



# (12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104271123 B

(45)授权公告日 2018.09.25

(21)申请号 201380005891.3

(22)申请日 2013.01.17

(65)同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 104271123 A

(43)申请公布日 2015.01.07

(30)优先权数据  
13/354,714 2012.01.20 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日  
2014.07.18

(86)PCT国际申请的申请数据  
PCT/EP2013/050822 2013.01.17

(87)PCT国际申请的公布数据  
W02013/107810 EN 2013.07.25

(73)专利权人 LTS勒曼治疗系统股份公司  
地址 德国安德纳赫  
专利权人 桑瑟拉制药(瑞士)股份公司

(72)发明人 M·克鲁默 K·延森

J·杜巴赫-鲍威尔 R·豪斯曼

(74)专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专  
利商标事务所 11038

代理人 殷骏

(51)Int.Cl.  
A61K 9/70(2006.01)  
A61K 31/122(2006.01)  
A61K 47/32(2006.01)  
A61K 47/38(2006.01)

(56)对比文件  
CN 1812765 A,2006.08.02,  
CN 101541317 A,2009.09.23,  
CN 1525850 A,2004.09.01,  
CN 1520805 A,2004.08.18,  
EP 2108366 A1,2009.10.14,

审查员 许慧

权利要求书2页 说明书11页 附图1页

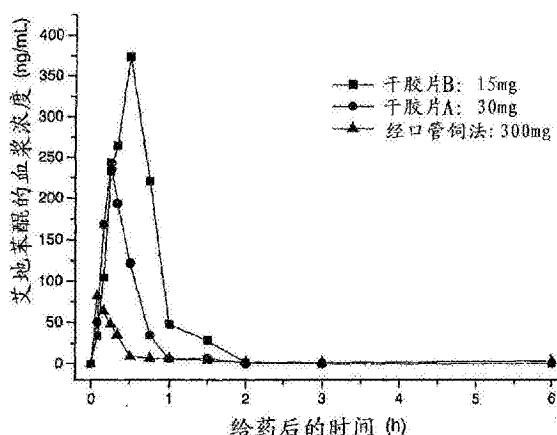
## (54)发明名称

药物的经粘膜给药系统

## (57)摘要

本发明涉及经口腔粘膜途径施用醌类、苯醌类、尤其是1,4-苯醌类的经粘膜给药系统。

对应于时间的游离艾地苯醌的平均血浆浓度



1. 一种用于药物活性成分经粘膜给药系统,其中所述系统包含含有50%重量的选自艾地苯醌或泛醌的活性成分,和40%重量的聚乙烯醇和10%重量的羧甲基-纤维素钠作为载体物质的悬浮液,其中该系统是在口腔中溶解的粘膜粘附性膜,其中所述粘膜粘附性膜的厚度在40至300 $\mu\text{m}$ 之间,并且其中活性成分被微粉化为小于100 $\mu\text{m}$ 的颗粒尺寸。

2. 如权利要求1所述的给药系统,其中所述膜在不到30分钟内在口中完全溶解。

3. 如权利要求1所述的给药系统,其中施用之后在不到240分钟的期间内达到血液中活性成分的最大浓度。

4. 如权利要求1所述的给药系统,其中所述系统还包含至少一种选自矫味剂的赋形剂。

5. 如权利要求1所述的给药系统,其中所述系统还包含至少一种选自着色剂、甜味剂、填充剂、增塑剂、表面活性物质、助溶剂、液体赋形剂、pH稳定剂、崩解剂、增溶剂和吸收促进剂的赋形剂。

6. 如权利要求1所述的给药系统,其中所述活性成分溶解于载体物质和/或液体赋形剂中,其中液体赋形剂为液体亲脂性赋形剂。

7. 如权利要求1所述的给药系统,其中所述活性成分被微粉化。

8. 如权利要求1所述的给药系统,其中所述系统具有单层或双层结构。

9. 前述权利要求1的给药系统,用于治疗线粒体疾病;

神经变性疾病;

神经肌肉病;

精神异常;

代谢失调;

癌症;多发性硬化症;或

免疫功能障碍。

10. 根据权利要求9的给药系统,其中线粒体疾病选自Leber氏遗传性视神经病,常染色体显性视神经萎缩,黄斑变性,青光眼,视网膜病,白内障,视盘玻璃膜疣,线粒体肌病,脑肌病,乳酸酸中毒,中风样症状,带有破碎红纤维的肌肉阵挛性癫痫,肌肉神经源性胃肠脑肌病,卡恩斯-塞尔综合征,辅酶Q10缺乏,和线粒体复合物的缺陷;

神经变性疾病选自弗里德希氏共济失调,肌萎缩性侧索硬化,帕金森病,亨廷顿病,中风/再灌注损伤,和痴呆;

神经肌肉病选自杜兴肌营养不良,贝克肌营养不良,肢带肌营养不良,伴X染色体的扩张型心肌病,泛酸激酶-相关性神经变性,脊椎肌肉萎缩,多发性硬化症,Kugelberg-Welander疾病,和韦德尼希-霍夫曼病;

精神异常选自精神分裂症,严重抑郁障碍,双相性精神障碍,和癫痫;

代谢失调选自年龄相关性身体衰弱,肥胖,超重,II型糖尿病,和代谢综合征;或

免疫功能障碍选自关节炎和银屑病。

11. 根据权利要求10的给药系统,其中免疫功能障碍是风湿性关节炎。

12. 根据权利要求10的给药系统,其中神经变性疾病是阿尔茨海默病。

13. 根据权利要求10的给药系统,其中神经肌肉病选自复发缓解型多发性硬化症,原发性进行性多发性硬化症和继发性进行性多发性硬化症。

14. 根据权利要求9的给药系统,包含等于或小于60mg/kg/天的量的剂量的如权利要求

1至9之一所述的系统。

15. 根据权利要求9的给药系统,其中所述药物活性成分为艾地苯醌且艾地苯醌以0.01mg/kg/天至10mg/kg/天的剂量给药。

16. 根据权利要求9的给药系统,其中所述药物活性成分为艾地苯醌且该系统进一步包含聚合物基质,其中艾地苯醌以悬浮液的形式掺入基质内。

17. 根据权利要求9的给药系统,其中所述药物活性成分为艾地苯醌且该系统进一步包含聚合物基质,其中艾地苯醌以微粉化之后的悬浮液的形式掺入基质内。

18. 根据权利要求9的给药系统,其中所述药物在口腔前庭内舌上或舌下经口腔粘膜给药。

19. 根据权利要求9的给药系统,进一步包含第二治疗剂。

## 药物的经粘膜给药系统

### 发明领域

[0001] 本发明涉及经口腔粘膜途径施用醌类、苯醌类、尤其是1,4-苯醌类于患者的经粘膜给药系统。具体地说,本发明涉及通过膜制剂(口腔干胶片)施用2,3-二甲氧基-5-metriyl-6-(10-羟癸基)-1,4-苯醌(艾地苯醌)及其类似物的经粘膜给药系统。

[0002] 发明背景:

[0003] 艾地苯醌是合成的辅酶Q10 (CoQ10) 的类似物,一种极重要的细胞膜抗氧化剂和产生线粒体电子传递链(ETC)的腺苷-三磷酸(ATP)的基本成分。迄今为止,艾地苯醌已经用于各种医疗应用中。与辅酶Q10类似,艾地苯醌在生物机体内经历还原/氧化循环且还原的艾地苯醌是一种抗氧化剂和自由基清除剂(A.Mordente,G.E.Martorana,G.Minotti,B.Giardina,Chem.Res.Toxicol.11(1998),54-63)。已知艾地苯醌因为其能抑制脂质过氧化作用而保护细胞膜和线粒体免受氧化性损伤(M.Suno,M.Shibota,A.Nagaoka,Arch.Gerontol.Geriatr.8(1989),307-311)。艾地苯醌还与ETC相互作用,防止缺血状态下ATP生成。已经证明该化合物刺激神经生长因子,其对治疗阿尔茨海默病及其它神经变性疾病可能是重要的特征(K.Yamada,A.Nitta,T.Hasegawa,K.Fuji,M.Hiramatsu,T.Kameyama,Y.Furukawa,K.Hayashi,T.Nabeshima,Behav.Brain Res.83(1997),117-122)。还有人提出该化合物用于治疗弗里德赖希共济失调(Friedreich's Ataxia)及其它线粒体和神经肌肉病(A.O.Hausse,Y.Aggoun,D.Bonnet,D.Sidi,A.Munnich,A.Rotig,P.Rustin,Heart87(2002),346-349;Di Prospero N.A.,Baker A.,Jeffries N,Fischbeck K.H.Lancet Neurol16(2007)878-886)。

[0004] 作为一种亲脂性化合物艾地苯醌在常规的经口施用之后在胃肠道内吸收良好,这是施用所述化合物的正常途径。剂型如片剂或胶囊在临床试验中和作为上市产品使用。在我们研究艾地苯醌的药理特性的过程中,我们发现该化合物在肠内吸收之后在其首次通过肝脏期间立即代谢(“首过效应”)。实验表明98%以上的艾地苯醌在首次通过通过肝脏期间代谢。艾地苯醌的肝脏代谢导致侧链氧化、醌环的还原、硫酸和葡糖醛酸苷的轭合和随后的肾排泄。高肝脏代谢极大地降低了药理学活性的艾地苯醌的潜在高的血浆水平。由于这种强的首过代谢,为达到在体内药理学有效的血浆水平,艾地苯醌经口施用需要高剂量的化合物。所述的高剂量可导致不希望的副作用如腹泻。

[0005] 另外,待吞咽的艾地苯醌口服制剂的要求在有吞咽问题的患者的实际施用产生问题,例如患严重神经肌肉病如杜兴肌营养不良(Duchenne Muscular Dystrophy)或弗里德赖希共济失调(Friedreich's Ataxia)的患者、老年或年轻患者。

[0006] 本发明有利的实施方案的概述

[0007] 解决该技术问题的技术方案呈现在本发明中,本发明建立在由特定类型的经粘膜给药系统获得的数据基础之上,其中所述经粘膜给药系统尤其由薄聚合物-型膜构成,当附于口腔粘膜时直接释放活性成分到粘膜上或部分释放到口腔内的唾液、食管(espphagus)和胃中。活性成分主要在口腔、食管和胃内通过粘膜吸收,因而避免了常规的经口给药和胃肠吸收之后所观察到的首过代谢。此剂型也被描述为口腔干胶片(oral wafer)。

[0008] 此系统的成分也适用于具有可逆还原性醌环、含亲脂性侧链的艾地苯醌的类似物,如其它苯醌类或醌类。如本文中所使用的术语“泛醌类似物”,包括天然的泛醌类(辅酶Q-n)以及它们的具有含亲脂性侧链的可逆还原性醌环的结构类似物,例如艾地苯醌或癸基泛醌。

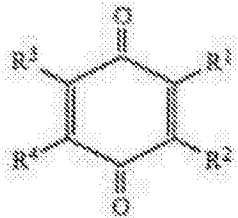
[0009] 所述目的通过利用含有尤其是艾地苯醌的薄膜制剂(口腔干胶片)来实现。令人惊奇的是已经证明(参见附图)与在相同的比格尔犬(n=3)中经口施用(300mg/kg以微乳的形式)相比经口腔粘膜施用于胶片A(含有30mg)、干胶片B(含有15mg固体溶液形式)之后艾地苯醌的血浆水平明显较高。

[0010] 附图简述

[0011] 附图1是在雌性比格尔犬中单次施用各种示例性的制剂(经口和薄干胶片)之后游离艾地苯醌的平均血浆浓度对时间的图解说明。

[0012] 本发明有利的实施方案的详述

[0013] 本发明涉及经粘膜制剂,其包含有效量的结构通式(I)的活性成分,其中R<sup>1</sup>为低级烷基基团;R<sup>2</sup>为氢原子或可取代的烷基或链烯基基团;R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>各自独立地指低级烷基或低级烷氧基基团或,一起,指亚丁间二烯基(butadienylene)基团。



[0014]

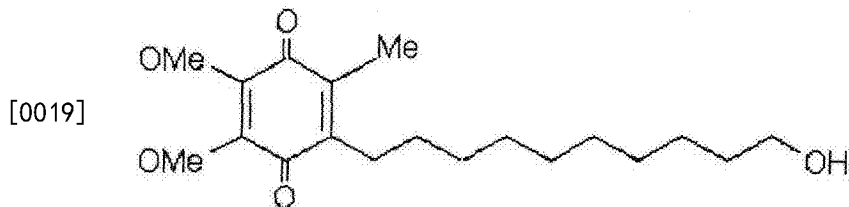
[0015] 参考上面的通式(I),低级烷基基团R<sup>1</sup>为1至4个碳原子的低级烷基基团,如甲基、乙基、丙基、丁基等等。未取代或取代的烷基基团R<sup>2</sup>的烷基部分包括1至22个碳原子的无环烃残基,如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基、十一烷基、十二烷基、十三烷基、十五烷基、十七烷基、二十烷基、二十二烷基等等。在它们中间,优选具有8至13个碳原子的烷基。

[0016] 未取代或取代的链烯基基团R<sup>2</sup>的链烯基部分包括2至15个碳原子的无环烃残基,如乙烯基、1-丙烯基、3-甲基-2-丁烯基、3,7-二甲基-2,6-辛二烯基等,其中双键的数量通常可在1至3的范围内且这些双键可以是共轭的。烷基和链烯基基团R<sup>2</sup>上取代基的实例包括羟基、羧基、烷氧羰基(例如C1-4烷氧羰基基团如甲氧羰基、乙氧羰基、丙酰基氧羰基、丁氧羰基等)、芳基(例如苯基、1-萘基、2-萘基、茚满基等)、杂环基(例如2-吡啶基、3-吡啶基、2-噻吩基、3-噻吩基等)和卤素(例如氟、氯、溴和碘)。在取代基为所述芳基基团或杂环基团的情况下,该基团可在环结构的任意位置上被一个或多个取代基亲核取代。上面刚才提及的取代基包括但不限于,未取代的C1-4烷基基团(例如甲基、乙基、丙基、丁基等)、羟基、羧基、和C2-5烷氧羰基(例如甲氧羰基、乙氧羰基、丙氧羰基、丁氧羰基等)。烷基或链烯基基团R<sup>2</sup>上的取代位置是任意的但优选为1位或Ω位。由R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>代表的低级烷基基团,可以是C1-6烷基基团,如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、己基等且优选为C1-3烷基基团。这些低级烷基基团可具有诸如羟基、卤素(氟、氯、溴和碘)、硝基、三氟甲基、羧基、C2-5烷氧羰基(例如甲氧羰基、乙氧羰基等)、3-吡啶基、1-咪唑基、5-噻唑基等等的取代基。由R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>代表的低级烷氧基基团,可以是C1-3烷氧基基团如甲氧基、乙氧基、丙氧基、

异丙氧基等等。在R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>指亚丁间二烯基基团的情况下，它们与R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>分别所附的碳原子结合构成苯环，且这样构成的苯环可在任意位置上具有1至3个取代基，这些取代基尤其包括低级(C1-3)烷基基团(例如甲基、乙基、丙基等)、低级(C1-3)烷氧基基团(例如甲氧基、乙氧基、丙氧基等)、羟基、硝基和卤素。

[0017] 本发明还涉及醌或苯醌类、尤其是艾地苯醌(国际非专有药名(INN):艾地苯醌;化学名:2-(10-羟癸基)-5,6-二甲氧基-3-甲基-2,5-环己二烯-1,4-二酮;化学文摘服务社(CAS)登记编号:58186-27-9)及其类似物用于制备优选薄膜制剂的用途,其中所述薄膜制剂当附着于口腔粘膜时直接释放活性成分到粘膜上或部分释放到在口腔内的唾液中(亦称口腔干胶片)和用于经粘膜施用于人类或动物。此类型的系统导致化合物的血浆水平与经口给药途径相比高很多。以薄膜(口腔干胶片)制剂形式的用于药物活性成分的优选的经粘膜给药系统包含与添加剂和赋形剂一起的作为活性成分的艾地苯醌,所述经粘膜给药系统连同用于此类型制剂的适宜的制备方法在本文中进一步描述。

[0018] 艾地苯醌具有以下化学结构式(II):



[0020] 2,3-二甲氧基-5-甲基-6-(10-羟癸基)-1,4-苯醌类,艾地苯醌

[0021] 艾地苯醌,醌族的一个成员,作为合成的辅酶Q10的类似物已经被商业性推动,已经指出适于治疗许多疾病和/或病症。而且,已经开展多种医药研究的主题,调查其治疗,例如,神经肌肉病如弗里德赖希共济失调或神经疾病如阿尔茨海默病的效力。艾地苯醌还在局部施用中用于处理皱纹。因此,艾地苯醌可被认为在毒理学上是安全的,这指它可用作医药中的药物活性剂。艾地苯醌的毒理学安全性在以536患者进行的临床研究中已经得到证实,其中患者用艾地苯醌t.i.d.(每日三次)最高360mg的艾地苯醌治疗。与安慰剂治疗的对照组相比,除了一些胃肠刺激以及矫形外科事件轻微增加之外没有观察到紧急的不良反应(L.J.Thal,M.Grundman,J.Berg,K.Ernstrom,R.Margolin,E.Pfeiffer,M.F.Weiner,E.Zamrini,R.G.Thomas,Neurology61(2003),1498-1502)。

[0022] 现在已经观察到,在常规的经口给药并在肠内吸收之后,艾地苯醌在其首次通过肝脏的过程中迅速代谢。主要代谢物为艾地苯醌葡萄糖醛酸和硫酸的葡萄糖醛酸以及母体化合物的侧链被氧化的情况下的衍生物。艾地苯醌的代谢物在药理学上没有明显的活性,它们迅速排泄。由于这种强的首过代谢,艾地苯醌的经口给药需要高剂量以便达到药理学活性的血浆水平。这些高剂量导致不希望的作用如在临床应用中经常观察到的腹泻和胃肠(GI)道紊乱。

[0023] 采用优选的薄膜制剂(口腔干胶片)已经令人惊奇地发现与经口给药途径相比即使采用20倍低的剂量,也可获得5倍以上的AUC,这在剂量-标准化的水平上产生>100倍AUC(参见表4)。而且,这开启了获得远远高于经口给药途径能达到的血浆水平之上的药理学活性分子血浆水平的可能性。

[0024] 通过利用此系统和该经粘膜给药途径,在艾地苯醌的常规经口给药之后所观察到

的高首过代谢可非常有效地避免。

[0025] 通过采用薄膜制剂(口腔干胶片)绕过艾地苯醌的强首过代谢,使得能够:

[0026] a) 在显著地降低必须给药的剂量同时获得该活性成分的同样高的血浆水平。低的活性成分暴露通常被认为与降低不良反应的风险有关并提供导致改进的患者顺应性的医疗优点。在艾地苯醌的特定情况下,所述的GI副作用可被避免。

[0027] b) 与通过胃肠途径吸收的活性成分的经口制剂相比具有显著较高的血浆水平。这可导致艾地苯醌延伸应用于神经肌肉病领域中其它新的适应症,其中所述适应症需要高浓度例如以便穿过血-脑-屏障。

[0028] c) 由于膜制剂(口腔干胶片)是薄的、易于操纵和一个单位能代替吞咽几个大的片剂因而增加患者的便利。

[0029] d) 施用薄膜制剂(口腔干胶片)于有吞咽困难的患者,诸如患某些神经肌肉病的患者或年龄低于8岁的儿童,能增加顺应性和使用的便利。

[0030] 在本发明中,“薄膜制剂”或“口腔干胶片”指意在应用和/或施用于患者的口腔粘膜且其中活性成分通过粘膜吸收到体内的制剂。根据本发明,此种制剂构成用于此特定给药途径的含有艾地苯醌的药物的基础。口腔粘膜包括整个口腔和连接腔(connecting cavities)内的粘膜,包括但不限于舌下、颊、齿龈、舌、以及食管的粘膜。该系统优选具有单层或双层结构。

[0031] 本发明基于的目的在于通过经粘膜给药系统实现,所述经粘膜给药系统在患者的口中溶解且包含0.01至80%重量、优选2-70%重量的至少一种醌和20-99.99%重量、优选30-98%重量的载体物质。适宜的载体物质尤其为纤维素及其衍生物,如甲基纤维素、乙基纤维素、羟丙基-纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、羧甲基纤维素(CMC);聚-醇类如聚乙烯醇(PVA);聚-N-乙基吡咯烷酮;乙基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物;淀粉;淀粉衍生物;明胶;明胶衍生物;Soluplus(一种聚乙烯基己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物);Kollicoat;(一种聚乙烯醇-聚乙二醇接枝共聚物)和它们的组合。该给药系统以高生物利用度释放其中所含的醌。优选地,该系统在不添加渗透增强剂的情况下获得高生物利用度。

[0032] 含有活性成分悬浮液的给药系统将优选包含30-60%重量、特别优选40-50%重量的醌(尤其是1,4-苯醌)和40-70%重量、优选50-60%重量的载体物质(尤其是多元醇和/或纤维素衍生物),其中活性成分优选被微粉化。微粉化包括降低颗粒至优选小于100 $\mu\text{m}$ 、特别优选小于10 $\mu\text{m}$ 的尺寸。

[0033] 含有呈无定形(或无定形构成)的活性成分的给药系统将优选包含3-20%重量、特别优选5-10%重量的醌(尤其是1,4-苯醌)和80-97%重量、优选90-95%重量的载体物质(尤其是合适取代的碳水化合物或其它水溶性聚合物)。

[0034] 含有活性成分的乳液的给药系统将优选包含3-50%重量、特别优选5-30%重量的醌(尤其是1,4-苯醌)和50-97%重量、优选79-95%重量的载体物质(尤其是纤维素衍生物)。

[0035] 一种特别优选的给药系统包含50%重量的由艾地苯醌、艾地苯醌类似物、泛醌、或泛醌类似物组成的组中的1,4-苯醌和40%重量的聚-乙基醇(PVA)和10%重量的羧甲基-纤维素钠载体物质。

[0036] 另一特别优选的给药系统包含10%重量的由艾地苯醌、艾地苯醌类似物、泛醌、或泛醌类似物组成的组中的1,4-苯醌和90%重量的HPMC载体物质。

[0037] 对于本发明优选的是在口腔中溶解的给药系统以膜形式存在。以膜形式存在的这些给药系统亦称“条(strips)”或“干胶片(wafers)”。本发明以膜形式存在的给药系统可,在一具体的实施方案中,经设计使其具有粘膜粘附性。这意指粘附于患者粘膜的性质,具体地说用这样的方式:在应用之后将给药系统与粘膜分离是困难的或是不可能的。

[0038] 对于本发明,优选膜给药系统具有高的表面积与重量之比。还优选给药系统在唾液中膨胀时在口腔内具有凝胶样的稠度或形成凝胶样的稠度。

[0039] 本发明的膜形式给药系统的面积在1至10cm<sup>2</sup>之间,优选在2至8cm<sup>2</sup>之间,且特别优选在5至7cm<sup>2</sup>之间。而且,它们每单位面积的重量在50至250g/m<sup>2</sup>之间,优选在100至150g/m<sup>2</sup>之间。后者大约与40至300μm之间、优选50至100μm之间的厚度相关联。

[0040] 给药系统在患者的口中溶解,优选在小于30min的期间内溶解,特别优选在小于15min的期间内溶解。自给药系统经粘膜进入血液的醌导致血液中该醌的浓度迅速上升。在这种情况下,施用之后优选在小于60min的期间内(特别优选在5至30min的期间内)达到血液中醌的最大浓度。

[0041] 如通过血液中活性成分浓度的AUC测量显示,当对给药的剂量进行调节时,采用所述给药系统以达到比片剂形式的醌高出至少5倍(500%)系数、优选高出至少10倍(1000%)系数的相对高的生物利用度是可能的。特别优选的是生物利用度的增加将是高出20(2000%)的系数。

[0042] 除载体物质和醌之外,该膜形式的给药系统可进一步包含,例如矫味剂、着色剂、甜味剂、填充剂、增塑剂、表面活性物质、在(优选亲水性)载体物质中能溶解醌和形成第二相的液体(优选亲脂性)赋形剂、助溶剂(solubilizers)、pH稳定剂、崩解剂、增溶剂(solubility enhancers)、吸收促进剂、和/或渗透增强剂。

[0043] 根据本发明的醌类可以是1,4-氢醌类和相关化合物。优选的1,4-氢醌为艾地苯醌、艾地苯醌类似物、和泛醌及其相关化合物。如本文中所使用的,术语“泛醌及其相关化合物”,包括天然的泛醌类(辅酶Q-n)以及它们的具有含亲脂性侧链的可逆还原性醌环的结构类似物。

[0044] 根据本发明的1,4-氢醌和相关化合物的经粘膜给药系统可用于治疗遭受各种疾病和/或病症,包括线粒体的、神经肌肉的或神经疾病的患者。所治疗疾病的实例包括但不限于,弗里德赖希共济失调、杜兴肌营养不良、贝克肌营养不良(Becker Muscular Dystrophy)、阿尔茨海默病、Leber氏遗传性视神经病、MELAS(线粒体肌病、脑病、乳酸性酸中毒伴有中风样发作)、帕金森氏病和线粒体肌病。此外,存在初步的证据1,4-苯醌,辅酶Q10或CoQ10,可有效治疗冠心病,肌阵挛性癫痫和破碎红纤维,卡恩斯-塞尔综合征,进行性外眼肌麻痹,糖尿病和耳聋,Leigh综合征,亚急性硬化性脑病,NARP(神经病,共济失调,视网膜色素变性,和下垂),和肌肉神经源性(Myoneurogenic)胃肠性脑病,偏头痛,癌症,高血压,年龄相关性黄斑变性,阿尔茨海默氏病,蒽环类抗生素化疗心脏毒性,哮喘和许多其它疾病。另一特定的应用是1,4-苯醌与他汀类药物和β阻断剂共同施用于患者。

[0045] 在与上面或下面的任何实施方案组合的优选的实施方案中,该给药系统用于治疗线粒体疾病,优选选自Leber氏遗传性视神经病(LHON),常染色体显性视神经萎缩(DOA),黄



斑变性,青光眼,视网膜病,白内障,视盘玻璃膜疣(ODD),线粒体肌病,脑肌病,乳酸酸中毒,中风样症状(MELAS),带有破碎红纤维的肌肉阵挛性癫痫(MERRF),肌肉神经源性胃肠脑肌病(MNGIE),卡恩斯-塞尔综合征(Kearns-Sayre syndrome),辅酶Q10缺乏,和线粒体复合物的缺陷(1-5,CPEO);

[0046] 神经变性疾病,优选选自弗里德希氏共济失调(FRDA),肌萎缩性侧索硬化(ALS),帕金森病,阿尔茨海默病,亨廷顿病,中风/再灌注损伤,和痴呆;

[0047] 神经肌肉病,优选选自杜兴肌营养不良(DMD),贝克肌营养不良(BMD),肢带肌营养不良(LGMD),伴X染色体的扩张型心肌病(XLDCM),泛酸激酶-相关性神经变性(PKAN),脊椎肌肉萎缩(SMA),多发性硬化症,复发缓解型多发性硬化症(RR-MS),原发性进行性多发性硬化症(PP-MS),继发性进行性多发性硬化症(SP-MS),Kugelberg-Welander疾病,和韦德尼希-霍夫曼病;

[0048] 精神异常,优选选自精神分裂症,严重抑郁障碍,双相性精神障碍,和癫痫;

[0049] 代谢失调,优选选自年龄相关性身体衰弱(physical decline),肥胖,超重,II型糖尿病,和代谢综合征;

[0050] 癌症;多发性硬化症;或

[0051] 免疫功能障碍,优选选自关节炎,银屑病和风湿性关节炎。

[0052] 在与上面或下面的任何实施方案组合的优选的实施方案中,该给药系统用于治疗线粒体疾病。优选地,线粒体疾病选自Leber氏遗传性视神经病(LHON),常染色体显性视神经萎缩(DOA),黄斑变性,青光眼,视网膜病,白内障,视盘玻璃膜疣(ODD),线粒体肌病,脑肌病,乳酸酸中毒,中风样症状(MELAS),带有破碎红纤维的肌肉阵挛性癫痫(MERRF),肌肉神经源性胃肠脑肌病(MNGIE),卡恩斯-塞尔综合征(Kearns-Sayre syndrome),辅酶Q10缺乏,和线粒体复合物的缺陷(1-5,CPEO)。

[0053] 在与上面或下面的任何实施方案组合的优选的实施方案中,该给药系统用于治疗Leber氏遗传性视神经病(LHON)。

[0054] 在与上面或下面的任何实施方案组合的优选的实施方案中,该薄膜药物释放系统用于治疗线粒体肌病、脑肌病、乳酸酸中毒、中风样症状(MELAS)。

[0055] 在与上面或下面的任何实施方案组合的优选的实施方案中,该给药系统用于治疗神经变性疾病。优选地,神经变性疾病是选自弗里德希氏共济失调(FRDA),肌萎缩性侧索硬化(ALS),帕金森病,阿尔茨海默病,亨廷顿病,中风/再灌注损伤,和痴呆。

[0056] 在与上面或下面的任何实施方案组合的优选的实施方案中,该给药系统用于治疗神经肌肉病。优选地,神经肌肉病选自杜兴肌营养不良(DMD),贝克肌营养不良(BMD),肢带肌营养不良(LGMD),伴X染色体的扩张型心肌病(XLDCM),泛酸激酶-相关性神经变性(PKAN),脊椎肌肉萎缩(SMA),多发性硬化症和原发性进行性多发性硬化症(PP-MS),Kugelberg-Welander疾病,和韦德尼希-霍夫曼病。

[0057] 在与上面或下面的任何实施方案组合的优选的实施方案中,该给药系统用于治疗杜兴肌营养不良(DMD)。

[0058] 在与上面或下面的任何实施方案组合的优选的实施方案中,该给药系统用于治疗原发性进行性多发性硬化症(PP-MS)。

[0059] 在与上面或下面的任何实施方案组合的优选的实施方案中,该给药系统用于治疗

精神异常。优选地,精神异常选自精神分裂症、严重抑郁障碍、双相性精神障碍、和癫痫。

[0060] 在与上面或下面的任何实施方案组合的优选的实施方案中,该给药系统用于治疗代谢失调。优选地,代谢失调选自年龄相关性身体衰弱(physical decline)、肥胖、超重、II型糖尿病、和代谢综合征。

[0061] 在与上面或下面的任何实施方案组合的优选的实施方案中,该给药系统用于治疗癌症。

[0062] 在与上面或下面的任何实施方案组合的优选的实施方案中,该给药系统用于治疗多发性硬化症。

[0063] 在与上面或下面的任何实施方案组合的优选的实施方案中,该给药系统用于治疗原发性进行性多发性硬化症、复发缓解型多发性硬化症和继发性进行性多发性硬化症,更优选用于治疗原发性进行性多发性硬化症。

[0064] 在与上面或下面的任何实施方案组合的优选的实施方案中,该给药系统用于治疗免疫功能障碍。优选地,免疫功能障碍选自关节炎、银屑病和风湿性关节炎。

[0065] 可以预料与通过常规的经口给药途径给药和在胃肠道内吸收的艾地苯醌的有效剂量相比,本申请中所述制剂的有效剂量显著低。另一方面,可以预见使用该制剂和依赖于实际的应用剂量,在患者中可达到显著更高的血浆水平和潜在增强的临床效力。而且,由于较高的血浆水平艾地苯醌的应用可延伸到神经肌肉病领域中的其它适应症,其中所述适应症需要高浓度的药物例如以便穿过病人的血-脑-屏障。

[0066] 通过薄膜制剂(口腔干胶片)施用的活性成分的适宜剂量为0.01mg/kg/天到60mg/kg/天。优选地,例如艾地苯醌以0.01mg/kg/天至20mg/kg/天的剂量、更优选以0.01mg/kg/天至10mg/kg/天的剂量甚至更优选以0.01mg/kg/天至小于5mg/kg/天的剂量施用。最优选,活性成分艾地苯醌的剂量在0.1mg/kg/天至4mg/kg/天之间。研究已经令人惊奇地表明,如果经口腔粘膜应用,这样的低剂量也可获得所需要的艾地苯醌的血浆水平。所需要的剂量可由本领域技术人员容易确定。

[0067] 在优选的实施方案中,艾地苯醌可与第二治疗剂联合施用,其中所述第二治疗剂优选选自糖皮质类固醇如6a-甲泼尼龙-21琥珀酸钠(**SOLUMEDROL®**)或地夫可特(**CALCORT®**),它们以常规方式在DMD患者中应用用于治疗炎症和肌无力。同样,艾地苯醌可与任何应用于DMD患者中治疗DMD-相关性心肌病的药物如ACE-抑制剂、 $\beta$ -阻断剂和利尿剂以及HMG-CoA酶抑制剂联合施用。

[0068] 在其它优选的实施方案中,艾地苯醌与其它治疗剂联合施用,其中所述其它治疗剂优选为促进红细胞生成素、维生素E、维生素C、或泛醌(MitoQ;K.M.Taylor,R.Smith,W005019232A1)。

[0069] 艾地苯醌和其它治疗剂可同时、分开或依次使用以治疗或预防这些病征。治疗剂可以单一剂型或以分离的制剂形式提供,各制剂含有至少一种活性剂。

[0070] 以下实施例举例说明本发明,但不意在限制本发明的范围。

[0071] 实施例1

[0072] 将112g的PVA加入到720mL的水中并搅拌直至溶解完成。适当时通过施加热辅助溶解。冷却后,将140g的艾地苯醌均匀分散。之后,加入28g的CMC,并将混合物搅拌直至溶解完成。

[0073] 将混合物脱气,涂铺并干燥。产生50至150 $\mu\text{m}$ 厚的不透明薄膜。通过切出适宜尺寸的样品得到具有30mg艾地苯醌含量的不透明干胶片。

[0074] 实施例2

[0075] 将28g的艾地苯醌加入到720mL的75:25甲醇:水中,将其搅拌直至活性成分完全溶解。加入250g的HPMC并搅拌直至溶解完成。将混合物除气和涂铺之后进行干燥。产生100至300 $\mu\text{m}$ 厚的半透明薄膜。通过切出适宜尺寸的样品得到具有15mg艾地苯醌含量的半透明干胶片。

[0076] 可注意到实施例1的干系统包含悬浮于载体物质中的在分相(separate phase)中的作为颗粒的苯醌,而实施例2中的苯醌为载体物质中的单分子分散体的形式。

[0077] 实验数据:

[0078] 口腔粘膜递送艾地苯醌之后的药代动力学数据

[0079] 在施用两种不同的经口腔粘膜途径施用的薄膜制剂(口腔干胶片)之后研究艾地苯醌的血浆水平并与通过以微乳液形式口服途径(管饲法)剂量给药获得的曲线图相比。在此研究中使用的剂量为30mg口腔粘膜(口腔干胶片A,悬浮型),15mg口腔粘膜(口腔干胶片B,固体溶液型)和300mg经口(通过经口管饲法施用的TPGS/Miglyol微乳液)。该研究是一种三向交叉研究(three way cross-over study),其中在施用之间进行一周冲洗。在禁食的条件下将制剂施用于雌性比格犬(Beagle dogs)。对各制剂测定游离(非结合的)艾地苯醌及其全部代谢产物(总艾地苯醌,总QS10,总QS6,和总QS4)的药代动力学暴露。

[0080] 施用之后6小时内在若干时间点收集血样通过HPLC-MS/MS测量血浆中艾地苯醌的浓度并计算药代动力学参数。

[0081] 为此,通过HPLC-MS/MS分离艾地苯醌和量化:对于HPLC,使用SYNERGI™4 $\mu\text{MAX}$ -RP(50x2mm)柱(Phenomenex,Schlieren,瑞士)。柱温:50 $^{\circ}\text{C}$ 。流动相A:水+30mM  $\text{NH}_4\text{OAc}$ ;流动相B:MeOH/ $\text{H}_2\text{O}$ 100/3(v/v)+30mM  $\text{NH}_4\text{OAc}$ ,梯度洗脱(表4)。流速:250 $\mu\text{l}/\text{min}$ 和400 $\mu\text{l}/\text{min}$ 。

[0082] 一旦分离,就通过ESI-MS/MS(API4000,Perkin-Elmer-Europe BV,Rotkreuz,瑞士)以阳性模式量化艾地苯醌。

[0083] 表1:艾地苯醌分离和量化的泵-梯度洗脱程序和时间事件

[0084]

时间[ <b>min</b> ]	流动相 B[%]	流速[ <b>μl/min</b> ]	注解
<b>0.01</b>	<b>50</b>	<b>250</b>	<b>起始梯度, HPLC 洗脱剂至 MS</b>
<b>3.00</b>	-	<b>250</b>	-
<b>3.01</b>	-	<b>400</b>	-
<b>3.75</b>	<b>95</b>	<b>400</b>	<b>结束梯度</b>
<b>4.50</b>	<b>95</b>	<b>400</b>	-
<b>4.51</b>	<b>50</b>	<b>400</b>	-
<b>5.90</b>	<b>50</b>	<b>400</b>	-
<b>5.91</b>	<b>50</b>	<b>250</b>	-
<b>29.99</b>	<b>50</b>	<b>250</b>	<b>泵关闭</b>
<b>30.00</b>	<b>95</b>	<b>20</b>	

[0085] 自0.01至3.75min的时间使用线性梯度。

[0086] 按照R. Artuch, C. Colomé, M. A. Vilaseca, A. Aracil, M. Pineda, J. Neurosci. Meth. 115 (2002), 63-66的描述在酸性水解之后对艾地苯醌甾合物如葡糖醛酸甾合物和硫酸甾合物进行量化。

[0087] 药代动力学分析包括最大血浆浓度 ( $C_{max}$ )、观察到最大血浆浓度的时间 ( $T_{max}$ )、和自时间0h至360min的血浆浓度对时间曲线下面积 ( $AUC_{0-360min}$ )。根据标准化的 (1mg/kg) AUC值对每只狗计算与经口给药相比舌下给药后艾地苯醌的相对生物利用度。还计算了代谢物的AUC之比。另外,还计算了 $C_{max}$ 比,标准化至1mg/kg剂量。所得到的结果如下表2所示。

[0088] 表2: 艾地苯醌在狗中经口腔粘膜给药 (30mg干胶片A) 和 (15mg干胶片B) 对经口 (300mg, 微乳液) 给药之后的平均药代动力学参数。

[0089]

剂量给药	$C_{max}$ [ng/ml]	$T_{max}$ [min]	$AUC_{0-360}$ [min*ng/ml]
30mg干胶片A (微粉化的悬浮液)	248	15	6152
15mg干胶片B (固体溶液)	404	25	13864
300mg经口服 (微乳液)	111	7	2305

[0090] 如表2中所示,经口腔粘膜途径给药的两种艾地苯醌的干胶片制剂(根据实施例1和2制备),与常规的经口给药相比明显地导致显著高的艾地苯醌的血浆水平。在两种薄膜(口腔干胶片)制剂中 $C_{max}$ 和 $AUC_{0-360}$ 两者均优于口服给药。在干胶片A和干胶片B之间还存在显著的差异,其中干胶片A含有30mg以微粉化粉末形式混悬于聚合物基质中的艾地苯醌,干胶片B仅含有15mg艾地苯醌但以固体溶液即分子分散状态的形式存在。后者明显地更有效地溶解且吸收更好。

[0091] 附图1显示游离的艾地苯醌在雌性比格尔犬中单次施用各种制剂(经口和薄干胶

片)之后平均血浆浓度对时间的曲线。

[0092] 如附图1中所示,与其它治疗组(arms)相比干胶片B(15mg,固体溶液型干胶片)显示最高的 $C_{max}$ 和最大的AUC。与经口途径(300mg,微悬浮液)相比,干胶片A(30mg,悬浮型干胶片)显示较高的 $C_{max}$ 和较大的AUC。

[0093] 表3:艾地苯醌在狗中经口腔粘膜给药(30mg干胶片A)和(15mg干胶片B)对经口(300mg,微乳)给药后剂量标准化至每mg之后的平均药代动力学参数。

[0094]

剂量给药	$C_{max}/mg [ng/ml]$	$AUC_{0-360}/mg [min*ng/ml]$
30mg干胶片A(微粉化的悬浮液)	8.3	205
15mg干胶片B(固体溶液)	26.9	924
300mg经口服(微乳液)	0.4	7.7

[0095] 如上面表3中所示:在对剂量的差异进行标准化之后,由两种经口腔粘膜途径给药的艾地苯醌干胶片制剂(根据实施例1和2制备的)获得的所显示的增加幅度与经口服途径相比变得更明显。

[0096] 表4:在剂量标准化每mg之后不同制剂的平均药代动力学参数的相比。

剂量给药	$C_{max} / mg [ng/ml]$	$AUC_{0-360} / mg [min*ng/ml]$
相比 干胶片 A 对经口服	33	26
相比 干胶片 B 对经口服	144	121
相比 干胶片 B 对干胶片 A	3.62	4.75

[0098] 如表4中所示:在剂量-标准化的基础上的相比表明干胶片A产生比剂量标准化水平上的经口服制剂26倍高的AUC(33倍的 $C_{max}$ ),而干胶片B与经口服途径相比产生121倍高的AUC(144倍的 $C_{max}$ )。与悬浮型干胶片A相比固体溶液干胶片B产生>4倍高的艾地苯醌显示。

[0099] 概括起来可得出这样的结论:

[0100] • 艾地苯醌通过基于固体溶液技术的薄膜制剂(口腔干胶片)经口腔粘膜给药强烈地改善了艾地苯醌的相对生物利用度相对于经口服大约100倍。增加生物利用度的主要原因是肠肝循环的初始旁路。

[0101] • 除那之外,有证据表明与通过管饲经口服艾地苯醌相比艾地苯醌自这种干胶片的吸收增加。

[0102] • 基于微粉化悬浮技术的干胶片,还改善了艾地苯醌的相对生物利用度,尽管较小的程度。

[0103] • 在通过管饲经口服和经口腔粘膜施用之后艾地苯醌的代谢谱相当。

[0104] 与经口服途径给药的制剂相比口腔干胶片制剂提供以下优点:

[0105] ○显著的剂量降低(较小的副作用)

[0106] ○能达到的较高的血浆水平

[0107] ○增加了患者的便利

[0108] ○施用于有吞咽困难的患者

[0109] • 本发明的系统可进一步包含聚合物基质, 药物活性成分可以悬浮液的形式、微粉化之后的悬浮液、乳液、微乳液或纳米乳液的形式或以溶解和/或分子分散的形式掺入聚合物基质内。

对应于时间的游离艾地苯醌的平均血浆浓度

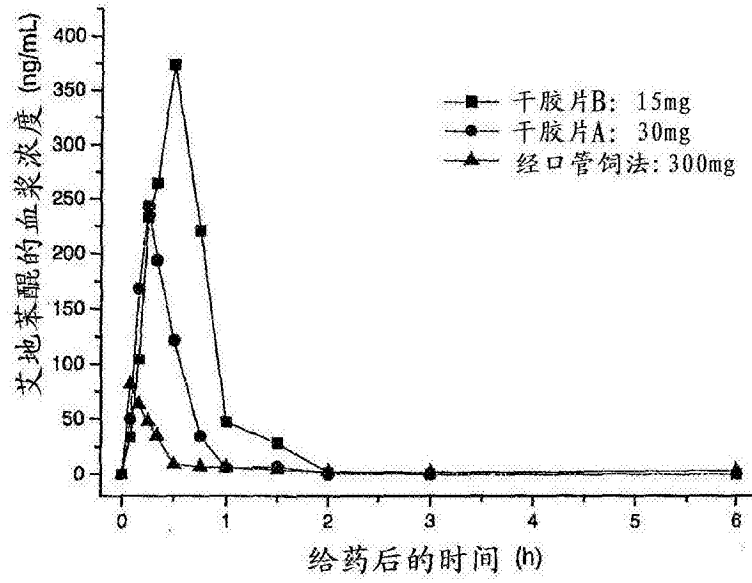


图1