



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 105878172 A

(43)申请公布日 2016.08.24

(21)申请号 201610220580.4 *A61K 45/06*(2006.01)
(22)申请日 2011.12.29 *A61K 31/74*(2006.01)
(30)优先权数据 *A61K 47/26*(2006.01)
61/428,213 2010.12.29 US *A61K 47/10*(2006.01)
61/428,003 2010.12.29 US *A61K 47/18*(2006.01)
A61P 37/08(2006.01)

(62)分案原申请数据
201180068627.5 2011.12.29

(71)申请人 战略科学与技术有限责任公司
地址 美国马萨诸塞州

(72)发明人 E.T.福瑟尔

(74)专利代理机构 北京市柳沈律师事务所
11105
代理人 秦剑

(51)Int.Cl.
A61K 9/00(2006.01)

权利要求书1页 说明书29页

(54)发明名称

治疗变态反应和其它适应症的系统和方法

(57)摘要

本发明大体涉及多种化合物的透皮递送。在一些方面中,透皮递送可通过使用不利的生物物理环境促进。一组实施方案提供用于局部递送的组合物,其包含H₁抗组胺药和/或其盐,和任选地,不利的生物物理环境和/或一氧化氮供体。在一些情况中,该组合物可使用稳定化聚合物(如黄原胶、**KELTROL**[®]BT和/或**KELTROL**[®]RD)、丙二醇和聚山梨酯表面活性剂如聚山梨酯20加以稳定,与缺少这些物质的一种或多种的组合物相比,这些物质的组合出乎意料的为该组合物提供了温度稳定性,例如,在升高的温度下如至少40°C(至少约104°F)。

1. 用于局部递送至受试者皮肤的组合物,所述组合物包含:
不利的生物物理环境;
稳定化聚合物;
丙二醇;
聚山梨酯表面活性剂;
H₁抗组胺药和/或其盐;和任选地,
一氧化氮供体。
2. 权利要求1的组合物,其中一氧化氮供体、不利的生物物理环境、黄原胶、丙二醇、聚山梨酯表面活性剂和H₁抗组胺药和/或其盐的每一种都包含在递送载体中。
3. 权利要求1或2任一项的组合物,其中当暴露于40℃温度至少约一天时,所述组合物是稳定的。
4. 权利要求1-3任一项的组合物,其中当暴露于40℃温度至少约一周时,所述组合物是稳定的。
5. 权利要求1-4任一项的组合物,其中当暴露于40℃温度至少约四周时,所述组合物是稳定的。
6. 权利要求1-5任一项的组合物,其中所述组合物是乳膏剂。
7. 权利要求1-5任一项的组合物,其中所述组合物是凝胶剂。
8. 权利要求1-5任一项的组合物,其中所述组合物是洗剂。
9. 权利要求1-5任一项的组合物,其中所述组合物包含在透皮贴剂中。
10. 权利要求1-9任一项的组合物,其中所述一氧化氮供体包括L-精氨酸。

治疗变态反应和其它适应症的系统和方法

[0001] 本申请是基于申请日为2011年12月29日,申请号为201180068627.5(PCT/US2011/067987),发明名称为:“治疗变态反应和其它适应症的系统和方法”的专利申请的分案申请。

[0002] 相关申请

[0003] 本申请要求享有由E.T.Fossey于2010年12月29日提交的,名为“治疗变态反应和其它适应症的系统和方法”的美国临时专利申请61/428,003和由E.T.Fossey于2010年12月29日提交的,名为“制备用于局部给药的乳剂的方法和组合物”的美国临时专利申请61/428,213的优先权。这些申请均在此整体引入作为参考。

发明领域

[0004] 本发明大体涉及透皮给药,且具体地,涉及H₁抗组胺药和其它化合物的透皮给药。

[0005] 发明背景

[0006] 组胺拮抗剂是通过组胺受体抑制组胺作用的药物。H₁抗组胺药用于治疗变态反应(allergies)的症状如流鼻涕。变态反应是由身体对变应原(如植物释放的花粉)的过度的I型超敏反应引起的。变态反应,如果足够严重,可导致过敏反应,而引起身体组胺和其它介质的过度释放。H₁抗组胺药的其它用途有助于由各种状况(如蚊虫叮咬)引起的局部炎症的症状,即使无变态反应。

发明内容

[0007] 本申请大体涉及H₁抗组胺药和其它化合物的透皮给药。本发明的主题,在一些情况下,涉及相关的产品、具体问题的可选解决方案和/或一种或多种系统和/或制品的多种不同的用途。

[0008] 本文公开了若干种方法给受试者给药组合物以预防或治疗具体病症。应当理解,在本发明的每一这样的方面,该发明还具体地包括用于治疗或预防该具体病症的组合物,和组合物在制备用于治疗或预防该具体病症的药物中的用途。

[0009] 在一些实施方案中,本发明涉及将H₁抗组胺药和/或其盐递送到受试者的组合物。在一些实施方案中,组合物包含用于受试者皮肤局部给药的在不利的生物物理环境(hostile biophysical environment)中的H₁抗组胺药和/或其盐。在一些实施方案中,组合物还包含一氧化氮供体。在一些实施方案中,组合物还包含一种或多种稳定和/或促进保存和/或递送效果的化合物(例如,含或不含一氧化氮供体)。

[0010] 在一些实施方案中,本发明的组合物提高了使用透皮给药法将化合物直接递送到靶点的效率,从而显著降低了全身性暴露并减少了潜在的副作用。例如,根据本发明的透皮给药法可减少全身暴露量到少于该化合物有效递送所需的口服剂量引起的全身性暴露量的10%(例如,少于5%,或0.1%至1%,或更少)。例如,可通过使用本发明的局部制剂来避免全身性苯海拉明产生的镇静作用,该局部制剂在局部给药位点附近提供足够的局部有效水平而不产生口服给药引起的全身性水平所伴随的镇静副作用。而且,在一些实施方案中,

本发明的组合物提供该递送化合物的不可预期的高速作用(例如,相对于用于该化合物的口服递送或其它递送技术)。相应地,在一些实施方案中,当需要在短时间内递送治疗量的化合物时,本发明对于快速治疗是有用的。本文所述的局部递送制剂与例如口服制剂相比可将化合物速度更快地递送至靶组织。局部递送制剂也允许无需显著地增加全身性化合物的量而靶向地局部递送治疗有效量的化合物。然而,应当理解,如果有需要,局部制剂可用于全身性递送。

[0011] 本发明的一个方面大体涉及组合物,例如,用于局部递送至受试者皮肤的组合物。在一组实施方案中,该组合物包括一氧化氮供体、不利的生物物理环境、稳定化聚合物(stabilization polymer)、丙二醇、聚山梨酯表面活性剂和H₁抗组胺药和/或其盐。

[0012] 根据另一组实施方案,至少约80重量%的组合物包含水、至少一种氯化物盐、一氧化氮供体、稳定化聚合物、丙二醇、聚山梨酯表面活性剂和H₁抗组胺药和/或其盐。

[0013] 根据另一组实施方案,该组合物包括一氧化氮供体、不利的生物物理环境,和H₁抗组胺药和/或其盐。

[0014] 在另一组实施方案中,该组合物包含以下物质或基本上由以下物质组成:水、氯化钠、一氧化氮供体、硬脂酸甘油酯、硫酸镁和/或氯化镁、角鲨烷、稳定化聚合物,肉豆蔻酸异丙酯、油酸、丙二醇、聚山梨酯表面活性剂,和H₁抗组胺药和/或其盐。该组合物也可包含抗氧化剂或基本上由抗氧化剂组成。

[0015] 在另一组实施方案中,该组合物包含以下物质或基本上由以下物质组成:水、氯化钠、一氧化氮供体、硬脂酸甘油酯、鲸蜡醇、硫酸镁和/或氯化镁、角鲨烷、稳定化聚合物、肉豆蔻酸异丙酯、油酸、丙二醇、聚山梨酯表面活性剂和H₁抗组胺药和/或其盐。该组合物也可包含抗氧化剂或基本上由抗氧化剂组成。

[0016] 根据另一组实施方案,该组合物包含浓度不超出所示浓度的±20%的下列化合物的每一种:浓度为约35%至约55%重量的水、浓度为约2.5%至约15%重量的氯化钠、浓度为约2.5%至约15%重量的一氧化氮供体、浓度为约4%至约10%重量的硬脂酸甘油酯、浓度为约4%至约10%重量的鲸蜡醇、浓度为约2.5%至约15%重量的氯化镁、浓度为约1%至约8%重量的角鲨烷、浓度为约0.2%至约2%重量的聚山梨酯表面活性剂、浓度为约0.1%至约5%重量的肉豆蔻酸异丙酯、浓度为约0.1%至约5%重量的油酸、浓度为约1%至约10%重量的丙二醇、浓度为约1%至约10%重量的稳定化聚合物,和浓度为约0.1%至约5%重量的H₁抗组胺药和/或其盐。该组合物也可包含浓度为约0.1%至约1%重量的抗氧化剂。

[0017] 在再另一组实施方案中,该组合物包含浓度不超出所示浓度的±20%的下列化合物的每一种:浓度为约35%至约55%重量的水、浓度为约2.5%至约15%重量的氯化钠、浓度为约2.5%至约15%重量的一氧化氮供体、浓度为约4%至约10%重量的硬脂酸甘油酯、浓度为约2.5%至约15%重量的氯化镁、浓度为约1%至约8%重量的角鲨烷、浓度为约0.2%至约2%重量的聚山梨酯表面活性剂、浓度为约0.1%至约5%重量的肉豆蔻酸异丙酯、浓度为约0.1%至约5%重量的油酸、浓度为约1%至约10%重量的丙二醇、浓度为约1%至约10%重量的稳定化聚合物,和浓度为约0.1%至约5%重量的H₁抗组胺药和/或其盐。该组合物也可包含浓度为约0.1%至约1%重量的抗氧化剂。

[0018] 在一些实施方案中,在油/水乳剂中组合物包含约7.5%(例如,1%至15%,或更多或更少)重量的抗组胺药(如苯海拉明或其他抗组胺药),该组合物还包含约10%氯化钠和

约5%氯化镁。例如,该抗组胺药可以为H₁抗组胺药和/或其盐。

[0019] 在一些实施方案中,优化组合物的pH以离子化该抗组胺药而仍旧保持相容的可接受的pH范围以与皮肤接触(例如,在约pH 5至约pH 8的范围)。在一些实施方案中,pH大于或小于苯海拉明pK_a值(9.0)至少约1pH单位(例如,大于或小于该值的至少约2pH单位)足以将该抗组胺药离子化。在一些实施方案中,pH 7(+/-1.0)是有效的。在一些实施方案中,pH 7.2(例如,+/-0.5)是对苯海拉明特别有效的。在一些实施方案中,可使用的pH大于或小于抗组胺药的pK_a值至少约1pH单位,特别是如果pH在特别适于与皮肤直接局部接触的约pH 5.0-8.0范围内。该抗组胺药可以是,例如,H₁抗组胺药和/或其盐,或本文所讨论的任何抗组胺药。

[0020] 根据本发明,相对高的盐浓度,例如至少约2%(例如,约5%、约10%、约15%、约20%、约25%、约25-50%,重量%),对提供促进抗组胺药(例如苯海拉明)透皮转移的不利的生物物理环境是有用的。在一些实施方案中,本文所述的乳剂,例如,包含稳定化聚合物和/或聚山梨酯表面活性剂和/或丙二醇(或低分子量二醇,或聚二醇如聚乙二醇或其他聚二醇-然而,应当理解,具有偶数个碳的二醇可能是有毒性的,特别是更小的二醇,如乙二醇和丁二醇,应当避免或排除),对使高盐组合物中的抗组胺药稳定有出乎意料的效果,该高盐组合物以一种长时间保持有效的形式-例如,保持快速透皮递送抗组胺药若干周或数月。在一些情况中,该抗组胺药为H₁抗组胺药(例如苯海拉明)和/或其盐。

[0021] 在另一组实施方案中,该组合物包含稳定化聚合物、丙二醇、聚山梨酯表面活性剂;和H₁抗组胺药和/或其盐。

[0022] 在另一组实施方案中,至少约80%重量的组合物包含水、至少一种氯化物盐、稳定化聚合物、丙二醇、聚山梨酯表面活性剂、抗氧化剂和H₁抗组胺药和/或其盐。

[0023] 根据另一方面,本发明大体涉及一种方法。在一组实施方案中,该方法为将本文所述的任意组合物施用于受试者,例如施用到受试者的皮肤的方法。根据另一组实施方案,该方法包括将在不利的生物物理环境中含有H₁抗组胺药和/或其盐的递送载体施用于受试者的一部分皮肤的行为。

[0024] 在再一组实施方案中,该方法包括将组合物施用于受试者皮肤的至少一部分的行为,该组合物含有一氧化氮供体、不利的生物物理环境、稳定化聚合物、丙二醇、聚山梨酯表面活性剂和H₁抗组胺药和/或其盐。

[0025] 在另一方面,本发明包括制成一项或多项本文所述的实施方案(例如,含有H₁抗组胺药的组合物)的方法。在再一方面,本发明包括使用一项或多项本文所述的实施方案(例如,含有H₁抗组胺药的组合物)的方法。在再一方面,本发明包括包含H₁抗组胺药的组合物的各种用途。例如,该组合物可能用于治疗变态反应。

[0026] 在一些实施方案中,本发明涉及含有本发明组合物的贴剂(例如,含或不含一氧化氮供体,和含或不含一种或多种起稳定作用的化合物)。在一些实施方案中,该组合物为加入到贴剂中的乳膏或软膏形式。然而,也可能使用其他形式(configuration)。

[0027] 在一些实施方案中,本发明涉及以使用口服递送所需的全身剂量的一部分,局部递送化合物的方法和制剂。在一些实施方案中,可评估不利的生物物理环境以增强通过局部施用的局部递送。取决于治疗施用,合适的递送形式(例如,化合物浓度、不利的生物物理环境、乳膏、贴剂等的组合)可被用来减少有效治疗施用所需的化合物的全身量。

[0028] 在一些实施方案中,本发明涉及可用于(例如,当治疗皮肤变应性时)减少或避免口服本文所述化合物经常伴随的困倦的局部制剂和方法。本文所述的局部制剂也比口服制剂更快起作用。

[0029] 本发明的其它优势或新颖特征从后续详述的各种本发明的非限制性实施例,结合附图考虑,将很清楚。当本发明说明书与引入作为参考的文献包括相矛盾和/或不一致的内容时,本说明书在无明显错误的情况下以本说明书为准。如果两篇或多篇引入作为参考的文献包括彼此矛盾和/或不一致的内容时,以具有较晚有效日期的文献为准。

[0030] 1. 用于局部递送至受试者皮肤的组合物,所述组合物包含:

[0031] 不利的生物物理环境;

[0032] 稳定化聚合物;

[0033] 丙二醇;

[0034] 聚山梨酯表面活性剂;

[0035] H₁抗组胺药和/或其盐;和任选地,

[0036] 一氧化氮供体。

[0037] 2. 项1的组合物,其中一氧化氮供体、不利的生物物理环境、黄原胶、丙二醇、聚山梨酯表面活性剂和H₁抗组胺药和/或其盐的每一种都包含在递送载体中。

[0038] 3. 项1或2任一项的组合物,其中当暴露于40℃温度至少约一天时,所述组合物是稳定的。

[0039] 4. 项1-3任一项的组合物,其中当暴露于40℃温度至少约一周时,所述组合物是稳定的。

[0040] 5. 项1-4任一项的组合物,其中当暴露于40℃温度至少约四周时,所述组合物是稳定的。

[0041] 6. 项1-5任一项的组合物,其中所述组合物是乳膏剂。

[0042] 7. 项1-5任一项的组合物,其中所述组合物是凝胶剂。

[0043] 8. 项1-5任一项的组合物,其中所述组合物是洗剂。

[0044] 9. 项1-5任一项的组合物,其中所述组合物包含在透皮贴剂中。

[0045] 10. 项1-9任一项的组合物,其中所述一氧化氮供体包括L-精氨酸。

[0046] 11. 项1-10任一项的组合物,其中所述一氧化氮供体包括L-精氨酸盐。

[0047] 12. 项1-11任一项的组合物,其中所述一氧化氮供体包括L-精氨酸盐酸盐。

[0048] 13. 项1-12任一项的组合物,其中所述一氧化氮供体存在的浓度为该组合物的至少约0.5重量%。

[0049] 14. 权利要去1-13任一项的组合物,其中所述一氧化氮供体存在的浓度为该组合物的至少约5重量%。

[0050] 15. 项1-14任一项的组合物,其中所述一氧化氮供体存在的浓度为该组合物的至少约7重量%。

[0051] 16. 项1-15任一项的组合物,其中所述不利的生物物理环境能够驱使H₁抗组胺药和/或其盐通过角质层。

[0052] 17. 项1-16任一项的组合物,其中所述不利的生物物理环境包括离子盐。

[0053] 18. 项17的组合物,其中所述离子盐存在的浓度为该组合物的至少约5重量%。

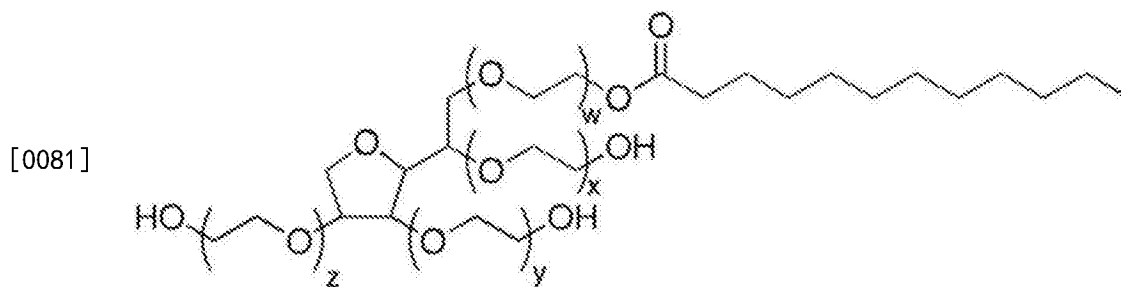
- [0054] 19. 项17或18任一项的组合物,其中所述离子盐存在的浓度为该组合物的至少约7重量%。
- [0055] 20. 项17-19任一项的组合物,其中所述离子盐存在的浓度为该组合物的至少约10重量%。
- [0056] 21. 项1-20任一项的组合物,其中所述不利生物物理环境包括氯化胆碱。
- [0057] 22. 项1-21任一项的组合物,其中所述不利生物物理环境包括氯化镁。
- [0058] 23. 项1-22任一项的组合物,其中所述不利生物物理环境包括氯化钙。
- [0059] 24. 项1-23任一项的组合物,其中所述不利生物物理环境具有的离子强度为至少约0.25M。
- [0060] 25. 项1-24任一项的组合物,其中所述不利生物物理环境具有的离子强度为至少约1M。
- [0061] 26. 项1-25任一项的组合物,其中所述组合物的pH为至少约7。
- [0062] 27. 项1-26任一项的组合物,其中所述组合物的pH为至少约9。
- [0063] 28. 项1-27任一项的组合物,其中所述不利生物物理环境包括具有辛醇-水分配系数为至少约1000的组分。
- [0064] 29. 项1-28任一项的组合物,其中当所述组合物施用于受试者时,该不利生物物理环境能够使该一氧化氮供体从该组合物转移至该受试者的皮肤中。
- [0065] 30. 项1-29任一项的组合物,其中所述受试者为人。
- [0066] 31. 项1-30任一项的组合物,其中所述组合物还包括含有一氧化氮供体的包装,所述包装选自脂质体、胶原乳剂、胶原肽及其组合。
- [0067] 32. 项1-31任一项的组合物,其中所述稳定化聚合物包括黄原胶。
- [0068] 33. 项1-32任一项的组合物,其中所述稳定化聚合物包括KELTROL® BT。
- [0069] 34. 项1-31任一项的组合物,其中所述稳定化聚合物基本上由KELTROL® BT和/或KELTROL® RD组成。
- [0070] 35. 项34的组合物,其中所述组合物中KELTROL® BT与KELTROL® RD的比例为3:5。
- [0071] 36. 项34或35任一项的组合物,其中KELTROL® BT存在的浓度为该组合物的约0.3重量%而KELTROL® RD存在的浓度为该组合物的0.5重量%。
- [0072] 37. 项1-36任一项的组合物,其中所述稳定化聚合物存在的浓度为该组合物的至少约0.5重量%。
- [0073] 38. 项1-37任一项的组合物,其中所述稳定化聚合物存在的浓度为该组合物的至少约0.8重量%。
- [0074] 39. 项1-38任一项的组合物,其中所述丙二醇存在的浓度为该组合物的至少约3重量%。
- [0075] 40. 项1-39任一项的组合物,其中所述丙二醇存在的浓度为该组合物的至少约5重量%。
- [0076] 41. 项1-40任一项的组合物,其中所述聚山梨酯表面活性剂包括聚山梨酯20。
- [0077] 42. 项1-41任一项的组合物,其中所述聚山梨酯表面活性剂包括含有失水山梨醇

单月桂酸酯部分的聚山梨酯。

[0078] 43. 项1-42任一项的组合物,其中所述聚山梨酯表面活性剂存在的浓度为该组合物的至少约1重量%。

[0079] 44. 项1-43任一项的组合物,其中所述聚山梨酯表面活性剂存在的浓度为该组合物的至少约2重量%。

[0080] 45. 项1-44任一项的组合物,其中所述聚山梨酯表面活性剂包括具有下式的化合物:



[0082] 46. 项45的组合物,其中 $w+x+y+z$ 为20。

[0083] 47. 项1-46任一项的组合物,其中所述组合物具有的稳定化聚合物:丙二醇:聚山梨酯表面活性剂的比例为约1:6.25:2.5。

[0084] 48. 项1-47任一项的组合物,其中所述组合物包含 H_1 抗组胺药。

[0085] 49. 项1-48任一项的组合物,其中所述组合物包含 H_1 抗组胺药的盐。

[0086] 50. 项49的组合物,其中所述组合物包含 H_1 抗组胺药的钠盐。

[0087] 51. 项1-50任一项的组合物,其中所述 H_1 抗组胺药为非索非那定。

[0088] 52. 项1-50任一项的组合物,其中所述 H_1 抗组胺药为西替利嗪。

[0089] 53. 项1-50任一项的组合物,其中所述 H_1 抗组胺药为氯马斯汀。

[0090] 54. 项1-50任一项的组合物,其中所述 H_1 抗组胺药为苯海拉明。

[0091] 55. 项1-50任一项的组合物,其中所述 H_1 抗组胺药为多西拉敏。

[0092] 56. 项1-50任一项的组合物,其中所述 H_1 抗组胺药为非尼拉敏。

[0093] 57. 项1-50任一项的组合物,其中所述 H_1 抗组胺药为依巴斯汀。

[0094] 58. 项1-50任一项的组合物,其中所述 H_1 抗组胺药为氯苯那敏。

[0095] 59. 项1-50任一项的组合物,其中所述 H_1 抗组胺药为美克洛嗪。

[0096] 60. 项1-50任一项的组合物,其中所述 H_1 抗组胺药为恩布拉敏。

[0097] 61. 项1-50任一项的组合物,其中所述 H_1 抗组胺药为右氯苯那敏。

[0098] 62. 项1-50任一项的组合物,其中所述 H_1 抗组胺药为氯雷他定。

[0099] 63. 项1-62任一项的组合物,其中所述 H_1 抗组胺药和/或其盐存在的浓度为该组合物的至少约0.1重量%。

[0100] 64. 项1-63任一项的组合物,其中所述 H_1 抗组胺药和/或其盐存在的浓度为该组合物的至少约1重量%。

[0101] 65. 项1-64任一项的组合物,其中所述 H_1 抗组胺药和/或其盐存在的浓度为该组合物的至少约3重量%。

[0102] 66. 项1-65任一项的组合物,其中所述 H_1 抗组胺药和/或其盐存在的浓度为该组合

物的约0.1重量%至约5重量%。

[0103] 67. 项1-66任一项的组合物,其中所述组合物还包含抗氧化剂。

[0104] 68. 项67的组合物,其中所述抗氧化剂包括维生素E。

[0105] 69. 项67或68任一项的组合物,其中所述抗氧化剂存在的浓度为该组合物的约0.1重量%至约1重量%。

[0106] 70. 一种方法,其包括将项1-69任一项的组合物施用至受试者。

[0107] 71. 用于局部递送至受试者皮肤的组合物,其中至少约80重量%的组合物包含:

[0108] 水;

[0109] 至少一种氯化物盐;

[0110] 稳定化聚合物;

[0111] 丙二醇;

[0112] 聚山梨酯表面活性剂;

[0113] H₁抗组胺药和/或其盐;和任选地

[0114] 一氧化氮供体。

[0115] 72. 项71的组合物,其中所述组合物的pH为至少约7。

[0116] 73. 项71或72任一项的组合物,其中所述组合物还包含抗氧化剂。

[0117] 74. 项73的组合物,其中所述抗氧化剂包括维生素E。

[0118] 75. 项73或74任一项的组合物,其中所述抗氧化剂存在的浓度为该组合物的约0.1重量%至约1重量%。

[0119] 76. 项71-75任一项的组合物,其中所述组合物还包含硬脂酸甘油酯。

[0120] 77. 项71-76任一项的组合物,其中所述组合物还包含鲸蜡醇。

[0121] 78. 项71-77任一项的组合物,其中所述组合物还包含角鲨烷。

[0122] 79. 项71-78任一项的组合物,其中所述组合物还包含肉豆蔻酸异丙酯。

[0123] 80. 项71-79任一项的组合物,其中所述组合物还包含油酸。

[0124] 81. 项71-80任一项的组合物,其中所述水存在的浓度为该组合物的至少约35重量%。

[0125] 82. 项71-81任一项的组合物,其中所述水存在的浓度为该组合物的至少约40重量%。

[0126] 83. 项71-82任一项的组合物,其中所述至少一种氯化物盐产生不利的生物物理环境。

[0127] 84. 项71-83任一项的组合物,其中所述至少一种氯化物盐包括氯化钠。

[0128] 85. 项71-84任一项的组合物,其中所述至少一种氯化物盐存在的浓度为该组合物的至少约5重量%。

[0129] 86. 项71-85任一项的组合物,其中所述至少一种氯化物盐存在的浓度为该组合物的至少约10重量%。

[0130] 87. 项71-86任一项的组合物,其中所述至少一种氯化物盐存在的浓度为该组合物的至少约15重量%。

[0131] 88. 项71-87任一项的组合物,其中所述一氧化氮供体包括L-精氨酸。

[0132] 89. 项71-88任一项的组合物,其中所述一氧化氮供体包括L-精氨酸盐。

- [0133] 90. 项71-89任一项的组合物,其中所述一氧化氮供体存在的浓度为该组合物的至少约3重量%。
- [0134] 91. 项71-90任一项的组合物,其中所述一氧化氮供体存在的浓度为该组合物的至少约7重量%。
- [0135] 92. 项71-91任一项的组合物,其中所述H₁抗组胺药和/或其盐存在的浓度为该组合物的至少约0.1重量%。
- [0136] 93. 项71-92任一项的组合物,其中所述H₁抗组胺药和/或其盐存在的浓度为该组合物的约0.1重量%至约5重量%。
- [0137] 94. 项71-93任一项的组合物,其中所述组合物包含H₁抗组胺药。
- [0138] 95. 项71-94任一项的组合物,其中所述组合物包含H₁抗组胺药的盐。
- [0139] 96. 项71-95任一项的组合物,其中所述稳定化聚合物基本上由KELTROL[®]BT和/或KELTROL[®]RD组成。
- [0140] 97. 项71-96任一项的组合物,其中所述稳定化聚合物存在的浓度为至少约0.5%。
- [0141] 98. 项71-97任一项的组合物,其中所述稳定化聚合物存在的浓度为至少约0.8%。
- [0142] 99. 项71-98任一项的组合物,其中所述丙二醇存在的浓度为至少约3%。
- [0143] 100. 项71-99任一项的组合物,其中所述丙二醇存在的浓度为至少约5%。
- [0144] 101. 项71-100任一项的组合物,其中所述聚山梨酯表面活性剂存在的浓度为该组合物的至少约1重量%。
- [0145] 102. 项71-101任一项的组合物,其中所述聚山梨酯表面活性剂存在的浓度为该组合物的至少约2重量%。
- [0146] 103. 项71-102任一项的组合物,其中所述聚山梨酯表面活性剂包括聚山梨酯20。
- [0147] 104. 一种方法,其包括将项71-103任一项的组合物施用至受试者。
- [0148] 105. 用于局部递送至受试者皮肤的组合物,所述组合物包含:
- [0149] 不利的生物物理环境;
- [0150] H₁抗组胺药和/或其盐;和任选地
- [0151] 一氧化氮供体。
- [0152] 106. 项105的组合物,其中所述不利的生物物理环境具有的离子强度为至少约0.25M。
- [0153] 107. 项105或106任一项的组合物,其中所述不利的生物物理环境具有的离子强度为至少约1M。
- [0154] 108. 项105-107任一项的组合物,其中所述不利的生物物理环境具有的离子强度为约0.25M至约15M。
- [0155] 109. 项105-108任一项的组合物,其中所述组合物的pH为至少约7。
- [0156] 110. 项105-109任一项的组合物,其中所述不利的生物物理环境能够驱使H₁抗组胺药和/或其盐通过角质层。
- [0157] 111. 项105-110任一项的组合物,其中所述不利的生物物理环境包括离子盐。
- [0158] 112. 项105-111任一项的组合物,其中所述不利的生物物理环境包括氯化钠、氯化胆碱、氯化镁、氯化钙中的一种或多种。
- [0159] 113. 项105-112任一项的组合物,其中所述一氧化氮供体包括L-精氨酸。

- [0160] 114. 项105-113任一项的组合物,其中所述一氧化氮供体以有效量存在以增加皮肤内血流量。
- [0161] 115. 项105-114任一项的组合物,其中所述组合物还包含抗氧化剂。
- [0162] 116. 项115的组合物,其中所述抗氧化剂包括维生素E。
- [0163] 117. 项115或116任一项的组合物,其中所述抗氧化剂存在的浓度为该组合物的约0.1重量%至约1重量%。
- [0164] 118. 项105-117任一项的组合物,其中所述组合物为乳膏剂。
- [0165] 119. 项105-117任一项的组合物,其中所述组合物为凝胶剂。
- [0166] 120. 项105-117任一项的组合物,其中所述组合物为洗剂。
- [0167] 121. 项105-120任一项的组合物,其中所述H₁抗组胺药和/或其盐存在的浓度为该组合物的约0.1重量%至约5重量%。
- [0168] 122. 一种方法,其包括将项105-121任一项的组合物施用于受试者。
- [0169] 123. 一种方法,其包括以下行为:
- [0170] 将递送载体施用至受试者皮肤的一部分,所述递送载体在不利的生物物理环境中包含H₁抗组胺药和/或其盐。
- [0171] 124. 项123的方法,其中所述不利的生物物理环境具有的离子强度为至少约1M。
- [0172] 125. 项123或124任一项的方法,其中所述不利的生物物理环境具有的离子强度为约0.25M至约15M。
- [0173] 126. 项123-125任一项的方法,其中所述递送载体的pH为至少约7。
- [0174] 127. 项123-126任一项的方法,其中所述递送载体还包含抗氧化剂。
- [0175] 128. 项127的方法,其中所述抗氧化剂包括维生素E。
- [0176] 129. 项123-128任一项的方法,其中所述不利的生物物理环境能够驱使H₁抗组胺药和/或其盐通过角质层。
- [0177] 130. 项123-129任一项的方法,其中所述不利的生物物理环境包括离子盐。
- [0178] 131. 项123-130任一项的方法,其中所述不利的生物物理环境包括氯化钠、氯化胆碱、氯化镁、氯化钙中的一种或多种。
- [0179] 132. 项123-131任一项的方法,其中所述递送载体还包括一氧化氮供体。
- [0180] 133. 项132的方法,其中所述一氧化氮供体包括L-精氨酸。
- [0181] 134. 项132或133任一项的方法,其中所述一氧化氮供体以有效量存在以增加皮肤内血流量。
- [0182] 135. 项123-134任一项的方法,其中所述递送载体为乳膏。
- [0183] 136. 项123-134任一项的方法,其中所述递送载体为凝胶。
- [0184] 137. 项123-134任一项的方法,其中所述递送载体为洗剂。
- [0185] 138. 项123-137任一项的方法,其中所述H₁抗组胺药和/或其盐存在的浓度为递送载体的约0.1重量%至约5重量%。
- [0186] 139. 用于局部递送至受试者皮肤的组合物,所述组合物基本上由以下物质组成:
- [0187] 水;
- [0188] 氯化钠;
- [0189] 硬脂酸甘油酯;

- [0190] 硫酸镁和/或氯化镁；
- [0191] 角鲨烷；
- [0192] 稳定化聚合物；
- [0193] 肉豆蔻酸异丙酯；
- [0194] 油酸；
- [0195] 丙二醇；
- [0196] 聚山梨酯表面活性剂；
- [0197] 抗氧化剂；
- [0198] H₁抗组胺药和/或其盐；和任选地
- [0199] 一氧化氮供体。
- [0200] 140. 用于局部递送至受试者皮肤的组合物，所述组合物基本上由以下物质组成：
- [0201] 水；
- [0202] 氯化钠；
- [0203] 硬脂酸甘油酯；
- [0204] 鲸蜡醇；
- [0205] 硫酸镁和/或氯化镁；
- [0206] 角鲨烷；
- [0207] 稳定化聚合物；
- [0208] 肉豆蔻酸异丙酯；
- [0209] 油酸；
- [0210] 丙二醇；
- [0211] 聚山梨酯表面活性剂；
- [0212] 抗氧化剂；
- [0213] H₁抗组胺药和/或其盐；和任选地
- [0214] 一氧化氮供体。
- [0215] 141. 项139或140任一项的组合物，其中水存在的浓度为该组合物的约40.9重量%。
- [0216] 142. 项139-141任一项的组合物，其中所述氯化钠存在的浓度为该组合物的约10重量%。
- [0217] 143. 项139-142任一项的组合物，其中所述抗氧化剂包括维生素E。
- [0218] 144. 项139-143任一项的组合物，其中所述抗氧化剂存在的浓度为该组合物的约0.1重量%至约10重量%。
- [0219] 145. 项139-144任一项的组合物，其中所述一氧化氮供体包括L-精氨酸盐酸盐。
- [0220] 146. 项139-145任一项的组合物，其中所述一氧化氮供体存在的浓度为该组合物的约7.5重量%。
- [0221] 147. 项139-146任一项的组合物，其中所述组合物包含H₁抗组胺药。
- [0222] 148. 项139-147任一项的组合物，其中所述组合物包含H₁抗组胺药的盐。
- [0223] 149. 项139-148任一项的组合物，其中所述H₁抗组胺药和/或其盐存在的浓度为该组合物的约0.1重量%至约5重量%。

[0224] 150. 项139-149任一项的组合物,其中所述硬脂酸甘油酯存在的浓度为该组合物的约7重量%。

[0225] 151. 项139-150任一项的组合物,其中所述鲸蜡醇存在的浓度为该组合物的约7重量%。

[0226] 152. 项139-151任一项的组合物,其中所述硫酸镁和/或氯化镁存在的浓度为该组合物的约5重量%。

[0227] 153. 项139-152任一项的组合物,其中所述组合物包含硫酸镁。

[0228] 154. 项139-153任一项的组合物,其中所述组合物包含氯化镁。

[0229] 155. 项139-154任一项的组合物,其中所述角鲨烷存在的浓度为该组合物的约4重量%。

[0230] 156. 项139-155任一项的组合物,其中所述稳定化聚合物包括黄原胶。

[0231] 157. 项139-156任一项的组合物,其中所述稳定化聚合物基本上由KELTROL[®] BT和/或KELTROL[®] RD组成。

[0232] 158. 项139-157任一项的组合物,其中所述稳定化聚合物存在的浓度为该组合物的约0.8重量%。

[0233] 159. 项139-158任一项的组合物,其中所述肉豆蔻酸异丙酯存在的浓度为该组合物的约1重量%。

[0234] 160. 项139-159任一项的组合物,其中所述油酸存在的浓度为该组合物的约1重量%。

[0235] 161. 项139-160任一项的组合物,其中所述丙二醇存在的浓度为5%。

[0236] 162. 项139-161任一项的组合物,其中所述聚山梨酯表面活性剂包括聚山梨酯20。

[0237] 163. 项139-162任一项的组合物,其中所述组合物的pH为至少约7。

[0238] 164. 一种方法,其包括将项139-163任一项的组合物施用至受试者。

[0239] 165. 用于局部递送至受试者皮肤的组合物,所述组合物包含以下化合物的每一种,每种化合物浓度不超出所示浓度的±20%:

[0240]

水	浓度为约 35 重量%至约 55 重量%;
氯化钠	浓度为约 2.5 重量%至约 15 重量%;
硬脂酸甘油酯	浓度为约 4 重量%至约 10 重量%;
鲸蜡醇	浓度为约 4 重量%至约 10 重量%;
氯化镁	浓度为约 2.5 重量%至约 15 重量%;
角鲨烷	浓度为约 1 重量%至约 8 重量%;
聚山梨酯表面活性剂	浓度为约 0.2 重量%至约 2 重量%;
肉豆蔻酸异丙酯	浓度为约 0.1 重量%至约 5 重量%;

[0241]

油酸	浓度为约 0.1 重量%至约 5 重量%;
丙二醇	浓度为约 1 重量%至约 10 重量%;
稳定化聚合物	浓度为约 1 重量%至约 10 重量%;
抗氧化剂	浓度为约 0.1 重量%至约 1 重量%;
H ₁ 抗组胺药和/或其盐	浓度为约 0.1 重量%至约 5 重量%; 和
任选地	
一氧化氮供体	浓度为约 2.5 重量%至约 15 重量%。

[0242] 166. 项165的组合物, 其中所述抗氧化剂包括维生素E。

[0243] 167. 项165或166任一项的组合物, 其中所述稳定化聚合物包括黄原胶。

[0244] 168. 项165-167任一项的组合物, 其中所述稳定化聚合物基本上由KELTROL[®] BT和/或KELTROL[®] RD组成。

[0245] 169. 项165-168任一项的组合物, 其中所述聚山梨酯表面活性剂包括聚山梨酯葡萄糖。

[0246] 170. 项165-169任一项的组合物, 其中所述组合物包含所述项中所记载的化合物, 其浓度不超出所示浓度的±10%。

[0247] 171. 项165-170任一项的组合物, 其中所述组合物的pH为至少约7。

[0248] 172. 项165-171任一项的组合物, 其中所述H₁抗组胺药和/或其盐为非索非那定。

[0249] 173. 项165-171任一项的组合物, 其中所述H₁抗组胺药和/或其盐为西替利嗪。

[0250] 174. 项165-171任一项的组合物, 其中所述H₁抗组胺药和/或其盐为苯海拉明。

[0251] 175. 项165-171任一项的组合物, 其中所述H₁抗组胺药和/或其盐为氯雷他定。

[0252] 176. 一种方法, 其包括将项165-175任一项的组合物施用于受试者。

[0253] 177. 一种方法, 其包括将含有以下物质的组合物施用于受试者皮肤的至少一部分:

[0254] 不利的生物物理环境;

[0255] 稳定化聚合物;

[0256] 丙二醇;

[0257] 聚山梨酯表面活性剂;

[0258] H₁抗组胺药和/或其盐; 和任选地

[0259] 一氧化氮供体。

[0260] 178. 用于局部递送至受试者皮肤的组合物, 所述组合物包含:

[0261] 稳定化聚合物;

[0262] 丙二醇;

[0263] 聚山梨酯表面活性剂; 和

[0264] H₁抗组胺药和/或其盐。

[0265] 179. 用于局部递送至受试者皮肤的组合物, 其中至少约80重量%的组合物包含:

[0266] 水;

- [0267] 至少一种氯化物盐；
[0268] 稳定化聚合物；
[0269] 丙二醇；
[0270] 聚山梨酯表面活性剂；
[0271] 抗氧化剂；和
[0272] H₁抗组胺药和/或其盐。
[0273] 180. 用于局部递送至受试者皮肤的组合物，所述组合物包含以下化合物的每一种，每种化合物浓度不超出所示浓度的±20%：
[0274]

水	浓度为约 35 重量%至约 55 重量%；
氯化钠	浓度为约 2.5 重量%至约 15 重量%；
硬脂酸甘油酯	浓度为约 4 重量%至约 10 重量%；
氯化镁	浓度为约 2.5 重量%至约 15 重量%；
角鲨烷	浓度为约 1 重量%至约 8 重量%；
聚山梨酯表面活性剂	浓度为约 0.2 重量%至约 2 重量%；
肉豆蔻酸异丙酯	浓度为约 0.1 重量%至约 5 重量%；
油酸	浓度为约 0.1 重量%至约 5 重量%；
丙二醇	浓度为约 1 重量%至约 10 重量%；
稳定化聚合物	浓度为约 1 重量%至约 10 重量%；
抗氧化剂	浓度为约 0.1 重量%至约 1 重量%；
H ₁ 抗组胺药和/或其盐	浓度为约 0.1 重量%至约 5 重量%； 和
任选地	

- [0275] 一氧化氮供体 浓度为约 2.5 重量%至约 15 重量%。

[0276] 发明详述

[0277] 本发明大体涉及不同化合物的透皮递送。在一些方面，可通过使用不利的生物物理环境促进透皮递送。一组实施方案提供用于局部递送的组合物，其包含H₁抗组胺药和/或H₁抗组胺药的盐，以及任选地包含不利的生物物理环境和/或一氧化氮供体。在一些情况中，可使用稳定化聚合物（如黄原胶、KELTROL[®] BT和/或KELTROL[®] RD）、丙二醇和聚山梨酯表面活性剂如聚山梨酯20的组合来稳定该组合物，与缺少一种或多种上述物质的组合物相比，这种组合出乎意料地为该组合物提供了温度稳定性，例如在升高的温度如至少40℃（至少约104°F）。

[0278] 根据本发明，含有相对高盐组分（例如，高含量氯化物）的组合物对H₁抗组胺药（包括其盐）例如苯海拉明的局部递送出乎意料的有效。在一些实施方案中，当优化组合物的pH以将递送的化合物离子化（例如，至少约80%、至少约90%、至少约95%、至少约99%或更多）时，盐增强的递送（例如，在如本文所述的含有至少2%的盐，至少5%的盐，至少10%的

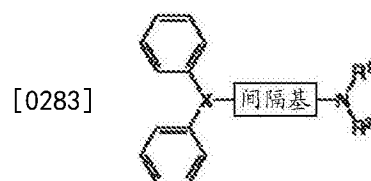
盐,至少15%的盐,或更高含量的盐的组合物中)特别有效。应当理解取决于化合物的pKa和组合物的pH,离子化形式可能为阴离子型或阳离子型(例如,由于质子化作用)。在一些实施方案中,化合物可能含有若干个可离子化基团,各自有不同的pKa。在一些实施方案中,这些基团中至少1、2或3个基团被离子化足以使盐增强的递送有效。在一些实施方案中,如果组合物的pH低于该基团pKa至少1pH单位或至少2pH单位(例如,1、1-2、2-3,或更多pH单位),可离子化基团被充分离子化,且为低于其pKa的阳离子(由于质子化作用)。类似地,在一些实施方案中,如果组合物的pH高于该基团的pKa至少1pH单位、或至少2pH单位(例如,1、1-2、2-3,或更多pH单位),可离子化基团充分被离子化且为高于其pKa的阴离子(由于去质子化作用)。在一些实施方案中,氯化镁的存在,例如0.1-5%重量,可有助于稳定含有相对高pKa(例如,大于8.0、大约9.0、大于10.0或更高)的化合物的组合物。在一些实施方案中,组合物的pH可使用缓冲剂予以维持。然而,本发明的组合物的pH在无缓冲剂时令人惊讶的稳定。在一些实施方案中,理想的pH可通过用酸(例如,HCl)或碱(例如,NaOH)滴定该混合物而确定。所得组合物(例如,当调配成如本文所述的乳剂时)的pH在长期(例如,数周、数月或1年或多年)是稳定的(例如,足以使组合物有效透皮递送)。

[0279] 根据本发明的其它方面,当调配成乳剂(例如,油包水型乳剂或水包油型乳剂、例如包括一种或多种本文所述的稳定化聚合物和/或聚山梨酯表面活性剂和/或丙二醇(或其它低分子量二醇或聚二醇))时,含有H₁抗组胺药(包括其盐)的高盐组合物是出乎意料地稳定的。在一些实施方案中,选择包括乳剂和高盐浓度的组合物的pH以离子化本文所述的被递送的化合物。

[0280] 在一些实施方案中,根据本发明的局部递送(例如,H₁抗组胺药(包括其盐)例如苯海拉明的局部递送)在症状(如荨麻疹或其它过敏性皮疹或其它症状)方面提供了令人惊讶的快速效应(约1-5分钟内)。相反,现有的苯海拉明制剂需要显著更长时间(例如约40分钟或更多)生效。因此,本发明提供了给受试者递送有效治疗的方法和组合物以治疗或预防变态反应。在一些实施方案中,提供的局部组合物被施用于炎症皮肤(或者患有皮疹或其他变态反应症状(包括例如荨麻疹)的皮肤)部位。在一些实施方案中,提供组合物以在少于1小时、少于30分钟、少于20分钟、少于15分钟、少于10分钟,或少于5分钟内产生变态反应症状的缓解。

[0281] 本发明的一个方面提供了用于物质如药物(例如,药、生物化合物等)的局部递送的组合物。该药物可施用于受试者例如人的皮肤,以有助于医疗病症或疾病,和/或其相关症状的治疗。在一些实施方案中,本发明提供了使用药物治疗医疗病症或疾病和/或失调(例如,治疗如本文所述的诊断有医疗病症或疾病的受试者),且在一些情况中,本发明提供递送最小量的药物以向受影响区域局部提供有效浓度的药物同时限制副作用。在一些情况中,该药物的有效剂量可比口服时药物的有效剂量低。

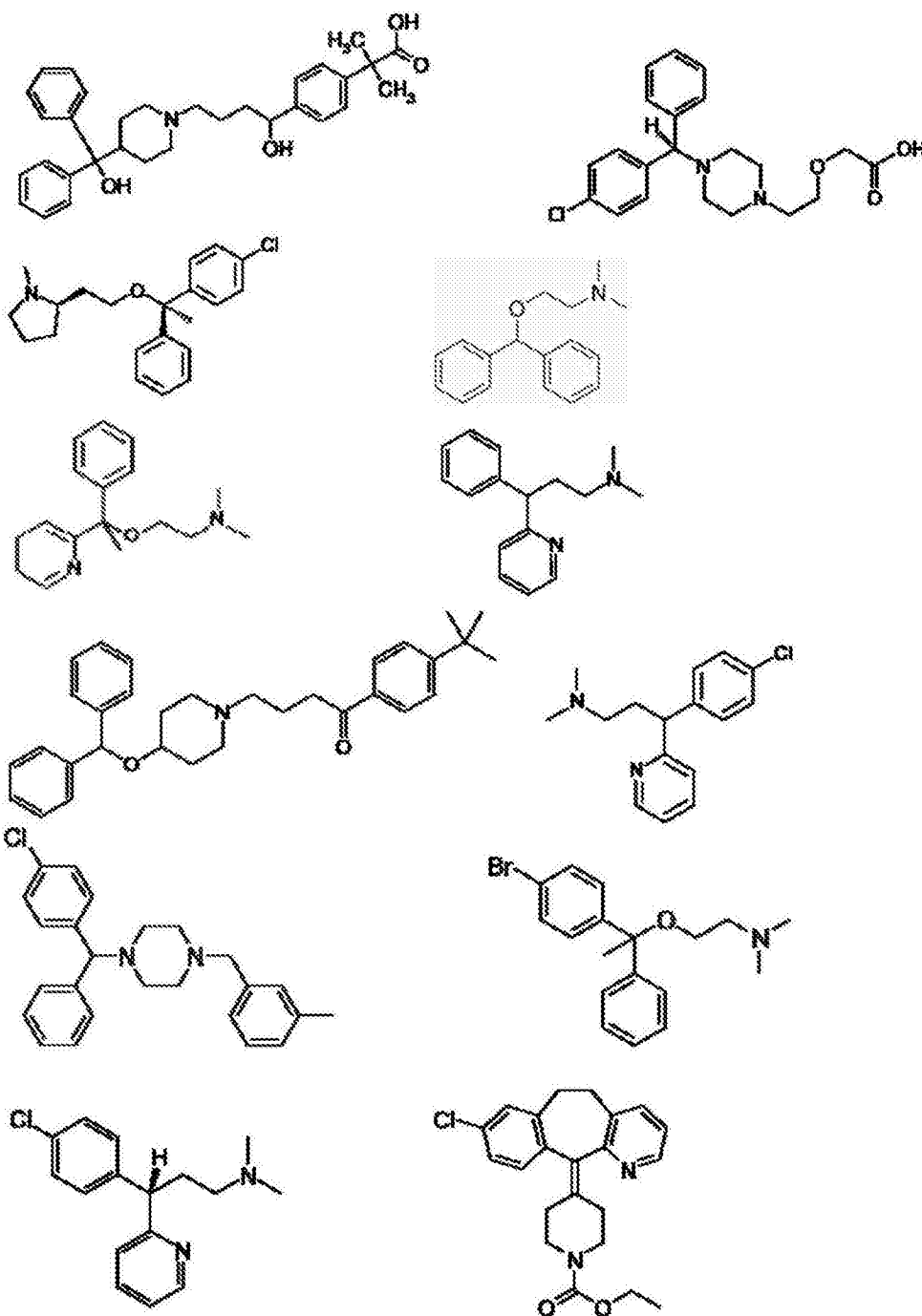
[0282] 在一组实施方案中,该H₁抗组胺药可具有以下结构:



[0284] 其中X为CH、N、C(CH₃)或C(OH);该“间隔基”通常为2-3个碳长度,且可为直链、环

状、支链、饱和或不饱和的；且 R^1 和 R^2 可各自独立地为-H或者经取代或未经取代的烷基(例如， $-\text{CH}_3$)。在一些情况中，X可为手性中心。在某些情况中，两个芳香族环可取向不同平面；例如三环环系统可轻微地折叠而两个芳香族环可排列位于不同的几何平面。

[0285] H_1 抗组胺药的非限制性实例包括但不限于非索非那定(pKa 13.20)、西替利嗪(pKa 1.6-2.2、2.9-3.0、8.0-8.3)(或左西替利嗪)、氯马斯汀、苯海拉明(pKa 8.2-9.1)、多西拉敏(pKa 8.7-9.2)、非尼拉敏(pKa 4.2、9.3-9.4)、依巴斯汀、氯苯那敏(pKa 9.2-9.4)、美克洛嗪、恩布拉敏、右氯苯那敏和氯雷他定(pKa 4.9-5.0)。这些化合物的结构分别如下所示：



[0287] 因此，本发明的多个方面涉及包括 H_1 抗组胺药的组合物，该组合物用于透皮递送或局部施用至受试者。除 H_1 抗组胺药外，在其它实施方案中还包括其它化合物如 H_1 抗组胺药

的盐或衍生物;因此,应当理解在本文所述的使用H₁抗组胺药的任何实施方案中,其仅作为示例,而作为H₁抗组胺药的替代和/或除了H₁抗组胺药外,本发明的其它实施方案涉及H₁抗组胺药的盐、H₁抗组胺药衍生物等。

[0288] H₁抗组胺药或其他药物(例如,H₁抗组胺药的盐或衍生物等)可以任何适合的浓度存在。例如,在一些情况中,该药物存在的浓度为该组合物的至少约0.1%、至少约0.3%、至少约0.5%、至少约0.7%、至少约1%、至少约2%、至少约3%、至少约4%、至少约5%、至少约6%、至少约7%、至少约7.5%、至少约8%、至少约9%、或至少约10%重量。在一些实施方案中,药物存在浓度可不超过组合物的约1%、不超过约2%、不超过约3%、不超过约4%、不超过约5%、不超过约6%、不超过约7%、不超过约8%、不超过约9%、不超过约10%、不超过约12%、不超过约15%、或不超过约20%重量。此外,该药物可以天然形式和/或一种或多种盐存在。例如,如果一种H₁抗组胺药存在,它可能以天然形式,和/或作为一种或多种盐,例如H₁抗组胺药(例如非索非那定、西替利嗪(或左西替利嗪)、氯马斯汀、苯海拉明、多西拉敏、非尼拉敏、依巴斯汀、氯苯那敏、美克洛嗪、恩布拉敏、右氯苯那敏、氯雷他定等)的钠盐、钾盐、镁盐、赖氨酸盐、精氨酸盐、盐酸盐、鞣酸盐、柠檬酸盐、乙酸茶碱盐(acefylline salt)、马来酸盐等来使用。对于药物的盐形式,“以组合物的重量计”包括药物的整体的盐形式,例如,该药物本身以及任何平衡离子如钠、钾等。可在组合物中测定药物的量,例如,通过使用本领域普通技术人员公知的诸如HPLC或HPLC/MS的技术。

[0289] 很多H₁抗组胺药可容易地从市场上获得。在一些情况中,H₁抗组胺药可以消旋混合物获得,例如非索非那定(例如,(R)-非索非那定和(S)-非索非那定)或西替利嗪(例如,(R)-西替利嗪和(S)-西替利嗪)。然而,在其它情况中,一种对映异构体存在的量可远大于另外一种。例如,组合物中至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%,或至少约95%的H₁抗组胺药可能作为对映异构体之一存在。制备或分离消旋H₁抗组胺药的技术是公知的;参见,例如,Fang等人,“An Efficient and Facile Synthesis of Racemic and Optically Active Fexofenadine,”*Tetrahedron Lett.*,39:2701-2704,1998;Liu等人,“Direct Separation of the Enantiomers of Cetirizine and Related Compounds by Reversed-Phase Chiral HPLC,”*Chromatographia*,56:233-235,2002;Pflum,“A Large-Scale Synthesis of Enantiomerically Pure Cetirizine Dihydrochloride Using Preparative Chiral HPLC,”*Org.Proc.Res.Dev.*,5:110-115,2001。

[0290] 在一些实施方案中,该组合物可能还包含一氧化氮供体,例如,L-精氨酸和/或L-精氨酸盐酸盐。在一些情况中,这种一氧化氮供体可能用于增加该组合物施用部位的局部血流量,血流量的增加可增强该药物的递送。在组合物中,一氧化氮供体可以任何合适的浓度存在。例如,在一些情况中,一氧化氮供体存在的浓度为该组合物的至少约1%、至少约2%、至少约3%、至少约4%、至少约5%、至少约6%、至少约7%、至少约7.5%、至少约8%、至少约9%、或至少约10%重量。在一些情况中,可能使用一种或多种一氧化氮供体(例如,2、3、4、5、6、7、8、9、10种等一氧化氮供体等)。在一些情况中,在组合物中,可能存在不超过3、5、7或10种一氧化氮供体。

[0291] 本文所用的“一氧化氮供体”是能够通过例如生物过程直接或间接地释放一氧化氮和/或化学转移一氧化氮部分至另一分子的化合物。一氧化氮供体可释放一氧化氮进入皮肤,和/或组织如肌肉和/或非常接近皮肤表面的循环系统的构件中。一氧化氮供体的非

限制性实例包括精氨酸(例如,L-精氨酸和/或D-精氨酸)、精氨酸衍生物(例如,L-精氨酸盐酸盐和/或D-精氨酸盐酸盐)、硝酸甘油、多糖结合的一氧化氮亲核加合物、N-亚硝基-N-取代的羟胺、1,3-(硝基氧基甲基)苯基-2-羟基苯甲酸盐/酯等,和/或它们的任意组合和/或其它化合物。

[0292] 除了L-精氨酸和L-精氨酸盐酸盐,一氧化氮供体的其它非限制性实例包括D,L-精氨酸、D-精氨酸、或L-精氨酸和/或D-精氨酸的烷基(例如,乙基、甲基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基等)酯(例如,甲基酯、乙基酯、丙基酯、丁基酯等)和/或其盐,以及精氨酸的其它衍生物和其它一氧化氮供体。例如,可药用盐的非限制性实例包括盐酸盐、谷氨酸盐、丁酸盐或羟乙酸盐(例如,生成L-精氨酸谷氨酸盐、L-精氨酸丁酸盐、L-精氨酸羟乙酸盐、D-精氨酸盐酸盐、D-精氨酸谷氨酸盐等)。一氧化氮供体的其它实例还包括基于L-精氨酸的化合物如,但不限于,L-高精氨酸、N-羟基-L-精氨酸、亚硝酰化L-精氨酸、亚硝酰化L-精氨酸、亚硝酰化N-羟基-L-精氨酸、亚硝酰化N-羟基-L-精氨酸、瓜氨酸、鸟氨酸、林西多明、硝普钠、谷氨酰胺等,和它们的盐(例如,盐酸盐、谷氨酸盐、丁酸盐、羟乙酸盐等),和/或它们的任意组合和/或其它化合物。一氧化氮供体的其它非限制性实例包括S-亚硝基硫醇、亚硝酸盐/酯、2-羟基-2-亚硝基肼,或各种形式的一氧化氮合成酶的底物。在一些情况中,一氧化氮供体可以为刺激体内内源性生成一氧化氮的化合物。这种化合物的实例包括但不限于L-精氨酸、各种形式一氧化氮合成酶的底物、一些细胞因子、腺苷、缓激肽、钙网织蛋白、比沙可啶、酚酞、OH-精氨酸或内皮素(endothelin),和/或它们的任意组合和/或其它化合物。

[0293] 相应地,应当理解本文所述的描述L-精氨酸和/或L-精氨酸盐酸盐的任意实施方案中,也可使用其它的一氧化氮供体来代替本发明的L-精氨酸和/或L-精氨酸盐酸盐,或者,在本发明的另一些实施方案中,可使用其它的一氧化氮供体和L-精氨酸和/或L-精氨酸盐酸盐的组合。

[0294] 在一些情况中,组合物内的一氧化氮供体的浓度可以设定以使有效治疗持续至少约3小时,至少约5小时,或至少约8小时或在一些情况中更多。持续时间也可控制,例如通过控制与一氧化氮供体联合使用的渗透促进剂的浓度。本文详细讨论了渗透促进剂。具体应用的实际浓度可由本领域的普通技术人员使用不超过常规实验的方法来确定,例如通过测量作为体外穿过尸体皮或适合的动物模型、皮肤移植物、合成的模型薄膜、人体模型等的浓度的函数的一氧化氮供体的转运量。

[0295] 作为具体的非限制性实例,在一些实施方案中,使用L-精氨酸提供一氧化氮,例如,一氧化氮的浓度为至少约0.5%重量(wt%或w/v)的精氨酸(任选含有本文所讨论的一种或多种渗透促进剂,例如,能够创造不利的生物物理环境的渗透促进剂)、至少约0.75%重量、至少约1%重量、至少约2%重量、至少约3%重量、至少约5%重量、至少约7%重量、至少约10%重量,或至少约15%重量。L-精氨酸可能存在于适合的递送载体中,如乳膏或洗剂。在一些情况中L-精氨酸可能特别有用,由于其低毒性、高溶解性、和/或低成本。一氧化氮供体的其它实例在E.T.Fossel于2005年2月23日提交的名为“Topical Delivery of a Nitric Oxide Donor to Improve Body and Skin Appearance”的国际专利申请PCT/US2005/005726中有所讨论,其于2005年9月9日公开为W02005/081964,其在此引入作为参考。

[0296] 不希望受限于任何理论,通常认为药物流动穿过皮肤可能较慢,由于其蓄积在组

织内。菲克扩散第一定律认为：当内部浓度基本上等于外部浓度时，被动流动停止。增加的局部血流可能阻止或至少降低药物流动的阻滞。因此，当该组合物施用于皮肤时，药物脱离载体进入组织更容易，因为药物被流动分散，并且未在组织中蓄积浓度。因此，在一些实施方案中，药物可被引入到皮肤中，所述药物例如H₁抗组胺药和/或H₁抗组胺药的盐或衍生物，该H₁抗组胺药如非索非那定、西替利嗪（或左西替利嗪）、氯马斯汀、苯海拉明、多西拉敏、非尼拉敏、依巴斯汀、氯苯那敏、美克洛嗪、恩布拉敏、右氯苯那敏、或氯雷他定。因此，该组合物可能局部地和/或全身地递送；最初，多数递送首先在局部（即，通过皮肤），但在一些情况中，药物也可全身分布，例如，在达到血液供给时。

[0297] 在一些实施方案中，该组合物还可包含对H₁抗组胺药不利的生物物理环境。在不利的生物物理环境中，环绕药物（例如，H₁抗组胺药等）的环境可能使药物相对于皮肤（尤其是角质层）处于化学和/或能量学不利的环境中（例如，药物在不利的生物物理环境中的化学势和/或自由能比药物在皮肤中的化学势和/或自由能大得多，因此能量学上支持转运至皮肤）。

[0298] 这些组合物的实例在E. Fossel于2005年4月19日提交，名为“Transdermal Delivery of Beneficial Substances Effected by a Hostile Biophysical Environment”的国际专利申请PCT/US2005/013228中有所讨论，其于2005年11月3日公开为W02005/102282，其在此引入作为参考。不利的生物物理环境的其它技术在本文有详细的讨论。相应地，本发明的一些实施方案大体涉及用于局部递送至受试者皮肤的组合物，该组合物包含一氧化氮供体、不利的生物物理环境和药物如H₁抗组胺药或H₁抗组胺药的盐或衍生物等。

[0299] 在不同的实施方案中，本发明的不利的生物物理环境可包括高离子强度、高浓度渗透剂（如脲、糖或碳水化合物），高pH环境（例如，大于约7、大于约8、大于约9、大于约10、大于约11、大于约12、或大于约13），低pH环境（小于约5、小于约4、小于约3或小于约2），高度疏水组分或高度亲水组分或其它引起药物化学势和/或自由能增加的物质、或它们的二种或多种的组合和/或其它化合物。在一些实施方案中，疏水性组分可能具有辛醇-水分配系数为至少约100、至少约1000、至少约10⁴、至少约10⁵，或在一些情况中更高。类似地，亲水性组分可能具有辛醇-水分配系数为小于约0.01、小于约10⁻³、小于约10⁻⁴、或在一些情况中小于约10⁻⁵。

[0300] 在一些情况中，组合物限定了不利的生物物理环境。在其它情况中药物可以如此方式包装，使得其被运送到组织和/或其电荷通过衍生化(derivitization)和/或通过形成中性盐被中和。不利的生物物理环境的实例包括但不限于高离子强度环境（如通过加入脲、糖、碳水化合物，和/或离子盐如氯化锂、氯化钠、氯化钾、氯化钙、氯化镁、氯化胆碱、氟化钠、溴化锂等）以及它们的组合和/或其它试剂，例如以高离子强度（例如，大于约0.25M、大于约1M、大于约2M、大于约3M、大于约5M、大于约10M、大于约15M、大于约20M、大于约25M等，或在一些情况中，约0.25M至约15M、约5M至约15M、约10M至约15M等）；高或低pH环境（例如，通过加入可药用的酸或碱，例如，使得pH为约3至约7、约3至约6、约3至约5、约4至约8、约5至约8、约5至8.5、约7至约11、约8至约11、约9至约11等）；或高度疏水性环境（例如，通过降低环境中的水含量和增加环境中的脂质、油和/或蜡含量）。在一些实施方案中，离子强度为大于血液生理学离子强度两倍的任意量。在一些实施方案中，组合物的离子强度可通过控制

组合物中存在的一种或多种盐的量或浓度,例如通过控制氯化钠、氯化镁、氯化胆碱等和/或其它盐的量来容易地控制。

[0301] 在一些实施方案中,其它高电荷分子如多聚赖氨酸、多聚谷氨酰胺、多聚天冬氨酸等或这些高电荷氨基酸的共聚物也可用于创造不利的生物物理环境。将被运送至组织的递送载体的非限制性实例包括脂质体或胶原乳剂、胶原肽或皮肤的其它组分或基底膜。电荷中和的非限制性实例包括药物以电中性的酯或盐的形式递送。在一些实施方案中,不利的生物物理环境可包括任意两种或更多种这些条件。例如,不利的生物物理环境可包括高离子强度和高pH或低pH、高疏水性环境和高pH或低pH、包括脂质体的高疏水性环境等。

[0302] 在一些实施方案中,不利的生物物理环境还可通过将相对高电荷的药物放入疏水性、油性环境中(如含很少量水或无水的油基乳膏或洗剂中)来创造。可通过结合使用不利的生物物理环境和如本文进一步所述的渗透促进剂来进一步帮助吸收。

[0303] 在一组实施方案中,组合物可能以乳剂存在。如本领域的普通技术人员所知,乳剂典型地包括包含在第二流体相(例如,连续相)中的第一相(例如,非连续相)。药物(例如,H₁抗组胺药)可存在于任一相或两相中。此外,其它材料(如本文所述的材料)可存在于与药物相同的相中。

[0304] 在一些实施方案中,乳剂可被制备成在不利的生物物理环境中含有感兴趣的药物(或其它药物)和任选地稳定化聚合物、丙二醇,和/或聚山梨酯表面活性剂中的一种或多种。在一些实施方案中,乳剂还可包含一氧化氮供体,例如L-精氨酸和/或L-精氨酸盐酸盐。

[0305] 在一些实施方案中,本发明的各方面涉及用于制备和/或制造局部递送的药物制剂的方法和组合物。在一组实施方案中,本发明大体涉及含有一种或多种如本文所述的用于局部应用的药物或其它药物的乳剂。在一些实施方案中,本发明的一些方面对于制备在不利的生物物理环境中含有一种或多种药物(或其它药物)的乳剂是有用的。在一些实施方案中,不利的生物物理环境为高盐浓度环境(例如,高浓度的一种或多种盐),例如,如本文所述的。

[0306] 在一些实施方案中,乳剂通过将第一水性制剂(如水相)和第二非水性制剂(如油或脂相)混合而制备。水溶的药或其它药物可添加至第一水性制剂中(例如,在与第二非水性制剂混合前)。水不溶性(或相对地水不溶性的)的药或其它药物可添加至第二非水性制剂中(例如,在与第一水性制剂混合前)。部分水溶的药或其它药物可添加到一相中,或在混合前在两相中分离。在两相中的分离取决于所添加的药(或其它药物)的量、第一和第二制剂的组成(例如,其它化学品或试剂的性质和量)、pH、温度、其它物理或化学因素,和/或其组合。例如,如果感兴趣的药物在水性(例如,水或缓冲液)相中溶解1%水平,但乳剂中需要2%水平的药物,则该药物还可以1%水平添加至非水(例如,脂质)相中。在一些实施方案中,在水性相中溶解少于1%的药物在混合前提供在非水相中。然而,应当理解其它百分比和/或两相中的分离也可使用。

[0307] 在一些实施方案中,调整第一和第二制剂之一或两者的pH以优化所用药物的溶解度。在一些实施方案中,使用了高盐浓度。为了防止高盐浓度破坏乳剂,在一些情况中使用了一种或多种乳化剂。在一些实施方案中,可调整混合时间以促进适当的混合和/或乳剂的形成。

[0308] 在一些实施方案中,可控制第一和/或第二制剂的温度以促进溶解、混合,和/或乳

剂的形成。在一些实施方案中,可将一种或两种制剂的温度和/或混合的温度设置为25℃或更高(例如,30℃或更高、40℃或更高、50℃或更高、60℃或更高、70℃或更高,或80℃或更高)。例如,温度可以为30℃至90℃、40℃至80℃、50℃左右、60℃左右,或70℃左右。

[0309] 应当理解,本发明的方法和组合物可与任何适合的药或药物一起使用。在一些实施方案中,例如,使用本文所述的一种或多种组合物或方法调配口服药物以用于局部递送。局部制剂可用于向受试者(例如,人)递送局部有效量的药(或其它药物)而不引起不希望的副作用,该副作用与该药口服给药时产生功效所需的全身性浓度有关。相应地,局部制剂可用于递送足以引起所需效果(例如,治疗效果)的药量,但该药量低于若口服提供该药物时给受试者(如,人)施用的药的总量。

[0310] 在本发明的一些实施方案中,本发明的乳剂可使用任何适合的形式(如,在管、泵促动容器中,或任何其它适合的形式)来包装。例如,在一些实施方案中,乳剂可被添加至贴片或绷带的表面。乳剂也可以乳膏、凝胶、液体、洗剂、喷雾剂(spray)、气雾剂(aerosol)等施用于受试者皮肤。

[0311] 在一些实施方案中,本文所述的任何方法和组合物可用于制备无菌的或低微生物含量的组合物。

[0312] 在本发明的一些方面中,使用递送载体如乳膏、凝胶、液体、洗剂、喷雾剂、气雾剂或透皮贴剂将本发明的组合物施用给受试者。在一组实施方案中,本发明的组合物可施用或浸透在绷带或贴片中,该绷带或贴片施用至受试者的皮肤。在一些实施方案中,贴片与皮肤接触的部分由任何适合的材料制得,该材料用本文所述的乳膏或乳剂覆盖或浸透,其中皮肤接触部分可被衬垫支撑,皮肤接触部分和衬垫之一或两者均可能有粘着部分或其它构件以贴在受试者的皮肤表面。本文所用的“受试者”是指人或非人的动物。受试者的实例包括但不限于,哺乳动物如狗、猫、马、驴、兔子、牛、猪、绵羊、山羊、大鼠(例如,褐鼠(*Rattus Norvegicus*))、小鼠(如小家鼠(*Mus musculus*))、荷兰猪、仓鼠、灵长目动物(例如,猴子、猩猩、狒狒、猿、大猩猩等)等。这样的递送载体可施用于受试者的皮肤,如人受试者。递送载体的实例为本文所讨论的。递送载体可直接或间接地促进有效浓度的一氧化氮供体和/或药物转移进皮肤。例如,递送载体可包括一种或多种渗透促进剂,如本文进一步所讨论的。本领域的普通技术人员应当知晓将一氧化氮供体和/或药物掺入到递送载体如乳膏、凝胶、液体、洗剂、喷雾剂、气雾剂或透皮贴剂的系统和技术。在一些情况中,一氧化氮供体和/或药物在递送载体中的浓度可随纳入更大量或浓度的渗透促进剂而减少或增加以延长有益效果。在一组实施方案中,一氧化氮供体和/或药物可结合使用辅剂,如茶碱(例如,以10%重量/体积)。

[0313] 其它材料可存在于递送载体中,例如缓冲剂、防腐剂、表面活性剂等。例如,乳膏可包括水、矿物油、硬脂酸甘油酯、角鲨烷、丙二醇硬脂酸酯、麦胚芽油、硬脂酸甘油酯、肉豆蔻酸异丙酯、硬脂醇硬脂酸酯(steryl stearate)、聚山梨酯60、丙二醇、油酸、维生素E、胶原、失水山梨醇硬脂酸酯、维生素A和D、三乙醇胺、对羟基苯甲酸甲酯、芦荟提取物、咪唑烷基脲、对羟基苯甲酸丙酯、PND,和/或BHA。

[0314] 作为特定的非限制性实例,乳膏可含有以下物质的一种或多种(w/v):水(20-80%)、白油(3-18%)、硬脂酸甘油酯(0.25-12%)、角鲨烷(0.25-12%)、鲸蜡醇(0.1-11%)、丙二醇硬脂酸酯(0.1-11%)、麦胚芽油(0.1-6%)、聚山梨酯60(0.1-5%)、丙二醇

(0.05-5%)、胶原(0.05-5%)、失水山梨醇硬脂酸酯(0.05-5%)、维生素A(0.02-4%)、维生素D(0.02-4%)、维生素E(0.02-4%)、三乙醇胺(0.01-4%)、对羟基苯甲酸甲酯(0.01-4%)、芦荟提取物(0.01-4%)、咪唑烷基脲(0.01-4%)、对羟基苯甲酸丙酯(0.01-4%)、BHA(0.01-4%)、L-精氨酸盐酸盐(0.25-25%)、氯化钠(0.25-25%)、氯化镁(0.25-25%)，和/或氯化胆碱(0.25-25%)。每种化合物的百分比可变(或在一些情况中可不含该化合物)，例如1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、20%等。

[0315] 在另一个实施方案中，乳膏可包括药物，例如，H₁抗组胺药和任何适量的以下物质的一种或多种：水(例如，20-80%)、L-精氨酸盐酸盐(例如，0-25%)、氯化钠(例如，0-25%)、氯化钾(例如，0-25%)、硬脂酸甘油酯(例如，0-15%)、鲸蜡醇(例如，0-15%)、角鲨烷(例如，0-15%)、肉豆蔻酸异丙酯(例如，0-15%)、油酸(例如，0-15%)、吐温20(例如，0-10%)，和/或丁二醇(例如，0-10%)。每种化合物的百分比可变(或在一些情况中，可能不含该化合物)，例如，1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、20%等。

[0316] 在一些实施方案中，乳膏可包括药物，和一种或多种浓度至少足以产生对药物而言不利的生物物理环境的离子盐。例如，乳膏可包括以下物质的一种或多种(w/v)：带电荷和/或氢键键合的实体(0.001-30%)、氯化胆碱(1-30%)，氯化钠(2-30%)，和/或氯化镁(1-20%w/v)。在另一实例中，乳膏可包括以下物质的一种或多种(w/v)：L-精氨酸盐酸盐(2.5-25%)、氯化胆碱(10-30%)、氯化钠(5-20%)，和/或氯化镁(5-20%)。另一实例中，乳膏可包括以下物质的一种或多种(w/v)：肌酸(0.001-30%)、肌酐(0.001-30%)、氯化胆碱(1-30%)、氯化钠(2-30%)、氯化镁(1-20%)、L-精氨酸(0.1-25%)，和/或茶碱(0.1-20%)。在一些情况中，乳膏还可含有L-精氨酸盐酸盐(0-12.5%w/v)和/或茶碱(0-10%w/v)。每种化合物的百分比可变(或在一些情况中，可能不含该化合物)，例如，1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、20%等。在这些实例中，氯化胆碱、氯化钠、和/或氯化镁可用于提供高离子强度的环境。

[0317] 在一些实施方案中，组合物可包括抗氧化剂，其能够减少或抑制组合物中其他分子的氧化。适合的抗氧化剂的实例包括但不限于谷胱甘肽、维生素C、和维生素E，以及酶类如过氧化氢酶、超氧化物歧化酶和各种过氧化物酶。抗氧化剂可以任何适合的浓度存在。例如，抗氧化剂存在的浓度可为组合物重量的至少约0.1%、至少约0.3%、至少约0.5%、至少约0.7%、至少约1%、至少约2%、至少约3%、至少约4%、或至少约5%。在一些实施方案中，药物可能存在的浓度为不超过组合物重量的约0.2%、不超过约0.5%、不超过约1%、不超过约2%、不超过约3%、不超过约4%，或不超过约5%。

[0318] 在某些实施方案中，该组合物也可能是光敏的。因此，在一些情况中，该组合物可能包含在深色的或不透明的容器中。在某些实施方案中，该组合物也在低光照条件下制备。

[0319] 另外一组实施方案大体涉及具有相对高温稳定性的组合物。例如，在升高的温度如至少40℃(至少约104°F)下，该组合物可以稳定至少约一天时间。在一些实施方案中，例如，本发明的组合物还可包括稳定化聚合物、丙二醇和聚山梨酯表面活性剂。稳定化聚合物的非限制性实例包括黄原胶、KELTROL®BT和/或KELTROL®RD；聚山梨酯表面活性剂的一个实例为聚山梨酯20。其它的实例在本文中讨论。

[0320] 这样的产生高温稳定性的组分的组合令人惊讶，因为发现包含这些组分的任何两

种(但不包含第三种)的组合物没有这样的高温稳定性。目前尚不知道为什么组分的这种组合会显著有效的促进本文所讨论的组合物相对高的温度稳定性,因为已知这些组分不参与彼此间任何有意义的化学反应,而且当一种组分除去后,高温稳定性大幅降低。此外,已知丙二醇不能作为稳定剂用于药物组合物中。

[0321] 例如,在一组实施方案中,可通过测定组合物经相对长时间,例如,经过至少1小时、至少约2小时、至少1天、至少约1周、至少约4周等,是否表现出相分离来确定组合物是否具有高温稳定性。例如,在一些实施方案中,组合物暴露于环境温度和压力下至少1小时,然后分析该组合物以测定该组合物是否表现出相分离或相变化。稳定的化合物未表现出相分离,而不稳定的化合物可表现出相分离。这种稳定性可能是有用的,例如对于该组合物的保存、该组合物的运输、贮藏期等。

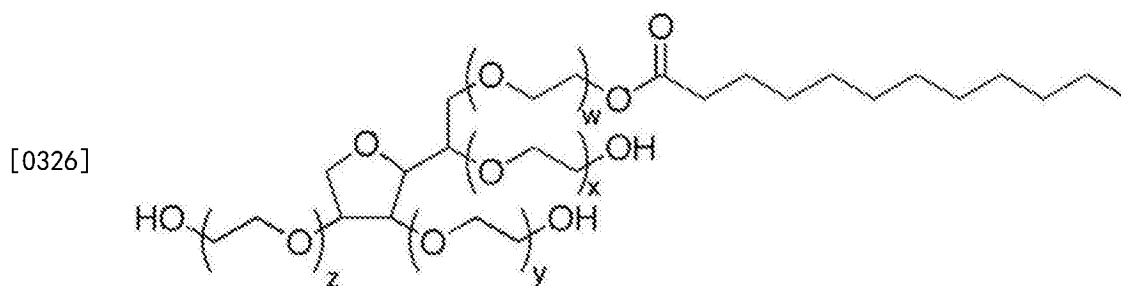
[0322] 如本文所用的,“稳定化聚合物”是一种聚合物,其包括黄原胶、黄原胶衍生物,和/或黄原胶等价物,例如 **KELTROL**[®] BT 和 / 或 **KELTROL**[®] RD, **KELZAN**[®] XC, **KELZAN**[®] XCD, **KELZAN**[®] D, **KELZAN**[®] CC, **XANTURAL**[®] 180, **XANTURAL**[®] 75 等,所有这些可从不同的供应商处买到。在一些实施方案中,这些和/或其它聚合物的组合也是可能的。在一些情况中,所选择稳定化聚合物为至少通常被认为可安全用于人体的聚合物。此外,在一些实施方案中,稳定化聚合物是合成得到的,和/或在一定程度上提纯的。该稳定化聚合物可具有任何适合的分子量,例如至少约 1×10^6 、至少约 2×10^6 、至少约 5×10^6 、至少约 1×10^7 、至少约 2.5×10^7 或至少约 5×10^7 。

[0323] 稳定化聚合物在组合物中可以任何适合的浓度存在。例如,稳定化聚合物可存在的浓度为该组合物重量的至少约0.1%、至少约0.2%、至少约0.3%、至少约0.4%、至少约0.5%、至少约0.6%、至少约0.7%、至少约0.8%、至少约0.9%,或至少约1%。在一些实施方案中,稳定化聚合物存在的浓度可为不超过组合物重量的约0.1%、不超过约0.2%、不超过约0.4%、不超过约0.6%、不超过约0.8%、不超过约1%、不超过约2%、不超过约3%、不超过约4%、不超过约5%、不超过约7%、不超过约10%、不超过约12%、不超过约15%,或不超过约20%。在一些情况中,可存在超过1种稳定化聚合物,且每种稳定化聚合物可以任何适合的量存在。作为具体的实例,在一些实施方案中,稳定化聚合物基本上由 **KELTROL**[®] BT 和 / 或 **KELTROL**[®] RD 组成。在一些例子中,稳定化聚合物可具有固定比例的 **KELTROL**[®] BT 和 / 或 **KELTROL**[®] RD, 例如, 1:1 或 3:5, 以重量计。在另一实施例中, **KELTROL**[®] BT 可存在的浓度为该组合物的约0.3重量%, 而 **KELTROL**[®] RD 可存在的浓度为该组合物的0.5重量%, 或它们的之一或两者可以上述另一种的浓度存在。在其它实施方案中,还包括它们和/或其它稳定化聚合物的组合,例如, **KELTROL**[®] BT 和黄原胶、**KELTROL**[®] RD 和黄原胶等。在一些情况中,增稠剂可用于代替或联合稳定化聚合物。很多增稠剂可购买获得。增稠剂包括那些食品工业所用的或为GRAS试剂(公认为安全的),例如,褐藻胶(alginin)、瓜尔胶、豆角胶、胶原、蛋清、帚叉藻聚糖(furcellaran)、明胶、琼脂,和/或角叉藻聚糖,以及它们和/或其它稳定化聚合物的组合。因此,应当理解,在本说明书中提及的稳定化聚合物,在其它实施方案中,应当理解为也包括联合或代替稳定化聚合物的增稠剂。

[0324] 丙二醇可购买得到,而且可以任何立体异构体或异构体的消旋混合物存在。丙二

醇还可以任何适合的浓度存在。例如,丙二醇可存在的浓度为该组合物重量的至少约1%、至少约2%、至少约3%、至少约4%、至少约5%、至少约6%、至少约7%、至少约8%、至少约9%,或至少约10%。在一些实施方案中,丙二醇可存在的浓度为不超过组合物重量的约2%、不超过约4%、不超过约6%、不超过约8%、不超过约10%、不超过约12%、不超过约15%、不超过约20%,或不超过约25%。在一些情况中,其它二醇可用于联合或代替丙二醇,如丁二醇。因此,相应地,应当理解,在本说明书提及的丙二醇,在其它实施方案中,应当理解为也包括联合或代替丙二醇的其它二醇(例如,本文所述的低分子量二醇、或聚二醇)。

[0325] 此外,聚山梨酯表面活性剂可以任何适合的浓度存在于组合物内。例如,在一些情况中,聚山梨酯表面活性剂可存在的浓度为该组合物重量的至少约1%、至少约2%、至少约3%、至少约4%、至少约5%、至少约6%、至少约7%、至少约8%、至少约9%,或至少约10%。在一些实施方案中,聚山梨酯表面活性剂可存在的浓度为不超过组合物重量的约2%、不超过约4%、不超过约6%、不超过约8%、不超过约10%、不超过约12%、不超过约15%、不超过约20%,或不超过约25%。本文所用的“聚山梨酯表面活性剂”是包括聚山梨酯的表面活性剂。例如,该表面活性剂可能包括失水山梨醇单月桂酸酯、失水山梨醇单棕榈酸酯、失水山梨醇单硬脂酸酯、失水山梨醇单油酸酯,或其它失水山梨醇盐。在一些情况中,聚山梨酯表面活性剂具有下分子式:



[0327] 其中,w、x、y和z为任何适合的正整数。w、x、y和z还可各自独立地相同或不同。在一组实施方案中,w+x+y+z为20(例如,在聚山梨酯20中)。在一些情况中,其它多聚糖可用于代替或联合聚山梨酯表面活性剂。因此,应当理解,在本说明书中提及的聚山梨酯表面活性剂为示例,而在其它实施方案中,应当理解提及的聚山梨酯表面活性剂可包括联合或代替聚山梨酯的其它多聚糖。

[0328] 在一些情况中,该组合物可含有固定比例的稳定化聚合物:丙二醇:聚山梨酯表面活性剂。例如,这些物质的比例可以为约1:1:1、约1:6:3、约1:6:2、约1:7:2、约1:7:3、约1.5:1:1、约1.5:6:3、约1.5:6:4、约1:6:2.5、约1:6.25:2.5、约1:6.25:2.5等。如上所述,在本发明的一些实施方案中,这样的比例可能有益于给该组合物提供温度稳定性。

[0329] 在本发明的一些方面中,药物可与渗透促进剂组合,该渗透促进剂即为相对于在无渗透促进剂下的转运,增加了药物至皮肤的转运的试剂。在一些实施方案中,渗透促进剂可限定不利的生物物理环境和/或与不利的生物物理环境组合。渗透促进剂的实例包括辣椒油树脂或其成分,或包含连有烃链的杂环的一些分子。

[0330] 渗透促进剂的非限制性实例包括但不限于,阳离子、阴离子,或非离子表面活性剂(例如,十二烷基硫酸钠、泊洛沙姆等);脂肪酸和醇(例如,乙醇、油酸、月桂酸、脂质体等);抗胆碱能药物(例如苯咯溴铵、奥芬溴铵);烷酮;正庚烷;酰胺(如,脲、N,N-二甲基-间甲苯

酰胺);脂肪酸酯(例如,正丁酸酯);有机酸(例如,柠檬酸);多元醇(例如,乙二醇、甘油);亚砷(例如,二甲基亚砷);萜(例如,环己烯);脲;糖;碳水化合物或其它试剂。在一些实施方案中,渗透促进剂包括盐,例如,如本文所述的。

[0331] 因此,本发明的另一方面提供递送药物(pharmaceutical agents)(例如,药(drugs),生物化合物等)至身体中,且该治疗可以为全身的或局部的,例如指向受试者身体的特定部位,如头,一块或多块特定的肌肉,和胳膊、腿、生殖器等,取决于具体的应用。

[0332] 在一组实施方案中,药物的引入有助于治疗医学病症或疾病,以及与其相关的症状。在一些实施方案中,本发明提供使用药物治疗医学病症或疾病和/或失调(例如,治疗被诊断有医学病症或疾病的受试者),且在一些情况中,本发明提供递送最小量的药物以向受影响的区域局部提供有效水平的药物,同时限制副作用。在一些情况中,该药物的有效剂量可低于当其口服时该药物的有效剂量。本发明的其它实施方案中,提供治疗疼痛(例如,偏头痛、关节炎痛、其它头痛、关节痛、肌肉痛和其它类型的疼痛)的方法。因此,在一些实施方案中,组合物可局部应用于身体的特定部位,例如疼痛位点。而且,在一些情况中,本文所述的组合物可用于制备治疗疼痛或本文所讨论的其它疾病或病症的药物。

[0333] 另一方面,本发明涉及包括一种或多种本文所讨论的组合物的试剂盒。本文所用的“试剂盒”一般地定义了包括一种或多种本发明的组合物,和/或其它与本发明有关的组合物(例如,如本文所述的)的包装或组件。试剂盒的每种组合物可以液体形式(例如溶液)提供或以固体形式(例如干粉末)提供。在一些情况中,一些组合物可为可组成的(constitutible)或者可加工的(例如,加工成活性形式),例如,通过添加可与或不与试剂盒一起提供的适合的溶剂或其它物质。与本发明有关的其它组合物或组分的实例包括但不限于溶剂、表面活性剂、稀释剂、盐、缓冲剂、乳化剂、螯合剂、填充剂、抗氧化剂、粘合剂、膨胀剂、防腐剂、干燥剂、抗菌剂、针头、注射器、包装材料、管、瓶子、烧瓶、烧杯、碟、釉料、过滤器、环、夹子、包裹物、贴片、容器等,例如用于使用、给药、修饰、组装、贮藏、包装、制备、混合、稀释和/或保存该组合物组分以用于具体用途,例如用于样品和/或受试者。

[0334] 在一些情况中,本发明的试剂盒可包括任何形式的说明书,该技术说明书连同本发明的组合物被提供使得本领域的普通技术人员会辨别该说明书与本发明的组合物有关。例如,该说明书可包括用于使用、修饰、混合、稀释、保存、给药、组装、贮藏、包装,和/或制备该组合物和/或与该试剂盒有关的其它组合物的说明书。在一些情况中,该说明书还可包括递送和/或给药该组合物的说明书,例如,用于具体用途,例如递送至样品和/或受试者。该说明书可以任何本领域普通技术人员可辨别的形式提供,作为包含这样的说明书的适合的载体,例如,书面的或出版的、口头的、可听的(例如,电话的)、数字的、光学的、可视的(例如,录像带、DVD等)或电子通信(包括因特网或基于网页的通信),以任何方式提供。

[0335] 在一些实施方案中,本发明涉及促进如本文所讨论的一种或多种本发明的实施方案的方法,例如,促进制造或使用例如上述讨论的组合物的方法,促进上述讨论的试剂盒的方法等。本文所用的“促进”包括商业的所有方法,包括但不限于,销售、广告、转让、许可、订合同、指导、教育、研究、进口、出口、谈判、筹措资金、贷款、贸易、出售、转售、分发、补救、更换、保险、诉讼、取得专利,或与本文所讨论的本发明的系统、装置、仪器、制品、方法、组合物、试剂盒等有关的。促进的方法可由任一方进行,包括但不限于,个体参与者、工商企业(公立的或私营的)、合伙、公司、信托、合同或分包合同代理人、教育机构如学院和大学、研

究机构、医院或其它临床机构、政府机构等。促进活动可包括任何与本发明明显相关的形式的沟通(例如,书面、口头,和/或电子通信,例如,但不限于电子邮件、电话、因特网、基于网页等)。

[0336] 在一组实施方案中,促进方法可包含一种或多种说明书。本文所用的“说明书”可定义为有指导效用的有用物质(例如,指导、指南、警告、标签、注意、FAQ或“常见问题问答”等),且典型地包含本发明的或与本发明有关的和/或与本发明的包装有关的书面说明书。说明书也可包括任何形式的指导沟通(例如,口头的、电子的、可听的、数字的、光学的、可视的等),可以任何使用者能清晰分辨该说明书与本发明有关的方式提供,例如,如本文所讨论的。

[0337] 以下文献在此引入作为参考:E.T.Fossel于1998年9月17日提交并于1999年3月25日以W099/13717公开的名为“A Delivery of Arginine to Cause Beneficial Effects”的国际专利申请PCT/US98/19429;E.T.Fossel于2006年10月19日递交并于2008年11月13日以美国专利申请2008/0280984公开的名为“Transdermal Delivery of Beneficial Substances Effected by a Hostile Biophysical Environment”的美国专利申请11/587,323;和E.T.Fossel于2006年10月19日提交并于2009年4月23日以美国专利申请2009/0105336公开的名为“Beneficial Effects of Increasing Local Blood Flow”的美国专利申请11/587,328。

[0338] 在此处引入作为参考的还有E.T.Fossel于2005年2月23日提交并于2005年9月9日以W0 2005/081964公开的名为“Topical Delivery of a Nitric Oxide Donor to Improve Body and Skin Appearance”的国际专利申请PCT/US2005/005726;E.Fossel于2005年4月19日提交并于2005年11月3日以W0 2005/102282公开的名为“Transdermal Delivery of Beneficial Substances Effected by a Hostile Biophysical Environment”国际专利申请PCT/US2005/013228;E.Fossel于2005年4月19日提交并于2005年11月3日以W0 2005/102307公开的名为“Beneficial Effects of Increasing Local Blood Flow”的国际专利申请PCT/US2005/013230;E.T.Fossel于1997年9月17日提交并于2002年4月11日以2002/0041903公开的名为“Topical Delivery of Arginine of Cause Beneficial Effects”的美国专利申请08/932,227;E.T.fossel于2002年7月22日提交并于2003年2月6日以2003/0028169公开的名为“Topical Delivery of L-Arginine to Cause Beneficial Effects”的美国专利申请10/201,635;E.T.Fossel于2002年8月5日提交并于2003年1月23日以2003/0018076公开的名为“Topical and Oral Arginine to Cause Beneficial Effects”的美国专利申请10/213,286;E.T.Fossel的于1999年4月20日授权的名为“Topical Delivery of L-Arginine to Cause Tissue Warming”的美国专利5,895,658;E.T.Fossel的于1999年7月13日授权的名为“Topical Delivery of Arginine to Overcome Pain”的美国专利5,922,332;E.T.Fossel的于2001年3月27日授权的名为“Topical and Oral Delivery of Arginine to Cause Beneficial Effects”的美国专利6,207,713;和E.T.Fossel的于2002年10月1日授权的名为“Topical and Oral Delivery of Arginine to Cause Beneficial Effects”的美国专利6,458,841。

[0339] 此外,在此引入作为参考的有E.T.Fossel于2010年12月29日提交的名为“Systems and Methods for Treatment of Allergies and Other Indications”的美国临时专利申

请61/428,003;和E.T.Fossei于2010年12月29日提交的名为“Methods and Compositions for Preparing Emulsions for Topical Drug Delivery”美国临时专利申请61/428,213。

[0340] 以下实施例的目的是解释本发明的一些实施方案,而不例证本发明的全部范围。

[0341] 实施例1

[0342] 该预示性实施例阐明制备本发明的透皮配方(包括非索非那定、西替利嗪、苯海拉明或氯雷他定)的一种方法。最终的组合物如表1所示。当然,根据本发明的其它实施方案,本领域的普通技术人员应当理解除以下列出的百分数外,其它百分数也是可能的。

[0343] 表1

[0344] 成分	%w/w
水	35-55
氯化钠	2.5-15
L-精氨酸盐酸盐	2.5-15
非索非那定、西替利嗪、苯海拉明 或氯雷他定	0.1-5
硬脂酸甘油酯 (SE)	4-10
鲸蜡醇	4-10
[0345] 硫酸镁/氯化镁	2.5-15
角鲨烷	1-8
黄原胶	0.2-2
肉豆蔻酸异丙酯	0.1-5
油酸	0.1-5
丙二醇	1-10
聚山梨酯-20	0.1-5
维生素 E	0.1-1

[0346] 为制备本实施例中的制剂,氯化钠、氯化钾、L-精氨酸和非索非那定、西替利嗪、苯海拉明或氯雷他定在水中混合,然后在快速混合下加热到74℃。在单独的容器中,剩余的成分混合在一起并加热到74℃。然后将其它成分在74℃快速混合下加入至水相。然后混合物在持续混合下冷却到室温。此时,形成相对稀稠度的乳剂。然后该乳剂在室温下高速匀化以增加稠度。

[0347] 实施例2

[0348] 首先,应当理解本实施例所述的用于第一水性和第二非水性制剂以与布洛芬一起使用的组合物,可用于其它药或其它药物,如本文所述的那些(例如,H₁抗组胺药),或可经修改以含有等价物或相似的化合物(或其亚群)以与不同的药或其它药物一起使用,且每种药或其它药物可分别提供于第一制剂、第二制剂或两者中。

[0349] 布洛芬钠盐在pH 7.0是水溶性的,并被加入水相中。任何适合的布洛芬盐均可使用。例如,可使用市售的布洛芬盐。在一些实施方案中,制备一种布洛芬制剂以具有下列相对组成(表2)。

[0350] 表2

[0351]	成分	质量	%w/w
	水	美国药典(USP)	40.9
	氯化钠	美国药典	10.0
	L-精氨酸盐酸盐	美国药典	7.5
	布洛芬	美国药典	7.5
	氢氧化钠	美国药典	1.3
	硬脂酸甘油酯 (SE)		7.0
[0352]	鲸蜡醇	美国国家处方集(NF)	7.0
	氯化钾	美国药典	5.0
	角鲨烷	美国国家处方集	4.0
	黄原胶	美国食品化学品法典(FCC)	0.8
	肉豆蔻酸异丙酯	美国国家处方集	1.0
	油酸	美国国家处方集	1.0
	丙二醇	美国药典	5.0
	聚山梨酯-20	美国国家处方集	2.0

[0353] 基本的制备过程是通过将水相和油相在升高温度快速混合下混合以形成乳剂。一旦两相混合,将混合物冷却到室温。在完成冷却的同时,用立式胶体磨完成均匀混合。例如,在一组实施方案中,可使用以下制备步骤:

[0354] 步骤1:将黄原胶分散在丙二醇和水中,且混合以完全水合。

[0355] 步骤2:将布洛芬和氢氧化钠加入上述混合物中以产生布洛芬钠,再加入氯化钠、氯化钾和L-精氨酸盐酸盐。加热此混合物到75℃至80℃。

[0356] 步骤3:加入硬脂酸甘油酯SE、鲸蜡醇、角鲨烷、肉豆蔻酸异丙酯、油酸和聚山梨酯-20,且加热此混合物到75℃至80℃。

[0357] 步骤4:将步骤2和步骤3产生的混合物合并,且在维持温度不变下充分混合。

[0358] 步骤5:将步骤4的混合物循环通过立式胶体磨,同时冷却到25℃至30℃。

[0359] 生成的匀滑乳剂的pH为6.50至7.50。在一些情况中,可在一定条件下制备制剂以最小化微生物的含量(例如,完全地无菌或微生物含量小于约100CFU/g)。

[0360] 在一些实施方案中,透皮布洛芬乳膏包装在100ml的“魔星分配器(Magic Star Dispensers)”中,其为真空泵。每次压下泵压头该泵分配1.45ml。

[0361] 在一些实施方案中,活性化合物(例如苯海拉明)可在与油相混合前被加入到水相中。然而,其它化合物可在与水相混合前被加入到油相中。

[0362] 实施例3

[0363] 苯海拉明组合物的使用:

[0364] 向有倾向形成荨麻疹的19岁男性给予在水包油型乳剂中含有7.5%苯海拉明的乳膏,其中水包油型乳剂中加有10%氯化钠和5%氯化镁。乳膏的pH为7.2。受试者正在进行户外运动,这时在他暴露的身体上部形成了中度荨麻疹。他立即施用了约5g乳膏,而荨麻疹的

侵袭开始消退,且在20分钟内完全消退。

[0365] 用于苯海拉明的该局部组合物的配方提供在下表3中(以%重量表示)。应当理解在一些实施方案中,每种组分的相对量可以变化(例如,变化约10%)。还应当理解本局部组合物可用于其它抗组胺药(例如,H₁抗组胺药的一种或多种实例,包括但不限于,非索非那定、西替利嗪(或左西替利嗪)、氯马斯汀、苯海拉明、多西拉敏、非尼拉敏、依巴斯汀、氯苯那敏、美克洛嗪、恩布拉敏、右氯苯那敏,和氯雷他定)。

[0366] 在一些实施方案中,活性化合物可在与水相混合前被加入到油相中。然而,其它化合物(例如苯海拉明)可在与油相混合前被加入到水相中。

[0367] 表3

成分	%
纯化水	41
丙二醇	5
黄原胶	0.8
活性成分	7.5
氯化钠	10
氯化钾	0
[0368] 氯化镁	5
L-精氨酸盐酸盐	7.5
硬脂酸甘油酯 SE	6.5
鲸蜡醇	6.5
角鲨烷	3.5
肉豆蔻酸异丙酯	2
油酸	2
聚山梨酯 20	2

[0369] 尽管本发明的若干实施方案在本文中有所描述和揭示,本领域的普通技术人员应当容易地想象多种其它手段和/或结构用于完成这些功能和/或获得这些结果和/或一种或多种本文所述的优势,而且每种这样的变化和/或变更均认为是在本发明的范围内。更通常地,本领域的技术人员应当容易地理解本文所述的所有参数、尺寸、材料和构型是为了作为示例,而实际的参数、尺寸、材料和/或构型应当取决于使用了本发明的教导的特定的一个或多个应用。本领域的技术人员在使用不超过常规实验下,应当辨别或有能力确定本文所述的本发明特定实施方案的很多等价物。因此,应当理解前述实施方案的呈现仅作为举例,并且在附后的权利要求及其等价物的范围内,本发明可以与具体描述和权利要求不同的方式实施。本发明涉及本文所述的每一单独的特征、系统、制品、材料、试剂盒,和/或方法。此外,任何两种或多种这样的特征、系统、制品、材料、试剂盒,和/或方法的组合,如果这样的特征、系统、制品、材料、试剂盒,和/或方法不互相矛盾,均包括在本发明的范围内。

[0370] 本文所限定和使用的定义,应当理解为比字典定义、引入作为参考的文献中的定义和/或限定术语的普通含义更有效力。

[0371] 本说明书和权利要求中使用的不定冠词“一种”和“一个”,除非明确的指向对立

面,应当理解为“至少一个”。

[0372] 本说明书和权利要求中使用的“和/或”,应当理解为相关联的组分“二者择一或二者都”,即组分在一些情况中联合存在而在另一些情况中分开存在。多个用“和/或”列出的组分应当以同样的方式理解,即“一种或多种”相关联的组分。除了“和/或”从句具体确定的组分,其它组分可任选地存在,无论与那些具体确定的组分相关还是不相关。因此,作为非限制性实例,提及“A和/或B”,当用于连接开放式结尾的文字如“包括”,在一个实施方案中,可仅指A(任选地包括除B外的组分);在另一实施方案,可仅指B(任选地包括除A外的组分);在再一实施方案中,指A和B(任选的包括其它组分)等。

[0373] 本说明书和权利要求书中所用的“或”,应当理解为和上述定义的“和/或”具有相同的含义。例如,当在列表中分隔项目时,“或”或“和/或”应当译为包括在内的,即,包括多个或列表组分中的至少一个,但也包括多于一个,和任选的其它未列出的项目。只有术语明确地指向对立面,如“仅一个”或“正好一个”,或在权利要求书中使用的“由…组成”时,才是指的是包括多个或列表组分中的正好一个。通常,本文所用的术语“或”仅仅当有排他性的先行词如“要么”、“之一”、“仅一个”或“正好一个”时才被译为指向排他性的选择(即,一个或另一个但不是两者)。“基本上由…组成”,当用于权利要求书时,应当具有其在专利法领域中所用的普通含义。

[0374] 本说明书和权利要求书中所用,涉及一个或多个组分的列表的短语“至少一个”,应当理解为选自任意一个或多个组分列表中的组分的至少一个组分,但不必然包括组分列表中具体列出的每一个组分中的至少一个,且不排除组分列表中的组分的任意组合。该定义还允许除短语“至少一个”所指的组分列表中具体鉴定的组分外的组分可任选地存在,无论与那些具体鉴定的组分相关或不相关。因此,作为非限制性实例,“A和B的至少一种”(或,相同的,“A或B的至少一种”,或相同的“A和/或B的至少一种”),在一个实施方案中,可指至少一个(任选地包括多于一个)A而无B存在(和任选地包括除B外的组分);在另一实施方案中,是指至少一个(任选地包括多于一个)B而无A存在(和任选地包括除A外的组分);而在再一实施方案中,是指至少一个(任选地包括多于一个)A和至少一个(任选地包括多于一个)B(和任选地包括其它组分)等。

[0375] 应当理解,除非明确地指向对立面,在本文要求保护的包括多于一步或一个行为的任何方法中,该方法的步骤和行为的顺序不必限制于所叙及的方法的步骤和行为的顺序。

[0376] 在权利要求书中,和上述说明书中,所有过渡短语如“包含”、“包括”、“带有”、“具有”、“含有”、“涉及”、“持有”、“含”等,应当理解为开放式结尾,即意味着包括但不限于。只有过渡短语“由…组成”和“基本上由…组成”应分别为封闭式或半封闭式过渡短语,如美国专利局专利审查规程手册2111.03部分所阐明的。