

(19) 国家知识产权局



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 119033770 A

(43) 申请公布日 2024.11.29

(21) 申请号 202411185417.X

A61K 47/10 (2017.01)

(22) 申请日 2016.07.21

A61K 9/06 (2006.01)

(30) 优先权数据

14/805,114 2015.07.21 US

A61K 47/14 (2017.01)

A61K 47/12 (2006.01)

(62) 分案原申请数据

201680054285.4 2016.07.21

A61K 47/38 (2006.01)

(71) 申请人 博多尔实验仪器公司

A61K 47/24 (2006.01)

地址 美国佛罗里达州

A61K 47/34 (2017.01)

(72) 发明人 N·S·博多尔 J·J·科伦

D·安古洛

(74) 专利代理机构 隆天知识产权代理有限公司

72003

专利代理人 于磊

(51) Int.Cl.

A61K 31/40 (2006.01)

权利要求书2页 说明书22页

(54) 发明名称

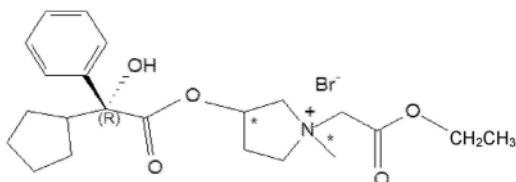
软性抗胆碱能药类似物的制剂

(57) 摘要

包含软性格隆溴铵的局部用制剂可用于治疗受试者(如患有多汗症的人)的出汗过多状况。优选地,在无水制剂中以有效量或浓度提供至少一种软性抗胆碱能剂,所述无水制剂能抑制因诸如多汗症的状况引起的汗脱。

1. 一种用于治疗、抑制或缓解出汗过多的局部用组合物，所述组合物包含以下成分：

(a) 具有下式的化合物：



(2)

所述化合物在2位具有R立体异构构型并且在1'和3'位具有R、S或RS的立体异构构型，或者是其混合物；

(b) 无水乙醇；

(c) 任选地，至少一种胶凝成分或粘度控制成分；和

(d) 任选地，至少一种另外的载体或赋形剂；

条件是所述局部用组合物是无水的并且包含约1%至约25%w/w或w/v的式(2)的化合物，与包含水性溶剂或水性缓冲剂的组合物相比，所述组合物具有更高的储存稳定性；所述成分以使得任何酯交换的产物与式(2)的化合物相同的量存在。

2. 如权利要求1所述的组合物，其包含至少约70%w/w或w/v的无水乙醇。

3. 如权利要求1或2所述的组合物，其包含约70%至约99.99%w/w或w/v的无水乙醇。

4. 如权利要求1、2或3所述的组合物，其包含约70%至约85%w/w或w/v的无水乙醇。

5. 如权利要求1-4中任一项所述的组合物，其中存在至少一种胶凝成分或粘度控制成分。

6. 如权利要求1-5中任一项所述的组合物，其中存在至少一种另外的载体或赋形剂。

7. 如权利要求1-6中任一项所述的组合物，其中式(2)的化合物选自以下化合物组成的一组：

(i) 3-(2-环戊基-2-苯基-2-羟基乙酰氧基)-1-(乙氧基羰基甲基)-1-甲基溴化吡咯烷鎓；

(ii) (2R) 3-(2-环戊基-2-苯基-2-羟基乙酰氧基)-1-(乙氧基羰基甲基)-1-甲基溴化吡咯烷鎓；

(iii) (2R,3'R) 3-(2-环戊基-2-苯基-2-羟基乙酰氧基)-1-(乙氧基羰基甲基)-1-甲基溴化吡咯烷鎓；

(iv) (2R,3'S) 3-(2-环戊基-2-苯基-2-羟基乙酰氧基)-1-(乙氧基羰基甲基)-1-甲基溴化吡咯烷鎓；

(v) (2R,1'R,3'S) 3-(2-环戊基-2-苯基-2-羟基乙酰氧基)-1-(乙氧基羰基甲基)-1-甲基溴化吡咯烷鎓；

(vi) (2R,1'S,3'S) 3-(2-环戊基-2-苯基-2-羟基乙酰氧基)-1-(乙氧基羰基甲基)-1-甲基溴化吡咯烷鎓；

(vii) (2R,1'R,3'R) 3-(2-环戊基-2-苯基-2-羟基乙酰氧基)-1-(乙氧基羰基甲基)-1-甲基溴化吡咯烷鎓；和

(viii) (2R,1'S,3'R) 3-(2-环戊基-2-苯基-2-羟基乙酰氧基)-1-(乙氧基羰基甲基)-1-甲基溴化吡咯烷鎓。

8. 如权利要求1-7中任一项所述的组合物,其中式(2)的化合物的浓度为所述组合物的约1%w/v或w/w至约20%w/v或w/w。

9. 如权利要求8所述的组合物,其中式(2)的化合物的浓度为约2%w/v或w/w至约10%w/v或w/w。

10. 如前述权利要求中任一项所述的组合物,其被包装到多剂量容器中,所述多剂量容器计量剂量为约0.5ml至约1.0ml的所述组合物供每次涂敷用。

11. 如前述权利要求中任一项所述的组合物,其被包装在单剂量或单位剂量容器中,所述单剂量或单位剂量容器递送单剂量或单位剂量为约0.5ml至约1.0ml的所述组合物供每次涂敷用。

12. 如前述权利要求中任一项所述的组合物,其中式(2)的化合物是(2R,3'R)3-(2-环戊基-2-苯基-2-羟基乙酰氧基)-1-(乙氧基羰基甲基)-1-甲基溴化吡咯烷鎓。

13. 如权利要求5-12中任一项所述的组合物,其中所述胶凝成分或粘度控制成分是羟丙基纤维素。

14. 如权利要求5-13中任一项所述的组合物,其还包含柠檬酸。

15. 如权利要求5-14中任一项所述的组合物,其还包含己二醇。

16. 如权利要求5-15中任一项所述的组合物,其还包含在聚二甲基硅氧烷中的6%硅氧烷胶共混物。

17. 如权利要求5-15中任一项所述的组合物,其还包含选自由聚二甲基硅氧烷、环甲基硅酮、丙酸肉豆蔻酯、肉豆蔻酸异丙酯和乳酸C₁₂-C₁₅烷基酯组成的组中的至少一种。

18. 如权利要求17所述的组合物,其中所述环甲基硅酮是环甲基硅酮5-NF和/或其中所述聚二甲基硅氧烷是聚二甲基硅氧烷350c5t。

19. 如权利要求5-15中任一项所述的组合物,其还包含肉豆蔻酸异丙酯。

20. 如权利要求1-19中任一项所述的组合物在制备用于治疗受试者的多汗症的药物中的用途,所述组合物通过在就寝前局部施用于受试者的患多汗症区域的皮肤,使得与未处理的基线状况相比,汗液产生持续至少六(6)小时减少至少25%;并使得汗液产生减少的量基本上相当于施用包含相同浓度的格隆溴铵的组合物后与未处理的基线状况相比汗液产生减少的量;并且与局部用格隆溴铵相比具有改善的安全性状况。

21. 如权利要求1-19中任一项所述的组合物在制备用于治疗受试者的多汗症的药物中的用途,所述组合物通过局部施用于受试者的患多汗症区域的皮肤,使得与未处理的基线状况相比,汗液产生持续至少六(6)小时减少至少25%;并使得汗液产生减少的量基本上相当于施用包含相同浓度的格隆溴铵的组合物后与未处理的基线状况相比汗液产生减少的量,并且与局部用格隆溴铵相比具有改善的安全性特性。

22. 如权利要求1-19中任一项所述的组合物在制备用于治疗多汗症的药物中的用途,其中所述组合物将按照每日一至四次的方案局部施用至受试者的受累皮肤区域。

23. 如权利要求22所述的用途,其中所述组合物将在受试者的睡眠期之前1-2小时内局部施用至受试者的受累皮肤区域。

软性抗胆碱能药类似物的制剂

[0001] 本申请是申请日为2016年7月21日、申请号为2016800542854、发明名称为“软性抗胆碱能药类似物的制剂”的申请的分案申请。

[0002] 背景

[0003] 以前已经描述了多种抗胆碱能化合物和这些化合物的制剂。毒蕈碱受体拮抗剂是经常使用的治疗剂,其通过阻断其与平滑肌、心肌和腺细胞上以及周围神经节和中枢神经系统(CNS)中的神经效应器位点处的毒蕈碱胆碱能受体的结合来抑制乙酰胆碱的作用。然而,它们的副作用(其可包括口干、畏光、视力模糊、排尿踌躇和潴留、嗜睡、头晕、烦躁不安、易怒、定向障碍、幻觉、心动过速和心律失常、恶心、便秘和严重的过敏反应)常常限制了它们的临床使用。将抗胆碱能剂局部施用至靶向区域如汗腺(在此局部阻断毒蕈碱受体将具有临床益处)将是期望的治疗策略。然而,目前使用的局部用抗胆碱能药可能表现出不想要的全身性副作用,这可能会限制可以安全施用的剂量。

[0004] 格隆溴铵(Glycopyrrolate)是一种季铵抗胆碱能药,所述季铵抗胆碱能药减少了CNS相关副作用,因为它们不能穿过血脑屏障;然而,因为格隆溴铵主要是作为未改变的药物或活性代谢物被消除,其局部施用常常与常见的不期望的抗胆碱能药全身性副作用相关。为了增加抗胆碱能药的治疗指数,在由各种先导化合物开始的许多不同的设计中已应用软性药物方法,但是还需要其他具有临幊上有意义的生物学活性的新的软性抗胆碱能药。这些新型毒蕈碱拮抗剂正如所有其他软性药物一样,被设计为在涂敷部位引出它们的预期的药理学作用,但是在进入体循环后快速代谢为它们的已设计好的非活性代谢物,并迅速从体内消除,导致减少的全身性副作用和增加的治疗指数。

[0005] 软性抗胆碱能两性离子已在美国专利公开号2012/0141401(现为USP 8,568,699)及其相关专利US 8,071,693;7,538,219和7,417,147中描述过。软性抗胆碱能酯已在美国专利公开号2012/0177590(现为USP 8,628,759)及其相关专利USP 8,147,809;7,576,210和7,399,861中描述过。尽管这些公开的申请和专利确定了抗胆碱能药的两性离子或酯形式用于治疗多汗症的潜力,但是基于与已公布的散瞳数据的比较,本文中所述的针对多汗症的活性和作用持续时间出乎意料的高的事实不是已知的或以前未描述过的。

[0006] 美国专利公开号2012/0141401(USP 8,568,699)和2012/0177590(USP 8,628,759)及其相关专利USP 8,147,809;8,071,693;7,576,210;7,538,219;7,417,147和7,399,861的每一个以其整体通过引用的方式并入本文。

[0007] 多汗症是特发性病理状况,特征在于超过冷却身体所需的过量的、不可控的出汗。汗腺的功能亢进及其胆碱能刺激的紊乱已被描述为该状况可能的诱因。已知其影响大约3%的人口。多汗症不仅可能导致社交方面的强烈尴尬,甚至还可能干扰一个人的职业。

[0008] 多汗症最常涉及一个或多个区域,尤其是手、腋窝、脚或面部,尽管其甚至能涉及全身。腋窝多汗症是最常见的形式,其次是手掌多汗症。止汗药单独使用在治疗这种汗脱(excessive perspiration)中通常不是有效的。口服用药偶尔是有益的,但可能具有副作用。其他治疗替代方案包括外科手术如内窥镜胸交感神经切除术(endoscopic thoracic sympathectomy)。虽然该手术使约40%至90%的受累个体获得永久性益处,但是其是侵入

性的,需要全身麻醉,并且不是没有可能的副作用。在已经历胸交感神经切除术的人中有多达50%出现躯干或大腿的代偿性和令人厌烦的出汗。阻断自主神经释放的乙酰胆碱对汗腺的作用的A型肉毒杆菌神经毒素(BOTOX)已被证明在多汗症中是有效的。向受累个体的手掌或腋窝中注射少量BOTOX获得统计学上显著的益处。该效果持续数月,但需要重复注射,并且对于儿科患者常常并不是合适的替代方案。离子电渗疗法具有有限的疗效,并且不能用于腋窝区域。

[0009] 具有高的减少出汗活性、长持续时间并具有较少的副作用的非侵入性、方便且有效的治疗将会是受欢迎的治疗多汗症的替代疗法。最近在2014年3月14日提交的共同待决的美国专利申请号14/213,242(发明人BODOR和ANGULO)中描述了一种治疗多汗症的改进方法,该申请以其整体通过引用的方式并入本文。

[0010] 以前已提出使用包含软性抗胆碱能药类似物如格隆溴铵的软性酯类似物的局部用制剂来治疗多汗症;然而,此类酯的能满足此类产品的监管要求或提供商业上可行的货架期的稳定的、药学上可接受的制剂一直是难以找到的。因此,本领域需要一种包含软性抗胆碱能药类似物的局部施用的组合物的稳定的、药学上可接受的且商业上可行的制剂。

[0011] 概述

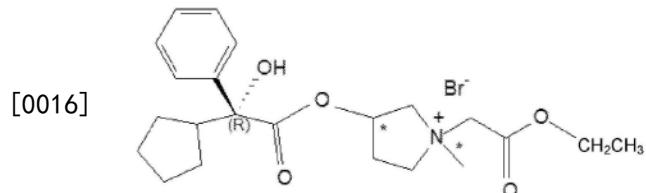
[0012] 本申请涉及用于治疗受试者(如患有多汗症的人)的出汗过多状况的局部用制剂。本文中的组合物包含能抑制由诸如多汗症的状况引起的汗脱的有效量或浓度的至少一种软性抗胆碱能剂,该软性抗胆碱能剂为格隆溴铵的软性酯类似物。一个优选实施方案是局部用组合物,其包含:(a)至少一种具有式(1)的化合物:



(1)

[0014] 所述化合物在2位以及1'和3'位具有R、S或RS的立体异构构型或者是其混合物,和(b)无水乙醇,条件是所述局部用组合物是无水的。

[0015] 局部用组合物的一个优选实施方案包含:(a)至少一种具有以下立体特异性式(2)的化合物:



[0017] (2)

[0018] 所述化合物在2位具有R立体异构构型并且在1'和3'位(星号所指示的位置)具有R、S或RS的立体异构构型或者是其混合物,和(b)无水乙醇,条件是所述局部用组合物是无水的。

[0019] 另一个实施方案提供一种局部用药物组合物,其包含(a)一种或多种前述式(2)的化合物、(b)无水乙醇和(c)一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂,条件是所述局部用

组合物是无水的。又一个实施方案提供了一种局部用药物组合物，其包含上述的(a)和(b)；(c)任选地，至少一种胶凝成分或粘度控制成分；和(d)任选地，至少一种另外的载体或赋形剂；条件是所述局部用组合物是无水的并且包含约1%至约25%的式(2)的化合物，所述组合物与包含水性溶剂或水性缓冲剂的组合物相比具有更高的储存稳定性。

[0020] 还包括使用如本文中所述的局部用组合物来治疗或抑制或缓解出汗过多(包括诸如多汗症的状况)的方法。2014年3月14日提交的共同待决的美国专利申请号14/213,242的方法在通过施用包含上述式(2)的乙酯和无水乙醇的局部用制剂(条件是所述局部用制剂是无水的)来进行时受到特别的关注并具有特别的优点。

[0021] 本申请的组合物可被配制成固体或半固体剂、粉剂、凝胶剂、乳膏、洗液、泡沫剂、溶液、悬浮液、气雾剂、贴剂、拭剂或乳剂等，并且被配制用于局部涂敷来治疗、抑制或缓解多汗症。更优选地，如上文所定义的组合物被配制成无水乙醇局部用凝胶剂，其能提供一定的优点，包括优异的组合物稳定性或增加的组合物货架期，以及使组合物中对单独的防腐剂的需要最小化或消除组合物中对单独的防腐剂的需要的益处。

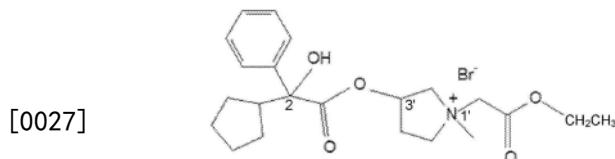
[0022] 本文中的局部用无水乙醇凝胶组合物的其他优点包括以下特性，诸如干燥时间快、在皮肤或衣服上的有限残留以及每次涂敷时便于以计量的产品量分配的能力。特定制剂还能掩盖某些软性抗胆碱能药(如本文中描述的某些化合物)可能具有的粘性。

[0023] 一种制剂包含在70-99.9%的非水性溶剂乙醇中的约0.1%至约30%的化合物。该制剂还可包括一种或多种另外的载体或赋形剂，包括胶凝赋形剂或粘度控制赋形剂，其本身是无水的，即是非水性的。

[0024] 式(1)和式(2)的化合物是乙酯。作为酯，这些化合物易发生酯交换，其是将酯的烷基与醇/烷醇的烷基交换的过程。该反应由酸或碱或甚至酶促来催化。遗憾的是，酯交换可导致大量的药物的酯基团互换成不太期望的、生物学上不太能接受的基团。例如，使用无水甲醇作为乙酯的溶剂导致不可接受地形成大量的与乙酯混合的甲酯。另一方面，使用无水乙醇导致仅形成乙酯作为酯交换的产物。此外，通过使用无水乙醇，并且通过确定组合物本身是无水的，可以避免活性成分的乙酯基团的水解。

[0025] 因此，在本文的一个方面中提供了一种用于治疗、抑制或缓解受试者的多汗症的方法，其包括：

[0026] (A) 提供局部用组合物，该局部用组合物包含：(a) 约1%至约25%的具有式(1)的化合物：



(1)

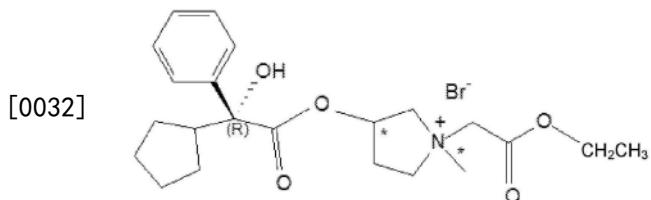
[0028] 所述化合物在2位以及1'和3'位具有R、S或RS的立体异构构型或者是其混合物；(b)无水乙醇；(c)任选地，至少一种胶凝成分或粘度控制成分；和(d)任选地，至少一种另外的载体或赋形剂；条件是所述局部用组合物是无水的；和

[0029] (B) 将该组合物局部施用于患有出汗过多(如多汗症)的受试者。

[0030] 本文的另一方面还提供了一种用于治疗、抑制或缓解受试者的多汗症的方法，其

包括：

[0031] (A) 提供局部用组合物，该局部用组合物包含：(a) 约1%至约25%的具有式(2)的化合物：



[0033] (2)

[0034] 所述化合物在2位具有R立体异构构型并且在1'和3'位具有R、S或RS立体异构构型或者是其混合物；(b) 无水乙醇；(c) 任选地，至少一种胶凝成分或粘度控制成分；和(d) 任选地，至少一种另外的载体或赋形剂；条件是所述局部用组合物是无水的；和

[0035] (B) 将该组合物局部施用于患有出汗过多(如多汗症)的受试者。

[0036] 有利地，该方法能提供减少出汗过多最多至约48小时。而且，令人惊讶地，该组合物的局部施用能意想不到地提供与基线状况相比持续至少约六(6)小时的汗液产生减少，其减少量基本上相当于施用包含相等浓度的格隆溴铵的组合物后同样与基线状况相比的汗液产生的减少。以前认为格隆溴铵的软性酯类似物需要多达格隆溴铵浓度的5-10倍才能提供基本上相等的活性。

[0037] 治疗有此需要的受试者的多汗症的优选方法或用于治疗、抑制或缓解其中的出汗过多的优选方法包括根据美国专利申请号14/213,242的方法施用本发明的组合物。根据该方法，在就寝前，将本文所定义的包含上述式(2)的化合物的组合物施用至受试者的患有多汗症的皮肤，使得与未处理的基线状况相比汗液产生减少至少25%持续至少六(6)小时；并使得汗液产生减少的量基本上相当于施用包含相同浓度的格隆溴铵组合物后与未处理的基线状况相比汗液产生减少的量；并且与局部用格隆溴铵相比，其具有改善的安全性特性。具体而言，在5%药物浓度下，在'242申请中描述的测试中没有观察到软性酯的全身性抗胆碱能副作用。同样，如下文所述，在临床研究中在5%或10%的浓度下未观察到全身性抗胆碱能副作用。

[0038] 本发明的方法优选通过将组合物局部施用于人类受试者，施用至该受试者的需要减少汗液的浅表解剖学区域的皮肤。优选地，用于涂敷或施用该组合物的解剖学区域选自受试者的手掌区域、足底区域、腹股沟区域、腋窝区域和面部区域。

[0039] 本发明的方法能使汗液产生减少约25%至约99%，优选约30%至约90%，更优选至少50%，其可以是指示治疗多汗症的临床显著终点。

[0040] 如前所述，该方法能应用被配制成固体或半固体剂、粉剂、凝胶剂、乳膏、洗液、泡沫剂、溶液、悬浮液、气雾剂、贴剂、拭剂或乳剂等的组合物，并可包含约0.1%至约30%浓度的化合物，优选约1%至约25%浓度的化合物，更优选约1%至约20%浓度的化合物，并且最优选约2%至约10%浓度的化合物，所述化合物是上述式(1)的化合物，优选式(2)的化合物。

[0041] 根据本说明书的方法可包括向有需要的受试者(prn)局部施用如本文所定义的组合物。施用优选为每周至少一次，更优选每周至少三至四次(例如，每隔一天)，或者可更频

繁地施用,如一天一次(QD),例如在就寝前(通常,在夜间)或在受试者睡醒后(通常在早晨,并优选在沐浴或淋浴后);一天两次(BID),例如,每10-12小时;一天三次(TID),例如,每6-9小时;一天四次(QID),例如,每3-5小时;优选的上限为每天约6-8次给药或涂敷。

[0042] 令人惊讶地,本发明的方法在单次或多次涂敷后能减少汗液产生持续约4小时至约24小时的时间段,并优选持续约6小时至约12小时的时间段。

[0043] 本文中优选的组合物包含:

[0044] 作为活性成分的一种或多种式(1)或式(2)的软性格隆溴铵类似物;和

[0045] 无水乙醇(作为活性成分的非水性溶剂);

[0046] 条件是所述组合物是无水的。

[0047] 如本文中所述,本发明的制剂优选为凝胶剂。因此,更优选的组合物包含:

[0048] 作为活性成分的一种或多种式(1)或式(2)的软性格隆溴铵类似物;

[0049] 无水乙醇(作为活性成分的非水性的、药学上可接受的溶剂);和

[0050] 一种或多种胶凝剂或粘度控制剂,

[0051] 条件是所述制剂是无水的。

[0052] 式(1)或式(2)的软性格隆溴铵类似物是软性抗胆碱能乙酯。使用匹配的非水性溶剂乙醇避免了当使用诸如甲醇的醇作为乙酯的溶剂时可由酯交换产生的酯的混合物。而且,不存在水导致高得多的储存稳定性。

[0053] 有利地,无水乙醇能实现自防腐组合物,其能在无添加的防腐剂的情况下向组合物提供微生物稳定性。

[0054] 无水乙醇还能抑制细菌生长并向组合物提供除臭性质。

[0055] 根据本说明书的组合物的另一优点在于以下事实:非水性溶剂无水乙醇具有挥发性,尤其是在由体热产生的局部温度下,从而使得当将其局部涂敷于受试者时,其提供快速干燥的组合物。

[0056] 优选的胶凝剂或粘度控制剂可以是改性纤维素,例如羟丙基纤维素(HPC),如可商购的KLUCELTM,其可优选地提供约100至约10,000cps的组合物粘度。

[0057] 详述

[0058] 在本说明书通篇中,以下定义、一般描述和例示均适用:

[0059] 本文所引用的专利、公开申请和科学文献建立了本领域技术人员的知识体系并特此通过引用的方式以其整体并入本文,如同每一篇明确地且独立地通过引用的方式并入本文。在本文中引用的任何参考文献与本说明书的具体教导之间的任何冲突应以后者为准。同样,在词语或短语在本领域中理解的定义与该词语或短语如本说明书具体教导的定义之间的任何冲突应以后者为准。

[0060] 如本文中所用,无论在过渡短语还是在权利要求主体中,术语“包含”应解释为具有开放式的含义。也就是说,该术语应解释为与短语“具有至少”或“包括至少”同义。当用于方法的内容时,术语“包括”是指该方法包括至少所述步骤,但是可以包括另外的步骤。当用于组合物的内容时,术语“包含”指的是该组合物包括至少所述特征或组分,但是还可以包括另外的特征或组分。

[0061] 术语“基本由……组成”具有部分封闭式的含义,也就是说,它们不允许包括实质上改变方法或组合物的本质特征的步骤或特征或组分;例如,显著干扰本文所述的化合物

或组合物的期望性质的步骤或特征或组分,即,该方法或组合物限于指定的步骤或材料以及实质上不影响该方法或组合物的基本的和新颖的特征的那些步骤或材料。

[0062] 术语“由……组成”和“组成”是封闭式用语,仅允许包括所述的步骤或特征或组分。

[0063] 除非另有明确说明,本文中所用的单数形式“一个”、“一种”和“该”明确地还包含它们所指术语的复数形式。

[0064] 术语“约”在本文中用于表示大概、在……范围内、粗略地或在……周围。当术语“约”与数值范围结合使用时,其通过延伸所提出的数值的上下边界来修饰该范围。一般来说,术语“约”或“大概”在本文中用于修饰该数值在所述值上下20%的偏差内。

[0065] 如本文中所用,对变量的数字范围的描述意在传达该变量可以等于该范围内的任何值。因此,对于本质上不连续的变量,该变量可以等于该数值范围内的任何整数值,包括该范围的端点。类似地,对于本质上连续的变量,该变量可以等于该数值范围内的任何实数值,包括该范围的端点。例如,描述为具有0至2的值的变量,对于本质上不连续的变量来说,可以是0、1或2;而对于本质上连续的变量,可以是0.0、0.1、0.01、0.001或任何其他实数值。

[0066] 在本说明书和权利要求中,单数形式包括复数形式,除非本文另有明确规定。如本文中所用,除非另行明确说明,词语“或”以“和/或”的“包括性”意义使用,而不是以“要么/或者”的“排他性”意义使用。

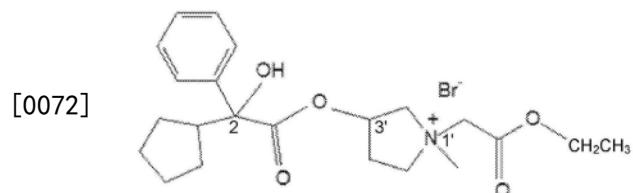
[0067] 在本文中使用的技术和科学术语具有本说明书所属领域技术人员通常理解的含义,除非另行定义。本文参考了本领域技术人员已知的各种方法和材料。陈述药理学普遍原理的标准参考书包括Goodman和Gilman的The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th Ed., McGraw Hill Companies Inc., New York (2001)。

[0068] 如本文中所用,“治疗”是指与未施用化合物或组合物的个体的症状相比,在已经向其施用包含式(1)或式(2)的化合物的组合物的个体中减少、制约或抑制症状的发展,控制、抑制、减轻和/或逆转该症状。从业者将理解,本文中描述的组合、组合物、剂型和方法伴随着熟练从业者(医师或兽医)进行的连续临床评估来使用,以确定后续治疗。这种评估有助于和报告评估是否增加、减少或继续特定的治疗剂量,和/或是否改变施用模式。

[0069] 与未施用化合物或组合物的个体的症状相比,本发明的化合物或组合物还可以在已经向其施用包含上述式(1)或式(2)的化合物的组合物的个体中预防症状或防止症状的发生。这不是绝对意义上的预防多汗症或出汗过多,它不预防该医学状况,因为它甚至不解决该状况的原因;而是它在给药剂量有效的时间段(小时)内抑制该状况的表现。

[0070] 本文中描述的方法意在用于可以体验其益处的任何受试者/患者。由此,术语“受试者”以及“患者”、“个体”和“温血动物”包括人类以及非人类受试者,如可能经历出汗过多的动物。

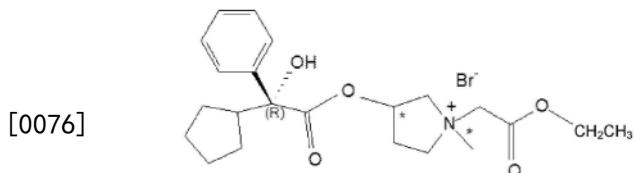
[0071] 可用于本文中的组合物中的化合物包括式(1)的那些化合物:



[0073] (1)

[0074] 该化合物在2位以及1'和3'位具有R、S或RS立体异构构型或者是其混合物。

[0075] 就用于本发明的组合物而言,手性中心2为R构型的化合物是特别受关注的。例如,可用于本文中的组合物的优选化合物具有立体特异性式(2) :



(2)

[0077] 所述化合物在2位具有R立体异构构型并且在1'和3'位(星号所指的位置)具有R、S或RS立体异构构型,或者是其混合物。

[0078] 就用于本说明书的组合物而言,以下化合物是特别受关注的:

[0079] (i) 3 - (2 - 环戊基苯基羟基乙酰氧基) - 1' - 甲基 - 1' - 乙氧基羰基甲基溴化吡咯烷鎓;

[0080] (ii) 3 - [2(R) - 环戊基苯基羟基乙酰氧基] - 1' - 甲基 - 1' - 乙氧基羰基甲基溴化吡咯烷鎓;

[0081] (iii) 3' (R) - [2(R) - 环戊基苯基羟基乙酰氧基] - 1' - 甲基 - 1' - 乙氧基羰基甲基溴化吡咯烷鎓;

[0082] (iv) 3' (S) - [2(R) - 环戊基苯基羟基乙酰氧基] - 1' - 甲基 - 1' - 乙氧基羰基甲基溴化吡咯烷鎓;

[0083] (v) 1' (R) - 3' (S) - [2(R) - 环戊基苯基羟基乙酰氧基] - 1' - 甲基 - 1' - 乙氧基羰基甲基溴化吡咯烷鎓;

[0084] (vi) 1' (S) - 3' (S) - [2(R) - 环戊基苯基羟基乙酰氧基] - 1' - 甲基 - 1' - 乙氧基羰基甲基溴化吡咯烷鎓;

[0085] (vii) 1' (R) - 3' (R) - [2(R) - 环戊基苯基羟基乙酰氧基] - 1' - 甲基 - 1' - 乙氧基羰基甲基溴化吡咯烷鎓;和

[0086] (viii) 1' (S) - 3' (R) - [2(R) - 环戊基苯基羟基乙酰氧基] - 1' - 甲基 - 1' - 乙氧基羰基甲基溴化吡咯烷鎓。

[0087] 注意到上述化合物与最初在2014年3月13日提交的美国临时专利申请号61/952,505中采用正确的但不同的命名方案公开的那些化合物是相同的。这些化合物以前分别被公开为:

[0088] (i) 3 - (2 - 环戊基 - 2 - 苯基 - 2 - 羟基乙酰氧基) - 1 - (乙氧基羰基甲基) - 1 - 甲基溴化吡咯烷鎓;

[0089] (ii) (2R) 3 - (2 - 环戊基 - 2 - 苯基 - 2 - 羟基乙酰氧基) - 1 - (乙氧基羰基甲基) - 1 - 甲基溴化吡咯烷鎓;

[0090] (iii) (2R,3'R) 3 - (2 - 环戊基 - 2 - 苯基 - 2 - 羟基乙酰氧基) - 1 - (乙氧基羰基甲基) - 1 - 甲基溴化吡咯烷鎓;

[0091] (iv) (2R,3'S) 3 - (2 - 环戊基 - 2 - 苯基 - 2 - 羟基乙酰氧基) - 1 - (乙氧基羰基甲基) - 1 - 甲基溴化吡咯烷鎓;

[0092] (v) (2R,1'R,3'S) 3 - (2 - 环戊基 - 2 - 苯基 - 2 - 羟基乙酰氧基) - 1 - (乙氧基羰基甲基) -

1-甲基溴化吡咯烷鎓；

[0093] (vi) (2R,1'S,3'S) 3- (2-环戊基-2-苯基-2-羟基乙酰氧基) -1- (乙氧基羰基甲基) -1-甲基溴化吡咯烷鎓；

[0094] (vii) (2R,1'R,3'R) 3- (2-环戊基-2-苯基-2-羟基乙酰氧基) -1- (乙氧基羰基甲基) -1-甲基溴化吡咯烷鎓；和

[0095] (viii) (2R,1'S,3'R) 3- (2-环戊基-2-苯基-2-羟基乙酰氧基) -1- (乙氧基羰基甲基) -1-甲基溴化吡咯烷鎓。

[0096] 上述化合物(i)-(viii)可单独使用，或者上述化合物中的两种或更多种可联合用于单个组合物中。制备本发明化合物的各种方法在本领域中有描述。

[0097] 抗胆碱能有效量的此类药剂通过阻断乙酰胆碱与神经效应器位点处的毒蕈碱胆碱能受体的结合来抑制乙酰胆碱的作用。需要引发抗胆碱能响应的方法的受试者是患有对用抗胆碱能剂治疗有响应的状况的那些受试者，包括患有出汗过多或多汗症的受试者。

[0098] 式(1)或式(2)的化合物通常以药物组合物的形式施用，该药物组合物包含抗胆碱能有效量的该化合物、无水乙醇和无毒的药学上可接受的载体或赋形剂，条件是组合物本身也是无水的。药学上可接受的载体或稀释剂是本领域中公知的。该载体可以是适合施用的任何惰性材料、有机或无机的粉末、液体或气体，如：醇（如己二醇）、明胶、阿拉伯树胶、乳糖、微晶纤维素、淀粉、羟乙酸淀粉钠、磷酸氢钙、硬脂酸镁、滑石、胶体二氧化硅等，条件是这些成分是无水的。

[0099] 已经发现，当不向该制剂添加水或水性载体时，得到具有有利性质的本发明制剂。因此，本文中的组合物是无水制剂。术语“无水的”是指该词语的普通科学含义，即不向制剂添加水或水性赋形剂。

[0100] 这样的组合物还可以含有常规添加剂，如溶剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂、缓冲剂、粘合剂、崩解剂、芳香剂、润滑剂、助流剂、抗粘着剂、推进剂等，只要添加剂和组合物是无水的，即以避免对于组合物的储存稳定性的显著负面影响（通过酯类药物的水解）所需的程度不含水。

[0101] 将活性成分溶于作为溶剂的无水乙醇中，在无水乙醇中化合物是可溶或至少微溶的。优选组合物的表观pH为酸性（即表观pH<7）。

[0102] 本文中的组合物可以被配制成固体、半固体或液体，如为粉剂、溶液、洗液、乳膏、凝胶剂、半固体棒、泡沫剂、喷雾剂、气雾剂、溶液、混悬液或乳剂、贴剂、拭剂等形式，并且被配制用于局部施用。仅举例说明，为了治疗多汗症，被配制为无水止汗棒、凝胶剂、喷雾剂、乳膏、溶液、泡沫剂、乳剂等的局部用制剂可以是优选的。

[0103] 在制备制剂时，可能有必要在与其他成分合并之前研磨活性化合物以提供合适的粒度。活性化合物可被研磨至小于200目的粒度。

[0104] 待添加到在无水乙醇中的式(1)或式(2)的化合物的合适的局部用载体或赋形剂的一些实例包括醇，如己二醇和丙二醇；聚二甲基硅氧烷，例如聚二甲基硅氧烷350cSt；聚二甲基硅氧烷共聚醇、聚二甲基硅氧烷醇共混物20(Dimethiconol Blend 20)、聚二甲基硅氧烷醇20cSt；环甲基硅酮，例如环甲基硅酮5-NF；PGE；尿囊素；甘油；维生素A和E油；矿物油；PPG2；丙酸肉豆蔻酯；肉豆蔻酸异丙酯；乳酸C₁₂₋₁₅烷基酯；乳糖；右旋糖；蔗糖；山梨醇；甘露醇；淀粉；阿拉伯树胶；磷酸钙；藻酸盐；黄蓍胶；明胶；硅酸钙；微晶纤维素；聚乙烯吡咯烷

酮；纤维素和甲基纤维素；及其混合物。制剂可另外包括：润滑剂如滑石、硬脂酸镁和矿物油；润湿剂；乳化剂和悬浮剂；和防腐剂如甲基羟基苯甲酸酯和丙基羟基苯甲酸酯。可以配制组合物以便在通过采用本领域已知的步骤施用和/或涂敷至受试者后提供活性成分的快速、改良、持续或延迟的释放或活性。可以通过明智地选择其他成分来避免使用单独的防腐剂，如下面更详细讨论的。

[0105] 该组合物可以另外含有一种或多种任选的添加剂，如着色剂、香料等。在实践中，这些任选的添加剂中的每一种都应与活性化合物相容。相容的添加剂是不会阻碍以本文所述的方式使用化合物或导致该化合物降解的那些添加剂。

[0106] 为了说明的目的，除非另有说明，否则液体制剂剂量是基于百分比溶液(g/100ml)或百分比浓度(w/v)来表示的。对于固体制剂剂量，除非另有说明，否则百分比浓度可表示为mg/mg或w/w浓度。本领域普通技术人员将容易地理解在所描述的制剂类型的上下文中的百分比浓度。

[0107] 一般而言，本文中的式(1)或式(2)的化合物的治疗有效量或抗胆碱能有效量为约1%溶液(10mg/ml)至约30%溶液(300mg/ml)。优选地，局部用组合物剂量为约1%浓度至约25%浓度，或更优选约1%浓度至约20%浓度，尤其是2%至10%，并且最优先每个治疗区域使用大概0.5至约1.0ml或2.0ml的包含约3%至约6%(例如约5%)的化合物的组合物的给药涂敷体积。本发明组合物中化合物的确切剂量可根据其效力、施用方式、涂敷面积、受试者的年龄和体重以及待治疗的状况的严重程度而变化。每日剂量可以单次或多次施用，每天一至四次或更多次。

[0108] 就寝前施用(根据本文中治疗多汗症的优选方法)并不意味着在夜间或一天中特定的某个小时或某个时间；相反，就寝前意指该组合物优选通常在人的正常休息或睡眠(通常4至10小时)期之前约1-2小时内施用。根据在先共同待决的美国专利申请号14/213,242的方法，就寝前施用时间可提供式(1)和式(2)的活性化合物的优选的响应或活性。

[0109] 与施用含有相同浓度的格隆溴铵的组合物相比，施用如本文所述的组合物可在受试者体内提供基本上相同或相似的临床(汗液减少)响应。因此，这一发现的结果相对于以前公布的散瞳研究是令人惊讶的，所述散瞳研究表明，为显示出相似或基本上相同的临床响应，要求组合物中的所述化合物以格隆溴铵组合物浓度的5至10倍存在。

[0110] 另外，在初始剂量之后约6-10小时内施用第二剂量也可以是优选的施用方法或给药方案。

[0111] 用于治疗多汗症的局部用组合物可以是液体溶液、半固体或固体。溶液以常规方式制备，例如加入赋形剂以及无水乙醇溶剂，并且可包括防腐剂如对羟基苯甲酸酯或稳定剂如乙二胺四乙酸的碱金属盐，任选地使用乳化剂和/或分散剂，并且可以任选地使用其他有机溶剂作为溶剂化剂或溶解助剂，并将其转移到小瓶、安瓿、瓶、管、注射器等中。

[0112] 然而，无水组合物可具有以下优点：使在该制剂中包括另外的防腐剂的需要最小化或消除在该制剂中包括另外的防腐剂的需要。因此，组合物的一个优选实施方案是基本上“不含防腐剂”的组合物。“不含防腐剂”是指组合物虽然含有乙醇以及甚至可能的可以提供一些防腐性能的另一种有机溶剂，但是不具有出于其防腐性能而专门添加到组合物中的另外的防腐剂组分。

[0113] 在本文中的组合物中可以使用另外的载体或赋形剂，包括例如药学上可接受的有

机溶剂如链烷烃(例如石油馏分)、植物油(例如花生油或芝麻油)、单官能醇或多官能醇(例如己二醇或甘油);载体如天然矿物粉末(例如高岭土、粘土、滑石、白垩)、合成矿物粉末(例如高度分散的硅酸和硅酸盐)、糖(例如蔗糖、乳糖和葡萄糖)、乳化剂(例如木质素、亚硫酸盐废液、甲基纤维素、淀粉和聚乙烯吡咯烷酮)和润滑剂(例如硬脂酸镁、滑石、硬脂酸和十二烷基硫酸钠)。

[0114] 本文中的组合物可使用已知技术来配制,并且普遍接受与通常已知的赋形剂(包括防腐剂,如果需要的话)一起配制。例如,专利文献描述了软性格隆溴铵化合物是至少部分水溶性的。因此,软性格隆溴铵化合物如软性抗胆碱能药类似物(例如酯)在早期被描述为能够在缓冲(水性或基于水的)溶液中进行配制。但是,与包含软性抗胆碱能药类似物(酯)作为活性成分的无水制剂相比,发现向该制剂中添加水性组分增加在组合物中发现的水解产物,并降低活性化合物的稳定性,并因此降低产品的货架期。

[0115] 而且,对在水性或基于水的组合物中配制的软性抗胆碱能药类似物(酯)发现的稳定性降低和水解产物增加表明或甚至要求在该组合物中包括添加的防腐剂。

[0116] 除了一般偏好或需要降低被治疗的受试者对防腐剂化学品的暴露之外,某些成分如抗氧化剂/pH调节剂抗坏血酸在局部涂敷时可能具有另外的缺点。例如,发现包含抗坏血酸的水性制剂在暴露于该制剂后几小时至数小时后在个体的皮肤上产生粉色的残留物。

[0117] 因此,不含防腐剂的组合物(其也是不含抗坏血酸的组合物)可提供另一优点:在涂敷后以及在受试者皮肤上停留期间保持为无色制剂。包含柠檬酸作为抗氧化剂/pH调节剂的组合物在将该组合物涂敷于皮肤后不产生粉色的残留物;因此,本文中的组合物可包括柠檬酸作为抗氧化剂。

[0118] 实验数据证明,水性或基于水的组合物导致在组合物中存在的水解产物增加,并且导致组合物的稳定性降低,这导致包含该组合物的产品的货架期缩短。足够的货架期是注册审批以及局部用凝胶组合物商业成功的有利因素。

[0119] 下文实施例1中给出的HPLC实验数据还证明对于包含根据本说明书的无水局部用凝胶的产品,鉴定的水解产物减少并且稳定性增加。

[0120] 实施例1-概念验证

[0121] 考虑到与水相互作用以形成水凝胶的凝胶形成组分的可得性,水性或基于水的局部用制剂是最常见的。使用化合物(2R,3'R)3-(2-环戊基-2-苯基-2-羟基乙酰氧基)-1-(乙氧基羰基甲基)-1-甲基溴化吡咯烷鎓(上文列表中的化合物(iii),为方便提及将其称为“BBI-4000”)来进行以下实验。

[0122] 制备约2% BBI-4000的各种制剂并评估它们的稳定性。溶剂体系如下:

[0123] (a) 溶剂含量:100%水;

[0124] (b) 溶剂含量:60%水/40%乙醇;

[0125] (c) 溶剂含量:30%水/70%乙醇;

[0126] (d) 溶剂含量:100%乙醇。

[0127] 对每个样品在基线下;在25°C/60%湿度下7天后;以及在40°C/75%湿度下7天后进行评估。在每种情况下对40°C 7天后计算相对于基线的变化百分比。如下文实施例2所述进行HPLC分析。

[0128] 测试结论性地表明,在所测试的四种溶剂体系中,只有100%乙醇(即绝对或无水

乙醇)能够提供甚至在升高的温度40°C下7天后也基本上维持BBI-4000的基线量的组合物。与含水制剂相比,无水乙醇制剂的稳定性显然存在显著不同。结果在下表I示出。

[0129] 表I

制剂	溶剂含量: 100%水			
	条件/时间点	基线	第 7 天@ 25°C/60%	第 7 天@ 40°C/75%
BBI-4000 含量测定	1.99%	1.91%	1.80%	减少 9.5%
BBI-4000 主要水解 产物(RRT-0.79-0.84)	0	1.90%	7.42%	

[0130]

制剂	溶剂含量: 60%水, 40%乙醇			
	条件/时间点	基线	第 7 天@ 25°C/60%	第 7 天@ 40°C/75%
BBI-4000 含量测定	1.99%	1.94%	1.89%	减少 5%
BBI-4000 主要水解 产物(RRT-0.79-0.84)	0	0.83%	3.40%	
制剂	溶剂含量: 30%水, 70%乙醇			
条件/时间点	基线	第 7 天@ 25°C/60%	第 7 天@ 40°C/75%	相对于基线的 变化 (40°C/75%)
BBI-4000 含量测定	1.99%	1.95%	1.89%	减少 5%
BBI-4000 主要水解 产物(RRT-0.79-0.84)	0	0.84%	3.50%	
制剂	溶剂含量: 100%乙醇			

[0131]

条件/时间点	基线	第 7 天@ 25°C/60%	第 7 天@ 40°C/75%	相对于基线的 变化 (40°C/75%)
BBI-4000 含量测定	2.02%	2%	2.01%	减少<1%
BBI-4000 主要水解 产物(RRT-0.79-0.84)	0	0	0	

[0132] 实施例2-水性制剂

[0133] 下表II显示了在制备的并经受水解和稳定性测试的包含BBI-4000(一种软性抗胆碱能乙酯)的水性制剂中包括的组分:

[0134] 表II

材料	批号(% w/w)				
	BB-61-1	BB-62-1	BB-63-1	BB-64-1	BB-65-1
[0135]	BBI-4000	2.00	2.00	2.00	2.00
	羟乙基纤维素	1.00	1.00	1.00	1.00
	己二醇	5.00	5.00	5.00	5.00
	苯甲醇	1.00	1.00	1.00	1.00
	95%乙醇	26.31	26.32	26.32	26.32
	聚山梨醇酯80	1.00	1.00	1.00	1.00
	聚二甲基硅氧烷醇共混物20	2.50	2.50	2.50	2.50
	磷酸氢二钠, 干燥的		0.09	0.09	0.09
[0136]	磷酸二氢钠, 无水的		0.53	0.53	0.53
	柠檬酸, 无水的				0.20
	柠檬酸三钠二水合物				1.16
	水	61.19	60.56	60.56	60.56
	2N HCl	至pH 5	至pH 4.5	至pH 5	至pH 5.5
[0137]	2N NaOH	至pH 5	至pH 4.5	至pH 5	至pH 5.5
					至pH 5

[0137] 在商业实验室开发了一种HPLC方法以分析软性抗胆碱能药类似物及相关物质(包括水解产物) :

[0138] 装置:

[0139] • 高效液相色谱仪 (HPLC) 系统色谱数据系统

[0140] • XBridge Shield RP18, 4.6×150mm, 3.5μm HPLC柱

[0141] • 能够称量至0.00001g的分析天平

[0142] • 超声波浴

[0143] • 容量瓶, 1mL, 5mL

[0144] • 注射器式滤器: 25mm, 0.45μm, HPF Millex-HV, Millipore或合适的替代物

[0145] 试剂、供应品、介质和溶液:

[0146] • BBI-4000标准品

[0147] • 水, HPLC级

[0148] • 乙腈(罐), 最优级

- [0149] • 三氟乙酸(TFA), Fisher
- [0150] • 流动相“A”:含0.1%TFA的水
- [0151] • 流动相“B”:含0.1%TFA的乙腈
- [0152] • 自动采样器冲洗:1:1的水:乙腈
- [0153] • 稀释剂:乙腈
- [0154] BBI-4000标准品制备(在稀释剂中为2mg/mL):
- [0155] 一式两份地通过如下步骤制备标准品:称量 $2.0 \pm 0.1\text{mg}$ 的BBI-4000至1mL容量瓶中。用乙腈溶解并稀释至刻度,并通过倒转进行混合。
- [0156] 样品制备(BBI-4000凝胶):
- [0157] 在5-mL容量瓶中一式两份地制备目标浓度为2mg/mL的凝胶样品。添加1.5mL H₂O并混合以分散该样品。用乙腈稀释至刻度,并通过注射器式滤器过滤等份样品。
- [0158] HPLC条件:
- [0159] 如下所示设置液相色谱系统:
- [0160] HPLC柱:XBridge Shield RP18, 4.6×150mm, 3.5μm
- [0161] 柱温:25±1°C
- [0162] 样品温度:环境温度
- [0163] 流速:1.5mL/min
- [0164] 进样量:10μL
- [0165] UV检测:220nm
- [0166] 运行时间:20分钟
- [0167] 在不同的pH值下对制剂进行HPLC含量测定,并且评述“零时间”以及在40°C下7天时的结果:
- [0168] 测定BBI-4000的含量。到第7天,含量测定数降低,表明BBI-4000水解,并且一些水解降解产物明显增加(两种两性离子立体异构体,通过RRT 0.84和RRT 0.80鉴定),表明这种制剂体系缺乏稳定性。单独调节pH,尽管在缓冲制剂中提供较低的水解降解百分比,但是不能解决该问题。
- [0169] 使用包含在水性缓冲体系中的2%软性格隆溴铵乙酯(SGE)的制剂进行第二实验,其在冷藏、25°C(RT)和40°C下测试7天的稳定性,并显示相同的趋势或类似的结果。
- [0170] 因此,不依赖于pH,当存在水或水性缓冲剂时,SGE通过水解相对快速地降解,并且在不到一周的时间内大幅减少。
- [0171] 实施例3-无水制剂
- [0172] 为了制备无水制剂,注意向制剂中不添加水或水性溶液。
- [0173] 无水制剂是基于:不同量或比例的乙醇(溶剂)、己二醇(保湿剂)和羟丙基纤维素(HPC,胶凝剂)。如下所示给予每种制剂一个标识号:
- [0174] 69-1=无抗氧化剂
- [0175] 73-2=无抗氧化剂但含聚山梨醇酯80
- [0176] 72-2=添加丙二醇和聚山梨醇酯80
- [0177] 78-1和78-2=不同量的HPC
- [0178] 79-1=含抗坏血酸作为抗氧化剂/酸化剂

[0179] 79-2=含维生素E作为抗氧化剂

[0180] 84-1=含柠檬酸作为抗氧化剂/酸化剂

[0181] 直至14天的重复给药研究

[0182] 在Göttingen小型猪中使用基于上文所述的制剂79-1和84-1的制剂(但具有相对高浓度的活性药物用于测试耐受性)进行和完成为期14天的皮肤和全身性毒性和毒代动力学研究。具体地,在该研究中使用的制剂的组成包括作为活性成分的BBI-4000(除了在仅有溶媒的对照中)、作为胶凝剂的羟丙基纤维素、作为软化剂的己二醇、作为抗氧化剂/pH调节剂的抗坏血酸或柠檬酸和作为无水溶媒的乙醇。

[0183] 在主研究中包括三组动物,每组具有1只雄性和1只雌性动物,组1接受溶媒,组2接受10%浓度的BBI-4000凝胶,组3接受20%浓度的BBI-4000凝胶。所有组接受2mL凝胶制剂,一天一次,连续14天,涂敷于其背部上大约10%的体表区域。

[0184] 研究包括每天观察涂敷部位、红斑和水肿(如果存在)评分、每天一般检查(包括心率)以及在第1、2、3、5、7、10和14天进行的瞳孔大小评估。经常观察心率和瞳孔大小旨在用于识别任何潜在的全身性抗胆碱能效应。在尸检过程中评价主要器官,并对于经过治疗和未经治疗的皮肤完成组织病理学评价。收集用于化学和血液学分析的血液样品以及PK样品。

[0185] 结果显示该组合物被良好地耐受,在任何动物的经过治疗的皮肤中没有红斑或水肿的迹象。每天观察报告心率或任何其他参数没有任何异常。在所有动物中在所有时间下瞳孔大小评估被报告为正常。血液化学和血液学参数被报告在正常范围内。尸检揭示任何动物没有任何异常。

[0186] 对于用包含BBI-4000的无水组合物治疗的皮肤的组织病理学分析是不显著的并且与未经治疗的和溶媒治疗的皮肤相同。来自不同组的所有皮肤样品是相似的,具有较小的似乎与治疗无关的非特异性变化。报告的在来自所有组以及来自未治疗区域的大多数皮肤样品的真皮中有轻度、浅表炎症表明这一发现与药物或组合物无关,但与动物的关进笼子相关。

[0187] 在该研究中涂敷于皮肤的BBI-4000的预估剂量为:组3为40mg/kg/天,组2为20mg/kg/天。

[0188] PK分析揭示BBI-4000的可变的、剂量相关的全身性暴露。在接受20% BBI-4000浓度的小型猪中在第14天给药后2小时观察到最高浓度。羧酸代谢物的大多数PK值低于最低定量限(对于该含量测定,LLQ=4.75ng/mL),与该代谢物的短半衰期一致。组1(溶媒)未报告任何高于LLQ的值,如预期的那样。

[0189] 在该研究期间注意到在接受含抗坏血酸的制剂的所有动物的皮肤中观察到淡红色的制剂残留物。尽管通过擦拭皮肤可以除去该残留物,这种类型的残留物对人类受试者而言是不可接受的;因此,对另外的制剂进行评价。在两只新猪中采用除去抗坏血酸而代替添加柠檬酸的新制剂进行新实验。含柠檬酸的制剂的测试也被良好耐受,并且未观察到淡红色或粉色残留物。

[0190] 测试以下在表III中示出的制剂的稳定性:

[0191] 表III

组分	A 84-1 % (w/w)	B 84-2 % (w/w)	C 84-3 % (w/w)
BBI-4000	10	10	10
KLUCEL™ MF (羟丙基纤维素)	1.25	1.25	1.25
己二醇	10	10	10
[0192] 聚二甲基硅氧烷醇共混物 20	2.5	2.5	2.5
BHT	--	0.1	--
没食子酸丙酯	--	--	0.05
柠檬酸, 无水的	0.1	0.1	0.1
乙醇(标准酒精度 200) (无水乙醇)	76.15	76.05	76.1

[0193] KLUCEL™ MF羟丙基纤维素 (HPC) 可从各种来源商购获得。DOW CORNING®聚二甲基硅氧烷醇共混物20是硅氧烷胶 (6%) 在聚二甲基硅氧烷中的独特共混物。BHT是丁基化的羟基甲苯,也称为二丁基羟基甲苯。

[0194] 在时间“零”时测定的BBI-4000和非-BBI-4000的水平显示在下表IV中:

[0195] 表IV

第零天的结果		BB-84-1		BB-84-2		BB-84-3	
BBI-4000	含量测 定 (Wt %)	9.81%		9.89%		9.72%	
	TAN %	98.19%		95.15%		92.17%	
[0196] 通过HPLC 测定的非 -BBI-4000 (%)		RRT	面积%	RRT	面积%	RRT	面积%
		RRT 0.80	0.67%				
		RRT 0.96	0.10%	RRT 0.80	0.62%	RRT 0.64	6.07%
		RRT 1.09	0.86%	RRT 0.96	0.07%	RRT 0.80	0.69%
		RRT 1.48	0.19%	RRT 1.09	0.79%	RRT 0.96	0.09%
				RRT 1.49	0.16%	RRT 1.09	0.81%
				RRT 2.05	0.90%	RRT 1.49	0.17%
				RRT 2.07	2.31%		
通过HPLC 测定的非 -BBI-4000 总量(%)		1.82%		4.85%		7.83%	

- [0197] 在40°C的加速条件下7天时测定的BBI-4000和非-BBI-4000水平示于下表V中：
 [0198] 表V

第 7 天的结果		BB-84-1		BB-84-2		BB-84-3	
BBI-4000	含量测 定 (Wt %)	10.32%		10.18%		10.08%	
	TAN %	97.89%		94.75%		93.84%	
[0199] 通过 HPLC 测定的非 -BBI-4000 (%)		RRT	面积%	RRT	面积%	RRT	面积%
		RRT 0.80	0.59%	RRT 0.80	0.42%	RRT 0.64	4.28%
		RRT 0.82	0.03%	RRT 0.91	0.16%		
		RRT 0.91	0.17%	RRT 0.96	0.15%	RRT 0.80	0.58%
		RRT 0.96	0.29%	RRT 1.09	0.96%	RRT 0.96	0.20%
		RRT 1.08	0.04%	RRT 1.49	0.18%	RRT 1.09	0.90%
		RRT 1.09	0.80%	RRT 1.50	0.02%	RRT 1.49	0.18%
		RRT 1.49	0.19%	RRT 2.05	0.88%	RRT 1.50	0.02%
		RRT 1.50	0.01%	RRT 2.07	2.49%		
通过 HPLC 测定的非 -BBI-4000 总量(%)		2.11%		5.25%		6.16%	

[0200] 所有制剂均显示出良好的稳定性,然而在制剂中不存在抗氧化剂没食子酸丙酯或BHT的制剂中鉴定出较少的非-BBI-4000物质。

[0201] 使用制剂编号84-1在三种温度下进行测试:加速(40°C)、室温(25°C)和冷藏(约4°C),已完成了为期3个月的进一步稳定性测试。使用下面的制备说明专门制备制剂编号84-1:

- [0202] a) 在合适的容器中合并己二醇和乙醇并混合;
- [0203] b) 添加柠檬酸并搅拌以溶解;
- [0204] c) 添加活性成分(BBI-4000)并搅拌以溶解;
- [0205] d) 添加KLUCEL™ MF并搅拌以溶解,以增加产品的粘度;
- [0206] e) 最后,添加聚二甲基硅氧烷醇共混物20并简单地分散;
- [0207] f) 均质化步骤a)至e)的混合物。对于小批次,可通过在用微乳化针连接的两个注射器之间通过/混合来进行均质化。对于较大的批次,可能需要顶置式或内联式均质器。
- [0208] 3个月的稳定性研究结果在下表VI中提供:

[0209] 表VI制剂A 84-1的稳定性

天/温度	0	7D-40C	14D-40C	30D-40C	30D-5C	90D-5C	30D-25C	90D-25C
测定BBI-4000 (%)	9.81	10.32	10.21	10.25	9.32	10.50	10.26	10.63
通过HPLC测定的非-BBI-4000总量(%)	1.82	2.12	2.12	3.48	2.77	2.35	3.29	3.87

[0211] 具有表VII中所示配方的制剂84-1显示良好的稳定性，并进行体内测试。

[0212] 表VII

组分	A 84-1 % (w/w)
BBI-4000	10
KLUCEL™ MF (羟丙基纤维素)	1.25
己二醇	10
聚二甲基硅氧烷醇共混物20	2.5
柠檬酸，无水的	0.1
乙醇(标准酒精度 200) (无水乙醇)	76.15

[0215] 在下面的临床研究中，上面的A 84-1制剂略有改变。对于5%和10%的BBI-4000凝胶，分别使用0.001%的无水柠檬酸，并相应地调节乙醇的量（对于5%凝胶为81.25%，对于10%凝胶为76.25%）。

[0216] 实施例4-临床研究

[0217] 研究BBI-4000-CL-101：用于评价在多汗症受试者中局部涂敷的BBI-4000凝胶的安全性和对汗液产生的效果的一项单中心、随机、双盲、溶媒对照的研究

[0218] 研究设计和纳入标准

[0219] 研究BBI-4000-CL-101是在24名具有腋窝多汗症的受试者中进行的BBI-4000凝胶的1期、随机、双盲和溶媒对照研究。这项研究是在多米尼加共和国的一个中心进行的。这项研究不是根据US IND进行，而是完全遵守多米尼加共和国的适用规定和良好药品临床实践指南进行的。

[0220] 这项探索性研究的目的是评价局部涂敷的BBI-4000凝胶的安全性、局部耐受性以及对汗液产生的效果。在局部涂敷凝胶之后，还进行了基于BBI-4000的药代动力学对全身性暴露的初步评估。

[0221] 这项研究中使用的药物产品是具有包括BBI-4000、羟丙基纤维素、己二醇、聚二甲基硅氧烷醇共混物20、柠檬酸和乙醇的组成的无水半透明凝胶。

[0222] 该研究由2个连续队列组成,其中队列1在使单独的一组受试者入选队列2之前建立5% BBI-4000凝胶(涂敷于一个腋窝)的可接受的耐受性:

[0223] • 队列1:基于随机、分体(split-body)设计,6名受试者每天一次(在夜间)在一个腋窝接受5% BBI-4000凝胶而在另一个腋窝接受溶媒,连续14天。

[0224] • 队列2:基于平行组设计,18名受试者(每个治疗组6名)每天一次(在夜间)随机在两个腋窝接受5% BBI-4000凝胶、10% BBI-4000凝胶或溶媒(对照),连续14天。

[0225] 受试者年龄为18至45岁,一般健康状况良好,在基线时根据以下标准诊断患有原发性腋窝多汗症:

[0226] • HDSS为3或4(HDSS=多汗症疾病严重程度分数)

[0227] • 重量测定试验显示,在休息状态下(在25°C至27°C下)在5分钟内每个腋窝的汗液产生平均值至少为100mg

[0228] • 双侧且对称的多汗症

[0229] 先前腋窝使用肉毒杆菌毒素(在2年内)或接受任何抗胆碱能药物的受试者不符合参与研究的条件。要求所有有生育潜力的女性受试者在接受积极治疗的同时使用医学上可接受的避孕方法。

[0230] 在基线评估前7天以及在研究持续期间,不允许受试者使用任何止汗剂。

[0231] 研究评估和终点

[0232] 局部耐受性评估

[0233] 对局部用BBI-4000的局部耐受性由研究人员(红斑、干燥和脱屑)和研究受试者(灼热和瘙痒)进行评估。

[0234] 研究人员基于4点量表对每个腋窝进行红斑、干燥和脱屑的严重程度分级,其中“0”为不存在,“1”为最小的(几乎不可察觉),“2”为轻度的,“3”为中度的,“4”为重度的。

[0235] 受试者基于4点量表评估任何灼热或瘙痒的严重程度,其中“0”为不存在,“1”为最低程度的(可意识到,但没有不适),“2”为轻度的,“3”为中度的,“4”为重度的。

[0236] 安全性评估

[0237] 通过AE、严重AE(SAE)或非预期AE;生命体征(血压和心率);以及临床实验室测量(血液学、化学和尿分析)来评估安全性。临床相关实验室检查结果将被收集为AE(AE=不良事件)。

[0238] 疗效评估

[0239] 通过从基线至第15天(治疗结束)重量测定测量的汗液产生的变化和多汗症疾病严重程度量表(HDSS)的变化来评估疗效。

[0240] 对于重量测定评估,通过将滤纸(预先称重)放置在腋窝上5分钟,同时让受试者处于室温下半坐卧位来测量汗液产生。在暴露于腋窝的过程中,用塑料覆盖滤纸,然后在5分钟暴露期后称重,计算产生的汗液量。

[0241] 对于HDSS,受试者基于对他们日常活动的干扰程度在4点量表(1、2、3或4)上评定他们的多汗症的严重程度。1分表示“我的出汗从不明显,并且从未干扰我的日常活动”;4分表示“我的出汗是不能忍受的,并且总是干扰我的日常活动”。

[0242] 研究BBI-4000-CL-101的主要结果

[0243] 所有受试者都完成了该项研究(包括在第16天的随访),并根据研究方案接受了14

天的研究治疗。所有受试者均被包括在研究评估分析中(可评价人群)。队列1(分体)中的受试者报告没有AE,并且对于5% BBI-4000凝胶和溶媒都耐受良好,在研究期间在几个受试者中报告了仅最低程度至轻度的干燥和红斑。

[0244] 在平行设计中在两个腋窝区域都接受研究药物的队列2受试者的结果被认为是来自该研究的最信息化的数据,并且集中在以下部分。

[0245] 这是一项探索性研究,不仅能实现所测量的疗效参数的统计学显著差异,而且还提供对于局部涂敷的BBI-4000的安全性、耐受性和潜在治疗效果的早期指示。

[0246] 基线人口统计数据和疾病特征

[0247] 队列2中的受试者的年龄范围为18.6至43.7岁,每个治疗组的中位年龄为≤31岁。所有受试者都是西班牙人/拉丁美洲人。在治疗组之间就性别、种族或民族没有观察到不平衡。

[0248] 基线时汗液产生的测量值在治疗组之间一般是相似的,并与腋窝多汗症一致。基于基线重量测定评估,所有治疗组在5分钟的时间内汗液产生的中位值为>200mg(两个腋窝)。所有受试者在基线时具有3或4的HDSS分数。

[0249] 局部耐受性

[0250] 基于研究者和受试者的局部耐受性评估表明,局部涂敷于腋窝区域的5%和10%的BBI-4000凝胶在14天的治疗期间内耐受性良好。1或2名受试者偶尔报告了干燥、红斑、瘙痒和灼热,它们是最低程度的,并且未导致任何个体的治疗中止。

[0251] 安全性

[0252] 在研究进行期间任何受试者均未报告AE,并且未报告死亡或严重AE。

[0253] 通过随访期(第16天)被认为是临床相关的实验室参数没有发生变化,如研究人员报告的无实验室相关的AE所表明的。

[0254] 在研究期间,对于任何一个队列中的任何治疗组,生命体征(血压和心率)没有相对于基线的临床相关的变化。

[0255] 疗效

[0256] 在与溶媒相比时,BBI-4000制剂显示出实现了重量测定测量的汗液产生的更大减少和HDSS评估的更大改善。尽管总体汗液产生减少和HDSS改善的终点表明BBI-400010%凝胶的性能优于BBI-40005%凝胶,但是由于这一样本量较小,很难就这两个活性制剂(active arms)的效果幅度差异作出确定性的结论。此处提供了与溶媒相比达到通常与临幊上有意义的改善相关的关键终点(即汗液产生减少至少50%和HDSS具有≥2点的改善)的暴露于BBI-4000的受试者的总数的结果。

[0257] 用BBI-4000治疗的在第15天汗液产生减少至少50%的受试者比例为75%(12个中的9个),与之相比,接受溶媒的受试者比例为33%(6个中的2个)。此外,接受BBI-4000的12个受试者中有8个(67%)报告在第15天实现≥2点的HDSS改善,而在溶媒组中6个受试者中有2个(33%)报告在第15天实现≥2点的HDSS改善。对这些受试者而言,HDSS分数的这种降低代表了从不能忍受的或勉强可忍受的多汗症到可忍受的或从不明显的多汗症的有意义的改变。

[0258] 实施例5-其他无水制剂

[0259] 开发了其他制剂,如下表所示。

[0260] 表VIII

组分	组成(% w/w)				
	凝胶 2	凝胶 3	凝胶 4	凝胶 5	凝胶 6
羟丙基纤维素	1.250	1.250	1.250	1.250	1.250
BBI-4000	5.000	5.000	5.000	5.000	5.000
己二醇	10.000	10.000	10.000	10.000	10.000
柠檬酸, 无水的	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001
滑石	0.500	-	-	-	-
乳酸 C12-15 烷基酯	-	2.500	-	-	-
聚二甲基硅氧烷共聚醇	-	-	1.000	-	-
硬脂酸镁	-	-	-	0.001	-
肉豆蔻酸异丙酯(IPM)	-	-	-	-	2.500
乙醇, 无水的	补足至 100	补足至 100	补足至 100	补足至 100	补足至 100
在 t=0 时的目测外观	半透明, 中等至高 粘度, 光 滑	无色透 明, 低粘 度, 光滑	无色透 明, 低粘 度, 光滑	无色透 明, 低粘 度, 光滑	无色透 明, 低粘 度, 光滑
评估短期稳定性	√	√	√	√	√

[0263] 举例来说,BBI-4000的量可替代地为10.000、15.000或20.000 (%w/w),并且相应地调整无水乙醇的量。

[0264] 下表IX中列出了根据上述量的其他制剂。

[0265] 表IX

组分	组成(% w/w)				
	凝胶 AA	凝胶 BB	凝胶 CC	凝胶 DD	凝胶 EE
羟丙基纤维素	1.250	1.250	1.250	1.250	1.250
BBI-4000	10.000	10.000	10.000	10.000	10.000
己二醇	10.000	10.000	10.000	10.000	10.000

[0267]	柠檬酸, 无水的	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001
	聚二甲基硅氧烷, 例如 350 cSt	1.000	0.500	-	1.000	1.000
	环甲基硅酮, 例如 5-NF	1.000	1.000	1.000	-	-
	肉豆蔻酸异丙酯	-	-	2.500	-	2.500
	丙酸肉豆蔻酯	-	-	-	2.500	-
	乙醇, 无水的	补足至 100	补足至 100	补足至 100	补足至 100	补足至 100

[0268] 举例来说,BBI-4000的量可替代地为5.000 %w/w、15.000 %w/w或20.000 %w/w,并且相应地调整无水乙醇的量。

[0269] 以下是本发明组合物的特别优选的实施方案的一般性配方。

[0270] 配方

组分	量
[0271]	BBI-4000
	1%至 20% w/w
	己二醇
	10% w/w
	羟丙基纤维素
	1.25% w/w
[0272]	柠檬酸, 无水的
	0.001 % w/w
[0273]	聚二甲基硅氧烷醇共混物 20 或肉豆蔻酸异丙酯
	2.5% w/w
[0274]	无水乙醇
	补足至 100 % w/w

[0272] 其他优选的实施方案在上述配方中包括替代聚二甲基硅氧烷醇共混物20的单独的或组合的聚二甲基硅氧烷或环甲基硅酮,任选地与肉豆蔻酸异丙酯一起。

[0273] 在这些组合物中,出于两个原因,肉豆蔻酸异丙酯相对于聚二甲基硅氧烷醇共混物20是优选的。第一个原因与生产工艺的转移和放大有关。已经发现,当试图增加批量大小和转移生产工艺时,难以稳定制剂中的聚二甲基硅氧烷醇共混物20的液滴。随着时间的推移,少量的聚二甲基硅氧烷醇共混物20在容器底部聚结为小液滴。改变为肉豆蔻酸异丙酯(IPM)则消除了这个问题。第二个原因与FDA对聚二甲基硅氧烷醇共混物20的接受性有关。尽管聚二甲基硅氧烷醇共混物20是化妆品制剂中可接受的成分,但以前并未在药物制剂中得到批准。FDA接受其用于临床研究中,但是可能需要额外的研究来确定其有资格用于最终制剂中。改变为肉豆蔻酸异丙酯消除了进行这种额外测试的需要,因为IPM已经在其他药物制剂中得到批准,聚二甲基硅氧烷醇共混物20对制剂的功能无害;然而,肉豆蔻酸异丙酯有益于放大和商业化。在评价多种可替代物之后,基于其在干燥期间降低粘性以及提供相似的体外渗透性的能力,选择了肉豆蔻酸异丙酯。它还提供具有与聚二甲基硅氧烷醇共混物20类似的化学稳定性特性的制剂。在临床前动物研究中,将肉豆蔻酸异丙酯制剂与聚二甲

基硅氧烷醇共混物20制剂进行比较。肉豆蔻酸异丙酯制剂证明相对于聚二甲基硅氧烷醇共混物20制剂在小型猪中渗透增加。计划了两项即将进行的人体研究。第一项研究将比较含有肉豆蔻酸异丙酯的5%和15%的BBI-4000凝胶与含有聚二甲基硅氧烷醇共混物20的15%的BBI-4000凝胶的药代动力学。第二项研究将评价/证实含有肉豆蔻酸异丙酯的BBI-4000凝胶的疗效。

[0274] 虽然为了公开的目的阐述了某些优选的和替代的实施方案,但是对于本领域技术人员来说,可以对所公开的实施方案进行修改。因此,本说明书旨在覆盖不偏离以下权利要求书的精神和范围的所有实施方案及其组合和修改。