



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102325450 B

(45) 授权公告日 2015. 06. 17

(21) 申请号 200980157305. 0

(22) 申请日 2009. 12. 22

(30) 优先权数据

12/341, 696 2008. 12. 22 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2011. 08. 22

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2009/069326 2009. 12. 22

(87) PCT国际申请的公布数据

W02010/075465 EN 2010. 07. 01

(73) 专利权人 爱奇司治疗公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 E·T·马乔

(74) 专利代理机构 北京纪凯知识产权代理有限

公司 11245

代理人 赵蓉民 张全信

(51) Int. Cl.

A61K 31/40(2006. 01)

A61P 25/06(2006. 01)

(56) 对比文件

US 20060045869 A1, 2006. 03. 02, 说明书第 1 页第 3、6-7、9-10 段、第 4 页第 58 段、第 6 页第 73-74 段、第 13 页实施例 1.

US 20070098805 A1, 2007. 05. 03, 全文.

于新蕊等. “曲坦类药物与偏头痛”. 《国外医药(合成药生化药制剂分册)》. 2001, 第 22 卷(第 2 期), 第 91 页第 1-2 段.

审查员 董玉轩

权利要求书3页 说明书46页 附图6页

(54) 发明名称

用于给药的组合物

(57) 摘要

本发明提供用于增加对象中治疗剂的生物利用率的组合物和方法, 以及用于提供偏头疼疼痛缓解的组合物和方法。该组合物包括至少一种烷基糖苷和至少一种治疗剂例如 5-HT 受体激动剂, 其中该烷基糖苷的烷基链长度为大约 10 至大约 16 个碳原子。

1. 一种组合物,包括:

a) 治疗有效量的曲坦类似物,其选自舒马曲坦、那拉曲坦、依立曲坦、夫罗曲坦、阿莫曲坦、佐米曲坦、利扎曲坦、其盐、或其结合;以及

b) 烷基糖类,其中所述烷基糖类具有通过糖苷键连接到麦芽糖的长度在 12 至 14 个碳之间的烷基链,

其中所述烷基糖类为十二烷基- β -D- 麦芽糖苷、十三烷基- β -D- 麦芽糖苷、十四烷基- β -D- 麦芽糖苷、或其结合,

其中所述烷基糖类的浓度为按重量计 0.05% 至 20%, 并且其中所述组合物被配制用于鼻内给药。

2. 根据权利要求 1 所述的组合物,其中所述烷基糖类的浓度为按重量计 0.05% 至 2%。

3. 根据权利要求 1 所述的组合物,其中所述烷基糖苷具有小于 1mM 的临界胶束浓度(CMC)。

4. 根据权利要求 1 所述的组合物,其中所述烷基糖苷具有小于 0.5mM 的临界胶束浓度(CMC)。

5. 根据权利要求 1 所述的组合物,其进一步包括乙二胺四乙酸(EDTA) 或其盐,并且其中所述 EDTA 具有按重量计为 0.01% 至 2% 的浓度。

6. 根据权利要求 1 所述的组合物,其中所述组合物具有为 7 或更小的 pH。

7. 根据权利要求 1 所述的组合物,其中与在缺少所述烷基糖类的情况下提供的曲坦类似物的 C_{max} 相比,所述组合物提供 1.3 倍或更多的相应的 C_{max} 。

8. 根据权利要求 1 所述的组合物,其中与给药后 60 分钟的时间点的所述曲坦类似物的血浆或血浓度相比,所述组合物提供在向人给药后小于 20 分钟的时间点,1.3 倍或更高的所述曲坦类似物的最大血浆或血浓度。

9. 根据权利要求 1 所述的组合物,其中与给药后 60 分钟的时间点的所述曲坦类似物的血浆或血浓度相比,所述组合物提供在向人给药后小于 20 分钟的时间点,1.5 倍或更高的所述曲坦类似物的最大血浆或血浓度。

10. 根据权利要求 1 所述的组合物,其中所述组合物提供向人给药后小于 20 分钟内血浆或血中所述曲坦类似物的 C_{max} , 其中所述烷基糖类的浓度为 0.05% -0.2%, 以及在 60 分钟时至少 0.25 倍 C_{max} 的持续曲坦类似物浓度。

11. 根据权利要求 1 所述的组合物,其中所述曲坦类似物为舒马曲坦,并且所述组合物被配制用于鼻内给药。

12. 根据权利要求 11 所述的组合物,其中所述组合物具有大于 15ng/mL 的 C_{max} 。

13. 根据权利要求 11 所述的组合物,其中所述组合物具有大于 1×10^6 (exp 6) mL (1×10^6 mL) 的剂量/ C_{max} 比。

14. 根据权利要求 11 所述的组合物,其中所述组合物具有小于 20 分钟的 T_{max} 。

15. 根据权利要求 11 所述的组合物,其中所述组合物具有小于 15 分钟的 T_{max} 。

16. 根据权利要求 11 所述的组合物,其中所述舒马曲坦的浓度为 5mg 和 100mg 之间。

17. 根据权利要求 11 所述的组合物,其中所述组合物提供大于 10ng · hr/mL 的 AUC0-1hr。

18. 根据权利要求 11 所述的组合物,其中所述组合物在 2 分钟或更少的时间内提供大

于或等于 5ng/mL 的舒马曲坦的血浆血水平。

19. 根据权利要求 11 所述的组合物,其中所述组合物在 5 分钟或更少的时间内提供大于或等于 5ng/mL 的舒马曲坦的血浆血水平。

20. 根据权利要求 11 所述的组合物,其中所述组合物在 15 分钟或更少的时间内提供大于或等于 10ng/mL 的舒马曲坦的血浆血水平。

21. 根据权利要求 11 所述的组合物,其中所述组合物包括 20mg 的舒马曲坦,并在 20 分钟或更少的时间内提供大于或等于 16ng/mL 的舒马曲坦的血浆血水平。

22. 一种组合物,包括:

a) 治疗有效量的曲坦类似物,其选自舒马曲坦、那拉曲坦、依立曲坦、夫罗曲坦、阿莫曲坦、佐米曲坦、利扎曲坦、其盐、或其结合;以及

b) 烷基糖类,其选自十二烷基- β -D- 麦芽糖苷、十三烷基- β -D- 麦芽糖苷、十四烷基- β -D- 麦芽糖苷、或其结合,所述烷基糖类的浓度为按重量计 0.05% 至 20% ;

其中所述组合物向有需要的对象提供减少量但治疗有效量的曲坦类似物,并且其中曲线下方面积 (AUC) 与在缺少烷基糖类的情况下施用增加的治疗有效量的曲坦类似物提供的 AUC 相比相等;

其中所述组合物在所述对象中显示 30 分钟或更短的 T_{max} ,并且其中所述组合物被配制用于鼻内给药,由此提供对象中偏头疼疼痛缓解的快速开始。

23. 根据权利要求 22 所述的组合物,其中所述烷基糖类的浓度为按重量计 0.05% 至 2%。

24. 一种组合物,包括:

a) 治疗有效量的曲坦类似物,其选自舒马曲坦、那拉曲坦、依立曲坦、夫罗曲坦、阿莫曲坦、佐米曲坦、利扎曲坦、其盐、或其结合;以及

b) 烷基糖类,其选自十二烷基- β -D- 麦芽糖苷、十三烷基- β -D- 麦芽糖苷、十四烷基- β -D- 麦芽糖苷、或其结合,所述烷基糖类的浓度为按重量计 0.05% 至 20% ;

其中所述组合物向有需要的对象提供减少量但治疗有效量的曲坦类似物,并且其中与在缺少所述烷基糖类的情况下提供的曲坦类似物的 AUC 0-1hr 相比,所述组合物提供 1.3 倍或更多的相应的 AUC 0-1hr ;

其中所述组合物在所述对象中显示 30 分钟或更短的 T_{max} ,并且其中所述组合物被配制用于鼻内给药,由此提供对象中偏头疼疼痛缓解的快速开始。

25. 根据权利要求 24 所述的组合物,其中所述烷基糖类的浓度为按重量计 0.05% 至 2%。

26. 根据权利要求 24 所述的组合物,其中与在缺少所述烷基糖类的情况下提供的曲坦类似物的 AUC 0-1hr 相比,所述组合物提供 1.5 倍或更多的相应的 AUC 0-1hr。

27. 一种组合物,包括:

a) 治疗有效量的曲坦类似物,其选自舒马曲坦、那拉曲坦、依立曲坦、夫罗曲坦、阿莫曲坦、佐米曲坦、利扎曲坦、其盐、或其结合;以及

b) 烷基糖类,其选自十二烷基- β -D- 麦芽糖苷、十三烷基- β -D- 麦芽糖苷、十四烷基- β -D- 麦芽糖苷、或其结合,所述烷基糖类的浓度为按重量计 0.05% 至 20% ;

其中所述组合物向有需要的对象提供减少量但治疗有效量的曲坦类似物,并且其中曲

线下方面积 (AUC) 与在缺少烷基糖类的情况下施用增加的治疗有效量的曲坦类似物提供的 AUC 相比相等;

其中所述组合物提供小于 20 分钟的 T_{max} , 并且其中所述组合物被配制用于鼻内给药, 由此在对象中提供减少的偏头疼疼痛复发发生率。

28. 根据权利要求 27 所述的组合物, 其中所述烷基糖类的浓度为按重量计 0.05% 至 2%。

29. 一种组合物, 包括:

a) 治疗有效量的曲坦类似物, 其选自舒马曲坦、那拉曲坦、依立曲坦、夫罗曲坦、阿莫曲坦、佐米曲坦、利扎曲坦、其盐、或其结合; 以及

b) 烷基糖类, 其选自十二烷基- β -D- 麦芽糖苷、十三烷基- β -D- 麦芽糖苷、十四烷基- β -D- 麦芽糖苷、或其结合, 所述烷基糖类的浓度为按重量计 0.05% 至 20%;

其中所述组合物向有需要的对象提供减少量但治疗有效量的曲坦类似物, 并且其中与在缺少所述烷基糖类的情况下提供的曲坦类似物的 AUC 0-1hr 相比, 所述组合物提供 1.3 倍或更多的相应的 AUC 0-1hr;

其中所述组合物提供小于 20 分钟的 T_{max} , 并且其中所述组合物被配制用于鼻内给药, 由此在对象中提供减少的偏头疼疼痛复发发生率。

30. 根据权利要求 29 所述的组合物, 其中所述烷基糖类的浓度为按重量计 0.05% 至 2%。

31. 根据权利要求 29 所述的组合物, 其中与在缺少所述烷基糖类的情况下提供的曲坦类似物的 AUC 0-1hr 相比, 所述组合物提供 1.5 倍或更多的相应的 AUC 0-1hr。

用于给药的组合物

[0001] 发明背景

发明领域

[0002] 本发明一般涉及提供增强的生物利用率的无刺激性、无毒的组合物,更具体地涉及用于向对象递送治疗剂例如 5-HT 受体激动剂的烷基糖苷或糖烷基酯组合物,包括用于提供偏头疼疼痛缓解的方法和组合物。

[0003] 背景信息

[0004] 治疗剂通常与各种表面活性剂结合使用。然而,表面活性剂经常刺激皮肤和其他组织,包括粘膜,例如鼻、口、眼、阴道、直肠、食管、肠道和类似物中可见的粘膜。很多表面活性剂也会引起蛋白质变性,从而破坏它们的生物活性。这类药剂研发和使用的另一个严重限制是将它们安全、无侵害、有效以及稳定地递送到作用部位的能力。因此,理想的增强表面活性剂将使治疗剂稳定,对皮肤或粘膜表面无毒和无刺激,具有抗菌活性,以及增强治疗剂穿过各种膜屏障的通过和吸收而不破坏膜的结构完整性和生物功能,并增加药剂的生物利用率。

[0005] 先前已经描述了很多生产迅速崩解或所谓的“快速分散”剂型的配制方法。一旦在口腔中崩解,药物物质被吞咽,这导致胃前吸收和最终的胃吸收。术语“胃前吸收”通常用来指活性成分进入胃之前的那部分消化道的吸收,包括口腔、舌下、口咽以及食管的吸收。术语“胃吸收”通常用来指活性成分在胃和肠中的吸收。当药物经过消化道的胃前部分时,数量不等的药物可被吸收。然而,药物的大多数进入胃并以通常的胃吸收方式被吸收,在通常的胃吸收方式中肠溶剂型例如片剂、胶囊或液体被吸收。当药物从肠开始被吸收时,药物被直接带入肝脏,在那里,根据药物的具体化学结构,其可由肝脏细胞中进行正常解毒过程的酶进行代谢和消除。该消除被称为肝脏中的“首过”代谢或“首过”效应。发现产生的代谢物通常在血流中进行循环,并随后在尿液和 / 或粪便中排泄,该代谢物与最初的药物相比,最通常地基本上或完全没有活性。生产迅速崩解或迅速分散剂型的配制方法在美国专利申请号 2006/0134194 中提供,在此通过引用并入。

[0006] 先前描述的快速分散剂型提供了当放在口中时崩解或溶解的剂型,以便促进活性成分的胃前吸收或胃吸收,然而本发明的快速分散剂型提供改进的特性,例如加快药物作用的开始以及降低首过效应药物代谢。

[0007] 发明概述

[0008] 本发明部分基于治疗组合物的研发,该组合物包含药物增强剂,其可用于增加药物的吸收和生物利用率并同时避免药物的各种有害的毒性作用。具体而言,本发明的药物增强剂包含无毒的表面活性剂,该表面活性剂至少由烷基糖苷和 / 或糖烷基酯组成。本发明治疗组合物的一个优点是在增强剂浓度显著低于它们所谓的“无可见有害作用水平 (no observable adverse effect level)” (它们的 NOAEL) 下,允许以高生物利用率给予和递送治疗剂。因此,本发明提供组合物,其包括烷基糖苷和 / 或糖烷基酯以及治疗剂 (例如小分子有机药物分子,低分子量肽例如艾塞那肽 (Exenatide)、GLP-1 和类似物,蛋白质以及

非肽治疗聚合物例如低分子量肝素和抑制性 RNA), 施用和使用该组合物的方法, 例如经由口、眼、鼻、鼻泪、吸入或肺、口腔 (舌下或颊细胞) 或脑脊髓液 (CSF) 递送途径, 以及通过这种组合物的给药减轻对象病情的方法。

[0009] 在一方面, 本发明涉及表面活性剂组合物, 其具有至少一种烷基糖苷和 / 或至少一种糖烷基酯, 并且当其与治疗剂、药物或生物活性化合物预混、混合或掺合时, 该表面活性剂稳定生物活性并增加药物的生物利用率。

[0010] 因此, 在一方面, 本发明提供一种治疗组合物, 其具有至少一种生物活性化合物以及至少一种表面活性剂, 其中该表面活性剂进一步由至少一种烷基糖苷和 / 或糖烷基酯或蔗糖酯组成, 并且其中该治疗组合物使该生物活性化合物在大约 4°C 至大约 25°C 稳定至少大约 6 个月或更长时间。

[0011] 本发明也提供一种施用治疗组合物的方法, 该组合物具有与至少一种治疗剂、或药物、或生物活性化合物预混、混合或掺合的表面活性剂, 该表面活性剂包括至少一种烷基糖苷和 / 或糖烷基酯, 并给对象施用或递送该治疗组合物, 其中烷基具有大约 10 至 24、10 至 20、10 至 16、或 10 至 14 个碳原子, 其中该表面活性剂增加了治疗剂的稳定性和生物利用率。

[0012] 在另一方面, 本发明提供当低分子量化合物与吸收增加量的合适表面活性剂预混、混合或掺合时, 通过经由口、眼、鼻、鼻泪、吸入或肺、口腔 (舌下或颊细胞) 或 CSF 递送途径施用该化合物, 从而增加该化合物进入对象循环系统的吸收的方法, 其中该表面活性剂是无毒和非离子疏水性烷基, 其通过键与亲水性糖类相连接。这种低分子量化合物包括但不限于烟碱、干扰素、PPY、GLP-1、合成重组醋酸艾塞那肽 (exendin-4)、甲状旁腺素、人生长激素或小的有机分子。其他的低分子量化合物包括反义寡核苷酸或干扰 RNA 分子 (例如 siRNA 或 RNAi)。

[0013] 本发明也提供一种治疗糖尿病的方法, 包括经由口、眼、鼻、鼻泪、吸入或肺、口腔 (舌下或颊细胞), 给有需要的对象施用血糖降低量的治疗组合物例如肠降血糖素模拟剂 (incretin mimetic agent) 或其功能等同物, 以及吸收增加量的合适的无毒、非离子烷基糖苷, 其具有通过键与亲水性糖类相连接的疏水性烷基, 由此增加对象中肠降血糖素模拟剂或胰岛素的吸收, 降低血糖水平, 并治疗糖尿病。

[0014] 本发明也提供一种治疗对象充血性心力衰竭的方法, 该方法包括经由口、眼、鼻、鼻泪或吸入递送途径, 给有需要的对象施用治疗有效量的组合物, 该组合物包括 GLP-1 肽或其功能等同物, 以及吸收增加量的合适的无毒、非离子烷基糖苷, 其具有通过键与亲水性糖类相连接的疏水性烷基, 由此治疗该对象。

[0015] 在另一方面, 本发明提供治疗对象肥胖症或与肥胖症有关的糖尿病的方法, 该方法包括经由口、眼、鼻、鼻泪、吸入或 CSF 递送途径, 给有需要的对象施用治疗有效量的组合物, 该组合物包括 PPY 肽或其功能等同物, 以及吸收增加量的合适的无毒、非离子烷基糖苷, 其具有通过键与亲水性糖类相连接的疏水性烷基, 由此治疗该对象。

[0016] 在另一方面, 本发明提供一种通过经由口、眼、鼻、鼻泪、吸入或 CSF 递送途径施用低分子量治疗化合物以及吸收增加量的合适的无毒、非离子烷基糖苷, 从而增加进入对象循环系统的该化合物的吸收的方法, 该烷基糖苷具有通过键与亲水性糖类相连接的疏水性烷基, 其中该化合物大约 1-30kD, 条件是当给药途径为口、眼、鼻、或鼻泪时, 该化合物不是

胰岛素、降钙素或胰高血糖素。

[0017] 本发明也提供一种通过经由口、眼、鼻、鼻泪、吸入或肺、口腔（舌下或颊细胞）或 CSF 递送途径施用低分子量治疗化合物以及吸收增加量的合适的无毒、非离子烷基糖苷，从而增加进入对象循环系统的该化合物吸收的方法，该烷基糖苷具有通过键与亲水性糖类相连接的疏水性烷基，其中该化合物大约 1-30 千道尔顿 (kD)，条件是当递送是经由口、眼、鼻、或鼻泪途径时，对象不患有糖尿病。

[0018] 在本发明的一个方面，提供一种药物组合物，该组合物具有合适的无毒、非离子烷基糖苷，该烷基糖苷具有通过键与亲水性糖类相连接的疏水性烷基，并与治疗有效量的艾塞那肽（重组醋酸艾塞那肽 (exendin-4)）在药学可接受载体中相结合。

[0019] 在一方面，本发明提供一种药物组合物，该组合物具有合适的无毒、非离子烷基糖苷，该烷基糖苷具有通过键与亲水性糖类相连接的疏水性烷基，并与治疗有效量的 GLP-1 在药学可接受载体中相结合。

[0020] 在一方面，本发明提供一种药物组合物，该组合物具有合适的无毒、非离子烷基糖苷，该烷基糖苷具有通过键与亲水性糖类相连接的疏水性烷基，并与治疗有效量的烟碱在药学可接受载体中相结合。

[0021] 在一方面，本发明提供一种药物组合物，该组合物包括合适的无毒、非离子烷基糖苷，该烷基糖苷具有通过键与亲水性糖类相连接的疏水性烷基，并与治疗有效量的干扰素在药学可接受载体中相结合。

[0022] 在一方面，本发明提供一种药物组合物，该组合物具有合适的无毒、非离子烷基糖苷，该烷基糖苷具有通过键与亲水性糖类相连接的疏水性烷基，并与治疗有效量的 PPY 在药学可接受载体中相结合。

[0023] 在一方面，本发明提供一种药物组合物，该组合物具有合适的无毒、非离子烷基糖苷，该烷基糖苷具有通过键与亲水性糖类相连接的疏水性烷基，并与治疗有效量的甲状旁腺素在药学可接受载体中相结合。

[0024] 在一方面，本发明提供一种药物组合物，该组合物具有合适的无毒、非离子烷基糖苷，该烷基糖苷具有通过键与亲水性糖类相连接的疏水性烷基，并与治疗有效量的具有大约 1-75kD 分子量的肽在药学可接受载体中相结合，条件是该肽不是胰岛素、降钙素或胰高血糖素。

[0025] 在一方面，本发明提供一种药物组合物，该组合物具有合适的无毒、非离子烷基糖苷，该烷基糖苷具有通过键与亲水性糖类相连接的疏水性烷基，并与治疗有效量的促红细胞生成素在药学可接受载体中相结合。

[0026] 在一方面，本发明提供一种药物组合物，该组合物具有治疗有效量的寡核苷酸与吸收增加量的烷基糖苷相结合。该寡核苷酸可为反义寡核苷酸或干扰 RNA 分子，例如 siRNA 或 RNAi。该寡核苷酸通常具有大约 1-20kD 的分子量，并具有大约 1-100、1-50、1-30、1-25 或 15-25 个核苷酸的长度。在另一方面，该寡核苷酸具有大约 5-10kD 的分子量。在一种情况下，该烷基糖苷为十四烷基- β -D- 麦芽糖苷。

[0027] 在另一方面，本发明提供通过与吸收增加量的烷基糖苷一起施用低分子量寡核苷酸，从而增加对象中该化合物的生物利用率，由此增加该对象中该化合物的生物利用率的方法。在一方面，该烷基糖苷为十四烷基- β -D- 麦芽糖苷。

[0028] 在一方面,本发明提供一种增加进入对象 CSF 的化合物吸收的方法,该方法包括鼻内施用该化合物以及吸收增加量的合适的无毒、非离子烷基糖苷,该烷基糖苷具有通过键与亲水性糖类相连接的疏水性烷基。

[0029] 在另一方面,本发明提供一种药物组合物,该组合物具有合适的无毒、非离子烷基糖苷,该烷基糖苷具有通过键与亲水性糖类相连接的疏水性烷基,并与粘膜递送增强剂相结合,该增强剂选自:

[0030] (a) 聚集抑制剂;

[0031] (b) 电荷改性剂;

[0032] (c) pH 控制剂;

[0033] (d) 降解酶抑制剂;

[0034] (e) 溶粘蛋白剂或粘液清除剂;

[0035] (f) 纤毛稳定剂 (ciliostatic agent);

[0036] (g) 膜穿透增强剂,该膜穿透增强剂选自:

[0037] (i) 表面活性剂;(ii) 胆汁盐;(ii) 磷脂添加剂、混合胶束、脂质体或载体;(iii) 醇;(iv) 烯胺;(v) NO 供体化合物;(vi) 长链两性分子;(vii) 小的疏水性渗透增强剂;(viii) 钠或水杨酸衍生物;(ix) 乙酰乙酸甘油酯;(x) 环糊精或 β -环糊精衍生物;(xi) 中链脂肪酸;(xii) 螯合剂;(xiii) 氨基酸或其盐;(xiv) N-乙酰氨基酸或其盐;(xv) 降解为选择的膜组分的酶;(ix) 脂肪酸合成抑制剂;(x) 胆固醇合成抑制剂;(xi) (i)-(x) 中所述的膜穿透增强剂的任意组合;

[0038] (h) 上皮联结生理 (epithelial junction physiology) 的调节剂;

[0039] (i) 血管舒张剂;

[0040] (j) 选择性运输增强剂;以及

[0041] (k) 稳定递送工具、载体、粘膜粘着剂、支持体或复合物形成剂,由此化合物被有效地组合、联合、包含、包封、或结合,导致该化合物的稳定性,以增强鼻粘膜递送,其中用鼻内递送增强剂配制化合物提供对象血浆内增加的化合物生物利用率。

[0042] 在一方面,本发明提供一种通过经由口、眼、鼻、鼻泪、吸入或肺、口腔(舌下或颊细胞)或 CSF 递送途径施用:(a) 低分子量化合物;(b) 吸收增加量的合适的无毒、非离子烷基糖苷,该烷基糖苷具有通过键与亲水性糖类相连接的疏水性烷基;以及(c) 粘膜递送增强剂,从而增加进入对象循环系统的该低分子量化合物吸收的方法。

[0043] 在一方面,本发明提供一种通过施用具有治疗有效量的重组醋酸艾塞那肽(exendin-4)或相关的 GLP-1 肽以及有效量的 Intravail 烷基糖苷的组合物,从而控制热量摄入的方法。

[0044] 在另一方面,本发明提供一种通过给对象施用包括治疗有效量的重组醋酸艾塞那肽(exendin-4)或相关的 GLP-1 肽以及有效量的 Intravail 烷基糖苷的组合物,从而控制对象血糖水平的方法。

[0045] 还是在另一方面,本发明提供一种控释剂量组合物,该组合物包括:

[0046] (a) 核,该核包括:

[0047] (i) 至少一种治疗剂或药物;

[0048] (ii) 至少一种烷基糖苷和 / 或糖烷基酯;以及

[0049] (b) 至少一种膜包衣,其包围着该核,其中该包衣为非渗透性的、渗透性的、半渗透性的或多孔的,并且在与胃肠道内容物的持续接触后变得更加具有渗透性。

[0050] 在另一个实施方式中,本发明提供一种通过施用治疗有效量的至少一种烷基糖苷、至少一种具有抗菌活性的糖类以及至少一种治疗剂,从而施用烷基糖苷组合物的方法,该烷基糖苷具有大约 12 至大约 14 个碳原子的烷基链长度。

[0051] 还是在另一个实施方式中,本发明提供一种组合物,该组合物具有至少一种药物,以及至少一种具有抗菌活性的烷基糖类,该药物选自:胰岛素、PPY、重组醋酸艾塞那肽(Exendin-4)或其他 GLP-1 相关肽、人生长激素、降钙素、甲状旁腺素、截断的甲状旁腺素肽如 PTH 1-34、EPO、干扰素 α 、干扰素 β 、干扰素 γ 以及 GCSF。

[0052] 在一方面,本发明提供一种抗菌的烷基糖类组合物,该组合物包括 n- 十二烷基-4-O- α -D-吡喃葡萄糖基- β -D-吡喃葡萄糖苷或 n- 十四烷基-4-O- α -D-吡喃葡萄糖基- β -D-吡喃葡萄糖苷。

[0053] 在另一方面,本发明提供用于跨粘膜或穿皮给药的含水药物组合物,该组合物具有至少一种药物和至少一种浓度为大约 0.05% 至大约 0.5% 的抗菌剂。

[0054] 在另一方面,本发明提供一种快速分散药物制剂,该制剂包含基体材料和烷基糖类。该制剂可具有大大低于不包含烷基糖类的等同制剂观察到的 T_{max} ,以及大大低于不包含烷基糖类的等同制剂观察到的首过效应。在一个实施方式中,该制剂可包含大约 0.1% 至 10% 的烷基糖类,并显示了大大少于 6 小时的 T_{max} 以及小于 40% 的首过效应。该烷基糖苷可为任何合适的烷基糖苷,在优选的方面为十二烷基麦芽糖苷、十四烷基麦芽糖苷、蔗糖十二烷酸酯、或蔗糖单硬脂酸酯或二硬脂酸酯。该制剂可包括各种不同的治疗剂,例如但不限于褪黑素、雷洛昔芬(raloxifene)、奥氮平(olanzapene)和苯海拉明(diphenhydramine)。

[0055] 在另一方面,本发明提供通过减少药物制剂中烷基糖类的浓度以平衡胃和颊递送,从而提供延长的吸收曲线的方法。例如,这通过提供这样的药物制剂来实施,该药物制剂包括基体材料和烷基糖类,该制剂具有大大低于不包含烷基糖类的等同制剂观察到的 T_{max} ,以及大大低于不包含烷基糖类的等同制剂观察到的首过效应。

[0056] 在一方面,本发明提供一种药物组合物,该组合物具有治疗有效量的二磷酸类似物或曲坦(triptan)类似物与吸收增加量的烷基糖苷相结合。在不同的实施方式中,该二磷酸类似物可为 1-羟基-亚乙基-1,1-二磷酸(etidronate)、氯膦酸盐(clodronate)、替鲁膦酸盐(tiludronate)、氨羟二磷酸二钠(pamidronate)、奈立膦酸盐(neridronate)、奥帕膦酸盐(olpadronate)、阿伦膦酸盐(alendronate)、伊班膦酸盐(ibandronate)、利塞膦酸盐(risedronate)、唑来膦酸盐(zoledronate)和/或其药学可接受类似物。在一个示例性实施方式中,该二磷酸类似物为阿伦膦酸盐或其药学可接受类似物。在不同的实施方式中,该曲坦类似物可为舒马曲坦(sumatriptan)、利扎曲坦(rizatriptan)、那拉曲坦(naratriptan)、佐米曲坦(zolmitriptan)、依立曲坦(eletriptan)、阿莫曲坦(almotriptan)、夫罗曲坦(frovatriptan)和/或其药学可接受类似物。在一个示例性实施方式中,该曲坦类似物为舒马曲坦或其药学可接受类似物。在不同的实施方式中,该烷基糖苷为十四烷基- β -D-麦芽糖苷。

[0057] 在另一个方面,本发明提供通过与吸收增加量的烷基糖苷一起施用二磷酸类似物

或曲坦类似物,由此增加对象中该化合物的生物利用率,从而增加对象中二磷酸类似物或曲坦类似物的生物利用率的方法。

[0058] 在另一个方面,本发明提供一种组合物,该组合物包括治疗有效量的 5-HT 受体激动剂和烷基糖类。在不同的实施方式中,5-HT 激动剂为舒马曲坦、那拉曲坦、利扎曲坦、依立曲坦、夫罗曲坦、阿莫曲坦、佐米曲坦、其盐或其结合。

[0059] 在另一个方面,本发明提供向对象提供减少量但治疗有效量的 5-HT 激动剂的方法。该方法包括施用一种鼻内组合物,该组合物包括治疗有效量的 5-HT 激动剂;以及烷基糖类,其中 AUC 与在缺少烷基糖类的情况下施用的增加的治疗有效量的 5-HT 激动剂提供的 AUC 相比大致相同。

[0060] 在另一个方面,本发明提供一种在对象中提供偏头疼疼痛缓解快速开始的方法,该方法包括施用一种组合物,该组合物包括治疗有效量的 5-HT 激动剂和烷基糖类,其中该组合物在该对象中显示大约 30 分钟或更短的 T_{max} ,由此提供偏头疼疼痛缓解的快速开始。

[0061] 在另一个方面,本发明提供一种在对象中提供减少的偏头疼疼痛复发发生率的方法,该方法包括施用一种组合物,该组合物包括治疗有效量的 5-HT 激动剂和烷基糖类,其中该组合物提供少于大约 20 分钟的 T_{max} ,由此在对象中提供减少的偏头疼疼痛复发的发生率。

附图说明

[0062] 图 1 是示出与静脉注射相比的鼻内百分比生物利用率,以及对于含有或不含有烷基糖苷的 MIACALCIN[®] (鲑鱼降钙素)而言,对象到对象的变化系数的图。

[0063] 图 2 是示出在降低血糖水平方面,胰岛素 /0.25% TDM (实心圆) 的鼻内给药和只有胰岛素 (空心圆) 的鼻内给药的效果的图。

[0064] 图 3 是这样的图,其示出在葡萄糖的腹膜内 (IP) 注射 (即在所谓的“葡萄糖耐受量试验”中) 之后,在降低血糖水平方面,重组醋酸艾塞那肽 /0.25% TDM 的鼻内 (闭合三角形) 和腹膜内 (IP) 注射 (闭合圆) 效果,以及只有生理盐水而不含 TDM (空心圆) 的 IP 注射效果。

[0065] 图 4 是这样的图,其示出按照强饲法给药后,雄性瑞士韦伯斯特小鼠 (Swiss Webster Mice) 摄入 0.3% 烷基糖苷十四烷基- β -D-麦芽糖苷 (Intravail[™] A3) 中 1mg 小鼠 [p-Leu-4]OB3。

[0066] 图 5 是示出通过口服和直肠给药,犬摄入 0.5% 烷基糖苷十四烷基- β -D-麦芽糖苷 (Intravail[™] A3) 中舒马曲坦的图。

[0067] 图 6 是通过鼻施用舒马曲坦的患者的平均血浆水平图。

[0068] 图 7 是通过鼻施用舒马曲坦的患者的平均血浆水平图。

[0069] 发明详述

[0070] 通过参考在此包括的下列具体实施方式和实施例的详细描述可更容易地理解本发明。

[0071] 本发明基于这样的发现:包括至少一种药物和至少一种表面活性剂的治疗组合物——其中该表面活性剂由至少一种烷基糖苷和 / 或至少一种糖烷基酯组成——是稳定、无毒、无刺激和抗菌活性的组合物,当给对象施用该组合物时,该组合物增加药物的生物利

用率并没有可见有害作用。

[0072] “治疗组合物”可由具有有机或无机载体或赋形剂的混合物组成,并且可例如与常见的无毒和药学可接受的载体混合,用于片剂、丸剂、胶囊、栓剂、溶液、乳剂、悬浮液或其他适合使用的形式。除了上面公开的那些外,载体还可包括固体、半固体或液体形式的葡萄糖、乳糖、麦芽糖、阿拉伯胶、凝胶、甘露醇、淀粉糊、三硅酸镁、滑石、玉米淀粉、角蛋白、胶体硅、马铃薯淀粉、尿素、中等链长度的甘油三酸酯、葡聚糖以及其他适合在制造制剂中使用的载体。另外,可以使用辅助性的稳定剂、增稠剂或着色剂,例如稳定的干燥剂,如二羟基丙酮 (triulose)。

[0073] “药物”是任何治疗化合物、或分子、或治疗剂或生物活性化合物,该药物包括但不限于核酸、小分子、蛋白质、多肽或肽和类似物。

[0074] 术语“核酸”或“寡核苷酸”也表示 DNA、cDNA、RNA、siRNA、RNAi、dsRNA 和类似物,其编码翻译和非翻译区或抑制结构基因的翻译或非翻译区,该结构基因编码肽或蛋白质或调节区。例如,本发明的核酸可包括 5' 和 3' 非翻译调节核苷酸序列以及与结构基因相关的翻译序列。在此使用的术语“核酸”或“寡核苷酸”或语法等同物指的是至少两个共价连接在一起的核苷酸。

[0075] 此外,术语“寡核苷酸”指的是包括修饰部分例如修饰糖部分、修饰碱基部分或修饰糖连接部分的结构。这些修饰部分以类似于天然碱基、天然糖和天然磷酸二酯键的方式起作用。因此,寡核苷酸可具有改变的碱基部分、改变的糖部分或改变的糖间键。修饰键可为例如磷酸酰胺键、硫代磷酸酯键、二硫代磷酸酯键、磷酸甲基酯键、硫酸三酯键、氨基磷酸酯键、O-甲基亚磷酰胺 (methylphosphoroamidite) 键,或肽核苷酸骨架和键。其他类似物可包括具有正骨架 (positive backbone)、非离子骨架和非核糖骨架的寡核苷酸。该核酸可为 DNA、基因组 DNA 和 cDNA、RNA 或杂合体,其中该核酸包含脱氧核糖核苷酸和核糖核苷酸的任意组合,以及天然或修饰碱基的任意组合,包括尿嘧啶、腺嘌呤、胸腺嘧啶、胞嘧啶、鸟嘌呤、肌苷、黄嘌呤 (xanthine)、次黄嘌呤 (hypoxanthine)、异胞嘧啶、异鸟嘌呤、卤化碱基和类似物。其他修饰可包括例如用于代替天然嘌呤和嘧啶碱基的脱氮或氮杂嘌呤和嘧啶;在 5 位或 6 位具有取代基团的嘧啶碱基,在 2 位、6 位或 8 位具有更换或替换的取代基团的嘌呤碱基,或在其 2 位具有取代基团的糖,所述取代基团即糖、或碳环糖或无环糖的一个或多个氢原子的取代基。

[0076] 在此使用的术语“反义”指的是任何包含与特定核酸序列互补的核酸序列的组合物。术语“反义链”用来指与“有义”链互补的核酸链。反义分子可通过任何包括合成或转录的方法产生。一旦被引入细胞,互补核苷酸就与细胞所产生的天然序列相结合,从而形成双链体并阻断转录或翻译。

[0077] 反义分子包括寡核苷酸,该寡核苷酸包括能够结合到靶受体或配体 mRNA (有义) 或 DNA (反义) 序列上的单链核酸序列 (RNA 或 DNA)。基于编码给定蛋白质的 cDNA,衍生反义或有义寡核苷酸的能力。反义或有义寡核苷酸进一步包括具有修饰糖-磷酸二酯骨架的寡核苷酸,其中这种糖键抗内源性核酸酶。这种具有抗性糖键的寡核苷酸在体内是稳定的 (即能够抗酶降解),但保持序列特异性,以便能够结合到靶核苷酸序列上。

[0078] RNAi 是一种这样的现象:将 dsRNA 引入不同范围的生物和细胞类型引起互补 mRNA 降解。在细胞中,长 dsRNA 被核糖核酸酶切割成短 (例如 21-25 个核苷酸) 小的干扰

RNA(siRNA)。siRNA 随后与蛋白质组分一起装配到 RNA 诱导性沉默复合物 (RISC) 上,在该过程中解旋。激活的 RISC 随后通过 siRNA 反义链和 mRNA 之间碱基对的相互作用结合到互补转录物上。结合的 mRNA 随后被切割,并且 mRNA 的序列特异性降解导致了基因沉默。在此使用的“沉默”指的是一种机制,通过该机制,细胞关闭了大部分导致抑制特定基因表达的染色体 DNA。RNAi 机制看起来已经形成,以保护基因组不受内源转座元件和病毒感染的侵袭。因此, RNAi 可通过引入与要被降解的靶 mRNA 互补的核酸分子进行诱导。

[0079] 其他有义或反义寡核苷酸的例子包括共价连接到增加靶核苷酸序列的寡核苷酸亲和性的有机部分和其他部分,例如聚 L- 赖氨酸。此外,可将嵌入剂例如椭圆玫瑰树碱 (ellipticine) 以及烷化剂或金属络合物附连到有义或反义寡核苷酸上,以修饰靶核苷酸序列的反义或有义寡核苷酸的结合特异性。

[0080] 本发明的肽可为任何医疗或诊断有用的小到中尺寸的肽或蛋白质 (即例如达到大约 15kD、30kD、40kD、50kD、60kD、70kD、80kD、90kD、100kD)。提高多肽吸收的机制在美国专利号 5,661,130 中有所描述,该专利在此通过引用全文并入。发明组合物可与所有这样的肽相混合,尽管改进肽益处的程度可根据肽的分子量和物理化学性质,以及所使用的具体表面活性剂而变化。多肽的例子包括加压素、加压素多肽类似物、去氨加压素、胰高血糖素、促肾上腺皮质激素 (ACTH)、促性腺激素、降钙素、胰岛素 C 肽、甲状旁腺素 (PTH)、生长激素 (HG)、人生长激素 (hGH)、生长激素释放激素 (GHRH)、催产素、促肾上腺皮质激素释放激素 (CRH)、生长抑素或生长抑素多肽类似物、促性腺激素激动剂或促性腺激素激动剂多肽类似物、人心房钠尿肽 (ANP)、人甲状腺素释放激素 (TRH)、促卵泡激素 (FSH)、催乳素、胰岛素、胰岛素样生长因子 -I (IGF-I) 生长调节素 C (SM-C)、降钙素、瘦蛋白和瘦蛋白衍生短肽 OB-3、降黑素、GLP-I 或胰高血糖素样肽 -1、GiP、神经肽垂体腺苷酸环化酶、GM-1 神经节苷脂、神经生长因子 (NGF)、那法瑞林 (nafarelin)、(D-tryptophan)-LHRH、FGF、VEGF 拮抗剂、亮丙瑞林 (leuprolide)、干扰素 (例如 α 、 β 、 γ) 低分子量肝素、PYY、LHRH 拮抗剂、角质化细胞生长因子 (KGF)、神经胶质衍生神经营养因子 (GDNF)、生长素释放肽和生长素释放肽拮抗剂。另外,在某些方面,肽或蛋白质选自生长因子、白细胞介素、多肽疫苗、酶、内啡肽、糖蛋白、脂蛋白或涉及凝血级联系统的多肽。

[0081] 其他的药物或治疗化合物、分子和 / 或药剂包括影响神经介质或神经离子通道的中枢神经系统的化合物或分子 (即抗抑郁剂 (安非他酮)), 选择性 5- 羟色胺 2c 受体激动剂, 抗发作剂 (托吡酯, 唑尼沙胺), 某些多巴胺拮抗剂, 以及大麻素 -1 受体拮抗剂 (利莫那班); 瘦蛋白 / 胰岛素 / 中枢神经系统途径药剂 (即瘦蛋白类似物、瘦蛋白运输和 / 或瘦蛋白受体启动子、睫状神经营养因子 (阿索开)、神经肽 Y 和野灰蛋白相关肽拮抗剂、阿片黑皮质素前体、可卡因和安非他命调节的转录启动子、 α - 促黑激素类似物、黑素皮质素 -4 受体激动剂、蛋白酪氨酸磷酸酶 -1B 抑制剂、过氧化物酶体增殖物激活受体 - γ 受体拮抗剂、短效溴麦角环肽 (ergoset)、生长抑素激动剂 (奥曲肽) 和脂连蛋白); 胃肠道神经途径药剂 (即增加胰高血糖素样肽 -1 活性的药剂 (重组醋酸艾塞那肽 (extendin-4)、利拉鲁肽、二肽基肽酶 IV 抑制剂), 蛋白 YY3-36, 生长素释放肽, 生长素释放肽拮抗剂, 支链淀粉类似物 (普兰林肽)); 以及可增加静息代谢率“选择性” β -3 刺激剂 / 激动剂的化合物或分子, 黑色素浓缩激素拮抗剂, 植物甾醇类似物, 功能性油类, P57, 淀粉酶抑制剂, 生长激素片段, 脱氢表雄酮硫酸盐合成类似物, 脂肪细胞 11 β - 羟基类固醇脱氢酶 1 型活性的拮抗剂,

促肾上腺皮质激素释放激素激动剂, 脂肪酸合成抑制剂, 羧肽酶抑制剂, 胃肠道脂肪酶抑制剂 (ATL962), 降黑素, 雷诺昔芬, 奥氮平以及苯海拉明。

[0082] 其他药物或治疗化合物包括骨质疏松症药物, 例如二磷酸类似物。二磷酸类似物, 也称为二磷酸盐, 被临床用于治疗疾病, 例如骨质疏松症、畸形性骨炎 (Paget 骨病)、骨转移瘤 (伴随或不伴随高钙血症)、多发性骨髓瘤、成骨不全症以及其他以骨脆弱为特征的病症。药物等级抑制了破骨细胞作用和骨的再吸收。在此描述的用于组合物中与烷基糖类混合的二碳磷酸盐的例子包括不含氮和含氮的二磷酸类似物。不含氮的二磷酸类似物的例子包括 1- 羟基 - 亚乙基 -1,1- 二磷酸 (Didronel™)、氯膦酸盐 (Bonefos™、Loron™)、替鲁膦酸 (Skelid™) 及其药学可接受类似物。含氮的二磷酸类似物的例子包括氨羟二磷酸二钠 (Aredia™)、奈立膦酸盐、奥帕膦酸盐、阿伦膦酸盐 (Fosamax™或 Fosamax+D™)、伊班膦酸盐 (Boniva™)、利塞膦酸盐 (Actonel™)、唑来膦酸盐 (Zometa™或 Reclast™) 及其药学可接受类似物。

[0083] 其他药物或治疗化合物包括药物, 例如曲坦类似物。曲坦类似物通常是用于治疗偏头疼或头疼的色胺基药物家族。它们的作用归因于它们与神经末端和脑血管中的 5- 羟色胺受体的结合 (引起神经末端和脑血管收缩) 以及促炎神经肽释放的随后抑制。在此描述的用于组合物中与烷基糖类混合的曲坦的例子包括舒马曲坦 (Imitrex™和 Imigran™)、利扎曲坦 (Maxalt™)、那拉曲坦 (Amerge™和 Naramig™)、佐米曲坦 (Zomig™)、依立曲坦 (Relpax™)、阿莫曲坦 (Axert™和 Almogran™)、夫罗曲坦 (Frova™和 Migard™) 及其药学可接受类似物。药学可接受盐的例子包括盐酸盐、硫酸盐或苯甲酸盐, 如那拉曲坦-HCl; 硫酸舒马曲坦, 以及苯甲酸利扎曲坦。与“游离碱”或未带电荷形式相比, 曲坦的盐形式显示了增加的水溶性, 并且因此应理解为在描述不同曲坦的水性制剂时, 意欲通过向曲坦的游离碱形式加入相应的酸 (盐酸、硫酸、苯甲酸和类似物), 原位添加或制备曲坦的可溶盐形式。

[0084] 本发明的治疗组合物包括药物和药物吸收增强剂, 例如表面活性剂。术语“表面活性剂”是任何改性水界面张力的表面活性试剂。通常, 表面活性剂在分子中具有一个亲脂基团和一个亲水基团。广泛而言, 组包括肥皂、洗涤剂、乳化剂、分散和润湿剂以及几组抗菌剂。更具体地, 表面活性剂包括硬脂酰三乙醇胺、十二烷基硫酸钠、月桂氨基丙酸、卵磷脂、苯扎氯铵、苜索氯铵和单硬脂酸甘油酯; 以及亲水性聚合物例如聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟甲基纤维素、羟乙基纤维素和羟丙基纤维素。

[0085] 优选地, 本发明的表面活性剂由至少一种合适的烷基糖苷组成。在此使用的“烷基糖苷”指的是任何通过键连接到任何疏水性烷基上的糖, 如在本领域已知的。任何“合适的”烷基糖苷意指满足本发明的限制性特征的烷基糖苷, 即该烷基糖苷是无毒、非离子的, 并且当与化合物一起经由眼、鼻、鼻泪、吸入或肺、口腔 (舌下或颊细胞) 或 CSF 递送途径施用, 其增加了该化合物的吸收。合适的化合物可用在此陈述的方法进行确定。

[0086] 本发明的烷基糖苷可通过已知的步骤合成, 即如在例如 Rosevear 等, Biochemistry 19:4108-4115(1980) 或 Koeltzow 和 Urfer, J. Am. Oil Chem. Soc., 61: 1651-1655(1984)、美国专利号 3, 219, 656 和美国专利号 3, 839, 318 中所述化学合成, 或如在例如 Li 等, J. Biol. Chem., 266:10723-10726(1991) 或 Gopalan 等, J. Biol. Chem. 267: 9629-9638(1992) 中所述酶合成。

[0087] 本发明的烷基糖苷可包括但不限于: 烷基糖苷, 例如辛基 -、壬基 -、癸基 -、十一烷

基-、十二烷基-、十三烷基-、十四烷基-、十五烷基-、十六烷基-、十七烷基-以及十八烷基- α -或 β -D-麦芽糖苷、-葡萄糖苷或-蔗糖苷(根据 Koeltzow 和 Urfer;Anatrache Inc., Maumee, Ohio;Calbiochem, San Diego, Calif.;Fluka Chemie, Switzerland 合成);烷基硫代麦芽糖苷,例如庚基-、辛基-、十二烷基-、十三烷基-以及十四烷基- β -D-硫代麦芽糖苷(根据 Defaye, J. 和 Pederson, C.,“Hydrogen Fluoride, Solvent and Reagent for Carbohydrate Conversion Technology”in Carbohydrates as Organic Raw Materials, 247-265 (F.W.Lichtenthaler, ed.)VCH Publishers, New York(1991);Ferenci, T., J.Bacteriol.,144:7-11(1980)合成);烷基硫代葡萄糖苷,例如庚基-或辛基-1-硫代 α -或 β -D-吡喃葡萄糖苷(Anatrache, Inc., Maumee, Ohio;见 Saito, S. 和 Tsuchiya, T.Chem. Pharm. Bull. 33:503-508(1985));烷基硫代蔗糖(根据例如 Binder, T.P. 和 Robyt, J.F., Carbohydr. Res. 140:9-20(1985)合成);烷基麦芽三糖苷(根据 Koeltzow 和 Urfer 合成);蔗糖 β -氨基-烷基醚的长链脂肪族碳酸酰胺(根据奥地利专利号 382, 381(1987);Chem. Abstr., 108:114719(1988)以及 Gruber 和 Greber pp. 95-116 合成);通过酰胺键连接到烷基链上的帕拉金糖(palatinose)和异麦芽糖胺(isomaltamine)的衍生物(根据 Kunz, M., “Sucrose-based Hydrophilic Building Blocks as Intermediates for the Synthesis of Surfactants and Polymers”in Carbohydrates as Organic Raw Materials, 127-153 合成);通过脲连接到烷基链上的异麦芽糖胺的衍生物(根据 Kunz 合成);蔗糖 β -氨基-烷基醚的长链脂肪族碳酸酰胺(根据 Gruber 和 Greber, pp. 95-116 合成);以及蔗糖 β -氨基-烷基醚的长链脂肪族碳酸酰胺(根据奥地利专利 382, 381(1987), Chem. Abstr., 108:114719(1988)以及 Gruber 和 Greber, pp. 95-116 合成)。

[0088] 由烷基糖苷和/或蔗糖酯组成的本发明的表面活性剂具有特征的亲水-亲油平衡(HLB)数,该数可根据经验进行计算或确定(Schick, M.J. Nonionic Surfactants, p. 607 (New York:Marcel Dekker, Inc. (1967))). HLB 数是表面活性剂的亲水特性的直接反映,即 HLB 数越大,化合物越亲水。HLB 数可通过下式进行计算: $(20 \times \text{亲水性组分 MW}) / (\text{疏水性组分 MW} + \text{亲水性组分 MW})$,其中 MW = 分子量(Rosen, M. J., Surfactants and Interfacial Phenomena, pp. 242-245, John Wiley, New York(1978)). HLB 数是表面活性剂的亲水特性的直接表示,即 HLB 数越大,化合物越亲水。优选的表面活性剂具有大约 10 至 20 的 HLB 数,并且甚至更优选的范围为大约 11 至 15。

[0089] 如上所述,疏水性烷基可因此选择任何期望的大小,这取决于所需的疏水性和糖部分的亲水性。例如,烷基链的一种优选范围为大约 9 至大约 24 个碳原子。更优选的范围为大约 9 至大约 16 或大约 14 个碳原子。相似地,一些优选的糖苷包括通过糖苷键连接到 9、10、12、13、14、16、18、20、22 或 24 个碳原子的烷基链上的麦芽糖、蔗糖和葡萄糖,例如壬基-、癸基-、十二烷基-和十四烷基-蔗糖苷、葡萄糖苷和麦芽糖苷等。这些组合物是无毒的,因为它们被降解成醇和寡核苷酸,并且是两亲性的。

[0090] 本发明的表面活性剂也可包括糖类。在此使用的“糖类”包括直链或环形的单糖、寡糖或多糖,或其组合,以形成糖链。寡糖是具有两个或更多个单糖残基的糖。糖可从例如任何目前商业可得的糖的种类中进行选择或可被合成。很多可能的糖的一些例子包括葡萄糖、麦芽糖、麦芽三糖、麦芽四糖、蔗糖和海藻糖。优选的糖包括麦芽糖、蔗糖和葡萄糖。

[0091] 本发明的表面活性剂可同样由蔗糖酯组成。在此使用的“蔗糖酯”为脂肪酸的蔗

糖酯,并且是蔗糖和脂肪酸的复合物。因为蔗糖中的 8 个可用于反应的羟基基团以及很多脂肪酸基团,从乙酸酯到更大、更庞大的可与蔗糖发生反应的脂肪酸,所以蔗糖酯可采取多种形式。这种灵活性意味着很多产物和功能可基于所用的脂肪酸部分进行调整。蔗糖酯具有食品和非食品用途,尤其是作为表面活性剂和乳化剂,在药物、化妆品、洗涤剂和食品添加剂方面的应用不断增加。它们是生物可降解的、无毒的并对皮肤温和。

[0092] 本发明的表面活性剂具有连接到亲水性糖类上的疏水性烷基基团。疏水性烷基基团和亲水性糖类之间的键可包括糖苷键、硫代糖苷键 (Horton)、酰胺键 (Carbohydrates as Organic Raw Materials, F.W. Lichtenthaler ed., VCH Publishers, New York, 1991)、酰脲键 (奥地利专利 386,414(1988); Chem. Abstr. 110:137536p(1989); 见 Gruber, H. 和 Greber, G., “Reactive Sucrose Derivatives” in Carbohydrates as Organic Raw Materials, pp.95-116) 或酯键 (Sugar Esters: Preparation and Application, J.C. Colbert ed., (Noyes Data Corp., New Jersey), (1974)) 以及其他可能性。另外,优选的糖苷可包括通过糖苷键连接到大约 9-16 个碳原子的烷基链上的麦芽糖、蔗糖以及葡萄糖,例如,壬基-、癸基-、十二烷基-、十四烷基-蔗糖苷、葡糖苷和麦芽糖苷。而且,这些组合物是两亲性的和无毒的,因为它们降解成醇和寡糖。

[0093] 上述例子是在此要求保护的方法中所用的糖苷类型的说明性例子,但该例举并不是穷举性的。当选择糖苷时,符合权利要求标准的上述化合物的衍生物也应该予以考虑。所有的化合物都可根据在本文和在实施例教导的方法进行效能筛选。

[0094] 本发明的组合物可以以选自片剂、胶囊、栓剂、滴剂、喷剂、气溶胶和缓释或延时发生方式的方式进行施用。喷剂和气溶胶可通过使用适当的分配器而得到。缓释形式可为眼用嵌入剂、易蚀微粒、溶胀粘膜粘附性颗粒、pH 敏感微粒、纳米颗粒 / 胶乳系统、离子交换树脂或其他聚合物凝胶和植入物 (Ocuser, Alza Corp., California; Joshi, A., S. Ping 和 K. J. Himmelstein, 专利申请号 WO 91/19481)。这些系统保持与吸收性表面长时间的药物接触,防止冲刷和非生产性药物流失。长时间的药物接触对皮肤和粘膜表面是无毒的。

[0095] 本发明的表面活性剂组合物是稳定的。例如, Baudys 等在美国专利号 5,726,154 中显示在包括 SDS (十二烷基硫酸钠,一种表面活性剂) 和有机酸的水性液体组合物中降钙素可稳定至少 6 个月。相似地,当与药物混合时,本发明的表面活性剂组合物具有提高的稳定特性。在这些制剂中不需要有机酸。例如,当被保存在大约 4℃ 至 25℃ 时,本发明的组合物保持蛋白质和多肽治疗剂的稳定性达大约 6 个月或更长。

[0096] 该表面活性剂组合物的稳定性部分是由于它们的高无可见有害作用水平 (NOAEL)。环境保护局 (EPA) 将无可见有害作用水平 (NOAEL) 定义为这样的暴露水平,在该暴露水平下,在暴露的种群和其适当的对照之间有害作用的频率或严重性在统计学上或生物学上无显著增加。因此,术语“无可见有害作用水平”(或 NOAEL) 是通过实验或观察发现的物质的最大浓度或数量,其在限定的条件下不引起目标生物的形态学、功能能力、生长、发育或寿命可检测出的有害改变。

[0097] 世界卫生组织 (WHO) 的联合国粮农组织 (FAO) 已经显示,某些烷基糖苷具有非常高的 NOAEL,这允许在没有任何有害作用的情况下,增加这些烷基糖苷的消耗。该报告可在万维网 incchem.org/documents/jecfa/jecmono/v10je11.htm 上找到。例如,蔗糖十二烷酸酯,一种用于食品产品的蔗糖酯,的 NOAEL 为大约 20-30 克 / 千克 / 天,例如一个 70 千克的

人（大约 154lbs），在没有任何可见有害作用的情况下，每天能消耗大约 1400–2100 克（或大约 3 至 4.6 磅）的蔗糖十二烷酸酯。通常，人可接受的每日摄入量为大约 1% 的 NOEL，其大致换算为每天大约 14–21 克，或 14×10^6 微克至 21×10^6 微克。NOEL 的定义和其他相关定义可在万维网 epa.gov/OCEP/aterms 上找到。因此，尽管某些作用可以用本发明中考虑的烷基糖苷水平产生，但这些水平不被认为是有害的或是有害作用的先兆。

[0098] 因此，用具有至少一种烷基糖苷例如十四烷基麦芽糖苷（TDM 或 Intravail A）的本发明表面活性剂组合物，在烷基糖苷浓度为按重量计大约 0.125% 下，取决于治疗方案，两次每天，或每天三次，或更多次，对患者进行治疗，患者每天消耗大约 200 至 300 微克的全部 TDM。所以，TDM 的有效剂量比 NOEL 的有效剂量低至少 1000 倍（即 1/1000），并远低于 1% 的 NOEL，1% 的 NOEL 是可接受的每日摄入量；或在这种情况下大约 1/50,000 的可接受的每日摄入量。换句话说，本发明的烷基糖苷具有高 NOEL，以便本发明中使用的烷基糖苷的数量或浓度不引起有害作用，并且可在没有任何有害作用的情况下被安全地消耗。

[0099] 本发明的表面活性剂组合物，因为其在生理上无毒和无刺激，也是稳定的。术语“无毒的”意指烷基糖苷分子具有足够低的毒性，以适于人的施用和消耗。优选的烷基糖苷对其应用的组织是无刺激性的。任何所用的烷基糖苷应该为最低量并对细胞无毒，以便其不会引起对细胞的伤害。然而，任何给定烷基糖苷的毒性可随所用烷基糖苷的浓度而变化。如果所选择的烷基糖苷被身体代谢或排泄，并且该代谢或排泄以不是有害毒性的方式进行，则是有益的。术语“非刺激性的”意指药剂在中期、长期或反复接触皮肤表面或粘膜后，不会引起炎症。

[0100] 此外，表面活性剂组合物中的一个实施方式，具体地说蔗糖酯，用作抗菌剂。如果药剂或其等同物破坏细菌，或抑制细菌生长或复制，则该药剂是“抗菌”剂或“抗菌”物质。已经报道蔗糖酯和其脂肪酸的抗菌活性（Tetsuaki 等（1997）“Lysis of *Bacillus subtilis* cells by glycerol and sucrose esters of fatty acids,” *Applied and Environmental Microbiology*, 53(3):505–508）。Watanabe 等（2000）描述了半乳糖和果糖十二酸酯是特别有效的糖单酯（Watanabe 等，（2000）“Antibacterial carbohydrate monoesters suppressing cell growth of *Streptococcus mutans* in the presence of sucrose,” *Curr Microbiol* 41(3):210–213）。因此，本发明不限于在此描述的蔗糖酯，而是包括其他糖酯，包括抑制细菌生长和复制的半乳糖和果糖酯。

[0101] 通常，所有有效的抗菌剂都是有毒物质。见 Sutton 和 Porter（2002），“Development of the antimicrobial effectiveness test as USP Chapter <51>,” 56(6):300–311，其在此通过引用全文并入。例如，通常使用的抗菌剂如苯扎氯铵都是高毒性的，如通过电子显微图研究证明，其中在远低于通常在鼻内制剂中使用的苯扎氯铵的浓度下，观察到粘膜纤毛表面显著破坏。见例如 Sebahattin Cüreoglu, Murat Akkus, Üstün Osma, Mehmet Yaldiz, Faruk Oktay, Belgin Can, Cengiz Güven, Muhammet Tekin, 和 Faruk Meriç（2002），“The effect of benzalkonium chloride an electron microscopy study,” *Eur Arch Otorhinolaryngol* 259:362–364。

[0102] 本发明的表面活性剂组合物通常以按重量计大约 0.01% 至 20% 的水平存在。更优选的掺入水平为按重量计大约 0.01% 至 5%、按重量计大约 0.01% 至 2%、大约 0.01% 至 1%，最优选为按重量计大约 0.01% 至 0.125%。表面活性剂优选制成与存在于组合物中的

其他组分相容。在液体、或凝胶、或胶囊、或可注射的组合物或喷剂组合物中，表面活性剂最优选配制为使其提高或至少不降低这些组合物中任何蛋白质或酶的稳定性。此外，本发明通过保持吸收增强剂的浓度尽可能的低，同时仍然维持所需的效果来优化浓度。

[0103] 当给对象施用本发明的组合物时，该组合物产生生物活性化合物（一种或多种）或药物的增强的粘膜递送，其在对象组织、或体液或血浆中具有化合物（一种或多种）的峰浓度（或 C_{max} ），所述峰浓度（或 C_{max} ）与向该对象肌内注射相同浓度的化合物后组织（例如 CNS）、或体液或血浆中该化合物（一种或多种）的 C_{max} 相比，为大约 15%、20%、25% 或更高。

[0104] 测量一段固定时间例如 24 小时内有多少药物或化合物（一种或多种）到达血流也可以通过在 24 小时或更长的时间段内，在不同的时间标出药物血浓度，随后测量 0 至 24 小时之间曲线下方面积（AUC）进行计算。相似地，药物效力的测量也可根据在大约 0.1 至 1.0 小时之间对象组织（例如 CNS）、或体液或血浆中生物活性化合物（一种或多种）的最大浓度（ t_{max} ）的达到时间来确定。本发明的治疗组合物以大约 1.5 倍至 2 倍因子，增加了药物作用开始的速率（即降低 T_{max} ）。

[0105] 同样地，可全身地或局部地给有需要的对象施用或递送本发明治疗组合物或制剂。合适的途径可例如包括口、眼、鼻、鼻泪、吸入或肺、口腔（舌下或颊细胞）、跨粘膜给药、阴道、直肠、肠胃外递送，包括肌肉、皮下、静脉、腹膜内或 CSF 递送。此外，递送模式例如液体、凝胶、片剂、喷剂等也取决于向对象递送的方法。

[0106] 另外，本发明的治疗组合物可由药学可接受载体组成。“药学可接受载体”是水性或非水性试剂，例如醇试剂、油试剂或其混合物，并可包含表面活性剂、润滑药、润滑剂、稳定剂、染料、香料、防腐剂、用于 pH 调节的酸或碱、溶剂、乳化剂、胶凝剂、保湿剂、稳定剂、润湿剂、缓释剂（time release agent）、致湿剂或其他通常包括在特定形式药物组合物中的成分。在现有技术中广泛已知的药学可接受载体包括例如水性溶液，如水或生理缓冲盐水，或其他溶剂或载体，如乙二醇、甘油或油类如橄榄油或可注射有机酯。药学可接受载体可包含生理可接受化合物，该化合物起到例如稳定或增加特定抑制剂的吸收的作用，该化合物例如为糖类，如葡萄糖、蔗糖或糊精，抗氧化剂如抗坏血酸或谷胱甘肽，螯合剂，低分子量蛋白质或其他稳定剂或赋形剂。药学可接受载体也可选自以下物质，如蒸馏水、苯甲醇、乳糖、淀粉、滑石、硬脂酸镁、聚乙烯吡咯烷酮、海藻酸、胶态硅石、二氧化钛以及调味剂。

[0107] 另外，为减少烷基糖类或糖烷基酯对药物水解分裂的易感性，药物内各个氧原子可被硫取代 (Defaye, J. 和 Gelas, J. in *Studies in Natural Product Chemistry* (Atta-ur-Rahman, ed.) Vol. 8, pp. 315-357, Elsevier, Amsterdam, 1991)。例如，糖环的杂原子可为氧或硫，或在寡糖中单糖之间的键可为氧或硫 (Horton, D. 和 Wander, J. D., " Thio Sugars and Derivatives, " *The Carbohydrates: Chemistry and Biochemistry*, 2d. Ed. Vol. 1B, (W. Reyman 和 D. Horton eds.), pp. 799-842, (Academic Press, New York), (1972))。寡糖可具有 α 或 β 的异头构型（见 Pacsu, E., 等 *Methods in Carbohydrate Chemistry* (R. L. Whistler, 等, eds.) Vol. 2, pp. 376-385, Academic Press, New York 1963)。

[0108] 可通过将治疗剂或药物与根据本发明的一种烷基糖苷和 / 或糖烷基酯以及适当的药学载体或赋形剂例如甘露醇、玉米淀粉、聚乙烯吡咯烷酮或类似物相混合，粒化该混合

物,并最后在药学载体例如玉米淀粉、硬脂酸镁或类似物存在的条件下压缩该混合物,将本发明的组合物制备成片剂形式。如果需要,如此制备的制剂可包括糖衣或肠溶包衣,或以例如在适当的 pH 介质中逐渐释放活性成分的方式覆盖。

[0109] 术语“肠溶包衣”是在治疗组合物或核周围包起、包围或形成层或膜的聚合物。同时,肠溶包衣可包含与该包衣相容或不相容的药物。一种片剂组合物可包括具有相容药物的肠溶包衣聚合物,该聚合物在高 pH 水平(例如 pH 大于 4.0、大于 4.5、大于 5.0 或更高)而不在低 pH 水平(例如 pH 为 4 或更小)下溶解或释放该药物;或相反。

[0110] 在优选的实施方式中,本发明的剂量依赖释放剂型是片剂,其包括:

[0111] (a) 核,该核包括:

[0112] (i) 治疗剂或药物;

[0113] (ii) 包括至少一种烷基糖苷和/或糖烷基酯的表面活性剂;以及

[0114] (b) 包围着该核的至少一种膜包衣,其中该包衣为非渗透性、渗透性、半渗透性或多孔的包衣,并且在与规定 pH 值的水性环境接触后变得更加具有渗透性或多孔性。

[0115] 术语“膜”与“包衣”或其等同物同义。该术语用于识别药物例如片剂的区域,其对于水性溶液或体液和/或包封在其中的治疗剂或药物是非渗透性、渗透性、半渗透性或多孔的。如果该膜对药物是渗透性、半渗透性或多孔的,则该药物可通过膜的开口或孔释放在溶液中或体内。多孔膜可机械地制备(例如用激光在膜层上钻微细的洞或孔),或由于包衣聚合物的物化特性而被赋予多孔的特性。本发明的膜或包衣聚合物在本领域中广泛已知,其包括纤维素酯、纤维素二酯、纤维素三酯、纤维素醚、纤维素酯醚、酰化纤维素、二酰化纤维素、三酰化纤维素、醋酸纤维素、二醋酸纤维素、三醋酸纤维素、醋酸丙酸纤维素以及醋酸丁酸纤维素。其他合适的聚合物在美国专利号 3,845,770、3,916,899、4,008,719、4,036,228 和 4,11210 中有所描述,这些专利在此通过引用全文并入。

[0116] 另外,根据本发明的肠溶包衣可包括增塑剂和足够量的氢氧化钠(NaOH),以影响或调节溶液中或体内的悬浮液的 pH。增塑剂的例子包括柠檬酸三乙酯、三醋酸甘油酯、癸二酸三丁酯或聚乙二醇。其他碱化剂,包括氢氧化钾、碳酸钙、羧甲基纤维素钠、氧化镁和氢氧化镁,也可用于影响或调节溶液中或体内的悬浮液的 pH。

[0117] 因此,在一个实施方式中,肠溶包衣可被设计为在某些具有某一 pH 或 pH 范围的介质中,释放某一百分比的药物或多种药物。例如,本发明的药物组合物可包括至少一种肠溶包衣,该肠溶包衣包起或保护至少一种在酸性环境(例如胃)中化学不稳定的药物。该肠溶包衣保护药物不受酸性环境(例如 $\text{pH} < 3$)的破坏,而在酸性低一些的位置处释放该药物,例如,在 pH 为 3、或 4、或 5 或更大的小肠和大肠区域释放该药物。这种性质的药物将从胃肠道的一个区域行进到另一个区域,例如,药物花费大约 2 至 4 个小时从胃移动到小肠(十二指肠、空肠和回肠)。在该通过或运送期间, pH 从大约 3(例如胃)变化到 4 或 5,或到大约 6 或 7 或更高的 pH。因此,肠溶包衣允许包含药物的核保持基本上完整,并防止过早的药物释放或防止酸渗透药物和破坏药物的稳定。

[0118] 合适的肠溶聚合物的例子包括但不限于醋酸邻苯二甲酸纤维素、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、聚醋酸乙烯酯邻苯二甲酸酯、甲基丙烯酸共聚物、虫胶、醋酸纤维素偏苯三甲酸酯、醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、醋酸邻苯二甲酸纤维素、醋酸琥珀酸纤维素、醋酸苹果酸纤维素、苯甲酸邻苯二甲酸纤维素、丙酸邻苯二甲

酸纤维素、邻苯二甲酸甲基纤维素、羧甲基乙基纤维素、邻苯二甲酸乙基羟乙基纤维素、虫胶、苯乙烯-丙烯酸共聚物、丙烯酸甲酯-丙烯酸共聚物、丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸共聚物、丙烯酸丁酯-苯乙烯-丙烯酸共聚物、甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物、甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物、丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸-丙烯酸辛酯共聚物、醋酸乙烯酯-马来酸酐共聚物、苯乙烯-马来酸酐共聚物、苯乙烯-马来酸单酯共聚物、乙烯基甲醚-马来酸酐共聚物、乙烯-马来酸酐共聚物、乙烯基丁基醚-马来酸酐共聚物、丙烯腈-丙烯酸甲酯-马来酸酐共聚物、丙烯酸丁酯-苯乙烯-马来酸酐共聚物、聚乙烯醇邻苯二甲酸酯、聚乙烯醇缩乙醛邻苯二甲酸酯、聚丁酸乙烯酯邻苯二甲酸酯以及聚乙烯基乙酰缩醛邻苯二甲酸酯或其组合。本领域的技术人员将理解,其他亲水性、疏水性和肠溶包衣聚合物可单独地或以任何组合的方式容易地用作根据本发明所述包衣的全部或部分。

[0119] 片剂形式的本发明的治疗组合物可具有多个包衣,例如亲水性包衣(例如羟丙基甲基纤维素),和/或疏水性包衣(例如烷基纤维素),和/或肠溶包衣。例如,可通过多个相同类型的包衣,或多个不同类型的选自亲水性、疏水性或肠溶性包衣的包衣包起片剂核。因此,考虑片剂可被设计成具有至少一个层,但可具有由相同或不同包衣组成的多于一个的层,这取决于靶组织,或药物或多种药物的目的。例如片剂核层可具有第一组合物和第二相同或不同的组合物或药物,所述第一组合物由第一包衣层(例如亲水性、疏水性或肠溶包衣)包起,所述第二相同或不同的组合物或药物具有相同或不同的剂量,其可由第二包衣层包起,等等。不同包衣的分层提供包含相同或不同药物的组合物的第一、第二、第三或更多的逐渐释放或剂量依赖型释放。

[0120] 在优选的实施方式中,本发明第一组合物的第一剂量被包含在片剂核中并具有肠溶包衣,以便该肠溶包衣保护并防止其中包含的组合物分解或释放到胃中。在另一个例子中,治疗组合物的第一负荷剂量被包括在第一层中,并由包括在制剂或片剂中的全部组合物总量的大约10%至大约40%组成。在第二负荷剂量中,释放组合物总剂量的另一个百分比。本发明考虑治疗方案需要的多次释放剂量。因此,在某些方面,单个包衣或多个包衣层的量的范围为包衣单位剂型的按重量计大约2%至6%,优选大约2%至大约5%,更优选大约2%至大约3%。

[0121] 因此,本发明的组合物制剂使得通过为具体区域选择合适的pH溶解聚合物,将硬胶囊或片剂的内容物,在胃肠道更末端部分(例如小肠和大肠)的期望位置,选择性地进行释放成为可能。也可在硬的半渗透胶囊内包含吸水后扩张的吸水聚合物,从而迫使组合物通过硬胶囊上的开口,实现组合物制剂的机械排出。

[0122] 特别适于剂量依赖型缓释的药物包括但不限于:胰岛素样生长因子I(IGF-I)、生长介质-C(SM-C;糖尿病、神经功能、肾脏功能)、胰岛素(糖尿病)、降钙素(骨质疏松症)、瘦蛋白(肥胖症;不孕症)、瘦蛋白衍生短肽(OB-3)、hGH(艾滋病消瘦、侏儒症)、人副甲状腺激素(PTH)(骨质疏松症)、褪黑素(睡眠)、GLP-1或胰高血糖素样肽1(糖尿病)、GiP(糖尿病)、垂体腺苷酸环化酶激活多肽(PACAP)以及胰岛功能(糖尿病)、GM-1神经节苷脂(阿尔茨海默病)、神经生长因子(NGF)(阿尔茨海默病)、那法瑞林(子宫内膜异位症)、Synarel®(醋酸那法瑞林喷鼻液)、(D-tryptophan)-LHRH(生育)、FGF(十二指肠溃疡、黄斑变性、烧伤、创伤、脊髓损伤、骨头和软骨损害的修复)、VEGF拮抗剂(用于阻断受体)、VEGF(激动剂)(新生儿窘迫综合征;ALS)、亮丙瑞林(前列腺癌和乳腺癌)、干扰素 α (慢性

肝炎 C)、低分子量肝素(凝血、深静脉血栓)、PYY(肥胖症)、LHRH 拮抗剂(生育)、LH(促黄体生成激素)、格瑞林(ghrelin)拮抗剂(肥胖症)、KGF(帕金森氏症)、GDNF(帕金森氏症)、G-CSF(癌症中的红细胞生成)、Imitrex(偏头疼)、引替瑞林(抗凝作用)、Natreacor®(充血性心力衰竭)、人 B 型利钠肽(hBNP)、SYNAREL®(Searl;醋酸那法瑞林鼻喷液)、Sandostatin(生长激素替代物)、Forteo(骨质疏松症)、DDAVP®鼻喷剂(醋酸去氨加压素)、Cetrotide®(注射用醋酸西曲瑞克)、Antagon™(醋酸加尼瑞克)、Angiomax(比伐卢定;凝血酶抑制剂)、Accolate®(扎鲁司特;可注射的)、重组醋酸艾塞那肽(艾塞那肽;糖尿病)、SYMLIN®(醋酸普兰林肽;合成支链淀粉;糖尿病)、去氨加压素、胰高血糖素、ACTH(促肾上腺皮质激素)、胰岛素 C 肽、GHRH 及类似物(GnRHa)、生长激素释放激素、催产素、促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)、心房利钠肽(ANP)、促甲状腺素释放激素(TRHrh)、促卵泡激素(FSH)、催乳素、眼用妥布霉素(角膜注射)、加压素(Vasopressin)、去氨加压素、Fuzeon(Roche;HIV 融合抑制剂 MW 4492)以及依替巴肽。

[0123] 此外,本领域的技术人员将理解,对于任何需要治疗的具体对象,具体的剂量水平和按剂量给药的频率可变化并将取决于各种因素,这些因素包括所用具体化合物的活性、代谢稳定性、化合物作用时间的长短、年龄、体重、整体健康、性别、饮食、给药的模式和时间、排泄率、药物组合、具体病情的严重性和患者经历的治疗。

[0124] 已经显示,烷基糖苷,尤其是烷基麦芽糖苷,更具体为十二烷基麦芽糖苷(DDM)和十四烷基麦芽糖苷(TDM),能在溶液中稳定胰岛素并防止肽的聚集。Hovgaard 等,“Insulin Stabilization and GI absorption,”J.Control.Rel.,19(1992)458-463,其引用在 Hovgaard 等,“Stabilization of insulin by alkylmaltosides:A spectroscopic evaluation,”Int.J.Pharmaceutics 132(1996)107-113 中(在下文中称为“Hovgaard-1”)。此外,Hovgaard-1 显示甚至在 57 天之后,DDM-胰岛素复合物仍保持稳定,并具有近乎完全的生物活性。推测该复合物的稳定性是由于烷基基团的长度(碳原子的数量),并且 DDM 与胰岛素的比率越高越好(例如 4:1 和 16:1;见 Hovgaard-1 的图 1)。然而,根据 Hovgaard-1,尽管 DDM-胰岛素复合物是稳定的,但相同的稳定性没有显示在其他麦芽糖苷中。然而,在相关研究中,Hovgaard 等(1996)证明,当 DDM-胰岛素口服进入动物体内时,该复合物的生物利用率很弱(例如 0.5%至 1%的生物利用率)。Hovgaard 等,“Stabilization of insulin by alkylmaltoside.B.Oral absorption in vivo in rats,”Int.J.Pharmaceutics 132(1996)115-121(Hovgaard-2)。因此,本发明的改进方面是表面活性剂提高了靶组织、器官、系统对药物的生物利用率,以及提高了药物稳定性。

[0125] 因此,本发明的一个方面是提供具有至少一种药物和一种表面活性剂的治疗组合物,其中该表面活性剂进一步由至少一种烷基糖苷和/或糖烷基酯制剂组成,该表面活性剂提高了药物的生物利用率。在此描述了确定药物制剂的生物利用率。在此使用的“生物利用率”是活性物质或部分作为完整的药物到达体循环的比率和程度。任何药物的生物利用率都将取决于吸收的好坏和有多少药物避免从肝脏除去。

[0126] 为了确定绝对生物利用率,针对静脉参考剂量,测量被试验的药物和给药模式。定义静脉剂量的生物利用率为 100%。例如,向动物或志愿者人提供药物的静脉注射液或相应的口服剂量。经过一段时间后取尿液或血浆样品并确定这段时间的药物水平。

[0127] 将血浆药物浓度对时间的曲线下方的曲线下方面积(AUC)对于静脉和口服剂量

标出,并通过简单的比例计算两种制剂的生物利用率。例如,如果提供相同的静脉和口服剂量,并且口服 AUC 是静脉 AUC 的 50%,则口服制剂的生物利用率为 50%。注意,任何药物的生物利用率都归因于很多因素,包括不完全吸收、首过清除或这些的结合(以下进行更多讨论)。此外,也在药物等同浓度的肌肉(IM)注射之后测量血浆药物浓度的峰浓度(或 $C_{\max}$),为血浆药物浓度的峰浓度($C_{\max}$)。另外,到达血浆药物最大浓度的时间为大约 0.1 至 1.0 小时。

[0128] 为了确定多于一种药物制剂(例如烷基糖苷或糖烷基酯药物制剂)的相对生物利用率,针对彼此评估制剂的生物利用率,因为一种或两种药物可能受到首过清除(以下进行更多讨论)并因此不能被检测。例如,第一口服制剂针对第二口服制剂进行评估。第二制剂用作评估第一制剂的生物利用率的参考。这种类型的研究提供了两种制剂在使药物吸收方面相对性能的量度。

[0129] 药物的生物利用率是不一致的并且各种药物的生物利用率大不相同。例如,一种治疗妇女绝经后骨质疏松症的处方药 MIACALCIN® (Novartis 的鲑鱼降钙素)鼻喷剂的生物利用率具有平均大约 3%(范围为 0.3%至 30.6%;见图 1)的生物利用率。MIACALCIN® 产品信息页可在万维网 miacalcin.com/info/howWorks/index.jsp 和 drugs.com/PDR/Miacalcin_Nasal_Spray.html 上发现。由不同研究者采用不同的方法和受试人而获得的 MIACALCIN® 数据显示药物生物利用率大的变化性,例如,在正常的志愿者中,与通过肌肉注射给药的相同剂量(MIACALCIN® 产品插页)相比,只有大约 3%的鼻给药的剂量可生物利用。这代表两个数量级的变化程度,对消耗者是不期望的。

[0130] 药物的不良生物利用率也可在 NASCOBAL® (Nastech) 或氰钴胺中观察到,氰钴胺用于在肌肉维生素 B₁₂ 治疗后,处于缓解下的患者血液状态的治疗和维持。用凝胶制剂进行鼻内给药,并将 B₁₂ 的生物利用率与肌肉 B₁₂ 注射液的进行比较。在鼻内给药后,在 1 至 2 小时之内达到 B₁₂ 的峰浓度(或 T_{max}),并且相对于肌肉注射,发现 B₁₂ 鼻凝胶的生物利用率大约为 8.9%(90%的置信区间,7.1%至 11.2%)。

[0131] 本发明的烷基糖苷或蔗糖酯包括任何现在已知或后来发现的化合物。特别适合与本发明的烷基糖苷和/或糖烷基酯混合的药物为难于通过其他方法进行给药的药物,例如在胃肠(GI)道中降解的药物或从 GI 道中吸收不好的药物,或可经由眼、鼻、鼻泪、吸入或 CSF 递送途径,而不是通过传统方法例如注射进行自行给药的药物。一些具体的例子包括肽、多肽、蛋白质、核酸以及其他大分子,例如肽激素如胰岛素和降钙素、脑啡肽、胰高血糖素和降血糖药剂如甲苯磺丁脲和格列本脲)以及通过肠内途径吸收不好的药剂如灰黄霉素—一种抗真菌剂。其他化合物包括例如烟碱、干扰素(例如 α 、 β 、 γ)、PPY、GLP-1、合成的重组醋酸艾塞那肽(exendin-4)(艾塞那肽)、甲状旁腺素以及人生长激素或其他低分子量肽和蛋白质。

[0132] 可选地,药物的生物利用率可通过测量由肝脏产生的药物首过清除水平进行确定。通过鼻内或经由口腔(舌下或颊细胞)给药的本发明烷基糖苷和/或糖烷基酯组合物不进入肝门血液系统,由此避免了由肝脏产生的首过清除。在此描述了避免由肝脏产生的这些制剂的首过清除。术语“首过肝脏清除”是药物在其经过肝脏到达体循环的肝门血中首次通过期间被肝脏去除的程度。这也称为首过代谢或首过提取。

[0133] 药物从体内消除的两个主要途径为肾脏的排泄,借此药物未发生变化;以及肝脏

的消除,借此药物经过代谢。这两种途径间的平衡取决于两种过程的相对效率。本发明在此描述了肝脏的消除或肝脏清除。首过肝脏清除由 Birkett 等 (1990 和 1991) 进行描述,在此通过引用全文并入。Birkett 等, Aust Prescr, 13(1990) :88-9 和 Birkett 等, Austra Prescr 14 :14-16(1991)。

[0134] 运送药物的血液经由门静脉从体循环进入肝脏,肝脏又提取药物的某一百分比或比率(即 0.5 或 50%)。剩下的剩余部分(即 0.2 或 20%)经由肝静脉再次进入体循环。该药物的清除率称为肝提取率。正是血液中药物的该部分在经过肝脏的血的首过期间不可逆地被去除(或提取)。如果没有药物被提取,则肝提取率为零。相反,如果药物在经过肝脏的首过中被高度提取,则肝提取率可高达 100%或 1.0。通常,肝脏的药物清除则取决于药物向肝脏(或肝血流)的递送速率以及药物的去除效率(或提取率)。

[0135] 因此,用于确定肝清除的纯公式为:

[0136] $(\text{肝清除} - \text{血流}) = (\text{游离份数} \times \text{固有清除}) / \text{血流} + (\text{游离份数} \times \text{固有清除})$
(1)

[0137] 药物的“游离份数(unbound fraction)”取决于药物结合到血液中蛋白质和细胞上的紧密程度。通常,只有这种非结合的(或游离的)药物对于从血液扩散到肝细胞是有效的。在没有肝血流和蛋白质结合的情况下,“固有清除”是肝脏去除(或代谢)药物的能力。在生化方面,固有清除是对具体药物底物的肝脏酶活性的量度。而且,尽管固有清除可以很高,但药物还是不能比提供给肝脏更快地被清除。简单地说,有两种情况:肝脏酶活性非常高或非常低(即高提取率或低提取率)。

[0138] 当肝脏酶活性低时,公式简化为:

[0139] $\text{肝清除} = \text{游离份数} \times \text{固有清除}$ (2)

[0140] 则清除不依赖于血流,但却直接取决于血液中蛋白质结合的程度以及药物代谢酶对该药物的活性。

[0141] 相反,当肝脏酶活性高时,该公式为:

[0142] $\text{肝清除} = \text{肝脏血流}$ (3)

[0143] 在这种情况下,因为酶非常活跃,所以肝脏去除了大部分提供给它的药物,并且提取率高。因此,确定实际肝清除的唯一因素是向肝脏(或肝血流)供应药物的速率。

[0144] 首过肝脏清除是重要的,因为即使在药物提取中小的变化也能引起生物利用率大的变化。例如,如果当药物 A 到达体循环时,通过口服的药物 A 的生物利用率为 20%,通过静脉给药的相同药物 A 的生物利用率为 100%,没有其他复杂因素,则口服剂量将因此不得不为静脉剂量的 5 倍,以达到相似的血浆浓度。

[0145] 其次,在肝脏酶的活性很高的一些情况中,药物制剂应该被设计成使药直接通过到达体循环并同时避免首过肝脏清除。例如,通过鼻内、舌下、颊内、直肠、阴道等给药的药物可直接进入体循环,不进入肝门血循环以致被肝脏部分或全部提取。可选地,对于不能通过以上方法给药的药物,提供具有至少一个肠溶包衣层的片剂,以防止在胃(即高酸环境)中药物释放。因此,本发明的目的是利用这些可选途径给予给药。

[0146] 另外,首过肝脏清除是一个重要的因素,因为很多患者都处于多于一个的药物方案中,这可引起药物相互作用,该作用增加或减少了肝脏酶活性;由此增加或减少了关注药物的代谢(增加或减少了肝提取率)。

[0147] 因此,本发明的治疗组合物可直接向体循环系统给药并避免首过肝脏清除。避免首过清除保证了更多的药物将对于系统来说是可利用的。换句话说,通过避免首过肝脏清除,药物的生物利用率得到提高。

[0148] 本发明也涉及增加低分子量化合物吸收进入对象循环系统的方法,该方法包括经由口、眼、鼻、鼻泪、吸入或 CSF 递送途径施用该化合物以及吸收增加量的合适的无毒、非离子烷基糖苷,该烷基糖苷具有通过键与亲水性糖类相连接的疏水性烷基。

[0149] 根据给药途径适当地选择组合物制剂,该给药途径例如口服给药(口服制剂)、外部给药(例如软膏)、注射(注射用制剂)以及粘膜给药(例如含剂和栓剂)等。例如,赋形剂(例如淀粉、乳糖、晶体纤维素、乳酸钙、硅酸铝镁和无水硅酸盐)、崩解剂(例如羧甲基纤维素和羧甲基纤维素钙)、润滑剂(例如硬脂酸镁和滑石)、包衣剂(如羟乙基纤维素)以及增香剂都可用于口服和粘膜制剂;而能够形成水性注射液的增溶剂和辅助增溶剂(例如注射用蒸馏水、生理盐水和丙二醇)、悬浮剂(例如表面活性剂,如聚山梨醇酯 80)、pH 调节剂(例如有机酸和其金属盐)和稳定剂可用于注射,以及水性或油性增溶剂和辅助增溶剂(例如醇和脂肪酸酯)、增粘剂(例如羧乙烯基聚合物和多糖)和乳化剂(例如表面活性剂)都用作外用剂。在给药之前,药物和烷基糖苷可与以上的赋形剂、崩解剂、包衣聚合物、增溶剂、悬浮剂等一起预混、混合或掺合,或可以以任一顺序连续施用它们。优选在给药之前将它们进行混合。

[0150] 术语“粘膜递送增强剂”包括增强了化合物(一种或多种)(例如生物活性化合物)的释放或溶解性(例如从制剂递送载体)、扩散速率、渗透能力和定时、摄入量、停留时间、稳定性、有效半衰期、峰浓度水平或持续浓度水平、清除以及其他所需的粘膜递送特征(例如在递送位置或在所选择的活性靶位如血流或中枢神经系统上所测量的特征)的试剂。可通过各种机制中的任何一种产生粘膜递送的增强,包括例如通过增加化合物的扩散、运输、持久性或稳定性,增加膜流动性,调节钙和其他离子——其调整细胞内或穿细胞的渗透性——的可用性或作用,溶解粘膜组分(例如脂),改变粘膜组织中非蛋白质和蛋白质巯基水平,增加穿过粘膜表面的水通量,调节上皮联结生理,降低覆在粘膜上皮上的粘液的粘度,降低粘膜纤毛清除率以及其他机制。

[0151] 示例性粘膜递送增强剂包括以下试剂以及其任何组合:

[0152] (b) 聚集抑制剂;

[0153] (b) 电荷改性剂;

[0154] (c) pH 控制剂;

[0155] (d) 降解酶抑制剂;

[0156] (e) 溶粘蛋白剂或粘液清除剂;

[0157] (f) 纤毛稳定剂;

[0158] (g) 膜穿透增强剂,该膜穿透增强剂选自:

[0159] (i) 表面活性剂;(ii) 胆汁盐;(ii) 磷脂添加剂、混合胶束脂质体或载体;(iii) 醇;(iv) 烯胺;(v) NO 供体化合物;(vi) 长链两性分子;(vii) 小的疏水性渗透增强剂;(viii) 钠或水杨酸衍生物;(ix) 乙酰乙酸甘油酯;(x) 环糊精或 β -环糊精衍生物;(xi) 中链脂肪酸;(xii) 螯合剂;(xiii) 氨基酸或其盐;(xiv) N-乙酰氨基酸或其盐;(xv) 降解为选择的膜组分的酶;(ix) 脂肪酸合成抑制剂;(x) 胆固醇合成抑制剂;(xi) (i)-(x) 中所述

的膜穿透增强剂的任意组合；

[0160] (h) 上皮联结生理的调节剂；

[0161] (i) 血管舒张剂；

[0162] (j) 选择性运输增强剂；以及

[0163] (k) 稳定递送工具、载体、粘膜粘着剂、支持体或复合物形成剂，由此化合物被有效地组合、联合、包含、包封、或结合，导致该化合物的稳定性，以增强鼻粘膜递送，其中用鼻内递送增强剂配制化合物提供对象血浆内增加的化合物生物利用率。

[0164] 其他粘膜递送增强剂包括例如柠檬酸、柠檬酸钠、丙二醇、甘油、抗坏血酸（例如 L- 抗坏血酸）、焦亚硫酸钠、乙二胺四乙酸（EDTA）二钠、苯扎氯铵、氢氧化钠及其混合物。例如 EDTA 或其盐（例如钠或钾）按重量计以包含烷基糖防腐剂的组合物的约 0.01% 至 2% 的量应用。

[0165] 本发明的治疗剂或药物可为医疗或诊断有用的小到中大小，例如达大约 15kD、30kD、50kD、75kD 等的肽或蛋白质，或具有大约 1-300 个氨基酸或更多氨基酸的蛋白质。本发明的方法也考虑使用小分子，例如具有小于 3kD 或小于 1.5kD 的分子量的有机化合物。

[0166] 根据本发明，提高药物吸收的机制通常为可应用的，并且应该应用到所有这样的肽或蛋白质中，尽管其吸收被提高的程度可根据肽或蛋白质的分子量（MW）和物化性质，以及所用的具体增强剂而变化。肽或蛋白质的例子包括加压素、加压素多肽类似物、去氨加压素、胰高血糖素、促肾上腺皮质激素（ACTH）、促性腺激素、降钙素、胰岛素 C 肽、甲状旁腺素（PTH）、生长激素（HG）、人生长激素（hGH）、生长激素释放激素（GHRH）、催产素、促肾上腺皮质激素释放激素（CRH）、生长抑素或生长抑素多肽类似物、促性腺激素激动剂或促性腺激素激动剂多肽类似物、人心房钠尿肽（ANP）、人甲状腺素释放激素（TRH）、促卵泡激素（FSH）和催乳素。

[0167] 本发明的一个优选组合物为肽药物艾塞那肽（或重组醋酸艾塞那肽（exendin-4））和烷基糖苷。艾塞那肽为重组醋酸艾塞那肽（exendin-4）的合成形式，并已经被 Amylin™ Pharmaceuticals 用于临床试验。重组醋酸艾塞那肽（exendin-4）是低分子量肽，其是第一个已知为肠降血糖素模拟剂或激素的新类型治疗药物。肠降血糖素激素是各种胃肠（GI）激素和用作有效的胰岛素分泌刺激剂的因素中的任何一种，例如肠抑胃肽（GIP）、胰高血糖素样肽 1（GLP-1）、艾塞那肽、重组醋酸艾塞那肽（exendin-4）或其等同物。

[0168] 重组醋酸艾塞那肽（exendin-4）是从希拉毒蜥唾液分泌物中分离出来的天然产生的 39- 氨基酸肽。Eng 等，“Isolation and characterization of exendin-4, an exendin-3 analogue, from *Heloderma suspectum* venom. Further evidence for an exendin receptor on dispersed acini from guinea pig pancreas,” J. Biol. Chem. 267(15):7402-7405 (1992)。艾塞那肽显示了与胰高血糖素样肽或 GLP-1 相似的葡萄糖降低作用。一直在研究艾塞那肽的潜力以解决很多患有 2 型糖尿病的人重要的、未满足的医疗需要。临床试验表明，艾塞那肽治疗降低血糖至目标水平，并与体重降低相关。对于艾塞那肽治疗观察到的葡萄糖控制的效果可能是由于几种与天然产生的肠降血糖素激素 GLP-1 相似的作用（见实施例 7）。这些作用包括刺激机体产生胰岛素以响应升高的血糖水平的能力，抑制饭后胰高血糖素的释放以及减慢营养物被吸收进入血流的速率。在动物研究中，艾塞那肽给药导致新 β 细胞——胰脏中的胰岛素产生细胞——的保存和形成，当 2

型糖尿病发展时没有这样。

[0169] 艾塞那肽、肠降血糖素模拟剂或其等同物的使用可被用于治疗各种类型的糖尿病,包括但不限于脆型糖尿病、化学性糖尿病或葡萄糖耐受不良、妊娠糖尿病、尿崩症、中枢性尿崩症、肾源性尿崩症、垂腺尿崩症、隐性糖尿病、脂肪萎缩性糖尿病、青春晚期糖尿病(MODY)、糖尿病(DM)、成年型糖尿病(2型DM)、胰岛素依赖型糖尿病(IDDM或1型DM)、非胰岛素依赖型糖尿病(NIDDM)、青少年或青少年发病型糖尿病、趋酮症性糖尿病、抗酮症性糖尿病、营养不良相关性糖尿病(MRDM)、热带或热带胰腺性糖尿病、糖尿病、临床前期糖尿病,或由各种药物引起的糖尿病,例如噻嗪性糖尿病、类固醇糖尿病,或各种糖尿病动物模型,包括但不限于四氧嘧啶糖尿病和穿刺糖尿病。

[0170] 在另一方面,本发明的治疗组合物被用于治疗肥胖症。肥胖症在成人和青少年中是一个常见的问题。例如,PYY3-36(或AC162352)是一种在降低食欲方面起到关键作用的激素。当注入正常体重的对象时,胃肠激素片段肽PYY3-36(PPY)降低了食欲和食物摄入量。与脂细胞激素、瘦蛋白相似,PPY通过调节下丘脑中的食欲循环来减少食物摄入量。然而,在肥胖患者中,存在对瘦蛋白作用的抗性,由此限制了瘦蛋白的治疗有效性。还有其他研究显示了PPY减少食物摄入量。PPY的注入显示了他们吃得比平时减少平均30%,这导致了体重减少。因此,PYY3-36具有治疗肥胖症的潜质。Amylin™ Pharmaceuticals在2003年为PYY3-36提交了研究中的新药申请。

[0171] 吸收可通过本发明的方法得到增加的化合物包括任何现在已知的或后来发现的化合物,尤其是药物,或难以通过其他方法进行给药的治疗化合物、分子或药剂,例如在胃肠(GI)道中降解或在GI道中吸收不好的药物,或对象可通过比传统自行给药的方法例如注射更容易地经由眼、鼻、鼻泪、吸入或肺、口腔(舌下或颊细胞)或CSF递送途径对自己进行给药的药物。一些具体的例子包括肽、多肽、蛋白质以及其他大分子,例如肽激素如胰岛素和降钙素,脑啡肽,胰高血糖素,和降血糖药剂如甲苯磺丁脲和格列本脲以及通过肠内途径吸收不好的药剂例如灰黄霉素—一种抗真菌剂。其他化合物包括例如烟碱、干扰素(例如 α 、 β 、 γ)、PPY、GLP-1、合成重组醋酸艾塞那肽(exendin-4)(艾塞那肽)、甲状旁腺素(PTH)以及人生长激素或其他低分子量肽和蛋白质。

[0172] 如在此所述,当药物通过消化道的颊、舌下、口咽、以及食管前胃部分时,数量不等的药物可被吸收。然而,药物大部分进入胃并以通常的方式被吸收,其中肠溶剂型,例如片剂、胶囊或液体被吸收。当药物从肠开始被吸收时,药物被直接带入肝脏,在此,根据药物的具体化学结构,其可由肝脏细胞中进行正常解毒过程的酶代谢或消除。该消除指的是肝脏中的“首过”代谢或“首过”效应,如前所述。发现由此产生的代谢物通常在血液中进行循环,并随后在尿液和/或粪便中排出,该代谢物与最初的药物相比,通常基本上失活或完全失活。

[0173] 本发明的一些方面基于这样的发现:加入某些烷基糖类,当烷基糖类被包括在快速分散剂型中时,其调节经历首过效应的药物的比例,因此允许固定量的药物发挥更大的临床益处,或与其他更大剂量的药物相比,允许较少量的药物达到相似的临床益处。

[0174] 本发明的另外一些方面是基于以下发现:增加或降低被包括在快速分散剂型中的具体烷基糖类的量改变或调节药物吸收位置,与消化道其他部分相比,分别增加或降低通过颊组织被吸收的药物比例。在期望加速药物作用的开始但又期望保持与标准口服片剂相

关的正常较长 T_{max} 的情况下,可减少烷基糖类含量,从而减弱颊吸收,以便一部分药物为了快速开始而立即被颊吸收,而剩余部分经过较缓慢的胃吸收过程被吸收。以这种方式,已经发现,通过选择比由实验发现的烷基糖类浓度少例如少 20% 的烷基糖类浓度,从而产生最大或接近最大的颊吸收,总的来说,可获得“全身药物水平”对时间的图中更宽的吸收峰,这被判断为是临床所需的。

[0175] 如以下实施例所进一步讨论的,向快速分散片剂加入某些具有特定烷基链长度的烷基糖类,以有益的方式改变了胃前药物吸收的药物动力学。具体地,掺入大约 0.2% -0.3%、0.3% -0.4%、0.4% -0.5%、0.5% -1.0%、1.0% -2.0%、2.0% -3.0%、3.0% -4.0%、4.0% -5.0%、5.0% -6.0%、6.0% -7.0%、7.0% -8.0%、9.0% -10.0% 以及大于 10% 的烷基糖苷,以有益的方式改变了胃前药物吸收的药物动力学。在示例性实施方式中,该烷基糖类为十二烷基麦芽糖苷、十四烷基麦芽糖苷和 / 或蔗糖十二烷酸酯,当其被掺入快速分散片剂形式中时,增加进入全身循环的药物并减少肝脏中由“首过”作用消除的药物。另外,到达最大药物水平的时间被显著缩短,通常从 1 至 6 小时缩短到 15 至 45 分钟。对用于治疗遭受精神病发作的好斗型患者,这种产生更快作用开始的更快的药物吸收会非常有益处。

[0176] 此外,本发明的其他方面是基于以下发现:当某些类型的快速溶解或快速分散片剂被放置在颊和牙龈之间或被放入口内部与颊组织紧密相关时,甚至更大比例的药物被直接吸收进入体循环,更小量药物随后经历肝脏中的首过消除。最后,已经发现对于这种作用的口内特别适宜位置在上唇中心部分之内,在唇的内部和牙龈之间,鼻子正下方。在示例性方面,这些类型的快速溶解剂型通过冻干法或真空干燥法制备。在一个示例性方面,该剂型以产生基本上为多孔的剂型的方式制备。

[0177] 术语“快速分散剂型”意欲包括所有类型的能在口内完全或部分溶解的剂型。然而,在示例性方面,该快速分散剂型为活性成分和水溶性或水分散性载体基质的固态、快速分散网络,该载体基质对于该活性物质和赋形剂来说是惰性的。在不同的实施方式中,该网络可通过从固体状态的组合物中冻干或升华溶剂来获得,其中组合物包括该活性成分、烷基糖类和载体在溶剂中的溶液。虽然本领域已知各种溶剂都适合该使用,但一种特别适合与本发明一起使用的溶剂是水。水-醇混合物也可用于混合溶剂中药物溶解性提高的情况。对于弱水溶性药物,小药物颗粒的分散体可悬浮在水性凝胶中,这在冻干或升华过程期间保持了基本上不溶解的药物的均一分布。

[0178] 在一个实施方式中,水性凝胶可为在美国专利申请号 60/957,960 中描述的自聚集水凝胶,该自聚集水凝胶利用经选择的烷基糖类形成,该烷基糖类例如蔗糖单硬脂酸酯和蔗糖二硬脂酸酯,和 / 或十四烷基麦芽糖苷,该专利申请在此通过引用并入本文。在很多方面,本发明的快速溶解组合物在被放入口腔后的 20 秒内崩解,优选小于 10 秒。

[0179] 适合用于本发明快速溶解制剂的基质形成剂在本申请中通篇都有描述。这样的剂包括来自动物或植物蛋白的材料,例如明胶、胶原、糊精和大豆、小麦和车前籽蛋白;树胶,例如阿拉伯胶、瓜尔胶、琼脂和黄原胶;多糖;藻酸盐;角叉藻聚糖;葡聚糖;羧甲基纤维素;果胶;合成聚合物,例如聚乙烯吡咯烷酮;以及多肽 / 蛋白质或多糖复合物,例如明胶-阿拉伯胶复合物。在示例性方面,使用了明胶,尤其是鱼明胶或猪明胶。

[0180] 尽管可以预想实际上任何药物都可被掺入在此描述的快速溶解剂型中,但特别适

合的药物包括褪黑素、雷洛昔芬、奥氮平和苯海拉明。

[0181] 此外,本发明的治疗组合物也考虑非肽药物或治疗剂。例如,在美国专利号 5,552,534 中,披露了模拟或抑制多种肽的化学和 / 或生物活性的非肽化合物。这样的化合物可通过附加至某些核心种类进行生产,例如附加至四氢吡喃基环、使化合物成为与肽可至少部分发生交联反应的化学官能团。如将要认识到的,模拟或抑制肽的化合物将具有与之不同程度的交联反应性。其他制备拟肽类的技术在美国专利号 5,550,251 和 5,288,707 中有所描述。以上美国专利在此通过引用全文并入。

[0182] 本发明的方法也可包括与烷基糖苷和蛋白质或肽、蛋白酶或肽酶抑制剂例如抑酶肽、苯丁抑制素、 α_1 蛋白酶抑制剂、大豆胰蛋白酶抑制剂、重组分泌性白细胞蛋白酶抑制剂、卡托普利 (captopril) 和其他血管紧张素转化酶 (ACE) 抑制剂以及 (±)N-(1-氧-2-巯甲基-3-苯丙基)甘氨酸 (thiorphan) 一起给药,以帮助蛋白质或肽以活性状态(即具有蛋白质仍然能够正确起作用的足够小的降解)到达体内其活性位置。蛋白酶或肽酶抑制剂可与烷基糖苷和药物相混合,并随后进行给药,或可在糖苷或药物给药之前或之后分别进行给药。

[0183] 本发明也提供一种降低对象血糖水平的方法,该方法包括施用血糖降低量的组合物,该组合物包括胰岛素和吸收增加量的合适的无毒、非离子烷基糖苷,该烷基糖苷具有通过键与亲水性糖类相连接的疏水性烷基,由此增加了胰岛素的吸收并降低了血糖水平。如在此教导的,这种组合物的“血糖降低量”是指能够产生降低血糖水平作用的量。优选的量为减少血糖至血糖正常或接近血糖正常的范围的量。优选的量也为引起血糖水平持续降低的量。还要更加优选的量为通过降低血糖水平足以治疗糖尿病包括糖尿症 (DM) 的量。因此,本方法可被用于治疗糖尿病。优选的烷基糖苷与上述的相同,并在实施例 1 中示例。

[0184] 同时提供一种通过施用血糖提高量的组合物提高对象血糖水平的方法,该组合物包括胰高血糖素和至少一种烷基糖苷和 / 或糖烷基酯。当该组合物包括胰岛素时,其可被用于引起胰岛素在血流中的已知作用,即降低对象血糖水平。这样的给药可被用于治疗糖尿病或相关疾病。在这样的组合物中,胰高血糖素的“血糖提高量”是指能够产生提高血糖水平作用的量。优选的量为增加血糖至血糖正常或接近血糖正常的范围的量。另一优选的量为引起血糖水平持续提高的量。还要更加优选的量为通过提高血糖水平足以治疗低血糖病的量。因此,该方法可被用于治疗低血糖病。优选的烷基糖苷与上述烷基糖苷相同并在实施例 1 中示例。

[0185] 相似地,当该组合物包括胰高血糖素时,其可被用于引起胰高血糖素在血流中的已知作用,即提高对象血糖水平。因此,这样的给药可被用于治疗低血糖病,包括低血糖危象。

[0186] 本发明也提供用于减轻神经障碍的方法,该方法包括向脑脊髓液 (CSF) 施用治疗剂。术语“神经障碍”表示任何存在于脑、脊柱和对适当的治疗剂响应的相关组织例如脑脊膜中的障碍。本发明治疗剂减轻神经障碍的惊人能力是由于提供治疗剂以持续存留在脑室空间中。本发明方法允许治疗剂持续存留在神经障碍区域中的能力提供用于治疗这些障碍的特别有效的方法。

[0187] 然而,应该理解,对于任何需要治疗的具体对象而言,具体的剂量水平和按剂量给药频率可发生变化并将取决于各种因素,这些因素包括所用具体化合物的活性、代谢稳定

性、化合物作用时间的长短、年龄、体重、整体健康、性别、饮食、给药的模式和时间、排泄率、药物组合、具体病情的严重性和患者经历的治疗。然而,通常,剂量将接近对于该具体化合物的已知给药方法来说有代表性的剂量。例如,对于胰岛素鼻内给药,大概的剂量为大约 0.5 单位/kg 常规猪胰岛素 (Moses 等)。影响血糖水平的化合物剂量最佳为实现适宜葡萄糖水平所需的剂量,例如达到大约 5-6.7mM 的正常范围。另外,适当的量可通过本领域技术人员仅利用在此教导给出的常规测试而确定(见实施例)。

[0188] 此外,本发明的组合物可以以选自滴剂、喷剂、气溶胶和缓释形式的方式进行施用。喷剂和气溶胶可通过使用适当的分配器获得。缓释形式可为眼用嵌入剂、易蚀微粒、溶胀粘膜粘附性颗粒、pH 敏感微粒、纳米颗粒/胶乳系统、离子交换树脂和其他聚合物凝胶和植入物 (Ocusert, Alza Corp., California; Joshi, A., S. Ping 和 K. J. Himmelstein, 专利申请号 WO 91/19481)。这些系统保持与吸收性表面长时间的药物接触,防止冲刷和非生产性药物流失。

[0189] 在各个方面,包括 5-HT 受体激动剂的本发明组合物的特征与 IMITREX[®] 溶液进行了比较。在此所用的溶液如下。IMITREX[®] (琥珀酸舒马曲坦) 注射剂是选择性的 5-羟色胺受体亚型激动剂。琥珀酸舒马曲坦的化学名为 3-[2-(二甲氨基)乙基]-N-甲基-吲哚-5-甲基磺酰胺琥珀酸盐 (1 : 1)。IMITREX[®] 注射剂为用于皮下注射的透明、无色到淡黄色、无菌、不生热的溶液。每 0.5mL 8mg/mL 的 IMITREX[®] 注射剂溶液包含 USP (美国药典) 注射用水中的 USP 4mg 为琥珀酸盐的舒马曲坦 (碱 (base)) 和 3.8mg 的氯化钠。每 0.5mL 12mg/mL 的 IMITREX[®] 注射剂溶液包含 USP 注射用水中的 USP 6mg 为琥珀酸盐的舒马曲坦 (碱 (base)) 和 3.5mg 的氯化钠。两种溶液的 pH 范围为大约 4.2 至 5.3。两种溶液的重量克分子渗透浓度为 291mOsmol。IMITREX[®] (琥珀酸舒马曲坦) 鼻喷剂在 100 μ L 单位剂量的水性缓冲液中包含 5 或 20mg 的舒马曲坦,该水性缓冲液包含 NF (国家处方集) 磷酸二氢钾、USP 无水磷酸氢二钠、NF 硫酸、NF 氢氧化钠以及 USP 纯净水。该溶液的 pH 大约为 5.5。对于 5mg 和 20mg 的 IMITREX[®] 鼻喷剂,该溶液的重量克分子渗透浓度分别为 372mOsmol 或 742mOsmol。

[0190] 在此所用的 5-HT 受体包括任何 5-HT₁ 至 5-HT₇ 受体家族中的受体。这样的受体包括 5-HT_{1A}、5-HT_{1B}、5-HT_{1D}、5-HT_{1E}、5-HT_{1F}、5-HT_{2A}、5-HT_{2B}、5-HT_{2C}、5-HT₃、5-HT₄、5-HT_{5A}、5-HT₆ 以及 5-HT₇。

[0191] 在下列实施例中更加具体描述本发明,因为其中的众多修改和变更对于本领域的技术人员而言将是显而易见的,所以这些实施例意欲仅作为说明性的实施例。下列实施例意欲说明而不限制本发明。

[0192] 实施例 1

[0193] 烷基糖苷和 / 或蔗糖酯制剂不引起粘膜刺激或破坏

[0194] 鼻粘膜是高度血管化的,因此对于高药物渗透作用来说是最佳的。此外,通过鼻粘膜的药物吸收对于中枢神经系统 (CNS) 来说是可用的。虽然药物的局部应用是期望的,但该给药方法的问题在于粘膜刺激性。

[0195] 用由商业性非处方 (OTC) 鼻盐水中的烷基糖苷 (0.125% TDM) 组成的制剂,在超过一个月的时间内对人鼻粘膜上皮进行体内给药。0.125% TDM 的制剂在相同的一段时间内与对照即相同的商业性 (OTC) 鼻盐水进行比较。结果显示,在 33 天每天 TDM 给药期间

以及之后（即在研究期间），没有可见的鼻粘膜刺激（未示出数据）。因此，本发明的组合是无毒和无刺激的，提供重复和长期的鼻内给药，这对于具有慢性病和持续病（ongoing disease）（一种或多种）的患者来说是有益处的。

[0196] 利用一种蔗糖酯蔗糖十二烷酸酯进行了相似的试验。用蔗糖十二烷酸酯对人鼻粘膜上皮进行体内给药，并且在 47 天期间和之后（即在研究期间），没有检测到可见的刺激（未示出数据）。因此这些结果显示本发明的烷基糖苷和蔗糖酯是无毒的，并且当长时间进行每日给药时，不会引起粘膜刺激。

[0197] 实施例 2

[0198] 烷基糖苷和 / 或蔗糖酯组合物通过增加药物生物利用率和减少药物生物利用率方差来稳定药物

[0199] 烷基糖苷的稳定性部分取决于碳原子量或烷基链和其他长烷基链的长度，以及十四烷基麦芽糖苷（TDM）具有最大作用；但其他高度支化的烷基链，包括 DDM，也具有稳定作用。与描述了优选高的烷基糖苷与药物比率的 Hovgaard-1 相比，本发明显示该比率低得多。例如，按重量计为大约 0.01% 至大约 6% 范围内的烷基糖苷产生了良好的药物稳定性；然而 Hovgaard-1 显示稳定性只在高得多的烷基糖苷与药物比率（10 : 1 和 16 : 1）下实现。甚至更令人关注的是，在大约 0.01% 至大约 6% 范围内的本发明的烷基糖苷具有增加的生物利用率（见图 1）。这与 Hovgaard-2 形成鲜明对比，Hovgaard-2 在高烷基糖苷比率（10 : 1 和 16 : 1）下显示了相对低的生物利用率（0.5-1%）。

[0200] 图 1 是在含有和不含有烷基糖苷（TDM）的情况下比较药物 MIACALCIN®（Novartis 的鲑鱼降钙素）的生物利用率的图。MIACALCIN®是一种鼻喷剂并直接施用在鼻粘膜上皮或鼻粘膜上。图 1 显示，与向大鼠施用的具有烷基糖苷的 MIACALCIN®相比，不含烷基糖苷的 MIACALCIN®在人中具有非常低的生物利用率水平（MIACALCIN®产品说明插页）。更具体地，具有 0.125% 和 0.250% 烷基糖苷（TDM）的 MIACALCIN®的鼻内递送分别产生了大约 43% 至大约 90% 的生物利用率。不具有烷基糖苷的 MIACALCIN®鼻内给药的生物利用率在人中仅为大约 3%，在大鼠中不可检测，这表明大鼠对于估计人中鼻内药物吸收而言是一种严苛的模型。因此，本发明的烷基糖苷提高了吸收并增加了药物的生物利用率。

[0201] 此外，除了增加药物的生物利用率之外，本发明的烷基糖苷组合物还有效地降低药物的生物利用率方差。图 1 显示具有烷基糖苷（0.125% 或 0.25%）的 MIACALCIN®鼻内给药具有 +/-8% 的生物利用率方差，然而不具有烷基糖苷的生物利用率方差为 0.3% 至 30%，或两个数量级的变化。生物利用率的增加和药物生物利用率方差的减少保证了患者与患者之间的变化性也被降低。如图 1 所示的结果为进行鼻内给药，然而，对于口、颊、阴道、直肠等的递送，以及在不同的烷基糖苷浓度下，也可预期相似的结果。

[0202] 因此，与现有技术相比，在大约 0.01% 至大约 6% 范围内的本发明的烷基糖苷组合物产生了增加的生物利用率和减少的生物利用率方差。这从来没有被另外报道过。

[0203] 实施例 3

[0204] 烷基糖类加上胰岛素的眼部给药产生体内的降血糖作用

[0205] 用甲苯噻嗪（xylazine）/ 氯胺酮（ketamine）的混合物将正常大鼠麻醉，以升高它们的血糖水平。响应麻醉发生的 D- 葡萄糖的升高水平提供一个最佳的系统，以测量药物施

用如含胰岛素的滴眼液的全身性降血糖作用。该动物模型模拟糖尿病动物和人中所见的血糖过多状态。在实验动物组中,给被麻醉的大鼠滴加含胰岛素的滴眼液。将实验组的血糖水平与接受无胰岛素滴眼液的麻醉动物的血糖水平进行比较。血糖水平的变化和不同的全身性反应反映了经由给药途径例如眼途径吸收的胰岛素的作用。

[0206] 对成年雄性斯普拉格-杜勒 (Sprague-Dawley) 大鼠 (250-350g) 进行随意喂食,并在上午 10:00 到下午 3:00 之间进行实验。用腹膜内 (IP) 给予的甲苯噻嗪 (7.5mg/kg) 和氯胺酮 (50mg/kg) 的混合物将大鼠麻醉,并且在滴眼液给药前允许大鼠稳定 50-90 分钟。用甲苯噻嗪 / 氯胺酮麻醉正常大鼠产生血糖值的升高,这提供一种最佳状态,以确定含胰岛素滴眼液的全身性降血糖作用。通过在整个实验中,以 5-10 分钟的间隔采集来自尾静脉的血滴,并根据仪器 (Accu-Chek II, Boehringer Mannheim Diagnostics ;Indianapolis, Ind.) 提供的指示,将血涂覆在血糖仪条带 (Chemstrip bG) 上,测量血 D- 葡萄糖值。在麻醉的非糖尿病大鼠中血 D- 葡萄糖值的范围在 200 至 400mg/dl。

[0207] 在 50-90 分钟的稳定期之后,在时间 0 处,给大鼠滴加 20 μ l 的滴眼液,以进行试验,该滴眼液由含有或不含有 0.2% 常规猪胰岛素的磷酸盐缓冲盐水 (PBS) 和 0.125%-0.5% 的增强吸收的烷基糖苷 (例如 TDM) 组成。在整个方案中,在时间 0 处用一次性塑料吸管头滴入滴眼液并保持眼睛睁开,并将大鼠在热垫 (37 $^{\circ}$ C) 上保持水平位置。如果大鼠有苏醒的迹象,则给它们进行额外的麻醉。大鼠的每只眼都接受了 20 μ l 磷酸盐缓冲盐水中 0.125-0.5% 的吸收增强剂,磷酸盐缓冲盐水的 pH 为 7.4,含有 (实验) 或不含有 (对照) 0.2% (50U/ml) 常规猪胰岛素 (Squibb-Novoo, Inc.), 每只动物总共 2U。辛基- β -D- 麦芽糖苷、癸基- β -D- 麦芽糖苷、十二烷基- β -D- 麦芽糖苷、十三烷基- β -D- 麦芽糖苷和十四烷基- β -D- 麦芽糖苷从 Anatrache, Inc. (Maumee, Ohio) 获得。己基吡喃葡萄糖苷、庚基吡喃葡萄糖苷、壬基吡喃葡萄糖苷、癸基蔗糖和十二烷基蔗糖从 Calbiochem, Inc. (San Diego, Calif.) 获得;皂角苷、BL-9 和 Brij 78 从 Sigma Chemical Co. (St. Louis, Mo.) 获得。

[0208] 当动物接受的滴眼液包含:1) 仅盐水;2) 仅盐水中 0.2% 的常规猪胰岛素;或 3) 仅吸收增强剂时,血中 D- 葡萄糖水平保持升高。然而,当大鼠接受包含 0.2% 的常规猪胰岛素和几种烷基麦芽糖苷或烷基蔗糖化合物的滴眼液时,血 D- 葡萄糖值发生明显的降低,并维持多达 2 小时。与 0.5% 的十二烷基- β -D- 麦芽糖苷 (见表 I) 或 0.5% 的癸基- β -D- 麦芽糖苷 (见表 III) 一起向眼部施用胰岛素产生血糖水平迅速和持续的下降,在 2 小时的实验期间,血糖水平维持在正常血糖 (80-120mg/dl) 或接近正常血糖 (120-160mg/dl) 的范围内。因此,至少两种烷基麦芽糖苷对于实现经由眼途径递送的胰岛素的充分吸收是有效的,以便在实验性血糖过多动物中产生血糖水平的迅速和持续下降。因此,本发明的表面活性剂对于实现以滴眼液形式经由眼途径递送的胰岛素和其他肽 / 蛋白质例如胰高血糖素和大分子药物以及肝素的全身性吸收是有用的。

[0209] 几种其他的烷基麦芽糖苷作为胰岛素眼部给药的吸收增强剂也是有效的,包括 0.5% 的十三烷基麦芽糖苷 (见表 III) 以及 0.125% (见表 II) 和 0.5% 的十四烷基麦芽糖苷。这些研究显示具有较长烷基链 (或碳原子数) 的烷基麦芽糖苷是更加有效的,例如十二烷基-、十三烷基-、十四烷基- β -D- 麦芽糖苷。碳原子数的增加也有助于产生更大的疏水性 / 亲水性结构平衡和吸收增强作用。较短的烷基链 (较少的碳原子) 例如癸基麦芽

糖苷或没有烷基链例如辛基麦芽糖苷产生较小的吸收增强活性。注意到最有效的烷基麦芽糖苷产生了比得上或大于用其他吸收增强剂如皂角苷所见的效果,并且具有额外优点——它们可在全身性吸收之后被代谢为无毒产物。

[0210] 作为吸收增强剂的烷基麦芽糖苷的作用是剂量依赖性的,如当其与胰岛素结合时通过考察在产生降血糖作用方面 0.125% -0.5% 范围内不同浓度的效果可见。但是,0.5% 和 0.375% 的十二烷基麦芽糖苷看起来在实现胰岛素的全身性吸收和血糖水平的降低方面同等有效,0.25% 具有较小和较短暂的作用,以及 0.125% 不起作用(表 I)。相似地,当与胰岛素结合时,十三烷基麦芽糖苷也显示了在降低血糖浓度方面的剂量依赖性作用,但用即使 0.25% 的吸收增强实现的作用也持续 2 小时时间的实验过程。因此,烷基麦芽糖苷的剂量依赖性作用表明,它们经由眼途径,以与药剂浓度成比例的分级方式,实现了蛋白质吸收的增强。

[0211] 表 I

[0212] 大鼠中,包含胰岛素和不同浓度的十二烷基麦芽糖苷的滴眼液对血糖值(单位为 mg/dl)的影响

[0213]

	十二烷基麦芽糖苷的浓度			
	0.125%	0.25%	0.375%	0.50%
时间 (分钟)	血糖浓度 (mg/dl)			
-20	305 ± 60	271 ± 38	305 ± 51	375 ± 9
-10	333 ± 58	295 ± 32	308 ± 27	366 ± 12
0	338 ± 67	323 ± 62	309 ± 32	379 ± 4
30	349 ± 64	250 ± 48	212 ± 18	297 ± 18
60	318 ± 38	168 ± 22	134 ± 4	188 ± 25
90	325 ± 57	188 ± 55	125 ± 12	141 ± 13
120	342 ± 78	206 ± 63	119 ± 19	123 ± 5

[0214] 烷基糖类的吸收增强作用不仅限于烷基麦芽糖苷,因为十二烷基蔗糖(0.125%、0.25%、0.375%) 在产生胰岛素的眼部吸收和血糖水平的降低方面也显示了剂量依赖性作用。即使在 0.125% 的烷基糖类下也观察到该作用(从时间 0 分钟处的 335mg/dl ± .26mg/dl 到时间 120 分钟处的 150mg/dl ± .44mg/dl)。0.5% 的癸基蔗糖在降低血糖水平方面也是有效的,但如烷基麦芽糖苷所示,烷基链长度的减小,并因此分子疏水性质的减少,看起来降低了烷基蔗糖化合物的效力。然而,用 0.5% 的癸基蔗糖实现了血糖水平显著和持续的降低(从时间 0 分钟处的 313mg/dl ± .15mg/dl 到时间 120 分钟处的 164mg/dl ± .51mg/dl)。具有两个不同二糖部分的烷基糖类的吸收增强能力表明,正是化合物的物化性质对它们的活性至关重要,并且其他烷基糖类例如十二烷基乳糖具有合适的性质平衡,以便作为吸收增强剂同样有效或更有效,同时保持烷基糖类增强剂的代谢和无毒性质。本发明考虑了这些烷基糖类。

[0215] 也进行了对烷基糖苷的研究;0.5%的己基糖苷和0.5%的庚基糖苷在提高眼部胰岛素吸收方面是无效的,但0.5%的壬基糖苷有效促进了胰岛素吸收和降低了血糖水平(从297mg/dl到150mg/dl)。该结果再次进一步证明烷基链长度和碳水化合物部分,在有效增强胰岛素吸收方面起到了关键的作用。

[0216] 应该注意到,用在这些研究中所用的任何烷基麦芽糖苷或烷基蔗糖试剂,都没有观察到对眼表面的损害作用(即无刺激)。此外,用这些试剂与胰岛素相结合产生的迅速和持续的降血糖作用表明,这些吸收增强剂与它们不变性的、温和的表面活性剂性质一致,没有不利地影响激素的生物活性。

[0217] 因此,由至少一种烷基糖苷和药物组成的本发明的治疗组合物是稳定的,并且该烷基糖苷增强了该药物的吸收。

[0218] 实施例4

[0219] TDM加胰高血糖素的眼部和鼻腔内给药产生体内的降血糖作用

[0220] 由于先前的实施例表明,经由吸收增强剂与药物例如胰岛素的滴眼液给药,产生了经由鼻泪引流系统的显著的药物吸收,在此测试了通过鼻内给药的胰岛素与烷基麦芽糖苷、烷基蔗糖和类似试剂的治疗有效给药。

[0221] 当以鼻内滴剂和经由眼途径滴剂的形式施用,十四烷基麦芽糖苷(TDM)与胰岛素相结合也产生血D-葡萄糖水平的下降。如先前所述,向大鼠施用滴眼液,该滴眼液包含0.2%的常规猪胰岛素与0.125%的十四烷基麦芽糖苷。该组合物的给药产生了血糖水平的迅速和显著的下降。通过包含相同浓度的胰岛素与0.5%的十四烷基麦芽糖苷的滴鼻液的给药,血糖水平的下降减少得甚至更多(表II)。因此,烷基糖类与药物的鼻内递送和给药导致了血糖水平的降低。

[0222] 表II

[0223] 大鼠中,包含0.125%十四烷基麦芽糖苷的胰岛素滴眼液和包含0.5%十四烷基麦芽糖苷的滴鼻液对血糖值的影响

[0224]

时间(分钟)	血糖(mg/dl)
-20	319
-10	311
加入的滴眼液	
0	322
15	335
30	276
45	221

60	212
75	167
90	174
105	167
120	208
加入的滴鼻液	
135	129
150	74
165	76
180	68

[0225] 实施例 5

[0226] 烷基糖类加胰岛素的眼部给药产生了体内血糖过多的作用

[0227] 先前的研究证明,眼部的胰岛素吸收是由皂角苷、BL-9 和 Brij-78 促进的。BL-9 和 Brij-78 在促进眼部胰高血糖素的吸收上是无效的,但皂角苷是有效的。通过监测血 D- 葡萄糖水平的上升,在接受包含不同表面活性剂加胰高血糖素 (30 μ g) 的滴眼液的大鼠 (Eli Lilly, Indianapolis, Indiana) 中测量眼部的胰高血糖素吸收。在这些实验中,用戊巴比妥钠而不是甲苯噻嗪 / 氯胺酮麻醉大鼠。这种程序上的修改产生正常血糖范围内的基础血糖水平,并有可能容易地监测任何从眼部吸收的胰高血糖素的血糖过多作用。

[0228] 将接受只包含表面活性剂或只包含胰高血糖素的滴眼液的成对动物与接受含有表面活性剂加胰高血糖素的滴眼液的动物相比较。当向大鼠施用包含 0.5% 的皂角苷加胰高血糖素的滴眼液时,血中 D- 葡萄糖的水平显著上升,但在包含 0.5% BL-9 或 0.5% Brij-78 加胰高血糖素的滴眼液中没有观察到这样的作用。令人关注的是,当用包含十二烷基蔗糖、癸基麦芽糖或十三烷基麦芽糖加胰高血糖素的滴眼液,向先前用包含这些表面活性剂加胰岛素的滴眼液治疗的大鼠进行给药时,胰高血糖素被吸收,并且血 D- 葡萄糖值显著增加 (表 III)。该结果证实了某些烷基糖类的眼部给药能增强药物包括胰高血糖素和胰岛素的吸收。此外,现在有可能利用本发明的含有至少一种烷基糖类的制剂来治疗低血糖危象。

[0229] 表 III

[0230] 大鼠中,包含胰岛素或胰高血糖素以及 0.5% 癸基麦芽糖苷、0.5% 十二烷基蔗糖或 0.5% 十三烷基麦芽糖苷的滴眼液对血糖值的影响

[0231]

时间 (分钟)	表面活性剂		
	十二烷基蔗糖	癸基麦芽糖苷	十三烷基麦芽糖苷
血糖浓度 (mg/dl)			
-20	266	249	255
-10	305	287	307
加入的胰岛素滴眼液			
0	351	337	323
10	347	304	309
20	252	292	217
30	161	221	131
40	120	164	100
50	105	138	87
60	114	114	107
70	113	104	115
80	104	110	79
90	86	120	85
100	113	92	76
110	107	81	74
120	112	87	75
加入的胰高血糖素滴眼液			
130	111	95	82
140	143	99	121
150	202	132	148
160	247	157	173
170	242	171	162
180	234	180	162
190	211	189	156

[0232] 实施例 6

[0233] 0.25% TDM 加胰岛素的鼻内给药降低了体内的血糖水平

[0234] 药物或药剂的鼻内给药在动物模型例如小鼠和大鼠中是有可能的, 尽管鼻孔非常小。在本文描述的实验和结果中, 使用了麻醉诱导的高血糖症模型 (在上述实施例中描述)。用包含甲苯噻嗪-氯胺酮的腹膜内 (IP) 注射诱导高血糖症动物, 并监测血糖水平一段时间。紧接着甲苯噻嗪-氯胺酮注射后, 出现了血糖水平的增加, 如图 2 所示 (闭合黑圆), 血糖水平大约 450mg/dl。血糖水平增加是由于胰腺的胰岛素分泌的抑制。在甲苯噻嗪-氯胺酮注射后 30 分钟, 血糖水平到达峰值大约 482mg/dl (图 2)。随后, 在甲苯噻嗪-氯胺酮注射后接近 33 分钟时, 用细长的微量吸管头鼻内施用 0.25% 十四烷基麦芽糖苷 (TDM 或 Intravail A) 中的 6 μ L 胰岛素 (优泌乐 (Humalog)), 并每隔大约 15 分钟监测一次血糖水平。在 0.25% TDM/胰岛素组合物的给药之后, 出现血糖水平的迅速降低, 在大约 60 分钟的时间点, 或在胰岛素给药后大约 30 分钟时达到大约 80mg/dl 的低点 (图 2)。在大约 75 分钟的时间点, 血糖水平逐渐回到正常血糖小鼠的基线水平, 或大约 80-100mg/dl。

[0235] 以上结果与只用胰岛素 (相同剂量) 而不用 0.25% TDM 治疗的动物进行比较 (图 2, 开口圆)。只用胰岛素的治疗显示, 直到在大约 120 分钟的时间标记处, 或在胰岛素给药后大约 110 分钟时, 血糖水平才开始下降。此外, 在只用胰岛素治疗的动物中观察到的血糖水平从未回到血糖正常水平, 如在接受胰岛素加 0.25% TDM 的动物中观察到的 (图 2)。

[0236] 因此,这些结果再一次证明由某些烷基糖苷或烷基糖类加药物如胰岛素组成的本发明组合物有效降低了血糖水平,并且在药物给药后不久,这些作用就可测量。

[0237] 实施例 7

[0238] 0.25% TDM (INTRAVAILA) + 重组醋酸艾塞那肽的鼻内给药降低了体内的血糖水平

[0239] 在此描述的研究使用 ob/ob 小鼠模型。Friedman, J.M., Nature 404, 632-634 (2000)。所有的动物都接受了 2g/kg 葡萄糖的腹膜内 (IP) 弹丸注射,用于确定葡萄糖耐受量的目的。在时间 0 处,给予实验动物大约 100 微克/kg 的重组醋酸艾塞那肽/0.25% TDM (重组醋酸艾塞那肽来自 American Peptide),或作为 10 μ l 的滴鼻液给予 (图 3, 闭合三角形),或通过 IP 注射 (图 3, 闭合圆),或通过仅有盐水的 IP 注射 (无药物,无 TDM, 图 3, 开口圆)。对照动物先前没有进行和接受药物。本研究的结果在图 3 中示出。

[0240] 图 3 显示动物的葡萄糖耐受量是不同的,因为当动物接受葡萄糖弹丸注射时,血糖水平在时间 0 处发生变化。不管在时间 0 处的葡萄糖耐受量水平如何,紧接着葡萄糖弹丸注射后不久,血糖水平在所有三个动物中增加。只接受盐水 IP 注射的动物的血糖水平没有像接受药物的实验动物那样迅速地降低。此外,只接受盐水 IP 注射的动物从未达到血糖正常的水平 (图 3, 开口圆)。相反,在重组醋酸艾塞那肽/TDM 的滴鼻液给药或重组醋酸艾塞那肽/TDM 的 IP 注射后,实验动物显示了血糖水平迅速和立即的降低。

[0241] 同时,在施用葡萄糖弹丸注射前大约 15-30 分钟施用的重组醋酸艾塞那肽 (图 3 中时间 0 之前;数据未显示) 产生了甚至更明显的血糖作用的降低,因为激素的吸收花费了一定的时间进行吸收并成为活性的。因此,目前处于人临床试验中的重组醋酸艾塞那肽 (或艾塞那肽),当与本发明的烷基糖苷结合时,通过降低高血糖症患者的血糖水平,有效地治疗高血糖病症。

[0242] 实施例 8

[0243] 通过减少细菌的对数生长,烷基糖苷具有抗菌活性

[0244] 白色念珠菌 (*Candida albicans*) (ATCC No. 10231)、黑曲霉 (*Aspergillus niger*) (ATCC No. 16404)、大肠杆菌 (*Escherichia coli*) (ATCC No. 8739)、绿脓杆菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) (ATCC No. 9027) 和金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*) (ATCC No. 6538) 的培养物从美国典型培养物保藏中心 (American Type Culture Collection), 10801 University Boulevard, Manassas, VA 20110-2209 获得。本发明中使用的活的微生物是从原始 ATCC 培养物中分离不超过五次传代。如在此描述的,一次传代被定义为生物从确立的培养物到新鲜培养基上的转移,并且所有的转移都被计数。

[0245] 根据 ATCC 提供的指导,复苏来自 ATCC 的培养物。在肉汤中生长的细胞通过离心分离作用粒化,重新悬浮在 1/20 体积的新鲜维持肉汤中,并与同样体积的 20% (v/v, 在水中) 的无菌甘油结合。将在琼脂中生长的细胞从表面刮入也包含 10% 甘油肉汤的维持肉汤中。将小的等分部分的悬浮液分配到无菌小瓶中,并且将小瓶储存在温度不高于大约 -50°C 的液氮或机械冷冻器中。当需要新鲜种子 - 储备的小瓶时,将小瓶移出并用于接种一系列工作储备用培养物。随后定期 (在细菌和酵母菌的情况下为每天) 使用这些工作储备用培养物,以开始接种培养物。

[0246] 在此描述的所有培养基都应用以上指出的微生物,在试验生物 (Test Organisms) 下进行促生长试验。

[0247] 为了确定本发明的烷基糖类是否抑制生长或具有抗菌活性,将从每个特定微生物新鲜复苏的储用培养物接种到合适体积的固体琼脂培养基表面。接种培养物的培养条件基本上如表 IV 所述。例如,合适的培养基可包括但不限于胰酶解豆酪蛋白琼脂培养基 (Soybean-Casein Digest) 或沙氏葡萄糖琼脂培养基 (Sabouraud Dextrose Agar Medium)。用无菌盐水 TS,通过冲洗表面生长物,将表面生长物收集到合适的容器中,并加入足够的无菌盐水 TS,以得到每 mL 大约 1×10^8 菌落形成单位 (cfu) 的微生物数,从而收获细菌和白色念珠菌 (*C. albicans*) 培养物。为了收获黑曲霉 (*A. niger*) 的细胞,使用包含 0.05% 聚山梨醇酯 80 的无菌盐水 TS,并随后加入足够的无菌盐水 TS,以得到每 mL 大约 1×10^8 cfu 的计数。

[0248] 可选地,储用培养生物可在任何合适的液体培养基(例如胰酶解豆酪蛋白肉汤或沙氏葡萄糖肉汤)生长和通过离心分离获得细胞,并且经过冲洗和重新悬浮在无菌盐水 TS 中,以得到每 mL 大约 1×10^8 cfu 的微生物数。通过浊度测量确定挑战性微生物的接种物浓度的估计值。如果悬浮液在 2 小时内未被使用,则应该将其冷冻。为了确认最初的每 mL cfu 估计值,用表 IV 所列的培养基条件和微生物恢复温育时间(例如从大约 3 天到大约 7 天)来确定每一悬浮液的每 mL cfu 数。该值起到校准试验中所用的接种物大小的作用。在收获的 24 小时内使用细菌和酵母菌悬浮液,然而真菌制剂可在冷藏下被保存长达 7 天。

[0249]

表 IV 接种物制剂的培养条件				
生物	适合的培养基	温育温度	接种物温育时间	微生物恢复温育时间
大肠杆菌 (ATCC No. 8739)	胰酶解豆酪蛋白肉汤; 胰酶解豆酪蛋白琼脂	32.5 ± 2.5	18 至 24 小时	3 至 5 天
金黄色葡萄球菌 (ATCC No. 6538)	胰酶解豆酪蛋白肉汤; 胰酶解豆酪蛋白琼脂	32.5 ± 2.5	18 至 24 小时	3 至 5 天
白色念珠菌 (ATCC No. 10231)	沙氏葡萄糖琼脂; 沙氏葡萄糖肉汤	22.5 ± 2.5	44 至 52 小时	3 至 5 天
黑曲霉 (ATCC No. 16404)	沙氏葡萄糖琼脂; 沙氏葡萄糖肉汤	22.5 ± 2.5	6 至 10 天	3 至 7 天

[0250] 为了确定哪种烷基糖苷制剂具有抗菌活性,在 pH 7 的磷酸盐缓冲盐水 (PBS) 中制备该制剂。作为营养源,向培养基中加入 1.5mg/mL 的牛血清蛋白 (BSA, 见表 V 和 VI) 或 1mg/mL 的 PYY (见表 VII)。BSA (CAS 号: 9048-46-8) 从 Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA 获得, n-十二烷基-4-O- α -D-吡喃葡萄糖基- β -D-吡喃葡萄糖苷和 n-十四烷基-4-O- α -D-吡喃葡萄糖基- β -D-吡喃葡萄糖苷从 Anatrace Inc., Maumee, OH, USA 获得, PYY 从 Bachem California Inc., Torrance, CA, USA 获得。

[0251] 在 4 个大小合适的无菌、封闭的细菌学容器中测试烷基糖苷的抗菌活性,该容器中已经转移了足够体积的烷基糖苷溶液。每个容器都用经制备和标准化的接种物中的一种进行接种,并进行混合。悬浮接种物的体积在烷基糖苷溶液体积的大约 0.5% 和大约 1.0% 之间。加入烷基糖苷溶液中的试验微生物的浓度是这样的:使接种后试验制剂的最终浓

度处于烷基糖苷溶液的每 mL 大约 1×10^5 和 1×10^6 cfu 之间。为了确定基于对数刻度的生长抑制或生长下降的水平,基于每个标准化接种的微生物浓度,估计每种试验制剂中可存活微生物的最初浓度,通过平板计数法确定每个标准化接种的微生物浓度。随后在大约 $22.5^\circ\text{C} \pm 2.5$ 对接种容器进行温育。在第 14 天和第 28 天,再次确定每个培养物 / 容器中微生物的生长或未生长。通过本领域中平板计数程序标准,以合适的时间间隔确定每次计算中存在的 cfu 数。随后通过在合适的试验间隔处(例如第 14 天和第 28 天,见表 V、VI 和 VII) 每种微生物的每 mL cfu 浓度的 $\log_{10}$ 值中,减去第一次算出的在开始或起始处(例如第 0 天) 每 mL cfu 浓度的 $\log_{10}$ 值,从而确定细菌和 / 或真菌数量级的变化。

[0252]

表 V 包含 0.125% 的 n-十二烷基-4-O- α -D-吡喃葡萄糖基- β -D-吡喃葡萄糖苷的培养物中微生物的对数减少			
金黄色葡萄球菌	大肠杆菌	白色念珠菌	黑曲霉
第 0 天			
7.3×10^5 (cfu/gm)	1.2×10^5 (cfu/gm)	3.2×10^5 (cfu/gm)	4.8×10^5 (cfu/gm)
第 14 天			
≥ 5.2 数量级降低	未检出	3.0 数量级降低	0.7 数量级降低
第 28 天			
≥ 5.2 数量级降低	0.1 数量级降低	≥ 5.3 数量级降低	与最初计数相比无生长

表 VI 包含 0.2% 的 n-十四烷基-4-O- α -D-吡喃葡萄糖基- β -D-吡喃葡萄糖苷的培养物中的对数减少			
金黄色葡萄球菌	大肠杆菌	白色念珠菌	黑曲霉
第 0 天			
7.3×10^5 (cfu/gm)	1.2×10^5 (cfu/gm)	3.2×10^5 (cfu/gm)	4.8×10^5 (cfu/gm)
第 14 天			
≥ 5 数量级降低	未检出	3.0 数量级降低	0.5 数量级降低
第 28 天			
≥ 5 数量级降低	与最初计数相比无生长	≥ 5.4 数量级降低	与最初计数相比无生长

表 VII 包含 0.25% 的 n-十二烷基-4-O- α -D-吡喃葡萄糖基- β -D-吡喃葡萄糖苷的培养物中的对数减少			
金黄色葡萄球菌	大肠杆菌	白色念珠菌	黑曲霉

[0253]

第 0 天			
7.3×10^5 (cfu/gm)	1.2×10^5 (cfu/gm)	3.2×10^5 (cfu/gm)	4.8×10^5 (cfu/gm)
第 14 天			
≥ 4.9 数量级降低	≥ 5 数量级降低	≥ 4.5 数量级降低	4.7 数量级降低
第 28 天			
≥ 4.9 数量级降低	≥ 5 数量级降低	≥ 4.5 数量级降低	4.7 数量级降低

[0254] 确定其他烷基糖苷的抗菌活性基本上按照在此描述的进行。

[0255] 实施例 9

[0256] 对灵长类动物施用烷基糖苷和反义寡核苷酸

[0257] 向六只在空肠内插套管的短尾猴施用与烷基糖苷十四烷基-β-D-麦芽糖苷 (Intravail™) 相混合的大约 7,000 道尔顿的反义寡核苷酸 (ASO), 剂量为 10mg/kg, 该反义寡核苷酸具有修饰的骨架 (如美国专利号 7,132,530 中描述的硫代硫酸寡核苷酸)。在给药前, 这些动物被禁食。试验药剂被溶解在 PBS 缓冲液中, 并通过套管, 以 1.5mL 的体积注射到每只动物的空肠内, 或如表 VIII 注明进行皮下 (s. c.) 给药。

[0258]

表 VIII 与十四烷基-β-D-麦芽糖苷一起施用的反义药物的生物利用率		
试验药剂	平均生物利用率 (n=6)	观察情况
空肠内 ASO (无十四烷基-β-D-麦芽糖苷)	0% (不可测)	肠毛完全完好
0.5 mg/kg 的 ASO s.c. 给药	100%	肠毛完全完好
空肠内 10 mg ASO + 50 mg/kg 十四烷基-β-D-麦芽糖苷 A5	18% +/-7%	肠毛完全完好
空肠内 10mg ASO + 50mg/kg 癸酸钠	9% +/-7%	发现一些肠毛的顶部有缺失

[0259] 该方案涉及 3 向交叉试验, 其中在 3 个不同的日期向每只动物施用表 VIII 中前 3 种试验药剂。在按剂量给药日期之间有 1 周的清除期。随后, 给这些动物中的两只施用第四试验药剂, 该试验药剂包含 5% 的癸酸钠作为吸收增强剂。用定量分析进行血水平的分析, 该定量分析涉及利用阳离子聚苯乙烯纳米颗粒的固相提取。

[0260] 首先进行血样的固相提取。用已知量的寡核苷酸加入等分的每个样品 (200-400 μl) 中, 并用去离子水中的 800 μl 50mM 的 Tris·HCl (pH 9) 稀释, 从而形成纳米颗粒-寡核苷酸吸合物。在加入 200 μl 聚苯乙烯纳米颗粒悬浮液之前, 将混合物进行简短搅拌, 该悬浮液通过无表面活性剂乳液聚合作用, 用水溶性阳离子引发剂诱导表面正电荷来制备 (固体含量: 大约 10mg/ml)。随后再一次搅拌该混合物。在 5-10 分钟的温育后, 将悬浮液离心分离, 并将上清液去除。将颗粒再次悬浮在 0.5M 醋酸在去离子水/乙醇 (1:1) 中的 1ml 溶液中, 并通过离心从洗液中分离。移出上清液后, 将颗粒再次悬浮在 1ml 去离子

水中,并通过另一个离心步骤进行分离。向纳米颗粒-寡核苷酸吸合物中加入 150 μ M 的 SDS 在氨水 (25%) / 乙腈 (60/40) 中的 200 μ l 溶液,并且通过离心作用将释放的寡核苷酸与载体分离。为了排除剩余颗粒对样品的污染,将上清液放置在另一个 1.5ml 的管中,并再次离心分离。随后,通过旋转蒸发或冻干法干燥该样品,并将其储存在 -20°C 直到分析。

[0261] 用所提取样品的毛细管凝胶电泳进行定量分析。用毛细管电泳系统进行毛细管凝胶电泳 (CGE)。获得寡核苷酸分析试剂盒,该试剂盒包含聚乙烯醇 (PVA) 涂覆的毛细管、聚合物溶液 B 和寡核苷酸缓冲液。利用 PVA 涂覆的毛细管,用制造商方案进行分析。

[0262] 利用从 CGE 分析得到的数据,进行硫代磷酸寡核苷酸的定量。样品中寡核苷酸的量 (n_{ON}) 通过下式进行计算:

$$[0263] \quad n_{ON} = n_{Std} (\epsilon_{Std} / \epsilon_{ON}) ((A_{ON} / T_{ON}) / (A_{Std} / T_{Std})),$$

[0264] 其中 n_{Std} 为加入样品的标准寡核苷酸的量, ϵ_{Std} 和 ϵ_{ON} 为摩尔消光系数, A_{Std} / T_{Std} 和 A_{ON} / T_{ON} 分别为标准和所研究的化合物的校正峰面积 (峰面积与移动时间的商)。分析物和标准物的校正峰面积的商被称为归一化面积。

[0265] 在 240 分钟的时间段内从浓度对时间的曲线中计算出 AUC。相对生物利用率按照每个 AUC 除以静脉施用药物的 AUC 的比率来确定。Intravail™ (十四烷基- β -D-麦芽糖苷) 赋形剂提供的生物利用率达 18%。对照显示在没有表面活性剂赋形剂的情况下,无可测出的吸收。癸酸钠制剂显示了 9% 的平均生物利用率。

[0266] 实施例 10

[0267] 奥氮平快速分散剂型的制备

[0268] 奥氮平快速分散剂型如下进行制备。奥氮平 CAS#132539-06-1 从 SynFine (Ontario, Canada) 获得。10mM、pH 5.0 和 pH 6.5 的乙酸钠缓冲液如下进行制备。在合适大小的带有体积刻度的干净容器中放入 495ml 灭菌注射用水。加入 0.286ml 的醋酸。加入 1N NaOH, 使 pH 达到 5.00 (或达到 pH 6.5)。当得到合适的 pH 时,加入额外的水,使总体积到达 500ml 并重新核对 pH。

[0269] 具有下面表 IX 中说明的组成的液体制剂是通过以下方法制备的:向醋酸盐缓冲液中缓慢加入鱼明胶或猪皮明胶,并在全程搅拌的同时,允许足够的时间溶解。当鱼明胶或猪皮明胶完全溶解时,加入甘露醇并使其溶解。随后加入增甜剂。一旦经充分分散,加入作为本发明化合物实例之一的活性成分奥氮平,以产生最终溶液。第二组分,例如防腐剂、抗氧化剂、表面活性剂、粘度增强剂、着色剂、增香剂、增甜剂或掩味剂 (taste-masking agent) 也可被掺入该组合物。合适的着色剂可包括红、黑和黄铁氧化物,以及从 Ellis & Everard 可得的 FD & C 染料,如 FD & C 蓝 2 号和 FD & C 红 40 号。合适的增香剂可包括薄荷、覆盆子、甘草、橙子、柠檬、柚、焦糖、香草、樱桃和葡萄味以及这些的结合。合适的增甜剂包括阿斯巴甜、阿糖精 (acesulfame K) 和奇异果甜蛋白。合适的掩味剂包括碳酸氢钠。应该避免环糊精,因为它们与烷基糖类形成包合物,降低了这些赋形剂的有效性。

[0270] 1ml 每种上述药物溶液的等分部分被放置于 24 孔的一次性微孔塑料板的孔中。在 -70° 下,在冷冻板上冷冻包含液体等分部分的微孔板,该冷冻板被放置于玻璃冻干烧瓶内,该烧瓶与 LabConco Freezone 4.5 型台式冷冻干燥机相连接,并在真空中冻干。冻干后,迅速分散片剂在干燥环境下被保存在微孔板中,直到进行试验。与单硬脂酸酯和二硬脂酸酯相混合的蔗糖作为赠品,由 Croda Inc. 提供,并被命名为 CRODESTAF-110。十二烷基麦芽

糖苷、十四烷基麦芽糖苷和蔗糖单十二烷酸酯从 Anatrace Inc., Maumee, OH 获得。

[0271] 表 IX

[0272] 奥氮平制剂

[0273]

成分	实例编号						
	1	2	3	4	5	6	7
奥氮平 ¹	62.5 mg	125 mg	250 mg	500 mg	125 mg	250 mg	500 mg
鱼明胶 ² (3101)	1.3 g	1.3 g	1.3 g	1.3 g	—	—	—
十二烷基麦芽糖苷 ³	250 mg	500mg	—	—	250 mg	500mg	—
蔗糖十二烷酸酯 ⁴	—	—	250 mg	750 mg	—	—	750 mg
明胶 A 型 ⁵	—	—	—	—	1.3 g	1.5	2.0
甘露醇 EP/USP	1g	1g	1g	1g	1g	1g	1g
阿糖精	0.062g	0.062g	0.062g	0.062g	—	—	—
阿斯巴甜	—	—	—	—	0.125g	0.125g	0.125g
醋酸盐缓冲液 (mL)	Q _s 25mL	Q _s 25mL	Q _s 25mL	Q _s 25mL	Q _s 25mL	Q _s 25mL	Q _s 25mL

[0274] ¹SynFine, Ontario, Canada

[0275] ²Croda Colloids Ltd (非水解的, 喷雾干燥鱼明胶)

[0276] ⁴蔗糖十二烷酸酯 (单酯) -Anatrace Inc.

[0277] ⁵Sigma Aldrich (明胶 A 型, 猪皮 -G6144)

[0278] Q_s = 充分提供

[0279] 药物奥氮平, 也称为再普乐 (Zyprexa), 已知当作为“整吞”片剂施用时的吸收良好, 并在口服剂量后大约 6 小时达到峰浓度。该药物通过首过代谢被彻底排除, 并且大约 40% 的剂量在到达体循环前被代谢。药物动力学研究显示“整吞”奥氮平片和以本实施例中的上述方式冻干制备的迅速分散的奥氮平片是生物等效的, 当被放入口中时, 该迅速分散的奥氮平片在大约 3 秒至 10 秒内崩解, 在给药后大约 6 小时显示峰浓度。相似地, 在药物到达体循环前, 肝脏中的首过作用消除了剂量的大约 40%。

[0280] 在本实施例中, 通过该实施例中的上述冻干法制备包含 10mg 奥氮平的快速分散片。在将快速分散的奥氮平片与颊组织接触给药后, 发现向快速分散的奥氮平片中加入某些具有特定烷基链长度的烷基糖类会导致大大降低的奥氮平的首过作用代谢, 如与非代谢活性药物相比, 体循环中奥氮平代谢物相对比例的降低所见的。用 HPLC 色谱仪 Perkin Elmer 200, 其具有装有恒温室的折射率检测仪, 可确定血清和血浆中奥氮平和奥氮平代谢物的相对比例。合适的固相吸收剂例如 Lichrosorb RP-18 (Merck, Darmstadt, Germany) 250mm, 可与由乙腈: 水梯度组成的流动相一起使用。用 Perkin Elmer 200 自动取样器所取的 20 μL 的注射体积和 0.8mL/ 分钟的流速可满足这一目的。具体地, 将 0.2% 直到 10% 的十二烷基麦芽糖苷或十四烷基麦芽糖苷或蔗糖十二烷酸酯掺入快速分散片剂形式中, 增加了进入体循环的药物并减少了由肝脏中的“首过”作用消除的药物。另外, 达到

最大药物水平的时间被显著缩短,通常从 1 至 6 小时缩短到大约 15 至 45 分钟这么少。对用于治疗遭受精神病发作的好斗型患者,这导致更快作用开始的更快的药物吸收可能非常有益处。

[0281] 实施例 11

[0282] 褪黑素快速分散剂型的制备

[0283] 褪黑素或 5- 甲氧基 -N- 乙酰色胺是一种用于调节睡眠障碍患者睡眠 - 觉醒周期的神经激素。内源性褪黑素由所有具有昼夜节律或年节律的动物的松果体分泌。褪黑素在维持睡眠 - 觉醒节律中起到已被证实的作用,并且褪黑素的补充可有助于调节伴随时差、轮班工作、抑郁和各种神经疾病而发生的睡眠紊乱。

[0284] 商业可得的褪黑素制剂包括口服和舌下片剂、胶囊、汤药、锭剂和口喷剂递送系统。与内源性激素相比,口服褪黑素给药遵循不同的药物动力学曲线。在口服给药后,褪黑素经历了显著的首过肝脏代谢,成为 6- 磺胺氧基褪黑素,产生了估计在 30-50% 的褪黑素生物利用率。DeMuro 等 (2000) 报道了在正常健康志愿者中所研究的口服褪黑素片的绝对生物利用率稍微低,大约 15%。褪黑素的平均消除半衰期为大约 45 分钟。

[0285] 根据上面实施例 10 中所描述的方法制备包含 1mg、5mg、10mg 和 20mg 褪黑素的快速分散褪黑素片,其含有和不含有在实施例 10 中所述的 1% 至 2% 的烷基糖类。新西兰白兔被麻醉并被放入约束箱中,用乙酰丙嗪 (acepromazine)/ 氯胺酮 (0.7mg/0.03mg, 在 0.1mL 中) 的单次给药进行麻醉,通过注射入耳缘静脉进行给药,以便于按剂量进行给药。这导致了大约 10 分钟的麻醉,在此期间,用试验品对动物按剂量进行给药。在此之后,动物恢复意识。在超过 2 小时的单个时间点,从中心耳动脉采集 1mL 血样。采集后,立刻用锂 / 肝素作为抗凝血剂,从每个血样制备血浆。所有的样品都被保存在 -70°C 直到测定褪黑素。褪黑素用商业的 ELISA 试剂盒进行测量,该试剂盒由 GenWay Biotech Inc., San Diego, CA 制造。在通过将快速崩解片接触嘴上部分颊组织的给药后,发现在烷基糖类存在的情况下,褪黑素以至少 75% 的生物利用率被吸收,如通过曲线下方面积所测量的,在烷基糖类不存在的情况下,褪黑素以少于 50% 的生物利用率被吸收。褪黑素用商业的 ELISA 试剂盒 (编号 40-371-25005) 进行测量,该试剂盒由 GenWay Biotech Inc., San Diego, CA 制造。另外,对于包含烷基糖类的片剂,达到褪黑素最大浓度的时间为不包含烷基糖类的片剂的大约一半。

[0286] 实施例 12

[0287] 雷诺昔芬快速分散剂型的制备

[0288] 雷诺昔芬,也称为 Evista[®],用于治疗 and 预防绝经后妇女骨质疏松症,降低绝经后骨质疏松症妇女患浸润性乳腺癌的风险,降低处于浸润性乳腺癌高风险中的绝经后妇女患浸润性乳腺癌的风险。推荐的剂量为每天一片 60mg 的片剂。虽然口服给药后,雷诺昔芬口服剂量的大约 60% 被迅速吸收,但体循环前葡萄糖苷酸的吸合作用是普遍的,这导致雷诺昔芬的绝对生物利用率仅有 2%。发现如美国专利号 5,576,014、6,696,085 B2 或 6,024,981 中所述制备的快速分散的 60mg 雷诺昔芬片,具有非常相似的药物动力学,绝对生物利用率大约 2%。然而,当进行颊给药时,包含 10mg 或更少的微粒化雷诺昔芬和 0.5% 至 5% 十二烷基麦芽糖苷的快速分散片,达到与 60mg 口服片相似的全身性药物水平,并且同时产生较少的循环性非活性雷诺昔芬葡萄糖苷酸,微粒化雷诺昔芬是通过喷雾干燥分散体 (Bend

Research Inc., Bend Oregon 或者 AzoPharma, Miramar, FL) 制备的, 或者通过更常用的标准药物磨碎或研磨方法制备。

[0289] 虽然临床益处主要由非啟合药物产生, 但副作用可通过活性药物和基本上非活性的葡萄糖苷酸啟合药物中的一种或两种进行调节。因此, 降低对非活性药物啟合物的暴露——在这种情况下, 非活性药物啟合物的浓度以比活性药物的高多达 30 倍存在, 提供在降低副作用可能性方面潜在重要的临床益处。雷诺昔芬的水溶性为大约 0.25mg/L。因此, 不可能如实施例 10 中所述, 在水中溶解雷诺昔芬以冻干制备快速分散制剂。

[0290] 在这种情况下, 可通过在合适的缓冲液中加入 1% 至 30% w/w 的 CRODESTA F-110 形成自聚集水凝胶, 该水凝胶被搅拌并加热到 45 度, 持续 1 小时。随后向温液体中加入细粒或微粒化形式的雷诺昔芬, 以获得 60mg/mL 的悬浮液浓度, 再次通过搅拌进行混合, 直到固体均一悬浮和分散。冷却到室温后, 稳定的触变性水凝胶形成, 其能够进行配药但又保持均一的悬浮液。发现 pH 范围在 pH 2 至 pH 7 的醋酸缓冲液特别适合用于此目的。等分部分的 1mL 雷诺昔芬凝胶悬浮液被放入 24 孔一次性微孔塑料板的孔中, 并如实施例 1 所述进行冻干。

[0291] 在提供给颊组织后, 该快速分散制剂的给药导致了达到至少 4% 的绝对生物利用率增加 (加倍), 以及相应的循环性雷诺昔芬葡萄糖苷酸啟合物浓度与非啟合雷诺昔芬的比率可测量的降低。

[0292] 实施例 13

[0293] 苯海拉明快速分散剂型的制备

[0294] 苯海拉明是一种具有明显的中枢镇定性质的镇静性抗组织胺药, 并被用作催眠药, 短期控制失眠症, 缓解过敏症包括风疹和血管性水肿、鼻炎和结膜炎、瘙痒性皮肤病、恶心和呕吐的症状, 预防和治疗运动病、眩晕、由于某些精神科药物的副作用引起的不自主运动, 以及由于其抗毒蕈碱的性质用于控制帕金森症。苯海拉明的一种特别期望的特性为其明显缺少产生依赖性的任何证据。由于其优秀的安全性能, 其可用作非处方药物, 并且不像一些更新的睡眠药物例如 Ambien® 和 Lunesta®, 这些更新的睡眠药物可引起怪异行为, 例如梦游症和睡吃症 (eating-binges while asleep), 并伴随偶尔严重的过敏反应和面部肿胀, 这促使 FDA 要求关于这些更新的处方药的副作用的标签警示。

[0295] 盐酸苯海拉明通过口, 以 25mg 至 50mg 的通常剂量, 一天服用三次或四次。成人和儿童的最大剂量为每天大约 300mg。20mg 至 50mg 的剂量可被用作成人和超过 12 岁的儿童的催眠药。该药物可从胃肠道得到很好的吸收; 然而, 其经历高首过代谢, 似乎会影响全身性药物水平。按剂量口服给药后, 在大约 1 至 4 小时后达到最高血浆浓度。苯海拉明广泛分布于全身, 包括 CNS, 并且由于其在肝脏中的大量代谢, 该药物作为代谢产物主要从尿液中排出, 发现仅存在少量未改变的药物。

[0296] 尽管苯海拉明被认为在治疗失眠症和其他病症上是安全有效的, 但由于 1 至 4 小时的最高血浆浓度到达延迟, 相对长的作用开始是不方便的, 并降低了这种安全有效药物实际的效用。静脉给药的苯海拉明发挥了迅速的作用开始; 然而, 静脉给药对于门诊患者使用或不严重的医学适应症是不实用的。明显需要一种迅速作用开始的苯海拉明制剂。在失眠症的情况中, 患者可能需要在睡觉前服用现有的口服剂型药物, 以便在等待药物达到足够的全身性药物水平以发挥其所需的药理作用时, 使持续不安稳失眠 (restless

sleeplessness) 的可能性降至最低。对于苯海拉明的止吐应用而言,迅速的作用开始也是高度需要的,以便尽可能快地缓解恶心和呕吐。同样在治疗运动病和眩晕的情况中也是这样,这是由于这些症状可意外发生,并且在口服给药的药物达到足够的全身性药物水平以实现其有益作用时不得不等待 1 至 4 小时是既不方便也不期望的。

[0297] 苯海拉明在水中具有大约 3.06mg/mL 的溶解度。因此,实施例 12 所述的方法可被用于制备包含 50mg 药物和 1% 至 2% 烷基糖苷的快速分散苯海拉明片。因为苯海拉明微苦,可加入掩味量的药理学可接受的增香剂和增甜剂,以改善适口性。以这种方式制备的快速分散片与“整吞”片、糖浆、咀嚼片、锭剂或可食薄膜片相比,具有更迅速的作用开始,并且也显示了较低的首过代谢。

[0298] 实施例 14

[0299] 对小鼠施用烷基糖苷与抗肥胖肽小鼠 [D-Leu-4]OB3

[0300] 本实施例显示了雄性瑞士韦伯斯特小鼠摄取 0.3% 烷基糖苷十四烷基- β -D-麦芽糖苷 (Intravail™ A3) 中的抗肥胖肽小鼠 [D-Leu-4]OB3。通过强饲法,以 1mg 的剂量,向 6 周大的雄性瑞士韦伯斯特小鼠施用与 0.3% 烷基糖苷十四烷基- β -D-麦芽糖苷 (Intravail™ A3) 相混合的合成瘦蛋白激动剂 [D-Leu-4]OB3。

[0301] 小鼠 [D-Leu-4]OB3 (浓度为 1mg/200 μ l) 被溶解在 PBS (pH 7.2) 中或在 PBS (pH 7.2) 中重构的 0.3% 烷基糖苷十四烷基- β -D-麦芽糖苷 (Intravail™ A3) 中,并且用强饲法,在每个时间点向 4 只小鼠中的每只小鼠不麻醉进行给药。在 10、30、50、70、90 或 120 分钟后,通过吸入异氟醚 (5%) 对小鼠进行安乐死,并通过尾部下腔静脉穿刺进行抽血。也采集没有提供肽 (喂药前) 的 4 只小鼠的血。集中这段时间 4 只小鼠中每只小鼠的血并制备血清样品。通过竞争性 ELISA 测量集中样品的小鼠 [D-Leu-4]OB3 含量。

[0302] 这些实验被重复两次。从单次实验采集的数据显示在表 X 和图 4 中。确定该数据具有高度的可重复性。用 Microsoft™ Excel 标绘摄入量曲线,并用图像程序 SigmaPlot 8.0™ (SPSS Science, Chicago, IL) 的功能计算 AUC。得到的最低 AUC 值任意地设定在 1.0。通过将所有其他 AUC 值与 1.0 比较,确定相对生物利用率。

表 X 用强饲法给药后, 雄性瑞士韦伯斯特小鼠对 0.3% 烷基糖苷十四烷基- β -D-麦芽糖苷 (Intravail™ A3) 中 1 mg 小鼠 [D-Leu-4]OB3 的摄取		
样品	AUC	相对生物利用率
PBS 中的小鼠 [D-Leu-4]OB3	137,585 ng/ml/min	1.0
0.3% 烷基糖苷十四烷基- β -D-麦芽糖苷 (Intravail™ A3) 中的小鼠 [D-Leu-4]OB3	552,710 ng/ml/min	4.0

[0304] 如表 X 和图 4 中所证明的,与仅在 PBS 中的肽相比,0.3% 烷基糖苷十四烷基- β -D-麦芽糖苷 (Intravail™ A3) 的加入增加了 OB-3 肽的相对吸收 4 倍。

[0305] 实施例 15

[0306] 向犬施用烷基糖苷与舒马曲坦

[0307] 本实施例显示了犬对 0.5% 烷基糖苷十四烷基-β-D-麦芽糖苷 (Intravail™ A3) 中舒马曲坦的摄取。通过口服和直肠给药,以 25mg 的剂量,向犬施用与 0.5% 烷基糖苷十四烷基-β-D-麦芽糖苷 (Intravail™ A3) 相混合的舒马曲坦。

[0308] 如图 5 中所证明的,与目前可得的 25mg 口服片相比,0.5% 烷基糖苷十四烷基-β-D-麦芽糖苷 (Intravail™ A3) 的加入增加了口服和直肠给药的舒马曲坦的 $C_{\max}$ 。对于犬来说,目前可得片剂的 $C_{\max}$ 被确定为 104ng/ml,如图 5 中用水平虚线所表示的。

[0309] 实施例 16

[0310] 烷基糖苷与曲坦一起给药增加了生物利用率

[0311] 将硫酸舒马曲坦、那拉曲坦-HCl 或苯甲酸利扎曲坦溶解在 pH 5.5, 包含 0%、0.02%、0.05%、0.1%、0.2% 或 1.0% 烷基糖类的 20mM 醋酸钠缓冲液中。向 6 组每组 8 只的大鼠以每只动物的单个鼻孔滴入 20 μL 来施用每组药物溶液。通过眼眶取血,在 3 小时的时间段内,在 0、5、10、15、30、60、120 和 180 分钟处抽取 200 μL 血样。在最后的血液样品被采集后,用 CO₂ 对每只动物实行安乐死。在血液采集后,立刻用锂 / 肝素作为抗凝血剂,从每个血样制备血浆。血浆样品被保存在 -70°C 直到被测定。血浆药物水平用 Boulton 所述的方法或类似的 HPLC 方法由 HPLC 确定。标绘浓度对时间数据,以确定每个烷基糖类浓度的 $C_{\max}$, 并如表 XI 所示计算和记录烷基糖类存在和不存在时的 $C_{\max}$ 的比率。通过查看浓度对时间曲线确定从每个曲线观察到的 $T_{\max}$ 值,并记录下来,如表 XII 所示。在表中指出的剂量反映了每种情况下曲坦游离碱的量。

[0312]

表 XI
曲坦类似物给药的 C_{max} 比率

舒马曲坦 (6.2mg/kg 剂量)		C _{max} (烷基糖类) / C _{max} (无烷基糖类) 比率				
烷基糖类		2%	0.5%	0.1%	0.05%	0.02%
辛基	麦芽糖苷	≤1.5	≤1.5	≤1.5	≤1.5	≤1.5
癸基	麦芽糖苷	≥1.5	≥1.5	≥1.5	≤1.5	≤1.5
十二烷基	麦芽糖苷	≥1.5	≥1.5	≥1.5	≥1.5	≤1.5
十三烷基	麦芽糖苷	≥1.5	≥1.5	≥1.5	≥1.5	≤1.5
十四烷基	麦芽糖苷	≥1.5	≥1.5	≥1.5	≥1.5	≤1.5
十二烷基	蔗糖	≥1.5	≥1.5	≥1.5	≥1.5	≤1.5
那拉曲坦 (0.22mg/kg 剂量)		C _{max} (烷基糖类) / C _{max} (无烷基糖类) 比率				
烷基糖类		2%	0.5%	0.1%	0.05%	0.02%
辛基	麦芽糖苷	≤1.5	≤1.5	≤1.5	≤1.5	≤1.5
癸基	麦芽糖苷	≥1.5	≥1.5	≥1.5	≤1.5	≤1.5
十二烷基	麦芽糖苷	≥1.5	≥1.5	≥1.5	≥1.5	≤1.5
十三烷基	麦芽糖苷	≥1.5	≥1.5	≥1.5	≥1.5	≤1.5
十四烷基	麦芽糖苷	≥1.5	≥1.5	≥1.5	≥1.5	≤1.5
十二烷基	蔗糖	≥1.5	≥1.5	≥1.5	≥1.5	≤1.5
利扎曲坦 (0.88mg/kg 剂量)		C _{max} (烷基糖类) / C _{max} (无烷基糖类) 比率				
烷基糖类		2%	0.5%	0.1%	0.05%	0.02%
辛基	麦芽糖苷	≤1.5	≤1.5	≤1.5	≤1.5	≤1.5
癸基	麦芽糖苷	≥1.5	≥1.5	≥1.5	≤1.5	≤1.5
十二烷基	麦芽糖苷	≥1.5	≥1.5	≥1.5	≥1.5	≤1.5
十三烷基	麦芽糖苷	≥1.5	≥1.5	≥1.5	≥1.5	≤1.5
十四烷基	麦芽糖苷	≥1.5	≥1.5	≥1.5	≥1.5	≤1.5
十二烷基	蔗糖	≥1.5	≥1.5	≥1.5	≥1.5	≤1.5

表 XII
曲坦类似物给药的 T_{max}

舒马曲坦 (6.2mg/kg 剂量)		T _{max} (分钟)				
烷基糖类		2%	0.5%	0.1%	0.05%	0.02%
辛基	麦芽糖苷	~60-120	~60-120	~60-120	~60-120	~60-120
癸基	麦芽糖苷	~5-15	~5-15	~60-120	~60-120	~60-120
十二烷基	麦芽糖苷	~5-15	~5-15	~5-15	~5-15	~60-120
十三烷基	麦芽糖苷	~5-15	~5-15	~5-15	~5-15	~60
十四烷基	麦芽糖苷	~5-15	~5-15	~5-15	~5-15	~60
十二烷基	蔗糖	~5-15	~5-15	~5-15	~5-15	~60

[0313]

那拉曲坦 (0.22mg/k 剂量)		Tmax (分钟)				
烷基糖类		2%	0.5%	0.1%	0.05%	0.02%
辛基	麦芽糖苷	~60-120	~60-120	~60-120	~60-120	~60-120
癸基	麦芽糖苷	~5-15	~5-15	~60-120	~60-120	~60-120
十二烷基	麦芽糖苷	~5-15	~5-15	~5-15	~5-15	~60-120
十三烷基	麦芽糖苷	~5-15	~5-15	~5-15	~5-15	~60
十四烷基	麦芽糖苷	~5-15	~5-15	~5-15	~5-15	~60
十二烷基	蔗糖	~5-15	~5-15	~5-15	~5-15	~60
利扎曲坦 (0.88mg/k 剂量)		Tmax (分钟)				
烷基糖类		2%	0.5%	0.1%	0.05%	0.02%
辛基	麦芽糖苷	~60-120	~60-120	~60-120	~60-120	~60-120
癸基	麦芽糖苷	~5-15	~5-15	~60-120	~60-120	~60-120
十二烷基	麦芽糖苷	~5-15	~5-15	~5-15	~5-15	~60-120
十三烷基	麦芽糖苷	~5-15	~5-15	~5-15	~5-15	~60
十四烷基	麦芽糖苷	~5-15	~5-15	~5-15	~5-15	~60
十二烷基	蔗糖	~5-15	~5-15	~5-15	~5-15	~60

[0314] 实施例 17

[0315] 舒马曲坦与烷基糖苷的鼻内给药增加了生物利用率和 C_{MAX} 并加速了全身性吸收的开始

[0316] 将硫酸舒马曲坦溶解在磷酸盐缓冲液中, 该磷酸盐缓冲液通过在 1L 水中溶解 0.2g 磷酸氢二钠和 10.0g 磷酸二氢钾来制备, 调节至 pH 5.5, 包含 0.18% 的十二烷基麦芽糖苷 (“制剂 A”) 或无十二烷基麦芽糖苷赋形剂 (“制剂 B”), 以及最终舒马曲坦浓度为每 100 微升 20mg 的喷剂。用硫酸或氢氧化钠溶液进行最终 pH 的调节。选定每 100 微升 20mg, 由 GlaxoSmithKline 制造的第三制剂 Imitrex® 舒马曲坦鼻喷剂为 “参照物”。在 3 向交叉研究中, 以至少 3 天剂量之间的清除期, 以用标准计量鼻喷仪器的 100 微升计量的鼻喷剂向 18 位患者施用每种药物溶液, 该标准计量鼻喷仪器为例如由 Ing. Erich Pfeiffer GmbH, Radolfzell, Germany; Valois Pharma, Le Neubourg, France 或 Becton Dickinson, New Jersey, USA 制造的仪器。以定时的间隔, 例如 0.08、0.17、0.25、0.33、0.42、0.6、0.67、0.83、1、2、3、4、6、8、12、24 小时, 从每位患者身上采集血样, 如图 6 和图 7 所示, 用于使用 $K_2\text{EDTA}$ (乙二胺四乙酸二钾) 作为抗凝血剂从每个血样制备血浆。舒马曲坦的血浆水平通过高效液相色谱法 (Ge, Tessier 等, 2004) 来确定。

[0317] 图 6 显示了对于 Imitrex® 鼻喷剂参照物和不包含烷基糖苷赋形剂的制剂 B 而言, 在指定的不同时间点, 所有患者的平均血浆水平的比较以及标准偏差。该参照物和制剂 B 产生了大体相同的性能, C_{max} 为每 mL 大约 15ng, T_{max} 为 1 至 2 小时。

[0318] 图 7 显示了对于 Imitrex® 鼻喷剂参照物和包含 0.18% 十二麦芽糖苷赋形剂的制剂 A 而言, 在指定的不同时间点, 所有患者的平均血浆水平的比较以及标准偏差。制剂 A 的 C_{max} 为大约每 mL 60ng, 或对 Imitrex 鼻喷剂参照物所观察到的 C_{max} 的大约 4 倍。T-max 从参照物的 1 至 2 小时降低至包含烷基糖苷的制剂 A 的大约 8 至 10 分钟, 并且在 1 至 2 小时内由参照制剂获得的假定治疗相关的 15ng/mL C_{max} 值, 对于制剂 A 而言, 在大约 2 分钟

之内达到。

[0319] 以下参数通过获得的数据计算出来：

[0320] AUC_{0-t} = 药物血浆浓度对时间的曲线下方的面积，从给药的时间到最后可测量浓度的时间

[0321] $AUC_{0-\infty}$ = 药物血浆浓度对时间的曲线下方的面积，从给药的时间到无穷大。

[0322] C_{max} = 最大药物血浆浓度。

[0323] T_{max} = 到达最大药物血浆浓度的时间。

[0324] 半衰期 = 给药后直到药物血浆浓度为其最大浓度一半时的时间。

[0325] K_{el} = 消除率常数。

[0326] 平均药物动力学结果列表如下：

[0327]

表 XIII						
样品	AUC_{0-t} (ng·小时/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·小时/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (小时)	半衰期 (小时)	K_{el} (小时 ⁻¹)
制剂 A	111.95	114.7	60.51	0.17	5.24	0.18
制剂 B	75.55	77.36	15.67	2	4.68	0.16
参照物	79.52	81.06	17	1.25	3.89	0.19
(制剂 A+参考) × 100 (%)	128.54	132.65	305.23	-	-	-

[0328] 所有对象在各时间点例如 0.08、0.17、0.25、0.33、0.42、0.6、0.67、0.83、1、2、3、4、6、8、12、24 小时的平均 C_{max} 数据标绘在图 7 中。

[0329] 实施例 18

[0330] 舌下 / 颊施用利扎曲坦（苯甲酸盐）与按重量计多达 2% 的烷基糖苷没有显著增加生物利用率或加速全身性吸收的开始

[0331] 由于穿过鼻粘膜的利扎曲坦的生物利用率在十二烷基麦芽糖苷的存在下显著增加，对于其他曲坦而言，在烷基糖类的存在下，似乎有可能类似地获得穿过相似构成粘膜例如口的舌下粘膜或颊粘膜的相似的生物利用率。

表 XIV
舌下/颊递送的利扎曲坦制剂

成分	数量%/片
苯甲酸利扎曲坦	10 mg
烷基糖苷	无, 或 0.5%和 2%
阿斯巴甜	1-5 %
聚卡波非 (任选)	0.5-2%
甘露醇	10-50 %
增香剂	1-5 %
交联聚乙烯吡咯烷酮或交联羧甲基纤维素钠 (任选)	2-10 %
硬脂酸镁	0.4-0.8 %
共加工材料 (C 型 F-Melt 或 Ludiflush 或 Pharmaburst)	20-80 %

[0332]

[0333] 制造步骤: 将所有的赋形剂进行几何学混合并用合适的圆形浅凹面工具压缩成片剂。可选地, 将利扎曲坦和烷基糖苷溶解在水中或水醇混合物中, 用该溶液将赋形剂颗粒化, 随后对粒料进行干燥、研磨并压缩成片剂。Maxalt-MLT (苯甲酸利扎曲坦) 口服崩解片 10mg 被选定为“参照物”。制剂 A 不包含烷基糖苷。制剂 B 包含 0.5% 的烷基糖苷。制剂 C 包含 2% 的烷基糖苷。在 4 向、4 周期交叉研究中, 以至少 3 天剂量之间的清除期, 向 20 位患者施用参照物和如上所述制备的分别包含 0%、0.5% 和 2% 十二烷基糖苷的崩解片的三种制剂。片剂被放置口中舌下或脸颊和牙龈之间 (颊) 并允许通过接触唾液进行崩解。以定时的间隔, 例如 0.08、0.17、0.25、0.33、0.42、0.6、0.67、0.83、1、2、3、4、6、8、12、24 小时, 从每位患者身上采集血样, 用于用 K_2EDTA (乙二胺四乙酸二钾) 作为抗凝血剂从每个血样制备血浆。利扎曲坦的血浆水平通过高效液相色谱法, 通过 (Ge, Tessier 等 2004) 方法的修改来确定, 以包括适当的利扎曲坦标准。

[0334] 令人惊讶地, 在加入烷基糖类时, 舌下或颊的生物利用率几乎没有增加或没有可检测的增加, 如下表 XV 所见。相似地, C_{max} 和 T_{max} 值仅显示了很小的变化。

表 XV

	AUC(0-t) ng·hr/mL	AUC (0-∞) ng·hr/mL	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	半衰 期 (h)
参照物 (Maxalt-MLT) 平均 CV%	108.306 25.17	108.685 24.96	26.308 26.89	2.0 37.10	2.71 21.50
制剂 A 平均 CV%	112.371 24.98	112.697 24.84	27.503 35.03	2.00 48.60	2.60 16.70
制剂 B 平均 CV%	115.502 28.07	115.945 27.92	28.563 38.58	1.88 40.00	2.66 14.3
制剂 C 平均 CV%	111.186 28.29	111.594 28.14	27.680 37.62	1.55 44.70	2.62 24.10

[0336] 实施例 19

[0337] 舌下喷雾施用那拉曲坦与按重量计多达 0.2% 的烷基糖苷没有显著增加生物利用率或加速全身性吸收的开始

表 XVI

用于颊/舌下递送的那拉曲坦舌下喷剂制剂

成分	数量
盐酸那拉曲坦	1-2.5 mg (作为游离碱)
烷基糖苷	0.18-0.2%
聚乙二醇 (任选)	适量
阿斯巴甜	1-2%

乙醇 (任选)	适量
增香剂	1.2 %
水 (每喷剂)	0.1-0.2 ml

[0340] 制造步骤: 将盐酸那拉曲坦溶解在水中, 并加入所需数量的聚乙二醇或乙醇。随后将烷基糖苷、增香剂和阿斯巴甜溶解在溶液中。用水进行最终的体积调节。用计量喷雾泵, 以双向、2 周期交叉研究, 向 20 位患者施用含有和不含有十二烷基麦芽糖苷烷基糖的舌下制剂。如在实施例 18 中一样, 令人惊讶地, 在 0.18-0.2% 的烷基糖类的存在下, 几乎没有观

察到穿过舌下粘膜的那拉曲坦生物利用率的增加。

[0341] 本申请中引用了各种出版物。这些出版物的公开内容在此通过引用全文并入本申请,以便更全面描述本发明相关领域的状态。

[0342] Birkett 等, (1991) "Bioavailability and first pass clearance," *Austra Prescr* 14 :14-16.

[0343] Birkett 等, (1990) "How drugs are cleared by the liver," *Austra Prescr* 3 :88-89.

[0344] DeMuro 等, (2000) "The absolute bioavailability of oral melatonin," *J. Clin. Pharmacol.* 40 :781-784.

[0345] Hovgaard 等, (1996) "Stabilization of insulin by alkylmaltosides :A spectroscopic evaluation," *Int. J. Pharmaceutics* 132 :107-113.

[0346] Hovgaard 等, (1996) "Stabilization of insulin by alkylmaltosides. B. Oral absorption in vivo in rats," *Int. J. Pharmaceutics* 132 :115-121.

[0347] Tetsuaki 等 (1997) "Lysis of *Bacillus subtilis* cells by glycerol and sucrose esters of fatty acids," *Applied and Environmental Microbiology*, 53(3) : 505-508.

[0348] Watanabe 等, (2000) "Antibacterial carbohydrate monoesters suppressing cell growth of *Streptococcus mutan* in the presence of sucrose," *Curr Microbiol* 41(3) :210-213.

[0349] Boulton 等 (2003). " Validation and application of a high-performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry assay for sumatriptan in human plasma. " *Biomed Chromatogr* 17(1) :48-52.

[0350] Ge, Z., E. Tessier, 等 (2004). " High performance liquid chromatographic method for the determination of sumatriptan with fluorescence detection in human plasma. "

[0351] *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 806(2) :299-303.

[0352] Ge, Z., E. Tessier, 等 (2004). " High performance liquid chromatographic method for the determination of sumatriptan with fluorescence detection in human plasma. "

[0353] *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 806(2) :299-303.

[0354] Boulton 等 (2003). " Validation and application of a high-performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry assay for sumatriptan in human plasma. " *Biomed Chromatogr* 17(1) :48-52.

[0355] 虽然根据上述实施例中其某些实施方式的具体细节描述了本发明,但应当理解,修改和变更被包括在本发明的精神和范围内。因此,本发明仅由权利要求进行限制。

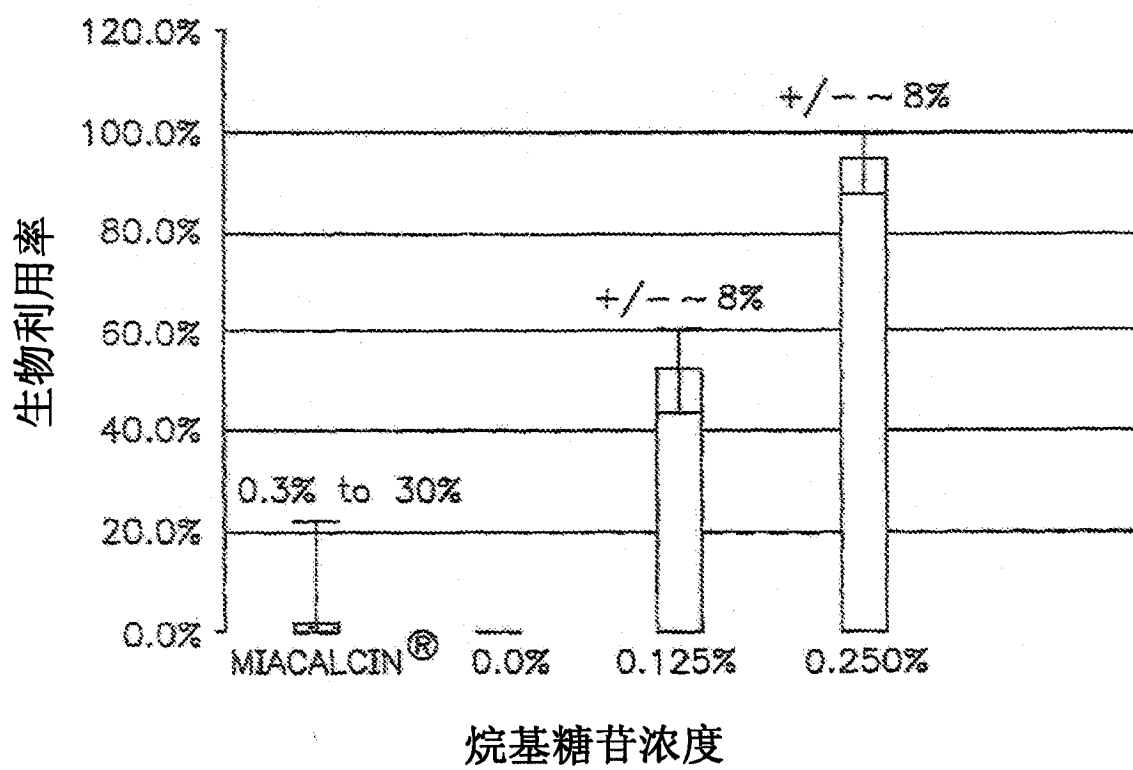


图 1

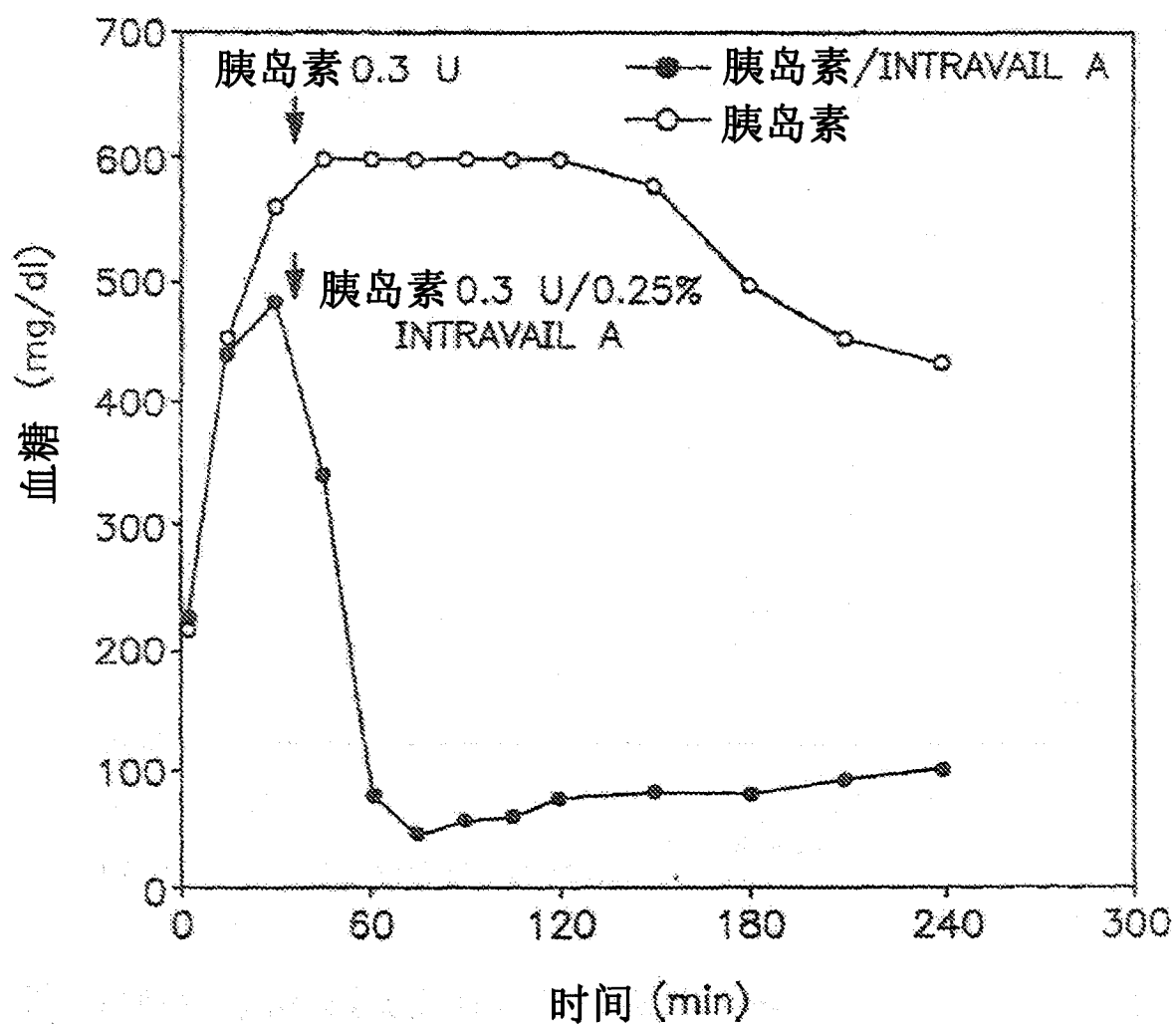


图 2

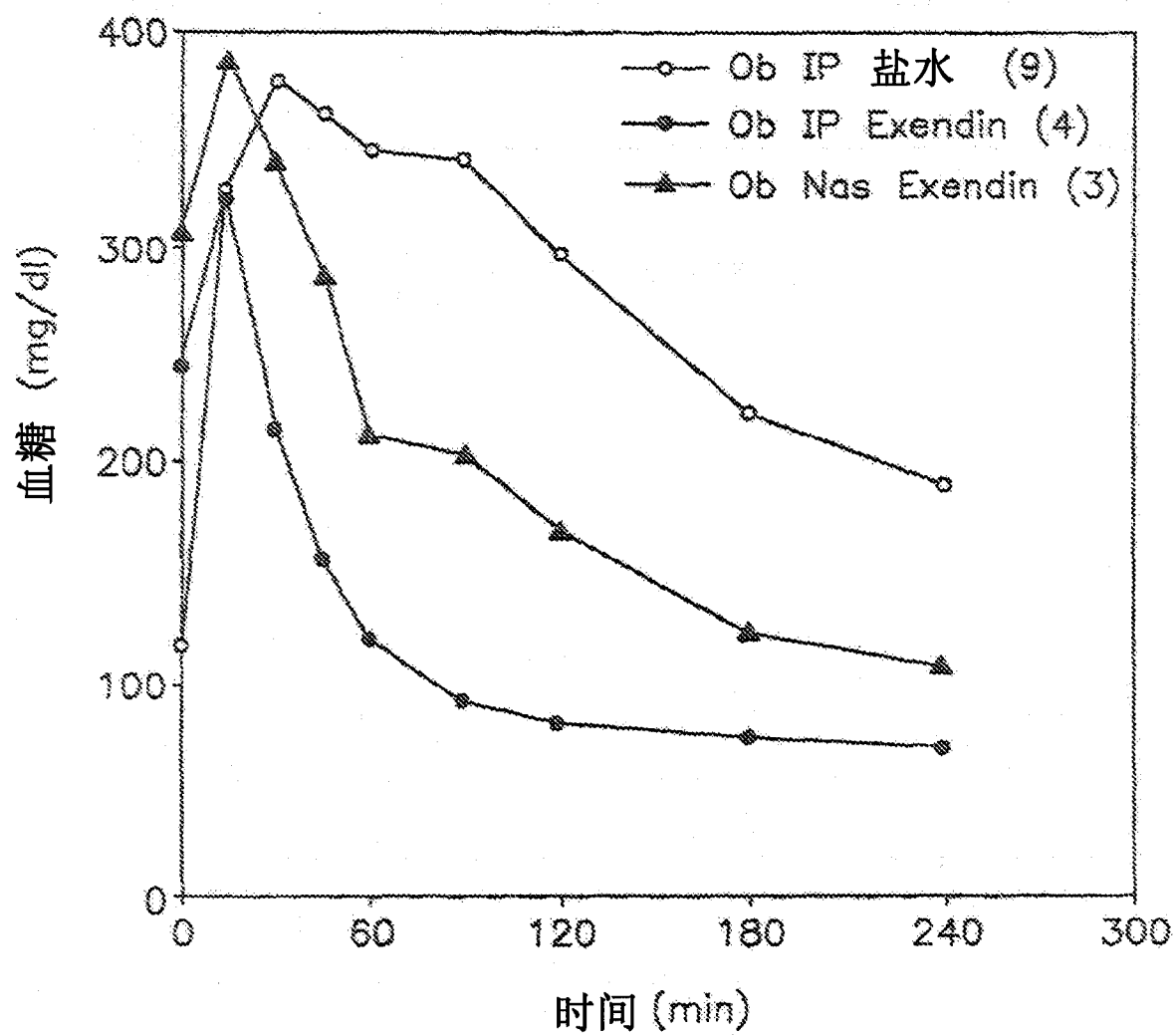


图 3

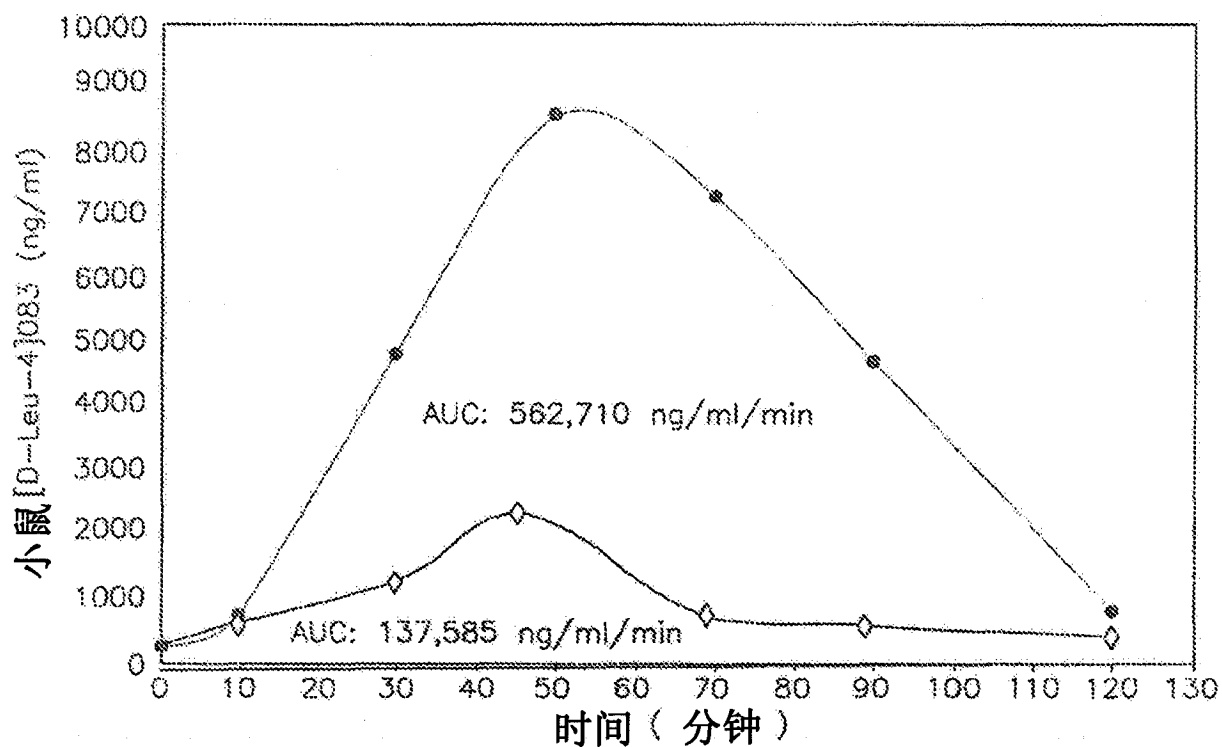
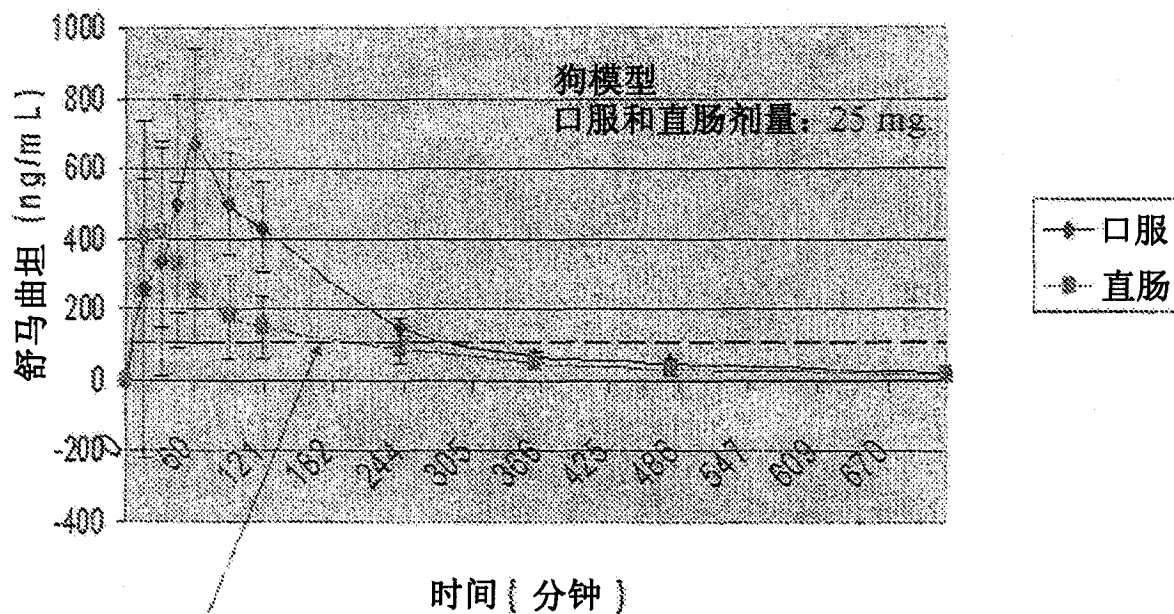


图 4



目前25 mg口服片的等同Cmax = 犬中的104 ng/mL

图 5

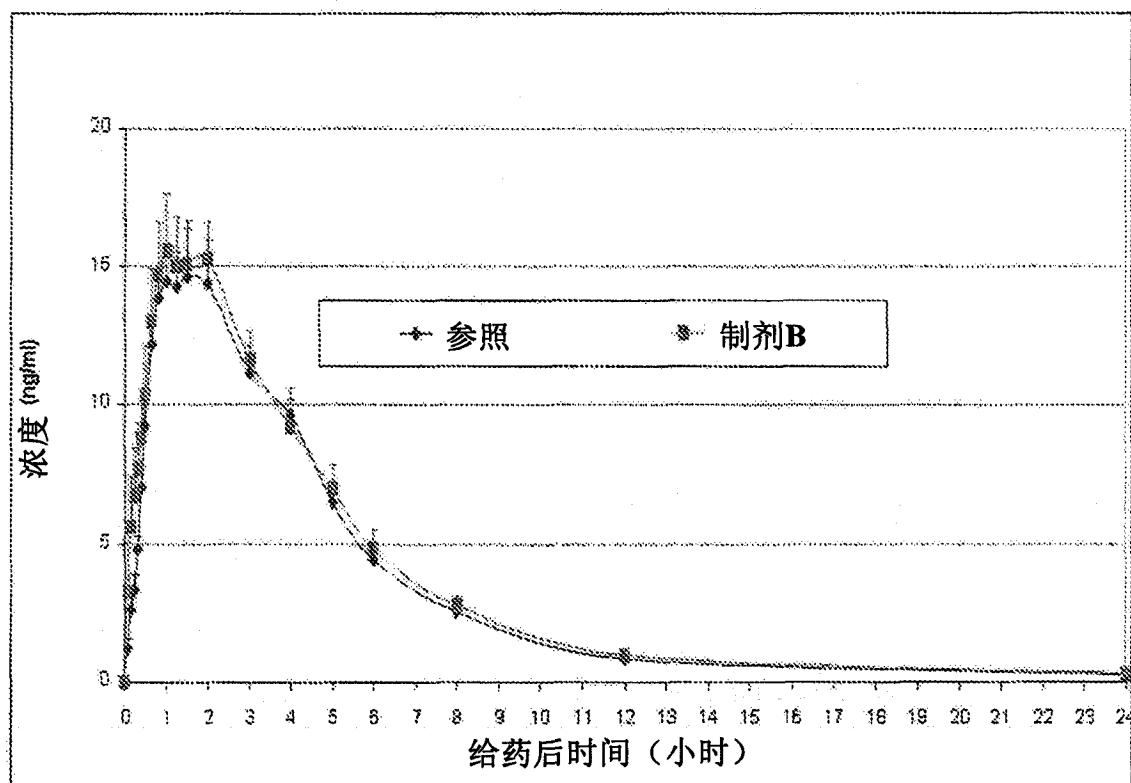
20 mg鼻喷剂的平均 $\pm$ S.D.舒马曲坦血浆曲线

图 6

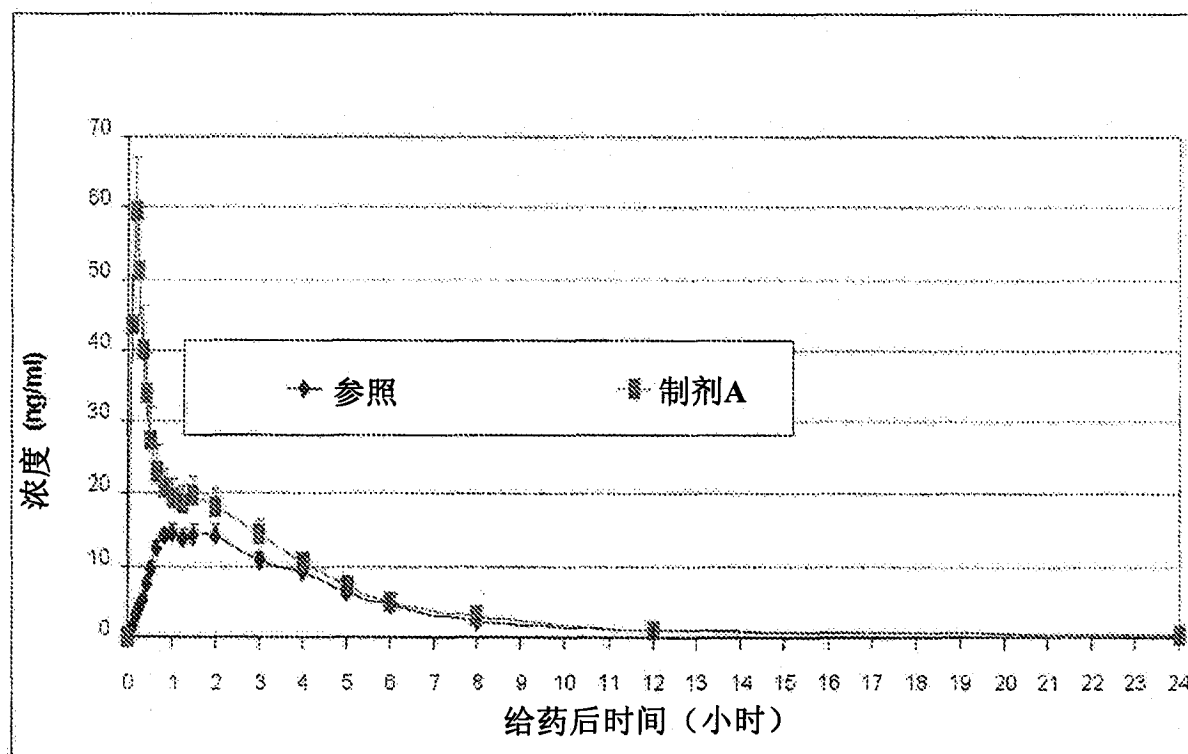
20 mg鼻喷剂的平均 $\pm$ S.D.舒马曲坦血浆曲线

图 7