



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104334164 A

(43) 申请公布日 2015. 02. 04

(21) 申请号 201380027507. X

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2013. 05. 28

A61K 31/045 (2006. 01)

(30) 优先权数据

61/651, 741 2012. 05. 25 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2014. 11. 25

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2013/042925 2013. 05. 28

(87) PCT国际申请的公布数据

W02013/177594 EN 2013. 11. 28

(71) 申请人 埃克斯可利尔公司

地址 美国犹他州

(72) 发明人 阿隆索·H·琼斯 内森·琼斯

(74) 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限

责任公司 11219

代理人 郭国清 穆德骏

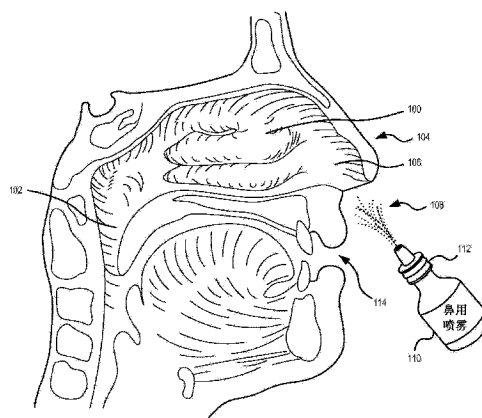
权利要求书2页 说明书4页 附图1页

(54) 发明名称

基于木糖醇的抗黏膜组合物以及相关方法和组合物

(57) 摘要

本发明公开了用于缓解过敏病症同时还减轻过敏药物或另一种抗黏膜组合物的干燥效应的组合物和方法。在一些实施例中,用于缓解过敏病症的鼻用溶液可包含对治疗过敏病症有效的量的抗黏膜组合物以及对减轻由所述抗黏膜组合物引起的鼻干燥有效的量的木糖醇和木糖中的至少一种。



1. 一种用于缓解过敏病症的鼻用溶液,所述鼻用溶液包含:
对治疗过敏病症有效的量的抗黏膜组合物;
对减轻由所述抗黏膜组合物引起的鼻干燥有效的量的木糖醇和木糖中的至少一种。
2. 根据权利要求1所述的鼻用溶液,其中所述抗黏膜组合物包括抗组胺剂、鼻用类固醇、色甘酸钠、盐酸去氧肾上腺素、盐酸羟甲唑啉、氮卓斯汀 HCL、糠酸莫米松和减充血剂中的至少一种。
3. 根据权利要求1所述的鼻用溶液,其中所述抗黏膜组合物包括天然抗组胺剂。
4. 根据权利要求3所述的鼻用溶液,其中所述天然抗组胺剂包括紫锥菊、春黄菊和罗勒中的至少一种。
5. 根据权利要求1所述的鼻用溶液,其中所述鼻用溶液包括鼻用喷雾剂,并且还包括被配置成递送所述鼻用溶液的鼻用喷雾瓶。
6. 根据权利要求1所述的鼻用溶液,还包括被配置成以液滴形式递送所述鼻用溶液的鼻用滴管。
7. 一种用于缓解过敏病症的组合物,所述组合物包含:
能够减轻过敏病症的症状的量的抗黏膜组合物,其中所述抗黏膜组合物包含干燥剂,所述干燥剂对在典型使用者的鼻、眼、口和咽喉中的至少一者上引起干燥效应有效;
被配置成抗衡所述干燥效应且量对减轻所述干燥剂的所述干燥效应有效的多糖、单糖和糖醇中的至少一种。
8. 根据权利要求7所述的组合物,其中所述多糖、单糖和糖醇中的至少一种包括木糖醇、赤藓醇、木糖、甘露醇、麦芽糖醇、核糖醇、阿拉伯糖醇和核糖中的至少一种。
9. 根据权利要求8所述的组合物,其中所述多糖、单糖和糖醇中的至少一种包括木糖醇和木糖中的至少一种。
10. 根据权利要求9所述的组合物,其中所述多糖、单糖和糖醇中的至少一种包括木糖醇。
11. 根据权利要求7所述的组合物,其中所述组合物包括鼻用溶液。
12. 根据权利要求11所述的组合物,其中所述鼻用溶液包括鼻用喷雾剂,并且还包括被配置成递送所述鼻用溶液的鼻用喷雾瓶。
13. 根据权利要求11所述的组合物,其中所述鼻用溶液包括凝胶。
14. 一种用于治疗过敏病症并且同时减轻过敏治疗剂的所述干燥效应的方法,所述方法包括以下步骤:
鉴定患有过敏病症的受试者;提供溶液,其中所述溶液包含:
抗黏膜组合物,所述抗黏膜组合物包含对治疗所述过敏病症有效的量的过敏治疗剂;
以及
对减轻所述过敏治疗剂的所述干燥效应有效的量的木糖醇和木糖中的至少一种;以及
将所述溶液递送到所述受试者的鼻、眼、口和咽喉中的至少一者中。
15. 根据权利要求14所述的方法,其中所述溶液包括鼻用溶液,并且其中递送所述溶液的所述步骤包括将所述鼻用溶液递送到所述受试者的鼻中。
16. 根据权利要求14所述的方法,其中所述过敏治疗剂包括抗组胺剂、鼻用类固醇、色甘酸钠、盐酸去氧肾上腺素、盐酸羟甲唑啉、氮卓斯汀 HCL 和糠酸莫米松中的至少一种。

17. 根据权利要求 14 所述的方法,其中所述溶液包括水溶液。
18. 根据权利要求 14 所述的方法,其中所述溶液包括凝胶。
19. 根据权利要求 18 所述的方法,其中递送所述溶液的所述步骤包括使用粘附递送方法递送所述凝胶。
20. 根据权利要求 19 所述的方法,其中所述凝胶包括生物粘附剂。

基于木糖醇的抗黏膜组合物以及相关方法和组合物

[0001] 相关专利申请

[0002] 本专利申请根据 35U.S.C. § 119(e) 要求于 2012 年 5 月 25 日提交的名称为“XYLITOL-BASED ANTI-MUCOSAL COMPOSITIONS AND RELATED METHODS AND COMPOSITIONS”(基于木糖醇的抗黏膜组合物以及相关方法和组合物)的美国临时专利申请 No. 61/651,741 的权益,该专利申请全文以引用方式并入本文。

发明内容

[0003] 本文所公开的是用于缓解过敏病症同时还减轻过敏药物或其他抗黏膜组合物的干燥效应的组合物和方法的实施例和具体实施的例子。

[0004] 在一些实施例中,用于缓解过敏病症的鼻用溶液可包含对治疗过敏病症有效的量的抗黏膜组合物以及对减轻由抗黏膜组合物引起的鼻干燥有效的量的木糖醇和木糖中的至少一种。抗黏膜组合物可包括抗组胺剂、鼻用类固醇、色甘酸钠、盐酸去氧肾上腺素、盐酸羟甲唑啉、氮卓斯汀 HCL、糠酸莫米松和减充血剂中的至少一种。抗黏膜组合物可以替代地包括天然抗组胺剂,诸如紫锥菊、春黄菊和 / 或罗勒。

[0005] 该鼻用溶液可包括鼻用喷雾剂并且还可包括被配置成递送鼻用溶液的鼻用喷雾瓶。或者,鼻用溶液可包括被配置成以液滴形式递送鼻用溶液的鼻用滴管。

[0006] 在用于缓解过敏病症的组合物的另一个例子中,组合物可包括能够减轻过敏病症的症状的量的抗黏膜组合物,其中抗黏膜组合物包含干燥剂,该干燥剂对在典型使用者的鼻、眼、口和咽喉中的至少一者上引起干燥效应有效。该组合物还可包含被配置成抗衡干燥效应且量对减轻干燥剂的干燥效应有效的多糖、单糖和糖醇中的至少一种。多糖、单糖和糖醇中的至少一种可包括木糖醇、赤藓醇、木糖、甘露醇、麦芽糖醇、核糖醇、阿拉伯糖醇和核糖中的至少一种。

[0007] 在一些实施例中,组合物可包括鼻用溶液。在此类实施例中,鼻用溶液可包括鼻用喷雾剂并且还可包括被配置成递送鼻用溶液的鼻用喷雾瓶。在其他实施例中,鼻用溶液可包括凝胶。

[0008] 在用于治疗过敏病症并且同时减轻过敏治疗剂的干燥效应的方法的一些具体实施中,该方法可包括鉴定患有过敏病症的受试者并提供溶液。该溶液可包含抗黏膜组合物,该抗黏膜组合物包含对治疗过敏病症有效的量的过敏治疗剂以及对减轻过敏治疗剂的干燥效应有效的量的木糖醇和木糖中的至少一种。此类方法还可包括将溶液递送到受试者的鼻、眼、口和咽喉中的至少一者中。

[0009] 在一些具体实施中,溶液可包括鼻用溶液,并且在此类具体实施中,递送溶液的步骤可包括将鼻用溶液递送到受试者的鼻中。

[0010] 该过敏治疗剂可包括抗组胺剂、鼻用类固醇、色甘酸钠、盐酸去氧肾上腺素、盐酸羟甲唑啉、氮卓斯汀 HCL 和糠酸莫米松中的至少一种。该溶液可包括水溶液或凝胶。在其中溶液包括凝胶的具体实施中,递送溶液的步骤可包括使用粘附递送方法递送凝胶。该凝胶在一些具体实施中可包含生物粘附剂。

附图说明

[0011] 本文的书面公开描述了非限制性和非穷举性的示例性实施例。参见在附图中示出的此类示例性实施例中的某些，在附图中：

[0012] 图 1 示出了依照本发明的实施例的包含木糖醇的抗黏膜组合物的鼻内递送。

具体实施方式

[0013] 抗黏膜组合物（包括抗组胺剂）广泛用于缓解过敏症状，诸如瘙痒和流鼻涕。抗组胺剂可防止由身体的免疫应答产生的组胺附着于鼻和 / 或咽喉中的组胺受体，从而减弱过敏系统。然而，阻断该组胺应答具有某些不期望的副作用。例如，抗组胺剂和 / 或其他抗黏膜组合物的给药可引起个体的鼻咽、鼻和 / 或咽喉不舒适地干燥，并且此类干燥可引起进一步病症和 / 或并发症。

[0014] 为了本文包含的公开的目的，“抗黏膜”组合物包括减少粘液的产生或存在的任何组合物，其包括但不限于抗组胺剂、鼻用类固醇、色甘酸钠、盐酸去氧肾上腺素、盐酸羟甲唑啉、氮卓斯汀 HCL、糠酸莫米松、减充血剂，以及天然的抗组胺剂和减充血剂，诸如紫锥菊、春黄菊和罗勒。

[0015] 依照本文所公开的实施例，某些多糖、单糖、多糖或糖醇（诸如木糖醇）可与抗黏膜组合物联合给药以缓解抗黏膜组合物的至少一些不良副作用。例如，在某些实施例中，抗黏膜组合物与木糖醇联合给药可减轻与在个体的鼻咽、鼻和 / 或咽喉中使用抗黏膜组合物相关联的干燥，所述干燥原本通常与单独使用抗黏膜组合物相关联。在一些实施例中，在本文所公开的抗黏膜组合物中使用的多糖、单糖和 / 或糖醇组合物可至少部分地使用名称均为“XYLITOL NOSE SPRAY”（木糖醇鼻用喷雾剂）的美国专利 No. 6, 054, 143 和 No. 6, 258, 372 以及名称为“NASAL DELIVERY OF XYLITOL”（木糖醇的鼻腔递送）的美国专利 No. 6, 599, 883 中所公开的方法来制备，所述专利申请中的每个据此以引用方式全文并入。

[0016] 木糖醇在保湿鼻腔通道等方面尤其显示出非常有效。不受理论限制，认为发生这种情况是因为木糖醇可产生高渗透溶液，该高渗透溶液使水分从周围组织朝其吸收而不生成粘液。因此，木糖醇或本文所公开的其他类似的组合物和抗黏膜剂的组合使得粘液产生减少而不伴随通常随抗组胺剂和其他抗黏膜剂出现的干燥，同时还有伴随的抗菌益处以及与木糖醇和其他相似制剂相关联的其他健康益处。

[0017] 除了减轻鼻咽、鼻和 / 或咽喉中的干燥，某些多糖、单糖或糖醇（包括木糖醇）还具有其他有益特性。例如，已显示木糖醇的定期食用减小了龋齿的发生率。该益处至少部分地归因于木糖醇抑制和 / 或减少变异链球菌 (*Streptococcus mutans*) 的生长和酸产生的能力，所述变异链球菌是涉及龋齿的病理机制的重要细菌。木糖醇可类似地抑制肺炎链球菌 (*Streptococcus pneumonia*) 在其对数生长期期间在体外的生长。肺炎链球菌是导致若干有害病症的原因，所述有害病症包括某些类型的肺炎、上部呼吸道感染、窦感染和其他传染性疾病，所述其他传染性疾病包括脑膜炎、败血症和急性中耳炎发作。因此，木糖醇与抗黏膜组合物联合给药也可帮助预防和 / 或缓解此类其他有害病症。

[0018] 如以上详细所述，在本文所公开的抗黏膜组合物中使用的多糖、单糖和 / 或糖醇

可包括木糖醇。适于在本文所公开的抗黏膜组合物中使用的其他示例性多糖、单糖和 / 或糖醇可包括例如赤藓醇、木糖、甘露醇、麦芽糖醇、核糖醇、阿拉伯糖醇和 / 或核糖。在给药时减轻与抗黏膜组合物相关联的副作用的任何其他合适的多糖、单糖和 / 或糖醇还可用于其他实施例中。

[0019] 包含一种或多种多糖、单糖和 / 或糖醇的抗黏膜组合物可通过鼻内途径递送。例如, 包含一种或多种多糖、单糖和 / 或糖醇的抗黏膜组合物可通过鼻用喷雾剂递送至个体的鼻咽。图 1 示出了依照本文所公开的实施例的包含一种或多种多糖、单糖和 / 或糖醇 108 的抗黏膜组合物的鼻内递送。

[0020] 在解剖学上, 鼻咽 100 是其中鼻腔通道 106 合并为一条的点。其也是鼻 104 的底部随着腭的后上表面朝下弯曲的地方。耳咽管 (即咽鼓管) 和鼻后孔 (即后鼻孔) 的开口位于鼻咽 100 内。口咽 102 位于鼻咽 100 的下方并在口 114 的后方。由于鼻咽 100 中的咽鼓管开口的解剖学位置, 溶液、悬浮液、凝胶或粉末的经鼻给药相对于经由口服途径给药可导致咽鼓管开口的更有效的暴露。因此, 通过鼻内途径给予包含一种或多种多糖、单糖和 / 或糖醇 108 的抗黏膜组合物可比其他给药途径 (例如口服、局部给药) 更加有效。然而, 预期在其他实施例和具体实施中, 本文所公开的组合物中的一种或多种可以替代地通过滴剂、喷雾剂、凝胶、溶液等口服给药。

[0021] 在某些实施例中, 经由鼻内途径给予包含一种或多种多糖、单糖和 / 或糖醇 108 的抗黏膜组合物可使用鼻用喷雾瓶 110 来执行。鼻用喷雾瓶 110 可为任何合适的瓶, 其被配置成保持包含一种或多种多糖、单糖和 / 或糖醇 108 的抗黏膜组合物并且使用泵机构 112 将包含一种或多种多糖、单糖和 / 或糖醇 108 的抗黏膜组合物散布 (例如喷雾) 到个体的鼻内途径和 / 或鼻咽 100 中。或者, 组合物可通过只挤压瓶来从其他鼻用喷雾瓶递送。在某些实施例中, 包含一种或多种多糖、单糖和 / 或糖醇 108 的抗黏膜组合物可以液体或粉末形式保存在鼻用喷雾瓶 110 中, 并且可作为气雾剂散布到鼻内途径和 / 或鼻咽 100 中。

[0022] 在一些实施例中, 包含一种或多种多糖、单糖和 / 或糖醇 108 的抗黏膜组合物可使用浸洗递送方法来给药。浸洗递送方法可使用包含抗黏膜组合物的溶液, 所述抗黏膜组合物含有包含在适于经鼻给药的稀释的 (例如粘性较小、流动性较大的组合物) 可药用载体中的一种或多种多糖、单糖和 / 或糖醇 108。例如, 包含一种或多种多糖、单糖和 / 或糖醇 108 的抗黏膜组合物可包含在水溶液内, 所述水溶液包括水和 / 或其他可药用的载体组分。在某些实施例中, 组合物可包含大约 0.1% 饱和的合适水溶液。在某些实施例中, 组合物可包含大约 1-15% 的合适水溶液。组合物也可包含一种或多种多糖、单糖和 / 或糖醇 108, 但是还可以想到其他水溶液组合物。一些实施例可包含量介于约 10g/ml 和约 60g/ml 之间的木糖醇。

[0023] 浸洗递送方法可联合鼻咽区的后续浸洗将包含一种或多种多糖、单糖和 / 或糖醇 108 的组合物直接递送至鼻咽 100。如上所述, 这可使用鼻用喷雾瓶 110 来实现。然而, 在替代的具体实施中, 可使用替代的递送机构诸如滴管、弥雾器、喷雾器、刷子、拭子等来递送组合物。在一些实施例中, 使用自由流动、低粘度的水溶液可允许组合物的迅速和集中施用。

[0024] 在另外的实施例中, 包含一种或多种多糖、单糖和 / 或糖醇 108 的抗黏膜组合物可使用粘附递送方法来给药。粘附递送方法可使用更粘稠的溶液诸如凝胶来递送包含一种或多种多糖、单糖和 / 或糖醇 108 的抗黏膜组合物。在某些实施例中, 粘稠溶液可包含生物粘

附剂。粘附递送方法可依赖于包含含有一种或多种多糖、单糖和 / 或糖醇 108 的抗黏膜组合物的溶液对鼻黏膜的粘附性,以及溶液到鼻咽区的缓慢迁移。使用更粘稠的溶液可为所需区域(诸如在鼻腔内)提供组合物的更平缓 and 稳定的施用,并且还可增加组合物的正面益处的持续时间,诸如通过降低组合物从所需区域移除的速率来进行。

[0025] 在某些实施例中,包含抗黏膜组合物以及一种或多种多糖、单糖和 / 或糖醇 108 的溶液可包括缓冲液、增稠剂、生物粘附剂和 / 或湿润剂。还可连同适用于药物组合物的一种或多种赋形剂一起包括可药用的表面活性剂和防腐剂。

[0026] 在包括缓冲液的实施例中,缓冲液可被配置成保持溶液的 pH 水平。示例性的合适缓冲液包括乙酸盐缓冲液、柠檬酸盐缓冲液和磷酸盐缓冲液。增稠剂可包括例如甲基纤维素、黄原胶、羧基甲基纤维素、聚乙烯醇、羟丙基纤维素、卡波姆、淀粉、脱乙酰壳多糖、丙烯酸酯中的一种或多种,以及它们的混合物。在某些实施例中,这些物质还可充当合适的生物粘附剂。合适的示例性湿润剂包括山梨醇、丙二醇、甘油和 / 或它们的任何组合。合适的表面活性剂可为阴离子、阳离子或非离子的,并且可包括聚氧乙烯衍生物、脂肪酸和 / 或山梨醇酐的偏酯。例如,表面活性剂可包括月桂基硫酸钠、聚山梨酸酯 80、聚氧乙烯硬脂酸酯、聚氧乙烯 50、弗基艾特 (fusieates)、胆汁盐和辛苯聚醇。然而,还应当理解本文所公开的组合物的许多实施例将不需要包括缓冲液。

[0027] 本领域技术人员应当理解,在不脱离本文提出的基本原理的情况下,可对上述实施例的细节做出修改。例如,本文所公开的包含一种或多种多糖、单糖和 / 或糖醇 108 的抗黏膜组合物可通过液滴从滴管给药、局部(在一些情况下使用棉花拭子等)给药、口服给药、通过弥雾器或喷雾器给药,和 / 或通过任何其他合适的给药方式给药。此外,可以想到各种实施例或其特征的任何合适的组合。

[0028] 本文所公开的任何方法可包括用于执行所述方法的一个或多个步骤或动作。方法步骤和 / 或动作可彼此互换。换句话说,除非实施例的正确操作要求特定顺序的步骤或动作,否则具体步骤和 / 或动作的顺序和 / 或使用可被修改。还应当理解,一些具体实施可在没有本文所公开的一些或所有步骤的情况下实践。此外,除非另外指明,否则不一定需要以任何特定顺序或者甚至依次执行方法的步骤,也不需要仅将所述步骤执行一次。

[0029] 在整篇说明书中,对“一个实施例”、“实施例”或“该实施例”的任何引用意指结合该实施例描述的具体特征、结构、或特性包括在至少一个实施例中。因此,如整篇说明书所列举的引用短语或其变型形式未必全部涉及相同实施例。

[0030] 相似地,应当理解,出于精简本公开的目的,在对实施例的以上描述中,各种特征有时在单个实施例、附图或其描述中被组合在一起。然而,公开的该方法不应解释为反映任何权利要求需要比该权利要求中明确列举的特征更多的特征的意图。相反,创造性方面在于少于任何单个前述公开的实施例的所有特征的组合。对本领域的技术人员显而易见的是,在不脱离本文列出的基本原理的情况下,可对上述实施例的细节做出修改。本发明的范围应因此仅由以下权利要求书确定。

题目：基于木糖醇的抗黏膜组合物以及相关方法和组合物

发明人：Alonzo H. Jones等人

律师签号：Xlear0002.2

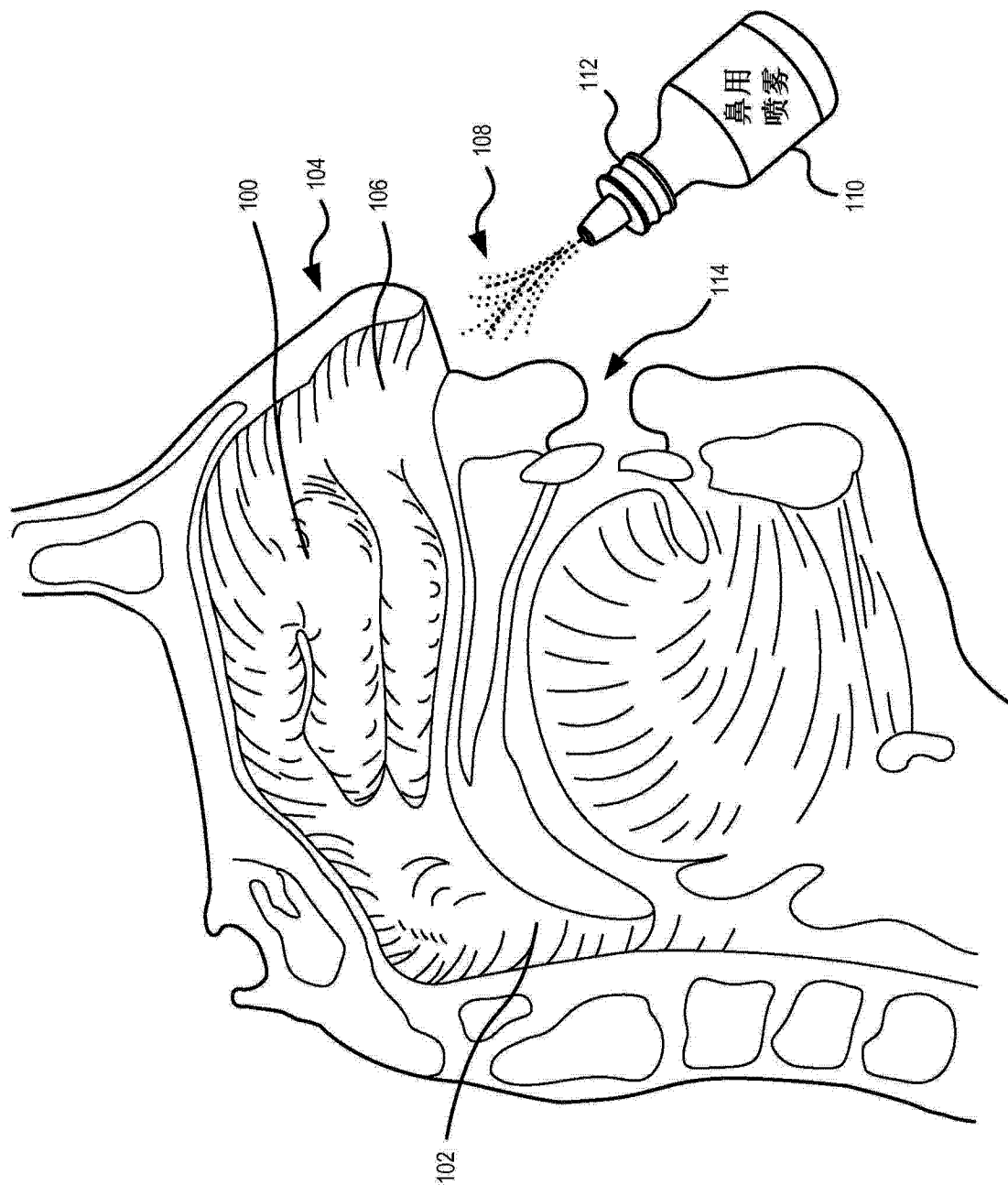


图 1