



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109152702 A

(43)申请公布日 2019.01.04

(21)申请号 201780025623.6

(74)专利代理机构 北京安杰律师事务所 11627

(22)申请日 2017.04.12

代理人 王颖 刘盈盈

(30)优先权数据

62/321,626 2016.04.12 US

(51)Int.Cl.

A61K 8/02(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

A61K 8/18(2006.01)

2018.10.25

A61K 8/19(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

A61K 33/00(2006.01)

PCT/US2017/027275 2017.04.12

A61K 38/00(2006.01)

(87)PCT国际申请的公布数据

A61K 45/00(2006.01)

W02017/180788 EN 2017.10.19

A61P 17/18(2006.01)

(71)申请人 伊拉斯吹斯制药有限公司

A61Q 19/00(2006.01)

地址 美国加利福尼亚州

C07K 14/78(2006.01)

(72)发明人 雅各布·沃

权利要求书2页 说明书30页 附图7页

(54)发明名称

用于化合物的局部应用的组合物

(57)摘要

本文描述了用于透皮递送活性剂的组合物
和使用此类组合物的方法。

1. 一种组合物,其包含:
一种或多种活性剂;和
约0.1wt.%至约5.0wt.%的平均分子量为约2,000道尔顿至约60,000道尔顿的细胞外基质组分或其片段。
2. 如权利要求1所述的组合物,其中该诱饵分子选自由以下组成的组:透明质酸、胶原、纤连蛋白、弹性蛋白、凝集素及其组合。
3. 如权利要求2所述的组合物,其中该胶原选自由以下组成的组:I型胶原、II型胶原、III型胶原、IV型胶原、V型胶原、原纤维胶原、非原纤维胶原及其组合。
4. 如权利要求1所述的组合物,其包含约1mg至约1000mg的细胞外基质组分或其片段。
5. 如权利要求1所述的组合物,其包含约0.1wt.%至约25wt.%的活性剂。
6. 如权利要求1所述的组合物,其包含约1mg至约1000mg的活性剂。
7. 如权利要求1所述的组合物,其中该活性剂选自由以下组成的组:镇痛剂、抗细菌剂、抗真菌剂、麻醉剂、类固醇、视黄醇、加巴喷丁、普瑞巴林、米诺环素、水杨酸盐、乙酰水杨酸、环孢霉素、他克莫司(FK506)、氢化可的松、利多卡因、比马前列素、肉毒杆菌毒素、他达拉非、抗体、抗体片段。
8. 如权利要求1所述的组合物,其进一步包含一种或多种药学药添加剂,这些药学添加剂选自由以下组成的组:稀释剂、填充剂、崩解剂、粘合剂、润滑剂、表面活性剂、疏水性载体、水溶性载体、乳化剂、缓冲剂、湿润剂、保湿剂、增溶剂、防腐剂、着色剂、增塑剂、载体、赋形剂或其组合。
9. 如权利要求1所述的组合物,其进一步包含一种或多种化妆品添加剂,这些化妆品添加剂选自由以下组成的组:维生素、化妆品肽、控油剂、其他皮肤护理剂和保湿组合物。
10. 如权利要求1所述的组合物,其进一步包含吸收或反射UV光子的化合物。
11. 如权利要求1所述的组合物,其中该组合物配制成液体、乳膏、软膏、凝胶或气溶胶。
12. 如权利要求1所述的组合物,其包含约0.25wt.%至约2.0wt.%的诱饵分子,其中该活性剂选自由以下组成的组:水杨酸盐、利多卡因、防晒剂、视黄醇、比马前列素、类固醇及其组合。
13. 如权利要求1所述的组合物,其包含约1.0wt.%至约5.0wt.%的诱饵分子,其中该活性剂选自由以下组成的组:抗生素、抗真菌剂、生物制剂、抗体、大分子活性剂、基于肽的治疗剂及其组合。
14. 一种递送活性剂的方法,该方法包括:
将组合物应用于受试者的表面组织,该组合物包含一种或多种活性剂和约0.25wt.%至约10wt.%的平均分子量为约2,000道尔顿至约60,000道尔顿的细胞外基质组分或其片段。
15. 如权利要求13所述的方法,其中该诱饵分子选自由以下组成的组:透明质酸、胶原、纤连蛋白、弹性蛋白、凝集素及其片段和组合。
16. 如权利要求13所述的方法,其中该组合物包含约1mg至约1000mg的细胞外基质组分或其片段。
17. 如权利要求13所述的方法,其包含约0.1wt.%至约25wt.%的活性剂。
18. 如权利要求13所述的方法,其包含约1mg至约1000mg的活性剂。

19. 如权利要求13所述的方法,其中该活性剂选自由以下组成的组:镇痛剂、抗细菌剂、抗真菌剂、麻醉剂、类固醇、视黄醇、加巴喷丁、普瑞巴林、米诺环素、水杨酸盐、乙酰水杨酸、环孢霉素、他克莫司(FK506)、氢化可的松、利多卡因、比马前列素、肉毒杆菌毒素、他达拉非、抗体、抗体片段。

用于化合物的局部应用的组合物

相关申请的交叉引用

[0001] 本申请要求2016年4月12日提交的题为“用于化合物的局部应用的组合物”的美国临时申请号62/321,626的权益,该临时申请通过引用整体并入本文。

背景技术

[0002] 药物施用的局部途径是理想的,因为可以避免肠胃外治疗的风险和不便;可以规避与口服治疗相关的可变吸收和代谢;药物施用可以是连续的,从而允许使用具有短生物半衰期的药理学活性剂;可以避免与许多化合物相关的胃肠道刺激;并且与系统性方法相比,可以更有效地治疗疾病的皮肤临床表现。大多数透皮和透粘膜递送系统通过使用渗透增强载体实现渗透。此类化合物或化合物的混合物在本领域中称为“渗透增强剂”或“皮肤增强剂”。文献中的许多渗透增强剂增强了透皮吸收,但它们也具有某些缺点,即有些被认为是毒的;有些刺激皮肤;有些长期使用会对皮肤产生薄化作用;并且大多数不能提供高分子量药物和化妆品。显然,仍然需要安全有效的透皮递送组合物和系统,这些透皮递送组合物和系统可以向皮肤、粘膜、毛发、指甲、牙齿和各种其他表面施用广泛的药物和化妆品试剂。

发明内容

[0003] 本发明的各种实施例包括组合物,这些组合物含有一种或多种活性剂和约0.1wt%至约5.0wt.%的平均分子量为约2,000道尔顿至约60,000道尔顿的细胞外基质组分或其片段。在一些实施例中,诱饵分子可以选自由以下组成的组:透明质酸、胶原、纤连蛋白、弹性蛋白,凝集素及其组合,并且在某些实施例中,胶原可以选自由以下组成的组:I型胶原、II型胶原、III型胶原、IV型胶原、V型胶原,原纤维胶原、非原纤维胶原及其组合。

[0004] 在特定实施例中,这些组合物可包括约1mg至约1000mg的细胞外基质组分或其片段。在一些实施例中,这些组合物可以包括约0.1wt.%至约25wt.%的活性剂,并且在一些实施例中,这些组合物可以包括约1mg至约1000mg的活性剂。在各种实施例中,该活性剂可选自由以下组成的组:镇痛剂、抗细菌剂、抗真菌剂、麻醉剂、类固醇、视黄醇、加巴喷丁、普瑞巴林、米诺环素、水杨酸盐、乙酰水杨酸、环孢霉素、他克莫司(FK506)、氢化可的松、利多卡因、比马前列素、肉毒杆菌毒素、他达拉非、抗体、抗体片段、和同类物或其组合。

[0005] 实施例的组合物可以配制成液体、乳膏、软膏、凝胶或气溶胶。在一些实施例中,这些组合物还包括一种或多种药学添加剂,这些药学添加剂选自由以下组成的组:稀释剂、填充剂、崩解剂、粘合剂、润滑剂、表面活性剂、疏水性载体,水溶性载体、乳化剂、缓冲剂、湿润剂、保湿剂、增溶剂、防腐剂、着色剂、增塑剂、载体、赋形剂或其组合。在一些实施例中,这些组合物可以进一步包括一种或多种化妆品添加剂,这些化妆品添加剂选自由以下组成的组:维生素、化妆品肽、控油剂、其他皮肤护理剂和保湿组合物。在一些实施例中,这些组合物可以进一步包括吸收或反射UV光子的化合物。

[0006] 在特定的实施例中,这些组合物可以包括约0.25wt.%至约2.0wt.%的诱饵分子,

其中该活性剂选自由以下组成的组:水杨酸盐、利多卡因、防晒剂、视黄醇、比马前列素、类固醇及其组合。在某些实施例中,这些组合物可以包括约1.0wt.%至约5.0wt.%的诱饵分子,其中该活性剂选自由以下组成的组:抗生素、抗真菌剂、生物制剂、抗体、大分子活性剂、基于肽的治疗剂及其组合。

[0007] 进一步的实施例包括递送活性剂的方法,这些方法包括向受试者的表面组织应用组合物的步骤,该组合物包含一种或多种活性剂和约0.25wt.%至约10wt.%的平均分子量为约2,000道尔顿至约60,000道尔顿的细胞外基质组分或其片段。在特定实施例中,该诱饵分子可以选自由以下组成的组:透明质酸、胶原、纤连蛋白、弹性蛋白、凝集素及其片段和组合。

[0008] 在特定实施例中,此类方法的组合物可以包括约1mg至约1000mg的细胞外基质组分或其片段。在一些实施例中,此类方法的组合物可以包括约0.1wt.%至约25wt.%的活性剂,并且在一些实施例中,此类方法的组合物可以包括约1mg至约1000mg的活性剂。在各种实施例中,该活性剂可选自由以下组成的组:镇痛剂、抗细菌剂、抗真菌剂、麻醉剂、类固醇、视黄醇、加巴喷丁、普瑞巴林、米诺环素、水杨酸盐、乙酰水杨酸、环孢霉素、他克莫司(FK506)、氢化可的松、利多卡因、比马前列素、肉毒杆菌毒素、他达拉非、抗体、抗体片段、和同类物或其组合。

附图说明

[0009] 为了更全面地理解本发明的本质和优点,应联系附图来参考以下详细说明,其中:

[0010] 图1A-1B是图,其显示在包含具有分子量为10,000Da、20,000Da、40,000Da、60,000Da或100,000Da的透明质酸诱饵分子的肽组合物的情况下,相对于来自单独肽的组合物的肽通量而言的肽通量的百分比,其中,在角质层完整的皮肤中(图1A)和在角质层剥离的皮肤中(图1B)测量通量,并且每个组合物一式两份进行测量(实线、虚线)。

[0011] 图2是柱状图,其显示相比于无诱饵分子的组合物,水杨酸盐和透明质酸诱饵分子的组合物的水杨酸盐通量的百分比增加,其中该透明质酸诱饵分子的分子量指定为小(5,000Da至10,000Da)、小到中(10,000Da至20,000Da)、低至中(20,000Da至30,000Da)和中(30,000Da至40,000Da)。

[0012] 图3是柱状图,其显示相比于无诱饵分子的组合物,氢化可的松和透明质酸诱饵分子的组合物的氢化可的松通量的百分比增加,其中该透明质酸诱饵分子的分子量指定为非常小(5,000Da至10,000Da)、小(10,000Da至20,000Da)、中(30,000Da到40,000Da)和大(40,000Da到60,000Da)。

[0013] 图4是柱状图,其显示利多卡因和弹性蛋白诱饵分子以及没有诱饵分子的局部应用组合物在猪皮肤中的利多卡因的百分比,其中该弹性蛋白诱饵分子的分子量指定为非常非常小(2,000Da至5,000Da)、非常小(5,000Da至10,000Da)、和小(10,000Da到20,000Da)。

[0014] 图5是柱状图,其显示与没有诱饵分子的组合物相比,含有米诺环素和透明质酸诱饵分子的组合物在猪皮肤中局部应用的米诺环素的百分比,其中该透明质酸诱饵分子的分子量指定为3,000Da、5,000Da和10,000Da。

[0015] 图6是柱状图,其显示皮肤中UVA和UVB吸收(4.0对应于100%),其中柱对应于具有添加到市售防晒剂(Anthelios 60)中的诱饵分子的防晒组合物和市售防晒剂(Anthelios

60)。

[0016] 图7A-7B是单独的市售防晒剂(Anthelios 60)(图7A)和具有诱饵分子的市售防晒剂(Anthelios 60)(图7B)的UV吸收随波长(以nm计)变化的图。

[0017] 图8是图,其显示市售防晒剂(Anthelios 60)(实线)和具有诱饵分子的市售防晒剂(Anthelios 60)(虚线)的通过皮肤的UV吸收百分比随波长(以nm计)变化的图。

[0018] 图9是柱状图,其显示从加巴喷丁和透明质酸钠的局部制剂以及单独加巴喷丁的局部制剂体外递送到猪皮肤移植物中的组织中的加巴喷丁的量(μg加巴喷丁/g组织)。

[0019] 图10是柱状图,其显示了从棕榈酰-赖氨酸-苏氨酸-苏氨酸-赖氨酸-丝氨酸(pal-KTTKS)和透明质酸钠的局部制剂以及单独pal-KTTKS的局部制剂体外递送到猪皮肤移植物中的组织中的pal-KTTKS的量(μg pal-KTTKS/50mg组织)。

[0020] 图11是柱状图,其显示与水杨酸盐和盐水的组合物相比,当组合物中包含弹性蛋白诱饵分子时,水杨酸盐跨猪粘膜组织中的递送的百分比增加。

[0021] 图12是柱状图,其显示相比于单独抗体,来自由抗体和透明质酸诱饵分子组成的组合物的抗体通量的百分比增加,其中该透明质酸诱饵分子的分子量被指定为非常非常低(vvlow)、非常低(vlow)和低。

具体实施方式

[0022] 现在将在下文中更全面地描述各个方面。然而,这些方面可以以许多不同的形式实施,并且不应该被解释为限于这里阐述的实施例;相反,提供这些实施例是为了使本公开彻底和完整,并且将其范围完全传达给本领域技术人员。

[0023] 在提供的一系列值的情况下,意图是该范围的上限和下限之间的每个中间值以及该范围内的任何其他陈述或中间的值包含在本公开内容中。例如,如果阐述1μm到8μm的范围,则意图明确公开2μm、3μm、4μm、5μm、6μm和7μm,以及大于或等于1μm且小于或等于8μm的值的范围。

[0024] 除非上下文另有明确规定,否则单数形式“一”,“一个”和“该”包括复数指示物。因此,例如,提及“聚合物”包括单一聚合物以及两种或更多种相同或不同的聚合物;术语“赋形剂”包括单一赋形剂以及两种或更多种相同或不同的赋形剂等。

[0025] 本公开的组合物可包含所公开的组分、基本上由其组成、或由其组成。

[0026] 除非另有说明,否则所有百分比,份数和比例均基于局部组合物的总重量,并且所有测量均在约25℃下进行。

[0027] 紧接在数值之前的“约”一词表示该值的正负10%的范围,例如,“约50”表示45至55,“约25,000”表示22,500至27,500等,除非上下文本公开另有说明,或与此类解释不一致。例如,在诸如“约49、约50、约55”的数值列表中,约50“表示延伸至小于前一值和后续值之间的间隔的一半的范围,例如,大于49.5至小于52.5。此外,鉴于本文提供的术语“约”的定义,应理解短语“小于约”值或“大于约”值。

[0028] 如本文所用的术语“施用(administer、administering或administration)”是指给受试者直接施用化合物(也称为目标试剂)或该化合物(目标试剂)的药学上可接受的盐或组合物。

[0029] 本文所用的术语“载体”包括载体、赋形剂和稀释剂,意指材料、组合物或载体,如:

液体或固体填充剂、稀释剂、赋形剂、溶剂或包封材料,其涉及携带或运输药物、化妆品或其他药剂穿过组织层(如角质层或棘层)。

[0030] 除非另有说明,否则术语“失调”在本公开中用于表示疾病、病症或疾患,并且可与其互换使用。

[0031] 术语“有效量”和“治疗有效量”在本公开中可互换使用,并且是指当施用于受试者时能够减轻受试者中失调的症状的化合物的量。包括“有效量”或“治疗有效量”的实际量将根据许多病症而变化,包括但不限于失调的严重程度、病人的体格和健康状况以及施用途径。熟练的医疗从业者可以使用医学领域中已知的方法容易地确定合适的量。

[0032] 术语“药学上可接受的”在本文中用于指那些目标试剂/化合物、盐、组合物、剂型等,在合理的医学判断范围内,其适合用于与人类和/或其他哺乳动物接触,没有过多的毒性、刺激、过敏反应或其他问题或并发症,与合理的利益/风险比相称。在一些方面,“药学上可接受的”意指由美国联邦或州政府的管理机构批准,或在美国药典或其他公认的药典中列出用于哺乳动物(例如动物),更具体地,用于人。

[0033] 本文所用的术语“盐”包括通常用于形成游离酸的碱金属盐和形成游离碱的加成盐的药学上可接受的盐。盐的性质并不重要,只要它是药学上可接受的。术语“盐”还包括加成盐的溶剂化物,例如水合物,以及加成盐的多晶型物。合适的药学上可接受的酸加成盐可以由无机酸或有机酸制备。这种无机酸的实例是盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硝酸、碳酸、硫酸和磷酸。合适的有机酸可选自脂族、脂环族、芳族、芳脂族和含杂环基的羧酸和磺酸,例如甲酸、乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、葡萄糖酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、葡萄糖醛酸、马来酸、富马酸、丙酮酸、天冬氨酸、谷氨酸、苯甲酸、邻氨基苯甲酸、甲磺酸、硬脂酸、水杨酸、对羟基苯甲酸、苯乙酸、扁桃酸、扑酸(embonic (pamoic))、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、泛酸、甲苯磺酸、2-羟基乙磺酸、磺胺、环己基氨基磺酸、褐藻酸(algenic)、3-羟基丁酸、半乳糖和半乳糖醛酸。

[0034] 术语“患者”和“受试者”是可互换的并且可用于意指可用本发明的化合物治疗的任何生物机体。因此,术语“患者”和“受试者”可包括但不限于任何非人哺乳动物、灵长类动物或人。在一些实施例中,“患者”或“受试者”是哺乳动物,诸如小鼠、大鼠、其他啮齿类动物、兔、狗、猫、猪、牛、绵羊、马、灵长类动物、或人。在一些实施例中,患者或受试者是成人,儿童或婴儿。在一些实施例中,患者或受试者是人。

[0035] 在本文中,术语“治疗”用于治疗皮肤病或全身病症的方法,并且通常包括施用化合物或组合物,该化合物或组合物相对于未接受化合物或组合物的受试者降低受试者的医学病症症状的频率或延迟其发作。这可以包括以改善或稳定受试者病症的方式逆转、减少或阻止病症的症状、临床体征和潜在病理学。

[0036] 通过保留对任何此类组(包括组内的任何子范围或子范围的组合)的任何个体成员进行限制或排除的权利可以根据范围或以任何类似方式声明,可以出于任何原因要求保护本公开的小于全部的措施。此外,通过保留排除或排除任何单独的取代物、类似物、化合物、配体、结构或其组或要求保护的组的任何成员的权利,可以出于任何原因要求保护本公开的小于全部的措施。贯穿本公开内容,引用了各种专利、专利申请和出版物。这些专利、专利申请和出版物的公开内容通过引用结合到本公开中,以便更全面地描述本公开日期之前本领域技术人员已知的现有技术。在所引用的专利、专利申请和出版物与本公开之间存在

任何不一致的情况下将以本公开为准。

[0037] 为方便起见,在此集合说明书、实例和权利要求中使用的某些术语。除非另外定义,否则本公开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理解的含义相同的含义。

[0038] 本发明的各种实施例涉及含有活性剂和诱饵分子的组合物,该诱饵分子能够通过暂时破坏细胞-细胞(即细胞间)和细胞-支架附着而引起组合物接触的组织重排,从而允许活性剂穿过细胞层并且活性剂被动穿过细胞内进入整个组织的细胞。进一步的实施例包括通过使组织与含有活性剂和诱饵分子的组合物接触来施用活性剂的方法。本文所述的组合物和方法可用于施用任何活性剂,包括小分子药物、大分子药物、生物制剂、抗体、嵌合抗体、肽、抗氧化剂等及其组合。这些组合物和方法还可用于诊断目的并介导诊断分子流动通过各种组织。这些组合物可以施用于任何表面组织,包括皮肤、粘膜、眼睛、耳朵、鼻子内部、口腔内、嘴唇、尿道口、阴道、肛门、舌头、舌头系带、毛发、牙齿等。

[0039] 在某些实施例中,诱饵分子可以是细胞外基质组分或其片段或与细胞外基质相关的受体。例如,在一些实施例中,诱饵分子可以是透明质酸、弹性蛋白、胶原、纤连蛋白、凝集素等及其组合。

[0040] 诱饵分子的尺寸可以影响细胞-细胞和细胞-支架破坏,并且在各种实施例中,诱饵分子可以具有小于100,000道尔顿(“Da”)的平均分子量。在特定实施例中,诱饵分子可具有约2,000Da至约60,000,约2,000Da至约40,000Da,或约5,000Da至约40,000Da的平均分子量。在其他实施例中,诱饵分子可具有约2,000Da至约5,000Da(“非常小”尺寸)、约5,000Da至约10,000Da(“小”尺寸)、约10,000Da至约20,000Da(“小到中”尺寸)、约20,000Da到约30,000Da(“低到中”尺寸)、约30,000Da到约40,000Da(“中”尺寸)、约40,000Da到约60,000Da(“大”尺寸),或约60,000Da至约100,000Da(“非常大”尺寸)的平均分子量。因为诱饵分子通常包括细胞外基质组分的片段,所以实施例的组合物可包括落入上述任何范围内和“平均分子量”之外的诱饵分子。例如,当平均分子量为小到中时诱饵分子可以包括大且超大或非常小和小的单个分子。

[0041] 组合物中诱饵的量可通过调节破坏的深度影响细胞-细胞和细胞-支架破坏,从而调节活性剂的渗透深度。通常,各种实施例的组合物中存在的诱饵分子的量可以为约0.1wt.%至约10wt.%,并且在特定实施例中,此类组合物中诱饵分子的量可以为约0.1wt.%至约2.0wt.%、约0.25wt.%至约3.0wt.%、约0.5wt.%至约5.0wt.%、约0.75wt.%至约7.5wt.%,或包含这些实例范围的任何范围或个体浓度。如上所述,诱饵分子的量可以调节活性剂的渗透深度。例如,当局部施用组合物时,相对低浓度的诱饵分子(例如,约0.1wt.%至约2.0wt.%或约0.25wt.%至约1.0wt.%)可以允许活性剂部分地穿过表皮(例如通过颗粒层并进入棘层)。当局部施用组合物时,较高浓度的诱饵分子(例如约0.5wt.%至约5.0wt.%或约0.5wt.%至约3.0wt.%)可以允许活性剂完全穿过表皮到组织层下面的基底膜(例如真皮、皮下组织和血流)。在一些实施例中,组合物中诱饵分子的量可为约1mg至约1000mg、约1mg至约900mg、约1mg至约800mg、约1mg至约700mg、约1mg至约600mg、约1mg至约500mg、约1mg至约400mg、约1mg至约300mg、约1mg至约200mg、约1mg至约100mg、约10mg至约1000mg、约50mg至约1000mg、约100mg至约1000mg、约200mg至约1000mg、约300mg至约1000mg、约400mg至约1000mg、约500mg至约1000mg、约10mg至约500mg、约50mg

至约500mg、约100mg至约500mg、约10mg至约300mg、约50mg至约300mg、约100mg至约300mg、约10mg至约150mg、约50mg至约150mg、约60mg至约120mg、约50mg至约120mg或这些值中的任何两个之间的范围。

[0042] 因为诱饵分子的浓度可以调节活性剂的渗透深度,所以例如靶向表皮的活性剂可以包括在含有较低浓度(例如约0.1wt.%至约2.0wt.%或约0.25wt.%至约1.5wt.%)诱饵分子的组合物中,而例如靶向真皮或皮下组织的活性剂可以包括在含有较高浓度(例如约1.0wt.%至约5.0wt.%或约1.0wt.%至约3.0wt.%)诱饵分子的组合物中。类似地,活性剂的尺寸可能影响组合物的制剂。例如,大的活性剂(如:大分子治疗剂或生物/治疗肽)可能需要更高浓度的诱饵分子(例如,约0.5wt.%至约5.0wt.%或约0.5wt.%至约3.0wt.%)以允许施用于表皮,而类似的浓度可允许较小的治疗剂向真皮施用或通过血流进行全身施用。

[0043] 在特定实施例中,诱饵分子可以是透明质酸。已知透明质酸与例如CD44,透明质酸介导的运动(RHAMM)受体和细胞间粘附分子-1(ICAM-1)相互作用。CD44广泛分布于全身并介导细胞与透明质酸的相互作用。ICAM-1是透明质酸的代谢细胞表面受体,透明质酸与ICAM-1的结合可能有助于控制ICAM-1介导的炎症激活。透明质酸是二糖的聚合物。不希望受理论束缚,透明质酸的低分子量片段可以通过中断细胞间相互作用和/或通过触发细胞损伤反应来破坏细胞-细胞和细胞-支架附着,这可破坏不直接接触透明质酸诱饵分子的细胞之间的细胞间相互作用。

[0044] 在一些实施例中,诱饵分子可以是胶原。胶原可以以各种形式和从多种来源分离。例如胶原包括I型胶原,II型胶原,III型胶原,IV型胶原或V型胶原。胶原也可以是原纤维胶原或非纤维状胶原。低分子量胶原可以通过例如水解制备,并且像透明质酸一样,低分子量胶原可以通过中断细胞间相互作用和/或通过触发细胞损伤反应来破坏细胞-细胞和细胞-支架附着,这可破坏组织中更深层细胞间的细胞间相互作用。

[0045] 在某些实施例中,诱饵分子可以是纤连蛋白。纤连蛋白是蛋白质二聚体,由两个几乎相同的单体组成,它们通过一对二硫键连接。纤连蛋白结合称为整联蛋白的跨膜受体蛋白和细胞外基质成分,例如胶原,纤维蛋白和硫酸肝素蛋白多糖。像透明质酸和胶原一样,纤连蛋白片段可以通过中断细胞间相互作用和/或通过触发细胞损伤反应来破坏细胞-细胞和细胞-支架附着,这可破坏组织中更深层细胞间的细胞间相互作用。

[0046] 在一些实施例中,诱饵分子可以是弹性蛋白。弹性蛋白是一种在结缔组织中发现的蛋白质,可以使身体中的许多组织在伸展或收缩后恢复其形状。像透明质酸,胶原和纤连蛋白一样,弹性蛋白片段可以通过中断细胞间相互作用和/或通过触发细胞损伤反应来破坏细胞-细胞和细胞-支架附着,这可破坏组织中更深层细胞间的细胞间相互作用。

[0047] 各种实施例的组合物可包括几乎任何活性剂,包括用于全身或局部递送的试剂。活性剂的非限制性实例包括生物制剂、治疗性肽、仿生肽、小分子和大分子镇痛剂、抗真菌剂、抗细菌剂、麻醉剂和类固醇。

[0048] 实施例所涵盖的生物制剂、治疗性肽和仿生肽包括但不限于肉毒杆菌毒素和其嵌合体或衍生物、抗体、抗体片段、抗体衍生物、Re juline、CG-Puri lux、CG-Dermaheal、CGKeramin2、Prohairin-β4、CG-TGP2、CG-EDP3、CG-IDP等及其组合。进一步的实例可以在US 2014/0309157中找到(其涉及用于促进毛发生长的肽)和WO2015/17601,其描述了具有抗氧

化活性的肽或者

[0049] 非限制性实例:镇痛剂、抗真菌剂、抗细菌剂和麻醉剂,以及类固醇,包括加巴喷丁、普瑞巴林、米诺环素、乙酰水杨酸、环孢霉素、他克莫司(FK506)、比马前列素和其他PGE2抑制剂、他达拉非、克林霉素、可的松、米诺地尔、硫酸米诺地尔、烟酰胺、甲基水杨酸盐、加巴喷丁、氢化可的松、棕榈酰五肽(palmitoyl-KTTKS peptide)、苯妥英、维生素B12、环苯扎林、阿那曲唑、利多卡因、视黄酸、视黄醇丙酸酯、米诺环素、硫酸庆大霉素、比马前列素、硫酸米诺地尔、丙酸氯倍他索、抗坏血酸、氨甲环酸、水杨酸(水杨酸钠)、对苯二酚、Renokin®、tolfnaftate、克霉唑、特比萘芬、异维A酸、trentinoi、曲酸、泼尼松龙、防晒活性物,如胡莫柳酯、辛水杨酯、氟双苯丙烯酸辛酯、或阿伏苯宗、氢化可的松、利多卡因、ixekizumab taltz、氨基乙酰丙酸(ALA)、巴瑞克替尼、托法替尼、阿达木单抗、香茅油、3(N-丁基-N-乙酰基)氨基丙酸乙酯、sarecycline、D3类似物、钙调神经磷酸酶抑制剂、meclorethamine、免疫抗原、咪唑莫特、布洛芬、塞来昔布、双氯芬酸、西地那非、cyclopyrox、sarecycline、雌激素、结合型雌激素(PREMARIN®)和同类物及其组合。

[0050] 在各种实施例中,活性剂可以是以下的一种或多种: α -生育酚、 β -胡萝卜素、2-巯基苯并噻唑、阿巴卡韦、阿巴西普、阿昔单抗、青蒿、苦艾、阿拉伯胶、阿坎酸、阿卡波糖、醋丁洛尔、马来酸乙酰丙嗪、阿斯塔吉(Acetagesic)、对乙酰氨基酚、乙酰唑胺、乙酸、醋羟胺酸、乙酰半胱氨酸、乙酰酪氨酸、酸性氟磷酸盐、维生素A酸、阿地尼(Aclidinium)、乌头毒草、舟形乌头(Aconitum Napellus)、顶头孢霉、类叶升麻(Actaea Spicata)、阿昔洛韦、阿达木单抗、阿达帕林、腺嘌呤、腺苷、春侧金盏花、肾上腺素(Adrenalinum)、七叶树果(Aesculus Hippocastanum)、犬毒芹(Aethusa Cynapium)、阿法替尼、阿福拉纳(Afoxolaner)、捕萧蕈(Agaricus Muscarius)、羊荆(Agnus Castus)、臭椿属植物(Ailanthus Glandulosus)、阿克洛胺、丙氨酸、阿苯达唑、阿必鲁泰(Albiglutide)、人血清白蛋白、沙丁胺醇、阿卡他定、阿氯米松、阿地白介素、阿伦膦酸钠(Aletris Farinosa)、苜蓿、阿法沙龙、四唑芬太尼、阿夫唑嗪、阿利库单抗、阿利克仑半富马酸盐、阿利维A酸、尿囊素、别嘌呤醇、阿莫曲坦、桤木(Alnus Glutinosa)、芦荟、阿洛司琼、阿普唑仑、前列地尔、澳洲鸡骨常山(Alstonia Constricta)、细链格孢(Alternaria Tenuis)、烯丙孕素、铝、金刚烷胺、龙涎香(Ambrergris)、美洲豚草、阿米卡星、阿米洛利、氨基己酸、对氨基马尿酸、氨基乙酰丙酸、胺戊酰胺、氨茶碱、氨基扑灭津(Aminopropazine)、胺碘酮、阿米替林、氨氯地平、氨、异戊巴比妥、阿莫沙平、阿莫西林、苯丙胺、安福霉素、两性霉素B、氨苄西林、氨丙啉、硝酸戊酯(Amyl Nitrosum)、琉璃繁缕(Anagallis Arvensis)、阿那格雷、阿那曲唑、无水的、阿尼芬净、地蒽酚、阿朴吗啡、阿普可乐、安普霉素、阿加曲班、金属银(Argentum Metallicum)、精氨酸、阿立哌唑、阿莫达非尼(Armadafinil)、山金车醇、砷苯酰胺(Arsenamide)、砷、砷、蒿甲醚、阿替卡因、阿魏、欧细辛(Asarum Europaeum)、马利筋晚香玉、抗坏血酸、马来酸阿塞那平、天冬氨酸、阿司匹林、苯磺阿曲库铵、豆状滨藜(Atriplex Lentiformis)、颠茄、阿托品、绿坡缕石、出芽短梗霉芽霉菌(Aureobasidium Pullularia Pullulans)、溴金(Aurum Bromatum)、碘金(Aurum Iodatum)、金属金(Aurum Metallicum)、氯金(Aurum Muriaticum)、燕麦、阿维巴坦(Avibactam)、卑霉素、阿伏苯宗(Avobenzene)、阿福韦宗(Avovenzone)、阿西替尼、阿扎胞苷、阿扎哌隆、硫唑嘌呤、壬二酸、氮卓斯汀、阿奇霉素、氨曲南、杆菌肽、巴氯芬、巴地阿加(Badiaga)、巴柳氮、秘鲁番茄香脂(Balsamum Peruvianum)、班贝霉素(Bambermycins)、赝

靛(Baptisia Tinctoria)、钡、氧化钡、巴利昔单抗、倍氯米松、贝拉西普、贝那普利、苄氟噻嗪、本特夸坦(Bentoquatam)、苯扎氯铵、苯佐卡因、苯佐那酯、二苯甲酮、过氧化苯甲酰、苄非他明、苯扎托品、苯甲醇、贝拉克坦(Beractant)、 β -胡萝卜素、 β -氨基丙腈、倍他米松、倍他洛尔、氨甲酰甲胆碱、蓓萨罗丁、贝佐洛单抗(Bezlotoxumab)、比卡鲁胺、百思赛特(Bicisate)、比马前列素、生物素、比沙可啶、金属铋(Bismuthum Metallicum)、富马酸比索洛尔、比伐卢定、博莱霉素、波西普韦(Boceprevir)、去氢睾酮、硼砂、硼酸、博舒替尼、灰葡萄孢(Botrytis Cinerea)、A型肉毒杆菌毒素、牛生长激素(牛蛋氨生长素锌)、溴莫尼定、布林佐胺、溴达拉单抗(Brodalumab)、溴芬酸、溴、溴隐亭、布地奈德、比他比妥(Bultabital)、布美他尼、布比卡因、丁丙诺啡、丁喹酯、丁螺环酮、仲丁巴比妥、布大卡因、布他比妥、氨苯丁酯、布他咪唑(Butamisole)、布替萘芬、布托啡诺、丁基、卡巴他赛、卡麦角林、Caladium Seguinum、炉甘石、Calcarea Acetica、Calcarea Arsenicica、碳酸钙、Calcarea Caustica、Calcarea Flour、钙质海绵萤石、钙质碘(Calcarea Iodata)、Calcarea Muriatica、钙质草酸、钙质磷酸、钙质硅酸、Calcarea Sulphurica、Calceria Carbonica、磷酸钙、钙泊三醇、钙泊三醇、骨化三醇、钙、卡吉斯(Calgest)、堪苯达唑、莰酮、康纳单抗、坎地沙坦西酯、斑蝥素(Cantharidinum)、斑蝥、卡培他滨、卡莫瑞林、辣椒素、辣椒、卡托普利、乙二磺酸卡腊米芬、卡巴胆碱、卡巴多司、卡马西平、尿素、卡比多巴、动物炭(Carbo Animalis)、植物碳(Carbo Vegetabilis)、石炭酸(Carbolicum Acidum)、卡波霉素、碳、碳酸盐石灰、钡的碳酸盐、钾的碳酸盐、钠的碳酸盐、卡波涅(Carboneum)、卡铂、卡前列素氨丁三醇、羧甲基纤维素、奶蓟、柠檬酸卡芬太尼、异丙基甲丁双脲、卡硝唑、卡洛芬、葛缕子、卡维地洛、卡藜、酪蛋白、卡泊芬净、欧洲板栗(Castanea Vesca)、海狸香、红毛七属植物、苛性物(Causticum)、塞德隆(Cedron)、头孢克洛、头孢羟氨苄、头孢唑啉、头孢地尼、头孢吡肟、头孢噻肟、头孢替坦、头孢维星、头孢西丁、头孢泊肟酯、头孢丙烯、头孢洛林酯、头孢他啶、头孢噻呋、头孢曲松钠、头孢呋辛、塞来昔布(Cenchrus Contortrix)、风箱树、头孢氨苄、头孢匹林B、色瑞替尼(Ceritinib)、西替利嗪、十六烷基吡啶、西维美林、球毛壳菌、白屈菜(Chelidonium Majus)、鹅去氧胆酸、Chenopodium Anthelminticum、伞形梅笠草、China Sulphuricum、天门冬金鸡纳(Chinchona Officinalis)、齐尼纳木(Chininum)、氯苯达诺、三氯乙醛、氯胺、氯霉素、氯环嗪、利眠宁、洗必泰、氯(Chlorine或Chlorinum)、氯丁醇、氯普鲁卡因、氯喹、氯噻嗪、氯二甲苯酚、氯苯甘醚、扑尔敏、氯丙嗪、氯碘丙脲、金霉素、氯噻酮、氯唑沙宗、胆钙化醇、克莱斯特纳莫(Cholesterinum)、消胆胺、 α -绒膜促性腺素、绒毛膜促性腺激素、铬(Chromic或Chromium)、糜蛋白酶、环吡酮、毒芹、西司他丁、西洛他唑、西咪替丁、温带臭虫(Cimex Lectularius)、总状升麻(Cimicifuga Racemosa)、支那(Cina)、雪叶莲(Cineraria Maritima)、环丙沙星、顺-阿屈库铵、顺铂、Cistus Canadensis、西酞普兰、柠檬酸、Citromona Magnesium、枝孢菌(Cladosporium Cladosporioides)、克拉屈滨、克拉霉素、克拉维酸、氯马斯汀、Clematis Erecta、克仑特罗、环奎二苯酯、克林霉素、氯碘羟喹、氯倍他索、氯可托龙、氯膦酸盐、氯法拉滨、克罗米酚、氯丙咪嗪、氯硝西泮、可乐定、氯吡格雷、氯羟吡啶、氯前列烯醇、氯拉卓酸、克洛索隆、克霉唑、邻氯青霉素、氯氮平、钴胺素、钴、可比司他、可卡因、可待因、秋水仙碱(Colchicine或Colchicinum)、考来替泊、多粘菌素、Collagenase Santyl、胶体氧化铁、胶体硫、药西瓜瓢、复方安息香、牛奶菜、毒参属植物、结合雌激素、铃兰、Copaiva

Officinalis、铜(Copper)、促肾上腺皮质激素、可的松、替可可肽、萧毒磷、Crataegus Oxyacantha、甲酚、克里唑蒂尼、番红花、色甘酸、响尾蛇(Crotalus Horridus)、克罗米通、巴豆(Croton Tiglium)、隐甲藻DHA油、芦荀萃澄茄(Cubeba Officinalis)、南瓜(Cucurbita Citrullus)、尖音库蚊、铜(Cupric或Cuprum)、Curvularia Inaequalis、墨鱼墨水、氰钴素、仙客来(Cyclamen Europaeum)、赛克利嗪、环苯扎林、环磷酰胺、环丝氨酸、环孢霉素、赛庚啶、半胱氨酸、阿糖胞苷、畜蜱磷、达比加群酯、达拉菲尼、达卡巴嗪、达卡他韦、达克珠单抗、戴康(Daikon)、达伐吡啶、达肝素钠、达那唑、达氟沙星、丹曲林、达格列净、氨苯砜、达托霉素、达非那新、达萨布为(Dasabuvir)、达沙替尼、曼陀罗、柔红霉素、地西他滨、癸氧喹酯、地拉罗司、去铁胺、地拉韦啶、翠雀属植物(Delphinium Staphisagria)种子、代西姆(Delsym)、地美环素、地拉考昔、地氟醚、地昔帕明、地西卢定、地氯雷他定、德舍瑞林、去氨加压素、去氧孕烯、地奈德、去羟米松、脱氧皮质酮、去甲文拉法辛、地塞米松、右旋美托咪啶、右丙亚胺、葡聚糖、右旋美沙芬(Dextrmetherphan)、右旋安非他命、右旋糖、泛影葡胺、地西泮、二氮嗪、二碱(Dibasic)、狄布卡因、双氯酚、敌敌畏、重铬酸盐、地克珠利、双氯芬酸、双氯青霉素、双环胺、地达诺新、乙胺嗪、二乙胺苯丙酮、双氟拉松、二氟沙星、二氟尼柳、毛地黄(Digitalis Purpurea)、地高辛、二氢麦角胺、双氢链霉素、地尔硫卓、茶苯海明、二甲聚硅氧烷、二甲基、地诺前列酮、长柔毛薯蓣(Dioscorea Villosa)、代奥斯科瑞姆(Dioscoreinum)、苯海拉明、二哌嗪、二丙诺啡、双嘧达莫、地洛他匹(Dirlotapide)、丙吡胺、双硫仑、二噻宁、双丙戊酸、多巴酚丁胺、多西他赛、迪康(Docone)、迪康艾森(Doconexant)、二十二醇、多非利特、狗上皮(Dog Epithelia)、毛叶泽兰(Dog Fennel)、多拉司琼、扁豆属植物(Dolichos Pruriens)、多潘立酮、多奈哌齐、多巴胺、多拉菌素、多佐胺、多沙普伦、多沙唑嗪、多虑平、度骨化醇、阿霉素、强力霉素、内脐蠕孢属长蠕孢霉(Drechslera Helminthosporium)、屈大麻酚、决奈达隆、氟哌利多、圆叶茅膏菜(Drosera Rotundifolia)、屈螺酮、d-硫胺素、度拉糖肽、南蛇藤、度洛西汀、度瑞松(Durezol)、度他雄胺、达克罗宁、依莰舒、松果菊(Echinacea Purpurea)、乙膦硫胆碱(Echothiophate)、益康唑、依法韦仑、艾氟康唑(Efinaconazole)、依氟鸟氨酸、依罗霉素、珊瑚眼镜蛇(Elaps Corallinus)、艾博司维(Elbasvir)、依来曲普坦、中国榆树(Elm Chinese)、艾曲波帕乙醇胺、乙甲丁酰胺(Embutramid)、依美斯汀、艾默德斯(Emodepside)、依帕列净、恩曲他滨、依那普利拉、恩夫韦地、依诺肝素、恩诺沙星、恩索利唑、恩他卡朋、恩替卡韦、恩杂鲁胺、麻黄素、麻黄素、麻黄素、黑附球菌、藤地霉(Epigaea Repens)、依匹斯汀、肾上腺素、Epiphegus Virginiana、盐酸表柔比星、依普利酮、依前列醇、依立诺克丁、依普沙坦、依西太尔、依替巴肽、马胸腺细胞免疫球蛋白、问荆草(Equisetum Arvense)、木贼(Trisetum Hyemale)、钙化醇、酒石酸麦角胺、加拿大蓬(Erigeron Canadensis)、厄他培南、桂竹香(Erysimum Cheiri)、红霉素、艾司西酞普兰、伊思姆(Esium)、艾司洛尔、埃索美拉唑、艾司唑仑、酯化的、雌二醇、雌激素、雌酮、雌酮硫酸酯哌嗪(Estropipate)、右旋佐匹克隆、依他尼酸、乙胺丁醇、乙炔雌二醇、乙硫异烟胺、乙氧酰胺苯甲酯、乙琥胺、乙醇、乙基异丁嗪(Ethylisobutrazin)、炔诺醇、依替膦酸、依托度酸、依托咪酯、依托孕烯、依托泊苷、埃托啡、Eugenia Jambosa、丁香油酚、续随子、依维莫司、依西美坦、艾塞那肽、天南星根提取物、铁线莲状马兜铃提取物、亚利桑那灰(Arizona Ash)提取物、提取亚利桑那柏树(Arizona Cypress)提取物、赝靛根提取物、红珊瑚提取物、加拿大铁杉(abies canadensis)提取物、

鸡母珠籽提取物、腰果提取物、价如树 (*Anacardium Orientale*) 提取物、印度防己籽提取物、山道年蒿开花前顶提取物、艾草提取物、*Arum Triphyllum* 提取物、亚利桑那灰 (Ash Arizona) 提取物、白灰 (Ash White) 提取物、芦笋提取物、山杨提取物、烟曲霉菌提取物、黑曲霉提取物、*Australian Pine Beefwood* 提取物、鳄梨提取物、印楝提取物、百喜草提取物、落羽杉提取物、伏牛花提取物、大麦食品提取物、杨梅蜡桃金娘提取物、蜂毒提取物、山毛榉提取物、牛肉提取物、颠茄叶提取物、雏菊 (*Bellis*) 提取物、*Berberis Aquarius* 提取物、冬青叶小檗 (*Berberis Aquifolium*) 提取物、*Berberis Vulg* 提取物、欧洲小檗提取物、百慕大草提取物、白桦提取物、黑桦 (Birch Black) 提取物、桦河红提取物、白桦 (Birch White) 提取物、苦黄瓜提取物、黑升麻提取物、石墨提取物、黑蝗虫提取物、黑胡椒提取物、黑花粉核桃提取物、黑柳提取物、美国蜚蠊 (*Blatta Americana*) 提取物、东方蜚蠊提取物、德国小蠊提取物、一年生早熟禾提取物、盒接骨木灰叶枫 (*Box Elder Ash Leaf Maple*) 提取物、巴西坚果提取物、西兰花提取物、雀麦草提取物、泻根提取物、荞麦提取物、巨蝮蛇毒 (*Bushmaster Snake Venom*) 提取物、毛茛提取物、卷心菜提取物、夜花仙人掌提取物、镉硫化物提取物、咖啡因提取物、降钙素三文鱼提取物、金盏花提取物、*California Live Oak Coast* 提取物、加州胡椒树提取物、加州黑花粉核桃提取物、甘汞提取物、牛角瓜提取物、白色念珠菌提取物、近平滑假丝酵母提取物、哈密瓜提取物、*Carelessweed* 提取物、胡萝卜提取物、蓖麻桦木 (*Castor Birch*) 提取物、*Castor Equi* 提取物、蓖麻油提取物、猫毛提取物、猫皮毛提取物、牛上皮提取物、美洲鼠李 (*Ceanothus Americanus*) 提取物、厚叶榆提取物、山雪松提取物、红雪松提取物、芹菜提取物、洋甘菊植物提取物、穗花牡荆提取物、樱桃提取物、鸡肉提取物、中国榆树提取物、弗吉尼亚州流苏树 (*Chionanthus Virginica*) 提取物、黄金鸡纳树提取物、肉桂提取物、药西瓜果 (*Citrullus Colocynthis Fruit*) 提取物、蛤提取物、石松提取物、煤焦油提取物、木防己仙人掌 (*Cocculus Cacti*) 提取物、印度防己 (*Cocculus Indicus*) 提取物、苍耳子提取物、可可豆全豆巧克力提取物、可可油提取物、椰子提取物、鳕鱼提取物、咖啡提取物、二蕊紫苏提取物、二蕊紫苏根提取物、胶体燕麦片提取物、紫草科植物提取物、紫草科根提取物、常见艾蒿提取物、常见蒿属植物提取物、常见一年生艾草提取物、钩吻叶芹提取物、珊瑚蛇 (*Micruurus Fulvius*) 免疫球蛋白抗蛇毒血清 (马) 提取物、玉米提取物、棉绒提取物、棉籽提取物、常见东方棉白杨提取物、弗里蒙特棉白杨 (*Cottonwood Fremont*) 提取物、西方棉白杨提取物、蟹提取物、莢迷皮 (*Cramp Bark*) 提取物、黄瓜提取物、墨鱼提取物、亚利桑那柏树 (*Cypress Arizona*) 提取物、*Cypress Bald* 提取物、雏菊 (*Daisy*) 提取物、蒲公英提取物、印度瑞香 (*Daphne Indica*) 提取物、瑞香皮 (*Daphne Mezereum Bark*) 提取物、颠茄 (*Deadly Nightshade*) 提取物、坞羊酸模 (*Dock Sour Sheep Sorrel*) 提取物、码头黄提取物、普通东方杨木提取物、*Echinacea Angustifolia* 提取物、狭叶松果菊提取物、蛋白提取物、蛋黄提取物、美国榆树 (*Elm American*) 提取物、雪松榆树 (*Elm Cedar*) 提取物、伊洛珠单抗 (*Elotuzumab*) 提取物、英国车前草 (*English Plantain*) 提取物、英国胡桃木提取物、英国胡桃木花粉提取物、桉树提取物、桉树油提取物、贯叶泽兰提取物、顶花贯叶泽兰提取物、紫茎泽兰提取物、小米草提取物、欧洲接骨木提取物、假芒豚草 (*False Ragweed Bur*) 提取物、比目鱼提取物、*Framant Sumac* 提取物、美洲白蜡木提取物、佛利蒙三角叶杨提取物、淡水海绵提取物、雏菊、墨角藻提取物、顶花粉花金虎提取物、芸香提取物、大蒜提取物、常绿钩吻提取物、常绿钩吻根提取物、斑点老鹳草提取物、德国蟑螂提

取物、姜提取物、银杏叶提取物、山羊奶提取物、秋麒麟草提取物、金印草提取物、续随子(Gopher plant)提取物、葡萄柚提取物、石墨提取物、绿咖啡提取物、英国青豌豆(Green Pea English)提取物、豚鼠上皮提取物、朴树果提取物、榛子花粉提取物、珠毒蜥毒液提取物、血红蛋白Glutamer-200(牛)提取物、蜜蜂提取物、蜜露提取物、啤酒花提取物、七叶树提取物、马上皮提取物、马尾提取物、印度鸟蛤提取物、吐根提取物、吐根根部提取物、弗吉尼亚州槲树提取物、德国鸢尾根提取物、意大利黑麦草提取物、哈拉帕提取物、约翰逊草提取物、核桃(JuglansRegia)提取物、西方杜松提取物、欧刺柏提取物、叉子圆柏叶末梢提取物、弗吉尼亚杜松提取物、巨蝮蛇提取物、羊肉提取物、利马豆提取物、龙虾提取物、黑刺槐Non Stock提取物、松散小麦黑穗病(Loose Wheat Smut)提取物、广玉兰提取物、红枫提取物、枫糖提取物、Marking Nut提取物、Marshelder Burweed提取物、Marshelder Rough提取物、德国洋甘菊提取物、标准化草地羊茅草提取物、白千层属灌木花粉提取物、草木樨提取物、香蜂花提取物、墨西哥茶提取物、镁乳提取物、牛奶蓟提取物、全牛奶(Milk Whole Cows)提取物、山山金车提取物、山雪松提取物、山烟草提取物、小鼠上皮(Mouse Epithelia提取物、或Mouse Epithelium)提取物、毛霉(Mucor Circinelloides F.Lusitanicus)提取物、Mucor Plumbeus提取物、总枝状毛霉提取物、常见艾蒿提取物、红桑葚提取物、白桑葚提取物、芥菜籽提取物、海岸生加州橡树(Oak California Live Coast)提取物、红橡树提取物、弗吉尼亚生橡树提取物、白橡木提取物、燕麦粒提取物、燕麦秸秆提取物、燕麦野生花粉提取物、麦片提取物、燕麦秆提取物、芥菜籽油提取物、老凤仙花提取物、夹竹桃提取物、橄榄提取物、橄榄花粉提取物、洋葱提取物、橙子提取物、果园草提取物、鸢尾根提取物、牡蛎提取物、皇后可可棕榈(Palm Queen Coco Palm)提取物、panish Fly提取物、香菜提取物、西番莲(Passiflora Incarnata)提取物、顶西番莲(Passiflora IncarnataTop)提取物、西番莲(Passion Flower)提取物、桃子提取物、花生提取物、梨提取物、山核桃提取物、山核桃花粉提取物、果胶提取物、加州胡椒树提取物、美洲大蠊(Periplaneta Americana)提取物、黑云杉树脂提取物、菟粗红根(Pigweed Rough Redroot)提取物、多刺藜提取物、Pine Australian Beefwood提取物、白松提取物、黄松提取物、菠萝提取物、平托豆芸豆提取物、糖松(Pinus Lambertiana)提取物、樟子松提取物、开心果提取物、车前草属提取物、车前子种子提取物、英国车前草提取物、李子提取物、毒雪杉提取物、毒常春藤提取物、毒坚果提取物、毒橡树提取物、Pongia Officinalis Skeleton提取物、白杨树提取物、猪肉提取物、盆栽万寿菊提取物、Prairie Sage提取物、车前子提取物、纯火石提取物、紫锥花提取物、嘎嘎草提取物、克夫提取物、皇后可可棕榈(Queen Palm Coco Palm)提取物、Quercus Glandium Spiritus提取物、兔子提取物、兔上皮提取物、假芒豚草(Ragweed False Bur)提取物、短豚草提取物、瘦长豚草提取物、南方豚草提取物、高大巨型豚草(Ragweed Tall Giant)提取物、西方豚草提取物、腐败牛肉(Rancid Beef)提取物、Ranunculus Bulbosus提取物、生鸦片胶提取物、红雪松提取物、红枫树提取物、红桑树提取物、红橡木提取物、红葱头提取物、红顶草提取物、Rhamnus Frangula提取物、杜鹃花杜鹃叶(Rhododendron Aureum Leaf)提取物、杜鹃花(Rhododendron Chrysanthum)提取物、红酵母(Rhodotorula Rubra)提取物、大黄提取物、红河桦提取物、刺槐(Robinia Pseudoacacia)提取物、Rough Marshelder提取物、粗藜提取物、Rough Pigweed Redroot提取物、羊蹄提取物、俄罗斯蓟提取物、鲁塔提取物、黑麦提取物、黑麦草提取物、意大利黑麦草提取物、Sage Prairie提取物、常见山艾树提

取物、三文鱼提取物、盐草提取物、鼠尾草提取物、接骨木提取物、血根草提取物、肥皂草 (Saponaria Officinalis Root) 提取物、Schoenocaulon Officinale籽提取物、千里光提取物、塞纳提取物、乌贼提取物、血清促性腺激素提取物、芝麻籽提取物、糙皮山核桃提取物、短豚草花粉过敏原提取物、虾提取物、细长豚草提取物、茄属提取物、毛果一枝黄花提取物、顶花一枝黄花提取物、坞羊酸模 (Sour Dock Sheep Sorrel) 提取物、南方豚草提取物、大豆提取物、豆油提取物、菠菜提取物、刺藜提取物、Spongia Officinalis Skeleton提取物、南瓜属提取物、圣伊格内修斯豆提取物、圣约翰草提取物、茄匍柄霉提取物、大萼麻提取物、草莓提取物、菜豆青豆 (String Bean Green Bean) 提取物、吕宋果籽提取物、马钱子籽提取物、糖枫提取物、甜玉米提取物、甘薯提取物、标准甜香草提取物、枫香提取物、非库枫香 (Sweet gum Non Stock) 提取物、美国梧桐提取物、聚合草提取物、Tarentula Cubensis 提取物、西班牙狼蛛 (Tarentula Hispana) 提取物、Thuja OCC提取物、烟叶提取物、番茄提取物、金枪鱼提取物、火鸡肉提取物、松脂提取物、松节油提取物、熊果提取物、缬草提取物、香草提取物、蔬菜炭提取物、天鹅绒草提取物、白藜芦提取物、白藜芦根提取物、绿藜芦提取物、毛蕊花提取物、山尖子马鞭草 (Verbena Hastata) 提取物、雪球莢蒾提取物、雪球莢蒾根提取物、香堇菜提取物、三色堇提取物、核桃黑花粉提取物、加州核桃黑花粉提取物、英国胡桃花粉提取物、水麻提取物、西瓜提取物、西部三角叶杨提取物、西部杜松提取物、西方豚草提取物、小麦花粉提取物、小麦黑穗病 (Wheat Smut) 提取物、白桤木提取物、白灰提取物、白桦提取物、白雪松提取物、白桑树提取物、白橡木提取物、砷的白色氧化物提取物、白凡士林提取物、白凡士林矿物油提取物、白松提取物、白杨树提取物、白土豆提取物、白色无核葡萄提取物、全山金车植物提取物、全蛋提取物、全麦小麦籽粒提取物、野生啤酒花提取物、野生薰衣草提取物、野生花粉燕麦提取物、黑柳提取物、银莲花提取物、金缕梅提取物、木炭疽提取物、Woody Nightshade提取物、土荆芥提取物、常见一年生艾蒿提取物、Wyethia Helenioides提取物、Wyethia Helenioides根提取物、啤酒酵母 (Yeast Saccharomyces Cerevisiae) 提取物、皱叶酸模提取物、黄茉莉花提取物、黄松提取物、Protortonia Cacti 提取物、艾佐加宾 (Ezogabine)、荞麦、泛昔洛韦、法莫替丁、氨磺磷、非班太尔、牛胆汁 (Fel Tauri)、非尔氨酯、非洛地平、芬苯达唑、非诺贝特、非诺贝酸、非诺多泮、非诺洛芬、芬前列林、芬太尼、三价铁 (Ferric)、富马铁氰化物、火蚁、富马酸亚铁、鱼子、非索罗定、非索非那定、纤维蛋白原、榕属菩提树、Felix Mas、非那雄胺、芬戈莫德、非罗考昔、黄酮、氟卡尼、佛罗贝塔普 (Florbetapir)、氟苯尼考、氟康唑、氟胞嘧啶、氟达拉滨、氟代脱氧葡萄糖、氟氢可的松、氟马西尼、氟米松、氟尼缩松、氟尼辛、醋酸氟轻松、萦光素、多氟多、氟米龙、氟尿嘧啶、氟西汀、氟甲睾酮、氟奋乃静、氟前列醇、氟拉尔拉纳 (Fluralaner)、氟氢缩松、氟西洋、氟比洛芬、氟他胺、氟替卡松、氟伐他汀、氟伏沙明、茴香、叶酸、卵泡刺激素、甲吡唑、甲醛、福尔马林、甲酸、福米卡鲁法、福莫特罗、福沙吡坦二甲葡胺 (Fosapreptant Dimeglumine)、膦甲酸、磷霉素氨丁三醇、福辛普利、磷苯妥英、夫罗曲坦、氟维司群、呋喃唑酮、呋喃苯胺酸、镰刀菌、加巴喷丁、钆贝酸盐、钆双胺、钆特醇、钆弗塞胺、加兰他敏、雪花莲、没食子酸 (Gallicum Acidum)、镓、藤黄 (Gambogia)、加米霉素、更昔洛韦、加尼瑞克、加替沙星、愈创甘油醚 (Gauifenesin)、平铺白珠树、吉非替尼、明胶、吉西他滨、吉非罗齐、庆大霉素、Gentiana Quinqueflora、格拉默、葡庚糖酐铁、格列美脲、格列吡嗪、格洛诺木、胰高血糖素、葡萄糖酸内酯、谷氨酸、谷胱甘肽、格列本脲、甘油、甘氨酸、格隆溴铵、甘草

(*Glycyrrhiza Glabra*)、鼠曲草、金印草根、戈那瑞林、醋酸戈那瑞林、促性腺激素释放因子一白喉类毒素缀合物、戈舍瑞林、草棉、短杆菌肽、格拉司琼、格拉皮普(Grapiprant)、水八角、格拉佐普维(Grazoprevir)、灰黄霉素、米甘菊(Guaco)、格利西力、愈创木酚、愈疮木、愈创甘油醚、格利西力、胍法辛、嗜血杆菌b共轭疫苗(脑膜炎球菌蛋白结合物)、Hahnemanns Causticum、哈西奈德、卤倍他索、常山酮、氟哌啶醇、氟烷、哈洛克酮、金缕梅、Hedeoma Pulegioides、Hekla Lava、向日葵、氢氧混合气、氦、Helleborus Foetidus、黑嚏根草、蠕虫毛霉(Helminthmucor)、Helonias Dioica、血红素铁多肽、菪、肝、肝素、七水、海他西林、羟乙基淀粉、六氯酚、黑克斯胺(Hexaminoevulinate)、组胺、组氨酸、后马托品、胡莫柳、人体胰岛素、人乳头瘤病毒9价疫苗、人乳头瘤病毒四价(6、11、16、18型)疫苗、人重组、人Rho(D)免疫球蛋白、啤酒花(*Humulus Lupulus*)、透明质酸、透明质酸酶、海科地松(Hydorcortisone)、肼苯哒嗪、乔木绣球、金印草、盐酸、氢氯噻嗪、氢可酮、氢化可的松、积雪草(Hydrocotyle Asiatica)、氢氟酸、氢、氢化棕榈仁油、氢吗啡酮、对苯二酚、水合、羟钴胺素、羟氯喹、羟乙基、羟基脲、盐酸羟、潮霉素B、莨菪碱、尼日尔天仙子、金丝桃、羟丙甲纤维素、伊班膦酸、屈曲花(*Iberis amara*)、布洛芬、伊布利特、鱼石脂、艾考糊精、二十碳五烯酸、伊达比星、达鲁苏麻(Idarucizumab)、异环磷酰胺、吕宋果(*Ignatia Amara*)、伊格纳修斯豆、鸢尾花(*Iris Versicolor*)、伊潘立酮、伊马替尼、呲虫啉、咪苯脲、亚胺培南、丙咪嗪、咪唑莫特、免疫球蛋白(人)、不纯的钙、肉毒杆菌毒素、茚达特罗、吲达帕胺、靛青、茚地那韦、钢、吲哚美辛、英夫利昔单抗、流感病毒疫苗、因弗拉姆(*Influenzinum*)、巨大戟醇、胰岛素、干扰素、碘化酌、碘化酪蛋白、碘(Iodine)、碘苯二胺葡甲胺(Iodipamide Meglumine)、碘(Iodium)、碘克沙醇、碘氯羟喹、碘海醇、碘帕醇、碘他、碘佛醇、吐根、易普利姆玛、异丙托溴铵、厄贝沙坦、铱、伊立替康、邦特耐克丝、鸢尾花、铁、艾萨康佐姆(*Isavuconazonium*)、伊索地姆(*Isodium*)、异氟、异氟醚、异亮氨酸、美汀、异烟肼、异丙胺、异丙醇、异丙肾上腺素、硝酸异山梨、异维A酸、伊拉地平、伊曲康唑、伊维菌素、伊沙匹隆、碘克珠单抗(Ikekizumab)、巴西蓝花楹、*Jacobaea Maritima*、鸭嘴花、亚砷酸钾、砷酸钾、Kali Bechromate、Kali Bechromate Karaya Gum Bassora、标准化Kali Bechromate Kentucky Bluegrass(六月)、Kali Bechromate Kochia Firebush、Kali Bechromate Krameria Lappacea根、Bechromate Lemon、Kali Bechromate Leopards Bane、Kali Bechromate Lettuce、Kali Bichromicum、Kali Bromatum、卡利(Kali)碳酸盐、卡利(Kali)炭、Kali Iodatum、Kali Muriaticum、Kali Muriaticum、矽剂、硝酸卡利、磷酸卡利、磷酸卡利、Kali Sulphuricum、磷酸卡利、磷酸氧化酶、*Natrum Phosphoricum*、Kali Sulph、Kali Sulphuricum、山月桂、硫酸卡那霉素、木棉花、氯胺酮、氯胺酮、酮康唑、酮洛芬、酮咯酸、酮替芬、酮替芬、木馏油、拉贝洛尔、犬乳、脱脂乳(Lac Defloratum)、Lac Felinum、牛乳(Lac Vaccinum)、*Lachnanthes Tinctoria*、拉科胺、乳酸(Lactic Acid、或Lacticum Acidum)、毒莴苣、乳果糖、莱特洛霉素、短柄野芝麻、拉米夫定、拉莫三嗪、羊毛脂、兰瑞肽、兰索拉唑、拉帕替尼、硅氟化钙、牛蒡、拉沙里菌素、拉坦前列素、山黧豆、黑寡妇蜘蛛、月桂酸、桂樱属植物、泻药、L-半胱氨酸、铅、卵磷脂、杜、杜香、杜香枝、来氟米特、浮萍(*Lemna Minor*)、弗吉尼亚九阶草(*Leptandra Virginica*)、莱西努拉(Lesinurad)、来曲唑、亮氨酸、亚叶酸钙、亮丙瑞林、左旋沙丁胺醇、左旋咪唑、左乙拉西坦、左旋布洛芬、左卡尼汀、左旋多巴、左氧氟沙星、醛氢叶酸、左亚叶酸、左米那普仑、可巴君、左炔诺孕酮、左啡诺、左甲状腺素、果糖、利多

卡因、百合 (Lilium Tigrinum)、利那洛肽、利格列汀、林可霉素、林丹、利奈唑胺、亚麻酸、三碘甲状腺氨酸、利拉鲁肽、赖诺普利、锂、利西拉、老龙皮提取物、北美山梗菜、洛度沙胺氨丁三醇、洛哌丁胺、洛匹那韦、氯雷他定、劳拉西洋、氯沙坦、氯替泼诺、洛伐他汀、洛沙平、鲁比前列酮、虱螨脲、具盖丝瓜、卢格尔斯 (Lugols)、鲁利康、本芴醇、鲁前列醇、叶黄素、石松、弗吉尼亚地笋 (Lycopus Virginicus)、赖氨酸、斑蝥粗晶质、粗晶质、马杜霉素铵、Mag Phos、镁、马拉硫磷、锰 (Manganese、或 Manganum)、甘露醇、盐酸马普替林 (Maprotiline Hydrochloride)、马拉韦罗、麻保沙星、马罗匹坦 (Maropitant)、马克齐德 (Maxzide)、甲苯咪唑、甲溴菲宁、加明、美卡舍明、氮芥、氯苯甲嗪、甲氯灭酸、美托咪定、甲羟孕酮、甲芬那酸、甲氟喹、甲地孕酮、美拉索明、退黑激素、醋酸美拉索明、美洛昔康、马法兰、美金刚、欧薄荷、薄荷醇、睡菜、美喷酯、哌替啶、Mephitis Mephitica、甲哌卡因 H.、美泊利单抗、眠尔通、美拉地酯、巯嘌呤、Mercurius Corrosivus、氯化亚汞 (Mercurius Dulcis)、Mercurius Iodatus Flavus、Mercurius Iodatus Ruber、稀释水银 (Mercurius Solubilis)、汞、汞、美罗培南、巯替肽、氨水杨酸、美司钠、梅斯基特、美他沙酮、二甲双胍、美沙酮、甲基苯丙胺、醋甲唑胺、乌洛托品、甲巯咪唑、蛋氨酸、美索巴莫、甲氨蝶呤、甲氧沙林、甲氨基聚乙二醇-β 红细胞生成素、甲基东莨菪碱、甲琥、甲氯噻嗪、水杨酸甲酯、甲基多巴、亚甲蓝、马来酸甲麦角新碱 (Methylergonovine Maleate)、哌甲酯、甲基强的松、甲泼尼龙、水杨酸甲酯、甲睾酮、胃复安、托拉、美托洛尔、美托舍酯、甲硝唑、美西律、洋种瑞香、米勃酮、米卡芬、达克宁、咪达唑仑、米格列醇、美格鲁特、米尔贝霉素肟、蓍、米那普仑、米力农、米诺环素、米诺地尔、米拉贝隆、米氮平、米索前列醇、丝裂霉素、米托坦、米托蒽醌、美维松、莫达非尼、莫尔普利、钼、糠酸莫米他松、莫能菌素、一碱的 (Monobasic)、一水合物、孟鲁司特、莫仑、吗啡、鱼肝油、麝、莫昔克丁、莫西沙星、莫匹罗星、紫螺 (Murex Purpurea)、氯酸 (Muriaticum Acidum)、麦科菲你 (Mycophenilic)、麦盖尔 (Mygale)、蜡杨梅树皮、Myristica Sebifer、肉豆蔻、大麻隆、萘丁美酮 (Nabumetone)、纳多洛尔、那法瑞林、奈夫西林、萘替芬、Na ja Tripudians、纳布啡、烯丙吗啡、纳洛格 (Naloxegol)、纳洛酮、纳曲酮、诺龙、萘甲唑啉、萘、萘普生、甲基盐霉素、那拉曲坦、肉豆蔻磷 (Phos Nutmeg)、纳他霉素、那格列奈、钠、奈必洛尔、奈昔、奈多罗米、奈法唑酮、奈拉滨、新霉素、新斯的明、奈帕芬、奈喹酯、脉孢菌 (Neurospora Intermedia)、中性氟化钠、奈韦拉平、烟酸、尼卡巴嗪、尼卡地平、镍、尼古丁、硝苯地平、黑孢、尼罗替尼、尼鲁米特、尼莫地平、尼达尼布、尼索地平、烯啶虫胺、硝酸、呋喃妥因、呋喃西林、氮、硝酸甘油、硝米特、笑气、纳武单抗、尼扎替丁、甲基孕酮、去甲肾上腺素、炔诺酮、诺孕、诺孕美特、甲基炔诺酮、去甲替林、新生霉素、肉豆蔻 (Nux Moschata)、马钱子、制霉菌素、圣罗勒、奥地利诺兹 (Ocitnoxate)、奥斯赛莱 (Ocitsalate)、奥克拉替尼 (Oclacitinib)、奥西诺酯、水杨酸辛酯、辛苯酮 (Octobenzene)、奥克立林、奥曲肽、花色水芹、奥法木单抗、奥氟沙星、奥氮平、奥拉帕尼、奥拉他单抗 (Olaratumab)、油酸钠、Olmesartan Medoxmil、奥达特罗、奥洛他定、奥沙拉嗪、奥比沙韦 (Ombitasvir)、奥美拉唑、肉毒杆菌素 (Onabotulinumtoxina)、昂丹司琼、Onosmodium Virginianum、奥菲那 (Ophorinum)、鸦片、仙人掌 (Opuntia Vulgaris)、奥比沙星、奥古蛋白、奥利司他、奥美普林、柠檬酸邻甲苯海明、磷酸奥塞米韦、奥希替尼、锇金属、Ova Tosta、绵羊地高辛免疫 Fab、苯唑、草酸 (Oxalicum Acidum)、奥沙利铂、奥沙普秦、奥沙西洋、奥卡西平、奥克地诺兹 (Oxctinoxate)、奥苯达唑、奥昔、铝的氧化物、奥昔布宁、羟考酮、氧、羟甲唑

啉、羟吗啡酮、羟基喹啉、土霉素、催产素、紫杉醇、二甲胺基苯甲酸戊酯0.、芍药、帕博西尼、帕潘立酮、钯金属、帕马溴、帕米膦酸二钠、胰、泮库溴铵、帕比司他、泮托拉唑、泛酸、罂粟碱、石蜡、帕雷拉布拉瓦、帕立骨化醇、四叶重楼、帕替帕韦(Paritaprevir)、帕罗西汀、帕瑞肽、帕唑帕尼、PEG-3350、培门冬酶、培波格拉斯地姆(Pegbovigrastim)、聚乙二醇干扰素Alfa-2a、聚乙二醇干扰素Alfa2b、培维索孟、派姆单抗、培美曲塞、喷昔洛韦、青霉胺、青霉素G.、青霉素V.、产黄青霉菌、光孢青霉、罗克福尔青霉菌、五价、喷他佐辛、戊巴比妥、喷司他丁、己酮可可碱、全氟丙烷、甲磺酸培高利特(Pergolide Mesylate)、特丁胺培哚普利Erbumine(Perindopril Erbumine)、氯菊酯、奋乃静、凡士林、石油、欧芹、Phellandrium Aquaticum、那吡啶、苯甲曲秦、苯乙肼、马来酸非利拉明、苯巴比妥、苯酚、吩噻嗪、酚苄明、苯基扎吡啶(Phenozapyridine)、芬特明、酚妥拉明、苯肾上腺素(Phenykephrine)、水杨酸苯酯、苯丙氨酸、苯基苯并咪唑磺酸、保泰松、去氧肾上腺素、苯丙醇胺、苯托沙敏、苯妥英钠、草茎点霉、磷、亚胺硫磷、铁的磷酸盐、磷酸化碳水化合物、磷酸、磷、酸浆(Physalis Alkekengi)、毒扁豆、Phytolacca Americana Root、垂序商陆、植物甲萘醌、苦味酸、苦味酸(Picricum Acidum)、盐酸毛果芸香碱、毛果芸香属、毗美莫司、匹莫、吲哚洛尔、毗格列酮、哌拉西林、哌嗪、增效、吡利霉素、吡罗昔康、垂体促黄体激素、Pix Liquida、铂、普乐沙福、铅、普达非洛、鬼臼、鬼臼树脂、泊洛沙林、聚乙烯、多粘菌素、聚氧乙烯、猪苓、聚山梨醇酯80、多硫酸化糖胺聚糖、聚乙烯醇、帕托珠利、猪肺磷脂、猪、泊沙康唑、钾、Pothos Foetidus、聚维酮、普拉沙星、氯化派姆、普拉克索、普兰林肽、普拉莫星、普拉格雷、普伐他汀、毗喹酮、哌嗪、泼尼卡酯、泼尼松龙、强的松、普瑞巴林、丙胺卡因、伯氨喹、扑痫酮、女贞、丙磺舒、普鲁卡因胺、丙氯拉嗪、黄体激素、氯胍、脯氨酸、普马、异丙嗪、普罗帕酮、丙苯丙嗪(Propiopromazine)、异丙酚、丙氧芬、普萘洛尔、丙烯、丙己、丙基硫氧嘧啶、前列他林、普罗、聚维酮碘、黑刺李(Prunus Spinosa)、伪麻黄碱、短梗霉(Pullularia Pullulans)、白头翁、噻嘧啶、吡嗪酰胺、除虫菊、吡啶斯的明、吡哆醇、拉明、乙胺嘧啶、吡啶硫酮锌、派洛济宁(Pyrogenium)、苦木(Quassia Amara)、喹硫平、喹那普利、奎尼丁、拉巴司他定(Rabacfosadine)、雷贝拉唑、消旋肾上腺素(Racepinephrine)、莱克多巴胺、镭、雷洛昔芬、拉替拉韦、雷米普利、雷莫芦单抗、雷尼替丁、萝卜(Raphanus Sativus)、雷沙吉兰、拉布立酶、Ratanhia、蛇根木、重组、瑞加德松(Regadenoson)、瑞格列奈、利血平、间苯二酚、瑞他莫林、大黄、铑、光滑漆树、白饭、利巴韦林、Ribociclib(里博西利布)、核黄素、蓖麻(Ricinus Communis)、利福布丁、利福平、利福喷丁、利鲁唑、肉毒毒素b(Rimabotulinumtoxinb)、金刚乙胺、利美索龙、利塞膦酸钠、利培酮、利托那韦、利斯的明、利扎曲普坦、罗贝考昔、氯苯胍、胃长宁、罗库溴铵、罗氟司特、罗米非定、罗匹尼罗、罗哌卡因、马来酸罗格列酮、瑞舒伐他汀钙、洛克沙胂、风疹、铷、芸香(Rue)、沙巴藜芦、沙巴棕果(Sabal Serrulata)、圆柏、酿酒酵母(Saccharomyces cerevisiae)、甘蔗乳酸、萨库比尔(Sacubitril)、水杨酸、水杨酰胺、盐水、盐霉素、黑柳(Salix Nigra)、沙美特罗、双水杨酯、Samarium SM 153Lexidronam、山道年(Santoninum)、甲磺酸沙奎那韦、Sarcolacticum Acidum、沙格司亭、帚枝霉滇榄(Sarocladium Strictum)、萨洛纳(Sarolaner)、紫瓶子草、菝葜、沙格列汀、裂殖壶菌Dha油、东莨菪碱(Scopolamine、或Scopolamine)、林生玄参、黄芩(Scutellaria Lateriflora)、麦角(Secale Cornutum)、司可巴比妥、苏金单抗、司拉美、多花斯温漆木(Selan)、司来吉兰、硒、硒代蛋氨酸、生度米星(Semduramicin)、番泻甙、丝氨酸

酸、舍他、舍曲林、碳酸司维拉姆、七氟醚、鲨鱼肝油、西地那非、二氧化硅、硅、银、二甲基硅油、辛伐他汀、黑芥子 (Sinapis Nigra)、辛卡利特、西尼坎特肯 (Sinecatechins)、西罗莫司、西他列汀、斯卡托勒姆 (Skatolum)、钠、红火蚁、生长激素、索尼吉布 (Sonidegib)、山梨糖醇、索他洛尔、大观霉素、驱虫草、多杀菌素、安体舒通、Spongia Tosta、氯化亚锡、康力龙、Staphysagria、淀粉、司他夫定、鹅肠草 (Stellaria Media)、牛皮叶肺草 (Sticta Pulmonaria)、Stigmata Maidis、曼陀罗、链霉素、链脲佐菌素、锶、箭毒羊角拗 (Strophanthus Hispidus)、琥珀酰胆碱、硫糖铝、舒芬太尼、舒更葡糖、舒巴坦、康唑、磺溴嘧啶、磺胺醋酰、磺胺氯达嗪、磺胺嘧啶、磺胺二甲氧嘧啶、磺胺乙氧嗪、磺胺甲基嘧啶、磺胺二甲嘧啶、磺胺甲、磺胺甲恶唑、磺胺、磺胺硝苯、磺胺喹恶啉、柳氮磺胺吡啶、磺胺异恶唑、磺粘菌素、硫、舒林酸、硫化物的锑、硫、舒马曲坦、舒马曲坦、琥珀酸、五福花根、苹果酸舒尼替尼、苏沃雷生 (suvorexant)、蒲桃 (Syzygium Jambolanum)、烟草属 (Tabaccum)、烟草属高大豚草 (Tabaccum Tall Ragweed Giant)、他克莫司、他达拉非、滑石、Taliglucerase Alfa、柠檬酸他莫昔芬、盐酸坦索罗辛、菊蒿 (Tanacetum Vulgare)、单宁酸、塔喷他多 (Tapentadol)、蒲公英 (Taraxacum Officinalis)、吐酒石 (Tartaremetic)、酒石酸 (Tartaricum Acidum)、牛磺酸、塔瓦布尔 (Tavaborole)、他扎罗汀、他唑巴坦、他唑巴坦、锝、替比夫定、泰利霉素、碲金属、替米沙坦、替马西泮、替莫唑胺、西罗莫司、富马酸替诺福韦地索普西、替泊沙林、特拉唑嗪、替比萘芬、特布他林、特康唑、松脂 (Terebinthina)、特立帕肽、睾酮、破伤风、丁卡因、四环素、四氟硼酸盐、四氢唑林、四、马香科 (Teucrium Marum)、铊、亚铊、Thaspium Aureum、茶树 (Thea Sinensis)、噻苯铵醚、茶碱、球腹、噻菌灵、硫烯丙巴比妥、硫胺素 (Thiamin、或Thiamine)、硫戊巴比妥、硫喷妥钠、硫利达嗪、硫代氨基胺 (Thiosinaminum)、硫链丝菌素、噻替哌、替沃噻吨、遏蓝菜巴斯德氏菌 (Thlaspi Bursa-Pastoris)、苏氨酸、凝血酶 (人)、麝香草酚、百里香胸腺 (Thymus Serpyllum)、甲状腺素 (Thyroidinum)、噻加宾、泰妙菌素、替卡格雷、替卡西林、噻氯匹定、替加环素、泰地罗新 (Tildipirosin)、噻环乙胺、菩提叶、替米考星、膦酸盐、马来酸噻吗洛尔、安息香酊剂、替硝唑、康唑、硫普罗宁、噻昔达唑、替拉那韦、钛、替扎尼定、T1 201、妥布霉素、托克拉尼 (Toceranib)、生育酚酸、琥珀酸、托法替尼、妥拉磺脲、妥拉苏林、甲苯磺丁脲、托卡朋、托美汀、托萘酯、托特罗定、甲苯、托吡酯、拓扑替康、托瑞米芬、托拉塞米、漆树属毛竹 (Toxicodendron Pubescens) 叶子、曲马多、曲美替尼、群多普利、传明酸、苯环丙胺、曲伏前列素、曲唑酮、群勃龙、维甲酸、曲安奈德、氨苯蝶啶、三唑仑、三碱的、三氯敌百虫 (TricaineTrichlorfon)、三氯甲烷 (Trichlormethiazie)、三氯乙酸、皮肤毛癣菌、三氯卡班、三氯生、曲恩汀、三氟拉嗪、三叶草、梯牧草 (Pratense)、三叶草、白三叶 (Repens)、苯海索、曲洛司坦、异丁嗪、三甲双酮、甲氧苄啶、吡苄明、曲普利啶、三乙醇胺、氨丁三醇、托品酰胺、曲司、胰蛋白酶、色氨酸、托拉菌素、泰乐菌素 (Tylosin、或Tylvalosin)、酪氨酸、乌克地尼 (Umeclidinium)、十一烯酸、铀硝酸、尿素、熊去氧胆酸、欧荨麻 (Urtica Urens)、Ustilago Maidis、伐昔洛韦、缬更昔洛韦H.、缬氨酸、丙戊酸钠、丙戊酸、缬沙坦、万古霉素、凡德他尼、伐地那非、瓦伦尼克林、加压素、维库溴铵B.、维内托克斯 (Venetoclax)、文拉法辛、维兰特罗、维拉佐酮、小蔓长春花 (Vinca Minor)、长春新碱、长春瑞滨、维吉尼亚、槲寄生专辑、维生素A.、维生素B6、维生素C、维生素D、维生素D3、维生素E.、沃拉帕沙 (Vorapaxar)、伏立康唑、伏立诺他、沃尔玛ZYR、华法林、花椒 (Xanthoxylum

Fraxineum)、X射线、甲苯噻嗪、育亨宾(Yohimbine、或Yohimbinum)、扎鲁司特、扎来普隆、扎那米韦、扎瓦拉(Zavara)、玉米赤霉醇、齐多夫定、齐留通、齐帕特罗、锌、生姜(Zingiber Officinale)、齐拉西酮、阿柏西普(Ziv-Aflibercept)、二硝托胺、唑拉西洋、唑来膦酸、佐米曲普坦、唑吡坦、唑尼沙胺。

[0051] 在一些实施例中,活性剂可以用于兽医用途。这些药剂包括但不限于2-巯基苯并噻唑、马来酸乙酰丙嗪、乙酰唑胺钠、乙酰水杨酸、afoxolaner、阿克洛胺、阿苯达唑、硫酸沙丁胺醇、阿法沙龙、烯丙孕素、硫酸阿米卡星、硫酸氢氨戊酰胺、氨丙嗪延胡索酸酯(aminopropazine fumarate)、双甲脒、氯化铵、三水合阿莫西林、安福霉素、无水氨苄西林、氨苄西林钠、三水合氨苄西林、氨丙啉、硫酸安普霉素、砷酸胺钠、盐酸阿替美唑、阿托品、绿坡缕石、阿维拉霉素、阿扎哌隆、亚甲基双水杨酸杆菌肽、杆菌肽锌、秘鲁香油、班贝霉素、 β -氨基丙腈、倍他米松戊酸酯(betamethason valerate)、乙酸倍他米松、二丙酸倍他米松、磷酸钠倍他米松、戊酸倍他米松、次碳酸铋、十一碳烯酸宝丹酮(boldenone undecylenate)、牛生长激素(牛蛋氨生长素锌)、盐酸丁萘脒、布比卡因、丁丙诺啡、丁喹酯、硫酸布他卡因、盐酸丁咪唑(butamisole hydrochloride)、酒石酸布托啡诺、堪苯达唑、卡莫瑞林、乙二磺酸卡拉美芬、卡巴多、碳霉素、二氧化碳、柠檬酸卡分替里(carfentilil citrate)、卡硝唑、卡洛芬、蓖麻油、头孢羟氨苄、头孢维星钠、头孢泊肟酯、头孢噻夫晶体游离酸、盐酸头孢噻夫、头孢噻夫钠、头孢氨苄、头孢匹林苄星青霉素、头孢匹林钠、水合氯醛、氯胺-t三水合物、氯霉素、氯霉素棕榈酸酯、醋酸氯己定、盐酸氯己定、氯丁醇、磷酸氯喹、氯噻嗪、氯苯甘油氨酯、金霉素、硫酸氢氯四环素、金霉素钙络合物、盐酸金霉素、绒毛膜促性腺激素、胰凝乳蛋白酶、柠檬酸、克拉维酸钾、盐酸克伦特罗、盐酸克林霉素、氯膦酸盐、盐酸氯丙咪嗪、氯羟吡啶、氯前列醇钠、氯舒隆、克霉唑、苄星邻氯青霉素、邻氯青霉素钠、粘菌素甲磺酸钠、胶状氧化铁、环烷酸铜、促肾上腺皮质激素、萧毒磷、甘氨酸铜、环孢霉素、环孢菌素口服液、畜蜱磷(cythioate)、达氟沙星、癸氧喹酯、地拉考昔、醋酸德舍瑞林、去氧皮质酮新戊酸酯、盐酸地托咪啶、地塞米松、地塞米松磷酸钠、地塞米松-21-异烟酸酯、右美托咪啶、盐酸右美托咪啶、右旋糖、泛影葡胺、泛影酸钠、盐酸二丁卡因、菌霉净、敌敌畏、地克珠利、双氯芬酸钠、双氯西林钠一水合物、枸橼酸乙胺嗪、盐酸二氟沙星、硫酸双氢链霉素、二甲亚砜、地诺前列素氨丁三醇、硫酸双哌嗪、盐酸二丙诺啡、dirlotapide、碘二噻宁、多潘立酮、多拉菌素、盐酸多沙普仑、盐酸多西环素、琥珀酸多西拉敏、氟哌利多、依罗霉素、embutramid、emodepside、马来酸依那普利、恩诺沙星、依立诺克丁、依西太尔、红霉素、磷酸红霉素、硫氰酸红霉素、雌二醇、苯甲酸雌二醇、戊酸雌二醇、雌三醇、乙氧苯酯、盐酸乙基异丁嗪、依托度酸、盐酸埃托啡、氨磺磷、苯硫脲、芬苯达唑、芬前列林、芬太尼、枸橼酸芬太尼、倍硫磷、非罗考昔、氟苯尼考、氟米松、醋酸氟米松、氟尼辛葡甲胺、氟轻松、盐酸氟西汀、氟前列醇钠、fluralaner、促卵泡激素、福尔马林、呋喃唑酮、呋塞米、加米霉素、明胶、硫酸庆大霉素、硫酸庆大霉素usp、葡萄糖酐铁、甘氨酸、格隆溴铵、醋酸戈那瑞林、四水合双醋酸戈那瑞林、盐酸戈那瑞林、促性腺激素释放因子-白喉类毒素结合物、grapiprant、灰黄霉素、愈创甘油醚、氢溴酸常山酮、氟烷、哈洛克酮、氯、hemoglobin glutamer-200(牛)、缩酮氨苄青霉素钾、透明质酸钠、盐酸盐、氢氯噻嗪、氢化可的松、醋酸丙酸氢化可的松、醋酸氢化可的松、过氧化氢、潮霉素b、吡虫啉、二丙酸咪多卡、碘化酪蛋白、氯碘羟喹、右旋糖酐铁络合物、醋酸异氟泼尼松、异氟醚、异丙碘铵、伊曲康唑、伊维菌素、硫酸卡那霉素、氯胺酮、盐酸氯胺酮、酮洛芬、来洛霉

素丙酸钾(laidlomycin propionate potassium)、拉沙里菌素、拉沙里菌素钠、左旋咪唑、盐酸左旋咪唑、磷酸左旋咪唑、树脂酸左旋咪唑、左甲状腺素钠、利多卡因、林可霉素、盐酸林可霉素、盐酸林可霉素一水合物、碘塞罗宁钠、虱螨脲、鲁前列醇、马杜霉素铵、硫酸镁、马波沙星、马罗匹坦(maropitant)、甲苯咪唑、甲氯芬那酸、美托咪啶、医用空气、醋酸甲地孕酮、美拉索明二盐酸盐(melarsomine dihydrochloride)、褪黑素、醋酸美仑孕酮、美洛昔康、盐酸马比佛卡因、扁桃酸马比佛卡因、美索巴莫、甲基强的松龙、醋酸甲基强的松龙、盐酸美托舍酯、米勃龙(mibolerone)、硝酸咪康唑、米尔比霉素肟化物、糠酸莫美他松、无水糠酸莫美他松、糠酸莫美他松一水合物、莫能菌素、莫能菌素钠、莫能菌素usp、酒石酸莫仑太、莫昔克丁、莫匹罗星、肉豆蔻基- γ -甲基吡啶鎓氯化物(myristyl-gamma-picolinium chloride)、盐酸丙烯吗啡、盐酸纳曲酮、萘普生、甲基盐霉素、正丁基氯、n-丁基东莨菪碱溴化铵(n-butylscopolammonium bromide)、新霉素、新霉素棕榈酸酯、硫酸新霉素、甲基硫酸新斯的明、奈唑酯nf、尼卡巴嗪、烯啶虫胺、呋喃西林、氮、硝米特、一氧化二氮、诺孕美特、新生霉素、新生霉素钠、制霉菌素、oclacitinib、油酸钠、奥美拉唑、opafp-ghc2rdna构建体、奥比沙星、奥古蛋白、奥美普林、奥芬达唑、奥苯达唑、氧、土霉素、土霉素(单烷基三甲基铵盐)、土霉素二水合物、盐酸土霉素、催产素、pegbovigrastim、苄星青霉素、青霉素G钾、普鲁卡因青霉素、青霉素V钾、乳酸喷他佐辛、戊巴比妥、戊巴比妥钠、甲磺酸培高利特、吩噻嗪、保泰松、盐酸苯丙醇胺、苯妥英钠、亚胺硫磷、匹莫苯丹、柠檬酸哌嗪、哌嗪二盐酸盐、盐酸哌嗪、哌嗪单盐酸盐、磷酸哌嗪、哌嗪二硫化碳络合物、盐酸呲利霉素、垂体促黄体生成激素、泊洛扎林、硫酸多粘菌素b、聚氧乙烯23十二烷基醚、多硫酸化糖胺多糖、泊那珠利、猪胰岛素锌、猪垂体分泌的性促卵泡激素、泊沙康唑、钾、柠檬酸钾、磷酸钾、普多沙星、氯磷定、吡喹酮、泼尼松龙、醋酸泼尼松龙、磷酸泼尼松龙钠、琥珀酸泼尼松龙钠、泼尼松龙叔醋酸丁酯、泼尼松、扑米酮、二马来酸丙氯拉嗪、乙二磺酸丙氯拉嗪、马来酸丙氯拉嗪、黄体酮、盐酸氯丙嗪、盐酸丙美卡因、丙酰丙嗪盐酸盐(propipromazine hydrochloride)、丙泊酚、前列他林、双羟萘酸噻嘧啶、酒石酸噻嘧啶、马来酸新安替根、乙嘧啶、rabacfosadine、盐酸莱克多巴胺、罗贝考昔、盐酸氯苯胍、盐酸罗米非定、洛克沙胂、盐霉素钠、sarolaner、司可巴比妥钠、西拉菌素(selamectin)、盐酸司来吉兰、二硫化硒、西姆卓霉素钠、西姆卓霉素钠生物质、血清促性腺激素、七氟醚、磺胺嘧啶银、氯化钠、亚硒酸钠、磺胺氯吡嗪钠一水合物、磺胺氯吡嗪钠、磺胺二甲嘧啶钠、大观霉素、大观霉素二盐酸盐五水合物、大观霉素盐酸盐五水合物、大观霉素硫酸盐四水合物、多杀菌素、康力龙、硫酸链霉素、磺胺溴甲嘧啶钠、磺胺氯吡嗪、磺胺嘧啶、磺胺嘧啶钠、磺胺地索辛、磺胺乙氧嗪(sulfaethoxypyridazine)、磺胺甲嘧啶、磺胺二甲嘧啶、硫酸氢磺胺二甲嘧啶、磺胺甲二唑、磺胺硝苯、磺胺喹沙啉、磺胺喹沙啉钠、磺胺二甲异噁唑、磺粘菌素、替泊沙林、特比萘芬、丙酸睾酮、盐酸丁卡因、四环素、盐酸四环素、磷酸四环素、噻苯铵醚(theinium closylate)、噻苯咪唑、硫烯丙巴比妥钠(thialbarbitone sodium)、硫戊巴比妥钠、硫喷妥钠、硫链丝菌肽、促甲状腺激素、泰妙菌素、富马酸氢泰妙菌素、替卡西林二钠、泰地罗新(tildipirosin)、盐酸替来他明、磷酸替米考星、替鲁膦酸二钠、噻昔达唑(tioxidazole)、磷酸托西尼布(toceranib phosphate)、盐酸妥拉唑啉、托萘酯、甲苯、群勃龙醋酸酯、曲安奈德、甲磺酸三卡因、敌百虫、三氯甲噻嗪、盐酸三氟丙嗪、曲洛司坦、酒石酸阿利马嗪(trimeprazine tartrate)、甲氧苄啶、盐酸曲吡那敏、醋酸曲普瑞林、胰蛋白酶、泰拉霉素、泰乐菌素、磷酸泰乐菌素、酒石酸泰乐菌素、泰乐

菌素(tylvalosin)、酒石酸泰万菌素(tylvalosin tartrate)、克霉唑、维吉尼亚霉素、维生素E、甲苯噻嗪、盐酸甲苯噻嗪、盐酸育亨宾、折仑诺、齐帕特罗、盐酸齐帕特罗、葡萄糖酸锌、球痢灵和盐酸唑拉西泮。

[0052] 各种实施例的组合物可以包括有效量的上述任何活性剂或其组合。例如,用于局部施用的此类组合物(例如但不限于溶液、粉末、流体乳液、流体悬浮液、固体、半固体、软膏、糊剂、乳膏、凝胶和凝胶剂、泡沫或气溶胶)可包括0.01wt.%至约50wt.%的活性剂或在一些实施例中,约0.1wt.%至约25wt.%的活性剂,或这些示例范围所包含的任何量。本领域普通技术人员可基于与上文鉴定的活性剂相关的已知因素确定剂量。在一些实施例中,治疗有效量可为约1mg至约1000mg、约1mg至约900mg、约1mg至约800mg、约1mg至约700mg、约1mg至约600mg、约1mg至约500mg、约1mg至约400mg、约1mg至约300mg、约1mg至约200mg、约1mg至约100mg、约10mg至约1000mg、约50mg至约1000mg、约100mg至约1000mg、约200mg至约1000mg、约300mg至约1000mg、约400mg至约1000mg、约500mg至约1000mg、约10mg至约500mg、约50mg至约500mg、约100mg至约500mg、约10mg至约300mg、约50mg至约300mg、约100mg至约300mg、约10mg至约150mg、约50mg至约150mg、约60mg至约120mg、约50mg至约120mg或这些值中的任何两个之间的范围。

[0053] 本发明覆盖的组合物的具体实例包括组合物,这些组合物含有约0.1wt.%至约2.0wt.%的诱饵分子(分子平均分子量为约2,000Da至约60,000)和活性剂(如:水杨酸盐、利多卡因、防晒剂、视黄醇、比马前列素,各种类固醇和类似大小的活性剂及其组合)。本发明覆盖的组合物的其他实例包括组合物,这些组合物含有约0.5wt.%至约5.0wt.%的诱饵分子(平均分子量为2,000Da至约60,000)和一种或多种活性剂(如抗生素、抗真菌剂、生物制剂、抗体、大分子活性剂、基于肽的治疗剂和类似大小的活性剂及其组合)。

[0054] 在一些实施例中,上述组合物还可包含一种或多种药学上可接受的稀释剂、填充剂、崩解剂、粘合剂、润滑剂、表面活性剂、疏水性载体,水溶性载体、乳化剂、缓冲剂、湿润剂、保湿剂、增溶剂、防腐剂、着色剂、增塑剂、载体、赋形剂和同类物或其组合。本领域普通技术人员可以参考各种药理学参考文献,例如Modern Pharmaceutics[现代药学],Banker&Rhodes,马塞尔·德克尔公司(Marcel Dekker, Inc.) (1979) 和Goodman&Gilman的The Pharmaceutical Basis of Therapeutics[治疗剂的药学基础],第6版,麦克米伦出版公司(MacMillan Publishing Co),纽约(1980),用于指导确定实施例的组合物和制剂中此类组分的量。

[0055] 在一些实施例中,上述组合物可以配制成液体。用于局部施用的液体剂型可包括稀释剂,例如醇、乙二醇、油、水等。此类组合物还可包括润湿剂或乳化剂。在一些实施例中,实施例的组合物可以配制成水包油或油包水乳液。乳膏可以是油包水(w/o)乳液,其中水相分散在油相中,或水包油(o/w)乳液,其中油分散在水基中。软膏通常是指更粘稠的水包油乳膏。传统的软膏基质(即载体)包括烃(凡士林、蜂蜡等)植物油,脂肪醇(胆固醇、羊毛脂、羊毛醇、硬脂醇等)或硅酮。不溶性固体如淀粉、氧化锌、碳酸钙或滑石也可用于软膏和乳膏中。上述组合物的凝胶形式可以通过在聚合物网络或胶体固体颗粒网络中捕获大量含水或含水-醇的液体来形成。这种聚合物或胶体(胶凝剂或增稠剂)通常以低于10%w/w的浓度存在并且包括羧甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素、甲基纤维素、海藻酸钠、海藻酸、果胶、黄芪胶、角叉菜、琼脂、粘土、硅酸铝、卡波姆和同类物。

[0056] 也可以使用有助于皮肤保湿的润肤或润滑载体。用于制备与人皮肤一起使用的保湿组合物的合适的基质或载体的实例是凡士林、凡士林加挥发性硅酮、羊毛脂、冷霜 (USP) 和亲水性软膏 (USP)。

[0057] 在特定的实施例中,上述组合物可以配制成气溶胶,其中组合物溶解在推进剂(如:二氯二氟甲烷,三氯氟甲烷,二氯四氟乙烷,二氧化碳或其他合适的气体)和共溶剂(如:乙醇,丙酮,十六烷醇和同类物及其组合)中。

[0058] 在某些实施例中,各种实施例的组合物可以配制用于改善皮肤外观,并且可以另外包括添加剂(如维生素、化妆品肽、控油剂和其他皮肤护理剂)。

[0059] 维生素包括,例如,维生素D、维生素K、维生素B(包括烟酰胺、烟酸、C₁₋₁₈烟酸酯和烟醇;B6化合物,如比哆醇;和B5化合物,如泛醇、或“pro-B5”)、维生素A(包括类视黄醇,如丙酸视黄酯、类胡萝卜素和其他化合物)、维生素E(包括生育酚山梨酸酯、生育酚乙酸酯、生育酚的其他酯)、维生素C(包括脂肪酸的抗坏血酸酯和抗坏血酸衍生物,例如,抗坏血酸葡萄糖苷、抗坏血酸磷酸镁、抗坏血酸磷酸钠和抗坏血酸山梨酸酯),和其所有天然和/或合成类似物及其组合。在各种实施例中,组合物可包含约0.0001wt.%至约50wt.%、约0.001wt.%至约10wt.%、约0.01wt.%至约5wt.%、或约0.1wt.%至约1wt.%、或组合物中含有的每种维生素的任何单独浓度或范围。

[0060] 肽包括二-、三-、四-、五-和六-肽,它们的盐、同分异构体、衍生物和其混合物。有用的肽衍生物实例包括但不限于衍生自大豆蛋白的肽、棕榈酰-赖氨酸-苏氨酸(pal-KT)和棕榈酰-赖氨酸-苏氨酸-苏氨酸-赖氨酸-丝氨酸(MATRIXYL®)棕榈酰-甘氨酸-谷氨酰胺-脯氨酸-精氨酸(RIGIN®)(此三种可从法国司达玛公司(Sederma)获得)和Cu-组氨酸-甘氨酸-甘氨酸(Cu-HGG,也称为IAMIN®)和其天然存在和合成的衍生物及其组合。在各种实施例中,组合物可包含约 1×10^{-7} wt.%至约20wt.%、约 1×10^{-6} wt.%至约10wt.%、约 1×10^{-5} wt.%至约5wt.%、或组合物中含有的每种肽的任何单独浓度或范围。

[0061] 控油剂包括用于调节皮肤油或皮脂的产生和改善油性皮肤外观的化合物。控油剂的实例包括,例如,水杨酸、脱氢乙酸、过氧化苯甲酰、维生素B3(例如,烟酰胺)和其同类物、同分异构体、酯、盐及衍生物以及其混合物。这些实施例的组合物可包含约0.0001wt.%至约15wt.%、约0.01wt.%至约10wt.%、约0.1wt.%至约5wt.%、约0.2wt.%至约2wt.%或组合物中含有的每种控油剂的任何单独浓度或范围。

[0062] 其他皮肤护理剂包括视黄醇、类固醇、防晒剂、水杨酸盐、米诺环素、抗真菌剂、肽、抗体、利多卡因和同类物及其组合。在一些实施例中,其他皮肤护理剂包括N-酰基氨基酸化合物,包括例如N-酰基苯丙氨酸、N-酰基酪氨酸和同类物及其同分异构体,包括其D和L同分异构体、盐、衍生物和混合物。合适的N-酰基氨基酸的实例是N-十一碳烯酰基-L-苯丙氨酸,可以商品名SEPIWHITE®商购获得。在美国公开号2007/0020220A1中披露了其他护肤剂,其中组分/成分通过引用整体并入本文。

[0063] 上述实施例的组合物可以增强已知局部活性剂的强度,从而减少达到治疗有效量所需的必要剂量。例如,在一些实施例中,含有活性剂和诱饵分子的组合物的强度可以比标准局部制剂中递送的活性剂大约等于约80%或90%更高。在其他实施例中,含有活性剂和诱饵分子的组合物的强度可以约等于约75%更高、约1.0%至约80%更高、约1.0%至约75%更高、约1.0%至约50%更高、约1.0%至约25%更高、约2.0%至约80%更高、约2.0%

至约75%更高、约2.0%至约50%更高、约2.0%至约25%更高、约5.0%至约50%更高、约5.0%至约25%更高,或由这些实例范围涵盖的任何范围或单独强度。因此,本文所述的组合物可提供已知局部施用的活性剂的治疗等效性,其施用剂量等于标准剂量或比标准剂量低至少约75%,等于标准剂量或比标准剂量低至少约50%,等于标准剂量或比标准剂量低至少约25%,等于标准剂量或比标准剂量低至少约10%,比标准剂量低约1.0%至约75%,比标准剂量低约1.0%至约50%,约比标准剂量低1.0%至约25%,比标准剂量低约1.0%至约10%,比标准剂量低约2.0%至约75%,比标准剂量低约2.0%至约50%,比标准剂量低约2.0%至约25%,比标准剂量低约2.0%至约10%,或这些实例范围所涵盖的任何范围或单独值。

[0064] 多种方法可用于制备上述制剂。一般而言,制剂可以通过将制剂的组分(如本文所述)在足以提供药学上可接受的组合物的温度和时间下组合在一起制备。例如,在一些实施例中,组合物的组合物组分可以以有效浓度溶解、悬浮、分散或以其他方式混合在选定的载体或运载体中,使得待治疗的病症得到缓解或改善。

[0065] 其他实施例涉及包含上述组合物的装置。例如,这种组合物和制剂可以涂在绷带上,与生物粘合剂混合,或包括在伤口敷料中。

[0066] 另外的实施例包括递送活性剂的方法。一些实施例可包括将活性剂和诱饵分子共同施用于表面组织的步骤。例如,此类方法可包括将包含活性剂和诱饵分子的组合物或制剂(例如上述那些)施用于受试者的表面组织的步骤。在其他实施例中,可以在局部施用活性剂之前将诱饵分子施用于表面组织。例如,含有组合物的擦拭物包括一种或多种诱饵分子,可用于将诱饵分子施加到表面组织,然后是将活性剂局部施用于表面组织的步骤。在其他实施例中,可将活性剂施用于表面组织,然后将诱饵分子施用于表面组织。

[0067] 如上所述,“表面组织”包括任何表面组织,例如但不限于皮肤、粘膜、眼睛、耳朵、鼻子内部、口腔内、嘴唇、尿道口、阴道、肛门、舌头、舌系带、毛发、牙齿等。这些实施例的方法可以包括各种附加步骤,包括例如在施加部位清洁表面组织等。在这样的实施例中,组合物可以每天一次或多次施用于表面组织,并且施用可以进行至少1个月、2个月、3个月、4个月、6个月、8个月或12个月。

[0068] 这些实施例的方法可用于治疗几乎任何病症。例如,实施例的方法可用于治疗各种皮肤病症,包括痤疮、局部疼痛缓解、局部真菌或细菌感染、皮肤癌、脓肿、蜂窝织炎等。在其他实施例中,所述方法可用于施用各种美容治疗剂,例如,用于改善皮肤厚度、弹性、复原力、光滑度、肤色、质地、亮度、透明度、轮廓、硬度、紧致度、柔软度,变色、皮肤损害等及其组合。其他实施例的方法可用于增强例如毛发或牙齿的颜色或强度。在其他实施例中,本发明的方法可用于施用活性剂以治疗其中优选透皮递送活性剂的多种全身性病症,例如慢性疼痛缓解、癌症、晕动病、慢性疾病等及其组合。

实例

[0069] 尽管已经参考本发明的某些优选实施例相当详细地描述了本发明,但是其他版本也是可能的。因此,所附权利要求的精神和范围不应限于本说明书中包含的描述和优选版本。将参考以下非限制性实例说明本发明的各个方面。

实例1

透明质酸和仿生肽

[0070] 制备含有促进毛发生长的肽混合物的组合物。以商品名Renokin[®]出售的肽包括十肽-10、寡肽-54(CG-Nokkin)、十肽-18、乙酰基十肽-3和寡肽-42。通过将盐水中的肽与分子量为10,000道尔顿、20,000道尔顿、40,000道尔顿、60,000道尔顿或100,000道尔顿的透明质酸诱饵分子混合来制备肽组合物。对照制剂由单独的肽和单独的盐水组成。

[0071] 图1A显示了使用具有完整角质层的皮肤进行研究的结果。这表明存在部分被动结合、受体介导的增强模式并且存在双峰特异性增强；随着尺寸的增加，非特异性水增强会增加，因此增强的渗透效果是特定的。即使存在死皮，添加逐渐增大的分子量也会逆转益处。

[0072] 图1B显示了使用胶带剥离方法剥离角质层的皮肤进行研究的结果。这证明了跨没有角质层的活皮肤层的主动结合、受体介导的增强模式(即根本没有水增强作用)和基于MW存在的特异性增强；较大的MW不仅消除了增强作用，而且延缓了跨活皮肤层(代表深层表皮和皮肤渗透的屏障)中细胞的渗透。

[0073] 对于每种测试组合物，显示了相对于来自单独肽组合物的肽通量的肽通量百分比。每种组合物进行两次测试，第一项研究用实线表示，第二项研究用虚线表示。已知分子量高达300,000Da的透明质酸能够渗透皮肤(Essendoubi, M等, Skin Res. and Tech[皮肤研究与技术], 22:55-62 (2016))。图1A-1B中的数据显示使用小于约40,000Da的透明质酸分子的肽的递送是通过不同于大于40,000Da的透明质酸分子的递送途径，并且递送途径与水合作用完全无关。当角质层存在于皮肤上时(图1A)，在具有20,000Da和60,000Da的透明质酸的组合物情况下观察到肽递送的峰。当从皮肤上剥离角质层时(图1B)，未观察到使用60,000Da透明质酸诱饵分子实现的峰，证明肽递送不仅仅归因于水合作用，因为皮肤水合作用引起的皮肤渗透增强会随着诱饵分子量的增加而增加。此外，由于已知100,000Da透明质酸渗透角质层(Essendoubi, 2016)，如果从本发明组合物观察到的递送是由于水合作用，可以预期观察到肽从具有100,000Da透明质酸诱饵分子的组合物的递送跨过具有和不具有角质层的皮肤。图1B显示具有100,000Da透明质酸诱饵分子的组合物提供的肽的递送少于具有分子量透明质酸的组合物。相对于没有诱饵分子的组合物的递送，具有40,000Da的诱饵分子的组合物和不太增强的肽递送(图1A)。

实例2

透明质酸和水杨酸盐

[0074] 制备含有1%水杨酸盐和1%透明质酸诱饵分子的组合物，该透明质酸诱饵分子具有四种分子量：小(5,000Da至10,000Da)、小到中(10,000Da至20,000Da)、低到中(20,000Da至30,000Da)和中(30,000Da到40,000Da)。还制备了仅含有水杨酸盐的对照制剂。将组合物置于Franz扩散池中，皮肤将扩散池的隔室分开。在固定时间后测量扩散池的接收侧水杨酸盐的浓度，结果示于图2中。

[0075] 与来自仅有水杨酸盐的组合物中的水杨酸盐的通量相比，具有10,000Da至20,000Da的透明质酸诱饵分子组合物使水杨酸盐的通量高27%。与来自仅有水杨酸盐的组合物中的水杨酸盐的通量相比，20,000Da至30,000Da的诱饵分子使水杨酸盐皮肤通量增加约5%。

实例3

透明质酸和类固醇

[0076] 制备含有1%氢化可的松制和1%透明质酸诱饵分子的组合物，该透明质酸诱饵分

子具有四种分子量:小(5,000Da至10,000Da)、小到中(10,000Da至20,000Da)、低到中(20,000Da至30,000Da)和中(30,000Da到40,000Da)。还制备了仅含有氢化可的松的对照制剂。将组合物置于Franz扩散池中,皮肤将扩散池的隔室分开。在固定时间后测量扩散池的接收侧水杨酸盐的浓度,结果示于图3中。

[0077] 具有透明质酸诱饵分子的组合物增加了氢化可的松跨皮肤的递送,与来自缺乏诱饵分子的组合物的氢化可的松的通量相比,20,000Da至30,000Da的中等大小的诱饵分子将氢化可的松通量增加325%。与来自没有诱饵分子的组合物的氢化可的松的通量相比,分子量为约10,000Da至20,000Da的小到中尺寸诱饵分子使水杨酸盐皮肤通量增加约250%。

实例4

弹性蛋白和利多卡因

[0078] 使用含有弹性蛋白诱饵分子的组合物评估利多卡因跨皮肤的递送。制备在盐水中含有1wt.%利多卡因和0.5wt%弹性蛋白诱饵的组合物,该弹性蛋白具有三种分子量:非常非常小(2,000Da至5,000Da)、非常小(5,000Da至10,000Da)和小(10,000Da至20,000Da)。

[0079] 获得活的猪皮肤并用于产生中真皮移植物(0.045–0.055单位)。将移植物定位在经皮通量装置中。将装置中的流量维持在最低设置,并且收集每次重复(对于每种测试制剂和对照制剂,n=8)的所有接收液。在样本应用并停留在供体皮肤表面的情况下,继续通量12–20小时。洗涤每个池(每个室)的皮肤,然后均质化。使用光谱法测定澄清的匀浆溶液和流过样品的利多卡因含量。在12–20小时的渗透期后,测定皮肤中利多卡因的浓度。结果在如图4显示为应用的利多卡因的百分比。

[0080] 没有诱饵分子的利多卡因制剂实现3%渗透。添加具有小分子量(10,000Da至20,000Da)的弹性蛋白诱饵分子使皮肤渗透增加约7倍(渗透显著改善,p=0.0001)。

实例5

透明质酸和米诺环素

[0081] 口服米诺环素HCl非常有效,但受到耳毒性和新出现的耐药性的限制。相对于口服,大多数医生会局部使用米诺环素。然而,因为米诺环素不能有效地穿过皮肤,局部应用目前不如口服有效。因此,必须使用更高的浓度,这些会使皮肤和纺织品变色。

[0082] 体外测量米诺环素向猪皮肤中的递送,并与米诺环素从米诺环素在盐水中的组合物(即没有诱饵分子)中的递送进行比较。制备含有1wt.%米诺环素和1%透明质酸诱饵分子的组合物,该透明质酸诱饵分子具有三个分子量:平均10,000Da、平均20,000Da和平均30,000Da。还制备了在盐水中含有1wt%米诺环素的对照制剂。

[0083] 图5显示了研究结果,其中从米诺环素和透明质酸钠的局部制剂递送到猪皮肤移植物中的组织中米诺环素的量(μg米诺环素/g组织)用虚线填充柱显示,而从不含透明质酸的局部制剂递送到猪皮肤移植物中的组织中米诺环素的量用无填充柱显示。尽管米诺环素具有低的天然渗透性,但基于多糖的诱饵显著增强了渗透性(p=0.0004)。这些结果证实,诱饵介导的策略可以提供局部米诺环素的高渗透性。具有低分子量的诱饵分子使米诺环素非常低的基础渗透率增加到可以达到比口服更高的组织浓度的水平,同时避免变色和全身副作用。含有米诺环素和诱饵分子的局部组合物可用于治疗或改善皮肤结构感染或失调,例如蜂窝织炎。

实例6

用于保护皮肤免受UVA/UVB射线的组合物

[0084] 由于基质厚、与化妆品不相容、持续时间短,目前用于防晒的化学试剂的顺应性较差。通过增强现有药剂的功能,可以开发出更有效的防晒霜、防止擦掉的防晒霜,和/或与其他产品一起感觉和使用更理想的制剂(以诱导更好的顺应性)。

[0085] 在该研究中,制备并测试了用于保护皮肤免受UV-A和/或UV-B暴露的组合物。在供体池中,组包括A)以1:10掺入盐水的理肤泉Anthelios 60防晒剂(Laroche Posay Anthelios 60Sunblock) (n=10个重复)、或B)以1:10掺入分子量为10,000的1%透明质酸钠的理肤泉Anthelios 60防晒剂(Laroche Posay Anthelios 60Sunblock) (增强的Anthelios 60) (n=10个重复)。将流量维持在最低设置,并且收集每次重复的所有接收液。在样本应用并停留在供体表面的情况下,继续通量12-20小时。洗涤每个池(每个室)的皮肤,然后进行穿刺活检,置于96孔板中并在全范围UV光谱中使用。每组的UV吸光度由每组的波长确定,UVA和UVB值由适当的波长确定。结果显示在图6、图7A-7B和图8中。

[0086] 添加本身没有UV吸光度的增强剂,在UVA (P=0.001) 和UVB (P=0.001) 两者中统计性地显著提高了商业上可获得的UV阻断剂混合物的性能,如图6所示。各组的各个波长结果显示在图8中,每组的一个代表性光谱显示在图7A和图7B中。

[0087] 测试具有和不具有诱饵分子的组合物以确定皮肤中的UV吸收。图6是显示皮肤中UVA和UVB吸收的柱状图(4.0对应于100%),其中虚线填充柱对应于具有诱饵分子的防晒组合物,并且实心白条为仅防晒剂。

[0088] 图7A-7B是市售防晒剂(Anthelios 60) (图7A) 和具有诱饵分子的市售防晒剂(Anthelios 60) (增强的Anthelios 60) (图7B) 的UV吸收随波长(以nm计)变化的图。

[0089] 图8是显示市售防晒剂(Anthelios 60) (实线) 和具有诱饵分子的市售防晒剂(Anthelios 60) (增强的Anthelios 60) (虚线) 的通过皮肤的UV吸收百分比随波长(以nm计)变化的图。

实例7

透明质酸和加巴喷丁

[0090] 使用猪皮肤移植物,体外测量在透明质酸情况下加巴喷丁向皮肤中的递送,并与加巴喷丁从加巴喷丁在盐水中的组合物(没有诱饵分子)中的递送进行比较。在供体池中,组由以下项组成:A)盐水中1%的加巴喷丁(n=8个重复)、B)在盐水中1%加巴喷丁加1%透明质酸钠诱饵3000Da (n=8个重复)、或C)仅盐水(n=8个重复)。

[0091] 处理活猪皮肤以产生中真皮移植物(0.045-0.055单位),并将移植物定位在经皮通量装置中。将装置中的流量维持在最低设置,并且收集每次重复(对于每种测试制剂和对照制剂,n=8)的所有接收液。在样本应用并停留在供体皮肤表面的情况下,继续通量12-20小时。洗涤每个池(每个室)的皮肤,然后用于使用UPLC-质谱仪方法测定皮肤样品中的加巴喷丁含量。简而言之,将组织在55°C下在0.5mL的50%乙腈的去离子水在搅拌下温育过夜。在分析之前,将校准标准品和组织提取溶剂样品在去离子水中稀释10倍。以1μL注射体积分析稀释的标准品和样品。浓度报告为μg加巴喷丁/g组织。

[0092] 图9显示了研究结果,其中显示了从加巴喷丁和透明质酸钠的局部制剂和从不具有透明质酸钠的加巴喷丁制剂递送至猪皮肤移植物中的加巴喷丁的量(μg加巴喷丁/g组织)。单独的加巴喷丁不会产生高于盐水的显著渗透(p=0.99),但在诱饵存在下加巴喷丁

相对于盐水 ($p=0.018$) 和单独的加巴喷丁 ($p=0.013$) 实现了显著的渗透。具体地,加巴喷丁单独产生 $0.09\mu\text{g}$ 加巴喷丁/ g 组织的组织水平,而添加诱饵分子的加巴喷丁产生 $174.01\mu\text{g}$ 加巴喷丁/ g 组织的组织水平。因此,添加诱饵分子使药剂向皮肤的递送增加了1,900倍,以及统计学上显著增加的局部加巴喷丁渗透。

实例8

透明质酸和棕榈酰-赖氨酸-苏氨酸-苏氨酸-赖氨酸-丝氨酸

[0093] 制备含有化妆品试剂、作为诱饵分子的棕榈酰-赖氨酸-苏氨酸-苏氨酸-赖氨酸-丝氨酸 (pal-KTTKS) 和透明质酸钠 (3,000Da) 的局部组合物。组由以下项组成: A) 掺入1% Pal-KTTKS的0lay ProX ($n=8$ 个重复)、或B) 盐水中的掺入1% Pal-KTTKS的0lay ProX加3,000Da的1% 透明质酸钠诱饵 ($n=8$ 个重复)。

[0094] 处理活猪皮肤以产生中真皮移植物 (0.045–0.055单位),并将移植物定位在经皮通量装置中。将装置中的流量维持在最低设置,并且收集每次重复的所有接收液。在样本应用并停留在供体皮肤表面的情况下,继续通量12–20小时。洗涤每个池(每个室)的皮肤,然后均质化。然后将澄清的匀浆溶液和流过样品用于使用UPLC-质谱仪方法测定皮肤样品中pal-KTTKS含量。

[0095] 图10显示了研究结果,其中显示了从pal-KTTKS和透明质酸钠的局部制剂和从不具有透明质酸钠诱饵的pal-KTTKS局部制剂递送的组织中的pal-KTTKS的量 (μg pal-KTTKS/50mg组织)。在12–20小时的渗透期后,单独pal-KTTKS的制剂(没有诱饵分子)产生约 $100\mu\text{g}$ 的pal-KTTKS/50mg组织。诱饵分子的添加改善了试剂向皮肤中的渗透,接近 $450\mu\text{g}$ pal-KTTKS/50mg组织。因此,在试剂向皮肤的递送中在没有优化的情况下甲,向局部组合物中添加诱饵分子产生了通量增加近422% ($P<0.01$)。因此,在没有任何额外的制剂变化的情况下,多糖诱饵提供了最广泛认可的肽基护肤活性物质的渗透的实质性和显著的增强。

实例9

含有诱饵的组合物中FITC-葡聚糖的眼部递送

[0096] 在全眼轮廓未受伤的情况下,获得完整的、新鲜的、可存活的猪眼。将眼睛在治疗溶液中沐浴至中线(镜片向下)过夜,同时通过视神经结扎悬挂在上方。组合物如下制备: A) 盐水中的5,000Da FITC-葡聚糖 ($n=2$ 个重复)、B) 盐水中3,000Da的1% 透明质酸钠中的5,000Da FITC-葡聚糖 ($n=2$ 个重复)、C) 盐水中的0.5% 短弹性蛋白中5,000Da FITC-葡聚糖 ($n=2$ 个重复) 和D) 仅盐水。

[0097] 将眼睛在盐水中彻底洗涤5次,然后快速冷冻并用反射共聚焦成像系统 (Vivascope 1500) 分析,以非侵入性成像并可视化FITC-葡聚糖的渗透。共聚焦显微镜显示,尽管镜片内几乎没有显著的信号,但多糖和肽基诱饵分子均可使FITC-葡聚糖标记物(药物模型)可见地渗透到房水(包括前房和后房以及睫状体)、结构要素(包括小带和巩膜)以及玻璃体液(包括视网膜洗涤)中。盐水对照显示没有颗粒荧光,也没有药物(标记物)渗透,因为不存在FITC-葡聚糖。

[0098] 该实验证实,当与两类诱饵结合时,5,000Da药物标记物渗透到眼睛中。使用150,000MW的葡聚糖和抗体标记物的类似实验证实了在两类诱饵情况下的渗透;尽管150,000MW相比于5,000MW的通量量级不同,但当局部应用于完整的眼睛时,两者都表现出渗透性。

实例10

从含有诱饵的组合物到指甲的FITC-葡聚糖递送

[0099] 将1%5,000Da FITC-葡聚糖和1%10,000Da透明质酸钠的混合物以1:10稀释度加入市售的指甲基质中。将该材料施加到脚趾甲上并静置3小时。如前所述使用共聚焦成像来观察FITC-葡聚糖向指甲板中的渗透。以7微米的步长获得图像。

[0100] 如预期的那样,指甲表面上存在非常高水平的信号。如通过粒状荧光图案显现的,观察到高水平的5,000Da FITC-葡聚糖缀合物渗透到指甲板的最深层。因此,针对指甲所关注的大多数抗真菌和营养成分可以通过添加小诱饵片段来递送。

实例11

含有诱饵分子的组合物中水杨酸盐的粘膜递送

[0101] 预期该组合物用于将试剂递送至粘膜组织,并且使用活的猪颊组织进行研究以评估水杨酸盐从具有弹性蛋白诱饵分子的组合物的粘膜渗透。准备以下组合物用于测试:A) 盐水中1%水杨酸钠(n=4个重复)、或B) 盐水中的1%水杨酸钠加0.5%短弹性蛋白片段诱饵(诱饵)(n=4个重复)。

[0102] 获得活的猪颊组织并产生移植物。将移植物置于经皮通量装置中以测量粘膜穿透。将装置中的流量维持在最低设置,并且收集每次重复(对于每种测试制剂和对照制剂,n=8)的所有接收液。在样本应用并停留在供体粘膜组织的情况下,继续通量12-20小时。在12-20小时的测试期后,洗涤来自每个池的组织,然后均质化。然后将澄清的匀浆溶液和流过样品用于通过吸光度测定水杨酸盐含量。来自具有弹性蛋白诱饵的组合物和来自没有诱饵的组合物的水杨酸盐的皮肤渗透性显示在图11中。

[0103] 这些结果表明,向组合物中添加诱饵分子使水杨酸盐的粘膜渗透增加350%。

实例12

含有诱饵分子的组合物中抗体的递送

[0104] 制备组合物由以下组成:在供体池中,A) 盐水中的25μl碱性磷酸酶缀合的IgG抗体(n=8个重复)、B) 盐水中的25μl碱性磷酸酶缀合的IgG抗体加3,000Da的1%透明质酸钠(n=8个重复)、C) 盐水中的25μl碱性磷酸酶缀合的IgG抗体加5,000Da的1%透明质酸钠(n=8个重复)或D) 盐水中的25μl碱性磷酸酶缀合的IgG抗体加10,000Da的1%透明质酸钠(n=8)。

[0105] 处理活猪皮肤以产生中真皮移植物(0.045-0.055单位),并将移植物定位在经皮通量装置中。将流量维持在最低设置,并且收集每次重复的所有接收液。在样本应用并停留在供体表面的情况下,继续通量12-20小时。洗涤每个池(每个室)的皮肤,然后将流过样品用于通过吸光度测定碱性磷酸酶含量。结果如图12所示。

[0106] 如所通过流量中的碱性磷酸酶活性所测量,单独的抗体没有表现出显著的渗透,而诱饵介导的渗透实现了施加负荷量的超过2%的渗透。因此,仅通过添加诱饵分子就可以实现统计学上显著的渗透增加(P=0.003)。因此,该方法提供高百分比渗透,这使得能够开发局部大分子治疗剂。鉴于该抗体标记为150KD-160KD,实际上任何衍生化的抗体或抗体片段的递送是可行的,类似分子(如,肉毒杆菌毒素及其衍生物或嵌合体)的递送同样也是可行的。

实例13

功能性抗氧化能力

[0107] 透明质酸(HA)和弹性蛋白(E6)诱饵都提供了来自几种不同制剂的专有抗氧化剂混合物的渗透性增加。将相同的抗氧化剂混合物与如下详述的几种不同载体和诱饵组合施用于皮肤。导致对过量功能性氧化应激的抗性增加。

[0108] 用植皮刀处理扩散室活猪皮肤至中真皮厚度,然后以n=6/预期条件进行穿孔活组织检查。准备改进的6区扩散池装置并设定流速为0.022ml/min。将制剂(各200μl)施用于顶部(供体)表面并按摩。对于这些实验,对于每个池收集接收液12小时,然后去除皮肤,清洁并快速冷冻以用于将来在盐水中冷均质化。

应用于猪皮肤的制剂
盐水
制剂1
制剂1+1% HA
制剂1+0.5% E6 (VGVAPG)
制剂2制剂
制剂2+1% HA
制剂2+0.5% E6
制剂3
制剂3+1% HA
制剂3+0.5% E6
制剂3+1% HA+0.5% E6

[0109] 英杰公司红试剂盒(Invitrogen Amplex Red Kit) (Cat#A22188):在HRP存在下,Amplex®Red试剂(10-乙酰基-3,7-二羟基吩噁嗪)与H₂O₂以1:1的化学计量比反应,产生红色萦光氧化产物试卤灵。我们使用该试剂盒作为活性氧物质的基线测量(如设计试剂盒)以确保不存在异常的ROS基线值。然后我们故意引入氧化应激并观察每个流过样品如何响应。按照试剂盒说明进行溶液制备和反应设置。

[0110] 将反应在30℃温育30分钟,避光并每5分钟混合5秒(在读板器中)。测量260nm处(参考值以确保正态性)和560nm处(试卤灵)的吸光度并记录值作为基线(预应力)。选择吸光度而不是萦光,以便在掺入后(post-spike)更快地读取(每个循环约1分钟)。对于每个点,减去从零H₂O₂对照孔的平均值得到的值(n=2)。

[0111] 向每个孔中快速掺入20μL的0.1mM H₂O₂原液,然后测量260nm和560nm处的吸光度,并记录值作为应激时间零。连续测量动态循环5个循环(约5分钟),然后再次在10分钟和15分钟测量。由于来自掺入的过量H₂O₂,试卤灵本身可以经历第二次氧化成非吸收/萦光状态,多次读取是为了确保可以评估峰值和线性范围。

[0112] 与正常皮肤对照(盐水处理的)相比,制剂1的制剂达到平均5.15%的抗氧化能力。虽然没有统计学显著性意义(p>0.2),但制剂1处理的皮肤的抗氧化能力始终大于盐水处理的皮肤。

[0113] 所有随后的制剂比较均相对于制剂1制剂作为参考抗氧化剂能力进行。通过这种方式,可以在不直接测量单个物质的情况下评估能力相比于当前基质的增加。

[0114] HA制剂:HA增加了针对每种基质的接收液的抗氧化能力,但是从制剂到制剂之间存在显著差异:

制剂	原始 + HA	Sans1 + HA	Sans2 + HA
与原始物相比的抗氧化能力	200%-210%	414%，但迅速下降到大约 100%	316%至 360%
显著性	P > 0.2	* P = 0.019	* P = 0.029; * P = 0.039

总体而言,当将HA加入制剂3基质中时,观察到最高的显著抗氧化能力增加。

[0115] 与制剂1皮肤相比,E6提供了抗氧化能力的一致增加,但由于样本量小和增加较少,因此没有达到p<0.05(大多数p<0.08)。由于sans基质是围绕HA行为而不是E6设计的,因此从制剂到制剂的E6增强没有显著差异。与先前在其他制剂基质中观察到的其他活性物质不同,E6没有达到与HA观察到的抗氧化能力一样的高增加。

制剂	原始 + E6	Sans1 + E6	Sans2 + E6
与原始物相比的抗氧化能力	162%	165%	135%

实例14

FTIC-葡聚糖共聚焦皮肤分析

[0116] 使用VivaScope®1500对人受试者进行实时共聚焦显微镜成像,以显示高达150,000Da的各种尺寸的FITC-葡聚糖缀合物跨毛发皮肤(前臂背侧)和非毛发皮肤(前臂掌侧)的渗透。组在盐水中制备,由以下项组成:盐水中的1%5,000Da的FITC-葡聚糖或1%5,000Da FITC-葡聚糖加1%透明质酸钠,该透明质酸钠平均分子量为5,000Da至20,000Da。使用分子量为10,000Da至20,000Da的0.5%弹性蛋白片段(E6)代替HA诱饵获得了类似的结果。

实例15

概述

[0117] 应理解,实施例1-6、11、12说明透明质酸作为本文考虑的诱饵分子的诱饵分子示例。如上所述,考虑了胶原和弹性蛋白诱饵分子,其中可以选择诱饵分子的分子量以调整相关试剂跨皮肤的递送。下表总结了诱饵分子(使用透明质酸作为示例)对小分子化合物(例如,分子量小于约850Da)的透皮递送、对大分子化合物(例如,肽或蛋白质)的透皮递送、对局部施用时诱饵分子渗透到皮肤中的程度、以及对诱饵分子增加皮肤含水量的影响,使用+符号来反映效果的程度。如图所示,诱饵分子的皮肤渗透、诱饵分子引起的皮肤水合以及化合物向皮肤中的递送之间存在脱节,表明皮肤递送的增强不是由于水合作用或诱饵的存在,而是由于皮肤中的诱饵分子的活性。

诱饵分子-透明质酸	小分子化合物的递送	大分子化合物的递送	透明质酸皮肤渗透	皮肤含水量增加
二糖 (400 Da)	0	0	+++++	+++
降解的 5000 Da	-	-	++++	+++
3000 Da	+++	+	++++	+++
5000 Da	+	+	+++	++
10,000Da	+++	++	++	+
20,000 Da	++++	+++++	++	+
100,000 Da 降解的	++++	+++	+++	+
100,000 Da	0	0	+/-	+/-

[0118] 虽然上面已经讨论了许多示例性方面和实施例,但是本领域技术人员将意识到其某些修改、置换、添加和子组合。因此,以下所附权利要求和此后引入的权利要求旨在被解释为包括在其真实精神和范围内的所有这些修改、置换、添加和子组合。

实例16

[0119] 与不含诱饵分子的组合物相比,将制备以下化合物并测试其增加的通量:

胶原和维生素C

[0120] 将制备含有维生素C和胶原诱饵分子的组合物,该胶原诱饵分子具有在盐水中标记为A1、B1、C1的三个分子量。还将测试由盐水中的维生素C组成的对照制剂。将组合物置于Franz扩散池中,皮肤将扩散池的隔室分开。在固定时间后测量扩散池接收侧的维生素C浓度。

胶原和双氯芬酸

[0121] 将制备含有双氯芬酸和胶原白诱饵分子的组合物,该胶原白诱饵分子在盐水中具有三个分子量5,000Da,15,000Da和20,000Da。还将测试由盐水中的双氯芬酸组成的对照制剂。将组合物置于Franz扩散池中,皮肤将扩散池的隔室分开。在固定时间后测量扩散池接收侧的双氯芬酸浓度。

弹性蛋白和烟酰胺

[0122] 将制备含有烟酰胺和弹性蛋白诱饵分子的组合物,该弹性蛋白诱饵分子在盐水中具有三个分子量5,000Da,15,000Da和20,000Da。还将测试由盐水中的烟酰胺组成的对照制剂。将组合物置于Franz扩散池中,皮肤将扩散池的隔室分开。在固定时间后测量扩散池接收侧的烟酰胺浓度。

弹性蛋白和萘普生

[0123] 将制备含有萘普生和弹性蛋白诱饵分子的组合物,该弹性蛋白诱饵分子在盐水中具有三个分子量5,000Da,15,000Da和20,000Da。还将测试含有在盐水中的萘普生的对照制剂。将组合物置于Franz扩散池中,皮肤将扩散池的隔室分开。在固定时间后测量扩散池接收侧的萘普生浓度。

用于毛发生长的比马前列素的局部施用

[0124] 制备含有0.01%比马前列素和0.5%弹性蛋白片段诱饵分子的组合物,该弹性蛋白片段诱饵分子在盐水中具有三种分子量(650Da,800Da和2,000Da)。此外,制备含有0.01%比马前列素和1%透明质酸诱饵分子的组合物,该透明质酸诱饵分子具有四种分子

量：小 (5,000Da至10,000Da)、小到中 (10,000Da至20,000Da)、低到中 (20,000Da至30,000Da) 和中 (30,000Da到40,000Da)。还将制备仅含有0.01%比马前列素和仅含盐水的对照制剂。该组合物将应用于最近在大约21天前完成化疗周期并且经历头皮接近全脱发的受试者。与可比对照相比，预期用含有任一诱饵的组合物治疗的受试者在1、2和4周时实现更快的毛发生长速率。另外，在用含有诱饵的组合物治疗的受试者中，预期头发的长度、厚度和密度更大。

针对发干的诱饵增强色彩处理

[0125] 制备含有市售染发剂制剂的组合物的掺入1%的具有低至中分子量 (20,000Da至30,000Da) 的透明质酸诱饵分子的组合物，并与单独的染料比较。将组合物各自施用于一半头皮发干(受试者内对照)，并在30分钟后移除。冲洗后，一周后和4周后评估颜色深度。用含有诱饵的组合物处理的发干预期显示出更大的色彩丰富度、深度和持久性。

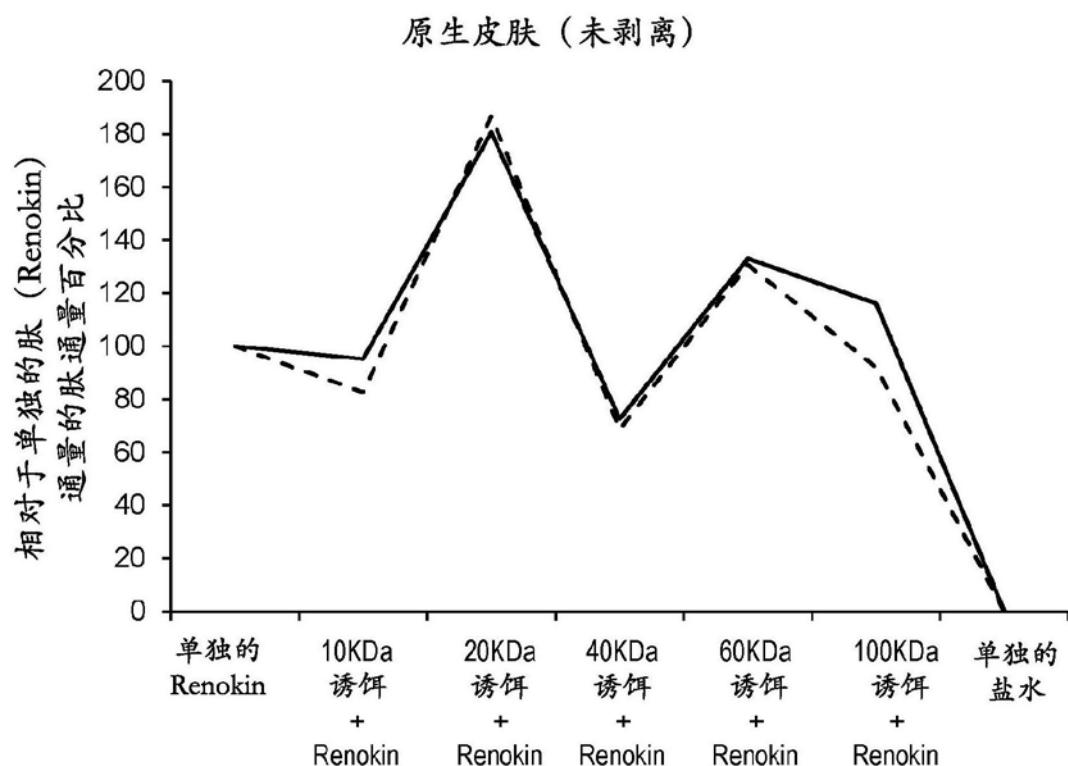


图1A

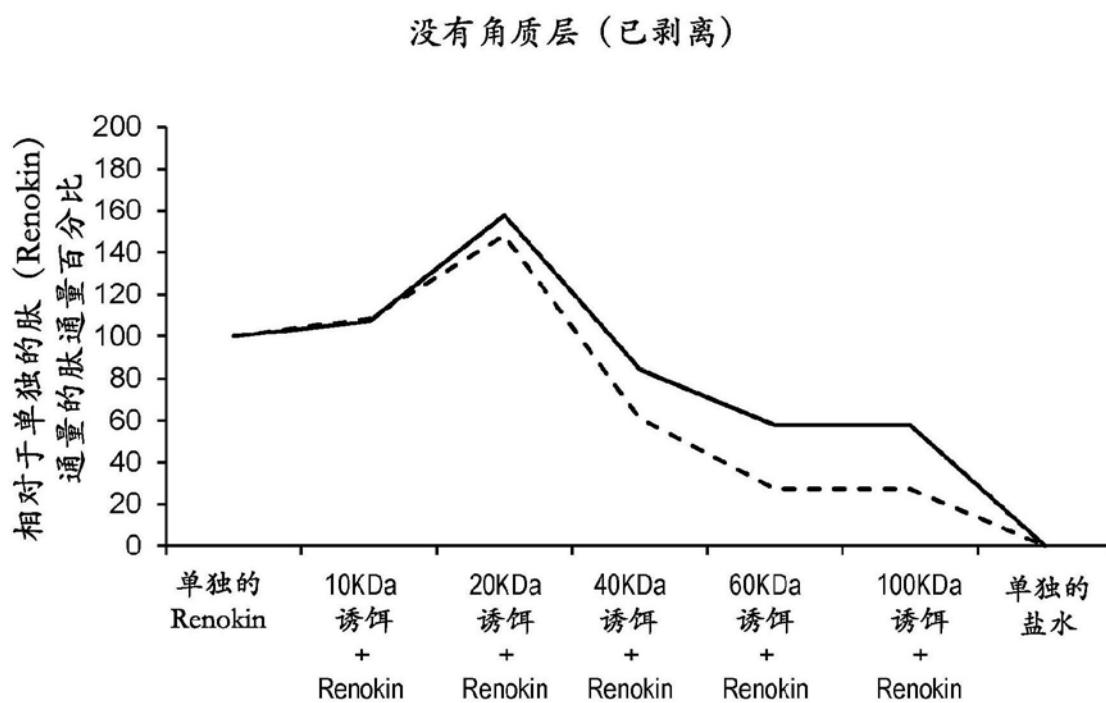


图1B

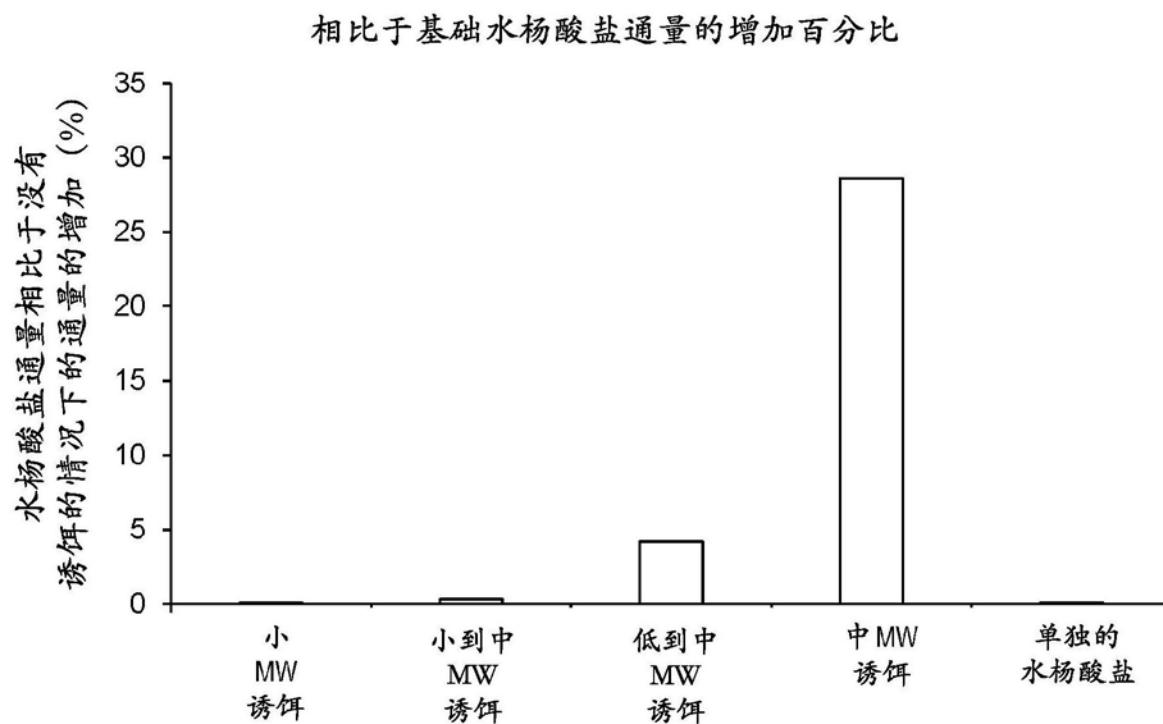


图2

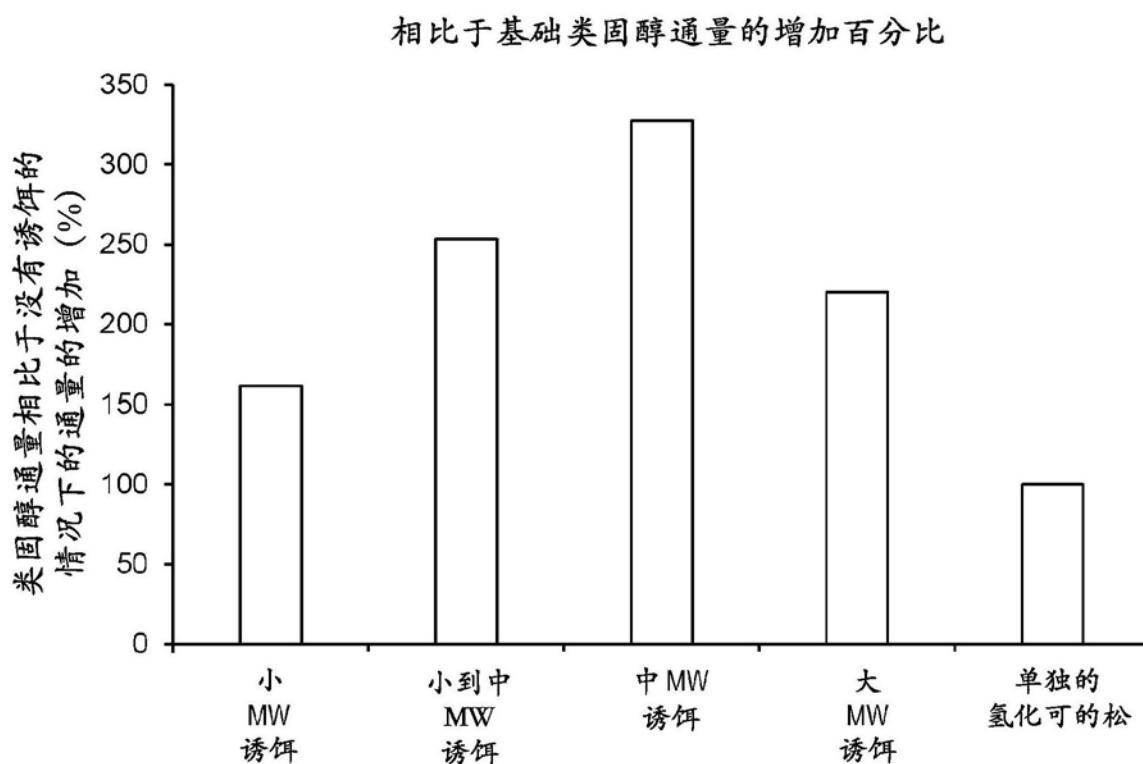


图3

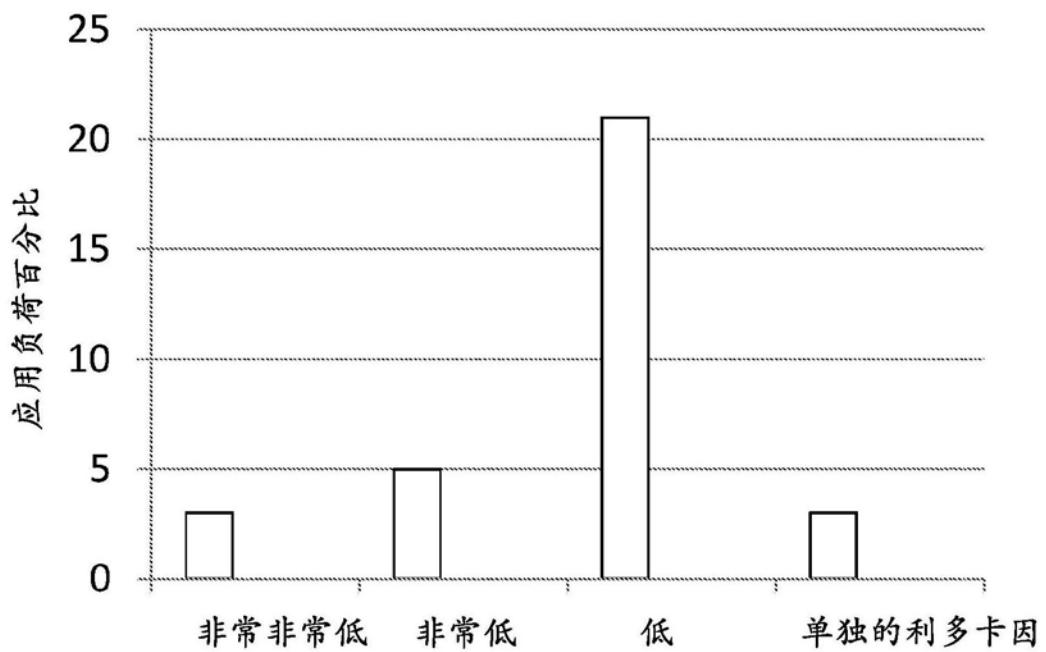


图4

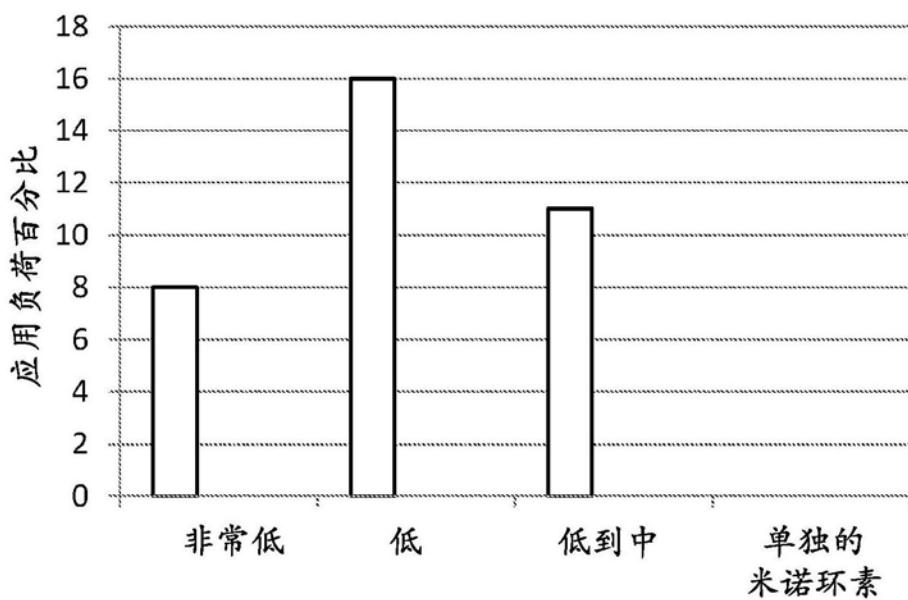


图5

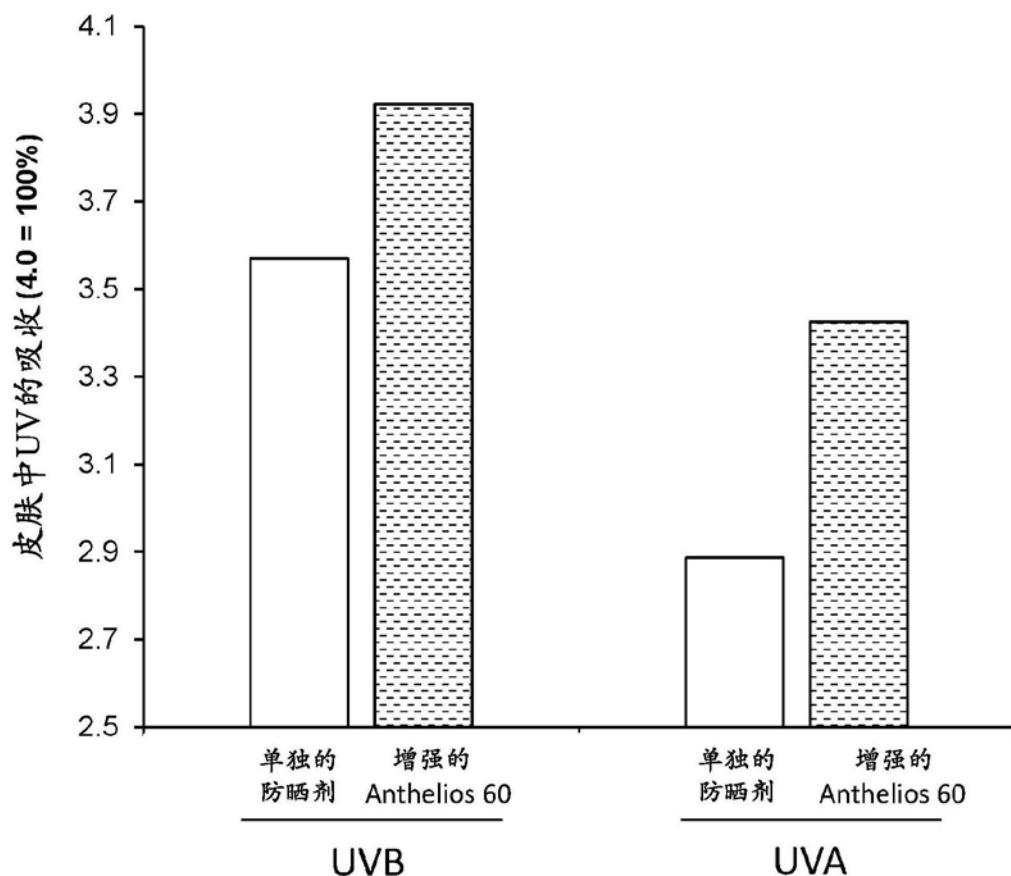


图6

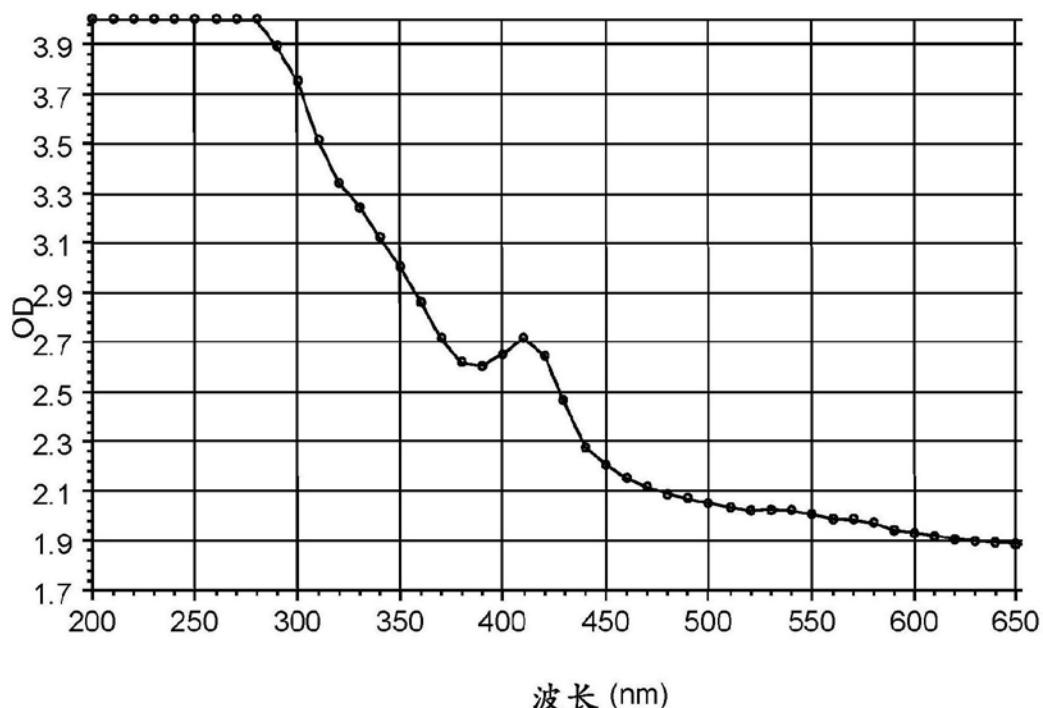


图7A

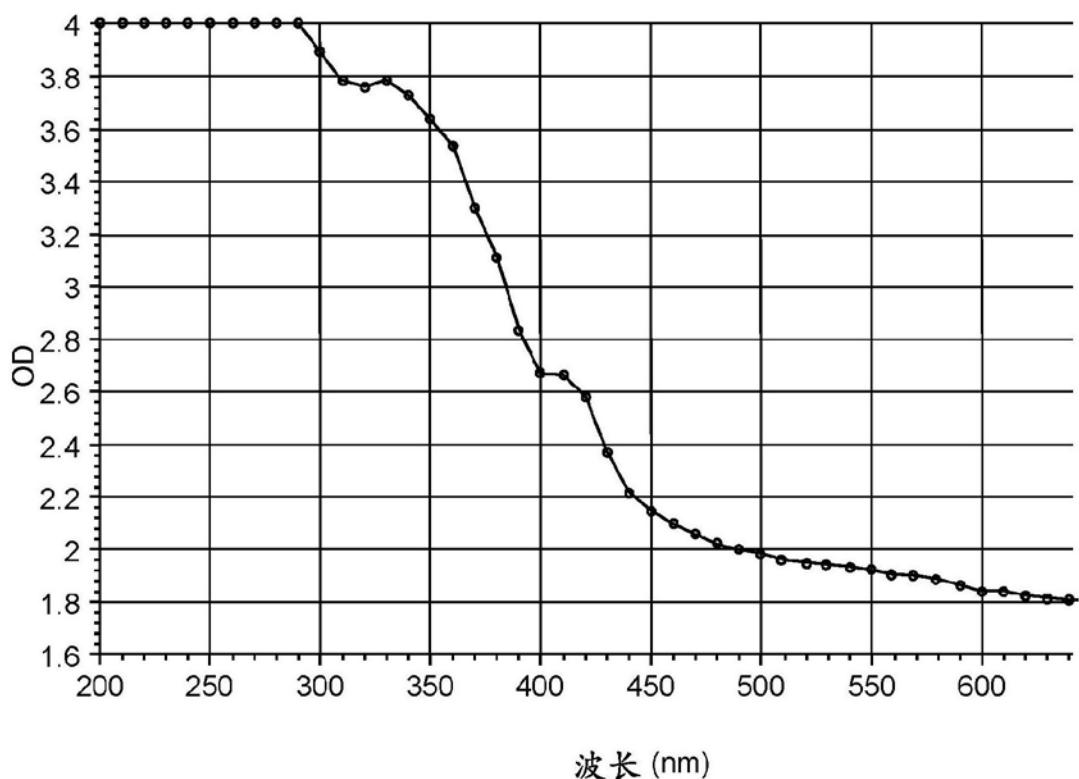


图7B

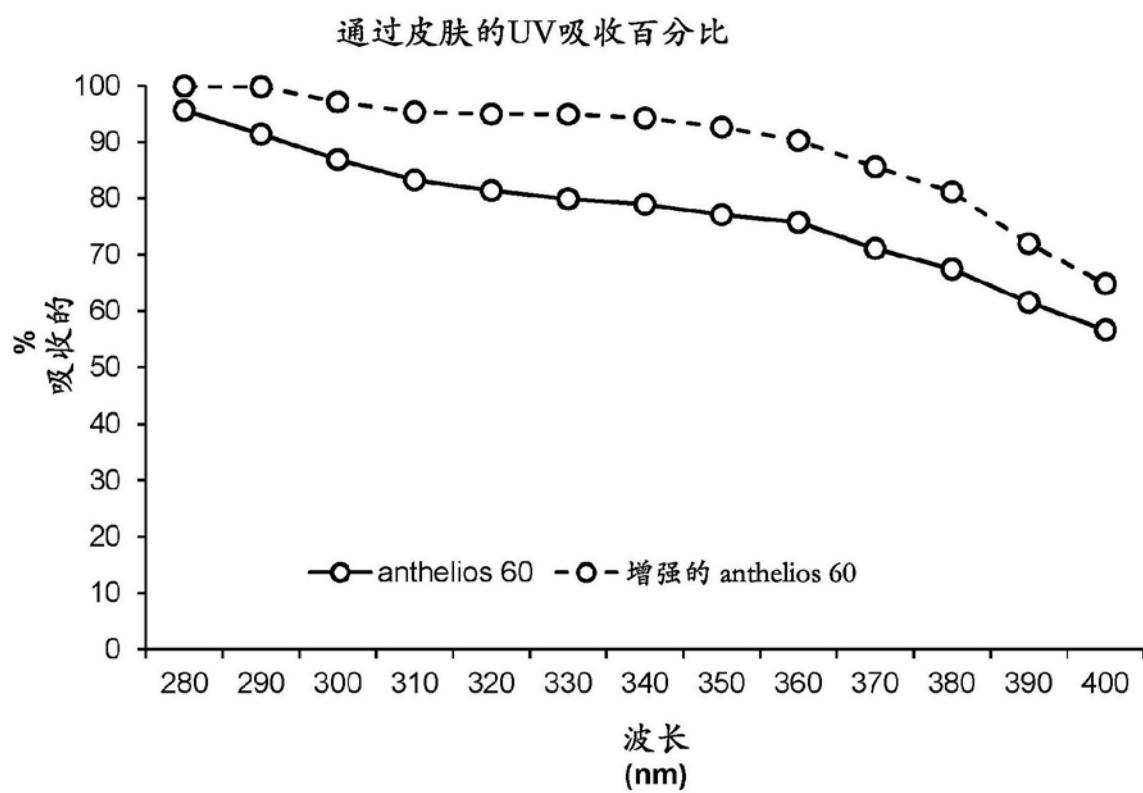


图8

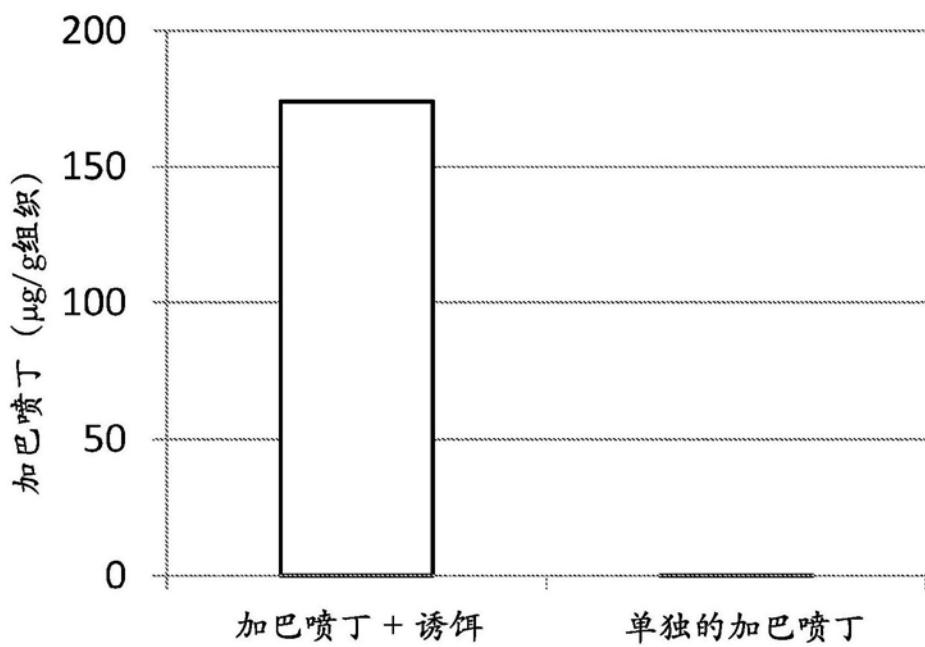


图9

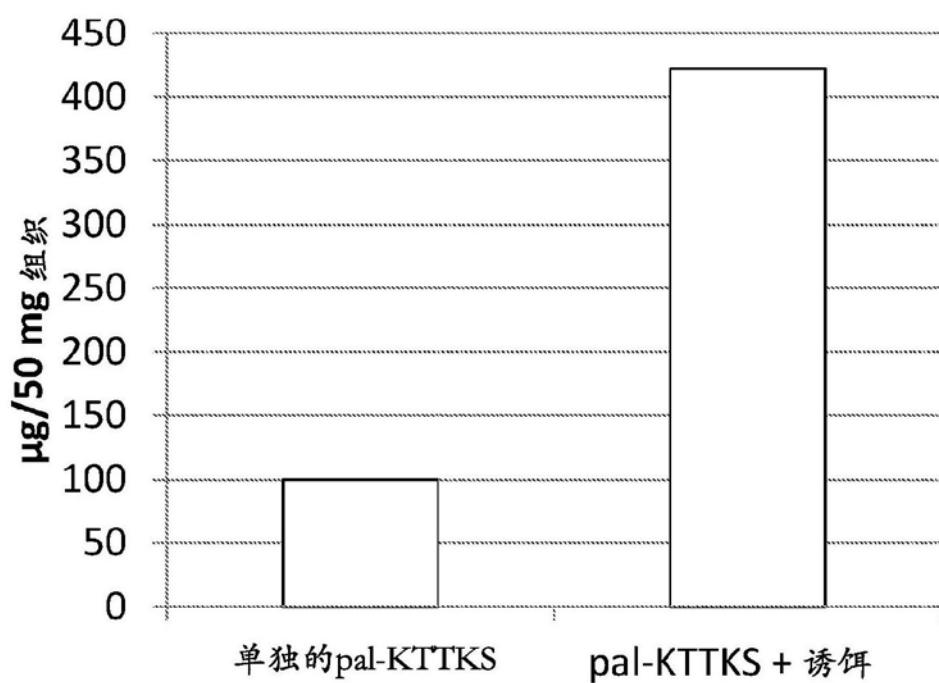


图10

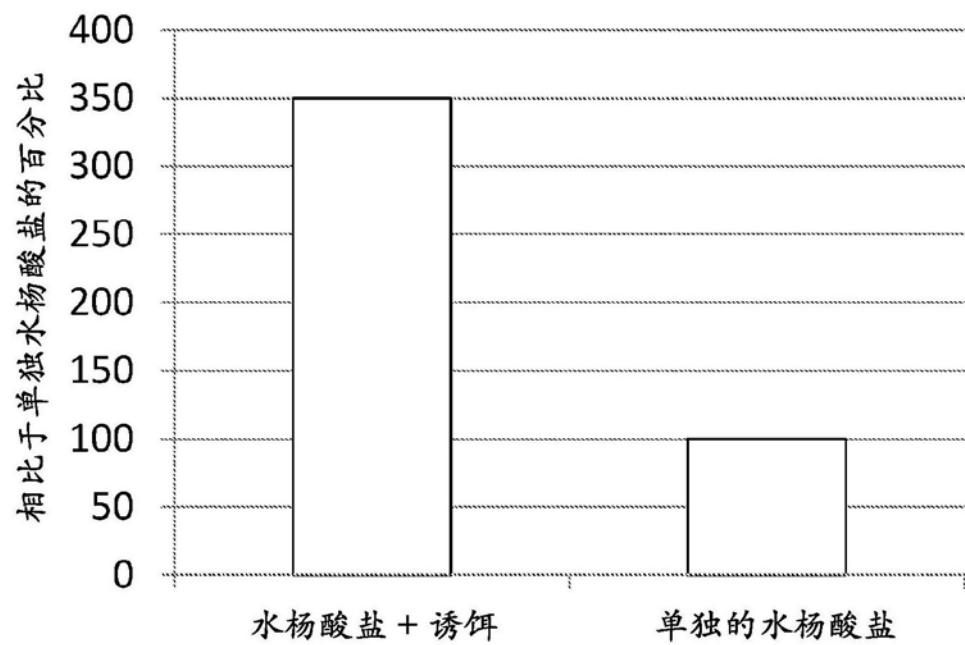


图11

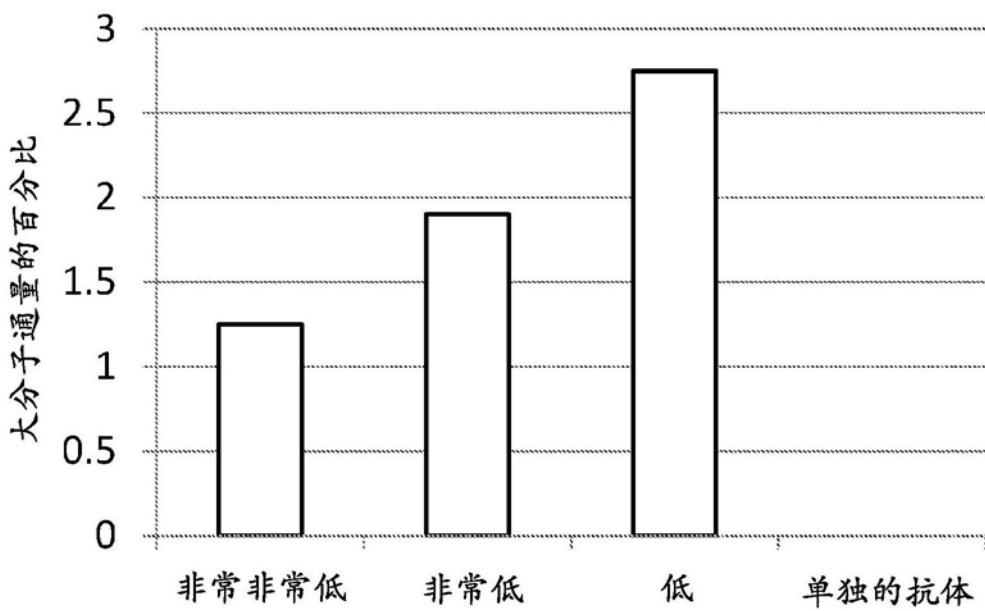


图12