



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102770152 B

(45) 授权公告日 2016. 07. 06

(21) 申请号 201080062361. 9

A61K 9/00(2006. 01)

(22) 申请日 2010. 11. 25

A61K 9/12(2006. 01)

(30) 优先权数据

A61K 47/22(2006. 01)

61/264, 324 2009. 11. 25 US

A61K 38/26(2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2012. 07. 25

(56) 对比文件

EP 0136728 A2, 1985. 04. 10,

CN 101312986 A, 2008. 11. 26,

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2010/068257 2010. 11. 25

审查员 冯晓亮

(87) PCT国际申请的公布数据

W02011/064316 EN 2011. 06. 03

(73) 专利权人 阿瑞斯根股份有限公司

地址 瑞士普兰斯 - 瓦塔斯

(72) 发明人 保罗·博蒂 西尔维·切尔特基安

(74) 专利代理机构 北京康信知识产权代理有限

责任公司 11240

代理人 李丙林 张英

(51) Int. Cl.

A61K 38/00(2006. 01)

A61K 47/48(2006. 01)

权利要求书5页 说明书41页 附图4页

(54) 发明名称

肽类的粘膜递送

(57) 摘要

提供了用于粘膜递送肽类的组合物以及方法。这些组合物包括在与肽活性剂的pI不同的pH下溶于非水性疏水载体中的与冠状化合物和/或反离子络合的一种稳定水合的肽活性剂。这些方法包括将有效量的公开组合物给予受试者。其他方面包括用于制造本公开组合物的方法。还提供了在实践本公开实施方案中找到用途的组合物以及试剂盒。这些方法以及组合物在多种应用中找到用途,包括治疗多种不同疾病病症。

1. 一种粘膜递送组合物,包括在与肽活性剂的等电点(pI)不同的pH下溶于非水性疏水载体中的有效量的与冠状化合物或与冠状化合物和反离子络合的稳定水合的肽活性剂,其中

(a)所述肽活性剂包括一种或多种阳离子基团;

(b)所述反离子选自由下面各项组成的组中:水杨酸、乙酸、磷酸、酒石酸、N-乙酰基-赖氨酸-酰胺、N-乙酰基-精氨酸-酰胺、草酸、硫酸盐类、二月桂基磷脂酰甘油、三氟乙酸和氯化物,以及它们的混合物;

(c)所述冠状化合物是包括4至8个配位氧环原子,8至16个环碳原子,以及至少一个氧取代侧链的氧代-冠醚,其中所述冠状化合物是能够与阳离子形成电荷屏蔽复合物的结合阳离子的冠状化合物;

(d)所述非水性疏水载体包括

(da)至少一种酰基甘油,

(db)至少一种有机溶剂,和

(dc)至少一种脂类,

它们各自独立地以有效量存在用来(i)使与所述冠状化合物或与所述冠状化合物和所述反离子络合的所述稳定水合的肽活性剂溶解,以及(ii)增强所述肽活性剂的粘膜递送。

2. 如权利要求1所述的粘膜递送组合物,其中所述稳定水合的肽活性剂具有按重量计1%至50%的水含量。

3. 如权利要求1所述的粘膜递送组合物,其中所述pH离开所述肽活性剂的pI 0.5至4个pH单位。

4. 如权利要求1所述的粘膜递送组合物,其中所述pH离开所述肽活性剂的pI 1至2个pH单位。

5. 如权利要求1所述的粘膜递送组合物,其中与所述冠状化合物或与所述冠状化合物和所述反离子络合的所述稳定水合的肽活性剂是从具有与所述肽活性剂的pI不同的pH的溶液或悬浮液中以干肽形式预形成的。

6. 如权利要求5所述的粘膜递送组合物,其中所述溶液或悬浮液包括作为选自由水性物、有机物、以及它们的混合物组成的组中的溶剂。

7. 如权利要求6所述的粘膜递送组合物,其中所述有机物是醇、或极性非质子溶剂。

8. 如权利要求7所述的粘膜递送组合物,其中所述极性非质子溶剂是乙腈,并且所述醇选自由甲醇和乙醇组成的组。

9. 如权利要求6所述的粘膜递送组合物,其中所述混合物是具有1%至20%水含量的甲醇水溶液或悬浮液,或具有30%至70%水含量的乙腈水溶液或悬浮液。

10. 如权利要求6所述的粘膜递送组合物,其中所述混合物是具有1%至10%水含量的甲醇水溶液或悬浮液,或具有40%至60%水含量的乙腈水溶液或悬浮液。

11. 如权利要求5所述的粘膜递送组合物,其中所述预形成的干肽是存储稳定的。

12. 如权利要求1所述的粘膜递送组合物,其中所述组合物是存储稳定的。

13. 如权利要求1所述的粘膜递送组合物,其中当将所述组合物舌下给药时,所述肽活性剂具有比胸膜内给药高约10%的药理学生物利用率。

14. 如权利要求1所述的粘膜递送组合物,其中所述一种或多种阳离子基团是选自由伯

胺、仲胺、胍基、以及它们的组合组成的组。

15. 如权利要求14所述的粘膜递送组合物,其中所述结合阳离子的冠状化合物以及所述反离子各自独立地以每个伯胺、仲胺、和/或胍基0.5至10个化学计量当量存在。

16. 如权利要求15所述的粘膜递送组合物,其中所述结合阳离子的冠状化合物以每个伯胺、仲胺、和/或胍基2至4个化学计量当量存在。

17. 如权利要求15所述的粘膜递送组合物,其中所述反离子以每个伯胺、仲胺、和/或胍基1至2个化学计量当量存在。

18. 如权利要求15所述的粘膜递送组合物,其中所述结合阳离子的冠状化合物以每个伯胺、仲胺、和/或胍基约2个化学计量当量存在,并且所述反离子以每个伯胺、仲胺、和/或胍基约1个化学计量当量存在。

19. 如权利要求1所述的粘膜递送组合物,其中所述冠状化合物是选自由氧代-(18-冠-6)化合物组成的组。

20. 如权利要求19所述的粘膜递送组合物,其中所述冠状化合物是选自由氧代-(18-冠-6)、酒石酸氧代-(18-冠-6)-二乙基酯、以及酒石酸氧代-(18-冠-6)-二甘油酯组成的组。

21. 如权利要求1所述的粘膜递送组合物,其中所述组合物包括选自由缓冲剂、防腐剂、等渗剂、以及抗氧化剂组成的组中的药学上可接受的赋形剂。

22. 如权利要求1所述的粘膜递送组合物,其中至少一种有机溶剂是水溶性有机溶剂。

23. 如权利要求1所述的粘膜递送组合物,其中所述非水性疏水载体是酸性的,并且其中至少一种酰基甘油是中链酰基甘油,至少一种脂质包括短链脂肪酸,并且至少一种水溶性有机溶剂是极性非质子溶剂,其中所述中链酰基甘油是单癸酰基甘油、辛酰基甘油、或它们的混合物并且所述短链脂肪酸具有小于7个碳原子。

24. 如权利要求23所述的粘膜递送组合物,其中所述短链脂肪酸是壬酸,并且所述极性非质子溶剂是N-甲基-2-吡咯烷酮。

25. 如权利要求1所述的粘膜递送组合物,其中所述非水性疏水载体是中性的,并且其中至少一种酰基甘油是中链酰基甘油,至少一种脂质是中性脂类,并且至少一种水溶性有机溶剂是极性非质子溶剂,

其中所述中链酰基甘油是单癸酰基甘油、辛酰基甘油、或它们的混合物。

26. 如权利要求25所述的粘膜递送组合物,其中所述中性脂类是维生素E,并且所述水溶性有机溶剂是N-甲基-2-吡咯烷酮或丙二醇。

27. 如权利要求21所述的粘膜递送组合物,其中所述抗氧化剂选自由N-乙酰基-甲硫氨酸、生物素、生物素乙酯、以及抗坏血酸组成的组。

28. 如权利要求1所述的粘膜递送组合物,其中所述肽活性剂是肽激素。

29. 如权利要求28所述的粘膜递送组合物,其中所述肽激素是类高血糖素肽。

30. 如权利要求29所述的粘膜递送组合物,其中所述类高血糖素肽选自由类高血糖素肽1、艾塞那肽、利拉鲁肽组成的组。

31. 如权利要求1所述的粘膜递送组合物,其中所述粘膜递送组合物包括作为选自由含服、舌下、以及它们的组合组成的组中的剂型。

32. 如权利要求1所述的粘膜递送组合物,其中所述组合物是胶束。

33. 如权利要求32所述的粘膜递送组合物,其中所述胶束是反胶束。

34. 一种生产用于将肽活性剂粘膜递送到宿主血流中的粘膜递送组合物的方法,所述方法包括:

在与所述肽活性剂的等电点(pI)不同的pH下在非水性疏水载体中形成可溶性的肽复合物,所述肽复合物包括与冠状化合物或与冠状化合物和反离子络合的有效量的稳定水合的肽活性剂,其中

(a)所述肽活性剂包括一种或多种阳离子基团;

(b)所述反离子选自由下面各项组成的组中:水杨酸、乙酸、磷酸、酒石酸、N-乙酰基-赖氨酸-酰胺、N-乙酰基-精氨酸-酰胺、草酸、硫酸盐类、二月桂基磷脂酰甘油、三氟乙酸和氯化物,以及它们的混合物;

(c)所述冠状化合物是包括4至8个配位氧环原子,8至16个环碳原子,以及至少一个氧取代侧链的氧代-冠醚,其中所述冠状化合物是能够与阳离子形成电荷屏蔽复合物的结合阳离子的冠状化合物;

(d)所述非水性疏水载体包括

(da)至少一种酰基甘油,

(db)至少一种有机溶剂,和

(dc)至少一种脂类,

它们各自独立地以有效量存在用来(i)使与所述冠状化合物或与所述冠状化合物和所述反离子络合的所述稳定水合的肽活性剂溶解,以及(ii)增强所述肽活性剂的粘膜递送。

35. 如权利要求34所述的方法,其中所述形成包括使有效量的(i)非水性疏水载体和(ii)所述肽复合物相结合。

36. 如权利要求35所述的方法,其中所述肽复合物是可通过干燥水性有机溶液或悬浮液而获得的干粉或残余物,所述水性有机溶液或悬浮液包括作为其中组分的所述肽活性剂、所述冠状化合物、以及所述反离子,并且其中所述干燥是在保留足够量水分的条件下与所述肽活性剂相结合用来生产所述肽复合物。

37. 如权利要求36所述的方法,其中所述水性有机溶液或悬浮液是在与所述肽活性剂等电点不同的pH下。

38. 如权利要求36所述的方法,其中所述水性有机溶液或悬浮液是在远离所述肽活性剂等电点的pH下。

39. 如权利要求37所述的方法,其中所述肽活性剂以及所述反离子预形成成为一种肽盐。

40. 如权利要求39所述的方法,其中所述肽盐是可通过干燥溶液或悬浮液而得到的干粉或残余物,所述溶液或悬浮液包括作为其中组分的所述肽活性剂以及所述反离子,所述溶液或悬浮液具有与所述肽活性剂等电点不同的pH。

41. 如权利要求39所述的方法,其中所述肽盐是可通过干燥溶液或悬浮液而得到的干粉或残余物,所述溶液或悬浮液包括作为其中组分的所述肽活性剂以及所述反离子,所述溶液或悬浮液具有远离所述肽活性剂等电点的pH。

42. 如权利要求34所述的方法,其中所述形成包括使有效量的(i)具有有效量的与反离子络合的稳定水合的肽活性剂的非水性疏水载体,和(ii)冠状化合物相结合。

43. 如权利要求42所述的方法,其中与所述反离子络合的所述肽活性剂预形成成为一种

肽盐。

44. 如权利要求43所述的方法,其中所述肽盐是可通过干燥溶液或悬浮液而得到的干粉或残余物,所述溶液或悬浮液包括作为其中组分的所述肽活性剂以及所述反离子,所述溶液或悬浮液具有与所述肽活性剂等电点不同的pH。

45. 如权利要求43所述的方法,其中所述肽盐是可通过干燥溶液或悬浮液而得到的干粉或残余物,所述溶液或悬浮液包括作为其中组分的所述肽活性剂以及所述反离子,所述溶液或悬浮液具有远离所述肽活性剂等电点的pH。

46. 有效量的根据权利要求1所述的粘膜递送组合物在制备用于将有效量的肽活性剂粘膜递送到需要它的宿主体内的药物中的应用,所述有效量的粘膜递送组合物用于给予所述宿主的粘膜,其中所述给予将有效量的所述肽活性剂递送到所述宿主的血流中。

47. 如权利要求46所述的应用,其中所述粘膜是口腔粘膜。

48. 如权利要求47所述的应用,其中所述口腔粘膜选自由颊、舌下、以及它们的组合组成的组。

49. 如权利要求48所述的应用,其中舌下给予所述组合物使得所述肽活性剂的药理学生物利用率比胸膜内给予高约10%。

50. 一种预形成的肽复合物,包括在与肽活性剂的等电点(pI)不同的pH下溶于非水性疏水载体中的与冠状化合物或与冠状化合物和反离子络合的稳定水合的肽活性剂,其中从具有与所述肽活性剂等电点不同的pH的溶液或悬浮液中干燥所述预形成的肽复合物,其中

(a)所述肽活性剂包括一种或多种阳离子基团;

(b)所述反离子选自由下面各项组成的组中:水杨酸、乙酸、磷酸、酒石酸、N-乙酰基-赖氨酸-酰胺、N-乙酰基-精氨酸-酰胺、草酸、硫酸盐类、二月桂基磷脂酰甘油、三氟乙酸和氯化物,以及它们的混合物;

(c)所述冠状化合物是包括4至8个配位氧环原子,8至16个环碳原子,以及至少一个氧取代侧链的氧代-冠醚,其中所述冠状化合物是能够与阳离子形成电荷屏蔽复合物的结合阳离子的冠状化合物;

(d)所述非水性疏水载体包括

(da)至少一种酰基甘油,

(db)至少一种有机溶剂,和

(dc)至少一种脂类,

它们各自独立地以有效量存在用来(i)使与所述冠状化合物或与所述冠状化合物和所述反离子络合的所述稳定水合的肽活性剂溶解,以及(ii)增强所述肽活性剂的粘膜递送。

51. 根据权利要求50所述的预形成的肽复合物,其中从具有远离所述肽活性剂等电点的pH的溶液或悬浮液中干燥所述预形成的肽复合物。

52. 如权利要求50所述的预形成的肽复合物,其中所述溶液或悬浮液选自由水性物、有机物、以及它们的混合物组成的组。

53. 如权利要求52所述的预形成的肽复合物,其中所述有机物是醇、或极性非质子溶剂。

54. 如权利要求53所述的预形成的肽复合物,其中所述极性非质子溶剂是乙腈,并且所述醇选自由甲醇和乙醇组成的组。

55. 如权利要求52所述的预形成的肽复合物,其中所述混合物是具有1%至20%水含量的甲醇水溶液或悬浮液,或具有30%至70%水含量的乙腈水溶液或悬浮液。

56. 如权利要求52所述的预形成的肽复合物,其中所述混合物是具有1%至10%水含量的甲醇水溶液或悬浮液,或具有40%至60%水含量的乙腈水溶液或悬浮液。

57. 如权利要求50所述的预形成的肽复合物,其中所述预形成的肽复合物是存储稳定的。

58. 一种用于将肽活性剂粘膜递送到宿主血流中的试剂盒,所述试剂盒包括有效量的根据权利要求1所述的粘膜递送组合物,和/或所述粘膜递送组合物的组分,其中所述组分在结合时能够形成所述粘膜递送组合物。

肽类的粘膜递送

技术领域

[0001] 本公开涉及用于粘膜递送肽类的组合物以及方法,具体地口腔粘膜递送用于通过口腔粘膜进行吸收。

背景技术

[0002] 肽基(肽类)药物典型地是通过注射递送的,因为通过摄食进行口服递送通常受较差的内在渗透性以及胃肠道内(GI)降解所妨碍。然而,潜在的治疗益处仍然是显著的,包括易于使用以及更好的全部病人顺应性。

[0003] 对于多种肽类以及肽配制品而言,将肽类跨多个粘膜(例如在GI道、肺、鼻腔以及口腔中找到的)粘膜递送到宿主血流中是可能的。然而,到达体循环的未改变肽的给予剂量的分数(即,生物利用率(生物利用度))根据递送的具体途径、肽以及配制品而正常改变。因此,通过粘膜途径非侵入性递送肽类药物提供了显著的灵活性。

[0004] 例如,通过口腔粘膜递送药物提供通过颈内静脉直接进入体循环,允许它们绕过肠以及肝脏首过代谢,并且进入血流以便快速起效。这样,口腔中的粘膜内层(lining)代表用于递送较大治疗分子例如胰岛素、干扰素类、以及白血病介素类(白介素类)的有希望的局部途径(Veuillez et al., Eur. J. Pharm. Biopharm. (2001)51:93-109; 和Sudhakar et al., J. Control. Release (2006)114:15-40; 以及Amin et al., Drug Delivery Technology (2007)7(3)48, 50-55)。

[0005] 口腔粘膜递送较大分子的一个缺点是它们较差的总生物利用率。在此方面,已经探索了多种方法用来改善肽类的口腔粘膜吸收,包括使用吸收促进剂用来增加粘膜渗透性和/或添加酶抑制剂类用来增加药物稳定性。许多物质可以用作吸收促进剂,最常见的一种是基于细胞间脂类溶解作用的去污剂类(洗涤剂类)例如胆汁酸盐类、十二烷基硫酸钠等(Aungst et al., Intl. J. Pharmaceutics (1989)53(3):227-35; Druker, D. J., Curr Pharm Design (2001)7(14):1399-1412; 以及Berstein, G., Drug Development Res. (2006)67(7):597-599)。还使用了环状化合物类例如冠状物类(WO 08/037484)。

[0006] 已经报道装填有药物的储存器型设备,连同作为渗透促进剂的胆酸盐一起,用于颊递送胰岛素(美国专利号4,671,953、4,863,737、5122127、以及5,132,114)。已经报道由大豆磷脂酰胆碱、胆固醇、以及脱氧胆酸钠组成的脂囊泡也增强了胰岛素生物利用率(Yang et al., Chem. Pharm. Bull. (2002)50:749-753)。已经报道了由包含胰岛素和不饱和脂肪酸(例如油酸(18:1)、二十碳五烯酸(20:5)、或二十二碳六烯酸(22:6))的Pluronic F-127 (PF-127)组成的凝胶(Morishita et al., Int. J. Pharm. (2001)212:289-293)。还针对多种分子(例如 α -干扰素以及胰岛素)报道了卵清酸的吸收促进剂(它是卵白蛋白和弱去污剂碱水解的产物)(Starokadomskyy et al., Int. J. Pharm. (2006)308:149-154)。针对颊递送类高血糖素促胰岛素肽(GLP-1)已经报道了多种递送系统(美国专利号5,863,555以及5,766,620)。

[0007] 还报道了多种粘膜粘着剂型用来增加在口腔中的递送系统的停留时间(Ishida

et al., Chem. Pharm. Bull. (1981) 29: 810-816; 以及 Senel et al., Curr. Pharm. Biotechnol. (2001) 2: 175-186), 包括例如球粒化的粘膜粘着体聚合体纳米颗粒 (Venugopalan et al., Pharmazie (2001) 56: 217-219), 以及粘膜粘着剂片剂 (Hosny et al., Boll. Chim. Farm. (2002) 141: 210-217)。

[0008] 还报道了使用不同溶剂的粘膜剂型, 例如胰岛素连同大豆卵磷脂和丙二醇 (Xu et al., Pharmacol. Res. (2002) 46: 459-467), 以及使用非极性溶剂的颊部气雾喷雾和的胶囊 (美国专利号 5,955,098)。已经报道了肺部递送不同有机溶剂的溶液或悬浮液的配制品, 例如, 其中该溶剂是第3类残留溶剂例如乙醇、丙酮、乙酸乙酯、四氢呋喃、乙醚、以及丙醇 (US 6,660,715)。

[0009] 尽管有了多种进步, 这些粘膜递送系统通常包括呈现多种副作用的吸收增强配制品, 例如引起口腔或气道中多种粘膜内层的刺激作用。另一个问题是许多组合物令人厌恶的味道, 具体地对于胆汁盐类而言, 意味着有可能产生病人接受和顺应性的问题。一个不同的问题涉及针对生物学作用、存储稳定性、以及再现性递送足够数量的活性肽成分所需要的体积。

[0010] 这类缺点意味着未能满足对于用于给予具有稳定性、良好的耐受性, 提供增强的以及可靠的粘膜递送, 具体地口腔粘膜递送, 以及适合用于治疗哺乳动物受试者体内疾病以及其他不利病症的肽类组合物以及方法的需要。对于以治疗量通过一种或多种粘膜途径提供较大药物 (例如肽类) 有效递送的方法以及组合物存在相关需要, 它们是快速起效, 易于给药的, 具有有限的不良副作用 (例如粘膜刺激或组织损伤), 并且可再现。对于具有改善的稳定性的肽类的非水性药物以及诊断组合物也存在需要。一个另外的需要涉及制造这类材料, 以及它们的组合物。本公开着手解决这些以及其他需要。

[0011] 相关文献

[0012] 在下面报告了多种肽、用途、配制品和递送途径以及系统: 美国专利号: 4,671,953、4,863,737、5,122,127、5,132,114、5,346,701、5,424,286、5,545,618、5,614,492、5,631,224、5,766,620、5,869,082、6,268,343、6,312,665、6,375,975、6,436,367、6,451,286、6,458,924、6,660,715、6,676,931、6,770,625、6,867,183、6,902,744、6,969,508、6,977,070、6,998,110、7,030,082、7,070,799、7,169,410、7,196,059; 以及国际专利申请号: WO 9715297、WO/1999/016417、WO/2002/064115、WO/2003/024425、WO/2004/105790、WO/2006/025882、WO/2006/037811、WO/2006/103657、WO/2006/105615、WO/2006/127361、WO/2006/135930、WO/2007/014391、WO/2007/065156、WO/2007/067964、WO/2007/083146、WO/2007/121256、WO/2007/146448、WO/2008/037484、WO/2008/145728、WO/2008/145732、以及 WO/2008/016729;

[0013] 多种参考文献讨论了对皮下注射 (s.c.) 肽类以及用途的替代方案, 包括经口、口内 (颊/舌下)、直肠、经皮、鼻内、以及肺内给药途径: Touitou, E., J. Controlled Rel (1992) 21: 139-144; Amin et al., Drug Delivery Technology (2007) 7(3) 48, 50-55; Aungst et al., Pharmaceutical Research (1988) 5(5): 305-308; Aungst et al., Intl. J. Pharmaceutics (1989) 53(3): 227-35; Bernstein, G., Drug Development Res. (2006) 67(7): 597-599; Druker, D. J., Curr Pharm Design (2001) 7(14): 1399-1412; Hosny et al., Bollettino Chimico Farmaceutico (2002), 141(3): 210-217; Khafagy et al.,

Advanced Drug Delivery Reviews(2007)59(15):1521-1546;Lassmann-Vague et al., Diabetes & Metabolism(2006)32(5,Pt 2):513-522;Morishita et al., Intl.J.Pharmaceutics(2001)212(2):289-293;Patel et al.,Drug Delivery Technology(2006)6(3)48-60;Pillion et al.,J.Pharm.Sci.(1995)84(11):1276-1279;Portero et al.,Carbohydrate Polymers(2007)68(4):617-625;Pozzilli et al., Metabolism,Clinical and Experimental(2005)54(7):930-934;Owens,D.R.,Nature Reviews Drug Discovery(2002)1(7):529-540;Rossi et al.,American J.Drug Delivery(2005)3(4):215-225;Sadrzadeh et al.,J.Pharm Sci(2007)96(8):1925-1954;Starokadomskyy et al.,Intl.J.Pharmaceutics(2006)308(1-2):149-154;Xu et al., Pharmacological Research(2002)46(5):459-467;Yang et al.,S.T.P.Pharm.Sciences (2001)11(6):415-419;Yang et al.,Chemical & Pharmaceutical Bulletin(2002)50(6):749-753;

[0014] Klibanov等人(1995同上)报告了从不同pH的水溶液中冷冻干燥多种生物分子以及它们随后在甲醇以及乙醇中的溶解度。

[0015] US 2006/0178304公开了从不同pH的水溶液或悬浮液中冷冻干燥多种类高血糖素肽类(glucagon-like peptides)以及它们随后在水溶液或悬浮液中的溶解度。

发明内容

[0016] 提供了与粘膜递送的肽活性剂相关的组合物以及方法。这些粘膜递送组合物包括一种有效量的与溶于处于与该肽活性剂的等电点不同的pH下的非水性疏水载体中的冠状化合物和/或反离子络合的稳定水合的肽活性剂。还提供了包括预形成的肽复合物的组合物,该复合物包括与冠状化合物和/或反离子络合的稳定水合的肽活性剂,其中该预形成的肽络合物是从具有与该肽活性剂的等电点不同,可选地远离肽活性剂的等电点的pH的溶液或悬浮液中干燥的。另外的组合物包括有效量的与溶于处于与该肽活性剂等电点不同的pH下的非水性疏水载体中的反离子络合的稳定水合的肽活性剂,其中与反离子络合的稳定水合的肽活性剂是从具有与该肽活性剂的等电点不同,可选地远离肽活性剂的等电点的pH的溶液或悬浮液中干燥的,并且其中在许多实施方式中该非水性疏水载体包括至少一种酰基甘油以及至少一种有机溶剂和/或脂类。进一步提供了受试者组合物的药物和/或诊断制剂。

[0017] 还提供了多种生产方法。在某些实施方式中,该方法包括在处于与该肽活性剂的等电点不同的pH下的非水性疏水载体中预形成可溶性肽复合物,该肽复合物包括有效量的与冠状化合物和反离子络合的稳定水合的肽活性剂。还提供了用于生产包括与冠状化合物以及反离子络合的稳定水合的肽活性剂的预形成的肽复合物的方法,该方法涉及(i)在具有与该肽活性剂的等电点不同,可选地远离肽活性剂的等电点的pH的溶液或悬浮液中预形成肽复合物,以及(ii)在保留与该肽活性剂缔合用于稳定该肽活性剂的足够量水的条件下从溶液或悬浮液中将该肽复合物干燥,由此生产该预形成的肽复合物。提供了另一种涉及将有效量的与反离子络合的稳定水合的肽活性剂溶于处于与该肽活性剂的等电点不同的pH下的非水性疏水载体中的方法,其中与反离子络合的稳定水合的肽活性剂是从具有与该肽活性剂的等电点不同,可选地远离肽活性剂的等电点的pH的溶液或悬浮液中干燥的,并

且其中在许多实施方式中该非水性疏水载体包括至少一种酰基甘油以及至少一种有机溶剂和/或脂类。

[0018] 还提供了用于将有效量的肽活性剂粘膜递送到需要它的宿主体内的方法。该方法涉及将有效量的本公开的粘膜递送组合物施用到受试者的粘膜中,其中该施用将有效量的肽活性剂递送到宿主的血流中。在一个特征的实施方式中,该粘膜递送组合物是口腔粘膜递送组合物,并且该粘膜是口腔粘膜。

[0019] 进一步提供了在实践目标方法中找到用途的试剂盒。在某些实施方式中,该试剂盒包括有效量的本公开的粘膜递送组合物,和/或它的组分,这些组分以不同组合的形式以当组合时能够预形成粘膜递送组合物的有效量各自独立地提供于该试剂盒中。

[0020] 这些目标方法和组合物在广泛的不同应用中找到用途,包括治疗多种不同疾病病症。说明在此公开的方法以及组合物的显著优点的一个示例性应用是增强了肽的粘膜递送,以及具体地,通过预形成并且使用保持在肽复合物以及非水性疏水载体中的肽活性剂的稳定水合形式赋予可靠地可重现的粘膜递送。目标组合物和方法对于粘膜递送肽激素类是特别有用的,例如可以影响体内血糖水平用于治疗糖尿病、肥胖症、以及相关失调的类高血糖素肽-1以及通过利拉鲁肽(liraglutide)和艾塞那肽-4(exendin-4)(依泽那太(exenatide))举例说明的它的类似物。因此,在某些实施方式中,提供了用于粘膜递送肽活性剂用于治疗糖尿病、肥胖症、以及相关失调的具体组合物和方法。

[0021] 在此说明了本公开的其他特征,并且当阅读本公开时对于普通技术人员也应当是易于清楚的。

附图说明

[0022] 图1绘出了一组结果,这些结果证明了在代表性粘膜递送组合物中该类型反离子对舌下递送艾塞那肽-4的影响,以及如通过腹膜内葡萄糖耐受测试(IPGTT)测量的小鼠体内葡萄糖水平的降低。

[0023] 图2绘出了一组结果,这些结果证明了在代表性粘膜递送组合物中改变载体pH对舌下递送艾塞那肽-4的影响,以及如通过IPGTT测量的在小鼠体内葡萄糖水平的降低。

[0024] 图3绘出了一组结果,这些结果证明了在代表性粘膜递送组合物中改变化学计量数量以及冠状化合物和反离子相对于肽的比率对舌下递送艾塞那肽-4的影响,以及如通过IPGTT测量的在小鼠体内葡萄糖水平的降低。

[0025] 图4绘出了一组结果,这些结果证明了在代表性粘膜递送组合物中水含量以及加工条件对舌下递送艾塞那肽-4的影响,以及如通过IPGTT测量的在小鼠体内葡萄糖水平的降低。

[0026] 定义

[0027] 当说明化合物、包含这类化合物的药物组合物以及使用这类化合物以及组合物的方法时,除非另外指出,否则下面术语具有如下含义。还应当理解的是可以用多种取代基来取代下面定义的任何部分,并且这些对应的定义是旨在将这类取代的部分包括在它们的范围内。

[0028] “氨基酸”是指处于D、L、或DL形式的任何天然存在的氨基酸(例如,Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Glu、Gln、Gly、His、Hyl、Hyp、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、以及

Val),以及它们的类似物/衍生物。天然存在的氨基酸的侧链是本领域熟知的并且包括例如氢(像例如在甘氨酸中)、烷基(像例如在丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、脯氨酸中)、取代的烷基(像例如在苏氨酸、丝氨酸、甲硫氨酸、半胱氨酸、天冬氨酸、天冬酰胺、谷氨酸、谷氨酰胺、精氨酸、以及赖氨酸中)、烷芳基(像例如在苯丙氨酸以及色氨酸中)、取代的芳烷基(像例如在酪氨酸中)、以及杂芳烷基(像例如在组氨酸中)。因此,这些氨基酸包括保护的或修饰的氨基酸,例如酰化的氨基酸、酰胺化的氨基酸等。

[0029] “类似物”或“衍生物”是指但不限于具有从本公开化合物的结构衍生的结构的任何化合物,并且它们的结构与在此公开的那些是充分类似的,并且基于该类似性本领域普通技术人员可以预期它们呈现与所要求保护的和/或参照的化合物相同或类似的活性以及效用。

[0030] “颊粘膜”是指沿着颊内壁排列的膜。

[0031] “电荷络合剂”是指与离子、原子或分子可电离的官能团形成非共价复合物(络合物)的化合物,其中该复合物(络合物)表示该络合剂通过非共价化学键与一种或多种离子、原子、或分子可逆地缔合。

[0032] “络合的”或“带电荷复合物(charge complex)”是指通过非共价化学键与离子、原子或分子的可电离官能团形成非共价复合物的带电荷络合剂例如冠状化合物的可逆缔合。如在此使用的,术语络合的或带电荷复合物不限于结合到络合剂上的盐或金属离子。它总体上涉及络合剂与肽上离子或离子基团,具体地肽上阳离子或阳离子基团之间的复合物。

[0033] “冠状化合物”涉及通常不带电荷的大环多齿化合物,其中三个或更多个配位环原子(通常是氧或氮)是或可以变成适当接近的以易于与阳离子种类(不包括平面类似物,例如卟啉类)形成螯合复合物。参见例如:M.Hiraoka,Crown Compounds:their Characteristics and Applications,Elsevier Science Publishers,1982;以及E.Weber and F.Vögtle,Inorg.Chim.Acta(1980)45:L65-L67。

[0034] “干燥肽”是指通过一种过程例如冷冻干燥、喷雾干燥、离心蒸发、以及空气干燥而干燥的肽,并且它包含与该肽相缔合的残留水分。该干燥肽典型地是可以具有干粉、微粒、或残余物质外观(包括油状或潮湿残余物外观)的粉末或残余物。相对地,“无水肽”基本上不包含水。参见例如冷冻干燥(例如,Williams and Polli (1984)J.Parenteral Sci.Technol.38:48-59);喷雾干燥(例如,Masters(1991)in Spray-Drying Handbook(5th ed;Longman Scientific and Technical,Essez,U.K.),pp.491-676;Broadhead et al.(1992)Drug Devel.Ind.Pharm.18:1169-1206,以及Mumenthaler et al.(1994)Pharm.Res.11:12-20);空气干燥(例如,Carpenter and Crowe(1988)Cryobiology 25:459-470;以及Roser(1991)Biopharm.4:47-53);以及离心蒸发(例如,www.genevac.com)。

[0035] “有效的”是指足以完成希望的、预期的、或想要的结果。例如如在此提供的术语“有效量”或“药学上有效量”旨在指非致死但是用于提供希望效用的足够数量的化合物。例如,为了降低宿主体内的血糖水平,该有效量是引起有效应答的数量(例如,将血糖水平降低到低于对照水平,或在血糖水平方面提供临床显著地降低)。如下面将指出的,所需要的确切数量在受试者之间会有变化,这取决于人种、年龄、以及受试者的一般性身体状况、有待治疗的病症或疾病的严重性、所使用的具体化合物、它的给药方式等。因此,不可能规定确定的“有效量”。然而,本领域普通技术人员仅使用常规实验就可以确定适当的有效量。

[0036] “可电离官能团”是指在与该基团的pKa不同的pH下能够提供或接受电荷的位于肽的氨基酸上的基团。

[0037] “粘膜递送”是指将活性剂(例如药物)施用到胃肠道(GI)、直肠、阴道、肺、鼻腔、或口腔(包括颊(面颊)、舌下(在舌头下)、唇、龈、颚、以及舌)中的一个或多个粘膜上,并且使活性剂通过覆盖这些位置的这些膜并且使它们进入到血流中。

[0038] “粘膜递送组合物”是指能够粘膜递送活性剂的药物递送组合物或系统。

[0039] “肽”是指包括高达2、5、10、20、30、40、50、75、100或约200个氨基酸残基的聚氨基酸,这些氨基酸残基可以包括编码或非编码氨基酸,化学地或生物化学地修饰或衍生的氨基酸、直链、支链或环状肽、以及具有修饰主链的肽类。有时称为多肽或蛋白,在此它们能够可互换地使用。例如,包括包含一个或多个非天然存在的氨基酸(例如, β -丙氨酸、 α -氨基丁酸、 γ -氨基丁酸、 α -氨基异丁酸、正缬氨酸、正亮氨酸、鸟氨酸、高丝氨酸以及羟脯氨酸)的肽类。例如,包括其中反应基团被修饰的肽类,例如可以通过多种标记试剂,聚合物(例如聚乙二醇、脂类、碳水化合物类等)对肽的N-端和C-端进行化学修饰,通过保护基团进行封闭等,以及携带生物修饰功能的那些例如翻译后修饰。

[0040] “肽活性剂”是指生物活性肽或其类似物/衍生物,包括它们的药学上可接受的盐类、溶剂化物、水合物、以及药物前体形式。

[0041] “百分比溶解度值”是指在通常的室温下在溶剂或溶剂体系中分子的平衡溶解度限或最大溶解度,表示为在该组合物中该分子的重量百分比。

[0042] “渗透性增强脂类”是指带电荷或中性的疏水或两亲小分子,在正常室温下它们可以是固体或液体(这取决于它们的结构以及组成),可以是饱和或不饱和的,支链或直链的,并且能够增强粘膜渗透性以吸收这些肽。可以包括脂肪类,蜡类,甾醇类,脂溶性维生素类(例如,维生素A、D、E以及K),甘油单酯类,甘油二酯类,磷脂类,以及其他物质,例如油酸,甾醇类例如胆固醇,由附连到甘油主链上的油酰基链、硬脂酰基链、以及棕榈酰基链组成的甘油三酯类,磷脂类例如磷脂酰胆碱,等等。渗透性增强脂类的一个子集是“渗透性增强脂肪酸”,它是指脂肪族羧酸类,该脂肪族羧酸可以是饱和或不饱和的、支链或直链,并且能够增强粘膜渗透性用以吸收这些肽。

[0043] “口腔粘膜递送”是指将活性剂(例如药物)施用到口腔的一个或多国粘膜中,包括颊(面颊)、舌下(在舌头下)、唇、龈、颚、以及舌,并且使活性剂通过覆盖这些位置的膜并且使它进入到血流中。

[0044] “口腔粘膜递送载体”是指能够口腔粘膜递送活性剂的药物递送系统。

[0045] “溶剂化作用”是指溶质(例如肽)与溶剂(例如水溶液、有机溶液、或有机水溶液)的相互作用,这导致溶质在溶剂中的稳定作用。

[0046] “溶解度”是指当溶解速率等于沉淀速率而实现的动态平衡状态。物质在具体溶剂中的溶解程度被测量为饱和浓度,其中添加更多溶质不能增加溶液的浓度。

[0047] “稳定水合的肽活性剂”是指具有比得上或大于干肽活性剂的按重量计的水含量以及在有机溶剂或含水有机溶剂中溶解度的肽活性剂,并且是基本上不聚集的以及未氧化的。

[0048] “舌下粘膜”是指包括舌的腹侧面以及口腔底部的薄膜。

[0049] 术语“确定”、“测量”、“和”、“评估”、以及“测定”可互换地使用并且包括定量和定性确

定两者。

[0050] 术语“药学上可接受的”是指非生物学地或另外地不想要的物质,即具有医药上可接受品质以及组成的物质,它们可以与选择的活性药物成分一起给予个体而不以有害方式引起与它包含在其中的药物组合物的任何其他组分的任何不希望的生物作用或相互作用。

具体实施方式

[0051] 在更详细地说明本公开之前,应当理解的是本公开不限于所述的具体实施方式,这样它们当然可以改变。还应当理解的是在此使用的术语仅是用于说明具体实现方式的目的,并不旨在进行限制,因为本公开范围将仅受随附权利要求书限制。

[0052] 当提供一个范围的数值时,应当理解的是在该范围的上限与下限之间每个插入值(除非上下文另外清楚地指出,否则达到下限单位的十分之一)以及在指出范围内任何其他指出或插入数值都包括在该公开中。这些较小范围的上限和下限可以独立地包括在较小范围内并且也包括在本公开中,受到所指出范围内任何明确的排他限制。当所指出的范围包括这些限制之一或两者时,排除这些包括限制之一或两者的范围也包括在本公开中。

[0053] 本文存在某些范围,其带有在前面加有术语“约”的数值。本文所使用的术语“约”是为了提供对于在其先于的确切数值以及邻近或近似其先于数字的数值的字面支持(literal support)。在确定一个数值是否邻近或近似具体列举的数值时,邻近或近似的未列举的数值可以是,在其所存在的上下文中,提供具体列举的数值的基本相当的数值。

[0054] 除非另外定义,本文所使用的所有技术和科学术语具有与由本公开所属领域普通技术人员所通常理解的相同的含义。虽然类似或等同于本文所描述的(方法和材料的)任何方法和材料还可以用于实践或测试本公开,但现在将描述代表性的说明性方法和材料。

[0055] 本发明说明书中所引用的所有出版物和专利,其通过参考并入本文中,如同每个出版物或专利具体并单独地说明,以通过参考并入,并通过参考并入本文以公开和描述与出版物所引证的有关的方法和/或材料。任何出版物的引证是用于其在提交日之前的公开,并不应被解释为本公开由于现有的公开而没有先于此出版物的资格的许可。而且,所提供出版物的日期可不同于可能需要独立确认的实际公布日期。

[0056] 需要指出的是,作为本文和附加的权利要求中使用的,除非上下文另外明确规定,单数形式“一种”、“一个”和“此”包括复数的指示物。需要进一步指出的是可以撰写权利要求以排除任何可选的要素。像这样,本声明旨在作为先行基础,用于与权利要求要素的列举有关的此类排他的术语如“单独地”、“仅”等的使用,或“否定”限制的使用。

[0057] 在阅读本公开之后,本领域的技术人员将理解,本文所描述和说明的各个实施方式具有分离的组分(元件)和特征,其可以容易地与不背离本公开的范围或精神的任何其他若干实施方式的特征相分离或组合。任何引证的方法可以按照所引证事件的顺序或任何逻辑合理的其它顺序来进行。

[0058] 正如上面所概述的,本公开提供用于粘膜递送肽活性剂的组合物以及制备它们的方法。还提供的是使用该目标组合物的试剂盒和方法。

[0059] 该组合物包括粘膜递送组合物,其包括溶于非水性疏水载体中的有效量的肽复合物或肽盐。该肽复合物包括一种与冠状化合物和/或反离子络合的稳定水合的肽活性剂,并在非水性疏水载体中在不同于肽活性剂的pI的pH下溶解。该肽盐包括一种与反离子络合的

稳定水合的肽活性剂,并在非水性疏水载体中在不同于肽活性剂的pI的pH下溶解。

[0060] 在某些实施方式中,非水性疏水载体包括至少一种酰基甘油和至少一种有机溶剂和/或至少一种脂类,各自以这样的有效量单独存在:用来(i)溶解肽复合物或肽盐,以及(ii)增强肽活性剂的粘膜递送。因此,粘膜递送组合物一般包括各种在非水性介质(如包含酰基甘油和有机溶剂和/或脂类的介质)中的增溶剂(下文将更加详细地描述)。粘膜递送组合物及其组分还可以包含一种或多种另外的药用赋形剂,如一种或多种非离子表面活性剂、抗氧化剂、缓冲剂、防腐剂等等(下文更加详细描述的)。

[0061] 在许多实施方式中,预形成肽复合物或肽盐,其中预形成的肽复合物或预形成的肽盐从具有与肽活性剂的pI不同,可选地远离肽活性剂的pI的pH的溶液或悬浮液中干燥。在尽可能多的实施方式中,预形成非水性疏水载体。在一些实施方式中,预形成的非水性疏水载体从具有与肽活性剂的等电点不同,可选地远离肽活性剂的等电点的pH的溶液或悬浮液中干燥。在一些实施方式中,粘膜递送组合物从具有与肽活性剂的等电点不同,可选地远离肽活性剂的等电点的pH的溶液或悬浮液中干燥。在某些实施方式中,该溶液或悬浮液是含水有机混合物。像这样,进一步的实施方式涉及包括一种或多种预形成的肽复合物、预形成的肽盐、预形成的非水性疏水载体、以及其组合的组合物。

[0062] 还提供了该目标组合物的生产方法。在一个实施方式中,提供了产生粘膜递送组合物方法,该方法包括:形成分散于pH不同于肽活性剂的pI的非水性疏水载体的肽复合物或肽盐,该肽复合物包含有效量的与冠状化合物和反离子络合的稳定水合的肽活性剂,该肽盐包含有效量的与反离子络合的稳定水合的肽活性剂。特征性实施方式为,其中肽复合物或肽盐在非水性疏水载体中在不同于肽活性剂的pI的pH下溶解。

[0063] 目标方法的形成步骤包括,将期望的粘膜递送组合物的有效量的每种组分组合(或其任何有效组合)(即,组合有效量的包含稳定水合的肽活性剂、冠状化合物、反离子、以及用于其中包含冠状化合物的粘膜递送组合物的非水性疏水载体的组分,或组合有效量的包含稳定水合的肽活性剂、反离子、以及用于不包含冠状化合物的粘膜递送组合物的非水性疏水载体的组分)。

[0064] 例如,在某些实施方式中,目标方法的形成步骤包括组合有效量的(i)包含非水性疏水载体的第一组合物、和(ii)包含肽复合物或肽盐的第二组合物。在其他实施方式中,例如,目标方法的形成步骤包括组合有效量的(i)包含非水性疏水载体和肽盐的第一组合物、和(ii)包含冠状化合物的第二组合物。

[0065] 在目标生产方法中,许多实施方式中的肽复合物或肽盐是作为通过干燥溶液或悬浮液而可获得的干燥粉末或残余物,该水性溶液或悬浮液包括以下作为其中组分:(i)用于形成肽复合物的肽活性剂、冠状化合物、以及反离子,或(ii)用于形成肽盐的肽活性剂和反离子;并且其中干燥是在保留与肽活性剂缔合的足够量水分的条件下用来生产肽复合物或肽盐。在某些实施方式中,溶液或悬浮液处于与肽活性剂的等电点不同,可选地远离肽活性剂的等电点的pH。在具体的实施方式中,溶液或悬浮液为含水有机溶液或悬浮液。在特定的实施方式中,肽复合物和/或肽盐作为干燥粉末或残余物而预形成。一个特征性方面为,其中包含肽复合物、肽盐、肽活性剂、冠状化合物、和/或反离子的一种或多种干燥粉末或残余物可溶于水性有机溶液或悬浮液。一个具体的实施方式为,其中包含肽复合物或肽盐的干燥粉末或残余物可溶于水性有机溶液或悬浮液。

[0066] 因此在许多实施方式中,提供了产生粘膜递送组合物的方法,包括:

[0067] (a)提供第一组合物,包含肽活性剂,其作为从具有与肽活性剂的pI不同,可选地远离肽活性剂的pI的pH的水溶液或含水有机溶液或悬浮液中干燥的预形成的盐,且干燥是在保留与肽缔合的足够量水分的条件下用来保持肽活性剂的溶剂化和稳定性;以及

[0068] (b)将步骤(a)的预形成的肽盐和包含非水性疏水载体的第二组合物相结合,以形成粘膜递送组合物;或

[0069] (c)将步骤(a)的预形成的肽盐和包含非水性疏水载体的第二组合物组合和冠状化合物相结合,以形成粘膜递送组合物;或

[0070] (d)将步骤(a)的预形成的肽盐与在有机或水性有机溶液或悬浮液中包含冠状化合物的第二组合物相结合,并且(i)干燥有机或含水有机溶液或悬浮液,以在保留与肽缔合的足够量水分以保持肽活性剂的溶剂化和稳定性的条件下,形成预形成的肽复合物;以及(ii)将预形成的肽复合物与非水性疏水载体相结合以形成粘膜递送组合物。

[0071] 还提供了用于生产如上面所描述的预形成的肽复合物和/或预形成的肽盐的方法。例如,在一个实施方式中,该方法涉及(i)提供包含以下作为其中组分的水性有机溶液或悬浮液:肽活性剂、冠状化合物以及反离子,和(ii)在保留与肽活性剂缔合的足够量水分的条件下干燥含水有机溶液或悬浮液,以产生肽复合物。在相关的实施方式中,该含水有机溶液或悬浮液具有与肽活性剂的pI不同,可选地远离肽活性剂的pI的pH。

[0072] 还提供了将有效量的肽活性剂粘膜给予需要其的宿主的方法。该方法涉及将有效量的本公开的粘膜递送组合物给予宿主的粘膜,其中该给予将有效量的肽活性剂递送入宿主的血流里。进一步提供的是用于实践目标方法的试剂盒。

[0073] 相对于非稳定水合的肽活性剂,该粘膜递送组合物及其组分通常是无毒且无刺激性的,并且促进稳定肽活性剂增强且可靠重现地粘膜递送入宿主的血流里。目标组合物可以单独给予,或者作为药物递送系统的一部分递送至宿主的一个或多个粘膜,如通过口腔粘膜(如颊粘膜、舌下粘膜,或颊粘膜和舌下粘膜两者)给至宿主的口腔用于口腔粘膜递送。因此,该组合物可以作为自由形式(如液体、凝胶、泡沫、乳膏、软膏、半固体或喷雾剂)提供,或可以包括确定物理形式的设计,如片剂、贴剂、膜和锭剂。

[0074] 目标组合物和方法在各种不同的应用中可以使用,包括治疗一系列表明需要给定的肽活性剂的不同疾病。说明本公开的方法和组合物显著优点的示例性应用为肽激素(如改变体内血糖水平用于糖尿病、肥胖和相关疾病治疗的胰岛素和肠降血糖素模拟肽)的有效且可靠重现的口腔粘膜递送。像这样,目标组合物和方法代表优于现有技术的重要优势。尤其是,由本公开所克服的重大问题是,除了其他方面,肽活性剂的可靠且可重复的粘膜递送。

[0075] 在进一步描述的本公开中,通过综述可用于目标方法的各种药物配制品/诊断配制品和试剂盒,首先更加详细地描述了目标组合物和相关的生产方法,以及利用目标组合物和方法的各种代表性应用的讨论。

[0076] 组合物以及生产方法

[0077] 本公开是部分基于这样的发现:通过提供包含有效量的与冠状化合物和反离子络合的稳定水合的、非水性疏水载体中在具有与肽活性剂的等电点(pI)不同的pH下溶解的肽活性剂的粘膜递送组合物而可以实现肽的粘膜递送的显著提高。与冠状化合物和反离子络

合的稳定水合的肽活性剂,本文中也称为肽复合物(肽络合物),在这样的限制性条件下:在保留与肽缔合的足够量水分的条件下处理肽活性剂以保持肽活性剂的溶剂化和稳定性,易于在非水性疏水载体中原位制备,或非原位预形成。

[0078] 因此,在某些实施方式中,肽复合物作为预形成的肽复合物非原位制备,然后与非水性疏水载体相结合。在其他实施方式中,肽复合物,例如,通过在这样的限制性条件下:在保留与肽缔合的足够量水分的条件下处理肽活性剂以保持肽活性剂的溶剂化和稳定性,将(i)冠状化合物与(ii)包含与反离子络合的稳定水合作为肽盐的肽活性剂的非水性疏水载体相结合而在非水性疏水载体中原位制备。

[0079] 本公开还部分基于这样的发现:在从具有与肽活性剂的pI不同,可选地远离肽活性剂的pI的pH的溶液或悬浮液中干燥肽复合物或肽盐时可以实现肽复合物或肽盐在非水性疏水载体中的可溶性的显著提高。在这样的限制性条件下:在保留与肽缔合的足够量水分的条件下处理肽活性剂以保持肽活性剂的溶剂化和稳定性,可以容易地原位或利用这样的干燥肽复合物或肽盐而非原位制备粘膜递送组合物。

[0080] 因此不论粘膜递送组合物是由上面所描述的原位或非原位方法形成,肽活性剂的可靠和可重复的粘膜递送强烈取决于制备组合物的条件。例如,本公开的下列方法说明了这一点,并且可以将涉及的两个基本步骤作为特征。

[0081] 在第一步骤中,肽活性剂一般作为从具有与肽活性剂的pI不同,可选地远离肽活性剂的pI的pH的水溶液或含水有机溶液或悬浮液中干燥(例如,通过冷冻干燥(冻干)或喷雾干燥)的预形成(肽)盐而提供。取决于溶液或悬浮液的pH和肽的pI,该步骤易于采用,不论利用直接纯化(例如,利用水/乙腈混合物在期望的反离子(如醋酸)存在的条件下的HPLC)或从前体肽盐(例如肽三氟乙酸)经脱盐和在需要不同反离子(例如肽水杨酸)时的反离子交换而制备的预形成盐。再次,对于脱盐和反离子交换,采用水溶液或含水有机溶液或悬浮液(例如水、水/乙腈混合物),且期望的预形成肽盐最终从具有与肽活性剂的pI不同,可选地远离肽活性剂的pI的pH的溶液或悬浮液中干燥(例如,通过离心蒸发/真空离心蒸发浓缩器、冻干或喷雾干燥浓缩为残余物),以形成期望的预形成肽盐。在每个步骤中,注意在保留与肽活性剂缔合的足够量水分的条件下处理肽活性剂,以保持肽活性剂的溶剂化和稳定性。

[0082] 在第二步骤中,粘膜递送组合物接着由以下形成:(i)将第一步骤的干燥的预形成的肽盐与冠状化合物(或在某些实施方式中没有冠状化合物)和非水性疏水载体相结合,以形成粘膜递送组合物;或(ii)(a)将第一步骤的干燥的预形成的肽盐与冠状化合物在有机或水性有机溶液或悬浮液(例如甲醇、水/甲醇混合物)中相结合,(b)干燥步骤(ii)(b)的有机或水性有机溶液或悬浮液(例如,通过离心蒸发/真空离心蒸发浓缩器浓缩为残余物),然后(c)将步骤(ii)(b)的干燥的肽物质(其包括预形成的肽复合物)与非水性疏水载体相结合以形成粘膜递送组合物。在每个步骤中,注意在保留与肽活性剂缔合的足够量水分的条件下处理肽活性剂,以保持肽活性剂的溶剂化和稳定性。

[0083] 在某些实施方式中,可选地将有效量的一种或多种稳定化赋形剂和/或水在与冠状化合物络合之前、之中和/或之后,以保持肽活性剂的溶剂化和稳定性的量加入至干燥的肽盐。例如,水可以与预形成的肽盐相结合并且用于首先溶解预形成的肽盐,接着通过加入溶剂混合物如甲醇和冠状组合物以在络合期间帮助形成和/或保持稳定水合的肽(例如,加

入水以致在水-溶剂混合物中的最终水浓度在0.5%-50%，更优选地约1%-35%，常常约5%-25%，和典型地约10-15%的范围内，接着干燥以去除溶剂)。水还可以在其与非水性疏水载体相结合之前和/或同时可选地与肽复合物相结合(例如水在与非水性疏水载体相结合之前加入到干燥的肽复合物中，以致配制品混合物中的最终水浓度为约0.1%-10%、通常约0.5%-5%，且典型地约1%-3%，在这样的限制性条件下：所加入水的量为或少于能够引起不期望的配制品组分相分离的量)。在另外的实例中，在制备预形成的肽盐和/或肽复合物的一个或多个步骤中可包含有效量的一种或多种稳定化赋形剂，如在干燥之前、之中、和/或之后的反离子交换过程中，以帮助保持稳定水合的肽(例如非离子型去污剂(洗涤剂)如 β -D-辛基葡糖苷，张力调节剂如甘露醇等)。可将额外的水和/或一种或多种稳定化赋形剂同样以足以保持肽活性剂的溶剂化和稳定性的量合并入最终的粘膜递送配制品中。

[0084] 像这样，在这样的限制性条件下：在保留与肽缔合的足够量水分的条件下处理肽活性剂以保持肽的溶剂化和稳定性，易于通过从具有与肽活性剂的pI不同，可选地远离其的pH的溶液或悬浮液中干燥期望的肽物质而制备稳定水合的肽活性剂(单独或与冠状化合物和/或反离子络合)。该溶液或悬浮液可以是含水的、有机的、或其混合物。可以储存制得的干燥的肽物质(例如单独的肽、肽盐、或肽复合物)供以后和/或进一步地处理使用，如作为以上与粘膜递送组合物的一种或多种其余组分相结合。

[0085] 在从中干燥肽物质的溶液或悬浮液的pH范围可能与稳定水合的肽活性剂的pH重叠时，通常，溶液或悬浮液的中点pH离肽的pI越远，干燥肽在随后与其他溶剂(尤其是其有机和水性混合物，以及非水性疏水载体)相结合时的溶解度越高。通常，从中干燥肽物质的溶液或悬浮液的pH比肽活性剂的pI高约0.2、0.3、0.4、或0.5个pH单位，通常比肽活性剂的pI高约0.6、0.7、0.8、或0.9个pH单位，且更通常比肽活性剂的pI高约1个pH单位以上的肽活性剂的pI。

[0086] 在一个实施方式中，肽活性剂可以在肽高度带电的pH下是稳定形式或冻干或干燥，且在进一步的实施方式中，在肽活性剂大部分带电的pH下，因而获得最高可能的电荷数。

[0087] 当该稳定水合的肽活性剂是以这种方式制备并且无需进一步轮次的溶剂交换和/或干燥与非水性疏水载体一起配制时，络合反应的益处以及该肽物质最初从中干燥的溶液或悬浮液的pH可以有效地保持。然而，除非小心地保持该肽的稳定水合作用，否则这样的益处可能失去或显著地降低。具体地，如果该肽未稳定地水合，则可靠的和可重现的肽活性剂的粘膜递送将受到不利影响。

[0088] 例如，当使稳定水合的肽活性剂经受涉及溶剂交换和干燥的进一步加工步骤时(例如，脱盐、反离子交换、和/或非原位制备预形成的肽复合物)，可以通过处理该稳定干燥的肽活性剂，以及从在与该肽活性剂的pI不同，可选地远离肽活性剂的pI不同的pH下的溶液或悬浮液中干燥得到的肽材料实现和/或保持稳定水合作用(如上所述)。在某些实施方式中，可以通过仔细地添加酸和/或碱来调节溶液或悬浮液的pH从而实现目标pH，典型地目标pH在约0.5至8.5的范围内，更通常地从2.0至约8.0，通常地约4.0至8.0(取决于肽活性剂的pI)，其中可选地包括一种或多种另外的药学上可接受的辅剂例如缓冲剂、等渗剂、防腐剂、抗氧化剂等用来帮助保持该稳定水合的肽活性剂。在某些实施方式中，其中pH被调节的该溶液或悬浮液是水、和/或乙腈/水混合物，具体地包含10%-90%(包括约20%-80%、30%-70%、

40%–60%、以及更具体地约55%–65%)乙腈的乙腈/水混合物,通常地约50:50混合物。

[0089] 也可以通过处理该稳定水合的肽活性剂,以及从包括含水物(水性物)、有机物、或它们混合物的溶液或悬浮液中干燥得到的肽材料(其中干燥是在避免不希望的水损失的情况下实现的),特别地通过保持适当温度、压力以及干燥时间(例如大约或小于40°C,例如大约或小于35°C,典型地大约或小于32°C,持续大约或小于3小时,例如小于2小时,更典型地小于1.5小时,在离心蒸发器/真空离心蒸发浓缩器(SpeedVac)中)来实现和/或保持稳定水合作用。在此为了稳定性可以再次添加一种或多种另外的药学可接受的辅剂(赋形剂)。

[0090] 上面讨论的多个处理步骤可以使用多种溶液或悬浮液,这些溶液或悬浮液是含水物(水性物)、有机物、或它们的混合物(通常取决于具体处理步骤(例如,水、乙腈、甲醇、乙醇、它们的含水混合物等))、或单独的有机溶剂。在某些实施方式中,具体地为了非原位形成的肽复合物,该溶液或悬浮液是醇水溶液,例如甲醇水溶液或乙醇水溶液,包括具有按体积计约1%至50%水含量的醇水溶液,例如约1%至约25%,具体地约1%至15%,并且更具体地约2%至8%醇水溶液,例如具有按体积计约5%水含量的醇水溶液。甲醇水溶液和悬浮液是特别感兴趣的,因为甲醇是最接近于水并且能够溶解非常宽范围的有机化合物的有机溶剂。另外的混合物是DMSO/水以及乙腈/水。

[0091] 另外地,上面讨论的多个处理步骤能够以任何有效组合形式使用用来例如在涉及下面的步骤中生产希望的最终组合物:(i)对肽活性剂进行可选地脱盐;(ii)对该肽活性剂进行可选地反离子交换;和/或(iii)非原位形成肽复合物以及在非水性疏水载体中配制,和/或在非水性疏水载体中在原位形成肽复合物,其条件是在考虑了肽活性剂pI并且保持足够量的水与肽缔合用来保持该肽的溶剂化作用和稳定性的条件下对肽活性剂进行处理。

[0092] 除了与冠状化合物和/或反离子络合的肽活性剂的pI以及水合作用之外,已经发现的是可以通过本公开的其他方面进一步改善粘膜递送肽活性剂,包括选择冠状化合物,反离子,以及它们的数量,以及选择非水性疏水载体,可选地辅剂以及它们的数量。

[0093] 例如,该肽活性剂与足够量的络合剂相络合,例如感兴趣的冠状物以及反离子,它们能够以超过肽活性剂的摩尔量存在,总体上以大致2比1、5比1、10比1、15比1、20比1、30比1、60比1或更大的比率。典型地,该冠状物和反离子组分以某一摩尔比率进行络合,这取决于在该肽活性剂上存在的可电离基团的类型以及数量。在一个实施方式中,该肽活性剂包括一个或多个阳离子基团(例如,伯胺、仲胺、胍基基团、以及它们的组合),该冠状化合物是阳离子结合的冠状化合物(例如冠醚类型化合物),并且该反离子是一种阴离子型反离子(例如酸性反离子)。特别感兴趣的是其中该阳离子结合的冠状化合物和阴离子型反离子各自独立地以每个阳离子基团约0.5至10个化学计量当量,更具体地每个阳离子约2至4个化学计量当量,并且最具体地约1至2个化学计量当量存在。在一个具体实施方式中,该阳离子结合的冠状化合物以约每个伯胺、仲胺、和/或胍基基团2个化学计量当量存在,并且该阴离子型反离子以该肽活性剂的每个伯胺、仲胺、和/或胍基基团约1个化学计量当量存在。

[0094] 在另一个实施方式中,该阳离子基团与一种或多种中和的羧酸盐缔合,该阳离子基团可以从无机物质衍生的,包括但不限于 Na^+ 、 K^+ 、 Li^+ 、 Mg^{++} 、 Ca^{++} 等。

[0095] 除了pI、肽水合作用、以及冠状物/反离子量之外,另一个特征是配制以及使用具有稳定该肽复合物的pH范围的非水性疏水载体。例如,如果该非水性疏水载体pH与用于保持载体中肽复合物的希望的溶解度(溶解性)的边界离得太远,在粘膜递送组合物中络合作

用和控制从中以干燥形式制备肽活性剂的溶液或溶剂pH的优点可能丧失或显著地降低。典型地,该非水性疏水载体的pH具有约 ± 1 至约 ± 4 pH单位,通常地约 ± 3 pH单位的范围,例如约3-6、约4-7、约5-8、以及更经常地约 ± 2 pH个单位的pH范围,例如约3-5、约4-6、约5-7、或约6-8等的pH范围。当然,可以调节该非水性疏水载体的最终pH范围(包括通过添加酸、碱、缓冲剂和其他辅剂,以及通过添加肽盐和/或肽复合物本身,这取决于与其缔合的组分和数量)。

[0096] 虽然,该非水性疏水载体的pH范围总体上可以与该肽活性剂的pI重叠,但是载体的中点pH越远离该肽的pI,则该肽复合物在载体中的溶解度越高。而且,在远离该肽活性剂pI的pH下通过原位亦或非原位地形成肽复合物,容易接近目标pH而无需当将该物质与载体结合时不必要地必需跨该肽活性剂的pI。例如,对于具有pI约5.0的肽活性剂,以及具有pH范围约3.0至6.0的非水性疏水载体,可以通过从处于大于5.0的pH下(通常地至少高1个pH)的溶液或悬浮液中干燥该材料非原位地制备该肽盐或肽复合物,且其条件是在保持足够数量与肽相缔合的水用来保持该肽的溶剂化作用和溶解度的条件下对该肽活性剂进行处理。如果希望的话,在结合之后,可以进一步调节结合混合物的pH和/或允许在该混合物中平衡以实现溶剂化作用。

[0097] 这些发现是显著的,因为某些粘膜递送组合物,例如包括具有至少一种酰基甘油以及至少一种有机溶剂和/或脂类的非水性疏水载体的那些,显著地增强了,并且在许多情况下,除了别的希望的方面(包括存储稳定性),有可能粘膜递送有效量的肽活性剂。例如,在某些实施方式中,该非水性疏水载体包括至少一种酰基甘油,以及至少一种有机溶剂,以及可选地至少一种脂类,它们各自独立地以有效地实现下面各项的数量存在:(i)溶解与该冠状化合物和反离子络合的稳定水合的肽活性剂,以及(ii)增强肽活性剂的粘膜递送。在这个方面,“非水性”旨在指小于约10%的水,更具体地小于约5%的水。因此,该粘膜递送组合物总体上在非水性介质中(例如包括酰基甘油,和有机溶剂,以及可选地脂类例如脂肪酸或中性脂类(如下面更详细说明)的介质)包括多种增溶剂。粘膜递送组合物及其组分还可以包括一种或多种另外的药学上可接受的辅剂(如下面更详细说明的),例如非离子型表面活性剂、抗氧化剂、缓冲剂、粘度调节剂、防腐剂、等渗剂、螯合剂等中的一种或多种。这样,通过使用具有稳定该肽复合物的pH范围,和/或如上所述一个或多个额外特征的这类非水性疏水载体,可以使目标公开的益处最大化。

[0098] 如上汇总的,将有效量的稳定水合的肽活性剂复合物溶于粘膜递送组合物中,并且因此当施用到其粘膜上时能够将有效量的该肽活性剂递送到宿主血流中。在某些实施方式中,与未稳定水合的肽活性剂相比较,如在本公开的粘膜递送组合物中提供的粘膜递送该肽活性剂是增强的。特别感兴趣的是其中该增强大于约10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、或90%,并且通常大于约100%(即,1倍或更大)。

[0099] 例如,可以通过本领域已知的多种技术(例如通过色谱法(例如,HPLC、质谱-分光光度法等)、酶学方法(测量底物消耗和/或修饰、或产物和/或副产物产生)、抗原-抗体结合(例如,蛋白质印迹、酶联免疫吸附测定(ELISA)等),通过生物作用(例如,如在下面实验部分中说明的,通过间接测量进入血流的肽活性剂数量的药理学生物利用率)等)定性地和/或定量地、直接地和/或间接地测量进入宿主血流中肽活性剂的量。通过已知的或多种这类技术通过比较进入宿主血流的肽活性剂的量,可以容易地确定增强作用。

[0100] 这样,在某些实施方式中,该粘膜递送组合物显示该肽活性剂的药理学生物利用率,它比胸膜内给药(pI)高约10%,通常高约15%,并且典型地约16%、17%、18%、19%、20%或更多。在一个具体实施方式中,当舌下施用该粘膜递送组合物时,该肽活性剂具有比胸膜内给药高约10%的药理学生物利用率,通常高约15%,并且更典型地约20%或更多。

[0101] 在某些实施方式中,相对于未稳定水合的肽活性剂,如在本公开的粘膜递送组合物中提供的粘膜递送肽活性剂是增强的并且能够可靠地再现。“可靠地再现”一词是指在完全相同的条件下在基本上相同的组合物的反复测试中测试的测量值保持一致的程度。这样,如果它产生基本上相同测量的一致结果,则使用本公开的粘膜递送组合物进行粘膜递送是可靠地可重现的。相对地,如果重复测试给出基本上不同测量的不一致结果,则粘膜递送组合物的粘膜递送是不可靠的。

[0102] 在进一步说明的目标公开中,现在更详细地分别评述具体组分或组成。

[0103] 稳定水合的肽活性剂

[0104] 该稳定水合的肽活性剂具有比得上或大于干燥的肽活性剂按重量计的水含量以及在有机溶剂或有机含水溶剂中的溶解度,并且是基本上非聚集以及非氧化的。

[0105] 在一个实施方式中,该稳定水合的肽活性剂具有比得上或大于从(i)处于与该肽的等电点不同,可选地远离肽的等电点的pH下的溶液或悬浮液中,并且(ii)在保持足够量的水以保持该肽的溶剂化作用和稳定性的条件下干燥的肽活性剂的按重量计的水含量以及在有机溶剂或有机含水溶剂中的溶解度。

[0106] 在一个相关实施方式中,该稳定水合的肽活性剂具有按重量计比得上该肽存储稳定的干燥形式的水含量。在这个方面,在-20°C至25°C范围内的温度下存储时当具有等于或大于一个月的储存寿命时该肽干燥形式的存储稳定性是确定的。在许多实施方式中,该肽的存储稳定的干燥形式与一种或多种药学上可接受辅剂相关联,例如共同干燥辅剂例如反离子、防腐剂、等渗剂、和/或缓冲剂。

[0107] 这样,与无水肽相比较,稳定水合的肽活性剂水含量可以是约按重量计约0.1%至约50%,并且通常地是约0.5%至约50%,1%至约30%,1%至约25%,更通常地约1%至约20%,约1%至约15%,以及典型地约1%至约10%,例如约1%至约5%。

[0108] 可以通过本领域已知的标准技术相对于无水肽对肽水合作用进行测量。例如,可以使用干燥失重法和/或卡尔-费休法(例如,J.A.Dean,Analytical Chemistry Handbook, Section 19, McGraw-Hill, New York, 1995)。或通过美国药典(USP)出版物USP-NF(2004)(它描述了美国食品和药品管理局(FDA)强制实施标准(2004--USP--Chapter 921)来测量水含量。

[0109] 就溶解度而言,在环境温度下该稳定水合的肽活性剂在给定的有机溶剂或有机含水溶剂中具有百分比溶解度值,它等于或大于0.001%,通常小于或等于125%的百分比溶解度值,并且典型地小于或等于从处于与该肽的等电点不同,可选地远离肽的等电点的pH下的溶液或缓冲液中干燥的肽活性剂的百分比溶解度值。以浓度形式容易地测量在有机或含水有机溶液或悬浮液中的溶解度,其中添加更多的该肽不增加在该溶液或悬浮液中它的浓度。还可以在相对澄清的液体或凝胶配制品中通过视检来估计溶解度(例如,如果肽配制品在外观上是基本上清澈的话,则溶解)。

[0110] pH和pI

[0111] 靶向目标组合物的pH使得该肽活性剂被充分电离以保持与希望的一种或多种络合剂的络合作用,以及当结合到非水性疏水载体中时能够溶解或再溶解。例如,当该肽的氨基基团被质子化时(电离)有助于与阳离子结合的冠状化合物络合。因此,这些目标组合物的pH与组合物中该肽活性剂的pI不同,通常与其远离,其中该肽被充分电离用来与冠状化合物和反离子络合。“等电点”一词是指该肽活性剂总体上不带有净电荷时的pH值。

[0112] 总体上,选择pH使得肽复合物保持稳定和可溶(或当制备成干燥的、预形成的肽复合物时的再溶解)。“远离肽活性剂的等电点”一词是指离开该肽活性剂等电点约1个pH单位或更大。该pH可以是高于或低于该肽活性剂的等电点,其条件是它在该组合物中稳定化该稳定水合的肽活性剂用于给定的最终用途的范围内。因此在某些实施方式中,该pH是高于该肽活性剂的pI,而在其他实施方式中,该pH是低于该肽活性剂的pI。在某些实施方式中,该pH是离开该肽活性剂的等电点约0.1至约4个pH单位。在一些实施方式中,该pH是离开该肽活性剂等电点约0.5至约3个pH单位,包括约1至约2个pH单位。

[0113] 可以容易地确定以及调节给定组合物的实际pH用来保持单独地,和/或在非水性疏水载体中与冠状化合物和/或反离子络合的稳定水合的肽活性剂的稳定性。在某些实施方式中,包括缓冲液用来将pH保持在给定范围内。在主要包含水的溶剂混合物中,缓冲液的PKa接近于水的数值。相对地,当有机溶剂的比例增加时,缓冲剂pKa改变。例如,中性弱酸(例如乙酸和阴离子酸例如 H_2PO_4^-)典型地得到较弱的值,并且当有机溶剂比例增加时pKa变得更大。阳离子酸(例如 NH_4^+)得到较强的值,但是在较高有机物浓度下这个趋势逆转并且它们变得较弱。

[0114] 因此,该pH能够以经验方式接近,和/或通过参照已知pH的标准缓冲溶液计算溶液pH而进行估计(例如,Rondinini, S., *Analytical Bioanalytical Chem*(2004)374(5):813-816; Bosch et al., *Anal. Chem.*(1996)68(20):3651-3657; Subirats et al., *J Chrom A*, (2007)1138:203-215; Subirats et al. *Separation & Purification Reviews*(2007)36(3):231-255; 以及Gagliardi et al. *J. Chromatography A*(2005)1077(2):159-169)。在这类条件下还可以确定肽类的pKa(和等电点)值(例如, Sanz-Nebot et al., *J. Chromatography A*(2002)942(1-2):145)。

[0115] 当包括反离子和/或缓冲剂时,针对选择的考虑包括在组合物中的缓冲容量、溶解度、以及离子强度。因此,优化pH以增加肽的离子化形式相对于中性形式的比率(即,远离该肽的等电点)可以在水溶液、有机溶液、以及含水有机溶液中实现,从而有助于冠状物和反离子的络合作用。

[0116] 肽活性剂

[0117] 本公开的肽活性剂是当与目标粘膜递送组合物和方法结合施用其粘膜递送被促进或增强的那些肽。例如可以使用在下面实验部分中使用的测定法容易地确定给定的肽活性剂是否适合于根据本公开的用途。总体上,如果肽活性剂与本公开的目标非水性疏水载体结合的粘膜递送将有效量的试剂递送到宿主血流中,则它适用于目标方法中,特别地其中如通过测量宿主血流中存在的肽浓度确定的(例如使用适合于如上讨论的并且在下面实验部分中说明的这类目的的监测系统),与在不存在粘膜递送载体下的粘膜递送该肽相比较(例如处于无菌盐水溶液中的肽)这种递送增加了1至10倍或更多,例如增加了50倍或更多,并且有时增加了100倍或更多。在某些实施方式中,该肽活性剂是通过粘膜递送增加

了它的发生率和/或可观察到生物作用的强度一种(例如,如在下面实验部分中所述小鼠测定法中观察到的)。

[0118] 感兴趣肽的实例包括但不限于acetalin类(例如,acetalin 1、2以及3(乙酰基加上脑啡肽))、促肾上腺皮质激素(ACTH)和相关肽类、脂肪动员激素类(例如肾上腺髓素)、ADP-核糖基化因子(ARF)、肾上腺髓素肽类、刺鼠(Agouti)相关肽类、咽侧体抑制素、白糊精肽类(amylin peptides)、淀粉样蛋白肽类、血管紧张素类和相关肽类、膜联蛋白、各种抗炎性肽类、抗微生物剂和相关肽类、抗氧化剂肽类、apelin肽类、凋亡肽类、Bad和Bag细胞肽类、肾上腺髓质肽类、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)、铃蟾肽(bombesins)、缓激肽、C-肽类、C3a肽类、降钙素和相关肽类、CART(可卡因-和苯丙胺调节的转录本)肽类、Casomorphin类、半胱天冬酶相关肽类、细胞附着肽类、胆囊收缩素-促胰酶素肽类、促皮质素相关肽类、细胞色素类和相关肽类、细胞因子类(例如粒细胞集落刺激因子、红细胞生成素等)、趋化因子类、防御素类、强啡肽类、内啡肽类、内啡肽类、内皮缩血管肽类、脑啡肽类、艾塞那肽类、纤维蛋白原和相关肽类、纤连蛋白片段、加兰肽类、肠抑胃肽类(GIP)、胃泌素类、葛瑞林(ghrelin)类、高血糖素、高血糖素样肽类、生长因子类、生长激素相关肽类、鸟苷蛋白类、热休克蛋白类、丙型肝炎病毒(HCV)相关肽类、高迁移率组(HMG)肽类、HIV相关肽类、整联蛋白类、白细胞介素类、干扰素类、激酶类/磷酸酶底物类、促黄体激素释放激素类和相关肽类、基质金属蛋白酶类(MMP)、黑素-A(melan-A)和粘蛋白相关肽类、黑色素细胞刺激激素类和类似物、髓磷脂碱性蛋白质类(MBP)、肌球蛋白、钠尿肽类、神经激肽类、神经调节肽类、神经肽Y和类似物、神经肽类、神经降压肽类和相关肽类、NF- κ B/转录因子相关肽类、食欲素类、骨钙素片段、OVA肽类、催产素类、血管升压素类、去氨加压素和相关肽类、胰多肽类、甲状旁腺激素类和相关肽类、肽YY和类似物、肽多糖肽类、磷肽类、植物螯合肽类、垂体腺苷酸环化酶激活肽类(PACAPS)、朊蛋白(PrP)片段类、催乳素释放肽类、蛋白脂质蛋白类(PLP)、salusin肽类、saposin相关肽类、分泌素类、选择素相关肽类、信号转导肽类、促生长素抑制素类、P物质和类似物、速激肽相关肽、凝血酶相关肽类、凝血酶敏感蛋白类、促甲状腺激素释放激素和相关肽类、TNF肽类、毒素类、尾加压素相关肽类、血管活性肠肽类(VIP)、加压素相关肽类、病毒肽类、等等。

[0119] 特别感兴趣的是肽激素类,它们是当进入到血流中时显示活性并且在活的动物体内具有内分泌功能的一类肽。特别感兴趣的肽激素的实例包括但不限于高血糖素、高血糖素样肽、胰岛素、促生长素抑制素、降钙素、甲状旁腺激素等,以及它们的类似物/衍生物。因此在某些实施方式中,该肽活性剂是一种肽激素,例如胰岛素以及肠降血糖素模拟物类别如艾塞那肽类(exendin)以及相关的类似物/衍生物(例如化学合成的和/或生物方式生产的艾塞那肽类例如艾塞那肽-3和艾塞那肽-4、利拉鲁肽、高血糖素样肽-1(GLP-1)、和Taspoglutide、Albiglutide、ZP10(AVE0010)、以及它们各自类似物/衍生物)。

[0120] 天然存在的肠降血糖素例如GLP-1在从肠释放到循环系统中之后显示促胰岛素特性。GLP-1的作用包括(a)以葡萄糖依赖方式刺激胰岛素分泌,(b)抑制高血糖素,(c)降低食欲以及食物摄入,(d)减慢胃排空,(e)在动物以及组织培养实验中刺激 β -细胞新生、生长以及分化,以及(f)体外抑制由不同毒素诱导的 β -细胞凋亡。

[0121] 天然存在的艾塞那肽是从外分泌腺分离的但是具有内分泌作用的肽激素类。艾塞那肽刺激应答于血糖水平升高的胰岛素分泌,并且调节胃排空用来减慢摄入的糖进入血

流中。艾塞那肽-3是一种39-氨基酸肽,它与VIP(血管活性肠肽)、分泌素、helospectin I和II以及毒蜥素享有同源性。它刺激增加细胞cAMP以及淀粉酶从分散的豚鼠胰腺泡中释放。艾塞那肽-4,最初地从蜥蜴毒蜥(*Heloderma suspectum*)的口腔分泌物中分离的一种39个氨基酸的肽,已经显示与高血糖素样肽-1(GLP-1)享有某些活性。

[0122] 依泽那肽(艾塞那肽, Exenatide)(**BYETTA**®(艾塞那肽注射剂)的活性成分,也称为艾塞那肽-4)是一种GLP-1拮抗剂,它通过模拟天然发生的GLP-1的作用改善了葡萄糖内稳态。通过已知机理的组合(包括葡萄糖依赖性胰岛素分泌,第一相胰岛素应答的恢复、调节高血糖素分泌、延缓胃排空、以及降低食物摄入)通过减少禁食以及食后葡萄糖浓度改善了升血糖控制(升胰岛素控制, glycemic control)。

[0123] 作为药物,艾塞那肽是批准用于治疗2型糖尿病的(其中身体不能正常地使用胰岛素,并且因此不能控制血液中糖的数量的病症)皮下注射的肠降血糖素模拟肽。艾塞那肽是与二甲双胍、磺酰脲、或噻唑二酮结合使用的(联合使用的)。当血糖水平较高时艾塞那肽通过刺激胰脏分泌胰岛素来起作用。胰岛素帮助将糖从血液移动到其他身体组织中,在那里它用于产能。艾塞那肽还显示使胃排空并且引起食欲降低。艾塞那肽不用于治疗1型糖尿病(其中身体不能生产胰岛素并且因此不能控制血液中糖数量的病症)。艾塞那肽通常在早餐和晚餐之前60分钟内每日注射两次。

[0124] 利拉鲁肽是一种GLP-1衍生物,它类似于艾塞那肽在例如治疗2-型糖尿病中找到用途。在皮下注射11-15小时之后利拉鲁肽具有一个半衰期,这使它适合于每日一次给药(与Byetta的每日两次相对比)。利拉鲁肽的延长作用是通过附连到GLP-1分子上的脂肪酸分子来实现的,它结合到皮下组织和血流中的白蛋白上。然后活性GLP-1以较慢的、一致速率从白蛋白中释放。与GLP-1相比较,与白蛋白结合还导致了更慢的降解以及降低了利拉鲁肽通过肾脏从循环中消除。

[0125] 因此,用于本公开目标方法以及组合物中的肽活性剂可以包括肠降血糖素模拟物,例如GLP-1,以及它的各种类似物/衍生物,包括艾塞那肽-4、利拉鲁肽、以及它们的各种类似物/衍生物。肠降血糖素模拟物以及感兴趣的相关化合物在美国专利号5,118,666;5,120,712;5,187,154;5,264,372;5,376,637;5,424,286;5,512,549;5,545,618;5,552,520;5,574,008;5,614,492;5,631,224;5,686,511;5,846,937;5,958,909;6,162,907;6,191,102;6,268,343;6,284,727;6,358,924;6,448,045;6,458,924;6,506,724;6,528,486;6,703,359;6,706,689;6,723,530;6,767,887;6,828,303;6,849,708;6,852,690;6,858,576;6,872,700;6,884,585;6,899,883;6,902,744;6,911,324;6,924,264;6,956,026;6,982,248;6,989,148;6,989,366;7,022,674;7,056,734;7,056,887;7,078,375;7,084,243;7,115,569;7,119,168;7,138,375;7,138,486;7,153,825;7,157,555;7,164,005;7,220,721;7,223,725;7,226,990;7,259,234;7,273,850;7,297,761;7,307,148中进行说明,它们的披露内容通过引用结合在此。

[0126] 用于本公开的目标方法以及组合物中的另外的肽活性剂可以包括胰岛素,例如人胰岛素以及它的各种类似物/衍生物。胰岛素和感兴趣的相关化合物在美国专利号4,511,505;5,631,347;5,646,242;5,693,609;5,700,904;5,750,497;5,922,675;6,011,007;6,051,551;6,159,931;6,162,895;6,268,335;6,309,633;6,444,641;6,465,426;6,531,448;6,713,452;6,770,625;6,828,297;6,835,802;6,858,580;6,867,183;6,869,930;6,

913,903;7,030,084;7,060,675;7,084,114;7,084,121;7,166,571;7,169,889;7,196,059;7,211,557;7,273,921;7,312,192中进行说明,它们的披露内容通过引用结合在此。

[0127] 用于本公开的目标方法以及组合物中的其他肽活性剂可以包括甲状旁腺激素、或降钙素(例如用于治疗佩吉特病、高血钙以及骨质疏松,包括天然的,合成的或重组的人、鲑鱼、猪或鳗鱼降钙素)。甲状旁腺激素,降钙素以及感兴趣的相关化合物在美国专利号4,692,433、以及RE40,850中进行说明,它们的披露内容通过引用结合在此。

[0128] 在目标方法以及组合物的某些方面中,该肽活性剂是肠降血糖素模拟肽。在一个特征实施方式中,该肠降血糖素模拟肽是艾塞那肽-4以及它的类似物/衍生物。在一个特征性实施方式中,该肠降血糖素模拟物是利拉鲁肽以及它的类似物/衍生物。在其他实施方式中,该肽活性剂是类高血糖素肽(GLP-1)-1以及它们的类似物/衍生物。在其他实施方式中,该肽活性剂是胰岛素以及它们的类似物/衍生物。在一些实施方式中,该肽活性剂是除了选自在此所述肽(例如胰岛素)的一种或多种的肽,包括大于约50个氨基酸的肽,例如大于约100个氨基酸的肽。

[0129] 本公开的范围还包括这些肽活性剂的药物前体。通常地这类药物前体是在体内可易于转换成所需要化合物的化合物的功能性衍生物。因此,在本公开的方法中,术语“给予(施用)”包括给予(施用)明确公开的化合物或与尚未明确公开的化合物一起给予(施用),但是在给予(施用)到需要它的受试者体内之后在体内它转换成特定化合物。用于选择和制备适当药物前体衍生物的常规步骤例如在Wermuth,“Designing Prodrugs and Bioprecursors”in Wermuth,ed.The Practice of Medicinal Chemistry,2d Ed.,pp.561-586(Academic Press 2003)中进行说明。药物前体包括具有翻译后位点或合成修饰位点,酶或化学可断裂键的肽类,例如具有蛋白酶可切割前导序列残基或序列的肽,或在体内水解(例如在人体内)从而产生在此所述的适合于本公开化合物的酯。适当的酯基团包括但不限于从药理学上可接受的脂肪族羧酸,具体地链烷酸、链烯酸、环烷酸以及烷二酸衍生的那些。示例性的酯类包括甲酸酯类、乙酸酯类、丙酸酯类、丁酸酯类、丙烯酸酯类、柠檬酸酯类、琥珀酸酯类、以及琥珀酸乙酯类。

[0130] 冠状化合物

[0131] 这些冠状化合物包括例如环状聚醚类(冠醚类,例如18-冠-6)以及环状聚酯类(冠酯类,例如聚内酯类如无活菌素(nonactine)以及四抗菌素(tetranactine),聚乙醇酸酯或乳酸酯),以及它们的类似物/衍生物(例如,WO 08/037484;Lifson et al.,J.Am.Chem.Soc.(1983)105:3866-3875;Lifson et al.,J.Am.Chem.Soc.(1984)23:2577-2590;以及McGeary et al.,Tetrahedron(2000)56:8703-8713;这些参考文献以其全部内容结合在此)。特别感兴趣的是选自下面的冠状化合物:(i)环状聚酯;(ii)环状聚酰胺;(iii)环状聚醚;(iv)环状聚脲;(v)聚硫酯(polythioester);(vi)氨基含氧酸的聚合物;(vii)聚二硫化物;(viii)环状聚二噁烷酮,以及(ix)属于(i)至(ix)的多于一个的环状化合物,其中该冠状物是能够与阳离子例如质子化的伯氨基基团($-\text{NH}_3^+$),和/或质子化的仲氨基基团($-\text{NH}_2^+$),和/或质子化的胍基基团($-\text{NH}-\text{C}(=\text{NH}_2^+)-\text{NH}_2$)形成电荷屏蔽复合物的结合阳离子的冠状化合物。

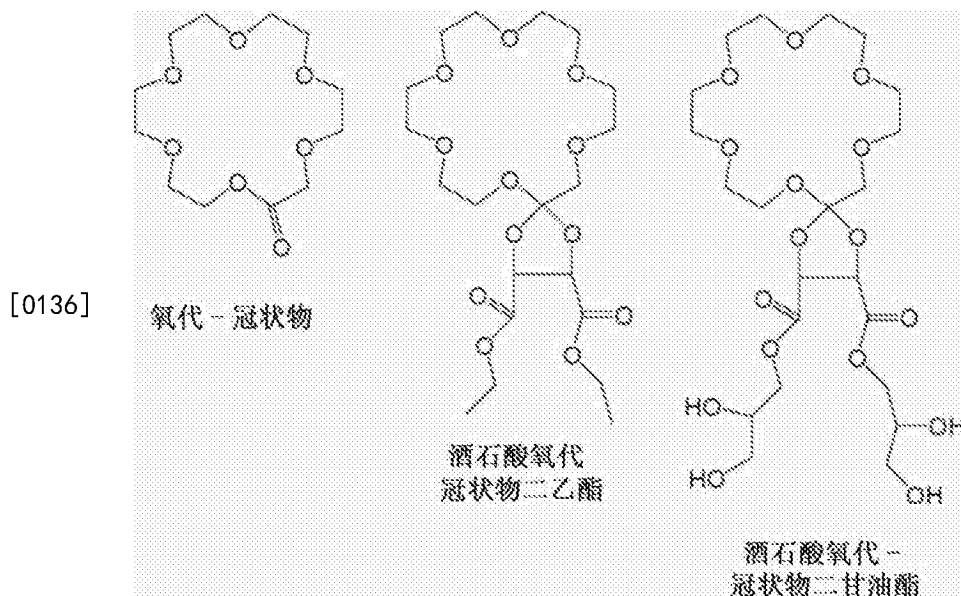
[0132] 这些冠状化合物包括例如环状聚醚类。

[0133] 在某些实施方式中,这些冠状化合物是环状聚醚类、环状聚酯类、以及环状缩酚肽

(其中“缩酚肽”是指包括 α -羟基酸类和 α -氨基酸类、或它们混合物或由其构成的冠状化合物,它们通过 α -羟基酸的羟基与羟基酸亦或氨基酸的羧基基团之间的酯键以及通过 α -氨基酸的氨基基团与羟基酸亦或氨基酸的羧基基团之间的酰胺键连接到彼此上)。目标冠状化合物的直链形式,例如它们的断裂(cleavage)形式,能够以带电荷络合剂形式用于本公开的一些方面中。

[0134] 这样,在某些实施方式中,该冠状化合物包括可生物降解的键。通常地,该生物可降解的键是在体内可断裂的。特别感兴趣的生物可降解键的实例包括酯类,例如羧酸酯类(-C(O)-O-)、硫酯类(-C(O)-S-)、原酸酯类(-C(OR¹)(OR²))以及(-C(OR¹)(OR²)(OR³))等。生物可降解键的另外实例包括二硫化物(-S-S-)、希夫碱(R¹R²C=N-R³)等。特别感兴趣的是其中生物可降解键是酯,并且更具体地选自羧酸酯,以及原酸酯的酯。在与其同日提交的名称为“Orthoester derivatives of crown ethers”并且具有律师案号“R1856”的共同未决的专利申请中公开了特别感兴趣的冠状化合物,该参考文献以其全部内容结合在此。羧酸酯和原酸酯冠状化合物的实例包括但不限于氧代-冠状物以及它们的类似物/衍生物,具体地氧代-冠状物醚类。

[0135] 在一个实施方式中,这些氧代-冠醚包括4至8个配位氧环原子,8至16个环碳原子,以及至少一个氧代取代侧链。特别感兴趣的是氧代-(18-冠-6)化合物以及它们的类似物/衍生物,例如如下面所示包括选自氧代-(18-冠-6)、酒石酸氧代-(18-冠-6)-二乙酯、以及酒石酸氧代-(18-冠-6)-二甘油酯结构的那些。



[0137] 反离子

[0138] 存在反离子允许形成稳定水合肽活性剂的可电离基团的中性电荷种类。总体上,反离子以在部分中和、或赋予该稳定水合的肽活性剂整体中性的条件下与冠状化合物相结合的数量存在。在某些实施方式中,该反离子是酸性盐(例如,水杨酸、乙酸、三氟乙酸、酒石酸、磷酸、乳酸、富马酸、马来酸、柠檬酸、甲磺酸、对-甲苯磺酸)、氨基酸(例如,赖氨酸、甘氨酸、组氨酸、精氨酸)、或修饰的氨基酸(例如,N-乙酰基-赖氨酸-酰胺,N-乙酰基-精氨酸-酰胺)的反离子。还考虑了不同反离子的组合。

[0139] 因此,在一些实施方式中,该反离子选自酸性盐、氨基酸、修饰的氨基酸、以及它们

的混合物。一个方面是其中酸性盐的反离子是亲水性酸或亲脂性酸。感兴趣的亲水性酸的实例包括但不限于三氟乙酸、磺酸、以及苯甲酸。特别感兴趣的亲脂性酸的实例包括但不限于芳基和烷基磺酸类例如十二烷基磺酸以及更高级同系物,磷脂酰甘油衍生物例如二月桂酰基磷脂酰甘油(DLPG),硫辛酸(lipoic acid)等。这样,可以使用其他适当的亲脂性酸类。特别感兴趣的是强亲脂性酸(例如烷基磺酸以及更高级的同系物)的酸性盐的反离子。在某些实施方式中,该亲水性酸选自由三氟乙酸、磺酸、以及苯甲酸组成的组。在其他实施方式中,该亲脂性酸是十二烷基磺酸。当使用较强酸性反离子时(例如十二烷基磺酸),要小心避免例如易于包含抗氧化剂的肽类氧化,限制反离子浓度等。

[0140] 如上所述,亲脂性酸类,例如具有在2至30个之间,并且通常在8至10个之间碳原子烷基链的烷基磺酸类是特别感兴趣的。在芳环上具有一个或多个烷基取代基的芳基磺酸类(每个烷基取代基通常具有2至30之间,更通常在8至10个之间碳原子)是适当反离子的另外的实例。在一些实施方式中,还可以使用某些磷脂类作为反离子。例如,在磷酸酯上具有至少一个酸性质子的磷脂类,例如具有一个酸性质子的磷脂酰甘油或磷脂酰糖,或具有两个酸性质子的磷脂酸是令人感兴趣的。对应地包括在这类磷脂或磷脂酰部分中的链烷酸通常各自具有4至30个之间,更典型地在6至20个之间,并且通常在8至18个之间的碳原子。包括两个链烷酸的磷脂可以是对称的亦或非对称的。在后者情况中,磷脂分子包括两个不同的脂肪酸。在另一个实施方式中,这些磷脂具有天然起源,像例如磷脂酰肌醇。

[0141] 在某些感兴趣的实施方式中,该反离子可以是具有多个酸性化合价的酸(多质子)或多羧酸。特别感兴趣的是包括但不限于磷酸硫酸等的无机酸类,以及包括但不限于双羧酸芳香族酸类例如苯二甲酸以及对苯二甲酸,以及来自烷基草酸、丙二酸、琥珀酸、酒石酸、马来酸、富马酸等的有机酸类。

[0142] 实际上,在一个具体实施方式中,选择的双羧酸可以用作反离子用来使肽侧链的氨基基团(显著地赖氨酸以及精氨酸)产生阳离子电荷。因此在一个具体实施方式中,可以制备每个氨基基团反离子具有约1个双羧酸的肽活性剂,并且然后可以使pH从约pH6至pH8恢复到大约中性。在这类条件下,在肽链上的氨基基团(具体地赖氨酸以及精氨酸)仍然可以通过该酸的第一酸性部分完全质子化,并且另一个酸性功能同时电离并且适合与缓冲剂形成盐产生额外的阳离子电荷,例如钠或钾。在这种策略下,可以显著地增加肽的阳离子电荷,有可能导致更好的溶解度(溶解性),减少聚集并且增强肽稳定性。

[0143] 非水性疏水载体

[0144] 非水性疏水载体通常能够增溶,或保持肽复合物和/或肽盐均匀分散在其中的溶解性。因此,当结合在非水性疏水载体中时该肽复合物和/或肽盐在外观上可以是清澈或浑浊的,其条件是有效量的肽活性剂均匀地分散在其中而不形成不想要的沉淀和/或聚集体。如上所述,特别感兴趣的是其中粘膜组合物的非水性疏水载体包括至少一种酰基甘油,以及至少一种有机溶剂和/或脂类,它们各自独立地以对于下面各项有效的量存在:(i)使与冠状化合物和/或反离子络合的稳定水合的肽活性剂溶解以及(ii)增强肽活性剂的粘膜递送。

[0145] 酰基甘油

[0146] 酰基甘油体现不溶于水的甘油(丙-1,2,3-三醇)与脂肪酸的酯类,并且可以细分成单、二或三-0-酰基甘油(即,根据酰基基团的数量以及位置的1-或2-甘油单酯类;1,2-或

1,3-甘油二酯类;以及甘油三酯类,以及用于混合物的甘油单-二酯类等)。酰基甘油的实例包括但不限于玉米油二甘油单-二-三酯类、中链甘油(C_8-C_{10})单-以及二酯类、长链甘油三酯类(蓖麻油、玉米油、棉籽油、橄榄油、花生油、薄荷油、红花油、芝麻油、大豆油、氢化大豆油、氢化蔬菜油)、以及中链甘油三酯类(例如从椰子油或棕榈子油衍生的辛酸/羊脂酸甘油三酯类)。这类酰基甘油类通常认为可安全地用作直接的食物添加剂,以及用作化妆品以及药物应用。具有取代或未取代的、饱和或不饱和的约8-10个碳(C_8-C_{10})以及更高级同系物的脂肪链的酰基甘油类是略溶于或不溶于水的,是特别感兴趣的。

[0147] 在某些实施方式中,该酰基甘油是选自单酰基甘油、二酰基甘油、以及它们的混合物。特别感兴趣的是在环境的、正常室温下是固体或半固体的单酰基甘油类以及二酰基甘油类,具体地是中链(C_8-C_{10})单-以及二酰基甘油。因此,一个特征性方面是针对中链(C_8-C_{10})单酰基甘油类,例如单癸酰基甘油。

[0148] 根据给定的给药途径以及剂型,能够以一定数量包括至少用作酰基甘油使得该配制品在希望的温度下是液体、凝胶、或固体或半固体。例如固体口服递送配制品能够以一定数量使用一种或多种特定的酰基甘油使得该配制品在可达约 $50^{\circ}C$ 至约 $55^{\circ}C$ 的温度下是固体或半固体。相对地,可以选择一种酰基甘油配制品,在比这个温度低的温度下该配制品是液体或凝胶。例如,可以选择一种酰基甘油配制品使得以一定数量包括至少一种酰基甘油从而提供一种配制品,该配制品在 $4^{\circ}C$ 下是固体,并且在室温下或在宿主体温下或其附近融化(例如,在 $4^{\circ}C$ 是固体并且在 $37^{\circ}C-45^{\circ}C$ 附近融化或开始融化)。特别感兴趣的是在低于宿主大致体温的温度下是固体或半固体的酰基甘油配制品,例如在小于约 $37^{\circ}C-45^{\circ}C$ 下是固体或半固体的酰基甘油配制品。通常地,可以基于其熔点选择具有这类特征(除了给定配制品的其他组分)的酰基甘油。特别感兴趣的是在环境温度下是固体或半固体并且具有约 $60^{\circ}C$ 或更低,通常地约 $55^{\circ}C$ 或更低,并且更典型地约 $53^{\circ}C$ 或更低熔点的酰基甘油,例如单癸酰基甘油具有约 $53^{\circ}C$ 的熔点。许多这类酰基甘油是已知的并且可商购。

[0149] 特别感兴趣的是具有不饱和长烷基链的酰基甘油(优选 $C_{18}-C_{21}$),例如油酸单酯(mono-olein)(与油酸的甘油酯)、亚油酸单酯、反油酸单酯(mono elaidin)、芥子酸单酯等,在室温下它们是液体和/或半固体。

[0150] 例如,在低于大致宿主体温的温度下中链(C_8-C_{10})单-以及二酰基甘油典型地是固体或半固体,并且因此具有,或可以配制以具有,低于大致宿主体温的熔点,通常小于约 $37^{\circ}C$,并且这样是特别令人感兴趣的。因此,一旦将这类酰基甘油化合物递送到宿主体内,宿主体温可以融化该半固体物质,允许根据需要溶解和递送该肽活性剂。

[0151] 因此,在低于宿主大致体温的温度下是半固体的酰基甘油可以有利地用于(1)降低粘膜递送载体的体积,因为它们液体形式相比较固体或半固体具有减少的体积,以及(2)为固体或半固体剂型提供灵活性(如下面更详细说明的)。本公开的这个方面还有助于在肽活性剂保持在粘膜递送组合物中以避免在递送之前不希望的泄露,当递送时更均匀地溶解该肽活性剂,通常增强了跨感兴趣粘膜的渗透性,以及将该肽活性剂以其稳定水合形式保持在粘膜递送组合物中。

[0152] 因此在某些实施方式中,在低于宿主大致体温的温度下该酰基甘油是半固体。在一个具体实施方式中,在环境的、正常室温下该酰基甘油是半固体,例如中链单-以及二酰基甘油。本公开的一个特征性方面是针对中链(C_8-C_{10})单酰基甘油类,例如单癸酰基甘油。

[0153] 在其他实施方式中,一种或多种饱和的酰基甘油的混合物(优选C6-C24)可以与如上定义的一种或多种长烷基链不饱和酰基甘油一起使用。使用这类混合物允许优化多种物理/化学特性,例如但不限于本发明组合物的粘度、以及熔点。

[0154] 脂质(酯类)

[0155] 脂类通常定义为疏水或两亲的小分子。脂类的实例包括脂肪类、蜡类、甾醇类、脂溶性维生素类(例如维生素A、D、E以及K)、甘油单酯类、甘油二酯类、磷脂类等。因此,在某些实施方式中,酯类组分包括酰基甘油,例如当脂类是一种油时,例如玉米油甘油单-二-三酯、长链甘油三酯例如橄榄油、蓖麻油、玉米油、棉籽油、花生油、薄荷油、红花油、芝麻油、大豆油、氢化大豆油、氢化植物油、中链甘油三酯例如从椰子油或棕榈子油等衍生的辛酸/羊脂酸甘油三酯。在某些实施方式中,该脂类不是一种酰基甘油,例如当该脂类是脂肪酸、或一种中性脂类例如维生素E(例如, α -、 β -、 γ -、以及 δ -生育酚类,以及相应的四生育三烯酚类,它们是脂溶性中性维生素)时。

[0156] 特别感兴趣的是其中该脂类包括脂肪酸,更具体地渗透性增强的脂肪酸,该脂肪酸是脂肪酸羧酸,它可以是饱和或不饱和的、支链或直链的,并且可以包括不同脂肪酸的混合物。除了饱和之外,脂肪酸是短、中或长(链)的。短链脂肪酸是具有小于7个碳脂肪族尾部的脂肪酸。中链脂肪酸是具有7-14个碳的脂肪族尾部的脂肪酸。长链脂肪酸是具有16个碳或更多碳的脂肪族尾部的脂肪酸。特别感兴趣的脂肪酸的实例包括具有7-19个碳原子选自羊脂酸、辛酸、壬酸、癸酸、十一烷酸、十二烷酸、肉豆蔻酸、棕榈酸、硬脂酸、花生酸、以及它们混合物的饱和脂肪酸。不饱和脂肪酸的实例包括具有7-19个碳原子选自棕榈油酸、油酸、亚油酸、 α -亚油酸、以及它们混合物的那些。这些脂肪酸的每一种都在不同消费品中找到用途,包括它们作为食物添加剂、在化妆品、以及药物应用中的用途,并且因此总体上可以认为对于它们的预期用途是安全的。

[0157] 感兴趣的一个方面是渗透性增强的脂肪酸用作粘膜递送组合物的赋形剂用来帮助和/或保持肽活性剂处于其稳定水合状态。为了这个目的具有从7至14个碳原子并且具体地7-12个碳原子的渗透性增强的脂肪酸是特别感兴趣的。一个特征性方面是一种渗透性增强的脂肪酸,该脂肪酸是选自羊脂酸、辛酸、壬酸、癸酸、十一烷酸、十二烷酸的饱和脂肪酸。特别感兴趣的是壬酸,并且因此当用于本公开的粘膜递送组合物中时,这些脂肪酸呈现其粘膜递送特性。例如如在此说明的,可以容易地确定脂肪酸的渗透性增强特征。

[0158] 在许多实施方式中,该非水性疏水载体包括能够溶解与冠状化合物和/或反离子络合的稳定水合的肽活性剂的非水性溶剂。根据本公开的非水性溶剂包括可以用作药物或诊断组合物中的组分的溶剂,和/或可以在其制造和配制过程期间中使用的溶剂。换言之,这类溶剂的医学用途得到批准和/或它们的用途没有对有待治疗的个体健康造成威胁。这样,术语“非水性溶剂”还包括天然产物例如油类,以及天然产物衍生物类例如Cremofor EL等。

[0159] 有机溶剂

[0160] 在一个实施方式中,该非水性疏水载体包括至少一种有机溶剂。术语“有机溶剂”是本领域已知的并且涉及通常用于化学工业中,能够溶解或分散一种或多种物质的碳基(含碳)物质。总体上讲,有机溶剂是比水更亲脂性或更疏水性的。其结果是,它们的logP值通常大于零。

[0161] 特别感兴趣的是非极性有机溶剂类、具有比水更小偶极距的有机溶剂类、以及疏水性的有机溶剂类(即,难以或根本与水混溶的溶剂)。根据本公开的有机溶剂是指未取代的烃溶剂例如石蜡烃、脂肪烃以及芳香烃类以及包含杂原子(例如氧(例如,醇类、酮类、二醇酯类)、卤素类(例如四氯化碳)、氮(例如,DMF、二甲基甲酰胺以及乙腈)或硫(例如,DMSO:二甲基亚砷))的它们的衍生物。

[0162] 常用的有机溶剂是甲醇、乙醇、从C₃至C₁₀的醇类、乙腈、丁酮、1,1,1-三氟乙醇(TFE)、六氟异丙醇(HFIP)、乙酸乙酯、四氯化碳、丁醇、二丁醚、二乙醚、环己烷、亚甲基氯(二氯甲烷)、己烷、乙酸丁酯、二异丙醚、苯、二戊醚、氯仿、庚烷、四氯乙烯、甲苯、十六烷、二甲基甲酰胺(DMF)、四氢呋喃(THF)以及二噁烷。

[0163] 在某些实施方式中,至少一种有机溶剂是水溶性的有机溶剂。这种水溶性有机溶剂的实例包括但不限于六乙二醇、聚乙二醇300、聚乙二醇400、乙醇、丙二醇、甘油、N-甲基-2-吡咯烷酮、二甲基乙酰胺、以及二甲基亚砷。这些组分的每一种都是可商购的,发现于多种药物产品中,并且通常认为对于它们的预期用途是安全的。因此,在某些实施方式中,该水溶性的有机溶剂包括湿润剂(例如二醇、多元醇、或它们的混合物)或由其组成。在其他实施方式中,该水溶性的有机溶剂是极性非质子溶剂。在一些实施方式中,该水溶性有机溶剂包括极性非质子溶剂与湿润剂的混合物。

[0164] 湿润剂是具有用来与水分子形成氢键的亲水性的吸湿性物质。它典型地是具有数个亲水性基团的分子,这些基团最通常地是羟基基团,但是也可以遇到胺类以及羧基基团(有时酯化的)。湿润剂的实例包括甘油、丙二醇以及甘油三乙酸酯。其他种类可以是多元醇例如糖醇类赤藓醇、阿糖醇、木糖醇、核糖醇、甘露醇、山梨醇、异麦芽糖醇、麦芽糖醇、以及拉克替醇、或聚合物多元醇例如聚葡萄糖或天然提取物类例如皂树皮,或聚乙二醇类例如六乙二醇(MW 282.3)、聚乙二醇300或聚乙二醇400。

[0165] 在某些实施方式中,一种或多种二醇、多元醇以及它们的混合物包括在该非水性疏水载体中不仅有助于溶解稳定水合的肽活性剂,而且作为OH(羟基)基团的来源(它易于与该肽形成氢键以有助于稳定作用)。作为举例,当配制成干粉或残余物时,肽类,具体地较大的肽类(例如蛋白)可以与糖醇例如甘露醇一起干燥从而保持折叠以及生物活性。这是因为当无水(在溶液中)以及以干粉或残余物形式配制时,已经发现这些肽通常失去生物活性。

[0166] 特别感兴趣的是包括极性非质子溶剂、丙二醇、甘油、以及聚乙二醇中的两种或多种的混合物的水溶性有机溶剂。甘油(或丙-1,2,3-三醇)是无色、无嗅、粘稠液体,广泛用于食物以及药物配制品中。也通常称为甘油或丙三醇,它是一种糖醇,并且具有甜味以及低毒性。甘油具有三个亲水性醇羟基基团,它们负责它在水中的溶解性以及它的吸湿特性。丙二醇(或丙-1,2-二醇)是一种二醇,通常是无味、无嗅、以及无色的澄清油状液体,它具有吸湿性并且与水、丙酮、以及氯仿混溶。由于其低慢性口服毒性,对于用作直接食品添加剂,以及用于化妆品以及药物应用而言丙二醇通常被认为是安全的(GRAS)。聚乙二醇(或PEG),也称为聚乙烯氧化物(PEO)或聚氧乙烯(POE),是聚醚类。特别感兴趣的是具有低于20,000g/mol分子量的PEG低聚物以及聚合物,以及多种衍生物,其中最常见的是单官能的甲基醚PEG(甲基氧基聚乙二醇),缩写为mPEG。特别感兴趣的是具有低于8000g/mol、4000g/mol、1000g/mol、800g/mol、700g/mol、或600g/mol分子量的PEG二醇类,并且具体地具有在约200-500g/mol

之间分子量的PEG二醇类,例如六乙二醇,并且更好地是称为PEG300和PEG 400的。关于上面提到的其他组分,对于用作直接的食品添加剂,以及用于化妆品和药物应用而言,目标的PEG化合物通常认为是安全的。

[0167] 极性非质子溶剂是享有质子溶剂的离子的溶解力但是缺少酸性氢的溶剂。这些溶剂通常具有较高的介电常数以及较高的极性。实例是N-甲基-吡咯烷酮(或N-甲基-2-吡咯烷酮)、二甲基亚砷、二甲基甲酰胺、二噁烷以及六甲基磷酸三酰胺。在目标组合物中极性非质子溶剂的一个优点是它们的高溶解特性以及保持和/或减少肽的不希望的电离作用的能力。特别感兴趣的是N-甲基-2-吡咯烷酮。N-甲基-2-吡咯烷酮(NMP,Pharmasolve)是非常强的增溶剂并且作为增溶剂发现于数种可商购的药物产品中。它仍以挥发组分的形式发现于烧烤的坚果中,并且是可与水、乙醇、醚、氯仿、苯、乙酸乙酸以及二硫化碳混溶的通用溶剂。

[0168] 在某些实施方式中,该有机溶剂包括一种非离子型表面活性剂。该非离子型表面活性剂还可以是一种非水性溶剂、有机溶剂、和/或水溶性有机溶剂。非离子型表面活性剂的实例包括但不限于聚乙二醇35蓖麻油(Cremophor EL)、聚乙二醇40氢化蓖麻油(Cremophor RH 40)、和聚乙二醇60氢化蓖麻油(Cremophor RH 60)、以及d- α -生育酚、聚乙二醇1000琥珀酸酯、聚山梨酯20、聚山梨酯80、山梨坦单月桂酸酯(司盘20)、山梨坦单棕榈酸酯(司盘40)、山梨坦单硬脂酸酯(司盘60)、山梨坦单油酸酯(司盘80)、Solutol HS 15、山梨醇单油酸酯、泊洛沙姆407、Labrafil M-1944CS、Labrafil M-2125CS、Labrasol、Gellucire 44/14、Softigen 767、以及PEG 300、400、或1750的单-以及二脂肪酸酯。这些组分的每一种都是可商购的,发现于多种药物产品中,并且对于它们的预期用途而言通常认为是安全的。因此,在某些实施方式中,该非离子型表面活性剂选自聚氧乙基化的多元醇、用脂肪酸酯化的聚氧乙基化的多元醇、以及它们的混合物。

[0169] 在某些实施方式中,该非离子型表面活性剂是选自由聚乙二醇35蓖麻油(Cremophor EL)、聚乙二醇40氢化蓖麻油(Cremophor RH 40)、聚乙二醇60氢化的蓖麻油(Cremophor RH 60)、以及它们的混合物组成的组中的聚氧乙基化的多元醇,并且用脂肪酸酯化的聚氧乙基化的多元醇选自由聚山梨酯20(吐温20)、聚山梨酯80(吐温80)、以及它们的混合物组成的组。一个特征性实施方式是其中非离子型表面活性剂是聚氧乙基化的多元醇例如聚氧乙基化的蓖麻油,并且具体地聚乙二醇35蓖麻油(Cremophor EL)。还感兴趣的是维生素E,例如单独地d- α -生育酚或与其他维生素E化合物结合,因为它包括可以有利于目标配制品的适度的酸性酚基团。

[0170] 这样,在某些实施方式中,该非水性疏水载体是酸性的,并且至少一种酰基甘油是中链酰基甘油,至少一种脂类包括短链脂肪酸和/或中链脂肪酸,并且至少一种水溶性有机溶剂是极性非质子溶剂。例如,在一个具体实施方式中,该中链酰基甘油是单癸酰基甘油,该短链脂肪酸是壬酸,该中链脂肪酸是油酸,并且该极性非质子溶剂是N-甲基-2-吡咯烷酮。

[0171] 在其他实施方式中,该非水性疏水载体是中性的,并且至少一种酰基甘油是中链酰基甘油,至少一种脂类是中性脂,并且至少一种水溶性有机溶剂是极性非质子溶剂。例如,该中链酰基甘油是单癸酰基甘油与辛酰基甘油的混合物,该中性脂类是维生素E,并且该极性非质子溶剂是丙二醇N-甲基-2-吡咯烷酮。

[0172] 在一些实施方式中,将该粘膜递送组合物构成为乳液、分散体、脂质体、或胶束,包

括反胶束(如下面更详细说明的)。

[0173] 其他组分

[0174] 这些组合物可以进一步包括其他药学上可接受的组分作为赋形剂。这类组分的实例是本领域熟知的并且包括非离子型表面活性剂、抗氧化剂、缓冲剂、粘度调节剂、螯合剂、各种类型的润湿剂、稀释剂、灭菌剂等(如下面更详细地说明的)。

[0175] 非离子型表面活性剂或去污剂(洗涤剂)包括具有疏水性尾部以及不带电荷的头部基团的有机化合物。实例包括但不限于烷基聚(乙烯氧化物)、烷基酚聚(乙烯氧化物)、聚(乙烯氧化物)与聚(丙烯氧化物)的共聚物(商业上称为泊洛沙姆或泊洛沙胺(poloxamine))、烷基聚葡萄糖苷例如例如辛基葡萄糖苷以及癸基麦芽糖苷、脂肪醇类例如鲸蜡醇以及油醇、椰油酰胺MEA、椰油酰胺DEA、以及聚山梨酯类例如吐温20、吐温80、以及十二烷基二甲胺氧化物等。特别感兴趣的是非离子型去污剂例如 β -D-辛基葡萄糖苷。

[0176] 特别感兴趣的是抗氧化剂类,它们通常是还原剂类例如硫醇类、褪黑激素、硫辛酸、尿酸、胡萝卜素、抗坏血酸、多酚类等,例如谷胱甘肽,以及维生素E,以及酶类例如过氧化氢酶、超氧化物歧化酶以及各种过氧化物酶。特别感兴趣的抗氧化剂的实例包括但不限于N-乙酰基-甲硫氨酸、生物素、抗坏血酸、谷胱甘肽、以及维生素E。这样,在一个实施方式中,该粘膜递送组合物包括一种抗氧化剂。在一个相关的实施方式中,预形成的肽复合物包括抗氧化剂。

[0177] 特别感兴趣的其他组分是抗坏血酸链烷酸酯,其烷基链优选地是从C8至C24并且是饱和或不饱和的。这类化合物可以用作表面活性剂。这样,它们可以促进微乳化作用以及形成微凝胶。落在这个类别中的优选的化合物是例如如在Zaino et al., Lat. Am. J. Pharm., 28, 438-442, 2009中披露的6-O-月桂基抗坏血酸。抗坏血酸链烷酸酯的一个优点是它们不但用于递送和稳定根据本发明的肽活性剂,而且进一步能够防止或减少其氧化作用。因此,这些化合物可以用作表面活性剂和/或抗氧化剂。

[0178] 根据本公开的用于粘膜递送的优选载体或用于配制品的稀释剂包括如上讨论的非水性溶剂。考虑存储和剂量方案(这可以通过多种临床因素来确定)通过熟知的常规方法可以配制包括这类载体的组合物。例如,该肽活性剂能够以1ng至10mg/kg体重/剂量的量存在;然而,考虑了低于或高于该示例性范围的剂量,特别地考虑了上述因素。考虑的配制品另外包括微球、脂质体、微胶囊、以及纳米颗粒/纳米胶囊。

[0179] 针对本公开的组合物另外考虑的成分包括环糊精类(参见例如Irie and Uekama (1999)或Challa et al. (2005))和/或壳聚糖。环糊精与化合物上存在的疏水性部分形成包涵体复合物。此外,它们提供一个亲水性外表面。包括环糊精或壳聚糖的组合物可以提供肽活性剂的延迟释放和/或在延长的时间期间内释放。因此,有待制造的组合物进一步包括环糊精。环糊精是本领域已知的并且包括 α -环糊精、 β -环糊精以及 γ -环糊精。换言之,在第一步骤中,将稳定水合的肽活性剂络合从而形成第一肽复合物,然后,在第二步骤中,将第一肽复合物络合从而与环糊精形成一个第二层,更具体地是环糊精的疏水性内部空腔,由此产生总计两个水平的复合作用。这打开了用于设计新型递送方案的可能性:例如,将稳定的活性肽成分捕获于(i)脂质体、(ii)微球、(iii)微胶囊、(iv)纳米颗粒/纳米胶囊中。

[0180] 这些赋形剂可以进一步包括一种或多种螯合剂,它们也可以用作抗氧化剂、反离子、和/或缓冲剂等,这取决于具体的化合物。这类螯合剂的实例包括但不限于柠檬酸、磷酸

酯类、抗生素类例如四环素家族的那些、丙烯酸类聚合物、抗坏血酸、亚氨基二琥珀酸四钠(tetrasodium iminodisuccinate)、二羧甲基谷氨酸、乙二胺二琥珀酸(EDDS)、乙二胺四乙酸(EDTA)、二亚乙基三胺五(亚甲基磷酸)的七钠盐(DTPMP·Na₇)、苹果酸、次氨基三乙酸(NTA)、非极性氨基酸类(例如,甲硫氨酸以及它的衍生物)、草酸、磷酸、极性氨基酸类(例如,精氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺、赖氨酸、和鸟氨酸、以及它们的衍生物)、铁载体类例如去铁胺B、以及琥珀酸。

[0181] 缓冲剂例如磷酸钠、TRIS、甘氨酸、马来酸、以及柠檬酸钠是另外赋形剂的实例,可以包括它们用来降低否则由于化学反应将发生的组合物的pH随时间改变的趋势。此外,可以包括一种或多种防腐剂用来防止或延缓微生物活性(生长和代谢作用)。药学上可接受的防腐剂的实例是苯酚、间甲酚以及苯酚和间甲酚的混合物、苯甲酸酯/盐及其衍生物等。

[0182] 当然等渗剂通常表示一种较宽类别的辅剂,并且可以包括例如盐(例如氯化钠),糖或糖醇(即,具有至少一个-OH基团的C₄-C₈烃并且包括例如甘露醇、山梨醇、肌醇、半乳糖醇(galactitol)、卫矛醇、木糖醇、以及阿糖醇),氨基酸(例如L-甘氨酸、L-组氨酸、精氨酸、赖氨酸、异亮氨酸、天冬氨酸、色氨酸、苏氨酸),醛糖醇(例如,甘油(丙三醇)、1,2-丙二醇(丙二醇)、1,3-丙二醇、1,3-丁二醇)聚乙二醇(例如,PEG400)、或它们的混合物。等渗剂还包括任何糖例如单-、二-、或多糖类,或水溶性葡聚糖类包括例如果糖、葡萄糖、甘露糖、山梨糖、木糖、麦芽糖、乳糖、蔗糖、海藻糖、葡聚糖、芽霉菌糖(支链淀粉,pullulan)、糊精、环糊精、可溶性淀粉、羟乙基淀粉以及羧甲基纤维素钠。

[0183] 辅剂(赋形剂)(例如上述的那些)可以个别地或结合(联合)使用。对使用量没有固定限制,只要辅剂可溶于制剂中并且对于给定的最终用途对粘膜递送组合物或其组分不造成不利影响。为了方便,参考Remington:The Science and Practice of Pharmacy,19th edition,1995。

[0184] 存储稳定性

[0185] 在某些实施方式中,将目标粘膜递送组合物和取代组分制备成存储稳定的制剂。在一个实施方式中,该粘膜递送组合物、和/或包括该粘膜递送组合物的药物制剂和/或诊断制剂是存储稳定的。在一个实施方式中,预形成的肽复合物是存储稳定的。在一个相关实施方式中,该非水性疏水载体是存储稳定的。

[0186] 术语“存储稳定”是指制备组合物用于存储,等分取样和/或运输和/或结合多种组分例如用于包括在试剂盒中,并且具体地作为药物和/或诊断配制品,它们包括肽活性剂作为活性成分,并且其中在存储稳定性测试期间有效地保存该活性成分的浓度,并且在存储稳定性测试期间没有或显著地减少了产物降解、产物氧化、和/或在这类配制品的存储稳定性测试中典型地观察到的杂质。

[0187] 在一个实施方式中,在从约-20°C至约80°C、约4°C至约70°C、约4°C至约60°C、约4°C至约50°C、约4°C至约40°C、或约4°C至约30°C的温度范围下对存储稳定性进行确定。在另一个实施方式中,在大于约1%至5%RH,通常地从约10%RH至约90%RH,约20%RH至约65%RH,或约30%RH至约75%RH范围的相对湿度(“RH”)下对存储稳定性进行确定。在一个另外的实施方式中,在惰性气体(例如氮、氩等)下对存储稳定性进行确定。特别感兴趣的是用于测量存储稳定性的时间间隔,它的范围例如从约1周至5年,从约2周至约4个月,或间隔为2周、4周、8周、12周、16周、6个月、以及12个月。总体上,当组合物存储在希望的适合于给定最终用途的

条件下时给定组合物的存储稳定性是确定的,并且温度大致为或大于约3至6个月的时间期间,典型地约1年或更长。

[0188] 可以通过本领域熟知的多种技术对存储稳定性进行评估。例如,可以定性地和/或定量地、直接地和/或间接地、通过本领域已知的多种技术(例如通过色谱法(例如,HPLC、质谱-分光光度法等)、酶学方法(测量底物消耗和/或修饰,或产物和/或副产物生产)、抗原-抗体结合(例如,蛋白质印迹、酶联免疫吸附测定法(ELISA)等)、通过生物学作用(例如通过直接测量进入血流中的肽活性剂的数量通过药理学生物利用率,例如在下面实验部分中说明的)等)对存储稳定性进行测量。

[0189] 目标公开的存储稳定的药物和/或诊断配制品包括将该肽活性剂的初始浓度保持在满足或超过的水平的那些。美国食品和药品管理局(FDA)规定了对于肽药物的标准。这样,本公开的具体配制品将肽活性剂的初始浓度保持大于约6个月的一段时间,并且在某些实施方式中,持续大于约12个月的一段时间,包括高达约2年,同时平均杂质浓度低于约1%,典型地低于约0.1%。而且,在各自对应的时间期间内,在具体实施方式中粘膜递送活性最多降低10%,并且药代动力性和/或药理学参数未显示任何显著的改变。

[0190] 配制品

[0191] 在某些实施方式中,该肽复合物和/或肽盐以及该非水性疏水载体结合到给予宿主的一种单一组合中。在又另外实施方式中,该肽复合物和/或肽盐以及非水性疏水载体各自独立地提供于分开的组合中用于随后结合成给予宿主的一种单一组合。在另外实施方式中,处于该非水性疏水载体中的肽盐和/或冠状化合物各自独立地提供于分开的组合中用于随后结合成给予宿主的一种单一组合。因此,该肽复合物和/或肽盐以及非水性疏水载体可以提供于一种单一组合中,或各自独立地提供于分开的组合中,以及它们的多种组合,包括在剂型或装置的分开的存储器中,用于随后结合成本公开递送系统的一部分,或它们的任何有效变化(变体)。

[0192] 无论该肽复合物和/或肽盐是非原位形成的还是在原位组装的,为了粘膜递送该肽复合物和/或肽盐以及其他粘膜递送组合组分各自独立地以有效量(即生物学相关的量)进行结合。通常地,该肽活性剂包括按重量计约0.001-10%的粘膜递送组合物,通常地约0.01-5%、约0.01-3%,更通常地约0.01-2%,其中余量是该粘膜递送组合物的剩余组分。

[0193] 因此,以用于粘膜递送有效量的肽活性剂的量来结合目标粘膜递送组合物的组分。因此这类组合物包括适合于这个目的以及相应的给定最终用途的它们的组成组分的有效混合物。

[0194] 通常地该粘膜递送组合物包括按重量计约0.1-50%的肽复合物或肽盐、以及按重量计约50-99.9%的非水溶性疏水载体,余量基本上是一种或多种另外的药学上可接受辅剂(赋形剂)的有效混合物。

[0195] 一个具体方面是其中该非水性疏水载体包括至少一种酰基甘油、至少一种有机溶剂(例如水溶性有机溶剂)、以及可选地至少一种脂类。在这些先决条件下,在希望的pH下用选择的反离子干燥或冻干的肽能够以相对于最终混合物组合1%至50%v/v溶于或悬浮于有机溶剂中,更精确地相对于最终混合物组成3%至25%、5%至20%、6%至15%v/v,可选地水为相对于有机溶剂和冠状物结构的0.1%至15%v/v。然后在肽溶于该第一有机溶剂中之后,与任选地第二有机溶剂(非离子型表面活性剂)以及可选地脂类一起加入酰基甘油。

[0196] 一个特征性方面是其中该非水性疏水载体包括至少一种酰基甘油、至少一种脂类、以及可选地至少一种有机溶剂(例如水溶性有机溶剂)。该酰基甘油包括可达按重量计粘膜递送组合物的约80%,例如约20-80%、约30-70%、约40-60%、以及通常地约45-55%。该脂类组分包括按重量计粘膜递送组合物的约5-60%,例如约10-50%,通常地约20-40%。当存在时,该有机溶剂包括按重量计粘膜递送组合物的约1-50%,通常地约5-30%,典型地约5-10%,这取决于该有机溶剂或系统。

[0197] 在一个实施方式中,该粘膜递送组合物包括按重量计约0.1-20%的肽复合物或肽盐、按重量计约35-55%的酰基甘油、以及按重量计约30-50%的脂类,余量基本上是一种或多种另外的药学上可接受辅剂(赋形剂)的有效混合物。

[0198] 在一些实施方式中,该粘膜递送组合物包括按重量计约0.1-15%的肽复合物或肽盐、按重量计约45-55%的酰基甘油、以及按重量计约30-45%的脂类,余量基本上是一种或多种另外的药学上可接受的辅剂(赋形剂)的有效混合物,其中该酰基甘油选自单酰基甘油、二酰基甘油、以及它们的混合物,并且该脂类是选自中性脂类、带电荷脂类、或它们混合物的渗透性增强的脂类。特别感兴趣的是其中该酰基甘油是单酰基甘油例如单癸酰基甘油和/或辛酰基甘油,并且该渗透性增强的脂类包括短链和中链饱和或不饱和的具有7-19个碳原子的脂肪酸(例如壬酸和油酸)的混合物,和/或包括中性脂类例如维生素E。

[0199] 在某些实施方式中,该粘膜递送组合物包括按重量计约0.1-15%的肽复合物或肽盐、按重量计约35-55%的酰基甘油、按重量计约30-45%的脂类、以及按重量计约5-15%的水溶性有机溶剂、余量基本上是一种或多种另外的药学上可接受辅剂(赋形剂)的有效混合物。一个特征性方面是其中该酰基甘油选自单酰基甘油、二酰基甘油、或它们的混合物,该脂类是选自中性脂类、带电荷的脂类、或它们混合物的渗透增强的脂类,并且该水溶性有机溶剂选自极性溶剂以及极性非质子溶剂。特别感兴趣的是其中该酰基甘油是单酰基甘油例如单癸酰基甘油和/或辛酰基甘油,该渗透增强的脂类包括短链和中链脂肪酸的混合物例如壬酸和油酸,或包括中性脂类例如维生素E,并且其中该水溶性有机溶剂包括极性溶剂例如二醇或多元醇,或极性非质子溶剂例如N-甲基吡咯烷酮。

[0200] 在某些实施方式中,该粘膜递送组合物包括按重量计约0.1-15%的肽复合物或肽盐、按重量计约35-45%的水溶性有机溶剂、以及按重量计约35-55%的酰基甘油、余量基本上是非离子型表面活性剂以及可选地一种或多种另外的药学上可接受的辅剂的有效混合物,其中该水溶性有机溶剂包括二醇和多元醇的混合物,并且该酰基甘油是单酰基甘油。特别感兴趣的是这样一种组合物,其中二醇是甘油,多元醇是丙二醇,并且单酰基甘油是单癸酰基甘油和/或辛酰基甘油。还特别感兴趣的是这样一种组合物,其中该非离子型表面活性剂包括按重量计粘膜递送组合物的约10-30%,并且其中该非离子型表面活性剂包括聚氧乙基化的多元醇。感兴趣的具体的聚氧乙基化的多元醇是聚乙二醇35蓖麻油(Cremophor EL)。

[0201] 在其他实施方式中,该粘膜递送组合物包括按重量计约0.1-15%的肽复合物或肽盐、按重量计约5-25%的水溶性有机溶剂、以及按重量计约45-55%的酰基甘油,余量基本上是非离子型表面活性剂、渗透性增强的脂肪酸、以及可选地一种或多种另外的药学上可接受的辅剂的有效混合物,并且其中该水溶性有机溶剂可选地包括聚乙二醇的极性非质子溶剂,并且该酰基甘油是单酰基甘油。特别感兴趣的是这样一种组合物其中该极性非质子溶剂是N-甲基吡咯烷酮,该单酰基甘油是中链单酰基甘油例如单癸酰基甘油和/或辛酰基甘

油,并且该聚乙二醇是短链聚乙二醇,例如选自六乙二醇、PEG300、PEG400、以及它们混合物的聚乙二醇。另外感兴趣的是这样一种组合物,其中该非离子型表面活性剂包括按重量计粘膜递送组合物的约10-30%,并且其中该非离子型表面活性剂包括聚氧乙基化的多元醇,例如聚乙二醇35蓖麻油(Cremophor EL)。

[0202] 还感兴趣的是一种粘膜递送组合物,该组合物包括按重量计约0.1-15%的肽复合物或肽盐、按重量计约5-25%水溶性有机溶剂、按重量计约45-55%的酰基甘油、按重量计约15-25%的渗透性增强的脂肪酸、按重量计约10-30%的非离子型表面活性剂、余量是可选地一种或多种另外的药学上可接受的辅剂的有效混合物,并且其中该水溶性有机溶剂可选地包括聚乙二醇的极性非质子溶剂,该酰基甘油是单酰基甘油,该非离子型表面活性剂包括聚氧乙基化的多元醇,并且其中该渗透性增强的脂肪酸是具有7-19个碳原子的饱和或不饱和的脂肪酸。

[0203] 特别感兴趣的是这类组合物,其中该极性非质子溶剂是N-甲基吡咯烷酮,该单酰基甘油是中链单酰基甘油例如单癸酰基甘油和/或辛酰基甘油,该聚乙二醇是短链聚乙二醇(例如六乙二醇、PEG300、PEG400、以及它们的混合物),该非离子型表面活性剂包括聚氧乙基化的多元醇(例如聚乙二醇35蓖麻油(Cremophor EL)),并且该渗透性增强的脂肪酸是选自羊脂酸、辛酸、壬酸、癸酸、十一烷酸、十二烷酸、肉豆蔻酸、棕榈酸、硬脂酸、花生酸、以及它们的混合物的饱和脂肪酸,和/或选自棕榈油酸、油酸、亚油酸、 α -亚油酸、以及它们的混合物的不饱和脂肪酸。一个特征性方面是这类组合物,其中该渗透性增强的脂肪酸是选自羊脂酸、辛酸、壬酸、癸酸、十一烷酸、十二烷酸、以及它们混合物的具有7-12个碳原子的饱和脂肪酸。一个具体实施方式是这样一种组合物,其中该渗透性增强的脂肪酸是壬酸。

[0204] 为了使这些组合物的优点最大化,存在针对本公开的某些实施方式特别优选的混合物。例如,如果该水溶性有机溶剂主要是由酰基甘油组成的,则特征性组合物包括一种非水性疏水载体,该载体是单酰基甘油(例如单癸酰基甘油和/或辛酰基甘油)、饱和或不饱和的具有7-21或7-19个碳原子的渗透性增强的脂肪酸混合物(例如壬酸和油酸)、以及极性非质子溶剂(例如N-甲基-2-吡咯烷酮)的组合。如果该水溶性有机溶剂主要是由湿润剂组成的,则特征性组合物包括一种非水性疏水载体,该载体是甘油、丙二醇、单酰基甘油(例如单癸酰基甘油和/或辛酰基甘油)、聚乙氧基化的多元醇(例如聚乙氧基化的35蓖麻油(Cremophor EL))、以及可选地短链PEG二醇(例如六乙二醇、PEG300或PEG400)的组合。如果该水溶性有机溶剂主要是由极性非质子溶剂组成的,则特征性组合物包括一种非水性疏水载体,该载体是N-甲基-2-吡咯烷酮、单酰基甘油(例如单癸酰基甘油和/或辛酰基甘油)、聚乙氧基化的多元醇(例如聚乙氧基化的35蓖麻油(Cremophor EL))、中链饱和的脂肪酸(例如壬酸)、以及可选地短链PEG二醇(例如六乙二醇、PEG300或PEG400)的组合。进一步通过举例,一个特征性方面是其中在上述配制品中该肽活性剂是人胰岛素、艾塞那肽-4、或利拉鲁肽(或它的药学上可接受的类似物/衍生物),并且该组合物进一步包括抗氧化剂例如N-乙酰基-甲硫氨酸,以及优选地缓冲剂。

[0205] 有待用于本发明组合物的一种优选有机溶剂是多元醇。优选的多元醇是丙二醇以及甘油或两者的混合物。实际上,丙二醇和甘油两者的LogP都是负的并且在水的范围附近,因此是水的优选替换物。添加本发明载体的另外组分,包括单酰基甘油和可选地脂肪酸脂类以及可选地具有最终大约或高于1.5,优选地高于2的正LogP的非离子型表面活性剂混合

物或由其组成的所述另外的组分令人惊奇地使得肽溶解性增强,稳定性优异、以及通过粘膜的递送改善。因此,优选地随后进行多元醇以及该载体的另外组分的添加;还参见如实例部分中所描述的配制品1a。

[0206] 为了将这些组合物的优点最大化,使该稳定水合的肽活性剂与下面各项络合:(i)选自18-冠-6以及它的氧代冠状物类似物/衍生物的冠状化合物,以及(ii)选自水杨酸、乙酸、磷酸盐、钠、钾、N-乙酰基-赖氨酸-酰胺、N-乙酰基-精氨酸-酰胺、以及它们混合物的反离子,在该组合物的pH与该肽活性剂的等电点不同,具体地其中该组合物的pH远离该肽活性剂的等电点,并且更具体地其中该组合物包括缓冲剂。对于多个实施方式而言,水杨酸和乙酸是特别感兴趣的。组成这些混合物的每种组分的水平在前面以及在下面实验部分进行了详细说明,并且部分地取决于配制器所带来的益处,并且因此还可以有利地包括一种或多种另外的药学上可接受的辅剂。

[0207] 上述目标组合物可以直接地使用或以应用于目标方法中的用于粘膜给药的其他剂型。因此,这些组合物能够以多种产品形式以及多种包装递送选项给药。本公开的组合物提供了改善的活性同时将潜在的副作用降至最低。例如,为了利用本公开组合物的优点,该稳定水合的肽活性剂典型地与冠状化合物和/或反离子相络合,然而,该稳定水合的肽活性剂的游离形式在本公开中也是有用的。无论其形式如何,本公开的粘膜递送组合物以基本上非聚集以及非氧化形式包含稳定水合的肽活性剂。

[0208] 另一个考虑是基于上述组合物组分的选择感兴趣的具体的非水性疏水载体在环境或室温下正常地是半固体、凝胶或液体。因此,存在对于本公开的某些实施方式是特别优选的这些组分的混合物。例如,提供了具有不同熔点包括由酰基甘油、脂肪酸、以及水溶性有机溶剂的混合物组成的非水性疏水载体的组合物。这样,可以容易地以液体形式或以凝胶或设计成溶于哺乳动物口中的固体剂型的形式提供这种粘膜递送组合物。

[0209] 例如,特别感兴趣的非水性疏水载体包括按重量计约8%的NMP,按重量计约50%的单癸酰甘油,按重量计约20%壬酸、以及按重量计约15%的油酸。该混合物在19-20°C下是固体,在38-40°C下明确地是液体,但是在25-30°C下变软或开始熔化。可以通过暴露于冷板或磨具来制造这种组合物的固体配制品,其中将液体置于冷板上的孔中用来固化以及形成丸剂结构。当置于哺乳动物口腔中时,它在约1分钟内熔化。然而,为了制备在25°C下是固体,但是在约35-40°C下开始熔化的固体配制品,可以调节配方用来提高单十二烷醇甘油的百分比(提高10-15%用来将熔化温度提高约2-3°C)从而提高该配制品的熔化温度。而且,因为在室温下壬酸是液体而癸酸是固体,并且油酸在室温下是液体而在4°C下是固体,为了制备在25°C下是固体,但是在约35-40°C下开始熔化的固体配制品,可以增加脂肪酸长度(例如将壬酸添加或取代成癸酸从而形成具有约35°C至40°C熔点的粘膜递送组合物)。因此,当与本公开的稳定水合的肽复合物结合使用时,在剂型设计方面非水性疏水载体的配制品提供了较大灵活性。

[0210] 还如上所述,在某些实施方式至,该粘膜递送组合物是一种药物和/或诊断组合物,该组合物可以包括一种或多种额外的药学上可接受的辅剂,其条件是这类辅剂与保持该肽复合物相一致。这些药学上和/或诊断上可接受的辅剂也是本领域普通技术人员熟知的并且易于得到。可以部分地通过具体组合物以及通过用于给予该组合物的具体方法来确定辅剂的选择。因此,存在广泛多样的本公开的药物和/或诊断组合物的适当配制品。

[0211] 作为举例说明,如果希望的话,与非水性疏水载体结合的肽复合物或肽盐可以单独地(即,按重量计100%的药物和/或诊断组合物)或与常规药学上和/或诊断上可接受的载体和辅剂混合使用,并且以溶液、片剂、胶囊、酞剂、悬浮液、糖浆、圆片(wafer)等形式使用。在某些实施方式中,这类药物组合物包含按重量计高达约99.975%的与非水性疏水载体相结合的肽复合物,这取决于剂型和预期的最终用途。例如,在一些实施方式中,针对给定单位剂量该药物和/或诊断组合物通常可以包含从约0.001%至10%的稳定水合的肽活性剂,典型地约0.05%至5%的稳定水合的肽活性剂,通常地约0.01%至3%的稳定水合的肽活性剂,并且更通常地约0.1%至2%稳定水合的肽活性剂。因此,与本公开的非水性疏水载体结合的肽复合物将包含按重量计从约60%至约99.975%,通常地从70%至约99%,并且最通常地从约85%至约98%的药用组合物。

[0212] 这些药物和/或诊断组合物可以单独地或作为药物递送系统的一部分给予,该药物递送系统以与目标粘膜(例如口腔粘膜例如颊膜和/或舌下膜)的药物转运关系保持该肽配制品。这样,该肽配制品可以处于游离形式,例如液体、凝胶、乳膏、泡沫、油膏、或半固体,或可以包括确定物理形式的设备,例如喷雾剂、片剂、贴剂、以及锭剂,例如,如美国专利号4,226,848;4,250,163;4,292,299;4,517,173;4,552,751;4,572,832;4,615,697;4,713,243;4,900,554;4,915,948;5,047,244;5,081,157;5,081,158;5,137,729;5,192,802;5,298,258;5,314,915;5,458,879;5,462,749;5,578,315;5,624,677;5,750,134;5,750,136;5,766,620;5,780,045;5,800,832;5,827,525;5,849,322;5,855,908;5,861,174;5,863,555;5,869,082;5,888,534;5,908,637;5,955,097;5,955,098;6,103,226;6,103,266;6,110,486;6,117,446;以及6,159,498中所描述的,它们的公开内容通过引用结合在此。

[0213] 在感兴趣的某些实施方式中,本公开的药物和/或诊断组合物还可以与在本发明上下文中作为辅剂(赋形剂)的其他活性剂结合使用,包括在同一个组合物中使该肽活性剂与一种非肽活性剂,或两种或更多种肽活性剂等结合。

[0214] 还应当理解的是本公开的药物和/或诊断组合物可以针对涉及粘膜表面(包括口腔粘膜、气道表面、肠等)的具体给药途径找到更有利的用途。例如,在某些实施方式中,用于口腔粘膜给药的药物组合物是特别感兴趣的,具体地是用于颊和/或舌下给药的药物组合物。因此,在口腔粘膜递送载体中包括稳定水合的肽活性剂的本公开的药物和/或诊断组合物是特别感兴趣的。

[0215] 本领域普通技术人员应当理解的是将本公开的配制品给予需要它的受试者或宿主(例如病人)的多种适当的方法是可供使用的,并且虽然可以使用多于一种途径来给予具体配制品,一个具体途径可以比另一种途径提供更即时的以及更有效的反应(例如,颊喷雾相对于舌下凝胶剂)。因此,药物和/或诊断组合物可以可选地包含其他药物和/或诊断上可接受的组分,例如缓冲剂、表面活性剂、抗氧化剂、抑菌剂、粘度调节剂、悬浮剂、增溶剂、稳定剂、防腐剂等。这些组分的每一种都是本领域熟知的。例如,参见美国专利号6,193,997;6,214,375;6,221,378;6,231,882;6,271,200;6,290,987;6,294,153;6,312,665;6,315,984;6,350,432;6,350,458;6,375,975;6,432,383;6,436,367;6,451,286;7,070,799;7,087,215;7,115,561;以及7,255,102,它们公开的内容通过引用结合在此。适合用于本公开的配制品中的其他组分可以在Remington:The Science and Practice of Pharmacy,19th

edition,1995中找到。

[0216] 这些配制品能够以单位剂量或多剂量密封容器的形式来提供,例如安瓿和小瓶、喷雾容器、片剂等,或可以在冷冻-干燥(冻干)条件下存储,在即时使用之前仅需要添加适当的无菌液体辅剂。可以从前面所说明种类的无菌粉末、颗粒、以及片剂来制备即用(extemporaneous)溶液和悬浮液。例如,可以提供用于口服给药的单位剂型例如半固体、凝胶剂、糖浆、酞剂、片剂以及悬浮液,其中每种剂量单位,例如一茶匙的量、一汤匙的量、或片剂,包含预定量的在粘膜递送载体中包含肽活性剂的组合物。

[0217] 如在此使用的,术语“单位剂型”是指适合以单一剂量用于人类和动物受试者的物理分离的单位,每个单位包括与药学上可接受的稀释剂、载体或运载体相结合以足以产生希望作用的数量计算的预先确定量的本公开的化合物。本公开的新型单位剂型的规格取决于所使用的具体化合物以及有待实现的作用,以及与宿主体内每种化合物相关联的药代动力学。

[0218] 本领域技术人员可以容易理解的是剂量水平可以作为特定化合物、递送载体的特性等的函数而改变。本领域普通技术人员可以通过多种方法容易地确定用于给定化合物的适当剂量。

[0219] 在本公开的上下文中给予动物具体地人的剂量将足以在合理的时间框架内在动物体内引起预防性或治疗性应答(反应)。本领域技术人员应当理解的是该剂量将取决于多种因素,包括所使用的具体化合物的浓度、动物的身体状况、和动物体重、以及疾病严重性和疾病阶段。还可以通过可能伴随给予特定化合物的任何不利副作用的存在、特性、以及程度来确定剂量大小。可以通过与已知引起希望应答的试剂相比较来确定适当剂量和给药方案。

[0220] 在某些实施方式中,以选自由颊、舌下、以及它们的组合组成的组中的剂量形式包括该粘膜递送组合物。

[0221] 应用

[0222] 目标方法在多种应用中找到用途。实例包括试剂、诊断剂、以及用于治疗感兴趣的宿主的药剂。在某些实施方式中,治疗方法涉及将本公开的组合物施用到需要它的宿主粘膜上,例如用于治疗患有可通过肽活性剂治疗的疾病或病症的宿主。目标方法的一个方面是给予有效量的组合物用来将有效量的肽活性剂递送到宿主血流中。在一个特征性实施方式中,该粘膜递送组合物是口腔粘膜递送组合物,并且该粘膜是口腔粘膜。

[0223] 还提供了将有效量的肽活性剂粘膜递送到需要它的宿主体内的方法,该方法包括:将有效量的本公开的粘膜递送组合物和/或肽复合物施用到宿主粘膜上,其中该施用将有效量的肽活性剂递送到宿主的血流中。在某些实施方式中,该粘膜是口腔粘膜例如选自由颊、舌下、以及它们的组合物组成的组中的口腔粘膜。特别感兴趣的是其中该组合物的舌下给药导致该肽活性剂的药物生物利用率比腹膜内给药(pI)高约10%,优选地高约15%,并且更优选地约20%或更大。

[0224] 如上所述,该肽活性剂通常是能够在目标配制品中粘膜递送的一种。在某些应用中,这些方法是调节与该肽活性剂相关联的至少一种细胞功能的方法。在这个方面,目标方法以及组合物在多种肽活性剂的已知应用中找到用途,例如在治疗使用该肽活性剂能够治疗的疾病或失调中。使用本公开的目标组合物在例如治疗疾病和失调中具有特定效用,其

中希望逐步地(例如,胃肠粘膜给药)或快速地(例如,口腔粘膜给药)起效,而不需要注射。

[0225] 这样,这些目标方法以及组合物在其中指示施用给定肽活性剂的治疗应用中找到具体用途。在许多实施方式中,该肽活性剂是肽激素,例如胰岛素、降血钙素、副甲状腺激素、肠降血糖素模拟肽例如高血糖素样肽等。一个代表性治疗应用是用本公开的组合物来治疗糖尿病、肥胖症以及相关病症,其中该肽活性剂是例如胰岛素、和/或肠降血糖素模拟肽,例如艾塞那肽-4或利拉鲁肽。

[0226] “治疗”一词是指实施至少改善与折磨宿主的病症相关的症状,其中改善是在广义上使用的用来指至少降低与所治疗的病症相关联的参数(例如症状)的大小。这样,治疗还包括多种情况其中病理条件或至少与其相关联的症状被完全抑制(例如防止发生),或停止(例如消除),使得宿主不再患该病症,或至少不再有表征该病症的症状。

[0227] 一个感兴趣的具体应用是在本公开的粘膜递送载体组合物中使用肽活性剂,具体地胰岛素、艾塞那肽-4、高血糖素样肽1、利拉鲁肽、以及它们的类似物/衍生物,用来降低宿主体内的血糖水平。在一个相关的实施方式中,该病症是II型糖尿病。另一个感兴趣的具体应用是在本公开的粘膜递送载体组合物中使用肽活性剂,具体地艾塞那肽-4、利拉鲁肽、以及它们的类似物/衍生物,用于降低宿主体重。因此,在某些实施方式中,提供了用有效量的本公开的药剂来治疗需要它的宿主的方法,该药剂包括选自胰岛素、艾塞那肽-4、利拉鲁肽、高血糖素样肽1、以及它们的类似物/衍生物的肽活性剂。

[0228] 血糖水平的降低是通过阻止、减缓、或降低因血糖水平升高而导致的高血糖发病的可能性来表征的。体重降低是通过防止、减缓、减少因血糖水平升高、胃排空、以及食物摄入中一项或多项造成的肥胖症或体重增加的发病的可能性来表征的。这包括,例如,用在本公开的粘膜递送载体中有效量的GLP活性剂治疗需要它的宿主用来降低血糖水平、延迟胃排空、和/或减少食物摄入到宿主体内。“GLP活性剂”一词是指艾塞那肽-4、利拉鲁肽、以及它们药理学上可接受的类似物/衍生物。

[0229] 例如,可以通过本领域已知的标准技术容易地对高血糖进行评估,例如通过测量血糖水平。同样地,可以容易地确定胃排空、食物摄入降低、以及宿主体重。因此,可以使用任何一种或所有这些测试系统容易地确定用GLP活性剂治疗的作用。

[0230] 根据目标方法,许多宿主(或受试者)是可治疗的。通常地,这类宿主是“哺乳动物”或“哺乳类”,其中这些术语广泛地用于说明在哺乳动物分类内的生物体,包括食肉动物目(例如,狗和猫)、啮齿目(例如,小鼠、豚鼠、以及大鼠)、以及灵长目(例如,人类、黑猩猩、以及猴)。在许多实施方式中,受试者可以是人。

[0231] 在某些实施方式中,宿主可以是已经对其诊断并且因此需要给予该活性剂的受试者。在某些实施方式中,这些方法可以包括针对有待通过给予肽活性剂治疗的疾病病症的存在对受试者进行诊断。

[0232] 如上所述,在本公开上下文中给予动物,具体地人体的剂量将足以在动物体内产生预防性或治疗性应答(反应)持续合理的时间框架。本领域技术人员应当理解的是剂量将取决于多种因素包括所使用的具体肽活性剂的强度,该肽活性剂的剂量,用于肽活性剂的给药方案,动物的病症、和动物的体重,以及疾病的严重性和疾病的阶段。

[0233] 还可以通过可能伴随具体肽活性剂给药的任何不利副作用的存在、特性、以及程度来确定剂量大小。这将通常遵循用于治疗病症的剂量和给药曲线图,该肽活性剂指示用

于剂量和给药曲线图和/或根据常规方法经验性确定。

[0234] 在用本公开的化合物治疗的一些个体中,与标准治疗相结合使用高剂量方案可以是令人希望的。例如,艾塞那肽-4和利拉鲁肽可以与二甲双胍、磺酰脲、或噻唑烷二酮结合(联用),以及与标准胰岛素治疗结合使用(联合使用)用于管理II型糖尿病的血糖水平。这类治疗方案是本领域普通技术人员熟知的。

[0235] 一个特征性实施方式是使用粘膜递送组合物,该粘膜递送组合物是本公开的口腔粘膜递送组合物,并且其中该口腔粘膜递送组合物包括选自胰岛素、艾塞那肽-4、利拉鲁肽、高血糖素样肽-1、以及它们的类似物/衍生物的肽活性剂,用于治疗需要其的宿主,例如用于治疗在上面针对这些化合物所述的一种或多种病症。

[0236] 目标方法和组合物在其中找到用途的具体应用包括在美国专利号5,118,666;5,120,712;5,187,154;5,264,372;5,376,637;5,424,286;5,512,549;5,545,618;5,552,520;5,574,008;5,614,492;5,631,224;5,686,511;5,846,937;5,958,909;6,162,907;6,191,102;6,268,343;6,284,727;6,358,924;6,448,045;6,458,924;6,506,724;6,528,486;6,703,359;6,706,689;6,723,530;6,767,887;6,828,303;6,849,708;6,852,690;6,858,576;6,872,700;6,884,585;6,899,883;6,902,744;6,911,324;6,924,264;6,956,026;6,982,248;6,989,148;6,989,366;7,022,674;7,056,734;7,056,887;7,078,375;7,084,243;7,115,569;7,119,168;7,138,375;7,138,486;7,153,825;7,157,555;7,164,005;7,220,721;7,223,725;7,226,990;7,259,234;7,273,850;7,297,761;7,307,148中说明的那些;它们公开的内容通过引用结合在此。

[0237] 试剂盒和系统

[0238] 如上所述,还提供了包括本公开的一种或多种组合物的试剂盒以及系统,以及在实践目标方法中找到用途的那些。在一个实施方式中,该试剂盒包括有效量的粘膜递送组合物,和/或其组分,这些组分各自独立地分开和/或当组合时以能够形成粘膜递送组合物的有效量以不同组合形式提供于试剂盒中。例如,在一个实施方式中该试剂盒包括:(i)包括与冠状化合物和反离子络合的稳定水合肽活性剂的第一组合物,以及(ii)包括非水性疏水载体的第二组合物。在另一个实施方式中,这些试剂盒包括:(i)包括在非水性疏水载体中与反离子络合的稳定水合的肽活性剂的第一组合物,以及(ii)包括冠状化合物的第二组合物。其他有效组合物是可能的。

[0239] 用于实践目标方法的试剂盒和系统可以包括一种或多种药物和/或诊断配制品。这样,在某些实施方式中这些试剂盒可以包括以一个或多个单位剂型存在的一种单一药物组合物和/或诊断组合物,其中该组合物包括预先安排在粘膜递送组合物中的肽活性剂。在其他实施方式中,这些试剂盒可以包括两个或更多个分开的药物组合物和/或诊断组合物,它们各自包含与冠状(化合物)和反离子络合的稳定水合的肽活性剂亦或非水性疏水组合物,以及它们任何有效变化(变体)。在一个具体实施方式中,用于本公开的试剂盒和系统中或能够由其形成的粘膜递送组合物是一种口腔粘膜递送组合物。

[0240] 除了上述组分,目标试剂盒可以进一步包括用于实践目标方法的说明书。这些说明书能够以多种形式存在于目标试剂盒中,它们中的一种或多种可以存在于该试剂盒中。这些说明书可以存在于其中的一种形式是将信息打印在适当介质或基质上,例如在试剂盒包装中,在包装插入物等中将信息打印到其上的一张或多张纸。又另一种方法可以是将信

息记录在其上的计算机可读介质,例如磁盘、CD等。可以存在的又另一种方法是可以通过互联网在远端接入信息而使用的网站地址。任何方便的装置可以存在于试剂盒中。例如,根据一个实施方式的试剂盒包括(a)用于使用本公开的药物组合物和/或诊断组合物的说明书作为第一部分,以及(b)本公开的药物组合物和/或诊断组合物作为第二部分。

[0241] 特别感兴趣的试剂盒是包括本公开的药物和/或诊断组合物以及适合用于实践本公开的目标方法的那些,例如用于降低血糖水平、延缓胃排空、和/或降低食物摄入到宿主体内。

[0242] 如在此使用的,术语“系统”是指本公开的肽配制品的组分集合,它们存在于单一或不同组合物中,为了实践目标方法的目的将它们放到一起。例如,根据本公开放到一起并且与粘膜递送载体或它的组分混合用于给予宿主的分开获得的肽或肽形式是根据本公开的一个系统。

[0243] 与其他给药途径相比较,用于直接通过粘膜肽递送的目标方法以及组合物提供了优点。如上所注意到的,感兴趣的具体途径是通过口腔粘膜递送。例如,通过口腔粘膜给予的药物快速起效,提供治疗性血浆水平,避免肝代谢的首过效应,并且避免将药物暴露于敌对的GI环境。另外的优点包括易于进入膜部位从而可以将药物容易地施用、局部化以及去除。另外,对于延长递送大分子通过这些膜存在良好的潜力。

[0244] 此外,口腔粘膜通常具有优异的可进入性、较宽的平滑肌、以及相对固定的粘膜,并且因此适合滞留剂型的给药。通过颈内静脉直接进入体循环允许药物绕开肝脏首过代谢,产生较高的生物利用率。其他优点包括较低的酶活性,适合于温和地或可逆地损伤或刺激粘膜的药物赋形剂、无痛给药、易于撤出药物、有助于在配制品中包括渗透增强剂/酶抑制剂或pH调节剂、以及在设计用于局部或全身起作用的多方向或单方向(unidirectional)释放系统方面的多样性。因此,位于口腔内层(lining)的粘膜代表用于递送较大的治疗性化合物(例如根据本公开的肽)的一种重要的局部途径。

[0245] 下面实施例举例说明了有效的口腔粘膜给予本公开的代表性肽活性剂,并且举例说明了该活性肽希望的生物学作用,包括对于血液的恒定的,可预测的药物浓度。因此,与注射以及其他给药模式相比较,根据本公开通过口腔粘膜或其他粘膜递送途径给予这些和其他肽类可以提供某些优点,包括给药的方便性和速度,以及降低或消除顺应性问题和通过注射递送所带来的副作用。

[0246] 因此,下面实施例进一步举例说明了本公开并且不应解释成以任何形式限制其范围。

[0247] 实验结果

[0248] I. 用于制备粘膜递送配制品的一般性步骤

[0249] 步骤1:通过脱盐可替代的肽溶解度改善

[0250] 通过反相高效色谱法(RP-HPLC)(溶剂是水以及存在1%乙酸的乙腈)将这些肽可选地脱盐,并且冻干(即,在低于室温下冷冻干燥)。根据分子的pI,分子或者当它处于冻干形式时被使用,或者当需要时,再溶解或悬浮于水或水/乙腈混合物中。然后使得到的溶液或悬浮液的pH达到范围从4至7.5的希望值,使得该pH与该分子的pI足够不同从而确保在随后反离子交换反应和/或络合反应中使用的多种溶剂中的溶解度。例如,对于类高血糖素肽类例如艾塞那肽-4以及利拉鲁肽而言,是通过仔细地和/或逐步地添加碱以获得希望的pH(例

如,碳酸氢钠或碳酸氢钾、氨基酸类例如赖氨酸(Lys)或精氨酸(Arg)以及保护的衍生物例如N-乙酰化合/或酰胺化形式)来制备的。当达到希望的pH时,如果必要的话通过0.45 μ m过滤器将得到的溶液或悬浮液过滤并且在范围从4至7.5的这种给定pH下冻干。已经发现这种处理对于在不同溶剂或溶剂混合物(例如,水/乙腈混合物,有机溶剂例如甲醇或乙醇)中进一步的肽溶解度是关键性的。

[0251] 还可以将稳定化赋形剂例如甘露醇包括在用于RP-HPLC的溶剂中,和/或在RP-HPLC之后的水/乙腈混合物中,其条件是以溶于混合物中的数量(典型地0.1-20%)添加该一种或多种赋形剂。

[0252] 步骤2:可替代的反离子交换

[0253] 可替代地用酸性化合物例如水杨酸、不同取代的或非苯甲酸衍生物、草酸、磺酸盐(酯)类、硫酸盐(酯)类例如硫酸月桂基酯、磷脂酰甘油衍生物例如磷脂酰甘油二月桂基酯(DLPG)、磷酸、三氟乙酸或氯化物来取代肽反离子(通常地为乙酸盐反离子)。已经发现这种反离子交换影响蛋白/肽溶解度和/或体内活性。

[0254] 例如,通过下面处理将肽乙酸盐转化成水杨酸盐。将水杨酸(138.12g/mol)溶于ACN/H₂O 50/50混合物中从而给出母液。将固定体积的后者溶液(包含相对于肽/蛋白碱性氨基酸含量处于1:n当量比率下的固定数量的水杨酸)添加到溶于50/50 ACN/H₂O中的肽乙酸盐中。在一些情况中,将少量的非离子型去污剂例如 β -D-辛基葡糖酐(0.05%至10%,更优选0.1%至5%)、甘露醇(在配制品混合物中10-20%终浓度)、和/或甘油(在配制品混合物中1%终浓度)添加到该混合物中。使用离心蒸发器/真空离心蒸发浓缩器(SpeedVac)(在25°C-40°C下,典型地约35°C)将得到的溶液干燥/浓缩1小时,然后添加50/50 ACN/H₂O,并且通过真空离心蒸发浓缩器(在25°C-40°C下,典型地约35°C)将该溶液干燥/浓缩另外1小时,提供了肽水杨酸盐,为一种白色固体。

[0255] 步骤3:制备肽-冠状化合物复合物

[0256] 将肽盐溶于MeOH或MeOH/H₂O混合物中(水含量范围从1%至15%)并且添加适当数量的溶于MeOH或MeOH/H₂O混合物中的环状冠状化合物(包含相对于肽/蛋白碱性氨基酸含量处于1比n当量比率的固定数量的冠状化合物)。在真空离心蒸发浓缩器(在25°C-40°C下,典型地约35°C)中将得到的溶液干燥/浓缩1小时,从而产生包括该肽盐-冠状化合物复合物(络合物)的油状残余物。可替代地,在一些情况中,将冠状化合物的有机溶剂(例如,DMSO、NMP或丙二醇)溶液添加到干燥的肽盐中并且在加入配制品载体之前将得到的混合物温育约10-15分钟。

[0257] 步骤4:最终配制品制备

[0258] 将粘性非水性疏水配制品载体添加到肽-冠状化合物复合物中,并且将得到的混合物涡旋然后在40°C下加热10分钟。然后将得到的清澈制剂存储在+4°C下。

[0259] 配制品1:通过将NMP(20 μ l)、油酸(40 μ l)紧接着壬酸(50 μ l)添加到癸酰基甘油(130mg)中来制备配置品载体。在40-45°C下在水浴中将得到的混合物加热用以完全溶解。在蛋白/肽序列包括易于氧化的残基的情况下,可以添加用于100 μ l配制品混合物的0.25mg N-乙酰基-甲硫氨酸(Ac-Met-OH)(191.25g/mol)作为抗氧化剂,并且在40-45°C下在水浴中将混合物加热直至得到清澈溶液。该混合物具有在3.0至5.0之间的pH(典型地约3.5-4.0,取决于Ac-Met-OH抗氧化剂的添加,该抗氧化剂是酸性的),它可以根据该肽的pI通过添加

酸或碱来调节和/或缓冲,并且添加到该肽-冠状物复合物中。

[0260] 在一种具体情况中,配制品1a,可以通过14 μ l的丙二醇、或甘油或两者的混合物来取代NMP,并且在有机溶剂中原位形成该肽复合物。然后将包括油酸(40 μ l)、壬酸(50 μ l)以及癸酰基甘油(130mg)的载体添加到处于多元醇有机混合物中的肽复合物中。

[0261] 配制品2:通过将NMP(25 μ l)、Cremophor EL(35 μ l)紧接着壬酸(50 μ l)添加到癸酰基甘油(130mg)中来制备配制品载体。在40-45 $^{\circ}$ C下在水浴中将得到的混合物加热用以完全溶解。在肽序列包括易于氧化的残基的情况下,然后添加用于100 μ l配制品混合物的0.25mg Ac-Met-OH(191.25g/mol)作为抗氧化剂,并且在40-45 $^{\circ}$ C下在水浴中将该混合物加热直至得到清澈溶液。没有该肽的混合物具有在4.0至6.0之间的pH,可以根据该肽的pI通过添加酸或碱对它进行调节和/或缓冲,并且添加到该肽-冠状物复合物中。

[0262] 配制品3:通过将辛酰基甘油(50mg)、NMP(25 μ l)、以及维生素E(50 μ l)添加到癸酰基甘油(130mg)中来制备配制品载体。在40-45 $^{\circ}$ C下在水浴中将得到的混合物加热用于完全溶解。在肽序列包括易于氧化的残基的情况下,然后添加用于100 μ l配制品混合物的0.25mg N-乙酰-甲硫氨酸-酰胺(Ac-Met-NH₂)(190.27g/mol)作为抗氧化剂,并且在40-45 $^{\circ}$ C下在水浴中将该混合物加热直至得到清澈溶液。没有该肽的混合物具有估计在5.5至7.0之间的pH,可以根据该肽的pI通过添加酸或碱对它进行调节和/或缓冲,并且添加到该肽-冠状物复合物中。

[0263] 配制品4:通过将司盘20(60 μ l)以及油酸(50 μ l)的混合物添加到癸酰基甘油(110mg)中来制备配制品载体。在约45 $^{\circ}$ C下在水浴中将得到的混合物加热用以完全溶解。在这种情况下,通过将该肽溶于14 μ l包含该冠状化合物的丙二醇中来得到该肽复合物。在室温下在15分钟之后,将配制品载体添加到处于丙二醇中的肽-冠状物复合物中。

[0264] 配制品5:通过添加司盘20(60 μ l)、单亚油酸甘油酯(Monolinolein)(亚油酸的单酰基甘油)(50 μ l)以及癸酰基甘油(110mg)的混合物来制备配制品载体。在约45 $^{\circ}$ C下在水浴中将得到的混合物加热用以完全溶解。在这种情况下,通过将该肽溶于14 μ l包含该冠状化合物的丙二醇中来获得该肽复合物。在室温下在15分钟之后,将配制品载体添加到处于丙二醇中的肽-冠状物复合物中。

[0265] 对于上面的非水性疏水载体(即,配制品1至5)而言,可以通过用于其他配制品的类似化合物消除或替换一种或多种组分。例如,可以使用其他抗氧化剂例如生物素、生物素乙酯或维生素C。

[0266] II. 测试物品(项目,article)

[0267] 通常地,针对使用各种冠状化合物、反离子、以及非水性疏水载体在小鼠和/或大鼠体内的溶解度、稳定性、和/或舌下粘膜递送对包含甲状旁腺激素、艾塞那肽-4、利拉鲁肽、或人胰岛素的粘膜递送配制品进行预筛选。代表性的冠状化合物包括18-冠-6、氧代-(18-冠-6)、酒石酸氧代-(18-冠-6)-二乙酯、以及酒石酸氧代-(18-冠-6)-二甘油。代表性的反离子包括TFA、乙酸盐、水杨酸、DLPG、C₁₂H₂₅OSO₃H、C₁₄H₂₉SO₃H、以及C₁₈H₃₇SO₃H。代表性的非水性疏水载体包括载体配制品1、2以及3。在血流中不同程度地对所有肽进行检测。

[0268] 选出艾塞那肽-4(具有约5.0的计算等电点)用于进一步详细研究,除非另外指出,否则这些研究是根据前面在实验部分I中所描述的步骤以及配制品进行的。下面报告说明性研究。

[0269] III. 使用代表性粘膜递送配制品的动物研究

[0270] 在这些研究中使用的所有小鼠或大鼠都是与用于每个单个研究相同的窝(litter)或家族的年龄和性别匹配的。所有操作都是根据批准的实验方案以及按照标准步骤的指南进行的。下面详细说明用于小鼠的研究,并且代表了大鼠研究。

[0271] 在过夜禁食(大致16-18h)之后进行腹膜内葡萄糖耐受试验(IPGTT)。在 $t=-40$ 分钟时将小鼠麻醉。在 $t=-30$ 分钟时,将测试物品或盐水对照舌下(SubL)或通过腹膜内给药(IP)进行施用。在 $t=0$ 分钟时,给予IP keta-xyla 100 μ l+IP葡萄糖。在实验期间根据需要给予另外的150 μ l麻醉剂。麻醉的小鼠接受处于3-5 μ l粘膜递送配制品载体SubL体积中的5-10nmol肽测试物品亦或1nmol肽对照IP。

[0272] 在治疗之后在不同时间点将血样收集起来,并且按照标准步骤通过葡萄糖氧化酶法对血糖水平进行确定。贯穿整个采血过程所有动物都保持麻醉状态。使用小鼠体内血糖变化来指示出现生物活性量的肽测试物品。

[0273] 将测试物品存储在4°C下,并且然后在给予之前升温至37°C。除非另外指出,否则以平均值 \pm S.E.M的方式对数据进行分析以及报告。

[0274] 反离子

[0275] 图1显示了针对在载体配制品1中用不同反离子构建的艾塞那肽-4在小鼠体内得到的结果(F1=乙酸盐反离子;F2=DLPG反离子;F3=水杨酸反离子),使用18-冠-6作为冠状化合物。应当注意的是DLPG和水杨酸(SA)比乙酸具有更高的酸性(在水中DLPG pKa $<$ 2,SA pKa 2.97,以及乙酸pKa 4.76)。

[0276] 对于图1中显示的数据而言,使用下面实验方案:

[0277] 步骤A. 制备艾塞那肽-4盐类

[0278] (i)乙酸盐:结合2.4ml在商购的Byetta配制品(pH 4.5)中各自包含3.6mg艾塞那肽-4的6个样品,并且冷冻干燥。在1%乙酸存在下在水以及乙腈中使得到的物质经历反相高效液相色谱法(RP-HPLC),紧接着冷冻干燥。使用SepPack C18小柱(SepPack C18 cartridge)(用包含1%乙酸的水-乙腈混合物对肽进行洗脱)对冻干的物质进行进一步纯化,提供了如此使用的纯艾塞那肽-4,或在下面步骤A(ii)或步骤A(iii)中进行反离子交换。

[0279] (ii)DLPG(610g/mol,0.66mg):将0.66mg DLPG(二月桂酰基磷脂酰甘油)溶于100 μ l的50/50 ACN/H₂O中。将该溶液添加到处于50 μ l 50/50 ACN/H₂O中的0.76mg艾塞那肽-4乙酸盐中,然后通过在大致35°C下真空离心浓缩(speedvac)1小时使它经受浓缩。然后添加另外等分部分的50/50 ACN/H₂O,紧接着通过在大致35°C下真空离心浓缩1小时进行干燥。

[0280] (iii)水杨酸(138.12g/mol,0.15mg):将1.5mg水杨酸溶于100 μ l的50/50 ACN/H₂O混合物中从而给出母液。然后将10 μ l这种后者溶液添加到溶于50 μ l 50/50 ACN/H₂O中的0.76mg艾塞那肽-4乙酸盐中,紧接着在大致35°C下如上进行真空离心浓缩2 \times 1小时,提供了艾塞那肽-4水杨酸盐,为一种白色固体。

[0281] 步骤B. 制备艾塞那肽-4盐-18-冠-6复合物:

[0282] 将来自步骤A的艾塞那肽-4盐溶于MeOH(50 μ l)中并且添加处于100 μ l MeOH中的10mg 18-冠-6,紧接着在大致35°C下真空离心浓缩1小时从而生成油状残余物。将大致80 μ l的载体配制品1添加到来自步骤A的艾塞那肽-4-冠状复合物中从而获得大致90 μ l的配制品

F1、F2以及F3,将它们涡旋然后在40°C下加热10分钟。然后将得到的制剂存储在+4°C下直至使用。为了动物研究,将这些配制品升温至37°C,然后将3 μ l(大致6nmol艾塞那肽-4测试物品)F1、F2以及F3混合物舌下给予小鼠。

[0283] 所给予的表1的粘膜递送组合物(数据示于图1中):相对于肽208个化学计量当量的冠状物(即,每个碱性氨基基团大致35个冠状(化合物)分子),相对于肽6个化学计量当量的反离子(即,每个碱性氨基基团1个反离子分子),导致每1个反离子35个冠状(化合物)的比率。

[0284] 表1:所施用的粘膜递送组合物(图1)

[0285]

参考号	肽	nmol	冠状物	nmol	反离子	nmol	溶解性
F1	EX-4	6	18-cr-6	1250	乙酸盐	>36 ⁺	近清澈*
F2	EX-4	6	18-cr-6	1250	DLPG	36	清澈
F3	EX-4	6	18-cr-6	1250	水杨酸盐	36	清澈

[0286] 所有配制品都包含40nmol Ac-Met-OH;18-cr-6=18-冠-6;+估计值;

[0287] *稍许沉淀。

[0288] 如图1中所示,水杨酸反离子显示最好的活性。

[0289] 载体pH以及组合物

[0290] 图2显示了改变非水性疏水载体和组合物的pH对舌下给予艾塞那肽-4的影响。图2要点是:F4=在100%MeOH中用乙酸盐反离子和酒石酸氧代-(18-冠-6)-二乙酯(“ST5”)冠状化合物形成艾塞那肽-4肽,并且在大致35°C下真空离心浓缩1小时,紧接着结合到配制品3中。所给予的表2的粘膜递送组合物(数据示于图2中):相对于肽50个化学计量当量的冠状(化合物)(即,每个碱性氨基基团大致8个冠状分子),相对于肽12个化学计量当量的反离子(即,每个碱性氨基基团2个反离子分子),导致每1个反离子4个冠状物的比率。

[0291] 表2:所给予的粘膜递送组合物(图2)

[0292]

参考号	肽	nmol	冠状物	nmol	反离子	nmol	溶解性
F4	EX-4	5	ST5	250	乙酸盐	60	清澈

[0293] 配制品包含40nmol Ac-Met-OH

[0294] 图2中呈现的结果显示当与在更加酸性的载体(例如配制品1)中配制时相比较,在载体配制品3中的艾塞那肽-4肽复合物导致舌下递送减少,后者也是更远离该肽的pI。

[0295] 并且,与配制品1-3、以及多种其他配制品相比较的研究显示配制品1适合于艾塞那肽-4,当使用可生物降解的冠状化合物酒石酸氧代-(18-冠-6)-二乙酯以及水杨酸反离子时与胸膜内给药相比较呈现类似的药代动力学以及约20%药理学生物利用率。基于这些研究,对与酒石酸氧代-(18-冠-6)-二乙酯以及水杨酸反离子络合,并且在载体配制品1中配制的艾塞那肽-4进行更详细地检查。代表性结果报告于下面实验中。

[0296] 每个碱性氨基基团冠状化合物以及反离子的摩尔当量

[0297] 艾塞那肽-4含有四个伯胺(1用于N端,2个用于两个赖氨酸,1个用于精氨酸),以及两个仲胺(1个用于组氨酸,1个用于精氨酸),在酸性条件下总计六个碱性氨基基团可电离。该艾塞那肽-4氨基酸序列如下:

[0298] HGEFTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-NH₂

[0299] 图3显示了在载体配制品1中在粘膜递送方面调节反离子和冠状化合物(酒石酸氧代-(18-冠-6)二乙酯)的化学计量当量的结果。所给予的粘膜递送组合物的汇总提供于表3中。图3要点是:F1=具有相对于肽24个化学计量当量的冠状物(即,每个碱性氨基基团4个冠状物分子)、相对于肽6个化学计量当量的反离子(即,每个碱性氨基基团1个反离子分子)的艾塞那肽-4,导致每1个反离子4个冠状物的比率。F2=具有相对于肽12个化学计量当量的冠状物(即,每个碱性氨基基团2个冠状物分子),相对于肽6个化学计量当量的反离子(即,每个碱性氨基基团1个反离子分子)的艾塞那肽-4,导致每1个反离子2个冠状物的比率。这些结果证明了冠状化合物和反离子对粘膜递送的影响,其中F2显示更好的性能。

[0300] 表3:所施用的粘膜递送组合物(图3)

参考号	肽	nmol	冠状物	nmol	反离子	nmol	溶解性
[0301] F1	艾塞那肽-4	5	ST5	120	水杨酸盐	30	清澈
F2	艾塞那肽-4	5	ST5	60	水杨酸盐	30	清澈

[0302] 所有配制品都包含40nmol Ac-Met-OH

[0303] 水含量

[0304] 图4显示了水含量对粘膜递送艾塞那肽-4的影响。图4要点是:F1=在100%MeOH中形成艾塞那肽-4肽复合物并且在大致35°C下真空离心浓缩1小时,紧接着结合到配制品1中。F2=在100%MeOH中形成艾塞那肽-4肽复合物并且在大致35°C下真空离心浓缩1小时20分钟,紧接着结合到配制品1中。F3=在5%水的MeOH中形成艾塞那肽-4肽复合物并且在大致35°C下真空离心浓缩1小时,紧接着结合到配制品1中。所使用的表4的粘膜递送组合物(数据示于图4中):相对于肽12个化学计量当量的冠状物(即每个碱性氨基基团大致2个冠状物分子),相对于肽6个化学计量当量的反离子(即,每个碱性氨基基团1个反离子分子),导致了每1个反离子1个冠状物的比率。

[0305] 表4:给予的粘膜递送组合物(表4)

参考号	肽	nmol	冠状物	nmol	反离子	nmol	溶解性
[0306] F1	EX-4	5	ST5	60	水杨酸盐	30	清澈
F2	EX-4	5	ST5	60	水杨酸盐	30	清澈
F3	EX-4	5	ST5	60	水杨酸盐	30	清澈

[0307] 载体配制品1包含40nmol Ac-Met-OH

[0308] 这些数据表明与在混合的含水-甲醇溶液中形成的肽复合物相比较,通过标准离心蒸发或持续较长时间减少水含量降低了生物活性。而且,降低水含量可能改变系统pH和/或肽活性剂的pI。多种另外的数据集显示了与当该肽和/或肽复合物是从具有与该肽的pI不同,典型地远离该肽的pI的pH的溶液或悬浮液中干燥时发现肽的水含量和系统的pH/pI对于活性(包括在有机溶剂以及非水性疏水载体中改善的溶解性)是重要的相一致的类似结果。

[0309] 此外,这些结果证明在其他方面(例如存储稳定性以及剂型),可以开发冠状化合物、反离子、冠状物相对于反离子和该肽的可电离氨基基团的数量以及比率、以及在包括特定赋形剂、抗氧化剂等的非水性疏水载体中它们的组分以及数量的选择用来改善或增强肽类的粘膜递送。根据这些发现的基本性质,应当清楚的是针对多种不同的肽类以及应用可以容易地修改这些组合物。

[0310] 虽然为了清楚理解的目的已经通过图解和实施例非常详细地说明了前面的公开，本领域普通技术人员在本公开教导的内容的启发下容易清楚的是可以在其上做出某些改变和变更，而不偏离随附权利要求书的精神或范围。

[0311] 因此，前述内容仅仅举例说明本公开的原理。应当理解的是虽然在此未明确地说明或显示，本领域技术人员将能够设计体现本公开原理并且包括在其精神和范围内的多种安排。此外，在此列举的所有实施例以及条件性语言主要旨在帮助读者理解本公开的原理以及由诸位发明人提出的用于推进本领域的概念，并且应当解释成不是对这类明确列举的实例以及条件进行限制。此外，在此列举本公开以及它的具体实施例的多个原理、方面、以及实施方式的所有说明旨在包括它们的结构和功能等效物两者。另外地，可预期的是这类等效物包括目前已知的等效物以及未来开发的等效物两者，即无论结构如何完成相同功能而开发的任何元件。因此，本公开的范围不旨在限于在此显示以及说明的示例性实施方式。而是本公开的范围和精神是通过随附权利要求书来体现。

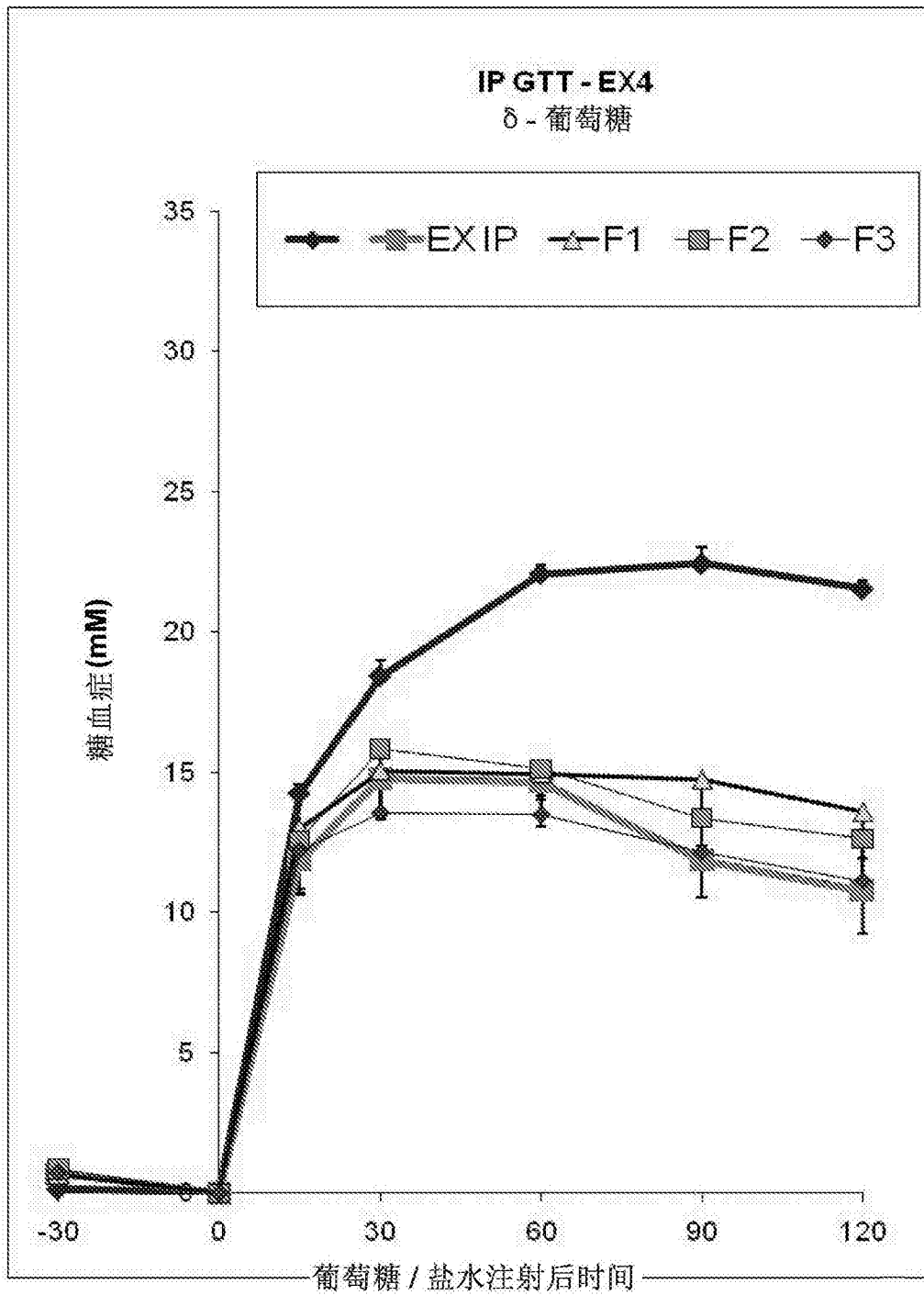


图1

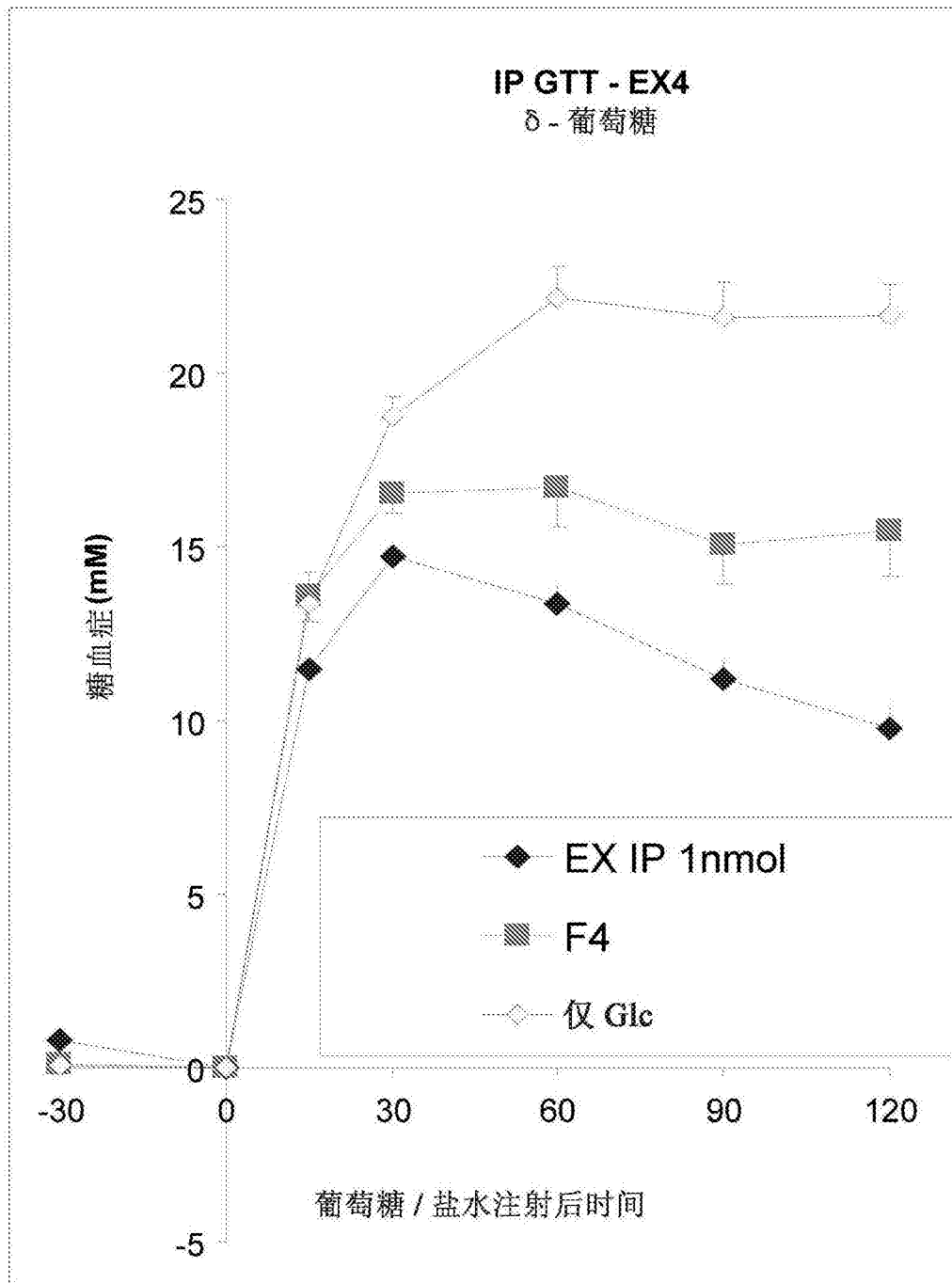


图2

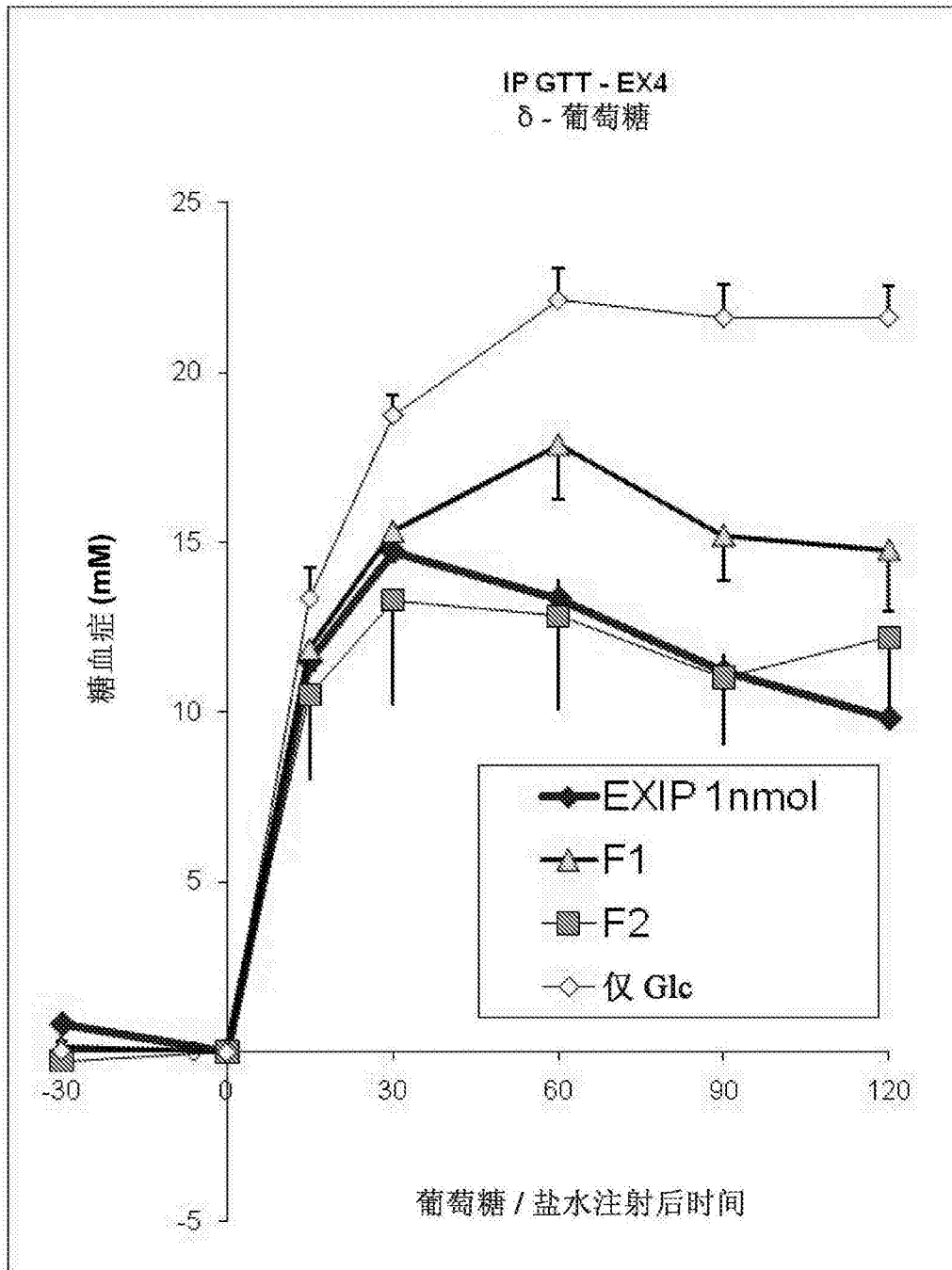


图3

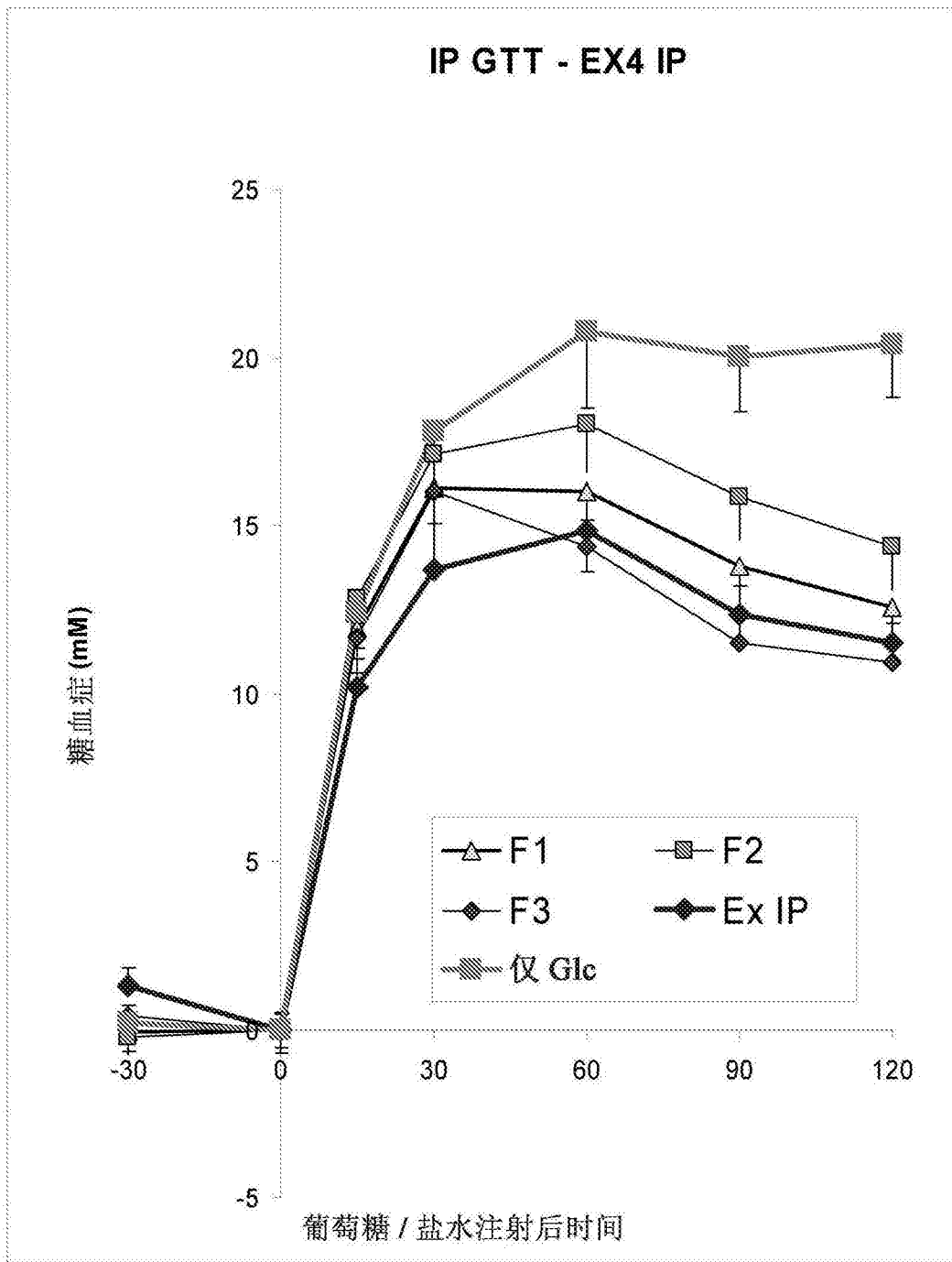


图4