



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 112451518 B

(45) 授权公告日 2025. 02. 21

(21) 申请号 202011457257.1

(22) 申请日 2013.11.13

(65) 同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 112451518 A

(43) 申请公布日 2021.03.09

(30) 优先权数据  
2012904937 2012.11.13 AU  
2012905406 2012.12.11 AU

(62) 分案原申请数据  
201380022566.8 2013.11.13

(73) 专利权人 因维克特斯生物技术有限公司  
地址 澳大利亚新南威尔士州

(72) 发明人 格伦·童

(74) 专利代理机构 北京派特恩知识产权代理有限公司 11270  
专利代理师 李雪 陈万青

(51) Int.Cl.  
A61K 31/355 (2006.01)  
A61K 9/00 (2006.01)  
A61K 47/10 (2006.01)  
A61P 3/10 (2006.01)

A61P 9/12 (2006.01)  
A61P 9/10 (2006.01)  
A61P 3/06 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01)  
A61P 29/00 (2006.01)  
A61P 21/00 (2006.01)  
A61P 17/16 (2006.01)  
A61P 39/00 (2006.01)  
A61P 43/00 (2006.01)  
A61P 17/14 (2006.01)

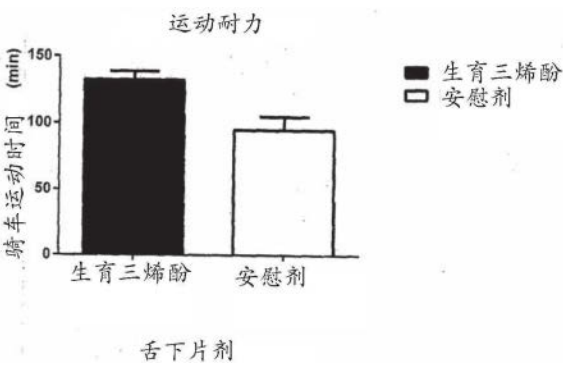
(56) 对比文件  
US 2002183381 A1,2002.12.05  
Shu-Ping Lee.Effects of tocotrienol-rich fraction on exercise endurance capacity and oxidative stress in forced swimming rats.《Eur J Appl Physiol》.2009,(第undefined期),第587-595页.  
Chandan K. Sen et al.,.Tocotrienols in health and disease: The other half of the natural vitamin E family.《Molecular Aspects of Medicine》.2007,(第undefined期),第 1-33页.

审查员 刘玮

权利要求书1页 说明书22页 附图4页

(54) 发明名称  
生育三烯酚的经粘膜递送

(57) 摘要  
本发明涉及配制用于经粘膜递送并且特别是舌下递送的药物组合物,这些药物组合物包括至少一种生育三烯酚或其衍生物,连同一种或多种药学上可接受的赋形剂。本发明进一步涉及所述组合物用于治疗或预防运动后肌肉酸痛、延迟性肌肉酸痛、心肌纤维化、高血压、炎症、中风、癌症、高胆固醇和/或甘油三酯、脱发、肥厚、由辐射照射引起的病症、稳定和/或控制血糖水平、以及改善运动耐力和能力的用途。



1. 药物组合物在制备用于改善动物中运动耐力和行为表现的药物中的用途,其中,所述药物被配制用于在受试者的唾液粘膜环境中经粘膜给药,

所述药物组合物包括至少一种生育三烯酚和一种或多种药学上可接受的赋形剂,其中,所述至少一种生育三烯酚以1:9的比例包括 $\gamma$ -生育三烯酚和 $\delta$ -生育三烯酚,所述一种或多种药学上可接受的赋形剂包括聚乙二醇;并且所述组合物为固体剂型,其中,所述组合物以适于在人的唾液粘膜环境中经粘膜给药的形式提供,并且在唾液粘膜环境中经粘膜给药是舌下给药或经颊给药。

2. 根据权利要求1所述的用途,其中,所述组合物包括富生育三烯酚的维生素E部分,所述富生育三烯酚的维生素E部分包括至少一种生育酚,其中,所述维生素E部分的生育酚组分低于生育三烯酚组分。

3. 根据权利要求2所述的用途,其中,所述富生育三烯酚的维生素E部分包含少于10%的生育酚。

4. 根据权利要求1所述的用途,其中,所述组合物不包括生育酚。

5. 根据权利要求1所述的用途,其中,所述组合物还包括选自自由 $\alpha$ -生育三烯酚、 $\beta$ -生育三烯酚及它们的组合组成的组中的生育三烯酚。

6. 根据权利要求1所述的用途,其中,所述组合物为片剂、薄膜、糯米纸囊剂、胶姆剂,或散剂的形式。

7. 根据权利要求6所述的用途,其中,所述组合物为片剂或散剂的形式。

8. 根据权利要求1所述的用途,其中,所述一种或多种药学上可接受的赋形剂是右旋糖、甘露糖醇、海洋明胶、L-亮氨酸、L-精氨酸、预凝胶淀粉、PEG-200、丙二醇、滑石粉、二氧化硅、硬脂酸镁,和类胡萝卜素。

## 生育三烯酚的经粘膜递送

[0001] 本申请是申请日为2013年11月13日,申请号为201380022566.8,发明名称为“生育三烯酚的经粘膜递送”的发明专利申请的分案申请。

### 技术领域

[0002] 本发明涉及用于经粘膜(例如经颊、舌下以及经鼻)给予的药物组合物,这些药物组合物包括生育三烯酚及其衍生物。

### 背景技术

[0003] 作为一种身体必需的营养素,维生素E由四种生育酚( $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ 、 $\delta$ )和四种生育三烯酚( $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ 、 $\delta$ )组成,生育三烯酚与生育酚之间的区别在于,对于生育三烯酚而言,不饱和侧链在其法呢基类异戊二烯尾中具有三个双键,而在生育酚中这些双键是单键(图1)。

[0004] 生育三烯酚存在于选择的植物油(例如棕榈油和米糠油),某些类型的水果(例如胭脂树和锯棕榈),坚果(例如澳洲坚果)以及植物产品(例如橡胶树乳胶)中。总维生素E中的生育三烯酚组分通常低于生育酚组分。

[0005] 化学地,归因于其将来自色原烷醇环上的羟基的氢原子(质子加电子)提供给身体中的自由基的能力,生育三烯酚和生育酚异构体中的每者都具有抗氧化剂能力。这一过程通过有效地向该残基提供单个的不成对电子(随着氢原子)而钝化(“淬灭(quench)”)该自由基。

[0006] 长久以来,维生素E由于其在生物膜中抗脂质过氧化的抗氧化特性而闻名并且先前认为 $\alpha$ -生育酚是最具活性的形式。然而,在体内,生育三烯酚是更强的抗氧化剂,并且 $\delta$ -生育三烯酚的脂质氧自由基吸收能力(ORAC)值是最高的。最近的数据表明在预防心血管疾病和癌症方面,以及在治疗糖尿病方面,生育三烯酚是比生育酚更好的抗氧化剂。维生素E补充剂的当前配方主要由 $\alpha$ -生育酚构成。

[0007] 除了其脂溶性抗氧化剂特性以外,生育三烯酚还具有许多用途。生育三烯酚通过HMG-CoA还原酶的增强的降解经由肝脏特异性地抑制胆固醇的生物合成(Song(宋)等人“Insig dependent ubiquitination and degradation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase by delta-and gamma-tocotrienols(通过 $\delta$ -和 $\gamma$ -生育三烯酚Insig依赖性泛素化并降解还原酶3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶)”,The Journal of Biological Chemistry(生物化学杂志)281(35):25054-61)。已经显示,生育三烯酚抑制由NF- $\kappa$ B介导的炎性途径(Nesaretnam(奈萨雷特纳)等人“Tocotrienols:inflammation and cancer(生育三烯酚:炎症与癌症)”,Ann N Y Acad Sci.(纽约科学院年鉴)2011年7月;1229:18-22)。还已经将生育三烯酚鉴定为过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR)(特别是PPAR- $\gamma$ )的激动剂,除了增加脂肪形成之外,PPAR还是一种胰岛素-增敏剂(Fang(房)等人“Vitamin E tocotrienols improve insulin sensitivity through activating peroxisome proliferator-activated receptors(维生素E生育三烯酚通过激活过氧化物酶体增殖物激活受体改善胰岛素敏感性)”,Mol Nutr Food Res(分子营养学与食品研究)

2010年3月;54(3):345-52)。的确,生育三烯酚比生育酚影响的生化途径多得多,并且正在被研发作为用于炎症、局部贫血相关疾病(例如中风和心肌梗塞)、血脂障碍以及甚至癌症的治疗(Khosia(科胡赛亚)等人“Postprandial levels of the natural vitamin E tocotrienol in human circulation(人体循环中的天然维生素E生育三烯酚的餐后水平)”Antioxidants&Redox Signalling(抗氧化剂与氧化还原信号传导)8(5-6):1059-68)。

[0008] 生育三烯酚已经显示或具有潜力:

[0009] • 具有强抗氧化剂特性(Serbinova(塞拉滨瓦)等人“Free radical recycling and intramembrane mobility in the antioxidant properties of alpha-tocopherol and aplpha-tocotrienol( $\alpha$ -生育酚和 $\alpha$ -生育三烯酚的抗氧化剂特性中的自由基再循环和膜内流动性)”Free Radical Biology&Medicine(自由基生物学与医学)10(5):263-75)。

[0010] • 逆转高血压和心肌纤维化(Black(布莱克)等人“Palm tocotrienols protect ApoE+/-mice from diet induced atheroma formation(棕榈生育三烯酚保护ApoE+/-小鼠免受饮食诱发的动脉粥样化形成)”J Nutrition(营养学杂志)2000;130(10):2420-6)。

[0011] • 改善血糖控制和胰岛素反应(Kuhad(库哈德)等人(2009)“Suppression of NF- $\kappa$ B signalling pathway by tocotrienol can prevent diabetes associated cognitive defects(通过生育三烯酚抑制NF- $\kappa$ B信号传导途径可以预防糖尿病相关的认知缺陷)”Pharmacology Biochemistry, and Behaviour(药理学,生物化学与行为)92(2):251-9)

[0012] • 经由肝脏特异性地抑制胆固醇的生物合成,即它们可以降低胆固醇水平并改善血脂障碍(Song(宋)等人“Insig dependent ubiquitination and degradation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase by delta-and gamma-tocotrienols(通过 $\delta$ -和 $\gamma$ -生育三烯酚Insig依赖性泛素化并降解还原酶3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶)”The Journal of Biological Chemistry(生物化学杂志)281(35):25054-61)

[0013] • 抑制由环氧合酶-2和12-脂氧合酶介导的炎性途径,即它们可以用于治疗炎症(Khanna(康纳)等人“Molecular basis of vitamin E action:tocotrienol modulates 12-lipoxygenase,a key mediator of glutamate induced neurodegeneration(维生素E作用的分子基础:生育三烯酚调节12-脂氧合酶,谷氨酸诱发的神经退行性疾病的关键介质)”J Biol Chem(生物化学杂志)2003;278:43508-43515)

[0014] • 潜在地可用于治疗中风、心肌梗塞以及甚至癌症(Hussein(侯赛因)等人“d-Delta-tocotrienol-mediated suppression of the proliferation of human PANC-1, MIA PaCa-2, and BxPC-3 pancreatic carcinoma cells(d- $\delta$ -生育三烯酚介导的人类PANC-1、MIA PaCa-2以及BxPC-3胰腺癌细胞的增殖的抑制)”Pancreas(胰腺)38(4):e124-36)

[0015] • 改善运动耐力并改善肌糖原水平(Lee(李)等人“Effects of tocotrienol-rich fraction on exercise endurance capacity and oxidative stress in forced swimming rats(富生育三烯酚的部分对强迫游泳大鼠的运动耐力能力和氧化应激的影响)”Eur J Appl Physiol(欧洲应用生理学杂志)2009;107(5):587-95)

[0016] • 作为暴露于辐射的人的放射性对策(Ghosh(高希)等人“Gamma-tocotrienol, a tocol antioxidant as a potent radioprotector( $\gamma$ -生育三烯酚,作为有效的放射保护剂的母育酚抗氧化剂)”Int J Radiat Biol(放射生物学国际杂志)85(7):598-606)

[0017] 膳食脂质和脂溶性维生素首先必须被胆汁乳化并被包装为胶束,用于运送到有待

被从胃肠道吸收的循环中。胆汁分泌物依赖于消耗的膳食脂肪的水平和类型,并且研究已经显示相对于饱腹的个体,生育三烯酚吸收在禁食的个体中是减少的(Yap (叶) 等人“Pharmacokinetics and bioavailability of alpha-.gamma-and delta-tocotrienols under different food status (在不同的食物状态下的 $\alpha$ -、 $\gamma$ -和 $\delta$ -生育三烯酚的药代动力学与生物利用率)”J Pharm Pharmacol (药理学与药理学杂志) 2001年1月;53(1):67-71)。因此通过管饲或凝胶胶囊口服给予单独的生育三烯酚可能缺乏用于刺激足够的胆汁分泌到小肠中的足够的脂肪含量,后者对于促进生育三烯酚吸收而言将是必须的。

[0018] 口服给予后,生育三烯酚被从肠中吸收并通过淋巴途径被运送到体循环。人类中的研究已经显示,当与食物一起给予时, $\gamma$ -生育三烯酚相对生物利用率增加并且显示在禁食人类中,生育三烯酚摄取后,血浆生育三烯酚浓度不显著增加(Yap (叶) 等人“Pharmacokinetics and bioavailability of alpha-.gamma-and delta-tocotrienols under different food status (在不同的食物状态下的 $\alpha$ -、 $\gamma$ -和 $\delta$ -生育三烯酚的药代动力学与生物利用率)”J Pharm Pharmacol (药理学与药理学杂志) 2001年1月;53(1):67-71)。尽管食物通过刺激增强混合胶束的形成的胆汁和胰酶的分泌而增强 $\gamma$ -生育三烯酚吸收,但是 $\gamma$ -生育三烯酚吸收仍是有限的并且远远不够。

[0019] 这样看来,通过简单的口服给予来获得和/或维持 $\gamma$ -生育三烯酚在血液和靶组织中的治疗水平是非常困难的,因为体内的吸收和运送机制是极其受限的并且对 $\alpha$ -生育酚展现出显著偏好。尽管各种包含生育三烯酚的产品已经是可商购的,但是这些产品是简单地填充有各种生育酚和生育三烯酚油的混合物的胶囊并且作为用于口服消耗的营养补充剂而出售。这种类型的配制品或递送系统在肠道的液体中展现出差的溶解度并且生育三烯酚的高口服剂量抑制其自身从消化道的吸收。所以,当简单地配制为油填充的胶囊递送系统时,仅仅相对低水平的生育三烯酚将到达血液,并且因此,当前使用的一个策略是使用乳化剂增强从胃肠道的吸收。

[0020] 生育三烯酚可以与叫做乳糜微粒的脂蛋白颗粒关联并且经由消化道乳糜管系统吸收,在该系统中生育三烯酚经由淋巴系统被运送至循环。由此处,由组织吸收的水平发生变化。一些报道指出大多数终结于皮肤和脂肪组织,其中较低的吸收进其他组织中(Gee (吉), P.T., “Unleashing the untold and misunderstood observations on vitamin E (解释对于维生素E的未透露的及误解的评论)”Genes&Nutrition (基因与营养) 2011年2月,第6卷,第1期,第5-16页)。生育三烯酚可以至少部分地通过结合进有待吸收进肝脏中的 $\alpha$ -生育酚转运蛋白介导而掺入进极低密度脂蛋白中并被再包装为脂蛋白,用于经由循环输出至其他组织。例如, $\gamma$ -生育三烯酚和 $\delta$ -生育三烯酚似乎具有非常低的被关键代谢组织(例如骨骼肌和肝脏)吸收的水平。

[0021] 生育三烯酚补充在具有血脂障碍的患者中的中等大小临床试验中似乎未赋予治疗效果,不管通过口服补充升高血浆生育三烯酚的事实如何。这可能归因于不适当的剂量、共补充的 $\alpha$ -生育酚的竞争作用、或存在于肝脏中的生育三烯酚的不充足水平,以致抑制胆固醇的生物合成。这意味着阳性效果的报道局限于啮齿动物研究和一些小的人体试验。因此已经怀疑在动物研究中发现的有益效果是否可以被平移至人类,以及生育三烯酚的吸收/储存是否是缺乏的。还清楚的是, $\alpha$ -生育酚对转运蛋白(被叫做 $\alpha$ -生育酚转运蛋白- $\alpha$ -TTP)具有最高的亲和力并且生育三烯酚似乎比 $\alpha$ -生育酚更迅速地被新陈代谢,这可能归因

于其不饱和的类异戊二烯尾以及由 $\alpha$ -TTP导致的降低的稳定性(归因于来自 $\alpha$ -生育酚的竞争)。认为在这些研究中观察到的任何有益效果的缺乏归因于口服递送的生育三烯酚的差的生物利用率,或存在于这些组合物中的 $\alpha$ -生育酚的竞争作用,或这两种因素的组合。

[0022] 考虑到生育三烯酚的潜在的临床益处及其低毒性(Nakamura(中村)等人,“Oral Toxicity of a tocotrienol preparation in rats(生育三烯酚制剂在大鼠中的口服毒性)”Food Chem Toxicol(食品与化学毒理学)2001年8月;39(8):799-805),提供具有比迄今可能的生物利用率更高的生物利用率的生育三烯酚的配制品将是有用的。已经做出了通过将其掺入进带有脂质纳米粒或转铁蛋白的多层囊泡中来改善生育三烯酚的生物利用率的尝试,这似乎将生育三烯酚的抗肿瘤效果增强了高达70倍(Fu(福)等人,“Novel tocotrienol-entrapping vesicles can eradicate solid tumours after intravenous administration(新颖的生育三烯酚截留囊泡可以在静脉内给药后根除实体瘤)”J Control Release(缓释杂志)2011年8月25日;154(1):20-6)。然而,此类配制品是受限的,因为它们必须被静脉内地引入(这对于非临床应用而言是不实际或不适合的并且对于除了最严重的和危及生命的治疗适应症以外的所有而言,具有有限的市场接受度)并且依赖于基于生育酚的多层囊泡的使用,这些多层囊泡自身可能干扰存在的生育三烯酚的活性。

[0023] 生育三烯酚经由口服给药进入关键代谢组织(例如肌肉和肝脏)中的可获得性和吸收相对较低。在最近的一篇论文中,每天补充400mg生育三烯酚、持续12周仅在组织中达到较低的或亚纳摩尔/g水平,并且血中浓度在所有雄性中仍在2 $\mu$ mol/L以下。(Patel(帕特尔)等人,“Oral tocotrienols are transported to human tissues and delay the progression of a model of end-stage liver disease(口服生育三烯酚被运送到人体组织并且延迟晚期肝病模型的进展)”,Journal of Nutrition(营养学杂志)2012,142(3):512-519)。因此,对于将较高水平的生育三烯酚递送至这些组织中同时最小化由肝脏的代谢性降解的方法存在需要。

## 发明内容

[0024] 本发明的诸位发明人已经发现,当与口服给予生育三烯酚相比时,通过经粘膜递送路径给予生育三烯酚提供了增强的生物利用率。

[0025] 因此,本发明涉及一种配制用于经粘膜递送的药物组合物,该药物组合物包括至少一种生育三烯酚或其衍生物连同一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0026] 在一个优选实施例中,经粘膜递送是舌下或经颊递送。

[0027] 在一个进一步优选的实施例中,该组合物包括至少一种生育三烯酚或其衍生物以及至少一种生育酚,其中该生育酚组分低于该生育三烯酚组分。

[0028] 在一个进一步优选的实施例中,该组合物包括至少一种生育三烯酚或其衍生物,该生育三烯酚或其衍生物处于维生素E萃取物的富生育三烯酚部分的形式,其中该 $\alpha$ -生育酚组分低于该生育三烯酚组分。

[0029] 在一个进一步优选的实施例中,该组合物包括一种生育酚并且该生育酚干扰或竞争该生育三烯酚或其衍生物的治疗活性的能力已经被消除、减少或最小化。

[0030] 本发明进一步涉及一种治疗或预防适于用一种生育三烯酚治疗的疾病或病症的方法,该方法包括经粘膜给予至少一种生育三烯酚或其衍生物。

- [0031] 在一个优选实施例中,该生育三烯酚或其衍生物是舌下或经颊给予的。
- [0032] 在一个进一步优选的实施例中,该生育三烯酚或其衍生物在药物片剂、薄膜、薄片(wafer)、树胶(gum)、散剂、喷雾剂、溶液或凝胶配制品中给予。
- [0033] 在一个进一步优选的实施例中,该疾病或病症选自下组,该组由以下各项组成:运动后肌肉酸痛、延迟性肌肉酸痛、心肌纤维化、高血压、炎症、中风、癌症、高胆固醇和/或甘油三酯、脱发以及一种由辐射照射引起的病症。
- [0034] 本发明进一步涉及一种改善运动耐力的方法,该方法包括经粘膜给予至少一种生育三烯酚或其衍生物。
- [0035] 本发明进一步涉及一种促进体重和体脂肪减少的方法,该方法包括经粘膜给予至少一种生育三烯酚或其衍生物。
- [0036] 本发明进一步涉及一种在动物中稳定和/或控制血糖水平的方法,该方法包括经粘膜给予至少一种生育三烯酚或其衍生物。
- [0037] 本发明进一步涉及一种经粘膜药物组合物,该经粘膜药物组合物包括至少一种用于在预防或治疗适于用生育三烯酚治疗的疾病或病症中使用的生育三烯酚或其衍生物。
- [0038] 在一个优选实施例中,该经粘膜药物组合物配制用于舌下或经颊给予。
- [0039] 在一个进一步优选的实施例中,该经粘膜药物组合物处于片剂、薄膜、薄片、树胶、散剂、喷雾剂、溶液或凝胶的形式。
- [0040] 本发明进一步涉及一种经粘膜药物组合物,该经粘膜药物组合物包括一个富生育三烯酚的维生素E部分,其中该 $\alpha$ -生育酚组分低于该生育三烯酚组分。
- [0041] 在一个进一步优选的实施例中,该经粘膜药物组合物包括一个富生育三烯酚的部分,其中该 $\alpha$ -生育酚组分构成不超过约10%的维生素E部分。
- [0042] 在一个进一步优选的实施例中,该疾病或病症选自下组,该组由以下各项组成:运动后肌肉酸痛、延迟性肌肉酸痛、心肌纤维化、高血压、炎症、中风、癌症、高胆固醇和/或甘油三酯、脱发以及一种由辐射照射引起的病症。
- [0043] 本发明进一步涉及一种经粘膜药物组合物,该经粘膜药物组合物包括至少一种用于在动物中在改善运动耐力中使用的生育三烯酚或其衍生物。
- [0044] 本发明进一步涉及一种经粘膜药物组合物,该经粘膜药物组合物包括至少一种用于在动物中在促进体重减少中使用的生育三烯酚或其衍生物。
- [0045] 本发明进一步涉及一种经粘膜药物组合物,该经粘膜药物组合物包括至少一种用于在动物中在稳定和/或控制血糖水平中使用的生育三烯酚或其衍生物。
- [0046] 本发明进一步涉及至少一种生育三烯酚或其衍生物在制备用于经粘膜给予的药物中的用途。
- [0047] 本发明进一步涉及用于在经粘膜给予中使用的生育三烯酚。
- [0048] 本发明进一步涉及至少一种生育三烯酚或其衍生物在制备用于预防或治疗适于用生育三烯酚治疗的疾病或病症的药物中的用途,其中该药物配制用于经粘膜给予。
- [0049] 在一个优选实施例中,该药物配制用于舌下或经颊给予。
- [0050] 在一个进一步优选的实施例中,该药物配制用于舌下给予并且处于片剂、薄膜、薄片、树胶、散剂、喷雾剂、溶液或凝胶的形式。
- [0051] 本发明进一步涉及一种用于治疗或预防适于用生育三烯酚治疗的疾病或病症的

药物组合物,该药物组合物包括治疗有效量的至少一种生育三烯酚或其衍生物以及一种或多种适于经粘膜药物给予的赋形剂。

[0052] 在一个优选实施例中,该药物组合物配制用于舌下或经颊给予。

[0053] 在一个进一步优选的实施例中,该药物组合物配制用于舌下给予并且处于片剂、薄膜、薄片、树胶、散剂、喷雾剂、溶液或凝胶的形式。

[0054] 本发明进一步涉及一种增加向动物给予的生育三烯酚的生物利用率的方法,该方法包括经粘膜给予至少一种生育三烯酚或其衍生物。

[0055] 本发明进一步涉及一种在动物中最小化达到治疗效果所需的生育三烯酚剂量的方法,该方法包括经粘膜给予至少一种生育三烯酚或其衍生物。

[0056] 本发明进一步涉及一种经粘膜药物组合物,该经粘膜药物组合物包括至少一种用于在增加向动物给予的生育三烯酚的生物利用率中使用的生育三烯酚或其衍生物。

[0057] 本发明进一步涉及一种经粘膜药物组合物,该经粘膜药物组合物包括至少一种用于在动物中最小化通过给予生育三烯酚而达到治疗效果所需的剂量中使用的生育三烯酚或其衍生物。

[0058] 本发明进一步涉及一种经粘膜药物组合物用于预防或治疗适于用生育三烯酚治疗的疾病或病症的用途,该经粘膜药物组合物包括至少一种生育三烯酚或其衍生物。

[0059] 在一个优选实施例中,该经粘膜药物组合物配制用于舌下或经颊给予。

[0060] 在一个进一步优选的实施例中,该经粘膜药物组合物处于片剂、薄膜、薄片、树胶、散剂、喷雾剂、溶液或凝胶的形式。

[0061] 在一个进一步优选的实施例中,该经粘膜药物组合物包括一个富生育三烯酚的维生素E部分,其中该 $\alpha$ -生育酚组分构成至多约10%的维生素E部分。

[0062] 在一个进一步优选的实施例中,该疾病或病症选自下组,该组由以下各项组成:运动后肌肉酸痛、延迟性肌肉酸痛、心肌纤维化、高血压、炎症、中风、癌症、高胆固醇和/或甘油三酯、脱发以及一种由辐射照射引起的病症。

[0063] 本发明进一步涉及一种经粘膜药物组合物用于在动物中改善运动耐力的用途,该经粘膜药物组合物包括至少一种生育三烯酚或其衍生物。

[0064] 本发明进一步涉及一种经粘膜药物组合物用于在动物中促进体重减少的用途,该经粘膜药物组合物包括至少一种生育三烯酚或其衍生物。

[0065] 本发明进一步涉及一种经粘膜药物组合物用于在动物中稳定和/或控制血糖水平的用途,该经粘膜药物组合物包括至少一种生育三烯酚或其衍生物。

[0066] 贯穿本说明书及权利要求书,除了上下文以另外的方式要求以外,术语“包括(comprise)”、“包括了(comprises)”、“包括(comprising)”以及“包括的(comprised)”并不旨在排除另外的组分、整数或步骤。

[0067] 本说明书中对任何现有技术的提及不是并且不应当视为承认或以任何形式暗示这种现有技术形成在任何管辖权内的公知常识的部分或者可以合理地预期这项现有技术由本领域普通技术人员确认、理解和视为相关的。

## 附图说明

[0068] 图1:示出了最常见的生育酚和生育三烯酚的结构。主要生育三烯酚与生育酚之间



的区别仅在于前者具有不饱和的类异戊二烯尾。除在此示出的结构之外,还有一些分离自例如猕猴桃的新颖的生育三烯酚。

[0069] 图2:在具有通过持续8周饲喂高脂肪(22%)饮食而诱导的肥胖症的斯普拉-道来(Sprague-Dawley)大鼠中,与未接受生育三烯酚的动物相比,膳食生育三烯酚(25mg/kg/d)改善了对糖负荷的耐受性(2g/kg, i.p.) (n=9, p<0.01; Mathai (玛泰)等人, 2011)。

[0070] 图3:在保持持续8周的高脂肪饮食的斯普拉-道来大鼠中,与安慰剂对照组相比,膳食生育三烯酚(50mg/kg/d)逐渐逆转已形成的高血压。

[0071] 图4:在图3中观察到的血压的降低伴随心肌纤维化的减少,如通过左心室的羟脯氨酸含量所测量。

[0072] 图5:单独的实验显示由异丙肾上腺素诱发的心肌纤维化通过生育三烯酚补充而抑制。由于这一心肌纤维化模型未增加血压,所以显示生育三烯酚的抗纤维化作用独立于抗高血压作用。

[0073] 图6:用生育三烯酚的膳食补充在饲喂高脂肪饮食的大鼠中增加了肾钠排泄。这是重要的,因为肥胖症通常伴随钠潴留和水潴留,钠潴留和水潴留可以导致共发病,例如升高的血容量和血压以及心血管疾病。

[0074] 图7:生育三烯酚在大鼠中对运动耐力的作用。A:相对于对照,给予的生育三烯酚(TCT)在大鼠中耗尽的最大速度。B:相对于对照,给予的生育三烯酚(TCT)在大鼠中耗尽的时间。

[0075] 图8:生育三烯酚在人类中对运动耐力的作用。相对于对照,在给予包括生育三烯酚的舌下片剂的受试者中测量骑车后达到耗尽的时间。

[0076] 图9:使用40mg剂量的生育三烯酚的凝胶和片剂舌下配制品的血浆浓度的表现。在自给予凝胶或片剂(tab)配制品直到180分钟的时间点测量 $\delta$ 生育三烯酚( $\delta$ -T3)和 $\gamma$ 生育三烯酚( $\gamma$ -T3)的血浆水平。

[0077] 图10:在偏心前臂收缩后第1天和第2天,基于视觉模拟评分的延迟性肌肉酸痛。

## 具体实施方式

[0078] 诸位发明人已经出人意料地发现生育三烯酚的经粘膜递送导致优于口服递送的生育三烯酚的增强的生物利用率和疗效。

[0079] 生育三烯酚的经粘膜并且特别是舌下递送避免了生育三烯酚被肝脏的首过降解,从而增加生育三烯酚被吸收进靶组织以及血管的内皮组织中,这些靶组织包括骨骼肌、脂肪组织、胰腺、心脏和大脑以及肝脏。

[0080] 许多因素可以影响具体化合物的经粘膜(例如舌下)递送的适合性,包括但不限于感兴趣的化合物的亲脂性以及该化合物是否具有有利的油水分配系数。认为40至2000范围内的油水分配系数对于药物的舌下递送而言是最优的。考虑到生育三烯酚是高度亲脂的,通过经粘膜路径并且特别是舌下路径递送生育三烯酚(其中所有膜都被作为接触和进入的障碍的水性唾液/粘膜层包衣)在本发明的研发之前被认为是一种不可行的递送方法。

[0081] 可以用于本发明的组合物和方法中的生育三烯酚或其衍生物包括天然发生的生育三烯酚(萃取自天然来源)和合成的生育三烯酚。天然发生的生育三烯酚包括 $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ 和 $\delta$ 生育三烯酚。虽然已知天然发生的生育三烯酚仅以一种立体异构形式存在,但是可以合成

地生产其他立体异构体。

[0082] 生育三烯酚的衍生物包括但不限于:生育三烯酚的酯,酰胺,磷酸化,亚硝基化及琥珀酸酯/硒基-琥珀酸酯形式。

[0083] 用于本发明的组合物和方法的生育三烯酚或其衍生物可以萃取自天然来源或根据本领域已知的方法合成。生育三烯酚可以来源于植物萃取物,例如棕榈油,米糠油,麦芽,大麦以及胭脂树豆。在一个优选实施例中,生育三烯酚来源于棕榈油或胭脂树。

[0084] 本发明的组合物可以包括一种形式的生育三烯酚或其衍生物、或不同生育三烯酚或其衍生物的混合物。

[0085] 本发明的组合物中的生育三烯酚可以分离自维生素E萃取物的其他组分,或可以与其他维生素E组分组合存在。

[0086] 在一个优选实施例中,药物组合物中的生育三烯酚组分大于生育酚组分。

[0087] 生育三烯酚可以存在于自维生素E萃取物生产的富生育三烯酚部分中。富生育三烯酚部分可以包括一些来自维生素E的 $\alpha$ -生育酚组分。在一个优选实施例中,富生育三烯酚部分包括不超过约50%,优选不超过约40%,更优选不超过约30%,更优选不超过约20%,更优选不超过约10%的 $\alpha$ -生育酚。

[0088] 在一个优选实施例中,本发明的组合物包括少于10%生育酚。

[0089] 在另一个实施例中,存在于维生素E萃取物中的生育酚可以被除去、修饰,这样使得与生育三烯酚竞争的活性被消除或减少。本领域的普通技术人员将意识到,可以通过许多手段将其实现,包括但不限于酶修饰(参见Torres(托雷斯)等人“Enzymatic Modification for Ascorbic Acid and Alpha-Tocopherol Enhances their Stability in Food and Nutritional Application(抗坏血酸和 $\alpha$ -生育酚的酶修饰增强其在食品和营养品应用中的稳定性)”The Open Food Science Journal(开放食品科学杂志)2008,2,1-9)。

[0090] 在一个优选实施例中,本发明的组合物包括 $\gamma$ -生育三烯酚和 $\delta$ -生育三烯酚之一或两者或其衍生物。

[0091] 经粘膜递送是指药物通过穿过粘膜的给予路径。经粘膜递送在其范围内包括舌下;唇下;经颊以及经鼻递送。

[0092] 实现经粘膜递送,这归因于结缔组织在包含毛细血管的跨粘膜的上皮的下方,毛细血管具有允许一些物质扩散通过它们并且允许进入静脉循环的能力。

[0093] 用于经粘膜递送的配制品可以是一种固体剂型(例如片剂、胶囊、锭剂或薄膜),凝胶,液体,乳剂,悬浮剂,喷雾剂或气雾剂配制品。

[0094] 根据本发明的配制品可以包括适于经粘膜递送系统的药学上可接受的赋形剂或载体。适合的赋形剂描述于例如Handbook of Pharmaceutical Excipients(药用赋形剂手册),Rowe, Raymond C(罗维,雷蒙德C);Sheskey, Paul J(舍斯基,保罗J);Cook, Walter G(库克,沃尔特G);Fenton, Marian E(芬顿,玛丽安E)(编辑),Pharmaceutical Press(制药出版社)中。

[0095] 适合的赋形剂包括但不限于,环糊精、乙基纤维素、微晶纤维素、交联聚乙烯吡咯烷酮、磷酸二钙、碳酸钙、二氧化硅、甲基纤维素、羧甲基纤维素、羟甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、藻酸盐、明胶、瓜尔胶、黄蓍胶、阿拉伯树胶、聚丙烯酸、聚甲基丙烯酸、聚硅酸及其

盐、聚乳酸、聚马来酸、聚乙烯醇、聚乙二醇、聚乙烯吡咯烷酮、非离子型嵌段共聚物、卡波姆、聚卡波非、聚山梨醇酯以及水溶性淀粉。

[0096] 凝胶配制品可以包括赋形剂羧甲基纤维素和聚乙二醇。

[0097] 在本发明的一个优选实施例中,该组合物配制用于舌下递送至少一种生育三烯酚或其衍生物。

[0098] 出于本发明的目的,存在许多可以用于递送生育三烯酚的目的的舌下递送方法和适合的载体系统的实例,其中的一些可以发现于“An Overview on:Sublingual Route for Systemic Drug Delivery (用于全身药物递送的舌下路径综述)”-International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences (制药和生物医学科学研究国际杂志)第3卷(2)2012年4月-6月中,将其通过引用而以其全部内容特此结合。

[0099] 本发明的方面包括:

[0100] i) 通过在设计用于通过经粘膜给予路径协助吸收的载体系统中进行配制来增强生育三烯酚的吸收,该经粘膜给予路径包括但不限于,口服、经颊、舌下/唇下、直肠以及经鼻;和/或

[0101] ii) 改善生育三烯酚向组织靶标的递送,包括通过囊泡或纳米粒配制品,例如发挥像乳糜微粒作用的自组装载体系统、低密度脂蛋白、卡波体(cubosome)、中间相、自组装两亲分子以及非自组装两亲分子,以增加生育三烯酚的生物利用率并且最小化其肝脏代谢;和/或

[0102] iii) 与其他试剂组合,例如与生育三烯酚组合将给出协同效应的植物萃取物,维生素(包括但不限于烟酸)和矿物质,蛋白质和脂类以及碳水化合物和药物。

[0103] 由于生育三烯酚具有多种作用,所以可以根据所希望的治疗作用调节i)与ii)之间的平衡。例如,如果 $\gamma$ -生育三烯酚的排钠利尿作用是治疗靶标,则该配制品将单独地、或与生育酚一起包括 $\gamma$ -生育三烯酚,这两者都被代谢为2,7,8-三甲基-2-( $\beta$ -羧乙基)-6-羟基色满( $\gamma$ -CEHC), $\gamma$ -CEHC作用于肾脏以增加钠排泄。

[0104] 逐渐意识到,减少饮食或补充摄取中的 $\alpha$ -生育酚是重要的,以减少对生育三烯酚的降胆固醇作用的干扰,尤其是 $\gamma$ -和 $\delta$ -生育三烯酚。一项在鸡中进行的研究揭示,相对于生育三烯酚,在给予最少量的 $\alpha$ -生育酚的鸟中,脂质参数(包括胆固醇产生)的减少更大。相比之下,给予最高量的 $\alpha$ -生育酚的鸟具有增加的胆固醇产生(Qureshi (库雷希)等人“Dietary alpha-tocopherol attenuates the impact of gamma-tocotrienol on hepatic 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase activity in chickens (膳食 $\alpha$ -生育酚在鸡中削弱 $\gamma$ -生育三烯酚对肝脏3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A还原酶活性的影响)”J Nutrition(营养学杂志)1996年2月;126(2):389-94)。一项单独的研究证实,高水平的 $\alpha$ -生育酚增加胆固醇产生(Khor(许)等人“Lipidaemic effects of tocotrienols, tocopherols and squalene: studies in the hamster(生育三烯酚、生育酚和角鲨烯的调血脂(Lipidemic)作用:在仓鼠中进行的研究)”Asia Pacific J Clin Nutr(临床营养学亚太杂志)(1997)6(1):36-40)。 $\alpha$ -生育酚对生育三烯酚吸收的干扰先前还被Ikeda(池田)等人描述,这些人示出了 $\alpha$ -生育酚干扰 $\alpha$ -生育三烯酚而非 $\gamma$ -生育三烯酚的吸收(Ikeda(池田)等人“Dietary alpha-tocopherol decreases alpha tocotrienol but not gamma-tocotrienol concentration in rats(膳食 $\alpha$ -生育酚在大鼠中降低 $\alpha$ -生育三烯酚而非 $\gamma$ -

生育三烯酚的浓度)”J Nutr(营养学杂志)2003年2月;133(2):428-34)。新近,日本研究者发现,生育酚并且特别是 $\alpha$ -生育酚干扰 $\delta$ -生育三烯酚在癌细胞中诱导细胞凋亡的能力,同时阻断 $\delta$ -生育三烯酚的吸收(Shibata(柴田)等人“alpha-Tocopherol attenuates the cytotoxic effect of delta-tocotrienol in human colorectal adenocarcinoma cells( $\alpha$ -生育酚削弱 $\delta$ -生育三烯酚在人类结肠癌细胞中的细胞毒作用)”Biochem.Piophys.Res.Comm. (生物化学与生物物理学研究通讯)397(2):214-9)。最后,显示 $\alpha$ -生育酚通过增加其分解代谢而干扰生育三烯酚(Sontag(松塔格)等人“influence of major structural features of tocopherols and tocotrienols on their omega oxidation by tocopherol-omega hydroxylase(生育酚和生育三烯酚的主要结构特点对其由生育酚- $\omega$ 羟化酶的 $\omega$ 氧化的影响)”J.Lipid Res. (脂质研究杂志)48(5):1090-8)。

[0105] 应该理解的是,包括一种或多种生育三烯酚或其衍生物的治疗剂被包括在本发明的范围内,并且这些治疗剂:

[0106] (a) 不包含生育酚;

[0107] (b) 包含已经被尽可能最小化的生育酚水平;或

[0108] (c) 包含已经被修饰以便确保减少或除去生育酚对生育三烯酚的任何干扰的生育酚。

[0109] 类似地,包括可以与生育三烯酚产生协同效应的联合疗法。例如,使用i)和iii),  $\gamma$ 或 $\delta$ -生育三烯酚可以与一种贝特药物(其自身是两亲的)组合在一个或多个设计用于舌下吸收的自组装载体系统中。这可以绕过生育三烯酚的肝脏代谢并且避免贝特的关键副作用之一,肠胃不适。组合效应然后通过生育三烯酚降低生物合成胆固醇(HMG-CoA还原酶的减少)并且通过贝特增加甘油三酯中的HDL+减少(经由PPAR- $\alpha$ 起作用)。

[0110] 本发明的组合物中的生育三烯酚可以与增强舌下吸收的两亲化学品(包括可自组装为分子结构的那些,像卡波体和中间相)关联。具体而言,生育三烯酚可以与可组装为称为卡波体的结构的自组装两亲化学品关联。生育三烯酚组装为卡波体还可以抑制生育三烯酚的代谢性降解。卡波体是允许水溶性材料和油溶性材料以及两亲分子的同时并入的双连续的立方液晶材料。卡波体的使用可以增强生育三烯酚的生物利用率并且允许生育三烯酚绕过肝脏,这可以干扰生育三烯酚的递送。

[0111] 卡波体可以被表征为具有高内表面积连同立方晶体结构,并且还包括以下优点,像简单的制备方法,脂质的生物降解性,胶囊化疏水、亲水、两亲物质的能力,靶向生物活性剂连同其缓释。卡波体的制备典型地涉及甘油单酯连同聚合物的乳化,伴随经由声处理和同质化。还可以利用本领域已知的卡波体的替代性制备方法。

[0112] 本发明的组合物在配方中还可以包括固体脂质核心纳米粒,这些纳米粒作为乳糜微粒发挥作用以增强脂质自肠道吸收进淋巴系统中,从而绕过肝脏(Paliwal(包利华),R等人“Effect of lipid core material on characteristics of solid lipid nanoparticles designed for oral lymphatic delivery(脂质核心材料对设计用于口服淋巴输送的固体脂质纳米粒的特性的影响)”,Nanomedicine:Nanotechnology,Biology and Medicine(纳米医学:纳米技术,生物学与医学)5(2009)184-191)。

[0113] 本发明的范围还涵盖载体系统,例如合成的纳米-低密度脂蛋白(Nikanjam(尼康嘉木),2006)。此类系统允许经由细胞的LDL-受体递送亲脂性药物,从而增强吸收进身体组

织中而无需再包装为天然脂蛋白并且通过肝脏输出。

[0114] 在本发明的一个实施例中,可以将生育三烯酚或其衍生物配制为改编自澳大利亚专利申请号2010262738(Cumming(卡明)等人)中描述的配制品的舌下或经颊剂型。

[0115] 在另一个实施例中,本发明的组合物包括至少一种配制为囊泡或颗粒的生育三烯酚或其衍生物,这些囊泡或颗粒是例如脂质体、泡囊、传递体、药质体以及纳米粒。此类囊泡和颗粒包括但不限于描述于以下各项中的那些:Gangwar(刚瓦尔),M.等人“Recent Advances in various emerging vesicular systems:An overview(各种新兴囊泡系统的最新进展概述)”,Asia Pacific Journal of Tropical Biomedicine(热带生物医学亚太杂志)(2012)S1176-S1188,Paliwal(包利华),R等人(2009),Sagnella(赛格奈拉),S.M.等人“Anandamide and analogous endocannabinoids:a lipid self-assembly study(大麻素和类似内源性大麻素:脂质自组装研究)”,Soft Matter(软物质),2011,7,5319,和Hood(霍德),E.等人“Nanocarriers for vascular delivery of antioxidants(用于抗氧化剂的血管递送的纳米载体)”,Nanomedicine(纳米医学)(Lond(兰德))2011年9月;6(7):1257-1272,以及Gupta(古普塔),S.等人“Polyether based amphiphiles for delivery of active components(用于递送活性组分的基于聚醚的两亲物)”,Polymer(聚合物)53(2012)3053-3078,将其通过引用而以其全部内容特此结合。

[0116] 可以通过描述于W0 2012/109694(Ko.Sai,Ying(孔塞英))中的方法生产本发明的经粘膜生育三烯酚组合物,将其通过引用而以其全部内容特此结合。从孔(Ko)的披露来看,披露的组合物和配制品中的水溶性组分当与唾液接触时溶解,从而导致在包衣表面上形成微孔,这些微孔促进微胶囊崩解进入液体凝胶中。凝胶沿粘膜表面排列,从而递送活性组分并优化吸收。另外,孔(Ko)示出了这一舌下递送平台可以转运分子跨过舌下粘膜,这些分子是例如包括亲水和疏水部分两者的蛋白质。

[0117] 本发明的组合物可以包括处于适当比率的生育三烯酚、 $\beta$ -环糊精(和/或其他环糊精变体),以便在环糊精分子的疏水核中保有生育三烯酚。这一配制品的一个实例发现于Mannila(曼尼拉)J,Jarvinen(雅维宁)T,Jarvine(雅维宁)K&Jarho(亚尔霍)P的作品中,“Precipitation complexation method produces cannabidiol/beta cyclodextrin inclusion complex suitable for sublingual administration on cannabidiol(沉淀络合法生产适于舌下给予大麻二酚的大麻二酚/ $\beta$ -环糊精包合络合物”Journal of Pharmaceutical Sciences(药物科学杂志)96,312-319,2007。已知生育三烯酚与 $\gamma$ -环糊精形成络合物,但是这一配制品是不适合的,归因于 $\gamma$ -环糊精被唾液淀粉酶降解,然而 $\alpha$ 和 $\beta$ 形式是抗性的(Ikeda(池田)S,Uchida(内田)T,Ichikawa(市川)T等人,“Complexation of tocotrienol with gamma-cyclodextrin enhances intestinal absorption of tocotrienols in rats(生育三烯酚与 $\gamma$ -环糊精的络合在大鼠中增强生育三烯酚的肠吸收)”Bioscience,Biotechnology and Biochemistry(生物科学,生物技术与生物化学)74,1453-1457,2010)。

[0118] 可以利用许多配制品和组合物用于实现本发明的目的,其条件是所述组合物和配制品包括药学上可接受的赋形剂和载体,这些赋形剂和载体当被暴露于水性/唾液粘膜环境时,将允许存在于组合物中的生育三烯酚仍与粘膜表面接触足够时间段,以允许吸收、促进或至少不妨碍生育三烯酚通过粘膜的吸收并且允许生育三烯酚以生物可利用形式被吸

收。

[0119] 在另一个实施例中,经粘膜给予的生育三烯酚可以与将补充并增强生育三烯酚或其衍生物的治疗效果的任何其他化合物组合,这些化合物包括但不限于,甘油单酯、木脂素、类异戊二烯、氨基酸、CoQ10、多酚、 $\omega$ -3脂肪酸、内源性大麻素系统激动剂和拮抗剂、类黄酮、类胡萝卜素、单糖和寡糖、烟酸以及生物活性肽。

[0120] 在另一个实施例中,经粘膜给予的生育三烯酚可以与来自芝麻籽和或芝麻木脂素的萃取物组合。

[0121] 还应该理解的是,还包括增强治疗效果的生育三烯酚衍生物,例如磷酸化、亚硝基化及琥珀酸酯/硒基-琥珀酸酯形式。修饰生育三烯酚的方法的一个实例可以发现于Vraka (瓦拉卡)等人“Synthesis and study of the cancer cell growth inhibitory properties of  $\alpha$ ,  $\gamma$ -tocopheryl and  $\gamma$ -tocotrienyl 2-phenylselenyl succinates ( $\alpha$ ,  $\gamma$ -生育酚和  $\gamma$ -生育酚2-苯硒基琥珀酸酯的合成及其癌细胞生长抑制特性的研究)”Bioorganic&Medicinal Chemistry (生物有机与医学化学) 14 (2006) 2684-2696中,将其通过引用而以其全部内容特此结合。

[0122] 在一个另外的实施例中,生育三烯酚(和/或其衍生物)与一种另外的化合物组合地以一种适于经颊、舌下、粘膜或经鼻给予,但是优选舌下给予的药物组合物的形式给予,该化合物被设计为补充并增强生育三烯酚或其衍生物的治疗效果,该化合物选自下组,该组由以下各项组成:甘油单酯;木脂素;类异戊二烯;多酚;类黄酮;类胡萝卜素;单糖和寡糖;烟酸以及生物活性肽。

[0123] 在另一个实施例中,生育三烯酚(和/或其衍生物)以一种适于经颊、舌下、粘膜或经鼻给予,优选舌下给予的药物组合物的形式给予,并且其中生育酚不存在,或如果生育酚存在,存在于所述药物组合物中的任何生育酚的干扰和/或竞争活性(相对于生育三烯酚)已经被消除、减少或最小化。所述组合物可以包括将补充并增强生育三烯酚的治疗效果的任何其他化合物,或与其组合给予,这些化合物是例如甘油单酯、木脂素、类异戊二烯、多酚、类黄酮、类胡萝卜素、单糖和寡糖、烟酸以及生物活性肽。

[0124] 口服摄取的生育三烯酚比口服摄取的生育酚具有更低的生物利用率,如通过在一项最近的人类研究(S,Fairus (弗鲁斯),S.等人Nutr J. (营养学杂志) 2012年1月17日;11:5)中摄取后血浆中减少的峰值浓度和更短的半衰期所显示。一项动物研究已经估计与生育酚相比,生育三烯酚的口服生物利用率低4倍(9%对36%) (Abuasal (埃布塞拉),BS.等人Biopharm Drug Dispos. (生物药剂学与药物处置) 2012年7月;33(5):246-56)。决定生育三烯酚的生物利用率的机制还未被完全阐明,但是肠吸收和肝脏加工似乎是关键因素。

[0125] 维生素E异构体的吸收在个体之间存在差异,可能归因于不同转运蛋白(例如清道夫受体B1和尼曼-皮克(Niemann-Pick)C1L1受体)的表达的差异,以及享有这些运送机制的其他脂质(例如胆固醇)的存在(Reboul (勒步耳),E.和Borel (波雷尔),P.Prog Lipid Res (脂质研究进展) 2011 50:388-402)。基于对于细胞内 $\alpha$ -生育酚转运蛋白( $\alpha$ -TTP)的亲力的差异,肝脏加工是生育酚与生育三烯酚异构体之间的生物区别的另一来源。已经证明维生素E异构体对于 $\alpha$ -TTP的相对亲和力是按以下次序: $\alpha$ -生育酚(100%)> $\alpha$ -生育三烯酚(12%)> $\gamma$ -生育三烯酚(9%)> $\delta$ -生育酚(2%) (Hosomi (细美),A.等人FEBS Letters (FEBS快报) 1997,409:105-108)。这一机制帮助解释 $\alpha$ -生育酚作为在富甘油三酯颗粒、低密度和

高密度脂蛋白中检测到的主要维生素E异构体而存在,以及 $\alpha$ -生育三烯酚、 $\gamma$ -生育三烯酚和 $\delta$ -生育三烯酚自循环血浆和脂蛋白中的迅速消失。在人类中,在补充相同剂量的生育三烯酚制剂后, $\alpha$ -生育三烯酚的血浆浓度比 $\gamma$ -生育三烯酚的血浆浓度高2倍,并且比 $\delta$ -生育三烯酚几乎高10倍(O'Byrne(奥伯恩),D.等人Free Radic Biol Med(自由基生物学与医学)2000,29:834-845)。

[0126] 不希望被理论所束缚,与传统口服输送相比,相信根据本发明生育三烯酚或其衍生物的舌下递送具有至少两个明显优点。首先,它可以通过确保经由舌下淋巴系统的高吸收克服生育三烯酚的低肠吸收的问题。这一技术还将绕过生育三烯酚对于 $\alpha$ -生育酚转运蛋白的低亲和力,因为淋巴循环将递送生育三烯酚至靶组织,而无需通过肝脏掺入进甘油三酯和脂蛋白中并输出至循环中。这一方法还将最小化肝脏对生育三烯酚的首过代谢并且增加递送至其他器官的生育三烯酚的量。

[0127] 此外,通过与其他技术组合使用舌下递送系统,例如将生育三烯酚组装为纳米粒,处于其天然形式或作为化学衍生物,或其他分子组合(Abuasal(埃布塞拉),B.S.等人Lipids.(脂质)2012年5月;47(5):461-9.doi:10.1007/s 11745-012-3655-4.电子版,2012年1月24日),可以将递送和生物活性调谐至具体靶组织和治疗应用。

[0128] 因此,在一个另外的实施例中,本发明的组合物包括被组装为纳米粒的生育三烯酚或其衍生物。

[0129] 本申请的诸位发明人已经确认了一项先前研究(Lee(李),S.P.,Mar(马尔),G.Y.& Ng(额),L.T.2009,European Journal of Applied Physiology(欧洲应用生理学杂志),107,587-595),生育三烯酚在正常体重威斯塔(Wistar)大鼠中可以改善运动耐力,通过显示这一改善还延伸到具有饮食诱发的肥胖症的斯普拉-道来大鼠。此外,本申请的诸位发明人已经证明了在改善人类的运动耐力方面,生育三烯酚的舌下配制品在疗效上超过口服配制品的出人意料的增加。

[0130] 因此,在另一个方面中,本发明提供了一种通过给予处于适于经颊、舌下、粘膜或经鼻给予,优选舌下给予的药物组合物形式的生育三烯酚(和/或其衍生物)来在动物,并且特别是人类中改善运动耐力和行为表现的方法。

[0131] 在另一个方面中,本发明提供了一种通过给予与将补充并增强生育三烯酚关于运动耐力的改善作用的任何其他化合物组合地、处于适于经颊、舌下、粘膜或经鼻给予,优选舌下给予的药物组合物形式的生育三烯酚(和/或其衍生物)来在动物,并且特别是人类中改善运动耐力和行为表现的方法,这些化合物是例如甘油单酯、木脂素、类异戊二烯、多酚、类黄酮、类胡萝卜素、单糖和寡糖、烟酸以及生物活性肽。

[0132] 在另一个方面中,本发明提供了一种通过给予处于适于经颊、舌下、粘膜或经鼻给予,但是优选舌下给予的药物组合物形式的生育三烯酚(和/或其衍生物)来在动物,并且特别是人类中改善运动耐力和行为表现的方法,并且其中该生育三烯酚组分大于生育酚组分/或生育酚不存在,或如果生育酚存在,存在于所述药物组合物中的任何生育酚的干扰和/或竞争活性已经被消除、减少或最小化。所述组合物可以包括将补充并增强生育三烯酚关于运动耐力的改善作用的任何其他化合物,或与其组合给予,这些化合物是例如甘油单酯、木脂素、类异戊二烯、多酚、类黄酮、类胡萝卜素、单糖和寡糖、烟酸以及生物活性肽。

[0133] 在另一个方面中,本发明提供了一种通过给予处于适于经颊、舌下、粘膜或经鼻给

予,但是优选舌下给予的药物组合物形式的生育三烯酚(和/或其衍生物)来在动物,并且特别是人类中促进体重减少的方法。

[0134] 在另一个方面中,本发明提供了一种通过给予与将补充并增强生育三烯酚关于促进体重减少作用的任何其他化合物组合地、处于适于经颊、舌下、粘膜或经鼻给予,但是优选舌下给予的药物组合物形式的生育三烯酚(和/或其衍生物)来在动物,并且特别是人类中促进体重减少的方法,这些化合物是例如甘油单酯、木脂素、类异戊二烯、多酚、类黄酮、类胡萝卜素、单糖和寡糖、烟酸以及生物活性肽。

[0135] 在另一个方面中,本发明提供了一种通过给予处于适于经颊、舌下、粘膜或经鼻给予,但是优选舌下给予的药物组合物形式的生育三烯酚(和/或其衍生物)来在动物,并且特别是人类中促进体重减少的方法,并且其中该生育三烯酚组分大于生育酚组分,或生育酚不存在,或如果生育酚存在,存在于所述药物组合物中的任何生育酚的干扰和/或竞争活性已经被消除、减少或最小化。所述组合物可以包括将补充并增强生育三烯酚关于促进体重减少作用的任何其他化合物,或与其组合给予,这些化合物是例如甘油单酯、木脂素、类异戊二烯、多酚、类黄酮、类胡萝卜素、单糖和寡糖、烟酸以及生物活性肽。

[0136] 已经显示,生育三烯酚改善血糖控制和胰岛素反应(Kuhad (库哈德) 等人(2009))。

[0137] 因此,在另一个方面中,本发明提供了一种通过给予处于适于经颊、舌下、粘膜或经鼻给予,但是优选舌下给予的药物组合物形式的生育三烯酚(和/或其衍生物)来在动物,并且特别是人类中稳定和/或控制血糖水平的方法。

[0138] 在另一个方面中,本发明提供了一种通过给予与将补充并增强生育三烯酚关于稳定和/或控制血糖水平作用的任何其他化合物组合地、处于适于经颊、舌下、粘膜或经鼻给予,但是优选舌下给予的药物组合物形式的生育三烯酚(和/或其衍生物)来在动物,并且特别是人类中稳定和/或控制血糖水平的方法,这些化合物是例如甘油单酯、木脂素、类异戊二烯、多酚、类黄酮、类胡萝卜素、单糖和寡糖、烟酸以及生物活性肽。

[0139] 在另一个方面中,本发明提供了一种通过给予处于适于经颊、舌下、粘膜或经鼻给予,但是优选舌下给予的药物组合物形式的生育三烯酚(和/或其衍生物)来在动物,并且特别是人类中稳定和/或控制血糖水平的方法,并且其中该生育三烯酚组分大于生育酚组分,或生育酚不存在,或如果生育酚存在,存在于所述药物组合物中的任何生育酚的干扰和/或竞争活性已经被消除、减少或最小化。所述组合物可以包括将补充并增强生育三烯酚关于稳定和/或控制血糖水平作用的任何其他化合物,或与其组合给予,这些化合物是例如甘油单酯、木脂素、类异戊二烯、多酚、类黄酮、类胡萝卜素、单糖和寡糖、烟酸以及生物活性肽。

[0140] 在另一个方面中,本发明提供了一种通过给予处于适于经颊、舌下、经皮、口服、粘膜或经鼻给予,但是优选舌下给予的药物组合物形式的生育三烯酚(和/或其衍生物)来在动物,并且特别是人类中降低高血压的方法。

[0141] 在另一个方面中,本发明提供了一种通过给予与将补充并增强生育三烯酚关于降低高血压作用的任何其他化合物组合地、处于适于经颊、舌下、粘膜或经鼻给予,但是优选舌下给予的药物组合物形式的生育三烯酚(和/或其衍生物)来在动物,并且特别是人类中降低高血压的方法,这些化合物是例如甘油单酯、木脂素、类异戊二烯、多酚、类黄酮、类胡萝卜素、单糖和寡糖、烟酸以及生物活性肽。

[0142] 在另一个方面中,本发明提供了一种通过给予处于适于经颊、舌下、粘膜或经鼻给



予,但是优选舌下给予的药物组合物形式的生育三烯酚(和/或其衍生物)来在动物,并且特别是人类中降低高血压的方法,并且其中该生育三烯酚组分大于生育酚组分,或生育酚不存在,或如果生育酚存在,存在于所述药物组合物中的任何生育酚的干扰和/或竞争活性已经被消除、减少或最小化。所述组合物可以包括将补充并增强生育三烯酚关于降低高血压作用的任何其他化合物,或与其组合给予,这些化合物是例如甘油单酯、木脂素、类异戊二烯、多酚、类黄酮、类胡萝卜素、单糖和寡糖、烟酸以及生物活性肽。

[0143] 在另一个方面中,本发明提供了一种通过给予处于适于经颊、舌下、粘膜或经鼻给予,但是优选舌下给予的药物组合物形式的生育三烯酚(和/或其衍生物)来在动物,并且特别是人类中治疗缺血性疾病的方法。

[0144] 在另一个方面中,本发明提供了一种通过给予与将补充并增强生育三烯酚关于治疗缺血性疾病作用的任何其他化合物组合地、处于适于经颊、舌下、粘膜或经鼻给予,但是优选舌下给予的药物组合物形式的生育三烯酚(和/或其衍生物)来在动物,并且特别是人类中治疗缺血性疾病的方法,这些化合物是例如甘油单酯、木脂素、类异戊二烯、多酚、类黄酮、类胡萝卜素、单糖和寡糖、烟酸以及生物活性肽。

[0145] 在另一个方面中,本发明提供了一种通过给予处于适于经颊、舌下、粘膜或经鼻给予,但是优选舌下给予的药物组合物形式的生育三烯酚(和/或其衍生物)来在动物,并且特别是人类中治疗缺血性疾病的方法,并且其中该生育三烯酚组分大于生育酚组分,或生育酚不存在,或如果生育酚存在,存在于所述药物组合物中的任何生育酚的干扰和/或竞争活性已经被消除、减少或最小化。所述组合物可以包括将补充并增强生育三烯酚关于治疗缺血性疾病作用的任何其他化合物,或与其组合给予,这些化合物是例如甘油单酯、木脂素、类异戊二烯、多酚、类黄酮、类胡萝卜素、单糖和寡糖、烟酸以及生物活性肽。

[0146] 在另一个方面中,本发明提供了一种通过给予处于适于经颊、舌下、粘膜或经鼻给予,但是优选舌下给予的药物组合物形式的生育三烯酚(和/或其衍生物)来在动物,并且特别是人类中减少胆固醇和/或甘油三酯的方法。

[0147] 在另一个方面中,本发明提供了一种通过给予与将补充并增强生育三烯酚关于减少胆固醇和/或甘油三酯作用的任何其他化合物组合地、处于适于经颊、舌下、粘膜或经鼻给予,但是优选舌下给予的药物组合物形式的生育三烯酚(和/或其衍生物)来在动物,并且特别是人类中减少胆固醇和/或甘油三酯的方法,这些化合物是例如甘油单酯、木脂素、类异戊二烯、多酚、类黄酮、类胡萝卜素、单糖和寡糖、烟酸以及生物活性肽。

[0148] 在另一个方面中,本发明提供了一种通过给予处于适于经颊、舌下、粘膜或经鼻给予,但是优选舌下给予的药物组合物形式的生育三烯酚(和/或其衍生物)来在动物,并且特别是人类中减少胆固醇和/或甘油三酯的方法,并且其中该生育三烯酚组分大于生育酚组分,或生育酚不存在,或如果生育酚存在,存在于所述药物组合物中的任何生育酚的干扰和/或竞争活性已经被消除、减少或最小化。所述组合物可以包括将补充并增强生育三烯酚关于减少胆固醇和/或甘油三酯作用的任何其他化合物,或与其组合给予,这些化合物是例如甘油单酯、木脂素、类异戊二烯、多酚、类黄酮、类胡萝卜素、单糖和寡糖、烟酸以及生物活性肽。

[0149] 在另一个方面中,本发明提供了一种通过给予处于适于经颊、舌下、经皮、口服、粘膜或经鼻给予,但是优选舌下给予的药物组合物形式的生育三烯酚(和/或其衍生物)来在

动物,并且特别是人类中治疗癌症的方法。

[0150] 在另一个方面中,本发明提供了一种通过给予与将补充并增强生育三烯酚关于治疗癌症作用的任何其他化合物组合地、处于适于经颊、舌下、粘膜或经鼻给予,但是优选舌下给予的药物组合物形式的生育三烯酚(和/或其衍生物)来在动物,并且特别是人类中治疗癌症的方法,这些化合物是例如甘油单酯、木脂素、类异戊二烯、多酚、类黄酮、类胡萝卜素、单糖和寡糖、烟酸以及生物活性肽。

[0151] 在另一个方面中,本发明提供了一种通过给予处于适于经颊、舌下、粘膜或经鼻给予,但是优选舌下给予的药物组合物形式的生育三烯酚(和/或其衍生物)来在动物,并且特别是人类中治疗癌症的方法,并且其中该生育三烯酚组分大于生育酚组分,或生育酚不存在,或如果生育酚存在,存在于所述药物组合物中的任何生育酚的干扰和/或竞争活性已经被消除、减少或最小化。所述组合物可以包括将补充并增强生育三烯酚关于治疗癌症作用的任何其他化合物,或与其组合给予,这些化合物是例如甘油单酯、木脂素、类异戊二烯、多酚、类黄酮、类胡萝卜素、单糖和寡糖、烟酸以及生物活性肽。

[0152] 在另一个方面中,本发明提供了一种通过给予处于适于经颊、舌下、粘膜或经鼻给予,但是优选舌下给予的药物组合物形式的生育三烯酚(和/或其衍生物)来在动物,并且特别是人类中治疗癌症的方法。

[0153] 在另一个方面中,本发明提供了一种通过给予与将补充并增强生育三烯酚关于增加向动物给予的生育三烯酚的生物利用率作用的任何其他化合物组合地、处于适于经颊、舌下、粘膜或经鼻给予,但是优选舌下给予的药物组合物形式的生育三烯酚(和/或其衍生物)来增加向动物,并且特别是人类给予的生育三烯酚的生物利用率的方法,这些化合物是例如甘油单酯、木脂素、类异戊二烯、多酚、类黄酮、类胡萝卜素、单糖和寡糖、烟酸以及生物活性肽。

[0154] 在另一个方面中,本发明提供了一种通过给予处于适于经颊、舌下、粘膜或经鼻给予,但是优选舌下给予的药物组合物形式的生育三烯酚(和/或其衍生物)来增加向动物,并且特别是人类给予的生育三烯酚的生物利用率的方法,并且其中该生育三烯酚组分大于生育酚组分,生育酚不存在,或如果生育酚存在,存在于所述药物组合物中的任何生育酚的干扰和/或竞争活性已经被消除、减少或最小化。所述组合物可以包括将补充并增强生育三烯酚关于增加向动物给予的生育三烯酚的生物利用率作用的任何其他化合物,或与其组合给予,这些化合物是例如甘油单酯、木脂素、类异戊二烯、多酚、类黄酮、类胡萝卜素、单糖和寡糖、烟酸以及生物活性肽。

[0155] 在另一个方面中,本发明提供了一种通过给予处于适于经颊、舌下、粘膜或经鼻给予,但是优选舌下给予的药物组合物形式的生育三烯酚(和/或其衍生物)来最小化通过向动物,并且特别是人类给予生育三烯酚而达到治疗效果所需的剂量的方法

[0156] 在另一个方面中,本发明提供了一种通过给予与将补充并增强生育三烯酚关于最小化通过给予生育三烯酚而达到治疗效果所需的剂量作用的任何其他化合物组合地、处于适于经颊、舌下、粘膜或经鼻给予,但是优选舌下给予的药物组合物形式的生育三烯酚(和/或其衍生物)来最小化通过向动物,并且特别是人类给予生育三烯酚而达到治疗效果所需的剂量的方法,这些化合物是例如甘油单酯、木脂素、类异戊二烯、多酚、类黄酮、类胡萝卜素、单糖和寡糖、烟酸以及生物活性肽。

[0157] 在另一个方面中,本发明提供了一种通过给予处于适于经颊、舌下、粘膜或经鼻给予,但是优选舌下给予的药物组合物形式的生育三烯酚(和/或其衍生物)来最小化通过向动物,并且特别是人类给予生育三烯酚而达到治疗效果所需的剂量的方法,并且其中该生育三烯酚组分大于生育酚组分,或生育酚不存在,或如果生育酚存在,存在于所述药物组合物中的任何生育酚的干扰和/或竞争活性已经被消除、减少或最小化。所述组合物可以包括将补充并增强生育三烯酚关于最小化通过给予生育三烯酚而达到治疗效果所需的剂量作用的任何其他化合物,或与其组合给予,这些化合物是例如甘油单酯、木脂素、类异戊二烯、多酚、类黄酮、类胡萝卜素、单糖和寡糖、烟酸以及生物活性肽。

[0158] 在另一个方面中,本发明提供了一种通过给予处于适于经颊、舌下、粘膜或经鼻给予,但是优选舌下给予的药物组合物形式的生育三烯酚(和/或其衍生物)来通过向动物,并且特别是人类给予生育三烯酚而减少和/或抑制炎症的方法。

[0159] 在另一个方面中,本发明提供了一种通过给予与将补充并增强生育三烯酚关于通过给予生育三烯酚而减少和/或抑制炎症作用的任何其他化合物组合地、处于适于经颊、舌下、粘膜或经鼻给予,但是优选舌下给予的药物组合物形式的生育三烯酚(和/或其衍生物)来通过向动物,并且特别是人类给予生育三烯酚而减少或抑制炎症的方法,这些化合物是例如甘油单酯、木脂素、类异戊二烯、多酚、类黄酮、类胡萝卜素、单糖和寡糖、烟酸以及生物活性肽。

[0160] 在另一个方面中,本发明提供了一种通过给予处于适于经颊、舌下、粘膜或经鼻给予,但是优选舌下给予的药物组合物形式的生育三烯酚(和/或其衍生物)来通过向动物,并且特别是人类给予生育三烯酚而减少和/或抑制炎症的方法,并且其中该生育三烯酚组分大于生育酚组分,或生育酚不存在,或如果生育酚存在,存在于所述药物组合物中的任何生育酚的干扰和/或竞争活性已经被消除、减少或最小化。所述组合物可以包括将补充并增强生育三烯酚关于通过给予生育三烯酚而减少和/或抑制炎症作用的任何其他化合物,或与其组合给予,这些化合物是例如甘油单酯、木脂素、类异戊二烯、多酚、类黄酮、类胡萝卜素、单糖和寡糖、烟酸以及生物活性肽。

[0161] 在另一个方面中,本发明提供了一种通过给予处于适于经颊、舌下、粘膜或经鼻给予,但是优选舌下给予的药物组合物形式的生育三烯酚(和/或其衍生物)来通过向动物,并且特别是人类给予生育三烯酚而减少和/或抑制运动后肌肉酸痛的方法。

[0162] 在另一个方面中,本发明提供了一种通过给予与将补充并增强生育三烯酚关于通过给予生育三烯酚而减少和/或抑制运动后肌肉酸痛作用的任何其他化合物组合地、处于适于经颊、舌下、粘膜或经鼻给予,但是优选舌下给予的药物组合物形式的生育三烯酚(和/或其衍生物)来通过向动物,并且特别是人类给予生育三烯酚而减少和/或抑制运动后肌肉酸痛的方法,这些化合物是例如甘油单酯、木脂素、类异戊二烯、多酚、类黄酮、类胡萝卜素、单糖和寡糖、烟酸以及生物活性肽。

[0163] 在另一个方面中,本发明提供了一种通过给予处于适于经颊、舌下、粘膜或经鼻给予,但是优选舌下给予的药物组合物形式的生育三烯酚(和/或其衍生物)来通过向动物,并且特别是人类给予生育三烯酚而减少和/或抑制运动后肌肉酸痛的方法,并且其中该生育三烯酚组分大于生育酚组分,或生育酚不存在,或如果生育酚存在,存在于所述药物组合物中的任何生育酚的干扰和/或竞争活性已经被消除、减少或最小化。所述组合物可以包括将

补充并增强生育三烯酚关于通过给予生育三烯酚而减少和/或抑制运动后肌肉酸痛作用的任何其他化合物,或与其组合给予,这些化合物是例如甘油单酯、木脂素、类异戊二烯、多酚、类黄酮、类胡萝卜素、单糖和寡糖、烟酸以及生物活性肽。

[0164] 在另一个方面中,本发明提供了一种通过给予处于适于经颊、舌下、粘膜或经鼻给予,但是优选舌下给予的药物组合物形式的生育三烯酚(和/或其衍生物)来通过向动物,并且特别是人类给予生育三烯酚而减少和/或抑制延迟性肌肉酸痛的方法。

[0165] 在另一个方面中,本发明提供了一种通过给予与将补充并增强生育三烯酚关于通过给予生育三烯酚而减少和/或抑制延迟性肌肉酸痛作用的任何其他化合物组合地、处于适于经颊、舌下、粘膜或经鼻给予,但是优选舌下给予的药物组合物形式的生育三烯酚(和/或其衍生物)来通过向动物,并且特别是人类给予生育三烯酚而减少和/或抑制延迟性肌肉酸痛的方法,这些化合物是例如甘油单酯、木脂素、类异戊二烯、多酚、类黄酮、类胡萝卜素、单糖和寡糖、烟酸以及生物活性肽。

[0166] 在另一个方面中,本发明提供了一种通过给予处于适于经颊、舌下、粘膜或经鼻给予,但是优选舌下给予的药物组合物形式的生育三烯酚(和/或其衍生物)来通过向动物,并且特别是人类给予生育三烯酚而减少和/或抑制延迟性肌肉酸痛的方法,并且其中该生育三烯酚组分大于生育酚组分,或生育酚不存在,或如果生育酚存在,存在于所述药物组合物中的任何生育酚的干扰和/或竞争活性已经被消除、减少或最小化。所述组合物可以包括将补充并增强生育三烯酚关于通过给予生育三烯酚而减少和/或抑制延迟性肌肉酸痛作用的任何其他化合物,或与其组合给予,这些化合物是例如甘油单酯、木脂素、类异戊二烯、多酚、类黄酮、类胡萝卜素、单糖和寡糖、烟酸以及生物活性肽。

[0167] 在另一个方面中,本发明提供了一种通过给予处于适于经颊、舌下、粘膜或经鼻给予,但是优选舌下给予的药物组合物形式的生育三烯酚(和/或其衍生物)来通过向动物,并且特别是人类给予生育三烯酚而减少和/或治疗心肌纤维化的方法。

[0168] 在另一个方面中,本发明提供了一种通过给予与将补充并增强生育三烯酚关于通过给予生育三烯酚而减少和/或治疗心肌纤维化作用的任何其他化合物组合地、处于适于经颊、舌下、粘膜或经鼻给予,但是优选舌下给予的药物组合物形式的生育三烯酚(和/或其衍生物)来通过向动物,并且特别是人类给予生育三烯酚而减少和/或治疗心肌纤维化的方法,这些化合物是例如甘油单酯、木脂素、类异戊二烯、多酚、类黄酮、类胡萝卜素、单糖和寡糖、烟酸以及生物活性肽。

[0169] 在另一个方面中,本发明提供了一种通过给予处于适于经颊、舌下、粘膜或经鼻给予,但是优选舌下给予的药物组合物形式的生育三烯酚(和/或其衍生物)来通过向动物,并且特别是人类给予生育三烯酚而减少和/或治疗心肌纤维化的方法,并且其中该生育三烯酚组分大于生育酚组分,或生育酚不存在,或如果生育酚存在,存在于所述药物组合物中的任何生育酚的干扰和/或竞争活性已经被消除、减少或最小化。所述组合物可以包括将补充并增强生育三烯酚关于通过给予生育三烯酚而减少和/或治疗心肌纤维化作用的任何其他化合物,或与其组合给予,这些化合物是例如甘油单酯、木脂素、类异戊二烯、多酚、类黄酮、类胡萝卜素、单糖和寡糖、烟酸以及生物活性肽。

[0170] 在另一个方面中,本发明提供了一种通过给予处于适于经颊、舌下、粘膜或经鼻给予,但是优选舌下给予的药物组合物形式的生育三烯酚(和/或其衍生物)来通过向动物,并

且特别是人类给予生育三烯酚而在动物中治疗辐射照射的方法。

[0171] 在另一个方面中,本发明提供了一种通过给予与将补充并增强生育三烯酚关于通过给予生育三烯酚而在动物中治疗辐射照射作用的任何其他化合物组合地、处于适于经颊、舌下、粘膜或经鼻给予,但是优选舌下给予的药物组合物形式的生育三烯酚(和/或其衍生物)来通过向动物,并且特别是人类给予生育三烯酚而在动物中治疗辐射照射的方法,这些化合物是例如甘油单酯、木脂素、类异戊二烯、多酚、类黄酮、类胡萝卜素、单糖和寡糖、烟酸以及生物活性肽。

[0172] 在另一个方面中,本发明提供了一种通过给予处于适于经颊、舌下、粘膜或经鼻给予,但是优选舌下给予的药物组合物形式的生育三烯酚(和/或其衍生物)来通过向动物,并且特别是人类给予生育三烯酚而在动物中治疗辐射照射的方法,并且其中该生育三烯酚组分大于生育酚组分,或生育酚不存在,或如果生育酚存在,存在于所述药物组合物中的任何生育酚的干扰和/或竞争活性已经被消除、减少或最小化。所述组合物可以包括将补充并增强生育三烯酚关于通过给予生育三烯酚而在动物中治疗辐射照射作用的任何其他化合物,或与其组合给予,这些化合物是例如甘油单酯、木脂素、类异戊二烯、多酚、类黄酮、类胡萝卜素、单糖和寡糖、烟酸以及生物活性肽。

[0173] 在另一个方面中,本发明提供了一种通过给予处于适于经颊、舌下、粘膜或经鼻给予,但是优选舌下给予的药物组合物形式的生育三烯酚(和/或其衍生物)来通过向动物,并且特别是人类给予生育三烯酚而治疗雄性型脱发的方法。

[0174] 在另一个方面中,本发明提供了一种通过给予与将补充并增强生育三烯酚关于通过给予生育三烯酚而治疗雄性型脱发作用的任何其他化合物组合地、处于适于经颊、舌下、粘膜或经鼻给予,但是优选舌下给予的药物组合物形式的生育三烯酚(和/或其衍生物)来通过向动物,并且特别是人类给予生育三烯酚而治疗雄性型脱发的方法,这些化合物是例如甘油单酯、木脂素、类异戊二烯、多酚、类黄酮、类胡萝卜素、单糖和寡糖、烟酸以及生物活性肽。

[0175] 在另一个方面中,本发明提供了一种通过给予处于适于经颊、舌下、粘膜或经鼻给予,但是优选舌下给予的药物组合物形式的生育三烯酚(和/或其衍生物)来通过向动物,并且特别是人类给予生育三烯酚而治疗雄性型脱发的方法,并且其中该生育三烯酚组分大于生育酚组分,或生育酚不存在,或如果生育酚存在,存在于所述药物组合物中的任何生育酚的干扰和/或竞争活性已经被消除、减少或最小化。所述组合物可以包括将补充并增强生育三烯酚关于通过给予生育三烯酚而治疗雄性型脱发作用的任何其他化合物,或与其组合给予,这些化合物是例如甘油单酯、木脂素、类异戊二烯、多酚、类黄酮、类胡萝卜素、单糖和寡糖、烟酸以及生物活性肽。

[0176] 进一步参考以下非限制性实例来描述本发明。

[0177] 实例

[0178] 实例1:膳食生育三烯酚在大鼠中对糖耐量、高血压、心肌纤维化以及肾钠排泄的影响

[0179] 饲喂斯普拉-道来大鼠高脂肪饮食(22%),持续8周,以诱发肥胖症。

[0180] 如图2所示,与未接受生育三烯酚的动物相比,膳食生育三烯酚(25mg/kg/d)在肥胖大鼠中改善了对糖负荷的耐受性(2g/kg, i.p.) ( $n=9, p<0.01$ ; Mathai (玛泰) 等人,

2011)。

[0181] 如图3所示,与安慰剂对照组相比,膳食生育三烯酚(50mg/kg/d)在肥胖大鼠中逐渐逆转已形成的高血压。此外,如图4所示,在图3中观察到的血压的降低伴随心肌纤维化的减少,如通过左心室的羟脯氨酸含量所测量。

[0182] 如图5所示,由异丙肾上腺素诱发的心肌纤维化通过生育三烯酚补充而抑制。由于这一心肌纤维化模型未增加血压,所以显示生育三烯酚的抗纤维化作用独立于抗高血压作用。

[0183] 如图6所示,用生育三烯酚的膳食补充在饲喂高脂肪饮食的大鼠中增加了肾钠排泄。这是重要的,因为肥胖症通常伴随钠潴留和水潴留,钠潴留和水潴留可以导致共发病,例如升高的血容量和血压以及心血管疾病。

[0184] 实例2:生育三烯酚补充增强大鼠运动能力

[0185] 通过饲喂高脂肪饮食10周使得十五只斯普拉-道来大鼠肥胖并且然后分成对照(n=7)和补充生育三烯酚的组(n=8)。如图7所示,为饮食补充富生育三烯酚部分几乎加倍了未受训大鼠在跑台上运动的能力。

[0186] 在这一试验的第一部分,进行耗尽的递增测试,以确定在对照和生育三烯酚组中的大鼠的最大跑动速度。图7A示出了在第8周进行耗尽的递增测试时,对照和补充生育三烯酚(50mg/kg/d)的组达到的平均峰值速度。这显示出这些组之间的最大速度相似。在第二次跑台跑动过程中,个别大鼠以其最大速度的65%跑动。图7B示出了在第10周这2组的耗尽时间过程中达到疲劳所花费的平均时间。数据显示为平均值±SEM(n=7-8/组)。“\*”表示与对照组相比的统计学显著性差异(P<0.05)。

[0187] 这些结果补充了显示出当饲喂生育三烯酚时,正常威斯塔大鼠超出两倍游泳运动时间的先前结果(Lee(李),S.P.,Mar(马尔),G.Y.&Ng(额),L.T.2009,“Effects of tocotrienol-rich fraction on exercise endurance capacity and oxidative stress in forced swimming rats(富生育三烯酚的部分对强迫游泳大鼠的运动耐力能力和氧化应激的影响)”,European Journal of Applied Physiology(欧洲应用生理学杂志),107, 587-595)。

[0188] 实例3:生育三烯酚补充在人类中增强运动耐力

[0189] 将生育三烯酚配制为以下舌下剂型:制备220mg的舌下片剂配制品,该配制品包含由活性成分δ-生育三烯酚9mg和γ-生育三烯酚1mg组成的10mg生育三烯酚的剂量,以及以下赋形剂:右旋糖、甘露糖醇、海洋明胶、L-亮氨酸、L-精氨酸、预凝胶淀粉、PEG-200、丙二醇、滑石、二氧化硅、硬脂酸镁、类胡萝卜素。

[0190] 在早晨和晚上给予四位受试者两个剂量的20mg舌下生育三烯酚片剂、持续总共四周,在生育三烯酚处理之间或之后,在其后的另外的四周的时期以相同方式给予安慰剂。

[0191] 在每个四周的时期结束时,受试者在标准运动车上以最大能力的阶段式递增(65%、70%、75%、80%、85%,根据年龄调节每位参与者的最大心率)进行耗尽的递增运动测试,该测试包括在固定自行车上骑车。受试者配备有心率监测器并且在骑车运动过程中每5min获得体力消耗以及时间耗尽的Borg评级(11-20的数值范围)。

[0192] 与安慰剂处理相比(平均92分钟),生育三烯酚补充将平均骑车时间增加至(平均133分钟),增长了约40%(图8)。在运动强度增加过程中,耗尽的主观测量也更慢达到,并且

与安慰剂(32km)相比,在生育三烯酚处理过程中,总的计算的行驶距离(51km)更大。

[0193] 这些结果与关于人类运动的仅有的公开物相反,该公开物在健康年轻男性中补充安慰剂或每日50mg基于棕榈的生育三烯酚的口服剂量、持续6周,显示在跑步机上跑步至耗尽的运动时间未增加,尽管在血浆抗氧化状态上有增加(Keong(于)CC,Singh(辛格)HJ&Singh(辛格)R.“Effects of palm vitamin E supplementation on exercise-induced oxidative stress and endurance performance in the heat(棕榈维生素E补充对运动诱导的氧化应激和热耐久性能的影响)”Journal of Sports Science and Medicine(体育科学与医学杂志)5,629-639)。

[0194] 总之,这两项研究证明,舌下途径对于将经由口服给予在大鼠中观察到的有益效果平移至人类中的有效结果而言是重要的。

[0195] 实例4:生育三烯酚补充减少运动后酸痛和延迟性肌肉酸痛(DOMS):

[0196] 评估描述于实例2中的给予生育三烯酚的舌下配制品的受试者的运动后酸痛和DOMS。

[0197] 通过在四位受试者进行前臂的缓慢偏心收缩诱导DOMS。受试者坐下并且将其前臂和肘部放于桌子上。要求他们将10-12kg(取决于控制重量的能力)的哑铃从垂直手臂位置放下至桌子上,花费3秒。将其重复3组,每组12个重复,在每组之间有一分钟休息时间。在补充舌下生育三烯酚(40mg/d)或安慰剂舌下片剂3周的时期结束时,每位受试者以盲目且随机的顺序进行这一测试。

[0198] 通过两种方法在运动后第24h和第48h评估疼痛等级:10cm直线的视觉模拟数值范围,要求受试者在该直线上在1-无疼痛与10-极度疼痛之间划分其疼痛等级;另外,要求受试者将其感觉与描述性短语匹配:无疼痛、钝痛、轻微疼痛、更多的轻微疼痛、中度疼痛、剧烈疼痛、极度疼痛。图10示出了4位受试者的视觉模拟等级,其中在生育三烯酚补充后,经历了视觉上无疼痛(在第24h为0.25并且在第48h为0),与在安慰剂补充后轻微疼痛至更多的轻微疼痛的等级(在24h和第48h为2.25)相比。

[0199] 此外,在运动至耗尽后并且在生育三烯酚和安慰剂处理时期过程中的偶然运动后,受试者还自愿做疼痛评级。受试者在运动至耗尽后评价其疼痛等级,在运动至耗尽后在两种补充物后都一致地疲倦,但是仅在摄取安慰剂补充物的情况下,经历“肌肉僵硬”、“未来几天疼痛”、“疲倦并且不能够再走动”,“内收肌僵硬与疼痛”的描述。

[0200] 在偶然运动过程中,受试者报道与安慰剂期间相比,在生育三烯酚补充过程中少有疼痛并且更迅速从运动中恢复。

[0201] 实例5:舌下递送凝胶形式的生育三烯酚后,生育三烯酚浓缩物在血浆中的增加的存在。

[0202] 如下配制用于舌下递送生育三烯酚的凝胶配制品:将羧甲基纤维素2%和聚乙二醇(0.5%)置于水中,以形成凝胶,然后将其与DeltaGold(基于胭脂树的70%纯的生育三烯酚萃取物)混合,以产生20mg/ml生育三烯酚凝胶。

[0203] 在舌下给予2ml的凝胶形式的40mg生育三烯酚的2位受试者中进行一个测试。在给予之前以及给予之后第15、第60及第180分钟,从前臂静脉导管收集血液样品。

[0204] 如图9所示,生育三烯酚迅速出现在血浆中,其中在给予后第15分钟, $\delta$ 异构体的水平为15 $\mu$ M,在给予后第60分钟、第120分钟及第180分钟下降至3.2 $\mu$ M、1.5 $\mu$ M及0.4 $\mu$ M。 $\delta$

和  $\gamma$ -生育三烯酚在血浆中的水平保持其9:1的片剂组合物比率,显示两种生育三烯酚同样良好地经由舌下途径吸收。这与口服途径相反,其中生育三烯酚在血浆中的出现存在差异,以以下顺序: $\alpha$ -生育三烯酚> $\gamma$ -生育三烯酚> $\delta$ -生育三烯酚 (Fairus (弗鲁斯) S. 等人, “Alpha-tocotrienol is the most abundant tocotrienol isomer circulated in plasma and lipoproteins after postprandial tocotrienol-rich vitamin E supplementation (在餐后补充富生育三烯酚的维生素E后, $\alpha$ -生育三烯酚是循环于血浆和脂蛋白中的最丰富的生育三烯酚异构体)”, Nutrition Journal (营养学杂志) 2012, 11:5)。

[0205] 实例6:舌下递送片剂形式的生育三烯酚后,生育三烯酚浓缩物在血浆中的增加的存在。

[0206] 制备220mg的舌下片剂配制品,该配制品包含由活性成分 $\delta$ -生育三烯酚9mg,  $\gamma$ -生育三烯酚1mg组成的10mg生育三烯酚的剂量;以及以下赋形剂:右旋糖、甘露糖醇、海洋明胶、L-亮氨酸、L-精氨酸、预凝胶淀粉、PEG-200、丙二醇、滑石、二氧化硅、硬脂酸镁、类胡萝卜素。

[0207] 在舌下溶解 $4 \times 10$ mg片剂的2位受试者中进行一个测试。在溶解这些片剂之前和之后(20min);然后以5小时的小时间隔,从前臂静脉导管收集血液样品。

[0208] 如图9所示,在20分钟的时间点时, $\delta$ 和 $\gamma$ -生育三烯酚以高水平出现在血浆中( $\delta$ -生育三烯酚为 $8.2\mu\text{M}$ 并且 $\gamma$ -生育三烯酚为 $0.8\mu\text{M}$ )并且在接下来的3小时下降(在第1h是 $3.8$ 和 $0.4\mu\text{M}$ ;在第2h是 $1.7$ 和 $0.19\mu\text{M}$ 和 $0.02$ ;在第3h是 $0.15$ 和 $0.07\mu\text{M}$ )。

[0209] 虽然最初凝胶生育三烯酚在血浆中的出现与片剂相比看上去更大,但是这是取样时刻的人为现象,如可以通过由片剂和凝胶配制品两者在稍后的时间点达到相等的血浆水平所显示。在耗尽的递增测试过程中,这些片剂在我们测量的减少DOMS和增加骑车运动时间的参数中是有效的。

[0210] 在口服给药与两种舌下配制品之间的重要差异是与口服途径的约2h相比,生育三烯酚在数分钟之内迅速出现在血浆中。此外,40mg剂量的舌下生育三烯酚的观察到的CMax水平(虽然来自小数量的参与者)比由更高剂量的口服摄取达到的CMax水平要大(200mg的单独的生育三烯酚;Hay (海) YK, 等人)。

[0211] 实例7:生育三烯酚补充减少炎症

[0212] 制备220mg的舌下片剂配制品,该配制品包含由活性成分 $\delta$ -生育三烯酚9mg,  $\gamma$ -生育三烯酚1mg组成的10mg生育三烯酚的剂量;以及以下赋形剂:右旋糖、甘露糖醇、海洋明胶、L-亮氨酸、L-精氨酸、预凝胶淀粉、PEG-200、丙二醇、滑石、二氧化硅、硬脂酸镁、类胡萝卜素。

[0213] 在早晨和晚上给予一位受试者两个剂量的20mg舌下生育三烯酚片剂,持续总共四周。所述受试者报道了炎症的减少以及口腔脓肿的疼痛的减轻。

[0214] 具有良性前列腺肥大的同一受试者在生育三烯酚补充过程中报道了尿流量和体积的增加,在中断生育三烯酚补充后,尿流量和体积逐渐退回至先前的较低水平。

[0215] 本领域的普通技术人员将意识到变化和修改将变得显而易见。所有对于本领域的普通技术人员而言变得显而易见的此类变化和修改都应该被认为落入如描述的本发明的精神和范围内。



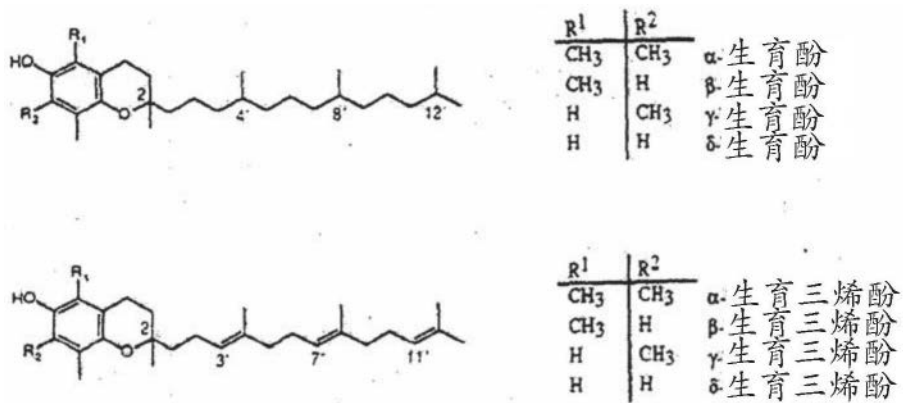


图1

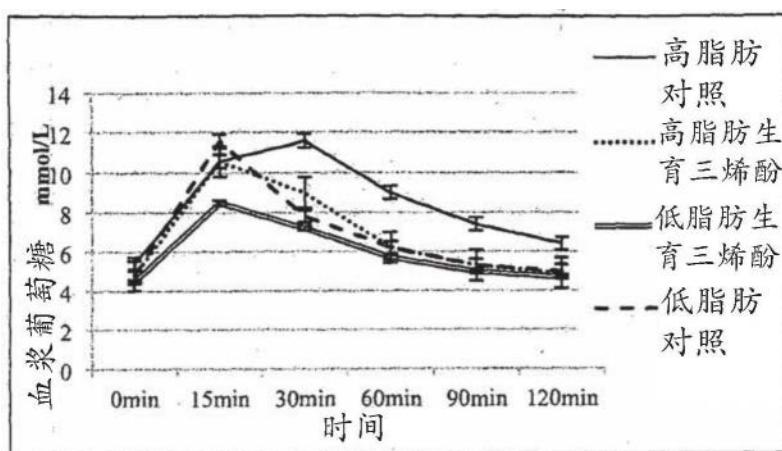


图2

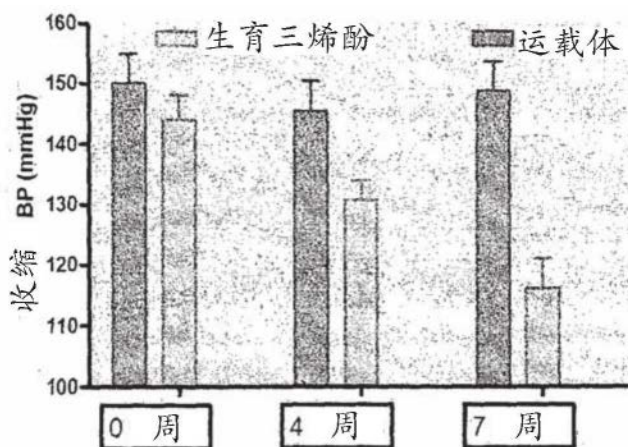


图3

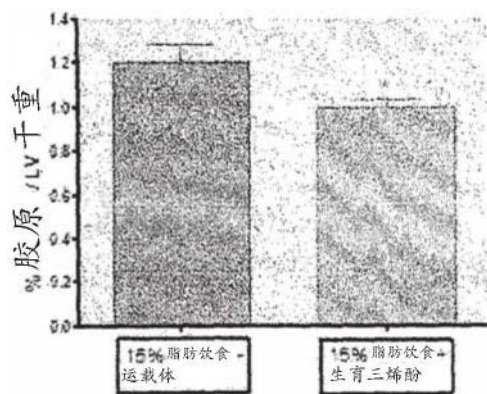


图4

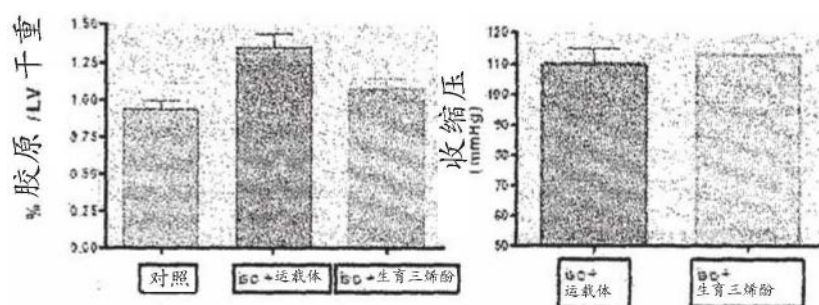


图5

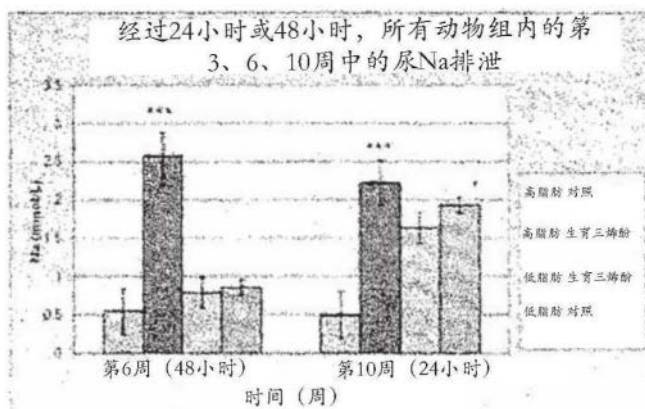


图6

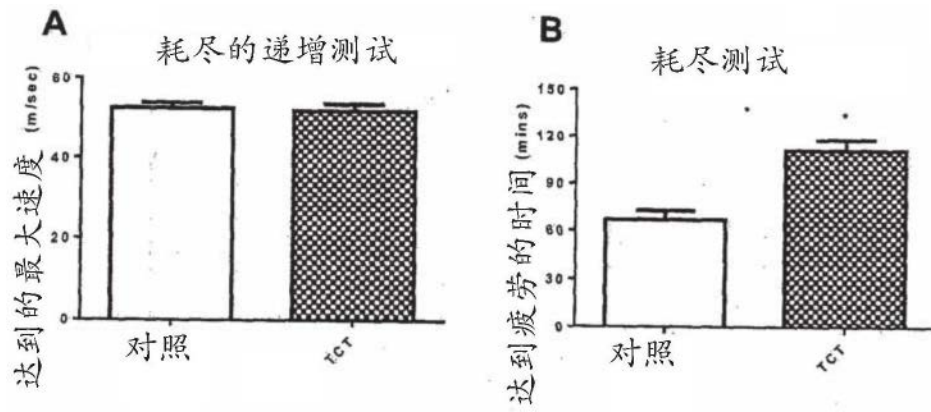


图7

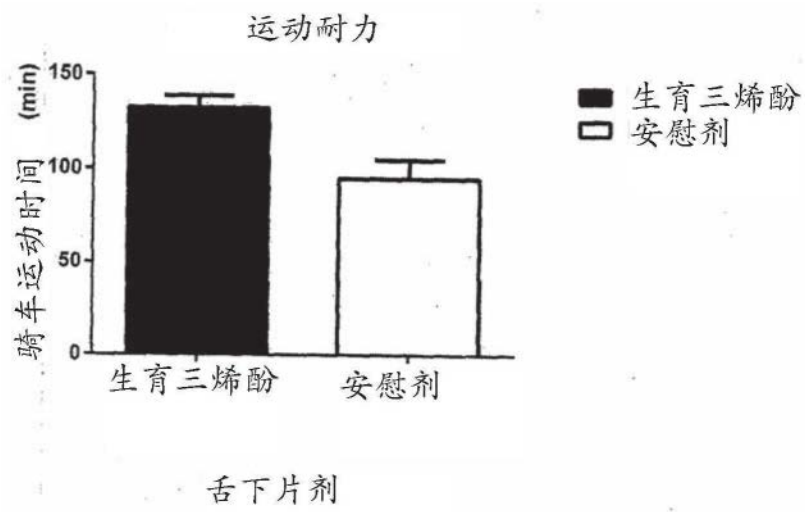


图8

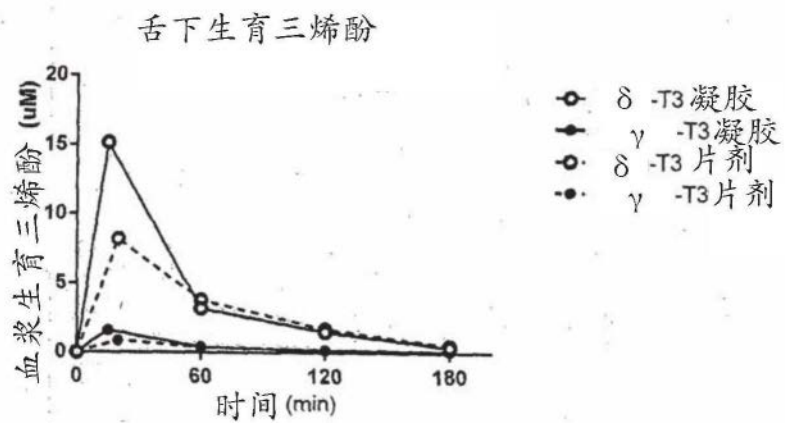


图9

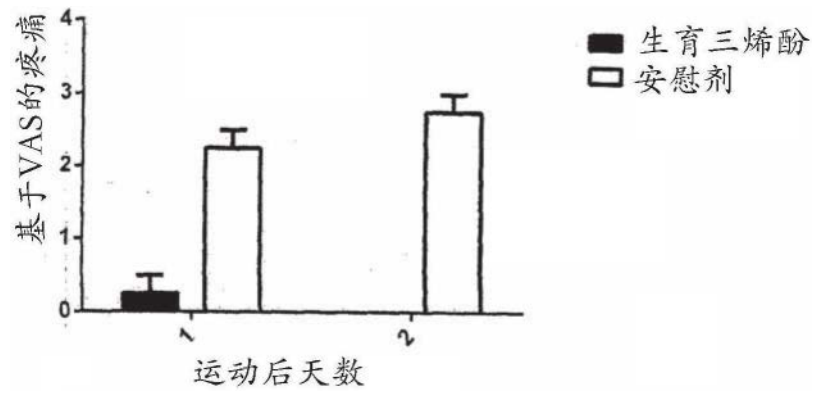


图10