



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113453670 A

(43) 申请公布日 2021.09.28

(21) 申请号 201980077378.2

(22) 申请日 2019.09.27

(30) 优先权数据

62/738,736 2018.09.28 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2021.05.25

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2019/053665 2019.09.27

(87) PCT国际申请的公布数据

W02020/069448 EN 2020.04.02

(71) 申请人 乔·斯图丁

地址 美国纽约

(72) 发明人 乔·斯图丁

(74) 专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所

有限公司 11038

代理人 李华英

(51) Int.Cl.

A61K 9/70 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 31/573 (2006.01)

A61K 31/58 (2006.01)

A61K 31/245 (2006.01)

A61K 31/167 (2006.01)

A61K 31/5375 (2006.01)

A61K 31/451 (2006.01)

A61K 31/4706 (2006.01)

A61K 31/381 (2006.01)

A61K 31/435 (2006.01)

A61K 31/575 (2006.01)

A61K 38/17 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

A61K 47/08 (2006.01)

A61K 47/42 (2017.01)

A61K 47/34 (2017.01)

A61K 47/10 (2006.01)

A61P 17/02 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

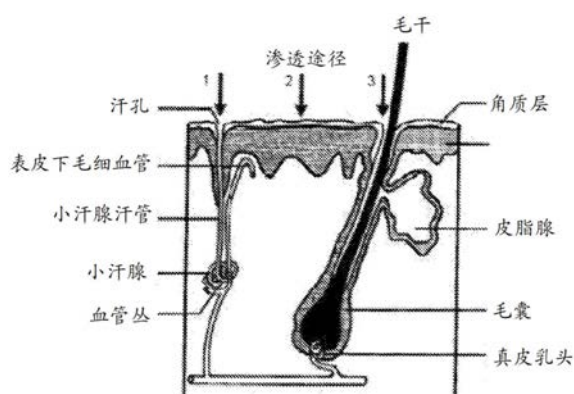
权利要求书7页 说明书29页 附图1页

(54) 发明名称

类固醇和大分子的透孔递送

(57) 摘要

提供了涉及活性成分的透孔递送的组合物和治疗方法。本发明还提供了用于预防或减少瘢痕,以及改善瘢痕组织的大小和外观的新型方法。另外,本发明提供了用于治疗其他皮肤疾患如炎症性疾病(例如牛皮癣、湿疹)以及用于管理不适或疼痛的新型药物组合物。



1. 一种将类固醇透孔递送至患有皮肤疾患的患者的方法,所述方法包括将包含按重量计约1%至约10%的所述类固醇的液体组合物施用于所述患者的受影响皮肤表面区域,

所述组合物在施用于所述患者的所述皮肤表面时实现以下各项中的一项或多项:(a) 具有呈固体或半固体形式的约0.1 μm 至约10 μm 的厚度,(b) 形成固体或半固体膜,以及(c) 提供约0.5小时至约8小时的平均 T_{max} ,

其中所述组合物以液体形式渗入皮肤毛孔并以固体形式创建与所述皮肤毛孔的内部生物力学整合,并且

其中所述皮肤疾患选自自由以下组成的组:炎性皮肤疾患、肥厚性瘢痕、瘢痕疙瘩,或它们的组合。

2. 一种刺激患有皮肤疾患的患者中的原胶原酶或胶原酶产生的方法,所述方法包括将包含按重量计约1%至约10%的类固醇的液体组合物施用于所述患者的受影响皮肤表面区域,

所述组合物在施用于所述患者的所述皮肤表面时实现以下各项中的一项或多项:(a) 具有呈固体形式的约0.1 μm 至约10 μm 的厚度,(b) 形成固体或半固体膜,以及(c) 提供约0.5小时至约8小时的平均 T_{max} ,

其中所述组合物以液体形式渗入皮肤毛孔并以固体形式创建与所述皮肤毛孔的内部生物力学整合,并且

其中所述皮肤疾患是肥厚性瘢痕或瘢痕疙瘩,或它们的组合。

3. 一种刺激患有皮肤疾患的患者中的胶原酶活性的方法,所述方法包括将包含按重量计约1%至约10%的类固醇的液体组合物施用于所述患者的受影响皮肤表面区域,

所述组合物在施用于所述患者的所述皮肤表面时实现以下各项中的一项或多项:(a) 具有呈固体形式的约0.1 μm 至约10 μm 的厚度,(b) 形成固体或半固体膜,以及(c) 提供约0.5小时至约8小时的平均 T_{max} ,

其中所述组合物以液体形式渗入皮肤毛孔并以固体形式创建与所述皮肤毛孔的内部生物力学整合,并且

其中所述皮肤疾患是肥厚性瘢痕或瘢痕疙瘩,或它们的组合。

4. 如权利要求1至3所述的方法,其中所述受影响皮肤表面区域为约1 cm^2 至约500 cm^2 。

5. 如权利要求1至4所述的方法,其中所述组合物在施用于所述患者的所述受影响皮肤表面时提供约10pg/mL至约1000pg/mL的平均 C_{max} 。

6. 如权利要求1至5所述的方法,其中所述组合物在施用于所述患者的所述受影响皮肤表面时提供约10pg/mL至约500pg/mL的平均 C_{max} 。

7. 如权利要求1至6所述的方法,其中所述组合物在施用于所述患者的所述受影响皮肤表面时提供约10pg/mL至约100pg/mL的平均 C_{max} 。

8. 如权利要求1至7所述的方法,其中所述组合物在施用于所述患者的所述受影响皮肤表面时提供约1 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 至约20 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 的平均通量。

9. 如权利要求1至8所述的方法,其中所述组合物在施用于所述患者的所述受影响皮肤表面时提供约1 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 至约10 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 的平均通量。

10. 如权利要求1至9所述的方法,其中所述组合物还包含按重量计约0%至约9%的硅酮凝胶。

11. 如权利要求1至10所述的方法,其中所述组合物还包含按重量计约50%至约99%的焦木素、醚和醇。

12. 如权利要求1至11所述的方法,其中所述皮肤疾患是炎性皮肤疾患。

13. 如权利要求1至11所述的方法,其中所述皮肤疾患是肥厚性瘢痕。

14. 如权利要求1至11所述的方法,其中所述皮肤疾患是瘢痕疙瘩。

15. 如权利要求1至14所述的方法,其中所述类固醇选自以下中的一种或多种组成的组:丙酸氯倍他索、氟氢缩松、二丙酸倍他米松、醋酸双氟拉松、去羟米松、丙酸卤倍他索、醋酸氟轻松、糠酸莫米松、莫米松、哈西奈德、去羟米松、丙酸氟替卡松、曲安奈德、戊酸氢化可的松、氟轻松、泼尼卡酯、地索奈德、氢化可的松、氟轻松、戊酸氢化可的松、二丙酸阿氯米松,以及它们的其他药学上可接受的盐。

16. 如权利要求1至14所述的方法,其中所述类固醇是莫米松或其药学上可接受的盐。

17. 如权利要求1至16所述的方法,其中将约0.5mg至约10mg的所述类固醇以每日剂量施用于所述受影响皮肤表面上。

18. 如权利要求1至16所述的方法,其中将约0.05ml至约5ml的所述组合物以每日剂量施用于所述皮肤表面上。

19. 如权利要求1至18所述的方法,其中将所述固体或半固体膜在所述皮肤表面上保持2至7天、或1至3周、或3至6个月,并根据需要重新施用。

20. 如权利要求1至19所述的方法,其中一周1至7次将所述组合物施用于所述受影响皮肤表面上。

21. 如权利要求2至20所述的方法,其中在48小时后所述原胶原酶或胶原酶的产生被刺激约150%至约500%。

22. 一种液体组合物,所述液体组合物包含焦木素、醚、醇和按重量计约1%至约10%的类固醇,

所述组合物在施用于患有皮肤疾患的患者的受影响皮肤表面区域时实现以下各项中的一项或多项:(a) 具有呈固体形式的约0.1 μ m至约10 μ m的厚度,(b) 形成固体或半固体膜,以及(c) 提供约0.5小时至约8小时的平均 $T_{\max}$ 。

23. 一种液体组合物,所述液体组合物包含焦木素、醚、醇,

按重量计约1%至约10%的类固醇,以及

按重量计约0%至约9%的硅酮凝胶,

所述组合物在施用于患有皮肤疾患的患者的受影响皮肤表面区域时实现以下各项中的一项或多项:(a) 具有呈固体形式的约0.1 μ m至约5 μ m的厚度,(b) 形成固体或半固体膜,以及(c) 提供约0.5小时至约8小时的平均 $T_{\max}$ 。

24. 如权利要求22或23所述的组合物,其中所述类固醇是莫米松或其药学上可接受的盐。

25. 如权利要求22至24所述的组合物,其中所述组合物以液体形式渗入皮肤毛孔并以固体形式创建与所述皮肤毛孔的内部生物力学整合。

26. 如权利要求22至25所述的组合物,其中所述组合物在施用于所述患者时提供约10pg/mL至约1000pg/mL的平均 $C_{\max}$ 。

27. 如权利要求22至26所述的组合物,其中所述组合物在施用于所述患者时提供约

10pg/mL至约500pg/mL的平均 $C_{\max}$ 。

28. 如权利要求22至27所述的组合物,其中所述组合物在施用于所述患者时提供约10pg/mL至约100pg/mL的平均 $C_{\max}$ 。

29. 如权利要求22至28所述的组合物,其中所述组合物在施用于所述患者的所述受影响皮肤表面时提供约1至约20 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 的平均通量。

30. 一种治疗患有皮肤疾患的患者的方法,所述方法包括将权利要求22至29中任一项所述的组合物施用于所述患者的受影响皮肤表面区域,

其中所述皮肤表面区域为约1 cm^2 至约500 cm^2 ,并且其中所述皮肤疾患选自以下组成的组:炎性皮肤疾患、肥厚性瘢痕和瘢痕疙瘩,或它们的组合。

31. 如权利要求30所述的方法,其中所述皮肤疾患是炎性皮肤疾患。

32. 如权利要求30所述的方法,其中所述皮肤疾患是肥厚性瘢痕。

33. 如权利要求30所述的方法,其中所述皮肤疾患是瘢痕疙瘩。

34. 如权利要求22至33所述的方法,其中将约0.5mg至约10mg的所述类固醇以每日剂量施用于所述受影响皮肤表面上。

35. 如权利要求22至34所述的方法,其中将约0.1ml至约5ml的所述组合物以每日剂量施用于所述皮肤表面上。

36. 如权利要求22至35所述的方法,其中将所述固体或半固体膜在所述皮肤表面上保持2至7天、或1至3周、或3至6个月,并根据需要重新施用。

37. 如权利要求22至36所述的方法,其中一周1至7次将所述组合物施用于所述受影响皮肤表面上。

38. 一种用于治疗患有皮肤疾患的患者的液体组合物,所述液体组合物包含按重量计约0.001%至约10%的生物药物,

所述组合物在施用于所述患者的受影响皮肤表面区域时形成固体或半固体膜,

所述组合物以液体形式渗入皮肤毛孔并以固体形式创建与所述皮肤毛孔的内部生物力学整合,并且

所述组合物含有选自以下组成的组的药学上可接受的赋形剂:多肽、合成聚合物、表面活性剂、脂质体、转移体、醇质体、类脂囊泡、固体脂质纳米粒子或它们的组合,

其中所述皮肤疾患是炎性皮肤疾患。

39. 如权利要求38所述的组合物,其中所述膜具有呈固体形式的约0.1 μm 至约10 μm 的厚度。

40. 如权利要求39所述的组合物,其中所述膜具有呈固体形式的约1 μm 至约5 μm 的厚度。

41. 如权利要求40所述的组合物,其中所述生物药物通过皮肤毛孔递送,绕过皮肤的角质层并干扰免疫系统。

42. 如权利要求38至41所述的组合物,其中所述炎性皮肤疾患是痤疮。

43. 如权利要求38至41所述的组合物,其中所述炎性皮肤疾患是皮肤癌。

44. 如权利要求38至43所述的组合物,其中所述组合物在施用于所述患者的所述受影响皮肤表面时提供约0.5 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 至约20 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 的平均通量。

45. 如权利要求38至44所述的组合物,其中所述组合物在施用于所述患者的所述受影响皮肤表面时提供约0.5 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 至约10 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 的平均通量。

46. 如权利要求38至45所述的组合物,其中所述组合物在施用于所述患者的所述受影响皮肤表面时提供约 $0.5\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 至约 $5\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 的平均通量。

47. 如权利要求38至41和44至46所述的组合物,其中所述生物药物是培塞利珠单抗,并且其中所述组合物在施用于所述患者时提供约 $30\mu\text{g}/\text{mL}$ 至约 $60\mu\text{g}/\text{mL}$ 的平均 C_{max} 和约40至约200小时的平均 T_{max} 。

48. 如权利要求38至41和44至46所述的组合物,其中所述生物药物是依那西普,并且其中所述组合物在施用于所述患者时提供约 $0.5\mu\text{g}/\text{mL}$ 至约 $4\mu\text{g}/\text{mL}$ 的平均 C_{max} 和约30至约120小时的平均 T_{max} 。

49. 如权利要求38至41和44至46所述的组合物,其中所述生物药物是阿达木单抗,并且其中所述组合物在施用于所述患者时提供约 $2\mu\text{g}/\text{mL}$ 至约 $8\mu\text{g}/\text{mL}$ 的平均 C_{max} 和约60至约200小时的平均 T_{max} 。

50. 如权利要求38至41和44至46所述的组合物,其中所述生物药物是英夫利昔单抗,并且其中所述组合物在施用于所述患者时提供约 $0.5\mu\text{g}/\text{mL}$ 至约 $6\mu\text{g}/\text{mL}$ 的平均 C_{max} 和约7至约10天的平均终末半衰期。

51. 如权利要求38至41和44至46所述的组合物,其中所述生物药物是戈利木单抗,并且其中所述组合物在施用于所述患者时提供约 $1\mu\text{g}/\text{mL}$ 至约 $4\mu\text{g}/\text{mL}$ 的平均 C_{max} 和约1至约7天的平均 T_{max} 。

52. 如权利要求38至41和44至46所述的组合物,其中所述生物药物是优特克单抗,并且其中所述组合物在施用于所述患者时提供约 $80\mu\text{g}/\text{mL}$ 至约 $180\mu\text{g}/\text{mL}$ 的平均 C_{max} 和约6至约15天的平均 T_{max} 。

53. 如权利要求38至41和44至46所述的组合物,其中所述生物药物是苏金单抗,并且其中所述组合物在施用于所述患者时提供约 $6\mu\text{g}/\text{mL}$ 至约 $40\mu\text{g}/\text{mL}$ 的平均 C_{max} 和约4至约8天的平均 T_{max} 。

54. 如权利要求38至41和44至46所述的组合物,其中所述生物药物是伊克珠单抗,并且其中所述组合物在施用于所述患者时提供约 $5\mu\text{g}/\text{mL}$ 至约 $22\mu\text{g}/\text{mL}$ 的平均 C_{max} 和约1至约5天的平均 T_{max} 。

55. 如权利要求38至41和44至46所述的组合物,其中所述生物药物是柏达鲁单抗,并且其中所述组合物在施用于所述患者时提供约 $8\mu\text{g}/\text{mL}$ 至约 $24\mu\text{g}/\text{mL}$ 的平均 C_{max} 和约2至约6天的平均 T_{max} 。

56. 如权利要求38至41和44至46所述的组合物,其中所述生物药物是阿巴西普,并且其中所述组合物在施用于所述患者时提供约 $150\mu\text{g}/\text{mL}$ 至约 $500\mu\text{g}/\text{mL}$ 的平均 C_{max} 和约5至约30天的平均终末半衰期。

57. 如权利要求38至41和44至46所述的组合物,其中所述生物药物是古塞库单抗,并且其中所述组合物在施用于所述患者时提供约 $4\mu\text{g}/\text{mL}$ 至约 $14\mu\text{g}/\text{mL}$ 的平均 C_{max} 和约3至约8天的平均 T_{max} 。

58. 如权利要求38至41和44至46所述的组合物,其中所述生物药物是替拉珠单抗,并且其中所述组合物在施用于所述患者时提供约 $4\mu\text{g}/\text{mL}$ 至约 $12\mu\text{g}/\text{mL}$ 的平均 C_{max} 和约4至约8天的平均 T_{max} 。

59. 一种治疗患有皮肤疾患的患者的方法,所述方法包括将权利要求38至41和44至58

中任一项所述的组合物施用于所述患者的受影响皮肤表面区域，

其中所述皮肤表面区域为约 1cm^2 至约 500cm^2 ，并且其中所述皮肤疾患是炎性皮肤病症。

60. 如权利要求59所述的方法，其中将约0.05mg至约20mg的所述生物药物以每日剂量施用于所述受影响皮肤表面上。

61. 如权利要求59或60所述的方法，其中将约0.05ml至约5ml所述组合物以每日剂量施用于所述受影响皮肤表面上。

62. 如权利要求59至61所述的方法，其中将所述固体或半固体膜在所述皮肤表面上保持2至7天或1至3周，并根据需要重新施用。

63. 如权利要求59至62所述的方法，其中一周1至7次将所述组合物施用于所述受影响皮肤表面上。

64. 如权利要求59至63所述的方法，其中所述组合物允许所述生物药物绕过皮肤的角质层透孔递送至所述患者。

65. 一种用于治疗患有皮肤疾患的患者的液体组合物，所述液体组合物基本上由按重量计约5%至约15%的硅酮凝胶组成，并且不含维生素E，其中所述组合物以液体形式渗入皮肤毛孔并以固体形式创建与所述皮肤毛孔的内部生物力学整合。

66. 如权利要求65所述的组合物，所述组合物具有呈固体形式的约 $0.1\mu\text{m}$ 至约 $10\mu\text{m}$ 的厚度。

67. 如权利要求66所述的组合物，所述组合物具有呈固体形式的约 $1\mu\text{m}$ 至约 $5\mu\text{m}$ 的厚度。

68. 一种用于在医疗程序之前治疗需要疼痛管理的患者的液体组合物，所述液体组合物包含按重量计约0.1%至约15%的麻醉剂，所述组合物在施用于患者的皮肤表面时以液体形式渗入皮肤毛孔并以固体形式创建与所述皮肤毛孔的内部生物力学整合。

69. 如权利要求68所述的组合物，所述组合物具有呈固体形式的约 $0.1\mu\text{m}$ 至约 $10\mu\text{m}$ 的厚度。

70. 如权利要求69所述的组合物，所述组合物具有呈固体形式的约 $1\mu\text{m}$ 至约 $5\mu\text{m}$ 的厚度。

71. 如权利要求68至70所述的组合物，其中所述麻醉剂选自以下组成的组：阿替卡因、苯佐卡因、布比卡因、氨苯丁酯、氯普鲁卡因、可卡因、环甲卡因、地布卡因、二甲卡因、依替卡因、左布比卡因、利多卡因、甲哌卡因、奴佛卡因、奥布卡因、普莫卡因、哌罗卡因、丙胺卡因、丙对卡因、丙氧卡因、丙美卡因、罗哌卡因、丁卡因和三甲卡因。

72. 如权利要求68至71所述的组合物，其中所述麻醉剂是奴佛卡因。

73. 如权利要求68至72所述的组合物，其中所述组合物在施用于所述患者的所述皮肤表面时提供约 1ng/mL 至约 200ng/mL 的平均 C_{max} 。

74. 如权利要求68至73所述的组合物，其中所述组合物在施用于所述患者的所述皮肤表面时提供约 1ng/mL 至约 100ng/mL 的平均 C_{max} 。

75. 如权利要求68至74所述的组合物，其中所述组合物在施用于所述患者的所述皮肤表面时提供约 $1\mu\text{g/cm}^2/\text{hr}$ 至约 $20\mu\text{g/cm}^2/\text{hr}$ 的平均通量。

76. 如权利要求68至75所述的组合物，其中所述组合物在施用于所述患者的所述皮肤表面时提供约 $1\mu\text{g/cm}^2/\text{hr}$ 至约 $10\mu\text{g/cm}^2/\text{hr}$ 的平均通量。

77. 如权利要求68至76所述的组合物，其中所述组合物在施用于所述患者的所述皮肤表面时提供约1分钟至约2小时的平均起效时间。

78. 如权利要求68至77所述的组合物,其中所述组合物在施用于所述患者的所述皮肤表面时提供约1分钟至约15分钟的平均起效时间。

79. 一种将权利要求68至78所述的组合物施用于患者的皮肤表面的方法,其中所述皮肤表面区域为约 1cm^2 至约 500cm^2 。

80. 如权利要求68至79所述的方法,其中将约5mg至约1000mg的所述麻醉剂以单个剂量或多个剂量施用于所述皮肤表面上。

81. 如权利要求68至80所述的方法,其中将约0.05ml至约5ml的所述组合物以单个剂量或多个剂量施用于所述皮肤表面上。

82. 如权利要求68至81所述的方法,其中在程序之前约10分钟至约3小时将所述组合物施用于所述皮肤表面上。

83. 如权利要求82所述的方法,其中所述程序是注射、疫苗接种、活检、内窥镜检查、针刺、除痣或普通外科手术。

84. 一种液体组合物,所述液体组合物包含按重量计约0.001%至约15%的活性成分、按重量计约0%至约9%的硅酮凝胶、焦木素、醚和醇,所述组合物在施用于患者的皮肤表面时以液体形式渗入皮肤毛孔并以固体形式创建与所述皮肤毛孔的内部生物力学整合。

85. 如权利要求84所述的组合物,所述组合物具有呈固体形式的约 $0.1\mu\text{m}$ 至约 $10\mu\text{m}$ 的厚度。

86. 如权利要求85所述的组合物,所述组合物具有呈固体形式的约 $1\mu\text{m}$ 至约 $5\mu\text{m}$ 的厚度。

87. 如权利要求84至86所述的组合物,其中所述活性成分是类固醇或麻醉剂。

88. 如权利要求84至87所述的组合物,其中所述组合物在施用于所述患者的所述皮肤表面时提供约 10pg/mL 至约 $500\mu\text{g/mL}$ 的平均 C_{max} 。

89. 如权利要求84至88所述的组合物,其中所述组合物在施用于所述患者的所述皮肤表面时提供约 $1\mu\text{g/cm}^2/\text{hr}$ 至约 $20\mu\text{g/cm}^2/\text{hr}$ 的平均通量。

90. 一种将权利要求84至89所述的组合物施用于患者的皮肤表面的方法,其中所述皮肤表面区域为约 1cm^2 至约 500cm^2 。

91. 如权利要求84至90所述的方法,其中将约0.05mg至约1000mg的所述活性成分以每日剂量施用于所述皮肤表面上。

92. 如权利要求84至91所述的方法,其中将约0.05ml至约5ml的所述组合物以每日剂量施用于所述皮肤表面上。

93. 如权利要求84至92所述的方法,其中将固体或半固体膜在所述皮肤表面上保持2至7天、1至3周、或3至6个月,并根据需要重新施用。

94. 如权利要求84至93所述的方法,其中一周1至7次将所述组合物施用于所述皮肤表面上。

95. 一种液体组合物,所述液体组合物包含焦木素、醚、醇和按重量计约0.001%至约10%的生物药物,所述组合物在施用于患有皮肤疾患的患者的受影响皮肤表面区域时实现以下各项中的一项或多项:

(a) 具有呈固体形式的约 $0.1\mu\text{m}$ 至约 $10\mu\text{m}$ 的厚度,以及 (b) 形成固体或半固体膜。

96. 一种液体组合物,所述液体组合物包含焦木素、醚、醇,

按重量计约0.001%至约10%的生物药物,以及

按重量计约0%至约9%的硅酮凝胶,

所述组合物在施用于患有皮肤疾患的患者的受影响皮肤表面区域时实现以下各项中的一项或多项: (a) 具有呈固体形式的约0.1 μm 至约10 μm 的厚度, 以及 (b) 形成固体或半固体膜。

97. 一种液体组合物, 所述液体组合物包含焦木素、醚、醇和按重量计约0.1%至约15%的麻醉剂,

所述组合物在医疗程序之前施用于需要疼痛管理的患者的受影响皮肤表面区域时实现以下各项中的一项或多项: (a) 具有呈固体形式的约0.1 μm 至约10 μm 的厚度, (b) 形成固体或半固体膜, 以及 (c) 提供约1分钟至约2小时的平均起效时间。

98. 如权利要求22至29、38至58、65至78、84至89和95至97所述的组合物, 其中所述固体或半固体膜是闭合膜。

类固醇和大分子的透孔递送

技术领域

[0001] 本发明涉及将药物活性成分透孔递送至有需要的患者的新型组合物。本发明还提供了用于预防或减少瘢痕,以及改善瘢痕组织的大小和外观的新型方法。另外,本发明提供了用于治疗其他皮肤疾患如炎症性疾病(例如牛皮癣、湿疹)以及用于管理不适或疼痛的新型药物组合物。

[0002] 发明背景

[0003] 可通过各种剂型,例如,贴剂、乳膏剂和软膏剂,尝试透皮药物递送。每种剂型都有其局限性。贴剂难以施用到弯曲表面,麻烦且不舒服。另外,贴剂在剥离时会引起疼痛并且美学吸引力差。皮肤贴剂还表现出可靠性问题,在不同的气候和皮肤油腻程度下无法可预期地粘附。这限制了经由贴剂进行透皮药物递送的功效。公认的是,仅通过闭合来增加透皮生物利用度不足以治疗许多疾病。

[0004] 半固体制剂,如乳膏剂和软膏剂,克服了其中一些缺点,但还有其他局限性。例如,乳膏剂和软膏剂不能确保与皮肤表面的持久接触,因为它们很容易被衣服擦掉,因此在慢性疾病的情况下需要重复施用。乳膏剂和软膏剂在施用后还会留下粘腻感,这可能会导致患者依从性差。另外,与透皮贴剂一样,公认的是,当通过乳膏剂和软膏剂递送时,活性药物的生物利用度通常不足以进行治疗。在这些情况下,只有注射才是有效的。然而,注射是痛苦、昂贵且患者难以忍受的,尤其是当需要随时间重复注射时。因此,需要开发无需注射而绕过皮肤表面的透孔药物递送方法,其允许无痛、舒适和不可见的施用,从而改善药物递送和患者依从性。

发明内容

[0005] 本文提供了将类固醇绕过皮肤的角质层透孔递送至患有皮肤疾患的患者的方法。在一个实施方案中,所述方法包括将包含按重量计约1%至约10%类固醇的液体组合物施用于患者的受影响皮肤表面区域,所述组合物在施用于所述患者的所述皮肤表面时实现以下各项中的一项或多项:(a) 具有呈固体形式的约0.1 μ m至约10 μ m的厚度,(b) 形成固体或半固体膜,以及(c) 提供约0.5小时至约8小时的平均 T_{max} ,其中所述组合物以液体形式渗入皮肤毛孔并以固体形式创建与所述皮肤毛孔的内部或内表面的生物力学整合,并且其中所述皮肤疾患选自以下组成的组:炎症性皮肤疾患、肥厚性瘢痕、瘢痕疙瘩,或它们的组合。

[0006] 本文还提供了刺激患有皮肤疾患的患者中的原胶原酶或胶原酶产生的方法。在一个实施方案中,所述方法包括将包含按重量计约1%至约10%类固醇的液体组合物施用于患者的受影响皮肤表面区域,所述组合物在施用于所述患者的所述皮肤表面时实现以下各项中的一项或多项:(a) 具有呈固体形式的约0.1 μ m至约10 μ m的厚度,(b) 形成固体或半固体膜,以及(c) 提供约0.5小时至约8小时的平均 T_{max} ,其中所述组合物以液体形式渗入皮肤毛孔并以固体形式创建与所述皮肤毛孔的内部或内表面的生物力学整合,并且其中所述皮肤疾患是肥厚性瘢痕或瘢痕疙瘩,或它们的组合。

[0007] 本文还提供了刺激患有皮肤疾患的患者中的胶原酶活性的方法。在一些实施方案

中,所述方法包括将包含按重量计约1%至约10%类固醇的液体组合物施用于患者的受影响皮肤表面区域,所述组合物在施用于所述患者的所述皮肤表面时实现以下各项中的一项或多项:(a) 具有呈固体形式的约0.1 μ m至约10 μ m的厚度,(b) 形成固体或半固体膜,以及(c) 提供约0.5小时至约8小时的平均 $T_{\max}$,其中所述组合物以液体形式渗入皮肤毛孔并以固体形式创建与所述皮肤毛孔的内部或内表面的生物力学整合,并且其中所述皮肤疾患是肥厚性瘢痕或瘢痕疙瘩,或它们的组合。

[0008] 在所述方法的某些实施方案中,将包含按重量计约1%至约10%类固醇的液体组合物施用于患者的受影响皮肤表面区域并在皮肤表面上接触8小时后导致少于10%的类固醇进入患者的体循环。

[0009] 在某些实施方案中,在48小时后原胶原酶或胶原酶产生被刺激约150%至约500%。

[0010] 在所述方法的一些实施方案中,所述受影响皮肤表面区域为约1 cm^2 至约500 cm^2 。

[0011] 在所述方法的一些实施方案中,所述组合物在施用于患者的受影响皮肤表面时提供约10pg/mL至约1000pg/mL的类固醇平均 $C_{\max}$ 。在所述方法的某些实施方案中,所述组合物在施用于患者的受影响皮肤表面时提供约10pg/mL至约500pg/mL的平均 $C_{\max}$ 。在所述方法的某些实施方案中,所述组合物在施用于患者的受影响皮肤表面时提供约10pg/mL至约100pg/mL的类固醇平均 $C_{\max}$ 。

[0012] 在所述方法的一些实施方案中,所述组合物在施用于患者的受影响皮肤表面时提供约1 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 至约20 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 的类固醇平均通量。在所述方法的某些实施方案中,所述组合物在施用于患者的受影响皮肤表面时提供约1 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 至约10 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 的类固醇平均通量。

[0013] 在所述方法的一些实施方案中,所述组合物还包含按重量计约0%至约9%的硅酮凝胶。在所述方法的某些实施方案中,所述组合物还包含按重量计约50%至约99%的焦木素、醚和醇。

[0014] 在所述方法的一些实施方案中,所述组合物还包含按重量计约0%至约0.4%的维生素E。在所述方法的一些实施方案中,所述组合物还包含按重量计约0.1%至约0.4%、约0.1%至约0.3%、约0.1%至约0.2%、或约0.1%的维生素E。在所述方法的某些实施方案中,所述组合物不含任何维生素E。在一些实施方案中,所述组合物包含按重量计约0%至约9%的硅酮凝胶并且不含维生素E。

[0015] 在所述方法的某些实施方案中,所述皮肤疾患是炎性皮肤病疾患。在所述方法的某些实施方案中,所述皮肤疾患是肥厚性瘢痕。在所述方法的某些实施方案中,所述皮肤疾患是瘢痕疙瘩。

[0016] 在所述方法的一些实施方案中,所述类固醇选自以下中的一种或多种组成的组:丙酸氯倍他索(clobetasol propionate)、氟氢缩松(flurandrenolide)、二丙酸倍他米松(betamethasone dipropionate)、醋酸双氟拉松(diflorasone diacetate)、去羟米松(desoximetasone)、丙酸卤倍他索(halobetasol propionate)、醋酸氟轻松(flucinonide)、糠酸莫米松(mometasone furoate)、莫米松(mometasone)、哈西奈德(halcinonide)、去羟米松、丙酸氟替卡松(fluticasone propionate)、曲安奈德(triamcinolone acetonide)、戊酸氢化可的松(hydrocortisone valerate)、氟轻松

(fluocinolone acetonide)、泼尼卡酯(prednicarbate)、地索奈德(desonide)、氢化可的松(hydrocortisone)、氟轻松、戊酸氢化可的松、二丙酸阿氯米松(alclometasone dipropionate),以及它们的其他药学上可接受的盐。在某些实施方案中,类固醇是莫米松或其药学上可接受的盐。

[0017] 在所述方法的一些实施方案中,将约0.5mg至约10mg的所述类固醇以每日剂量施用于受影响皮肤表面上。在所述方法的一些实施方案中,将约0.05ml至约5ml的所述组合物以每日剂量施用于皮肤表面上。在一些实施方案中,将所述固体或半固体膜在皮肤表面上保持2至7天、1至3周、或3至6个月,并根据需要重新施用。在所述方法的一些实施方案中,一周1至7次将所述组合物施用于受影响皮肤表面上。

[0018] 在所述方法的一些实施方案中,所述固体或半固体膜是闭合膜。

[0019] 本文还提供了干燥成固体或半固体膜的液体组合物。在一些实施方案中,所述液体组合物包含焦木素、醚、醇和按重量计约1%至约10%的类固醇,所述组合物在施用于患有皮肤疾患的患者的受影响皮肤表面区域时实现以下各项中的一项或多项:(a) 具有呈固体形式的约0.1 μ m至约10 μ m的厚度,(b) 形成固体或半固体膜,以及(c) 提供约0.5小时至约8小时的平均 T_{max} 。

[0020] 干燥成固体或半固体膜的液体组合物包含焦木素、醚、醇、按重量计约1%至约10%的类固醇以及按重量计约0%至约9%的硅酮凝胶,所述组合物在施用于患有皮肤疾患的患者的受影响皮肤表面区域时实现以下各项中的一项或多项:(a) 具有呈固体形式的约0.1 μ m至约10 μ m的厚度,(b) 形成固体或半固体膜,以及(c) 提供约0.5小时至约8小时的平均 T_{max} 。

[0021] 在一些实施方案中,所述固体或半固体膜是闭合膜。

[0022] 在所述液体组合物的一些实施方案中,所述类固醇是莫米松或其药学上可接受的盐。

[0023] 在所述液体组合物的一些实施方案中,所述液体组合物以液体形式渗入皮肤毛孔并以固体形式创建与所述皮肤毛孔的内部或内表面的生物力学整合。

[0024] 在所述液体组合物的一些实施方案中,所述组合物在施用于患者时提供约10pg/mL至约1000pg/mL的类固醇平均 C_{max} 。在所述液体组合物的某些实施方案中,所述组合物在施用于患者时提供约10pg/mL至约500pg/mL的类固醇平均 C_{max} 。在所述液体组合物的某些实施方案中,所述组合物在施用于患者时提供约10pg/mL至约100pg/mL的类固醇平均 C_{max} 。

[0025] 在所述液体组合物的一些实施方案中,所述组合物在施用于患者的受影响皮肤表面时提供约1至约20 μ g/cm²/hr的类固醇平均通量。

[0026] 本文提供了治疗患有皮肤疾患的患者的方法。在一些实施方案中,所述方法包括将含有类固醇的液体组合物施用于患者的受影响皮肤表面区域,其中所述组合物以液体形式渗入皮肤毛孔并以固体形式创建与所述皮肤毛孔的内部或内表面的生物力学整合,并且其中所述皮肤疾患选自由以下组成的组:炎性皮肤病疾患、肥厚性瘢痕和瘢痕疙瘩,或它们的组合。

[0027] 在某些实施方案中,所述皮肤疾患是炎性皮肤病疾患。在某些实施方案中,所述皮肤疾患是肥厚性瘢痕。在某些实施方案中,所述皮肤疾患是瘢痕疙瘩。在某些实施方案中,将约0.5mg至约10mg的所述类固醇以每日剂量施用于受影响皮肤表面上。在某些实施方案中,

将约0.1ml至约5ml的所述组合物以每日剂量施用于皮肤表面上。在某些实施方案中,将所述固体或半固体膜在皮肤表面上保持2至7天、1至3周、或3至6个月,并根据需要重新施用。在某些实施方案中,一周1至7次将所述组合物施用于受影响皮肤表面上。在一些实施方案中,所述固体或半固体膜是闭合膜。

[0028] 本文提供了用于治疗患有皮肤疾患的患者的干燥成固体或半固体膜的液体组合物,所述液体组合物包含按重量计约0.001%至约10%的生物药物,所述组合物在施用于患者的受影响皮肤表面区域时形成固体或半固体膜,并且所述组合物含有选自以下组成的组的药学上可接受的赋形剂:多肽、合成聚合物、表面活性剂、脂质体、转移体、醇质体、类脂囊泡(niosome)、固体脂质纳米粒子或它们的组合,其中所述皮肤疾患是炎性皮肤疾患。

[0029] 在某些实施方案中,所述生物药物选自以下中的一种或多种组成的组:培塞利珠单抗(certolizumab pegol)、依那西普(etanercept)、阿达木单抗(adalimumab)、英夫利昔单抗(infliximab)、戈利木单抗(golimumab)、优特克单抗(ustekinumab)、苏金单抗(secukinumab)、伊克珠单抗(ixekizumab)、柏达鲁单抗(brodalumab)、阿巴西普(abatacept)、古塞库单抗(guselkumab)和替拉珠单抗(tildrakizumab-asmn)。

[0030] 在一些实施方案中,所述固体或半固体膜是闭合膜。在某些实施方案中,所述组合物具有呈固体形式的约0.1 μ m至约10 μ m的厚度。在某些实施方案中,所述组合物以液体形式渗入皮肤毛孔并以固体形式创建与所述皮肤毛孔的内部或内表面的生物力学整合。在某些实施方案中,所述生物药物绕过皮肤的角质层递送通过皮肤毛孔,并干扰免疫系统。在某些实施方案中,所述炎性皮肤疾患是痤疮。在某些实施方案中,所述炎性皮肤疾患是皮肤癌。在某些实施方案中,所述组合物在施用于患者的受影响皮肤表面时提供约0.5 μ g/cm²/hr至约20 μ g/cm²/hr的生物药物的平均通量。在某些实施方案中,所述组合物在施用于患者的受影响皮肤表面时提供约0.5 μ g/cm²/hr至约10 μ g/cm²/hr的生物药物的平均通量。在某些实施方案中,所述组合物在施用于患者的受影响皮肤表面时提供约0.5 μ g/cm²/hr至约5 μ g/cm²/hr的生物药物的平均通量。

[0031] 在某些实施方案中,所述生物药物是培塞利珠单抗,并且所述组合物在施用于患者时提供约30 μ g/mL至约60 μ g/mL的平均C_{max}和约40至约200小时的平均T_{max}。在某些实施方案中,所述生物药物是依那西普,并且所述组合物在施用于患者时提供约0.5 μ g/mL至约4 μ g/mL的平均C_{max}和约30至约120小时的平均T_{max}。在某些实施方案中,所述生物药物是阿达木单抗,并且所述组合物在施用于患者时提供约2 μ g/mL至约8 μ g/mL的平均C_{max}和约60至约200小时的平均T_{max}。在某些实施方案中,所述生物药物是英夫利昔单抗,并且所述组合物在施用于患者时提供约0.5 μ g/mL至约6 μ g/mL的平均C_{max}和约7至约10天的平均终末半衰期。在某些实施方案中,所述生物药物是戈利木单抗,并且所述组合物在施用于患者时提供约1 μ g/mL至约4 μ g/mL的平均C_{max}和约1至约7天的平均T_{max}。在某些实施方案中,所述生物药物是优特克单抗,并且所述组合物在施用于患者时提供约80 μ g/mL至约180 μ g/mL的平均C_{max}和约6至约15天的平均T_{max}。在某些实施方案中,所述生物药物是苏金单抗,并且所述组合物在施用于患者时提供约6 μ g/mL至约40 μ g/mL的平均C_{max}和约4至约8天的平均T_{max}。在某些实施方案中,所述生物药物是伊克珠单抗,并且所述组合物在施用于患者时提供约5 μ g/mL至约22 μ g/mL的平均C_{max}和约1至约5天的平均T_{max}。在某些实施方案中,所述生物药物是柏达鲁单抗,并且所述组合物在施用于患者时提供约8 μ g/mL至约24 μ g/mL的平均C_{max}和约2至约6天的平

均 $T_{\max}$ 。在某些实施方案中,所述生物药物是阿巴西普,并且所述组合物在施用于患者时提供约150 $\mu\text{g/mL}$ 至约500 $\mu\text{g/mL}$ 的平均 $C_{\max}$ 和约5至约30天的平均终末半衰期。在某些实施方案中,所述生物药物是古塞库单抗,并且所述组合物在施用于患者时提供约4 $\mu\text{g/mL}$ 至约14 $\mu\text{g/mL}$ 的平均 $C_{\max}$ 和约3至约8天的平均 $T_{\max}$ 。在某些实施方案中,所述生物药物是替拉珠单抗,并且所述组合物在施用于患者时提供约4 $\mu\text{g/mL}$ 至约12 $\mu\text{g/mL}$ 的平均 $C_{\max}$ 和约4至约8天的平均 $T_{\max}$ 。

[0032] 本文提供了治疗患有皮肤疾患的患者的方法,所述方法包括将包含生物药物的液体组合物施用于患者的受影响皮肤表面区域,其中所述组合物以液体形式渗入皮肤毛孔并以固体形式创建与所述皮肤毛孔的内部或内表面的生物力学整合,并且其中所述皮肤疾患是炎性皮肤疾患。在某些实施方案中,将约0.05mg至约20mg的生物药物以每日剂量施用于受影响皮肤表面上。在某些实施方案中,将约0.05ml至约5ml的所述组合物以每日剂量施用于受影响皮肤表面上。在某些实施方案中,所述固体或半固体膜在皮肤表面上保持2至7天或1至3周,并根据需要重新施用。在某些实施方案中,一周1至7次将所述组合物施用于受影响皮肤表面上。在某些实施方案中,所述组合物允许生物药物绕过皮肤的角质层透孔递送至所述患者。在一些实施方案中,所述固体或半固体膜是闭合膜。

[0033] 本文提供了用于治疗患有皮肤疾患的患者的干燥成固体或半固体膜的液体组合物,所述液体组合物基本上由按重量计约5%至约15%的硅酮凝胶组成,并且不含维生素E。所述液体组合物不含任何活性成分。在某些实施方案中,所述液体组合物具有呈固体形式的约0.1 μm 至约10 μm 的厚度。在某些实施方案中,所述组合物以液体形式渗入皮肤毛孔并以固体形式创建与所述皮肤毛孔的内部或内表面的生物力学整合。

[0034] 本文提供了干燥成固体或半固体膜的液体组合物,其包含按重量计约0.1%至约15%的麻醉剂。在一些实施方案中,所述液体组合物在施用于患者的皮肤表面时形成固体或半固体膜。在某些实施方案中,所述组合物具有呈固体形式的约0.1 μm 至约10 μm 的厚度。在某些实施方案中,所述组合物以液体形式渗入皮肤毛孔并以固体形式创建与所述皮肤毛孔的内部或内表面的生物力学整合。在一些实施方案中,所述固体或半固体膜是闭合膜。

[0035] 在一些实施方案中,所述液体组合物中包含的麻醉剂选自以下中的一种或多种组成的组:阿替卡因(articaine)、苯佐卡因(benzocaine)、布比卡因(bupivacaine)、氨苯丁酯(butamben)、氯普鲁卡因(chloroprocaine)、可卡因(cocaine)、环甲卡因(cyclomethycaine)、地布卡因(dibucaine)、二甲卡因(dimethocaine)、依替卡因(etidocaine)、左布比卡因(levobupivacaine)、利多卡因(lidocaine)、甲哌卡因(mepivacaine)、奴佛卡因(novocaine)、奥布卡因(oxybuprocaine)、普莫卡因(pramoxine)、哌罗卡因(piperocaine)、丙胺卡因(prilocaine)、丙对卡因(proparacaine)、丙氧卡因(propoxycaine)、丙美卡因(proxymetacaine)、罗哌卡因(ropivacaine)、丁卡因(tetracaine)和三甲卡因(trimecaine)。在某些实施方案中,所述麻醉剂是奴佛卡因。

[0036] 在一些实施方案中,所述组合物在施用于患者的皮肤表面时提供约1ng/mL至约200ng/mL的麻醉剂平均 $C_{\max}$ 。在某些实施方案中,所述组合物在施用于患者的皮肤表面时提供约1ng/mL至约100ng/mL的麻醉剂平均 $C_{\max}$ 。

[0037] 在一些实施方案中,所述组合物在施用于患者的皮肤表面时提供约1 $\mu\text{g/cm}^2/\text{hr}$ 至

约 $20\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 的麻醉剂平均通量。在一些实施方案中,所述组合物在施用于患者的皮肤表面时提供约 $1\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 至约 $10\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 的麻醉剂平均通量。

[0038] 在一些实施方案中,所述组合物在施用于患者的皮肤表面时提供约1分钟至约2小时的麻醉剂平均起效时间。在某些实施方案中,所述组合物在施用于患者的皮肤表面时提供约1分钟至约15分钟的麻醉剂平均起效时间。

[0039] 在一些实施方案中,将包含麻醉剂的液体组合物施用于患者的皮肤表面。在某些实施方案中,所述皮肤表面区域为约 1cm^2 至约 500cm^2 。在某些实施方案中,将约5mg至约1000mg的所述麻醉剂以单个剂量或多个剂量施用于皮肤表面上。在某些实施方案中,将约0.05ml至约5ml的所述组合物以单个剂量或多个剂量施用于皮肤表面上。在一些实施方案中,在医疗程序之前10分钟至3小时将所述组合物施用于皮肤表面上。在一些实施方案中,所述程序是注射、疫苗接种、活检、内窥镜检查、针刺、除痣、普通外科手术,或使患者疼痛或不适的医疗程序。

[0040] 本文提供了干燥成固体或半固体膜的液体组合物,其包含按重量计约0.001%至约15%的活性成分、按重量计约0%至约9%的硅酮凝胶、焦木素、醚和醇,其中所述组合物在施用于患者的皮肤表面时形成固体或半固体膜。在某些实施方案中,所述液体组合物包含按重量计0%的硅酮凝胶。在某些实施方案中,所述组合物呈固体形式的厚度为约 $0.1\mu\text{m}$ 至约 $10\mu\text{m}$ 。在某些实施方案中,所述组合物以液体形式渗入皮肤毛孔并以固体形式创建与所述皮肤毛孔的内部或内表面的生物力学整合。在某些实施方案中,所述活性成分是类固醇、生物药物或麻醉剂。在一些实施方案中,所述组合物在施用于患者的皮肤表面时提供约 $10\text{pg}/\text{mL}$ 至约 $500\mu\text{g}/\text{mL}$ 的活性成分的平均 C_{max} 。在一些实施方案中,所述组合物在施用于患者的皮肤表面时提供约 $1\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 至约 $20\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 的活性成分的平均通量。在一些实施方案中,将所述组合物施用于患者的皮肤表面,其中皮肤表面区域为约 1cm^2 至约 500cm^2 。在一些实施方案中,将约0.05mg至约1000mg的所述活性成分以每日剂量施用于皮肤表面上。在一些实施方案中,将约0.05ml至约5ml的所述组合物以每日剂量施用于皮肤表面上。在一些实施方案中,将所述固体或半固体膜在皮肤表面上保持2至7天、1至3周、3至6个月,并根据需要重新施用。在一些实施方案中,一周1至7次将所述组合物施用于皮肤表面上。

[0041] 本文提供了干燥成固体或半固体膜的液体组合物,其包含焦木素、醚、醇和按重量计约0.001%至约10%的生物药物,所述组合物在施用于患有皮肤疾患的患者的受影响皮肤表面区域时实现以下各项中的一项或多项:(a)具有呈固体形式的约 $0.1\mu\text{m}$ 至约 $10\mu\text{m}$ 的厚度,以及(b)形成固体或半固体膜。在某些实施方案中,所述固体或半固体膜是闭合膜。

[0042] 本文提供了干燥成固体或半固体膜的液体组合物,其包含焦木素、醚、醇、按重量计约0.001%至约10%的生物药物和按重量计约0%至约9%的硅酮凝胶,所述组合物在施用于患有皮肤疾患的患者的受影响皮肤表面区域时实现以下各项中的一项或多项:(a)具有呈固体形式的约 $0.1\mu\text{m}$ 至约 $10\mu\text{m}$ 的厚度,以及(b)形成固体或半固体膜。在某些实施方案中,所述固体或半固体膜是闭合膜。

[0043] 本文提供了干燥成固体或半固体膜的液体组合物,其包含焦木素、醚、醇和按重量计约0.1%至约15%的麻醉剂,所述组合物在医疗程序之前施用于需要疼痛管理的患者时实现以下各项中的一项或多项:(a)具有呈固体形式的约 $0.1\mu\text{m}$ 至约 $10\mu\text{m}$ 的厚度,(b)形成固体或半固体膜,以及(c)提供约1分钟至约2小时的平均起效时间。在某些实施方案中,所述

固体或半固体膜是闭合膜。

附图说明

[0044] 图1A提供了皮肤毛孔结构的截面图。

[0045] 图1B提供了液体药物组合物透孔递送到皮肤毛孔中的截面图。

具体实施方式

[0046] 除非另有定义,否则本文中使用的所有技术和科学术语具有与本公开所属领域的普通技术人员通常所理解的相同含义。在发生冲突的情况下,以包括定义的本申请为准。除非上下文另有要求,否则单数术语应包括复数形式并且复数术语应包括单数形式。出于所有目的,本文提及的所有出版物、专利和其他参考文献是通过引用整体并入,就如同每个单独的出版物或专利申请均被明确地且单独地指出通过引用并入一样。

[0047] 尽管与本文描述的那些类似或等同的方法和材料可用于实践或测试本公开,但是下文描述了合适的方法和材料。所述材料、方法和实施例仅是说明性的,而不旨在具限制性。根据详细描述和权利要求,本公开的其他特征和优点将是显而易见的。

[0048] 为了进一步定义本公开,提供了以下术语和定义。

[0049] 除非上下文另外明确指出,否则单数形式“一个”、“一种”和“所述”包括复数个所指物。术语“一个”(或“一种”)以及术语“一个或多个”和“至少一个”在本文中可互换使用。在某些方面,术语“一个”或“一种”表示“单个”。在其他方面,术语“一个”或“一种”包括“两个或更多个”或“多个”。

[0050] 在本文中使用的术语“和/或”应被视为两个指定的特征或组件中的每个具有或不具有另一个的具体公开。因此,如本文中在例如“A和/或B”的短语中使用的术语“和/或”旨在包括“A和B”、“A或B”、“A”(单独)和“B”(单独)。同样地,在例如“A、B和/或C”的短语中使用的术语“和/或”旨在涵盖以下方面中的每一个:A、B和C;A、B或C;A或C;A或B;B或C;A和C;A和B;B和C;A(单独);B(单独);和C(单独)。

[0051] 如本文所用的术语“类固醇”是指类固醇的游离碱或药学上可接受的盐形式。

[0052] 如本文所用的术语“游离碱”包括但不限于治疗剂、分子或化合物的未质子化形式。另外,“游离碱”包括但不限于分子或化合物的中性形式。

[0053] 如本文所用的术语“药学上可接受的”是指在合理的医学判断范围内,适用于与人类和动物的组织接触而无过度毒性、刺激性、过敏反应或者其他问题或并发症并与合理的益处/风险比相称的那些化合物、材料、组合物和/或剂型。

[0054] 如本文所用的术语“药学上可接受的盐”包括在合理判断范围内的那些盐。例如,如果化合物是阳离子性的,或者具有可为阳离子性的官能团(例如-NH₂可为-NH₃⁺),则可与合适的阴离子形成酸加成盐。合适的无机阴离子的实例包括但不限于衍生自以下无机酸的那些:盐酸、硝酸、亚硝酸、磷酸、硫酸、亚硫酸、氢溴酸、氢碘酸、氢氟酸、磷酸和亚磷酸。合适的有机阴离子的实例包括但不限于衍生自以下有机酸的那些:2-乙酰氧基苯甲酸、乙酸、抗坏血酸、天冬氨酸、苯甲酸、樟脑磺酸、肉桂酸、柠檬酸、依地酸、乙二磺酸、乙磺酸、富马酸、葡庚糖酸、葡萄糖酸、谷氨酸、乙醇酸、羟基马来酸、羟基萘羧酸、羟乙磺酸、乳酸、乳糖酸、月桂酸、马来酸、苹果酸、甲磺酸、粘酸、油酸、草酸、棕榈酸、双羟萘酸、泛酸、苯乙酸、苯磺酸、

丙酸、丙酮酸、水杨酸、硬脂酸、琥珀酸、对氨基苯磺酸、酒石酸、甲苯磺酸和戊酸。合适的聚合有机阴离子的实例包括但不限于衍生自以下聚合酸的那些：单宁酸、羧甲基纤维素。此类盐包括乙酸盐、己二酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、碳酸氢盐、碳酸盐、硫酸氢盐、硫酸盐、硼酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环己胺磺酸盐、乙二磺酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、葡糖酸盐、葡糖醛酸盐、六氟磷酸盐、海苯酸盐、盐酸盐/氯化物、氢溴酸盐/溴化物、氢碘酸盐/碘化物、羟乙磺酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、甲基磺酸盐、萘酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、乳清酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、磷酸盐、磷酸氢盐、磷酸二氢盐、焦谷氨酸盐、糖酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、丹宁酸盐、酒石酸盐、甲苯磺酸盐、三氟乙酸盐和昔萘酸盐。

[0055] 如果化合物是阴离子性的，或者具有可为阴离子性的官能团（例如-COOH可为-COO⁻），则可与合适的阳离子形成碱盐。合适的无机阳离子的实例包括但不限于金属阳离子，例如碱金属或碱土金属阳离子，铵和被取代的铵阳离子，以及胺。合适的金属阳离子的实例包括钠（Na⁺）、钾（K⁺）、镁（Mg²⁺）、钙（Ca²⁺）、锌（Zn²⁺）和铝（Al³⁺）。合适的有机阳离子的实例包括但不限于铵离子（即NH₄⁺）和被取代的铵离子（例如NH₃R⁺、NH₂R₂⁺、NHR₃⁺、NH₄⁺）。一些合适的被取代的铵离子的实例是衍生自以下物质的那些：乙胺、二乙胺、二环己胺、三乙胺、丁胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌嗪、苄胺、苯基苄胺、胆碱、葡甲胺和缓血酸胺，以及氨基酸，例如赖氨酸和精氨酸。常见的季铵离子的一个实例是N(CH₃)₄⁺。合适的胺的实例包括精氨酸、N,N'-二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、胆碱、二乙胺、二乙醇胺、二环己胺、乙二胺、甘氨酸、赖氨酸、N-甲基葡糖胺、醇胺、2-氨基-2-羟甲基-丙烷-1,3-二醇和普鲁卡因。关于有用的酸加成盐和碱盐的讨论，参见S.M.Berge等人，J.Pharm.Sci. (1977) 66:1-19；还参见Stahl和Wermuth, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use (2011)。

[0056] 术语“透孔递送”是指将药剂递送到皮肤毛孔中和/或递送通过皮肤毛孔以用于局部或表面治疗。

[0057] 如本文所用的术语“C_{max}”是指药物在施用于患者后的最大血浆浓度。

[0058] 如本文所用的术语“T_{max}”是指药物在施用后达到最大血浆浓度（“C_{max}”）所需的时间。

[0059] 如本文所用的术语“终末半衰期”（“t_{1/2}”）是指生物药物的血浆浓度将其稳态减半所花费的时间。

[0060] 如本文所用的术语“治疗”是指出于治疗目的将组合物施用于受试者。

[0061] 如本文所用的术语“施用”是指医师或其他医学专业人员为受试者开具本发明的药物组合物的行为。

[0062] 术语“平均值”是指患者群体中的平均数值。例如，“平均C_{max}”是指患者群体中药物的最大血浆浓度的平均值。

[0063] 术语“通量”是指药物活性成分穿过皮肤屏障的速率。

[0064] 术语“受影响皮肤表面”是指表现出皮肤疾病症状的皮肤区域。

[0065] 术语“闭合膜”是指一种固体或半固体膜，其为覆盖皮肤的不可渗透的材料薄层。

[0066] 药物组合物

[0067] 本公开提供了干燥成固体或半固体膜的液体组合物。当施用于皮肤时，液体组合

物覆盖皮肤表面并渗入皮肤毛孔中。当液体变干时,溶剂蒸发并且所产生的膜吸收局部水分并溶胀,从而创建在皮肤毛孔的内表面上与皮肤的内部微架构的可靠生物力学整合的膜。该膜是有形的,但几乎看不见,避免了依从性问题并提供了显著增强的可靠性。

[0068] 在一个实施方案中,所述液体组合物一旦干燥,即可被描述为孔内药物洗脱支架或支架状结构。

[0069] 皮肤毛孔有两种类型:毛皮脂腺囊或小汗腺。毛皮脂腺囊具有约40-80 μm 的直径,并且小汗腺具有约5-10 μm 的直径。本公开的液体组合物以液体形式渗入皮肤毛孔并以固体形式创建与所述皮肤毛孔的内部或内表面的生物力学整合。

[0070] 在一些实施方案中,由液体组合物形成的固体或半固体膜是闭合膜。在一些实施方案中,当液体组合物干燥时形成的固体或半固体膜的厚度范围为约0.1至约10 μm 、约0.1至约5 μm 、约0.1至约2 μm 、约0.5至约10 μm 、约0.5至约5 μm 、约0.5至约2 μm 、约1至约10 μm 、约1至约5 μm 、约1至约2 μm 、约3至约10 μm 、约3至约5 μm 、约5至约10 μm 、或约7至约10 μm 。在一些实施方案中,所述膜的厚度范围为约3至约4 μm 。

[0071] 在一些实施方案中,所述液体组合物包含一种或多种成膜聚合物。在某些实施方案中,所述一种或多种成膜聚合物的总重量百分比为约1%至约10%、约3%至约10%、约5%至约10%、约7%至约10%、约1%至约8%、约3%至约8%、约5%至约8%、约7%至约8%、约1%至约6%、约3%至约6%、约5%至约6%、约1%至约4%、约2%至约4%、或约1%至约2%。在一些实施方案中,所述一种或多种成膜聚合物的总重量百分比为约1%、约2%、约3%、约4%、约5%、约6%、约7%、约8%、约9%或约10%。

[0072] 所述液体组合物的合适的成膜聚合物的实例包括但不限于硝化纤维素、纤维素酯、纤维素醚、纤维素酯醚、酰化纤维素、聚季铵透明质酸或它们的任何组合。在一些实施方案中,所述成膜聚合物是硝化纤维素。在一个实施方案中,所述硝化纤维素成膜聚合物是焦木素。

[0073] 在一些实施方案中,所述液体组合物包含硝化纤维素、醚和醇。在某些实施方案中,硝化纤维素、醚和醇的总重量百分比为约50%至约99%、约60%至约99%、约70%至约99%、约80%至约99%、约90%至约99%、约50%至约90%、约60%至约90%、约70%至约90%、约80%至约90%、约50%至约80%、约60%至约80%、约70%至约80%、约50%至约70%、或约60%至约70%。

[0074] 在一些实施方案中,所述液体组合物包含焦木素、醚和醇。在某些实施方案中,焦木素、醚和醇的总重量百分比为约50%至约99%、约60%至约99%、约70%至约99%、约80%至约99%、约90%至约99%、约50%至约90%、约60%至约90%、约70%至约90%、约80%至约90%、约50%至约80%、约60%至约80%、约70%至约80%、约50%至约70%、或约60%至约70%。

[0075] 在一些实施方案中,所述组合物包含按重量计约1%至约10%的焦木素。在一些实施方案中,所述组合物包含按重量计约1%、约2%、约3%、约4%、约5%、约6%、约7%、约8%、约9%、约10%的焦木素。在一些实施方案中,所述组合物包含按重量计约40%至约75%的醚。在一些实施方案中,所述组合物包含按重量计约40%至约50%、约40%至约60%、约50%至约60%、约50%至约75%、或约60%至约75%的醚。在一些实施方案中,所述组合物包含约20%至约30%的醇。在一些实施方案中,所述组合物包含按重量计约20%、约

21%、约22%、约23%、约24%、约25%、约26%、约27%、约28%、约29%或约30%的醇。醚的实例包括但不限于二乙醚和聚氧乙烯月桂醚。醇的实例包括但不限于乙醇和异丙醇。在一些实施方案中,醇重量与醚重量的比例为约1:4、约1:3.5、约1:3、约1:2.5或约1:2。在一个实施方案中,所述液体组合物在100mL的25mL醇和75mL醚的混合物中包含4g硝化纤维素。

[0076] 在其他实施方案中,所述液体组合物包含一种或多种增塑剂。在某些实施方案中,所述一种或多种增塑剂的总重量百分比为约1%至约20%、约5%至约20%、约10%至约20%、约15%至约20%、约1%至约16%、约5%至约16%、约10%至约16%、约1%至约12%、约5%至约12%、约8%至约12%、约1%至约8%、或约4%至约8%。在一些实施方案中,所述增塑剂的总重量百分比为约1%、约2%、约3%、约4%、约5%、约6%、约7%、约8%、约9%、约10%、约11%、约12%、约13%、约14%、约15%、约16%、约17%、约18%、约19%或约20%。

[0077] 所述液体组合物的合适增塑剂的实例包括但不限于聚乙二醇、丙二醇、聚酯(例如聚(乳酸)和聚(丙交酯-共-乙交酯))、聚酰胺酯、酸的二酯/三酯、醇的二酯/三酯,和它们的组合。

[0078] 在一些实施方案中,所述液体组合物还包含按重量计约0.1%至约9%、约0.1%至约8%、约0.1%至约7%、约0.1%至约6%、约0.1%至约5%、约0.1%至约4%、约0.1%至约3%、约0.1%至约2%、约0.1%至1%的硅酮凝胶。在一个实施方案中,所述液体组合物不包含硅酮凝胶。合适的硅酮凝胶含有重复基团 $-\text{SiR}_2\text{O}-$,其中R是可被取代或未被取代的基团如烷基、苯基或乙烯基。适于所述液体组合物的硅酮凝胶的一个实例是以Dow Corning制造的商品名SILASTIC®进行出售。其他合适的硅凝胶包括但不限于苯基三甲基聚硅氧烷(例如,Dow Corning 556)或非挥发性聚二甲基硅氧烷。

[0079] 在一些实施方案中,所述液体组合物还包含按重量计约0.1%至约0.4%、约0.1%至约0.3%、约0.1%至约0.2%的维生素E。在一个实施方案中,所述液体组合物不包含维生素E。

[0080] 在一些实施方案中,所述液体组合物还包含药学上可接受的赋形剂。药学上可接受的赋形剂的实例包括但不限于:多肽、合成聚合物、表面活性剂、脂质体、转移体、醇质体、类脂囊泡、固体脂质纳米粒子、化学渗透增强剂或它们的组合。

[0081] 在一些实施方案中,所述液体组合物包含按重量计约0.1%至约20%的药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中,所述液体组合物包含按重量计约1%至约20%、约3%至约20%、约5%至约20%、约8%至约20%、约10%至约20%、约12%至约20%、约15%至约20%、约18%至约20%、约0.1%至约15%、约1%至约15%、约3%至约15%、约5%至约15%、约8%至约15%、约10%至约15%、约12%至约15%、约0.1%至约12%、约1%至约12%、约3%至约12%、约5%至约12%、约8%至约12%、约10%至约12%、约8%至约10%、约0.1%至约8%、约1%至约8%、约3%至约8%、约5%至约8%、约0.1%至约3%、约1%至约3%、或约0.1%至约1%的药学上可接受的赋形剂。

[0082] 在一些实施方案中,所述液体组合物包含表面活性剂。表面活性剂的实例包括但不限于烷基葡糖苷,烷基麦芽糖苷,烷基硫葡糖苷,月桂基聚乙二醇甘油酯,脂肪酸,低级醇脂肪酸酯,聚氧乙烯烷基酚,聚乙二醇脂肪酸酯,聚丙二醇脂肪酸酯,甘油脂肪酸酯,乙酰化甘油脂肪酸酯,聚乙二醇甘油脂肪酸酯,聚甘油脂肪酸酯,聚氧乙烯脱水山梨糖醇脂肪酸

酯,聚氧乙烯甘油酯,聚氧乙烯甾醇,聚氧乙烯植物油,聚氧乙烯氢化植物油,多元醇与由脂肪酸、植物油、氢化植物油和甾醇组成的组中的至少一个成员的反应混合物,糖酯,糖醚,蔗糖甘油酯,脂肪酸盐,胆汁盐,磷脂,磷酸酯,羧酸盐,硫酸盐,磺酸盐或它们的组合。

[0083] 在一些实施方案中,所述液体组合物包含脂质体、转移体、醇质体、类脂囊泡或它们的组合中的一种或多种。可在所述液体组合物中用作脂质体、转移体、醇质体或类脂囊泡的脂质和两亲分子的类型包括但不限于磷脂酰胆碱,磷脂酰丝氨酸,磷脂酰乙醇胺,磷脂酰肌醇,1,2-二月桂酰基-sn-甘油-3-磷酸胆碱,1,2-二油酰基-sn-甘油-3-[磷酸-L-丝氨酸]及其盐,二棕榈酰基磷脂酰胆碱,二硬脂酰基磷脂酰胆碱,二棕榈酰基磷脂酰丝氨酸,二棕榈酰基磷脂酰甘油,1,2-二油酰基-sn-甘油-3-磷酸胆碱,1-硬脂酰基-2-亚油酰基-sn-甘油-3-[磷酸-L-丝氨酸]及其盐,二油酰基磷脂酰胆碱,神经鞘磷脂,神经节苷脂,胆固醇,与二烯、甲基丙烯酸酯和硫醇基团缀合的脂质,双十八烷基二甲基溴化铵,双十八烷基二甲基氯化铵和二油酰基三甲基铵丙烷,蔗糖酯表面活性剂,聚氧乙烯烷基醚表面活性剂或它们的组合。

[0084] 在一些实施方案中,所述液体组合物包含化学渗透增强剂。化学渗透增强剂与角质层的脂质结构域相互作用,破坏它们并造成流化。化学渗透增强剂的实例包括但不限于二甲基亚砜、氮酮、吡咯烷酮、脂肪酸、脂肪醇、肽、胰蛋白酶或它们的组合。

[0085] 在一些实施方案中,干燥成固体或半固体膜的液体组合物包含一种或多种活性成分。在某些实施方案中,所述液体组合物包含按重量计约0.001%至约10%、约0.01%至约10%、约0.1%至约10%、约0.5%至约10%、约1%至约10%、约3%至约10%、约5%至约10%、约7%至约10%、约9%至约10%、约0.001%至约8%、约0.01%至约8%、约0.1%至约8%、约0.5%至约8%、约1%至约8%、约3%至约8%、约5%至约8%、约7%至约8%、约0.001%至约6%、约0.01%至约6%、约0.1%至约6%、约0.5%至约6%、约1%至约6%、约3%至约6%、约5%至约6%、约0.001%至约4%、约0.01%至约4%、约0.1%至约4%、约0.5%至约4%、约1%至约4%、约3%至约4%、约0.001%至约2%、约0.01%至约2%、约0.1%至约2%、约0.5%至约2%、约1%至约2%、约0.001%至约1%、约0.01%至约1%、约0.1%至约1%、或约0.5%至约1%的活性成分。

[0086] 在一些实施方案中,所述液体组合物在皮肤表面上接触8小时后导致约0%至约10%的活性成分进入患者的体循环。在某些实施方案中,所述类固醇组合物在表面上接触8小时后导致约0%至约8%、约0%至约6%、约0%至约4%、约0%至约2%、约2%至约10%、约2%至约8%、约2%至约6%、约2%至约4%、约4%至约10%、约4%至约8%、约4%至约6%、约6%至约10%、约6%至约8%、或约8%至约10%的活性成分进入患者的体循环。在某些实施方案中,所述液体组合物在表面上接触8小时后导致约0%、约0.1%、约0.2%、约0.3%、约0.4%、约0.5%、约1%、约2%、约3%、约4%、约5%、约6%、约7%、约8%、约9%或约10%的活性成分进入患者的体循环。

[0087] 在一些实施方案中,干燥成固体或半固体膜的液体组合物包含一种或多种类固醇(“类固醇组合物”)。在一些实施方案中,所述类固醇组合物包含按重量计约0.5%至约10%、约1%至约10%、约3%至约10%、约5%至约10%、约7%至约10%、约9%至约10%、约0.5%至约8%、约1%至约8%、约3%至约8%、约5%至约8%、约7%至约8%、约0.5%至约6%、约1%至约6%、约3%至约6%、约5%至约6%、约0.5%至约4%、约1%至约4%、约3%

至约4%、约0.5%至约2%、或约1%至约2%的类固醇。在某些实施方案中,所述类固醇组合物包含按重量计约1%至约10%的类固醇。

[0088] 在一些实施方案中,所述类固醇组合物包含一种类固醇。在其他实施方案中,所述类固醇组合物包含两种或更多种类固醇的混合物。在一些实施方案中,所述类固醇是皮质类固醇。在一些实施方案中,所述类固醇选自以下中的一种或多种组成的组:丙酸氯倍他索、氟氢缩松、二丙酸倍他米松、醋酸双氟拉松、去羟米松、丙酸卤倍他索、醋酸氟轻松、糠酸莫米松、莫米松、哈西奈德、去羟米松、丙酸氟替卡松、曲安奈德、戊酸氢化可的松、氟轻松、泼尼卡酯、地索奈德、氢化可的松、氟轻松、戊酸氢化可的松、二丙酸阿氯米松,以及它们的药学上可接受的盐。在一个实施方案中,类固醇是莫米松或其药学上可接受的盐。

[0089] 在一些实施方案中,所述类固醇组合物包含按重量计约0.5%至约10%、约1%至约10%、约3%至约10%、约5%至约10%、约7%至约10%、约9%至约10%、约0.5%至约8%、约1%至约8%、约3%至约8%、约5%至约8%、约7%至约8%、约0.5%至约6%、约1%至约6%、约3%至约6%、约5%至约6%、约0.5%至约4%、约1%至约4%、约3%至约4%、约0.5%至约2%、或约1%至约2%的莫米松。在某些实施方案中,所述类固醇组合物包含按重量计约1%至约10%的莫米松。根据游离碱的重量百分比调整莫米松的药学上可接受的盐的重量百分比。

[0090] 在一个实施方案中,所述类固醇组合物在施用于患者的皮肤表面时提供约10pg/mL至约1000pg/mL的平均 C_{max} 。在某些实施方案中,所述类固醇组合物在施用于患者的皮肤表面时提供的平均 C_{max} 为约10pg/mL至约800pg/mL、约10pg/mL至约500pg/mL、约10pg/mL至约300pg/mL、约10pg/mL至约200pg/mL、约10pg/mL至约100pg/mL、约30pg/mL至约1000pg/mL、约30pg/mL至约800pg/mL、约30pg/mL至约500pg/mL、约30pg/mL至约300pg/mL、约30pg/mL至约200pg/mL、约30pg/mL至约100pg/mL、约50pg/mL至约1000pg/mL、约50pg/mL至约800pg/mL、约50pg/mL至约500pg/mL、约50pg/mL至约300pg/mL、约50pg/mL至约200pg/mL、约50pg/mL至约100pg/mL、约80pg/mL至约1000pg/mL、约80pg/mL至约800pg/mL、约80pg/mL至约500pg/mL、约80pg/mL至约300pg/mL、约80pg/mL至约200pg/mL、约80pg/mL至约100pg/mL、约100pg/mL至约1000pg/mL、约100pg/mL至约800pg/mL、约100pg/mL至约500pg/mL、约100pg/mL至约300pg/mL、约100pg/mL至约200pg/mL、约200pg/mL至约1000pg/mL、约200pg/mL至约800pg/mL、约200pg/mL至约500pg/mL、约200pg/mL至约300pg/mL、约300pg/mL至约1000pg/mL、约300pg/mL至约800pg/mL、约300pg/mL至约500pg/mL、约400pg/mL至约1000pg/mL、约400pg/mL至约800pg/mL、约400pg/mL至约500pg/mL、约500pg/mL至约1000pg/mL、约500pg/mL至约800pg/mL、约600pg/mL至约1000pg/mL、约600pg/mL至约800pg/mL、约700pg/mL至约1000pg/mL、约700pg/mL至约800pg/mL、约800pg/mL至约1000pg/mL、或约900pg/mL至约1000pg/mL。

[0091] 在一些实施方案中,所述类固醇组合物在施用于患者的皮肤表面时提供约0.5小时至约10小时的平均 T_{max} 。在某些实施方案中,所述类固醇组合物在施用于患者的皮肤表面时提供的平均 T_{max} 为约0.5小时至约8小时、约0.5小时至约5小时、约0.5小时至约3小时、约0.5小时至约2小时、约1小时至约10小时、约1小时至约8小时、约1小时至约5小时、约1小时至约3小时、约1小时至约2小时、约2小时至约10小时、约2小时至约8小时、约2小时至约5小时、约2小时至约3小时、约3小时至约10小时、约3小时至约8小时、约3小时至约5小时、约4小

时至约10小时、约4小时至约8小时、约4小时至约5小时、约5小时至约10小时、约5小时至约8小时、约6小时至约10小时、约6小时至约8小时、约7小时至约10小时、或约7小时至约8小时。

[0092] 在一些实施方案中,所述类固醇组合物在施用于患者的皮肤表面时提供约 $1\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 至约 $20\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 的平均通量。在一些实施方案中,所述类固醇组合物在施用于患者的皮肤表面时提供的平均通量为约 $1\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 至约 $15\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 、约 $1\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 至约 $10\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 、约 $1\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 至约 $5\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 、约 $3\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 至约 $20\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 、约 $3\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 至约 $15\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 、约 $3\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 至约 $10\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 、约 $3\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 至约 $5\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 、约 $5\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 至约 $20\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 、约 $5\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 至约 $15\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 、约 $5\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 至约 $10\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 、约 $8\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 至约 $20\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 、约 $8\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 至约 $15\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 、约 $8\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 至约 $10\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 、约 $10\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 至约 $20\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 、约 $10\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 至约 $15\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 、约 $12\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 至约 $20\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 、约 $12\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 至约 $15\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 、约 $15\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 至约 $20\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 、或约 $18\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 至约 $20\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 。

[0093] 在其他实施方案中,干燥成固体或半固体膜的液体组合物包含一种或多种生物剂(“生物剂组合物”)。生物剂是生物药物,包括广泛范围的产品,例如疫苗、血液和血液组分、过敏原、体细胞、基因疗法、组织和蛋白质。生物剂可由糖、蛋白质或核酸或这些物质的复杂组合组成,或者可为活体,例如细胞和组织。生物剂可从多种来源即人类、动物或微生物中分离。

[0094] 在一些实施方案中,所述生物剂组合物中的一种或多种生物剂是重组治疗蛋白。在一些实施方案中,所述生物剂是能够干扰患者免疫系统的生物剂。能够干扰患者免疫系统的生物剂的实例包括但不限于:培塞利珠单抗、依那西普、阿达木单抗、英夫利昔单抗、戈利木单抗、优特克单抗、苏金单抗、伊克珠单抗、柏达鲁单抗、阿巴西普、古塞库单抗、替拉珠单抗或其生物仿制药(例如英夫利昔单抗-abda)。

[0095] 在一些实施方案中,所述生物剂组合物包含按重量计约0.001%至约10%、约0.01%至约10%、约0.1%至约10%、约0.5%至约10%、约1%至约10%、约3%至约10%、约5%至约10%、约7%至约10%、约0.001%至约8%、约0.01%至约8%、约0.1%至约8%、约0.5%至约8%、约1%至约8%、约3%至约8%、约5%至约8%、约7%至约8%、约0.001%至约6%、约0.01%至约6%、约0.1%至约6%、约0.5%至约6%、约1%至约6%、约3%至约6%、约5%至约6%、约0.001%至约4%、约0.01%至约4%、约0.1%至约4%、约0.5%至约4%、约1%至约4%、约3%至约4%、约0.001%至约2%、约0.01%至约2%、约0.1%至约2%、约0.5%至约2%、约1%至约2%、约0.001%至约1%、约0.01%至约1%、约0.1%至约1%、或约0.5%至约1%的一种或多种生物剂。在一些实施方案中,所述生物剂组合物包含按重量计约0.001%至约10%的一种或多种生物剂。

[0096] 在一些实施方案中,所述生物剂组合物在施用于患者的皮肤表面时提供约 $0.5\mu\text{g}/\text{mL}$ 至约 $600\mu\text{g}/\text{mL}$ 的平均 C_{max} 。在一些实施方案中,所述生物剂组合物在施用于患者的皮肤表面时提供的平均 C_{max} 为约 $0.5\mu\text{g}/\text{mL}$ 至约 $10\mu\text{g}/\text{mL}$ 、约 $0.5\mu\text{g}/\text{mL}$ 至约 $8\mu\text{g}/\text{mL}$ 、约 $0.5\mu\text{g}/\text{mL}$ 至约 $6\mu\text{g}/\text{mL}$ 、约 $0.5\mu\text{g}/\text{mL}$ 至约 $4\mu\text{g}/\text{mL}$ 、约 $0.5\mu\text{g}/\text{mL}$ 至约 $2\mu\text{g}/\text{mL}$ 、约 $1\mu\text{g}/\text{mL}$ 至约 $20\mu\text{g}/\text{mL}$ 、约 $1\mu\text{g}/\text{mL}$ 至约 $16\mu\text{g}/\text{mL}$ 、约 $1\mu\text{g}/\text{mL}$ 至约 $12\mu\text{g}/\text{mL}$ 、约 $1\mu\text{g}/\text{mL}$ 至约 $8\mu\text{g}/\text{mL}$ 、约 $1\mu\text{g}/\text{mL}$ 至约 $4\mu\text{g}/\text{mL}$ 、约 $3\mu\text{g}/\text{mL}$ 至约 $40\mu\text{g}/\text{mL}$ 、约 $3\mu\text{g}/\text{mL}$ 至约 $35\mu\text{g}/\text{mL}$ 、约 $3\mu\text{g}/\text{mL}$ 至约 $30\mu\text{g}/\text{mL}$ 、约 $3\mu\text{g}/\text{mL}$ 至约 $25\mu\text{g}/\text{mL}$ 、约 $3\mu\text{g}/\text{mL}$ 至约 $20\mu\text{g}/\text{mL}$ 、约 $3\mu\text{g}/\text{mL}$ 至约 $15\mu\text{g}/\text{mL}$ 、约 $3\mu\text{g}/\text{mL}$ 至约 $10\mu\text{g}/\text{mL}$ 、约 $5\mu\text{g}/\text{mL}$ 至约 $60\mu\text{g}/\text{mL}$ 、

约5 μ g/mL至约50 μ g/mL、约5 μ g/mL至约40 μ g/mL、约5 μ g/mL至约30 μ g/mL、约5 μ g/mL至约20 μ g/mL、约5 μ g/mL至约10 μ g/mL、约3 μ g/mL至约10 μ g/mL、约20 μ g/mL至约200 μ g/mL、约20 μ g/mL至约160 μ g/mL、约20 μ g/mL至约120 μ g/mL、约20 μ g/mL至约80 μ g/mL、约20 μ g/mL至约60 μ g/mL、约20 μ g/mL至约40 μ g/mL、约60 μ g/mL至约300 μ g/mL、约60 μ g/mL至约250 μ g/mL、约60 μ g/mL至约200 μ g/mL、约60 μ g/mL至约150 μ g/mL、约60 μ g/mL至约100 μ g/mL、约100 μ g/mL至约600 μ g/mL、约100 μ g/mL至约500 μ g/mL、约100 μ g/mL至约400 μ g/mL、约100 μ g/mL至约300 μ g/mL、或约100 μ g/mL至约200 μ g/mL。在一个实施方案中,所述生物剂组合物提供约30 μ g/mL至约60 μ g/mL的平均 $C_{\max}$ 。在一个实施方案中,所述生物剂组合物提供约0.5 μ g/mL至约4 μ g/mL的平均 $C_{\max}$ 。在一个实施方案中,所述生物剂组合物提供约2 μ g/mL至约8 μ g/mL的平均 $C_{\max}$ 。在一个实施方案中,所述生物剂组合物提供约0.5 μ g/mL至约6 μ g/mL的平均 $C_{\max}$ 。在一个实施方案中,所述生物剂组合物提供约1 μ g/mL至约4 μ g/mL的平均 $C_{\max}$ 。在一个实施方案中,所述生物剂组合物提供约80 μ g/mL至约180 μ g/mL的平均 $C_{\max}$ 。在一个实施方案中,所述生物剂组合物提供约6 μ g/mL至约40 μ g/mL的平均 $C_{\max}$ 。在一个实施方案中,所述生物剂组合物提供约5 μ g/mL至约22 μ g/mL的平均 $C_{\max}$ 。在一个实施方案中,所述生物剂组合物提供约8 μ g/mL至约24 μ g/mL的平均 $C_{\max}$ 。在一个实施方案中,所述生物剂组合物提供约150 μ g/mL至约500 μ g/mL的平均 $C_{\max}$ 。在一个实施方案中,所述生物剂组合物提供约4 μ g/mL至约14 μ g/mL的平均 $C_{\max}$ 。在一个实施方案中,所述生物剂组合物提供约4 μ g/mL至约12 μ g/mL的平均 $C_{\max}$ 。

[0097] 在一些实施方案中,所述生物剂组合物在施用于患者的皮肤表面时提供约20小时至约40天的平均 $T_{\max}$ 。在一些实施方案中,所述生物剂组合物在施用于患者的皮肤表面时提供的平均 $T_{\max}$ 为约20小时至约300小时、约20小时至约280小时、约20小时至约260小时、约20小时至约240小时、约20小时至约220小时、约20小时至约200小时、约20小时至约180小时、约20小时至约160小时、约20小时至约140小时、约20小时至约120小时、约20小时至约100小时、约20小时至约80小时、约20小时至约60小时、约20小时至约40小时、约1天至约10天、约1天至约8天、约1天至约6天、约1天至约4天、约3天至约10天、约3天至约8天、约3天至约5天、约5天至约40天、约5天至约30天、约5天至约20天、约5天至约10天。在一个实施方案中,所述生物剂组合物提供约40小时至约200小时的平均 $T_{\max}$ 。在一个实施方案中,所述生物剂组合物提供约30小时至约120小时的平均 $T_{\max}$ 。在一个实施方案中,所述生物剂组合物提供约60小时至约200小时的平均 $T_{\max}$ 。在一个实施方案中,所述生物剂组合物提供约1天至约7天的平均 $T_{\max}$ 。在一个实施方案中,所述生物剂组合物提供约6天至约15天的平均 $T_{\max}$ 。在一个实施方案中,所述生物剂组合物提供约4天至约8天的平均 $T_{\max}$ 。在一个实施方案中,所述生物剂组合物提供约1天至约5天的平均 $T_{\max}$ 。在一个实施方案中,所述生物剂组合物提供约2天至约6天的平均 $T_{\max}$ 。在一个实施方案中,所述生物剂组合物提供约3天至约8天的平均 $T_{\max}$ 。

[0098] 在一些实施方案中,所述生物剂组合物在施用于患者的皮肤表面时提供约5天至约40天的平均终末半衰期。在一些实施方案中,所述生物剂组合物在施用于患者的皮肤表面时提供的平均终末半衰期为约5至约30天、约5天至约20天、约5天至约10天、约7天至约40天、约7天至约30天、约7天至约20天、约7天至约10天、约10天至约40天、约10天至约30天、约10天至约20天、约15天至约40天、约15天至约30天、约15天至约20天、约20天至约40天、或约20天至约40天。在一个实施方案中,所述生物剂组合物提供约7天至约10天的平均终末半衰期。在一个实施方案中,所述生物剂组合物提供约5天至约30天的平均终末半衰期。

[0099] 在一些实施方案中,所述生物剂组合物在施用于患者的皮肤表面时提供约 $1\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 至约 $20\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 的平均通量。在一些实施方案中,所述生物剂组合物在施用于患者的皮肤表面时提供的平均通量为约 $1\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 至约 $15\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 、约 $1\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 至约 $10\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 、约 $1\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 至约 $5\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 、约 $3\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 至约 $20\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 、约 $3\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 至约 $15\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 、约 $3\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 至约 $10\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 、约 $3\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 至约 $5\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 、约 $5\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 至约 $20\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 、约 $5\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 至约 $15\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 、约 $5\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 至约 $10\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 、约 $8\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 至约 $20\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 、约 $8\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 至约 $15\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 、约 $8\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 至约 $10\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 、约 $10\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 至约 $20\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 、约 $10\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 至约 $15\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 、约 $12\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 至约 $20\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 、约 $12\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 至约 $15\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 、约 $15\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 至约 $20\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 、或约 $18\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 至约 $20\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 。

[0100] 在其他实施方案中,干燥成固体或半固体膜的液体组合物包含一种或多种局部麻醉剂(“麻醉剂组合物”)。所述局部麻醉剂的实例包括但不限于阿替卡因、苯佐卡因、布比卡因、氨苯丁酯、氯普鲁卡因、可卡因、环甲卡因、地布卡因、二甲卡因、依替卡因、左布比卡因、利多卡因、甲哌卡因、奴佛卡因、奥布卡因、普莫卡因、哌罗卡因、丙胺卡因、丙对卡因、丙氧卡因、丙美卡因、罗哌卡因、丁卡因和三甲卡因。在一个实施方案中,所述麻醉剂是奴佛卡因。

[0101] 在一些实施方案中,所述麻醉剂组合物包含按重量计约0.1%至约15%的一种或多种麻醉剂。在一些实施方案中,所述麻醉剂组合物包含按重量计约0.5%至约15%、约1%至约15%、约3%至约15%、约5%至约15%、约7%至约15%、约10%至约15%、约12%至约15%、约0.1%至约12%、约0.5%至约12%、约1%至约12%、约3%至约12%、约5%至约12%、约7%至约12%、约10%至约12%、约0.1%至约10%、约0.5%至约10%、约1%至约10%、约3%至约10%、约5%至约10%、约7%至约10%、约0.1%至约5%、约0.5%至约5%、约1%至约5%、约3%至约5%、约0.1%至约3%、约0.5%至约3%、约1%至约3%、约0.5%至约1%、或约0.1%至约0.5%的一种或多种麻醉剂。

[0102] 在一些实施方案中,所述麻醉剂组合物在施用于患者的皮肤表面时提供约 $1\text{ng}/\text{mL}$ 至约 $200\text{ng}/\text{mL}$ 的平均 C_{max} 。在一些实施方案中,所述麻醉剂组合物在施用于患者的皮肤表面时提供的平均 C_{max} 为约 $1\text{ng}/\text{mL}$ 至约 $180\text{ng}/\text{mL}$ 、约 $1\text{ng}/\text{mL}$ 至约 $130\text{ng}/\text{mL}$ 、约 $1\text{ng}/\text{mL}$ 至约 $130\text{ng}/\text{mL}$ 、约 $1\text{ng}/\text{mL}$ 至约 $100\text{ng}/\text{mL}$ 、约 $1\text{ng}/\text{mL}$ 至约 $70\text{ng}/\text{mL}$ 、约 $1\text{ng}/\text{mL}$ 至约 $50\text{ng}/\text{mL}$ 、约 $1\text{ng}/\text{mL}$ 至约 $20\text{ng}/\text{mL}$ 、约 $1\text{ng}/\text{mL}$ 至约 $10\text{ng}/\text{mL}$ 、约 $1\text{ng}/\text{mL}$ 至约 $5\text{ng}/\text{mL}$ 、约 $10\text{ng}/\text{mL}$ 至约 $200\text{ng}/\text{mL}$ 、约 $10\text{ng}/\text{mL}$ 至约 $180\text{ng}/\text{mL}$ 、约 $10\text{ng}/\text{mL}$ 至约 $130\text{ng}/\text{mL}$ 、约 $10\text{ng}/\text{mL}$ 至约 $100\text{ng}/\text{mL}$ 、约 $10\text{ng}/\text{mL}$ 至约 $70\text{ng}/\text{mL}$ 、约 $10\text{ng}/\text{mL}$ 至约 $50\text{ng}/\text{mL}$ 、约 $10\text{ng}/\text{mL}$ 至约 $20\text{ng}/\text{mL}$ 、约 $50\text{ng}/\text{mL}$ 至约 $200\text{ng}/\text{mL}$ 、约 $50\text{ng}/\text{mL}$ 至约 $180\text{ng}/\text{mL}$ 、约 $50\text{ng}/\text{mL}$ 至约 $130\text{ng}/\text{mL}$ 、约 $50\text{ng}/\text{mL}$ 至约 $100\text{ng}/\text{mL}$ 、约 $50\text{ng}/\text{mL}$ 至约 $70\text{ng}/\text{mL}$ 、约 $100\text{ng}/\text{mL}$ 至约 $200\text{ng}/\text{mL}$ 、约 $100\text{ng}/\text{mL}$ 至约 $180\text{ng}/\text{mL}$ 、约 $100\text{ng}/\text{mL}$ 至约 $130\text{ng}/\text{mL}$ 、约 $150\text{ng}/\text{mL}$ 至约 $200\text{ng}/\text{mL}$ 、或约 $150\text{ng}/\text{mL}$ 至约 $180\text{ng}/\text{mL}$ 。

[0103] 在一些实施方案中,所述麻醉剂组合物在施用于患者的皮肤表面时提供约1分钟至约3小时的平均 T_{max} 。在一些实施方案中,所述麻醉剂组合物在施用于患者的皮肤表面时提供的平均 T_{max} 为约5分钟至约3小时、约15分钟至约3小时、约30分钟至约3小时、约45分钟至约3小时、约1小时至约3小时、约1.5小时至约3小时、约2小时至约3小时、约2.5小时至约3小时、约1分钟至约2.5小时、约5分钟至约2.5小时、约15分钟至约2.5小时、约30分钟至约

2.5小时、约45分钟至约2.5小时、约1小时至约2.5小时、约1.5小时至约2.5小时、约2小时至约2.5小时、约1分钟至约2小时、约5分钟至约2小时、约15分钟至约2小时、约30分钟至约2小时、约45分钟至约2小时、约1小时至约2小时、约1.5小时至约2小时、约1分钟至约1.5小时、约5分钟至约1.5小时、约15分钟至约1.5小时、约30分钟至约1.5小时、约45分钟至约1.5小时、约1小时至约1.5小时、约1分钟至约1小时、约5分钟至约1小时、约15分钟至约1小时、约30分钟至约1小时、约45分钟至约1小时、约1分钟至约45分钟、约5分钟至约45分钟、约15分钟至约45分钟、约30分钟至约45分钟、约1分钟至约30分钟、约5分钟至约30分钟、约15分钟至约30分钟、约1分钟至约15分钟、约5分钟至约15分钟、或约1分钟至约5分钟。

[0104] 在一些实施方案中,所述麻醉剂组合物在施用于患者的皮肤表面时提供约 $1\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 至约 $20\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 的平均通量。在一些实施方案中,所述麻醉剂组合物在施用于患者的皮肤表面时提供的平均通量为约 $1\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 至约 $15\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 、约 $1\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 至约 $10\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 、约 $1\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 至约 $5\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 、约 $3\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 至约 $20\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 、约 $3\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 至约 $15\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 、约 $3\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 至约 $10\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 、约 $3\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 至约 $5\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 、约 $5\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 至约 $20\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 、约 $5\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 至约 $15\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 、约 $5\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 至约 $10\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 、约 $8\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 至约 $20\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 、约 $8\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 至约 $15\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 、约 $8\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 至约 $10\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 、约 $10\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 至约 $20\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 、约 $10\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 至约 $15\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 、约 $12\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 至约 $20\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 、约 $12\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 至约 $15\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 、约 $15\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 至约 $20\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 、或约 $18\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 至约 $20\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 。

[0105] 在一些实施方案中,所述麻醉剂组合物在施用于患者的皮肤表面时提供约1分钟至约2小时的平均起效时间。在一些实施方案中,所述麻醉剂组合物在施用于患者的皮肤表面时提供的平均起效时间为约1分钟至约1.5小时、约1分钟至约1小时、约1分钟至约0.5小时、约1分钟至约15分钟、约1分钟至约10分钟、约1分钟至约5分钟、约3分钟至约2小时、约3分钟至约1.5小时、约3分钟至约1小时、约3分钟至约0.5小时、约3分钟至约15分钟、约3分钟至约10分钟、约3分钟至约5分钟、约5分钟至约2小时、约5分钟至约1.5小时、约5分钟至约1小时、约5分钟至约0.5小时、约5分钟至约15分钟、约5分钟至约10分钟、约10分钟至约2小时、约10分钟至约1.5小时、约10分钟至约1小时、约10分钟至约0.5小时、约10分钟至约15分钟、约15分钟至约2小时、约15分钟至约1.5小时、约15分钟至约1小时、约15分钟至约0.5小时、约0.5小时至约2小时、约0.5小时至约1.5小时、约0.5小时至约1小时、约1小时至约1.5小时、约1小时至约2小时、或约1.5小时至约2小时。

[0106] 在一些实施方案中,所述液体组合物基本上由干燥成固体或半固体膜的硅酮凝胶组成。在一些实施方案中,所述硅酮凝胶基本上由按重量计约2%至约20%、约5%至约20%、约10%至约20%、约15%至约20%、约2%至约15%、约5%至约15%、约10%至约15%、约2%至约10%、约5%至约10%、或约2%至约5%的硅酮凝胶组成。在一个实施方案中,所述硅酮组合物基本上由按重量计约5%至约15%的硅酮凝胶组成。

[0107] 治疗方法

[0108] 在一些实施方案中,所述液体组合物用于治疗皮肤病症,或者用于预防或减少瘢痕。在某些实施方案中,通过将包含按重量计约1%至约10%的类固醇的液体组合物施用于患有皮肤疾患的患者的受影响皮肤表面区域,所述液体组合物用于刺激所述患者中的胶原酶产生。在某些实施方案中,所述皮肤疾患是肥厚性瘢痕。在其他实施方案中,所述皮肤疾

患是瘢痕疙瘩。在其他实施方案中,所述疾患是肥厚性瘢痕和瘢痕疙瘩的组合。

[0109] 在某些实施方案中,通过将包含按重量计约1%至约10%的类固醇的液体组合物施用于具有一个或多个瘢痕的患者的受影响皮肤表面区域,所述液体组合物用于刺激所述患者中的原胶原酶产生。在一些实施方案中,所述皮肤疾患是肥厚性瘢痕。在其他实施方案中,所述皮肤疾患是瘢痕疙瘩。在其他实施方案中,所述疾患是肥厚性瘢痕和瘢痕疙瘩的组合。

[0110] 在某些实施方案中,所述液体组合物用于在患有由于意外皮肤创伤(例如割伤、挫伤、烧伤)或由于外科手术而最近形成的瘢痕的患者中刺激胶原酶和/或原胶原酶的产生。在某些实施方案中,所述瘢痕应该愈合,即重新上皮形成,使得瘢痕的外真皮层是完整的。取决于伤口的程度和受伤区域的血管分布,可在创伤后数小时至数月对患者进行治疗。

[0111] 在某些实施方案中,所述液体组合物用于在患有已形成相当长时段的瘢痕(例如肥厚性瘢痕)的患者中刺激胶原酶和/或原胶原酶的产生。

[0112] 在一个实施方案中,在将所述类固醇组合物施用于患者48小时后,所述原胶原酶产生被刺激至少约150%至约500%。

[0113] 在一个实施方案中,在将所述类固醇组合物施用于患者48小时后,所述胶原酶产生被刺激至少约150%至约500%。

[0114] 在一些实施方案中,所述液体组合物用于治疗皮肤病症(例如牛皮癣、湿疹、痤疮)或者用于预防、减少、减轻或缓解与某些医疗程序相关的不适或疼痛。在某些实施方案中,所述液体组合物用于治疗具有作为炎性皮肤病症的皮肤疾患的患者。在某些实施方案中,在医疗程序之前将所述液体组合物施用于需要疼痛管理的患者。

[0115] 可使用所述液体组合物治疗的炎性皮肤病症的实例包括但不限于痤疮、唇疱疹、水疱、荨麻疹、光化性角化病、红斑痤疮、疖、过敏症、湿疹、牛皮癣、蜂窝组织炎、麻疹、基底细胞癌、鳞状细胞癌、黑素瘤、狼疮、接触性皮炎、白癜风、疣、人乳头瘤病毒(HPV)相关病变、水痘、脂溢性湿疹、毛发角化病、癣、黑斑病、脓疱病、细菌或真菌感染引起的皮疹、过敏反应引起的皮疹和皮肤癌。在某些实施方案中,所述液体组合物用于治疗具有牛皮癣或湿疹的患者。

[0116] 在一些实施方案中,可使用任何合适的施用器(例如,刷子、辊、挤压管、喷雾器或滴眼装置)将所述组合物施用到受影响区域。在一些实施方案中,所述液体组合物是相对低或高粘度的液体,其可直接且准确地施用到受影响区域上,并且不需要施加额外的压力或摩擦。

[0117] 在一些实施方案中,施用所述液体组合物的受影响皮肤表面区域为约 1cm^2 至约 1000cm^2 。在某些实施方案中,施用所述液体组合物的受影响皮肤表面区域为约 1cm^2 至约 500cm^2 、约 1cm^2 至约 300cm^2 、约 1cm^2 至约 200cm^2 、约 1cm^2 至约 100cm^2 、约 1cm^2 至约 50cm^2 、约 1cm^2 至约 25cm^2 、约 1cm^2 至约 10cm^2 、或约 1cm^2 至约 5cm^2 。在一个实施方案中,受影响皮肤表面区域为约 1cm^2 至约 500cm^2 。

[0118] 在一些实施方案中,由所述组合物形成的固体或半固体膜在皮肤表面上保持1至7天、1至5天、1至3天、3至7天、3至5天或5至7天、1至3周、1至2周、2至3周、3至6个月、3至5个月、3至4个月、4至5个月、或5至6个月。如果所述固体或半固体膜从皮肤区域剥离,则可根据需要重新施用所述组合物。在一些实施方案中,所述固体或半固体膜在皮肤表面上保持2至

7天、1至3周、或3至6个月。

[0119] 在一些实施方案中,将所述液体组合物每天多次施用于受影响皮肤区域。在一些实施方案中,所述液体组合物以单个每日剂量施用于受影响皮肤表面。在一些实施方案中,一周1至7次、一周1至4次、一周1至2次、一周2至7次、一周2至4次、一周2至5次、一周3至7次、一周3至5次、一周4至7次、一周4至5次或一周5至7次将所述液体组合物施用于受影响皮肤表面,至多1至3周或3至6个月。在一个实施方案中,一周1至7次将所述液体组合物施用于受影响皮肤表面。

[0120] 在一些实施方案中,每天1至3次将所述液体组合物重新施用于受影响皮肤区域。

[0121] 在一些实施方案中,施用于受影响皮肤区域的液体组合物的量为约0.05ml至约10ml的每日剂量。在某些实施方案中,施用于受影响皮肤区域的液体组合物的量为约0.05ml至约5ml、约0.05ml至约3ml、约0.05ml至约1ml、约0.05ml至约0.5ml、约0.5ml至约10ml、约0.5ml至约5ml、约0.5ml至约3ml、约0.5ml至约1ml、约1ml至约10ml、约1ml至约5ml、约1ml至约3ml、约3ml至约10ml、约3ml至约5ml、约5ml至约10ml、约5ml至约8ml、或约7ml至约10ml的每日剂量。在某些实施方案中,施用于受影响皮肤区域的液体组合物的量为约0.05ml、约0.1ml、约0.5ml、约1ml、约2ml、约3ml、约4ml、约5ml、约6ml、约7ml、约8ml、约9ml或约10ml的每日剂量。在一个实施方案中,施用于受影响皮肤区域的液体组合物的量为约0.05ml至约5ml。

[0122] 在某些实施方案中,施用于受影响皮肤区域的活性成分的量约为0.1mg至约10mg、约0.1mg至约5mg、约0.1mg至约3mg、约0.1mg至约1mg、约0.1mg至约0.5mg、0.5mg至约10mg、约0.5至约5mg、约0.5mg至约3mg、约0.5mg至约1mg、约1mg至约10mg、约1mg至约5mg、约1mg至约3mg、约3mg至约10mg、约3mg至约7mg、约3mg至约5mg、约5mg至约10mg、约5mg至约7mg、约7mg至约10mg、约0.05mg至约15mg、约0.05mg至约10mg、约0.05mg至约5mg、约0.05mg至约1mg、约0.05mg至约0.5mg、约0.1mg至约20mg、约0.1mg至约15mg、约0.5mg至约20mg、约0.5mg至约15mg、约1mg至约20mg、约1mg至约15mg、约3mg至约20mg、约3mg至约15mg、约5mg至约20mg、约5mg至约15mg、约7mg至约20mg、约7mg至约15mg、约10mg至约20mg、约10mg至约15mg、约15mg至约20mg、约5mg至约1000mg、约5mg至约500mg、约5mg至约100mg、约5mg至约50mg、约10mg至约1000mg、约10mg至约500mg、约10mg至约100mg、约10mg至约50mg、约50至约1000mg、约50至约500mg、约50mg至约100mg、约100mg至约1000mg、约100mg至约500mg、或约500mg至约1000mg的每日剂量。在某些实施方案中,所述剂量以单个每日剂量施用于患者的受影响皮肤表面。在某些实施方案中,所述剂量以多个每日剂量施用于患者的受影响皮肤表面。

[0123] 在其中活性成分为类固醇的那些实施方案中,以每日剂量施用于受影响皮肤区域的类固醇的量为约0.1mg至约10mg。在某些实施方案中,施用于受影响皮肤区域的类固醇的量为约0.1mg至约5mg、约0.1mg至约3mg、约0.1mg至约1mg、约0.1mg至约0.5mg、0.5mg至约10mg、约0.5至约5mg、约0.5mg至约3mg、约0.5mg至约1mg、约1mg至约10mg、约1mg至约5mg、约1mg至约3mg、约3mg至约10mg、约3mg至约7mg、约3mg至约5mg、约5mg至10mg、约5mg至约7mg、或约7mg至约10mg的每日剂量。在某些实施方案中,所述剂量以单个每日剂量施用于患者的受影响皮肤表面。在某些实施方案中,所述剂量以多个每日剂量施用于患者的受影响皮肤表面。

[0124] 在其中活性成分是生物剂的那些实施方案中,以每日剂量施用于受影响皮肤区域

的生物剂的量为约0.05mg至约20mg。在某些实施方案中,以每日剂量施用于受影响皮肤区域的生物剂的量为约0.05mg至约15mg、约0.05mg至约10mg、约0.05mg至约5mg、约0.05mg至约1mg、约0.05mg至约0.5mg、约0.1mg至约20mg、约0.1mg至约15mg、约0.1mg至约10mg、约0.1mg至约5mg、约0.1至约3mg、约0.1至约1mg、约0.1mg至约0.5mg、约0.5mg至约20mg、约0.5mg至约15mg、约0.5mg至约10mg、约0.5mg至约5mg、约0.5mg至约3mg、约0.5mg至约1mg、约1mg至约20mg、约1mg至约15mg、约1mg至约10mg、约1mg至约5mg、约1mg至约3mg、约3mg至约20mg、约3mg至约15mg、约3mg至约10mg、约3mg至约7mg、约3mg至约5mg、约5mg至约20mg、约5mg至约15mg、约5mg至约10mg、约5mg至约7mg、约7mg至约20mg、约7mg至约15mg、约7mg至约10mg、约10mg至约20mg、约10mg至约15mg、或约15mg至约20mg。在某些实施方案中,所述剂量以单个每日剂量施用于患者的受影响皮肤表面。在某些实施方案中,所述剂量以多个每日剂量施用于患者的受影响皮肤表面。

[0125] 在其中活性成分是麻醉剂的那些实施方案中,以每日剂量施用于受影响皮肤区域的麻醉剂的量为约5mg至约1000mg。在某些实施方案中,以每日剂量施用于受影响皮肤区域的麻醉剂的量为约5mg至约500mg、约5mg至约100mg、约5mg至约50mg、约5mg至约10mg、约10mg至约1000mg、约10mg至约500mg、约10mg至约100mg、约10mg至约50mg、约50mg至约1000mg、约50mg至约500mg、约50mg至约100mg、约100mg至约1000mg、约100mg至约500mg、约500mg至约1000mg。在某些实施方案中,所述剂量以单个剂量施用于患者的皮肤表面。在某些实施方案中,所述剂量以多个剂量施用于患者的皮肤表面。

[0126] 在其中活性成分是麻醉剂的那些实施方案中,在程序之前10分钟至3小时将所述麻醉剂组合物施用于皮肤表面上。在一些实施方案中,在程序之前10分钟至2.5小时、10分钟至2小时、10分钟至1.5小时、10分钟至1小时、10分钟至30分钟、30分钟至3小时、30分钟至2.5小时、30分钟至2小时、30分钟至1.5小时、30分钟至1小时、1小时至3小时、1小时至2.5小时、1小时至2小时、1小时至1.5小时、1.5小时至3小时、1.5小时至2.5小时、1.5小时至2小时、2小时至3小时、2小时至2.5小时、2.5小时至3小时将所述组合物施用于皮肤表面上。在一些实施方案中,所述程序是注射、疫苗接种、活检、内窥镜检查、针刺、除痣或普通外科手术,或使患者不适或疼痛的医疗程序。

[0127] 实施例

[0128] 实施例1

[0129] 厚度测量

[0130] 对液体组合物进行以下测试来测量干燥组合物的厚度。

[0131] 将200 μ l的组合物与5 μ l的1%曙红Y混合并涂在盖玻片上。使用Zeiss LSM 510共聚焦显微镜对液体形式的样品以及随后对干燥的样品收集图像。染料用HeNe 543nm激光激发,并且Z叠层图像在560nm长通滤镜下用Zeiss Plan-Apochromat 63x/1.4油浸透镜以0.4 μ m的间隔进行扫描。使用ImageJ处理和测量图像。

[0132] 实施例2

[0133] C_{max} 和 T_{max} 的测量

[0134] 对液体组合物进行以下测试来测量 C_{max} 和 T_{max} 。

[0135] 在研究I中,招募了18位人类志愿者,而在研究II中,招募了36位人类志愿者。对于这两项研究,研究群体均包括年龄在18至45岁之间并且体重指数为18-30kg/m²的健康、不

吸烟、不饮酒的男性和女性(非怀孕)。通过病史、临床实验室检验以及身体和皮肤检查对受试者进行筛查。通过尿液妊娠试验评价是否存在妊娠。不满足上述标准的受试者被排除在研究之外。在每次治疗之前以及在施用组合物6小时和12小时之后评估生命体征,例如温度、脉搏率和血压。在这两项研究的整个持续时间内,持续观察志愿者并向其询问是否有任何不良事件的发生。在进入研究之前,要征得所有参与者的书面同意。

[0136] 所述患者被随机分配以施用所述组合物(3至10mg/24h的糠酸氟替卡松;0.1至0.33ml/24h的所述组合物;5至20cm²)。所述组合物被施用到下/中背部区域上的清洁、干燥、非油性、非刺激性和非近期剃毛的皮肤。所选的施用区域远离任何明显的褶皱/折痕,并且距离脊柱至少1英寸。在贴剂施用后的-1、0、1.5、3、4、6、8、9、10、11、12、13、14、15、16、20、24、30和36小时定期收集7mL血样,并通过经过验证的液相色谱-串联质谱(LC-MS/MS)方法确定血浆药物浓度。在施用后12、24、48和72小时分析由所述组合物形成的膜的总体粘附性。

[0137] 将血样离心并将血浆储存在-20℃直到通过LC-MS/MS进行分析。通过用20μL内标工作溶液强化50μL样品等分试样,来分析药物活性成分的血浆浓度。然后加入200μL的2.0%氢氧化铵溶液,涡旋并离心。然后,将有机层转移至洁净的试管中,并注入20μL体积的这种最终提取液,并经由配备有MS/MS检测的HPLC进行分析。

[0138] 从两项研究中获取了所述组合物的PK数据以用于进一步分析。通过使用Phoenix软件6.3版(PharsightTM,Certara L.P.)来进行两项研究的PK分析。计算两项研究的PK参数,例如峰值血浆浓度(C_{max}),达到 C_{max} 的时间(T_{max}),从时间0到最后可测量浓度的时间的血浆浓度时间曲线下的面积(AUC_{0-t}),从时间0到无穷时间的血浆浓度时间曲线下的面积(AUC_{0-inf})和终末消除半衰期($t_{1/2}$)。通过使用从文献中获得的静脉内推注(50mg剂量)数据的血浆药物浓度-时间曲线来进行PK建模。通过使用Phoenix 6.3版(PharsightTM,Certara L.P.)来进行隔室分析。将PK Solver用于非隔室分析。模型的选择是基于最佳拟合方法和其他统计参数。

[0139] 实施例3

[0140] 系统吸收

[0141] 对液体组合物进行以下测试来测量药物活性成分的系统吸收。

[0142] 所述组合物中的药物活性成分的系统吸收通过两阶段程序来估算:解卷积,接着将体内吸收的药物级分(F_a)与体外渗透的药物级分(F_p)进行比较。由公式(1)计算体外渗透百分比。通过使用NCA和NDC方法来计算体内吸收百分比曲线。

[0143] 为了测量体外渗透的药物级分(F_p),使用Franz扩散池来研究氟替卡松从所述组合物中的离体皮肤渗透。人类尸体皮肤(HCS)被用作屏障。将含有3mg药物活性成分的0.3ml液体组合物刷涂在HCS表面上。进行研究的温度为 $37 \pm 2^\circ\text{C}$ 。通过在室温下将皮肤在0.9% NaCl中解冻不超过1小时并切成适当的Franz池大小($\approx 5\text{cm}^2$),来进行用于体外渗透研究的皮肤的制备。此后接着将皮肤片转移到装有pH 6.8磷酸盐缓冲液的Franz池中以平衡约30分钟。储液室含有5.0mL磷酸盐缓冲液(pH 6.8),使用自动取样器定期从中抽取0.3mL并通过经过验证的HPLC方法进行分析。进行累积培养基校正以确定在每个时间点渗透的糠酸氟替卡松的总量。该实验用三个皮肤供体重复,并且每次使用三个扩散池($n=3$)。使用以下公式(1)计算 $C_{tn}\%$:

$$[0144] \quad C_m \% = \frac{C_t \times V \times 100}{S \times C_T} \quad (1)$$

[0145] 其中 $C_m \%$ = 累积渗透药物百分比的归一化值, C_t = 在时间 t 的浓度, V = 溶出介质的体积, S = 皮肤的表面积,并且 C_T = 在终末时间点的浓度。

[0146] 在NDC方法中,遵循双隔室药代动力学模型的体外数据用于计算单位脉冲响应(UIR)值。所获得的UIR值用于解卷积药物活性成分的血浆药物浓度-时间曲线。通过使用Phoenix 6.4版(Pharsight™, Certara L.P)进行NDC方法分析。公式(2)表示使用数值解卷积方法的药物的体内渗透百分比:

$$[0147] \quad C(t) = \int_0^t C_\delta(t-u) r_{\text{吸收}}(u) du \quad (2)$$

[0148] 其中 $r_{\text{吸收}}$ 是吸收速率时程, C_δ 表示由通常来自静脉内推注的单位量药物的瞬时吸收或参考口服溶液数据产生的浓度-时间曲线, $C_{(t)}$ 表示测试制剂的血浆浓度与时间的曲线,并且 u 是积分变量。

[0149] 在NCA方法中,通过使用以下公式(3)估算体内渗透百分比:

$$[0150] \quad \text{体内吸收}\% = \frac{AUC_{(0-t)} \times K_{el} \times V_d}{F \times D} \times 100 \quad (3)$$

[0151] 其中 $AUC_{(0-t)}$ = 从时间点(0-t)开始的时间曲线下面积, K_{el} = 消除常数, V_d = 分布体积, F = 制剂的生物利用度百分比,并且 D = 施用剂量。

[0152] 实施例4

[0153] 通量

[0154] 进行以下测试来测量通量。

[0155] 将重量为 250 ± 20 g的雄性Wistar大鼠的腹部皮肤用于渗透研究。用乙醚处死大鼠,并使用电动剪毛器小心地去除腹部上的毛发。将全厚皮肤样品切下、取出并用生理盐水洗涤。用钝头镊子小心地去除粘附的脂肪和结缔组织。观察皮肤有无任何损伤。

[0156] 将全厚皮肤固定在具有水夹套($32 \pm 1^\circ\text{C}$)的Franz扩散池(垂直;可用扩散面积, 2.54cm^2 ;接收池体积,13mL)上以评估皮肤渗透性。角质层侧以面朝上进入供体隔室,而皮肤侧以面朝下进入受体隔室。所述接收池充满蒸馏水并用磁力棒搅拌以确保充分混合和水槽条件保持。实验开始后,在1、2、4、6、8和10小时对所有溶液进行取样,用微孔膜(孔径, $0.45\mu\text{m}$)过滤,并立即添加等体积的空白溶液。每个数据点代表五次检查的平均值。

[0157] 研究经测定10小时的组合物的渗透并绘制累积渗透药物量($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)相对于时间的曲线。通过将线性部分外推到 x 轴,根据曲线的稳态部分和 T_{lag} 来计算透皮通量($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$)。

[0158] 实施例5

[0159] 刺激原胶原酶和胶原酶产生的测量

[0160] 对液体组合物进行以下测试来测量对原胶原酶和胶原酶产生的刺激。

[0161] 使用Mattek EpiDerm FT(MatTek Corp,Ashland,MA)组织模型,用不同量的所述组合物处理3个池培养组。对照组,无产品施用(0%表面积闭合);具有30%表面积闭合的组(30 μL 产品施用);以及具有100%表面积闭合的第三组(100 μL 产品施用)。以0、24、48和72小

时的时间间隔抽吸支持这些池培养的下层液或营养液,并立即冷冻至-40℃并保持在-40℃。

[0162] 使用FITC标记的牛1型胶原作为底物,测定原胶原酶向培养基中的释放。为了确定潜在的原胶原酶活性,用含0.15M NaCl和0.005M CaCl_2 的0.05M Tris HCl缓冲液(pH 7.8)将12个下层液样本各取50 μL 稀释至190 μL 。然后在35℃下用10 μL 的20mM 4-氨基苯基乙酸汞(APMA)活化所述样品60分钟。为了确定胶原酶的水平,这12个样品中另外的50 μL 不使用APMA活化,并用相同的缓冲液稀释至200 μL 。然后将24个样品(APMA活化的和非APMA活化的)与100 μg 的FITC胶原在35℃下反应2小时。然后用提取缓冲液分离FITC胶原的降解产物,并使用荧光计在490nm/520nm激发/发射下测定上清液样品的荧光强度(FI)。将这些水平与100 μg 变性FITC胶原的FI进行比较。胶原溶解活性的一个单位定义为每分钟1 μg 胶原的裂解。在这项研究中,使用100 μg 胶原作为底物;因此,可通过以下公式计算胶原酶活性: $[(\text{FI样品} - \text{FI空白}) \times 100\mu\text{g}] \div [(\text{FI对照} - \text{FI缓冲液}) \times \text{反应时间}(\text{min}) \times \text{样品体积}(\text{mL})]$ 。

[0163] 实施例6

[0164] 通过将下文所示的成分添加到成膜聚合物中来制备以下组合物。在这种情况下,所述成膜聚合物是焦木素。

[0165] 5重量%硅酮凝胶(Dow Corning 556),

[0166] 3重量%莫米松,

[0167] 3.5重量%焦木素,

[0168] 64重量%二乙醚,和

[0169] 24.5重量%乙醇。

[0170] 使用与实施例1至5中介绍的相同的方法测试所述组合物的厚度、药代动力学以及原胶原酶和胶原酶产生水平的刺激。

[0171] 为了治疗肥厚性瘢痕,将0.2至0.5ml的液体组合物(6mg至15mg莫米松)刷涂到约4 cm^2 至约25 cm^2 的洁净的受影响皮肤表面上。患者可选择在早晨以单个每日剂量刷涂上0.2ml至0.5ml的液体组合物,或者将所述剂量分成在早晨和晚上两次施用。由液体组合物形成的固体或半固体膜在皮肤表面上停留至少12小时。每次在将新剂量的液体组合物刷涂到受影响皮肤表面上之前,患者都会剥离所述固体或半固体膜。

[0172] 实施例7

[0173] 制备以下组合物并将其用于治疗牛皮癣。通过将下文所示的成分添加到成膜聚合物中来制备所述组合物。在这种情况下,所述成膜聚合物是焦木素。

[0174] 2至10重量%的糠酸莫米松,

[0175] 1至10重量%的焦木素,

[0176] 60至75重量%的二乙醚,和

[0177] 20至30重量%的乙醇。

[0178] 使用与实施例1至5中介绍的相同的方法测试所述组合物的厚度、药代动力学以及原胶原酶和胶原酶产生水平的刺激。

[0179] 为了治疗牛皮癣,将0.1ml至0.5ml的液体组合物(2mg至10mg的糠酸莫米松)刷涂到约4 cm^2 至约40 cm^2 的洁净的受影响皮肤表面上。所述组合物作为斑点治疗剂被施用于多个受影响皮肤区域。患者可选择在早晨以单个每日剂量刷涂上0.1ml至0.5ml的液体组合物,

或者将所述剂量分成在早晨和晚上两次施用。由液体组合物形成的固体或半固体膜在皮肤表面上停留至少12小时。每次在将新剂量的液体组合物刷涂到受影响皮肤表面上之前,患者都会剥离所述固体或半固体膜。

[0180] 实施例8

[0181] 制备以下组合物并将其用于治疗瘢痕疙瘩。通过将下文所示的成分添加到成膜聚合物中来制备所述组合物。在这种情况下,所述成膜聚合物是焦木素。

[0182] 0.1至9重量%的硅酮凝胶(Dow Corning 556),

[0183] 3重量%的莫米松,

[0184] 0.1至0.4重量%的维生素E,

[0185] 1至10重量%的焦木素,

[0186] 60至75重量%的二乙醚,和

[0187] 20至30重量%的乙醇。

[0188] 使用与实施例1至5中介绍的相同的方法测试所述组合物的厚度、药代动力学以及原胶原酶和胶原酶产生水平的刺激。

[0189] 为了治疗瘢痕疙瘩,将0.2至0.5ml的液体组合物(6mg至15mg的莫米松)刷涂到约4cm²至约25cm²的洁净的受影响皮肤表面上。患者可选择在早晨以单个每日剂量刷涂上0.2ml至0.5ml的液体组合物,或者将所述剂量分成在早晨和晚上两次施用。由液体组合物形成的固体或半固体膜在皮肤表面上停留至少12小时。每次在将新剂量的液体组合物刷涂到受影响皮肤表面上之前,患者都会剥离所述固体或半固体膜。

[0190] 实施例9

[0191] 制备以下组合物并将其用于治疗湿疹。通过将下文所示的成分添加到成膜聚合物中来制备所述组合物。在这种情况下,所述成膜聚合物是焦木素。

[0192] 0.1至9重量%的硅酮凝胶(Dow Corning 556),

[0193] 1至20重量%的聚乙二醇,

[0194] 2重量%的丙酸氯倍他索,

[0195] 1至10重量%的焦木素,

[0196] 60至75重量%的二乙醚,和

[0197] 20至30重量%的乙醇。

[0198] 使用与实施例1至5中介绍的相同的方法测试所述组合物的厚度、药代动力学以及原胶原酶和胶原酶产生水平的刺激。

[0199] 为了治疗湿疹,将0.1至0.25ml的液体组合物刷涂到约4cm²至约25cm²的洁净的受影响皮肤表面上。所述组合物作为斑点治疗剂被施用于多个受影响皮肤区域。患者可选择在早晨以单个每日剂量刷涂上0.1到0.25ml的液体组合物,或者将所述剂量分成在早晨和晚上两次施用。由液体组合物形成的固体或半固体膜在皮肤表面上停留至少12小时。每次在将新剂量的液体组合物刷涂到受影响皮肤表面上之前,患者都会剥离所述固体或半固体膜。

[0200] 实施例10

[0201] 制备以下组合物并将其用于治疗肥厚性瘢痕。通过将下文所示的成分添加到成膜聚合物中来制备所述组合物。在这种情况下,所述成膜聚合物是焦木素。

[0202] 0.1至9重量%的硅酮凝胶(Dow Corning 556),

[0203] 5重量%的莫米松,

[0204] 1至20重量%的丙二醇,

[0205] 1至10重量%的焦木素,

[0206] 60至75重量%的二乙醚,和

[0207] 20至30重量%的乙醇。

[0208] 使用与实施例1至5中介绍的相同的方法测试所述组合物的厚度、药代动力学以及原胶原酶和胶原酶产生水平的刺激。

[0209] 为了治疗肥厚性瘢痕,将0.05至0.3ml的液体组合物刷涂到约4cm²至约10cm²的洁净的受影响皮肤表面上。患者可选择在早晨以单个每日剂量刷涂上0.05ml至0.3ml的液体组合物,或者将所述剂量分成在早晨和晚上两次施用。由液体组合物形成的固体或半固体膜在皮肤表面上停留至少12小时。每次在将新剂量的液体组合物刷涂到受影响皮肤表面上之前,患者都会剥离所述固体或半固体膜。

[0210] 实施例11

[0211] 制备以下组合物并将其用于治疗瘢痕。通过将下文所示的成分添加到成膜聚合物中来制备所述组合物。在这种情况下,所述成膜聚合物是焦木素。

[0212] 8.5重量%的硅酮凝胶(Dow Corning 556),

[0213] 1重量%的莫米松,

[0214] 3.5重量%的焦木素,

[0215] 63.5重量%的二乙醚,和

[0216] 23.5重量%的乙醇。

[0217] 使用与实施例1至5中介绍的相同的方法测试所述组合物的厚度、药代动力学以及原胶原酶和胶原酶产生水平的刺激。

[0218] 为了治疗瘢痕,将0.7至1.5ml的液体组合物刷涂到约10cm²至约50cm²的洁净的受影响皮肤表面上。患者可选择在早晨以单个每日剂量刷涂上0.05ml至0.3ml的液体组合物,或者将所述剂量分成在早晨和晚上两次施用。由液体组合物形成的固体或半固体膜在皮肤表面上停留至少12小时。每次在将新剂量的液体组合物刷涂到受影响皮肤表面上之前,患者都会剥离所述固体或半固体膜。

[0219] 实施例12

[0220] 制备以下组合物并将其用于治疗瘢痕疙瘩。通过将下文所示的成分添加到成膜聚合物中来制备所述组合物。在这种情况下,所述成膜聚合物是焦木素。

[0221] 4重量%的硅酮凝胶(Dow Corning 556),

[0222] 9重量%的莫米松,

[0223] 3重量%的焦木素,

[0224] 61重量%的二乙醚,和

[0225] 23重量%的乙醇。

[0226] 使用与实施例1至5中介绍的相同的方法测试所述组合物的厚度、药代动力学以及原胶原酶和胶原酶产生水平的刺激。

[0227] 为了治疗瘢痕疙瘩,将0.05至0.2ml的液体组合物刷涂到约2cm²至约10cm²的洁净

的受影响皮肤表面上。患者可选择在早晨以单个每日剂量刷涂上0.05ml至0.2ml的液体组合物,或者将所述剂量分成在早晨和晚上两次施用。由液体组合物形成的固体或半固体膜在皮肤表面上停留至少12小时。每次在将新剂量的液体组合物刷涂到受影响皮肤表面上之前,患者都会剥离所述固体或半固体膜。

[0228] 实施例13

[0229] 通过将下文所示的成分添加到成膜聚合物中来制备以下组合物。在这种情况下,所述成膜聚合物是焦木素。

[0230] 2至10重量%的依那西普,

[0231] 1至10重量%的焦木素,

[0232] 60至75重量%的二乙醚,和

[0233] 20至30重量%的乙醇。

[0234] 使用与实施例1至4中介绍的相同的方法测试所述组合物的厚度和药代动力学。

[0235] 进一步测试所述组合物治疗炎性皮肤病疾病的功效。首先,测试依那西普与肿瘤坏死因子 α (TNF α) 的结合能力。TNF α 是一种参与全身炎症的细胞信号传导蛋白并且是构成急性期反应的细胞因子之一。TNF α 的主要作用是调节免疫细胞。通过二辛可宁酸测定法 (BCA) (PierceTM BCA蛋白测定试剂盒,Thermo Scientific,Waltham,MA,USA) 测定依那西普的浓度,然后将所有样品调节至10ng/ml。通过合并有板结合TNF α (Sanquin,Diagnostic Services,Amsterdam,Netherlands) 的市售夹心ELISA来确定依那西普对TNF α 的结合亲和力。结果表示为样品TNF α 结合作为新鲜ETR TNF α 结合的百分比。

[0236] 接下来,通过使用先前建立的TNF α 介导的皮肤炎症模型的体外实验证明了所述组合物治疗炎性皮肤病疾病的功效。为了诱发类似炎症的状态,向正常的皮肤等效物补充TNF α 。从原代人角质形成细胞和成纤维细胞制备人类皮肤等效物。原代皮肤细胞来源于正常人类皮肤且经书面同意。为了诱发皮肤炎症,在培养的第10天和第12天将20ng/mL重组TNF α (eBioscience,Hatfield,UK) 补充到皮肤等效生长培养基中。在TNF α 处理(第11天和第13天)后24小时将依那西普组合物(35 μ g/cm²的依那西普;1.75ml/cm²的组合物)直接施用于皮肤等效物的表面,并暴露于温度梯度下以模拟人类皮肤的自然温度梯度(经3小时从32至37 $^{\circ}$ C)。在第14天,将皮肤等效物二等分并分别准备用于蛋白质印迹和免疫组化。

[0237] 进行皮肤样品的蛋白质印迹以测量TNF α 、TSLP和ICAM1的蛋白质含量水平。根据标准程序,在RIPA缓冲液(补充有蛋白酶和磷酸酶抑制剂)中溶解二等分的皮肤等效物。通过BCA测定法定量蛋白质含量。然后将样品(15 μ g蛋白质)在SDS-PAGE缓冲液中加热,并通过聚丙烯酰胺凝胶(10%)进行电泳分离。将凝胶在硝化纤维素膜上印迹,封闭(5%脱脂奶粉),暴露于初级抗体(过夜,4 $^{\circ}$ C),洗涤,与辣根过氧化物酶缀合的二级抗体一起温育(1小时,室温)并再次洗涤。印迹用ECL试剂(SignalFireTM,Cell Signaling,Frankfurt/Main,Germany)显影,并通过PXi/PXi Touch凝胶成像系统(Syngene,Cambridge,UK)进行成像。使用以下浓度的抗体:1:1000抗TNF α ,1:1000抗TSLP,1:2000抗ICAM1,1:500与辣根过氧化物酶缀合的抗IgG兔。

[0238] 免疫组化染色在视觉上显示了用依那西普组合物局部处理的皮肤等效物中渗透皮肤的依那西普水平。将二等分的皮肤等效物浸入组织冷冻介质中,并且快速冷冻。随后将样品在冷冻切片机(Leica,PLACE)上相对于施用方向(即从深到浅)切成横截面(8 μ m)。皮肤

切片使用4%甲醛溶液固定,用含0.0025%BSA和0.025%Tween 20的PBS洗涤,并用山羊血清(1:20于PBS中)封闭。随后,将皮肤切片与初级抗体在4℃下一起温育过夜。洗涤后,在室温下添加二级抗体1小时,最后用抗褪色固定介质覆盖皮肤切片。在荧光显微镜(BZ-8000,物镜20x/0.75,变焦10x,Plan-Apo,DIC N2,Keyence,Neu-Isenburg,Germany)下分析图像。使用以下浓度的抗体:1:500抗TNF α ,1:500与Alexa 594缀合的抗IgG兔。

[0239] 单核细胞衍生的朗格汉斯细胞(MoLC)用于确定依那西普组合物如何干扰免疫系统。通过依那西普免疫激活后,未成熟的MoLC提高CD86和CD83的表面表达。这些标志物的表达通过流式细胞术分析作为免疫原性测定来测量。MoLC由分离的人类单核细胞生成。培养七天后,收集MoLC并通过CD1a和CD207的表面表达进行表征。之后,将MoLC接种到24孔板(2.5×10^5 个细胞/孔)中,并与依那西普组合物一起温育24小时。通过细胞表面表达CD83和CD86来确定依那西普组合物的免疫原性作用。另外,通过用7-氨基放线菌素D(7-AAD)(Sigma-Aldrich,St.Louis,USA)对细胞染色来测量细胞毒性。通过流式细胞术(FACSCanto II,BD Biosciences,Heidelberg,Germany)评估表面受体表达和7-AAD渗透,并通过FlowJo软件(Treestar,Ashland,USA)分析所得数据。

[0240] 实施例14

[0241] 通过将下文所示的成分添加到成膜聚合物中来制备以下组合物。在这种情况下,所述成膜聚合物是焦木素。

[0242] 3-10重量%的阿达木单抗,

[0243] 1至10重量%的焦木素,

[0244] 40至50重量%的聚氧乙烯月桂醚,和

[0245] 20至30重量%的乙醇。

[0246] 使用与实施例1至4中介绍的相同的方法测试所述组合物的厚度和药代动力学。使用与实施例13中介绍的相似的方法,进一步测试所述组合物在治疗炎性皮肤疾病和干扰免疫系统中的功效。

[0247] 实施例15

[0248] 通过将下文所示的成分添加到成膜聚合物中来制备以下组合物。在这种情况下,所述成膜聚合物是焦木素。

[0249] 8-15重量%的英夫利昔单抗,

[0250] 1至10重量%的焦木素,

[0251] 60至75重量%的二乙醚,和

[0252] 20至30重量%的乙醇。

[0253] 使用与实施例1至4中介绍的相同的方法测试所述组合物的厚度和药代动力学。使用与实施例13中介绍的相似的方法,进一步测试所述组合物在治疗炎性皮肤疾病和干扰免疫系统中的功效。

[0254] 实施例16

[0255] 通过将下文所示的成分添加到成膜聚合物中来制备以下组合物。在这种情况下,所述成膜聚合物是焦木素。

[0256] 0.5-10重量%的苏金单抗,

[0257] 1至10重量%的焦木素,

[0258] 40至50重量%的聚氧乙烯月桂醚,和

[0259] 20至30重量%的乙醇。

[0260] 使用与实施例1至4中介绍的相同的方法测试所述组合物的厚度和药代动力学。使用与实施例13中介绍的相似的方法,进一步测试所述组合物在治疗炎性皮肤疾病和干扰免疫系统中的功效。

[0261] 实施例17

[0262] 通过将下文所示的成分添加到成膜聚合物中来制备以下组合物。在这种情况下,所述成膜聚合物是焦木素。

[0263] 4.5重量%的英夫利昔单抗,

[0264] 1至10重量%的焦木素,

[0265] 60至75重量%的二乙醚,和

[0266] 20至30重量%的乙醇。

[0267] 使用与实施例1至4中介绍的相同的方法测试所述组合物的厚度和药代动力学。使用与实施例13中介绍的相似的方法,进一步测试所述组合物在治疗炎性皮肤疾病和干扰免疫系统中的功效。

[0268] 实施例18

[0269] 通过将下文所示的成分添加到成膜聚合物中来制备以下组合物。在这种情况下,所述成膜聚合物是焦木素。

[0270] 3重量%的阿达木单抗,

[0271] 1至10重量%的焦木素,

[0272] 40至50重量%的聚氧乙烯月桂醚,和

[0273] 20至30重量%的乙醇。

[0274] 使用与实施例1至4中介绍的相同的方法测试所述组合物的厚度和药代动力学。使用与实施例13中介绍的相似的方法,进一步测试所述组合物在治疗炎性皮肤疾病和干扰免疫系统中的功效。

[0275] 实施例19

[0276] 通过将下文所示的成分添加到成膜聚合物中来制备以下组合物。在这种情况下,所述成膜聚合物是焦木素。

[0277] 8重量%的英夫利昔单抗,

[0278] 1至10重量%的焦木素,

[0279] 60至75重量%的二乙醚,和

[0280] 20至30重量%的乙醇。

[0281] 使用与实施例1至4中介绍的相同的方法测试所述组合物的厚度和药代动力学。使用与实施例13中介绍的相似的方法,进一步测试所述组合物在治疗炎性皮肤疾病和干扰免疫系统中的功效。

[0282] 实施例20

[0283] 通过将下文所示的成分添加到成膜聚合物中来制备以下组合物。在这种情况下,所述成膜聚合物是焦木素。

[0284] 3重量%的阿达木单抗,

[0285] 4重量%的焦木素，

[0286] 72重量%的聚氧乙烯月桂醚，和

[0287] 21重量%的乙醇。

[0288] 使用与实施例1至4中介绍的相同的方法测试所述组合物的厚度和药代动力学。使用与实施例13中介绍的相似的方法，进一步测试所述组合物在治疗炎性皮肤疾病和干扰免疫系统中的功效。

[0289] 实施例21

[0290] 通过将下文所示的成分添加到成膜聚合物中来制备以下组合物。在这种情况下，所述成膜聚合物是焦木素。

[0291] 8重量%的英夫利昔单抗，

[0292] 5重量%的焦木素，

[0293] 63重量%的二乙醚，和

[0294] 24重量%的乙醇。

[0295] 使用与实施例1至4中介绍的相同的方法测试所述组合物的厚度和药代动力学。使用与实施例13中介绍的相似的方法，进一步测试所述组合物在治疗炎性皮肤疾病和干扰免疫系统中的功效。

[0296] 实施例22

[0297] 通过将下文所示的成分添加到成膜聚合物中来制备以下组合物。在这种情况下，所述成膜聚合物是焦木素。

[0298] 15重量%的硅酮凝胶 (Dow Corning 556)，

[0299] 3.5重量%的焦木素，

[0300] 58重量%的二乙醚，和

[0301] 23.5重量%的乙醇。

[0302] 使用与实施例1至5中介绍的相同的方法测试所述组合物的厚度和药代动力学。

[0303] 为了治疗肥厚性瘢痕，将0.2ml的液体组合物刷涂到约25cm²的洁净的受影响皮肤表面上。患者可选择在早晨以单个每日剂量刷涂上0.2ml的液体组合物，或者将所述剂量分成在早晨和晚上两次施用。由液体组合物形成的固体或半固体膜在皮肤表面上停留至少12小时。每次在将新剂量的液体组合物刷涂到受影响皮肤表面上之前，患者都会剥离所述固体或半固体膜。

[0304] 实施例23血管收缩测试

[0305] 以下研究的目的是评价各种药物的透孔递送。

[0306] 实施例23a可的松血管收缩测试

[0307] 下文列出了可的松制剂中使用的材料：

[0308] 23.76重量%的硝化纤维素-CAS#9004-70-0

[0309] 37.62重量%的二乙醚-CAS#60-29-7

[0310] 37.62重量%的乙醇-CAS#64-1-5

[0311] 1.00重量%的可的松-CAS#53-06-5。

[0312] 实验程序：利用由McKenzie和Stoughton开发的FDA推荐方法测试了透孔递送的可的松的生物学效应，以评估1%可的松的血管收缩作用 (McKenzie AW, Stoughton RB.,

Method for Comparing Percutaneous Absorption of Steroids, Arch. Dermatol. 86, 608 (1962)). 使用Minolta色度仪 (CR-300) 来测量皮肤的漂白。由于毛发稀少且肤色相对均匀, 因此选择了受试者的前臂腹侧区域。在测试和对照区域中均测量了基线亮度。在基线测量后, 将硝化纤维素膜 (不含可的松) 刷涂在3个位点上并使其干燥。将含可的松的硝化纤维素制剂施用于其他3个测试位点。1小时后, 将膜去除并测量漂白。

[0313] 单独的硝化纤维素膜的皮肤漂白与基线相比的平均变化百分比为 $-0.81 \pm 1.01\%$, 并且含1%可的松的硝化纤维素与基线相比的平均变化百分比为 1.38 ± 0.85 。使用双尾t检验进行统计分析。结果表明, 单独的硝化纤维素膜与含有类固醇可的松的硝化纤维素膜之间存在显著差异 ($p=0.045$)。皮肤漂白测试的结果验证了可的松是经由透孔递送吸收的。含或不含1%可的松的硝化纤维素之间与基线相比的平均百分比变化显著不同, 这表明可的松有效地渗透通常作为药物渗透屏障的皮肤。

[0314] 结论: 这些结果证明了生物活性类固醇的有效透孔递送。

[0315] 实施例23b依那西普血管收缩测试

[0316] 下文列出了可的松制剂中使用的材料:

[0317] 23.70重量%的硝化纤维素-CAS#9004-70-0

[0318] 37.53重量%的二乙醚-CAS#60-29-7

[0319] 37.53重量%的乙醇-CAS#64-1-5

[0320] 1.25重量%的依那西普-CAS#185243-69-0。

[0321] 实验程序: 利用由McKenzie和Stoughton开发的FDA推荐方法测试了透孔递送的依那西普的生物学效应, 以评估1.25%依那西普的血管收缩作用 (McKenzie AW, Stoughton RB., Method for Comparing Percutaneous Absorption of Steroids, Arch. Dermatol. 86, 608 (1962)). 使用Minolta色度仪 (CR-300) 来测量皮肤的漂白。由于毛发稀少且肤色相对均匀, 因此选择了受试者的前臂腹侧区域。在测试和对照区域中均测量了基线亮度。在基线测量后, 将硝化纤维素膜 (不含依那西普) 刷涂在4个位点上并使其干燥。将含依那西普的硝化纤维素制剂施用于其他4个测试位点, 并且将1%OTC氢化可的松乳膏 (CVS6870032439-有效期到6/20/2021) 施用于另外4个位点。1小时后, 将膜去除并测量漂白。

[0322] 单独的硝化纤维素膜的皮肤漂白与基线相比的平均变化百分比为 $0.42 \pm 1.51\%$, 含1.25%依那西普的硝化纤维素与基线相比的平均变化百分比为 $3.35 \pm 2.01\%$, 并且1%OTC氢化可的松乳膏与基线相比的平均变化百分比为 $3.82 \pm 2.04\%$ 。使用ANOVA进行统计分析。由于ANOVA分析表明存在显著的组间差异 ($p=0.02$), 因此使用双尾t检验进行成对比较。结果表明, 含1.25%依那西普的硝化纤维素膜与单独的硝化纤维素膜之间存在显著差异 ($p=0.02$), 并且1%OTC氢化可的松乳膏与单独的硝化纤维素膜之间存在显著差异 ($p=0.02$)。含1.25%依那西普的硝化纤维素膜与1%OTC氢化可的松乳膏之间无显著差异 ($p=0.91$)。皮肤漂白测试的结果验证了依那西普是经由透孔递送吸收的。含或不含1.25%依那西普的硝化纤维素之间与基线相比的平均百分比变化显著不同, 这表明依那西普有效地渗透通常作为药物渗透屏障的皮肤。

[0323] 结论: 这些结果证明了生物剂的有效透孔递送。

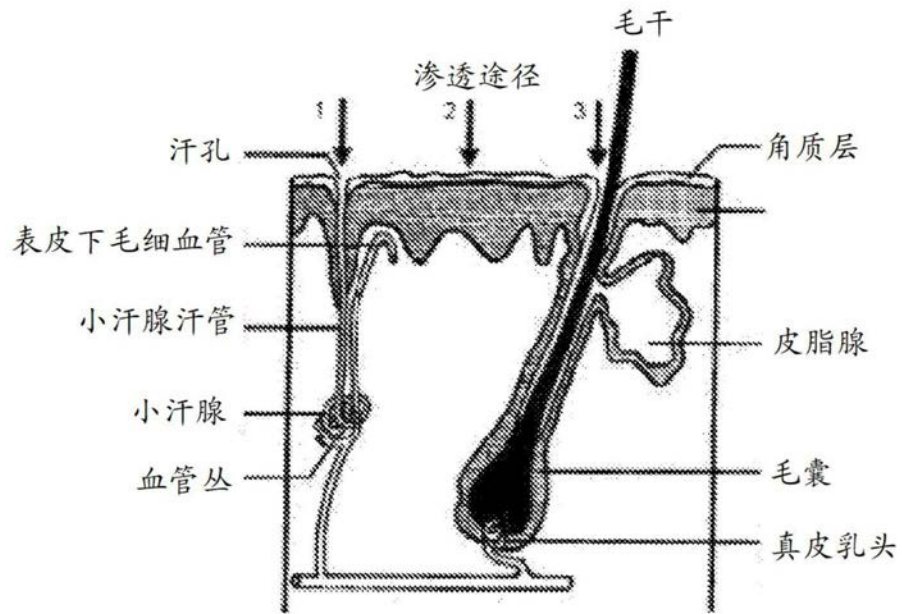


图1A

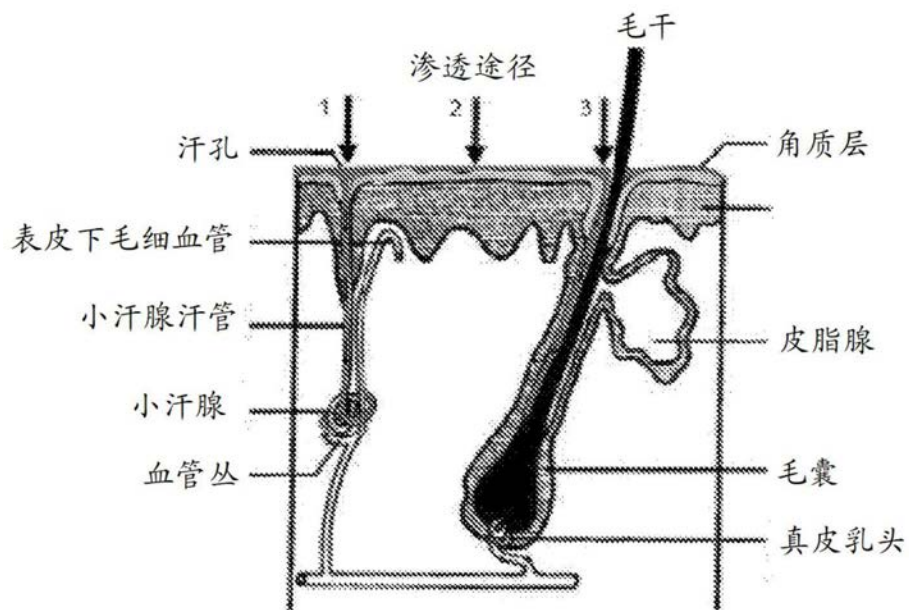


图1B