



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113648278 A

(43) 申请公布日 2021. 11. 16

(21) 申请号 202110687912.0	A61K 47/12 (2006.01)
(22) 申请日 2014.05.02	A61K 47/18 (2006.01)
(30) 优先权数据	A61K 47/22 (2006.01)
1300318-1 2013.05.03 SE	A61K 47/24 (2006.01)
(62) 分案原申请数据	A61K 47/44 (2017.01)
201480024608.6 2014.05.02	A61K 45/00 (2006.01)
(71) 申请人 立普妥公司	A61K 8/04 (2006.01)
地址 瑞典斯德哥尔摩	A61K 8/34 (2006.01)
(72) 发明人 B·赫索尔夫 J·霍尔姆贝克	A61K 8/36 (2006.01)
(74) 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公	A61K 8/365 (2006.01)
司 31100	A61K 8/368 (2006.01)
代理人 张静 杨昀	A61K 8/42 (2006.01)
(51) Int. Cl.	A61K 8/49 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)	A61K 8/55 (2006.01)
A61K 9/12 (2006.01)	A61P 17/00 (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01)	A61Q 5/00 (2006.01)
	A61Q 15/00 (2006.01)
	A61Q 19/00 (2006.01)

权利要求书2页 说明书14页

(54) 发明名称

用于给药的运载体和局部组合物

(57) 摘要

本发明提供含药物或美容运载体的局部药物或美容组合物,所述运载体包含至少3重量%的磷脂;至少20重量%的C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>醇;至少0.05重量%的角质软化剂;和任选包含多至2重量%的水;以及溶于所述运载体的药物或美容活性剂。所述组合物可喷涂。还提供制备所述组合物的方法和其用途,以及制备药物或美容运载体的方法和其用途。

1. 包含药学或美容运载体的局部药学或美容组合物,所述运载体是清澈液体,所述组合物包含

至少5重量%的磷脂;

至少20重量%的 $C_2$ - $C_4$ 醇;

0.05至8重量%的角质软化剂,其中所述角质软化剂选自:乙醇酸、乳酸、苹果酸、水杨酸、尿囊素、脲和硫;和

最多2重量%的水;以及

溶解在所述运载体中的药学或美容活性剂。

2. 如权利要求1所述的组合物,包含至少6重量%的磷脂。

3. 如权利要求1所述的组合物,包含至少7重量%的磷脂。

4. 如权利要求1所述的组合物,包含至少8重量%的磷脂。

5. 如权利要求1所述的组合物,包含至少9重量%的磷脂。

6. 如权利要求1所述的组合物,包含至少10重量%的磷脂。

7. 如权利要求1所述的组合物,包含5-60重量%的磷脂;20-90重量%的 $C_2$ - $C_4$ 醇;0.001-8重量%的药学或美容活性剂;最多2重量%的水;其中组分的总和为100重量%。

8. 如权利要求1所述的组合物,包含5-55重量%的磷脂;30-85重量%的 $C_2$ - $C_4$ 醇;0.001-8重量%的药学或美容活性剂;最多2重量%的水;其中组分的总和为100重量%。

9. 如权利要求1所述的组合物,包含5-20重量%的磷脂。

10. 如权利要求4所述的组合物,包含10-20重量%的磷脂。

11. 如权利要求1所述的组合物,包含70-90重量%的 $C_2$ - $C_4$ 醇。

12. 如权利要求1-12中任一项所述的组合物,其中,所述 $C_2$ - $C_4$ 醇选自乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇、异丁醇和叔丁醇。

13. 如权利要求12所述的组合物,其中,所述 $C_2$ - $C_4$ 醇是乙醇。

14. 如权利要求1-11中任一项所述的组合物,其中所述磷脂包含磷脂酰胆碱(PC)或基本由其组成。

15. 如权利要求1-14中任一项所述的组合物,包含0.5-8重量%的角质软化剂。

16. 如权利要求1-15中任一项所述的组合物,其中,所述角质软化剂是脲。

17. 如权利要求1-16中任一项所述的组合物,其中,所述药学活性剂选自:抗微生物剂;防腐剂;消炎剂;止痒剂;抗银屑病剂;镇咳剂;防脱毛剂;抗粉刺剂;抗炎药;镇痛剂;抗溃疡剂;局部麻醉剂和免疫应答改性剂。

18. 如权利要求17所述的组合物,其中所述抗微生物剂选自抗生素、抗霉菌剂、抗细菌剂、抗真菌剂、或抗病毒剂。

19. 如权利要求17所述的组合物,其中所述药学活性剂是抗炎药。

20. 如权利要求1所述的组合物,其中所述药学活性剂是肽。

21. 如权利要求1所述的组合物,其中所述美容活性剂选自:止汗剂;防汗剂;去头屑剂;助流剂;和保湿剂。

22. 如权利要求1所述的组合物,其中所述组合物为在没有推进剂或增压容器的情况下使用泵装置可喷涂的形式。

23. 包含磷脂、 $C_2$ - $C_4$ 醇和角质软化剂的局部药学或美容运载体,所述运载体是清澈液体

并且包含

至少5重量%的磷脂；

至少20重量%的C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>醇；

0.05至8重量%的角质软化剂，其中所述角质软化剂选自：乙醇酸、乳酸、苹果酸、水杨酸、尿囊素、脲和硫；和

最多2重量%的水。

24. 如权利要求23所述的运载体，所述运载体包含5-60重量%的磷脂；和20-90重量%的C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>醇。

25. 如权利要求24所述的运载体，所述运载体包含10-55重量%的磷脂；和30-85重量%的C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>醇。

26. 如权利要求23所述的运载体，包含5-20重量%的磷脂。

27. 如权利要求26所述的运载体，包含10-20重量%的磷脂。

28. 如权利要求23所述的运载体，包含70-90重量%的C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>醇。

29. 如权利要求23所述的运载体，其中所述C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>醇是乙醇。

30. 如权利要求23所述的运载体，其中所述磷脂包含磷脂酰胆碱(PC)或基本由其组成。

31. 如权利要求23-30中任一项所述的运载体，包含0.5-8重量%的角质软化剂。

32. 如权利要求23-31中任一项所述的运载体，其中所述角质软化剂是脲。

33. 如权利要求23所述的运载体，其中，所述运载体是在没有推进剂或加压容器的情况下使用泵装置可喷涂的形式。

34. 一种制备如权利要求1所述的局部药学或美容组合物的方法，包括：

(a) 提供如权利要求23-33中任一项所述的运载体；

(b) 混入药学或美容活性剂；

(c) 搅拌步骤(b)获得的混合物，任选加热，直至形成清澈液体。

35. 如权利要求1至22中任一项所述的局部药学组合物在制备局部给予所述药学活性剂的药物中的用途。

36. 如权利要求23至33中任一项所述的运载体在制备局部给予所述药学活性剂的药物中的用途。

37. 如权利要求35或36所述的用途，其中所述给药是通过喷涂进行。

## 用于给药的运载体和局部组合物

### 技术领域

[0001] 本发明涉及含药物或美容运载体的局部药物或美容组合物,制备其的方法以及所述组合物的用途。

### 背景技术

[0002] 在局部制剂的药物或美容领域,需要能将药物或美容活性剂纳入其中的运载体。此外,需要含药物或美容活性剂的相应局部组合物用于给药。需要所述组合物可施用在皮肤上从而形成薄粘着层。为了方便施用(例如喷涂),所述组合物粘度应较低。所述组合物还应便于将药物或美容活性剂沉积于皮肤。所述组合物还应具有可接受的保存期限。

[0003] WO 2010/036947 A2公开了用于局部给药的基于脂质的药物组合物,包括一种或多种脂质和一种或多种选自下组的药学活性化合物:非那雄胺、度他雄胺、米诺地尔、两性霉素B和他克莫司。

[0004] EP 1 787 658 A1公开了皮下或肌肉内给药的缓释制剂,包括生长激素的抑生长素类似物抑制剂、 $C_1$ - $C_8$ 醇、磷脂和 $C_1$ - $C_4$ 烷基脂肪酸酯。

[0005] JP 2008-163010公开了非水性母液,含磷脂(phosphatide或phospholipid)和 $C_2$ - $C_5$ 脂肪醇,以及含50重量%或更多二甲醚的推进剂。母液可含0.005-4重量%的磷脂。

[0006] US 2002/0076423涉及冷却美容或皮肤制剂,其降低皮肤对UV射线影响的二级反应,包括壳聚糖和卵磷脂。示例性的组合物是含至少25%水的乳液。

### 发明内容

[0007] 本发明目的在于提供运载体和组合物,其易于在皮肤上施用,例如通过喷涂。

[0008] 本发明另一目的在于提供能将药物或美容活性剂纳入其中的运载体。

[0009] 本发明另一目的在于提供能在动物(例如哺乳动物包括人)皮肤上形成稳定粘着层的组合物。

[0010] 本发明另一目的是提供一种组合物,其中的组分在可接受的保存期限内物理和化学上稳定。本发明其他目的如实施例所示。

[0011] 本发明涉及包括磷脂、 $C_2$ - $C_4$ 醇和角质软化剂或由它们组成的药物或美容运载体。在本发明的一个方面,所述运载体可包括少量水,例如1-2重量%。

[0012] 本发明一个方面为含本文所述运载体的局部药物或美容组合物,其中溶解有药物或美容活性剂。本文的局部药物或美容组合物可通过在运载体中溶解药物或美容活性剂来形成,如本文及其权利要求所述。

[0013] 本发明基于以下发现:低级醇,尤其是 $C_2$ - $C_4$ 醇,可有益地用作含磷脂、角质软化剂和药物或美容活性剂的局部给药组合物的蒸发组分,尤其是单一蒸发组分。优选的低级醇包括乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇、异丁醇和叔丁醇。

[0014] 本发明的磷脂包括但不限于市售药物或美容级别的磷脂,其可为天然或合成的。本领域技术人员应理解市售来源的磷脂包括大量其他脂质。根据本发明有用的磷脂可包含

大量非极性脂质。其可由多至约50重量%的甘油单酯、甘油双酯和甘油三酯。天然磷脂包括但不限于来自大豆、菜籽、向日葵籽和蛋中的卵磷脂。本发明优选的磷脂是磷脂酰胆碱(PC)，细胞膜的主要组成部分。

[0015] 本发明的角质软化剂包括 $\alpha$ -和 $\beta$ -羟基酸，例如乙醇酸、乳酸、苹果酸和水杨酸和其药学上可接受的盐。本发明优选的角质软化剂是尿囊素、脲和硫。特别优选的角质软化剂是脲。

[0016] 本发明的运载体和组合物为透明无色、浅黄色或褐黄色流体，其可长期储存，即使在较高的温度(例如30℃或40℃)下也不会发生物理外观变化，例如沉淀、混浊或相分离。

[0017] 本发明运载体和组合物的清澈的外观和低粘度似乎源于磷脂不能形成易溶液晶，例如所用溶剂系统中高粘度的薄片和六边形。本发明的运载体和药物或美容组合物是澄清的且具有低粘度，即使是在磷脂浓度高达50-60重量%时也是如此。相反，对应于本发明那些但含大量水的磷脂组合物在低极性脂质浓度下为略带粘性的分散体，或在高极性脂质浓度下为厚凝胶。后者组合物的高粘度不能进行喷涂给药。

[0018] 本发明的运载体和组合物的低粘度使得其适于进行泵装置喷涂而不使用推进剂和增压容器。

[0019] 本发明的药学活性剂选自：抗微生物剂、抗生素、抗霉菌剂、抗细菌剂、抗真菌剂、抗病毒剂、防腐剂、消炎剂、止痒剂、抗银屑病剂、镇咳剂、防脱毛剂、抗粉刺剂、抗炎剂、消炎药、镇痛剂、抗溃疡剂、局部麻醉剂及免疫应答改性剂。

[0020] 更具体地，本发明的药学活性剂选自：抗细菌剂，例如土霉素，夫西地酸，庆大霉素、莫匹罗星、瑞他莫林(及其药学上可接受的盐和衍生物)；抗霉菌剂，例如制霉菌素、克霉唑、咪康唑、益康唑、酮康唑、联苯苄唑、和咪唑和三唑类衍生物的组合、环吡酮胺、特比萘芬、氟康唑，和阿莫洛芬(及其药学上可接受的盐和衍生物)；抗病毒剂，例如阿昔洛韦、伐昔洛韦、喷昔洛韦、泛昔洛韦、膦甲酸钠(六水合磷化氢甲酸钠)和二十二烷醇(及其药学上可接受的盐和衍生物)；防腐剂，例如洗必泰、苯扎氯铵和过氧化氢；抗炎剂(糖皮质激素)，例如氢化可的松、氯倍他松、曲安奈德、倍他米松、莫米松、地奈德、泼尼松龙和氯倍他索(及其药学上可接受的盐和衍生物)；消炎药/镇痛剂(NSAID's)，例如乙酰水杨酸、双氯芬酸、酮洛芬、布洛芬、萘普生、辣椒素和烟酸(及其药学上可接受的盐和衍生物)；止痒剂，例如糖皮质激素，例如氢化可的松、氯倍他松、氯倍他索、地奈德、莫米松和倍他米松，和局部麻醉药，例如利多卡因、丙胺卡因、罗哌卡因、甲哌卡因、布比卡因、左旋、苯佐卡因和丁卡因(及其药学上可接受的盐和衍生物)；抗银屑病剂，例如钙泊三醇、骨化三醇、7-去氢胆固醇、胆钙化醇、马沙骨化醇、度骨化醇、帕立骨化醇、伊奈骨化醇、艾地骨化醇、他卡西妥、倍他米松和环孢素A(及其药学上可接受的盐和衍生物)；治疗湿疹和特异性皮炎的试剂：他克莫司和匹美莫司(及其药学上可接受的盐和衍生物)；抗青光眼药，例如噻吗洛尔、倍他洛尔、拉坦前列素、比马前列素、曲沃前列素(及其药学上可接受的盐和衍生物)；勃起功能障碍试剂，例如他达拉非(前列腺素E1)(及其药学上可接受的盐和衍生物)；抗皮屑剂，例如硫化硒、吡罗克酮油胺和酮康唑；防脱毛剂，例如米诺地尔(及其药学上可接受的盐和衍生物)；抗粉刺剂，例如视黄醇、维甲酸(视黄酸)、异维甲酸、阿达帕林、莫维A胺、过氧化苯甲酰、克林霉素壬二酸和月桂酸(及其药学上可接受的盐和衍生物)；伤口治疗剂，例如泛酸和夫西地酸(及其药学上可接受的盐和衍生物)；类固醇激素，泼尼松、地塞米松、雌二醇、曲安奈德、氟氢可的松、睾

酮、双己烯雌酚；肽激素，例如后叶催产素、LL-37、DPK-060和PXL-01（及其药学上可接受的盐和衍生物）。

[0021] 本发明的美容活性剂优选选自：止汗剂、防汗剂、去头屑剂、助流剂和保湿剂。

[0022] 根据本发明的一个方面，药物或美容运载体包含下述物质或基本由其组成：30重量%-75重量%的磷脂、20重量%-60重量%的 $C_2$ - $C_4$ 醇、0.05重量%-10重量%的角质软化剂、和任选的1-2重量%的水，合计100%。

[0023] 根据本发明的另一个方面，药物或美容运载体包含下述或基本由其组成：30重量%-65重量%的磷脂、30重量%-60重量%的 $C_2$ - $C_4$ 醇、0.05重量%-10重量%的角质软化剂、和任选的1-2重量%的水，合计100%。

[0024] 根据本发明另一方面，运载体的磷脂和 $C_2$ - $C_4$ 醇的重量比为1.5:1-1:1.5或1.2:1-1:1.2，例如约1:1，所述运载体由下述组成：90重量%或更多的磷脂和 $C_2$ - $C_4$ 醇与10重量%或更少的角质软化剂组合，和任选地多至1重量%或多至2重量%的水，组合的含量合计100%。

[0025] 根据本发明的另一个方面，本发明的药物或美容组合物包含下述或基本由其组成：30重量%-75重量%的磷脂、20重量%-60重量%的 $C_2$ - $C_4$ 醇、0.05重量%-10重量%的角质软化剂、0.001重量%-5重量%（特别多至8重量%）的药物或美容活性剂，和任选的1-2重量%的水，合计100%。

[0026] 根据本发明的另一个方面，药物或美容组合物包含下述或基本由其组成：40重量%-65重量%的磷脂、30重量%-60重量%的 $C_2$ - $C_4$ 醇、0.05重量%-10重量%的角质软化剂、0.001重量%-5重量%（特别多至8重量%）的药物或美容活性剂，和任选的1-2重量%的水，合计100%。

[0027] 根据本发明另一方面，药物或美容组合物的磷脂和 $C_2$ - $C_4$ 醇的重量比为1:1.5-1.5:1或1:1.2-1.2:1，例如约1:1，所述组合物由下述组成：85重量%或更多的磷脂和 $C_2$ - $C_4$ 醇与10重量%或更少的角质软化剂组合，多至5重量%（特别多至8重量%）的药物或美容活性剂和任选地多至1重量%或多至2重量%的水，组合的组分添加至100%。

[0028] 本发明一个方面提供含药物或美容运载体的局部药物或美容组合物，所述运载体包含

[0029] 至少3重量%的磷脂；

[0030] 至少20重量%的 $C_2$ - $C_4$ 醇；

[0031] 至少0.05重量%的角质软化剂；和

[0032] 任选包含多至2重量%的水；以及溶于所述运载体的药物或美容活性剂。

[0033] 本发明一个实施方式中，所述组合物包含3重量%-60重量%的磷脂；20重量%-90重量%的 $C_2$ - $C_4$ 醇；0.05重量%-15重量%的角质软化剂；0.001重量%-8重量%的药物或美容活性剂；和还任选包含多至2重量%的水；这些组分合计100重量%。

[0034] 本发明另一个实施方式中，所述组合物包含5重量%-55重量%的磷脂；30重量%-85重量%的 $C_2$ - $C_4$ 醇；0.05重量%-10重量%的角质软化剂；0.001重量%-8重量%的药物或美容活性剂；和还任选包含多至2重量%的水；这些组分合计100重量%。

[0035] 本发明的另一实施方式中，所述组合物包含5-20重量%的磷脂。

[0036] 本发明的另一实施方式中，所述组合物包含10-20重量%的磷脂。

- [0037] 本发明的另一实施方式中,所述组合物包含5、6、7、8、9或10重量%的磷脂。
- [0038] 本发明的另一实施方式中,所述组合物包含70重量%的C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>醇。
- [0039] 本发明的另一实施方式中,所述组合物包含0.5-8重量%的角质软化剂。
- [0040] 本发明的另一实施方式中,所述C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>醇是乙醇。
- [0041] 本发明的另一实施方式中,所述磷脂包含磷脂酰胆碱(PC)或基本由其组成。
- [0042] 本发明的另一实施方式中,所述角质软化剂选自:乙醇酸、乳酸、苹果酸、水杨酸、尿囊素、脲和硫。
- [0043] 本发明另一实施方式中,所述角质软化剂是脲。
- [0044] 本发明另一实施方式中,药学活性剂选自:抗微生物剂、抗生素、抗霉菌药、抗细菌剂、抗真菌剂、抗病毒剂、防腐剂、消炎剂、止痒剂、抗银屑病剂、镇咳剂、防脱毛剂、抗粉刺剂、抗炎剂、消炎药、镇痛剂、抗溃疡剂、局部麻醉剂及免疫响应改性剂。
- [0045] 本发明另一实施方式中,所述药学活性剂是肽。
- [0046] 该方面的另一实施方式中,所述美容活性剂选自止汗剂、防汗剂、去头屑剂、助流剂和保湿剂。
- [0047] 本发明另一实施方式中,所述组合物为可喷涂形式。
- [0048] 本发明一个方面方式中提供含磷脂、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>醇和角质软化剂的局部药物或美容运载体,所述运载体包含
- [0049] 至少5重量%的磷脂;
- [0050] 至少20重量%的C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>醇;
- [0051] 至少0.05重量%的角质软化剂;和
- [0052] 任选包含多至2重量%的水。
- [0053] 本发明一个实施方式中,所述运载体包含5重量%-60重量%的磷脂;20重量%-90重量%的C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>醇;和0.05重量%-15重量%的角质软化剂。
- [0054] 本发明另一实施方式中,所述运载体包含10重量%-55重量%的磷脂;30重量%-85重量%的C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>醇;和0.05重量%-10重量%的角质软化剂。
- [0055] 本发明的另一实施方式中,所述运载体包含5、6、7、8、9或10重量%的磷脂。
- [0056] 本发明的另一实施方式中,所述运载体包含5-20重量%的磷脂。
- [0057] 本发明的另一实施方式中,所述运载体包含10-20重量%的磷脂。
- [0058] 本发明的另一实施方式中,所述运载体包含70重量%的C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>醇。
- [0059] 本发明的另一实施方式中,所述运载体包含0.5-8重量%的角质软化剂。
- [0060] 本发明的另一实施方式中,所述C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>醇是乙醇。
- [0061] 本发明的另一实施方式中,所述磷脂包含磷脂酰胆碱(PC)或基本由其组成。
- [0062] 本发明的另一实施方式中,所述角质软化剂选自:乙醇酸、乳酸、苹果酸、水杨酸、尿囊素、脲和硫。
- [0063] 本发明另一实施方式中,所述角质软化剂是脲。
- [0064] 本发明另一实施方式中,所述运载体室温储存至少稳定3个月。
- [0065] 本发明一个方面提供制备本发明的局部药物或美容组合物的方法,所述方法包括:
- [0066] (a) 提供本发明所述的运载体;

[0067] (b) 混入药物或美容活性剂；

[0068] (c) 搅拌步骤(b)所得混合物，任选加热，直到形成清澈液体。

[0069] 本发明一个方面提供本发明的局部药物组合物用于其中所含药学活性剂的给药的用途。所述给药可以通过喷涂。

[0070] 本发明一个方面提供本发明的局部美容组合物用于其中所含活性剂的给药的用途。所述给药可以通过喷涂。

[0071] 本发明一个方面提供本发明的局部药学和美容组合物用于其中所含活性剂的给药的兽医学用途。所述给药可以通过喷涂。

[0072] 本发明一个方面提供治疗需要的患者或动物中疾病的方法，所述方法包括局部给予本发明的局部药物组合物，所述组合物包含治疗活性量的药学活性成分。所述给药可通过喷涂局部给药。

[0073] 本发明的运载体特别适用于纳入药学活性肽，例如蛋白酶抑制剂、胰岛素、生长激素、干扰素、白细胞介素、蓬塔格肽(pentagete)、组胺释放肽抗原、抗炎肽(antiflammins)、促肾上腺皮质激素释放因子、干扰素 $\gamma$ 拮抗剂、生长抑素、钙通道肽、E-2078和强啡肽A等阿片受体激动剂、阿片拮抗剂、睡眠诱导多肽、降钙素、PTH释放肽、生长激素释放肽、LHRH激动剂如瑞林、戈舍瑞林、亮丙瑞林、LHRH拮抗剂、抗凝血剂例如水蛭素和水蛭素类似物、去氨加压素和去氨加压素类似物、黑色素瘤受体阻滞剂、卡托普利、催产素、垂体后叶素。脲通过促进运载体中肽的溶解而成为与肽联用的特别优选的角质软化剂。

[0074] 本发明一个方面提供可喷涂局部药物或美容组合物包含1重量%-55重量%或60重量%、尤其是20重量%-55重量%、和35重量%或40重量%-50重量%或55重量%或更多的磷脂。可喷涂组合物还包含 $C_2$ - $C_4$ 醇、角质软化剂和药物或美容活性剂。

[0075] 所述可喷涂药物或美容组合物优选由下述组成：20重量%-55重量%的磷脂、40重量%-75重量%的 $C_2$ - $C_4$ 醇、0.05重量%-8重量%的角质软化剂、0.001重量%-6重量%的、更优选0.05重量%-4重量%的药物或美容活性剂，这些组分合计100重量%。本发明的可喷涂组合物中，可喷涂性的上限主要受磷脂含量的控制。磷脂含量多至55重量%的组合物可喷涂，而磷脂含量60%的那些通常不可喷涂。然而，可喷涂上限还可受到角质软化剂和药物或美容活性剂含量的影响，尤其是如果其合并含量超过3重量%时，会稍稍降低可喷涂的上限。

[0076] 本发明一个实施方式中，所述可喷涂局部药物或美容组合物包含至少5重量%的磷脂；至少20重量%的 $C_2$ - $C_4$ 醇；至少0.05重量%的角质软化剂；和任选包含多至2重量%的水。

[0077] 本发明另一实施方式中，所述可喷涂局部药物或美容组合物包含5重量%-60重量%的磷脂；20重量%-90重量%的 $C_2$ - $C_4$ 醇；和0.05重量%-15重量%的角质软化剂。

[0078] 本发明另一实施方式中，所述可喷涂局部药物或美容组合物包含10重量%-55重量%的磷脂；30重量%-85重量%的 $C_2$ - $C_4$ 醇；和0.05重量%-10重量%的角质软化剂。

[0079] 本发明的一个实施方式中，所述可喷涂局部药物或美容组合物包含5、6、7、8、9或10重量%的磷脂。

[0080] 本发明一个实施方式中，可喷涂局部药物或美容组合物包含5-20重量%的磷脂。

[0081] 本发明一个实施方式中，可喷涂局部药物或美容组合物包含10-20重量%的磷脂。



[0082] 本发明一个实施方式中,可喷涂局部药物或美容组合物包含70-90重量%的C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>醇。

[0083] 本发明一个实施方式中,可喷涂局部药物或美容组合物包含0.5-8重量%的角质软化剂。

[0084] 本发明一个实施方式中,可喷涂局部药物或美容组合物包含乙醇作为C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>醇。

[0085] 本发明的一个实施方式中,所述磷脂包含磷脂酰胆碱(PC)或基本由其组成。

[0086] 本发明的一个实施方式中,所述角质软化剂选自:乙醇酸、乳酸、苹果酸、水杨酸、尿囊素、脲和硫。

[0087] 本发明一个实施方式中,所述角质软化剂是脲。

[0088] 本发明一个实施方式中提供本发明运载体,所述运载体室温储存至少稳定3个月。

[0089] 根据本发明一个方面,PC/乙醇混合物中具有广泛不同的HLB值(亲水亲脂平衡值)或LogP值(辛醇/水分配系数的对数)的化合物的溶解度与磷脂浓度平行提高。该特征是本发明的运载体和本发明的组合物共有的特征。

[0090] 本发明一个实施方式中,由于醇的快速蒸发,本发明的运载体和组合物适于人、动物或哺乳动物皮肤的局部治疗。

[0091] 根据本发明一个方面,皮肤上连续膜或层的特性可通过纳入其他脂质或溶剂而不同,所述其他脂质或溶剂是例如肉豆蔻酸异丙酯、甘油单酯、甘油双酯和甘油三酯、硅油或丙二醇。

[0092] 本发明的药物或美容组合物可通过下述步骤制备:提供本发明运载体;混入药学或美容学活性剂;搅拌所述混合物,任选加热,直到形成清澈液体。

[0093] 本发明组合物可用于其中所含的药物或美容活性剂的局部给药(特别是通过喷涂)。

[0094] 本发明的药物或美容组合物可用在人或其他动物上,例如哺乳动物。因此,本发明组合物的兽医应用也包括在内。

[0095] 现通过大量非限制性实施例详细解释本发明。

[0096] 实施例所用材料

[0097] 表1. 实施例中使用的液体

商品名	化学名	供应商	CAS 编号
Lipoid S75	大豆卵磷脂	类脂公司 (Lipoid)	8002-43-5
Lipoid S100	大豆卵磷脂	类脂公司	8002-43-5
Phospholipon 90G	大豆卵磷脂	类脂公司	8002-43-5
Capmul MCM C8 EP	中链甘油单酯, 甘油单辛酸酯	Abitec 公司	26402-26-6
肉豆蔻异丙酯 (IPM)	肉豆蔻异丙酯	奥德里奇公司 (Aldrich)	110-27-0

[0099] 实施例中所用醇是99.9%乙醇(“EtOH”, VWR)、2-丙醇(异丙醇, HPLC级别, Rathburn公司)、和2-丁醇(ReagentPlus®, 西格玛-奥德里奇公司)。实施例中所用硅油是Cyclomethicone 5-NF(陶氏康宁公司(Dow Corning), 十甲基环五硅氧烷)。肽LL-37来自多肽实验室A/S(PolyPeptide Laboratories A/S); 肽DPK-060来自Dermagen AB公司, 肽PXL-01来自Pergamum AB公司。所有其他物质来自西格玛-奥德里奇公司。

[0100] 实施例1

[0101] 本发明的运载体

[0102] 制备表2-4所列的本发明运载体。磷脂溶于醇中至所需浓度。若需要, 通过水浴超声处理器中25-40℃短时超声来促进溶解。加入预称取量的角质软化剂, 缓慢加热混合物并超声直到形成清澈液体。

[0103] 表2. 本发明运载体(重量%)

	载体#	磷脂	%	醇	%	角质软化剂	%
[0104]	2a	脂质 S100	3.0	乙醇	95.0	脲	2.0
	2b	脂质 S100	5.0	乙醇	94.0	脲	1.0
[0105]	2c	脂质 S100	5.0	乙醇	93.0	脲	2.0
	2d	脂质 S100	10.0	乙醇	88.0	脲	2.0
	2e	脂质 S100	20.0	乙醇	78.0	脲	2.0
	2f	脂质 S100	30.0	乙醇	68.0	脲	2.0
	2g	脂质 S100	19.8	乙醇	73.1	脲 乙醇酸	5.0 2.1
	2h	脂质 S100	20.0	乙醇	75.0	脲	5.0
	2i	脂质 S100	20.2	乙醇	74.9	乳酸菌	4.9
	2j	脂质 S100	20.2	乙醇	74.9	水杨酸	4.9
	2k	脂质 S75	4.0	2-丙醇	89.0	脲 乳酸菌	2.0 5.0

[0106] 表3. 具有高磷脂含量的本发明运载体(重量%)

[0107]	载体#	磷脂	%	醇	%	角质软化剂	%
	3a	脂质 S100	48.0	乙醇	48.0	脲	4.0
	3b	脂质 S75	48.0	乙醇	48.0	脲	4.0
	3c	脂质 S100	48.0	2-丙醇	48.0	脲	4.0
	3d	脂质 S100	47.0	乙醇	47.0	乳酸菌	6.0
	3e	脂质 S100	49.5	乙醇	49.5	乳酸钠	1.0
	3f	脂质 S100	47.5	乙醇	47.5	乙醇酸	5.0
	3g	脂质 S100	48.5	2-丁醇	49.3	水杨酸	2.2
	3h	脂质 S75	30.1	乙醇	68.1	尿囊素 水	0.05 1.7
	3i	脂质 S75	48.6	乙醇	46.0	水杨酸	5.4
3j	脂质 S100	49.5	乙醇	49.5	脲	1.0	

[0108] 表4. 具有额外脂质或溶剂的本发明运载体(重量%)

[0109]

载体#	磷脂	%	醇	%	角质软化剂	%	额外的组分	%
4:1	脂质 S-100	24.5	乙醇	47.3	Urea	4.7	MCM	23.5
4:2	脂质 S-100	9.5	乙醇	77.7	Urea	3.3	MCM/IPM 1:1	9.4
4:3	多烯卵磷脂胆碱 90G	10.0	乙醇	74.9	Urea	5.0	MCM/IPM 1:1	10.0
4:4	脂质 S-75	29.8	乙醇	45.8	Urea	3.5	MCM/IPM 1:1	20.9
4:5	脂质 S-100	29.7	乙醇	45.9	Urea	4.2	MCM/IPM 1:1	20.3
4:6	脂质 S-100	30.0	2-丙醇 乙醇	10.0 35.3	Urea	4.6	MCM/IPM 1:1	20.1
4:7	脂质 S-100	9.6	乙醇	79.4	Lactic acid	1.5	MCM/IPM 1:1	9.5
4:8	脂质 S-100	25.1	乙醇	39.1	Lactic acid	6.0	MCM/IPM 1:1	29.8
4:9	脂质 S-100	30.5	乙醇	48.7	Sodium lactate	1.1	MCM/IPM 1:1	19.7
4:10	脂质 S-100	28.9	乙醇	43.5	Glycolic acid	4.8	MCM/IPM 1:1	22.8
4:11	脂质 S-100	9.9	乙醇	79.6	Salicylic acid	0.5	MCM/IPM 1:1	10.0

[0110]

4:12	脂质 S-100	29.5	2-丁醇 乙醇	10.0 37.9	Salicylic acid	2.1	MCM/IPM 1:1	20.6
4:13	脂质 S-100	9.5	乙醇	76.1	Urea Lactic acid	3.2 1.7	MCM/IPM 1:1	9.5
4:14	脂质 S-100	10.0	乙醇	73.2	Urea Glycolic acid	4.8 2.1	MCM/IPM 1:1	10.0
4:15	脂质 S-100	14.9	乙醇	73.8	Urea Glycolic acid	5.1 1.0	MCM/IPM 1:1	5.1
4:16	脂质 S-100	3.0	乙醇	82.0	Urea	5.0	丙二醇	10.0
4:17	脂质 S-100	4.8	乙醇	69.9	Urea	4.8	丙二醇	20.4
4:18	多烯卵磷脂胆碱 90G	5.1	乙醇	74.8	Urea	5.0	丙二醇	15.2
4:19	脂质 S-100	9.6	乙醇	65.6	Urea	5.0	丙二醇	19.8
4:20	脂质 S-100	18.7	乙醇	57.0	Urea	5.0	丙二醇	19.4
4:21	脂质 S-100	20.0	乙醇	75.0	Urea	2.5	丙二醇	2.5
4:22	脂质 S-100	20.4	乙醇	74.7	Urea	2.5	丙二醇	2.4
4:23	脂质 S-100	11.2	乙醇	27.2	Salicylic acid	1.6	环甲硅油 5-NF MCM/IPM 1:1	50.6 9.5

[0111] 实施例2

[0112] 本发明组合物

[0113] 本发明组合物的示例列在表5、6和7中。通过添加预称取量的对应美容或药物活性剂至实施例1的运载体之一中进行制备。缓慢加热并超声所述混合物直到形成清澈液体。

[0114] 表5. 本发明组合物

[0115]

组合物 #	载体#	重量%	活性剂	重量%
5:1	2a	95.3	双氯酚酸钠	4.7
5:2	2b	95.3	布洛芬	4.7
5:3	2c	98.0	酮洛芬	2.0
5:4	2d	97.8	萘普生	2.2
5:5	2e	99.6	环孢菌素 A	0.4
5:6		98.5	泛酸钙	1.5
5:7	2f	99.0	辣椒素	1.0
5:8	2g	98.8	视黄醇	1.2
5:9	2h	99.0	盐酸克林霉素	1.0
5:10		91.9	月桂酸	8.1
5:11		98.0	夫西地酸钠	2.0
5:12		99.7	姜黄素	0.3
5:13		99.1	他克莫司	0.9
5:14		99.9	糠酸莫米松	0.10

[0116]

5:15	2i	98.5	双氯酚酸钠	1.5
5:16	2j	99.6	萘普生	0.4
5:17	2k	99.6	酮洛芬	0.4

[0117] 表6. 具有高磷脂含量的本发明组合物 (重量%)

[0118]

组合物#	载体#	重量%	活性剂	重量%
6:1	3a	99.9	二丙酸倍他米松	0.1
6:2		99.995	卡泊三醇	0.005
6:3		95.6	双氯酚酸钠	4.4
6:4		99.72	莫匹罗星	0.28
6:5		98.0	肽 LL-37	2.0
6:6	3b	99.4	苯扎氯铵	0.6
6:7		99.0	过氧化苯甲酰	1.0
6:8		99.8	戊酸倍他米松	0.2
6:9		99.1	氯己定	0.9
6:10		98.2	硝酸盐康唑	1.8
6:11		98.7	氢化可的松	1.3
6:12		99.1	丁酸氢化可的松	0.9
6:13		98.7	肽 DPK-060	1.3
6:14		99.5	肽 PXL-01	0.5
6:15		99.0	乙酸催产素	1.0
6:16	3c	98.4	氢化可的松	1.6
6:17		98.0	双氯酚酸钠	2.0
6:18		98.9	乙酸催产素	1.1
6:19	3d	99.0	雌二醇	1.0
6:20		97.2	双氯酚酸钠	2.8
6:21		99.0	肽 DPK-060	1.0
6:22		98.7	肽 LL-37	1.3
6:23	3e	96.3	双氯酚酸钠	3.7
6:24		98.9	雌二醇	1.1
6:25	3f	98.8	雌二醇	1.2
6:26		99.4	肽 PXL-01	0.6
6:27	3g	99.0	雌二醇	1.0
6:28	3h	99.0	双氯酚酸钠	1.0

[0119] 表7. 具有额外脂质或溶剂的本发明组合物(重量%)

[0120]

组合物#	载体#	重量%	活性剂	重量%
7:1	4:1	99.0	双氯酚酸钠	1.0
7:2	4:2	99.7	姜黄素	0.3
7:3	4:3	99.0	氢化可的松	1.0
7:4	4:7	99.7	姜黄素	0.3
7:5	4:12	92.0	月桂酸	8.0
7:6	4:13	99.7	姜黄素	0.3
7:7	4:23	99.1	盐酸特比萘芬	0.99

[0121] 实施例3

[0122] 对比测试1-麻醉

[0123] 在活性剂作用发生方面,将含麻醉剂的本发明组合物的与无角质软化剂的对应组合物比较(表8)。

[0124] 表8.关于活性剂作用发生的对比测试

[0125]	组分	组合物 A 重量%	组合物 B* 重量%
	磷脂 (脂质 S75)	41.4	43.7
	纯乙醇	45.1	47.0
	脲	5.2	0
	利多卡因(活性剂)	4.4	4.6
	普鲁卡因(活性剂)	3.9	4.1

[0126] \*本发明不包含的组合物

[0127] 所述组合物通过实施例1和2的方法制备。组合物A和B(各10 $\mu$ l)分别施用在男性左右前臂掌上,覆盖皮肤约1cm<sup>2</sup>的区域。施用10分钟后,右掌区域感觉稍稍麻木,而左掌区域没有。这表明组合物A的作用发生更快。

[0128] 实施例4

[0129] 对比测试2-血管舒张

[0130] 使用皮肤颜色测量来研究不同组合物的甲基烟酸盐诱导的红斑的发作时间,根据本领域已知方法进行(Bonina F P等,酮洛芬、萘普生和双氯芬酸作为聚氧乙烯酯的体内和体外评估(In vitro and in vivo evaluation of polyoxyethylene esters as dermal prodrugs of ketoprofen, naproxen and diclofenac).Europ J Pharm Sci 14(2001) 123-134; Duval C等,保湿剂在影响皮肤对己基烟酸盐的易感性之间的差异-测量为增加皮肤血流的时间(Difference among moisturizers in affecting skin susceptibility to hexyl nicotinate, measured as time to increase skin blood flow).Skin Res Techn 9(2003) 59-63; Wiren K等,通过降低局部制剂中的脂肪含量提高生物可利用性(Enhancement of bioavailability by lowering of fat content in topical formulations.)Br J Dermat 160(2009) 552-556)。含甲基烟酸盐的三种制剂施用于男性对象(56岁)的两侧前臂掌上。通过DSM II比色计(丹麦口泰克技术公司(Cortex Technology, Denmark))进行皮肤颜色测量,所述测量基于活性颜色检测芯片,其中发光由白色LED提供。测量参数(红斑指数, E.I.)对应于皮肤发红(Bonina F P等,同上)。红斑效果( $\Delta$ E.I.)测量为所测E.I和基线之间的差异,并且发作时间为施用后达到最大红斑效果75%所需的时间。表9显示的数据是将6 $\mu$ l组合物施用于3cm<sup>2</sup>圆形测试区域后的四次治疗的均值。这些结果显示添加角质软化剂至含磷脂组合物中缩短了甲基烟酸盐诱导的红斑的发作时间。

[0131] 表9.通过各种组合物的甲基烟酸盐诱导的红斑的发作时间

[0132]	组合物#	脂质 S100 (% w/w)	乙醇 (% w/w)	角质软化 (% 剂 w/w)	甲基烟酸盐 (% w/w)	发作时间 (分钟)
	9:1*	25.3	74.3	- -	0.4	9.9
	9:2	25.2	68.9	脲 5.5	0.4	8.3
	9:3	25.1	69.5	乙醇酸 5.0	0.4	8.9

[0133] \*本发明不包含的组合物

[0134] 实施例5

[0135] 对比测试3-血管舒张

[0136] 在活性剂作用持续时间方面,将含血管舒张剂的本发明组合物的与无角质软化剂的对应组合物比较(表10)。

[0137] 表10.关于活性剂作用持续时间的对比测试

[0138]	组分	本发明的组合物 A 重量%·	组合物 B 重量%·
	磷脂(脂质 S100)	47.5	47.5
	纯乙醇	47.5	47.5
	脲	5.0	0
	甲基烟酸盐(活性剂)	0.1	0.1

[0139] 所述组合物通过实施例1和2的方法制备。组合物A和B(各10 $\mu$ l)施用于男性对象的前臂内侧。各施用覆盖约1cm<sup>2</sup>的皮肤区域。施用后15分钟,相同强度的发红出现在施用点处。约1小时后,组合物B引起的发红退去,而组合物A引起的则没有退去。组合物A作用时间较长表明其与组合物B相比能更好地穿透进入皮肤。

[0140] 实施例6

[0141] 对比测试4-姜黄素治疗的皮肤的带剥离

[0142] 皮肤颜色测量用于研究姜黄素对皮肤的穿透。含姜黄素的两种制剂施用于男性对象(56岁)的左侧前臂掌上。施用后用粘附带剥离测试区域10次。用实施例4中的相同仪器测量皮肤颜色。发现测定量,CIE 1976(L\*,a\*,b\*)颜色空间中的b\*参数,与皮肤吸收的姜黄素的量成线性关系。皮肤中姜黄素的相对量计算为10次带剥离后测定的b\*和基线( $\Delta$ b\*)之间的差异除以施用后直接测量的差异。表11显示的数据是将5 $\mu$ l组合物施用于3cm<sup>2</sup>圆形测试区域后的两次治疗的均值。

[0143] 这些结果表明添加角质软化剂至含磷脂组合物中提高了姜黄素对皮肤的穿透。

[0144] 表11.施用各种姜黄素组合物和随后10次粘附带剥离后皮肤中剩余的相对量

[0145]	组合物#	脂质 S100 (% w/w)	乙醇 (% w/w)	IPM+MCM 1:1 (% w/w)	脲 (% w/w)	姜黄素 (% w/w)	剥离后姜黄素的相对量
	11:1*	9.5	80.7	9.4	-	0.3	0.36
	11:2	9.5	77.5	9.4	3.3	0.3	0.46

[0146] \*本发明不包含的组合物

[0147] 实施例7

[0148] 抗真菌组合物

[0149] 通过实施例1所述的方法,从39.5重量份的磷脂(脂质S75)、53.1重量份的醇乙醇和6.5重量份的脲制备本发明的运载体。1重量份盐酸特比萘芬(活性剂)加入运载体中,缓慢加热混合物并超声,直到形成清澈液体。

[0150] 实施例8

[0151] 止汗剂组合物

[0152] 通过实施例1所述的方法,从47.9重量份的磷脂、47.9重量份的醇乙醇和3.9重量

份的脲制备本发明的运载体。六水合氯化铝(0.3重量份,活性剂)加入运载体中,缓慢加热混合物并超声,直到形成清澈液体。

[0153] 实施例9

[0154] 通过提高运载体磷脂含量来增加活性剂在运载体中的溶解度

[0155] 通过混合受控量的活性剂来测试不同运载体的溶解能力。结果列于表12。结果显示运载体中磷脂浓度的增加提高了广泛极性的物质的溶解能力。

[0156] 表12.运载体溶解能力比较活性剂含量以重量%计

测试物质	HL B*	LogP **	运载体(%w/w)			测试组合物(% w/w)	
			脂 质	脲	乙醇	最低 不完 全溶解	最高 完全 溶解
蔗糖酯	2	7-10	5.0	1.0	94.0	0.14	0.18
			49.5	1.0	49.5		
蔗糖酯	6	4-7	5.0	1.0	94.0	0.50	3.35
			49.5	1.0	49.5		
			0.0	2.0	98.0	0.65	0.59
			5.0	2.0	93.0	1.10	0.83
			10.0	2.0	88.0	0.98	0.87
			20.0	2.0	78.0	1.45	1.22
蔗糖酯	11	2-4	5.0	1.0	94.0	9.90	16.83
			49.5	1.0	49.5		
氢化可的松		1.6	5.0	1.0	94.0	2.28	2.89
			49.5	1.0	49.5		
			0.0	2.0	98.0	2.25	2.09
			5.0	2.0	93.0	2.37	2.22
			10.0	2.0	88.0	2.83	2.48
			20.0	2.0	78.0	3.22	2.82
泛酸钙		-1.1	30.0	2.0	68.0	3.50	3.19
			0.0	2.0	98.0		
			3.4	2.0	94.7	0.40	0.41
			5.0	2.0	93.0		0.50
			10.0	2.0	88.0		0.98
			20.0	2.0	78.0		1.81
			30.0	2.0	68.0		3.17

[0158] \*HLB:亲水亲脂平衡值

[0159] \*\*LogP(辛醇-水分配系数的对数):氢化可的松的实验值。泛酸钙的估计值。来自蔗糖酯的平均结构的理论计算的粗略估计。

[0160] 实施例10

[0161] 运载体和组合物的物理和化学稳定性

[0162] 通过HPLC和NMR光谱分析运载体4:14和4:15在30℃下4个月后的降解产物和脲含量。所测的脲的剩余浓度分别为100%、97%和95%,并且任何组合物中都未测得降解产物形成。

[0163] 通过HPLC分析实施例7的局部药物组合物7:7和抗真菌组合物在室温下约15个月后的盐酸特比萘芬含量。所测剩余含量分别为95%和100%。



[0164] 还分析组合物7:7在15个月后的水杨酸含量。所测剩余含量为104%。

[0165] 通过HPLC和NMR光谱分析实施例7的组合物在室温下15个月后的降解产物和脲含量。未检测到脲浓度降低和降解产物形成。

[0166] 通过HPLC分析局部药物组合物6:3在室温下11个月后的双氯酚酸钠含量。未检测到双氯酚酸钠含量降低。

[0167] 这些结果显示本发明的运载体和组合物的角质软化剂和所纳入的活性物质具有惊人的优秀物理稳定性以及化学稳定性。