



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 115135596 A

(43) 申请公布日 2022. 09. 30

(21) 申请号 202080077171.8

(22) 申请日 2020.09.04

(30) 优先权数据

62/896,815 2019.09.06 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2022.05.06

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2020/049442 2020.09.04

(87) PCT国际申请的公布数据

WO2021/046374 EN 2021.03.11

(71) 申请人 快饮科学公司

地址 美国科罗拉多州

(72) 发明人 克里斯托弗·W·谢德

史蒂文·蒂乌

(74) 专利代理机构 北京信慧永光知识产权代理

有限责任公司 11290

专利代理师 孙雪 杨国强

(51) Int.Cl.

B82Y 5/00 (2006.01)

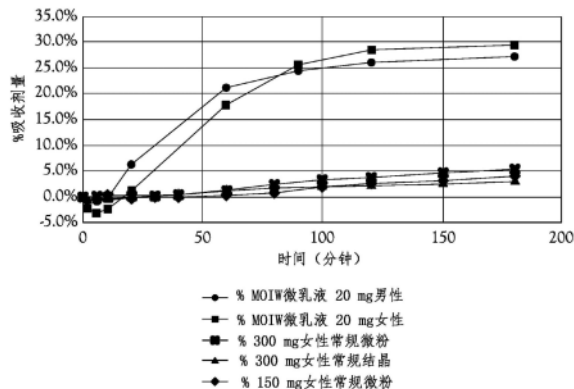
权利要求书7页 说明书15页 附图4页

(54) 发明名称

包括非衍生化激素在内的醇溶性物质的微乳液递送体系

(57) 摘要

描述了其中疏水性液滴分布在连续亲水性液相中的微乳液。可认为所描述的微乳液是经改性的水包油型(MOIW)微乳液,其中,微乳液的“油”相和“水”相均被改性。MOIW微乳液的油相液滴经醇改性,可溶解包括非衍生化激素在内的醇溶性物质。MOIW微乳液的极性连续“水”相经糖或糖醇改性。



1. 一种组合物,所述组合物包含:
醇溶性物质;和
经改性的水包油型微乳液,所述经改性的水包油型微乳液包含经改性的油相和经改性的极性连续相,
其中,所述醇溶性物质溶解在所述经改性的油相中,所述经改性的油相包含磷脂、聚乙二醇衍生物、油和醇,并且
其中,所述经改性的极性连续相含糖或糖醇和水。
2. 根据权利要求1所述的组合物,其中,所述经改性的水包油型微乳液是视觉上澄清的、贮存稳定的、可食用的,并且其中,所述经改性的油相的液滴具有7nm-30nm的平均液滴直径。
3. 根据前述权利要求中任一项所述的组合物,其中,所述醇溶性物质包括非衍生化激素,优选选自如下的非衍生化激素:睾酮、脱氢表雄酮(3- β -羟基雄-5-烯-17-酮)、二氢睾酮、7-酮基脱氢表雄酮、孕烯醇酮、雄烯二酮、雄烯二醇、孕酮、雌二醇、雌酮、雌三醇、皮质醇以及它们的组合。
4. 根据权利要求1所述的组合物,其中,所述醇溶性物质包括非衍生化激素睾酮。
5. 根据权利要求3或4所述的组合物,其中,所述经改性的油相直接溶解所述非衍生化激素。
6. 根据前述权利要求中任一项所述的组合物,其中,所述醇溶性物质包括多酚、植物甾醇、胺或它们的组合。
7. 根据前述权利要求中任一项所述的组合物,其中,所述经改性的油相进一步包含衍生化激素。
8. 根据前述权利要求中任一项所述的组合物,其中,所述磷脂选自磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺以及它们的组合。
9. 根据前述权利要求中任一项所述的组合物,所述聚乙二醇衍生物选自生育酚聚乙二醇琥珀酸酯1000、聚山梨醇酯60、聚山梨醇酯80以及它们的组合。
10. 根据前述权利要求中任一项所述的组合物,所述糖或糖醇选自蔗糖、甘蔗糖、纯枫糖浆、甘油以及它们的组合。
11. 根据前述权利要求中任一项所述的组合物,所述经改性的油相进一步包含选自如下的油:中链甘油三酯、柑橘油以及它们的组合。
12. 根据权利要求11所述的组合物,其中,所述磷脂以重量计占所述组合物的3%-10%,所述聚乙二醇衍生物以重量计占所述组合物的5%-14%,所述油以重量计占所述组合物的5%-15%,所述醇以重量计占所述组合物的5%-25%,所述糖或糖醇以重量计占所述组合物的43%-56%,并且所述水以重量计占所述组合物的2%-10%。
13. 根据权利要求11所述的组合物,其中,所述磷脂与所述油、所述聚乙二醇衍生物、所述醇、所述糖或糖醇、以及所述水的以重量计的比例为(1:2:(0.6-3.3):4:10.5:(1-1.6)) \pm 20%。
14. 一种制备前述权利要求中任一项所述的组合物的方法,所述方法包括:
将磷脂、聚乙二醇衍生物和醇合并,以形成醇-脂质混合物;
将糖或糖醇和水合并,以形成经改性的极性连续相;以及

在大气压下将醇溶性物质与所述醇-脂质混合物和所述经改性的极性连续合并,以形成经改性的水包油型微乳液。

15. 一种用根据权利要求1-13中任一项所述的组合物将醇溶性物质口服递送至人类受试者的血流的方法,所述方法包括:

将根据权利要求1-13中任一项所述的组合物口服引入人类受试者;以及
将所述醇溶性物质递送至所述人类受试者的血流,

其中,在口服引入所述组合物的60min内,相较于基线血流浓度,约2mL的所述组合物向所述人类受试者提供血液浓度的增加为200 μ g/dL-500 μ g/dL的所述醇溶性物质或所述醇溶性物质的代谢物。

16. 一种组合物,所述组合物包含:

醇溶性物质;和

经改性的水包油型微乳液,所述经改性的水包油型微乳液包含经改性的油相和经改性的极性连续相,

其中,所述醇溶性物质溶解在所述经改性的油相中,所述经改性的油相包含磷脂、聚乙二醇衍生物和醇,并且

其中,所述经改性的极性连续相包含糖或糖醇和水。

17. 根据权利要求16所述的组合物,所述经改性的油相进一步包含油。

18. 根据权利要求16所述的组合物,其中,所述经改性的水包油型微乳液是视觉上澄清的。

19. 根据权利要求16所述的组合物,其中,所述经改性的水包油型微乳液是贮存稳定的。

20. 根据权利要求16所述的组合物,其中,所述经改性的水包油型微乳液是可摄取和可食用的。

21. 根据权利要求16所述的组合物,其中,所述经改性的水包油型微乳液被配置为通过哺乳动物的口腔粘膜和胃粘膜,将所述醇溶性物质以治疗有效浓度摄取到所述哺乳动物的血流。

22. 根据权利要求16所述的组合物,其中,所述醇溶性物质是脱氢表雄酮,并且所述组合物被配置为在将约10mg的所述组合物口服引入人类受试者的60min内,相较于基线血流浓度,向所述人类受试者提供血液浓度的增加为200 μ g/dL-500 μ g/dL的所述脱氢表雄酮或所述脱氢表雄酮的代谢物。

23. 根据权利要求16所述的组合物,其中,所述醇溶性物质是脱氢表雄酮,并且所述组合物被配置为在人类受试者口服摄入所述组合物的约180min内,将以重量计至少25%的所述脱氢表雄酮口服提供至所述人类受试者的血流。

24. 根据权利要求16所述的组合物,其中,所述醇溶性物质是脱氢表雄酮,并且所述组合物被配置为在人类受试者口服摄入所述组合物的约60min内,将以重量计至少14%的所述脱氢表雄酮提供至所述人类受试者的血流。

25. 根据权利要求16所述的组合物,其中,所述经改性的油相分散在所述经改性的极性连续相中。

26. 根据权利要求25所述的组合物,其中,所述经改性的油相的液滴具有1nm-100nm的

平均液滴直径。

27. 根据权利要求25所述的组合物,其中,所述经改性的油相的液滴进一步包含油,并且具有7nm-30nm的平均液滴直径。

28. 根据权利要求16所述的组合物,其中,所述醇溶性物质包括非衍生化激素。

29. 根据权利要求28所述的组合物,所述非衍生化激素选自睾酮、脱氢表雄酮(3- β -羟基雄-5-烯-17-酮)、二氢睾酮、7-酮基脱氢表雄酮、孕烯醇酮、雄烯二酮、雄烯二醇、孕酮、雌二醇、雌酮、雌三醇、皮质醇以及它们的组合。

30. 根据权利要求28所述的组合物,所述非衍生化激素选自睾酮和脱氢表雄酮。

31. 根据权利要求28所述的组合物,其中,所述非衍生化激素是睾酮。

32. 根据权利要求16所述的组合物,其中,所述醇溶性物质包括多酚。

33. 根据权利要求32所述的组合物,其中,所述多酚选自柯因、橙皮素、芹黄素以及它们的组合。

34. 根据权利要求32所述的组合物,其中,所述多酚包括柯因。

35. 根据权利要求16所述的组合物,其中,所述醇溶性物质包括植物甾醇。

36. 根据权利要求35所述的组合物,所述植物甾醇选自刺蒺藜、育亨宾以及它们的组合。

37. 根据权利要求16所述的组合物,其中,所述醇溶性物质包括胺。

38. 根据权利要求37所述的组合物,其中,所述胺是二吡啶甲烷。

39. 根据权利要求28所述的组合物,其中,所述经改性的油相直接溶解所述非衍生化激素。

40. 根据权利要求39所述的组合物,所述经改性的油相进一步包含衍生化激素。

41. 根据权利要求40所述的组合物,所述非衍生化激素选自睾酮-丙酸酯、睾酮-环戊丙酸酯、睾酮-庚酸酯、睾酮-苯丙酸酯以及它们的组合。

42. 根据权利要求16所述的组合物,所述经改性的油相进一步包含大麻提取物。

43. 根据权利要求16所述的组合物,所述经改性的油相进一步包含萜烯。

44. 根据权利要求43所述的组合物,其中,所述萜烯包括香叶基香叶醇。

45. 根据权利要求16所述的组合物,其中,所述磷脂是从卵磷脂中分离的甘油磷脂。

46. 根据权利要求45所述的组合物,其中,所述磷脂选自磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺、磷脂酰肌醇、神经酰胺磷酰乙醇胺、神经酰胺磷酰胆碱(SPH)以及它们的组合。

47. 根据权利要求45所述的组合物,其中,所述磷脂选自磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺以及它们的组合。

48. 根据权利要求45所述的组合物,其中,所述磷脂以重量计至少80%为磷脂酰胆碱。

49. 根据权利要求16所述的组合物,其中,所述聚乙二醇衍生物选自聚乙二醇改性的维生素E、聚山梨醇酯40、聚山梨醇酯60、聚山梨醇酯80以及它们的组合。

50. 根据权利要求49所述的组合物,其中,所述聚乙二醇改性的维生素E是生育酚聚乙二醇琥珀酸酯1000。

51. 根据权利要求50所述的组合物,其中,所述聚乙二醇衍生物选自生育酚聚乙二醇琥珀酸酯1000、聚山梨醇酯60、聚山梨醇酯80以及它们的组合。

52. 根据权利要求16所述的组合物,其中,所述聚乙二醇衍生物是生育酚聚乙二醇琥珀

酸酯1000。

53. 根据权利要求16所述的组合物,所述经改性的油相进一步包含油,所述油选自中链甘油三酯、柑橘油以及它们的组合。

54. 根据权利要求53所述的组合物,所述中链甘油三酯选自己酸、辛酸、癸酸、月桂酸(十二烷酸)以及它们的组合。

55. 根据权利要求53所述的组合物,所述中链甘油三酯选自羊脂酸、羊蜡酸以及它们的组合。

56. 根据权利要求53所述的组合物,所述柑橘油选自橙油、柠檬油以及它们的组合。

57. 根据权利要求16所述的组合物,其中,所述醇以重量计95%为乙醇。

58. 根据权利要求16所述的组合物,所述糖或糖醇选自蔗糖、甘蔗糖、纯枫糖浆、甘油以及它们的组合。

59. 根据权利要求16所述的组合物,所述糖或糖醇选自纯枫糖浆、甘油以及它们的组合。

60. 根据权利要求16所述的组合物,其中,所述糖或糖醇是甘油。

61. 根据权利要求16所述的组合物,其中,所述醇溶性物质以重量计占所述组合物的0.2%-5%。

62. 根据权利要求16所述的组合物,所述经改性的油相进一步包含油,其中,所述磷脂与所述油、所述聚乙二醇衍生物、所述醇、所述糖或糖醇、以及所述水的以重量计的比例为 $(1:2:(0.6-3.3):4:10.5:(1-1.6)) \pm 20\%$ 。

63. 根据权利要求16所述的组合物,所述经改性的油相进一步包含油,其中,所述磷脂与所述油、所述聚乙二醇衍生物、所述醇、所述糖或糖醇、以及所述水的以重量计的比例为 $(1:2:(0.6-3.3):4:10.5:(1-1.6)) \pm 10\%$ 。

64. 根据权利要求16所述的组合物,所述经改性的油相进一步包含油,其中,所述油与所述醇溶性物质以重量计的比例为 $(1:(0.02-0.3)) \pm 10\%$ 。

65. 根据权利要求16所述的组合物,所述经改性的油相进一步包含油,其中,所述油与所述醇溶性物质以重量计的比例为 $(1:(0.02-0.3)) \pm 5\%$ 。

66. 根据权利要求16所述的组合物,其中,所述磷脂以重量计占所述组合物的3%-10%。

67. 根据权利要求16所述的组合物,其中,所述聚乙二醇衍生物以重量计占所述组合物的5%-14%。

68. 根据权利要求16所述的组合物,其中,所述磷脂与所述聚乙二醇衍生物的以重量计的比例为1:0.4至1:4。

69. 根据权利要求16所述的组合物,其中,所述磷脂与所述聚乙二醇衍生物的以重量计的比例为1:1.6至1:4。

70. 根据权利要求16所述的组合物,所述经改性的油相进一步包含油,其中,所述油以重量计占所述组合物的5%-15%。

71. 根据权利要求16所述的组合物,其中,所述醇以重量计占所述组合物的5%-25%。

72. 根据权利要求16所述的组合物,所述经改性的油相进一步包含油,其中,所述油与所述醇的以重量计的比例为1:1.5至1:4。

73. 根据权利要求16所述的组合物,所述经改性的油相进一步包含油,其中,所述糖或糖醇以重量计占所述组合物的43%-56%。

74. 根据权利要求16所述的组合物,所述经改性的油相进一步包含油,其中,所述糖或糖醇以重量计占所述组合物的48%-52%。

75. 根据权利要求16所述的组合物,所述经改性的油相进一步包含以重量计少于5%的油,其中,所述糖或糖醇以重量计占所述组合物的53%-63%。

76. 根据权利要求16所述的组合物,所述经改性的油相进一步包含以重量计0%的油,其中,所述糖或糖醇以重量计占所述组合物的57%-63%。

77. 根据权利要求16所述的组合物,其中,所述水以重量计占所述组合物的2%-10%。

78. 根据权利要求16所述的组合物,其中,所述水以重量计占所述组合物的4%-8%。

79. 一种制备根据权利要求16-78中任一项所述的组合物的方法,所述方法包括:

将磷脂、聚乙二醇衍生物和醇合并,以形成醇-脂质混合物;

将糖或糖醇和水合并,以形成经改性的极性连续相;以及

在大气压下将醇溶性物质与所述醇-脂质混合物和所述经改性的极性连续相合并,以形成经改性的水包油型微乳液。

80. 根据权利要求79所述的方法,其中,在室温下进行所述大气压下的合并。

81. 根据权利要求79所述的方法,其中,在无剪切力的情况下进行所述大气压下的合并。

82. 根据权利要求79所述的方法,其中,在所述醇-脂质混合物与所述经改性的极性连续相合并之前,将所述醇溶性物质与所述醇-脂质混合物合并。

83. 根据权利要求79所述的方法,其中,在所述醇-脂质混合物与所述经改性的极性连续相合并之后,将所述醇溶性物质与所述醇-脂质混合物合并。

84. 根据权利要求83所述的方法,其中,包含所述醇溶性物质的液滴在所述经改性的极性连续相中自组装。

85. 根据权利要求79所述的方法,其中,所述经改性的水包油型微乳液进一步包含选自如下的可递送物:油溶性可递送物和水溶性可递送物。

86. 根据权利要求79所述的方法,其中,合并以形成所述醇-脂质混合物进一步包括将油与所述磷脂、所述聚乙二醇衍生物和所述醇合并。

87. 一种将醇溶性物质脱氢表雄酮口服递送至人类受试者的血流的方法,所述方法包括:

将根据权利要求16-78中任一项所述的组合物口服引入人类受试者;以及

将所述醇溶性物质脱氢表雄酮递送至所述人类受试者的血流,

其中,在引入所述组合物的60min内,相较于基线血流浓度,约2mL的所述组合物向所述人类受试者提供血液浓度的增加为200 μ g/dL-500 μ g/dL的所述醇溶性物质脱氢表雄酮或所述醇溶性物质脱氢表雄酮的代谢物。

88. 根据权利要求87所述的方法,其中,在所述引入的约180min内,所述组合物将以重量计至少25%的口服引入所述人类受试者的所述醇溶性物质脱氢表雄酮提供至所述人类受试者的血流。

89. 根据权利要求87所述的方法,其中,在所述引入的约60min内,所述组合物将以重量

计至少14%的口服引入所述人类受试者的所述醇溶性物质脱氢表雄酮提供至所述人类受试者的血流。

90. 一种将醇溶性物质睾酮口服递送至人类受试者的血流的方法,所述方法包括:

将根据权利要求16-78中任一项所述的组合物口服引入人类受试者;以及

将所述醇溶性物质睾酮递送至所述人类受试者的血流,

其中,在引入所述组合物的60min内,相较于基线总睾酮血流浓度,约1mL的所述组合物向所述人类受试者提供至少500ng/dL的总睾酮血液浓度增加。

91. 根据权利要求90所述的方法,其中,相较于所述基线总睾酮血流浓度,所述组合物向所述人类受试者提供至少1000ng/dL的总睾酮血液浓度增加。

92. 根据权利要求87所述的方法,其中,在所述引入的约180min内,所述组合物将以重量计至少25%的口服引入所述人类受试者的所述醇溶性物质睾酮提供至所述人类受试者的血流。

93. 根据权利要求87所述的方法,其中,在所述引入的约60min内,所述组合物将以重量计至少14%的口服引入所述人类受试者的所述醇溶性物质睾酮提供至所述人类受试者的血流。

94. 一种用脉冲式睾酮给药方案对需要睾酮替代疗法的男性人类受试者进行治疗的方法,所述方法包括:

口服服用包含有效量的睾酮的根据权利要求16-78中任一项所述的MOIW微乳液,治疗期为至少2周,其中,每天进行所述口服服用;

在所述口服服用的一小时内,使所述人类受试者血流中的基线睾酮血液浓度至少加倍,以产生升高的睾酮血液浓度;

在所述口服服用的三小时内,将所述人类受试者血流中的所述升高的睾酮血液浓度降低至所述人类受试者血流中的所述基线睾酮血液浓度;

向所述人类受试者提供雄激素敏感行为方面的改善;以及

相对于在治疗期期间将口服服用的睾酮总量作为单剂量引入时会发生的睾丸萎缩,在所述人类受试者中减少睾丸萎缩。

95. 根据权利要求94所述的方法,其中,所述口服服用的睾酮是非衍生化的,并且所注射的睾酮是衍生化的。

96. 根据权利要求94所述的方法,其中,将所述治疗期期间口服服用的睾酮总量作为两个周剂量进行肌内注射。

97. 根据权利要求94所述的方法,其中,所述治疗期为至少四周,并且将所述治疗期期间口服服用的睾酮总量作为四个周剂量进行肌内注射。

98. 根据权利要求94所述的方法,其中,所述治疗期为至少八周,并且将所述治疗期期间口服服用的睾酮总量作为八个周剂量进行肌内注射。

99. 根据权利要求94所述的方法,其中,所述治疗期为至少12周,并且将所述治疗期期间口服服用的睾酮总量作为时释性单剂量植入到皮肤下。

100. 根据权利要求94所述的方法,其中,在每天口服服用的1小时内,所述有效量的睾酮是所述人类受试者血流中的所述基线睾酮血液浓度的至少三倍。

101. 根据权利要求94所述的方法,其中,在每天口服服用的1小时内,所述有效量的睾

酮是所述人类受试者血流中的所述基线睾酮血液浓度的至少四倍。

102. 根据权利要求94所述的方法,其中,每天进行的所述口服服用在上午进行。

103. 根据权利要求94所述的方法,其中,所述睾丸萎缩的减少为至少10%。

104. 根据权利要求94所述的方法,其中,所述睾丸萎缩的减少为至少30%。

105. 根据权利要求94所述的方法,其中,所述睾丸萎缩的减少为至少60%。

106. 根据权利要求94所述的方法,所述方法进一步包括向所述人类受试者提供生理学方面的改善。

107. 本文描述的各个和每个新颖方面。

包括非衍生化激素在内的醇溶性物质的微乳液递送体系

[0001] 相关申请的引用

[0002] 本申请要求2019年9月6日提交的题为“包括非衍生化激素在内的醇溶性物质的微乳液递送体系”的美国临时申请No.62/896,815的权益,通过引用的方式将其整体并入本文。

背景技术

[0003] 激素替代疗法(HRT)被广泛用于治疗由于衰老或对内分泌系统的病理影响而引起的激素缺陷。HRT也可用于改变变性人的第二性征。对抗绝经期(menopause)或男性更年期的常用的HRT激素包括睾酮、二氢睾酮(DHT)、脱氢表雄酮(DHEA)、7-酮基DHEA、孕酮、孕烯醇酮、雌激素、雌二醇、雌三醇、雄烯二酮和雄烯二醇。

[0004] 除了通过注射或植入,从肝脏毒性的角度来看,将非衍生化激素递送至哺乳动物有机体可能是困难的或不明智的。如果口服递送,常规的递送体系通常会导致肝脏中非衍生化激素的广泛代谢,这可能会使激素改性或使其无效,并导致不期望的肝脏压力。

[0005] 例如,非衍生化睾酮的口服递送产生的睾酮血液浓度可忽略不计,这是因为激素在胃和肝脏中发生基本完全的“消化”——给肝脏带来压力。与睾酮相比,可将DHEA和孕酮以固体或悬浮形式口服摄取,如果口服摄取足够的固体或悬浮形式,则达到有效的血流浓度。然而,由于这些非衍生化激素大多数被消化并且未被有利地转移到血流中,以固体或悬浮形式摄入这些非衍生化激素中的任一种都会对肝脏造成巨大压力。因此,对于某些非衍生化激素而言,口服递送以达到治疗有效的血流浓度是不实际存在的,而对于其它激素而言,口服递送会导致激素大量损失——在任何一种情况下,都至少会对肝脏造成不期望的压力,并可能存在肝脏损伤。这种情况对于在水或油中不能很好溶解的非衍生化激素而言尤其明显。

[0006] 已经尝试将包括透皮乳膏和凝胶在内的非衍生化激素施用到皮肤上的不同位置(包括腋下和鼻组织),来绕过肝脏代谢。然而,特别是随着时间的推移,透皮乳膏和凝胶通常会受到差且可变的吸收率的限制,而且激素在通过皮肤运输时可能会被皮肤中的酶改变。此外,当施用至皮肤时,此种制剂通常会被转移到衣服和其它表面上,并且可能对其它家庭成员造成危害。

[0007] 最近,包含非衍生化激素的固体颗粒已被植入到皮肤下。颗粒被设计成随着时间的推移在体液中溶解,从而在3-6个月的时间段内提供一定程度的连续激素剂量。虽然需要外科手术植入固体颗粒,但避免了对激素的注射或每日透皮施用。然而,在实践中,激素的释放通常取决于植入深度、固体颗粒的组织位置、以及颗粒是否因撞击或运动而受到不期望的扰动。综合起来,这些额外的变量(特别是运动引起的不期望的扰动)导致激素的释放曲线存在宽波动——通常形式为初始阶段剂量过量和后期阶段剂量不足。此外,如果发生严重的过量给药,则需要外科手术去除植入物。

[0008] 乳液是两种以上不溶解的液体的混合物。因此,两种以上液体不形成溶液,并且在合并的液体之间存在可识别的界面。乳液可以是粗乳液(macroemulsions)、假乳液、纳米乳

液或微乳液。乳液可用于肠胃外递送、眼部递送、经皮递送、口服递送等。

[0009] 图1A表示示例纳米乳液液滴100,其具有形成亲水性外部120和疏水性内部110的磷脂单壁(单层)。纳米乳液液滴100的单层壁由单层磷脂形成。由于磷酸盐官能团,外壁120是水溶性的,而由于烷基官能团,内部110是脂溶性的。图1B表示连续相150中的多个纳米乳液液滴100。

[0010] 图2A表示微乳液液滴200,其具有形成亲水性外部220和疏水性内部210的磷脂单壁(单层)。与纳米乳液液滴100一样,微乳液液滴200的单层壁由单层磷脂形成。相对于所表示的纳米乳液液滴100,微乳液液滴200的直径要小得多——这对于微乳液来说是常有的情况。事实上,微乳液液滴200的直径减小到单层磷脂的非极性尾部230相互“挤压”,从而形成比图1中所示的纳米乳液液滴100的情况更“坚实”的内部疏水性屏障。图2B表示处于连续相250中的多个微乳液液滴200。在连续相250中还表示出未被掺入微乳液液滴200中的几个单独的磷脂分子260。

[0011] 透皮激素乳膏通常是“假乳液”,其中非衍生化激素的固体颗粒没有完全溶解在形成乳膏的乳液液滴中。与较大液滴的粗乳液和假乳液相比,较小液滴的纳米乳液和微乳液提供了下述潜力:提供比可从粗乳液和假乳液常规获得的更好的激素递送性能,以用于透皮或口服吸收;然而,对于非衍生化激素而言,不易制成微乳液。

[0012] 虽然以压力(包括剪切力)、温度以及它们的组合的形式所使用的用以形成纳米乳液的高能混合可提供微乳液的较小液滴,但此种纳米乳液不是热稳定的,不会形成贮存稳定的微乳液,并且类似于粗乳液,纳米乳液的组分最终分离成不混溶的极性和非极性液体。因此,如图1和图2所示,纳米乳液液滴往往比微乳液液滴大,这是因为纳米乳液液滴在形成后不断扩大直径,直到集聚的液滴从连续相分离。

[0013] 通常,粗乳液、纳米乳液和微乳液已被用于油溶性或水溶性的可递送物,但是在溶解在油中具有低溶解度且在水中基本上没有溶解度的化合物方面取得的成功有限。诸如许多非衍生化激素的可递送物在油中具有低溶解度,且在水中基本上没有溶解度,但通常在醇或在醇和油的混合物中具有良好的溶解度。然而,如果将非衍生化激素/醇或激素/醇/油混合物与表面活性剂一起分散到水基溶液中以形成乳液,则醇倾向于分配到水中,并丧失由醇或醇/油混合物的醇组分提供的非衍生化激素的溶解度增强。这被认为是由于醇极易溶于水,事实上,尤其是相对于使用醇/油混合物时的油。

[0014] 因此,在这种常规乳液中,非衍生化激素失去了重要的生物利用度,这是因为一旦在醇或醇/油混合物中失去溶解度,非衍生化激素就会从乳液中析出。鉴于这一缺陷,传统上,在用于非衍生化激素递送的水包油(OIW)型微乳液的开发方面几乎没有成功,尤其是在口服非衍生化激素递送的情况中。

[0015] 与OIW乳液(油滴处于水连续相中)不同,常规的油包水型乳液(水滴处于油连续相中——因此为“反相乳液(invert emulsion)”)由非衍生化激素制成。一个这样的实例见于Astruc等的美国专利公开2009/0069279(已放弃)中。Astruc描述了在反相乳液中使用非衍生化脱氢表雄酮(DHEA),该乳液使用了与基于硅酮的乳化剂一起分散在油介质中的不可摄取的极性二醇和氢化二醇溶剂。该参考文献认识到非衍生化DHEA的醇溶性性质以及将DHEA掺入OIW乳液中的难度。然而,Astruc的WIO体系由于不可食用的成分而不能供人类食用,因此仅限于皮肤应用。

[0016] 通过首先用酯官能团将激素衍生化,从而显著增强激素的油溶性,常规乳液递送体系已在传统上解决了无法形成真正的水包油型非衍生化激素乳液的问题。衍生化激素的酯基为激素提供了增加的油溶性,因此允许酯化的激素溶解在注射用油中或被常规的水包油型乳液制剂所携带。

[0017] 激素衍生化以增加油溶性的常规实例是甾体激素睾酮的酯化。在注射到活的哺乳动物中后,酯衍生化的睾酮以不同的速率(主要归因于酯化激素在注射部位处从所形成的增溶赋形剂油结节中释放的速率)脱酯化而形成生物可利用的游离睾酮。虽然酯化激素从赋形剂油中的释放速率的某些变化可能归因于注射技术和组织变化,但决定注射后酯化激素的释放速率的重要因素是连接至睾酮的酯基的性质。

[0018] 例如,睾酮的丙酸酯从注射的赋形剂油结节中释放的速率比环戊丙酸酯快得多。由于酯衍生化的睾酮是油溶性的,除了用油赋形剂注射外,酯衍生化的睾酮还适合于油性可递送物所使用的常规水包油型乳剂技术。这些常规方法的缺陷可能包括:油捕集的激素(oil-trapped hormone)的缓慢且零散发生的脱酯化;所需的脱酯化过程给肝脏带来的压力;并非所有激素都能以高产率酯化的事实;以及酯化反应带来的额外复杂性和激素损失。

[0019] 常规递送体系(包括非衍生化激素透皮乳膏、非衍生化激素固体颗粒植入物和衍生化激素可注射油制剂)的问题是,激素进入血流的释放曲线可能不会与期望的激素给予曲线有很好的相关性。这些常规递送体系中的每一个的设计都是为了消除每天注射非衍生化激素的需要。

[0020] 包括赋形剂油和衍生化激素的组合的注射剂被设计成通过随时间从油赋形剂释放衍生化激素来防止必须每天注射非衍生化激素,从而允许每周注射一次或两次,以在血流中保持衰减的但呈一定水平的激素浓度。固体颗粒植入物被设计成用季度性的外科手术植入物代替每周一次或每两周一次的注射。

[0021] 然而,研究表明,此种在较长时间内缓慢衰减的血液激素浓度可能并不是期望的。事实上,溶解在油中的酯化睾酮的此种注射或恒定释放胶囊的植入可能会在血液中产生超生理和/或持续升高的睾酮浓度,这不能提供期望的雄激素效果,同时增加了不期望的副作用的可能性。

[0022] 例如,在“Testosterone in a cyclodextrin-containing formulation: behavioral and physiological effects of episode-like pulses in rats.”(Pharm Res.1989Jul;6(7):641-6)中,作者在去势大鼠和完整大鼠中证明,睾酮的补充应模拟睾酮的自然间歇性释放,以获得雄激素敏感行为和生理学方面的最大改善。因此,睾酮的补充应遵循多个高剂量(其在一天内迅速减弱)的“脉冲式”方案。该研究还表明,当周期性地使用高脉冲式剂量时(而不是将相同的睾酮总量在剂量之间平均分配时),睾酮的效果更加明显。该研究还指出,观察到精子形成和肌肉重量增加,而无明显的前列腺肿大。结合其它研究,作者认为,由于单次注射伴有从赋形剂油结节中的缓慢释放、或固体颗粒植入所提供的甚至更长时间的逐渐变弱的衰减(trailing decay),在一周内以缓慢而持久的方式减弱的睾酮剂量可能不是最佳睾酮替代疗法的适当途径,事实上可能是目前与睾酮替代疗法相关的不良作用的促成因素。

[0023] 研究中使用的给药方案要求每天注射处于包合配合物中的激素。虽然此种给药可

用于HRT,但所需的每日注射将对很大一部分需要HRT的人群构成威慑。虽然激素乳膏允许每天使用而进行不注射,但通过皮肤缓慢和可变的摄取并不能复制研究中的脉冲式的、快速开关的血液激素浓度。此外,在衍生化激素的实例中,脱酯化引起的额外肝脏毒性将进一步对在此种给药方案中使用衍生化激素构成阻碍。

[0024] 持续需要用于口服递送体系的简单且有效的材料和方法,以用于将在油中溶解度较差且在水中基本上无溶解度的非衍生化激素递送到血流中。常规乳液体系在传统上具有缺陷,包括对冷和热的稳定性差,特别是在乳液中保持期望的平均液滴直径方面,这对于有效口内递送至血流、防止油和水组分的相分离以及防止可递送物从乳液中解离而言是重要的。除了导致可递送物的生物利用度差的这些缺陷之外,常规乳液体系还具有相对于可递送物的质量或体积需要过大体积的乳液的缺陷。对于将非衍生化激素口服递送至哺乳动物(例如人类),这些缺陷尤其明显。

[0025] 通过使得能够将非衍生化的、直接溶解的激素方便且可重复地口服递送到血流中以获得期望的给药方案,本发明的微乳液和方法克服了与常规递送体系相关的至少一个缺陷,即使脉冲式雄激素激活是期望的结果,这也是显著的和在以前不切实际的。

发明内容

[0026] 在一个方面,本发明提供了一种组合物,所述组合物包含:醇溶性物质;以及,经改性的水包油型微乳液,所述经改性的水包油型微乳液包含经改性的油相和经改性的极性连续相,其中,所述醇溶性物质溶解在所述改性的油相中,所述经改性的油相包含磷脂、聚乙二醇衍生物和醇,并且其中,所述改性的极性连续相包含糖或糖醇和水。

[0027] 在本发明的另一个方面,涉及形成包含醇溶性物质的经改性的水包油型微乳液的方法,所述方法包括:将磷脂、聚乙二醇衍生物和醇合并,以形成醇-脂质混合物;将糖或糖醇和水合并,以形成经改性的极性连续相;以及,在大气压下将醇溶性物质与醇-脂质混合物和经改性的极性连续相合并,以形成经改性的水包油型微乳液。

[0028] 在本发明的另一个方面,涉及将醇溶性物质脱氢表雄酮口服递送至人类受试者的血流的方法,所述方法包括:使人类受试者口服经改性的水包油型微乳液组合物,所述组合物包含醇溶性物质脱氢表雄酮;以及,将醇溶性物质脱氢表雄酮递送至人类受试者的血流,其中,在引入所述组合物的60min内,相较于基线血流浓度,约2mL的所述组合物向所述人类受试者提供血液浓度的增加为200 μ g/dL-500 μ g/dL的所述醇溶性物质脱氢表雄酮或所述醇溶性物质脱氢表雄酮的代谢物。

[0029] 在本发明的另一方面,涉及将醇溶性物质睾酮口服递送至人类受试者的血流的方法,所述方法包括:将经改性的水包油型微乳液组合物口服引入人类受试者,所述组合物包含醇溶性物质睾酮;以及,将醇溶性物质睾酮递送至人类受试者的血流,其中,在引入组合物的60min内,相较于基线总睾酮血流浓度,约1mL的所述组合物向人类受试者提供至少500ng/dL的总睾酮血液浓度增加。

[0030] 在本发明的另一方面,涉及用脉冲式睾酮给药方案对需要睾酮替代疗法的男性人类受试者进行治疗的方法,所述方法包括:口服服用包含有效量的睾酮的MOIW微乳液,治疗期为至少2周,其中,每天进行所述口服服用;在所述口服服用的一小时内,使所述人类受试者血流中的基线睾酮血液浓度至少加倍,以产生升高的睾酮血液浓度;在所述口服服用的

三小时内,将所述人类受试者血流中的所述升高的睾酮血液浓度降低至所述人类受试者血流中的基线睾酮血液浓度;向所述人类受试者提供雄激素敏感行为方面的改善;以及,相对于在治疗期间将口服服用的睾酮总量作为单剂量引入时会发生的睾丸萎缩,在所述人类受试者中减少睾丸萎缩。

[0031] 在检查以下附图和详细描述后,本发明的其它组合物、方法、特征和优点对于本领域技术人员来说将是显而易见的或者将变得显而易见。旨在将所有此类额外的组合物、方法、特征和优点都包括在本说明书中,在本发明的范围内,并受随后的权利要求保护。

附图说明

[0032] 参考以下附图和描述可以更好地理解本发明。图中的组分不一定是按比例,也不旨在准确地表示分子或它们的相互作用,而是强调说明本发明的原理。

[0033] 图1A表示具有形成亲水性外部和疏水性内部的磷脂单壁(单层)的纳米乳液液滴。

[0034] 图1B表示处于连续相中的多个纳米乳液液滴。

[0035] 图2A表示具有形成亲水性外部和疏水性内部的磷脂单壁(单层)的微乳液液滴。

[0036] 图2B表示在连续相中表示的多个微乳液液滴。

[0037] 图3表示制备包含醇溶性物质的MOIW微乳液的方法。

[0038] 图4以图表形式提供了口服给予DHEA(一种醇溶性的、非衍生化激素)的生物利用度持续时间分析的结果,将其调整为只显示DHEA-S血清浓度相较于基线DHEA-S血清浓度的增加。

[0039] 图5以图表形式提供了口服引入的、非衍生化DHEA的比较递送效率的结果,将其调整为只显示DHEA-S血清浓度相较于基线DHEA-S血清浓度的增加。

[0040] 图6以图表形式提供了口服给予睾酮(一种醇溶性的、非衍生化激素)的生物利用度摄取和持续时间分析的结果。

具体实施方式

[0041] 描述了其中疏水性液滴分布在连续亲水性液相中的微乳液。相对于常规水包油型(OIW)微乳液,可认为所描述的微乳液是经改性的水包油型(MOIW)微乳液,其中,微乳液的“油”相和“水”相均被改性。MOIW微乳液的油相液滴经醇改性,可溶解包括衍生化激素在内的醇溶性物质。更优选地,MOIW微乳液的经改性的油相液滴直接溶解非衍生化激素。MOIW微乳液的极性连续“水”相经糖或糖醇改性。优选地,MOIW微乳液的经改性的极性连续相主要是糖或糖醇相。经改性的油相液滴分散在MOIW微乳液的经改性的极性连续相中。

[0042] 认为经改性的极性连续相允许微乳液的经改性的油相液滴的掺入,并保持高的醇含量。因此,认为经改性的极性连续相迫使油、醇和醇溶性物质进入由磷脂和聚乙二醇衍生物形成的单层壁的内部,从而进入经改性的油滴的疏水性核心,而含有糖或糖醇和水的经改性的极性连续相驻留在单层外部。

[0043] 与常规OIW乳液的水连续相不同,经改性的极性连续相的糖或糖醇不容易与醇形成共沸物,因此相对于水,从油滴中提取醇的能力降低。相对于常规OIW乳液,由磷脂尾部形成的单层壁的疏水性部分以及与所述比例的聚乙二醇衍生物相组合也被认为减少了油滴中的醇损失。

[0044] 相对于常规O/W乳液,由经改性的极性连续相与疏水性单层相组合而提供的经改性的油相液滴中保留的高醇含量被认为是增加了MO/W微乳液的经改性的油滴中的醇溶性物质的溶解度。醇溶性物质在MO/W的经改性的油滴中的此种提高的溶解度被认为减少了醇溶性物质在储存期间从MO/W微乳液的油滴中的解离(例如重结晶、沉淀等——由此分离),从而使MO/W微乳液成为优选视觉上澄清的贮存稳定的微乳液。

[0045] 在MO/W微乳液中,包含醇溶性物质的经改性的油相液滴的平均液滴直径为1nm-100nm,优选的平均液滴直径为5nm-50nm。更优选地,MO/W微乳液的经改性的油相液滴的平均液滴直径为7nm-30nm。

[0046] MO/W微乳液的醇溶性物质是可通过MO/W微乳液经粘膜(例如口腔、鼻内、阴道或直肠)或经皮递送的可递送物。除了直接溶解的非衍生化激素外,如果期望在微乳液中具有更大的激素密度,则可将衍生化激素(例如酯化激素)包含在微乳液中。

[0047] MO/W微乳液可通过口腔粘膜和胃粘膜以及通过皮肤透皮将醇溶性物质摄取到哺乳动物的血流。当醇溶性物质是非衍生化激素时,这种进入血流的摄取可在不对非衍生化激素进行实质性改性和/或转化的情况下完成(这一直困扰着先前的常规O/W微乳液尝试),并且对肝脏没有实质性压力。

[0048] 优选地,包含醇溶性物质的MO/W微乳液是可摄入和可食用的。因此,与文献中关于W/O微乳液所建议的不同,通过口服递送,所描述的MO/W微乳液出乎意料地提供了非衍生化激素(包括睾酮)的治疗有效的血流浓度。

[0049] MO/W微乳液的快速、有效且不经实质性改性和/或转化来递送非衍生化激素醇溶性物质的能力提供了常规递送体系无法实现的脉冲式给药方案。例如,先前的动物研究表明睾酮的脉冲式给药方案的好处,其中,发现每天注射的多剂量睾酮模拟了睾酮从睾丸中的自然间歇性释放,并提供了雄激素敏感行为和生理学方面的改善。相比之下,将通过每天多次注射提供的相同总量的睾酮作为单剂量进行引入,在较长时间内缓慢释放,会导致不自然的、持续升高的睾酮血浓度,这被认为是与睾酮HRT相关的不期望的副作用的原因。

[0050] 通过MO/W微乳液实现的脉冲式睾酮给药方案包括每天早晨口内服用睾酮。由于睾酮从血液中迅速代谢,约90%在引入的一小时内代谢,其余的在三小时内代谢,因此除了每天早上的几个小时,升高的血液睾酮水平不会持续。相对于非常长的正常期而言,非常短的升高期应该会大大减少睾丸萎缩和其它由于血睾酮水平持续升高而引起的不期望的副作用。虽然此种脉冲式睾酮给药方案可通过每天注射来实施,但此种方案可通过MO/W微乳液来实现,而无需注射。

[0051] MO/W微乳液优选包含以重量计比例为1:2:(0.6-3.3):4:10.5:(1-1.6)的磷脂、油、聚乙二醇衍生物、醇、糖或糖醇、和水,其中包括以重量计至多20%的偏差,更优选以重量计至多10%的偏差,因此优选以重量计(1:2:(0.6-3.3):4:10.5:(1-1.6)) \pm 20%或以重量计(1:2:(0.6-3.3):4:10.5:(1-1.6)) \pm 10%。

[0052] 醇溶性物质优选以如下比例被包含在MO/W微乳液中:油与醇溶性物质以重量计的比例为1:(0.02-0.5),优选油与醇溶性物质以重量计的比例为1:(0.1-0.3),其中包括以重量计至多10%的偏差,更优选以重量计至多5%的偏差,因此优选以重量计(1:(0.02-0.3)) \pm 10%或以重量计(1:(0.02-0.3)) \pm 5%。

[0053] 图3表示制备包含醇溶性物质311的MO/W微乳液336的方法300。在310中,将醇溶性

物质311合并到醇-脂质混合物312中,该醇-脂质混合物包含聚乙二醇衍生物、磷脂、油和醇。在320中,将包含醇溶性物质311的醇-脂质混合物312与包含糖或糖醇和水的经改性的极性连续相322合并。包含醇溶性物质311的醇-脂质混合物312可以被认为是分散在经改性的极性连续相322中的经改性的油相,该经改性的极性连续相可以被认为是经改性的水相。

[0054] 在330中,通过在大气压下进行混合,形成包含醇溶性物质311的微乳液336。与纳米乳液不同,微乳液336可以在大气压下形成,而不需要升高的压力和/或剪切力的能量来形成。尽管微乳液336可以如形成纳米乳液中所使用的那样使用升高的压力和/或剪切力来形成,但结果最终将是微乳液336,这是因为与在形成后开始解离过程(即使解离非常缓慢)的纳米乳液中不同,微乳液336在形成后在室温和室压下是热稳定的。因此,微乳液336的形成避免了在形成过程中不期望使用的升高的压力和/或剪切力,并且在形成后是贮存稳定的。

[0055] 虽然方法300表示醇溶性物质311首先与醇-脂质混合物312合并,但醇-脂质混合物312和极性连续相322可以首先合并,然后加入醇溶性物质311以形成微乳液336(未示出)。这一步骤的重新排列是可能的,因为经改性的油和经改性的极性连续相会在大气压下对包含醇溶性物质的液滴进行“自组装”,以形成微乳液336。

[0056] 除了醇溶性物质311,微乳液336可包含可溶于水或油的额外的可递送物。然而,微乳液336具有将治疗有效浓度的醇溶性物质口服递送至活哺乳动物的血流中的出乎意料的能力。

[0057] 醇溶性物质311包括非衍生化激素、多酚、植物甾醇和胺。醇溶性物质溶解在微乳液336的液滴中,从而溶解在醇-脂质混合物312中。优选地,醇溶性物质311以重量计占微乳液336的0.2%-5%。然而,为了提供具有最宽范围的醇溶性物质的视觉上澄清的乳液,优选醇溶性物质311的重量百分比为0.2%-3%,更优选重量百分比为0.25%-3%。对于非衍生化激素,微乳液336中容易实现0.2%-1.8%的重量百分比,对于非衍生化甾酮,容易实现0.25%-1.5%的重量百分比。

[0058] 优选的醇溶性非衍生化激素包括甾酮、脱氢表雄酮(3- β -羟基-5-雄酮-17-酮,3-beta-hydroxyandrost-5-en-17-one)(DHEA)、二氢甾酮(DHT)、7-酮基DHEA、孕烯醇酮、雄烯二酮(AD)、雄烯二醇、孕酮、雌二醇、雌酮、雌三醇和皮质醇。更优选的非衍生化激素是甾酮和DHEA。目前,最优选的非衍生化激素是甾酮。优选的醇溶性多酚包括柯因(chrysin)、橙皮素和芹黄素。优选的醇溶性植物甾醇包括刺蒺藜(tribulus terrestris)和育亨宾(yohimbe),而优选的醇溶性胺包括二吲哚甲烷(DIM)。

[0059] 醇-脂质混合物312可包含油溶性可递送物质,或比醇溶性物质311更易溶于油的物质。此类油溶性可递送物溶解在微乳液的经改性的油相液滴中,因此溶解在具有醇溶性物质311的醇-脂质混合物312中。

[0060] 油溶性可递送物质包括衍生化激素、大麻提取物和萜烯。优选的衍生化激素包括甾酮-丙酸酯、甾酮-环戊丙酸酯、甾酮-庚酸酯和甾酮-苯丙酸酯。更优选的衍生化激素是甾酮丙酸酯和甾酮-环戊丙酸酯。目前,最优选的衍生化激素是甾酮-环戊丙酸酯。优选的大麻提取物包括大麻二酚(CBD)、四氢大麻酚(THC)和其它大麻素,其它大麻素包括大麻酚(CBN)、大麻萜酚(cannabigerol,CBG)、四氢大麻素(tetrahydrocannabivarin,THCV)、次大麻二酚(cannabidivarin,CBDV)和大麻环萜酚(cannabichromene,CBC)。优选的萜烯包括单

萜(包含两个异戊二烯单元并具有分子式 $C_{10}H_{16}$)、单萜类物质(monoterpenoids)、二萜(包含四个异戊二烯单元并通常具有分子式 $C_{20}H_{32}$)和二萜类物质(diterpenoids)。优选的萜烯包括柠檬烯、蒎烯、芳樟醇、 β -石竹烯、视黄醇、植醇、月桂烯、蛇麻烯、罗勒烯、异松油烯、香叶醇和香叶基香叶醇。

[0061] 经改性的极性连续相322可包含水溶性可递送物质,或比醇溶性物质311更易溶于水的物质。此种水溶性可递送物质溶解在微乳液336的经改性的极性连续相322中。因此,在微乳液336的载液中。

[0062] 磷脂和聚乙二醇衍生物组合形成微乳液336的经改性的极性连续相和经改性的油相液滴内部之间的边界。为了在液滴内保持期望的醇浓度,从而减少醇损失到经改性的极性连续相中的可能性,以及醇溶性物质从液滴中的相关解离,如前面所讨论的,磷脂、聚乙二醇衍生物和两者之间的比例是重要的。

[0063] 醇-脂质混合物312的磷脂是优选从卵磷脂中分离的甘油磷脂。由于磷脂优选为卵磷脂分离物,命名的分离物优选包括80% (w/w) 的指定磷脂,其余成分为从卵磷脂或其它卵磷脂分离物中分离的一种或多种额外的磷脂。优选的磷脂卵磷脂分离物包括磷脂酰胆碱(PC)、磷脂酰乙醇胺(PE)、磷脂酰肌醇(PI)、神经酰胺磷酸乙醇胺(Cer-PE)、神经酰胺磷酸胆碱(SPH)以及它们的组合,其中,PC、PE以及它们的组合是更优选的。然而,所有磷脂卵磷脂分离物在形成视觉上澄清、贮存稳定的MOIW微乳液方面是出乎意料地不可互换的,因为当同时期望视觉上澄清且贮存稳定的MOIW微乳液时,磷脂酰丝氨酸(PS)和磷脂酸(PA)分离物并不是有用的。当醇溶性物质311是非衍生化甾酮时,磷脂优选为PC。

[0064] 磷脂以重量基准计可占微乳液336的3%-10%。优选地,磷脂以重量基准计占微乳液336的4%-8%。当醇溶性物质为非衍生化甾酮时,磷脂以重量基准计占微乳液336的4%-6%。

[0065] 醇-脂质混合物312的聚乙二醇衍生物可以是聚乙二醇改性的维生素E,例如生育酚聚乙二醇琥珀酸酯1000(TPGS)、聚山梨酸酯40、聚山梨酸酯60或聚山梨酸酯80。优选地,聚乙二醇衍生物是TPGS、聚山梨酸酯60或聚山梨酸酯80。更优选地,聚乙二醇衍生物是TPGS或聚山梨酸酯80。当醇溶性物质是非衍生化甾酮时,优选的聚乙二醇衍生物是TPGS。

[0066] 聚乙二醇衍生物以重量基准计可占微乳液336的5%-14%。优选地,聚乙二醇衍生物以重量基准计占微乳液336的6%-12%。当醇溶性物质为非衍生化甾酮时,聚乙二醇衍生物以重量基准计占微乳液336的9%-11%。

[0067] TPGS、聚山梨醇酯20、聚山梨醇酯40、聚山梨醇酯60和聚山梨醇酯80通常被认为是可互换的表面活性剂。经确定,当需要视觉上澄清、贮存稳定的微乳液时,在所述微乳液336的形成中的情况并非如此。

[0068] 当与磷脂一起使用时,TPGS在磷脂与TPGS以重量计比例为约1:0.4至1:4时产生了视觉上澄清、贮存稳定的微乳液,以重量计比例为1:1.6至1:4时形成了优选的贮存稳定的MOIW微乳液。当与磷脂一起使用时,聚山梨醇酯20未形成视觉上澄清、贮存稳定的微乳液。当与磷脂组合使用时,聚山梨醇酯40在PC与聚山梨醇酯40以重量计比例为约1:2至1:3时产生了视觉上澄清、贮存稳定的微乳液,以重量计比例为约1:3时形成了优选的贮存稳定的MOIW微乳液。当与磷脂组合使用时,聚山梨醇酯60在磷脂与聚山梨醇酯60以重量计比例为约1:2至1:4时产生了视觉上澄清、贮存稳定的微乳液,以重量计比例为1:2至1:3时形成了

优选的贮存稳定的MOIW微乳液。当与磷脂组合使用时,聚山梨醇酯80在磷脂与聚山梨醇酯80以重量计比例为约1:0.4至1:4时产生了视觉上澄清、贮存稳定的微乳液,以重量计比例为1:0.6至1:4时形成了优选的贮存稳定的MOIW微乳液。

[0069] 这些结果证实,多聚乙二醇衍生物在形成视觉上澄清、贮存稳定的MOIW微乳液方面是出乎意料地不可互换的。事实上,聚山梨醇酯20不是有用的。此外,TPGS和聚山梨醇酯80是与磷脂相组合的优选的聚乙二醇衍生物,它们在最宽的醇溶性物质浓度范围内提供期望的视觉上澄清、贮存稳定的微乳液。

[0070] 醇-脂质混合物312优选地包含保持在磷脂/聚乙二醇衍生物单层内的至少一种油。所述油可以是MCT油、柑橘油以及它们的组合。MCT油是甘油三酯,其脂肪酸具有6-12个碳原子的脂肪族尾部。优选的MCT油包括己酸(caproic acid,hexanoic acid)、辛酸(caprylic acid,octanoic acid)、癸酸(capric acid,decanoic acid)、月桂酸(十二烷酸)以及它们的组合。更优选的MCT油包括羊脂酸、羊蜡酸以及它们的组合。优选的柑橘油包括橙油、柠檬油以及它们的组合。当醇溶性物质为非衍生化皂酮时,油优选为羊脂酸和羊蜡酸的组合。

[0071] 油以重量基准计可占微乳液336的5%-15%。优选地,油以重量基准计占微乳液336的7%-13%。当醇溶性物质为非衍生化皂酮时,油以重量基准计占微乳液336的9%-11%。

[0072] 微乳液336包含至少一种醇。优选的醇是食品级的,因为微乳液336优选是可食用的。优选地,醇为乙醇,更优选USP食品级190度(proof)(95%乙醇,5%水)乙醇。如下文进一步讨论的,醇水含量超过10%是不优选的,因为此时应考虑相对于微乳液336的总水含量的额外的水,以防止醇溶性物质从经改性的油相液滴中的解离。

[0073] 醇以重量基准计可占微乳液336的5%-25%。优选地,醇以重量基准计占微乳液336的10%-23%。当醇溶性物质是非衍生化皂酮时,醇以重量基准计占微乳液336的17%-22%。

[0074] 微乳液336的经改性的油相液滴可被认为具有高醇含量,因此具有重量比为1:1.5至1:4、优选以重量计为1:1.5至1:3的油和醇。

[0075] 经改性的极性连续相322包含糖或糖醇和水。所谓“糖或糖醇”是指在室温和室压下为液体或在室温和室压下可溶于水的糖或糖醇,优选包含3至12个碳原子。优选的糖包括蔗糖(sucrose)、甘蔗糖(cane sugar)和纯枫糖浆(pure maple syrup),纯枫糖浆因含有树脂(tree resin)而优选。优选的糖醇具有3至6个碳原子并包括丙三醇(甘油)。

[0076] 虽然可以预期额外的糖醇(包括木糖醇、赤藓糖醇、甘露醇和山梨糖醇)在形成微乳液336方面是有用的,但所有糖醇在形成视觉上澄清、贮存稳定的MOIW微乳液方面是出乎意料地不可互换的,因为当同时期望视觉上澄清且贮存稳定的微乳液时,木糖醇、赤藓糖醇、甘露醇和山梨糖醇并不是有用的。因此,优选的糖或糖醇包括蔗糖、甘蔗糖、纯枫糖浆、甘油以及它们的组合。更优选的糖或糖醇包括纯枫糖浆、甘油以及它们的组合。目前,最优的糖或糖醇是甘油。

[0077] 当糖或糖醇为甘油时,甘油与水以重量计的比例为12:1至8:1、优选以重量计的比例为10:1,其中包括以重量计至多20%的偏差,且更优选以重量计至多10%的偏差,因此优选以重量计(10:1)±20%或(10:1)±10%。当糖或糖醇是纯枫糖浆、蔗糖或甘蔗糖并且水

存在于糖浆中或用于溶解蔗糖或甘蔗糖时,该额外的水成为微乳液336的水成分的一部分,并因此作为水被包括在糖或糖醇与水的重量比中。

[0078] 当糖或糖醇为甘油时,甘油以重量基准计可在微乳液336中以43%-56%存在,总水含量以重量计为5%-10%。优选地,甘油以重量基准计占微乳液336的45%-52%,总水含量以重量计为5%-10%。当醇溶性物质为非衍生化睾酮时,甘油以重量基准计占微乳液336的48%-52%。

[0079] 极性连续相332的水以重量基准计在微乳液336中以2%-10%存在。优选地,水以重量基准计在微乳液336中以4%-10%存在。更优选地,水以重量基准计可在微乳液336中以4%-8%存在。当醇溶性物质为非衍生化睾酮时,水以重量基准计在微乳液336中以4%-6%存在。在微乳液336中,水含量以重量基准计超过12%并且在某些情况下以重量基准计超过10%并达到12%的极限值可导致醇溶性物质从液滴中解离,因此,由于醇从液滴中的过度损失而导致非贮存稳定的MOIW微乳液。

[0080] 尽管未在图3中示出,如果糖或糖醇的量同时增加,油可减少到从方法300中省略的点。例如,如果微乳液336是由以重量计5%的油和以重量计56%的糖醇形成的,则可用以重量计3%的油和以重量计58%的糖或糖醇、或者用以重量计0%的油和以重量计高达63%的糖或糖醇形成MOIW微乳液。当MOIW微乳液包含以重量计少于5%的油时,优选以重量计53%-63%的糖或糖醇。当MOIW微乳液包含以重量计0%的油时,优选以重量计57%-63%的糖或糖醇。虽然这些“减少的油”的微乳液将是视觉上澄清且贮存稳定的,但平均液滴直径将处于范围的上端,因此接近100nm,因此在可递送物口服递送方面效果较差。此类“减少的油”的MOIW微乳液优选磷脂与聚乙二醇衍生物、醇、糖或糖醇和水的重量比为1:(0.6-3.3):4:10.5:(1-1.6),其中包括以重量计至多20%的偏差,更优选以重量计至多10%的偏差,因此优选以重量计(1:(0.6-3.3):4:10.5:(1-1.6))±20%或以重量计(1:(0.6-3.3):4:10.5:(1-1.6))±10%。

[0081] 微乳液336可任选地包含其它成分或“佐剂”,它们与醇溶性物质在化学上相容,且基本上不干扰微乳液的经改性的油相和水相之间的分离。此类佐剂可包括亲水性或亲脂性胶凝剂、增稠剂、防腐剂、抗氧化剂、电解质、香料、填料和颜料。可在微乳液中使用其它佐剂。

[0082] 提供以下实施例以对本发明的一个或多个优选实施方式进行描述。在本发明的范围内,可对以下实施例进行许多变化。

[0083] 实施例

[0084] 实施例1:包含非衍生化激素DHEA的MOIW微乳液的组分

[0085] 制备了总体积为1mL的MOIW微乳液。MOIW微乳液含有约10mg的非衍生化激素DHEA。MOIW微乳液还包含30mg-100mg的PC、150mg-250mg的乙醇、400mg-650mg的甘油和50mg-150mg的中链甘油三酯。使TPGS包含在内在MOIW微乳液中提供了期望的物理结构。除这些成分外,MOIW微乳液还包含足够的水,以提供1mL的总乳液体积。

[0086] 实施例2:制备包含非衍生化激素DHEA的MOIW微乳液的方法。

[0087] 将约10mg的非衍生化DHEA合并到MCT油中,然后在水中与TPGS、PC、甘油和乙醇合并。然后将该组合物混合以形成总体积为1mL的包含非衍生化激素DHEA的MOIW微乳液。

[0088] 实施例3:口内递送非衍生化DHEA的生物利用度摄取和持续时间。

[0089] 将非衍生化DHEA(一种醇溶性激素)按照实施例2掺入MOIW微乳液中。在空腹时,成年男性和女性受试者将2mL含有非衍生化DHEA的MOIW微乳液置于舌下。在吞咽前,受试者将MOIW微乳液保持在舌下约30秒-2min。在给予MOIW微乳液之前和在给予MOIW微乳液后约20min-180min之间的不同时间间隔收集血液样品。对采集的血液样品进行DHEA-S血清浓度分析,DHEA-S是DHEA的硫酸化同系物,是人体代谢DHEA产生的初始产物。

[0090] 图4以图表形式提供了口内-口服给予DHEA的生物利用度摄取和持续时间分析的结果,将其调整为仅显示DHEA-S血清浓度相较于基线DHEA-S血清浓度的增加。

[0091] 对于男性和女性受试者,MOIW微乳液在引入后约60min将血清DHEA-S浓度提高到最大值,并在180min的研究结束时间内维持接近水平的血清浓度。基线DHEA-S浓度为每毫升(mL)血液约200至250微克(μg),因此,在研究时间范围内,约200 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 至300 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 的DHEA-S增加是显著的。

[0092] 实施例4:口服引入的非衍生化DHEA的递送效率的比较。

[0093] 对通过MOIW微乳液递送到血液中的DHEA的近似百分比与以结晶和微粉化形式口服递送的DHEA进行了比较。DHEA常规结晶和微粉化制剂所使用的比较数据取自“Delivery of dehydroepiandrosterone to premenopausal women:Effects of micronization and nonoral administration”,Casson等,Am J Obstet Gynecol,1996年2月,第174卷,第2期,第649-653页。

[0094] 关于比较所使用的常规数据,作者在Casson中报道了通过如下来制备微粉化的DHEA:对获得自Sigma Chemical Company,St.Louis的药典级DHEA进行微粉化,并在蜡-植物油基质中将其与硅基赋形剂复合成每剂量含300mg的DHEA片剂(Casson,pg.650)。也制备了含有结晶片剂的相同片剂。同上。禁食8小时后,将片剂给予处于月经周期的卵泡中期的女性。同上。因此,相对于每个口内剂量含20mg DHEA的MOIW微乳液,来自Casson的每个片剂形式剂量含300mg或150mg的DHEA。

[0095] 图5以图表形式提供了口服引入的、非衍生化DHEA的比较递送效率的结果,将其调整为显示DHEA-S血清浓度相较于基线DHEA-S血清浓度的增加。为了便于比较,假设每个人类受试者的血容量为约4.7升,以体积计包含约55%的血清(不含凝血因子的血浆)。在目前的MOIW微乳液和常规公布数据中均进行了应用,认为对人类受试者血容量的这一假设不会改变基本的比较关系。

[0096] 尽管Casson片剂通常由于比MOIW微乳液中所使用的高得多的剂量而提供更高的DHEA-S血液浓度,但当相对于20mg的MOIW微乳液DHEA剂量来考虑300mg和150mg的Casson DHEA剂量时,观察到递送效率(剂量相对于递送到血流中的量)有很大差异。递送效率不仅从潜在地减少肝脏压力的角度来说很重要,而且与制造成本有关。

[0097] 如图5所示,在Casson口服递送的300mg结晶DHEA中,以重量计约1%在引入后约60min内被递送到血液中,以重量计约3%在180min内被递送。对于微粉化的DHEA300mg和150mg剂量的Casson,以重量计约0.4%-1%在引入后约60min内被递送到血液中,以重量计约4%-5%在180min内被递送。

[0098] 与20mg DHEA MOIW微乳液剂量的递送效率之间的差异是显著的,其中,以重量计约17%-21%(男性-女性)在引入后约60min内被递送到血液中,以重量计28%-30%(男性-女性)在180min内被递送。因此,MOIW微乳液能够在约60min内递送以重量计至少14%的剂

量,优选以重量计至少16%的剂量。MOIW微乳液还能够在约180min内递送以重量计至少25%的剂量,优选以重量计至少27%的剂量。

[0099] 相对于常规剂型,MOIW微乳液提供的口服递送的改进是巨大的。在引入后约60min,MOIW微乳液提供的递送效率比常规剂型提高约17倍。通过约180min,MOIW微乳液提供的递送效率比常规剂型提高约5倍。虽然常规剂型在60min-180min之间的时间内血流递送速率有所增加,但常规剂型未能接近MOIW微乳液的“曲线下面积”或总递送量,后者大5倍之多。

[0100] 实施例5:口内递送的非衍生化睾酮的生物利用度摄取和持续时间。

[0101] 除了在1mL的MOIW微乳液中使用约12.5mg的非衍生化睾酮之外,与实施例2的DHEA类似,将非衍生化睾酮(一种醇溶性激素)掺入MOIW微乳液中。在空腹时,成年男性受试者将1mL含有非衍生化睾酮的MOIW微乳液置于舌下。在吞咽前,受试者将MOIW微乳液保持在舌下约90秒。在给予MOIW微乳液之前和在给予MOIW微乳液后约15min-180min之间的不同时间间隔收集血液样品。对采集的血液样品进行总睾酮血清浓度分析。

[0102] 图6以图表形式提供了口内-口服给予睾酮的生物利用度摄取和持续时间分析的结果。对于男性受试者,引入后约30min,MOIW微乳液使得血清睾酮浓度提高到最大值。基线睾酮浓度为每分升血液约500纳克(ng),因此约500ng/dL至1000ng/dL的睾酮增加是显著的。

[0103] 虽然前面的摄取和持续时间示例是在DHEA和睾酮的背景下,我们认为其它非衍生化激素醇溶性物质在与MOIW微乳液组合时的摄取性能是类似的。虽然前面的递送效率示例是在DHEA的背景下,我们认为其它非衍生化激素醇溶性物质在与MOIW微乳液组合时会获得类似的递送效率。然而,非衍生化激素醇溶性物质(例如睾酮)的实验递送效率数据会看起来与DHEA所记录的数据不同,这是因为睾酮从血液中的代谢比DHEA快得多。类似地,非衍生化激素醇溶性物质(例如孕酮)的实验递送效率数据预计接近DHEA所记录的数据,这是因为孕酮以类似于DHEA的速率从血液中代谢。

[0104] 预测性实施例6:用于非衍生化睾酮口内递送的脉冲式给药。

[0105] 需要睾酮HRT的男性受试者每天口内服用1mL的MOIW微乳液,该微乳液包含约12.5mg的非衍生化睾酮。血液睾酮浓度在服用第一个小时内达到约1500ng/dL-2000ng/dL的浓度,并在服用三个小时内衰减至基线睾酮浓度。与常规HRT疗法通常观察到的情况相比,每日MOIW微乳液睾酮脉冲式给药方案显著减少了男性受试者的睾丸萎缩,但提供了期望的雄激素效应。

[0106] 为了提供对本申请的说明书和权利要求的清晰和更一致的理解,提供以下定义。

[0107] 口内递送是指进入血流的大部分递送(其在口服给予含有可递送物的液体时发生)是在液体到达胃之前通过口腔、喉咙和食道经粘膜吸收而发生的。对于认为适合口内递送的液滴,平均液滴直径为至多125nm。认为口内递送随着平均液滴直径的减小而增加,优选平均液滴直径为约25nm。

[0108] 醇溶性物质是不溶于水的物质,且在乙醇中的溶解度大于在中链甘油三酯(MCT)油中的溶解度。例如,非衍生化激素DHEA在乙醇中的溶解度高达约150mg/mL,因此是易溶的,而在MCT油中的溶解度仅至多约10mg/mL,因此仅是难溶的。醇溶性物质优选具有药理活性,更优选是药物或补充剂,既不包含水也不是水。因此,可能存在技术上可溶于醇的液体

和固体,但由于它们也可溶于水,或者在MCT油中的溶解度高于或等于在乙醇中的溶解度,因此它们不是“醇溶性物质”。

[0109] 非衍生化激素在化学上与人体产生的激素相同,且未经脂肪酯或其它侧基进行合成改性。

[0110] 使非衍生化激素直接溶解是指与常规体系不同,非衍生化激素不需要合成转化为酯化状态即被溶解,因此微乳液使非衍生化激素“直接溶解”。

[0111] 磷脂酰胆碱(PC)分子是磷脂的较大集合的一个子集,通常用于在水中形成脂质体。当置于没有其它组分的水中时,PC形成脂质体。对PC脂质体施加足够的剪切力可产生单层结构,包括胶束。PC具有水溶性头部和相对于头部水溶性差得多的尾部。PC是中性脂质,但头部和尾部之间具有约10D的电偶极矩,使分子本身具有极性。

[0112] 生育酚聚乙二醇琥珀酸酯1000(TPGS)通常被认为是一种表面活性剂,具有非极性的油溶性“维生素E”尾部和极性的水溶性聚乙二醇头部。TPGS是聚乙二醇衍生物(其还包括聚山梨醇酯20、40、60和80)的成员。

[0113] 室温和室压是指20-27摄氏度,约100kPa。

[0114] 固体是指在室温和室压下不是液体或气体的物质。固体物质可具有多种形式中的一种,包括整块式固体、粉末、凝胶或糊状物。

[0115] 液体是指在室温和室压下不是固体或气体的物质。液体是不可压缩的物质,它会流动以呈现其容器的形状。

[0116] 溶液在溶解的分子和溶剂之间没有可识别的界面。在溶液中,溶解的分子与溶剂直接接触。

[0117] 溶解是指待递送的醇溶性物质处于液滴的溶液中。如通过DLS所测定的和下文所进一步讨论的,当溶解时,醇溶性物质的解离(由此液体分离或固体形成)不会导致液滴平均颗粒直径超过200nm,或形成肉眼可见的醇溶性物质的沉淀晶体。因此,如果平均颗粒直径超过200nm或肉眼可见的沉淀晶体形成,则醇溶性物质不溶于液滴的溶液中。如果醇溶性物质在溶液中不溶解,则它不溶于溶液。在许多方面,溶解度可被认为是依赖于浓度的连续体。例如,下列描述性术语可用于表示25摄氏度时溶质在溶剂中的溶解度(g固体/mL溶剂):

| 描述性水平 | 每1份溶质的溶剂份数 |
|-------|-------------|
| 极易溶 | 小于1 |
| 易溶 | 1-10 |
| 可溶 | 10-30 |
| 难溶 | 30-100 |
| 微溶 | 100-1000 |
| 极微溶 | 1000-10,000 |
| 不可溶 | 大于10,000 |

[0119] 表1

[0120] 当先前溶解的固体或液体离开溶液且不再与溶液的溶剂直接接触时,会发生解离。固体从溶剂中的解离是通过重结晶、沉淀等而发生的。液体从溶剂中的解离是通过分离和在溶剂与解离的液体之间形成可见的弯液面而发生的。

[0121] 贮存稳定的微乳液可用两种方法中的一种来测定。确定储存在基本上排除空气和

水分的密封容器中的微乳液贮存稳定的一种方法是,在至少3个月至2年的时间段内,优选至少6个月至2年的时间段内,更优选至少1年至2年的时间段内,在约25℃下固体不发生解离,并且水中的油相液滴的平均直径变化不超过 $\pm 20\%$ 。确定微乳液贮存稳定的另一种方法是,当储存在基本上排除空气和水分的密封容器中时,在至少6个月至2年的时间段内,更优选至少1年至2年的时间段内,在约25℃下固体不发生解离,并且水中的油相液滴不会分离成具有可见弯液面的明显不同的相。任何一种类型的解离都意味着微乳液不是贮存稳定的。

[0122] 视觉上澄清的微乳液的平均颗粒直径为200nm以下,无肉眼可见的沉淀固体晶体。

[0123] 乳液是两种以上不溶解的液体的混合物。因此,其中一种液体携带第二液体的液滴。第二液体的液滴可以说分散在第一液体的连续相中。在载液(连续相)和第二液体的液滴之间存在界面、分离或边界层。乳液可以是粗乳液、假乳液、微乳液或纳米乳液。粗乳液、微乳液和纳米乳液之间的主要区别是分散在连续相中的液滴的平均直径和乳液随时间的稳定性。假乳液因乳液中存在固体而不同。

[0124] 液滴或液体颗粒由微乳液的疏水性“油”相形成,并由亲水性连续相携带。液滴的外部由围绕每个液滴体积的边界层界定。液滴的边界层界定了形成微乳液的分散油相的液滴的外表面。微乳液的连续相驻留在液滴边界层的外部,因此携带液滴。

[0125] 粗乳液是油在水中的热力学不稳定但动力学稳定的分散体,油被定义为任何不溶于水的液体。所谓热力学不稳定是指一旦产生,粗乳液总是恢复到油和水组分的最初的不混溶状态(破乳),但这种分解足够慢(因此,动力学“稳定”)以至于从预期用途实用性的角度来看,可认为粗乳液是稳定的。粗乳液有效地散射光,因此呈现乳白色,因为它们的液滴直径大于可见光的波长。粗乳液液滴的平均液滴直径通常为10微米-50微米。粗乳液的IUPAC定义是“分散相的颗粒的直径为约1微米-100微米的乳液”。粗乳液包含大液滴,因此在液滴沉降或漂浮的意义上是“不稳定的”,这取决于分散相和分散介质的密度。

[0126] 假乳液是油在水中的分散体,油被定义为任何不溶于水的液体,包括未完全溶解在油滴中的微小(微粉化)固体颗粒。由于固体颗粒没有完全溶解到液滴中,使用术语“假乳液”是因为这些混合物不是真正的乳液。假乳液液滴的平均液滴直径为1微米-20微米,因此,是“固体颗粒改性的粗乳液”。

[0127] 微乳液是油在水中的热力学稳定的分散体,油被定义为任何不溶于水的液体。微乳液是通过组分的简单混合而制成的。因此,微乳液自发形成,不需要高剪切力。与粗乳液不同,微乳液基本上不散射光。微乳液的IUPAC定义是“由水、油和表面活性剂组成的分散体,是一种各向同性且热力学稳定的体系,分散域的直径约为1nm-100nm不等,通常为10nm-50nm”。因此,微乳液的液滴比粗乳液的液滴小约3个数量级,并且热力学稳定。

[0128] 纳米乳液的平均液滴直径为10nm-125nm,因此平均液滴直径至少比粗乳液和假乳液小一个数量级。透明纳米乳液的平均液滴直径为10nm-100nm。纳米乳液是用机械的高剪切力制成的。虽然纳米乳液和微乳液的平均液滴直径在形式上是重叠的,但在实践中,纳米乳液的平均液滴直径等于或变得大于微乳液的平均液滴直径,这是由于缺乏微乳液的热力学稳定性,纳米乳液的平均液滴直径一直在增大。

[0129] 连续相是指携带了含有待递送物质的液滴的微乳液的部分。例如,本文涉及的经改性的水包油型微乳液(非极性液滴处于极性连续相中)具有油/醇液滴,其包含以极性

“水”连续相携带的待递送的醇溶性物质。虽然使用了词语“水”和“油”，但“水”可以是极性大于“油”（例如极性油）的任何液体，而且“油”可以是极性小于“水”的任何液体。因此，除非水作为微乳液组分中的一种而被专门讨论，术语“极性连续相”和“水连续相”是同义词。

[0130] 平均液滴直径是由动态光散射法（有时称为光子相关光谱法）测定的。测定是在20-25摄氏度之间进行的。适用于平均液滴直径测定的仪器的一个实例是Nicomp 380ZLS粒度仪，其可从Particle Sizing Systems, Port Richey, FL获得。DLS可通过测量随时间从液滴散射到检测器的光的强度来测定液体中液滴的直径。当液滴由于布朗运动而移动时，从两个以上液滴散射的光在检测器处相长或相消干涉。通过计算光强的自相关函数并假定液滴的分布，可测定1nm至5 μ m的液滴的尺寸。该仪器还能够测量液滴的Zeta电位。

[0131] 可摄取是指能被活的哺乳动物经口摄入，而可食用是指适合食用，因此与难吃或有毒形成对比。可食用还意味着组合物含有低于允许量的活的好氧微生物，并符合美国草药产品协会（AHPA）关于金属、掺杂物、毒素、残留溶剂和杀虫剂的指南。

[0132] 在提供数值范围的情况下，应当理解，除非上下文另有明确规定，否则介于该范围的上限和下限之间的每个中间值、到下限单位的十分之一、以及在该所述范围内的任何其它所述值或中间值都包括在本发明中。这些较小范围的上限和下限可以独立地包括在较小范围中，并且也包括在本发明中，但受所述范围中任何特别排除的极限值的约束。在所述范围包括一个或两个极限值的情况下，将那些所包括的极限值中的一个或两个排除在外的范围也包括在本发明中。

[0133] 虽然对本发明的各个方面进行了描述，但对于本领域的普通技术人员来说显而易见的是，在本发明的范围内，其它方面和实施方式是可能的。因此，除非是根据所附权利要求及其等同物，否则本发明不受限制。

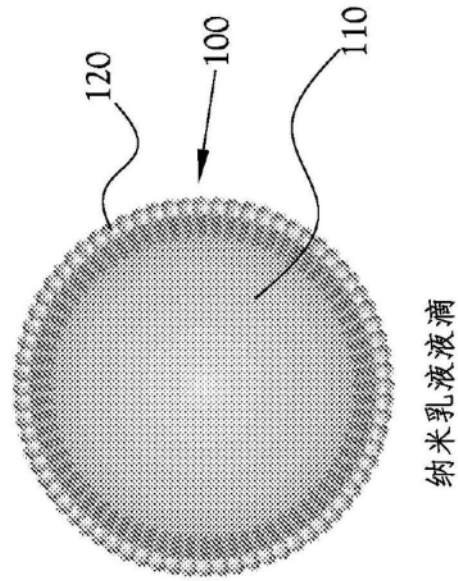


图1A

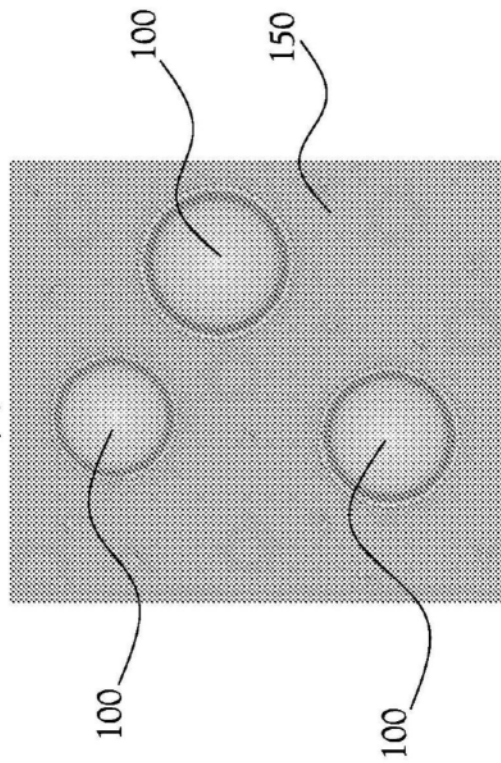


图1B

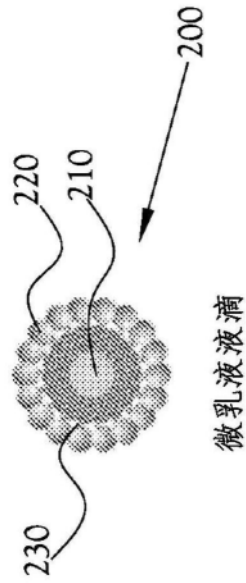


图2A

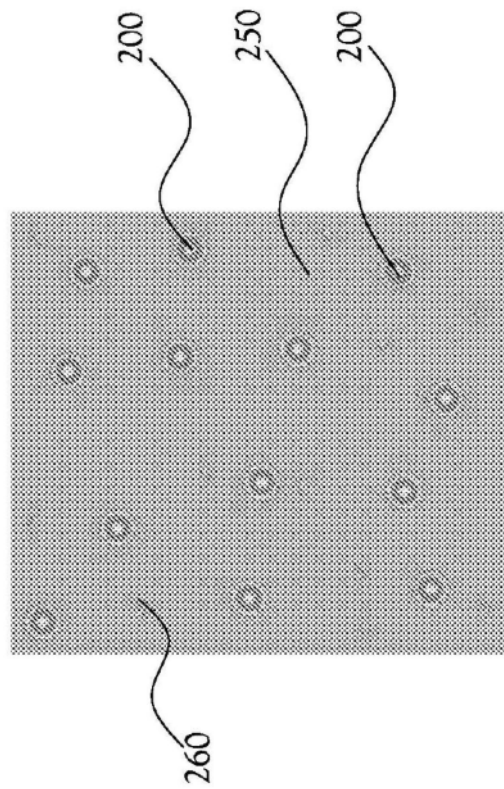


图2B

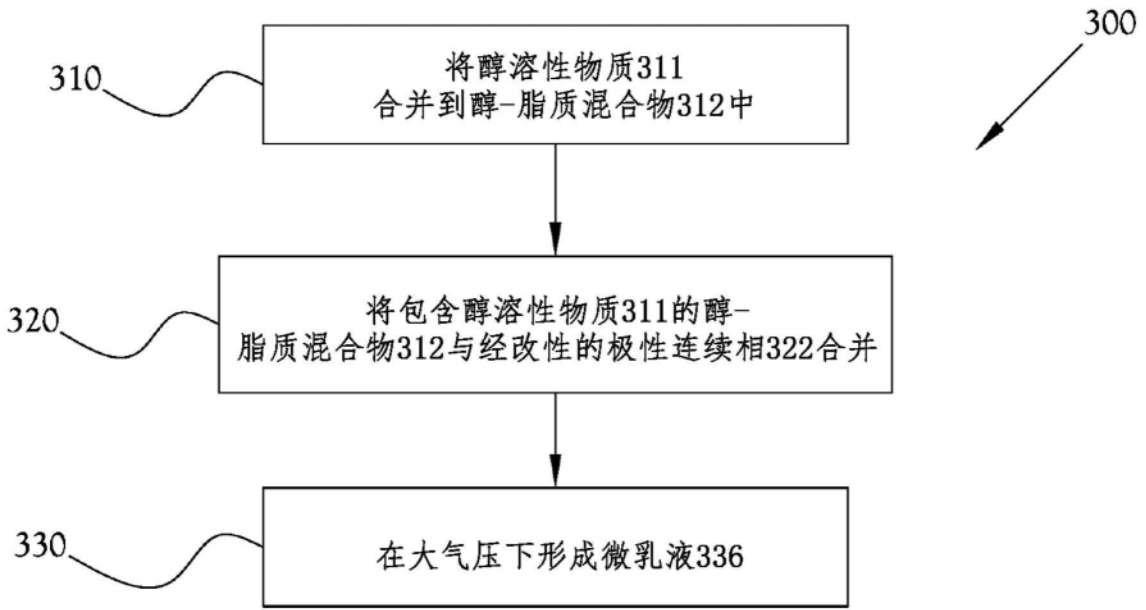


图3

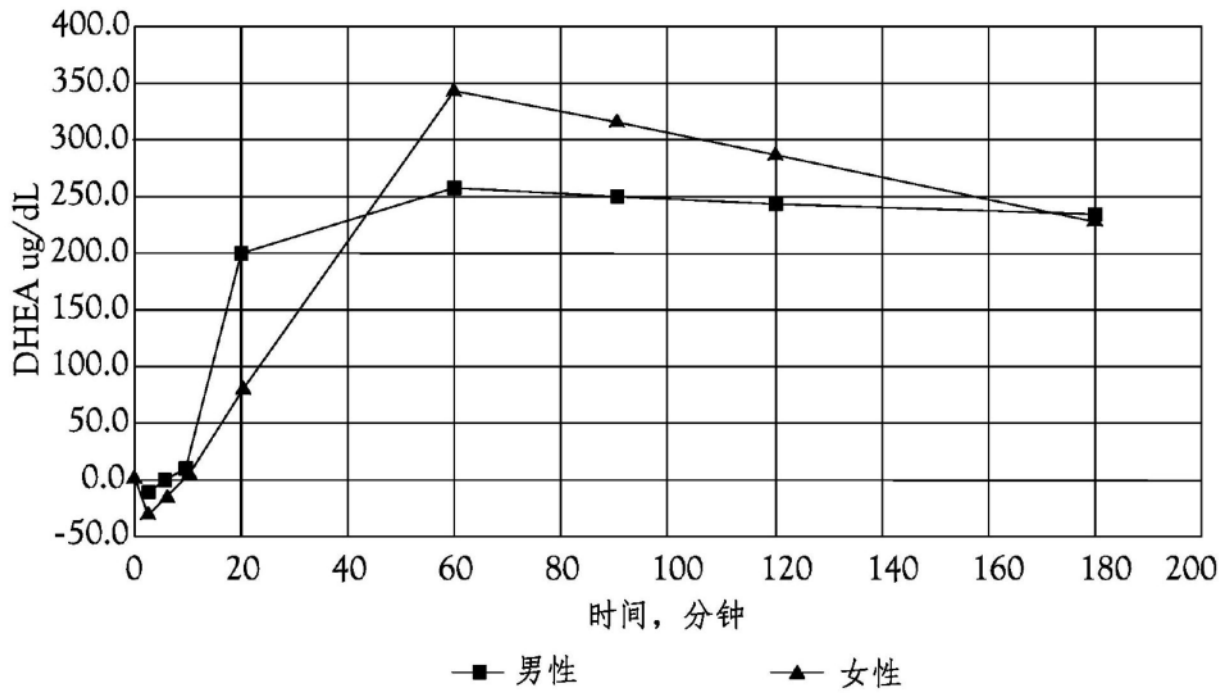


图4

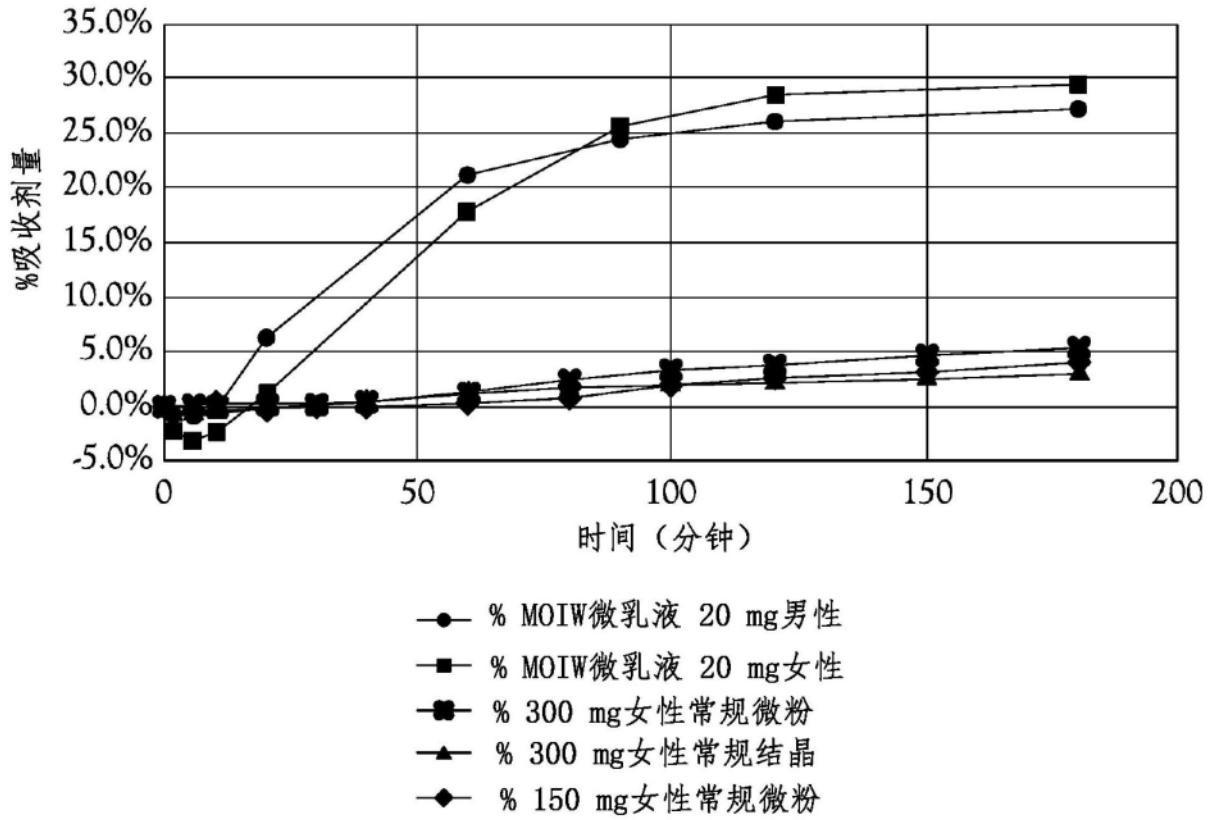


图5

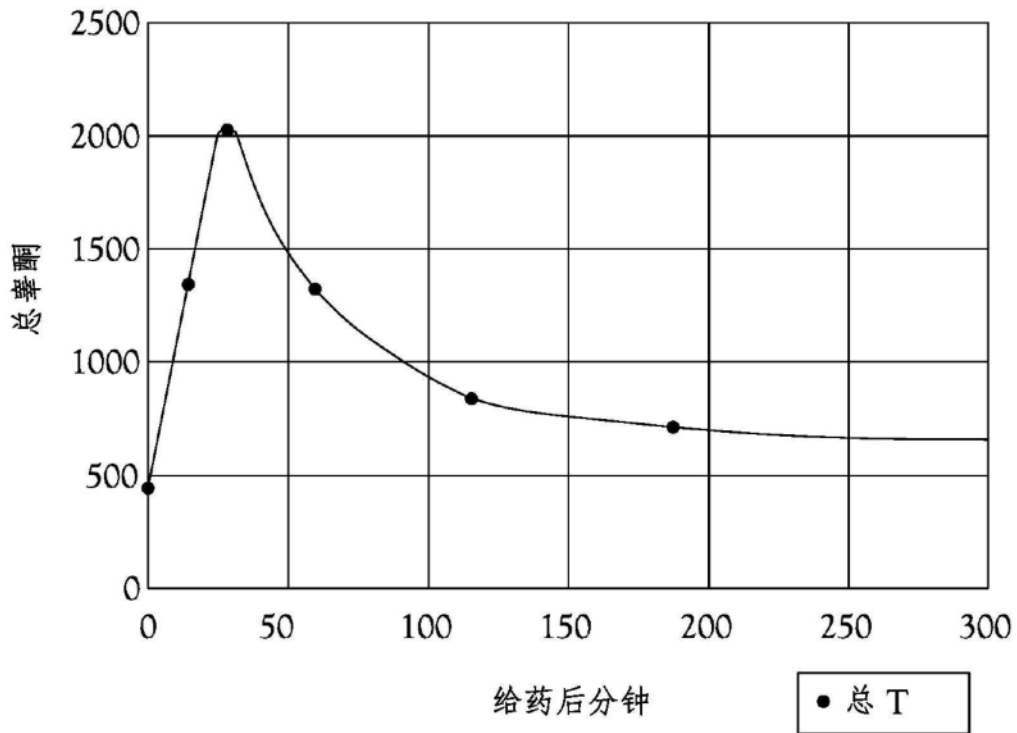


图6