(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107854454 A
(43)申请公布日 2018.03.30

(21)申请号 201710887079.8

(22)申请日 2011.11.09

(30)优先权数据
61/411,775 2010.11.09 US
61/412,339 2010.11.10 US

(62)分案原申请数据
201180054060.6 2011.11.09

(71)申请人 曼金德公司
地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 安德里亚·勒龙-贝
格雷森·W·斯托厄尔
约瑟夫·J·古尔纳利
卓恩·M·卡尔森
马歇尔·格兰特
查得·C·斯穆尼

(74)专利代理机构 北京东方亿思知识产权代理有限责任公司 11258
代理人 肖善强

(51)Int.Cl.
A61K 9/72(2006.01)
A61K 31/4045(2006.01)
A61K 31/4196(2006.01)
A61P 25/06(2006.01)

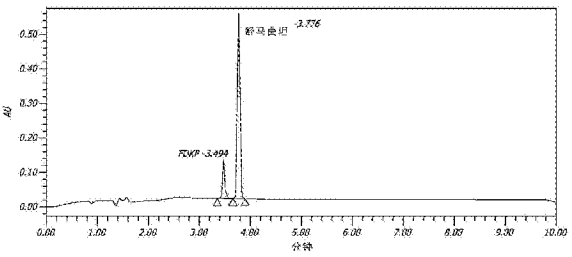
权利要求书2页 说明书17页 附图4页

(54)发明名称

用于治疗偏头痛的包含血清素受体激动剂和二酮哌嗪的组合物

(57)摘要

本发明涉及用于治疗偏头痛的包含血清素受体激动剂和二酮哌嗪的组合物。本发明公开了用于治疗偏头痛的方法。所述方法使用快速药物递送系统，所述快速药物递送系统防止被施用给需要治疗的患者的活性剂(包括小分子和肽)失活或降解。具体地，药物递送系统被设计为用于吸入，用于以快速和治疗有效的方式将药物递送至肺循环。



CN 107854454 A

1.包含微粒的药物组合物，所述微粒包含有效量血清素受体激动剂、脂肪族氨基酸和二酮哌嗪或其盐，所述脂肪族氨基酸按重量计是所述组合物的约0.5％到约30％，并且所述血清素受体激动剂被吸附在二酮哌嗪或其盐上，其中所述二酮哌嗪是3,6-二(4-X-氨基丁基)-2,5-二酮哌嗪或其可药用盐；其中X选自由琥珀酰基、戊二酰基、马来酰基和富马酰基组成的组。

2.根据权利要求1所述的药物组合物，其为干粉。

3.根据权利要求1所述的药物组合物，其中所述血清素受体激动剂是血管收缩药。

4.根据权利要求1-3中任一项所述的药物组合物，其中所述血清素受体是曲坦。

5.根据权利要求4所述的药物组合物，其中所述曲坦选自由舒马曲坦、阿莫曲坦、依立曲坦、夫罗曲坦、那拉曲坦、利扎曲坦、佐米曲坦及其可药用盐组成的组。

6.根据权利要求4所述的药物组合物，其中所述曲坦是舒马曲坦琥珀酸盐。

7.根据权利要求4所述的药物组合物，其中所述曲坦是利扎曲坦苯甲酸盐。

8.根据权利要求1-3中任一项所述的药物组合物，包含3,6-双-[(N-富马酰基-4-氨基丁基)]-2,5-二酮哌嗪或其盐，和舒马曲坦或利扎曲坦。

9.根据权利要求1-3中任一项所述的药物组合物，包含干粉形式的舒马曲坦和3,6-双-[(N-富马酰基-4-氨基丁基)]-2,5-二酮哌嗪。

10.根据权利要求9的药物组合物，其中组合物中所述舒马曲坦大于1mg。

11.根据权利要求1-3中任一项所述的药物组合物，其中所述脂肪族氨基酸是丙氨酸、甘氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、正亮氨酸或丝氨酸。

12.根据权利要求1-3中任一项所述的药物组合物，其中所述组合物还包含L-亮氨酸。

13.根据权利要求1-3中任一项所述的药物组合物，其中所述二酮哌嗪是3,6-双-[(N-富马酰基-4-氨基丁基]-2,5-二酮哌嗪或其盐。

14.根据权利要求13所述的药物组合物，其中二酮哌嗪盐是3,6-双-[(N-富马酰基-4-氨基丁基)1-2,5-二酮哌嗪二钠盐。

15.根据权利要求1-3中任一项所述的药物组合物，其还包含可药用的载剂或赋形剂。

16.根据权利要求1-3中任一项所述的药物组合物，其中所述药物组合物被制备成用于口吸入的单位剂量。

17.根据权利要求1-3中任一项所述的药物组合物，用于施用给哺乳动物，来治疗与偏头痛相关的症状。

18.根据权利要求17所述的药物组合物，其中所述药物组合物通过吸入施用。

19.根据权利要求18所述的药物组合物，其中使用呼吸驱动的干粉吸入系统将所述药物组合物通过肺吸入施用给所述哺乳动物。

20.根据权利要求19所述的药物组合物，其中所述呼吸驱动的干粉吸入系统包含含有所述药物组合物的药筒。

21.根据权利要求17所述的药物组合物，其中所述血清素受体激动剂用于治疗与偏头痛相关的中度到严重的头痛。

22.用于施用给哺乳动物来治疗偏头痛相关症状的药物组合物，其包含：含有微粒的干粉组合物，所述微粒包含3,6-双-[(N-富马酰基-4-氨基丁基)]-2,5-二酮哌嗪、L-亮氨酸和曲坦，其中所述曲坦被吸附在所述3,6-双-[(N-富马酰基-4-氨基丁基)]-2,5-二酮哌嗪上，

其中治疗有效量的所述干粉组合物通过口吸入被施用给所述哺乳动物，所述L-亮氨酸按重量计是所述组合物的约0.5％到约30％。

23.根据权利要求1-22中任一项所述的药物组合物用于制造用来治疗偏头痛相关症状的药物的用途，其中所述治疗包括对需要治疗偏头痛症状的受试者施用。

24.根据权利要求23所述的用途，其中通过吸入施用所述药物组合物。

25.根据权利要求24所述的用途，其中使用呼吸驱动的干粉吸入系统，通过肺吸入将所述药物组合物施用给所述患者。

26.根据权利要求25所述的用途，其中所述呼吸驱动的干粉吸入系统包含含有所述药物组合物的药筒。

27.根据权利要求23-26中任一项所述的用途，其中所述血清素受体激动剂用于治疗与偏头痛相关的中度到严重的头痛。

28.呼吸驱动的干粉吸入器用于制造用来治疗偏头痛相关症状的药物的用途，其中所述治疗包括对需要治疗偏头痛症状的受试者施用，所述呼吸驱动的干粉吸入器包含含有微粒的干粉药物组合物，所述微粒包含3,6-双-[(N-富马酰基-4-氨基丁基)]-2,5-二酮哌嗪、L-亮氨酸和曲坦，其中所述曲坦被吸附在所述3,6-双-[(N-富马酰基-4-氨基丁基)]-2,5-二酮哌嗪上，其中通过口吸入将治疗有效量的所述干粉组合物施用给所述患者，所述L-亮氨酸按重量计是所述组合物的约0.5％到约30％。

29.根据权利要求28所述的用途，其中所述3,6-双-[(N-富马酰基-4-氨基丁基)]-2,5-二酮哌嗪为盐的形式。

30.根据权利要求28所述的用途，其中所述3,6-双-[(N-富马酰基-4-氨基丁基)]-2,5-二酮哌嗪为非盐的形式。

31.根据权利要求1-3和22中任一项所述的药物组合物，其中所述二酮哌嗪为盐的形式。

32.根据权利要求23-26中任一项所述的用途，其中所述二酮哌嗪为盐的形式。

33.根据权利要求1-3和22中任一项所述的药物组合物，其中所述二酮哌嗪为非盐的形式。

34.根据权利要求23-26中任一项所述的用途，其中所述二酮哌嗪为非盐的形式。

用于治疗偏头痛的包含血清素受体激动剂和二酮哌嗪的组合物

[0001] 本申请是申请日为2011年11月09日、申请号为201180054060.6(PCT/US2011/060057)的发明专利申请“用于治疗偏头痛的包含血清素受体激动剂和二酮哌嗪的组合物”的分案申请。

[0002] 与相关申请交叉引用

[0003] 本申请要求2010年11月10日提交的美国临时申请No.61/412,339的优先权,所述申请通过引用整体并入本文。

[0004] 本申请还是2008年10月28日提交的美国专利申请No.12/258,341的部分继续申请,所述申请No.12/258,341要求以下美国临时申请的优先权:2007年10月24日提交的No.60/982,368;2007年11月5号提交的No.60/985,620;2008年3月4日提交的No.61/033,740;2008年5月9号提交的No.61/052,127;2008年1月18日提交的No.61/022,274;和2008年9月5日提交的No.61/094,823。这些申请中每一个的整体内容通过引用并入本文。

[0005] 本申请还是2011年6月21日提交的PCT/US11/41303的部分继续申请,所述申请PCT/US11/41303要求2010年11月9日提交的美国临时专利申请No.61/411,775和2010年6月21日提交的美国临时专利申请61/357,039的优先权。这些申请中每一个的整体内容通过引用并入本文。

技术领域

[0006] 本发明公开了用于治疗偏头痛的方法和组合物。所述方法包括使用用于肺吸入的药物递送系统,对需要治疗的患者施用包含小分子的药物配制物,所述小分子包括曲坦(triptans)如舒马曲坦(sumatriptan)。具体地,本发明描述了包含用于口吸入的呼吸驱动干粉吸入器的药物递送系统。

背景技术

[0007] 用于治疗疾病的将活性成分引入循环中的药物递送系统是大量的,并且包括口、经皮、皮下和静脉内施用。尽管这些系统已使用了相当长的时间,并且能够递送用于治疗许多疾病的足够的药物,但是存在与这些药物递送机制相关的大量挑战。具体地,递送有效量蛋白质和肽来治疗目标疾病是有问题的。许多因素与引入正确量的活性剂有关,例如,制备适当的药物递送配制物,使得配制物含有的活性剂的量能够以有效量达到其作用位点。

[0008] 活性剂应当在药物递送配制物中稳定,并且所述配制物应当允许活性剂被吸收进循环中并保持有活性,使其能够以有效的治疗水平达到目标作用位点同时最小化要施用的剂量。因此,在药理学领域,能够递送稳定活性剂的药物递送系统是有用的。

发明内容

[0009] 本文公开了将活性剂如血清素受体调节物(包括血清素受体激动剂或血清素受体拮抗剂)引入哺乳动物循环系统的方法。所述方法包括下述药物递送系统,所述药物递送系

统防止被施用给有需要的患者的活性剂的失活或降解。具体地，所述药物递送系统被设计为用于肺药物递送(例如通过吸入)，用于将活性剂以治疗有效的方式递送至肺循环。在一个实施方式中，药物递送系统具有优于其他药物递送方法(例如对酶促失活敏感的药物制品的口、皮下和静脉内施用)的优点，或者防止其他小分子在达到目标位点之前在局部外周组织和脉管组织中被降解。

[0010] 在本文公开的一个实施方式中，公开了对有需要的患者提供活性剂的方法，所述方法包括选择会在患者内降解的活性剂，其中活性剂的有效性被所述降解降低；将活性剂与二酮哌嗪结合，产生适用于肺吸入的药物组合物；和对患者提供药物组合物，使得活性剂在比使用其他施用途径的标准剂量更低的剂量下，以治疗有效量到达目标位点，而基本上不被降解或失活。

[0011] 本文还公开了治疗疾病或状况的方法，所述方法包括选择正在用不稳定的药剂治疗的患者或具有能够用不稳定的活性剂治疗的病症的患者；提供下述组合物，所述组合物包含与二酮哌嗪结合的不稳定的活性剂；和通过肺吸入将组合物施用给患者；从而治疗疾病或状况。

[0012] 在另一实施方式中，药物递送系统避免了活性剂被首过代谢(first pass metabolism)降解，其中活性剂在肺中被施用进动脉循环，并且通过避免在静脉血循环中、外周组织中、胃肠系统中或肝中发生的降解，以治疗有效的水平被递送至目标器官。在该实施方式中，活性剂可以以比通过其他施用途径所需的更低的浓度被递送。在一个具体的实施方式中，活性剂是小分子，包括与血清素受体结合的分子和属于血清素受体激动剂的分子。在一个实施方式中，所述分子诱导脑中血管的血管收缩，减轻肿胀和头痛。在一个实施方式中，组合物被用于治疗中度到严重的头痛，所述头痛干扰受试者日常工作的表现，并且显示恶心、呕吐和对光与噪音敏感的症状。

[0013] 在另一实施方式中，二酮哌嗪是2,5-二酮-3,6-二(4-X-氨基丁基)哌嗪或其可药用盐；其中X选自由琥珀酰基、戊二酰基、马来酰基和富马酰基组成的组。在另一实施方式中，药物组合物是可吸入的干粉配制物。还在另一实施方式中，可吸入的干粉配制物还包含可药用的载剂或赋形剂。

[0014] 在一个实施方式中，使用干粉吸入系统，通过肺吸入将可吸入的干粉配制物提供给患者。在另一实施方式中，系统包含带有或不带有容器的干粉吸入器和干粉配制物。

[0015] 在一个示例性的实施方式中，提供了用于治疗偏头痛的方法，所述方法包括对需要治疗的患者通过口吸入施用干粉组合物；其中干粉组合物包含用于治疗偏头痛的活性剂，包括曲坦如舒马曲坦、阿莫曲坦(almotriptan)、依立曲坦(eletriptan)、夫罗曲坦(frovatriptan)、那拉曲坦(naratriptan)、利扎曲坦(rizatriptan)、佐米曲坦(zolmitriptan)及其可药用盐，和经取代的二酮哌嗪如富马酰基二酮哌嗪，或二酮哌嗪盐如富马酰基二酮哌嗪二钠。可以根据患者的需要或根据医师决定和指导，在偏头痛发作时将干粉组合物施用给患者。在一个实施方式中，通过提供与其他施用模式所需相比降低的曲坦量，曲坦的剂量能够降低或避免与可注射的药物治疗或片剂药物治疗相关的不想要的副作用，包括潮红、出汗、眩晕(vertigo)、疲劳(fatigue)、发麻(tingling)、困倦(drowsiness)、头晕(dizziness)、口干、胃灼热(heartburn)、腹痛、腹部绞痛(abdominal cramps)、虚弱、感觉温暖或寒冷、来自片剂和鼻喷雾的苦味，和来自注射点的局部烧灼感。

[0016] 在一个具体的实施方式中，治疗与偏头痛相关的症状的方法包括，通过吸入对需要所述治疗的受试者施用治疗有效量的干粉药物组合物，所述干粉药物组合物在组合物中包含曲坦，包括舒马曲坦、阿莫曲坦、依立曲坦、夫罗曲坦、那拉曲坦、利扎曲坦、佐米曲坦及其可药用盐，和经取代的二酮哌嗪，包括3,6-双-[(N-富马酰基-4-氨基丁基)]-2,5-二酮哌嗪或3,6-双-[(N-富马酰基-4-氨基丁基)]-2,5-二酮哌嗪二钠盐。在某些实施方式中，药物组合物可包括下述干粉，所述干粉包含可药用的载剂或其他无活性剂。在一些实施方式中，干粉组合物中曲坦(例如舒马曲坦琥珀酸盐)的量可根据受试者的需求变化，例如，曲坦用量可以是1mg或更多。在示例性的实施方式中，用于肺吸入的粉末中舒马曲坦或其盐(包括琥珀酸舒马曲坦)的量可在从约1mg到约50mg的范围内被施用。在另一实施方式中，曲坦是利扎曲坦的盐，包括但不限于苯甲酸盐。在其他实施方式中，曲坦盐可以是例如阿莫曲坦苹果酸盐、夫罗曲坦琥珀酸盐、依立曲坦氢溴酸盐和那拉曲坦盐酸盐。在某些实施方式中，干粉组合物可任选地以按重量计从约0.5％到约30％范围内的量包含氨基酸如脂肪族氨基酸，例如丙氨酸、甘氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、正亮氨酸。在一个具体的实施方式中，干粉组合物包含氨基酸L-亮氨酸。在一些实施方式中，药物组合物可包含微粒，其中微粒可包含1)二酮哌嗪，和以下至少一种：血清素受体激动剂如曲坦，和脂肪族氨基酸。曲坦和/或脂肪族氨基酸可以被掺入二酮哌嗪微粒中、粘附在二酮哌嗪微粒上、与二酮哌嗪微粒复合，或涂布在二酮哌嗪微粒上。在一些实施方式中，二酮哌嗪微粒可被以下至少一种物质涂布：血清素受体激动剂如曲坦，和脂肪族氨基酸。

[0017] 在可选的实施方式中，治疗偏头痛的方法可包括组合疗法，所述方法通过口吸入施用包含曲坦的干粉组合物，并任选地施用第二药物处理或药物，例如选择性的血清素再吸收抑制剂如氟西汀和度洛西汀，所述第二药物处理或药物可以通过其他施用途径如口服片剂或注射来给予。在一个实施方式中，组合疗法可包含可通过吸入被施用的、包含曲坦和一种或多种额外药物的干粉组合物。

[0018] 在本发明公开的方法的另一个实施方式中，对患者施用组合物的步骤包括使用呼吸驱动的、带有或不带有容器的干粉吸入器，通过吸入对干粉组合物进行肺施用，其中所述容器可以是药筒，例如用于可重复使用的吸入器或一次性吸入器的单位剂量药筒。在这一实施方式和其他实施方式中，干粉吸入器系统包括高阻力干粉吸入器，所述高阻力干粉吸入器使用时通过其导管的气流阻力值为每分钟约0.0065到约0.200√(kPa)/L，其中使用中的干粉吸入器的气流分布从约10％到约30％通过容器，这产生约2kPa到约20kPa的峰值吸入压强差，和每分钟7L到约70L之间的峰值流速。

附图说明

[0019] 图1展示了含有舒马曲坦-Na_2FDKP喷雾干燥粉末的溶液的HPLC色谱图。

[0020] 图2A和B是通过本发明方法制备的、包含舒马曲坦-Na_2FDKP的三种粉末的扫描电子显微镜照片。图A和B表示不含L-亮氨酸的粉末颗粒。含有10％亮氨酸的粉末颗粒(图C和D)和用20％亮氨酸制备的粉末颗粒(图E和F)。

[0021] 图3展示了施用后4小时的时间段中，通过吹入施用舒马曲坦-Na_2FDKP之后血样中剂量标准化的舒马曲坦浓度，与通过SC注射施用的舒马曲坦和和通过滴注施用的舒马曲坦鼻喷雾相比的图表。

[0022] 图4展示了作为鼻喷雾施用舒马曲坦、静脉内施用舒马曲坦和通过吹入施用舒马曲坦-Na_2FDKP之后犬血中的平均舒马曲坦水平，与暴露于空气吹入的对照犬相比的图表。

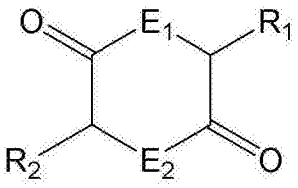
[0023] 图5展示了药物动力学数据的图标，显示与通过鼻滴注施用的Imitrex®和通过吹入施用的舒马曲坦-Na_2FDKP相比，静脉内施用的舒马曲坦对血管直径的影响。

[0024] 术语定义

[0025] 在阐述本发明之前，提供下文中将使用的某些术语的理解可能是有帮助的：

[0026] 活性剂：在本文中使用时，“活性剂”包括药物、药用物质和生物活性剂。活性剂可以是小分子，其分子量典型地小于约1,000，不必须具有重复的单元。活性剂也可以是有机大分子，包括核酸、合成的有机化合物、多肽、肽、蛋白质、多糖和其他糖，和脂质。肽、蛋白质和多肽均为通过肽键连接的氨基酸链。肽通常被认为少于40个氨基酸残基，但是可以包含更多。蛋白质是典型地含有多于40个氨基酸残基的多聚体。如本领域已知和本文中所使用的术语“多肽”可以表示肽、蛋白质或任意长度的含有多个肽键的任何其他氨基酸链，但是通常含有至少10个氨基酸。活性剂可属于大量生物活性类别，例如血管活性剂、神经活性试剂、激素、抗凝血剂、免疫调节剂、细胞毒素剂、抗生素、抗病毒剂、抗原和抗体。更具体地，活性剂可以包括但不限于胰岛素及其类似物、生长激素、甲状旁腺素(PTH)、生长素释放肽、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、高血糖素样肽1(GLP-1)，和此类肽的类似物，炔，环孢菌素，氯吡格雷和PPACK(D-苯丙氨酰基-L-脯氨酰-L-精氨酸氯甲基酮)，抗体及其片段，包括但不限于：人源化的或嵌合的抗体；F(ab)、F(ab)$_2$或单链抗体(单独的或与其他多肽融合)；针对癌症抗原的治疗或诊断性单克隆抗体、细胞因子、传染剂、炎症介质、激素和细胞表面抗原。

[0027] 二酮哌嗪：在本文中使用时，“二酮哌嗪”或“DKP”包括落入通式1范围内的二酮哌嗪及其衍生物、类似物和经修饰物，前述任何物质的盐形式和非盐形式，其中在位置1和4上的环原子E_1和E_2为O或N，并且分别位于位置3和6的侧链R_1和R_2中至少一个包含羧酸(羧化物)基团。根据式1的化合物包括，但不仅限于二酮哌嗪、吗啉二酮和二氧六环二酮(diketodioxane)及其取代类似物。

[0028] 

[0029] 式1

[0030] 除了用于制造空气动力学合适的微粒外，二酮哌嗪还可通过在生理pH下快速溶解从而释放活性剂并加速其吸收进入循环中，来有助于活性剂的递送。二酮哌嗪可形成包含药物的颗粒，或药物可被吸附在其上的颗粒。药物和二酮哌嗪的组合可赋予改善的药物稳定性。这些颗粒可通过多种施用途径施用。作为干粉，这些颗粒可根据颗粒大小通过吸入呼吸系统的特定区域而被递送。另外，所述颗粒可做得足够小，以用于掺入静脉的悬浮液剂型中。也可用被掺入悬浮液、药片或胶囊的颗粒口服递送。

[0031] 在一个实施方式中，二酮哌嗪是3,6-二(富马酰-4-氨基丁基)-2,5-二酮哌嗪(富马酰二酮哌嗪，FDKP)。FDKP可包含以其酸形式或盐形式的微粒，所述微粒可以在悬浮液中被雾化或施用。

[0032] 在另一实施方式中，DKP是3,6-二(4-氨基丁基)-2,5-二酮哌嗪(其可通过(热)缩合氨基酸赖氨酸形成)的衍生物。示例性的衍生物包括3,6-二(琥珀酰-4-氨基丁基)-、3,6-二(马来酰-4-氨基丁基)-、3,6-二(戊二酰-4-氨基丁基)-、3,6-二(丙二酰-4-氨基丁基)-、3,6-二(乙二酰-4-氨基丁基)-和3,6-二(富马酰-4-氨基丁基)-2,5-二酮哌嗪。美国专利Nos.5,352,461、5,503,852、6,071,497和6,331,318(其中每份资料的有关二酮哌嗪和二酮哌嗪介导的药物递送所教导的全部内容，通过引用并入本文)也描述了可以使用的DKP的例子。DKP盐的用途描述于美国专利No.7,820,676中，其关于二酮哌嗪盐所教导的全部内容通过引用并入本文。使用DKP微粒的肺药物递送公开于美国专利No.6,428,771中，其通过引用整体并入本文。与结晶DKP颗粒上活性剂吸附相关的其他细节可参阅美国专利Nos.7,799,344和7,803,404，所述资料通过引用整体并入本文。

[0033] 药物递送系统：本文使用“药物递送系统”表示用于递送一种或多种活性剂的系统。

[0034] 干粉：本文使用“干粉”是指未悬浮于或溶解于推进剂、载体或其它液体中的精细微粒组合物。其并非旨在表示必须完全不含任何水分子。

[0035] 每次填充的可吸入级分百分比(%RF/填充)：在本文中使用时，“%RF/填充”是指从吸入器或药物递送系统发出的粉末颗粒量，所述颗粒在可吸入的范围内，并且可以小于5.8μm，其根据填充进吸入器或药物递送系统的粉末的总量被标准化。在一些实施方式中，吸入器包含用于含有干粉的药筒。

[0036] 微粒：本文使用术语“微粒”包括直径通常为0.5到100微米的颗粒，尤其是直径小于10微米的微粒。多种实施方式会需要更具体的尺寸范围。微粒可以是如通过DKP酸的pH受控沉淀所制造的典型的具有不规则表面和内部空隙的晶片(crystalline plate)的集合。在这类实施方式中，可以通过沉淀步骤将活性剂捕获或涂布在微粒的晶体表面上。微粒也可以是由DKP盐组成的球形壳或塌陷的(collapsed)球形壳，活性剂分散于其中各处。典型地，这类颗粒可以通过喷雾干燥DKP与活性剂的共溶液来获得。这类颗粒中的DKP盐可以是无定形的。前文的描述应当被理解为示范性的。该术语还考虑和包括了其他形式的微粒。

[0037] 外周组织：本文使用“外周组织”表示与器官或脉管相连的任何结缔组织或间质组织(interstitial tissue)。

[0038] 增强(potentiation)：通常，增强是指可以将一些药剂的效力或活性提高至以其他方式所能到达的水平之上的条件或作用。相似地，其可直接指经提高的效应或活性。

[0039] 肺吸入(pulmonary inhalation)：本文使用“肺吸入”用于表示通过吸入施用药物制剂，使得它们到达肺，尤其是到达肺的肺泡区的具体实施方式。典型地，吸入通过口进行，但是在替代性的实施方式中其可表示通过鼻吸入。

具体实施方式

[0040] 本文公开了利用药物递送系统治疗疾病或病症的方法，所述药物递送系统能够有效地将活性剂递送至肺循环，使得活性剂进入肺循环并且以治疗量被递送到作用位点。疾病或病症的治疗方法包括对患者施用配制物，所述配制物能够将活性剂直接或间接递送进肺循环，从而进入动脉循环，并且可以避免活性剂被肺的局部外周组织和/或脉管组织中的酶或其他机制降解。在一个实施方式中，方法包括使用药物递送系统对活性剂进行有效治

疗的递送，所述药物递送系统允许活性剂被非常迅速地肺吸收进循环中，并提高其有效的生物利用度。在该实施方式中，可以通过该施用方法递送更低剂量的活性剂。在类似的实施方式中，可以达到通过其他施用方式不可行的有效剂量。

[0041] 在本文的实施方式中，公开了用于治疗疾病的方法。本发明人认识到需要以非侵入性的方式将药物直接递送至体循环，尤其是动脉循环，使得药物在通过静脉系统返回之前达到目标器官。与通过静脉内、皮下或其他肠胃外途径的可比较的施用的结果相比，该途径可反常地导致更高的对活性剂的峰值目标器官暴露。与口施用相比可以获得类似的优点，因为即使使用在消化道中提供降解保护的配制物时，吸收后活性剂也进入静脉循环。

[0042] 在一个实施方式中，药物递送系统可以与任何类型的下述活性剂一起使用，所述活性剂在与任何其他施用途径(例如口、静脉内、经皮和皮下施用)所遭遇的外周或血管静脉组织中的局部降解酶或其他降解机制(例如分子包括小分子、蛋白质或肽的氧化、磷酸化或任何修饰)直接接触时被迅速地代谢和/或降解。在该实施方式中，所述方法可包含鉴定和选择下述活性剂的步骤，所述活性剂的活性通过口、皮下或静脉内施用被代谢或降解。这与可以通过这类施用方式有效递送的肽(例如胰岛素)不同。在这些实施方式中，施用药物的这种方法对于例如治疗的快速发生而言是有利的，因为药物能够通过动脉循环更加迅速地到达目标器官而不经过侵入性疗法如注射。

[0043] 在某些实施方式中，治疗疾病或病症的方法包括下述步骤：选择用于吸入的合适载剂并将活性物质递送至肺泡。在这一实施方式中，载剂可与一种或多种活性剂结合形成药物/载剂复合物，其可以作为避免活性剂在肺外周和血管静脉组织中快速降解的组合物来施用。在一个实施方式中，载剂是二酮哌嗪。

[0044] 本文所述方法可以被用于递送许多类型的活性剂，包括小分子和生物制品(biologicals)。在具体的实施方式中，所述方法利用有效地将治疗量的活性剂(包括小分子或肽激素)快速递送进动脉循环中的药物递送系统。在一个实施方式中，一种或多种活性剂包括但不限于对降解或失活敏感的肽、蛋白质、lipokines、小分子药物制剂、核酸等等；将活性剂配制成包含二酮哌嗪的干粉组合物，并使用药筒和干粉吸入器通过肺吸入将活性剂递送进全身性循环中。在一个实施方式中，所述方法包括选择对例如真皮或肺的局部血管或外周组织中的酶敏感的肽。本发明的方法允许活性剂避免或减少与外周组织、静脉或肝代谢/降解的接触。在另一实施方式中，对全身性递送而言，活性剂应当在肺里没有特异性受体。

[0045] 在替代性的实施方式中，药物递送系统也可以被用于递送天然存在的、重组或合成来源的用于治疗病症或疾病的治疗性肽或蛋白质，包括但不限于脂联蛋白、胆囊收缩素(cholecystokinin,CCK)、胰泌素(secretin)、胃泌素(gastrin)、胰高血糖素、促胃动素、生长抑素(somatostatin)、脑利钠肽(brain natriuretic peptide,BNP)、心房利钠肽(atrial natriuretic peptide,ANP)、甲状旁腺激素(parathyroid hormone)、甲状旁腺激素相关肽(PTHrP)、IGF-1、生长激素释放因子(GHRF)、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、抗-IL-8抗体、IL-8拮抗剂(包括ABX-IL-8)；整联蛋白β-4前体(ITB4)受体拮抗剂、脑啡肽、痛敏肽(nociceptin)、痛稳素(nocistatin)、孤啡肽FQ2、降钙素、CGRP、血管紧张素、P物质、神经激肽A、胰多肽、神经肽Y、δ-睡眠-诱导肽、前列腺素(prostaglandings)(包括PG12)、LTB受体阻滞剂(包括LY29311、BIIL 284、CP105696)；血管活性肠肽(vasoactive

intestinal peptide)；普坦类(triptans)(如舒马普坦)和lipokines(如C16:1n7)或棕榈油酸酯(palmitoleate)或其类似物。还在另一实施方式中，活性剂是小分子药物。

[0046] 在一些实施方式中，干粉配制物是稳定的组合物，并且可以包含下述微粒，所述微粒适用于吸入并且在肺中快速溶解并将药物如血清素受体激动剂快速递送至肺循环。用于肺施用的合适颗粒尺寸可以是直径小于10μm，优选地小于5μm。能够达到肺泡的示范性的颗粒尺寸是直径范围从约0.5μm到约5.8μm。这样的尺寸特别表示空气动力学直径，但是通常也同样对应于实际的物理直径。这类颗粒能够达到肺毛细管，并且可以避免与肺中的外周组织广泛接触。在这一实施方式中，药物可以以快速方式被递送至动脉循环，并且避免活性成分在体内达到目标或作用位点之前被酶或其他机制降解。在一个实施方式中，包含血清素受体调节物如血清素受体激动剂和FDKP的用于肺吸入的干粉组合物可包含微粒，其中从约35％到约75％的微粒具有小于5.8μm的空气动力学直径。

[0047] 多个实施方式中展示的递送方法能够提供到达活性剂作用位点的更直接的路径。因此，除了避免降解之外，尽管在一些情况下仍然部分归因于避免降解，但是活性剂的生物分布可区别于通过下述递送方式实现的生物分布，所述递送方式在达到体内作用位点之前必须吸收进入静脉循环并通过静脉循环来运行。因此，使用本文公开的实施方式时，对静脉血取样来测定活性剂浓度可能低估了作用位点处的活性剂浓度，与之相比，使用其他施用方式时可能高估所述浓度。活性剂越不稳定，该效应越显著。对具有多种效应和多个作用位点的活性剂而言，可以观察到不同的效应群(constellation of effects)，因为不同作用位点处的相对浓度会与使用其他方式所实现的浓度不同。这可进一步有助于更有效的生物利用度、避免不想要的效应等等。

[0048] 在一个实施方式中，可吸入的配制物包含干粉配制物，所述干粉配制物包含血清素受体激动剂与二酮哌嗪，包括2,5-二酮-3,6-二(4-X-氨基丁基)哌嗪，或二酮哌嗪的盐；其中X选自由琥珀酰基、戊二酰基、马来酰基和富马酰基组成的组。在该实施方式中，可吸入的配制物可包含用于吸入的微粒，所述微粒包含具有上述空气动力学特征的活性成分。在一个实施方式中，活性成分的用量可以由本领域常规技术人员确定，然而，本发明的微粒可根据患者的需要载有多种用量的活性成分。例如，对血清素受体激动剂而言，配制物中微粒可包含从约1％(w/w)到约75％(w/w)的活性成分。在某些实施方式中，可吸入的配制物可包含从约10％(w/w)到约30％(w/w)的药物组合物，并且也可包含可药用载剂或赋形剂，例如表面活性剂，例如聚山梨酯80。在这一实施方式中，可以一天一次到约一天四次或者根据患者需要对患者施用血清素受体激动剂，配制物中的血清素受体激动剂剂量范围从约0.05mg直至约5mg。

[0049] 在一个实施方式中，可以使用干粉吸入器，通过吸入以干粉配制物形式对患者施用包含活性成分的配制物，所述干粉吸入器例如为例如美国专利No.7,305,986和美国专利申请系列No.10/655,153(US 2004/0182387)中公开的吸入器，所述公开内容通过引用并入本文。也可以根据需要，施用包含活性成分的干粉配制物的重复吸入。在一些实施方式中，配制物可以每天施用一次、两次、三次或四次。

[0050] 还在另一个实施方式中，治疗偏头痛的方法包括施用包含下述二酮哌嗪的可吸入干粉组合物，所述二酮哌嗪具有式2,5-二酮-3,6-二(4-X-氨基丁基)哌嗪，其中X选自琥珀酰基、戊二酰基、马来酰基和富马酰基。在这一实施方式中，干粉组合物可包含二酮哌嗪盐。

还在另一实施方式中，提供了含有或不含有可药用载剂或赋形剂的干粉组合物，其中二酮哌嗪是2,5-二酮-3,6-二-(4-富马酰基-氨基丁基)哌嗪。

[0051] 在另一个示例性的实施方式中，公开了使用治疗有效的药物组合物治疗偏头痛的方法，所述药物组合物包含用于肺递送的粉末，其中所述粉末包含二酮哌嗪微粒和用于治疗偏头痛的活性剂如血清素受体激动剂。在这一实施方式中，药物组合物包含例如二酮哌嗪，包括FDKP或FDKP盐，例如FDKP的二价盐，包括FDKP二钠，和作为活性剂的小分子，包括血管收缩药。血管收缩药的例子是血清素受体激动剂，包括曲坦，如舒马曲坦、阿莫曲坦、依立曲坦、夫罗曲坦、那拉曲坦、利扎曲坦、佐米曲坦及其可药用盐，包括舒马曲坦琥珀酸盐、利扎曲坦苯甲酸盐、阿莫曲坦苹果酸盐。在一个实施方式中，可以以范围从至少约0.1mg、至少约1mg、至少约5mg、约50mg或更少、约40mg或更少、约1mg到约50mg、约5mg到约30mg、约10mg到约20mg、约1mg、约10mg、约20mg的量，或由任意这些数值界定的范围内、或任意这些数值之间的任意量，将血管收缩药例如曲坦提供给需要治疗的患者。包含曲坦的药物组合物可以有规律地给予，包括每天、每天两次、每天三次等等，和/或可以根据需要在偏头痛症状发生时给予。在一个实施方式中，可以通过吸入将曲坦施用给患者。在一个具体的实施方式中，通过口吸入将曲坦提供给患者，用于递送至肺中动脉循环中。

[0052] 在一个示例性的实施方式中，药物递送配制物可包含脂肪族氨基酸，例如丙氨酸、甘氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、正亮氨酸和丝氨酸。在某些实施方式中，脂肪族氨基酸按重量计是组合物的约0.5％到约30％。在一个具体的实施方式中，药物组合物包含L-亮氨酸。在一个实施方式中，药物组合物包含用于口吸入的包含FDKP二钠盐、舒马曲坦和L-亮氨酸的干粉。

[0053] 本文中还公开但不限于如下的实施方式：

[0054] 实施方式1.包含微粒的药物组合物，所述微粒包含有效量血清素受体激动剂、脂肪族氨基酸和二酮哌嗪或其盐，所述脂肪族氨基酸按重量计是所述组合物的约0.5％到约30％，并且所述血清素受体激动剂被吸附在二酮哌嗪或其盐上，其中所述二酮哌嗪是3,6-二(4-X-氨基丁基)-2,5-二酮哌嗪或其可药用盐；其中X选自由琥珀酰基、戊二酰基、马来酰基和富马酰基组成的组。

[0055] 实施方式2.根据实施方式1所述的药物组合物，其为干粉。

[0056] 实施方式3.根据实施方式1所述的药物组合物，其中所述血清素受体激动剂是血管收缩药。

[0057] 实施方式4.根据实施方式1-3中任一项所述的药物组合物，其中所述血清素受体是曲坦。

[0058] 实施方式5.根据实施方式4所述的药物组合物，其中所述曲坦选自由舒马曲坦、阿莫曲坦、依立曲坦、夫罗曲坦、那拉曲坦、利扎曲坦、佐米曲坦及其可药用盐组成的组。

[0059] 实施方式6.根据实施方式4所述的药物组合物，其中所述曲坦是舒马曲坦琥珀酸盐。

[0060] 实施方式7.根据实施方式4所述的药物组合物，其中所述曲坦是利扎曲坦苯甲酸盐。

[0061] 实施方式8.根据实施方式1-3中任一项所述的药物组合物，包含3,6-双-[(N-富马酰基-4-氨基丁基)]-2,5-二酮哌嗪或其盐，和舒马曲坦或利扎曲坦。

[0062] 实施方式9.根据实施方式1-3中任一项所述的药物组合物，包含干粉形式的舒马曲坦和3,6-双-[(N-富马酰基-4-氨基丁基)]-2,5-二酮哌嗪。

[0063] 实施方式10.根据实施方式9的药物组合物，其中组合物中所述舒马曲坦大于1mg。

[0064] 实施方式11.根据实施方式1-3中任一项所述的药物组合物，其中所述脂肪族氨基酸是丙氨酸、甘氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、正亮氨酸或丝氨酸。

[0065] 实施方式12.根据实施方式1-3中任一项所述的药物组合物，其中所述组合物还包含L-亮氨酸。

[0066] 实施方式13.根据实施方式1-3中任一项所述的药物组合物，其中所述二酮哌嗪是3,6-双-[(N-富马酰基-4-氨基丁基]-2,5-二酮哌嗪或其盐。

[0067] 实施方式14.根据实施方式13所述的药物组合物，其中二酮哌嗪盐是3,6-双-[(N-富马酰基-4-氨基丁基)]-2,5-二酮哌嗪二钠盐。

[0068] 实施方式15.根据实施方式1-3中任一项所述的药物组合物，其还包含可药用的载剂或赋形剂。

[0069] 实施方式16.根据实施方式1-3中任一项所述的药物组合物，其中所述药物组合物被制备成用于口吸入的单位剂量。

[0070] 实施方式17.根据实施方式1-3中任一项所述的药物组合物，用于施用给哺乳动物，来治疗与偏头痛相关的症状。

[0071] 实施方式18.根据实施方式17所述的药物组合物，其中所述药物组合物通过吸入施用。

[0072] 实施方式19.根据实施方式18所述的药物组合物，其中使用呼吸驱动的干粉吸入系统将所述药物组合物通过肺吸入施用给所述哺乳动物。

[0073] 实施方式20.根据实施方式19所述的药物组合物，其中所述呼吸驱动的干粉吸入系统包含含有所述药物组合物的药筒。

[0074] 实施方式21.根据实施方式17所述的药物组合物，其中所述血清素受体激动剂用于治疗与偏头痛相关的中度到严重的头痛。

[0075] 实施方式22.用于施用给哺乳动物来治疗偏头痛相关症状的药物组合物，其包含：含有微粒的干粉组合物，所述微粒包含3,6-双-[(N-富马酰基-4-氨基丁基)]-2,5-二酮哌嗪、L-亮氨酸和曲坦，其中所述曲坦被吸附在所述3,6-双-[(N-富马酰基-4-氨基丁基)]-2,5-二酮哌嗪上，其中治疗有效量的所述干粉组合物通过口吸入被施用给所述哺乳动物，所述L-亮氨酸按重量计是所述组合物的约0.5％到约30％。

[0076] 实施方式23.根据实施方式1-22中任一项所述的药物组合物用于制造用来治疗偏头痛相关症状的药物的用途，其中所述治疗包括对需要治疗偏头痛症状的受试者施用。

[0077] 实施方式24.根据实施方式23所述的用途，其中通过吸入施用所述药物组合物。

[0078] 实施方式25.根据实施方式24所述的用途，其中使用呼吸驱动的干粉吸入系统，通过肺吸入将所述药物组合物施用给所述患者。

[0079] 实施方式26.根据实施方式25所述的用途，其中所述呼吸驱动的干粉吸入系统包含含有所述药物组合物的药筒。

[0080] 实施方式27.根据实施方式23-26中任一项所述的用途，其中所述血清素受体激动剂用于治疗与偏头痛相关的中度到严重的头痛。

[0081] 实施方式28.呼吸驱动的干粉吸入器用于制造用来治疗偏头痛相关症状的药物的用途，其中所述治疗包括对需要治疗偏头痛症状的受试者施用，所述呼吸驱动的干粉吸入器包含含有微粒的干粉药物组合物，所述微粒包含3,6-双-[(N-富马酰基-4-氨基丁基)]-2,5-二酮哌嗪、L-亮氨酸和曲坦，其中所述曲坦被吸附在所述3,6-双-[(N-富马酰基-4-氨基丁基)]-2,5-二酮哌嗪上，其中通过口吸入将治疗有效量的所述干粉组合物施用给所述患者，所述L-亮氨酸按重量计是所述组合物的约0.5％到约30％。

[0082] 实施方式29.根据实施方式28所述的用途，其中所述3,6-双-[(N-富马酰基-4-氨基丁基)]-2,5-二酮哌嗪为盐的形式。

[0083] 实施方式30.根据实施方式28所述的用途，其中所述3,6-双-[(N-富马酰基-4-氨基丁基)]-2,5-二酮哌嗪为非盐的形式。

[0084] 实施方式31.根据实施方式1-3和22中任一项所述的药物组合物，其中所述二酮哌嗪为盐的形式。

[0085] 实施方式32.根据实施方式23-26中任一项所述的用途，其中所述二酮哌嗪为盐的形式。

[0086] 实施方式33.根据实施方式1-3和22中任一项所述的药物组合物，其中所述二酮哌嗪为非盐的形式。

[0087] 实施方式34.根据实施方式23-26中任一项所述的用途，其中所述二酮哌嗪为非盐的形式。

[0088] 此外，本文中还公开但不限于如下的实施方案：

[0089] 实施方案1.含有效量血清素受体激动剂和二酮哌嗪或其盐的药物组合物。

[0090] 实施方案2.根据实施方案1所述的药物组合物，其为干粉。

[0091] 实施方案3.根据前述实施方案中任一项所述的药物组合物，其中所述血清素受体激动剂是血管收缩药。

[0092] 实施方案4.根据前述实施方案中任一项所述的药物组合物，其中所述血清素受体是曲坦。

[0093] 实施方案5.根据实施方案4所述的药物组合物，其中所述曲坦选自由舒马曲坦、阿莫曲坦、依立曲坦、夫罗曲坦、那拉曲坦、利扎曲坦、佐米曲坦及其可药用盐组成的组。

[0094] 实施方案6.根据实施方案4所述的药物组合物，其中所述曲坦是舒马曲坦琥珀酸盐。

[0095] 实施方案7.根据实施方案4所述的药物组合物，其中所述曲坦是利扎曲坦苯甲酸盐。

[0096] 实施方案8.根据前述实施方案中任一项所述的药物组合物，包含双-3,6-[(N-富马酰基-4-氨基丁基)]-2,5-二酮哌嗪或其盐，和舒马曲坦或利扎曲坦。

[0097] 实施方案9.根据前述实施方案中任一项所述的药物组合物，包含干粉形式的舒马曲坦和双-3,6-[(N-富马酰基-4-氨基丁基)]-2,5-二酮哌嗪。

[0098] 实施方案10.根据实施方案5、8或9的药物组合物，其中组合物中所述舒马曲坦大于1mg。

[0099] 实施方案11.根据前述实施方案中任一项所述的药物组合物，其还包含脂肪族氨基酸。

[0100] 实施方案12.根据实施方案11所述的药物组合物，其中所述脂肪族氨基酸是丙氨酸、甘氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、正亮氨酸或丝氨酸。

[0101] 实施方案13.根据实施方案11或12所述的药物组合物，其中所述脂肪族氨基酸按重量计是所述组合物的约0.5％到约30％。

[0102] 实施方案14.根据前述实施方案中任一项所述的药物组合物，其中所述组合物还包含L-亮氨酸。

[0103] 实施方案15.根据前述实施方案中任一项所述的药物组合物，其中所述二酮哌嗪是2,5-二酮-3,6-二(4-X-氨基丁基)哌嗪；其中X选自由琥珀酰基、戊二酰基、马来酰基和富马酰基组成的组；或其可药用盐。

[0104] 实施方案16.根据前述实施方案中任一项所述的药物组合物，其中所述二酮哌嗪是双-3,6[(N-富马酰基-4-氨基丁基]-2,5-二酮哌嗪或其盐。

[0105] 实施方案17.根据实施方案16所述的药物组合物，其中二酮哌嗪盐是双-3,6-[(N-富马酰基-4-氨基丁基)]-2,5-二酮哌嗪二钠盐。

[0106] 实施方案18.根据前述实施方案中任一项所述的药物组合物，其还包含可药用的载剂或赋形剂。

[0107] 实施方案19.根据前述实施方案中任一项所述的药物组合物，其中所述药物组合物被制备成用于口吸入的单位剂量。

[0108] 实施方案20.根据实施方案1-19中任一项所述的药物组合物，用于施用给哺乳动物，来治疗与偏头痛相关的症状。

[0109] 实施方案21.根据实施方案20所述的药物组合物，其中所述药物组合物通过吸入施用。

[0110] 实施方案22.根据实施方案21所述的药物组合物，其中使用呼吸驱动的干粉吸入系统将所述药物组合物通过肺吸入施用给所述患者。

[0111] 实施方案23.根据实施方案22所述的药物组合物，其中所述呼吸驱动的干粉吸入系统包含含有所述药物组合物的药筒。

[0112] 实施方案24.根据实施方案20-23中任一项所述的药物组合物，其中所述血清素受体激动剂用于治疗与偏头痛相关的中度到严重的头痛。

[0113] 实施方案25.用于施用给哺乳动物来治疗偏头痛相关症状的药物组合物，其包含：包含双-3,6[(N-富马酰基-4-氨基丁基)]-2,5-二酮哌嗪、L-亮氨酸和曲坦的干粉组合物，其中治疗有效量的所述干粉组合物通过口吸入被施用给所述患者。

[0114] 实施方案26.治疗偏头痛相关症状的方法，包括：对需要治疗偏头痛症状的受试者施用根据实施方案1-19中任一项所述的药物组合物。

[0115] 实施方案27.根据实施方案26所述的方法，其中通过吸入施用所述药物组合物。

[0116] 实施方案28.根据实施方案27所述的方法，其中使用呼吸驱动的干粉吸入系统，通过肺吸入将所述药物组合物施用给所述患者。

[0117] 实施方案29.根据实施方案28所述的方法，其中所述呼吸驱动的干粉吸入系统包含含有所述药物组合物的药筒。

[0118] 实施方案30.根据实施方案26-29中任一项所述的方法，其中所述血清素受体激动剂用于治疗与偏头痛相关的中度到严重的头痛。

[0119] 实施方案31.治疗偏头痛的方法，包括：

[0120] 为具有中度到严重偏头痛症状的患者提供呼吸驱动的干粉吸入器，所述呼吸驱动的干粉吸入器包含含有3,6-双-[(N-富马酰基-4-氨基丁基)]-2,5-二酮哌嗪、L-亮氨酸和曲坦的干粉组合物；和

[0121] 其中通过口吸入将治疗有效量的所述干粉组合物施用给所述患者。

[0122] 实施方案32.根据实施方案31所述的药物组合物，其中所述3,6-双-[(N-富马酰基-4-氨基丁基)]-2,5-二酮哌嗪为盐的形式。

[0123] 实施方案33.根据实施方案31所述的药物组合物，其中所述3,6-双-[(N-富马酰基-4-氨基丁基)]-2,5-二酮哌嗪为非盐的形式。

[0124] 实施方案34.根据实施方案1-30中任一项所述的药物组合物或方法，其中所述二酮哌嗪为盐的形式。

[0125] 实施方案35.根据实施方案1-30中任一项所述的药物组合物或方法，其中所述二酮哌嗪为非盐的形式。

[0126] 实施例

[0127] 本文包括以下的实施例用于例证某些实施方式。本领域技术人员应当理解，实施例中公开的技术阐明了在本发明实践中发挥良好功能的代表性技术。然而，本领域技术人员根据本文的公开应当理解，可以在所公开的特定的实施方式中进行许多改变但是仍然获得相似或类似的结果，而不偏离本发明的思想和范围。

[0128] 实施例1

[0129] 舒马曲坦-富马酰基二酮哌嗪二钠(舒马曲坦-Na_2FDKP)干粉的制备和表征

[0130] 由舒马曲坦琥珀酸盐的可商业获得的片剂制备舒马曲坦-Na_2FDKP粉末。舒马曲坦琥珀酸盐(Imitrex®,GlaxoSmithKline)提取自悬浮于HPLC级水中形成溶液的压碎的片剂中。然后将溶液滤过0.45μm针头式滤器以去除未溶解的赋形剂，并使滤液经过季铵离子交换提取柱，以消除琥珀酸根基团。然后将溶液中浓度大于10mg/mL的舒马曲坦与溶液中浓度大于10mg/mL的Na_2FDKP溶液合并。Na_2FDKP提前制备，或通过用二当量的氢氧化钠溶解FDKP游离酸来制备。在一些实验中，舒马曲坦起始溶液与FDKP的浓度比大于1。在从约145℃到约200℃的输入温度和从约75℃到约85℃的输出温度下，将溶液喷雾干燥(B-290型Büchi迷你喷雾干燥器)。干燥用气是设定为流速约670L/hr的氮气。获得了干燥的粉末。

[0131] 为了测定粉末中舒马曲坦的量，将粉末样品溶于HPLC溶液中，并使用高压液相色谱(HPLC)系统测定含量。HPLC方法在存在FDKP时对舒马曲坦定量。图1展示了溶解的粉末溶液的HPLC色谱图，该图展示了能够容易地分离和鉴定这两种化合物。还通过热分析(TGA和DSC)测试粉末。表1展示了通过本发明方法制造的舒马曲坦-Na_2FDKP粉末特征的代表性数据，其中溶液中舒马曲坦琥珀酸盐浓度与FDKP的比例约为1.5。

[0132] 表1

[0133]

测定 (wt%)				级联冲击（Cascade impaction）	
舒马曲坦（按重量计%）	FDKP	% LOD	总计	% RF/填充	% CE
38.8*	37.0	3.4	79.2	17.9	68.0

[0134] *目标舒马曲坦水平＝40％

[0135] 通过本发明制造的舒马曲坦-Na_2FDKP粉末含有以重量计多达约40％的舒马曲坦。通过干燥失重(LOD)测定的水含量约为3.4％。使用美国专利申请系列No.12/473,125(US 2009/0308390)中所述的呼吸驱动吸入器时，每次填充的可吸入级分百分比约为18％，通过吸入器递送的或由吸入器发出的粉末量(药筒排空，CE)约为68％，所述专利申请的公开内容通过引用整体并入本文。

[0136] 表2阐述了整装干粉(bulk dry powder)的表征。

[0137] 表2

[0138]

测定(wt%)				级联冲击	
舒马曲坦（按重量计%）	FDKP	% LOD	Total	% RF/填充	% CE
38.8*	37.0	3.4	79.2	17.9	68.0

[0139] *目标舒马曲坦水平＝40％

[0140] 实施例2

[0141] 舒马曲坦-Na_2FDKP干粉-在大鼠中的药物代谢动力学(PK)和药物动力学(PD)研究

[0142] 粉末制备和表征：如上文实施例1中所述制备舒马曲坦-Na_2FDKP粉末，不同之处是舒马曲坦琥珀酸盐购自LGM Pharma(Boca Raton,FL)，并添加L-亮氨酸，从而研究得到的喷雾干燥形成的粉末的空气动力学性能是否被改进。以5g的规模制备总固体浓度为4.5％的三种饲料溶液。通过向去离子水中添加FDKP二钠盐、舒马普坦琥珀酸盐和L-亮氨酸(0-20wt％)并搅拌，制备进料溶液。用稀氨水将溶液滴定至pH 6.00。将得到的澄清饲料溶液真空滤过0.2μm PES滤器膜，并如实施例9中所述喷雾干燥，但是干燥用气流被设定为25kg/hr，雾化流约4kg/hr，雾化压强被设定为4bar。每种溶液中舒马曲坦琥珀酸盐浓度(基于干物质)为56％，以获得40％的舒马曲坦目标荷载。通过HPLC、级联冲击、卡尔·费歇尔滴定法、扫描电子显微镜(SEM)和振实密度(tap density)与堆密度(bulk density)分析粉末。这些研究的结果展示于表2和图2中。

[0143] 表2

[0144]

% L-亮氨酸	舒马曲坦测定(wt%)	%RF/填充	%CE	%水	堆密度 g/mL	振实密度 g/mL
0	39.8	9.8	58.8	1.9	0.25	0.38
10	37.6	61.3	93.3	5.2	0.18	0.38
20	38.8	63.3	88.2	4.4	0.18	0.31

[0145] 表2中的数据证实，对舒马曲坦-Na_2FDKP粉末而言，目标舒马曲坦含量和测量的舒马曲坦含量是可比较的。亮氨酸的添加改进了空气动力学性能。无亮氨酸的粉末具有9.8％的％RF/填充与58.8％CE，10％亮氨酸的添加将％RF/填充提高至61.3％并具有93.3％CE，20％亮氨酸的添加将RF/填充提高至63.3.％并具有88.2％CE。含亮氨酸的舒马曲坦-Na_2FDKP粉末具有比无亮氨酸的粉末更高的残余水含量。亮氨酸的添加还将粉末堆密度降低约30％。

[0146] 图2是表2中表征的三种粉末的扫描电子显微照片。如图A-F中所示，每种粉末具有不同的形态。无亮氨酸的颗粒是无均一性状的融合的片段(图A和B)。含10％亮氨酸的颗粒

(图C和D)基本上是具有平滑表面的球形,用20%亮氨酸制造的颗粒(图E和F)具有葡萄干样或褶皱的形态,这是胰岛素-FDKP盐粉末典型的形态。

[0147] 舒马曲坦-Na_2FDKP粉末的稳定性:还检验了粉末,以测定它们的稳定性程度。在暴露于25℃/60%相对湿度(RH)和40℃/70%RH的开放盘中,将粉末样品孵育三个月。在开始实验的第1、2和3个月,通过HPLC方法测定粉末样品。结果展示于下文表3和表4中。

[0148] 表3

[0149]

	储存条件:25°C/60%RH			
	舒马曲坦测定			
	初始	1 个月	2 个月	3 个月
0% L-亮氨酸粉末	39.8 (100%)	38.9% (98%)	39.9% (100%)	39.6% (98%)
10% L-亮氨酸粉末	37.6 (100%)	39.1% (104%)	40.0% (106%)	39.0% (104%)
20% L-亮氨酸粉末	38.8 (100%)	38.9% (100%)	40.2% (104%)	39.4% (102%)

[0150] 表4

[0151]

	储存条件:40°C/75%RH
	舒马曲坦测定

[0152]

	初始	7 天	14 天
0% L-亮氨酸粉末	39.8 (100%)	38.0 (95%)	37.8 (95%)
10% L-亮氨酸粉末	37.6 (100%)	38.8 (103%)	38.6 (103%)
20% L-亮氨酸粉末	38.8 (100%)	39.3 (101%)	39.3 (101%)

[0153] 数据显示甚至在暴露于25℃/60%RH下三个月后,含有或不含L-亮氨酸的组合物中舒马曲坦均无降解。然而,在更高的温度40℃/70%RH下,与含有L-亮氨酸的样品相比时,孵育1周和2周后观察到舒马曲坦含量的不显著的、但是轻微的降低。

[0154] 使用舒马曲坦-Na2FDKP粉末的大鼠中的吸入研究:在这些实验中使用如上文所述制备的粉末。在雌性Sprague Dawley大鼠(n=6/组)中对通过肺吹入作为舒马曲坦-Na2FDKP粉末(按重量计37.4%舒马曲坦)施用的舒马曲坦的PK谱进行评价,并与通过肺滴注施用的舒马曲坦鼻喷雾或通过静脉注射或皮下注射施用的舒马曲坦比较(表5)。

[0155] 表5

[0156]

组	检品	实现的舒马曲坦剂量(mg)
1	空气对照	0
2	静脉注射的舒马曲坦	0.358
3	皮下注射的舒马曲坦	0.358
4	通过肺吸入的舒马曲坦鼻喷雾	0.483
5	通过肺吸入的舒马曲坦-Na_2FDKP 粉末	0.169*

[0157] *实现的平均剂量

[0158] 在给药前和给药后2、5、10、15、30、60、90、120和240分钟时收集血样用于舒马曲坦分析。将动物分成两个亚组(n＝3/时间点)用于收集血。使用已经确定的LCMS测定法分析血清中的舒马曲坦。作为舒马曲坦-Na_2FDKP粉末吹入的舒马曲坦的最大浓度和生物利用度比通过液体滴注(鼻喷雾配制物)施用的舒马曲坦更高，并且与通过皮下注射施用的舒马曲坦是相当的(图3)。图3展示了吹入组中达到最大浓度的时间为5分钟，与之相比，肺液体滴注组中为15分钟。对于舒马曲坦肺吹入和肺液体滴注而言，总体的经剂量标准化的暴露是相似的，但是PK谱显著不同。在所有处理组中舒马曲坦被良好地耐受。在针对实际施用的剂量校正后，基于平均浓度曲线(n＝3/时间点/配制物)，使用无房室法(noncompartmental method)和非线性回归程序WinNonlin v5.2(表5)计算药物动力学参数。

[0159] 表6

[0160]

组	途径	AUC	C_{max}	t_{max}	$t_{1/2}$	生物利用度
		(min,ng/mL)/mg	ng/mL/mg	min	min	%
2	IV	273,729	26,719	2	30.4	100
3	SC	99,583	2309	5	36.6	36.4
4	LIS	70,063	776	15	45.8	25.6
5	INS	69,411	2145	5	24	25.4

[0161] *IV＝静脉内注射;SC＝皮下注射;LIS＝肺液体滴注;INS＝肺吹入

[0162] 显然，通过肺吹入作为Na_2FDKP舒马曲坦粉末施用的舒马曲坦的生物利用度与通过液体滴注施用的舒马曲坦鼻喷雾是相当的，但是其PK谱(t_{max},C_{max})与SC注射相似。

[0163] 实施例3

[0164] 舒马曲坦-Na_2FDKP干粉-在小猎犬中的PK和PD研究

[0165] 药物动力学研究:在公认的麻醉的犬中偏头痛模型中，评价舒马曲坦的药物动力学和药物代谢动力学谱。偏头痛的发病机制主要归因于颅血管(cranial vessel)的显著和延长的血管舒张周期。通过导致颈动脉血管舒张的辣椒辣素的单次动脉内注射，诱导偏头痛模型。动物接受空气对照(n＝2)，使用微型喷雾器通过鼻内滴注接受舒马曲坦(0.28mg/kg;n＝3)，通过肺吸入接受舒马曲坦-Na_2FDKP干粉(0.28mg/kg舒马曲坦;n＝3)或通过静脉内推注注射进外周血管接受舒马曲坦(0.03mg/kg;n＝2)。连续监测并记录心率、收缩压、舒张压、平均动脉血压，和颈动脉血流量和直径(平均、最大、最小流量)。连续收集数据并在舒马曲坦施用后的特定时间点作为1-分钟均值报告。研究内容展示于表7中，结果展示于图5中。

[0166] 表7.实验设计

[0167]

组编号	动物编号	模型诱导	检验材料	剂量水平 (mg/kg)	给药方案 [a,b]	监测周期
1	2	通过1-分钟灌输动脉内施用的辣椒辣素 (56 μg/min; 1 mL/min)	对照	0	气管内（吹入器）	30分钟的稳定基线，之后在施用辣椒辣素之后和舒马曲坦施用之前监测5分钟。 用检品给药后监测持续至少3小时
2	3		舒马曲坦 [c]	0.28	鼻喷雾（微型喷雾器）	
3	3		舒马曲坦 Na_2FDKP 粉末	0.29d	气管内（吹入器）	
4	2		舒马曲坦 [c]	0.030	静脉内	

[0168] [a]在所有给药过程中动物均被麻醉。

[0169] [b]用适当检品给药开始于模型诱导后5分钟时。

[0170] [c]可商业获得的产品(Imitrex®)。

[0171] [d]基于活性成分舒马曲坦-Na_2FDKP粉末的38％的含量，等效于0.75mg/kg粉末剂量。

[0172] 在给药前和给药后2、5、10、15、30、60、90、120和240分钟时收集来自犬的血样用于舒马曲坦分析。使用已经确定的LCMS测定法分析血清中的舒马曲坦。基于PK数据，用舒马曲坦-Na_2FDKP粉末组处理的一只动物显示没有接受到检品，这可能是由于技术困难。该动物显示异常可观的血管收缩，这是可疑的。该组中的另一动物显示较差的血管收缩和高水平的舒马曲坦暴露。推测来自这两只动物的血样管在收集中被不经意地调换了。因此，本文中所示的数据在包括(n＝3)和不包括(n＝2)错误给药的动物的情况下评估。两组数据均提示了相似的结果。

[0173] 舒马曲坦和对照品的施用未改变血压和心率，与施用的途径无关。舒马曲坦的全身暴露与血管舒张的降低相关。从辣椒辣素施用结束时到给药后3小时，包括对照在内的所有组都有颈动脉直径的降低。与鼻内和静脉内施用途径相比，舒马曲坦-Na_2FDKP粉末的吹入导致更显著的颈动脉收缩。血管收缩的程度在剂量组之间有显著差异，因此以相对于基线直径的血管直径的方式分析数据，或作为从辣椒辣素给药结束时起或从基线起的血管直径变化来分析数据。

[0174] 作为舒马曲坦-Na_2FDKP干粉、鼻喷雾、或静脉内注射施用的舒马曲坦的药物代谢动力学图谱(图4)与先前在大鼠中的PK研究一致。图4展示了雌性犬中通过肺吹入施用的舒马曲坦FDKP盐粉末(38％舒马曲坦)、通过鼻滴注和静脉注射施用的舒马曲坦的药物代谢动力学图谱，其中数据作为±SD绘制。数据显示到达最大平均峰值循环舒马曲坦浓度(T_{max})的时间对舒马曲坦-FDKP盐粉末而言为5分钟，对鼻滴注而言为60分钟。即使对舒马曲坦-Na_2FDKP干粉而言C_{max}和生物利用度都低得多，但是用舒马曲坦-Na_2FDKP吹入的动物显示与接受鼻喷雾的动物相比相似但是更快的药物动力学应答。

[0175] 图5展示了这些实验的结果。数据表明，从辣椒辣素结束到实验结束血管直径的降低在用舒马曲坦-Na_2FDKP粉末处理的组中是最大的。各组之间初始血管舒张的变化性使得分析复杂化，但是第2组(鼻喷雾)和第3组(舒马曲坦-Na_2FDKP干粉)对辣椒辣素有可比较的应答。用舒马曲坦-Na_2FDKP干粉处理的组经历了更大的血管净收缩，另外，该效应更快开始

发挥作用。

[0176] 尽管本发明根据具体的实施方式被具体地展示和描述，但是应当明白，上文公开内容和其他特征和功能的变化或者其替代方式可以根据期望被组合成其他不同的系统或应用。而且，本领域技术人员随后可进行多种目前无法预期或不曾预料到的替代方式、修饰、变化或改进，它们也意图被以下的权利要求书包括。

[0177] 除非另有说明，用于说明书和权利要求书中的表达成分数量、如分子量的性质、反应条件的所有数字等应理解为在所有情况下由术语“约”修饰。因此，除非指出反例，以下说明书和附加的权利要求书中公开的数量参数是近似值，其可根据本发明想要获得的所需性质而变化。至少，并不企图限制将等同原则应用于权利要求书的范围，每个数量参数至少应按照经报导的有效数字的位数并通过应用常规约数技术解释。不反对公开本发明广大范围的数量范围和参数为约数，而特定实施例中公开的数量值则是尽可能精确地报导的。然而，任何数量值固有地包含误差，这是从它们各自检测测量中发现的标准差必然地产生的。

[0178] 除非在本文另有说明或同上下文明显抵触，描述本发明的上下文中(特别是在以下的权利要求书上下文中)使用的术语“一个”(″a″，″an″)和“所述”(″the″)和类似的指代被解释为包括单数和复数。对本文数值范围的叙述仅意图用作为引用落入该范围的每个单独的值的速记方法(shorthand method)。除非本文另有说明，每个单独的值都被并入说明书，就像其被单独地并入本文一样。除非在本文另有说明或与上下文明显抵触，本文所述的所有方法可以以任何合适的顺序进行。本文所提供的任何和所有实例或举例文字(例如“例如”)的使用仅意欲用来更好地阐述本发明，而非对本发明所要求保护的范围设定限制。申请文件中的文字不应被理解为表示任何不要求保护的元素对本发明的实践而言是必需的。

[0179] 本文公开的备选元素或实施方式的分组不应解释为限制。各组成员可被单独提到或要求保护，或与本文发现的组的其它成员或其它元素任意组合。应当理解，由于便利和/或专利的原因，一组的一个或多个成员可以被包括进一组中或从该组删除。当任何这类包括或删除发生时，本申请文件被认为含有经改写的组，以满足对附加的权利要求书中所用的所有马库什组的书面描述。

[0180] 本文描述了本发明的某些实施方式，包括本发明的发明人已知的实现本发明的最佳模式。当然，本领域常规技术人员阅读上述描述后会明白这些所述实施方式的变更。本发明人预期熟练的技术人员能适当地采用这类变更，且本发明者意欲使得本发明以与本文特定描述不同的方式应用。因此，至少可适用的法律允许，本发明包括附加的权利要求书中所述的主体内容的所有修饰和等价物。另外，除非本文另有说明或与上下文明显抵触，在其所有可能变化中，上述元件的任何组合由本发明所包括。

[0181] 另外，在本申请文件中，引用了大量专利和印刷出版物作为参考文献。上述各参考文献和印刷出版物通过引用其整体并入本文。

[0182] 最后，应理解本文公开的实施方式仅用于阐述本发明的原则。其它可使用的修饰也在本发明的范围内。因此，通过示例而非限制的方式，可根据本文的教导利用本发明的备选形式。因此，本发明并非被限制为如精确地所示和所述的。

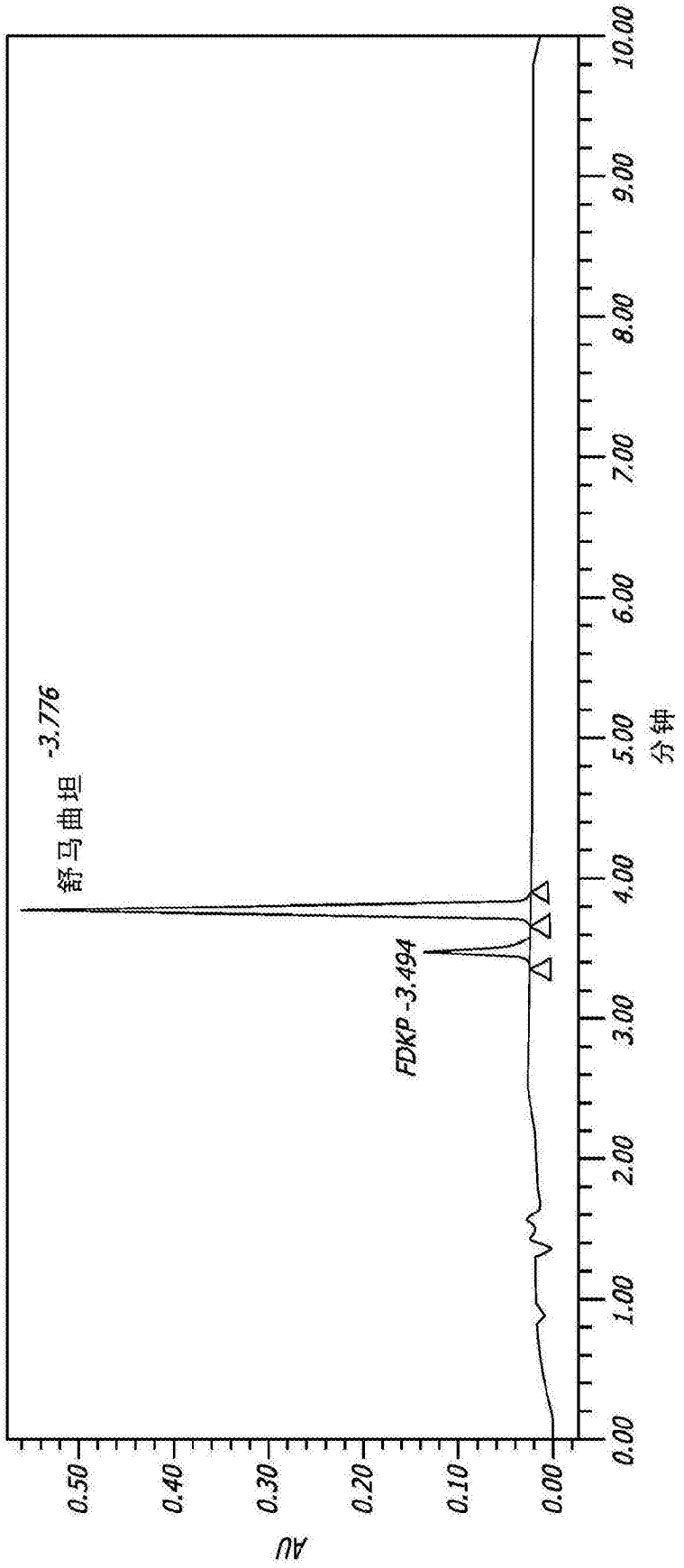

舒马曲坦 -3.776
FDKP -3.494
AU
0.50
0.40
0.30
0.20
0.10
0.00
0.00
1.00
2.00
3.00
4.00
5.00
6.00
7.00
8.00
9.00
10.00
分钟

图1

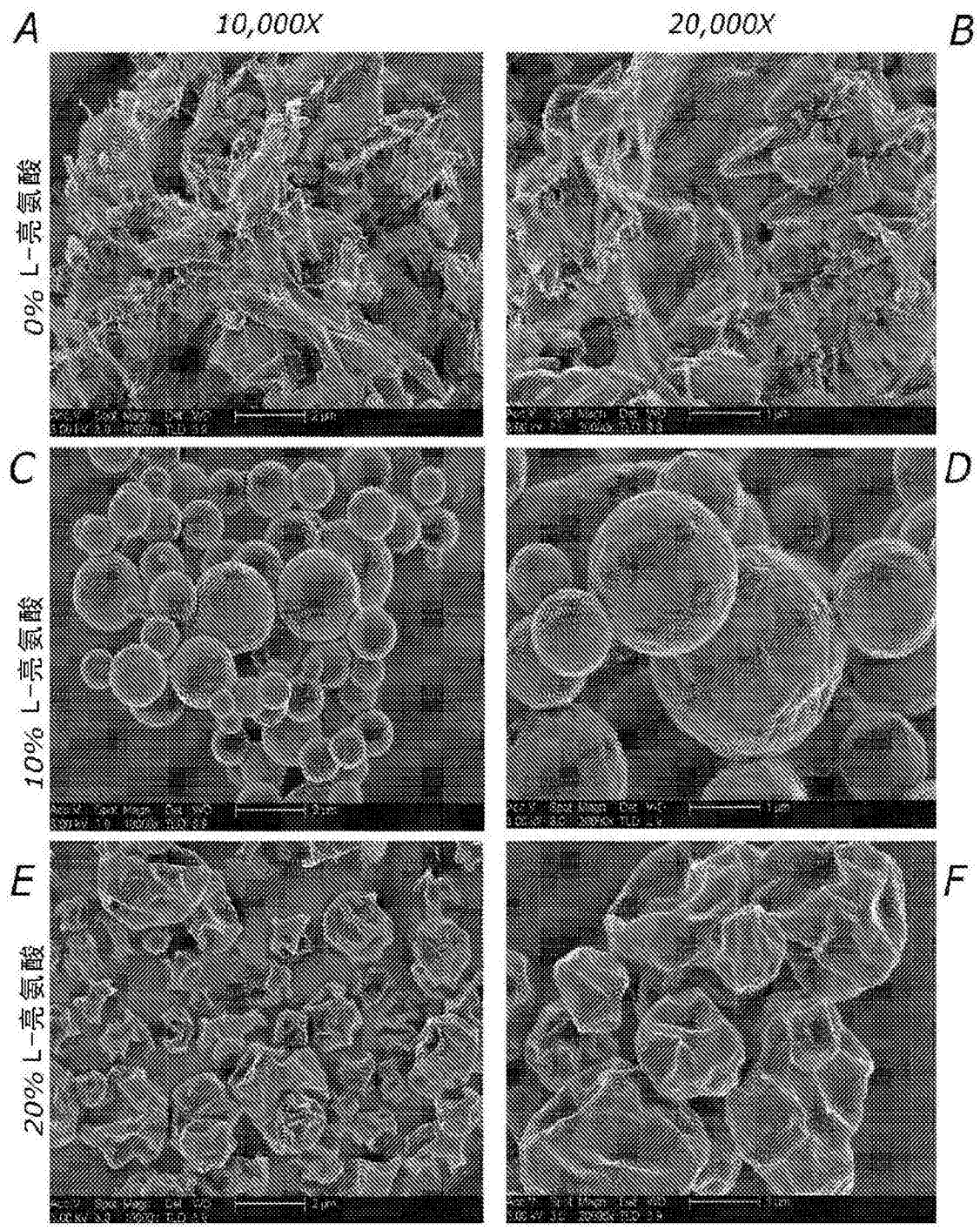


图2

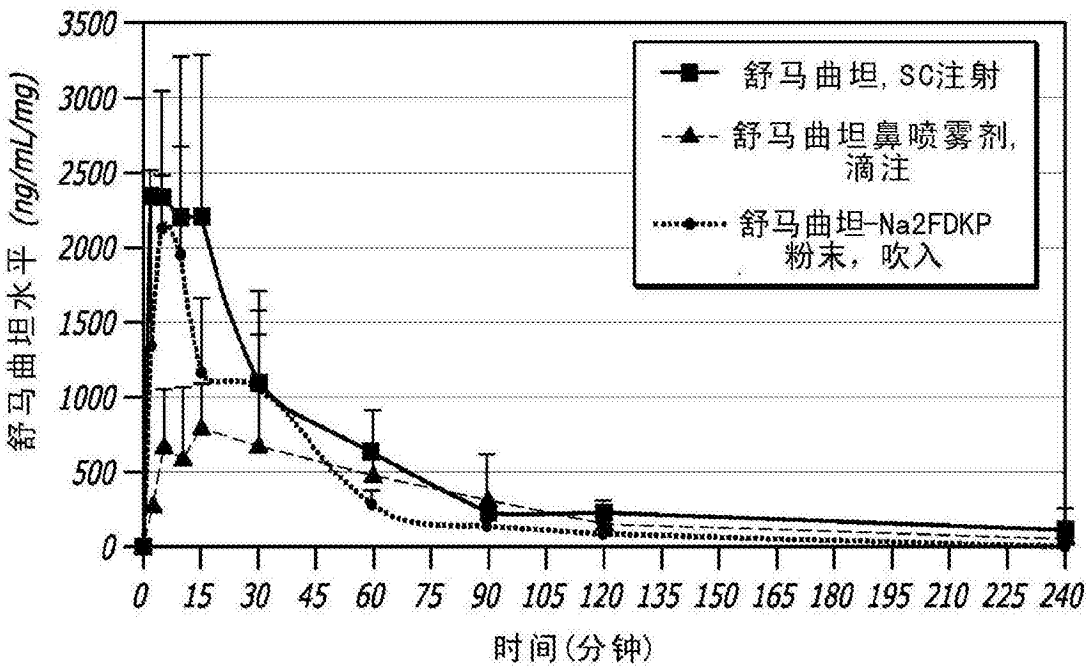

舒马曲坦水平 (ng/mL/mg)
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
0 15 30 45 60 75 90 105 120 135 150 165 180 195 210 225 240
时间(分钟)
舒马曲坦, SC注射
舒马曲坦鼻喷雾剂, 滴注
舒马曲坦-Na2FDKP 粉末, 吹入

图3

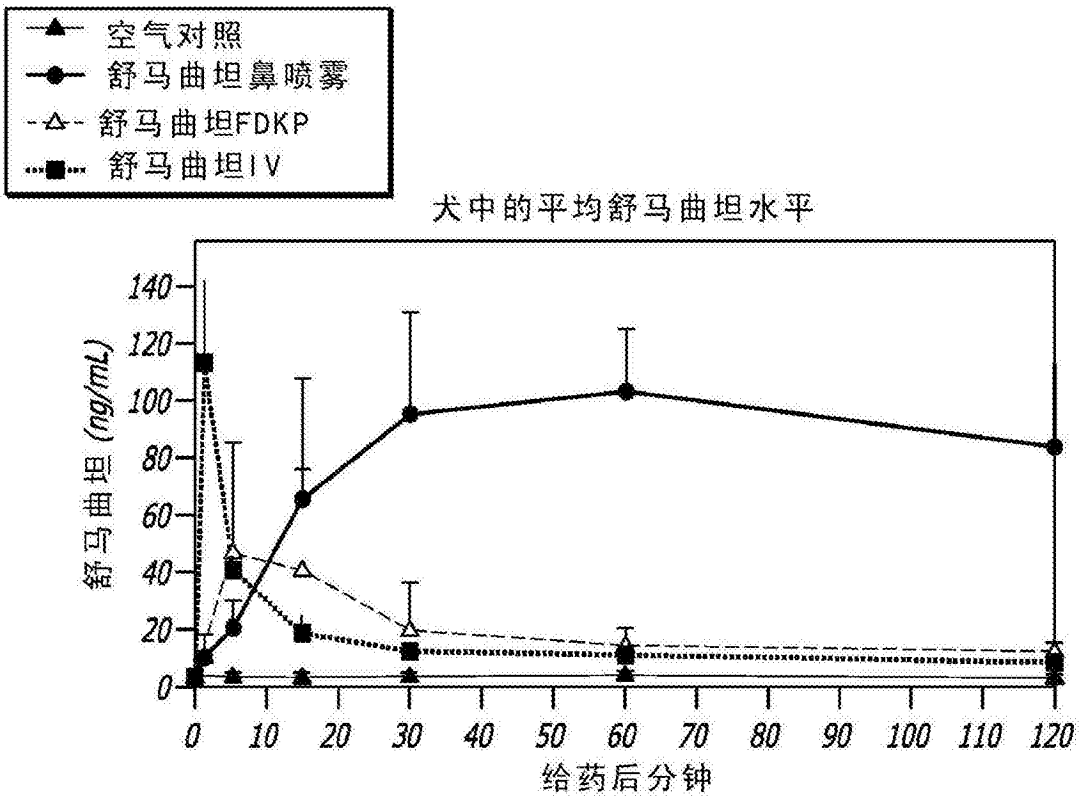

空气对照
舒马曲坦鼻喷雾
舒马曲坦FDKP
舒马曲坦IV
犬中的平均舒马曲坦水平
舒马曲坦 (ng/mL)
140
120
100
80
60
40
20
0
0 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100 110 120
给药后分钟

图4

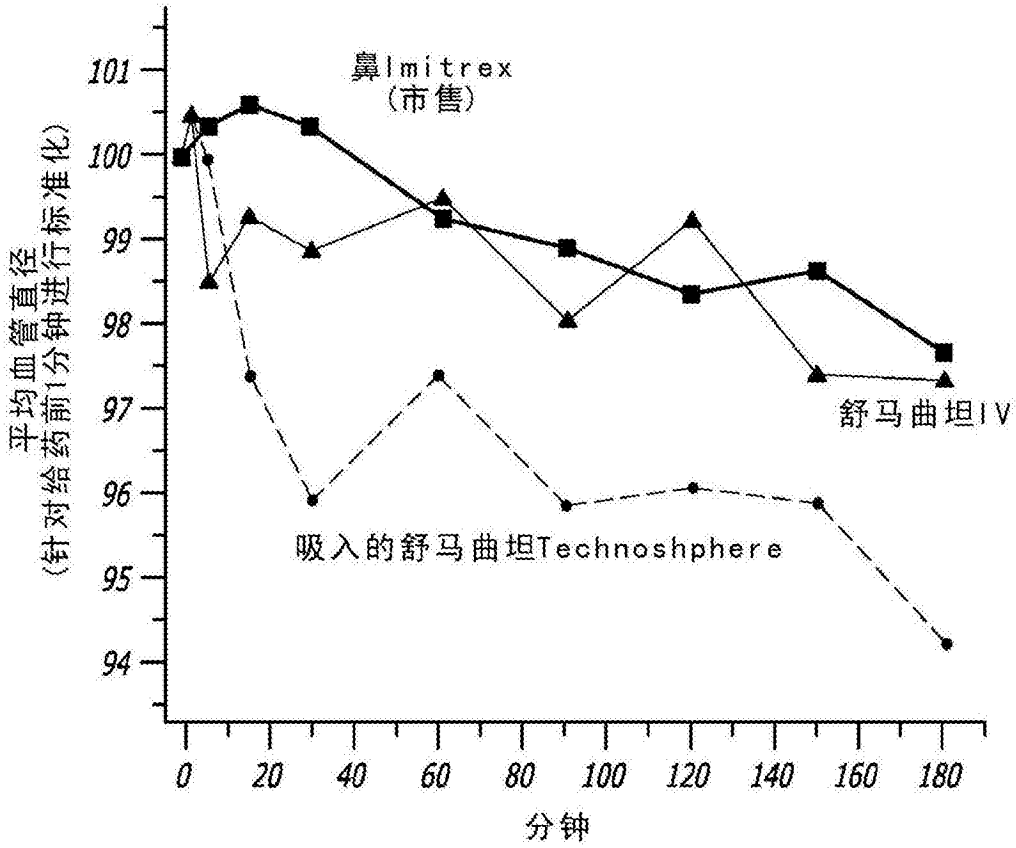

鼻Imitrex
(市售)
舒马曲坦IV
吸入的舒马曲坦Technoshphere
平均血管直径
(针对给药前1分钟进行标准化)
101
100
99
98
97
96
95
94
0
20
40
60
80
100
120
140
160
180
分钟

图5