



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105209011 B

(45)授权公告日 2019.06.25

(21)申请号 201380074085.1

(22)申请日 2013.12.27

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 105209011 A

(43)申请公布日 2015.12.30

(30)优先权数据
61/748,036 2012.12.31 US
61/758,726 2013.01.30 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2015.08.28

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2013/077985 2013.12.27

(87)PCT国际申请的公布数据
W02014/106048 EN 2014.07.03

(73)专利权人 JRX生物技术有限公司
地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 F·L·乔丹 C·乔丹

(74)专利代理机构 北京邦信阳专利商标代理有限公司 11012

代理人 王燕

(51)Int.Cl.
A61K 9/00(2006.01)
A61K 9/14(2006.01)

(56)对比文件
WO 2009019604 A2,2009.02.12,
WO 2009019604 A2,2009.02.12,
CN 1874740 A,2006.12.06,
US 2003064093 A1,2003.04.03,
US 2011117187 A1,2011.05.19,

审查员 王斯婷

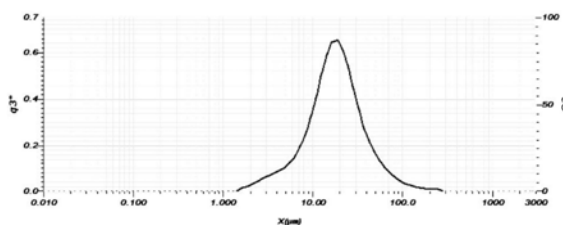
权利要求书4页 说明书43页 附图16页

(54)发明名称

液体的局部药用的纳米乳液制剂

(57)摘要

本发明的一些方面涉及用于向个体递送活性成分的组合。一些实施方式是用活性成分配制的,该活性成分包括,比如,非甾体抗炎药(NSAID)(例如:阿司匹林、布洛芬、酮洛芬或萘普生)、对乙酰氨基酚、或多肽或蛋白质(例如,胰岛素),其中所述活性成分是稳定化的,并且大于90%的活性成分的颗粒具有如采用体积加权粒度分布计算方法,由动态光散射(DLS)确定的小于或等于或在100、90、80、70、60、50、40、30、20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5或4nm之间的任意数值的或更小的颗粒尺寸。



1. 一种经皮组合物和/或皮肤组合物,其包括:

(a) 以重量或体积计2%-25%的乙氧基化油,所述乙氧基化油选自由澳洲坚果油、鸚鵡油和白芒花籽油组成的组;

(b) 以重量或体积计1%-70%的醇,

(c) 以重量或体积计0.5%-12%的活性成分,其中大于90%的所述活性成分的颗粒具有采用体积加权粒度分布计算方法,由动态光散射确定的等于或小于30nm的颗粒尺寸;和

(d) 水。

2. 根据权利要求1所述的经皮组合物和/或皮肤组合物,其进一步包括一种或多种增粘剂,所述增粘剂选自由羟乙基纤维素、甲基纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素和羟乙基甲基纤维素组成的组。

3. 根据权利要求1所述的经皮组合物和/或皮肤组合物,其中所述活性成分为非甾体抗炎药(或NSAID),所述非甾体抗炎药选自由阿司匹林(乙酰水杨酸)、萘普生(2-(6-甲氧基萘-2-基)丙酸)、双氯芬酸(2-(2,6-双氯苯胺基)苯乙酸)、布洛芬(异丁基-丙基-酚酸)和酮洛芬((RS)2-(3-苯甲酰基苯基)-丙酸)组成的组;对乙酰氨基酚(N-乙酰基-对氨基苯酚);蛋白质,所述蛋白质选自由胶原蛋白、弹性蛋白和胰岛素组成的组;或抗生素,所述抗生素选自由多西环素((4S,4aR,5S,5aR,6R,12aS)-4-(二甲氨基)-3,5,10,12,12a-五羟基-6-甲基-1,11-二氧化-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-八氢-2-并四苯甲酰胺)和四环素((4S,6S,12aS)-4-(二甲氨基)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-八氢-3,6,10,12,12a-五羟基-6-甲基-1,11-二氧化并四苯-2-甲酰胺)组成的组。

4. 根据权利要求1-3任一项所述的经皮组合物和/或皮肤组合物,其中所述乙氧基化油在所述经皮组合物和/或皮肤组合物中以2%-12%存在,以所述经皮组合物和/或皮肤组合物的总重量或总体积计。

5. 根据权利要求1-3任一项所述的经皮组合物和/或皮肤组合物,其中所述乙氧基化油为乙氧基化的澳洲坚果油,其每分子具有10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23或24乙氧基化。

6. 根据权利要求1-3任一项所述的经皮组合物和/或皮肤组合物,其中所述醇在所述经皮组合物和/或皮肤组合物中以30%-70%存在,以所述经皮组合物和/或皮肤组合物的总重量或总体积计。

7. 根据权利要求1-3任一项所述的经皮组合物和/或皮肤组合物,其进一步包括香料。

8. 一种制作经皮组合物和/或皮肤组合物的方法,其包括按次序的如下步骤:

(a) 将一定量的活性成分与醇混合;和

(b) 向(a)的混合物中加入乙氧基化油,所述乙氧基化油以2%-25%的终浓度存在,以所述经皮组合物和/或皮肤组合物的总重量或总体积计,所述乙氧基化油选自由澳洲坚果油、鸚鵡油和白芒花籽油组成的组;和

(c) 向(a)和(b)的混合物中加入一定量的水使所述经皮组合物和/或皮肤组合物至其终体积。

9. 根据权利要求8所述的方法,其进一步包括加入一种或多种增粘剂。

10. 根据权利要求9所述的方法,其中所述一种或多种增粘剂包括选自由羟乙基纤维素、甲基纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素和羟乙基甲基纤维素组

成的组的纤维素衍生物。

11. 根据权利要求8-10任一项所述的方法,其进一步包括加入香料。

12. 根据权利要求8-10任一项所述的方法,其进一步包括评价在所获得的经皮组合物和/或皮肤组合中活性成分的颗粒尺寸的均匀性。

13. 根据权利要求8-10任一项所述的方法,其进一步包括评价在所获得的经皮组合物和/或皮肤组合中活性成分的颗粒尺寸。

14. 根据权利要求8-10任一项所述的方法,其进一步包括评价在所述经皮组合物和/或皮肤组合中活性成分的化学稳定性、物理稳定性、生物利用度和/或溶解度。

15. 根据权利要求8-10任一项所述的方法,其进一步包括过滤所述经皮组合物和/或皮肤组合以分离含有大于90%的所述活性成分的颗粒具有采用体积加权粒度分布计算方法,由动态光散射确定的等于或小于30nm的颗粒尺寸的组分。

16. 根据权利要求8-10任一项所述的方法,其中所述活性成分为非甾体抗炎药,所述非甾体抗炎药选自自由阿司匹林(乙酰水杨酸)、萘普生(2-(6-甲氧基萘-2-基)丙酸)、双氯芬酸(2-(2,6-双氯苯胺基)苯乙酸)、布洛芬(异丁基-丙基-酚酸)和酮洛芬((RS)2-(3-苯甲酰基苯基)-丙酸)组成的组;对乙酰氨基酚(N-乙酰基-对氨基苯酚);蛋白质,所述蛋白质选自自由胶原蛋白、弹性蛋白和胰岛素组成的组;或抗生素,所述抗生素选自自由多西环素((4S,4aR,5S,5aR,6R,12aS)-4-(二甲氨基)-3,5,10,12,12a-五羟基-6-甲基-1,11-二氧化-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-八氢-2-并四苯甲酰胺)和四环素((4S,6S,12aS)-4-(二甲氨基)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-八氢-3,6,10,12,12a-五羟基-6-甲基-1,11-二氧化并四苯-2-甲酰胺)组成的组。

17. 一种制备经皮组合物和/或皮肤组合物的方法,其包括按次序的如下步骤:

(a) 将一定量的活性成分与醇混合,这种醇的最小量用于溶解这种活性成分,其中这种醇以1%-75%的终浓度存在,以所述经皮组合物和/或皮肤组合物的总重量或总体积计;

(b) 向(a)的混合物中加入乙氧基化油,所述乙氧基化油以2%-25%的终浓度存在,以所述经皮组合物和/或皮肤组合物的总重量或总体积计,所述乙氧基化油选自自由澳洲坚果油、鸕鹚油和自芒花籽油组成的组;和

(c) 向(a)和(b)的混合物中加入一定量的水;

其中所述经皮组合物和/或皮肤组合物包括颗粒,其90%不大于由动态光散射确定的平均30nm。

18. 根据权利要求17所述的方法,其进一步包括加入一种或多种增粘剂。

19. 根据权利要求18所述的方法,其中所述一种或多种增粘剂包括选自自由羟乙基纤维素、甲基纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素和羟乙基甲基纤维素组成的组的纤维素衍生物。

20. 根据权利要求17所述的方法,其进一步包括向(a)、(b)和(c)的混合物中加入一种或多种香料和着色剂。

21. 根据权利要求17所述的方法,其中所述醇以1%-70%的终浓度存在。

22. 根据权利要求17所述的方法,其中所述醇以30%-70%的终浓度存在。

23. 根据权利要求17所述的方法,其中所述醇以40%-60%的终浓度存在。

24. 根据权利要求17所述的方法,其中所述醇以45%-55%的终浓度存在。

25. 根据权利要求17所述的方法,其中所述醇以46%-54%的终浓度存在。
26. 根据权利要求17所述的方法,其中所述醇以47%-53%的终浓度存在。
27. 根据权利要求17所述的方法,其中所述醇以48%-52%的终浓度存在。
28. 根据权利要求17所述的方法,其中所述醇以49%-51%的终浓度存在。
29. 根据权利要求17所述的方法,其中所述醇以50%的终浓度存在。
30. 根据权利要求17-29任一项所述的方法,其中所述乙氧基化油以2%-20%的终浓度存在。
31. 根据权利要求17-29任一项所述的方法,其中所述乙氧基化油以4%-20%的终浓度存在。
32. 根据权利要求17-29任一项所述的方法,其中所述乙氧基化油以4%-16%的终浓度存在。
33. 根据权利要求17-29任一项所述的方法,其中所述乙氧基化油以5%-15%的终浓度存在。
34. 根据权利要求17-29任一项所述的方法,其中所述乙氧基化油以6%-14%的终浓度存在。
35. 根据权利要求17-29任一项所述的方法,其中所述乙氧基化油以7%-13%的终浓度存在。
36. 根据权利要求17-29任一项所述的方法,其中所述乙氧基化油以8%-12%的终浓度存在。
37. 根据权利要求17-29任一项所述的方法,其中所述乙氧基化油以9%-11%的终浓度存在。
38. 根据权利要求17-29任一项所述的方法,其中所述乙氧基化油以10%的终浓度存在。
39. 根据权利要求17-29任一项所述的方法,其中所述乙氧基化油包括聚乙二醇化的(或PEG)材料。
40. 根据权利要求17所述的方法,其中所述乙氧基化油为澳洲坚果油。
41. 根据权利要求39所述的方法,其中所述PEG材料包括PEG-16。
42. 根据权利要求39所述的方法,其中所述PEG材料包括PEG-16澳洲坚果甘油酯。
43. 根据权利要求17-29任一项所述的方法,其中所述活性成分包括非甾体抗炎药(NSAID)。
44. 根据权利要求43所述的方法,其中所述NSAID至少为一种阿司匹林(乙酰水杨酸)、萘普生(2-(6-甲氧基萘-2-基)丙酸)、双氯芬酸(2-(2,6-双氯苯胺基)苯乙酸)、布洛芬(异丁基-丙基-酚酸)或酮洛芬((RS) 2-(3-苯甲酰基苯基)-丙酸),和/或对乙酰氨基酚(N-乙酰基-对氨基苯酚)。
45. 根据权利要求43所述的方法,其中所述NSAID为阿司匹林。
46. 根据权利要求17-29任一项所述的方法,其中所述活性成分包括一种或多种阿片样物质、抗抑郁剂、抗癫痫药、佐药、肌肉松弛剂、神经消融药、脊髓刺激剂、用于改善营养的维生素、矿物质、神经性病治疗药物、雄激素平衡药物和雌激素平衡药物。
47. 根据权利要求17-29任一项所述的方法,其中所述活性成分包括多肽。

48. 根据权利要求47所述的方法,其中所述多肽为胰岛素。
49. 根据权利要求17-29任一项所述的方法,其中所述经皮组合物和/或皮肤组合合物包括颗粒,其90%不大于由动态光散射测定的平均25nm。
50. 根据权利要求17-29任一项所述的方法,其中所述经皮组合物和/或皮肤组合合物包括颗粒,其90%不大于由动态光散射测定的平均20nm。
51. 根据权利要求17-29任一项所述的方法,其中所述经皮组合物和/或皮肤组合合物包括颗粒,其90%不大于由动态光散射测定的平均19nm。
52. 根据权利要求17-29任一项所述的方法,其中所述经皮组合物和/或皮肤组合合物包括颗粒,其90%不大于由动态光散射测定的平均18nm。
53. 根据权利要求17-29任一项所述的方法,其中所述经皮组合物和/或皮肤组合合物包括颗粒,其90%不大于由动态光散射测定的平均17nm。
54. 根据权利要求17-29任一项所述的方法,其中所述经皮组合物和/或皮肤组合合物包括颗粒,其90%不大于由动态光散射测定的平均16nm。
55. 根据权利要求17-29任一项所述的方法,其中所述经皮组合物和/或皮肤组合合物包括颗粒,其90%不小于由动态光散射测定的平均2nm。
56. 根据权利要求17-29任一项所述的方法,其中所述经皮组合物和/或皮肤组合合物包括颗粒,其90%不小于由动态光散射测定的平均3nm。
57. 根据权利要求17-29任一项所述的方法,其中所述经皮组合物和/或皮肤组合合物包括颗粒,其90%不小于由动态光散射测定的平均4nm。

液体的局部药用的纳米乳液制剂

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求2012年12月31日提交的美国临时申请系列号61/748,036的优先权,其整体被明确地在此引作参考;并且本发明还要求2013年1月30日提交的美国临时申请系列号61/758,726的优先权,其整体被明确地在此引作参考。

技术领域

[0003] 本发明的一些方面涉及用于递送活性成分的制剂。这些制剂的一些实施方式包括经皮组合物和/或皮肤组合物,它们用活性成分配制,所述活性成分包括,比如:非甾体抗炎药(NSAID)(例如:阿司匹林、布洛芬、酮洛芬或萘普生)、对乙酰氨基酚或多肽或蛋白质(例如,胰岛素),其中所述活性成分是稳定化的,并且大于90%的所述活性成分的颗粒具有如由动态光散射(DLS)确定的小于或等于100nm(例如,4-20nm)的颗粒尺寸。

背景技术

[0004] 用非甾体抗炎药(在下文中,“NSAID”)或对乙酰氨基酚为人减轻疼痛和/或减轻炎症是当今的普遍实践。NSAID也是常见的处方药,其用于治疗包括急性疼痛、慢性疼痛、关节炎和发热的医疗状况。如今,人们非常熟悉非处方的非处方药NSAID,例如:阿司匹林和布洛芬,以及对乙酰氨基酚。现今许多人还患有糖尿病并依赖胰岛素治疗与这种疾病做斗争。

[0005] NSAID是一类提供止痛、抗炎和退热效果的药物。虽然NSAID具有与甾类相似的抗炎性质,但是它们在其为非麻醉的,并且没有全身甾类使用的许多实质的副作用上是独特的。典型的NSAID包括但不限于水杨酸、阿司匹林、布洛芬、萘普生、酮洛芬、吲哚美辛、依托度酸、双氯芬酸钠、双氯芬酸依泊胺、酮咯酸、美洛昔康、吡罗昔康和萘丁美酮,所有的这些在大多数国家都可得到。对乙酰氨基酚是一种疼痛缓解剂和发热减轻剂,但它的抗炎性能没有被公认,因此不被认为是一种NSAID。

[0006] 一种典型且非常流行的NSAID是乙酰水杨酸(即,阿司匹林),一种熟知的抗炎剂。自从1915年以来,阿司匹林已经有效地用在医疗和科学领域来治疗疼痛。尽管它有效,阿司匹林和其他NSAID不是没有缺点。口服NSAID可能引起可致命的严重的心血管血栓形成事件、心肌梗死和中风的增加的风险。这种风险可能随着持续的全身使用增加。患有心血管疾病或具有对于心血管疾病的风险因素的患者可能处于更大的风险。口服NSAID(包括阿司匹林)也可能增加可致命的严重的胃肠有害事件(包括出血、溃疡和胃或肠的穿孔)的风险。这些事件可能在使用期间的任何时间发生,并且没有预警症状。较年老的患者处于针对严重的胃肠事件的更大风险中。

[0007] 从这些问题来看,局部的NSAID和/或对乙酰氨基酚治疗是期望的,尤其是如果口服NSAID和/或对乙酰氨基酚治疗的临床益处可以在没有通常与全身性NSAID和/或对乙酰氨基酚治疗(比如,来自吸收口服片剂)相关的副作用下实现。然而,获得含有NSAID和/或对乙酰氨基酚的有用的局部制剂有许多障碍,包括安全性、随着时间的活性成分的稳定性以及功效。

[0008] 任何基于NSAID和/或对乙酰氨基酚的局部疼痛缓解剂的一个重要方面是渗透外皮(皮肤)的必须层以缓解疼痛的能力。相应地,有效的局部NSAID和/或对乙酰氨基酚制剂应该是悬浮或溶解活性成分的液体的形式,并且促进穿过外皮的运输以提供有效的缓解。液体形式的局部疼痛缓解剂制剂在过去已经被介绍,但是这种局部疼痛缓解剂传统上缺乏维持悬浮液中的活性成分在所述局部疼痛缓解剂制剂的液体中的能力。

[0009] 进一步地,局部疼痛缓解剂制剂在施用至皮肤和减轻疼痛/炎症之间可能有显著的延迟时间。对于这个延迟时间可能有几个原因。比如,局部疼痛缓解剂制剂可能不会快速地或有效地渗透皮肤。因此,由于活性成分的缓慢渗透,只有微小剂量的活性成分渗透,对于使用者也可能耗费更长的时间经历任何疼痛缓解。

[0010] 此外,现有的含NSAID和/或对乙酰氨基酚的局部疼痛缓解剂制剂没有充分地稳定液体中的活性成分。也就是说,由于活性成分降解(比如:通过水解、糖酵解和/或酯交换),现在的含有NSAID和/或对乙酰氨基酚的局部疼痛制剂通常具有短的保存限期。产业试图最小化上述问题的效果,并保持稳定的局部NSAID,比如,参见美国专利第5,318,960、6,416,722和6,759,056号,其公开内容以其整体明确地在此引作参考。

[0011] 相似地,研究者已长时间试图稳定化,并皮肤递送和/或经皮递送治疗有效量的蛋白质(包括胰岛素),比如,参见美国专利申请公布第2006/0046962号,其公开内容以其整体明确地在此引作参考。虽然过去已经尝试了多种方法,对于稳定活性成分(比如:NSAID、对乙酰氨基酚和蛋白质(例如,胰岛素))以经皮递送和/或皮肤递送治疗有效量的这些活性成分的需要是明显的。

发明内容

[0012] 本发明的一些方面涉及组合物和方法的发现,所述方法减少了活性成分(包括非甾体抗炎药(NSAID)、对乙酰氨基酚和/或多肽或蛋白质(例如,胰岛素))的颗粒尺寸,并且由此稳定这些活性成分在乳液(纳米乳液)中,乳液转而改善活性成分的递送和/或延长这些产品的保存限期。比如,当如本文描述的制备经皮制剂和/或皮肤制剂时,发现活性成分(比如,NSAID(例如,阿司匹林、布洛芬、酮洛芬和萘普生)和对乙酰氨基酚,以及多肽或蛋白质(例如,胰岛素))的颗粒尺寸减小(比如,在本文描述的制剂之后,大于90%的颗粒具有小于或等于如优选采用体积加权粒度分布计算方法,由动态光散射(DLS)确定的100nm(例如,4-20nm)的颗粒尺寸)。相应地,当如本文描述的制备经皮制剂和/或皮肤制剂时,设想在经皮液体和/或皮肤液体中大于或等于或在90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%之间任意数值的活性成分(比如:NSAID(例如,阿司匹林、布洛芬、酮洛芬、萘普生)和/或对乙酰氨基酚和/或多肽或蛋白质(例如,胰岛素))的颗粒被减小到小于或等于或在如优选采用体积加权粒度分布计算方法,由DLS确定的100、90、80、70、60、50、40、30、20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4或3nm之间的任意数值的平均颗粒尺寸。

[0013] 活性成分的减小的颗粒尺寸预期增加组合物(比如,经皮制剂和/或皮肤制剂)中活性成分的稳定性。设想由一种替代的方法(其中,在混合活性成分和醇或乙氧基化油或二者之前,水被允许接触活性成分)制备的制剂会具有颇为更大的颗粒尺寸的活性成分,具有颗粒尺寸上的更大的不均匀性,并且这些制剂中的活性成分会较不稳定,并且会有比根据本文提供的教导制备的制剂更短的保存限期。

[0014] 设想在本文描述的经皮制剂和/或皮肤制剂中活性成分的减小的颗粒尺寸和增加的稳定性是制剂中组分的特定量的结果(比如:与水、醇(比如,100%的乙醇)以及任何的额外的组分(例如,香料)的量相比,每分子具有10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21或22乙酰基化的乙氧基化油(例如,乙氧基化的澳洲坚果油、乙氧基化的白芒花籽油或乙氧基化的鹧鸪油或它们的混合物),也是在混合阶段向液体的组分(比如,醇、乙氧基化油和水)中添加活性成分的次序的结果。比如,用于制造本文描述的经皮组合物和/或皮肤组合物(比如,液体)的方法可以通过如下进行实践:将醇(比如,200proof的乙醇)和/或乙氧基化油(比如,已经被乙氧化到每分子10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21或22乙氧基化的澳洲坚果油)与活性成分(比如,NSAID(例如,阿司匹林)、对乙酰氨基酚或蛋白质(例如,胰岛素))混合,并且随后加入水。通过这种方法,特别是在活性成分已经与醇和/或乙氧基化油混合后加入水,认为活性成分减小了其颗粒尺寸,并且保护活性成分不受打破稳定的力(比如,通过在配制中的水介导的水解)。除了增加活性成分的稳定性外,设想由本文描述的方法获得的活性成分的减小的颗粒尺寸也允许活性成分停留在液体形式中以延长的时间段,这样会促进和/或改善活性成分的经皮递送和/或皮肤递送。

[0015] 已在过去回顾了纳米乳液递送系统技术,参见比如,David Julian McClements的综述“Edible nanoemulsions: fabrication, properties, and functional performance (Review)”, *Soft Matter*, (2011) 7:2297-2316。纳米乳液的典型特征在于非常低的界面张力。相应地,该系统不仅会形成极小的切力,而且当施用至皮肤或组织(比如,当施用到局部或当通过注射或口服引进内部)的表面后也非常容易展开。在经皮组合物和/或皮肤组合物的背景下,这种性能允许制剂穿过皮肤表面立即展开,早在活性成分转移之前渗透皮肤中所有肉眼可见的开口(比如,毛孔和毛囊)。这种低的界面张力也可以与微擦伤和注射或口服方法结合运用。

[0016] 如本文所用的,术语“制剂”、“制品”或“组合物”可根据语境交替使用。本文描述的一些制剂可以另外包括一种或多种增粘剂。优选的增粘剂包括但不限于选自自由羟乙基纤维素、甲基纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素(E464)和羟乙基甲基纤维素组成的组的纤维素衍生物。也就是说,一些实施方式包括增粘剂,比如选自自由羟乙基纤维素、甲基纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素(E464)和羟乙基甲基纤维素组成的组的纤维素衍生物。

[0017] 相应地,本文描述的制剂(比如,经皮组合物和/或皮肤组合物)可以是液体、胶体、水凝胶、洗剂、霜剂、冲洗剂、乳清(*serum*)、糊剂或布丁(*puddy*)。

[0018] 本文描述的本发明的一些方面涉及用于药物和/或膳食补充品递送的组合物(比如,液体),其中所述组合物可以局部施用(比如:施用到皮肤、头皮、鼻膜、口腔、阴道或肛门粘膜)或内部(比如,通过注射或摄取),并且其中所述组合物由下述成分组成:含有活性成分的纳米乳液,所述活性成分包括NSAID(比如:阿司匹林、布洛芬、酮洛芬或萘普生)、对乙酰氨基酚或蛋白质(比如:胰岛素、胶原蛋白或弹性蛋白)、醇(比如,以总重量或总体积计,大于或等于或在30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%或70%之间任意数值的醇,例如,200proof的乙醇)、乙氧基化油(比如,以重量或体积计,大于或等于或在2%、4%、8%、10%、12%、15%、20%或25%之间任意数值的,每分子具有10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21或22乙氧基化的乙氧基化油,例如,乙氧基化的澳洲坚果油,其每分子具有

16乙氧基化)和水,其中,平均大于或等于或在90%、92%、94%、96%、98%或99%的活性成分的颗粒具有如小于或等于或在在在一些实施方式中优选采用体积加权粒度分布计算方法,由动态光散射(DLS)确定的100、90、80、70、60、50、40、30、20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5或4nm之间的任意数值的颗粒尺寸。

[0019] 特别地,本文提供的经皮制剂和/或皮肤制剂的制剂的方法涉及加入或溶解所递送的材料或活性成分(比如,NSAID(例如,阿司匹林、布洛芬、酮洛芬或萘普生)、对乙酰氨基酚或蛋白质(例如,胰岛素、胶原蛋白或弹性蛋白))到醇和/或乙氧基化油中。所述活性成分被认为连同醇和/或乙氧基化油被包含到纳米乳液的层状(薄膜)相中,该层状(薄膜)相是在接触水之前当活性成分添加到醇和/或乙氧基化油时产生的。

[0020] 因为活性成分被限制于纳米乳液的区域,该纳米乳液不利于水解或允许与酶、蛋白酶、水解酶和机体(比如,消化道)的其他降解组分接触,活性成分被保护、稳定化,并且活性成分的保存限期被延长。因为本文描述的制剂中使用的主要表面活性剂是挑选出的,所以表面活性剂(比如,乙氧基化的澳洲坚果油)的疏水性部分与靶器官的细胞膜的脂质组成相匹配,含有活性成分的纳米乳液的层状相容易包含在靶细胞膜中。

[0021] 相应地,一些实施方式包括含乙氧基化油、醇、水和活性成分的经皮组合物和/或皮肤组合物(比如,液体),其中大于90%的活性成分的颗粒具有如采用体积加权粒度分布计算方法,由动态光散射确定的小于或等于或在100、90、80、70、60、50、40、30、20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5或4nm之间的任意数值的颗粒尺寸。在一些实施方式中,所述活性成分是NSAID、对乙酰氨基酚或蛋白质或多肽(比如,胰岛素)。在这些实施方式的一些中,所述经皮液体中的所述乙氧基化油以所述经皮液体的总重量或总体积的2%-25%存在,比如,2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%或25%。在这些实施方式的一些中,所述乙氧基化油为乙氧基化的澳洲坚果油,其每分子具有10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21或22乙氧基化。在这些实施方式的一些中,所述经皮液体中的所述醇以1%-70%存在,比如,30%-70%,如30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%、51%、52%、53%、54%、55%、56%、57%、58%、59%、60%、61%、62%、63%、64%、65%、66%、67%、68%、69%或70%,以所述经皮液体的总重量或总体积计。

[0022] 另外的实施方式涉及制作经皮组合物和/或皮肤组合物(比如,液体)的方法,其包括按次序的如下步骤:(a)将一定量的活性成分与醇混合,该醇以1%-70%的终浓度存在,比如30%-70%,例如,30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%或70%,以所述经皮组合物和/或皮肤组合物(比如,液体)的总重量或总体积计;(b)然后向(a)的混合物中加入乙氧基化油,所述乙氧基化油以2%-25%的终浓度存在,比如2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%或25%,以所述经皮组合物和/或皮肤组合物(比如,液体)的总重量或总体积计;以及(c)然后加入一定量的水使所述经皮组合物(比如,液体)至其终体积。在一些实施方式中,这些方法进一步包括评价在所获得的经皮组合物和/或皮肤组合物(比如,液体)中所述活性成分的颗粒尺寸的均匀性。这些方法中的一些进一步包括评价在所获得的经皮组合物(比如,液体)中所述活性成分的颗粒尺寸。这些方法中的一些进一步包括评价在所述经皮

组合物和/或皮肤组合物(比如,液体)中所述活性成分的稳定性、溶解度或生物利用度。这些方法中的一些进一步包括过滤所述经皮组合物(比如,液体)以分离一部分,其包括大于90%的活性成分的颗粒,所述颗粒具有如采用体积加权粒度分布计算方法,由动态光散射确定的小于或等于或在100、90、80、70、60、50、40、30、20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5或4nm之间的任意数值的颗粒尺寸。在这些方法的一些中,所述活性成分为NSAID、对乙酰氨基酚或蛋白质(例如,胰岛素)。

[0023] 另外的实施方式涉及减小活性成分的颗粒尺寸的方法,其包括按次序的如下步骤:(a)将一定量的活性成分与醇混合,该醇以1%-70%的终浓度存在,比如30%-70%,例如,30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%或70%,以所述经皮组合物(比如,液体)的总重量或总体积计;(b)向(a)的混合物中加入乙氧基化油,所述乙氧基化油以2%-25%的终浓度存在,比如2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%或25%,以所述经皮组合物(比如,液体)的总重量或总体积计;(c)加入一定量的水使所述经皮组合物(比如,液体)至其终体积;以及(d)在步骤(a)至(c)之后分析所述活性成分的颗粒尺寸。

[0024] 另外的实施方式涉及稳定组合物(比如,液体)中的活性成分的方法,其包括按次序的如下步骤:(a)将一定量的活性成分与醇混合,该醇以1%-70%的终浓度存在,比如30%-70%,例如,30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%或70%,以所述经皮组合物(比如,液体)的总重量或总体积计;(b)向(a)的混合物中加入乙氧基化油,所述乙氧基化油以2%-25%的终浓度存在,比如2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%或25%,以所述经皮组合物(比如,液体)的总重量或总体积计;(c)加入一定量的水使所述经皮组合物(比如,液体)至其终体积;以及(d)在步骤(a)至(c)之后分析所述活性成分的稳定性。

[0025] 另外的实施方式涉及改善组合物(比如,液体)中活性成分的溶解度的方法,其包括按次序的如下步骤:(a)将一定量的活性成分与醇混合,该醇以1%-70%的终浓度存在,比如30%-70%,例如,30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%或70%,以所述经皮组合物(比如,液体)的总重量或总体积计;(b)向(a)的混合物中加入乙氧基化油,所述乙氧基化油以2%-25%的终浓度存在,比如2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%或25%,以所述经皮组合物(比如,液体)的总重量或总体积计;(c)加入一定量的水使所述经皮组合物(比如,液体)至其终体积;以及(d)在步骤(a)至(c)之后分析所述活性成分的溶解度。

[0026] 另外的实施方式涉及改善组合物(比如,液体)中活性成分的生物利用度的方法,其包括按次序的如下步骤:(a)将一定量的活性成分与醇混合,该醇以1%-70%的终浓度存在,比如30%-70%,例如,30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%或70%,以所述经皮组合物(比如,液体)的总重量或总体积计;(b)向(a)的混合物中加入乙氧基化油,所述乙氧基化油以2%-25%的终浓度存在,比如2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%或25%,以所述经皮组合物(比如,液体)的总重量或总体积计;(c)加入一定量的水使所述经皮组合物(比如,液体)至其终体积;以及(d)在步骤(a)至(c)之后分析所述活性成分的生物利用度。

[0027] 另外的实施方式涉及减少疼痛、发热和/或炎症或增加个体中胰岛素的量的方法,

其包括向所述个体给药一种或多种上文描述的经皮组合物(比如,液体)。这些方法中的一些进一步包括评价所述个体中疼痛、发热和/或炎症或葡萄糖耐受不良的减少。

[0028] 另外的实施方式包括经皮组合物或皮肤组合物,其包括乙氧基化油(比如,PEG-16澳洲坚果甘油酯)、醇和活性成分,其中所述活性成分具有低于或等于100nm的颗粒尺寸(比如,其中,平均大于或等于或在90%、92%、94%、96%、98%或99%之间任意数值的所述活性成分的颗粒具有如采用体积加权粒度分布计算方法,由动态光散射(DLS)确定的小于或等于或在100、90、80、70、60、50、40、30、20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5或4nm之间的任意数值的颗粒尺寸)。任选地,这些实施方式可以包括水和/或增粘剂(比如:选自由羟乙基纤维素、甲基纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素(E464)和羟乙基甲基纤维素组成的组的纤维素衍生物)。

[0029] 这些实施方式可以通过以如下顺序混合来进行:将一定量的活性成分与醇混合,并在醇/活性成分混合物中加入一定量的乙氧基化油(比如,PEG-16澳洲坚果甘油酯)。任选地,水和/或增粘剂可以在加入乙氧基化油后加入。

[0030] 本发明的一些方面可以通过考虑下文列出的实施方式阐明:

[0031] 1、一种经皮组合物和/或皮肤组合物(比如,液体),其包括:

[0032] (a) 乙氧基化油,

[0033] (b) 醇,

[0034] (c) 活性成分,其中大于90%的所述活性成分的颗粒具有如采用体积加权粒度分布计算方法,由动态光散射确定的小于或等于或在100、90、80、70、60、50、40、30、20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5或4nm之间的任意数值的或更小的颗粒尺寸;和

[0035] (d) 任选地,水。

[0036] 2、实施方式1所述的经皮组合物和/或皮肤组合物,其进一步包括一种或多种增粘剂,比如,选自由羟乙基纤维素、甲基纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素(E464)和羟乙基甲基纤维素组成的组的纤维素衍生物。

[0037] 3、实施方式1或2所述的经皮组合物和/或皮肤组合物,其中所述活性成分为非甾体抗炎药(或,NSAID),比如:阿司匹林(乙酰水杨酸)、萘普生(2-(6-甲氧基萘-2-基)丙酸)、双氯芬酸(2-(2,6-双氯苯胺基)苯乙酸)(钠和/或吡咯乙醇)、布洛芬(异丁基-丙基-酚酸)(iso-butyl-propanoic-phenolic acid)或酮洛芬((RS)2-(3-苯甲酰基苯基)-丙酸);对乙酰氨基酚(N-乙酰基-对氨基苯酚);蛋白质,比如:胶原蛋白、弹性蛋白或胰岛素;或抗生素,比如:多西环素(4S,4aR,5S,5aR,6R,12aS)-4-(二甲氨基)-3,5,10,12,12a-五羟基-6-甲基-1,11-二氧代-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-八氢-2-并四苯甲酰胺)或四环素((4S,6S,12aS)-4-(二甲氨基)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-八氢-3,6,10,12,12a-五羟基-6-甲基-1,11-二氧代并四苯-2-甲酰胺)。

[0038] 4、实施方式1-3任一所述的经皮组合物和/或皮肤组合物,其中在所述经皮液体和/或皮肤液体中的所述乙氧基化油以2%-25%存在,以所述经皮组合物和/或皮肤组合物的总重量或总体积计。

[0039] 5、实施方式1-4任一所述的经皮组合物和/或皮肤组合物,其中所述乙氧基化油为乙氧基化的澳洲坚果油,其每分子具有10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23或24乙氧基化。

[0040] 6、实施方式1-5任一所述的经皮组合物和/或皮肤组合物,其中在所述经皮液体和/或皮肤液体中的所述醇以1%-70%存在,以所述经皮组合物和/或皮肤组合物的总重量或总体积计,比如%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%、51%、52%、53%、54%、55%、56%、57%、58%、59%、60%、61%、62%、63%、64%、65%、66%、67%、68%、69%或70%。

[0041] 7、实施方式1-6任一所述的经皮组合物和/或皮肤组合物,其进一步包括香料。

[0042] 8、一种制作经皮组合物和/或皮肤组合物(比如,液体)的方法,其包括按次序的如下步骤:

[0043] (a) 将一定量的活性成分与醇混合;和

[0044] (b) 向(a)的混合物中加入乙氧基化油,所述乙氧基化油以2%-25%的终浓度存在,以所述经皮组合物和/或皮肤组合物的总重量或总体积计;和

[0045] (c) 任选地,在(a)和(b)的混合物中加入一定量的水使所述经皮组合物和/或皮肤组合物至其终体积。

[0046] 9、实施方式8所述的方法,其进一步包括加入一种或多种增粘剂。

[0047] 10、实施方式9所述的方法,其中所述一种或多种增粘剂包括选自由羟乙基纤维素、甲基纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素(E464)和羟乙基甲基纤维素组成的组的纤维素衍生物。

[0048] 11、实施方式8-10任一所述的方法,其进一步包括加入香料。

[0049] 12、实施方式8-11任一所述的方法,其进一步包括评价在所获得的经皮组合物和/或皮肤组合物中活性成分的颗粒尺寸的均匀性。

[0050] 13、实施方式8-12任一所述的方法,其进一步包括评价在所获得的经皮组合物和/或皮肤组合物中活性成分的颗粒尺寸。

[0051] 14、实施方式8-13任一所述的方法,其进一步包括评价在所述经皮组合物和/或皮肤组合物中活性成分的化学稳定性、物理稳定性、生物利用度和/或溶解度。

[0052] 15、实施方式8-14任一所述的方法,其进一步包括过滤所述经皮组合物和/或皮肤组合物以分离含有大于90%的所述活性成分的颗粒,所述颗粒具有如采用体积加权粒度分布计算方法,由动态光散射确定的小于或等于或在100、90、80、70、60、50、40、30、20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5或4nm之间的任意数值的或更小的颗粒尺寸的组分。

[0053] 16、实施方式8-15任一所述的方法,其中所述活性成分为非甾体抗炎药,比如,阿司匹林(乙酰水杨酸)、萘普生(2-(6-甲氧基萘-2-基)丙酸)、双氯芬酸(2-(2,6-双氯苯胺基)苯乙酸)(钠和/或吡咯乙醇)、布洛芬(异丁基-丙基-酚酸)或酮洛芬((RS)2-(3-苯甲酰基苯基)-丙酸);对乙酰氨基酚(N-乙酰基-对氨基苯酚);蛋白质,比如:胶原蛋白、弹性蛋白或胰岛素;或抗生素,比如:多西环素(4S,4aR,5S,5aR,6R,12aS)-4-(二甲氨基)-3,5,10,12,12a-五羟基-6-甲基-1,11-二氧代-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-八氢-2-并四苯甲酰胺)或四环素((4S,6S,12aS)-4-(二甲氨基)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-八氢-3,6,10,12,12a-五羟基-6-甲基-1,11-二氧代并四苯-2-甲酰胺)。

[0054] 17、一种减小活性成分的颗粒尺寸的方法,其包括按次序的如下步骤:

- [0055] (a) 将一定量的活性成分与醇混合；
- [0056] (b) 向 (a) 的混合物中加入乙氧基化油，所述乙氧基化油以2%-25%的终浓度存在，以总重量或总体积计；
- [0057] (c) 任选地，向 (a) 和 (b) 的混合物中加入一定量的水使所述组合物至其终体积；和
- [0058] (d) 在步骤(a)至(c)之后分析所述活性成分的颗粒尺寸。
- [0059] 18、实施方式17所述的方法，其中所述活性成分包括药物。
- [0060] 19、实施方式17所述的方法，其中所述活性成分包括膳食补充品。
- [0061] 20、实施方式19所述的方法，其中所述膳食补充品包括维生素或维生素的混合物或氨基酸或氨基酸的混合物。
- [0062] 21、实施方式17所述的方法，其中所述活性成分包括抗氧化剂。
- [0063] 22、实施方式21所述的方法，其中所述抗氧化剂选自包括 α -硫辛酸、维生素C、白藜芦醇、表没食子儿茶素没食子酸酯(EGCG)、绿茶提取物、N-乙酰基半胱氨酸、谷胱甘肽、生育酚、生育三烯酚或它们的混合物的列表。
- [0064] 23、实施方式17所述的方法，其中所述活性成分包括氨基酸。
- [0065] 24、实施方式23所述的方法，其中所述氨基酸选自包括谷氨酰胺或精氨酸或精氨酸衍生物的列表。
- [0066] 25、实施方式17所述的方法，其中所述活性成分包括糖或含糖的化合物，比如，环糊精或 β -环糊精。
- [0067] 26、实施方式17所述的方法，其中所述活性成分包括激素前体或合成激素。
- [0068] 27、实施方式26所述的方法，其中所述激素前体或合成激素为脱氢表雄酮(DHEA)。
- [0069] 28、实施方式26所述的方法，其中所述激素前体或合成激素为人生长激素(hGH)。
- [0070] 29、实施方式26所述的方法，其中所述激素前体或合成激素为促红细胞生成素(EPO)。
- [0071] 30、一种稳定组合物(比如，液体)中活性成分的方法，其包括按次序的如下步骤：
- [0072] (a) 将一定量的活性成分与醇混合；
- [0073] (b) 向 (a) 的混合物中加入乙氧基化油，所述乙氧基化油以2%-25%的终浓度存在，以总重量或总体积计；
- [0074] (c) 任选地，向 (a) 和 (b) 的混合物中加入一定量的水使所述组合物至其终体积；和
- [0075] (d) 在步骤(a)至(c)之后分析所述活性成分的化学和/或物理稳定性。
- [0076] 31、实施方式30所述的方法，其中所述活性成分包括膳食补充品。
- [0077] 32、实施方式31所述的方法，其中所述膳食补充品包括维生素或维生素的混合物或氨基酸或氨基酸的混合物。
- [0078] 33、实施方式30所述的方法，其中所述活性成分包括抗氧化剂。
- [0079] 34、实施方式33所述的方法，其中所述抗氧化剂选自包括 α -硫辛酸、维生素C、白藜芦醇、表没食子儿茶素没食子酸酯(EGCG)、绿茶提取物、N-乙酰基半胱氨酸、谷胱甘肽、生育酚、生育三烯酚或它们的混合物的列表。
- [0080] 35、实施方式30所述的方法，其中所述活性成分包括氨基酸。
- [0081] 36、实施方式35所述的方法，其中所述氨基酸选自包括谷氨酰胺或精氨酸或精氨酸衍生物的列表。

- [0082] 37、实施方式30所述的方法,其中所述活性成分包括糖或含糖的化合物,比如,环糊精或 β -环糊精。
- [0083] 38、实施方式30所述的方法,其中所述活性成分包括激素前体或合成激素。
- [0084] 39、实施方式38所述的方法,其中所述激素前体或合成激素为脱氢表雄酮(DHEA)。
- [0085] 40、实施方式38所述的方法,其中所述激素前体或合成激素为人生长激素(hGH)。
- [0086] 41、实施方式38所述的方法,其中所述激素前体或合成激素为促红细胞生成素(EPO)。
- [0087] 42、一种改善组合物(比如,液体)中活性成分的溶解度的方法,其包括按次序的如下步骤:
- [0088] (a) 将一定量的活性成分与醇混合;
- [0089] (b) 向(a)的混合物中加入乙氧基化油,所述乙氧基化油以2%-25%的终浓度存在,以总重量或总体积计;
- [0090] (c) 任选地,向(a)和(b)的混合物中加入一定量的水使所述组合物至其终体积;和
- [0091] (d) 在步骤(a)至(c)之后分析所述活性成分的溶解度。
- [0092] 43、实施方式42所述的方法,其中所述活性成分包括药物。
- [0093] 44、实施方式42所述的方法,其中所述活性成分包括膳食补充品。
- [0094] 45、实施方式44所述的方法,其中所述膳食补充品包括维生素或维生素的混合物或氨基酸或氨基酸的混合物。
- [0095] 46、实施方式42所述的方法,其中所述活性成分包括抗氧化剂。
- [0096] 47、实施方式46所述的方法,其中所述抗氧化剂选自包括 α -硫辛酸、维生素C、白藜芦醇、表没食子儿茶素没食子酸酯(EGCG)、绿茶提取物、N-乙酰基半胱氨酸、谷胱甘肽、生育酚、生育三烯酚或它们的混合物的列表。
- [0097] 48、实施方式42所述的方法,其中所述活性成分包括氨基酸。
- [0098] 49、实施方式48所述的方法,其中所述氨基酸选自包括谷氨酰胺或精氨酸或精氨酸衍生物的列表。
- [0099] 50、实施方式42所述的方法,其中所述活性成分包括糖或含糖的化合物,比如,环糊精或 β -环糊精。
- [0100] 51、实施方式42所述的方法,其中所述活性成分包括激素前体或合成激素。
- [0101] 52、实施方式51所述的方法,其中所述激素前体或合成激素为脱氢表雄酮(DHEA)。
- [0102] 53、实施方式51所述的方法,其中所述激素前体或合成激素为人生长激素(hGH)。
- [0103] 54、实施方式51所述的方法,其中所述激素前体或合成激素为促红细胞生成素(EPO)。
- [0104] 55、一种改善组合物(比如,液体)中活性成分的生物利用度的方法,其包括按次序的如下步骤:
- [0105] (a) 将一定量的活性成分与醇混合;
- [0106] (b) 向(a)的混合物中加入乙氧基化油,所述乙氧基化油以2%-25%的终浓度存在,以总重量或总体积计;
- [0107] (c) 任选地,向(a)和(b)的混合物中加入一定量的水使所述组合物至其终体积;和
- [0108] (d) 在步骤(a)至(c)之后分析所述活性成分的生物利用度。

- [0109] 56、实施方式55所述的方法,其中所述活性成分包括药物。
- [0110] 57、实施方式55所述的方法,其中所述活性成分包括膳食补充品。
- [0111] 58、实施方式57所述的方法,其中所述膳食补充品包括维生素或维生素的混合物或氨基酸或氨基酸的混合物。
- [0112] 59、实施方式55所述的方法,其中所述活性成分包括抗氧化剂。
- [0113] 60、实施方式59所述的方法,其中所述抗氧化剂选自包括 α -硫辛酸、维生素C、白藜芦醇、表没食子儿茶素没食子酸酯(EGCG)、绿茶提取物、N-乙酰基半胱氨酸、谷胱甘肽、生育酚、生育三烯酚或它们的混合物的列表。
- [0114] 61、实施方式55所述的方法,其中所述活性成分包括氨基酸。
- [0115] 62、实施方式61所述的方法,其中所述氨基酸选自包括谷氨酰胺或精氨酸或精氨酸衍生物的列表。
- [0116] 63、实施方式55所述的方法,其中所述活性成分包括糖或含糖的化合物,比如,环糊精或 β -环糊精。
- [0117] 64、实施方式55所述的方法,其中所述活性成分包括激素前体或合成激素。
- [0118] 65、实施方式64所述的方法,其中所述激素前体或合成激素为脱氢表雄酮(DHEA)。
- [0119] 66、实施方式64所述的方法,其中所述激素前体或合成激素为人生长激素(hGH)。
- [0120] 67、实施方式64所述的方法,其中所述激素前体或合成激素为促红细胞生成素(EPO)。
- [0121] 68、一种减轻个体(比如,人或动物)中疼痛、发热和/或炎症或增加个体(比如,人或动物)中胰岛素的量的方法,其包括:
- [0122] 向所述个体给药实施方式2所述的经皮组合物和/或皮肤组合物。
- [0123] 69、实施方式68所述的方法,其进一步包括评价所述个体中疼痛、发热和/或炎症的或葡萄糖耐受不良的减少。
- [0124] 70、实施方式68所述的方法,其中所述活性成分包括药物。
- [0125] 71、实施方式68所述的方法,其中所述活性成分包括膳食补充品。
- [0126] 72、实施方式71所述的方法,其中所述膳食补充品包括维生素或维生素的混合物或氨基酸或氨基酸的混合物。
- [0127] 73、实施方式68所述的方法,其中所述活性成分包括抗氧化剂。
- [0128] 74、实施方式73所述的方法,其中所述抗氧化剂选自包括 α -硫辛酸、维生素C、白藜芦醇、表没食子儿茶素没食子酸酯(EGCG)、绿茶提取物、N-乙酰基半胱氨酸、谷胱甘肽、生育酚、生育三烯酚或它们的混合物的列表。
- [0129] 75、实施方式68所述的方法,其中所述活性成分包括氨基酸。
- [0130] 76、实施方式75所述的方法,其中所述氨基酸选自包括谷氨酰胺或精氨酸或精氨酸衍生物的列表。
- [0131] 77、实施方式68所述的方法,其中所述活性成分包括糖或含糖的化合物,比如,环糊精或 β -环糊精。
- [0132] 78、实施方式68所述的方法,其中所述活性成分包括激素前体或合成激素。
- [0133] 79、实施方式78所述的方法,其中所述激素前体或合成激素为脱氢表雄酮(DHEA)。
- [0134] 80、实施方式78所述的方法,其中所述激素前体或合成激素为人生长激素(hGH)。

- [0135] 81、实施方式78所述的方法,其中所述激素前体或合成激素为促红细胞生成素(EPO)。
- [0136] 82、一种抑制个体(比如,人或动物)中细菌感染的方法,其包括:
- [0137] 向所述个体给药实施方式2所述的经皮组合物和/或皮肤组合物,并且,任选地,在所述给药之后确定所述个体中细菌的抑制。
- [0138] 83、实施方式82所述的方法,其中所述活性成分包括药物。
- [0139] 84、实施方式82所述的方法,其中所述活性成分包括膳食补充品。
- [0140] 85、实施方式84所述的方法,其中所述膳食补充品包括维生素或维生素的混合物或氨基酸或氨基酸的混合物。
- [0141] 86、实施方式82所述的方法,其中所述活性成分包括抗氧化剂。
- [0142] 87、实施方式86所述的方法,其中所述抗氧化剂选自包括 α -硫辛酸、维生素C、白藜芦醇、表没食子儿茶素没食子酸酯(EGCG)、绿茶提取物、N-乙酰基半胱氨酸、谷胱甘肽、生育酚、生育三烯酚或它们的混合物的列表。
- [0143] 88、实施方式82所述的方法,其中所述活性成分包括氨基酸。
- [0144] 89、实施方式88所述的方法,其中所述氨基酸选自包括谷氨酰胺或精氨酸或精氨酸衍生物的列表。
- [0145] 90、实施方式82所述的方法,其中所述活性成分包括糖或含糖的化合物,比如,环糊精或 β -环糊精。
- [0146] 91、实施方式82所述的方法,其中所述活性成分包括激素前体或合成激素。
- [0147] 92、实施方式91所述的方法,其中所述激素前体或合成激素为脱氢表雄酮(DHEA)。
- [0148] 93、实施方式91所述的方法,其中所述激素前体或合成激素为人生长激素(hGH)。
- [0149] 94、实施方式91所述的方法,其中所述激素前体或合成激素为促红细胞生成素(EPO)。
- [0150] 95、一种制备经皮组合物和/或皮肤组合物(比如,液体)的方法,其包括按次序的如下步骤:
- [0151] (a) 将一定量的活性成分与醇混合,这种醇的最小量用于溶解这种活性成分,其中这种醇以1%-75%的终浓度存在,以所述经皮组合物和/或皮肤组合物的总重量或总体积计;
- [0152] (b) 向(a)的混合物中加入乙氧基化油,所述乙氧基化油以2%-25%的终浓度存在,以所述经皮组合物和/或皮肤组合物的总重量或总体积计;和
- [0153] (c) 任选地,向(a)和(b)的混合物中加入一定量的水;
- [0154] 其中所述经皮组合物和/或皮肤组合物包括如由动态光散射确定的90%的颗粒平均不大于100nm的颗粒。
- [0155] 96、实施方式95所述的方法,其进一步包括加入一种或多种增粘剂。
- [0156] 97、实施方式96所述的方法,其中所述一种或多种增粘剂包括选自由羟乙基纤维素、甲基纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素(E464)和羟乙基甲基纤维素组成的组的纤维素衍生物。
- [0157] 98、实施方式95所述的方法,其进一步包括在(a)、(b)和(c)的混合物中加入一种或多种香料和着色剂。

- [0158] 99、实施方式95所述的方法,其中所述醇以1%-70%的终浓度存在。
- [0159] 100、实施方式95所述的方法,其中所述醇以30%-70%的终浓度存在。
- [0160] 101、实施方式95所述的方法,其中所述醇以40%-60%的终浓度存在。
- [0161] 102、实施方式95所述的方法,其中所述醇以45%-55%的终浓度存在。
- [0162] 103、实施方式95所述的方法,其中所述醇以46%-54%的终浓度存在。
- [0163] 104、实施方式95所述的方法,其中所述醇以47%-53%的终浓度存在。
- [0164] 105、实施方式95所述的方法,其中所述醇以48%-52%的终浓度存在。
- [0165] 106、实施方式95所述的方法,其中所述醇以49%-51%的终浓度存在。
- [0166] 107、实施方式95所述的方法,其中所述醇以50%的终浓度存在。
- [0167] 108、实施方式95-107任一所述的方法,其中所述乙氧基化油以2%-20%的终浓度存在。
- [0168] 109、实施方式95-107任一所述的方法,其中所述乙氧基化油以4%-20%的终浓度存在。
- [0169] 110、实施方式95-107任一所述的方法,其中所述乙氧基化油以4%-16%的终浓度存在。
- [0170] 111、实施方式95-107任一所述的方法,其中所述乙氧基化油以5%-15%的终浓度存在。
- [0171] 112、实施方式95-107任一所述的方法,其中所述乙氧基化油以6%-14%的终浓度存在。
- [0172] 113、实施方式95-107任一所述的方法,其中所述乙氧基化油以7%-13%的终浓度存在。
- [0173] 114、实施方式95-107任一所述的方法,其中所述乙氧基化油以8%-12%的终浓度存在。
- [0174] 115、实施方式95-107任一所述的方法,其中所述乙氧基化油以9%-11%的终浓度存在。
- [0175] 116、实施方式95-107任一所述的方法,其中所述乙氧基化油以10%的终浓度存在。
- [0176] 117、实施方式95-116任一所述的方法,其中所述乙氧基化油包括聚乙二醇化的(或PEG)材料。
- [0177] 118、实施方式117所述的方法,其中所述乙氧基化油包括植物油。
- [0178] 119、实施方式118所述的方法,其中所述乙氧基化油包括植物坚果油。
- [0179] 120、实施方式119所述的方法,其中所述植物坚果油为澳洲坚果油。
- [0180] 121、实施方式117-120任一所述的方法,其中所述PEG包括PEG-16。
- [0181] 122、实施方式117-121任一所述的方法,其中所述PEG-16包括PEG-16澳洲坚果甘油酯。
- [0182] 123、实施方式95-122任一所述的方法,其中所述活性成分包括非甾体抗炎药(NSAID)。
- [0183] 124、实施方式123所述的方法,其中所述NSAID至少为一种阿司匹林(乙酰水杨酸)、萘普生(2-(6-甲氧基萘-2-基)丙酸)、双氯芬酸(2-(2,6-双氯苯胺基)苯乙酸)(钠和/

或吡咯乙醇)、布洛芬(异丁基-丙基-酚酸)或酮洛芬((RS) 2-(3-苯甲酰基苯基)-丙酸);和/或对乙酰氨基酚(N-乙酰基-对氨基苯酚)。

[0184] 125、实施方式123所述的方法,其中所述NSAID为阿司匹林。

[0185] 126、实施方式95-122任一所述的方法,其中所述活性成分包括一种或多种阿片样物质、抗抑郁剂、抗癫痫药、佐药、肌肉松弛剂、神经消融药(nerve ablation drug)、脊髓刺激剂(spinal chord stimulator)、营养制品、用于改善营养的维生素、矿物质、神经性病治疗药物、雄性激素平衡药物、雌性激素平衡药物和生物同一激素(bio-identical hormones)。

[0186] 127、实施方式95-122任一所述的方法,其中所述活性成分包括多肽。

[0187] 128、实施方式127所述的方法,其中所述多肽为胰岛素。

[0188] 129、实施方式95-128任一所述的方法,其中所述经皮组合物和/或皮肤组合物包括颗粒,其90%不大于如由动态光散射测定的平均90nm。

[0189] 130、实施方式95-128任一所述的方法,其中所述经皮组合物和/或皮肤组合物包括颗粒,其90%不大于如由动态光散射测定的平均80nm。

[0190] 131、实施方式95-128任一所述的方法,其中所述经皮组合物和/或皮肤组合物包括颗粒,其90%不大于如由动态光散射测定的平均70nm。

[0191] 132、实施方式95-128任一所述的方法,其中所述经皮组合物和/或皮肤组合物包括颗粒,其90%不大于如由动态光散射测定的平均60nm。

[0192] 133、实施方式95-128任一所述的方法,其中所述经皮组合物和/或皮肤组合物包括颗粒,其90%不大于如由动态光散射测定的平均50nm。

[0193] 134、实施方式95-128任一所述的方法,其中所述经皮组合物和/或皮肤组合物包括颗粒,其90%不大于如由动态光散射测定的平均40nm。

[0194] 135、实施方式95-128任一所述的方法,其中所述经皮组合物和/或皮肤组合物包括颗粒,其90%不大于如由动态光散射测定的平均30nm。

[0195] 136、实施方式95-128任一所述的方法,其中所述经皮组合物和/或皮肤组合物包括颗粒,其90%不大于如由动态光散射测定的平均25nm。

[0196] 137、实施方式95-128任一所述的方法,其中所述经皮组合物和/或皮肤组合物包括颗粒,其90%不大于如由动态光散射测定的平均20nm。

[0197] 138、实施方式95-128任一所述的方法,其中所述经皮组合物和/或皮肤组合物包括颗粒,其90%不大于如由动态光散射测定的平均19nm。

[0198] 139、实施方式95-128任一所述的方法,其中所述经皮组合物和/或皮肤组合物包括颗粒,其90%不大于如由动态光散射测定的平均18nm。

[0199] 140、实施方式95-128任一所述的方法,其中所述经皮组合物和/或皮肤组合物包括颗粒,其90%不大于如由动态光散射测定的平均17nm。

[0200] 141、实施方式95-128任一所述的方法,其中所述经皮组合物和/或皮肤组合物包括颗粒,其90%不大于如由动态光散射测定的平均16nm。

[0201] 142、实施方式95-128任一所述的方法,其中所述经皮组合物和/或皮肤组合物包括颗粒,其90%不小于如由动态光散射测定的平均2nm。

[0202] 143、实施方式95-128任一所述的方法,其中所述经皮组合物和/或皮肤组合物包

括颗粒,其90%不小于如由动态光散射测定的平均3nm。

[0203] 144、实施方式95-128任一所述的方法,其中所述经皮组合物和/或皮肤组合物包括颗粒,其90%不小于如由动态光散射测定的平均4nm。

[0204] 145、一种减小包括水的药物递送组合物中活性成分的颗粒尺寸的方法,所述方法包括按次序的如下步骤:

[0205] (a) 将一定量的活性成分与醇混合;

[0206] (b) 向(a)的混合物中加入乙氧基化油,所述乙氧基化油以2%-25%的终浓度存在,以总重量或总体积计;

[0207] (c) 任选地,向(a)和(b)的混合物中加入一定量的水使所述组合物至其终体积;和

[0208] (d) 在步骤(a)至(c)之后分析所述活性成分的颗粒尺寸。

[0209] 146、实施方式145所述的方法,其中所述活性成分包括药物。

[0210] 147、实施方式145所述的方法,其中所述活性成分包括膳食补充品。

[0211] 148、实施方式147所述的方法,其中所述膳食补充品包括维生素或维生素的混合物或氨基酸或氨基酸的混合物。

[0212] 149、实施方式145所述的方法,其中所述活性成分包括抗氧化剂。

[0213] 150、实施方式149所述的方法,其中所述抗氧化剂选自包括 α -硫辛酸、维生素C、白藜芦醇、表没食子儿茶素没食子酸酯(EGCG)、绿茶提取物、N-乙酰基半胱氨酸、谷胱甘肽、生育酚、生育三烯酚或它们的混合物的列表。

[0214] 151、实施方式145所述的方法,其中所述活性成分包括氨基酸。

[0215] 152、实施方式151所述的方法,其中所述氨基酸选自包括谷氨酰胺或精氨酸或精氨酸衍生物的列表。

[0216] 153、实施方式145所述的方法,其中所述活性成分包括糖或含糖的化合物,比如,环糊精或 β -环糊精。

[0217] 154、实施方式145所述的方法,其中所述活性成分包括激素前体或合成激素。

[0218] 155、实施方式154所述的方法,其中所述激素前体或合成激素为脱氢表雄酮(DHEA)。

[0219] 156、实施方式154所述的方法,其中所述激素前体或合成激素为人生长激素(hGH)。

[0220] 157、实施方式154所述的方法,其中所述激素前体或合成激素为促进红细胞生成素(EPO)。

[0221] 附图简述

[0222] 图1A为采用石英片为基底的水的接触角。

[0223] 图1B为采用石英片为基底的DermX[®] Direct“液体阿司匹林”的接触角。

[0224] 图2A为采用石英片为基底的水展开(Water Spreading)的显微照片。每个网格划分等于2mm。

[0225] 图2B为采用石英片为基底的DermX[®] Direct“液体阿司匹林”展开的显微照片。每个网格划分等于2mm。

[0226] 图3A为对乙酰氨基酚干粉的光学图像(400×放大倍数)。

[0227] 图3B为对乙酰氨基酚悬浮液的粒度分布。

- [0228] 图3C为“液体对乙酰氨基酚”的粒度分布。
- [0229] 图3D为DermX®Megaspheres™载体系统(“安慰剂”)的粒度分布。
- [0230] 图3E为拉曼光谱的比较。
- [0231] 图4A为布洛芬干粉的光学图像(400×放大倍数)。
- [0232] 图4B为布洛芬悬浮液的粒度分布。
- [0233] 图4C为“液体布洛芬”的粒度分布。
- [0234] 图4D为拉曼光谱的比较。
- [0235] 图5A为胰岛素溶液的粒度分布。
- [0236] 图5B为胰岛素悬浮液的粒度分布。
- [0237] 图5C为“液体布洛芬”的粒度分布。
- [0238] 图6A为酮洛芬干粉的光学图像(400×放大倍数)。
- [0239] 图6B为酮洛芬悬浮液的粒度分布。
- [0240] 图6C为“液体酮洛芬”的粒度分布。
- [0241] 图6D为拉曼光谱的比较。
- [0242] 图7A为萘普生干粉的光学图像(400×放大倍数)。
- [0243] 图7B为萘普生悬浮液的粒度分布。
- [0244] 图7C为“液体萘普生”的粒度分布。
- [0245] 图7D为拉曼光谱的比较。
- [0246] 图8A为100×放大倍数下的干燥阿司匹林。
- [0247] 图8B为100×放大倍数下的制剂1。
- [0248] 图8C为100×放大倍数下的制剂1C。
- [0249] 图8D为100×放大倍数下的制剂2。
- [0250] 图8E为100×放大倍数下的制剂3。
- [0251] 图8F为400×放大倍数下的干燥阿司匹林的悬浮液。
- [0252] 图8G为水中2.2%的干燥阿司匹林的激光衍射结果。

[0253] 发明详述

[0254] 已开发出稳定和/或减小制剂中活性成分(比如,非甾体抗炎药(NSAID)、对乙酰氨基酚和/或蛋白质或多肽(例如,胰岛素))的颗粒尺寸的经皮组合物和/或皮肤组合物(比如,液体)。本文提供的证据证明包括NSAID、对乙酰氨基酚和/或蛋白质(例如,胰岛素)的经皮制剂和/或皮肤制剂是可以制备的,该制剂中大于90%的所述活性成分的颗粒具有如采用体积加权粒度分布计算方法,由动态光散射(DLS)确定的小于或等于或在100、90、80、70、60、50、40、30、20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5或4nm之间的任意数值的颗粒尺寸。本文还提供了证据证明这些经皮制剂和/或皮肤制剂稳定液体中的所述活性成分用于延长的时间段。NSAID、对乙酰氨基酚和/或胰岛素的减小的颗粒尺寸和由本文描述的制剂提供的液体中的稳定意在改善所述活性成分的经皮递送和/或皮肤递送,并且提高产品的保存限期。

[0255] 本发明的一些方面包括经皮组合物和/或皮肤组合物(比如,液体),该组合物包括醇(比如,无水乙醇)、NSAID(比如,阿司匹林)、对乙酰氨基酚和/或蛋白质(比如,胰岛素、胶原蛋白或弹性蛋白)、水、以重量或体积计大约4%-25%的每分子具有10、11、12、13、14、15、

16、17、18、19、20、21或22乙氧基化的乙氧基化油(比如,每分子具有16乙氧基化的乙氧基化的澳洲坚果油)、以及任选地,香料,其中在组合物(比如,液体)中大于或等于或在90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%之间任意数的NSAID、对乙酰氨基酚和/或胰岛素颗粒具有如采用体积加权粒度分布计算方法,由动态光散射(DLS)确定的小于或等于16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5或4nm的颗粒尺寸。

[0256] 许多不同类型的醇(比如:异丙醇、戊基、乙醇或乙氧基化的乙醇(例如,聚乙二醇十六烷基醚(BRIJ),其可以单独使用或加入一种前述的其他醇类中))可以用在如本文描述所制备的经皮组合物和/或皮肤组合物(比如,液体)中。令人期待地,在本文描述的经皮液体制剂和/或皮肤液体制剂中醇的量(比如,200proof的乙醇)为大于或等于或在所述经皮液体和/或皮肤液体的总体积或重量的30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%、51%、52%、53%、54%、55%、56%、57%、58%、59%或60%之间的任意数值。优选地,在前述经皮组合物和/或皮肤组合物(比如,液体)中醇(比如,200proof的乙醇)的量为大于或等于或在所述经皮组合物和/或皮肤组合物(比如,液体)的总体积或重量的48%、49%、50%、51%或52%之间的任意数值。最优选地,在前述经皮组合物和/或皮肤组合物(比如,液体)中醇(比如,200proof的乙醇)的量为大于或等于或在所述经皮组合物和/或皮肤组合物(比如,液体)的总体积或重量的49%、50%或51%之间的任意数值。在一些优选的实施方式中,在所述经皮组合物和/或皮肤组合物(比如,液体)中醇(比如,200proof的乙醇)的量为所述经皮组合物和/或皮肤组合物(比如,液体)的总体积或重量的50%。

[0257] 多种活性成分可以用在一种或多种本文描述的经皮组合物和/或皮肤组合物(比如,液体)中。所描述的实施方式可以根据它们递送低或高分子量的活性成分的能力进行组织。采用本发明的实施方式可以有效递送低分子量分子(比如,具有小于6000道尔顿分子量的分子),并且采用本发明的实施方式可以有效递送高分子量的分子(比如,具有等于或大于6000道尔顿分子量的分子)。令人期待地,本文描述的经皮组合物和/或皮肤组合物(比如,液体)包括具有50道尔顿至小于60道尔顿分子量的活性成分。优选地,然而,本文描述的经皮组合物和/或皮肤组合物(比如,液体)包括具有50道尔顿至2000000道尔顿或更小分子量的活性成分。也就是说,本文描述的优选的经皮组合物和/或皮肤组合物(比如,液体)包括具有小于或等于或在50、100、200、500、1000、1500、2000、2500、3000、3500、4000、4500、5000、5500、6000、7000、8000、9000、10000、11000、12000、13000、14000、15000、16000、17000、18000、19000、20000、21000、22000、23000、24000、25000、26000、27000、28000、29000、30000、31000、32000、33000、34000、35000、36000、37000、38000、39000、40000、41000、42000、43000、44000、45000、46000、47000、48000、49000、50000、51000、52000、53000、54000、55000、56000、57000、58000、59000、60000、61000、62000、63000、64000、65000、66000、67000、68000、69000、70000、75000、80000、85000、90000、95000、100000、125000、150000、175000、200000、225000、250000、275000、300000、350000、400000、450000、500000、600000、700000、800000、900000、1000000、1500000、1750000和2000000道尔顿之间任意数值分子量的活性成分。

[0258] 就低分子量的活性成分而言,多种NSAID可在本文描述的一种或多种经皮组合物和/或皮肤组合物(比如,液体)中提供。在一些实施方式中,一种或多种如下的NSAID包括在

所述经皮组合物(比如,液体)中:布洛芬(2-(异丁基苯基)-丙酸),氨甲喋呤(N-[4-(2,4-二氨基-6-蝶啶基-甲基)甲氨基]苯甲酰)-L-谷氨酸);阿司匹林(乙酰水杨酸);水杨酸;苯海拉明(2-(二苯基甲氧基)-NN-二甲基乙胺盐酸盐);萘普生((-)-6-甲氧基-9-甲基-2-萘乙酸钠盐);苯丁唑酮(4-丁基-1,2-二苯基-3,5-吡唑烷二酮);舒林酸-(2)-5-氟-2-甲基-1-[[对-(甲基亚磺酰基)苯基]亚甲基]-1氢-茛-3-乙酸;二氟尼柳(2',4',-二氟-4-羟基-3-二苯基羧酸);吡罗昔康(4-羟基-2-甲基-N-2-吡啶基-2H-1,2-苯并噻嗪-2-甲酰胺,1,1-二氧化物,昔康);吲哚美辛(1-(4-氯苯甲酰基)-5-甲氧基-2-甲基-H-吲哚-3-乙酸);甲氯灭酸钠(N-(2,6-二氯-间-甲苯基)氨基酸钠盐,一水合物);酮洛芬(2-(3-苯甲酰基苯基)-丙酸);托美丁钠(1-甲基-5-(4-甲基苯甲酰基-1H-吡咯-2-乙酸钠二水合物);双氯芬酸钠(2-[(2,6-二氯苯基)氨基]苯乙酸单钠盐);硫酸羟基氯喹(2-{[4-[(7-氯-4-喹啉基)氨基]戊基]乙氨基}乙醇硫酸盐(1:1));青霉胺(3-巯基-D-缬氨酸);氟比洛芬([1,1-二苯基]-4-乙酸,2-氟- α -甲基-,(+));依托度酸(cetodolac)(1-8-二乙基-13,4,9,四氢吡喃-[3-4-13]吲哚-1-乙酸);甲灭酸(N-(2,3-二甲苯基)氨基酸和苯海拉明盐酸盐(2-二苯基甲氧基-N,N-二甲基乙胺盐酸盐)。优选地,如本文描述所制备的经皮组合物和/或皮肤组合物(比如,液体)包括一种或多种如下NSAID:布洛芬、酮洛芬、萘普生、阿司匹林、水杨酸、吲哚美辛、非诺洛芬、托美丁、舒林酸、甲氯灭酸盐、吡罗昔康(proxicam)、氟比洛芬或双氯芬酸(钠或吡咯乙醇)。在一些实施方式中,如本文描述所制备的所述经皮组合物和/或皮肤组合物(比如,液体)包括一种或多种布洛芬、酮洛芬、萘普生、阿司匹林或水杨酸。

[0259] 在一些实施方式中,当所述活性成分为干燥试剂时,例如,令人期待地,在所述经皮组合物和/或皮肤组合物(比如,液体)中的活性成分(比如,低分子量的活性成分,如NSAID或对乙酰氨基酚)的量为大于或等于或在所述经皮组合物和/或皮肤组合物(比如,液体)的总体积或重量的0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%、1.0%、1.1%、1.2%、1.3%、1.4%、1.5%、1.6%、1.7%、1.8%、1.9%、2.0%、2.1%、2.2%、2.3%、2.4%、2.5%、2.6%、2.7%、2.8%、2.9%、3.0%、3.1%、3.2%、3.3%、3.4%、3.5%、3.6%、3.7%、3.8%、3.9%、4.0%、4.1%、4.2%、4.3%、4.4%、4.5%、4.6%、4.7%、4.8%、4.9%、5.0%、5.25%、5.5%、5.8%、6.0%、6.25%、6.5%、6.8%、7.0%、7.25%、7.5%、7.8%、8.0%、8.25%、8.5%、8.8%、9.0%、9.25%、9.5%、9.8%、10.0%、10.25%、10.5%、10.8%、11.0%、11.25%、11.5%、11.8%或12.0%之间的任意数值。优选地,在所述经皮组合物和/或皮肤组合物(比如,液体)制剂中的活性成分(比如,NSAID或对乙酰氨基酚)的量为大于或等于或在所述经皮组合物和/或皮肤组合物(比如,液体)的总体积或重量的1.5%、1.6%、1.7%、1.8%、1.9%、2.0%、2.1%、2.2%、2.3%、2.4%、2.5%、2.6%、2.7%、2.8%、2.9%、3.0%、3.1%、3.2%、3.3%、3.4%、3.5%、3.6%、3.7%、3.8%、3.9%、4.0%、4.1%、4.2%、4.3%、4.4%、4.5%、4.6%、4.7%、4.8%、4.9%、5.0%、5.25%、5.5%、5.8%、6.0%、6.25%、6.5%、6.8%、7.0%、7.25%、7.5%、7.8%、8.0%、8.25%、8.5%、8.8%、9.0%、9.25%、9.5%、9.8%、10.0%、10.25%、10.5%、10.8%、11.0%、11.25%、11.5%、11.8%或12.0%之间的任意数值。更优选地,在所述经皮组合物和/或皮肤组合物(比如,液体)中的活性成分(比如,NSAID或对乙酰氨基酚)的量为大于或等于或在所述经皮组合物和/或皮肤组合物(比如,液体)的总体积或重量的2.0%、2.1%、2.2%、2.3%、2.4%、2.5%、2.6%、2.7%、2.8%、2.9%、3.0%、3.1%、3.2%、3.3%、

3.4%、3.5%、3.6%、3.7%、3.8%、3.9%、4.0%、4.1%、4.2%、4.3%、4.4%、4.5%、4.6%、4.7%、4.8%、4.9%、5.0%、5.25%、5.5%、5.8%、6.0%、6.25%、6.5%、6.8%、7.0%、7.25%、7.5%、7.8%、8.0%、8.25%、8.5%、8.8%、9.0%、9.25%、9.5%、9.8%、10.0%、10.25%、10.5%、10.8%、11.0%、11.25%、11.5%、11.8%或12.0%之间的任意数值。最优选地,在所述经皮组合物和/或皮肤组合物(比如,液体)中活性成分(比如,NSAID或对乙酰氨基酚)的量为大于或等于或在所述经皮组合物和/或皮肤组合物(比如,液体)的总体积或重量的2.0%、2.1%、2.2%、2.3%、2.4%、2.5%、2.6%、2.7%、2.8%、2.9%、3.0%、3.1%、3.2%、3.3%、3.4%、3.5%、3.6%、3.7%、3.8%、3.9%、4.0%、4.1%、4.2%、4.3%、4.4%、4.5%、4.6%、4.7%、4.8%、4.9%、5.0%、5.25%、5.5%、5.8%、6.0%、6.25%、6.5%、6.8%、7.0%、7.25%、7.5%、7.8%、8.0%、8.25%、8.5%、8.8%、9.0%、9.25%、9.5%、9.8%、10.0%、10.25%、10.5%、10.8%、11.0%、11.25%、11.5%、11.8%或12.0%之间的任意数值。在一些优选的实施方式中,在所述经皮组合物和/或皮肤组合物(比如,液体)制剂中活性成分(比如,NSAID或对乙酰氨基酚)的量为大于或等于或在所述经皮组合物和/或皮肤组合物(比如,液体)的总体积或重量的2.0%、2.1%、2.2%、2.3%、2.4%或2.5%、2.6%、2.7%、2.8%、2.9%、3.0%、3.1%、3.2%、3.3%、3.4%、3.5%、3.6%、3.7%、3.8%、3.9%、4.0%、4.1%、4.2%、4.3%、4.4%、4.5%、4.6%、4.7%、4.8%、4.9%、5.0%、5.25%、5.5%、5.8%、6.0%、6.25%、6.5%、6.8%、7.0%、7.25%、7.5%、7.8%、8.0%、8.25%、8.5%、8.8%、9.0%、9.25%、9.5%、9.8%、10.0%、10.25%、10.5%、10.8%、11.0%、11.25%、11.5%、11.8%或12.0%之间的任意数值。

[0260] 很多多肽和/或蛋白质也可被包含在本文描述的一种或多种所述经皮组合物和/或皮肤组合物(比如,液体)制剂中。胶原蛋白和弹性蛋白以许多形式存在,并且可以从许多来源分离到。另外,几种形式的胶原蛋白可以商业获得(比如,Sedema,新泽西)。许多低分子量的胶原蛋白和弹性蛋白可被制得,比如,由水解或蛋白酶消化。几种本文描述的经皮组合物和/或皮肤组合物(比如,液体)包括具有小于或等于6000道尔顿分子量的(比如,通过有限的酶消化或水解可获得的)胶原蛋白和/或弹性蛋白。另外,几种较高分子量的胶原蛋白和弹性蛋白存在。一些是从动物或植物来源分离到,一些是通过分子生物学中常见的技术合成或制备的。本文描述的几种经皮组合物和/或皮肤组合物(比如,液体)包括具有大于或等于1000道尔顿至大于2000000道尔顿分子量的胶原蛋白和/或弹性蛋白。也就是说,本文描述的所述经皮组合物和/或皮肤组合物(比如,液体)的实施方式包括具有大于或等于或在1000、1500、2000、2500、3000、3500、4000、4500、5000、5500、6000、7000、8000、9000、10000、11000、12000、13000、14000、15000、16000、17000、18000、19000、20000、21000、22000、23000、24000、25000、26000、27000、28000、29000、30000、31000、32000、33000、34000、35000、36000、37000、38000、39000、40000、41000、42000、43000、44000、45000、46000、47000、48000、49000、50000、51000、52000、53000、54000、55000、56000、57000、58000、59000、60000、61000、62000、63000、64000、65000、66000、67000、68000、69000、70000、75000、80000、85000、90000、95000、100000、125000、150000、175000、200000、225000、250000、275000、300000、350000、400000、450000、500000、600000、700000、800000、900000、1000000、1500000、1750000和2000000道尔顿之间任意数值的分子量的胶原蛋白和/或弹性蛋白。

[0261] 多种胰岛素也可被提供在本文提供的一种或多种所述经皮组合物和/或皮肤组合物(比如,液体)中,所述胰岛素包括但不限于:人胰岛素、重组胰岛素、猪胰岛素、牛胰岛素和/或修饰的胰岛素(比如,己基-胰岛素单缀合物2(HIM2))。在如本文描述所制备的经皮组合物和/或皮肤组合物(比如,液体)中胰岛素的量也可以依赖被治疗的患者和要递送到该患者的期望的胰岛素的量而广泛地变化。令人期待地,在所述经皮组合物和/或皮肤组合物(比如,液体)中的胰岛素的量为大于或等于或在每毫升经皮组合物和/或皮肤组合物(比如,液体)中80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119或120单位的胰岛素之间的任意数值。优选地,在所述经皮组合物和/或皮肤组合物(比如,液体)制剂中的胰岛素的量为大于或等于或在每毫升经皮组合物和/或皮肤组合物(比如,液体)中90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104或105单位的胰岛素之间的任意数值。最优选地,在所述经皮组合物和/或皮肤组合物(比如,液体)中的胰岛素的量为大于或等于或在每毫升经皮组合物和/或皮肤组合物(比如,液体)中95、96、97、98、99、100、101或102单位的胰岛素之间的任意数值。在一些优选的实施方式中,在所述经皮组合物和/或皮肤组合物(比如,液体)中的胰岛素的量为每毫升经皮组合物和/或皮肤组合物(比如,液体)100单位的胰岛素。

[0262] 不同规定地,在本文描述的经皮组合物和/或皮肤组合物(比如,液体)中的胰岛素的量可以大于或等于或在所述经皮组合物和/或皮肤组合物(比如,液体)的总体积或重量的0.05%、0.06%、0.07%、0.08%、0.09%、0.1%、0.11%、0.12%、0.13%、0.14%、0.15%、0.16%、0.17%、0.18%、0.19%、0.2%、0.21%、0.22%、0.23%、0.24%、0.25%、0.26%、0.27%、0.28%、0.29%、0.3%、0.4%、0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%、1.0%、1.1%、1.2%、1.3%、1.4%、1.5%、1.6%、1.7%、1.8%、1.9%或2.0%之间的任意数值。优选地,在本文描述的经皮组合物和/或皮肤组合物(比如,液体)中的胰岛素的量可以大于或等于或在所述经皮组合物和/或皮肤组合物(比如,液体)的总体积或重量的0.1%、0.11%、0.12%、0.13%、0.14%、0.15%、0.16%、0.17%、0.18%、0.19%、0.2%、0.21%、0.22%、0.23%、0.24%、0.25%、0.26%、0.27%、0.28%、0.29%或0.3%之间的任意数值。更优选地,在本文描述的经皮组合物和/或皮肤组合物(比如,液体)中的胰岛素的量可以大于或等于或在所述经皮组合物和/或皮肤组合物(比如,液体)的总体积或重量的0.15%、0.16%、0.17%、0.18%、0.19%、0.2%、0.21%、0.22%、0.23%、0.24%或0.25%之间的任意数值。在优选的实施方式中,在经皮组合物和/或皮肤组合物(比如,液体)中的胰岛素的量为所述经皮组合物和/或皮肤组合物(比如,液体)的总体积或重量的0.2%。

[0263] 再用另一种方式规定,在本文描述的经皮组合物和/或皮肤组合物(比如,液体)中的胰岛素的量根据患者的重量和/或治疗需要调整。比如,在经皮组合物和/或皮肤组合物(比如,液体)中的胰岛素的量可按1、2、3或多个施用胰岛素的量提供给患者,该量大于或等于或在每天每kg患者体重0.5g、0.6g、0.7g、0.8g、0.9g、1.0g、1.1g、1.2g或1.3g胰岛素之间的任意数值。

[0264] 采用前述的制剂作为指导原则,额外的蛋白质可以提供在本文提供的一种或多种所述经皮组合物和/或皮肤组合物(比如,液体)中。也就是说,比如,可被包括在本文描述的一种或多种所述经皮组合物(比如,液体)中的多肽和/或蛋白质包括:加压素、加压素多肽

类似物、去氨加压素、胰高血糖素、促肾上腺皮质激素 (ACTH)、促性腺素、降钙素、胰岛素的 C-肽、甲状旁腺素 (PTH)、肝细胞生长因子 (HGF)、生长激素 (HG)、人生长激素 (hGH)、生长激素释放激素 (GHRH)、后叶催产素、促肾上腺皮质激素释放激素 (CRH)、生长抑素或生长抑素多肽类似物、促性腺素激动剂或促性腺素激动剂多肽类似物、人心钠素 (ANP)、人甲状腺素释放激素 (TRH)、促卵泡激素 (FSH)、催乳素、胰岛素样生长因子-I 生长调节素-C (SM-C)、降钙素、瘦素和瘦素衍生的短肽 OB-3、褪黑激素、GLP-1 或胰高血糖素样肽-1、GiP、神经肽脑垂体腺苷酸环化酶、GM-1 神经节苷脂、神经生长因子 (NGF)、那法瑞林、D-色氨酸 6)-LHRH、FGF、VEGF 拮抗剂、亮脯利特、干扰素 (比如, α 、 β 或 γ) 低分子量肝素、PYY、LHRH 拮抗剂、角化细胞生长因子 (KGF)、胶质细胞衍生的神经营养因子 (GDNF)、饥饿素 (ghrelin) 和饥饿素拮抗剂。

[0265] 采用前述的制剂作为指导原则, 额外的分子可被提供在本文提供的一种或多种所述的经皮组合物和/或皮肤组合物 (比如, 液体) 中。也就是说, 比如, 可被包括在本文描述的一种或多种所述经皮组合物和/或皮肤组合物 (比如, 液体) 中的额外的活性成分包括: 性激素类, 比如: 雌二醇、己烯雌酚、结合雌激素、雌酮、炔诺酮、甲羟孕酮、孕酮、炔诺孕酮、睾酮、甲睾酮、氟甲睾酮或胸腺素 β -4; 合成代谢类固醇类, 比如: 雄烯二醇美雄酮、雄烯二酮美替诺龙、勃地酮、甲睾酮、氯睾酮 (4-氯睾酮) 米勃龙、氯睾酮、美雄醇、脱氢氯甲睾酮、脱氢表雄酮 (DHEA) 去甲雄烯二醇、双氢睾酮 (DHT) 去甲雄烯二酮、屈他雄酮诺乙雄龙 (dromostanolone norethandrolone)、屈他雄酮氧雄龙 (drostanolone oxandrolone)、表群勃龙 (epitrenbolone)、羟甲睾酮、乙雌烯醇羟甲烯龙、氟甲睾酮二氢睾丸酮、formebolone、司坦唑醇、孕三烯酮睾内酯、美睾酮睾酮 (mesterolone testosterone)、美雄酮、四氢孕三烯酮 (THG) 或美雄醇群勃龙; 甾体抗炎药, 比如: 皮质甾类, 如氢化可的松、羟基曲安西龙 α -甲基地塞米松、地塞米松磷酸酯、倍氯米松双丙酸酯、氯倍他索戊酸酯、地奈德、去氧米松、醋酸去氧皮质酮、地塞米松、二氯松、双醋二氟拉松、双氟皮甾松戊酸酯、氟氢缩松 (fluadrenolone)、醋酸氟氢松 (fluclarolone acetonide)、氟氢可的松、特戊酸二氟美松、丙酮化氟新龙 (fluosinolone acetonide)、氟氢松、氟可丁丁基酯 (flucortine butylester)、氟可龙、氟泼尼定 (氟泼尼定) 醋酸盐、氟氢缩松、哈西缩松、醋酸氢化可的松、氢化可的松丁酸酯、甲泼尼龙、曲安奈德、可的松、可托多松、flucetonide、氟氢可的松、醋酸双氟拉松 (difluorosone diacetate)、fluradrenalone acetonide、甲羟松、乙酰甲基甲醇 (amc)、安西非特、倍他米松和其酯的平衡、氯泼尼松 (chlorprednisone)、醋酸氯泼尼松 (chlorprednisone acetate)、氯可托龙 (clocortelone)、clescinolone、二氯松、二氟泼尼酯、氟氯奈德、氟尼缩松、氟米龙、氟培龙、氟泼尼龙、戊酸氢化可的松、氢化可的松环戊丙酸酯、氢可松氨酯、甲泼尼松、帕拉米松、泼尼松龙、泼尼松、二丙酸氯地米松、二丙酸倍他米松、氟羟泼尼松龙, 以及它们的组合; 抗生素试剂, 比如: 氯霉素、合成和半合成的青霉素类; β -内酰胺; 喹诺酮类; 氟喹诺酮类; 大环内酯类抗生素; 肽类抗生素; 环孢菌素; 红霉素; 克林达霉素 (clindamycin)、林可霉素家族的抗生素; 四环素家族的抗生素; 和硫系的抗生素, 比如: 磺胺类。林可霉素家族的典型抗生素包括林可霉素 (6,8-双脱氧-6-[[(1-甲基-4-丙基-2-吡咯烷基)-羰基]氨基]-1-硫代-o-L-苏式- α -D-半乳糖吡喃糖苷)、克林霉素、林可霉素的 7-脱氧, 7-氯衍生物 (即: 7-氯-6,7,8-三脱氧-6-[[(1-甲基-4-丙基-2-吡咯烷基)-羰基]氨基]-1-硫代-L-苏式- α -D-半乳糖吡喃糖苷), 和其他已知的和/或相关的类似物。可被包括在本文描述的制剂中的四环素家族的典型抗生素包括四环素 (4-(二甲基氨基) 1,4,4-

α -、5,5- α -、6,11,12 α -八氢-3,-6,12-,12- α -五羟基-6-甲基-1,11-二氧代-2并四苯甲酰胺)-氯四环素、土霉素、四环素、地美环素、罗利环素、甲烯土霉素和多西环素和它们的药学上可接受的盐类和酯类。可以包括在本文描述的一种或多种制剂中的典型的硫系的抗生素包括磺胺类药物磺胺醋酰、磺胺苯酰、磺胺嘧啶、磺胺多辛、磺胺甲嘧啶、磺胺二甲基嘧啶(sulfanethazine)、磺胺甲二唑、磺胺甲噁唑和其药理学上可接受的盐类和酯类,比如:磺胺醋酰钠。与本文描述的制剂使用的抗病毒试剂包括逆转录酶抑制剂,比如,奈韦拉平、地拉夫定和依法韦仑;核苷逆转录酶抑制剂(核苷类似物),比如:齐多夫定、地达诺新、扎西他滨、司他夫定、拉米夫定、阿巴卡韦和恩曲他滨;蛋白酶抑制剂,比如:安泼那韦、福沙那韦、茚地那韦、洛匹那韦、利托那韦、沙奎那韦和那非那韦;以及核苷酸类似物逆转录酶抑制剂(NtARTIs或NtRTIs),比如:替诺福韦和阿德福韦。可被包括在本文描述的制剂中的紫外(UV)阻断剂或防晒剂包括:UVB阻断剂,比如:水杨酸衍生物、肉桂酸衍生物、液体 β , β' -二苯基丙烯酸盐衍生物、对氨基苯甲酸衍生物、4-甲基苄亚基樟脑、2-苯基苯并咪唑-5-磺酸和1,3,5-三嗪衍生物;UVA阻断剂,比如:二苯甲酰甲烷衍生物、苯甲酮衍生物、硅烷衍生物或含苯甲酮基的聚有机硅氧烷类、邻氨基苯甲酸酯类、N取代的苯并咪唑基吡啶(benzimidazolylbenzazoles)或苯并呋喃基吡啶(benzofurylbenzazoles)的硅衍生物,以及三嗪衍生物;和它们的组合。与本文描述的制剂使用的抗皱纹试剂包括视黄醇和视黄酸衍生物,比如,13-反式视黄酸、13-顺式视黄酸和视黄酯;羧酸类,比如:羧酸、 α 羧酸、 β 羧酸、多羧酸、乙醇酸和乳酸;去角质甘醇酸(exfoliants);辅酶Q10铜肽;激动素;透明质酸和茶提取物;以及前述的胶原蛋白和弹性蛋白。与本文描述的制剂使用的抗疟剂包括奎宁;苯二酚奎宁(quinimax);奎尼丁;氯喹和衍生物,比如:磷酸氯喹和羟氯喹;阿莫地喹;乙胺嘧啶;磺胺多辛;氯胍;甲氟喹;阿托伐醌;伯氨喹;青蒿素(artemesinin);卤泛群;多西环素和克林霉素。在一些实施方式中,活性成分包括糖或含糖的化合物,比如,环糊精或 β -环糊精。与本文描述的制剂使用的疼痛管理和另外的试剂包括阿片样物质、抗抑郁剂、抗癫痫剂、佐药、肌肉松弛剂、神经消融药、脊髓刺激剂(spinal chord stimulators)、营养制品、用于改善营养的维生素、矿物质、神经性病治疗剂、激素平衡药物(雄性和雌性)和生物同一激素。

[0266] 许多不同的乙氧基化油可以用来制备经皮组合物和/或皮肤组合物(比如,液体),如本文描述的(比如:澳洲坚果油、白芒花籽油、西蒙得木油、鹌鹑油和/或合成油)。优选地,这些乙氧基化油已经被乙氧基化为每分子具有10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21或22乙氧基化。优选地,用于本文描述的制剂中的所述乙氧基化油每分子具有16、17或18乙氧基化,并且最优选地为每分子具有16乙氧基化的乙氧基化油。在一些实施方式中,在本文描述的经皮组合物(比如,液体)中使用的是每分子具有16乙氧基化的澳洲坚果油。

[0267] 包括在经皮组合物和/或皮肤组合物(比如,液体)中的前述的乙氧基化油的量为优选大于或等于或在以总重量或体积计2%-25%之间的任意数值。也就是说,可以包括在如本文描述的经皮组合物(比如,液体)中的乙氧基化油的量可以大于或等于或在2.0%、2.25%、2.5%、2.75%、3.0%、3.25%、3.5%、3.75%、4.0%、4.25%、4.5%、4.75%、5.0%、5.25%、5.5%、5.75%、6.0%、6.25%、6.5%、6.75%、7.0%、7.25%、7.5%、7.75%、8.0%、8.25%、8.5%、8.75%、9.0%、9.25%、9.5%、9.75%、10.0%、10.25%、10.5%、10.75%、11.0%、11.25%、11.5%、11.75%、12.0%、12.25%、12.5%、12.75%、

13.0%、13.25%、13.5%、13.75%、14.0%、14.25%、14.5%、14.75%、15.0%、15.5%、16.0%、16.5%、17.0%、17.5%、18.0%、18.5%、19.0%、19.5%、20.0%、20.5%、21.0%、21.5%、22.0%、22.5%、23.0%、23.5%、24.0%、24.5%或25.0%之间的任意数值。

[0268] 在所述经皮组合物和/或皮肤组合物(比如,液体)中的水的量根据醇、活性成分和乙氧基化油存在的量变化。也就是说,比如,当制备如本文描述的100ml经皮组合物和/或皮肤组合物(比如,液体)时,所述水是用来使包括醇、乙氧基化油和活性成分、具有或不具有香料的所述乳液的体积达到总体积100ml。

[0269] 如下文被更详细的描述地,意在向醇和/或乙氧基化油中加入所述活性成分之后应该向所述经皮组合物和/或皮肤组合物(比如,液体)中加入水,以保护所述活性成分不受降解力(比如,水解),并促使所述活性成分的颗粒尺寸减小,这样会提高稳定性和皮肤渗透。多种香料(比如,Peace and Calming oil、檀香油或红桔油)可以加入到本文描述的所述经皮液体中。优选在加入水之后向所述经皮组合物(比如,液体)加入所述香料。

[0270] 制作本文描述的所述经皮组合物和/或皮肤组合物(比如,液体)的一种方法包括将一定量(比如,如在前描述地,以总重量或体积计1%-70%,比如30%-70%或30%-60%或在这个范围之间任意数值)的醇(比如,200proof的乙醇)与一定量(比如,如在前描述地,以总重量或体积计0.5%-12.0%或在这个范围之间任意数值)的活性成分(比如,NSAID(例如,阿司匹林)、对乙酰氨基酚或蛋白质(例如,胰岛素))混合,同时用搅拌盘和磁力搅拌棒连续搅动所述醇。如在前描述地,当胰岛素为所述活性成分时,加入所述制剂中的胰岛素的量可以为足够获得终浓度为每毫升80-120单位胰岛素或在这个范围之间的任意数值的量。一旦所述活性成分已经与所述醇混合,将一定量(比如,如在前描述地,以总重量或体积计2%-25%或在这些范围任意一个之间的任意数值)的乙氧基化油(比如,每分子具有10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21或22乙氧基化的澳洲坚果油)加入到所述醇和活性成分的混合物中,同时连续搅拌使形成纳米乳液。一旦所述纳米乳液已经形成,加入水(比如,蒸馏水),优选以逐滴的方式,使所述剩余的体积达到制剂的总体积。

[0271] 例如,通过一种这样的制备方法,通过将50ml无水乙醇与2.2g阿司匹林粉末混合,同时连续搅拌;在所述乙醇和阿司匹林混合物中加入10ml乙氧基化的澳洲坚果油(每分子16乙氧基化),同时搅拌使形成乳液;并通过逐滴的方式添加蒸馏水使所述总的剩余体积达到100ml制备得到100ml经皮组合物和/或皮肤组合物(比如,液体)制剂。任选地,在加入水之后加入香料。也可以采用额外步骤的柱层析法(比如,尺寸排阻或反向HPLC或FPLC)以区分、分离和/或纯化具有相对均匀大小的活性成分的经皮组合物和/或皮肤组合物(比如,液体)(比如:具有活性成分的大小为小于或等于或在如采用体积加权粒度分布计算方法,由动态光散射(DLS)确定的100、90、80、70、60、50、40、30、20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5或4nm之间的任意数值的经皮组合物和/或皮肤组合物(比如,液体))。

[0272] 另一种可以用于制作本文描述的所述经皮组合物和/或皮肤组合物(比如,液体)的方法包括将一定量(比如,如在前描述地,以总重量或体积计2%-25%或在这个范围之间任意数值)的乙氧基化油(比如,每分子具有10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21或22乙氧基化的澳洲坚果油)与一定量(比如,如在前描述地,以总重量或体积计0.5%-12.0%或在这个范围之间任意数值)的活性成分(比如,NSAID(例如,阿司匹林)、对乙酰氨基酚或蛋白质(例如,胰岛素))混合,同时连续搅拌所述乙氧基化油(比如,用搅拌盘和磁力搅拌

棒)。如在前描述地,当胰岛素为所述活性成分时,比如,加入所述制剂中的胰岛素的量可以为足够获得终浓度为每毫升80-120单位胰岛素或在这个范围之间的任意数值的量。接着,将一定量(比如,如在前描述地,以总重量或体积计1%-70%,比如30%-70%或在这个范围之间的任意数值)的醇(比如,200proof的乙醇)加入到所述乙氧基化油和活性成分的混合物中,同时连续搅拌。一旦纳米乳液已经形成,加入水(比如,蒸馏水),优选以逐滴的方式,使所述剩余的体积达到制剂的总体积。

[0273] 例如,通过一种这样的制备方法制得100ml经皮组合物和/或皮肤组合物(比如,液体)制剂,通过将10ml乙氧基化的澳洲坚果油(每分子16乙氧基化)与2.2g阿司匹林粉末混合,同时连续搅拌;在所述乙氧基化油和阿司匹林的混合物中加入50ml无水乙醇,同时搅拌以形成纳米乳液;并以逐滴的方式添加蒸馏水使所述总的剩余体积达到100ml。任选地,在加入水之后加入香料。也可以采用额外步骤的柱层析法(比如,尺寸排阻或反向HPLC或FPLC)以区分、分离和/或纯化具有相对均匀尺寸的活性成分和活性成分的尺寸为小于或等于或在如采用体积加权粒度分布计算方法,由动态光散射(DLS)确定的100、90、80、70、60、50、40、30、20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5或4nm之间的任意数值的经皮组合物(比如,液体)。

[0274] 本文描述的所述经皮组合物和/或皮肤组合物(比如,液体)可以被引入一个容器中,比如,优选具有方便的敷抹器(比如,喷雾器、滚珠(roller ball)或滚涂(roll-on)敷抹器)的瓶子。所述敷抹器也可以被设置,这样每个施用提供测量量的经皮组合物和/或皮肤组合物(比如,液体),这样可以给药有效剂量的所述活性成分。

[0275] 根据本文教导制作的所述经皮组合物和/或皮肤组合物(比如,液体)包括大于或等于或在90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%之间任意数值的活性成分的颗粒具有如采用体积加权粒度分布计算方法,由动态光散射(DLS)确定的小于或等于或在100、90、80、70、60、50、40、30、20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5或4nm之间的任意数值的颗粒尺寸,该颗粒尺寸被认为小于根据本文描述的方法的制剂之前的所述活性成分的颗粒尺寸。不受缚于任何理论,意在将所述活性成分与所述醇和/或乙氧基化油在所述活性成分与水接触之前混合,促进了所述活性成分的颗粒尺寸的减小。这种减小的颗粒尺寸和由本文提供的方法产生的所述纳米乳液被认为保护所述活性成分不被降解(比如,不被水解),并且由此提供所述活性成分更大的稳定性,这样提高了所述产品的保存限期和改善了所述活性成分的皮肤递送和/或经皮递送。

[0276] 在第一套实验中,意外地发现根据本文教导制备的经皮组合物和/或皮肤组合物(比如,液体)具有与所述活性成分被稀释到制剂中之前它的颗粒尺寸相比实质减小的活性成分的颗粒尺寸。如在实施例4和8中所示,根据在此教导地,当NSAID:布洛芬、酮洛芬、萘普生和阿司匹林、疼痛缓解剂对乙酰氨基酚和胰岛素被配制在经皮组合物和/或皮肤组合物(比如,液体)中时,检测到与在配制之前所述NSAID、对乙酰氨基酚和胰岛素相比所述NSAID、对乙酰氨基酚和胰岛素的颗粒尺寸的显著减小。

[0277] 例如,当采用体积加权粒度分布计算时,用对乙酰氨基酚(基于DLS测量),在根据本文描述的方法配制之后,发现大于99%的对乙酰氨基酚颗粒在尺寸上小于10nm。在配制之前,所述对乙酰氨基酚(干粉)的颗粒尺寸是非常可变的(尺寸为1-100微米)。相似地,当采用体积加权粒度分布计算、由DLS分析根据本文教导制备的含有布洛芬的经皮组合物和/

或皮肤组合物(比如,液体)时,发现大于99.5%的所述布洛芬颗粒小于10nm。但是在配制之前,所述布洛芬(干粉)的颗粒尺寸是非常可变的(尺寸为10-100微米)。当采用体积加权粒度分布计算、也由DLS分析根据本文教导制备的含有酮洛芬的经皮组合物和/或皮肤组合物(比如,液体)时,发现大于90%的所述酮洛芬颗粒小于6nm。但是在配制之前,所述布洛芬(干粉)的颗粒尺寸是非常可变的(尺寸为10-100微米)。当采用体积加权粒度分布计算、也由DLS分析根据本文教导制备的含有萘普生的经皮组合物和/或皮肤组合物(比如,液体)时,发现大于99.9%的所述萘普生颗粒小于12nm。但是在配制之前,所述萘普生(干粉)的颗粒尺寸是非常可变的(大约尺寸为100微米)。当也由DLS分析根据本文教导制备的含有阿司匹林的经皮组合物和/或皮肤组合物(比如,液体)时,发现制剂之后阿司匹林颗粒尺寸上大约为12.3nm,但是在配制之前,所述阿司匹林(干粉)的颗粒尺寸平均为670微米。在另一套实验中,当采用体积加权粒度分布计算、由DLS分析根据本文教导制备的含有胰岛素的经皮组合物和/或皮肤组合物(比如,液体)时,发现大于90%的所述胰岛素颗粒小于3nm,但是在配制之前,99.9%的所述胰岛素具有大小约为6nm的颗粒尺寸。

[0278] 考虑由可替代的方法制备的制剂(其中,在混合所述活性成分和醇或乙氧基化油或二者之前,水允许接触所述活性成分)会具有活性成分颗粒的相当地更大的尺寸,具有颗粒尺寸上的更大的不均匀性,并且这些制剂会较不稳定,并且会有比根据本文提供的教导制备的制剂更短的保存限期。

[0279] 本发明另外的方面涉及减小经皮组合物和/或皮肤组合物(比如,液体)中活性成分(比如,NSAID(例如,阿司匹林)、对乙酰氨基酚或多肽或蛋白质(例如,胰岛素))的颗粒尺寸的方法。这些方法可以通过将一定量(比如,如在前描述地,总重量或体积的0.5%-12.0%或在这个范围之间任意数值)的活性成分(比如,NSAID(例如,阿司匹林)、对乙酰氨基酚或蛋白质(例如,胰岛素))与一定量的(比如,如在前描述地,总重量或体积的1%-70%,比如30%-70%或在这个范围之间任意数值)的醇(比如,200proof的乙醇)或一定量(比如,如在前描述地,总重量或体积的2%-25%或在这个范围之间任意数值)的乙氧基化油(比如,每分子具有10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21或22乙氧基化的澳洲坚果油)接触,同时连续搅拌(比如,用搅拌盘和磁力搅拌棒)实践。如在前描述地,当胰岛素为所述活性成分时,加入所述制剂中的胰岛素的量可以为足够获得终浓度为每毫升80-120单位胰岛素或在这个范围之间的任意数值的量。任选地,一旦乳液已经形成,加入水(比如,蒸馏水),优选以逐滴的方式,使所述剩余的体积达到希望的制剂的总体积。意在将所述活性成分与所述醇和/或所述乙氧基化油混合引起在所述经皮液体和/或皮肤液体中所述活性成分的颗粒尺寸减小。任选地,上文的方法可以包括在所述制剂制备之后或所述活性成分与所述醇和/或乙氧基化油混合之后测量颗粒尺寸的步骤。参见实施例4和8。可以与这些方法进行的另一种可选的步骤包括区分、分离和/或纯化所制备的制剂和/或活性成分与所述醇和/或乙氧基化油的混合物(比如,通过由HPLC或FPLC柱层析法(比如,尺寸排阻层析法)分离所述制剂和/或活性成分与所述醇和/或所述乙氧基化油的混合物)。

[0280] 相似地,发明的另一方面涉及改善经皮和/或皮肤或口服或可注射的组合物(比如,液体)中活性成分(比如,NSAID、对乙酰氨基酚或蛋白质(例如,胰岛素))的稳定性或阻止它们的降解或水解的方法。这些方法可以通过将一定量(比如,如在前描述地,总重量或体积的0.5%-12.0%或在这个范围之间任意数值)的活性成分(比如,NSAID(例如,阿司匹

林)、对乙酰氨基酚或蛋白质(例如,胰岛素))与一定量的(如在前描述地,总重量或体积的1%-70%,比如30%-70%或在这个范围之间任意数值)的醇(比如,200proof的乙醇)或一定量(比如,如在前描述地,总重量或体积的2%-25%或在这个范围之间任意数值)的乙氧基化油(比如,每分子具有10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21或22乙氧基化的澳洲坚果油)接触,同时连续搅拌(比如,用搅拌盘和磁力搅拌棒)实践。如在前描述地,当胰岛素为所述活性成分时,加入所述制剂中的胰岛素的量可以为足够获得终浓度为每毫升80-120单位胰岛素或在这个范围之间的任意数值的量。任选地,一旦乳液已经形成,加入水(比如,蒸馏水),优选以逐滴的方式,使所述剩余的体积达到希望的制剂的总体积。意在将所述活性成分与所述醇和/或所述乙氧基化油混合来稳定所述组合物(比如,液体)中的所述活性成分,防止降解(比如,蛋白质水解)和/或水解。任选地,上文的方法可以包括在其制备之后测量所述制剂或活性成分、醇和/或乙氧基化油的混合物的稳定性(比如,在高温和高湿度压力测试后通过HPLC测量所述活性成分的降解或水解)。

[0281] 本发明的更多的方面涉及改善经皮吸收和/或皮肤或口服或可注射的组合物(比如,液体)中活性成分(比如,NSAID、对乙酰氨基酚或蛋白质(例如,胰岛素))的溶解性和/或生物利用度的方法。这些方法可以通过将一定量(比如,如在前描述地,总重量或体积的0.5%-12.0%或在这个范围之间任意数值)的活性成分(比如,NSAID(例如,阿司匹林)、对乙酰氨基酚或蛋白质(例如,胰岛素))与一定量的(比如,如在前描述地,总重量或体积的1%-70%或30%-70%或在这个范围之间任意数值)的醇(比如,200proof的乙醇)或一定量(比如,如在前描述地,总重量或体积的2%-25%或在这个范围之间任意数值)的乙氧基化油(比如,每分子具有10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21或22乙氧基化的澳洲坚果油)接触,同时连续搅拌(比如,用搅拌盘和磁力搅拌棒)实践。如在前描述地,当胰岛素为所述活性成分时,加入所述制剂中的胰岛素的量可以为足够获得终浓度为每毫升80-120单位胰岛素或在这个范围之间的任意数值的量。任选地,一旦乳液已经形成,加入水(比如,蒸馏水),优选以逐滴的方式,使所述剩余的体积达到希望的制剂的总体积。意在将所述活性成分与所述醇和/或所述乙氧基化油混合以稳定所述组合物(比如,液体)中的所述活性成分,防止降解(比如,蛋白质水解)和/或水解。任选地,上文的方法可以包括在其制备之后测量所述制剂或活性成分、醇和/或乙氧基化油的混合物的溶解度和/或生物利用度的步骤。

[0282] 另外的实施方式涉及采用本文描述的组合物(比如,液体)以对个体(比如,人、动物和/或家养的宠物)提供治疗性益处的方法。在一些实施方式中,减轻疼痛、发热和/或炎症的方法通过向需要减轻疼痛、发热和/或炎症的药物的个体(人或动物)(比如,已经被诊断为患有急性疼痛、慢性疼痛、关节炎、炎症或发热(所有这些可以通过常规的临床或诊断评估确定)的患者)提供如本文描述的一种或多种包括NSAID和/或对乙酰氨基酚的所述经皮组合物和/或皮肤组合物(比如,液体)来实践。相应地,在一些实施方式中,个体(人或动物)被确定为需要提供如采用体积加权粒度分布计算方法,由动态光散射确定的小于或等于或在100、90、80、70、60、50、40、30、20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5或4nm之间的任意数值的NSAID(比如:阿司匹林、布洛芬、酮洛芬、萘普生、水杨酸)和/或对乙酰氨基酚的颗粒尺寸的经皮组合物和/或皮肤组合物(比如,液体)(比如,具有大于90%的所述NSAID和/或对乙酰氨基酚颗粒如采用体积加权粒度分布计算方法,由动态光散射确定的小于或等于或在100、90、80、70、60、50、40、30、20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、

8、7、6、5或4nm之间的任意数值的颗粒尺寸的皮肤组合物和/或经皮组合物(比如,液体)的个体。这种个体可以由评价来确定,这样所述个体正在经历疼痛、发热和/或炎症,并且这种个体需要呈现出稳定化的NSAID或对乙酰氨基酚的皮肤组合物和/或经皮组合物(比如,液体),或通过所述小颗粒尺寸的优点具有深的穿透的皮肤液体和/或经皮液体。然后提供给个体如本文描述所制备的一种或多种含有NSAID和/或对乙酰氨基酚的经皮组合物和/或皮肤组合物(比如,液体)。任选地,在给药包括所述NSAID和/或对乙酰氨基酚的所述经皮组合物和/或皮肤组合物(比如,液体)之后,评价所述个体的疼痛减少、发热减少和/或炎症减少。

[0283] 相似地,在一些实施方式中,向个体给药或提供胰岛素的方法通过向需要治疗、改善或减少糖尿病或与糖尿病或胰岛素缺乏相关的病症的药物的个体(比如,已经被诊断为患有胰岛素缺乏或糖尿病(所有这些可以通过常规的临床或诊断评估确定)的患者)提供如本文描述的包括一定量的胰岛素的一种或多种所述经皮和/或皮肤或口服或可注射的组合物(比如,液体)来实践。相应地,在一些实施方式中,个体被确定为需要提供小于或等于如采用体积加权粒度分布计算方法,由动态光散射确定的16nm的胰岛素或修饰的胰岛素的颗粒尺寸的组合物(比如,液体)(比如,具有大于90%的所述胰岛素或修饰的胰岛素具有小于如采用体积加权粒度分布计算方法,由动态光散射确定的16nm的颗粒尺寸的皮肤组合物和/或经皮组合物(比如,液体)的个体。这样的个体可以由评价来确定,所述个体正在经历胰岛素的减少的产量,并且这种个体需要呈现出稳定了的胰岛素或修饰的胰岛素经皮和/或皮肤或口服或可注射的组合物(比如,液体),或通过所述胰岛素的所述小的颗粒尺寸的优点具有深的穿透的经皮液体和/或皮肤液体。然后提供给个体如本文描述的所制备的一种或多种含有所述胰岛素和/或修饰的胰岛素的组合物(比如,液体)。任选地,在给药包括所述胰岛素和/或改良的胰岛素的组合物(比如,液体)之后,评价所述个体的胰岛素和/或葡萄糖耐量的增加。

[0284] 相似地,如本文提供的用于递送活性成分的组合物具有由动态光散射测量的小于、等于或在1nm、2nm、3nm、4nm、5nm、6nm、7nm、8nm、9nm、10nm、11nm、12nm、13nm、14nm、15nm、16nm、17nm、18nm、19nm、20nm、21nm、22nm、23nm、24nm、25nm、26nm、27nm、28nm、29nm、30nm、31nm、32nm、33nm、34nm、35nm、36nm、37nm、38nm、39nm、40nm、41nm、42nm、43nm、44nm、45nm、46nm、47nm、48nm、49nm、50nm、51nm、52nm、53nm、54nm、55nm、56nm、57nm、58nm、59nm、60nm、61nm、62nm、63nm、64nm、65nm、66nm、67nm、68nm、69nm、70nm、71nm、72nm、73nm、74nm、75nm、76nm、77nm、78nm、79nm、80nm、81nm、82nm、83nm、84nm、85nm、86nm、87nm、88nm、89nm、90nm、91nm、92nm、93nm、94nm、95nm、96nm、97nm、98nm、99nm、100nm,比如1nm-100nm、1nm-75nm、1nm-50nm、1nm-30nm、1nm-25nm、1nm-24nm、1nm-23nm、1nm-22nm、1nm-21nm、1nm-20nm、1nm-19nm、1nm-18nm、1nm-17nm、2nm-20nm、3nm-20nm、4nm-20nm、4nm-19nm、4nm-18nm、4nm-17nm或4nm-16nm之间任意数值的Z均颗粒尺寸。在这些组合物中,醇(例如无水乙醇,比如)的量可以为小于或等于或包括或在15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%、51%、52%、53%、54%、55%、56%、57%、58%、59%、60%、61%、62%、63%、64%或65%,比如20%-60%、25%-55%、30%-55%、35%-55%、40%-55%、45%-55%或50%之间任意数值的终浓度。在这些

组合中,所述制剂中的活性成分(包括NSAID(比如:阿司匹林、布洛芬、酮洛芬或萘普生)、对乙酰氨基酚或蛋白质(比如,胰岛素、胶原蛋白或弹性蛋白))的量可以为小于或等于或在0.1%、0.2%、0.3%、0.4%、0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%、1.0%、1.1%、1.2%、1.3%、1.4%、1.5%、1.6%、1.7%、1.8%、1.9%、2.0%、2.1%、2.2%、2.3%、2.4%、2.5%、2.6%、2.7%、2.8%、2.9%、3.0%、3.1%、3.2%、3.3%、3.4%、3.5%、3.6%、3.7%、3.8%、3.9%、4.0%、4.1%、4.2%、4.3%、4.4%、4.5%、4.6%、4.7%、4.8%、4.9%、5.0%、5.5%、6.0%、6.5%、7.0%、7.5%、8.0%、8.5%、9.0%、9.5%、10.0%、10.5%、11.0%、11.5%或12%之间任意数值的终浓度。在这些组合中,乙氧基化油(比如,PEG-16澳洲坚果甘油酯(PEG-16Macadamia Glycerides))可按小于或等于或在4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%或25%、比如5%-20%、5%-15%、6%-14%、7%-13%、8%-12%、9%-11%或10%之间任意数值的终浓度存在。在一些实施方式中,加入水使所述经皮组合物和/或皮肤组合达到或接近其终体积,比如25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%、51%、52%、53%、54%、55%、56%、57%、58%、59%、60%、61%、62%、63%、64%、65%、66%、67%、68%、69%或70%,比如25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%或45%,或者比如30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%或45%,在适度的误差内以容纳如下文表明的另外的添加剂(比如,香料)。任选地,可以加入一种或多种增粘剂,比如选自由羟乙基纤维素、甲基纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素(E464)和羟乙基甲基纤维素组成的组的纤维素衍生物;并且任选地加入香料或着色剂或香料和着色剂,以比如以总重量或体积计大约0.1%至大约1%(即,0.09、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0%或直到1.1%),当与要加入的水的量计算时终体积为100%。

[0285] 相似地,本文提供方法,该方法用于组合物的制备,该组合物用于如本文提供的具有由动态光散射测量的小于、等于、或在1nm、2nm、3nm、4nm、5nm、6nm、7nm、8nm、9nm、10nm、11nm、12nm、13nm、14nm、15nm、16nm、17nm、18nm、19nm、20nm、21nm、22nm、23nm、24nm、25nm、26nm、27nm、28nm、29nm、30nm、31nm、32nm、33nm、34nm、35nm、36nm、37nm、38nm、39nm、40nm、41nm、42nm、43nm、44nm、45nm、46nm、47nm、48nm、49nm、50nm、51nm、52nm、53nm、54nm、55nm、56nm、57nm、58nm、59nm、60nm、61nm、62nm、63nm、64nm、65nm、66nm、67nm、68nm、69nm、70nm、71nm、72nm、73nm、74nm、75nm、76nm、77nm、78nm、79nm、80nm、81nm、82nm、83nm、84nm、85nm、86nm、87nm、88nm、89nm、90nm、91nm、92nm、93nm、94nm、95nm、96nm、97nm、98nm、99nm、100nm,比如1nm-100nm、1nm-75nm、1nm-50nm、1nm-30nm、1nm-25nm、1nm-24nm、1nm-23nm、1nm-22nm、1nm-21nm、1nm-20nm、1nm-19nm、1nm-18nm、1nm-17nm、2nm-20nm、3nm-20nm、4nm-20nm、4nm-19nm、4nm-18nm、4nm-17nm或4nm-16nm之间任意数值的Z均颗粒尺寸的活性成分的递送。在这些组合中,醇(例如无水乙醇,比如)的量可以为小于或等于或包括或在15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%、51%、52%、53%、54%、55%、56%、57%、58%、59%、60%、61%、

62%、63%、64%或65%，比如20%-60%、25%-55%、30%-55%、35%-55%、40%-55%、45%-55%或50%之间任意数值的终浓度。在这些组合物中，在制剂中的活性成分(包括NSAID(比如：阿司匹林、布洛芬、酮洛芬或萘普生)、对乙酰氨基酚或蛋白质(比如：胰岛素、胶原蛋白或弹性蛋白))的量可以为小于或等于或在0.1%、0.2%、0.3%、0.4%、0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%、1.0%、1.1%、1.2%、1.3%、1.4%、1.5%、1.6%、1.7%、1.8%、1.9%、2.0%、2.1%、2.2%、2.3%、2.4%、2.5%、2.6%、2.7%、2.8%、2.9%、3.0%、3.1%、3.2%、3.3%、3.4%、3.5%、3.6%、3.7%、3.8%、3.9%、4.0%、4.1%、4.2%、4.3%、4.4%、4.5%、4.6%、4.7%、4.8%、4.9%、5.0%、5.5%、6.0%、6.5%、7.0%、7.5%、8.0%、8.5%、9.0%、9.5%、10.0%、10.5%、11.0%、11.5%或12%之间任意数值的终浓度。在这些组合物中，乙氧基化油(比如，PEG-16澳洲坚果甘油酯)的量可按小于或等于或在4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%或25%、比如5%-20%、5%-15%、6%-14%、7%-13%、8%-12%、9%-11%或10%之间任意数值的终浓度存在。在一些实施方式中，加入水使所述经皮组合物和/或皮肤组合物达到或接近其终体积，比如25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%、51%、52%、53%、54%、55%、56%、57%、58%、59%、60%、61%、62%、63%、64%、65%、66%、67%、68%、69%或70%，比如25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%或45%，或者比如30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%或45%，在适度的误差内以容纳如下面表明的另外的添加剂(比如，香料)。任选地，可以加入一种或多种增粘剂，比如选自由羟乙基纤维素、甲基纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素(E464)和羟乙基甲基纤维素组成的组的纤维素衍生物；并且任选地加入香料或着色剂或香料和着色剂，以比如以总重量或体积计大约0.1%至大约1%(即：0.09、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0%或直至1.1%)，当与要加入的水的量计算时终体积为100%。在一些实施方式中，本文提供的方法用于所述组合物的制备，包括按次序的如下步骤：将一定量的上述活性成分与上述醇混合，加入上述乙氧基化油；任选地加入一定量的水使所述经皮组合物和/或皮肤组合物达到或大体达到其终体积；并且任选地加入一种或多种增粘剂(比如选自由羟乙基纤维素、甲基纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素(E464)和羟乙基甲基纤维素组成的组的纤维素衍生物)和/或任选地加入香料或着色剂或香料和着色剂。

[0286] 相似地，本文公开的为制作经皮组合物和/或皮肤组合物(比如，液体)的方法，其包括按次序的如下步骤：(a) 将一定量的活性成分与醇混合，这种醇以1%-70%(比如，30%-70%)的终浓度存在，以所述经皮组合物和/或皮肤组合物的总重量或总体积计；(b) 向(a)的混合物中加入乙氧基化油，所述乙氧基化油以2%-25%的终浓度存在，以所述经皮组合物和/或皮肤组合物的总重量或总体积计；(c) 任选地，加入一定量的水使所述经皮组合物和/或皮肤组合物达到其终体积；和(d) 任选地，加入一种或多种增粘剂(比如选自由羟乙基纤维素、甲基纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素(E464)和羟乙基甲基纤维素组成的组的纤维素衍生物)和/或一种或多种香料或着色剂。

[0287] 相似地，本文公开了制作经皮组合物和/或皮肤组合物(比如，液体)的方法，其包

括按次序的如下步骤：(a) 将一定量的活性成分与醇混合，这种醇以1%-70%（比如，30%-70%）的终浓度存在，以所述经皮组合物和/或皮肤组合物的总重量或总体积计；(b) 向(a)的混合物中加入乙氧基化油，所述乙氧基化油以2%-25%的终浓度存在，以所述经皮组合物和/或皮肤组合物的总重量或总体积计；(c) 任选地，向(a)和(b)的混合物中加入一定量的水使所述经皮组合物和/或皮肤组合物达到其终体积和/或加入一种或多种香料或着色剂；和(d) 任选地，向(a)、(b)和(c)的混合物中加入一种或多种增粘剂（比如选自由羟乙基纤维素、甲基纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素(E464)和羟乙基甲基纤维素组成的组的纤维素衍生物)和/或一种或多种香料或着色剂。

[0288] 在这些方法的一些实施方式中，乙氧基化油的加入（可按2%-25%的终浓度存在，以所述经皮组合物和/或皮肤组合物的总重量或总体积计（例如10%的PEG-16澳洲坚果甘油酯，比如）在由如通过动态光散射测量的最终Z均值表明的颗粒尺寸上有本质的影响。当加入以所述经皮组合物和/或皮肤组合物的总重量或总体积计2%-25%的终浓度存在的乙氧基化油（例如10%的PEG-16澳洲坚果甘油酯，比如），与不加它的制剂相比，颗粒尺寸可以减小超过100倍。这表明乙氧基化油（以所述经皮组合物和/或皮肤组合物的总重量或总体积计2%-25%的终浓度存在）的加入在最终的颗粒尺寸或体积上有本质影响。

[0289] 在这些方法的一些实施方式中，组分的加入顺序在由如通过动态光散射测量的最终Z均值表明的颗粒尺寸上有本质影响。用于如本文方法中公开的由如下组分的顺序组合构成（由实践制作经皮组合物和/或皮肤组合物（比如，液体）的方法构成），该方法包括按次序的如下步骤：(a) 将一定量的活性成分与醇混合，这种醇以1%-70%（比如，30%-70%）的终浓度存在，以所述经皮组合物和/或皮肤组合物的总重量或总体积计；(b) 向(a)的混合物中加入乙氧基化油，所述乙氧基化油以2%-25%的终浓度存在，以所述经皮组合物和/或皮肤组合物的总重量或总体积计；(c) 加入一定量的水使所述经皮组合物和/或皮肤组合物达到其终体积；和(d) 任选地，加入一种或多种增粘剂（比如选自由羟乙基纤维素、甲基纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素(E464)和羟乙基甲基纤维素组成的组的纤维素衍生物)和/或一种或多种香料或着色剂或二者）；制备的组合物具有与包括相同的成分但通过成分加入的不同顺序组合成的组合物的制剂看到的尺寸相比，大体上较小的颗粒尺寸的组合物。比如，对于制剂（其中改变加入的顺序）的颗粒尺寸可以产生大于100nm的颗粒尺寸，同时通过如本文表明的组分的按次序添加得到的组合物产生如通过动态光散射测量的最终Z均值表明的100nm、小于100nm、小于90nm、小于80nm、小于70nm、小于60nm、小于40nm、小于30nm或小于20nm的颗粒尺寸。

[0290] 相似地，本文公开组分的按次序添加的顺序与组合物的性质相关。用于递送活性成分的制剂是采用如本文公开的组分，但是以加入所述组分的不同顺序而制备的。

[0291] 在制剂1中，所述配制由按次序的如下步骤组成：(a) 将一定量的活性成分与醇混合，该醇以30%-70%的终浓度存在，以所述经皮组合物和/或皮肤组合物的总重量或总体积计；(b) 向(a)的混合物中加入乙氧基化油（PEG-16澳洲坚果甘油酯），其以2%-25%的终浓度存在，以所述经皮组合物和/或皮肤组合物的总重量或总体积计；(c) 加入一定量的水使所述经皮组合物和/或皮肤组合物达到其终体积；并任选地加入最小比例体积的香料和任选地加入一种或多种增粘剂（比如选自由羟乙基纤维素、甲基纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素(E464)和羟乙基甲基纤维素组成的组的纤维素衍生物)和/

或一种或多种香料或着色剂或二者。

[0292] 在制剂1c中,所述配制由按次序的如下步骤组成:(a)将一定量的活性成分与醇混合,该醇以30%-70%的终浓度存在,以所述经皮组合物和/或皮肤组合物的总重量或总体积计;(b)加入一定量的水使所述经皮组合物和/或皮肤组合物达到其终体积;和任选地加入最小比例的量的香料和任选地加入一种或多种增粘剂(比如选自由羟乙基纤维素、甲基纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素(E464)和羟乙基甲基纤维素组成的组的纤维素衍生物)和/或一种或多种香料或着色剂或二者。制剂1c为制剂1的对照,并且缺少PEG-16澳洲坚果甘油酯。

[0293] 在制剂2中,所述配制由按次序的如下步骤组成:(a)将一定量的活性成分与一定量的水混合;(b)加入醇,该醇以30%-70%的终浓度存在,以所述经皮组合物和/或皮肤组合物的总重量或总体积计;(c)向(a)的混合物中加入乙氧基化油(PEG-16澳洲坚果甘油酯),其以2%-25%的终浓度存在,以所述经皮组合物和/或皮肤组合物的总重量或总体积计;和任选地加入最小比例的量的香料和任选地加入一种或多种增粘剂(比如选自由羟乙基纤维素、甲基纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素(E464)和羟乙基甲基纤维素组成的组的纤维素衍生物)和/或一种或多种香料或着色剂或二者。

[0294] 在制剂3中,所述配制由按次序的如下步骤组成:(a)将一定量的水与乙氧基化油(PEG-16澳洲坚果甘油酯)混合,该乙氧基化油以2%-25%的终浓度存在,以所述经皮组合物和/或皮肤组合物的总重量或总体积计;(b)将一定量的活性成分混合;(c)任选地加入最小比例的量的香料;和(d)加入醇,该醇以30%-70%的终浓度存在,以所述经皮组合物和/或皮肤组合物的总重量或总体积计和任选地加入一种或多种增粘剂(比如选自由羟乙基纤维素、甲基纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素(E464)和羟乙基甲基纤维素组成的组的纤维素衍生物)和/或一种或多种香料或着色剂或二者。

[0295] 在制剂4中,所述配制由按次序的如下步骤组成:(a)提供一定量的醇,该醇以30%-70%的终浓度存在,以所述经皮组合物和/或皮肤组合物的总重量或总体积计;(b)向(a)的醇中加入乙氧基化油(PEG-16澳洲坚果甘油酯),该乙氧基化油以2%-25%的终浓度存在,以所述经皮组合物和/或皮肤组合物的总重量或总体积计;(c)加入一定量的水,使所述经皮组合物和/或皮肤组合物达到其终体积;和任选地加入最小比例的量的香料和任选地加入一种或多种增粘剂(比如选自由羟乙基纤维素、甲基纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素(E464)和羟乙基甲基纤维素组成的组的纤维素衍生物)和/或一种或多种香料或着色剂或二者。

[0296] 当上述制剂是以如上文表明的非任选的组分按次序的顺序构成时,通过动态光散射观察到制剂1的纳米级的Z均值本质上小于制剂2、3和4的那些。比如,制剂1的颗粒具有如采用体积加权粒度分布计算方法,由动态光散射(DLS)确定的小于或等于或在100、90、80、70、60、50、40、30、20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、或4nm之间任意数值的颗粒尺寸,其中制剂2、3和4的颗粒大于100nm。在一些实施方式中,制剂2、3和4的颗粒为制剂1的颗粒的至少2倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、20倍或更大。

[0297] 制剂1c的颗粒尺寸实质大于制剂2、3或4的那些。

[0298] 在一些实施方式中,水被任选的排除在本文公开的组合物之外。也就是说,“干燥”的制剂1由按次序的如下步骤构成:(a)将一定量的活性成分与醇混合;(b)向(a)的混合物

中加入乙氧基化油 (PEG-16Mac), 其以2%-25%的终浓度存在, 以所述经皮组合物和/或皮肤组合物的总体积计; (c) 并且任选地加入最小比例体积的香料和任选地加入一种或多种增粘剂 (比如选自羟乙基纤维素、甲基纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素 (E464) 和羟乙基甲基纤维素组成的组的纤维素衍生物) 和/或一种或多种香料或着色剂或二者。

[0299] 相似地, 具有如在紧邻的上文段落中列举的成分, 但是对于上文所述的“干燥”制剂来说, 其中所述活性成分、所述醇和所述乙氧基化油, PEG-16Mac (其以2%-25%的终浓度存在, 以所述经皮组合物和/或皮肤组合物的总体积计) 的添加顺序是改变的, 所获得的颗粒实质大于通过动态光散射测量上文“干燥”的制剂1的纳米级的Z均值观察到的那些。

[0300] 虽然本发明已经通过实施方式和实施例被描述, 应该理解的是在不违背本发明的主旨时可以做各种变型。

[0301] 实施例1

[0302] 在这个实施例中提供的是一种制备包括NSAID、对乙酰氨基酚或胰岛素的经皮组合物和/或皮肤组合 (比如, 液体) 的方法, 其中大于90%的所述NSAID、对乙酰氨基酚或胰岛素的颗粒在尺寸上为小于或等于如由体积加权粒度分布计算确定的13nm。一种典型的制剂如下所示, 但是通过用另一种NSAID、对乙酰氨基酚或胰岛素取代阿司匹林 (参见下文) 可以得到其他的制剂。此外, 如上文注明地, 醇、活性成分和/或乙氧基化油的量可以在本公开提供的范围内改变, 只要调节加入的水的量以适应由醇、活性成分和/或乙氧基化油的量的变化引起的以重量或体积计的增长或减少。

[0303] 液体阿司匹林2.2%制剂 (质量=100g, 大约100ml)

[0304] 按次序进行如下步骤:

[0305] 1、提供50g 200proof的乙醇 (大约50%)。

[0306] 2、在制备期间用搅拌棒连续混合。

[0307] 3、慢慢加入 2.2 ± 0.1 g USP级的阿司匹林。

[0308] 4、一旦阿司匹林与乙醇混合, 慢慢加入10g (大约10%) 的每分子具有16乙氧基化的澳洲坚果油。

[0309] 5、一旦乳液已经形成, 逐滴地加入37.7ml的蒸馏水或去离子水 (大约38%)。

[0310] 6、加入0.13g Peace&Calming Oil (香料)。

[0311] 7、继续搅拌直到装瓶。

[0312] 8、任选地, 所获得的制剂通过尺寸排阻层析法 (比如, HPLC或FPLC) 分离, 并且代表在所述皮肤液体和/或经皮液体中具有减小的颗粒尺寸 (比如, 小于或等于13nm、12nm、11nm、10nm、9nm、8nm、7nm、6nm或5nm) 的溶解的阿司匹林的组分从不溶解的阿司匹林 (具有大于13nm、12nm、11nm、10nm、9nm、8nm、7nm、6nm或5nm) 中分离。

[0313] 9、任选地, 通过加入适量的一种或多种增粘剂 (比如, 选自羟乙基纤维素、甲基纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素 (E464) 和羟乙基甲基纤维素组成的组的纤维素衍生物) 可以获得霜剂、冲洗剂、水凝胶、乳清、洗剂、凝胶、糊剂或布丁。

[0314] 采用具有如下改变的上文描述的方法制得另外的NSAID、对乙酰氨基酚和胰岛素制剂:

[0315] 对乙酰氨基酚2.2%制剂: 用2.2%的对乙酰氨基酚取代2.2%的阿司匹林。

[0316] 萘普生2.2%制剂:用2.2%的萘普生取代2.2%的阿司匹林。

[0317] 酮洛芬2.2%制剂:用2.2%的酮洛芬取代2.2%的阿司匹林。

[0318] 布洛芬2.2%制剂:用2.2%的布洛芬取代2.2%的阿司匹林。

[0319] 胰岛素2.2%制剂:用2.2%的胰岛素取代2.2%的阿司匹林。

[0320] 2.2%液体阿司匹林制剂的样品的粘性采用Brookfield型号LV的粘度计(#6轴,速度3)(在环境室温下)测量。发现该制剂的粘度仅为20cP。作为参照,水的粘度为大约1cP。2.2%的液体阿司匹林制剂的粘度值是是采用TA仪器流变仪型号AR1000的Thermazene™样品(具有192000cP的粘度)相比较的。Thermazene™为非处方(或OTC)局部抗微生物药产品,由Ascend Kendall Healthcare制造。Thermazene™为含有1%磺胺嘧啶银盐的不含酒精的(soft)、水分散的霜剂固体(要求为微粒化形式),并且用作防止和治疗二级和三级烧伤患者中创面脓毒病的佐药。2.2%的液体阿司匹林制剂的异常低的粘度提供了当施用于皮肤时该制剂分散为允许活性成分(即,阿司匹林)快速扩散的薄膜的证据。

[0321] 在单独的一套实验中,采用Krüss型号DSA 10接触角角度计(参见图1A和1B)(在环境室温下)比较石英片基底上蒸馏水/去离子水的接触角和上文阐述的液体阿司匹林2.2%制剂的接触角。在这些条件下,发现水的接触角为大约15°;然而,不可能测量上文阐述的液体阿司匹林2.2%制剂的接触角,因为它是潮湿的,并且在石英片上展开太快引起太薄的薄膜。这个结果也经展开实验证实,其中采用玻璃注射器将每种液体(即:水和上文阐述的液体阿司匹林2.2%制剂)的0.02ml液滴放置在水平的石英板上(参见图2A和2B)。从显微照片明显得出液体阿司匹林的展开比纯水多4倍。

[0322] 相应地,这些结果提供了证据证明上文阐述的液体阿司匹林2.2%制剂促进了向人的皮肤的深度渗透,因为:(i)制剂的低粘性特征,(ii)它显著减少颗粒尺寸(参见实施例4)和提高散布(dispersion)的能力(比如,显著地增加阿司匹林的溶解度)和(iii)它有效的(和快速的)潮湿和在表面上展开的能力。

[0323] 实施例2

[0324] 用如下的改变采用在实施例1中描述的方法之后可以方便地制备另外的NSAID经皮组合物和/或皮肤组合物(比如,液体)。

[0325] 双氯芬酸钠2.2%制剂:用2.2%的双氯芬酸钠取代2.2%的阿司匹林。

[0326] 双氯芬酸吡咯乙醇2.2%制剂:用2.2%的双氯芬酸吡咯乙醇取代2.2%的阿司匹林。

[0327] 水杨酸2.2%制剂:用2.2%的水杨酸取代2.2%的阿司匹林。

[0328] 吲哚美辛(Indomethicin)2.2%制剂:用2.2%的吲哚美辛取代2.2%的阿司匹林。

[0329] 依托度酸2.2%制剂:用2.2%的依托度酸取代2.2%的阿司匹林。

[0330] 酮咯酸2.2%制剂:用2.2%的酮咯酸取代2.2%的阿司匹林。

[0331] 美洛昔康2.2%制剂:用2.2%的美洛昔康取代2.2%的阿司匹林。

[0332] 吡罗昔康2.2%制剂:用2.2%的吡罗昔康取代2.2%的阿司匹林。

[0333] 萘丁美酮2.2%制剂:用2.2%的萘丁美酮取代2.2%的阿司匹林。

[0334] 对于具有更高浓度的NSAID、对乙酰氨基酚或胰岛素(比如,4.4%或6.6%或更高浓度的活性成分)的经皮组合物和/或皮肤组合物(比如,液体),相应地减少添加的水的量,但是混合物中的另外的组分如所描述的以同样的量加入。相似地,如上文所提及,如果希望

更高或更低浓度的醇或乙氧基化油,体积上的差别可以通过改变加入的水的量调节以保持相同的总体积。

[0335] 实施例3

[0336] 用在比较颗粒尺寸和稳定性研究中的现有技术的皮肤组合物和/或经皮组合物(液体)按照如下制备:

[0337] 液体阿司匹林2.2% (现有技术) 制剂(质量=100g,大约100ml)

[0338] 按次序进行如下步骤:

[0339] 1、将 2.2 ± 0.1 g USP级的阿司匹林引入具有37.7ml (大约38%) 的蒸馏水或去离子水的溶液中。

[0340] 2、加入50g的200Proof的乙醇(大约50%)同时用搅拌棒连续混合。

[0341] 3、在混合时慢慢加入10g (大约10%) 的每分子具有16乙氧基化的澳洲坚果油。

[0342] 4、一旦乳液已经形成,逐滴地加入0.13g Peace&Calming Oil (香料)。

[0343] 5、继续搅拌直至装瓶。

[0344] 6、任选地,通过加入适量的一种或多种增粘剂(比如,选自由羟乙基纤维素、甲基纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素(E464)和羟乙基甲基纤维素组成的组的纤维素衍生物)可以获得霜剂、冲洗剂、水凝胶、乳清、凝胶、洗剂、糊剂或布丁。

[0345] 采用具有如下改变的以上描述的方法可以制作另外的现有技术的NSAID、对乙酰氨基酚和胰岛素制剂:

[0346] 对乙酰氨基酚2.2%制剂:用2.2%的对乙酰氨基酚取代2.2%的阿司匹林。

[0347] 萘普生2.2%制剂:用2.2%的萘普生取代2.2%的阿司匹林。

[0348] 酮洛芬2.2%制剂:用2.2%的酮洛芬取代2.2%的阿司匹林。

[0349] 布洛芬2.2%制剂:用2.2%的布洛芬取代2.2%的阿司匹林。

[0350] 胰岛素2.2%制剂:用2.2%的胰岛素取代2.2%的阿司匹林。

[0351] 这些现有技术的制剂可以用来比较在实施例1和2中提供的发明制剂的颗粒尺寸、稳定性和效能。

[0352] 实施例4

[0353] 比较阿司匹林(干粉)和稀释在实施例1中阐述的皮肤液体制剂和/或经皮液体制剂中的阿司匹林的颗粒尺寸。进行两种研究以确定样品的颗粒尺寸(和分布),样品为(i)实施例1的制剂(只缺乏阿司匹林)(递送系统对照),(ii)实施例1的制剂(包括阿司匹林)(实验性的)和(iii)纯(干燥)的阿司匹林(对照)。该分析揭示了如由动态光散射(DLS)测定的含有阿司匹林的实施例1的制剂的Z均(Z-Avg)大小为 $12.3\text{nm} (10^{-9})$,其与实施例1的制剂(只缺乏阿司匹林)(递送系统对照)获得的测量(测定为 15.9nm)很相似。相比之下,纯(干燥)的阿司匹林被测定为平均“颗粒尺寸” $670\mu\text{m} (10^{-6})$,其比实施例1中阐述的制剂(含有阿司匹林的制剂)中存在的阿司匹林大多于10000倍。这些结果提供了证据证明阿司匹林(在分子水平上)被溶解在包括乙醇、乙氧基化油和水的载体系统内。

[0354] 实施例5

[0355] 分析在实施例1中阐述的液体阿司匹林2.2%制剂的保存限期/稳定性。当倾向于阿司匹林在液体中时,对于阿司匹林基础的液体制剂来说,阿司匹林的稳定性为一个特别的问题,因为阿司匹林非常易于水解。实施例1的制剂为阿司匹林的稳定性创造了有利的环

境。因为在制备方法中水是最后加入的,水可以从乳化了的颗粒的内部排除,在乳化了的颗粒中包含阿司匹林。考虑实施例1阐述的方法减少阿司匹林的水解,并因此增加了制剂的稳定性和提高了产品的保存限期。

[0356] 实施例6

[0357] 液体NSAID在人中的安全性。包括NSAID的液体制剂的局部施用要求与NSAID典型的口服剂量相比非常小剂量的NSAID。给予5个个体单一的2.2%液体阿司匹林(来自实施例1的制剂)1g(大约1ml)的施用,并且在局部施用后在15和30分钟,并且又在1和3小时测定(一式三份)他们血液中的阿司匹林的量。在这些条件下,在所有的五个个体中间在血浆中没有检测到阿司匹林或水杨酸盐,证实非常低(如果有)全身性的暴露。还用人重复性损伤性斑贴实验(HRIPT)鉴定实施例1中阐述的液体阿司匹林2.2%制剂的皮肤刺激和致敏性。刺激和致敏性是单独检测的,每一个在50个人类个体上经过6个星期的时间。在任意的所检测的50个人类个体的实验过程中没有观察到皮肤刺激或致敏反应。

[0358] 实施例7

[0359] 液体NSAID在人中的效能。将进行临床研究以评估在实施例1中阐述的NSAID和/或对乙酰氨基酚制剂有效递送治疗有效量的NSAID和/或对乙酰氨基酚穿过个体的皮肤以提供治疗益处的能力。为患有性关节炎超过10天的个体施用实施例1中阐述的NSAID和/或对乙酰氨基酚制剂。检测组按如下划分:(i)缺乏NSAID或对乙酰氨基酚的对照局部试剂;(ii)在实施例1中阐述的NSAID和/或对乙酰氨基酚制剂,(iii)根据实施例3制备的NSAID和/或对乙酰氨基酚制剂(现有技术对照)和(vi)口服NSAID或对乙酰氨基酚配药。参与者被要求填写详述疼痛减缓的量和明显的副作用的日常调查。期望在实施例1中阐述的NSAID和/或对乙酰氨基酚制剂会提供比在实施例3中阐述的NSAID和/或对乙酰氨基酚制剂更快的疼痛减缓和在疼痛持续时间上的更大的减少。

[0360] 实施例8

[0361] 在这个实施例中,比较在根据实施例1的教导(“液体对乙酰氨基酚”、“液体布洛芬”、“液体胰岛素”、“液体酮洛芬”和“液体萘普生”)制备的皮肤液体和/或经皮液体内的对乙酰氨基酚、布洛芬、酮洛芬、萘普生和胰岛素的颗粒尺寸和干燥的对乙酰氨基酚、干燥的布洛芬、干燥的酮洛芬和干燥的萘普生粉末和胰岛素的蒸馏水悬浮液的颗粒尺寸。如以下面更详细描述地,基于动态光散射测量,根据实施例1中描述的方法的制剂之后,当采用体积加权粒度分布计算时,大于90%的对乙酰氨基酚、布洛芬、酮洛芬、萘普生和胰岛素颗粒在尺寸上小于13nm。

[0362] 材料:

[0363] 所评价的活性成分(纯的药用活性成分(API))为:对乙酰氨基酚、布洛芬、胰岛素、酮洛芬、萘普生。

[0364] 除了胰岛素所有的活性成分以干粉提供,胰岛素是以水溶液/悬浮液提供。如实施例1中(液体药用活性成分)描述制备的包括对乙酰氨基酚、布洛芬、胰岛素、酮洛芬和萘普生的相应的液体制剂是以滚筒瓶(roller bottle)提供的。

[0365] 方法:

[0366] 样品制备。

[0367] 纯的药用活性成分:使用如收到时的材料用于光学显微镜/图像分析检查。将一小

块放在干净的显微镜载玻片上,并且在上面放置干净的玻璃盖玻片。

[0368] 为了颗粒尺寸分析,通过激光衍射(LD),用超声法将干粉的少量样品分散在环己烷中,然后稀释为合适的信号水平。

[0369] 液体药用活性成分:为了通过动态光散射(DLS)进行颗粒尺寸分析,从滚瓶取回样品,并直接测量。

[0370] 仪器

[0371] 光学显微镜为配有40倍物镜的Zeiss型号Std 25。颗粒尺寸分析器为Horiba LA 950(LD)和Malvern NanoSizer 90Z(DLS)。拉曼光谱仪为Horiba XploRA 拉曼显微镜。

[0372] 结果和讨论:

[0373] 样品1:对乙酰氨基酚

[0374] (A) 纯的药用活性成分:

[0375] 光学微观检验

[0376] 获得光学图像(图3A),从中可以清楚看到对乙酰氨基酚干粉材料的粒度分布(PSD)非常宽——依赖所测量的尺寸估计尺寸范围为从大约1或2 μm 至大于100 μm 。

[0377] 通过激光衍射进行颗粒尺寸分析

[0378] 粒度分布测量的结果如图3B所示,并且总结在表1A中。

[0379] 表1A

[0380] 颗粒尺寸(μm)

[0381] 平均数 众数 中位数

[0382] 58 42 44

[0383] 图3B显示了从大约1 μm 至约400 μm 范围的很宽的不规则分布。假定LD方法只提供了“相等的球形直径”尺寸,这样获得的PSD数据与从微观检验的估计一致。

[0384] (B) 液体药用活性成分

[0385] 通过动态光散射进行颗粒尺寸分析

[0386] 数据总结在表1B中。

[0387] 表1B

	“液体对乙酰氨基酚”	颗粒尺寸 (nm)				
		众数				
[0388]	强度加权	9.3	15.9	1500	2000	6500
	体积加权	9.4	-----	1700	-----	5400
	数量加权	8.0	-----	-----	-----	-----

[0389] 在DLS测量中,原光(raw light)“强度”数据是被颗粒直径的第6功率加权的(即,影响和加强的)。像这样它对于在粒度分布(PSD)内的任何更大的颗粒是非常敏感的。液体对乙酰氨基酚的强度数据显示了多个峰,并且表明了尺寸为6.5 μm 大的颗粒的存在。所测量的多分散性指数(PDI)(其可以认为是变量)为1.00(这暗示了非常宽的粒度分布),并且这与表1B中的大小数据明显一致。将PDI值透视(perspective)为“窄”的分布通常会有PDI<0.03。然而,这些更大组分的实际量实际上非常小,如将会在下文所说明的。

[0390] 为了药学应用,常常用术语“体积加权”尺寸表示颗粒尺寸结果,因为剂量常常是按质量或体积的。DLS强度数据可以计算转变为体积数据,并且这样做得到的PSD如在图3C

中所示。现在我们可以看见，当数据转变为体积加权时，这些更大的“组分”消失了，并且这与有非常少的存在的事实一致。实际上，在体积加权的基础上，>99%的对乙酰氨基酚颗粒在尺寸上<10nm。如果原始数据进一步被转变为数量加权，可以看出有如此少的颗粒>8nm，它们是不能在统计学上计算的。

[0391] 从DLS数据的检验可以得出两个结论。第一个是如在实施例1中阐述制备的液体对乙酰氨基酚制剂的“尺寸”与单独递送系统(比如，没有活性成分的包括醇、乙氧基化油和水的液体)样品的在先测量得到的“尺寸”相似。

[0392] 仅针对原始递送系统测定的强度加权的数据(比如，没有活性成分或另外在此指的是“DermX®Megaspheres™”的包括醇、乙氧基化油和水的液体)也表明大得多的颗粒的小组分的存在。因此，决定再评价单独的DermX®Megaspheres™的第二样品。结果总结在表1C中，并且体积加权PSD为如图3D所示。

[0393] 表1C

DermX® Megaspheres™		颗粒尺寸 (nm)		
		众数		
[0394]	强度加权	----	14.6	1150 5300
	体积加权	----	12.7	1240 -----
	数量加权	7.0	12.0	-----

[0395] 再一次发现单独的递送系统(DermX®Megaspheres™)的“尺寸”与如在实施例1中阐述制备的液体对乙酰氨基酚制剂的“尺寸”一致。

[0396] 第二个结论是，作为结果(与在大量干粉样品上的尺寸测量值相比)，对乙酰氨基酚粉末材料已经被溶解在DermX®Megaspheres™载体系统内。这会引发对乙酰氨基酚的更多的有效递送。

[0397] 相信“液体对乙酰氨基酚”实际上为DermX®Megaspheres™中溶解的活性药用成分(或API)。为了确定这一点，进行纯的对乙酰氨基酚、DermX®Megaspheres™本身(没有药用活性成分存在)和“液体对乙酰氨基酚”的拉曼光谱检测。如在图3E中所示的这三个光谱的比较(红色:纯的对乙酰氨基酚;蓝色:仅为DermX®Megaspheres™;绿色:液体药用活性成分)清楚地证实液体药用活性成分为溶解的对乙酰氨基酚。

[0398] 样品2:布洛芬

[0399] (A) 纯的药用活性成分:

[0400] 光学微观检验

[0401] 获得光学图像(图4A)，从其可以看到PSD或干粉布洛芬是非常宽的——依赖所测量的尺寸估计尺寸范围为从大约10μm至大于100μm。

[0402] 通过激光衍射进行颗粒尺寸分析

[0403] 粒度分布测量值的结果如在图4B中所示，并且总结在表2A中。

[0404] 表2A

[0405] 颗粒尺寸(μm)

[0406] 平均数 众数 中位数

[0407] 78 72 70

[0408] 图4B显示了从大约2μm至约300μm范围的很宽的不规则分布。假定LD方法只提供了

“相等的球形直径”尺寸,这样获得的PSD数据与从上文的微观检验的估计值一致。

[0409] (B) 液体药用活性成分

[0410] 通过动态光散射进行颗粒尺寸分析

[0411] 数据总结在表2B中。

[0412] 表2B

“液体布洛芬”		颗粒尺寸 (nm)		
		众数		
[0413]	强度加权	12.3	1760	5500
	体积加权	9.4	1900	5500
	数量加权	8.0	-----	-----

[0414] 液体布洛芬的强度数据显示了多个峰,并且表明了大小为5.5 μ m大的颗粒的存在。所测量的PDI为0.94(这暗示了非常宽的PSD),并且这与表2B中的尺寸数据明显一致。这些更大组分的实际量非常小,如可以从体积加权PSD(图4C)看出;99.5%的布洛芬颗粒在尺寸上<10nm。在数量加权的基础上,有如此少的颗粒>8nm,它们是不能在统计学上计算的。

[0415] 从DLS数据的检验可以得出两个结论。第一个是液体布洛芬的“尺寸”与DermX® Megaspheres™本身(没有药用活性成分)的测量发现的“尺寸”相似(图3D)。第二个结论是,布洛芬粉末已经被溶解在DermX® Megaspheres™载体系统内(并且被拉曼光谱分析确认-图4D)。这会引起布洛芬的更加多的有效递送。

[0416] 样品3:胰岛素

[0417] (A) 纯的药用活性成分:

[0418] 光学微观检验

[0419] 没有尝试光学成像,因为胰岛素是以溶液/悬浮液提供的,并且假定颗粒尺寸会在由人眼检测的限度(大约1 μ m)之下。

[0420] 通过动态光散射进行颗粒尺寸分析

[0421] 在初始研究后决定激光衍射不被认为是测量这种胰岛素溶液/悬浮液的颗粒尺寸的最适合的技术。相应地,选择DLS,并且分析的结果在图5A和5B中显示,并被总结在表3A中。

[0422] 表3A

“纯的胰岛素”		颗粒尺寸 (nm)		
		众数		
[0423]	强度加权	6.0	130	1000 5000
	体积加权	5.2	91	----- 4300

[0424] 所提供的胰岛素溶液/悬浮液的强度数据显示了多个峰,并且表明了尺寸为5 μ m大的颗粒的存在。所测量的多分散性指数(PDI)为0.97(这暗示了非常宽的PSD),并且这与表3A中的大小数据明显一致。这些更大组分的实际量非常小,如可以从体积加权PSD(图4C)看出;99.9%的胰岛素颗粒在尺寸上为约6nm。

[0425] 给出这些所测量的尺寸,我们假定所提供的“纯的胰岛素”实质上为含有一些悬浮的颗粒物质的溶液(糖分子具有3nm的尺寸)。较后的物质不像是胰岛素颗粒,因为胰岛素已知在水中相当可溶。

- [0426] (B) 液体药用活性成分
 [0427] 通过动态光散射进行颗粒尺寸分析
 [0428] 数据总结在表3B中。
 [0429] 表3B

	“液体胰岛素”		
	颗粒尺寸 (nm)		
	强度加权	体积加权	数量加权
[0430]	2.9	14.4	4600
	2.5	11.5	4900
	2.5	4.9	-----

[0431] 液体胰岛素的强度数据显示了多个峰,并且表明了尺寸为5 μm 大的颗粒的存在。所测量的多分散性指数(PDI)为0.26(这暗示了非常宽的PSD),并且这与表3B中的大小数据明显一致。这些更大组分的实际量是小的,如可以从体积加权PSD(图5C)看出。在数量加权的基础上,>90%的胰岛素“颗粒”为<3nm。

[0432] 从DLS数据的检验可以得出两个结论。第一个是液体胰岛素的“尺寸”与DermX® Megaspheres™本身(没有药用活性成分)的测量发现的“尺寸”相似(图3D)。这不令人惊讶,因为纯的胰岛素本质上是溶液。第二个结论是,胰岛素已经被更有效地溶解在DermX® Megaspheres™载体系统内,并且这会引发胰岛素的更加多的有效递送。

[0433] 不可能进行拉曼光谱分析,因为即使来自“纯的胰岛素”的信号也太弱——可能因为胰岛素的浓度非常低。尽管如此,根据对乙酰氨基酚和布洛芬的之前的结果类推,“液体胰岛素”确实含有药用活性成分看起来是合理的。

[0434] 样品4: 酮洛芬

[0435] (A) 纯的药用活性成分:

[0436] 光学微观检验

[0437] 获得光学图像(图6A),从其可以看到干粉酮洛芬的PSD是宽的——尺寸范围的估计值从大约10 μm 的单颗粒至介于50 μm 和大于100 μm 之间的聚集体。

[0438] 通过激光衍射进行颗粒尺寸分析

[0439] 粒度分布测量的结果在图6B中所示,并且总结在表4A中。

[0440] 表4A

[0441] 颗粒尺寸(μm)

[0442] 平均数 众数 中位数

[0443] 34 28 27

[0444] 图6B显示了尺寸从大约1 μm 至约200 μm 范围的很宽的分布,大多数为大约30 μm 。假定LD方法只提供了“相等的球形直径”大小,这样获得的PSD数据与从上面的微观检验的估计一致。

[0445] (B) 液体药用活性成分

[0446] 通过动态光散射进行颗粒尺寸分析

[0447] 数据总结在表4B中。

[0448] 表4B

“液体酮洛芬”		颗粒尺寸 (nm)				
		众数				
[0449]	强度加权	-----	-----	12.9	1600	5000
	体积加权	2.2	5.5	9.9	1600	5200
	数量加权	2.2	5.5	-----	-----	-----

[0450] 液体酮洛芬的强度数据显示了多个峰,并且表明了尺寸为6 μm 大的颗粒的存在。所测量的多分散性指数(PDI)为0.73(这暗示了宽的PSD),并且这与表4B中的大小数据明显一致。这些更大组分的实际量是小的,如可以从体积加权PSD(图6C)看出。在数量加权的基础上,90%的酮洛芬“颗粒”为<6nm。

[0451] 从DLS数据的检验可以得出两个结论。第一个是液体酮洛芬的“尺寸”与DermX® Megaspheres™本身(没有药用活性成分)的测量发现的“尺寸”相似(图3D)。第二个结论是,酮洛芬粉末已经被溶解在DermX® Megaspheres™载体系统内(并且被拉曼光谱分析确认——图6D)。这会引发酮洛芬的更加多的有效递送。

[0452] 样品5: 萘普生

[0453] (A) 纯的药用活性成分:

[0454] 光学微观检验

[0455] 获得光学图像(图7A),从中可以清楚看到干粉萘普生的PSD是宽的。有许多在大小上只有几微米的单颗粒和100 μm 大的聚集体。

[0456] 通过激光衍射进行颗粒尺寸分析

[0457] 粒度分布测量的结果在图7B中所示,并且总结在表5A中。

[0458] 表5A

[0459] 颗粒尺寸(μm)

[0460] 平均数 众数 中位数

[0461] 23 19 23

[0462] 图7B显示了从大约2 μm 至大于200 μm 范围的很宽的对称分布,大多数为大约20 μm 。假定LD方法只提供了“相等的球形直径”大小,这样获得的PSD数据与从上面的微观检验的估计值一致。

[0463] (B) 液体药用活性成分

[0464] 通过动态光散射进行颗粒尺寸分析

[0465] 数据总结在表5B中。

[0466] 表5B

“液体萘普生”		颗粒尺寸 (nm)				
		众数				
[0467]	强度加权	0.7	4.9	14.2	600	
	体积加权	0.7	4.8	12.3	-----	
	数量加权	0.7	4.5	11.3	-----	

[0468] 液体萘普生的强度数据显示了多个峰,并且表明了大小为600nm大的颗粒的存在。所测量的多分散性指数(PDI)为0.50(这暗示了宽的PSD,但是它是所有液体API系统中最窄的),并且这与表5B中的大小数据明显一致。这个大尺寸的组分的实际量是非常小的,如可

以从体积加权PSD(图6C)看出。在数量加权的基础上,99.9%的颗粒为<12nm。

[0469] 从DLS数据的检验可以得出两个结论。第一个是液体萘普生的“尺寸”与DermX® Megaspheres™本身(没有药用活性成分)的测量发现的“尺寸”相似(图3D)。第二个结论是,萘普生粉末已被充分溶解在DermX® Megaspheres™载体系统内(并且被拉曼光谱分析确认-图7D)。这会明显地引起萘普生的更加多的有效递送。

[0470] 如上文所详述,所研究的液体药用活性成分系统DLS颗粒尺寸测量值与之前批次的和现在批次的单独的DermX® Megaspheres™载体系统获得的数据非常相似。在所有情况下,考虑中的药用活性成分是溶解在DermX® Megaspheres™载体系统内的。这会引发每种药用活性成分的更加多的有效递送。

[0471] 实施例9

[0472] 在一套实验中,比较根据实施例1和2的教导制备的经皮液体制剂和/或皮肤液体制剂和根据实施例3的教导制备的现有技术的液体制剂以及实施例4、5和8中详述的颗粒尺寸和稳定性评价。在这些实验中发现根据在实施例1和2中阐述的教导制备的经皮液体制剂和/或皮肤液体制剂具有大于或等于90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%的活性成分的颗粒具有小于或等于如采用体积加权粒度分布计算方法由动态光散射测定的13nm、12nm、11nm、10nm、9nm、8nm、7nm、6nm或5nm。根据在实施例1和2中阐述的教导制备的经皮液体和/或皮肤液体制剂也具有对降解和水解长期的稳定性,如例如由暴露在40℃/75%相对湿度90天随后在25℃,30天之后活性成分的HPLC分析测定的稳定性。

[0473] 相比之下,意在根据在实施例3中阐述的教导制备的液体制剂会有小于90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%的活性成分的颗粒有小于或等于如采用体积加权粒度分布计算方法由动态光散射测定的13nm、12nm、11nm、10nm、9nm、8nm、7nm、6nm或5nm。根据在实施例3中阐述的教导制备的液体制剂也预期比根据在实施例1和2中阐述的教导制备的经皮液体制剂和/或皮肤液体制剂对于降解和水解较不稳定,该稳定性如由暴露在40℃/75%相对湿度90天随后在25℃,30天之后活性成分的HPLC分析测定。相应地,这些实验会证实在制作经皮液体和/或皮肤液体期间减少活性成分与水的接触减少了活性成分的颗粒尺寸,提高了液体中颗粒群的尺寸的均匀性,并提高了液体中活性成分的稳定性。

[0474] 实施例10

[0475] 按照实施例1和2阐述的步骤会生产出另外的含有NSAID(比如:阿司匹林、萘普生、布洛芬和/或酮洛芬)、对乙酰氨基酚和/或胰岛素的经皮液体制剂和/或皮肤液体制剂;然而,在制剂中所用的乙氧基化油(比如,每分子具有10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21或22乙氧基化的澳洲坚果油)的量会变化。会为这些实验制备的经皮液体制剂和/或皮肤液体制剂可以有比如这种乙氧基化油的总体积或重量的3.0%、4.0%、5.0%、6.0%、7.0%、8.0%、9.0%、10.0%、11.0%、12.0%、13.0%、14.0%、15.0%、16.0%、17.0%、18.0%、19.0%、20.0%、21.0%、22.2%、23.0%、24.0%或25.0%。将加入到制剂的水的量也会相应地变化以适应在制剂中乙氧基化油的量的增加或减少。这些经皮液体制剂和/或皮肤液体制剂然后会在实施例4、5和8中详述的颗粒尺寸和稳定性试验中被评价。

[0476] 发现具有在制剂中乙氧基化油的量为经皮液体和/或皮肤液体的总体积或重量的10.0%、11.0%、12.0%、13.0%、14.0%、15.0%、16.0%、17.0%、18.0%、19.0%或20.0%

的经皮液体和/或皮肤液体制剂会有大于或等于90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%的活性成分的颗粒,其具有小于或等于如采用体积加权粒度分布计算方法由动态光散射测定的13nm、12nm、11nm、10nm、9nm、8nm、7nm、6nm或5nm。这些经皮液体和/或皮肤液体制剂也会有对降解和水解的长期稳定性,该稳定性如例如由暴露在40°C/75%相对湿度90天随后在25°C,30天之后活性成分的HPLC分析测定。

[0477] 相比之下,期望具有在制剂中乙氧基化油的量为经皮液体和/或皮肤液体的总体积或重量的7.0%、8.0%、9.0%或21.0%、22.0%、23.0%、24.0%或25.0%的经皮液体和/或皮肤液体制剂会有小于90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%的活性成分的颗粒,其具有小于或等于如采用体积加权粒度分布计算方法由动态光散射测定的13nm、12nm、11nm、10nm、9nm、8nm、7nm、6nm或5nm。具有在制剂中乙氧基化油的量为经皮液体和/或皮肤液体的总体积或重量的3.0%、4.0%、5.0%、6.0%、7.0%、8.0%、9.0%或21.0%、22.2%、23.0%、24.0%或25.0%的经皮液体制剂和/或皮肤液体制剂也预期比具有在制剂中乙氧基化油的量为经皮液体和/或皮肤液体的总体积或重量的10.0%、11.0%、12.0%、13.0%、14.0%、15.0%、16.0%、17.0%、18.0%、19.0%或20.0%的经皮液体和/或皮肤液体制剂更不稳定,并且更易于降解和水解,该稳定性如由暴露在40°C/75%相对湿度90天之后活性成分的HPLC分析测定。相应地,这些实验会证实当如在实施例1和2中描述的所制备的经皮液体和/或皮肤液体中乙氧基化油的量为10.0%、11.0%、12.0%、13.0%、14.0%、15.0%、16.0%、17.0%、18.0%、19.0%或20.0%时,产生活性成分的减小的颗粒尺寸,在经皮液体和/或皮肤液体中颗粒群的大小的均匀性与根据实施例1和2的方法制备的经皮液体和/或皮肤液体(其中,乙氧基化油的量为经皮液体和/或皮肤液体的总体积或重量的7.0%、8.0%、9.0%或21.0%、22.0%、23.0%、24.0%或25.0%)相比被提高了。

[0478] 实施例11

[0479] 液体胰岛素在大鼠中的功效。普通大鼠(在它们的背侧部具有剃毛部分)会用甲苯噻嗪和氯胺酮的混合物麻醉以提高它们的血糖水平。在对麻醉做出反应而发生的d-葡萄糖的水平的提高的水平提供了最佳模型系统以测量局部递送的胰岛素的效能。这种动物模型模拟了在糖尿病动物和人中可见的血糖过多的状态。麻醉的大鼠会分为三组:(i)用根据实施例1的教导制备的液体胰岛素制剂处理的大鼠;(ii)给予缺乏胰岛素的对照制剂(没有胰岛素的DermX®递送系统)的大鼠;和(iii)用根据在实施例3中的教导制备的液体胰岛素制剂(现有技术制剂)处理的大鼠。

[0480] 每一组都会接受相同的局部“剂量”,并且在动物中检测到的血糖水平的变化会反映经皮吸收的胰岛素的效果(即,吸收进入体循环的胰岛素的量)。期望提供根据实施例1的教导制备的液体胰岛素制剂的大鼠会在它们的机体中检测到更大量的胰岛素,并且会比给予缺乏胰岛素的对照制剂(没有胰岛素的DermX®递送系统)的大鼠和用根据在实施例3中的教导制备的液体胰岛素制剂(现有技术制剂)处理的大鼠经历血糖水平上的更大的下降。

[0481] 实施例12

[0482] 组分的顺序添加的相关性。如下文表明地制备用于递送活性成分的制剂。制剂1、2、3和4包括乙醇(50%)、阿司匹林(2.2%)、PEG-16澳洲坚果甘油酯(10%)、水(37.67%)和香料(0.13%),总共100%。制剂1C包括乙醇(50%)、阿司匹林(2.2%)、PEG-16澳洲坚果甘油酯(0%)、水(47.67%)和香料(0.13%),总共100%,缺少PEG-16澳洲坚果甘油酯。制剂1、

2、3和4包括相同的成分,但是在添加每种成分以组合配制制剂的顺序上不相同。

[0483] 在制剂1中,配制通过按次序的如下步骤组成:(a)将一定量的活性成分(阿司匹林,2.2%的最终制剂)与乙醇混合,该乙醇以30%-70%(在本实施例中50%)的终浓度存在,以经皮组合物和/或皮肤组合物的总重量或总体积计;(b)向(a)的混合物中加入乙氧基化油(PEG-16澳洲坚果甘油酯),其以2%-25%的终浓度(在本实施例中10%)存在,以经皮组合物和/或皮肤组合物的总重量或总体积计;(c)向(a)和(b)的混合物中加入一定量的水(37.67%),使经皮组合物和/或皮肤组合物达到其终体积;和(d)向(a)、(b)和(c)的混合物中加入最小比例的体积(0.13%)的香料。

[0484] 在制剂1c中,配制由按次序的如下步骤组成:(a)将一定量的活性成分(阿司匹林,2.2%的最终制剂)与乙醇混合,该乙醇以30%-70%(在本实施例中50%)的终浓度存在,以经皮组合物和/或皮肤组合物的总重量或总体积计;(b)加入一定量的水(在本实施例中47.67%),使经皮组合物和/或皮肤组合物达到其终体积;并加入最小比例的量(0.13%)的香料。制剂1c缺少PEG-16澳洲坚果甘油酯。

[0485] 在制剂2中,配制由按次序的如下步骤组成:(a)将一定量的活性成分(阿司匹林,2.2%的最终制剂)与一定量的水(37.67%)混合;(b)向(a)的混合物中加入乙醇,该乙醇以30%-50%(在本实施例中50%)的终浓度存在,以经皮组合物和/或皮肤组合物的总重量或总体积计;(c)向(a)和(b)的混合物中加入乙氧基化油(PEG-16澳洲坚果甘油酯),其以2%-25%(在本实施例中10%)的终浓度存在,以经皮组合物和/或皮肤组合物的总重量或总体积计;并加入最小比例的量(0.13%)的香料。

[0486] 在制剂3中,配制由按次序的如下步骤组成:(a)将一定量的水(37.67%)与乙氧基化油(PEG-16澳洲坚果甘油酯)混合,该乙氧基化油以2%-25%(在本实施例中10%)的终浓度存在,以经皮组合物和/或皮肤组合物的总重量或总体积计;(b)向(a)的混合物中混合一定量的活性成分(阿司匹林,2.2%的最终制剂);(c)向(a)和(b)的混合物中加入最小比例的量(0.13%)的香料;和(d)在(a)、(b)和(c)的混合物中加入乙醇,该乙醇以30%-70%(在本实施例中50%)的终浓度存在,以经皮组合物和/或皮肤组合物的总重量或总体积计。

[0487] 在制剂4中,配制由按次序的如下步骤组成:(a)提供一定量的乙醇,该乙醇以30%-70%(在本实施例中50%)的终浓度存在,以经皮组合物和/或皮肤组合物的总重量或总体积计;(b)向(a)的混合物中加入乙氧基化油(PEG-16澳洲坚果甘油酯),该乙氧基化油以2%-25%(在本实施例中10%)的终浓度存在,以经皮组合物和/或皮肤组合物的总重量或总体积计;(c)向(a)和(b)的混合物中加入一定量(39.87%)的水,使经皮组合物和/或皮肤组合物达到它的终体积;和(d)向(a)和(b)和(c)的混合物中加入最小比例的量(0.13%)的香料。制剂4缺少阿司匹林。

[0488] 采用如上文表明的按次序的顺序配制步骤制成每个制剂。通过光学显微镜在100倍放大倍数下获得这些制剂的图像,并且在图8A-8F中呈现。通过动态光散射确定每种制剂的样品的粒度分布,并且确定以纳米(nm)计的Z-均值。对干燥的阿司匹林做类似的测量。

[0489] 结果呈现在下面的表6中。

[0490] 表6

颗粒尺寸结果				
	样品	计数率	Z-均值(nm)	截距 (intercept)
[0491]	制剂 1	5.7	16.7	0.877
	制剂 1c	14.7	2239	0.915
[0492]	制剂 2	8.3	122.8	0.918
	制剂 3	13.4	348.2	1.2
	制剂 4	26.5	132.5	1.0
	干燥的阿司匹林	不适用	不适用	不适用

[0493] Z-均值 (nm) 为动态光散射结果的产物, 并且代表每种颗粒尺寸的颗粒的强度加权的调和平均值尺寸。

[0494] 如在表6中表明地, 乙氧基化油 (以2%-25%的终浓度存在, 以经皮组合物和/或皮肤组合物的总重量或总体积计, 在本实施例中10%的PEG-16澳洲坚果甘油酯) 的加入在如通过动态光散射测量的由最终Z-均值表明的颗粒尺寸上有实质影响。制剂1c的颗粒尺寸比制剂1的那些大超过100倍, 并且比制剂2、3和4的那些大6倍至18倍。这表明乙氧基化油 (以2%-25%的终浓度存在, 以经皮组合物和/或皮肤组合物的总重量或总体积计) 的加入对最终颗粒尺寸或体积有实质影响。

[0495] 也如上文所表明, 这个实施例提供了证据证明组分加入的顺序对由动态光散射测量的由最终Z-均值表明的颗粒尺寸有实质影响。制剂1由实践制备经皮组合物和/或皮肤组合物 (比如, 液体) 的方法制成, 该方法包括按次序的如下步骤: (a) 将一定量的活性成分与醇混合, 醇以1%-70% (或更典型为30%-70%、30%-60%或40%-60%或45%-55%或50%) 的终浓度存在, 以经皮组合物和/或皮肤组合物的总重量或总体积计; (b) 向 (a) 的混合物中加入乙氧基化油, 其以2%-25%的终浓度存在, 以经皮组合物和/或皮肤组合物的总重量或总体积计; (c) 任选地, 向 (a) 和 (b) 的混合物中加入一定量的水, 使经皮组合物和/或皮肤组合物达到它的终体积, 和 (d) 任选地, 向 (a)、(b) 和 (c) 的混合物中加入香料和/或一种或多种增粘剂 (比如, 选自由羟乙基纤维素、甲基纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素 (E464) 和羟乙基甲基纤维素组成的组的纤维素衍生物); 制剂1的颗粒尺寸大体上小于制剂2、3和4的颗粒尺寸, 制剂2、3和4包括相同的成分但是通过不同的添加成分的顺序制成。制剂2、3和4的颗粒尺寸分别比制剂1的那些在通过动态光散射测量的由最终Z-均值表明的在尺寸上大7倍、大20倍和大7倍。在所测定的制剂之中, 只有制剂1制备了具有如由Z-均值测量的100nm以下的尺寸的颗粒, Z-均值为各种颗粒尺寸的颗粒的强度加权调和平均尺寸。

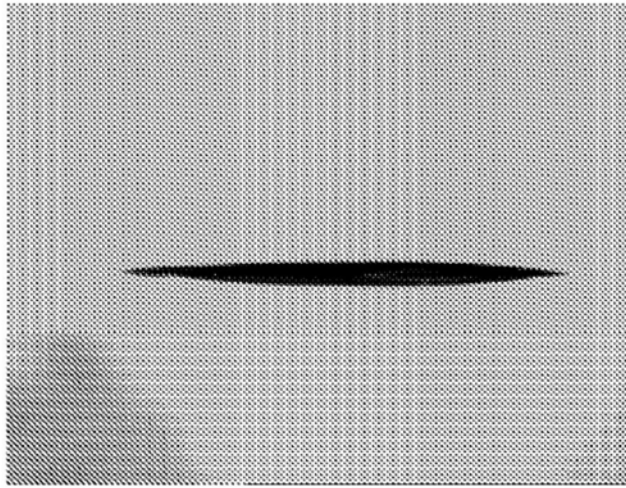


图1A

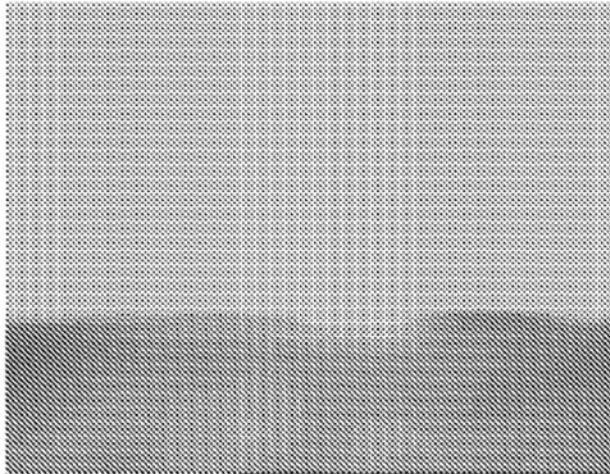


图1B

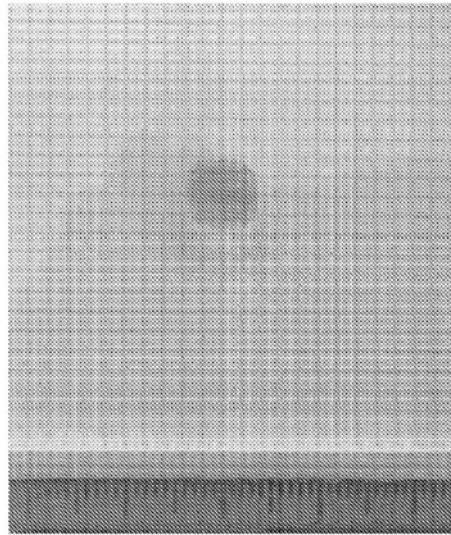


图2A

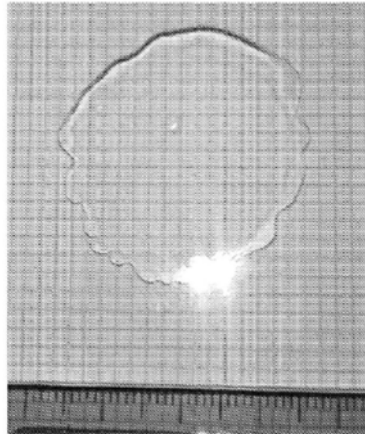


图2B

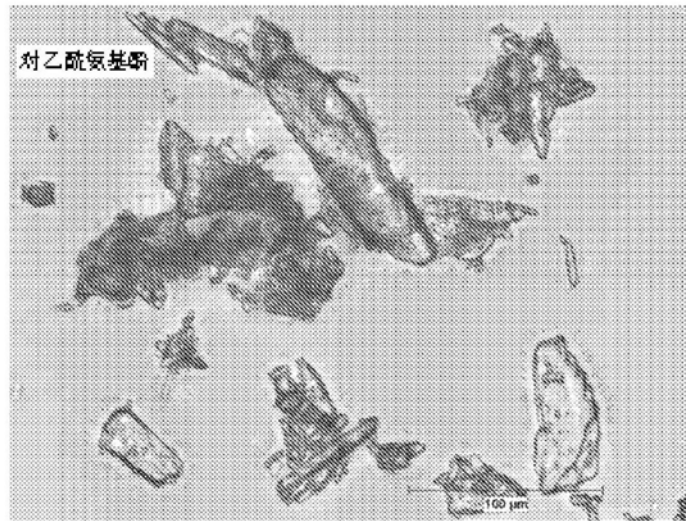


图3A

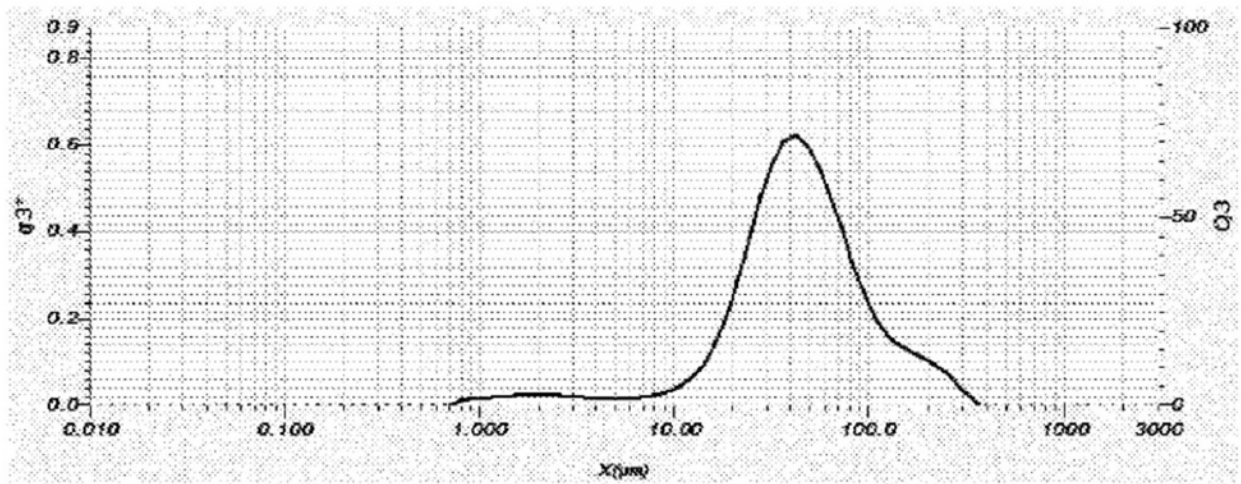


图3B

体积表示的尺寸分布

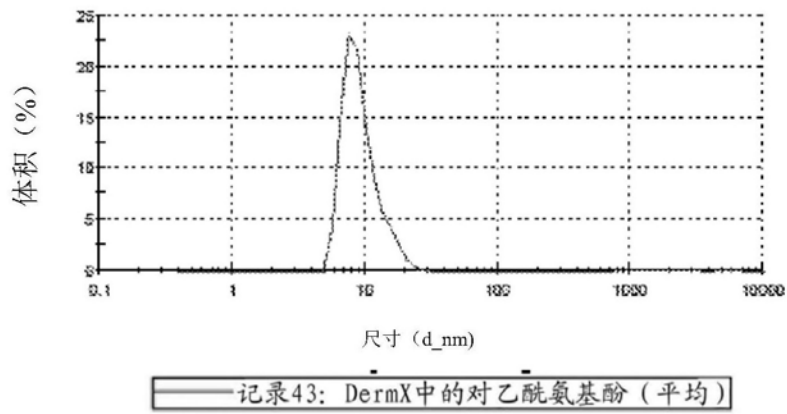


图3C

体积表示的尺寸分布

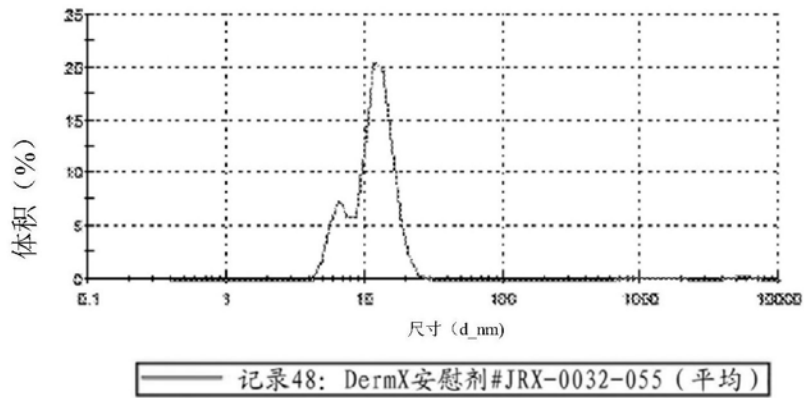


图3D

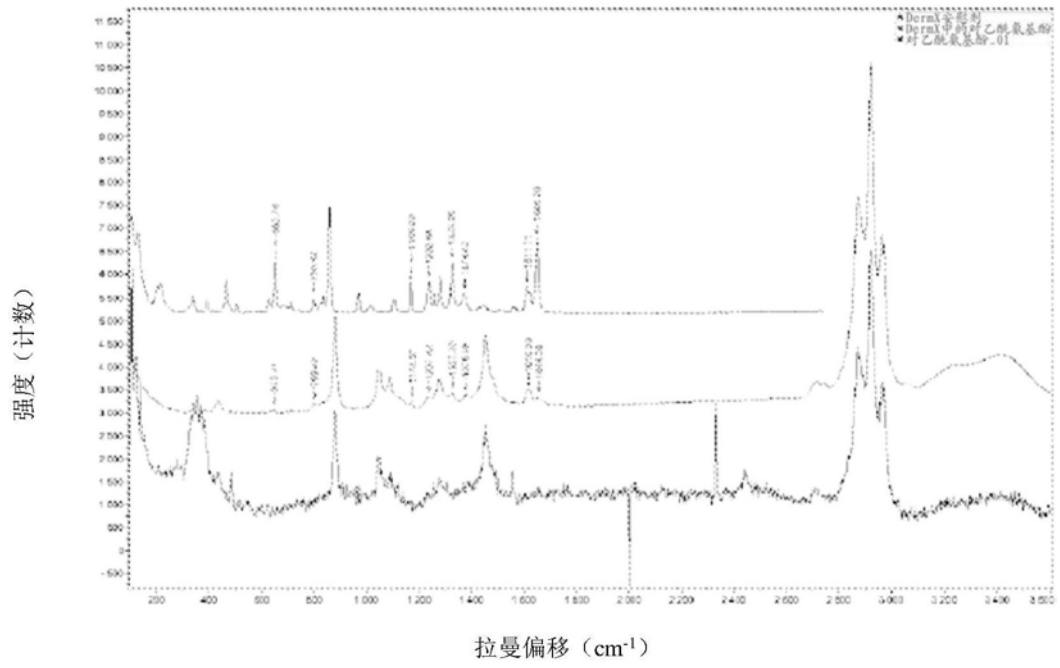


图3E

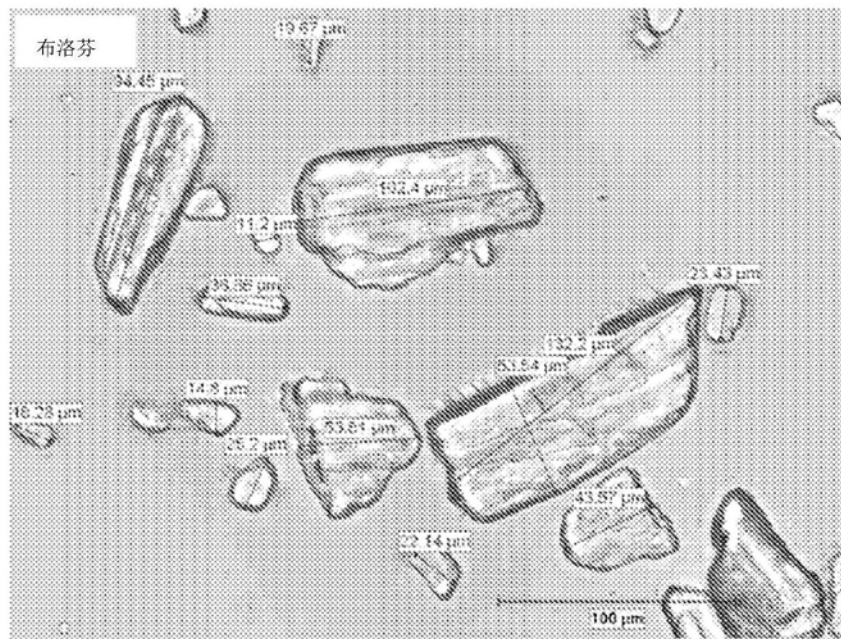


图4A

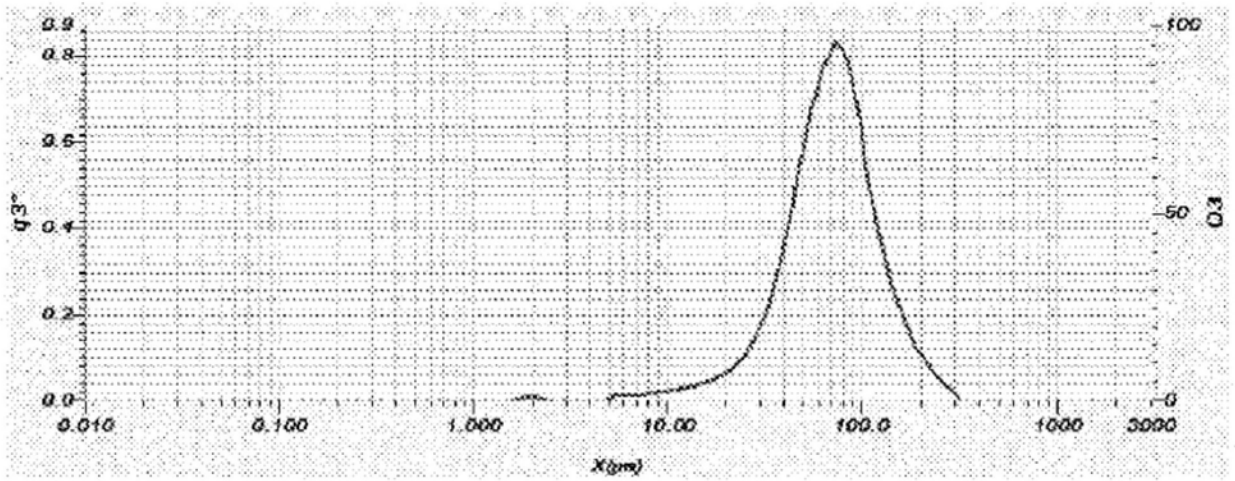


图4B

体积表示的尺寸分布

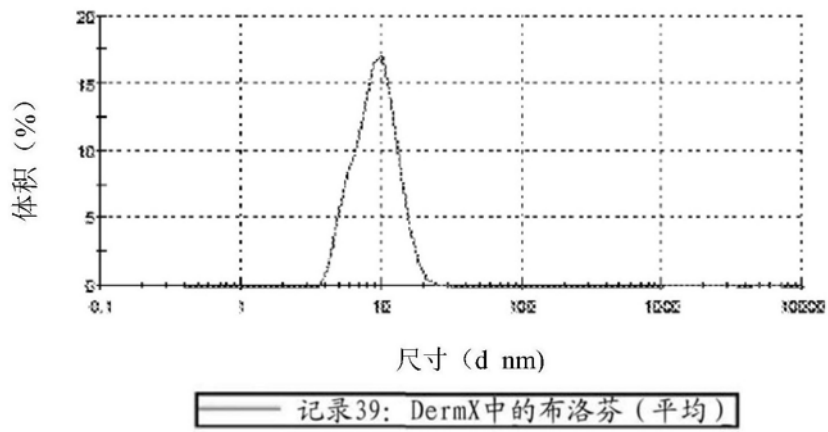


图4C

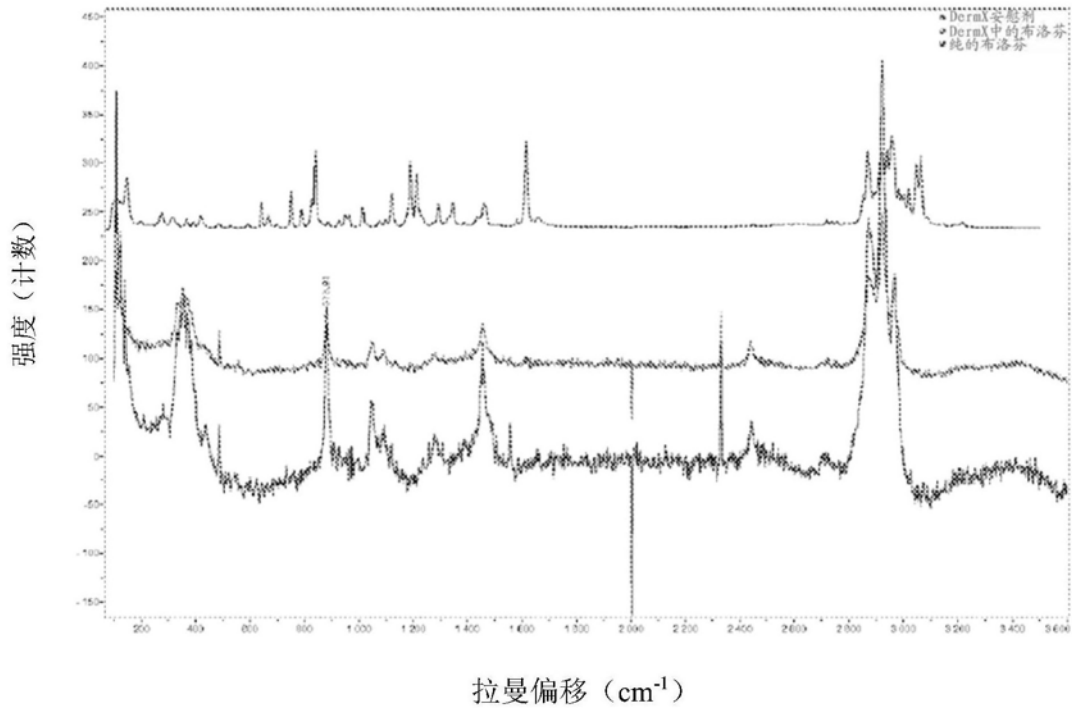


图4D

强度表示的尺寸分布

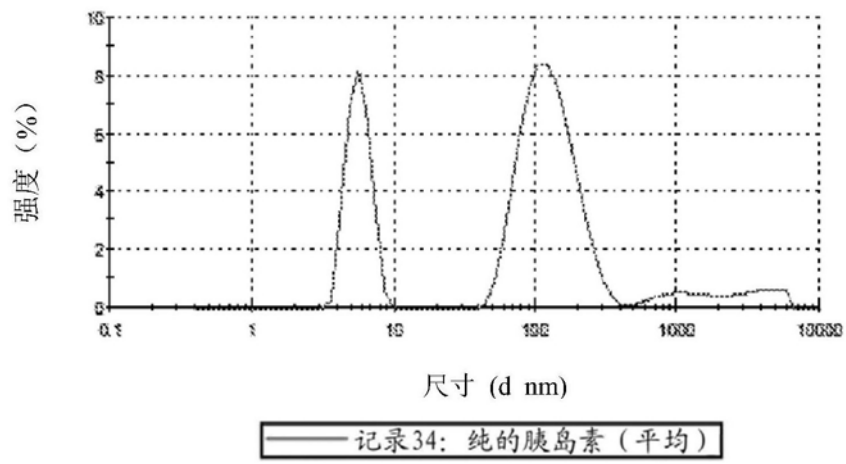


图5A

体积表示的尺寸分布

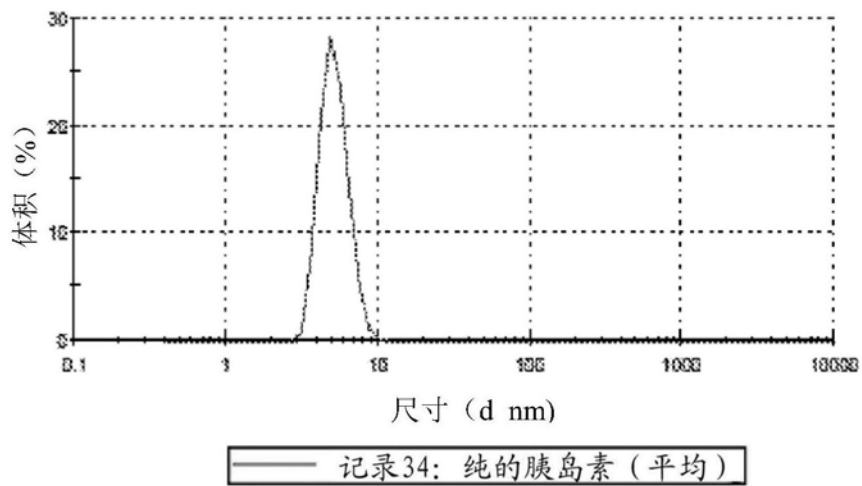


图5B

体积表示的尺寸分布

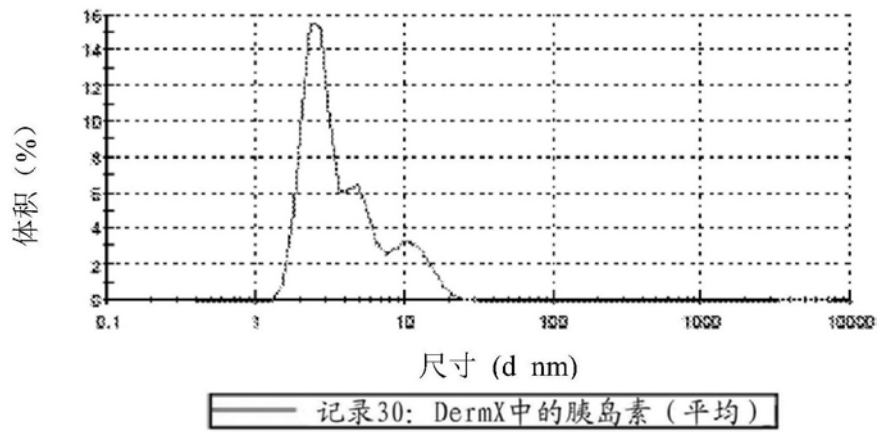


图5C

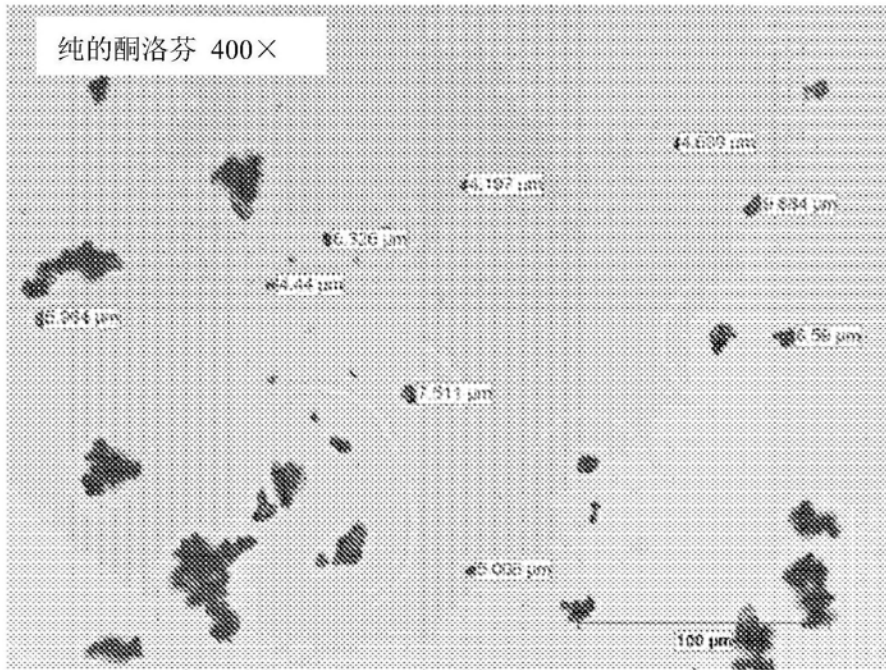


图6A

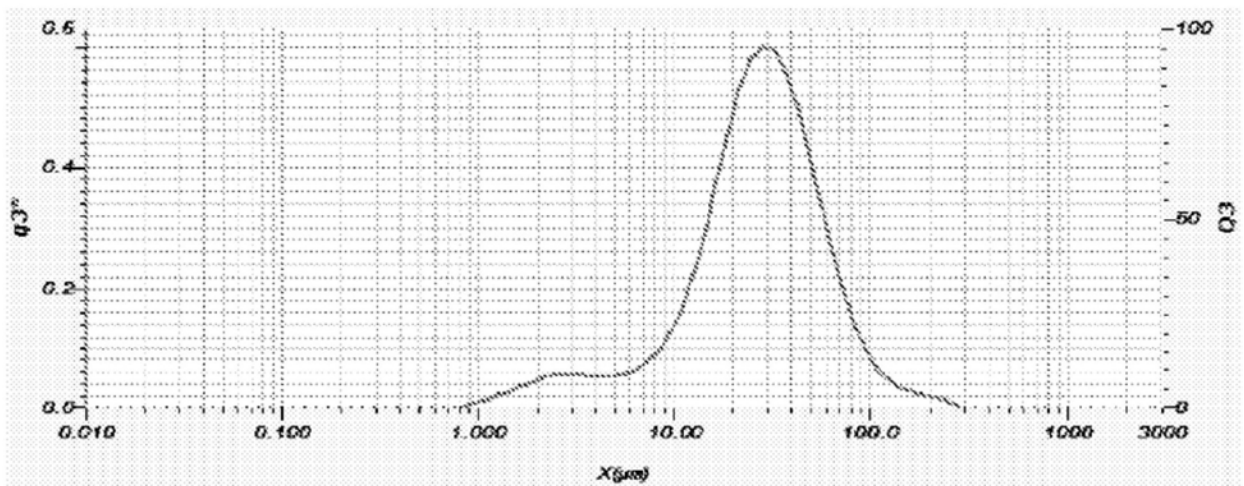


图6B

体积表示的尺寸分布

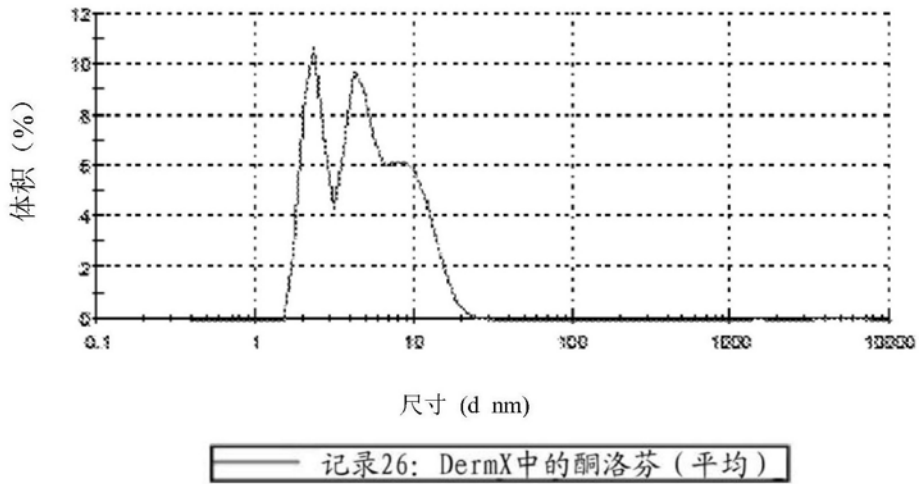


图6C

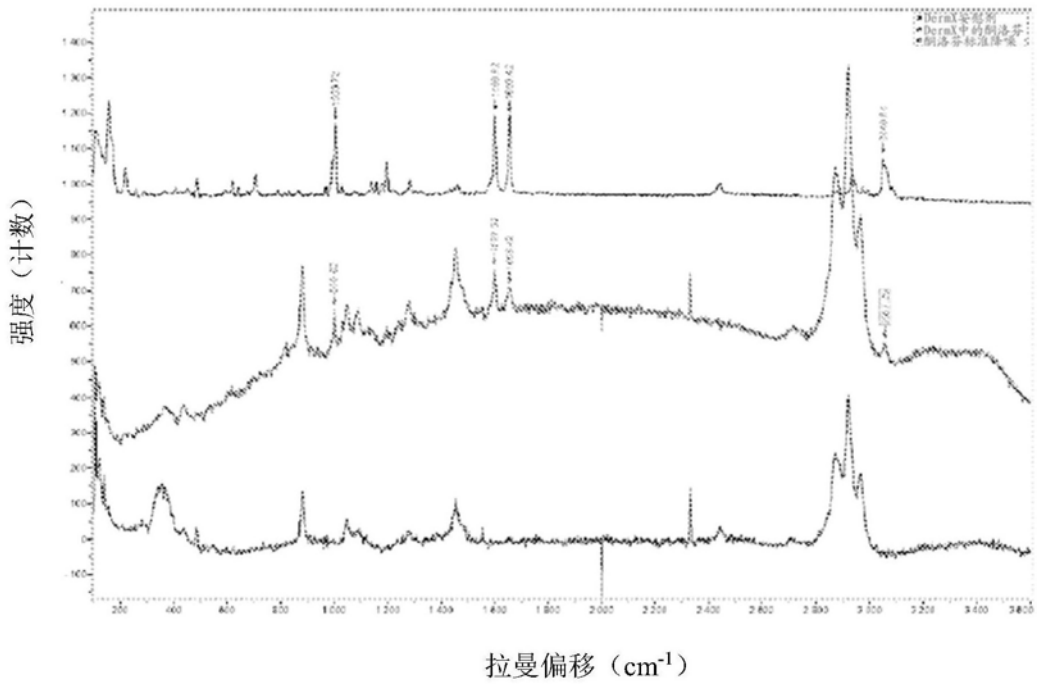


图6D

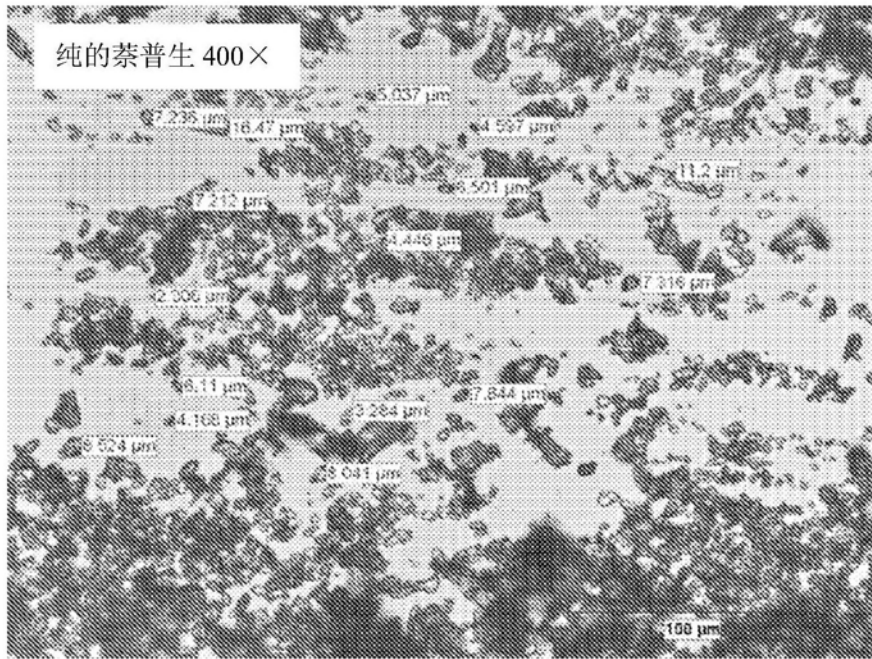


图7A

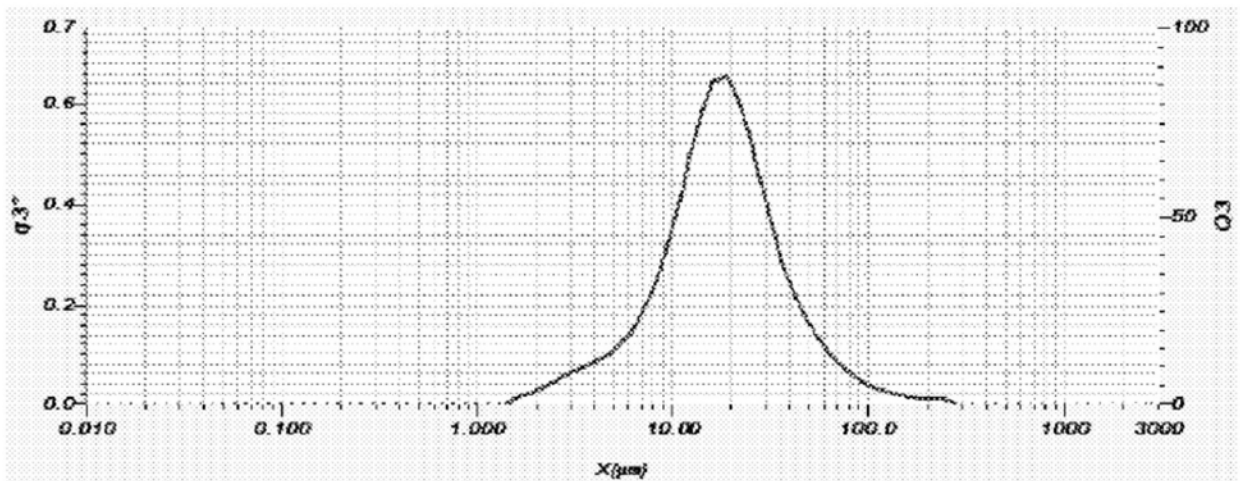


图7B

体积表示的尺寸分布

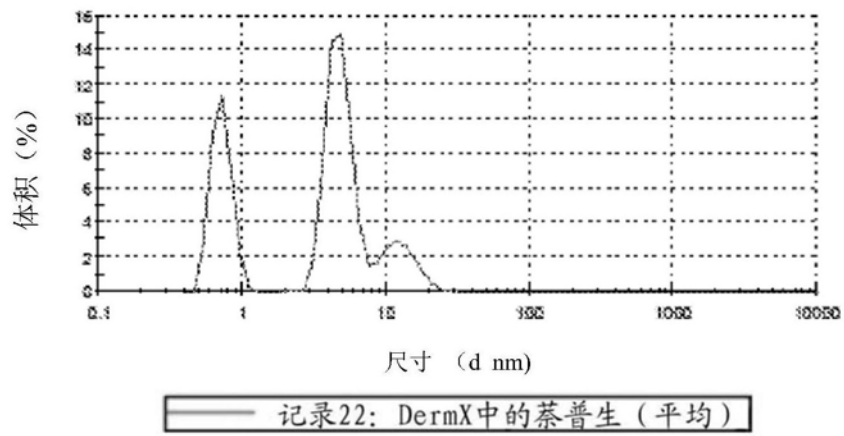


图7C

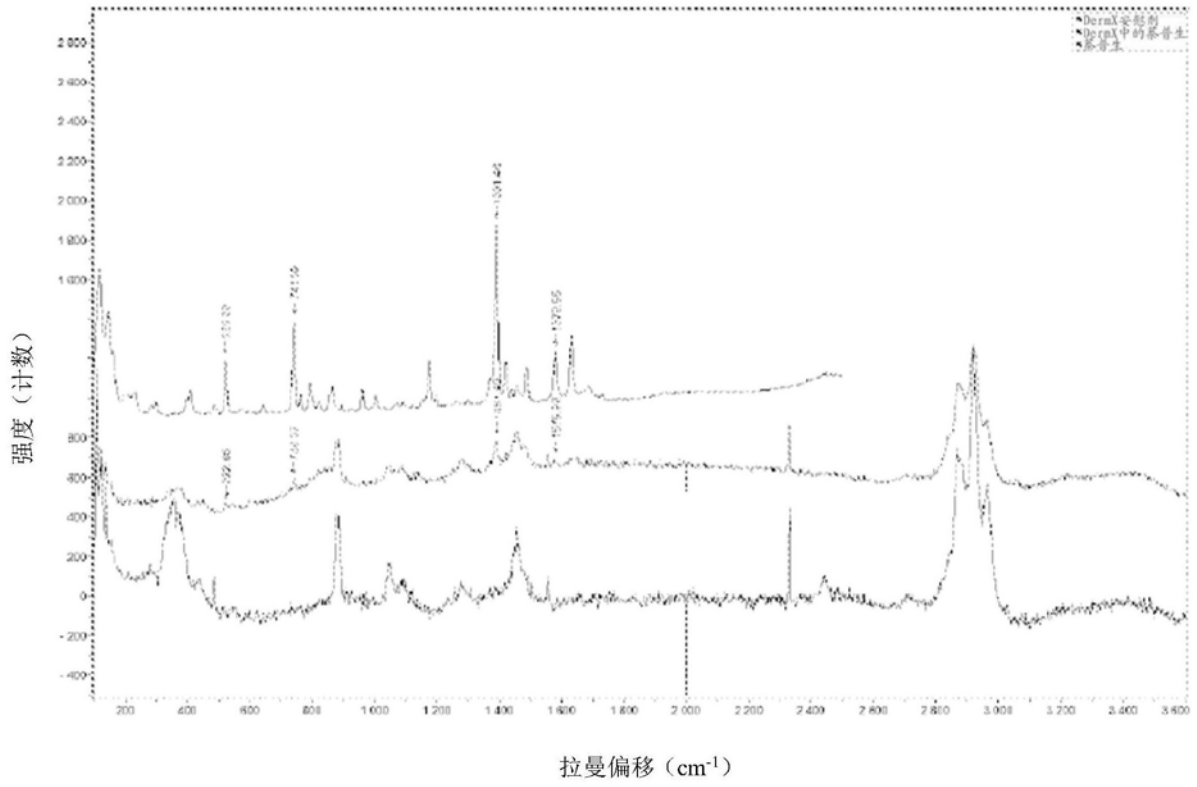


图7D

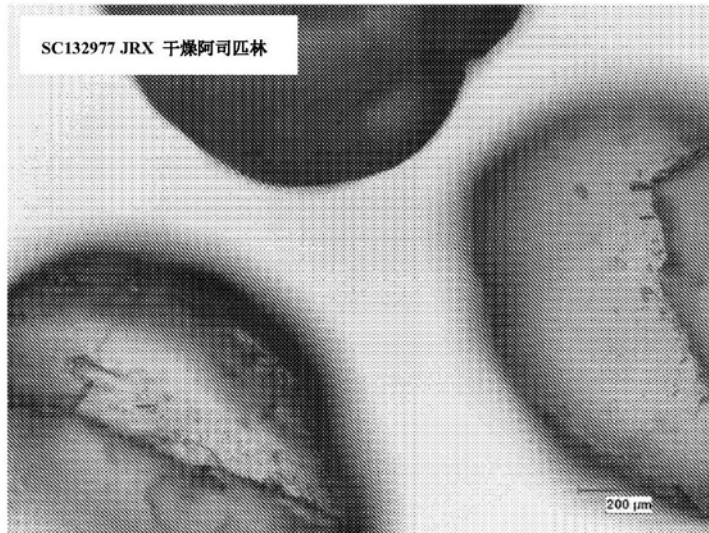


图8A

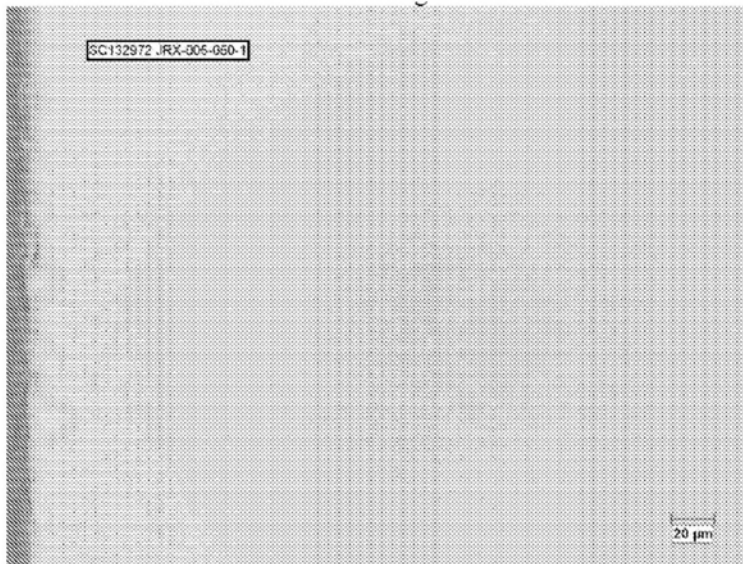


图8B

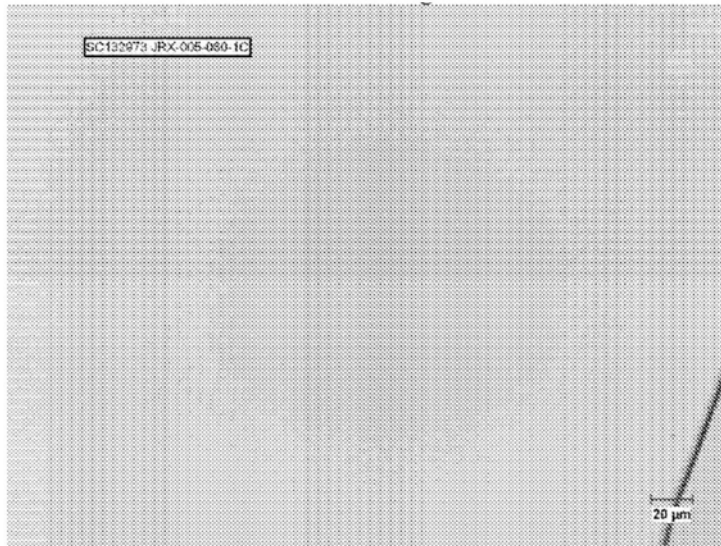


图8C



图8D

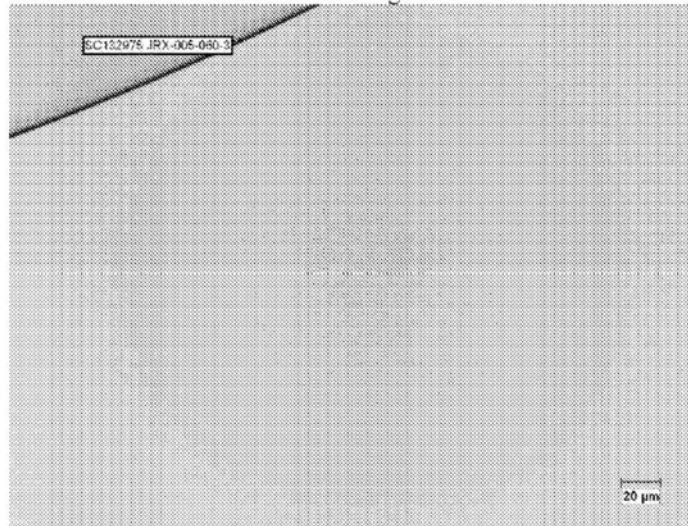


图8E

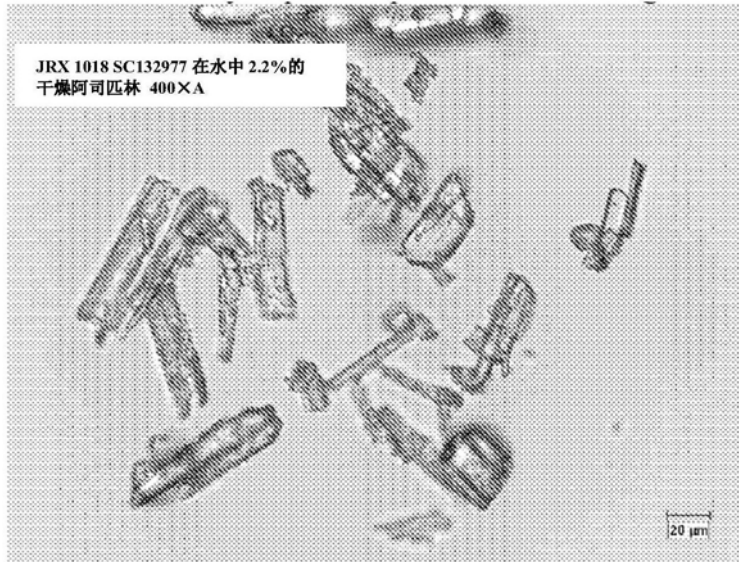
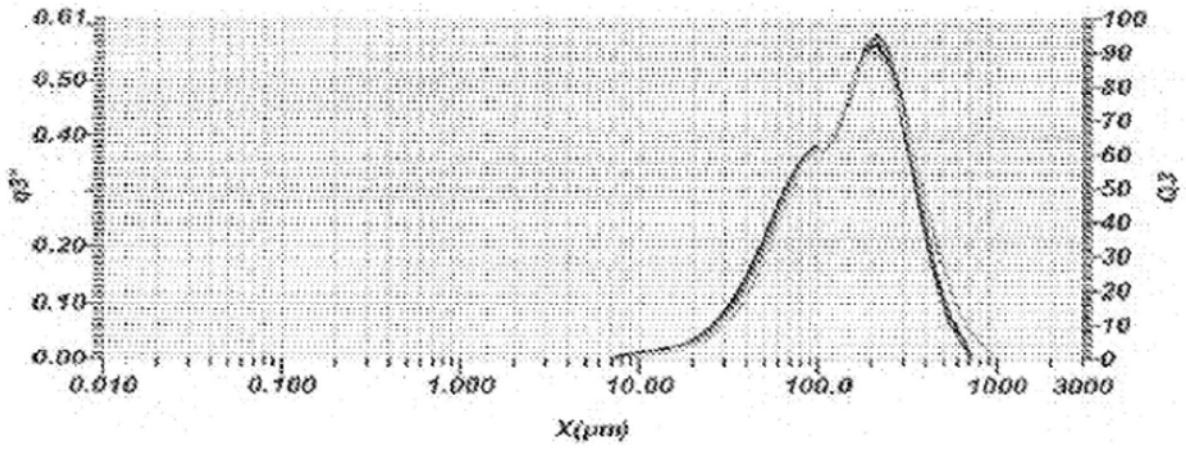


图8F

HORIBA 激光散射粒度分布分析仪

型号: LA950WET
HGS 编号: V00AP5G2



数据名称	图类型	样本名	中值粒径	D10	D90
201312101511909	-----	2.2% 阿司匹林在水中	152.88685(μm)	47.66365(μm)	339.38611(μm)
201312101513910	-----	2.2% 阿司匹林在水中	157.19641(μm)	50.66836(μm)	348.48517(μm)
201312101515911	-----	2.2% 阿司匹林在水中	165.86750(μm)	54.93656(μm)	387.00565(μm)

数据名称	样本名	透光率 (B)	透光率 (R)	平均尺寸
201312101511909	2.2% 阿司匹林在水中	63.8(%)	53.8(%)	176.17526(μm)
201312101513910	2.2% 阿司匹林在水中	73.4(%)	59.1(%)	179.11281(μm)
201312101515911	2.2% 阿司匹林在水中	76.6(%)	63.8(%)	197.83107(μm)

图8G