



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：TW 202400219 A

(43) 公開日：中華民國 113 (2024) 年 01 月 01 日

(21) 申請案號：112116103

(22) 申請日：中華民國 112 (2023) 年 04 月 28 日

(51) Int. Cl. :

*A61K38/26 (2006.01)**A61K9/10 (2006.01)**A61K47/40 (2006.01)**A61K47/24 (2006.01)**A61K47/38 (2006.01)**A61K47/36 (2006.01)**A61K47/10 (2006.01)**A61K47/02 (2006.01)**A61K47/12 (2006.01)**A61K47/18 (2006.01)**A61P3/04 (2006.01)**A61P3/10 (2006.01)**A61P25/00 (2006.01)**A61P1/16 (2006.01)*

(30) 優先權：2022/04/29 美國

63/337,031

(71) 申請人：香港商鵬躍醫藥科技有限公司 (香港地區) PENTIDE THERAPEUTICS LIMITED  
(HK)

香港

(72) 發明人：王 雁峰 WANG, YANFENG (HK) ; 許梁 XU, LIANG (CN) ; 林 惠嫻 LAM, WAI  
HAN (HK)

(74) 代理人：劉法正；尹重君

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：29 項 圖式數：6 共 29 頁

(54) 名稱

用於鼻內給藥的索馬魯肽及其鹽的藥物組合物

(57) 摘要

用於治療糖尿病、肥胖症、非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 或神經退行性疾病的鼻內給藥的索馬魯肽或其鹽的藥物組合物。與口服錠劑相比，通過鼻內途徑遞送索馬魯肽的方法避免了重複注射並改善了索馬魯肽的全身吸收。

Pharmaceutical compositions of semaglutide or its salts for intranasal administration in the treatment of diabetes mellitus, obesity, nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD), or neurodegenerative diseases. A method comprising the delivery of semaglutide via intranasal route avoids repeated injections and improves systemic absorption as compared to an oral tablet.



## 【發明摘要】

### 【中文發明名稱】

索美魯肽的藥物組合物及其使用方法

### 【英文發明名稱】

PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS OF SEMAGLUTIDE AND THE METHODS OF USE THEREOF

### 【中文】

用於治療糖尿病、肥胖症、非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 或神經退行性疾病的鼻內給藥的索馬魯肽或其鹽的藥物組合物。與口服錠劑相比，通過鼻內途徑遞送索馬魯肽的方法避免了重複注射並改善了索馬魯肽的全身吸收。

### 【英文】

Pharmaceutical compositions of semaglutide or its salts for intranasal administration in the treatment of diabetes mellitus, obesity, nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD), or neurodegenerative diseases. A method comprising the delivery of semaglutide via intranasal route avoids repeated injections and improves systemic absorption as compared to an oral tablet.

【指定代表圖】 無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

無

## 【發明說明書】

### 【中文發明名稱】

索美魯肽的藥物組合物及其使用方法

### 【英文發明名稱】

PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS OF SEMAGLUTIDE AND THE METHODS OF USE THEREOF

### 【技術領域】

發明領域

【0001】 本發明涉及用於鼻內給藥的索馬魯肽及其鹽的藥物組合物，以及在治療糖尿病、肥胖症、非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)或神經退行性疾病中的用途。

### 【先前技術】

發明背景

【0002】 索馬魯肽(C<sub>187</sub>H<sub>291</sub>N<sub>45</sub>O<sub>59</sub>)是一種長效 GLP-1 受體激動劑，與天然 GLP-1 具有 94% 的結構相似性 (Knudsen 等人，2019)，它也被稱為 N<sub>6,26</sub>-{18-[N-(17-羧基十七酰基)-L-谷氨酰基]-10-氧代-3,6,12,15-四惡英-9,18-二氮雜十八酰基}-[8-(2-氨基-2-丙酸), 34 -L-精氨酸]人胰高血糖素樣肽 1 (7-37)，如 WO2020/084126 中所述。索馬魯肽的製備方法描述於 WO2006/097537 中的實施例 4。索馬魯肽可以完全或部分離子化的形式存在於組合物中。

【0003】 索馬魯肽是一種抗糖尿病藥物，用於治 2 型糖尿病和長期體重管理。索馬魯肽的作用類似於人胰高血糖素樣肽-1 (GLP-1)，通過增加胰島素分泌，從而增加糖的代謝。已發現索馬魯肽可降低高血糖、體重、脂肪變性，並改善神經退行性疾病病人的認知能力 (Mahapatra et al, 2022)。目前已有兩種索馬魯肽產品已獲得美國食品藥品監督管理局 (USFDA)、加拿大衛生部 (Health Canada)、

歐洲藥品管理局（European Medicines Agency）、日本衛生部（Japanese Health Ministry）批准用於治療2型糖尿病，包括 Ozempic®（皮下注射，每週給藥一次；提供0.5、1.0毫克規格）和 Rybelsus®（口服錠劑，每日一次；有3、7、14毫克規格可供選擇）。

**【0004】** Ozempic®注射筆的使用比較複雜，需要有經驗的醫護人員對患者進行培訓。長期和頻繁注射索馬魯肽會給患者帶來不便和不適，並對注射部位具有感染和不良反應（例如紅斑）的風險（請參閱FDA Ozempic®包裝說明書）。索馬魯肽口服錠劑為不願或不能自行注射降糖藥的患者提供替代治療選擇；然而儘管有上述優點，由於索馬魯肽分子的低滲透性以及胃腸道（GI）道中廣泛降解和代謝，索馬魯肽的口服生物利用度非常低（0.4-1%），而且個體差異很大。為達到與注射索馬魯肽的相當的系統吸收量，口服索馬魯肽錠劑的每週劑量為49至98 mg，遠高於注射劑量的每週0.5至1.0 mg（約100倍）；口服錠劑必須每天在第一次進食或喝水前至少30分鐘服用；同時每片中包含高達300毫克的滲透促進劑（SNAC），可能會導致胃腸道不良反應，如噁心、腹痛和嘔吐等（請參閱FDA Rybelsus®包裝說明書）。

**【0005】** 鑑於市售索馬魯肽產品的缺點，經鼻給藥是一種替代和有前途的選擇，因為藥物可以從吸收部位直接進入血液循環，從而完全避免胃腸道中降解和經肝臟代謝，同時病人使用便利，更加容易為大眾所接受。鼻內索馬魯肽給藥的優勢包括但不限於：無創、方便易用，患者可以自行給藥；藥物直接通過鼻上皮黏膜進入血液循環，迅速而且完全吸收，起效迅速；因為避免GI降解和肝臟代謝而使生物利用度提高；與口服錠劑相比，鼻內給藥劑量小，給藥頻率降低（即每週1-2劑）；局部或全身不良反應得到有效控制；同時無藥物相互作用，食物效應；特殊人群無需調整劑量。

**【0006】** WO2007/146488公開了一種GLP-1激動劑利拉魯肽的鼻用液體組

合物，為保持製劑的理化穩定性，將pH調至8.5或更高，遠高於正常生理條件下鼻粘液的pH值（5.5-6.5），長期使用將會引起各種局部不良反應。此外，利拉魯肽是一種短效的GLP-1激動劑，皮下注射劑量為每天1.25-1.9 mg，根據專利順明書中藥物在兔體內的藥代動力學結果，發明人得出結論，為了達到與注射同樣的吸收，鼻內製劑必須達到50 mg/mL的藥物濃度，每天給藥2-4劑，頻繁的鼻腔給藥可能會導致毒性作用，而且患者依從性差。

【0007】 WO2007/0611434 描述了鼻內艾塞那肽的藥物組合物，其使用與WO2007/146488中類似的配製技術，加上二肽氨基肽酶 (DPP) IV抑製劑以最大限度降低艾塞那肽的酶促降解。由於艾塞那肽的半衰期短（2.4小時），所以血液循環中的有效藥物濃度以及降糖作用只能維持持續3-4小時，要維持治療效果，每天至少需要6-8次鼻內給藥，因此，該組合物不適合臨床用於治療哺乳動物的代謝綜合徵。

## 【發明內容】

### 發明概要

【0008】 本發明涉及用於鼻內給藥的索馬魯肽及其鹽的藥物組合物，通過鼻內給藥治療糖尿病、肥胖症、非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)或神經退行性疾病。與市售的注射筆或口服錠劑相比，通過鼻內途徑遞送索馬魯肽，避免了長期注射，並改善了全身吸收。

## 【圖式簡單說明】

【0009】 圖1.大鼠以0.2 mg/動物的單劑量鼻內施用PT-N01、PT-N02、PT-N03後的平均索馬魯肽血漿濃度對時間曲線。

【0010】 圖2. 兔子以4 mg/動物的單劑量鼻內施用PT-N01、PT-N04、PT-N05和以0.25 mg/動物的單劑量皮下注射施用PT-S01後平均索馬魯肽血漿濃度對時間曲線。

【0011】 圖3. 兔子以4 mg/動物的單劑量鼻內施用PT-N01、PT-N04、PT-N05和以0.25 mg/動物的單劑量皮下注射施用PT-S01之後的平均血糖對時間曲線。

【0012】 圖4. 兔子以4 mg/動物的單劑量鼻內施用PT-N01、PT-N04、PT-N05和以0.25 mg/動物的單劑量皮下注射施用PT-S01後的平均體重對時間曲線。

【0013】 圖5. 兔子以4 mg/動物的單劑量鼻內施用PT-N01、PT-N04、PT-N05和以0.25 mg/動物的單劑量皮下注射施用PT-S01後的平均食物攝入量對時間曲線。

【0014】 圖6. 比格犬中以7 mg/動物的單劑量鼻內施用PT-N06和口服施用Rybelsus® 錠劑7 mg後的平均索馬魯肽血漿濃度對時間曲線。

## 【實施方式】

### 發明詳述

【0015】 本發明涉及能夠通過鼻內途徑遞送足夠劑量的索馬魯肽的藥物組合物。已上市的口服索馬魯肽會導致一些不良反應，例如高首過效應和極低的生物利用度、高受試者間差異、藥物間相互作用和食物效應、促滲劑引起的胃腸道不良反應。本發明的鼻內組合物可使索馬魯肽通過鼻粘膜快速吸收，而且完全避免胃腸道降解和代謝，從而可以很好地解決上述口服給藥的缺點，鼻內藥物吸收迅速而且完全，使用方便，副作用小。

【0016】 根據本發明的組合物包括活性成分，即索馬魯肽或其藥學鹽。本發明中使用的索馬魯肽包括游離鹼形式或藥學上可接受的鹽形式。藥學上可接受的鹽包括但不限於鈉、鉀、鈣、鎂、鋰、銫、鈹、銨。本發明優選使用的鹽為索馬魯肽鈉，其由索馬魯肽與鈉按1:1至100:1的質量比形成。

【0017】 根據本發明的索馬魯肽或其藥學鹽的用途包括製劑，其中將治療劑量的索馬魯肽遞送至鼻粘膜。優選劑型為液體劑型，包括溶液劑、混懸劑、乳劑、生物粘附劑或原位凝膠劑、微球劑、納米顆粒劑、自乳化給藥系統；或固體

劑型，包括散劑、顆粒劑；或半固體劑型，包括軟膏、乳膏、水凝膠；或本領域適合鼻內遞送的其他形式。

**【0018】** 索馬魯肽是一種親水性化合物，具有較高的分子量（MW：4113.64），超過了經鼻內黏膜遞送的最高截止分子量（Pathak K., 2011），因此索馬魯肽的鼻吸收非常低。在我們兔的藥代動力學和藥效學研究中，索馬魯肽水溶液的鼻內生物利用度僅為0.09%，即使每隻動物鼻內施予4 mg的高劑量，藥物血藥濃度也遠低於最低起效濃度；因此，利用各種粘膜給藥吸收促進技術以改善鼻內吸收勢在必行。

**【0019】** 令人驚訝的是，本發明表明，通過綜合利用多種吸收促進劑能夠有效提高索馬魯肽的生物利用度。吸收促進劑包括但不限於：i) 細胞穿透肽(CPPs)作為載體，實現跨細胞藥物轉運；ii) 增加通過細胞間滲透的緊密連接調節劑；iii) 延長鼻粘膜駐留時間並儘量減少鼻纖毛對藥物的清除的生物粘附聚合物。

**【0020】** 本發明的一個重要方面是藉助細胞穿透肽(CPP)促進索馬魯肽跨細胞轉運。研究發現，索馬魯肽分子與細胞穿透肽通過物理混合或共價偶聯，可以顯著改善索馬魯肽的鼻內吸收。細胞穿透肽是帶正電荷的短肽，長度為5-30個氨基酸，可以穿透生物膜並用作細胞內遞送的新型載體 (Derakhshankhah H, Jafari S. 2018)。細胞穿透肽由於其高細胞內轉運效率和低細胞毒性而受到廣泛研究，能夠用於遞送大分子。本發明優選的細胞穿透肽包括但不限於TAT、R6、R8、滲透素、魚精蛋白、運輸蛋白及其衍生物。細胞穿透肽可以與索馬魯肽形成複合物，並通過細胞內吞機制顯著增強跨鼻黏膜上皮細胞的遞送。

**【0021】** 本發明的另一個重要方面是通過緊密連接調節劑進一步改善索馬魯肽穿過鼻粘膜的細胞旁路轉運。本發明的緊密連接調節劑可以選自：(i) 磷脂類表面活性劑，包括十二烷基磷酸膽鹼(DPC)、1,2-二癸基磷脂酰膽鹼(DDPC)、1,2-二硬脂酰-sn-甘油-3-磷酸膽鹼 (DSPC)、1-二癸酰 1-sn-甘油-3-磷酸膽鹼

(LLPC)、1,2-二辛酰-sn-甘油-3-磷酸膽鹼 (D8PC)、1-1-棕櫚酰-2-戊二酰-sn -甘油-3-磷酸膽鹼(PGPC)，優選的磷脂表面活性劑是DPC和DSPC，因為在液體製劑中具有更好的溶解性和穩定性，以及低粘膜毒性；(ii) 環糊精衍生物，包括 $\alpha$ -環糊精、 $\beta$ -環糊精、二甲基- $\beta$ -環糊精、羥丙基- $\beta$ -環糊精、 $\gamma$ -環糊精，優選的環糊精衍生物是二甲基- $\beta$ -環糊精和羥丙基- $\beta$ -環糊精；(iii) 螯合劑，包括EDTA、EGTA、BAPTA，優選EDTA；(iv) 膽鹽，包括膽酸鈉、脫氫膽酸鹽、牛磺膽酸鹽；(v) 脂肪酸和磷酸酯，包括油酸、癸酸鈉、棕櫚酰肉鹼、溶血磷脂酸；(vi) 陽離子聚合物，例如殼聚糖衍生物和魚精蛋白；(vii) 表面活性劑，包括十二烷基硫酸鈉 (SDS)、吐溫20；(viii) 一氧化氮供體或緩激肽。

**【0022】** 經鼻遞送的一個主要障礙是藥物製劑（水溶液或乾粉）被快速運動的鼻粘膜纖毛從鼻腔中快速清除，清除半衰期約為15分鐘，導致低生物利用度（Merkus 等人，1998），特別是對於索馬魯肽和其他具有高分子量以及其它低鼻腔粘膜滲透率的多肽藥物，鼻纖毛清除會導致極低的生物利用度。因此，應考慮加入具有粘膜粘附特性的成分，包括生物粘附劑/粘膜粘附劑和/或原位膠凝劑，以增加藥物在鼻腔內保留時間，延長藥物釋放時間，以達到持續的治療效果。

**【0023】** 在本發明的一些實施方案中，藥學上可接受的生物粘附劑/粘膜粘附劑選自甲基纖維素、羥甲基纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羧甲基纖維素、透明質酸、海藻酸鈉、殼聚糖、明膠、凝集素、聚（丙烯酸）、阿拉伯膠、卡波姆 934P、黃原膠、瓜爾膠和角叉菜膠，及其組合。

**【0024】** 原位膠凝劑是具有生物粘附特性的水溶性聚合物，能夠因應離子、pH和溫度等相關改變而改變其流變行為，藥液在噴霧裝置中混合後形成自由流動的非牛頓流體，當被混合或霧化時，則形成濃稠的凝膠。在本發明的一些實施方案中，藥學上可接受的原位膠凝劑選自泊洛沙姆、結冷膠、果膠、卡波姆、角叉菜膠、乙酸鄰苯二甲酸纖維素及其組合。

【0025】 第一個方面涉及藥物組合物，其包含用於合適製劑中的劑量為0.01mg至100mg的索馬魯肽。該組合物適用於鼻內給藥，通常藉助於鼻腔噴霧裝置進行鼻內給藥。

【0026】 藥學上可接受的緩衝劑可用於維持最適pH條件以獲得理化穩定性並最大限度地減少對鼻粘膜的局部刺激。根據本發明，合適的pH範圍為3.0至9.0，優選4.0至7.0。優選的緩衝系統包括但不限於磷酸鹽緩衝液、乙酸緩衝液、硼酸緩衝液、檸檬酸鹽緩衝液、酒石酸緩衝液和tris緩衝液。

【0027】 本組合物還含有其中一種藥物防腐劑，包括但不限於：苯扎氯銨、苄索銨氯化物、苯甲醇、氯丁醇、氯己定、對羥基苯甲酸甲酯和對羥基苯甲酸丙酯、苯乙醇、乙酸苯汞、硫柳汞。優選對鼻粘膜無不良反應的防腐劑，包括但不限於苯甲醇、苯扎氯銨、氯己定和硫柳汞。

【0028】 最後，本發明的組合物還可以包含：(1)螯合劑，即EDTA鈉；(2)抗氧劑，即焦亞硫酸鈉；(3)滲透壓調節劑，包括葡萄糖、甘油、羥丙基倍他糊精、甘露醇、山梨糖醇、氯化鉀和氯化鈉。

【0029】 使用常壓鼻腔噴霧裝置將優選為水性或半固體形式的索馬魯肽或其藥學鹽組合物噴入鼻腔。合適的噴霧裝置包括噴霧泵和瓶子，並且可以通過機械力遞送單劑量或多劑量藥物。每個鼻孔的噴霧量範圍為10至200  $\mu\text{L}$ ，更優選50至150  $\mu\text{L}$ ，最優選80至120  $\mu\text{L}$ 。

【0030】 本發明的另一個方面涉及用於鼻內遞送的，在合適的藥物載體中包含0.1至50mg的治療劑量的索馬魯肽，用於糖尿病、肥胖症、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)，或神經退行性疾病的治療藥物的製備。

【0031】 大鼠、兔和比格犬經鼻內施用索馬魯肽藥物組合物(PT-N01至PT-N06)後的藥代動力學和藥效學概況如實施例3至5所述。據發明人所知，目前尚無專利或出版物顯示通過鼻內途徑遞送索馬魯肽。與市售的口服錠劑(Rybelsus<sup>®</sup>)

相比，鼻內施用索馬魯肽藥物組合物具有意想不到的快速和顯著改善的吸收。根據動物藥代動力學結果，鼻內劑量可進一步從每天口服 7-14 mg 索馬魯肽減少到每週一次鼻內施用8-10 mg索馬魯肽或更少，但全身吸收量和療效將與口服錠劑相當或優於口服錠劑，而且能夠更快地控制血糖和體重，並且無胃腸道毒性、食物效應和藥物相互作用。

較佳實施例之詳細說明

實施例 1. 索馬魯肽鼻腔噴霧劑

**【0032】 PT-N01**：在環境溫度下攪拌，將200 mg索馬魯肽完全溶解在10 mL PBS 7.0 緩衝溶液中。然後將溶液通過0.45  $\mu$ m濾膜過濾並填充到裝配備於鼻內給藥的定量噴霧泵的玻璃瓶中。每次噴霧將以每噴0.10mL的體積在鼻內遞送2 mg 索馬魯肽。

**【0033】 PT-N02**：在具有表1中所列成分的本發明的一個示例性組合物中，使用一種細胞穿透肽-滲透素作為滲透促進劑來製備鼻腔噴霧組合物。

表 1. PT-N02 的成分

成分	重量	單位
索馬魯肽	60	mg
滲透素	60	mg
PBS 5.0緩衝液	適量至6 mL	mL

**【0034】 製備過程：**

- (a) 將60 mg索馬魯肽裝入配備磁力攪拌棒的玻璃瓶中。
- (b) 加入適量PBS 5.0緩衝液，室溫攪拌溶解API。
- (c) 向溶液中加入60 mg 滲透素並攪拌混合物直至完全溶解。
- (d) 檢查pH，用HCl或NaOH溶液調節溶液pH值至5.0。
- (e) 用PBS 5.0緩衝溶液稀釋至所需體積 (5 mL)。
- (f) 用 0.45 微米的過濾器過濾溶液。

(g) 將溶液灌裝入3.5 毫升的鼻腔噴霧瓶中，每次按壓噴霧泵可以遞送1.2 mg 索馬魯肽（0.1 mL）。

【0035】 **PT-N03**：在本發明的一個示例性組合物中，使用滲透促進劑如正十二烷基磷酸膽鹼(DPC)、2,6-二甲基- $\beta$ -環糊精和依地酸二鈉(EDTA-2Na)製備具有表2所列成分的鼻腔噴霧組合物。

表 2. PT-N03 的成分

成分	重量	單位
索馬魯肽	100	mg
正十二烷基磷酸膽鹼	300	mg
2,6-二甲基- $\beta$ -環糊精	1000	mg
依地酸二鈉	100	mg
羥丙基甲基纖維素	50	mg
PBS 6.5 緩衝液	適量至10 mL	mL

【0036】 製備過程：

- (a) 稱量索馬魯肽裝入配備磁力攪拌棒的玻璃瓶中。
- (b) 加入適量的PBS 6.5緩衝液，室溫下攪拌至API溶解。
- (c) 將正十二烷基磷酸膽鹼加入溶液中並攪拌混合物直至完全溶解。
- (d) 將2,6-二甲基- $\beta$ -環糊精和依地酸二鈉加入溶液，攪拌直至溶解。
- (e) 將HPMC添加到溶液中並通過攪拌溶解賦形劑。
- (f) 用PBS6.5緩衝溶液稀釋到所需體積 (10 mL)。
- (g) 檢查pH值，用HCl或NaOH溶液調節溶液pH值至6.5。
- (h) 用0.45微米的過濾器過濾溶液。
- (i) 將溶液灌裝入3.5 毫升的鼻腔噴霧瓶中，每次按壓噴霧泵可以遞送1 mg索馬魯肽（0.1 mL）。

【0037】 **PT-N04**：在本發明的一個示例性組合物中，使用滲透促進劑如正十二烷基磷酸膽鹼(DPC)、2,6-二甲基- $\beta$ -環糊精和依地酸二鈉(EDTA-2Na)製備具有表3所列成分的鼻噴霧組合物。應用羥丙基甲基纖維素 (HPMC K100LV) 等生

物粘附聚合物，延長藥物在鼻腔內的停留時間。首先，在環境溫度下將200 mg索馬魯肽完全溶解在約8 mL PBS 7.0緩衝溶液中；然後加入正十二烷基磷酸膽鹼、2,6-二甲基- $\beta$ -環糊精和依地酸二鈉，在環境溫度下攪拌溶解；之後，加入HPMC並攪拌直至溶解；最後，加入PBS 7.0緩衝溶液至10 mL。最終溶液中索馬魯肽的濃度為20 mg/mL。

表 3. PT-N04 的成分

成分	重量	單位
索馬魯肽	200	mg
正十二烷基磷酸膽鹼	300	mg
2,6-二甲基- $\beta$ -環糊精	1000	mg
依地酸二鈉	100	mg
羥丙基甲基纖維素	30	mg
PBS7.0緩衝液 (50 mM)	適量至10 mL	

【0038】 製備後，將藥物溶液通過0.22  $\mu$ m濾膜過濾，然後罐裝入定量鼻腔噴霧器（每噴0.10 mL）中，每次於鼻內施用遞送2 mg索馬魯肽。

【0039】 **PT-N05**：在環境溫度下，將索馬魯肽和吸收促進劑 N-(8-[2-羥基苯甲酰氨基])辛酸鈉(SNAC)完全溶解在約8 mL PBS7.0緩衝溶液中；然後將二甲基- $\beta$ -環糊精和依地酸二鈉（EDTA-2Na）加入溶液中；將羥丙基甲基纖維素(HPMC K100LV)加入溶液中並在環境溫度下攪拌直至完全溶解；最後，於含表4所列成分的最終溶液加入適量PBS 7.0緩衝溶液至10 mL。最終噴霧溶液中索馬魯肽的濃度為 20 mg/mL。

表 4. PT-N05 的成分

成分	重量	單位
索馬魯肽	200	mg
SNAC	300	mg
2,6-二甲基- $\beta$ -環糊精	1000	mg
依地酸二鈉	100	mg
羥丙基甲基纖維素	30	mg
PBS7.0緩衝液 (50 mM)	適量至10 mL	

【0040】 製備後，將藥物溶液通過0.22  $\mu\text{m}$ 濾膜過濾，然後罐裝入定量鼻腔噴霧器（每噴0.10 mL）中，每次於鼻內施用遞送2 mg索馬魯肽。

【0041】 PT-N06:將索馬魯肽和吸收促進劑正十二烷基磷酸膽鹼(DPC)在環境溫度下完全溶解在約8 mL PBS7.0緩衝溶液中；然後將依地酸二鈉(EDTA-2Na)添加到溶液中；再將羥丙基甲基纖維素(HPMC K100LV)加入溶液中並在環境溫度下攪拌直至完全溶解；最後，於含表5所列成分的最終溶液加入 PBS 7.0 緩衝溶液至10 mL。最終噴霧溶液中索馬魯肽的濃度為35 mg/mL。

表 5. PT-N06 的成分

成分	重量	單位
索馬魯肽	350	mg
正十二烷基磷酸膽鹼	300	mg
依地酸二鈉	100	mg
羥丙基甲基纖維素	30	mg
PBS7.0緩衝液 (50 mM)	適量至10 mL	

【0042】 製備後，將藥物溶液通過0.22  $\mu\text{m}$ 濾膜過濾，然後罐裝入定量鼻腔噴霧器（每噴0.10 mL）中，每次於鼻內施用遞送3.5 mg索馬魯肽。

#### 實施例 2. 其它索馬魯肽鼻腔噴霧劑

【0043】 PT-B01：在具有表6所列成分的本發明的一種組合物中，使用羧甲基纖維素鈉(CMC-Na)作為增稠劑製備生物粘附性索馬魯肽鼻腔噴霧劑。

表 6. PT-B01 的成分

成分	重量(每100 mL)
索馬魯肽	2g
正十二烷基磷酸膽鹼	3g
依地酸二鈉	1g
CMC-Na	0.5g
PBS6.5緩衝液	適量至100 mL

【0044】 製備過程：

- (a) 稱量索馬魯肽放入配備磁力攪拌的玻璃瓶中。
- (b) 將磷酸鹽緩衝溶液(pH 6.5)加入玻璃瓶中，並在室溫下攪拌溶解API。
- (c) 將正十二烷基磷酸膽鹼加入溶液中，並在室溫下攪拌混合物直至溶解。
- (d) 加入依地酸二鈉和CMC-Na，並在室溫下攪拌溶解賦形劑。
- (e) 將PBS 6.5緩衝溶液添加到所需體積(100 mL)。
- (f) 檢查pH，並用HCl或NaOH溶液調節溶液pH值至6.0-7.0。
- (g) 用0.45微米的過濾器過濾溶液。
- (h) 將溶液罐裝入3.5 mL的鼻腔噴霧器中，每次於鼻內施用遞送2 mg索馬魯肽（每噴0.1 mL）。

【0045】 PT-B02：在具有表7所列成分的本發明的一種組合物中，使用透明質酸鈉製備生物粘附性鼻腔噴霧劑。

表 7. PT-B02 的成分

成分	重量(每100 mL)
索馬魯肽	1 g
正十二烷基磷酸膽鹼	3 g
依地酸二鈉	1 g
透明質酸鈉	0.2 g
PBS6.5緩衝液	適量至100 mL

【0046】 製備過程：

- (a) 稱量正十二烷基磷酸膽鹼（DPC）並裝入裝有磁力攪拌的玻璃瓶中。
- (b) 加入適量的PBS6.5緩衝液，在室溫下攪拌混合物至溶解。
- (c) 將索馬魯肽加入溶液中，並在室溫下攪拌直至完全溶解。
- (d) 在溶液中加入依地酸二鈉，並在室溫下攪拌溶解賦形劑。
- (e) 在溶液中加入透明質酸鈉，並在室溫下攪拌混合溶液直至完全溶解。
- (f) 將PBS 6.5緩衝溶液添加到所需體積(100 mL)。
- (g) 檢查pH，並用HCl或NaOH溶液調節溶液pH值至6.0-7.0。

- (h) 用0.45微米的過濾器過濾溶液。
- (i) 將溶液罐裝入3.5 mL的鼻腔噴霧器中，每次於鼻內施用遞送1 mg索馬魯肽（每噴0.1 mL）。

含泊洛沙姆的索馬魯肽鼻腔噴霧劑：

**【0047】 PT-B03：**在具有表8所列成分的本發明的一種組合物中，使用泊洛沙姆製備鼻腔噴霧組合物。

表 8. PT-B03 的成分

成分	重量(每100 mL)
索馬魯肽	2 g
正十二烷基磷酸膽鹼	3 g
依地酸二鈉	1 g
泊洛沙姆 188	1 g
泊洛沙姆 407	18 g
PBS6.5緩衝液	適量至100 mL

**【0048】 製備過程：**

- (a) 稱量索馬魯肽並放入配備磁力攪拌的玻璃瓶中。
- (b) 向玻璃瓶中加入適量的PBS 6.5緩衝液，並在室溫下攪拌溶解API。
- (c) 將正十二烷基磷酸膽鹼加入溶液中，並在室溫下攪拌混合物直至完全溶解。
- (d) 向溶液中加入依地酸二鈉，並在室溫下攪拌溶解。
- (e) 將泊洛沙姆188加入溶液中，並在冰浴中攪拌直至完全溶解，然後將 Poloxamer 407添加到溶液中，並在冰浴中攪拌溶解。
- (f) 將PBS 6.5緩衝溶液添加到所需體積 (100 mL)。
- (g) 檢查pH，並用 HCl 或 NaOH 溶液調節溶液 pH 值至 6.0-7.0。
- (h) 將溶液置於 4°C 過夜直至得到澄清溶液。
- (i) 通過0.45微米過濾器過濾溶液。

(j) 將溶液罐裝入3.5 mL的鼻腔噴霧器中，每次於鼻內施用遞送2 mg索馬魯肽（每噴0.1 mL）

含卡波姆934P的索馬魯肽鼻腔噴霧劑。

**【0049】** PT-B04：在具有表9所列成分的本發明的一種組合物中，使用卡波姆934P 製備鼻腔噴霧組合物。

表 9. PT-B04 的成分

成分	重量(每100 mL)
索馬魯肽	2 g
正十二烷基磷酸膽鹼	3 g
依地酸二鈉	1 g
卡波姆934P	0.2 g
PBS6.5緩衝液	適量至100 mL

**【0050】** 製備過程：

- 稱量索馬魯肽並放入配備磁力攪拌棒的玻璃瓶中。
- 向玻璃瓶中加入適量的PBS 6.5緩衝液，並在室溫下攪拌溶解API。
- 將正十二烷基磷酸膽鹼加入溶液中，並攪拌混合物直至完全溶解。
- 向溶液中加入依地酸二鈉，並攪拌混合物直至溶解。
- 在上述溶液中加入卡波姆934P，並攪拌混合物至完全溶解。
- 將PBS 6.5緩衝溶液添加到所需體積(100 mL)。
- 檢查pH，並用HCl或NaOH溶液調節溶液pH值至6.0-7.0。
- 用0.45微米的過濾器過濾溶液。
- 將溶液罐裝入3.5 mL的鼻腔噴霧器中，每次於鼻內施用遞送2 mg索馬魯肽（每噴0.1 mL）。

含殼聚糖鹽酸鹽的索馬魯肽鼻腔噴霧劑。

**【0051】** PT-B05：在具有表10所列成分的本發明的一種組合物中，使用殼聚糖鹽酸鹽製備鼻腔噴霧組合物。

表 10. PT-B05 的成分

成分	重量(每100 mL)
索馬魯肽	3.5 g
正十二烷基磷酸膽鹼	3 g
依地酸二鈉	1 g
殼聚醣·鹽酸鹽	0.3 g
PBS6.5緩衝液	適量至100 mL

**【0052】 製備過程：**

- (a) 稱量索馬魯肽並放入配備磁力攪拌棒的玻璃瓶中。
- (b) 向玻璃瓶中加入適量的PBS 6.5緩衝溶液，並在室溫下通過混合溶解API。
- (c) 向溶液中加入正十二烷基磷酸膽鹼和依地酸二鈉，攪拌混合物至完全溶解。
- (d) 向溶液中加入殼聚醣·HCl，並在室溫下攪拌溶解賦形劑。
- (e) 將PBS 6.5緩衝溶液添加到所需體積(100 mL)。
- (f) 檢查pH，並用HCl或NaOH溶液調節溶液pH值至6.0-7.0。
- (g) 讓溶液通過0.45微米的過濾器。
- (h) 將溶液罐裝入3.5 mL的鼻腔噴霧器中，每次於鼻內施用遞送3.5 mg索馬魯肽（每噴0.1 mL）。

含羥丙基纖維素的索馬魯肽鼻腔噴霧劑。

**【0053】 PT-B06:** 在具有表11所列成分的本發明的一種組合物中，使用羥丙基纖維素(HPC)製備鼻腔噴霧組合物。

表11. PT-B06 的成分

成分	重量(每100 mL)
索馬魯肽	3.5 g
正十二烷基磷酸膽鹼	3 g
依地酸二鈉	1 g
羥丙基纖維素 (HPC)	0.5 g

PBS6.5緩衝液	適量至100 mL
-----------	-----------

**【0054】 製備過程：**

- (a) 稱量索馬魯肽和正十二烷基磷酸膽鹼，並放入配備磁力攪拌棒的玻璃瓶中。
  - (b) 加入適量的 PBS 6.5 緩衝液，並在室溫下攪拌混合物至完全溶解。
  - (c) 向溶液中加入依地酸二鈉，並攪拌溶解。
  - (d) 將羥丙基纖維素添加到溶液中，並在室溫下攪拌溶解賦形劑。
  - (e) 將磷酸鹽緩衝溶液(pH 6.5)添加到所需體積(100 mL)。
  - (f) 檢查pH，並用HCl或NaOH溶液調節溶液pH值至 6.0-7.0。
  - (g) 讓溶液通過0.45微米的過濾器。
  - (h) 將溶液罐裝入3.5 mL的鼻腔噴霧器中，每次於鼻內施用遞送3.5 mg索馬魯肽（每噴0.1 mL）。
- 索馬魯肽皮下注射劑。

**【0055】 PT-S01：**在環境溫度下，將 20 mg 索馬魯肽完全溶解在20 mL PBS7.0 緩衝溶液中。然後將溶液通過0.22  $\mu\text{m}$ 濾膜過濾。最後，將濾液裝入玻璃瓶中作皮下注射劑。索馬魯肽注射劑的濃度為1 mg/mL。

實施例 3.索馬魯肽組合物的大鼠藥代動力學研究。

**【0056】** 本實施例旨在研究索馬魯肽液體製劑的鼻內吸收。SD大鼠分成 3 組（每組3隻），每組鼻內給藥（0.2 mg/動物）溶液組合物（PT-N01、PT-N02 或 PT-N03），溶液組合物按照實施例1製備。實驗過程中，從大鼠尾靜脈收集多個血樣直至24小時。大鼠血漿中的索馬魯肽濃度由經過驗證的LC-MS方法測定。藥代動力學參數由標準的非隔室方法產生。圖1顯示鼻內施用PT-N01、PT-N02、PT-N03後平均索馬魯肽血漿濃度對時間的曲線。藥代動力學參數總結在表12中。與PT-N01（索馬魯肽溶解在PBS 溶液）的極低鼻內吸收相比，摻入滲透促進劑，

Penetration (PT-N02) 或正十二烷基磷酸膽鹼 (DPC)，可以達到更迅速的大鼠鼻內吸收以及更高的索馬魯肽血漿濃度，同時滲透素 或 DPC 也顯著改善了生物利用度。

表 12. 大鼠鼻內施用PT-N01、PT-N02 和 PT-N03后索馬魯肽的藥代動力學參數。(n=3)

參數	單位	PT-N01		PT-N04		PT-N05		PT-S01	
		AVG	SD	AVG	SD	AVG	SD	AVG	SD
$K_{el}$	$h^{-1}$	0.047	0.021	0.027	0.006	0.030	0.000	0.0200	0.000
$t_{1/2}$	<b>h</b>	16.4	5.9	25.0	4.5	22.2	1.6	37.1	4.1
$T_{max}$	<b>h</b>	6.00	5.29	3.33	1.15	2.67	2.89	32.00	13.86
$C_{max}$	<b>ng/mL</b>	18.2	6.08	429	180	159	108	634	132
$V_z/F$	<b>mL</b>	153748	61284	9513	4748	54468	68559	263	65
$Cl_F$	<b>ml/h</b>	6458	508	266	118	1655	2053	5	1
$AUC_{0-t}$	<b>h*ng/mL</b>	605	58	16030	6960	5919	4639	44114	8231
$AUC_{0-inf}$	<b>h*ng/mL</b>	622	50	17328	7926	6227	4857	51797	7299
<b>MRT</b>	<b>h</b>	27.7	5.4	29.4	1.7	28.5	1.9	45.5	3.5

實施例 4. 兔鼻內或皮下給施用索馬魯肽的藥代動力學和藥效學。

【0057】 本研究的目的是研究索馬魯肽在鼻內噴霧和皮下注射後的藥代動力學和藥效學。三組白兔 (n = 3每劑量) 分別接受單次鼻內劑量 (4 毫克/動物) 的三種鼻腔噴霧組合物 (PT-N01、PT-N04、PT-N05)，其根據本發明的實施例 1 製備，或接受單次皮下注射根據本發明實施 2 製備的 PT-S01 (0.25mg/動物)。在 0 (給藥前) 和給藥後 0.5、1、2、4、6、8、12、24、48、72、96、144 小時從耳靜脈收集多個血樣。使用經過驗證的 LC/MS/MS 方法測定兔血漿中的索馬魯肽濃度。使用標準的非隔室方法產生藥代動力學參數。在 0 (給藥前)、給藥後 0.5、1、2、4、6、8、12、24、48、72、96 和 144 小時進行血糖測試，同時每天紀錄體重和食物攝入量各一次。

【0058】 圖 2 顯示了在以 4mg/動物的單劑量鼻內施用 PT-N01、PT-N04、PT-N05 和以 0.25mg/兔的單劑量皮下注射施用 PT-S01 之後平均索馬魯肽血漿濃度對時間的曲線。藥代動力學參數總結在表 13 中。結果表明，我們的最佳製劑 (PT-

N04) 的鼻內給藥可以達到與單次皮下劑量溶液相當的藥物血漿濃度，PT-N04的生物利用度是索馬魯肽PBS溶液(PT-N01)的28倍左右。相比之下，使用SNAC作為滲透促進劑 (PT-N05) 實現的增強效果較低（約9倍）。

表 13.大鼠以4 mg/動物的劑量鼻內施予 PT-N01、PT-N04 和 PT-N05 或皮下注射PT-S01後索馬魯肽的藥代動力學參數。(n=3)

參數	單位	PT-N01		PT-N02		PT-N03	
		AVG	SD	AVG	SD	AVG	SD
$K_{el}$	$h^{-1}$	0.160	0.017	0.163	0.046	0.133	0.040
$t_{1/2}$	$h$	4.383	0.474	4.440	1.421	5.477	1.403
$T_{max}$	$h$	2.667	0.577	2.667	1.528	1.000	0.000
$C_{max}$	$ng/mL$	4.44	2.22	15.8	14.1	43.2	33.1
$V_z/F$	$mL$	43239	32165	16391	12367	12482	14280
$Cl_F$	$ml/h$	6541	4129	2989	2613	2045	2733
$AUC_{0-t}$	$h*ng/mL$	29.8	18.8	121	126	281	219
$AUC_{0-inf}$	$h*ng/mL$	38.3	18.8	132	129	299	228
$MRT$	$h$	4.56	1.01	4.82	1.50	4.93	1.63

【0059】 包括血糖、體重和食物攝入量在內的藥效學參數如圖 2-4 所示。單次鼻內給藥PT-N04後第2天動物體重下降超過15%，與皮下注射PT-S01組相當；單次鼻內給藥PT-N04後第2-3天的每日食物攝入量減少超過70%，這也與皮下注射 PT-S01 組相當。在研究期間，與生理鹽水組和 PT-N01 組的不斷波動和升高的血糖水平相比，PT-N05 和 PT-S01組觀察到更穩定的血糖水平。

實施例 5.比格犬中經鼻內和口服給藥後索馬魯肽的藥代動力學。

【0060】 本研究的目的是比較單次鼻內噴霧PT-N06 (7mg) 和單次口服 Rybelsus<sup>®</sup> 錠劑 (7mg) 后索馬魯肽的藥代動力學。藥代動力學參數如表14所示。8只比格犬（4隻雄性和4隻雌性）參與了該研究。所有在給藥前禁食過夜，在整個研究過程中不限量給予飲水。食物在給藥後4小時提供。第1組（2隻雄性和2隻雌性）接受根據本發明實施1製備的單次鼻內劑量（7mg/動物）鼻腔噴霧PT-N06；

第2組（2隻雄性和2隻雌性）接受單次口服劑量的 Rybelsus<sup>®</sup>錠劑（7 mg/動物）。在 0（給藥前）、給藥後0.167、0.333、0.5、1、2、4、8、12、24、48、72、96 和 144 小時採集多個血液樣本。使用經過驗證的 LC/MS/MS 方法測定狗血漿中的索馬魯肽濃度。使用標準非隔室方法生成藥代動力學參數。在研究期間還記錄了血糖、體重和食物攝入量。

表 14. 鼻內噴霧 PT-N06 或口服 Rybelsus<sup>®</sup>錠劑后索馬魯肽的藥代動力學參數。(n=3-4)

藥代動力學參數	G1 (PT-N06)		G2 (Rybelsus <sup>®</sup> )	
	AVE	SD	AVE	SD
T <sub>max</sub> (h)	3.33	1.15	3.63	5.59
C <sub>max</sub> (ng/mL)	149.6	70.8	24.9	27.7
AUC <sub>0-t</sub> (h*ng/mL)	8993	4868	1170	1210
AUC <sub>0-∞</sub> (h*ng/mL)	11547	6880	1950	1260
t <sub>1/2</sub> (h)	62.8	11.7	82.7	46.5
Vd/F (mL)	70167	41674	624000	588000
CL/F (mL/h)	832	598	4550	2280
MRT (h)	88.67	15.39	115	63.5

#### 參考文獻

1. Knudsen LB, Lau J. The Discovery and Development of Liraglutide and Semaglutide. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:155.
2. Mahapatra MK, Karuppasamy M · Sahoo BM. Therapeutic Potential of Semaglutide, a Newer GLP-1 Receptor Agonist, in Abating Obesity, Non-Alcoholic Steatohepatitis and Neurodegenerative diseases: A Narrative Review. *Pharmaceutical Research*. 2022; 39:1233–1248.
3. Merkus FW, Verhoef JC, NG Schipper, E Martin. Nasal mucociliary clearance as a factor in nasal drug delivery. *Adv. Drug Deliv Rev.*1998; 5;29(1-2):13-38.
4. Pathak K. Mucoadhesion; A prerequisite or a constraint in nasal drug delivery? *Int J Pharm Investig*. 2011; 1(2): 62–63.

5. Derakhshankhah H, Jafari S. Cell penetrating peptides: A concise review with emphasis on biomedical applications. Biomed Pharmacother. 2018;108:1090-1096.

【符號說明】

無

## 【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種用於鼻內給藥的藥物組合物，包含活性成分和必需的賦形劑，所述活性成分包含0.01%至20%重量 (w/v) 的索馬魯肽或其藥學上可接受的鹽，所述藥物組合物還包含一種或多種選自細胞穿透肽、緊密連接調節劑和生物粘附劑的滲透促進劑。

【請求項2】 如請求項1所述的藥物組合物，其中所述藥物組合物是液體溶液，其包含索馬魯肽或其藥學上可接受的鹽、滲透促進劑、生物粘附劑、增溶劑、緩衝劑、螯合劑、滲透壓調節劑和防腐劑。

【請求項3】 如請求項2所述的藥物組合物，其特徵在於，所述滲透促進劑選自滲透素、正十二烷基磷酸膽鹼或二甲基- $\beta$ -環糊精。

【請求項4】 如請求項3所述的藥物組合物，其中所述滲透素佔所述組合物的0.1%至10%(w/v)。

【請求項5】 如請求項3所述的藥物組合物，其中所述正十二烷基磷酸膽鹼佔所述組合物的0.1%至10%(w/v)。

【請求項6】 如請求項3所述的藥物組合物，其中所述二甲基- $\beta$ -環糊精佔所述組合物的0.1%至50%(w/v)。

【請求項7】 如請求項2所述的藥物組合物，其中所述生物粘附劑選自羥丙基甲基纖維素、羥丙基纖維素、羧甲基纖維素鈉、殼聚糖、透明質酸鈉、泊洛沙姆188/405和卡波姆934P。

【請求項8】 如請求項7所述的藥物組合物，其中所述羥丙基甲基纖維素佔所述組合物的0.05%至5%(w/v)。

【請求項9】 如請求項7所述的藥物組合物，其中所述羥丙基纖維素佔所述組合物的0.05%至5%(w/v)。

【請求項10】 如請求項7所述的藥物組合物，其中所述羧甲基纖維素鈉佔所

述組合物的0.01%至10%(w/v)。

【請求項11】如請求項7所述的藥物組合物，其中所述殼聚醣佔所述組合物的0.01%至5%(w/v)。

【請求項12】如請求項7所述的藥物組合物，其中所述透明質酸鈉佔所述組合物的0.01%至5%(w/v)。

【請求項13】如請求項7所述的藥物組合物，其中泊洛沙姆188佔所述組合物的0.01%至5%(w/v)，而泊洛沙姆405佔所述組合物的0.1%至30%(w/v)。

【請求項14】如請求項7所述的藥物組合物，其中卡波姆934P佔所述組合物的0.05%至10%(w/v)。

【請求項15】如請求項2所述的藥物組合物，其中所述增溶劑選自環糊精或環糊精衍生物。

【請求項16】如請求項15所述的藥物組合物，其中所述環糊精或環糊精衍生物佔所述組合物的0.05%至50%(w/v)。

【請求項17】如請求項2所述的藥物組合物，其中所述緩衝劑選自磷酸二氫鈉、磷酸二鈉、檸檬酸鈉和檸檬酸。

【請求項18】如請求項2所述的藥物組合物，其中所述藥物組合物具有在3.0至9.0範圍內的pH。

【請求項19】如請求項2所述的藥物組合物，其中所述螯合劑是依地酸二鈉。

【請求項20】如請求項19所述的藥物組合物，其中所述依地酸二鈉佔所述組合物的0.1%至5%(w/v)。

【請求項21】如請求項2所述的藥物組合物，其中所述防腐劑是苯扎氯銨。

【請求項22】如請求項21所述的藥物組合物，其中所述苯扎氯銨佔所述組合物的0.01%至0.1%(w/v)。

【請求項23】如請求項2所述的藥物組合物，其中所述滲透壓調節劑選自由氯化鈉、甘露醇和山梨糖醇。

【請求項24】如請求項2所述的藥物組合物，其特徵在於，所述液體溶液被配製成鼻腔噴霧劑或滴鼻劑並用於哺乳動物的鼻內給藥。

【請求項25】如請求項1所述的藥物組合物，其特徵在於，所述鼻內給藥裝置包括瓶和定量多劑量泵。

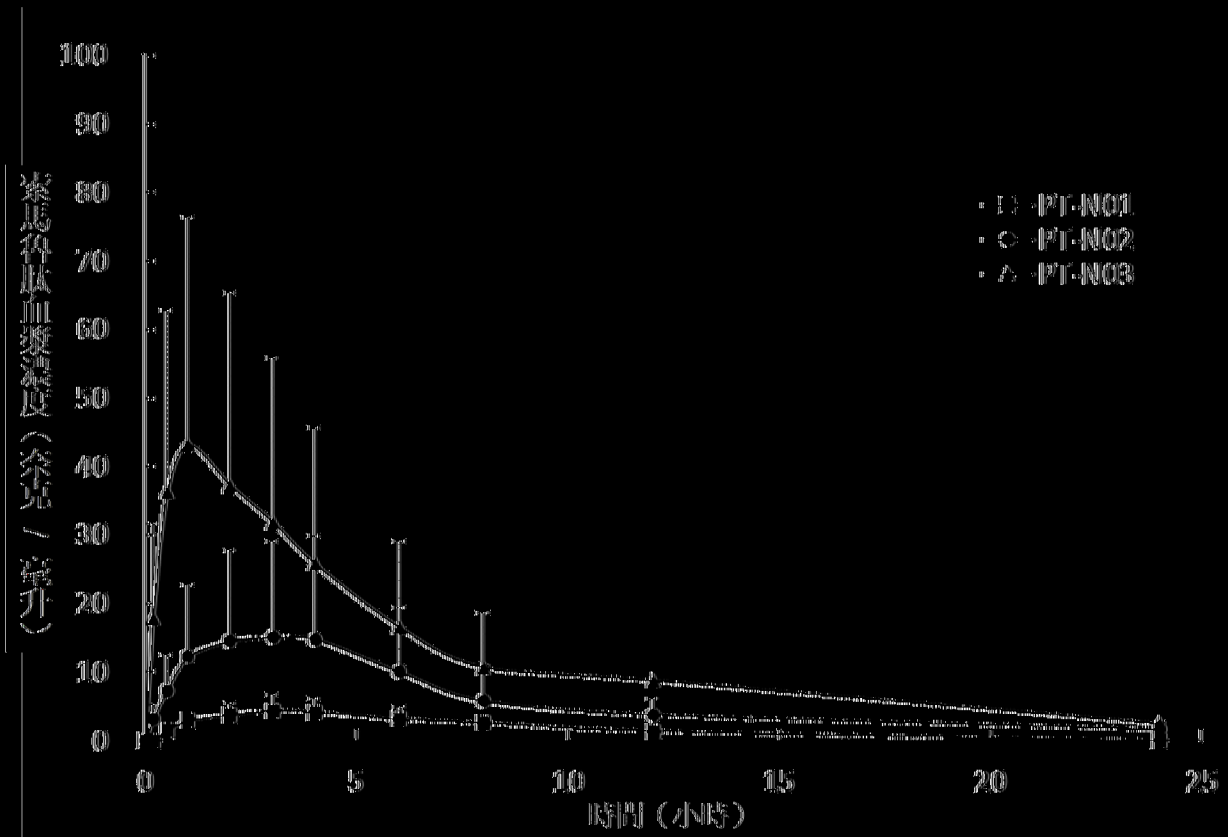
【請求項26】如請求項2所述的藥物組合物，其中所述藥物組合物經配製並以鼻內遞送體積為每次噴霧約0.05mL至0.25mL的所述組合物。

【請求項27】如請求項2所述的藥物組合物，其中所述鼻內給藥是通過使用噴霧裝置以鼻內遞送每噴0.005mg至50mg索馬魯肽的劑量來實現的。

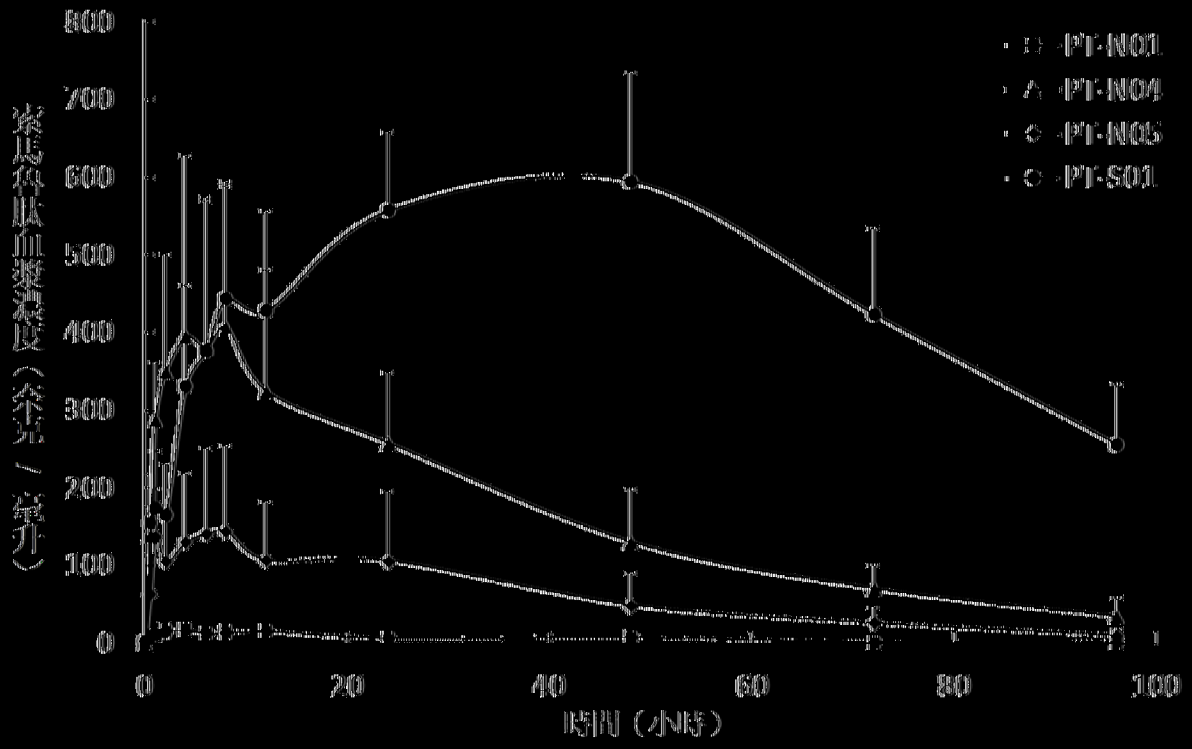
【請求項28】如請求項1所述的藥物組合物，其特徵在於，所述藥物組合物被配製成混懸劑、乳劑、生物粘附劑或原位凝膠劑、微球劑、納米顆粒劑或自乳化藥物遞送系統。

【請求項29】一種治療或預防糖尿病、肥胖症、非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 或神經退行性疾病的方法，所述方法包括向有此需要的哺乳動物受試者鼻內施用有效治療劑量的權利要求2中的藥物組合物的液體溶液。

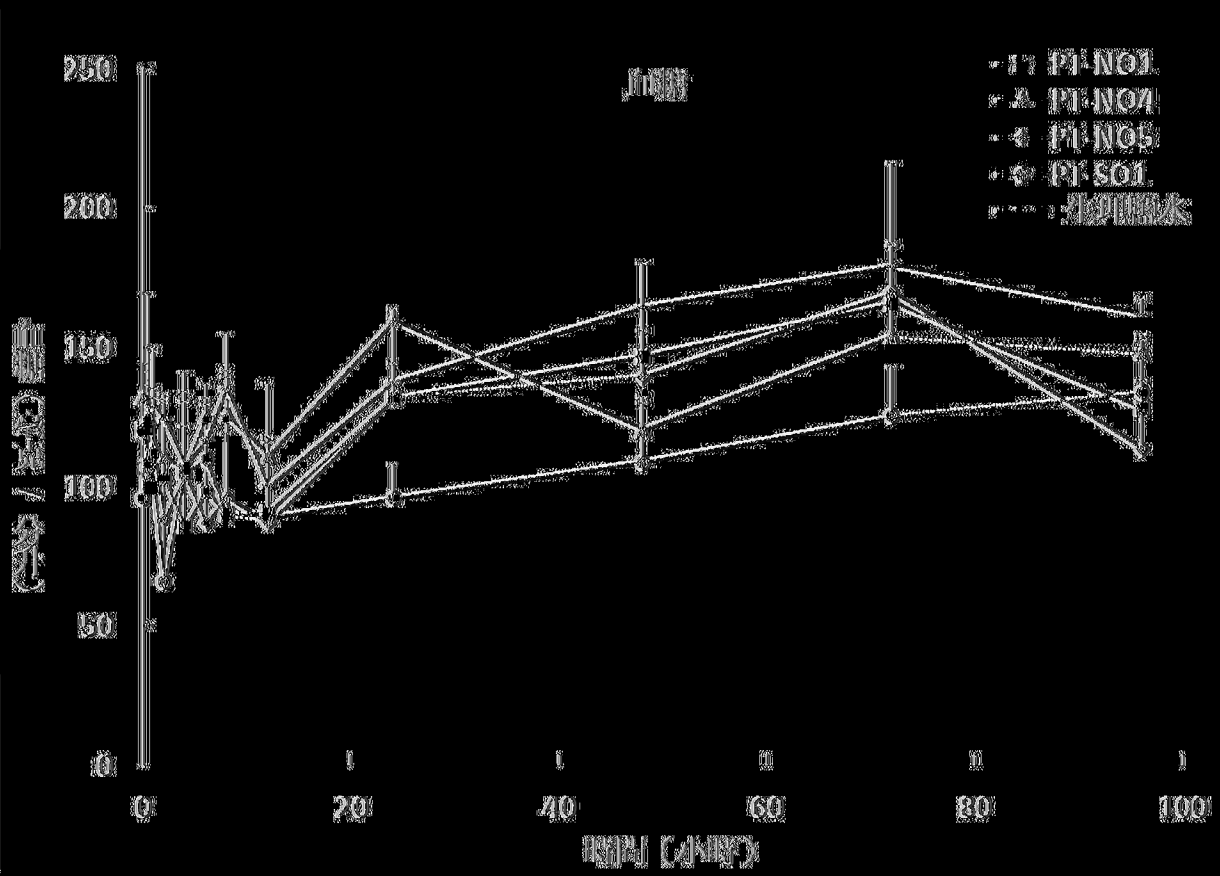
|(發明圖式)|



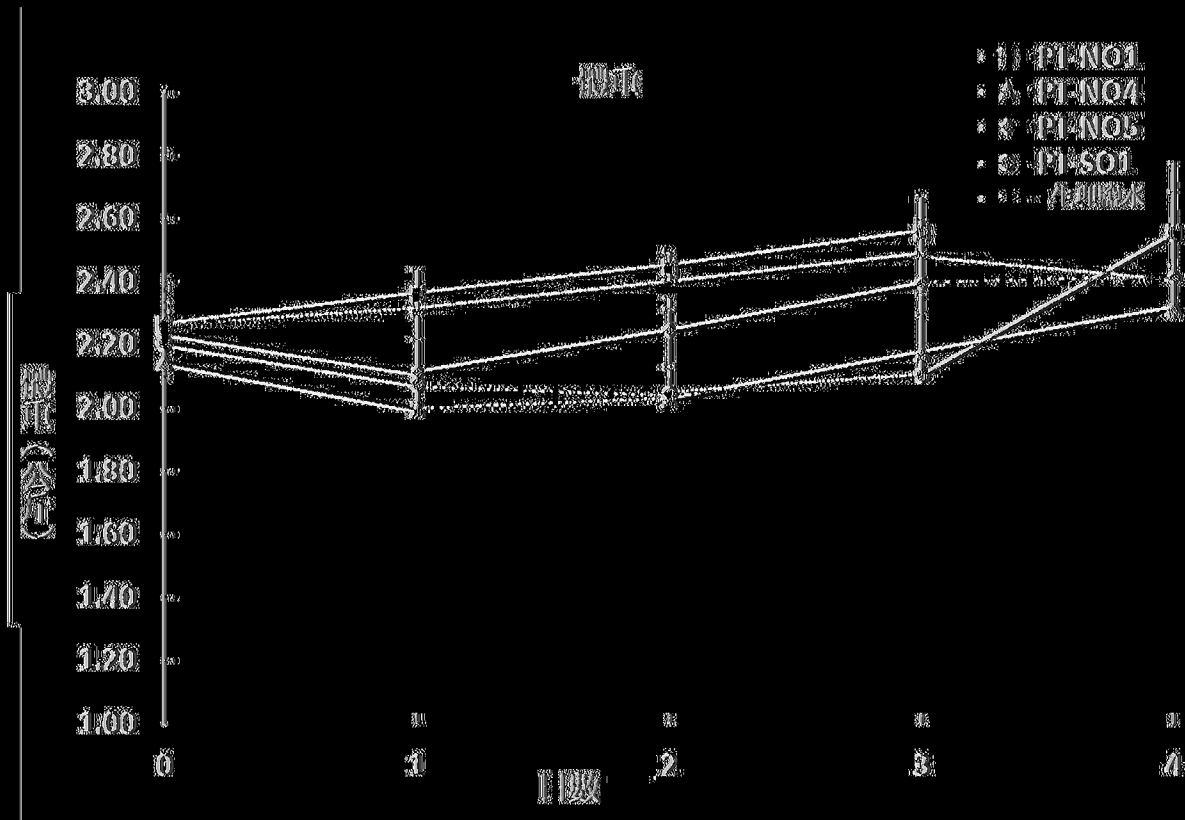
|(圖1)|



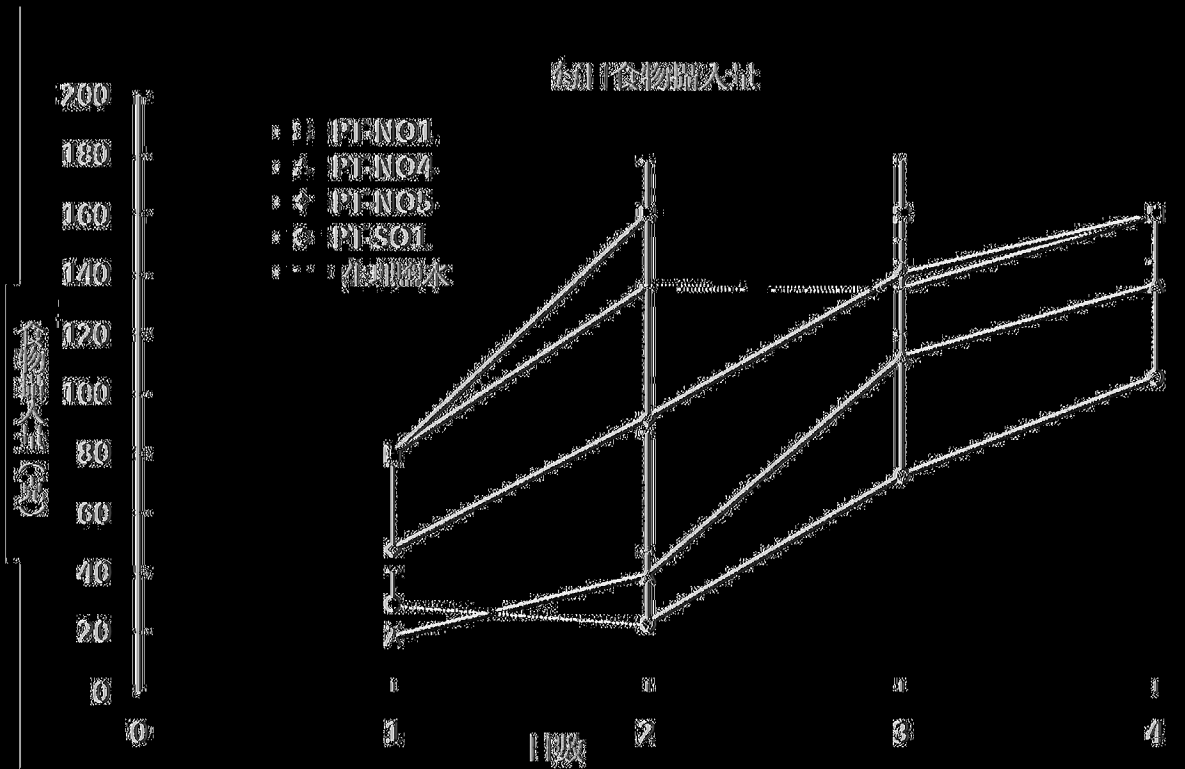
(圖2)



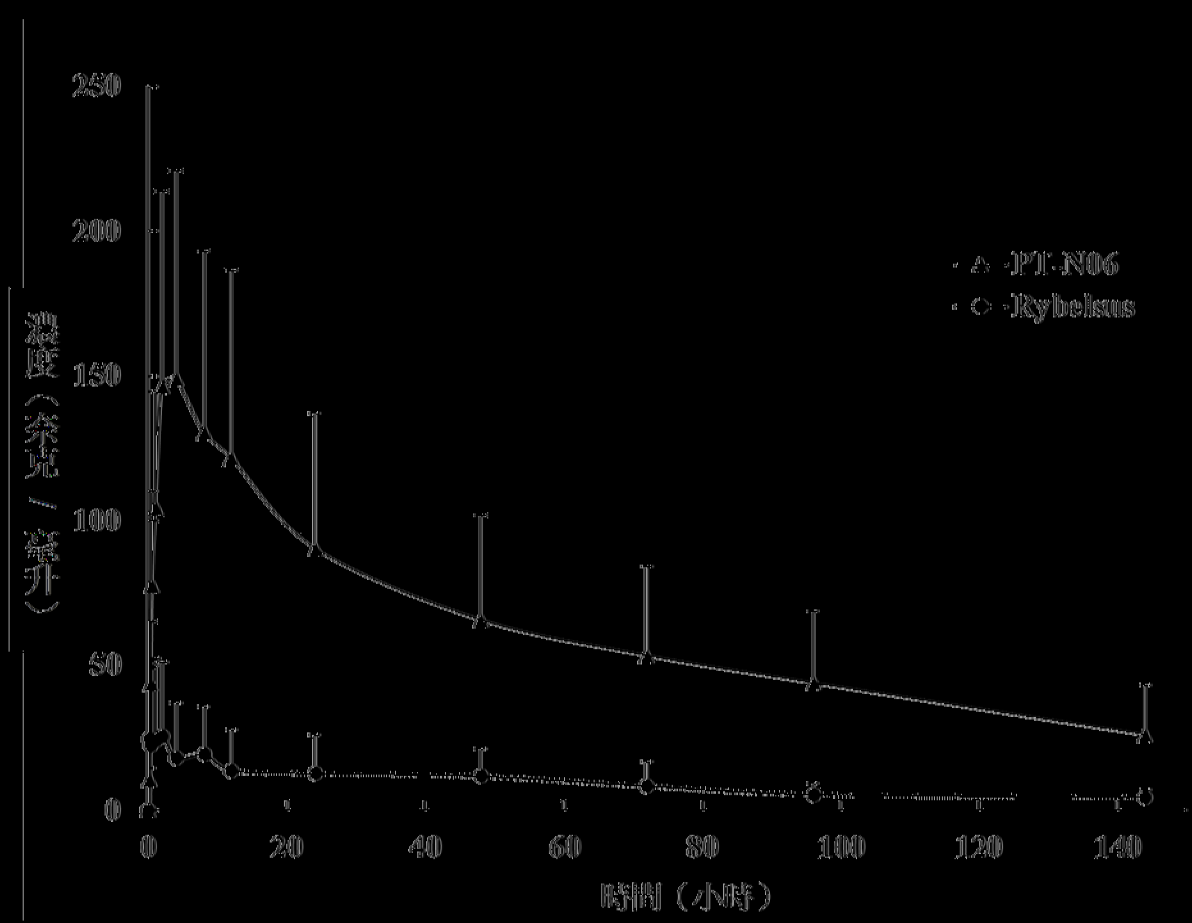
(圖3)



(圖4)



(圖5)



(圖6)



## 【發明摘要】

### 【中文發明名稱】

用於鼻內給藥的索馬魯肽及其鹽的藥物組合物

### 【英文發明名稱】

A PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS OF SEMAGLUTIDE AND THE SALTS FOR INTRANASAL ADMINISTRATION

### 【中文】

用於治療糖尿病、肥胖症、非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 或神經退行性疾病的鼻內給藥的索馬魯肽或其鹽的藥物組合物。與口服錠劑相比，通過鼻內途徑遞送索馬魯肽的方法避免了重複注射並改善了索馬魯肽的全身吸收。

### 【英文】

Pharmaceutical compositions of semaglutide or its salts for intranasal administration in the treatment of diabetes mellitus, obesity, nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD), or neurodegenerative diseases. A method comprising the delivery of semaglutide via intranasal route avoids repeated injections and improves systemic absorption as compared to an oral tablet.

【指定代表圖】 無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

無

## 【發明說明書】

### 【中文發明名稱】

用於鼻內給藥的索馬魯肽及其鹽的藥物組合物

### 【英文發明名稱】

A PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS OF SEMAGLUTIDE AND THE SALTS FOR INTRANASAL ADMINISTRATION

### 【技術領域】

發明領域

【0001】 本發明涉及用於鼻內給藥的索馬魯肽及其鹽的藥物組合物，以及在治療糖尿病、肥胖症、非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)或神經退行性疾病中的用途。

### 【先前技術】

發明背景

【0002】 索馬魯肽(C<sub>187</sub>H<sub>291</sub>N<sub>45</sub>O<sub>59</sub>)是一種長效 GLP-1 受體激動劑，與天然 GLP-1 具有 94% 的結構相似性 (Knudsen 等人，2019)，它也被稱為 N<sub>6,26</sub>-{18-[N-(17-羧基十七酰基)-L-谷氨酰基]-10-氧代-3,6,12,15-四惡英-9,18-二氮雜十八酰基}-[8-(2-氨基-2-丙酸), 34 -L-精氨酸]人胰高血糖素樣肽 1 (7-37)，如 WO2020/084126 中所述。索馬魯肽的製備方法描述於 WO2006/097537 中的實施例 4。索馬魯肽可以完全或部分離子化的形式存在於組合物中。

【0003】 索馬魯肽是一種抗糖尿病藥物，用於治 2 型糖尿病和長期體重管理。索馬魯肽的作用類似於人胰高血糖素樣肽-1 (GLP-1)，通過增加胰島素分泌，從而增加糖的代謝。已發現索馬魯肽可降低高血糖、體重、脂肪變性，並改善神經退行性疾病病人的認知能力 (Mahapatra et al, 2022)。目前已有兩種索馬魯肽產品已獲得美國食品藥品監督管理局 (USFDA)、加拿大衛生部 (Health Canada)、

歐洲藥品管理局（European Medicines Agency）、日本衛生部（Japanese Health Ministry）批准用於治療2型糖尿病，包括 Ozempic®（皮下注射，每週給藥一次；提供0.5、1.0毫克規格）和 Rybelsus®（口服錠劑，每日一次；有3、7、14毫克規格可供選擇）。

【0004】 Ozempic®注射筆的使用比較複雜，需要有經驗的醫護人員對患者進行培訓。長期和頻繁注射索馬魯肽會給患者帶來不便和不適，並對注射部位具有感染和不良反應（例如紅斑）的風險（請參閱FDA Ozempic®包裝說明書）。索馬魯肽口服錠劑為不願或不能自行注射降糖藥的患者提供替代治療選擇；然而儘管有上述優點，由於索馬魯肽分子的低滲透性以及胃腸道（GI）道中廣泛降解和代謝，索馬魯肽的口服生物利用度非常低（0.4-1%），而且個體差異很大。為達到與注射索馬魯肽的相當的系統吸收量，口服索馬魯肽錠劑的每週劑量為49至98 mg，遠高於注射劑量的每週0.5至1.0 mg（約100倍）；口服錠劑必須每天在第一次進食或喝水前至少30分鐘服用；同時每片中包含高達300毫克的滲透促進劑（SNAC），可能會導致胃腸道不良反應，如噁心、腹痛和嘔吐等（請參閱FDA Rybelsus®包裝說明書）。

【0005】鑑於市售索馬魯肽產品的缺點，經鼻給藥是一種替代和有前途的選擇，因為藥物可以從吸收部位直接進入血液循環，從而完全避免胃腸道中降解和經肝臟代謝，同時病人使用便利，更加容易為大眾所接受。鼻內索馬魯肽給藥的優勢包括但不限於：無創、方便易用，患者可以自行給藥；藥物直接通過鼻上皮黏膜進入血液循環，迅速而且完全吸收，起效迅速；因為避免GI降解和肝臟代謝而使生物利用度提高；與口服錠劑相比，鼻內給藥劑量小，給藥頻率降低（即每週1-2劑）；局部或全身不良反應得到有效控制；同時無藥物相互作用，食物效應；特殊人群無需調整劑量。

【0006】 WO2007/146488公開了一種GLP-1激動劑利拉魯肽的鼻用液體組

合物，為保持製劑的理化穩定性，將pH調至8.5或更高，遠高於正常生理條件下鼻粘液的pH值（5.5-6.5），長期使用將會引起各種局部不良反應。此外，利拉魯肽是一種短效的GLP-1激動劑，皮下注射劑量為每天1.25-1.9 mg，根據專利順明書中藥物在兔體內的藥代動力學結果，發明人得出結論，為了達到與注射同樣的吸收，鼻內製劑必須達到50 mg/mL的藥物濃度，每天給藥2-4劑，頻繁的鼻腔給藥可能會導致毒性作用，而且患者依從性差。

【0007】 WO2007/0611434 描述了鼻內艾塞那肽的藥物組合物，其使用與WO2007/146488中類似的配製技術，加上二肽氨基肽酶 (DPP) IV抑制劑以最大限度降低艾塞那肽的酶促降解。由於艾塞那肽的半衰期短（2.4小時），所以血液循環中的有效藥物濃度以及降糖作用只能維持持續3-4小時，要維持治療效果，每天至少需要6-8次鼻內給藥，因此，該組合物不適合臨床用於治療哺乳動物的代謝綜合徵。

## 【發明內容】

### 發明概要

【0008】 本發明涉及用於鼻內給藥的索馬魯肽及其鹽的藥物組合物，通過鼻內給藥治療糖尿病、肥胖症、非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)或神經退行性疾病。與市售的注射筆或口服錠劑相比，通過鼻內途徑遞送索馬魯肽，避免了長期注射，並改善了全身吸收。

## 【圖式簡單說明】

【0009】 圖1.大鼠以0.2 mg/動物的單劑量鼻內施用PT-N01、PT-N02、PT-N03後的平均索馬魯肽血漿濃度對時間曲線。

【0010】 圖2. 兔子以4 mg/動物的單劑量鼻內施用PT-N01、PT-N04、PT-N05和以0.25 mg/動物的單劑量皮下注射施用PT-S01後平均索馬魯肽血漿濃度對時間曲線。

【0011】 圖3. 兔子以4 mg/動物的單劑量鼻內施用PT-N01、PT-N04、PT-N05和以0.25 mg/動物的單劑量皮下注射施用PT-S01之後的平均血糖對時間曲線。

【0012】 圖4. 兔子以4 mg/動物的單劑量鼻內施用PT-N01、PT-N04、PT-N05和以0.25 mg/動物的單劑量皮下注射施用PT-S01後的平均體重對時間曲線。

【0013】 圖5. 兔子以4 mg/動物的單劑量鼻內施用PT-N01、PT-N04、PT-N05和以0.25 mg/動物的單劑量皮下注射施用PT-S01後的平均食物攝入量對時間曲線。

【0014】 圖6. 比格犬中以7 mg/動物的單劑量鼻內施用PT-N06和口服施用Rybelsus® 錠劑7 mg後的平均索馬魯肽血漿濃度對時間曲線。

## 【實施方式】

### 發明詳述

【0015】 本發明涉及能夠通過鼻內途徑遞送足夠劑量的索馬魯肽的藥物組合物。已上市的口服索馬魯肽會導致一些不良反應，例如高首過效應和極低的生物利用度、高受試者間差異、藥物間相互作用和食物效應、促滲劑引起的胃腸道不良反應。本發明的鼻內組合物可使索馬魯肽通過鼻粘膜快速吸收，而且完全避免胃腸道降解和代謝，從而可以很好地解決上述口服給藥的缺點，鼻內藥物吸收迅速而且完全，使用方便，副作用小。

【0016】 根據本發明的組合物包括活性成分，即索馬魯肽或其藥學鹽。本發明中使用的索馬魯肽包括游離鹼形式或藥學上可接受的鹽形式。藥學上可接受的鹽包括但不限於鈉、鉀、鈣、鎂、鋰、銻、鈹、銨。本發明優選使用的鹽為索馬魯肽鈉，其由索馬魯肽與鈉按1:1至100:1的質量比形成。

【0017】 根據本發明的索馬魯肽或其藥學鹽的用途包括製劑，其中將治療劑量的索馬魯肽遞送至鼻粘膜。優選劑型為液體劑型，包括溶液劑、混懸劑、乳劑、生物粘附劑或原位凝膠劑、微球劑、納米顆粒劑、自乳化給藥系統；或固體

劑型，包括散劑、顆粒劑；或半固體劑型，包括軟膏、乳膏、水凝膠；或本領域適合鼻內遞送的其他形式。

【0018】 索馬魯肽是一種親水性化合物，具有較高的分子量（MW：4113.64），超過了經鼻內黏膜遞送的最高截止分子量（Pathak K., 2011），因此索馬魯肽的鼻吸收非常低。在我們兔的藥代動力學和藥效學研究中，索馬魯肽水溶液的鼻內生物利用度僅為0.09%，即使每隻動物鼻內施予4 mg的高劑量，藥物血藥濃度也遠低於最低起效濃度；因此，利用各種粘膜給藥吸收促進技術以改善鼻內吸收勢在必行。

【0019】 令人驚訝的是，本發明表明，通過綜合利用多種吸收促進劑能夠有效提高索馬魯肽的生物利用度。吸收促進劑包括但不限於：i) 細胞穿透肽(CPPs)作為載體，實現跨細胞藥物轉運；ii) 增加通過細胞間滲透的緊密連接調節劑；iii) 延長鼻粘膜駐留時間並儘量減少鼻纖毛對藥物的清除的生物粘附聚合物。

【0020】 本發明的一個重要方面是藉助細胞穿透肽(CPP)促進索馬魯肽跨細胞轉運。研究發現，索馬魯肽分子與細胞穿透肽通過物理混合或共價偶聯，可以顯著改善索馬魯肽的鼻內吸收。細胞穿透肽是帶正電荷的短肽，長度為5-30個氨基酸，可以穿透生物膜並用作細胞內遞送的新型載體 (Derakhshankhah H, Jafari S. 2018)。細胞穿透肽由於其高細胞內轉運效率和低細胞毒性而受到廣泛研究，能夠用於遞送大分子。本發明優選的細胞穿透肽包括但不限於TAT、R6、R8、滲透素、魚精蛋白、運輸蛋白及其衍生物。細胞穿透肽可以與索馬魯肽形成複合物，並通過細胞內吞機制顯著增強跨鼻粘膜上皮細胞的遞送。

【0021】 本發明的另一個重要方面是通過緊密連接調節劑進一步改善索馬魯肽穿過鼻粘膜的細胞旁路轉運。本發明的緊密連接調節劑可以選自：(i) 磷脂類表面活性劑，包括十二烷基磷酸膽鹼(DPC)、1,2-二癸基磷脂酰膽鹼(DDPC)、1,2-二硬脂酰-sn-甘油-3-磷酸膽鹼 (DSPC)、1-二癸酰 1-sn-甘油-3-磷酸膽鹼

(LLPC)、1,2-二辛酰-sn-甘油-3-磷酸膽鹼 (D8PC)、1-1-棕櫚酰-2-戊二酰-sn -甘油-3-磷酸膽鹼(PGPC)，優選的磷脂表面活性劑是DPC和DSPC，因為在液體製劑中具有更好的溶解性和穩定性，以及低粘膜毒性；(ii) 環糊精衍生物，包括 $\alpha$ -環糊精、 $\beta$ -環糊精、二甲基- $\beta$ -環糊精、羥丙基- $\beta$ -環糊精、 $\gamma$ -環糊精，優選的環糊精衍生物是二甲基- $\beta$ -環糊精和羥丙基- $\beta$ -環糊精；(iii) 螯合劑，包括EDTA、EGTA、BAPTA，優選EDTA；(iv) 膽鹽，包括膽酸鈉、脫氫膽酸鹽、牛磺膽酸鹽；(v) 脂肪酸和磷酸酯，包括油酸、癸酸鈉、棕櫚酰肉鹼、溶血磷脂酸；(vi) 陽離子聚合物，例如殼聚糖衍生物和魚精蛋白；(vii) 表面活性劑，包括十二烷基硫酸鈉 (SDS)、吐溫20；(viii) 一氧化氮供體或緩激肽。

【0022】 經鼻遞送的一個主要障礙是藥物製劑（水溶液或乾粉）被快速運動的鼻粘膜纖毛從鼻腔中快速清除，清除半衰期約為15分鐘，導致低生物利用度（Merkus 等人，1998），特別是對於索馬魯肽和其他具有高分子量以及其它低鼻腔粘膜滲透率的多肽藥物，鼻纖毛清除會導致極低的生物利用度。因此，應考慮加入具有粘附特性的成分，包括生物粘附劑/粘附劑和/或原位膠凝劑，以增加藥物在鼻腔內保留時間，延長藥物釋放時間，以達到持續的治療效果。

【0023】 在本發明的一些實施方案中，藥學上可接受的生物粘附劑/粘附劑選自甲基纖維素、羥甲基纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羧甲基纖維素、透明質酸、海藻酸鈉、殼聚糖、明膠、凝集素、聚（丙烯酸）、阿拉伯膠、卡波姆 934P、黃原膠、瓜爾膠和角叉菜膠，及其組合。

【0024】 原位膠凝劑是具有生物粘附特性的水溶性聚合物，能夠因應離子、pH和溫度等相關改變而改變其流變行為，藥液在噴霧裝置中混合後形成自由流動的非牛頓流體，當被混合或霧化時，則形成濃稠的凝膠。在本發明的一些實施方案中，藥學上可接受的原位膠凝劑選自泊洛沙姆、結冷膠、果膠、卡波姆、角叉菜膠、乙酸鄰苯二甲酸纖維素及其組合。

【0025】 第一個方面涉及藥物組合物，其包含用於合適製劑中的劑量為0.01mg至100mg的索馬魯肽。該組合物適用於鼻內給藥，通常藉助於鼻腔噴霧裝置進行鼻內給藥。

【0026】 藥學上可接受的緩衝劑可用於維持最適pH條件以獲得理化穩定性並最大限度地減少對鼻粘膜的局部刺激。根據本發明，合適的pH範圍為3.0至9.0，優選4.0至7.0。優選的緩衝系統包括但不限於磷酸鹽緩衝液、乙酸緩衝液、硼酸緩衝液、檸檬酸鹽緩衝液、酒石酸緩衝液和tris緩衝液。

【0027】 本組合物還含有其中一種藥物防腐劑，包括但不限於：苯扎氯銨、苄索銨氯化物、苯甲醇、氯丁醇、氯己定、對羥基苯甲酸甲酯和對羥基苯甲酸丙酯、苯乙醇、乙酸苯汞、硫柳汞。優選對鼻粘膜無不良反應的防腐劑，包括但不限於苯甲醇、苯扎氯銨、氯己定和硫柳汞。

【0028】 最後，本發明的組合物還可以包含：(1)螯合劑，即EDTA鈉；(2)抗氧劑，即焦亞硫酸鈉；(3)滲透壓調節劑，包括葡萄糖、甘油、羥丙基倍他糊精、甘露醇、山梨糖醇、氯化鉀和氯化鈉。

【0029】 使用常壓鼻腔噴霧裝置將優選為水性或半固體形式的索馬魯肽或其藥學鹽組合物噴入鼻腔。合適的噴霧裝置包括噴霧泵和瓶子，並且可以通過機械力遞送單劑量或多劑量藥物。每個鼻孔的噴霧量範圍為10至200  $\mu\text{L}$ ，更優選50至150  $\mu\text{L}$ ，最優選80至120  $\mu\text{L}$ 。

【0030】 本發明的另一個方面涉及用於鼻內遞送的，在合適的藥物載體中包含0.1至50mg的治療劑量的索馬魯肽，用於糖尿病、肥胖症、非酒精性脂肪肝疾病(NAFLD)，或神經退行性疾病的治療藥物的製備。

【0031】 大鼠、兔和比格犬經鼻內施用索馬魯肽藥物組合物(PT-N01至PT-N06)後的藥代動力學和藥效學概況如實施例3至5所述。據發明人所知，目前尚無專利或出版物顯示通過鼻內途徑遞送索馬魯肽。與市售的口服錠劑(Rybelsus<sup>®</sup>)

相比，鼻內施用索馬魯肽藥物組合物具有意想不到的快速和顯著改善的吸收。根據動物藥代動力學結果，鼻內劑量可進一步從每天口服 7-14 mg 索馬魯肽減少到每週一次鼻內施用8-10 mg索馬魯肽或更少，但全身吸收量和療效將與口服錠劑相當或優於口服錠劑，而且能夠更快地控制血糖和體重，並且無胃腸道毒性、食物效應和藥物相互作用。

較佳實施例之詳細說明

實施例 1. 索馬魯肽鼻腔噴霧劑

【0032】 PT-N01：在環境溫度下攪拌，將200 mg索馬魯肽完全溶解在10 mL PBS 7.0 緩衝溶液中。然後將溶液通過0.45  $\mu$ m濾膜過濾並填充到裝配備於鼻內給藥的定量噴霧泵的玻璃瓶中。每次噴霧將以每噴0.10mL的體積在鼻內遞送2 mg 索馬魯肽。

【0033】 PT-N02：在具有表1中所列成分的本發明的一個示例性組合物中，使用一種細胞穿透肽-滲透素作為滲透促進劑來製備鼻腔噴霧組合物。

表 1. PT-N02 的成分

成分	重量	單位
索馬魯肽	60	mg
滲透素	60	mg
PBS 5.0緩衝液	適量至6 mL	mL

【0034】 製備過程：

- 將60 mg索馬魯肽裝入配備磁力攪拌棒的玻璃瓶中。
- 加入適量PBS 5.0緩衝液，室溫攪拌溶解API。
- 向溶液中加入60 mg 滲透素並攪拌混合物直至完全溶解。
- 檢查pH，用HCl或NaOH溶液調節溶液pH值至5.0。
- 用PBS 5.0緩衝溶液稀釋至所需體積 (5 mL)。
- 用 0.45 微米的過濾器過濾溶液。

(g) 將溶液灌裝入3.5 毫升的鼻腔噴霧瓶中，每次按壓噴霧泵可以遞送1.2 mg 索馬魯肽（0.1 mL）。

【0035】 PT-N03：在本發明的一個示例性組合物中，使用滲透促進劑如正十二烷基磷酸膽鹼(DPC)、2,6-二甲基- $\beta$ -環糊精和依地酸二鈉(EDTA-2Na)製備具有表2所列成分的鼻腔噴霧組合物。

表 2. PT-N03 的成分

成分	重量	單位
索馬魯肽	100	mg
正十二烷基磷酸膽鹼	300	mg
2,6-二甲基- $\beta$ -環糊精	1000	mg
依地酸二鈉	100	mg
羥丙基甲基纖維素	50	mg
PBS 6.5 緩衝液	適量至10 mL	mL

【0036】 製備過程：

- (a) 稱量索馬魯肽裝入配備磁力攪拌棒的玻璃瓶中。
- (b) 加入適量的PBS 6.5緩衝液，室溫下攪拌至API溶解。
- (c) 將正十二烷基磷酸膽鹼加入溶液中並攪拌混合物直至完全溶解。
- (d) 將2,6-二甲基- $\beta$ -環糊精和依地酸二鈉加入溶液，攪拌直至溶解。
- (e) 將HPMC添加到溶液中並通過攪拌溶解賦形劑。
- (f) 用PBS6.5緩衝溶液稀釋到所需體積 (10 mL)。
- (g) 檢查pH值，用HCl或NaOH溶液調節溶液pH值至6.5。
- (h) 用0.45微米的過濾器過濾溶液。
- (i) 將溶液灌裝入3.5 毫升的鼻腔噴霧瓶中，每次按壓噴霧泵可以遞送1 mg索馬魯肽（0.1 mL）。

【0037】 PT-N04：在本發明的一個示例性組合物中，使用滲透促進劑如正十二烷基磷酸膽鹼(DPC)、2,6-二甲基- $\beta$ -環糊精和依地酸二鈉(EDTA-2Na)製備具有表3所列成分的鼻噴霧組合物。應用羥丙基甲基纖維素 (HPMC K100LV) 等生

物粘附聚合物，延長藥物在鼻腔內的停留時間。首先，在環境溫度下將200 mg索馬魯肽完全溶解在約8 mL PBS 7.0緩衝溶液中；然後加入正十二烷基磷酸膽鹼、2,6-二甲基-β-環糊精和依地酸二鈉，在環境溫度下攪拌溶解；之後，加入HPMC並攪拌直至溶解；最後，加入PBS 7.0緩衝溶液至10 mL。最終溶液中索馬魯肽的濃度為20 mg/mL。

表 3. PT-N04 的成分

成分	重量	單位
索馬魯肽	200	mg
正十二烷基磷酸膽鹼	300	mg
2,6-二甲基-β-環糊精	1000	mg
依地酸二鈉	100	mg
羥丙基甲基纖維素	30	mg
PBS7.0緩衝液 (50 mM)	適量至10 mL	

【0038】 製備後，將藥物溶液通過0.22 μm濾膜過濾，然後罐裝入定量鼻腔噴霧器（每噴0.10 mL）中，每次於鼻內施用遞送2 mg索馬魯肽。

【0039】 **PT-N05**：在環境溫度下，將索馬魯肽和吸收促進劑 N-(8-[2-羥基苯甲酰氨基])辛酸鈉(SNAC)完全溶解在約8 mL PBS7.0緩衝溶液中；然後將二甲基-β-環糊精和依地酸二鈉（EDTA-2Na）加入溶液中；將羥丙基甲基纖維素(HPMC K100LV)加入溶液中並在環境溫度下攪拌直至完全溶解；最後，於含表4所列成分的最終溶液加入適量PBS 7.0緩衝溶液至10 mL。最終噴霧溶液中索馬魯肽的濃度為 20 mg/mL。

表 4. PT-N05 的成分

成分	重量	單位
索馬魯肽	200	mg
SNAC	300	mg
2,6-二甲基-β-環糊精	1000	mg
依地酸二鈉	100	mg
羥丙基甲基纖維素	30	mg
PBS7.0緩衝液 (50 mM)	適量至10 mL	

【0040】 製備後，將藥物溶液通過0.22  $\mu\text{m}$ 濾膜過濾，然後罐裝入定量鼻腔噴霧器（每噴0.10 mL）中，每次於鼻內施用遞送2 mg索馬魯肽。

【0041】 PT-N06:將索馬魯肽和吸收促進劑正十二烷基磷酸膽鹼(DPC)在環境溫度下完全溶解在約8 mL PBS7.0緩衝溶液中；然後將依地酸二鈉(EDTA-2Na)添加到溶液中；再將羥丙基甲基纖維素(HPMC K100LV)加入溶液中並在環境溫度下攪拌直至完全溶解；最後，於含表5所列成分的最終溶液加入 PBS 7.0 緩衝溶液至10 mL。最終噴霧溶液中索馬魯肽的濃度為35 mg/mL。

表 5. PT-N06 的成分

成分	重量	單位
索馬魯肽	350	mg
正十二烷基磷酸膽鹼	300	mg
依地酸二鈉	100	mg
羥丙基甲基纖維素	30	mg
PBS7.0緩衝液 (50 mM)	適量至10 mL	

【0042】 製備後，將藥物溶液通過0.22  $\mu\text{m}$ 濾膜過濾，然後罐裝入定量鼻腔噴霧器（每噴0.10 mL）中，每次於鼻內施用遞送3.5 mg索馬魯肽。

#### 實施例 2. 其它索馬魯肽鼻腔噴霧劑

【0043】 PT-B01：在具有表6所列成分的本發明的一種組合物中，使用羧甲基纖維素鈉(CMC-Na)作為增稠劑製備生物粘附性索馬魯肽鼻腔噴霧劑。

表 6. PT-B01 的成分

成分	重量(每100 mL)
索馬魯肽	2g
正十二烷基磷酸膽鹼	3g
依地酸二鈉	1g
CMC-Na	0.5g
PBS6.5緩衝液	適量至100 mL

【0044】 製備過程：

- (a) 稱量索馬魯肽放入配備磁力攪拌的玻璃瓶中。
- (b) 將磷酸鹽緩衝溶液(pH 6.5)加入玻璃瓶中，並在室溫下攪拌溶解API。
- (c) 將正十二烷基磷酸膽鹼加入溶液中，並在室溫下攪拌混合物直至溶解。
- (d) 加入依地酸二鈉和CMC-Na，並在室溫下攪拌溶解賦形劑。
- (e) 將PBS 6.5緩衝溶液添加到所需體積(100 mL)。
- (f) 檢查pH，並用HCl或NaOH溶液調節溶液pH值至6.0-7.0。
- (g) 用0.45微米的過濾器過濾溶液。
- (h) 將溶液罐裝入3.5 mL的鼻腔噴霧器中，每次於鼻內施用遞送2 mg索馬魯肽（每噴0.1 mL）。

【0045】 PT-B02：在具有表7所列成分的本發明的一種組合物中，使用透明質酸鈉製備生物粘附性鼻腔噴霧劑。

表 7. PT-B02 的成分

成分	重量(每100 mL)
索馬魯肽	1 g
正十二烷基磷酸膽鹼	3 g
依地酸二鈉	1 g
透明質酸鈉	0.2 g
PBS6.5緩衝液	適量至100 mL

【0046】 製備過程：

- (a) 稱量正十二烷基磷酸膽鹼（DPC）並裝入裝有磁力攪拌的玻璃瓶中。
- (b) 加入適量的PBS6.5緩衝液，在室溫下攪拌混合物至溶解。
- (c) 將索馬魯肽加入溶液中，並在室溫下攪拌直至完全溶解。
- (d) 在溶液中加入依地酸二鈉，並在室溫下攪拌溶解賦形劑。
- (e) 在溶液中加入透明質酸鈉，並在室溫下攪拌混合溶液直至完全溶解。
- (f) 將PBS 6.5緩衝溶液添加到所需體積(100 mL)。
- (g) 檢查pH，並用HCl或NaOH溶液調節溶液pH值至6.0-7.0。

- (h) 用0.45微米的過濾器過濾溶液。
- (i) 將溶液罐裝入3.5 mL的鼻腔噴霧器中，每次於鼻內施用遞送1 mg索馬魯肽（每噴0.1 mL）。

含泊洛沙姆的索馬魯肽鼻腔噴霧劑：

**【0047】 PT-B03：**在具有表8所列成分的本發明的一種組合物中，使用泊洛沙姆製備鼻腔噴霧組合物。

表 8. PT-B03 的成分

成分	重量(每100 mL)
索馬魯肽	2 g
正十二烷基磷酸膽鹼	3 g
依地酸二鈉	1 g
泊洛沙姆 188	1 g
泊洛沙姆 407	18 g
PBS6.5緩衝液	適量至100 mL

**【0048】 製備過程：**

- (a) 稱量索馬魯肽並放入配備磁力攪拌的玻璃瓶中。
- (b) 向玻璃瓶中加入適量的PBS 6.5緩衝液，並在室溫下攪拌溶解API。
- (c) 將正十二烷基磷酸膽鹼加入溶液中，並在室溫下攪拌混合物直至完全溶解。
- (d) 向溶液中加入依地酸二鈉，並在室溫下攪拌溶解。
- (e) 將泊洛沙姆188加入溶液中，並在冰浴中攪拌直至完全溶解，然後將 Poloxamer 407添加到溶液中，並在冰浴中攪拌溶解。
- (f) 將PBS 6.5緩衝溶液添加到所需體積 (100 mL)。
- (g) 檢查pH，並用 HCl 或 NaOH 溶液調節溶液 pH 值至 6.0-7.0。
- (h) 將溶液置於 4°C 過夜直至得到澄清溶液。
- (i) 通過0.45微米過濾器過濾溶液。

(j) 將溶液罐裝入3.5 mL的鼻腔噴霧器中，每次於鼻內施用遞送2 mg索馬魯肽（每噴0.1 mL）

含卡波姆934P的索馬魯肽鼻腔噴霧劑。

**【0049】** PT-B04：在具有表9所列成分的本發明的一種組合物中，使用卡波姆934P 製備鼻腔噴霧組合物。

表 9. PT-B04 的成分

成分	重量(每100 mL)
索馬魯肽	2 g
正十二烷基磷酸膽鹼	3 g
依地酸二鈉	1 g
卡波姆934P	0.2 g
PBS6.5緩衝液	適量至100 mL

**【0050】** 製備過程：

- (a) 稱量索馬魯肽並放入配備磁力攪拌棒的玻璃瓶中。
- (b) 向玻璃瓶中加入適量的PBS 6.5緩衝液，並在室溫下攪拌溶解API。
- (c) 將正十二烷基磷酸膽鹼加入溶液中，並攪拌混合物直至完全溶解。
- (d) 向溶液中加入依地酸二鈉，並攪拌混合物直至溶解。
- (e) 在上述溶液中加入卡波姆934P，並攪拌混合物至完全溶解。
- (f) 將PBS 6.5緩衝溶液添加到所需體積(100 mL)。
- (g) 檢查pH，並用HCl或NaOH溶液調節溶液pH值至6.0-7.0。
- (h) 用0.45微米的過濾器過濾溶液。
- (i) 將溶液罐裝入3.5 mL的鼻腔噴霧器中，每次於鼻內施用遞送2 mg索馬魯肽（每噴0.1 mL）。

含殼聚糖鹽酸鹽的索馬魯肽鼻腔噴霧劑。

**【0051】** PT-B05：在具有表10所列成分的本發明的一種組合物中，使用殼聚糖鹽酸鹽製備鼻腔噴霧組合物。

表 10. PT-B05 的成分

成分	重量(每100 mL)
索馬魯肽	3.5 g
正十二烷基磷酸膽鹼	3 g
依地酸二鈉	1 g
殼聚醣·鹽酸鹽	0.3 g
PBS6.5緩衝液	適量至100 mL

**【0052】 製備過程：**

- (a) 稱量索馬魯肽並放入配備磁力攪拌棒的玻璃瓶中。
- (b) 向玻璃瓶中加入適量的PBS 6.5緩衝溶液，並在室溫下通過混合溶解API。
- (c) 向溶液中加入正十二烷基磷酸膽鹼和依地酸二鈉，攪拌混合物至完全溶解。
- (d) 向溶液中加入殼聚醣·HCl，並在室溫下攪拌溶解賦形劑。
- (e) 將PBS 6.5緩衝溶液添加到所需體積(100 mL)。
- (f) 檢查pH，並用HCl或NaOH溶液調節溶液pH值至6.0-7.0。
- (g) 讓溶液通過0.45微米的過濾器。
- (h) 將溶液罐裝入3.5 mL的鼻腔噴霧器中，每次於鼻內施用遞送3.5 mg索馬魯肽（每噴0.1 mL）。

含羥丙基纖維素的索馬魯肽鼻腔噴霧劑。

**【0053】 PT-B06:** 在具有表11所列成分的本發明的一種組合物中，使用羥丙基纖維素(HPC)製備鼻腔噴霧組合物。

表11. PT-B06 的成分

成分	重量(每100 mL)
索馬魯肽	3.5 g
正十二烷基磷酸膽鹼	3 g
依地酸二鈉	1 g
羥丙基纖維素 (HPC)	0.5 g

PBS6.5緩衝液

適量至100 mL

**【0054】 製備過程：**

- (a) 稱量索馬魯肽和正十二烷基磷酸膽鹼，並放入配備磁力攪拌棒的玻璃瓶中。
  - (b) 加入適量的 PBS 6.5 緩衝液，並在室溫下攪拌混合物至完全溶解。
  - (c) 向溶液中加入依地酸二鈉，並攪拌溶解。
  - (d) 將羥丙基纖維素添加到溶液中，並在室溫下攪拌溶解賦形劑。
  - (e) 將磷酸鹽緩衝溶液(pH 6.5)添加到所需體積(100 mL)。
  - (f) 檢查pH，並用HCl或NaOH溶液調節溶液pH值至 6.0-7.0。
  - (g) 讓溶液通過0.45微米的過濾器。
  - (h) 將溶液罐裝入3.5 mL的鼻腔噴霧器中，每次於鼻內施用遞送3.5 mg索馬魯肽（每噴0.1 mL）。
- 索馬魯肽皮下注射劑。

**【0055】 PT-S01：**在環境溫度下，將 20 mg 索馬魯肽完全溶解在20 mL PBS7.0 緩衝溶液中。然後將溶液通過0.22  $\mu\text{m}$ 濾膜過濾。最後，將濾液裝入玻璃瓶中作皮下注射劑。索馬魯肽注射劑的濃度為1 mg/mL。

實施例 3.索馬魯肽組合物的大鼠藥代動力學研究。

**【0056】** 本實施例旨在研究索馬魯肽液體製劑的鼻內吸收。SD大鼠分成 3 組（每組3隻），每組鼻內給藥（0.2 mg/動物）溶液組合物（PT-N01、PT-N02 或 PT-N03），溶液組合物按照實施例1製備。實驗過程中，從大鼠尾靜脈收集多個血樣直至24小時。大鼠血漿中的索馬魯肽濃度由經過驗證的LC-MS方法測定。藥代動力學參數由標準的非隔室方法產生。圖1顯示鼻內施用PT-N01、PT-N02、PT-N03後平均索馬魯肽血漿濃度對時間的曲線。藥代動力學參數總結在表12中。與 PT-N01（索馬魯肽溶解在PBS 溶液）的極低鼻內吸收相比，摻入滲透促進劑，

Penetration (PT-N02) 或正十二烷基磷酸膽鹼 (DPC)，可以達到更迅速的大鼠鼻內吸收以及更高的索馬魯肽血漿濃度，同時滲透素 或 DPC 也顯著改善了生物利用度。

表 12. 大鼠鼻內施用PT-N01、PT-N02 和 PT-N03后索馬魯肽的藥代動力學參數。(n=3)

參數	單位	PT-N01		PT-N02		PT-N03	
		AVG	SD	AVG	SD	AVG	SD
$K_{el}$	$h^{-1}$	0.160	0.017	0.163	0.046	0.133	0.040
$t_{1/2}$	h	4.383	0.474	4.440	1.421	5.477	1.403
$T_{max}$	h	2.667	0.577	2.667	1.528	1.000	0.000
$C_{max}$	ng/mL	4.44	2.22	15.8	14.1	43.2	33.1
Vz/F	mL	43239	32165	16391	12367	12482	14280
Cl <sub>F</sub>	ml/h	6541	4129	2989	2613	2045	2733
AUC <sub>0-t</sub>	h*ng/mL	29.8	18.8	121	126	281	219
AUC <sub>0-inf</sub>	h*ng/mL	38.3	18.8	132	129	299	228
MRT	h	4.56	1.01	4.82	1.50	4.93	1.63

實施例 4. 兔鼻內或皮下給施用索馬魯肽的藥代動力學和藥效學。

【0057】 本研究的目的是研究索馬魯肽在鼻內噴霧和皮下注射後的藥代動力學和藥效學。三組白兔 (n = 3每劑量) 分別接受單次鼻內劑量 (4 毫克/動物) 的三種鼻腔噴霧組合物 (PT-N01、PT-N04、PT-N05)，其根據本發明的實施例 1 製備，或接受單次皮下注射根據本發明實施 2 製備的 PT-S01 (0.25mg/動物)。在 0 (給藥前) 和給藥後 0.5、1、2、4、6、8、12、24、48、72、96、144 小時從耳靜脈收集多個血樣。使用經過驗證的 LC/MS/MS 方法測定兔血漿中的索馬魯肽濃度。使用標準的非隔室方法產生藥代動力學參數。在 0 (給藥前)、給藥後 0.5、1、2、4、6、8、12、24、48、72、96 和 144 小時進行血糖測試，同時每天紀錄體重和食物攝入量各一次。

【0058】 圖 2 顯示了在以 4mg/動物的單劑量鼻內施用 PT-N01、PT-N04、PT-

N05和以0.25mg/兔的單劑量皮下注射施用PT-S01之後平均索馬魯肽血漿濃度對時間的曲線。藥代動力學參數總結在表13中。結果表明，我們的最佳製劑 (PT-N04) 的鼻內給藥可以達到與單次皮下劑量溶液相當的藥物血漿濃度，PT-N04的生物利用度是索馬魯肽PBS溶液(PT-N01)的28倍左右。相比之下，使用SNAC作為滲透促進劑 (PT-N05) 實現的增強效果較低（約9倍）。

表 13.大鼠以4 mg/動物的劑量鼻內施予 PT-N01、PT-N04 和 PT-N05 或皮下注射PT-S01後索馬魯肽的藥代動力學參數。(n=3)

參數	單位	PT-N01		PT-N04		PT-N05		PT-S01	
		AVG	SD	AVG	SD	AVG	SD	AVG	SD
$K_{el}$	$h^{-1}$	0.047	0.021	0.027	0.006	0.030	0.000	0.0200	0.000
$t_{1/2}$	h	16.4	5.9	25.0	4.5	22.2	1.6	37.1	4.1
$T_{max}$	h	6.00	5.29	3.33	1.15	2.67	2.89	32.00	13.86
$C_{max}$	ng/mL	18.2	6.08	429	180	159	108	634	132
$V_z/F$	mL	153748	61284	9513	4748	54468	68559	263	65
$Cl_F$	ml/h	6458	508	266	118	1655	2053	5	1
$AUC_{0-t}$	h*ng/mL	605	58	16030	6960	5919	4639	44114	8231
$AUC_{0-inf}$	h*ng/mL	622	50	17328	7926	6227	4857	51797	7299
MRT	h	27.7	5.4	29.4	1.7	28.5	1.9	45.5	3.5

【0059】 包括血糖、體重和食物攝入量在內的藥效學參數如圖 2-4 所示。單次鼻內給藥PT-N04後第2天動物體重下降超過15%，與皮下注射PT-S01組相當；單次鼻內給藥PT-N04後第2-3天的每日食物攝入量減少超過70%，這也與皮下注射 PT-S01 組相當。在研究期間，與生理鹽水組和 PT-N01 組的不斷波動和升高的血糖水平相比，PT-N05 和 PT-S01組觀察到更穩定的血糖水平。

實施例 5.比格犬中經鼻內和口服給藥後索馬魯肽的藥代動力學。

【0060】 本研究的目的是比較單次鼻內噴霧PT-N06 (7mg) 和單次口服 Rybelsus<sup>®</sup> 錠劑 (7mg) 后索馬魯肽的藥代動力學。藥代動力學參數如表14所示。8只比格犬（4隻雄性和4隻雌性）參與了該研究。所有在給藥前禁食過夜，在整

個研究過程中不限量給予飲水。食物在給藥後4小時提供。第1組（2隻雄性和2隻雌性）接受根據本發明實施1製備的單次鼻內劑量（7mg/動物）鼻腔噴霧PT-N06；第2組（2隻雄性和2隻雌性）接受單次口服劑量的 Rybelsus<sup>®</sup>錠劑（7 mg/動物）。在 0（給藥前）、給藥後0.167、0.333、0.5、1、2、4、8、12、24、48、72、96和 144 小時採集多個血液樣本。使用經過驗證的 LC/MS/MS 方法測定狗血漿中的索馬魯肽濃度。使用標準非隔室方法生成藥代動力學參數。在研究期間還記錄了血糖、體重和食物攝入量。

表 14. 鼻內噴霧 PT-N06 或口服 Rybelsus<sup>®</sup>錠劑后索馬魯肽的藥代動力學參數。(n=3-4)

藥代動力學參數	G1 (PT-N06)		G2 (Rybelsus <sup>®</sup> )	
	AVE	SD	AVE	SD
T <sub>max</sub> (h)	3.33	1.15	3.63	5.59
C <sub>max</sub> (ng/mL)	149.6	70.8	24.9	27.7
AUC <sub>0-t</sub> (h*ng/mL)	8993	4868	1170	1210
AUC <sub>0-∞</sub> (h*ng/mL)	11547	6880	1950	1260
t <sub>1/2</sub> (h)	62.8	11.7	82.7	46.5
Vd/F (mL)	70167	41674	624000	588000
CL/F (mL/h)	832	598	4550	2280
MRT (h)	88.67	15.39	115	63.5

#### 參考文獻

1. Knudsen LB, Lau J. The Discovery and Development of Liraglutide and Semaglutide. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:155.
2. Mahapatra MK, Karuppasamy M · Sahoo BM. Therapeutic Potential of Semaglutide, a Newer GLP-1 Receptor Agonist, in Abating Obesity, Non-Alcoholic Steatohepatitis and Neurodegenerative diseases: A Narrative Review. *Pharmaceutical Research*. 2022; 39:1233–1248.
3. Merkus FW, Verhoef JC, NG Schipper, E Marttin. Nasal mucociliary clearance as a factor in nasal drug delivery. *Adv. Drug Deliv Rev.*1998; 5;29(1-2):13-38.

4. Pathak K. Mucoadhesion; A prerequisite or a constraint in nasal drug delivery?  
Int J Pharm Investig. 2011; 1(2): 62–63.
5. Derakhshankhah H, Jafari S. Cell penetrating peptides: A concise review with  
emphasis on biomedical applications. Biomed Pharmacother. 2018;108:1090-  
1096.

**【符號說明】**

無