



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105579056 A

(43) 申请公布日 2016. 05. 11

(21) 申请号 201480052300. 2

A61K 31/58(2006. 01)

(22) 申请日 2014. 07. 23

C07J 73/00(2006. 01)

(30) 优先权数据

A61P 13/00(2006. 01)

61/857, 428 2013. 07. 23 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2016. 03. 23

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2014/047897 2014. 07. 23

(87) PCT国际申请的公布数据

W02015/013453 EN 2015. 01. 29

(71) 申请人 阿勒根公司

地址 美国加利福尼亚

(72) 发明人 S·H·费恩 L·程 M·程

S·赫施科维茨

(74) 专利代理机构 北京北翔知识产权代理有限

公司 11285

代理人 张广育 曲蕾

(51) Int. Cl.

A61K 38/11(2006. 01)

权利要求书1页 说明书22页 附图2页

(54) 发明名称

包含与 5- α 还原酶抑制剂组合的去氨加压素的方法和组合物

(57) 摘要

本发明提供使用与 5- α 还原酶抑制剂组合的去氨加压素的方法和组合物。所述方法和组合物适合用于治疗夜尿症和其他尿频病症。

1. 一种在约两小时至不超过约八小时的时间间隔内抑制成年人类受试者的排尿冲动的方法,其包括向有需要的成年人类受试者施用有效的低剂量量的去氨加压素和5- α 还原酶抑制剂,使得两者在重叠时间期间发挥生理活性。

2. 如权利要求1所述的方法,其中所述方法在约四小时至约七小时的时间间隔内抑制人类受试者的所述排尿冲动。

3. 如权利要求1所述的方法,其中制尿作用是在约两小时至不超过约六小时的时间间隔内实现。

4. 如权利要求1所述的方法,其中制尿作用是在约四小时至不超过约七小时的时间间隔内实现。

5. 如权利要求1所述的方法,其中所述施用在所述受试者中实现不超过15pg/mL的去氨加压素血浆浓度。

6. 如权利要求1所述的方法,其中所述施用在所述受试者中实现不超过10pg/mL的去氨加压素血浆浓度。

7. 如权利要求1所述的方法,其中所述施用在所述受试者中实现在约0.5pg/mL至约5pg/mL范围内的去氨加压素血浆浓度。

8. 如权利要求1所述的方法,其中所述施用在所述人类受试者中实现在约0.5pg/mL至约2.5pg/mL范围内的去氨加压素血浆浓度。

9. 如1所述的方法,其中去氨加压素是经皮、皮内或穿过口腔或鼻粘膜经粘膜施用。

10. 如1所述的方法,其中去氨加压素是经皮或皮内施用。

11. 如1所述的方法,其中去氨加压素是鼻内施用。

12. 如1所述的方法,其中去氨加压素是穿过口腔粘膜舌下施用。

13. 如权利要求10所述的方法,其中去氨加压素是以在约5ng/小时至约35ng/小时范围内的流率进行施用。

14. 如权利要求10所述的方法,其中去氨加压素是以在约5ng/小时至约15ng/小时范围内的流率进行施用。

15. 如权利要求1所述的方法,其中所述5- α 还原酶抑制剂是度他雄胺、依立雄胺、非那雄胺、伊唑雄胺、妥罗雄胺、AS-601811、FK143、TF-505或其药学上可接受的盐。

包含与5- α 还原酶抑制剂组合的去氨加压素的方法和组合物

发明领域

[0001] 本发明提供使用与5- α 还原酶抑制剂组合的去氨加压素的方法和组合物。所述方法和组合物适合用于治疗夜尿症和其他尿频病症。

[0002] 背景

[0003] 夜尿症和其他尿频病症影响一大部分的人类群体。夜尿症患者归因于需要在夜间起床小便而经历睡眠中断。罹患膀胱过度活动症的患者往往经历急迫性失禁、尿急以及更高尿频。膀胱过度活动症可由形成膀胱肌膜(逼尿肌)的平滑肌纤维束在膀胱充盈期期间的不受控制的收缩引起,并且在年长成人中更为流行。

[0004] 已描述用于治疗夜尿症和其他尿频病症的组合物和方法。举例来说,美国专利号7,579,321;7,799,761;以及8,143,225描述使用低剂量去氨加压素的药物组合物和方法。美国专利申请公布US 2009/0042970描述使用例如经皮施用去氨加压素来治疗夜尿症和其他尿频病症。另外,美国专利申请公布US 2012/0015880描述使用例如鼻内施用去氨加压素来治疗夜尿症和其他尿频病症。

[0005] 使用去氨加压素治疗夜尿症和其他尿频病症中的挑战之一是实现治疗性的但无毒的去氨加压素血浆浓度。施用过大剂量的去氨加压素可具有严重副作用,诸如低钠血症,其可能导致患者癫痫发作或死亡。因此,对使用更低剂量的去氨加压素并且具有改善的安全型态和/或改善的功效的组合物和方法存在需要。本发明解决此需要并且提供其他相关优点。

[0006] 概述

[0007] 本发明提供使用与5- α 还原酶抑制剂组合的去氨加压素的方法和组合物。此组合治疗为罹患与不希望有的受试者膀胱排泄或频繁排泄冲动相关或以之为特征的病症的人类受试者(尤其成年男性)提供益处。此类人可能忍受尿液生产过剩、尿液浓度不足、尿液渗透压低、排尿频率过高(例如与中枢性尿崩症相关的排尿频率过高)、成人原发性夜遗尿、夜尿症、膀胱过度活动综合征(OAB)、清醒时间期间尿急和尿频、失禁或导致在休息时或因运动或应力而漏尿的不希望的尿液产生。向受试者施用去氨加压素和5- α 还原酶抑制剂,使得两者在重叠时间期间发挥生理活性。示例性5- α 还原酶抑制剂包括例如度他雄胺(dutasteride)、依立雄胺(epristeride)、非那雄胺(finasteride)、伊唑雄胺(izonsteride)、妥罗雄胺(turosteride)、AS-601811、FK143、TF-505以及其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,所述方法任选进一步包括施用 α -肾上腺素能受体拮抗剂。

[0008] 因此,本发明的一个方面提供一种在约两小时至不超过约七小时的时间间隔内抑制人类受试者的排尿冲动的方法。所述方法包括向有需要的人类受试者施用有效量的去氨加压素和5- α 还原酶抑制剂,使得两者在重叠时间期间发挥生理活性。可调节去氨加压素和/或5- α 还原酶抑制剂的剂量和/或给药方案,使得所述方法在约4小时至约7小时的时间间隔内抑制人类受试者的排尿冲动。去氨加压素是以使得受试者不经历高钠血症的剂量施用,所述高钠血症是在受试者的血浆中钠浓度过低,例如低于约135mmol/L的有害病状。假如血液中去氨加压素的最大剂量低于10pg/ml,优选低于5pg/ml并且最优选低于5pg/ml,例

如是2或3pg/ml,那么低钠血症得以避免。严重低钠血症可导致电解质异常,其可引起心律失常、心脏病、癫痫以及/或者中风。在某些实施方案中,所述方法任选进一步包括施用 α -肾上腺素能受体拮抗剂,使得例如去氨加压素、5- α 还原酶抑制剂以及 α -肾上腺素能受体各自在重叠时间期间发挥生理活性。

[0009] 5 α -还原酶抑制剂是一组用于治疗良性前列腺肥大的具有抗雄激素活性的药物。这些药物降低可获得的5 α -还原酶的水平,因此减少其酶促反应产物,包括将睾酮转化成更有效的二氢睾酮并且作用于孕酮、雄烯二酮、表睾酮、考的索(cortisol)、醛固酮以及脱氧皮质酮的那些。

[0010] 本发明的另一方面提供一种在人类受试者中诱导制尿作用的方法。所述方法包括向有需要的人类受试者施用有效量的去氨加压素和5- α 还原酶抑制剂,使得两者在重叠时间期间发挥生理活性。

[0011] 本发明的另一方面提供一种包含去氨加压素、5- α 还原酶抑制剂以及药学上可接受的载体的药物组合物。在某些实施方案中,药物组合物是调配成用于向人类受试者经粘膜施用,例如经颊或经鼻施用。在其他实施方案中,组合物是调配成经皮或皮内贴片形式。在其他实施方案中,5- α 还原酶抑制剂是口服,而去氨加压素是经粘膜(例如舌下或鼻内)摄取。

[0012] 附图简述

[0013] 图1是去氨加压素血液浓度和可变流率对时间的图形,其展示对装置和方法的7-小时操作。

[0014] 图2是去氨加压素血液浓度和恒定流率对时间的图形,其展示根据一个替代实施方案对装置和方法的7-小时操作。

[0015] 发明详述

[0016] 本发明提供使用与5- α 还原酶抑制剂组合的去氨加压素的方法和组合物。此组合治疗为罹患与不希望有的具有频繁排泄冲动的受试者膀胱排泄相关或以之为特征的病症的受试者提供益处。此类受试者可能忍受尿液生产过剩、尿液浓度不足、尿液渗透压低、排尿频率过高(例如与中枢性尿崩症相关的排尿频率过高)、成人原发性夜遗尿、夜尿症、清醒时间期间尿急和尿频、膀胱过度活动综合征(OAB)、失禁或导致在休息时或因运动或应力而漏尿的不希望的尿液产生。向受试者施用去氨加压素和5- α 还原酶抑制剂,使得两者在重叠时间期间发挥生理活性。对于BPH的治疗,可以低于当前临床实践中所用的剂量施用抑制剂。在某些实施方案中,所述方法任选进一步包括施用 α -肾上腺素能受体拮抗剂。

[0017] 以下在多个部分中阐述本发明的各个方面;然而,在一个特定部分中所描述的本发明的方面不限于任何特定部分。

[0018] 定义

[0019] 为促进对本发明的理解,许多术语和短语定义如下。

[0020] 如本文所用的术语“一个(种)(a或an)”和“该”意指“一个(种)或多个(种)”并且除非上下文是不适当的,否则包括复数。

[0021] 如本文所用,术语“有效量”是指化合物(例如本发明的化合物)足以实现有益或所要结果的量。有效量可以一次或多次施用、施加或剂量进行施用并且不旨在限于特定调配物或施用途径。如本文所用,术语“治疗”包括引起病状、疾病、病症等改善或改善其症状的

任何作用,例如减轻、降低、调节、改善或消除。

[0022] 如本文所用,术语“药物组合物”是指使得组合物尤其适合用于体内或离体治疗性用途的活性剂与惰性或活性载体的组合。

[0023] 如本文所用,术语“药学上可接受的盐”是指本发明化合物的任何药学上可接受的盐(例如酸或碱),其在向受试者施用后能够提供本发明化合物或其活性代谢产物或残余物。如本领域技术人员已知的,本发明化合物的“盐”可衍生自无机或有机酸和碱。酸的实例包括但不限于盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、高氯酸、富马酸、马来酸、磷酸、乙醇酸、乳酸、水杨酸、琥珀酸、对甲苯磺酸、酒石酸、乙酸、柠檬酸、甲磺酸、乙磺酸、甲酸、安息香酸、丙二酸、萘-2-磺酸、苯磺酸等。其他酸,诸如草酸,虽然本身不是药学上可接受的,但也可用于制备在获得本发明化合物和其药学上可接受的酸加成盐时适合作为中间物的盐。

[0024] 碱的实例包括但不限于碱金属(例如钠)氢氧化物、碱土金属(例如镁)氢氧化物、氨水以及具有式 NW_4^+ 的化合物(其中W是 C_{1-4} 烷基)等。

[0025] 盐的实例包括但不限于:乙酸盐、己二酸盐、海藻酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、丁酸盐、柠檬酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙烷磺酸盐、富马酸盐、氟庚酸盐(flucoheptanoate)、甘油磷酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2-羟基乙烷磺酸盐、乳酸盐、马来酸盐、甲烷磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、草酸盐、扑酸盐(palmoate)、果胶酸盐、过硫酸盐、苯基丙酸盐、苦味酸盐、特戊酸盐、丙酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐、十一酸盐等。盐的其他实例包括本发明化合物的与诸如以下的适合的阳离子形成化合物的阴离子: Na^+ 、 NH_4^+ 以及 NW_4^+ (其中W是 C_{1-4} 烷基)等。

[0026] 对于治疗性用途,本发明化合物的盐预期是药学上可接受的。然而,非药学上可接受的酸和碱的盐也可以例如在药学上可接受的化合物的制备或纯化中获得应用。

[0027] 术语“受试者”和“患者”可互换使用,并且是指人类,尤其成年男性人类。

[0028] 在本说明书通篇中,在组合物和试剂盒被描述为具有、包括或包含特定组分的情况下,或在工艺和方法被描述为具有、包括或包含特定步骤的情况下,预期另外存在基本上由所叙述组分组成或由所叙述组分组成的本发明组合物和试剂盒,并且存在基本上由所叙述加工步骤组成或由所叙述加工步骤组成的根据本发明的工艺和方法。

[0029] I. 治疗方法

[0030] 本发明提供使用与5- α 还原酶抑制剂组合的去氨加压素的治疗方法。此组合治疗为罹患与受试者膀胱具有不希望有的频繁排泄冲动相关或以之为特征的病症的受试者提供益处。如上文所描述,此类受试者可能忍受尿液生产过剩、尿液浓度不足、尿液渗透压低、OAB、排尿频率过高(例如与中枢性尿崩症相关的排尿频率过高)、成人原发性夜遗尿、夜尿症、清醒时间期间尿急和尿频、失禁或导致在休息时或因运动或应力而漏尿的不希望的尿液产生。向受试者施用去氨加压素和5- α 还原酶抑制剂,使得两者在重叠时间期间发挥生理活性。理想地,施用去氨加压素和5- α 还原酶抑制剂产生协同作用。由此类协同作用产生的示例性益处包括改善的受试者排尿冲动降低和/或实现治疗作用所需的去氨加压素的量降低。此外,施用相对于临床上用于治疗BPH所用剂量降低的量的5- α 还原酶抑制剂意味着这些药物的副作用减小。在某些实施方案中,所述方法任选进一步包括施用 α -肾上腺素能受体拮抗剂。

[0031] 本发明的一个方面提供一种在约两小时至不超过约八小时的时间间隔内抑制人类受试者的排尿冲动的方法。所述方法包括向有需要的人类受试者施用有效量的去氨加压素和5- α 还原酶抑制剂,使得两者在重叠时间期间发挥生理活性。可调节去氨加压素和/或5- α 还原酶抑制剂的剂量和/或给药方案,使得所述方法在某时间间隔内抑制人类受试者的排尿冲动。举例来说,在某些实施方案中,所述方法在约4小时至约6小时(或7小时)的时间间隔内抑制人类受试者的排尿冲动。所述方法的各个实施方案(例如去氨加压素、5- α 还原酶抑制剂的剂量和施药途径、目标患者群体以及组合治疗的示例性益处)描述于以下部分中。另外,在某些实施方案中,所述方法任选进一步包括施用 α -肾上腺素能受体拮抗剂,使得例如去氨加压素、5- α 还原酶抑制剂以及 α -肾上腺素能受体各自在重叠时间期间发挥生理活性。

[0032] 本发明的另一方面提供一种在人类受试者中诱导制尿作用的方法。所述方法包括向有需要的人类受试者(例如成年男性)施用有效量的去氨加压素和5- α 还原酶抑制剂,使得两者在重叠时间期间发挥生理活性。所述方法可根据期间提供制尿作用的时间间隔进一步特征化。举例来说,在某些实施方案中,在约两小时至不超过约七或八小时的时间间隔内实现制尿作用。在某些其他实施方案中,在约四个小时至约六小时的时间间隔内实现制尿作用。所述方法的各个实施方案(例如去氨加压素的剂量和施药途径、5- α 还原酶抑制剂的剂量和施药途径、患者群体以及组合治疗的示例性益处)描述于以下部分中。另外,在某些实施方案中,所述方法任选进一步包括施用 α -肾上腺素能受体拮抗剂。

[0033] 去氨加压素

[0034] 术语“去氨加压素”是指1-去氨基-8-D-精氨酸后叶加压素并且包括其游离碱形式和药学上可接受的盐以及水合物。一种示例性盐形式是乙酸盐。去氨加压素1-去氨基-8-D-精氨酸后叶加压素单醋酸盐(也称为DDAVP)描述于例如美国专利号3,497,491中,并且可作为出售的处方药物例如以名称DesmoMelt、Stimate、MINIRIN®以及DESMOSPRAY®商购获得。作为活性药物成分的去氨加压素也可商购获得,用于调配成新型药物剂型和组合物。向人类受试者施用的去氨加压素的剂量可基于受试者的重量和期间需要治疗作用的所需持续时间来加以选择。剂量可根据所实现的去氨加压素血浆浓度加以特征化。

[0035] 因此,本文所描述的治疗方法可根据所实现的去氨加压素血浆浓度加以特征化。在某些实施方案中,所述施用在人类受试者中实现不超过15pg/mL的去氨加压素血浆浓度。在某些实施方案中,所述施用在人类受试者中实现不超过10pg/mL的去氨加压素血浆浓度。在某些其他实施方案中,所述施用在人类受试者中实现在约0.2pg/mL至约5pg/mL范围内的去氨加压素血浆浓度。在其他实施方案中,所述施用在人类受试者中实现在约0.5pg/mL至约2.5pg/mL范围内的去氨加压素血浆浓度。在其他实施方案中,所述施用在人类受试者中实现在约0.5pg/mL至约1.5pg/mL范围内的去氨加压素血浆浓度。一般来说,由施用给予特定剂型产生的到达血流的去氨加压素的量不应超过每千克体重2ng,并且可低至0.5ng/kg、1.0ng/kg或1.5ng/kg。

[0036] 去氨加压素可使用传统施用途径进行施用。举例来说,在某些实施方案中,去氨加压素是经皮、皮内、经粘膜或甚至可能经口施用,不过口服剂量的生物利用率的可变性极大,以致难以或不可能可再现地实现持久的非常低的血液浓度。在某些其他实施方案中,去氨加压素是经皮、皮内或经粘膜施用。在其他实施方案中,去氨加压素是经皮施用。在其他

实施方案中,去氨加压素是鼻内施用。

[0037] 当去氨加压素是经皮或皮内施用时,所述方法可根据去氨加压素穿过人类受试者皮肤的速率加以特征化。举例来说,在某些实施方案中,去氨加压素是以足以快速实现所需去氨加压素血浆浓度的第一流率(例如低于五、优选低于2pg/mL),并且然后以足以在所需时间间隔(例如六小时)内维持最初获得的血浆浓度的第二更低流率进行施用。在某些实施方案中,所述方法进一步以流量范围为特征,诸如其中去氨加压素是以在约5ng/小时至约35ng/小时范围内的流率进行施用。在其他实施方案中,去氨加压素是以在约5ng/小时至约35ng/小时范围内的流率进行施用。在其他实施方案中,去氨加压素是以在约5ng/小时至约15ng/小时范围内的流率进行施用。

[0038] 先前已描述用于施用去氨加压素的各种装置和方法并且其预期用于本发明中。参见例如美国专利申请公布号US 2009/0042970和US 2012/0015880,其各自以引用的方式并入本文中。可用于施用去氨加压素的一种装置具有含有去氨加压素于药学上可接受的载体中的溶液的贮库。用于施加至患者的皮肤的接口元件(诸如用于附着于皮肤的可渗透垫或一个微针或微针阵列)与贮库流体连通。所述装置包括用于将来自贮库的去氨加压素溶液递送至接口元件并且在下游皮内或经皮递送至患者血液中的各种构件。去氨加压素的流率是如下加以控制:通过控制溶液从贮库流出的速率、溶液流至接口元件的速率、溶液从接口元件流至患者体内的速率组合设定贮库中的去氨加压素的浓度,或通过开发这些控制点的一些组合。在任何情况下,将流入速率控制为足以在患者血液中建立仅仅超过水通道激活阈值的去氨加压素浓度,例如在0.1至约2.5pg/mL范围内,有利地不大于1、1.5、2或2.5pg/mL。流率在任何情况下不足以将患者血液中的去氨加压素浓度诱导至大于约10pg/mL的水平。流率可在约5、10、15、20、25或30至35ng/h(即5000、10,000、15,000、20,000、25,000或30,000至35,000pg/h)之间,有利地约10–20ng/h或20–35ng/h,更有利地约5–15ng/h,从而在患者或装置关掉去氨加压素流之前在合理的预定时间内建立所需血液浓度。

[0039] 与去氨加压素单独施用时相比,当去氨加压素与5- α 还原酶抑制剂一起使用时,为实现治疗作用所必需的去氨加压素的剂量和/或治疗性去氨加压素血浆浓度的持续时间理想地是更小的,并且与5- α 还原酶抑制剂单独施用时相比,排泄冲动降低。举例来说,在某些实施方案中,5- α 还原酶抑制剂可在一段时间内降低排尿冲动,其后去氨加压素血浆浓度降至为实现利尿(肾脏中的水通道激活)所必需的阈值以下。作为另一实例,5- α 还原酶抑制剂的生理作用与在所诱发的利尿的时间间隔期间更少尿液填充膀胱组合在一起产生降低患者排尿冲动的的作用。

[0040] 优选可设定去氨加压素的流率,使得假定去氨加压素的血液浓度为所需的且清除率已知(半衰期是约1.5至2.0小时),那么患者在合理时间(例如小于一小时,并且一般来说越快越好)内达到所需的低但超阈值的血液浓度,并且在所需时间段(例如在外工作两小时,或治疗夜尿症4–6小时或5–8小时)内维持在刚刚超过激活阈值的低剂量范围内(约在0.5至1.5pg/mL范围内)。通过自动或人工启动构建至装置中的机构或通过将装置从与皮肤接触移开终止流动引起患者身体的普通药物清除机制,其使低浓度快速降至低于激活阈值的更低浓度。

[0041] 装置的接口元件可包括界定与患者皮肤接触的表面的去氨加压素溶液渗透膜。去氨加压素溶液可渗透表面允许去氨加压素由贮库递送穿过或到达患者的皮肤。为获得最高

生物利用率和递送的精确性,皮内递送是优选的。皮内递送允许直接递送至血管化隔室,从而使得快速吸收至系统循环中并且相应地产生快速打开/关闭效应。虽然涵盖经皮递送,但其使用归因于角质层充当药物到达表皮并且在表皮中形成药物贮库的物理屏障而更大程度上具有可变生物利用率。

[0042] 因此,经皮递送方法和装置可受益于降低角质层作为药物进入的屏障的功绩的技术。这些技术包括例如在施加经皮去氨加压素递送装置之前用于移除角质层部分的机械方法。还可以例如通过如下文所描述的一个或多个微针将皮肤“显微穿刺”以引入穿过角质层的“微通道(micropassage)”或“微裂隙”,从而增强后续经皮递送。

[0043] 还可以通过用诸如以下的化学渗透性增强剂来增强角质层的渗透性:二甲亚砜、癸甲亚砜、二乙二醇单甲醚、二乙二醇单乙醚、月桂酸钠、月桂基硫酸钠、鲸蜡基三甲基溴化铵、苯扎氯铵、卵磷脂(参见例如美国专利号4,783,450,其教导以引用的方式并入本文中)、1-正十二烷基氮杂环庚-2-酮(参见例如美国专利号3,989,816;4,316,893;4,405,616;以及4,557,934,其教导以引用的方式并入本文中)、乙醇、丙醇、辛醇、苯甲醇、月桂酸、油酸、戊酸、肉豆蔻酸异丙酯、棕榈酸异丙酯、甲基丙酸酯、油酸乙酯、丙二醇、乙二醇、甘油、丁二醇、聚乙二醇、聚乙二醇单月桂酸酯、尿素、氢氧化物(参见例如美国专利号6,558,695,其教导以引用的方式并入本文中)、二甲基乙酰胺、二甲基甲酰胺、2-吡咯烷酮、1-甲基-2-吡咯烷酮、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、水杨酸、柠檬酸、琥珀酸以及渗透性增强肽(参见例如美国专利号5,534,496,其教导以引用的方式并入本文中)。

[0044] 将去氨加压素从贮库递送至皮肤的有效手段是经由接口元件进行皮内施用,所述接口元件包括一个或多个微针,其穿透患者角质层,并且使贮库与表皮之间能够流体连通,或与微针中涂有或含有去氨加压素的表面或空腔直接接触。微针的长度和尺寸足够穿透角质层,但足够小以使患者产生极小(如果有)的感觉。举例来说,适合的长度是约0.3至1.5mm,有利地在约0.8至1.1mm之间。单一针头装置的实例提供于美国专利号6,939,324中,其教导以引用的方式并入本文中。

[0045] 如果需要更大递送表面积或更可挠的贴片,那么可能需要例如呈阵列形式的多个微针。微针可各自具有将来自贮库的流体运输至针末端的通道,或微针可以其他方式允许流体从贮库递送流体,例如以穿孔或多孔壁。或者,微针可涂有去氨加压素制剂或在微针本身的空腔或材料结构中含有去氨加压素膜或基质,以在施加后提供去氨加压素的突释,从而帮助快速实现激活浓度阈值,任选使去氨加压素溶液穿过针头来帮助实现,或维持所需浓度。

[0046] 还涵盖使用可溶解的微针,因为使用它们在一些情况下避免由金属针头或穿刺部件引起的疼痛和/或刺激。举例来说,美国专利号7,182,747揭示“固体溶液穿孔器”,其可适合用于本文所公开的发明中。与常规空心针技术相比之下,这些微针由可溶解或生物可降解材料的固体基质制成,所述材料任选容纳一种或多种所选药物并且成形为一个或多个穿孔器。

[0047] 用于递送去氨加压素的另一装置是贴片,用户在睡眠之前或患者希望打断尿液产生的另外一些活动时间间隔之前施加所述贴片。贴片可以但不需要必定包括活性溶液流量控制机构,例如具有用户可选择的定时功能,因此用户可选择他希望使正常尿液产生受抑制的持续时间,即在睡眠的情况下,大致等于或短于所需睡眠时间。患者将贴片从其包装中

移除,必要时设定递送时间,并且向皮肤区域施加贴片。然后,开始以本文所描述水平和速率进行的去氨加压素递送,并且在所需时间内尿液产生受抑制。当关闭流量控制器时,移除贴片,或去氨加压素贮库耗尽,正常尿液产生快速恢复。在优选简单型式的装置中,贮库中去氨加压素的量和其通过耗尽贮库而工程化的流率使递送时间固定,例如五至七小时,并且流动终止简单地对应于贴片递送衰竭。因此,患者可睡觉,而不必或许在睡眠时间期间重复地醒来,或参加其他活性,而不会担心不自主排泄。

[0048] 转到附图,将描述示例性装置的操作。

[0049] 图1说明本发明的一个示例性实施方案在治疗需要停止尿液产生(例如治疗夜尿症)的患者时的操作。将向患者递送低剂量/低可变流量的去氨加压素的根据本发明的装置固定于患者皮肤,患者排尿,并且在下午10:00激活装置。图1示出了在施加或激活装置之后在不同时间,此患者的说明性和示例性血液去氨加压素浓度和流率。在一小时(下午11:00)时,去氨加压素流率在约20ng/h下形成峰,并且已使患者的血液去氨加压素浓度升至超过约1.0pg/ml,即超过足以激活肾脏水通道并且诱导制尿作用(在此展示为在约0.8pg/ml的血液浓度下)的浓度。在2小时(午夜)时,流率是略微降低,但仍在20ng/h范围内,并且血液去氨加压素浓度升至约1.5pg/ml。在接下来的2.5至3小时内,这些值缓慢降低,但相对恒定。在约5小时之后(上午3:00),流率已降至去氨加压素的激活浓度不能持续的水平。因为流率继续下降,血液去氨加压素浓度降到水通道激动水平以下,并且开始产生尿液(此时在约上午3:45)。到上午5:00时,血液浓度低于约0.5pg/ml并且流率已降至零。到上午6:00时,患者醒来并且感到正常排泄冲动,因为在睡眠时的最近大约一个半小时一直在产生尿液。在睡眠期间,存在持续制尿时间间隔,极少或没有尿液产生,并且没有令人烦恼的或打断睡眠的排泄冲动。去氨加压素的流率和去氨加压素的血液浓度可或多或少取决于向患者施用的5- α 还原酶抑制剂的剂量。应了解,去氨加压素和5- α 还原酶抑制剂可以分开的调配物形式向患者施用,或去氨加压素和5- α 还原酶抑制剂可混合在一起以形成向患者施用的单一调配物。

[0050] 图2说明本发明的用于治疗患者以停止产生尿液(例如治疗夜尿症)的另一示例性实施方案。将根据本发明的递送低剂量恒定流量的去氨加压素的装置固定至患者的皮肤。装置被激活(必要时)并且患者在下午10:00排尿。图2示出了相对于去氨加压素的制尿作用的阈值血液浓度,由约10ng/h的流量从下午10:00到上午3:00经约五小时输注产生的说明性和示例性血液去氨加压素浓度。在距流动开始约一小时内,血液去氨加压素浓度超过阈值水平并且开始发挥制尿作用。在约两小时至三小时内,血液浓度接近近乎稳定的范围(在约1.0与1.5pg/ml之间),其在直至上午3:00的五小时流动的其余时间期间得以持续。此时流动停止(例如时间已到或耗尽)。现在,血液去氨加压素浓度因清除机制根据药物消除半衰期而降低,从而在约两小时后(上午5:00)降至阈值以下。到上午7:00时,患者已产生尿液,并且醒来进行排泄。去氨加压素的流率和去氨加压素的血液浓度可或多或少取决于向患者施用的5- α 还原酶抑制剂的剂量。

[0051] 前述实例仅用于说明性目的。当然,个体间的激活浓度将不同,血液容量也将如此。装置操作中的重要原则是制尿作用可被安全控制,因为利尿作用因由连续低药物流入量维持低去氨加压素浓度而得以维持,并且中断流入量允许身体快速清除药物并且重建正常尿液产生。这意味着贴片装置增强去氨加压素施用的安全性,而在指导下使用时极少或

没有产生水中毒的风险。

[0052] 根据本发明,5- α 还原酶抑制剂可与去氨加压素或与下文所公开的鼻内剂型混合存在于上文所描述的贴片装置中,但优选是以每天口服剂量形式供应,并且是活性的并且存在去氨加压素的时间期间存在于血浆中。

[0053] 用于鼻内施用去氨加压素的示例性装置是一种安全分配器,其用于在目标患者群体的成员中诱发利尿作用,同时降低群体成员可发展低钠血症的风险。分配器包括储集器,所述储集器中设置有呈足以构成多个药物剂量的量的包含去氨加压素制剂和鼻内膜渗透增强剂的组合物。储集器与出口连通并且配有泵,优选一次性泵,并且优选可人工启动的泵,诸如挤压瓶启动型分配器,或配至玻璃瓶上的柱塞泵。泵能够由储集器通过出口以喷雾形式向患者的鼻孔中连续分配多次经计量的剂量,从而沉积一致大小的剂量至鼻内粘膜或其他表面上。

[0054] 各喷雾包含许多液滴,优选平均体积分布在D10 20 μ m至D90约300 μ m范围内。这意味着液滴中约10%直径小于约20 μ m并且90%直径小于300 μ m。各喷雾剂量优选具有使其包含每千克患者体重0.5ng去氨加压素至每千克患者体重75ng去氨加压素的重量和去氨加压素浓度。喷雾剂的特征为去氨加压素生物利用率大于约5%,即在组合物中约5%与25%之间的活性剂实际上进入患者的血流并且有助于药效,而其余部分典型地通过消化被降解。一般来说,喷雾的生物利用率越高,每次喷雾需要递送至鼻腔的去氨加压素越少,并且反之亦然,目标是在患者群体成员中更一致地实现目标去氨加压素最大血液浓度(C_{max})。

[0055] 喷雾分配器与其所含组合物的性质的组合使相应剂量的喷雾能够将在患者血流中产生的去氨加压素的浓度(以每千克计)有效限制于相对窄的范围,由此实现相对一致的、时间有限的利尿持续时间。换句话说,相应逐次喷雾剂量通过药物运输穿过鼻内粘膜在患者中建立去氨加压素的相对一致的 C_{max} 。对于从同一分配器到同一人的重复剂量来说,递送至血流的药物的量优选应相差不超过100%,并且优选低于50%。分配器的变异系数类似于由被设计成实现相同目标 C_{max} 的连续皮下去氨加压素剂量产生的 C_{max} 的变异系数。优选地,相应逐次喷雾剂量足以通过鼻内递送在患者中建立去氨加压素的 C_{max} ,其变异系数在由被设计成实现相同目标 C_{max} 的皮下去氨加压素剂量产生的 C_{max} 的变异系数的约50%、更优选约25%以内。

[0056] 目标 C_{max} 的值可不同,这取决于所分配的组合物被设计的诱导利尿时间间隔的持续时间和5- α 还原酶抑制剂的剂量。举例来说,被设计成得到7-8小时时间间隔的尿液产生抑制的产品可设计成递送不超过15+/-3pg/ml的 C_{max} 。因此,作为例证说明,7小时产品可具有10%的生物利用率和每次喷雾0.75 μ g或750ng的去氨加压素加载量。这将意味着约75ng药物将到达患者的血流,并且70kg(约155磅)成人将在其血流中接受约1.0ng/kg的剂量,并且实现低于约5pg/ml的目标 C_{max} 。同一产品的另一实施方案可具有8%的生物利用率和每次喷雾2.0 μ g或2000ng的去氨加压素加载量,从而向患者的血流递送约160ng药物,因为有效剂量是160ng/75kg或略微超过2ng/kg,并且目标 C_{max} 低于约10pg/ml。另一示例性产品可被设计成得到3-4小时尿液中断并且可递送不超过约3pg/ml的 C_{max} 。

[0057] 或者,当根据包装插页或医师说明使用时每次喷雾递送例如200ng或500ng的单一分配器可用以简单地通过改变每次施用事件递送喷雾的次数例如在同一人中实现不同的利尿持续时间或不同重量的成人中实现相同的利尿持续时间。典型地,在施用本发明的

药物组合物之后约20分钟至一小时,在所治疗个体中每分钟平均尿液输出量降至低于约4ml/分钟,优选低于约1ml/min,并且在此低范围内停留所需时间段,诸如180分钟、240分钟、300分钟、360分钟或420分钟。在施用之后约二十分钟,平均尿液渗透压大于约300mOsmol/kg并且在高浓度下保持长达180分钟、240分钟、300分钟、360分钟或420分钟的时间。

[0058] 鼻内施用的一个重要性质在于其每次喷雾在相对窄的时间范围和剂量范围内一致地递送最大血液浓度,并且因此避免偶然递送产生比预期更久的制尿作用并且可能诱发低钠血症的更大剂量或使其减到最少。一致性递送作为短语用于本文中应视为意指在类似于当通过皮下注射施用非常低剂量的去氨加压素时所观测到的范围或者或许稍微更大的范围内是可重复的。开发具有更高生物利用率的调配物通常更容易实现此类一致性,并且因此至少5%、优选至少10%、更优选至少15%并且优选甚至更高的生物利用率是优选的。更高生物利用率是通过开发调配技术,尤其使用渗透增强剂以及通过将如本文所公开的喷雾组合物化学工程化来实现。

[0059] 在一个实施方案中,分配器可进一步包括用于在分配第一剂量之后的预定时间间隔内阻碍分配超过某一剂量(例如超过大约足以产生超过约10至12pg/ml的血液浓度的剂量)的第二次去氨加压素喷雾或一系列喷雾的构件。这可被动地作为设计如例如美国专利号7,335,186(其公开内容以引用的方式并入本文中)中所公开的喷雾机构的结果而实现。或者,由分配器内的电池、机械弹簧或压缩气体驱动的活动计时器可与本身已知被设计成阻止第二次分配直至过去预定时间间隔(例如8小时或6至24小时之间的某个时间)的机构一起被包括。此类机构可防止滥用所述产品并且进一步将患者可能无意或有意自我诱发制尿过长时间的可能性减到最小。

[0060] 用于调配物中的示例性渗透增强剂是可从CPEX Pharmaceuticals(以前的Bentley),Exeter,New Hampshire商购获得的“Hsieh增强剂”(参见U.S.5,023,252)。优选在Hsieh增强剂类别内适合用于制品中的是公开于U.S.7,112,561和U.S.7,112,561中的那些,并且当前最优选的是公开于U.S.7,244,703中的那些,诸如环十五内酯,其在贸易中作为CPE-215而已知。许多其他增强剂也可使用。

[0061] 在一些实施方案中,本发明提供安全分配器用于诱导制尿作用的用途。分配器和去氨加压素调配物可包含本文所描述的性质中的任一种。举例来说,在一个实施方案中,在约0.5pg/ml至约10.0pg/ml范围内的 C_{max} 内,去氨加压素 C_{max} 与经鼻施用的去氨加压素的量成正比。目标 C_{max} 的值可不同,这取决于所分配的组合物被设计诱导的制尿时间间隔的持续时间和5- α 还原酶抑制剂的剂量。举例来说,使用本文所描述的安全分配器可产生制尿持续小于约8小时、小于约6小时,持续约2至4小时,或持续约4至7小时。产品的另一示例性用途可被设计成在患者中递送不超过约15pg/ml、10pg/ml、7pg/ml或3pg/ml的 C_{max} 。

[0062] 5- α 还原酶抑制剂

[0063] 5- α 还原酶抑制剂是一类抑制5- α 还原酶的活性的医学试剂。示例性5- α 还原酶抑制剂包括例如度他雄胺(dutasteride)、依立雄胺(epristeride)、非那雄胺(finasteride)、伊唑雄胺(izonsteride)、妥罗雄胺(turosteride)、AS-601811、FK143、TF-505以及其药学上可接受的盐。以下提供对可能适合的5- α 还原酶抑制剂的简要描述。

[0064] 度他雄胺

[0065] 度他雄胺具有化学名称(5 α ,17 β)-N-{2,5双(三氟甲基)苯基}-3-氧代-4-氮杂雄甾-1-烯-17-甲酰胺,并且可作为软明胶胶囊以商标名 **AVODART®** 商购获得。可使用度他雄胺的药学上可接受的盐。度他雄胺可经由本领域中已知的途径,诸如通过经口施用进行施用。向患者施用的度他雄胺或其药学上可接受的盐的量可在例如每天约0.1mg至约5mg范围内。在某些实施方案中,度他雄胺是以约0.1至约1mg、约1mg至约2mg、约2mg至约3mg、约3mg至约4mg或约4mg至约5mg范围内的日剂量施用(例如经口)。在某些其他实施方案中,度他雄胺是以约0.3mg至约0.7mg范围内的日剂量施用(例如经口)。对于成年男性来说当前优选剂量低于建议用于BPH治疗的剂量,即低于0.5mg/天,例如0.1至0.3或0.4mg/天。

[0066] 依立雄胺

[0067] 依立雄胺具有化学名称17 β -(N-叔丁基甲酰胺基)雄甾-3,5-二烯-3-甲酸。可使用依立雄胺的药学上可接受的盐。向患者施用的依立雄胺或其药学上可接受的盐的量可在例如约1mg至约500mg范围内。在某些实施方案中,依立雄胺是以约0.1mg至约1mg、约1mg至约2mg、约2mg至约5mg、约5mg至约10mg、约1mg至约50mg、约50至约100mg、约100mg至约150mg、约150mg至约200mg、约200mg至约250mg、约250mg至约300mg、约300mg至约350mg、约350mg至约400mg、约400mg至约450mg或约450mg至约500mg范围内的日剂量施用。

[0068] 非那雄胺

[0069] 非那雄胺具有化学名称N-(1,1-二甲基乙基)-3-氧代-(5 α ,17 β)-4-氮杂雄甾-1-烯-17-甲酰胺,并且可以商标名 **PROPECIA®** 以片剂形式商购获得。可使用非那雄胺的药学上可接受的盐。非那雄胺可经由本领域中已知的途径,诸如通过经口施用进行施用。向患者施用的非那雄胺或其药学上可接受的盐的量可在例如每天约0.2mg至约20mg范围内。在某些实施方案中,非那雄胺是以约0.2mg至约0.5mg、约0.5mg至约1mg、约1mg至约2mg、约2mg至约3mg、约3mg至约5mg范围内的日剂量施用(例如经口)。在某些其他实施方案中,非那雄胺是以约1mg至约5mg范围内的日剂量施用(例如经口)。对于成年男性来说,与去氨加压素组合的非那雄胺的当前优选剂量低于建议用于BPH治疗的非那雄胺剂量,即低于5mg/天,例如约1至3或4mg/天。低于1.0mg/天往往效果良好并且避免大多数有害副作用。

[0070] AS-601811

[0071] AS-601811具有化学名称4,8-二甲基-2,3,5,6-四氢-1H-苯并[c]喹啉-3-酮。可使用AS-601811的药学上可接受的盐。向患者施用的AS-601811或其药学上可接受的盐的量可在例如约1mg至约500mg范围内。在某些实施方案中,AS-601811是以约1mg至约50mg、约50至约100mg、约100mg至约150mg、约150mg至约200mg、约200mg至约250mg、约250mg至约300mg、约300mg至约350mg、约350mg至约400mg、约400mg至约450mg或约450mg至约500mg范围内的日剂量施用。

[0072] 伊唑雄胺

[0073] 伊唑雄胺具有化学名称(4aR,10bR)-8-((4-乙基-2-苯并噻唑基)硫代)-1,4,4a,5,6,10b-六氢-4,10b-二甲基苯并[f]喹啉-3-(2H)-酮。可使用伊唑雄胺的药学上可接受的盐。向患者施用的伊唑雄胺或其药学上可接受的盐的量可在例如约1mg至约500mg范围内。在某些实施方案中,伊唑雄胺是以约1至约50mg、约50至约100mg、约100mg至约150mg、约150mg至约200mg、约200mg至约250mg、约250mg至约300mg、约300mg至约350mg、约350mg至约400mg、约400mg至约450mg或约450mg至约500mg范围内的日剂量施用。

[0074] 妥罗雄脲

[0075] 妥罗雄脲具有化学名称1,3-二异丙基-1-((4-甲基-3-氧代-4-氮杂-5 α -雄烷-17 β -基)羰基)脲。可使用妥罗雄脲的药学上可接受的盐。向患者施用的妥罗雄脲或其药学上可接受的盐的量可在例如约1mg至约500mg范围内。在某些实施方案中,妥罗雄脲是以约1mg至约50mg、约50至约100mg、约100mg至约150mg、约150mg至约200mg、约200mg至约250mg、约250mg至约300mg、约300mg至约350mg、约350mg至约400mg、约400mg至约450mg或约450mg至约500mg范围内的日剂量施用。

[0076] FK143

[0077] FK143具有化学名称4-[3-[3-[双(4-异丁基苯基)甲基-氨基]苯甲酰基]-1H-吡啶-1-基]丁酸。可使用FK143的药学上可接受的盐。向患者施用的FK143或其药学上可接受的盐的量可在例如约1mg至约500mg范围内。在某些实施方案中,FK143是以约1mg至约50mg、约50至约100mg、约100mg至约150mg、约150mg至约200mg、约200mg至约250mg、约250mg至约300mg、约300mg至约350mg、约350mg至约400mg、约400mg至约450mg或约450mg至约500mg范围内的日剂量施用。

[0078] TF-505

[0079] TF-505具有化学名称(-)-(S)-4-[1-[4-[1-(4-异丁基苯基)丁氧基]苯甲酰基]吡啶-3-基]丁酸。可使用TF-505的药学上可接受的盐。TF-505可经由本领域中已知的途径,诸如通过经口施用进行施用。向患者施用的TF-505或其药学上可接受的盐的量可在例如每天约10mg至100mg范围内。在某些实施方案中,TF-505是以约1mg至约10mg、约10mg至约20mg、约20mg至约30mg、约30mg至约40mg、约40mg至约50mg、约50mg至约60mg、约60mg至约70mg、约70mg至约80mg、约80mg至约90mg或约90mg至约100mg范围内的日剂量施用(例如经口)。在某些其他实施方案中,TF-505是以约25mg至约50mg范围内的日剂量施用(例如经口)。

[0080] 应了解,可向个体施用超过一种5- α 还原酶抑制剂。举例来说,在某些实施方案中,向受试者施用度他雄胺和坦索罗辛的药学上可接受的盐(例如盐酸坦索罗辛)。含有度他雄胺和盐酸坦索罗辛的胶囊可以商标JALYN®商购获得。

[0081] 另外,应了解,5- α 还原酶抑制剂可通过本领域中已知的传统施用途径进行施用。某些施用途径可优选用于特定治疗剂,诸如在特定施用途径降低首过代谢或具有改善的生物利用率的情况下。在某些实施方案中,5- α 还原酶抑制剂是单独或与去氨加压素混合在一起经口、经皮、皮内或通过经粘膜施用来进行施用。在其他实施方案中,5- α 还原酶抑制剂是经口施用。

[0082] 5- α 还原酶抑制剂的优选日剂量范围是小于用于治疗BPH的单一疗法中所用的日剂量。在某些实施方案中,使用去氨加压素和5- α 还原酶抑制剂的组合治疗所使用的5- α 还原酶抑制剂日剂量量是用于治疗BPH的单一疗法的日剂量的约40%至约50%、约50%至约60%、约60%至约70%、约70%至约80%、约80%至约90%或约75%至约90%。

[0083] 所述方法还可以根据开始施用去氨加压素与施用5- α 还原酶抑制剂之间的时间段加以特征化。在某些实施方案中,第一次施用去氨加压素可与施用5- α 还原酶抑制剂同时进行。或者,开始施用去氨加压素可在开始施用5- α 还原酶抑制剂之前或之后进行。在某些实施方案中,5- α 还原酶抑制剂是在开始去氨加压素施用1小时内施用。在某些实施方案中,5-

α 还原酶抑制剂是在开始去氨加压素施用0.5小时、1小时、1.5小时或2小时内施用。在某些实施方案中,5- α 还原酶抑制剂是在早上施用(例如以足以至少在施用去氨加压素的时间段期间提供治疗益处的日剂量)。

[0084] α -肾上腺素能受体拮抗剂

[0085] α -肾上腺素能受体拮抗剂是一类作为 α -肾上腺素能受体拮抗剂的医学试剂。 α -肾上腺素能受体拮抗剂有时被称为 α -阻断剂。示例性 α -肾上腺素能受体拮抗剂包括阿呋唑嗪(alfuzosin)、多沙唑嗪(doxazosin)、咪唑克生(idazoxan)、哌唑嗪(prazosin)、西洛多辛(silodosin)、坦索罗辛(tamsulosin)、特拉唑嗪(terazosin)、妥拉唑啉(tolazoline)、育亨宾(yohimbine)以及其药学上可接受的盐。以下提供对这些可能适合的 α -肾上腺素能受体拮抗剂各自的简要描述。

[0086] 阿呋唑嗪

[0087] 阿呋唑嗪具有化学名称N-[3-[(4-氨基-6,7-二甲氧基-2-喹唑啉基)甲氨基]丙基]四氢-2-呋喃甲酰胺。可使用阿呋唑嗪的药学上可接受的盐。举例来说,阿呋唑嗪的盐酸盐可以商标UROXATRAL®以片剂形式商购获得。阿呋唑嗪可经由本领域中已知的途径,诸如通过经口施用进行施用。向患者施用的阿呋唑嗪或其药学上可接受的盐的量可在例如每天约1mg至约100mg范围内。在某些实施方案中,阿呋唑嗪是以约1mg至约5mg、约5mg至约10mg、约10mg至约20mg、约20mg至约30mg、约30mg至约40mg、约40mg至约50mg、约50mg至约60mg、约60mg至约70mg、约70mg至约80mg、约80mg至约90mg或约90mg至约100mg范围内的日剂量施用(例如经口)。在某些其他实施方案中,阿呋唑嗪以约7.5mg至约12.5mg、约9mg至约11mg或约9.5mg至约10.5mg范围内的日剂量施用(例如经口)。

[0088] 多沙唑嗪

[0089] 多沙唑嗪具有化学名称1-(4-氨基-6,7-二甲氧基-2-喹唑啉基)-4-[(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烯-2-基)羰基]哌嗪。可使用多沙唑嗪的药学上可接受的盐(例如多沙唑嗪盐酸盐或多沙唑嗪甲磺酸盐)。举例来说,多沙唑嗪的甲磺酸盐可以商标CARDURA®以片剂形式商购获得。多沙唑嗪可经由本领域中已知的途径,诸如通过经口施用进行施用。向患者施用的多沙唑嗪或其药学上可接受的盐的量可在例如每天约0.1mg至约50mg范围内。在某些实施方案中,多沙唑嗪是以约0.1mg至约0.5mg、约0.5mg至约1.0mg、约1.0mg至约1.5mg、约1.5mg至约2.0mg、约2.0mg至约2.5mg、约2.5mg至约3.0mg、约3.0mg至约3.5mg、约3.5mg至约4.0mg、约4.0mg至约4.5mg、约4.5mg至约5.0mg、约5.0mg至约5.5mg、约5.5mg至约6.0mg、约6.0mg至约6.5mg、约6.5mg至约7.0mg、约7.0mg至约7.5mg、约7.5mg至约8.0mg、约8.0mg至约9.0mg、约9.0mg至约10mg、约10mg至约12mg、约12mg至约14mg、约14mg至约16mg、约16mg至约18mg、约18mg至约20mg、约20mg至约25mg、约25mg至约30mg、约30mg至约35mg、约35mg至约40mg、约40mg至约45mg或约45mg至约50mg范围内的日剂量施用(例如经口)。

[0090] 咪唑克生

[0091] 咪唑克生具有化学名称2-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烯-2-基)-4,5-二氢-1H-咪唑。可使用咪唑克生的药学上可接受的盐(例如咪唑克生盐酸盐)。咪唑克生可经由本领域中已知的途径,诸如通过经口施用进行施用。向患者施用的咪唑克生或其药学上可接受的盐的量可在例如每天约0.1mg至约100mg范围内。在某些实施方案中,咪唑克生是以约

0.1mg至约0.5mg、约0.5mg至约1.0mg、约1.0mg至约1.5mg、约1.5mg至约2.0mg、约2.0mg至约2.5mg、约2.5mg至约3.0mg、约3.0mg至约3.5mg、约3.5mg至约4.0mg、约4.0mg至约4.5mg、约4.5mg至约5.0mg、约5.0mg至约6.0mg、约6.0mg至约7.0mg、约7.0mg至约8.0mg、约8.0mg至约9.0mg、约9.0mg至约10mg、约10mg至约15mg、约15mg至约20mg、约20mg至约25mg、约25mg至约30mg、约30mg至约35mg、约35mg至约40mg、约40mg至约45mg、约45mg至约50mg、约50mg至约60mg、约60mg至约70mg、约70mg至约80mg、约80mg至约90mg或约90mg至约100mg范围内的日剂量施用(例如经口)。

[0092] 哌唑嗪

[0093] 哌唑嗪具有化学名称1-(4-氨基-6,7-二甲氧基-2-喹唑啉基)-4-(2-呋喃基羰基)哌嗪。可使用哌唑嗪的药学上可接受的盐。举例来说,哌唑嗪的盐酸盐可以商标 **MINIPRESS®** 以胶囊形式商购获得。哌唑嗪可经由本领域中已知的途径,诸如通过经口施用进行施用。向患者施用的哌唑嗪或其药学上可接受的盐的量可在例如每天约0.1mg至约100mg范围内。在某些实施方案中,哌唑嗪是以约0.1mg至约0.5mg、约0.5mg至约1.0mg、约1.0mg至约1.5mg、约1.5mg至约2.0mg、约2.0mg至约2.5mg、约2.5mg至约3.0mg、约3.0mg至约4.0mg、约4.0mg至约5.0mg、约5.0mg至约7.0mg、约7.0mg至约9.0mg、约9.0mg至约15mg、约15mg至约20mg、约20mg至约25mg、约25mg至约35mg、约35mg至约45mg、约45mg至约60mg、约60mg至约70mg、约70mg至约80mg、约80mg至约90mg或约90mg至约100mg范围内的日剂量施用(例如经口)。

[0094] 西洛多辛

[0095] 西洛多辛具有化学名称2,3-二氢-1-(3-羟丙基)-5-[(2R)-2-[[2-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基]乙基]氨基]丙基]-1H-吡啶-7-甲酰胺,并且可以商标 **RAPAFLO®** 以胶囊形式商购获得。可使用西洛多辛的药学上可接受的盐(例如西洛多辛盐酸盐)。西洛多辛可经由本领域中已知的途径,诸如通过经口施用进行施用。向患者施用的西洛多辛或其药学上可接受的盐的量可在例如每天约0.1mg至约50mg范围内。在某些实施方案中,西洛多辛是以约0.1mg至约0.5mg、约0.5mg至约1.0mg、约1.0mg至约2.0mg、约2.0mg至约3.0mg、约3.0mg至约4.0mg、约4.0mg至约5.0mg、约5.0mg至约6.0mg、约6.0mg至约7.0mg、约7.0mg至约8.0mg、约8.0mg至约10mg、约10mg至约15mg、约15mg至约20mg、约20mg至约25mg、约25mg至约35mg、约35mg至约45mg或约45mg至约50mg范围内的日剂量施用(例如经口)。在某些其他实施方案中,西洛多辛是以约2.0mg至约6.0mg、约3.0mg至约5.0mg或约3.5mg至约4.5mg范围内的日剂量施用(例如经口)。在某些其他实施方案中,西洛多辛是以约6.0mg至约10mg、约7.0mg至约9.0mg或约7.5mg至约8.5mg范围内的日剂量施用(例如经口)。

[0096] 坦索罗辛

[0097] 坦索罗辛具有化学名称5-[(2R)-2-[[2-(2-乙氧基苯氧基)乙基]氨基]丙基]-2-甲氧基苯磺酰胺。可使用坦索罗辛的药学上可接受的盐。举例来说,坦索罗辛的盐酸盐可以商标 **FLOMAX®** 以胶囊形式商购获得。坦索罗辛可经由本领域中已知的途径,诸如通过经口施用进行施用。向患者施用的坦索罗辛或其药学上可接受的盐的量可在例如每天约0.05mg至约10mg范围内。在某些实施方案中,坦索罗辛是以约0.05mg至约0.10mg、约0.10mg至约0.20mg、约0.20mg至约0.30mg、约0.30mg至约0.40mg、约0.40mg至约0.50mg、约0.50mg至约0.60mg、约0.60mg至约0.70mg、约0.70mg至约0.80mg、约0.80mg至约0.90mg、约0.90mg

至约1.0mg、约1.0mg至约1.5mg、约1.5mg至约2.0mg、约2.0mg至约2.5mg、约2.5mg至约3.0mg、约3.0mg至约4.0mg、约4.0mg至约5.0mg、约5.0mg至约6.0mg、约6.0mg至约8.0mg或约8.0mg至约10mg范围内的日剂量施用(例如经口)。在某些其他实施方案中,坦索罗辛是以约0.20mg至约0.60mg、约0.30mg至约0.50mg或约0.35mg至约0.45mg范围内的日剂量施用(例如经口)。在某些其他实施方案中,坦索罗辛是以约0.60mg至约1.0mg、约0.70mg至约0.90mg或约0.75mg至约0.85mg范围内的日剂量施用(例如经口)。

[0098] 特拉唑嗪

[0099] 特拉唑嗪具有化学名称1-(4-氨基-6,7-二甲氧基-2-喹唑啉基)-4-[(四氢-2-呋喃基)羰基]哌嗪。可使用特拉唑嗪的药学上可接受的盐(例如特拉唑嗪盐酸盐或二水合特拉唑嗪盐酸盐)。举例来说,特拉唑嗪的盐酸盐可以商标HYTRIN®以胶囊形式商购获得。特拉唑嗪可经由本领域中已知的途径,诸如通过经口施用进行施用。向患者施用的特拉唑嗪或其药学上可接受的盐的量可在例如每天约0.1mg至约50mg范围内。在某些实施方案中,特拉唑嗪是以约0.1mg至约0.5mg、约0.5mg至约1.0mg、约1.0mg至约1.5mg、约1.5mg至约2.0mg、约2.0mg至约2.5mg、约2.5mg至约3.0mg、约3.0mg至约3.5mg、约3.5mg至约4.0mg、约4.0mg至约4.5mg、约4.5mg至约5.0mg、约5.0mg至约6.0mg、约6.0mg至约7.0mg、约7.0mg至约8.0mg、约8.0mg至约9.0mg、约9.0mg至约10mg、约10mg至约15mg、约15mg至约20mg、约20mg至约30mg、约30mg至约40mg或约40mg至50mg范围内的日剂量施用(例如经口)。在某些其他实施方案中,特拉唑嗪是以约0.5mg至约1.5mg、约0.8mg至约1.2mg或约0.9mg至约1.1mg范围内的日剂量施用(例如经口)。在某些其他实施方案中,特拉唑嗪是以约1.5mg至约2.5mg、约1.8mg至约2.2mg或约1.9mg至约2.1mg范围内的日剂量施用(例如经口)。

[0100] 妥拉唑啉

[0101] 妥拉唑啉具有化学名称4,5-二氢-2-(苯基甲基)-1H-咪唑。可使用妥拉唑啉的药学上可接受的盐(例如妥拉唑啉盐酸盐)。妥拉唑啉可经由本领域中已知的途径,诸如通过静脉注射进行施用。向患者施用的妥拉唑啉或其药学上可接受的盐的量可在例如每24小时每千克体重约1mg至每千克体重约100mg范围内。在某些实施方案中,妥拉唑啉是以每千克体重约1mg至每千克体重约2mg、每千克体重约2mg至每千克体重约3mg、每千克体重约3mg至每千克体重约5mg、每千克体重约5mg至每千克体重约7mg、每千克体重约7mg至每千克体重约9mg、每千克体重约9mg至每千克体重约10mg、每千克体重约10mg至每千克体重约20mg、每千克体重约20mg至每千克体重约30mg、每千克体重约30mg至每千克体重约40mg、每千克体重约40mg至每千克体重约60mg、每千克体重约60mg至每千克体重约80mg或每千克体重约80mg至每千克体重约100mg范围内的总日剂量施用(例如静脉内)。

[0102] 育亨宾

[0103] 育亨宾具有化学名称(16 α ,17 α)-17-羟基育亨烷-16-甲酸甲酯。可使用育亨宾的药学上可接受的盐(例如育亨宾盐酸盐)。育亨宾可经由本领域中已知的途径,诸如通过经口施用进行施用。向患者施用的育亨宾或其药学上可接受的盐的量可在例如每天约1mg至约50mg范围内。在某些实施方案中,育亨宾是以约1.0mg至约2.0mg、约2.0mg至约3.0mg、约3.0mg至约4.0mg、约4.0mg至约5.0mg、约5.0mg至约6.0mg、约6.0mg至约7.0mg、约7.0mg至约8.0mg、约8.0mg至约9.0mg、约9.0mg至约10mg、约10mg至约15mg、约15mg至约20mg、约20mg至约25mg、约25mg至约30mg、约30mg至约35mg、约35mg至约40mg、约40mg至约45mg或约45mg至

约50mg范围内的日剂量施用(例如经口)。

[0104] 其他示例性 α -肾上腺素能受体拮抗剂包括例如氨磺洛尔(amosulalol)、阿罗洛尔(arotinolol)、达哌拉唑(dapiprazole)、甲磺酸二氢麦角碱(ergoloid mesylate)、芬司匹利(fenspiride)、吲哚拉明(indoramin)、拉贝洛尔(labetalol)、萘哌地尔(naftopidil)、尼麦角林(nicergoline)、苯氧苄胺(phenoxybenzamine)、酚妥拉明(phentolamine)、典型和非典型抗精神病药阿替美唑(atipamezole)以及其药学上可接受的盐。

[0105] 应了解, α -肾上腺素能受体拮抗剂可通过本领域中已知的传统施用途径进行施用。某些施用途径可优选用于特定治疗剂,诸如在特定施用途径降低首过代谢或具有改善的生物利用率的情况下。在某些实施方案中, α -肾上腺素能受体拮抗剂是单独或与去氨加压素混合在一起经口、经皮、皮内或通过经粘膜施用来进行施用。在其他实施方案中, α -肾上腺素能受体拮抗剂是经口施用。

[0106] 所述方法还可以根据开始施用去氨加压素与施用 α -肾上腺素能受体拮抗剂之间的时间段加以特征化。在某些实施方案中,第一次施用去氨加压素可与施用 α -肾上腺素能受体拮抗剂同时进行。或者,开始施用去氨加压素可在开始施用 α -肾上腺素能受体拮抗剂之前或之后进行。在某些实施方案中, α -肾上腺素能受体拮抗剂是在开始去氨加压素施用1小时内施用。在某些实施方案中, α -肾上腺素能受体拮抗剂是在开始去氨加压素施用0.5小时、1小时、1.5小时或2小时内施用。

[0107] 患者群体

[0108] 涵盖为罹患与不希望有的患者膀胱排泄相关或以之为特征的病症人类受试者,优选成年男性提供治疗益处的方法。示例性病症包括夜尿症、失禁、遗尿症以及尿崩症。在某些实施方案中,人类受试者罹患夜尿症。

[0109] 尿液产生的恢复

[0110] 所述方法可进一步根据为在终止施用去氨加压素和5- α 还原酶抑制剂之后使受试者恢复正常尿液产生所需的时间段加以特征化。对于受试者来说,每天恢复正常尿液产生以使得适当体液平衡得以维持并且废物可通过排尿而被排出是重要的。因此,在某些实施方案中,所述方法的特征进一步在于人类受试者的尿液产生在已终止施用去氨加压素之后约两小时内被恢复。在某些其他实施方案中,所述方法的特征进一步在于人类受试者的尿液产生在已终止施用去氨加压素之后约一小时内被恢复。

[0111] 组合治疗的示例性益处

[0112] 涵盖提供各种益处的方法和组合物。一种所涵盖的益处是与当去氨加压素单独施用时所观测到的功效相比,当去氨加压素与5- α 还原酶抑制剂一起施用时抑制人类受试者排尿冲动的功效得以改善。在某些实施方案中,所述改善可以是与当去氨加压素单独施用时所观测到的功效相比,当去氨加压素与5- α 还原酶抑制剂一起施用时抑制人类受试者排尿冲动改善5%、10%、20%、30%、50%、75%、100%或更多。

[0113] 另一个所涵盖的益处是与施用去氨加压素相关的副作用减少。在某些实施方案中,副作用减少可以是与当去氨加压素以为实现类似治疗作用所必需的剂量单独施用时所观测到的副作用相比,当去氨加压素与5- α 还原酶抑制剂一起施用时在人类受试者中的副作用减少5%、10%、20%、30%、50%、75%、100%或更多。

[0114] 去氨加压素和5- α 还原酶抑制剂的施用可导致协同作用,例如在抑制人类受试者

的排尿冲动中的功效的协同改善。在某些实施方案中,功效的协同改善是同与去氨加压素和5- α 还原酶抑制剂一起施用相关的功效的相加改善相比功效改善至少5%、10%、15%、20%、25%、30%或更多。

[0115] II. 药物组合物和给药考虑因素

[0116] 本发明的另一方面提供包含一种或多种本文所描述的治疗剂和药学上可接受的载体的药物组合物。药物组合物可专门地被调配成用于以固体或液体形式施用,包括适合于以下各项的那些:(1)经口施用,例如兽用顿服药(水性溶液或非水性溶液或悬浮液)、片剂(例如目标是经颊、舌下以及/或者全身吸收的那些)、丸剂、粉末、颗粒、用于施加至舌部的糊剂;(2)非经肠施用,以例如无菌溶液或悬浮液或持续释放调配物形式通过例如皮下、肌肉内、静脉内或硬膜外注射来进行;(3)局部施用,例如以适用于皮肤的乳膏、软膏或控制释放贴片或喷雾形式;(4)阴道内或直肠内,例如以阴道栓、乳膏或泡沫形式;(5)舌下;(6)经眼;(7)经皮;或(8)经鼻。以下描述对被设计成用于特定施用途径的示例性赋形剂和调配物的其他描述。

[0117] 在某些实施方案中,本发明提供包含去氨加压素、5- α 还原酶抑制剂以及药学上可接受的载体的药物组合物。5- α 还原酶抑制剂可以是例如度他雄胺、依立雄胺、非那雄胺、伊唑雄胺、妥罗雄胺、AS-601811、FK143、TF-505或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,药物组合物被调配成用于向人类受试者经鼻施用。

[0118] 短语“药学上可接受的载体”意指药学上合格的原料、组合物或媒介物,诸如液体或固体填料、稀释剂、赋形剂、制造助剂(例如润滑剂、滑石、硬脂酸镁、硬脂酸钙或硬脂酸锌或硬脂酸)或在将本发明化合物从身体的一个器官或部分携带或运输至身体的另一器官或部分时所涉及的溶剂封装材料。各载体在与调配物的其他成分相容并且不对患者有害的意义上必须是“可接受的”。可充当药学上可接受的载体的材料的一些实例包括:(1)糖,诸如乳糖、葡萄糖以及蔗糖;(2)淀粉,诸如玉米淀粉和马铃薯淀粉;(3)纤维素和其衍生物,诸如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素以及乙酸纤维素;(4)粉末黄蓍胶;(5)麦芽;(6)明胶;(7)滑石;(8)赋形剂,诸如可可脂和栓剂蜡;(9)油,诸如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油以及大豆油;(10)二醇,诸如丙二醇;(11)多元醇,诸如甘油、山梨糖醇、甘露糖醇以及聚乙二醇;(12)酯,诸如油酸乙酯和月桂酸乙酯;(13)琼脂;(14)缓冲剂,诸如氢氧化镁和氢氧化铝;(15)海藻酸;(16)无热原水;(17)等渗盐水;(18)林格氏溶液(Ringer's solution);(19)乙醇;(20)pH缓冲溶液;(21)聚酯、聚碳酸酯以及/或者聚酸酐;以及(22)用于药物调配物中的其他无毒相容物质。

[0119] 润湿剂、乳化剂和润滑剂(诸如月桂基硫酸钠和硬脂酸镁)以及染色剂、脱模剂、包衣剂、甜味剂、调味剂和芳香剂、防腐剂和抗氧化剂也可以存在于组合物中。药学上可接受的抗氧化剂的实例包括:(1)水溶性抗氧化剂,诸如抗坏血酸、半胱氨酸盐酸盐、硫酸氢钠、焦亚硫酸钠、亚硫酸钠等;(2)油溶性抗氧化剂,诸如棕榈酸抗坏血酸酯、丁基化羟基苯甲醚(BHA)、丁基化羟基甲苯(BHT)、卵磷脂、没食子酸丙酯、 α -生育酚等;以及(3)金属螯合剂,诸如柠檬酸、乙二胺四乙酸(EDTA)、山梨糖醇、酒石酸、磷酸等。

[0120] 本发明的调配物包括适合用于经口、经鼻、局部(包括经颊和舌下)、直肠、阴道以及/或者非经肠施用的那些。调配物可适宜地以单位剂型存在并且可通过制药领域中熟知的任何方法来制备。可与载体材料组合以产生单一剂型的活性成分的量将视正在治疗的宿

主、特定施用模式而不同。可与载体材料组合以产生单一剂型的活性成分的量通常将是产生治疗作用的化合物的所述量。

[0121] 本发明的适合用于经口施用的调配物可呈胶囊、扁囊剂、丸剂、片剂、糖锭(使用调味基质,通常是蔗糖和阿拉伯胶或黄蓍胶)、粉末、颗粒形式,或呈于水性或非水性液体中的溶液或悬浮液形式,或呈水包油或油包水液体乳液形式,或呈酏剂或糖浆形式,或呈锭剂(使用惰性基质,诸如明胶和甘油,或蔗糖和阿拉伯胶)形式以及/或者呈漱口剂形式等,其各自含有预定量的本发明化合物作为活性成分。本发明的化合物还可以药丸、舐剂或糊剂形式施用。

[0122] 在本发明的用于经口施用的固体剂型(胶囊、片剂、丸剂、糖衣丸、粉末、颗粒、药片等)中,活性成分与一种或多种药学上可接受的载体(诸如柠檬酸钠或磷酸二钙)和/或以下中的任一种混合:(1)填料或增量剂,诸如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇以及/或者硅酸;(2)粘合剂,诸如羧甲基纤维素、海藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖以及/或者阿拉伯胶;(3)湿润剂,诸如甘油;(4)崩解剂,诸如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、海藻酸、某些硅酸盐以及碳酸钠;(5)溶解阻滞剂,诸如石蜡;(6)吸收加速剂,诸如季铵化合物和表面活性剂,诸如泊洛沙姆(poloxamer)和月桂基硫酸钠;(7)润湿剂,诸如鲸蜡醇、单硬脂酸甘油酯以及非离子型表面活性剂;(8)吸收剂,诸如高岭土和膨润土;(9)润滑剂,诸如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠、硬脂酸锌、硬脂酸钠、硬脂酸以及其混合物;(10)染色剂;以及(11)控制释放剂,诸如聚乙烯聚吡咯烷酮或乙基纤维素。在胶囊、片剂以及丸剂的情况下,药物组合物还可以包含缓冲剂。类似类型的固体组合物也可以在使用诸如乳糖(lactose/milk sugar)以及高分子量聚乙二醇等赋形剂的软壳和硬壳明胶胶囊中用作填料。

[0123] 片剂可通过任选在一种或多种辅助剂存在下进行压制或模制来制备。压制片剂可使用粘合剂(例如明胶或羟丙基甲基纤维素)、润滑剂、惰性稀释剂、防腐剂、崩解剂(例如淀粉乙醇酸钠或交联羧甲基纤维素钠)、表面活性剂或分散剂来制备。模制片剂可通过在适合的机器中模制用惰性液体稀释剂润湿的粉末化合物的混合物来制备。

[0124] 用于经口施用本发明化合物的液体剂型包括药学上可接受的乳液、微乳液、溶液、悬浮液、糖浆以及酏剂。液体剂型除活性成分之外可含有本领域中常用的惰性稀释剂,诸如水或其他溶剂;增溶剂和乳化剂,诸如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苯甲酯、丙二醇、1,3-丁二醇、油(特别是棉籽油、落花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油以及芝麻油)、甘油、四氢呋喃醇、聚乙二醇以及脱水山梨糖醇的脂肪酸酯;以及其混合物。

[0125] 口服组合物除惰性稀释剂之外还可以包括佐剂,诸如润湿剂、乳化剂和悬浮剂、甜味剂、调味剂、染色剂、香料以及防腐剂。

[0126] 悬浮液除活性化合物之外还可以含有悬浮剂,如例如乙氧基化异硬脂醇、聚氧化乙烯山梨糖醇和脱水山梨糖醇酯、微晶纤维素、偏氢氧化铝、膨润土、琼脂和黄蓍胶以及其混合物。

[0127] 可改变本发明的药物组合物中的活性成分的实际剂量水平,以对于特定患者、组合物以及施用模式获得有效实现所需治疗反应而对患者不具有毒性的活性成分量。所选剂量水平将取决于各种因素,包括所使用的特定本发明组合物或其盐的活性;施用途径;施用时间;所使用的特定化合物的排泄或代谢速率;吸收速率和程度;治疗持续时间;与所使用

的特定组合物组合使用的其他药物、化合物以及/或者材料；所治疗患者的年龄、性别、体重、病状、总体健康以及现有病史；以及医学领域中熟知的类似因素。

[0128] 具有本领域一般技术的医师可轻易确定并且指定所需药物组合物的有效量。举例来说，医师可以低于为实现所需治疗作用所需的水平开始在药物组合物中所使用的本发明化合物的剂量，并且逐渐增加剂量直至实现所要作用。

[0129] III. 医学试剂盒

[0130] 本发明的另一方面提供一种用于抑制人类受试者的排尿冲动或诱导人类受试者的制尿作用的试剂盒。所述试剂盒包括(i)使用说明(ii)去氨加压素以及(iii)5- α 还原酶抑制剂，两者以混合物形式或分开存在，并且如果分开存在，那么以不同方式施用(例如抑制剂是经口而去氨加压素是经粘膜或通过皮肤贴片)。

[0131] 以上说明书描述了本发明的多个方面和实施方案，包括治疗方法、药物组合物以及医学试剂盒。专利申请具体地说涵盖对所述方面和实施方案的所有组合和变更。

[0132] 本公开的方面还可以如下描述：

[0133] 1. 一种在约两小时至不超过约八小时的时间间隔内抑制成年人类受试者的排尿冲动的方法，其包括向有需要的成年人类受试者施用有效的低剂量的去氨加压素和5- α 还原酶抑制剂，使得两者在重叠时间期间发挥生理活性。

[0134] 2. 如1所述的方法，其中所述方法在约四小时至约七小时的时间间隔内抑制人类受试者的排尿冲动。

[0135] 3. 如1所述的方法，其中制尿作用是在约两小时至不超过约六小时的时间间隔内实现。

[0136] 4. 如1所述的方法，其中制尿作用是在约四小时至不超过约七小时的时间间隔内实现。

[0137] 5. 如1-4中任一项所述的方法，其中所述施用在所述受试者中实现不超过15pg/mL的去氨加压素血浆浓度。

[0138] 6. 如1-4中任一项所述的方法，其中所述施用在所述受试者中实现不超过10pg/mL的去氨加压素血浆浓度。

[0139] 7. 如1-4中任一项所述的方法，其中所述施用在所述受试者中实现在约0.5pg/mL至约5pg/mL范围内的去氨加压素血浆浓度。

[0140] 8. 如1-4中任一项所述的方法，其中所述施用在所述人类受试者中实现在约0.5pg/mL至约2.5pg/mL范围内的去氨加压素血浆浓度。

[0141] 9. 如1-8中任一项所述的方法，其中去氨加压素是经皮、皮内或穿过口腔或鼻粘膜经粘膜施用。

[0142] 10. 如1-8中任一项所述的方法，其中去氨加压素是经皮或皮内施用。

[0143] 11. 如1-8中任一项所述的方法，其中去氨加压素是鼻内施用。

[0144] 12. 如1-8中任一项所述的方法，其中去氨加压素是穿过口腔粘膜舌下施用。

[0145] 13. 如10所述的方法，其中去氨加压素是以在约5ng/小时至约35ng/小时范围内的流率进行施用。

[0146] 14. 如10所述的方法，其中去氨加压素是以在约5ng/小时至约15ng/小时范围内的流率进行施用。

- [0147] 15. 如1-14中任一项所述的方法, 其中所述5- α 还原酶抑制剂是度他雄胺、依立雄胺、非那雄胺、伊唑雄胺、妥罗雄脲、AS-601811、FK143、TF-505或其药学上可接受的盐。
- [0148] 16. 如1-14中任一项所述的方法, 其中所述5- α 还原酶抑制剂是度他雄胺。
- [0149] 17. 如1-14中任一项的方法, 其中所述5- α 还原酶抑制剂是非那雄胺。
- [0150] 18. 如1-14中任一项所述的方法, 其中所述5- α 还原酶抑制剂是度他雄胺与盐酸坦索罗辛的混合物。
- [0151] 19. 如1-18中任一项所述的方法, 其中所述5- α 还原酶抑制剂是经口、经皮、皮内或穿过鼻腔或口腔粘膜施用。
- [0152] 20. 如1-18中任一项所述的方法, 其中所述5- α 还原酶抑制剂是经口施用。
- [0153] 21. 如1-20中任一项所述的方法, 其中所述5- α 还原酶抑制剂是在开始去氨加压素施用之前或之后1小时内施用。
- [0154] 22. 如1-21中任一项所述的方法, 其中所述受试者罹患夜尿症、失禁、遗尿症或尿崩症。
- [0155] 23. 如1-21中任一项所述的方法, 其中所述受试者罹患夜尿症。
- [0156] 24. 如1-23中任一项所述的方法, 其中所述人类受试者的尿液产生在已终止施用去氨加压素之后约两小时内被恢复。
- [0157] 25. 如1所述的方法, 其包括每天向所述受试者施用5- α 还原酶抑制剂持续至少一个月的时间, 并且在所述受试者就寝之前施用去氨加压素。
- [0158] 26. 如1所述的方法, 其包括以低于药物标签关于BPH治疗所建议的最小剂量的剂量水平向所述受试者施用5- α 还原酶抑制剂, 并且在所述受试者就寝之前施用去氨加压素。
- [0159] 27. 如1所述的方法, 其包括在所述受试者就寝之前, 以混合物形式以低于药物标签关于BPH治疗所建议的所述抑制剂的最小剂量的剂量水平向所述受试者施用去氨加压素和5- α 还原酶抑制剂。
- [0160] 28. 如1-27中任一项所述的方法, 其进一步包括施用 α -肾上腺素能受体拮抗剂。
- [0161] 29. 如28所述的方法, 其中所述 α -肾上腺素能受体拮抗剂是阿呋唑嗪、氨磺洛尔、阿罗洛尔、达哌拉唑、多沙唑嗪、甲磺酸二氢麦角碱、芬司匹利、咪唑克生、吲哚拉明、拉贝洛尔、萘哌地尔、尼麦角林、哌唑嗪、西洛多辛、坦索罗辛、特拉唑嗪、妥拉唑啉、育亨宾、苯氧苄胺、酚妥拉明、阿替美唑或其药学上可接受的盐。
- [0162] 30. 如1-29中任一项所述的方法, 其中所述受试者是成年男性人类受试者。
- [0163] 31. 一种药物组合物, 其包含去氨加压素、5- α 还原酶抑制剂以及药学上可接受的载体。
- [0164] 32. 如31所述的药物组合物, 其中所述药物组合物是被调配成用于向人类受试者鼻内或舌下施用。
- [0165] 33. 如31或32所述的药物组合物, 其中所述5- α 还原酶抑制剂是度他雄胺、依立雄胺、非那雄胺、伊唑雄胺、妥罗雄脲、AS-601811、FK143、TF-505或其药学上可接受的盐。

实施例

[0166] 现在大体上描述了本发明, 参考以下实施例将更容易理解, 所述实施例仅仅出于说明本发明的某些方面和实施方案的目的而被包括, 而不旨在限制本发明。

[0167] 实施例1

[0168] 进行临床研究,以评估施用与单独或与 α -肾上腺素能受体拮抗剂一起的5- α 还原酶抑制剂组合的去氨加压素以降低患者夜间排泄发生率的影响。以下描述实验程序和结果。结果表明,与施用单独去氨加压素、单独5- α 还原酶抑制剂或5- α 还原酶抑制剂以及 α -肾上腺素能受体拮抗剂相比,施用与单独或与 α -肾上腺素能受体拮抗剂一起的5- α 还原酶抑制剂组合的去氨加压素使得更大百分比的患者经历夜间排泄发生率降低。

[0169] 第I部分-实验程序

[0170] 临床研究中的患者满足以下准则:(a)男性或女性,其至少50岁并且在至少六个月的持续时间内平均每个晚上经历至少两次夜间排泄,以及(b)未罹患以下中的任一种:充血性心脏衰竭、尿崩症、肾功能不全、肝功能不全、失禁、需要全身性类固醇的病、过去5年内患恶性肿瘤、睡眠呼吸暂停、肾病综合征、未被解释的盆腔肿块、膀胱神经功能障碍、已经历膀胱手术或放射治疗或者怀孕或哺乳。

[0171] 患者以鼻用喷雾形式接受(i)1.5 μ g剂量的去氨加压素或(ii)安慰剂。去氨加压素鼻用喷雾(或安慰剂)是在每天即将就寝之前施用持续十二周的持续时间。此外,先前被诊断为罹患良性前列腺肥大(BPH)并且接受单独或与 α -肾上腺素能受体拮抗剂一起的5- α 还原酶抑制剂以治疗BPH的患者继续以与登记于此研究中之前所用相同的剂量和频率接受单独或与 α -肾上腺素能受体拮抗剂一起的5- α 还原酶抑制剂。此研究中接受单独或与 α -肾上腺素能受体拮抗剂一起的5- α 还原酶抑制剂以治疗BPH的所有患者在登记于此研究中之前已接受单独或与 α -肾上腺素能受体拮抗剂一起的5- α 还原酶抑制剂至少2个月,并且在登记于此研究中之前每个晚上平均经历至少两次夜间排泄。去氨加压素鼻用喷雾是通过组合如下所描述的乳液储备溶液与缓冲溶液的等分试样来制备。

[0172] 乳液储备溶液:为产生乳液储备溶液,将以下成分(以重量份计)添加至装备有搅拌棒的容器中,并且在60-65 $^{\circ}$ C下混合15分钟:(i)180份失水山梨糖醇单月桂酸酯(Span-20)水溶液(12mg/mL);(ii)30份聚山梨酸酯20(吐温(Tween)-20)水溶液(2mg/mL);(iii)400份棉籽油水性乳液(26.6mg/mL);(iv)600份环十五内酯(CPE-215)水性乳液(40mg/mL);以及(v)水,产生1,500克总批量大小。混合之后,使用高速混合器以6500RPM+均质化20-25分钟以产生精细乳液。热压处理此溶液以确保无菌。

[0173] 缓冲溶液:为产生柠檬酸缓冲储备溶液,将以下成分(以重量份计)添加至装备有搅拌棒的容器中,并且在60-65 $^{\circ}$ C下混合5分钟:(i)6200份水;(ii)16份无水柠檬酸水溶液(1.85mg/mL);(iii)76份二水合柠檬酸钠水溶液(8.9mg/mL);(iv)104份聚山梨酸酯20(吐温-20)水溶液(12mg/mL);以及(v)水,产生8,500克总批量大小。

[0174] 去氨加压素储备溶液:为产生去氨加压素储备溶液,将0.111份醋酸去氨加压素三水合物添加至充足的缓冲储备溶液中,产生100.0mL溶液,并且搅拌直至所有去氨加压素溶解,产生具有每毫升100 μ g去氨加压素的浓度的储备溶液。对于此储备溶液,通过稀释制备30 μ g/mL溶液。

[0175] 去氨加压素鼻用喷雾:为产生去氨加压素鼻用喷雾,将30 μ g/mL溶液的等分试样过滤,以消除任何细菌污染,并且用相等体积的乳液储备溶液稀释以产生含有2%环十五内酯的包含15 μ g/mL去氨加压素(pH 5.5)的无菌、无防腐剂剂型。将这些物质装入配有每次经计量喷雾递送100 μ L(即每次喷雾1.5 μ g去氨加压素(即1500ng去氨加压素))的Pfeiffer APF

泵式喷雾器的无菌泵式喷雾瓶中。液体不含可检测的微生物。

[0176] 患者记录在研究期期间夜间排泄的发生。如果在治疗期期间在接受治疗之后平均夜间排泄次数减少,那么将患者命名为“反应者”。在治疗期期间不经历平均夜间排泄次数减少的患者被命名为“非反应者”。

[0177] 第II部分-结果

[0178] 临床研究的结果显示于以下表1-4中。表1示出向接受单独或与 α -肾上腺素能受体拮抗剂一起的5- α 还原酶抑制剂的BPH患者施用去氨加压素或安慰剂的结果。与用安慰剂(即无去氨加压素)治疗的组的17%相比,用与单独或与 α -肾上腺素能受体拮抗剂一起的5- α 还原酶抑制剂组合的去氨加压素治疗的BPH患者的绝对反应率是57%。这相差40%。

[0179] 表1-接受去氨加压素组合治疗或仅单独或与 α -肾上腺素能受体拮抗剂一起的5- α 还原酶抑制剂的BPH患者

组合治疗的第二(或第三)组分	反应者患者		非反应者患者	
	接受去氨加压素的患者的数目(n = 14)	接受安慰剂的患者的数目(n = 12)	接受去氨加压素的患者的数目(n = 14)	接受安慰剂的患者的数目(n = 12)
5- α 还原酶抑制剂	3	1*	4	5
α -肾上腺素能受体拮抗剂和5- α 还原酶抑制剂	5	1	2	5
患者的总数目	8	2	6	10
总百分比	57% (8/14)	17% (2/12)	43% (6/14)	83% (10/12)

[0181] *一个患者摄入5- α 还原酶抑制剂和抗胆碱能剂。

[0182] 表2示出向被诊断具有BPH但未接受单独或与 α -肾上腺素能受体拮抗剂一起的5- α 还原酶抑制剂的患者施用去氨加压素或安慰剂的结果。与安慰剂(即无去氨加压素、 α -肾上腺素能受体拮抗剂或5- α 还原酶抑制剂)组的29%相比,接受去氨加压素(即 α -肾上腺素能受体拮抗剂或5- α 还原酶抑制剂无一者)的BPH患者的绝对反应率是43%。这相差14%。

[0183] 表2-接受去氨加压素或安慰剂的BPH患者

组合治疗的第二(或第三)组分	反应者患者		非反应者患者	
	接受去氨加压素的患者的数目(n = 42)	接受安慰剂的患者的数目(n = 56)	接受去氨加压素的患者的数目(n = 42)	接受安慰剂的患者的数目(n = 56)
无一者	18	16	24	40
总百分比	43%	29%	57%	71%

[0185] 表3示出向不具有BPH并且因此未接受单独或与 α -肾上腺素能受体拮抗剂一起的5- α 还原酶抑制剂的男性患者施用去氨加压素或安慰剂的结果。与安慰剂(即无去氨加压素)组的35%相比,接受去氨加压素的不具有BPH的男性患者的绝对反应率是53%。这相差18%。

[0186] 表3-接受去氨加压素或安慰剂的不具有BPH的男性患者

组合治疗的第二(或第三)组分	反应者患者		非反应者患者	
	接受去氨加压素的患者的数目(n=34)	接受安慰剂的患者的数目(n=23)	接受去氨加压素的患者的数目(n=34)	接受安慰剂的患者的数目(n=23)
无一者	18	8	16	15
总百分比	53%	35%	47%	65%

[0188] 总之,与接受安慰剂的患者相比,与对于(i)只接受去氨加压素的BPH患者和(ii)不具有BPH并且只接受去氨加压素的男性患者所观测到的反应率相比,接受组合治疗(即与单独或与 α -肾上腺素能受体拮抗剂一起的5- α 还原酶抑制剂组合的去氨加压素)的患者具有更高绝对反应率和更高相对反应率。这例证于下表4中。

[0189] 表4-数据分析

患者群体	接受去氨加压素的患者的绝对反应率	去氨加压素治疗的患者与接受安慰剂的患者之间的反应者反应率差异
罹患BPH并且接受单独或与 α -肾上腺素能受体拮抗剂一起的5- α 还原酶抑制剂的反应者患者	57%	40%
罹患BPH并且未接受5- α 还原酶抑制剂或 α -肾上腺素能受体拮抗剂的反应者患者	43%	14%
为男性并且尚未被诊断具有BPH并且未接受5- α 还原酶抑制剂或 α -肾上腺素能受体拮抗剂的反应者患者	53%	18%

[0191] 以引用的方式并入

[0192] 本文所参考的专利文件和科学论文各自的全部公开内容出于所有目的以引用的方式并入本文中。

[0193] 等效物

[0194] 本发明可体现为其他特定形式,而不会背离其精神或基本特征。因此,前述实施方案应视为在所有方面说明而不是限制本文所描述的发明。因此,本发明的范畴由随附权利要求书而不是由前述说明书指示,并且在权利要求书等效性意义和范围内的所有变化均旨在涵盖于其中。

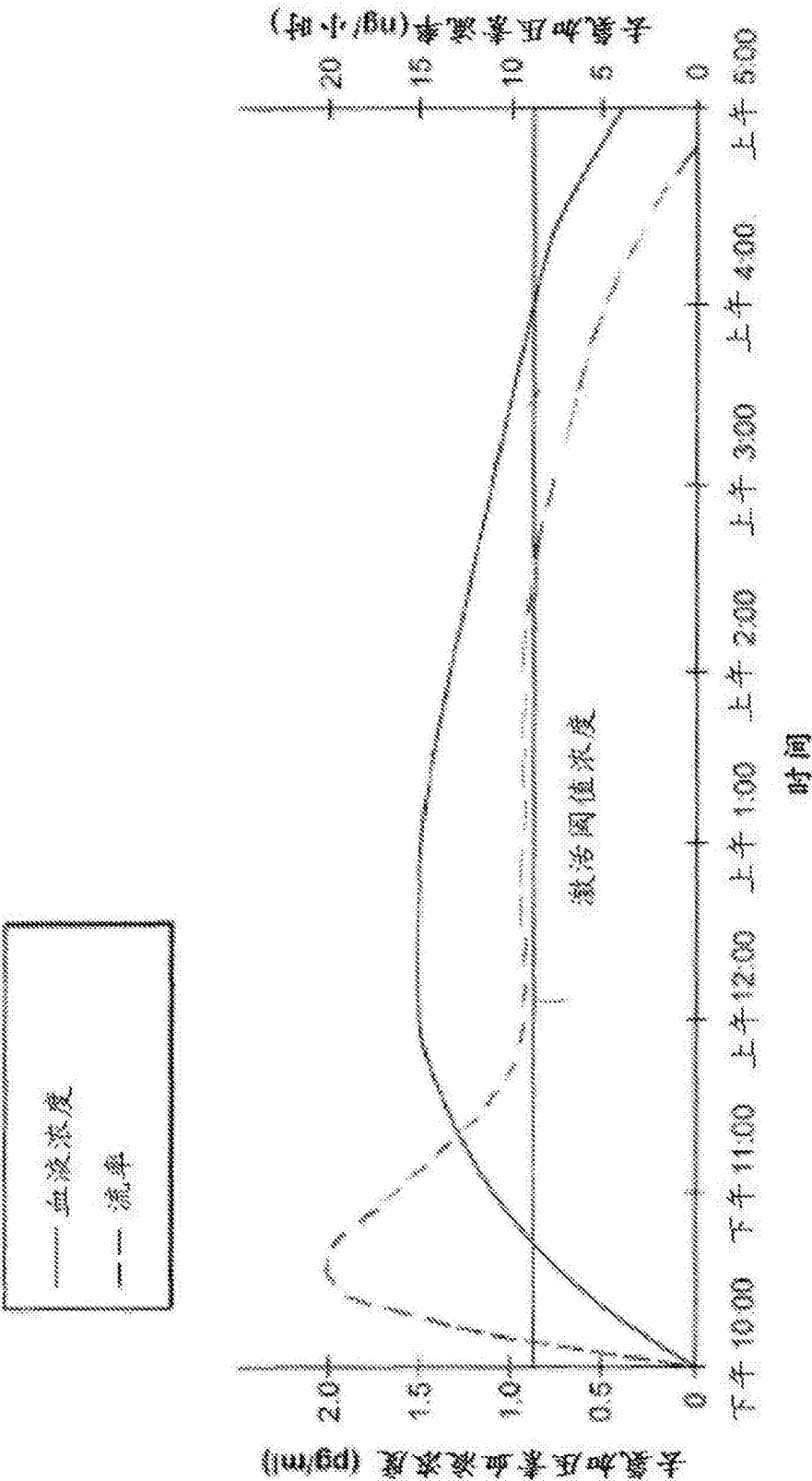


图1

恒定去氨加压素流量
10 mg/ 小时 - 5 小时

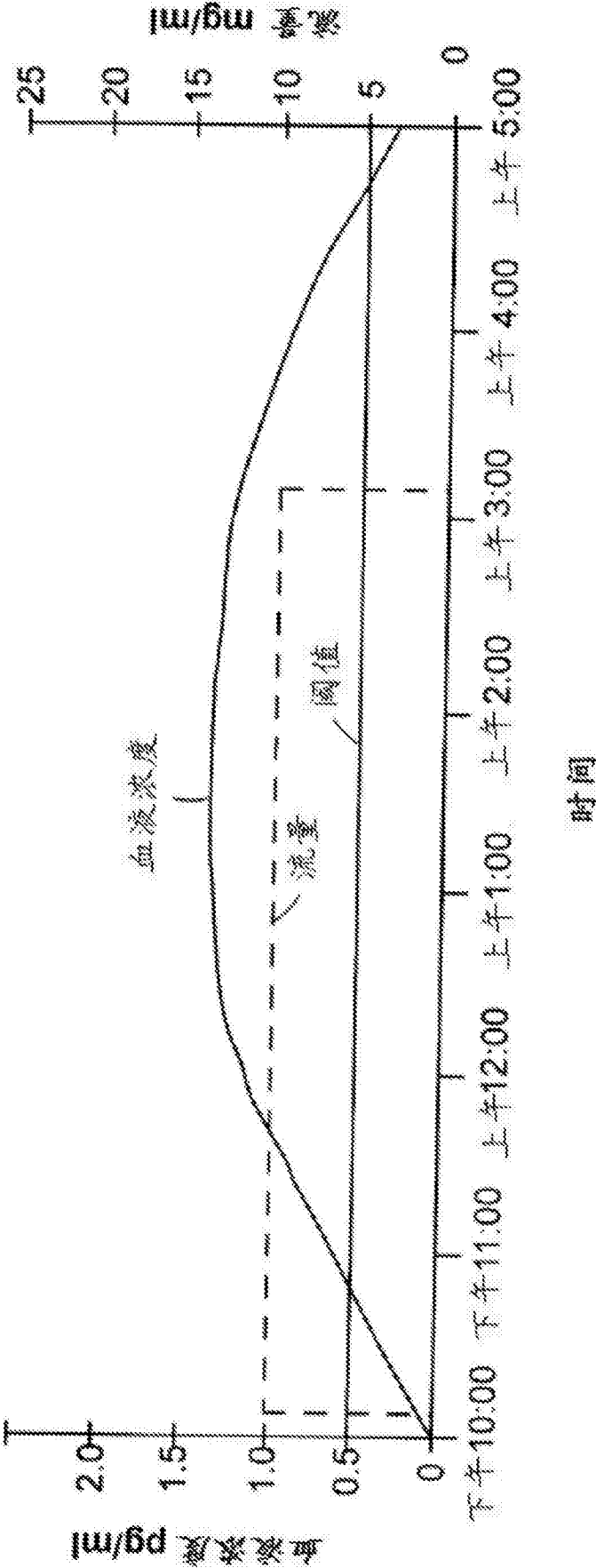


图2