(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 113694190 B
(45)授权公告日 2024.05.07

(21)申请号 202111014609.0
(22)申请日 2016.02.09
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 113694190 A
(43)申请公布日 2021.11.26
(30)优先权数据
62/113,619 2015.02.09 US
62/113,625 2015.02.09 US
62/113,638 2015.02.09 US
62/113,673 2015.02.09 US
62/113,604 2015.02.09 US
62/113,629 2015.02.09 US
62/113,600 2015.02.09 US
(62)分案原申请数据
201680016126.5 2016.02.09
(73)专利权人 安特拉贝欧有限公司
地址 以色列耶路撒冷
(72)发明人 格雷戈里·布尔施泰因
阿里尔·罗特纳
菲利普·M·施瓦茨
希勒尔·加利策
(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262
专利代理师 武晶晶
(51)Int.Cl.
A61K 38/56(2006.01)
A61P 19/10(2006.01)
A61K 38/29(2006.01)
A61K 31/197(2006.01)
(56)对比文件
CN 102123697 A,2011.07.13
CN 1543357 A,2004.11.03
CN 1816324 A,2006.08.09
CN 1671418 A,2005.09.21
审查员 赵彦豪

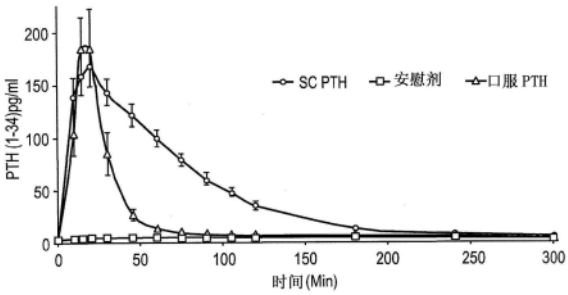
权利要求书1页 说明书67页 附图12页

(54)发明名称

骨质疏松症的治疗

(57)摘要

本文涉及骨质疏松症的治疗,具体提供了通过口服施用组合物用于治疗骨质疏松症的药物组合物。所述组合物包含甲状旁腺激素或其片段;和SNAC(8-N-(2-羟基苯甲酰)氨基辛酸钠)。还公开了所述组合物在制备药剂中的用途以及使用所述组合物治疗骨质疏松症的方法。



CN 113694190 B

1.药物组合物在制备用于治疗骨质疏松症的口服药物中的用途,其中所述药物组合物配制为片剂,并包含:

200至3000μg范围的量的特立帕肽;

至少一种大豆胰蛋白酶抑制剂,其中所述至少一种大豆胰蛋白酶抑制剂与所述特立帕肽的重量比在1:1至20:1的范围内;

SNAC(8-N-(2-羟基苯甲酰)氨基辛酸钠),其浓度在70至99.4重量百分比范围内;其中所述SNAC与所述特立帕肽的重量比在50:1至1000:1的范围内;和

润滑剂,其浓度为5重量%或更低。

2.如权利要求1所述的用途,其中所述药物组合物用于每天一次口服施用。

3.如权利要求1或2所述的用途,其中所述SNAC与所述特立帕肽的重量比在100:1至1000:1的范围内。

骨质疏松症的治疗

[0001] 相关申请

[0002] 本申请为2016年2月9日提交的、发明名称为“骨质疏松症的治疗”、申请号为201680016126.5的中国发明专利申请的分案申请。

技术领域

[0003] 在其一些实施方式中,本发明涉及疗法,并且更具体但非排他地涉及用于通过口服施用治疗骨质疏松症的组合物和方法。

背景技术

[0004] 甲状旁腺激素(parathyroid hormone)(PTH)是甲状旁腺分泌的含有84个氨基酸的多肽。PTH通过提高骨骼的钙释放(骨吸收(bone resorption))和提高肠中钙吸收来调节血清钙水平。

[0005] 特立帕肽(teriparatide)是人PTH前34个氨基酸的重组形式(PTH(1-34))并且用于骨质疏松症的治疗。以20μg的剂量,通过皮下注射每天施用一次[Riek&Towler,Mo Med 2011,108:118-123]。

[0006] 已报道只要间歇施用并且循环水平在3小时内回到对照水平,则PTH(包括PTH(1-34))提高骨骼生长[Martin,J Bone Metab 2014,21:8-20]。相反,PTH水平升高延长通过提高骨吸收来消耗骨骼。

[0007] 由于肽在消化系统中的降解以及大分子的不良吸收,肽药物的口服施用是成问题的。

[0008] 美国专利申请公开号2007/0087957描述了用于蛋白质口服施用的组合物,所述组合物包含蛋白质和ω-3脂肪酸以及这类组合物用于胰岛素口服施用的应用。

[0009] Qi&Ping[J Microencapsulation 2004,21:37-45]描述了含有胰岛素和SNAC(8-N-(2-羟基苯甲酰)氨基辛酸钠)的肠微球的施用。肠微球用于保护胰岛素抵抗胃和小肠的消化酶,而SNAC用于提高吸收。

[0010] 美国专利申请公开号2011/0142800描述了用于蛋白质口服施用的组合物,其包括分子量最高达100,000Da的蛋白质、蛋白酶抑制剂和吸收促进剂(absorption enhancer),如SNAC、N-(10-[2-羟基苯甲酰]氨基)癸酸(SNAD)、8-[N-(2-羟基-4-甲氧基苯甲酰基)氨基]辛酸(4-MOAC)、8-[N-(2-羟基-5-氯苯甲酰基)氨基]辛酸(5-CNAC)和4-[(4-氯-2-羟基-苯甲酰基)氨基]丁酸(4-CNAB)及其钠盐。

[0011] 美国专利号8,110,547描述了用于甲状旁腺激素(PTH)口腔(buccal)施用的组合物。所述组合物包含PTH或其片段或类似物,以及递送剂,如4-MOAC、SNAC、SNAD、5-CNAC和4-CNAB。

[0012] 其它背景技术包括Qi等人[Acta Pharm Sinica 2004,39:844-848];国际专利申请公开WO 00/50386、WO 01/32130、WO 01/32596、WO 03/045306和WO 2007/121471;日本专利申请号2005281231和2006111558;以及美国专利申请公开号2006/0234913和2013/

0224300。

发明内容

[0013] 根据本发明一些实施方式的方面,提供了药物组合物,在通过向需要其的受试者口服施用组合物治疗骨质疏松症中的应用,所述组合物包含:

[0014] 甲状旁腺激素或其片段;和

[0015] SNAC(8-N-(2-羟基苯甲酰)氨基辛酸钠)。

[0016] 根据本发明一些实施方式的方面,提供了组合物在制备用于通过向需要其的受试者口服施用所述组合物治疗骨质疏松症的药剂中的用途,所述组合物包含:

[0017] 甲状旁腺激素或其片段;和

[0018] SNAC(8-N-(2-羟基苯甲酰)氨基辛酸钠)。

[0019] 根据本发明的一些实施方式,所述治疗包括以200至3000μg范围内的量口服施用甲状旁腺激素或其片段。

[0020] 根据本发明的一些实施方式,所述组合物和/或药剂用于每天口服施用一次。

[0021] 根据本发明一些实施方式的方面,提供了在需要其的受试者中治疗骨质疏松症的方法,所述方法包括向所述受试者口服施用组合物,所述组合物包含:

[0022] 甲状旁腺激素或其片段;和

[0023] SNAC(8-N-(2-羟基苯甲酰)氨基辛酸钠)。

[0024] 根据本发明的一些实施方式,所述方法包括以200至3000μg范围内的量口服施用甲状旁腺激素或其片段。

[0025] 根据本发明的一些实施方式,所述口服施用每天进行一次。

[0026] 根据本发明的一些实施方式,所述片段包括特立帕肽。

[0027] 根据本发明的一些实施方式,所述组合物还包含至少一种蛋白酶抑制剂。

[0028] 根据本发明的一些实施方式,所述至少一种蛋白酶抑制剂包括至少一种胰蛋白酶抑制剂。

[0029] 根据本发明的一些实施方式,所述至少一种胰蛋白酶抑制剂选自由利马豆胰蛋白酶抑制剂(lima bean trypsin inhibitor)、抑肽酶(aprotinin)、大豆胰蛋白酶抑制剂(soybean trypsin inhibitor)和卵类粘蛋白胰蛋白酶抑制剂(ovomucoid trypsin inhibitor)组成的组。

[0030] 根据本发明的一些实施方式,所述至少一种蛋白酶抑制剂包括大豆胰蛋白酶抑制剂。

[0031] 根据本发明的一些实施方式,配制所述组合物从而在口服施用所述组合物后,甲状旁腺激素或其片段的吸收的特征在于Cmax处于30pg/ml至700pg/ml的范围内。

[0032] 根据本发明的一些实施方式,所述组合物包含特立帕肽并且配制所述组合物从而在口服施用所述组合物后,特立帕肽的吸收的特征在于Cmax处于30pg/ml至300pg/ml的范围内。

[0033] 根据本发明的一些实施方式,配制所述组合物从而在口服施用所述组合物后,甲状旁腺激素或其片段的吸收的特征在于AUC与Cmax的比值为3小时或更低。

[0034] 根据本发明的一些实施方式,AUC与Cmax的比值为60分钟或更低。

[0035] 根据本发明的一些实施方式,将所述组合物配制为片剂。

[0036] 除非另外定义,否则本文所使用的所有技术和/或科学术语具有与本发明所属领域的技术人员一般所理解的相同的含义。尽管可以在本发明的实施方式的实践或测试中使用与本文所述那些相似或等同的方法和材料,但是以下描述了示例性方法和/或材料。在矛盾的情况下,将以专利说明书(包括定义)为准。另外,材料、方法和实施例仅是说明性的并且不意欲进行必要的限制。

[0037] 本发明还包括如下项的具体实施方式:

[0038] 项1.一种药物组合物,用于在通过向需要其的受试者口服施用所述组合物治疗骨质疏松症中应用,所述组合物包含:

[0039] 甲状旁腺激素或其片段;和

[0040] SNAC(8-N-(2-羟基苯甲酰)氨基辛酸钠)。

[0041] 项2.一种组合物在制备通过向需要其的受试者口服施用所述组合物治疗骨质疏松症的药剂中的应用,所述组合物包含:

[0042] 甲状旁腺激素或其片段;和

[0043] SNAC(8-N-(2-羟基苯甲酰)氨基辛酸钠)。

[0044] 项3.根据项2所述的应用或者根据项1所述的用于应用的组合物,其中所述片段包含特立帕肽。

[0045] 项4.根据项1-3中任一项所述的应用或用于应用的组合物,其中所述组合物进一步包含至少一种蛋白酶抑制剂。

[0046] 项5.根据项4所述的应用或用于应用的组合物,其中所述至少一种蛋白酶抑制剂包含至少一种胰蛋白酶抑制剂。

[0047] 项6.根据项5所述的应用或用于应用的组合物,其中所述至少一种胰蛋白酶抑制剂选自由利马豆胰蛋白酶抑制剂、抑肽酶、大豆胰蛋白酶抑制剂和卵类粘蛋白胰蛋白酶抑制剂组成的组。

[0048] 项7.根据项5所述的应用或用于应用的组合物,其中所述至少一种胰蛋白酶抑制剂包含大豆胰蛋白酶抑制剂。

[0049] 项8.根据项1-7中任一项所述的应用或用于应用的组合物,其中所述治疗包括以200至3000μg范围的量口服施用所述甲状旁腺激素或其所述片段。

[0050] 项9.根据项1-8中任一项所述的应用或用于应用的组合物,其中所述组合物用于每天一次口服施用。

[0051] 项10.根据项1-9中任一项所述的应用或用于应用的组合物,其中配制所述组合物,从而在口服施用所述组合物后,所述甲状旁腺激素或其所述片段的吸收的特征在于Cmax在30pg/ml至700pg/ml的范围内。

[0052] 项11.根据项10所述的应用或用于应用的组合物,其中所述组合物包含特立帕肽,并且配制所述组合物,从而在口服施用所述组合物后,特立帕肽的吸收的特征在于Cmax在30pg/ml至300pg/ml的范围内。

[0053] 项12.根据项1-11中任一项所述的应用或用于应用的组合物,其中配制所述组合物,从而在口服施用所述组合物后,所述甲状旁腺激素或其所述片段的吸收的特征在于AUC与Cmax的比值为3小时或更低。

[0054] 项13.根据项12所述的应用或用于应用的组合物,其中AUC与Cmax的所述比值为60分钟或更低。

[0055] 项14.根据项1-13中任一项所述的应用或用于应用的组合物,其中将所述组合物配制为片剂。

[0056] 项15.一种治疗需要其的受试者的骨质疏松症的方法,所述方法包括向所述受试者口服施用组合物,所述组合物包含:

[0057] 甲状旁腺激素或其片段;和

[0058] SNAC(8-N-(2-羟基苯甲酰)氨基辛酸钠)。

[0059] 项16.根据项15所述的方法,其中所述片段包含特立帕肽。

[0060] 项17.根据项15-16中任一项所述的方法,其中所述组合物进一步包含至少一种蛋白酶抑制剂。

[0061] 项18.根据项17所述的方法,其中所述至少一种蛋白酶抑制剂包含至少一种胰蛋白酶抑制剂。

[0062] 项19.根据项18所述的方法,其中所述至少一种胰蛋白酶抑制剂选自由利马豆胰蛋白酶抑制剂、抑肽酶、大豆胰蛋白酶抑制剂和卵类粘蛋白胰蛋白酶抑制剂组成的组。

[0063] 项20.根据项18所述的方法,其中所述至少一种胰蛋白酶抑制剂包含大豆胰蛋白酶抑制剂。

[0064] 项21.根据项15-20中任一项所述的方法,包括以200至3000μg范围内的量口服施用所述甲状旁腺激素或其所述片段。

[0065] 项22.根据项15-21中任一项所述的方法,其中所述口服施用每天实施1次。

[0066] 项23.根据项15至22中任一项所述的方法,其中配制所述组合物,从而在口服施用所述组合物后,所述甲状旁腺激素或其所述片段的吸收的特征在于Cmax在30pg/ml至700pg/ml的范围内。

[0067] 项24.根据项23所述的方法,其中所述组合物包含特立帕肽,并且配制所述组合物,从而在口服施用所述组合物后,特立帕肽的吸收的特征在于Cmax在30pg/ml至300pg/ml的范围内。

[0068] 项25.根据项15至24中任一项所述的方法,其中配制所述组合物,从而在口服施用所述组合物后,所述甲状旁腺激素或其所述片段的吸收的特征在于AUC与Cmax的比值为3小时或更低。

[0069] 项26.根据项25所述的方法,其中所述AUC与Cmax的比值为60分钟或更低。

[0070] 项27.根据项15至26中任一项所述的方法,其中将所述组合物配制为片剂。

附图说明

[0071] 仅通过举例的方式,参考附图在本文中说明了本发明的一些实施方式。现在具体参考附图,强调指出通过举例说明并且出于对本发明实施方式说明性讨论的目的显示了特别之处。在这点上,对于本领域技术人员来说,与附图一起的说明使得可以如何实践本发明的实施方式变得显而易见。

[0072] 在附图中:

[0073] 图1A-图1C是显示口服施用根据本发明的一些实施方式的片剂后,作为时间函数

的甲状旁腺激素(1-34)的血浆浓度的图;图1A-图1C中的每一幅显示了不同受试者的数据,并且对每位受试者在两个单独的时间(separate occasion)(相隔两周)施用片剂;

[0074] 图2是显示口服施用200、400、680、1400或1800μg根据本发明的一些实施方式的特立帕肽之后和皮下施用20μg特立帕肽之后作为时间函数的甲状旁腺激素(1-34)的最大血浆浓度(Cmax)的柱状图;

[0075] 图3是显示口服施用1800μg根据本发明的一些实施方式的特立帕肽之后、皮下施用20μg特立帕肽之后或者施用安慰剂之后作为时间函数的甲状旁腺激素(1-34)的血浆浓度的图;

[0076] 图4是显示口服施用680μg根据本发明的一些实施方式的特立帕肽之后或者皮下施用20μg特立帕肽之后作为时间函数的cAMP的血浆浓度的图;

[0077] 图5A-图5C显示了用于根据本发明的一些实施方式的示例性单位剂型(dosage form);

[0078] 图6A-图6C显示了用于根据本发明的一些实施方式的口服施用的示例性涂覆单位剂型;

[0079] 图7显示了用于根据本发明的一些实施方式的口服施用的示例性片剂;

[0080] 图8显示了用于根据本发明的一些实施方式的口服施用的示例性涂覆片剂;

[0081] 图9显示了用于根据本发明的一些实施方式的口服施用的单位剂型的示例性外层;

[0082] 图10显示了用于根据本发明的一些实施方式的口服施用的单位剂型的示例性外层;

[0083] 图11显示了用于根据本发明的一些实施方式的口服施用的单位剂型的示例性芯;

[0084] 图12显示了根据本发明的一些实施方式的示例性药物递送系统;

[0085] 图13A-图13C显示了在口服施用之前(图13A)和口服施用之后在胃(图13B)和肠(图13C)中的根据本发明的一些实施方式的示例性药物递送系统;

[0086] 图14显示了根据本发明的一些实施方式的示例性药物递送系统的壳体(casing);

[0087] 图15提供了显示与不含碳酸氢钠的示例性片剂制剂相比,作为时间函数SNAC从包含碳酸氢钠的示例性片剂制剂中释放的图;和

[0088] 图16提供了显示来自与150ml水(H_2O)或3mg/ml碳酸氢钠的水溶液($H_2O+NaCO_3$)共施用的示例性口服制剂的特立帕肽的相对吸收的柱状图(与水共施用后的吸收定义为100%)。

具体实施方式

[0089] 在其一些实施方式中,本发明涉及疗法,并且更具体但非排他地涉及用于通过口服施用治疗骨质疏松症的组合物和方法。

[0090] 在具体解释本发明的至少一个实施方式之前,应理解本发明不必需将其应用限制于以下描述中所述的或者通过实施例举例说明的细节。本发明能够有其它实施方式或者能够以多种方式实践或实施。

[0091] 如上文中所讨论的,已知甲状旁腺激素(PTH)及其片段在骨质疏松症的治疗中是有效的,并且已通过PTH或其片段的皮下注射用于这种作用。

[0092] 本发明人现已揭示通过使用设计用于克服口服施用后甲状旁腺激素不良吸收的组合物,可以使用甲状旁腺激素(和/或其片段)的口服施用而不是皮下注射来有利地治疗骨质疏松症。

[0093] 在研究口服施用后通过SNAC(8-N-(2-羟基苯甲酰)氨基辛酸钠)提高甲状旁腺激素的吸收时,本发明人已揭示包含SNAC的组合物可以用于获得治疗骨质疏松症所期望的药物动力学曲线(pharmcokinetic profile)。因此,这类组合物的特征在于相对快速升高的甲状旁腺激素水平,随后相对快速降低的甲状旁腺激素水平。本发明人已设想这类组合物的口服施用将具体地用于治疗骨质疏松症,这是因为骨质疏松症治疗中骨骼生长所期望的提高与甲状旁腺激素的瞬时提高有关,而不是与缓慢升高有关。

[0094] 现参考附图,图1A-图1C显示根据本发明的一些实施方式的示例性组合物的口服施用导致PTH(特立帕肽)血浆水平升高,随后几乎马上是PTH血浆水平的快速降低。图2显示PTH的血浆水平与口服施用剂量成正比。图3显示口服施用的PTH吸收到血液中的时间显著短于皮下施用PTH时的时间。图4显示吸收的PTH显示出生物效应。

[0095] 这些结果表明如本文所述的包含PTH的组合物的口服施用是施用PTH有效且方便的途径,并且与例如适合于骨质疏松症治疗的特征性药物动力学曲线有关。

[0096] 根据本发明一些实施方式的方面,提供了用于在骨质疏松症的治疗中使用的药物组合物。

[0097] 根据本发明的一些实施方式,所述组合物适合于通过口服施用所述组合物来治疗骨质疏松症。也就是说,当口服施用时所述组合物提供了治疗效果。

[0098] 根据本发明的实施方式所述的药物组合物,包含:

[0099] 甲状旁腺激素或其片段;和

[0100] SNAC(8-N-(2-羟基苯甲酰)氨基辛酸钠)。

[0101] 根据本发明一些实施方式的方面,提供了如本文所述的组合物在制备用于骨质疏松症的治疗的药剂中的用途,其中通过向需要其的受试者口服施用所述药剂实施所述治疗。

[0102] 根据本发明一些实施方式的方面,提供了治疗需要其的受试者中骨质疏松症的方法。

[0103] 根据本发明的一些实施方式,通过向所述受试者口服施用如本文所述的组合物来实施所述方法。

[0104] 在一些实施方式中,根据本文所述的实施方式的任何方面,将用于口服施用的组合物配制为一种或多种如本文所定义的单位剂型(dosage form)。

[0105] 在本文和本领域中,术语“甲状旁腺激素(parathyroid hormone)”是指甲状旁腺分泌的84-氨基酸多肽激素。

[0106] 本文中,甲状旁腺激素的“片段”是指包含甲状旁腺激素的上述84个氨基酸的部分的多肽。优选地,所述片段是显示出甲状旁腺激素生物活性的片段。

[0107] 特立帕肽是甲状旁腺激素片段的实例,它由完整甲状旁腺激素多肽的氨基酸1-34(即N末端部分)组成。术语“特立帕肽(teriparatide)”在本文中与术语“PTH(1-34)”和“甲状旁腺激素(1-34)”可互换使用。

[0108] 在本文中,为了简短起见,除非另外说明,否则术语“甲状旁腺激素”或其缩写

“PTH”涵盖了甲状旁腺激素(具有例如在人中天然存在的氨基酸序列)、其片段以及甲状旁腺激素的同源物或其片段。例如,术语“PTH(1-84)”和“甲状旁腺激素(1-84)”在本文中具体是指完整的84-氨基酸甲状旁腺激素多肽,而术语“PTH(1-34)”和“甲状旁腺激素(1-34)”在本文中是指甲状旁腺激素的特定片段(特立帕肽)。

[0109] 不受任何具体理论束缚,据信口服施用时,由于其相对大的分子量和/或由于其极性,PTH往往吸收较差;并因此,它们的吸收对通过SNAC活性的提高特别敏感。

[0110] 方法和组合物:

[0111] 如本文所使用的,短语“药物组合物”(为了简便起见,在本文中也称为“组合物”)是指本文所述的甲状旁腺激素(PTH)(例如,PTH(1-34)、PTH(1-84))与其它化学成分,如SNAC以及可选地其它成分,如本文所述的成分的制剂。药物组合物的目的是为了有利于PTH的施用。

[0112] 在本文所述的实施方式的任一个的一些实施方式中,用于口服施用的组合物还包含至少一种蛋白酶抑制剂。在本文中详细描述了蛋白酶抑制剂可选的种类和量。

[0113] 在本文所述的实施方式的任一个的一些实施方式中,根据本文所述的相应实施方式中任一个的治疗或方法包括口服施用至少100μg的PTH(例如,PTH(1-34))。在一些实施方式中,所述治疗或方法包括口服施用至少200μg的PTH(例如,PTH(1-34))。在一些实施方式中,所述治疗或方法包括口服施用至少500μg的PTH(例如,PTH(1-34))。在一些实施方式中,SNAC的量根据本文所述的SNAC与PTH(例如,PTH(1-34))的比值中的任一个。在一些实施方式中,所述组合物还包含至少一种蛋白酶抑制剂,所述蛋白酶抑制剂的量根据本文所述的蛋白酶抑制剂与PTH(例如,PTH(1-34))的比值中的任一个。

[0114] 在本文所述的实施方式的任一个的一些实施方式中,根据本文所述的各个实施方式中任一个的治疗或方法包括口服施用20mg或更低的PTH(例如,PTH(1-34))。在一些实施方式中,所述治疗或方法包括口服施用10mg或更低的PTH(例如,PTH(1-34))。在一些实施方式中,所述治疗或方法包括口服施用5mg或更低的PTH(例如,PTH(1-34))。在一些实施方式中,所述治疗或方法包括口服施用3mg(3000μg)或更低的PTH(例如,PTH(1-34))。在一些实施方式中,所述治疗或方法包括口服施用2000μg或更低的PTH(例如,PTH(1-34))。在一些实施方式中,所述治疗或方法包括口服施用1000μg或更低的PTH(例如,PTH(1-34))。在一些实施方式中,SNAC的量根据本文所述的SNAC与PTH(例如,PTH(1-34))的比值中的任一个。在一些实施方式中,所述组合物还包含至少一种蛋白酶抑制剂,所述蛋白酶抑制剂的量根据本文所述的蛋白酶抑制剂与PTH(例如,PTH(1-34))的比值中的任一个。

[0115] 在本文所述的实施方式的任一个的一些实施方式中,根据本文所述的各个实施方式中任一个的治疗或方法包括口服施用200μg至20mg的PTH(例如,PTH(1-34))。在一些实施方式中,所述治疗或方法包括口服施用200μg至10mg的PTH(例如,PTH(1-34))。在一些实施方式中,所述治疗或方法包括口服施用200μg至5mg的PTH(例如,PTH(1-34))。在一些实施方式中,所述治疗或方法包括口服施用200μg至3000μg的PTH(例如,PTH(1-34))。在一些实施方式中,所述治疗或方法包括口服施用200μg至2000μg的PTH(例如,PTH(1-34))。在一些实施方式中,所述治疗或方法包括口服施用500至1000μg的PTH(例如,PTH(1-34))。在一些实施方式中,所述治疗或方法包括口服施用约750μg的PTH(例如,PTH(1-34))。在一些实施方式中,SNAC的量根据本文所述的SNAC与PTH(例如,PTH(1-34))的比值中的任一个。在一些实

施方式中,所述组合物还包含至少一种蛋白酶抑制剂,所述蛋白酶抑制剂的量根据本文所述的蛋白酶抑制剂与PTH(例如,PTH(1-34))的比值中的任一个。

[0116] 在本文所述的实施方式的任一个的一些实施方式中,每天实施1-3次根据本文所述的各个实施方式中任一个的口服施用。在一些实施方式中,所述组合物(例如,配制为单位剂型)用于每天口服施用1-3次。

[0117] 在本文所述的实施方式的任一个的一些实施方式中,每天实施1次或2次根据本文所述的各个实施方式中任一个的口服施用。在一些实施方式中,所述组合物(例如,配制为单位剂型)用于每天口服施用1次或2次。

[0118] 在本文所述的实施方式的任一个的一些实施方式中,每天实施1次根据本文所述的各个实施方式中任一个的口服施用。在一些实施方式中,所述组合物(例如,配制为单位剂型)用于每天口服施用1次。

[0119] 在本文所述的实施方式的任一个的一些实施方式中,通过口服施用1-3种药物组合物单位剂型来实施根据本文所述的各个实施方式中任一个的口服施用。

[0120] 在本文所述的实施方式的任一个的一些实施方式中,通过口服施用1-2种药物组合物单位剂型来实施根据本文所述的各个实施方式中任一个的口服施用。

[0121] 在本文所述的实施方式的任一个的一些实施方式中,通过口服施用1种药物组合物单位剂型来实施根据本文所述的各个实施方式中任一个的口服施用。

[0122] 在本文所述的实施方式的任一个的一些实施方式中,用于如本文所述的施用的组合物(例如,根据本文所述的各个实施方式中任一个的组合物单位剂型)包含至少100μg的PTH(例如,PTH(1-34))。在一些实施方式中,所述组合物包含至少200μg的PTH(例如,PTH(1-34))。在一些实施方式中,所述组合物包含至少500μg的PTH(例如,PTH(1-34))。在一些实施方式中,SNAC的量根据本文所述的SNAC与PTH(例如,PTH(1-34))的比值中的任一个。在一些实施方式中,所述组合物还包含至少一种蛋白酶抑制剂,所述蛋白酶抑制剂的量根据本文所述的蛋白酶抑制剂与PTH(例如,PTH(1-34))的比值中的任一个。

[0123] 在本文所述的实施方式的任一个的一些实施方式中,用于如本文所述的施用的组合物(例如,根据本文所述的各个实施方式中任一个的组合物单位剂型)包含20mg或更低的PTH(例如,PTH(1-34))。在一些实施方式中,所述组合物包含10mg或更低的PTH(例如,PTH(1-34))。在一些实施方式中,所述组合物包含5mg或更低的PTH(例如,PTH(1-34))。在一些实施方式中,所述组合物包含3mg(3000μg)或更低的PTH(例如,PTH(1-34))。在一些实施方式中,所述组合物包含2000μg或更低的PTH(例如,PTH(1-34))。在一些实施方式中,所述组合物包含1000μg或更低的PTH(例如,PTH(1-34))。在一些实施方式中,SNAC的量根据本文所述的SNAC与PTH(例如,PTH(1-34))的比值中的任一个。在一些实施方式中,所述组合物还包含至少一种蛋白酶抑制剂,所述蛋白酶抑制剂的量根据本文所述的蛋白酶抑制剂与PTH(例如,PTH(1-34))的比值中的任一个。

[0124] 在本文所述的实施方式的任一个的一些实施方式中,所述组合物(例如,根据本文所述的各个实施方式中任一个的组合物单位剂型)包含200μg至20mg的PTH(例如,PTH(1-34))。在一些实施方式中,所述组合物包含200μg至10mg的PTH(例如,PTH(1-34))。在一些实施方式中,所述组合物包含100μg至5mg的PTH(例如,PTH(1-34))。在一些实施方式中,所述组合物包含200至3000μg的PTH(例如,PTH(1-34))。在一些实施方式中,所述组合物包含200

至2000μg的PTH(例如,PTH(1-34))。在一些实施方式中,所述组合物包含500至1000μg的PTH(例如,PTH(1-34))。在一些实施方式中,所述组合物包含约750μg的PTH(例如,PTH(1-34))。在一些实施方式中,SNAC的量根据本文所述的SNAC与PTH(例如,PTH(1-34))的比值中的任一个。在一些实施方式中,所述组合物还包含至少一种蛋白酶抑制剂,所述蛋白酶抑制剂的量根据本文所述的蛋白酶抑制剂与PTH(例如,PTH(1-34))的比值中的任一个。

[0125] 甲状旁腺激素的特征在于由于急剧暴露导致骨骼生长的净提高,急剧暴露于激素导致与长期暴露显著不同的生物效应,尽管长期暴露导致骨吸收的净提高(有效地与提高骨骼生长相反)。骨骼生长的提高可以可选地用于治疗例如骨质疏松症,尽管骨吸收的提高可能在治疗骨质疏松症中是相对不希望的。

[0126] 本文中,短语"显著不同的生物效应"是指至少部分效应在类型而不是幅度方面不同。例如,骨骼生长的净提高有效地与骨吸收的净提高相反。

[0127] 不受任何具体理论束缚,据信本文所述的组合物的药物动力学曲线可以具体地提供与急剧暴露于PTH有关的显著和/或持续的效应,其适合于例如促进骨质疏松症的治疗中骨骼生长的显著和持续提高。

[0128] 在一些实施方式中,配制所述组合物(例如,组合物单位剂型),从而在所述组合物口服施用后,PTH吸收的特征在于AUC与Cmax的比值为3小时或更低。

[0129] 在一些实施方式中,AUC与Cmax的比值为2小时或更低。

[0130] 在一些实施方式中,AUC与Cmax的比值为90分钟或更低。

[0131] 在一些实施方式中,AUC与Cmax的比值为60分钟或更低。

[0132] 在一些实施方式中,AUC与Cmax的比值为50分钟或更低。

[0133] 在一些实施方式中,AUC与Cmax的比值为40分钟或更低。

[0134] 在一些实施方式中,AUC与Cmax的比值为30分钟或更低。

[0135] 在一些实施方式中,AUC与Cmax的比值为20分钟或更低。

[0136] 在一些实施方式中,AUC与Cmax的比值为15分钟或更低。

[0137] 在一些实施方式中,AUC与Cmax的比值为10分钟或更低。

[0138] 如本文所使用的术语"AUC"是指曲线下的面积,其表示施用后作为时间函数的血液中施用试剂(例如,PTH)的水平(例如,血浆水平),并且如本文中举例说明的,通过施用后在多个时间点测量试剂(例如,PTH)的血浆水平可以确定AUC。

[0139] 如本文所使用的术语"Cmax"是指血液中施用试剂(例如,PTH)的最大浓度(例如,血浆水平),并且如本文中举例说明的,通过施用后在多个时间点测量试剂(例如,PTH)的水平可以确定Cmax。

[0140] 由于通常在施用前血液中存在一定程度的PTH,因此从AUC和Cmax中排除了基线水平下的面积(例如,通过从每个时间点的测量水平中减去基线水平),从而AUC和Cmax分别代表施用后发生的高于基线水平的提高方面。可选地,可以通过测量施用前的水平和/或通过确定(例如,通过曲线拟合)施用后相对于它水平降低的基线来确定基线。作为另外一种选择或者另外地,在其中施用的PTH种类(例如,特立帕肽)不同于内源PTH的实施方式中,PTH的测量可以对施用的PTH种类是选择性的(例如,使用本文实施例部分中所述的测定)。

[0141] AUC与Cmax的比值(即,AUC除以Cmax)将取决于组合物药物动力学曲线的性质,具体地取决于代表施用后作为时间函数的血液中PTH的水平(例如,血浆水平)的曲线形状。其

特征为短时间内急剧升高和降低的药物动力学曲线往往具有相对低的AUC与Cmax的比值，而其特征为在更宽的时间段内更缓慢的升高和降低的药物动力学曲线往往具有相对高的AUC与Cmax的比值。

[0142] 因此，不受任何具体理论的限制，据信根据各个实施方式中任一个，如本文所述的3小时或更低的AUC与Cmax的比值与血液中PTH水平的相对急剧升高或降低有关。

[0143] 基于来自所述组合物多次施用的数据，可选地计算AUC与Cmax的比值。在这些情况下，优选地对每次施用计算AUC与Cmax的比值，然后可以将对每次施用计算的比值取平均值。

[0144] 类似地，基于来自所述组合物多次施用的数据，可选地计算Cmax。在这些情况下，优选地对每次施用计算Cmax值，然后可以将对每次施用计算的Cmax值取平均值。

[0145] 不受任何具体理论束缚，据信对PTH不同施用的数据(例如，PTH的测量血液水平)取平均值将经常导致与单次施用后观察的相比更宽的曲线，较小的Cmax值以及较大的AUC与Cmax的比值。因此，对平均数据计算的Cmax值和AUC与Cmax的比值(与对每次施用计算的比值的平均值相反，如上文所述)是施用后组合物效果较不准确的指示。

[0146] 在本文所述的实施方式的任一个的一些实施方式中，配制所述组合物(例如，组合物单位剂型)，从而在所述组合物口服施用后，PTH吸收的特征在于Cmax在30pg/ml PTH至700pg/ml PTH。在一些实施方式中，Cmax为50pg/ml PTH至450pg/ml PTH。在一些实施方式中，所述PTH为PTH(1-84)。在一些实施方式中，所述PTH为PTH(1-34)。

[0147] 在本文所述的实施方式的任一个的一些实施方式中，所述组合物(例如，组合物单位剂型)包含甲状旁腺激素(1-34)并且配制所述组合物，从而在所述组合物口服施用后甲状旁腺激素(1-34)的吸收的特征在于Cmax为30pg/ml甲状旁腺激素(1-34)至300pg/ml甲状旁腺激素(1-34)。在一些实施方式中，Cmax为50pg/ml甲状旁腺激素(1-34)至200pg/ml甲状旁腺激素(1-34)。

[0148] 在本文所述的实施方式的任一个的一些实施方式中，所述组合物(例如，组合物单位剂型)包含甲状旁腺激素(1-84)并且配制所述组合物，从而在所述组合物口服施用后甲状旁腺激素(1-84)的吸收的特征在于Cmax为70pg/ml甲状旁腺激素(1-84)至700pg/ml甲状旁腺激素(1-84)。在一些实施方式中，Cmax为100pg/ml甲状旁腺激素(1-84)至450pg/ml甲状旁腺激素(1-84)。

[0149] 在本文所述的实施方式的任一个的一些实施方式中，任何PTH(例如，包括根据本文所述的各个实施方式中任一个的片段或同源物)的Cmax(pg/ml)为等价于根据本文所述的各个实施方式中任一个的PTH(1-34)和/或PTH(1-84)的Cmax的摩尔数。可以通过将PTH(1-34)和/或PTH(1-84)的Cmax乘以根据该实施方式的要施用的PTH的分子量与PTH(1-34)和/或PTH(1-84)的分子量的比值来确定根据这些实施方式的Cmax。

[0150] 在本文所述的实施方式的任一个的一些实施方式中，配制所述组合物(例如，组合物单位剂型)，从而在所述组合物口服施用后，PTH吸收的特征在于Cmax在100pg/ml PTH至450pg/ml PTH。

[0151] 在本文所述的实施方式的任一个的一些实施方式中，所述组合物(例如，组合物单位剂型)包含PTH(1-34)，并且配制所述组合物，从而在所述组合物口服施用后，PTH(1-34)吸收的特征在于Cmax在100pg/ml PTH(1-34)至200pg/ml PTH(1-34)。

[0152] 在本文所述的实施方式的任一个的一些实施方式中,所述组合物(例如,组合物单位剂型)包含PTH(1-84),并且配制所述组合物,从而在所述组合物口服施用后,PTH(1-84)吸收的特征在于Cmax在225pg/ml PTH(1-84)至450pg/ml PTH(1-84)。

[0153] 在本文所述的实施方式的任一个的一些实施方式中,配制所述组合物(例如,组合物单位剂型),从而在所述组合物口服施用后,PTH吸收的特征在于Cmax在30pg/ml PTH至225pg/ml PTH。

[0154] 在本文所述的实施方式的任一个的一些实施方式中,所述组合物(例如,组合物单位剂型)包含PTH(1-34),并且配制所述组合物,从而在所述组合物口服施用后,PTH(1-34)吸收的特征在于Cmax在30pg/ml PTH(1-34)至100pg/ml PTH(1-34)。

[0155] 在本文所述的实施方式的任一个的一些实施方式中,所述组合物(例如,组合物单位剂型)包含PTH(1-84),并且配制所述组合物,从而在所述组合物口服施用后,PTH(1-84)吸收的特征在于Cmax在70pg/ml PTH(1-84)至225pg/ml PTH(1-84)。

[0156] 在本文所述的实施方式的任一个的一些实施方式中,配制所述组合物(例如,组合物单位剂型),从而在所述组合物口服施用后,PTH吸收的特征在于Cmax在200pg/ml PTH至700pg/ml PTH。

[0157] 在本文所述的实施方式的任一个的一些实施方式中,所述组合物(例如,组合物单位剂型)包含PTH(1-34),并且配制所述组合物,从而在所述组合物口服施用后,PTH(1-34)吸收的特征在于Cmax在200pg/ml PTH(1-34)至300pg/ml PTH(1-34)。

[0158] 在本文所述的实施方式的任一个的一些实施方式中,所述组合物(例如,组合物单位剂型)包含PTH(1-84),并且配制所述组合物,从而在所述组合物口服施用后,PTH(1-84)吸收的特征在于Cmax在450pg/ml PTH(1-84)至700pg/ml PTH(1-84)。

[0159] 在本文所述的实施方式的任一个的一些实施方式中,在所述组合物口服施用后,PTH(例如,PTH(1-34))的生物利用率在0.05至50%的范围内。在一些实施方式中,所述生物利用率在0.1至15%的范围内。在一些实施方式中,所述生物利用率在0.2至5%的范围内。在一些实施方式中,所述生物利用率在0.5至3%的范围内。

[0160] 不受任何具体理论束缚,据信SNAC显著提高PTH的生物利用率。

[0161] 在本文所述的实施方式的任一个的一些实施方式中,口服施用所述组合物后,PTH(例如,PTH(1-34))的生物利用率比口服施用缺少SNAC的等价组合物(例如,除不存在SNAC外,所有方面均相同)后PTH(例如,PTH(1-34))的生物利用率高至少50%(其水平的150%)。在一些实施方式中,所述生物利用率是口服施用缺少SNAC的等价组合物后的生物利用率的至少两倍(所述水平的200%)。在一些实施方式中,所述生物利用率是口服施用缺少SNAC的等价组合物后的生物利用率的至少4倍(所述水平的400%)。在一些实施方式中,所述生物利用率是口服施用缺少SNAC的等价组合物后的生物利用率的至少十倍(所述水平的1000%)。在一些实施方式中,所述生物利用率是口服施用缺少SNAC的等价组合物后的生物利用率的至少20倍(所述水平的2000%)。在一些实施方式中,所述生物利用率是口服施用缺少SNAC的等价组合物后的生物利用率的至少50倍(所述水平的5000%)。

[0162] 根据本文所述的多个实施方式的所施用的试剂中的一些包含多肽或蛋白质,例如,PTH和本文所述的蛋白酶抑制剂中的多种。这些多肽中的任一种将被理解为与下文中术语“多肽”的定义一致。

[0163] 在指定医学病况的治疗中,根据本文描述的各个实施方式中任一个提供所期望的药物动力学参数的任何制剂适合于根据本发明的实施方式的使用,并且被本文列举的术语“药物组合物”、“药剂”和“药物递送系统”所涵盖。

[0164] 这些制剂可以包含本领域技术人员已知根据本文所述的各个实施方式中任一个提供所期望的药物动力学参数的成分或成分组合。

[0165] 本文所述的任何组合物和单位剂型可以可选地基本由本文所述的成分(例如,PTH、SNAC和可选地至少一种蛋白酶抑制剂)组成或者作为另外一种选择,所述组合物还包含适合的药物可用的载体或赋形剂。

[0166] 在下文中,短语“生理可接受的载体”和“药物可接受的载体”可以互换使用,并且表示对生物不导致明显刺激并且不会终止所施用化合物的生物活性和性质的载体或稀释剂。佐剂包含在这些短语内。

[0167] 在本文中,术语“赋形剂”是指加入药物组合物中以进一步有利于活性成分施用的惰性物质。赋形剂的实例非限制地包括碳酸钙、磷酸钙、多种糖和淀粉类型、纤维素衍生物、明胶、植物油和聚乙二醇。

[0168] 如本文所使用的术语“单位剂型”描述了物理上离散的单元,每个单元含有计算以产生所期望的治疗效果的预定量的一种或多种活性成分,以及至少一种药物可用的载体、稀释剂、赋形剂或其组合。

[0169] 在本文所述的实施方式的任一个的一些实施方式中,将所述组合物配制成固体组合物。在一些实施方式中,将所述组合物配制为片剂。

[0170] 在本文所述的实施方式的任一个的一些实施方式中,所述组合物主要由PTH、SNAC和可选地至少一种本文所述的蛋白酶抑制剂的组合组成,即至少50重量%的所述组合物由选自由PTH、SNAC和(可选的)至少一种蛋白酶抑制剂组成的组的成分组成。在一些实施方式中,至少60重量%的所述组合物由PTH、SNAC和(可选的)至少一种蛋白酶抑制剂组成。在一些实施方式中,至少70重量%的所述组合物由PTH、SNAC和(可选的)至少一种蛋白酶抑制剂组成。在一些实施方式中,至少80重量%的所述组合物由PTH、SNAC和(可选的)至少一种蛋白酶抑制剂组成。在一些实施方式中,至少90重量%的所述组合物由PTH、SNAC和(可选的)至少一种蛋白酶抑制剂组成。在一些实施方式中,至少95重量%的所述组合物由PTH、SNAC和(可选的)至少一种蛋白酶抑制剂组成。在一些实施方式中,至少98重量%的所述组合物由PTH、SNAC和(可选的)至少一种蛋白酶抑制剂组成。在一些实施方式中,将所述组合物配制为片剂。

[0171] 如本文实施例部分中举例说明的,在胃中易于溶解的组合物-非限制地包括包含大比例(例如,至少50重量%)的PTH和SNAC以及(可选的)蛋白酶抑制剂(例如,根据各个实施方式中任一个的如本文所述的蛋白酶抑制剂)的组合物-可以提供其特征为吸收的PTH水平快速提高,然后几乎立即地吸收的PTH水平快速降低的药物动力学曲线。

[0172] 不受任何具体理论束缚,据信胃液中溶解,并且具体地相对快速的溶解有利于PTH的快速吸收,这是因为在口服施用后不久(例如,所述组合物移动至肠之前),PTH和可以提高PTH吸收的SNAC两者在胃中是可用的。还据信胃液中的溶解,并且具体地相对快速的溶解有利于PTH吸收期间随时间的控制,这是因为一旦暴露于胃部酸性条件,由于SNAC质子化(例如,羧酸盐向羧酸转化),SNAC失活,从而在所述组合物在胃中完全溶解后不久,很少或

没有SNAC保持能够提高PTH的吸收。

[0173] 还据信其特征为吸收的PTH水平快速升高,然后几乎立即地吸收的PTH水平快速降低的药物动力学曲线对治疗骨质疏松症是特别有用的,这是因为如通常所期望的,治疗骨质疏松症时短暂暴露于PTH与骨骼生长提高有关,这与治疗骨质疏松症时通常不期望的和长期暴露于PTH的骨吸收提高相反。

[0174] 在本文所述的实施方式中任一个的一些实施方式中,所述组合物可溶于胃液。在一些实施方式中,所述组合物在不超过60分钟内溶于胃液。在一些实施方式中,所述组合物在不超过50分钟内溶于胃液。在一些实施方式中,所述组合物在不超过40分钟内溶于胃液。在一些实施方式中,所述组合物在不超过30分钟内溶于胃液。在一些实施方式中,所述组合物在不超过20分钟内溶于胃液。在一些实施方式中,所述组合物在不超过15分钟内溶于胃液。在一些实施方式中,所述组合物在不超过10分钟内溶于胃液。在一些实施方式中,所述组合物在不超过5分钟内溶于胃液。

[0175] 在本文中,短语“可溶于胃液”、“溶于胃液”等是指在根据USP 23装置2(搅拌桨)(例如,800mL体积,50转/分钟)的情况下,在pH 2.0,在无胃蛋白酶的模拟胃液中可溶。以液体底部无可见组合物表示溶解。然而,术语“可溶”和“溶解”不排除液体中悬浮的可见材料。在本文中,短语“可溶于胃液”是指在6小时的一段时期内溶解。在本文中,认为与模拟胃液可混溶的液体组合物“可溶于胃液”,其中所述溶解是液相组合物与模拟胃液的混合。

[0176] 用于药物配制和施用的技术可见于"Remington's Pharmaceutical Sciences," Mack Publishing Co.,Easton,PA,最新版,以上文献作为参考并入本文。

[0177] 可以通过在本领域中熟知的方法,例如,通过常规混合、溶解、造粒、糖锭制备、磨光、乳化、封装、包埋或冷冻干燥方法,生产根据本发明的一些实施方式的药物组合物。

[0178] 因此,可以使用包含赋形剂和助剂的一种或多种生理可用的载体以常规方式配制根据本发明的一些实施方式用于应用的药物组合物,所述载体有利于活性成分加工成可药用的制剂。

[0179] 可以容易地通过将活性化合物与在本领域中熟知的适合于口服施用的药物可用的载体混合来配制药物组合物。这些载体可选地有利于药物组合物配制成用于患者口服的片剂、丸剂、糖锭、胶囊、液体剂、凝胶剂、糖浆、浆料(slurry)、混悬剂等。可以在添加适合的助剂(如果需要)以获得片剂或糖锭芯后,使用固体赋形剂,可选地研磨所得混合物并加工颗粒混合物来制备用于口服使用的药理学制剂。

[0180] 适合的赋形剂具体地为填充剂,如糖,包括乳糖、蔗糖、甘露糖醇或山梨糖醇;纤维素制剂,如(例如)玉米淀粉、小麦淀粉、大米淀粉、马铃薯淀粉、明胶、黄芪胶、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠;和/或生理学可用的聚合物,如聚乙烯吡咯烷酮(PVP)。如果需要,可以加入崩解剂,如交联的聚乙烯吡咯烷酮、琼脂或海藻酸,或它的盐,如海藻酸钠;和/或润滑剂,如滑石或硬脂酸镁。

[0181] 在本文所述的实施方式的任一个的一些实施方式中,所述组合物(例如,配制为片剂)还包含润滑剂。在一些实施方式中,以5重量%或更低,可选地2重量%或更低并且可选地约1重量%的浓度包含所述润滑剂。在一些实施方式中,所述组合物(例如,配制为片剂)基本由PTH(如本文所述)、SNAC、润滑剂和可选地至少一种蛋白酶抑制剂(如本文所述)组成。在一些实施方式中,所述润滑剂为硬脂酸镁。

[0182] 可选地,可以与适合的涂层一起提供糖锭芯。出于此目的,可以使用浓缩的糖溶液,其可以可选地含有阿拉伯树胶、滑石、聚乙烯基吡咯烷酮、聚羧乙烯凝胶(carbopol gel)、聚乙二醇、二氧化钛、漆溶液(lacquer solution)和适合的有机溶剂或溶剂混合物。可以将染料(dyestuff)或颜料加入到片剂或糖锭涂层以用于鉴别或表征活性化合物剂量的不同组合。

[0183] 可以口服使用的药物组合物包括由明胶制成的推入配合型胶囊(push-fit capsule)以及由明胶和增塑剂(如甘油或山梨糖醇)制成的软的密封胶囊。推入配合型胶囊可以含有与填充剂(如乳糖)、粘结剂(如淀粉)、润滑剂(如滑石或硬脂酸镁)以及可选的稳定剂混合的活性成分。在软胶囊中,可以将活性成分溶解或悬浮在适合的液体中,如脂肪油剂、液体石蜡或液体聚乙二醇。另外,可以加入稳定剂。

[0184] 在本文所述的实施方式中任一个的一些实施方式中,通过肠溶衣(enteric coating)涂覆包含(根据本文所述的各个实施方式中任一个的)PTH和SNAC的组合物。在一些实施方式中,通过降低由暴露于胃部条件所引起的SNAC和/或PTH的失活,肠溶衣提高PTH的生物利用率。

[0185] 在本文中,短语“肠溶衣(enteric coating)”是指在肠中的条件下(例如,在pH至少5.5和/或在存在结肠细菌的水性环境中)溶解,但在胃中的条件下(例如,pH 1至3.5的水性环境中)不溶解的涂层。肠溶衣可以可选地溶于十二指肠,可选地溶于空肠,可选地溶于回肠并且可选地溶于结肠,借此暴露芯。

[0186] 在本文所述的实施方式中任一个的一些实施方式中,与肠溶衣有关,肠溶衣包含至少一种肠聚合物。在一些这些实施方式中,肠溶衣中肠聚合物的浓度为至少20重量%。在一些这些实施方式中,肠溶衣中肠聚合物的浓度为至少30重量%。在一些这些实施方式中,肠溶衣中肠聚合物的浓度为至少40重量%。在一些这些实施方式中,肠溶衣中肠聚合物的浓度为至少50重量%。在一些这些实施方式中,肠溶衣中肠聚合物的浓度为至少60重量%。在一些这些实施方式中,肠溶衣中肠聚合物的浓度为至少70重量%。在一些这些实施方式中,肠溶衣中肠聚合物的浓度为至少80重量%。在一些这些实施方式中,肠溶衣中肠聚合物的浓度为至少90重量%。在一些这些实施方式中,肠溶衣基本由肠聚合物组成。

[0187] 如本文所使用的,术语“肠聚合物”是指在pH 5.5至8的范围内可溶于水溶液(即,在上述pH范围的至少一部分内可溶),但是在pH 1至3.5的范围内的任何pH不溶于水溶液,并且优选地在pH 1至5.5的范围内的任何pH不溶的固态聚合物或聚合物混合物。当肠聚合物为聚合物混合物时,如果在这些条件下混合物中至少部分聚合物是可溶的,则在本文中认为所述混合物在任何给定条件下是可溶的,只要可溶性聚合物的溶解导致混合物完全崩解(可选地,崩解为直径不超过1mm的颗粒,并且可选地直径不超过0.1mm)。

[0188] 肠聚合物溶解度的pH依赖性使得肠聚合物在胃中以及在干燥条件下(例如,在口服施用之前)处于固体涂层形式,而在肠的至少部分中变得可溶。

[0189] 多种肠聚合物在本领域中是已知的,并且技术人员将能够容易地选择并制备适合于在预定pH和/或预定肠区域中溶解的肠聚合物。

[0190] 肠聚合物的实例非限制地包括一种或多种疏水单体和一种或多种阴离子单体(例如,含有羧酸和/或羧酸盐基团的单体)可选地以疏水单体与阴离子单体约1:1的比值的共聚物。这些共聚物是阴离子的,并因此在约7的pH是水溶性的,但是在足以导致几乎所有阴

离子基团质子化的pH下,是相对非离子的和疏水性的,并因此是不溶于水的。

[0191] 在本领域中使用的这类共聚物的实例(例如,作为Eudragit®产品可商购的)非限制地包括其中阴离子单体是丙烯酸和/或甲基丙烯酸单体并且疏水单体是丙烯酸和/或甲基丙烯酸单体的酯(例如,烷基酯),例如,丙烯酸乙酯、丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸乙酯和/或甲基丙烯酸甲酯单体的共聚物。例如,聚(甲基丙烯酸-共-丙烯酸乙酯)(甲基丙烯酸与丙烯酸乙酯的比值为约1:1)是可商购的,例如,作为Eudragit®L100-55。

[0192] 肠聚合物的其它实例非限制地包括聚乙烯醋酸苯二甲酸酯、琥珀酸醋酸纤维素、苯二甲酸醋酸纤维素、羟丙基甲基纤维素苯二甲酸酯、羟丙基甲基纤维素乙酸琥珀酸酯和偏苯三酸醋酸纤维素。

[0193] 在本文所述的与肠聚合物有关的实施方式的任一个的一些实施方式中,在pH 5.5,所述肠聚合物可溶于水溶液。在一些这些实施方式中,在药物递送系统达到肠后不久,例如,在十二指肠中,所述肠聚合物开始溶解。

[0194] 在本文所述的与肠溶衣有关的实施方式的任一个的一些实施方式中,在pH 5.5,所述肠溶衣可溶于水溶液。在一些这些实施方式中,在药物递送系统达到肠后不久,例如,在十二指肠中,所述肠溶衣开始溶解。

[0195] 在本文所述的与肠聚合物有关的实施方式的任一个的一些实施方式中,在pH 5.5,所述肠聚合物不溶于水溶液,而在pH 6.0,可溶于水溶液。在一些这些实施方式中,在药物递送系统达到肠后相对不久,例如,在十二指肠中,所述肠聚合物开始溶解。

[0196] 在本文所述的与肠溶衣有关的实施方式的任一个的一些实施方式中,在pH 5.5,所述肠溶衣不溶于水溶液,而在pH 6.0,可溶于水溶液。在一些这些实施方式中,在药物递送系统达到肠后相对不久,例如,在十二指肠中,所述肠溶衣开始溶解。

[0197] 在本文所述的与肠聚合物有关的实施方式的任一个的一些实施方式中,在pH 5.5或6.0,所述肠聚合物不溶于水溶液,而在pH 6.5,可溶于水溶液。在一些这些实施方式中,所述肠聚合物在小肠(例如,空肠)中开始溶解,尽管可选地不在十二指肠中溶解。

[0198] 在本文所述的与肠溶衣有关的实施方式的任一个的一些实施方式中,在pH 5.5或6.0,所述肠溶衣不溶于水溶液,而在pH 6.5,可溶于水溶液。在一些这些实施方式中,所述肠溶衣在小肠(例如,空肠)中开始溶解,尽管可选地不在十二指肠中溶解。

[0199] 在本文所述的与肠聚合物有关的实施方式的任一个的一些实施方式中,在pH 5.5、6.0或6.5,所述肠聚合物不溶于水溶液,而在pH 7.0和/或在pH 7.5,可溶于水溶液。在一些这些实施方式中,所述肠聚合物在回肠或结肠中开始溶解,并且可选地不在十二指肠或空肠中溶解。

[0200] 在本文所述的与肠溶衣有关的实施方式的任一个的一些实施方式中,在pH 5.5、6.0或6.5,所述肠溶衣不溶于水溶液,而在pH 7.0和/或在pH 7.5,可溶于水溶液。在一些这些实施方式中,所述肠溶衣在回肠或结肠中开始溶解,并且可选地不在十二指肠或空肠中溶解。

[0201] 应理解在一些实施方式中,当肠聚合物和/或肠溶衣在任何给定pH和/或胃肠道中的位置(例如,如本文所述)开始溶解时,涂层涂覆的组合物暴露和/或涂层分解和/或完全溶解可能需要大量时间,这是因为肠聚合物和/或肠溶衣的溶解不必需是非常快的过程。可以可选地控制芯暴露和/或涂层分解和/或完全溶解的时间,例如,根据肠溶衣厚度,其中较

厚的肠溶衣与较长的溶解时间相关。

[0202] 适合于在本发明的一些实施方式的背景中使用的药物组合物包括其中以对实现预期目的有效的量包含PTH的组合物。更具体地,所述组合物优选地包含治疗有效量的PTH,即对于预防、减轻或改善骨质疏松症症状有效的PTH的量。此外,SNAC的量优选地对提高PTH的吸收(例如,以本文所述的方式)是有效的;并且蛋白酶抑制剂的量优选地对抑制蛋白酶对PTH的降解是有效的。

[0203] 治疗有效量的确定是在本领域技术人员的能力范围内的,特别是根据本文所提供的详细公开内容。

[0204] 对于在本发明所述的方法中使用的任何制剂,可以开始根据体外和细胞培养测定估计治疗有效量或剂量。例如,可以在动物模型中配制剂量以实现所需浓度或滴度。该信息可以用于更准确地确定人中有用的剂量。

[0205] 可以通过标准体外药物程序在细胞培养或实验动物中确定本文所述的PTH的毒性和治疗效力。可以在配制用于在人中使用的剂量范围中使用得自这些体外和细胞培养测定和动物研究的数据。根据所使用的剂型以及所使用的施用途径,所述剂量可以是不同的。可以通过单个医师,考虑患者情况来选择准确的制剂和剂量。(参见,例如,Fingl等人,1975,"The Pharmacological Basis of Therapeutics"中的Ch.1p.1)。

[0206] 可以单独调节剂量的量和间隔以提供足以引起或抑制生物效应(最低有效浓度,MEC)的PTH水平(例如,血浆水平)。对于每种制剂,MEC将是不同的,但是可以根据体外数据估计。实现MEC所必需的剂量将取决于单独的特性。PTH的检测测定在本领域中是已知的并且可以用于确定PTH的血浆浓度。

[0207] 根据要治疗的病况的严重程度和反应性,剂量施用(dosing)可以是单次或多次施用,治疗过程持续几小时至几周或者直至实现治愈或实现疾病状态的减轻。

[0208] 当然,要施用的组合物的量取决于要治疗的受试者、痛苦的严重程度、施用方式、主治医师的判断等。

[0209] 如果需要,本发明的一些实施方式的组合物可以存在于包装或分配装置(dispenser device)中,如FDA批准的试剂盒,其可以包含一个或多个含有活性成分的单位剂型。所述包装可以例如包含金属或塑料薄膜(foil),如泡罩包装。所述包装或分配装置可以附有施用说明书。所述包装或分配器(dispenser)还可以容纳与处于调控药物生产、使用或销售的政府机构所规定的形式的容器有关的通知,该通知反映了通过组合物或者人或兽医施用的形式的代理机构的批准。这种通知例如可以是美国食品和药物管理局对于处方药物的批准标签或者批准的产品插页。还可以制备包含本发明制剂的组合物(例如,如本文所述),将其置于适当容器,并标记用于骨质疏松症的治疗,如本文进一步详细说明的。

[0210] 在本文所述的实施方式的任一个的一些实施方式中,通过对相对空的胃和小肠口服施用所述组合物来实施根据本文所述任何方面的治疗。

[0211] 在本文所述的实施方式的任一个的一些实施方式中,所述组合物的口服施用在最近一次食物摄入后至少2小时实施。在一些实施方式中,所述组合物的口服施用在最近一次食物摄入后至少4小时实施。在一些实施方式中,所述组合物的口服施用在最近一次食物摄入后至少6小时实施。在一些实施方式中,所述组合物的口服施用在最近一次食物摄入后至少8小时实施。在一些实施方式中,所述组合物的口服施用在最近一次食物摄入后至少10小

时实施。

[0212] 在本文所述的实施方式的任一个的一些实施方式中,所述组合物的口服施用在最近一次食物或饮料摄入后至少2小时实施。在一些实施方式中,所述组合物的口服施用在最近一次食物或饮料摄入后至少4小时实施。在一些实施方式中,所述组合物的口服施用在最近一次食物或饮料摄入后至少6小时实施。在一些实施方式中,所述组合物的口服施用在最近一次食物或饮料摄入后至少8小时实施。在一些实施方式中,所述组合物的口服施用在最近一次食物或饮料摄入后至少10小时实施。

[0213] 在本文所述的实施方式的任一个的一些实施方式中,在早晨饭前实施所述组合物的口服施用。在一些实施方式中,在早晨进食和饮水前实施所述组合物的口服施用。早晨(例如,睡眠后)单位剂型和/或药物递送装置的这种施用可以可选地是受试者最方便的方式以确保口服施用和最近一次摄食(和可选地饮水)之间经过了相当长的一段时间。

[0214] 在本文所述的实施方式的任一个的一些实施方式中,进食前至少10分钟实施所述组合物的口服施用(例如,受试者在施用后应禁食至少10分钟)。在一些实施方式中,在进食前至少20分钟实施所述组合物的口服施用。在一些实施方式中,在进食前至少30分钟实施所述组合物的口服施用。在一些实施方式中,在进食前至少60分钟(1小时)实施所述组合物的口服施用。在一些实施方式中,在进食前至少2小时实施所述组合物的口服施用。在一些实施方式中,在进食前至少3小时实施所述组合物的口服施用。在一些实施方式中,在进食前至少4小时实施所述组合物的口服施用。

[0215] 在本文所述的实施方式的任一个的一些实施方式中,进食或进水前至少10分钟实施所述组合物的口服施用(例如,受试者在施用后应禁食或禁水至少10分钟)。在一些实施方式中,在进食或饮水前至少20分钟实施所述组合物的口服施用。在一些实施方式中,在进食或饮水前至少30分钟实施所述组合物的口服施用。在一些实施方式中,在进食或饮水前至少60分钟(1小时)实施所述组合物的口服施用。在一些实施方式中,在进食或饮水前至少2小时实施所述组合物的口服施用。在一些实施方式中,在进食或饮水前至少3小时实施所述组合物的口服施用。在一些实施方式中,在进食或饮水前至少4小时实施所述组合物的口服施用。

[0216] 不受任何具体理论束缚,据信胃和小肠中的食物(和可选地饮料)可以以有效和可预测的方式与SNAC和/或PTH以对PTH吸收有害的方式相互作用。还相信如本文所述的组合物在空胃中的口服施用(例如,早晨)使得PTH和SNAC能够在肠的不同位置释放,而口服施用后摄入的食物(例如,早晨施用所述组合物之后的日间)通常在胃肠道中保持处于PTH和SNAC“之后”,借此降低摄入的食物与SNAC和/或PTH之间的相互作用。

[0217] 口服施用后随着所述组合物穿过胃肠道,治疗活性剂和SNAC可以可选地以控制方式(例如,根据本文所述的各个实施方式中任一个)释放,借此提供对PTH药物动力学曲线的控制。

[0218] 在本文所述的实施方式的任一个的一些实施方式中,配制所述组合物从而使其特征在于以至少两个峰值为特征的PTH和SNAC(作为时间函数)的释放速率(多模式释放速率),例如,如本文在各个实施方式中任一个中所述。在一些这些实施方式中,通过口服施用包含多种颗粒群体和肠溶衣(例如,对于每个群体使用不同的肠溶衣)的单位剂型来实施所述多模式释放速率,如根据各个实施方式中任一个所述。

[0219] 在一些实施方式中,多模式释放速率与其中血液中的PTH水平处于最佳范围(例如,足够高以产生有益效果,但是未达到毒性水平)的间歇控制时间段有关,例如,其中释放速率中的每个峰值与处于最佳范围的水平的间歇时间段有关。这种药物动力学曲线可以可选地模拟例如在不同时间口服施用多剂量后的曲线(profile)。

[0220] 不受任何具体理论的束缚,据信与多次口服施用PTH和SNAC的使用(这对相对空腹进行所有这些施用来说是不现实的(例如,如本文所述))相比,在多重控制时间段内使用单次口服施用以实现吸收对骨质疏松症的治疗中PTH和SNAC的使用是有利的。

[0221] 蛋白酶抑制剂:

[0222] 在本文所述的实施方式中任一个的一些实施方式中,所述组合物还包含至少一种蛋白酶抑制剂。

[0223] 在整个本文中,术语“蛋白酶抑制剂”是指降低蛋白酶的蛋白水解活性,例如,使本文所述的PTH失活的蛋白水解活性的化合物。术语“蛋白酶抑制剂”涵盖了例如大分子(例如,蛋白质)和小分子两者,以及天然存在的化合物和合成化合物两者。

[0224] 在本文所述的实施方式中任一个的一些实施方式中,所述至少一种蛋白酶抑制剂包括至少一种胰蛋白酶抑制剂。在一些实施方式中,所述至少一种蛋白酶抑制剂基本由一种或多种胰蛋白酶抑制剂组成。

[0225] 可以在本文所述实施方式中的任一个中使用的胰蛋白酶抑制剂的实例,非限制地包括利马豆胰蛋白酶抑制剂、抑肽酶、大豆胰蛋白酶抑制剂、卵类粘蛋白胰蛋白酶抑制剂及其任何组合。在一些实施方式中,所述至少一种胰蛋白酶抑制剂包含大豆胰蛋白酶抑制剂(SBTI)。在一些实施方式中,所述至少一种胰蛋白酶抑制剂(可选地至少一种蛋白酶抑制剂)基本由SBTI组成。

[0226] 在本文所述的实施方式中任一个的一些实施方式中,所述至少一种蛋白酶抑制剂包括至少一种丝氨酸蛋白酶抑制剂(serpin)。在一些实施方式中,所述至少一种蛋白酶抑制剂基本由一种或多种丝氨酸蛋白酶抑制剂组成。

[0227] 可以在本文所述实施方式中的任一个中使用的丝氨酸蛋白酶抑制剂的实例非限制地包括α1-抗胰蛋白酶、抗胰蛋白酶-相关蛋白、α1-抗胰凝乳蛋白酶、激肽释放酶结合蛋白(kallistatin)、蛋白C抑制剂、皮质醇结合球蛋白、甲状腺素-结合球蛋白、血管紧张素原、centerin、蛋白质Z-相关蛋白酶抑制剂、vaspin、单核细胞/嗜中性粒细胞弹性酶抑制剂、纤维蛋白溶酶原(plasminogen)活化因子抑制剂-2、鳞状细胞癌抗原-1(SCCA-1)、鳞状细胞癌抗原-2(SCCA-2)、乳腺丝抑蛋白(maspin)、蛋白酶抑制因子6(PI-6)、megsin、丝氨酸蛋白酶抑制剂B8(PI-8)、丝氨酸蛋白酶抑制剂B9(PI-9)、bomapin、yukopin、hurpin/headpin、抗凝血酶、肝素辅因子II、纤维蛋白溶酶原活化因子抑制剂1、神经胶质-来源的微管连接蛋白、色素上皮衍生因子、α2-抗血纤维蛋白酶、补体1-抑制剂、47kDa热休克蛋白(HSP47)、神经源性丝氨酸蛋白酶抑制剂和胰蛋白(pancpin)。

[0228] 在本文所述的实施方式中任一个的一些实施方式中,所述至少一种蛋白酶抑制剂包括至少一种半胱氨酸蛋白酶抑制剂。在一些实施方式中,所述至少一种蛋白酶抑制剂基本由一种或多种半胱氨酸蛋白酶抑制剂组成。

[0229] 可以在本文所述实施方式中的任一个中使用的半胱氨酸蛋白酶抑制剂的实例非限制地包括1型胱抑素、2型胱抑素、人胱抑素C、D、S、SN和SA、胱抑素E/M、胱抑素F和3型胱抑

素(包括激肽原(kininogen))。

[0230] 在本文所述的实施方式中任一个的一些实施方式中,所述至少一种蛋白酶抑制剂包括至少一种苏氨酸蛋白酶抑制剂。在一些实施方式中,所述至少一种蛋白酶抑制剂基本由一种或多种苏氨酸蛋白酶抑制剂组成。

[0231] 可以在本文所述实施方式中的任一个中使用的苏氨酸蛋白酶抑制剂的实例非限制地包括硼替佐米(bortezomib)、MLN-519、ER-807446和TMC-95A。

[0232] 在本文所述的实施方式中任一个的一些实施方式中,所述至少一种蛋白酶抑制剂包括至少一种天冬氨酸蛋白酶抑制剂。在一些实施方式中,所述至少一种蛋白酶抑制剂基本由一种或多种天冬氨酸蛋白酶抑制剂组成。

[0233] 可以在本文所述实施方式中的任一个中使用的天冬氨酸蛋白酶抑制剂的实例非限制地包括α2-巨球蛋白、胃酶抑素A、天冬氨酸蛋白酶抑制剂11、天冬氨酸蛋白酶抑制剂1、天冬氨酸蛋白酶抑制剂2、天冬氨酸蛋白酶抑制剂3、天冬氨酸蛋白酶抑制剂4、天冬氨酸蛋白酶抑制剂5、天冬氨酸蛋白酶抑制剂6、天冬氨酸蛋白酶抑制剂7、天冬氨酸蛋白酶抑制剂8、天冬氨酸蛋白酶抑制剂9、胃蛋白酶抑制剂Dit33和蛋白酶A抑制剂3。

[0234] 在本文所述的实施方式中任一个的一些实施方式中,所述至少一种蛋白酶抑制剂包括至少一种金属蛋白酶抑制剂。在一些实施方式中,所述至少一种蛋白酶抑制剂基本由一种或多种金属蛋白酶抑制剂组成。

[0235] 可以在本文所述实施方式中的任一个中使用的金属蛋白酶抑制剂的实例非限制地包括血管紧张素-1-转化酶抑制肽、抗出血因子BJ46a、β-酪蛋白、蛋白酶抑制因子CeKI、蛇毒金属蛋白酶抑制剂DM43、羧基肽酶A抑制剂、smpI、IMPI、碱性蛋白酶、胶乳素、羧肽酶抑制剂、抗出血因子HSF、睾丸蛋白聚糖-3(testican-3)、SPOCK3、TIMP1、金属蛋白酶抑制剂1、金属蛋白酶抑制剂2、TIMP2、金属蛋白酶抑制剂3、TIMP3、金属蛋白酶抑制剂4、TIMP4、假想金属蛋白酶抑制剂tag-225、金属蛋白酶的组织抑制剂、WAP、kazal抑制剂、免疫球蛋白以及含kunitz和NTR域的蛋白质1。

[0236] 可以在本文所述实施方式中的任一个中使用的蛋白酶抑制剂的实例还非限制地包括AEBSF-HCl、ε-氨基己酸、α1-抗胰凝乳蛋白酶、抗蛋白酶(antipain,抗痛素)、抗凝血酶III、α1-抗胰蛋白酶、APMSF(4-脒基苯基甲烷磺酰氟)、sprotinin、苯甲脒、抑凝乳蛋白酶素、DFP(二异丙基氟-磷酸酯)、亮肽素、4-(2-氨乙基)-苯磺酰氟盐酸盐、PMSF(苯甲基磺酰氟)、TLCK(1-氯-3-甲苯磺酰基氨基-7-氨基-2-庚酮)、TPCK(1-氯-3-甲苯磺酰基氨基-4-苯基-2-丁酮)、异硫代硫酸五脒(pentamidine isothionate)、胃酶抑素、胍鎓、α2-巨球蛋白、锌螯合剂和碘醋酸盐。

[0237] 在本文所述的实施方式的任一个的一些实施方式中,在用于如本文所述的施用的组合物中蛋白酶抑制剂的量为至少约0.1mg。在一些实施方式中,在用于如本文所述的施用的组合物中蛋白酶抑制剂的量为至少约0.2mg。在一些实施方式中,在用于如本文所述的施用的组合物中蛋白酶抑制剂的量为至少约0.3mg。在一些实施方式中,在用于如本文所述的施用的组合物中蛋白酶抑制剂的量为至少约0.4mg。在一些实施方式中,在用于如本文所述的施用的组合物中蛋白酶抑制剂的量为至少约0.6mg。在一些实施方式中,在用于如本文所述的施用的组合物中蛋白酶抑制剂的量为至少约0.8mg。在一些实施方式中,在用于如本文所述的施用的组合物中蛋白酶抑制剂的量为至少约1mg。在一些实施方式中,在用于如本文

所述的施用的组合物中蛋白酶抑制剂的量为至少约1.5mg。在一些实施方式中,在用于如本文所述的施用的组合物中蛋白酶抑制剂的量为至少约2mg。在一些实施方式中,在用于如本文所述的施用的组合物中蛋白酶抑制剂的量为至少约2.5mg。在一些实施方式中,在用于如本文所述的施用的组合物中蛋白酶抑制剂的量为至少约3mg。在一些实施方式中,在用于如本文所述的施用的组合物中蛋白酶抑制剂的量为至少约5mg。在一些实施方式中,在用于如本文所述的施用的组合物中蛋白酶抑制剂的量为至少约7mg。在一些实施方式中,在用于如本文所述的施用的组合物中蛋白酶抑制剂的量为至少约10mg。在一些实施方式中,在用于如本文所述的施用的组合物中蛋白酶抑制剂的量为至少约12mg。在一些实施方式中,在用于如本文所述的施用的组合物中蛋白酶抑制剂的量为至少约15mg。在一些实施方式中,在用于如本文所述的施用的组合物中蛋白酶抑制剂的量为至少约20mg。在一些实施方式中,在用于如本文所述的施用的组合物中蛋白酶抑制剂的量为至少约30mg。在一些实施方式中,在用于如本文所述的施用的组合物中蛋白酶抑制剂的量为至少约50mg。在一些实施方式中,在用于如本文所述的施用的组合物中蛋白酶抑制剂的量为至少约70mg。在一些实施方式中,在用于如本文所述的施用的组合物中蛋白酶抑制剂的量为至少约100mg。

[0238] 在本文所述的实施方式的任一个的一些实施方式中,在用于如本文所述的施用的组合物中蛋白酶抑制剂的量在0.1至1mg的范围内。在一些实施方式中,在用于如本文所述的施用的组合物中蛋白酶抑制剂的量在0.2至1mg的范围内。在一些实施方式中,在用于如本文所述的施用的组合物中蛋白酶抑制剂的量在0.3至1mg的范围内。在一些实施方式中,在用于如本文所述的施用的组合物中蛋白酶抑制剂的量在0.5至1mg的范围内。

[0239] 在本文所述的实施方式的任一个的一些实施方式中,在用于如本文所述的施用的组合物中蛋白酶抑制剂的量在0.1至2mg的范围内。在一些实施方式中,在用于如本文所述的施用的组合物中蛋白酶抑制剂的量在0.2至2mg的范围内。在一些实施方式中,在用于如本文所述的施用的组合物中蛋白酶抑制剂的量在0.3至2mg的范围内。在一些实施方式中,在用于如本文所述的施用的组合物中蛋白酶抑制剂的量在0.5至2mg的范围内。在一些实施方式中,在用于如本文所述的施用的组合物中蛋白酶抑制剂的量在1至2mg的范围内。

[0240] 在本文所述的实施方式的任一个的一些实施方式中,在用于如本文所述的施用的组合物中蛋白酶抑制剂的量在1至10mg的范围内。在一些实施方式中,在用于如本文所述的施用的组合物中蛋白酶抑制剂的量在2至10mg的范围内。在一些实施方式中,在用于如本文所述的施用的组合物中蛋白酶抑制剂的量在3至10mg的范围内。在一些实施方式中,在用于如本文所述的施用的组合物中蛋白酶抑制剂的量在5至10mg的范围内。

[0241] 在本文所述的实施方式的任一个的一些实施方式中,在用于如本文所述的施用的组合物中蛋白酶抑制剂的量在1至20mg的范围内。在一些实施方式中,在用于如本文所述的施用的组合物中蛋白酶抑制剂的量在2至20mg的范围内。在一些实施方式中,在用于如本文所述的施用的组合物中蛋白酶抑制剂的量在3至20mg的范围内。在一些实施方式中,在用于如本文所述的施用的组合物中蛋白酶抑制剂的量在5至20mg的范围内。在一些实施方式中,在用于如本文所述的施用的组合物中蛋白酶抑制剂的量在10至20mg的范围内。

[0242] 在本文所述的实施方式的任一个的一些实施方式中,在用于如本文所述的施用的组合物中蛋白酶抑制剂的量在10至100mg的范围内。在一些实施方式中,在用于如本文所述的施用的组合物中蛋白酶抑制剂的量在20至100mg的范围内。在一些实施方式中,在用于如

本文所述的施用的组合物中蛋白酶抑制剂的量在30至100mg的范围内。在一些实施方式中，在用于如本文所述的施用的组合物中蛋白酶抑制剂的量在50至100mg的范围内。

[0243] 在本文所述的实施方式的任一个的一些实施方式中，在用于如本文所述的施用的组合物中蛋白酶抑制剂的量在10至200mg的范围内。在一些实施方式中，在用于如本文所述的施用的组合物中蛋白酶抑制剂的量在20至200mg的范围内。在一些实施方式中，在用于如本文所述的施用的组合物中蛋白酶抑制剂的量在30至200mg的范围内。在一些实施方式中，在用于如本文所述的施用的组合物中蛋白酶抑制剂的量在50至200mg的范围内。在一些实施方式中，在用于如本文所述的施用的组合物中蛋白酶抑制剂的量在100至200mg的范围内。

[0244] 在本文所述的实施方式的任一个的一些实施方式中，在用于如本文所述的施用的组合物中蛋白酶抑制剂的量为至少约10血管舒缓素灭活单位(kallikrein inactivator unit)(k.i.u.)。在一些实施方式中，在用于如本文所述的施用的组合物中蛋白酶抑制剂的量为至少约12k.i.u.。在一些实施方式中，在用于如本文所述的施用的组合物中蛋白酶抑制剂的量为至少约15k.i.u.。在一些实施方式中，在用于如本文所述的施用的组合物中蛋白酶抑制剂的量为至少约20k.i.u.。在一些实施方式中，在用于如本文所述的施用的组合物中蛋白酶抑制剂的量为至少约30k.i.u.。在一些实施方式中，在用于如本文所述的施用的组合物中蛋白酶抑制剂的量为至少约40k.i.u.。在一些实施方式中，在用于如本文所述的施用的组合物中蛋白酶抑制剂的量为至少约50k.i.u.。在一些实施方式中，在用于如本文所述的施用的组合物中蛋白酶抑制剂的量为至少约70k.i.u.。在一些实施方式中，在用于如本文所述的施用的组合物中蛋白酶抑制剂的量为至少约100k.i.u.。在一些实施方式中，在用于如本文所述的施用的组合物中蛋白酶抑制剂的量为至少约150k.i.u.。在一些实施方式中，在用于如本文所述的施用的组合物中蛋白酶抑制剂的量为至少约200k.i.u.。在一些实施方式中，在用于如本文所述的施用的组合物中蛋白酶抑制剂的量为至少约300k.i.u.。在一些实施方式中，在用于如本文所述的施用的组合物中蛋白酶抑制剂的量为至少约500k.i.u.。在一些实施方式中，在用于如本文所述的施用的组合物中蛋白酶抑制剂的量为至少约700k.i.u.。在一些实施方式中，在用于如本文所述的施用的组合物中蛋白酶抑制剂的量为至少约1000k.i.u.。在一些实施方式中，在用于如本文所述的施用的组合物中蛋白酶抑制剂的量为至少约1500k.i.u.。在一些实施方式中，在用于如本文所述的施用的组合物中蛋白酶抑制剂的量为至少约3000k.i.u.。在一些实施方式中，在用于如本文所述的施用的组合物中蛋白酶抑制剂的量为至少约4000k.i.u.。在一些实施方式中，在用于如本文所述的施用的组合物中蛋白酶抑制剂的量为至少约5000k.i.u.。

[0245] 在本文和本领域中，“血管舒缓素灭活单位(kallikrein inactivating unit)”(k.i.u.)是指具有将2单位激肽释放酶抑制50％的能力的蛋白酶抑制剂的量(例如，在水溶液中，在蛋白酶抑制剂活性的最适pH和溶液体积)。

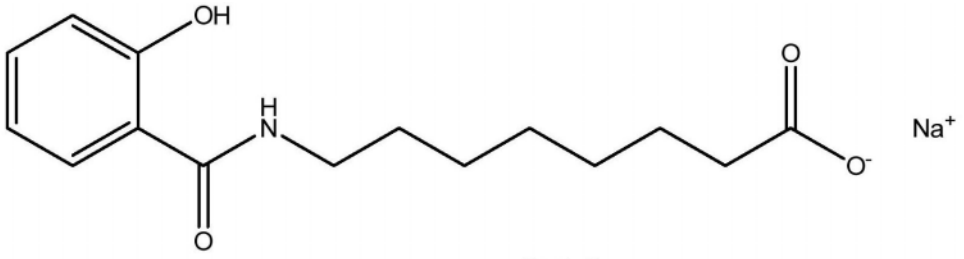
[0246] 在本文所述的实施方式的任一个的一些实施方式中，蛋白酶抑制剂与PTH(例如，PTH(1-34))的重量比在1:1至5:1(蛋白酶抑制剂:PTH)的范围内。在一些实施方式中，蛋白酶抑制剂与PTH(例如，PTH(1-34))的重量比在5:1至10:1的范围内。在一些实施方式中，蛋白酶抑制剂与PTH(例如，PTH(1-34))的重量比在10:1至20:1的范围内。在一些实施方式中，蛋白酶抑制剂与PTH(例如，PTH(1-34))的重量比在20:1至30:1的范围内。在一些实施方式

中,蛋白酶抑制剂与PTH(例如,PTH(1-34))的重量比在30:1至40:1的范围内。在一些实施方式中,蛋白酶抑制剂与PTH(例如,PTH(1-34))的重量比在40:1至50:1的范围内。在一些实施方式中,蛋白酶抑制剂与PTH(例如,PTH(1-34))的重量比在50:1至75:1的范围内。在一些实施方式中,蛋白酶抑制剂与PTH(例如,PTH(1-34))的重量比在75:1至100:1的范围内。在一些实施方式中,蛋白酶抑制剂与PTH(例如,PTH(1-34))的重量比在100:1至200:1的范围内。在一些实施方式中,蛋白酶抑制剂与PTH(例如,PTH(1-34))的重量比在200:1至300:1的范围内。在一些实施方式中,蛋白酶抑制剂与PTH(例如,PTH(1-34))的重量比在300:1至400:1的范围内。在一些实施方式中,蛋白酶抑制剂与PTH(例如,PTH(1-34))的重量比在400:1至500:1的范围内。在一些实施方式中,所述蛋白酶抑制剂为大豆胰蛋白酶抑制剂。

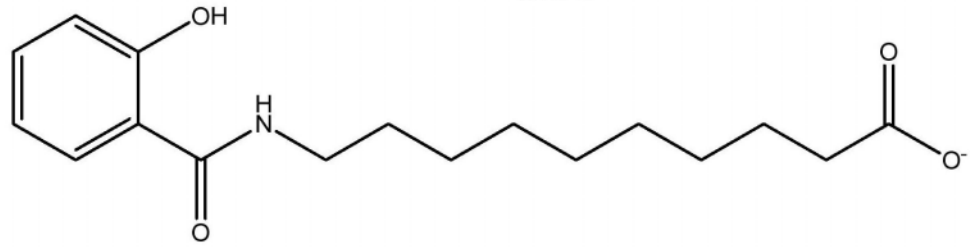
[0247] SNAC:

[0248] 在本文所述的实施方式的任一个的一些实施方式中,SNAC可以可选地被类似的化合物替代,如SNAD(10-N-(2-羟基苯甲酰)氨基癸酸钠)。如下所示,SNAD的结构仅在脂肪酸部分的长度方面不同于SNAC。

[0249]



SNAC



SNAD

[0250] 在本文所述的实施方式的任一个的一些实施方式中,SNAC可以可选地被类似的化合物替代,其中SNAC的辛酸部分被长度至少6个碳原子,例如,长度6至20个碳原子,可选地,长度6至18个碳原子,可选地,长度6至16个碳原子,可选地,长度6至14个碳原子,可选地,长度6至12个碳原子并且可选地,长度6至10个碳原子的另一个脂肪酸部分替代。所述脂肪酸部分可以是饱和的(例如,如SNAC中的辛酸和SNAD中的癸酸)或者不饱和的(即,包含至少一个不饱和碳-碳键)。

[0251] 在本文所述的实施方式的任一个的一些实施方式中,本文所述的组合物中SNAC的浓度在2.5至99.4重量%的范围内。在上述实施方式中的一些中,SNAC的浓度在2.5至10重量%的范围内。在上述实施方式中的一些中,SNAC的浓度在8至15重量%的范围内。在上述实施方式中的一些中,SNAC的浓度在10至20重量%的范围内。在上述实施方式中的一些中,SNAC的浓度在15至30重量%的范围内。在上述实施方式中的一些中,SNAC的浓度在20至40重量%的范围内。在上述实施方式中的一些中,SNAC的浓度在30至50重量%的范围内。在上述实施方式中的一些中,SNAC的浓度在40至60重量%的范围内。在上述实施方式中的一些中,SNAC的浓度在50至70重量%的范围内。在上述实施方式中的一些中,SNAC的浓度在2.5

至10重量％的范围内。在上述实施方式中的一些中,SNAC的浓度在2.5至10重量％的范围内。在上述实施方式中的一些中,SNAC的浓度在70至99.4重量％的范围内。

[0252] 在本文所述的实施方式的任一个的一些实施方式中,SNAC与PTH(例如,PTH(1-34))的重量比在5:1至10:1(SNAC:PTH)的范围内。在一些实施方式中,所述比值为约7.5:1。在一些实施方式中,所述组合物还包含蛋白酶抑制剂。在其中所述组合物包含蛋白酶抑制剂的上述实施方式的一些中,蛋白酶抑制剂与PTH(例如,PTH(1-34))的重量比在1:1至5:1(蛋白酶抑制剂:PTH)的范围内,可选地约3:1。在一些实施方式中,蛋白酶抑制剂与PTH(例如,PTH(1-34))的重量比在5:1至10:1的范围内,可选地约7.5:1。在一些实施方式中,蛋白酶抑制剂与PTH(例如,PTH(1-34))的重量比在10:1至20:1的范围内,可选地约15:1。在一些实施方式中,蛋白酶抑制剂与PTH(例如,PTH(1-34))的重量比在20:1至30:1的范围内,可选地约25:1。在一些实施方式中,蛋白酶抑制剂与PTH(例如,PTH(1-34))的重量比在30:1至40:1的范围内,可选地约35:1。在一些实施方式中,蛋白酶抑制剂与PTH(例如,PTH(1-34))的重量比在40:1至50:1的范围内,可选地约45:1。在一些实施方式中,蛋白酶抑制剂与PTH(例如,PTH(1-34))的重量比在50:1至75:1的范围内,可选地约62.5:1。在一些实施方式中,蛋白酶抑制剂与PTH(例如,PTH(1-34))的重量比在75:1至100:1的范围内,可选地约87.5:1。在一些实施方式中,蛋白酶抑制剂与PTH(例如,PTH(1-34))的重量比在100:1至200:1的范围内,可选地约150:1。在一些实施方式中,蛋白酶抑制剂与PTH(例如,PTH(1-34))的重量比在200:1至300:1的范围内,可选地约250:1。在一些实施方式中,蛋白酶抑制剂与PTH(例如,PTH(1-34))的重量比在300:1至400:1的范围内,可选地约350:1。在一些实施方式中,蛋白酶抑制剂与PTH(例如,PTH(1-34))的重量比在400:1至500:1的范围内,可选地约450:1。在一些实施方式中,所述蛋白酶抑制剂为大豆胰蛋白酶抑制剂。

[0253] 在本文所述的实施方式的任一个的一些实施方式中,SNAC与PTH(例如,PTH(1-34))的重量比在10:1至20:1(SNAC:PTH)的范围内。在一些实施方式中,所述比值为约15:1。在上述实施方式的一些中,所述组合物还包含蛋白酶抑制剂。在其中所述组合物包含蛋白酶抑制剂的上述实施方式的一些中,蛋白酶抑制剂与PTH(例如,PTH(1-34))的重量比在1:1至5:1(蛋白酶抑制剂:PTH)的范围内,可选地约3:1。在一些实施方式中,蛋白酶抑制剂与PTH(例如,PTH(1-34))的重量比在5:1至10:1的范围内,可选地约7.5:1。在一些实施方式中,蛋白酶抑制剂与PTH(例如,PTH(1-34))的重量比在10:1至20:1的范围内,可选地约15:1。在一些实施方式中,蛋白酶抑制剂与PTH(例如,PTH(1-34))的重量比在20:1至30:1的范围内,可选地约25:1。在一些实施方式中,蛋白酶抑制剂与PTH(例如,PTH(1-34))的重量比在30:1至40:1的范围内,可选地约35:1。在一些实施方式中,蛋白酶抑制剂与PTH(例如,PTH(1-34))的重量比在40:1至50:1的范围内,可选地约45:1。在一些实施方式中,蛋白酶抑制剂与PTH(例如,PTH(1-34))的重量比在50:1至75:1的范围内,可选地约62.5:1。在一些实施方式中,蛋白酶抑制剂与PTH(例如,PTH(1-34))的重量比在75:1至100:1的范围内,可选地约87.5:1。在一些实施方式中,蛋白酶抑制剂与PTH(例如,PTH(1-34))的重量比在100:1至200:1的范围内,可选地约150:1。在一些实施方式中,蛋白酶抑制剂与PTH(例如,PTH(1-34))的重量比在200:1至300:1的范围内,可选地约250:1。在一些实施方式中,蛋白酶抑制剂与PTH(例如,PTH(1-34))的重量比在300:1至400:1的范围内,可选地约350:1。在一些实施方式中,蛋白酶抑制剂与PTH(例如,PTH(1-34))的重量比在400:1至500:1的范围内,可选

地约450:1。在一些实施方式中,所述蛋白酶抑制剂为大豆胰蛋白酶抑制剂。

[0254] 在本文所述的实施方式的任一个的一些实施方式中,SNAC与PTH(例如,PTH(1-34))的重量比在20:1至30:1(SNAC:PTH)的范围内。在一些实施方式中,所述比值为约25:1。在上述实施方式的一些中,所述组合物还包含蛋白酶抑制剂。在其中所述组合物包含蛋白酶抑制剂的上述实施方式的一些中,蛋白酶抑制剂与PTH(例如,PTH(1-34))的重量比在1:1至5:1(蛋白酶抑制剂:PTH)的范围内,可选地约3:1。在一些实施方式中,蛋白酶抑制剂与PTH(例如,PTH(1-34))的重量比在5:1至10:1的范围内,可选地约7.5:1。在一些实施方式中,蛋白酶抑制剂与PTH(例如,PTH(1-34))的重量比在10:1至20:1的范围内,可选地约15:1。在一些实施方式中,蛋白酶抑制剂与PTH(例如,PTH(1-34))的重量比在20:1至30:1的范围内,可选地约25:1。在一些实施方式中,蛋白酶抑制剂与PTH(例如,PTH(1-34))的重量比在30:1至40:1的范围内,可选地约35:1。在一些实施方式中,蛋白酶抑制剂与PTH(例如,PTH(1-34))的重量比在40:1至50:1的范围内,可选地约45:1。在一些实施方式中,蛋白酶抑制剂与PTH(例如,PTH(1-34))的重量比在50:1至75:1的范围内,可选地约62.5:1。在一些实施方式中,蛋白酶抑制剂与PTH(例如,PTH(1-34))的重量比在75:1至100:1的范围内,可选地约87.5:1。在一些实施方式中,蛋白酶抑制剂与PTH(例如,PTH(1-34))的重量比在100:1至200:1的范围内,可选地约150:1。在一些实施方式中,蛋白酶抑制剂与PTH(例如,PTH(1-34))的重量比在200:1至300:1的范围内,可选地约250:1。在一些实施方式中,蛋白酶抑制剂与PTH(例如,PTH(1-34))的重量比在300:1至400:1的范围内,可选地约350:1。在一些实施方式中,蛋白酶抑制剂与PTH(例如,PTH(1-34))的重量比在400:1至500:1的范围内,可选地约450:1。在一些实施方式中,所述蛋白酶抑制剂为大豆胰蛋白酶抑制剂。

[0255] 在本文所述的实施方式的任一个的一些实施方式中,SNAC与PTH(例如,PTH(1-34))的重量比在30:1至50:1(SNAC:PTH)的范围内。在一些实施方式中,所述比值为约40:1。在上述实施方式的一些中,所述组合物还包含蛋白酶抑制剂。在其中所述组合物包含蛋白酶抑制剂的上述实施方式的一些中,蛋白酶抑制剂与PTH(例如,PTH(1-34))的重量比在1:1至5:1(蛋白酶抑制剂:PTH)的范围内,可选地约3:1。在一些实施方式中,蛋白酶抑制剂与PTH(例如,PTH(1-34))的重量比在5:1至10:1的范围内,可选地约7.5:1。在一些实施方式中,蛋白酶抑制剂与PTH(例如,PTH(1-34))的重量比在10:1至20:1的范围内,可选地约15:1。在一些实施方式中,蛋白酶抑制剂与PTH(例如,PTH(1-34))的重量比在20:1至30:1的范围内,可选地约25:1。在一些实施方式中,蛋白酶抑制剂与PTH(例如,PTH(1-34))的重量比在30:1至40:1的范围内,可选地约35:1。在一些实施方式中,蛋白酶抑制剂与PTH(例如,PTH(1-34))的重量比在40:1至50:1的范围内,可选地约45:1。在一些实施方式中,蛋白酶抑制剂与PTH(例如,PTH(1-34))的重量比在50:1至75:1的范围内,可选地约62.5:1。在一些实施方式中,蛋白酶抑制剂与PTH(例如,PTH(1-34))的重量比在75:1至100:1的范围内,可选地约87.5:1。在一些实施方式中,蛋白酶抑制剂与PTH(例如,PTH(1-34))的重量比在100:1至200:1的范围内,可选地约150:1。在一些实施方式中,蛋白酶抑制剂与PTH(例如,PTH(1-34))的重量比在200:1至300:1的范围内,可选地约250:1。在一些实施方式中,蛋白酶抑制剂与PTH(例如,PTH(1-34))的重量比在300:1至400:1的范围内,可选地约350:1。在一些实施方式中,蛋白酶抑制剂与PTH(例如,PTH(1-34))的重量比在400:1至500:1的范围内,可选地约450:1。在一些实施方式中,所述蛋白酶抑制剂为大豆胰蛋白酶抑制剂。

[0256] 在本文所述的实施方式的任一个的一些实施方式中,SNAC与PTH(例如,PTH(1-34))的重量比在50:1至100:1(SNAC:PTH)的范围内。在一些实施方式中,所述比值为约75:1。在一些实施方式中,所述组合物还包含蛋白酶抑制剂。在其中所述组合物包含蛋白酶抑制剂的上述实施方式的一些中,蛋白酶抑制剂与PTH(例如,PTH(1-34))的重量比在1:1至5:1(蛋白酶抑制剂:PTH)的范围内,可选地约3:1。在一些实施方式中,蛋白酶抑制剂与PTH(例如,PTH(1-34))的重量比在5:1至10:1的范围内,可选地约7.5:1。在一些实施方式中,蛋白酶抑制剂与PTH(例如,PTH(1-34))的重量比在10:1至20:1的范围内,可选地约15:1。在一些实施方式中,蛋白酶抑制剂与PTH(例如,PTH(1-34))的重量比在20:1至30:1的范围内,可选地约25:1。在一些实施方式中,蛋白酶抑制剂与PTH(例如,PTH(1-34))的重量比在30:1至40:1的范围内,可选地约35:1。在一些实施方式中,蛋白酶抑制剂与PTH(例如,PTH(1-34))的重量比在40:1至50:1的范围内,可选地约45:1。在一些实施方式中,蛋白酶抑制剂与PTH(例如,PTH(1-34))的重量比在50:1至75:1的范围内,可选地约62.5:1。在一些实施方式中,蛋白酶抑制剂与PTH(例如,PTH(1-34))的重量比在75:1至100:1的范围内,可选地约87.5:1。在一些实施方式中,蛋白酶抑制剂与PTH(例如,PTH(1-34))的重量比在100:1至200:1的范围内,可选地约150:1。在一些实施方式中,蛋白酶抑制剂与PTH(例如,PTH(1-34))的重量比在200:1至300:1的范围内,可选地约250:1。在一些实施方式中,蛋白酶抑制剂与PTH(例如,PTH(1-34))的重量比在300:1至400:1的范围内,可选地约350:1。在一些实施方式中,蛋白酶抑制剂与PTH(例如,PTH(1-34))的重量比在400:1至500:1的范围内,可选地约450:1。在一些实施方式中,所述蛋白酶抑制剂为大豆胰蛋白酶抑制剂。

[0257] 在本文所述的实施方式的任一个的一些实施方式中,SNAC与PTH(例如,PTH(1-34))的重量比在100:1至200:1(SNAC:PTH)的范围内。在一些实施方式中,所述比值为约150:1。在一些实施方式中,所述组合物还包含蛋白酶抑制剂。在其中所述组合物包含蛋白酶抑制剂的上述实施方式的一些中,蛋白酶抑制剂与PTH(例如,PTH(1-34))的重量比在1:1至5:1(蛋白酶抑制剂:PTH)的范围内,可选地约3:1。在一些实施方式中,蛋白酶抑制剂与PTH(例如,PTH(1-34))的重量比在5:1至10:1的范围内,可选地约7.5:1。在一些实施方式中,蛋白酶抑制剂与PTH(例如,PTH(1-34))的重量比在10:1至20:1的范围内,可选地约15:1。在一些实施方式中,蛋白酶抑制剂与PTH(例如,PTH(1-34))的重量比在20:1至30:1的范围内,可选地约25:1。在一些实施方式中,蛋白酶抑制剂与PTH(例如,PTH(1-34))的重量比在30:1至40:1的范围内,可选地约35:1。在一些实施方式中,蛋白酶抑制剂与PTH(例如,PTH(1-34))的重量比在40:1至50:1的范围内,可选地约45:1。在一些实施方式中,蛋白酶抑制剂与PTH(例如,PTH(1-34))的重量比在50:1至75:1的范围内,可选地约62.5:1。在一些实施方式中,蛋白酶抑制剂与PTH(例如,PTH(1-34))的重量比在75:1至100:1的范围内,可选地约87.5:1。在一些实施方式中,蛋白酶抑制剂与PTH(例如,PTH(1-34))的重量比在100:1至200:1的范围内,可选地约150:1。在一些实施方式中,蛋白酶抑制剂与PTH(例如,PTH(1-34))的重量比在200:1至300:1的范围内,可选地约250:1。在一些实施方式中,蛋白酶抑制剂与PTH(例如,PTH(1-34))的重量比在300:1至400:1的范围内,可选地约350:1。在一些实施方式中,蛋白酶抑制剂与PTH(例如,PTH(1-34))的重量比在400:1至500:1的范围内,可选地约450:1。在一些实施方式中,所述蛋白酶抑制剂为大豆胰蛋白酶抑制剂。

[0258] 在本文所述的实施方式的任一个的一些实施方式中,SNAC与PTH(例如,PTH(1-

34))的重量比在200:1至300:1(SNAC:PTH)的范围内。在一些实施方式中,所述比值为约250:1。在一些实施方式中,所述组合物还包含蛋白酶抑制剂。在其中所述组合物包含蛋白酶抑制剂的上述实施方式的一些中,蛋白酶抑制剂与PTH(例如,PTH(1-34))的重量比在1:1至5:1(蛋白酶抑制剂:PTH)的范围内,可选地约3:1。在一些实施方式中,蛋白酶抑制剂与PTH(例如,PTH(1-34))的重量比在5:1至10:1的范围内,可选地约7.5:1。在一些实施方式中,蛋白酶抑制剂与PTH(例如,PTH(1-34))的重量比在10:1至20:1的范围内,可选地约15:1。在一些实施方式中,蛋白酶抑制剂与PTH(例如,PTH(1-34))的重量比在20:1至30:1的范围内,可选地约25:1。在一些实施方式中,蛋白酶抑制剂与PTH(例如,PTH(1-34))的重量比在30:1至40:1的范围内,可选地约35:1。在一些实施方式中,蛋白酶抑制剂与PTH(例如,PTH(1-34))的重量比在40:1至50:1的范围内,可选地约45:1。在一些实施方式中,蛋白酶抑制剂与PTH(例如,PTH(1-34))的重量比在50:1至75:1的范围内,可选地约62.5:1。在一些实施方式中,蛋白酶抑制剂与PTH(例如,PTH(1-34))的重量比在75:1至100:1的范围内,可选地约87.5:1。在一些实施方式中,蛋白酶抑制剂与PTH(例如,PTH(1-34))的重量比在100:1至200:1的范围内,可选地约150:1。在一些实施方式中,蛋白酶抑制剂与PTH(例如,PTH(1-34))的重量比在200:1至300:1的范围内,可选地约250:1。在一些实施方式中,蛋白酶抑制剂与PTH(例如,PTH(1-34))的重量比在300:1至400:1的范围内,可选地约350:1。在一些实施方式中,蛋白酶抑制剂与PTH(例如,PTH(1-34))的重量比在400:1至500:1的范围内,可选地约450:1。在一些实施方式中,所述蛋白酶抑制剂为大豆胰蛋白酶抑制剂。

[0259] 在本文所述的实施方式的任一个的一些实施方式中,SNAC与PTH(例如,PTH(1-34))的重量比在300:1至500:1(SNAC:PTH)的范围内。在一些实施方式中,所述比值为约400:1。在一些实施方式中,所述组合物还包含蛋白酶抑制剂。在其中所述组合物包含蛋白酶抑制剂的上述实施方式的一些中,蛋白酶抑制剂与PTH(例如,PTH(1-34))的重量比在1:1至5:1(蛋白酶抑制剂:PTH)的范围内,可选地约3:1。在一些实施方式中,蛋白酶抑制剂与PTH(例如,PTH(1-34))的重量比在5:1至10:1的范围内,可选地约7.5:1。在一些实施方式中,蛋白酶抑制剂与PTH(例如,PTH(1-34))的重量比在10:1至20:1的范围内,可选地约15:1。在一些实施方式中,蛋白酶抑制剂与PTH(例如,PTH(1-34))的重量比在20:1至30:1的范围内,可选地约25:1。在一些实施方式中,蛋白酶抑制剂与PTH(例如,PTH(1-34))的重量比在30:1至40:1的范围内,可选地约35:1。在一些实施方式中,蛋白酶抑制剂与PTH(例如,PTH(1-34))的重量比在40:1至50:1的范围内,可选地约45:1。在一些实施方式中,蛋白酶抑制剂与PTH(例如,PTH(1-34))的重量比在50:1至75:1的范围内,可选地约62.5:1。在一些实施方式中,蛋白酶抑制剂与PTH(例如,PTH(1-34))的重量比在75:1至100:1的范围内,可选地约87.5:1。在一些实施方式中,蛋白酶抑制剂与PTH(例如,PTH(1-34))的重量比在100:1至200:1的范围内,可选地约150:1。在一些实施方式中,蛋白酶抑制剂与PTH(例如,PTH(1-34))的重量比在200:1至300:1的范围内,可选地约250:1。在一些实施方式中,蛋白酶抑制剂与PTH(例如,PTH(1-34))的重量比在300:1至400:1的范围内,可选地约350:1。在一些实施方式中,蛋白酶抑制剂与PTH(例如,PTH(1-34))的重量比在400:1至500:1的范围内,可选地约450:1。在一些实施方式中,所述蛋白酶抑制剂为大豆胰蛋白酶抑制剂。

[0260] 在本文所述的实施方式的任一个的一些实施方式中,SNAC与PTH(例如,PTH(1-34))的重量比在500:1至1000:1(SNAC:PTH)的范围内。在一些实施方式中,所述比值为约

750:1。在一些实施方式中,所述组合物还包含蛋白酶抑制剂。在其中所述组合物包含蛋白酶抑制剂的上述实施方式的一些中,蛋白酶抑制剂与PTH(例如,PTH(1-34))的重量比在1:1至5:1(蛋白酶抑制剂:PTH)的范围内,可选地约3:1。在一些实施方式中,蛋白酶抑制剂与PTH(例如,PTH(1-34))的重量比在5:1至10:1的范围内,可选地约7.5:1。在一些实施方式中,蛋白酶抑制剂与PTH(例如,PTH(1-34))的重量比在10:1至20:1的范围内,可选地约15:1。在一些实施方式中,蛋白酶抑制剂与PTH(例如,PTH(1-34))的重量比在20:1至30:1的范围内,可选地约25:1。在一些实施方式中,蛋白酶抑制剂与PTH(例如,PTH(1-34))的重量比在30:1至40:1的范围内,可选地约35:1。在一些实施方式中,蛋白酶抑制剂与PTH(例如,PTH(1-34))的重量比在40:1至50:1的范围内,可选地约45:1。在一些实施方式中,蛋白酶抑制剂与PTH(例如,PTH(1-34))的重量比在50:1至75:1的范围内,可选地约62.5:1。在一些实施方式中,蛋白酶抑制剂与PTH(例如,PTH(1-34))的重量比在75:1至100:1的范围内,可选地约87.5:1。在一些实施方式中,蛋白酶抑制剂与PTH(例如,PTH(1-34))的重量比在100:1至200:1的范围内,可选地约150:1。在一些实施方式中,蛋白酶抑制剂与PTH(例如,PTH(1-34))的重量比在200:1至300:1的范围内,可选地约250:1。在一些实施方式中,蛋白酶抑制剂与PTH(例如,PTH(1-34))的重量比在300:1至400:1的范围内,可选地约350:1。在一些实施方式中,蛋白酶抑制剂与PTH(例如,PTH(1-34))的重量比在400:1至500:1的范围内,可选地约450:1。在一些实施方式中,所述蛋白酶抑制剂为大豆胰蛋白酶抑制剂。

[0261] 在本文所述的实施方式的任一个的一些实施方式中,在用于如本文所述的施用的组合物中SNAC的量为至少约0.1mg。在一些实施方式中,在用于如本文所述的施用的组合物中SNAC的量为至少约0.2mg。在一些实施方式中,在用于如本文所述的施用的组合物中SNAC的量为至少约0.3mg。在一些实施方式中,在用于如本文所述的施用的组合物中SNAC的量为至少约0.4mg。在一些实施方式中,在用于如本文所述的施用的组合物中SNAC的量为至少约0.6mg。在一些实施方式中,在用于如本文所述的施用的组合物中SNAC的量为至少约0.8mg。在一些实施方式中,在用于如本文所述的施用的组合物中SNAC的量为至少约1mg。在一些实施方式中,在用于如本文所述的施用的组合物中SNAC的量为至少约1.5mg。在一些实施方式中,在用于如本文所述的施用的组合物中SNAC的量为至少约2mg。在一些实施方式中,在用于如本文所述的施用的组合物中SNAC的量为至少约2.5mg。在一些实施方式中,在用于如本文所述的施用的组合物中SNAC的量为至少约3mg。在一些实施方式中,在用于如本文所述的施用的组合物中SNAC的量为至少约5mg。在一些实施方式中,在用于如本文所述的施用的组合物中SNAC的量为至少约7mg。在一些实施方式中,在用于如本文所述的施用的组合物中SNAC的量为至少约10mg。在一些实施方式中,在用于如本文所述的施用的组合物中SNAC的量为至少约12mg。在一些实施方式中,在用于如本文所述的施用的组合物中SNAC的量为至少约15mg。在一些实施方式中,在用于如本文所述的施用的组合物中SNAC的量为至少约20mg。在一些实施方式中,在用于如本文所述的施用的组合物中SNAC的量为至少约30mg。在一些实施方式中,在用于如本文所述的施用的组合物中SNAC的量为至少约50mg。在一些实施方式中,在用于如本文所述的施用的组合物中SNAC的量为至少约70mg。在一些实施方式中,在用于如本文所述的施用的组合物中SNAC的量为至少约100mg。在一些实施方式中,PTH(例如,PTH(1-34))的量根据本文所述的SNAC与PTH(例如,PTH(1-34))的比值中的任一个。在一些实施方式中,所述组合物还包含至少一种蛋白酶抑制剂,所述蛋白酶抑制剂的量根

据本文所述的蛋白酶抑制剂与PTH(例如,PTH(1-34))的比值中的任一个。

[0262] 在本文所述的实施方式的任一个的一些实施方式中,在用于如本文所述的施用的组合物中SNAC的量在0.1至1mg的范围内。在一些实施方式中,在用于如本文所述的施用的组合物中SNAC的量在0.2至1mg的范围内。在一些实施方式中,在用于如本文所述的施用的组合物中SNAC的量在0.3至1mg的范围内。在一些实施方式中,在用于如本文所述的施用的组合物中SNAC的量在0.5至1mg的范围内。

[0263] 在本文所述的实施方式的任一个的一些实施方式中,在用于如本文所述的施用的组合物中SNAC的量在0.1至2mg的范围内。在一些实施方式中,在用于如本文所述的施用的组合物中SNAC的量在0.2至2mg的范围内。在一些实施方式中,在用于如本文所述的施用的组合物中SNAC的量在0.3至2mg的范围内。在一些实施方式中,在用于如本文所述的施用的组合物中SNAC的量在0.5至2mg的范围内。在一些实施方式中,在用于如本文所述的施用的组合物中SNAC的量在1至2mg的范围内。

[0264] 在本文所述的实施方式的任一个的一些实施方式中,在用于如本文所述的施用的组合物中SNAC的量在1至10mg的范围内。在一些实施方式中,在用于如本文所述的施用的组合物中SNAC的量在2至10mg的范围内。在一些实施方式中,在用于如本文所述的施用的组合物中SNAC的量在3至10mg的范围内。在一些实施方式中,在用于如本文所述的施用的组合物中SNAC的量在5至10mg的范围内。

[0265] 在本文所述的实施方式的任一个的一些实施方式中,在用于如本文所述的施用的组合物中SNAC的量在1至20mg的范围内。在一些实施方式中,在用于如本文所述的施用的组合物中SNAC的量在2至20mg的范围内。在一些实施方式中,在用于如本文所述的施用的组合物中SNAC的量在3至20mg的范围内。在一些实施方式中,在用于如本文所述的施用的组合物中SNAC的量在5至20mg的范围内。在一些实施方式中,在用于如本文所述的施用的组合物中SNAC的量在10至20mg的范围内。

[0266] 在本文所述的实施方式的任一个的一些实施方式中,在用于如本文所述的施用的组合物中SNAC的量在10至100mg的范围内。在一些实施方式中,在用于如本文所述的施用的组合物中SNAC的量在20至100mg的范围内。在一些实施方式中,在用于如本文所述的施用的组合物中SNAC的量在30至100mg的范围内。在一些实施方式中,在用于如本文所述的施用的组合物中SNAC的量在50至100mg的范围内。

[0267] 在本文所述的实施方式的任一个的一些实施方式中,在用于如本文所述的施用的组合物中SNAC的量在10至200mg的范围内。在一些实施方式中,在用于如本文所述的施用的组合物中SNAC的量在20至200mg的范围内。在一些实施方式中,在用于如本文所述的施用的组合物中SNAC的量在30至200mg的范围内。在一些实施方式中,在用于如本文所述的施用的组合物中SNAC的量在50至200mg的范围内。在一些实施方式中,在用于如本文所述的施用的组合物中SNAC的量在100至200mg的范围内。

[0268] 在本文所述的实施方式的任一个的一些实施方式中,在用于如本文所述的施用的组合物中SNAC的量在10至500mg的范围内。在一些实施方式中,在用于如本文所述的施用的组合物中SNAC的量在20至500mg的范围内。在一些实施方式中,在用于如本文所述的施用的组合物中SNAC的量在30至500mg的范围内。在一些实施方式中,在用于如本文所述的施用的组合物中SNAC的量在50至500mg的范围内。在一些实施方式中,在用于如本文所述的施用的

组合物中SNAC的量在100至500mg的范围内。在一些实施方式中,在用于如本文所述的施用的组合物中SNAC的量在200至500mg的范围内。

[0269] 在本文所述的实施方式的任一个的一些实施方式中,在用于如本文所述的施用的组合物中SNAC的量在10至1000mg的范围内。在一些实施方式中,在用于如本文所述的施用的组合物中SNAC的量在20至1000mg的范围内。在一些实施方式中,在用于如本文所述的施用的组合物中SNAC的量在30至1000mg的范围内。在一些实施方式中,在用于如本文所述的施用的组合物中SNAC的量在50至1000mg的范围内。在一些实施方式中,在用于如本文所述的施用的组合物中SNAC的量在100至1000mg的范围内。在一些实施方式中,在用于如本文所述的施用的组合物中SNAC的量在200至2000mg的范围内。在一些实施方式中,在用于如本文所述的施用的组合物中SNAC的量在500至5000mg的范围内。

[0270] 在本文所述的实施方式的任一个的一些实施方式中,在用于如本文所述的施用的组合物中SNAC的量在10至1000mg的范围内。在一些实施方式中,在用于如本文所述的施用的组合物中SNAC的量在20至1000mg的范围内。在一些实施方式中,在用于如本文所述的施用的组合物中SNAC的量在30至1000mg的范围内。在一些实施方式中,在用于如本文所述的施用的组合物中SNAC的量在50至1000mg的范围内。在一些实施方式中,在用于如本文所述的施用的组合物中SNAC的量在100至1000mg的范围内。在一些实施方式中,在用于如本文所述的施用的组合物中SNAC的量在200至2000mg的范围内。在一些实施方式中,在用于如本文所述的施用的组合物中SNAC的量在500至5000mg的范围内。

[0271] 在本文所述的实施方式的任一个的一些实施方式中,在用于如本文所述的施用的组合物中SNAC的量在10至2000mg的范围内。在一些实施方式中,在用于如本文所述的施用的组合物中SNAC的量在20至2000mg的范围内。在一些实施方式中,在用于如本文所述的施用的组合物中SNAC的量在30至2000mg的范围内。在一些实施方式中,在用于如本文所述的施用的组合物中SNAC的量在50至2000mg的范围内。在一些实施方式中,在用于如本文所述的施用的组合物中SNAC的量在100至2000mg的范围内。在一些实施方式中,在用于如本文所述的施用的组合物中SNAC的量在200至2000mg的范围内。在一些实施方式中,在用于如本文所述的施用的组合物中SNAC的量在500至5000mg的范围内。在一些实施方式中,在用于如本文所述的施用的组合物中SNAC的量在1000至2000mg的范围内。

[0272] 在本文所述的实施方式的任一个的一些实施方式中,至少50重量%的组合物由SNAC组成。在一些实施方式中,至少60重量%的组合物由SNAC组成。在一些实施方式中,至少70重量%的组合物由SNAC组成。在一些实施方式中,至少80重量%的组合物由SNAC组成。在一些实施方式中,至少90重量%的组合物由SNAC组成。

[0273] 不受任何具体理论的束缚,据信具有较大部分作为盐的SNAC的组合物往往易溶于水溶液(包括胃液),如根据本发明的一些实施方式所期望的。

[0274] 以下描述了示例性组合物和/或方法或使用它们的治疗,其可以提供如本文各个实施方式中任一个所述的所期望的药物动力学性质和它们的任何组合。

[0275] 保护剂:

[0276] 在根据本文所述的实施方式的任何方面的一些实施方式中,所述方法或治疗还包括口服施用保护剂。

[0277] 在根据本文所述的实施方式的任何方面的一些实施方式中,用于PTH口服施用的

组合物还包含保护剂。在一些实施方式中,将所述组合物配制为一种或多种单位剂型(例如,根据本文所述的各个实施方式的任一个)。可以以适合于口服施用的任何形式配制单位剂型,包括固体和/或液体形式。在一些实施方式中,所述单位剂型是固体单位剂型。在一些实施方式中,将所述组合物配制为片剂。

[0278] 在本文中,术语“保护剂”是指能够保护PTH和/或SNAC抵抗胃肠道中的酶和/或酸的试剂。例如,蛋白酶抑制剂可以保护PTH抵抗蛋白酶活力,而抗酸剂可以保护SNAC(例如,通过降低SNAC从羧酸盐向羧酸形式的转化)和/或PTH抵抗胃酸(例如,酸引起的变性)。

[0279] 在本文所述的任何实施方式的一些实施方式中,所述组合物包含至少一种抗酸化合物(例如,根据本文所述的各个实施方式中的任一个)。在一些这些实施方式中,所述组合物还包含至少一种蛋白酶抑制剂(例如,根据本文所述的各个实施方式中的任一个)。

[0280] 不受任何具体理论的束缚,据信包含PTH和SNAC的组合物受与胃酸接触后SNAC的失活的显著影响,胃酸将SNAC从可溶性羧酸盐转化为不溶性羧酸。SNAC的失活降低了PTH的吸收,借此潜在地降低了组合物的效力。另外,一旦与胃酸接触,用于保护PTH抵抗蛋白水解作用的蛋白酶抑制剂还可以至少部分失活,其还可以降低这些组合物的效力。还相信消化系统中蛋白酶抑制剂保护PTH抵抗蛋白酶活力的能力是有限的,这是因为在通过蛋白酶抑制剂抑制蛋白酶之前,大部分PTH通过蛋白酶失活。

[0281] 在本文所述的任何实施方式的一些实施方式中,所述组合物处于均匀混合物的形式,从而保护剂(可选地抗酸化合物)均匀分散在SNAC和治疗活性剂(和可选地所存在的任何其它成分)中。

[0282] 本发明人还设计了单位剂型,从而在保护剂预期保护的化合物释放之前释放保护剂,例如,在SNAC和/或PTH暴露于胃酸之前在口服施用的组合物附近释放用于降低酸性的抗酸剂,和/或在PTH暴露于蛋白酶之前释放用于抑制蛋白酶的蛋白酶抑制剂。

[0283] 在本文所述的任何实施方式的一些实施方式中,将所述组合物配制为包含芯和外层的单位剂型。所述芯包含PTH和SNAC;所述外层包含至少一种保护剂。

[0284] 在本文所述的任何实施方式的一些中,所述保护剂是根据本文所述的各个实施方式中的任一个的蛋白酶抑制剂。

[0285] 在本文所述的任何实施方式的一些中,所述保护剂是根据本文所述的各个实施方式中的任一个的抗酸化合物。

[0286] 在本文所述的任何实施方式的一些中,所述单位剂型包含作为抗酸化合物(根据本文所述的各个实施方式中的任一个)的至少一种保护剂和作为蛋白酶抑制剂(根据本文所述的各个实施方式中的任一个)的至少一种保护剂。

[0287] 在整个本文中,术语“抗酸化合物(antacid compound)”是指能够中和胃酸(例如,HCl的水溶液)的任何药物可用的化合物,优选地其中1摩尔抗酸化合物能够中和至少0.5摩尔的HCl,并且更优选地能够中和至少1摩尔的HCl。在本发明的一些实施方式中,本文所述的PTH、SNAC和蛋白酶抑制剂不在短语“抗酸化合物”的范围内,即使它们可以显示出一定的中和胃酸的能力。

[0288] 可以在本文所述的与一种或多种抗酸化合物(根据本文所述的本发明的实施方式的任何方面)有关的实施方式的任一个中使用的抗酸化合物的实例非限制地包括碳酸钙、葡萄糖酸钙、柠檬酸钙、碳酸钠、碳酸氢钠、葡萄糖酸钠、柠檬酸钠、氢氧化钠、碳酸钾、碳酸

氢钾、葡萄糖酸钾、柠檬酸钾、氢氧化钾、碳酸镁、葡糖酸镁、柠檬酸镁、氢氧化镁、氧化镁、碳酸铝、葡糖酸铝、柠檬酸铝和氢氧化铝。

[0289] 单位剂型可以具有适合于口服施用的药物剂型的任何形状,非限制地包括沿至少一个轴具有基本长方形(包括基本正方形)、基本圆形和/或基本椭圆形截面的任何3-维形状。例如,单位剂型可以具有基本箱形形状,其沿3个轴具有基本长方形的横截面(可选地,具有圆角);基本圆柱形形状,其沿1个轴具有基本圆形和/或基本椭圆形的横截面并且沿2个轴具有基本长方形的横截面(可选地,具有圆角);或者基本球形或椭圆形形状,其沿3个轴具有基本圆形和/或基本椭圆形的横截面。

[0290] 在本文所述的实施方式的任一个的一些中,所述外层包含一种或多种蛋白酶抑制剂和一种或多种抗酸化合物。在一些这些实施方式中,所述外层基本由一种或多种蛋白酶抑制剂和一种或多种抗酸化合物组成。作为另外一种选择,在一些这些实施方式中,所述外层包含一种或多种赋形剂与蛋白酶抑制剂和抗酸化合物的组合。

[0291] 在本文所述的实施方式的任一个的一些中,所述外层包含一种或多种蛋白酶抑制剂并且缺少抗酸化合物。在一些这些实施方式中,所述外层基本由一种或多种蛋白酶抑制剂组成。作为另外一种选择,在一些这些实施方式中,所述外层包含一种或多种赋形剂与蛋白酶抑制剂的组合。

[0292] 在本文所述的实施方式的任一个的一些中,所述外层包含一种或多种抗酸化合物并且缺少蛋白酶抑制剂。在一些这些实施方式中,所述外层基本由一种或多种抗酸化合物组成。作为另外一种选择,在一些这些实施方式中,所述外层包含一种或多种赋形剂与抗酸化合物的组合。

[0293] 在整个本文中,短语“缺少”涵盖了存在微小量的指定物质(例如,小于0.1重量%,可选地小于0.05重量%,可选地小于0.02重量%,并且可选地小于0.01重量%)以及完全不存在指定物质。

[0294] 在本文所述的实施方式的任一个的一些中,外层中PTH的浓度(作为重量%)低于芯中PTH的浓度。在本文所述的实施方式的任一个的一些中,外层中PTH的浓度(作为重量%)低于芯中PTH浓度的50%。在一些实施方式中,外层中的浓度低于芯中浓度的20%。在一些实施方式中,外层中的浓度低于芯中浓度的10%。在一些实施方式中,外层中的浓度低于芯中浓度的5%。在一些实施方式中,外层中的浓度低于芯中浓度的2%。在一些实施方式中,外层中的浓度低于芯中浓度的1%。在一些实施方式中,外层缺少PTH。

[0295] 在本文所述的实施方式的任一个的一些中,外层中SNAC的浓度(作为重量%)低于芯中SNAC的浓度。在本文所述的实施方式的任一个的一些中,外层中SNAC的浓度(作为重量%)低于芯中SNAC浓度的50%。在一些实施方式中,外层中的浓度低于芯中浓度的20%。在一些实施方式中,外层中的浓度低于芯中浓度的10%。在一些实施方式中,外层中的浓度低于芯中浓度的5%。在一些实施方式中,外层中的浓度低于芯中浓度的2%。在一些实施方式中,外层中的浓度低于芯中浓度的1%。在一些实施方式中,外层缺少SNAC。在一些实施方式中,外层缺少PTH并且缺少SNAC。

[0296] 在本文所述的实施方式的任一个的一些中,所述外层覆盖了芯的整个表面。

[0297] 在本文所述的实施方式的任一个的一些中,所述外层不覆盖芯的整个表面。在一些实施方式中,其中所述外层不覆盖芯的整个表面,所述外层分成多个不连续的层(例如,2

层、3层、4层或大于4层),每个不连续的层覆盖芯表面的不同区域。在这些实施方式中,短语“外层”统称为所有这些不连续的层。在一些实施方式中,将所述外层分成覆盖芯的相对两侧的两个不连续的层。在其中外层不覆盖芯的整个表面的替代性实施方式中,所述外层处于单个连续层的形式。

[0298] 在本文所述的实施方式的任一个的一些中,所述外层覆盖了芯表面积的至少30%。在一些实施方式中,所述外层覆盖芯表面积的至少40%。在一些实施方式中,所述外层覆盖芯表面积的至少50%。在一些实施方式中,所述外层覆盖芯表面积的至少60%。在一些实施方式中,所述外层覆盖芯表面积的至少70%。在一些实施方式中,所述外层覆盖芯表面积的至少80%。在一些实施方式中,所述外层覆盖芯表面积的至少90%。

[0299] 在本文所述的实施方式的任一个的一些实施方式中,所述外层中的蛋白酶抑制剂和/或抗酸化合物均匀分布在整个外层中。

[0300] 在本文所述的实施方式的任一个的一些实施方式中,所述外层中的蛋白酶抑制剂和/或抗酸化合物不均匀地分布在整个外层中。

[0301] 在一些这些实施方式中,蛋白酶抑制剂和/或抗酸化合物位于颗粒内(例如,含有蛋白酶抑制剂和/或抗酸化合物的微球),并且所述外层还在颗粒之间包含材料(例如,填充剂和/或粘结剂)。

[0302] 作为另外一种选择或者另外地,在一些实施方式中,所述外层包含两个或更多个层(例如,同心层),其中所述外层内的每个层具有不同的组成。例如,所述外层可以可选地包含含有蛋白酶抑制剂和/或抗酸化合物之一的第一层、含有蛋白酶抑制剂和/或抗酸化合物中另一个的第二层,和可选地一个或多个其它层,各自包含不同的抑制剂和/或抗酸化合物。

[0303] 在本文所述的实施方式的任一个的一些实施方式中,除PTH和SNAC之外,所述芯还包含一种或多种蛋白酶抑制剂和/或抗酸化合物。

[0304] 在本文所述的实施方式的任一个的一些实施方式中,所述芯基本由PTH和SNAC或者PTH、SNAC和蛋白酶抑制剂和/或抗酸化合物的组合组成。

[0305] 在本文所述的实施方式的任一个的一些实施方式中,所述芯包含一种或多种赋形剂与PTH和SNAC(和可选地蛋白酶抑制剂和/或抗酸化合物)的组合。

[0306] 在本文所述的实施方式的任一个的一些实施方式中,所述芯包含PTH、SNAC和一种或多种抗酸化合物。在一些实施方式中,所述芯基本由PTH、SNAC和抗酸化合物的组合组成。作为另外一种选择,在一些实施方式中,所述芯包含一种或多种赋形剂与PTH、SNAC和抗酸化合物的组合。

[0307] 在本文所述的实施方式的任一个的一些实施方式中,所述芯包含PTH、SNAC和一种或多种蛋白酶抑制剂。在一些实施方式中,所述芯基本由PTH、SNAC和蛋白酶抑制剂的组合组成。作为另外一种选择,在一些实施方式中,所述芯包含一种或多种赋形剂与PTH、SNAC和蛋白酶抑制剂的组合。

[0308] 在本文所述的实施方式的任一个的一些实施方式中,所述芯中的PTH和/或SNAC均匀分布在整个芯中。

[0309] 在本文所述的实施方式的任一个的一些实施方式中,所述芯中的PTH和/或SNAC不均匀地分布在整个芯中。

[0310] 在一些这些实施方式中,PTH和/或SNAC位于颗粒内(例如,含有PTH和/或SNAC的微球),并且所述芯在颗粒之间包含材料(例如,填充剂和/或粘结剂)。

[0311] 作为另外一种选择或者另外地,在一些实施方式中,所述芯包含内部部分和外部部分(例如,同心配置),其中所述芯内的每个部分具有不同的组成。例如,所述芯可以可选地包含含有PTH的外部部分和含有SNAC的内部部分,或者反之亦然。

[0312] 在本文所述的实施方式的任一个的一些中,所述单位剂型还包含涂覆本文所述的外层的外表面的涂层,以及可选地还包含不被外层覆盖的芯表面的区域(在其中外层不覆盖整个芯的实施方式中)。在一些实施方式中,所述涂层由在胃肠道的至少一部分中溶解的材料组成。

[0313] 在本文所述的实施方式的任一个的一些实施方式中,所述涂层是肠溶衣(例如,根据本文所述的各个实施方式的任一个的肠溶衣)。

[0314] 在本文所述的实施方式的任一个的一些实施方式中,所述涂层在胃的条件下(例如,水性环境中,可选地仅当存在低pH时)溶解,借此暴露所述外层。这种涂层可选地适合于改变单位剂型的外观(例如,用于提高美观性和/或做标记),以提供风味和/或掩盖风味,和/或保护外层和/或芯(例如,抵抗机械损害、空气、光和/或液体)。

[0315] 胃肠系统中单位剂型的溶解开始包括外层的主要溶解(可选地,如果存在,在涂层溶解之后),借此在PTH和SNAC从芯中释放之前,释放外层中的蛋白酶抑制剂和/或抗酸化合物。

[0316] 在本文所述的实施方式的任一个的一些实施方式中,将所述单位剂型配制为片剂。在一些实施方式中,将所述单位剂型配制为多层片剂(例如,3-层片剂),其中所述外层形成上层和下层,并且所述芯配制为夹在上层和下层之间的中间层。示例性片剂如本文图7和图8所示。根据本领域中已知的用于制备多层片剂(例如,3-层片剂)的任何技术,可以可选地制备本文所述的任何多层片剂,非限制地包括Shende等人[Int J Drug Delivery 2012,4:418-426]所述的技术,该文献的内容作为参考并入本文。

[0317] 在本文所述的实施方式的任一个的一些实施方式中,所述单位剂型主要由PTH、SNAC和至少一种本文所述的保护剂(蛋白酶抑制剂和/或抗酸化合物)的组合组成,即至少50重量%的所述单位剂型由选自由PTH、SNAC和至少一种保护剂组成的组的成分组成。在一些实施方式中,至少60重量%的所述单位剂型由PTH、SNAC和至少一种保护剂组成。在一些实施方式中,至少70重量%的所述单位剂型由PTH、SNAC和至少一种保护剂组成。在一些实施方式中,至少80重量%的所述单位剂型由PTH、SNAC和至少一种保护剂组成。在一些实施方式中,至少90重量%的所述单位剂型由PTH、SNAC和至少一种保护剂组成。在一些实施方式中,至少95重量%的所述单位剂型由PTH、SNAC和至少一种保护剂组成。在一些实施方式中,至少98重量%的所述单位剂型由PTH、SNAC和至少一种保护剂组成。在一些实施方式中,将所述单位剂型配制为片剂。

[0318] 在本文所述的实施方式的任一个的一些实施方式中,本文所述的外层和芯主要由PTH、SNAC和至少一种本文所述的保护剂(蛋白酶抑制剂和/或抗酸化合物)的组合组成,即至少50重量%的所述外层和芯的总重量由选自由PTH、SNAC和至少一种保护剂组成的组的成分组成。在一些实施方式中,至少60重量%的所述外层和芯的总重量由PTH、SNAC和至少一种保护剂组成。在一些实施方式中,至少70重量%的所述外层和芯的总重量由PTH、SNAC

和至少一种保护剂组成。在一些实施方式中,至少80重量%的所述外层和芯的总重量由PTH、SNAC和至少一种保护剂组成。在一些实施方式中,至少90重量%的所述外层和芯的总重量由PTH、SNAC和至少一种保护剂组成。在一些实施方式中,至少95重量%的所述外层和芯的总重量由PTH、SNAC和至少一种保护剂组成。在一些实施方式中,至少98重量%的所述外层和芯的总重量由PTH、SNAC和至少一种保护剂组成。在一些实施方式中,将所述外层和芯配制为片剂的一部分。在一些实施方式中,所述片剂是多层片剂(例如,3层片剂)。

[0319] 现参考附图,图5A-图5C以横截面显示了根据本发明一些相关实施方式的示例性单位剂型100的结构。单位剂型100包括芯110和外层120。图5A-图5C中所示的实施方式仅在以下方面不同,其中图5A显示了其中外层120覆盖全部芯110的示例性实施方式;图5B显示了其中外层120分成不连续的层,而这些层覆盖芯110的不同区域(从而外层120不覆盖全部芯110)的示例性实施方式;和图5C显示了其中外层120是不覆盖全部芯110的单个连续层的示例性实施方式。单位剂型100的横截面沿至少一个轴可选地是基本长方形的(如图5A-图5C所示)。然而,所述横截面可以具有不同的形状(例如,基本圆形的和/或基本椭圆形的),并且应理解图5A-图5C中所示的形状不意欲限制。

[0320] 根据本文所述的与外层组成有关的实施方式中的任一个,外层120包含一种或多种蛋白酶抑制剂和/或抗酸化合物,并且可选地基本由一种或多种蛋白酶抑制剂和/或抗酸化合物(例如,根据本文所述的各个实施方式之一)组成。作为另外一种选择,外层120包含一种或多种赋形剂与蛋白酶抑制剂和/或抗酸化合物(例如,根据本文所述的各个实施方式之一)的组合。

[0321] 在一些实施方式中,外层120包含一种或多种蛋白酶抑制剂(例如,根据本文所述的各个实施方式之一),可选地缺少抗酸化合物并且可选地基本由一种或多种蛋白酶抑制剂(例如,根据本文所述的各个实施方式之一)组成。作为另外一种选择,外层120包含一种或多种赋形剂与蛋白酶抑制剂(例如,根据本文所述的各个实施方式之一)的组合。

[0322] 在一些实施方式中,外层120包含一种或多种抗酸化合物(例如,根据本文所述的各个实施方式之一),可选地缺少蛋白酶抑制剂并且可选地基本由一种或多种抗酸化合物(例如,根据本文所述的各个实施方式之一)组成。作为另外一种选择,外层120包含一种或多种赋形剂与抗酸化合物(例如,根据本文所述的各个实施方式之一)的组合。

[0323] 在一些实施方式中,外层120中PTH的浓度(作为重量%)小于芯110中PTH的浓度(例如,根据本文所述的各个实施方式之一)。在一些实施方式中,外层120缺少PTH。

[0324] 在一些实施方式中,外层120中SNAC的浓度(作为重量%)小于芯110中SNAC的浓度(例如,根据本文所述的各个实施方式之一)。在一些实施方式中,外层120缺少SNAC。在一些实施方式中,外层120缺少PTH并且缺少SNAC。

[0325] 图6A-图6C以横截面显示了根据本发明一些相关实施方式的示例性单位剂型200的结构。如图6A-图6C中所示的单位剂型200分别对应于图5A-图5C中所示的单位剂型100(在本文所述的各个实施方式的任一个中),其与单位剂型100的不同在于单位剂型200还包含涂层230。单位剂型200包含芯210和外层220,其分别对应于在各个实施方式的任一项中如本文所述的单位剂型100的芯110和外层120。

[0326] 图6A-图6C中所示的实施方式仅在以下方面不同,其中图6A显示了其中外层220覆盖全部芯210的示例性实施方式;图6B显示了其中外层220分成不连续的层,而这些层覆盖

芯210的不同区域(从而外层220不覆盖全部芯210)的示例性实施方式;和图6C显示了其中外层220是不覆盖全部芯210的单个连续层的示例性实施方式。

[0327] 单位剂型200的横截面沿至少一个轴可选地是基本长方形的(如图6A-图6C所示)。然而,所述横截面可以具有不同的形状(例如,基本圆形的和/或基本椭圆形的),并且应理解图6A-图6C中所示的形状不意欲限制。

[0328] 涂层230具有根据本文所述的与涂层有关的实施方式中任一个的组成,并且其可选地由在胃肠道的至少一部分中溶解的材料(例如,根据本文所述的各个实施方式之一)形成。

[0329] 在本文所述的实施方式的任一个的一些实施方式中,涂层230是如本文所述的肠溶衣(例如,根据各个实施方式之一)。

[0330] 在本文所述的实施方式的任一个的一些实施方式中,涂层230在胃条件下(例如,根据本文所述的各个实施方式之一)溶解,借此暴露外层220。涂层230可选地适合于改变单位剂型200的外观(例如,用于提高美观性和/或做标记),以提供风味和/或掩盖风味,和/或保护外层220和/或芯210(例如,抵抗机械损害、空气、光和/或液体),例如,根据本文所述的各个实施方式之一。

[0331] 在本文所述的实施方式的任一个的一些实施方式中,涂层230是肠溶衣(例如,根据本文所述的各个实施方式之一),外层220包含一种或多种蛋白酶抑制剂(例如,根据本文所述的各个实施方式之一),并且芯210包含PTH和SNAC,和可选地一种或多种蛋白酶抑制剂(例如,根据本文所述的各个实施方式之一)。在一些这些实施方式中,将单位剂型200配制为片剂(例如,可选地如图8所示)。

[0332] 在其中涂层230是肠溶衣的实施方式中,单位剂型200在胃肠系统中的溶解包括肠溶衣230在肠中的溶解,然后主要是外层220的溶解,借此在PTH和SNAC从芯210中释放之前释放外层中的蛋白酶抑制剂。

[0333] 在其中涂层230是肠溶衣的任何实施方式的一些中,外层220和/或芯210缺少抗酸剂。

[0334] 在本文所述的实施方式的任一个的一些实施方式中,涂层230是在胃条件下溶解的涂层(例如,根据本文所述的各个实施方式之一),外层220包含一种或多种抗酸化合物(例如,根据本文所述的各个实施方式之一),并且芯210包含PTH和SNAC,和可选地一种或多种抗酸化合物(例如,根据本文所述的各个实施方式之一)。在这些实施方式中,单位剂型200在胃肠道中的初始溶解主要包括涂层230和外层220在胃中的溶解,借此在PTH和SNAC从芯210中释放之前释放外层中的抗酸化合物并且降低胃中的酸性(例如,单位剂型附近)。

[0335] 在其中涂层230是在胃条件下溶解的涂层的实施方式的任一种的一些实施方式中,外层220和/或芯210缺少蛋白酶抑制剂。

[0336] 在本文所述的实施方式的任一个的一些实施方式中,将单位剂型200配制为涂覆片剂。在一些实施方式中,将单位剂型200配制为涂覆的多层片剂(例如,3-层片剂),其中所述外层220形成上层和下层,并且所述芯210配制为夹在上层和下层之间的中间层。图8显示了示例性涂覆片剂。可选地,可以使用本领域中已知的用于制备多层片剂的任何技术,然后使用本领域中已知的任何片剂涂覆技术涂覆所述片剂来制备本文所述的任何涂覆的多层片剂。

[0337] 图7显示了处于片剂300形式的根据本发明的一些实施方式的示例性单位剂型的结构。片剂300包括芯310和外层320,其分别对应于如本文在各个实施方式的任一个中所述的单位剂型100的芯110和外层120(例如,相对于图5B)。

[0338] 片剂300的横截面可选地具有基本圆形的或者基本椭圆形的横截面(如图7所示)。然而,所述片剂可以具有不同形状,并且应理解如图7所示的形状不意欲限制。

[0339] 外层320包含片剂300的正面上的层330(例如,圆形或椭圆形面)和反面上的层340(例如,圆形或椭圆形面)。层330和340可选地是不连续的,从而对应于图5B中外层120,外层320分成两个不连续的层。

[0340] 外层320可选地覆盖至少50%的芯310的表面积,可选地至少60%、可选地至少70%、可选地至少80%并且可选地至少90%的芯310的表面。

[0341] 外层320包含一种或多种蛋白酶抑制剂和/或抗酸化合物,如对根据本文所述的各个实施方式中任一个的外层120所述的。在一些实施方式中,外层320包含一种或多种抗酸化合物(例如,根据本文所述的各个实施方式之一)。

[0342] 在本文所述的实施方式的任一个的一些实施方式中,外层320缺少蛋白酶抑制剂。可选地,外层320基本由一种或多种抗酸化合物组成。作为另外一种选择,外层320包含一种或多种赋形剂与抗酸化合物(例如,根据本文所述的各个实施方式之一)的组合。

[0343] 在本文所述的实施方式的任一个的一些实施方式中,除了一种或多种抗酸化合物(例如,根据本文所述的各个实施方式之一)之外,外层320包含一种或多种蛋白酶抑制剂。可选地,外层320基本由一种或多种蛋白酶抑制剂和一种或多种抗酸化合物组成。作为另外一种选择,外层320包含一种或多种赋形剂与蛋白酶抑制剂和抗酸化合物(例如,根据本文所述的各个实施方式之一)的组合。

[0344] 芯310包含所述片剂的PTH和SNAC,并且可选地还包含一种或多种蛋白酶抑制剂和/或抗酸化合物,如对根据本文所述的各个实施方式中任一个的芯110所述的。在一些实施方式中,芯310包含一种或多种抗酸化合物(例如,根据本文所述的各个实施方式之一)。

[0345] 片剂300在胃肠系统中的初始溶解主要包括外层320的溶解,借此在PTH和SNAC从芯310中释放之前释放外层中的蛋白酶抑制剂和/或抗酸化合物。

[0346] 图8以横截面形式显示了处于涂覆片剂400形式的根据本发明的一些实施方式的示例性单位剂型的结构。片剂400对应于片剂300(在本文所述的各个实施方式的任一个中),其不同在于片剂400还包含肠溶衣430。片剂400包含芯410、外层420和肠溶衣430,其分别对应于在各个实施方式的任一个中如本文所述的单位剂型200的芯210、外层220和涂层230(例如,相对于图6B)。

[0347] 肠溶衣430可以可选地是根据本文所述的与肠溶衣有关的实施方式中任一个的肠溶衣,例如,相对于涂层230(例如,根据各个实施方式之一)。

[0348] 片剂400的横截面可选地具有基本圆形的或者基本椭圆形的横截面(如图8所示)。然而,所述片剂可以具有不同形状,并且应理解如图8所示的形状不意欲限制。

[0349] 外层420包含片剂400的正面上的层440(例如,圆形或椭圆形面)和反面上的层450(例如,圆形或椭圆形面)。层440和450可选地是不连续的,从而对应于图6B中外层220,外层420分成两个不连续的层。

[0350] 外层420可选地覆盖至少50%的芯410的表面积,可选地至少60%、可选地至少

70％、可选地至少80％并且可选地至少90％的芯410的表面。

[0351] 外层420包含一种或多种蛋白酶抑制剂和/或抗酸化合物，如对根据本文所述的各个实施方式中任一个的外层120和/或外层220所述的。在本文所述的实施方式的任一个的一些实施方式中，外层420缺少抗酸化合物。可选地，外层420基本由一种或多种蛋白酶抑制剂组成。作为另外一种选择，外层420包含一种或多种赋形剂与蛋白酶抑制剂的组合。

[0352] 芯410包含所述片剂的PTH和SNAC，并且可选地还包含一种或多种蛋白酶抑制剂和/或抗酸化合物，如对根据本文所述的各个实施方式中任一个的芯110和/或芯210所述的。在一些实施方式中，芯410包含一种或多种蛋白酶抑制剂。在一些实施方式中，芯410缺少抗酸化合物。

[0353] 片剂400在胃肠系统中的溶解包括肠溶衣430在肠中的溶解，然后主要是外层420的溶解，借此在PTH和SNAC从芯410中释放之前释放外层中的蛋白酶抑制剂。

[0354] 图9显示了根据本发明实施方式中任一个的一些的示例性外层500的组成。在本文所述的各个实施方式的任一个中，外层500对应于本文所述的任何外层(例如，外层120、220、320和/或420)并且具有面向如本文所述的芯的内表面510和面向本文所述的涂层和/或本文所述的单位剂型的表面的外表面520。外层500包括描绘为矩形的第一化合物530(可选地单一化合物，并且可选地化合物的组合)，和描绘为圆形的第二化合物540(可选地单一化合物，并且可选地化合物的组合)。可选地，外层500还可以包含其它化合物(未显示)。

[0355] 化合物530和540的分布可选地是不均一的，从而化合物530在外表面520附近比在内表面510附近更浓，并且化合物540在内表面510附近比在外表面520附近更浓，如图9所示。因此，表面510和520之间存在浓度梯度。在一些实施方式中，外层500的溶解导致化合物530在化合物540溶解前溶解。

[0356] 作为另外一种选择，化合物530和540的分布是均一的，从而在表面510和520之间不存在浓度梯度。

[0357] 在本文所述的实施方式的任一个的一些中，化合物530是一种或多种抗酸化合物(例如，根据本文所述的各个实施方式之一)，并且化合物540是一种或多种蛋白酶抑制剂和/或赋形剂(例如，根据本文所述的各个实施方式之一)。

[0358] 在本文所述的实施方式的任一个的一些中，化合物530是一种或多种蛋白酶抑制剂(例如，根据本文所述的各个实施方式之一)，并且化合物540是一种或多种抗酸化合物和/或赋形剂(例如，根据本文所述的各个实施方式之一)。

[0359] 图10显示了根据本发明实施方式中任一个的一些的示例性外层600的组成。在本文所述的各个实施方式的任一个中，外层600对应于本文所述的任何外层(例如，外层120、220、320、420和/或520)并且具有面向如本文所述的芯的内表面610和面向本文所述的涂层和/或本文所述的单位剂型的表面的外表面620。外层600包括描绘为矩形的第一化合物630(可选地单一化合物，并且可选地化合物的组合)，和描绘为圆形的第二化合物640(可选地单一化合物，并且可选地化合物的组合)。可选地，外层600还可以包含其它化合物(未显示)。

[0360] 如图10所示，化合物630和640的分布可选地是不均一的，从而化合物630在单位剂型表面(例如，图10的右手侧)的一个或多个区域的附近比在单位剂型表面(例如，图10的左手侧)的其它区域的附近更浓，和/或化合物540在单位剂型表面(例如，图10的左手侧)的一

个或多个区域的附近比在单位剂型表面(例如,图10的右手侧)的其他区域的附近更浓。因此,在外层600的平面中存在浓度梯度。

[0361] 作为另外一种选择,化合物630和640的分布是均一的,从而在外层600平面中不存在浓度梯度。

[0362] 在本文所述的实施方式的任一个的一些中,化合物630是一种或多种抗酸化合物(例如,根据本文所述的各个实施方式之一),并且化合物640是一种或多种蛋白酶抑制剂和/或赋形剂(例如,根据本文所述的各个实施方式之一)。

[0363] 在本文所述的实施方式的任一个的一些中,化合物630是一种或多种蛋白酶抑制剂(例如,根据本文所述的各个实施方式之一),并且化合物640是一种或多种抗酸化合物和/或赋形剂(例如,根据本文所述的各个实施方式之一)。

[0364] 图11显示了根据本发明实施方式中任一个的一些的示例性芯700的组成。在本文所述的各个实施方式的任一个中,芯700对应于本文所述的任何外层(例如,芯110、210、310和/或410),并且可以可选地与本文所述的任何外层组合。

[0365] 如图11所示,芯700中一种或多种化合物的分布可选地是不均一的,从而所述一种或多种化合物在至少部分被填隙料(interstitial material)720分开的颗粒710内是浓缩的。

[0366] 颗粒710可选地以高于填隙料720中PTH和/或SNAC的浓度的浓度包含PTH和/或SNAC(例如,根据本文所述的各个实施方式之一)。颗粒710可以包含具有不同组成的不同种类的颗粒(例如,一种包含SNAC,而一种包含PTH)。颗粒710可选地处于颗粒和/或微球的形式。

[0367] 填隙料720可选地缺少PTH和/或SNAC。填隙料720可选地包含一种或多种赋形剂(例如,根据本文所述的各个实施方式之一),如填充剂和/或粘结剂,并且可选地基本由一种或多种赋形剂组成。

[0368] 作为另外一种选择,芯700中化合物的分布是是均一的。

[0369] 在本文所述的实施方式的任一个的一些实施方式中,至少50重量%的本文所述的芯(例如,芯110、210、310和410中的任一种)由SNAC组成。在一些实施方式中,至少60重量%的本文所述的芯(例如,芯110、210、310和410中的任一种)由SNAC组成。在一些实施方式中,至少70重量%的本文所述的芯(例如,芯110、210、310和410中的任一种)由SNAC组成。在一些实施方式中,至少80重量%的本文所述的芯(例如,芯110、210、310和410中的任一种)由SNAC组成。在一些实施方式中,至少90重量%的本文所述的芯(例如,芯110、210、310和410中的任一种)由SNAC组成。

[0370] 不受任何具体理论的束缚,据信具有较大比例作为盐的SNAC的组合物(例如,本文所述的单位剂型和/或芯)往往易溶于水溶液(包括胃液),如根据本发明的一些实施方式所期望的。

[0371] 在本文所述的实施方式的任一个的一些实施方式中,所述单位剂型(例如,单位剂型100、单位剂型200和片剂300中的任一种)可溶于胃液(如本文所定义的)。在一些这些实施方式中,所述单位剂型不包括肠溶衣,借此有利于在胃液中的溶解。在一些实施方式中,所述单位剂型在不超过60分钟内溶于胃液。在一些实施方式中,所述单位剂型在不超过50分钟内溶于胃液。在一些实施方式中,所述单位剂型在不超过40分钟内溶于胃液。在一些实

施方式中,所述单位剂型在不超过30分钟内溶于胃液。在一些实施方式中,所述单位剂型在不超过20分钟内溶于胃液。在一些实施方式中,所述单位剂型在不超过15分钟内溶于胃液。在一些实施方式中,所述单位剂型在不超过10分钟内溶于胃液。在一些实施方式中,所述单位剂型在不超过5分钟内溶于胃液。

[0372] 在本文所述的实施方式的任一个的一些实施方式中,所述单位剂型(例如,单位剂型100、单位剂型200和片剂300中的任一种)不溶于胃液。

[0373] 在本文所述的实施方式的任一个的一些实施方式中,配制单位剂型,从而在所述单位剂型的口服施用后,PTH吸收的特征在于PTH的生物利用率比口服施用由上述单位剂型的芯组成但不包含本文所述的外层的单位剂型组合物后的PTH的生物利用率高至少10%。在一些实施方式中,所述生物利用率比口服施用所述芯后的生物利用率高至少20%(所述水平的120%)。在一些实施方式中,所述生物利用率比口服施用所述芯后的生物利用率高至少50%(所述水平的150%)。在一些实施方式中,所述生物利用率是口服施用所述芯后的生物利用率的至少两倍(所述水平的200%)。在一些实施方式中,所述生物利用率是口服施用所述芯后的生物利用率的至少四倍(所述水平的400%)。在一些实施方式中,所述生物利用率是口服施用所述芯后的生物利用率的至少十倍(所述水平的1000%)。在一些实施方式中,所述生物利用率是口服施用所述芯后的生物利用率的至少二十倍(所述水平的2000%)。

[0374] 不受任何具体理论的束缚,据信通过保护SNAC并借此提高对提高PTH吸收仍可用的活性SNAC的量;和/或通过保护PTH并且借此提高吸收后仍保持活性的PTH的量,所述保护剂显著提高生物利用率。

[0375] 在本文所述的与包含抗酸化合物的组合物有关的实施方式的任一个的一些实施方式中,所述组合物主要由PTH、SNAC和至少一种本文所述的抗酸化合物的组合组成,即至少50重量%的所述组合物由选自由PTH、SNAC和至少一种抗酸化合物组成组的成分组成。在一些实施方式中,至少60重量%的所述组合物由PTH、SNAC和至少一种抗酸化合物组成。在一些实施方式中,至少70重量%的所述组合物由PTH、SNAC和至少一种抗酸化合物组成。在一些实施方式中,至少80重量%的所述组合物由PTH、SNAC和至少一种抗酸化合物组成。在一些实施方式中,至少90重量%的所述组合物由PTH、SNAC和至少一种抗酸化合物组成。在一些实施方式中,至少95重量%的所述组合物由PTH、SNAC和至少一种抗酸化合物组成。在一些实施方式中,至少98重量%的所述组合物由PTH、SNAC和至少一种抗酸化合物组成。在一些实施方式中,将所述组合物配制为片剂。

[0376] 在本文所述的与包含抗酸化合物的组合物有关的实施方式的任一个的一些实施方式中,所述组合物可选地还包含至少一种蛋白酶抑制剂,并且至少50重量%的所述组合物由选自由PTH、SNAC、至少一种抗酸化合物和至少一种蛋白酶抑制剂组成的组的成分组成。在一些实施方式中,至少60重量%的所述组合物由PTH、SNAC、至少一种抗酸化合物和至少一种蛋白酶抑制剂组成。在一些实施方式中,至少70重量%的所述组合物由PTH、SNAC、至少一种抗酸化合物和至少一种蛋白酶抑制剂组成。在一些实施方式中,至少80重量%的所述组合物由PTH、SNAC、至少一种抗酸化合物和至少一种蛋白酶抑制剂组成。在一些实施方式中,至少90重量%的所述组合物由PTH、SNAC、至少一种抗酸化合物和至少一种蛋白酶抑制剂组成。在一些实施方式中,至少95重量%的所述组合物由PTH、SNAC、至少一种抗酸化合

物和至少一种蛋白酶抑制剂组成。在一些实施方式中,至少98重量%的所述组合物由PTH、SNAC、至少一种抗酸化合物和至少一种蛋白酶抑制剂组成。在一些实施方式中,将所述组合物配制为片剂。

[0377] 在本文所述的与包含抗酸化合物的组合物有关的实施方式的任一个的一些实施方式中,配制所述组合物,从而在口服施用所述组合物后,PTH的生物利用率比口服施用包含PTH和SNAC但不含至少一种抗酸化合物的组合物(例如,除不存在抗酸化合物外所有方面均相同)后PTH的生物利用率高至少10%。在一些实施方式中,所述生物利用率比口服施用包含PTH和SNAC但不含至少一种抗酸化合物的组合物后的生物利用率高至少20%(所述水平的120%)。在一些实施方式中,所述生物利用率比口服施用包含PTH和SNAC但不含至少一种抗酸化合物的组合物后的生物利用率高至少50%(所述水平的150%)。在一些实施方式中,所述生物利用率是口服施用包含PTH和SNAC但不含至少一种抗酸化合物的组合物后的生物利用率的至少2倍(所述水平的200%)。在一些实施方式中,所述生物利用率是口服施用包含PTH和SNAC但不含至少一种抗酸化合物的组合物后的生物利用率的至少4倍(所述水平的400%)。在一些实施方式中,所述生物利用率是口服施用包含PTH和SNAC但不含至少一种抗酸化合物的组合物后的生物利用率的至少10倍(所述水平的1000%)。在一些实施方式中,所述生物利用率是口服施用包含PTH和SNAC但不含至少一种抗酸化合物的组合物后的生物利用率的至少20倍(所述水平的2000%)。

[0378] 可以结合PTH和SNAC有利地使用抗酸剂,而不必需在单一组合物中结合所有成分。

[0379] 在本文所述的实施方式的任一个的一些实施方式中,根据本文所述的各个实施方式中任一个的方法或治疗还包括向所述受试者共施用包含至少一种如本文所定义的抗酸化合物(例如,至少一种本文所述的抗酸化合物)和/或至少一种胃酸分泌抑制剂的抗酸组合物;和包含PTH和SNAC(例如,根据各个实施方式中任一个如本文所述)的组合物。

[0380] 如本文所使用的,短语"胃酸分泌抑制剂"是指降低酸向胃中分泌的任何试剂,尽管它不必需对已分泌的酸具有任何作用。可以在本文所述的与抗酸组合物有关的任何实施方式中使用的胃酸分泌抑制剂的实例非限制地包括H_2受体拮抗剂,如西咪替丁、法莫替丁、尼扎替丁和雷尼替丁;和质子泵抑制剂,如奥美拉唑、兰索拉唑、右兰索拉唑、埃索美拉唑、雷贝拉唑和艾普拉唑。

[0381] 在本文所述的与共施用抗酸组合物有关的实施方式的任一个的一些实施方式中,所述抗酸组合物可选地是本领域中已知的任何抗酸组合物(例如,可商购的抗酸组合物)。

[0382] 在本文所述的与共施用抗酸组合物有关的实施方式的任一个的一些实施方式中,所述共施用包括在包含PTH和SNAC的组合物之前或同时施用所述抗酸组合物。

[0383] 在本文所述的与和包含PTH和SNAC的组合物同时共施用抗酸组合物有关的实施方式的任一个的一些实施方式中,所述抗酸组合物包含如本文所定义的至少一种抗酸化合物(例如,根据本文所述的各个实施方式中的任一个)。

[0384] 在本文所述的与共施用包含至少一种胃酸分泌抑制剂的抗酸组合物有关的实施方式的任一个的一些实施方式中,所述共施用包括在包含PTH和SNAC的组合物(例如,根据本文所述的各个实施方式中的任一个)之前施用所述抗酸组合物。

[0385] 不受任何具体理论束缚,据信如本文所定义的抗酸化合物(能够中和胃酸的化合物)通常在立即降低胃和/或其区域中的酸性方面是有效的(酸中和作为相对快速的化学反

应发生),但是由于其它酸向胃的分泌而可以具有有限的长期作用,并因此当与包含PTH和SNAC的组合物一起或之前不久(例如,不超过90分钟)施用时是特别有效的。

[0386] 还据信胃酸分泌抑制剂通常在相对长期降低胃酸方面是有效的(由于胃酸分泌的长期抑制),但是由于对已存在于胃中的酸没有显著作用,因此施用后可能立即对酸的作用有限,并因此当在包含PTH和SNAC的组合物之前施用时是特别有效的。

[0387] 在本文中,术语"同时"是指在另一事件(例如,包含PTH和SNAC的组合物的施用)之前5分钟至之后5分钟之间的时间段内的事件(例如,抗酸组合物的施用),并且在一些实施方式中,在另一事件之前1分钟至之后1分钟之间的时间段内。

[0388] 在一些实施方式中,通过同时吞服两种组合物来实施同时共施用。

[0389] 在本文所述的与共施用至少一种抗酸组合物有关的实施方式的任一个的一些实施方式中,在包含PTH和SNAC的组合物之前施用所述抗酸组合物包括在包含PTH和SNAC的组合物之前不超过5天施用所述抗酸组合物。在一些实施方式中,在包含PTH和SNAC的组合物之前不超过4天施用所述抗酸组合物。在一些实施方式中,在包含PTH和SNAC的组合物之前不超过3天施用所述抗酸组合物。在一些实施方式中,在包含PTH和SNAC的组合物之前不超过2天施用所述抗酸组合物。在一些实施方式中,在包含PTH和SNAC的组合物之前不超过1天(24小时)施用所述抗酸组合物。在一些实施方式中,所述抗酸组合物包括质子泵抑制剂。

[0390] 在本文所述的与共施用至少一种抗酸组合物有关的实施方式的任一个的一些实施方式中,在包含PTH和SNAC的组合物之前至少约1天(例如,至少约24小时),例如,包含PTH和SNAC的组合物之前约1至约5天(例如,约2天至约4天,可选地约3天)施用所述抗酸组合物。在一些实施方式中,所述抗酸组合物包括质子泵抑制剂。

[0391] 在本文所述的其中可选地在包含PTH和SNAC的组合物之前至少12小时施用所述抗酸组合物的任何实施方式的一些中,所述抗酸组合物包含质子泵抑制剂。

[0392] 在本文所述的与共施用至少一种抗酸组合物有关的实施方式的任一个的一些实施方式中,在包含PTH和SNAC的组合物之前施用所述抗酸组合物包括在包含PTH和SNAC的组合物之前不超过16小时施用所述抗酸组合物。在一些实施方式中,在包含PTH和SNAC的组合物之前不超过12小时施用所述抗酸组合物。在一些实施方式中,在包含PTH和SNAC的组合物之前不超过10小时施用所述抗酸组合物。在一些实施方式中,在包含PTH和SNAC的组合物之前不超过8小时施用所述抗酸组合物。在一些实施方式中,在包含PTH和SNAC的组合物之前不超过6小时施用所述抗酸组合物。在一些实施方式中,在包含PTH和SNAC的组合物之前不超过4小时施用所述抗酸组合物。在一些实施方式中,所述抗酸组合物包含H_2受体拮抗剂。

[0393] 在本文所述的与共施用至少一种抗酸组合物有关的实施方式的任一个的一些实施方式中,在包含PTH和SNAC的组合物之前至少约2小时,例如,包含PTH和SNAC的组合物之前约2至约10小时(例如,2至8小时、2至6小时、2至4小时)施用所述抗酸组合物。在一些实施方式中,所述抗酸组合物包含H_2受体拮抗剂或质子泵抑制剂。在一些实施方式中,所述抗酸组合物包含H_2受体拮抗剂。

[0394] 在本文所述的其中可选地在包含PTH和SNAC的组合物之前至少2小时但小于12小时施用所述抗酸组合物的任何实施方式的一些中,所述抗酸组合物包含H_2受体拮抗剂。

[0395] 在本文所述的与共施用至少一种抗酸组合物有关的实施方式的任一个的一些实施方式中,在包含PTH和SNAC的组合物之前施用所述抗酸组合物包括在包含PTH和SNAC的组

合物之前不超过90分钟施用所述抗酸组合物。在一些实施方式中,在包含PTH和SNAC的组合物之前不超过60分钟施用所述抗酸组合物。在一些实施方式中,在包含PTH和SNAC的组合物之前不超过30分钟施用所述抗酸组合物。在一些实施方式中,在包含PTH和SNAC的组合物之前不超过20分钟施用所述抗酸组合物。在一些实施方式中,在包含PTH和SNAC的组合物之前不超过10分钟施用所述抗酸组合物。在一些实施方式中,所述抗酸组合物包含抗酸化合物(如本文所定义)。

[0396] 在本文所述的与共施用至少一种抗酸组合物有关的实施方式的任一个的一些实施方式中,除不存在抗酸化合物外,包含PTH和SNAC的组合物与本文所述的包含PTH、SNAC和抗酸化合物的组合物中的任一种基本相同。

[0397] 在一些实施方式中,包含PTH和SNAC和/或抗酸组合物的组合物还包含至少一种蛋白酶抑制剂(例如,一种或多种如本文所述的蛋白酶抑制剂)。

[0398] 在一些实施方式中,将包含PTH和SNAC和/或抗酸组合物的组合物配制为单位剂型。可以以适合于口服施用的任何形式配制单位剂型,包括固体和/或液体形式。在一些实施方式中,单位剂型(例如,包含PTH和SNAC的组合物的单位剂型)是固体单位剂型。在一些实施方式中,将单位剂型(例如,包含PTH和SNAC的组合物的单位剂型)配制为片剂。

[0399] 在一些实施方式中,包含PTH和SNAC的组合物和抗酸组合物(例如,处于固体形式)分别可溶于胃液(如本文所定义的)。在一些实施方式中,所述组合物分别在不超过60分钟内溶于胃液。在一些实施方式中,所述组合物分别在不超过50分钟内溶于胃液。在一些实施方式中,所述组合物分别在不超过40分钟内溶于胃液。在一些实施方式中,所述组合物分别在不超过30分钟内溶于胃液。在一些实施方式中,所述组合物分别在不超过20分钟内溶于胃液。在一些实施方式中,所述组合物分别在不超过15分钟内溶于胃液。在一些实施方式中,所述组合物分别在不超过10分钟内溶于胃液。在一些实施方式中,所述组合物分别在不超过5分钟内溶于胃液。

[0400] 在一些实施方式中,包含治疗活性剂和SNAC的组合物以及抗酸组合物(例如,处于固体形式)均不溶于胃液(如本文所定义的)。

[0401] 在本文所述的与共施用至少一种抗酸组合物有关的实施方式的任一个的一些实施方式中,共施用后PTH的吸收的特征在于PTH的生物利用率比口服施用包含PTH和SNAC的组合物但未共施用抗酸组合物后PTH的生物利用率高至少10%。在一些实施方式中,所述生物利用率比未共施用抗酸组合物时的生物利用率高至少20%(所述水平的120%)。在一些实施方式中,所述生物利用率比未共施用抗酸组合物时的生物利用率高至少50%(所述水平的150%)。在一些实施方式中,所述生物利用率为未共施用抗酸组合物时的生物利用率至少2倍(所述水平的200%)。在一些实施方式中,所述生物利用率为未共施用抗酸组合物时的生物利用率至少4倍(所述水平的400%)。在一些实施方式中,所述生物利用率为未共施用抗酸组合物时的生物利用率至少10倍(所述水平的1000%)。在一些实施方式中,所述生物利用率为未共施用抗酸组合物时的生物利用率至少20倍(所述水平的2000%)。

[0402] 可以在使用抗酸化合物的本文所述的实施方式的任一个中使用本文所述的任何一种或多种抗酸化合物。

[0403] 在一些实施方式中,至少一种抗酸化合物选自由碳酸钙、葡萄糖酸钙、柠檬酸钙、碳酸钠、碳酸氢钠、葡萄糖酸钠、柠檬酸钠、氢氧化钠、碳酸钾、碳酸氢钾、葡萄糖酸钾、柠檬

酸钾、氢氧化钾、碳酸镁、葡糖酸镁、柠檬酸镁、氧化镁和氢氧化镁组成的组。

[0404] 在一些实施方式中,至少一种抗酸化合物选自由碳酸钙、葡萄糖酸钙、碳酸钠、碳酸氢钠、柠檬酸钠、氢氧化钠、碳酸钾、碳酸氢钾、柠檬酸钾、氢氧化钾、碳酸镁、氢氧化镁、氧化镁、碳酸铝和氢氧化铝组成的组。

[0405] 在一些实施方式中,至少一种抗酸化合物选自由碳酸钙、柠檬酸钙、碳酸氢钠、氢氧化钠、碳酸镁、柠檬酸镁、氢氧化镁、氧化镁、碳酸铝和氢氧化铝组成的组。

[0406] 在一些实施方式中,至少一种抗酸化合物选自由碳酸钙、碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸氢钾、碳酸镁、氢氧化镁和氢氧化铝组成的组。

[0407] 在本文所述的与抗酸化合物有关的实施方式的任一个的一些实施方式中,根据本文所述的方法或治疗的各个实施方式的任一个所施用的抗酸化合物的总量(例如,本文所述的单位剂型的芯中和/或本文所述的单位剂型中)使得所述至少一种抗酸化合物包含至少0.00001摩尔当量的碱(base)。在一些实施方式中,所述至少一种抗酸化合物包含至少0.00003摩尔当量的碱。在一些实施方式中,所述至少一种抗酸化合物包含至少0.0001摩尔当量的碱。在一些实施方式中,所述至少一种抗酸化合物包含至少0.0003摩尔当量的碱。在一些实施方式中,所述至少一种抗酸化合物包含至少0.001摩尔当量的碱。在一些实施方式中,所述至少一种抗酸化合物包含至少0.002摩尔当量的碱。在一些实施方式中,所述至少一种抗酸化合物包含至少0.003摩尔当量的碱。在一些实施方式中,所述至少一种抗酸化合物包含至少0.005摩尔当量的碱。在一些实施方式中,所述至少一种抗酸化合物包含至少0.01摩尔当量的碱。在一些实施方式中,所述至少一种抗酸化合物包含不超过0.03摩尔当量的碱。

[0408] 在本文中,1摩尔当量的碱是指能够中和1摩尔HCl(例如,在水溶液中)的碱性化合物(例如,本文所述的抗酸化合物)的量。在确定本文所述的抗酸化合物中碱的摩尔当量中,认为每摩尔的氢氧根离子和/或碳酸氢根离子能够中和1摩尔的HCl,认为每摩尔的碳酸根离子能够中和2摩尔HCl,并且认为每摩尔的柠檬酸根离子(如果完全去质子化)能够中和3摩尔的HCl。

[0409] 在本文所述的与抗酸化合物有关的实施方式的任一个的一些实施方式中,根据本文所述的方法或治疗的各个实施方式的任一个所施用的抗酸化合物的总量(例如,本文所述的单位剂型的芯中和/或本文所述的单位剂型中)为至少0.5mg。在一些实施方式中,抗酸化合物的量为至少1mg。在一些实施方式中,抗酸化合物的量为至少2mg。在一些实施方式中,抗酸化合物的量为至少5mg。在一些实施方式中,抗酸化合物的量为至少10mg。在一些实施方式中,抗酸化合物的量为至少25mg。在一些实施方式中,抗酸化合物的量为至少50mg。在一些实施方式中,抗酸化合物的量为至少100mg。在一些实施方式中,抗酸化合物的量为至少200mg。在一些实施方式中,抗酸化合物的量为至少300mg。在一些实施方式中,抗酸化合物的量为至少400mg。在一些实施方式中,抗酸化合物的量为至少500mg。在一些实施方式中,抗酸化合物的量为至少750mg。在一些实施方式中,抗酸化合物的量为至少1克。

[0410] 壳体(casing):

[0411] 在本文所述的实施方式的任一个的一些实施方式中,包含PTH和SNAC的组合物(根据本文所述的各个实施方式中的任一个)构成了包括壳体和包含在所述壳体内的包含PTH和SNAC的组合物的药物递送系统的一部分。

[0412] 根据本发明的这些实施方式所述的壳体包括至少两个连接的组件,和用于在胃条件下维持上述组件连接的至少一个保持件(retainer),所述壳体的配置使得一旦除去所述保持件,则壳体破坏。

[0413] 在本文中,术语“壳体(casing)”是指封闭内部体积并将所述内部体积与周围环境分开的结构。术语“壳体”涵盖了任何形状的结构,其包括易于变形的可变形结构(例如,由软物质形成的壳体,例如,处于软袋(soft pouch)形式),以及刚性结构,只要维持了将内部体积与周围环境分开的能力。

[0414] 在本文中,术语“保持件(retainer)”是指其特征在于适合于在胃条件下实施维持上述组件连接的上述功能的结构和化学组成的壳体的组件。所述壳体可以可选地包括1个保持件或者多个保持件(例如,2个保持件、3个保持件、4个保持件或大于4个保持件)。通过维持上述组件在胃条件下的连接,所述保持件可选地通过具体地防止胃中释放同时允许肠中释放来对组合物中PTH的释放提供控制。

[0415] 为简单起见,在整个本文中以单数形式描述保持件(例如“保持件”,“所述保持件”)。除非明确说明,否则单数的使用不应理解为表示仅存在一个保持件和/或任何给定描述仅涉及一个保持件。而是在不存在任何相反指示时,根据本文所述的实施方式的任一个的保持件(单数)的描述应理解为表示壳体中的任何一个或多个保持件,并且可选地表示壳体中的每个保持件(在其中壳体具有不止一个保持件的实施方式中)。

[0416] 在本文中,上述处于连接的至少两个组件在本文中为了简单起见还称为“壳体组件(casing component)”。短语“壳体组件”的这种使用不意欲以任何方式表示壳体不包含其它组件。例如,所述壳体包括至少一个组件,例如,本文所述的保持件,其在本文中不表示为“壳体组件”。

[0417] 在本文中,短语“连接”是指其中两个或更多个物体以物理接触、重叠和/或紧密邻近的形式相遇的状态。

[0418] 连接的组件可以可选地是单个组件的不同部分,其中一旦除去保持件,则所述不同部分可以彼此分开。例如,在一些实施方式中,处于连接形式的组件构成了折叠至自身上的柔性组件的不同边缘,从而壳体的破坏(例如,一旦除去保持件)可以受柔性组件的打开的影响,借此使边缘分开。

[0419] 在一些实施方式中,连接使得处于连接的壳体组件彼此连接。

[0420] 在一些实施方式中,处于连接的壳体组件构成了胶囊外壳。壳体组件可以可选地由本领域中已知的适合于形成用于药物使用的胶囊外壳的任何物质构成。在一些实施方式中,所述外壳包括配合在一起形成胶囊外壳的两个壳体组件,例如,其中每个外壳组件是胶囊外壳的一半。在一些实施方式中,壳体包含不止2个壳体组件(例如,3或4个壳体组件),其配合在一起以形成胶囊壳体。

[0421] 通过其可以可选地通过一个或多个保持件维持连接的机构的实例非限制地包括粘附至壳体组件,可选地粘附至壳体组件的每一个(例如,从而通过对相同保持件的粘附使壳体组件连接);阻止壳体组件的移动,可选地阻止壳体组件的每一个的移动(例如,其中壳体组件不必需是连接的,但是物理上阻止其彼此分开);和夹持壳体组件。

[0422] 在本文中,术语“夹持(clamping)”是指通过施加将一个物体挤压至另一个物体的压力,将物体保持在一起的动作。

[0423] 夹持可以维持壳体组件连接,例如,通过壳体组件在垂直于另一个壳体组件表面的方向上的相对运动(例如,通过在相反方向上挤压壳体组件,即朝着表面)和/或通过壳体组件在平行于另一个壳体组件表面的方向上的相对运动(例如,滑动)(例如,通过提高两个组件之间的摩擦)。

[0424] 在本文所述的实施方式的任一个的一些中,保持件是粘合剂(例如,胶),其通过粘附至壳体组件来维持至少两个壳体组件连接(例如,以胶囊外壳形式)。可选地,所述粘合剂存在于壳体组件之间的界面处。作为另外一种选择或者另外地,所述粘合剂在壳体组件之间的界面之外的位置粘附至壳体组件,例如,在壳体的外和/或内表面(例如,胶囊壳表面)。

[0425] 在本文中,术语“破坏(breach)”和“破坏的”以及它的变化形式是指在壳体中形成开口,所述开口将壳体的内部体积与周围环境连接,并且所述开口足够大以允许包含在壳体内的PTH外逸。

[0426] 在一些实施方式中,一旦除去壳体的保持件后壳体破坏,从而在壳体中形成的破坏的面积为壳体破坏前壳体表面积的至少10%。在一些实施方式中,壳体中形成的破坏面积为壳体破坏前壳体表面积的至少20%。在一些实施方式中,壳体中形成的破坏面积为壳体破坏前壳体表面积的至少30%。在一些实施方式中,壳体中形成的破坏面积为壳体破坏前壳体表面积的至少40%。在一些实施方式中,壳体中形成的破坏面积为壳体破坏前壳体表面积的至少50%。

[0427] 在本文中,保持件的“除去(removal)”是指其中仅在缺少保持件的情况下改变壳体的假想情况。尽管这种情况是假想的而不是真实世界的物理过程,但是它对描述本文中根据本发明的多个实施方式的壳体的结构是有用的。

[0428] 应理解保持件可以以导致壳体破坏的方式部分降解或另外改变而不是除去,可选地在本质上与除去保持件时将发生的破坏程度相同。当在本文中描述这些情况时,保持件的部分降解和/或改变不表示保持件的“除去”。

[0429] 在本文所述的实施方式的任一个的一些中,除去保持件时壳体的破坏受壳体组件分离的影响。

[0430] 在本文所述的实施方式的任一个的一些中,保持件形成了壳体的整体部件(integral part),从而保持件本身的不存在(即壳体无任何其它改变,如壳体组件的移动)在壳体中形成了破坏。在一些实施方式中,壳体的进一步破坏受壳体组件分离的影响。

[0431] 在本文所述的实施方式的任一个的一些中,保持件本身的不存在(即壳体无任何其它改变,如壳体组件的移动)不会在壳体中形成破坏,但是保持件的除去(例如)通过使壳体组件分离来引起壳体破坏。

[0432] 在本文所述的实施方式的任一个的一些中,保持件本身的不存在(即壳体无任何其它改变,如壳体组件的移动)不会在壳体中形成作为壳体破坏前壳体表面积的至少30%的破坏(例如,不形成破坏或者所形成的破坏小于壳体表面积的30%)。在一些实施方式中,保持件本身的不存在不会在壳体中形成作为壳体破坏前壳体表面积的至少20%的破坏。在一些实施方式中,保持件本身的不存在不会在壳体中形成作为壳体破坏前壳体表面积的至少10%的破坏。在一些实施方式中,保持件本身的不存在不会在壳体中形成作为壳体破坏前壳体表面积的至少5%的破坏。在一些实施方式中,保持件本身的不存在不会在壳体中形成作为壳体破坏前壳体表面积的至少2%的破坏。

[0433] 可选地,壳体组件的每一个与壳体中其它壳体组件的每一个连接。

[0434] 作为另外一种选择,可以将壳体组件分成多个组(例如,2个组、3个组、4个组或大于4个组),其中每个组中的壳体组件中的每一个与相同组中其它壳体组件中的每一个连接,但是不必需与其它组的壳体组件连接。任何一个壳体组件可以属于一个这种组或不止一个这种组。例如,如果壳体包括3个壳体组件—组件I、II和II—并且组件II与组件I和III连接,而组件I和III彼此不连接,则可以认为壳体具有两组壳体组件,一组由组件I和II组成,而另一组由组件II和III组成。

[0435] 可选地,保持件(可选地壳体中的每个保持件)维持一组壳体组件连接(其中壳体组件中的每一个与该组中其它壳体组件中的每一个连接)。

[0436] 作为另外一种选择,任一个保持件可以可选地维持两组或更多组壳体组件(如本文所述)连接。

[0437] 可选地,通过单个保持件维持处于连接的任一组壳体组件处于连接。

[0438] 作为另外一种选择,两个或更多个保持件可以可选地一起作用以维持相同组的壳体组件连接。

[0439] 在其中两个或更多个保持件维持相同组的壳体组件连接的一些实施方式中,配置所述壳体从而当除去上述保持件中任一个时壳体被破坏。

[0440] 在其中两个或更多个保持件维持相同组壳体组件连接的一些实施方式中,配置所述壳体从而当除去一个保持件时,壳体不被破坏,而仅当除去上述保持件中的两个或更多个时壳体被破坏,并且可选地仅当除去上述保持件中每一个时壳体被破坏。

[0441] 在本文所述的实施方式的任一个的一些实施方式中,配置药物递送系统从而一旦除去保持件,则内部作用力引起壳体组件分离。

[0442] 在本文中,术语“内部作用力”是指通过药物递送系统的一个或多个组件施加的作用力,所述组件包括壳体和/或壳体内的物质。例如,处于张力和/或压力下的组件可以对相邻组件或者物质施加作用力,并且可以可选地配置药物递送系统从而这些作用力引起壳体组件的分离。

[0443] 在本文中,“引起”壳体组件分离是指一旦除去保持件,则作用力往往将导致壳体组件分离。可选地,配置保持件以抵抗引起分离的作用力(直至将其除去或另外停止抵抗所述作用力)。

[0444] 内部作用力可以可选地在任何时间存在于药物递送系统中(例如,从药物递送系统生产时起的任何时间)或者作为另外一种选择,内部作用力仅在一定条件下存在(例如,暴露于水溶液,如在胃肠道中)。可选地,可以通过至少一部分壳体和/或壳体内所含物质来施加内部作用力。

[0445] 在本文所述的实施方式的任一个的一些实施方式中,未配置药物递送系统从而一旦除去保持件,则内部作用力引起壳体组件分离。然而,例如,通过随机移动、肠内流体流动、蠕动和/或其它外部作用力引起壳体组件的分离。

[0446] 在本文所述的实施方式的任一个的一些实施方式中,保持件形成了壳体外表面的一部分,从而至少一部分保持件暴露于壳体周围的环境。

[0447] 在本文所述的实施方式的任一个的一些实施方式中,将保持件粘附至至少两个壳体组件的外表面,并且可选地形成壳体外表面的一部分,借此维持壳体组件的连接。

[0448] 在一些实施方式中,保持件在外表面的存在使得所述保持件对环境敏感,例如,从而在某些环境,所述保持件停止维持壳体组件的连接(例如,如本文所述,由于至少部分保持件的溶解)。

[0449] 在本文所述的实施方式的任一个的一些实施方式中,所述保持件包含肠聚合物(如本文所定义的)。

[0450] 肠聚合物溶解度的pH依赖性使得肠聚合物在胃中以及在干燥条件下(例如,在口服施用之前)用作固体物质,而在肠的至少一部分中溶解。因此,包含肠聚合物的保持件的结构受壳体在胃肠道中的位置的影响。

[0451] 在本文所述的实施方式的任一个的一些实施方式中,在pH 5.5,所述肠聚合物可溶于水溶液。在一些这些实施方式中,在药物递送系统达到肠后不久,例如,在十二指肠中,所述肠聚合物开始溶解。

[0452] 在本文所述的实施方式的任一个的一些实施方式中,在pH 5.5,所述肠聚合物不溶于水溶液,而在pH 6.0,可溶于水溶液。在一些这些实施方式中,在药物递送系统达到肠后相对不久,例如,在十二指肠中,所述肠聚合物开始溶解。

[0453] 在本文所述的实施方式的任一个的一些实施方式中,在pH 5.5或6.0,所述肠聚合物不溶于水溶液,而在pH 6.5,可溶于水溶液。在一些这些实施方式中,所述肠聚合物在小肠(例如,空肠)中开始溶解,尽管可选地不在十二指肠中溶解。

[0454] 在本文所述的实施方式的任一个的一些实施方式中,在pH 5.5、6.0或6.5,所述肠聚合物不溶于水溶液,而在pH 7.0和/或pH 7.5,可溶于水溶液。在一些这些实施方式中,所述肠聚合物在回肠或结肠中开始溶解,并且可选地不在十二指肠或空肠中溶解。

[0455] 在本文所述的实施方式的任一个的一些实施方式中,所述保持件本质上由肠聚合物组成。在这些实施方式中,整个保持件在肠条件下是潜在可溶的。然而,一旦所述保持件部分溶解,例如,在整个保持件溶解之前,则这种保持件可以停止起作用(例如,不在能够维持壳体组件的连接)。

[0456] 在本文所述的实施方式的任一个的一些实施方式中,所述保持件包含肠聚合物以及肠聚合物以外的至少一种物质(例如,在胃肠道中,在任何pH下是水不溶的物质)。在一些这些实施方式中,配置所述保持件中的肠聚合物及其它物质,从而保持件中肠聚合物的溶解导致保持件停止起作用(例如,不再能够维持壳体组件的连接)。

[0457] 在本文所述的实施方式中任一个的一些实施方式中,通过分成(例如,由于降解)两个或更多个不连续的部分,保持件可以停止起作用(例如,不再能够维持壳体组件的连接),例如,其中连接至一个壳体组件的保持件的一部分不再与连接至另一壳体组件的保持件的一部分连接。

[0458] 在本文所述的实施方式中任一个的一些实施方式中,通过降解从而破坏(不必需降解为两个或更多个不连续的部分),保持件可以停止起作用(例如,不再能够维持壳体组件的连接),例如,其中保持件形成壳体的整体部件(integral part),从而在保持件本身中形成的破坏形成了壳体中的破坏。

[0459] 在本文所述的实施方式中任一个的一些实施方式中,通过与一个或多个壳体组件不再连接(例如,由于降解),保持件可以停止起作用(例如,不再能够维持壳体组件的连接),例如,其中保持件粘附至壳体组件(降解前)。

[0460] 在本文所述的实施方式中任一个的一些实施方式中,通过变形(例如,由于降解),例如,失去维持壳体组件连接所必需的形状(例如,适合于夹持壳体组件的形状),保持件可以停止起作用(例如,不再能够维持壳体组件的连接)。

[0461] 在本文所述的实施方式中任一个的一些实施方式中,所述壳体包括管状结构。

[0462] 在本文中,短语“管状结构(tubular structure)”是指具有外表面、围绕内部体积的内表面以及在管状结构基本相对侧面上将内部体积与管状结构周围环境连接的两个开口的结构(例如,开放的圆筒或其拓扑等价物)。可选地,在垂直于两个开口之间的轴的平面中,管状结构具有基本圆形和/或基本椭圆形的横截面。然而,短语“管状结构”还涵盖了替代形状。

[0463] 可选地,将管状结构的两个开口加盖以形成壳体。

[0464] 在本文中,术语“加盖(capped)”是指存在覆盖另一结构(例如,管状结构)的开口的结构(在本文中还称为“盖(cap)”),借此封闭所述开口。盖可以可选地为保持件和/或本文所述的壳体组件。可选地,盖具有围绕开口的凹面,例如,其中管状结构的末端配合在盖的凹面中。

[0465] 在本文所述的实施方式中任一个的一些实施方式中,通过保持件对本文所述的管状结构的至少一个开口加盖。在一些这些实施方式中,通过暴露管状结构的开口,保持件的除去破坏了壳体。在一些实施方式中,通过保持件(例如,两个单独的保持件)对管状结构的两个开口分别加盖。

[0466] 在本文所述的实施方式中任一个的一些实施方式中,所述壳体包括柔性组件(例如,如本文所述),其包含折叠到管状结构中的柔性片(flexible sheet)。

[0467] 在本文中,短语“柔性片(flexible sheet)”是指在一个维度上足够薄以允许所述片折叠成管状结构的3-维结构。

[0468] 在与折叠成管状结构的柔性片有关的实施方式中,在本文中认为折叠成管状结构后开始连接的所述片的不同侧面是处于连接的不同壳体组件。

[0469] 可选地,通过打开柔性片(例如,借此破坏管状结构)使壳体组件分离。

[0470] 另外或者作为另外一种选择,通过除了打开柔性片以外的机制,例如,通过暴露管状结构的开口(例如,通过对管状结构加盖的一个或两个盖的至少部分移位)使壳体组件分离。

[0471] 在与折叠成管状结构的柔性片有关的实施方式中,通过保持件(例如,如本文所述)对管状结构的每个末端加盖。可选地,通过除去对管状结构加盖的一个保持件和/或两个保持件使柔性板打开来使壳体组件分离。

[0472] 在本文所述的实施方式中任一个的一些实施方式中,所述药物递送系统还包含一旦与水接触会膨胀的物质,所述物质包含在壳体内并且配制壳体从而一旦壳体与水性液体(例如,胃液和/或肠液)接触,则所述物质膨胀。可以可选地使用所述物质的膨胀来产生本文所述的内部作用力。通过与水接触膨胀,所述物质可以可选地提供对包含PTH和SNAC的组合物的释放的控制,具体地,通过以时间-依赖性方式辅助释放,例如,其中膨胀程度(和可选地内部作用力)与暴露于水性液体的时间(例如,从口服施用算起的时间)相关。

[0473] 在本文所述的实施方式中任一个的一些实施方式中,所述壳体在其至少一部分中是水可渗透的,从而一旦与水性液体接触,则水透过壳体并导致与水接触膨胀的物质发生

膨胀。在一些实施方式中,所述壳体在接近与水接触膨胀的物质的壳体部分中是水可渗透的。在一些实施方式中,所述壳体仅在接近与水接触膨胀的物质的壳体部分中是水可渗透的,而壳体的其它部分是水不可渗透的。

[0474] 在本文所述的实施方式中任一个的一些实施方式中,壳体的水可渗透部分含有至少一个穿孔,所述穿孔允许水渗透。在一些实施方式中,所述部分包含多个穿孔。所述穿孔优选地具有允许水渗透的尺寸,但是该尺寸足够小以防止物质(例如,与水接触膨胀的物质、PTH、SNAC)从壳体中逸出。在药物递送系统中形成小穿孔的技术在本领域中是已知的,并且包括(例如)激光穿孔。

[0475] 在本文所述的实施方式中任一个的一些实施方式中,壳体包含含有一旦与水接触会发生膨胀的物质的第一隔室,和含有包含PTH和SNAC的组合物的第二隔室。在一些实施方式中,通过壳体组件分离使除去保持件后的壳体发生破坏,并且配置所述壳体,从而壳体组件的分离在含有第二隔室的区域破坏壳体,即在包含PTH和SNAC的组合物附近发生破坏。

[0476] 在一些实施方式中,通过限制或防止两个隔室内容物之间(例如,与水接触膨胀的物质和包含PTH和SNAC的组合物之间)接触的隔板(barrier)将第一隔室和第二隔室分开。在一些实施方式中,一旦与水接触膨胀的物质发生膨胀,则所述隔板是可移动的。在一些实施方式中,一旦所述物质膨胀,则隔板移动,从而第一隔室扩大,第二隔室缩小,借此挤压包含PTH和SNAC的组合物。

[0477] 在一些实施方式中,配置壳体,从而在壳体破坏前,第二隔室中包含PTH和SNAC的组合物不和与水接触膨胀的物质、壳体水可渗透部分或者保持件(其可选地位于壳体外表面上)接触。不受任何具体理论束缚,据信这些实施方式特别适合于避免PTH和/或SNAC与提供用于控制释放的特定化学和/或物理性质的物质(例如,一旦与水接触会发生膨胀的物质、壳体水可渗透部分和/或对胃肠道中位置敏感的保持件)之间潜在的不相容性。

[0478] 在一些实施方式中,包含PTH和SNAC的组合物的挤压导致在封闭第二隔室的壳体的至少一部分上产生内部作用力。可选地,这种内部作用力有利于相对大的破坏的突然形成(例如,本文所述的尺寸的破坏),借此允许PTH和SNAC的快速释放。

[0479] 在一些实施方式中,包含PTH和SNAC的组合物的挤压导致包含PTH和SNAC的组合物朝着除去保持件后在壳体中形成破坏的区域移动,例如,朝着邻近保持件的区域移动。可选地,一旦形成破坏,包含PTH和SNAC的组合物的这种移动有利于PTH和SNAC的快速释放。

[0480] 与水接触膨胀并且适合于在药物递送系统中使用的多种物质在本领域中是已知的并且可选地可以在本发明的实施方式中使用。这些物质在本领域中通常被称为“崩解剂”。在本文中,短语“与水接触后膨胀的物质”涵盖了本领域中作为“崩解剂”已知的适合于在药物递送系统中使用的任何物质(包括术语“超级崩解剂”)。这些物质的实例非限制地包括聚维酮、交聚维酮、交联羧甲纤维素(例如,交联羧甲纤维素钠)、羧甲基纤维素(例如,羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠)、羟丙基甲基纤维素、淀粉(例如,玉米淀粉、马铃薯淀粉、小麦淀粉、木薯淀粉、大米淀粉)、改性淀粉(例如,淀粉羟基乙酸钠)和二氧化硅(例如,胶体二氧化硅)。

[0481] 在本文所述的实施方式中任一个的一些实施方式中,与水接触后膨胀的物质在37℃是水不溶的。与水接触后膨胀的水不溶性物质的实例非限制地包括交联的亲水聚合物,如交聚维酮和交联羧甲纤维素以及淀粉及其衍生物。可选地,水不溶性可以在降低物质从

壳体(例如,通过本文所述的穿孔)中逸出方面是有益的,其可以降低物质在壳体内的膨胀程度。

[0482] 如本文所讨论的,除保持件的至少一部分外,可以可选地从任何多种物质,包括相对惰性的物质制备壳体的多个部分,例如,根据本文所述的各个实施方式的壳体组件和隔板以及保持件的一部分(例如,包含本文所述的肠聚合物但是不由肠聚合物组成的保持件)。

[0483] 在本文所述的实施方式中任一个的一些实施方式中,壳体的这些部分包含聚合物物质,并且可选地由聚合物物质组成。在一些实施方式中,所述聚合物物质是疏水性聚合物物质。疏水性聚合物物质的实例非限制地包括乙基纤维素及其它疏水性纤维素醚、聚醋酸乙烯酯、聚乙烯、聚(甲基丙烯酸甲酯)、聚(甲基丙烯酸乙酯)、聚(丙烯酸甲酯)、聚(丙烯酸乙酯)及其共聚物(例如,聚(乙烯-共-醋酸乙烯酯)、聚(丙烯酸乙酯-共-甲基丙烯酸甲酯))。

[0484] 在本文所述的实施方式中任一个的一些实施方式中,所述疏水性聚合物的特征在于在pH 7.0,聚合物是不溶于水的并且不吸收超过20重量%的水(相对于物质重量,所吸收的水的重量)。在一些实施方式中,所述疏水性聚合物的特征在于在pH 7.0,其吸收不超过10重量%的水。在一些实施方式中,所述疏水性聚合物的特征在于在pH 7.0,其吸收不超过5重量%的水。在一些实施方式中,所述疏水性聚合物的特征在于在pH 7.0,其吸收不超过2重量%的水。在一些实施方式中,所述疏水性聚合物的特征在于在pH 7.0,其吸收不超过1重量%的水。

[0485] 不受任何具体理论的束缚,据信例如,由于缺少形成非共价键,如氢键和离子键的能力(这种缺乏通常与疏水性有关),疏水性聚合物往往是相对惰性的。

[0486] 在本文所述的实施方式中任一个的一些实施方式中,壳体由至少一种在pH 7.0是水不溶的物质(例如,聚合物)形成,但可选的例外为本文所述的在pH 7.0是水可溶的任何肠聚合物。应理解在pH 7.0是水不溶的上述物质可以可选地是仅在pH大于7.0时是可溶的肠聚合物。在这些实施方式中,壳体的这些部分包括聚合物,并且可选地由聚合物组成。

[0487] 可选地,所述物质包含水不溶性和水溶性聚合物的混合物,从而所述混合物仅在水溶液中缓慢溶解(例如,当所述混合物中水溶性聚合物的百分比较小时)。在本文中,如果在37℃,24小时内,小于1克溶于1升水溶液(温和搅拌)时,则认为这些物质是水不溶的。

[0488] 可以可选地配制本文所述的药物递送系统以提供所需的药物动力学,例如,通过选择适当的壳体构造、保持件的形状和/或厚度、肠聚合物在保持件中的pH依赖性、与水接触膨胀的物质的量和/或类型和/或本文所述的壳体的水可渗透部分的水渗透性。

[0489] 在本文所述的实施方式中任一个的一些实施方式中,配制药物递送系统,从而一旦壳体破坏,则PTH的吸收快速发生。应理解PTH和SNAC的快速释放使得能够控制胃肠道中的释放位置,这是因为由于制剂通过胃肠道的移动,从制剂中逐渐释放通常将导致PTH和SNAC在肠道中较长部分内释放。

[0490] 不受任何具体理论束缚,据信根据本文所述的一些实施方式的药物递送系统特别适合于获得PTH和SNAC的快速释放以及PTH的吸收(在壳体破坏之前,控制延迟后),这是因为破坏可以可选地足够大,从而允许药物递送系统中全部量的PTH和SNAC的快速释放(和后续吸收),而替代方法(例如,对于肠而不是胃中的释放剂),如逐渐分解和/或溶解的涂层

和/或组合物的使用可以导致PTH和SNAC通过逐渐分解/溶解涂层中小孔的相对逐渐释放和/或包含PTH和SNAC的组合物的逐渐分解/溶解。

[0491] 在本文所述的实施方式中任一个的一些实施方式中,从药物递送系统中释放的速度(rapidity)使得在所述药物递送系统口服施用后PTH的吸收的特征在于根据本文所述的各个实施方式中的任一个的AUC与Cmax的比值为3小时或更低。

[0492] 在本文所述的实施方式中任一个的一些实施方式中,与无本文所述壳体的包含PTH和SNAC的组合物的内容物的施用相比,药物递送系统提高了PTH的递送效力(例如,如通过生物利用率所反映的)。效力的提高可能是由于例如保护PTH、SNAC和/或蛋白酶抑制剂抵抗胃条件。

[0493] 在本文所述的实施方式中任一个的一些实施方式中,配制药物递送系统,从而口服施用药物递送系统后PTH的吸收的特征在于PTH的生物利用率比口服施用包含PTH和SNAC的组合物(根据本文所述的各个实施方式中的任一个)但无药物递送系统的壳体(即与药物递送系统壳体内的组成相同的组成)后PTH的生物利用率高至少20%(所述水平的120%)。在一些实施方式中,所述生物利用率比口服施用(但无壳体)后的生物利用率高至少50%(所述水平的150%)。在一些实施方式中,所述生物利用率是口服施用(但无壳体)后的生物利用率至少2倍(所述水平的200%)。在一些实施方式中,所述生物利用率是口服施用(但无壳体)后的生物利用率至少4倍(所述水平的400%)。在一些实施方式中,所述生物利用率是口服施用(但无壳体)后的生物利用率至少10倍(所述水平的1000%)。在一些实施方式中,所述生物利用率是口服施用(但无壳体)后的生物利用率至少20倍(所述水平的2000%)。

[0494] 涂覆颗粒:

[0495] 在本文所述的实施方式中任一个的一些实施方式中,包含PTH和SNAC的组合物(根据本文所述的各个实施方式中的任一个)构成了包含多个固体颗粒的药物递送系统的一部分,所述颗粒包含含有包含PTH和SNAC的组合物的芯;和肠溶衣(例如,根据本文所述的各个实施方式中的任一个的肠溶衣)。在一些实施方式中,所述涂层覆盖了芯的整个表面。

[0496] 在一些实施方式中,所述肠溶衣包括肠聚合物(如本文所定义的),例如,根据本文所述的与肠聚合物有关的各个实施方式中的任一个。

[0497] 根据各个实施方式中的任一个如本文所述,根据肠溶衣和/或肠聚合物的pH依赖性,可以控制胃肠道中肠溶衣开始溶解的位置。

[0498] 当肠聚合物和/或肠溶衣在任何给定pH和/或胃肠道中的位置开始溶解时(例如,如本文所述),则芯暴露和/或涂层崩解和/或完全溶解可能要花费大量时间,这是因为肠聚合物和/或肠溶衣的溶解不必需是非常快的过程。例如,根据肠溶衣的厚度,可以可选地控制芯暴露和/或涂层崩解和/或完全溶解的时间,其中较厚的肠溶衣与更长的溶解时间有关。

[0499] 在本文所述的实施方式中任一个的一些实施方式中,在肠溶衣可溶的pH(例如,pH5.5、6.5或7.0,如本文所述),处于水溶液中后至少10分钟肠溶衣开始完全溶解。在一些实施方式中,在处于这种水溶液中后至少30分钟肠溶衣开始完全溶解。在一些实施方式中,在处于这种水溶液中后至少60分钟肠溶衣开始完全溶解。在一些实施方式中,在处于这种水溶液中后至少1200分钟肠溶衣开始完全溶解。

[0500] 在本文所述的实施方式中任一个的一些实施方式中,药物递送系统包含保持在一

起,例如,封装在胶囊内和/或通过粘结材料连接的多个颗粒。在一些这些实施方式中,选择胶囊(例如,明胶胶囊)和/或粘结材料从而在胃中的条件下降解(例如,由于低pH和/或对胃中酶促蛋白水解作用敏感),借此释放颗粒,并允许颗粒单独移动通过胃肠道。

[0501] 所述颗粒可以可选地处于多种形式的任何一种,包括片剂、颗粒和微球。在包含少量(例如,1-4个)固体颗粒的药物递送系统的实施方式中,涂覆片剂通常是固体涂覆颗粒的适合形式,而在包含大量(例如,至少10、100、1,000个)固体颗粒的药物递送系统的实施方式中,涂覆微球通常是固体涂覆颗粒的适合形式。

[0502] 可以使用已知方法制备片剂、微球和其它颗粒类型,例如,用于制备微球的滚圆法并挤压以制备片剂。另外,对于技术人员来说,多种涂布技术将是已知的,其非限制地包括喷涂、浸涂。

[0503] 在本文所述的任何实施方式中的一些实施方式中,所述药物递送系统包含多个固体颗粒(根据各个实施方式中的任一个如本文所述的固体颗粒)群体,其中每个群体的特征在于在其芯内PTH(和SNAC)不同的释放曲线。

[0504] 不受任何具体理论束缚,据信在单个药物递送系统中具有不同释放曲线的群体的口服施用可以模拟不同PTH(与SNAC一起)剂量的有效施用。

[0505] 在本文中,术语“群体”涵盖了单个固体颗粒和多个固体颗粒,例如,至少2个固体颗粒、至少5个固体颗粒、至少10个固体颗粒、至少20个固体颗粒、至少50个固体颗粒、至少100个固体颗粒、至少200个固体颗粒、至少500个固体颗粒、至少1,000个固体颗粒或者至少10,000个固体颗粒。因此,例如,多个固体颗粒群体可以可选地由两种不同的固体颗粒组成,每种固体颗粒代表一个群体。作为另外一种选择,一些或所有群体可以包含多个颗粒。

[0506] 在本文所述的与包含不止1个固体颗粒的群体有关的实施方式的任一个中的一些实施方式中,单个群体的固体颗粒基本上是类似的,例如,通过相同技术制备。

[0507] 在本文所述的实施方式的任一个中的一些实施方式中,所述药物递送系统包含2个固体颗粒群体。

[0508] 在本文所述的实施方式的任一个中的一些实施方式中,所述药物递送系统包含至少3个固体颗粒群体。在一些实施方式中,所述药物递送系统包含正好3个固体颗粒群体。

[0509] 在本文所述的实施方式的任一个中的一些实施方式中,所述药物递送系统包含至少4个固体颗粒群体。在一些实施方式中,所述药物递送系统包含正好4个固体颗粒群体。

[0510] 在本文所述的实施方式的任一个中的一些实施方式中,至少一个固体颗粒群体包含1-3种固体颗粒。在一些实施方式中,至少一个固体颗粒群体包含1或2种固体颗粒。在一些实施方式中,至少一个固体颗粒群体包含1种固体颗粒。

[0511] 在本文所述的实施方式的任一个中的一些实施方式中,每个固体颗粒群体由1-3种固体颗粒组成。在一些实施方式中,每个固体颗粒群体由1或2种固体颗粒组成。在一些实施方式中,每个固体颗粒群体由1种固体颗粒组成。

[0512] 在本文所述的实施方式的任一个中的一些实施方式中,至少一个固体颗粒群体包含至少4种固体颗粒。在一些实施方式中,至少一个固体颗粒群体包含至少10种固体颗粒。在一些实施方式中,至少一个固体颗粒群体包含至少30种固体颗粒。在一些实施方式中,至少一个固体颗粒群体包含至少100种固体颗粒。

[0513] 在本文所述的实施方式的任一个中的一些实施方式中,每个固体颗粒群体包含至

少4种固体颗粒。在一些实施方式中,每个固体颗粒群体包含至少10种固体颗粒。在一些实施方式中,每个固体颗粒群体包含至少30种固体颗粒。在一些实施方式中,每个固体颗粒群体包含至少100种固体颗粒。

[0514] 在本文所述的实施方式的任一个中的一些实施方式中,每个固体颗粒群体的特征在于不同的固体颗粒结构。

[0515] 重要的是应理解群体中的固体颗粒不必需具有相同的结构,而是定义结构的变量(例如,涂层厚度、涂层和/或芯中组分的粒径和/或浓度)可以可选地符合统计分布(非限制地包括,正态分布和/或泊松分布),其中表征群体的固体颗粒的"结构"是指具有最高概率的结构,即模式(例如,如变量模式所定义的)。因此,例如,就其中通过具有0.1mm的模式和0.05mm的标准偏差的分布表示颗粒涂层厚度的第一群体和通过具有0.5mm的模式和0.2mm的标准偏差的分布表示涂层厚度的第二群体而言,即使群体分布可以可选地重叠,所述群体的特征在于不同的结构(涂层厚度0.1mm的结构和涂层厚度0.5mm的结构)。

[0516] 在本文所述的实施方式中的任一个中的一些实施方式中,药物递送系统中固体颗粒的结构(包括所有群体中的颗粒)是多模式的(即具有两个或更多个峰)并且每个模式与不同的固体颗粒群体有关。

[0517] 在本文所述的实施方式的任一个中的一些实施方式中,所述群体的特征在于不同的涂层。在一些这些实施方式中,所述群体的特征在于不同的肠溶衣。涂层(例如,肠溶衣)可以可选地在任何方面是不同的,例如,涂层的组成(例如,肠聚合物的浓度和/或种类)和/或涂层的尺寸(例如,厚度)。

[0518] 在一些实施方式中,所述群体的特征在于肠溶衣不同的厚度。在一些实施方式中,其特征为不同涂层厚度的每个群体中的肠溶衣由相同成分组成(例如,从而不同群体的肠溶衣仅在其厚度不同)。

[0519] 不受任何具体理论束缚,据信一般地,涂层的性质,并且具体地,涂层的厚度特别适合于控制颗粒中PTH(和SNAC)的释放曲线,例如,通过在一个群体中使用相对薄的涂层以获得从所述群体中相对快速的释放,并且还通过在另一个群体中使用相对厚的涂层以获得从所述群体中相对缓慢的释放。

[0520] 在本文所述的实施方式的任一个中的一些实施方式中,配制药物递送系统,从而在pH 6,作为时间函数的PTH的释放速率(即单位时间释放的PTH的量)的特征在于至少两个峰(即,作为时间函数的释放速率为多模式函数)。在这些实施方式中,可以可选地认为每个峰有效地表示了PTH(与SNAC一起)单独的剂量,所述药物递送系统在不同时间释放了至少两个剂量。

[0521] 在本文所述的实施方式的任一个中的一些实施方式中,配制药物递送系统,从而在pH 7,作为时间函数的PTH的释放速率(即单位时间释放的PTH的量)的特征在于至少两个峰(即,作为时间函数的释放速率为多模式函数)。

[0522] 可选地,通过将药物递送系统置于37℃,使用柠檬酸(可选地0.1M)作为缓冲剂的水溶液(可选地1升)中,并温和搅拌(可选地根据USP搅拌桨法II(USP 23),50转每分钟),确定pH 6和/或pH 7时的释放速率。

[0523] 在一些实施方式中,使用其特征为不同肠溶衣厚度(例如,根据本文所述的各个实施方式中的任一个)的群体获得了任何给定条件(例如,pH 6和/或pH 7)下的多模式释放速

率,其中所述肠溶衣(例如,根据本文所述的各个实施方式中的任一个)在这些条件(例如,pH 6和/或pH 7)下是可溶的。在这些实施方式中,具有较厚涂层的颗粒可选地比具有较薄涂层的颗粒花费更多的时间来溶解,从而其特征为相对较薄涂层的群体与释放速率中相对早的峰有关,而其特征为相对较厚涂层的群体与释放速率中较晚的峰有关。

[0524] 不受任何具体理论束缚,据信其中固体颗粒的释放速率为多模式的药物递送系统的口服施用特别适合于模拟药物递送系统中固体颗粒的释放效果,其模拟了不同时间PTH(和SNAC)的多次口服施用的效果,同时避免了与多次施用有关的不便。例如,双模式释放可以模拟两次口服施用的效果,其中第一个峰对应于第一次口服施用,而第二个(后一个)峰模拟了第二次(后一次)口服施用的效果。类似地,三模式(3峰)释放可以模拟三次口服施用的效果,等等。

[0525] 还据信相对于峰值释放水平,分开两个峰的谷中释放水平越低,则药物递送系统口服施用模拟不同时间PTH(与SNAC一起)的多次口服施用的效果越有效。

[0526] 还据信这种药物递送系统通过提供单独的、瞬时PTH剂量提高适合于治疗骨质疏松症的PTH的骨生长促进作用;而不是提高骨吸收(当治疗骨质疏松症时,这通常是不希望的),如预期由PTH的连续、逐渐释放所造成的。

[0527] 在本文所述的与其特征为至少两个峰的作为时间函数的释放速率有关的实施方式的任一个中的一些实施方式中,至少两个峰被谷分开,所述谷小于被所述谷分开的两个峰的水平的75%。在一些实施方式中,至少两个峰被谷分开,所述谷小于被所述谷分开的两个峰的水平的50%。在一些实施方式中,至少两个峰被谷分开,所述谷小于被所述谷分开的两个峰的水平的25%。在一些实施方式中,至少两个峰被谷分开,所述谷小于被所述谷分开的两个峰的水平的10%。

[0528] 在本文所述的与其特征为至少两个峰的作为时间函数的释放速率有关的实施方式的任一个中的一些实施方式中,所述至少两个峰之间相隔至少30分钟。在一些实施方式中,所述两个峰之间相隔至少60分钟。在一些实施方式中,所述两个峰之间相隔至少2小时。在一些实施方式中,所述两个峰之间相隔至少4小时。在一些实施方式中,所述两个峰之间相隔至少6小时。

[0529] 在本文所述的与其特征为不同肠溶衣的群体有关的实施方式的任一个中的一些实施方式中,不同肠溶衣的至少一部分的特征在于不同的pH-依赖性溶解度曲线。在一些实施方式中,药物递送系统中每个群体的特征在于不同于另一个群体的pH-依赖性溶解度曲线。

[0530] 在本文中,“pH-依赖性溶解度曲线”是指如本文所定义的物质(例如,肠溶衣)可溶于水时的pH值。

[0531] 在本文所述的与其特征为不同pH-依赖性溶解度曲线的肠溶衣有关的实施方式中的任一个的一些实施方式中,肠溶衣的特征在于(如本文所定义的)每种肠溶衣可溶于水的最低pH值(5到8的范围内)的差异。在一些实施方式中,每种肠溶衣可溶于水的最低pH值(5到8的范围内)的差异为至少0.2个pH单位(例如,其中肠溶衣在pH 6.0可溶于水,而另一种肠溶衣在最高至至少6.2的pH下不可溶于水)。在一些实施方式中,每种肠溶衣可溶于水的最低pH值的差异为至少0.5个pH单位(例如,其中肠溶衣在pH 6.0可溶于水,而另一种肠溶衣在最高至至少6.5的pH下不可溶于水)。在一些实施方式中,每种肠溶衣可溶于水的最低

pH值的差异为至少1个pH单位(例如,其中肠溶衣在pH 5.5可溶于水,而另一种肠溶衣在最高至至少6.5的pH下不可溶于水)。在一些实施方式中,每种肠溶衣可溶于水的最低pH值的差异为至少1.5个pH单位(例如,其中肠溶衣在pH 5.5可溶于水,而另一种肠溶衣在最高至至少7.0的pH下不可溶于水)。

[0532] 不受任何具体理论束缚,据信特征在于每种肠溶衣可溶于水的最低pH值(5至8的范围内)的溶解曲线差异的群体将在口服施用后的不同时间释放芯内容物(例如,PTH和SNAC),这是因为口服施用的物体通常在数小时的过程内接受胃肠道中逐渐升高的pH,从胃中的强酸性pH开始,然后是肠近端部分中的微酸性pH,并且随后是肠远端部分中约中性的pH。还据信对于每个群体,在逐渐升高的pH达到每种肠溶衣可溶于水的最低pH值(5至8的范围内)的时间和位置,芯内容物将开始释放。

[0533] 在本文所述的与特征为不同pH-依赖性溶解度曲线的群体有关的实施方式的任一个中的一些实施方式中,所述药物递送系统还包含其特征为具有不同肠溶衣厚度的肠溶衣(例如,根据本文所述的各个实施方式中的任一个)的群体。

[0534] 在本文所述的与特征为不同pH-依赖性溶解度曲线的群体有关的实施方式的任一个中的一些实施方式中,所述群体的特征在于具有基本相同的肠溶衣厚度的肠溶衣(例如,根据本文所述的各个实施方式中的任一个)。

[0535] 在本文所述的实施方式中任一个的一些实施方式中,配制药物递送系统,从而口服施用后,作为时间函数的PTH的吸收(例如,药物动力学曲线)的特征在于血液中PTH水平的至少两个峰。

[0536] 在这些实施方式中,可以将前两个峰中每一个的时间分别定义为第一Tmax和第二Tmax。

[0537] 如本文所使用的术语“Tmax”是指施用和血液中试剂(例如,PTH)出现最大浓度(例如,血浆水平)之间的持续时间。

[0538] 在本文所述的实施方式中任一个的一些实施方式中,第一Tmax不超过30分钟,第二Tmax为至少60分钟。在一些实施方式中,第二Tmax为至少2小时。在一些实施方式中,第二Tmax为至少4小时。在一些实施方式中,第二Tmax为至少6小时。在一些实施方式中,第二Tmax为至少8小时。

[0539] 在本文所述的实施方式中任一个的一些实施方式中,第一Tmax不超过60分钟,第二Tmax为至少2小时(120分钟)。在一些实施方式中,第二Tmax为至少4小时。在一些实施方式中,第二Tmax为至少6小时。在一些实施方式中,第二Tmax为至少8小时。

[0540] 在本文所述的实施方式中任一个的一些实施方式中,第一Tmax为不超过2小时,第二Tmax为至少4小时。在一些实施方式中,第二Tmax为至少6小时。在一些实施方式中,第二Tmax为至少8小时。

[0541] 在本文所述的与其特征为至少两个峰的药物动力学曲线有关的实施方式的任一个中的一些实施方式中,至少两个峰被谷分开,所述谷小于被所述谷分开的两个峰的水平的75%。在一些实施方式中,至少两个峰被谷分开,所述谷小于被所述谷分开的两个峰的水平的50%。在一些实施方式中,至少两个峰被谷分开,所述谷小于被所述谷分开的两个峰的水平的25%。在一些实施方式中,至少两个峰被谷分开,所述谷小于被所述谷分开的两个峰的水平的10%。

[0542] 在本文所述的与特征为至少两个峰的药物动力学曲线有关的实施方式的任一个中的一些实施方式中,所述至少两个峰之间相隔至少30分钟。在一些实施方式中,所述两个峰之间相隔至少60分钟。在一些实施方式中,所述两个峰之间相隔至少2小时。在一些实施方式中,所述两个峰之间相隔至少4小时。在一些实施方式中,所述两个峰之间相隔至少6小时。

[0543] 杂项定义:

[0544] 如本文所使用的术语“骨质疏松症”是指其特征为骨量(bone mas)和密度减少的医学病况,并且其涵盖例如1型原发性骨质疏松症(通常与绝经期有关)、2型原发性骨质疏松症(通常与年老有关,例如,年龄至少75岁)和继发性骨质疏松症(通常与慢性疾病或病症有关和/或与长期使用药物治疗,如糖皮质激素有关)。可以根据医学领域中使用的任何标准确定骨质疏松症的存在。可选地,根据世界卫生组织标准定义骨质疏松症,例如,其特征为低于如通过双能X射线吸收法所测量的平均峰值骨量(年轻、健康成人中的平均值)的2.5倍标准偏差或更多的骨矿物密度的病况。

[0545] 如本文所使用的术语“多肽”涵盖了天然多肽(例如,降解产物、合成的合成多肽和/或重组多肽),其非限制地包括天然蛋白质、天然蛋白质片段和天然蛋白质同源物和/或其片段;以及拟肽(peptidomimetics)(通常,合成的合成多肽)以及作为多肽类似物的类肽(peptoid)和半类肽(semipeptoid),其可以具有例如修饰,从而使多肽(例如,PTH和/或蛋白酶抑制剂)在体内更稳定,或者更能够渗入细胞。这些修饰包括但不限于N末端修饰、C末端修饰、肽键修饰、主链修饰和残基修饰。用于制备拟肽化合物的方法在本领域中是熟知的并且在,例如,Quantitative Drug Design,C.A.Ramsden Gd.,Chapter 17.2,F.Choplin Pergamon Press(1992)中指明,其如在本文中完整描述一样作为参考并入。下文中提供了这方面的其它细节。

[0546] 多肽(例如,PTH和/或蛋白酶抑制剂)内的肽键(-CO-NH-)可以被以下各项取代,例如,N-甲基化酰胺键(-N(CH_3)-CO-)、酯键(-C(=O)-O-)、酮亚甲基键(-CO-CH_2-)、亚磺酰基亚甲基键(-S(=O)-CH_2-)、α-氮杂键(-NH-N(R)-CO-),其中R是任何烷基(例如,甲基)、胺键(-CH_2-NH-)、硫醚键(-CH_2-S-)、亚乙基键(-CH_2-CH_2-)、羟基亚乙基键(-CH(OH)-CH_2-)、硫代酰胺键(-CS-NH-)、烯烃双键(-CH=CH-)、氟化烯烃双键(-CF=CH-)、逆酰胺(retro amide)键(-NH-CO-)、肽衍生物(-N(R)-CH_2-CO-),其中R是自然存在于碳原子上的“正常”侧链。

[0547] 这些修饰可以在沿多肽链的任何键上发生,甚至可以同时在多个(2-3)键上发生。

[0548] 可以用非天然芳香族氨基酸,如1,2,3,4-四氢异喹啉-3-羧酸(Tic)、萘基丙氨酸、Phe的环-甲基化衍生物、Phe的卤化衍生物或者O-甲基-Tyr取代天然芳香族氨基酸Trp、Tyr和Phe

[0549] 本发明的一些实施方式所述的多肽(例如,本文所述的PTH和/或蛋白酶抑制剂)还可以包含一种或多种修饰的氨基酸或者一种或多种非氨基酸单体(例如,脂肪酸、复合碳水化合物等)。

[0550] 应理解术语“氨基酸(amino acid)”或“氨基酸(amino acids)”包括20种天然存在的氨基酸;通常在体内翻译后修饰的那些氨基酸,包括,例如,羟脯氨酸、磷酸丝氨酸和磷酸苏氨酸;和其它不常见氨基酸,其包括(但不限于)2-氨基己二酸、羟基赖氨酸、异锁链素、正缬氨酸、正亮氨酸和鸟氨酸。此外,术语“氨基酸”包括D-和L-氨基酸。

[0551] 下表1和2列出了可以与本发明的一些实施方式一起使用的天然存在的氨基酸(表1)和非常规或修饰的氨基酸(例如,合成氨基酸,表2)。

[0552] 表1

[0553]

氨基酸	三字母缩写	单字母符号
丙氨酸	Ala	A
精氨酸	Arg	R
天门冬酰胺	Asn	N
门冬氨酸	Asp	D
半胱氨酸	Cys	C
谷氨酰胺	Gln	Q
谷氨酸	Glu	E
甘氨酸	Gly	G
组氨酸	His	H
异亮氨酸	Ile	I
亮氨酸	Leu	L
赖氨酸	Lys	K
蛋氨酸	Met	M
苯丙氨酸	Phe	F
脯氨酸	Pro	P
丝氨酸	Ser	S
苏氨酸	Thr	T
色氨酸	Trp	W
酪氨酸	Tyr	Y
缬氨酸	Val	V
如上所述的任何氨基酸	Xaa	X

[0554] 表2

[0555]

非常规氨基酸	代码	非常规氨基酸	代码
鸟氨酸	Orn	羟脯氨酸	Hyp
α-氨基丁酸	Abu	氨基降冰片烯-羧酸酯	Norb
D-丙氨酸	Dala	氨基环丙烷-羧酸酯	Cpro
D-精氨酸	Darg	N-(3-胍基丙基)甘氨酸	Narg
D-天门冬酰胺	Dasn	N-(氨基甲酰基甲基)甘氨酸	Nasn
D-门冬氨酸	Dasp	N-(羧甲基)甘氨酸	Nasp
D-半胱氨酸	Dcys	N-(硫甲基)甘氨酸	Ncys
D-谷氨酰胺	Dgln	N-(2-氨基甲酰基乙基)甘氨酸	Ngln
D-谷氨酸	Dglu	N-(2-羧乙基)甘氨酸	Nglu
D-组氨酸	Dhis	N-(咪唑基乙基)甘氨酸	Nhis
D-异亮氨酸	Dile	N-(1-甲基丙基)甘氨酸	Nile
D-亮氨酸	Dleu	N-(2-甲基丙基)甘氨酸	Nleu
D-赖氨酸	Dlys	N-(4-氨基丁基)甘氨酸	Nlys
D-蛋氨酸	Dmet	N-(2-甲基硫乙基)甘氨酸	Nmet
D-鸟氨酸	Dorn	N-(3-氨基丙基)甘氨酸	Norn
D-苯丙氨酸	Dphe	N-苄基甘氨酸	Nphe
D-脯氨酸	Dpro	N-(羟甲基)甘氨酸	Nser
D-丝氨酸	Dser	N-(1-羟乙基)甘氨酸	Nthr
D-苏氨酸	Dthr	N-(3-吲哚基乙基)甘氨酸	Nhtrp
D-色氨酸	Dtrp	N-(对-羟苯基)甘氨酸	Ntyr
D-酪氨酸	Dtyr	N-(1-甲基乙基)甘氨酸	Nval
D-缬氨酸	Dval	N-甲基甘氨酸	Nmgly
D-N-甲基丙氨酸	Dnmala	L-N-甲基丙氨酸	Nmala
D-N-甲基精氨酸	Dnmarg	L-N-甲基精氨酸	Nmarg
D-N-甲基天门冬酰胺	Dnmasn	L-N-甲基天门冬酰胺	Nmasn
D-N-甲基天冬氨酸酯	Dnmasp	L-N-甲基门冬氨酸	Nmasp
D-N-甲基半胱氨酸	Dnmcys	L-N-甲基半胱氨酸	Nmcys
D-N-甲基谷氨酰胺	Dnmgln	L-N-甲基谷氨酰胺	Nmgln
D-N-甲基谷氨酸酯	Dnmglu	L-N-甲基谷氨酸	Nmglu
D-N-甲基组氨酸	Dnmhis	L-N-甲基组氨酸	Nmhis
D-N-甲基异亮氨酸	Dnmile	L-N-甲基异亮氨酸	Nmile
D-N-甲基亮氨酸	Dnmleu	L-N-甲基亮氨酸	Nmleu

[0556]

D-N-甲基赖氨酸	Dnmlys	L-N-甲基赖氨酸	Nmlys
D-N-甲基蛋氨酸	Dnmmet	L-N-甲基蛋氨酸	Nmmet
D-N-甲基鸟氨酸	Dnmorn	L-N-甲基鸟氨酸	Nmorn
D-N-甲基苯丙氨酸	Dnmphe	L-N-甲基苯丙氨酸	Nmphe
D-N-甲基脯氨酸	Dnmpro	L-N-甲基脯氨酸	Nmpro
D-N-甲基丝氨酸	Dnmser	L-N-甲基丝氨酸	Nmser
D-N-甲基苏氨酸	Dnmthr	L-N-甲基苏氨酸	Nmthr
D-N-甲基色氨酸	Dnmtrp	L-N-甲基色氨酸	Nmtrp
D-N-甲基酪氨酸	Dnmtyr	L-N-甲基酪氨酸	Nmtyr
D-N-甲基缬氨酸	Dnmval	L-N-甲基缬氨酸	Nmval
L-正亮氨酸	Nle	L-N-甲基正亮氨酸	Nmnle
L-正缬氨酸	Nva	L-N-甲基正缬氨酸	Nmnva
L-乙基甘氨酸	Etg	L-N-甲基-乙基甘氨酸	Nmetg
L-对-丁基甘氨酸	Tbug	L-N-甲基-对-丁基甘氨酸	Nmtbug
L-高苯丙氨酸	Hphe	L-N-甲基-高苯丙氨酸	Nmhphe
α-萘基丙氨酸	Anap	N-甲基-α-萘基丙氨酸	Nmanap
青霉胺	Pen	N-甲基青霉胺	Nmpen
γ-氨基丁酸	Gabu	N-甲基-γ-氨基丁酸酯	Nmgabu
环己基丙氨酸	Chexa	N-甲基-环己基丙氨酸	Nmchexa
环戊基丙氨酸	Cpen	N-甲基-环戊基丙氨酸	Nmcpen
α-氨基-α-甲基丁酸酯	Aabu	N-甲基-α-氨基-α-甲基丁酸酯	Nmaabu
α-氨基异丁酸	Aib	N-甲基-α-氨基异丁酸酯	Nmaib
D-α-甲基精氨酸	Dmarg	L-α-甲基精氨酸	Marg
D-α-甲基天门冬酰胺	Dmasn	L-α-甲基天门冬酰胺	Masn
D-α-甲基天冬氨酸	Dmasp	L-α-甲基天冬氨酸	Masp
D-α-甲基半胱氨酸	Dmcys	L-α-甲基半胱氨酸	Mcys
D-α-甲基谷氨酰胺	Dmgln	L-α-甲基谷氨酰胺	Mgln
D-α-甲基谷氨酸	Dmglu	L-α-甲基谷氨酸酯	Mglu
D-α-甲基组氨酸	Dmhis	L-α-甲基组氨酸	Mhis
D-α-甲基异亮氨酸	Dmile	L-α-甲基异亮氨酸	Mile
D-α-甲基亮氨酸	Dmleu	L-α-甲基亮氨酸	Mleu
D-α-甲基赖氨酸	Dmlys	L-α-甲基赖氨酸	Mlys
D-α-甲基蛋氨酸	Dmmet	L-α-甲基蛋氨酸	Mmet
D-α-甲基鸟氨酸	Dmorn	L-α-甲基鸟氨酸	Morn
D-α-甲基苯丙氨酸	Dmphe	L-α-甲基苯丙氨酸	Mphe
D-α-甲基脯氨酸	Dmpro	L-α-甲基脯氨酸	Mpro
D-α-甲基丝氨酸	Dmser	L-α-甲基丝氨酸	Mser

[0557]

D-α-甲基苏氨酸	Dmthr	L-α-甲基苏氨酸	Mthr
D-α-甲基色氨酸	Dmtrp	L-α-甲基色氨酸	Mtrp
D-α-甲基酪氨酸	Dmtyr	L-α-甲基酪氨酸	Mtyr
D-α-甲基缬氨酸	Dmval	L-α-甲基缬氨酸	Mval
N-环丁基甘氨酸	Ncbut	L-α-甲基正缬氨酸	Mnva
N-环庚基甘氨酸	Nchep	L-α-甲基乙基甘氨酸	Metg
N-环己基甘氨酸	Nchex	L-α-甲基-叔-丁基甘氨酸	Mtbug
N-环癸基甘氨酸	Ncdec	L-α-甲基-高苯丙氨酸	Mhphe
N-环十二烷基甘氨酸	Ncdod	α-甲基-α-萘基丙氨酸	Manap
N-环辛基甘氨酸	Ncoct	α-甲基青霉胺	Mpen
N-环丙基甘氨酸	Ncpro	α-甲基-γ-氨基丁酸酯	Mgabu
N-环十一烷基甘氨酸	Ncund	α-甲基-环己基丙氨酸	Mchexa
N-(2-氨乙基)甘氨酸	Naeg	α-甲基-环戊基丙氨酸	Mcpen
N-(2,2-二苯基乙基)甘氨酸	Nbhm	N-(N-(2,2-二苯基乙基)氨基甲酰基甲基-甘氨酸	Nnbhm
N-(3,3-二苯基丙基)甘氨酸	Nbhe	N-(N-(3,3-二苯基丙基)氨基甲酰基甲基-甘氨酸	Nnbhe
1-羧基-1-(2,2-二苯基乙氨基)环丙烷	Nmbc	1,2,3,4-四氢异喹啉-3-羧酸	Tic
磷酸丝氨酸	pSer	磷酸苏氨酸	pThr
磷酸酪氨酸	pTyr	O-甲基-酪氨酸	
2-氨基己二酸		羟基赖氨酸	

[0558] 优选地,以直链形式使用本发明的一些实施方式所述的多肽(例如,本文所述的PTH和/或蛋白酶抑制剂),尽管应理解在环化不严重干扰多肽特性的情况下,还可以使用多肽的环状形式。

[0559] 在本文所述的实施方式中任一个的一些实施方式中,所述多肽(例如,PTH和/或蛋白酶抑制剂)是可溶于水的。

[0560] 在整个本文中,术语“可溶”是指37℃时,指定溶剂中具有每升至少1克的溶解度的化合物。

[0561] 例如,术语“可溶于水”是指除非明确指明另一个pH,否则在pH 7时,在水溶液中具有每升至少1克的溶解度的化合物。

[0562] 水溶性多肽优选地包含一种或多种(非天然或天然)极性氨基酸,包括(但不限于)由于它们的含羟基侧链而能够提高多肽水溶性的丝氨酸和苏氨酸。可选地,例如,通过用极性氨基酸替换所述多肽中的一个或多个氨基酸来选择多肽的同源物,从而比母体多肽更溶于水。

[0563] 可以通过肽合成领域技术人员所知的任何技术合成本发明的一些实施方式所述的多肽(例如,PTH和/或本文所述的蛋白酶抑制剂)。对于固相肽合成,多种技术的总结可见于J.M.Stewart and J.D.Young,Solid Phase Peptide Synthesis,W.H.Freeman Co.(San Francisco),1963和J.Meienhofer,Hormonal Proteins and Peptides,vol.2,p.46,

Academic Press(New York),1973。对于经典的溶液合成,参见G.Schroder and K.Lupke,The Peptides,vol.1,Academic Press(New York),1965。

[0564] 一般地,这些方法包括向增长的多肽链中顺序加入一个或多个氨基酸或者适当保护的氨基酸。通常,通过适当的保护基保护第一氨基酸的氨基或羧基。然后,在适合于形成酰胺键的情况下,通过加入具有适当保护的互补(氨基或羧基)基团的序列中的下一个氨基酸,可以将保护或衍生的氨基酸连接至惰性固体载体或在溶液中使用。然后,从该新加入的氨基酸残基除去保护基,然后加入下一个氨基酸(适当保护)等。在所有所期望的氨基酸以正确顺序连接后,顺序或同时除去任何残余的保护基(和任何固体载体)以提供最终的多肽化合物。通过对该一般程序的简单修改,有可能一次向增长的链中加入不止1个氨基酸,例如,通过(在不使手性中心消旋的情况下)将保护的三肽与适当保护的二肽偶联,从而在脱保护之后形成五肽等等。在美国专利号6,472,505中公开了肽合成的进一步描述。

[0565] 制备本发明的一些实施方式所述的多肽化合物(例如,本文所述的PTH和/或蛋白酶抑制剂)的优选方法包括固相肽合成。

[0566] Andersson等人[Biopolymers 2000;55:227-250]描述了大规模多肽合成。

[0567] 在本文中,给定多肽(例如,PTH(1-84)或其片段)的“同源物(homolog)”是指与给定多肽显示出至少80%同源性,优选地至少90%同源性,并且更优选地至少95%的同源性,并且更优选地至少98%的同源性的多肽。在一些实施方式中,给定多肽的同源物还具有给定多肽的治疗活性。同源性百分比是指第一多肽序列中与和所述第一多肽相比较的第二多肽序列中的相应残基相匹配的氨基酸残基的百分比。通常,比对多肽以提供最大同源性。在本领域中,用于进行氨基酸或核苷酸序列比较的多种策略是已知的,以评价同一性程度,包括,例如,手动比对、计算机辅助序列对比及其组合。用于进行序列对比的一些算法(通常是通过计算机实施的)是广泛可用的,或者是可以通过本领域技术人员产生的。代表性算法包含,例如,Smith和Waterman的局部同源性算法(Adv.Appl.Math.,1981,2:482);Needleman和Wunsch的同源性比对算法(J.Mol.Biol.,1970,48:443);Pearson和Lipman的相似度搜索法(Proc.Natl.Acad.Sci.(USA),1988,85:2444);和/或通过这些算法的计算机实施(例如,Wisconsin Genetics Software Package Release 7.0,Genetics Computer Group,575Science Dr.,Madison,Wis.中的GAP、BESTFIT、FASTA和TFASTA)。引入这些算法的易于获得的计算机程序包含(例如)BLASTN、BLASTP、Gapped BLAST、PILEUP、CLUSTALW等。当使用BLAST和Gapped BLAST程序时,可以使用各个程序的缺省参数。作为另外一种选择,基于实验和/或其它要求(参见,例如,URL为www.ncbi.nlm.nihgov的网站),实践人员可以使用非缺省参数。

[0568] 如本文所使用的,术语“约”是指±10%。

[0569] 术语“包含”、“包含了”、“包括”、“包括了”、“具有”以及它们的同根词表示“包括但不限于”。

[0570] 术语“由……组成”表示“包括并且限于”。

[0571] 术语“基本由……组成”表示所述组合物、方法或结构可能包括其它成分、步骤和/或部分,但是只有在所述其它成分、步骤和/或部分不会实质性改变所要求保护的组合物、方法或结构的基本和新颖性特征时才包括。

[0572] 单词“示例性”在本文中用于表示“用作实例,举例或说明”。描述为“示例性”的任

何实施方式不必需视为优选的或者比其它实施方式有利,和/或排除从其它实施方式引入特征。

[0573] 单词“可选地”在本文中用于表示“在一些实施方式中提供,而在其它实施方式中不提供”。本发明的任何具体的实施方式可以包括多种“可选的”特征,除非这些特征相互矛盾。

[0574] 除非在上下文中明确说明,否则如本文所使用的,单数形式的“一个”、“一种”和“所述”包括复数引用。例如,术语“蛋白酶抑制剂”和/或“抗酸化合物”可以包括多种化合物,包括它们的混合物。

[0575] 在整个发明申请中,可以通过范围形式提供本发明的多种实施方式。应理解以范围形式进行说明仅是为了方便和简洁,并不应将其视作对本发明范围刻板的限制。因此,范围的说明应认为具有具体公开的所有可能的子范围以及该范围内的单个数值。例如,范围的说明(如1至6)应认为具有具体公开的子范围,如从1至3、从1至4、从1至5、从2至4、从2至6、从3至6等,以及该范围内的单个数值,例如,1、2、3、4、5和6。不考虑范围的宽度,这都是适用的。

[0576] 每当在本文中指明数值范围时,它表示在所指明的范围内包括任何引用的数值(分数或整数)。短语第一指明的数值和第二指明的数值“之间的“范围(ranging/range)”和第一指明的数值至第二指明的数值的“范围”在本文中可互换使用,并且表示包括第一和第二指明的数值以及它们之间所有的分数和整数。

[0577] 如本文所使用的术语“方法”是指用于完成给定任务的方式、方法、技术和程序,其包括(但不限于)化学、药理学、生物学、生物化学和医学领域的实践人员已知的或者易于根据已知的方式、方法、技术和程序发展出的那些方式、方法、技术和程序。

[0578] 如本文所使用的,术语“治疗”包括终止、基本抑制、减缓或逆转病况的发展,基本改善病况的临床或美学症状,或者基本防止病况的临床或美学症状的出现。

[0579] 应理解为了清楚起见,在单独的实施方式的背景中描述的本发明的某些特征也可在单一实施方式中以组合提供。相反地,为了简便起见,在单一实施方式的背景中描述的本发明的多种特征也可单独提供或者以任何适合的子组合形式提供,或者如在本发明任何其它所述的实施方式中适合的形式提供。在多种实施方式的背景中描述的某些特征不应认为是那些实施方式的基本特征,除非在没有那些要素时该实施方式不能实施。

[0580] 如上文所描述的和如在所附权利要求部分中所要求保护的本发明的多个实施方式和方面在下列实施例中获得了实验支持。

[0581] 实施例

[0582] 现在参考以下实施例,并连同上述说明,以非限制的方式描述本发明的一些实施方式。

[0583] 材料

[0584] 8-氨基辛酸得自Alfa-Aesar。

[0585] 硬脂酸镁得自Sigma-Aldrich。

[0586] O-乙酰水杨酰氯得自Sigma-Aldrich。

[0587] 大豆胰蛋白酶抑制剂(SBTI)是得自Sigma-Aldrich。

[0588] 特立帕肽购自Bachem。

[0589] 碳酸氢钠得自Merck。

[0590] 通过将O-乙酰水杨酰氯与8-氨基辛酸反应制备SNAC(8-N-(2-羟基苯甲酰)氨基辛酸钠)。

[0591] 实施例1

[0592] 口服施用甲状旁腺激素(PTH)的药物动力学曲线

[0593] 药物动力学研究设计:

[0594] 在3个月的一段时间内,在健康志愿者中进行公开标签比较药物动力学研究。在两次访问中的每一次中,每位志愿者接受含有0.75mg特立帕肽(甲状旁腺激素(1-34)的重组形式)的相同口服片剂。

[0595] 所述制剂由特立帕肽(0.75mg)、SNAC(8-N-(2-羟基苯甲酰)氨基辛酸钠)、大豆胰蛋白酶抑制剂(SBTI)和少量硬脂酸镁组成。

[0596] 在过夜禁食8小时后的清晨施用片剂,然后立即服用150ml水。每次访问时,在药物施用之后3小时提供标准餐食。患者不吃或不饮用酒精或含咖啡因的饮料。访问之间有两周的一段时间。

[0597] 为了确定甲状旁腺激素(1-34)(PTH(1-34))的浓度,每次访问期间在预定时间点通过留置导管从前臂静脉吸取血液样品(每次4ml)。每次取样后,用1.5ml生理盐水冲洗插管。另外,为了避免样品稀释,在下一个样品之前,吸取1ml血液并弃去。在以下时间采集血液样品:基线(给药前(predose))、施用后10分钟、15分钟、20分钟、30分钟、45分钟、60分钟、75分钟、90分钟、105分钟、2小时、3小时、4小时和5小时。将每个血液样品采集至含有EDTA(乙二胺四乙酸)的单个管中并置于冰上。在血液采集15分钟内,将样品在4℃离心10分钟(2500转每分钟),分离血浆并分成2个或3个等份。将每个等份转移至适当标记的聚丙烯管中,并在分析前保存在约-20℃。使用用于人血浆或血清中完整PTH(1-34)测量的IDS-iSYS自动测定测量PTH(1-34)水平。所述测定结果不包含PTH(1-84)水平,如内源PTH。

[0598] 结果:

[0599] 如下表3和图1A-图1C所示,所施用的甲状旁腺激素(1-34)的药物动力学曲线的特征在于血浆水平快速升高,然后快速降低,从而在施用20分钟内发生甲状旁腺激素(1-34)的峰值浓度(Cmax)。如其中进一步所示,Cmax在给定受试者中不同施用之间是相对固定的。如图1A-图1C中进一步所示,甲状旁腺激素(1-34)水平在片剂施用60分钟内回到基线水平。

[0600] 表3:两次口服施用特立帕肽后3位受试者的药物动力学数据

[0601]

受试者	第1次施用后的Tmax(分钟)	第2次施用后的Tmax(分钟)	第1次施用后的Cmax(皮克/毫升)	第2次施用后的Cmax(皮克/毫升)
A	15	20	195	283
B	10	20	124	116
C	10	20	35	36

[0602] 如图1A-图1C中进一步所示,具体地如图1B和图1C中所示,即使Tmax中很小的变化(例如,从10至20分钟)导致产生了具有较少重叠的不同的药物动力学曲线,这是因为PTH血浆水平的峰值非常窄。

[0603] 该结果表明了与不同测量的平均数据相反,来自单个测量的数据的重要性。对来自不同测量,甚至单个受试者中不同测量的数值取平均值将导致更宽和更低的曲线,这不

能准确表示血浆水平升高和降低的速度(rapidity)。

[0604] 实施例2

[0605] 口服施用甲状旁腺激素(PTH)的临床I期试验

[0606] 在Hadassah临床研究中心进行包含特立帕肽(甲状旁腺激素(1-34))的示例性口服制剂的临床I期研究。整个研究中包括42位健康志愿者。

[0607] 所述制剂由特立帕肽(200、400、680、1400或1800μg)、SNAC(8-N-(2-羟基苯甲酰)氨基辛酸钠)、大豆胰蛋白酶抑制剂和硬脂酸镁组成。

[0608] 在过夜禁食8小时后的清晨施用片剂,然后立即服用150ml水。每次访问时,在药物施用之后3小时提供标准餐食。患者不吃或不饮用酒精或含咖啡因的饮料。

[0609] 为了确定甲状旁腺激素浓度,在预定时间点通过留置导管从前臂静脉吸取血液样品(每个4mL)。每次取样后,用1.5ml生理盐水冲洗插管。另外,为了避免样品稀释,在下一个样品之前,吸取1ml血液并弃去。在以下时间采集血液样品:基线(给药前(predose))、施用后15分钟、30分钟、45分钟、60分钟、75分钟、90分钟、105分钟、2小时、3小时、4小时和5小时。将每个血液样品采集至含有EDTA(乙二胺四乙酸)的单个管中并置于冰上。在血液采集15分钟内,将样品在4℃离心10分钟(2500转每分钟),分离血浆并分成2个或3个等份。将每个等份转移至适当标记的聚丙烯管中,并在分析前保存在约-20℃。使用用于人血浆或血清中完整PTH(1-34)测量的IDS-iSYS自动测定测量PTH(1-34)水平。

[0610] 如上文所述,以200、400、680、1400或1800μg的剂量进行特立帕肽的口服施用。每个口服施用剂量的PTH(1-34)的Cmax与皮下注射20μg特立帕肽的PTH(1-34)的Cmax相比较。

[0611] 如图2所示,口服施用后PTH(1-34)的Cmax与剂量成比例,口服施用大致750μg特立帕肽所提供的Cmax与皮下施用20μg特立帕肽的相当。

[0612] 如图3所示,口服施用1800μg特立帕肽和皮下施用20μg特立帕肽的特征在于类似的Cmax值,药物动力学曲线中的主要差异在于口服施用后PTH水平的降低比皮下施用明显更快。应理解单次施用的药物动力学曲线的特征在于与图3中所示曲线相比更窄和更高的曲线,这是因为由于Tmax中的微小变化(如实施例1中所讨论的),对来自不同测量的数据取平均值会导致更宽和更低的曲线。

[0613] 另外,确定了作为PTH活性已知标志物的cAMP的血浆水平,以确认所施用的PTH的生物活性。如上文所述,在口服施用680μg特立帕肽或者皮下注射20μg特立帕肽后测量cAMP血浆水平。

[0614] 如图4所示,口服施用680μg特立帕肽和皮下施用20μg特立帕肽将血浆cAMP水平提高至类似的程度。该结果确认口服施用PTH显示出生物活性。

[0615] 这些结果表明PTH的口服施用导致了PTH水平的生物学活性提高,并且比通过皮下施用所得的持续更短的一段时间。

[0616] 血液中PTH水平的短时间提高对于提高骨生长可以是有利的,这是因为与间歇暴露于PTH相比,长期暴露于PTH具有相反效果(骨吸收的提高)。

[0617] 实施例3

[0618] 含有甲状旁腺激素和可膨胀物质的壳体

[0619] 如图12所示,可选地组装了根据本发明的一些实施方式包含封装活性成分、甲状旁腺激素和SNAC(8-N-(2-羟基苯甲酰)氨基辛酸钠)(本身或作为根据本文所述的各个实施

方式中的任一个的药物组合物配制)的壳体的药物递送系统。

[0620] 第一壳体组件(A)填充了与水接触膨胀的物质(B),然后是隔板(C)和活性成分(甲状旁腺激素和SNAC)(D),可选地处于颗粒形式。然后,使第二壳体组件(E)与第一壳体组件(A)接触,借此封装(B)、(C)和(D)。然后,在壳体组件(A)和(E)的外表面的至少一部分上形成了在各个实施方式中的任一个中如本文所述的肠聚合物层(未显示)。所述层与组件(A)和(E)中每一个的至少一部分的粘附防止了组件(A)和(B)的分离。可以进行组装,从而活性成分(D)不接触壳体组件(A)和/或(E)和隔板(C)以外的药物递送系统的任何物质。

[0621] 图13A-图13C显示了活性成分(甲状旁腺激素和SNAC)从根据本发明的一些实施方式的药物递送系统(可选地如上文和图12中所述组装的)中释放的机制。

[0622] 图13显示了施用前,根据本发明的一些实施方式的药物递送系统。所述药物递送系统包括在其至少部分(可选地穿孔部分)中为水可渗透的第一壳体组件1320和与第一壳体组件1320接触的第二壳体组件1310。第二壳体组件1310优选地是水不渗透的。通过肠聚合物层1330(如本文在各个实施方式中的任一个中所述)涂覆其中组件1310和1320接触的区域,所述肠聚合物层粘附至组件1310和1320两者的外表面,借此防止组件1310和1320彼此分离。通过壳体组件1310和1320封装了与水接触膨胀的物质1340、隔板1350和活性成分(甲状旁腺激素和SNAC)1360,可选地处于颗粒形式。

[0623] 图13B显示了口服施用后与胃内容物接触后图13A中所示的药物递送系统。所述药物递送系统包含如上文所述的相同组分,但是其差异在于由于胃中水溶液通过壳体组件1320(可选地通过组件1320中的一个或多个穿孔)的渗透,物质1340膨胀。由于物质1340的膨胀,隔板1350朝着活性成分1360位移,并且通过隔板1350的位移,活性成分1360可选地朝着壳体组件1310方向位移和/或压缩(例如,活性成分1360附近孔隙体积减小)。物质1340的膨胀可选地导致产生了施加于壳体组件1310的作用力,通过隔板1350的位移并且通过活性成分1360(例如,通过活性成分1360对挤压的阻力)传递所述作用力。由于肠聚合物不溶于胃部酸性环境,因此肠聚合物的层1330保持基本完整,借此继续防止组件1310和1320彼此分离,即使存在上述可选的应用于壳体组件1310的作用力的情况下。

[0624] 图13C显示了口服施用后与肠内容物接触后图13A和图13B中所示的药物递送系统。由于肠聚合物在微酸性或非酸性肠环境(例如,pH至少5.5)中的溶解,并且可选地还通过上述施加于壳体组件1310的作用力的辅助,肠聚合物层破裂。一旦破裂,所述层不再防止壳体组件彼此分离。壳体组件分离,并且活性成分、甲状旁腺激素和SNAC从壳体中快速释放。

[0625] 在壳体组件分离以及甲状旁腺激素和SNAC释放之前,甲状旁腺激素和SNAC可选地不接触壳体组件1310和/或1320和隔板1350以外的药物递送系统中的任何物质。

[0626] 壳体组件1310、1320、(A)和/或(E)可选地由pH 7.0时不溶于水的聚合物,可选地疏水性聚合物,如乙基纤维素组成。另外或者作为另外一种选择,壳体组件1310、1320、(A)和/或(E)由与少量亲水聚合物混合的pH 7.0时不溶于水的聚合物,可选地疏水性聚合物组成,所述混合物仅在水溶液中缓慢溶解。

[0627] 物质1340和/或物质(B)可选地是本领域中承认作为适合于药物使用的崩解剂的物质。

[0628] 隔板1350和/或隔板(C)可选地由pH 7.0时不溶于水的聚合物,可选地疏水性聚合

物,如乙基纤维素组成。另外或者作为另外一种选择,隔板1350和/或隔板(C)由与少量亲水聚合物混合的pH 7.0时不溶于水的聚合物,可选地疏水性聚合物组成,所述混合物仅在水溶液中缓慢溶解。

[0629] 上述肠聚合物(例如,层1330)可选地是聚(甲基丙烯酸-共-丙烯酸乙酯)(可选地以甲基丙烯酸与丙烯酸乙酯约1:1的比值),例如,Eudragit®L100-55。

[0630] 上述聚合物或pH 7.0时不溶于水的聚合物可选地由pH高于7.0时(例如,在结肠中)溶解的肠聚合物组成。

[0631] 所述活性成分可选地包含根据本文所述的各个实施方式中的任一个的量的SNAC,和治疗有效量的甲状旁腺激素,可选地甲状旁腺激素(1-34)(例如,特立帕肽),可选地,根据本文所述的各个实施方式中的任一个的量。

[0632] 实施例4

[0633] 包含由折叠成管状结构的片所形成的甲状旁腺激素的壳体

[0634] 图14显示了根据本发明的一些实施方式的壳体的结构。

[0635] 聚合物片(A)折叠成管状结构。包含肠聚合物(在各个实施方式的任一个中如本文所述)的盖(B)可选地基本由肠聚合物组成,其在管状结构两端连接,借此形成封闭的壳体并防止管状结构的片(A)打开。可选地,通过粘合剂进行盖的连接。作为另外一种选择或者另外地,通过与片(A)施加于盖的内表面的压力有关的摩擦力进行连接,可选地,所述压力与片对折叠的阻力有关。

[0636] 可选地,在两个盖连接之前并且可选地在一个盖连接之后且在第二个盖连接之前,将活性成分甲状旁腺激素和SNAC(8-N-(2-羟基苯甲酰)氨基辛酸钠)(未显示)置于壳体中。

[0637] 一旦一个或两个盖(B)中的肠聚合物在肠环境中部分和/或完全溶解,则片(A)打开,并且甲状旁腺激素和SNAC借此从壳体中快速释放。

[0638] 片(A)可选地由pH 7.0时不溶于水的聚合物,可选地疏水性聚合物,如乙基纤维素组成。另外或者作为另外一种选择,片(A)由与少量亲水聚合物混合的pH 7.0时不溶于水的聚合物,可选地疏水性聚合物组成,所述混合物仅在水溶液中缓慢溶解。

[0639] 上述肠聚合物可选地是聚(甲基丙烯酸-共-丙烯酸乙酯)(可选地以甲基丙烯酸与丙烯酸乙酯约1:1的比值),例如,Eudragit®L100-55。

[0640] 上述聚合物或pH 7.0时不溶于水的聚合物可选地由pH高于7.0时(例如,在结肠中)溶解的肠聚合物组成。

[0641] 所述活性成分可选地包含根据本文所述的各个实施方式中的任一个的量的SNAC,和治疗有效量的甲状旁腺激素,可选地甲状旁腺激素(1-34)(例如,特立帕肽),可选地,根据本文所述的各个实施方式中的任一个的量。

[0642] 实施例5

[0643] 抗酸剂对包含甲状旁腺激素和SNAC的组合物的释放曲线的影响

[0644] 制备了两个片剂制剂,具有相同量的SNAC、胰蛋白酶抑制剂和特立帕肽(甲状旁腺激素(1-34)),其中一个制剂还含有100mg碳酸氢钠,而另一个制剂不含碳酸氢钠。所述片剂处于均匀混合物的形式。

[0645] 根据USP 23装置2(搅拌桨),以50转每分钟的转速,在100ml模拟胃缓冲液(无胃蛋

白酶),pH 2.0,37℃,对每个片剂制剂进行溶解测试。使用具有Cosmosil™5C18-MS-II(4.6ID×250mm)柱的HPLC装置,通过色谱法确定每个样品中释放的SNAC的量。流动相由50%的乙腈和50%的磷酸溶液(0.1%)组成。流速为1ml/min,注射体积为25μL。将所释放的SNAC的量计算为制剂中SNAC的量的百分比。

[0646] 如图15所示,碳酸氢钠显著提高了片剂中SNAC的溶解,并且保留了SNAC的可溶性部分。

[0647] 这些结果表明当通过口服施用PTH治疗骨质疏松症时,具有抗酸剂,如碳酸氢钠的制剂可以显著提高吸收促进剂SNAC的效果。

[0648] 实施例6

[0649] 抗酸剂对口服施用的甲状旁腺激素(PTH)的药物动力学曲线的影响

[0650] 对10位健康志愿者进行开放标签比较药物动力学研究。不同访问时,每位志愿者接受含有0.75mg特立帕肽(甲状旁腺激素(1-34)(PTH(1-34))的重组形式)的相同口服片剂。第一次访问时,与150ml水一起施用片剂,而在第二次访问时,与150ml 3mg/ml的碳酸氢钠水溶液一起施用片剂。

[0651] 所述制剂由特立帕肽(0.75mg)、SNAC(8-N-(2-羟基苯甲酰)氨基辛酸钠)、大豆胰蛋白酶抑制剂(SBTI)和少量硬脂酸镁组成。

[0652] 在过夜禁食8小时后的清晨施用片剂。每次访问时,在药物施用之后3小时提供标准餐食。患者不吃也不饮用酒精或含咖啡因的饮料。两次访问之间有两周的一段时间。

[0653] 为了确定PTH(1-34)的浓度,吸取血液样品并使用上文实施例1中所述的程序,使用IDS-iSYS自动测定测量PTH(1-34)水平。基于AUC(曲线下面积)参数,确定相对吸收。

[0654] 如图16所示,与和水共施用的制剂相比,与碳酸氢钠溶液共施用将口服施用制剂的PTH(1-34)吸收提高了约35%。

[0655] 这些结果表明与抗酸剂共施用提高了SNAC促进口服施用PTH的用于骨质疏松症治疗的吸收的能力。

[0656] 尽管已结合其具体实施方式说明了本发明,但是显然多种替代、修改和改变将对本领域技术人员是显而易见的。因此,它旨在包含属于所附权利要求的精神和广泛范围内的所有这些替代、修改和改变。

[0657] 在本说明书中提及的所有公开、专利和专利申请以好像具体并且单独指明每个单独的公开、专利或专利申请作为参考并入本文的相同程度,以其全部内容作为参考并入到本说明书中。另外,不应将本发明申请中的任何参考文献的引用或鉴别视为允许该参考文献作为对本发明的现有技术可用。在使用章节标题的程度上,不应将它们视为必要的限制。

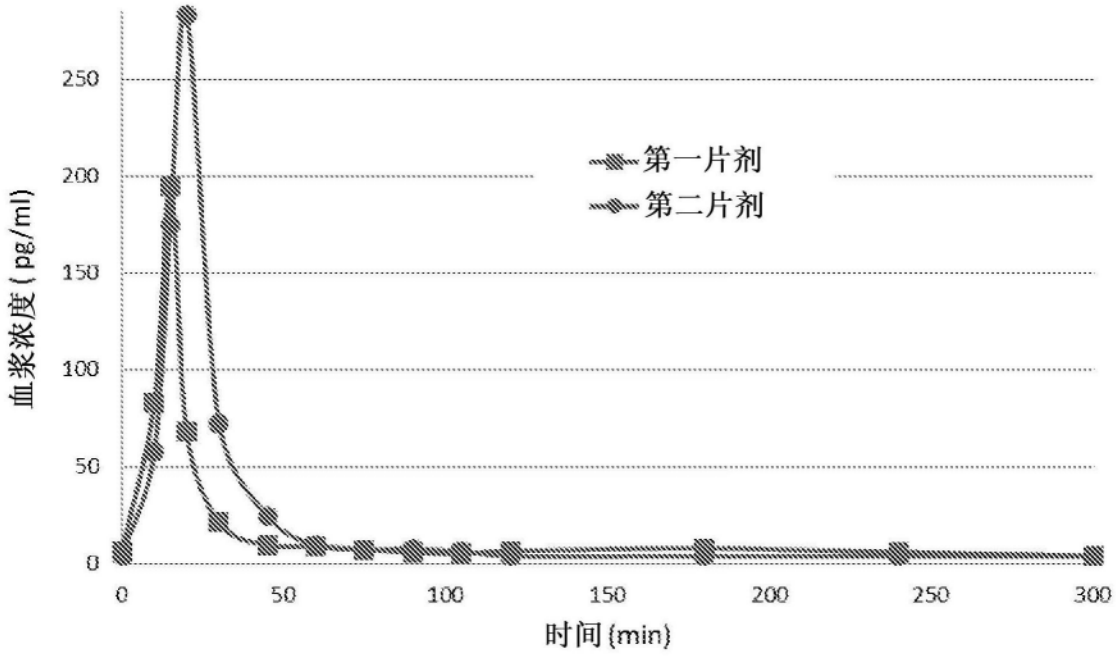

250
200
150
100
50
0
血浆浓度(pg/ml)
第一片剂
第二片剂
0
50
100
150
200
250
300
时间(min)

图1A

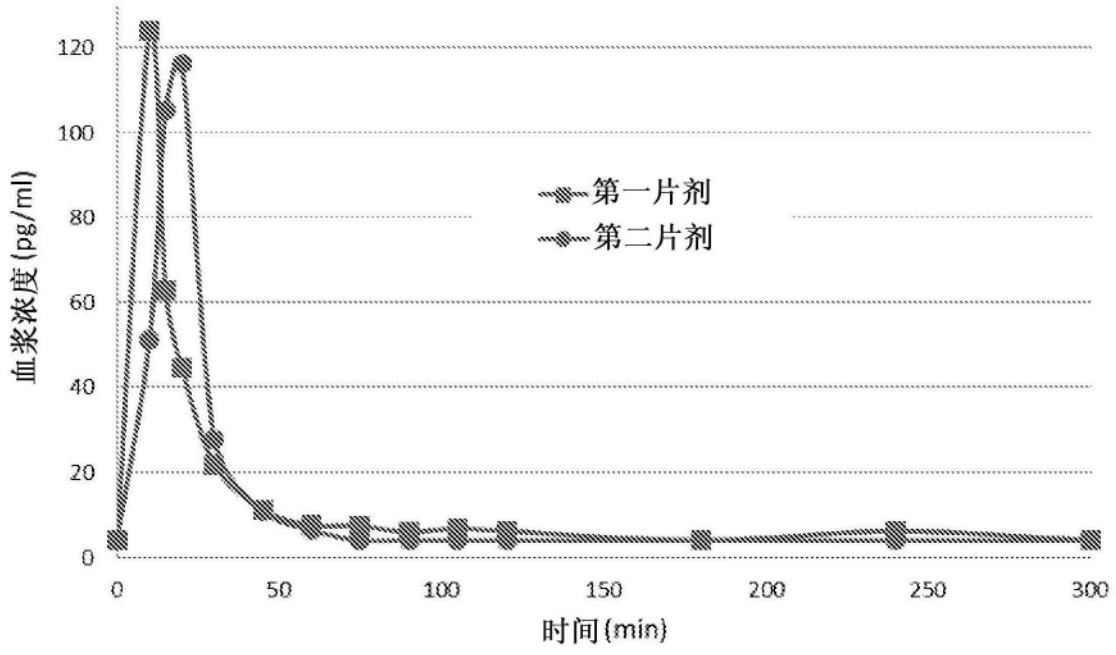

120
100
80
60
40
20
0
血浆浓度(pg/ml)
第一片剂
第二片剂
0
50
100
150
200
250
300
时间(min)

图1B

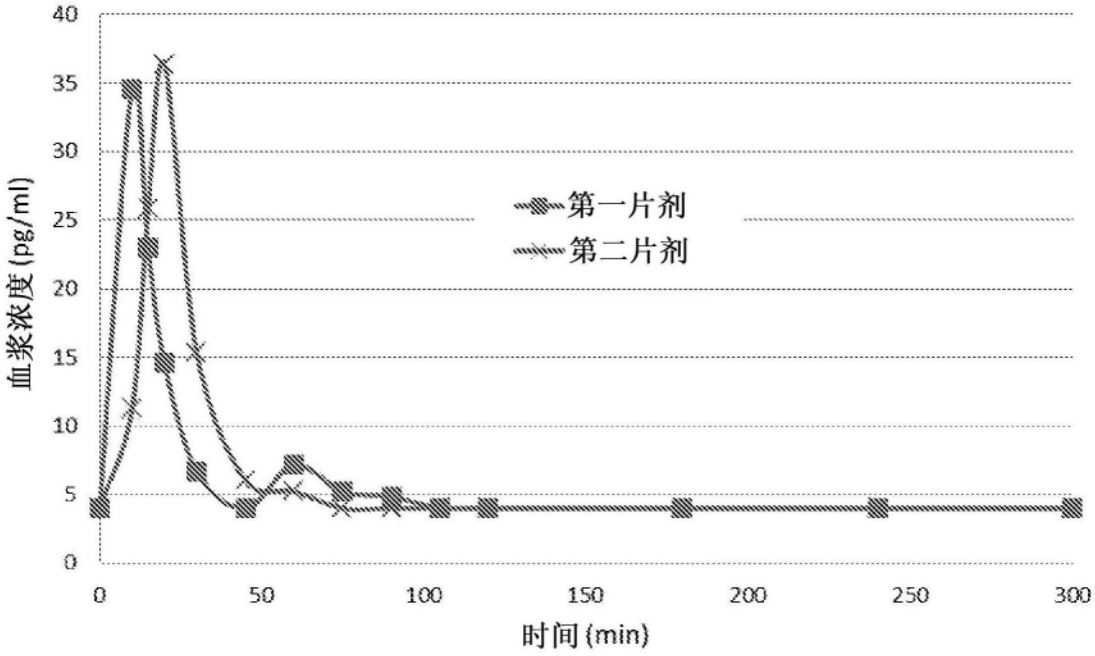

40
35
30
25
20
15
10
5
0
血浆浓度 (pg/ml)
第一片剂
第二片剂
0
50
100
150
200
250
300
时间 (min)

图1C

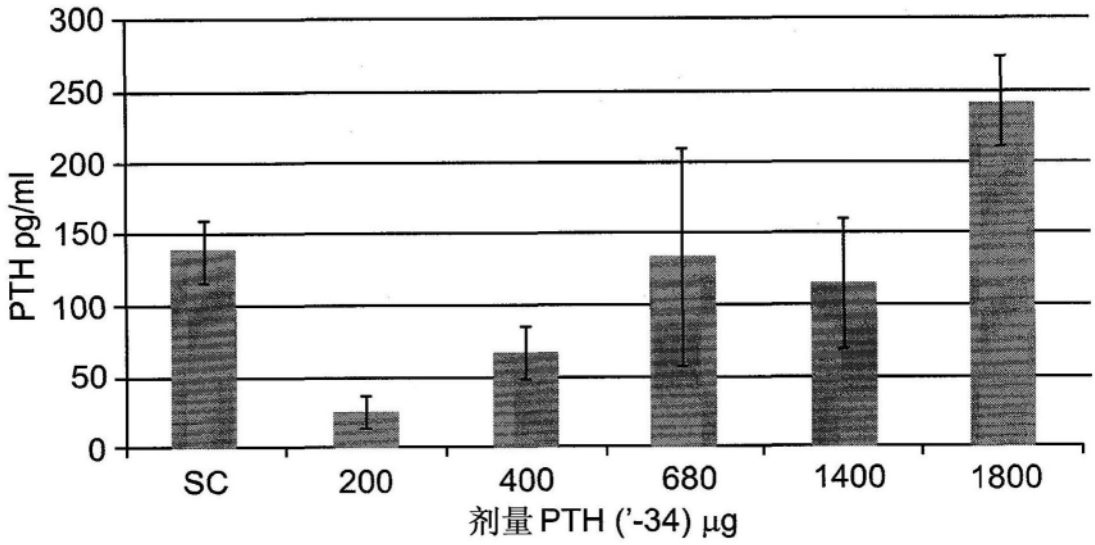

300
250
200
150
100
50
0
PTH pg/ml
SC
200
400
680
1400
1800
剂量 PTH ('-34) μg

图2

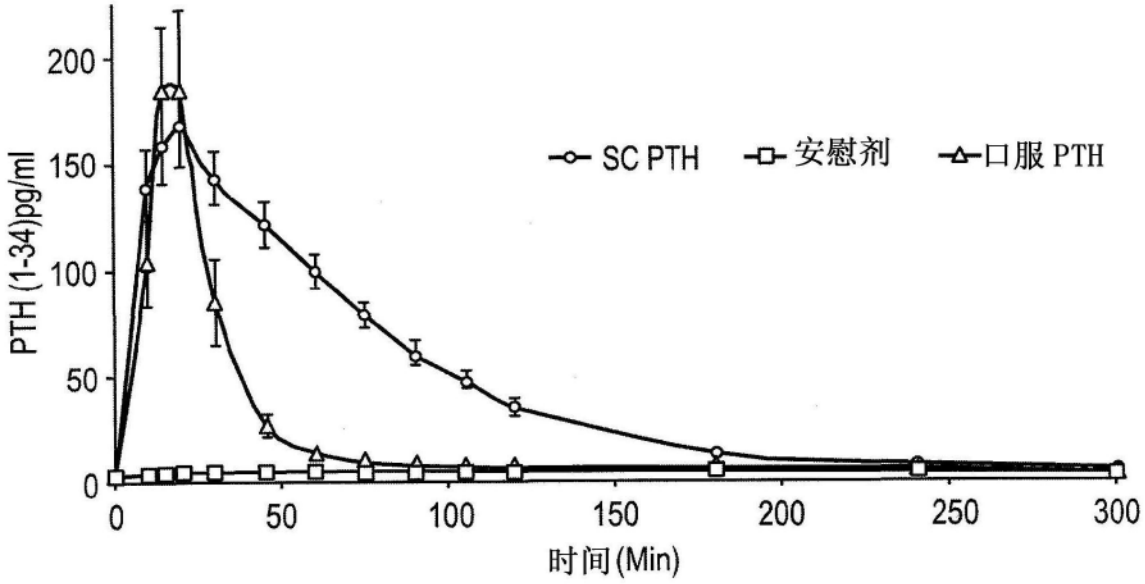

PTH (1-34)pg/ml
200
150
100
50
0
0
50
100
150
200
250
300
时间(Min)
SC PTH
安慰剂
口服 PTH

图3

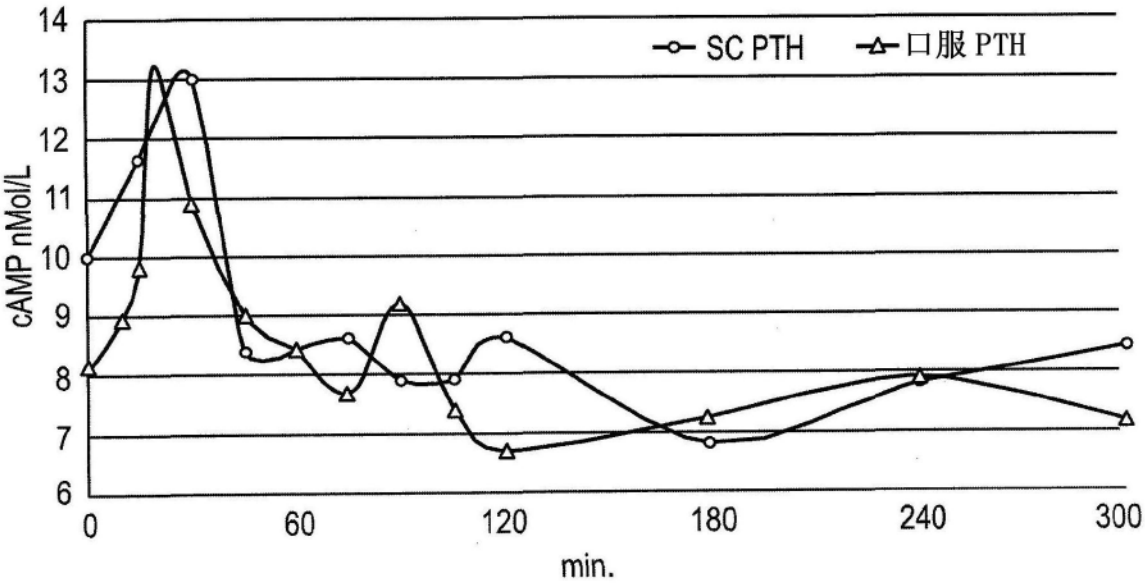

cAMP nMol/L
14
13
12
11
10
9
8
7
6
0
60
120
180
240
300
min.
SC PTH
口服 PTH

图4

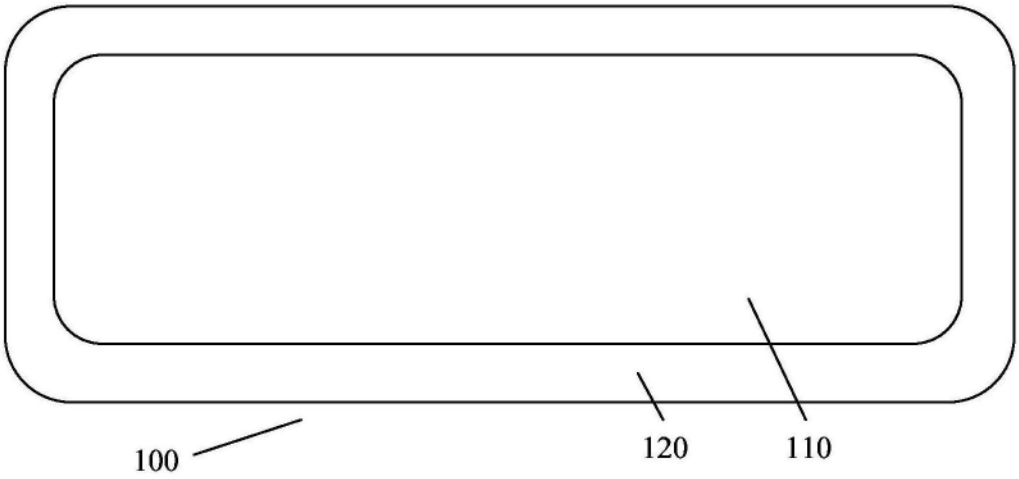


图5A

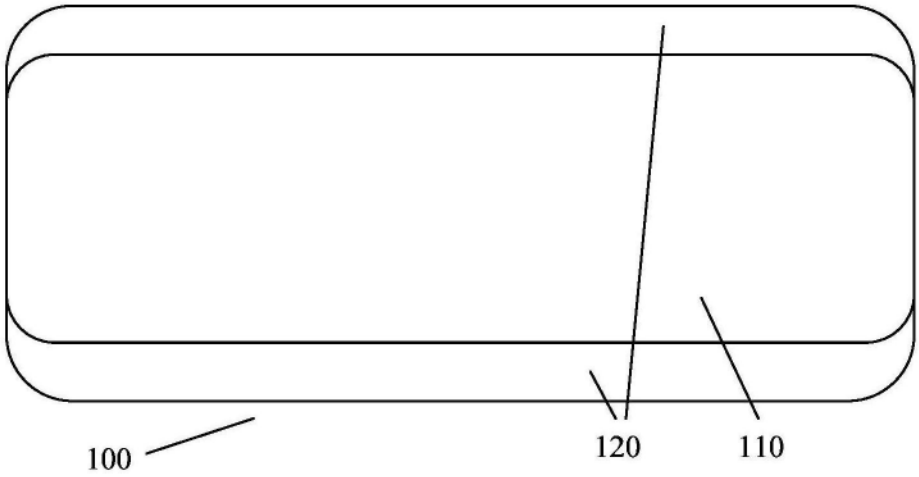


图5B

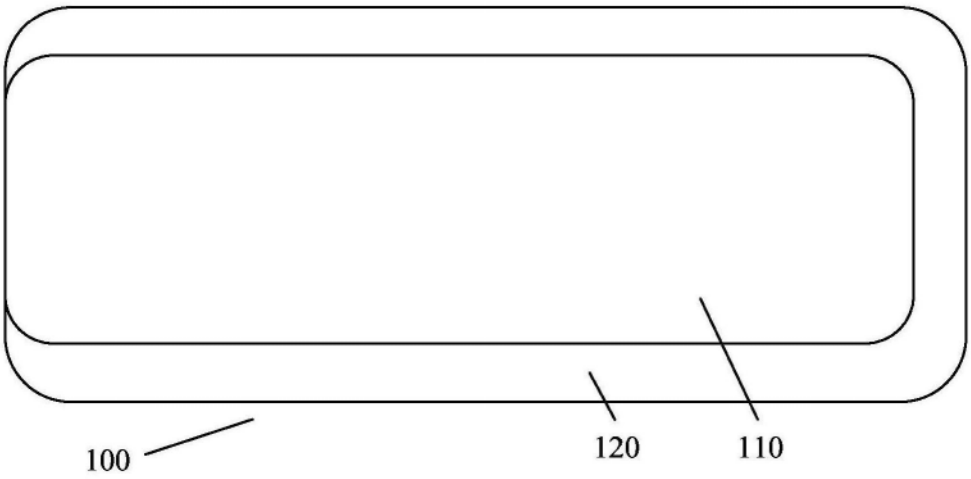


图5C

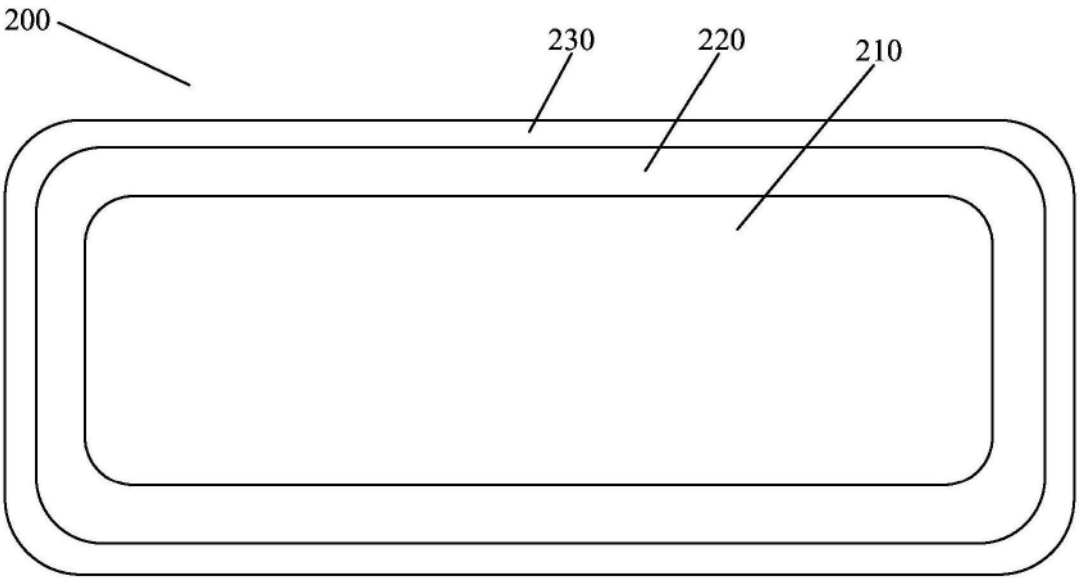


图6A

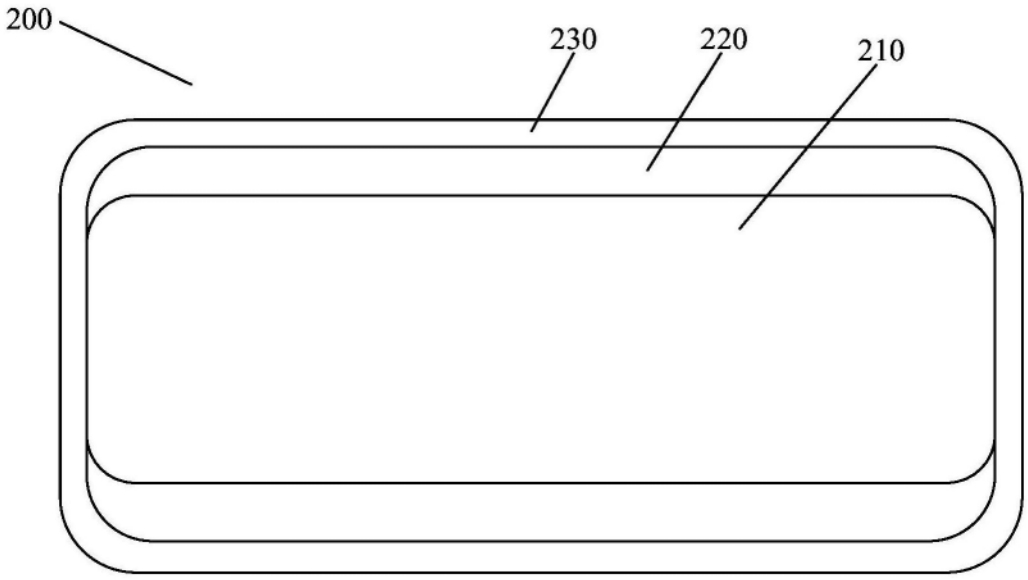


图6B

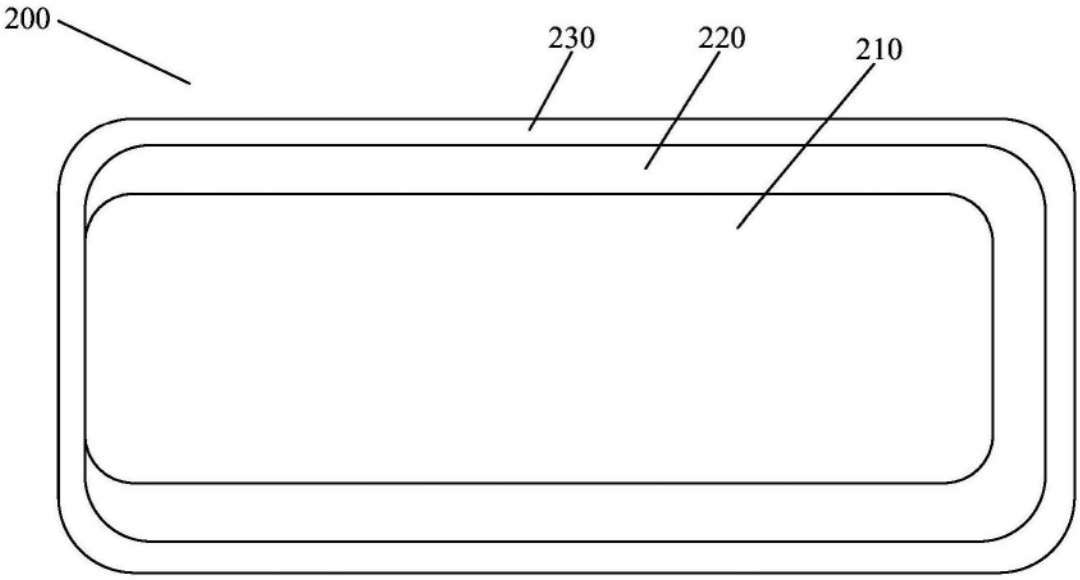


图6C

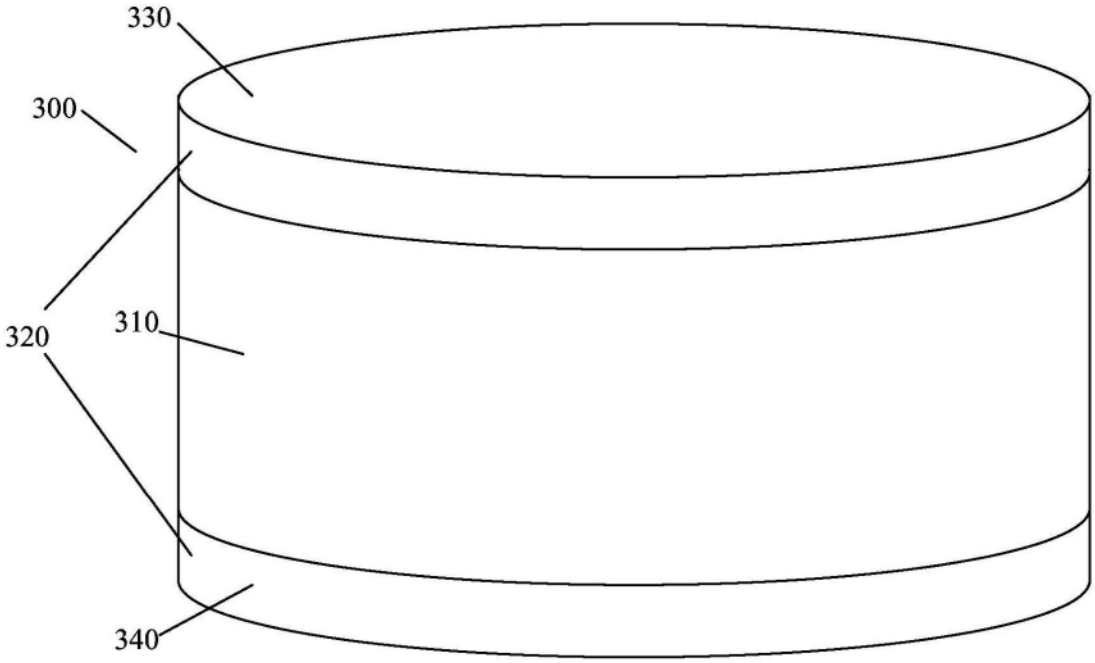


图7

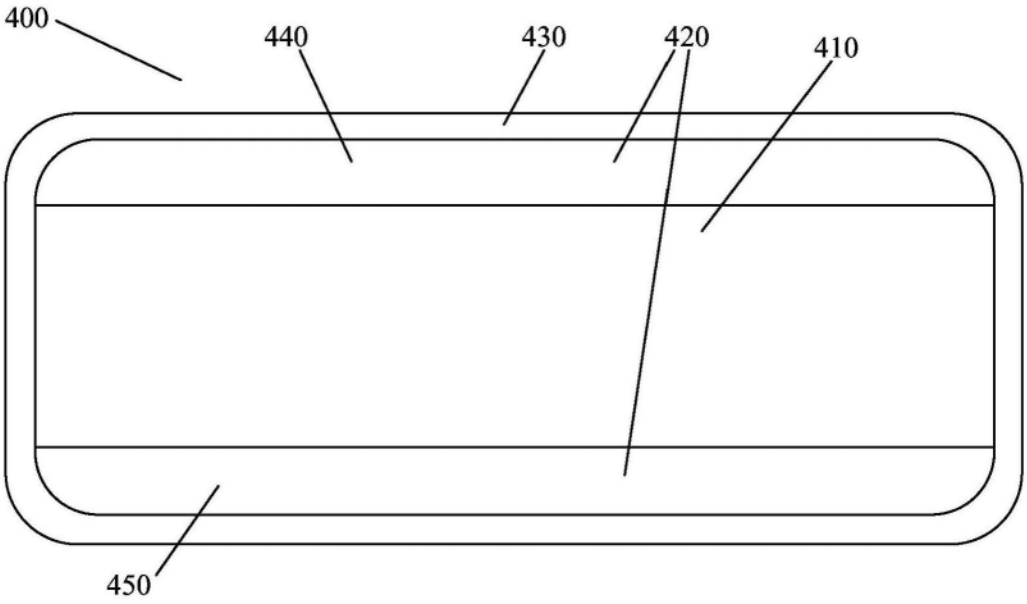


图8

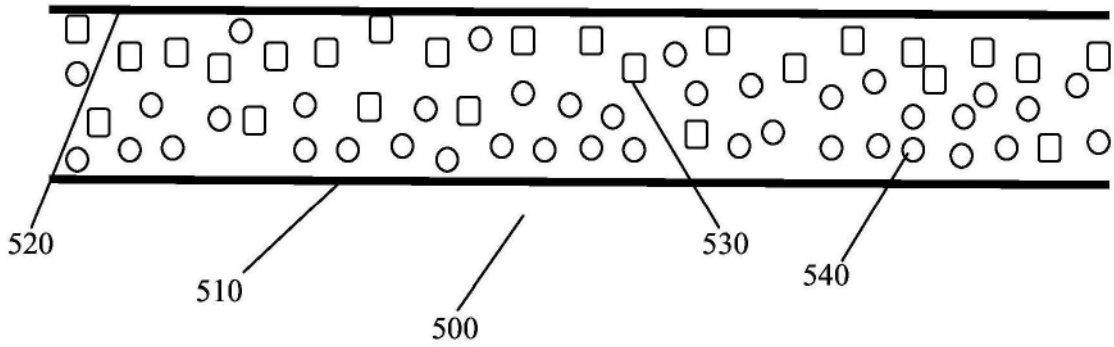


图9

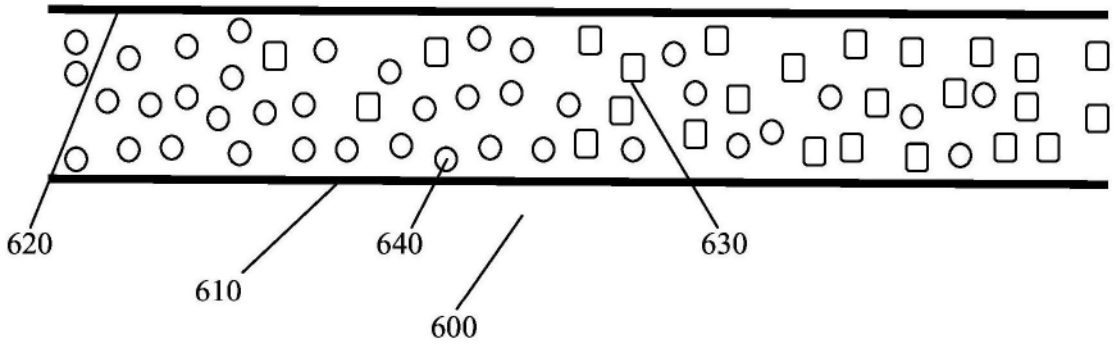


图10

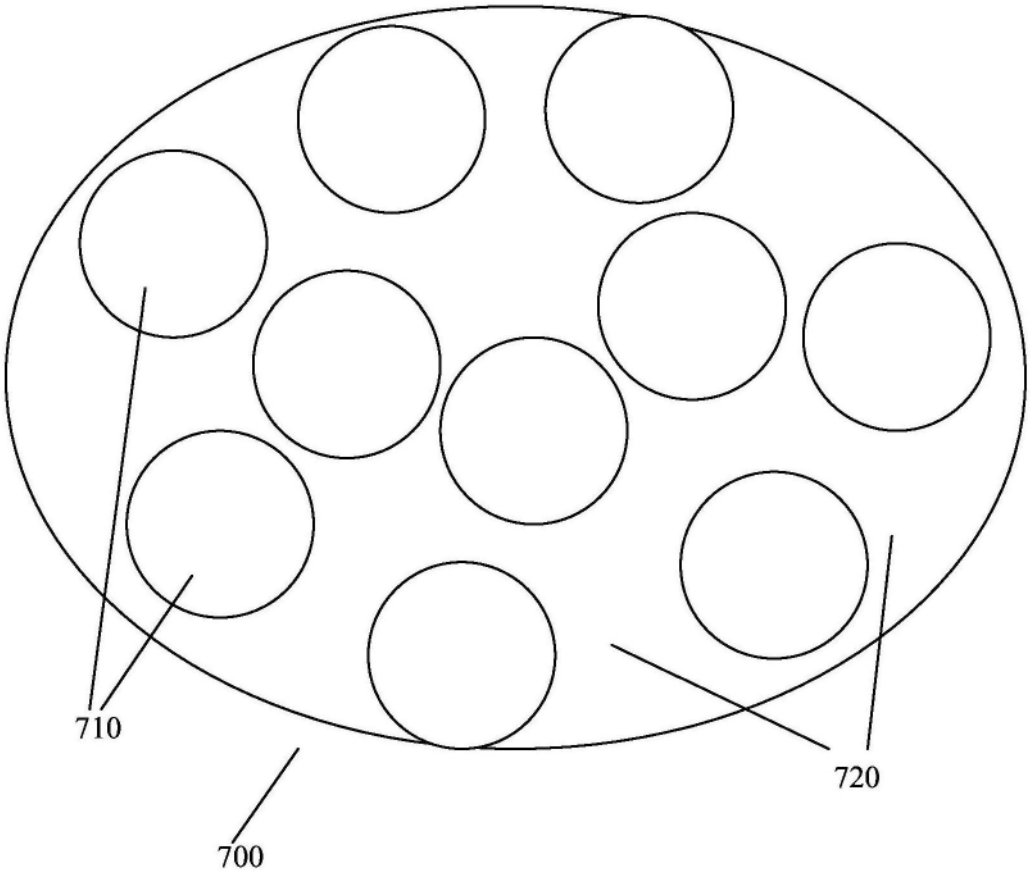


图11

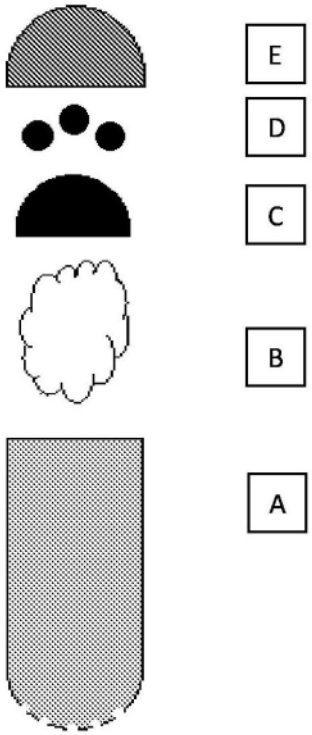


图12

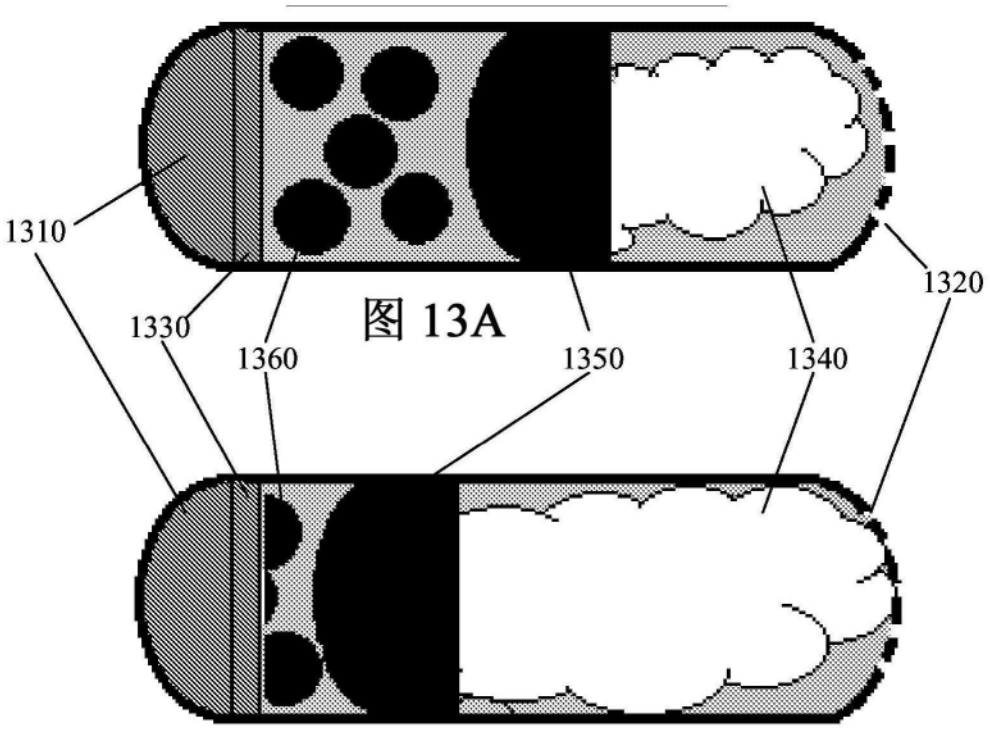


图 13A

图 13B

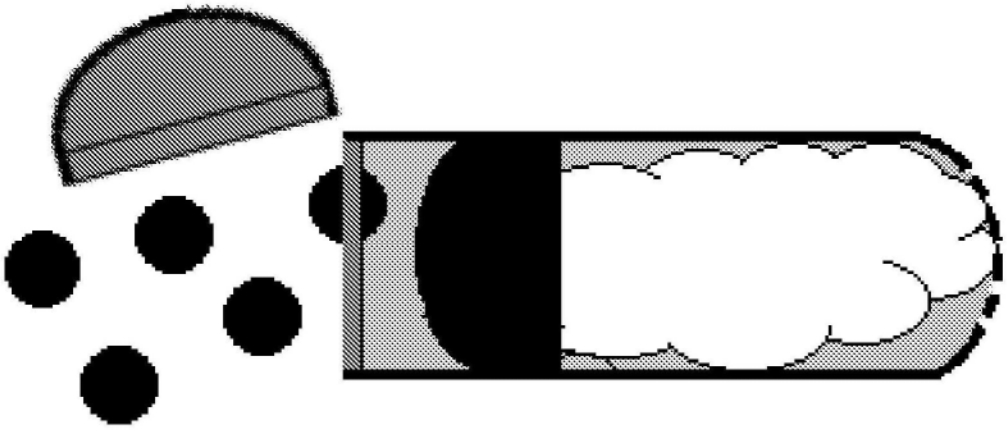


图13C

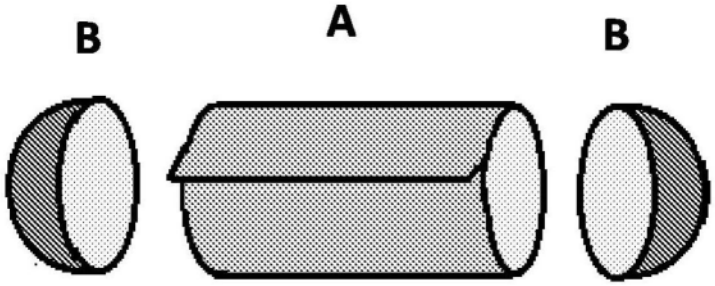

B
A
B

图14

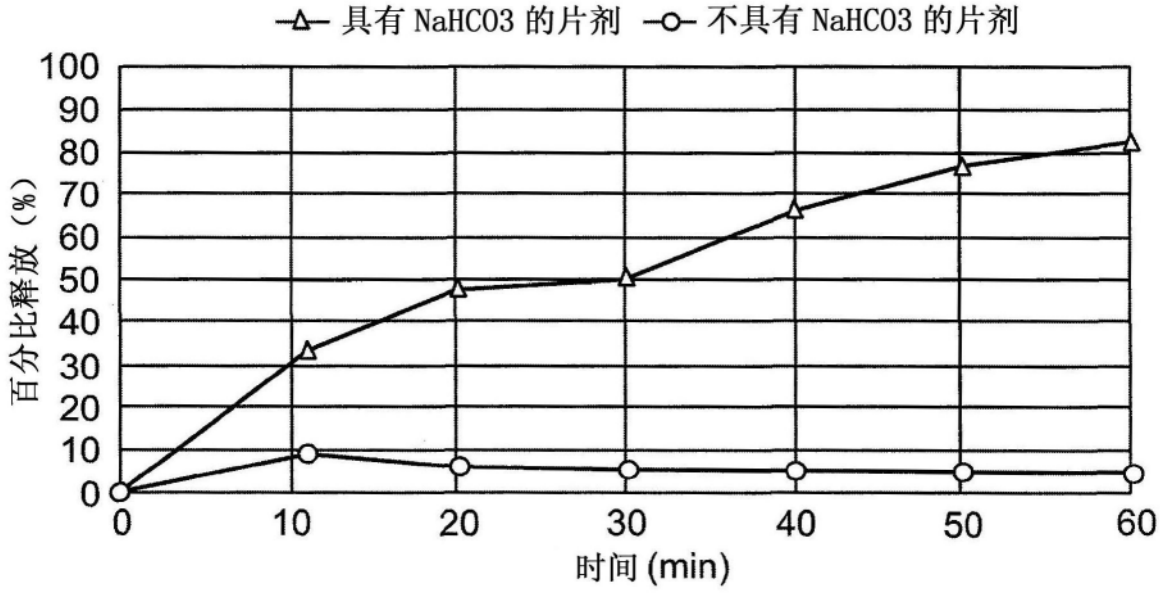

具有 NaHCO3 的片剂
不具有 NaHCO3 的片剂
百分比释放（%）
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
10
20
30
40
50
60
时间 (min)

图15

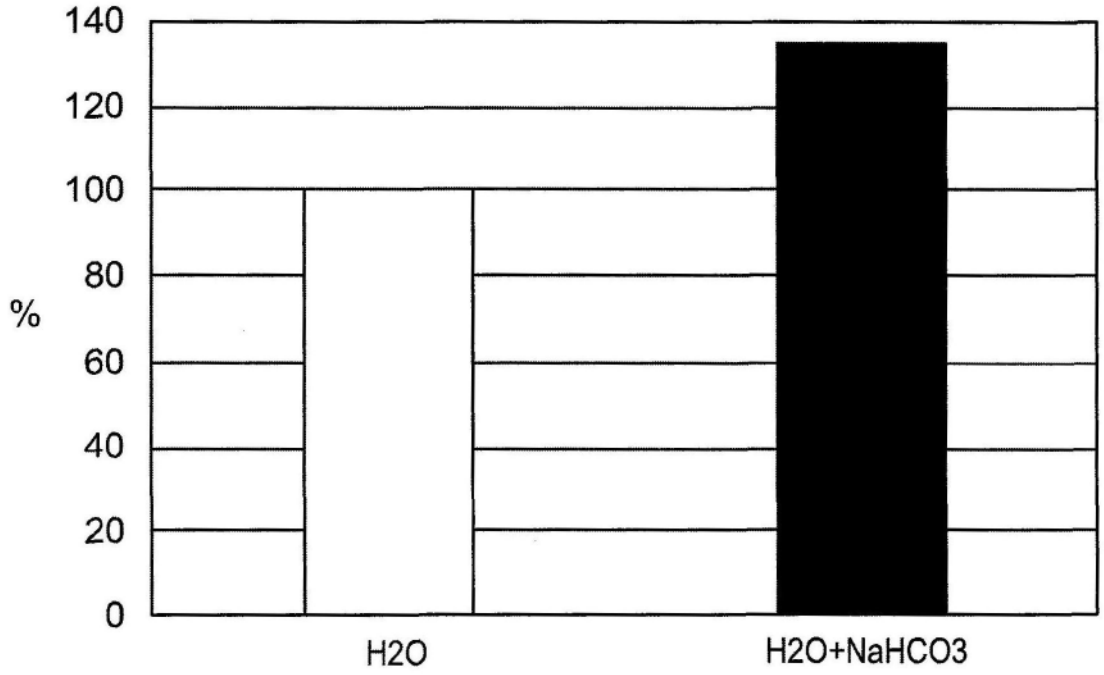


图16