



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 112654348 A

(43) 申请公布日 2021.04.13

(21) 申请号 201980057845.5

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所
11105

(22) 申请日 2019.09.12

代理人 曹立莉

(30) 优先权数据

62/730,713 2018.09.13 US

(51) Int.Cl.

A61K 31/137 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2021.03.04

A61K 9/70 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2019/050767 2019.09.12

(87) PCT国际申请的公布数据

W02020/056102 EN 2020.03.19

(71) 申请人 台湾微脂体股份有限公司

地址 中国台湾台北

申请人 TLC生物医药公司

(72) 发明人 洪基隆 沃尔特·高特尼 高颢文

林宜谕

权利要求书2页 说明书11页 附图4页

(54) 发明名称

含镇静药物的缓释药物组合物及其用途

(57) 摘要

本发明关于一种具有高药物脂质比及高包埋效率的药物组合物,所述药物组合物包含至少一脂质体、捕获剂及镇静药物。本发明亦提供通过施予本文所揭露的药物组合物给需要的个体以镇静或治疗其疼痛的方法。

1. 一种药物组合物,其包含:
 - (a) 第一脂质体,其包含双层膜,该双层膜包含至少一脂质;
 - (b) 捕获剂;以及
 - (c) 镇静药物,其中该镇静药物对该脂质的摩尔比率等于或高于约0.02。
2. 如权利要求1所述的药物组合物,其中该第一脂质体的平均粒径为约50nm至约20 μ m。
3. 如权利要求1所述的药物组合物,其中该双层膜进一步包含胆固醇。
4. 如权利要求3所述的药物组合物,其中在该双层膜中的该胆固醇的摩尔百分比为约15%至约55%。
5. 如权利要求1所述的药物组合物,其中该脂质为第一脂质及第二脂质的混合物。
6. 如权利要求5所述的药物组合物,其中该第一脂质选自基本上由PC、HSPC、DSPC、DPPC、DMPC、PSPC及其组合所组成的群组中,而该第二脂质选自基本上由磷脂酰乙醇胺(phosphatidylethanolamine)、磷脂酰甘油(phosphatidylglycerol)、PEG-DSPE、DPPG及其组合所组成的群组中。
7. 如权利要求5所述的药物组合物,其中在该双层膜中的该第一脂质的摩尔百分比为约40-84.9%,而在该双层膜中的该第二脂质的摩尔百分比为约0.1-25%。
8. 如权利要求1所述的药物组合物,其中该捕获剂系选自由蔗糖八硫酸酯三乙铵(triethylammonium sucrose octasulfate)、硫酸铵(ammonium sulfate)、磷酸铵(ammonium phosphate)、硫酸葡聚糖(dextran sulfate)及其组合所组成的群组中。
9. 如权利要求8所述的药物组合物,其中蔗糖八硫酸酯三乙铵的浓度为约10mM至约200mM。
10. 如权利要求8所述的药物组合物,其中硫酸铵的浓度为约100mM至约600mM。
11. 如权利要求8所述的药物组合物,其中磷酸铵的浓度为约100mM至约600mM。
12. 如权利要求8所述的药物组合物,其中硫酸葡聚糖的浓度为约0.1mM至约20mM。
13. 如权利要求1所述的药物组合物,其中该镇静药物为 α_2 -肾上腺素受体激动剂。
14. 如权利要求13所述的药物组合物,其中该 α_2 -肾上腺素受体激动剂为右美托咪啉。
15. 如权利要求1所述的药物组合物,其中该镇静药物系以等于或高于约40%的包埋效率包埋于该第一脂质体中。
16. 如权利要求1所述的药物组合物,其进一步包含麻醉剂、止痛剂或其组合。
17. 如权利要求16所述的药物组合物,其中该麻醉剂、该止痛剂或其组合系包埋于第二脂质体中。
18. 如权利要求17所述的药物组合物,其中该第二脂质体为多层囊泡。
19. 一种用于镇静个体的方法,其包含施予药物组合物至需要镇静的个体,该药物组合物包含:
 - (a) 至少一第一脂质体,其包含双层膜,该双层膜包含至少一脂质;
 - (b) 捕获剂;以及
 - (c) 镇静药物,其中,该镇静药物对该脂质的摩尔比率等于或高于约0.02。
20. 如权利要求19所述的方法,其中相较于游离镇静药物的半衰期,该镇静药物的半衰

期延长至少约1.5倍。

21. 如权利要求19所述的方法,其中通过皮肤注射施予该药物组合物。

22. 如权利要求21所述的方法,其中该皮肤注射包含皮下、表皮下、皮内、经皮或肌内途径。

23. 一种用于治疗个体疼痛的方法,其包含施予药物组合物至需要治疗疼痛的个体,该药物组合物包含:

(a) 包含双层膜的第一脂质体、捕获剂及镇静药物,其中该双层膜包含至少一脂质,且该镇静药物对该脂质的摩尔比率等于或高于约0.02;以及

(b) 麻醉剂、止痛剂或其组合。

24. 如权利要求23所述的方法,其中该麻醉剂、该止痛剂或其组合系包埋于第二脂质体中。

25. 如权利要求24所述的方法,其中该第二脂质体为多层囊泡。

26. 如权利要求23所述的方法,其中该麻醉剂为全身麻醉剂、区域麻醉剂或局部麻醉剂。

27. 如权利要求23所述的方法,其中该麻醉剂为罗哌卡因。

28. 如权利要求23所述的方法,其中该止痛剂为鸦片类止痛剂或非鸦片类止痛剂。

含镇静药物的缓释药物组合物及其用途

技术领域

[0001] 相关申请案的交互参照

[0002] 本申请案主张2018年9月13日提交的美国专利申请号62/730,713的权益,其全部内容通过引用并入本文。

[0003] 本发明是针对一种包含镇静药物并使用至少一捕获剂的具有高药物脂质比 (drug to lipid ratio) 及高包埋效率 (encapsulation efficiency) 的缓释药物组合物。此申请标的的药物组合物的高药物脂质比、高包埋效率及持续的释放图谱 (release profile) 减少施予的频率、增加患者顺从性 (patient compliance) 并改善治疗效果 (therapeutic outcome)。

背景技术

[0004] 右美托咪啶 (dexmedetomidine) 是一种具有麻醉及镇静特性且没有显著呼吸抑制的高选择性的 α_2 -肾上腺素受体激动剂。在许多国家,它已被批准用于治疗人类及伴侣动物的焦虑症及程序镇静 (procedural sedation) 上。尽管经皮吸收贴片已被提出 (W02015054058A1), 这项用药通常是以静脉或肌内注射施予。

[0005] 脂质体已被广泛地用于各种药物的缓释配方的开发。药物装载至脂质体中可经被动地 (passively) (在脂质体形成的期间包埋药物) 或远端地 (remotely) / 主动地 (actively) (在脂质体形成的期间制造跨膜 (transmembrane) pH- 或离子梯度, 而后药物在脂质体形成后通过因梯度产生的驱动力装载) 达成 (美国专利号5,192,549及5,939,096)。虽然在文献中详细记载药物装载至脂质体的一般方法, 仅有极少数的治疗剂得以高药物脂质比且高包埋效率的装载至脂质体中, 这对维持包埋治疗剂的释放相当重要。各种因子能够影响脂质体的药物脂质比及包埋效率, 其包含但不限于治疗剂的物理及化学特性, 例如亲水性/疏水性特征、解离常数、溶解度及分配系数, 脂质组成、捕获剂或反应溶剂的选择及粒径 (Proc Natl Acad Sci U S A. 2014; 111 (6) : 2283-2288 以及 Drug Metab Dispos. 2015; 43 (8) : 1236-45)。

[0006] 对于具有高药物脂质比 (drug to lipid ratio) 及药物包埋效率的缓释配方仍存在未被满足的需求以延长镇静药物效果、减少合并施予止痛剂及/或麻醉剂的剂量及副作用并且改善治疗成效。本发明在解决此需求以及其他需求。

发明内容

[0007] 在一个实施例中, 提供一种缓释药物组合物包含 (a) 至少一包含双层膜的第一脂质体、(b) 捕获剂及 (c) 镇静药物, 其中该双层膜包含至少一脂质, 且该镇静药物对该脂质的摩尔比率系等于或高于约0.02。

[0008] 在另一实施例中, 提供用于镇静个体的方法, 其包含施予本文所描述的药物组合物至需要镇静的个体的步骤。

[0009] 根据另一实施例中, 提供用于治疗个体疼痛的方法, 其包含施予 (a) 本文所描述的

药物组合物及 (b) 麻醉剂、止痛剂或其组合至需要治疗疼痛的个体的步骤。

[0010] 本发明亦提供本文所描述的藥物组合物在制造用于镇静或减少疼痛的药物的用途。

[0011] 本发明进一步提供一种用于镇静个体或治疗个体疼痛的藥物,其包含本文所描述的藥物组合物的治疗有效剂量。

[0012] 在本专利中所使用的用语“发明 (invention)”、“该发明 (the invention)”、“此发明 (this invention)”以及“本发明 (the present invention)”意于广泛指的是本专利及下列的权利要求的所有申请标的。包含这些用语的叙述应理解为不限制本文所描述的申请标的、或不限制下列权利要求的含义或范畴。通过本专利涵盖的本发明的实施例系通过下列权利要求定义,而非此发明内容。此发明内容为本发明各种态样的高层次概述 (high-level overview),并引导进一步描述于下列实施方式的段落中的部分概念。此发明内容不意于定义所请申请标的的关键或必要特征,亦非意于用在单独使用而定义所请申请标的的范畴。申请标的应通过参考说明书全文、任何或所有图式及各权利要求合适的部分而理解。

[0013] 可通过参照说明书的其余部分及图式进一步理解本发明的本质及优点。

[0014] 附图简述

[0015] 第1A图及第1B图系为折线图,显示右美托咪啶脂质体及游离右美托咪啶于无血浆环境(第1A图)中及含人体血浆(第1B图)中的释放曲线。

[0016] 第2图系为折线图,显示经肌肉注射右美托咪啶脂质体及游离右美托咪啶后大鼠血浆右美托咪啶浓度。

[0017] 第3A图示意说明施予天竺鼠背部的四个注射位置。第3B图系为折线图显示经皮内注射 (a) 游离罗哌卡因、(b) 游离罗哌卡因+右美托咪啶脂质体 (L-DEX)、(c) 罗哌卡因脂质体组合物或 (d) 罗哌卡因脂质体组合物+L-DEX后天竺鼠对疼痛刺激的无反应率。

[0018] 第4A图示意说明在群组A及群组B天竺鼠的肌肉注射位置 (A及B) 及皮内注射位置 (C及D)。第4B图系为折线图显示在天竺鼠的针刺区域外施予生理食盐水或右美托咪啶脂质体组合物与在天竺鼠的针刺区域内施予游离罗哌卡因或罗哌卡因脂质体组合物的效果。

[0019] 实施方式

[0020] 除非本文中另行明确地表示,否则如上及本揭露全文所采用的下列用语,“一 (a)”、“一 (an)”以及“该 (the)”等单数型式包含复数型式。

[0021] 本文的所有数字可被理解成通过“大约 (about)”修饰。如本文所用,用语“大约 (about)”指的是特定值 $\pm 10\%$ 的范围。

[0022] 本文所使用的术语“有效剂量 (effective amount)”,指的是药物组合物的剂量得以镇静个体或结合麻醉剂及/或止痛剂得以治疗疼痛,以减少施予频率或该麻醉剂或止痛剂的剂量。术语“有效剂量”及“治疗有效剂量 (therapeutically effective amount)”可互换使用。

[0023] 本文所使用的术语“治疗 (treating)”、“治疗 (treated)”或“治疗 (treatment)”包含预防的 (preventative) (例如,预防疾病的 (prophylactic))、舒缓的 (palliative) 及治愈的 (curative) 方法、用途或结果。术语“治疗 (treatment)”或“治疗 (treatments)”亦可指的是组合物或药物。在一实施例中,术语“治疗 (treating)”包括提供镇静或减少或完全改善 (amelioration) 焦虑症的症状或病征。在另一实施例中,术语“治疗 (treating)”包括通

过所属领域已知技术例如疼痛指数所侦测的减轻或延缓一种或多种疼痛的症状或病征或完全改善疼痛。因此,疼痛减轻可以是大约1、5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100%或任何在其之间减少的数值。

[0024] 本文所使用的术语“佐剂(adjutant)”,涉及本文所描述的药物组合物或药物作为佐剂的使用,以增加麻醉剂或止痛剂的效果及/或减少麻醉剂或止痛剂的需求量。麻醉剂的例子包含但不限于全身麻醉剂(general anesthetic),例如诱导剂(如克他明(ketamine)、普洛福(propofol)及硫喷妥钠(thiopentone))、肌肉松弛剂(如阿曲库铵(atracurium)、泮库溴铵(pancuronium)、罗库溴铵(rocuronium)、琥珀胆碱(suxamethonium)及维库溴铵(vecuronium))、吸入式麻醉剂(如地氟醚(desflurane)、安氟醚(enflurane)、异氟醚(isoflurane)及七氟醚(sevoflurane));区域麻醉剂(regional anesthetic),例如罗哌卡因(ropivacaine)、左布比卡因(levobupivacaine)及布比卡因(bupivacaine);局部麻醉剂(local anesthetic),例如罗哌卡因、利多卡因(lidocaine)及布比卡因。止痛剂的非限定例子包含鸦片类止痛剂(opioid analgesic),例如吗啡(morphine)、芬太尼(fentanyl)及可待因(codeine),或非鸦片类止痛剂(nonopioid analgesic),例如非类固醇抗发炎药(NSAID)及对乙酰氨基酚(paracetamol)。

[0025] 如本文所用,用语“个体(subject)”指有镇静或治疗其焦虑症或疼痛需求的脊椎动物或视为需要镇静或治疗焦虑症或疼痛的脊椎动物。个体包含所有恒温动物,如哺乳动物、如灵长类动物且更佳为人类。非人类灵长类动物亦为个体。用语个体包含如猫、狗等的驯养动物、家畜(例如,牛、马、猪、羊、山羊等)及实验动物(例如,小鼠、兔、大鼠、沙鼠(gerbil)、豚鼠(guinea pig)等)。因此,本文涵盖兽医用途及医药剂型。

[0026] 脂质体

[0027] 如本文所用,用语“脂质体(liposome)”、“脂质体(liposomal)”及相关用语的特征为通过一种或多种双层膜形成的囊泡,将内部水性空间(interior aqueous space)与外部介质(outer medium)隔离。在某些实施例中,脂质体的内部水性空间实质上不含中性脂质,如甘油三酯(triglyceride)、非水(non-aqueous)相(油相)、水-油乳液、第二种脂质体或其它含有非水相的混合物。脂质体的非限制性实例包含小单层囊泡(small unilamellar vesicles,SUV)、大单层囊泡(large unilamellar vesicles,LUV)及多层囊泡(multilamellar vesicle,MLV),其具有平均直径范围从50nm-20 μ m、50-450nm、50-400nm、50-350nm、50-300nm、50-250nm、50-200nm、100-500nm、100-450nm、100-400nm、100-350nm、100-300nm、100-250nm或100-200nm。

[0028] 脂质体的双层膜通常通过至少一脂质形成,即,包含空间上分离的疏水域及亲水域的合成或天然的两性分子(amphiphilic molecules)。脂质的实例包含但不限于,如磷脂(phospholipids)、甘油二酯(diglycerides)、二脂肪基糖脂(dialiphatic glycolipids)的双脂链脂质(dialiphatic chain lipids),如鞘磷脂(sphingomyelin)及鞘糖脂(glycosphingolipid)的单脂质及其组合物。根据本发明的磷脂的实例包含但不限于1,2-二月桂酰基-sn-甘油-3-磷酸胆碱(1,2-dilauroyl-sn-glycero-3-phosphocholine,DLPC)、1,2-二肉豆蔻酰基-sn-甘油-3-磷酸胆碱(1,2-dimyristoyl-sn-glycero-3-phosphocholine,DMPC)、1,2-二棕榈酰基-sn-甘油-3-磷酸胆碱(1,2-dipalmitoyl-sn-glycero-3-phosphocholine,DPPC)、1-棕榈酰基-2-硬脂酰基-sn-甘油-3-磷酸胆碱(1-

palmitoyl-2-stearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine, PSPC)、1-棕榈酰基-2-油酰基-sn-甘油-3-磷脂酰胆碱(1-palmitoyl-2-oleoyl-sn-glycero-3-phosphatidylcholine, POPC)、1,2-二硬脂酰基-sn-甘油-3-磷酸胆碱(1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine, DSPC)、1,2-二油酰基-sn-甘油-3-磷酸胆碱(1,2-dioleoyl-sn-glycero-3-phosphocholine, DOPC)、氢化大豆磷脂酰胆碱(hydrogenated soy phosphatidylcholine, HSPC)、1,2-二肉豆蔻酰-sn-甘油-3-磷酸-(1'-rac-甘油)(钠盐)(1,2-dimyristoyl-sn-glycero-3-phospho-(1'-rac-glycerol)(sodium salt), DMPG)、1,2-二棕榈酰-sn-甘油-3-磷酸-(1'-rac-甘油)(钠盐)(1,2-dipalmitoyl-sn-glycero-3-phospho-(1'-rac-glycerol)(sodium salt), DPPG)、1-棕榈酰基-2-硬脂酰基-sn-甘油-3-磷酸-(1'-rac-甘油)(钠盐)(1-palmitoyl-2-stearoyl-sn-glycero-3-phospho-(1'-rac-glycerol)(sodium salt), PSPG)、1,2-二硬脂酰-sn-甘油-3-磷酸-(1'-rac-甘油)(钠盐)(1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phospho-(1'-rac-glycerol)(sodium salt), DSPG)、1,2-二油酰-sn-甘油-3-磷酸-(1'-rac-甘油)(1,2-dioleoyl-sn-glycero-3-phospho-(1'-rac-glycerol), DOPG)、1,2-二肉豆蔻酰-sn-甘油-3-磷酸-L-丝氨酸(钠盐)(1,2-dimyristoyl-sn-glycero-3-phospho-L-serine(sodium salt), DMPS)、1,2-二棕榈酰-sn-甘油-3-磷酸-L-丝氨酸(钠盐)(1,2-dipalmitoyl-sn-glycero-3-phospho-L-serine(sodium salt), DPPS)、1,2-二硬脂酰-sn-甘油-3-磷酸-L-丝氨酸(钠盐)(1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phospho-L-serine(sodium salt), DSPS)、1,2-二油酰-sn-甘油-3-磷酸-L-丝氨酸(1,2-dioleoyl-sn-glycero-3-phospho-L-serine, DOPS)、1,2-二肉豆蔻酰-sn-甘油-3-磷酸(钠盐)(1,2-dimyristoyl-sn-glycero-3-phosphate(sodium salt), DMPA)、1,2-二棕榈酰-sn-甘油-3-磷酸(钠盐)(1,2-dipalmitoyl-sn-glycero-3-phosphate(sodium salt), DPPA)、1,2-二硬脂酰-sn-甘油-3-磷酸(钠盐)(1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphate(sodium salt), DSPA)、1,2-二油酰-sn-甘油-3-磷酸(钠盐)(1,2-dioleoyl-sn-glycero-3-phosphate(sodium salt), DOPA)、1,2-二棕榈酰-sn-甘油-3-磷酸乙醇胺(1,2-dipalmitoyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamine, DPPE)、N-(羰基-甲氧基聚乙二醇)-1,2-二棕榈酰-sn-甘油-3-磷酸乙醇胺(N-(carbonyl-methoxypolyethyleneglycol)-1,2-dipalmitoyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamine, PEG-DPPE)、1-棕榈酰基-2-油酰基-sn-甘油-3-磷酸乙醇胺(1-palmitoyl-2-oleoyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamine, POPE)、1,2-二硬脂酰-sn-甘油-3-磷酸乙醇胺(1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamine, DSPE)、N-(羰基-甲氧基聚乙二醇)-1,2-二硬脂酰-sn-甘油-3-磷酸乙醇胺(N-(carbonyl-methoxypolyethyleneglycol)-1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamine, PEG-DSPE)、1,2-二油酰-sn-甘油-3-磷酸乙醇胺(1,2-dioleoyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamine, DOPE)、1,2-二棕榈酰-sn-甘油-3-磷酸-(1'-肌醇)(铵盐)(1,2-dipalmitoyl-sn-glycero-3-phospho-(1'-myo-inositol)(ammonium salt), DPPI)、1,2-二硬脂酰基-sn-甘油-3-磷酸肌醇(铵盐)(1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphoinositol)(ammonium salt), DSPI)、1,2-二硬脂酰基-sn-甘油-3-磷酸-(1'-肌醇)(铵盐)(1,2-dioleoyl-sn-glycero-3-phospho-(1'-myo-inositol)(ammonium salt), DOPI)、心磷脂(cardiolipin)、L- α -磷脂酰胆碱(L- α -phosphatidylcholine, EPC)及L- α -磷脂酰乙醇胺(L- α -phosphatidylethanolamine, EPE)。

在一些实施例中,脂质为一种或多种前述脂质的脂质混合物,或一种或多种前述脂质与一种或多种未列出的脂质、薄膜稳定剂(membrane stabilizer)或抗氧化剂的混合物。

[0029] 在一些实施例中,在第一脂质体双层膜中的脂质的摩尔百分比系大约85、84、83、82、81、80、79、78、77、76、75、74、73、72、71、70、69、68、67、66、65、64、63、62、61、60、59、58、57、56、55、54、53、52、51、50、49、48、47、46、45或在其之间的任何值或范围(例如,大约45-85%、大约45-80%、大约45-75%、大约45-70%、大约45-65%、大约50-85%、大约50-80%、大约50-75%、大约50-70%或大约50-65%)。

[0030] 在一些实施例中,第一脂质体双层膜的脂质包含第一脂质及第二脂质的混合物。在一些实施例中,第一脂质选自基本上由磷脂酰胆碱(phosphatidylcholine,PC)、HSPC、DSPC、DPPC、DMPC、PSPC及其组合所组成的群组,而第二脂质选自基本上由磷脂酰乙醇胺(phosphatidylethanolamine)、磷脂酰甘油(phosphatidylglycerol)、PEG-DSPE、DPPG及其组合所组成的群组。在另一实施例中,在双层膜中第一脂质的摩尔百分比为大约84.9、84.5、84、83、82、81、80、79、78、77、76、75、74、73、72、71、70、69、68、67、66、65、64、63、62、61、60、59、58、57、56、55、54、53、52、51、50、49、48、47、46、45、44、43、42、41、40或在其之间的任何值或范围(例如,大约40-84.9%、大约40-84.5%、大约40-80%、大约40-75%、大约40-70%、大约40-65%或大约40-60%),而双层膜中的第二脂质的摩尔百分比为大约25、24、23、22、21、20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2、1、0.9、0.5、0.1或在其之间的任何值或范围(例如,大约0.1-25%或大约0.5-25%)。

[0031] 脂质体的双层膜进一步包含小于大约55摩尔百分比的类固醇,较佳为胆固醇。在某些实施例中,双层膜中的类固醇,如胆固醇,的摩尔%为大约15-55%、大约20-55%、大约25-55%、大约15-50%、大约20-50%、大约25-50%、大约15-45%、大约20-45%、大约25-45%、大约15-40%、大约20-40或大约25-40%。

[0032] 在一个例示性实施例中,第一脂质体双层膜中脂质及胆固醇的摩尔%为大约45-85%:15-55%或大约50-80%:20-50%。在另一例示性实施例中,在第一脂质体双层膜中第一脂质、第二脂质及胆固醇的摩尔%为大约40-84.9%:0.1%-25%:15-55%、40-75%:0.1-25%:20-50%或40-70%:0.1-25%:25-50%且第一脂质为HSPC、DMPC、DSPC或其组合物而第二脂质为DSPE-PEG2000、DPPG或其组合物。

[0033] 远端装载(Remote Loading)

[0034] 如本文所用,用语“远端装载(remote loading)”为涉及通过多原子离子梯度(polyatomic ion-gradient)将药物从外部介质跨越脂质体的双层膜传输至内部水性空间的程序的药物装载法。这些梯度通过在脂质体的内部水性空间中包埋至少一多原子离子作为捕获剂,并以例如,纯水、蔗糖溶液(sucrose solution)或生理食盐水等具有较低多原子离子浓度的额外介质通过如管柱分离(column separation)、透析(dialysis)或离心(centrifugation)等已知技术置换脂质体的外部介质而产生。在脂质体的内部水性空间及外部介质之间制造多原子离子梯度以将治疗剂捕获于脂质体的内部水性空间。作为捕获剂的例示性多原子离子包含但不限于硫酸盐(sulfate)、亚硫酸盐(sulfite)、磷酸盐(phosphate)、磷酸氢盐(hydrogen phosphate)、钼酸盐(molybdate)、碳酸盐(carbonate)及硝酸盐(nitrate)。例示性的捕获剂包含但不限于硫酸铵(ammonium sulfate)、磷酸铵(ammonium phosphate)、钼酸铵(ammonium molybdate)、蔗糖八硫酸酯铵(ammonium

sucrose octasulfate)、蔗糖八硫酸酯三乙铵 (triethylammonium sucrose octasulfate) 及硫酸葡聚糖 (dextran sulfate)。

[0035] 在一实施例中,硫酸铵的浓度为大约100至大约600mM、大约150至大约500mM或大约200至大约400mM。在另一实施例中,蔗糖八硫酸酯三乙铵的浓度为大约10至大约200mM或大约50至大约150mM。在又一实施例中,磷酸铵的浓度为大约100至大约600mM、大约150至大约500mM或大约200至大约400mM。在又一实施例中,硫酸葡聚糖的浓度为大约0.1至20mM或大约1至10mM。

[0036] 根据本发明,脂质体可通过任何已知或后来开发的技术制备。例如,可通过将经选择的脂质组成物与捕获剂通过水合脂膜 (hydrated lipid film)、喷雾干燥粉末或冻干饼 (lyophilized cake) 直接形成MLV脂质体;通过音振处理 (sonication)、均质化 (homogenization)、微射流作用 (microfluidization) 或挤压 (extrusion) 将MLV脂质体依尺寸制作为SUV脂质体及LUV脂质体。

[0037] 药物组合物

[0038] 本发明针对缓释药物组合物,缓释药物组合物包含:(a) 至少一包含双层膜的第一脂质体;(b) 捕获剂;以及(c) 镇静药物,其中双层膜包含至少一脂质且药物对脂质的摩尔比值系大于或等于大约0.02。

[0039] 在一个实施例中,缓释药物组合物进一步包含至少一药学上可接受的赋形剂、稀释剂、载具 (vehicle)、载体、用于活性成分的介质、防腐剂、冷冻保护剂或其组合。在一个例示性实施例中,药物组合物中双层膜的重量百分比为大约0.1-12%;药物组合物中捕获剂的重量百分比为大约0.1-10%;以及药物组合物中药学上可接受的赋形剂(如蔗糖、组氨酸 (histidine)、氯化钠及超纯水)、稀释剂、载具、载体、用于活性成分的介质、防腐剂、冷冻保护剂或其组合的重量百分比为大约80.0-99.9%。

[0040] 在一个实施例中,镇静药物为 α_2 -肾上腺素受体激动剂 (α_2 -adrenoceptor agonist)。 α_2 -肾上腺素受体激动剂的非限制例子包含可尼丁 (clonidine)、法多米定 (fadolmidine)、胍那苄 (guanabenz)、胍诺沙苄 (guanoxabenz)、胍乙啶 (guanethidine)、胍法辛 (guanfacine)、美托咪啶 (medetomidine)、甲基多巴 (methyldopa)、甲基去甲肾上腺素 (methylnorepinephrine)、替扎尼定 (tizanidine)、甲苯噻嗪 (xylazine) 及右美托咪啶 (dexmedetomidine)。药物组合物的缓释曲线 (profile) 通过保持镇静药物的治疗浓度以延长半衰期及治疗功效,因而减少镇静药物施予的剂量及/或频率。药物组合物的缓释曲线增强合并施予麻醉剂或止痛剂的效果,并减少合并施予麻醉剂或止痛剂的施予剂量及/或频率。

[0041] 在一方面,药物组合物的缓释曲线归于至少40%、50%、55%、60%、65%、70%或75%的药物包埋效率。

[0042] 在另一方面,药物组合物的缓释曲线是由于较高的药物对脂质摩尔比值。在例示性实施例中,镇静药物对一种或多种脂质的摩尔比值为大于或等于0.02、0.03、0.04、0.05、0.06、0.07、0.08或0.09,选择性地从0.02至10、从0.02至5、从0.02至2、从0.02至1、从0.05至10、从0.05至5、从0.05至2、从0.05至1、从0.05至0.5、从0.09至10、从0.09至5、从0.09至2、从0.09至1或从0.09至0.5。

[0043] 在又一方面,相较于游离镇静药物,镇静药物的半衰期延长至少2倍。

[0044] 在一些实施例中,药物组合物进一步包含止痛剂、麻醉剂或其组合。在一例示性实施例中,止痛剂、麻醉剂或其组合未包埋在脂质体中。在另一例示性实施例中,止痛剂、麻醉剂或其组合是包埋在第二脂质体中。在一例示性实施例中,第二脂质体是揭露于PCT/US18/48329的多层囊泡 (multilamellar vesicle),其内容全文并入本文中。第二脂质体包含至少一脂质和胆固醇,其摩尔比率从1:0.01至1:1。术语“包埋(encapsulated)”and“俘获(entrapped)”可互换使用。

[0045] 本发明亦提供一种镇静个体的方法,其包含施予有效剂量的本文所描述的藥物组合物至需要镇静的个体。

[0046] 本发明进一步提供减少或治疗疼痛的方法,其通过施予(a)本文所描述的藥物组合物的有效剂量及(b)止痛剂、麻醉剂或其组合至需要减少或治疗疼痛的个体,因而减少疼痛。药物组合物增强并维持止痛剂、麻醉剂或其组合的效果,因此当相较于使用止痛剂或麻醉剂的单一疗法(monotherapy regimen),止痛剂或麻醉剂的施予频率可被减少,其个体具有更长的无痛期。药物组合物可于麻醉剂或止痛剂之前、之后或同时施予。

[0047] 药物组合物配制成适于例如皮下(subcutaneous)、表皮下(subdermal)、经皮(transdermal)、皮内(intradermal)或肌内(intramuscular)途径的皮肤注射(cutaneous injection)。药物组合物亦配制成以经皮贴片施予、或通过静脉、口服或吸入途径施予。

[0048] 本发明的药物组合物剂量可由所属技术领域具有专业知识者根据实施例决定。涵盖各在某些临床环境中提供优势的单剂量或多剂量形式。根据本发明,被施予的藥物组合物的实际量可根据被治疗的个体的年龄、体重、条件、任何存在的医疗条件,并取决于医学专家的判断。

[0049] 在一个实施例中,本文所揭露的藥物组合物显著地延长所包埋的治疗试剂的释放。举例来说,相较于FDA核准的右美托咪啶肌内(IM)注射配方(在大鼠1.5小时, **Precedex**[®]新药申请提交文件, Abbot Laboratories Corporation, 申请号:21-038),本发明的药物组合物延长在大鼠肌内(IM)施予右美托咪啶的半衰期至4.07小时。这些药物组合物是开发用以减少镇静药物的施予频率以及减少合并施予麻醉剂或止痛剂的施予频率及/或剂量。

[0050] 实例

[0051] 本发明的实施例通过下列实例说明,其不应以任何方式解释为对其范围强加限制。相反地,应被清楚理解的是在不脱离本发明的精神下,所属技术领域具有专业知识者在阅读本文说明书之后,可采取各种其它实施例、修改及其等效物。除非另有指出,在下列实例中描述的研究中,将遵循习知程序。

[0052] 实例1、右美托咪啶脂质体配方的制备

[0053] 空的脂质体通过脂质膜水合挤压法(lipid film hydration-extrusion method)制备。将HSPC、胆固醇及DSPE-PEG2000(摩尔百分比59.5/39.6/0.9)溶解于氯仿(chloroform)中,通过旋转蒸发器(rotary evaporator)于真空下移除有机溶剂以形成一薄脂质膜。此干燥脂质膜以300mM硫酸铵于60℃水合30分钟,而形成水性中心(aqueous core)包埋硫酸铵的脂质体。在液态氮与60℃水间六次冷冻-解冻循环之后,将脂质体以孔径0.2μm的聚碳酸酯过滤器挤压10次。未包埋的硫酸铵以9.4%蔗糖溶液透析移除。

[0054] 含有4.0mg/mL右美托咪啶盐酸盐(dexmedetomidine hydrochloride)(Ark

Pharm)、40.0mM脂质根据前述段落制备的空的脂质体及10mM组氨酸缓冲溶液(pH 6.5)的反应混合物在60℃下培养30分钟。通过Sephadex™ G-50细胶粒(Fine gel)(GE Healthcare)或透析袋(Spectrum Labs)以9.4%蔗糖溶液分离未包埋的右美托咪啶盐酸盐而取得右美托咪啶脂质体配方。右美托咪啶脂质体配方中包埋的右美托咪啶盐酸盐浓度及脂质浓度经由高效液相层析仪(HPLC)及紫外线/可见光(UV/Vis)分光光谱仪测量,以计算右美托咪啶脂质体配方的药物对脂质摩尔比率(D/L)。

[0055] 包埋效率由右美托咪啶脂质体配方的药物对脂质摩尔比值(D/L)与反应混合物的标称(nominal)D/L比较计算而得,标称D/L系将右美托咪啶的浓度除以空的脂质体的脂质浓度而得。粒径分布通过动态光散射仪(Zetasizer Nano-ZS90, Malvern)测量。

[0056] 使用300mM硫酸铵作为捕获剂,右美托咪啶脂质体配方达到最终D/L为0.32且包埋效率为76.6%。脂质体的平均粒径为202.5nm。

[0057] 实例2、不同捕获剂对右美托咪啶装载曲线的影响

[0058] 根据实例1制备具有下列捕获剂的脂质体配方:(1)75mM的蔗糖八硫酸酯三乙铵、(2)300mM的硫酸铵、(3)200mM的磷酸铵、及(4)7mM的硫酸葡聚糖。表1显示不同捕获剂对药物装载曲线的影响。

[0059] 表1、不同捕获剂的药物装载曲线

| | 双层膜(摩尔百分比) | 捕获剂 | 经纯化的 D/L (摩尔/摩尔) | EE (%) | 平均粒径 (nm) |
|--------|---|-----|---------------------|-----------|--------------|
| | HSPC/胆固醇 (60/40) | 1 | 0.37 | 87.1 | 206.3 |
| | HSPC/ 胆固醇 /DSPE-PEG2000 (41.8/37.2/21.0) | 1 | 0.29 | 69.0 | 229.9 |
| [0060] | HSPC/ 胆固醇 /DSPE-PEG2000 (59.5/39.6/0.9) | 2 | 0.32 | 76.6 | 202.5 |
| | DMPC/ 胆固醇 /DSPE-PEG2000 (59.5/40/0.5) | 2 | 0.09 | 44.6 | 181.5 |
| | HSPC/胆固醇/DPPG (59.5/39.6/0.9) | 2 | 0.22 | 52.0 | 223.2 |
| | DPPC/ 胆固醇 /DSPE-PEG2000 (57/34.3/8.7) | 3 | 0.18 | 41.7 | 184.0 |
| | DSPC/ 胆固醇 /DSPE-PEG2000 (59.5/39.6/0.9) | 4 | 0.19 | 46.0 | 231.5 |

[0061] EE=包埋效率。

[0062] 实例3、右美托咪啶脂质体配方的延长释放曲线

[0063] 本研究中使用两个体外释放系统,第一个系统为无血浆环境而第二个系统为人类血浆环境。为了设置第一个体外释放系统,将0.5mL根据实例2(表一第一列)制备的右美托咪啶脂质体配方及0.5mL游离右美托咪啶盐酸盐分别置放于透析袋中(Spectra/Pro®6透析膜,MWCO 50kDa,Spectrum Labs),并密封透析袋的两端。为了设置第二个体外释放系统,将0.2mL根据实例1制备右美托咪啶脂质体配方及0.2mL游离右美托咪啶盐酸盐分别置放在各含有0.8mL人类血浆(Valley Biomedical, Inc.)的透析袋中,并密封透析袋的两端。将每个透析袋浸入于含有20mL pH 7.4的PBS的50mL离心管中,并在37±1℃水浴中培养168或72小时。在培养后选定的时间点(第一个系统为1、2、4、6、24、50、72、100及168小时;而第二个系

统为1、2、4、8、24、48及72小时),从20mL PBS取样1.0mL等分试样(aliquot),并加入1.0mL新鲜PBS替代取样的等分试样。每个时间点所取样的等分试样的药物浓度使用高效液相层析仪分析(high performance liquid chromatography,HPLC)分析以建立测试配方的体外释放曲线(in vitro release profile)。

[0064] 在第一体外释放系统中,2小时内,几乎百分之百(100%)的右美托咪啶从游离右美托咪啶配方中经无血浆透析袋释放。相对地,在超过168小时,少于2%的右美托咪啶从右美托咪啶脂质体配方中经无血浆透析袋释放,见第1A图。

[0065] 参阅第1B图,在第二体外释放系统(人体血浆)中,8小时内,约70%的右美托咪啶从游离右美托咪啶配方中释放,而在超过72小时的期间,只有10%的右美托咪啶从右美托咪啶脂质体配方中释放。

[0066] 实例4、右美托咪啶脂质体配方的药物动力学(PK)研究

[0067] 使用7-8周龄颈静脉插管(JVC)的雌性SD(Sprague-Dawley)大鼠执行右美托咪啶脂质体配方的体内PK评估。大鼠圈养于12小时光照/12小时黑暗的昼夜循环操作且不限制饮水及摄食的系留室(holding room)中。

[0068] 将大鼠分成两组(各组n=4),一组接受100 μ g/kg游离右美托咪啶盐酸盐的肌肉(IM)注射,所述游离右美托咪啶盐酸盐以9.4%蔗糖溶液溶解制备而得,最终浓度为250 μ g/mL。另一组接受106 μ g/kg右美托咪啶盐酸盐脂质体的肌肉(IM)注射,所述右美托咪啶盐酸盐脂质体系根据实例1制备而得。注射后15分钟、30分钟、1小时、2小时、4小时、8小时、24小时、48小时及72小时收集血液样品。通过离心取得血浆样品,在-80 $^{\circ}$ C下保持冷冻并使用液相层析串联质谱仪(liquid chromatography-tandem mass spectrometry)分析。血浆浓度对时间曲线使用PKSolver中非区室模型分析模组(noncompartmental analysis model)分析(Comput Methods Programs Biomed.2010;99(3):306-314)。该二右美托咪啶配方的PK参数总结于表2中。

[0069] 表2中结果显示右美托咪啶脂质体配方的 C_{\max} 为游离右美托咪啶的 C_{\max} 的47.5%,且相较于游离右美托咪啶的半衰期($t_{1/2}$),右美托咪啶脂质体配方的半衰期($t_{1/2}$)显著较长。曲线下面积(area under the curve,AUC_{0-t})指出注射后8小时,63.1%的右美托咪啶从右美托咪啶脂质体配方中释放,而游离右美托咪啶的AUC_{0-t}指出注射后8小时,100%的右美托咪啶被释放。

[0070] 表2、单次肌肉注射游离右美托咪啶及右美托咪啶脂质体后大鼠衍生的PK参数

| 参数 | 单位 | 游离右美托咪啶 | 右美托咪啶 脂质体配方 |
|----------------------|------------------|---------|----------------|
| $t_{1/2}$ | h | 2.36 | 4.07 |
| C_{\max} | ng/mL | 11.0 | 5.22 |
| AUC _{0-t} | h \times ng/mL | 31.4 | 19.8 |
| AUC _{0-inf} | h \times ng/mL | 35.1 | 27.7 |

[0072] 此外,第2图显示,在游离右美托咪啶肌肉(IM)注射后8小时的大鼠血浆中未能检测到右美托咪啶,而在右美托咪啶脂质体配方肌肉(IM)注射后24小时的大鼠血浆中仍可检测到右美托咪啶。此结果支持所请的药物组合物持续释放右美托咪啶的结论。

[0073] 实例5、右美托咪啶脂质体配方的药效动力学(PD)研究

[0074] 使用600±100g的雄性天竺鼠执行右美托咪啶脂质体配方的体内PD评估。天竺鼠圈养于12小时光照/12小时黑暗的昼夜循环操作且不限饮水及摄食的系留室中。

[0075] 如第3A图所示,此研究使用四只天竺鼠,每只天竺鼠在其背部接受四种不同配方的四个皮内 (intracutaneous) 注射以产生四个独立的疹块 (wheal) (即每一配方四个疹块)。四种配方为: (A) 1.5mg游离罗哌卡因,所述游离罗哌卡因以9.4%蔗糖溶液溶解罗哌卡因盐酸盐单水化合物 (Focus Synthesis) 制备而得,最终浓度为18.0mg/mL; (B) 1.5mg游离罗哌卡因及根据实例1所制得的0.2μg右美托咪啶脂质体配方; (C) 1.5mg罗哌卡因脂质体组合物;及 (D) 1.5mg罗哌卡因脂质体组合物及根据实例1所制得的0.2μg右美托咪啶脂质体配方。罗哌卡因脂质体组合物系揭露于PCT/US18/48329。简要地说,339.0mg DMPC、96.7mg胆固醇及200.0mg罗哌卡因溶于10mL的叔丁醇 (tert-butanol) 并冷冻干燥。冻干饼以pH 6、50mM组氨酸溶液水合,以形成俘获有罗哌卡因的多层囊泡 (MLVs) (罗哌卡因脂质体子组合物),且罗哌卡因的浓度以9.4%蔗糖溶液稀释至15.0mg/mL。罗哌卡因的麻醉效果在注射后30分钟 (0.5小时)、1.0、1.5、2.0、2.5、3.0、3.5、4.0、5.0、6.0、7.0、8.0、10及24小时评估。麻醉效果通过观察天竺鼠个别疹块对周边刺激 (针刺试验) 的反应来判定。从针刺试验得到的PD数据使用PKSolver中抑制作用S形 E_{max} 模组 (inhibitory effect sigmoid E_{max} model) 分析 (Comput Methods Programs Biomed.2010;99 (3) :306-314)。罗哌卡因有及无L-DEX的的PD参数总结于表3。

[0076] 表3的结果显示右美托咪啶脂质体配方的添加提高游离罗哌卡因及罗哌卡因脂质体组合物的 TE_{50} (达到最大作用一半的时间,即在单次指定剂量施予后达到基线和最大反应之间的一半的时间),并且延长因游离罗哌卡因及罗哌卡因脂质体组合物引起的麻醉效期约1.4倍。

[0077] 表3、接受四种配方的皮内注射的天竺鼠衍生的PD参数

| 参数 | 单位 | 游离罗哌卡因 (A) | 游离罗哌卡因+L-DEX (B) | 罗哌卡因脂质体组合物 (C) | 罗哌卡因脂质体组合物+L-DEX (D) |
|-----------|----|------------|------------------|----------------|----------------------|
| TE_{50} | h | 4.5 | 6.4 | 6.0 | 8.3 |

[0079] 此外,第3B图显示与L-DEX合并施予时由游离罗哌卡因或罗哌卡因脂质体组合物引起的麻醉效期因而延长。此结果支持所请的药物组合物是麻醉剂的有效佐剂的结论。

[0080] 实例6、右美托咪啶脂质体配方的药效动力学 (PD) 研究

[0081] 另一个体内PD研究,用于评估右美托咪啶脂质体配方做为注射在远处的佐剂药物用于疼痛管理的可行性,系根据实例5的方法执行。

[0082] 此研究中使用四只天竺鼠且将其分成两组 (群组A及群组B)。如第4A图所示,群组B中的天竺鼠 (n=2) 在其左腹背侧 (第4A图的位置B,针刺试验区域外) 经肌内注射接受根据实施例1所制得的2.0μg/kg L-DEX,而群组A中的天竺鼠 (n=2) 在其左腹背侧 (第4A图的位置A,针刺试验区域外) 接受肌内的盐水注射。群组A及群组B中的每一只天竺鼠在其背部接受4次皮内注射。4次皮内注射中,2次注射各给予1.5mg游离罗哌卡因而其他2次注射各给予1.5mg罗哌卡因脂质体组合物。罗哌卡因的麻醉效果在注射后30分钟 (0.5小时)、1.0、1.5、2.0、2.5、3.0、3.5、4.0、5.0、6.0、7.0、8.0及10小时评估。麻醉效果通过观察天竺鼠个别疹

块对周边刺激(例如针刺试验)的反应来判定。从针刺试验得到的PD数据使用PKSolver中抑制作用S形 E_{max} 模组(inhibitory effect sigmoid E_{max} model)分析(Comput Methods Programs Biomed.2010;99(3):306-314)。游离罗哌卡因及罗哌卡因脂质体组合物有或无右美托咪啶脂质体配方的PD参数总结于表4。

[0083] 表4的结果显示施予L-DEX提高游离罗哌卡因及罗哌卡因脂质体组合物的 TE_{50} ,并且延长游离罗哌卡因及罗哌卡因脂质体组合物的麻醉效期约1.1至1.6倍。

[0084] 表4、接受皮内注射游离罗哌卡因及罗哌卡因脂质体组合物有或无L-DEX的天竺鼠衍生的PD参数

| 参数 | 单位 | 游离罗哌卡因+盐水 | 游离罗哌卡因+L-DEX | 罗哌卡因脂质体组合物+盐水 | 罗哌卡因脂质体组合物+L-DEX |
|-----------|----|-----------|--------------|---------------|------------------|
| 无回应时间 | h | 0.5 | 1.5 | 1.0 | 3.0 |
| TE_{50} | h | 1.6 | 2.5 | 5.1 | 5.5 |

[0086] 此外,第4B图显示即使是远端供应(即在针刺试验区域外)右美托咪啶脂质体配方,仍可延长罗哌卡因的麻醉效期。此结果支持所请的药物组合物是麻醉剂的有效佐剂的结论。

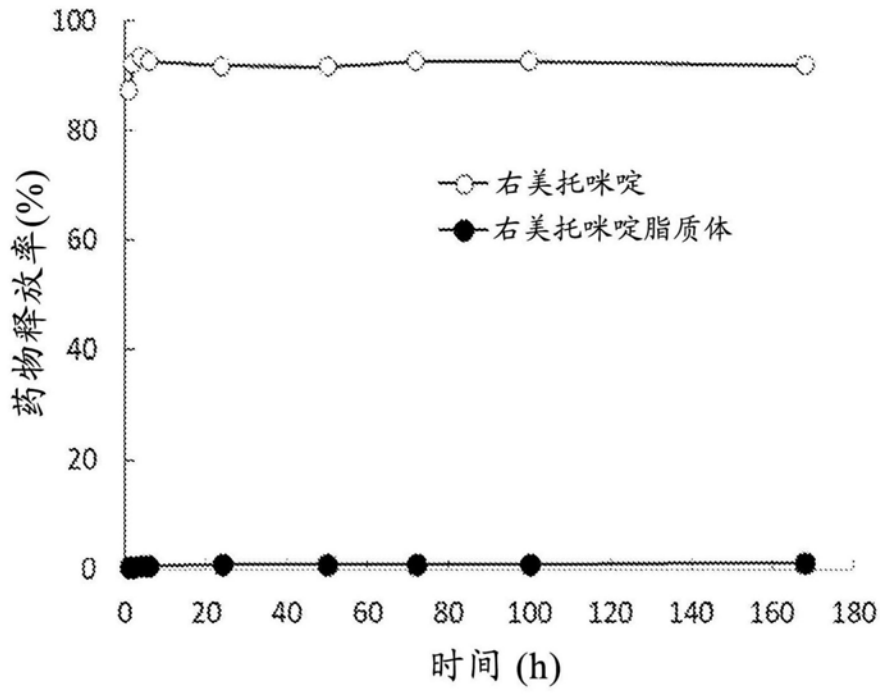


图1A

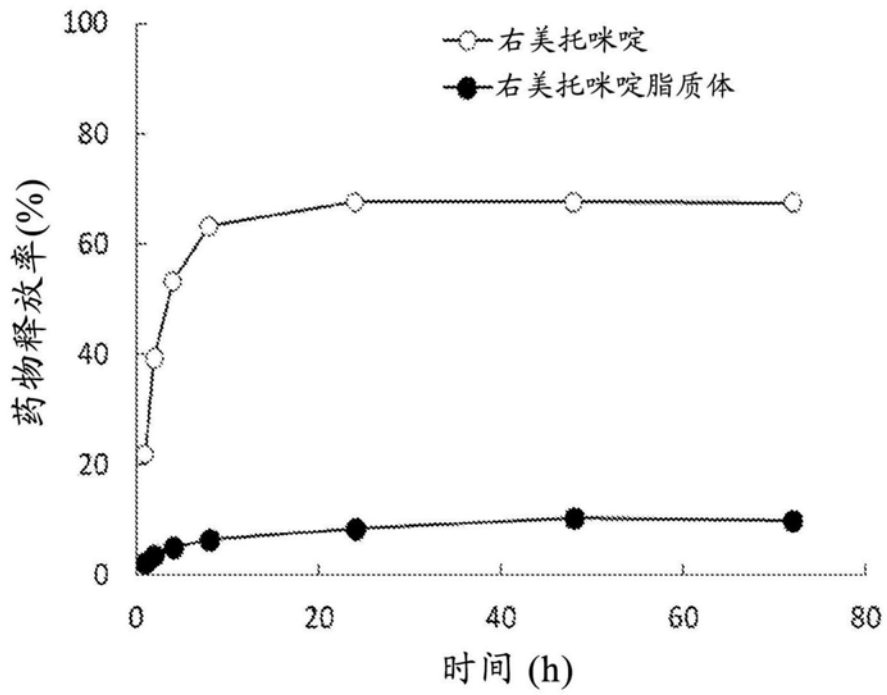


图1B

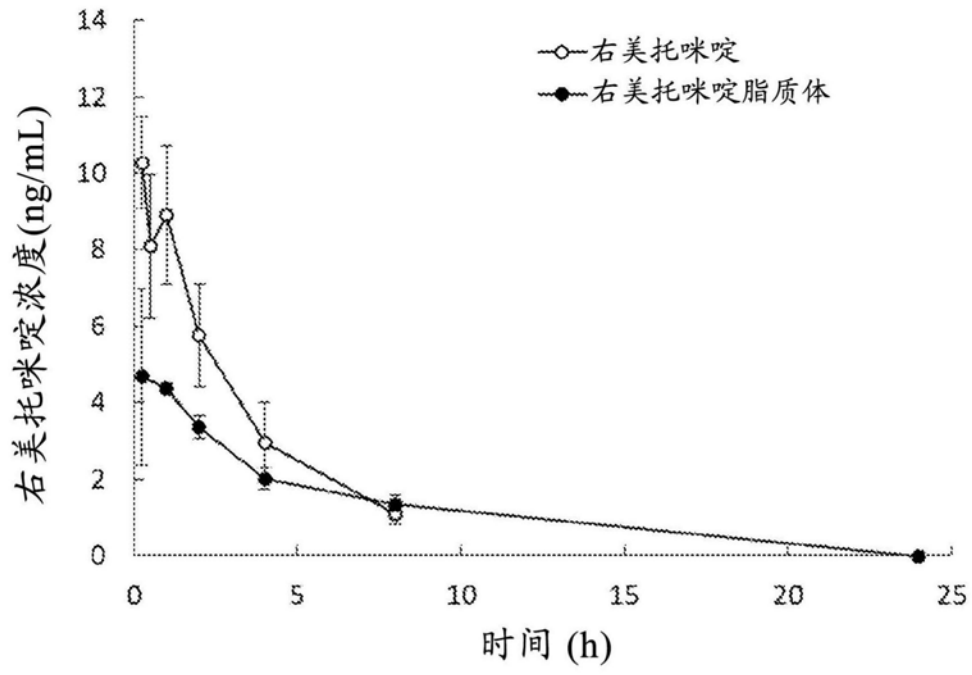


图2

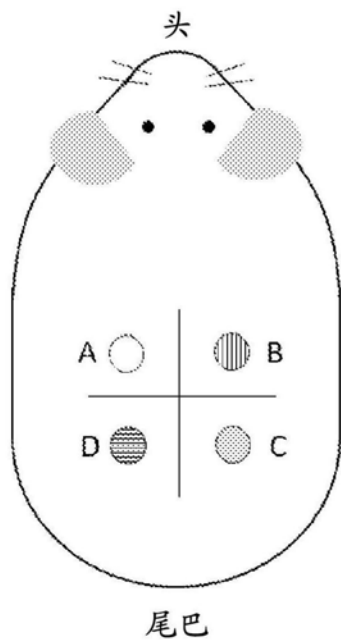


图3A

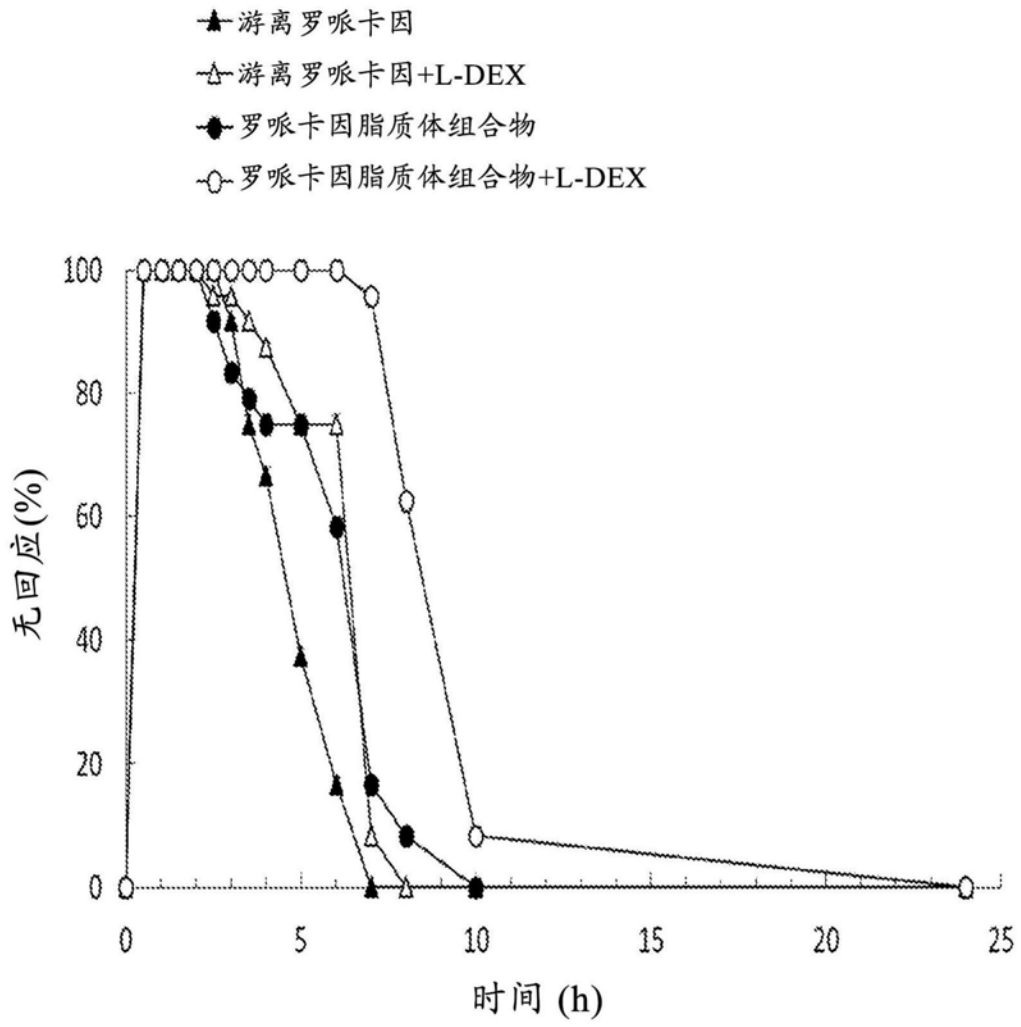


图3B

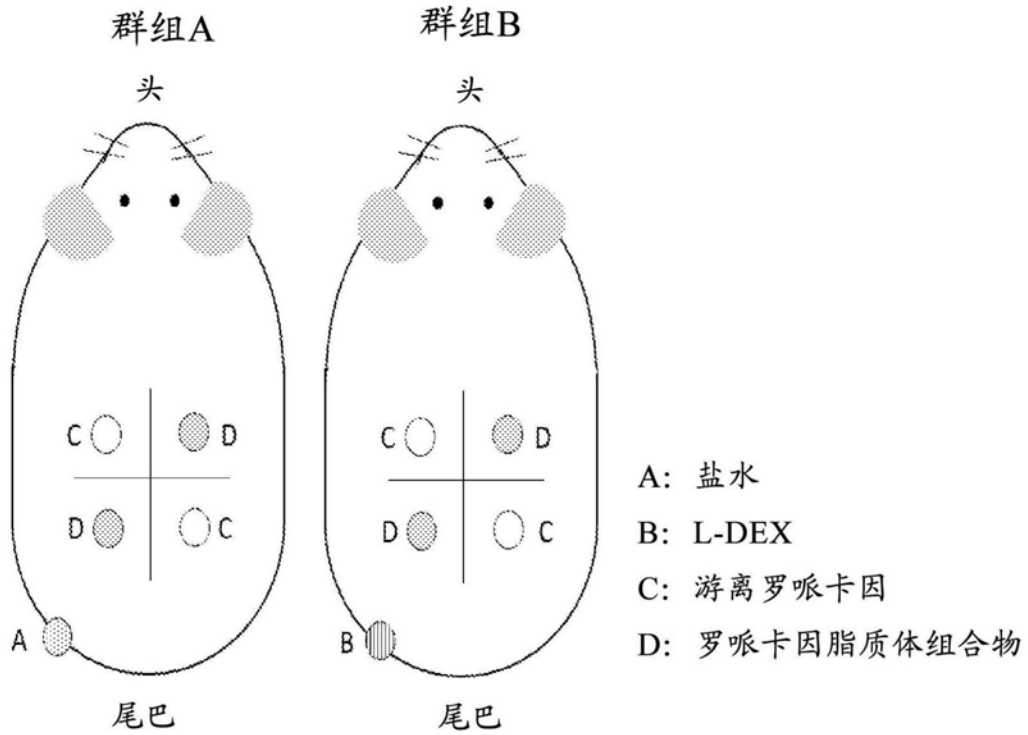


图4A

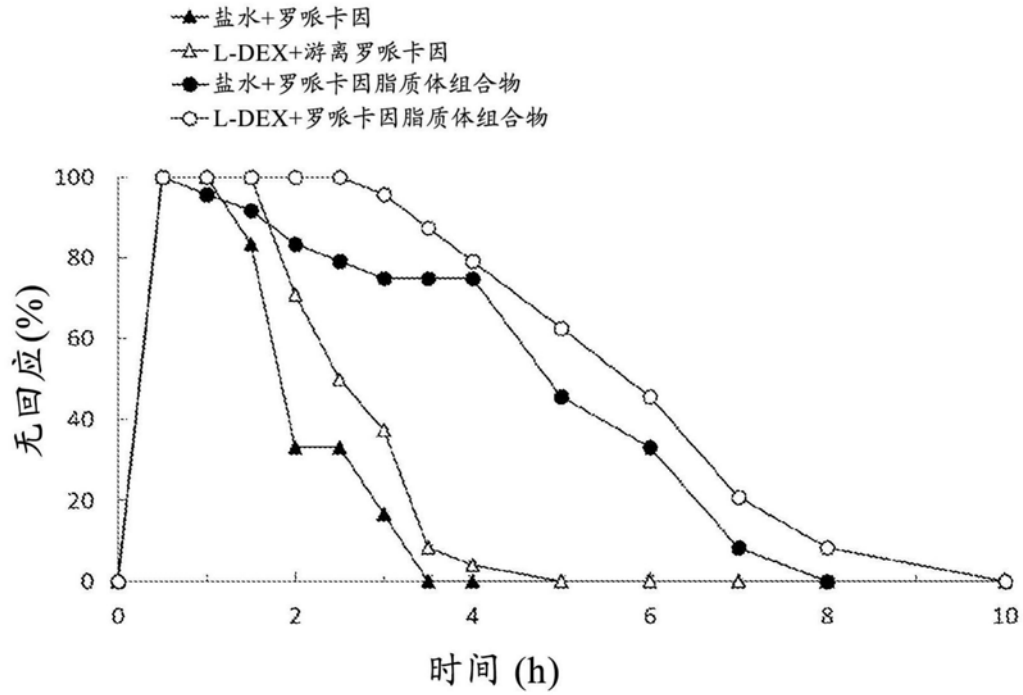


图4B