



(10) 申请公布号 CN 115279788 A

(43) 申请公布日 2022. 11. 01

(21) 申请号 202080089148.0

(22) 申请日 2020.12.24

(30) 优先权数据

62/953,409 2019.12.24 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2022.06.21

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2020/067041 2020.12.24

(87) PCT国际申请的公布数据

W02021/134028 EN 2021.07.01

(71) 申请人 黛芙生物科学公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 瑞恩·贝尔 内森·菲茨西蒙斯

布兰登·桑德 基尔马·马丁内斯

奥德琳·赖斯

(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理

有限公司 11262

专利代理师 贺淑东 武晶晶

(51) Int.Cl.

G07K 16/24 (2006.01)

权利要求书2页 说明书37页 附图1页

(54) 发明名称

用于治疗银屑病和其他疾病的外用环孢霉素

(57) 摘要

本文公开了一种用于将具有或不具有一种或多种另外的活性剂的环孢霉素透皮递送穿过真皮的透皮递送制剂,所述真皮包括受试者的皮肤、指甲或毛囊。所述制剂克服了口服施用的限制。具体而言,实施方案包括将环孢霉素全身递送到皮肤中以治疗银屑病或其他疾病的制剂和方法。

1. 一种透皮递送制剂,其包含以下组分:
 - a. 浓度为0.5%至5.0%的环孢霉素;
 - b. 浓度为5%至20%的棕榈酸异丙酯;
 - c. 浓度为0.5%至5%的苜醇;
 - d. 浓度为0.5%至5%的硬脂酸;
 - e. 1%至6%的红花油;
 - f. 0.5%至2%的油酸;和
 - g. 20%至80%的去离子水。
2. 如权利要求1所述的透皮递送制剂,其中所述透皮制剂还包含:
 - a. Aveeno®保湿霜、乳膏剂、油剂、洗剂;
 - b. Jergens®保湿霜、乳膏剂、油剂、洗剂;
 - c. Honest Company®保湿霜、乳膏剂、油剂、洗剂;
 - d. Dermologica®保湿霜、乳膏剂、油剂、洗剂;或
 - e. St. Ives™保湿霜、乳膏剂、油剂、洗剂。
3. 如权利要求1所述的透皮递送制剂,其中所述透皮制剂还包含浓度为1%至20%的磷脂酰胆碱。
4. 如权利要求1所述的透皮递送制剂,其中所述透皮制剂还包含浓度为0.5%至5%的聚甘油-4月桂酸酯。
5. 如权利要求1所述的透皮递送制剂,其中所述透皮制剂还包含浓度为5%至40%的30%普朗尼克凝胶(水和泊洛沙姆407的混合物)。
6. 如权利要求1所述的透皮递送制剂,其中所述透皮制剂还包含表面活性剂。
7. 如权利要求1所述的透皮递送制剂,其中所述透皮制剂还包含非离子洗涤剂。
8. 如权利要求1所述的透皮递送制剂,其中所述透皮制剂还包含极性胶凝剂。
9. 如权利要求7所述的透皮递送制剂,其中所述非离子洗涤剂导致更粘稠和乳膏状的制剂。
10. 如权利要求8所述的透皮递送制剂,其中所述极性胶凝剂导致更粘稠和凝胶状的制剂。
11. 如权利要求1所述的透皮递送制剂,其中所述环孢霉素浓度为0.05%至0.1%、0.1%至0.5%、0.5%至2%、0.5%至1.5%、1%至1.5%、0.5%至1.5%、1%至2.5%、1%至3%、1.5%至3%、1%至4%或1%至5%。
12. 如权利要求1所述的透皮递送制剂,其中所述棕榈酸异丙酯为1%至15%、2.5%至15%、4%至15%、5%至10%、10%至15%、12%至15%、5%至8%、5%至15%或10%至20%。
13. 如权利要求1所述的透皮递送制剂,其中所述苜醇为0.5%至1.5%、0.5%至4%、0.75%至3%、1%至2.5%、2%至4%或2.5%至5%。
14. 如权利要求1所述的透皮递送制剂,其中所述硬脂酸为0.5%至1.5%、1.5%至2.5%、3.5%至5%、2%至5%、3%至5%或4%至5%。
15. 如权利要求1所述的透皮递送制剂,其中所述红花油的浓度为1%至3%、1.5%至

2.5%、3%至5%、4至6%、4.5%至6%或5%至6%。

16. 如权利要求15所述的透皮递送制剂,其中所述红花油是亚油酸。

17. 如权利要求1所述的透皮递送制剂,其中所述油酸的浓度为0.5%至1%、0.5%至1.5%、1%至1.5%或1%至2%。

18. 如权利要求1所述的透皮递送制剂,其中所述去离子水为20%至50%、25%至75%、30%至60%、40%至60%、40%至50%或50%至80%。

19. 一种使用如权利要求1所述的透皮递送制剂向个体施用环孢霉素的方法。

20. 一种使用如权利要求1所述的透皮递送制剂治疗银屑病的方法。

21. 如权利要求20所述的方法,其中所述银屑病是斑块型银屑病、滴状银屑病、反转型银屑病、脓疱型银屑病或红皮病型银屑病中的至少一种。

22. 如权利要求1所述的透皮递送制剂,其中所述制剂包含一种或多种选自以下的另外的剂:维生素D、维生素D类似物(即合成维生素D)、蒽林、外用类维生素A(衍生自维生素A)和外用钙调磷酸酶抑制剂。

23. 一种使用如权利要求1所述的透皮递送制剂治疗皮肤病状的方法,其中所述皮肤病状是以下中的至少一种:皮炎、毒葛和毒橡树疹以及药疹、痤疮、唇疱疹、荨麻疹、角化症、红斑痤疮、疔、湿疹或蜂窝组织炎。

24. 一种使用如权利要求1所述的透皮递送制剂治疗自身免疫病状的方法,其中所述自身免疫病状是以下中的至少一种:皮炎、红斑狼疮、类风湿性关节炎、乳糜泻、1型糖尿病、格雷夫斯病、炎性肠病、多发性硬化症、类风湿性关节炎、慢性或非特异性炎症、格林-巴利综合征、慢性炎性脱髓鞘性多发性神经病、桥本甲状腺炎、重症肌无力、血管炎、纤维肌痛、克罗恩病、重症肌无力、巩膜炎、血管炎或系统性红斑狼疮。

用于治疗银屑病和其他疾病的外用环孢霉素

技术领域

[0001] 本发明总体上涉及药物的外用施用,并且更具体地,涉及用于透皮施用环孢霉素(cyclosporine)以治疗银屑病的方法和制剂。

背景技术

[0002] 银屑病是一种免疫介导的炎性疾病(IMID),其特征就在于异常的皮肤斑块。它被认为是由环境因素引发的遗传疾病。疾病的严重程度从小的局部斑块到全身覆盖不等。银屑病主要有五种类型:斑块型(plaque)、滴状(guttate)、反转型(inverse)、脓疱型(pustular)和红皮病型(erythrodermic)。每种类型的银屑病表现不同,但它们都具有重叠的疾病组分。例如,银屑病的指甲表现影响40-45%的患有银屑病的人,并且银屑病的关节炎表现在30%的患有任何类型的疾病的个体中出现。在约75%的病例中,银屑病的皮肤表现趋于在关节炎表现之前出现。

[0003] 银屑病表现为皮肤最外层(表皮)的过度和快速生长。在银屑病皮肤中,细胞每3-5天更换一次,而不是正常的28-30天。这被认为是由于真皮中的炎症反应导致角质细胞过早成熟而引起的,所述炎症反应涉及某些免疫细胞(即树突状细胞、巨噬细胞和T细胞)。一个重要的假说是银屑病是由调节性T细胞的缺陷引起的,所述缺陷诱导这一连串事件,最终导致皮肤细胞过度增殖。

[0004] 某些基因与银屑病有关,并且双胞胎研究的结果表明,这些遗传因素可能使某些个体易患银屑病。疾病的激活可以由多种因素引起。在受影响的个体中,皮肤损伤会导致损伤部位处出现银屑病(科布纳(Koebner)现象)。据报道,在冬季和使用某些药物(诸如 β -阻断剂或NSAID)时,症状通常会恶化。据报道,其他因素(如压力、过度饮酒、肥胖和慢性感染)也会使症状恶化。

[0005] 斑块型银屑病是最常见的类型,占病例的85-90%。斑块型银屑病(也称为寻常型银屑病(psoriasis vulgaris))通常表现为顶部有白色鳞屑的红色皮肤斑块。这些斑块可以在身体的任何地方出现,但常见于前臂后部、小腿、肚脐区域和头皮。

[0006] 红皮病型银屑病可以从任何其他类型的银屑病发展而来,但通常是不稳定或未经治疗的斑块型银屑病恶化的结果。红皮病型银屑病的常见原因是全身糖皮质激素的突然停止。这种形式的疾病在皮疹蔓延全身时发生,并且由于极端的炎症和剥落破坏了身体调控温度和执行正常皮肤屏障功能的能力而可能是致命的。

[0007] 银屑病的严重程度最通常由银屑病区域严重程度指数(PASI)确定。PASI评估损害的严重程度和受影响的区域,并将这两个因素组合成从0(无疾病)到72(最大疾病)的评分。根据此标度,受银屑病影响的那些中的8%被归类为重度。

[0008] 如果个体患有HIV/AIDS,则银屑病趋于更严重。患有银屑病的HIV阳性个体的银屑病关节炎发病率高于HIV阴性的那些。如果个体的银屑病控制得很好,则新的HIV感染可以引发银屑病和/或银屑病关节炎的严重发作。在HIV阳性个体中,银屑病可能非常严重,以至于无法使用常规疗法进行治疗。

[0009] 对于轻度至中度银屑病，一些外用乳膏剂和软膏剂就足够了。外用皮质类固醇是用于轻度至中度银屑病的最常用的处方药物。这些药物可以减少炎症并减轻瘙痒。用于轻度至中度银屑病的其他常见外用药物包括维生素D类似物（合成维生素D）、蒽林、外用类维生素A（衍生自维生素A）和外用钙调磷酸酶抑制剂。这些外用药物可以通过减缓皮肤细胞生长速率和减少炎症来缓解症状。

[0010] 光照疗法是另一种用于轻度至中度银屑病的常见治疗，通常与外用药物联合使用。暴露于阳光的紫外线可以减缓皮肤细胞的代谢周转。人工光源的UVB光疗也是可用的。受控剂量的宽谱UVB可经施用于受影响的区域，这通常用于抵抗外部治疗的轻度病例。窄谱UVB可能比宽谱UVB更有效，并且通常每周施用几次，直到症状改善。然后，治疗频率可以减少至每周一次。

[0011] 对于重度银屑病或耐受其他类型治疗的那些的病例，有口服或注射药物选择，通常称为全身治疗。口服类维生素A比外用应用时更有效，并且可适用于耐受其他治疗的病例。甲氨蝶呤是另一种常用于治疗重度银屑病的口服治疗，可减少皮肤细胞产生并减少炎症。还有一类改变免疫系统的药物，称为生物制剂。皮下注射这些药物以治疗中度至重度银屑病。

[0012] 用于轻度至中度银屑病的外用治疗具有其自身的副作用并且疗效不等，最终基于具体情况受到疾病严重程度的限制。如先前所提及的，外用皮质类固醇是用于轻度银屑病的最常见的治疗。然而，长期使用或过度使用强效皮质类固醇会引起皮肤变薄，并且外用皮质类固醇会随着时间的推移而停止发挥作用。出于这些原因，通常推荐使用外用皮质类固醇作为发作期间的短期治疗。

[0013] 一些维生素D类似物（诸如钙泊三醇（calcipotriene, Dovonex））可能会刺激皮肤，而其他维生素D类似物（如骨化三醇（calcitriol, Vectical））的刺激可能较小，但昂贵得多。蒽林也会刺激皮肤并染色它接触的大多数表面。外用类维生素A通常引起皮肤刺激，并且它们还会增加对阳光的敏感性。此外，它们具有引起出生缺陷的风险，因此不建议怀孕、打算怀孕或正在哺乳的患者使用。钙调磷酸酶抑制剂会增加皮肤癌或淋巴瘤的风险，并且因此不建议长期使用。

[0014] 光照疗法可以单独使用或与外用治疗结合使用，但它有其自身的问题。强烈或长持续时间的阳光暴露可能使症状恶化。宽谱UVB会诱导皮肤发红、瘙痒和干燥，而窄谱UVB会引起严重或持久的烧伤。此外，光照疗法还会增加皮肤癌的风险。

[0015] 用于银屑病的口服和注射药物由于其副作用，通常用于更严重的病例。口服类维生素A具有比其外用对应物更高的严重出生缺陷的风险，并且不应在怀孕后三年内使用。口服甲氨蝶呤会引起胃部不适、食欲不振和疲劳。它的更严重的副作用包括严重肝损伤和红细胞和白细胞产生减少。生物制剂对免疫系统具有显著影响，并且会使患者易患危及生命的感染（如肺结核）。

[0016] 环孢霉素（环孢霉素A）是一种免疫抑制剂，可以口服或注射使用。它与其他药物一起使用以通过抑制免疫系统来防止器官排斥。当其他治疗无效时，它也可用于治疗类风湿性关节炎（rheumatoid arthritis）和重度斑块型银屑病。环孢霉素可以抑制免疫系统并减缓涉及银屑病中皮肤产生增加的某些免疫细胞的生长。然而，环孢霉素也具有许多副作用。

[0017] 环孢霉素的副作用包括肾脏问题 and 高血压，尤其是在以较高剂量和/或长期疗法

使用时。由于口服施用的低生物利用度,有效治疗银屑病需要较高的剂量。环孢霉素还会增加感染和其他健康问题的风险,因为它会抑制免疫系统。

[0018] 外用施用环孢霉素的尝试大多不成功。由于其高分子量和其他特性,环孢霉素是一种难以透皮递送的分子。里宾斯基规则(LipinskiRule)规则描述了对药物在人体内的药代动力学很重要的分子性质,包括它们的吸收、分布、代谢和排泄。基于里宾斯基规则的标准,环孢霉素不适用于常规外用递送系统。这是由于其高分子量(1202.6g/mol)、其5个H键供体和12个H键受体(两者均超过里宾斯基阈值)和环孢霉素的7.5的logP值。

[0019] 多项临床研究尝试使用外用环孢霉素来治疗银屑病患者,但与安慰剂相比未能显示任何临床有效性。试验治疗包括在一至两个月内使用具有2%至5%环孢霉素的乳膏剂。尽管环孢霉素是有效的并且透皮方法是期望的,但迄今为止,尝试尚无法提供口服使用的替代品。

[0020] 因此,需要改进的透皮施用环孢霉素的方法。它应当克服角质层以及皮肤深层所呈现的屏障。此外,它应当在没有苛刻的溶剂的情况下克服屏障,并将环孢霉素以高生物利用度呈递到局部区域。本发明的方面满足了这些需要,并且提供了如以下发明内容中所述的其他相关的优点。

发明内容

[0021] 本公开的方面教导了构造和使用方面的某些益处,这些益处产生了下文所述的示例性优点。

[0022] 实施方案包括用于透皮施用环孢霉素的透皮制剂。透皮递送制剂可以包含以下组分:

[0023] a. 浓度为0.5%至5.0%的环孢霉素;

[0024] b. 浓度为5%至20%的棕榈酸异丙酯;

[0025] c. 浓度为0.5%至5%的苯醇;

[0026] d. 浓度为0.5%至5%的硬脂酸;

[0027] e. 1%至6%的红花油;

[0028] f. 0.5%至2%的油酸;和

[0029] g. 20%至80%的去离子水;

[0030] 透皮递送制剂还可以包括Aveeno®保湿霜、乳膏剂、油剂、洗剂;Jergens®保湿霜、乳膏剂、油剂、洗剂;Honest Company®保湿霜、乳膏剂、油剂、洗剂;Dermologica®保湿霜、乳膏剂、油剂、洗剂;或St. Ives™保湿霜、乳膏剂、油剂、洗剂。

[0031] 透皮递送制剂还可以包含浓度为1%至20%的Phospholipon 90G。在另一个实施方案中,透皮递送制剂包含浓度为0.5%至5%的Durossoft PK-SG和/或浓度为5%至40%的普朗尼克凝胶(Pluronic Gel)。

[0032] 在另一个实施方案中,透皮递送制剂包含表面活性剂、非离子洗涤剂 and/或极性胶凝剂。非离子洗涤剂可以导致更粘稠和乳膏状的制剂。极性胶凝剂可以导致更粘稠和凝胶状的制剂。

[0033] 环孢霉素浓度范围可以为0.05%至0.1%、0.1%至0.5%、0.5%至2%、0.5%至1.5%、1%至1.5%、1%至2.5%、1%至3%、1.5%至3%、1%至4%或1%至5%。在一个实施

方案中,环孢霉素浓度为至少0.5mg/kg、至少0.75mg/kg、至少1mg/kg、至少1.5mg/kg、至少2mg/kg、至少2.5mg/kg、至少3mg/kg、至少3.5mg/kg、至少4mg/kg、至少4.5mg/kg、至少5mg/kg、至少5.5mg/kg、至少6mg/kg、至少6.5mg/kg、至少7mg/kg、至少7.5mg/kg、至少8mg/kg、至少8.5mg/kg、至少9mg/kg、至少9.5mg/kg、至少10mg/kg。在一个实施方案中,环孢霉素浓度不超过0.5mg/kg、不超过0.75mg/kg、不超过1mg/kg、不超过1.5mg/kg、不超过2mg/kg、不超过2.5mg/kg、不超过3mg/kg、不超过3.5mg/kg、不超过4mg/kg、不超过4.5mg/kg、不超过5mg/kg、不超过5.5mg/kg、不超过6mg/kg、不超过6.5mg/kg、不超过7mg/kg、不超过7.5mg/kg、不超过8mg/kg、不超过8.5mg/kg、不超过9mg/kg、不超过9.5mg/kg、不超过10mg/kg。在一个实施方案中,环孢霉素浓度为约0.5mg/kg、约0.75mg/kg、约1mg/kg、约1.5mg/kg、约2mg/kg、约2.5mg/kg、约3mg/kg、约3.5mg/kg、约4mg/kg、约4.5mg/kg、约5mg/kg、约5.5mg/kg、约6mg/kg、约6.5mg/kg、约7mg/kg、约7.5mg/kg、约8mg/kg、约8.5mg/kg、约9mg/kg、约9.5mg/kg、约10mg/kg。

[0034] 棕榈酸异丙酯浓度范围可以为1%至15%、2.5%至15%、4%至15%、5%至10%、10%至15%、12%至15%、5%至8%、5%至15%或10%至20%。

[0035] 苜醇浓度范围可以为0.5%至1.5%、0.5%至4%、0.75%至3%、1%至2.5%、2%至4%或2.5%至5%。

[0036] 硬脂酸浓度范围可以为0.5%至1.5%、1.5%至2.5%、3.5%至5%、2%至5%、3%至5%或4%至5%。

[0037] 红花油的浓度范围可以为1%至3%、1.5%至2.5%、3%至5%、4至6%、4.5%至6%或5%至6%。红花油可以是亚油酸。

[0038] 油酸浓度范围可以为0.5%至1%、0.5%至1.5%、1%至1.5%或1%至2%。

[0039] 去离子水范围可以为20%至50%、25%至75%、30%至60%、40%至60%、40%至50%或50%至80%。

[0040] 实施方案包括使用透皮递送制剂向个体施用环孢霉素的方法。实施方案还包括使用透皮递送制剂治疗银屑病的方法。银屑病可以是斑块型银屑病、滴状银屑病、反转型银屑病、脓疱型银屑病和红皮病型银屑病。

[0041] 透皮递送制剂还可以包括一种或多种选自以下的另外的剂:维生素D、维生素D类似物(即合成维生素D)、蒽林、外用类维生素A(衍生自维生素A)和外用钙调磷酸酶抑制剂。

[0042] 实施方案还包括治疗皮肤病状的方法。皮肤病状可以是例如皮炎、毒葛和毒橡树(poison ivy and poison oak)疹以及药疹、痤疮、唇疱疹、荨麻疹、角化症、红斑痤疮、痈、湿疹、蜂窝组织炎、特应性皮炎、木村病(Kimura disease)、坏疽性脓皮病、银屑病、慢性荨麻疹、急性系统性肥大细胞增多症和非感染性病因的后葡萄膜炎或中间葡萄膜炎。

[0043] 实施方案还包括治疗自身免疫病状的方法。自身免疫病状可以是例如红斑狼疮、类风湿性关节炎、乳糜泻、1型糖尿病、格雷夫斯病(Graves' disease)、炎性肠病、多发性硬化症、类风湿性关节炎、慢性或非特异性炎症、格林-巴利综合征(Guillain-Barre syndrome)、慢性炎性脱髓鞘性多发性神经病、格雷夫斯病、桥本甲状腺炎(Hashimoto's thyroiditis)、重症肌无力、血管炎、纤维肌痛、克罗恩病(Crohn's disease)、重症肌无力、巩膜炎、血管炎或系统性红斑狼疮。

[0044] 本发明的方面的其他特征和优点将从以下结合附图进行的更详细的描述而变得

显而易见,所述描述借助于实施例说明本发明的方面的原理。

附图说明

[0045] 图1和图2.PK数据示出了在第0.5、1、2、4、8和24小时测量的所得平均血浆环孢霉素浓度。

[0046] 定义

[0047] 本说明书中对“一个实施方案/方面(one embodiment/aspect)”或“一个实施方案/方面(an embodiment/aspect)”的提及意指结合实施方案/方面描述的特定特征、结构或特性包括在本公开的至少一个实施方案/方面中。在本说明书中的不同位置使用短语“在一个实施方案/方面中(in one embodiment/aspect)”或“在另一个实施方案/方面中(in another embodiment/aspect)”不必都指代相同的实施方案/方面,也不是与其他实施方案/方面相互排斥的单独的或替代的实施方案/方面。此外,描述了可以由一些实施方案/方面而不是由其他实施方案/方面表现的各种特征。类似地,描述了可以是针对一些实施方案/方面而不是针对其他实施方案/方面的要求的各种要求。实施方案和方面在某些情况下可互换使用。

[0048] 本说明书中所用的术语在本领域中、在本公开的上下文中、以及在使用每个术语的特定上下文中一般具有其普通含义。在下文或本说明书中的其他地方对用于描述本公开的某些术语进行了讨论,以就本公开的描述向从业者提供另外的指导。应当理解,相同的事物可以多于一种方式叙述。

[0049] 因此,替代性语言和同义词可用于本文讨论的术语中的任一者或多者。无论术语是否在本文详尽阐述或讨论,也无任何特别意义。提供了某些术语的同义词。列举一个或多个同义词不排除使用其他同义词。在包括本文讨论的任何术语的实例的在本说明书中任何位置使用的实例仅是说明性的,并且不旨在进一步限制本公开或任何例证术语的范围和含义。同样,本公开不限于本说明书中给出的各种实施方案。

[0050] 在不旨在进一步限制本公开的范围的情况下,下文给出了根据本公开的实施方案的仪器、装置、方法及其相关结果的实施例。需注意,为了方便读者,实施例中可以使用标题或副标题,这绝不应当限制本公开的范围。除非另外定义,否则本文中所有的技术和科学术语所具有的含义与本公开所属领域的普通技术人员通常所理解的相同。在发生冲突的情况下,以包括定义的本文件为准。

[0051] 当适用时,如本文在说明书和所附权利要求书中所用,并且除非另外指明,否则术语“约”或“一般”意指 $\pm 20\%$ 的幅度。此外,当适用时,如本文在说明书和所附权利要求书中所用,除非另外指明,否则术语“基本上”意指 $\pm 10\%$ 的幅度。应当理解,并非上文的术语的所有使用都可量化而使得可以应用所提及的范围。

[0052] 术语“受试者”或“患者”是指期望治疗的任何单个动物,更优选地哺乳动物(包括例如像狗、猫、马、兔、动物园动物、奶牛、猪、绵羊以及非人灵长类动物等非人动物)。最优选地,本文中的患者为人。

[0053] 术语“活性剂”或“活性成分”是指物质、化合物或分子,其具有生物活性或以其他方式诱导对其经施用于的受试者的生物学或生理学效果。换句话讲,“活性剂”或“活性成分”是指组合物的一种或多种组分,所述组分产生组合物的全部或部分效果。活性剂可以是

主要活性剂,或换句话说讲,产生组合物的全部或部分效果的组合物的一种或多种组分。活性剂可以是辅助剂,或换句话说讲,产生组合物的另外的部分和/或其他效果的组合物的一种或多种组分。

[0054] 在一个实施方案中,“药物组合物”旨在包括适用于体外、体内或离体治疗用途的非无菌或无菌组合物中的活性剂与惰性或活性载体的组合。在一个方面中,药物组合物在所采用的剂量或浓度下对接受者是无毒的。

[0055] 在一个实施方案中,“有效量”是指足以实现期望的化学组成或期望的生物学和/或治疗结果的限定组分的量。在一个实施方案中,所述结果可以是期望的pH或化学或生物学特性,例如制剂的稳定性。在其他实施方案中,期望的结果是缓解或改善疾病的体征、症状或病因,或生物系统的任何其他期望的改变。当期望的结果是治疗反应时,有效量将根据待治疗或缓解的特定疾病或症状、待治疗的受试者的年龄、性别和体重、制剂的给药方案、疾病状况的严重程度、施用方式等而变化,所有这些因素都可以由本领域的技术人员容易地确定。在不必要是治疗性的情况下,期望的效果还可以是美容效果,特别是用于治疗本文所述的皮肤病症。

[0056] 术语“生物利用度”是指到达体循环的未改变的药物占施用剂量的比例。例如,当静脉内施用药物时,其生物利用度为100%。然而,当药物经由其他途径(诸如口服)施用时,由于吸收不完全和首过代谢,其生物利用度通常会降低。生物利用度是药代动力学的必要工具之一,因为在计算用于非静脉内施用途径的剂量时必须考虑生物利用度。

[0057] 在一个实施方案中,“有效量”不限于指代足以实现期望的化学组成或期望的生物学和/或治疗结果的限定组分的量。在一个实施方案中,所述结果可以是期望的pH或化学或生物学特性,例如制剂的稳定性。在其他实施方案中,期望的结果是缓解或改善疾病的体征、症状或病因,或生物系统的任何其他期望的改变。当期望的结果是治疗反应时,有效量将不限于根据待治疗或缓解的特定疾病或症状、待治疗的受试者的年龄、性别和体重、制剂的给药方案、疾病状况的严重程度、施用方式等而变化,所有这些因素都可以由本领域的技术人员容易地确定。在不必要是治疗性的情况下,期望的效果还可以是美容效果,特别是用于治疗本文所述的皮肤病症。

[0058] 在一个实施方案中,诊断或治疗的“受试者”不限于为原核或真核细胞、组织培养物、组织或动物,例如哺乳动物,包括人。经受诊断或治疗的非人动物包括但不限于,例如猿类、鼠科动物、犬科动物、兔科动物(诸如兔)、家畜、竞技动物和宠物。

[0059] 在一个实施方案中,如本文所用,术语“治疗(treating)”、“治疗(treatment)”等在本文不限于用于意指获得期望的药理学和/或生理学效果。所述效果就完全或部分预防病症或其体征或症状而言可是预防性的,并且/或者就疾病或感染的症状的改善、或部分或完全治愈病症和/或可归因于所述病症的不利影响而言可是治疗性的。

[0060] 所有数值名称例如pH、温度、时间、浓度和分子量(包括范围)都应当理解为根据本领域的常规实践的近似值。当在本文中使用时,术语“约”可表示所述量变动(+)或(-)1%、5%或10%,视上下文而定。还应当了解,尽管并非总是明确说明,但是本文所述的试剂仅仅是示例性的并且这些试剂的等效物是本领域已知的。

[0061] 许多已知和可用的化合物等可见于Remington's Pharmaceutical Sciences(第13版),Mack Publishing Company,Easton,PA——各种类型的施用的标准参考。如本文所

用,术语“制剂”意指至少一种活性成分与一种或多种可独立地具有活性或无活性的其他成分(通常也称为赋形剂)的组合。术语“制剂”可以或不指代用于向人或动物施用的药理学上可接受的组合物,并且可包括作为可用于储存或研究目的的中间体的组合物。

[0062] 由于本发明方法的患者和受试者是除了人之外的兽医受试者,因此适用于这些受试者的制剂也是适当的。这样的受试者包括牲畜和宠物以及竞技动物,诸如马、灰狗等。

[0063] 出于本文的目的,制剂、用于透皮递送的制剂和透皮递送制剂各自是用于透皮递送的制剂,所述递送包括透皮递送用于治疗个体的综合征和或疾病的活性成分。

具体实施方式

[0064] 透皮施用是指将物质应用于皮肤,使得其被吸收到体内以实现局部或全身分布。透皮溶液或透皮贴剂通常放置在使用者的皮肤上。溶液或贴剂包括释放到皮肤中的药物。随着皮肤层吸收溶液,药物经由血管被吸收到血流中。从那里,物质可以在体内循环。

[0065] 环孢霉素(也称为环孢菌素和环孢霉素A)是一种有效的免疫抑制药物。它可以通过口服或通过注射来使用,以治疗各种与自身免疫相关的病状。例如,环孢霉素用于治疗类风湿性关节炎、银屑病、克罗恩病、肾病综合征,并用于器官移植以防止排斥反应。它被认为通过减弱淋巴细胞的功能而发挥作用。

[0066] 实施方案包括用于向受试者施用环孢霉素的透皮贴剂、洗剂或乳膏剂。它被放置在皮肤上,以将特定剂量的剂穿过皮肤递送到目标区域。所述剂可以跨皮肤经递送到局部皮下位置。例如,乳膏剂或洗剂可以包含用于治疗银屑病的环孢霉素。洗剂还可以包含一种或多种另外的活性剂。

[0067] 药物的透皮施用具有明显的优点。它可以按需直接应用于受影响的区域。消费者不必安排和记住服用药片剂量。此外,透皮施用不受胃或消化问题的影响。跨皮肤施用使药物能够避免在胃肠道或肝脏中降解。因此,透皮递送对于全身生物利用度受限和半衰期短的小分子特别感兴趣。吸收缓慢的药物可更有效。使用透皮制剂,可以在长时间内少量释放药物。

[0068] 在一个替代实施方案中,可以使用透皮或药用粘附贴剂来施用剂。为了释放剂,贴剂可以利用覆盖剂储存器的多孔薄膜。或者,剂可以嵌入粘合剂层中,所述粘合剂层在它们溶解或融化时释放剂。

[0069] 与其他类型的递送相比,透皮药物递送途径的优点在于制剂可以提供剂的受控释放。常规的透皮递送系统通常对于作为大分子和/或亲水分子的剂和药物无效。此外,人们可以从缓慢而有规律地吸收的药物中受益。使用透皮制剂,可以在长时间内少量释放药物。

[0070] 其他优点与剂量有关。在许多情况下,大剂量的剂会引起剂量依赖性毒性。例如,口服施用环孢霉素可能对肾脏有害。此外,一些药物经历首过代谢,这会阻止它们经递送到期望的作用部位。此外,许多亲水性或亲脂性药物在口服施用时表现出溶解较差或吸收较差。使用透皮制剂,可以在期望部位应用有效浓度的剂,而不会产生痛苦的递送。

[0071] 口服或静脉内使用时,环孢霉素可具有一系列的不需要的副作用,包括抽搐、消化性溃疡、胰腺炎、发烧、呕吐、腹泻、意识模糊、呼吸困难、高血压、钾潴留(potassium retention)(可能导致高钾血症)、肾和肝功能障碍。在透皮施用下,环孢霉素可以靶向身体

的特定区域。例如,可以将透皮乳膏剂直接应用于受自身免疫或皮肤病状影响的区域。患者可以将其直接应用于因关节炎而发炎的指关节或关节。类似地,乳膏剂可以应用于患有皮炎、荨麻疹、角化症、红斑痤疮或湿疹的皮肤区域。

[0072] 透皮递送制剂

[0073] 在一个实施方案中,含有环孢霉素的透皮递送制剂由表1的组分组成:

[0074] 表1:

成分	重量 (%)
磷脂酰胆碱	7.64%
棕榈酸异丙酯	13.30%
苯醇	1.40%
硬脂酸	0.62%
红花油	2.94%
油酸	0.97%
聚甘油-4月桂酸酯	1.06%
去离子水	39.22%
普朗尼克凝胶	30.85%
环孢霉素A	2.00%
总计	100.00%

[0076] 在一个实施方案中,制剂包含表1中列出的一种或多种组分。在另一个实施方案中,制剂包含表1中列出的组分中的两种、三种、四种、五种、六种、七种、八种、九种或十种。在一个实施方案中,将卵磷脂作为附加组分添加到表1的制剂中。

[0077] 在一个实施方案中,卵磷脂的浓度为透皮制剂的5%至20%。在另一个实施方案中,卵磷脂的浓度可以为1%至15%、2.5%至15%、4%至15%、5%至10%、10%至20%、15%至20%、5%至20%、8%至12%或1%至20%。在一个实施方案中,透皮递送制剂中的卵磷脂的浓度为至少2%、至少5%、至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少28.75%、至少30%、至少35%、至少40%或更多。在一个方面,透皮递送制剂中的卵磷脂的浓度为不超过10%、不超过15%、不超过20%、不超过25%、不超过28.75%、不超过30%、不超过35%、不超过40%或更多。在一个实施方案中,透皮递送制剂中的卵磷脂的浓度为约10%、约15%、约20%、约25%、至少28.75%、约30%、约35%、约40%或更多。在一个方面,透皮递送制剂中的卵磷脂的浓度为1%至30%、2.5%至20%、4%至15%、5%至10%、10%至40%、15%至35%、20%至30%、25%至30%、28%至29%。

[0078] 在一个实施方案中,透皮递送制剂中的磷脂酰胆碱的浓度为至少2%、至少5%、至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%或更多。

[0079] 在一个实施方案中,透皮递送制剂中的棕榈酸异丙酯的浓度为至少2%、至少5%、至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少28.75%、至少30%、至少35%、至少40%或更多。

[0080] 在一个实施方案中,透皮递送制剂中的苯醇的浓度为至少至少0.25%、至少0.5%、至少0.75%、至少1%、至少2%、至少2.5%、至少3%、至少4%、至少5%或更多。在一个实施方案中,透皮制剂中的苯醇的浓度为约0.25%、约0.5%、约0.75%、约1%、约2%、约

2.5%、约3%、约4%、约5%或更多。在另一个实施方案中,透皮制剂中的苯醇的浓度为0.25%至5%、0.5%至4%、0.75%至3%、1%至2.5%或0.5%至2%。在另一个实施方案中,透皮制剂中的苯醇的浓度为不超过0.25%、不超过0.5%、不超过0.75%、不超过1%、不超过2%、不超过2.5%、不超过3%、不超过4%或不超过5%。

[0081] 在另一个实施方案中,透皮制剂中的硬脂酸的浓度为至少1%、至少2%、至少2.34%、至少3%、至少4%、至少5%、至少6%、至少7%、至少8%、至少9%、至少10%或更多。在另一个方面,透皮制剂中的硬脂酸的浓度为不超过1%、不超过2%、不超过2.34%、不超过3%、不超过4%、不超过5%、不超过6%、不超过7%、不超过8%、不超过9%、不超过10%或更多。在另一个方面,透皮制剂中的硬脂酸的浓度为约1%、约2%、约2.34%、约3%、约4%、约5%、约6%、约7%、约8%、约9%、约10%或更多。在另一个方面,透皮制剂中的硬脂酸的浓度为1%至10%、2%至9%、2%至3%、2.34%至2.5%、3%至8%、4%至7%、5%至6%、0.2%至10%、0.2%至7%、0.2%至5%、0.2%至3%、1%至8%、3%至7%、4%至6%、2%至7%或1.5%至2.5%。

[0082] 在一个实施方案中,透皮递送制剂中的红花(红花(*Carthamus tinctorius*))油(包括亚油酸)的浓度为至少1%、至少5%、至少7.5%、至少10%、至少11%、至少11.06%、至少12%、至少13%、至少14%、至少15%、至少16%、至少17%、至少18%、至少19%、至少20%或更多。在一个方面,透皮递送制剂中的红花油的浓度为约1%、约5%、约7.5%、约10%、约11%、约11.06%、约12%、约13%、约14%、约15%、约16%、约17%、约18%、约19%、约20%或更多。在一个实施方案中,透皮递送制剂中的红花油的浓度为1%至20%、1%至10%、1%至15%、2%至10%、5%至10%、1%至7%、1%至5%、2%至4%、5%至19%、7.5%至18%、10%至17%、11%至16%、11.06%至12%、11%至12%、12%至14%、13%至14%、10%至12%、10.5%至12.5%或11%至11.25%。在一个实施方案中,透皮递送制剂中的红花油的浓度为不超过1%、不超过5%、不超过7.5%、不超过10%、不超过11%、不超过11.06%、不超过12%、不超过13%、不超过14%、不超过15%、不超过16%、不超过17%、不超过18%、不超过19%、不超过20%、不超过25%或更多。

[0083] 在另一个实施方案中,透皮递送制剂中的油酸的浓度为至少1%、至少2%、至少3%、至少3.65%、至少4%、至少5%、至少6%、至少7%、至少8%、至少9%、至少10%或更多。在另一个实施方案中,透皮递送制剂中的油酸的浓度为约1%、约2%、约3%、约3.5%、约4%、约5%、约6%、约7%、约8%、约9%、约10%或更多。在另一个方面,透皮递送制剂中的油酸的浓度为不超过1%、不超过2%、不超过3%、不超过3.5%、不超过4%、不超过5%、不超过6%、不超过7%、不超过8%、不超过9%、不超过10%或更多。在另一个实施方案中,透皮制剂中的油酸的浓度为1%至10%、2%至9%、2%至3%、3%至4%、3%至8%、4%至7%、5%至6%、2%至2.5%、0.2%至10%、0.2%至7.5%、0.2%至5%、1%至7.5%、2%至5%、3%至5%或2.5%至4%。

[0084] 在一个实施方案中,聚甘油-4月桂酸酯的浓度为至少1%、至少2%、至少3%、至少4%、至少5%或0.5%至5%。

[0085] 在一个实施方案中,透皮制剂中的去离子水的浓度为0.1%、至少0.2%、至少0.3%、至少0.4%、至少0.5%、至少0.6%、至少0.7%、至少0.8%、至少0.9%、至少1%、至少2%、至少3%、至少4%、至少5%、至少6%、至少7%、至少8%、至少9%、至少10%、至少

11%、至少12%、至少13%、至少14%、至少15%、至少16%、至少17%、至少18%、至少19%、至少20%、至少21%、至少21%、至少22%、至少23%、至少24%、至少25%、至少26%、至少27%、至少28%、至少29%、至少30%、至少31%、至少32%、至少33%、至少34%、至少35%、至少36%、至少37%、至少38%、至少39%、至少40%、至少41%、至少42%、至少43%、至少44%、至少45%、至少46%、至少47%、至少48%、至少49%、至少50%、至少51%、至少52%、至少53%、至少54%、至少55%、至少56%、至少57%、至少58%、至少59%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75或更多。在一个实施方案中,透皮制剂中的去离子水的浓度为约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%、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65%、约70%、约75%或更多。在一个实施方案中,透皮制剂中的去离子水的浓度为0.1%至5%、0.2%至4%、0.3%至3%、0.4%至2%、0.5%至1%、0.6%至0.9%、0.7%至0.8%、0.4%至1.5%、0.3%至0.7%、1%至50%、10%至40%、10%至45%、10%至30%、10%至20%、20%至50%、20%至45%、20%至40%、20%至30%、5%至30%、5%至25%、5%至20%、5%至15%或0.4%至0.6%。在一个实施方案中,透皮制剂中的去离子水的浓度为不超过0.1%、不超过0.2%、不超过0.3%、不超过0.4%、不超过0.5%、不超过0.6%、不超过0.7%、不超过0.8%、不超过0.9%、不超过1%、不超过2%、不超过3%、不超过4%、不超过5%、不超过6%、不超过7%、不超过8%、不超过9%、不超过10%、不超过11%、不超过12%、不超过13%、不超过14%、不超过15%、不超过16%、不超过17%、不超过18%、不超过19%、不超过20%、不超过21%、不超过21%、不超过22%、不超过23%、不超过24%、不超过25%、不超过26%、不超过27%、不超过28%、不超过29%、不超过30%、不超过31%、不超过32%、不超过33%、不超过34%、不超过35%、不超过36%、不超过37%、不超过38%、不超过39%、不超过40%、不超过41%、不超过42%、不超过43%、不超过44%、不超过45%、不超过46%、不超过47%、不超过48%、不超过49%、不超过50%、不超过51%、不超过52%、不超过53%、不超过54%、不超过55%、不超过56%、不超过57%、不超过58%、不超过59%、不超过60%、不超过65%、不超过70%、不超过75%或更多。

[0086] 普朗尼克凝胶的浓度可以为至少2%、至少5%、至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%或更多。

[0087] 在一个实施方案中,透皮递送制剂中的环孢霉素的浓度为至少0.25%、至少0.5%、至少0.75%、至少1%、至少1.5%、至少2%、至少2.5%、至少3%、至少3.5%、至少4%、至少4.5%、至少5%、至少6%、至少7%、至少8%、至少10%或更多。在一个实施方案中,环孢霉素浓度为不超过0.5%、不超过0.75%、不超过1%、不超过1.5%、不超过2%、不超过2.5%、不超过3%、不超过3.5%、不超过4%、不超过4.5%、不超过5%、不超过5.5%、不超过6%、不超过6.5%、不超过7%、不超过7.5%、不超过8%、不超过8.5%、不超过9%、不超过9.5%、不超过10%。在一个实施方案中,环孢霉素浓度为约0.5%、约0.75%、约1%、约1.5%、约2%、约2.5%、约3%、约3.5%、约4%、约4.5%、约5%、约5.5%、约6%、约

6.5%、约7%、约7.5%、约8%、约8.5%、约9%、约9.5%、约10%。

[0088] 在一个实施方案中,透皮制剂中的环孢霉素的浓度为10mg/kg、15mg/kg、20mg/kg、25mg/kg、30mg/kg、35mg/kg、40mg/kg、45mg/kg、50mg/kg、55mg/kg、60mg/kg、65mg/kg、70mg/kg、75mg/kg、80mg/kg、85mg/kg、90mg/kg、95mg/kg、100mg/kg、105mg/kg、110mg/kg、115mg/kg、120mg/kg、125mg/kg、130mg/kg、135mg/kg、140mg/kg、145mg/kg、150mg/kg、155mg/kg、160mg/kg、165mg/kg、170mg/kg、175mg/kg、180mg/kg、185mg/kg、190mg/kg、195mg/kg、200mg/kg、205mg/kg、210mg/kg、215mg/kg、220mg/kg、225mg/kg、230mg/kg、235mg/kg、240mg/kg、245mg/kg、250mg/kg、275mg/kg、300mg/kg、325mg/kg、350mg/kg、375mg/kg、400mg/kg、425mg/kg、450mg/kg、475mg/kg或超过500mg/kg。

[0089] 在一个实施方案中,透皮制剂中的环孢霉素的浓度为0.1%至10%、0.5%至8%、1%至7%、1.5%至6%、2%至5%、2.5%至4%、2%至4%、1.5%至4%、1.5%至5%、2%至6%、2%至3%、2.25%至2.75%或2.4%至2.6%。在一个实施方案中,环孢霉素浓度为至少0.5%、至少0.75%、至少1%、至少1.5%、至少2%、至少2.5%、至少3%、至少3.5%、至少4%、至少4.5%、至少5%、至少5.5%、至少6%、至少6.5%、至少7%、至少7.5%、至少8%、至少8.5%、至少9%、至少9.5%、至少10%。在一个实施方案中,环孢霉素浓度为不超过0.5%、不超过0.75%、不超过1%、不超过1.5%、不超过2%、不超过2.5%、不超过3%、不超过3.5%、不超过4%、不超过4.5%、不超过5%、不超过5.5%、不超过6%、不超过6.5%、不超过7%、不超过7.5%、不超过8%、不超过8.5%、不超过9%、不超过9.5%、不超过10%。在一个实施方案中,环孢霉素浓度为约0.5%、约0.75%、约1%、约1.5%、约2%、约2.5%、约3%、约3.5%、约4%、约4.5%、约5%、约5.5%、约6%、约6.5%、约7%、约7.5%、约8%、约8.5%、约9%、约9.5%、约10%。在一个实施方案中,透皮制剂中的环孢霉素的浓度为至少10mg/kg、15mg/kg、20mg/kg、25mg/kg、30mg/kg、35mg/kg、40mg/kg、45mg/kg、50mg/kg、55mg/kg、60mg/kg、65mg/kg、70mg/kg、75mg/kg、80mg/kg、85mg/kg、90mg/kg、95mg/kg、100mg/kg、105mg/kg、110mg/kg、115mg/kg、120mg/kg、125mg/kg、130mg/kg、135mg/kg、140mg/kg、145mg/kg、150mg/kg、155mg/kg、160mg/kg、165mg/kg、170mg/kg、175mg/kg、180mg/kg、185mg/kg、190mg/kg、195mg/kg、200mg/kg、205mg/kg、210mg/kg、215mg/kg、220mg/kg、225mg/kg、230mg/kg、235mg/kg、240mg/kg、245mg/kg、250mg/kg、275mg/kg、300mg/kg、325mg/kg、350mg/kg、375mg/kg、400mg/kg、425mg/kg、450mg/kg、475mg/kg或超过500mg/kg。在一个实施方案中,环孢霉素浓度为至少0.5mg/kg、至少0.75mg/kg、至少1mg/kg、至少1.5mg/kg、至少2mg/kg、至少2.5mg/kg、至少3mg/kg、至少3.5mg/kg、至少4mg/kg、至少4.5mg/kg、至少5mg/kg、至少5.5mg/kg、至少6mg/kg、至少6.5mg/kg、至少7mg/kg、至少7.5mg/kg、至少8mg/kg、至少8.5mg/kg、至少9mg/kg、至少9.5mg/kg、至少10mg/kg。在一个实施方案中,环孢霉素浓度为不超过0.5mg/kg、不超过0.75mg/kg、不超过1mg/kg、不超过1.5mg/kg、不超过2mg/kg、不超过2.5mg/kg、不超过3mg/kg、不超过3.5mg/kg、不超过4mg/kg、不超过4.5mg/kg、不超过5mg/kg、不超过5.5mg/kg、不超过6mg/kg、不超过6.5mg/kg、不超过7mg/kg、不超过7.5mg/kg、不超过8mg/kg、不超过8.5mg/kg、不超过9mg/kg、不超过9.5mg/kg、不超过10mg/kg。在一个实施方案中,环孢霉素浓度为约0.5mg/kg、约0.75mg/kg、约1mg/kg、约1.5mg/kg、约2mg/kg、约2.5mg/kg、约3mg/kg、约3.5mg/kg、约4mg/kg、约4.5mg/kg、约5mg/kg、约5.5mg/kg、约6mg/kg、约6.5mg/kg、约7mg/kg、约7.5mg/kg、约8mg/kg、约

8.5mg/kg、约9mg/kg、约9.5mg/kg、约10mg/kg。

[0090] 在一个实施方案中,透皮制剂中的环孢霉素的浓度为约10mg/kg、15mg/kg、20mg/kg、25mg/kg、30mg/kg、35mg/kg、40mg/kg、45mg/kg、50mg/kg、55mg/kg、60mg/kg、65mg/kg、70mg/kg、75mg/kg、80mg/kg、85mg/kg、90mg/kg、95mg/kg、100mg/kg、105mg/kg、110mg/kg、115mg/kg、120mg/kg、125mg/kg、130mg/kg、135mg/kg、140mg/kg、145mg/kg、150mg/kg、155mg/kg、160mg/kg、165mg/kg、170mg/kg、175mg/kg、180mg/kg、185mg/kg、190mg/kg、195mg/kg、200mg/kg、205mg/kg、210mg/kg、215mg/kg、220mg/kg、225mg/kg、230mg/kg、235mg/kg、240mg/kg、245mg/kg、250mg/kg、275mg/kg、300mg/kg、325mg/kg、350mg/kg、375mg/kg、400mg/kg、425mg/kg、450mg/kg、475mg/kg或超过500mg/kg。在一个实施方案中,环孢霉素浓度为至少0.5mg/kg、至少0.75mg/kg、至少1mg/kg、至少1.5mg/kg、至少2mg/kg、至少2.5mg/kg、至少3mg/kg、至少3.5mg/kg、至少4mg/kg、至少4.5mg/kg、至少5mg/kg、至少5.5mg/kg、至少6mg/kg、至少6.5mg/kg、至少7mg/kg、至少7.5mg/kg、至少8mg/kg、至少8.5mg/kg、至少9mg/kg、至少9.5mg/kg、至少10mg/kg。在一个实施方案中,环孢霉素浓度为不超过0.5mg/kg、不超过0.75mg/kg、不超过1mg/kg、不超过1.5mg/kg、不超过2mg/kg、不超过2.5mg/kg、不超过3mg/kg、不超过3.5mg/kg、不超过4mg/kg、不超过4.5mg/kg、不超过5mg/kg、不超过5.5mg/kg、不超过6mg/kg、不超过6.5mg/kg、不超过7mg/kg、不超过7.5mg/kg、不超过8mg/kg、不超过8.5mg/kg、不超过9mg/kg、不超过9.5mg/kg、不超过10mg/kg。在一个实施方案中,环孢霉素浓度为约0.5mg/kg、约0.75mg/kg、约1mg/kg、约1.5mg/kg、约2mg/kg、约2.5mg/kg、约3mg/kg、约3.5mg/kg、约4mg/kg、约4.5mg/kg、约5mg/kg、约5.5mg/kg、约6mg/kg、约6.5mg/kg、约7mg/kg、约7.5mg/kg、约8mg/kg、约8.5mg/kg、约9mg/kg、约9.5mg/kg、约10mg/kg。

[0091] 在一个实施方案中,透皮制剂中的环孢霉素的浓度为不超过10mg/kg、15mg/kg、20mg/kg、25mg/kg、30mg/kg、35mg/kg、40mg/kg、45mg/kg、50mg/kg、55mg/kg、60mg/kg、65mg/kg、70mg/kg、75mg/kg、80mg/kg、85mg/kg、90mg/kg、95mg/kg、100mg/kg、105mg/kg、110mg/kg、115mg/kg、120mg/kg、125mg/kg、130mg/kg、135mg/kg、140mg/kg、145mg/kg、150mg/kg、155mg/kg、160mg/kg、165mg/kg、170mg/kg、175mg/kg、180mg/kg、185mg/kg、190mg/kg、195mg/kg、200mg/kg、205mg/kg、210mg/kg、215mg/kg、220mg/kg、225mg/kg、230mg/kg、235mg/kg、240mg/kg、245mg/kg、250mg/kg、275mg/kg、300mg/kg、325mg/kg、350mg/kg、375mg/kg、400mg/kg、425mg/kg、450mg/kg、475mg/kg或超过500mg/kg。在一个实施方案中,环孢霉素浓度为至少0.5mg/kg、至少0.75mg/kg、至少1mg/kg、至少1.5mg/kg、至少2mg/kg、至少2.5mg/kg、至少3mg/kg、至少3.5mg/kg、至少4mg/kg、至少4.5mg/kg、至少5mg/kg、至少5.5mg/kg、至少6mg/kg、至少6.5mg/kg、至少7mg/kg、至少7.5mg/kg、至少8mg/kg、至少8.5mg/kg、至少9mg/kg、至少9.5mg/kg、至少10mg/kg。在一个实施方案中,环孢霉素浓度为不超过0.5mg/kg、不超过0.75mg/kg、不超过1mg/kg、不超过1.5mg/kg、不超过2mg/kg、不超过2.5mg/kg、不超过3mg/kg、不超过3.5mg/kg、不超过4mg/kg、不超过4.5mg/kg、不超过5mg/kg、不超过5.5mg/kg、不超过6mg/kg、不超过6.5mg/kg、不超过7mg/kg、不超过7.5mg/kg、不超过8mg/kg、不超过8.5mg/kg、不超过9mg/kg、不超过9.5mg/kg、不超过10mg/kg。在一个实施方案中,环孢霉素浓度为约0.5mg/kg、约0.75mg/kg、约1mg/kg、约1.5mg/kg、约2mg/kg、约2.5mg/kg、约3mg/kg、约3.5mg/kg、约4mg/kg、约4.5mg/kg、约5mg/kg、约5.5mg/kg、约6mg/kg、约6.5mg/kg、约7mg/kg、约7.5mg/kg、约8mg/kg、约8.5mg/kg、约9mg/kg、约9.5mg/kg、约10mg/kg。

kg、约6.5mg/kg、约7mg/kg、约7.5mg/kg、约8mg/kg、约8.5mg/kg、约9mg/kg、约9.5mg/kg、约10mg/kg。

[0092] 在某些实施方案中,外用或透皮施用环孢霉素,使得剂量导致受试者摄入为至少约0.1nmol/小时/kg、至少约0.5nmol/小时/kg、至少约0.7nmol/小时/kg、至少约1.0nmol/小时/kg、至少约1.1nmol/小时/kg、至少约1.2nmol/小时/kg、至少约1.3nmol/小时/kg、至少约1.4nmol/小时/kg、至少约1.5nmol/小时/kg、至少约1.6nmol/小时/kg、至少约1.7nmol/小时/kg、至少约1.8nmol/小时/kg、至少约1.9nmol/小时/kg、至少约2.0nmol/小时/kg、至少约2.5nmol/小时/kg、至少约3.0nmol/小时/kg、至少约3.5nmol/小时/kg、至少约4.0nmol/小时/kg、至少约5nmol/小时/kg、至少约10nmol/小时/kg、至少约25nmol/小时/kg、至少约50nmol/小时/kg、至少约100nmol/小时/kg、至少约500nmol/小时/kg或至少约1 μ mol/小时/kg。

[0093] 在某些实施方案中,外用或透皮施用环孢霉素,使得剂量导致环孢霉素的峰值血浆浓度范围为约1 μ g/ml至50 μ g/ml、约5 μ g/ml至约45 μ g/ml、约5 μ g/ml至约40 μ g/ml、约5 μ g/ml至约35 μ g/ml、约5 μ g/ml至约30 μ g/ml、约5 μ g/ml至约25 μ g/ml、约1 μ g/ml至约45 μ g/ml、约1 μ g/ml至约40 μ g/ml、约1 μ g/ml至约35 μ g/ml、约1 μ g/ml至约30 μ g/ml、约1 μ g/ml至约25 μ g/ml、约1 μ g/ml至约20 μ g/ml、约1 μ g/ml至约15 μ g/ml、约1 μ g/ml至约10 μ g/ml、约1 μ g/ml至约9 μ g/ml、约1 μ g/ml至约8 μ g/ml、约1 μ g/ml至约7 μ g/ml、约1 μ g/ml至约6 μ g/ml和约1 μ g/ml至约5 μ g/ml。

[0094] 在某些实施方案中,外用或透皮施用环孢霉素,以便血浆环孢霉素浓度范围为约1ng/ml至5ng/ml、约1ng/ml至10ng/ml、约5ng/ml至10ng/ml、约5ng/ml至20ng/ml、约10ng/ml至20ng/ml、约20ng/ml至40ng/ml、约10ng/ml至50ng/ml、约20ng/ml至80ng/ml、约1ng/ml至500 μ g/ml、约10ng/ml至500 μ g/ml、约100ng/ml至500 μ g/ml、约1 μ g/ml至500 μ g/ml、约10 μ g/ml至500 μ g/ml、约25 μ g/ml至500 μ g/ml、约25 μ g/ml至约450 μ g/ml、约25 μ g/ml至约400 μ g/ml、约25 μ g/ml至约350 μ g/ml、约25 μ g/ml至约300 μ g/ml或约25 μ g/ml至约250 μ g/ml。

[0095] 在其他实施方案中,外用或透皮施用环孢霉素,以便血浆浓度为至少1ng/ml、至少5ng/ml、至少10ng/ml、至少15ng/ml、至少20ng/ml、至少25ng/ml、至少50ng/ml、至少100ng/ml、至少250ng/ml、至少0.5 μ g/ml、至少0.75 μ g/ml、至少1 μ g/ml、至少2 μ g/ml、至少3 μ g/ml、至少4 μ g/ml、至少5 μ g/ml、至少6 μ g/ml、至少7 μ g/ml、至少8 μ g/ml、至少9 μ g/ml、至少10 μ g/ml、至少15 μ g/ml、至少20 μ g/ml、至少25 μ g/ml、至少30 μ g/ml、至少35 μ g/ml、至少40 μ g/ml、至少45 μ g/ml、至少50 μ g/ml、至少55 μ g/ml、至少60 μ g/ml、至少65 μ g/ml、至少70 μ g/ml、至少75 μ g/ml、至少80 μ g/ml、至少85 μ g/ml、至少90 μ g/ml、至少95 μ g/ml、至少100 μ g/ml或超过100 μ g/ml。

[0096] 本文中的本公开展示了由使用卵磷脂有机凝胶驱动而没有许多对颜色、气味、砂性和稳定性的负面影响的剂的透皮递送。此外,本文描述的方法改进了透皮穿透。

[0097] 在一个实施方案中,透皮递送制剂含有浓度为透皮递送制剂的至少5%、至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%或更多重量/重量的磷脂。

[0098] 磷脂——大豆卵磷脂含有约57.5%重量/重量的磷脂。在大豆卵磷脂中发现的主要磷脂是肌醇磷脂(20.5%重量/重量的大豆卵磷脂)、磷脂酰胆碱(20%)和磷脂酰乙醇胺

(11%重量/重量的大豆卵磷脂)。在一些实施方案中,磷脂酰胆碱以全量使用(57.5%重量/重量的大豆卵磷脂),因为已知它有助于皮肤穿透。其他磷脂包括磷脂酸、磷脂酰丝氨酸和磷脂酰肌醇。

[0099] 在一个实施方案中,透皮递送制剂含有浓度为透皮递送制剂的至少1%、至少2%、至少3%、至少4%、至少5%、至少6%、至少7%、至少8%、至少9%、至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%或更多重量/重量的固醇或苊醇。

[0100] 固醇——大豆卵磷脂含有约2.5%重量/重量的固醇。在一些实施方案中,苊醇用于替代透皮递送制剂中的固醇以充当穿透增强剂。在另一个实施方案中,固醇是胆固醇、麦角固醇、藿烷类(hopanoid)、羟基类固醇、植物固醇和/或其他类固醇。

[0101] 在一个实施方案中,透皮递送制剂含有浓度为透皮递送制剂的至少1%、至少2%、至少3%、至少4%、至少5%、至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%或更多重量/重量的碳水化合物。

[0102] 碳水化合物——大豆卵磷脂含有约5%重量/重量的游离碳水化合物。在一些实施方案中,葡萄糖用于替代游离碳水化合物以保持本文公开的透皮递送制剂中糖的比例。在另一个实施方案中,碳水化合物是单糖、二糖、多元醇、麦芽低聚糖、低聚糖、淀粉、多糖。在另一个实施方案中,碳水化合物是葡萄糖、半乳糖、果糖、木糖、蔗糖、乳糖、麦芽糖、海藻糖、山梨醇、甘露醇、麦芽糖糊精、棉子糖、水苏糖、低聚果糖、直链淀粉、支链淀粉、改性淀粉、糖原、纤维素、半纤维素、果胶和/或水状胶体。

[0103] 水分-在一些实施方案中,透皮递送制剂保持大豆卵磷脂中所含的约1%重量/重量的水。

[0104] 在一个实施方案中,透皮递送制剂含有浓度为透皮递送制剂的至少0.1%、至少0.2%、至少0.3%、至少0.4%、至少0.5%、至少1%、至少2%、至少3%、至少4%、至少5%、至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%或更多重量/重量的水。

[0105] 脂肪酸——大豆卵磷脂含有约34%重量/重量的脂肪酸,包括18-19%重量/重量的亚油酸、1-2%重量/重量的 α -亚油酸、8-9%重量/重量的油酸、约5%重量/重量的棕榈酸和1-2%重量/重量的硬脂酸。在一些实施方案中,脂肪酸类似于大豆卵磷脂中所含的脂肪酸。在一个实施方案中,从透皮递送制剂中去除 α -亚油酸,因为已知它会氧化并且会变得腐臭。在一些实施方案中,已经增加了硬脂酸(即,增强制剂的稳定性)或亚油酸(即,增强皮肤穿透)的量。在一些实施方案中,种子油(诸如纯化的红花油)由于其与在大豆卵磷脂中发现的脂肪酸的相似性、其相对可用性和其低成本而用于透皮递送制剂中。在一些实施方案中,透皮制剂的脂肪酸含量可以通过添加更少量的本文公开的脂肪酸而用不同的种子油调节。

[0106] 在另一个实施方案中,脂肪酸是饱和或不饱和脂肪酸。在另一个实施方案中,不饱和脂肪酸是肉豆蔻油酸、棕榈油酸、6顺-十六碳烯酸(sapienic acid)、油酸、反油酸、异油酸、亚油酸、反式亚油酸、 α -亚麻酸、花生四烯酸、二十碳五烯酸、芥酸和/或二十二碳六烯酸。在一个实施方案中,饱和脂肪酸是辛酸、癸酸、月桂酸、肉豆蔻酸、棕榈酸、硬脂酸、花生酸、山嵛酸、二十四烷酸和/或蜡酸。在另一个实施方案中,脂肪酸是膳食脂肪并且包括管脂肪(duct fat)、猪油、牛脂、黄油、椰子油、可可油、棕榈仁油、棕榈油、棉籽油、小麦胚芽油、

大豆油、橄榄油、玉米油、葵花油、红花油、大麻油和/或菜籽油 (canola oil) / 菜籽油 (rapeseed oil)。

[0107] 在一些实施方案中,所公开的制剂不包括类胡萝卜素。在本文中,我们描述了展示卵磷脂有机凝胶(即卵磷脂和如棕榈酸异丙酯的溶剂)的替代的制剂。

[0108] 在一个实施方案中,透皮递送制剂中的磷脂酰胆碱的浓度为至少0.1%、至少0.2%、至少0.3%、至少0.4%、至少0.5%、至少0.6%、至少0.7%、至少0.8%、至少0.9%、至少1%、至少2%、至少3%、至少4%、至少5%、至少6%、至少7%、至少8%、至少9%、至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少28.75%、至少30%、至少35%、至少40%或更多。在一个实施方案中,透皮递送制剂中的磷脂酰胆碱的浓度为不超过0.1%、不超过0.2%、不超过0.3%、不超过0.4%、不超过0.5%、不超过0.6%、不超过0.7%、不超过0.8%、不超过0.9%、不超过1%、不超过2%、不超过3%、不超过4%、不超过5%、不超过6%、不超过7%、不超过8%、不超过9%、不超过10%、不超过15%、不超过20%、不超过25%、不超过28.75%、不超过30%、不超过35%、不超过40%或更多。在一个方面,透皮递送制剂中的磷脂酰胆碱的浓度为约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%、约2%、约3%、约4%、约5%、约6%、约7%、约8%、约9%、约10%、约15%、约20%、约25%、约28.75%、约30%、约35%、约40%或更多。在一个实施方案中,透皮递送制剂中的磷脂酰胆碱的浓度为10%至40%、15%至35%、20%至30%、25%至30%、28%至29%。

[0109] 在另一个实施方案中,透皮递送制剂中的碳水化合物的浓度为至少0.1%、至少0.2%、至少0.3%、至少0.4%、至少0.5%、至少0.6%、至少0.7%、至少0.8%、至少0.9%、至少1%、至少2%、至少2.5%、至少3%、至少4%、至少5%、至少6%、至少7%、至少8%、至少9%、至少10%、至少11%、至少12%、至少13%、至少14%、至少15%、至少16%、至少17%、至少18%、至少19%、至少20%或更多。在另一个方面,透皮递送制剂中的碳水化合物的浓度为约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%、约2%、约2.5%、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%或更多。在另一个实施方案中,透皮递送制剂中的碳水化合物的浓度为不超过0.1%、不超过0.2%、不超过0.3%、不超过0.4%、不超过0.5%、不超过0.6%、不超过0.7%、不超过0.8%、不超过0.9%、不超过1%、不超过2%、不超过2.5%、不超过3%、不超过4%、不超过5%、不超过6%、不超过7%、不超过8%、不超过9%、不超过10%、不超过11%、不超过12%、不超过13%、不超过14%、不超过15%、不超过16%、不超过17%、不超过18%、不超过19%、不超过20%或更多。在另一个方面,透皮递送制剂中的碳水化合物的浓度为1%至10%、为2%至9%、为2.5%至5%、为2%至3%、为3%至8%、为4%至7%、为5%至6%、为2%至4%、为1.5%至3.5%、为0.1%至3%、为0.5%至5%、为0.5%至3%、为0.5%至2%、为0.5%至7%。

[0110] 在一个方面,透皮递送制剂中的红花油的浓度为至少1%、至少5%、至少7.5%、至少10%、至少11%、至少11.06%、至少12%、至少13%、至少14%、至少15%、至少16%、至少17%、至少18%、至少19%、至少20%或更多。在一个方面,透皮递送制剂中的红花油的浓度为约1%、约5%、约7.5%、约10%、约11%、约11.06%、约12%、约13%、约14%、约15%、约

16%、约17%、约18%、约19%、约20%或更多。在一个方面,透皮递送制剂中的红花油的浓度为1%至20%、5%至19%、7.5%至18%、10%至17%、11%至16%、11.06%至12%、11%至12%、12%至14%、13%至14%、10%至12%、10.5%至12.5%或11%至11.25%。在一个方面,透皮递送制剂中的红花油的浓度为不超过1%、不超过5%、不超过7.5%、不超过10%、不超过11%、不超过11.06%、不超过12%、不超过13%、不超过14%、不超过15%、不超过16%、不超过17%、不超过18%、不超过19%或不超过20%。

[0111] 在一个方面,透皮制剂中的棕榈酸异丙酯的浓度为至少10%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%或更多。在一个方面,透皮制剂中的棕榈酸异丙酯的浓度为约10%、约20%、约25%、约30%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%或更多。在一个方面,透皮制剂中的棕榈酸异丙酯的浓度为不超过10%、不超过20%、不超过25%、不超过30%、不超过40%、不超过45%、不超过50%、不超过55%、不超过60%、不超过65%、不超过70%、不超过75%或更多。在一个方面,透皮制剂中的棕榈酸异丙酯的浓度为10%至75%、20%至70%、25%至65%、30%至60%、40%至55%、45%至50%、40%至60%、45%至55%或47%至53%。

[0112] 本文提供的透皮递送制剂的某些组分或成分可补充有在上文提及的发明人的相关申请中更详细描述的分,所述相关申请包括:2018年9月14日提交的标题为‘Methods and Formulations For Trans dermal Administration Of Buffering Agents’的美国申请号16/132,358、2018年9月14日提交的标题为‘Methods of Administration and Treatment’的国际专利申请号PCT/US18/51250和Bruce Sand在2018年4月17日提交的标题为‘Parental non-systemic administration of buffering agents for inhibiting metastasis of solid tumors,hyperpigmentation and gout’的国际专利申请PCT/US18/28017,所述申请全部以引用方式整体并入本文。

[0113] 透皮递送制剂包含其中组分协同地相互作用并且诱导比单独组分诱导的皮肤渗透增强作用更好的增强作用的混合物。可以利用化学品之间的协同作用来设计克服单一增强剂的功效限制的有效的渗透增强剂。本文公开的若干实施方案利用一种或多种不同的渗透增强剂。

[0114] 在一些实施方案中,环孢霉素与以下一起配制:Aveeno®保湿霜、乳膏剂、油剂、洗剂;Jergens®保湿霜、乳膏剂、油剂、洗剂;HonestCompany®保湿霜、乳膏剂、油剂、洗剂;Dermologica®保湿霜、乳膏剂、油剂、洗剂;或St. Ives™保湿霜、乳膏剂、油剂、洗剂。

[0115] 透皮递送制剂是多组分混合物,因此穿透增强剂的具体浓度部分地受环孢霉素组分的粒度影响。制剂使环孢霉素组分能够在外用施用的几分钟内对目标部位而言具有生物可利用性。在一些实施方案中,透皮递送制剂包含小于制剂的5%重量/重量的量的醇。

[0116] 对于外用施用,并且特别是透皮施用,透皮递送制剂将包含渗透剂,所述渗透剂包含促进跨真皮和/或跨膜(包括细胞膜)的传输的化学渗透剂(CPE)和基于肽的细胞渗透剂(CPP)中的一者或两者,特别是对于通过栓剂或鼻内施用的情况,尤其对于透皮施用也是如此。在一些实施方案中,合适的渗透剂包括描述于上文提及的US2009/0053290(’290)、W02014/209910(’910)和W02017/127834中的那些。除了具有渗透剂的透皮递送制剂外,透皮递送还可以通过机械破坏皮肤表面以促进穿透,或简单地通过在封闭贴剂下提供应用于

皮肤的制剂来实现。

[0117] 或者,透皮递送制剂包含完成组分(completion component)以及足以赋予粘性和粘弹性的一种或多种电解质、一种或多种表面活性剂和醇。完成组分可以是极性液体、非极性液体或两亲性物质。渗透剂还可包含有效减少硫醇键联、破坏氢键合和/或影响角质裂解的角质分解剂(keratinolytic agent)和/或细胞穿透肽(有时称为皮肤穿透肽)和/或渗透增强剂。

[0118] 合适的胶凝组分还包括棕榈酸异丙酯、月桂酸乙酯、肉豆蔻酸乙酯和肉豆蔻酸异丙酯。在一些实施方案中,透皮递送制剂包含胶凝剂,所述胶凝剂的量小于透皮递送制剂的1%重量/重量、2%重量/重量、3%重量/重量、4%重量/重量、5%重量/重量、6%重量/重量、7%重量/重量、8%重量/重量、9%重量/重量、10%重量/重量、11%重量/重量、12%重量/重量、13%重量/重量、14%重量/重量、15%重量/重量、16%重量/重量、17%重量/重量、18%重量/重量、19%重量/重量、20%重量/重量、25%重量/重量。还可使用某些烃,诸如环戊烷、环辛烷、反式萘烷、反式蒎烷、正戊烷、正己烷、正十六烷。在一些实施方案中,透皮递送制剂包含黄原胶、菌核胶、普鲁兰多糖(pullulan)或它们的组合的混合物,所述混合物的量小于制剂的1%重量/重量、2%重量/重量、3%重量/重量、4%重量/重量、5%重量/重量、6%重量/重量、7%重量/重量、8%重量/重量、9%重量/重量、10%重量/重量、11%重量/重量、12%重量/重量、13%重量/重量、14%重量/重量、15%重量/重量、16%重量/重量、17%重量/重量、18%重量/重量、19%重量/重量、20%重量/重量、25%重量/重量。在一些实施方案中,透皮递送制剂包含约1-5%重量/重量之间或5-15%重量/重量之间的量的Siligel™或黄原胶、菌核胶和普鲁兰多糖的等效混合物。在一些实施方案中,透皮递送制剂包含辛酸甘油三酯、中链甘油三酯(MST)和癸酸甘油三酯的混合物,所述混合物的量小于制剂的1%重量/重量、2%重量/重量、3%重量/重量、4%重量/重量、5%重量/重量、6%重量/重量、7%重量/重量、8%重量/重量、9%重量/重量、10%重量/重量、11%重量/重量、12%重量/重量、13%重量/重量、14%重量/重量、15%重量/重量、16%重量/重量、17%重量/重量、18%重量/重量、19%重量/重量、20%重量/重量、25%重量/重量。在一些实施方案中,透皮递送制剂包含Myritol®312,或包含辛酸甘油三酯、MCT和癸酸甘油三酯的等效混合物,所述Myritol®312的量在约0.5-10%重量/重量之间或小于1%重量/重量、2%重量/重量、3%重量/重量、4%重量/重量、5%重量/重量、6%重量/重量、7%重量/重量、8%重量/重量、9%重量/重量、10%重量/重量、11%重量/重量、12%重量/重量、13%重量/重量、14%重量/重量、15%重量/重量、16%重量/重量、17%重量/重量、18%重量/重量、19%重量/重量、20%重量/重量、25%重量/重量。

[0119] 在一些实施方案中,透皮递送制剂包含磷脂酰胆碱,所述磷脂酰胆碱的量在制剂的约10-90%重量/重量之间或约10-50%重量/重量之间或为至少10%重量/重量、至少20%重量/重量、至少30%重量/重量、至少40%重量/重量、至少50%重量/重量、至少60%重量/重量、至少70%重量/重量、至少80%重量/重量、至少90%重量/重量或至少95%重量/重量。在一些实施方案中,透皮递送制剂包含磷脂酰胆碱,所述磷脂酰胆碱的量小于制剂的7%重量/重量、8%重量/重量、9%重量/重量、10%重量/重量、11%重量/重量、12%重量/重量、13%重量/重量、14%重量/重量、15%重量/重量、16%重量/重量、17%重量/重量或18%重量/重量。在一些实施方案中,透皮递送制剂包含磷脂,所述磷脂的量小于制剂的

20%重量/重量、30%重量/重量、40%重量/重量或50%重量/重量。在一些实施方案中,透皮递送制剂包含十三烷和十一烷的混合物,所述混合物的量小于制剂的2%重量/重量、3%重量/重量、4%重量/重量、5%重量/重量、6%重量/重量、7%重量/重量或8%重量/重量。在一些实施方案中,制剂包含CetiolUltimate[®],或包含十三烷和十一烷的混合物,所述CetiolUltimate[®]的量小于约2%重量/重量、3%重量/重量、4%重量/重量、5%重量/重量、6%重量/重量、7%重量/重量、8%重量/重量、9%重量/重量或10%重量/重量。在一些实施方案中,透皮递送制剂包含鲸蜡醇,所述鲸蜡醇的量小于制剂的2%重量/重量、3%重量/重量、4%重量/重量、5%重量/重量、6%重量/重量、7%重量/重量、8%重量/重量、9%重量/重量或10%重量/重量。在一些实施方案中,制剂包含苾醇,所述苾醇的量小于约2%重量/重量、3%重量/重量、4%重量/重量、5%重量/重量、6%重量/重量、7%重量/重量、8%重量/重量、9%重量/重量或10%重量/重量。在一些实施方案中,透皮递送制剂包含硬脂酸,所述硬脂酸的量小于制剂的2%重量/重量、3%重量/重量、4%重量/重量、5%重量/重量、6%重量/重量、7%重量/重量、8%重量/重量、9%重量/重量或10%重量/重量。在一些实施方案中,透皮递送制剂包含小于制剂的30%重量/重量的量或小于制剂的12%重量/重量的量的磷脂酰胆碱、氢化磷脂酰胆碱、磷脂酰丝氨酸、磷脂酰乙醇胺、磷脂酰肌醇、一种或多种磷脂、一种或多种肌醇磷脂或它们的组合。

[0120] 本公开的透皮递送制剂中的附加组分是醇。苾醇和/或乙醇在实施例中说明。特别是苯环上含有取代基(诸如卤素、烷基等)的苾醇衍生物。最终组合物中的苾醇和其他相关醇的重量百分比为0.5-20%重量/重量以及居间百分比诸如1%重量/重量、2%重量/重量、3%重量/重量、4%重量/重量、5%重量/重量、6%重量/重量、7%重量/重量、8%重量/重量、9%重量/重量或10%重量/重量,并且包括其他中间重量百分比。由于透皮递送制剂(诸如苾醇)中存在芳香基团,因此分子具有极性末端(醇末端)和非极性末端(苯末端)。这使剂能够溶解更多种透皮递送制剂组分。

[0121] 在一些实施方案中,如上所示,透皮递送制剂的性能通过包含非离子洗涤剂和极性胶凝剂或包含粉末表面活性剂而进一步改进。在组合物的水溶液和无水形式中添加洗涤剂,通常是非离子洗涤剂。一般来讲,非离子洗涤剂应当以透皮递送制剂的约1%重量/重量至30%重量/重量之间的量存在。通常,在其中透皮递送制剂用含有洗涤剂的极性溶液或水溶液加满(top off)的组合物中,洗涤剂的量相对较低——例如,透皮递送制剂的2-25%重量/重量或5-15%重量/重量或7-12%重量/重量。然而,在基本上无水且用粉末洗涤剂加满的组合物中,通常使用相对较高的百分比——例如,20-60%重量/重量。

[0122] 在一些实施方案中,透皮递送制剂还包含透皮递送制剂的约1至70%重量/重量之间或1至60%重量/重量之间的量的洗涤剂部分。在一些实施方案中,非离子洗涤剂提供合适的使用性质,因此制剂在室温下为凝胶状或乳膏剂。为了发挥这种作用,洗涤剂(通常是泊洛沙姆(poloxamer))以透皮递送制剂的约2-12%重量/重量之间的量存在,在极性制剂中优选地在约5-25%重量/重量之间。在组合物的无水形式中,洗涤剂以粉末或微粉形式添加以使组合物达到100%,并且使用更高的量。在具有极性成分而不是胆汁盐的组合物中,非离子洗涤剂作为溶液添加以使组合物达到100%。如果由于剩余组分的高水平而需要少量的洗涤剂溶液,则采用更浓的非离子洗涤剂溶液。因此,例如,溶液中洗涤剂的百分比可以是10%至40%或20%或30%,并且中间值取决于其他组分的百分比。

[0123] 合适的非离子洗涤剂包括泊洛沙姆, 诸如非离子表面活性剂Pluronic®和特征为亲水部分和疏水部分的组合的任何其他表面活性剂。泊洛沙姆是聚氧丙烯的一条中心疏水链由聚环氧乙烷的两条亲水链侧接的三嵌段共聚物。其他非离子表面活性剂包括长链醇和亲水和疏水单体的共聚物, 其中使用了亲水和疏水部分的嵌段。

[0124] 在一些实施方案中, 透皮递送制剂还含有表面活性剂, 所述表面活性剂通常为透皮递送制剂的2-25%重量/重量的非离子表面活性剂, 以及含有极性溶剂, 其中极性溶剂以至少摩尔过量于非离子表面活性剂的量存在。在这些实施方案中, 通常组合物包含上文提及的量的透皮递送制剂和苯醇以及足量的极性溶液, 所述极性溶液通常为本身含有10%-40%表面活性剂的水溶液或聚乙二醇溶液, 所述表面活性剂通常为使组合物达到100%的非离子表面活性剂。

[0125] 表面活性剂的其他实例包括聚氧乙基化蓖麻油衍生物, 诸如浩思特公司(HallStar Company)出售的HCO-60表面活性剂; 壬苯醇醚; 辛苯醇醚; 苯磺酸盐; 泊洛沙姆, 诸如BASF以Pluronic®F68、Pluronic®F127和Pluronic®L62出售的那些; 聚油酸酯; Rewopal®HV10、月桂酸钠、月桂基硫酸钠(十二烷基硫酸钠); 油酸钠; 山梨醇酐二月桂酸酯(sorbitan dilaurate); 山梨醇酐二油酸酯(sorbitan dioleate); 山梨醇酐月桂酸酯, 诸如Sigma-Aldrich出售的Span®20; 山梨醇酐油酸酯; 山梨醇酐三月桂酸酯(sorbitan trilaurate); 山梨醇酐三油酸酯(sorbitan trioleate); 山梨醇酐棕榈酸酯, 诸如Sigma-Aldrich出售的Span®40; 山梨醇硬脂酸酯, 诸如Sigma-Aldrich出售的Span®85; 聚乙二醇壬基苯基醚, 诸如Sigma-Aldrich出售的Synperonic®NP; Sigma-Aldrich以Triton™ X-100出售的对-(1,1,3,3-四甲基丁基)-苯基醚; 以及聚山梨醇酯, 诸如Sigma-Aldrich以Tween®20出售的聚氧乙烯(20)山梨醇酐月桂酸酯、以Tween®40出售的聚山梨醇酯40(聚氧乙烯(20)山梨醇酐棕榈酸酯)、以Tween®60出售的聚山梨醇酯60(聚氧乙烯(20)山梨醇酐硬脂酸酯)、以Tween®80出售的聚山梨醇酯80(聚氧乙烯(20)山梨醇酐油酸酯)、以及以Tween®85出售的聚氧乙烯山梨醇酐三油酸酯。非离子表面活性剂的重量百分比范围在3%重量/重量-15%重量/重量的范围内, 并且又包括诸如5%重量/重量、7%重量/重量、10%重量/重量、12%重量/重量等中间百分比。在一些实施方案中, 洗涤剂部分包含制剂的约1-30%重量/重量之间的量的非离子表面活性剂; 和小于制剂的5%重量/重量的量的极性溶剂。在一些实施方案中, 非离子表面活性剂是泊洛沙姆并且极性溶剂是水、醇或它们的组合。在一些实施方案中, 洗涤剂部分包含泊洛沙姆、丙二醇、甘油、乙醇、50%重量/体积的氢氧化钠溶液或它们的组合。在一些实施方案中, 洗涤剂部分包含小于制剂的3%重量/重量的量的甘油。

[0126] 在极性胶凝剂(诸如水、甘油、乙二醇或甲酰胺)的存在下, 通常还实现胶束结构。通常, 极性剂摩尔过量于非离子洗涤剂。包含非离子洗涤剂/极性胶凝剂组合导致适合直接应用于皮肤的更粘稠和乳膏状或凝胶状制剂。这是典型的组合物的水溶液形式。

[0127] 在一些实施方案中, 包含其他添加剂, 诸如胶凝剂、分散剂和防腐剂。合适的胶凝剂的一个实例是羟丙基纤维素, 其通常可以约5cps至约25,000cps(诸如约1500cps)的粘度等级获得。除非另有说明, 否则所有粘度测量均假设在室温下进行。羟丙基纤维素的浓度的范围可以为组合物的约1%重量/重量至约2%重量/重量。其他胶凝剂是本领域中已知的并且可以代替羟丙基纤维素使用, 或者除了羟丙基纤维素之外也使用其他胶凝剂。合适的分

散剂的一个实例是甘油。通常包含组合物的约5%重量/重量至约25%重量/重量的浓度的甘油。可以包含有效抑制微生物生长、紫外线和/或氧气诱导的组合物组分分解等的浓度的防腐剂。当包含防腐剂时,其浓度范围可为组合物的约0.01%重量/重量至约1.5%重量/重量。

[0128] 还可以包含在透皮递送制剂中的附加组分是脂肪酸、萜烯、脂质以及阳离子和阴离子洗涤剂。在一些实施方案中,透皮递送制剂还包含小于制剂的2%重量/重量、5%重量/重量或10%重量/重量的量的氨甲环酸。在一些实施方案中,透皮递送制剂还包含小于透皮递送制剂的2%重量/重量、5%重量/重量、10%重量/重量或20%重量/重量的量的极性溶剂。在一些实施方案中,透皮递送制剂还包含湿润剂、乳化剂、润肤剂或它们的组合。在一些实施方案中,透皮递送制剂还包含小于约5%重量/重量的量的杏仁油。在一些实施方案中,制剂还包含小于约5%重量/重量的量的热塑性聚氨酯和聚碳酸酯的混合物。在一些实施方案中,透皮递送制剂还包含小于约5%重量/重量的量的磷脂酰乙醇胺。在一些实施方案中,透皮递送制剂还包含小于约5%重量/重量的量的肌醇磷脂。

[0129] 可以在一些实施方案中使用的其他溶剂和相关化合物包括乙酰胺和衍生物、丙酮、正烷烃(链长在7和16之间)、烷醇、二醇、短链脂肪酸、环己基-1,1-二甲基乙醇、二甲基乙酰胺、二甲基甲酰胺、乙醇、乙醇/d-柠檬烯组合、2-乙基-1,3-己二醇、乙氧基二甘醇(Gattefosse, Lyon, France的Transcutol®)、甘油、乙二醇、月桂酰氯、d-柠檬烯、N-甲基甲酰胺、2-苯基乙醇、3-苯基-1-丙醇、3-苯基-2-丙烯-1-醇、聚乙二醇、聚氧乙烯山梨醇单酯、聚丙二醇425、伯醇(十三烷醇)、1,2-丙二醇、丁二醇、C₃-C₆三醇或其混合物和选自C₁₆或C₁₈单不饱和醇、C₁₆或C₁₈支链饱和醇的极性脂质化合物及其混合物、丙二醇、由Sigma-Aldrich以Span®20出售的山梨醇酐月桂酸酯、角鲨烯、甘油三乙酸酯(triacetin)、三氯乙醇、三氟乙醇、三亚甲基二醇和二甲苯。

[0130] 脂肪醇、脂肪酸、脂肪酯是可以用于一些实施方案的双层流化剂。合适的脂肪醇的实例包括脂肪族醇、癸醇、月桂醇(十二烷醇)、单烯醇(unolenyl alcohol)、橙花叔醇、1-壬醇、正辛醇和油醇。合适的脂肪酸酯的实例包括乙酸丁酯、乳酸鲸蜡酯、N,N-二甲氨基乙酸癸酯、N,N-二甲氨基异丙酸癸酯、二甘醇油酸酯、癸二酸二乙酯、琥珀酸二乙酯、癸二酸二异丙酯、N,N-二甲氨基乙酸十二烷基酯、(N,N-二甲氨基)-丁酸十二烷基酯、N,N-二甲氨基异丙酸十二烷基酯、2-(二甲氨基)丙酸十二烷基酯、E0-5-油基醚、乙酸乙酯、乙酰乙酸乙酯、丙酸乙酯、甘油单醚、甘油单月桂酸酯、甘油单油酸酯、甘油单亚油酸酯、异硬脂酸异丙酯、亚油酸异丙酯、肉豆蔻酸异丙酯、肉豆蔻酸异丙酯/脂肪酸单甘油酯组合、棕榈酸异丙酯、乙酸甲酯、癸酸甲酯、月桂酸甲酯、丙酸甲酯、戊酸甲酯、1-单己酰基甘油、甘油单酯(中等链长)、烟酸酯(苜蓿)、乙酸辛酯、N,N-二甲氨基乙酸辛酯、油酸油醇酯、N-乙酰脯氨酸正戊酯、丙二醇单月桂酸酯、山梨醇酐二月桂酸酯、山梨醇酐二油酸酯、山梨醇酐月桂酸酯、山梨醇酐油酸酯、山梨醇酐三月桂酸酯、山梨醇酐三油酸酯、蔗糖椰子脂肪酸酯混合物、蔗糖单月桂酸酯、蔗糖单油酸酯、N,N-二甲氨基乙酸十四烷基酯。合适的脂肪酸的实例包括链烷酸、癸酸、二酸、乙基十八烷酸、己酸、乳酸、月桂酸、反式亚麻酸、亚油酸、亚麻酸、新癸酸、油酸、棕榈酸、壬酸、丙酸和异油酸。合适的脂肪醇醚的实例包括a-单甘油醚、E0-2-油基醚、E0-5-油基醚、E0-10-油基醚、聚甘油和醇的醚衍生物,以及(1-0-十二烷基-3-0-甲基-2-0-(2',3'-二羟丙基甘油)。

[0131] 可以用于一些实施方案的络合剂的实例包括 β -和 γ -环糊精复合物、羟丙基甲基纤维素(例如,Carbopol®934)、脂质体、萘二酰胺二亚胺和萘二酯二亚胺。

[0132] 可以包含通常浓度为0.1%-2.5%重量/重量的一种或多种抗氧化剂,诸如维生素C、维生素E、原花色素和 α -硫辛酸。

[0133] 在一些应用中,期望调节透皮递送制剂的pH以帮助渗透或调节受试者中目标化合物的性质。在一些情况下,将pH调节为pH 9-11、pH 7、pH 8、pH 9、pH 10、pH 11、pH 12或pH 10-11的水平,这可以通过提供适当的缓冲剂或简单地用碱调节pH来完成。

[0134] 透皮递送制剂可以包含充当赋形剂或用于治疗银屑病以外的目的的其他组分。例如,可以包含防腐剂(如抗氧化剂,例如抗坏血酸或 α -硫辛酸)和抗菌剂。除了治疗活性成分和作为表皮穿透的主要效应物的组分之外的其他组分可以包括提供美学目的的那些(诸如薄荷醇或其他芳族化合物)和影响组合物的物理状态的组分,诸如乳化剂,例如聚甘油-4单月桂酸酯。通常,这些成分以组合物的较小百分比存在。应当理解,后面这些辅助剂既不是治疗成分,也不是主要负责皮肤穿透的组分。如上所述,主要影响皮肤穿透的组分已经详细描述。然而,这些物质中的一些具有一些影响皮肤穿透的能力。参见例如描述了乙醇穿透性质的Kunta, J.R.等人, J.Pharm.Sci. (1997) 86:1369-1373。

[0135] 应用方法由治疗的性质决定,但所述治疗的性质可能不如制剂本身的性质那么重要。如果应用于皮肤区域,则在一些情况下可有助于通过清洁或剥落来准备皮肤。在一些情况下,在应用透皮递送制剂本身之前调节皮肤区域的pH是有帮助的。透皮递送制剂的应用可以通过简单地揉擦到皮肤上或通过使用装置(诸如注射器或泵)来进行。还可以使用贴剂。在一些情况下,覆盖应用区域以防止透皮递送制剂的蒸发或损失是有帮助的。

[0136] 在应用区域基本上是皮肤的情况下,在提供透皮递送制剂和允许发生穿透之后封闭应用区域以恢复皮肤屏障是有帮助的。完成这一点的便利的方法是应用包含有效地封闭了由本发明的渗透剂提供的入口通道的亚油酸的组合物。这种应用也通过直接涂抹在皮肤区域上来完成,或者可以测量更精确地应用。

[0137] 除了本发明的组合物和制剂本身之外,所述方法还可以采用亚油酸后续处理。由于透皮治疗通常会打开皮肤屏障(这确实是它们的目的),因此在治疗结束后封闭应用区域是有用的。因此,在用透皮递送制剂治疗之后,可用包含亚油酸的组合物处理皮肤区域以封闭应用区域。亚油酸的应用适用于任何导致削弱皮肤充当保护层的能力的透皮程序。实际上,大多数透皮治疗具有这种效果,因为它们的功能是允许活性组分至少穿过表皮到达真皮,并且如果实现全身施用,则穿过真皮本身。

[0138] 可以将另外的治疗剂包括在组合物中。例如,可以0.25%重量/重量至约0.5%重量/重量范围内的量包含氢化可的松(hydrocortisone)或乙酸氢化可的松。可以掺入薄荷醇、苯酚和萜类化合物(例如樟脑)以清凉止痛。例如,可以约0.1%重量/重量至约1.0%重量/重量范围内的量包含薄荷醇。

[0139] 在一些特定的实施方案中,期望调节透皮递送制剂的pH并且将pH调节至pH 9-11或10-11的水平,这可以通过提供适当的缓冲剂或简单地用碱调节pH来完成。在其他实施方案中,期望将透皮递送制剂的pH调节至pH 4-6的水平,这可以通过提供适当的缓冲剂或简单地用酸调节pH来完成。

[0140] 在一些应用中,用于透皮递送的制剂可例如包含:例如约10-95%重量/重量之间、

约20-85%重量/重量之间、约20-75%重量/重量之间、约20-50%重量/重量之间的量的Aveeno®。

[0141] 在另一个方面,某些实施方案涉及持续释放药物递送平台在不限于施用后约3天、施用后约7天、施用后约10天、施用后约15天、施用后约20天、施用后约25天、施用后约30天、施用后约45天、施用后约60天、施用后约75天或施用后约90天的时间段内释放所公开并制成本文所述的制剂的一种或多种治疗化合物,并且。在此实施方案的其他方面,持续释放药物递送平台在不限于施用后至少3天、施用后至少7天、施用后至少10天、施用后至少15天、施用后至少20天、施用后至少25天、施用后至少30天、施用后至少45天、施用后至少60天、施用后至少75天或施用后至少90天的时间段内以基本上一级释放动力学释放本文公开的一种或多种治疗化合物。

[0142] 本说明书中所述的制剂还可包含所治疗的特定适应症所期望的超过一种的治疗化合物,优选具有不对其他蛋白质产生不利影响的互补活性的那些。待用于体内施用的透皮递送制剂可以是无菌的。这可以例如不限于通过在制备透皮递送制剂之前或之后通过无菌过滤膜过滤或通过本领域已知的其他方法(包括但不限于巴氏消毒法)来实现。

[0143] 用于施用的包装和仪器可由多种考虑因素决定,诸如但不限于待施用的材料的体积、储存条件、熟练的医疗保健从业者是否将施用或患者的自我依从性、剂量方案、地缘政治环境(例如,暴露于发展中国家的极端温度条件)和其他实际考虑因素。

[0144] 在某些实施方案中,试剂盒可包含但不限于包含本文所述的一种或多种制剂的一种或多种乳膏剂或洗剂。在各种实施方案中,试剂盒可以包含被配制成作为涂覆有乳剂的贴剂施用的用于透皮、外用或皮下施用的制剂组分。在所有这些实施方案和其他实施方案中,试剂盒可以含有一种或多种根据任何前述项的洗剂、乳膏剂、贴剂等,其中每张贴剂含有用于向受试者施用的单一单位剂量。

[0145] 可以任选地包括成像组件,并且包装还可以包括用于使用透皮递送制剂的书面或网络可访问的说明书。容器可以包括例如小瓶、瓶子、贴剂、注射器、预填充的注射器、管或本领域众所周知的用于多分配器包装的多种形式中任一者。

[0146] 方法

[0147] 本文提供了使用下文所述的用于透皮递送的透皮递送制剂来治疗、预防或改善疾病、病症、病状或其症状或与其相关的病状的方法。本文提供的方法可包括或由以下组成:向有需要的受试者的皮肤外用施用本文所述的一种或多种透皮递送制剂。优选的但非限制性的实施方案涉及用于治疗、预防、抑制或改善下文所述的疾病、病症、病状或症状的方法。

[0148] 制备电解质平衡制剂的方法是通过以不同的量或比例掺入不同的缓冲剂来避免电解质失衡。可以以不同量或比例一起使用的缓冲剂的非限制性实例包括碳酸氢钾、碳酸氢钠、碳酸钙、碳酸镁和碳酸钾。包含2、3、4、5或更多种缓冲剂的特定缓冲剂的混合物根据制剂使用。此外,每种缓冲剂的相对量或比例可变化,例如,其中相对量为1:1.10重量/重量;1:1.15重量/重量;1:1.20重量/重量;1:1.25重量/重量;1:1.30重量/重量;1:1.35重量/重量;1:1.40重量/重量;1:1.45重量/重量;1:1.50重量/重量;1:1.55重量/重量;1:1.60重量/重量;1:1.65重量/重量;1:1.70重量/重量;1:1.75重量/重量;1:1.80重量/重量;1:1.85重量/重量;1:1.90重量/重量;1:1.95重量/重量;1:2重量/重量;1:2.5重量/重量;1:3重量/重量;1:3.5重量/重量;1:4重量/重量;1:4.5重量/重量;1:5重量/重量;1:5.5

重量/重量;1:6重量/重量;1:6.5重量/重量;1:7重量/重量;1:8重量/重量;1:9重量/重量;或1:10重量/重量。当存在两种或超过两种缓冲剂时,这些缓冲剂的比例是适用的,并且任何两种缓冲剂之间的比例是适用的。

[0149] 制剂

[0150] 用于透皮递送的制剂可以例如包含两种组分,或者它可包含渗透剂和一种或多种缓冲剂。然而,通常渗透剂低于85%重量/重量。透皮递送制剂可具有至少1%重量/重量的洗涤剂。例如,合适的制剂可包含约10-56%重量/重量的缓冲剂和渗透剂。在一个方面,本文公开了用于将一种或多种缓冲剂透皮递送穿过受试者皮肤的透皮递送制剂,其包含:包含约10-56%重量/重量之间的量的碳酸盐的缓冲剂;约5至55%重量/重量之间的量的透皮递送制剂;至少1%重量/重量的量的洗涤剂部分;并且其中制剂包含从零到多达约77%重量/重量的量的水。

[0151] 在一个实施方案中,透皮递送制剂中的碳酸盐(包括碳酸氢钠)的量为至少1%重量/重量、至少2%重量/重量、至少3%重量/重量、至少4%重量/重量、至少5%重量/重量、至少6%重量/重量、至少7%重量/重量、至少8%重量/重量、至少9%重量/重量、至少10%重量/重量、至少15%重量/重量、至少20%重量/重量、至少25%重量/重量、至少30%重量/重量、至少35%重量/重量、至少40%重量/重量、至少45%重量/重量、至少50%重量/重量、至少55%重量/重量、至少60%重量/重量、至少65%重量/重量、至少70%重量/重量、至少75%重量/重量、至少80%重量/重量、至少85%重量/重量、至少90%重量/重量、至少95%重量/重量或更多重量/重量。

[0152] 在另一个实施方案中,透皮递送制剂中的包含碳酸盐(包括碳酸氢钠)的缓冲剂的量为至少1%重量/重量、至少2%重量/重量、至少3%重量/重量、至少4%重量/重量、至少5%重量/重量、至少6%重量/重量、至少7%重量/重量、至少8%重量/重量、至少9%重量/重量、至少10%重量/重量、至少15%重量/重量、至少20%重量/重量、至少25%重量/重量、至少30%重量/重量、至少35%重量/重量、至少40%重量/重量、至少45%重量/重量、至少50%重量/重量、至少55%重量/重量、至少60%重量/重量、至少65%重量/重量、至少70%重量/重量、至少75%重量/重量、至少80%重量/重量、至少85%重量/重量、至少90%重量/重量、至少95%重量/重量或更多重量/重量。

[0153] 在又一个实施方案中,本文公开了用于将治疗剂透皮递送穿过受试者皮肤的制剂,其中该制剂包含至少一种有效治疗受试者的病状的量的活性剂,并且该制剂包含:包含约10-45%重量/重量之间的量的碳酸盐的缓冲剂;约5至55%重量/重量之间的量的透皮递送制剂;约1至15%重量/重量之间的量的洗涤剂部分;其中制剂包含穿过受试者皮肤的约15至65%重量/重量之间的量的水,其中制剂的碳酸盐的量为制剂的约15-32%重量/重量之间(治疗性),并且其中制剂的碱度增强了治疗剂的穿透。

[0154] 在又一个方面,本文公开了用于将环孢霉素透皮递送穿过受试者皮肤的制剂,其中该制剂包含至少有效治疗受试者的病状的量的环孢霉素,并且该制剂包含:约1-45%重量/重量之间的量的缓冲剂;约5至55%重量/重量之间的量的透皮递送制剂;约1至15%重量/重量之间的量的洗涤剂部分;其中制剂包含约15至65%重量/重量之间的量的水(穿过受试者皮肤的),并且其中制剂包含小于约12%重量/重量的透皮递送制剂。

[0155] 在一些实施方案中,透皮递送制剂包含:约20-85%重量/重量之间或者至少1%重

量/重量、至少2%重量/重量、至少3%重量/重量、至少4%重量/重量、至少5%重量/重量、至少6%重量/重量、至少7%重量/重量、至少8%重量/重量、至少9%重量/重量、至少10%重量/重量、至少15%重量/重量、至少20%重量/重量、至少25%重量/重量、至少30%重量/重量、至少35%重量/重量、至少40%重量/重量、至少45%重量/重量、至少50%重量/重量、至少55%重量/重量、至少60%重量/重量、至少65%重量/重量、至少70%重量/重量、至少75%重量/重量、至少80%重量/重量、至少85%重量/重量、至少90%重量/重量、至少95%重量/重量或更多重量/重量的Aveeno®。

[0156] 在一些实施方案中,合适的透皮递送制剂包含:约10-55%重量/重量之间的量的水;约0.5-10%重量/重量之间的量的棕榈酸异丙酯;约0.25-5%重量/重量之间的量的硬脂酸;约0.25-10%重量/重量之间的量的鲸蜡醇;约0.5-10%重量/重量之间的量的杏仁油;约0.25-10%重量/重量之间的量的丙二醇;小于约5%重量/重量的量的乙醇;和小于约5%重量/重量的量的苜醇。

[0157] 由本发明的制剂和方法实现的令人惊讶的效果部分归因于增强了环孢霉素穿过皮肤的递送的改进的透皮递送制剂。本发明的透皮递送制剂可以包含非离子表面活性剂。申请人已经发现,通过采用与如本文所公开的渗透剂一起递送的如本文所公开的环孢霉素,并且在一些实施方案中提供非离子表面活性剂和极性胶凝剂的组合,已增强了所得制剂的环孢霉素的穿透能力和的递送的有效水平。

[0158] 在透皮递送制剂中,渗透剂基于提供浓度为最终制剂的0.5-20%重量/重量的醇(诸如苜醇)与存在以提供制剂的25-70%重量/重量的透皮递送制剂的组合。当剂是环孢霉素时,这些渗透剂也是可用的,但可能需要较少的透皮递送制剂——例如,当碳酸氢钠以如本文所公开的高浓度存在时,小于12%重量/重量。

[0159] 或者,渗透剂组分包含完成组分以及足以赋予粘性和粘弹性的一种或多种电解质、一种或多种表面活性剂和醇。完成组分可以是极性液体、非极性液体或两亲性物质。

[0160] 本公开的透皮递送制剂可以多种方式制备。通常,透皮递送制剂的组分以所需的量简单地混合在一起。然而,在一些情况下还期望例如实施环孢霉素的溶解,然后添加含有帮助递送环孢霉素的载剂形式组分的单独的制剂。然后,载剂中这些组分的浓度将一定程度地高于最终透皮递送制剂中所需的浓度。因此,环孢霉素可以首先溶解在水中,然后添加到载剂中,所述载剂包含醇、透皮递送制剂以及任选地非离子表面活性剂和极性胶凝剂的组合或离子洗涤剂的组合。或者,这些组分的一些子集可以首先混合,然后与剩余组分同时或按顺序“加满”。制备透皮递送制剂的精确方式将取决于环孢霉素和相对于该环孢霉素所期望的剩余组分的百分比。在一些实施方案中,水的量为制剂的约10-85%重量/重量之间、15-50%重量/重量之间或15-45%重量/重量之间。

[0161] 透皮递送制剂是多组分混合物,因此穿透增强剂的具体浓度部分地受待传输的环孢霉素的分子量影响。透皮递送制剂使环孢霉素能够在外用施用的几分钟内对目标部位而言具有生物可利用性。透皮递送制剂允许使用最低浓度的环孢霉素(低至替代工艺所需浓度的1/1000级),并且同时实现生物活性和积极的临床结果。在一些实施方案中,透皮递送制剂包含小于制剂的5%重量/重量的量的醇。

[0162] 施用和剂量

[0163] 本文提供的透皮递送制剂可以任何形式外用施用。对于用于治疗皮肤病状的施

用,可以将足量的外用组合物应用到期望的区域和周围皮肤上,例如,以足以覆盖期望的皮肤表面的量。可以将透皮递送制剂应用于任何皮肤表面,包括例如面部皮肤,以及手、颈部、胸部和/或头皮的皮肤。

[0164] 在应用本发明的透皮递送制剂时,将透皮递送制剂本身简单地放置在皮肤上并散布在表面上和/或揉擦以帮助穿透。所用的透皮递送制剂的量通常足以覆盖期望的表面区域。在一些实施方案中,一旦应用就将保护罩放置在制剂上并在适当的位置保持合适的时间量,即5分钟、10分钟、20分钟或更长时间;在一些实施方案中,一小时或两小时。保护罩可以简单地是绷带,包括提供有水分无法渗透的罩的绷带。这基本上锁定了透皮递送制剂与皮肤的接触,并且在一些情况下防止了透皮递送制剂因蒸发而变形。可以使用标准的应用程序将组合物应用于皮肤,所述程序诸如刷子、注射器、纱布垫、滴管或任何便利的应用装置。也可使用更复杂的应用方法,包括使用递送装置,但这不是规定的。

[0165] 在对完整皮肤进行外用施用的替代方案中,还可以通过使用弹簧系统、激光动力系统、使用离子电渗疗法、由洛伦兹力或由气体或冲击波(包括超声波)推动的系统,以及采用诸如通过使用砂纸或其等效物的微晶换肤术或使用微针或电穿孔装置来以机械方式破坏皮肤表面。剂的简单溶液以及上文列出的穿透完整皮肤的透皮递送制剂可使用封闭贴剂(诸如微贴剂形式的那些)来应用。也可采用用于延长施用的制剂的外部储存器。

[0166] 因此,在某些实施方案中,提供了施用一种或多种缓冲剂、治疗化合物、剂、药物穿过完整皮肤的替代方法。作为非限制性实例,这些替代方法可选自以下列表:基于工作机制、弹簧系统、激光动力、能量推动、洛伦兹力、气体/空气推动、冲击波(包括超声波)、基于负载、液体、粉末、弹丸的类型、基于药物递送机制、纳米贴剂、砂纸(微晶换肤术)、启用的离子电渗疗法、微针、基于递送部位、真皮内、肌肉内和皮下注射。其他合适的递送机制包括但不限于微针药物递送,诸如3M系统Glide SDI(推动药物而不是“发射”药物);MIT低压注射器;微贴剂(一次性粒子插入装置);微机电系统(MEMS);皮肤电穿孔装置(DEP);透皮离子系统(DEP);TTS透皮治疗系统;膜调节系统(药物储存器完全封装在浅隔间中);粘合剂扩散控制系统(药物储存器在由药物无法渗透的金属塑料包装制成的隔间中);基质分散型系统(药物储存器通过将药物固体均匀分散在亲水性或亲油性聚合物基质模具中以形成药用盘(medicated disc)来形成)和微储存器系统(储存器和基质分散型药物递送系统的组合)。

[0167] 应用方法由治疗的性质决定,但所述治疗的性质可能不如透皮递送制剂本身的性质那么重要。如果应用于皮肤区域,则在一些情况下可有助于通过清洁或剥落来准备皮肤。在一些情况下,在应用制剂本身之前调节皮肤区域的pH是有帮助的。透皮递送制剂的应用可以通过简单地揉擦到皮肤上或通过使用装置(诸如注射器或泵)来进行。还可以使用贴剂。在一些情况下,覆盖应用区域以防止透皮递送制剂的蒸发或损失是有帮助的。

[0168] 在应用区域基本上是皮肤的情况下,在提供透皮递送制剂和允许发生穿透之后封闭应用区域以恢复皮肤屏障是有帮助的。完成这一点的便利的方法是应用包含有效地封闭了由本发明的渗透剂提供的入口通道的亚油酸的组合物。这种应用也通过直接涂抹在皮肤区域上来完成,或者可以测量量更精确地应用。

[0169] 除了本发明的透皮递送制剂本身之外,所述方法还可采用亚油酸后续处理。由于透皮治疗通常会打开皮肤屏障(这确实是它们的目的),因此在治疗结束后封闭应用区域是有用的。因此,在用透皮递送制剂治疗之后,可用包含亚油酸的组合物处理皮肤区域以封闭

应用区域。亚油酸的应用适用于任何导致削弱皮肤充当保护层的能力的透皮程序。实际上，大多数透皮治疗具有这种效果，因为它们的功能是允许活性成分至少穿过表皮到达真皮，并且如果实现全身施用，则穿过真皮本身。

[0170] 可将另外的治疗剂包含在组合物中。例如，可以0.25%重量/重量至约0.5%重量/重量范围内的量包含氢化可的松或乙酸氢化可的松。可以掺入薄荷醇、苯酚和萘类化合物（例如樟脑）以清凉止痛。例如，可以约0.1%重量/重量至约1.0%重量/重量范围内的量包含薄荷醇。

[0171] 透皮递送制剂可以以单次、一次应用、每周一次、每两周一次、每月一次或每日一到十二次施用，持续足以缓解病状、疾病、病症、症状的时间段，例如，持续一周、1周至12周或更久、1周至6周、2周至12周、2周至8周、2周至6周、2周至4周、4周至12周、4周至8周或4周至6周的时间段。如果需要，本组合物可以例如以每天至每小时一次的频率施用。本文所述的制剂可以以每天一次或多次外用施用，持续1周至4周、1周至2周、1周、2周、3周或4周或更久的时间段。在一些情况下，可能还期望无限期地继续治疗例如以抑制或预防银屑病的体征和症状。如果需要，则包含皮肤乳膏剂、洗剂或软膏剂的透皮递送制剂的合适施用例如是每日或每小时一次、两次、三次、四次。

[0172] 如上所述，如果需要，则可以将其他治疗剂与上述组合物中提供的那些结合采用。可与载剂材料组合以产生单剂型的活性成分的量将根据所治疗的宿主、疾病、病症或病状的性质和活性成分的性质而变化。

[0173] 应当理解，用于任何特定患者的具体剂量水平将根据多种因素而变化，所述因素包括指定活性剂的活性；患者的年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食；施用时间；排泄速率；可能的药物组合；待治疗的特定病状的严重程度；待治疗的区域和施用形式。本领域普通技术人员将理解这些因素的可变性，并且将能够仅使用常规实验来建立具体剂量水平。

[0174] 可以通过本领域众所周知的方法来确定药代动力学参数，诸如生物利用度、吸收速率常数、表观分布体积、未结合级分、总清除率、原型排泄分数、首过代谢、消除速率常数、半衰期和平均滞留时间。

[0175] 根据本文所述的主题的透皮递送制剂可以是包装在例如多次使用或一次性包装（包括例如管、瓶子、泵、容器或瓶子、小瓶、罐子、小包或泡罩包装）中的外用剂型。

[0176] 可制备含有每天一次量的透皮递送制剂的单剂量试剂盒和包装。还提供了透皮递送制剂的单剂量、单位剂量和每日一次一次性容器。

[0177] 本透皮递送制剂在储存中保持稳定持续一段时间，包括长达约5年、约3个月与约5年之间、约3个月与约4年之间、约3个月与约3年之间以及或者约6个月与约3年之间的任何时间段。

[0178] 本文所述的透皮递送制剂在以下温度下保持稳定持续长达至少3年：小于或等于10℃、小于或等于15℃、小于或等于20℃、小于或等于25℃、小于或等于30℃、小于或等于35℃、小于或等于40℃。在一个实施方案中，本文所述的透皮递送制剂在以下温度下保持稳定持续至少2年：小于或等于10℃、小于或等于15℃、小于或等于20℃、小于或等于25℃、小于或等于30℃、小于或等于35℃、小于或等于40℃。在一个实施方案中，本文所述的透皮递送制剂在以下温度和湿度下保持稳定持续至少3年：小于或等于10℃、小于或等于15℃、小于或等于20℃、小于或等于25℃、小于或等于30℃、小于或等于35℃、小于或等于40℃、高达

5%RH、高达10%RH、高达15%RH、高达20%RH、高达25%RH、高达30%RH、高达35%RH、高达40%RH、高达45%RH、高达50%RH、高达55%RH、高达60%RH、高达65%RH、高达70或高达75%RH；在以下温度和湿度下保持稳定持续至少2年：小于或等于10℃、小于或等于15℃、小于或等于20℃、小于或等于25℃、小于或等于30℃、小于或等于35℃、小于或等于40℃和高达5%RH、高达10%RH、高达15%RH、高达20%RH、高达25%RH、高达30%RH、高达35%RH、高达40%RH、高达45%RH、高达50%RH、高达55%RH、高达60%RH、高达65%RH、高达70或高达75%RH，或在小于或等于30℃的温度和高达75%RH的湿度下保持稳定持续至少3年。在另一个实施方案中，本文所述的根据本文所述的主题的透皮递送制剂当包装在多次使用容器（诸如分瓶器等）中时在延长的时间段内保持稳定，并且当包装在一次性包装中时表现出相等或甚至更好的稳定性。

[0179] 在另一个方面，某些实施方案的透皮递送制剂包含日剂量的环孢霉素。用于外用或透皮施用透皮递送制剂的日剂量取决于化合物和动物，并且可以由技术人员容易地确定，合适的量为约1mg/kg至约5g/kg，并且日剂量更典型地为10mg/kg至约5g/kg、约25mg/kg至约2000mg/kg、约50mg/kg至约2000mg/kg、约25mg/kg至约1000mg/kg、约50mg/kg至约1000mg/kg、约100mg/kg至约700mg/kg、约100mg/kg至约500mg/kg、约150mg/kg至约500mg/kg、约150mg/kg至约400mg/kg、约200mg/kg至约500mg/kg、约200mg/kg至约450mg/kg、约200mg/kg至约400mg/kg、约250mg/kg至约450mg/kg、约250mg/kg至约400mg/kg、约250mg/kg至约350mg/kg和约275mg/kg至约325mg/kg。

[0180] 或者，环孢霉素的透皮递送制剂的合适的日剂量为至少约1mg/kg、至少约10mg/kg、至少约25mg/kg、至少约30mg/kg、至少约35mg/kg、至少约40mg/kg、至少约45mg/kg、至少约50mg/kg、至少约55mg/kg、至少约60mg/kg、至少约65mg/kg、至少约70mg/kg、至少约75mg/kg、至少约80mg/kg、至少约90mg/kg、至少约100mg/kg、至少约125mg/kg、至少约150mg/kg、至少约160mg/kg、至少约170mg/kg、至少约175mg/kg、至少约180mg/kg、至少约190mg/kg、至少约200mg/kg、至少约225mg/kg、至少约250mg/kg、至少约275mg/kg、至少约300mg/kg、至少约325mg/kg、至少约350mg/kg、至少约375mg/kg、至少约400mg/kg、至少约425mg/kg、至少约450mg/kg、至少约475mg/kg、至少约500mg/kg、至少约550mg/kg、至少约600mg/kg、至少约700mg/kg、至少约800mg/kg、至少约900mg/kg、至少约1g/kg、至少约2g/kg、至少约3g/kg或至少约5g/kg。在一个实施方案中，环孢霉素浓度为至少0.5mg/kg、至少0.75mg/kg、至少1mg/kg、至少1.5mg/kg、至少2mg/kg、至少2.5mg/kg、至少3mg/kg、至少3.5mg/kg、至少4mg/kg、至少4.5mg/kg、至少5mg/kg、至少5.5mg/kg、至少6mg/kg、至少6.5mg/kg、至少7mg/kg、至少7.5mg/kg、至少8mg/kg、至少8.5mg/kg、至少9mg/kg、至少9.5mg/kg、至少10mg/kg。在一个实施方案中，环孢霉素浓度为不超过0.5mg/kg、不超过0.75mg/kg、不超过1mg/kg、不超过1.5mg/kg、不超过2mg/kg、不超过2.5mg/kg、不超过3mg/kg、不超过3.5mg/kg、不超过4mg/kg、不超过4.5mg/kg、不超过5mg/kg、不超过5.5mg/kg、不超过6mg/kg、不超过6.5mg/kg、不超过7mg/kg、不超过7.5mg/kg、不超过8mg/kg、不超过8.5mg/kg、不超过9mg/kg、不超过9.5mg/kg、不超过10mg/kg。在一个实施方案中，环孢霉素浓度为约0.5mg/kg、约0.75mg/kg、约1mg/kg、约1.5mg/kg、约2mg/kg、约2.5mg/kg、约3mg/kg、约3.5mg/kg、约4mg/kg、约4.5mg/kg、约5mg/kg、约5.5mg/kg、约6mg/kg、约6.5mg/kg、约7mg/kg、约7.5mg/kg、约8mg/kg、约8.5mg/kg、约9mg/kg、约9.5mg/kg、约10mg/kg。

[0181] 如果需要,则可以将其他治疗剂与上述组合中提供的那些结合采用。可与载剂材料组合以产生单剂型的活性成分的量将根据所治疗的宿主、疾病、病症或病状的性质和活性成分的性质而变化。

[0182] 应当理解,用于任何特定患者的具体剂量水平将根据多种因素而变化,所述因素包括指定活性剂的活性;患者的年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食;施用时间;排泄速率;可能的药物组合;待治疗的特定病状的严重程度;待治疗的区域和施用形式。本领域普通技术人员将理解这些因素的可变性,并且将能够仅使用常规实验来建立具体剂量水平。

[0183] 可以通过本领域众所周知的方法来确定药代动力学参数,诸如生物利用度、吸收速率常数、表观分布体积、未结合级分、总清除率、原型排泄分数、首过代谢、消除速率常数、半衰期和平均滞留时间。

[0184] 根据本文所述的主题的透皮递送制剂可以是包装在例如多次使用或一次性包装(包括例如管、瓶子、泵、容器或瓶子、小瓶、罐子、小包或泡罩包装)中的外用剂型。

[0185] 可制备含有每天一次量的透皮递送制剂的单剂量试剂盒和包装。还提供了透皮递送制剂的单剂量、单位剂量和每日一次一次性容器。

[0186] 或者,用于向受试者外用或透皮施用环孢菌素的合适剂量为至少约0.1mg、至少约0.25mg、至少约0.5mg、至少约0.75mg、至少约1mg、至少约1.5mg、至少约2mg、至少约2.5mg、至少约3mg、至少约3.5mg、至少约4mg、至少约4.5mg、至少约5mg、至少约5.5mg、至少约6mg、至少约6.5mg、至少约7mg、至少约7.5mg、至少约8mg、至少约8.5mg、至少约9mg、至少约9.5mg、至少约10mg、至少约20mg、至少约25mg、至少约30mg、至少约40mg、至少约50mg、至少约60mg、至少约70mg、至少约80mg、至少约90mg、至少约至少约100mg、至少约500mg、至少约1g、至少约5g、至少约10g、至少约15g、至少约16g、至少约17g、至少约18g、至少约19g、至少约20g、至少约21g、至少约22g、至少约23g、至少约24g、至少约25g、至少约26g、至少约27g、至少约28g、至少约29g、至少约30g、至少约35g、至少约40g、至少约45g、至少约50g、至少约60g、至少约75g、至少约100g、至少约200g、至少约500g或至少约1.0kg。此剂量可每日、每天两次、每天三次、每天四次、每天五次或每天超过五次施用。

[0187] 本说明书的方面公开了与本文所述的疾病或病症相关的症状在应用透皮递送制剂后减少了至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%或至少95%,并且与本文所述的疾病或病症相关的严重程度减少了至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%或至少95%。本说明书的方面公开了与疾病或病症相关的症状在应用透皮递送制剂后减少了约10%至约100%、约20%至约100%、约30%至约100%、约40%至约100%、约50%至约100%、约60%至约100%、约70%至约100%、约80%至约100%、约10%至约90%、约20%至约90%、约30%至约90%、约40%至约90%、约50%至约90%、约60%至约90%、约70%至约90%、约10%至约80%、约20%至约80%、约30%至约80%、约40%至约80%、约50%至约80%或约60%至约80%、约10%至约70%、约20%至约70%、约30%至约70%、约40%至约70%或约50%至约70%。

[0188] 在另一个方面,在某些实施方案中,pH调节的透皮递送制剂(例如,含有碳酸氢钠)

与环孢霉素一起外用或透皮施用,其中剂量导致受试者摄入至少约0.1nmol/小时/Kg、至少约0.5nmol/小时/Kg、至少约0.7nmol/小时/Kg、至少约1.0nmol/小时/Kg、至少约1.1nmol/小时/Kg、至少约1.2nmol/小时/Kg、至少约1.3nmol/小时/Kg、至少约1.4nmol/小时/Kg、至少约1.5nmol/小时/Kg、至少约1.6nmol/小时/Kg、至少约1.7nmol/小时/Kg、至少约1.8nmol/小时/Kg、至少约1.9nmol/小时/Kg、至少约2.0nmol/小时/Kg、至少约2.5nmol/小时/Kg、至少约3.0nmol/小时/Kg、至少约3.5nmol/小时/Kg、至少约4.0nmol/小时/Kg、至少约5nmol/小时/Kg、至少约10nmol/小时/Kg、至少约25nmol/小时/Kg、至少约50nmol/小时/Kg、至少约100nmol/小时/Kg、至少约500nmol/小时/Kg或至少约1 μ mol/小时/Kg的环孢霉素。

[0189] 如本文所述的透皮递送制剂可以用于药物制造以及用于通过根据常规程序的施用来治疗人和其他动物。

[0190] 给药可以是单剂量的或累积的(连续施用),并且可以由本领域技术人员容易地确定。本发明的透皮递送制剂可向受试者施用一、两、三、四、五、六、七、八、九、十、十一、十二、十三、十四、十五、十六、十七、十八、十九、二十或更多次。例如,疾病的治疗可包括一次施用有效剂量的如本文所公开的透皮递送制剂。或者,疾病的治疗可包括多次施用有效剂量的透皮递送制剂,如在一系列时间段内实施,所述时间段诸如像每日一次、每日两次、每日三次、每隔几天一次或每周一次。施用时间可以因个体而异,这取决于个体症状的严重程度等因素。例如,如本文所公开的有效剂量的透皮递送制剂可以每日一次向个体施用,持续无限的时间段或直到个体不再需要治疗。本领域普通技术人员将认识到可以在整个治疗过程中监测个体的病状,并且认识到可以相应地调节施用的本文所公开的透皮递送制剂的有效量。在一个实施方案中,与未接受相同治疗的患者相比,如本文所公开的透皮递送制剂能够将解决疾病症状的时间减少(包括在罹患疾病的个体中)例如至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%或至少95%。

[0191] 在另一个实施方案中,抗银屑病透皮递送制剂及其衍生物的半衰期为2小时、3小时、4小时、5小时、6小时、7小时、8小时、9小时、10小时、11小时、12小时、13小时、14小时、15小时、16小时、17小时、18小时、19小时、20小时、21小时、22小时、23小时、1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、1周、2周、3周、4周、一个月、两个月、三个月、四个月或更久。

[0192] 在一个实施方案中,抗银屑病透皮递送制剂的施用时间段持续1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、3周、4周、5周、6周、7周、8周、9周、10周、11周、12周、4个月、5个月、6个月、7个月、8个月、9个月、10个月、11个月、12个月或更久。在另一个实施方案中,停止施用的时间段持续1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、3周、4周、5周、6周、7周、8周、9周、10周、11周、12周、4个月、5个月、6个月、7个月、8个月、9个月、10个月、11个月、12个月或更久。

[0193] 在此实施方案的方面,治疗有效量的本文公开的抗银屑病透皮递送制剂使个体的银屑病症状减少或缓解了例如至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少100%。在此实施方案的其他方面,治疗有效量的本文公开的抗银屑病透皮递送制剂使症状减少或缓解了例如至多10%、至多15%、

至多20%、至多25%、至多30%、至多35%、至多40%、至多45%、至多50%、至多55%、至多60%、至多65%、至多70%、至多75%、至多80%、至多85%、至多90%、至多95%或至多100%。在此实施方案的又其他方面,治疗有效量的本文公开的抗银屑病透皮递送制剂使症状减少或缓解了例如约10%至约100%、约10%至约90%、约10%至约80%、约10%至约70%、约10%至约60%、约10%至约50%、约10%至约40%、约20%至约100%、约20%至约90%、约20%至约80%、约20%至约70%、约20%至约60%、约20%至约50%、约20%至约40%、约30%至约100%、约30%至约90%、约30%至约80%、约30%至约70%、约30%至约60%或约30%至约50%。

[0194] 本文公开的透皮递送制剂可包含治疗有效量的抗银屑病透皮递送制剂。如本文所用,术语“有效量”与“治疗有效量”、“有效剂量”或“治疗有效剂量”同义,并且当用于提及减少或缓解银屑病的症状以实现期望的治疗效果时,包括足以减少或缓解银屑病的体征和症状的剂量。本文公开的能够减少或缓解个体症状的抗银屑病递送制剂的有效性可以通过基于一种或多种临床症状和/或与症状(诸如个体的炎症和皮肤刺激)减少相关的生理指标来观察个体的改善来确定。与不施用抗银屑病透皮递送制剂的同一个体相比,本文公开的抗银屑病透皮递送制剂的有效性还能够提高个体的生活质量。

[0195] 待施用的本文公开的抗银屑病透皮递送制剂的适当有效量可由本领域普通技术人员通过考虑因素来确定,所述因素包括但不限于在个体上观察到的炎症或斑块区域、瘙痒/不适的量、或它们的任何组合。此外,在使用重复施用透皮递送制剂的情况下,有效量还将取决于因素,包括但不限于施用频率、抗银屑病透皮递送制剂的半衰期或它们的任何组合。本领域普通技术人员已知有效量的本文公开的抗银屑病透皮递送制剂可以在向人或动物施用之前从使用动物模型的体外测定和体内施用研究外推。

[0196] 鉴于各种施用途径的不同效率,预期必要的有效量会有很大差异。例如,本文公开的透皮递送制剂的口服施用通常将预期比通过吸入的施用需要更高的剂量水平。类似地,本文公开的透皮递送制剂的全身施用将预期比局部施用需要更高的剂量水平。这些剂量水平的差异可以使用本领域普通技术人员熟知的标准经验优化途径来调节。精确的治疗有效剂量水平和模式优选由主治医生在考虑到上文鉴定的因素下来确定。本领域技术人员将认识到可以在整个治疗过程中监测个体的病状并且可以相应地调节施用的本文公开的治疗剂的有效量。

[0197] 本说明书的方面部分地公开了个体的银屑病的减少或缓解。如本文所用,术语“治疗”是指个体的症状的减少或缓解。例如,术语“治疗”可以意指个体的症状减少或缓解了例如至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少100%。与银屑病相关的实际症状,包括皮肤上的瘙痒、炎症和红斑,是众所周知的,并且可以由本领域普通技术人员通过使用公知的测试方式来确定。本领域技术人员将知道与银屑病相关的适当症状或指标,并且将知道如何确定个体是否是如本文所公开的治疗的候选者。

[0198] 在一个实施方案中,向个体施用第一抗银屑病透皮递送制剂,并且在之后日期向同一个体施用第二抗银屑病透皮递送制剂。在一个实施方案中,同时向个体施用第一抗银屑病透皮递送制剂和第二抗银屑病透皮递送制剂。

[0199] 在一个方面,本文公开了用于通过受试者的皮肤、指甲或毛囊透皮递送含有或不含有治疗剂的环孢霉素的制剂,其中制剂包含以下中的一种或多种:a) 小于约60%重量/重量的量的透皮递送制剂,其包含i. 一种或多种磷脂,ii. 碳水化合物,和iii. 一种或多种脂肪酸;和b) 小于约50%重量/重量的量的水。

[0200] 在一些实施方案中,在本文中是含有或不含有治疗剂的环孢霉素制剂的制剂包含以下中的一种或多种:a) 小于约60%重量/重量的量的透皮递送制剂,其包含i. 一种或多种磷脂,ii. 碳水化合物,和iii. 一种或多种脂肪酸;和b) 小于约50%重量/重量的量的水,还包含约0.5-5%重量/重量之间的量的苜醇。

[0201] 在一些实施方案中,在本文中是含有或不含有治疗剂的环孢霉素制剂的透皮递送制剂包含小于制剂的5%重量/重量的量的苜醇。

[0202] 在一些实施方案中,在本文中是含有或不含有治疗剂的环孢霉素制剂的制剂包含以下中的一种或多种:a) 小于约60%重量/重量的量的透皮递送制剂,其包含i. 一种或多种磷脂,ii. 碳水化合物,和iii. 一种或多种脂肪酸;和b) 小于约50%重量/重量的量的水,还包含约5-20%重量/重量之间的量的棕榈酸异丙酯。

[0203] 在一些实施方案中,水是去离子水和/或纯化水。

[0204] 在一些实施方案中,水的量在制剂的约15-40%重量/重量之间。

[0205] 在一些实施方案中,一种或多种磷脂的量在透皮递送制剂的约0.5-55%重量/重量之间。

[0206] 在一些实施方案中,在本文中是含有或不含有治疗剂的环孢霉素制剂的透皮递送制剂包含小于制剂的30%重量/重量的量的磷脂酰胆碱、氢化磷脂酰胆碱、磷脂酰丝氨酸、磷脂酰乙醇胺、磷脂酰肌醇或它们的组合。

[0207] 在一些实施方案中,一种或多种磷脂包含透皮递送制剂的磷脂酰胆碱。

[0208] 在一些实施方案中,一种或多种脂肪酸的量在透皮递送制剂的约1-35%重量/重量之间。

[0209] 在一些实施方案中,一种或多种脂肪酸的量在透皮递送制剂的约5-35%重量/重量之间。

[0210] 在一些实施方案中,一种或多种脂肪酸包含亚油酸、油酸、硬脂酸、葵花油或它们的组合。

[0211] 在一些实施方案中,一种或多种脂肪酸包含亚油酸。

[0212] 在一些实施方案中,一种或多种脂肪酸包含油酸。

[0213] 在一些实施方案中,一种或多种脂肪酸包含硬脂酸。

[0214] 在一些实施方案中,一种或多种磷脂衍生自透皮递送制剂的约0.5-55%重量/重量之间的量的种子油。

[0215] 在一些实施方案中,一种或多种磷脂衍生自透皮递送制剂的约5-35%重量/重量之间的量的种子油。

[0216] 在一些实施方案中,一种或多种磷脂衍生自透皮递送制剂的约0.5-55%重量/重量之间的量的红花油。

[0217] 在一些实施方案中,一种或多种磷脂衍生自透皮递送制剂的约5-35%重量/重量之间的量的红花油。

[0218] 在一些实施方案中,一种或多种磷脂衍生自透皮递送制剂的约0.5-55%重量/重量之间的量的杏仁油。

[0219] 在一些实施方案中,一种或多种磷脂衍生自透皮递送制剂的约0.5-10%重量/重量之间的量的杏仁油。在另一个实施方案中,杏仁油的量为约1%、约2%、约3%、约4%、约5%、约6%、约7%、约8%、约9%、约10%或者更多。在另一个实施方案中,杏仁油的量不超过1%、不超过2%、不超过3%、不超过4%、不超过5%、不超过6%、不超过7%、不超过8%、不超过9%、不超过10%。在另一个实施方案中,杏仁油的量小于1%、小于2%、小于3%、小于4%、小于5%、小于6%、小于7%、小于8%、小于9%、小于10%。

[0220] 在一些实施方案中,一种或多种磷脂包含一种或多种衍生自大豆卵磷脂的脂肪酸。

[0221] 在一些实施方案中,碳水化合物的量在透皮递送制剂的约0.05-10%重量/重量之间。

[0222] 在一些实施方案中,碳水化合物为透皮递送制剂的约0.05-10%重量/重量之间的量的无水右旋糖。

[0223] 在一些实施方案中,在本文中是含有或不含有治疗剂的环孢霉素制剂的制剂包含以下中的一种或多种:a) 小于约60%重量/重量的量的透皮递送制剂,其包含i.一种或多种磷脂,ii.碳水化合物,和iii.一种或多种脂肪酸;和b) 小于约50%重量/重量的量的水,还包含透皮递送制剂的约2-25%重量/重量之间的量的非离子表面活性剂。

[0224] 在一些实施方案中,在本文中是含有或不含有治疗剂的环孢霉素制剂的制剂包含以下中的一种或多种:a) 小于约60%重量/重量的量的透皮递送制剂,其包含i.一种或多种磷脂,ii.碳水化合物,和iii.一种或多种脂肪酸;和b) 小于约50%重量/重量的量的水,还包含至少摩尔过量于非离子表面活性剂的量的极性溶剂。

[0225] 在一些实施方案中,非离子表面活性剂是泊洛沙姆并且极性溶剂是水。

[0226] 在一些实施方案中,在本文中是含有或不含有治疗剂的环孢霉素制剂的制剂包含以下中的一种或多种:a) 小于约60%重量/重量的量的透皮递送制剂,其包含i.一种或多种磷脂,ii.碳水化合物,和iii.一种或多种脂肪酸;和b) 小于约50%重量/重量的量的水,还包含小于制剂的5%重量/重量的量的极性溶剂。

[0227] 在一些实施方案中,在本文中是含有或不含有治疗剂的环孢霉素制剂的透皮递送制剂还包含透皮递送制剂的约1-30%重量/重量之间的量的洗涤剂部分。

[0228] 在一些实施方案中,洗涤剂部分包含透皮递送制剂的约2-25%重量/重量之间的量的非离子表面活性剂;和小于透皮递送制剂的5%重量/重量的量的极性溶剂。

[0229] 在一些实施方案中,在本文中是含有或不含有治疗剂的环孢霉素制剂的透皮递送制剂的量在透皮递送制剂的约10-60%重量/重量之间。

[0230] 在一些实施方案中,透皮递送制剂包含小于透皮递送制剂的10%重量/重量的量的醇。

[0231] 在一些实施方案中,透皮递送制剂还包含醇、表面活性剂和极性溶剂。

[0232] 在一些实施方案中,在本文中是含有或不含有治疗剂的环孢霉素制剂的透皮递送制剂包含小于制剂的5%重量/重量的量的鲸蜡醇。

[0233] 在一些实施方案中,在本文中是含有或不含有治疗剂的环孢霉素制剂的透皮递送

制剂包含小于制剂的5%重量/重量的量的乙醇。

[0234] 在一些实施方案中,在本文中是含有或不含有治疗剂的环孢霉素制剂的透皮递送制剂包含小于制剂的5%重量/重量的量的甘油。

[0235] 在一些实施方案中,在本文中是含有或不含有治疗剂的环孢霉素制剂的透皮递送制剂包含小于制剂的8%重量/重量的量的丙二醇。

[0236] 在一些实施方案中,在本文中是含有或不含有治疗剂的环孢霉素制剂的制剂包含小于制剂的20%重量/重量的量的胶凝剂。

[0237] 在一些实施方案中,在本文中是含有或不含有治疗剂的环孢霉素制剂的制剂包含制剂的0.05-5%重量/重量之间的量的薄荷醇。

[0238] 在一些实施方案中,在本文中是含有或不含有治疗剂的环孢霉素制剂的制剂包含以下中的一种或多种:a) 小于约60%重量/重量的量的透皮递送制剂,其包含i. 一种或多种磷脂,ii. 碳水化合物,和iii. 一种或多种脂肪酸;和b) 小于约50%重量/重量的量的水。

[0239] 在一些实施方案中,在本文中是含有或不含有治疗剂的环孢霉素制剂的制剂包含:a) 小于约60%重量/重量的量的透皮递送制剂,其包含i. 一种或多种磷脂,ii. 碳水化合物,和iii. 一种或多种脂肪酸;和b) 小于约50%重量/重量的量的水,还包含湿润剂、乳化剂、润肤剂或它们的组合。

[0240] 在一些实施方案中,在本文中是含有或不含有治疗剂的环孢霉素制剂的制剂的pH为约2、约3、约4、约4.2、约4.5、约5、约6、约7、约8、约9、约10、约11、约12。在一些实施方案中,在本文中是含有或不含有治疗剂的环孢霉素制剂的制剂的pH小于2、小于3、小于4、小于4.2、小于4.5、小于5、小于6、小于7、小于8、小于9、小于10、小于11、小于12。在一些实施方案中,在本文中是含有或不含有治疗剂的环孢霉素制剂的制剂的pH为至少2、至少3、至少4、至少4.2、至少4.5、至少5、至少6、至少7、至少8、至少9、至少10、至少11、至少12。在另一个实施方案中,在本文中是含有或不含有治疗剂的环孢霉素制剂的制剂的pH在1至5的范围内、在2至5的范围内、在3至5的范围内、在4至5的范围内、在3至11的范围内、在4至11的范围内、在3至10的范围内、在4至10的范围内、在3至9的范围内、在4至9的范围内、在3至8的范围内、在4至8的范围内、在3至7的范围内、在4至7的范围内、在3至6的范围内、在4至6的范围内、在3至5的范围内或在4至5的范围内。

[0241] 在一些实施方案中,在本文中是含有或不含有治疗剂的环孢霉素制剂的制剂的pH为约2、约3、约4、约4.2、约4.5、约5、约6、约7、约8、约9、约10、约11、约12。在一些实施方案中,在本文中是含有或不含有治疗剂的环孢霉素制剂的制剂的pH小于2、小于3、小于4、小于4.2、小于4.5、小于5、小于6、小于7、小于8、小于9、小于10、小于11、小于12。在一些实施方案中,在本文中是含有或不含有治疗剂的环孢霉素制剂的制剂的pH为至少2、至少3、至少4、至少4.2、至少4.5、至少5、至少6、至少7、至少8、至少9、至少10、至少11、至少12。在另一个实施方案中,在本文中是含有或不含有治疗剂的环孢霉素制剂的制剂的pH在1至5的范围内、在2至5的范围内、在3至5的范围内、在4至5的范围内、在3至11的范围内、在4至11的范围内、在3至10的范围内、在4至10的范围内、在3至9的范围内、在4至9的范围内、在3至8的范围内、在4至8的范围内、在3至7的范围内、在4至7的范围内、在3至6的范围内、在4至6的范围内、在3至5的范围内或在4至5的范围内。

[0242] 在一些实施方案中,在本文中是含有或不含有治疗剂的环孢霉素制剂的制剂包含

以下中的一种或多种:a) 小于约60%重量/重量的量的透皮递送制剂,其包含i.一种或多种磷脂,ii.碳水化合物,和iii.一种或多种脂肪酸;和b) 小于约50%重量/重量的量的水,还包含活性剂。

[0243] 在一些实施方案中,在本文中是含有或不含有治疗剂的环孢霉素制剂的制剂包含以下中的一种或多种:a) 小于约60%重量/重量的量的透皮递送制剂,其包含i.一种或多种磷脂,ii.碳水化合物,和iii.一种或多种脂肪酸;和b) 小于约50%重量/重量的量的水,还包含小于约60%重量/重量的量的活性剂组分。

[0244] 在另一个方面,本文公开了实现活性成分的透皮递送的方法,其包括向受试者的皮肤、指甲或毛囊应用有效量的制剂,所述制剂包含以下中的一种或多种:a) 小于约60%重量/重量的量的透皮递送制剂,其包含i.一种或多种磷脂,ii.碳水化合物,和iii.一种或多种脂肪酸;和b) 小于约50%重量/重量的量的水,还包含活性剂。

[0245] 实施例

[0246] 仅出于说明的目的提供以下非限制性实施例,以帮助更完整地理解现在考虑的代表性实施方案。这些实施例仅旨在是其中可组合制剂的组分的所有可能的上下文的子集。因此,这些实施例不应当被解释为限制本说明书中所述的任何实施方案,包括与制剂组分的类型和量和/或方法和其用途有关的那些。

[0247] 实施例1

[0248] 鼠科动物药代动力学研究

[0249] 在此实验中,在用透皮制剂治疗的小鼠中研究了环孢霉素的吸收。将2%环孢霉素掺入表1中提及的外用制剂中。在药代动力学(PK)研究中,此制剂以100mg/小鼠应用于小鼠。

[0250] 在多个时间点,从小鼠采集血液样品并分析环孢霉素浓度(ng/ml)。结果呈现在表2中。数据用于计算表3中的值。值得注意的值包括半衰期(T_{1/2})、血浆峰值浓度(C_{max})和达到血浆峰值浓度的时间(T_{max})。

[0251] 表2

时间 (h)	N	平均值	SD	SE	CV%
		(ng/ml)	(ng/ml)	(ng/ml)	
0.5	3	736	791	457	107.5
1	3	613	288	166	46.9
2	3	704	138	79.7	19.6
4	3	425	261	150	61.4
8	3	595	151	87.2	25.4
24	3	57.2	21.1	12.2	36.9

[0253] 表3

K _{e1}	T _{1/2}	T _{max}	C _{max}	AUC _{last}	AUC _{inf}	MRT _{last}
(1/h)	(h)	(h)	(ng/ml)	(h*ng/ml)	(h*ng/ml)	(h)
0.11	6.21	0.5	736	9566	10079	7.0

[0255] 如在表3中可见,研究示出了C_{max}为736ng/ml,T_{max}为0.5h,T_{1/2}为6.21h。这种在短时间内开始的高浓度在外用环孢霉素中是独特的。在每日用外用环孢霉素治疗猫持续21天的单独研究中,最高平均浓度为58ng/ml,这是在第21天应用后2小时测量的。

[0256] 图1和图2.PK数据示出了在第0.5、1、2、4、8和24小时测量的所得平均血浆环孢霉素浓度。

[0257] 实施例2

[0258] 使用外用环孢霉素以治疗银屑病

[0259] 在此实施例中,患者受银屑病影响。常规治疗(包括外用甾体化合物)不能缓解银屑病的体征和症状。

[0260] 患者可以使用如本文所述的含有环孢霉素的外用乳膏剂。洗剂可以定期(例如每日)应用于有瘙痒或其他症状的区域。或者,乳膏剂可以根据需要或情况来应用。例如,当患者预期到或注意到炎症或瘙痒时,可以应用乳膏剂。乳膏剂可以在更强烈或爆发的情况下更大量地应用。

[0261] 洗剂或乳膏剂可以包含含有环孢霉素的透皮递送制剂。在此实施例中,活性剂(即环孢霉素)的剂量为3克,因此它是溶液的2-5%。透皮递送制剂可以包含小于约60%重量/重量的一种或多种磷脂、一种或多种脂肪酸和水。洗剂/乳膏剂可以用于治疗由银屑病引起的局部炎症,并且例如在24小时的时间段内使用或使用直到症状充分减少。

[0262] 实施例3

[0263] 共施用外用环孢霉素以治疗银屑病

[0264] 在此实施例中,受银屑病影响的患者对常规的甾体化合物没有反应。患者可以使用如本文所述的含有环孢霉素和一种或多种另外的活性剂的外用乳膏剂。这样的活性剂可以包括维生素D和/或减少炎症的剂。其他活性剂可以包括维生素D类似物(即合成维生素D)、蒽林、外用类维生素A(衍生自维生素A)、外用钙调磷酸酶抑制剂和免疫抑制剂。

[0265] 洗剂/乳膏剂可以周期性地使用,以预防银屑病的爆发。例如,洗剂可以定期(例如每日)应用于容易因银屑病而瘙痒或发红的区域。活性剂(即环孢霉素)的剂量为3克,因此它是溶液的2-5%。透皮递送制剂可以包含小于约60%重量/重量的一种或多种磷脂、一种或多种脂肪酸和水。

[0266] 实施例4

[0267] 共施用外用环孢霉素以治疗湿疹

[0268] 在此实施例中,受湿疹影响的患者对常规的甾体化合物没有反应。患者可以使用如本文所述的含有环孢霉素和一种或多种另外的活性剂的外用乳膏剂。这样的活性剂可以包括维生素D和/或减少炎症的剂。其他的活性剂可以包括维生素D类似物(即合成维生素D)、蒽林、外用类维生素A(衍生自维生素A)和外用钙调磷酸酶抑制剂。

[0269] 洗剂/乳膏剂可以周期性地使用,以减轻湿疹和/或预防爆发。例如,洗剂可以定期(例如每日)应用于容易因湿疹而瘙痒或发红的区域。活性剂(即环孢霉素)的剂量为3克,因此它是溶液的2-5%。透皮递送制剂可以包含小于约60%重量/重量的一种或多种磷脂、葡萄糖、一种或多种脂肪酸和水。

[0270] 实施例5

[0271] 施用外用环孢霉素以治疗类风湿性关节炎

[0272] 类风湿性关节炎(RA)是主要影响关节的长期自身免疫疾病。常规治疗包括止痛药、类固醇和NSAID。在此实施例中,因RA而经历关节肿胀和酸痛的患者对常规治疗没有反应。患者可以使用如本文所述的含有环孢霉素和任选的一种或多种另外的活性剂(诸如

NSAID)的外用乳膏剂。

[0273] 洗剂/乳膏剂可以周期性地使用,以减轻和/或预防肿胀和酸痛等症状。例如,洗剂可以定期(例如每日)应用于受影响的区域,诸如指关节和关节。活性剂(即环孢霉素)的剂量为3克,因此它是溶液的2-5%。透皮递送制剂可以包含小于约60%重量/重量的一种或多种磷脂、一种或多种脂肪酸和水。

[0274] 本文描述了本发明的某些实施方案,包括发明人已知的用于实施本发明的最佳模式。当然,本领域普通技术人员在阅读前面的描述时将会明了这些所述实施方案的变型。发明人希望技术人员视情况采用此类变型,并且发明人旨在以不同于本文具体描述的方式来实践本发明。因此,本发明包括在适用法律允许的、在此所附的权利要求中叙述的主题的所有修改和等效物。此外,除非本文另外指明或明显与上下文矛盾,否则本发明涵盖上述实施方案在其所有可能的变型中的任何组合。

[0275] 本发明的替代实施方案、元素或步骤的分组不应解释为限制。每个组成员可单独或者以与本文公开的其他组成员的任何组合被提及和要求保护。出于便利和/或可专利性的原因,预期组中的一个或多个成员可包括在组中或从组中删除。当出现任何这种包括或删除时,本说明书被认为含有所修改的组,因此满足所附权利要求书中使用的所有马库什(Markush)组的书面说明。

[0276] 除非另外指明,否则本说明书和权利要求书中所用的所有表示特性、项目、数量、参数、性质、术语等的数字应理解为在所有情况下都由术语“约”来修饰。如本文所用,术语“约”意指所修饰的特性、项目、数量、参数、性质或术语涵盖在所述特性、项目、数量、参数、性质或术语的值上方和下方加上或减去百分之十的范围。因此,除非相反地指明,否则本说明书和所附权利要求中所阐述的数值参数是可改变的近似值。在最低限度并且不尝试限制对权利要求书范围的等效范围的原则的应用,每个数值指示均应当至少根据报告的显著数字的数量并通过应用普通舍入技术来解释。尽管阐述本发明的广泛范围的数值范围和值是近似值,但在具体实例中所阐述的数值范围和值尽可能精确地加以报告。然而,任何数值范围或值固有地都含有由其相应测试测量中发现的标准偏差必然引起的某些误差。本文中所列举的值的数值范围仅旨在作为一种对落在所述范围内的每个独立数值单独提及的简便方法。除非本文另外指明,否则数值范围的每个单独值都并入本说明书中,如同本文中单独列举每个单独值一样。

[0277] 除非本文另外指明或明显与上下文矛盾,否则在描述本发明的上下文中(尤其在以下权利要求书的上下文中)使用的术语“一个/种(a/an)”、“所述(the)”以及类似的指代语应解释为涵盖单数和复数两者。除非本文另外指明或明显与上下文矛盾,否则本文所述的所有方法可按任何合适的顺序执行。本文提供的任何和所有实例或示例性语言(例如,“诸如”)的使用仅旨在更好地说明本发明,并且不会对以其他方式要求保护的本发明的范围构成限制。本说明书中的语言不应当解释为指示任何未要求保护的要素是实践本发明所必需的。

[0278] 本文公开的具体实施方案可进一步限制于使用“由……组成”或“基本上由……组成”的语言的权利要求中。当在权利要求中使用时,不管是初始提交或者是后加的每次修改,过渡术语“由……组成”不包括权利要求中未指定的任何元素、步骤或成分。过渡术语“基本上由……组成”将权利要求的范围限制为指定的材料或步骤,以及不实质影

响基本和新颖特性的那些。本文固有地或明确地描述或启用如此要求保护的本发明的实施方案。

[0279] 在本说明书中引用和鉴定的所有专利、专利出版物和其他出版物均出于描述和公开例如在此类出版物中有所描述的可与本发明结合使用的组合物和方法论的目的单独地并明确地以引用方式整体并入本文。这些出版物仅提供本申请的申请日之前的它们的公开内容。就此而言,决不应解释为承认发明人因现有发明或任何其他原因而无权将此公开提前。所有关于日期的陈述或关于这些文件内容的说明均基于申请人可获得的信息,并且不构成关于这些文件的日期或内容的修正的任何许可。

小鼠血浆中的环孢霉素A PK
平均值±SD (n=3)

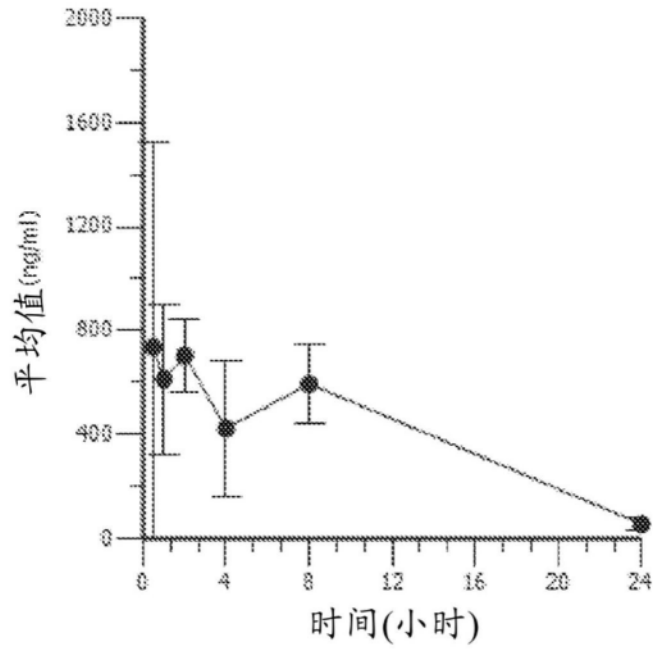


图1

小鼠血浆中的环孢霉素A PK
平均值±SD (n=3)

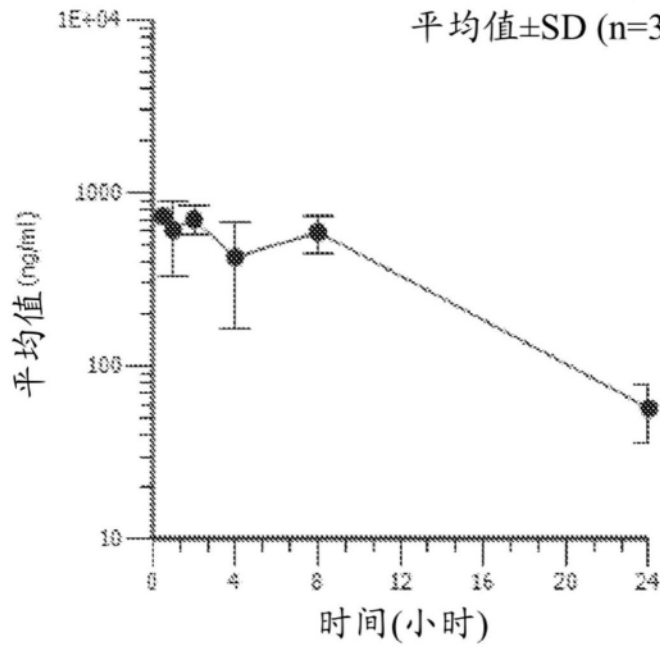


图2