

(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103429247 A

(43) 申请公布日 2013. 12. 04

(21) 申请号 201180068614. 8

代理人 张平元 秦剑

(22) 申请日 2011. 12. 29

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

A61K 31/74 (2006. 01)

61/428, 213 2010. 12. 29 US

61/427, 999 2010. 12. 29 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2013. 08. 28

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2011/067993 2011. 12. 29

(87) PCT申请的公布数据

W02012/092528 EN 2012. 07. 05

(71) 申请人 战略科学与技术有限责任公司

地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 E. T. 福瑟尔

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

权利要求书9页 说明书20页

(54) 发明名称

勃起功能障碍和其它适应症的治疗

(57) 摘要

本发明大体涉及多种化合物的透皮递送。在一些方面中,透皮递送可通过使用不利的生物物理环境促进。一组实施方案提供用于局部递送的组合物,其包含5型磷酸二酯酶抑制剂和/或其盐,和任选地,不利的生物物理环境和/或一氧化氮供体。在一些情况中,该组合物可使用稳定化聚合物(如黄原胶、KELTROL[®] BT和/或KELTROL[®] RD)、丙二醇和聚山梨酯表面活性剂如聚山梨酯20加以稳定,与缺少这些物质的一种或多种的组合物相比,这些物质的组合出乎意料的为该组合物提供了温度稳定性,例如,在升高的温度下如至少40°C(至少约104°F)。

1. 用于局部递送至受试者皮肤的组合物,所述组合物包含:
不利的生物物理环境;
稳定化聚合物;
丙二醇;
聚山梨酯表面活性剂;
5 型磷酸二酯酶抑制剂和 / 或其盐 ;和任选地,
一氧化氮供体。
2. 权利要求 1 的组合物,其中一氧化氮供体、不利的生物物理环境、黄原胶、丙二醇、聚山梨酯表面活性剂和 5 型磷酸二酯酶抑制剂和 / 或其盐的每一种都包含在递送载体中。
3. 权利要求 1 或 2 的组合物,其中当暴露于 40°C 温度至少约一天时,所述组合物是稳定的。
4. 权利要求 1-3 任一项的组合物,其中当暴露于 40°C 温度至少约一周时,所述组合物是稳定的。
5. 权利要求 1-4 任一项的组合物,其中当暴露于 40°C 温度至少约四周时,所述组合物是稳定的。
6. 权利要求 1-5 任一项的组合物,其中所述组合物是乳膏剂。
7. 权利要求 1-5 任一项的组合物,其中所述组合物是凝胶剂。
8. 权利要求 1-5 任一项的组合物,其中所述组合物是洗剂。
9. 权利要求 1-5 任一项的组合物,其中所述组合物包含在透皮贴剂中。
10. 权利要求 1-9 任一项的组合物,其中所述一氧化氮供体包括 L- 精氨酸。
11. 权利要求 1-10 任一项的组合物,其中所述一氧化氮供体包括 L- 精氨酸盐。
12. 权利要求 1-11 任一项的组合物,其中所述一氧化氮供体包括 L- 精氨酸盐酸盐。
13. 权利要求 1-12 任一项的组合物,其中所述一氧化氮供体存在的浓度为该组合物的至少约 0.5 重量 %。
14. 权利要求 1-13 任一项的组合物,其中所述一氧化氮供体存在的浓度为该组合物的至少约 5 重量 %。
15. 权利要求 1-14 任一项的组合物,其中所述一氧化氮供体存在的浓度为该组合物的至少约 7 重量 %。
16. 权利要求 1-15 任一项的组合物,其中所述不利的生物物理环境能够驱使 5 型磷酸二酯酶抑制剂和 / 或其盐通过角质层。
17. 权利要求 1-16 任一项的组合物,其中所述不利的生物物理环境包括离子盐。
18. 权利要求 17 的组合物,其中所述离子盐存在的浓度为该组合物的至少约 5 重量 %。
19. 权利要求 17 或 18 任一项的组合物,其中所述离子盐存在的浓度为该组合物的至少约 7 重量 %。
20. 权利要求 17-19 任一项的组合物,其中所述离子盐存在的浓度为该组合物的至少约 10 重量 %。
21. 权利要求 1-20 任一项的组合物,其中所述不利的生物物理环境包括氯化胆碱。
22. 权利要求 1-21 任一项的组合物,其中所述不利的生物物理环境包括氯化镁。

23. 权利要求 22 的组合物,其中氯化镁存在的浓度为该组合物的约 0.1 重量% 至约 5 重量%。

24. 权利要求 1-23 任一项的组合物,其中所述不利的生物物理环境包括氯化钙。

25. 权利要求 1-24 任一项的组合物,其中所述不利的生物物理环境具有的离子强度为至少约 0.25M。

26. 权利要求 1-25 任一项的组合物,其中所述不利的生物物理环境具有的离子强度为至少约 1M。

27. 权利要求 1-26 任一项的组合物,其中所述组合物的 pH 为约 5 至约 9。

28. 权利要求 1-27 任一项的组合物,其中所述组合物的 pH 为约 5 至约 8.5。

29. 权利要求 1-28 任一项的组合物,其中所述不利的生物物理环境包括具有辛醇-水分配系数为至少约 1000 的组分。

30. 权利要求 1-29 任一项的组合物,其中当所述组合物施用于受试者时,该不利的生物物理环境能够使该一氧化氮供体从该组合物转移至该受试者的皮肤中。

31. 权利要求 1-30 任一项的组合物,其中所述受试者为人。

32. 权利要求 1-31 任一项的组合物,其中所述组合物还包括含有一氧化氮供体的包装,所述包装选自脂质体、胶原乳剂、胶原肽及其组合。

33. 权利要求 1-32 任一项的组合物,其中所述稳定化聚合物包括黄原胶。

34. 权利要求 1-33 任一项的组合物,其中所述稳定化聚合物包括 **KELTROL[®] BT**。

35. 权利要求 1-32 任一项的组合物,其中所述稳定化聚合物基本上由 **KELTROL[®] BT** 和 / 或 **KELTROL[®] RD** 组成。

36. 权利要求 35 的组合物,其中所述组合物中 **KELTROL[®] BT** 与 **KELTROL[®] RD** 的比例为 3:5。

37. 权利要求 35 或 36 任一项的组合物,其中 **KELTROL[®] BT** 存在的浓度为该组合物的约 0.3 重量% 而 **KELTROL[®] RD** 存在的浓度为该组合物的 0.5 重量%。

38. 权利要求 1-37 任一项的组合物,其中所述稳定化聚合物存在的浓度为该组合物的至少约 0.5 重量%。

39. 权利要求 1-38 任一项的组合物,其中所述稳定化聚合物存在的浓度为该组合物的至少约 0.8 重量%。

40. 权利要求 1-39 任一项的组合物,其中所述丙二醇存在的浓度为该组合物的至少约 3 重量%。

41. 权利要求 1-40 任一项的组合物,其中所述丙二醇存在的浓度为该组合物的至少约 5 重量%。

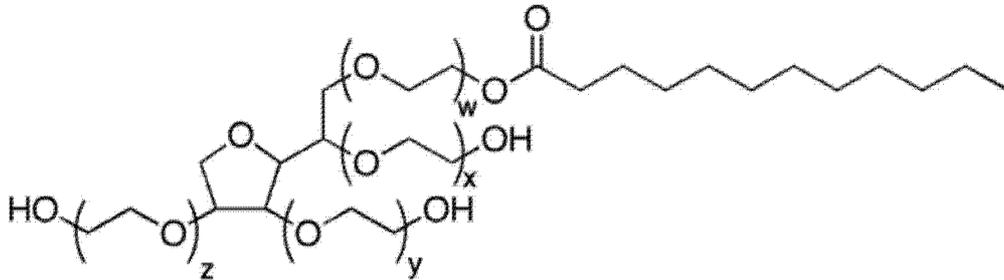
42. 权利要求 1-41 任一项的组合物,其中所述聚山梨酯表面活性剂包括聚山梨酯 20。

43. 权利要求 1-42 任一项的组合物,其中所述聚山梨酯表面活性剂包括含有失水山梨醇单月桂酸酯部分的聚山梨酯。

44. 权利要求 1-43 任一项的组合物,其中所述聚山梨酯表面活性剂存在的浓度为该组合物的至少约 1 重量%。

45. 权利要求 1-44 任一项的组合物,其中所述聚山梨酯表面活性剂存在的浓度为该组合物的至少约 2 重量%。

46. 权利要求 1-45 任一项的组合物,其中所述聚山梨酯表面活性剂包括具有下式的化合物:



47. 权利要求 46 的组合物,其中 $w+x+y+z$ 为 20。

48. 权利要求 1-47 任一项的组合物,其中所述组合物具有的稳定化聚合物:丙二醇:聚山梨酯表面活性剂的比例为约 1:6.25:2.5。

49. 权利要求 1-48 任一项的组合物,其中所述组合物包含 5 型磷酸二酯酶抑制剂。

50. 权利要求 1-49 任一项的组合物,其中所述组合物包含 5 型磷酸二酯酶抑制剂的盐。

51. 权利要求 50 的组合物,其中所述组合物包含 5 型磷酸二酯酶抑制剂的钠盐。

52. 权利要求 50 或 51 任一项的组合物,其中所述组合物包含 5 型磷酸二酯酶抑制剂的柠檬酸盐。

53. 权利要求 1-52 任一项的组合物,其中所述 5 型磷酸二酯酶抑制剂为阿伐那非。

54. 权利要求 1-52 任一项的组合物,其中所述 5 型磷酸二酯酶抑制剂为洛地那非。

55. 权利要求 1-52 任一项的组合物,其中所述 5 型磷酸二酯酶抑制剂为米罗那非。

56. 权利要求 1-52 任一项的组合物,其中所述 5 型磷酸二酯酶抑制剂为西地那非。

57. 权利要求 1-52 任一项的组合物,其中所述 5 型磷酸二酯酶抑制剂为他达拉非。

58. 权利要求 1-52 任一项的组合物,其中所述 5 型磷酸二酯酶抑制剂为伐地那非。

59. 权利要求 1-52 任一项的组合物,其中所述 5 型磷酸二酯酶抑制剂为优地那非。

60. 权利要求 1-52 任一项的组合物,其中所述 5 型磷酸二酯酶抑制剂为红地那非。

61. 权利要求 1-52 任一项的组合物,其中所述 5 型磷酸二酯酶抑制剂为异甲硫西地那非。

62. 权利要求 1-61 任一项的组合物,其中所述 5 型磷酸二酯酶抑制剂和 / 或其盐存在的浓度为该组合物的至少约 1 重量%。

63. 权利要求 1-62 任一项的组合物,其中所述 5 型磷酸二酯酶抑制剂和 / 或其盐存在的浓度为该组合物的至少约 5 重量%。

64. 权利要求 1-63 任一项的组合物,其中所述 5 型磷酸二酯酶抑制剂和 / 或其盐存在的浓度为该组合物的至少约 7 重量%。

65. 权利要求 1-64 任一项的组合物,其中所述 5 型磷酸二酯酶抑制剂和 / 或其盐存在的浓度为该组合物的约 1 重量% 至约 10 重量%。

66. 一种方法,其包括将权利要求 1-65 任一项的组合物施用至受试者。

67. 用于局部递送至受试者皮肤的组合物,其中至少约 80 重量% 的组合物包含:水;

- 至少一种氯化物盐；
稳定化聚合物；
丙二醇；
聚山梨酯表面活性剂；
5 型磷酸二酯酶抑制剂和 / 或其盐；和任选地一氧化氮供体。
68. 权利要求 67 的组合物，其中所述组合物还包含硬脂酸甘油酯。
69. 权利要求 67 或 68 任一项的组合物，其中所述组合物还包含鲸蜡醇。
70. 权利要求 67-69 任一项的组合物，其中所述组合物还包含角鲨烷。
71. 权利要求 67-70 任一项的组合物，其中所述组合物还包含肉豆蔻酸异丙酯。
72. 权利要求 67-71 任一项的组合物，其中所述组合物还包含油酸。
73. 权利要求 67-72 任一项的组合物，其中所述水存在的浓度为该组合物的至少约 35 重量 %。
74. 权利要求 67-73 任一项的组合物，其中所述水存在的浓度为该组合物的至少约 40 重量 %。
75. 权利要求 67-74 任一项的组合物，其中所述组合物的 pH 为约 5 至约 8.5。
76. 权利要求 67-75 任一项的组合物，其中所述至少一种氯化物盐包括氯化镁。
77. 权利要求 76 的组合物，其中所述氯化镁存在的浓度为该组合物的约 0.1 重量 % 至约 5 重量 %。
78. 权利要求 67-77 任一项的组合物，其中所述至少一种氯化物盐产生不利的生物物理环境。
79. 权利要求 67-78 任一项的组合物，其中所述至少一种氯化物盐包括氯化钠。
80. 权利要求 67-79 任一项的组合物，其中所述至少一种氯化物盐存在的浓度为该组合物的至少约 5 重量 %。
81. 权利要求 67-80 任一项的组合物，其中所述至少一种氯化物盐存在的浓度为该组合物的至少约 10 重量 %。
82. 权利要求 67-81 任一项的组合物，其中所述至少一种氯化物盐存在的浓度为该组合物的至少约 15 重量 %。
83. 权利要求 67-82 任一项的组合物，其中所述一氧化氮供体包括 L- 精氨酸。
84. 权利要求 67-83 任一项的组合物，其中所述一氧化氮供体包括 L- 精氨酸盐。
85. 权利要求 67-84 任一项的组合物，其中所述一氧化氮供体存在的浓度为该组合物的至少约 3 重量 %。
86. 权利要求 67-85 任一项的组合物，其中所述一氧化氮供体存在的浓度为该组合物的至少约 7 重量 %。
87. 权利要求 67-86 任一项的组合物，其中所述 5 型磷酸二酯酶抑制剂和 / 或其盐存在的浓度为该组合物的至少约 1 重量 %。
88. 权利要求 67-87 任一项的组合物，其中所述 5 型磷酸二酯酶抑制剂和 / 或其盐存在的浓度为该组合物的约 1 重量 % 至约 10 重量 %。
89. 权利要求 67-88 任一项的组合物，其中所述组合物包含 5 型磷酸二酯酶抑制剂。

90. 权利要求 67-89 任一项的组合物,其中所述组合物包含 5 型磷酸二酯酶抑制剂的盐。

91. 权利要求 90 的组合物,其中所述组合物包含 5 型磷酸二酯酶抑制剂的钠盐。

92. 权利要求 90 或 91 任一项的组合物,其中所述组合物包含 5 型磷酸二酯酶抑制剂的柠檬酸盐。

93. 权利要求 67-92 任一项的组合物,其中所述稳定化聚合物基本上由 **KELTROL® BT** 和 / 或 **KELTROL® RD** 组成。

94. 权利要求 67-93 任一项的组合物,其中所述稳定化聚合物存在的浓度为至少约 0.5%。

95. 权利要求 67-94 任一项的组合物,其中所述稳定化聚合物存在的浓度为至少约 0.8%。

96. 权利要求 67-95 任一项的组合物,其中所述丙二醇存在的浓度为至少约 3%。

97. 权利要求 67-96 任一项的组合物,其中所述丙二醇存在的浓度为至少约 5%。

98. 权利要求 67-97 任一项的组合物,其中所述聚山梨酯表面活性剂存在的浓度为该组合物的至少约 1 重量 %。

99. 权利要求 67-98 任一项的组合物,其中所述聚山梨酯表面活性剂存在的浓度为该组合物的至少约 2 重量 %。

100. 权利要求 67-99 任一项的组合物,其中所述聚山梨酯表面活性剂包括聚山梨酯 20。

101. 一种方法,其包括将权利要求 67-100 任一项的组合物施用至受试者。

102. 用于局部递送至受试者皮肤的组合物,所述组合物包含:

不利的生物物理环境;

5 型磷酸二酯酶抑制剂和 / 或其盐;和任选地

一氧化氮供体。

103. 权利要求 102 的组合物,其中所述不利的生物物理环境具有的离子强度为至少约 0.25M。

104. 权利要求 102 或 103 任一项的组合物,其中所述不利的生物物理环境具有的离子强度为至少约 1M。

105. 权利要求 102-104 任一项的组合物,其中所述不利的生物物理环境具有的离子强度为约 0.25M 至约 15M。

106. 权利要求 102-105 任一项的组合物,其中所述不利的生物物理环境能够驱使 5 型磷酸二酯酶抑制剂和 / 或其盐通过角质层。

107. 权利要求 102-106 任一项的组合物,其中所述不利的生物物理环境包括离子盐。

108. 权利要求 102-107 任一项的组合物,其中所述不利的生物物理环境包括氯化钠、氯化胆碱、氯化镁、氯化钙中的一种或多种。

109. 权利要求 102-108 任一项的组合物,其中所述不利的生物物理环境包括氯化镁。

110. 权利要求 109 的组合物,其中所述氯化镁存在的浓度为该组合物的约 0.1 重量 % 至约 5 重量 %。

111. 权利要求 102-110 任一项的组合物,其中所述组合物的 pH 为约 5 至约 8.5。

112. 权利要求 102-111 任一项的组合物,其中所述一氧化氮供体包括 L-精氨酸。
113. 权利要求 102-112 任一项的组合物,其中所述一氧化氮供体以有效量存在以增加皮肤内血流量。
114. 权利要求 102-113 任一项的组合物,其中所述组合物为乳膏剂。
115. 权利要求 102-113 任一项的组合物,其中所述组合物为凝胶剂。
116. 权利要求 102-113 任一项的组合物,其中所述组合物为洗剂。
117. 权利要求 102-116 任一项的组合物,其中 5 型磷酸二酯酶抑制剂和 / 或其盐存在的浓度为该组合物的约 1 重量 % 至约 10 重量 %。
118. 一种方法,其包括将权利要求 102-117 任一项的组合物施用于受试者。
119. 一种方法,其包括以下行为:
将递送载体施用至受试者皮肤的一部分,所述递送载体在不利的生物物理环境中包含 5 型磷酸二酯酶抑制剂和 / 或其盐。
120. 权利要求 119 的方法,其中所述不利的生物物理环境具有的离子强度为至少约 1M。
121. 权利要求 119 或 120 任一项的方法,其中所述不利的生物物理环境具有的离子强度为约 0.25M 至约 15M。
122. 权利要求 119-121 任一项的方法,其中所述不利的生物物理环境能够驱使 5 型磷酸二酯酶抑制剂和 / 或其盐通过角质层。
123. 权利要求 119-122 任一项的方法,其中所述不利的生物物理环境包括离子盐。
124. 权利要求 119-123 任一项的方法,其中所述不利的生物物理环境包括氯化钠、氯化胆碱、氯化镁、氯化钙中的一种或多种。
125. 权利要求 119-124 任一项的方法,其中所述不利的生物物理环境包括氯化镁。
126. 权利要求 125 的方法,其中氯化镁存在的浓度为递送载体的约 0.1 重量 % 至约 5 重量 %。
127. 权利要求 119-126 任一项的方法,其中所述递送载体的 pH 为约 5 至约 8.5。
128. 权利要求 119-127 任一项的方法,其中所述递送载体还包含一氧化氮供体。
129. 权利要求 128 的方法,其中所述一氧化氮供体包括 L-精氨酸。
130. 权利要求 128 或 129 任一项的方法,其中所述一氧化氮供体以有效量存在以增加皮肤内血流量。
131. 权利要求 119-130 任一项的方法,其中所述递送载体为乳膏。
132. 权利要求 119-130 任一项的方法,其中所述递送载体为凝胶。
133. 权利要求 119-130 任一项的方法,其中所述递送载体为洗剂。
134. 权利要求 119-133 任一项的方法,其中 5 型磷酸二酯酶抑制剂和 / 或其盐存在的浓度为递送载体的约 1 重量 % 至约 10 重量 %。
135. 用于局部递送至受试者皮肤的组合物,所述组合物基本由以下物质组成:
水;
氯化钠;
一氧化氮供体;
硬脂酸甘油酯;

鲸蜡醇；
氯化镁；
角鲨烷；
稳定化聚合物；
肉豆蔻酸异丙酯；
油酸；
丙二醇；
聚山梨酯表面活性剂；和
5 型磷酸二酯酶抑制剂和 / 或其盐。

136. 权利要求 35 的组合物,其中水存在的浓度为该组合物的约 40.9 重量 %。

137. 权利要求 135 或 136 任一项的组合物,其中所述氯化钠存在的浓度为该组合物的约 10 重量 %。

138. 权利要求 135-137 任一项的组合物,其中所述一氧化氮供体包括 L- 精氨酸盐酸盐。

139. 权利要求 135-138 任一项的组合物,其中所述一氧化氮供体存在的浓度为该组合物的约 7.5 重量 %。

140. 权利要求 135-139 任一项的组合物,其中所述组合物包含 5 型磷酸二酯酶抑制剂。

141. 权利要求 135-140 任一项的组合物,其中所述组合物包含 5 型磷酸二酯酶抑制剂的钠盐。

142. 权利要求 135-141 任一项的组合物,其中所述组合物包含 5 型磷酸二酯酶抑制剂的柠檬酸盐。

143. 权利要求 135-142 任一项的组合物,其中所述 5 型磷酸二酯酶抑制剂和 / 或其盐存在的浓度为该组合物的约 1 重量 % 至约 10 重量 %。

144. 权利要求 135-143 任一项的组合物,其中所述硬脂酸甘油酯存在的浓度为该组合物的约 7 重量 %。

145. 权利要求 135-144 任一项的组合物,其中所述鲸蜡醇存在的浓度为该组合物的约 7 重量 %。

146. 权利要求 135-145 任一项的组合物,其中所述氯化镁存在的浓度为该组合物的约 0.1 重量 % 至约 5 重量 %。

147. 权利要求 135-146 任一项的组合物,其中所述角鲨烷存在的浓度为该组合物的约 4 重量 %。

148. 权利要求 135-147 任一项的组合物,其中所述稳定化聚合物包括黄原胶。

149. 权利要求 135-148 任一项的组合物,其中所述稳定化聚合物基本上由 **KELTROL® BT**和 / 或**KELTROL® RD**组成。

150. 权利要求 135-149 任一项的组合物,其中所述稳定化聚合物存在的浓度为该组合物的约 0.8 重量 %。

151. 权利要求 135-150 任一项的组合物,其中所述肉豆蔻酸异丙酯存在的浓度为该组合物的约 1 重量 %。

152. 权利要求 135-151 任一项的组合物,其中所述油酸存在的浓度为该组合物的约 1

重量%。

153. 权利要求 135-152 任一项的组合物,其中所述丙二醇存在的浓度为 5%。

154. 权利要求 135-153 任一项的组合物,其中所述聚山梨酯表面活性剂包括聚山梨酯 20。

155. 权利要求 135-154 任一项的组合物,其中所述组合物的 pH 为约 5 至约 8.5。

156. 一种方法,其包括将权利要求 135-155 任一项的组合物施用至受试者。

157. 用于局部递送至受试者皮肤的组合物,所述组合物包含以下化合物的每一种,每种化合物浓度不超过所示浓度的 $\pm 20\%$:

水	浓度为约 35 重量%至约 55 重量%;
氯化钠	浓度为约 2.5 重量%至约 15 重量%;
一氧化氮供体	浓度为约 2.5 重量%至约 15 重量%;
硬脂酸甘油酯	浓度为约 4 重量%至约 10 重量%;
鲸蜡醇	浓度为约 4 重量%至约 10 重量%;
氯化镁	浓度为约 0.1 重量%至约 5 重量%;
角鲨烷	浓度为约 1 重量%至约 8 重量%;
聚山梨酯表面活性剂	浓度为约 0.2 重量%至约 2 重量%;
肉豆蔻酸异丙酯	浓度为约 0.1 重量%至约 5 重量%;
油酸	浓度为约 0.1 重量%至约 5 重量%;
丙二醇	浓度为约 1 重量%至约 10 重量%;
稳定化聚合物	浓度为约 1 重量%至约 10 重量%;和

5 型磷酸二酯酶抑制剂和 / 或其盐浓度为约 1 重量% 至约 10 重量%。

158. 权利要求 157 的组合物,其中所述稳定化聚合物包括黄原胶。

159. 权利要求 157 或 158 任一项的组合物,其中所述稳定化聚合物基本由 **KELTROL[®] BT**和 / 或**KELTROL[®] RD**组成。

160. 权利要求 157-159 任一项的组合物,其中所述聚山梨酯表面活性剂包括聚山梨酯葡萄糖。

161. 权利要求 157-160 任一项的组合物,其中所述组合物包含所述权利要求中所记载的化合物,其浓度不超过所示浓度的 $\pm 10\%$ 。

162. 权利要求 157-161 任一项的组合物,其中所述组合物的 pH 为约 5 至约 8.5。

163. 权利要求 157-162 任一项的组合物,其中所述 5 型磷酸二酯酶抑制剂和 / 或其盐包括西地那非。

164. 权利要求 157-162 任一项的组合物,其中所述 5 型磷酸二酯酶抑制剂和 / 或其盐包括他达拉非。

165. 权利要求 157-162 任一项的组合物,其中所述 5 型磷酸二酯酶抑制剂和 / 或其盐包括伐地那非。

166. 一种方法,其包括将权利要求 157-165 任一项的组合物施用于受试者。

167. 一种方法,其包括将含有以下物质的组合物施用于受试者皮肤的至少一部分:

不利的生物物理环境;

稳定化聚合物;

丙二醇;

聚山梨酯表面活性剂;

5 型磷酸二酯酶抑制剂和 / 或其盐 ;和任选地

一氧化氮供体。

168. 用于局部递送至受试者皮肤的组合物,所述组合物包含:

稳定化聚合物;

丙二醇;

聚山梨酯表面活性剂 ;和

5 型磷酸二酯酶抑制剂和 / 或其盐。

169. 用于局部递送至受试者皮肤的组合物,其中至少约 80 重量 % 的组合物包含:

水;

至少一种氯化物盐;

稳定化聚合物;

丙二醇;

聚山梨酯表面活性剂 ;和

5 型磷酸二酯酶抑制剂和 / 或其盐。

勃起功能障碍和其它适应症的治疗

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求享有由 E. T. Fossel 于 2010 年 12 月 29 日提交的,名为“勃起功能障碍和其它适应症的治疗”的美国临时专利申请 61/427,999 和由 E. T. Fossel 于 2010 年 12 月 29 日提交的,名为“制备用于局部给药的乳剂的方法和组合物”的美国临时专利申请 61/428,213 的优先权。这些申请均在此整体引入作为参考。

发明领域

[0003] 本发明大体涉及透皮给药,且具体地,涉及 5 型磷酸二酯酶抑制剂和其它化合物的透皮给药。

[0004] 发明背景

[0005] 5 型磷酸二酯酶抑制剂是用于在供应阴茎海绵体的血管内层平滑肌细胞中阻断 5 型磷酸二酯酶对环磷酸鸟苷 (cGMP) 的降解作用的药物。这些药物常用于勃起功能障碍的治疗。

[0006] 5 型磷酸二酯酶抑制剂通常口服给药。目前,尚无 5 型磷酸二酯酶抑制剂的透皮制剂被 FDA 批准。因此,需要用于临床上有用量的 5 型磷酸二酯酶抑制剂的透皮给药的系统和方法。

发明内容

[0007] 本申请大体涉及 5 型磷酸二酯酶抑制剂和其它化合物的透皮给药。本发明的主题,在一些情况下,涉及相关的产品、具体问题的可选解决方案和 / 或一种或多种系统和 / 或制品的多种不同的用途。

[0008] 本文公开了若干种方法给受试者给药组合物以预防或治疗具体病症。应当理解,在本发明的每一这样的方面,该发明还具体地包括用于治疗或预防该具体病症的组合物,和组合物在制备用于治疗或预防该具体病症的药物中的用途。

[0009] 在一些实施方案中,本发明涉及将 5 型磷酸二酯酶抑制剂和 / 或其盐递送到受试者的组合物。在一些实施方案中,组合物包含用于受试者皮肤局部给药的在不利的生物物理环境 (hostile biophysical environment) 中的 5 型磷酸二酯酶抑制剂和 / 或其盐。在一些实施方案中,组合物还包含一氧化氮供体。在一些实施方案中,组合物还包含一种或多种稳定和 / 或促进保存和 / 或递送效果的化合物 (例如,有或没有一氧化氮供体)。

[0010] 在一些实施方案中,本发明的组合物提高了使用透皮给药法将化合物直接递送到靶点的效率,从而显著降低了全身性暴露量并减少了潜在的副作用。例如,根据本发明的透皮给药法可减少全身性暴露量到少于该化合物有效递送所需的口服剂量引起的全身性暴露量的 10% (例如,少于 5%,或 0.1% 至 1%,或更少)。例如,根据本发明局部递送的 5 型磷酸二酯酶抑制剂 (例如,西地那非) 的全身暴露可为口服制剂引起的全身暴露的约 0.3%。而且,在一些实施方案中,本发明的组合物提供该递送化合物的不可预期的高速作用 (例如,相对于用于该化合物的口服递送或其它递送技术)。相应地,在一些实施方案中,当需要在

短时间内递送治疗量的化合物时,本发明对于快速治疗是有用的。本文所述的局部递送制剂与例如口服制剂相比可将化合物速度更快地递送至靶组织。局部递送制剂也允许无需显著的全身性化合物的量增加而靶向地局部递送治疗有效量的化合物。然而,应当理解,如果有需要,局部制剂可用于全身性递送。

[0011] 本发明的一个方面大体涉及组合物,例如,用于局部递送至受试者皮肤的组合物。根据一组实施方案,该组合物包括一氧化氮供体、不利的生物物理环境、稳定化聚合物(stabilization polymer)、丙二醇、聚山梨酯表面活性剂和 5 型磷酸二酯酶抑制剂和 / 或其盐。

[0012] 在另一组实施方案中,至少约 80 重量%的组合物包含水、至少一种氯化物盐、一氧化氮供体、稳定化聚合物、丙二醇、聚山梨酯表面活性剂和 5 型磷酸二酯酶抑制剂和 / 或其盐。

[0013] 根据另一组实施方案,该组合物包括一氧化氮供体、不利的生物物理环境,和 5 型磷酸二酯酶抑制剂和 / 或其盐。

[0014] 根据再另一组实施方案,该组合物包含或基本上由以下物质组成:水、氯化钠、一氧化氮供体、硬脂酸甘油酯、鲸蜡醇、氯化镁、角鲨烷、稳定化聚合物,肉豆蔻酸异丙酯、油酸、丙二醇、聚山梨酯表面活性剂,和 5 型磷酸二酯酶抑制剂和 / 或其盐。

[0015] 在另一组实施方案中,该组合物包含浓度不超过所述浓度的 $\pm 20\%$ 的下列化合物的每一种:浓度为约 35% 至约 55% 重量的水、浓度为约 2.5% 至约 15% 重量的氯化钠、浓度为约 2.5% 至约 15% 重量的一氧化氮供体、浓度为约 4% 至约 10% 重量的硬脂酸甘油酯、浓度为约 4% 至约 10% 重量的鲸蜡醇、浓度为约 0.1% 至约 5% 重量的氯化镁、浓度为约 1% 至约 8% 重量的角鲨烷、浓度为约 0.2% 至约 2% 重量的聚山梨酯表面活性剂、浓度为约 0.1% 至约 5% 重量的肉豆蔻酸异丙酯、浓度为约 0.1 至约 5% 重量的油酸、浓度为约 1% 至约 10% 重量的丙二醇、浓度为约 1% 至约 10% 重量的稳定化聚合物,和浓度为约 1% 至约 10% 重量的 5 型磷酸二酯酶抑制剂和 / 或其盐。

[0016] 在一些实施方案中,在油 / 水乳剂中组合物包含约 5%(例如,1% 至 15%,或更多或更少)重量的抑制剂(如西地那非或其他抑制剂),该组合物还包含约 10% 氯化钠、5% 氯化钾和约 2.5% 氯化镁。例如,该抑制剂可以为 5 型磷酸二酯酶抑制剂和 / 或其盐。

[0017] 在一些实施方案中,组合物的 pH 被优化以离子化该抑制剂而仍旧保持相容的可接受的 pH 范围以与皮肤接触(例如,在约 pH5 至约 pH8 的范围)。在一些实施方案中,pH 低于 10 足以将抑制剂如西地那非或相关的化合物离子化。在一些实施方案中,pH5-8(+/-0.5) 是有效的。在一些实施方案中,pH6.5(例如,+/-0.5) 是特别有效的。在一些实施方案中,可使用的 pH 大于或小于抑制剂的 pKa 值至少约 1pH 单位(例如,大于或小于该值至少约 2pH 单位),特别是如果 pH 在特别适于与皮肤直接局部接触的约 pH5.0-8.0 范围内。该抑制剂可以是,例如,5 型磷酸二酯酶抑制剂和 / 或其盐,或本文所讨论的任何抑制剂。

[0018] 根据本发明,相对高的盐浓度,例如至少约 2%(例如,约 5%、约 10%、约 15%、约 20%、约 25%、约 25-50%,重量%),对提供促进抑制剂(例如,西地那非)透皮迁移的不利的生物物理环境是有用的。在一些实施方案中,本文所述的乳剂,例如,包含稳定化聚合物和 / 或聚山梨酯表面活性剂和 / 或丙二醇(或低分子量二醇,或聚二醇如聚乙二醇或其他聚二

醇 - 然而,应当理解,具有偶数个碳的二醇可能是有毒性的,特别是更小的二醇,如乙二醇和丁二醇,应当避免或排除),对使高盐组合物中的抑制剂稳定有出乎意料的效果,该高盐组合物以一种长时间保持有效的形式 - 例如,保持快速透皮递送抑制剂若干周或月。在一些情况中,该抑制剂为 5 型磷酸二酯酶抑制剂和 / 或其盐。

[0019] 在一些实施方案中,组合物还包含一氧化氮供体(例如, L-Arg),该一氧化氮供体可用于增加局部血流和进一步促进化合物的递送。根据另一组实施方案,该组合物包含稳定化聚合物、丙二醇、聚山梨酯表面活性剂和 5 型磷酸二酯酶抑制剂和 / 或其盐。

[0020] 在再一组实施方案中,至少约 80% 重量的组合物包含水、至少一种氯化物盐、稳定化聚合物、丙二醇、聚山梨酯表面活性剂和 5 型磷酸二酯酶抑制剂和 / 或其盐。

[0021] 根据另一方面,本发明大体涉及一种方法。在一组实施方案中,该方法为将本文所述的任意组合物施用于受试者,例如施用到受试者的皮肤的方法。该方法,根据另一组实施方案,包括将在不利的生物物理环境中含有 5 型磷酸二酯酶抑制剂和 / 或其盐的递送载体施用于受试者的一部分皮肤的行为。

[0022] 该方法,在再一组实施方案中,包括将组合物施用于受试者皮肤的至少一部分的行为,该组合物含有一氧化氮供体、不利的生物物理环境、稳定化聚合物、丙二醇、聚山梨酯表面活性剂和 5 型磷酸二酯酶抑制剂和 / 或其盐。

[0023] 在另一方面,本发明包括制成一项或多项本文所述的实施方案(例如,含有 5 型磷酸二酯酶抑制剂的组合物)的方法。在再一方面,本发明包括使用一项或多项本文所述的实施方案(例如,含有 5 型磷酸二酯酶抑制剂的组合物)的方法。在再一方面,本发明包括包含 5 型磷酸二酯酶抑制剂的组合物的各种用途。例如,该组合物可能用于治疗勃起功能障碍。

[0024] 在一些实施方案中,本发明涉及含有本发明组合物的贴剂(例如,含或不含一氧化氮供体,和含或不含一种或多种起稳定作用的化合物)。在一些实施方案中,该组合物为加入到贴剂中的乳膏或软膏形式。然而,也可能使用其他形式(configuration)。

[0025] 在一些实施方案中,本发明涉及以使用口服递送所需的全身剂量的一部分,局部递送化合物的方法和制剂。在一些实施方案中,可评估不利的生物物理环境以增强通过局部施用的局部递送。取决于治疗施用,合适的递送形式(例如,化合物浓度、不利的生物物理环境、乳膏、贴剂等的组合)可被用来减少有效治疗施用所需的化合物的全身量。

[0026] 在一些实施方案中,本发明涉及减少或避免与口服时产生所期望局部效果所需的 5 型磷酸二酯酶抑制剂全身性水平相关的副作用(在男性和女性中,副作用已导致 FDA 拒绝批准)。在一些实施方案中,本发明通过提供一种或多种 5 型磷酸二酯酶抑制剂的局部制剂,可用于治疗男性和 / 或女性性功能障碍。该局部制剂可用于提供有效的局部浓度(例如,通过局部施用于男性或女性的外生殖器),而不引起与达到口服给药有效所需的剂量相关的高的全身性水平。在一些实施方案中,本发明提供在局部施用后约 5 分钟内(例如,少于约 30 分钟,少于约 20 分钟,少于约 15 分钟,少于约 10 分钟或少于约 5 分钟)生效的局部递送制剂,与之相反,口服给药需要等待 30 分钟至 1 小时或更多时间以产生作用。

[0027] 本发明的其它优势或新颖特征从后续详述的各种本发明的非限制性实施例,结合附图考虑,将很清楚。当本发明说明书与引入作为参考的文献包括相矛盾和 / 或不一致的内容时,本说明书在无错误明显的情况下以说明书为准。如果两篇或多篇引入作为参考的文献包括彼此矛盾和 / 或不一致的内容时,以有较晚有效日期的文献为准。

[0028] 发明详述

[0029] 本发明大体涉及不同化合物的透皮递送。在一些方面,可通过使用不利的生物物理环境促进透皮递送。一组实施方案提供用于局部递送的组合物,其包含 5 型磷酸二酯酶抑制剂和 / 或其盐,以及任选地不利的生物物理环境和 / 或一氧化氮供体。在一些情况中,可使用稳定化聚合物(如黄原胶、KELTROL[®] BT 和 / 或 KELTROL[®] RD)、丙二醇和聚山梨酯表面活性剂如聚山梨酯 20 的组合来稳定该组合物,与缺少一种或多种上述物质的组合物相比,这种组合出乎意料地为该组合物提供了温度稳定性,例如在升高的温度如至少 40°C (至少约 104 °F)。

[0030] 根据本发明,含有相对高盐组分(例如,高含量氯化物)的组合物对 5 型磷酸二酯酶抑制剂(例如,西地那非或其它抑制剂,包括其盐)的局部递送出乎意料的有效。在一些实施方案中,当组合物的 pH 被优化以将递送的化合物离子化(例如,至少约 80%、至少约 90%、至少约 95%、至少约 99% 或更多)时,盐增强的递送(例如,在如本文所述的含有至少 2% 的盐,至少 5% 的盐,至少 10% 的盐,至少 15% 的盐,或更高含量的盐的组合物中)特别有效。应当理解取决于化合物的 pKa 和组合物的 pH,离子化形式可能为阴离子型或阳离子型(例如,由于质子化作用)。在一些实施方案中,化合物可能含有若干个可离子化基团,各自有不同的 pKa。在一些实施方案中,这些基团中至少 1、2 或 3 个基团被离子化足以使盐增强的递送有效。在一些实施方案中,如果组合物的 pH 低于该基团 pKa 至少 1pH 单位或至少 2pH 单位(例如,1、1-2、2-3,或更多 pH 单位),可离子化基团充分被离子化,且为低于其 pKa 的阳离子(由于质子化作用)。类似地,在一些实施方案中,如果组合物的 pH 高于该基团的 pKa 至少 1pH 单位、或至少 2pH 单位(例如,1、1-2、2-3,或更多 pH 单位),可离子化基团充分被离子化且为高于其 pKa 的阴离子(由于去质子化作用)。在一些实施方案中,氯化镁的存在,例如 0.1-5% 重量,可有助于稳定含有相对高 pKa(例如,大于 8.0、大约 9.0、大于 10.0 或更高)的化合物的组合物。在一些实施方案中,组合物的 pH 可使用缓冲剂予以维持。然而,本发明的组合物的 pH 在无缓冲剂时令人惊讶的稳定。在一些实施方案中,理想的 pH 可通过用酸(例如, HCl) 或碱(例如, NaOH) 滴定该混合物建立。所得组合物(例如,当调配成如本文所述的乳剂时)的 pH 在长期(例如,数周、数月或 1 年或多年)是稳定的(例如,足以使组合物有效透皮递送)。

[0031] 根据本发明的其它方面,当调配成乳剂(例如,油包水型乳剂或水包油型乳剂、例如包括一种或多种本文所述的稳定化聚合物和 / 或聚山梨酯表面活性剂和 / 或丙二醇(或其它低分子量二醇或聚二醇))时,含有 5 型磷酸二酯酶抑制剂的高盐组合物是出乎意料地稳定的。在一些实施方案中,选择包括乳剂和高盐浓度的组合物的 pH 以离子化本文所述的被递送的化合物。

[0032] 在一些实施方案中,根据本发明的局部递送(例如,5 型磷酸二酯酶抑制剂例如西地那非的局部递送)提供了令人惊讶的快速效应(约 1-5 分钟内)。相反,口服相应物质需要约 60 分钟或更长时间生效。相应地,本发明提供了给受试者递送有效治疗的方法和组合物以治疗或预防勃起功能障碍。在一些实施方案中,提供的局部组合物可被施用于女性或男性受试者的生殖器部位(例如,男性受试者的阴茎),以在施用的少于 60 分钟、少于 45 分钟、少于 30 分钟,或少于 15 分钟内治疗勃起功能障碍(例如,促进勃起)。

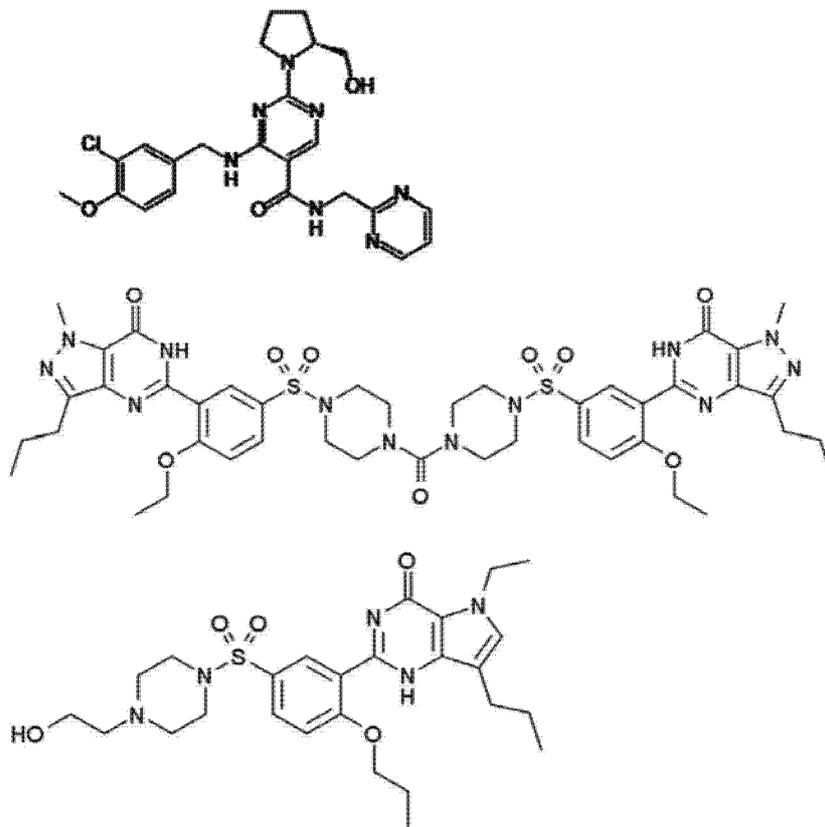
[0033] 本发明的一个方面提供了用于物质如药物(例如,药、生物化合物等)的局部递送

的组合物。该药物可施用于受试者例如人的皮肤,以有助于医疗病症或疾病,和/或其相关症状的治疗。在一些实施方案中,本发明提供了使用药物治疗医疗病症或疾病和/或失调(例如,治疗如本文所述的诊断有医疗病症或疾病的受试者),且在一些情况中,本发明提供递送最小量的药物以向受影响区域局部提供有效浓度的药物同时限制副作用。在一些情况中,该药物的有效剂量可比口服时药物的有效剂量低。

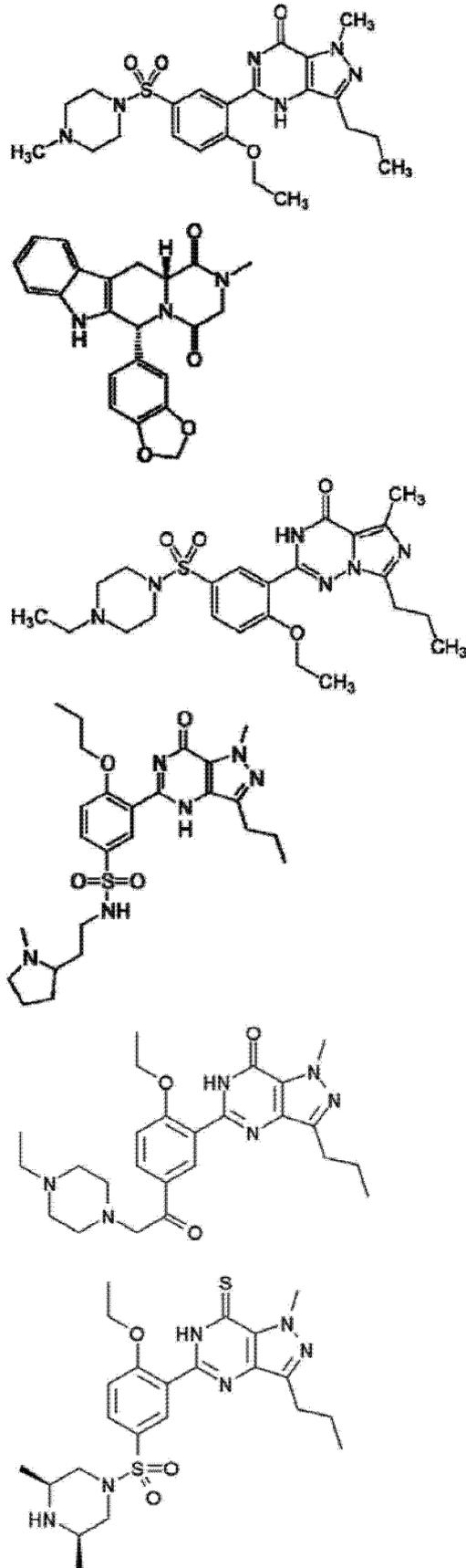
[0034] 例如,在一组实施方案中,该药物为 5 型磷酸二酯酶抑制剂和/或其盐。5 型磷酸二酯酶抑制剂是例如在供应阴茎海绵体的血管的内层平滑肌细胞中阻断 5 型磷酸二酯酶对环磷酸鸟苷的降解作用的药物。勃起生理学过程部分涉及性刺激引起的海绵体脉管系统中一氧化氮(NO)的释放。一氧化氮激活鸟氨酸环化酶,引起环磷酸鸟苷(cGMP)水平的升高,导致供应海绵体的血管中的平滑肌松弛,致使血流量增加并勃起。相应地,PDE5 抑制剂抑制 5 型磷酸二酯酶对 cGMP 的降解,在性刺激过程中增加血流量至阴茎。

[0035] 5 型磷酸二酯酶抑制剂的非限制性实例包括但不限于阿伐那非、洛地那非(lodenafil)、米罗那非(mirodufenafil)(pKa6.0)、西地那非(或其类似物,例如,红地那非(acetildenafil)、羟基红地那非(hydroxyacetildenafil)或二甲基西地那非)、他达拉非(tadalafil)(pKa18)、伐地那非(pKa3.4、6.7、8.8,和 14)、优地那非(udenafil)(pKa10.53)、红地那非(acetildenafil)、或异甲硫西地那非(thiomethisosildenafil)。这些化合物的结构分别如下所示:

[0036]



[0037]



[0038] 相应地,本发明的多个方面涉及包括 5 型磷酸二酯酶抑制剂的组合物,该组合物用于透皮递送或局部施用至受试者。在其它实施方案中还包括其它化合物如 5 型磷酸二酯

酶抑制剂的盐或衍生物（包括上述化合物的盐或衍生物）；因此，应当理解在本文所述的使用 5 型磷酸二酯酶抑制剂的任何实施方案中，其仅作为示例，而作为 5 型磷酸二酯酶抑制剂的替代，和 / 或除了 5 型磷酸二酯酶抑制剂外，本发明的其它实施方案涉及 5 型磷酸二酯酶抑制剂的盐、5 型磷酸二酯酶抑制剂衍生物等。

[0039] 5 型磷酸二酯酶抑制剂或其他药物（例如，5 型磷酸二酯酶抑制剂的盐或衍生物等）可以任何适合的浓度存在。例如，在一些情况中，该药物存在的浓度为该组合物的至少约 0.1%、至少约 0.3%、至少约 0.5%、至少约 0.7%、至少约 1%、至少约 2%、至少约 3%、至少约 4%、至少约 5%、至少约 6%、至少约 7%、至少约 7.5%、至少约 8%、至少约 9%、或至少约 10% 重量。在一些实施方案中，药物存在浓度可不超过组合物的约 1%、不超过约 2%、不超过约 3%、不超过约 4%、不超过约 5%、不超过约 6%、不超过约 7%、不超过约 8%、不超过约 9%、不超过约 10%、不超过约 12%、不超过约 15%、或不超过约 20% 重量。此外，该药物可以天然形式和 / 或一种或多种盐存在。例如，如果一种 5 型磷酸二酯酶抑制剂存在，它可能以天然形式，和 / 或作为一种或多种盐，例如 5 型磷酸二酯酶抑制剂（例如阿伐那非、洛地那非、米罗那非、西地那非、他达拉非、伐地那非、优地那非、红地那非、异甲硫西地那非等）的钠盐、钾盐、镁盐、赖氨酸盐、精氨酸盐、乳酸盐或柠檬酸盐来使用。对于药物的盐形式，“以组合物的重量计”包括药物的整体的盐形式，例如，该药物本身以及任何平衡离子如钠、钾等。可在组合物中测定药物的量，例如，通过使用本领域普通技术人员公知的诸如 HPLC 或 HPLC/MS 的技术。

[0040] 很多 5 型磷酸二酯酶抑制剂可容易地从市场上获得。在一些情况中，5 型磷酸二酯酶抑制剂可以以消旋混合物获得，例如他达拉非（例如，(R,R)-他达拉非、(R,S)-他达拉非、(S,R)-他达拉非，和 (S,S)-他达拉非）。然而，在其它情况中，一种对映异构体存在的量可远大于另外一种。例如，组合物中至少约 60%、至少约 70%、至少约 80%、至少约 90%，或至少约 95% 的 5 型磷酸二酯酶抑制剂可能作为对映异构体之一存在。制备或分离消旋 5 型磷酸二酯酶抑制剂的技术是公知的；参见，例如，Gao, et al., “Chiral Separation of Two Pairs of Enantiomers of tadalafil by High-Performance Liquid Chromatography,” *J. Chromatogr. Sci.*, 45:540-543, 2007。

[0041] 在一些实施方案中，该组合物可能还包含一氧化氮供体，例如，L-精氨酸和 / 或 L-精氨酸盐酸盐。在一些情况中，这种一氧化氮供体可能用于增加该组合物施用部位的局部血流量，血流量的增加可增强该药物的递送。在组合物中，一氧化氮供体可以任何合适的浓度存在。例如，在一些情况中，一氧化氮供体存在的浓度为该组合物的至少约 1%、至少约 2%、至少约 3%、至少约 4%、至少约 5%、至少约 6%、至少约 7%、至少约 7.5%、至少约 8%、至少约 9%、或至少约 10% 重量。在一些情况中，可能使用一种或多种一氧化氮供体（例如，2、3、4、5、6、7、8、9、10 种等一氧化氮供体等）。在一些情况中，在组合物中，可能存在不超过 3、5、7 或 10 种一氧化氮供体。

[0042] 本文所用的“一氧化氮供体”是能够通过例如生物过程直接或间接地释放一氧化氮和 / 或化学转移一氧化氮部分至另一分子的化合物。一氧化氮供体可释放一氧化氮进入皮肤，和 / 或组织如肌肉和 / 或非常接近皮肤表面的循环系统的构件中。一氧化氮供体的非限制性实例包括精氨酸（例如，L-精氨酸和 / 或 D-精氨酸）、精氨酸衍生物（例如，L-精氨酸盐酸盐和 / 或 D-精氨酸盐酸盐）、硝酸甘油、多糖结合的一氧化氮亲核加合物、N-亚硝基-N-取代的羟胺、1,3-(硝基氧基甲基)苯基-2-羟基苯甲酸盐 / 酯等，和 / 或它们的任

意组合和 / 或其它化合物。

[0043] 除了 L- 精氨酸和 L- 精氨酸盐酸盐, 一氧化氮供体的其它非限制性实例包括 D, L- 精氨酸、D- 精氨酸、或 L- 精氨酸和 / 或 D- 精氨酸的烷基 (例如, 乙基、甲基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基等) 酯 (例如, 甲基酯、乙基酯、丙基酯、丁基酯等) 和 / 或其盐, 以及精氨酸的其它衍生物和其它一氧化氮供体。例如, 可药用盐的非限制性实例包括盐酸盐、谷氨酸盐、丁酸盐或羟乙酸盐 (例如, 生成 L- 精氨酸谷氨酸盐、L- 精氨酸丁酸盐、L- 精氨酸羟乙酸盐、D- 精氨酸盐酸盐、D- 精氨酸谷氨酸盐等)。一氧化氮供体的其它实例还包括基于 L- 精氨酸的化合物如, 但不限于, L- 高精氨酸、N- 羟基 -L- 精氨酸、亚硝酰化 L- 精氨酸、亚硝酰化 L- 精氨酸、亚硝酰化 N- 羟基 -L- 精氨酸、亚硝酰化 N- 羟基 -L- 精氨酸、瓜氨酸、鸟氨酸、林西多明、硝普钠、谷氨酰胺等, 和它们的盐 (例如, 盐酸盐、谷氨酸盐、丁酸盐、羟乙酸盐等), 和 / 或它们的任意组合和 / 或其它化合物。一氧化氮供体的其它非限制性实例包括 S- 亚硝基硫醇、亚硝酸盐 / 酯、2- 羟基 -2- 亚硝基肼, 或各种形式的一氧化氮合成酶的底物。在一些情况中, 一氧化氮供体可以为刺激体内内源性生成一氧化氮的化合物。这种化合物的实例包括但不限于 L- 精氨酸、各种形式一氧化氮合成酶的底物、一些细胞因子、腺苷、缓激肽、钙网织蛋白、比沙可啶、酚酞、OH- 精氨酸或内皮素 (endothelin), 和 / 或它们的任意组合和 / 或其它化合物。

[0044] 相应地, 应当理解本文所述的描述 L- 精氨酸和 / 或 L- 精氨酸盐酸盐的任意实施方案中, 也可使用其它的一氧化氮供体来代替本发明的 L- 精氨酸和 / 或 L- 精氨酸盐酸盐, 或者在本发明的另一些实施方案中, 可使用其它的一氧化氮供体和 L- 精氨酸和 / 或 L- 精氨酸盐酸盐的组合。

[0045] 在一些情况中, 组合物内的一氧化氮供体的浓度可以设定以使有效治疗持续至少约 3 小时, 至少约 5 小时, 或至少约 8 小时或在一些情况中更多。持续时间也可控制, 例如通过控制与一氧化氮供体联合使用的渗透促进剂的浓度。本文详细讨论了渗透促进剂。具体应用的实际浓度可由本领域的普通技术人员使用不超过常规实验的方法来确定, 例如通过测量作为体外穿过尸体皮或适合的动物模型、皮肤移植体、合成的模型薄膜、人体模型等的浓度函数的一氧化氮供体的转运量。

[0046] 作为具体的非限制性实例, 在一些实施方案中, 使用 L- 精氨酸提供一氧化氮, 例如, 一氧化氮的浓度为至少约 0.5% 重量 (wt% 或 w/v) 的精氨酸 (任选含有本文所讨论的一种或多种渗透促进剂, 例如, 能够创造不利的生物物理学环境的渗透促进剂)、至少约 0.75% 重量、至少约 1% 重量、至少约 2% 重量、至少约 3% 重量、至少约 5% 重量、至少约 7% 重量、至少约 10% 重量, 或至少约 15% 重量。L- 精氨酸可能存在于适合的递送载体中, 如乳膏或洗剂。在一些情况中 L- 精氨酸可能特别有用, 由于其低毒性、高溶解性、和 / 或低成本。一氧化氮供体的其它实例在 E. T. Fossel 于 2005 年 2 月 23 日提交的名为 “Topical Delivery of a Nitric Oxide Donor to Improve Body and Skin Appearance” 的国际专利申请 PCT/US2005/005726 中有所讨论, 其于 2005 年 9 月 9 日公开为 W02005/081964, 其在此引入作为参考。

[0047] 不希望受限于任何理论, 通常认为药物流动穿过皮肤可能较慢, 由于其蓄积在组织内。菲克扩散第一定律认为: 当内部浓度基本等于外部浓度时, 被动流动停止。增加的局部血流可能阻止或至少降低药物流动的阻滞。因此, 当该组合物施用于皮肤时, 药物脱离载

体进入组织更容易,因为药物被流动分散,并且未在组织中蓄积浓度。因此,在一些实施方案中,药物可被引入到皮肤中,例如 5 型磷酸二酯酶抑制剂和 / 或 5 型磷酸二酯酶抑制剂的盐或衍生物,如阿伐那非、洛地那非、米罗那非、西地那非、他达拉非、伐地那非、优地那非、红地那非或异甲硫西地那非。相应地,该组合物可能局部地和 / 或全身地递送;最初,多数递送首先在局部(即,通过皮肤),但在一些情况中,药物也可全身分布,例如,在达到血液供给时。

[0048] 在一些实施方案中,该组合物还可包含对 5 型磷酸二酯酶抑制剂不利的生物物理环境。在不利的生物物理环境中,环绕药物(例如,5 型磷酸二酯酶抑制剂等)的环境可能是这样:相对于皮肤,药物在化学和 / 或能量学不利的环境中(例如,药物在不利的生物物理环境中的化学势和 / 或自由能比药物在皮肤中的化学势和 / 或自由能大得多,因此能量学上支持转运至皮肤),尤其是角质层。

[0049] 这些组合物的实例在 E. Fossel 于 2005 年 4 月 19 日提交,名为“Transdermal Delivery of Beneficial Substances Effected by a Hostile Biophysical Environment”的国际专利申请 PCT/US2005/013228 中有所讨论,其于 2005 年 11 月 3 日公开为 W02005/102282,其在此引入作为参考。不利的生物物理环境的其它技术在本文有详细的讨论。相应地,本发明的一些实施方案大体涉及用于局部递送至受试者皮肤的组合物,该组合物包含一氧化氮供体、不利的生物物理环境和药物如 5 型磷酸二酯酶抑制剂或 5 型磷酸二酯酶抑制剂的盐或衍生物等。

[0050] 在不同的实施方案中,本发明的不利的生物物理环境可包括高离子强度、高浓度渗透剂如脲、糖或碳水化合物,高 pH 环境(例如,大于约 7、大于约 8、大于约 9、大于约 10、大于约 11、大于约 12、或大于约 13),低 pH 环境(小于约 5、小于约 4、小于约 3 或小于约 2),高度疏水组分或高度亲水组分或其它引起药物化学势和 / 或自由能增加的物质、或它们的二种或多种的组合和 / 或其它化合物。在一些实施方案中,疏水性组分可能具有辛醇 - 水分配系数为至少约 100、至少约 1000、至少约 10^4 、至少约 10^5 ,或在一些情况中更高。类似地,亲水性组分可能具有辛醇 - 水分配系数为小于约 0.01、小于约 10^{-3} 、小于约 10^{-4} 、或在一些情况中小于约 10^{-5} 。

[0051] 在一些情况中,组合物限定了生物物理学不利的环境。在其它情况中药物可以如此方式包装,使得其被运送到组织和 / 或其电荷通过衍生化(derivitization)和 / 或通过形成中性盐被中和。生物物理学不利的环境的实例包括但不限于高离子强度环境(如通过加入脲、糖、碳水化合物,和 / 或离子盐如氯化锂、氯化钠、氯化钾、氯化钙、氯化镁、氯化胆碱、氟化钠、溴化锂等)以及它们的组合和 / 或其它试剂,例如以高离子强度(例如,大于约 0.25M、大于约 1M、大于约 2M、大于约 3M、大于约 5M、大于约 10M、大于约 15M、大于约 20M、大于约 25M 等,或在一些情况中,约 0.25M 至约 15M、约 5M 至约 15M、约 10M 至约 15M 等);高或低 pH 环境(例如,通过加入可药用的酸或碱,例如,使得 pH 为约 3 至约 7、约 3 至约 6、约 3 至约 5、约 4 至约 8、约 5 至约 8、约 5 至 8.5、约 7 至约 11、约 8 至约 11、约 9 至约 11 等);或高度疏水性环境(例如,通过降低环境中的水含量和增加环境中的脂质、油和 / 或蜡含量)。在一些实施方案中,离子强度为大于血液生理学离子强度两倍的任意量。在一些实施方案中,组合物的离子强度可通过控制组合物中存在的一种或多种盐的量或浓度,例如通过控制氯化钠、氯化镁、氯化胆碱等和 / 或其它盐的量来容易地控制。

[0052] 在一些实施方案中,其它高电荷分子如多聚赖氨酸、多聚谷氨酰胺、多聚天冬氨酸等或这些高电荷氨基酸的共聚物也可用于创造不利的生物物理环境。将被运送至组织的递送载体的非限制性实例包括脂质体或胶原乳剂、胶原肽或皮肤的其它组分或基底膜。电荷中和的非限制性实例包括药物以电中性的酯或盐的形式递送。在一些实施方案中,不利的生物物理环境可包括任意两种或更多种这些条件。例如,不利的生物物理环境可包括高离子强度和高 pH 或低 pH、高疏水性环境和高 pH 或低 pH、包括脂质体的高疏水性环境等。

[0053] 在一些实施方案中,不利的生物物理环境还可通过将相对高电荷的药物放入疏水性、油性环境中(如含少量水或无水的油基乳膏或洗涤剂)来创造。可通过结合使用不利的生物物理环境和如本文进一步所述的渗透促进剂来进一步帮助吸收。

[0054] 在一组实施方案中,组合物可能以乳剂存在。如本领域的普通技术人员所知,乳剂典型地包括包含在第二流体相(例如,连续相)中的第一相(例如,非连续相)。药物(例如,5型磷酸二酯酶抑制剂)可存在于任一相或两相中。此外,其它材料(如本文所述的材料)可存在于与药物相同的相中。

[0055] 在一些实施方案中,乳剂可被制备成在不利的生物物理环境中含有感兴趣的药物(或其它药物)和任选地稳定化聚合物、丙二醇,和/或聚山梨酯表面活性剂中的一种或多种。在一些实施方案中,乳剂还可包含一氧化氮供体,例如 L-精氨酸和/或 L-精氨酸盐酸盐。

[0056] 在一些实施方案中,本发明的各方面涉及用于制备和/或制造局部递送的药物制剂的方法和组合物。在一组实施方案中,本发明大体涉及含有一种或多种如本文所述的用于局部应用的药(drugs)或其它药物(pharmaceutical agents)的乳剂。在一些实施方案中,本发明的一些方面对于制备在不利的生物物理环境中含有一种或多种药(或其它药物)的乳剂是有用的。在一些实施方案中,不利的生物物理环境为高盐浓度环境(例如,高浓度的一种或多种盐),例如,如本文所述的。

[0057] 在一些实施方案中,乳剂通过将第一水性制剂(如水相)和第二非水性制剂(如油或脂相)混合而制备。水溶的药或其它药物可添加至第一水性制剂中(例如,在与第二非水性制剂混合前)。水不溶性(或相对地水不溶性的)的药或其它药物可添加至第二非水性制剂中(例如,在与第一水性制剂混合前)。部分水溶的药或其它药物可添加到一相中,或在混合前在两相中分离。在两相中的分离取决于所添加的药(或其它药物)的量、第一和第二制剂的组成(例如,其它化学品或试剂的性质和量)、pH、温度、其它物理或化学因素,和/或其组合。例如,如果感兴趣的药在水性(例如,水或缓冲液)相中溶解 1% 水平,但乳剂中需要 2% 水平的药,则该药还可以以 1% 水平添加至非水(例如,脂质)相中。在一些实施方案中,在水性相中溶解少于 1% 的药在混合前提供在非水相中。然而,应当理解其它百分比和/或两相中的分离也可使用。

[0058] 在一些实施方案中,调整第一和第二制剂之一或两者的 pH 以优化所用药物的溶解度。在一些实施方案中,使用了高盐浓度。为了防止高盐浓度破坏乳剂,在一些情况中使用了一种或多种乳化剂。在一些实施方案中,可调整混合时间以促进适当的混合和/或乳剂的形成。

[0059] 在一些实施方案中,可控制第一和/或第二制剂的温度以促进溶解、混合,和/或乳剂的形成。在一些实施方案中,可将一种或两种制剂的温度和/或混合的温度设置

为 25℃或更高（例如，30℃或更高、40℃或更高、50℃或更高、60℃或更高、70℃或更高，或 80℃或更高）。例如，温度可以为 30℃至 90℃、40℃至 80℃、50℃左右、60℃左右，或 70℃左右。

[0060] 应当理解，本发明的方法和组合物可与任何适合的药或药物一起使用。在一些实施方案中，例如，使用本文所述的一种或多种组合物或方法调配口服药物以用于局部递送。局部制剂可用于向受试者（例如，人）递送局部有效量的药物（或其它药剂）而不引起不希望副作用，该副作用与该药口服给药时产生功效所需的全身性浓度有关。相应地，局部制剂可用于递送足以引起所需效果（例如，治疗效果）的药量，但该药量低于若口服提供该药时给受试者（如，人）施用的药的总量。

[0061] 在本发明的一些实施方案中，本发明的乳剂可使用任何适合的形式（如，在管、泵促动容器中，或任何其它适合的形式）来包装。例如，在一些实施方案中，乳剂可被添加至贴片或绷带的表面。乳剂也可以乳膏、凝胶、液体、洗剂、喷剂（spray）、气雾剂（aerosol）等施用于受试者皮肤。

[0062] 在一些实施方案中，本文所述的任何方法和组合物可用于制备无菌的或低微生物含量的组合物。

[0063] 在本发明的一些方面中，使用递送载体如乳膏、凝胶、液体、洗剂、喷剂、气雾剂或透皮贴剂将本发明的组合物施用给受试者。在一组实施方案中，本发明的组合物可施用或浸透在绷带或贴片中，该绷带或贴片施用至受试者的皮肤。在一些实施方案中，贴片与皮肤接触的部分由任何适合的材料制得，该材料用本文所述的乳膏或乳剂覆盖或浸透，其中皮肤接触部分可被衬垫支撑，皮肤接触部分和衬垫之一或两者均可能有粘着部分或其它构件以贴在受试者的皮肤表面。本文所用的“受试者”是指人或非人的动物。受试者的实例包括但不限于，哺乳动物如狗、猫、马、驴、兔子、牛、猪、绵羊、山羊、大鼠（例如，褐鼠（*Rattus Norvegicus*））、小鼠（如小家鼠（*Mus musculus*））、荷兰猪、仓鼠、灵长目动物（例如，猴子、猩猩、狒狒、猿、大猩猩等）等。这样的递送载体可施用于受试者的皮肤，如人受试者。递送载体的实例为本文所讨论的。递送载体可直接或间接地促进有效浓度的一氧化氮供体和/或药物转移进皮肤。例如，递送载体可包括一种或多种渗透促进剂，如本文进一步所讨论的。本领域的普通技术人员应当知晓将一氧化氮供体和/或药物掺入到递送载体如乳膏、凝胶、液体、洗剂、喷剂、气雾剂或透皮贴剂的系统和技术。在一些情况中，一氧化氮供体和/或药物在递送载体中的浓度可随纳入更大量或浓度的渗透促进剂而减少或增加以延长有益效果。在一组实施方案中，一氧化氮供体和/或药物可结合使用辅剂，如茶碱（例如，以 10% 重量/体积）。

[0064] 其它材料可存在于递送载体中，例如缓冲剂、防腐剂、表面活性剂等。例如，乳膏可包括水、矿物油、硬脂酸甘油酯、角鲨烷、丙二醇硬脂酸酯、麦胚芽油、硬脂酸甘油酯、肉豆蔻酸异丙酯、硬脂醇硬脂酸酯（*steryl stearate*）、聚山梨酯 60、丙二醇、油酸、维生素 E、胶原、失水山梨醇硬脂酸酯、维生素 A 和 D、三乙醇胺、对羟基苯甲酸甲酯、芦荟提取物、咪唑烷基脲、对羟基苯甲酸丙酯、PND，和/或 BHA。

[0065] 作为特定的非限制性实例，乳膏可含有以下物质的一种或多种（w/v）：水（20-80%）、白油（3-18%）、硬脂酸甘油酯（0.25-12%）、角鲨烷（0.25-12%）、鲸蜡醇（0.1-11%）、丙二醇硬脂酸酯（0.1-11%）、麦胚芽油（0.1-6%）、聚山梨酯 60（0.1-5%）、丙二醇

(0.05-5%)、胶原(0.05-5%)、失水山梨醇硬脂酸酯(0.05-5%)、维生素A(0.02-4%)、维生素D(0.02-4%)、维生素E(0.02-4%)、三乙醇胺(0.01-4%)、对羟基苯甲酸甲酯(0.01-4%)、芦荟提取物(0.01-4%)、咪唑烷基脲(0.01-4%)、对羟基苯甲酸丙酯(0.01-4%)、BHA(0.01-4%)、L-精氨酸盐酸盐(0.25-25%)、氯化钠(0.25-25%)、氯化镁(0.25-25%)，和/或氯化胆碱(0.25-25%)。每种化合物的百分比可变(或在一些情况中可不含该化合物)，例如1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、20%等。

[0066] 在另一个实施方案中，乳膏可包括药物，例如，如本文所述的5型磷酸二酯酶抑制剂和任何适量的以下物质的一种或多种：水(例如，20-80%)、L-精氨酸盐酸盐(例如，0-25%)、氯化钠(例如，0-25%)、氯化钾(例如，0-25%)、硬脂酸甘油酯(例如，0-15%)、鲸蜡醇(例如，0-15%)、角鲨烷(例如，0-15%)、肉豆蔻酸异丙酯(例如，0-15%)、油酸(例如，0-15%)、吐温20(例如，0-10%)，和/或丁二醇(例如，0-10%)。每种化合物的百分比可变(或在一些情况中，可能不含该化合物)，例如，1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、20%等。

[0067] 在一些实施方案中，乳膏可包括药物，和一种或多种浓度至少足以产生对药物而言不利的生物物理环境的离子盐。例如，乳膏可包括以下物质的一种或多种(w/v)：带电荷和/或氢键键合的实体(0.001-30%)、氯化胆碱(1-30%)，氯化钠(2-30%)，和/或氯化镁(1-20%w/v)。在另一实例中，乳膏可包括以下物质的一种或多种(w/v)：L-精氨酸盐酸盐(2.5-25%)、氯化胆碱(10-30%)、氯化钠(5-20%)，和/或氯化镁(5-20%)。另一实例中，乳膏可包括以下物质的一种或多种(w/v)：肌酸(0.001-30%)、肌酐(0.001-30%)、氯化胆碱(1-30%)、氯化钠(2-30%)、氯化镁(1-20%)、L-精氨酸(0.1-25%)，和/或茶碱(0.1-20%)。在一些情况中，乳膏还可含有L-精氨酸盐酸盐(0-12.5%w/v)和/或茶碱(0-10%w/v)。每种化合物的百分比可变(或在一些情况中，可能不含该化合物)，例如，1%，2%，3%，4%，5%，6%，7%，8%，9%，10%，11%，12%，13%，14%，15%，20%等。在这些实例中，氯化胆碱、氯化钠、和/或氯化镁可用于提供高离子强度的环境。

[0068] 在一些实施方案中，组合物可包括抗氧化剂，其能够减少或抑制组合物中其他分子的氧化。适合的抗氧化剂的实例包括但不限于谷胱甘肽、维生素C、和维生素E，以及酶类如过氧化氢酶、超氧化物歧化酶和各种过氧化物酶。抗氧化剂可以任何适合的浓度存在。例如，抗氧化剂存在的浓度可为组合物重量的至少约0.1%、至少约0.3%、至少约0.5%、至少约0.7%、至少约1%、至少约2%、至少约3%、至少约4%、或至少约5%。在一些实施方案中，药物可能存在的浓度为不超过组合物重量的约0.2%、不超过约0.5%、不超过约1%、不超过约2%、不超过约3%、不超过约4%，或不超过约5%。

[0069] 另外一组实施方案大体涉及具有相对高温稳定性的组合物。例如，在升高的温度如至少40°C(至少约104°F)下，该组合物可以稳定至少约一天时间。在一些实施方案中，例如，本发明的组合物还可包括稳定化聚合物、丙二醇和聚山梨酯表面活性剂。稳定化聚合物的非限制性实例包括黄原胶、KELTROL® BT和/或KELTROL® RD；聚山梨酯表面活性剂的一个实例为聚山梨酯20。其它的实例在本文中讨论。

[0070] 这样的产生高温稳定性的组分的组合令人惊讶，因为发现包含这些组分的任何两种(但不包含第三种)的组合物没有这样的高温稳定性。目前尚不知道为什么组分的这种组合会显著有效的促进本文所讨论的组合物相对高的温度稳定性，因为已知这些组分不参

与彼此间任何有意义的化学反应,而且当一种组分除去后,高温稳定性大幅降低。此外,已知丙二醇不能作为稳定剂用于药物组合物中。

[0071] 例如,在一组实施方案中,可通过测定组合物经相对长时间,例如,经过至少 1 小时、至少约 2 小时、至少 1 天、至少约 1 周、至少约 4 周等,是否表现出相分离来确定组合物是否具有高温稳定性。例如,在一些实施方案中,组合物暴露于环境温度和压力下至少 1 小时,然后分析该组合物以测定该组合物是否表现出相分离或相变化。稳定的化合物未表现出相分离,而不稳定的化合物可表现出相分离。这种稳定性可能是有用的,例如对于该组合物的保存、该组合物的运输、贮藏期等。

[0072] 如本文所用的,“稳定化聚合物”是一种聚合物,其包括黄原胶、黄原胶衍生物,和/或黄原胶等价物,例如 **KELTROL[®] BT** 和 / 或 **KELTROL[®] RD**,

KELZAN[®] XC, **KELZAN[®] XCD**, **KELZAN[®] D**, **KELZAN[®] CC**, **XANTURAL[®] 180**, **XANTURAL[®] 75** 等,所有这些可从不同的供应商处买到。在一些实施方案中,这些和 / 或其它聚合物的组合也是可能的。在一些情况中,选择稳定化聚合物为至少通常被认为可安全用于人体的聚合物。此外,在一些实施方案中,稳定化聚合物是合成得到的,和 / 或在一定程度上提纯的。该稳定化聚合物可具有任何适合的分子量,例如至少约 1×10^6 、至少约 2×10^6 、至少约 5×10^6 、至少约 1×10^7 、至少约 2.5×10^7 或至少约 5×10^7 。

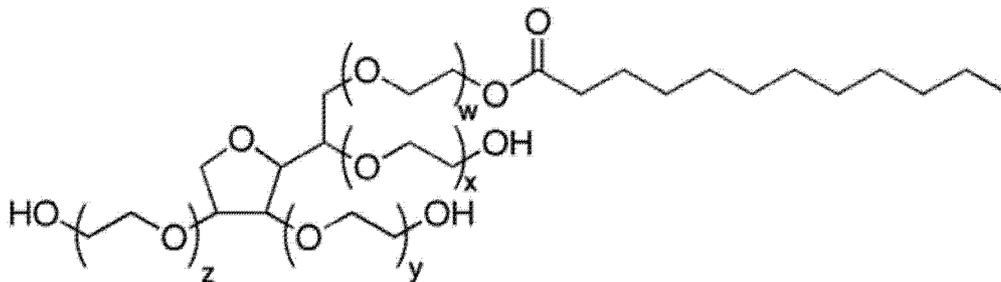
[0073] 稳定化聚合物在组合物中可以任何适合的浓度存在。例如,稳定化聚合物可存在的浓度为组合物重量的至少约 0.1%、至少约 0.2%、至少约 0.3%、至少约 0.4%、至少约 0.5%、至少约 0.6%、至少约 0.7%、至少约 0.8%、至少约 0.9%, 或至少约 1%。在一些实施方案中,稳定化聚合物存在的浓度可为不超过组合物重量的约 0.1%、不超过约 0.2%、不超过约 0.4%、不超过约 0.6%、不超过约 0.8%、不超过约 1%、不超过约 2%、不超过约 3%、不超过约 4%、不超过约 5%、不超过约 7%、不超过约 10%、不超过约 12%、不超过约 15%, 或不超过约 20%。在一些情况中,可存在超过 1 种稳定化聚合物,且每种稳定化聚合物可以任何适合的量存在。作为具体的实例,在一些实施方案中,稳定化聚合物基本由 **KELTROL[®] BT** 和 / 或 **KELTROL[®] RD** 组成。在一些例子中,稳定化聚合物可具有固定比例的 **KELTROL[®] BT** 和 / 或 **KELTROL[®] RD**, 例如, 1:1 或 3:5, 以重量计。在另一实施例中, **KELTROL[®] BT** 可存在的浓度为该组合物的约 0.3 重量%, 而 **KELTROL[®] RD** 可存在的浓度为该组合物的 0.5 重量%, 或它们的之一或两者可以上述另一种的浓度存在。在其它实施方案中,还包括它们和 / 或其它稳定化聚合物的组合,例如, **KELTROL[®] BT** 和黄原胶、**KELTROL[®] RD** 和黄原胶等。在一些情况中,增稠剂可用于代替或联合稳定化聚合物。很多增稠剂可购买获得。增稠剂包括那些食品工业所用的或为 GRAS 试剂(公认为安全的), 例如,褐藻胶(alginin)、瓜尔胶、豆角胶、胶原、蛋清、帚叉藻聚糖、明胶、琼脂, 和 / 或角叉藻聚糖,以及它们和 / 或其它稳定化聚合物的组合。因此,应当理解,在本说明书中提及的稳定化聚合物,在其它实施方案中,应当理解为也包括联合或代替稳定化聚合物的增稠剂。

[0074] 丙二醇可购买得到,而且可以任何立体异构体或异构体的消旋混合物存在。丙二

醇还可以任何适合的浓度存在。例如，丙二醇可存在的浓度为组合物重量的至少约 1%、至少约 2%、至少约 3%、至少约 4%、至少约 5%、至少约 6%、至少约 7%、至少约 8%、至少约 9%，或至少约 10%。在一些实施方案中，丙二醇可存在的浓度为不超过组合物重量的约 2%、不超过约 4%、不超过约 6%、不超过约 8%、不超过约 10%、不超过约 12%、不超过约 15%、不超过约 20%，或不超过约 25%。在一些情况中，其它二醇可用于联合或代替丙二醇，如丁二醇。因此，相应地，应当理解，在本说明书提及的丙二醇，在其它实施方案中，应当理解为也包括联合或代替丙二醇的其它二醇（例如，本文所述的低分子量二醇、或聚二醇）。

[0075] 此外，聚山梨酯表面活性剂可以任何适合的浓度存在于组合物内。例如，在一些情况中，聚山梨酯表面活性剂可存在的浓度为组合物重量的至少约 1%、至少约 2%、至少约 3%、至少约 4%、至少约 5%、至少约 6%、至少约 7%、至少约 8%、至少约 9%，或至少约 10%。在一些实施方案中，聚山梨酯表面活性剂可存在的浓度为不超过组合物重量的约 2%、不超过约 4%、不超过约 6%、不超过约 8%、不超过约 10%、不超过约 12%、不超过约 15%、不超过约 20%，或不超过约 25%。本文所用的“聚山梨酯表面活性剂”是包括聚山梨酯的表面活性剂。例如，该表面活性剂可包括失水山梨醇单月桂酸酯、失水山梨醇单棕榈酸酯、失水山梨醇单硬脂酸酯、失水山梨醇单油酸酯，或其它失水山梨醇盐。在一些情况中，聚山梨酯表面活性剂具有下分子式：

[0076]



[0077] 其中， w 、 x 、 y 和 z 为任何适合的正整数。 w 、 x 、 y 和 z 还可各自独立地相同或不同。在一组实施方案中， $w+x+y+z$ 为 20（例如，在聚山梨酯 20 中）。在一些情况中，其它多聚糖可用于代替或联合聚山梨酯表面活性剂。因此，应当理解，在本说明书中提及的聚山梨酯表面活性剂为示例，而在其它实施方案中，应当理解提及的聚山梨酯表面活性剂可包括联合或代替聚山梨酯的其它多聚糖。

[0078] 在一些情况中，该组合物可含有固定比例的稳定化聚合物：丙二醇：聚山梨酯表面活性剂。例如，这些物质的比例可以为约 1:1:1、约 1:6:3、约 1:6:2、约 1:7:2、约 1:7:3、约 1.5:1:1、约 1.5:6:3、约 1.5:6:4、约 1:6:2.5、约 1:6.25:2.5、约 1:6.25:2.5 等。如上所述，在本发明的一些实施方案中，这样的比例可能有益于给该组合物提供温度稳定性。

[0079] 在本发明的一些方面中，药物可与渗透促进剂组合，该渗透促进剂即为相对于在无渗透促进剂下的转运，增加了药物至皮肤的转运的试剂。在一些实施方案中，渗透促进剂可限定不利的生物物理环境和 / 或与不利的生物物理环境组合。渗透促进剂的实例包括辣椒油树脂或其成分，或包含连有烃链的杂环的一些分子。

[0080] 渗透促进剂的非限制性实例包括但不限于，阳离子、阴离子，或非离子表面活性剂（例如，十二烷基硫酸钠、泊洛沙姆等）；脂肪酸和醇（例如，乙醇、油酸、月桂酸、脂质体等）；抗胆碱能药物（例如苯咯溴铵、奥芬溴铵）；烷酮；正庚烷；酰胺（如，脲、 N,N -二甲

基-间甲苯酰胺);脂肪酸酯(例如,正丁酸酯);有机酸(例如,柠檬酸);多元醇(例如,乙二醇、甘油);亚砷(例如,二甲基亚砷);萜(例如,环己烯);脲;糖;碳水化合物或其它试剂。在一些实施方案中,渗透促进剂包括盐,例如,如本文所述的。

[0081] 因此,本发明的另一方面提供递送药物(pharmaceutical agents)(例如,药(drugs),生物化合物等)至身体中,且该治疗可以为全身的或局部的,例如指向受试者身体的特定部位,如头,一块或多块特定的肌肉,和胳膊、腿、生殖器等,取决于具体的应用。

[0082] 在一组实施方案中,药物的引入有助于治疗医学病症或疾病,以及与其相关的症状。在一些实施方案中,本发明提供使用药物治疗医学病症或疾病和/或失调(例如,治疗被诊断有医学病症或疾病的受试者),且在一些情况中,本发明提供递送最小量的药物以向受影响的区域局部提供有效水平的药物,同时限制副作用。在一些情况中,该药物的有效剂量可低于当其口服时该药物的有效剂量。本发明的其它实施方案中,提供治疗勃起功能障碍的方法。因此,在一些实施方案中,组合物可局部应用于身体的特定部位,例如阴茎。而且,在一些情况中,本文所述的组合物可用于制备治疗勃起功能障碍或本文所讨论的其它疾病或病症的药物。

[0083] 另一方面,本发明涉及包括一种或多种本文所讨论的组合物的试剂盒。本文所用的“试剂盒”一般地定义了包括一种或多种本发明的组合物,和/或其它与本发明有关的组合物(例如,如本文所述的)的包装或组件。试剂盒的每种组合物可以液体形式提供(例如,溶液)或以固体形式(例如,干粉末)提供。在一些情况中,一些组合物可为可组成的(constitutible)或者可加工的(例如,加工成活性形式),例如,通过添加可与或可不与试剂盒一起提供的适合的溶剂或其它物质。与本发明有关的其它组合物或组分的实例包括但不限于溶剂、表面活性剂、稀释剂、盐、缓冲剂、乳化剂、螯合剂、填充剂、抗氧化剂、粘合剂、膨胀剂、防腐剂、干燥剂、抗菌剂、针头、注射器、包装材料、管、瓶子、烧瓶、烧杯、碟、釉料、过滤器、环、夹子、包裹物、贴片、容器等,例如用于使用、给药、修饰、组装、贮藏、包装、制备、混合、稀释和/或保存该组合物组分以用于具体用途,例如用于样品和/或受试者。

[0084] 在一些情况中,本发明的试剂盒可包括任何形式的说明书,该技术说明书连同本发明的组合物被提供使得本领域的普通技术人员会辨别该说明书与本发明的组合物有关。例如,该说明书可包括用于使用、修饰、混合、稀释、保存、给药、组装、贮藏、包装,和/或制备该组合物和/或与该试剂盒有关的其它组合物的说明书。在一些情况中,该说明书还可包括递送和/或给药该组合物的说明书,例如,用于具体用途,例如递送至样品和/或受试者。该说明书可以任何本领域普通技术人员可辨别的形式提供,作为包含这样的说明书的适合的载体,例如,书面的或出版的、口头的、可听的(例如,电话的)、数字的、光学的、可视的(例如,录像带、DVD等)或电子通信(包括因特网或基于网页的通信),以任何方式提供。

[0085] 在一些实施方案中,本发明涉及促进如本文所讨论的一种或多种本发明的实施方案的方法,例如,促进制造或使用例如上述讨论的组合物的方法,促进上述讨论的试剂盒的方法等。本文所用的“促进”包括商业的所有方法,包括但不限于,销售、广告、转让、许可、订合同、指导、教育、研究、进口、出口、谈判、筹措资金、贷款、贸易、出售、转售、分发、补救、更换、保险、诉讼、取得专利,或与本文所讨论的本发明的系统、装置、仪器、制品、方法、组合物、试剂盒等有关的。促进的方法可由任一方进行,包括但不限于,个体参与者、工商企业

(公立的或私营的)、合伙、公司、信托、合同或分包合同代理人、教育机构如学院和大学、研究机构、医院或其它临床机构、政府机构等。促进活动可包括任何与本发明明显相关的形式的沟通(例如,书面、口头,和/或电子通信,例如,但不限于电子邮件、电话、因特网、基于网页等)。

[0086] 在一组实施方案中,促进方法可包含一种或多种说明书。本文所用的“说明书”可定义为有指导效用的有用物质(例如,指导、指南、警告、标签、注意、FAQ或“常见问题问答”等),且典型地包含本发明的或与本发明有关的和/或与本发明的包装有关的书面说明书。说明书也可包括任何形式的指导沟通(例如,口头的、电子的、可听的、数字的、光学的、可视的等),可以任何使用者能清晰分辨该说明书与本发明有关的方式提供,例如,如本文所讨论的。

[0087] 以下文献在此引入作为参考: E. T. Fossel 于 1998 年 9 月 17 日提交并于 1999 年 3 月 25 日以 W099/13717 公开的名为“A Delivery of Arginine to Cause Beneficial Effects”的国际专利申请 PCT/US98/19429; E. T. Fossel 于 2006 年 10 月 19 日递交并于 2008 年 11 月 13 日以美国专利申请 2008/0280984 公开的名为“Transdermal Delivery of Beneficial Substances Effected by a Hostile Biophysical Environment”的美国专利申请 11/587,323; 和 E. T. Fossel 于 2006 年 10 月 19 日提交并于 2009 年 4 月 23 日以美国专利申请 2009/0105336 公开的名为“Beneficial Effects of Increasing Local Blood Flow”的美国专利申请 11/587,328。

[0088] 在此处引入作为参考的还有 E. T. Fossel 于 2005 年 2 月 23 日提交并于 2005 年 9 月 9 日以 W02005/081964 公开的名为“Topical Delivery of a Nitric Oxide Donor to Improve Body and Skin Appearance”的国际专利申请 PCT/US2005/005726; E. Fossel 于 2005 年 4 月 19 日提交并于 2005 年 11 月 3 日以 W02005/102282 公开的名为“Transdermal Delivery of Beneficial Substances Effected by a Hostile Biophysical Environment”国际专利申请 PCT/US2005/013228; E. Fossel 于 2005 年 4 月 19 日提交并于 2005 年 11 月 3 日以 W02005/102307 公开的名为“Beneficial Effects of Increasing Local Blood Flow”的国际专利申请 PCT/US2005/013230; E. T. Fossel 于 1997 年 9 月 17 日提交并于 2002 年 4 月 11 日以 2002/0041903 公开的名为“Topical Delivery of Arginine of Cause Beneficial Effects”的美国专利申请 08/932,227; E. T. fossel 于 2002 年 7 月 22 日提交并于 2003 年 2 月 6 日以 2003/0028169 公开的名为“Topical Delivery of L-Arginine to Cause Beneficial Effects”的美国专利申请 10/201,635; E. T. Fossel 于 2002 年 8 月 5 日提交并于 2003 年 1 月 23 日以 2003/0018076 公开的名为“Topical and Oral Arginine to Cause Beneficial Effects”的美国专利申请 10/213,286; E. T. Fossel 的于 1999 年 4 月 20 日授权的名为“Topical Delivery of L-Arginine to Cause Tissue Warming”的美国专利 5,895,658; E. T. Fossel 的于 1999 年 7 月 13 日授权的名为“Topical Delivery of Arginine to Overcome Pain”的美国专利 5,922,332; E. T. Fossel 的于 2001 年 3 月 27 日授权的名为“Topical and Oral Delivery of Arginine to Cause Beneficial Effects”的美国专利 6,207,713; 和 E. T. Fossel 的于 2002 年 10 月 1 日授权的名为“Topical and Oral Delivery of Arginine to Cause Beneficial Effects”的美国专利 6,458,841。

[0089] 此外,在此引入作为参考的有 E. T. Fossel 于 2010 年 12 月 29 日提交的名为

“Treatment of Erectile Dysfunction and Other Indications”的美国临时专利申请 61/427,999 ;和 E. T. Fossel 于 2010 年 12 月 29 日提交的名为“Methods and Compositions for Preparing Emulsions for Topical Drug Delivery”美国临时专利申请 61/428,213。

[0090] 以下实施例的目的是解释本发明的一些实施方案,而不例证本发明的全部范围。

[0091] 实施例 1

[0092] 该预示的实施例阐明制备本发明的透皮配方(包括西地那非、他达拉非或伐地那非)的一种方法。最终的组合物如表 1 所示。当然,根据本发明的其它实施方案,本领域的普通技术人员应当理解除以下列出的百分数外,其它百分数也是可能的。

[0093] 表 1

[0094]

成分	%w/w
水	35-55
氯化钠	2.5-15
L-精氨酸盐酸盐	2.5-15
西地那非、他达拉非或伐地那非	1-10
硬脂酸甘油酯 (SE)	4-10
鲸蜡醇	4-10
氯化镁	0.1-5
角鲨烷	1-8
[0095] 黄原胶	0.2-2
肉豆蔻酸异丙酯	0.1-5
油酸	0.1-5
丙二醇	1-10
聚山梨酯-20	0.1-5

[0096] 为制备本实施例中的制剂,氯化钠、氯化钾、L-精氨酸和西地那非、他达拉非、或伐地那非在水中混合,然后在快速混合下加热到 74°C。在单独的容器中,剩余的成分混合在一起并加热到 74°C。然后将其它成分在 74°C 快速混合下加入至水相。然后混合物在持续混合下冷却到室温。此时,形成相对稀稠度的乳剂。然后该乳剂在室温下高速匀化以增稠稠度。

[0097] 实施例 2

[0098] 首先,应当理解本实施例所述的用于第一水性和第二非水性制剂以与布洛芬一起使用的组合物,可用于其它药或其它药物,如本文所述的那些(例如,5 型磷酸二酯酶抑制剂),或可经修改以含有等价物或相似的化合物(或其亚群)以与不同的药或其它药物一起使用,且每种药或其它药物可单独地提供在第一制剂、第二制剂或这两种制剂中。

[0099] 布洛芬钠盐在 pH7.0 是水溶性的,并被加入水相中。任何适合的布洛芬盐均可使用。例如,可使用市售的布洛芬盐。在一些实施方案中,一种布洛芬制剂被制备以具有下列相对组成(表 2)

[0100] 表 2

[0101]

成分	质量	%w/w
水	美国药典(USP)	40.9
氯化钠	美国药典	10.0
L-精氨酸盐酸盐	美国药典	7.5
布洛芬	美国药典	7.5
氢氧化钠	美国药典	1.3
硬脂酸甘油酯 (SE)		7.0
鲸蜡醇	美国国家处方集(NF)	7.0
氯化钾	美国药典	5.0
角鲨烷	美国国家处方集	4.0
黄原胶	美国食品化学品法典(FCC)	0.8
肉豆蔻酸异丙酯	美国国家处方集	1.0
油酸	美国国家处方集	1.0
丙二醇	美国药典	5.0
聚山梨酯-20	美国国家处方集	2.0

[0102]

[0103] 基本的制备过程是通过将水相和油相在升高温度快速混合下混合以形成乳剂。一旦两相混合,将混合物冷却到室温。在完成冷却的同时,用立式胶体磨完成均匀混合。例如,在一组实施方案中,可使用以下制备步骤:

[0104] 步骤 1:将黄原胶分散在丙二醇和水中,且混合以完全水合。

[0105] 步骤 2:将布洛芬和氢氧化钠加入上述混合物中以产生布洛芬钠,再加入氯化钠、氯化钾和 L-精氨酸盐酸盐。加热此混合物到 75°C 至 80°C。

[0106] 步骤 3:加入硬脂酸甘油酯 SE、鲸蜡醇、角鲨烷、肉豆蔻酸异丙酯、油酸和聚山梨酯-20,且加热此混合物到 75°C 至 80°C。

[0107] 步骤 4:将步骤 2 和步骤 3 产生的混合物合并,且在维持温度不变下充分混合。

[0108] 步骤 5:将步骤 4 的混合物循环通过立式胶体磨,同时冷却到 25°C 至 30°C。

[0109] 生成的匀滑乳剂的 pH 为 6.50 至 7.50。在一些情况中,制剂可在一定条件下制备以最小化微生物的含量(例如,完全地无菌或微生物含量小于约 100CFU/g)。

[0110] 在一些实施方案中,透皮布洛芬乳膏包装在 100ml 的“魔星分配器(Magic Star Dispensers)”中,其为真空泵。每次压下泵压头该泵分配 1.45ml。

[0111] 相似的程序可用于制备本文所述的其它化合物的乳剂。在一些实施方案中,化合物在与水相混合前被加入到油相中。在一些实施方案中,化合物在与油相混合前被加入到水相中。

[0112] 实施例 3

[0113] 局部西地那非组合物的用途:

[0114] 66 岁患有勃起功能障碍的老年男性被给予在水包油型乳剂中含有 5% 西地那非的

乳膏,其中水包油型乳剂中加有 10% 氯化钠、5% 氯化钾和 2.5% 氯化镁。pH 为 6.5。在开始性行为 15 分钟前,他在阴茎上应用了 1g 乳膏,并轻搓至完全吸收。一旦开始进行性行为,他实现了完全的和功能性的勃起,并且性行为继续进行直至成功结束。

[0115] 用于西地那非的该局部组合物的配方提供在下表 3 中(以 % 重量表示)。应当理解在一些实施方案中,每种组分的相对量可以变化(例如,变化约 10%)。还应当理解本局部组合物可用于其它抑制剂(例如,5 型磷酸二酯酶抑制剂的一种或多种实例,包括但不限于,阿伐那非、洛地那非、米罗那非、他达拉非、伐地那非、优地那非、红地那非,或异甲硫西地那非。在一些实施方案中,活性化合物(例如,西地那非)可在与水相混合前被加入到油相中。然而,其它化合物可在与油相混合前被加入到水相中。

[0116] 表 3

[0117]

成分	%重量
纯化水	41
丙二醇	5
黄原胶	0.8
活性成分	5
氯化钠	10
氯化钾	5
氯化镁	2.5
L-精氨酸盐酸盐	7.5
硬脂酸甘油酯 SE	6.5
鲸蜡醇	6.5
角鲨烷	3.5
肉豆蔻酸异丙酯	2
油酸	2
聚山梨酯 20	2

[0118] 尽管本发明的若干实施方案在本文中有所描述和揭示,本领域的普通技术人员应当容易地想象多种其它手段和/或结构用于完成这些功能和/或获得这些结果和/或一种或多种本文所述的优势,而且每种这样的变化和/或变更均认为是在本发明的范围内。更通常地,本领域的技术人员应当容易地理解本文所述的所有参数、尺寸、材料和构型是为了作为示例,而实际的参数、尺寸、材料和/或构型应当取决于使用了本发明的教导的特定的一个或多个应用。本领域的技术人员在使用不超过常规实验下,应当辨别或有能力确定本文所述的本发明特定实施方案的很多等价物。因此,应当理解前述实施方案的呈现仅作为举例,并且在附后的权利要求及其等价物的范围内,本发明可以与具体描述和权利要求不同的方式实施。本发明涉及本文所述的每一单独的特征、系统、制品、材料、试剂盒,和/或方法。此外,任何两种或多种这样的特征、系统、制品、材料、试剂盒,和/或方法的组合,如果这样的特征、系统、制品、材料、试剂盒,和/或方法不互相矛盾,均包括在本发明的范围内。

[0119] 本文所限定和使用的定义,应当理解为比字典定义、引入作为参考的文献中

的定义和 / 或限定术语的普通含义更有效力。

[0120] 本说明书和权利要求中使用的不定冠词“一种”和“一个”，除非明确的指向对立面，应当理解为“至少一个”。

[0121] 本说明书和权利要求中使用的“和 / 或”，应当理解为相关联的组分“二者择一或二者都”，即组分在一些情况中联合存在而在另一些情况中分开存在。多个用“和 / 或”列出的组分应当以同样的方式理解，即“一种或多种”相关联的组分。除了“和 / 或”从句具体确定的组分，其它组分可任选地存在，无论与那些具体确定的组分相关还是不相关。因此，作为非限制性实例，提及“A 和 / 或 B”，当用于连接开放式结尾的文字如“包括”，在一个实施方案中，可仅指 A（任选地包括除 B 外的组分）；在另一实施方案，可仅指 B（任选地包括除 A 外的组分）；在再一实施方案中，指 A 和 B（任选的包括其它组分）等。

[0122] 本说明书和权利要求书中所用的“或”，应当理解为和上述定义的“和 / 或”具有相同的含义。例如，当在列表中分隔项目时，“或”或“和 / 或”应当译为包括在内的，即，包括多个或列表组分中的至少一个，但也包括多于一个，和任选的其它未列出的项目。只有术语明确地指向对立面，如“仅一个”或“正好一个”，或在权利要求书中使用的“由…组成”应当指的是包括多个或列表组分中的正好一个。通常，本文所用的术语“或”仅仅当有排他性的先行词如“要么”“之一”“仅一个”或“正好一个”时才被译为指向排他性的选择（即，一个或另一个但不是两者）。“基本上由…组成”，当用于权利要求书时，应当具有其在专利法领域中所用的普通含义。

[0123] 本说明书和权利要求书中所用，涉及一个或多个组分的列表的短语“至少一个”，应当理解为选自任意一个或多个组分列表中的组分的至少一个组分，但不必然包括组分列表中具体列出的每一个组分中的至少一个，且不排除组分列表中的组分的任意组合。该定义还允许除短语“至少一个”所指的组分列表中具体鉴定的组分外的组分可任选地存在，无论与那些具体鉴定的组分相关或不相关。因此，作为非限制性实例，“A 和 B 的至少一种”（或，相同的，“A 或 B 的至少一种”，或相同的“A 和 / 或 B 的至少一种”），在一个实施方案中，可指至少一个（任选地包括多于一个）A 而无 B 存在（和任选地包括除 B 外的组分）；在另一实施方案中，是指至少一个（任选地包括多于一个）B 而无 A 存在（和任选地包括除 A 外的组分）；而在再一实施方案中，是指至少一个（任选地包括多于一个）A 和至少一个（任选地包括多于一个）B（和任选地包括其它组分）等。

[0124] 应当理解，除非明确地指向对立面，在本文要求保护的包括多于一步或一个行为的任何方法中，该方法的步骤和行为的顺序不必限制于所叙及的方法的步骤和行为的顺序。

[0125] 在权利要求书中，和上述说明书中，所有过渡短语如“包含”“包括”“带有”“具有”“含有”“涉及”“持有”“含”等，应当理解为开放式结尾，即意味着包括但不限于。只有过渡短语“由…组成”和“基本由…组成”应分别为封闭式或半封闭式过渡短语，如美国专利局专利审查规程手册 2111.03 部分所阐明的。