

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
A61K 38/00 (2006.01)



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200380110675.1

[43] 公开日 2006 年 12 月 13 日

[11] 公开号 CN 1878563A

[22] 申请日 2003.11.10

[21] 申请号 200380110675.1

[86] 国际申请 PCT/US2003/035662 2003.11.10

[87] 国际公布 WO2005/046707 英 2005.5.26

[85] 进入国家阶段日期 2006.5.10

[71] 申请人 西摩·H·费恩

地址 美国康涅狄格

[72] 发明人 西摩·H·费恩

[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
代理人 李 瑛

权利要求书 2 页 说明书 33 页 附图 9 页
按照条约第 19 条的修改 4 页

[54] 发明名称

包含低剂量去氨加压素的药物组合物

[57] 摘要

本发明涉及一种包含 0.5ng – 20 μ g 去氨加压素和药学可接受载体的药物组合物。本发明还涉及一种包含去氨加压素和药学可接受载体的药物组合物，其中该药物组合物可有效建立约 0.1 微微克去氨加压素/mL 血浆/血清至约 10.0 微微克去氨加压素/mL 血浆/血清的稳定血浆/血清去氨加压素浓度。还公开了使用上述发明制造的产品和方法。

1. 一种包含 0.5ng-20 μ g 去氨加压素和药学可接受载体的药物组合物。

2. 权利要求 1 的药物组合物, 其中所述药物组合物包含约 0.5ng-约 2000ng 去氨加压素。

3. 权利要求 1 的药物组合物, 其中所述药物组合物包含约 0.05 μ g-约 10 μ g 去氨加压素。

4. 权利要求 1 的药物组合物, 其中所述药物组合物包含约 0.1 μ g-约 20 μ g 去氨加压素。

5. 权利要求 1 的药物组合物, 其中所述药物组合物适于静脉内、皮下、透粘膜、经皮、或皮内递送。

6. 权利要求 1 的药物组合物, 其中所述药物组合物为口腔可分散固体的形式。

7. 权利要求 1 的药物组合物, 还包含开放基质网, 所述开放基质网包含对去氨加压素呈惰性的水溶性或水分散性载体材料。

8. 一种药物组合物, 包含去氨加压素和药学可接受的载体, 其中所述药物组合物可有效建立约 0.1 微微克去氨加压素/mL 血浆/血清至约 10.0 微微克去氨加压素/mL 血浆/血清的稳定血浆/血清去氨加压素浓度。

9. 权利要求 8 的药物组合物, 其中所述稳定的血浆/血清去氨加压素浓度为约 0.5 微微克去氨加压素/mL 血浆/血清至约 5.0 微微克去氨加压素/mL 血浆/血清。

10. 权利要求 8 的药物组合物, 其中所述药物组合物包含约 0.5ng-约 2000ng 去氨加压素。

11. 权利要求 8 的药物组合物, 其中所述药物组合物包含约 0.05 μ g-约 10 μ g 去氨加压素。

12. 权利要求 8 的药物组合物, 其中所述药物组合物包含约 0.1 μ g-约 20 μ g 去氨加压素。

13. 权利要求 8 的药物组合物, 其中所述药物组合物适于静脉内、皮下、透粘膜、经皮、或皮内递送。

14. 一种包括包装材料和包含在所述包装材料内的药物组合物的制造产品, 其中所述药物组合物可治疗有效地用于治疗或预防血友病、冯维勒布兰德氏病、失禁、原发性夜间遗尿(PNE)、夜尿症、或中枢性尿崩症, 且其中所述包装材料包括用于说明该药物组合物可用于治疗或预防血友病、冯维勒布兰德氏病、失禁、原发性夜间遗尿(PNE)、夜尿症、或中枢性尿崩症的标签, 且其中所述药物组合物包含 0.5ng-20 μ g 去氨加压素和药学可接受载体。

15. 一种治疗或预防可由去氨加压素治疗或预防的疾病或病症的方法, 所述方法包括给予患者一日剂量治疗有效量的包含 0.5ng-20 μ g 去氨加压素和药学可接受载体的药物组合物。

16. 权利要求 15 的方法, 其中所述疾病或病症选自血友病、冯维勒布兰德氏病、失禁、原发性夜间遗尿(PNE)、夜尿症、或中枢性尿崩症。

17. 一种在患者中诱导制尿作用的方法, 包括给予患者一日剂量治疗有效量的包含 0.5ng-20 μ g 去氨加压素和药学可接受载体的药物组合物的步骤。

18. 权利要求 17 的方法, 其中所述患者患有选自冯维勒布兰德氏病、失禁、原发性夜间遗尿(PNE)、夜尿症、或中枢性尿崩症的疾病。

包含低剂量去氨加压素的药物组合物

技术领域

本发明涉及包含去氨加压素的药物组合物，且更具体而言涉及用于治疗特定人类疾病的包含低剂量去氨加压素的药物组合物。

背景技术

去氨加压素(1-去氨基-8-D-精氨酸加压素，dDAVP)为加压素的类似物。与加压素相比，去氨加压素的血管加压活性降低且制尿活性增加。这种药理学性质使得去氨加压素能够临床用于制尿而不会引起血压显著升高。去氨加压素的片剂和鼻喷雾剂两种形式的醋酸盐可商业获得，且通常对排泄延迟、失禁、原发性夜间遗尿(PNE)和夜尿症，在其它适应征中，包括中枢性尿崩症处方。

去氨加压素已通过静脉内、皮下、鼻内和口服给药。静脉内给药途径临床上几乎专门用于治疗患有轻度血友病或冯维勒布兰德氏病的患者，以在手术前升高血液中因子VIII的水平。皮下注射很少使用且主要用于患有中枢性尿崩症的患者，加压素不足导致肾脏产生较大体积非常稀的尿液，其可引起严重脱水。去氨加压素经由鼻喷雾剂的鼻内给药被认可用于患有中枢性尿崩症的患者和患有原发性夜间遗尿的儿童(6-16岁)的维持治疗。去氨加压素的口服片剂型也被认可用于治疗中枢性尿崩症和原发性夜间遗尿。

目前，已批准的去氨加压素的标签建议根据临床适应征和给药途径，按照下列范围给药：

临床适应征	给药途径 (生物可利用率%)	剂量范围(每日)
血友病/冯维勒布兰德氏病	静脉内(100)	0.3 mcg/kg (70kg 患者 21 mcg)
中枢性尿崩症	静脉内(100)	2-4mcg qd 或 1-2mcg bid
	皮下(± 90)	2-4 mcg qd 或 1-2 mcg bid
	鼻内(3-5)	5-40 mcg qd 或 5-20 mcg bid
	口服(0.1)	100-600 mcg bid
原发性夜间遗尿	鼻内(3-5)	10-40 mcg qhs
	口服(0.1)	200-600 mcg qhs

以 3-5% 生物利用率为基础, 一般对 CDI 或 PNE 鼻内给予 20 微克(mcg 或 μg)剂量的去氨加压素可获得约 20-30pg/mL 的最大血浆/血浆/血清浓度。去氨加压素口服片剂的生物利用率仅为 0.1-0.15%, 200-400mcg 的标准剂量也可产生 20-30pg/mL 的峰值血浆/血浆/血清水平。

虽然去氨加压素的现有制剂已满足患者的需要, 但仍需改进。因为易于使用、离散且缺少正确给药的不确定性, 患者常优选片剂。然而, 片剂通常需要用一杯水或其它饮料来服用, 其问题在于去氨加压素治疗需要限制流体的摄取, 当完全不摄入水时, 患者的信息更明确。此外, 当上述剂量和血浆/血浆/血清浓度可有效治疗 CDI 和 PNE 时, 去氨加压素的标准剂量已经显示出引起不良的副作用, 包括低钠血症的高发生率。如果可产生相同的所需作用, 则优选更低剂量。然而, 本领域目前的趋势是为治疗目的而评价更高剂量的去氨加压素。

发明内容

一方面, 本发明涉及一种包含 0.5ng-20 μg 去氨加压素和药学可接受载体的药物组合物。

另一方面, 本发明涉及一种包含去氨加压素和药学可接受载体的

药物组合物，其中该药物组合物可有效建立约 0.1 微微克去氨加压素/mL 血浆/血浆/血清至约 10.00 微微克去氨加压素/mL 血浆/血浆/血清的稳定血浆/血浆/血清去氨加压素浓度。

另一方面，本发明涉及一种包括包装材料和包含在所述包装材料内的药物组合物的制造产品，其中所述药物组合物可治疗有效地用于治疗或预防血友病、冯维勒布兰德氏病、失禁、原发性夜间遗尿(PNE)、夜尿症、或中枢性尿崩症，且其中所述包装材料包括用于说明该药物组合物可用于治疗或预防血友病、冯维勒布兰德氏病、失禁、原发性夜间遗尿(PNE)、夜尿症、或中枢性尿崩症的标签，且其中所述药物组合物包含 0.5ng-20 μ g 去氨加压素和药学可接受载体。

另一方面，本发明涉及一种治疗或预防可由去氨加压素治疗或预防的疾病或病症的方法，所述方法包括给予患者一日剂量治疗有效量的包含 0.5ng-20 μ g 去氨加压素和药学可接受载体的药物组合物。

另一方面，本发明涉及一种在患者中诱导制尿作用的方法，包括给予患者一日剂量治疗有效量的包含 0.5ng-20 μ g 去氨加压素和药学可接受载体的药物组合物的步骤。

在阅读下列本发明的详细描述之后，这些和其它方面将是显而易见的。

附图说明

根据下列详细描述，并结合附图将更全面地理解本发明，其中：

图 1 表示给予 0.5ng/kg 去氨加压素的各受试者的尿液重量克分子渗透浓度；

图 2 表示给予 1.0ng/kg 去氨加压素的各受试者的尿液重量克分子渗透浓度；

图 3 表示给予 2.0ng/kg 去氨加压素的各受试者的尿液重量克分子渗透浓度；

图 4 表示给予 0.5ng/kg 去氨加压素的各受试者的排尿量；

图 5 表示给予 1.0ng/kg 去氨加压素的各受试者的排尿量；

图 6 表示给予 2.0ng/kg 去氨加压素的各受试者的排尿量；

图 7 表示给予 0.5、1.0 和 2.0ng/kg 去氨加压素的平均尿液重量克分子渗透浓度；

图 8 表示给予 0.5、1.0 和 2.0ng/kg 去氨加压素的排尿量；和

图 9 表示给予 0.5、1.0 和 2.0ng/kg 去氨加压素的平均尿液重量克分子渗透浓度和平均排尿量。

发明详述

现在已经发现去氨加压素可作为固体剂型给药，其由口腔吸收并提高了生物利用率。令人吃惊的是，去氨加压素可以这种方式完全吸收，这是因为所得证据显示在口腔中（舌下）给药的去氨加压素未被大量吸收 (Fjellestad-Paulsen A. 等人, *Clin. Endocrinol.* 38 177-82 (1993))。甚至更没有想到的是与常规口服片剂（即被患者吞咽）相比，生物利用率能够得到提高。

还意外发现低剂量和低血浆/血浆/血清水平的去氨加压素是药理学活性的且可获得所需疗效。本发明人发现去氨加压素的剂量和血浆/血浆/血清浓度，其为目前建议剂量和所得血浆/血浆/血清水平的 5-40%，是治疗有效的，且在某些情况下对 CDI、PNE、和需要药理学浓度尿的其它临床适应征更安全。已发现相对于现有理论和实践，去氨加压素的实际剂量反应曲线向左移动且在预测剂量范围内的各血浆/血浆/血清浓度点，在尿浓度方面观察到药理学作用增加。

本发明第一方面提供一种适于舌下吸收的去氨加压素的药物剂型。

去氨加压素可以是游离碱或药学或，根据需要，兽医学可接受的盐形式，或任何其它药学或兽医学可接受的形式。特别优选醋酸盐。

该制剂通常为固体。它可在口腔中迅速分散。这种制剂被称作“口腔可分散的”。该制剂通常包含用于该目的的适宜载体，其是药学可接受的（或在给予除人类以外的动物时，是兽医学可接受的）。

以游离碱形式测量的去氨加压素一日剂量通常为 0.5 或 1 μ g-1mg/

剂型。在其中一个优选剂量范围中，剂量通常为 $2\mu\text{g}$ - $800\mu\text{g}$ /剂型且优选 $10\mu\text{g}$ - $600\mu\text{g}$ 。还特别预期了比较低的剂量(例如，相对于上述剂量或现有技术提供的剂量较低的剂量)，例如 0.5ng - $20,000\text{ng}$ ，优选 0.05mcg (50ng)- 10mcg ($10,000\text{ng}$)，且更优选 0.1mcg (100ng)- 2000ng 。当每天给予一个剂型时，通常用于 PNE 和夜尿症，一般为每个剂型的剂量。当以两个或多个剂量给予一日剂量时，如通常用于中枢性尿崩症的情况，将相应减少每个剂型的活性化合物用量。有效的一日剂量取决于个体患者的状况，且因此由本领域普通技术人员根据任何特定患者来确定。其它活性成分，不管是不是肽，也可存在。

本发明的药物剂型适于将活性成分供给口腔。该活性成分可通过舌下粘膜吸收而全身分布。

适于递送其它活性成分，用于自口腔吸收的各种制剂是已知的。这种制剂可用于本发明中。它们是口腔内崩解的固体制剂或制品，其包含活性成分、含有乳糖和/或甘露糖醇的糖、占固体成分 0.12 - $1.2\text{w/w}\%$ 的琼脂，其具有 400mg/ml - $1,000\text{mg/ml}$ 的密度和足以进行处理的强度，在实践中其可指不碎裂即可从泡罩包装中取出的足够强度。这种制剂，以及如何制备它们，在 US-A-5466464 中公开，参考其进一步的详细描述。

在本发明该实施方案中，可在制剂中使用占总固体成分至少 $50\text{w/w}\%$ ，优选 $80\text{w/w}\%$ 或更多，更优选 $90\text{w/w}\%$ 或更多量的糖，它可根据所用活性成分的质量和数量而变化。

虽然对琼脂的类型没有特别限制，但是可以优选使用日本药典中所列的那些。所列琼脂的例子包括琼脂粉末 PS-7 和 PS-8(由 Ina Shokuhin 制造)。

可以占固体成分 0.12 - $1.2\text{w/w}\%$ ，优选 0.2 - $0.4\text{w/w}\%$ 的用量使用琼脂。

为了生产本发明该实施方案的制剂，将含有乳糖和/或甘露糖醇的糖混悬于琼脂水溶液中，用模具填充，固化成冻胶状形式，然后干燥。该琼脂水溶液可具有 0.3 - 2.0% ，优选 0.3 - 0.8% 的浓度。该琼脂水溶液

可以下列用量使用，即以固体成分为基础，琼脂的混合比例为以固体成分为基础的 0.12-1.2w/w%，但优选 40-60w/w%的琼脂溶液。

已知递送活性成分用于自口腔吸收的其它制剂是 US-A-6024981 和 US-A-6221392 中公开的剂型。它们是适于直接口服给药的硬的、压缩的、速溶剂型，包含：活性成分和包括非直接压缩填充剂和润滑剂的基质，所述剂型适于在患者口腔中迅速溶解并由此释放所述活性成分，且当根据 U.S.P. 测试时，具有约 2% 或更低的易碎性，所述剂型任选具有至少约 15 牛顿(N)，优选 15-50N 的硬度。US-A-6024981 和 US-A-6221392 进一步公开了这些剂型的详细情况和特性以及如何制备它们。

优选，本发明该实施方案的剂型在约 90 秒或更短时间(优选 60 秒或更短时间且最优选 45 秒或更短时间)内在患者口腔中溶解。还常常希望该剂型包括至少一种颗粒。该颗粒是活性成分和防护物质。这些颗粒可包括迅速释放颗粒和或持续释放颗粒。

在本发明该实施方案特别优选的制剂中，提供一种适于直接口服给药的硬的、压缩的、速溶的片剂。该片剂包括由活性成分和防护物质制成的颗粒。这些颗粒以占片剂重量约 0.01-约 75% (重量)的用量提供。该片剂还包括由非直接压缩填充剂、芯吸剂和疏水润滑剂制成的基质。该片剂基质包含占基质材料总重量至少约 60% 的迅速溶于水的成分。当通过 U.S.P. 测量时，该片剂具有约 15-约 50 牛顿的硬度，低于 2% 的易碎性，且适于在少于约 60 秒内自然溶于患者口腔中并由此释放所述颗粒并能够大批贮存。

被认为是非直接压缩糖的非常精细的颗粒状或粉末状糖可被用作本发明该实施方案基质中的填充剂。该物质，部分由于其化学组成且部分由于其精细粒径，一旦被唾液润湿，将在大约几秒钟左右很容易在口腔中溶解。这不仅意味着它能够有助于该剂型的溶解速度，还意味着当患者在他或她的口腔中保留该溶解剂型时，该填充剂不会提供“颗粒样”或“砂样”质地而因此不利地影响服用该剂型的器官感觉。比较起来，相同糖的直接压缩形式通常被制粒并处理以使得它们更大

且更好压实。当这些糖是水溶性的时，它们不可能被足够快地固化。结果，随着溶解，它们会使该剂型变成颗粒样或砂样质地。在口腔中的溶解时间可通过观察片剂在约 37℃ 的水中的溶解时间而测量。在不用力搅拌或最低限度搅拌的条件下将片剂浸没在水中。溶解时间为通过目测确定的片剂中迅速溶于水的成分从浸没到基本完全溶解的时间。

根据本发明，特别优选的填充剂是非直接压缩糖和糖醇，其可满足上面所讨论的具体要求。这类糖和糖醇包括，但不限于，葡萄糖、甘露糖醇、山梨糖醇、乳糖和蔗糖。当然，葡萄糖，例如，可作为直接压缩糖，即，已被改性从而提高其可压缩性的糖存在，或作为非直接压缩糖存在。

通常，制剂的平衡可以是基质。因此，填充剂的百分比可接近 100%。然而，通常，用于本发明的非直接压缩填充剂的量为约 25-约 95%，优选约 50-约 95% 且更优选约 60-约 95%。

所用润滑剂的量通常为约 1-约 2.5 重量%，且更优选约 1.5-约 2 重量%。用于本发明的疏水性润滑剂包括碱性硬脂酸盐、硬脂酸矿物质和植物油、二十二烷酸甘油酯和硬脂基富马酸钠。还可使用亲水性润滑剂。

用于本发明该实施方案中的防护物质可包括常规用于微粒、基质型微粒和微胶囊形成的任何一种聚合物。这些是纤维素物质如天然存在的纤维素及合成的纤维素衍生物；丙烯酸聚合物和乙烯聚合物。其它简单聚合物包括蛋白质物质如明胶、多肽和天然及合成的虫胶和蜡。防护聚合物还可包括乙基纤维素、甲基纤维素、羧甲基纤维素和丙烯酸树脂材料，由 Rhone Pharma GmbH of Weiterstadt, Germany 销售，注册商标为 *EUDRAGIT*。

除了先前讨论的成分之外，该基质还可包括芯吸剂、非泡腾崩解剂和泡腾崩解剂。芯吸剂是能够将水引入到剂型中的组合物。它们帮助将水分运送到剂型的内部。以该方式，剂型可从内部以及从外部溶解。

如上面所讨论的，能够发挥运送水分作用的任何化学品均可被认为是芯吸剂。芯吸剂包括许多传统的非泡腾崩解剂。这些包括，例如，微晶纤维素 (AVICEL PH 200、AVICEL PH 101)、Ac-Di-Sol (交联羧甲基纤维素钠) 和 PVP-XL (交联聚乙烯吡咯烷酮)；淀粉和改性淀粉、聚合物和树胶如阿拉伯树胶和黄原胶。还可使用羟烷基纤维素如羟甲基纤维素、羟丙基纤维素和羟丙基甲基纤维素，以及化合物如卡波泊尔。

用于常规片剂中的非泡腾崩解剂的常规范围可高达 20%。然而，通常，根据药物赋形剂手册，所用崩解剂的用量范围为约 2-约 5%。

根据本发明该实施方案，所用芯吸剂的用量范围可为 2-约 12%且优选 2-约 5%。

当然，如果需要，还可包括非泡腾崩解剂，其可不起引入水分的作用。在任一情况下，优选使用迅速溶于水的非泡腾崩解剂或芯吸剂和/或最小限度地使用通常不溶于水的芯吸剂或非泡腾崩解剂。如果足量使用不能迅速溶解的、不能迅速溶于水的成分，则当它们在口腔内溶解时，可不利地影响片剂的器官感觉性质，因此应最小限度地使用它们。当然，可大量使用此处讨论的迅速溶于水的芯吸剂或非泡腾崩解剂且它们不应在溶解过程中加入到砂样制剂中。本发明的优选芯吸剂包括交联 PVP，虽然，因为它们不能迅速溶于水中而必须控制这些芯吸剂的用量。

此外，可能需要使用泡腾对 (effervescent couple)，结合其它列举成分提高材料的崩解性、器官感觉性质等。优选，以占制成的片剂重量约 0.5-约 50%，且更优选约 3-约 15% (重量) 的量提供泡腾对。特别优选提供足量泡腾材料，这样在与含水环境接触后，放出的气体少于约 30cm。

术语“泡腾对”包括放出气体的化合物。优选的泡腾对通过化学反应放出气体，该化学反应在泡腾崩解对与口腔中的水和/或唾液接触后发生。该反应最常是可溶酸源与碱性碳酸一氢盐或其它碳酸盐来源反应的结果。在与水或唾液接触后，这两种普通化合物的反应产生二氧化碳

气体。这种水活化的材料必须保持在通常无水的状态下且吸收很少的水分或不吸收水分或以稳定的水合形式存在，因为与水接触将使片剂过早崩解。酸源可以是对人使用而言安全的任何酸且通常可包括食品酸、酸和 hydrite 抗酸剂如：柠檬酸、酒石酸、苹果酸、富马酸、己二酸和丁二酸。碳酸盐来源包括干的固体碳酸盐和碳酸氢盐如，优选，碳酸氢钠、碳酸钠、碳酸氢钾和碳酸钾、碳酸镁等。还可包括放出氧气或对人使用而言安全的其它气体的反应物。

在本发明口腔溶解片的情况下，优选泡腾或非泡腾崩解剂及其组合的用量和类型以可控用量的形式充足提供，这样该片剂在患者口腔中提供令人愉快的器官感觉。在一些情况下，患者应能够随着片剂在口腔中崩解而感觉起泡或冒泡的独特感觉。通常，芯吸剂、非泡腾崩解剂和泡腾崩解剂的总量应为 0-50%。然而，应强调本发明制剂将迅速溶解且因此，对崩解剂的需要达到最小限度。作为在实施例中的举例说明，甚至在没有泡腾崩解剂或较高含量芯吸剂的情况下仍然能够获得适宜的硬度、易碎性和溶解时间。

非直接压缩填充剂的使用消除了对许多常规加工步骤如制粒和/或购买较昂贵的预制粒、可压缩填充剂的需要。同时，所得剂型为性能和稳定性的平衡。使用直接压缩进行常规生产足矣。足以大批贮存或包装。还有，它在口腔中迅速溶解，同时使常规崩解片剂的令人不愉快的感觉减到尽可能低的程度。

本发明实施方案的制剂可通过包括下列步骤的方法制造：

(a) 形成包括活性成分和基质的混合物，该基质包括非直接压缩的填充剂和润滑剂；

(b) 压缩该混合物形成许多包含分布于口腔可溶解基质中的活性成分的硬的、压缩的、可迅速崩解的剂型；和任选地

(c) 在包装前大批贮存该剂型。

在优选实施方案中，将该剂型包在包装的腔内，使得每个包装含有至少一个。在特别优选的实施方案中，将该剂型包在包装的腔内，使得每个包装含有不止一个。直接压缩是形成该剂型的优选方法。

已知用于递送活性成分，从而自口腔吸收的其它制剂是在US-A-6200604中公开的剂型，其包含可口服给药的药物以及泡腾剂，该泡腾剂用作渗透增强剂而影响药物通过口腔、舌下和牙龈粘膜的渗透性。在本发明的内容中，所述药物为去氨加压素，其在绝大多数实施方案中通过舌下粘膜给药。在本发明该实施方案的制剂中，泡腾剂可单独使用或与其它渗透增强剂联合使用，其导致活性药物的口腔吸收速率和程度的增加。

本发明该实施方案的制剂或剂型应包括帮助药物通过口腔粘膜渗透有效量的泡腾剂。优选，以占制成的片剂重量约5%-约95%(重量)，且更优选约30%-约80%(重量)的用量提供泡腾剂。特别优选提供足量泡腾剂材料，这样在片剂与含水环境接触后，放出的气体超过约 5cm^3 ，但少于约 30cm^3 。

术语“泡腾剂”包括放出气体的化合物。优选的泡腾剂通过化学反应放出气体，该化学反应在泡腾剂(泡腾对)与口腔中的水和/或唾液接触后发生。该反应最常是可溶性酸源与二氧化碳源如碱性碳酸盐或碳酸氢盐反应的结果。在与水或唾液接触后，这两种普通化合物的反应产生二氧化碳气体。这种水活化的材料必须保持在通常无水的状态下且吸收很少水分或不吸收水分或保持在稳定的水合形式下，因为与水接触将使片剂过早崩解。酸源可以是对人使用而言安全的任何酸且通常可包括食品酸、酸和hydrite抗酸剂如：柠檬酸、酒石酸、苹果酸、富马酸、己二酸和丁二酸。碳酸盐来源包括干的固体碳酸盐和碳酸氢盐如，优选，碳酸氢钠、碳酸钠、碳酸氢钾和碳酸钾、碳酸镁等。还可包括放出氧气或对人使用而言安全的其它气体的反应物。

本发明该实施方案所用泡腾剂并不总是以形成二氧化碳的反应为基础。放出氧气或对人使用而言安全的其它气体的反应物也被认为落在该范围之内。当泡腾剂包括两种相互反应的成分，如酸源和碳酸盐来源时，优选两种成分完全反应。因此，优选提供相等当量的成分当量比。例如，如果所用酸是二元的，则应使用两倍量的单反应性碳酸盐碱，或等量的二反应性碱，从而实现完全中和。然而，在本发明其

它实施方案中，酸或碳酸盐来源的用量可超过其它成分的用量。这可用于提高含过量任一成分的片剂的味道和/或性能。在这种情况下，任一成分的附加量保持不发生反应是可接受的。

这种剂型还可包括泡腾所需的额外量的 pH 调节物质。对于弱酸性或弱碱性的药物而言，根据 Henderson-Hasselbach 方程式，含水环境的 pH 可影响存在于溶液中的药物的离子化或非离子化形式的相对浓度。由于放出二氧化碳，已经溶解了泡腾剂的溶液的 pH 为微酸性。与片剂和可溶解的任何药物立即接触的局部环境，例如唾液的 pH 可通过在片剂中掺入 pH 调节物质而调节，从而控制药物离子化和非离子化形式的相对部分。以这种方式，可优化各具体药物的现有剂型。如果已知或怀疑非离子化药物通过细胞膜被吸收(跨细胞吸收)，则优选改变局部环境的 pH(在受试者可耐受的限度内)至有利于药物非离子化形式的水平。相反，如果离子化形式更容易溶解，则局部环境应有利于离子化。

药物的水溶性应优选不会被泡腾剂和 pH 调节物质损害，这样该剂型可允许充足浓度的药物以非离子化形式存在。因此，应根据药物调节 pH 调节物质和/或泡腾剂的百分比。

用于本发明的适宜的 pH 调节物质包括泡腾所需的额外量的任何弱酸或弱碱或，优选，对口腔粘膜无害的任何缓冲系统。用于本发明的适宜 pH 调节物质包括，但不限于，先前在泡腾剂化合物中提到的任何酸或碱，如磷酸氢二钠、磷酸二氢钠和等价钾盐。

本发明该实施方案的剂型优选包括一种或多种其它成分来提高药物成分通过口腔粘膜的吸收并提高剂型的崩解性和器官感觉性质。例如，剂型与口腔粘膜之间的接触面积、剂型在口腔中的停留时间可通过在该药物递送系统中包含生物粘合剂聚合物得到改善。见例如，Jonathan Eichman 对泡腾剂诱导的渗透性增强的机制研究 (Mechanistic Studies on Effervescent-Induced Permeability Enhancement by Jonathan Eichman) (1997)，其引入此处作为参考。泡腾，由于其粘膜剥离性，还可提高生物粘合剂的停留时间，由此增

加用于药物吸收的停留时间。用于本发明的生物粘合剂的非限制性例子包括,例如,卡波泊 934 P、Na CMC、甲基纤维素制剂(Methocel)、聚卡波非(Noveon AA-1)、HPMC、藻酸钠、透明质酸钠和其它天然或合成的生物粘合剂。

除泡腾产生剂外,本发明该实施方案的剂型还可包括适宜的非泡腾崩解剂。非泡腾崩解剂的非限制性例子包括:微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、聚乙烯吡咯烷酮、淀粉、玉米淀粉、马铃薯淀粉及其改性淀粉、甜味剂、粘土,如膨润土、藻酸盐、树胶如琼脂、瓜尔胶、槐树豆胶、刺梧桐胶、果胶和黄蓍胶。崩解剂可占组合物总重量至多约 20 重量%且优选约 2-约 10%。

除本发明该实施方案的颗粒外,该剂型还可包括助流剂、润滑剂、粘合剂、甜味剂、调味和着色成分。可使用任何常规的甜味剂或调味成分。同样可使用甜味剂、调味成分、或甜味剂和调味成分的组合。

可用粘合剂的例子包括阿拉伯胶、黄蓍胶、明胶、淀粉、纤维素材料如甲基纤维素和羧甲基纤维素钠、藻酸及其盐、硅酸镁、铝、聚乙二醇、瓜尔胶、多糖酸、膨润土、糖、转化糖等。粘合剂可以占组合物总重量至多 60%且优选约 10-约 40%的量使用。

着色剂可包括二氧化钛,和适于食品的染料,如被称作 F. D. & C. 染料的那些和天然着色剂如葡萄皮提取物、甜菜红粉、 β -胡萝卜素、胭脂树红、洋红、姜黄、红椒色等。所用着色剂的量可占组合物总重量约 0.1%-约 3.5% (重量)。

掺入到组合物中的调味剂可从合成调味油和调味芳香剂和/或天然油、植物、叶、花、果实等的提取物及其组合中选择。这些可包括肉桂油、冬青油、薄荷油、丁香油、玉桂油、茴香油、桉叶油、百里香油、雪松叶油、肉豆蔻油、洋苏叶油、苦杏仁油和桂皮油。也可用作调味剂的是香草、柑桔油,包括柠檬、桔子、葡萄、酸橙和柚子、及果香香精,包括苹果、梨、桃、草莓、覆盆子、樱桃、李子、菠萝、杏等。已经发现特别有益的调味剂包括商业可获得的桔子、葡萄、樱桃和泡泡糖调味剂及其混合物。调味剂的用量可取决于许多因素,包

括所需器官感觉效果。调味剂可以占组合物重量约 0.05-约 3%(重量)的量存在。特别优选的调味剂是葡萄和樱桃调味剂及柑桔调味剂如橙子。

本发明一方面提供一种适于舌下给药的固体口服片剂型。赋形填充剂可用于帮助压片。理想地,填充剂还将帮助该剂型在口腔中迅速溶解。适宜填充剂的非限制性例子包括:甘露糖醇、葡萄糖、乳糖、蔗糖和碳酸钙。

如 US-A-6200604 所述,片剂可通过直接压缩、湿法制粒或任何其它片剂制造技术来制造。可通过将剂型放在受试者口腔中并使它留在口腔中,在舌下(舌下给药)而将该剂型给予人或其它哺乳动物受试者。由于口腔中的水分,该剂型自然开始崩解。崩解,特别是泡腾,可刺激额外分泌唾液,进一步提高崩解。

虽然上述制剂落在本发明范围之内,本发明最优选的口腔可分散固体药物剂型包含药物活性肽及携带去氨加压素的开放基质网,该开放基质网由对去氨加压素呈惰性的水溶性或水分散性载体材料组成。

参考其进一步的详细描述,可从 GB-A-1548022 了解包含开放基质网的药物剂型。本发明的药物剂型可被水迅速崩解。“迅速崩解”是指成型产品于 10 秒内在水中崩解。优选该成型产品在 5 秒或更短时间内崩解(溶解或分散)。崩解时间可通过与英国药典(1973),片剂的崩解试验(Disintegration Test for Tablets, B. P. 1973)类似的方法测量。该方法在 GB-A-1548022 中描述并在下面略述。

仪器

长 80-100mm、内径约 28mm、外径 30-31mm 的玻璃或适宜塑料试管,安装在下端,以便形成篮,具有圆盘状防锈纱网,符合 N. 1.70 筛的要求。

玻璃量筒为平底,内径约 45mm,含有不少于 15cm 深的水,温度为 36-38℃。

将篮中心悬浮于量筒中,这样可以均一的方式将它反复升高和降

低，使得在最高处，纱网刚好浮出水面且在最低处，而篮的上缘恰好保持水的澄清。

方法

将一个成型产品放在篮中并以下列方式将它升高和降低，即以每分钟 30 次的速率反复完全向上和向下运动。当在纱网上没有颗粒留存时，该成型产品崩解，颗粒不容易通过该纱网。10 秒后将没有这样的颗粒留存。

术语“开放基质网”是指具有到处分散的空隙的水溶性或水分散性载体材料的网。载体材料的开放基质网通常密度较低。例如，密度可在 10-200mg/cc，例如 10-100mg/cc，优选 30-60mg/cc 之内。成型产品的密度可受掺入到该产品中的活性成分或任何其它成分的量影响，且可在上述基质网密度的优选限度之外。结构与固体泡沫相似的开放基质网能够使液体通过空隙进入产品并透入内部。含水介质的渗透使产品内部和外部的载体材料与含水介质的作用相接触，由此使载体材料网迅速崩解。开放式基质结构具有多孔性质且与普通固体形状的药物剂型，如片剂、丸剂、胶囊剂、栓剂和阴道栓相比，提高了产品的崩解。迅速崩解导致基质所携带的活性成分迅速释放。

本发明产品中所用的载体材料可以是任何水溶性或水分散性材料，其是药理学可接受的或对化学品是惰性的，且其能够形成可迅速崩解的开放基质网。优选使用水溶性材料作为载体，因为这样一来，当把产品放在含水介质中时，可使基质最迅速崩解。可由多肽，如明胶，特别是水解明胶，例如，通过在水中加热而水解的明胶形成特别有益的载体。例如，可通过将明胶水溶液，例如在约 120℃ 的高压釜中加热至多 2 小时，例如约 5 分钟-约 1 小时，优选约 30 分钟-约 1 小时而将明胶部分水解。优选以约 1-6% 重量/体积，最优选 2-4%，例如约 3% 的浓度使用水解明胶。

虽然可使用哺乳动物衍生的明胶，但它具有令人不愉快的味道且因此，除了遮蔽活性成分的味道所需的任何甜味剂和调味剂之外，还

需要使用甜味剂和调味剂来遮蔽明胶的味道。此外，使用哺乳动物明胶所必需的加热步骤增加了加工时间并带来加热成本，由此增加了该工艺过程的总成本。因此，优选使用鱼明胶，特别是非胶凝鱼明胶，尤其用于去氨加压素。参考 WO-A-0061117 的进一步详细描述。

可使用其它载体材料替代部分水解的明胶或鱼明胶，例如多糖如水解葡聚糖、糊精和藻酸盐(例如藻酸钠)或上述载体彼此之间的混合物或与其它载体材料如聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮或阿拉伯胶的混合物。还可使用改性淀粉替代明胶，如 WO-A-0044351 所述，参考其进一步的详细描述。其它载体包括水、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、滑石粉、植物油、树胶、醇、凡士林(矿脂)等。

本发明的药物剂型可以是成型产品的形式。除活性成分外，它们可掺入其它成分。例如，本发明的药物剂型可掺入药学可接受的助剂。这种助剂包括，例如，着色剂、调味剂、防腐剂(例如，抑菌剂)等。US-A-5188825 教导水溶性活性剂应与离子交换树脂键合形成基本不溶于水的活性剂/树脂复合物；虽然可在这里实践该教导(参考 US-A-5188825 的进一步详细描述)，但在本发明的研发中已经发现，水溶性肽如去氨加压素可在无需与离子交换树脂键合的情况下配制成本发明的固体剂型。因此，这种剂型可没有离子交换树脂。就疏水肽而言，去氨加压素不是疏水性的，可存在表面活性剂，如 US-A-5827541 所教导的，参考其进一步的详细描述。就具有令人不愉快味道的肽(去氨加压素没有这种味道)而言，可存在脂类如卵磷脂来提高患者的可接受度，如 US-A-6156339 所教导的，参考其进一步的详细描述。遮蔽味道的其它策略包括将可溶性盐转化成溶解度较低的盐或转化成游离碱，如 US-A-5738875 和 US-A-5837287 所教导的，且使用 US-A-5976577 中所公开的方法，其中，在冻干之前，将药物活性物质的未包衣或包衣的粗颗粒于载体材料中的混悬液冷却，从而降低粘度并在加工过程中最低限度地释放活性物质，以及在超过所述形式在口腔中的崩解点时，使源于肽的不良味道减到最小程度；参考引用专利的进一步详细描述。

对于具有较大粒径的不溶性或溶解性较低的肽而言，可存在黄原胶，特别是当由明胶形成载体时，因为黄原胶可发挥明胶絮凝剂的作用，如 US-A-5631023 中所公开的，参考其进一步的详细描述。

如 WO-A-9323017 所教导的，当基质选自明胶、果胶、大豆纤维蛋白及其混合物时，可存在具有约 2-12 个碳原子的一种或多种氨基酸。在该制剂中，优选的氨基酸为甘氨酸，而优选的基质形成剂为明胶和/或果胶；在特别优选的实施方案中，该剂型还包含甘露糖醇。所有赋形剂均应选择为药学可接受的。

本发明的药物剂型可通过如 GB-A-1548022 所述方法制备，其包括使组合物中的溶剂升华，所述组合物包含药物及载体材料溶于溶剂的溶液，该组合物在模具中为固态。

升华优选通过将包含活性成分及载体材料溶于溶剂的溶液的组合物冷冻干燥而进行。该组合物可包括其它成分，如上面提到的那些。溶剂优选水，但它可包含共溶剂(如醇，例如叔丁醇)以提高化学品的溶解度。该组合物还可包含表面活性剂，例如吐温 80(聚氧化乙烯(20)脱水山梨糖醇单油酸酯)。表面活性剂可帮助防止冻干产品与模具表面粘连。它还可帮助活性成分的分散。

该组合物可包含 pH 调节剂以调节用于制备剂型的溶液的 pH，落在 3-6，优选 3.5-5.5，且最优选 4-5，例如 4.5-4.8 的范围之内。柠檬酸是优选的 pH 调节剂，但也可使用其它酸，包括盐酸、苹果酸。这种非挥发性 pH 调节剂不能通过冷冻干燥或其它升华方法除去，因此可存在于终产物中。

模具可包括一系列圆柱形或其它形状的凹陷，各自的大小与所需成型产品的大小相对应。可选择性地，模具中凹陷的大小可大于所需产品大小，在内容物已被冻干后，可将产品切割成所需大小(例如，薄圆片)。

然而，如 GB-A-2111423 所述，模具优选一片薄膜材料中的凹陷。该薄膜材料可包含不止一个凹陷。该薄膜材料可与用于常规泡罩包装中的相似，泡罩包装用于包装口服避孕药片和类似药物形式。例如，

所述薄膜材料可由热塑性材料制成，具有通过热成型而形成的凹陷。优选的薄膜材料是聚氯乙烯薄膜。还可使用薄膜材料的层压品。

在其中一个实施方案中，该模具包括含有一个或多个凹陷的金属板（例如，铝板）。在使用这种模具的优选方法中，用冷却介质（例如，液氮或固体二氧化碳）将模具冷却。当冷却模具时，将含载体材料、活性成分和任何其它所需成分的预定量的水加到凹陷中。当冷冻凹陷中的内容物时，模具经过减压且，如果需要，进行热的控制供给以帮助升华。该压力可低于约 4mmHg；GB-A-1548022 教导使用低于 0.3mmHg 的压力，例如优选 0.1-0.2mm。可从模具的凹陷中取出冻干产品，并贮存供将来使用，例如，在气密罐或其它适宜贮存容器中贮存。可选择性地，可按照 GB-A-2111423 所述，用薄膜材料密封冻干产品。

用于制备本发明药物剂型的随后开发的方法在 GB-A-2111423 中描述，参考其进一步的详细描述。该方法包括将组合物填充到模具中，所述组合物包含预定量的活性成分和部分水解明胶的溶液，使气态冷却介质通过模具，从而冷冻模具中的组合物，然后使溶剂从冷冻组合物中升华，从而产生携带活性成分的部分水解明胶的网。

为了帮助确保产品的均匀厚度，可使模具的一个或多个侧壁从底部向外岔开，并形成与组合物表面的垂直面成至少 5 度的角，如 GB-A-2119246 所述，参考其进一步的详细描述。

可选择性地或此外，本发明的药物剂型可通过 GB-A-2114440 所述方法制备，其包括将组合物冷冻，所述组合物包含对活性成分呈惰性的水溶性或水分散性载体材料溶于第一溶剂中的溶液，使第一溶剂从冷冻组合物中升华，从而产生具有载体材料网的产品，向所述产品中加入含预定量活性成分的第二非水溶剂的溶液或混悬液，并使或引起第二溶剂蒸发。参考 GB-A-2114440 的进一步详细描述。

可选择性地或此外，本发明的药物剂型可通过 GB-A-2111184 所述方法制备，其包括在冷却液体的表面下引入小滴形式的液体介质，所述冷却液体维持在低于该液体介质冰点的温度下，冷却液体不能与液体介质混溶，且相对于液体介质是惰性的，并具有大于液体介质和所

得冷冻颗粒的密度，如液体小滴在冷却液体中向其表面上浮，它们被冷冻形成球形颗粒。在冷却液体上表面处或冷却液体上表面附近收集冷冻的球形颗粒。参考 GB-A-2111184 的进一步详细描述。

本发明剂型的生物利用率提高。它们可口服摄取并十分适于该目的。它们在口腔中迅速分散，例如可放在舌下(舌下给药)。

根据本发明第二方面，提供一种如上所述用于药物，特别是用于排泄延迟、失禁、原发性夜间遗尿(PNE)、夜尿症和中枢性尿崩症的剂型。

本发明提供一种延迟排泄、治疗或预防失禁、原发性夜间遗尿(PNE)、夜尿症和/或中枢性尿崩症的方法，该方法包括例如以上述剂型，通过舌下粘膜给予受试者有效且通常无毒量的去氨加压素。可利用本发明类似处理可由去氨加压素治疗或预防的任何其它疾病或病症。因此本发明延伸至去氨加压素在制造舌下可吸收药物制剂中的用途。本发明还延伸至包括去氨加压素的舌下可吸收药物剂型以及将该剂型放在患者舌下的说明的包装。

用于制备去氨加压素的包装剂型的方法也包括在本发明内，该方法包括将去氨加压素的舌下可吸收药物剂型和把该剂型放在患者舌下的说明结合。例如，当销售或配药时，可将说明印在包含剂型的包装上，或可印在产品信息传单上或插入到包装内。

除了去氨加压素之外，可在上述制剂中配制其它肽。因此本发明延伸至适于口服吸收的药物活性肽的药物剂型。

根据本发明又一方面，提供一种固体药物剂型，例如，用于口服给药，该剂型包含药物活性肽和携带该肽的开放基质网，该开放基质网由对该肽呈惰性的水溶性或水分散性载体材料组成。

虽然从 WO-A-9921579 已了解由速溶剂型制造的口服疫苗，但还没有公开在给药后，仍然保留它们的活性的药物活性肽。WO-A-9921579 中的实验工作仅表明在利用辅助速溶给药的疫苗制剂给予破伤风类毒素后，在唾液中存在针对破伤风类毒素的 IgA 抗体。本发明的制剂不是疫苗且不包括佐剂。

本发明该方面的药物剂型含有药物活性肽。这种肽本身直接可以是活性的，或它们可具有一个或多个活性代谢物，即，它们可以是主要或真正活性成分的前体药物。该肽可以具有，例如 2-20，优选 5-15 个氨基酸残基（它们中至少一些可以是 D-异构体，虽然 L-异构体通常是主要的）。该肽可以是直链的、支链的或环状的，且可包括天然残基或取代基或在天然肽或蛋白质中普遍或完全没有发现的残基或取代基。根据需要，可包括药学可接受的盐、简单加合物和互变异构体。

利用本发明有效配制的肽的例子包括生长抑素及其类似物，包括环 (MeAla-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Phe) 和环 (Asn-Phe-Phe-D-Trp-D-Lys-Thr-Phe-GABA)、脑啡肽，包括 Met⁵-脑啡肽和 Leu⁵-脑啡肽、催产素类似物如阿托西班 (1-去氨基-2-D-Tyr-(OEt)-4-Thr-8-OMe-催产素)、GnRH 类似物如曲普瑞林 (6-D-Trp-GnRH)、利普安 ([D-Leu⁶, Pro⁸-NH₂]-GnRH)、degarelix (Ac-D-2Nal-D-4Cpa-D-3Pal-Ser-4Aph (L-氢化乳清酸)-D-4Aph (Cbm)-Leu-Ilys-Pro-D-Ala-NH₂，其中 2Nal 是 2-萘基丙氨酸、4Cpa 是 4-氯苯丙氨酸、3Pal 是 3-吡啶基丙氨酸、Ilys 是 N(8)-异丙基赖氨酸、4Aph 是 4-氨基苯丙氨酸且 Cbm 是氨基甲酰基) 和 US-A-5925730 和 US-A-4072668 中公开的其它 GnRH 拮抗剂，以及加压素类似物如去氨加压素。特别优选利用本发明配制天然活性肽，如上述那些肽的激动剂，因为与拮抗剂相比，激动剂在较低剂量下即可以是活性的。

剂量由主治医师或临床医师确定，这取决于肽的性质、所治疗或预防的疾病或病症的性质，和其它因素。

本发明延伸至肽在制造上述用于治疗或预防可由肽治疗或预防的疾病或病症的剂型中的用途。

本发明还提供一种预防可由肽治疗或预防的疾病或病症的方法，该方法包括以上述剂型给予受试者有效且通常无毒量的肽。

低剂量分析和应用

如上所示，为目前建议剂量及所得血浆/血清水平 5-40% 的

去氨加压素的剂量和血浆/血浆/血清浓度是治疗有效的且在某些情况下,对于特定疾病如 CDI、PNE 和其它需要药理学浓度尿的临床适应征而言更安全。

使用去氨加压素对成年男性和女性进行称为夜尿症的病症(其导致频繁的夜间排尿)治疗的临床观察表明较低剂量的去氨加压素是可取的。在该患者人群中,标准鼻内和口服剂量的去氨加压素产生出乎意料高的低钠血症发生率,在该病症中血浆/血浆/血清钠降至异常低的水平。低钠血症可导致癫痫发作、心律不齐、脑水肿和死亡。去氨加压素的口服剂量为 100-400mcg,鼻内剂量为 10-20mcg。尽管这些剂量降低了夜尿症发生率,低钠血症却表明该剂量不必要地高,导致对尿液浓度的药效作用持续时间过长,随后出现体内水分过多和血浆/血浆/血清钠的稀释性降低。较低剂量的去氨加压素将在作用的程度和持续时间方面产生充足但不过度的制尿作用。

根据本发明,给予本发明药物组合物后的血浆/血浆/血清去氨加压素浓度优选约 0.1pg/mL-约 10.0pg/mL,且更优选约 0.5pg/mL-约 5.0pg/mL。这些用量和范围的去氨加压素可通过本领域已知的任何方法给药,包括,但不限于,下面所列的静脉内(快速浓注、输注);皮下(快速浓注、输注、长效);鼻内;透粘膜(口腔和舌下,例如,口腔可分散的片剂、圆片、薄膜剂、和泡腾制剂;结膜(滴眼剂);直肠(栓剂、灌肠剂));经皮(经由贴剂、凝胶、霜剂、软膏剂或离子电渗疗法而被动吸收);或皮内(快速浓注、输注、长效)。此外,含有提供上述血浆/血浆/血清去氨加压素水平用量的去氨加压素的药物组合物可通过上述方法并使用上述载体,或本领域已知的任何其它方法制备。

当通过下面实施例所概括的各种途径给药时,上面所列去氨加压素的剂量范围可产生适宜的制尿作用:

给药途径	有效的每日剂量范围
静脉内(快速浓注和输注)	0.5 ng-2000 ng
皮下(快速浓注,输注,长效)	0.5 ng-2000 ng
鼻内	0.1 mcg-20 mcg
透粘膜,包括口腔和舌下(口腔可分散片剂,圆片,薄膜剂和泡腾制剂)结膜(滴眼剂)直肠(栓剂,灌肠剂)	0.1 mcg-20 mcg
经皮(经由贴剂,凝胶,霜剂,软膏剂或离子电渗疗法被动吸收)	0.05 mcg-10 mcg
皮内(快速浓注,输注,长效)	0.05 mcg-10 mcg

低剂量去氨加压素的给药可以是临床适应征的有效治疗方案,如治疗中枢性尿崩症、预防原发性夜间遗尿、预防夜尿症、治疗与夜尿症有关的临床疾病,包括但不限于睡眠障碍、预防失禁(应激反应、冲动等)、和在觉醒时间内排泄延迟。

还可制造去氨加压素的特效制剂,其可提高吸收并增加它的全身生物利用率。这些制剂可沿着剂量反应曲线,在各点导致药理学作用增加,由此增强甚至较低剂量去氨加压素的活性。

具体实施方式

通过下列实施例进一步详细描述本发明。除非另有清楚的说明,所有份数和百分比均以重量表示。

实施例1 200 μ g 去氨加压素的口腔可分散剂型

将喷雾干燥的鱼明胶(4g)和甘露糖醇(3g)加入到玻璃烧杯中。然后加入净化水(93g),使用磁随动机搅拌溶液。检查 pH,如果需要,使用柠檬酸调节至 4.8。然后, Gilson 吸管可用于将 500mg 该溶液递送到一系列具有约 16mm 孔穴直径的预形成的各泡罩孔穴中。该泡罩层压品可包括涂覆 PVdC 的 PVC。然后将给药单位在冷冻隧道中,在-110

℃温度下冷冻，停留时间为 3.2 分钟，然后将该冷冻单位放在立式冷冻机中，在-25℃ (+5℃)温度下保持超过 1.5 小时。然后将该单位冷冻干燥过夜，在 0.5 毫巴压力下，使 10℃的最初贮存温度升至+20℃。在卸去负荷前，可以通过干燥痕量并通过加压水分检查来检查该单位的水分。

以这种方式，按照 WO-A-0061117 实施例 1 给出的一般过程，使用每个单位剂型的下列成分制备去氨加压素的口腔可分散剂型：

去氨加压素 (PolyPeptide Laboratories, Sweden)	200µg
甘露糖醇 EP/USP (Roquette, Mannitol 35)	15mg
鱼明胶 USNF/EP	20mg
柠檬酸 (如果需要) (pH 调节剂)	适量, 至 pH 4.8
净化水	(在加工过程中除去)

实施例 2 400µg 去氨加压素的口腔可分散剂型

进行此处实施例 1 的过程，区别在于每个单位剂型的去氨加压素的量为 400µg。

实施例 3 800µg 去氨加压素的口腔可分散剂型

进行此处实施例 1 的过程，区别在于每个单位剂型的去氨加压素的量为 800µg。

实施例 4 200µg 去氨加压素的口腔可分散剂型

按照 WO-A-0061117 实施例 1 给出的一般过程，使用每个单位剂型的下列成分制备去氨加压素的口腔可分散剂型：

去氨加压素 (PolyPeptide Laboratories, Sweden)	200µg
甘露糖醇 EP/USP (Roquette, Mannitol 35)	6mg
鱼明胶 USNF/EP	10mg
柠檬酸 (如果需要) (pH 调节剂)	适量, 至 pH 4.8
净化水	(在加工过程中除去)

实施例 5 400 μ g 去氨加压素的口腔可分散剂型

进行此处实施例 4 的过程，区别在于每个单位剂型的去氨加压素的量为 400 μ g。

实施例 6 800 μ g 去氨加压素的口腔可分散剂型

进行此处实施例 4 的过程，区别在于每个单位剂型的去氨加压素的量为 800 μ g。

比较实施例 1 去氨加压素的 i.v. 溶液

使用下列成分常规制备去氨加压素的可注射制剂：

去氨加压素 (PolyPeptide Laboratories, Sweden) 4mg

氯化钠 9mg

(National Corporation of Swedish
Pharmacies, Sweden)

盐酸 (1N) (Merck, Germany) 适量，至 pH 4

注射用水 适量，至 1ml

比较实施例 2 200 μ g 去氨加压素的常规片剂

使用常规湿法制粒过程，制备含有下列成分的片剂：

去氨加压素 (PolyPeptide Laboratories, Sweden) 200 μ g

乳糖 (Pharmatose 150M, DMV, The Netherlands) 120mg

马铃薯淀粉 (Lyckeby AB, Sweden) 77mg

PVP (Kollidon 25, BASF, Germany) 1.8mg

硬脂酸镁 (Peter Greven, Germany) 1mg

制粒液体 (水，乙醇) (在加工过程中除去)

比较实施例 3 100 μ g 去氨加压素的常规片剂

进行比较实施例 2 的过程，区别在于每片去氨加压素的量为

实施例 7 按照实施例 4-6 给药的去氨加压素的生物利用率

研究设计

24 名健康不吸烟的男性志愿者加入到本研究中。研究被设计为一个中心、开放标记、随机、平衡的四种方式交叉 I 期研究。以随机的顺序，舌下给予各受试者 200 μ g、400 μ g 和 800 μ g 口腔可分散剂型的去氨加压素（分别为实施例 4、5 和 6）并经 i. v. 快速浓注给予 2 μ g（比较实施例 1）。给药之间有 72 小时的清除期。为了在给予口腔可分散片剂之前使口腔粘膜标准化，要求受试者避免进食、吃口香糖等。在给药之前，让受试者在早晨刷牙，但不使用牙膏。

血液样品

按照下列时间表采集血液样品，测量去氨加压素的血浆浓度：给药前和给药后 15、30 和 45 分钟及 1、1.5、2、3、4、6、8、10、12 和 24 小时。静脉内给药后，在给药后 5 和 10 分钟采集额外的血液样品。

测定法

通过有效的 RIA 方法测定血浆中去氨加压素的浓度。

药物动力学分析

使用商业可得到的软件 WillNonlin™ Pro, ver. 3.2 (Pharsight Corporation, US)，通过非区域化方法分析各给药组中各志愿者血浆中的去氨加压素浓度。将低于测量限度 (LOQ)，接着高于 LOQ 值的血浆浓度值设为 'LOQ/2'，用于进行 NCA 分析和对浓度的描述性统计。低于 LOQ，但接着不高于 LOQ 的值被排除在 NCA 分析之外，且在对浓度的描述性统计中设为零。

药物动力学分析结果

i. v. 给药后, 稳态下的平均分布体积(V_{ss})为 29.7dm^3 。经计算平均清除率为 $8.5\text{dm}^3/\text{hr}$ 且经测定平均消除半衰期为 2.8 小时。口服给予去氨加压素后, 在给药后 0.5-2.0 小时观察到最大血浆浓度。口服给予 200、400 和 $800\mu\text{g}$ 后, 最大血浆浓度分别为 14.25、30.21 和 65.25pg/ml 。达到最大值后, 去氨加压素以 2.8-3.0 小时的平均消除半衰期消除。经测定, 生物利用率为 0.30%, 具有 0.23-0.38% 的 95% 置信区间。

当给予实施例 4、5 或 6 的口腔可分散剂型时, 去氨加压素的药物动力学是线性的。

比较实施例 4 按照比较实施例 2 和 3 给药的去氨加压素的生物利用率

36 名健康的男性志愿者(白种人、黑种人和西班牙人)加入到本研究中, 其被设计为开放标记、单一剂量的三种方式交叉研究。按随机顺序, 以单个 $200\mu\text{g}$ 片剂形式(比较实施例 2) 给予各受试者 $200\mu\text{g}$ 去氨加压素、以两个 $100\mu\text{g}$ 片剂的形式(比较实施例 3) 给予 $200\mu\text{g}$ 去氨加压素, 并以 i. v. 快速浓注给药的形式(比较实施例 1) 给予 $2\mu\text{g}$ 去氨加压素。

i. v. 给药后, 经测定平均消除半衰期为 2.24 小时。口服给予去氨加压素后, 在给药后 1.06 小时($2 \times 100\mu\text{g}$)或 1.05 小时($1 \times 200\mu\text{g}$) 观察到最大血浆浓度。口服给予 $2 \times 100\mu\text{g}$ 和 $1 \times 200\mu\text{g}$ 后, 最大血浆浓度分别为 13.2 和 15.0pg/ml 。经测定, 生物利用率为 0.13% ($2 \times 100\mu\text{g}$) 或 0.16% ($1 \times 200\mu\text{g}$)。

实施例 8 研究三种低剂量去氨加压素的制尿作用的交叉研究

下列实施例描述的研究说明经由静脉内输注 2 小时, 在体内水分过多、健康、不吸烟的男性和女性志愿者中, 给予 3 种低剂量去氨加压素的制尿作用。简单地说, 开放标记的交叉研究中有 8 名年龄为 18-40 岁的健康、体内水分过多、不吸烟的男性和女性志愿者。以最

初 0.5ng/kg 剂量、然后 1.0ng/kg 剂量、最后 2.0ng/kg 剂量对受试者给药。评价在各剂量水平下的药效和药物动力学参数。在给药之间观察两天(48 小时)的清除期。

在该研究中评价 8 名受试者, 5 名男性, 3 名女性。他们的重量以千克表示为 85.9、65、80.9、63.3、72.5、67.6、63.5 和 54.5。8 名受试者的平均重量为 69.15kg, 非常接近标准的 70kg 重量估计值, 本研究中去氨加压素的剂量和血液水平以其为基础。使受试者体内水分过多, 在研究第 1 天(给药第一天)饮用了等于 1.5% 体重的水, 并通过摄入水而补充排出的尿液来维持。在研究中使用溶于 100mL 无菌生理盐水(0.9%), 用于注射的 USP 中的 0.5、1.0 和 2.0ng/kg 去氨加压素。在研究的第 1、3 和 5 天, 每隔 2 小时以恒定速率 I.V. 输注 3 种去氨加压素(上述各浓度各一次)。从第一次给药前 1 天到最后一次给药后 1 天共 7 天的时间, 各受试者留在诊所中。第一次剂量为 0.5ng/kg。去氨加压素输注结束后, 受试者每隔 20 分钟排泄一次并监测, 直到经测量连续 3 次收集到超过 10mL/分钟排尿量水平的尿液。在该点, 体内水分过多中止。在输注前 20 分钟、在基线时、以及开始输注后每隔 20 分钟收集尿液直到 6 小时, 测量尿液的重量克分子渗透浓度。还测量了尿液比重。在给药前和开始输注后 2、4 和 6 小时测量血浆/血清钠和血浆/血清重量克分子渗透浓度。在给药前、开始输注后 15、30 和 45 分钟及 1、1.5、2、3、4、6、8 和 12 小时采集血液样品进行药物动力学测定。按照这一相同的过程进行 1.0ng/kg 和 2.0ng/kg 输注。在第 6 天, 在第三次和最后一次去氨加压素输注后约 24 小时, 受试者退出包括生命体征、血液和尿液实验室评价的身体检查。

该研究的评价标准包括随时间的排尿量、随时间的尿液重量克分子渗透浓度、随时间的尿液比重和随时间的血浆/血清重量克分子渗透浓度和钠。对上述标准进行统计学分析。该统计学分析是描述性的且进行所有统计学假设测试用于探索目的。研究下列: 使用 3 种不同水平的重量克分子渗透浓度(150mOsm/kg、200mOsm/kg 和

400mOsm/kg)作为中断估计各受试者的作用持续时间,即,从‘起效’到作用‘结束’的时间。首先,将作用持续时间定义为从作用开始(即,给药后的第一个时间,其中尿液重量克分子渗透浓度低于150mOsm/kg)到作用结束(第一个后续时间,其中尿液重量克分子渗透浓度低于150mOsm/kg并在下一个时间间隔证实,除非第一个后续时间为最后一个观察点)的时间。第二次和第三次估计分别使用200mOsm/kg和400mOsm/kg作为作用‘开始’和‘结束’的中断水平。在排尿量回到基线(超过10mL/分钟)时和/或体内水分过多的过程终止时,相对于定义,检查作用没有‘结束’的受试者。使用非参数Kaplan-Meier方法估计各剂量组整个的作用持续时间。预期估计作用持续时间的不同方法给出真实概率的下限和上限,即,以时间为函数的去氨加压素活性的概率。此外,使用平均值、SD、中间值、最小值和最大值给出各治疗组的作用持续时间。使用适宜的线性或非线性模型研究作用持续时间与剂量之间的剂量-反应关系。药物动力学参数来源于去氨加压素各浓度对时间的曲线,即AUC(直至无限的血浆浓度时间曲线下的面积)、 C_{max} (观察到的最大血浆浓度)、 t_{max} (给药后 C_{max} 的时间)、CL(总系统清除率)、 V_z (末端期的分布体积)、 AUC_t (从时间0到时间t的血浆浓度时间曲线下的面积)、 λ_z (与经由时间对浓度对数的线性回归估计的血浆浓度时间曲线末端(对数-线性)部分有关的一级速率常数)和 $t_{1/2}$ (末端半衰期)。

结果概述:

全部三种剂量(I.V.输注)的去氨加压素均以剂量反应形式产生可测量的制尿作用,尿液浓度(重量克分子渗透浓度)增加且排尿量减少。制尿作用的药效持续时间还证实了最低剂量的剂量反应曲线具有最短的作用持续时间。各剂量水平的平均峰值尿液重量克分子渗透浓度(mOsm/kg)在2小时输注结束时出现。0.5、1.0、2.0ng/kg剂量的基线平均尿液重量克分子渗透浓度分别为55.8、55.8和55.6mOsm/kg。0.5、1.0和2.0ng/kg剂量在2小时时的平均峰值尿液重量克分子渗透

透浓度分别为 206.0、444.7 和 587.2mOsm/kg。各剂量水平的平均最低排尿量(mL/分)也在 2 小时输注结束时出现。0.5、1.0 和 2.0ng/kg 剂量的基线平均排尿量分别为 18.6、16.6 和 16.9mL/分。0.5、1.0 和 2.0ng/kg 剂量的平均最低排尿量分别为 7.1、1.3 和 0.7mL/分。利尿作用的持续时间对于 0.5ng/kg 剂量为约 180 分钟,对于 1.0ng/kg 剂量为 240-280 分钟且对于 2.0ng/kg 剂量为 360 分钟。各受试者的尿液重量克分子渗透浓度和排尿量结果以及各时间段的平均值在表 1-6 和图 1-9 中描述。

表 1
尿液重量克分子渗透浓度(0.5 ng/kg)

受试者#	时间(分)																			
	-20	0	20	40	60	80	100	120	140	160	180	200	220	240	260	280	300	320	340	360
01-001	61	61	63	75	84	91	100	104	93	57	78	*	*	*	*	*	*	*	*	*
01-002	41	43	46	55	70	83	91	90	79	72	66	*	*	*	*	*	*	*	*	*
01-003	57	57	65	105	162	228	338	447	363	243	177	122	103	93	80	88	*	*	*	*
01-004	49	49	97	100	57	56	58	61	59	57	55	*	*	*	*	*	*	*	*	*
01-005	57	60	95	110	89	83	84	87	80	74	71	*	*	*	*	*	*	*	*	*
01-006	80	85	115	294	476	621	633	655	670	601	521	390	327	274	215	250	193	156	133	120
01-007	52	54	56	72	86	95	108	119	87	75	65	59	57	*	*	*	*	*	*	*
01-008	49	52	48	55	65	69	78	85	75	67	61	60	59	58	*	*	*	*	*	*
平均值	55.8	57.6	73.1	108.3	136.1	165.8	186.3	206.0	188.3	155.8	136.8	157.8	136.5	141.7	147.5	169.0	193.0	156.0	133.0	120.0

表 2
尿液重量克分子渗透浓度 (1.0 ng/kg)

受试者#	时间 (分)																			
	-20	0	20	40	60	80	100	120	140	160	180	200	220	240	260	280	300	320	340	360
01-001	58	59	65	108	281	305	480	*	435	132	150	160	71	60	*	*	*	*	*	*
01-002	46	44	53	91	168	222	315	414	324	230	171	127	116	104	99	98	82	68	62	*
01-003	48	51	60	178	406	402	506	595	618	*	588	374	322	221	162	148	111	96	*	*
01-004	48	49	52	68	92	135	180	219	156	105	85	71	71	67	*	*	*	*	*	*
01-005	68	68	73	106	166	235	260	312	204	142	109	94	88	83	75	*	*	*	*	*
01-006	82	82	124	585	614	638	708	747	736	733	771	694	*	747	606	655	687	546	458	374
01-007	47	47	53	100	175	*	267	381	*	228	122	96	86	81	69	69	57	53	47	44
01-008	49	52	57	100	173	*	288	*	*	*	251	114	96	90	80	*	73	61	55	51
平均值	55.8	56.5	67.1	167.0	259.4	322.8	375.5	444.7	412.2	261.7	280.9	216.3	121.4	181.6	181.8	242.5	202.0	164.8	155.5	156.3

表3
尿液重量克分子渗透浓度(2.0 ng/kg)

受试者#	时间(分)																			
	-20	0	20	40	60	80	100	120	140	160	180	200	220	240	260	280	300	320	340	360
01-001	63	88	88	373	*	526	*	*	585	*	571	623	482	*	458	384	346	146	73	76
01-002	40	40	46	149	251	*	492	*	601	533	538	489	385	348	252	244	173	116	87	76
01-003	51	52	73	337	401	*	*	568	*	*	568	*	541	559	477	476	380	267	179	134
01-004	45	48	50	146	298	390	442	461	478	439	357	250	195	139	110	112	97	73	66	60
01-005	78	73	119	293	499	501	421	564	492	492	390	387	352	267	195	178	154	104	98	87
01-006	71	73	108	604	626	698	748	769	771	727	733	676	677	668	640	665	648	585	577	547
01-007	45	45	60	*	*	*	*	*	*	509	*	*	*	666	*	*	*	255	100	79
01-008	52	54	61	208	385	465	525	574	533	508	583	542	*	539	*	*	473	*	204	91
平均值	55.6	56.0	75.6	301.4	410.0	516.0	525.6	587.2	576.7	534.7	534.3	494.5	438.7	455.1	355.3	343.2	324.4	220.9	173.0	143.8

表 4
排尿量(0.5 ng/kg)

受试者#	时间(分)																			
	-20	0	20	40	60	80	100	120	140	160	180	200	220	240	260	280	300	320	340	360
01-001	20	18.8	16.7	14	10.9	10	9.1	5	17.6	15	13.6	*	*	*	*	*	*	*	*	*
01-002	17	16.5	16.4	13.8	10.8	9.3	8.8	8.3	11.8	10.5	13.6	*	*	*	*	*	*	*	*	*
01-003	18.8	17.4	16.7	9	5.9	4.1	2.4	2	2	3	6.4	8.3	8.5	11.4	15.6	15	*	*	*	*
01-004	26	22.3	8.9	10.5	16.4	16.5	16.5	15.2	16	17	17.1	*	*	*	*	*	*	*	*	*
01-005	19.5	20	11.8	9	12.5	10	9.5	10.9	12.5	13	15.7	*	*	*	*	*	*	*	*	*
01-006	15.9	13	8.8	3.1	1.4	1.1	1.1	0.9	1.2	1.8	2	2.2	3.8	4.2	3.8	3.2	4.1	5	6.4	7.3
01-007	16.1	25.8	14	13.3	9.6	9.2	7	8	8.7	10	12.2	17.9	16.7	*	*	*	*	*	*	*
01-008	15.5	13.3	12.2	10	9.1	8.1	7.5	6.5	7.1	7.6	8.2	13.3	12.5	10.5	*	*	*	*	*	*
平均值	18.6	18.4	13.2	10.3	9.6	8.5	7.7	7.1	9.6	9.7	11.1	10.4	10.4	8.7	9.7	9.1	4.1	5.0	6.4	7.3

表5
排尿量 (1.0 ng/kg)

受试者#	时间(分)																			
	-20	0	20	40	60	80	100	120	140	160	180	200	220	240	260	280	300	320	340	360
01-001	16.8	17.4	10.4	7.6	1.9	2.4	1.1	0	0.8	2.4	2.6	13.2	15.9	12.9	*	*	*	*	*	*
01-002	17.1	18	15.6	8.4	4.2	3.5	2.2	1.6	2.6	3.1	4.5	6	5.6	6.3	7.5	7.7	10.5	10.1	14.2	
01-003	18.5	18	14	4	1.4	1.6	0.9	0.7	0.8	0	1.7	1.6	2.1	3.9	5.8	5.7	8.8	10.6	13.9	15.5
01-004	22	19.3	17.1	12.5	8.5	4.8	3.7	3.2	5	8.1	10	12.4	11.6	14.1	*	*	*	*	*	*
01-005	19.5	20	15.2	9.9	5.7	3	3	2.6	4.3	5.3	7.9	8.8	11.8	11.8	11.7	*	*	*	*	*
01-006	13	12.4	7.2	1.2	0.8	0.6	0.7	0.6	0.7	0.7	0.7	0.6	0	1.1	0.8	0.6	0.9	1.1	1	1.9
01-007	16	15.9	13.2	6.5	3.7	0	4.3	1.3	0	5.8	5.1	6.9	7.3	7.7	9	9.3	8.9	11.6	16	15.7
01-008	10.2	12.5	11.2	5.7	3.5	0	3.7	0	0	0	7.1	4.3	4.2	5.5	4.7	0	11.5	6.7	8	8.6
平均值	16.6	16.7	13.0	7.0	3.7	2.0	2.5	1.3	1.8	3.2	5.0	6.7	7.3	7.9	6.6	4.7	8.1	8.0	10.6	10.4

表6
排尿量(2.0 ng/kg)

受试者 #	时间(分)																			
	-20	0	20	40	60	80	100	120	140	160	180	200	220	240	260	280	300	320	340	360
01-001	14.5	16	9.3	1.2	0	1.5	0	0	0.9	0	1	1.9	0.5	2.7	1.9	1.6	2.1	13.6	11.2	11.4
01-002	19.5	20	14.4	3	2.7	0	2.3	0	3.3	0.9	0.8	0.9	1.1	1.8	2.8	2.6	3.9	6.2	9.5	12.9
01-003	18.5	18.3	10.8	1.6	1.8	0	0	2.7	0	0	2.8	0	2.4	1.4	2	1.9	2	4.6	6.9	8.6
01-004	22	20.5	14.4	5.1	1.8	1.5	0.8	1	1.3	1.5	2	3.1	4.1	6	8.3	8.4	9.4	11.6	14.3	13.9
01-005	18	17.6	9.2	3.5	1.7	1.4	1.4	1	1.2	1.2	1.6	1.6	1.7	2.6	3.8	4.9	5.7	8.3	10.3	12.5
01-006	14	12.9	6.5	0.8	0.7	0.4	0.5	0.4	0.7	0.5	0.7	0.6	0.7	0.7	0.7	0.7	1	0.9	1	1.2
01-007	14.5	13.2	9.1	0	0	0	0	0	0	4.6	0	0	0	1.7	0	0	0	7.3	6.5	9.1
01-008	14.5	13.1	10	2.9	1.6	0.5	0.9	0.4	0.4	0.5	0.4	0.4	0	1	0	0	1.4	0	3.5	4.6
平均值	16.9	16.5	10.5	2.3	1.3	0.7	0.7	0.7	1.0	1.2	1.2	1.1	1.3	2.2	2.4	2.5	3.2	6.6	7.9	9.3

如表 1-6 和图 1-9 所示，在 2 小时内，I.V. 输注给药的低剂量去氨加压素以剂量反应形式在体内水分过多的正常受试者中产生显著的制尿作用。这些去氨加压素剂量和计算的血浆/血清浓度远低于目前标示的建议和目前临床实践不止一个数量级的倍数。作用的药效持续时间也与剂量成比例，1.0 和 2.0ng/kg 剂量提供 4-6 小时的持续时间。这足以使去氨加压素对现有的和潜在的新临床适应征产生所需治疗作用。安全性和耐受性极佳。

该研究结果证实去氨加压素的低剂量假设并为在患者中进行进一步临床研究，从而评价低剂量去氨加压素对于如原发性夜间遗尿、成人夜尿症、失禁和中枢性尿崩症等病症的作用提供了经验基础。

去氨加压素对所有这些临床适应征的治疗有效性基于去氨加压素的制尿药理学作用，其导致产生较小体积更浓的尿液。对于中枢性尿崩症患者而言，脑垂体产生很少的加压素或不产生加压素，天然的制尿激素。这种不足导致产生较大体积非常稀的尿液，其可导致脱水和严重的代谢异常，除非患者饮用非常大量的水。去氨加压素替代不足的加压素并恢复这些患者中正常的尿液浓度和体积。在原发性夜间遗尿(尿床)患者中，去氨加压素的制尿作用减少了夜间的尿液体积，降低了膀胱必须留存的尿量并，由此降低或消除遗尿的发生。

在成人夜尿症患者中，存在夜间 polycoma (产生大量尿液)，膀胱容量较低或膀胱对尿液体积的敏感性增加。在所有这些情况下，常超过膀胱在夜间留存尿液的阈值若干倍，导致排泄的神经信号。如此唤醒了患者以便排泄。去氨加压素的制尿作用减少了夜间尿液的产生，延迟了超过排泄阈值的时间，使在排泄之前有更长的睡眠时间并减少了夜间排泄次数。

在常常与由于手术、分娩、和衰老所致的膀胱异常有关的各种类型的失禁(应激反应、冲动等)患者中，膀胱不能留存甚至正常体积的尿液。排泄的体积阈值较低且无意识排泄(失禁)的危险较高。去氨加压素的制尿作用减少了尿液的产生，使得排泄延迟，这是因为在这些患者中，在超过排泄的异常低体积阈值方面存在延迟。

在所有上述临床适应征，或去氨加压素的医学使用中，其导致更浓尿液的产生减少的制尿药理学作用是治疗有效性的机理。该临床研究证实去氨加压素可在较之先前料想的更低剂量和更低血液浓度下产生这种主要的制尿作用。因此，较低剂量和浓度的去氨加压素可用于治疗所有上述病症的患者。

图1

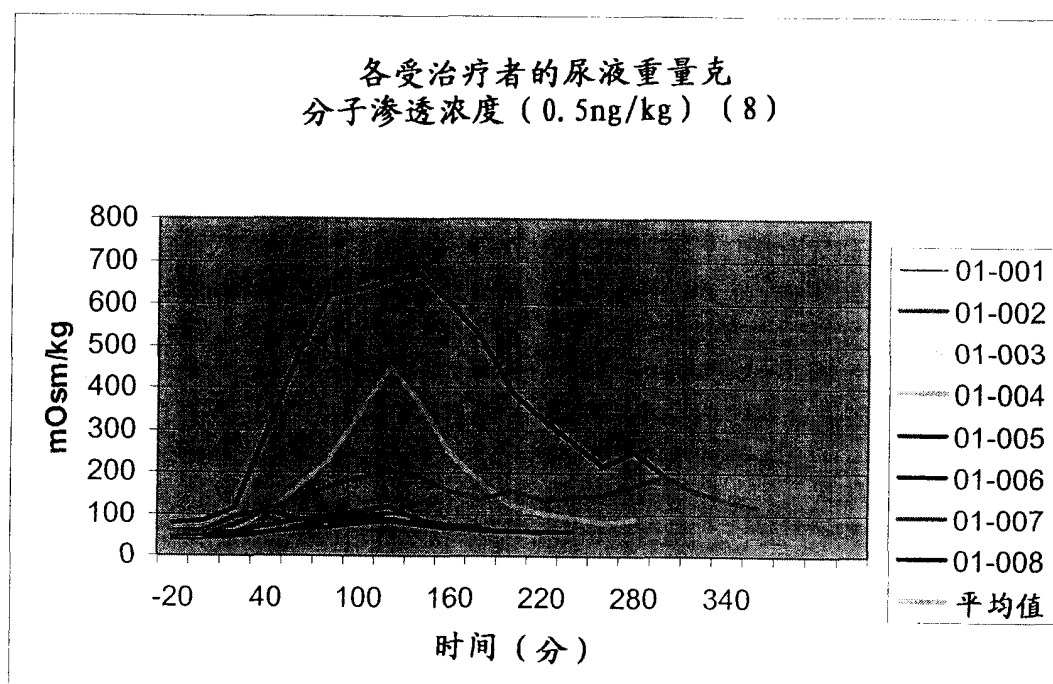


图2

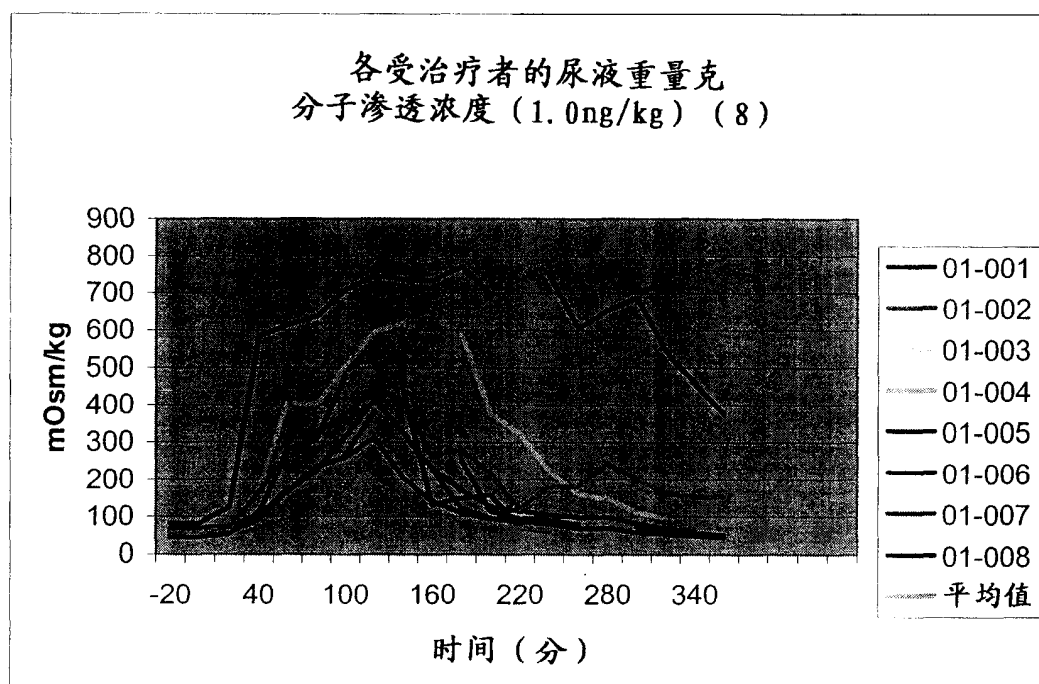


图 3

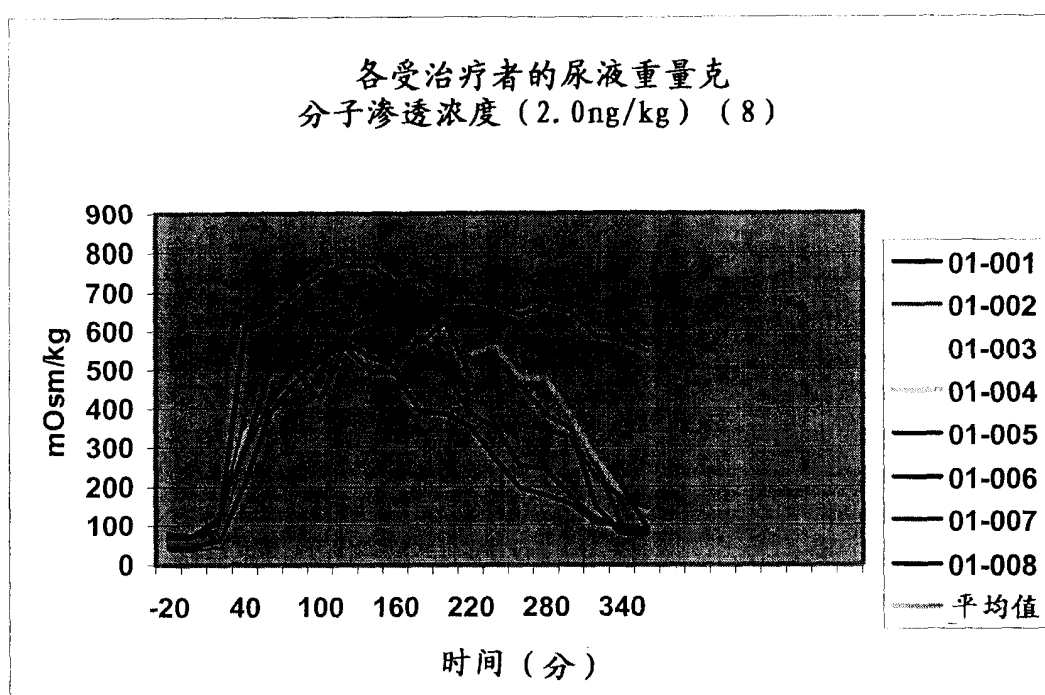


图4

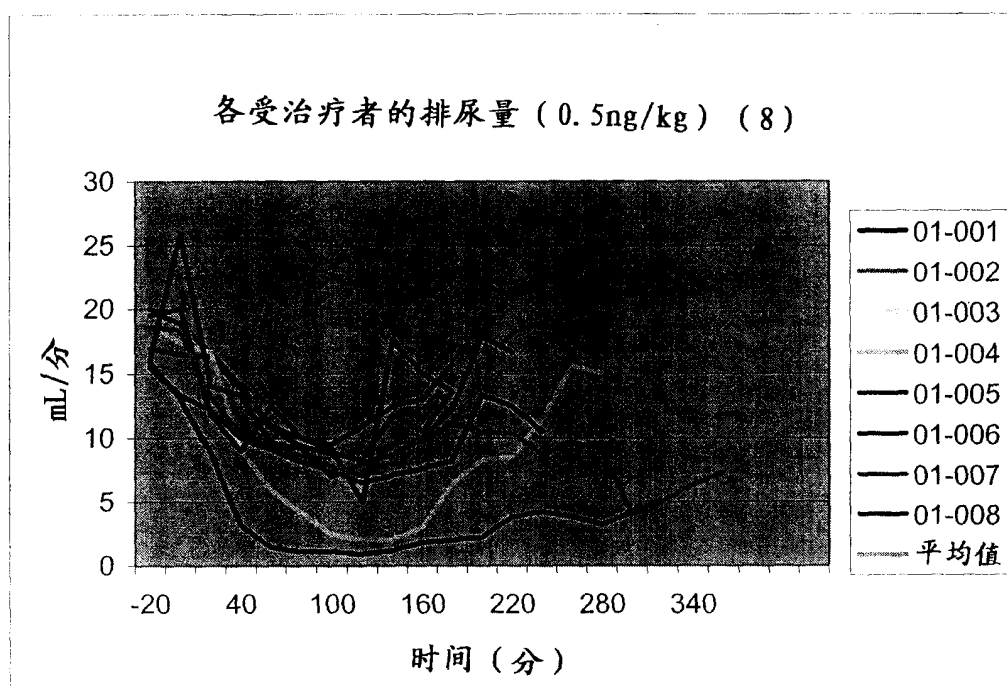


图5

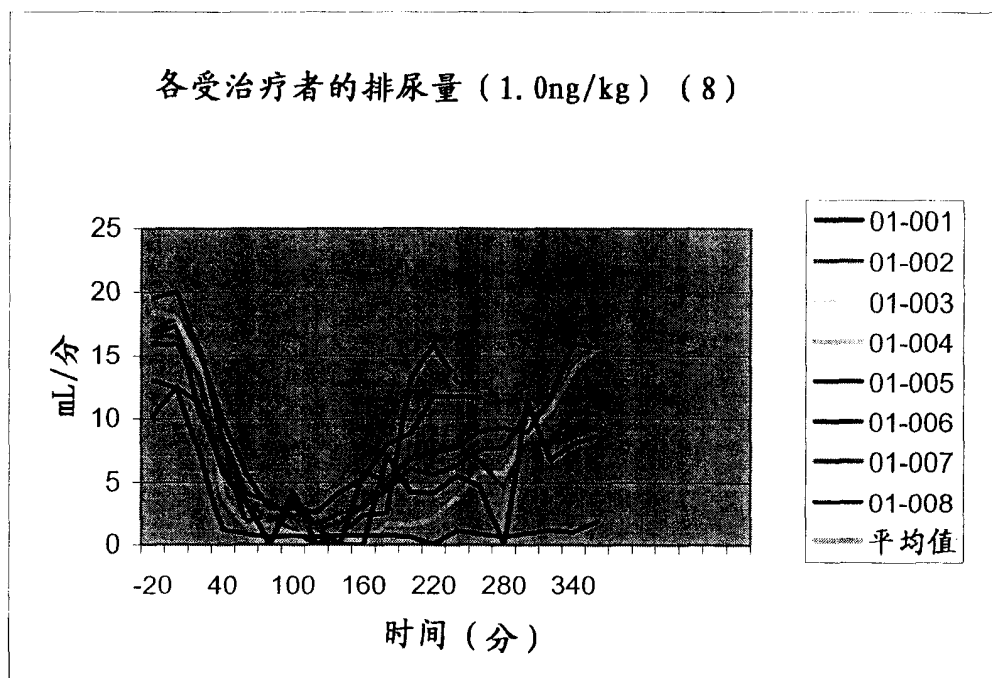


图 6

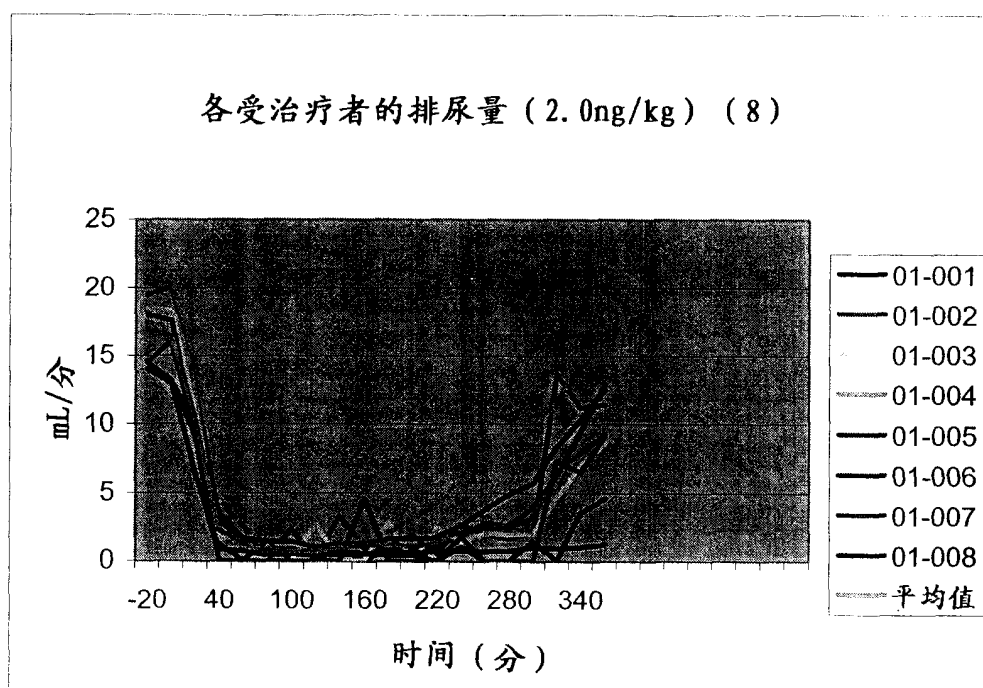


图7

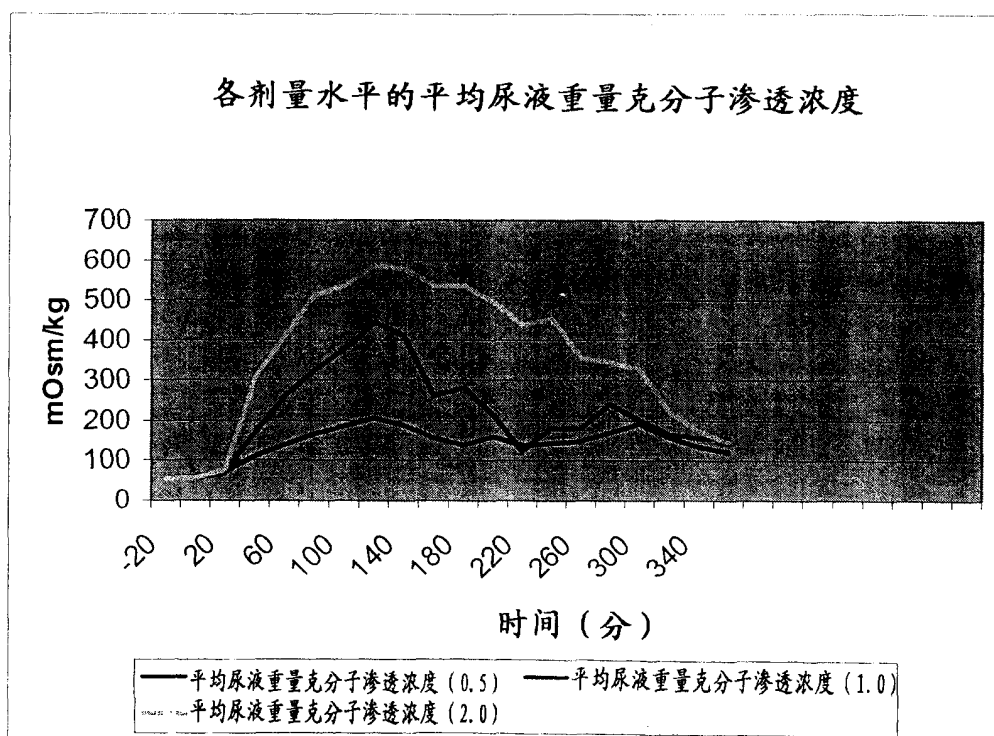


图8

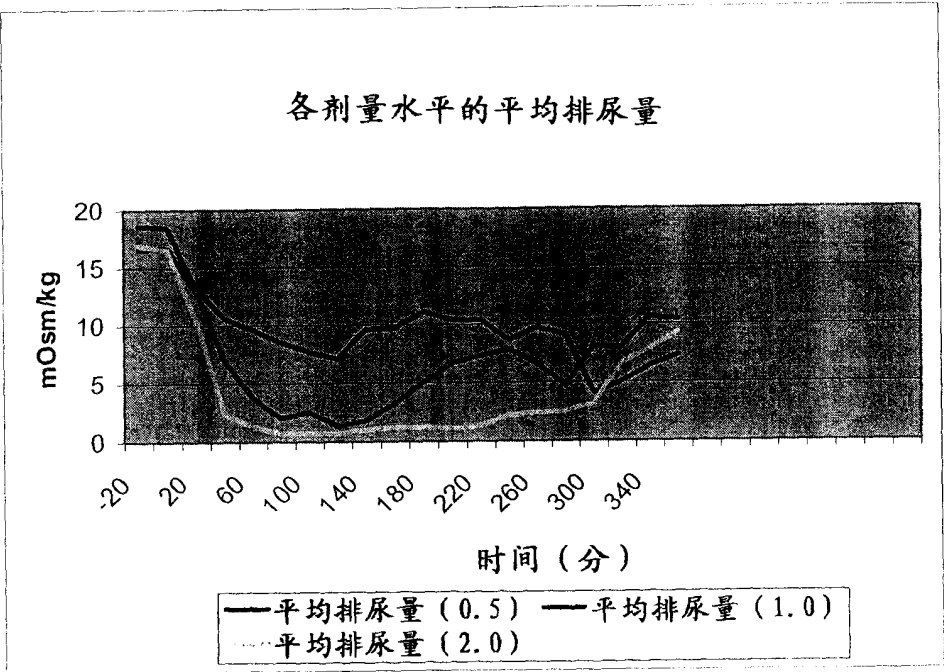
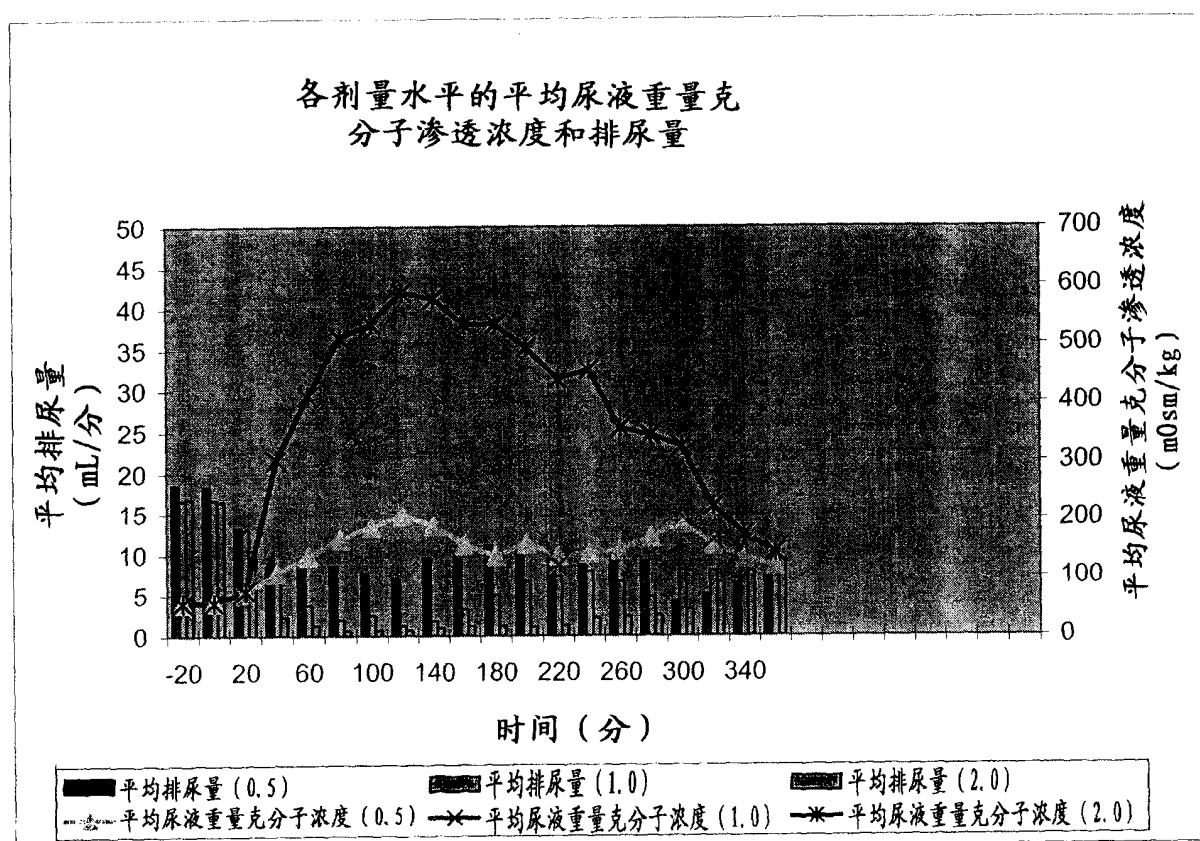


图9



1. 一种包含 0.5ng-20 μ g 去氨加压素和药学可接受载体的药物组合物, 其中所述药物组合物可建立约 0.1 微微克去氨加压素/mL 血浆/血清至约 10.0 微微克去氨加压素/mL 血浆/血清的稳定血浆/血清去氨加压素浓度。

2. 权利要求 1 的药物组合物, 其中所述药物组合物包含约 0.05 μ g-约 10 μ g 去氨加压素。

3. 权利要求 1 的药物组合物, 其中所述药物组合物包含约 0.1 μ g-约 2 μ g 去氨加压素。

4. 权利要求 1 的药物组合物, 其中所述药物组合物适于静脉内、皮下、透粘膜、经皮、或皮内递送。

5. 权利要求 1 的药物组合物, 其中所述药物组合物为口腔可分散固体的形式。

6. 权利要求 1 的药物组合物, 还包含开放基质网, 所述开放基质网包含对去氨加压素呈惰性的水溶性或水分散性载体材料。

7. 权利要求 1 的药物组合物, 其中所述稳定的血浆/血清去氨加压素浓度为约 0.5 微微克去氨加压素/mL 血浆/血清至约 5.0 微微克去氨加压素/mL 血浆/血清。

8. 一种包括包装材料和包含在所述包装材料内的药物组合物的制造产品, 其中所述药物组合物可治疗有效地用于治疗或预防血友病、冯维勒布兰德氏病、失禁、原发性夜间遗尿(PNE)、夜尿症、或中枢性尿崩症, 且其中所述包装材料包括用于说明该药物组合物可用于治疗或预防血友病、冯维勒布兰德氏病、失禁、原发性夜间遗尿(PNE)、夜尿症、或中枢性尿崩症的标签, 且其中所述药物组合物包含 0.5ng-20 μ g 去氨加压素和药学可接受载体, 且其中所述药物组合物可建立约 0.1 微微克去氨加压素/mL 血浆/血清至约 10.0 微微克去氨加压素/mL 血浆/血清的稳定血浆/血清去氨加压素浓度。

9. 一种治疗或预防可由去氨加压素治疗或预防的疾病或病症的方

法,所述方法包括给予患者包含 0.5ng-20 μ g 去氨加压素和药学可接受载体的药物组合物,所述药物组合物可建立约 0.1 微微克去氨加压素/mL 血浆/血清至约 10.0 微微克去氨加压素/mL 血浆/血清的稳定血浆/血清去氨加压素浓度。

10. 权利要求 9 的方法,其中所述疾病或病症选自血友病、冯维勒布兰德氏病、失禁、原发性夜间遗尿(PNE)、夜尿症、或中枢性尿崩症。

11. 权利要求 9 的方法,其中所述药物组合物包含约 0.05 μ g-约 10 μ g 去氨加压素。

12. 权利要求 9 的方法,其中所述药物组合物包含约 0.1 μ g-约 2 μ g 去氨加压素。

13. 权利要求 9 的方法,其中所述药物组合物适于静脉内、皮下、透粘膜、经皮、或皮内递送。

14. 权利要求 9 的方法,其中所述稳定的血浆/血清去氨加压素浓度为约 0.5 微微克去氨加压素/mL 血浆/血清至约 5.0 微微克去氨加压素/mL 血浆/血清。

15. 一种在患者中诱导制尿作用的方法,包括给予患者包含 0.5ng-20 μ g 去氨加压素和药学可接受载体的药物组合物的步骤,所述药物组合物可在所述患者中建立约 0.1 微微克去氨加压素/mL 血浆/血清至约 10.0 微微克去氨加压素/mL 血浆/血清的稳定血浆/血清去氨加压素浓度。

16. 权利要求 15 的方法,其中所述患者患有选自冯维勒布兰德氏病、失禁、原发性夜间遗尿(PNE)、夜尿症、或中枢性尿崩症的疾病。

17. 权利要求 15 的方法,其中所述药物组合物包含约 0.05 μ g-约 10 μ g 去氨加压素。

18. 权利要求 15 的方法,其中所述药物组合物包含约 0.1 μ g-约 2 μ g 去氨加压素。

19. 权利要求 15 的方法,其中所述药物组合物适于静脉内、皮下、透粘膜、经皮、或皮内递送。

20. 权利要求 15 的方法,其中所述稳定的血浆/血清去氨加压素浓

度为约 0.5 微微克去氨加压素/mL 血浆/血清至约 5.0 微微克去氨加压素/mL 血浆/血清。

根据专利合作条约第 19 条第一款的陈述

针对 2004 年 9 月 30 日寄出的传送国际检索报告通知书, 申请人提交了修改的权利要求 1、3、7、8、9 和 15 用于分别替代权利要求 1、4、9、14、15 和 17。权利要求 3、5、6、7、16 和 18 没有修改, 但分别被重新编号为权利要求 2、4、5、6、10 和 16。删除了原权利要求 2、8 和 10-13。替换页上还记载了作为权利要求 11-14 和 17-20 的新权利要求 19-26。

在本次修改之后, 本申请的权利要求 1-20 悬而未决并记载在所附权利要求书的替换页 1-3 页上。权利要求书替换页 1-3 页用于替代原始提交的权利要求书 1-2 页。

修改了原权利要求 1、14、15 和 17 (分别对应于现在的权利要求 1、8、9 和 15), 其中包括了如下限定, 即稳定的血浆/血清去氨加压素浓度范围是从每毫升血浆/血清约 0.1 微微克去氨加压素至每毫升血浆/血清约 10.0 微微克去氨加压素。该限定曾记载于原权利要求 8 (现已删除) 并使本发明区别于现有技术。

修改了原权利要求 4 (对应于现在的权利要求 3), 其中记载了要求保护的组合物中去氨加压素的量为 0.1 微克至 2 微克。删除了权利要求 2, 增加了新的权利要求 11-12 和 17-18。因此, 通过这些修改, 权利要求 1-3、9、11、12、15、17 和 18 中记载的去氨加压素范围与说明书第 4 页倒数第 1 行至第 5 页第 9 行公开的内容相一致。删除了原权利要求 2、8 和 10-13。修改了原权利要求 9 (现在的权利要求 7) 以便正确地引用修改的权利要求 1。

在此增加了新的权利要求 13-14 和 19-20, 这些权利要求基本上与原权利要求 9 (现在的权利要求 7) 和原权利要求 13 (现在已删除) 相似。

如有任何问题, 请审查员与申请人的代理人联系。