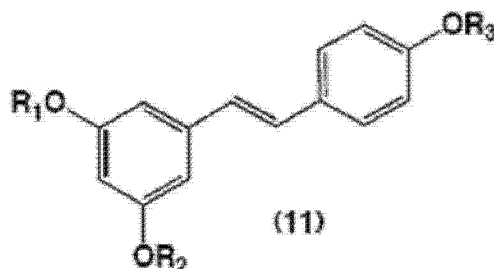
其中 R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 各自独立地是 H、烷基、烯基、炔基、酰基或芳基；或

其中所述单宁酸类似物或衍生物具有式 (10) 的结构或它们的纯的、混合的或外消旋形式的立体异构体：



其中 R_1 、 R_2 和 R_3 各自独立地是 H、烷基、烯基、炔基、酰基或芳基；或

其中所述单宁酸类似物或衍生物具有式 (11) 的结构或它们的纯的、混合的或外消旋形式的立体异构体：



其中 R_1 、 R_2 和 R_3 各自独立地是 H、烷基、烯基、炔基、酰基或芳基。

31. 根据权利要求 30 的试剂盒，其中所述紫草衍生的化合物类似物或衍生物具有式 (1) 的结构，并且其中 R_1 、 R_2 和 R_3 各自独立地是氢并且 $X = NH_2$ 。

32. 根据权利要求 30 的试剂盒，其中所述紫草衍生的类似物或衍生物具有式 (2) 的结构，并且其中 R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 各自独立地是氢。

33. 根据权利要求 30 的试剂盒，其中所述紫草衍生的化合物类似物或衍生物是式 (3) 的结构的无机盐，并且其中 $X = NMe_3$ 。

34. 根据权利要求 30 的试剂盒，其中所述紫草衍生的类似物或衍生物具有式 (4) 的结构，或是其纯的、混合的或外消旋形式的立体异构体，并且其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 各自独立地是氢。

35. 根据权利要求 30 的试剂盒，其中所述紫草衍生的类似物或衍生物具有式 (5) 的结构，或是其纯的、混合的或外消旋形式的立体异构体，并且其中 R_1 、 R_2 和 R_3 各自独立地是氢。

36. 根据权利要求 30 的试剂盒，其中所述紫草衍生的类似物或衍生物具有式 (6) 的结构，或是其纯的、混合的或外消旋形式的立体异构体，并且其中 R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 各自独立地是氢。

37. 根据权利要求 30 的试剂盒，其中所述单宁酸类似物或衍生物具有式 (7) 的结构或是其纯的、混合的或外消旋形式的立体异构体，并且其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、

R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 、 R_{18} 、 R_{19} 、 R_{20} 、 R_{21} 、 R_{22} 、 R_{23} 、 R_{24} 和 R_{25} 各自独立地是氢。

38. 根据权利要求 30 的试剂盒, 其中所述单宁酸类似物或衍生物具有式 (8) 的结构或是其纯的、混合的或外消旋形式的立体异构体, 并且其中 R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 各自独立地是氢。

39. 根据权利要求 30 的试剂盒, 其中所述单宁酸类似物或衍生物具有式 (9) 的结构或是其纯的、混合的或外消旋形式的立体异构体, 并且其中 R_1 和 R_4 各自独立地是氢, 并且 R_2 和 R_3 各自独立地是甲基。

40. 根据权利要求 30 的试剂盒, 其中所述单宁酸类似物或衍生物具有式 (10) 的结构或是其纯的、混合的或外消旋形式的立体异构体, 并且其中 R_1 和 R_3 各自独立地是氢并且 R_2 是甲基。

41. 根据权利要求 30 的试剂盒, 其中所述单宁酸类似物或衍生物具有式 (11) 的结构或是其纯的、混合的或外消旋形式的立体异构体, 并且其中 R_1 、 R_2 和 R_3 各自独立地是氢。

42. 根据权利要求 30-41 中任一项的试剂盒, 所述试剂盒还包括渗透增强剂, 所述渗透增强剂在单独容器中和 / 或与所述单宁酸或其类似物或衍生物组合, 和 / 或与紫草组合, 和 / 或与所述紫草衍生的化合物或其类似物或衍生物组合。

43. 一种试剂盒, 所述试剂盒包括含有根据权利要求 1 至 24 任一项的局部制剂的容器。

局部制剂及其用途

[0001] 本发明一般地涉及局部制剂及其在治疗或预防退化和 / 或炎性病症中的用途。

[0002] 背景

[0003] 虽然本发明在治疗和预防许多形式的退化和 / 或炎性病症中具有应用,但是,为了简洁目的,下列描述将限于论述它在治疗关节炎中的应用,虽然应该理解,本发明的制剂可用于治疗其它退化和 / 或炎性病症。

[0004] 关节炎是一个或多个关节的退化病症,其一般伴有疼痛和炎症。关节炎的两种最普遍形式是骨关节炎和类风湿性关节炎。骨关节炎(OA)是渐进性风湿性疾病,其特征不在于关节软骨的退化。它是全部风湿性病症中最普遍的,并且注定成为西方社会中最普遍的和成本高的疾病之一。

[0005] 对于 OA 通常采用的治疗介入包括物理治疗和抗抑郁治疗、患者教育和重量控制的使用。另外,药物治疗包括非阿片类镇痛药诸如对乙酰氨基酚、非类固醇抗炎性药物(NSAIDs)、局部镇痛药、COX-2 抑制剂、阿片类镇痛药和关节内类固醇注射。然而,经常证明这样的治疗在一些患者中是无作用的,并且 NSAIDs 可以具有严重的副作用。例如,经常报道由于 NSAIDs 的胃肠并发症,由于每年英国的 NSAID 使用,大约 12,000 人入院并且约 2000 人死亡。因此,在 OA 治疗中出现了对于具有良好功效和低毒性药物的需要。具体而言,对于不是很好响应常规医学治疗的患者,存在对安全而有效药物的需要。在这方面中,许多患者正在递增地转向至补充的 / 备选的药物(CAM)。

[0006] 风湿性疾病患者使用 CAM 是高度普遍且递增的。在美国,关节炎是用 CAM 治疗的第六大经常引用的健康问题。有规则地使用 CAM 的个体很可能具有 OA 和严重的疼痛。遭受肌骨骼问题的可能是草药治疗的使用者。因此重要的是确定草药药物在治疗 OA 中的效力和安全性。

[0007] Long 等的评述(Rheumatology(风湿病学),2001,40:779-793)发现了有希望的证据,其形式为在 OA 中减少疼痛和改善可动性、功能和失能中的草药药物和植物提取物的随机化对照试验。虽然对于 CAM 诸如 Eazmov、Gitady1 或姜提取物的显著临床相关益处没有强迫性证据,但是在单一随机化对照试验的形式中,存在的弱的证据是,利用 Reumalex、柳树皮、普通荨麻和 Ayurvedic 草药制剂、Articulin-F 的轻微的至中等的症状缓解。对于钩果草和鳄梨以及大豆提取物的功效,还存在有希望的证据,并且对于用于缓解 OA 症状的菲托道洛(Phytodolor)和辣椒碱乳膏的功效也存在中等强的证据。

[0008] 也提议局部施用的辣椒碱以通过刺激感受伤害的疼痛神经元的分组(subpopulation)而发挥它的作用。对辣椒碱的暴露导致物质 P 的消耗,神经元随后对全部其它暴露变得不敏感,包括对辣椒碱自身的暴露。

[0009] 这些草药药物的副作用发生率呈现是低的,并且它们可以对长期慢性 OA 的个体提供非常需要的备选方案。

[0010] 紫草(comfrey)根或叶(或者天然形式或者作为其提取物)已经用于治疗 OA,然而,包括紫草提取物的制剂仅用于提供与 OA 有关的疼痛的临时缓解。例如,美国专利 5,958,418 描述了一种用于治疗肌肉疼痛和痛苦的草药组合物,所述组合物包括芦荟、辣

椒、北美黄连、紫草根的精细切碎的树皮和水。美国专利 6,333,056 描述了一种用于治疗马和狗以缓和骨关节炎症状的可摄取的草药基制剂,作为加入到动物饲料的紧密混合物,所述制剂包括钩果草和紫草的混合物(在某一实施方案中,它还可以包括蒲公英、牛蒡和荨麻的混合物)。美国专利 4,059,695 描述了一种液态的滋补组合物,其包括精炼过的木醋酸和植物叶组分如紫草叶,据说其减轻关节炎,虽然没有提供实验证据支持该主张。

[0011] 通过提供更有效的炎性和/或退化病症的预防性或治疗性治疗以及用于这样的应用的局部制剂,本发明克服或至少减轻本领域的一些上述问题。

[0012] 对文件、作用、材料、装置、制品等的讨论包括在该说明书中,仅为了提供本发明的上下文的目的。没有提出或提供任何或全部这些物质形成现有技术基础的部分,或是在该申请的每一权利要求的优先权日以前存在的与本发明有关领域中的普通常识。

[0013] 发明概述

[0014] 在第一方面中,本发明提供一种局部制剂,所述局部制剂包括(i)紫草或紫草衍生的化合物、或其类似物或衍生物,和(ii)渗透增强剂。紫草可以是天然紫草叶或根产物、紫草根或叶提取物、或其任何组合。紫草衍生的化合物可以是通常在紫草中发现的任何化合物并且包括,但是不局限于,尿囊素、胆碱、天冬酰胺、酚酸(例如,迷迭香酸(rosemarinic acid)、绿原酸、咖啡酸和紫草酸)、迷迭香类酸(rosmaric acid)、挥发油、单宁、类固醇皂苷、三萜和维生素 B12。

[0015] 虽然本发明的局部制剂中的紫草或紫草衍生的化合物的量可以由技术人员改变以适合特别的用途,但是在一个实施方案中,它以局部制剂总重量的约 0.5% 至约 40% 的量存在。

[0016] 在本发明的另一个方面中,局部制剂还可以包括单宁酸、或其类似物或衍生物。单宁酸(或其类似物或衍生物)可以是天然植物提取物的形式(例如,没食子提取物)或作为基本上纯的医药级。虽然本发明局部制剂中使用的单宁酸(或其类似物或衍生物)的量可以由技术人员改变以适合特别的用途,但是它可以以局部制剂总重量的约 2% 至约 20% 的量存在。

[0017] 在本发明的局部制剂中使用的渗透增强剂可以选自由琉璃苣油、桉树油(诸如蓝桉油)和四氢胡椒碱(诸如胡椒素)或其组合组成的组。虽然本发明的局部制剂中使用的渗透增强剂的量可以由技术人员改变以适合特别的用途,但是在一个实施方案中,它以局部制剂总重量的至少 0.05% 存在。在一个实施方案中,渗透增强剂是蓝桉油。蓝桉(同义语:蓝桉(blue gum))是桃金娘科的树。蓝桉油(又名 eucalyptus aetheroleum)由大约 0.45% 至 1.65% 的新鲜叶物质构成。所述油含有萜烯 1,8-桉树脑(80-90%)、对-麝香烯、 α -蒎烯、 γ -蒎烯、geraniol、蒎烯和蓝桉醛。叶蜡还含有黄烷类诸如槲皮黄酮、栲素和芸香甙以及甲基黄酮桉树素。蓝桉可以通过熟练技术人员已知的任何方法制备,所述方法包括,但不限于,细枝或新鲜或干燥的叶的醇萃取和/或蒸汽蒸馏。

[0018] 在又一个方面中,本发明提供一种局部制剂,所述局部制剂包括(i)紫草或紫草衍生的化合物、或其类似物或衍生物,如这里所描述,和(ii)单宁酸、或其类似物或衍生物,如这里所描述。虽然本发明局部制剂中使用的单宁酸的量可以由技术人员改变以适合特别的用途,但是它可以以局部制剂总重量的约 2% 至约 20% 的量存在。

[0019] 在本发明的一个实施方案中,局部制剂也可以包括渗透增强剂,其包括,但不限

于,琉璃苣油、桉树油(诸如蓝桉油)和四氢胡椒碱(诸如胡椒素)或其组合,如这里所描述。

[0020] 已经发现,本发明的制剂提供来自炎性和/或退化病症和与所述炎性和/或退化病症有关的疼痛、肿胀、僵硬和/或缺乏可动性的延长缓解。

[0021] 在本发明的另一个方面中,提供一种用于炎性和/或退化病症的预防性或治疗性治疗的方法,其中所述方法包括将一种局部制剂施用到需要其的受试者并且施用到受炎症和/或退化影响的区域,或施用到预期变得受炎症和/或退化影响的区域,所述局部制剂包括(i)紫草或紫草衍生的化合物、或其类似物或衍生物,和(ii)渗透增强剂,并且任选将单宁酸施用到该区域。

[0022] 在本发明的又一个方面中,提供一种用于炎性和/或退化病症的预防性或治疗性治疗的方法,其中所述方法包括将一种局部制剂施用到需要其的受试者并且施用到受炎症和/或退化影响的区域,或施用到预期变得受炎症和/或退化影响的区域,所述局部制剂包括(i)紫草或紫草衍生的化合物、或其类似物或衍生物和(ii)单宁酸或其类似物或衍生物,并且任选将渗透增强剂施用到该区域。

[0023] 还提供如在这里描述的局部制剂在药物制造中的用途,所述药物用于炎性和/或退化病症的预防性或治疗性治疗,其中所述治疗包括将一定量的所述局部制剂施用到需要其的受试者并且施用到受炎症和/或退化影响的区域,或施用到预期变得受炎症和/或退化影响的区域。

[0024] 适用于根据本发明的方法和用途的炎性和/或退化病症的类型包括,但不限于,骨关节炎、类风湿性关节炎、脓毒性关节炎、痛风、假性痛风、幼年关节炎、斯蒂尔病(still' disease)、颈椎炎、腰脊椎炎、冻结肩、跟骨刺、银屑病关节炎和强直性脊椎炎。

[0025] 在本发明的另一个方面中,提供一种试剂盒,所述试剂盒包括包含渗透增强剂的第一容器,如在这里所描述,以及包括紫草、或紫草衍生的化合物、或其类似物或衍生物的第二容器,如在这里所描述。所述试剂盒可以任意包括第三容器,所述第三容器包含单宁酸、或其类似物或衍生物,如在这里所描述。还提供一种试剂盒,所述试剂盒包括包含紫草或紫草衍生的化合物、或其类似物或衍生物的第一容器,如在这里所描述,以及包含单宁酸、或其类似物或衍生物的第二容器,如在这里所描述。所述试剂盒可以任意包括第三容器,所述第三容器包括渗透增强剂,如在这里所描述。提供一种试剂盒,所述试剂盒包括具有根据本发明的局部制剂的容器,如在这里所描述。

[0026] 本发明的详细描述

[0027] 在第一方面中,本发明提供一种局部制剂,所述局部制剂包括(i)紫草或紫草衍生的化合物、或其类似物或衍生物,和(ii)渗透增强剂。

[0028] 紫草是一种紫草科多年生草本植物,具有黑色的、芜菁状根以及大的有毛的宽叶,其具有小的钟形的白色、乳色、紫色或粉红色花朵。它产自欧洲,生长在潮湿的长满草的地方,并且在河岸和沟渠遍布英国全岛。紫草由于它的重大有效性和多功能性而被有机园艺家和草药医生长期认可。紫草已经用于治疗支气管问题、破裂的骨、和胃和静脉曲张性溃疡范围内的各式各样的疾病。

[0029] 紫草可以是天然紫草叶或根产物、紫草根或叶提取物、或其任何组合。虽然本发明局部制剂中的紫草的量可以由技术人员改变以适合特别的用途,但是已经发现,局部制剂

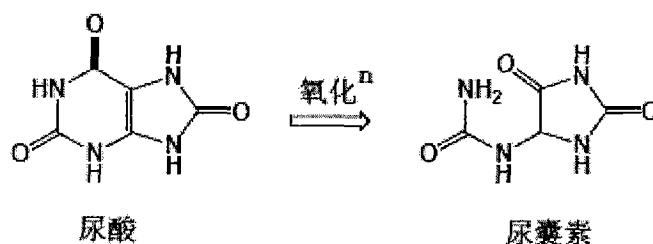
总重量的至少 0.5% 的量在缓解与炎性和 / 或退化病症诸如关节炎有关的疼痛和不适方面具有特别有利的性质。在本发明的另一个实施方案中,紫草的量将在本发明局部制剂总重量的约 0.5% 至约 40% 的范围内。

[0030] 紫草衍生的化合物包括,但不限于,尿囊素、胆碱、天冬酰胺、酚酸(例如,迷迭香酸、绿原酸、咖啡酸和紫草酸)、迷迭香类酸、挥发油、单宁酸、类固醇皂苷、三萜和维生素 B12。在一个实施方案中,紫草衍生的化合物可以用本领域技术人员已知的方法提取的天然产生的化合物,并且根据需要任选是至少部分提纯的。在一个实施方案中,根据需要,将紫草衍生的化合物提纯至基本上纯的形式。如这里所用,术语“基本上纯”,一般指的是基本上无其它化合物的化合物,所述化合物通常可以与所述其它化合物在体内缔合。

[0031] 重要的是,如这里所用,紫草衍生的化合物不意欲将本发明限制到通过例如从紫草或其提取物萃取的方法衍生的化合物。因而,在本发明的另一个实施方案中,紫草衍生的化合物可以通过本领域技术人员已知的方法制造的合成物。在本发明的某些实施方案中还设想天然产生的和合成的化合物的组合。

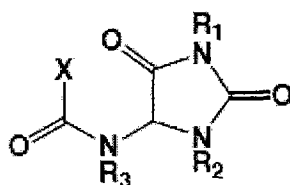
[0032] 在本发明的一个实施方案中,紫草衍生的化合物是尿囊素、或其类似物或衍生物。尿囊素是尿酸的氧化产物:

[0033]



[0034] 在本发明的某一实施方案中,尿囊素衍生物具有下列化学结构,容许其纯的、混合的或外消旋形式的全部立体异构体:

[0035]

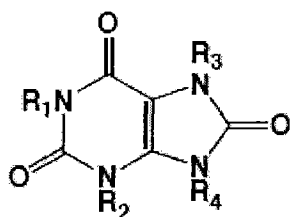


[0036] 其中:

[0037] R_1 、 R_2 和 R_3 各自独立地是 H、烷基、烯基、炔基、酰基或芳基;并且 $X = OH$ 、 OR_1 、 NH_2 、 NHR_1 或 NR_1R_2 。在另一个实施方案中, R_1 、 R_2 和 R_3 各自独立地是氢并且 $X = NH_2$ 。

[0038] 在本发明的另一个实施方案中,尿囊素衍生物是具有下列化学结构的尿酸、或其类似物或衍生物,允许其纯的、混合的或外消旋形式的全部立体异构体:

[0039]



[0040] 其中：

[0041] R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 各自独立地是 H、烷基、烯基、炔基、酰基或芳基。在某一个实施方案中， R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 各自独立地是氢。

[0042] 在本发明另一个实施方案中，紫草衍生的化合物是具有下列化学结构的胆碱、或其衍生物：

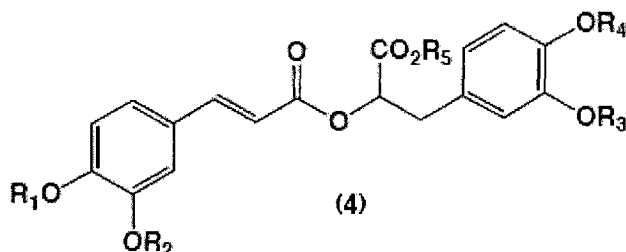
[0043]



[0044] 其中 $X = \text{NH}_2$ 、 NHMe 、 NMe_2 或 NMe_3 。在某一个实施方案中，胆碱衍生物是其药用盐，包括，但不限于，无机酸（诸如盐酸、硫酸和磷酸）和有机酸（诸如乙酸、丙酸、丁酸和酒石酸）。在一个实施方案中，胆碱衍生物是无机盐，其中 $X = \text{NMe}_3$ 。

[0045] 在本发明另一个实施方案中，紫草衍生的化合物是具有式 (4) 结构的迷迭香酸或其衍生物，允许其纯的、混合的或外消旋形式的全部立体异构体：

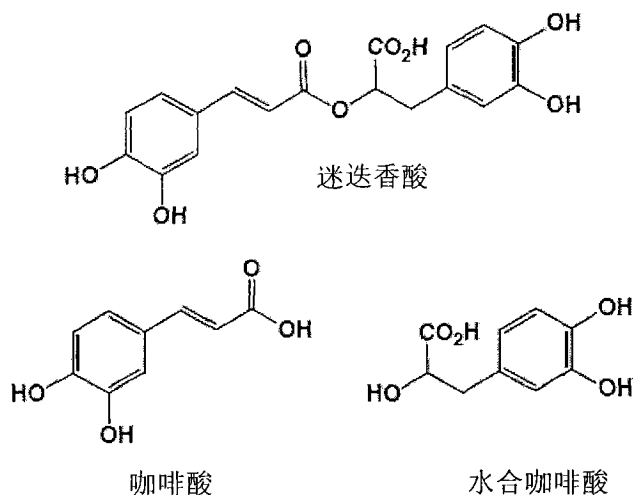
[0046]



[0047] 其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 各自独立地是 H、烷基、烯基、炔基、酰基或芳基。在某一个实施方案中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 各自独立地是氢。

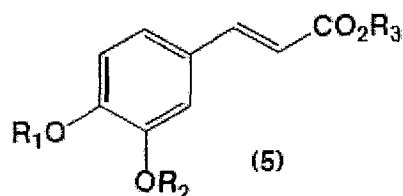
[0048] 迷迭香酸是咖啡酸的酯和水合的咖啡酸类似物，如下所说明（R 立体异构体也称为丹参酸甲 (salvianic acid)）。因而，紫草衍生产物的类似物和衍生物还可以包括紫草代谢物（即，前体）和 / 或迷迭香酸局部施用后的原位酶水解产物，包括，但不限于烷基化的、酰化的以及以其它方式衍生的迷迭香酸类似物。

[0049]



[0050] 因而，在本发明另一个实施方案中，紫草衍生的化合物是具有式 (5) 结构的咖啡酸或其衍生物，允许其纯的、混合的或外消旋形式的全部立体异构体：

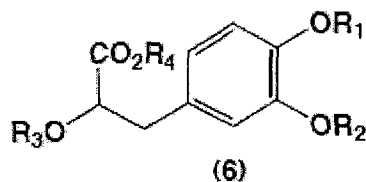
[0051]



[0052] 其中 R_1 、 R_2 和 R_3 各自独立地是 H、烷基、烯基、炔基、酰基或芳基。在某一个实施方案中， R_1 、 R_2 和 R_3 各自独立地是氢。

[0053] 在本发明另一个实施方案中，紫草衍生的化合物是具有式 (6) 结构的水合咖啡酸或其衍生物，允许其纯的、混合的或外消旋形式的全部立体异构体：

[0054]



[0055] 其中 R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 各自独立地是 H、烷基、烯基、炔基、酰基或芳基。在某一个实施方案中， R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 各自独立地是氢。

[0056] 一般地，如这里所用，术语“烷基”表示具有 1 到 18 个碳的任何饱和的、直链的、支链的或环状烃残基，所述术语“烯基”表示具有 1 到 18 个碳并且将至少一个碳结合到碳双键的任何直链的、支链的或环状的残基，术语“炔基”表示具有 1 到 18 个碳并且将至少一个碳结合到碳三键的任何直链的、支链的或环状烃残基，并且术语“酰基”表示含有 $C=O$ 部分并且不是羧酸、酯或酰胺的残基。在一个实施方案中，所述酰基残基包括 $R-C=O$ ，其中 R 是 H、烷基、烯基、炔基或芳基。术语“芳基”表示芳烃残基，其包括，但不限于，苯基。

[0057] 如这里所用，术语“类似物”和“衍生物”可互换使用以表示具有基本上类似于天然存在的化合物的结构的化学结构，同时保持它的天然产生的相应物的至少一些生物功能。类似物或衍生物可以是天然存在的，或它们可以利用本领域技术人员可用的合成工艺构成。

[0058] 如这里所用，术语“基本上类似”，一般地表示所述化学结构的任何一个或多个化学取代基的取代或加成，使得得到的类似物或衍生物具有所述天然存在的化合物的至少一些生物活性。

[0059] 在某些实施方案中，包括紫草或紫草衍生的化合物或其类似物或衍生物的至少部分提纯提取物的制剂在这里指的是“非药物”制剂。非-药物制剂可以包括另外的提取物，包括，但不限于，甘草提取物（例如，甘草根提取物）、心叶牛青胆提取物、钩果草提取物、淫羊藿叶提取物和薰衣草提取物。

[0060] 在其它实施方案中，包括紫草衍生的化合物或其类似物或衍生物的制剂，如在这里所描述（无论是合成的或作为至少部分提纯的天然产生的化合物），在这里指的是“药物”制剂。也将包括天然产物、提取物和紫草衍生的化合物（或其它部分提纯活性成分）的组合的局部制剂设想为本发明的部分。

[0061] 如这里所用，术语“至少部分提纯的”一般指的是已经从它的天然状态部分提纯的化合物或其类似物或衍生物。在一个实施方案中，至少部分提纯化合物基本上无蛋白质、核酸、脂质、糖类或其它与其天然缔合的材料。例如，紫草衍生的化合物、或其类似物或衍生

物,被认为是至少部分提纯的,因为它是从其中发现它的天然来源除去的。任选地,紫草衍生的化合物或其类似物或衍生物还可以利用诸如这里所描述的那些常规的和充分已知的方法进行提纯。在本发明某一个实施方案中,至少部分提纯的紫草衍生的化合物或其类似物或衍生物,可以构成所述制剂总重量的至少约 1 或数个重量百分比,例如,所述制剂总重量的至少约百分之五重量百分比。在一个实施方案中,至少部分提纯的紫草衍生的化合物,或其类似物或衍生物,构成所述制剂总重量的至少约二十重量百分比。在另一个实施方案中,至少部分提纯的紫草衍生的化合物或其类似物或衍生物,可以被进一步提纯以构成所述制剂总重量的至少约五十重量百分比。在另一个实施方案中,至少部分提纯的紫草衍生的化合物或其类似物或衍生物,可以被进一步提纯以构成所述制剂总重量的至少约八十重量百分比。在其它的实施方案中,至少部分提纯的紫草衍生的化合物或其类似物或衍生物,可以被进一步提纯以构成所述制剂总重量的至少约九十重量百分比或至少约九十五重量百分比。术语“基本上无”,如这里所用,一般指紫草衍生的化合物或其类似物或衍生物的制剂具有与它天然缔合的小于约 90%、70%、50%、30%、20%、10%或 5% (以干重计) 的分子。

[0062] 虽然本发明局部制剂中的紫草或紫草衍生的化合物、或其类似物或衍生物的量 (如这里描述) 可以由技术人员改变以适合特别的用途,但是,在一个实施方案中,紫草或紫草衍生的化合物、或其类似物或衍生物的量,是所述局部制剂总重量的至少 0.5 重量%。申请人已经发现这样的制剂在缓解与本文中描述的炎性的和 / 或退化的病症 (例如,关节炎) 有关的疼痛和不适方面具有特别有利的性质。在本发明的另一个实施方案中,紫草或紫草衍生的化合物或其类似物或衍生物的量,将在本发明局部制剂总重量的大约 0.5% 至大约 40.0% 的范围内。在一个实例中,以本发明局部制剂总重量的约 0.5% 至约 10.0% 的量使用尿囊素或其类似物或衍生物。

[0063] 用于本发明局部制剂的渗透增强剂包括,但是不局限于,琉璃苣油、桉树油 (例如,蓝桉油、细叶桉油、赤桉)、四氢胡椒碱 (THP)、醇 (例如,甲醇、乙醇、丙醇、辛醇、苯甲醇等)、脂肪醇 (例如,肉豆蔻醇、鲸蜡醇、硬脂醇)、脂肪酸 (例如,油酸)、脂肪酸酯 (例如,肉豆蔻酸异丙酯、棕榈酸异丙酯)、多元醇 (例如,丙二醇、聚乙二醇、甘油)、单月桂酸聚乙二醇酯、卵磷脂、Spans™、泊洛沙姆、Miglyol™ 或其组合。其它适合的渗透增强剂包括,但不限于,二甘醇、单乙醚 (作为 Transcutol™ 商售的)、正-癸基甲基亚砷、二甲亚砷、二甲基乙酰胺、月桂氮革酮 (Azone™)、二甲基甲酰胺、蔗糖一油酸酯、酰胺及其它含氮化合物 (例如,脲、2-吡咯烷酮、1-甲基-2-吡咯烷酮、乙醇胺、二乙醇胺和三乙醇胺)、萜烯、烷酮、有机酸 (例如,柠檬酸和琥珀酸) 和 N-甲基-2-吡咯烷 (Pharmasolve™), 或其组合。

[0064] 根据本发明的局部制剂中的一种或多种渗透增强剂的量可以根据预期用于局部制剂的一种或多种活性剂 (例如,紫草、紫草衍生的化合物、单宁酸、或其类似物或衍生物) 的物理和化学性质,以及所述组合物的任何其它成分的化学和物理性质而改变。虽然本发明局部制剂中使用的渗透增强剂的量可以由技术人员改变以适合特别的用途,但是所述渗透增强剂可以以局部制剂总重量的至少 0.05 重量%的量存在于本发明的局部制剂中。在本发明的某一个实施方案中,渗透增强剂的量将在本发明局部制剂总重量的约 0.05% 至约 75% 的范围内。

[0065] 取决于其中的一种或多种活性剂的物理和化学性质、它的药理学活性和治疗的病

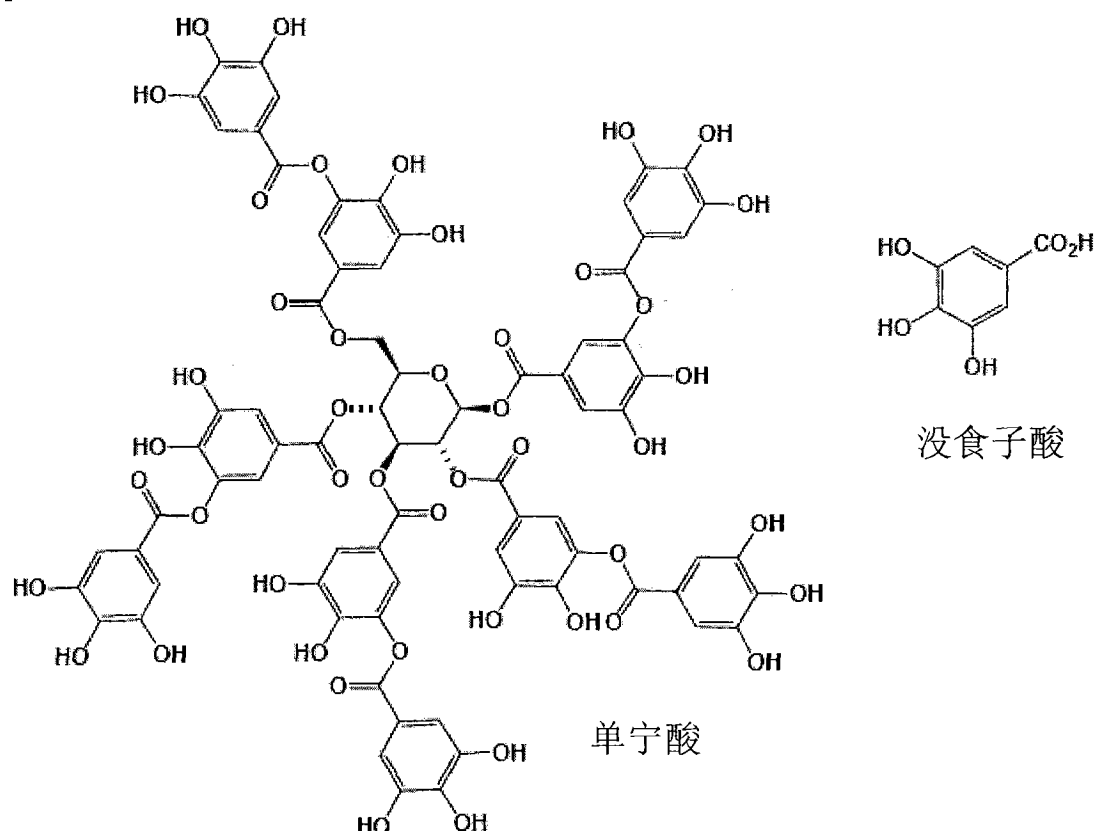
症和其所需的治疗,以及取决于局部制剂中的任何其它成分的性质,根据本发明的局部制剂中的一种或多种活性剂和一种或多种渗透增强剂的量之间的比例也可以显著改变。在一个实施方案中,局部制剂包括一定量的一种或多种活性剂和一定量的一种或多种渗透增强剂,所述量从大约 1 : 1 至大约 1 : 4。在另一个实施方案中,局部制剂包括一定量的一种或多种活性剂和一定量的一种或多种渗透增强剂,所述量从大约 1 : 1 至大约 1 : 2。

[0066] 在本发明的另一个实施方案中,在局部制剂中使用的渗透增强剂的量是局部制剂总重量的约 0.2% 至约 1.0%。

[0067] 除渗透增强剂和紫草或紫草衍生的化合物或其类似物或衍生物之外,本发明的局部制剂还可以包括单宁酸或其类似物或衍生物。在一个实施方案中,所述单宁酸或其类似物或衍生物是至少部分提纯的化合物(如本文之前所描述)。在制备紫草或紫草衍生的化合物(或其类似物或衍生物)期间(例如,同时),可以将单宁酸(或其类似物或衍生物)制备为至少部分提纯的化合物,或者可以将它单独制备为至少部分提纯的化合物并且随后与紫草或紫草衍生的化合物(或其类似物或衍生物)或其组合相结合。在本发明的某一个实施方案中,将单宁酸制备为至少部分提纯的化合物并且随后与紫草或紫草衍生的化合物(或其类似物或衍生物)结合。

[0068] 单宁酸是没食子酸分子和葡萄糖的聚合物。单宁酸的结构在下面显示为多酚衍生的糖:

[0069]



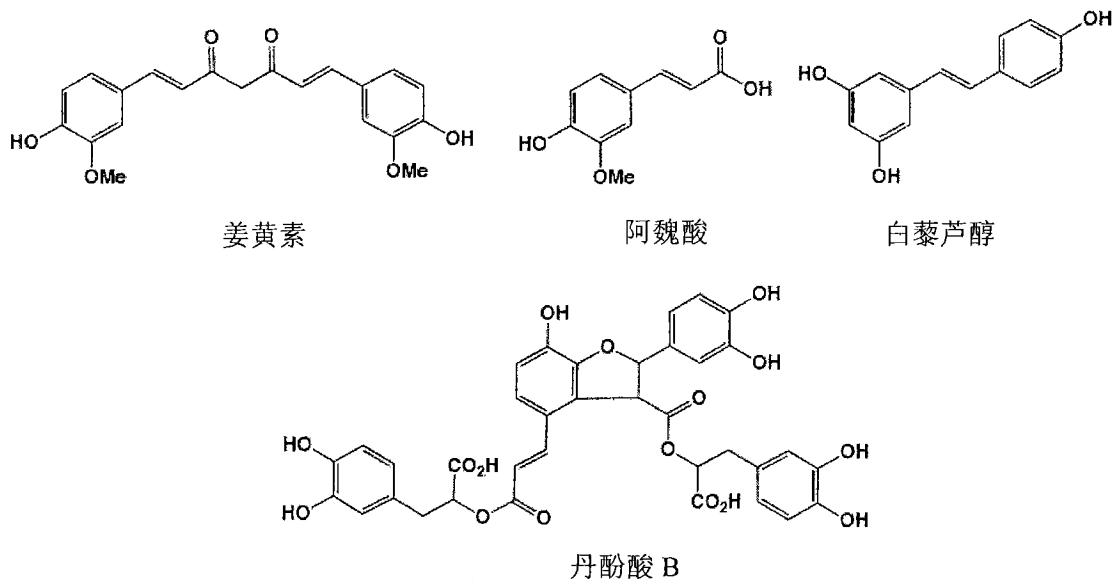
[0070] 还原成它的组成部分,单宁酸是由酯化成简单己糖(即,葡萄糖)的多个没食子酸残基构成的。

[0071] 因而,在本发明的一个实施方案中,单宁酸衍生物是没食子酸或其酯(包括,但不限于,没食子酸二聚体),或者朝向单宁酸的单独或以组合和/或部分组装。在又一个实施

方案中,单宁酸类似物或衍生物可以是在酚位置烷基化的、酰化的或以其它方式衍生化的单宁酸。在又一个实施方案中,单宁酸类似物或衍生物可以在施用以后通过酶类的作用作为原位前药释放的单宁酸。

[0072] 单宁酸类似物还包括,但不限于,迷迭香酸、咖啡酸、姜黄素、白藜芦醇、丹酚酸 B(迷迭香酸的氧化二聚体)和阿魏酸(简单的酚,其含有相对于姜黄素的结构类似性)。

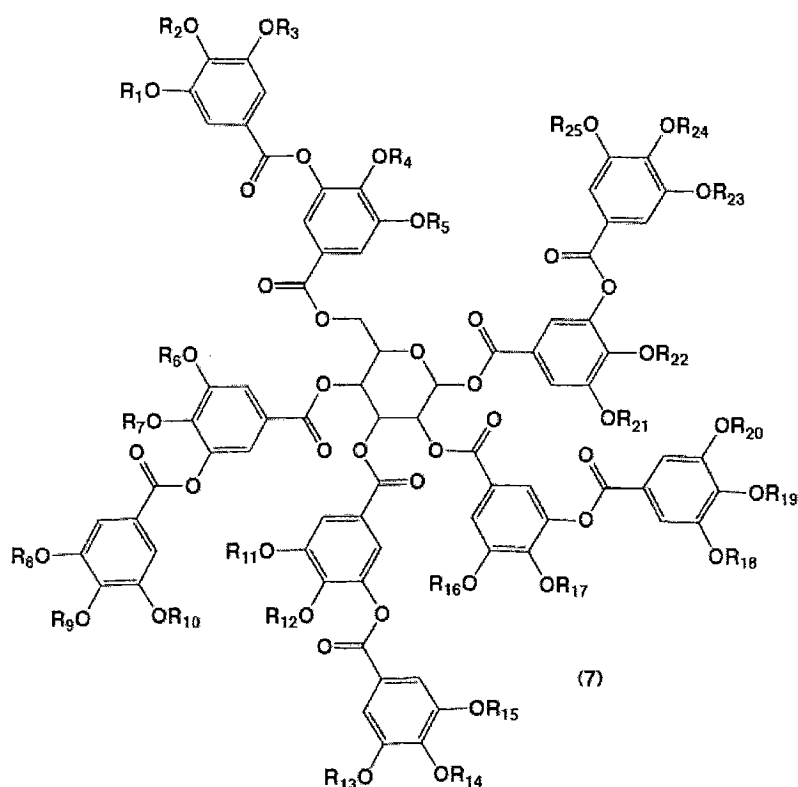
[0073]



[0074] 还设想本文中所描述的单宁酸类似物或衍生物,其已经经历与不同的区域化学、环尺寸和立体化学的氧化二聚。

[0075] 因而,在本发明的一个实施方案中,单宁酸类似物或衍生物具有式 (7) 的结构,允许其纯的、混合的或外消旋形式的全部立体异构体:

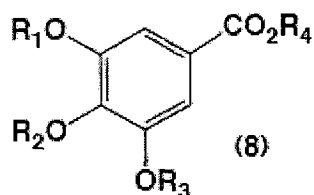
[0076]



[0077] 其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 、 R_{18} 、 R_{19} 、 R_{20} 、 R_{21} 、 R_{22} 、 R_{23} 、 R_{24} 和 R_{25} 各自独立地是 H、烷基、烯基、炔基、酰基或芳基。在某一个实施方案中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 、 R_{18} 、 R_{19} 、 R_{20} 、 R_{21} 、 R_{22} 、 R_{23} 、 R_{24} 和 R_{25} 各自独立地是氢。

[0078] 在本发明的又一个实施方案中，单宁酸类似物或衍生物是具有式 (8) 结构的没食子酸或其类似物或衍生物，允许其纯的、混合的或外消旋形式的全部立体异构体：

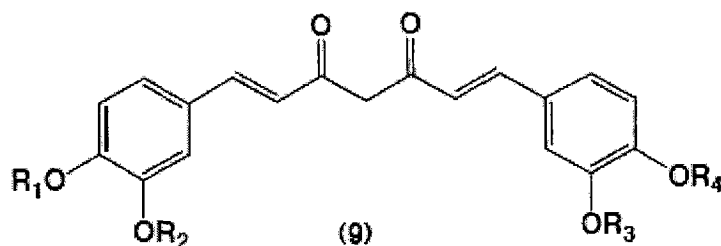
[0079]



[0080] 其中 R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 各自独立地是 H、烷基、烯基、炔基、酰基或芳基。在某一个实施方案中， R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 各自独立地是氢。

[0081] 在本发明的又一个实施方案中，单宁酸类似物或衍生物是具有式 (9) 结构的姜黄素或其类似物或衍生物，允许其纯的、混合的或外消旋形式的全部立体异构体：

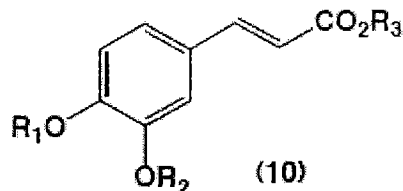
[0082]



[0083] 其中 R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 各自独立地是 H、烷基、烯基、炔基、酰基或芳基。在某一个实施方案中, R_1 和 R_4 各自独立地是氢并且 R_2 和 R_3 各自独立地是甲基 (Me)。

[0084] 在本发明的又一个实施方案中, 单宁酸类似物或衍生物是具有式 (10) 结构的阿魏酸或其类似物或衍生物, 允许其纯的、混合的或外消旋形式的全部立体异构体:

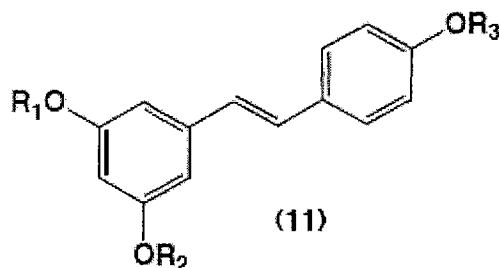
[0085]



[0086] 其中 R_1 、 R_2 和 R_3 各自独立地是 H、烷基、烯基、炔基、酰基或芳基。在某一个实施方案中, R_1 和 R_3 各自独立地是氢并且 R_2 是甲基 (Me)。

[0087] 在本发明的又一个实施方案中, 单宁酸类似物或衍生物是具有式 (11) 结构的白藜芦醇或其类似物或衍生物, 允许其纯的、混合的或外消旋形式的全部立体异构体:

[0088]



[0089] 其中 R_1 、 R_2 和 R_3 各自独立地是 H、烷基、烯基、炔基、酰基或芳基。在某一个实施方案中, R_1 、 R_2 和 R_3 各自独立地是氢。

[0090] 为了本发明的目的, 可以以例如来自没食子的工业级、至少部分提纯的提取物 (如在上文中所描述) 即标准化的提取物的形式使用单宁酸或其类似物或衍生物, 或备选地, 它可以具有基本上纯的医药级, 或是其衍生物。在一个实施方案中, 单宁酸选自由下列组成的组: (i) 刺云实 (*Caesalpinia spinosa*) 的提取物, (ii) 来自刺云实、栎树 (*Quercus infectoria*) 和盐肤木 (*Rhus semilata*) 的提取物的混合物, (iii) 来自栎树的没食子的提取物, (iv) 来自盐肤木的没食子的提取物, (v) 来自破斧树目 (*Schinopsis lorentzii*) 木材的提取物, 和 (vi) 来自欧洲栗 (*Castanea sativa*) 木 (栗树) 的提取物。

[0091] 虽然本发明局部制剂中使用的单宁酸 (或其类似物或衍生物) 的量可以由技术人员改变以适合特别的用途, 但是它可以以所述局部制剂总重量的至少 2% 的量存在。在一个实施方案中, 可以以局部制剂总重量的约 2% 至约 20% 的量使用单宁酸 (或其类似物或衍生物)。

[0092] 在本发明又一个方面中, 提供一种局部制剂, 其包括 (i) 紫草或紫草衍生的化合物、或其类似物或衍生物, 和 (ii) 单宁酸或其类似物或衍生物, 如本文中所描述。这样的制剂可以进一步包括渗透增强剂, 如本文中所描述。

[0093] 在制备紫草或紫草衍生的化合物 (或其类似物或衍生物) 期间 (例如, 同时), 可以将单宁酸 (或其类似物或衍生物) 制备为至少部分提纯的化合物, 或者可以将它单独制备为至少部分提纯的化合物并且随后与紫草或紫草衍生的化合物 (或其类似物或衍生物)

或其组合相结合。在本发明的某一实施方案中,将单宁酸制备为至少部分提纯的化合物并且随后与紫草或紫草衍生的化合物(或其类似物或衍生物)相结合。

[0094] 在本发明的又一个实施方案中,紫草衍生的化合物类似物或衍生物和单宁酸类似物或衍生物是其药用盐或前药。

[0095] 如这里所用,短语“药用前药”一般表示在生理条件下或通过溶剂分解可以转变成指定化合物(例如活性剂)或其药用盐的化合物。

[0096] 如这里所用,短语“药用盐”一般表示保持指定化合物的游离酸和碱的生物学效力并且不是生物学地或其它方式不符合要求的盐。在本发明的制剂中使用的化合物可以具有充分酸性、充分碱性、或两者的官能团,并且因此与许多无机或有机碱以及无机和有机酸的任一种反应,以形成药用盐。例举性药用盐包括通过本发明的化合物与无机或有机酸或无机碱反应而制备的那些盐,包括,但不限于,硫酸盐、焦亚硫酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸盐、亚硫酸氢盐、磷酸盐、磷酸一氢盐、磷酸二氢盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、乙酸盐、丙酸盐、癸酸盐、辛酸盐、丙烯酸盐、甲酸盐、异丁酸盐、己酸盐、庚酸盐、丙炔酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、富马酸盐、马来酸盐、丁炔-1,4二酸盐、己炔-1,6-二酸盐、苯甲酸盐、氯苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、二硝基苯甲酸盐、羟基苯甲酸盐、甲氧基苯甲酸盐、邻苯二甲酸盐、磺酸盐、二甲苯磺酸盐、苯乙酸盐、苯基丙酸盐、苯基丁酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、 γ -羟基丁酸盐、乙醇酸盐、酒石酸盐、甲烷磺酸盐、丙烷磺酸盐、萘-1-磺酸盐、萘-2-磺酸盐和扁桃酸盐。

[0097] 根据其中的成分(例如,渗透增强剂、紫草、紫草衍生的化合物、单宁酸、或其类似物或衍生物)的类型和量、本发明的局部制剂的所需一致性和预期施用方式,根据本发明组合物的局部制剂中的载体材料可以包括通常用于局部制剂(例如,在用于软膏剂、乳膏剂、和凝胶的常规基质中)中的载体材料诸如药理学可接受的油和水和/或这样的补充药物辅药。在许多情况下,可以建议的是将结构形成剂、增稠剂或凝胶形成剂结合到所述组合物中。具体而言,适合的试剂是高度分散的硅酸(例如,商业产品“Aerosil”),膨润土,改性的蒙脱土诸如蒙脱土的烷基铵盐(例如,商业产品“Bentone”),其中所述烷基可以含有1到20个碳原子(例如,其中烷基含有16到18个碳原子的二甲基-二烷基-铵盐),有机结构形成剂,增稠剂和悬浮剂(例如,黄原胶、角叉菜胶、十八十六醇(cetostearyl alcohol)),和改性的蓖麻油产品(例如,商业产品“Antisettle CVP”™)。

[0098] 可以在本发明的局部制剂中使用的药物辅药包括通常在制备软膏剂、胶冻和洗剂中应用的辅药,例如增稠剂、乳化剂、抗氧化剂、吸湿剂、抗模塑剂、香料等。

[0099] 可以以任何常规方式制备根据本发明的局部制剂。在一个实施方案中,将除紫草以外的单宁酸(或其类似物或衍生物)、甘油、尼泊金甲酯(methyl paraben)和提取物混合在侧容器中并搅拌直到实现溶解。在另一个侧容器中,将蓖麻油与任何精油共混直至均匀。在适当的批式罐中,在良好搅动下将芦荟液体添加到羟甲基甘氨酸钠和胶凝剂中。然后在良好搅动下将单宁酸/甘油混合物添加到批式罐中,接着是蓖麻油混合物,再次良好搅动。然后将合并的溶液搅拌直到流畅。

[0100] 根据本发明的局部制剂可以是水性的(即,含水),或它可以是非水性的并且任选与阻塞覆盖层组合使用,以便将在施用到身体表面时以及其后从身体表面蒸发的水分保持在制剂之内。

[0101] 已经发现,包括渗透增强剂和紫草衍生的化合物(或其类似物或衍生物)的制剂或包括紫草衍生的化合物(或其类似物或衍生物)和单宁酸(或其类似物或衍生物)的制剂可以对于疾病诸如骨关节炎提供长期的减缓。不受限于理论,相信本发明制剂中的活性组分能够在炎症和/或退化部位上协同作用,并且在治疗过程以后提供长效的减缓或永久的减缓。在一个实施方案中,适合的治疗过程是每天1至5次应用,经过约1至约100天的时期。在一个实施方案中,适合的治疗过程是每天1至5次应用,经过约1至约180天的时期。在另一个实施方案中,适合的治疗过程是每天3至4次应用,经过约15至约90天的时期。

[0102] 另外,在渗透增强剂存在的情况下,当此刻与一些基于紫草的制剂存在时,所述制剂可以直接施用,而不需要施用绷带或压力垫。

[0103] 根据本发明的局部制剂可以采取适于局部施用至身体表面的组合物的形式,并且可以包含,例如,乳膏、洗剂、溶液(例如,液体喷雾剂)、凝胶、软膏剂、糊剂、硬膏剂、涂剂、生物粘合剂等。典型的凝胶制剂可以包含甘油(5-20重量%)、蓖麻油(10-25重量%)、单宁酸(2-20重量%)、心叶牛青胆提取物(0.5-2.0重量%)、海藻提取物(0.5-2.0重量%)、总紫草提取物(0.5-40%重量)、芦荟液体(40-60重量%)、薰衣草油(0.1-0.3重量%)、桉树油(0.1-5重量%)、尼泊金甲酯(0.1-0.3重量%)和羟甲基甘氨酸钠(0.1-0.3重量%)。

[0104] 软膏剂

[0105] 软膏剂,如本领域众所周知的,是半固体制剂,其一般基于矿脂或其它石油衍生物。如本领域技术人员所理解,使用的具体软膏剂基质是为了一种或多种活性剂的最佳递送而提供的软膏剂基质,并且所述软膏剂基质还可以提供其它所需特征(例如,软化性)。如同其它载体(carriers)或载体(vehicles)一样,软膏剂基质一般是惰性、稳定、非刺激性和非敏感性的。软膏基质可以分成四个类别:油状基质;可乳化的基质;乳液基质;和水溶性基质。油状软膏基质包括,例如,植物油、从动物获得的脂肪和从石油获得的半固态烃类。可以乳化的软膏基质,也称为能吸收的软膏基质,含有少量水或不含水,并且包括,例如,羟基硬脂硫酸盐、无水羊毛脂和亲水的矿脂。乳液软膏基质是油包水(w/o)乳液或水包油(o/w)乳液,并且包括,例如,鲸蜡醇、单硬脂酸甘油酯、羊毛脂、硬脂酸和多种分子量的聚乙二醇、或其组合。适合的烃基质的其它实例包括,但不限于,硬质的、软质的或液体石蜡、甘油、蜂蜡、金属皂、黏质、天然来源的油(诸如杏仁、玉米、落花生、蓖麻或橄榄油)、羊毛脂或它的衍生物、脂肪酸(诸如硬脂酸或油酸)或其组合。

[0106] 乳膏

[0107] 乳膏剂,如本领域众所周知的,是粘性液体或半固体水包油乳液。乳膏基质可以是可水洗的,并且含有油相、乳化剂和水相。油相,也称为“内部”相,可以包括矿脂和脂肪醇诸如鲸蜡醇或硬脂醇。虽然不是必要地,但是水相通常在体积上超过油相,并且一般含有湿润剂。乳膏制剂中的乳化剂一般是非离子、阴离子、阳离子、或两性的表面活性剂或其组合。

[0108] 凝胶剂

[0109] 如本领域技术人员所理解,凝胶制剂一般是半固体的悬浮液类型的体系。单相凝胶一般地含有基本上均匀分配在全部载体液体中的有机大分子,其一般是水性的,但是也可以含有醇以及任选的油。例举性的“有机大分子”(即,胶凝剂)是交联的丙烯酸聚合物,

诸如“卡波姆 (carbomer)”种类的聚合体(例如,羧基聚烯烃,其可以以 Carbopol™ 商业获得)。还举例说明的是亲水聚合物,诸如聚环氧乙烷、聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物、聚乙烯醇和聚乙烯吡咯烷酮;纤维素聚合物,诸如羟丙基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯和甲基纤维素;胶,诸如角叉菜胶、黄耆胶和黄原胶;藻酸钠;和明胶。适合的凝胶形成剂的其它实例包括羧基聚亚甲基衍生物诸如卡巴普(carbopol)和果胶。在本发明的一个实施方案中,所述胶凝剂是黄原胶和/或角叉菜胶。

[0110] 在一个实施方案中,增稠剂或胶凝剂一般可以以约 0.2% 至 5.0% 的重量%的量存在于所述组合物中。在另一个实施方案中,增稠剂或胶凝剂一般可以以约 0.1% 至 1.0% 的重量%的量存在于所述组合物中。在本发明又一个实施方案中,局部凝胶制剂可以以高达 3.0 重量%的量包括胶凝剂(例如,黄原胶)。

[0111] 为了制备均匀的凝胶,可以添加稀释剂诸如醇,或者可以将胶凝剂通过研磨、机械混合或搅拌或其组合而分散。

[0112] 洗剂

[0113] 洗剂一般是在没有摩擦的情况下施用到皮肤表面的制剂,并且一般是液体或半液体制剂,其中包括活性剂(例如,紫草、单宁酸)的固体颗粒存在于水或醇基质中。洗剂通常是固体的悬浮液,并且为了本发明的目的,可以包括水包油类型的液体油质乳液。由于施用更多流体组合物的容易性,洗剂可用于处理大的身体面积。一般合乎需要的是,洗剂中不可溶的物质是精细分开的。因而,洗剂将一般地含有悬浮剂以产生更好的分散体,以及可用于定位并保持活性剂和皮肤接触的化合物(例如,甲基纤维素)、羧甲基纤维素钠等。洗剂还可以包括促进溶液在皮肤上干燥和冷却的试剂,诸如醇或丙酮。它们还可以包括保湿剂,诸如甘油,或油诸如蓖麻油或落花生油。

[0114] 本发明的局部制剂还可以用脂质体和/或胶束制备。

[0115] 脂质体是具有包括脂双层的脂质壁的微观小泡,并且可以在本文中用作递送系统。一般地,脂质体制剂用于可溶性差的或不可溶的试剂。在本发明中使用的脂质体制剂包括阳离子的(带正电荷的)、阴离子的(带负电荷的)和中性制剂。阳离子的脂质体是容易获得的。例如, N[1-2,3-二油烯基氧基]丙基]-N, N, N-三乙胺(DOTMA)脂质体是以商品名 Lipofectin™ 提供的。类似地,阴离子的脂质体和中性脂质体也是容易获得的(例如,阿拉巴马州伯明翰的 Avanti Polar Lipids 公司),或可以利用容易获得的材料而容易地制备。这样的材料包括磷脂酰胆碱、胆固醇、磷脂酰乙醇胺、二油酰磷脂酰胆碱(DOPC)、二油酰磷脂酰甘油(DOPG)、二油酰磷脂酰乙醇胺(DOPE)以及其它。还可以将这些材料以适当的比率与 DOTMA 混合。利用这些材料制造脂质体的方法在本领域中是众所周知的。

[0116] 在水溶液中,本领域中已知胶束由表面活性剂分子组成,所述表面活性剂分子被如此布置,使得它们的极性头基形成外部球形壳,而疏水的烃链朝向球的中心取向,从而形成核心。在以足够高浓度含有表面活性剂的水溶液中形成胶束,以便胶束天然产生。可用于形成胶束的表面活性剂包括、但不限于,月桂酸钾、辛烷磺酸钠、癸烷磺酸钠、十二烷磺酸钠、月桂基硫酸钠、多库酯钠、癸基三甲基溴化铵、十四烷基三甲基溴化铵、十四烷基三甲基氯化铵、十二烷基氯化铵、聚氧基 8 十二烷基醚、聚氧基 12 十二烷基醚、壬苯醇醚 10 和壬苯醇醚 30。

[0117] 胶束制剂可以与本发明结合使用,或通过结合到局部递送系统的储器中使用,或结合到要施用到身体表面的局部制剂中使用。

[0118] 多种本领域技术人员已知的添加剂也可以包括在本发明的局部制剂中。例如,包括相对少量醇的溶剂可以用于溶解某些制剂组分。适合的溶剂包括甘油、SD 40 醇、卵磷脂、泊洛沙姆、Miglyol™ 和甲基吡咯烷酮,或其组合。其它适合的溶剂包括甘油、稀释的醇异丙醇、己二醇和丙二醇。

[0119] 也可以将薄荷醇加入到本发明的局部制剂。

[0120] 在一个实施方案中,可以在根据本发明的局部制剂中采用一种或多种表面活性剂,例如,以约 0.5 重量%至约 5.0 重量%的量。适合的表面活性剂可以包括,但不限于,月桂基硫酸钠、苯扎氯铵、氯化十六烷基吡啶鎓、月桂酸钠、溴化十六烷基三甲基铵、泊洛沙姆 (231、182、184)、吐温 (20、40、60、80) 和 Span™。

[0121] 也可以将其它试剂加入到本发明的局部制剂,包括抗微生物剂,以防止保存时的变质(即,抑制微生物诸如酵母和霉的生长)。适合的抗微生物剂一般选自由下列组成的组:对-羟基苯甲酸的甲酯或丙酯(即,尼泊金甲酯和尼泊金丙酯)、苯甲酸钠、羟甲基甘氨酸钠、山梨酸、咪唑烷脒、碘化钾及其组合。

[0122] 所述制剂也可以含有刺激减轻添加剂,以减少或消除从所述组合物的药理学活性基质或其它组分导致的皮肤刺激或皮肤损伤的可能性。适合的刺激减轻添加剂包括,例如:α-生育酚;单胺氧化酶抑制剂,特别苯基醇诸如 2-苯基-1-乙醇;甘油;抗坏血酸和抗坏血酸盐;离子载体诸如莫能星;两亲的胺;氯化铵;N-乙酰半胱氨酸;顺-咪唑丙烯酸;辣椒碱;和氯喹。刺激物减轻添加剂,如果存在,可以以有效减轻刺激或皮肤损伤的浓度结合到本制剂中,一般表示约 0.05 重量%至约 1.0 重量%。

[0123] 本发明的局部制剂还可以利用常规皮肤贴片通过皮肤或粘膜组织施用,其中所述一种或多种活性剂(例如,紫草、紫草衍生的化合物、渗透增强剂、单宁酸等)被包含在层压结构之间,所述层压结构用作要固定到身体表面的递送装置。在这样一种结构中,所述局部制剂被包含在上部背衬层下面的层或“储器”中。层压结构可以含有单个储器,或它可以含有多个储器。

[0124] 在一个实施方案中,所述储器包括药用粘合剂材料的聚合基体,其用于在局部制剂递送期间将所述体系固定到皮肤。一般地,所述粘合剂材料是压敏的粘合剂(PSA),其适于长期的皮肤接触,而且应该与所述局部制剂物理和化学相容。适合的粘合剂材料的实例包括但不限于下列:聚乙烯;聚硅氧烷;聚异丁烯;聚丙烯酸酯;聚丙烯酰胺;聚氨酯;增塑的乙烯-乙酸乙烯酯共聚物;和粘性橡胶的诸如聚异丁烯、聚丁二烯、聚苯乙烯-异戊二烯共聚物、聚苯乙烯-丁二烯共聚物和氯丁橡胶(聚氯丁二烯)。优选的粘合剂是聚异丁烯。

[0125] 背衬层作为透皮体系的主要结构元件起作用,并且为所述装置提供灵活性和优选的闭合性。用于背衬层的材料应当是惰性的,并且不能吸收包含在所述装置之内的局部制剂中包括的任何一种或多种活性剂。背衬优选由挠性的弹性体材料组成,其用作保护覆盖物以防止经由通过贴片上表面的输送的药物和/或载体的损失,并且将优选为所述体系赋予一定程度的闭合性,以便由贴片覆盖的身体表面区域在使用期间与水结合。用于背衬层的材料应当容许所述装置遵循皮肤的轮廓并且舒适地佩戴在皮肤区域上,诸如在通常经受机械应变的接头或其它的挠曲点,并且几乎没有装置从皮肤脱离的可能性,原因在于皮肤

和装置的灵活性或回弹性的差异。作为背衬层使用的材料或者是闭合的或者是可渗透的,如上所述,虽然闭合的背衬是优选的,并且一般由合成聚合物(例如聚酯、聚乙烯、聚丙烯、聚氨酯、聚 1,1-二氯乙烯和聚醚酰胺)、天然聚合物(例如,纤维素材料)或大孔编织物和无纺材料获得。

[0126] 在保存期间和使用之前,层压结构可以包括释放衬里。直接在使用之前,可以将该层从所述装置除去,以便可以将所述装置固定到皮肤。释放衬里一般由不能透过的材料制成,并且是仅用于在应用之前保护所述装置的用完可弃元件。一般地,释放衬里由对于包含在所述装置中的局部制剂的一种或多种组分不能透过的材料形成,并且可以在使用之前将其容易地从所述贴片剥离。

[0127] 在一个备选实施方案中,含有局部制剂的储器以及皮肤接触粘合剂作为与储器下面的粘合剂的分离的和不同的层存在。在这样一种情况中,所述储器可以是如上所述的聚合物基质。备选地,所述储器可以由包含在封闭隔室或“(pouch)小袋”中的液体或半固体局部制剂组成,或者它可以是水凝胶储器,或可以采取其它形式。如本领域技术人员理解的,水凝胶是吸水并且因而溶胀的高分子网络,但是不溶于水。即,水凝胶含有允许水吸收的亲水官能团,但是水凝胶是由产生水不溶性的交联聚合物组成的。于是,一般地,水凝胶由交联亲水聚合物或其共聚物或混合物组成,所述交联亲水聚合物诸如聚氨酯、聚乙烯醇、聚丙烯酸、聚氧乙烯、聚乙烯吡咯烷酮、聚(羟乙基甲基丙烯酸酯)(聚(HEMA))。特别优选的亲水聚合物是 HEMA 和聚乙烯吡咯烷酮的共聚物。

[0128] 其它的层(例如,中间织物层和/或速率控制膜)也可以存在于任何这些递送系统中。织物层可以用于促进所述装置的制造,而速率控制膜可以用于控制局部制剂渗透出所述装置所处的速率。速率控制膜,如果存在,将包括在一个或多个储器的皮肤侧上的体系中。一般选择用于形成这样一种膜的材料,以限制局部制剂中包含的一种或多种组分的流动。可用于形成速率控制膜的典型材料包括聚烯烃诸如聚乙烯和聚丙烯、聚酰胺、聚酯、乙烯-甲基丙烯酸酯共聚物、乙烯-乙酸乙烯酯共聚物、乙烯-甲基丙烯酸乙酯共聚物、乙烯-乙基乙酸乙烯酯共聚物、乙烯-丙基乙酸乙烯酯共聚物、聚异戊二烯、聚丙烯腈、乙烯-丙烯共聚物等。

[0129] 通常,透皮装置的下表面(即,皮肤接触区域)的面积在约 0.25cm^2 至 200cm^2 , 优选 1cm^2 至 25cm^2 , 更优选 2cm^2 至 10cm^2 的范围内。当然,所述面积将随着要治疗面积而改变。

[0130] 可以利用本领域已知的常规涂布和层压技术制造这样的递送体系。例如,可以通过将本发明的粘合剂和局部制剂的流体混合物流延到背衬层上,接着层压释放衬里,以制备粘合剂基体体系。类似地,可以将粘合剂混合物流延到释放衬里上,接着层压背衬层。备选地,可以在没有局部制剂的情况下制备所述储器,然后通过“浸渍”在局部制剂中装载。通常,通过溶剂蒸发、膜流延、熔体挤出、薄膜层压、冲模切割等制造这些贴片。在贴片制造期间而不是在制备所述装置之后,一般地将局部制剂结合到所述装置中。

[0131] 递送系统还可以包括粘合剂覆盖层,其还用作递送系统的背衬,用于更好地将贴片固定到身体表面。该覆盖层是定尺寸的,以便它延伸超过所述储器,以致该覆盖层上的粘合剂与身体表面接触。覆盖层是有用的,因为粘合剂/储器层可以在施用以后数小时由于水合而失去它的粘性。通过结合这样的粘合剂覆盖层,递送系统在适当位置保持所需的时期。

[0132] 在本发明的另一个实施方案中,所述递送系统包括纳米颗粒。所述纳米颗粒可以分散在本发明制剂中的微乳液之内,或作为这种制剂的载体的一部分,供通过皮肤递送一种或多种活性剂之用。在不受限于理论的情况下,这种纳米颗粒将容易地穿透皮肤,并且可以保持在皮肤的特定层之内。在一个实施方案中,所述纳米颗粒具有被磁体强烈吸引的由铁矿石组成的核心。在一个实施方案中,所述纳米颗粒包括磁铁矿,所述磁铁矿在一个实施方案中指的是通式为 Fe_3O_4 的分子。纳米颗粒可以包括化学当量的磁铁矿,诸如,例如,并且在一个实施方案中,是 $(\text{Fe}, \text{M})\text{OFe}_2\text{O}_3$, 其中 M 在一个实施方案中可以是 Zn、Co、Ni、Mn、Cr、Au、或 Ag。在一个实施方案中,用于递送系统并且根据本发明方法的纳米颗粒的尺寸范围是 1-100nm。

[0133] 聚合物还可以通过本领域技术人员众所周知的一系列手段结合到所述纳米颗粒。一种或多种活性剂依次可以结合至聚合物,结合至纳米颗粒或,作为所述化合物的物理化学性质的功能,可以直接固定到纳米颗粒。选择使用的聚合物可以是采用的颗粒的功能。在一个实施方案中,所述聚合物包括聚丙烯酸、聚苯乙烯磺酸、聚乙烯磺酸、聚环氧乙烷、聚环氧丙烷、聚乙烯醇、光可聚合的大分子单体、生物可降解的聚合物诸如但不限于 PLGA、或其组合。在另一个实施方案中,所述聚合物包括表面活性剂、聚乙二醇、木素磺酸盐、聚丙烯酰胺或生物聚合物。在又一个实施方案中,所述生物聚合物包括多肽、纤维素及其衍生物诸如羟乙基纤维素和羧甲基纤维素、藻酸盐、壳聚糖、脂质、葡聚糖、淀粉、胞外多糖胶或其它多糖类、或其组合。

[0134] 本发明的局部制剂还可以包括促进一种或多种活性成分递送通过皮肤的其它组合物。例如,在本发明一个实施方案中,利用纳米颗粒将一种或多种活性剂配制到高分子组装体中,如以下例如在公开的 W02006/113668、W0 2006/129127 和 US 60/671,892 (将其全部内容通过参考结合于此) 中描述的。不受限于理论,该类型的高分子组装体一般模仿天然脂蛋白,并且因此据说增溶疏水活性剂以促进它们穿透皮肤的角化细胞间脂质层以及亲水孔隙的递送(例如透皮递送)。在不受限于理论的情况下,高分子组装体可以被捕集在皮肤的角质层内,并且因此作为一种或多种活性剂的储器而能够持续释放到更深层的皮肤中,并且因此提供各别的治疗特性。这又可以增强一种或多种活性剂的功效,减少所需施用的数目和所需的一种或多种活性剂的数量,并且因此可以更方便地用于患者。

[0135] 这些及其它的类型和构造的局部施用递送系统可以单独或组合使用,以促进如本领域技术人员所理解的包括在本发明制剂中的一种或多种活性剂的递送,例如局部药物递送。因而,应当理解,所述递送系统可以包括任何单个或组合的本文中列出的实施方案。

[0136] 任何适合的润肤剂或皮肤调节剂可以任选包括在本发明的局部制剂中。适合的润肤剂包括,但不限于,胆固醇、甘油、单硬脂酸甘油酯、肉豆蔻酸异丙酯、棕榈酸异丙酯、十八十六醇、羊毛脂醇及其混合物。任选地,还可以将二甲聚硅氧烷、矿物油或白色软性石蜡以相对小的量结合到制剂中以作为皮肤调节剂。润肤剂或皮肤调节剂可以以约 0.5 重量%至约 50 重量%的量存在于本发明的局部制剂中。例如,在本发明的凝胶制剂中,润肤剂或皮肤调节剂一般可以以高达约 50 重量%的量存在。在另一个实施方案中,本发明的乳膏剂或洗液制剂可以以约 0.5 重量%至约 15 重量%的量包括润肤剂或皮肤调节剂。

[0137] 本发明的制剂可以任选包括缓冲剂或中和剂。适合的缓冲剂的实例包括,但不限于,柠檬酸、乳酸、油酸、磷酸钠、水、三乙醇胺、柠檬酸钠、盐酸等。所述缓冲剂可以以任何适

合的缓冲有效量存在于所述组合物中。所述凝胶制剂一般含有基质,例如,氢氧化钠、三乙醇胺等。本发明的凝胶制剂一般还包括挥发性溶剂,诸如例如乙醇、异丙醇等。

[0138] 本发明的局部制剂可以任选包括防腐的或抗氧化的组分。这种防腐剂和抗氧化剂的实例包括,但不限于,烷基醇、苯甲醇、丁基化羟基茴香醚、丁基化羟基甲苯(尼泊金甲酯和尼泊金丙酯)、尼泊金丁酯、乙二胺四乙酸二钠、柠檬酸等。防腐剂和/或抗氧化剂可以以约 0.05 至约 5.0 重量%的重量的量存在于本发明的制剂中。在另一个实施方案中,防腐剂和/或抗氧化剂可以以约 0.25 重量%至约 0.5 重量%的量存在于本发明的制剂中。

[0139] 在某些实施方案中,本发明的局部制剂还可以包括其它活性成分,包括,但不限于,精氨酸、天冬酰胺、心叶牛青胆提取物、由心叶牛青胆获得的睡茄素(withanolides)或生物碱、棕醋(brown vinegar)、啤酒酵母、蓖麻油、蓖麻酸、钩果草和/或由此衍生的哈巴俄苷、淫羊藿叶提取物、淫羊藿苷、桉树油(例如,蓝桉油、细叶桉油、赤桉)、桉树脑或由桉树油获得的其它萜烯、乳香、乳香酸、甘油、海藻、碘酸钾、藻素、薰衣草、1,8-桉树脑、芳樟醇、乙酸芳樟醇酯(lynalol acetate)、坚果没食子提取物、卵磷脂、甘草提取物(例如,甘草根提取物)、光甘草定、甘草酸、甘草酸单铵盐、10- β -甘草次酸、鞣花酸、姜黄、姜黄素、四氢姜黄素(THC)、或其任何组合。不受限于理论,通过直接或间接在生理学或病理生理学途径上起作用,其它一种或多种活性成分可以至少部分地有助于本发明制剂的功效。

[0140] 如这里所用,术语“活性成分”、“活性剂”等一般表示通过直接或间接在生理学或病理生理学途径上起作用,至少部分地有助于本发明制剂功效的化合物。例如,不受限于理论,单宁酸(或其类似物或衍生物)可以通过增强任何其它活性成分(例如紫草或紫草衍生的化合物或其类似物或衍生物)的功效而间接地有助于本发明制剂的功效,而不是直接作用在生理学或病理生理学途径上,无论所述途径是否与另一种活性成分靶向的途径相同或不同。

[0141] 在本发明的一个实施方案中,另一种活性成分是桉树油,如本文中所描述。本发明制剂中的桉树油的量可以根据预定的用途改变。例如,在一个实施方案中,桉树油以顺势医疗制剂领域的技术人员已知的顺势医疗量存在,或者作为母酊剂(即,作为根据由美国顺势医疗药典(Homeopathic Pharmacopeia of the United States)设置的标准制造的蓝桉油和醇的溶液)或者以更低的浓度(例如,从约 1/10 至约 1/10,000 稀释)。不受限于理论,可以与顺势医疗原则一致地使用蓝桉油,用于减缓包括但不限于关节炎的炎性的和/或退化的病症。在某一个实施方案中,本发明的局部制剂包括约 0.1 重量%至约 4 重量%的蓝桉油。可以用本领域已知的任何方法获得桉树油,或者它可以购自商业来源诸如生物化学国际(Biochemica International)。

[0142] 在另一个实施方案中,另一种活性成分可以是天然产物(例如,心叶牛青胆)、其提取物(例如,植物性提取物诸如心叶牛青胆提取物)或者天然产生的化合物,所述天然产生的化合物例如通过本领域技术人员已知的方法至少部分提纯自天然植物性提取物,并且任选根据需要提纯到基本上纯的形式。在另一个实施方案中,另一种活性成分可以通过本领域技术人员已知的方法制造的合成物。还在本发明的某些实施方案中设想天然产生的和合成的化合物的组合。

[0143] 制造方法

[0144] 在本发明另一个方面中,提供制造局部制剂的方法,所述方法包括将(i)紫草或

者紫草衍生的化合物、或其类似物或衍生物（如本文中所描述）与（ii）渗透增强剂（如本文中所描述）结合。在一个实施方案中，所述方法包括添加（iii）单宁酸、或其类似物或衍生物（如本文中所描述）的步骤。

[0145] 在本发明又一个方面中，提供制造局部制剂的方法，所述方法包括将（i）紫草或者紫草衍生的化合物、或其类似物或衍生物（如本文中所描述）与（ii）单宁酸或其类似物或衍生物（如本文中所描述）结合。

[0146] 单宁酸（或其类似物或者衍生物）可以在制备紫草或者紫草衍生的化合物（或者其类似物或衍生物）期间（例如，同时）制备作为至少部分提纯的化合物，或者可以单独制备为至少部分提纯的化合物并且随后与下列结合：紫草或紫草衍生的化合物（或其类似物或衍生物）、或其组合。在本发明的某一实施方案中，将单宁酸制备为至少部分提纯的化合物并且随后与紫草或者紫草衍生的化合物（或其类似物或衍生物）结合。

[0147] 预防和治疗方法

[0148] 在本发明另一个方面中，提供一种用于炎性和 / 或退化病症的预防性或治疗性治疗的方法，其中所述方法包括将一种局部制剂施用到需要其的受试者并且施用到受炎症和 / 或退化影响的区域，或施用到预期变得受炎症和 / 或退化影响的区域，所述局部制剂包括（i）紫草、或紫草衍生的化合物、或其类似物或衍生物，并且任选将单宁酸施用到该区域。

[0149] 在本发明又一个方面中，提供一种用于炎性和 / 或退化病症的预防性或治疗性治疗的方法，其中所述方法包括将一种局部制剂施用到需要其的受试者并且施用到受炎症和 / 或退化影响的区域，或施用到预期变得受炎症和 / 或退化影响的区域，所述局部制剂包括（i）紫草、紫草衍生的化合物、或其类似物或衍生物，并且任选将渗透增强剂施用到所述区域。

[0150] 虽然活性成分（例如，渗透增强剂、紫草、紫草衍生的化合物、单宁酸及其类似物和衍生物）可以根据本发明的单一局部制剂施用到受试者，但是应当理解它们还可以单独地和以任何给定顺序施用。

[0151] 因而，在本发明另一个实施方案中，提供一种用于炎性和 / 或退化病症的预防性或治疗性治疗的方法，其中所述方法包括将（i）紫草或紫草衍生的化合物、或其类似物或衍生物以及（ii）单宁酸或其类似物或衍生物施用到需要其的受试者，并且施用到受炎症和 / 或退化影响的区域，或施用到预期变得受炎症和 / 或退化影响的区域，并且任选将渗透增强剂施用到该区域。

[0152] 因而，在本发明又一个实施方案中，提供一种用于炎性和 / 或退化病症的预防性或治疗性治疗的方法，其中所述方法包括将（i）紫草或紫草衍生的化合物、或其类似物或衍生物以及（ii）渗透增强剂施用到需要其的受试者，并且施用到受炎症和 / 或退化影响的区域，或施用到预期变得受炎症和 / 或退化影响的区域，并且任选将单宁酸或其类似物或衍生物施用到该区域。

[0153] 单独地或者作为本发明局部制剂中的组合组分施用活性成分的方法将一般地包括施用到受炎症和 / 或退化影响的区域（或预期变得受炎症和 / 或退化影响的区域），或施用到受与所述炎症和 / 或退化相关的疼痛、肿胀、僵硬和 / 或缺乏可动性影响（或预期变得受影响）的区域。在某一个实施方案中，将活性成分（例如，渗透增强剂、紫草、紫草衍生的化合物、单宁酸等）施用到围绕影响部位的区域（或施用到预期变得受影响的区域）。例

如,可以单独地或作为本发明局部制剂中的组合组分,将活性成分(例如,渗透增强剂、紫草、紫草衍生的化合物、单宁酸等)施用到围绕受炎症和/或退化影响的区域或预期区域的全部区域。其中所述局部制剂是乳膏剂、凝胶、软膏剂或洗液,可以将它在身体表面上涂开并轻柔地摩擦进去。

[0154] 剂量计划将取决于许多可以容易确定的因素,诸如炎症和/或退化(或与所述炎症和/或退化有关的疼痛、肿胀、僵硬和/或缺乏可动性)的程度和要治疗的炎症、退化、疼痛、肿胀、僵硬和/或缺乏可动性的响应性,但是通常将是每天一个或多个剂量,治疗过程持续数天至数月,或直到实现痊愈或受试者经历的炎症、退化、疼痛、肿胀、僵硬和/或缺乏可动性显著减少。本领域普通技术人员可以容易地确定最佳剂量、剂量给药方法和重复率。在某一个实施方案中,预期将局部制剂每天施用一到五次。适合的治疗或预防过程可以是约1到约100天。在另一个实施方案中,适合的治疗过程是每天3至4次施用,经过约15至约90天的时期。

[0155] 在本发明另一个方面中,提供本文中描述的局部制剂在制造用于炎性和/或退化病症的预防性或治疗性治疗的药物中的用途,其中所述治疗包括将一定量的所述局部制剂施用到需要其的受试者,并且施用到受炎症和/或退化影响的区域,或施用到预期变得受炎症和/或退化影响的区域。

[0156] 适用于本发明方法和用途的炎性和/或退化病症的类型包括,但不限于,类风湿性关节炎、脓毒性关节炎、痛风、假性痛风、幼年关节炎、斯蒂尔病、颈椎炎、腰脊椎炎、冻结肩、跟骨刺、银屑病关节炎、强直性脊椎炎和骨关节炎。

[0157] 在本发明的某一个实施方案中,所述受试者是人。然而,依照本发明的预防性或治疗性治疗的方法还可以适用于对炎性的和/或退化的病症易感的非人受试者,包括,但不限于,马、狗、猫、兔和牛。

[0158] 试剂盒

[0159] 在本发明又一个方面中,提供一种试剂盒,其中所述试剂盒在两个以上的容器中包括,(i)渗透增强剂(如本文中描述)和(ii)紫草或紫草衍生的化合物、或其类似物或衍生物(如本文中描述),或(iii)其任何组合。所述试剂盒可以任选地包括单宁酸或其类似物或衍生物(如本文中描述),所述单宁酸或其类似物或衍生物在单独容器中或与渗透增强剂组合,或与紫草或紫草衍生的化合物、或其类似物或衍生物组合。

[0160] 在本发明又一个方面中,提供一种试剂盒,其中所述试剂盒在两个以上的容器中包括,(i)单宁酸或其类似物或衍生物(如本文中描述)和(ii)紫草或紫草衍生的化合物、或其类似物或衍生物(如本文中描述),或(iii)其任何组合。所述试剂盒可以任选地包括渗透增强剂(如本文中描述),所述渗透增强剂在单独容器中或与本文中描述的单宁酸(或其类似物或衍生物)组合,或与本文中描述的紫草或紫草衍生的化合物(或其类似物或衍生物)组合。

[0161] 在另一个方面中,提供一种试剂盒,所述试剂盒包括具有根据本发明的局部制剂的容器,如本文中所描述。

[0162] 根据本发明的试剂盒还可以包括关于所述组分在炎性和/或退化病症的预防性或治疗性治疗中用途的书面指示,如本文中描述。

[0163] 对文件、作用、材料、装置、制品等的讨论包括在该说明书中,仅为了提供本发明的

上下文的目的是。没有提出或提供任何或全部这些物质形成现有技术基础的部分,或是在该申请的每一权利要求的优先权日以前存在的与本发明有关领域中的普通常识。

[0164] 最后,应当理解,在没有背离如本文中所述的本发明精神的情况下,可以进行多种其它的修改和 / 或改变。

[0165] 可以根据或主张本申请的优先权而提出未来的专利申请。

[0166] 根据本发明某些实施方案的局部制剂和可以根据本发明的某些实施方案用于制造局部制剂的步骤此刻将描述在下面的实施例中。然而,应该理解,下列描述仅是说明性的,并且不应该以任何方式作为对上面描述的本发明一般性的限制。

[0167] 实施例

[0168] 实施例 1:局部乳膏制剂的制造方法

[0169] 材料

[0170] 在制造方法期间,在制造方法中使用 305 等级以上的不锈钢材料。同样,将 tygon 或类似等级的管材用于物料传递。将沃喀莎 (Waukesha) (或类似的正排量泵 (positive-displacement pump)) 用于物料传递。快速类型 (lightning-type) 的可变速度混合器、侧吹 (side-sweep) 混合器和管线内匀浆器也用于下列制造方法。加工槽和混合槽是夹套的,因为在制造过程期间都需要加热和冷却。

[0171] 清洁和消毒

[0172] 在开始之前,将与最终制剂 (或其中间体) 进行接触的全部部分用适合的清洁剂彻底清洁、漂洗并在使用之前适当消毒。

[0173] A. 主混合槽

[0174] 在主混合槽中,称量总批重为 50% 的水,并且添加 DMDM 乙内酰脲和甘油。开始以中等速度混合成分,然后开始加热水。缓慢引入单宁酸和心叶牛青胆提取物、紫草提取物、尼泊金甲酯并且继续混合。将混合物加热到大约 75°C,并且将温度保持在大约 75°C。

[0175] B. 黄原胶溶液

[0176] 在小的容器中,称量余量的水 (50%) 并且利用高速轻型混合器产生涡流。缓慢开始泼洒在黄原胶中并且混合直到完全水合,避免结块或鱼眼。

[0177] C. 油相混合槽

[0178] 在油相混合槽中,称量蓖麻油、聚甲基聚矽氧烷 (cyclomethicone)、二甲聚硅氧烷、鲸蜡醇、Arlacel 165、尼泊金丙酯和橄榄油。开始加热混合物到 75°C 的温度并且保持该温度,同时混合直到溶液变得均匀和澄清。

[0179] D. 醇槽

[0180] 在小的槽中,在慢速度的混合器上称量加入 SD 40 醇 (使用耐爆炸的混合器或空气混合器)。称量加入薄荷醇、桉树油和柠檬油。混合直到溶液变得澄清和均匀,并且全部薄荷醇晶体已经完全溶解。

[0181] E. 丙二醇槽

[0182] 在小槽中,称重丙二醇、pharmasolve (1- 甲基吡咯烷酮)、非洲乳香提取物和胡椒素。轻柔温热溶液同时混合,加热到 55°C,但是不过热。继续混合直到溶液变得澄清和均匀。

[0183] 将丙二醇槽 (步骤 E) 的内容物转移到醇槽 (步骤 D) 中并且混合大约 5 到 10 分

钟,直到所述溶液均匀和澄清。

[0184] F. 最终制备

[0185] 将油相混合槽(步骤C)的内容物转移到主混合槽(步骤A)中并混合大约10到15分钟和或直到均匀。当黄原胶溶液(步骤B)完全水合时,将它转移到主混合槽并且混合大约10到15分钟或直到均匀。然后,将醇槽的内容物缓慢转移到主混合槽中,避免溶液的汇合,同时彻底混合大约15到20分钟直到所述溶液均匀并澄清。使全部批次溶液通过管线内匀浆器达根据需要的次数。

[0186] 实施例2:局部凝胶制剂

[0187] 成分	重量%
[0188] 库拉索芦荟(Aloe Barbadensis)叶汁	52.1
[0189] 单宁酸	15.0
[0190] 紫草萃取物	10.0
[0191] 甘油	10.0
[0192] 蓖麻油	10.0
[0193] 黄原胶	2.0
[0194] 碘酸钾	0.2
[0195] 酸橙(Citrus Aurantium Dulcis)种子提取物	0.2
[0196] 薰衣草油	0.2
[0197] 桉树油	0.2
[0198] 心叶牛青胆根粉末	0.1
[0199] 钩果草根茎提取物粉末	0.1
[0200] 淫羊藿叶提取物粉末	0.1
[0201] 昆布海带(Kelp Laminaria)	0.1

[0202] 实施例3:局部药物制剂

[0203] 成分	重量%
[0204] 迷迭香酸	1.00
[0205] 单宁酸	10.00
[0206] 四氢姜黄素(THC)	1.00
[0207] 甘油	5.00
[0208] 尿囊素	0.50
[0209] 鲸蜡醇	4.00
[0210] 司班165(Arlacel 165)	4.00
[0211] 蓖麻油	5.00
[0212] 桉树脑	4.00
[0213] 二甲聚硅氧烷	2.00
[0214] 卵磷脂	1.00
[0215] 四氢胡椒碱(THP)	0.25
[0216] 生育酚聚乙二醇100琥珀酸酯	2.00
[0217] 油酸	2.00

[0218]	亚麻酸	2.00
[0219]	丙二醇	5.00
[0220]	尼泊金甲酯	0.20
[0221]	尼泊金丙酯	0.10
[0222]	DMDM 乙内酰脲	0.20
[0223]	水	50.75
[0224]	合计	100.00
[0225]	水还可以用芦荟汁替代或用芦荟汁补充。	
[0226]	<u>实施例 4 :局部乳膏制剂 A</u>	
[0227]	成分	重量%
[0228]	心叶牛青胆 (萃取物)	3.00
[0229]	蓖麻油	1.00
[0230]	紫草 (萃取物)	20.00
[0231]	乳香 (萃取物)	2.00
[0232]	甘油	2.00
[0233]	单宁酸	10.00
[0234]	水	26.40
[0235]	琉璃苣油	2.00
[0236]	桉树油	4.00
[0237]	胡椒素	0.30
[0238]	SD 40 醇	5.00
[0239]	环甲基硅氧烷	2.00
[0240]	二甲聚硅氧烷	2.00
[0241]	Pharmasolve	2.00
[0242]	鲸蜡醇	5.00
[0243]	司班 165	5.00
[0244]	丙二醇藻酯 HVF (Kelcoloid HVF)	0.75
[0245]	丙二醇	2.00
[0246]	薄荷醇	4.00
[0247]	尼泊金甲酯	0.20
[0248]	尼泊金丙酯	0.10
[0249]	DMDM 乙内酰脲	0.25
[0250]	柠檬油	1.00
[0251]	总量	100.00
[0252]	<u>实施例 5 :局部乳膏制剂 B</u>	
[0253]	成分	重量%
[0254]	心叶牛青胆 (提取物)	1.50
[0255]	蓖麻油	1.00
[0256]	紫草 (提取物)	2.00

[0257]	非洲乳香	1.00
[0258]	甘油	2.00
[0259]	单宁酸	8.00
[0260]	尿囊素	0.50
[0261]	芦荟汁	46.70
[0262]	橄榄油	2.00
[0263]	桉树油	4.00
[0264]	四氢胡椒碱 (THP)	0.25
[0265]	SD 40 醇	8.00
[0266]	环甲基硅氧烷	1.00
[0267]	二甲聚硅氧烷	1.00
[0268]	甲基吡咯烷酮	1.50
[0269]	鲸蜡醇	4.00
[0270]	司班 165	4.00
[0271]	黄原胶	1.00
[0272]	丙二醇	5.00
[0273]	薄荷醇	4.00
[0274]	尼泊金甲酯	0.20
[0275]	尼泊金丙酯	0.10
[0276]	DMDM 乙内酰脲	0.25
[0277]	柠檬油	1.00
[0278]	总量	100.00
[0279]	<u>实施例 6 :局部乳膏制剂 C</u>	
[0280]	成分	重量%
[0281]	心叶牛青胆 (萃取物)	1.50
[0282]	蓖麻油	1.00
[0283]	紫草 (提取物)	2.00
[0284]	非洲乳香	1.00
[0285]	甘油	2.00
[0286]	单宁酸	8.00
[0287]	尿囊素	0.50
[0288]	水	27.15
[0289]	橄榄油	2.00
[0290]	桉树油	4.00
[0291]	四氢胡椒碱 (THP)	0.30
[0292]	SD 40 醇	4.00
[0293]	环甲基硅氧烷	1.00
[0294]	二甲聚硅氧烷	1.00
[0295]	甲基吡咯烷酮	2.00

[0296]	鲸蜡醇	4.00
[0297]	司班 165	4.00
[0298]	黄原胶 4%	25.00
[0299]	丙二醇	4.00
[0300]	薄荷醇	4.00
[0301]	尼泊金甲酯	0.20
[0302]	尼泊金丙酯	0.10
[0303]	DMDM 乙内酰脲	0.25
[0304]	柠檬油	1.00
[0305]	总计	100.00
[0306]	<u>实施例 7 :局部乳膏制剂 D</u>	
[0307]	成分	重量%
[0308]	心叶牛青胆（提取物）	1.50
[0309]	蓖麻油	1.00
[0310]	紫草（提取物）	10.00
[0311]	非洲乳香	1.00
[0312]	甘油	2.00
[0313]	单宁酸	10.00
[0314]	水	40.15
[0315]	橄榄油	2.00
[0316]	桉树油	4.00
[0317]	四氢胡椒碱（THP）	0.30
[0318]	SD 40 醇	4.00
[0319]	环甲基硅氧烷	2.00
[0320]	二甲聚硅氧烷	1.00
[0321]	甲基吡咯烷酮	2.00
[0322]	鲸蜡醇	4.50
[0323]	司班 165	4.50
[0324]	丙二醇藻酸酯	0.50
[0325]	丙二醇	4.00
[0326]	薄荷醇	4.00
[0327]	尼泊金甲酯	0.20
[0328]	尼泊金丙酯	0.10
[0329]	DMDM 乙内酰脲	0.25
[0330]	柠檬油	1.00
[0331]	总计	100.00
[0332]	<u>实施例 8 :局部乳膏制剂 E</u>	
[0333]	成分	重量%
[0334]	心叶牛青胆（提取物）	1.50

[0335]	蓖麻油	1.00
[0336]	紫草（提取物）	2.00
[0337]	乳香（提取物）	1.00
[0338]	甘油	2.00
[0339]	单宁酸	10.00
[0340]	橄榄油	2.00
[0341]	桉树油	4.00
[0342]	胡椒素	0.25
[0343]	SD 40 醇	4.00
[0344]	环甲基硅氧烷	1.00
[0345]	二甲聚硅氧烷	1.00
[0346]	Pharmasolve	1.50
[0347]	鲸蜡醇	5.00
[0348]	司班 165	5.00
[0349]	黄原胶	1.00
[0350]	丙二醇	4.00
[0351]	薄荷醇	4.00
[0352]	尼泊金甲酯	0.20
[0353]	尼泊金丙酯	0.10
[0354]	DMDM 乙内酰脲	0.25
[0355]	柠檬油	1.00
[0356]	水	48.20
[0357]	总计	100.00
[0358]	<u>实施例 9：局部乳膏制剂 F</u>	
[0359]	成分	重量%
[0360]	心叶牛青胆（提取物）	1.50
[0361]	蓖麻油	1.00
[0362]	紫草（提取物）	20.00
[0363]	乳香（提取物）	1.00
[0364]	甘油	2.00
[0365]	单宁酸	10.00
[0366]	橄榄油	2.00
[0367]	桉树油	4.00
[0368]	胡椒素	0.25
[0369]	SD 40 醇	4.00
[0370]	环甲基硅氧烷	1.00
[0371]	二甲聚硅氧烷	1.00
[0372]	1- 甲基吡咯烷酮	1.50
[0373]	鲸蜡醇	5.00

[0374]	司班 165	5.00
[0375]	尿囊素	1.00
[0376]	黄原胶	1.00
[0377]	丙二醇	4.00
[0378]	薄荷醇	4.00
[0379]	尼泊金甲酯	0.20
[0380]	尼泊金丙酯	0.10
[0381]	DMDM 乙内酰脲	0.25
[0382]	柠檬油	1.00
[0383]	芦荟汁	29.20
[0384]	总计	100.00
[0385]	<u>实施例 10 :局部乳膏制剂 G</u>	
[0386]	成分	重量%
[0387]	心叶牛青胆（提取物）	1.50
[0388]	蓖麻油	1.00
[0389]	紫草（提取物）	20.00
[0390]	非洲乳香（提取物）	1.00
[0391]	甘油 99%	2.00
[0392]	单宁酸	10.00
[0393]	水	5.00
[0394]	黄原胶	1.00
[0395]	橄榄油	4.00
[0396]	蓝桉油	4.00
[0397]	胡椒素 (THP)	0.25
[0398]	SD-40 醇	4.00
[0399]	Dow Corning 345	1.00
[0400]	Dow Corning 200350cts	1.00
[0401]	1- 甲基 2- 吡咯烷酮	1.50
[0402]	鲸蜡醇	4.50
[0403]	司班 165	4.50
[0404]	丙二醇	4.00
[0405]	尼泊金甲酯	0.20
[0406]	尼泊金丙酯	0.10
[0407]	DMDM 乙内酰脲	0.25
[0408]	柠檬油	1.00
[0409]	提取物复合物 I	0.30
[0410]	油复合物 I	0.30
[0411]	芦荟汁	27.60
[0412]	总计	100.00

[0413] 提取物复合物 I 包括洋甘菊、柳树皮、山金车酊、金盏花、蓍草、甘草、根、牛至、墨角兰和圣约翰草。油复合物 I 包括柠檬香膏、葡萄柚（白色）、蓝柏、迷迭香油、洋苏草和柠檬桃金娘。

[0414] 实施例 11：局部乳膏制剂 H

[0415]	成分	重量%
[0416]	心叶牛青胆（提取物）	1.50
[0417]	蓖麻油	1.00
[0418]	紫草（提取物）	10.00
[0419]	非洲乳香（提取物）	1.00
[0420]	甘油 99%	2.00
[0421]	单宁酸	10.00
[0422]	水	15.00
[0423]	黄原胶	1.00
[0424]	橄榄油	4.00
[0425]	蓝桉油	4.00
[0426]	胡椒素（THP）	0.25
[0427]	SD-40 醇	4.00
[0428]	Dow Corning 345	1.00
[0429]	Dow Corning 200350cts	1.00
[0430]	1- 甲基 2- 吡咯烷酮	1.50
[0431]	鲸蜡醇	4.50
[0432]	司班 165	4.50
[0433]	丙二醇	4.00
[0434]	尼泊金甲酯	0.20
[0435]	尼泊金丙酯	0.10
[0436]	DMDM 乙内酰脲	0.25
[0437]	柠檬油	1.00
[0438]	提取物复合物 I	0.30
[0439]	油复合物 I	0.30
[0440]	芦荟汁	27.60
[0441]	总计	100.00

[0442] 提取物复合物 I 包括洋甘菊、柳树皮、山金车酊、金盏花、蓍草、甘草、根、牛至、墨角兰和圣约翰草。油复合物 I 包括柠檬香膏、葡萄柚（白色）、蓝柏、迷迭香油、洋苏草和柠檬桃金娘。

[0443] 实施例 12：局部乳膏制剂 -A 的制造方法

[0444] 材料

[0445] 在制造方法期间，在制造方法中使用 305 等级以上的不锈钢材料。同样，将 tygon 或类似等级的管材用于物料传递。将沃喀莎 (Waukesha)（或类似的正排量泵 (positive-displacement pump)）用于物料传递。快速类型 (lightning-type) 的可变速度

混合器、侧吹 (side-sweep) 混合器和管线内匀浆器也用于下列制造方法。加工槽和混合槽是夹套的,因为在制造过程期间都需要加热和冷却。

[0446] 清洁和消毒

[0447] 在开始之前,将与最终制剂(或其中间体)进行接触的全部部分用适合的清洁剂彻底清洁、漂洗并在使用之前适当消毒。

[0448] 方法

[0449] 紫草天然物质沿着输送机经过,利用控制量的液氮冷却,并且通过研磨机以产生例如精细研磨的颗粒。

[0450] 在研磨紫草以后,可以将它在例如使用下列制造方法的局部制剂中使用:

[0451] A. 主混合槽

[0452] 在主混合槽中,称量总批重为 50% 的水,并且添加 DMDM 乙内酰脲和甘油。开始以中等速度混合组分,然后开始加热水。缓慢引入单宁酸和心叶牛青胆提取物、紫草提取物、尼泊金甲酯并且继续混合。将混合物加热到 75°C,并且将温度保持在 75°C。

[0453] B. 黄原胶溶液

[0454] 在小的容器中,称量余量的水(50%)并且并且利用高速快速混合器产生涡流。缓慢开始泼洒在黄原胶中并且混合直到完全水合,避免结块或鱼眼。

[0455] C. 油相混合槽

[0456] 在油相混合槽中,称量蓖麻油、鲸蜡醇、司班 165、尼泊金丙酯和橄榄油。开始加热混合物到 75°C 的温度并且保持该温度,同时混合直到溶液变得均匀和澄清。

[0457] D. 醇槽

[0458] 在小的槽中,在慢速度的混合器上称量加入 SD 40 醇(使用耐爆炸的混合器或空气混合器)。称量加入在薄荷醇、桉树油和柠檬油。混合直到溶液变得澄清和均匀,并且全部薄荷醇晶体已经完全溶解。

[0459] E. 丙二醇槽

[0460] 在小槽中,称重丙二醇、pharmasolve(1-甲基吡咯烷酮)、乳香(非洲乳香)提取物和胡椒素。轻柔温热溶液同时混合,加热到 55°C,但是不过热。继续混合直到溶液变得澄清和均匀。

[0461] 将丙二醇槽(步骤 E)的内容物转移到醇槽(步骤 D)中并且混合大约 5 到 10 分钟,直到所述溶液均匀和澄清。

[0462] F. 最终制备

[0463] 将油相混合槽(步骤 C)的内容物转移到主混合槽(步骤 A)中并混合大约 10 到 15 分钟和或直到均匀。当黄原胶溶液(步骤 B)完全水合时,将它转移到主混合槽并且混合大约 10 到 15 分钟或直到均匀。然后,将醇槽的内容物缓慢转移到主混合槽中,避免溶液的汇合,同时彻底混合大约 15 到 20 分钟直到所述溶液均匀并澄清。使全部批次溶液传递通过管线内匀浆器达根据需要的次数。

[0464] 使用高压匀化方法,整批以预定 PSI(例如,5,000-15000 磅/平方英寸)通过一次(pass)或两次。可以对局部乳膏制剂使用 BBBI 机,例如,以产生均匀的、均匀分布的粒度。

[0465] 实施例 13:局部乳膏制剂-B 的制造方法

[0466] A. 主混合槽

[0467] 称量加入芦荟汁,添加水并且打开快速混合器或类似的混合器以产生涡流。然后添加心叶牛青胆粉末提取物并且混合直到溶解。缓慢泼洒在黄原胶中并且继续混合直到溶解均匀,以避免结块或鱼眼。添加甘油、DMDM 乙内酰脲并且将所述批加热到大约 70℃ 并且保持在所述温度。

[0468] B. 油相混合槽

[0469] 在适合的容器中,称重 Dow Corning 200、Dow Corning 345、橄榄油、蓖麻油、鲸蜡醇、司班 165 和尼泊金丙酯并且将混合物加热至 75℃ 直到所述混合物变得澄清和均匀。将油相转移到主混合槽,继续混合 10 分钟或直到溶液变成均相的。开始将所述批次冷却至大约 40℃。

[0470] C. 紫草提取物预混合

[0471] 在单独容器中,称重紫草提取物并混合以产生涡流。缓慢泼洒在单宁酸中,并且混合直到均匀以避免结块,然后放在一边。在大约 40℃,将紫草提取物预混合的内容物转移到主混合槽并且继续混合大约 10 分钟或直到均相。

[0472] C. 丙二醇 - 非洲乳香预混合

[0473] 在适合的容器中,称重丙二醇、1- 甲基 2- 吡咯烷酮,然后添加尼泊金甲酯、胡椒素 (THP) 和非洲乳香提取物并且将所述溶液温热至 45℃ 并混合直到澄清。添加蓝桉油、SD-40 醇并混合直到澄清。添加柠檬油并且继续混合直到澄清和均匀。将丙二醇 - 非洲乳香预混合槽的内容物转移到主混合槽中,并继续混合直到均匀和均相。将提取物复合物 I 和油复合物 I 添加到主混合槽并继续混合大约 10 分钟。

[0474] C. 最终步骤

[0475] 将整批匀化大约五至七分钟或直到乳膏呈现流畅 (对于实验室批次,利用使用中等筛孔尺寸的均匀混合器)。

[0476] 实施例 14 :局部乳膏制剂 I

[0477] 成分	重量%
[0478] 心叶牛青胆 (提取物)	1.50
[0479] 蓖麻油	2.50
[0480] 紫草 (天然粉末), 根据以上实施例 12 中提到的方法制备。	5.00
[0482] 甘油	2.50
[0483] 海带 (提取物)	2.00
[0484] 单宁酸	10.00
[0485] 乳香 (提取物)	1.00
[0486] 柠檬 (精油)	1.00
[0487] 胡椒素 (THP)	0.25
[0488] 薄荷醇	4.00
[0489] 鲸蜡醇	4.00
[0490] 司班 165	4.00
[0491] 桉树油	4.00
[0492] 黄原胶	1.00

[0493]	丙二醇	2.00
[0494]	尼泊金甲酯	0.20
[0495]	尼泊金丙酯	0.10
[0496]	DMDM 乙内酰脲	0.25
[0497]	SD 40 醇	5.00
[0498]	丙二醇	4.00
[0499]	橄榄油	2.00
[0500]	M. Pyrrole	1.50
[0501]	水	42.20
[0502]	总计	100.00

[0503] 实施例 15 : 局部药物制剂 I

[0504]	成分	重量%
[0505]	黄原胶	1.00
[0506]	迷迭香酸	0.14
[0507]	单宁酸	10.00
[0508]	四氢姜黄素 (THC)	0.50
[0509]	尿囊素	0.50
[0510]	鲸蜡醇	4.00
[0511]	自乳化的 GMS	4.00
[0512]	桉油精	5.00
[0513]	二甲聚硅氧烷 (Dow Corning 200)	2.00
[0514]	SD 40 醇	5.00
[0515]	M. Pyrrole	1.50
[0516]	甘草酸一铵盐	0.29
[0517]	18 β 甘草次酸	0.29
[0518]	维生素 E TPGS	2.00
[0519]	油酸	5.00
[0520]	丙二醇	5.00
[0521]	Germaben II	1.00
[0522]	柠檬油	1.00
[0523]	水	51.77
[0524]	总计	100.00

[0525] 实施例 16 : 炎性和 / 或退化病症的治疗

[0526] 将具有与炎性和 / 或退化病症有关的多种疾病的患者用根据本发明的局部乳膏制剂治疗。

[0527] 患者 1

[0528] 在治疗的开始, 该患者具有大拇指的骨关节炎。在治疗之前, 患者经历受影响区的疼痛, 将其强度记录为 5/10。在使用根据本发明的局部制剂的 4 周治疗以后, 患者经历受影响区中疼痛的显著减少到 1/10 的水平。所述治疗是充分耐受的, 并且所述患者没有报告对

于治疗的任何有害反应。

[0529] 患者 2

[0530] 在治疗开始时,该患者存在足底筋膜炎 / 跟骨刺。在治疗之前,患者经历受影响区的疼痛,将其强度记录为 8/10。在使用根据本发明的局部制剂的 4 周治疗以后,患者经历受影响区中疼痛的显著减少到 3/10 的水平。该患者继续治疗。

[0531] 患者 3

[0532] 在治疗的开始,该患者存在左肘的骨关节炎。在治疗之前,患者经历受影响区的疼痛,将其强度记录为 5/10。在使用根据本发明的局部制剂的 4 周治疗以后,患者经历显著的改善并且在受影响区没有疼痛(在治疗后 4 周记录的疼痛水平:0/10)。所述治疗是充分耐受的,并且所述患者没有报告对于治疗的任何有害反应。

[0533] 患者 4

[0534] 在治疗开始时,该患者存在足底筋膜炎 / 跟骨刺。在治疗之前,患者经历受影响区的疼痛,将其强度记录为 7/10。在使用根据本发明的局部制剂的 4 周治疗以后,患者经历受影响区中疼痛的显著减少到 3/10 的水平。该患者继续治疗。

[0535] 患者 5

[0536] 在治疗的开始,该患者具有膝盖的骨关节炎。在治疗之前,患者经历受影响区的疼痛,将其强度记录为 8/10。在使用根据本发明的局部制剂的 1 周治疗以后,患者经历受影响区中疼痛的显著减少到 6/10 的水平。该患者继续治疗。

[0537] 患者 6

[0538] 在治疗的开始,该患者具有右膝骨关节炎。在治疗之前,患者经历受影响区的严重疼痛,将其强度记录为 10/10。在使用根据本发明的局部制剂的 5 周治疗以后,患者经历受影响区中疼痛的显著减少到 1/10 的水平。该患者继续治疗。

[0539] 患者 7

[0540] 在治疗开始时,该患者存在左手和右手手指的骨关节炎。在治疗之前,患者经历受影响区的严重疼痛,将其强度记录为 10/10。还使用 1 至 10 的分数记录灵活性和可动性,其中 1 表示最小疼痛、灵活性或可动性,10 表示最大疼痛、灵活性或可动性。

[0541] 天 疼痛水平 (1-10) 灵活性 (1-10) 可动性 (1-10)

[0542] 1 8 8 8

[0543] 10 8 8 8

[0544] 20 (右手) 7 7 7

[0545] (左手) 6 6 6

[0546] 30 (左手) 5 5 5

[0547] (右手) 7 7 7

[0548] 40 (左手) 4 4 4

[0549] (右手) 6 6 6

[0550] 50 (左手) 2 2 2

[0551] (右手) 5 5 5

[0552] 60 (左手) 3 3 3

[0553] (右手) 5 5 5

[0554] 70 (左手) 2 2 2

[0555] (右手) 4 4 4

[0556] 实施例 17:炎性和 / 或退化病症的治疗 - 随机控制临床试验

[0557] (i) 方法

[0558] 用一组存在关节炎的患者进行 5 种不同制剂的随机控制临床试验。用于所述研究的制剂如下:

[0559] G1 = 20%紫草提取物和单宁酸

[0560] G2 = 10%紫草提取物和单宁酸

[0561] G3 = 没有紫草提取物的制剂

[0562] G4 = 没有单宁酸的制剂

[0563] G5 = 局部药物制剂 J, 如以上实施例 15 中所描述。

[0564] 重量%

[0565] 制剂	G1	G2	G3	G4
[0566] 成分				
[0567] 心叶牛青胆 (提取物)	1.50	1.50	1.50	1.50
[0568] 蓖麻油	1.00	1.00	1.00	1.00
[0569] 紫草, 提取物	20.00	10.00	0.00	20.00
[0570] 非洲乳香 (提取物)	1.00	1.00	1.00	1.00
[0571] 甘油 99%	2.00	2.00	2.00	2.00
[0572] 单宁酸	10.00	10.00	10.00	0.00
[0573] 水	4.70	14.70	24.70	14.70
[0574] 黄原胶	1.00	1.00	1.00	1.00
[0575] 橄榄油	4.00	4.00	4.00	4.00
[0576] 蓝桉油	4.00	4.00	4.00	4.00
[0577] 胡椒素 (THP)	0.25	0.25	0.25	0.25
[0578] SD-40 醇	4.00	4.00	4.00	4.00
[0579] Dow Corning 345	1.00	1.00	1.00	1.00
[0580] Dow Corning 200 350				
[0581] cts	1.00	1.00	1.00	1.00
[0582] 1- 甲基 2- 吡咯烷酮	1.50	1.50	1.50	1.50
[0583] 鲸蜡醇	4.50	4.50	4.50	4.50
[0584] 司班 165	4.50	4.50	4.50	4.50
[0585] 丙二醇	4.00	4.00	4.00	4.00
[0586] 尼泊金甲酯	0.20	0.20	0.20	0.20
[0587] 尼泊金丙酯	0.10	0.10	0.10	0.10
[0588] DMDM 乙内酰脲	0.25	0.25	0.25	0.25
[0589] 柠檬油	1.00	1.00	1.00	1.00
[0590] 提取物复合物 I	0.30	0.30	0.30	0.30
[0591] 油复合物 I	0.30	0.30	0.30	0.30

[0592]	芦荟汁	27.90	27.90	27.90	27.90
[0593]	总计	<u>100.00</u>	<u>100.00</u>	<u>100.00</u>	<u>100.00</u>
[0594]	使用 2 种不同的评分体系即 Womac 骨关节炎指数和数字评定量表 (Numerical Rating Scale) 进行分析。Womac 骨关节炎指数是三维的、疾病特异性的、自施用的健康状态测量。它检测具有臀部和 / 或膝骨关节炎患者的疼痛、僵硬和身体功能区域中临床重要的症状。所述指数由 24 个问题组成 (5 个与疼痛有关、2 个与僵硬有关并且 17 个与身体功能有关)。它对于在多种介入以后的临床检测健康状态的重要改变是充分敏感的。				
[0595]	数字评定量表是本领域最通用的疼痛评价工具,其帮助患者描述他们的疼痛。疼痛量表是普遍用于描述患者感觉的疼痛强度或疼痛多少的一种工具 (疼痛量表包括数字评定量表、视觉模拟量表、绝对量表和面部评分量表)。在数字评定量表上,通过选择 0 (没有疼痛) 至 10 (可想象的最大疼痛) 的数目,询问人以识别他们正在经历的疼痛有多少。该量表还用于评价他们进行活动的能力的感受。				
[0596]	所述结果表示了由一组 30 个患者获得的数据。				
[0597]	(ii) 结果 -Womac 骨关节炎指数				
[0598]					

疼痛	开始的平均 Womac	8 周的 平均 Womac	前期至 8 周的 增益	基于前期至 8 周的 增益的 等级	改变的 %	基于改变的 %的等级
G1	257.33	81.00	176.33	1	68.52%	1
G2	222.58	171.25	51.33	2	23.06%	5
G3	252.40	170.00	82.40	4	32.65%	4
G4	241.15	154.40	86.75	5	35.97%	3
G5	253.86	153.17	100.69	3	39.66%	2

僵硬	前期	8 周	前期至 8 周增 益	基于前期至 8 周增 益的 等级	改变的 %	基于改变的 %的等级
G1	104.17	44.29	59.88	3	57.48%	2
G2	120.92	45.50	75.42	1	62.37%	1
G3	104.87	82.50	22.37	5	21.33%	5
G4	93.69	64.40	29.29	4	31.26%	4
G5	115.21	53.17	62.05	2	53.85%	3

活动性	前期	8 周	前期至 8 周增 益	基于前期至 8 周增 益的 等级	改变的 %	基于改变的 %的等级
G1	944.08	270.42	673.66	1	71.36%	1
G2	943.17	655.25	287.92	3	30.53%	5
G3	795.47	521.00	274.47	4	34.50%	4
G4	765.92	489.60	276.32	5	36.08%	3
G5	953.29	486.33	466.96	2	48.98%	2

[0599] 基于 Womac 骨关节炎指数的分析发现,在 8 周治疗以后,结果显示制剂 G1(20%的含有单宁酸的紫草)对于疼痛是最有效的,制剂 G2(10%含有单宁酸的紫草)对于僵硬是最有效的,并且制剂 G1(20%的含有单宁酸的紫草)在缓解进行日常活动困难方面是最有效的。而且,发现制剂 G2(10%含有单宁酸的紫草)是疼痛的第二最有效制剂,而发现制剂 G5(局部药物制剂)对于僵硬和用于缓解进行日常活动困难是第二最有效的制剂。包括紫

草和单宁酸组合的三种制剂显示超过仅单独含有紫草或单宁酸的制剂的优越性。与治疗病症诸如关节炎中的单独化合物相比,这些结果表明紫草和单宁酸之间的协同效应。这基于使用所述制剂 8 周(研究测试时期)。

[0600] (ii) 结果 - 数字评定量表

[0601]

历史疼痛	前期的平均 NRS	8 周的平均 NRS	前期至 8 周增益	基于前期至 8 周增益的制剂等级	改变的%	基于改变的 % 的等级
G1	6.29	3.33	2.96	1	47.02%	1
G2	6.71	4.10	2.61	2	38.88%	2
G3	6.17	4.20	1.97	4	31.89%	4
G4	6.19	4.80	1.39	5	22.48%	5
G5	7.11	4.50	2.61	3	36.68%	3
48 小时疼痛	前期	8 周	前期至 8 周增益	基于前期至 8 周增益的制剂等级	改变的%	基于改变的 % 的等级
G1	6.75	3.33	3.42	1	50.62%	1
G2	7.17	4.10	3.07	2	42.79%	2
G3	7.00	4.20	2.80	3	40.00%	3
G4	5.92	4.80	1.12	5	18.96%	5
G5	6.00	4.50	1.50	4	25.00%	4
能力	前期	8 周	前期至 8 周增益	基于前期至 8 周增益的制剂等级	改变的%	基于改变的 % 的等级

[0602]

G1	6.29	3.00	3.29	1	52.32%	1
G2	6.67	4.00	2.67	2	40.00%	2
G3	6.53	4.80	1.73	3	26.53%	3
G4	6.00	4.80	1.20	4	20.00%	4
G5	5.79	5.00	0.79	5	13.58%	5

[0603] 这些图基于在研究开始和在 8 周治疗以后的每个受试者使用的数字评定量表。历

史疼痛是基于与过去 48 小时相比的经过过去 30 天的患者疼痛的数字评定量表。

[0604] 基于数字评定量表的分析,在 8 周治疗以后,结果显示制剂 G1(20%的含有单宁酸的紫草)经过 30 天对于疼痛缓解是最有效的,制剂 G1(20%含有单宁酸的紫草)对于基于最后 48 小时的疼痛缓解是最有效的,并且制剂 G1(20%的含有单宁酸的紫草)在缓解进行日常活动困难方面是最有效的。而且,发现制剂 G2(10%的含有单宁酸的紫草)在每个类别(即,疼痛、僵硬和可动性)中是第二最有效的制剂。这些数据表明与单独的紫草和单宁酸相比的紫草和单宁酸之间的协同效应。

[0605] Womac 骨关节炎指数和数字评定量表两者都表明,组合包括紫草和单宁酸的制剂比单独含有紫草或单宁酸的制剂更有效。