



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109475496 A

(43)申请公布日 2019.03.15

(21)申请号 201780042390.0

(22)申请日 2017.05.05

(30)优先权数据

62/332,306 2016.05.05 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2019.01.07

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2017/031390 2017.05.05

(87)PCT国际申请的公布数据

W02017/193060 EN 2017.11.09

(71)申请人 维洛克生物制药有限责任公司

地址 美国佛罗里达州

(72)发明人 约瑟夫·卡普里奥蒂

卡拉·卡普里奥蒂

杰西·佩尔蒂埃

(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262

代理人 胡秋玲 郑霞

(51)Int.Cl.

A61K 9/06(2006.01)

A61K 31/79(2006.01)

A61K 47/20(2006.01)

A61K 9/00(2006.01)

权利要求书1页 说明书24页

(54)发明名称

用于治疗眼睛的炎症或感染的组合物和方法

法

(57)摘要

公开和描述了用于预防、治疗或改善眼睛或眼睛周围区域的状况或病症的组合物和方法。

1. 一种局部眼用凝胶组合物,所述局部眼用凝胶组合物包含0.1%-10%w/w聚乙烯吡咯烷酮碘;大于约30%w/w的DMSO;约0.05%至约1.5%w/w类固醇;和胶凝剂。

2. 根据权利要求1所述的组合物,其中所述组合物包含选自由羟丙基甲基纤维素;羟乙基纤维素;和羟甲基纤维素组成的组的胶凝剂。

3. 根据权利要求1所述的组合物,其中所述组合物包含选自由羟丙基甲基纤维素;羟乙基纤维素;和羟甲基纤维素组成的组的胶凝剂,且所述胶凝剂以在0.5%至3.0%、1.0%至2.5%、1.25%至2.25%、1.5%-2.0%、或1.7%至1.8%之间的浓度存在。

4. 根据权利要求1所述的组合物,其中所述组合物包含选自由泼尼松龙、双氟泼尼酯、和氯替泼诺或其盐或酯组成的组的类固醇。

5. 根据权利要求4所述的组合物,其中所述泼尼松龙以所述组合物的1%w/w存在。

6. 根据权利要求4所述的组合物,其中所述泼尼松龙以所述组合物的0.5%w/w存在。

7. 根据权利要求4所述的组合物,其中所述醋酸泼尼松龙以所述组合物的1%w/w存在。

8. 根据权利要求4所述的组合物,其中所述醋酸泼尼松龙以所述组合物的0.5%w/w存在。

9. 根据权利要求4所述的组合物,其中所述双氟泼尼酯以所述组合物的0.05%w/w存在。

10. 根据权利要求4所述的组合物,其中所述氯替泼诺以所述组合物的0.5%w/w存在。

11. 根据权利要求10所述的组合物,其中所述氯替泼诺是依碳碳酸氯替泼诺。

12. 根据权利要求1所述的组合物,其中所述聚乙烯吡咯烷酮碘占所述组合物的0.25%-0.5%w/w。

13. 一种用于治疗传染性眼睛状况或炎性眼睛状况的方法,所述方法包括向所述眼睛施用有效量的权利要求1所述的组合物。

14. 根据权利要求13所述的方法,其中所述眼睛状况选自细菌性结膜炎或病毒性结膜炎;睑炎;和角膜溃疡。

用于治疗眼睛的炎症或感染的组合物和方法

[0001] 发明背景

[0002] 局部皮质类固醇通常用于控制眼部炎症。皮质类固醇的作用机制涉及抑制免疫应答和严重的炎症可能导致的随后的组织破坏。皮质类固醇具有限制身体抵抗感染的内在能力的不期望的副作用。事实上,不合时宜的类固醇使用会使细菌、分枝杆菌、病毒或真菌继发感染的病程恶化。

[0003] 因此,由于存在这些重大风险,仅在训练有素的眼科医生的仔细观察下才推荐在眼部感染中使用组合抗微生物剂(antimicrobial)-类固醇药物。事实上,TOBRADEX (Alcon),最常开处方的眼用组合抗微生物剂-类固醇药物,特别列出了“角膜和结膜的病毒性疾病、分枝杆菌感染、和真菌感染”作为其使用的绝对禁忌症。

[0004] 聚乙烯吡咯烷酮碘(PVP-I)是一种熟知的消毒剂(antiseptic)。不存在对于PVP-I的已知的抗生素、真菌或病毒耐药性,并且不存在已知的PVP-I不能消除的酵母或真菌种类。PVP-I还显示出抑制生物膜的形成以及消除已经形成的生物膜。

[0005] 在美国专利第7,767,217号中,证明了在某些特定条件下,地塞米松可与聚乙烯吡咯烷酮碘(PVP-I)组合形成有效的抗微生物剂-类固醇药物溶液。然而,还显示了组合了PVP-I(或碘)与类固醇的大多数制品部分地由于碘与类固醇的反应性而具有不稳定性。事实上,美国专利第3,886,268号证明了类固醇-碘组合的熟知的不稳定性。‘217专利及其子专利(progeny)未公开在任何所描述的组合物中使用DMSO作为溶剂,并且未公开包含聚乙烯吡咯烷酮碘和皮质类固醇与DMSO和胶凝剂的局部凝胶制剂。

[0006] 普遍教导的是,大分子如聚乙烯吡咯烷酮碘仅能够作用于表面,并且不能用于渗透皮肤和/或皮肤结构。已知包括二甲基亚砜(DMSO)的某些有机溶剂增强药物的经皮吸收。然而,在过去,DMSO仅被用作和描述为小分子和低分子量(LMW)药物的运输增强剂。几十年来,普遍教导的是,通过使用DMSO作为渗透增强剂,大的带电荷的分子、高分子量(HMW)物质和聚合物不能有效地跨膜运输。本领域技术人员通常不会使用DMSO来增强大分子、聚合物或带电荷的高分子量物质诸如聚乙烯吡咯烷酮碘的皮肤渗透。

[0007] 包含DMSO作为小分子的渗透增强剂的局部制剂是已知的。例如,Kepka的美国专利第7,462,362号、和Reeves的美国专利第6,391,879号描述了抗真菌组合物,用于局部施用和治疗皮肤或指甲真菌感染,该抗真菌组合物包含常规抗真菌活性成分,诸如角鲨烯环氧酶抑制剂特比萘芬(一种烯丙胺)或托萘酯(一种硫代氨基甲酸酯)。本发明组合物不含常规的抗真菌活性成分,诸如角鲨烯环氧酶抑制剂。

[0008] Tarrand在美国专利第8,512,724号中描述了一种局部皮肤消毒剂组合物,但该组合物意图不渗透皮肤并且在制剂中需要小于约25%的DMSO。虽然聚乙烯吡咯烷酮碘被提到在制剂中聚乙烯吡咯烷酮碘作为潜在的消毒剂,但未提及抗炎药,诸如皮质类固醇。本发明组合物在局部凝胶组合物中包含聚乙烯吡咯烷酮碘、皮质类固醇和DMSO。

[0009] Friedman在公布第US 2007/0292359号中也描述了泡沫型制剂,该泡沫制剂要求存在聚丙二醇烷基醚。本发明组合物是稳定的局部凝胶制剂,该稳定的局部凝胶制剂不是泡沫型的并且不包含聚丙二醇烷基醚。包含DMSO和聚乙烯吡咯烷酮碘的又另一种组合物是

可注射的水包油分散体,被描述于Bhagwatwar等人的美国专利公布第US 2003/0049320号中。本发明的组合物不是可注射的组合物,并且包含溶解于DMSO中的聚乙烯吡咯烷酮碘和皮质类固醇;本发明的组合物不是水包油分散体。

[0010] 最近,本发明的发明人描述了局部组合物,该局部组合物包含在DMSO中的聚乙烯吡咯烷酮碘。参见例如,美国公布第2014/0205559和2015/0335676号。然而,这些组合物不含类固醇,并因此不包括可用于治疗与眼部感染有关的炎症的抗炎剂。因此,在这些制剂中未考虑或解决在聚乙烯吡咯烷酮碘或DMSO存在下类固醇的稳定性缺点。

[0011] 令人惊讶地表明,当用于治疗眼睛和眼睑的病毒性、真菌性或细菌性皮肤感染以及蠕形螨(demodex)感染时,DMSO首次可用于增强大分子如聚乙烯吡咯烷酮碘以及皮质类固醇的效力和皮肤渗透性,并且其中所述制剂在室温高度稳定。

[0012] 发明概述

[0013] 本发明涉及稳定的局部凝胶制剂,所述稳定的局部凝胶制剂可用于治疗眼睛的炎症或感染,包括但不限于眼睑、眼睛周围的皮肤或组织、以及眼组织或角膜组织的病毒感染、真菌感染、蠕形螨感染和细菌感染。本发明还涉及一种治疗眼睛的炎症或感染,包括但不限于眼睑、眼睛周围的皮肤或组织、以及眼组织或角膜组织的病毒感染、真菌感染、蠕形螨感染和细菌感染的方法。特别地,本发明包括凝胶组合物,所述凝胶组合物包含在DMSO中的聚乙烯吡咯烷酮碘和皮质类固醇,其中组合物可用于治疗病毒性或细菌性结膜炎、睑炎或传染性角膜溃疡。

[0014] 本发明公开了以下的惊人发现:一种新颖且高度稳定的凝胶组合物,该凝胶组合物包含聚乙烯吡咯烷酮碘、至少一种皮质类固醇、和DMSO,用于治疗眼睛或眼睛周围的组织包括眼睑的感染。

[0015] 令人惊讶地表明,本发明的组合物在室温是高度稳定的。本发明组合物另外的有利之处在于,类固醇的治疗有效量可低于对于相同治疗所指示的眼用组合物通常使用的治疗有效量。包含例如0.25%PVP-I和从0.25%至1.0%泼尼松龙(其可以溶解于凝胶制剂内)的凝胶制剂在室温在延长时间段内高度稳定,相较包含更高浓度的类固醇和更高浓度的聚乙烯吡咯烷酮碘的其他皮质类固醇组合物时间更长。尽管不依赖于任何特定理论,包含DMSO的凝胶制剂被认为(1)增加无盐类固醇组分在凝胶制剂中的溶解度,或(2)防止或减少类固醇和聚乙烯吡咯烷酮碘之间的反应,使得两种组分的稳定性增加,特别是组合物在室温的稳定性。

[0016] 本发明的凝胶组合物甚至在低浓度可有利地被储存在HDPE或LDPE容器中。

[0017] 本发明组合物中的DMSO当作为本发明凝胶组合物的一部分被施用时对眼表面不具有已知的毒性。

[0018] 另外,本发明组合物的凝胶制剂对眼组织或眼睛周围组织无刺激性。

[0019] 另外,低剂量PVP-I(即,约0.25%w/w)和类固醇组合在相对更中性的pH(约3.5-6)比要求明显更酸(pH范围为2-3.4)的条件以保持稳定性的对应的低剂量PVP-I的水性制品稳定。

[0020] 本发明使用以下的组合:a)消毒剂,其是聚乙烯吡咯烷酮碘;b)非离子形式的类固醇抗炎剂(其在一个非限制性实例中是泼尼松龙)和/或盐形式的类固醇抗炎剂(其在一个非限制性实例中是醋酸泼尼松龙);和c)二甲基亚砷(DMSO)。该先前未知的组合可有利地将

有效治疗剂量的药物递送至眼睛以治疗眼睛的炎症或感染,包括但不限于眼睑、眼睛周围的皮肤或组织、以及眼组织或角膜组织的蠕形螨感染和细菌感染。特别地,本发明包括凝胶组合物,所述凝胶组合物包含在DMSO中的聚乙烯吡咯烷酮碘和皮质类固醇,其中该组合物可用于治疗病毒性或细菌性结膜炎、睑炎或传染性角膜溃疡。

[0021] 在一个实施方案中,本文公开了适于局部施用至眼睛、有效治疗和/或预防眼睛的至少一个组织的微生物感染或病症的眼用凝胶组合物,所述眼用凝胶组合物包含在0.01%和10%、或0.1%-5%、或0.15%-0.75%、或0.25%-0.60%之间的浓度的聚乙烯吡咯烷酮碘,和类固醇,例如选自由以下组成的组的皮质类固醇或其盐或酯:泼尼松龙或醋酸泼尼松龙、依碳酸氯替泼诺、双氟泼尼酯及其组合。在一个实施方案中,聚乙烯吡咯烷酮碘按重量计为在0.1%和2.5%之间。在一个实施方案中,聚乙烯吡咯烷酮碘按重量计为在0.5%和2%之间。在一个实施方案中,聚乙烯吡咯烷酮碘和类固醇在溶液中的总重量在0.1%和4.5%之间。在一个实施方案中,类固醇处于在0.01%和2%之间的浓度。在一个实施方案中,类固醇处于在0.05%和1%之间的浓度。制剂的优选实施方案可以是这样的凝胶组合物,所述凝胶组合物包含大于30%的DMSO;0.25%聚乙烯吡咯烷酮碘;和选自1.0%泼尼松龙或其盐或酯;0.50%双氟泼尼酯或其盐或酯;和0.5%氯替泼诺或其盐或酯的皮质类固醇;任选的共溶剂,和胶凝剂,其中共溶剂和胶凝剂构成组合物的余量(balance)。

[0022] 在一个实施方案中,本文公开了一种药物组合物,所述药物组合物包含在0.01%和10%之间的浓度的聚乙烯吡咯烷酮碘、和选自由醋酸泼尼松龙、依碳酸氯替泼诺、双氟泼尼酯及其组合组成的组的类固醇,其中类固醇处于在0.05%和1%之间的浓度。在一个实施方案中,PVP-I的浓度为约0.25%。在一个实施方案中,类固醇处于选自由约1.0%、约0.50%、约0.25%、0.1%、约0.05%和约0.005%组成的组的浓度。

[0023] 在一个实施方案中,眼用组合物还包括不含局部麻醉剂的组合物,因为有利地,本发明组合物对眼表面和眼睛周围的皮肤是无灼痛的和无刺激性的。

[0024] 在一个实施方案中,眼用组合物还不含抗微生物防腐剂。

[0025] 在一个实施方案中,眼用组合物任选地还包含共溶剂、表面活性剂、乳化剂或湿润剂。在包含共溶剂、表面活性剂、乳化剂或湿润剂的实施方案中,所述剂可选自由以下组成的组:聚山梨醇酯20、聚山梨醇酯60、聚山梨醇酯80、Pluronic F-68、Pluronic F-84、Pluronic P-103、环糊精、泰洛沙泊等、及其组合。在包含共溶剂、表面活性剂、乳化剂或湿润剂的实施方案中,所述剂可以以按重量计约0.01%至2%的浓度提供在所述组合物中。

[0026] 在一个实施方案中,眼用组合物还包含增粘剂或胶凝剂。在一个实施方案中,增粘剂选自由以下组成的组:聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮,或纤维素胶凝剂,诸如甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素、羧甲基纤维素、羟丙基纤维素等、及其组合。在一个实施方案中,增粘剂在所述溶液中处于按重量计约0.01%至5%的浓度。

[0027] 在一个实施方案中,眼用组合物呈溶液、悬浮液、乳液、软膏(ointment)、霜(cream)、凝胶或控制释放/持续释放媒介物的形式。

[0028] 在一个实施方案中,通过使用本文涵盖的组合物的预防而被治疗或预防的微生物选自由细菌、病毒、真菌和变形虫组成的组。在一个方面,细菌是分枝杆菌。

[0029] 在一个实施方案中,使用本文涵盖的眼用组合物治疗的病症选自由包括但不限于以下的眼睛的至少一个组织的微生物感染组成的组:病毒性或细菌性结膜炎、睑炎、角膜磨

损、角膜溃疡、溃疡性传染性角膜炎、上皮角膜炎、基质性角膜炎和疱疹病毒相关性角膜炎。

[0030] 在一个实施方案中,眼用组合物用于预防角膜磨损或眼部手术后的感染。

[0031] 在一个实施方案中,眼用组合物包含:

[0032] 0.1%至1% (w/w) 聚乙烯吡咯烷酮碘;

[0033] 0.05%至2% (w/w) 类固醇;

[0034] 大于30%的DMSO;和

[0035] 0.1%至5.0% (w/w) 羟乙基纤维素;

[0036] 其中类固醇选自由醋酸泼尼松龙、依碳酸氯替泼诺、双氟泼尼酯及其组合组成的组。

[0037] 在一个实施方案中,眼用组合物包含:

[0038] 0.25% (w/w) 聚乙烯吡咯烷酮碘;

[0039] 0.05%至1% (w/w) 类固醇;

[0040] 大于30%的DMSO;和

[0041] 0.1%至5.0% (w/w) 羟乙基纤维素;

[0042] 其中类固醇选自由醋酸泼尼松龙、依碳酸氯替泼诺、双氟泼尼酯及其组合组成的组。

[0043] 在一个实施方案中,眼用组合物包含:

[0044] 0.25% (w/w) 聚乙烯吡咯烷酮碘;

[0045] 1% (w/w) 泼尼松龙或其盐或酯;

[0046] 大于30%的DMSO;和

[0047] 0.1%至5.0% (w/w) 羟乙基纤维素。

[0048] 在一个实施方案中,眼用组合物包含:

[0049] 0.25% (w/w) 聚乙烯吡咯烷酮碘;

[0050] 0.05% (w/w) 双氟泼尼酯或其盐或酯;

[0051] 大于30%的DMSO;和

[0052] 0.1%至5.0% (w/w) 羟乙基纤维素。

[0053] 在一个实施方案中,眼用组合物包含:

[0054] 0.25% (w/w) 聚乙烯吡咯烷酮碘;

[0055] 0.50% (w/w) 氯替泼诺或其盐或酯;

[0056] 大于30%的DMSO;和

[0057] 0.1%至5.0% (w/w) 羟乙基纤维素。

[0058] 在一个实施方案中,眼用组合物在1个月的时间后保留95%的其聚乙烯吡咯烷酮碘和95%的其类固醇。在一个实施方案中,眼用组合物在3个月的时间后保留90%的其聚乙烯吡咯烷酮碘和90%的其类固醇。在一个实施方案中,眼用组合物在1个月的时间后保留90%的其聚乙烯吡咯烷酮碘和90%的其类固醇。

[0059] 在一个实施方案中,包含聚乙烯吡咯烷酮碘 (PVP-I) 和至少一种类固醇的眼用组合物在1个月的时间后保留约89%的其PVP-I,在1个月的时间后约90%的其PVP-I,在1个月的时间后保留约91%的其PVP-I,在1个月的时间后保留约92%的其PVP-I,在1个月的时间后保留约93%的其PVP-I,在1个月的时间后保留约94%的其PVP-I,在1个月的时间后保留

约94%的其PVP-I,在1个月的时间后保留约95%的其PVP-I,在1个月的时间后保留约96%的其PVP-I,在1个月的时间后保留约97%的其PVP-I,在1个月的时间后保留约98%的其PVP-I,或在1个月的时间后保留约99%的其PVP-I。

[0060] 在一个实施方案中,包含聚乙烯吡咯烷酮碘(PVP-I)和至少一种类固醇的眼用组合物在3个月的时间后保留约89%的其PVP-I,在3个月的时间后约90%的其PVP-I,在3个月的时间后约91%的其PVP-I,在3个月的时间后约92%的其PVP-I,在3个月的时间后约93%的其PVP-I,在3个月的时间后约94%的其PVP-I,在3个月的时间后约94%的其PVP-I,在3个月的时间后约95%的其PVP-I,在3个月的时间后约96%的其PVP-I,在3个月的时间后约97%的其PVP-I,在3个月的时间后约98%的其PVP-I,或在3个月的时间后约99%的其PVP-I。

[0061] 在一个实施方案中,包含PVP-I和至少一种类固醇的眼用组合物在1个月的时间后保留约89%的其至少一种类固醇,在1个月的时间后约90%的其至少一种类固醇,在1个月的时间后约91%的其至少一种类固醇,在1个月的时间后约92%的其至少一种类固醇,在1个月的时间后约93%的其至少一种类固醇,在1个月的时间后约94%的其至少一种类固醇,在1个月的时间后约94%的其至少一种类固醇,在1个月的时间后约95%的其至少一种类固醇,在1个月的时间后约96%的其至少一种类固醇,在1个月的时间后约97%的其至少一种类固醇,在1个月的时间后约98%的其至少一种类固醇,或在1个月的时间后约99%的其至少一种类固醇。

[0062] 在一个实施方案中,包含PVP-I和至少一种类固醇的眼用组合物在3个月的时间后保留约89%的其至少一种类固醇,在3个月的时间后约90%的其至少一种类固醇,在3个月的时间后约91%的其至少一种类固醇,在3个月的时间后约92%的其至少一种类固醇,在3个月的时间后约93%的其至少一种类固醇,在3个月的时间后约94%的其至少一种类固醇,在3个月的时间后约94%的其至少一种类固醇,在3个月的时间后约95%的其至少一种类固醇,在3个月的时间后约96%的其至少一种类固醇,在3个月的时间后约97%的其至少一种类固醇,在3个月的时间后约98%的其至少一种类固醇,或在3个月的时间后约99%的其至少一种类固醇。

[0063] 在一个实施方案中,眼用组合物是均一的凝胶,并且活性成分即聚乙烯吡咯烷酮碘和类固醇,被溶解于组合物中并且不是水包油分散体。

[0064] 在一个实施方案中,提供了用于治疗和/或预防眼部病症或眼睛的至少一个组织的微生物感染的方法,所述方法包括将一个或多个剂量的本文涵盖的眼用组合物施用于眼睛的步骤。在一个实施方案中,预防是预防角膜磨损或眼部手术后的感染。在一个实施方案中,眼部病症选自自由眼睛的至少一个组织的微生物感染、病毒性或细菌性结膜炎、睑炎、角膜磨损、角膜溃疡、溃疡性传染性角膜炎、上皮角膜炎、基质性角膜炎和疱疹病毒相关性角膜炎组成的组。在一个实施方案中,微生物是细菌、病毒、真菌或变形虫。在一个实施方案中,细菌是分枝杆菌。

[0065] 在一个实施方案中,在治疗方法中,聚乙烯吡咯烷酮碘和类固醇的总和在每剂量0.001mg至5mg之间。在一个实施方案中,在治疗方法中,每个剂量在10微升至200微升之间。在一个实施方案中,在治疗方法中,每个剂量在50微升至80微升之间。在一个实施方案中,在治疗方法中,施用步骤包括每天一至四次向眼睛施用本文涵盖的组合物。在一个实施方

案中,在治疗方法中,施用步骤包括每天一至二十四次向眼睛施用本文涵盖的组合物。在一个实施方案中,在治疗方法中,该方法包括在施用步骤之前将组合物储存至少一个月、至少三个月、至少六个月、或至少1年。

[0066] 发明详述

[0067] 本发明整合了无水渗透增强剂(例如DMSO、和碘伏,优选地聚乙烯吡咯烷酮碘(PVP-I))和类固醇。本发明令人惊讶地可用于治疗折磨眼睛或眼睛周围的组织的状况,诸如病毒性或细菌性结膜炎、睑炎和传染性角膜溃疡、蠕形螨感染和眼睛或眼睑周围皮肤的感染。

[0068] 产生有用的药物制品的制剂的具体但非限制性实例由固体PVP-I和类固醇例如皮质类固醇组成,它们溶解于DMSO中并且使用胶凝剂配制,以提供在室温具有高稳定性程度的凝胶组合物。

[0069] 在另一个实施方案中,可以将DMSO添加到PVP-I的水性溶液中。在一个实例中,DMSO可以与在10%-99%的范围内的水作为共溶剂存在。此类制剂的一个实施方案可以包括一系列赋形剂,诸如氯化钠、磷酸二氢钠一水合物、无水磷酸氢二钠和水、以及本领域技术人员已知的其他赋形剂。

[0070] 除非另有说明,否则本文关于整体组合物中的指定组分所列出的百分比是重量/重量(w/w)。例如,相对于组合物的总重量,包含0.25%PVP-I和45%DMSO的组合物具有以重量计0.25%的PVP-I。

[0071] 在一个实施方案中,组合物包含在约0.01%至约15%的范围内的聚乙烯吡咯烷酮碘。在另一个实施方案中,组合物包含在0.05%和12.5%之间的范围内的聚乙烯吡咯烷酮碘。在另一个实施方案中,组合物包含在0.05%和10.0%之间的范围内的聚乙烯吡咯烷酮碘。在另一个实施方案中,组合物包含在0.1%和10.0%之间的范围内的聚乙烯吡咯烷酮碘。在另一个实施方案中,组合物包含在0.1%和5.0%之间的范围内的聚乙烯吡咯烷酮碘。在另一个实施方案中,组合物包含在0.25%和9.0%之间的范围内的聚乙烯吡咯烷酮碘。在另一个实施方案中,组合物包含在0.2%和2.5%之间的范围内的聚乙烯吡咯烷酮碘。在另一个实施方案中,组合物包含在0.5%和7.5%之间的范围内的聚乙烯吡咯烷酮碘。在另一个实施方案中,组合物包含在0.5%和1.0%之间的范围内的聚乙烯吡咯烷酮碘。在另一个实施方案中,组合物包含在0.75%和5.0%之间的范围内的聚乙烯吡咯烷酮碘,并且在又一个实施方案中在1.0%和4.0%之间的范围内的聚乙烯吡咯烷酮碘。在一个实施方案中,组合物包含在约0.1%至约2.5%、约0.2%至约2.0%、约0.3%至约1.0%、和约0.4%至约0.75%的范围内的聚乙烯吡咯烷酮碘。

[0072] 在一个实施方案中,组合物包含在约0.01%至约15%的范围内的聚乙烯吡咯烷酮碘或PVP-I。在另一个实施方案中,组合物包含在0.05%和12.5%之间的范围内的PVP-I。在另一个实施方案中,组合物包含在0.05%和10.0%之间的范围内的PVP-I。在另一个实施方案中,组合物包含在0.1%和10.0%之间的范围内的PVP-I。在另一个实施方案中,组合物包含在0.1%和5.0%之间的范围内的PVP-I。在另一个实施方案中,组合物包含在0.25%和9.0%之间的范围内的PVP-I。在另一个实施方案中,组合物包含在0.2%和2.5%之间的范围内的PVP-I。在另一个实施方案中,组合物包含在0.5%和7.5%之间的范围内的PVP-I。在另一个实施方案中,组合物包含在0.5%和1.0%之间的范围内的PVP-I。在另一个实施方案

中,组合物包含在0.75%和5.0%之间的范围内的PVP-I,并且在又一个实施方案中在1.0%和4.0%之间的范围内的PVP-I。在一个实施方案中,组合物包含在约0.1%至约2.5%、约0.2%至约2.0%、约0.3%至约1.0%、和约0.4%至约0.75%范围内的PVP-I。

[0073] 本文公开的组合物可包含一种或更多种类固醇。类固醇包括但不限于,地塞米松、地塞米松酒精(dexamethasone alcohol)、地塞米松磷酸钠、醋酸氟米龙、醋酸氟米龙、氟米龙醇、依碳酸氯替泼诺、甲羟松、醋酸泼尼松龙、泼尼松龙磷酸钠、双氟松龙酯、利美索龙、氢化可的松、醋酸氢化可的松、洛度沙胺氨丁三醇、及其任何组合。在一个实施方案中,类固醇在组合物中以约0.001%至约10%的水平存在。在一个实施方案中,类固醇在组合物或制品中以0.001%、0.002%、0.003%、0.004%、0.005%、0.006%、0.007%、0.008%、0.009%、0.01%、0.02%、0.03%、0.04%、0.05%、0.06%、0.07%、0.08%、0.09%、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%、或2.0%的水平存在。在一个实施方案中,类固醇在组合物或制品中以约0.001%、约0.002%、约0.003%、约0.004%、约0.005%、约0.006%、约0.007%、约0.008%、约0.009%、约0.01%、约0.02%、约0.03%、约0.04%、约0.05%、约0.06%、约0.07%、约0.08%、约0.09%、约0.1%、约0.2%、约0.3%、约0.4%、约0.5%、约0.6%、约0.7%、约0.8%、约0.9%、约1.0%、约1.1%、约1.2%、约1.3%、约1.4%、约1.5%、约1.6%、约1.7%、约1.8%、约1.9%、或约2.0%的水平存在。在一个实施方案中,类固醇在组合物或制品中以约0.001%或更少、约0.002%或更少、约0.003%或更少、约0.004%或更少、约0.005%或更少、约0.006%或更少、约0.007%或更少、约0.008%或更少、约0.009%或更少、约0.01%或更少、约0.02%或更少、约0.03%或更少、约0.04%或更少、约0.05%或更少、约0.06%或更少、约0.07%或更少、约0.08%或更少、约0.09%或更少、约0.1%或更少、约0.2%或更少、约0.3%或更少、约0.4%或更少、约0.5%或更少、约0.6%或更少、约0.7%或更少、约0.8%或更少、约0.9%或更少、约1.0%或更少、约1.1%或更少、约1.2%或更少、约1.3%或更少、约1.4%或更少、约1.5%或更少、约1.6%或更少、约1.7%或更少、约1.8%或更少、约1.9%或更少、或约2.0%的水平存在。在一个实施方案中,类固醇在组合物或制品中以约0.001%或更多、约0.002%或更多、约0.003%或更多、约0.004%或更多、约0.005%或更多、约0.006%或更多、约0.007%或更多、约0.008%或更多、约0.009%或更多、约0.01%或更多、约0.02%或更多、约0.03%或更多、约0.04%或更多、约0.05%或更多、约0.06%或更多、约0.07%或更多、约0.08%或更多、约0.09%或更多、约0.1%或更多、约0.2%或更多、约0.3%或更多、约0.4%或更多、约0.5%或更多、约0.6%或更多、约0.7%或更多、约0.8%或更多、约0.9%或更多、约1.0%或更多、约1.1%或更多、约1.2%或更多、约1.3%或更多、约1.4%或更多、约1.5%或更多、约1.6%或更多、约1.7%或更多、约1.8%或更多、约1.9%或更多、或约2.0%或更多的水平存在。

[0074] 在另一个实施方案中,组合物包含在约1%、约2%、约3%、约4%、约5%、约6%、约7%、约8%、约9%、约10%的PVP-I。在另一个实施方案中,组合物包含在约0.1%或更少、约0.5%或更少、约1%或更少、约2%或更少、约3%或更少、约4%或更少、约5%或更少、约6%或更少、约7%或更少、约8%或更少、约9%或更少或约10%或更少的PVP-I。在另一个实施方案中,组合物包含在约0.01%或更多、约0.05%或更多、约0.075%或更多、约0.1%或更多、约0.2%或更多、约0.3%或更多、约0.4%或更多、约0.5%或更多、约0.6%或更多、约

0.7%或更多、约0.8%或更多、约0.9%或更多、约1%或更多、约2%或更多、约3%或更多、约4%或更多、约5%或更多、约6%或更多、约7%或更多、约8%或更多、约9%或更多或约10%或更多的PVP-I。在另一个实施方案中,组合物包含在0.001%、0.005%、0.01%、0.05%、0.1%、0.2%、0.3%、0.4%、0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%、1.0%、1.25%、1.5%、1.75%、2.0%、2.25%、2.5%、2.75%、3.0%、3.5%、4.0%、4.5%、5.0%、6.0%、7.0%、8.0%、9.0%或10.0%的PVP-I。

[0075] 在一个实施方案中,组合物包含DMSO和PVP-I。在一个实施方案中,组合物基本上由DMSO和PVP-I组成。在一个实施方案中,组合物由DMSO和PVP-I组成。在一个实施方案中,组合物是无水的。在一个实施方案中,组合物是基本上无水的。在一个实施方案中,组合物包含可测量的量的水。

[0076] 在一个实施方案中,在组合物中使用无水DMSO。在一个实施方案中,在组合物中使用基本上无水的DMSO。本领域技术人员将理解,可以生产和/或获得不同等级的DMSO,并且不同等级的DMSO制品中的一个变量是含水量。举例来说,DMSO可以是完全无水的(在本文也简称为“无水”)、基本上无水,或者可以含有可测量程度的水。应当理解,DMSO制品中可测量的水的量可以基于用于进行这样的测量的仪器和技术的限制而变化。在一个实施方案中,非完全无水的DMSO可以是基本上无水的并且含有低于可检测水平的水平的水。在一个实施方案中,非完全无水的DMSO可以含有水,其中含水量为约至少0.01%、约至少0.02%、约至少0.03%、约至少0.04%、约至少0.05%、约至少0.06%、约至少0.07%、约至少0.08%、约至少0.09%、约至少0.1%、约至少0.2%、约至少0.3%、约至少0.4%、约至少0.5%、约至少0.6%、约至少0.7%、约至少0.8%、约至少0.9%、约至少1.0%、约至少1.5%、约至少2.0%、约至少2.5%、约至少5%、约至少7.5%、约至少10%、约至少12.5%或更大。在一个实施方案中,非完全无水的DMSO可以含有水,其中含水量为约小于0.01%、约小于0.02%、约小于0.03%、约小于0.04%、约小于0.05%、约小于0.06%、约小于0.07%、约小于0.08%、约小于0.09%、约小于0.1%、约小于0.2%、约小于0.3%、约小于0.4%、约小于0.5%、约小于0.6%、约小于0.7%、约小于0.8%、约小于0.9%、约小于1.0%、约小于1.5%、约小于2.0%、约小于2.5%、约小于5%、约小于7.5%、约小于10%、约小于12.5%或更大。应当理解,除了水之外,DMSO可以含有一种或更多种其他杂质。

[0077] 在一个实施方案中,组合物包含聚乙烯吡咯烷酮碘、渗透剂,并且还包含水。在一个实施方案中,组合物包含无水碘伏和/或无水渗透剂,并且还包含水。在一个实施方案中,组合物包含PVP-I、DMSO,并且还包含水。在一个实施方案中,组合物包含聚乙烯吡咯烷酮碘和渗透剂,并且还包含水,其中含水量为约至少0.01%、约至少0.02%、约至少0.03%、约至少0.04%、约至少0.05%、约至少0.06%、约至少0.07%、约至少0.08%、约至少0.09%、约至少0.1%、约至少0.2%、约至少0.3%、约至少0.4%、约至少0.5%、约至少0.6%、约至少0.7%、约至少0.8%、约至少0.9%、约至少1.0%、约至少1.5%、约至少2.0%、约至少2.5%、约至少5%、约至少7.5%、约至少10%、约至少12.5%、或更大。在一个实施方案中,组合物包含聚乙烯吡咯烷酮碘和渗透剂,并且还包含水,其中含水量为约小于0.01%、约小于0.02%、约小于0.03%、约小于0.04%、约小于0.05%、约小于0.06%、约小于0.07%、约小于0.08%、约小于0.09%、约小于0.1%、约小于0.2%、约小于0.3%、约小于0.4%、约小于0.5%、约小于0.6%、约小于0.7%、约小于0.8%、约小于0.9%、约小于1.0%、约小于

1.5%、约小于2.0%、约小于2.5%、约小于5%、约小于7.5%、约小于10%、约小于12.5%、或更大。在一个实施方案中,组合物包含聚乙烯吡咯烷酮碘和渗透剂,并且还包含水,其中含水量是约0.01%至约12.5%、约0.02%至约10.0%、约0.03%至约7.5%、约0.04%至约%、约0.05%至约2.5%、约0.06%至约2%、约0.07%至约1.5%、约0.08%至约1%、约0.09%至约0.9%、约0.1%至约0.8%、或约0.2%至约0.7%。在一个方面,水可以来源于组合物的组分。在另一个方面,可以将水特别地被添加至组合物。

[0078] 在一个实施方案中,组合物包含美国药典委员会(USP)级DMSO、活性药物成分(API)级DMSO、分析级DMSO、和美国化学学会(ACS)分光光度级DMSO中的至少一种。在一个实施方案中,组合物包含通过KF滴定具有<0.1%水并且在无水基础上确定为>99.9%的DMSO。

[0079] 如上文所陈述的,除非另有说明,否则组合物中DMSO的百分比含量相对于组合物的一种或更多种其他组分以重量比(w/w)描述。在一个实施方案中,DMSO的重量百分比是添加PVP-I后重量百分比的余量。作为非限制性实例,组合物可以包含1重量百分比(1%)的PVP-I和99重量百分比(99%)的DMSO。应当理解,在前述实例中,组合物的DMSO组分可以是完全无水的、基本上无水的,或者可以含有可测量程度的水。在一个实施方案中,DMSO重量百分比是添加PVP-I和任何其他组分(例如共溶剂、水、另外的活性成分等)后重量百分比的余量。在一个实施方案中,DMSO重量百分比是添加碘伏和其他组分(如果有的话)后重量百分比的余量。在一个实施方案中,组合物中渗透剂的重量百分比是添加碘伏和其他组分(如果有的话)后重量百分比的余量。

[0080] 在一个实施方案中,组合物包含在50%至99.99%范围内的DMSO。在一个实施方案中,组合物包含在1%至99.99%的范围内的DMSO。在另一个实施方案中,组合物包含在5%和99.9%的范围内的DMSO。在另一个实施方案中,组合物包含在10%和99.9%的范围内的DMSO。在另一个实施方案中,组合物包含在15%和99.9%的范围内的DMSO。在另一个实施方案中,组合物包含在20%和99.9%的范围内的DMSO。在另一个实施方案中,组合物包含在25%和99.9%的范围内的DMSO。在另一个实施方案中,组合物包含在30%和99.9%的范围内的DMSO。在另一个实施方案中,组合物包含在35%和99.9%的范围内的DMSO。在另一个实施方案中,组合物包含在40%和99.9%的范围内的DMSO。在另一个实施方案中,组合物包含在44%和99.9%的范围内的DMSO。在另一个实施方案中,组合物包含在45%和99.9%的范围内的DMSO。在另一个实施方案中,组合物包含在50%和99.9%的范围内的DMSO。在另一个实施方案中,组合物包含在55%和99.9%的范围内的DMSO。在另一个实施方案中,组合物包含在60%和99.9%的范围内的DMSO。在另一个实施方案中,组合物包含在65%和99.9%的范围内的DMSO。在另一个实施方案中,组合物包含在70%和99.9%的范围内的DMSO。在另一个实施方案中,组合物包含在75%和99.9%的范围内的DMSO。在另一个实施方案中,组合物包含在80%和99.9%的范围内的DMSO。在另一个实施方案中,组合物包含在85%和99.9%的范围内的DMSO。在另一个实施方案中,组合物包含在90%和99.9%的范围内的DMSO,并且在又另一个实施方案中在95%和99.9%之间的范围内的DMSO。

[0081] 在一个实施方案中,组合物包含重量百分比为约至少约25%、约25.5%、约26%、约26.5%、约27%、约27.5%、约28%、约28.5%、约29%、约29.5%、约30%、约30.5%、约31%、约31.5%、约32%、约32.5%、约33%、约33.5%、约34%、约34.5%、约35%、约35.5%、约36%、约36.5%、约37%、约37.5%、约38%、约38.5%、约39%、约39.5%、约

40%、约40.5%、约41%、约41.5%、约42%、约42.5%、约43%、约43.5%、约44%、约44.5%、约45%、约45.5%、约46%、约46.5%、约47%、约47.5%、约48%、约48.5%、约49%、约49.5%、约50%、约50.5%、约51%、约51.5%、约52%、约52.5%、约53%、约53.5%、约54%、约54.5%、约55%、约55.5%、约56%、约56.5%、约57%、约57.5%、约58%、约58.5%、约59%、约59.5%、约60%、约60.5%、约61%、约61.5%、约62%、约62.5%、约63%、约63.5%、约64%、约64.5%、约65%、约65.5%、约66%、约66.5%、约67%、约67.5%、约68%、约68.5%、约69%、约69.5%、约70%、约70.5%、约71%、约71.5%、约72%、约72.5%、约73%、约73.5%、约74%、约74.5%、约75%、约75.5%、约76%、约76.5%、约77%、约77.5%、约78%、约78.5%、约79%、约79.5%、约80%、约80.5%、约81%、约81.5%、约82%、约82.5%、约83%、约83.5%、约84%、约84.5%、约85%、约85.5%、约86%、约86.5%、约87%、约87.5%、约88%、约88.5%、约89%、约89.5%、约90%、约90.5%、约91%、约91.5%、约92%、约92.5%、约93%、约93.5%、约94%、约94.5%、约95%、约95.5%、约96%、约96.5%、约97%、约97.5%、约98%、约98.5%、约99%、约99.5%、约99.9%，或由前述量可确定的任何范围（例如，约1%至约45.5%或约30.0%至约49.0%）的DMSO。

[0082] 在一个实施方案中，组合物包含重量百分比为约30%-50%；约31%-50%；约32%-50%；约33%-50%；约34%-50%；约35%-50%；约36%-50%；约37%-50%、约38%-50%；约39%-50%；约40%至约50%、约41%至约50%、约42%至约50%、约43%至约50%、约44%至约50%、约45%至约50%、约46%至约50%、约47%至约50%、约48%至约50%、约49%至约50%、40%至约49%、约41%至约49%、约42%至约49%、约43%至约49%、约44%至约49%、约45%至约49%、约46%至约49%、约47%至约49%、约48%至约49%、约40%至约48%、约41%至约48%、约42%至约48%、约43%至约48%、约44%至约48%、约45%至约48%、约46%至约48%、约47%至约48%、40%至约47%、约41%至约47%、约42%至约47%、约43%至约47%、约44%至约47%、约45%至约47%、约46%至约47%、40%至约46%、约41%至约46%、约42%至约46%、约43%至约46%、约44%至约46%、约45%至约46%、40%至约45%、约41%至约45%、约42%至约45%、约43%至约45%、约44%至约45%、40%至约44%、约41%至约44%、约42%至约44%、约43%至约44%、40%至约43%、约41%至约43%、约42%至约43%、约40%至约42%、约41%至约42%、或约40%至约41%的DMSO。在一个实施方案中，组合物包含重量百分比为约30%至约50%或约35%至约49%、或约40%至约48%、或约41%至约45%、或约44%的DMSO。在一个实施方案中，组合物包含重量百分比为至多65%的DMSO。在一个实施方案中，组合物包含重量百分比为至多60%的DMSO。在一个实施方案中，组合物包含重量百分比为至多55%的DMSO。在一个实施方案中，组合物包含重量百分比为至多50%的DMSO。在一个实施方案中，组合物包含重量百分比为至多49%的DMSO。在一个实施方案中，组合物包含重量百分比为至多45%的DMSO。在一个实施方案中，组合物包含重量百分比为至多44%的DMSO。

[0083] 在一个实施方案中，组合物包含DMSO但不包含任何另外的溶剂（例如共溶剂）或渗透剂。在另一个实施方案中，组合物包含在约0.01%至99.99%的范围内的DMSO，并且还包含在0.01%至约99.99%的范围内的至少一种共溶剂。在一个实施方案中，组合物包含DMSO，并且还包含在约0.1%至约50%的范围内的至少一种共溶剂。在另一个实施方案中，

组合物包含DMSO,并且还包含在约5%和约50%之间的范围内的至少一种共溶剂。在另一个实施方案中,组合物包含DMSO,并且还包含在约10%和约99%之间的范围内的至少一种共溶剂。在另一个实施方案中,组合物包含DMSO,并且还包含在约20%和约95%之间的范围内的至少一种共溶剂。在一个实施方案中,组合物包含DMSO,并且还包含在约50%至约60%、约60%至约80%、约70%至约90%、和约80%至约95%的范围内的至少一种共溶剂。在一个方面中,水是共溶剂。在一个实施方案中,组合物包含DMSO、水、和至少一种另外的共溶剂。在一个实施方案中,组合物包含DMSO、水、和至少两种另外的共溶剂。在一个实施方案中,组合物是基本上无水的并且包含DMSO和至少一种另外的共溶剂。

[0084] 在一个实施方案中,组合物包含在1%至99.99%的范围内的共溶剂。在另一个实施方案中,组合物包含在5%和99.9%的范围内的共溶剂。在另一个实施方案中,组合物包含在10%和99.9%的范围内的共溶剂。在另一个实施方案中,组合物包含在20%和99.9%的范围内的共溶剂。在另一个实施方案中,组合物包含在30%和99.9%的范围内的共溶剂。在另一个实施方案中,组合物包含在40%和99.9%的范围内的共溶剂。在另一个实施方案中,组合物包含在50%和99.9%的范围内的共溶剂。在另一个实施方案中,组合物包含在60%和99.9%的范围内的共溶剂。在另一个实施方案中,组合物包含在70%和99.9%的范围内的共溶剂。在另一个实施方案中,组合物包含在80%和99.9%的范围内的共溶剂,并且在又一个实施方案中在90%和99.9%之间的范围内的共溶剂。

[0085] 在一个实施方案中,组合物包含在约1%的共溶剂。在其他实施方案中,组合物包含在约2%、约3%、约4%、约5%、约6%、约7%、约8%、约9%、约10%、约11%、约12%、约13%、约14%、约15%、约16%、约17%、约18%、约19%、约20%、约21%、约22%、约23%、约24%、约25%、约26%、约27%、约28%、约29%、约30%、约31%、约32%、约33%、约34%、约35%、约36%、约37%、约38%、约39%、约40%、约41%、约42%、约43%、约44%、约45%、约46%、约47%、约48%、约49%、约50%、约51%、约52%、约53%、约54%、约55%、约56%、约57%、约58%、约59%、约60%、约61%、约62%、约63%、约64%、约65%、约66%、约67%、约68%、约69%、约70%、约71%、约72%、约73%、约74%、约75%、约76%、约77%、约78%、约79%、约80%、约81%、约82%、约83%、约84%、约85%、约86%、约87%、约88%、约89%、约90%、约91%、约92%、约93%、约94%、约95%、约96%、约97%、约98%、或约99%的共溶剂。

[0086] 共溶剂的实例包括但不限于,水、醇、硅酮、聚乙二醇、丙二醇、甘油、凡士林、羟甲基纤维素、甲基纤维素及其组合。在一个实施方案中,共溶剂是丙二醇。在另一个实施方案中,共溶剂是聚丙二醇。

[0087] 在一个实施方案中,组合物包含在约0.01%至99.99%的范围内的DMSO,并且还包含在0.01%至约99.99%的范围内的至少一种渗透剂。在一个实施方案中,组合物包含DMSO,并且还包含在约0.1%至约50%的范围内的至少一种渗透剂。在另一个实施方案中,组合物包含DMSO,并且还包含在约5%和约50%之间的范围内的至少一种渗透剂。在另一个实施方案中,组合物包含DMSO,并且还包含在约10%和约99%之间的范围内的至少一种渗透剂。在一个实施方案中,组合物包含DMSO、至少一种共溶剂、和至少一种渗透剂。在一个实施方案中,共溶剂也是渗透剂。

[0088] 在一个实施方案中,在可能的情况下,组合物可以包含在组合物中的化合物的药

学上可接受的盐。在一个实施方案中,组合物包含本发明化合物的酸加成盐。在一个实施方案中,组合物包含本发明化合物的碱加成盐。如本文所使用的,术语药学上可接受的盐或复合物是指保留母体化合物的期望的生物活性并表现出最小的(如果有的话)不期望的毒理作用的盐或复合物(例如溶剂化物、多晶型物)。

[0089] 在多种实施方案中,本文涵盖的组合物包含药学上可接受的赋形剂,诸如在通过引用特此并入本文的REMINGTON:THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY 866-885 (Alfonso R.Gennaro编著第19版1995;Ghosh,T.K.;等人,TRANSDERMAL AND TOPICAL DRUG DELIVERY SYSTEMS (1997)中列出的那些,包括但不限于保护剂、吸附剂、缓和剂、柔润剂、防腐剂、抗氧化剂、保湿剂、缓冲剂、增溶剂、皮肤渗透剂、和表面活性剂。

[0090] 保护剂和吸附剂包括但不限于,预撒粉料(dusting powder)、硬脂酸锌、火棉胶、二甲聚硅氧烷、硅酮、碳酸锌、芦荟凝胶以及其他芦荟产品、维生素E油、尿囊素、甘油、凡士林、和氧化锌。

[0091] 缓和剂包括但不限于,安息香、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、和聚乙烯醇。

[0092] 柔润剂包括但不限于,动物和植物脂肪和油类、肉豆蔻醇、明矾、和乙酸铝。

[0093] 防腐剂包括但不限于,二氧化氯、季铵化合物,诸如苯扎氯铵、苄索氯铵、西曲溴铵、地喹氯铵、和氯化十六烷基吡啶;水银剂,诸如硝酸苯汞、乙酸苯汞、和硫柳汞;醇类剂,例如三氯叔丁醇、苯乙醇、和苄醇;抗菌酯类,例如对羟基苯甲酸酯类;和其他抗微生物剂诸如氯己定、氯甲酚、苯甲酸和多粘菌素。优选地,本发明组合物不含另外的防腐剂。

[0094] 合适的抗氧化剂包括但不限于,抗坏血酸及其酯、亚硫酸氢钠、丁羟甲苯、丁羟茴醚、生育酚、以及螯合剂如EDTA和柠檬酸。优选地,本发明组合物不含另外的抗氧化剂。

[0095] 合适的保湿剂包括但不限于,甘油、山梨糖醇、聚乙二醇、尿素和丙二醇。

[0096] 合适的增溶剂包括但不限于,季铵氯化物、环糊精、苯甲酸苄酯、卵磷脂、和聚山梨酯。

[0097] 合适的皮肤渗透剂包括但不限于,乙醇、异丙醇、聚乙二醇辛基苯基(octylphenylpolyethylene glycol)、油酸、聚乙二醇400、丙二醇、N-癸基甲基亚砷、脂肪酸酯(例如肉豆蔻酸异丙酯、月桂酸甲酯、甘油单油酸酯、和丙二醇单油酸酯);和N-甲基吡咯烷酮。

[0098] 在一个实施方案中,组合物包含PVP-I、DMSO、类固醇、和聚丙二醇。在一个实施方案中,组合物包含0.25%PVP-I、44%DMSO、作为胶凝剂的1.75%HEC和作为共溶剂的10%丙二醇。在一个实施方案中,组合物是基本上无水的。在一个实施方案中,组合物包含PVP-I、DMSO、羟甲基纤维素、丙二醇和甘油。在一个实施方案中,组合物包含0.1%-1.0%PVP-I、约40%-45%DMSO、和10%-33%丙二醇和至少一种另外的非活性成分。

[0099] 在一个实施方案中,组合物包含0.1%-3%PVP-I、40%-49%DMSO、8%-15%醇、18%-25%丙二醇、0-2%胶凝剂、和0-3%水。在一个实施方案中,组合物包含非质子溶剂。在一个实施方案中,组合物包含0.15%-3%PVP-I、30%-50%DMSO、10%-35%丙二醇、0-2%胶凝剂和0-3%水。在一个实施方案中,组合物包含非质子溶剂。

[0100] 在一个实施方案中,本发明包含40%-50%(w/w)DMSO、0.25%-5%PVP-I(w/w)和羟丙基甲基纤维素或羟甲基纤维素或羟乙基纤维素。纤维素胶凝剂的优选的浓度为在约1%和3%之间,更优选地在约1.5%和2.5%之间,且最优选地约1.75%。在本发明的一个实

施方案中,胶凝剂可以在约0.5%至3.0%之间、约1.0%至2.5%之间、约1.25%至2.25%之间、约1.5%-2.0%之间、或约1.7%至1.8%之间提供。胶凝剂的优选的量可以是总组合物的1.75%。优选的胶凝剂是纤维素胶凝剂。更优选的胶凝剂是羟乙基纤维素(HEC)。

[0101] 在一个实施方案中,组合物是溶液;半固体,例如凝胶、悬浮液、软膏或乳膏;酞剂;泡沫;气雾剂或另一种常见的药物剂型。在一个实施方案中,组合物是0.25%PVP-I/44%DMSO的溶液。在一个实施方案中,组合物是1%PVP-I/45%DMSO的溶液。在一个实施方案中,组合物是1.5%PVP-I/46%DMSO的溶液。在一个实施方案中,组合物是2.5%PVP-I/43%DMSO的溶液。在一个实施方案中,组合物是1%PVP-I/99%DMSO的溶液。在一个实施方案中,组合物是2%PVP-I/65%DMSO的溶液。在一个实施方案中,组合物是2%PVP-I/65%DMSO/10%-25%丙二醇的溶液。

[0102] 稳定性

[0103] A. 测量为剩余可用碘

[0104] 在一个实施方案中,制剂可以在室温25℃稳定至少1个月、3个月、6个月、12个月、18个月和24个月。稳定性被定义为,通过硫代硫酸钠滴定确定可用碘来测量的最终PVP-I浓度是标记浓度的至少90%(例如,如果标记是提供0.2%可用碘的2%PVP-I,因此90%将为0.18元素碘)。在另一个实施方案中,如通过硫代硫酸钠滴定确定可用碘来确定的稳定性是在25℃储存1个月、3个月、6个月、12个月、18个月和24个月为至少80%。

[0105] 在一个实施方案中,制剂可以在室温2℃-8℃稳定至少1个月、3个月、6个月、12个月、18个月和24个月。稳定性被定义为,最终PVP-I浓度为标记浓度的至少90%(例如,如果标记是提供0.2%碘的2%PVP-I,因此90%将为0.18元素碘)。在另一个实施方案中,如通过硫代硫酸钠滴定确定可用碘来确定的稳定性是在2℃-8℃储存1个月、3个月、6个月、12个月、18个月和24个月为至少80%。

[0106] 在一个实施方案中,制剂可以在室温-10℃至-25℃稳定持续至少1个月、3个月、6个月、12个月、18个月和24个月。稳定性被定义为,最终PVP-I浓度为标记浓度的至少90%(例如,如果标记是提供0.2%碘的2%PVP-I,因此90%将为0.18元素碘)。在另一个实施方案中,如通过硫代硫酸钠滴定确定可用碘来确定的稳定性是在-10℃至-25℃储存1个月、3个月、6个月、12个月、18个月和24个月为至少80%。

[0107] 在一个实施方案中,制剂可以在室温15℃-30℃稳定至少1个月、3个月、6个月、12个月、18个月和24个月。稳定性被定义为,最终PVP-I浓度为标记浓度的至少90%(例如,如果标记是提供0.2%碘的2%PVP-I,因此90%将为0.18元素碘)。在另一个实施方案中,如通过硫代硫酸钠滴定确定可用碘来确定的稳定性是在15℃-30℃储存1个月、3个月、6个月、12个月、18个月和24个月为至少80%。

[0108] 在一个实施方案中,制剂可以在室温40℃持续至少1个月、3个月、6个月、12个月、18个月和24个月是稳定的。稳定性被定义为,最终PVP-I浓度为标记浓度的至少90%(例如,如果标记是提供0.2%碘的2%PVP-I,因此90%将为0.18元素碘)。在另一个实施方案中,通过硫代硫酸钠滴定确定可用碘来确定的稳定性是在40℃储存1个月、3个月、6个月、12个月、18个月和24个月为至少80%。

[0109] B. 测量为剩余类固醇百分比

[0110] 在一个实施方案中,PVP-I/类固醇凝胶组合的稳定性可通过检查组分类固醇的

SCF-MS, 确定从1个月、2个月、3个月、6个月、12个月或24个月的时间段后的剩余类固醇的量来测量。例如, 包含0.25%PVP-I、44%DMSO和1.0%醋酸泼尼松龙的凝胶的SCF-MS显示, 在至少2个月后, 99.1%的醋酸泼尼松龙保留在制剂中, 并且未观察到PVP-I和醋酸泼尼松龙之间的反应。另外, 不存在醋酸泼尼松龙的碘化, 且不存在可检测到的PVP-I-醋酸泼尼松龙复合物的形成。

[0111] 在另一个实施方案中, PVP-I/类固醇凝胶组合的稳定性可通过检查组分类固醇的SCF-MS, 确定从1个月、2个月、3个月、6个月、12个月或24个月的时间段后的剩余类固醇的量来测量。例如, 包含0.25%PVP-I、44%DMSO和0.5%醋酸泼尼松龙的凝胶的SCF-MS显示, 在至少2个月后, 平均91%的醋酸泼尼松龙保留在制剂中, 并且未观察到PVP-I和醋酸泼尼松龙之间的反应。另外, 不存在醋酸泼尼松龙的碘化, 且不存在PVP-I-醋酸泼尼松龙复合物的形成。

[0112] 在另一个实施方案中, PVP-I/类固醇凝胶组合的稳定性可通过检查组分类固醇的SCF-MS, 确定从1个月、2个月、3个月、6个月、12个月或24个月的时间段后的剩余类固醇的量来测量。例如, 包含0.25%PVP-I、44%DMSO和0.5%泼尼松龙的凝胶的SCF-MS显示, 在至少2个月后, 平均93%的泼尼松龙保留在制剂中, 并且未观察到PVP-I和泼尼松龙之间的反应。另外, 不存在泼尼松龙的碘化, 且不存在PVP-I-泼尼松龙复合物的形成。

[0113] 包含泼尼松龙和醋酸泼尼松龙的羟乙基纤维素凝胶的定量分析

[0114] 概述

[0115] 在室温、大气压和环境湿度储存至少2个月后, 通过SFC/MS分析19个含有DMSO、聚乙烯吡咯烷酮碘、和类固醇(泼尼松龙或醋酸泼尼松龙)的羟乙基纤维素凝胶样品来确认凝胶中类固醇的存在, 以定量样品中类固醇的量并确定PVP-I组分和类固醇组分之间是否发生任何反应。泼尼松龙或醋酸泼尼松龙的存在通过将保留时间和精确离子质量与每种类固醇的真实样品相匹配来确认。泼尼松龙或醋酸泼尼松龙的量基于已知浓度的标准溶液从校准曲线确定。类固醇和PVP-I之间反应的存在或不存在通过定量2个月后剩余的纯类固醇组分和通过在SCF/MS中确定碘化类固醇产物的存在或不存在来确定。

[0116] 材料

[0117] 以下列方式制备测试样品:

[0118] 每100cc最终组合物羟乙基纤维素凝胶配方中: 聚乙烯吡咯烷酮碘0.25%-泼尼松龙0.5%-DMSO 44%

[0119] 1. 称出0.25克聚乙烯吡咯烷酮碘、0.5克泼尼松龙、4克HEC粉末(每100cc最终组合物)。

[0120] 2. 在刻度量筒中测量44mL DMSO。

[0121] 3. 在适当大小的容器中, 放置称重的聚乙烯吡咯烷酮碘和泼尼松龙。

[0122] 4. 将几滴聚山梨醇酯80缓慢添加到粉末中, 并用玻璃搅拌棒混合直至产生浓稠的糊状物。继续一次添加几滴, 直至产生松散的糊状物。

[0123] 5. 在搅拌时缓慢添加DMSO, 直至产生均匀的混合物。将剩余的DMSO倒入混合物中并用玻璃搅拌棒搅拌。在该步骤中, 等比稀释(geometric dilution)是非常重要的。过快添加DMSO将产生不均一的混合物。

[0124] 6. 用纯净水适量(Qs)添加到上至100cc。

[0125] 7. 使用磁力旋转棒和磁力搅拌器, 开始旋转直至形成漏斗状。

[0126] 8. 将HEC快速筛加到混合物中, 直至达到所期望的稠度。

[0127] 每100cc组合物羟乙基纤维素凝胶配方中: 聚乙烯吡咯烷酮碘0.25%-泼尼松龙1.0%-DMSO 44%

[0128] 1. 称出0.25克聚乙烯吡咯烷酮碘、1.0克泼尼松龙、4克HEC粉末 (每100cc最终组合物)。

[0129] 2. 在刻度量筒中测量44mL DMSO。

[0130] 3. 在适当大小的容器中, 放置称重的聚乙烯吡咯烷酮碘和泼尼松龙。

[0131] 4. 将几滴聚山梨醇酯80缓慢添加到粉末中, 并用玻璃搅拌棒混合直至产生浓稠的糊状物。继续一次添加几滴, 直至产生松散的糊状物。

[0132] 5. 在搅拌时缓慢添加DMSO, 直至产生均匀的混合物。将剩余的DMSO倒入混合物中并用玻璃搅拌棒搅拌。在该步骤中, 等比稀释是重要的。过快添加DMSO将产生不均一的混合物。

[0133] 6. 用纯净水适量 (Qs) 添加到上至100cc。

[0134] 7. 使用磁力旋转棒和磁力搅拌器, 开始旋转直至形成漏斗状。

[0135] 8. 将HEC快速筛加到混合物中, 直至达到所期望的稠度。

[0136] 每100cc组合物羟乙基纤维素凝胶配方中: 聚乙烯吡咯烷酮碘0.25%-醋酸泼尼松龙0.5%-DMSO 44%

[0137] 1. 称出0.25克聚乙烯吡咯烷酮碘、0.5克醋酸泼尼松龙、4克HEC粉末 (每100cc最终组合物)。

[0138] 2. 在刻度量筒中测量44mL DMSO。

[0139] 3. 在适当大小的容器中, 放置称重的聚乙烯吡咯烷酮碘和醋酸泼尼松龙。

[0140] 4. 在搅拌时缓慢添加DMSO, 直至产生均匀的混合物。将剩余的DMSO倒入混合物中并用玻璃搅拌棒搅拌。

[0141] 5. 用纯净水适量 (Qs) 添加到上至100cc。

[0142] 6. 使用磁力旋转棒和磁力搅拌器, 开始旋转直至形成漏斗状。

[0143] 7. 将HEC快速筛加到混合物中, 直至达到所期望的稠度。

[0144] 每100cc组合物羟乙基纤维素凝胶配方中: 聚乙烯吡咯烷酮碘0.25%-醋酸泼尼松龙1.0%-DMSO 44%

[0145] 1. 称出0.25克聚乙烯吡咯烷酮碘、1.0克醋酸泼尼松龙、4克HEC粉末 (每100cc最终组合物)。

[0146] 2. 在刻度量筒中测量44mL DMSO。

[0147] 3. 在适当大小的容器中, 放置称重的聚乙烯吡咯烷酮碘和醋酸泼尼松龙。

[0148] 4. 在搅拌时缓慢添加DMSO, 直至产生均匀的混合物。将剩余的DMSO倒入混合物中并用玻璃搅拌棒搅拌。

[0149] 5. 用纯净水适量 (Qs) 添加到上至100cc。

[0150] 6. 使用磁力旋转棒和磁力搅拌器, 开始旋转直至形成漏斗状。

[0151] 7. 将HEC快速筛分到混合物中, 直至达到所期望的稠度。

[0152] 泼尼松龙和醋酸泼尼松龙凝胶的测试样品在置于测试实验条件 (testing

laboratory) 至少2个月后达成在加盖的10-mL注射器中的黄色至橙色凝胶。将测试样品在黑暗中在4℃进一步储存长达10天,并允许其温热至室温,然后制备定量溶液。泼尼松龙(USP)、醋酸泼尼松龙(药物标准,可溯源至USP)、和地塞米松(USP)(内标)购自Sigma-Aldrich。羟乙基纤维素粉末购自Sigma-Aldrich。通过伴随搅拌将粉末缓慢添加至LC/MS级水中来制备羟乙基纤维素凝胶(含水3%)。将混合物在室温搅拌过夜,以产生粘稠、均一的浅橙色凝胶。水、甲醇、异丙醇、和醋酸(都为LC/MS级)购自Fisher。DMSO(分光光度级)也购自Fisher。Waters TruView LCMS认证的小瓶用于定量测定。

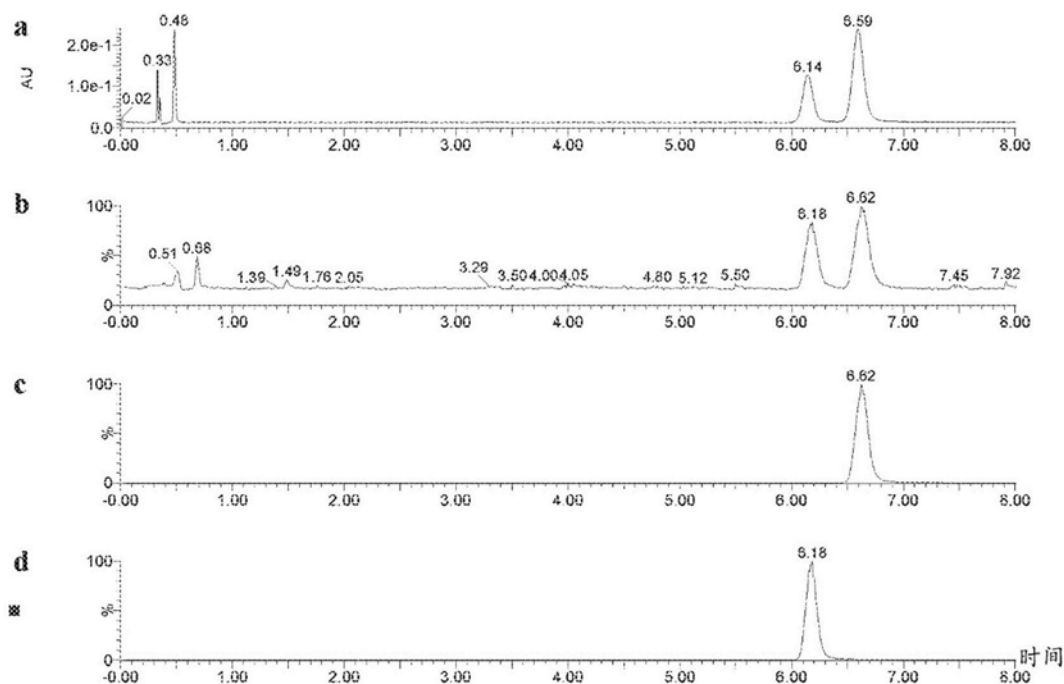
[0153] SFC/MS方法和峰识别

[0154] 在超临界流体色谱(SFC)系统上开发了用于分析基于类固醇的样品的方法,该系统连同极性添加剂使用超临界二氧化碳(scCO₂)作为主要洗脱液。已经报道了用于分离类固醇的SFC方法。还报道了用于这些和相关化合物的质谱条件。使用这些报告作为指导,开发了以下SFC/MS方法。

[0155]

SFC 仪器	Waters Acquity UPC
洗脱液	1.5 mL/min 的 91:9 scCO ₂ :甲醇
柱	Waters Acquity UPC ² Torus 2-PIC, 130 Å, 1.7 µm, 3×100 mm
方法时长	8.0 min
温度	40℃
ABPR 压力	2500 psi
补给流量(Make-up Flow)	95:5 异丙醇:水, 与 0.2%醋酸, 以 0.5 mL/min
注入体积	0.5 µL
自动进样器温度	20℃
MS 仪器	Waters Xevo G2-XS QToF
离子源	APCI IonSabre II 探头, 具有 LockSpray (ESI)
电晕针(Corona Pin)	1.4 µA
取样锥	40 V
源温度	120℃
探头温度	300℃
去溶剂化气体	700 L/h (氮气)
锥形气体(Cone Gas)	50 L/h
碰撞能	6.0 V (氮气)

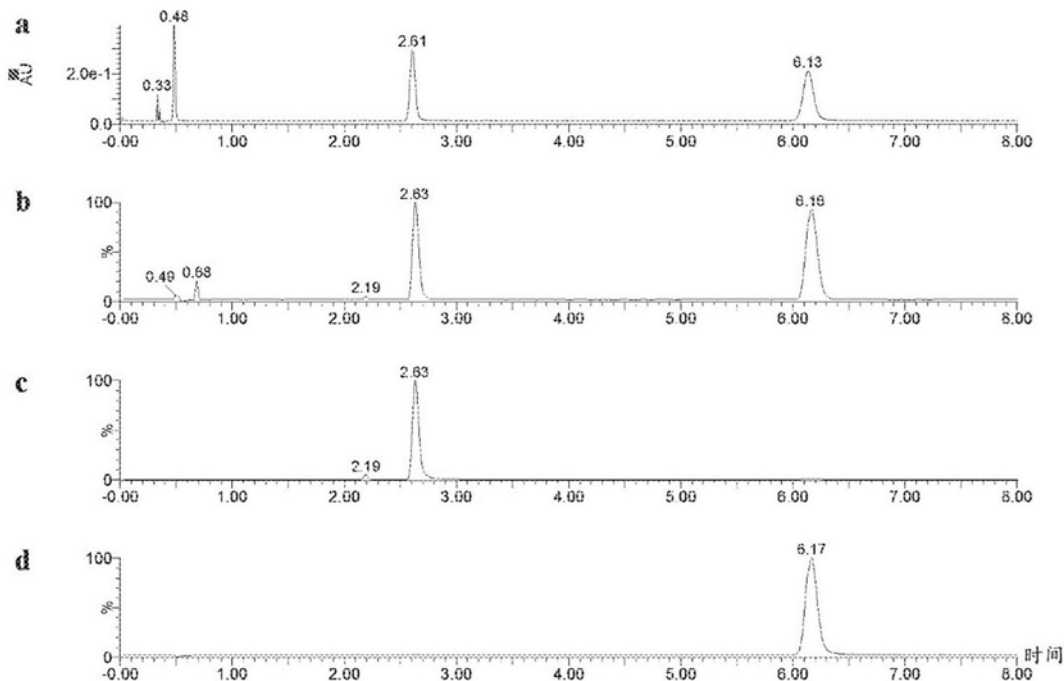
[0156]



[0157] 图1.以地塞米松 (6.2min) 为内标, 泼尼松龙 (6.6min) 的样品色谱图。(a) 在240nm的UV色谱图。(b) 总离子质量色谱图 (100–600m/z)。(c) 泼尼松龙在361.2m/z的质量色谱图。(d) 地塞米松在393.2m/z的质量色谱图。

[0158] 如在图1和图2中观察到的, 泼尼松龙和醋酸泼尼松龙在质量色谱图中的保留时间分别为6.6min和2.6min, 与从泼尼松龙和醋酸泼尼松龙的真实样品确定的保留时间匹配。通过质谱 (MS) 也确认了这些峰的身份。通过MS, 6.6min处的峰显示对应于泼尼松龙的 $[M+H]^+$ 的361.2m/z, 并且2.6min处的峰显示对应于醋酸泼尼松龙的 $[M+H]^+$ 的403.2m/z。

[0159]



[0160] 图2.以地塞米松 (6.2min) 为内标, 醋酸泼尼松龙 (2.6min) 的样品色谱图。(a) 在240nm的UV色谱图。(b) 总离子质量色谱图 (100–600m/z)。(c) 醋酸泼尼松龙在403.2m/z的质量色谱图。(d) 地塞米松在393.2m/z的质量色谱图。

[0161] 标准和样品制备

[0162] 用于从羟乙基纤维素凝胶提取泼尼松龙和醋酸泼尼松龙的方法遵循已报道的用于从羟乙基纤维素凝胶提取甲醇可溶性药物化合物的方法建模。

[0163] 校准标准品.

[0164] 为了模拟样品制备中使用的类固醇提取方法,校准标准品由DMSO中的类固醇和羟乙基纤维素凝胶的混合物制成。然后使用与测试样品相同的方法提取该凝胶混合物。泼尼松龙:向5-mL容量瓶添加泼尼松龙(10.0mg)、DMSO(42.0mg)、和羟乙基纤维素(含水3%)凝胶(HEC,44.4mg),将其涡旋以产生含有10.4%泼尼松龙(w/w)的异质膜。用甲醇将容量瓶填充至5.00mL,并且将烧瓶加盖并放置于超声浴中1小时,以产生泼尼松龙在甲醇中的2.00mg/mL的溶液。

[0165] 使一部分该溶液通过注射器过滤器(PTFE,0.45- μ m孔径),从中取出1.00mL并用3.00mL甲醇稀释以制备具有泼尼松龙在甲醇中的0.500mg/mL储备溶液。根据表1将该储备溶液稀释到2-mL LC/MS小瓶中,以提供泼尼松龙校准标准品。

[0166] 表1.泼尼松龙校准标准品的制备.

[0167]	靶 浓度 (μ g/mL)	储备 溶液 (μ L)	甲醇 (μ L)	内标 (μ L) ^a
	400	800	170	30.0
	300	600	370	30.0
	200	400	570	30.0
	100	200	770	30.0
	80.0	160	810	30.0
	60.0	120	850	30.0
	50.0	100	870	30.0
	40.0	80.0	890	30.0
	30.0	60.0	910	30.0
	20.0	40.0	930	30.0
	10.0	20.0	950	30.0

[0168] ^aDMSO中地塞米松(0.5%w/w)

[0169] 醋酸泼尼松龙:向5-mL容量瓶添加醋酸泼尼松龙(11.4mg)、DMSO(45.7mg)、和HEC(66.9mg),将其涡旋以产生含有10.1%醋酸泼尼松龙(w/w)的异质膜。用甲醇将容量瓶填充至5.00mL,并且将烧瓶加盖并放置于超声浴中1小时,以产生醋酸泼尼松龙在甲醇中的2.28mg/mL溶液。使一部分该溶液通过注射器过滤器(PTFE,0.45- μ m孔径),从中取出1.00mL并用3.56mL甲醇稀释以制备具有醋酸泼尼松龙在甲醇中的0.500mg/mL储备溶液。根据表2将该储备溶液稀释到2-mL LC/MS小瓶中,以提供醋酸泼尼松龙校准标准品。

[0170] 表2.醋酸泼尼松龙校准标准品的制备.

[0171]

靶浓度 ($\mu\text{g/mL}$)	储备溶液 (μL)	甲醇 (μL)	内标 (μL) ^a
400	800	150	50.0
300	600	350	50.0
200	400	550	50.0
100	200	750	50.0
80.0	160	790	50.0
60.0	120	830	50.0
50.0	100	850	50.0
40.0	80.0	870	50.0
30.0	60.0	890	50.0
20.0	40.0	910	50.0
10.0	20.0	930	50.0

[0172] ^aDMSO中地塞米松 (0.5%w/w)

[0173] 测试样品制备. 将约1.0g的每种样品凝胶添加到50-mL容量瓶中. 然后用甲醇将烧瓶填充至50.00mL, 加盖, 并放置于超声浴中1小时. 使来自这些储备溶液的每一种的等分试样通过注射器过滤器 (PTFE, 0.45- μm 孔径), 其中500.0 μL 被用于表3和4中所述的分别用于泼尼松龙和醋酸泼尼松龙的溶液。

[0174] 表3. 泼尼松龙测试样品的制备.

[0175]

样品ID	样品重量 (g)	储备溶液 (μL)	甲醇 (μL)	内标 (μL) ^a	预计最终浓度 ($\mu\text{g/mL}$) ^b
Pred_01	1.2475	500.0	470.0	30.00	62.38
Pred_02	1.0729	500.0	470.0	30.00	53.64
Pred_03	1.1036	500.0	470.0	30.00	55.18
Pred_04	1.0541	500.0	470.0	30.00	52.70
Pred_05	1.0088	500.0	470.0	30.00	50.44
Pred_06	1.0702	500.0	470.0	30.00	53.51
Pred_07	1.0579	500.0	470.0	30.00	52.90
Pred_08	1.0462	500.0	470.0	30.00	104.62
Pred_09	1.0811	500.0	470.0	30.00	108.11

[0176] ^aDMSO中地塞米松 (0.5%w/w)[0177] ^b基于Pred_01-07的0.5%泼尼松龙 (w/w) 样品浓度和Pred_08-09的

[0178] 1.0%泼尼松龙 (w/w) 样品浓度。

[0179] 表4. 醋酸泼尼松龙测试样品的制备.

[0180]

样品 ID	样品重量 (g)	储备溶液 (μL)	甲醇 (μL)	内标 (μL) ^a	预计最终浓度 (μg/mL) ^b
Pred-Ac 01	1.1515	500.0	450.0	50.00	57.575
Pred-Ac 02	1.0525	500.0	450.0	50.00	52.625
Pred-Ac 03	0.9965	500.0	450.0	50.00	49.825
Pred-Ac 04	1.0324	500.0	450.0	50.00	51.62
Pred-Ac 05	1.0289	500.0	450.0	50.00	51.445
Pred-Ac 06	0.9993	500.0	450.0	50.00	99.93
Pred-Ac 07	1.1713	500.0	450.0	50.00	117.13
Pred-Ac 08	0.9778	500.0	450.0	50.00	97.78
Pred-Ac 09	1.0379	500.0	450.0	50.00	103.79
Pred-Ac 10	1.1547	500.0	450.0	50.00	115.47

[0181] ^aDMSO中地塞米松 (0.5%w/w)[0182] ^b基于Pred-Ac_01-05的0.5%醋酸泼尼松龙 (w/w) 样品浓度和Pred-Ac_06-10的

[0183] 1.0%醋酸泼尼松龙 (w/w) 样品浓度。

[0184] 定量

[0185] 通过SFC/MS保留时间和质谱法二者验证测试样品中泼尼松龙 (Pred) 或醋酸泼尼松龙 (Pred-Ac) 的存在。为了定量测试样品中Pred或Pred-Ac的量,从具有已知浓度的Pred或Pred-Ac的溶液生成校准曲线。通过比较样品溶液的积分 (integrated) SFC/MS峰与校准溶液的积分SFC/MS峰,可以测量样品的浓度。在制备校准标准品时,为了模拟测试样品,制备了具有精确测量量(凝胶中约10%w/w最终浓度)的Pred或Pred-Ac的储备羟乙基纤维素 (HEC) 凝胶(详细信息参见标准和样品制备部分)。然后在甲醇中将该凝胶稀释至特定体积并超声处理以使凝胶破碎并溶解类固醇。将该储备溶液过滤以去除任何不溶的HEC,并将其稀释至不同程度并掺入已知量的内标(地塞米松)以提供校准溶液。在SFC/MS仪器上以一式三份测量每种校准溶液。

[0186] 通过相同的方法制备样品溶液:将测量量的凝胶(按重量计)稀释至特定体积,超声处理以使凝胶破碎并溶解类固醇,过滤,掺入已知量的内标,并再次稀释达到校准范围内的浓度。在SFC/MS仪器上以一式三份测量每种样品溶液。

[0187] 使用Waters的QuanLynx软件处理质量色谱图以生成校准曲线并将校准线应用于测试样品。在确定样品浓度后,可以计算凝胶中Pred或Pred-Ac的量。在所制备的溶液中,1.0%w/w Pred或Pred-Ac的重量为1.000g的凝胶样品将具有100μg/mL的最终浓度;同样地,以0.5%w/w开始的重量为1.000g的凝胶样品将具有50μg/mL的最终浓度。如果凝胶样品重量略多于或略小于1.000g,则所制备溶液的测量浓度将分别稍微略多或略少。可以将测量的浓度乘以校正系数(1.000g÷凝胶样品重量)以提供重量校正浓度(WC浓度),该重量校

正浓度(WC浓度)可以与其他样品的WC浓度进行比较和取平均值。每批样品的平均WC浓度在下表5中给出,且原始数据附于本报告的末尾。

[0188] 表5. 每批样品的平均测量WC浓度^a

[0189]

		平均/预计 WC浓度(μg/mL)	标准差 (μg/mL)	% 差异
Pred_01-05:	批次			
05022016@3		50.9 / 50.0	10.6	1.9
Pred_06-07:	批次			
04252016@16		42.0 / 50.0	6.1	-16.0
Pred_08-09:	批次			
04262016@10		86.6 / 100.0	14.0	-13.4
Pred-Ac_01-05:	批次			
05192016@6		44.1 / 50.0	6.8	-11.7
Pred-Ac_06-10:	批次			
05192016@7		99.1 / 100.0	6.7	0.9

[0190] ^aWC浓度为50μg/mL对应于凝胶中0.5%w/w浓度,并且WC浓度为100μg/mL

[0191] 对应于凝胶中1.0%w/w浓度。

[0192] 可能的误差来源

[0193] 虽然采取了措施来减少定量测定中的误差,但是一些步骤比其他步骤更可能影响测量值。一种此类来源是用于校准标准品的凝胶。在不能获得用于配制测试样品的精确HEC凝胶的情况下,制备替代(stand-in)凝胶并用于校准标准品。该凝胶不含聚乙烯吡咯烷酮碘,并且可具有不同于样品凝胶的HEC/水/DMSO的比率。替代凝胶可能导致凝胶和类固醇之间的不同相互作用以及提取程序中的不同表现;但是,指明这是否会导致更高或更低的测量值是不可能的。

[0194] 误差的另一个来源是从样品凝胶提取类固醇。在提取过程结束时,一定量的类固醇可能被困(trapped)在HEC聚合物中是可能的,这将导致低于预计的浓度。虽然报道了用于从HEC凝胶提取甲醇可溶性药物的超声处理方法,但观察到需要更长的超声处理时间(1小时对比报道的30min)以完全分解凝胶。1小时后,样品不再含有黄橙色凝胶的可见团块,而是含有白色的不溶性HEC小束。为了校正这一点,校准标准品也从HEC凝胶中提取,但如先前提及的,这些替代凝胶的配方与样品凝胶并不完全相同。在任何情况下,这会导致低于预计的浓度。这被认为是在所有样品和批次中未实现100%回收的一个原因,尽管不存在类固醇和PVP-I或碘之间反应的证据。

[0195] 结论

[0196] 样品Pred_01-09被确认含有泼尼松龙作为主要提取组分。样品Pred-Ac_01-10被确认含有醋酸泼尼松龙作为主要提取组分。来自批次#05022016@3的五个泼尼松龙样品具有0.51%w/w泼尼松龙的平均测量浓度。来自批次#04252016@16的两个泼尼松龙样品具有0.42%w/w泼尼松龙的平均测量浓度。来自批次#04262016@10的两个泼尼松龙样品具有0.87%w/w泼尼松龙的平均测量浓度。来自批次#05192016@6的五个醋酸泼尼松龙样品具有0.44%w/w醋酸泼尼松龙的平均测量浓度。来自批次#05192016@7的五个醋酸泼尼松龙样品具有0.99%w/w醋酸泼尼松龙的平均测量起始浓度。在环境条件下储存2个月结束时测量的

类固醇组分的浓度表明,以及在SCF/MS数据中不存在碘化类固醇产物表明,类固醇组分和PVP-I或游离碘之间没有发生反应。

[0197] 制备和使用的方法

[0198] 本领域技术人员已知,PVP-I水性溶液在低PVP-I浓度难以跨长时间段稳定。作为非限制性实例,当PVP-I的浓度小于约0.7% (w/w,水性溶液) 时,PVP-I水性溶液迅速衰变以产生碘化成分和无碘成分的复杂混合物。如本文所述,令人惊奇地发现,在本文所陈述的公开内容涵盖的非质子DMSO溶剂体系中,可以容易地制备低至0.1%的PVP-I溶液并将其作为稳定组合物保持长时间段。同样如本文所述,由PVP-I水性溶液制备的水合DMSO溶液显示增加的稳定性,如对于PVP-I组分提示的。

[0199] 在一个实施方案中,组合物包含干燥的、固体或粉末状的PVP-I和类固醇或皮质类固醇,其溶解或悬浮在包含DMSO或由DMSO组成的组合物中。在另一个实施方案中,将DMSO添加到包含PVP-I和类固醇或由PVP-I和类固醇组成的水性制品中。基于本文的公开内容,本领域技术人员将理解如何制备组合物以获得所期望的量的碘、碘伏和DMSO以及本文所涵盖的组合物其他可能组分诸如作为另一活性成分类固醇。

[0200] 在一个实施方案中,通过将10%PVP-I (w/v,水性溶液) 添加到适量的(q.s.) 纯DMSO中制备组合物以产生作为结果的具有DMSO的1%PVP-I (w/w) 溶液。在另一个实施方案中,通过将固体PVP-I溶解在适量的纯DMSO中来制备组合物以获得0.1%、0.2%、0.3%、0.4%、0.5%、1.0%、1.25%、1.5%、2.0%、或2.5%PVP-I (w/w) 以及约0.1%、约0.2%、约0.3%、约0.4%、约0.5%、约1.0%、约1.25%、约1.5%、约2.0%、或约2.5%PVP-I (w/w) 组合物中的任何一种,其中DMSO作为溶剂。在又一个实施方案中,通过将固体PVP-I溶解在适量的纯DMSO中来制备组合物以获得本文所提出、描述和/或涵盖的任何组合物。包含PVP-I水性溶液(具有和不具有本领域通常使用和/或已知的赋形剂) 和DMSO的类似组合物可以由10%PVP-I储备水性溶液和纯DMSO制备。然而,本领域技术人员将理解,当为产生所期望的最终PVP-I浓度而进行适当的稀释和调整时,可以使用任何固体或液体的起始PVP-I组合物。类似地,当为分别产生所期望的最终碘伏或元素碘浓度而进行适当的稀释和调整时,可以使用碘伏或元素碘的任何起始组合物。

[0201] 在一个实施方案中,对于眼睛或眼睛周围组织的炎症状况或感染的情况特别有用的是,可以在纯USP级DMSO溶剂中制备含有在0.01%-10%之间的PVP-I的稳定的无水组合物。

[0202] 基于本文所陈述的公开内容,应当理解,鉴于本领域的技术,本文涵盖的化合物和组合物的具体剂量可以通过临床和/或药物代谢动力学实验凭经验确定,并且此类剂量可以根据预先规定的有效性和/或毒性标准来调整。还应当理解,任何特定患者的具体剂量和治疗方案将取决于各种因素,包括所使用的具体化合物的活性、患者的特征、药物组合、治疗医师的判断和所治疗的特定疾病或状况的性质和严重程度。

[0203] 在一个实施方案中,本文所陈述、描述和/或涵盖的组合物可用于治疗一种或更多种-但不限于-蠕形螨感染或细菌性或病毒性眼睑皮肤感染(即“睑炎”)。在一个实施方案中,组合物包含PVP-I、类固醇、和DMSO以及胶凝剂或增粘剂。在一个实施方案中,组合物基本上由PVP-I、类固醇、和DMSO以及胶凝剂或增粘剂组成。在一个实施方案中,组合物由PVP-I、类固醇、和DMSO以及胶凝剂或增粘剂组成。

[0204] 在一个实施方案中,通过优化一种或更多种化合物在不同于通常对于该化合物的剂型的剂型中的使用来制备治疗性组合物。在一个实施方案中,将通常不以局部剂型施用的化合物开发用于在局部剂型中使用。此类开发所需的化学和生物测定是本领域技术人员已知的。本文的公开内容为技术人员提供了关于如何制备此类化合物和包含此类化合物的组合物的指导。

[0205] 在一个实施方案中,治疗具有眼睛、角膜、或眼睑的炎性状况或感染的受试者的方法包括施用本文所陈述、描述和/或涵盖的组合物以治疗眼睛状况或感染,包括角膜溃疡,其中治疗可包括预防炎症或感染或减慢炎症或感染的进展、防止感染扩散、消除至少一些感染、以及消除全部感染中的至少一种。

[0206] 在一个实施方案中,以至少每月一次、至少每周一次、每周两至三次、每天一次、或每天多于一次(multiple)、多达每小时一次施用或每天24次施用的时间表施用治疗性组合物。在一个实施方案中,每天两次施用治疗性组合物。在一个实施方案中,每天三次、每天四次、每天五次、或每天更多次施用治疗性组合物。在一个实施方案中,以小于每天一次的频率施用治疗性组合物。在一个实施方案中,每两天一次、每三天一次、每四天一次、每五天一次、每六天一次、或每七天一次施用治疗性组合物。在一个实施方案中,以小于每周一次的频率施用治疗性组合物。在一个实施方案中,每月一次施用治疗性组合物。在一个实施方案中,每月两次施用治疗性组合物。

[0207] 在一个实施方案中,治疗性给药方案继续持续至少一天、至少两天、至少三天、至少四天、至少五天、至少六天、或至少七天。在一个实施方案中,治疗性给药方案继续持续至少一周、至少两周、至少三周、至少四周、至少六周、至少八周、至少十周、至少十二周、至少十四周、或至少十六周。在一个实施方案中,治疗性给药方案继续持续至少一个月、至少两个月、至少三个月、至少四个月、至少五个月、至少六个月、至少九个月、或至少十二个月。

[0208] 通过以下实例进一步描述本发明。在一个方面,以下实例使用本公开内容所涵盖的组合物和方法证明了对所示状况的有效和/或成功的治疗。应当认识到,基于本发明的特征的变化在普通技术人员的能力范围内,并且本发明的范围不应受实例的限制。为了正确地确定本发明的范围,相关方应考虑本文的权利要求书及其任何等同物。本文引用的所有文献通过引用并入,且除非另有明确说明,否则所有百分比以重量/重量计。

[0209] 本领域充分描述了,DMSO不是增强大($>300\text{MW}$)分子的皮肤或组织渗透的有效剂。在本发明中特别令人惊讶的是,聚乙烯吡咯烷酮碘K30 ($\text{MW}>30,000\text{MW}$)能够通过DMSO的作用被运输穿过重度角质化的皮肤屏障。除了本发明的结果之外,不存在表明通过聚乙烯吡咯烷酮碘成功渗透皮肤屏障的临床试验,因为教导一直表明聚乙烯吡咯烷酮碘仅作用于表面。这是聚乙烯吡咯烷酮碘和DMSO一起使用以实现皮肤渗透的实例,并且是令人惊奇的,尽管本领域数十年的教导暗示使用DMSO对大分子如聚乙烯吡咯烷酮碘应该没有影响。

[0210] 在本发明中描述的有用组合物的另外的实例包括适合用于局部施用的乳膏、凡士林香膏、药膏、喷雾和本领域技术人员熟知的其他制剂。

[0211] 在另外的实施方案中,令人惊奇地,PVP-I/DMSO体系可以与多种天然存在的物质和衍生物组合,包括强效抗氧化剂。另外,已经发现多种自然疗法成分可以在这些体系中共同溶解,而没有络合的碘或未络合的碘之间的反应。此类可能的自然疗法添加剂的非限制性列表包括石榴(Punica Granatum)(石榴(Pomegranate))提取物、茶树(Camellia

Sinensis) 叶 (绿茶 (Green Tea)) 提取物、抗坏血酸 (维生素-C)、金盏花 (Calendula Officinalis) 提取物、光果甘草 (Glycyrrhiza Glabra) (甘草 (Licorice)) 提取物、尿囊素、黄瓜 (Cucumis Sativus) (黄瓜 (Cucumber)) 果实提取物。

[0212] 另外发现,上文描述的组合物还可以与浓度低于1%的角质层分离剂例如尿素和现有的抗病毒疣化合物组合,使得能够进一步协同抗微生物作用,所述现有的抗病毒疣化合物包括例如在0.05%和50%之间的水杨酸。

[0213] 尽管前述的书面说明使本领域普通技术人员能够再现和使用目前被认为是其最佳方式的事物,普通技术人员将理解和领会到在上文提供的具体实施方案、方法和实例的变化、组合、衍生物、类似物和等同物的存在。因此,本发明不应该受上文所描述的实施方案、实例以及方法的限制,而是受本发明的范围和精神之内的所有实施方案、实例和方法的限制。