



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 108295241 A

(43)申请公布日 2018.07.20

(21)申请号 201810151092.1

A61P 13/00(2006.01)

(22)申请日 2010.06.15

A61P 25/00(2006.01)

(30)优先权数据

A61M 15/08(2006.01)

61/268,954 2009.06.18 US

(62)分案原申请数据

201080036875.7 2010.06.15

(71)申请人 宁静制药公司

地址 美国宾夕法尼亚州

(72)发明人 S·菲因

(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 陈玉平 张广育

(51)Int.Cl.

A61K 38/11(2006.01)

A61K 9/00(2006.01)

权利要求书1页 说明书18页 附图9页

(54)发明名称

安全的去氨加压素给药

(57)摘要

本发明公开了一类用于给予均匀低剂量的去氨加压素以便在人类患者中实现安全的抗利尿作用的鼻内喷雾分配器。本发明的分配器可用于治疗夜尿症、原发性夜间遗尿症、失禁、尿频、尿崩症或者任意这样的疾病或综合征,即其中去氨加压素治疗是有用的或者其中对尿生成的安全短暂抑制可在排尿控制中产生有益的健康效果或增加的方便性。

1. 一种物质的组合物,其包含从定量剂量喷雾装置的喷嘴在一段时间间隔喷射出的羽流形式的鼻内去氨加压素剂量,

所述羽流包含一个体积的移动微滴,其共同限定了一个具有中轴和位于所述喷雾装置喷嘴处的顶点的圆锥形体积,其中圆锥形体积内的微滴密度(每单位体积的微滴数)沿垂直于所述轴的方向增加,所述微滴总共包含约 $0.05\mu\text{g}$ 至 $5.0\mu\text{g}$ 的去氨加压素,所述羽流的作用是增加微滴与鼻腔内粘膜表面的接触。

2. 权利要求1的组合物,其中所述微滴包含水包油乳液。

3. 权利要求1或2的组合物,其中所述圆锥形体积的轴横截面在距其顶点约3cm或更少的表面上形成一个微滴的环状圆盘。

4. 权利要求1-3中任一项的组合物,其特征在于所述羽流可有效地跨粘膜递送足够的去氨加压素至体重为70kg的患者的血流中,以产生不高于 $15\pm 3\text{pg/ml}$ 的去氨加压素血液浓度。

5. 权利要求4的组合物,其特征在于所述羽流可有效产生不高于 $10\pm 3\text{pg/ml}$ 的去氨加压素血液浓度。

6. 权利要求4的组合物,其特征在于所述羽流可有效产生不高于 $7\pm 3\text{pg/ml}$ 的去氨加压素血液浓度。

7. 权利要求1的组合物,其特征在于所述羽流可有效地跨粘膜递送足够的去氨加压素至体重为35kg的患者的血流中,以产生不高于 $15\pm 3\text{pg/ml}$ 的去氨加压素血液浓度。

8. 权利要求7的组合物,其特征在于所述羽流可有效产生不高于 $10\pm 3\text{pg/ml}$ 的去氨加压素血液浓度。

9. 权利要求7的组合物,其特征在于所述羽流可有效产生不高于 $7\pm 3\text{pg/ml}$ 的去氨加压素血液浓度。

10. 前述权利要求中任一项的组合物,其中所述微滴总共包含约 $0.05\mu\text{g}$ 至 $1.0\mu\text{g}$ 的去氨加压素。

安全的去氨加压素给药

[0001] 本申请是申请日为2010年6月15日、申请号为“201080036875.7”、发明名称为“安全的去氨加压素给药”的发明专利申请的分案申请。

[0002] 相关申请的引用

[0003] 本申请基于并要求2009年6月18日提交的美国临时申请61/268,954的优先权,其全部公开内容通过引证的方式纳入本文。

技术领域

[0004] 本发明涉及用于鼻内给予去氨加压素以便在患者体内诱导抗利尿作用(例如排泄延缓)同时使所述患者患低钠血症的可能性最小化的组合物和装置。

背景技术

[0005] 去氨加压素(1-去氨基-8-D-精氨酸加压素, **dDAVP**[®])是加压素类似物。与加压素相比,去氨加压素具有降低的血管加压活性并且增加的抗利尿活性,并且与加压素不同,去氨加压素不会对血压调节造成不利影响。这使得去氨加压素可以在临床上用于抗利尿而不造成血压明显增加。去氨加压素可以乙酸盐的形式市售获得并且通常被开处方用于原发性夜间遗尿症(PNE)和中枢性尿崩症。

[0006] 去氨加压素是一种小肽并且特征是生物利用度差。为治疗严重疾病例如颅性尿崩症,去氨加压素可静脉内或皮下给予,基本上是100%可生物利用的途径。当以口服、舌下和鼻喷雾给药的市售剂型摄取时,生物利用度较差。口服剂量(丸剂)具有远低于百分之一的生物利用度,产生取决于许多因素的多个药物血液浓度,并产生通常持续时间不确定的抗利尿作用。还提出了经颊粘膜和经皮的去氨加压素给药。鼻内剂型已经被许可用于治疗PNE,但是目前已宣布所述市售可得的产品(Minirin[™])用于此用途时不安全。

[0007] 低钠血症是一种其中血浆中的钠浓度过低(例如,低于约135mmol/L)的病症。严重的低钠血症可引起电解质异常,其可导致心律失常、心脏病发作、癫痫发作或中风。当被给予去氨加压素治疗的患者肾中的水通道被去氨加压素激活并且所述患者消耗水性液体时,所述患者出现低钠状态。这可——但不总是——引起血液克分子渗透压浓度降低、钠浓度降低,和随后的神经损伤。使用去氨加压素方案的一些患者在长期顺利服用该药物后突然显示出低钠血症。其他人在治疗方案的极早阶段就产生所述病症。简言之,低钠血症的发生在很大程度上被认为是抗利尿的去氨加压素疗法的随机副作用,其仅能通过避免在药物发生作用时避免流体摄入才可避免。

[0008] 近来低钠血症所致的死亡已被归因于在去氨加压素的影响下同时过度摄取水。由于这些经验,美国食品药品监督管理局近来已经警告医师应该缩减去氨加压素的使用,去氨加压素不再被标明为适用于某些病症(例如原发性夜间遗尿症(PNE)),并且已将该药物“黑框标注”(Black Boxed)。最近的警告称“某些患者,包括以用于原发性夜间遗尿症(PNE)的[去氨加压素乙酸盐]鼻内制剂治疗过的儿童,具有发生可导致癫痫发作或死亡的严重低钠血症的风险”。

[0009] 目前,对用于治疗PNE的鼻内给予的去氨加压素的核准标签标明所述制剂的生物利用度为3-5%并且建议每天给药10-40微克。用于PNE的去氨加压素的常用鼻内剂量(20 μ g,每个鼻孔10 μ g)所达到的平均最大血浆/血清浓度(C_{max})为至少约20-30pg/ml,基于3-5%生物利用度的6至10倍范围计。虽然当用于这些临床适应症时,现有的去氨加压素的制剂已被证实对于许多患者是足够的,但是变化的药效和偶然的低钠血症事件仍然是与上述变化性有关的问题。

[0010] 美国专利7,405,203公开了抗利尿治疗方法和去氨加压素剂型。其公开了用于在人体内活化去氨加压素的抗利尿作用的阈值血浆浓度非常低,低于约1.0pg/ml,并且部分基于该观察结果,所述专利提出所述用途并教导如何制备和使用新型低剂量去氨加压素剂型,所述剂型可基本避免所述随机的且不可预测的低钠血症发作。这是通过给予极低剂量的药物而实现的,所述剂量足以将血液中的去氨加压素浓度提高至仅略高于其阈值(例如,约0.5pg/ml),所述浓度为约1.0至约10,并且在一些患者中可能高达15pg/ml血液,但优选不高于约10pg/ml。人们发现该低浓度足以诱导持续时间有限且受控的有效抗利尿作用。因此,去氨加压素在健康人中低的血液浓度和已知的约90+分钟的半衰期,可用于控制所述药物活性的“关闭开关(off switch)”并从而限制抗利尿的持续时间。这非常明显地减少了这样的可能性,即在所述药物具有生理学活性的间隔期间患者饮用足够量液体使得该患者的体内稳态机制被压制并且血钠浓度降至危险水平。

[0011] 例如,在夜尿症(夜间自睡眠中醒来以排泄)的治疗中,可在睡觉时给予产生例如5-7pg/ml的血液浓度的低剂量。在不到约半小时(one half hour)的时间内,去氨加压素浓度处于其约7pg/ml的最大量,并且尿生成受到抑制。两小时(一个半衰期)后,去氨加压素浓度降至约3.5pg/ml,在3.5小时(第二个半衰期)时,浓度为约1.75,在5小时时,浓度为约0.85,在6小时时,浓度已降至活化阈值(在许多患者体内为约0.5pg/ml)以下并且患者正常产生尿。如果患者在下午11:00时睡觉,则在第一个六小时期间患者几乎不产生或不产生尿液,其膀胱基本上是空的,并且因此其排尿的冲动受到抑制。直到上午5点左右,尿生成恢复并且在一或两小时内患者醒来排尿。作为另一个实例,经鼻内给予或通过经皮或皮内贴剂给予小剂量(约2-3pg/ml)可在恢复正常尿生成之前诱导安全的抗利尿约三小时。

[0012] 鼻内给药是一种吸引人的给药途径,如果有人能够配制一种可始终如一地产生在'203专利中所公开的所需低剂量范围内或附近的去氨加压素血液浓度的鼻内剂型,低钠血症副作用的发生率将被降低或消除,并且所述药物可安全且方便地使用,以及安全地用于治疗严重且麻烦的病症。尽管本领域技术人员清楚地知道如何制备可用的并且可重现地诱导安全的抗利尿作用的低剂量鼻内去氨加压素制剂,但理想的鼻内剂型将——从一次给药至下一次给药并且从一批至另一批——始终如一地产生在较窄的目标血液浓度范围内的血液浓度。也需要配制这种产品以便使滥用(多次给药)的机会最小,所述滥用可导致持续时间较长的抗利尿,并且可能导致发生低钠血症。由于鼻内药物产品在鼻粘膜中的差异性,其渗透性、每剂的少量活性肽及其自己给药所涉及的许多生理因素,所述产物生物利用度必然因人而异并且因用途而异。

发明内容

[0013] 本发明提供了一种用于在目标患者人群的成员体内诱导抗利尿作用同时降低所

述人群的成员可能会发生低钠血症的风险的方便且安全的鼻内去氨加压素分配器。所述分配器包含储存器,所述储存器中放置有其量足以构成多个药物剂量的包含去氨加压素制剂和鼻内膜渗透促进剂的组合物。所述储存器与出口相连通,并装配有泵,所述泵优选可一次性使用的泵(disposable pump),并且优选可手动驱动(manually actuated)的泵,例如挤压瓶驱动的分配器,或装配于玻璃瓶上的柱塞泵。所述泵使得能够从所述储存器通过所述出口将多个定量剂量以喷雾的形式连续分配至患者的一个鼻孔或两个鼻孔内,以便将数量一致的剂量沉积在鼻内黏膜或其他表面上。所述泵可包括封口(seal),所述封口可在释放一个剂量的去氨加压素后防止细菌污染过的周围空气进入所述分配器。

[0014] 每次喷雾包含大量微滴(droplet),优选具有平均体积分布在 $20\mu\text{m}$ (对于D 10)至约 $300\mu\text{m}$ (对于D 90)的范围内。这意指约10%的微滴直径小于约 $20\mu\text{m}$ 并且90%的微滴直径小于 $300\mu\text{m}$ 。每次喷雾剂量优选地具有一定重量和去氨加压素浓度以使得其包含 0.5ng 去氨加压素/千克患者体重至 75ng 去氨加压素/每千克患者体重。例如,一次喷雾剂量可包括约 $0.05\mu\text{g}$ 至 $5.0\mu\text{g}$ 去氨加压素,主要取决于患者的身材和抗利尿作用的所需持续时间。所述喷雾的特征是去氨加压素生物利用度大于约5%,即,所述组合物中约5%至25%的活性成分实际进入所述患者的血流并有利于所述药物的作用,并且剩余药物通常通过消化作用被降解。通常,一次喷雾的生物利用度越高,需要递送至鼻腔内的每次喷雾的去氨加压素越少,反之亦然,目标是在患者人群的成员中更一致地达到目标去氨加压素最大血液浓度(C_{max})。

[0015] 当所述喷雾剂量的微滴从所述分配器的喷嘴中喷射出时,它们形成羽流。所述微滴不是以线性流形式喷射出,而是形成通常为圆锥形的羽流。此外,所述微滴在羽流中不是均匀分散的,而是主要靠近所述圆锥的外周移动,使得所述圆锥中每单位体积的微滴数沿垂直于所述圆锥中轴的方向增加。以该方式,距离所述圆锥顶点(所述喷雾装置的喷嘴处)一段距离(例如三厘米)的圆锥体积的轴横截面优选地形成一个微滴的环状圆盘,其在中央的微滴少而大部分浓度分布在外周。在大多数实例中,羽流的横截面基本上为圆形的,虽然一定程度的椭圆性当然是可以容忍的。其中较多微滴更靠近圆锥形体积的外周移动的去氨加压素喷雾羽流促进与鼻腔粘膜表面的接触和更可预测的生物利用度。

[0016] 根据本发明,所述喷雾分配器及其所含组合物的性质的组合,使得各个喷雾剂量可有效地限制患者血流中所产生的去氨加压素的浓度——在每千克基础上——至相对较窄的范围,从而实现相对一致的、时间限制的抗利尿持续时间。换言之,各个连续的喷雾剂量通过将跨鼻内粘膜的药物转运在患者体内建立相对一致的去氨加压素的 C_{max} 。对于给予相同人的相同分配器的各个剂量,递送至血流的药物量应该相差不多于100%,优选不多于50%。所述分配器的变异系数类似于通过设计用于实现相同目标 C_{max} 的去氨加压素系列皮下剂量所产生的 C_{max} 变异系数。优选地,各个连续喷雾剂量足以通过鼻内递送在患者体内确立这样的去氨加压素的 C_{max} ,即所述去氨加压素的 C_{max} 在通过设计用于实现相同目标 C_{max} 的去氨加压素连续皮下剂量所产生的 C_{max} 变异系数的约50%之内,更优选约25%之内。

[0017] 该生物利用度的一致性也反映在本发明分配器的另一性质中,即,它们用于通过经鼻内粘膜递送的药物转运来在患者中确立与分配至所述患者鼻孔中的去氨加压素质量基本上直接成比例的去氨加压素血液浓度。这允许对患者所需的抗利尿作用长度的自身滴定。通常,去氨加压素的 C_{max} 在约 0.5pg/ml 至约 10.0pg/ml 的 C_{max} 范围内与经鼻给予的去氨加压素的量直接成比例。

[0018] 目标 C_{max} 的数值是可变化的,其取决于所分配的组合物被设计用于诱导的抗利尿间隔的持续时间。例如,设计用于7-8小时间隔的尿生成抑制的产品可被设计用于提供不大于 $15+/-3\text{pg/ml}$ 的 C_{max} 。因此,通过举例说明的方式,为儿童设计的7小时产品可具有20%的生物利用度并且每次喷雾的去氨加压素载量为 $0.75\mu\text{g}$ 或 750ng 。这意指约 150ng 的药物将到达患者的血流,并且意指 33kg (~75磅)的儿童将达到约 15pg/ml 的目标 C_{max} 。相同产品的另一个实施方案可具有10%的生物利用度并且每次喷雾的去氨加压素载量为 $1.5\mu\text{g}$ 或 1500ng ,再次在患者血流中产生约 150ng 药物和约 15pg/ml 的目标 C_{max} 。另一示例性产品可被设计用于3-4小时尿中断并且可提供不大于约 3pg/ml 的 C_{max} 。例如,为让平均 60kg (~130磅)的妇女使用而设计的这类产品可有25%的生物利用度并且每次喷雾包含 250ng 去氨加压素载量,或15%的生物利用度并且每次喷雾包含 350ng 去氨加压素载量。在两种情况下,生物可利用的剂量将为约 50ng 去氨加压素,并且所述 C_{max} 为约 3pg/ml 。

[0019] 或者,当根据药品说明书或医生指导使用时,每次喷雾递送例如 200ng 或 500ng 的单个分配器——例如通过简单地改变每次给药事件所递送的喷雾数——可用于实现,例如,在相同人中抗利尿的不同持续时间或者在 75kg 儿童或 150kg 成人中抗利尿的相同持续时间。通常,在给予本发明药物组合物后约20分钟,在治被疗个体体内的每分钟平均排尿量降低至低于约 4ml/分钟 ,优选低于约 1ml/分钟 ,并且停留在该低范围持续所需的时间段,例如180分钟、240分钟、300分钟、360分钟或420分钟。给药后约二十分钟,尿克分子渗透压浓度大于约 300mOsmol/kg 并且停留在高浓度,持续时间段范围为最高达180分钟、240分钟、300分钟、360分钟或420分钟。

[0020] 本发明剂型的一个主要的并且重要的性质是其在较窄时间范围和剂量范围内每次喷雾一致地递送最大血液浓度,从而避免或最小化偶然递送会导致比预期更长的抗利尿作用和诱发低钠血症的可能性的较大剂量。本文所使用的短语,一致递送,应该用于指与当通过皮下注射给予极低剂量或可能稍微较大剂量的去氨加压素时所观察到的范围类似的范围内是可重复的。所述一致性通常是利用具有更高生物利用度的制剂更容易实现的,并相应地优选生物利用度为至少5%、优选至少10%、更优选至少15%、优选甚至更高的生物利用度。更高的生物利用度是通过利用制剂技术(尤其是使用渗透促进剂)和通过本文所公开喷雾组合物的化学工程而实现。

[0021] 在一个实施方案中,所述分配器可进一步包含用于阻断第二次去氨加压素喷雾分散的工具,或高于某一剂量的连续喷雾(例如,高于约足以产生高于约 $10-12\text{pg/ml}$ 的血液浓度的剂量),在分配第一次剂量后持续一个预定时间间隔。这可用公开于美国专利7,335,186中的喷雾机构的设计来被动地实现,所述专利的公开内容通过引证的方式纳入本文。或者,活动定时器——通过电池、机械弹簧或分配器中的压缩气体提供动力——可与以下的机构一起包括在内,所述机构本身已知被设计用于预防第二次分散直至经过预定间隔,例如8小时或在6小时至24小时之间的某一时间。这类机构可阻碍产品的滥用并进一步使患者可无意或故意地自己诱导抗利尿作用持续过长时间的机会最小化。

[0022] 在多个实施方案中,所述分配器可被配制用于在目标患者人群中诱导抗利尿作用持续时间低于6小时、在2至4小时之间、或在4至7小时之间。不推荐维持抗利尿状态持续时间多于约8小时。所述目标患者人群可为,例如,儿童、体重少于 35kg 的儿童、体重为 35 至 50kg 的儿童;成年女性、体重为 50 至 75kg 的女性;成年男性、体重为 70 至 85kg 的男性或体重

多于85kg的男性。

[0023] 本发明除了提供去氨加压素的安全分配器之外,还提供了用于将去氨加压素递送至鼻腔粘膜表面的喷雾羽流。每个羽流都是包括羽流形式的鼻内去氨加压素剂量的物质组合,优选从定量剂量喷雾装置的喷嘴经一个时间间隔喷出。所述羽流包括一个体积的移动微滴,所述微滴共同限定一个具有中轴和位于喷雾装置喷嘴处的顶点的圆锥形体积,使得在距离顶点约3厘米或更少距离的表面处圆锥形体积的轴横截面优选地形成微滴的环状圆盘。所述圆锥形体积内的微滴密度沿垂直于轴的方向增加。在所述时间间隔期间形成羽流的微滴最终包括约0.05 μ g至5.0 μ g的去氨加压素,但是并不要求在任意特定瞬间完整的全部剂量均为羽流形式。羽流的微滴优选由水包油乳液形成;可包括一种或多种渗透促进剂;并且任选地不含防腐剂。

[0024] 目前优选的用于制剂的渗透促进剂为“Hsieh enhancers”(参见U.S.5,023,252),其可购自CPEX Pharmaceuticals(之前的Bentley),Exeter,New Hampshire。可用于本发明制备的制品中的Hsieh增强剂类中优选的是公开于美国专利7,112,561和U.S.7,112,561中那些,目前最优选的增强剂公开于美国专利7,244,703中,例如环十五内酯(cyclopentadecanolide),已知商品名为CPE-215。可使用许多其他增强剂。

[0025] 可配制去氨加压素羽流以用于经粘膜递送足够的去氨加压素至患者血流,从而产生所需的峰值去氨加压素血液浓度(例如,不大于15+/-3pg/ml、10+/-3pg/ml、或7+/-3pg/ml的峰值血液浓度)。目标患者人群(要在其体内达到峰值去氨加压素血液浓度)可包括,例如,体重为35kg的儿童、体重为70kg的成人、体重少于35kg的儿童、体重为35至50kg的儿童;成年女性、成年男性、体重为50至75kg的女性、体重为70至85kg的男性和体重大于85kg的男性。取决于所述目标人群,示例性剂量范围(即,随时间释放入羽流的去氨加压素的总量)可包括,约0.05 μ g至5.0 μ g的去氨加压素,约0.2 μ g至1.0 μ g的去氨加压素,约0.5 μ g的去氨加压素,或约0.75 μ g的去氨加压素。

[0026] 本发明进一步提供了通过鼻内给予患者如上所述的去氨加压素羽流而在所述患者体内诱导抗利尿作用的方法。这些方法允许可靠的给予去氨加压素从而在患者血流中实现安全、有效的峰值去氨加压素浓度。取决于患者和抗利尿作用的所需持续时间,目标峰值去氨加压素浓度可包括,例如,15+/-3pg/ml、10+/-3pg/ml或7+/-3pg/ml的血液中的去氨加压素。如果需要,本发明的方法可用于实现相对较短期的抗利尿作用,例如,少于六小时或两小时至四小时的时间,或更长时间,例如,在约四小时至七小时之间。

附图说明

[0027] 图1显示出鼻腔的示意图。

[0028] 图2显示出用于本发明的鼻喷雾装置的示意图。图2A显示出在驱动之前的鼻喷雾装置。图2B显示出驱动所述装置后通过鼻喷雾装置形成羽流。

[0029] 图3是常规喷雾羽流形成阶段的一系列照片,包括形成期、稳定期和分解期。

[0030] 图4是本发明的喷雾羽流形成阶段的一系列照片,包括形成期、稳定期和分解期。

[0031] 图5是喷雾图案的示意图。

[0032] 图6显示出盐水溶液的四种喷雾图案(spray pattern)。

[0033] 图7显示出去氨加压素安慰剂的四种喷雾图案。

[0034] 图8是用2000ng鼻内给予的本发明去氨加压素组合物治疗的男性和女性的平均排尿量对时间(600分钟)的图。

[0035] 图9是用相同的本发明组合物治疗的男性和女性的平均尿液克分子渗透压浓度对时间的图。

[0036] 图10显示对含去氨加压素的喷雾装置的六次驱动中每次所产生的喷雾图案。图10A-10C显示在3cm高度处的喷雾图案,图10D-10F显示在6cm高度处的喷雾图案。

具体实施方式

[0037] 术语生物利用度用于描述药物的给药剂量中到达体循环的分数。根据定义,当药物是静脉内给予时,其生物利用度为100%。但是,当经其他途径(例如鼻内)给予时,生物利用度由于不完全吸收和其他因素而下降。因此,生物利用度是治疗活性药物到达体循环并且在该作用位点被利用的程度的一个量度。生物利用度差异很大,其取决于所研究药物的化学和物理性质及其给药途径。鼻内给予的本发明组合物的量是指排出喷雾喷嘴并进入鼻孔的量。所递送的本发明组合物的量是指实际到达血流的量,即,成为生物可利用的。蛋白质和肽是较大的脆性分子,其活性通常取决于其三级结构。众所周知,以非注射方式给予的蛋白质和肽治疗剂的生物利用度是较差的并且可变的。

[0038] 本文所使用的变异系数 C_v 是指以百分比表述的数字,其是当相同药物剂型被以相同方式多次给予相同的人或给予许多不同的人时活性药物进入血流的量和迅速程度的差异性的一个量度。可测量 C_{max} 、 T_{max} (达到 C_{max} 时的时间)或AUC(曲线下面积)的变异系数。其经常表述为一系列测量值的标准偏差与这些测量值的平均值之间的比率。通常,与经皮或口服给药相比,任意药物的静脉内或皮下给药都将具有固有地较小的 C_v 。去氨加压素的鼻内给药的特征是不仅有差的生物利用度,而且还有高的 C_v 。因此,基于每次鼻喷雾剂量所达到的 C_{max} ,市售可得的**Minirin®**鼻喷雾产品具有高的 C_v ,为皮下注射的2-2.5倍。因此,以表面上相同的方式使用相同药物的相同体重的两个患者可经历的变化范围较大的去氨加压素血液浓度,例如,如使用 C_{max} 测量时,其可具有六至十倍的范围。

[0039] 变异系数是根据所测量的血液浓度计算得到。因此,用于进行包含原数据的测量的分析技术的不精密性将产生 C_v 。与具有较小误差棒的测定法相比,具有大的固有误差棒的测定法将产生更高的测量 C_v 。当在测定法的动态范围的下限进行测量时,其中所述测量的标准偏差较大,基于所述数据计算得到的 C_v 将比经相同方式给予并用相同测定法测量的较大剂量相同药物的 C_v 更大。

[0040] 本文所使用的术语“渗透促进剂”是指一种物质或物质的混合物,当与活性肽(例如去氨加压素)一起配制时其具有增加施用于鼻粘膜表面的肽穿过粘膜并进入血流的分数的作用,即,增加生物利用度。许多这类渗透促进剂如本文所述是已知的。通常,将渗透促进剂加入至设计用于鼻内给药的肽药物制剂中将使到达循环的肽的分数增加至少约25%,优选至少50%,最优选至少约100%。因此,考虑相同组合物的两种鼻内制剂,区别只是组合物1不含促进剂,而组合物2包含一种额外的物质。如果组合物1——当被给予时——产生50pg/ml的血液浓度,如果组合物2产生至少62.5pg/ml(25%的改进)的血液浓度,则所述物质落入促进剂的定义中。优选的渗透促进剂将产生约100pg/ml的血液浓度(100%的改进)。

[0041] 本文所使用的术语“长轴(major axis)”指可被画入实际喷雾图案中并横穿过所

述图案的最长的弦,以基本单位(mm)计。

[0042] 本文所使用的术语“短轴(minor axis)”指可被画入实际喷雾图案中并横穿过所述图案的最短的弦,以基本单位(mm)计。

[0043] 本文所使用的术语“椭圆率(ellipticity)”指长轴与短轴的比率。

[0044] 本文所使用的术语“ D_{10} ”指微滴直径,其中样品的总液体体积的10%由较小直径(μm)的微滴组成。

[0045] 本文所使用的术语“ D_{50} ”指微滴直径,其中样品的总液体体积的50%由较小直径(μm)的微滴组成,也称为质量中位直径。

[0046] 本文所使用的术语“ D_{90} ”指微滴直径,其中90%的总液体体积的样品由较小直径(μm)的微滴组成。

[0047] 本文所使用的术语“跨距(span)”是指分布宽度的量度,其中较小的数值与较窄的分布相关。

[0048] 本文所使用的术语“%RSD”是指相对标准偏差百分数,标准偏差除以所述系列的平均值并乘以100,也称为% C_v 。

[0049] 本发明提供了对去氨加压素鼻喷雾装置的改进,其特征是通过鼻粘膜表面递送并进入更一致且更低去氨加压素剂量的循环中以便诱导具有预定的时间限制的抗利尿作用。鼻喷雾药物产品包含去氨加压素和用于促进所述肽药物穿过鼻粘膜的粘膜渗透促进剂。所述活性物通常溶解或悬浮于溶液或赋形剂(例如,防腐剂、粘度改进剂、乳化剂、缓冲剂等)的混合物中,在加压但优选非加压的、递送包含定量剂量的喷雾的特定受控量至一个或两个鼻孔中的分配器中。剂量通常是通过喷雾泵计量,其通常为手指或手驱动。所述鼻喷雾被设计用于排出多个喷雾剂量,例如,10-100个或更多个。鼻喷雾可被设计用于以多次喷雾给予预期剂量,例如两次喷雾,例如每个鼻孔一次喷雾,或单次喷雾;或根据体重、性别或患者的成熟度而变化剂量;或允许根据患者的抗利尿作用持续时间而变化。

[0050] 安全喷雾装置的设计目标是确保一致的低去氨加压素浓度(所述“目标浓度”)递送至血流,例如,通常不大于足以产生 $15\pm 3\text{pg/ml}$ 、优选低于 10pg/ml 的最大血液浓度的量。在许多情况下,所述装置将递送达到 $5\pm 3\text{pg/ml}$ 或更低的血液浓度的药物的量。

[0051] 达到该目标的技术困难表现为鼻内给予的肽(包括去氨加压素)的低且可变的生物利用度,表现为所给予的活性物的量太少,并表现为低的目标血液浓度。为促进实现一致的生物利用度,必须控制每次喷雾的活性药物成分的浓度和每次喷雾的活性物的质量(量或载量)从而精确控制进入鼻通道的活性物的量。这涉及使用已知方法配制所述药物和选择所述泵喷雾的设计参数。但是,到达鼻粘膜的活性物的量可取决于其他因素,取决于喷雾的物理组成,即,喷出的总量、流体性质(例如粘度)、喷雾的动量及其微滴尺寸分布。这些性质也受所述制剂的化学性质和喷雾喷嘴性质控制。覆盖决定生物利用度的这些因素仅是一部分到达粘膜的活性物级分成功地穿过该粘膜并进入血流。未吸收的药物被吞咽或被降解并且不是生物可利用的。肽的跨粘膜通行可通过被包括在作为渗透促进剂作用的某些物质的制剂中而增强。当然,不一致的喷雾程序和患者具体的鼻构造也起作用,但是由于这些因素导致的药物摄取的不一致性不能控制,除非通过医生和/或明确和清楚的且患者会遵照的使用包装说明书来进行控制。

[0052] 申请人发现可通过组合利用本文所公开的设计原理制备鼻内喷雾分配器而安全

地给予去氨加压素。

[0053] 设计用于治疗成人夜尿症(干扰睡眠的夜间排尿)、用于治疗儿童尿床(原发性夜间遗尿症)或用于防止患有失禁的人尿床的产品,理想地将在睡前排尿后被患者摄取。理想地,所述剂量将抑制尿生成持续至少五小时,理想地六至六个半小时,并且可能高达八小时。设计用于在日间干扰尿液生成持续数小时(例如汽车旅程持续三或四小时)的产品,应该干扰尿液生成持续二至三小时。在抗利尿间隔的末期,健康机会会迅速寻求内环境稳定并且正常生成尿液。因此,排尿冲动在接下来的一小时或接下来的数小时内恢复。本文所述的产品当然也可(优选地在医生护理下)用于更严重的疾病例如中枢性尿崩症。

[0054] 当然,上述的所有时间均为近似的,因为摄取给定剂量的给定人体内所达到的抗利尿作用持续时间将具有一定的不可避免的差异性。但是,实施本发明的目的和作用确保设计用于持续整夜的剂量实际上不只产生三小时的抗利尿作用而导致早醒或不自主的排尿。更重要地,实施本发明的作用是使抗利尿作用的间隔持续出乎意料地长(例如10或12小时)从而导致觉醒的患者饮用液体并可能发生低钠血症的可能性最小化。

[0055] 尿生成抑制开始于患者的去氨加压素血液浓度超过邻近肾小管中水通道的激活阈值时,结束于该浓度降至所述阈值以下时。在给定个体体内足以激活水通道的准确浓度是可变的,并且所述阈值是如此低以至于难以精确测量,但如美国专利7,405,203公开的,试验表明所述阈值略低于1.0pg/ml,或约0.5pg/ml,并且可能略微更低。

[0056] 表1举例说明本发明多个实施方案的某些重要特征。参考所述表格,其公开了剂量参数、最大预期血液浓度范围、多个患者人群中成员的平均体重和每个人群的预期抗利尿作用持续时间。所有列出的剂型均仅是示例性的并且不应被认为是限制性的,除非在权利要求中另外说明。所有这些产品均假定一次喷雾等于一个剂量。当然,多次喷雾可用于达到相同剂量并且这可能是促使实现一致的摄取所需的。

[0057] 前两个产品举例说明了为达到抗利尿作用以治疗成年男性夜尿症的备选方式。二者均产生约5-8pg/ml的 C_{max} ,但第一个产品具有10%的生物利用度并且每次喷雾递送1.0-1.6 μ g去氨加压素,同时而第二个产品具有约20%的生物利用度,所以每次喷雾仅要求约一半的活性物。二者均递送约100-160ng的药物至患者血流,并且该量循环以产生所需的血液浓度(C_{max})。示例性产品3设计用于治疗儿童遗尿症。如果儿童平均体重为35kg,则他或她会经历5-7小时的抗利尿作用,鼻内剂量为300-400ng且生物利用度为15%。这将递送45-70ng的去氨加压素至儿童的血液循环并产生所需的5-8pg/ml浓度,其将降至阈值浓度以下,因为正常的清除机制会减少药物浓度直至五至七小时之后药物浓度低于所述阈值。示例性产品4设计用于在例如平均60kg的女性体内诱导短持续时间的尿抑制。在这种情况下,需要间隔较短,例如约三小时。这可通过鼻内给予会产生1-2pg/ml的 C_{max} 的剂量来实现。该血液浓度可适当使用递送特征是15%生物利用度的100-200ng载量的分配器而可靠地达到。产品5和6仍举例说明了设计用于夜尿症治疗的其他产品或涉及在60kg女性或200kg男性体内短暂抑制尿生成的其他治疗剂。

[0058] 表1

[0059]

	患者人群	抗利尿的持续时间	每次喷雾的药物的质量	生物利用度	递送至血流的药物	C _{max}
1	70 kg 成人	5-7 hr	1.0-1.6 µg	10%	100-160 ng	5-8 pg/ml
2	70 kg 成人	5-7 hr	500-800 ng	20%	100-160 ng	5-8 pg/ml
3	35 kg 儿童	5-7 hr	300-480 ng	15%	45-70 ng	5-8 pg/ml
4	60 kg 成年女性	3 hr	100-200 ng	15%	15-35 ng	1-2 pg/ml
5	60 kg 成年女性	5-7 hr	400-700 ng	20%	80-140 ng	5-8 pg/ml
6	100 kg 成年男性	5-7 hr	3-4.5 µg	5%	140-220 ng	5-8 pg/ml

[0060] 现在来说所述安全分配器的设计细节,合适的药物储存器(例如玻璃瓶和塑料挤瓶)可广泛获得并用于药物分配。优选地,储存器和喷雾泵是一次性的。包含塑料部分和金属弹簧的手指驱动的泵喷雾是市售可得的,例如购自Pfeiffer of America, Inc, Princeton New Jersey。这些可用于设计中从而控制微滴尺寸分布以满足多种规范。为用于鼻内产品,所述泵通常以狭窄的喷雾图案形式递送100µl的载量,但是在本发明多个实施方案中每次喷雾的体积是可改变的,例如,在50µl至150µl之间。许多不同的这类定量药物泵设计可被改造以适用于本发明。非限制性实例公开于美国专利4,860,738、4,944,429、6,321,942、6,446,839、6,705,493、6,708,846、6,772,915和7,182,226。

[0061] 由泵递送的喷雾图案可极大地影响所递送药物的生物可利用剂量的重现性。如图1中所示,鼻孔开口在鼻腔中,其在头部的前方较大并向后方延伸。鼻腔包括“鼻甲(conchae)”,是自前至后划分鼻腔的一系列突起物。这些鼻甲覆盖有粘膜并共同组成鼻腔内粘膜的主要部分。在鼻腔的远端是咽的顶部(“鼻咽”),其向下延伸至食管。

[0062] 当给予鼻喷雾时,沉积于鼻腔粘膜上的液滴(例如鼻甲上的那些)允许以较大的且可靠的生物利用度经粘膜递送去氨加压素。与之相反,到达咽部的微滴可能会被粘膜流更快地清除,最终到达消化系统,在那所给予的去氨加压素基本损失。最好避免微滴成流的鼻内递送或沿中轴的鼻内递送:可能有生物利用度的重大差异,其取决于给药角度是否会引导微滴到达鼻甲或咽部。与之相反,本发明生成喷雾羽流,其中相对少量的微滴沿中轴移动。结果,所分配的去氨加压素优选地沉积于鼻腔粘膜上,使吸收差异最小化。另一个优势:通过使去氨加压素制剂穿过咽部的转运最小化,而使可能与去氨加压素制剂相关的不良味道或余味最小化。

[0063] 除了有益的喷雾图案之外,喷雾离开装置时的喷雾散角、喷雾横断面的椭圆率和不均一性、以及发展中的喷雾的时间演变(time evolution)可有助于限制由分配装置所产生的C_{max}差异。用于测量羽流几何形状和喷雾图案的仪器可购自Proveris Scientific Corporation of Marlborough, Mass。

[0064] 适用于本发明的喷雾装置的示意图在图2中示出。图2A和2B显示出在启动(engagement)之前(图2A)和启动之后(图2B)的安全分配器10。安全分配器10包括储存器

12——在这种情况下是其中装有去氨加压素的瓶子——和连接于储存器12并与储存器12中的去氨加压素制剂流体连通的泵14。当驱动或启动泵14时，其迫使去氨加压素的喷雾羽流16通过泵14的出口15。当喷雾羽流16离开泵14时，喷雾羽流16具有喷射角20。喷雾羽流16是由去氨加压素制剂的移动微滴组成，共同限定了一个具有中轴21和靠近喷雾装置喷嘴的顶点23的圆锥体积。

[0065] 本发明的安全分配器允许羽流具有比由常规鼻喷雾装置所产生的羽流改进的性质。如图3中所示，常规鼻喷雾装置的喷雾羽流形成阶段为形成期、稳定期和分解期。在形成期期间(图3A)，大的微滴首先产生并以线性形式向上移动。在稳定期期间(图3B)，开始形成细雾。在分解期中，瓶中的真空压力开始下降，导致羽流变窄和瓦解(图3C)。最终，在羽流的末期(图3D)，在形成阶段和分解阶段的喷雾落入羽流的中心，再一次产生液体线性流。

[0066] 与之相反，图4显示出本发明羽流的形成。一旦流体压力高于弹簧力，顶封(阀门)打开然后使液体经鼻喷雾驱动器分散。喷嘴的几何形状允许产品被打散形成细雾，甚至自形成阶段就产生圆锥形羽流(图4A)，不同于用常规鼻喷雾装置时最初产生的线性流。在整个稳定期(图4B)和分解期(图4C)维持圆锥形羽流，不同于用常规鼻喷雾装置时在分解期过程中所形成的线性流。在所述分散过程的末期，流体压力下降并且鼻驱动器中的差动阀弹簧关闭喷嘴正下方的顶封，关闭羽流(图4D)。整个羽流形成阶段，圆锥形羽流的形成增加了所述微滴与鼻腔内粘膜表面的接触，并因此可增加生物利用度并减小一次给药与下次给药之间的差异。

[0067] 喷雾羽流的性质也可通过分析喷雾图案而评估。返回到图2，喷雾图案是通过对羽流预定高度处喷雾羽流16的横截面拍照而确定。喷雾图案的示意图在图5中示出。图5的喷雾图案是具有长轴24和短轴26的椭圆形。

[0068] 由喷射标准盐水溶液得到的示例性喷雾图案在图6中示出。描述了盐水喷雾的四次驱动。所述盐水喷雾的喷雾图案显示出盐水溶液在所述喷雾羽流的整个横截面上均匀分布。

[0069] 与之相反，当使用相同分配器分配实施例2中所述的制剂(但省略去氨加压素)时所获得的喷雾图案明显不同，如图7中所示。描述了四次示例性驱动。不同于图6中的喷雾图案——其中微滴存在于所述羽流的整个横截面上，去氨加压素安慰剂的微滴可重现地集中在所述喷雾羽流外周。去氨加压素安慰剂是表面张力比常用鼻喷雾低的乳液。不希望囿于理论，据信降低表面张力提供了更可靠地沿喷雾羽流周长喷出的更小微滴。

[0070] 目前优选喷雾设备为可购自Pfeiffer of America (Princeton, NJ)的泵，其作为“Advanced Preservative Free”或“APF”鼻泵进行销售，其5.0ml玻璃瓶配套。其以窄的喷雾图案形式递送定量的100 μ l载量。所述泵包括在顶端的阀和微过滤器以防止微生物污染。所述阀封闭顶端直至驱动泵产生足够流体压力以克服弹簧力，此时所述阀打开并且所述制剂分散成雾。当所述剂量的递送完成并且流体压力消失时，弹簧再次封闭顶端，停止进一步释放药物。

[0071] 优选地，为促进实现一致性，所述喷雾递送大量微滴形式的活性制剂，所述微粒的平均体积分布在30 μ m(对于D10)至约200 μ m(对于D90)范围内。这意指约10%的微滴直径小于约30 μ m并且90%的微滴直径小于200 μ m。可使用其他分布。极小的微滴易于吸入并且可能会或可能不会到达循环。大的微滴可能不会充分地穿透鼻腔内腔并且可能会造成渗漏和损

失。这类定量泵确保(以恰当的注射方案)每次使用均导致排出定量的量并且确保相对恒定的量最终与鼻粘膜表面的接触。

[0072] 置于储存器中的组合物包含去氨加压素,也称为抗利尿激素(Anti-Diuretic Hormone),1-去氨基-8-D-精氨酸加压素,或dDAVP。其为分子量为1069.23的水溶性加压素类似物。药品级(drug grade)的材料可以乙酸盐的形式广泛市售获得的。本文所使用的术语去氨加压素指1-去氨基-8-D-精氨酸加压素和具有抗利尿活性的所有其他这类类似物,包括人加压素的活性等位变体的类似物,并且包括其他阴离子。参见,例如US 3,980,631和US 4,148,787。

[0073] 所述组合物还必须包括作为渗透促进剂的至少一种物质,即,增加自鼻腔穿过粘膜至其后的毛细血管床的净肽转运的物质。许多渗透促进剂是本领域中已知的,并且有许多方式用肽药物配制这类增强剂以便有效增加其生物利用度。渗透促进剂通常通过打开粘膜上皮细胞之间形成的紧密连接而起作用,从而允许治疗剂扩散进入并通过所述膜。

[0074] 已进行了大量研究来增加经鼻粘膜的生物利用度,目的在于开发胰岛素的鼻内给药。参见,例如U.S.5,112,804和U.S.7,112,561。来自这些成果的教导可用于配制去氨加压素组合物以改进经粘膜的生物利用度。通常,用于促进胰岛素转运的增强剂可更有效地改进经粘膜的去氨加压素生物利用度,因为去氨加压素的目标血液浓度数量级小于有效的胰岛素剂量,并且去氨加压素是更小的多肽(MW 1069vs.5808)。

[0075] 用于本发明组合物的渗透促进剂可包括与肽给药相兼容并且促进所述肽的跨鼻粘膜吸收的任意实体。目前优选的增强剂是所谓的Hsieh增强剂。参见U.S.5,023,252、5,731,303、7,112,561和7,244,703。这些增强剂有大环酯、二酯、酰胺、二酰胺、脘、二脘、硫酯、二硫酯、硫代酰胺、酮或内酯。所述大环部分经常包含至少十二个碳原子。优选的基团有公开于5,023,252和7,112,561中的环十五内酯(cyclopentadecanolide)。目前优选环十五内酯(Cyclopentadecalactone)或环十六烷酮,参见7,244,703。目前优选的种类是环十五内酯,其以商品CPE-215购自CPEX, Inc of Exeter, New Hampshire。

[0076] 本领域中公开的可用于促进通过粘膜组织屏障(例如,皮肤、GI道或其他粘膜表面)的通行的许多其他较少优选的增强剂也可被改造以适用于本发明的产品。非限制性实例包括胆盐和其他脂肪酸、糖酯或糖醇酯,例如长链脂肪酸的山梨聚糖酯(参见,美国专利5,122,383、5,212,199和5,227,169)。使用乳酸的脂肪醇酯的膜(皮肤)渗透增强公开于U.S.5,154,122。U.S.5,314,694公开了脂肪酸醇(即,月桂醇和乳酸)的酯的使用。可能有用的渗透促进剂包括胆盐,例如胆酸钠、甘胆酸钠、葡糖脱氧胆酸钠、牛磺脱氧胆酸盐、去氧胆酸钠、牛磺二氢索链孢酸钠(sodium taurodihydrofusidate)、牛磺胆酸盐和乌索脱氧胆酸盐、石胆酸钠、鹅胆酸(chenocholate)、鹅去氧胆酸盐、乌索胆酸盐(ursocholate)、乌索脱氧胆酸盐、猪去氧胆酸盐、去氢胆酸盐、甘氨酸胆酸盐(glycochenocholate)、牛磺鹅胆酸盐(taurochenocholate)和牛磺鹅去氧胆酸盐。也可使用其他渗透促进剂,例如十二烷基硫酸钠("SDS")、二甲基亚砷("DMSO")、月桂基硫酸钠、饱和和不饱和脂肪酸的盐和其他衍生物、表面活性剂、胆盐类似物、或胆盐的天然的或合成的衍生物。US 5,719,122公开了可用作渗透促进剂的多糖醇解(polyglycolysed)的甘油酯并包括由C₈-C₁₈甘油酯和聚乙二醇酯组成的饱和的多糖醇解的甘油酯,例如以商品名Gelucire RTM.购得的甘油酯,例如Gelucire RTM.33/01、35/10、37/02或44/14;由C₁₆-C₂₀甘油酯和聚乙二醇酯组成的不饱和的多糖醇解

的甘油酯,例如以商品名Labrafil RTM购得的甘油酯,例如Labrafil RTM WL 2609BS或M 2125CS;以及饱和的多糖醇解的C₈-C₁₀甘油酯,例如以商品名Labrasol购得的甘油酯。可使用所述多糖醇解的甘油酯的混合物,例如Gelucire 44/14和Labrasol。

[0077] 适用于配制经GI道进入血流的药物制剂的渗透促进剂也可潜在地被改造以适用于本发明。这些渗透促进剂,非限制性地包括公开于U.S. 20030232078的渗透促进剂,例如乙二胺四乙酸(EDTA);胆盐渗透促进剂,例如上述那些;和脂肪酸渗透促进剂,例如癸酸钠、月桂酸钠、辛酸钠、癸酸、月桂酸和辛酸;酰基肉毒碱,例如软脂酰肉毒碱、硬脂酰肉毒碱、肉豆蔻酰肉毒碱和月桂酰肉毒碱;以及水杨酸酯/盐,例如水杨酸钠、5-甲氧基水杨酸酯和甲基水杨酸酯。U.S. 4,548,922和4,746,508还公开了一个使用两性甾族的低毒渗透促进剂(例如,夫西地酸衍生物)通过鼻内或其他经粘膜途径递送蛋白质和多肽的体系,从而促进所述药物跨粘膜表面的有效转运。所公开的组合物——通常为水基的——已被证实可用于多种蛋白质和肽(包括胰岛素、人生长激素和鲑降钙素)在人中的鼻内转运,并且潜在地用于本发明分配器的组合物组分中。

[0078] 很难预测哪种增强剂对于给定药物将作用得最好。对于去氨加压素的渗透增强,增强剂的实际效力应该用本领域技术人员熟知的品种(例如,使用猪或大鼠模型)的常规试验来证实。包括在本发明制剂组分中的渗透促进剂的量将通常在约1重量%至约30重量%之间范围内。增强剂的精确性质和量将是可变的,其取决于,例如所选择的特定渗透促进剂或增强剂组合物,并取决于所述制剂中其他组分的性质。因此,在药物介质中的渗透促进剂的浓度可根据增强剂的效能而改变。增强剂浓度的上限是根据对粘膜的毒性作用或粘膜的刺激限值而设定。在药物介质中的增强剂溶解性也可限制增强剂浓度。

[0079] 所述组合物可配制去氨加压素的简单的、通常为轻微酸性的水溶液,其含有水溶性渗透促进剂分子或多组分渗透促进剂组合物。或者,所述组合物可配制成具有疏水相和亲水相的两相体系。当然,所述组合物可包括其他常规组分,例如乳化剂或表面活性剂以有助于稳定和促进所述喷雾喷嘴结构中的微滴形成;防腐剂以便提高储存期限或允许室温储存;稳定剂、克分子渗透压浓度控制剂(盐),以及缓冲液或缓冲体系。根据经验将制剂最好地优化。任意给定的候选制剂均可通过鼻内给予至实验动物(例如,猪或大鼠)而加以测试,或在适当的临床前测试之后经合适的批准而鼻内给予至人类来加以测试。血液的定期采样将显示在给药后不同时间点的去氨加压素浓度,以便允许计算C_{max}和其他变量以及在患者之间和患者本身二者的连续剂量中向血液循环的递送的一致性。

[0080] 实施例

[0081] 实施例1:制剂测试方案的实施例

[0082] 该实施例描述了如何测试给定候选制剂的跨鼻膜转运的效率。假定测试包含水溶性渗透促进剂“A”和“B”的组合物,并试图测量以低剂量范围渗透鼻粘膜并进入血流的去氨加压素的分数,以及该生物利用度如何随这些不同增强剂的浓度和种类(identity)的变化而变化。

[0083] 因此,例如,可制备具有以下组成的四种制剂。

[0084] 表2鼻制剂测试组合物

[0085]

制剂	1	2	3	4
去氨加压素 ($\mu\text{g/ml}$)	2	2	2	2
Na_2HPO_4 (mM)	16	16	16	16
柠檬酸 (mM)	8	8	8	8
NaCl (mM)	145	145	145	145
pH	4.9	4.9	4.9	4.9
渗透促进剂 mg/ml	"A" 2 mg/ml	"A" 10 mg/ml	"B" 2 mg/ml	"B" 10 mg/ml

[0086] 每种制剂的10 μl 滴将包含0.02 μg (20ng) 的去氨加压素。将每种候选组合物的一滴施用于三只麻醉大鼠中每只大鼠的一个鼻孔,所述大鼠体重为例如在225至250克之间。在给药前和给药后10、20、40、60和120分钟抽取血液。每个血液样本的去氨加压素浓度是用例如对血液中低pg的去氨加压素浓度具有足够敏感度的免疫测试法进行测定。从这些数据可计算每个制剂的 C_{max} ,并且可评价所有测试的组合物中去氨加压素穿过大鼠鼻粘膜组织的有效通过。有希望的制剂可通过例如将给定制剂、体积和去氨加压素浓度的一次喷雾引入测试猪的鼻孔而进行进一步测试。再次,抽取血液样本并可测定 C_{max} 、AUC或药物生物利用度的其他量度。反过来,这些数据又允许制备用于I期临床试验的测试制剂,其目标是设计一种安全分配器,当其正确被使用时可以始终如一地产生在低剂量目标浓度范围内的去氨加压素药物浓度。

[0087] 实施例2: 示例性制剂

[0088] 乳剂储液 为制备乳剂储液,将按重量份计的以下组分加入装有搅拌棒的容器中,并在60-65 $^{\circ}\text{C}$ 下混合持续15分钟。

[0089] 180份脱水山梨醇单月桂酸酯 (Span-20) 水溶液 (12mg/ml)

[0090] 30份聚山梨醇酯20 (Tween-20) 水溶液 (2mg/ml)

[0091] 400份棉籽油水性乳剂 (26.6mg/ml)

[0092] 600份环十五内酯 (CPE-215) 水性乳剂 (40mg/ml)

[0093] 加水至生成1,500克的总批量

[0094] 混合后,将所述制剂用高速混合器 (mixture) 在6500RPM+下匀化20-25分钟以生成细小乳剂。将该溶液高压灭菌以确保无菌。

[0095] 缓冲溶液 为制备柠檬酸缓冲储液,将按重量份计的以下组分加入装有搅拌棒的容器中,并在60-65 $^{\circ}\text{C}$ 下混合持续5分钟。

[0096] 6200份水

[0097] 16份无水柠檬酸的水溶液 (1.85mg/ml)

[0098] 76份柠檬酸钠二水合物水溶液 (8.9mg/ml)

[0099] 104份聚山梨醇酯20 (Tween-20) 水溶液 (12mg/ml)

[0100] 加水至生成8,500克的总批量

[0101] 去氨加压素溶液 为制备去氨加压素储液,将0.111份去氨加压素乙酸盐三水合物加入至足够的缓冲储液中以生成100.0ml的溶液,并搅拌直至所有去氨加压素均溶解以生成具有100 μg 去氨加压素/ml浓度的储液。通过稀释该储液而制备10 $\mu\text{g/ml}$ 溶液。

[0102] 将10 μ g/ml溶液的等份试样过滤以消除任意细菌污染,并用等体积的乳剂储液稀释以生成无菌的不含防腐剂的剂型,其含5 μ g/ml去氨加压素、pH 5.5,含2%的环十五内酯。将这些瓶装于配有Pfeiffer APF泵喷雾器的无菌泵喷雾瓶中,其每次定量喷雾递送100 μ l、或0.50 μ g去氨加压素、或每次喷雾递送500ng去氨加压素。所述液体不包含可检测到的微生物。市售可得的用完即可丢弃的Pfeiffer APF泵包含一个防止泵被驱动后可能被污染的空气回填的机构,并因此维持所分配的每个剂量基本无菌。将这些在人体上进行测试以测定以下所述的其所递送的血液浓度、抗利尿持续时间、其药物代谢动力学性质等。

[0103] 实施例3:原型产品的临床测试

[0104] 用上述本发明的示例性安全分配器对水负荷(water loaded)状态下的成人受试者进行的临床研究证实鼻内给予的500ng至2000ng(一至四次喷雾)剂量产生与剂量成比例关系的持续2-7小时的抗利尿作用。峰值血液浓度在约1.25至约10pg/ml范围内。没有测试受试者表现出任何药物相关的血清钠的下降。

[0105] 原型分配器的作用和药物代谢动力学的开放标签(open-label)初步研究是在六个男性和六个女性健康的、水负荷的、不吸烟的志愿受试者中按照以下通常所述的方案进行。概括而言,每个受试者在一周时间内给药最高达四次,隔日给药。在第一、三和五天,对受试者鼻内给予剂量逐渐升高的上述低剂量的去氨加压素鼻喷雾制剂。在第七天,对受试者皮内或皮下给予单次快速注射(single bolus injection)的低剂量去氨加压素作为对照。在第一次治疗前对所有受试者进行筛选,包括评估用药史,完整的身体检查(包括鼻咽检查),血清化学性质(包括血清重量克分子渗透压浓度),尿分析(包括尿液重量克分子渗透压浓度)。

[0106] 在第一天,要求所有受试者在早餐前进行早晨排尿,之后受试者开始水负荷过程。水负荷确保患者不产生内源性加压素,并因此允许隔离外源性去氨加压素的作用。为达到稳定状态的抗利尿作用,指定受试者饮用相当于体重的至少1.5%至最高达3%的体积的水。水负荷过程在对第一名受试者给药之前约两小时开始。要求受试者每20分钟排尿一次。为确保持续的水负荷状态,受试者以等量流体替换其尿排出量损失。未觉察的损失不被测量或替换。当在受试者的两次连续测量中尿排出速率大于10ml/min(定义为水负荷状态)时,开始给药。将受试者维持在以等量的流体摄取替换流体损失的水负荷状态。

[0107] 然后对每个受试者在右鼻孔或左鼻孔中鼻内给予鼻喷雾制剂的一次喷雾(100 μ l含0.5 μ g的去氨加压素)。在水负荷开始(给药前至少两小时)至给药后受试者尿排出量恢复至基线(在三次连续的20分钟测量中超过10mL/min的尿排出量水平)期间在20分钟间隔内测量尿液体积。在给药前和给药后2、4、6和8小时测量血清重量克分子渗透压浓度和血清钠。

[0108] 用于药物代谢动力学测定的血液取样是在给药后1、1.5、2、3、4和6小时进行。在每个时间点收集两个7ml血液样本。去氨加压素的浓度是通过有效的放射免疫分析法而测定。对每组中对单独的志愿者的血浆中的去氨加压素浓度进行分析,通过使用采用市售可得的软件WinNonlin™Pro, ver. 3.2 (Pharsight Corporation, USA)的无房室法(non-compartmental method)进行分析。在'LOQ/2'设定低于定量限值("LOQ")的血清浓度值,接着设定高于该限值的值,以进行分析并对浓度进行描述性统计。将不紧接着高于LOQ的数值的低于LOQ的数值自分析中排除,并在对浓度的描述性统计中设定为零。

[0109] 在第二、四和六天,受试者在下午8点开始禁食直至下一天的早餐并且鼓励受试者在下午7点至下午9点之间饮用一至两升水。此后,受试者自由地饮用流体直至在下一天的水负荷开始。

[0110] 在第三天,受试者在每个鼻孔中接受去氨加压素鼻喷雾制剂的一次喷雾(200 μ l总体积,等同于1000ng去氨加压素)。除剂量水平之外,所有程序均与第一天所述的那些相同。

[0111] 在第五天,所有受试者均接受总体积为2000ng的去氨加压素(在每个鼻孔给予一次鼻喷雾,五分钟后接着在每个鼻孔给予第二次喷雾)。除了剂量水平之外,所有程序均与第一天所述的那些相同。

[0112] 在第七天,三名男性和三名女性受试者接受去氨加压素溶液的单次快速皮内注射(150 μ l的0.8 μ g/ml溶液,等同于120ng的去氨加压素),其他六名受试者接受去氨加压素的单次快速皮下注射(150 μ l的0.8 μ g/ml溶液,等同于120ng的去氨加压素)。除了给药形式之外,所有程序均与第一天所述的那些相同。

[0113] 药物代谢动力学参数来自血液样本中发现的去氨加压素的各个浓度对去氨加压素的时间曲线,包括AUC和 C_{max} 。对浓度进行平均时,在去氨加压素免疫测定法检测限(<1.25pg/ml)以下的测试数值设定等于零。计算AUC时,在两个非零浓度之间出现的测试水平以下的测试数值被认为是“缺失的”。未对0.5 μ g剂量研究进行血液浓度测量,因为这些测量值经常是不可靠的并且在检测限以下。由于由于常规分析导致无法评估许多受试者/治疗组合中的 $T_{1/2}$ 或AUC,因此假定对于给定受试者,每次治疗的半衰期将是一致的。因此,只要三次治疗中的一次治疗产生可评估的终末半衰期,那么该数值可用于外推不具有可评估半衰期的治疗的AUC。相应地,对于每个受试者,计算平均终末半衰期(Avg $T_{1/2}$),其包括对所述受试者进行具有可评估半衰期的治疗。十二名受试者中的十名受试者对于至少一次治疗具有可评估的半衰期。对于每次治疗和每名受试者,可使用所计算的平均 $T_{1/2}$ 值计算AUC。

[0114] 除了一名异常患者之外,确定在所述研究中的所有11名患者在2000ng剂量水平下都具有3.9至10pg/ml之间的峰值去氨加压素药物浓度。此外,11名受试者中有9名达到5.18至8.4pg/ml的药物浓度。这单独说明使用上述原型分配器所达到的血液浓度的一致性。此外,作为所述研究的结果,计算了以下AUC和 C_{max} 值。所计算的每个数据点的变异系数在括号中示出。

[0115] 表3

[0116]

	1000 ng 经鼻 (2次喷雾)	2000 ng 经鼻 (4次喷雾)	120 ng 皮下注射	120 ng 皮内注射
C_{max} pg/ml	N=7 2.79 \pm 1.44 (51.6%)	N=12 6.24 \pm 2.25 (36.0%)	N=6 2.77 \pm 0.98 (35.4%)	N=6 1.93 \pm 0.46 (23.8%)
AUC pg hr/ml	N=10 5.36 \pm 5.92 (110.5%)	N=10 11.59 \pm 7.9 (68.0%)	N=6 7.85 \pm 4.21 (53.6%)	N=4 4.46 \pm 3.09 (69.4%)
$T_{1/2}$ hr	N=3 1.13 \pm 0.30 (26.3%)	N=8 1.33 \pm 0.56 (42.3%)	N=3 2.09 \pm 0.32 (15.4%)	N=2 1.39 \pm 0.61 (43.5%)

[0117] 可自这些数据中得到两个结论。第一,使用本发明安全分配器鼻内给予的1000ng剂量去氨加压素的 C_{max} 的变异系数(51.6%)仅比皮下给予的并设计用于产生与之相当的低

血液浓度的去氨加压素剂量 C_{max} 的变异系数高约30%。使用本发明分配组合物鼻内给予的2000ng剂量去氨加压素 C_{max} 的测量变异系数(36.0%)约等于皮下剂量 C_{max} 的变异系数。这些初步数据支持以下假定,本发明的制剂确实特征在于具有与设计用于达到与之相当的低血液浓度的皮下去氨加压素剂量的变异系数相当的 C_{max} 的变异系数。这与市售可得的鼻内去氨加压素剂型形成鲜明对比,尽管所述剂型设计用于递送高得多的血液浓度,其 C_{max} 具有大得多的变化,所述变化有助于随机诱导低钠血症状态。

[0118] 第二,注意到本发明鼻内分配的该制剂所产生的AUC和 C_{max} 看似与剂量直接成线性比例。因此,1000ng鼻内剂量产生的 C_{max} 为 $2.79\pm 1.44\text{pg/ml}$,而2000ng剂量产生的数值为 6.24 ± 2.25 ;1000ng鼻内剂量产生的AUC为 5.36 ± 5.92 ,当剂量加倍时其约加倍为 11.59 ± 7.9 。这表明去氨加压素可以可靠地经鼻内分配以可重现地达到持续时间受限的抗利尿作用,同时没有患者人群中成员发生低钠血症的重大风险。这也表明递送低剂量的分配器可用于经多次喷雾在给定患者中达到多种抗利尿持续时间中的任一种,或表明一种分配器可被贩售以服务不同患者人群,条件是存在用于指导应该使用多少次喷雾以在给定人群中产生给定持续时间的作用的适当说明。

[0119] 该研究的结果表明本发明的示例性低剂量去氨加压素鼻喷雾提供了在相对一致的低血液浓度时改进的更可重现的药物代谢动力学参数,并产生与所给予剂量成比例的 C_{max} 。

[0120] 仅在鼻内给予2000ng去氨加压素的药物组合物之前和在给药后最高达约10小时(600分钟)时间段内测量尿排出量和尿液克分子渗透压浓度。图8显示出男性和女性受试者的平均尿排出量。如数据所表明,尿排出量在经鼻(在水负荷的个体中)给予去氨加压素后20分钟内降至低于 8ml/min 。尿排出量维持低于 8ml/min 一段时间,最高达给药后约400分钟。图9显示出图8中的相同组的男性和女性受试者的平均尿液克分子渗透压浓度。在经鼻给予 $2\mu\text{g}$ 的去氨加压素后40分钟内,尿液克分子渗透压浓度增加至大于约 400mOsmol/kg ,并在经鼻给予去氨加压素后约250分钟内保持大于约 400mOsmol/Kg 。

[0121] 对患有夜尿症的成人患者进行的第二个独立研究确定,500和1000ng(一次或两次鼻内给予喷雾)的剂量使夜间排尿次数产生显著地治疗性减少,在43名患者中的41名中等于或少于每晚一次。在整个治疗中,血清钠水平维持在正常限值内。

[0122] 实施例4:喷雾图案测试

[0123] 为评估去氨加压素制剂的喷雾羽流的性质,使用通过Proveris's **Viota**[®]软件平台操作的SprayVIEW仪器。喷雾图案是通过对高于预定的羽流高度的喷雾羽流横截面拍照而测定。喷雾图案测量值包括长轴、短轴、椭圆率、夹杂(inclusion)、斜角、 D_{min} 、 D_{max} 、椭圆度、周长、面积和面积%。所述羽流是使用购自Pfeiffer of America (Princeton, NJ) 并作为“Advanced Preservative Free”或“APF”鼻泵市售的泵而产生。

[0124] 图10显示出含有去氨加压素的鼻喷雾装置的六次驱动中的每次所产生的示例性喷雾图案。图10A-1C显示出在装置顶部上方3cm处测量的喷雾图案,并且图10D-10F显示出在装置顶部上方6cm处测量的喷雾图案。具有高的和中等的微滴密度的横截面区域用灰色和白色的较浅阴影表示。具有最低微滴密度的横截面区域用灰色和黑色的较深阴影表示。每个喷雾图案均显示出沿羽流的外周长的微滴密度较高,在羽流中央的微滴密度较低。表4显示出图10A-F的喷雾图案测量值。

[0125] 表4

[0126]

	长轴 (mm)	短轴 (mm)	椭圆率	夹杂	斜角 (deg.)	Dmin (mm)	Dmax (mm)	椭圆度	周长 (mm)	面积	面积 % (mm ²)
A	48.7	46.4	1.051	0.046	64.8	45.3	50.6	1.118	154.8	1811.7	9.5
B	31.0	27.3	1.134	0.090	18.2	25.2	32.2	1.276	95.5	685.2	3.6
C	32.5	22.8	1.426	0.130	101.2	20.6	33.0	1.602	94.4	597.7	3.1
D	103.2	94.2	1.096	0.040	54.2	91.2	107.7	1.180	329.5	7723.3	20.1
E	63.4	55.0	1.153	0.083	54.3	52.2	68.6	1.314	205.6	2771.9	7.2
F	72.3	51.0	1.417	0.130	62.8	46.4	72.4	1.562	218.1	2927.0	7.6

[0127] 表5显示出本发明示例性去氨加压素羽流的微滴尺寸分布。为测定微滴尺寸分布，用激光衍射测量由对三个鼻喷雾装置（“瓶子”）的驱动（“射击(shot)”）形成的微滴尺寸。测量在所示的喷雾装置顶部以上3cm或6cm的高度进行。

[0128] “D₁₀”指微滴直径，其中样品的总液体体积的10%由较小直径(μm)的微滴组成。“D₅₀”指微滴直径，其中样品的总液体体积的50%由较小直径(μm)的微滴组成，也称为质量中位直径。“D₉₀”指微滴直径，其中样品的总液体体积的90%由较小直径(μm)的微滴组成。

[0129] “跨距(span)”指分布宽度的量度，其中较小的数值与较窄的分布相关。“%RSD”指相对标准偏差百分数，标准偏差除以系列的平均值并乘以100，也称为%*C_v*。

[0130] 表5

[0131]

通过激光衍射获得的液滴尺寸分布						
射击	瓶子	直径			跨距	体积 < 10 μm (%)
		D10	D50	D90		
3 cm 射击6	1	46.7	134.5	308.8	1.9	0.2
	2	27.4	69.2	168.4	2.0	0.5
	3	27.2	66.0	162.2	2.0	0.5
	平均值	33.8	89.9	213.1	2.0	0.4
	RSD (%)	33.2	43.0	38.9	2.7	51.1
3 cm 射击29	1	25.8	59.1	143.8	2.0	0.7
	2	23.5	55.0	141.0	2.1	0.8
	3	26.4	62.8	158.6	2.1	0.6
	平均值	25.2	59.0	147.8	2.1	0.7
	RSD (%)	6.0	6.7	6.4	3.6	18.2
平均值		29.5	74.4	180.5	2.0	0.5
RSD (%)		29.0	40.1	35.3	3.4	40.9
6 cm 射击6	1	37.0	84.1	242.2	2.4	0.2
	2	25.9	48.7	112.9	1.8	0.5
	3	31.5	55.3	135.1	1.9	0.4
	平均值	31.5	62.7	163.4	2.0	0.4
	RSD (%)	17.7	30.0	42.3	17.5	40.3
6 cm 射击29	1	40.1	110.3	285.7	2.2	0.2
	2	26.9	47.3	96.0	1.5	0.6
	3	28.5	51.7	111.5	1.6	0.5
	平均值	31.8	69.8	164.4	1.8	0.4
	RSD (%)	22.6	50.4	64.1	23.0	52.9
平均值		31.7	66.2	163.9	1.9	0.4
RSD (%)		18.2	38.5	48.6	19.6	43.5

[0132] 本文所参考的专利公开文本的所有公开内容均通过引证的方式纳入本文。

[0133] 其他实施方案在以下权利要求范围内。

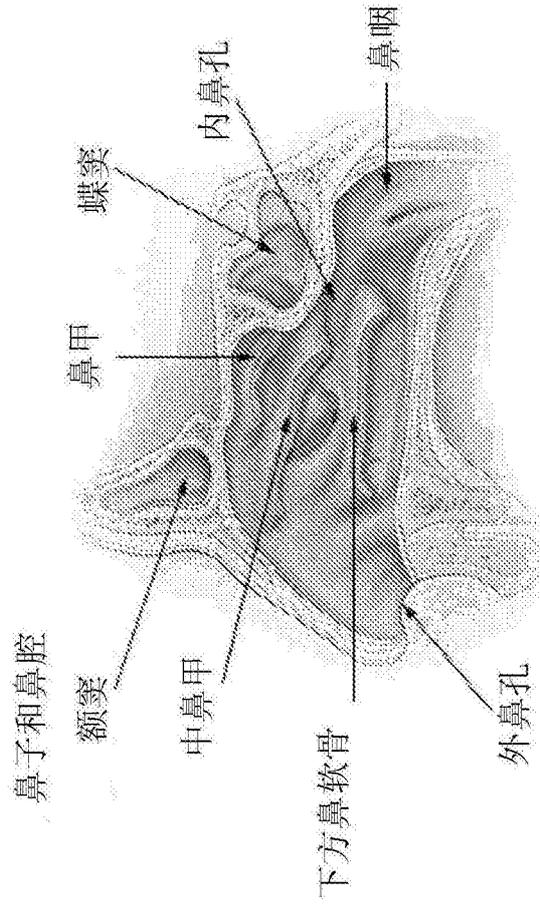


图1

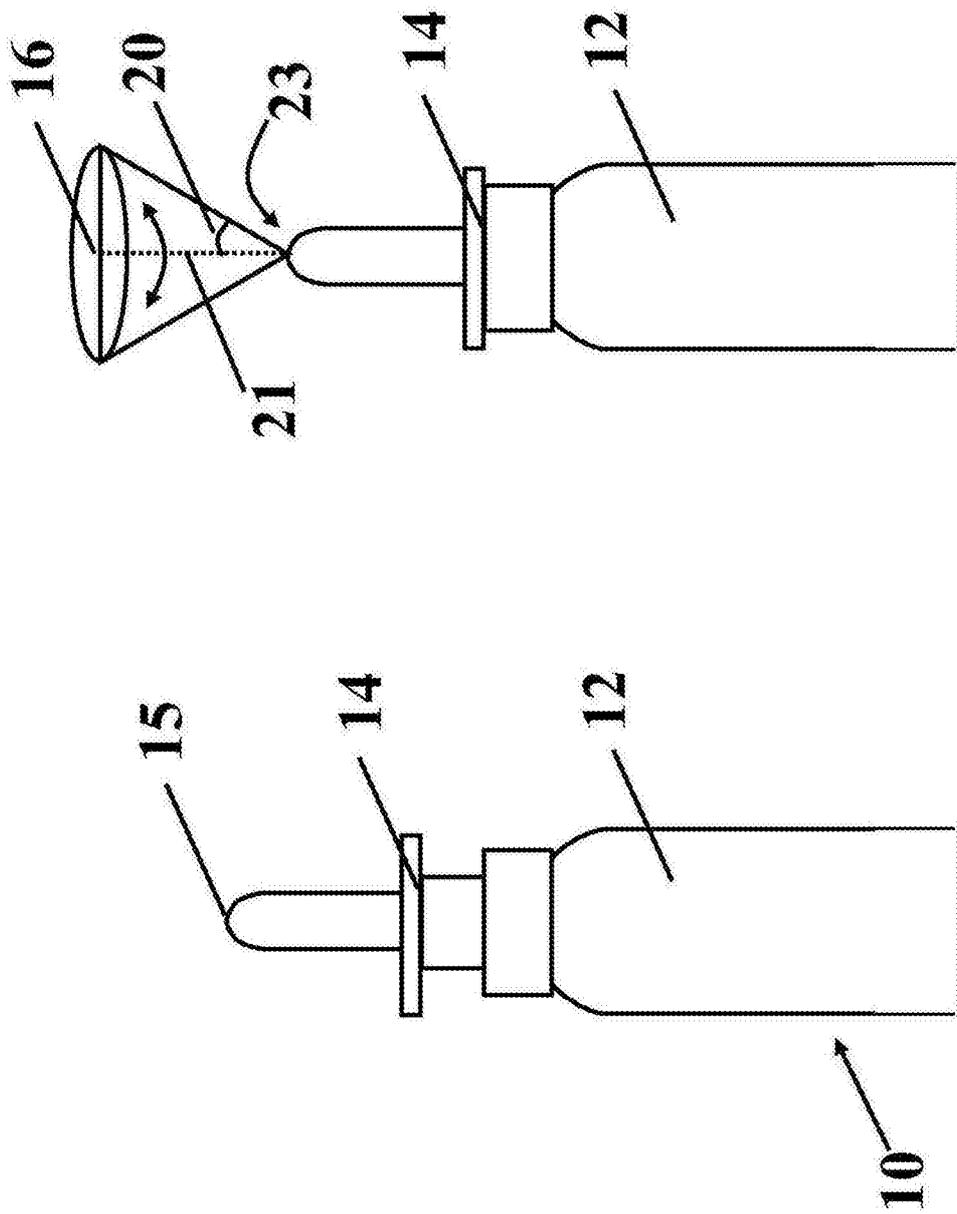


图2

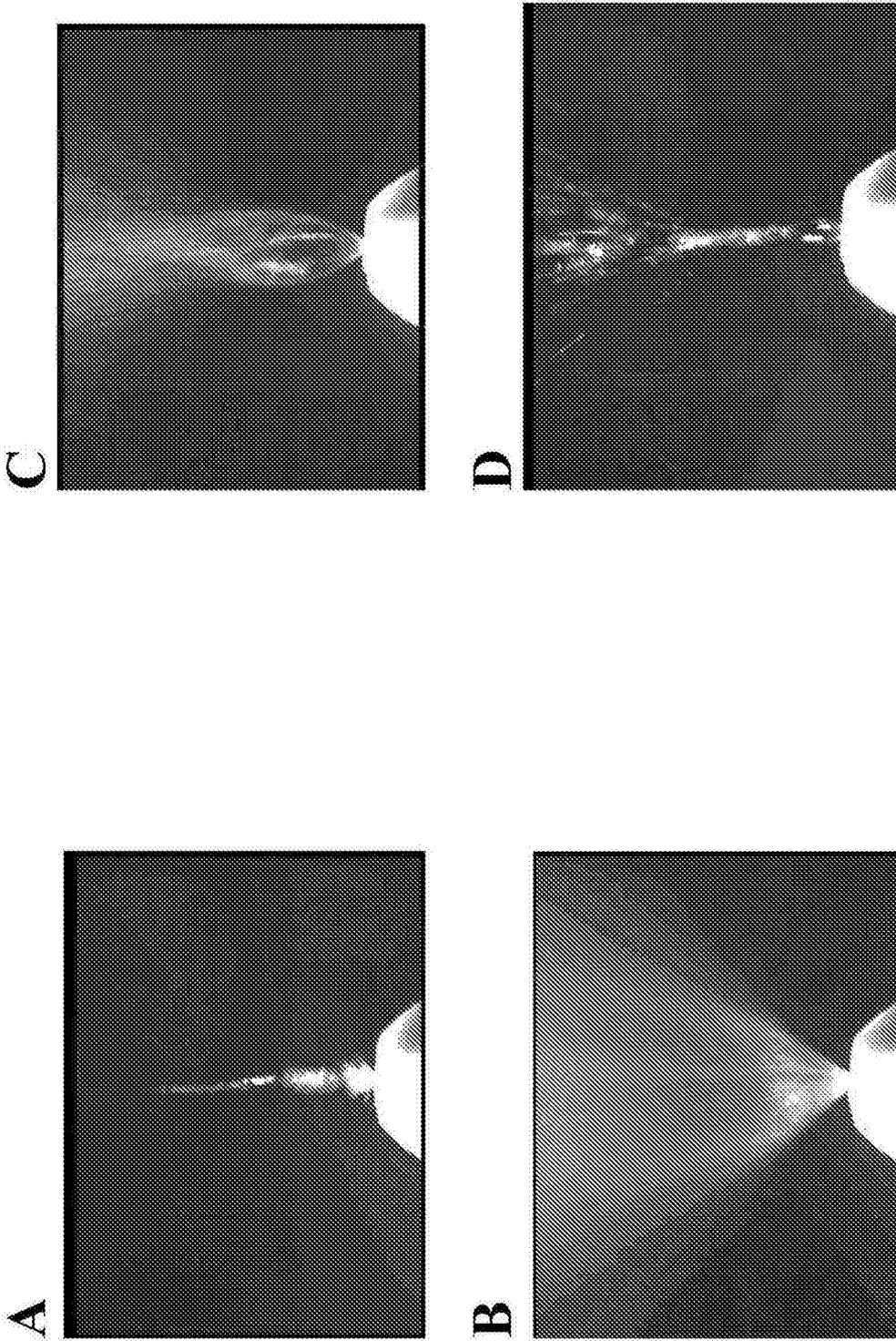


图3

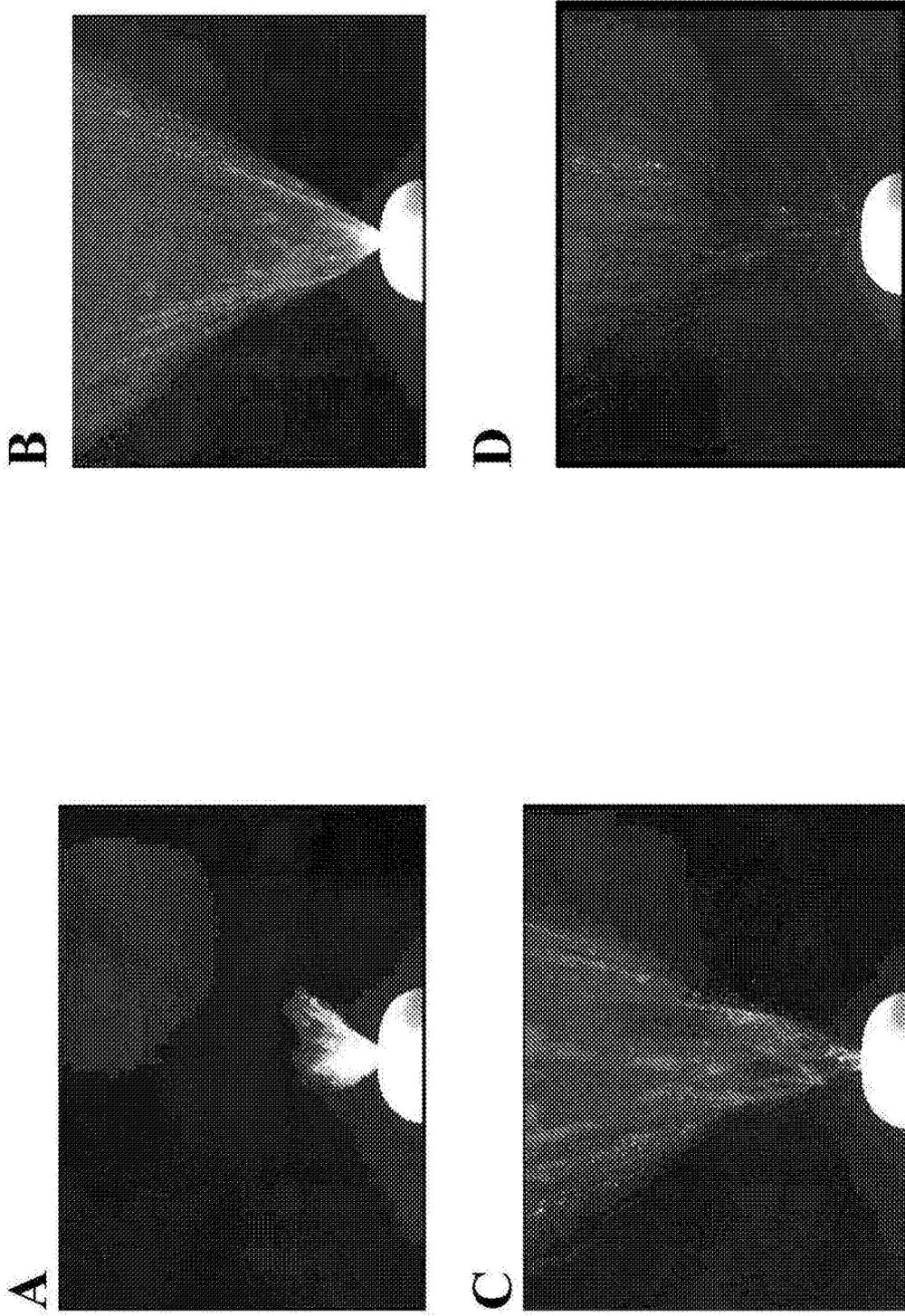


图4

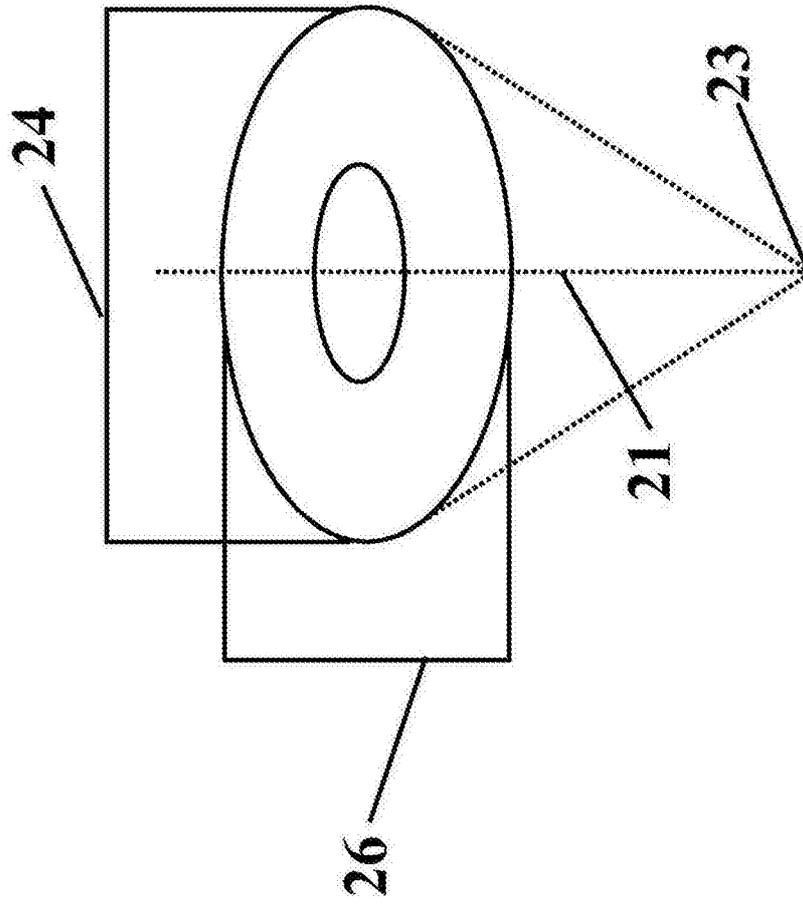


图5

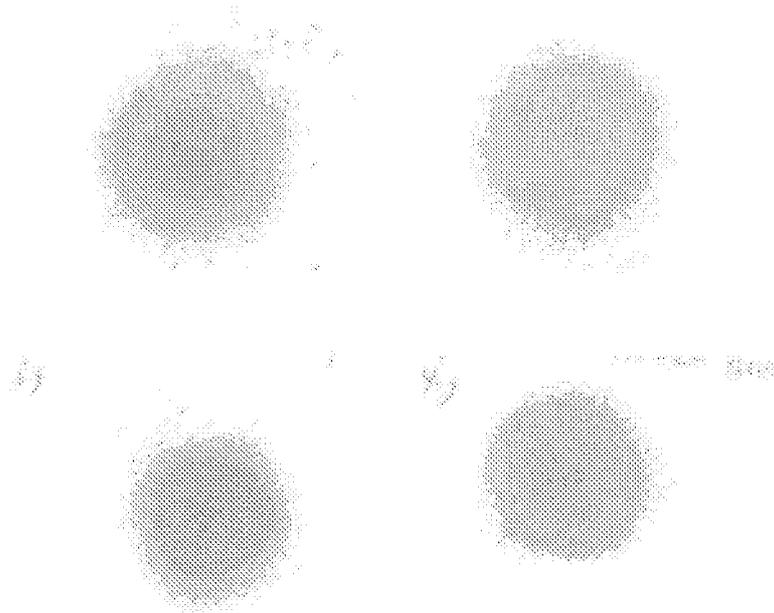


图6

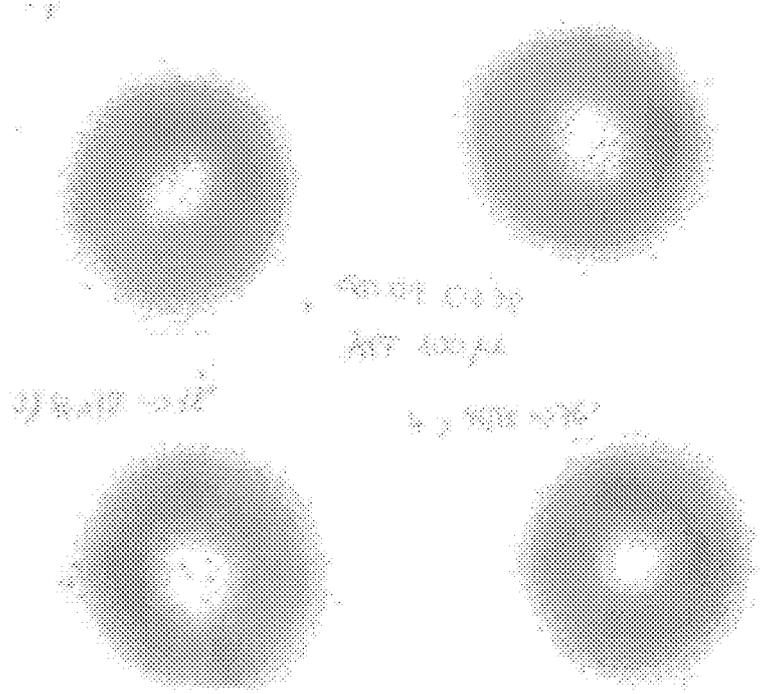


图7

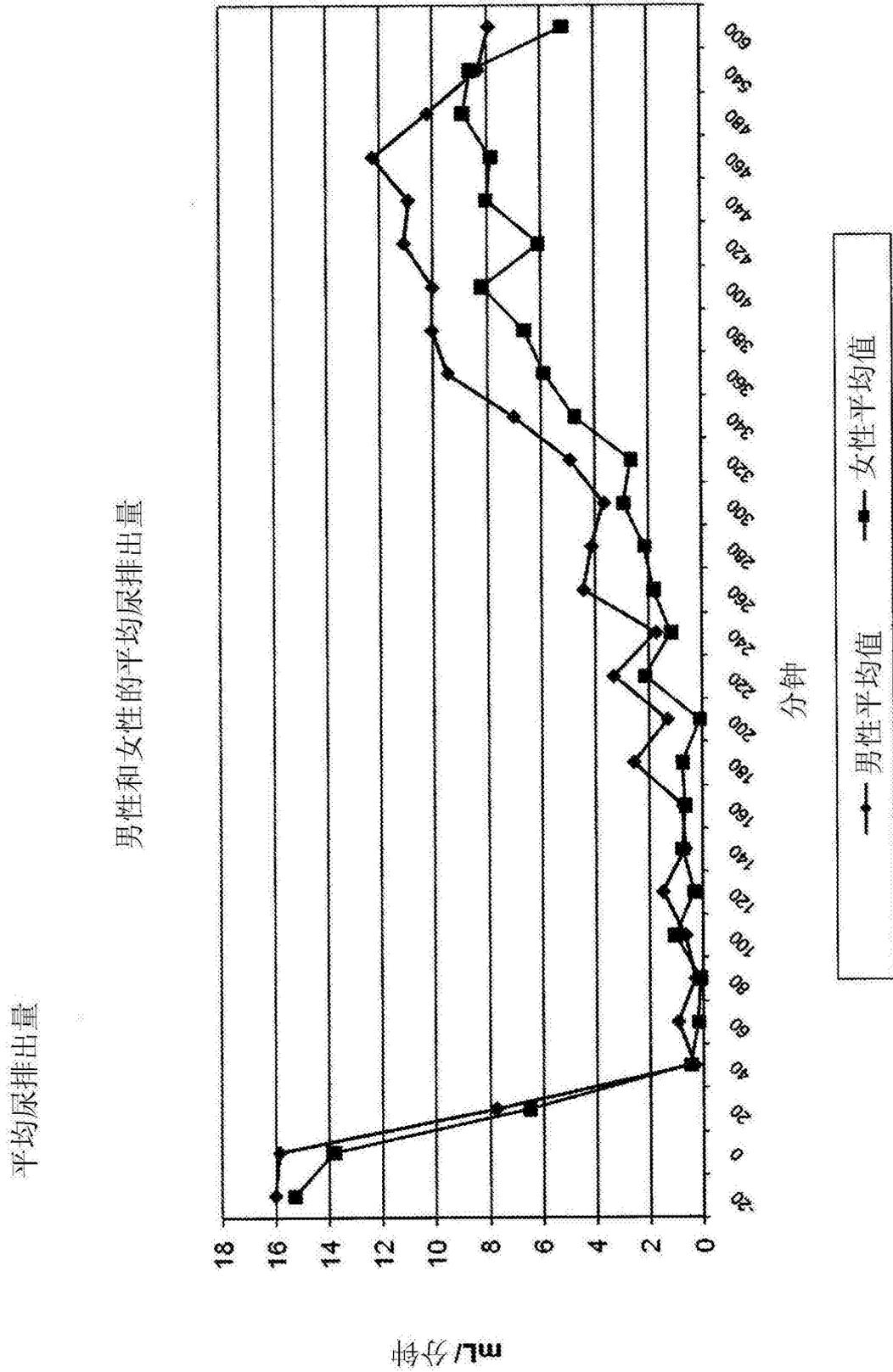


图8

平均尿液克分子渗透压浓度

男性和女性的平均尿液克分子渗透压浓度

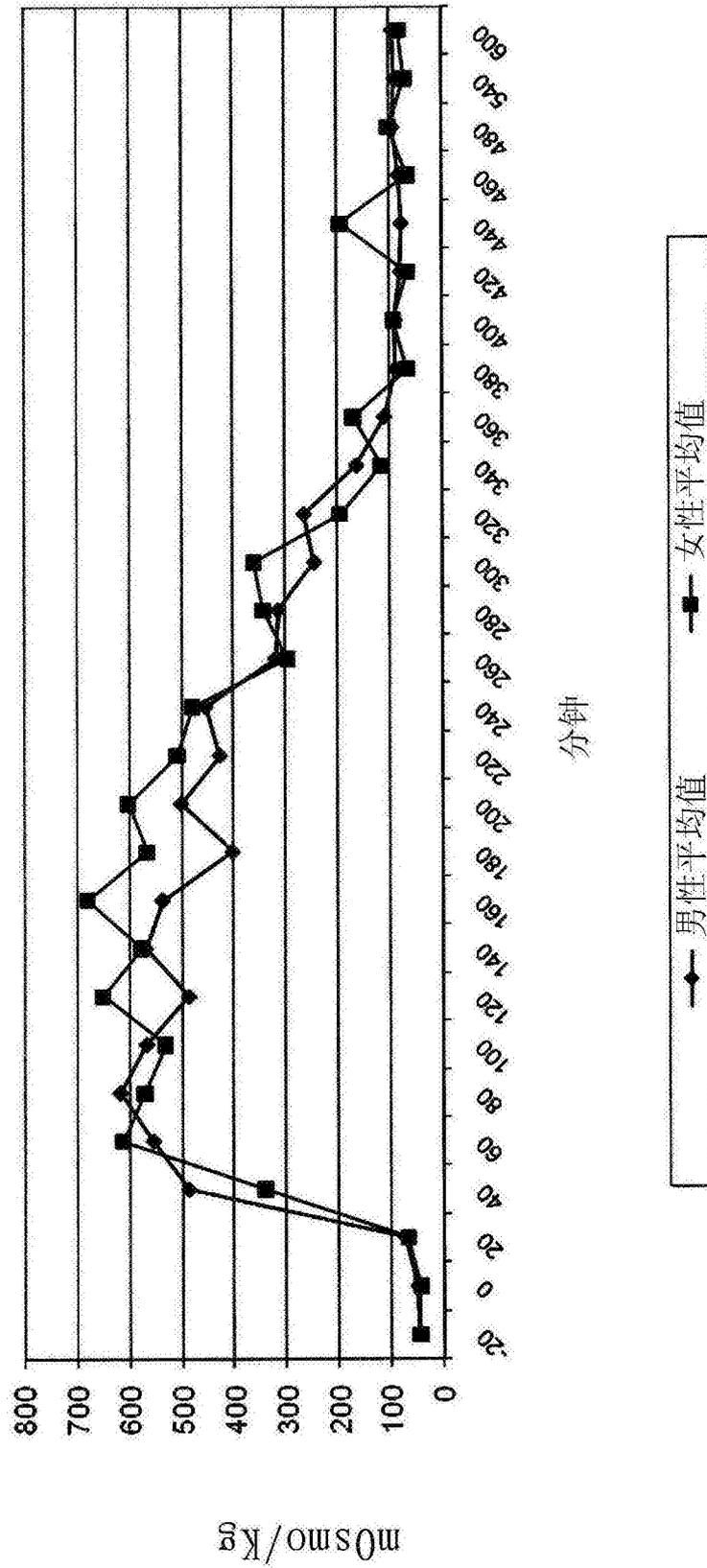


图9

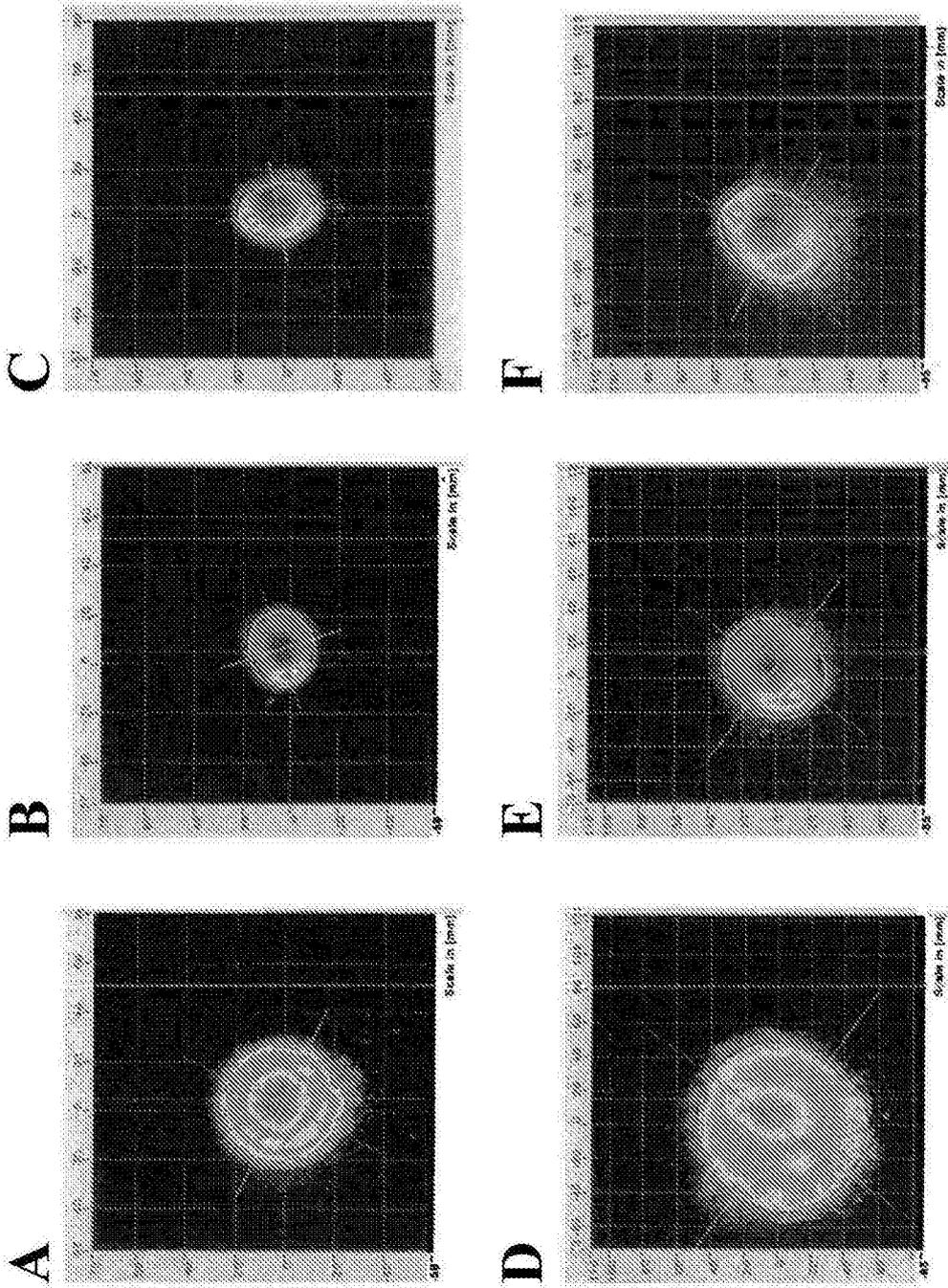


图10