



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110545796 A

(43)申请公布日 2019.12.06

(21)申请号 201880017253.6

(22)申请日 2018.03.07

(30)优先权数据

62/467,863 2017.03.07 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2019.09.09

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/IL2018/050265 2018.03.07

(87)PCT国际申请的公布数据

W02018/163176 EN 2018.09.13

(71)申请人 耶路撒冷希伯来大学伊森姆研究发

展有限公司

地址 以色列耶路撒冷

申请人 溶致递送系统公司

(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理
有限公司 11262

代理人 凌翠 郑霞

(51)Int.Cl.

A61K 9/107(2006.01)

A61K 47/24(2006.01)

A61K 9/06(2006.01)

A61K 31/196(2006.01)

A61K 47/14(2006.01)

A61K 47/10(2006.01)

(72)发明人 尼斯姆·伽迪 莎伦·伽迪列维

权利要求书7页 说明书33页 附图21页

(54)发明名称

用于活性化合物的局部递送系统

(57)摘要

本公开内容涉及粘性或凝胶化的递送系统，所述粘性或凝胶化的递送系统基于分散在增粘的/凝胶化的连续水相中的油性纳米结构域，并且适合于各种活性化合物的延长的和/或持续的局部递送。

1. 一种局部制剂,所述局部制剂包含整合到凝胶化的水性连续相中的油相,所述油相呈分散在所述连续相中的油性纳米结构域的形式,

其中所述油相包含活性剂、至少一种油、至少两种亲水性表面活性剂、至少一种亲脂性助表面活性剂、至少两种极性溶剂和至少两种渗透促进剂,并且

其中所述凝胶化的水性连续相包含水性稀释剂和至少一种胶凝剂。

2. 如权利要求1所述的局部制剂,其中所述油性结构域具有多达100nm的平均结构域尺寸。

3. 一种用于递送活性剂的局部制剂,所述局部制剂包含油相和凝胶化的水性连续相,所述油相呈非球形油性结构域的形式,所述非球形油性结构域在被分散在所述凝胶化的水性连续相中之后具有至多100nm的平均结构域尺寸,

其中所述油相包含所述活性剂、至少一种油、至少两种亲水性表面活性剂、至少一种亲脂性助表面活性剂、至少两种极性溶剂和至少两种渗透促进剂,并且

其中所述凝胶化的水性连续相包含水性稀释剂和至少一种胶凝剂。

4. 如权利要求3所述的局部制剂,其中所述油性结构域具有在约1.1和1.5之间的长径比。

5. 如权利要求1至4中任一项所述的局部制剂,其中所述活性剂可以选自具有被仲氨基基团取代的主芳香族环的化合物。

6. 如权利要求1至5中任一项所述的局部制剂,其中所述活性剂可以选自双氯芬酸、利多卡因、可乐定、芬太尼、特比萘芬、前列地尔、磺胺甲噁唑、头孢氨苄、万古霉素、达托霉素、奥利万星、他唑巴坦、苯佐卡因、米诺环素、多西环素、或其任何药学上可接受的盐、衍生物或类似物。

7. 一种用于递送活性剂的局部制剂,所述局部制剂包含油相和凝胶化的水性连续相,所述油相呈具有至多100nm的平均结构域尺寸的非球形油性结构域的形式,所述非球形油性结构域被分散在所述凝胶化的水性连续相中,

其中所述油相包含所述活性剂、至少一种油、至少两种亲水性表面活性剂、至少一种助表面活性剂、至少两种极性溶剂和至少两种渗透促进剂,并且

其中所述凝胶化的水性连续相包含水性稀释剂和至少一种胶凝剂,

所述活性剂是双氯芬酸或其药学上可接受的盐。

8. 一种用于提供至少一种活性剂的延长释放的局部制剂,所述制剂包含油相和凝胶化的水性连续相,所述油相呈被分散在所述凝胶化的水性连续相中的油性结构域的形式,

其中所述油相包含所述活性剂、至少一种油、至少两种亲水性表面活性剂、至少一种助表面活性剂、至少两种极性溶剂和至少两种渗透促进剂,并且

其中所述凝胶化的水性连续相包含水性稀释剂和至少一种胶凝剂,

所述活性剂与所述油性结构域和所述水相的界面物理地相关联,允许所述活性剂在与皮肤区域接触后从所述油性结构域中释放持续延长的时间段。

9. 一种用于至少一种活性剂、油相和凝胶化的水性连续相的局部释放的贮库制剂,所述油相呈具有至多100nm的平均尺寸的油性结构域的形式,所述油性结构域被分散在所述凝胶化的水性连续相中,

其中所述油相包含所述活性剂、至少一种油、至少两种亲水性表面活性剂、至少一种助

表面活性剂、至少两种极性溶剂和至少两种渗透促进剂,并且

其中所述凝胶化的水性连续相包含水性稀释剂和至少一种胶凝剂,

所述活性剂在所述制剂中具有类似于所述亲水性表面活性剂的扩散系数的扩散系数,并且所述水相被凝胶化,允许所述活性剂在与皮肤区域接触后经过延长的时间段从所述油性结构域中释放。

10. 如权利要求1至9中任一项所述的制剂,其中所述活性剂选自双氯芬酸、双氯芬酸钠(DCF-Na)、双氯芬酸钾(DCF-K)、DCF-铵、双氯芬酸二乙胺(DCF-DEA)以及它们的混合物。

11. 一种局部制剂,所述局部制剂包含整合到凝胶化的水性连续相中的油相,所述油相呈分散在所述连续相中的油性结构域的形式,

其中所述油相包含活性剂、至少一种油、至少两种亲水性表面活性剂、至少一种亲脂性助表面活性剂、至少两种极性溶剂和至少两种渗透促进剂,并且

其中所述凝胶化的水性连续相包含水性稀释剂和至少一种胶凝剂,

其中所述制剂包含作为所述活性剂的1wt%-6wt%(优选1wt%-4wt%)的双氯芬酸或其药物盐。

12. 如权利要求1至11中任一项所述的制剂,其中所述油以至多3wt%的量存在于所述制剂中。

13. 如权利要求12所述的制剂,其中所述油以在约0.5wt%和3wt%之间的量存在于所述制剂中。

14. 如权利要求1至13中任一项所述的制剂,其中所述油选自肉豆蔻酸异丙酯(IPM);油酸乙酯;油酸甲酯;月桂醇乳酸酯;油醇乳酸酯;油酸;亚油酸;油酸甘油单酯和亚油酸甘油单酯;椰油酰基辛酰癸酸酯;月桂酸己酯;油胺;油醇;己烷;庚烷;壬烷;癸烷;十二烷;短链链烷化合物;萜烯;D-柠檬烯;L-柠檬烯;DL-柠檬烯;橄榄油;大豆油;菜籽油;棉籽油;棕榈油精;葵花油;玉米油;精油,诸如薄荷油、松油、柑橘油、柠檬油、梨莓油、橙油、柑桔油、印楝油、薰衣草油、茴香油、石榴籽油、葡萄籽油、南瓜油、玫瑰油、丁香油、鼠尾草油、桉叶油、茉莉油、牛至油、辣椒素和类似精油;甘油三酯(例如不饱和生育酚和多不饱和生育酚);中链甘油三酯(MCT);鳄梨油;石榴酸(ω 5脂肪酸)和CLA脂肪酸; ω 3-脂肪酸、 ω 6-脂肪酸、 ω 9-脂肪酸和 ω 脂肪酸的乙酯以及它们的混合物。

15. 如权利要求14所述的制剂,其中所述油选自肉豆蔻酸异丙酯(IPM)、油酸、油醇、植物油、萜烯、薄荷油、桉叶油以及它们的混合物。

16. 如权利要求1至15中任一项所述的制剂,其中所述亲水性表面活性剂以在约2wt%和12wt%之间的总量存在于所述制剂中。

17. 如权利要求1至16中任一项所述的制剂,其中所述制剂包含第一亲水性表面活性剂和第二亲水性表面活性剂,所述第一亲水性表面活性剂和所述第二亲水性表面活性剂之间的比率在约5:1和2:1(w/w)之间。

18. 如权利要求1至17中任一项所述的制剂,其中所述第一亲水性表面活性剂以在约1.75wt%和8.0wt%之间的量存在于所述制剂中,和/或所述第二亲水性表面活性剂以在约0.45wt%和3.8wt%之间的量存在。

19. 如权利要求1至18中任一项所述的制剂,其中所述第一亲水性表面活性剂和所述第二亲水性表面活性剂各自独立地选自聚氧乙烯、乙氧基化(20EO)脱水山梨糖醇单月桂酸酯

(T20)、乙氧基化(20EO)脱水山梨糖醇单硬脂酸酯/棕榈酸酯(T60)、乙氧基化(20EO)脱水山梨糖醇单油酸酯/单亚油酸酯(T80)、乙氧基化(20EO)脱水山梨糖醇三油酸酯(T85)、乙氧基化(20EO至60EO)的蓖麻油;乙氧基化(20EO至60EO)的氢化蓖麻油、乙氧基化(5-40EO)硬脂酸甘油单酯/棕榈酸甘油单酯;聚氧乙烯35EO和40EO蓖麻油、聚氧乙烯35蓖麻油;聚山梨醇酯20(吐温20)、聚山梨醇酯40(吐温40)、聚山梨醇酯60(吐温60)、聚山梨醇酯80(吐温80);Mirj S40、Mirj S20;油酰基聚乙二醇甘油酯;聚甘油基-3-二油酸酯;乙氧基化羟基硬脂酸(Solutol HS15);糖酯,诸如蔗糖单油酸酯、蔗糖单月桂酸酯、蔗糖单硬脂酸酯;聚甘油酯,诸如十甘油单油酸酯或十甘油单月桂酸酯、六甘油单月桂酸酯或六甘油单油酸酯。

20.如权利要求1至19中任一项所述的制剂,其中所述第一亲水性表面活性剂是聚山梨醇酯60(吐温60),并且所述第二亲水性表面活性剂是氢化蓖麻油(HECO 40)。

21.如权利要求1至20中任一项所述的制剂,其中所述至少两种极性溶剂包含至少第一溶剂和第二溶剂,并且所述第一溶剂选自短链醇和/或所述第二溶剂选自多元醇。

22.如权利要求1至21中任一项所述的制剂,其中溶剂在所述制剂中的总量在约2.5wt%和25wt%之间。

23.如权利要求1至22中任一项所述的制剂,其中所述至少两种溶剂包含以1:1.5和1:3之间的重量比的至少第一溶剂和第二溶剂。

24.如权利要求1至23中任一项所述的制剂,所述制剂包含至少三种极性溶剂。

25.如权利要求24所述的制剂,所述制剂包含作为极性溶剂的异丙醇(IPA)、乙醇和丙二醇(PG)。

26.如权利要求1至25中任一项所述的制剂,其中所述至少一种助表面活性剂是亲脂剂或两亲剂。

27.如权利要求1至26中任一项所述的制剂,其中所述至少一种助表面活性剂以在约0.4wt%和2wt%之间的量存在于所述制剂中。

28.如权利要求1至27中任一项所述的制剂,其中所述至少一种助表面活性剂是磷脂。

29.如权利要求28所述的制剂,其中所述磷脂选自卵磷脂、蛋黄卵磷脂、大豆卵磷脂、菜籽卵磷脂或葵花卵磷脂、磷脂诸如磷脂酰胆碱(PC)(GMO-转基因有机体和非GMO)、Phosal、phospholipone、Epicorn 200、LIP0ID H100、LIP0ID R100、LIP0ID S100、LIP0ID S75、POPC、SOPC、PHOSPHOLIPON 90G或PHOSPHOLIPON 90H以及它们的组合。

30.如权利要求1至29中任一项所述的制剂,其中所述至少两种渗透促进剂以至少在约2wt%和10wt%之间的总量存在于所述制剂中。

31.如权利要求1至30中任一项所述的制剂,其中所述至少两种渗透促进剂独立地选自二甲基亚砜(DMSO)、二甲基异山梨醇(DMI)、肉豆蔻酸异丙酯(IPM)、2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇(卡必醇)、磷脂酰胆碱(PC)、乙醇、异丙醇(IPA)、乙酸乙酯、油醇、油酸、油酯、 β -环糊精、尿素及其衍生物诸如二甲基脲或二苯基脲、甘油和丙二醇(PG)、吡咯烷酮及衍生物、薄荷油、萜烯和萜类化合物(精油)油、以及它们的组合。

32.如权利要求31所述的制剂,所述制剂包含作为渗透促进剂的二甲基异山梨醇(DMI)、肉豆蔻酸异丙酯(IPM)、卡必醇、磷脂酰胆碱(PC)、萜烯中的至少两种。

33.如权利要求1至32中任一项所述的制剂,其中所述胶凝剂以在约0.75wt%和3.5wt%之间的量存在于所述制剂中。

34. 如权利要求1至33中任一项所述的制剂,其中所述胶凝剂选自纤维素醚(例如,羟乙基纤维素、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素)、聚乙烯醇、聚季铵盐-10、瓜尔胶、羟丙基瓜尔胶、黄原胶(诸如Xantural 11K、Xantural 180K (CP Kelco US) 和其他)、结冷胶、芦荟凝胶、醋栗、角叉菜胶、燕麦粉、淀粉(来自玉米、水稻或其他植物)、明胶(猪皮)、ghatty胶、阿拉伯树胶、菊粉(来自菊苣)、魔芋胶、刺槐豆胶、药蜀葵根、果胶(高甲氧基和低甲氧基)、藜麦提取物、红藻、solagum、黄蓍胶(TG)、Carbopol树脂、以及它们的混合物。

35. 如权利要求34所述的制剂,其中所述至少一种胶凝剂选自黄原胶、结冷胶、海藻酸钠、果胶、低甲氧基果胶和高甲氧基果胶、卡波姆以及它们的混合物。

36. 如权利要求35所述的制剂,其中所述至少一种胶凝剂是黄原胶。

37. 如权利要求1至36中任一项所述的制剂,其中所述活性剂以在1wt%和5wt%之间的量存在于所述制剂中。

38. 如权利要求1至37中任一项所述的制剂,其中所述稀释剂选自水、纯化水、蒸馏水(DW)、二重蒸馏水(DDW)和三重蒸馏水(TDW)、去离子水、注射用水、盐水、葡萄糖溶液或具有在4和8之间的pH的缓冲剂。

39. 如权利要求1至38中任一项所述的制剂,所述制剂包含在约50wt%和90wt%之间的所述稀释剂。

40. 如权利要求1至39中任一项所述的制剂,所述制剂还包含至少一种添加剂,所述至少一种添加剂任选地选自香料、pH调节剂、缓冲剂、中和剂、润肤剂、湿润剂、防腐剂和抗氧化剂。

41. 如权利要求1至40中任一项所述的制剂,所述制剂适于所述活性剂的真皮施用。

42. 如权利要求41所述的制剂,用于跨越皮肤层局部施用所述活性剂。

43. 如权利要求41或42所述的制剂,用于跨越角质层递送所述活性剂。

44. 如权利要求1至43中任一项所述的制剂,所述活性剂经过自施用开始至少24小时的时间段从所述制剂释放到期望的施用部位中。

45. 如权利要求1至43中任一项所述的制剂,其中当通过Franz cell测量法进行测量时,渗透的活性剂的累积量在自应用开始0.5-12小时的时段期间每2小时增加约2倍,和/或经过自应用开始12小时至24小时的时段增加约6倍,以及自应用开始从24小时至48小时增加2倍。

46. 如权利要求1至43中任一项所述的制剂,经过自应用开始24小时表面皮肤层中的所述活性剂的累积量是应用到所述皮肤上的量的至少4%-8%。

47. 一种用于制备至少一种活性剂的凝胶化的局部制剂的工艺,所述制剂包含呈油性结构域的形式油相,所述油性结构域任选地具有至多100nm的尺寸,所述油性结构域被分散在凝胶化的水性连续相中,所述工艺包括:

(a) 提供活性物质负载的油性组合物,所述活性物质负载的油性组合物包含至少一种活性剂、至少一种油、至少两种亲水性表面活性剂、至少一种助表面活性剂、至少两种极性溶剂和至少两种渗透促进剂,所述油性组合物大体上不含水;

(b) 提供水性稀释剂和至少一种胶凝剂的水性混合物;以及

(c) 使所述活性物质负载的油性组合物与所述水性混合物混合以获得所述凝胶化的局部制剂。

48. 如权利要求47所述的工艺,其中步骤(a)包括:

(a1) 提供油性组合物,所述油性组合物包含至少一种油、至少两种亲水性表面活性剂、至少一种助表面活性剂、至少两种极性溶剂和至少两种渗透促进剂;以及

(a2) 将所述至少一种活性剂溶解到所述油性组合物中,以获得所述活性物质负载的油性组合物。

49. 如权利要求47或48所述的工艺,其中所述稀释剂是水、纯化水、蒸馏水(DW)、二重蒸馏水(DDW)和三重蒸馏水(TDW)、去离子水、注射用水、盐水、葡萄糖溶液或具有在4和8之间的pH的缓冲剂。

50. 如权利要求47至49中任一项所述的工艺,其中所述水性混合物构成所述凝胶化的局部制剂的在60wt%和90wt%之间。

51. 如权利要求47至50中任一项所述的工艺,其中在步骤(c)处的所述混合被进行持续在约5分钟和60分钟之间的时段。

52. 如权利要求47至51中任一项所述的工艺,其中在步骤(c)处的所述混合在约25°C和50°C之间的温度进行。

53. 如权利要求47至52中任一项所述的工艺,其中工艺步骤中的至少一个在氮气气氛下进行。

54. 如权利要求47至53中任一项所述的工艺,其中所述活性剂是双氯芬酸或其任何药学上可接受的盐。

55. 如权利要求54所述的工艺,其中所述制剂中的双氯芬酸或其任何药学上可接受的盐的量在1wt%和6wt%之间(优选地在1wt%和4wt%之间)。

56. 一种用于制备至少一种活性剂的凝胶化的局部制剂的工艺,所述制剂包含呈油性结构域的形式油相,所述油性结构域任选地具有至多100nm的尺寸,所述油性结构域被分散在凝胶化的水性连续相中,所述工艺包括:

(a) 提供活性物质负载的油性组合物,所述活性物质负载的油性组合物包含至少一种活性剂、至少一种油、至少两种亲水性表面活性剂、至少一种助表面活性剂、至少两种极性溶剂和至少两种渗透促进剂,所述油性组合物大体上(有时,完全地)不含水;

(b) 使所述活性物质负载的油性组合物与水性稀释剂混合以获得混合物;

(c) 向所述混合物添加至少一种胶凝剂;以及

(d) 允许水性稀释剂凝胶化,从而获得所述凝胶化的局部制剂。

57. 如权利要求47至56中任一项所述的工艺,还包括添加至少一种抗氧化剂、至少一种防腐剂和至少一种pH调节剂中的至少一种。

58. 一种向有需要的受试者局部递送活性剂的方法,包括向所述受试者局部施用有效量的如权利要求1至46中任一项所述的制剂。

59. 根据权利要求1至46中任一项所述的制剂,用于在治疗有需要的患者中的疾病或状况中使用。

60. 如权利要求59所述的用于使用的制剂,其中所述疾病或状况选自炎症疾病,轻度至中度疼痛,肿胀,肌肉骨骼紊乱,骨关节炎、关节僵硬、类风湿性关节炎的症状,和炎症皮肤状况。

61. 一种活性物质负载的油性组合物,所述活性物质负载的油性组合物包含至少一种

活性剂、至少一种油、至少两种亲水性表面活性剂、至少一种助表面活性剂、至少两种极性溶剂和至少两种渗透促进剂,所述活性物质负载的油性组合物大体上不含水。

62. 如权利要求61所述的活性物质负载的油性组合物,所述活性物质负载的油性组合物完全地不含水。

63. 如权利要求61或62所述的活性物质负载的油性组合物,其中所述油选自肉豆蔻酸异丙酯(IPM);油酸乙酯;油酸甲酯;月桂醇乳酸酯;油醇乳酸酯;油酸;亚油酸;油酸甘油单酯和亚油酸甘油单酯;椰油酰基辛酸癸酸酯;月桂酸己酯;油胺;油醇;己烷;庚烷;壬烷;癸烷;十二烷;短链链烷化合物;萜烯;D-柠檬烯;L-柠檬烯;DL-柠檬烯;橄榄油;大豆油;菜籽油;棉籽油;棕榈油精;葵花油;玉米油;精油,诸如薄荷油、松油、柑橘油、柠檬油、梨莓油、橙油、柑桔油、印楝油、薰衣草油、茴香油、石榴籽油、葡萄籽油、南瓜油、玫瑰油、丁香油、鼠尾草油、桉叶油、茉莉油、牛至油、辣椒素和类似精油;甘油三酯(例如不饱和生育酚和多不饱和生育酚);中链甘油三酯(MCT);鳄梨油;石榴酸(ω 5脂肪酸)和CLA脂肪酸; ω 3-脂肪酸、 ω 6-脂肪酸、 ω 9-脂肪酸和 ω 脂肪酸的乙酯以及它们的混合物。

64. 如权利要求61至63中任一项所述的活性物质负载的油性组合物,其中所述油以至多8wt%的量存在于所述活性物质负载的油性组合物中。

65. 如权利要求61至64中任一项所述的活性物质负载的油性组合物,其中所述至少两种亲水性表面活性剂以至少22wt%的总量存在于所述活性物质负载的油性组合物中。

66. 如权利要求61至65中任一项所述的活性物质负载的油性组合物,其中所述组合物包含第一亲水性表面活性剂和第二亲水性表面活性剂,所述第一亲水性表面活性剂和所述第二亲水性表面活性剂之间的比率在约5:1和2:1(w/w)之间。

67. 如权利要求66所述的活性物质负载的油性组合物,其中所述第一亲水性表面活性剂以至少约17.5wt%的量存在于所述组合物中,和/或所述第二亲水性表面活性剂以至少约4.5wt%的量存在。

68. 如权利要求61至67中任一项所述的活性物质负载的油性组合物,其中所述第一亲水性表面活性剂和所述第二亲水性表面活性剂各自独立地选自聚氧乙烯、乙氧基化(20EO)脱水山梨糖醇单月桂酸酯(T20)、乙氧基化(20EO)脱水山梨糖醇单硬脂酸酯/棕榈酸酯(T60)、乙氧基化(20EO)脱水山梨糖醇单油酸酯/单亚油酸酯(T80)、乙氧基化(20EO)脱水山梨糖醇三油酸酯(T85)、乙氧基化(20EO至60EO)的蓖麻油;乙氧基化(20EO至60EO)的氢化蓖麻油、乙氧基化(5-40EO)硬脂酸甘油单酯/棕榈酸甘油单酯、聚氧乙烯35EO和40EO蓖麻油、聚氧乙烯35蓖麻油;聚山梨醇酯20(吐温20)、聚山梨醇酯40(吐温40)、聚山梨醇酯60(吐温60)、聚山梨醇酯80(吐温80);Mirj S40、Mirj S20;油酰基聚乙二醇甘油酯、聚甘油基-3-二油酸酯、乙氧基化羟基硬脂酸(SolutolHS15);糖酯,诸如蔗糖单油酸酯、蔗糖单月桂酸酯、蔗糖单硬脂酸酯;聚甘油酯,诸如十甘油单油酸酯或十甘油单月桂酸酯、六甘油单月桂酸酯或六甘油单油酸酯。

69. 如权利要求68所述的活性物质负载的油性组合物,其中所述第一亲水性表面活性剂是聚山梨醇酯60(吐温60),并且所述第二亲水性表面活性剂是氢化蓖麻油(HECO 40)。

70. 如权利要求61至69中任一项所述的活性物质负载的油性组合物,其中所述至少两种极性溶剂至少包含以至少13wt%的量的第一溶剂和以至少22.5wt%的量的第二溶剂。

71. 如权利要求61至70中任一项所述的活性物质负载的油性组合物,其中所述第一溶

剂和所述第二溶剂之间的比率在约1:1.5和1:3 (w/w) 之间。

72. 如权利要求61至71中任一项所述的活性物质负载的油性组合物, 其中所述至少一种助表面活性剂以至少4.5wt%的量存在于所述活性物质负载的油性组合物中。

73. 如权利要求61至72中任一项所述的活性物质负载的油性组合物, 其中所述至少两种渗透促进剂以至少20wt%的总量存在于所述组合物中。

74. 如权利要求61至73中任一项所述的活性物质负载的油性组合物, 其中所述至少两种渗透促进剂独立地选自二甲基亚砜 (DMSO)、二甲基异山梨醇 (DMI)、肉豆蔻酸异丙酯 (IPM)、2-(2-乙氧基乙氧基) 乙醇 (卡必醇)、磷脂酰胆碱 (PC)、乙醇、异丙醇 (IPA)、乙酸乙酯、油醇、油酸、油酯、 β -环糊精、尿素及其衍生物诸如二甲基脲或二苯基脲、甘油和丙二醇 (PG)、吡咯烷酮及衍生物、薄荷油、萜烯和萜类化合物 (精油) 油、以及它们的组合。

75. 如权利要求74所述的活性物质负载的油性组合物, 所述活性物质负载的油性组合物包含作为渗透促进剂的二甲基异山梨醇 (DMI)、肉豆蔻酸异丙酯 (IPM)、卡必醇、磷脂酰胆碱 (PC)、萜烯中的至少两种。

76. 如权利要求61至75中任一项所述的活性物质负载的油性组合物, 其中所述活性剂以在5wt%和20wt%之间的量存在于所述活性物质负载的油性组合物中。

77. 如权利要求76所述的活性物质负载的油性组合物, 其中所述活性剂以在约10wt%和20wt%之间的量存在于所述组合物中。

78. 如权利要求77所述的活性物质负载的油性组合物, 其中所述活性剂选自双氯芬酸、利多卡因、可乐定、芬太尼、特比萘芬、前列地尔、磺胺甲噁唑、头孢氨苄、万古霉素、达托霉素、奥利万星、他唑巴坦、苯佐卡因、米诺环素、多西环素、或其任何药学上可接受的盐、衍生物或类似物。

79. 如权利要求77或78所述的活性物质负载的油性组合物, 其中所述活性剂选自双氯芬酸、双氯芬酸钠 (DCF-Na)、双氯芬酸钾 (DCF-K)、DCF-铵、双氯芬酸二乙胺 (DCF-DEA) 以及它们的混合物。

用于活性化合物的局部递送系统

技术领域

[0001] 本发明涉及新颖的粘性或凝胶化的递送系统,所述新颖的粘性或凝胶化的递送系统基于分散在增粘的/凝胶化的连续水相中的油性纳米结构域,并且适合于各种活性化合物的延长的和/或持续的局部递送。

[0002] 发明背景

[0003] 活性剂的局部递送系统通常基于亲脂性载体,该亲脂性载体溶解其中的活性剂,诸如基于凡士林的软膏、液体石蜡或其他油性载体。其他递送系统是基于乳剂的乳膏和软膏,其中活性剂被溶解到其中的油滴被分散在水相中。尽管存在用于活性物质的局部递送的各种商业产品,但从这样的系统中局部递送活性剂由于配制者方面、递送概况和性能已经证明是具有挑战性的。

[0004] 特别地,将这样的系统配制成局部制剂已经难以获得,该局部制剂组合长期稳定性、活性物质的期望的释放概况、进入皮肤层中的受控渗透(即,调整成具有有限的全身效果或防止这样的效果)以及在质地上是令人满意的。

[0005] 因此,本公开内容提供了亚微米结构,即自组装的纳米结构域递送系统,该纳米结构域递送系统基于具有低含量的油的独特的多组分油相,并且被分散在增粘的或凝胶化的连续水相中。这样的系统被设计成负载各种活性剂,并且适合于以受控的、通常延长的释放方式局部施用活性物质。此外,如将在本文中描述的,粘性/凝胶化的制剂使得能够在期望的皮肤层内获得贮库效应(depot effect),以便使得能够增加活性材料的递送,以及在施用后活性物质的延长的且大体上恒定的释放速率。这些系统(尽管包含若干组分)是热力学稳定的各向同性的、自组装的系统(即自发形成的),呈现高的溶解能力并且具有改善的活性剂生物利用度。从下文的公开内容中,这些系统的其他优点将变得明显。

[0006] 参考文献

[0007] [1]WO 2008/058366

[0008] [2]A.Kogan,N,Garti,Advances in Colloid and Interface Science 2006, 123-126,369-385

[0009] [3]A.Spernath,A.Aserin,Advances in Colloid and Interface Science 2006,128

[0010] [4]A.Spernath,A.Aserin,N.Garti,Journal of Colloid and Interface Science 2006,299,900-909

[0011] [5]A.Spernath,A.Aserin,N.Garti,Journal of Thermal Analysis and Calorimetry 2006,83

[0012] [6]N.Garti,A.Spernath,A.Aserin,R.Lutz,Soft Matter 2005,1

[0013] [7]A.Spernath,A.Aserin,L.Ziserman,D.Danino,N.Garti,Journal of Controlled Release 2007,119

[0014] [8]WO 03/105607

[0015] [9]J.Lademann,U.Jacobi,C.Surber,H.J.Weigmann,J.W.Fluhr,European

Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 2009,72,317-323

[0016] [10]WO 2016/038553

[0017] [11]WO 2010/045415

[0018] [12]WO 2007/065281

[0019] [13]WO 1997/042944

[0020] [14]WO 1993/000873

[0021] [15]WO 2008/065451 A2

[0022] [16]WO2005/110370

[0023] [17]WO2007/060177

[0024] 发明概述

[0025] 本公开内容涉及用于活性剂的真皮(即局部)递送的局部制剂,所述局部制剂通过在期望的皮肤层处形成贮库效应来提供活性剂的延长且增强的释放。局部制剂中组分独特组合使得能够获得穿过角质层的高渗透(然而,可以针对受控的渗透进行调整,以限制或避免全身效果),同时经过延长的时间段获得活性物质的受控的期望的释放概况,如本文所描述的。虽然作为乳剂或分散体的现有的增粘的/凝胶化的制品已经证明具有有限的热力学稳定性和/或提供有限的活性剂渗透(参见,例如,图1中所示的商业乳剂的LUMiFuge™测试结果),但本公开内容的制剂证实了经过延长的时间段的高稳定性、其中所携带的活性剂的高渗透水平、活性剂的受控且延长的释放以及改善的感官性质。还应注意的是,本公开内容的制剂被调整以提供活性剂在制剂内的完全溶解,从而确保制剂的长期稳定性和在应用到皮肤上后活性剂从制剂中的可再现释放。

[0026] 在其各方面中的一个方面中,本公开内容提供了局部制剂,所述局部制剂包含油相和凝胶化的水性连续相,油相呈被分散在凝胶化的水性连续相中的油性结构域液滴的形式;其中油相包含活性剂或其药学上可接受的盐、至少一种油、至少两种亲水性表面活性剂、至少一种助表面活性剂(例如亲脂性助表面活性剂)、至少两种极性溶剂和至少两种渗透促进剂,并且凝胶化的水性连续相包含水性稀释剂和至少一种胶凝剂。

[0027] 在另一方面中,本公开内容提供了局部制剂,所述局部制剂包含油相和凝胶化的水性连续相,油相呈被分散在凝胶化的水性连续相中的油性纳米结构域的形式;其中油相包含活性剂或其药学上可接受的盐、至少一种油、至少两种亲水性表面活性剂、至少两种极性溶剂和至少两种渗透促进剂以及任选地包含至少一种助表面活性剂(例如亲脂性助表面活性剂),并且凝胶化的水性连续相包含水性稀释剂和至少一种胶凝剂。

[0028] 局部制剂包含由油相构成的活性物质负载的递送系统,油相呈被分散在连续水相中的不同结构域(例如,液滴,所述液滴可以是球形的或可以不是球形的)的形式。连续相是凝胶,使得制剂被增粘至一定稠度,该稠度允许在应用后在皮肤上获得长的停留时段,以及令人愉快和光滑的质地。如上文提到的,所述制剂是自组装系统(即自发形成的),并且一方面被调整为将活性剂溶解和稳定化,同时另一方面在递送到期望的皮肤层中后允许高的皮肤渗透性和活性物质从制剂中延长的释放。与典型的乳剂制剂或微乳剂制剂不同,这些自组装结构在油相中是贫乏的,并且如将在下文进一步解释的,在油相中还含有非常低含量的油。油相由油和表面活性剂的纳米簇或短结构域、助溶剂和助表面活性剂构成,然而不同于经典的反胶束或反溶胀胶束。当与超过60wt%的水混合时,形成由表面活性剂和活性剂

本身构造的油性结构域;也就是说,在制剂的油性结构域中,活性剂作为位于油相的界面处或被并入该界面中的表面活性剂(surface active agent) (“结构剂(structurant)”或“调和剂(cosmotropic agent)”)发挥作用,作为结构域的结构的一部分并且使得能够形成油性结构域。因此,在本公开内容的制剂中使用的独特的油相不同于已知的局部递送系统,在已知的局部递送系统中,活性剂仅仅是客体分子,即通常溶解到油或油相中,而不显著地影响制剂的结构。通过调整油相以使活性剂能够包埋在表面活性剂的尾部之间,将活性剂并入到油性结构域的结构中,并用于稳定化结构域的结构。换句话说,在本公开内容的制剂中,将活性剂溶解在油性结构域/表面活性剂结构域的界面内,从而形成油性结构域和界面的结构部分,而不是仅仅溶解在油性结构域的芯中。

[0029] 本发明的制剂是热力学稳定的亚微米结构(具有亚微米尺寸的结构域),所述亚微米结构可以安全地储存持续延长的时间段,而不乳化、聚集、聚结或相分离,并且通过大体上均匀且稳定的油性纳米尺寸的结构域来表征,该结构域通常在水相中具有窄的尺寸分布。除了制剂稳定性的考量之外,结构域的尺寸及其尺寸分布的均匀性允许更好地控制活性物质从制剂中的释放速率以及进入皮肤中的增强的运输/渗透。

[0030] 应该强调的是,在将活性剂引入到油性混合物中并且以所需的量(即高于约60%)添加水性组分后,本公开内容的制剂的结构自发地形成,而不需要应用高剪切工艺、空化工艺或高压均质化工艺,而是以低混合速率简单混合组分。在一些实施方案中,油性结构域(在凝胶化系统中)具有在约5nm和150nm(纳米)之间或者甚至在10nm和100nm之间的尺寸。结构域尺寸指的是所测量的结构域的直径的算术平均值,其中直径在平均值的 $\pm 15\%$ 的范围内。

[0031] 在其他实施方案中,油性结构域(在凝胶化系统中)可以具有在约10nm和75nm之间、在约10nm和50nm之间或者甚至在10nm和25nm之间的尺寸。在一些其他实施方案中,油性结构域(在凝胶化系统中)可以具有在约15nm和75nm之间或者甚至在约20nm和50nm之间的尺寸。

[0032] 应注意的是,结构域不需要是球形的。在一些实施方案中,制剂中的油性结构域具有细长的形状,也就是说,具有至少2种不同尺寸的椭球体、长方形或蠕虫状的形状。在这样的情况下,平均结构域尺寸指的是具有结构域的最长尺寸的直径的假想球体。

[0033] 在一些实施方案中,细长的油性结构域具有在约1.1和1.5之间的长径比。

[0034] 皮肤渗透性和释放速率的控制也通过调整制剂的粘度来获得,即通过使水相成凝胶状以形成通常呈凝胶的形式的轻微至中等粘度的制剂。本发明的发明人发现,递送系统可以被增粘至具有受控的流变学性质的期望的粘度,从而增加系统的稳定性,并且在局部施用后延长活性物质从制剂中的释放。粘度的受控增加还允许改善制剂在皮肤上的铺展性(spreadability),以及提供皮肤和制剂之间较长的接触时间,如将在本文中解释的。

[0035] 应当注意的是,本公开内容的制剂能够保持其纳米尺寸,而不与凝胶分子相互作用且不被絮凝或聚结,并且在凝胶化相内保持可移动。这种独特的特性通过选择不具有表面活性且不与活性剂相互作用的胶凝剂来实现。

[0036] 在本公开内容的上下文中,术语“粘性”或其任何语言的变化形式,当涉及水相和/或制剂时,两者意指表示大于水的粘度的粘度(即在25℃高于1cP的粘度)。通常,凝胶化的水相就其本身而言具有至少100cP(厘泊或mPa/s)的粘度,而制剂可以具有至少400cP的粘

度(通过Brookfield DV-II粘度计测量,利用主轴LV4的15rpm,以2.85wt%的胶凝剂浓度)。除非具体地指示,否则本文所描述的所有粘度值指的是如在25℃测量的粘度。

[0037] 增加的粘度主要通过使用胶凝剂,具体地不影响纳米结构域的结构的胶凝剂获得,这将在本文中进一步描述。胶凝剂在水相中形成三维分子网络,从而增加制剂的粘度。还应注意的是,由于凝胶相中的纳米结构域结构不是牛顿的,所以流变学行为可以是系统的粘度行为的指标。空的(即没有活性物质)和负载的纳米系统具有比水性凝胶(即没有纳米结构域的凝胶化的水相)的损耗模量(G'')和储存模量(G')更高的损耗模量(G'')和储存模量(G'),示出与软粘弹性凝胶相似的流变学行为。

[0038] 凝胶化的纳米结构域的复数粘度(complex viscosity)在低剪切速率下高于水性凝胶化相的复数粘度(在0.1 1/s剪切速率下,12Pa·s相对于8Pa·s),但在80 1/s的较高剪切速率下等于凝胶化系统的约0.6Pa·s的复数粘度。

[0039] 凝胶化制剂的粘度不作为储存时间的函数而变化,并且甚至在少数剪切应力循环之后是完全可再现的,这表明纳米结构域没有被附接至粘弹性网络。此外,与需要完全地吸收到皮肤中的制剂相反,凝胶化的制剂在应用后在皮肤的表面上形成薄膜。此膜在皮肤上具有较长的停留时间,从而增加制剂与皮肤的接触时间,这使得活性剂能够在较长的时间段期间扩散出油性结构域并进入皮肤更深的层中(引起贮库效应)。

[0040] 局部制剂在本文中指的是适于真皮应用并且能够实现活性剂的真皮递送和/或透皮递送的制剂。如本文使用的术语是指将制剂直接地应用到受试者的皮肤(人类的或非人类的皮肤)的至少一部分上,以便在应用的部位和相邻区域或相邻组织处实现期望的效果,例如美容效果或治疗效果。在一些实施方案中,期望的效果在应用的部位处实现,而不诱导一种或更多种全身效果。在其他实施方案中,本公开内容的制剂诱导至少部分的、有限的全身效果,这有助于诱导至少一种期望的效果。

[0041] 如已知的,人类皮肤由许多层构成,这些层可以被划分为三个主要组层:位于皮肤的外表面上的角质层、表皮和真皮。虽然角质层是富含细胞外脂质的基质中的细胞的角蛋白填充的层,但该角质层事实上是药物递送到皮肤中的主要屏障,表皮层和真皮层是有活力的组织。表皮没有血管,但真皮包含可以引导治疗剂用于经上皮的全身分布的毛细血管回路。

[0042] 虽然药物的真皮递送可以是选择的途径,但只有有限数目的药物可以通过这种途径被施用。不能够真皮递送更多种类的药物主要取决于对药物的有利于皮肤渗透的低分子量(分子量不高于500Da的药物)、亲脂性和可以被负载到已知载体中的相对小剂量的要求。本公开内容的制剂允许活性剂跨越皮肤层中的至少一个、跨越角质层(SC)、表皮层和真皮层运输。不希望受理论所束缚,递送系统将活性剂跨越角质层运输的能力取决于一系列事件,所述事件包括活性剂穿过水合角蛋白层并进入更深的皮肤层中的受控扩散。这样的受控扩散能够通过增加的粘度连同活性剂和油相的表面活性剂的界面相互作用的组合来实现,如将进一步解释的。

[0043] 在一些实施方案中,制剂适于至少一种活性剂的表皮施用和/或真皮施用。在其他实施方案中,制剂可以适于活性剂跨越皮肤层并且特别是跨越角质层的递送。在一些其他实施方案中,制剂适于活性剂的真皮递送,而不引起显著的全身效果。在还其他实施方案中,制剂适于穿过角质层递送活性剂,以在期望的组织(肌肉、滑液、滑膜、髌腱(patellar

tendon)等)处诱导效果。

[0044] 在本公开内容的范围内,术语皮肤是指哺乳动物皮肤(包括人类皮肤)的任何区域,包括头皮、头发和指甲的皮肤。制剂可以被应用到的皮肤区域尤其取决于本文讨论的参数。

[0045] 在另一方面中,提供了用于提供至少一种活性剂的延长释放的局部制剂,制剂包含油相和凝胶化的水性连续相,油相呈被分散在凝胶化的水性连续相中的油性结构域的形式;油相包含所述活性剂、至少一种油、至少两种亲水性表面活性剂、至少一种助表面活性剂、至少两种极性溶剂和至少两种渗透促进剂,并且凝胶化的水性连续相包含水性稀释剂和至少一种胶凝剂;所述制剂适于在应用到皮肤区域上后在皮肤区域上形成膜,使得所述活性剂在与皮肤区域接触后从所述油性液滴中释放持续一定时间段,从而提供其延长且增加的释放。

[0046] 在另一方面中,提供了用于提供至少一种活性剂的延长释放的局部制剂,制剂包含油相和凝胶化的水性连续相,油相呈被分散在凝胶化的水性连续相中的油性结构域的形式;油相包含所述活性剂、至少一种油、至少两种亲水性表面活性剂、至少一种助表面活性剂、至少两种极性溶剂和至少两种渗透促进剂,并且凝胶化的水性连续相包含水性稀释剂和至少一种胶凝剂;所述活性剂仅与油性结构域和水相物理地相关联,允许活性剂在与皮肤区域接触后从所述油性结构域中释放持续延长且增加的时间段。

[0047] 本文所描述的制剂在局部施用后可以提供活性剂的延长释放;也就是说,活性剂经过自施用开始至少12小时的时间段从制剂中释放到期望的施用部位。在一些实施方案中,活性剂在应用到受试者的皮肤上后经过至少24小时、有时多达48小时的时间段从制剂中释放。在一些实施方案中,当通过Franz cell测量法测量时,渗透的活性剂的累积量在自应用开始0.5小时-12小时的时段期间每2小时增加约2倍,和/或经过自应用开始12小时至24小时的时段增加约6倍,以及在自应用开始从24小时至48小时增加2倍。

[0048] 应注意的是,当通过Franz cell测量时,接收器容器(receiver vessel)(模拟血流)内活性剂的量是最小的,例如在总体应用的活性剂的0.5%至2%之间,示出最小的全身暴露。

[0049] 在其他实施方案中,在自应用开始经过24小时表面皮肤层中活性剂的累积量是应用到皮肤上的量的至少4%-8%。

[0050] 本公开内容的制剂还可以提供贮库效应,其中,在施用到期望的皮肤层后,制剂作为活性剂的储库起作用,活性剂经过限定的时间段以受控的方式从所述储库中释放。也就是说,本公开内容的制剂被设计成在应用到皮肤区域上后在皮肤区域上形成凝胶化的制剂的薄膜。由于油性结构域的独特结构和制剂中组分的扩散系数的仔细调整,在制剂与皮肤接触后,活性剂经过延长的时间段以受控的方式(恒定速率)从油相释放到皮肤中(如将在本文中以详细方式解释的)。

[0051] 因此,在另一方面中,提供了用于至少一种活性剂的局部递送的贮库制剂,制剂包含油相和凝胶化的水性连续相,油相呈被分散在凝胶化的水性连续相中的油性结构域的形式;其中油相包含所述活性剂、至少一种油、至少两种亲水性表面活性剂、至少一种助表面活性剂、至少两种极性溶剂和至少两种渗透促进剂,并且凝胶化的水性连续相包含水性稀释剂和至少一种胶凝剂;所述活性剂在制剂中具有类似于亲水性表面活性剂的扩散系数的

扩散系数,并且所述水相被凝胶化,允许活性剂在与皮肤区域接触后经过延长的时间段从所述油性结构域中释放。

[0052] 术语阻塞因子 (OF) 被定义为制剂中每种组分的扩散率 (扩散系数), 所述扩散率相对于以液体形式或在参考溶液中的组分本身的扩散系数被归一化, $[OF = D/D_0]$ 。阻塞因子表明油性结构域中的组分以给定的活性剂浓度从结构中释放的阻力。低OF值指示具有相似OF值的组分之间的约束效应 (binding effect)。

[0053] 如上文提到的, 本公开内容的制剂由分散在凝胶化的水性连续相中的油性结构域构成。油相是独特的多组分混合物, 该混合物大体上 (有时完全地) 不含水, 并且包含至少一种油、至少两种亲水性表面活性剂、至少一种助表面活性剂 (典型地亲脂性助表面活性剂)、至少两种极性溶剂和至少两种渗透促进剂。与富含油使得活性剂通常溶解在油芯内的经典的乳剂系统或微乳剂系统相反, 在本公开内容的制剂中, 油相是贫油的。这种低的油含量不足以溶解活性剂, 从而迫使活性剂被包埋在表面活性剂的尾部内, 并且因此停留在油性结构域和水相之间的界面处。在油-表面活性剂的界面内的这样的溶解产生高度热力学稳定的制剂, 所述制剂在延长的时间段内不经历相分离或活性剂从液滴中的释放, 而在接触生物膜后, 活性物质可以从制剂中释放。由于油相组分的组合, 油相可以负载有相对高含量的活性剂, 例如多达油相的20wt%或更多, 典型地多达油相的15wt% (然而, 应注意的是, 在水性载体稀释后, 整个制剂内活性剂的浓度应该根据相关的稀释度重新计算)。

[0054] 在将水相添加到油相后, 油相重新排列以形成油性结构域。由于组分的仔细调整, 系统被自发地排列成其最终结构, 这由表面活性剂、助表面活性剂和活性剂之间的结构匹配 (即高分子相容性) 以及具有大体上零界面张力的界面的形成驱动。组分的这样的匹配提供了呈现界面弹性的系统, 该系统使得在油性结构域和水相之间自发地形成的界面的曲率能够发生改变, 以便容纳活性剂并有利于活性剂与表面活性剂尾部的物理相互作用。系统还被调整为能够实现在界面处的有效的临界填充因子 (critical packing factor) (ECPP) 以及合适的阻塞因子 (如将在本文中解释的), 从而一方面稳定化油性结构域, 并且另一方面在与皮肤接触后能够实现活性物质从结构域中增强的释放。

[0055] 因此, 在另一方面中, 本公开内容提供了粘性局部制剂, 所述粘性局部制剂包含呈油性结构域的形式油相, 该油性结构域被分散在凝胶化的水性连续相中, 其中油相包含至少以下9种组分: 所述活性剂、至少一种油、至少两种亲水性表面活性剂、至少一种亲脂性助表面活性剂、至少两种极性溶剂和至少两种渗透促进剂, 并且凝胶化的水性连续相包含水性稀释剂和至少一种胶凝剂。

[0056] 油指的是亲脂剂, 所述亲脂剂在水中不混溶并且能够在引入到水性液体中时形成不同的结构域。在一些实施方案中, 油选自肉豆蔻酸异丙酯 (IPM); 油酸乙酯; 油酸甲酯; 月桂醇乳酸酯; 油醇乳酸酯; 油酸; 亚油酸; 油酸甘油单酯和亚油酸甘油单酯; 椰油酰基辛酸癸酸酯; 月桂酸己酯; 油胺; 油醇; 己烷; 庚烷; 壬烷; 癸烷; 十二烷; 短链链烷化合物; 萜烯; D-柠檬烯; L-柠檬烯; DL-柠檬烯; 橄榄油; 大豆油; 菜籽油; 棉籽油; 棕榈油精 (palmolein); 葵花油; 玉米油; 精油, 诸如薄荷油、松油、柑橘油、柠檬油、梨莓油、橙油、柑桔油、印楝油、薰衣草油、茴香油、石榴籽油、葡萄籽油、玫瑰油、丁香油、鼠尾草油、桉叶油、茉莉油、牛至油、辣椒素和类似的精油; 甘油三酯 (例如不饱和生育酚和多不饱和生育酚); 中链甘油三酯 (MCT); 鳄梨油; 葡萄籽油; 南瓜油; 石榴酸 (ω 5脂肪酸) 和CLA脂肪酸; ω 3-脂肪酸、 ω 6-脂肪酸、 ω

9-脂肪酸和 ω 脂肪酸的乙酯以及它们的混合物。

[0057] 在其他实施方案中,油可以选自肉豆蔻酸异丙酯(IPM)、油酸、油醇、植物油、萜烯、薄荷油、桉叶油以及它们的混合物。

[0058] 在另一个实施方案中,油是肉豆蔻酸异丙酯(IPM)。

[0059] 如上文提到的,油相是贫油的,以便将活性剂朝向界面驱动,而不是引起活性物质在油中溶解。因此,根据一些实施方案,油可以以至多3wt%的量存在于制剂中。根据其他实施方案,油可以以在制剂的约0.5wt%和3wt%之间的量存在于制剂中。根据一些其他实施方案,油可以以制剂的约0.5wt%、0.6wt%、0.7wt%、0.8wt%、0.9wt%、1wt%、1.1wt%、1.2wt%、1.3wt%、1.4wt%、1.5wt%、1.6wt%、1.7wt%、1.8wt%、1.9wt%、2.0wt%、2.1wt%、2.2wt%、2.3wt%、2.4wt%、2.5wt%、2.6wt%、2.7wt%、2.8wt%、2.9wt%或甚至3wt%的量存在于制剂中。根据还其他实施方案,油可以以在制剂的约0.5wt%和1wt%之间的量存在于制剂中。

[0060] 亲水性表面活性剂是具有亲水性头部基团和能够使活性剂溶解的亲脂性尾部的表面活性剂。头部基团能够与活性剂和渗透剂相互作用,从而允许油性结构域的形成。取决于待被负载到制剂中的活性剂,亲水性表面活性剂可以包括具有亲水性质(即具有大的头部基团)的离子型表面活性剂、阳离子型表面活性剂、两性离子表面活性剂或非离子型表面活性剂,从而提供对水具有亲和力的表面活性剂。示例性的表面活性剂是聚氧乙烯脱水山梨糖醇单月桂酸酯(聚山梨醇酯20或T20)、聚氧乙烯脱水山梨糖醇单棕榈酸酯(T40)、聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯(T80)、聚氧乙烯脱水山梨糖醇单硬脂酸酯(T60)以及饱和(氢化)的和不饱和的蓖麻油的聚氧乙烯酯(诸如HEC025、HEC040、HEC060、EC035、EC040、EC060、PEG25、PEG40、PEG45、PEG60乙二醇、PEG45棕榈仁以及其他)、乙氧基化甘油单酯(诸如PEG 5-,PEG 6-,PEG 7-,PEG 20-,PEG 40-辛酸甘油酯/癸酸甘油酯、月桂酸甘油酯和油酸甘油酯)、羟基硬脂酸酯、乙氧基化脂肪酸和短链和中链和长链脂肪酸的乙氧基化脂肪醇、饱和的和不饱和的脂肪酸的糖酯、蔗糖的单酯和聚酯、脂肪酸的聚甘油酯(3个、6个、8个、10个甘油)、乙氧基化甘油单酯(8EO、10EO、12EO、20EO、40EO)和乙氧基化甘油二酯、乙氧基化脂肪酸以及乙氧基化脂肪醇。

[0061] 油相包含至少两种亲水性表面活性剂。亲水性表面活性剂被选择和匹配成使得它们的组合形成“谢尔曼复合物(Sherman complex)”。谢尔曼复合物是指两种或更多种表面活性剂的组,所述两种或更多种表面活性剂的组形成致密、填充良好且压实的界面层,这由两种表面活性剂与两种亲脂性尾部的匹配产生;也就是说,一种具有较长的尾部并且另一种具有较短的尾部,它们在结构域的芯中将一种整合到另一种中。在谢尔曼复合物中,两种表面活性剂具有亲水性头部基团,第一种表面活性剂具有较大的头部基团,并且另一种表面活性剂具有较小的头部基团,在头部基团之间形成强的氢键合。这样的复合物提供生物活性物质(活性剂)在纳米结构域中增加的溶解,以及活性剂在表面活性剂的尾部内的更好的化学稳定化。

[0062] 换句话说,制剂包含第一亲水性表面活性剂和第二亲水性表面活性剂,条件是第一亲水性表面活性剂不同于第二亲水性表面活性剂。

[0063] 在一些实施方案中,亲水性表面活性剂中的每一种可以选自聚氧乙烯、乙氧基化(20EO)脱水山梨糖醇单月桂酸酯(T20)、乙氧基化(20EO)脱水山梨糖醇单硬脂酸酯/棕榈酸

酯(T60)、乙氧基化(20EO)脱水山梨糖醇单油酸酯/单亚油酸酯(T80)、乙氧基化(20EO)脱水山梨糖醇三油酸酯(T85)、乙氧基化(20EO至60EO)的蓖麻油;乙氧基化(20EO至60EO)的氢化蓖麻油、乙氧基化(5-40EO)的硬脂酸甘油单酯/棕榈酸甘油单酯、聚氧乙烯35EO和40EO蓖麻油(polyoxyl 35and 40EO castor oil)。根据其他实施方案,亲水性表面活性剂中的每一种可以独立地选自聚氧乙烯35蓖麻油;聚山梨醇酯20(吐温20)、聚山梨醇酯40(吐温40)、聚山梨醇酯60(吐温60)、聚山梨醇酯80(吐温80);Mirj S40、Mirj S20;油酰基聚乙二醇甘油酯;聚甘油基-3二油酸酯;乙氧基化羟基硬脂酸(Solutol HS15);糖酯,诸如蔗糖单油酸酯、蔗糖单月桂酸酯、蔗糖单硬脂酸酯;聚甘油酯,诸如十甘油单油酸酯或十甘油单月桂酸酯、六甘油单月桂酸酯或六甘油单油酸酯。

[0064] 在一些实施方案中,第一亲水性表面活性剂可以选自聚山梨醇酯40(T40)、聚山梨醇酯60(T60)、聚山梨醇酯80(T80)、Mirj S40、油酰基聚乙二醇甘油酯、聚甘油基-3二油酸酯、乙氧基化羟基硬脂酸(Solutol HS15)或糖酯,而第二表面活性剂可以选自乙氧基化(20EO至40EO)的蓖麻油;乙氧基化(20EO至40EO)的氢化蓖麻油。

[0065] 根据一些实施方案,第一亲水性表面活性剂是聚山梨醇酯60(吐温60),并且第二亲水性表面活性剂是氢化蓖麻油(40EO,HECO 40)。

[0066] 在一些实施方案中,第一亲水性表面活性剂和第二亲水性表面活性剂之间的比率在约5:1和2:1(w/w)之间。

[0067] 在一些实施方案中,第一亲水性表面活性剂可以以在约1.75wt%和8.0wt%之间的量存在于制剂中,而第二亲水性表面活性剂可以以在约0.45wt%和3.8wt%之间的量存在。在其他实施方案中,第一亲水性表面活性剂可以以在约2.5wt%和4.5wt%之间的量存在于制剂中,而第二亲水性表面活性剂可以以在约0.5wt%和1.8wt%之间的量存在。根据一些其他实施方案,制剂中的亲水性表面活性剂的总量在2wt%和12wt%之间。

[0068] 制剂包含至少两种极性溶剂。在本公开内容的上下文中,术语溶剂是指任何极性有机溶剂,所述极性有机溶剂是水可混溶的,并且适合于帮助活性剂的溶解。两种极性溶剂的组合用于有利于在制剂的任何水稀释下通过亲水性表面活性剂完全覆盖界面。溶剂提供溶解条件以用于在稀释后表面活性剂向界面的逐步迁移。在低水含量,溶剂是致使亲水性表面活性剂的行为像亲脂性的必要组分,将其有效临界填充参数(ECPP)调节至 >1.3 ,而在高水含量(water level) ($>50\%$),溶剂将表面活性剂“推”至界面,并引起ECPP显著改变至 <0.5 。换句话说,亲水性表面活性剂在任何水含量下控制和调节表面活性剂的亲水性/亲脂性。因此,需要溶剂的组合以允许两种溶剂的完全几何填充,以填满界面处表面活性剂之间的空间(空隙)。

[0069] 因此,在一些实施方案中,制剂包含至少第一溶剂和第二溶剂,条件是第一溶剂不同于第二溶剂。

[0070] 根据一些实施方案,第一极性溶剂可以选自短链醇(例如乙醇、丙醇、异丙醇、丁醇等),而第二极性溶剂可以选自多元醇(例如丙二醇(PG)、甘油、木糖醇和其他单体糖单元或二聚体糖单元,以及聚乙二醇(PEG),诸如PEG 200、PEG 400等)。

[0071] 在一些实施方案中,制剂可以包含作为第一极性溶剂的异丙醇(IPA),以及作为第二极性溶剂的丙二醇(PG)。在其他实施方案中,制剂可以包含作为第一极性溶剂的乙醇,以及作为第二极性溶剂的丙二醇。

[0072] 根据其他实施方案,制剂包含至少三种溶剂。在这样的实施方案中,制剂可以包含作为极性溶剂的IPA、乙醇和PG。

[0073] 根据其他实施方案,第一极性溶剂选自乙醇、IPA以及它们的组合。

[0074] 不希望受理论所束缚,第一极性溶剂位于界面(即乙醇和/或IPA)内较深处。第一极性溶剂用于提供具有水相的油性结构域界面的曲率(R^e)和自发曲率(R^s 或 R^o)的弹性。第二极性溶剂(即多元醇)位于靠近表面活性剂头部基团,从而使它们脱水并使活性剂溶解。

[0075] 在一些实施方案中,第一溶剂和第二溶剂之间的比率在约1:1.5和1:3之间。

[0076] 在一些实施方案中,制剂中溶剂的总量在约2.5wt%和25wt%之间。在其他实施方案中,制剂中溶剂的总量可以在约3wt%和20wt%之间、在约3.5wt%和18wt%之间、在约4wt%和16wt%之间或者甚至在约5wt%和15wt%之间。

[0077] 如上文提到的,活性物质-表面活性剂-溶剂系统形成强的分子相互作用,从而允许活性剂在油性结构域的界面内的溶解和稳定化。表面活性剂和活性剂在溶剂的存在下的组合提供了表面活性剂和活性剂之间的相互作用(即活性剂与表面活性剂分子的物理结合),从而抑制活性剂从油性结构域迁移到水相中,因而增加制剂的贮存期。

[0078] 油相的另一种组分是至少一种助表面活性剂,典型地亲脂性助表面活性剂或两亲性助表面活性剂,在一些实施方案中,所述助表面活性剂可以以在约0.4wt%和2.0wt%之间的量存在于制剂中。在其他实施方案中,助表面活性剂可以以在约0.45wt%和1.8wt%之间或者甚至在约0.5wt%和1.5wt%之间的量存在于制剂中。术语助表面活性剂应被理解为包括不同于表面活性剂的任何亲脂剂或两亲剂,所述亲脂剂或两亲剂有助于(与表面活性剂一起)将油相和水相之间的界面张力降低到几乎零(或零),从而允许形成热力学稳定的油性结构域。

[0079] 根据一些实施方案,助表面活性剂可以是磷脂。

[0080] 形成油相的组分的磷脂通常是亲脂性或两亲性的,以在接触(融合)后诱导生物脂质膜中的结构变化或暂时紊乱;结构变化可以是膜曲率的改变、表面电荷的修饰、非双层脂质相的促进、粘附到膜以及双层内改变的磷脂头部基团间距中的一种或更多种。

[0081] 在一些实施方案中,磷脂可以是选自单磷脂酰甘油、双磷脂酰甘油和三磷脂酰甘油的甘油磷脂。这样的磷脂的非限制性实例是磷脂酰胆碱(PC)、二棕榈酰磷脂酰胆碱(DPPC)、二硬脂酰磷脂酰胆碱(DSPC)、棕榈酰硬脂酰磷脂酰胆碱(DSDC)、棕榈酰油酰胆碱(PODC)和任何其他混合的脂肪酸甘油磷脂酰胆碱、任何磷脂酰乙醇胺(PE)(脑磷脂)、任何磷脂酰肌醇(PI)、任何磷脂酰丝氨酸(PS)、心磷脂、缩醛磷脂(plasmalogen)、溶血磷脂酰胆碱(LPC)、溶血磷脂酸、磷脂酰肌醇(3,4)-双磷酸酯、磷脂酰肌醇(3,5)-双磷酸酯、磷脂酰肌醇(4,5)-双磷酸酯、磷脂酰肌醇-4-磷酸酯、磷脂酰肌醇(3,4,5)-三磷酸酯、磷脂酰肌醇3-磷酸酯、大豆卵磷脂、油菜籽卵磷脂、玉米卵磷脂或葵花卵磷脂、蛋黄卵磷脂、Epicorn 200、Epicorn 100、phospholipone 90G、LIP0ID R-100(油菜籽)、LIP0ID H-100(葵花)、LIP0ID-S100(大豆)、LIP0ID-S75、Phosal 50PG、二油酰磷脂酰胆碱(DOPC)、油酰基棕榈酰磷脂酰胆碱(POPC)以及它们相应的丝氨酸、乙醇胺、甘油以及其他。

[0082] 在其他实施方案中,助表面活性剂可以选自卵磷脂;蛋黄卵磷脂;大豆卵磷脂;菜籽卵磷脂或葵花卵磷脂;磷脂诸如磷脂酰胆碱(PC)(GMO-转基因有机体和非GMO)、Phosal、phospholipone、Epicorn 200、LIP0ID H100、LIP0ID R100、LIP0ID S100、LIP0ID S75、

POPC、SOPC、PHOSPHOLIPON 90G或PHOSPHOLIPON 90H以及其他,以及它们的组合。

[0083] 通过一些实施方案,磷脂可以以在约0.4wt%和2.0wt%之间的量存在于制剂中。

[0084] 制剂向皮肤中增加的渗透可以通过使用渗透促进剂至少部分地获得,所述渗透促进剂是能够改变角质层的极性,从而改善制剂穿过其中的渗透的化合物。不希望受理论所束缚,渗透促进剂用于局部地且暂时地扭曲角质层处的磷脂膜的磷脂结构,从而增大角质层分子组分(脂质和蛋白质两者)的迁移率,因而致使角质层更加可渗透活性剂,所述活性剂通常是亲脂性的。

[0085] 在一些实施方案中,制剂中的渗透促进剂的总量在约2wt%和10wt%之间。在其他实施方案中,制剂中的渗透促进剂的总量可以在约2.2wt%和10wt%之间、在约2.5wt%和8wt%之间或者甚至在2.5wt%和6wt%之间。

[0086] 制剂包含至少两种渗透促进剂,所述至少两种渗透促进剂的组合控制活性剂渗透到期望的皮肤层中。因此,通过选择渗透促进剂的特定组合,活性剂可以仅在轻微全身暴露的情况下被递送到真皮或表皮。在一些实施方案中,所述两种或更多种渗透剂的组合提供了活性剂的协同渗透和渗透效应。

[0087] 根据一些实施方案,渗透促进剂可以选自亚砷衍生物,诸如二甲基亚砷(DMSO)、二甲基异山梨醇(DMI)、肉豆蔻酸异丙酯(IPM)、2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇(卡必醇(transcutol))、磷脂酰胆碱(PC)、乙醇、异丙醇(IPA)、乙酸乙酯、油醇、油酸、油酯、 β -环糊精、尿素及其衍生物诸如二甲基脲或二苯基脲、甘油和丙二醇(PG)、吡咯烷酮及衍生物、薄荷油或萜烯和萜类化合物(精油)油以及它们的组合。根据一些实施方案,制剂可以包含选自DMI、PC、萜烯和卡必醇的至少两种渗透促进剂。

[0088] 根据其他实施方案,制剂可以包含选自DMI、PC和卡必醇的至少两种渗透促进剂。

[0089] 在一些实施方案中,制剂可以包含作为渗透促进剂的(i) DMI和卡必醇,(ii) DMI和PC,(iii) DMI和萜烯,(iv) PC和萜烯,(v) 卡必醇和萜烯,或(vi) PC和卡必醇。

[0090] 根据其他实施方案,制剂可以包含三种渗透促进剂,在一些实施方案中,所述三种渗透促进剂是DMI、卡必醇和萜烯。

[0091] 在一些其他实施方案中,制剂可以包含三种渗透促进剂,在一些实施方案中,所述三种渗透促进剂是DMI、卡必醇和PC。

[0092] 如上文提到的,将活性剂或其药学上可接受的盐、水合物、衍生物或类似物溶解在油相的界面内(即在形成油性纳米结构域的表面活性剂的尾部之间)。

[0093] 如本文所使用的,术语药学上可接受的盐意指活性剂的对于在哺乳动物中的药物用途是安全且有效的并且具有期望的生物学活性的那些有机盐。药学上可接受的盐包括存在于本发明的化合物中的酸性基团的盐。

[0094] 在一些实施方案中,活性剂可以选自双氯芬酸、双氯芬酸钠(DCF-Na)、双氯芬酸钾(DCF-K)、DCF-铵、双氯芬酸二乙胺(DCF-DEA)以及它们的混合物,或双氯芬酸的任何其他药学上可接受的盐。

[0095] 在一些实施方案中,制剂包含在约1wt%和约6wt%之间的量的所述活性剂。在其他实施方案中,制剂包含在约1.5wt%至5wt%之间或者甚至在约2wt%和4.5wt%之间的量的所述活性剂。

[0096] 制剂的连续相是凝胶化的粘性水相,油相的结构域被分散在所述凝胶化的粘性水

相中。如上文提到的,水相被胶凝剂增粘/凝胶化。胶凝剂是能够有助于弹性并且除了在与皮肤层接触时形成薄膜之外将水相的粘度增加到期望的粘度并且因此增加制剂的粘度的剂,如本文所描述的。

[0097] 胶凝剂是能够形成大分子的三维网络例如聚合物链的粘弹性网络的剂,油性结构域被嵌入并且均质地分散在所述网络中,从而增加粘度并改变水相的流变学行为。例如,胶凝剂可以选自水溶性聚合物或胶体水溶性聚合物(水胶体),诸如纤维素醚(例如羟乙基纤维素、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素)、聚乙烯醇、聚季铵盐-10、瓜尔胶、羟丙基瓜尔胶、黄原胶(诸如Keltral、Xantural诸如Xantural 11K、Xantural 180K、Xantural 75(CP Kelco US)和其他)、结冷胶(Kelogel)、芦荟凝胶、醋栗(amlā)、角叉菜胶、燕麦粉、淀粉和改性淀粉(来自玉米、水稻或其他植物)、明胶(来自猪皮或鱼皮)、ghatty胶、阿拉伯树胶、菊粉(来自菊苣)、魔芋胶、刺槐豆胶(LBG)、葫芦巴、药蜀葵根、果胶(高甲氧基和低甲氧基)和改性果胶、藜麦提取物、红藻、solagum、黄蓍胶(TG)以及它们的任何混合物。

[0098] 在其他实施方案中,胶凝剂可以选自丙烯酸/丙烯酸乙酯共聚物和以Carbopol树脂的商标的羧基乙烯基聚合物。实例包括Carbopol 934、Carbopol 940、Carbopol 950、Carbopol 980、Carbopol 951和Carbopol 981。Carbopol 934是与约1的蔗糖的聚烯丙基醚交联的丙烯酸的水溶性聚合物,对于每个蔗糖分子,所述蔗糖的聚烯丙基醚具有约5.8个烯丙基基团的平均值。还适合于在本文中使用的是以商标名Carbopol 1382、Carbopol 1342和Pemulen TR-1可得的具有两亲性性质的丙烯酸的疏水性地改性的交联聚合物。聚烯基聚醚交联的丙烯酸聚合物和疏水性地改性的交联丙烯酸聚合物的组合也可以是合适的。

[0099] 其他胶凝剂可以是通过合适的连接化合物可交联以便形成分子的三维互连网络的胶凝剂。此类型的示例性胶凝剂是交联的马来酸酐-烷基甲基乙烯基醚和作为稳定剂QM(International Specialty Products (ISP))可商购的共聚物、卡波姆、交联的聚甲基丙烯酸酯共聚物。

[0100] 根据一些实施方案,胶凝剂可以选自黄原胶、结冷胶、海藻酸钠、果胶、低甲氧基果胶和高甲氧基果胶以及卡波姆。

[0101] 根据其他实施方案,胶凝剂是黄原胶或结冷胶。

[0102] 在一些实施方案中,制剂包含在约0.75wt%和3.5wt%之间的量的所述至少一种胶凝剂。

[0103] 被胶凝剂增粘/凝胶化的水性稀释剂可以是任何合适的水性液体,诸如水、纯化水、蒸馏水(DW)、二重蒸馏水(DDW)和三重蒸馏水(TDW)、去离子水、注射用水、盐水、葡萄糖溶液或具有在4和8之间的pH的缓冲剂。

[0104] 在一些实施方案中,制剂包含在约50wt%和约90wt%之间的稀释剂,通常约65wt%-80wt%。

[0105] 如本领域技术人员可以理解的,制剂的各种组分之间的比率可以根据活性剂的性质及其在制剂中的期望的负载进行调整,并且还可以被选择用于赋予制剂某些特性(诸如,期望的结构域尺寸和电荷)。

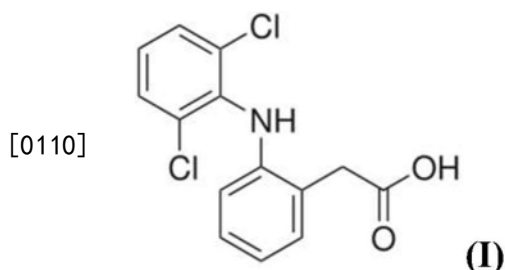
[0106] 在一些实施方案中,制剂还可以包含各种添加剂,诸如香料(诸如松油、薰衣草油、薄荷油、橙油、柠檬油、桉叶油和配制的香精、桉油精等)、pH调节剂和pH缓冲剂(诸如柠檬酸、磷酸、氢氧化钠、磷酸二氢钠、浓氨、单甲胺、二甲胺和三甲胺、单乙醇胺、二乙醇胺和三

乙醇胺等)、中和剂、润肤剂、湿润剂、防腐剂(诸如苯扎氯铵或对羟基苯甲酸酯(4-羟基苯甲酸的C1-C7烷基酯,例如4-羟基苯甲酸甲酯)、西曲溴铵、苄索氯铵、烷基三甲基溴化铵、EDTA、苄醇、鲸蜡醇、甾醇、苯甲酸、山梨酸、山梨酸钾硫柳汞、咪唑烷脒(imidurea)、溴硝醇、氯己定、氯乙酰胺、三氯卡拉班、对羟基苯甲酸丙酯、对羟基苯甲酸甲酯、乙酸苯汞、氯丁醇、苯氧乙醇以及它们的组合和它们的混合物)和抗氧化剂(诸如丁基化羟基苯甲醚(BHA)、丁基化羟基甲苯(BHT)、抗坏血酸棕榈酸酯、抗坏血酸、TBHQ、生育酚、生育酚乙酸酯以及它们的组合)。

[0107] 与乳白色可商购的基于乳剂的局部粘性形成物相反,目前公开的制剂通常是透明的(或大体上透明的),这是由于制剂的单分散亚微米油性结构域尺寸(具有多达100nm的结构域尺寸)和高稳定性,将制剂的透明度保持持续延长的时间段。小于可见光的平均波长的四分之一(0.560微米)的小结构域尺寸对于肉眼呈现为澄清且均质的制剂,缺乏任何可观察到的混浊或相分离的区域。这允许容易地检测制剂的稳定性的变化(因为相分离、生物活性物质沉淀和/或油滴的聚结将引起可检测到的混浊)。此外,细菌的生长还将引起透明度和浊度的变化,从而使得能够直接检测污染。

[0108] 在另一方面中,提供了用于递送双氯芬酸或其药学上可接受的盐的局部制剂,所述局部制剂包含油相和凝胶化的水性连续相,油相呈被分散在凝胶化的水性连续相中的油性结构域的形式;其中油相包含双氯芬酸或其药学上可接受的盐、至少一种油、至少两种亲水性表面活性剂、至少一种助表面活性剂、至少两种极性溶剂和至少两种渗透促进剂;并且凝胶化的水性连续相包含水性稀释剂和至少一种胶凝剂。

[0109] 双氯芬酸是以各种剂型施用的非甾体抗炎药(NSAID)。在本公开内容的上下文中,术语双氯芬酸意指涵盖具有式(I)中所示的结构(2-(2,6-二氯苯胺基)苯乙酸或其任何药学上可接受的盐,包括但不限于双氯芬酸钠、双氯芬酸钾和双氯芬酸二乙胺。



[0111] 根据一些实施方案,双氯芬酸负载的制剂包含作为胶凝剂的黄原胶(诸如Xantural 11K、Xantural 180K、Xantural 75(CP Kelco US)以及其他(Kelogel或Keltral)。

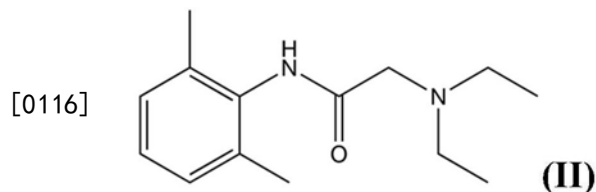
[0112] 根据其他实施方案,双氯芬酸负载的制剂的油相包含作为油的IPM;作为亲水性表面活性剂的吐温60和HECO 40;作为极性溶剂的IPA、乙醇和PG;作为助表面活性剂的磷脂;作为渗透促进剂的DMI和卡必醇,以及任选地一种或更多种芳香剂、缓冲剂、抗氧化剂(例如BHT)和防腐剂。

[0113] 在另一方面中,本公开内容提供了包含油相的局部制剂,所述油相被整合到凝胶化的水性连续相中,油相呈分散在连续凝胶化的水相中的油性结构域的形式,其中油相包含活性剂、至少一种油、至少两种亲水性表面活性剂、至少一种亲脂性助表面活性剂、至少两种极性溶剂和至少两种渗透促进剂,并且其中凝胶化的水性连续相包含水性稀释剂和至

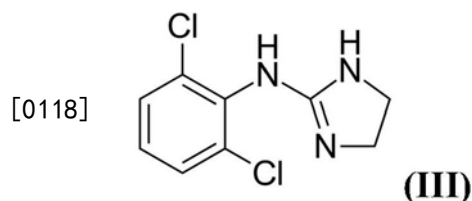
少一种胶凝剂；其中制剂包含作为活性剂的至少2wt%的双氯芬酸或其药物盐。

[0114] 具有与双氯芬酸类似的结构的其他活性剂可以被负载到本文描述的制剂中。这样的活性剂通常具有被胺基团取代的主芳香族环。因此，在一些实施方案中，活性剂可以选自具有被仲胺基团取代的主芳香族环的化合物。

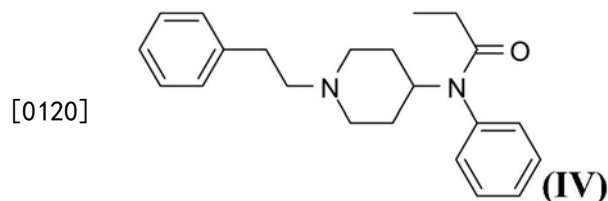
[0115] 一种这样的活性剂是具有式(II)中所示的结构的多卡因：



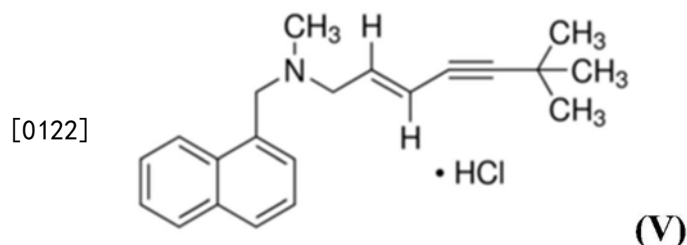
[0117] 另一种这样的活性剂是具有式(III)中所示结构的可乐定：



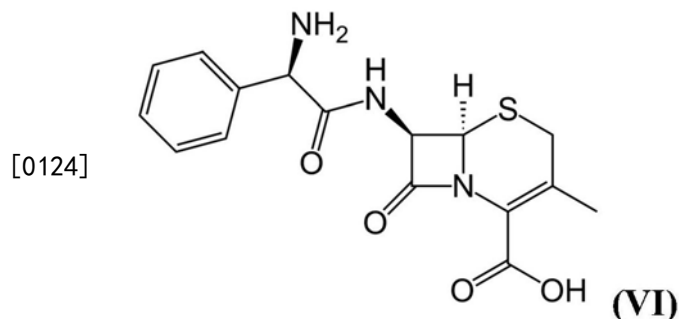
[0119] 又一种这样的活性剂是具有式(IV)中所示结构的芬太尼或其类似物(诸如舒芬太尼、阿芬太尼、瑞芬太尼、罗芬太尼等)：



[0121] 另一种活性剂是具有式(V)中所示结构的特比萘芬或其类似物：

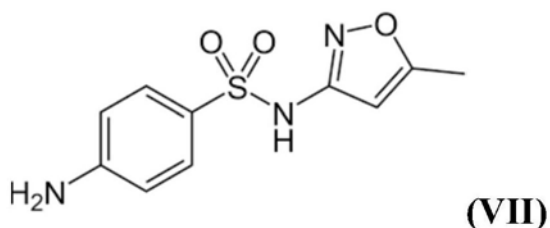


[0123] 然而，另一种活性剂是如可以在式VI中所示的抗生素头孢氨苄。



[0125] 然而，另一种活性剂可以是式VII中所示的磺胺甲噁唑，

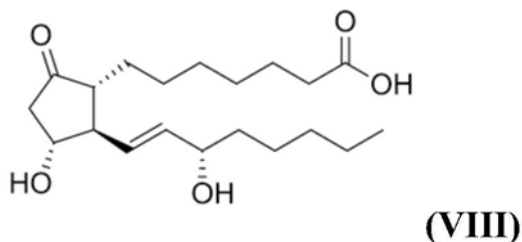
[0126]



[0127] 另外的活性剂可以是万古霉素、达托霉素、奥利万星和他唑巴坦。

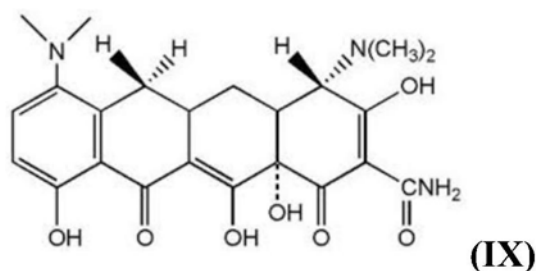
[0128] 不一定由芳香族基团和仲氨基基团组成,但可以被嵌入到纳米结构域的界面区域中的另一种活性剂是具有式(VIII)中所示的结构的前列地尔(alprostadil)(前列腺素E1)或其类似物:

[0129]



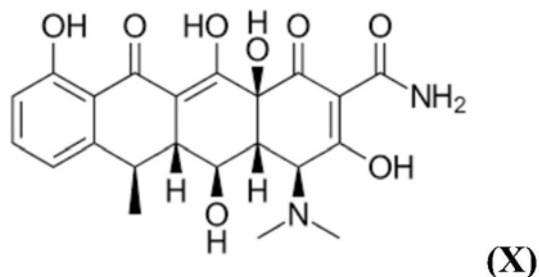
[0130] 另一种活性剂是具有式(IX)中所示结构的米诺环素或其类似物:

[0131]



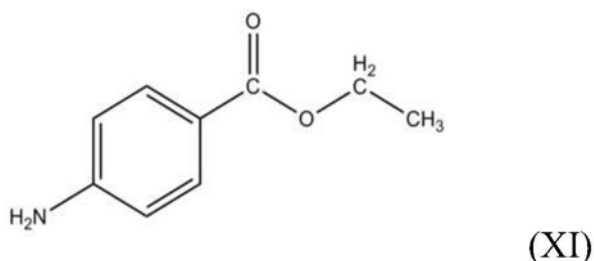
[0132] 另一种活性剂是具有式(X)中所示结构的多西环素或其类似物:

[0133]



[0134] 另一种活性剂可以是如式XI中的麻醉剂苯佐卡因或其衍生物的组中的一种。

[0135]



[0136] 因此,根据一些实施方案,活性剂可以选自双氯芬酸、利多卡因、可乐定、芬太尼、特比萘芬、前列地尔、磺胺甲噁唑、头孢氨苄、万古霉素、达托霉素、奥利万星、他唑巴坦、苯佐卡因、米诺环素、多西环素或具有被并入结构域界面处的类似倾向的分子。

[0137] 在另一方面中,本公开内容还提供了用于制备如本文所描述的凝胶化的局部制剂的工艺,其中所述工艺包括:

[0138] (a) 提供活性物质负载的油性组合物,该活性物质负载的油性组合物包含至少一种活性剂、至少一种油、至少两种亲水性表面活性剂、至少一种助表面活性剂、至少两种极性溶剂和至少两种渗透促进剂,所述油性组合物大体上(有时,完全地)不含水;

[0139] (b) 提供水性稀释剂和至少一种胶凝剂的水性混合物;以及

[0140] (c) 使活性物质负载的油性组合物与水性混合物混合以获得所述凝胶化的局部制剂。

[0141] 在通过本文描述的工艺生产的制剂中,活性物质负载的油性组合物构成制剂的油相,而水性混合物或凝胶化的水性稀释剂构成凝胶化的水性连续相。

[0142] 在一些实施方案中,步骤(c)处的混合被进行持续在约5分钟和60分钟之间的时间段,和/或在约25℃和50℃之间的温度进行。

[0143] 在其他实施方案中,胶凝剂以在约0.75wt%和3.5wt%之间的量存在于水性混合物中。

[0144] 应注意的是,在一些实施方案中,工艺步骤中的一个或更多个可以在氮气气氛中进行。在其他实施方案中,整个工艺在氮气气氛下进行。

[0145] 根据一些实施方案,工艺可以包括调节制剂的pH,作为不同的工艺步骤或者通过向水性混合物添加pH调节剂(例如缓冲剂)。

[0146] 根据其他实施方案,工艺可以包括将抗氧化剂添加到制剂,作为不同的工艺步骤或者通过向活性物质负载的油性组合物添加抗氧化剂。

[0147] 在另一方面中,提供了用于制备如本文描述的凝胶化的局部制剂的工艺,其中所述工艺包括:

[0148] (a) 提供活性物质负载的油性组合物,该活性物质负载的油性组合物包含至少一种活性剂、至少一种油、至少两种亲水性表面活性剂、至少一种助表面活性剂、至少两种极性溶剂和至少两种渗透促进剂,所述油性组合物大体上(有时,完全地)不含水;

[0149] (b) 使活性物质负载的油性组合物与水性稀释剂混合以获得混合物;

[0150] (c) 向混合物添加至少一种胶凝剂;以及

[0151] (d) 允许水性稀释剂凝胶化,从而获得所述凝胶化的局部制剂。

[0152] 根据一些实施方案,工艺可以包括调节制剂的pH,作为不同的工艺步骤或者通过向水性稀释剂添加pH调节剂(例如缓冲剂)。

[0153] 根据其他实施方案,所述工艺可以包括将抗氧化剂添加到制剂,作为不同的工艺步骤或者通过向活性物质负载的油性组合物添加抗氧化剂和/或防腐剂。

[0154] 根据本文描述的工艺的一些实施方案,所述工艺的步骤(a)包括至少两个不同的步骤:(a1)提供油性组合物,所述油性组合物包含至少一种油、至少两种亲水性表面活性剂、至少一种助表面活性剂、至少两种极性溶剂和至少一种渗透促进剂;以及(a2)将所述至少一种活性剂溶解到油性组合物中,以获得所述活性物质负载的油性组合物。

[0155] 因此,在另一方面中,提供了适于溶解至少一种活性剂的油性组合物,所述油性组合物包含至少一种油、至少两种亲水性表面活性剂、至少一种助表面活性剂、至少两种极性溶剂和至少一种渗透促进剂,所述油性组合物大体上不含水。

[0156] 也就是说,在本公开内容的方面中,提供了大体上不含水的载体制剂,所述载体制剂适于溶解至少一种活性剂,载体制剂包含至少一种油、至少两种亲水性表面活性剂、至少一种助表面活性剂、至少两种极性溶剂和至少一种渗透促进剂。

[0157] 在另一方面中,提供了活性物质负载的油性组合物,该活性物质负载的油性组合物包含至少一种活性剂、至少一种油、至少两种亲水性表面活性剂、至少一种助表面活性剂、至少两种极性溶剂和至少两种渗透促进剂,所述活性物质负载的油性组合物大体上(有时,完全地)不含水。

[0158] 术语活性物质负载的油性组合物,在本文中可互换地被称为浓缩物,表示大体上(有时完全地)无水的、基于油的结构化的脂质/表面活性剂系统,其中表面活性剂尾部将活性剂溶解并稳定化,并且溶剂与表面活性剂一起有利于通过水相(是可稀释的)随意进行完全稀释,以形成本发明的制剂。换句话说,浓缩物被设计成用于在合适的水性介质中快速且完全的稀释,在本发明的工艺中,所述水性介质被增粘/凝胶化。

[0159] 换句话说,纳米结构域可以被形成为浓缩物形式(即无水浓缩物油相),所述浓缩物形式可以通过水相随意进行稀释。因此,在一些实施方案中,浓缩物大体上、有时完全地不含水(即无水)。

[0160] 根据一些实施方案,所述油以至多8wt%的量存在于活性物质负载的油性组合物中(例如IPM和香精)。油可以选自本文公开的油。

[0161] 根据其他实施方案,所述至少两种亲水性表面活性剂以至少22wt%的总量存在于活性物质负载的油性组合物中(例如HEC040和T60)。亲水性表面活性剂可以至少包含以至少17.5wt%的量的第一亲水性表面活性剂(例如T60)和以至少4.5wt%的量的第二亲水性表面活性剂(例如HEC040);通过一些实施方案,第一亲水性表面活性剂和第二亲水性表面活性剂之间的比率可以在约5:1和2:1(w/w)之间。亲水性表面活性剂可以各自选自本文公开的表面活性剂,条件是第一表面活性剂不同于第二表面活性剂。

[0162] 根据一些其他实施方案,所述至少两种极性溶剂至少包含以至少13wt%的量的第一溶剂(例如EtOH和/或IPA)和以至少22.5wt%的量的第二溶剂(例如PG)。第一极性溶剂和第二极性溶剂可以独立地选自本文公开的溶剂,条件是第一溶剂不同于第二溶剂。通过一些实施方案,第一溶剂和第二溶剂之间的比率可以在约1:1.5和1:3(w/w)之间。

[0163] 在一些实施方案中,至少一种助表面活性剂以至少4.5wt%的量存在于活性物质负载的油性组合物中(例如PC)。至少一种助表面活性剂可以选自本文公开的助表面活性剂。

[0164] 在一些其他实施方案中,至少两种渗透促进剂以至少20wt%的总量存在于活性物质负载的油性组合物中(例如DMI和卡必醇)。渗透促进剂可以各自选自本文公开的渗透促进剂。

[0165] 根据一些实施方案,所述活性剂以在5wt%和20wt%之间、通常约10wt%、15wt%或者甚至20wt%的量存在于活性物质负载的油性组合物中,并且可以选自双氯芬酸、利多卡因、可乐定、芬太尼、特比萘芬、前列地尔、米诺环素、多西环素或其任何药学上可接受的盐、衍生物或类似物。

[0166] 在一些实施方案中,浓缩物中的活性剂是双氯芬酸、双氯芬酸钠(DCF-Na)、双氯芬酸钾(DCF-K)、双氯芬酸铵、双氯芬酸二乙胺(DCF-DEA)以及它们的混合物,或双氯芬酸的任

何其他药学上可接受的盐。

[0167] 在另一方面中,本公开内容还提供了用于制备凝胶化的局部制剂以用于双氯芬酸或其药学上可接受的盐的局部递送的工艺,其中所述工艺包括:

[0168] (a) 提供双氯芬酸负载的油性组合物,所述双氯芬酸负载的油性组合物包含双氯芬酸或其药学上可接受的盐、至少一种油、至少两种亲水性表面活性剂、至少一种助表面活性剂、至少两种极性溶剂和至少两种渗透促进剂,所述油性组合物大体上(有时,完全地)不含水;

[0169] (b) 提供水性稀释剂和至少一种胶凝剂的水性混合物,胶凝剂优选地是黄原胶;以及

[0170] (c) 使双氯芬酸负载的油性组合物和水性混合物混合以获得所述凝胶化的局部制剂。

[0171] 在另一方面中,提供了用于制备如本文描述的双氯芬酸凝胶化的局部制剂的工艺,其中所述工艺包括:

[0172] (a) 提供双氯芬酸负载的油性组合物,所述双氯芬酸负载的油性组合物包含双氯芬酸或其药学上可接受的盐、至少一种油、至少两种亲水性表面活性剂、至少一种助表面活性剂、至少两种极性溶剂和至少两种渗透促进剂,所述油性组合物大体上(有时,完全地)不含水;

[0173] (b) 使双氯芬酸负载的油性组合物与水性稀释剂混合以获得混合物;

[0174] (c) 向混合物添加至少一种胶凝剂;以及

[0175] (d) 允许水性稀释剂凝胶化,从而获得所述凝胶化的局部制剂。

[0176] 在本文描述的工艺的一些实施方案中,制剂可以包含选自至少一种缓冲剂和至少一种pH调节剂、抗氧化剂和防腐剂的至少一种另外的组分。

[0177] 根据另一个方面,本发明提供了向有需要的受试者局部递送活性剂的方法,所述方法包括向受试者局部施用有效量的本文描述的制剂。

[0178] 在另一方面中,提供了向有需要的受试者局部递送双氯芬酸或其药学上可接受的盐的方法,所述方法包括向受试者局部施用有效量的本文描述的制剂。

[0179] 如已知的,用于本文目的的“有效量”可以通过如本领域已知的这样的考量来确定。有效量通常在适当设计的临床试验(剂量范围研究)中被确定,并且本领域技术人员将了解如何适当地进行这样的试验以便确定有效量。如通常已知的,有效量取决于多种因素,包括在体内的分布概况、多种药理学参数诸如在体内的半衰期、不期望的副作用(如果有的话)、诸如年龄和性别的因素以及其他。

[0180] 术语“受试者”是指哺乳动物、人类或非人类。

[0181] 在另一方面中,提供了用于在治疗有需要的患者或个体中的疾病或状况中使用的如本文所描述的制剂。

[0182] 根据本发明的制剂可以用于诱导至少一种治疗效果,即通过治疗或预防受试者中不想要的状况或疾病来诱导、增强、阻止或减少至少一种效果。如本文所使用的,术语治疗或其任何语言的变化形式,指的是施用有效减轻与疾病或状况相关的不期望的症状的治疗量的本文公开的制剂,以在它们发生之前预防此类症状的表现,以减缓疾病或状况的进展、减缓症状的恶化,以增强缓解期的开始、减缓在疾病进展慢性阶段中引起的不可逆的损害,

以延迟所述进展阶段的开始,以减轻疾病的严重程度或治愈疾病,以提高存活率或更快的恢复,或以预防疾病免于发生或以上中的两种或更多种的组合。

[0183] 在一些实施方案中,所述疾病或状况选自炎症疾病、轻度至中度疼痛、肿胀、肌肉骨骼紊乱或者骨关节炎、关节僵硬或类风湿性关节炎的征象和症状,以及炎症皮肤状况。

[0184] 在另一方面中,本发明提供了试剂盒,该试剂盒包含呈给药形式的如本文所描述的制剂和使用说明。

[0185] 术语“给药形式”是指用于容纳或包含制剂的隔室或容器或器皿的离散部分。在本发明的上下文中,该术语还指容纳在单个壳体內的单独的容器或器皿。

[0186] 容器中的每一个可以具有单剂量内容物或多剂量内容物。容器可以呈本领域已知的任何形式,诸如小瓶、安瓿、可折叠袋、管、喷雾器、滚珠瓶(roll-on)、与泵送装置和/或分配装置相关联的容器、拭子、吸收有制剂的垫等,使得能够将制剂应用到期望的皮肤区域。

[0187] 在一些实施方案中,试剂盒可以包括至少一个测量工具,用于测量每种组分的重量、体积或浓度。

[0188] 措辞“在第一指示数和第二指示数之间的范围(ranging/ranges between a first indicate number and a second indicate number)”以及“从第一指示数到第二指示数的范围(ranging/ranges from a first indicate number to a second indicate number)”在本文可互换地使用并且意指包括第一指示数和第二指示数及其之间的所有分数和整数。应当注意的是,在通过使用给定的范围描述各种实施方案的情况下,范围就其本身而言仅仅是为了方便和简洁而给出,并且不应被解释为对本发明的范围的僵化限制。相应地,范围的描述应被认为是已经具体地公开了所有可能的子范围以及该范围内的个体数值。

[0189] 如本文所使用的,术语“约”意指涵盖与参数诸如温度、压力、浓度等的具体提及的值的 $\pm 10\%$ 的偏差。

[0190] 附图简述

[0191] 为了更好地理解本文公开的主题并且为了例示主题可以如何在实践中进行,现在将参考附图通过仅非限制性实例的方式描述实施方案,在附图中:

[0192] 图1示出了商业乳剂在3000rpm持续17小时的LUMiFugeTM测试结果,示出商业乳剂既不持续长时间段保持透明度也不持续长时间段保持稳定性。

[0193] 图2示出了改变磷脂组分对2wt% DCF-Na负载的凝胶化制剂的透明度的影响。

[0194] 图3示出了增加胶凝剂含量对2wt% DCF-Na负载的凝胶化制剂的透明度的影响。

[0195] 图4示出了改变香化剂(perfuming agent)对2wt% DCF-Na负载的凝胶化制剂的透明度的影响。

[0196] 图5A-5B分别示出了如通过电导率测试测量的稀释对未负载的制剂和2wt% DCF-Na负载的制剂的影响。

[0197] 图6A-6B分别示出了分别在不同的水稀释下未负载有DCF-Na和负载有DCF-Na的非凝胶化制剂。

[0198] 图7示出了在不同的水稀释下负载有利多卡因的非凝胶化制剂。

[0199] 图8A-8D是表2的非凝胶化制剂A的低温-TEM显微照片($\times 650K$ 放大率):80wt%水,未负载有DCF-Na(图8A);80wt%水,2wt% DCF-Na(图8B);90wt%水,未负载有DCF-Na(图

8C) ;和90wt%水,2wt%DCF-Na (图8D)。

[0200] 图9是凝胶化的2wt%DCF-Na负载的制剂的低温-TEM显微照片。

[0201] 图10A-10D是表2中的制剂A在各种储存温度和持续时间的SAXS测量结果:新鲜制备的(图10A);在5℃储存持续2周(图10B);在5℃储存持续6个月(图10C);和在25℃储存持续6个月(图10D)。

[0202] 图11A示出了在非凝胶化系统和凝胶化系统(0.75wt%胶凝剂)中,80wt%水稀释的未负载的制剂和2wt%DCF-Na负载的制剂的主要组分的扩散系数($D_x, m^2/秒$)。图11B示出了在各种水稀释下2wt%DCF-Na的主要组分的扩散系数。

[0203] 图12示出了80wt%水(命名为NDS 506(A))(右)和Voltaren Emulgel®(左)的2wt%DCF-Na凝胶化制剂的视觉外观的比较。

[0204] 图13A-13B示出了Voltaren Emulgel®(图13A)和NDS 506(A)(图13B)的放大率x10的偏振光显微图像。

[0205] 图14A-14B示出了凝胶化DCF-Na制剂的油性结构域尺寸分布,如通过DLS(动态光散射)分析测量的;水浓度为80wt%(图14A)和90wt%(图14B),如在不添加凝胶剂的情况下测量的。

[0206] 图15A-15B示出了Voltaren Emulgel®(图15A)和NDS 506(A)(图15B)的作为剪切速率 γ (1/s)的函数的应力 τ (Pa)的流变学行为测试。

[0207] 图16示出了对于凝胶化水相(没有油相)和对于各种黄原胶含量(0.75%、0.85%和1.0%)的凝胶化的DCF-Na负载的制剂以恒定的剪切速率在50Hz针对时间(秒)的粘度测量结果。

[0208] 图17A示出了凝胶化水相(没有油相)的流量 μ 相对于剪切速率(1/s)和凝胶化的2wt%DCF-Na负载的制剂的动态复数粘度;图17B示出了水相(没有油相)、未负载的凝胶化制剂和2wt%DCF-Na负载的凝胶化制剂以恒定的剪切速率随时间的粘度。

[0209] 图18A示出了凝胶化水相(没有油相)和凝胶化的2wt%DCF-Na负载的制剂的储存模量(G')和损耗模量(G'');并且图18B示出了未负载的凝胶化制剂和2wt%DCF-Na负载的凝胶化制剂的储存模量(G')和损耗模量(G'')。

[0210] 图19示出了与Voltaren Emulgel®相比,具有各种黄原胶浓度(在从0.75wt%至2.85wt%的范围)的NDS 506(A)制剂的复数粘度测量结果。

[0211] 图20A-20D示出了Voltaren Emulgel® Forte(图20A-20B)和制剂NDS 506(A)(图20C-20D)的铺展性测试结果。

[0212] 图21示出了在NDS 506(A)和Voltaren Emulgel® Forte之间进行比较的在猪皮样品上进行的24小时(%Na-DCF形式应用的剂量)Franz cell扩散测试结果之后的离体渗透和渗透(ex vivo penetration and permeation)。

[0213] 图22示出了用0.75wt%或2.85wt%的黄原胶增粘的NDS 506(A)的DCF-Na浓度($\mu g/cm^2$)的渗透概况。

[0214] 图23A-23B示出了NDS 506(A)(图23A)和典型的商业乳剂(图23B)的LUMiFuge™测试结果。

具体实施方式

[0215] 活性物质负载的凝胶化制剂的制备

[0216] 步骤1:浓缩物或油相的制备

[0217] 通过混合磷脂酰胆碱磷脂 (PC) (预加热至45℃直至完全熔化)、氢化蓖麻油 (40E0)、吐温60、丙二醇 (PG)、肉豆蔻酸异丙酯 (IPM)、卡必醇、二甲基异山梨醇 (DMI)、香精、乙醇 (EtOH) 和异丙醇 (IPA) 来制备赋形剂混合物。在25℃以300RPM-600RPM彻底地混合混合物。混合物产生澄清、透明的淡黄色液体。

[0218] 将活性化合物以粉末状形式添加到混合物,并且混合持续10分钟-30分钟,以获得活性剂的完全包埋。

[0219] 步骤2:活性物质负载的凝胶化制剂的制备

[0220] 活性物质负载的油性组合物可以用任何期望量的水进行稀释,以便获得期望浓度的活性物质。典型地,浓缩物通过添加在70wt%至90wt%之间的水来稀释。

[0221] 为了获得凝胶化制剂,将黄原胶溶解到纯化水中,该纯化水通过温和混合被缓冲至7.2-7.4的pH,以获得均质性而没有黄原胶凝胶的块状物。

[0222] 在混合条件下在室温将黄原胶凝胶添加到负载的油性组合物,同时温和混合直至形成均匀、几乎澄清的凝胶。将制剂置于真空或离心下,以除去可能已经被包埋在最终产物中的任何气泡,所述最终产物在凝胶化水相内具有自发形成的具有<20nm的尺寸的油相结构域。

[0223] 在另一制备序列中,将Heco40和吐温60加热至45℃并允许完全熔化。降低温度,并且PG、IPA、乙醇、IPM、卡必醇、DMI、香精和任选地抗氧化剂被添加并且混合以获得澄清溶液。然后将PC添加到油性混合物,并且任选地加热至45℃,以允许将PC完全整合到油相中。将系统冷却至室温,并且然后将粉末状Na-DCF逐步添加到油相中,以形成浓缩物。

[0224] 凝胶化的水相通过将黄原胶溶解在其中pH被调节至期望的pH的纯化的缓冲水溶液或纯化水中来制备。然后在室温将浓缩物在混合下添加到水相,直至形成均匀均质的几乎澄清的凝胶。将制剂置于真空或离心下,以除去可能已经被包埋在最终产物中的任何气泡。

[0225] 所得到的系统是稀释的凝胶化制剂,所述稀释的凝胶化制剂具有分散在凝胶化的水相内的自发地形成的油相结构域,该油相结构域具有<20nm的尺寸。

[0226] 表1中提供了活性物质负载的凝胶化制剂的组成。

[0227] 表1:稀释的凝胶化的活性物质负载的制剂

[0228]

组分	功能	量(wt%)
卵磷脂(PC)	磷脂、亲脂性助表面活性剂	0.5 至 1.5
吐温 60	第一亲水性表面活性剂	3.0 至 5.0
氢化蓖麻油(40EO)	第二亲水性表面活性剂	0.6 至 1.5
丙二醇(PG)	助表面活性剂/溶剂	2.0 至 6.0
肉豆蔻酸异丙酯(IPM)	油	1.0 至 4.0
卡必醇	溶剂和/或渗透促进剂	1.5 至 3.5
二甲基异山梨醇(DMI)		0.9 至 3.0
薄荷油	香精/油/渗透促进剂	0.2 至 0.6
乙醇(EtOH)	极性溶剂	1.5 至 2.5
异丙醇(IPA)		1.5 至 2.5
黄原胶	增粘剂/胶凝剂	0.75 至 3.0
水	-	60-90
活性剂	API	1.0-5.0

[0229] 制剂的变化

[0230] 表2示出了根据本公开内容的一些另外的示例性制剂,包括制剂的变型,所述制剂尤其包含抗氧化剂(例如BHT)。

[0231] 表2:示例性的制剂(所有量以制剂的wt%给出)

[0232]

组分	A	B	C	D	E	F	G
卵磷脂(PC)	0.90	0.90	0.90	0.90	-	-	0.90
乙氧基化蓖麻油(HECO-40)	0.90	0.90	0.90	0.90	0.90	0.90	0.90
丙二醇(PG)	3.50	3.50	3.50	3.50	3.50	3.50	3.50
吐温 60(Tw60)	4.50	4.50	4.50	4.50	5.40	4.50	4.48
肉豆蔻酸异丙酯(IPM)	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
二甲基异山梨醇(DMI)	1.60	1.60	1.60	1.60	1.60	1.60	1.60
二乙二醇单乙醚(TEC)	2.40	2.40	2.40	2.40	2.40	2.40	2.40
香料	0.60	-	0.60	-	0.60	0.60	0.60
乙醇(EtOH)	1.30	1.30	1.30	1.30	1.30	1.30	1.30
异丙醇(IPA)	1.30	1.90	1.30	1.30	1.30	2.20	1.30
双氯芬酸钠(API)	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00
水	79.25	79.25	79.25	79.25	79.25	79.25	79.25
黄原胶	0.75	0.75	0.75	0.75	0.75	0.75	0.75
丁基化羟基甲苯(BHT)	-	-	-	-	-	-	0.02

[0233] 表2(续):示例性的制剂(所有量以制剂的wt%给出)

[0234]

组分	H	I	J	K	L	M	N
卵磷脂(PC)	0.90	0.90	0.90	0.90	0.90	0.90	0.90
乙氧基化蓖麻油(HECO-40)	0.90	0.90	0.90	0.90	0.90	0.90	0.90
丙二醇(PG)	3.50	3.50	3.50	3.50	3.50	3.50	3.50
吐温 60 (Tw60)	11.63	4.50	4.50	4.50	4.90	4.50	4.50
肉豆蔻酸异丙酯(IPM)	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
二甲基异山梨醇(DMI)	1.60	1.60	1.60	1.60	1.60	1.60	1.60
二乙二醇单乙醚(TC)	2.40	2.40	2.40	2.40	2.40	2.40	2.40
香料	0.60	0.60	0.60	0.60	0.20	0.60	0.60
乙醇(EtOH)	1.30	1.30	1.30	-	1.30	1.30	1.30
异丙醇(IPA)	8.43	15.55	15.55	2.60	1.30	1.30	1.30
双氯芬酸钠(API)	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00
水	65.00	65.00	65.00	79.25	79.25	79.00	78.50
黄原胶	0.75	0.75	0.75	0.75	0.75	1.00	1.50
丁基化羟基甲苯(BHT)	-	-	-	-	-	-	-

[0235] 表2 (续): 示例性的制剂 (所有量以制剂的wt %给出)

[0236]

组分	O	P	Q	R	S
卵磷脂(PC)	0.90	0.90	0.90	1.35	0.80
乙氧基化蓖麻油(HECO-40)	0.90	0.90	0.90	1.35	0.80
丙二醇(PG)	3.50	3.50	3.50	5.25	3.40
吐温 60 (Tw60)	4.50	4.50	3.50	6.25	4.40
肉豆蔻酸异丙酯(IPM)	1.00	1.00	1.00	1.50	0.90
二甲基异山梨醇(DMI)	1.60	1.60	1.60	2.40	1.50
二乙二醇单乙醚(TC)	2.40	2.40	2.40	3.60	2.30
香料	-	-	-	-	-
薄荷油	0.60	0.60	0.60	0.90	0.50
乙醇(EtOH)	1.30	1.30	1.30	1.95	1.20
异丙醇(IPA)	1.30	1.30	1.30	1.95	1.20
双氯芬酸钠(API)	2.00	2.00	3.00	3.00	3.00
水	78.75	77.15	77.15	69.75	79.25
黄原胶	2.00	2.85	2.85	0.75	0.75
丁基化羟基甲苯(BHT)	-	-	-	-	-

[0237] 表2中的所有制剂通过根据本文所描述的工艺混合这些成分获得。所得到的制剂是澄清且透明的,而没有任何相分离或液滴聚结的迹象。

[0238] 并入各种香化剂、抗氧化剂和/或pH调节剂(缓冲剂)不改变制剂的纳米结构。

[0239] 磷脂的类型的变化

[0240] 针对表2的制剂A,测试改变磷脂组分对本发明的制剂的影响。测试了来自各种卵磷脂衍生物的磷脂酰胆碱(PC)的各种来源和在从70%至94%的范围的PC水平:

[0241] -Lipoid-S75 (70%PC)、Lipoid-S100 (94%PC)、Phospholipon 90G (94%PC)、

Epicorn 200 (94%PC) 是基于大豆的；

[0242] -无Lipoid-P100 GM0,90%PC来自大豆；

[0243] -无Lipoid-H100 GM0,90%PC来自葵花籽；和

[0244] -无Lipoid-R100 GM0,90%PC来自油菜籽。

[0245] 如图2中看到的，所有测试的磷脂产生澄清且透明的制剂，而没有相分离或液滴聚结的迹象。

[0246] 胶凝剂的类型和量的变化

[0247] 针对表2的制剂A，测试了改变胶凝剂的类型对本发明的制剂的影响。测试了处于2种浓度的不同类型的黄原胶：制剂的1wt%和0.75wt%。表3呈现了用三种不同的黄原胶（Xantural® 75、Xantural® 180和Xantural® 11K，全部由PC Kelco提供）测试的凝胶化制剂的表征。

[0248] 表3：用不同的胶凝剂凝胶化的制剂A的表征

#	黄原胶类型	外观	显微镜学	浊度(NTU)	pH	粘度(mPas)		LUMi Fuge*
						0.75wt%	1 wt%	
1	Xantural 75	透明的	澄清的	45	7.25	109.6	165	良好
2	Xantural 180	透明的	澄清的	45	7.16	119.2	172.1	良好
3	Xantural 11K	透明的	澄清的	25	7.12	116.1	169.1	良好

[0250] *参见下文进一步关于LUMiFuge™测试的解释。

[0251] 如可以看到的，当改变用作胶凝剂的黄原胶的类型时，制剂保持它们的性质。

[0252] 还评估了胶凝剂的量的影响。基于表2中的制剂A，黄原胶（Xantural11K）的量在0.75wt%和2.85wt%之间变化。如表4（和图3）中所示，测量这些制剂的pH、浊度和长期稳定性。

[0253] 表4：具有不同量的黄原胶的制剂A的表征

黄原胶(wt%)	0.75	1.5	2.0	2.5	2.85
pH	6.85	6.85	6.78	6.73	6.77
浊度(NTU)	20	24	33	37	75
LUMiFuge	良好	良好	良好	良好	良好

[0255] 尽管增加了黄原胶的量，但所有制剂保持透明，而没有任何明显的pH变化或浊度变化。在LUMiFuge™测试中没有检测到制剂的透明度的变化，这指示增加黄原胶的量不损害制剂的长期稳定性。

[0256] 香化剂的变化

[0257] 由于香化剂通常是基于油的且油溶性的，因此测试了香料的存在或不存在对制剂的纳米结构和稳定性的影响，以及香料类型的变化对制剂的纳米结构和稳定性的影响。表5详述了所测试的制剂的组成，全部基于表2中的制剂A，其中0.6wt%是不同的香料。

[0258] 表5：具有各种香化剂的制剂A

[0259]

制剂	组成		DLS**			浊度 (NTU) ***
	香料	完成的组分*	尺寸 (nm)	体积(%)	PDI	
A	0.6 wt%香料 1	-	6.395	100	0.197	30
AB	-	0.6 wt% PG	7.649	100	0.567	40
AC	-	0.6 wt%水	6.930	100	0.554	32
AD	0.2 wt%香料 1	0.4 wt% PG	6.993	100	0.295	50
AE	0.1 wt%香料 2	0.5 wt% IPA	6.545	100	0.312	60

[0260] *制剂A含有0.6wt%的香料1;完成的组分是指当减少或消除香料时添加到制剂的组分。

[0261] **通过由Malvern, 型号ZEN1600DLS的DLS Zeta筛选器(sizer)进行测试;由于测试的性质,DLS测量对非凝胶化的制剂进行。

[0262] ***通过浊度HANNA仪器, 型号HI183414 (230VAC/50Hz/10VA-Fuse 400mA) 进行测试。

[0263] 如通过表5和图4明显的,从制剂中替换香化剂和/或消除香化剂不影响其透明度。光学显微镜学和DLS测量揭示,纳米结构的变化不可见:样品保持澄清(透明),而没有浊度的任何可见的变化。在所有样品中,用非凝胶化系统测量的纳米结构域尺寸保持低于10nm(单分散的),而没有纳米结构域的相分离或聚结的任何迹象,指示纳米结构域和不同香精的良好相容性。这表明油溶性的香料被溶解在液滴的芯中,并且很好地整合到中间相中。凝胶化系统也获得了稳定性和透明度。

[0264] 这还被表6中所示的针对实例进行的SD-NMR测量所支持。没有测量到扩散系数的显著变化,这意味着尽管替换或消除了油溶性的香化剂,但活性剂(DCF-Na)保持在中间相。

[0265] 表6:具有不同香料的制剂的SD-NMR*结果

[0266]

组分	扩散系数 $\times 10^{-9} \text{ (m}^2\text{s}^{-1}\text{)}$				
	A	AB	AC	AD	AE
表面活性剂	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
助表面活性剂	0.50	0.56	0.59	0.55	0.59
水	1.50	1.55	1.52	1.48	1.48
DCF-Na	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1

[0267] *参见下文进一步关于SD-NMR测量技术的详细解释。

[0268] 作为制剂的长期稳定性的指标,LUMiFuge™测量在3000rpm进行持续17小时,并且在测试的整个持续时间内保持样品的完全透明度。这些条件相当于3年的储存,这指示改变香化剂或将香化剂从制剂中消除将不影响制剂的长期稳定性。

[0269] 双氯芬酸钠(DCF-Na)负载的凝胶化制剂

[0270] 稀释对油相结构的影响

[0271] 根据上文描述的工艺制备2wt% DCF-Na负载的油性组合物,该油性组合物大体上不含水(即浓缩物)。未稀释的油性组合物由自组装的油溶剂化簇或表面活性剂的短结构域构成,这不同于经典的反胶束。这些浓缩物是通过任何合适的稀释剂例如通过纯化水可稀释的,以形成稀释的递送系统。

[0272] 通过使用电导率测试研究水稀释对油性结构域结构的影响。电导率测量在 25 ± 2 °C使用CDM 730型的电导率计(Mettler Toledo GmbH, Greifensee, Switzerland)进行。在用水稀释至多达90wt%后,对空样品和DCF-Na负载的样品进行测量。没有电解质被添加到样品。电导率允许识别连续相和内相。结果在图5A-5B中示出。

[0273] 在增加稀释剂(例如水)的量后,油性结构域经历相变。当处于浓缩形式时,油性组合物呈油溶解簇(短表面活性剂结构域)的形式,使得DCF-Na停留在油结构域内。当与增加量的水混合时,形成水合结构域;在用水进一步稀释后,结构逐步地且连续地转变成分散在水中的油性结构域,使得DCF-Na分子被表面活性剂的尾部定位并包埋在油性结构域与水相的界面处。应注意的是,由于DCF-Na的离子性质,空系统的电导率的绝对值明显低于负载系统的电导率的绝对值。

[0274] 注意到,油性载体,即不含DCF-Na的油性组合物不能被完全稀释。只有在添加DCF-Na后,才能获得稳定的油性结构域,如图6A和图6B中所看到的。在图6A中,将未负载的油相稀释至各种水浓度;如可以看到的,高于50wt%水的水浓度,系统相分离。当油相负载有2wt%的DCF-Na时,系统可完全稀释至多达90wt%,得到澄清且透明的制剂,如图6B中所看到的。

[0275] 如图7中所看到的,当油相负载有利多卡因时,获得类似的结果,利多卡因是在功能上类似于Na-DCF的功能的结构构建剂(builder)。

[0276] 这证明了活性剂在稳定油性结构域界面中的功能;活性剂用作结构剂,这有助于且有利于油性结构域的最终结构。此行为不同于经典的载体系统,在经典的载体系统中,活性剂仅仅被负载到制剂中,而不参与系统的实际结构。因此,在稀释后发生的整个相变过程中,DCF-Na将递送系统的结构稳定化,并且被包埋在界面内(如将在下文结合SD-NMR分析进一步解释的)。

[0277] 表7-1和表7-2示出了具有各种稀释水平的另外的制剂。

[0278] 表7-1: 具有各种水稀释水平的制剂(在1wt%和4wt%之间的DCF)

[0279]	稀释因子	1.00	10.00	5.00	4.00	3.33	2.86	2.50
	卵磷脂(PC)	4.5	0.45	0.9	1.13	1.35	1.58	1.8
	乙氧基化蓖麻油(HECO-40)	4.5	0.45	0.9	1.13	1.35	1.58	1.8
	丙二醇(PG)	22.5	2.25	4.5	5.63	6.75	7.88	9.0
	吐温 60 (Tw60)	17.5	1.75	3.5	4.38	5.25	6.13	7.0
	肉豆蔻酸异丙酯(IPM)	5	0.5	1.0	1.25	1.5	1.75	2
	二甲基异山梨醇(DMI)	1.60	0.8	1.6	2	2.4	2.8	3.2
	二乙二醇单乙醚(TC)	12	1.2	2.4	3	3.6	4.2	4.8
	香料	0.5	0.05	0.1	0.13	0.15	0.18	0.2
	乙醇(EtOH)	6.5	0.65	1.3	1.63	1.95	2.28	2.6
	异丙醇(IPA)	9	0.9	1.8	2.25	2.7	3.15	3.6
	双氯芬酸钠(API)	10	1	2	2.5	3	3.5	4
	水	0	87.15	77.15	72.15	67.15	62.15	57.15
	黄原胶	0	2.85	2.85	2.85	2.85	2.85	2.85

[0280] 表7-2:具有各种水稀释水平的制剂(对于2wt%的DCF)

[0281]	卵磷脂	4.5	0.45	0.9	1.13	1.35	1.58	1.8	1.8	1.8
	HECO-40	4.5	0.45	0.9	1.13	1.35	2.58	2.8	1.8	3.8
	PG	22.5	2.5	5	6.25	7.5	8.25	10	11	5
	Tw60	17.5	1.75	3.5	4.38	3.4	6.13	7	7	8
	IPM	5	0.5	1.0	1.25	1.5	1.75	2	2	2
	DMI	1.60	0.8	1.6	2	2.4	2.8	3.2	3.2	3.2
	TC	12	1.2	2.4	3	3.6	4.2	6.8	4.8	4.8
	香料	0.5	0.05	0.1	0.13	0.15	0.18	0.2	0.2	0.2
	乙醇	6.5	0.65	1.3	1.63	1.95	2.28	2.75	2.6	2.6
	IPA	9	0.65	1.3	2.13	1.95	2.43	2.6	3.6	3.6
	DCF-Na	10	2	2	2	2	2	2	2	2
	水	0	86.15	77.15	72.15	70	63	56	57.15	60.15
	黄原胶	0	2.85	2.85	2.85	2.85	2.85	2.85	2.85	2.85

[0282] 纳米结构域的结构

[0283] 稀释制剂的显微照片($\times 650K$ 放大率,图8A-8D)指示,结构域在尺寸上几乎是单分散的。结构域不一定是球形的,并且由油性芯和包含表面活性剂和助表面活性剂的界面组成。结构域被分散在水性连续相中。虽然空液滴(图8A和图8C)是更加球形的,但负载系统(图8B和图8D)具有1.1至1.5的长径比的大体上细长形状的液滴。在进一步稀释(即,将稀释度从80wt%水增加至90wt%水)后,液滴变得更少填充并且每体积的数目更少。

[0284] 如图9中所看到的,尽管制剂是凝胶化的,但纳米结构域保持结构化,这意味着溶解能力、稳定性和释放概况不受水相中粘弹性网络的形成所影响。换句话说,水相的胶凝过程不影响纳米结构域的结构和稳定性。

[0285] 小角度x射线散射(SAXS)测量表明,结构域被很好地结构化成在液滴之间具有几乎恒定的尺寸和距离(晶格参数),这不随时间或温度而变化(图10A-10D)。所有测量的样品

已经示出相似的结构域尺寸,结构域尺寸在从7.1nm至8.6nm的范围,具有液滴之间约1.6nm的距离。

[0286] 当将未负载的系统 and DCF负载的系统进行比较时,看起来DCF-Na的存在允许获得较小的油性结构域;即,当DCF-Na被负载到系统中时,自发地获得较小且更均匀的结构域(对于未负载的油相和负载的油相,分别为16nm相对于6-10nm)。这也证明了DCF-Na作为结构剂(充当调和剂)的功能,如表8中所示。

[0287] 表8:油性结构域平均尺寸值

水含量(wt%)	结构域尺寸(nm)	
	未负载的	DCF-Na 负载的
80	16.3 (± 1.3)	5.8 (± 0.6)
90	15.9 (± 0.4)	6.7 (± 0.3)

[0289] 在向制剂添加胶凝剂后,结构被进一步改性并且形成较大的油性结构域。这些结构域不是球形的,并且它们的平均尺寸增加(经由估计的测量值)至约10-15nm,如表9中详述的。

[0290] 表9:在DCF-Na负载的凝胶化制剂中的油性结构域平均尺寸值

水含量(wt%)	结构域尺寸(nm)	
	非凝胶化的	凝胶化的
80	5.8 (± 0.6)	14.5 (± 1.2)
90	6.7 (± 0.3)	10.1 (± 1.6)

[0292] 因此,表明胶凝剂本身也对递送系统的结构具有影响,因为在添加胶凝剂后,结构域的尺寸略微增长并且转变成细长的形状,而不是组装成球型液滴。

[0293] 为了表征油性结构域的结构,进行自扩散NMR (SD-NMR) 分析。通过计算系统中每种组分的扩散系数,SD-NMR分析提供了结构内每种组分的位置的指示。快速扩散($>100 \times 10^{-11} \text{m}^2 \text{s}^{-1}$)是溶液中小分子或游离分子的特性,而缓慢扩散系数($<0.1 \times 10^{-11} \text{m}^2 \text{s}^{-1}$)表明大分子或结合/聚集分子的低迁移率。

[0294] SD-NMR测量用Bruker AVII 500光谱仪进行,该光谱仪配备有GREAT 1/10梯度、5mm BB0探针和5mm BBI探针,两者均具有z梯度线圈且分别具有 0.509T m^{-1} 和 0.544T m^{-1} 的最大梯度强度。扩散使用不对称双极纵向涡电流延迟(bpLED)实验,或/和具有对流补偿和20%的不对称因子的不对称双极刺激回波(被称为单次(one-shot))实验进行测量,在32个步骤中将最强梯度从2%斜升到95%的最大强度。用Bruker TOPSPIN软件处理光谱。在 $25 \pm 0.2^\circ \text{C}$ 记录NMR光谱。组分通过它们在 ^1H NMR中的化学位移来识别。

[0295] 图11A示出了在非增粘(非凝胶化)和增粘(凝胶化)系统中,2wt% DCF-Na未负载的制剂和2wt% DCF-Na负载的制剂在80wt%水的主要组分的扩散系数($D_x, \text{m}^2/\text{秒}$)。图11B示出了稀释对负载和凝胶化制剂的扩散系数的影响。

[0296] 如从图11A-11B可以看出的,与系统中的其他组分相比,DCF-Na的扩散系数类似于亲水性表面活性剂的扩散系数。Na-DCF比表面活性剂的尾部扩散得略快,这指示Na-DCF位于界面处,并且不是位于油性结构域的油芯内(因为制剂是非常贫油的)。此外,结果指示极性溶剂大部分位于层中,远离表面活性剂的头部,然而仍然与头部相互作用,并且不是完全游离的(对于表面活性剂尾部 $D_x = 0.02 \times 10^{-11}$,并且对于DCF-Na $D_x = 0.1 \times 10^{-11}$)。

[0297] 这表明,结合在DCF-Na和表面活性剂的头部之间发生,表明DCF-Na分子在油性结构域的界面处被表面活性剂的尾部互锁,并且DCF-Na分子也可以用作助表面活性剂。

[0298] 还应注意的是,DCF-Na的扩散系数在凝胶化制剂中比在非增粘系统中低。这种减少也有助于DCF-Na在增粘/凝胶化系统中增加的稳定性,并且在应用到皮肤上后对于DCF-Na从油性结构域中的释放提供更好的控制。

[0299] 根据SD-NMR结果,可以计算出所谓的“阻塞因子(OF)”。该因子由结构中每种组分在每个确定稀释点的扩散率导出,该扩散率相对于呈液体形式或在参考溶液中的组分本身的扩散系数被归一化 $[OF = D/D_0]$ 。阻塞因子表明组分在给定的DCF-Na溶解浓度(2wt%)从结构中被释放的阻力。可以看出,由于它们紧密的行为和扩散系数的相关性,阻碍Na-DCF从界面中释放的组分是表面活性剂的集合。0.1至0.2的低OF值指示DCF-Na与表面活性剂的显著结合效应,以及因此较慢的释放和贮库效应的形成。溶剂和水不阻塞药物分子(0.5和0.6的OF值)。

[0300] 与商业产品比较的凝胶化的DCF-Na制剂

[0301] 如上文所描述制备凝胶化的DCF-Na制剂。将它们的各种性质与Voltaren Emulgel® Forte进行比较,Voltaren Emulgel® Forte是目前用于局部递送双氯芬酸的主导商业产品。Voltaren Emulgel® Forte在凝胶化的乳剂制剂中含有2.32wt%双氯芬酸二乙胺(DCF-DEA,其相当于2wt%DCF-Na),所述凝胶化的乳剂制剂主要包含非活性成分(赋形剂),诸如丁基化羟基甲苯、卡波姆、椰油酰基辛酰癸酸酯、二乙胺、异丙醇、液体石蜡、聚乙二醇十六十八烷基醚、油醇、丙二醇和纯化水。

[0302] 视觉外观

[0303] 表10中提供了以80wt%水稀释的2wt%凝胶化的DCF-Na制剂(为了便于参考被命名为NDS 506(A))与Voltaren Emulgel® Forte相比的物理性质。

[0304] 表10:物理性质的比较

参数	NDS 506(A)	Voltaren Emulgel®
透明度	透明的	不透明的
颜色	澄清至淡黄色	白色不透明的
质地	凝胶	凝胶
[0305] 显微镜学 ^a	均匀	均匀
浊度(NTU) ^b	80-100	1900-2500
pH ^c	7.1-7.5	7.9
液滴尺寸(nm) ^d	6.2	N/A
多分散指数(PDI) ^d	0.4	N/A

[0306] a.显微镜学分析:Nikon Eclipse 80i,放大率x10,偏振光

[0307] b.浊度评价:通过HANNA仪器的HI 83414浊度和游离氯/总氯测量仪(使用校准曲线样品)。所有样品用蒸馏水稀释x11,在室温以300RPM摇动持续1小时

[0308] c.pH测量:SevenEasy Mettler Toledo

[0309] d.液滴尺寸检查:Zeta筛选器、纳米筛选器(nano-s)、MALVERN仪器

[0310] NDS 506(A)和Voltaren Emulgel® Forte之间的外观差异在图12中示出,而显

微图像在图13A-13B中提供。

[0311] 基于乳剂的商业产品,诸如Voltaren Emulgel® 或Voltaren Emulgel® Forte,通常是在乳化剂/表面活性剂的存在下形成的两种不混溶液体的分散体,该乳化剂/表面活性剂降低两相之间的界面张力并且覆盖分散的液滴以延迟聚集、絮凝、聚结和相分离。由于乳化剂不将界面张力降低至零,并且覆盖不是完全的,所以乳剂需要在制备乳剂后应用多级均化器的相对高的剪切力以减小液滴尺寸。所得到的不均匀液滴具有强的聚结趋势和/或导致相分离,从而在能量上将系统稳定化。因此,商业产品示出液滴的相对不均匀的分散性以及大的液滴尺寸,远不是均质的,这产生乳白色的不透明外观。

[0312] 相比之下,NDS 506 (A) 制剂由于其大体上零的界面张力自发地形成在能量上平衡的系统。如图14A-14B中所看到的,此类制剂通过小且均匀的油性结构域尺寸来表征,产生透明且稳定的系统。

[0313] 粘度和流变学

[0314] Voltaren Emulgel® 和NDS 506 (A) 的流变学性质通过ThermoHaake (Thermo Electron GmbH,Karlsruhe,德国) 使用锥体 (60mm直径) 和玻璃板在 $25 \pm 1^\circ\text{C}$ 测量,剪切速率是 $0-100\text{s}^{-1}$,如分别在图15A-15B中所示。

[0315] 从粘度测量结果明显的是,Voltaren Emulgel® Forte的粘度与NDS 506 (A) 的粘度相比明显更高。如上文所解释的,Voltaren Emulgel® Forte是热力学不稳定的乳剂,并且因此需要相对强的凝胶化和高粘度,以便将乳剂稳定化。此外,这种高粘度通常降低制剂在应用后向皮肤中的吸收,并且也可以降低双氯芬酸向皮肤和相关组织中的渗透和释放。

[0316] 图16中所证实的在50hz测量的凝胶化系统相对于时间的粘度随时间保持恒定,并且通常取决于制剂中的黄原胶 (或其他增粘剂) 浓度。

[0317] 如提到的,空系统的结构不同于由负载有DCF-Na的凝胶化系统形成的结构。由于发现这些差异对DCF-Na从递送系统中的释放具有显著影响,并且因此对贮库效应的形成具有显著影响,所以对每个系统的流变学性质进行表征。

[0318] 因此,对黄原胶凝胶 (即凝胶化水相,没有添加油相)、未负载的凝胶化制剂和DCF-Na负载的凝胶化制剂的流变学性质进行测量和比较。该比较提供了动态复数粘度 (η^*) 的数据以及储存模量 (G') 和损耗模量 (G''),这反映了系统的粘弹性行为。

[0319] 如图17A中所看到的,对于凝胶化水相 (不含油相) 和凝胶化的2wt%DCF-Na负载的制剂两者,复数粘度随着剪切速率的增加显著地下降,其中在高剪切速率,复数粘度增加,这指示凝胶结构的破坏 (凝胶-溶胶转变)。然而,重要的是应注意,与纯的黄原胶凝胶相比,负载的凝胶化制剂在整个剪切速率扫描过程中示出更高的复数粘度,这指示制剂的高稳定性。如图17B中所看到的,将DCF-Na负载到凝胶化制剂中对粘度没有显著影响,并且其复数粘度类似于未负载的凝胶化系统的复数粘度。

[0320] 如图18A中所看到的,负载的凝胶化制剂的储存模量 (G') 和损耗模量 (G'') 高于纯的黄原胶凝胶的储存模量和损耗模量,这意味着负载的凝胶化制剂具有更高的能量储存。然而,与纯的黄原胶凝胶相比,能量的损耗在负载的凝胶化制剂中较小,这指示负载的凝胶化制剂以粘弹性方式表现,并且预计在应用后将粘弹性膜形成到皮肤上。从图18B可以看

出,将DCF-Na负载到凝胶化系统中对储存模量和损耗模量没有影响。

[0321] 与Voltaren **Emulgel®** Forte相比,通过测量具有不同量的黄原胶(0.75wt%至2.85wt%)的负载系统在非常低的剪切速率的复数粘度来探究对制剂的流变学特性的另外的见解(图19)。在这些低剪切速率下,模拟将凝胶擦拭到皮肤的表面上,所测量的粘度与Voltaren **Emulgel®** Forte相比较低。然而,对于2.85wt%胶凝剂,制剂的相对于增加剪切速率的粘度损失下降较慢,并且最终与商业乳剂的粘度(处于0.99 1/s)相似。不希望受理论所束缚,商业乳剂具有相对大的液滴并且是高度各向异性的。因此,克服油滴之间的相互作用以便诱导流动需要向系统中更大地输入能量(即更高的剪切速率)。相反,NDS 506 (A) 制剂具有较小且均质的纳米结构域,产生相对各向同性的系统;这些系统不证实纳米结构域之间的显著相互作用,因此可以在非常低的剪切速率诱导和保持流动。

[0322] 由于制剂被设计成用于局部应用,所以制剂的粘度对其铺展性具有影响。这通过利用铺展性测试来证实。

[0323] 铺展性通过将350mg的测试制剂置于干净、干燥且均匀的玻璃表面的中间来评估。样品被具有180g的重量的另一个玻璃表面覆盖。在60秒之后,铺展样品的直径被测量,并与其初始直径(在重量被应用之前)进行比较。铺展值S通过以下式计算: $S=m \cdot A/t$,其中m是放置在样品上的重量(g),A是铺展面积(cm^2),并且t(秒)是样品暴露于重量的时间。每种制剂测试3次。

[0324] 图20A-20B示出了Voltaren **Emulgel®** Forte的铺展性测试,而图20C-20D示出了NDS 506 (A) 的测试结果。如从表11中还看出,与Voltaren **Emulgel®** Forte相比,制剂NDS 506 (A) 示出改善的铺展,指示NDS 506 (A) 可以使用给定量的制剂覆盖更大的皮肤表面。

[0325] 表11:铺展性测试结果

	样品	量(g)	平均直径(cm)	平均面积(cm^2)	平均铺展
[0326]	NDS 506(A)	0.35	6.3±0.1	31.17±0.98	93.51±2.96
	Voltaren Emulgel® Forte	0.35	4.1±0.2	13.72±1.28	39.67±3.86

[0327] 感官测试

[0328] 在一系列感官测试中将NDS 506 (A) 与Voltaren **Emulgel®** Forte进行比较。20名人类志愿者被要求彻底地清洗他们的手,并将手完全地干燥免于水的任何残余物。将预先定义重量的量的制剂(350mg的NDS 506 (A) 或Voltaren **Emulgel®** Forte)材料放置在他们的手的背部上。志愿者被要求使用1至6的等级(scale)对凝胶的关于其质地、稠度和乳脂度(creaminess)的直接接触感评分。接下来,志愿者被要求用力擦入(rub-in)凝胶,并再次根据1-6的等级将粘性、油腻度(greasiness)和柔软感评分。在最后阶段中,志愿者被要求使用与以前相同的评分系统将后期感觉效果(after-feel effect)评分,后期感觉效果包括膜的柔软度、油腻的(greasy)、粘性-残余物和可能的性能。

[0329] 如表12-1和表12-2中所示,在应用到皮肤上之前、期间和之后评估各种参数。

[0330] 表12-1:NDS 506 (A) 的感官测试结果和质地测试结果 (得分1-6)

[0331]	直接接触		用力擦入		后期感觉	
	参数	得分	参数	得分	参数	得分
[0332]	质地	6	粘性	0	柔软的	6
	稠度	6	油腻度	1	油腻的	0.5
	乳脂度	4	柔软度	6	发粘的	0.5
	-	-	铺展性	5	膜残余物	0
	-	-	-	-	吸收性	6

[0333] 表12-2: Voltaren **Emulgel®** Forte 的感官测试结果和质地测试结果 (得分1-6)

[0334]	直接接触		用力擦入		后期感觉	
	参数	得分	参数	得分	参数	得分
[0334]	质地	5	粘性	1	柔软的	5
	稠度	3	油腻度	1	油腻的	3
	乳脂度	6	柔软度	5	发粘的	2
	-	-	铺展性	5	膜残余物	0.5
	-	-	-	-	吸收性	5

[0335] 如从感官结果明显的, NDS 506 (A) 制剂示出较好的感官参数和质地参数, 表明这种制剂被较好地吸收到皮肤中。这也可以有助于改善使用者对治疗的依从性。

[0336] DCF-Na 的离体渗透和渗透

[0337] 与 Voltaren **Emulgel®** Forte 相比, 使用 Franz cell 扩散 (FC) 系统 (PermeGear, Inc., Hellertown, PA), 使用新鲜的皮区 (dermatome) 猪耳朵皮来测量 NDS 506 (A) 的离体渗透性和渗透。在 NDS 506 (A) 和 Voltaren **Emulgel®** Forte (2.32wt% DCF-DEA) 之间进行比较。应注意的是, 2.32wt% DCF-DEA 与 2.0wt% DCF-Na 相当。

[0338] 渗透程序方案: 对每种制剂样品进行 FC 渗透研究的五次平行测定 (replicate)。所选择的皮肤样品显示没有伤口、疣或血肿。皮肤的完整性通过经表皮的水损失 (trans-epidermal water loss) (TEWL) 来测量 (Dermalab Cortex Technology instrument, Hadsund, Denmark)。只有示出小于 $10 \pm 2.5 \text{ g/m}^2\text{h}$ 的 TEWL 水平的片被进一步使用。

[0339] 将皮肤安装在接收器室上, 其中角质层 (SC) 面向上, 并且将供体隔室夹在适当的位置。使用特氟隆涂覆的磁力搅拌器在恒定搅拌的情况下用新鲜制备的磷酸盐缓冲剂 PBS (pH 7.4) 将接收器隔室填满, 同时加热至 $34 \pm 2^\circ\text{C}$ (取决于室温) 以在接收器池处产生 32°C 。在初始化实验之前, 使皮肤适应放置在供体池中的预先加温 (32°C) 的 0.5ml PBS。

[0340] 在 30 分钟之后, 除去 PBS 并且通过将制剂均质地铺展将定义的无限剂量 (infinite dosage) (5 mg/cm^2) 的 NDS 506 (A) 和 Voltaren **Emulgel®** Forte 应用到皮肤上。将供体隔室保持打开持续 30 分钟, 以使凝胶能够适当地粘附到膜, 并在皮肤的表面上产生细膜。接下来, 用封口膜 (Parafilm) 密封供体细胞和取样口开口, 以避免进一步蒸发。

[0341] 使用长玻璃巴斯德移液管以预先确定的间隔从接收器池中取出 0.5ml 样品, 以达到接近线区域 (string area) 并实现最大的均质性。用新鲜加热的 (32°C) 缓冲剂溶液将池补充至其标记的体积。非常小心地进行将溶液添加到接收器隔室, 以避免气泡包埋在真皮

下。将样品置于1.5ml琥珀色小瓶中,并在-20℃储存直至分析完成。

[0342] 根据本文进一步描述的程序,使用HPLC (Waters, Milford, MA/配备有光电二极管阵列检测器-Waters 996的自动取样器Waters 717plus) 测量所有样品。样品的双氯芬酸浓度由八点标准校准曲线评估,其中 R^2 值不小于0.999。计算累积药物渗透 (mcg/sq.cm) 并相对于时间绘图。

[0343] HPLC Waters 600系列;自动取样器Waters 717plus;光电二极管阵列检测器Waters 996。流动相:65%乙腈/35%水/0.1%三氟乙酸或甲酸。柱类型:aqua 5 μ m, C18, 250mm $\times$ 4.6mm (Phenomenex)。保护柱:SecurityGuard柱体, C18, 4 $\times$ 3.0mm ID (Phenomenex)。流量:1ml/min;30℃;注射体积5 μ l

[0344] 渗透程序方案(胶带剥离) [9]:接着是如上文列出的程序。然而,仅在24小时之后进行从接收器池中取样。使用刮刀从供体池中小心地除去剩余的制剂。将制剂放置于含有10ml甲醇的小瓶中,并且使用相同的甲醇体积彻底地清洗供体隔室,以确保留在玻璃上的所有残余制剂也被除去。

[0345] 将粘合剂膜应用到皮肤表面上,并且使用恒重的辊压制,以避免皱纹(furrow)和皱褶(wrinkle)的形成并且能够实现胶带的均匀粘附。从皮肤中获取另外的条带(总共3条)。将条带1-3与制剂一起置于相同的小瓶中。此小瓶内容物代表24小时之后保留在供体样品(制剂)中的双氯芬酸,连同在皮肤的表面上发现的被称为“制剂+上部”的双氯芬酸(数据未示出)。

[0346] 将七个另外的条带(4-10#)拉出并一起放置在单独的10ml甲醇小瓶中,用于分析双氯芬酸贮库皮肤效应,这被称为“深层皮肤”。

[0347] 将剩余的剥离皮肤置于第三个10ml甲醇小瓶中,用于分析此皮肤层中的双氯芬酸含量,这被称为“剥离的皮肤”。作为阳性对照,并且为了确定双氯芬酸含量,将相同量的新鲜制剂溶解在10ml甲醇小瓶中,并且将从所有层和渗透中回收(recovery)的所有收集的双氯芬酸浓缩物(来自所有步骤)组合以示出约90-100%。

[0348] 所有小瓶(从接收器池中获取的样品除外)在室温以200rpm摇动持续1.5小时,并且进行声处理持续15min。样品使用0.45 μ m锥体过滤,并且转移到干净的新琥珀色玻璃小瓶中。所有样品使用HPLC(与上文相同)进行测量。双氯芬酸的定量从具有不小于0.999的 R^2 的八个标准校准曲线计算。

[0349] 图21中提供了离体测试的比较结果。皮肤层(‘深层’和‘剥离皮肤’)内DCF-Na的水平测量结果证实,与商业Voltaren Emulgel® Forte (2.32wt%双氯芬酸二乙胺)相比当测试制剂NDS506 (A) 时,DCF-Na的浓度增加。然而,如在接收器池中24小时之后测量的药物的渗透水平在所有三种测试的制剂中是相似的。这表明,在有限的全身暴露的情况下,与参考产品相比,使用NDS 506 (A) 的DCF-Na的渗透在较高浓度达到更深的皮肤水平,并且然后到达期望的组织。不希望受理论所束缚,Franz cell分析结果证实了NDS 506 (A) 的皮肤贮库效应以及其在有限的全身暴露的情况下向所应用的关节治疗组织中的渗透。

[0350] 黄原胶含量从0.75wt%增加到2.85wt%对Franz cell测试中DCF-Na的渗透没有影响,如图22中所看到的。也就是说,尽管制剂的粘度被增加,并且更致密或更强的网络在水相中形成,但这不阻碍DCF-Na从制剂中的释放。

[0351] 稳定性

[0352] 在四种不同的温度和相对湿度(%RH)条件(初始、4℃、25℃/60%RH和40℃/75%RH),将具有抗氧化剂的NDS 506(A)的稳定性进行评价持续3个月的时段。

[0353] 针对一式三份样品,在每个时间点测量外观、pH、%DCF-Na(通过HPLC),并且与制备制剂之后立即进行的初始测量结果进行比较。结果在表13中呈现。

[0354] 还发现NDS 506(A)通过72小时的冷冻和解冻回到室温保持稳定性(数据未示出),即制剂的结构被保持,而没有任何相分离或制剂外观的变化。

[0355] 表13:3个月稳定性

[0356]	测试条件	初始	4℃	25℃ 60% RH	40℃ 75% RH
	温育时间	-	3个月	3个月	3个月
	外观	均质、透明的淡黄色弱凝胶	均质、透明的淡黄色弱凝胶	均质、透明的淡黄色弱凝胶	均质、透明的淡黄色弱凝胶
	pH	7.25	7.32	7.33	7.21
	测定(平均值标示量%±%RDS)	101.21±0.91	98.35±1.35	99.35±1.35	100.04±1.77

[0357] 如可以观察到的,当在各种储存条件储存时,DCF-Na负载的凝胶化制剂经过延长的时间段即至少多达3个月保持其澄清度值、pH值和活性浓度值。因此,这些制剂可以储存持续延长的时间段,而没有不利地影响其性质。

[0358] 为了确定制剂的长期稳定性,使用LUMiFuge™分析离心进行快速测量。LUMiFuge™分析使得能够预测制剂在其原始浓度的贮存期,即使在缓慢的不稳定过程如乳化、沉降、絮凝、聚结和分馏的情况下。在LUMiFuge™测量期间,平行光照射离心场中的整个样品池;透射光由沿着样品池的总长度线性地排列的传感器检测。由于光透射率随时间的变化,检测到颗粒或液滴的局部变化。结果呈现在图中,该图将透射光的百分比(透射率%)绘制为局部位置(mm)的函数,这揭示了随时间的相应的透射率概况。

[0359] NDS 506(A)和典型的商业乳剂的LUMiFuge™测试结果分别在图23A-23B中示出,经过24小时的时间段。

[0360] 乳剂(具有白色乳状外观)的分析散射并吸收光,导致光透射率随时间显著降低,这是因为凝胶化乳剂的稳定性被损坏。相反,NDS 506(A)制剂(具有澄清且透明的外观)使得光能够在整个测量的池长度中被透射(100%)。反映样品的透明度的透射光在分析期间甚至经过24小时的所测试的3000rpm的离心力获得。这些结果支持在长储存条件之后NDS 506(A)对制剂的长贮存期稳定性性质的预期。

[0361] 对冷冻和解冻的稳定性

[0362] 通过将制剂NDS 506(A)的样品放置在-20℃持续72小时并且然后在室温解冻持续2小时来评估对冷冻和解冻的稳定性。在冷冻和解冻之后,制剂保持澄清和均质,没有明显的变化。

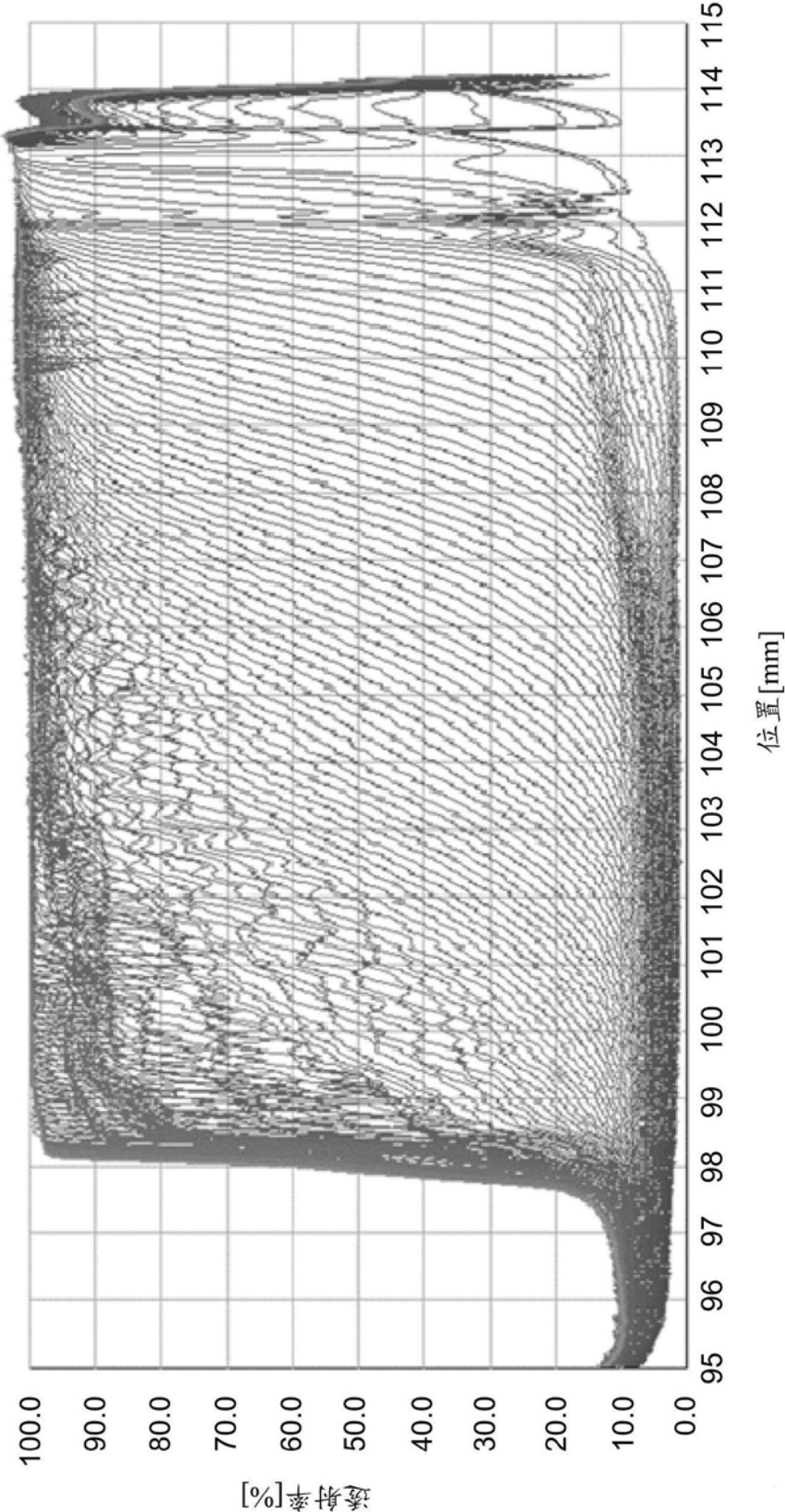


图1

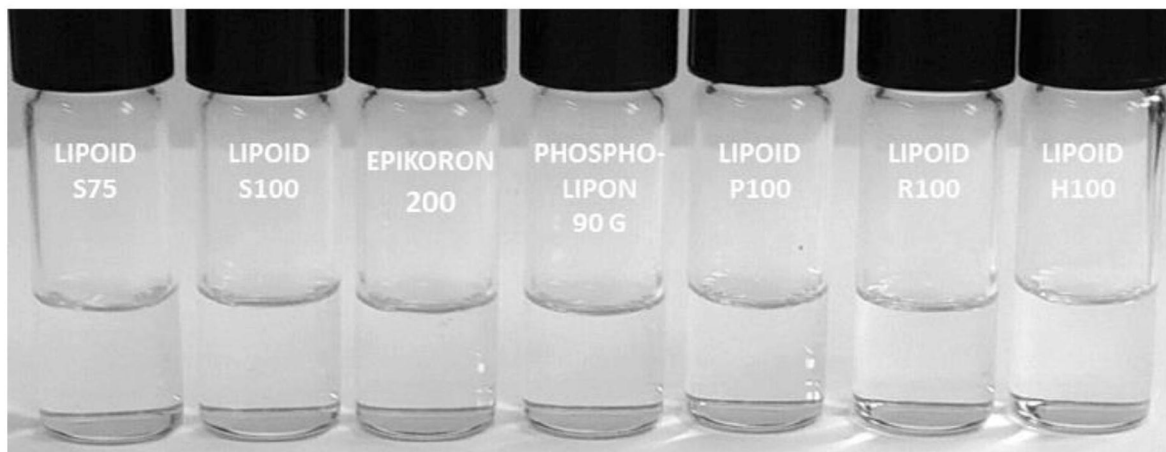


图2

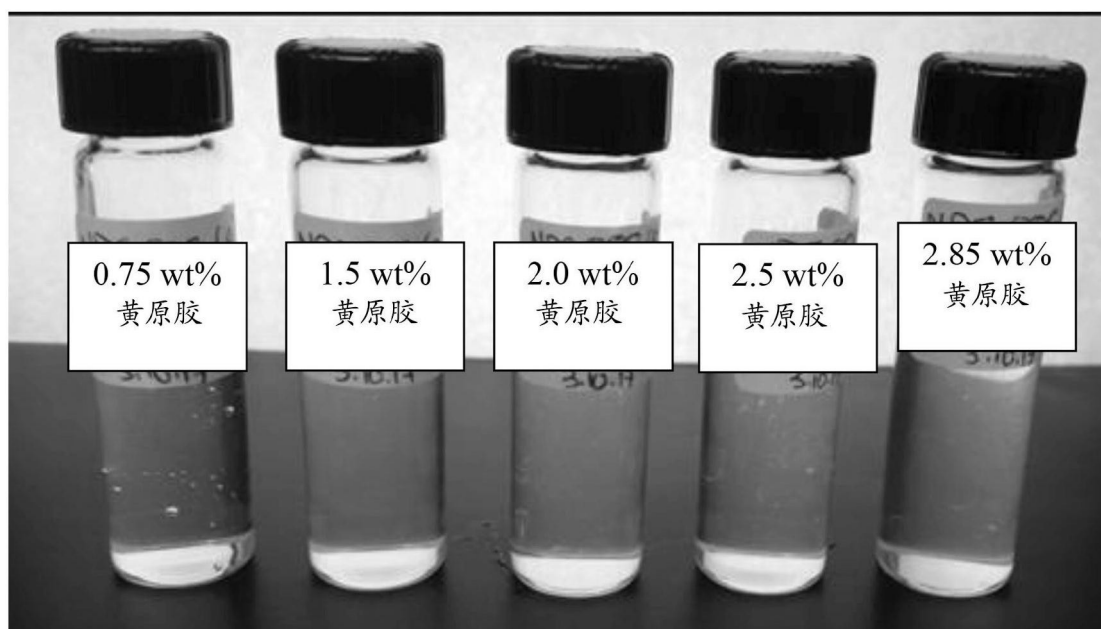


图3



图4

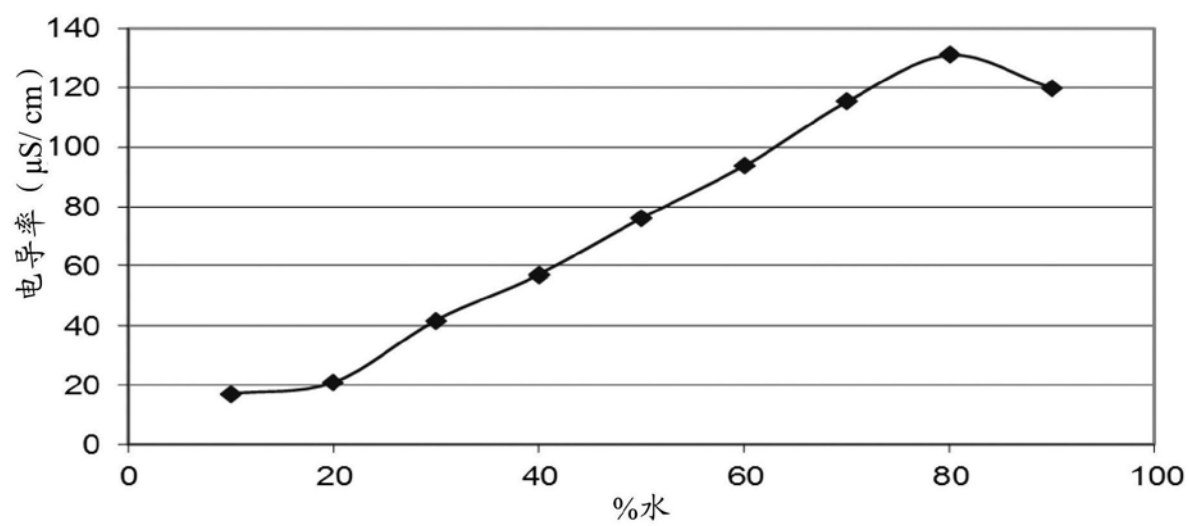


图5A

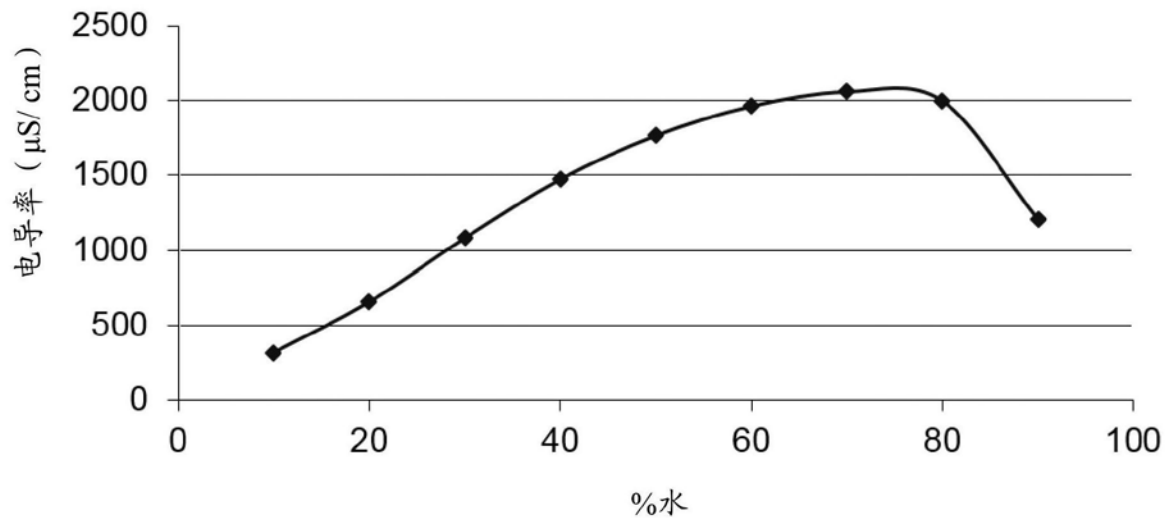


图5B

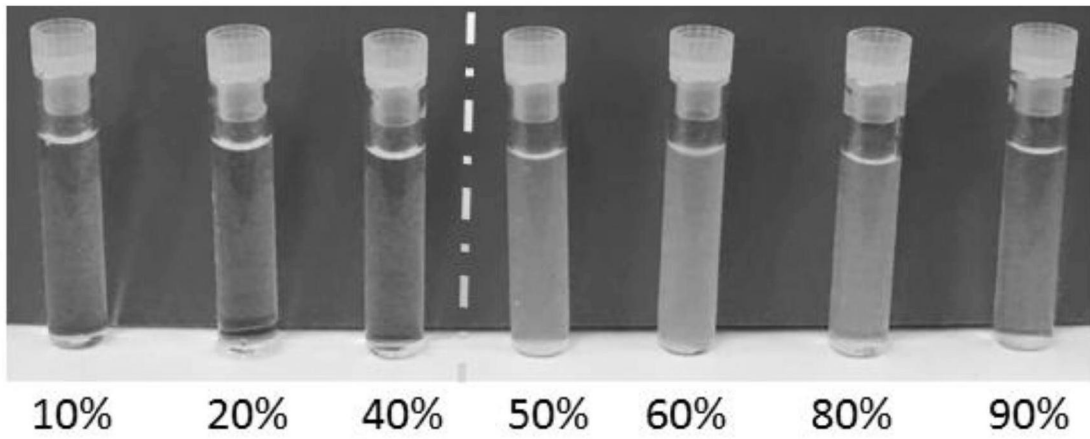


图6A

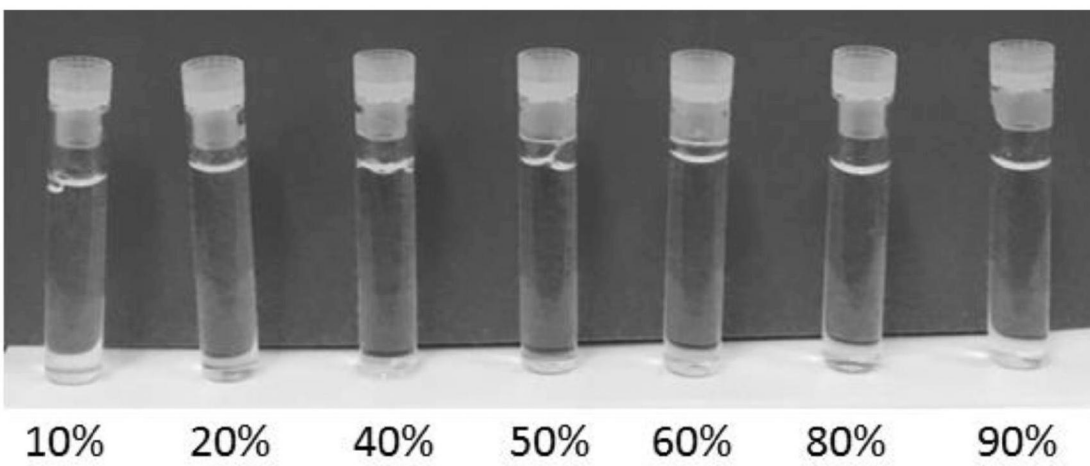


图6B

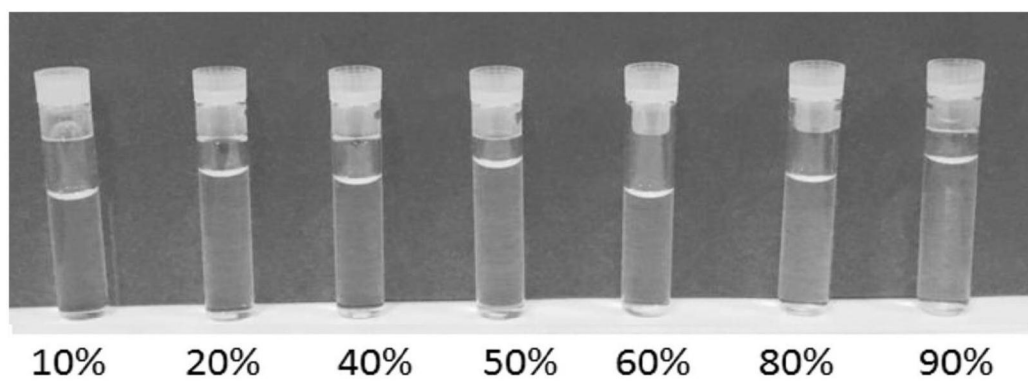


图7

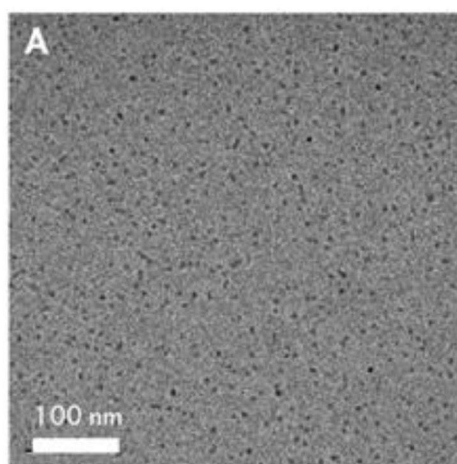


图8A

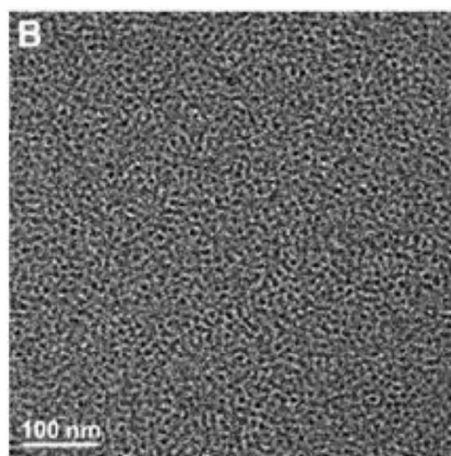


图8B

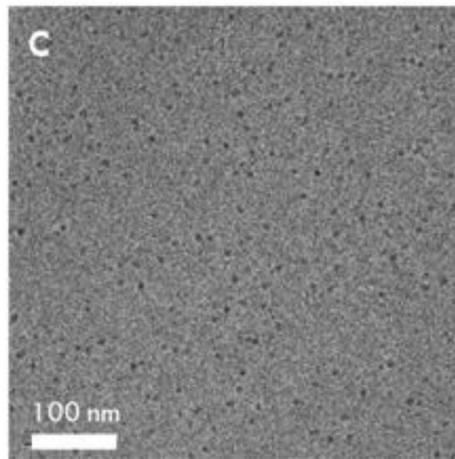


图8C

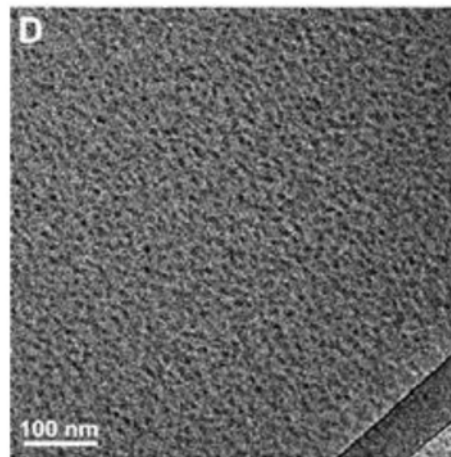


图8D

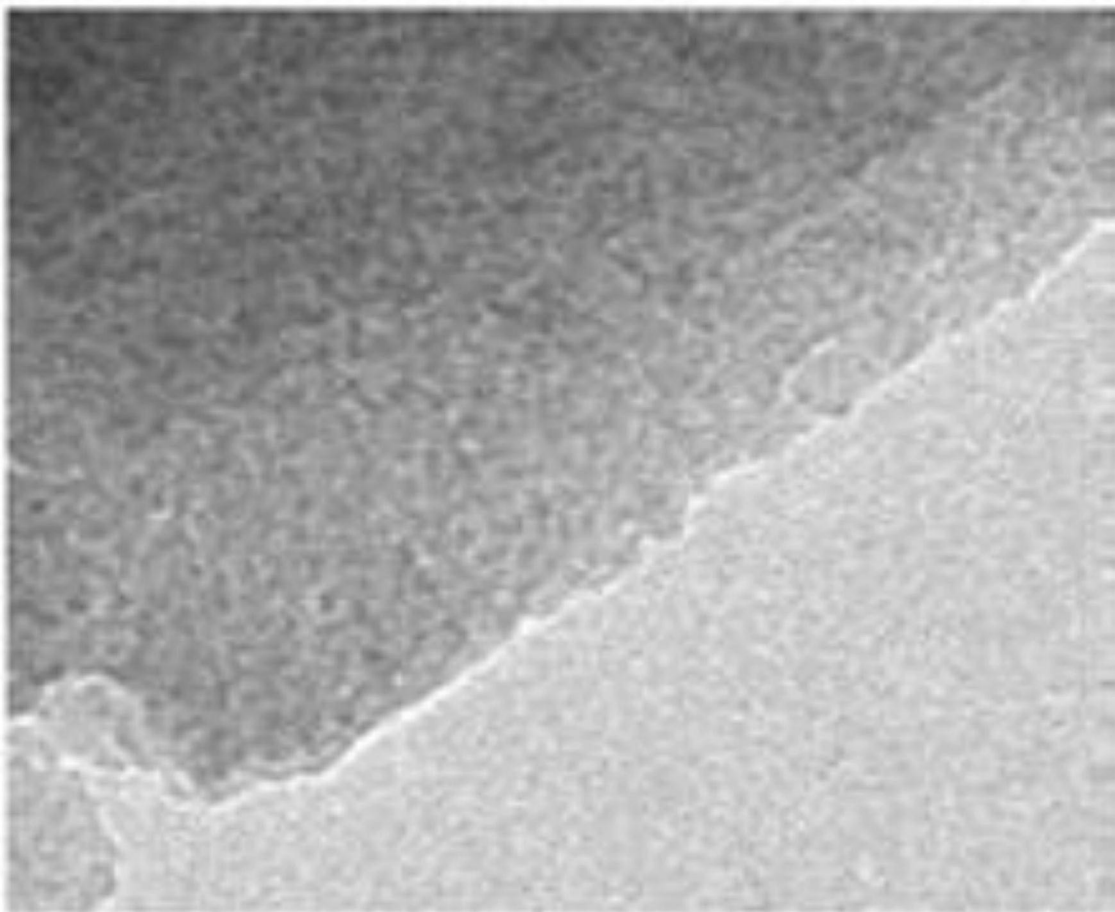


图9

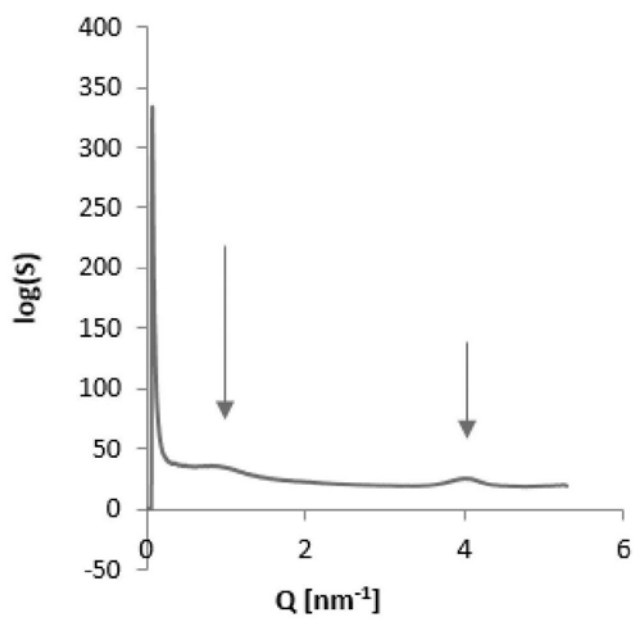


图10A

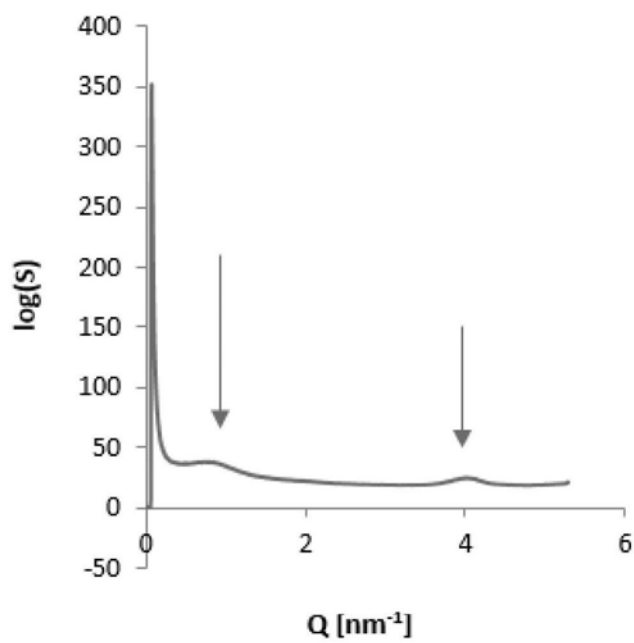


图10B

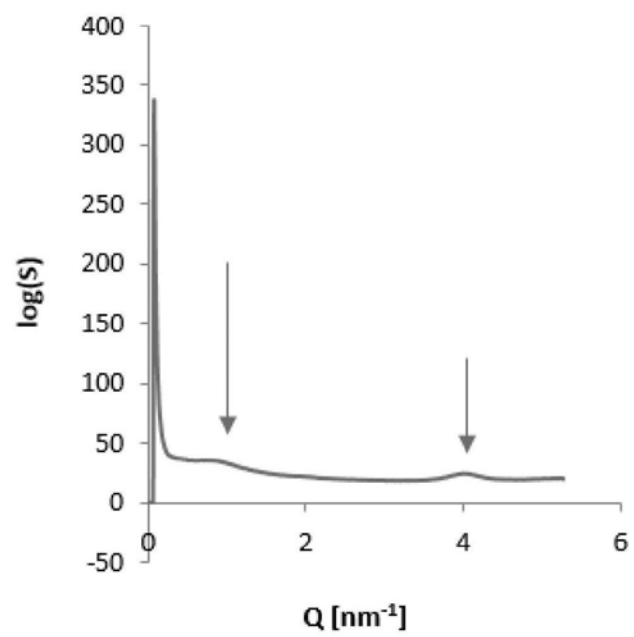


图10C

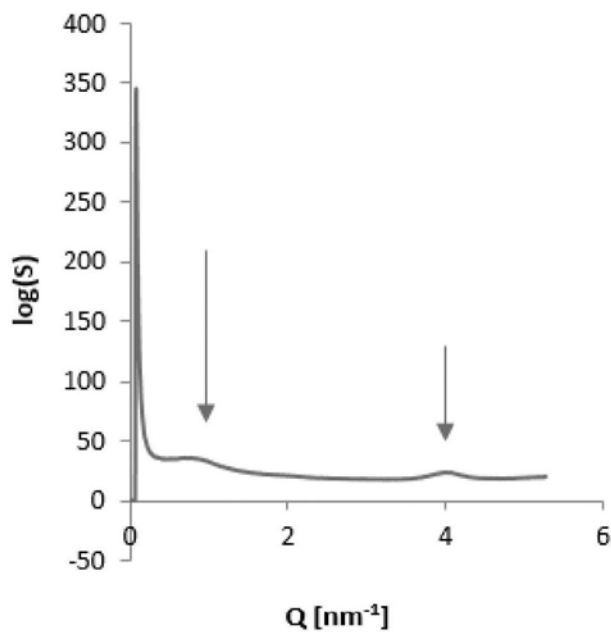


图10D

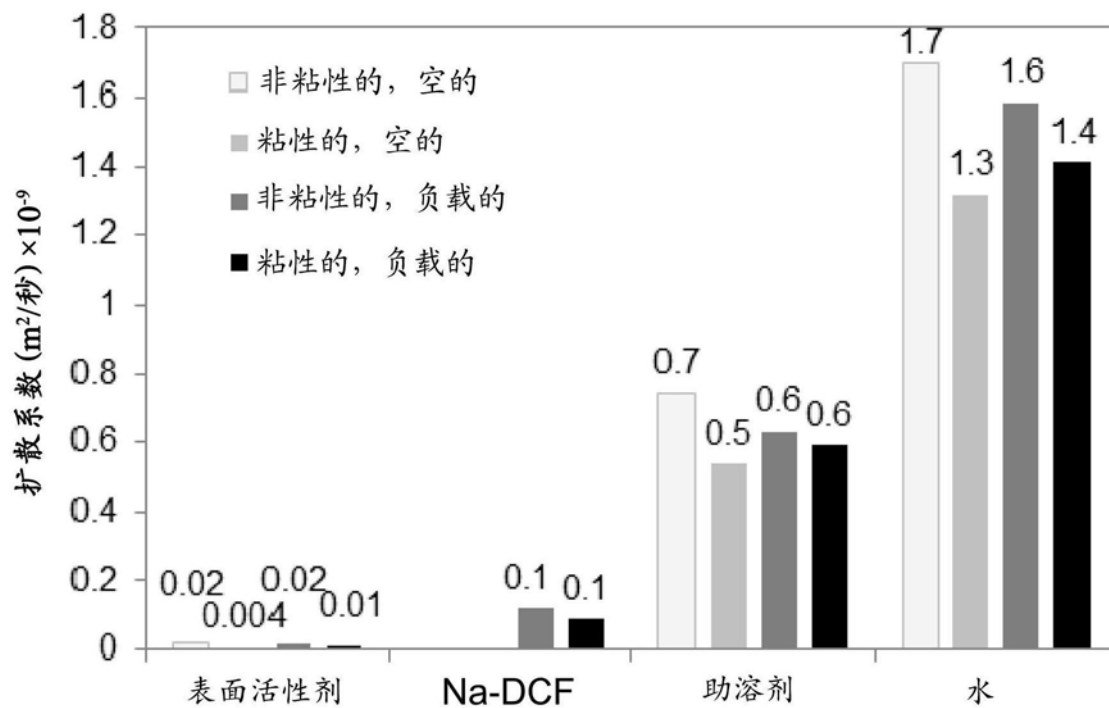


图11A

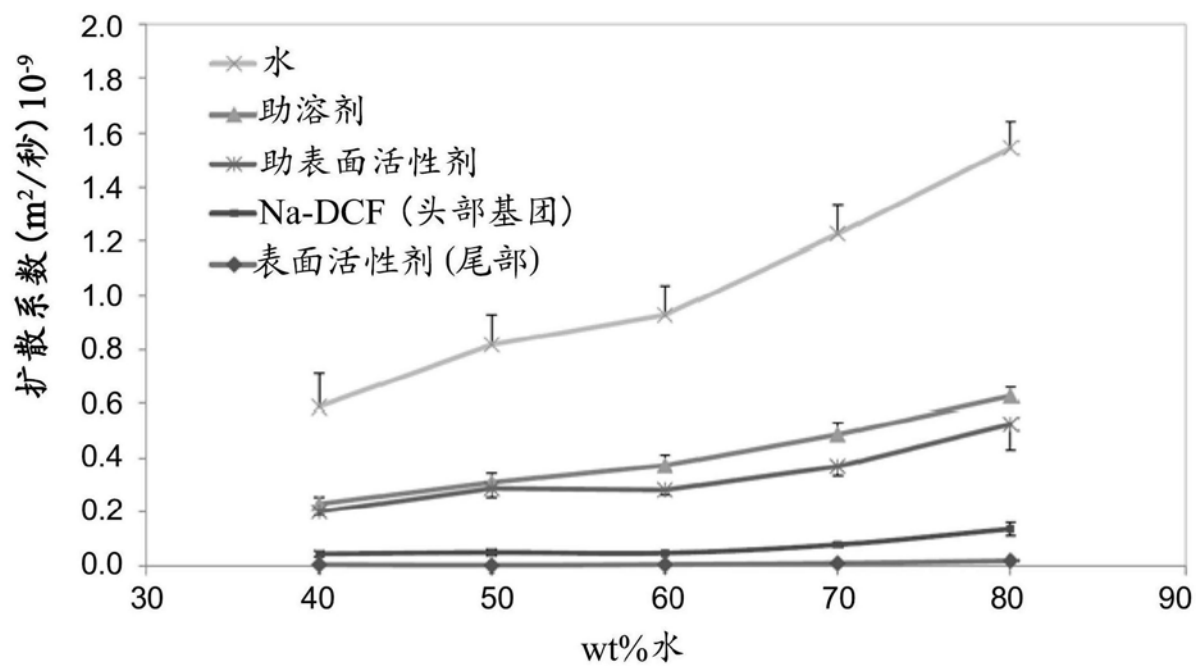


图11B

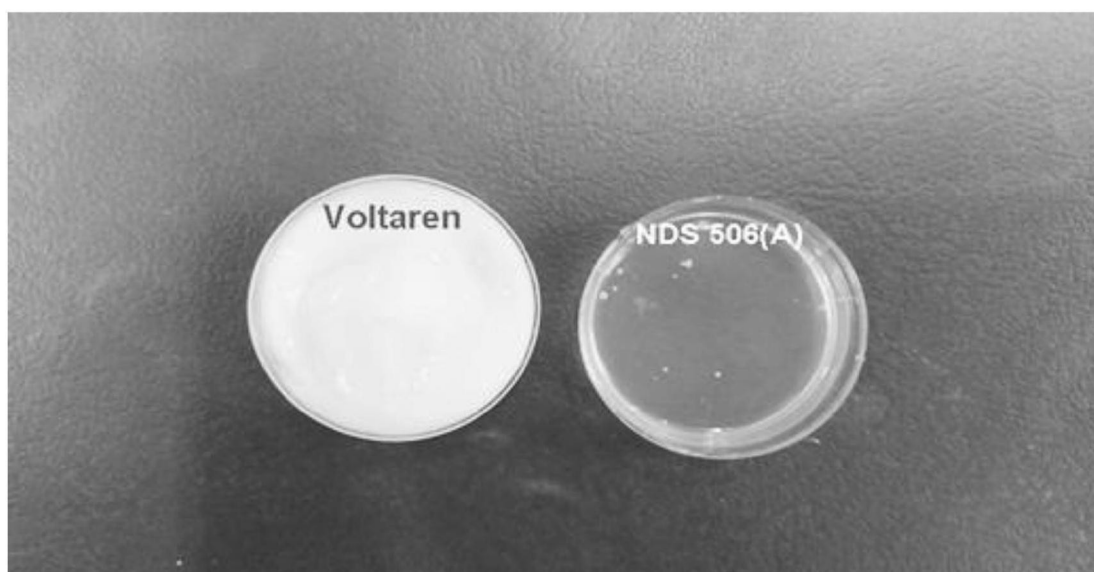


图12

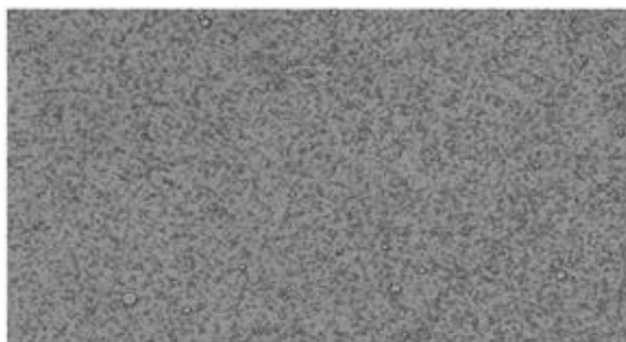


图13A



图13B

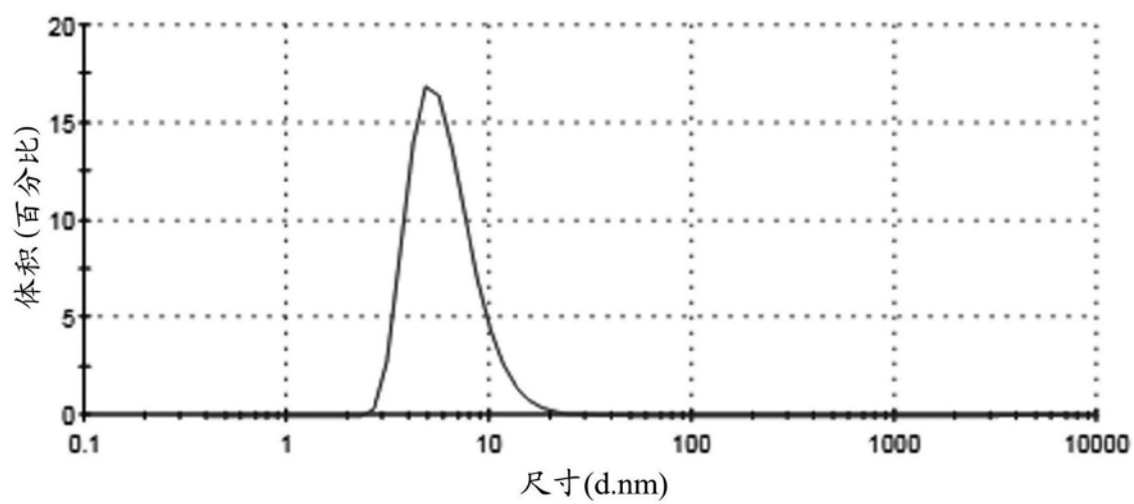


图14A

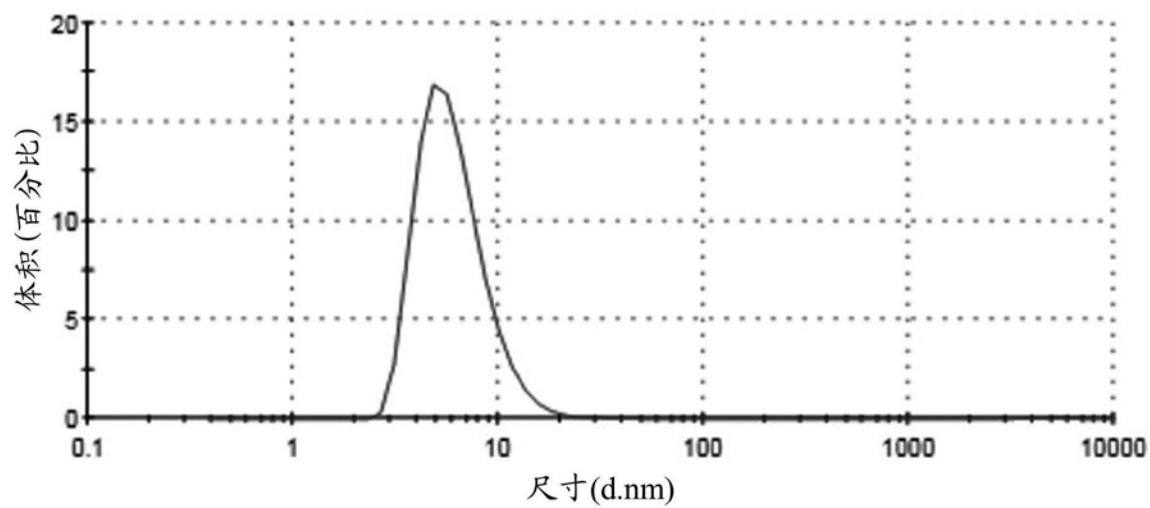


图14B

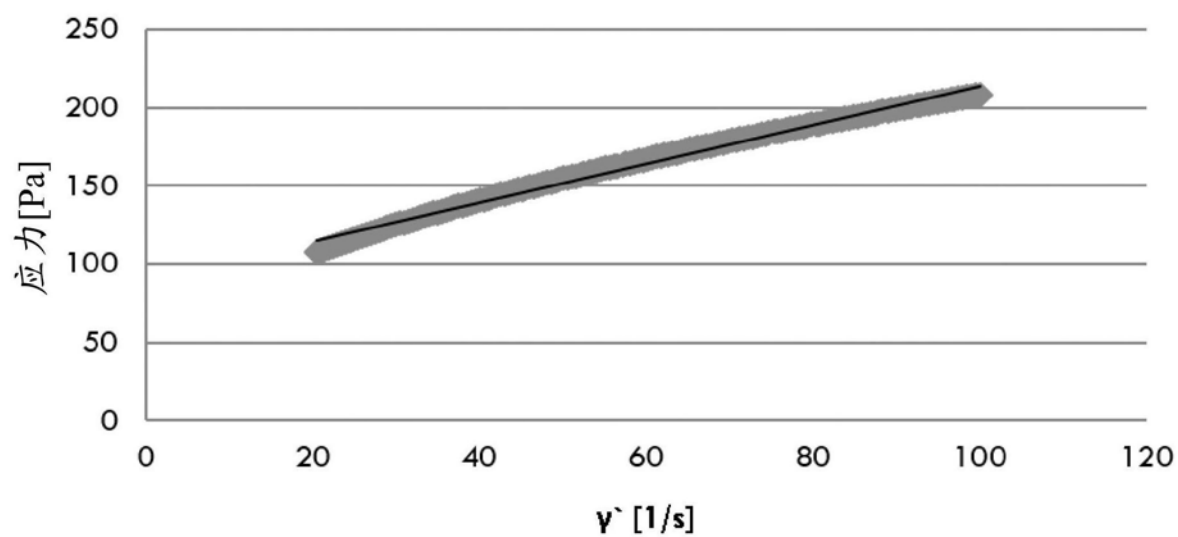


图15A

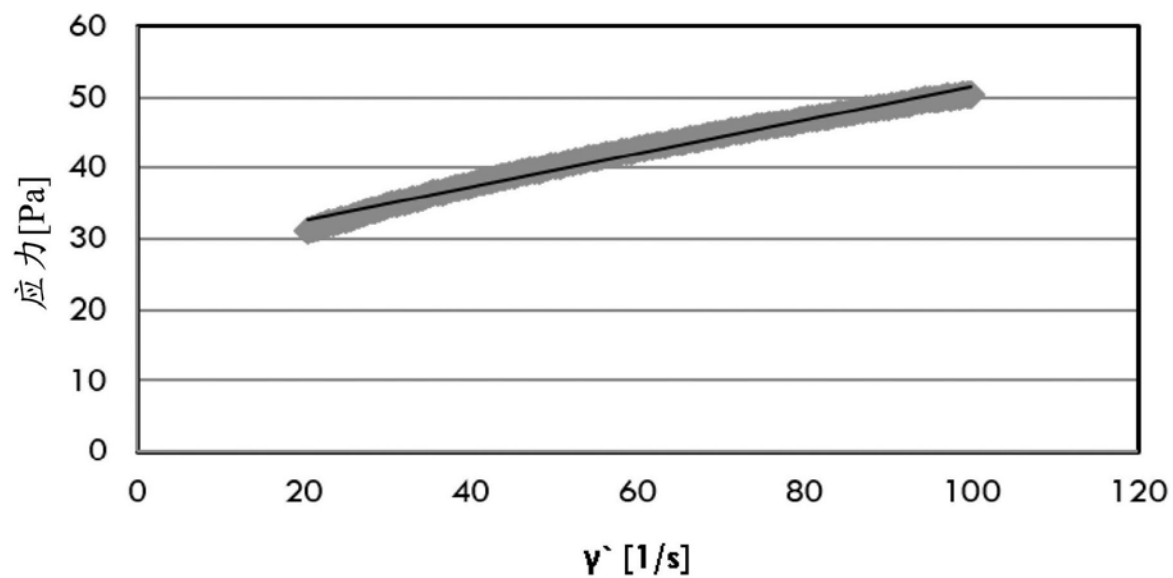


图15B

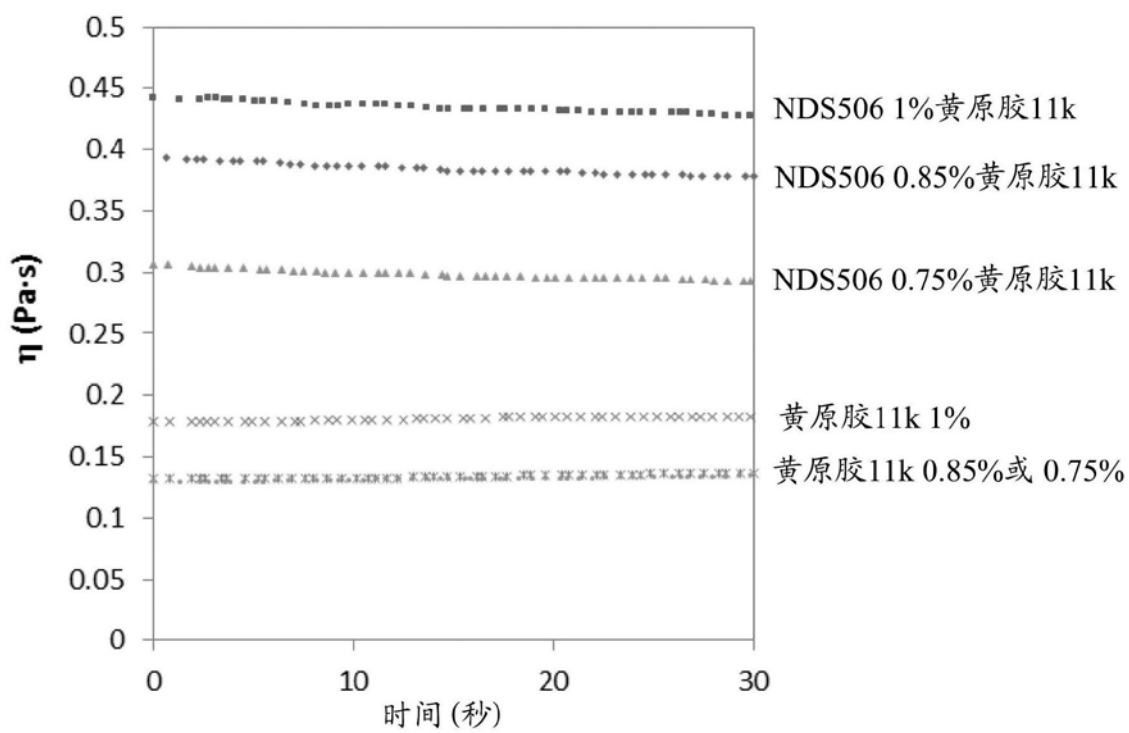


图16

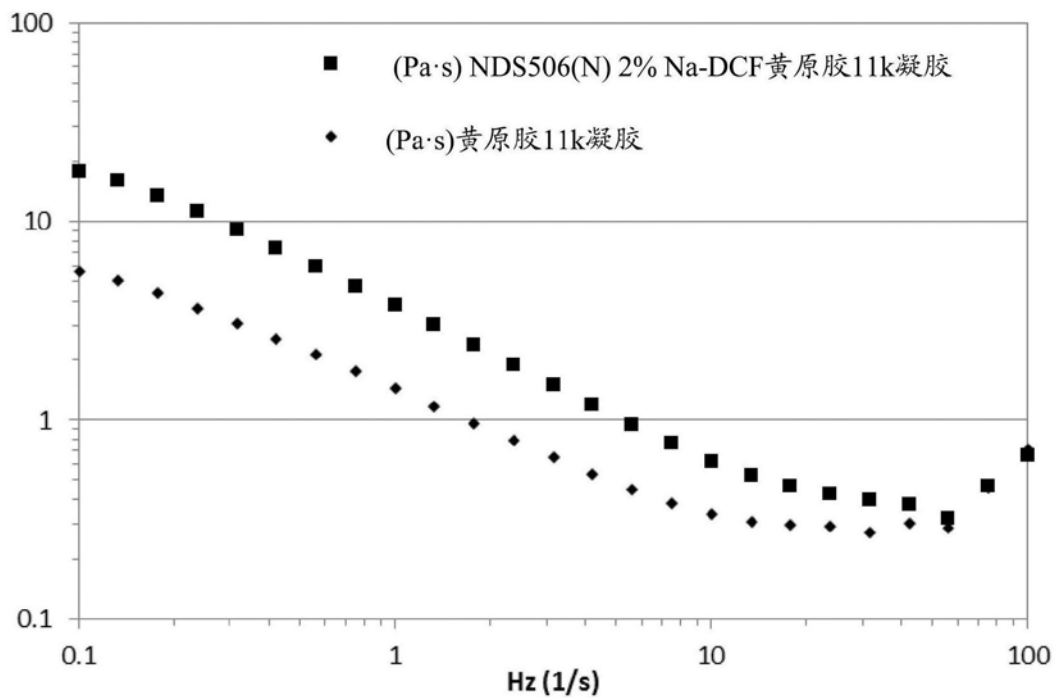


图17A

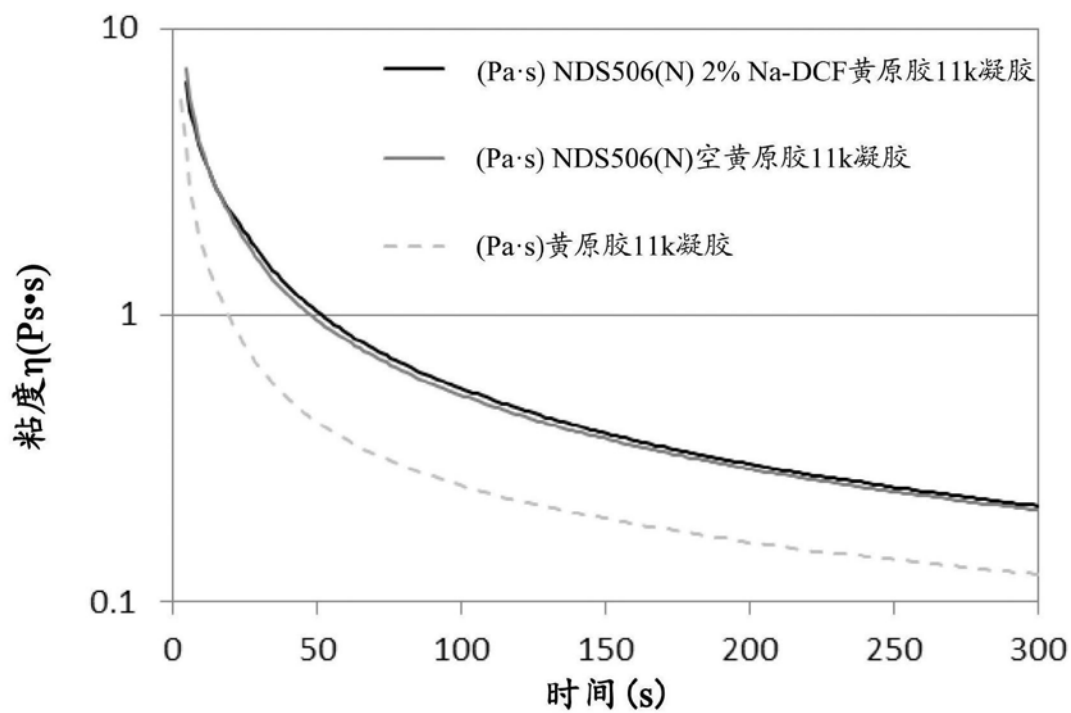


图17B

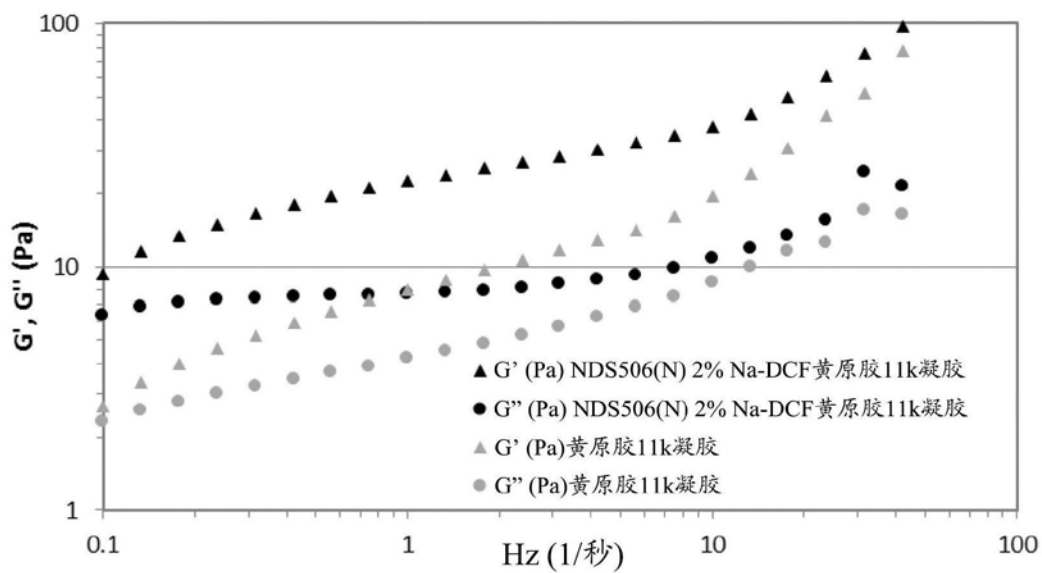


图18A

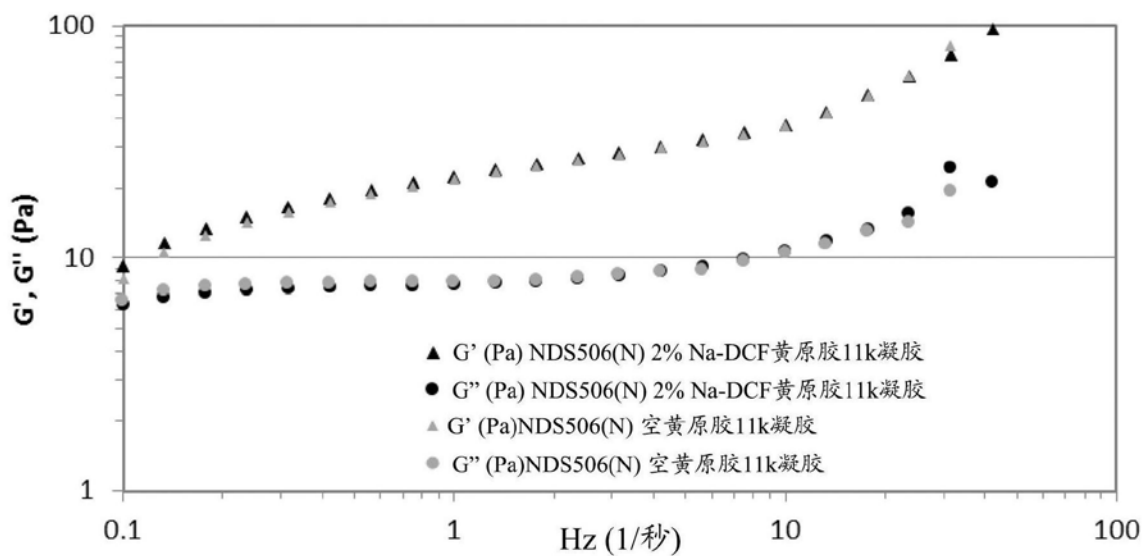


图18B

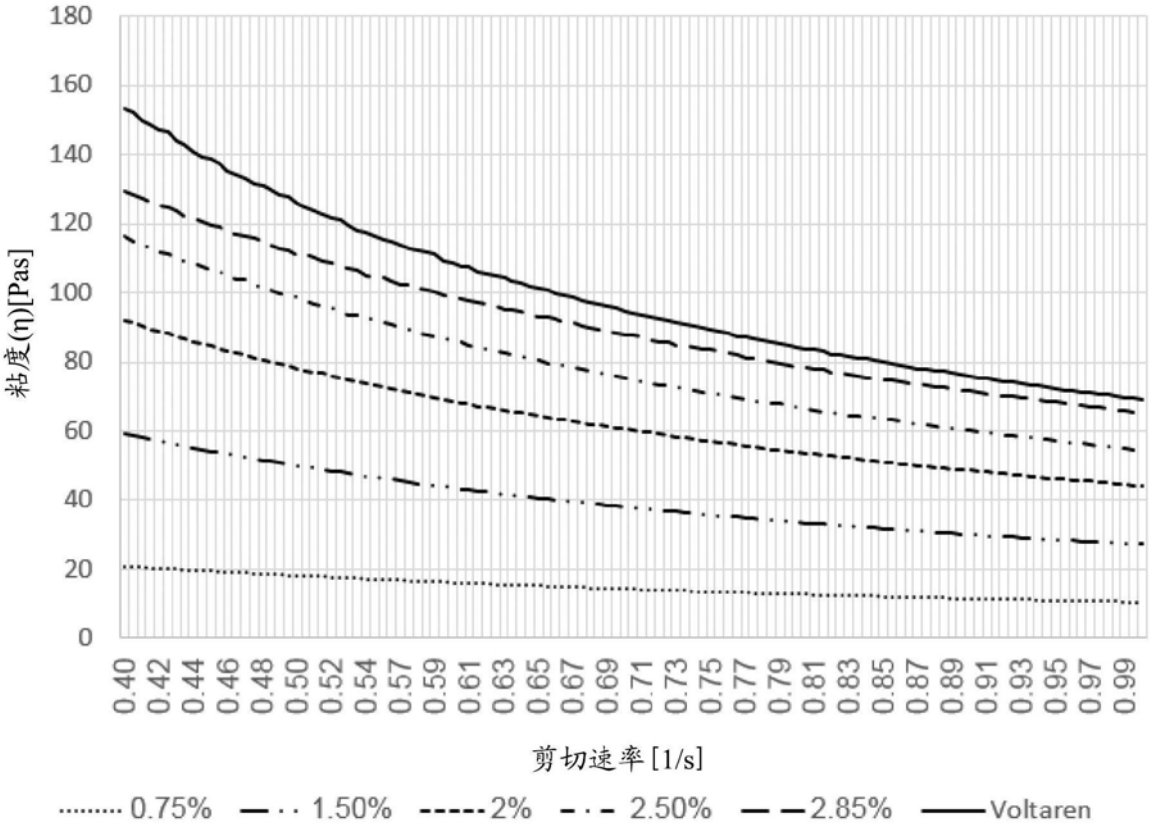


图19

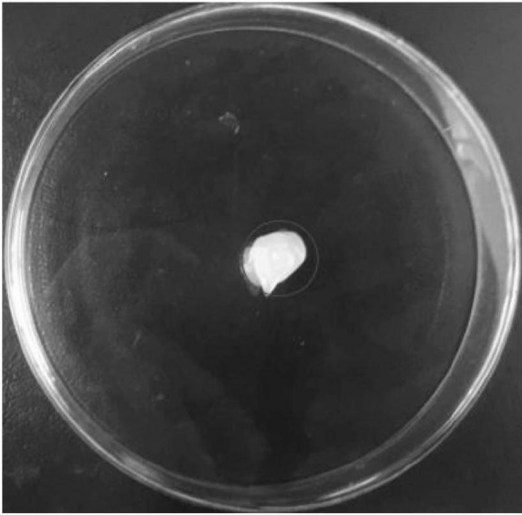


图20A

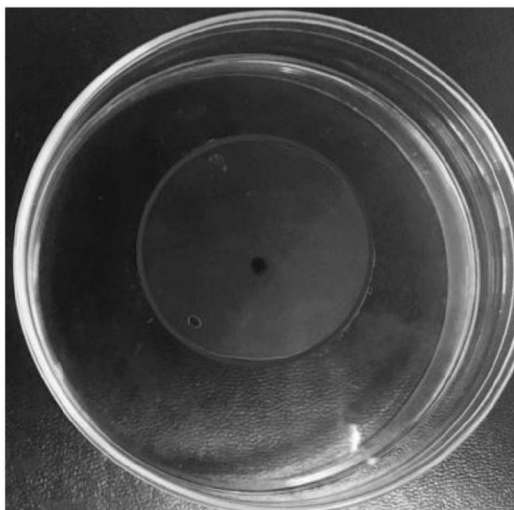


图20B

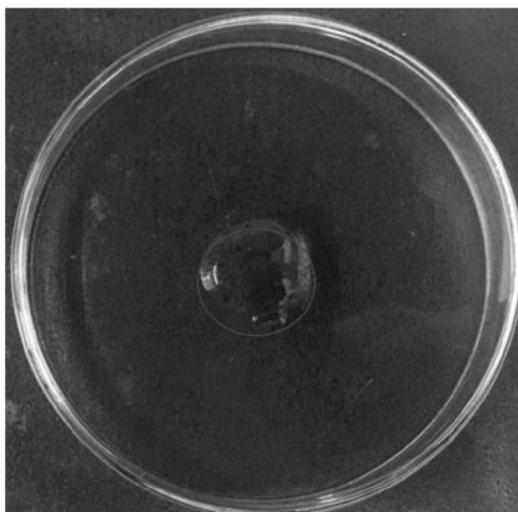


图20C

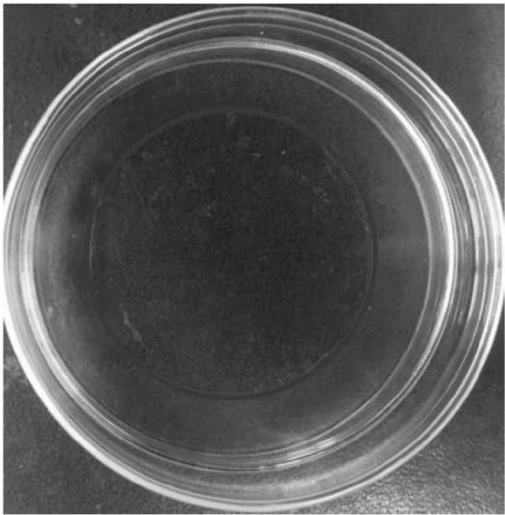


图20D

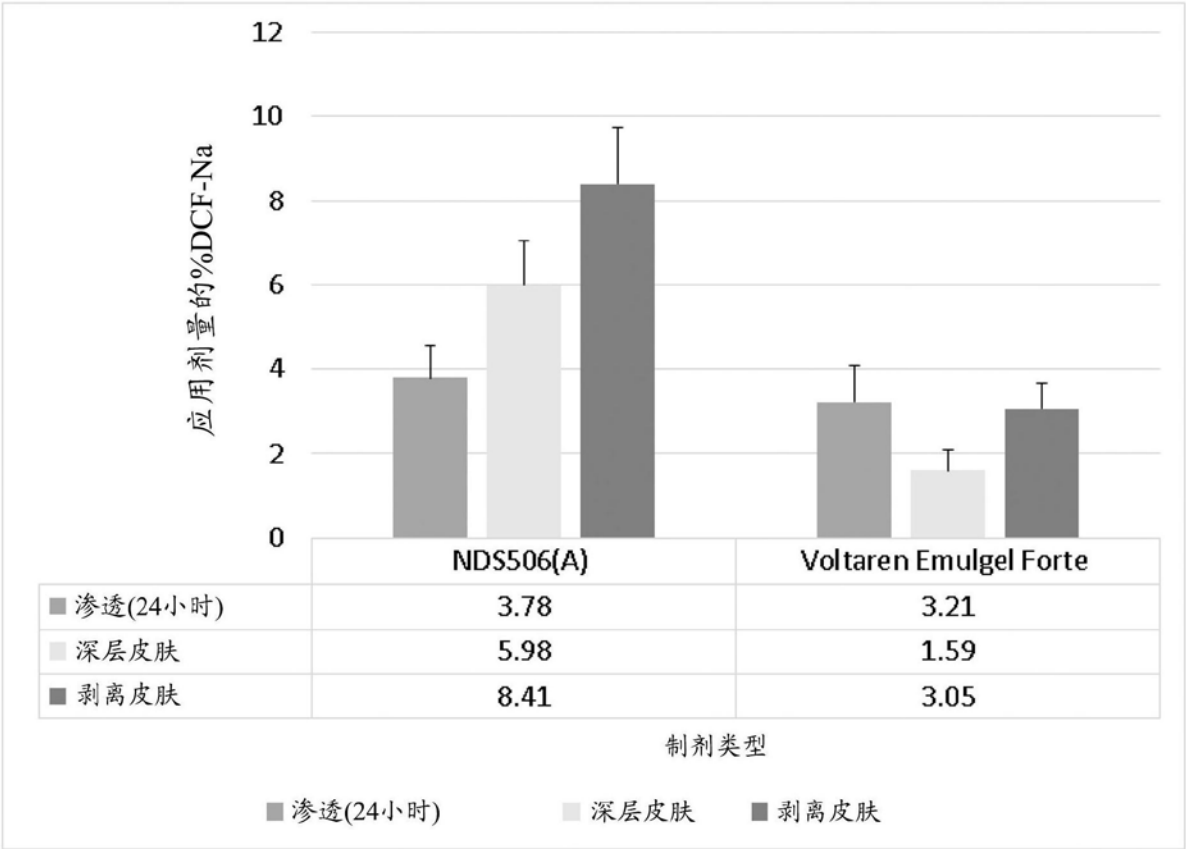


图21

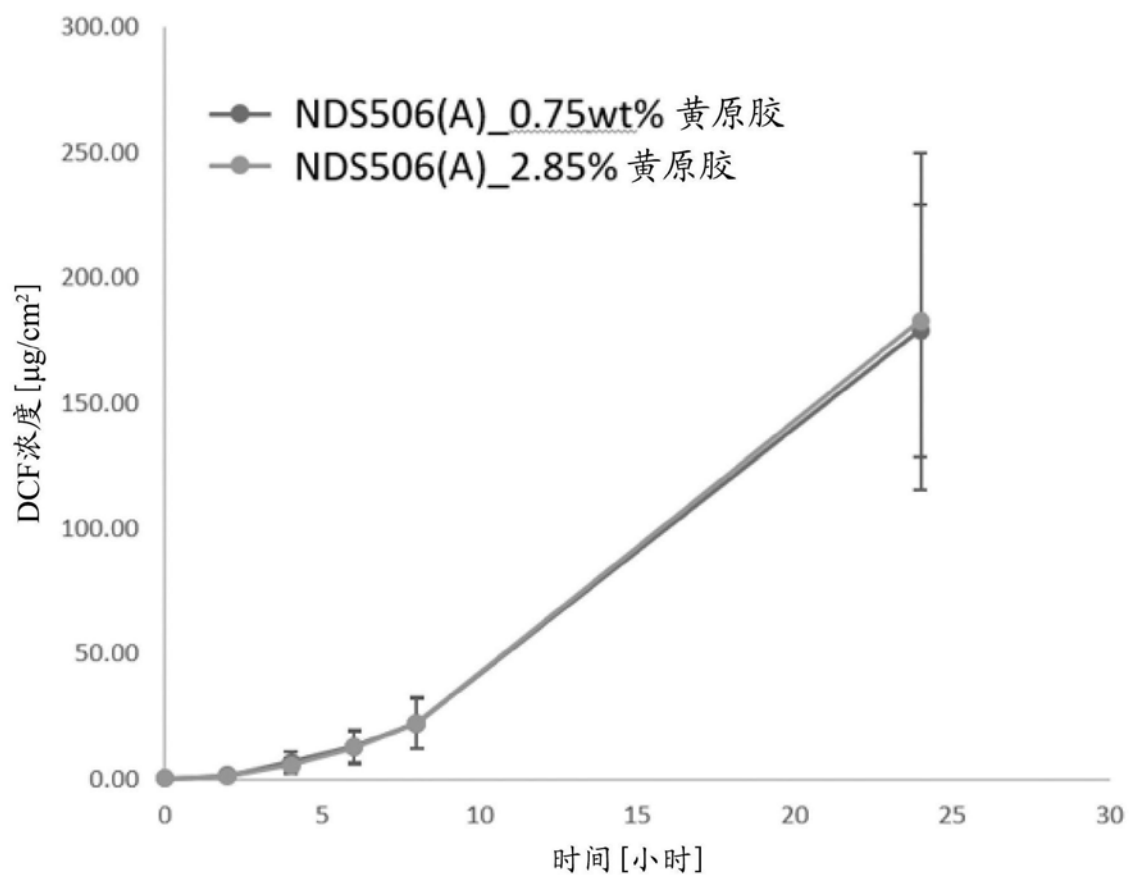


图22

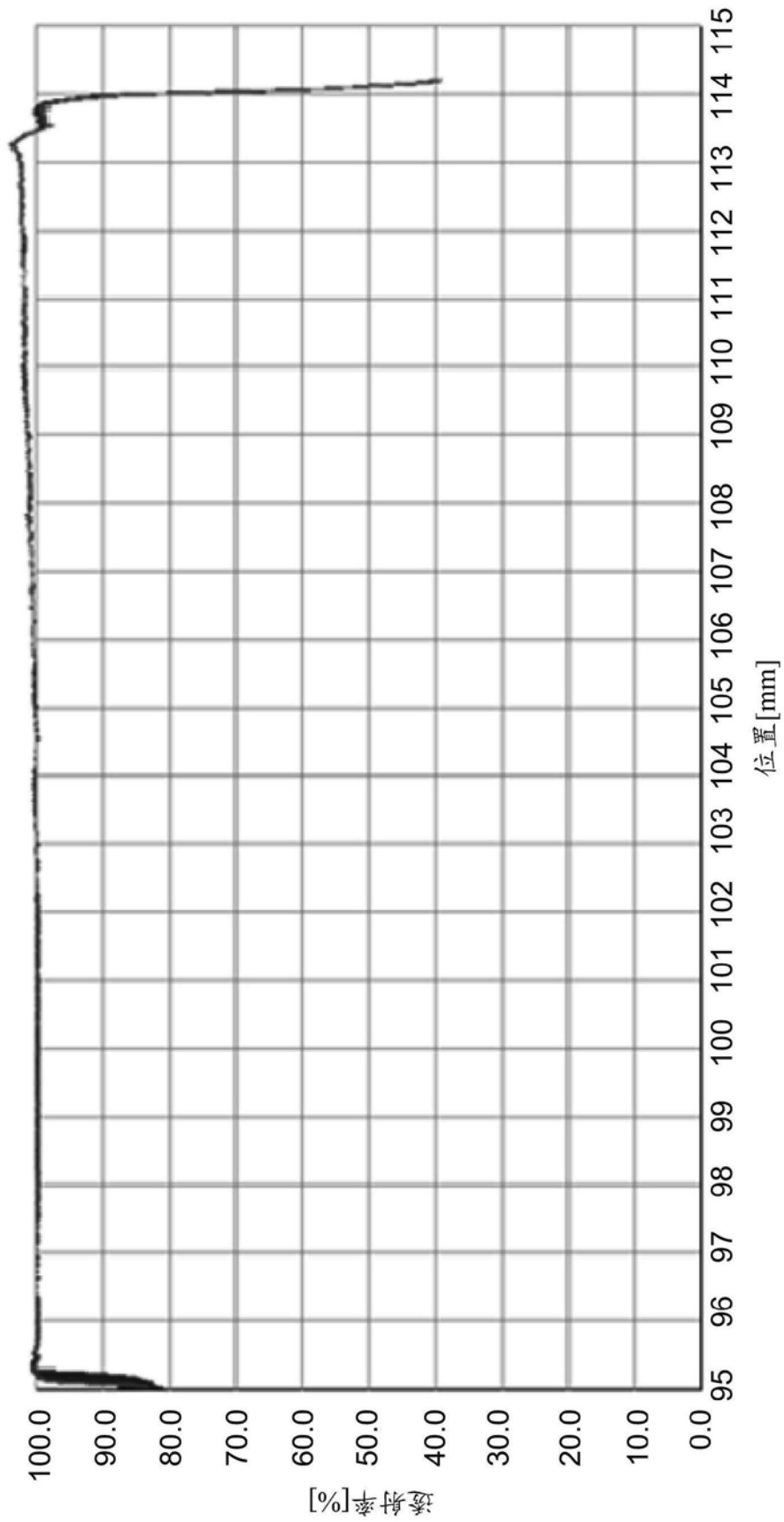


图23A

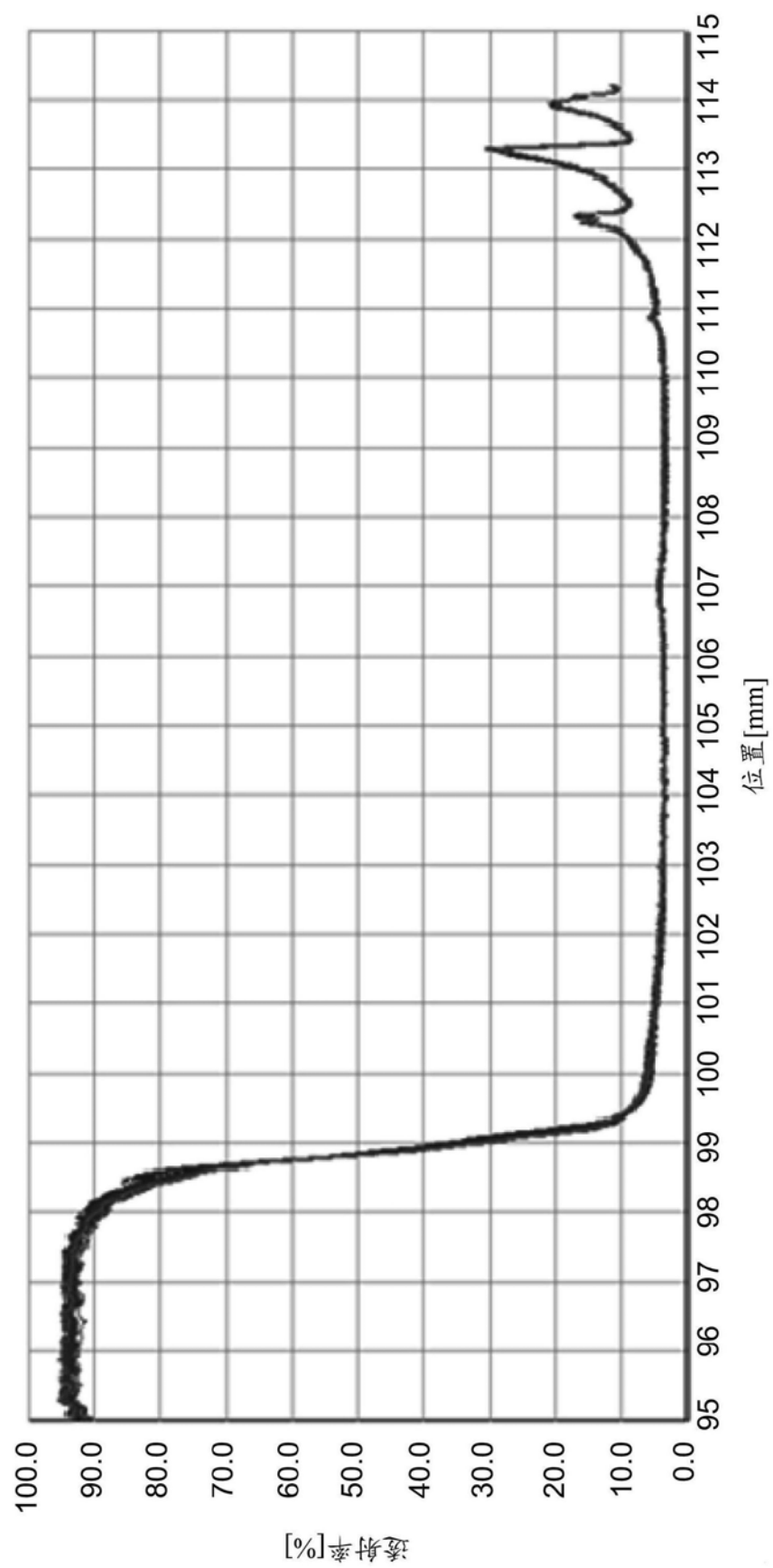


图23B