



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 118043040 A

(43) 申请公布日 2024. 05. 14

(21) 申请号 202280066092.6

(22) 申请日 2022.07.15

(30) 优先权数据

63/229,447 2021.08.04 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.03.28

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2022/056550 2022.07.15

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/012552 EN 2023.02.09

(71) 申请人 西泽普研究与发展有限责任公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 艾·西泽普

(74) 专利代理机构 上海光伟律师事务所 31525

专利代理师 马飞 王枫

(51) Int.Cl.

A61K 31/16 (2006.01)

A61K 47/51 (2006.01)

A61K 47/50 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

权利要求书4页 说明书11页

(54) 发明名称

花生四烯乙醇胺环糊精包合络合物载体

(57) 摘要

本发明提供了口服环糊精包合络合物制剂,其中将花生四烯乙醇胺环糊精包合络合物与具有能够消化环糊精的环糊精降解活性的酶一起提供,使得在将制剂递送至靶组织时,酶被激活并释放来自环糊精腔的花生四烯乙醇胺。在替代的方面,这些环糊精包合络合物制剂以延时释放制剂的形式提供,治疗或预防可以通过增加哺乳动物中的内源性一氧化氮水平来治疗或预防的一氧化氮缺乏或疾病。

1. 一种治疗或预防可以通过增加哺乳动物中的内源性一氧化氮水平来治疗或预防的疾病或一氧化氮缺乏的方法、或一种增加哺乳动物中的内源性一氧化氮水平的方法、或一种增加哺乳动物的心血管性能的方法,所述方法包括口服给予哺乳动物有效量的环糊精(CD)包含络合物制剂,所述环糊精(CD)包含络合物制剂包含:作为所述CD中的客体分子的花生四烯乙醇胺或其类似物;和共配制的环糊精降解酶。

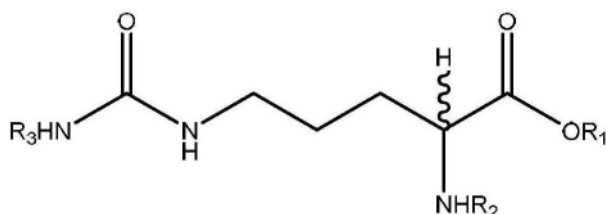
2. 根据权利要求1所述的方法,还包括给予有效量的一氧化氮合酶底物。

3. 根据权利要求2所述的方法,其中,所述一氧化氮合酶底物是L-精氨酸。

4. 根据权利要求1至3中任一项所述的方法,还包括给予有效量的瓜氨酸或瓜氨酸类似物。

5. 根据权利要求4所述的方法,其中,所述瓜氨酸类似物是D,L-瓜氨酸、L-瓜氨酸、L-瓜氨酸单乙酸酯、L-瓜氨酸盐酸盐、L-瓜氨酸甲酯、L-瓜氨酸乙酯、L-瓜氨酸-正己酯、L-瓜氨酸(苯甲酰基甲基)酯、 α -N-苯甲酰基-L-瓜氨酸甲酯、N-Boc-L-瓜氨酸、或N1-2,4-二硝基苯基-D,L-瓜氨酸。

6. 根据权利要求4所述的方法,其中,所述瓜氨酸类似物具有式II的结构:

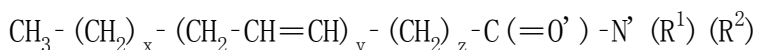


其中:

R_1 是氢、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 烯基、芳基、 $-(CH_2)_{1-3}-C(=O)$ 芳基、 ω -羟烷基或 ω -甲氧基烷基,

R_2 和 R_3 独立地选自氢、 C_{1-10} 烷基、芳基、乙酰基、苯甲酰基和叔-丁氧基羰基。

7. 根据权利要求1至6中任一项所述的方法,其中,所述花生四烯乙醇胺类似物具有式I的结构:



其中:

x是1至6的整数;

y是1至6的整数;

z是1至6的整数;

R^1 和 R^2 独立地选自:H; C_{1-6} 烷基;以及 $(CH_2)_w-R^3$,其中,w是0至6的整数;以及

R^3 选自: CH_3 、OH、SH、F、Cl、Br、I、 $C\equiv CH$ 、 $C\equiv N$ 、具有3至7个碳的碳环、和具有3至7个碳和至少一个选自N、O和S的杂原子的杂环;并且

其中, R^1 和/或 R^2 可以与 N' 或 O' 结合以形成具有3至7个原子的杂环。

8. 根据权利要求7所述的方法,其中,所述花生四烯乙醇胺类似物是:CB₁受体的部分激动剂;CB₂受体的弱部分激动剂、辣椒素受体VR1的部分激动剂和/或GPR₅₅受体的激动性配体。

9. 根据权利要求7或8所述的方法,其中,与CB₂结合相比,所述花生四烯乙醇胺类似物对CB₁结合具有优先亲和力。

10. 根据权利要求9所述的方法,其中,所述花生四烯乙醇胺类似物对CB₁的 K_i 小于

100nM,对CB₂的K_i大于1000nM。

11.根据权利要求1-10中任一项所述的化合物,其中,所述哺乳动物是人,并且所述疾病是动脉粥样硬化、再狭窄、高血压、先兆子痫、女性不育、宫颈难产、幽门狭窄、糖尿病、哮喘、新生儿呼吸窘迫综合征、成人呼吸窘迫综合征、急性炎症、SLE-狼疮、过敏反应、同种异体移植排斥、阿尔茨海默病、中风、焦虑或勃起功能障碍。

12.根据权利要求1-11中任一项所述的化合物,其中,所述NO缺乏的特征在于小于100、200、250、300或350umol/L亚硝酸盐的唾液亚硝酸盐的测量水平,或0至25或25至100umol/L亚硝酸盐的唾液亚硝酸盐水平。

13.根据权利要求1-12中任一项所述的方法,其中,所述CD包含络合物制剂还包含延时释放剂。

14.根据权利要求13所述的方法,其中,所述延时释放剂是羟丙基甲基纤维素。

15.根据权利要求1-14中任一项所述的方法,其中,所述环糊精降解酶是淀粉酶、环糊精酶、微生物环糊精酶、麦芽糖淀粉酶或新支链淀粉酶。

16.根据权利要求15所述的方法,其中,所述淀粉酶是哺乳动物唾液淀粉酶、哺乳动物胰腺淀粉酶或微生物淀粉酶。

17.根据权利要求1至16中任一项所述的方法,还包括药学上可接受的载体。

18.根据权利要求17所述的方法,其中,所述药学上可接受的载体是月桂酸钙。

19.根据权利要求1-18中任一项所述的方法,其中,配制所述酶使得在将所述制剂递送至靶组织时激活环糊精降解活性,从而从所述环糊精中释放客体分子,任选地其中,所述CD包含络合物制剂是口服给予的,以及所述靶组织是哺乳动物胃肠(GI)道,任选地是人GI道。

20.根据权利要求1-19中任一项所述的方法,其中,所述环糊精包括 α 环糊精、 β 环糊精或 γ 环糊精。

21.根据权利要求1-20中任一项所述的方法,其中,所述环糊精是 γ 环糊精。

22.根据权利要求1-21中任一项所述的方法,其中,所述环糊精是混合的甲基化/乙基化环糊精或疏水性烷基化环糊精。

23.根据权利要求1-22中任一项所述的方法,其中,所述制剂还包含一种或多种另外的CD客体分子。

24.根据权利要求1-23中任一项所述的方法,其中,所述环糊精与所述花生四烯乙醇胺或花生四烯乙醇胺类似物的比值是5:1至1:5。

25.根据权利要求1-24中任一项所述的方法,其中,配制所述制剂用于持续释放所述花生四烯乙醇胺或其类似物。

26.根据权利要求1-25中任一项所述的方法,其中,所述疾病是勃起功能障碍。

27.一种环糊精(CD)包含络合物制剂,包含:花生四烯乙醇胺或其类似物,作为所述CD中的客体分子;和共配制的环糊精降解酶。

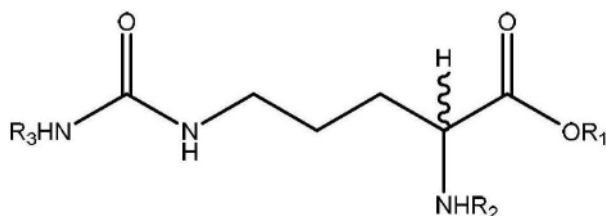
28.根据权利要求27所述的CD包含络合物制剂,还包含有效量的一氧化氮合酶底物。

29.根据权利要求28所述的CD包含络合物制剂,其中,所述一氧化氮合酶底物是L-精氨酸。

30.根据权利要求27至29中任一项所述的CD包含络合物制剂,还包含有效量的瓜氨酸或瓜氨酸类似物。

31. 根据权利要求30所述的CD包合络合物制剂, 其中, 所述瓜氨酸类似物是D, L-瓜氨酸、L-瓜氨酸、L-瓜氨酸单乙酸酯、L-瓜氨酸盐酸盐、L-瓜氨酸甲酯、L-瓜氨酸乙酯、L-瓜氨酸-正己酯、L-瓜氨酸(苯甲酰基甲基)酯、 α -N-苯甲酰基-L-瓜氨酸甲酯、N-Boc-L-瓜氨酸、或N1-2,4-二硝基苯基-D, L-瓜氨酸。

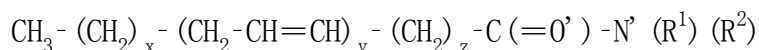
32. 根据权利要求30所述的CD包合络合物制剂, 其中, 所述瓜氨酸类似物具有式II的结构:



其中:

R_1 是氢、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 烯基、芳基、 $-(CH_2)_{1-3}$ (C=O) 芳基、 ω -羟烷基或 ω -甲氧基烷基,
 R_2 和 R_3 独立地选自氢、 C_{1-10} 烷基、芳基、乙酰基、苯甲酰基和叔-丁氧基羰基。

33. 根据权利要求27至32中任一项所述的CD包合络合物制剂, 其中, 所述花生四烯乙醇胺类似物具有式I的结构:



其中:

x 是1至6的整数;

y 是1至6的整数;

z 是1至6的整数;

R^1 和 R^2 独立地选自:H; C_{1-6} 烷基; 和 $(CH_2)_w - R^3$, 其中, w 是0至6的整数; 以及

R^3 选自: CH_3 、OH、SH、F、Cl、Br、I、 $C \equiv CH$ 、 $C \equiv N$ 、具有3至7个碳的碳环、和具有3至7个碳和至少一个选自N、O和S的杂原子的杂环; 并且

其中, R^1 和/或 R^2 可以与 N' 或 O' 结合以形成具有3至7个原子的杂环。

34. 根据权利要求33所述的CD包合络合物制剂, 其中, 所述花生四烯乙醇胺类似物是: CB_1 受体的部分激动剂; CB_2 受体的弱部分激动剂、辣椒素受体VR1的部分激动剂、和/或GPR₅₅受体的激动性配体。

35. 根据权利要求32或33所述的CD包合络合物制剂, 其中, 所述花生四烯乙醇胺类似物对 CB_1 结合比对 CB_2 结合具有优先亲和力。

36. 根据权利要求35所述的CD包合络合物制剂, 其中, 所述花生四烯乙醇胺类似物对 CB_1 的 K_i 小于100nM, 对 CB_2 的 K_i 大于1000nM。

37. 根据权利要求27-36中任一项所述的CD包合络合物制剂, 用于增加哺乳动物中的内源性一氧化氮水平、增加哺乳动物的心血管性能、或用于治疗或预防可以通过增加哺乳动物中的内源性一氧化氮水平来治疗或预防的疾病或一氧化氮缺乏、或用于治疗人类疾病, 所述人类疾病是动脉粥样硬化、再狭窄、高血压、先兆子痫、女性不育、宫颈难产、幽门狭窄、糖尿病、哮喘、新生儿呼吸窘迫综合征、成人呼吸窘迫综合征、急性炎症、SLE-狼疮、过敏反应、同种异体移植排斥、阿尔茨海默病、中风、焦虑或勃起功能障碍。

38. 根据权利要求27-37中任一项所述的CD包合络合物制剂, 用于治疗NO缺乏, 所述NO

缺乏的特征在于小于100、200、250、300或350 $\mu\text{mol/L}$ 亚硝酸盐的唾液亚硝酸盐的测量水平,或0至25或25至100 $\mu\text{mol/L}$ 亚硝酸盐的唾液亚硝酸盐水平。

39. 根据权利要求27-38中任一项所述的CD包合络合物制剂,其中,所述CD包合络合物制剂还包含延时释放剂。

40. 根据权利要求39所述的CD包合络合物制剂,其中,所述延时释放剂是羟丙基甲基纤维素。

41. 根据权利要求27-40中任一项所述的CD包合络合物制剂,其中,所述环糊精降解酶是淀粉酶、环糊精酶、微生物环糊精酶、麦芽糖淀粉酶或新支链淀粉酶。

42. 根据权利要求41所述的CD包合络合物制剂,其中,所述淀粉酶是哺乳动物唾液淀粉酶、哺乳动物胰腺淀粉酶或微生物淀粉酶。

43. 根据权利要求27-42中任一项所述的CD包合络合物制剂,还包含药学上可接受的载体。

44. 根据权利要求43所述的CD包合络合物制剂,其中,所述药学上可接受的载体是月桂酸钙。

45. 根据权利要求27-44中任一项所述的CD包合络合物制剂,其中,配制所述酶使得在将所述制剂递送至靶组织时激活环糊精降解活性,从而从所述环糊精中释放客体分子,可选地将所述CD包合络合物制剂配制用于口服使用,并且所述靶组织是哺乳动物胃肠(GI)道,可选地是人GI道。

46. 根据权利要求27-45中任一项所述的CD包合络合物制剂,其中,所述环糊精包括 α 环糊精、 β 环糊精或 γ 环糊精。

47. 根据权利要求27-46中任一项所述的CD包合络合物制剂,其中,所述环糊精是 γ -环糊精。

48. 根据权利要求27-47中任一项所述的CD包合络合物制剂,其中,所述环糊精是混合的甲基化/乙基化环糊精或疏水性烷基化环糊精。

49. 根据权利要求27-48中任一项所述的CD包合络合物制剂,其中,所述制剂还包含一种或多种另外的CD客体分子。

50. 根据权利要求27-49中任一项所述的CD包合络合物制剂,其中,所述环糊精与所述花生四烯乙醇胺或花生四烯乙醇胺类似物的比值是5:1至1:5。

51. 根据权利要求27-50中任一项所述的CD包合络合物制剂,其中,将所述制剂配制用于持续释放所述花生四烯乙醇胺或其类似物。

52. 根据权利要求1-26中任一项所述的方法或根据权利要求27-51中任一项所述的CD包合络合物制剂,其中,所述哺乳动物是人。

花生四烯乙醇胺环糊精包合络合物载体

技术领域

[0001] 本发明属于用于在包含具有环糊精降解活性的酶的制剂中以环糊精包合物的形式递送脂质大麻素受体激动剂的生化构建体领域。

背景技术

[0002] 环糊精是非还原性环状葡萄糖寡糖,通常是环麦芽糊精葡聚糖转移酶(E.C.2.4.1.19;CGT酶)催化的淀粉降解的产物。环糊精可以具有多种结构(参见Sanger等人,化学评论,98(1998)1787-1802),包括三种常见的环糊精,其中6、7或8个D-吡喃葡萄糖基残基(分别为 α -、 β -和 γ -环糊精)通过 α -1,4糖苷键连接在环中。环糊精的截头圆锥形形状形成空腔或内腔,空腔根据葡萄糖单元的数目而具有不同的直径。所选的环糊精(CD)结构的大小列于表1中。较大的环糊精,诸如环麦芽九糖(6-CD)和环麦芽十糖(ϵ -CD)以及各种基于环糊精的超分子结构也是可能的(参见张和马,高级药物传输综述(Adv Drug Deliv Rev),2013,8月;65(9):1215-33)。

[0003] 表1:环糊精结构

环糊精	内腔直径 (nm)	
	内边缘	外边缘
α , (葡萄糖) ₆	0.45	0.53
β , (葡萄糖) ₇	0.60	0.65
γ , (葡萄糖) ₈	0.75	0.85

[0005] 环糊精通常是两亲性的,其内腔的较宽边缘显示2-OH和3-OH基团,而较窄边缘显示6-OH。因此,这些亲水性羟基位于内腔的外侧,而内表面通常为疏水性的,且排列有异头氧原子以及C3-H和C5-H氢原子。在水溶液中,该疏水性内腔可以含有水分子,例如,约3个(α -CD)、7个(β -CD)或9个(γ -CD)不稳定容纳但低熵,因此相对容易被置换的水分子。因此,亲水性环糊精在所述CD内腔内或部分在所述CD内腔内可以结合保留一种或多种大小合适的分子,从而形成环糊精包合体或络合物。例如,可以结合非极性脂肪族和芳香族化合物,包括药物,诸如亲脂性药物,从而增加正常情况下疏水性的化合物的水溶性,或者将某些食品添加剂中不期望的性质诸如气味或味道最小化。因此,环糊精包合物广泛应用于制药、食品和化妆品领域(参见Hedges,化学评论,98(1998)2035-2044)。例如,环糊精已用于多种缓释药物制剂中,诸如用于医学化合物与疏水性环糊精衍生物的包合络合物(美国专利号4,869,904)。

[0006] 可以以多种方式化学修饰环糊精。例如,为了改变环糊精的包合特异性、物理和化学性质。例如,可以将CD羟基衍生化。例如,两种修饰的CD已用于许多药品中:SBE- β -CD或磺

丁基环糊精(Captisol) (一种 β -CD的聚阴离子可变取代的磺丁基醚)和HP- β -CD(Janssen商业开发的修饰CD)。其他CD衍生物包括舒更葡萄糖或Org-25969,其中 γ -CD上的6-羟基已被羧基硫代乙酸酯醚键和羟基丁烯基- β -CD取代。环糊精的替代形式包括:2,6-二-O-甲基- β -CD(DIMEB)、2-羟丙基- β -环糊精(HP- β -CD)、随机甲基化的- β -环糊精(RAMEB)、磺丁基醚 β -环糊精(SBE- β -CD)和磺丁基醚- γ -环糊精(SBE γ CD)、磺丁基化的 β -环糊精钠盐、磺丁基化的 β -环糊精钠盐、(2-羟丙基)- α -环糊精、(2-羟丙基)- β -环糊精、(2-羟丙基)- γ -环糊精、DIMEB-50七(2,6-二-O-甲基)- β -环糊精、TRIMEB七(2,3,6-三-O-甲基)- β -环糊精、甲基- β -环糊精、八(6-脱氧-6-碘)- γ -环糊精和八(6-脱氧-6-溴)- γ -环糊精。尽管已开发出此类CD的良好的药理学和毒理学概况,但在给药后,残留的CD可能会干扰药物(包括共同给药的药物)的药代动力学性质,特别是在肠胃外给药后(参见Stella和贺,毒理学病理学(Toxicol Pathol),2008年,1月,第36卷,第1期,30-42)。

[0007] 环糊精对酶促消化的敏感性存在差异。例如, γ -CD相对容易被 α -淀粉酶水解,而 α -环糊精不容易被水解。基于CD的治疗剂通常取决于内源性淀粉酶消化CD的活性。然而,患者之间的淀粉酶活性存在显著差异。例如,患有胰功能不全、囊性纤维化、乳糜泻或克罗恩病的患者可能缺少正常量的淀粉酶。类似地,患者,特别是衰老患者,可能存在胃酸产生不足,因而不能在十二指肠中产生适当低pH的条件来正确引发胰淀粉酶的释放。提高抗酸剂、组胺-2阻断剂、质子泵抑制剂或替代性酸阻断剂的常规使用可以产生类似的作用。

[0008] 已鉴定了多种微生物环糊精消化酶。CD降解酶包括环麦芽糖糊精酶(或环糊精酶或CDase,EC 3.2.1.54)、麦芽糖淀粉酶(EC 3.2.1.133)、新支连淀粉酶(EC 3.2.1.135),其已被报道能够水解CD,并且在一些情况下,能够水解其它底物,诸如普鲁兰糖和淀粉。环糊精酶(CDase)催化CD水解形成 α -1,4-键的直链寡糖,因此其可以从CD包合络合物中释放底物。1968年报道了来自软化芽孢杆菌(*Bacillus macerans*)的CD酶,此后许多来自细菌的CD酶得到了表征,诸如来自芽孢杆菌、嗜热厌氧杆菌菌株39E、黄杆菌属和产酸克雷伯菌菌株M5a1的酶。古细菌CD酶已经从*Archaeoglobus fulgidus*、热球菌属(*Thermococcus* sp.) B1001、热球菌属CL1、垂体热丝菌(*thermofilum pendens*)以及强烈火球菌(*pyrococcus furiosus*)表征。黄杆菌属(*Flavobacterium* sp.)的CD酶的结构已被详细表征(参见Sun等人,古生菌(Archaea),第2015卷(2015),文章ID 397924,报道了编码来自*Thermococcus kodakarensis* KOD1(CD酶-Tk)的环糊精酶的基因的鉴定)。

[0009] 花生四烯乙醇胺是一种脂质大麻素受体配体,鉴定为内源性大麻素(也称为(5Z,8Z,11Z,14Z)-N-(2-羟乙基)二十碳-5,8,11,14-四烯酰胺;N-花生四烯乙醇胺;或花生四烯酰基乙醇酰胺)的第一化合物。环糊精包合络合物中的花生四烯乙醇胺类似物已经被描述为对于治疗眼内高血压是有用的(WO 1996001558)。花生四烯乙醇胺被理解为CB₁受体的部分激动剂;CB₂受体的弱部分激动剂,辣椒素受体VR1的部分激动剂(也称为瞬时受体电位阳离子通道亚家族V成员1;或TrpV1)和GPR₅₅受体的激动性配体(Reggio PH.Endocannabinoid binding to the cannabinoid receptors:what is known and what remains unknown.Curr Med Chem.2010;17(14):1468-1486;Roberts LA,Christie MJ,Connor M.Anandamide is a partial agonist at native vanilloid receptors in acutely isolated mouse trigeminal sensory neurons.Br J Pharmacol.2002Oct;137(4):421-8)。已经报道了花生四烯乙醇胺及其类似物对CB₁和CB₂受体的结合亲和力,花生四烯乙醇胺

证明对CB₁结合的优先亲和力,例如对CB₁的K_i小于100nM,对CB₂的K_i大于1000nM(Lin,S.,Khanolkar,A.D.,Fan,P.,Goutopoulos,A.,Qin,C.,Papahadjis,D.,&Makriyannis,A.(1998).Novel Analogues of Arachidonylethanolamide(Anandamide):Affinities for the CB1 and CB2 Cannabinoid Receptors and Metabolic Stability.Journal of Medicinal Chemistry,41(27),5353-5361)。

[0010] 一氧化氮自由基涉及非常宽范围的生理信号传导功能,其中复杂的关系被理解为存在于内源性大麻素系统与氮能信号传导之间(Christopher Lipina,Harinder S.Hundal,The endocannabinoid system: 'NO' longer anonymous in the control of nitrenergic signalling?,Journal of Molecular Cell Biology,第9卷,第2期,2017年4月,第91-103页)。一氧化氮是由将L-精氨酸转化为L-瓜氨酸和一氧化氮的一氧化氮合酶家族生理合成的,并且L-瓜氨酸进而再循环以提供L-精氨酸。呼出气中NO浓度分数(FE_{NO})的测量已被用作测量气道炎症的定量、非侵入性方法。已经描述了用于测量体液中的NO的方法和装置,例如通过测量作为一氧化氮的前体和生物标记物的唾液一氧化氮分析物(包括亚硝酸盐),例如能够检测唾液一氧化氮分析物的浓度范围25至>400umol/L亚硝酸盐(例如,具有对应于:0至25、25至100、100至200、200至350以及大于400umol/L亚硝酸盐(US 9759716)的可见不同的比色子范围)。已经提出体液中的一氧化氮浓度可作为生理花生四烯乙醇胺水平的指标(US20190265258)。在对照条件下已经报道了相对宽范围的血管周围NO浓度,其中值的范围是例如约200至1,000nM(Chen K,Pittman RN,Popel AS.Nitric oxide in the vasculature:where does it come from and where does it go?A quantitative perspective.Antioxid Redox Signal.2008;10(7):1185-1198.doi:10.1089/ars.2007.1959)。

[0011] 瓜氨酸已经被描述为可用于处理与NO缺乏相关的一系列条件(US20010056068)。类似地,L-精氨酸和其他一氧化氮供体已经被描述为在涉及NO信号传导的病症的治疗中是有用的(EP0441119;US5595970和US5508045)。

发明内容

[0012] 提供了环糊精包合络合物递送载体,其中花生四烯乙醇胺或花生四烯乙醇胺类似物是客体分子。提供这些制剂用于增加内源性一氧化氮水平,因此用于治疗其中增加内源性NO水平具有治疗或预防益处的病症,诸如与NO缺乏相关的病症、特征在于焦虑的病症或勃起功能障碍。例如,可以使用制剂以增加受试者中可测量的NO水平或在男性受试者中提供勃起作用。对于一些制剂,可以维持这些作用,例如实现持续的NO水平。除了花生四烯乙醇胺和花生四烯乙醇胺类似物之外,制剂可以包含另外的活性剂,任选地以包合络合物客体分子的形式,诸如NO产生剂,包括瓜氨酸和/或精氨酸。

[0013] 可以为环糊精包合络合物提供生物学可接受的载体,从而通过环糊精将客体分子稳定保留在生物学可接受的载体内。还可以在载体中提供具有环糊精降解活性的酶,该酶能够水解保留客体分子的环糊精。可以配制酶,使得在将载体递送至靶标时激活环糊精降解活性,从而从环糊精空腔释放客体分子。

[0014] 在递送载体的替代方面,可以将酶与环糊精包合络合物共配制,或可以将酶与环糊精包合络合物共包装在递送载体中。当将酶共包装时,递送载体还可以包含酶的生物化

学可接受的载体。

[0015] 酶可以(例如)是淀粉酶、环糊精酶、麦芽糖淀粉酶或新支连淀粉酶。淀粉酶可以(例如)是哺乳动物唾液淀粉酶或胰淀粉酶,或真菌或细菌来源的淀粉酶。环糊精酶可以(例如)是微生物环糊精酶。

[0016] 环糊精可以(例如)是CD衍生物,诸如疏水性烷基化环糊精或混合的甲基化/乙基化环糊精。

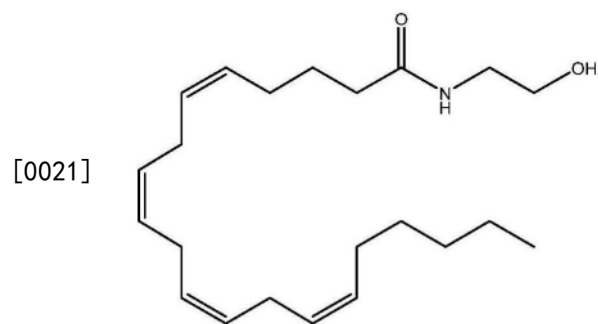
[0017] 环糊精与客体分子的比值可以(例如)是5:1、4:1、3:1、2:1、1:1、1:2、1:3、1:4或1:5,但是该参数宽范围的替代值也是可能的,包括非整数比值。

[0018] 环糊精可以(例如)是 α 、 β 或 γ 环糊精,但是仍可以使用非常宽范围的替代CD结构。生物学上可接受的载体可以是药学上可接受的载体。递送载体可以配制用于持续释放客体分子和/或其他活性剂。这样,本发明提供了可替代的实施方式,其中可以配制CD递送载体并将其用作药物。

[0019] 提供了用于治疗患有可以通过增加哺乳动物受试者中的内源性一氧化氮水平来治疗或预防的一氧化氮缺乏或疾病的患者的方法。还提供了用于在男性受试者,例如大于50、60或70岁的男性或患有勃起功能障碍的男性受试者中提供勃起作用的方法。

具体实施方式

[0020] 花生四烯乙醇胺具有以下结构:



[0022] 已知多种花生四烯乙醇胺类似物,包括具有式I的结构的多种类似物:

[0023] $\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_x - (\text{CH}_2 - \text{CH} = \text{CH})_y - (\text{CH}_2)_z - \text{C}(=\text{O}') - \text{N}'(\text{R}^1)(\text{R}^2)$

[0024] 其中:

[0025] x是1至6的整数;

[0026] y是1至6的整数;

[0027] z是1至6的整数;

[0028] R^1 和 R^2 独立地选自由以下各项组成的组:H; C_{1-6} 烷基;和 $(\text{CH}_2)_w - \text{R}^3$,其中,w是0至6的整数;以及

[0029] R^3 选自由以下各项组成的组: CH_3 、OH、SH、F、Cl、Br、I、 C_3H_7 、 $\text{C}\equiv\text{N}$ 、具有3至7个碳的碳环、和具有3至7个碳和至少一个选自N、O和S的杂原子的杂环;并且

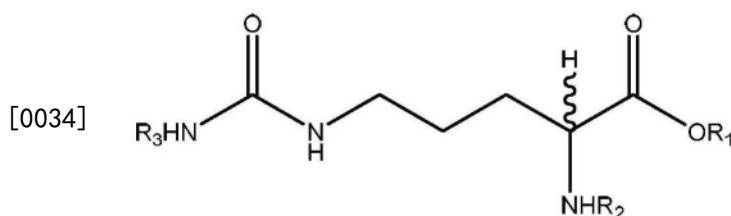
[0030] 其中, R^1 和/或 R^2 可以与 N' 或 O' 结合以形成具有3至7个原子的杂环。

[0031] 用于本制剂的花生四烯乙醇胺类似物的特征可以在于受体结合活性,例如是以下一种或多种: CB_1 受体的部分激动剂; CB_2 受体的弱部分激动剂、辣椒素受体 VR_1 的部分激动剂;和/或 GPR_{55} 受体的激动性配体。可替代地,花生四烯乙醇胺类似物对 CB_1 和 CB_2 受体的结

合亲和力的特征可以在与对CB₁结合的优先亲和力,例如具有对于CB₁小于100nM的K_i和对于CB₂大于1000nM的K_i。

[0032] 本制剂可以用于提高生理NO水平,例如用于治疗或预防可以通过增加哺乳动物中的内源性一氧化氮水平来治疗或预防的一氧化氮缺乏或疾病。应理解,一氧化氮的缺乏促成心血管系统病症的发病机制,包括高血压和心血管疾病(例如动脉粥样硬化,再狭窄)。应理解,在女性人类患者中,NO缺乏可能涉及病理状况,诸如先兆子痫、早产、宫颈功能不全、复发性流产、痛经、不育、潮热、心血管疾病、尿失禁和认知问题。类似地,特别是在老年男性中,心血管疾病、高血压、阳痿和骨质疏松症中涉及NO缺乏。因此,本文提供了用于一氧化氮相关的障碍和疾病诸如高血压、心血管疾病(诸如动脉粥样硬化、再狭窄)、骨质疏松症、先兆子痫、早产、痛经、宫颈难产、尿失禁、男性阳痿和女性不育症。

[0033] 本制剂的选择实施方式包括瓜氨酸或瓜氨酸类似物,诸如:D,L-瓜氨酸、L-瓜氨酸、L-瓜氨酸单乙酸酯、L-瓜氨酸盐酸盐、L-瓜氨酸甲酯、L-瓜氨酸乙酯、L-瓜氨酸-正己酯、L-瓜氨酸(苯甲酰基甲基)酯、 α -N-苯甲酰基-L-瓜氨酸甲酯、N-Boc-L-瓜氨酸或N1-2,4-二硝基苯基-D,L-瓜氨酸。在替代实施方式中,瓜氨酸类似物可以具有式II的结构:



[0035] 其中:

[0036] R₁是氢、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀烯基、芳基、-CH₂)₁₋₃ (C=O) 芳基、 ω -羟烷基或 ω -甲氧基烷基,

[0037] R₂和R₃独立地选自氢、C₁₋₁₀烷基、芳基、乙酰基、苯甲酰基和叔-丁氧基羰基。

[0038] 具体的制剂可例如包括环糊精包合络合物制剂,其通过将共配制的花生四烯乙醇胺或其类似物的环糊精包合物与CD降解酶组合而制成。

[0039] 在所选实施方式中,可以配制提供在载体中的酶,使得在将载体递送至靶标时激活环糊精降解活性,从而从环糊精空腔释放客体分子。例如,酶激活可以在例如用于口服递送的干燥剂型药剂诸如胶囊或片剂中完成,其中酶为混合的,使得酶直至在宿主胃肠道中被水分激活才会有活性。类似地,已知多种延时释放基质和制剂,其可以适合于在CD递送载体中使用,从而在递送至靶标时协调CD降解酶的适当激活。

[0040] 在多个方面,就以上所讨论的实例来说,CD递送载体可以具有与环糊精包合络合物共配制的酶,或可以将酶与环糊精包合络合物在递送载体中共包装。就共包装来说,递送载体可以例如包含用于酶的生物化学可接受的载体-不同于用于CD包合络合物的载体。例如,递送载体可以设置有包含CD包合络合物和CD降解酶的分离隔室,使得递送载体将由与CD降解酶隔室连接的CD包合络合物隔室组成。可以提供用于CD包合络合物和CD降解酶从递送载体中各自隔室组合释放的机构。例如,可以提供具有这类不同隔室的注射器,不同隔室通过共同排出机构排出,机构诸如通过在每个隔室中协同移动活塞以排出等份CD包合络合物和CD降解酶的机构,使得然后可以将酶和络合物混合以激活客体分子从CD中的酶促释放。这类载体可以例如用于分配局部用乳膏剂或其它表面活性制剂。多种此类递送载体可

改编自己知装置,其用于分配两部分组合物诸如环氧树脂、两部分药物或牙科制剂,例如美国专利号4538920、8100295、8308340、8875947、8499976以及国际专利公开W02007041266和W02000021842中所公开的。

[0041] 存在可用于制备CD包合络合物的多种多样的技术,例如描述于:Chaudhary& Patel, IJPSR, 2013, Vol. 4 (1) : 68-76; Carneiro et al., 2019, Int. J. Mol. Sci. 2019, 20, 642; 美国专利公开US20090029020; US20090214446; 美国专利号5,070,081; 5,552,378; 5,674,854和8,658,692。一种常见的方法被称为捏合法,其包括将CD与水或含水酒精混合来提供糊状物。然后,可以将生物活性分子添加至糊状物中,并捏合所指定的时间。然后,可以将捏合的混合物干燥,并根据需要过筛。可替代地,浆料法包括以下步骤:将生物活性分子和环糊精混合,向混合物添加适量的水,通常剧烈混合,直至形成糊状物或浆料;继续混合适合的一段时间,诸如15分钟,如有必要,进一步添加水以维持糊状物或浆料粘稠度,以形成包合络合物;以及将该最终步骤的产物干燥。其它成分,诸如乳化剂,可以促进形成包合络合物,例如,促进包括以下步骤的方法:将环糊精和乳化剂(例如,果胶)干混;将环糊精和乳化剂的干混物与溶剂诸如水在反应器中混合,并搅动;添加客体分子并搅拌(例如,约5至8小时);任选地,边搅拌边冷却反应混合物;以及在干燥环糊精包合络合物之前乳化混合物以形成粉末。其它已知的制备CD包含物的方法包括冻干、微波辐射和超临界流体抗溶剂技术。

[0042] 本发明的CD递送载体可以在存在载体,诸如脂质体、佐剂或任何药物或生物学可接受的载体的情况下单独或与其它化合物(例如,核酸分子、小分子、肽或肽类似物)组合提供。所选实施方式包括处于适合于向动物宿主,诸如哺乳动物,例如人给予的形式的药剂。如本文所使用的“药学上可接受的载体”或“赋形剂”包括生理学相容的任何和所有溶剂、分散介质、涂层、抗菌和抗真菌剂、等渗和吸收延迟剂等。载体可以适合于任何适当的给予形式,包括局部、皮下、皮内、静脉内、肠胃外、腹膜内、肌内、舌下、吸入、肿瘤内或口服给予。药学上可接受的载体包括无菌水溶液或分散系和用于无菌可注射溶液或分散系的即时制备的无菌粉末。这类介质和试剂对药学活性物质的应用在本领域中是熟知的。除了任何常规介质或试剂与生物活性化合物不相容以外,考虑了其在本发明的药物组合物中的应用。还可以将补充活性化合物引入组合物中。

[0043] 可以使用常规药物实践以提供适合的制剂或组合物以将递送载体给予受试者。可以使用任何适当的给予途径,例如,肠胃外、静脉内、皮内、皮下、肌内、颅内、眶内、眼、心室内、囊内、脊柱内、鞘内、脑池内、腹膜内、鼻内、吸入、气溶胶、局部、肿瘤内、舌下或口服给予。治疗性制剂可以以液体溶液或混悬液的形式;对于口服给予,制剂可以以片剂或胶囊的形式;对于鼻内制剂,以粉末、滴鼻剂或气溶胶的形式;以及对于舌下制剂,以滴剂、气溶胶或片剂形式。

[0044] 可以例如将环糊精降解或消化酶配制用于口服递送。例如,可以提供肠溶酶制剂,诸如通过乳液溶剂蒸发制备的亚微米颗粒制剂(Sharma等人,药物开发与技术(Pharm Dev Technol), 2013年5月-6月;18(3):560-9)。类似地,可以将递送载体配制为水凝胶(参见美国专利公开20140094433),或药用树胶(参见美国专利公开20130022652)。

[0045] 本领域熟知的用于制备制剂的方法可见于例如“Remington's Pharmaceutical Sciences”(第20版), A. Gennaro编辑, 2000年, Mack出版公司, 宾夕法尼亚州伊斯顿。用于肠

胃外给予的制剂可以例如含有赋形剂、无菌水或盐水、聚亚烷基二醇诸如聚乙二醇、植物来源的油或氢化萘。生物相容的、生物可降解的丙交酯聚合物、丙交酯/乙交酯共聚物或聚氧化乙烯-聚氧化丙烯共聚物可以用于控制化合物的释放。其它潜在有用的肠胃外递送系统包括乙烯-醋酸乙烯共聚物颗粒、渗透泵、可植入输注系统和脂质体。用于吸入的制剂可以含有赋形剂,例如乳糖,或者可以是含有例如聚氧化乙烯-9-月桂基醚、甘胆酸盐和脱氧胆酸盐的水溶液,或者可以是用于以滴鼻剂形式给予的油溶液,或者作为凝胶。

[0046] 本发明的药物组合物可以以允许将组合物给予于患者的任何形式。例如,组合物可以以固体、液体或气体(气溶胶)的形式。典型的给予途径无限制地包括口服、局部、肠胃外、舌下、经直肠、经阴道和鼻内。如本文所使用的术语肠胃外包括皮下注射、静脉内、肌内、硬膜外、胸骨内注射或输注技术。配制本发明的药物组合物,从而在将组合物给予于患者时,则允许其中所含的活性成分是生物可用的。将给予于患者的组合物采取一种或多种剂量单位的形式,其中,例如,片剂、胶囊或扁囊剂可以是单一剂量单位,并且以气溶胶形式的化合物的容器可以容纳多个剂量单位。

[0047] 在制备药物组合物中使用的材料应是药物纯的并且以所使用的量是无毒的。本发明的组合物可以包括对于特别期望的作用已知的一种或多种化合物(活性成分)。对于本领域那些技术人员将显而易见地,活性成分在药物组合物中的最优剂量将取决于多种因素。相关因素无限制地包括受试者(例如,人)的类型、活性成分的具体形式、给予方式和所使用的组合物。

[0048] 通常,药物组合物包括与一种或多种载体混合的如本文所描述的本发明的递送载体。载体可以是颗粒,从而组合物是例如片剂或粉末形式。载体可以是液体,组合物是例如口服糖浆或可注射液体。另外,载体可以是气体,以提供在例如吸入给予中有用的气溶胶组合物。

[0049] 当预期用于口服给予时,组合物优选地以固体或液体形式,其中半固体、半液体、混悬液和凝胶形式包含在本文中认为是固体或液体的形式内。

[0050] 作为用于口服给予的固体组合物,可以将组合物配制成粉末、颗粒剂、压缩片剂、丸剂、胶囊、扁囊剂、口香糖、薄片剂、糖锭等形式。这种固体组合物通常将含有一种或多种惰性稀释剂或可食用载体。另外,可以存在以下佐剂中的一种或多种:粘结剂,诸如糖浆、阿拉伯胶、山梨糖醇、聚乙烯吡咯烷酮、羧甲基纤维素、乙基纤维素、微晶纤维素、黄芪胶或明胶及其混合物;赋形剂诸如淀粉、乳糖或糊精,崩解剂诸如海藻酸、海藻酸钠、Primogel、玉米淀粉等;润滑剂,诸如硬脂酸镁或Sterotex;填料,诸如乳糖、甘露糖醇、淀粉、磷酸钙、山梨糖醇、甲基纤维素及其混合物;润滑剂,诸如硬脂酸镁、高分子聚合物诸如聚乙二醇、高分子量脂肪酸诸如硬脂酸、二氧化硅,润湿剂诸如月桂基硫酸钠,助流剂诸如胶体二氧化硅;甜味剂诸如蔗糖或糖精,调味剂诸如胡椒薄荷、水杨酸甲酯或橙味调味剂,以及着色剂。

[0051] 当组合物是以胶囊,例如明胶胶囊的形式时,除上述类型的材料外,其可以含有液体载体,诸如聚乙二醇或脂油。

[0052] 组合物可以是以液体形式,例如,酏剂、糖浆、溶液、水或油乳液或混悬液,或甚至可以在使用前用水和/或其它液体介质重构的干粉。作为两种实例,液体可以用于口服给予或用于通过注射递送。当预期用于口服给予时,除本发明的化合物之外,优选的组合物含有甜味剂、增稠剂、防腐剂(例如,对-羟基苯甲酸烷基酯)、染料/着色剂和风味增强剂(香味

素)中的一种或多种。在预期通过注射给予的组合物中,可以包括表面活性剂、防腐剂(例如,对-羟基苯甲酸烷基酯)、润湿剂、分散剂、助悬剂(例如,山梨糖醇、葡萄糖或其它糖浆)、缓冲液、稳定剂和等渗剂中的一种或多种。乳化剂可以选自卵磷脂或山梨糖醇单油酸酯。

[0053] 无论是溶液、混悬液或其它类似形式,本发明的液体药物组合物可以包含以下佐剂中的一种或多种:无菌稀释剂,诸如注射用水、盐溶液,优选生理盐水、林格氏液、等渗氯化钠、可以用作溶剂或混悬介质的固定油诸如合成的单甘油酯或甘油二酯、聚乙二醇、甘油、丙二醇或其它溶剂;抗菌剂,诸如苯甲醇或对羟基苯甲酸甲酯;抗氧化剂,诸如抗坏血酸或亚硫酸氢钠;螯合剂,诸如乙二胺四乙酸;缓冲剂,诸如乙酸盐、柠檬酸盐或磷酸盐,以及用于调整张度的试剂,诸如氯化钠或葡萄糖。可以将胃肠外制剂封闭在玻璃或塑料制成的安瓿瓶、一次性注射器或多剂量小瓶中。生理盐水是优选的佐剂。可注射用药物组合物优选地是无菌的。

[0054] 药物组合物可以预期用于局部给予,在此情况下,载体可以适当地包括溶液、乳液、软膏剂、乳膏剂或凝胶基底。例如,基底可以包括以下中的一种或多种:石蜡油、羊毛脂、聚乙二醇、蜂蜡、矿物油、稀释剂诸如水和醇,以及乳化剂和稳定剂。增稠剂可以存在于用于局部给予的药物组合物中。如果预期用于透皮给予,则组合物可以包括透皮贴片或离子电渗装置。局部制剂可以含有约0.1至约25%w/v(单位体积的重量)的生物活性化合物的浓度。

[0055] 组合物可以预期用于直肠给予,其以例如将在直肠中融化并释放药物的栓剂形式。用于直肠给予的组合物可以含有作为适合的无刺激性赋形剂的油质基底。这些基底无限制地包括羊毛脂、可可脂和聚乙二醇。低熔点蜡对于栓剂的制备是优选的,其中脂肪酸甘油酯和/或可可脂的混合物是适合的蜡。可以将蜡熔化,并且通过搅拌将氨基环己基醚化合物均匀分散其中。然后,将熔化的均匀混合物倾倒至适当尺寸的模具中,使其冷却并由此固化。

[0056] 组合物可以包含改变固体或液体剂量单位的物理形式的多种材料。例如,组合物可以包含围绕活性成分形成涂层外壳的材料。形成涂层外壳的材料通常是惰性的,并且可以选自例如糖、虫胶和其它肠溶衣试剂。可替代地,活性成分可以包封在明胶胶囊或扁囊剂中。

[0057] 本发明的药物组合物可以由气体剂量单位组成,例如,其可以是以气溶胶的形式。术语气溶胶用于表示多种系统,从具有胶体性质的那些到由加压包装组成的系统。可以通过液化或压缩气体或者通过分配活性成分的适合的泵系统进行递送。可以在单相、双相或三相系统中递送本发明的化合物的气溶胶以递送活性成分。气溶胶的递送包括必需的容器、触发器(activator)、阀门、子容器等,它们可以共同形成试剂盒。

[0058] 生物活性化合物可以是以游离碱的形式或是以药学上可接受的盐的形式,诸如盐酸盐、硫酸盐、磷酸盐、柠檬酸盐、富马酸盐、甲烷磺酸盐、乙酸盐、酒石酸盐、马来酸盐、乳酸盐、扁桃酸盐、水杨酸盐、琥珀酸盐和本领域中已知的其它的盐。对于适合的使用模式(例如,口服或肠胃外给予途径),将选择合适的盐来提高化合物的生物利用度或稳定性。

[0059] 可以通过将本发明的递送载体与水和优选地缓冲剂合并以形成溶液来制备预期通过注射给予的组合物。水优选地为无菌无热水。可以添加表面活性剂来促进形成均相溶液或混悬液。表面活性剂是与氨基环己基醚化合物非共价相互作用的化合物,从而促进氨

基环己基醚化合物在含水递送系统中溶解或均匀混悬。在本发明的含水组合物中期望存在表面活性剂,因为根据本发明的氨基环己基醚化合物可以是疏水性的。其它注射用载体无限制地包括无菌无过氧化物的油酸乙酯、无水酒精、丙二醇及其混合物。

[0060] 适合于注射溶液的药物佐剂包括稳定剂、增溶剂、缓冲剂和粘度调节剂。这些佐剂的实例包括乙醇、乙二胺四乙酸(EDTA)、酒石酸盐缓冲剂、柠檬酸盐缓冲剂和高分子量聚环氧乙烷粘度调节剂。这些药物制剂可以经肌内、脑硬膜外、腹膜内或静脉内注射。

[0061] 本发明还提供了包括药物组合物的试剂盒,药物组合物包含一种或多种递送载体。试剂盒还包括使用该药物的说明书。优选地,商业包装将包含药物组合物的一个或多个单位剂量。例如,这种单位剂量可以是足以制备静脉内注射的量。对于本领域普通技术人员将显而易见的是光敏和/或气敏化合物可能需要特殊的包装和/或制剂。例如,可以使用对光不透明、和/或密封以避免接触环境空气和/或用适合的涂层或赋形剂配制的包装。

[0062] 根据本发明的CD包络合物递送载体的“有效量”包括治疗有效量或预防有效量。“治疗有效量”是指以所必需的剂量和持续时间,对于实现所期望的治疗结果有效的量。递送载体的治疗有效量可以根据以下因素改变,诸如疾病状态、个体的年龄、性别和体重以及化合物在个体中引起所期望的反應的能力。可以调整剂量方案而提供最佳治疗反应。治疗有效量还可以是其中治疗有益效果大于递送载体或活性化合物的任何毒性或不利作用的量。“预防有效量”是指以所必需的剂量和持续时间,对于实现所期望的预防结果有效的量。通常,在疾病之前或在疾病早期,在受试者中使用预防剂量,从而预防有效量可以小于治疗有效量。对于任何特定的受试者,可以根据个体需要以及给予或监督组合物的给予的人的专业判断,随时间调整治疗的时间安排和剂量(例如,时间安排可以是每天、每隔一天、每周、每月)。

[0063] 在所选实施方式中,本发明提供了包含与药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂组合的一种或多种生物活性分子的组合物或药剂,生物活性分子选自:生物活性化合物或溶剂化物、药学上可接受的盐、酯、酰胺、络合物、螯合物、立体异构体、立体异构体混合物、几何异构体、晶体或无定形形式、代谢产物、代谢前体或其前体药物,包括其分离的对映体、非对映体和几何异构体,以及以上的混合物,并且还提供了用于制备这种组合物或药剂的方法。

[0064] 尽管本文公开了本发明的各种实施方式,但根据本领域技术人员的一般常识,可以在本发明的范围内进行许多调整和修改。这种修改包括替换本发明的任何方面的已知等效物,以便以基本相同的方式获得相同的结果。数字范围包括定义该范围的数字。“包含(comprising)”一词在本文中用作开放式术语,基本上等同于短语“包括但不限于”,而“包含(comprises)”一词具有相应含义。如本文所用,单数形式“一(a)”、“一个(an)”和“该(the)”包括复数含义,除非上下文另有明确规定。因此,例如,提及“一件事”包括不止一件这样的事。

[0065] 本文引用参考文献并非承认这些参考文献是本发明的现有技术。在本说明书中引用的任何优先权文件和所有专利公开,包括但不限于专利和专利申请,作为参考并入本文。在本文引用的文件中引用或参考的所有文件以及在本文中或在作为参考并入本文的任何文件中提及的用于任何产品的任何生产商的说明书、描述、产品说明书和产品页由此作为参考并入本文并且可以用于本发明的实践。更具体地,所有参考的文件以每个单个的公开

具体且单独表明作为参考并入本文且在本文中完全说明的相同程度作为参考并入。本发明包括基本上如上并参考实施例和附图的所有实施方式和变型。

[0066] 在一些实施方式中,本发明不包括涉及医学或手术治疗的步骤。

[0067] 实施例

[0068] 已经在受试者中测试的示例性制剂陈述如下。

[0069] 通过以1:2的比值包含在 γ -环糊精中,与作为80%花生四烯乙醇胺油的制剂的11.5wt%提供的花生四烯乙醇胺进行配制,提供约9.2wt%的最终花生四烯乙醇胺浓度,来制备花生四烯乙醇胺,mw 347。以7.7wt%的花生四烯乙醇胺和8.8wt%的花生四烯乙醇胺类似地制备可替代的花生四烯乙醇胺CD包含物制剂。

[0070] 如下由花生四烯酰胺包含制剂制备胶囊:

[0071] 42mg胶整

[0072] 465mg花生四烯乙醇胺9.2%CD包含物,42mg净花生四烯乙醇胺

[0073] 30mg E4M纤维素(羟丙基甲基纤维素,递送1-2小时释放)

[0074] 4mg淀粉酶

[0075] 5mg月桂酸钙(流动剂)

[0076] 10mg胶囊

[0077] 130mg花生四烯乙醇胺7.7%CD包含物

[0078] 40mg E4M纤维素

[0079] 335mg丝氨酸

[0080] 5mg淀粉酶

[0081] 2mg硬脂酰富马酸钠(SSF-流动剂)

[0082] 5mg胶囊

[0083] 65花生四烯酸铵7.7%CD包含物

[0084] 400mg丝氨酸

[0085] 5mg淀粉酶

[0086] 2mg SSF

[0087] 25mg胶囊

[0088] 325mg花生四烯乙醇胺7.7%CD与淀粉酶的包含物

[0089] 30mg E4M纤维素

[0090] 230mg丝氨酸

[0091] 2mg SSF

[0092] 实施例1

[0093] 早上用42mg胶囊以及晚上用10mg胶囊治疗男性受试者。受试者报道这种治疗完全中和压力,并有助于睡眠。一段时间后,受试者在早上继续给予两个10mg胶囊的剂量,在晚上不治疗,结果继续缓解压力。

[0094] 随后,受试者在早上开始服用两个25mg胶囊,结果当肿胀时血流量增加出人意料。受试者已经以10-25mg的增量服用各种量的西地那非许多年。与25mg剂量的花生四烯乙醇胺CD制剂结合,受试者注意到与在花生四烯乙醇胺CD补充之前服用的25mg剂量相比,10mg的西地那非将产生更显著的结果。该受试者注意到花生四烯酸酰胺CD制剂随着时间的推移

具有显著的累积效应,伴随长时间的治疗血流量改善。

[0095] 受试者随后在早上将剂量改变为一个25mg胶囊并且在下午改变为一个10mg胶囊。在过去使用可商购的亚硝酸盐测试条的唾液NO测试(如在US9759716中所描述的)中,受试者在NO颜色指示条上从未具有以上“耗尽”或“低”的指标。然而,在花生四烯乙醇胺CD治疗的这个阶段,NO测试条现在提供了在色标上远高于“低”并且在颜色强度上达到“最佳”或更好的指标。

[0096] 实施例2

[0097] 本实施例涉及使用两种替代制剂,其用一氧化氮合酶底物精氨酸和支持精氨酸持续形成的瓜氨酸增强:

[0098] 10mg缓释花生四烯乙醇胺(SR)

[0099] 在碱中具有淀粉酶的120mg花生四烯乙醇胺8.5%CD包合物

[0100] 72mg K250纤维素(缓释10-12小时)

[0101] 120mg瓜氨酸(NO氨基酸)

[0102] 100mg精氨酸(NO氨基酸)

[0103] 5mg 月桂酸Ca

[0104] 10mg快速释放花生四烯乙醇胺(QR)

[0105] 在碱中具有淀粉酶的120mg花生四烯乙醇胺8.5%CD包合物

[0106] 15mg E4M纤维素(缓释10-12小时)

[0107] 160mg瓜氨酸(NO氨基酸)

[0108] 120mg精氨酸(NO氨基酸)

[0109] 5mg 月桂酸Ca

[0110] 实施例1的受试者确定这些制剂的组合使用允许用大丸剂和/或延长释放方案进行受控给药。这种组合疗法提供了对于NO产生和一致性以及勃起性能甚至更具吸引力的治疗结果。在早上服用2个SR胶囊和一个QR胶囊并在下午服用一个QR胶囊并在约下午6点服用2个SR胶囊,在那天晚上约下午9:30刺激之后,受试者具有几乎疼痛的勃起。

[0111] 实施例3

[0112] 受试者EL自我给予每日500mg以下配方的剂型,持续大约4个月:

[0113] 500mg胶囊

[0114] 160mg花生四烯乙醇胺7.8%CD包合物,12.5mg净花生四烯乙醇胺

[0115] 300mg瓜氨酸

[0116] 20mg E4M纤维素(羟丙基甲基纤维素,递送1-2小时释放)

[0117] 5mg淀粉酶

[0118] 15mg 月桂酸Ca(流动剂)

[0119] 受试者EL报告焦虑和压力显著减少,以及远远更好的睡眠,在跑步时 VO_2 最大值增加2点(如在Garmin装置上测量的),肺容量显著增加,在高强度下心率降低以及跑步表现改善,估计改善10%-15%。该实施例说明了环糊精(CD)包合络合物制剂用于增加人类受试者的心血管表现的用途。