



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 105832681 A

(43)申请公布日 2016.08.10

(21)申请号 201610150791.5

A61K 31/137(2006.01)

(22)申请日 2011.11.22

A61K 8/41(2006.01)

(30)优先权数据

A61Q 19/06(2006.01)

61/417,098 2010.11.24 US

A61P 27/02(2006.01)

(62)分案原申请数据

201180056619.9 2011.11.22

(71)申请人 纽赛蒂克斯公司

地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 约翰·丹尼尔·杜巴克

肯尼思·沃尔特·洛克

(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理

有限公司 11262

代理人 郑霞

(51)Int.Cl.

A61K 9/19(2006.01)

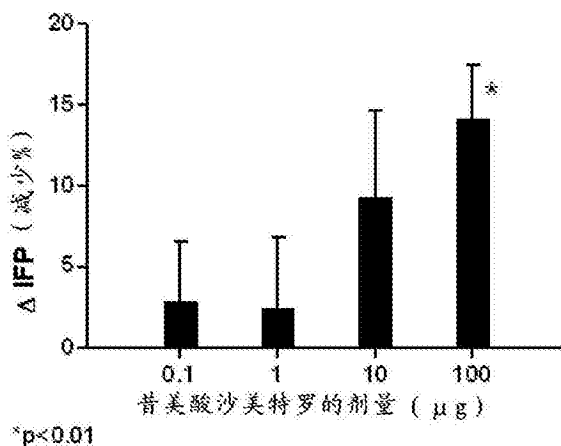
权利要求书2页 说明书34页 附图1页

(54)发明名称

选择性、亲脂性及长效型 β 激动剂单一治疗调配物和用于肥胖及外形凸起的美容治疗的方法

(57)摘要

本文提供医药和美容调配物及用于局部减肥和身体外形缺陷(诸如腹部凸起)的治疗的方法,其包含可注射调配物,该调配物包含:活性组分,其基本上由可减少脂肪组织量的一或多种亲脂性长效型选择性 β -2肾上腺素能受体激动剂、或其盐、溶剂合物或多晶型物所组成;及一或多种皮下可接受的非活性组分。



1. 一种用于局部减肥的可注射调配物,基本上由下列所组成:
 - (a) 活性组分,其基本上由可减少脂肪组织量的一或多种亲脂性长效型选择性 β -2肾上腺素能受体激动剂、或其盐、溶剂合物或多晶型物所组成;及
 - (b) 一或多种皮下可接受的非活性组分。
2. 一种用于局部减肥的可注射的调配物,由下列所组成:
 - (a) 活性组分,其基本上由可减少脂肪组织量的一或多种亲脂性长效型选择性 β -2肾上腺素能受体激动剂、或其盐、溶剂合物或多晶型物所组成;及
 - (b) 一或多种皮下可接受的非活性组分。
3. 一种用于局部减肥的可注射的调配物,包含:
 - (a) 活性组分,其基本上由可减少脂肪组织量的一或多种亲脂性长效型选择性 β -2肾上腺素能受体激动剂、或其盐、溶剂合物或多晶型物所组成;及
 - (b) 一或多种皮下可接受的非活性组分。
4. 一种用于人类患者减肥的美容方法,包含皮下投与适于皮下注射的一种医药调配物,其基本上由下列所组成:
 - (a) 活性组分,其基本上由美容上有效的可减少脂肪组织量的一或多种亲脂性长效型选择性 β -2肾上腺素能受体激动剂、或其盐、溶剂合物或多晶型物所组成;及
 - (b) 一或多种皮下可接受的非活性组分。
5. 一种用于人类患者减肥的美容方法,包含皮下投与适于皮下注射的一种医药调配物,其由下列所组成:
 - (a) 活性组分,其基本上由美容上有效的可减少脂肪组织量的一或多种亲脂性长效型选择性 β -2肾上腺素能受体激动剂、或其盐、溶剂合物或多晶型物所组成;及
 - (b) 一或多种皮下可接受的非活性组分。
6. 一种用于人类患者减肥的美容方法,包含皮下投与适于皮下注射的一种医药调配物,其包含:
 - (a) 活性组分,其基本上由美容上有效的可减少脂肪组织量的一或多种亲脂性长效型选择性 β -2肾上腺素能受体激动剂、或其盐、溶剂合物或多晶型物所组成;及
 - (b) 一或多种皮下可接受的非活性组分。
7. 一种用于促使人类患者的脂肪组织中的脂肪分解的美容方法,包含皮下投与适于皮下注射的一种医药调配物,其基本上由下列所组成:
 - (a) 活性组分,其基本上由美容上有效的可减少脂肪组织量的一或多种亲脂性长效型选择性 β -2肾上腺素能受体激动剂、或其盐、溶剂合物或多晶型物所组成;及
 - (b) 一或多种皮下可接受的非活性组分。
8. 一种用于人类患者中包括腹部凸起在内的外形缺陷的美体治疗的方法,该方法包含皮下投与适于皮下注射的一种调配物,其包含:
 - (a) 活性组分,其基本上由美容上有效的可减少脂肪组织量的一或多种亲脂性长效型选择性 β -2肾上腺素能受体激动剂、或其盐、溶剂合物或多晶型物所组成;及
 - (b) 一或多种皮下可接受的非活性组分。
9. 一种通过使眼中的靶脂肪沉积接触一种组合物来治疗甲状腺性突眼症的方法,该组合物包含:

(a)活性组分,其基本上由可减少脂肪组织量的一或多种亲脂性长效型选择性 β -2肾上腺素能受体激动剂、或其盐、溶剂合物或多晶型物所组成;及

(b)一或多种皮下可接受的非活性组分。

10.如权利要求1至9中任一项所述的方法或调配物,其中该亲脂性长效型选择性 β -2肾上腺素能受体激动剂为沙美特罗、福莫特罗、它们的盐、溶剂合物或多晶型物。

选择性、亲脂性及长效型 β 激动剂单一治疗调配物和用于肥胖及外形凸起的美容治疗的方法

本申请是2011年11月22日提交的发明名称为“选择性、亲脂性及长效型 β 激动剂单一治疗调配物和用于肥胖及外形凸起的美容治疗的方法”的第201180056619.9号中国专利申请的分案申请。

相关申请的交叉引用

[0001] 本专利申请主张2010年11月24日所申请的美国临时专利申请第61/417,098号的权益,该申请以全文引用的方式并入本文中。

技术领域

[0002] 化妆品为用来使人体外貌更为出色的物质。传统上,化妆品包括护肤乳霜、乳液、粉、香水、唇膏、指甲油、眼及脸部化妆等等。美国管理化妆品的美国食品药品监督管理局(FDA)广泛地将美容视为拟被施用在人体用以清洁、美化、促进吸引力或改变外貌但不显著影响身体结构或功能的物质。

[0003] 储存于人体中的脂肪会不对称地累积在身体内,对于某些个人而言被认为是美容瑕疵。例如,有些人的脂肪可能主要累积在内脏区域,而其他则主要累积在皮下组织。性别造成的差异也可能很明显,女性于大腿和臀侧部累积脂肪,而男性则累积在腰部。女性可累积大腿的脂肪沉积,其具有皱折或“橘皮(peau d'orange)”外观,造成所谓橘皮组织(cellulite)的情况。橘皮组织可能与皮肤结构有关,其造成真皮下脂肪疝脱(subdermal fat herniation),有时被称为脂肪乳突(adipose papillae)。

发明内容

[0004] 本文所述的主题为提供用于人类皮下减肥的美容和医药的单一治疗调配物。特别是,本文所述为皮下和经皮的医药及美容的单一治疗调配物和用以治疗局部肥胖的方法。本文还提供医药及/或美容调配物,在某些情况下,用以减少个体中的局部脂肪沉积。

[0005] 在一方面,本文提供用以局部减肥的可注射调配物,包含:(a)活性组分,其基本上由可减少脂肪组织量的一或多种亲脂性长效型选择性 β -2肾上腺素能受体激动剂、或其盐、溶剂合物或多晶型物所组成;及(b)一或多种皮下可接受的非活性组分。在另一方面,本文提供用于人类患者减肥的美容方法,包含皮下投与适于皮下注射的调配物,该调配物包含:(a)活性组分,其基本上由美容上有效的可减少脂肪组织量的一或多种亲脂性长效型选择性 β -2肾上腺素能受体激动剂、或其盐、溶剂合物或多晶型物所组成;及(b)一或多种皮下可接受的非活性组分。在又一方面,本文提供一种用于促使人类患者的脂肪组织中的脂肪分解的美容方法,包含皮下投与适于皮下注射的调配物,该调配物包含:(a)活性组分,其基本上由美容上有效的可减少脂肪组织量的一或多种亲脂性长效型选择性 β -2肾上腺素能受体激动剂、或其盐、溶剂合物或多晶型物所组成;及(b)一或多种皮下可接受的非活性组分。在一其他方面,本文提供一种用于身体外形缺陷(如人类患者中的腹部凸起)的美体治疗的方法,该方法包含皮下投与适于皮下注射的调配物,该调配物包含:(a)活性组分,其基本上由

美容上有效的可减少脂肪组织量的一或多种亲脂性长效型选择性 β -2肾上腺素能受体激动剂、或其盐、溶剂合物或多晶型物所组成;及(b)一或多种皮下可接受的非活性组分。在一方面,提供了一种用于人类患者面颊外形缺陷的美容治疗的方法,该方法包含使面颊中的标靶脂肪沉积与一种组合物接触,该组合物包含:(a)活性组分,其基本上由美容上有效的可减少脂肪组织量的一或多种亲脂性长效型选择性 β -2肾上腺素能受体激动剂、或其盐、溶剂合物或多晶型物所组成;和(b)一或多种皮下可接受的非活性组分。在另一方面,本文提供用于治疗甲状腺性突眼症的组合物、调配物、方法及系统,其通过使眼中的标靶脂肪沉积接触组合物,该组合物包含:(a)活性组分,其基本上由可减少脂肪组织量的一或多种亲脂性长效型选择性 β -2肾上腺素能受体激动剂、或其盐、溶剂合物或多晶型物所组成;及(b)一或多种皮下可接受的非活性组分。

附图说明

[0006] 图1说明在SC注射入脂肪块之后昔美酸沙美特罗(Salmeterol xinafoate)对于改变腹股沟附近脂肪块重(Δ IFP)(减少%,平均值 $\pm$ SEM)的影响。

[0007] 图2显示经2D-超声测定SC昔美酸沙美特罗(SX)对于Yucatan小型猪的自基线背部脂肪厚度改变的影响。

具体实施方式

[0008] 脂肪组织是身体主要的能量贮藏组织。脂肪细胞(或是脂肪细胞)以三酸甘油酯的形式储存能量。三酸甘油酯可从脂肪贮藏中游离出来,以经由激素诱导的三酸甘油酯水解提供热能给身体。此过程释放出游离或非酯化脂肪酸和甘油至血液中供其他身体组织使用。三酸甘油酯自脂肪贮藏的分解被称为脂肪分解(lipolysis)。新脂肪细胞的生长也会发生,其被称为脂肪生成(adipogenesis)。控制身体内脂肪分解的主要的神经传导物质为儿茶酚胺类(catecholamines)肾上腺素(epinephrine)和正肾上腺素(norepinephrine)。脂肪组织有 β -1、2及3肾上腺素能受体和 α -2肾上腺素能受体。在脂肪组织中 β -肾上腺素能受体激动剂(“ β -肾上腺素能激动剂”)结合至 β -肾上腺素(“ β ”)受体造成脂肪细胞的脂肪分解。 β -肾上腺素能受体的活化也抑制脂肪生成。在人类中, β -2受体在脂肪细胞表面上含量最高且为受 β -肾上腺素能受体刺激的脂肪分解的主要的介质。由 β -肾上腺素能激动剂所刺激的脂肪分解由腺苷酸环化酶(adenylate cyclase)和增加的环腺苷单磷酸(cyclic adenosine monophosphate(环AMP,cAMP))形成所介导。

[0009] 长效型 β -2肾上腺素能受体激动剂,诸如沙美特罗(Salmeterol)和福莫特罗(formoterol),经由结合至 β 受体造成脂肪细胞的脂肪分解,以减少局部脂肪沉积或脂肪组织区域。然而,长效型 β -2肾上腺素能受体激动剂的使用伴随可能的副作用。例如长效型 β -2肾上腺素能受体激动剂的使用可能造成心血管问题,诸如心绞痛、高血压或低血压、心跳过速、心悸及心律不整。因此,虽然长效型 β -2肾上腺素能受体激动剂可减少局部脂肪沉积和脂肪组织区域,它们也可能造成心率增加和心悸。

[0010] 经发现,相较于其他长效型 β -2肾上腺素能激动剂,皮下投与适量的某些亲脂性长效型选择性 β -2肾上腺素能激动剂,在有限的全身性暴露的同时可减少局部脂肪沉积。此结果的一个可能原因在于某些长效型 β -2肾上腺素能受体激动剂的亲脂性质使得其选择性分

配到相对于血浆的脂肪组织中。进入皮下脂肪组织的某些长效型 β -2肾上腺素能受体激动剂的亲脂性至少对于激动剂的全身性相对低量做出部分贡献。经皮下或经皮注射投与本文所述的适量亲脂性长效型 β -2肾上腺素能受体激动剂可在治疗上有效减少局部脂肪沉积及/或脂肪组织,并且使得造成心血管副作用的风险降低。更确切地,本文所述的调配物经调配作为皮下或经皮投与,而非全身性投与。据此,本文所述的调配物和治疗方案经设计为用来减少皮下脂肪组织,其不同于内脏(全身性)脂肪。

特定术语汇编

[0011] 如本文所用的“美容上有效的”是指足够含量的试剂(例如选择性长效型及长效型 β -2激动剂),其会在治疗的局部位置上改善美容外表。选择性、亲脂性及长效型 β -2激动剂的“美容上有效的”量为可有效达成在美容上所想要的改善的含量。应了解的是,由于许多因素(包括例如个体的年龄、重量、一般状况、被治疗的状况、被治疗状况的严重性及指定医师的判断),“美容上有效的”量在个体与个体之间会有所不同。

[0012] 如本文所用的“美体治疗”或“美容治疗”是指为改善视觉外表的目的所实行的任何治疗。美体治疗的方法是指在治疗的局部位置上改善视觉外表的方法,其经由在治疗的局部位置上提供可改善美容外表的治疗上有效量的试剂(例如选择性、长效型及长效型 β -2激动剂)。如本文所用,身体外形缺陷的美体治疗是指为达成更自然或在美容上所想要的身体曲线所实行的任何治疗。

[0013] 如本文所用的“减少脂肪组织”量是指用来减少脂肪组织所需的亲脂性长效型 β -2肾上腺素能受体激动剂的足够含量。应了解的是,足以减少脂肪组织的含量在个体与个体之间会有所不同,这是由于亲脂性长效型 β -2肾上腺素能受体激动剂的代谢作用的差异,以及个体的年龄、重量、一般状况、被治疗状况的严重性及指定医师的判断的缘故。

[0014] 如本文所用的“甲状腺性突眼症”或“葛列夫氏眼病变(Graves' Ophthalmopathy)”或“甲状腺相关眼疾(Thyroid-associated orbitopathy)”或“葛列夫氏眼疾(Grave's orbitopathy)”是指一种眼睛病况,其特征存在于下列的一或多种:眼眶组织中的肿胀;一个或两个眼球突出(也称为突眼(exophthalmos));突出(proptosis,也就是眼睛看起来向外凸起)。在不受理论所限制下,一般相信,甲状腺性突眼症的临床症状及征兆可从机制上解释为骨性眼眶(bony orbit)中明显的组织体积的增加。扩张的眼眶组织进一步造成眼球的位移及损害静脉和淋巴液自眼眶中的流出。这些改变与炎症的细胞因子(cytokines)及其他介质的局部产生的结合造成突出、眼眶周围水肿、结膜红斑(conjunctival erythema)及/或结膜水肿(chemosis)。

[0015] “实质上不含”特定化合物或物质的调配物是含有等于或少于微量或是在治疗上或美容上无意义含量的特定化合物或物质的含量。例如“实质上不含”糖皮质类固醇的调配物含有等于或少于微量或是在治疗上或美容上无意义含量的糖皮质类固醇的含量。

[0016] 如本文所述的“使得造成心血管副作用的风险降低或降至最低”的含量是指所用的亲脂性长效型 β -2肾上腺素能受体激动剂不会造成临床上显著的心血管副作用的含量。应了解的是,所用的含量在个体与个体之间会有所不同,这是由于亲脂性长效型 β -2肾上腺素能受体激动剂的代谢作用的差异,以及个体的年龄、重量、一般状况、被治疗状况的严重性及指定医师的判断的缘故。

[0017] “血浆浓度”是指在个体的血浆中物质(诸如治疗剂)的浓度。需了解的是,由于治

疗剂的代谢作用的变化性,治疗剂的血浆浓度在个体之间会有很多倍的差异。根据一方面,长效型 β -2肾上腺素能受体激动剂的血浆浓度在个体与个体之间会有所不同。同样地,在一些实施方案中,诸如最大血浆浓度值($C_{\max}$)或到达最大血浆浓度的时间值($T_{\max}$)或血浆浓度时间曲线下的总面积值(AUC)在个体与个体之间会有所不同。由于这样的变化性,构成亲脂性长效型 β -2肾上腺素能受体激动剂的“治疗上有效量”所必要的含量在个体与个体之间会有所不同。需了解的是,在一些实施方案中,当揭示对于个体群组的平均血浆浓度时,这些平均值包括实质变异。

[0018] “药效学”是指决定所观察到的与作用部位的药物浓度相关的生物反应的因子。

[0019] “药物动力学”是指决定在作用部位的适当药物浓度的达成及维持的因子。

[0020] “可测量的血浆浓度”,通常以测量每毫升(mL)、分升(dL)或公升(L)的血浆中含有毫克(mg)、微克(μ g)或毫微克(ng)的投药后被吸收进入血流中的治疗剂来描述血浆浓度。此领域的人员能够度量亲脂性长效型 β -2肾上腺素能受体激动剂的血浆浓度。

[0021] 一些实施方案包含亲脂性 β 肾上腺素能激动剂的旋光纯同分异构体,其可改善脂肪分解及脂肪生成的抑制,并使得造成潜在心血管副作用的风险降低。在一些实施方案中,这些旋光纯同分异构体允许调配物包含较大装填量的活性组分,例如排除不具有生理作用、较少生理作用、负面作用及/或逐渐损害生理作用的一或多种同分异构体。移除外消旋混合物中的不想要的组分可分离出活性同分异构体(或高活性异构体),从而经由移除非活性组分来使得更多高活性异构体被装填至特定调配物中。

[0022] 一个分子的两个立体源中心一般产生两种非对映异构体,在本文中称为(R^* , R^*)和(R^* , S^*),以及它们的对映异构体。非对映异构体为立体同分异构体但不是对映异构体,换言之,一个非对映异构体的镜像无法和另一个非对映异构体重叠。对映异构体为互为镜像的立体同分异构体。外消旋物为1:1的对映异构体的混合物。(R^* , R^*)非对映异构体的对映异构体被称为(R , R)和(S , S)对映异构体,其互为镜像,因此具有一些共同的化学及物理性质,例如熔点。相似地,(R , S)和(S , R)同分异构体为(R^* , S^*)对映异构体的对映异构体。举例来说,一些实施方案包含亲脂性 β -2激动剂的旋光纯同分异构体,例如(R)-沙美特罗。

[0023] 另外,在一些实施方案中,长效型选择性 β -2激动剂为亲脂性的,从而提供在脂肪组织中具活性的医药及/或美容调配物。在一些实施方案中,亲脂性激动剂为沙美特罗。在进一步的实施方案中,沙美特罗的亲脂性延长暴露于脂肪组织中。在一些实施方案中,试剂不是沙美特罗,但和沙美特罗具有相似的亲脂性。

[0024] 相较于其他长效型 β -2肾上腺素能受体激动剂(像例如福莫特罗(formoterol)),沙美特罗具有高脂质溶解性,而可延长其在脂肪组织中及/或在一或多种脂肪细胞中的滞留时间。皮下调配物的一些实施方案包含高亲脂性 β -肾上腺素能激动剂,其可降低或消除由于脂肪组织中分配及隔离(sequestration)而对于缓释或控释载体的需要,从而延长治疗作用。在一些实施方案中,使用具有至少约1000或至少约10,000比1的油水分配系数的亲脂性 β -肾上腺素能激动剂。例如,沙美特罗的亲脂性为高于沙丁胺醇(albuterol)至少10,000倍,沙丁胺醇为一种短效型亲水性 β 肾上腺素能激动剂。

[0025] “治疗期间”被定义为患者处于医师看护或指导的时期,其在患者与患者之间会有所不同,且可能取决于投与患者的亲脂性长效型 β -2肾上腺素能受体激动剂的代谢作用、个体的年龄、重量、一般状况、被治疗状况的严重性及指定医师的判断。在一些实施方案中,治

疗期间包含介于1周和52周之间、多于52周或介于1和52之间的任何周数。

[0026] “每周剂量”为在一周期间投与患者的活性组分的总量。例如在一周期间给与多于单次投药的情况中,每周剂量为在该周期间发生的每次投药中提供给患者的活性组分总量。

[0027] “给药周期”为在一段期间内投与患者的剂量的频率。

[0028] “单次剂量”为单次就诊期间由医护人员投与至患者的活性组分总量,或是在自行投药的情形下,单次剂量为患者单次自行投药所投与的活性组分总量。

[0029] 在一些实施方案中,单次剂量被分为较小的量并以一份或多份“亚剂量”投与至患者。在一些实施方案中,每份“亚剂量”经由注射(例如使用注射器)经皮下传送至患者,或是经皮投与至患者。

[0030] 词组“患者”和“个体”在本文中可交换使用。在一些实施方案中,患者或个体为人类。在其他或另外的实施方案中,患者或个体为动物。在一些实施方案中,动物为人类、常见的家庭宠物,包括例如猫或犬,或动物界中的物种。在一些实施方案中,患者为非鼠科的动物。

亲脂性、选择性及长效型 β -2肾上腺素能受体激动剂

[0031] 在一方面,本文提供适用于皮下或经皮投药的医药及/或美容调配物,以及包含皮下或经皮投与医药及/或美容调配物至患者的治疗方法(包括所有本文所述的治疗方法)。在一些实施方案中,医药及/或美容调配物包含用于局部减肥的可注射的调配物,其基本上由下列所组成:(a)活性组分,其基本上由可减少脂肪组织量的一或多种亲脂性长效型选择性 β -2肾上腺素能受体激动剂、或其盐、溶剂合物或多晶型物所组成;及(b)一或多种皮下可接受的非活性组分。在进一步或另外的实施方案中,本文提供的调配物包含用于局部减肥的可注射的调配物,由下列所组成:(a)活性组分,其基本上由可减少脂肪组织量的一或多种亲脂性长效型选择性 β -2肾上腺素能受体激动剂、或其盐、溶剂合物或多晶型物所组成;及(b)一或多种皮下可接受的非活性组分。在其他或另外的实施方案中,本文提供的调配物包含用于局部减肥的可注射的调配物,包含:(a)活性组分,其基本上由可减少脂肪组织量的一或多种亲脂性长效型选择性 β -2肾上腺素能受体激动剂、或其盐、溶剂合物或多晶型物所组成;及(b)一或多种皮下可接受的非活性组分。在本文所述的方法与调配物的特定实施方案中,可注射调配物实质上不含糖皮质类固醇。

[0032] 在一些实施方案中,本文提供医药及/或美容调配物和包含投与医药及/或美容调配物至患者的治疗方法,其中调配物适于皮下投药。在进一步或另外的实施方案中,医药及/或美容调配物适于经皮投药。

[0033] 在一些实施方案中,医药及/或美容调配物包含亲脂性长效型选择性 β -2肾上腺素能受体激动剂、或其盐、旋光同分异构体、外消旋物、溶剂合物或多晶型物。例如,在一些实施方案中,亲脂性长效型选择性 β -2肾上腺素能受体激动剂为沙美特罗(包括各种盐形式,诸如昔美酸盐)。在进一步或另外的实施方案中,亲脂性长效型选择性 β -2肾上腺素能受体激动剂为福莫特罗(包括各种盐形式,诸如富马酸盐及糠酸盐)。

[0034] 在其他实施方案中,医药及/或美容调配物基本上由亲脂性长效型选择性 β -2肾上腺素能受体激动剂、或其盐、旋光同分异构体、外消旋物、溶剂合物或多晶型物所组成。

[0035] 在一方面,本文提供适于皮下或经皮投药的医药及/或美容调配物,包含亲脂性长

效型选择性 β -2肾上腺素能受体激动剂,包括例如沙美特罗或2-(羟甲基)-4-{1-羟基-2-[6-(4-苯丁氧基)己基氨基]乙基}酚、或其盐类、旋光同分异构体、外消旋物、溶剂合物或多晶型物,而当以适当含量被使用且经皮或皮下投与时,可在有限的全身性暴露的同时提供用于减少局部脂肪沉积及/或脂肪组织的治疗作用,从而使得造成心血管副作用的风险降低。在一个实施方案中为用于减少脂肪组织及/或减少局部脂肪沉积的皮下或经皮制剂,包含可减少脂肪组织量的亲脂性长效型选择性 β -2肾上腺素能激动剂,其中当经皮下或经皮投与时调配物不会导致全身性高含量。在另一实施方案中,亲脂性长效型选择性 β -2肾上腺素能受体激动剂为沙美特罗。在又一实施方案中,激动剂为沙美特罗的多晶型物,像例如多晶型物I和II。此种皮下或经皮的制剂提供需要用来减少脂肪组织及/或减少局部脂肪沉积的所需的沙美特罗组织浓度,并且同时使得造成通常与 β -2肾上腺素能受体激动剂(包括其他长效型 β -2肾上腺素能受体激动剂)投药相关的副作用的风险降至最低或降低。另外,皮下或经皮制剂中沙美特罗的使用提供治疗上有效的剂量,同时不会产生当使用其他长效型 β -2肾上腺素能受体激动剂时(像例如福莫特罗)所发现的相对高的全身性含量。

[0036] 在另一方面,本文提供适于皮下或经皮投药的医药及/或美容调配物及包含皮下或经皮投与医药及/或美容调配物至患者的治疗方法(包括本文所述的所有治疗方法),其中医药及/或美容调配物包含 β -2肾上腺素能受体激动剂。

[0037] 在一些实施方案中,本文提供医药及/或美容调配物及治疗方法,该调配物包含 β -2肾上腺素能受体激动剂、或其盐、旋光同分异构体、外消旋物、溶剂合物或多晶型物,其特征为下列特性中的至少一种:亲脂性; β -2肾上腺素能受体的选择性;及长效型。在一些实施方案中, β -2肾上腺素能受体激动剂对 β -2肾上腺素能受体具有选择性。在进一步或另外的实施方案中, β -2肾上腺素能受体激动剂为亲脂性的。在进一步或另外的实施方案中, β -2肾上腺素能受体激动剂为长效型。

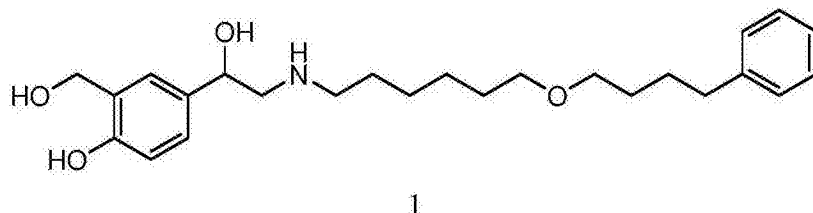
[0038] 在一些实施方案中, β -2肾上腺素能受体激动剂为班布特罗(bambuterol)、比托特罗(bitolterol)、溴沙特罗(broxaterol)、卡布特罗(carbuterol)、卡莫特罗(carmoterol)、克仑特罗(clenbuterol)、异丁特罗(ibuterol)、磺酰特罗(sulfonterol)、异丙肾上腺素(isoproterenol)、曲托奎酚(trimetoquinol)、福莫特罗、脱福莫特罗(desformoterol)、海索那林(hexoprenaline)、异丁特罗、茛达特罗(indacaterol)、异他林(isoetharine)、异丙肾上腺素(isoprenaline)、异丙肾上腺素(isoproterenol)、左旋沙丁胺醇(levabuterol)、奥西那林(metaproterenol)、吡库特罗(picumeterol)、吡布特罗(pirbuterol)、丙卡特罗(procaterol)、瑞普特罗(reproterol)、利米特罗(rimiterol)、沙丁胺醇(salbutamol)、沙美特罗、磺酰特罗、特布他林(terbutaline)、曲托奎酚、妥洛特罗(tulobuterol)、TA-2005(8-羟基-5-((1R)-1-羟基-2-(N-((1R)-2-(4-甲氧基苯基)-1-甲基乙基)-氨基)乙基)-喹啉酮盐酸盐)、QAB-149(诺华)、TA-2005、GSK-159797或GSK-642444、或其盐、旋光同分异构体、外消旋物、溶剂合物或多晶型物。

[0039] 在一些实施方案中, β -2肾上腺素能受体激动剂为长效型并选自于沙美特罗、福莫特罗、班布特罗或克仑特罗。在进一步或另外的实施方案中, β -2肾上腺素能受体激动剂为超长效的特定类型的长效型。在一些实施方案中,超长效型 β -2肾上腺素能受体激动剂选自于茛达特罗、卡莫特罗、QAB-149、CHF-4226、TA-2005、GSK-159797及GSK-642444。

[0040] 在一些实施方案中,本文提供医药及/或美容调配物,包含活性组分,其基本上由

可减少脂肪组织量的亲脂性长效型选择性 β -2肾上腺素能受体激动剂或其盐、旋光同分异构体、外消旋物、溶剂合物或多晶型物所组成,及至少一种皮下或经皮可接受的非活性组分。在一个实施方案中,亲脂性长效型选择性 β -2肾上腺素能受体激动剂相对于血浆选择性地分配到脂肪组织中。

[0041] 在另一实施方案中,亲脂性长效型选择性 β -2肾上腺素能受体激动剂为沙美特罗($\pm$ 2-(羟甲基)-4-[1-羟基-2-[6-(4-苯丁氧基)己基氨基]乙基]-酚、CAS编号94749-08-3,下面以化合物1显示)。



[0042] 在其他实施方案中,亲脂性、长效型、选择性 β -2激动剂为沙美特罗的多晶型物。在进一步的实施方案中,多晶型物为多晶型物I或II。在进一步的实施方案中,调配物使用沙美特罗多晶型物的混合物。在又一实施方案中,亲脂性长效型选择性 β -2肾上腺素能受体激动剂的盐为昔美酸盐。在一些实施方案中,亲脂性长效型选择性 β -2肾上腺素能受体激动剂为昔美酸沙美特罗。

[0043] 一些实施方案经由使用医药及/或美容组合物来提供肾上腺素的调节,包含皮下或经皮投与可减少脂肪组织的、亲脂性、长效型选择性 β -2受体激动剂活性组分,其可单独投与(作为单一试剂疗法)或与至少一种第二活性组分组合投与(作为组合疗法)。因此,在一些实施方案中,医药及/或美容调配物(及本文提供的相对应的治疗方法)基本上由亲脂性、长效型、选择性 β -2激动剂(例如沙美特罗)、生理上可接受的盐、旋光同分异构体、外消旋物、溶剂合物、多晶型物或其组合所组成,其中调配物适合用于皮下或经皮投药。在进一步或另外的实施方案中,医药及/或美容调配物包含亲脂性、长效型、选择性 β -2激动剂(例如沙美特罗)、生理上可接受的盐、旋光同分异构体、外消旋物、溶剂合物、多晶型物或其组合,及至少一种第二活性组分,其中调配物适合用于皮下或经皮投药。

[0044] 在一些实施方案中使用亲脂性、长效型、选择性 β -2激动剂(例如沙美特罗)。在其他实施方案中, β -2激动剂的盐、旋光同分异构体、外消旋物、多晶型物及/或溶剂合物具有所要的活性,因而提供于本文中。除非特别指明,否则提及活性组分(例如沙美特罗)包括该化合物本身以及生理上可接受的相似物、盐、旋光同分异构体、外消旋物、多晶型物、溶剂合物或其组合。

[0045] 在一些实施方案中,沙美特罗被用于本文所述的组合物和方法中。取决于组织,沙美特罗会显示出部分激动剂活性,一般相信其可降低受体的脱敏作用,且会限制抑制蛋白(arrestin)的信号传导,而产生较少的受体向下调节作用。在一些实施方案中,沙美特罗以其生理上可接受的盐、旋光同分异构体、外消旋物、溶剂合物及/或多晶型物呈现。适宜的沙美特罗的生理上可接受的盐包括(但不限于)自无机或有机酸衍生的酸加成盐,诸如盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、磷酸盐、顺丁烯二酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、苯甲酸盐、4-甲氧基苯甲酸盐、2-羟基苯甲酸盐、4-羟基苯甲酸盐、4-氯苯甲酸盐、对甲苯磺酸盐、甲磺酸盐、抗坏血酸盐、水杨酸盐、乙酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐、乳酸盐、戊二酸盐、葡萄糖酸盐、丙三酸盐

(tricarballylate)、羟基萘羧酸盐、1-羟基-2-萘羧酸盐、3-羟基-2-萘羧酸盐、油酸盐、其组合等等。在一些实施方案中,沙美特罗以1-羟基-2-萘羧酸盐(羟基萘甲酸盐,也称为昔美酸盐)来提供。

给药

[0046] 在一些实施方案中,脂肪组织长期暴露于肾上腺素能剂,特别是 β -肾上腺素能受体激动剂,会经由受体磷酸化作用和隔离作用造成受体脱敏。这些作用限制肾上腺素能调节组合物治疗脂肪组织的能力,并造成对于所要的脂肪分解及抗脂肪生成作用的药效渐减效应(tachyphylaxis),其为一种在最初剂量投药后身体经历对于激动剂的快速减低反应的状况。结果是,在脂肪组织长期暴露于 β -肾上腺素能受体激动剂的某些情况下, β -肾上腺素能受体激动剂的治疗效果是短暂的。

[0047] 短效型 β -2激动剂的重复投药时常导致药效渐减效应。然而,沙美特罗在一些系统中显出部分 β -2受体激动剂活性,其可降低伴随脂肪细胞持续暴露于完全肾上腺素能受体激动剂发生的脱敏作用。相较于短效型 β -2激动剂,在投药后脂肪分解发生的时间也较长,因为亲脂性、长效型选择性 β -2激动剂具有较长的半衰期。较长半衰期和活性的组合可减少本文所提供的医药及/或美容组合物的投药所需的频率及总剂量。因此,在一些实施方案中,并不需要组合物的每日投药或多于一次的每日投药。在一些实施方案中,本文提供经皮下或经皮投与的可减少脂肪组织的亲脂性、长效型选择性 β -2激动剂,其显示出对于 β -2受体的较高的选择性,并且在较低的剂量及/或较不频繁的剂量下,允许实质上与较低选择性 β -2激动剂相似的治疗作用。再者,选择性较高的 β -2活性可限制心脏和其他全身性副作用,在心脏副作用的情况中,其时常由心脏中 β -1受体刺激所引起。在一些实施方案中,所提供的是亲脂性、长效型 β -2激动剂的皮下或经皮调配物,其提供 β -2受体选择性同时可使得造成心脏或全身性副作用的风险降低。

[0048] 本文提供适于皮下或经皮投药的医药及/或美容调配物。

[0049] 在一些实施方案中,本文提供的医药及/或美容调配物适于皮下注射,并提供体积至多约20mL(包括例如约0.1mL、约0.3mL、约0.5mL、约0.7mL、约1.0mL、约1.1mL、约1.5mL、约2mL、约2.5mL、约3mL、约3.5mL、约4mL、约5mL、约6mL、约7mL、约8mL、约9mL或从约0.1mL至约20mL的任何其他体积)的与皮下投药相容的赋形剂。在一些实施方案中,注射体积在约0.1mL至约20mL、约0.2mL至约15mL、约0.3mL至约10mL、约0.4mL至约7mL、约0.5mL至约5mL、约0.6mL至约4mL、约0.7mL至约3mL、约0.8mL至约2mL或约1mL的范围内提供。在一些实施方案中,赋形剂的浓度保持低于1%(例如约0.05%、约0.2%、约0.3%、约0.4%、约0.5%、约0.6%、约0.8%或从约0.05%至少于约1%的任何其他浓度)。在特定实施方案中,赋形剂浓度介于约0.01%至约1%、约0.05%至约0.9%、约0.2%至约0.8%、约0.3%至约0.7%、约0.4%至约0.6%之间或约0.5%。

周期性给药时程(Periodic Dosing Schedule)

[0050] 本文提供的调配物及治疗方法的另一方面为周期性给药时程。给药周期为在一段期间投与患者的单次剂量的频率。例如在一些实施方案中,给药周期为每周一次,因此在这些情形中,患者会每周接受一次的单次剂量。在进一步或另外的实施方案中,给药周期为每周2-7次(包括介于2和7之间的任何区间数)、每周3-6次(包括介于3和6之间的任何区间数)、或每周4至5天。在一些实施方案中,给药周期为每月1至4次(包括介于1和4之间的任何

区间数)、每月2至3次、或每月一或两次。在一些实施方案中,给药周期为每年1至52次(包括介于1至52之间的任何区间数)。

[0051] 在给药周期为每周两次的一些情形中,在该周期间,患者会接受两份个别的单次剂量的半量(其为大约相等份或不相等份)。相似地,在给药周期为每周七次的一些情形中,相较于本文所提供的量,将投与至患者的每单次剂量的活性组分的量分为七份。如另一实例,在给药周期为每月一次的某些情况下,患者每月会接受为本文提供的含量的4倍的单次剂量。

次剂量(Session Dose)

[0052] 本文提供的调配物和治疗方法的另一方面为次剂量给药。单次剂量为单次就诊期间由医护人员投与至患者的活性组分总量,或是在自行投药的情形下,其为患者一次自行投药所投与的活性组分含量。本文提供的单次剂量的含量基于每周一次的给药周期,且如本文所提供,对于不同于每周一次的给药周期可调整其含量。

[0053] 在一方面中,包括某些治疗方法,包含投与本文所述的医药及/或美容调配物,所提供的是医药及/或美容调配物,其中亲脂性长效型选择性 β -2肾上腺素能受体激动剂以少于约20 μ g的亲脂性长效型选择性 β -2肾上腺素能受体激动剂、或其盐、旋光同分异构体、外消旋物、溶剂合物或多晶型物的单次剂量来提供。在一些实施方案中,亲脂性、长效型选择性 β -2激动剂为沙美特罗、或其盐、旋光同分异构体、外消旋物、溶剂合物或多晶型物。在其他实施方案中,亲脂性、长效型选择性 β -2激动剂为昔美酸沙美特罗。在进一步或另外的实施方案中,昔美酸沙美特罗以每周一次的给药周期来投与,并以本文所提供的单次剂量投与至患者。

[0054] 在一些实施方案中,单次剂量的昔美酸沙美特罗每周一次以如下的含量来投与:介于约20 μ g和约5ng、介于约20 μ g和约25ng、介于约20 μ g和约50ng、介于约20 μ g和约75ng、介于约20 μ g和约100ng、介于约20 μ g和约125ng、介于约20 μ g和约150ng、介于约20 μ g和约175ng、介于约20 μ g和约200ng、介于20 μ g和约225ng、介于约20 μ g和约250ng、介于约20 μ g和约275ng、介于约20 μ g和约300ng、介于约20 μ g和约325ng、介于约19 μ g和约350ng、介于约19 μ g和约375ng、介于约18 μ g和约400ng、介于约18 μ g和约425ng、介于约18 μ g和约450ng、介于约18 μ g和约475ng、介于约18 μ g和约500ng、介于约17 μ g和约525ng、介于约17 μ g和约550ng、介于约17 μ g和约575ng、介于约17 μ g和约600ng、介于约17 μ g和约625ng、介于约17 μ g和约650ng、介于约16 μ g和约675ng、介于约15 μ g和约700ng、介于约14 μ g和约725ng、介于约13 μ g和约750ng、介于约13 μ g和约775ng、介于约13 μ g和约800ng、介于约12 μ g和约825ng、介于约11 μ g和约850ng、介于约10 μ g和约875ng、介于约9 μ g和约900ng、介于约8 μ g和约920ng、介于约7 μ g和约940ng、介于约6 μ g和约950ng、介于约5 μ g和约960ng、介于约4 μ g和约980ng或是介于约3 μ g和约1 μ g之间。在一些实施方案中,欲被投与的亲脂性、长效型选择性 β -2激动剂为沙美特罗,且欲被投与的可减少脂肪组织量的沙美特罗为每周少于约5 μ g。

[0055] 在特定实施方案中,所提供的是经调配成为提供每日剂量的亲脂性、长效型选择性 β -2激动剂的医药及/或美容调配物。在一些实施方案中,欲被投与的亲脂性、长效型选择性 β -2激动剂为沙美特罗,且欲被投与的可减少脂肪组织量的沙美特罗为约0.001 μ g/天至约1000 μ g/天,例如约0.1 μ g/天至约100 μ g/天、约1 μ g/天至约100 μ g/天、约10 μ g/天至约100 μ g/天、约50 μ g/天至约100 μ g/天,或从约0.001 μ g/天至约1000 μ g/天的任何其他剂量的沙美

特罗。在一些实施方案中,欲被投与的亲脂性、长效型选择性 β -2激动剂为沙美特罗,且欲被投与的可减少脂肪组织量的沙美特罗为提供每周少于约5 μ g的每日剂量。

亚剂量给药

[0056] 在某些情况下,以亚剂量将单次剂量投与至患者(例如经由皮下注射、经皮施用、或其他方法)。因此,在另一方面,包括某些包含投与本文所述的医药及/或美容调配物的治疗方法,所提供的是医药及/或美容调配物,其中亲脂性长效型选择性 β -2肾上腺素能受体激动剂以至少两份亚剂量来提供。在一些实施方案中,在单周期间以单次提供给患者所有的亚剂量。在进一步或另外的实施方案中,包括某些包含投与本文所述的医药及/或美容调配物的治疗方法,活性组分以至少两份亚剂量来提供,因此在单周期间于单次提供给患者所有的亚剂量。在更进一步的实施方案中,提供给患者至少两份亚剂量。

[0057] 在一些实施方案中,提供给患者一份或多份亚剂量,其中每份亚剂量为包含亲脂性长效型选择性 β -2肾上腺素能受体激动剂的液体的单注射剂。例如在一些实施方案中,本文提供医药及/或美容调配物及包含投与医药及/或美容调配物的治疗方法,其中亲脂性长效型选择性 β -2肾上腺素能受体激动剂以下列含量提供给患者:约单份亚剂量、至少约2份亚剂量、至少约3份亚剂量、至少约4份亚剂量、至少约5份亚剂量、至少约6份亚剂量、至少约7份亚剂量、至少约8份亚剂量、至少约9份亚剂量、至少约10份亚剂量、至少约11份亚剂量、至少约12份亚剂量、至少约13份亚剂量、至少约14份亚剂量、至少约15份亚剂量、至少约16份亚剂量、至少约17份亚剂量、至少约18份亚剂量、至少约19份亚剂量、至少约20份亚剂量、至少约21份亚剂量、至少约22份亚剂量、至少约23份亚剂量、至少约24份亚剂量、至少约25份亚剂量、至少约26份亚剂量、至少约27份亚剂量、至少约28份亚剂量、至少约29份亚剂量、至少约30份亚剂量、至少约31份亚剂量、至少约32份亚剂量、至少约33份亚剂量、至少约34份亚剂量、至少约35份亚剂量或是多于约35份亚剂量。在进一步或另外的实施方案中,亲脂性长效型选择性 β -2肾上腺素能受体激动剂以下列含量提供给患者:约1至约35份亚剂量、约2至约32份亚剂量、约3至约30份亚剂量、约5至约28份亚剂量、约7至约27份亚剂量、约9至约26份亚剂量、约11至约25份亚剂量、约12至约24份亚剂量、约14至约23份亚剂量、约16至约22份亚剂量、约17至约21份亚剂量或约18至约20份亚剂量。

[0058] 在一些实施方案中,每份亚剂量以相等含量投与至患者。例如在单次剂量为约20 μ g的昔美酸沙美特罗并以20份亚剂量传送给患者的一些情形下,每份亚剂量含有约1 μ g的昔美酸沙美特罗。在其他情形下,单次剂量为约500ng并以22份亚剂量传送给患者,则每份亚剂量含有约22或23ng的昔美酸沙美特罗。在更进一步的情形下,指定医师会投与或者患者可自行投与针对投与的每份亚剂量为不相等且不同的含量的亚剂量。

[0059] 在一些实施方案中,如本文所述,至少两份亚剂量的昔美酸沙美特罗以单次剂量经由皮下注射至患者腹部区域来投与至该患者。在这些实施方案的一些中,每份亚剂量自距离最接近的第二亚剂量约2-6cm处被施用至患者。在其他实施方案中,每份亚剂量自距离最接近的第二亚剂量约4cm处被施用至患者。

[0060] 在一些实施方案中,亚剂量经由例如皮下或经皮注射投与至个体的非内脏的脂肪沉积区(包括例如皮下脂肪)。本文所述的调配物在一些实施方案中是有用的,包括(但不限于)膝盖内侧区域、上臂的中至上区(包括三头肌区)、颏下区(包括下巴下方区,例如肉垂,其被理解为在患者颏下区的多肉的皮肤褶)、腹部、髋部、大腿部内侧、大腿部外侧、臀部、患

者的上臂部、下背部、上背部及胸部。

[0061] 在某些实施方案中,所提供的是医药及/或美容调配物及包含医药及/或美容调配物的治疗方法,该医药及/或美容调配物经调配为可提供如下含量的亚剂量的昔美酸沙美特罗:介于约20 μ g和约1ng、介于约20 μ g和约2ng、介于约20 μ g和约3ng、介于约20 μ g和约4ng、介于约20 μ g和约5ng、介于约20 μ g和约6ng、介于约20 μ g和约7ng、介于约15 μ g和约8ng、介于约10 μ g和约9ng、介于约5 μ g和约10ng、介于约1 μ g和约12ng、介于约900ng和约14ng、介于约800ng和约16ng、介于约700ng和约18ng、介于约600ng和约20ng、介于约550ng和约22ng、介于约500ng和约24ng、介于约450ng和约26ng、介于约400ng和约28ng、介于约350ng和约30ng、介于约300ng和约32ng、介于约250ng和约34ng、介于约200ng和约36ng、介于约150ng和约38ng、介于约125ng和约40ng、介于约100ng和约42ng、介于约90ng和约44ng、介于约80ng和约46ng、介于约75ng和约48ng、介于约70ng和约50ng、介于约69ng和约51ng、介于约68ng和约52ng、介于约67ng和约53ng、介于约66ng和约54ng、介于约65ng和约55ng、介于约64ng和约56ng、介于约63ng和约57ng、介于约62ng和约58ng、介于约61ng和约59ng之间或是约60ng。

[0062] 在一些实施方案中,本文提供医药及/或美容调配物及包含投与医药及/或美容调配物的治疗方法,该调配物经调配为可提供如下含量的亚剂量的昔美酸沙美特罗:等于或小于约20 μ g、等于或小于约19 μ g、等于或小于约18 μ g、等于或小于约17 μ g、等于或小于约16 μ g、等于或小于约15 μ g、等于或小于约14 μ g、等于或小于约13 μ g、等于或小于约12 μ g、等于或小于约11 μ g、等于或小于约10 μ g、等于或小于约9 μ g、等于或小于约8 μ g、等于或小于约7 μ g、等于或小于约6 μ g、等于或小于约5 μ g、等于或小于约4 μ g、等于或小于约3 μ g、等于或小于约2 μ g、等于或小于约1 μ g、等于或小于约975ng、等于或小于约950ng、等于或小于约925ng、等于或小于约900ng、等于或小于约875ng、等于或小于约850ng、等于或小于约825ng、等于或小于约800ng、等于或小于约775ng、等于或小于约750ng、等于或小于约725ng、等于或小于约700ng、等于或小于约675ng、等于或小于约650ng、等于或小于约625ng、等于或小于约600ng、等于或小于约575ng、等于或小于约550ng、等于或小于约525ng、等于或小于约500ng、等于或小于约475ng、等于或小于约450ng、等于或小于约425ng、等于或小于约400ng、等于或小于约375ng、等于或小于约350ng、等于或小于约325ng、等于或小于约300ng、等于或小于约275ng、等于或小于约250ng、等于或小于约225ng、等于或小于约200ng、等于或小于约175ng、等于或小于约150ng、等于或小于约125ng、等于或小于约100ng、等于或小于约75ng、或等于或小于约50ng、或等于或小于约25ng、等于或小于约20ng、等于或小于约15ng、等于或小于约10ng、等于或小于约5ng、或等于或小于约1ng。

[0063] 经由皮下投药以供脂肪组织治疗的沙美特罗的适宜组织浓度包括从约1 μ M至约100 μ M,例如约0.01 μ M至约50 μ M、0.5 μ M至约50 μ M、约2.0 μ M至约50 μ M、约5 μ M至约50 μ M、约10 μ M至约50 μ M、约20 μ M至约75 μ M或是从约0.1nM至约100 μ M的任何其他沙美特罗的组织浓度。

药物动力学参数

[0064] 在另一方面中为医药及/或美容调配物,包括包含投与本文所述的医药及/或美容调配物的某些治疗方法,该调配物包含可减少脂肪组织量的沙美特罗、或其盐、旋光同分异构体、外消旋物、溶剂合物或多晶型物及至少一种皮下可接受的非活性组分,其中当皮下投与时,该调配物提供等于或小于约300pg/mL的沙美特罗平均血浆 C_{max} 。在一个实施方案中,

该调配物提供等于或少于约270pg/mL的沙美特罗平均血浆 $C_{\max}$ 。在一个实施方案中,该调配物提供等于或少于约250、约230、约200、约190、约180、约170、约160、约150、约140、约130、约120、约110、约100、约90、约80、约70、约60、约50、约40、约30、约20、约10、约3、约1pg/mL的沙美特罗平均血浆 $C_{\max}$,或是使用常规方法学检测不到的沙美特罗平均血浆 $C_{\max}$ 。就此应用目的而言,“使用常规方法学检测不到的”或“使用当前方法学检测不到的”意指浓度低于使用液相层析/质谱/质谱(LC/MS/MS)方法所能测得的最低定量浓度(LLOQ),本领域技术人员理解该方法为用于测定 $C_{\max}$ 量的一种类型的串联式质谱法。在更进一步或另外的实施方案中,本文所述的调配物提供介于检测不到的量至约300pg/mL、约1pg/mL至约270pg/mL、约5pg/mL至约250pg/mL、约10pg/mL至约220pg/mL、约15pg/mL至约200pg/mL、约25pg/mL至约170pg/mL、约50pg/mL至约150pg/mL或约75pg/mL至约100pg/mL的沙美特罗平均血浆 $C_{\max}$ 。

分配至脂肪组织中

[0065] 在进一步的方面中为医药及/或美容调配物,其包含可减少脂肪组织量的沙美特罗、或其盐、旋光同分异构体、外消旋物、溶剂合物或多晶型物及至少一种皮下可接受的非活性组分,其中当皮下投与时,该调配物提供介于约0.01至约0.4之间的皮下对于静脉内投药的沙美特罗的血浆 $C_{\max}$ 比率(也称为“沙美特罗分配”比)。就此应用目的而言,长效型 β -2肾上腺素能受体激动剂经皮下投与的血浆 $C_{\max}$ 对于相同长效型 β -2肾上腺素能受体激动剂经静脉内投与的血浆 $C_{\max}$ 的比率被称为“分配”比。因此,在一个实施方案中,沙美特罗的分配比为约0.01至约0.4。在另一实施方案中,沙美特罗的分配比为约0.05至约0.3。在另一实施方案中,沙美特罗的分配比为约0.1至约0.35。在进一步的实施方案中,沙美特罗的分配比为约0.1。在另一实施方案中,沙美特罗的分配比为0.05至约0.2。在进一步的实施方案中,沙美特罗的分配比为约0.1至约0.2。在又一实施方案中,沙美特罗的分配比为约0.01、约0.02、约0.03、约0.04、约0.05、约0.06、约0.07、约0.08、约0.09、约0.1、约0.11、约0.12、约0.13、约0.14、约0.15、约0.16、约0.17、约0.18、约0.19、约0.2、约0.21、约0.22、约0.23、约0.24、约0.25、约0.26、约0.27、约0.28、约0.29、约0.30、约0.31、约0.32、约0.33、约0.34、约0.35、约0.36、约0.37、约0.38、约0.39、约0.40。仅作为非限制性实例,将于0.9%生理盐水USP中的5%PEG-400中调配为各种浓度的昔美酸沙美特罗经单一静脉内注射或皮下注射投与至non-naive Gottingen小型猪。沙美特罗的分配比是以皮下投药的沙美特罗的平均血浆 $C_{\max}$ ((403+575)/2)除以静脉内投药的沙美特罗的平均血浆 $C_{\max}$ ((4950+4290)/2)计算而得。因此,在此非限制性实例中,沙美特罗的分配比经测定为0.1。在进一步的实施方案中为皮下调配物,其包含沙美特罗或像沙美特罗的化合物及皮下可接受的赋形剂,其中该调配物提供介于约0.01和约0.4之间的分配比。如本文所用,像沙美特罗的化合物为具有介于约0.01和0.4之间的分配比的化合物并提供有限的全身性暴露,因此使得造成心血管副作用的风险降低或降至最低。另外,像沙美特罗的化合物由于它们的亲脂性质也选择性地分配至脂肪组织中。在另一实施方案中,所提供的是医药及/或美容调配物,其提供介于约0.01至约0.2之间的沙美特罗分配比。在一个实施方案中,调配物提供介于约0.01至约0.3之间的沙美特罗分配比。在又一进一步的实施方案中,调配物提供约0.01、约0.02、约0.03、约0.04、约0.05、约0.06、约0.07、约0.08、约0.09、约0.1、约0.11、约0.12、约0.13、约0.14、约0.15、约0.16、约0.17、约0.18、约0.19、约0.2的沙美特罗分配比。

[0066] 在一些实施方案中,本文提供经调配为可提供单次剂量的昔美酸沙美特罗的调配

物,其含量为约5ng至约20 μ g,并且当经由皮下投与时,其含量提供介于约0.01至约0.4之间的皮下对于静脉内投药的沙美特罗血浆 C_{max} 比率。在一些实施方案中,本文提供医药及/或美容调配物,包含约5ng至约150 μ g的每周剂量的昔美酸沙美特罗。在特定的实施方案中,本文提供医药及/或美容调配物,包含少于约5 μ g的每周剂量的昔美酸沙美特罗。在进一步的实施方案中,本文提供医药及/或美容调配物,包含含量介于约1ng至约50 μ g之间的亚剂量的昔美酸沙美特罗。

[0067] 在进一步的方面中为皮下调配物,其基本上由长效型 β -2受体激动剂及其皮下可接受的赋形剂所组成,其中该调配物提供低于参考长效型 β -2受体激动剂的分配比的分配比。在一个实施方案中,皮下调配物提供低于参考长效型 β -2受体激动剂的分配比约4至6倍的分配比。在一个实施方案中,本文所述的调配物提供低于参考长效型 β -2受体激动剂的分配比约5倍的分配比。在另一实施方案中,参考长效型 β -2受体激动剂为亲脂性的。在又一实施方案中,参考长效型 β -2受体激动剂为福莫特罗。

[0068] 在又一进一步的实施方案中,沙美特罗调配物提供低于参考长效型 β -2受体激动剂约5倍的分配比,其中该参考长效型 β -2肾上腺素能受体激动剂为福莫特罗。

方法

[0069] 本文所提供的主题的另一特征为利用本文所提供的调配物的医药方法及美容方法。在一些实施方案中,本文提供用于人类患者减肥的美容方法,包含皮下投与适于皮下注射的医药或美容调配物,其基本上由下列所组成:(a)活性组分,其基本上由美容上有效的可减少脂肪组织量的一或多种亲脂性长效型选择性 β -2肾上腺素能受体激动剂、或其盐、溶剂合物或多晶型物所组成;及(b)一或多种皮下可接受的非活性组分。在另一实施方案中,本文提供用于人类患者减肥的美容方法,包含皮下投与适于皮下注射的医药调配物,其由下列所组成:(a)活性组分,其基本上由美容上有效的可减少脂肪组织量的一或多种亲脂性长效型选择性 β -2肾上腺素能受体激动剂、或其盐、溶剂合物或多晶型物所组成;及(b)一或多种皮下可接受的非活性组分。在更进一步的实施方案中,本文提供用于人类患者减肥的美容方法,包含皮下投与适于皮下注射的医药调配物,其包含:(a)活性组分,其基本上由美容上有效的可减少脂肪组织量的一或多种亲脂性长效型选择性 β -2肾上腺素能受体激动剂、或其盐、溶剂合物或多晶型物所组成;及(b)一或多种皮下可接受的非活性组分。在更进一步的实施方案中,本文提供用于促使人类患者的脂肪组织中的脂肪分解的美容方法,包含皮下投与适于皮下注射的医药调配物,其基本上由下列所组成:(a)活性组分,其基本上由美容上有效的可减少脂肪组织量的一或多种亲脂性长效型选择性 β -2肾上腺素能受体激动剂、或其盐、溶剂合物或多晶型物所组成;及(b)一或多种皮下可接受的非活性组分。在本文所述的方法及调配物的特定实施方案中,可注射调配物实质上不含糖皮质类固醇。

减少脂肪组织的方法

[0070] 在另一方面,本文提供用于减少患者脂肪组织的方法,包含投与患者医药及/或美容调配物,该调配物包含亲脂性长效型选择性 β -2肾上腺素能受体激动剂(作为单一试剂疗法)及至少一种皮下可接受的非活性组分。在一方面为用于减少个体的脂肪组织的方法,包含皮下投与医药及/或美容调配物至个体,该调配物包含活性试剂,其基本上由下列所组成:可减少脂肪组织量的亲脂性长效型选择性 β -2肾上腺素能受体激动剂、或其盐、旋光同分异构体、外消旋物、溶剂合物或多晶型物及至少一种皮下可接受的非活性组分,其中个体

中的脂肪组织被减少。在一个实施方案中,亲脂性长效型选择性 β -2肾上腺素能受体激动剂为沙美特罗。在又一实施方案中,亲脂性长效型选择性 β -2肾上腺素能激动剂的盐为昔美酸盐。

[0071] 在又一进一步的实施方案中,皮下投药使得造成心率增加或血压降低或其组合的风险降低或降至最低。在另一实施方案中,皮下投药使得造成与全身型过敏反应(anaphylaxis)相关的作用(诸如脸红、发红、心率快、胸闷、呼吸困难、虚弱昏厥、心悸、荨麻疹、萎缩、色素沉着、结节(nodularity)、坏疽、不规律或不正常的心率、阵发性支气管收缩(paroxysmal bronchoconstriction)及超敏反应(hypersensitivity reaction(诸如血管性水肿及荨麻疹))的风险降至最低。仅作为非限制性实例,包含沙美特罗的皮下调配物被投与至Gottingen小型猪。沙美特罗的分配比以上述方法来测定。因此,在此非限制性实例中,投与至小型猪的皮下调配物提供0.1的沙美特罗分配比,并使得造成心血管副作用的风险降低或降至最低。应注意的是,本文所述的降低或降至最低的风险(由于有限的全身性暴露之故)是指广义族群,并且取决于个别个体或患者,风险可能会有所不同。基本上由沙美特罗所组成的皮下调配物提供针对局部脂肪沉积的治疗效果,并使得造成与其他长效型 β -2激动剂的使用或经由其他方法投与长效型 β -2激动剂相关的副作用的风险降低或降至最低。此类副作用包括逆理性支气管痉挛(paradoxical bronchospasm)、高血压、心律不整、不正常低血压、气喘相关病况的增加、支气管痉挛、胃肠内膜发炎、不自主颤抖、心跳快、胸痛及巨大荨麻疹。

治疗局部脂肪累积的方法

[0072] 在又一方面,本文提供用于治疗患者的局部脂肪累积的方法,包含投与患者医药及/或美容调配物,其包含亲脂性长效型选择性 β -2肾上腺素能受体激动剂(作为单一试剂疗法)及至少一种皮下可接受的非活性组分。在进一步的实施方案中,用于治疗个体的局部脂肪累积的方法包含皮下投与医药及/或美容调配物至局部脂肪累积区,该调配物包含可减少局部脂肪累积量的沙美特罗、或其盐、旋光同分异构体、外消旋物、溶剂合物或多晶型物及至少一种皮下可接受的非活性组分。在进一步或另外的实施方案中,调配物提供等于约300pg/mL至使用常规方法学检测不到的含量的范围内的沙美特罗平均血浆 C_{max} ,其中该个体中的局部脂肪累积被减少。在一个实施方案中,沙美特罗相对于血浆选择性地分配至局部脂肪累积的脂肪组织中。

[0073] 同时,本文所述为用于治疗局部脂肪累积的方法,包含皮下投与个体包含活性试剂的医药及/或美容调配物,其基本上由可减少局部脂肪累积量的长效型选择性 β -2肾上腺素能受体激动剂、或其盐、旋光同分异构体、外消旋物、溶剂合物或多晶型物及至少一种皮下可接受的非活性组分所组成。在一个实施方案中,亲脂性长效型选择性 β -2肾上腺素能受体激动剂为沙美特罗。在另一实施方案中,亲脂性长效型选择性 β -2肾上腺素能激动剂的盐为昔美酸盐。在进一步的实施方案中,皮下投药使得造成心血管副作用的风险降低或降至最低(使全身性暴露减至最低)。

促使脂肪组织中的脂肪分解的方法

[0074] 如本文所论,脂肪分解及/或脂肪生成的抑制受到 β -1、2或3受体亚型的刺激。因此,对于1种、2种及/或所有3种受体的激动剂能够刺激脂肪分解及/或脂肪生成的抑制。在人类中,一般相信 β -2受体活性对于刺激脂肪分解更为重要。据信脂肪分解的活性及脂肪细

胞增生的抑制经由脂肪组织中及/或脂肪细胞上的肾上腺素能受体的调节作用来介导。

[0075] 在另一方面,本文提供用以促使脂肪组织中的脂肪分解的方法,包含皮下投与适于皮下注射的医药及/或美容调配物,包含:(a)亲脂性长效型选择性 β -2肾上腺素能受体激动剂;及(b)至少一种皮下可接受的非活性组分。在一方面为用以促使个体中脂肪分解的方法,包含皮下投与个体包含活性试剂的医药及/或美容调配物,该活性剂基本上由可减少脂肪组织量的亲脂性长效型选择性 β -2肾上腺素能受体激动剂、或其盐、旋光同分异构体、外消旋物、溶剂合物或多晶型物及至少一种皮下可接受的非活性组分所组成,其促使患者中的脂肪分解并减少所治疗区的脂肪组织。在一个实施方案中,亲脂性长效型选择性 β -2肾上腺素能受体激动剂为沙美特罗。在又一实施方案中,亲脂性长效型选择性 β -2肾上腺素能受体激动剂的盐为昔美酸盐。

外形缺陷(比如凸起)的美体治疗的方法

[0076] 一方面,本文提供用于人类患者的身体外形缺陷或畸形的美体治疗的方法,包含皮下或经皮投与调配物,其包含可减少脂肪组织量的一或多种 β -2肾上腺素能受体激动剂、或其盐、溶剂合物或多晶型物。在某些实施方案中,所治疗的体外外形缺陷为腹部外形缺陷。在某些实施方案中,所治疗的体外外形缺陷包含腹部凸起。在一些实施方案中,所治疗的体外外形缺陷为臀外形缺陷。在一个实施方案中,所治疗的体外外形缺陷为在一个或多个下列区域的凸起:颈、上臂、女性及男性乳房、腹、侧腹、背、髋、臀、大腿、膝盖及足踝。在某些实施方案中,被治疗的个体具有外形缺陷的在先治疗的经历(例如腹部整形术、抽脂或剥离式(ablative)照射或体雕设备、美塑疗法(mesotherapy)或脂肪分解剂)。

[0077] 在一些实施方案中,用于外形缺陷治疗的所投与的 β -2肾上腺素能受体激动剂对于 β -2肾上腺素能受体具选择性。在进一步或另外的实施方案中, β -2肾上腺素能受体激动剂为亲脂性的。在进一步或另外的实施方案中, β -2肾上腺素能受体激动剂为长效型。在一个实施方案中,亲脂性长效型选择性 β -2肾上腺素能受体激动剂为沙美特罗。在进一步的实施方案中,多晶型物为多晶型物I或II。在其他实施方案中,调配物使用沙美特罗多晶型物的混合物。在又一实施方案中,亲脂性长效型选择性 β -2肾上腺素能受体激动剂的盐为昔美酸盐。在一些实施方案中,亲脂性长效型选择性 β -2肾上腺素能受体激动剂为昔美酸沙美特罗。

[0078] 在进一步方面,本文提供用于身体外形缺陷(诸如人类患者中的凸起)的美体治疗的方法,包含皮下投与适于皮下注射的调配物,其包含:(a)活性组分,其基本上由美容上有效的可减少脂肪组织量的一或多种亲脂性长效型选择性 β -2肾上腺素能受体激动剂、或其盐、溶剂合物或多晶型物所组成;及(b)一或多种皮下可接受的非活性组分。在某些实施方案中,所治疗的体外外形缺陷为腹部凸起。在一些实施方案中,所治疗的体外外形缺陷为包括凸起的臀外形缺陷。在一个实施方案中,亲脂性长效型选择性 β -2肾上腺素能受体激动剂为沙美特罗。在又一实施方案中,亲脂性长效型选择性 β -2肾上腺素能受体激动剂的盐为昔美酸盐。在进一步的实施方案中,皮下投药使得造成心血管副作用的风险降低或降至最低(通过使得全身性暴露减至最低)。在一个实施方案中,调配物提供等于约300pg/mL至使用常规方法学检测不到的含量的范围内的沙美特罗平均血浆 C_{max} ,其中该个体中的身体外形缺陷被治疗。

[0079] 在一方面,提供了用于人类患者面颊外形缺陷的美容治疗的方法,其通过使面颊

中的靶脂肪沉积接触一种组合物,该组合物包含可减少脂肪组织量的一或多种 β -2肾上腺素能受体激动剂、或其盐、溶剂合物或多晶型物。在某些实施方案中,该靶脂肪沉积为颊脂。在一些实施方案中,该脂肪沉积为面颊皮下脂肪。在某些实施方案中,患者具有花栗鼠(chipmunk)面颊。在一些实施方案中,投与的 β -2肾上腺素能受体激动剂对于 β -2肾上腺素能受体具选择性。在进一步或另外的实施方案中, β -2肾上腺素能受体激动剂为亲脂性的。在进一步或另外的实施方案中, β -2肾上腺素能受体激动剂为长效型的。在一个实施方案中,亲脂性长效型选择性 β -2肾上腺素能受体激动剂为沙美特罗。在进一步的实施方案中,多晶型物为多晶型物I或II。在进一步的实施方案中,该调配物使用沙美特罗多晶型物的混合物。在又一实施方案中,亲脂性长效型选择性 β -2肾上腺素能受体激动剂的盐为昔美酸盐。在一些实施方案中,亲脂性长效型选择性 β -2肾上腺素能受体激动剂为昔美酸沙美特罗。

[0080] 在进一步的方面,提供了用于人类患者面颊外形缺陷的美容治疗的方法,该方法通过使面颊中的靶脂肪沉积接触一种组合物,该组合物包含:(a)活性组分,其基本上由美容上有效的可减少脂肪组织量的一或多种亲脂性长效型选择性 β -2肾上腺素能受体激动剂、或其盐、溶剂合物或多晶型物所组成;及(b)一或多种皮下可接受的非活性组分。在一个实施方案中,是用于人类患者面颊外形缺陷的美容治疗的方法,其通过使面颊中的靶脂肪沉积接触一种组合物,该组合物基本上包含:(a)活性成分,其基本上由美容上有效的可减少脂肪组织量的一或多种亲脂性长效型选择性 β -2肾上腺素能受体激动剂、或其盐、溶剂合物或多晶型物所组成;及(b)一或多种皮下可接受的非活性组分。在进一步的实施方案中,是用于人类患者面颊外形缺陷的美容治疗的方法,其通过使面颊中的靶脂肪沉积接触一种组合物,该组合物由下列所组成:(a)活性组分,其基本上由美容上有效的可减少脂肪组织量的一或多种亲脂性长效型选择性 β -2肾上腺素能受体激动剂、或其盐、溶剂合物或多晶型物所组成;及(b)一或多种皮下可接受的非活性组分。在一些实施方案中,患者具有花栗鼠面颊。在某些实施方案中,靶脂肪沉积为颊脂。在一些实施方案中,脂肪沉积为面颊皮下脂肪。在一个实施方案中,该亲脂性长效型选择性 β -2肾上腺素能受体激动剂为沙美特罗。在又一实施方案中,该亲脂性长效型选择性 β -2肾上腺素能受体激动剂的盐为昔美酸盐。在进一步的实施方案中,皮下投药使得造成心血管副作用的风险降低或降至最低(通过使全身性暴露减至最低)。在一个实施方案中,该调配物提供等于约300pg/mL至使用常规方法学检测不到的含量的范围内的沙美特罗平均血浆 C_{max} ,其中该受试者中的身体外形缺陷被治疗。

甲状腺性突眼症的治疗方法

[0081] 在一方面,本文提供用以治疗甲状腺性突眼症的组合物、调配物、方法及系统,其通过使眼中的靶脂肪沉积接触组合物,该组合物包含:一或多种 β -2肾上腺素能受体激动剂、或其盐、溶剂合物或多晶型物。治疗突出的方法提供于一些实施方案中,该方法经由皮下投与包含一或多种亲脂性长效型选择性 β -2肾上腺素能受体激动剂、或其盐、溶剂合物或多晶型物的组合物。

[0082] 在一些实施方案中,所投与的 β -2肾上腺素能受体激动剂对于 β -2肾上腺素能受体具选择性。在进一步或另外的实施方案中, β -2肾上腺素能受体激动剂为亲脂性的。在进一步或另外的实施方案中, β -2肾上腺素能受体激动剂为长效型。在一个实施方案中,亲脂性

长效型选择性 β -2肾上腺素能受体激动剂为沙美特罗。在进一步的实施方案中,多晶型物为多晶型物I或II。在其他实施方案中,调配物使用沙美特罗多晶型物的混合物。在又一实施方案中,亲脂性长效型选择性 β -2肾上腺素能受体激动剂的盐为昔美酸盐。在一些实施方案中,亲脂性长效型选择性 β -2肾上腺素能受体激动剂为昔美酸沙美特罗。

[0083] 在一其他方面,本文提供用于治疗甲状腺性突眼症的方法,其通过使眼中的靶脂肪沉积接触组合物,该组合物包含:(a)活性组分,其基本上由可减少脂肪组织量的一或多种亲脂性长效型选择性 β -2肾上腺素能受体激动剂、或其盐、溶剂合物或多晶型物所组成;及(b)一或多种皮下可接受的非活性组分。治疗突出的方法提供于一些实施方案中,该方法经由皮下投与组合物,该组合物包含:(a)活性组分,其基本上由可减少脂肪组织量的一或多种亲脂性长效型选择性 β -2肾上腺素能受体激动剂、或其盐、溶剂合物或多晶型物所组成;及(b)一或多种皮下可接受的非活性组分。在一些实施方案中,亲脂性长效型选择性 β -2肾上腺素能受体激动剂为昔美酸沙美特罗。

医药上及美容上可接受的赋形剂

[0084] 在一些实施方案中,本文提供的医药及/或美容调配物包含选择性、亲脂性、长效型 β -2肾上腺素能激动剂,其在所需要的浓度下为可溶解的,因此不需要共溶剂来调配可注射溶液。

[0085] 在进一步的实施方案中,本文提供的调配物包含至少一种共溶剂,其选自于约0.25至约40%聚乙二醇、或约0.5至约20%聚乙二醇、或约0.75至约10%聚乙二醇、或约1至约5%聚乙二醇、或约2至约4%聚乙二醇。在进一步或另外的实施方案中,聚乙二醇为约0.8至约1%、或为约0.9%聚乙二醇。在进一步的实施方案中,聚乙二醇为PEG400。

[0086] 在又一进一步的实施方案中,本文所述的调配物包含至少一种皮下可接受的赋形剂,其选自于约0.01至约10%聚山梨醇酯(polysorbate)、约0.05至约5%聚山梨醇酯、约0.1至约2%聚山梨醇酯、或约0.5至约1%聚山梨醇酯。在一些实施方案中,聚山梨醇酯为约0.01至约2%聚山梨醇酯。在更进一步的实施方案中,聚山梨醇酯为约0.04%。在一个实施方案中,聚山梨醇酯为聚山梨醇酯80。

[0087] 用于本文所述的调配物中的赋形剂包括(但不限于)悬浮剂、界面活性剂、增溶剂(像例如PEG 400)、稳定剂、稀释剂等等,并且应根据与亲脂性长效型 β -2肾上腺素能受体激动剂的相容性来选择。在一些实施方案中,使用聚烯羟基二醇或不同聚烯羟基二醇的混合物作为增溶剂。因为生理耐受性(physiological tolerance),来自于聚丙二醇或聚乙二醇群组的聚烯羟基二醇在此方面特别适宜。在此方面中,在本文所示的一些实施方案中使用聚乙二醇。在一些实施方案中,聚乙二醇(像例如PEG 400)被涵盖在本文中。

[0088] 在一些实施方案中,增加亲脂性长效型 β -2肾上腺素能受体激动剂(诸如沙美特罗)的生体可用率的添加剂为有机化合物、其盐、其旋光同分异构体或外消旋物、含有有机化合物或其盐的乳剂或分散剂(例如极性脂质的分散剂)或任何组合。在皮下调配物中有用的有机化合物例如氨基酸、肽、蛋白质及多糖类。肽包括双肽、三肽、寡肽,诸如胶原及明胶。在一些实施方案中,胶原及明胶为水解化的。多糖类包括例如甲壳素、环糊精、淀粉、透明质酸、葡萄聚糖、纤维素及任何衍生物、组合。在其他实施方案中,淀粉为水解化的。乳剂包括以油作为分散相的水包油乳剂及以油作为连续相的油包水分散剂。在其他实施方案中,油以植物或动物来源制成或是经合成制造。在其他实施方案中,极性脂质为一或多种磷

脂质或糖脂质或其任何组合。在一些另外实施方案中,可增加亲脂性长效型 β -2肾上腺素能受体激动剂(诸如沙美特罗)的生体可用率的添加剂被加至含有亲脂性长效型 β -2肾上腺素能受体激动剂的稳定溶液或分散剂中。

[0089] 在其他实施方案中,在投药前,以任何混合方式或次序将一或多种水溶液或分散剂加至为稳定水溶液的亲脂性长效型 β -2肾上腺素能受体激动剂(诸如沙美特罗)中。在其他实施方案中,调配物为准备好用于投药的稳定水溶液。在一些实施方案中,它为分散剂,例如悬液剂、微脂粒调配物或乳剂。在另外实施方案中,为了形成等渗溶液,调配物也包含盐,例如NaCl、KCl,及/或在其他实施方案中,它包含一或多种可建立等渗压的其他化合物。

[0090] 在其他实施方案中,用氨基酸来缓冲系统。在一些实施方案中,适宜的缓冲剂为甘氨酸、赖氨酸、精氨酸、组氨酸或甘氨酸。在其他实施方案中,缓冲剂为甘氨酸。

[0091] 在一些另外实施方案中,非离子型界面活性剂也存在于调配物中。在一些实施方案中,界面活性剂选自于嵌段共聚物(block-copolymers),诸如波洛沙姆(poloxamer),例如波洛沙姆188或聚氧乙烯山梨醇酐脂肪酸酯,诸如聚氧乙烯(20)失水山梨醇单月桂酸酯或是聚氧乙烯(20)失水山梨醇单油酸酯。本文也揭示使用聚氧乙烯(20)失水山梨醇单月桂酸酯(Tween 20)的调配物。在一个实施方案中,本文所述的调配物使用聚氧乙烯(20)失水山梨醇单油酸酯(Tween 80)。在其他实施方案中,非离子型界面活性剂以高于临界胶束浓度(CMC)的量存在。

[0092] 本文也描述用于皮下调配物中的单或双糖类(例如蔗糖)、多糖类(诸如低分子量糊精或糖醇(例如山梨糖醇、甘油或甘露糖醇)。在一些实施方案中,调配物也包含抗氧化剂,诸如酸式亚硫酸盐、抗坏血酸谷胱甘肽、乙酰半胱氨酸(acetylcystein)、生育酚、甲硫氨酸(methionin)、EDTA、柠檬酸、丁基羟基甲苯及/或丁基羟基苯甲醚。在其他实施方案中,络合剂(诸如EDTA和柠檬酸)也以用于稳定亲脂性长效型 β -2肾上腺素能受体激动剂(诸如沙美特罗)的低浓度存在。而且,在其他实施方案中,加入防腐剂,诸如苯甲醇、酚、山梨酸(sorbic acid)、对羟基苯甲酸酯(parabens)和氯甲酚。在进一步或另外的实施方案中,亲脂性选择性长效型 β -2肾上腺素能受体激动剂(诸如沙美特罗或福莫特罗)以冷冻干燥法(lyophile)来制备。在进一步或另外的实施方案中,制备经冻干的亲脂性选择性长效型 β -2肾上腺素能受体激动剂,以使得它可以经还原用于经皮下注射投药给患者。

投药途径

[0093] 可注射调配物使用任何本领域已知的方法来投与,例如使用单针、多针及/或使用无针注射设备。在一些实施方案中,调配于适宜载体中的活性组分的组织装载剂量经由注射传送。在一些实施方案中,传送包含单针注射。在一些实施方案中,传送包含使用多针阵列的注射,其在一些实施方案中于靶组织中可使得该调配物广泛分散。在一些实施方案中,将调配物以允许其分散进入在局部脂肪区中或接近局部脂肪区的适当皮下脂肪层的方式注射。

[0094] 也被涵盖于本文所提供的医药及/或美容调配物及治疗方法的传送途径的经皮调配物使用本领域任何已知的方法来投与。

[0095] 组合物的实施方案以任何适合方法来调配以供投药之用,例如如Remington:The Science And Practice Of Pharmacy(第21版,Lippincott Williams&Wilkins)中所描述

的。示范性投药途径包括(但不限于)肠胃外的、皮下的或肌肉内的。在一些实施方案中,组合经调配为可用于所想要的治疗区的注射,例如于局部脂肪沉积中或接近局部脂肪沉积。

[0096] 可使用适用于特别投药途径的任何适宜的医药上及/或美容上可接受的赋形剂。医药上及/或美容上可接受的载体的实例包括(但不限于)缓冲剂、生理盐水或其他水性媒介物。在一些实施方案中,本文所述的化合物可溶解于使用于其投药(例如皮下)的载体中。一些实施方案包含任何适宜的亲脂性载体,例如改性油(例如Cremophor®BASF,德国)、黄豆油、丙二醇、聚乙二醇、改质聚醚、其组合等等。一些实施方案包含一或多种适于皮下投药的载体或试剂。一些实施方案包含适于 β -2受体激动剂的稳定悬浮的赋形剂。在一些实施方案中,医药及/或美容调配物包含含量为约0.5%至约40%的聚乙二醇。在另一实施方案中,适于皮下投药的调配物包含含量为约0.5%至40%、约1%至约35%、约2%至约30%、约3%至约25%、约4%至约20%、约5%至约15%、约10%至约12%或为约1%、约2%、约3%、约4%、约5%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%或约40%的聚乙二醇。在进一步的实施方案中,聚乙二醇的含量为约20%。在又一进一步的实施方案中,聚乙二醇为PEG 400。在又一实施方案中,医药及/或美容调配物包含含量为0.01%至约10%的聚山梨醇酯。在另一实施方案中,适于皮下投药的调配物包含含量为约0.01%至约10%、约0.02%至约9%、约0.03%至约8%、约0.04%至约7%、约0.05%至约6%、约0.06%至约5%、约0.07%至约4%、约0.08%至约3%、约0.09%至约2%、0.1%至约1%、约0.2%至约0.5%或为约0.01%、约0.02%、约0.03%、约0.04%、约0.05%、约0.1%、约0.2%、约0.3%、约0.4%、约0.5%、约0.6%、约0.7%、约0.8%、约0.9%、约1%、约2%、约3%、约4%、约5%、约6%、约7%、约8%及约9%的聚山梨醇酯。在进一步的实施方案中,聚山梨醇酯的含量为约10%。在又一进一步的实施方案中,聚山梨醇酯为聚山梨醇酯80。在进一步或另外的实施方案中,亲脂性、选择性长效型 β -2肾上腺素能受体激动剂(诸如沙美特罗或福莫特罗)以冷冻干燥法来制备。在进一步或另外的实施方案中,经冻干的亲脂性、选择性长效型 β -2肾上腺素能受体激动剂可经还原用于经皮下注射投药给患者。

[0097] 在其他实施方案中,另一种传送的模式包含无针加压注射设备(needleless pressurized injection device)。在一些实施方案中,这些设备中,调配物经机械或气动加压(例如使用诸如氮或二氧化碳的气体),并接着将其用力推进通过小孔(orifice)进入身体组织,从而皮下传送调配物。用于无针注射的适宜调配物为已知的,例如液体、溶液、悬浮液、凝胶、胶体、乳剂及干粉。此系统的好处是相较于典型针注射系统具有广泛的分散区。在适当压力下的无针注射可用力将调配物推进至更为平面的传送型态,使调配物依循最低阻力的途径如指状放射散布。相反地,经由典型针注射的传送会造成调配物的球状的传送。无针注射也经由控制注射压力和孔大小而允许精确控制穿透深度。因此,无针注射为涵盖于此的用于治疗表面脂肪累积的调配物的皮下注射的传送方法,其可用于例如使得因脂肪造成的皮肤凹陷变为平滑。在其他实施方案中,无针注射也用于更深的脂肪累积。在其他实施方案中,无针设备同时提供简单并方便的将调配物注射到广泛横向散布的界定区域的多次注射手段。

其他病况的治疗

[0098] 在一些实施方案中,本文所述的调配物用于治疗免疫及炎症相关的皮肤病况,包

括牛皮癣、异位性皮肤炎、白斑、色素过少、纹(stria)和皱纹或皱纹(rhytids)。在一个实施方案中,皮下投与亲脂性、选择性长效型选择性 β -2激动剂以治疗人类患者的病况。在另一实施方案中, β 激动剂用于治疗免疫和发炎相关的皮肤病况。在一些实施方案中,可皮下投与的亲脂性、选择性长效型 β -肾上腺素能激动剂的治疗被用于减少兰格罕细胞移行(Langerhans cell migration)及抗原呈递(antigen presentation)。

[0099] 在一些实施方案中,皮下投与 β -2肾上腺素能受体激动剂以用于治疗皮肤皱纹及皮肤纹或肥胖纹(stretch marks)。皮肤纹的特征是皮肤变薄并伴随胶原减少及色素过少。长效型 β -肾上腺素能激动剂可促进纹中皮肤纤维母细胞的募集及增生及胶原产生。另外,它们刺激黑色素细胞使纹重新色素化(repigment)。因此,在一些实施方案中,使用基本上由可减少脂肪组织量的沙美特罗或其盐、溶剂合物或多晶型物所组成的皮下调配物来治疗这些病况。

[0100] 在一些实施方案中,投与 β -2肾上腺素能受体激动剂,以增加骨骼肌量并且造成肥大及蛋白质合成的增加,这些作用经由细胞内cAMP含量增加而介导。相似于脂肪细胞,暴露于 β -2肾上腺素能受体激动剂之下会造成受体向下调节作用。因此,所公开的调配物也被用于治疗骨骼肌损害或病况,在此增加骨骼肌量是重要的。在一些实施方案中,本文所述的方法用于增加面部肌张力并提供更为年轻的外貌。在一些实施方案中,本文所述的方法通过强化眼部肌而用于治疗斜视或弱视。

[0101] 在其他实施方案中,提供了用于减少个体的橘皮组织的方法,橘皮组织也称为adiposis edematosa、dermopanniculosis deformans、status protrusus cutis及gynoid lipodystrophy,该方法包含经由皮下方法投与皮下调配物,其基本上由长效型 β -2肾上腺素能受体激动剂及其皮下可接受的赋形剂所组成,其中该调配物可减少个体的橘皮组织。

[0102] 可使用本文所述的调配物的个体(像例如人类患者)的脂肪沉积区包括(但不限于)膝盖内侧区域、上臂中至上区(包括三头肌区)、颌下区(包括下巴下方区,例如肉垂,其被理解为在患者颌下区的多肉的皮肤褶)、腹部、髋部、大腿部内侧、大腿部外侧、臀部、患者的上臂部、下背部及胸部。

[0103] 在一些实施方案中,在局部脂肪累积中促使脂肪分解并抑制脂肪细胞生长经由减低平均脂肪细胞的直径或体积而具有额外的健康益处。大体积的脂肪细胞会积极地分泌诸如TNF- α 和白介素的促炎及有害激素(“脂肪素(adipokines)”,其造成与脂肪相关的合并症(comorbidities),诸如糖尿病。通过减小这些脂肪细胞体积可减少有害脂肪素的分泌,进而改善脂肪相关的合并症。

[0104] 在一些实施方案中,所公开的调配物(例如皮下及经皮调配物)被用于治疗阻塞型睡眠呼吸中止症(obstructive sleep apnea)。当在睡眠期间气道被暂时地阻塞时会发生阻塞型睡眠呼吸中止症,其导致组织缺氧、高血压、心脏节律不整及较高死亡风险。一般相信,咽部及软腭中过多脂肪造成这种阻塞。肥胖者具有较高的睡眠障碍发生率,而从MRI上观察到具有睡眠呼吸中止症者在腭及咽部中具有过多的脂肪。因此,在一些实施方案中,投与个体所描述的调配物以减少睡眠呼吸中止症的症状。在一些实施方案中,可经口局部投与(例如经由注射)调配物至腭或咽部。在一些实施方案中,经皮下投与调配物至颈部区域以减少阻塞症状。

例如本文公开了以下技术方案:

1. 一种用于局部减肥的可注射调配物,基本上由下列所组成:
 - (a) 活性组分,其基本上由可减少脂肪组织量的一或多种亲脂性长效型选择性 β -2肾上腺素能受体激动剂、或其盐、溶剂合物或多晶型物所组成;及
 - (b) 一或多种皮下可接受的非活性组分。
2. 一种用于局部减肥的可注射的调配物,由下列所组成:
 - (a) 活性组分,其基本上由可减少脂肪组织量的一或多种亲脂性长效型选择性 β -2肾上腺素能受体激动剂、或其盐、溶剂合物或多晶型物所组成;及
 - (b) 一或多种皮下可接受的非活性组分。
3. 一种用于局部减肥的可注射的调配物,包含:
 - (a) 活性组分,其基本上由可减少脂肪组织量的一或多种亲脂性长效型选择性 β -2肾上腺素能受体激动剂、或其盐、溶剂合物或多晶型物所组成;及
 - (b) 一或多种皮下可接受的非活性组分。
4. 一种用于人类患者减肥的美容方法,包含皮下投与适于皮下注射的一种医药调配物,其基本上由下列所组成:
 - (a) 活性组分,其基本上由美容上有效的可减少脂肪组织量的一或多种亲脂性长效型选择性 β -2肾上腺素能受体激动剂、或其盐、溶剂合物或多晶型物所组成;及
 - (b) 一或多种皮下可接受的非活性组分。
5. 一种用于人类患者减肥的美容方法,包含皮下投与适于皮下注射的一种医药调配物,其由下列所组成:
 - (a) 活性组分,其基本上由美容上有效的可减少脂肪组织量的一或多种亲脂性长效型选择性 β -2肾上腺素能受体激动剂、或其盐、溶剂合物或多晶型物所组成;及
 - (b) 一或多种皮下可接受的非活性组分。
6. 一种用于人类患者减肥的美容方法,包含皮下投与适于皮下注射的一种医药调配物,其包含:
 - (a) 活性组分,其基本上由美容上有效的可减少脂肪组织量的一或多种亲脂性长效型选择性 β -2肾上腺素能受体激动剂、或其盐、溶剂合物或多晶型物所组成;及
 - (b) 一或多种皮下可接受的非活性组分。
7. 一种用于促使人类患者的脂肪组织中的脂肪分解的美容方法,包含皮下投与适于皮下注射的一种医药调配物,其基本上由下列所组成:
 - (a) 活性组分,其基本上由美容上有效的可减少脂肪组织量的一或多种亲脂性长效型选择性 β -2肾上腺素能受体激动剂、或其盐、溶剂合物或多晶型物所组成;及
 - (b) 一或多种皮下可接受的非活性组分。
8. 一种用于人类患者中包括腹部凸起在内的外形缺陷的美体治疗的方法,该方法包含皮下投与适于皮下注射的一种调配物,其包含:
 - (a) 活性组分,其基本上由美容上有效的可减少脂肪组织量的一或多种亲脂性长效型选择性 β -2肾上腺素能受体激动剂、或其盐、溶剂合物或多晶型物所组成;及
 - (b) 一或多种皮下可接受的非活性组分。
9. 一种通过使眼中的靶脂肪沉积接触一种组合物来治疗甲状腺性突眼症的方法,该组合物包含:

(a)活性组分,其基本上由可减少脂肪组织量的一或多种亲脂性长效型选择性 β -2肾上腺素能受体激动剂、或其盐、溶剂合物或多晶型物所组成;及

(b)一或多种皮下可接受的非活性组分。

10.如实施方案1至9中任一项所述的方法或调配物,其中该亲脂性长效型选择性 β -2肾上腺素能受体激动剂为沙美特罗、福莫特罗、它们的盐、溶剂合物或多晶型物。

11.如实施方案10所述的方法或调配物,其中该亲脂性长效型选择性 β -2肾上腺素能受体激动剂为沙美特罗或其盐、溶剂合物或多晶型物。

12.如实施方案11所述的方法或调配物,其中该亲脂性长效型选择性 β -2肾上腺素能受体激动剂为昔美酸沙美特罗。

13.如实施方案1至9中任一项所述的方法或调配物,其中该亲脂性长效型选择性 β -2肾上腺素能受体激动剂为超长效型。

14.如实施方案13所述的方法或调配物,其中该超长效型亲脂性选择性 β -2肾上腺素能受体激动剂为茚达特罗或其盐、溶剂合物或多晶型物。

15.如实施方案10所述的方法或调配物,其中该亲脂性长效型选择性 β -2肾上腺素能受体激动剂为富马酸福莫特罗。

16.如实施方案12所述的方法或调配物,其中该调配物经调配为约5ng至约20 μ g的昔美酸沙美特罗含量的每周剂量。

17.如实施方案12所述的方法或调配物,其中该调配物经调配为含有约5ng至约20 μ g的昔美酸沙美特罗,并且进一步经调配为每两周一次投与患者。

18.如实施方案12所述的方法或调配物,其中该调配物经调配为含有约5ng至约20 μ g的昔美酸沙美特罗,并且进一步经调配为每个月一次投与患者。

19.如实施方案12所述的方法,其中该调配物每周一次以单次剂量约5ng至约20 μ g的昔美酸沙美特罗投与至患者。

20.如实施方案19所述的方法,其中该次剂量分为至少两份亚剂量的昔美酸沙美特罗,其中每份亚剂量为约1ng至约10 μ g的含量。

21.如实施方案12所述的方法,其中该调配物每周一次以单次剂量少于约5 μ g的昔美酸沙美特罗投与至患者。

22.如实施方案12所述的方法或调配物,其中当投与至患者时,该调配物提供等于或低于约300pg/mL的昔美酸沙美特罗的平均血浆 C_{max} 。

23.如实施方案12所述的方法或调配物,其中当投与至患者时,该调配物提供等于或低于约50pg/mL的昔美酸沙美特罗的平均血浆 C_{max} 。

24.如实施方案12所述的方法或调配物,其中当投与至患者时,该调配物提供等于或低于约10pg/mL的昔美酸沙美特罗的平均血浆 C_{max} 。

25.如实施方案10所述的方法或调配物,其中当投与至患者时,该亲脂性长效型选择性 β -2肾上腺素能受体激动剂相对于血浆选择性地分配到脂肪组织中。

26.如实施方案10所述的方法或调配物,当该亲脂性长效型选择性 β -2肾上腺素能受体激动剂经皮下投与时,提供约0.01至约0.2的分配比。

27.如实施方案12所述的方法或调配物,其中该调配物提供的亲脂性长效型选择性 β -2肾上腺素能受体激动剂的分配比至少约四倍低于福莫特罗的分配比。

28. 如实施方案4至9中任一项所述的方法, 其中该投药包含至少一次注射到患者的颞下部、患者的腹部、患者的髌部、患者的大腿部、患者的臀部、患者的背部、患者的上臂部或患者的胸部中。

29. 如实施方案28所述的方法, 其中该投药包含至少一次注射到患者的颞下部中。

30. 如实施方案28所述的方法, 其中该投药包含至少一次注射到患者的腹部中。

31. 如实施方案1至9中任一项所述的方法或调配物, 其中该可注射调配物实质上不含糖皮质类固醇。

[0105] 虽然某些实施方案已经得到描述, 这些实施方案仅以实例的方式呈现, 而并非拟定用来限制本公开的范围。本文所述的调配物、方法及系统可以各种其他形式来具体化。再者, 在不违反本公开内容的精神之下可以进行对于本文所述的调配物、方法及系统的形式的各种省略、取代及改变。随附的权利要求及它们的等价物拟定包含这些形式或修饰。

实施例

[0106] 应理解的是, 下列特定实施例仅用于说明, 而非用于限制本公开中其余的任何一个部分。本文所述的实施例参考前面部分所述的各种实施方案, 并对于所述各种实施方案提供非限制性的支持。

实施例1: 单次静脉内和皮下注射亲脂性长效型选择性 β 激动剂后的血浆药物动力学

[0107] 材料及方法: 于0.9%生理盐水USP中的5%PEG-400中, 将昔美酸沙美特罗调配为浓度0.1、1、10及100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。使用1只雄性及1只雌性non-naive Gottingen小型猪(在IV给药时为18.4至19.5kg)。动物个别分房饲养。给药方案显示于如下表1中:

注射#	途径	剂量($\mu\text{g}/\text{kg}$)	动物数
1	IV	4	1
2	SC	4	1
3	SC*	4	1
4	SC*	0.004	1
5	SC*	0.04	1
6	SC*	0.4	1

*剂量体积均等地分至5个注射部位

[0108] 每只小型猪接受单次IV注射, 随后为SC给予沙美特罗调配物。经由慢速推注(slow bolus)(1分钟; 0.0167小时)将IV剂量投与至耳缘静脉中, 而第一次SC剂量则是以沿著具有纵向脂肪库的背部(颈部区域)快速推注(bolus injection)的方式来投与。第二次SC剂量被分配于5个分开的SC注射部位。第四、第五和第六次投药为SC投药, 其以不同级的浓度(于5%PEG中0.1、1及10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的沙美特罗)分至5个注射部位。每次给药经过至少3天的洗除期(washout period)的间隔。在投药前及投药后2.00、5.00、10.0、20.0、30.0和45.0分钟及1.00、2.00、4.00、8.00和24.0小时经由头臂静脉丛(brachiocephalic plexus)采集血液样本(大约4mL)。将血液样本置于含有作为抗凝血剂的 $\text{K}_2\text{-EDTA}$ 的试管中。经由离心处理样本得到血浆, 并且在装运供分析之前冷冻保存于大约 -70°C ($\pm 15^\circ\text{C}$)之下。

[0109] 样本分析: 使用适合的液相层析/质谱/质谱(LC/MS/MS)方法分析血浆样本中的沙

美特罗。最低定量浓度(LLOQ)为2.50pg/mL。最多在采样后的14天之内分析样本。

[0110] 数据分析:对于IV点滴输注(IV infusion input)的IV数据使用WinNonlin 5.2软体、NCA模型202,以及对于血管外输注的SC数据使用NCA模型200来计算非室体药物动力学参数(Non-compartmental pharmacokinetic parameters)。在药物动力学参数的计算中使用每只动物的个别血浆浓度。名义采样时间和剂量(Nominal collection times and doses)被运用于计算中。使用线性梯形近似法(linear trapezoidal approximation(线性/对数内插法))计算血浆浓度时间曲线下的面积值(AUC)。低于定量分析下限的浓度值就计算上设定为零。最高血浆浓度(C_{max})及其发生的时间值(T_{max})经由检验来核对。在数据允许之下,半衰期值($t_{1/2}$)使用为非零值的最后3个血浆浓度值来计算。

[0111] 结果:药物动力学参数显示于表2中。沙美特罗的血浆浓度显示于表3中。沙美特罗及福莫特罗(经皮下和静脉内投药)的血浆浓度显示于图1中。有时实际采样时间与名义取样时间相差大于10%。在拟似排除相(apparent elimination phase)中的数据不适合用于计算一些动物的一些药物动力学参数(以ND(未测定)或NA(无法应用)指明)。由于在用以计算拟似末端排除速率常数(apparent terminal elimination rate constant)的拟似末端排除相(apparent terminal elimination phase)中缺乏数据,生体可用率很可能没有得到准确地计算。这影响了 AUC_{inf} 、 $t_{1/2}$ 、CL、 V_{ss} 及F的计算。这些偏差并不被认为对于药物动力学的整体结论具有显著影响。

表2:对于Gottingen小型猪进行IV及SC投药之后沙美特罗的药物动力学参数

途径	性别	动物	T_{max} (hr)	C_{max} (Pg/mL)	AUC_{inf} (pg·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	t_{last} (hr)	CL (mL/hr/kg)	V_{ss} (mL/kg)
IV	雌性	2-0623	0.0333	4950	1470	9.52	24.0	2730	22100
IV	雄性	1-0771	0.0333	4290	1750	7.89	24.0	2280	17100
SC1	4	雌性	2-0623	1.00	403	1850	6.02	24.0	1.26
SC5	4	雌性	2-0623	0.0333	626	2010	8.58	24.0	1.37
SC1	4	雄性	1-0771	0.0833	575	1290	5.92	24.0	0.737
SC5	4	雄性	1-0771	0.0833	681	1510	6.84	24.0	0.863
SC5	0.004	雌性	2-0623	1.00	3.08	ND	ND	1.00	ND
SC5	0.004	雄性	1-0771	NA	0	ND	ND	NA	ND
SC5	0.04	雌性	2-0623	0.0333	8.31	ND	ND	0.0833	ND
SC5	0.04	雄性	1-0771	0.0833	2.77	ND	ND	0.0833	ND
SC5	0.4	雌性	2-0623	0.0333	113	164	2.88	8.00	1.12
SC5	0.4	雄性	1-0771	0.0833	64.5	138	2.94	8.00	0.789

AUC_{inf} = 时间无限大的曲线下面积。CL = 血浆清除率 (plasma clearance)。F = 生体可用率; NA = 无法应用; ND = 未测定; SC1 = 单部位注射; SC5 = 分于5个部位的SC注射。 t_{last} = 最后可测量的血浆浓度的时间。 V_{ss} = 在稳定状态下分布体积
IV 剂量为 4 μ g/kg
在任何时间点注射 4 个 SC5 0.004 μ g/kg 雄性显示无血浆浓度 > 沙美特罗的 LLOQ。

表3:对于Gottingen小型猪(08-529)进行IV及SC投药之后沙美特罗的血浆浓度

Inj	Rte	剂量 (mg/kg)	Sx	时间(hr)											
				0	0.0333	0.0833	0.167	0.333	0.500	0.750	1.00	2.00	4.00	8.00	24.0
1	IV	4	M	<	4290	1380	502	326	240	177	161	121	70.6	53.6	12.5
1	IV	4	F	<	4950	1300	559	322	232	152	154	81.1	49.1	35.3	11.3
2	SC	4	M	<	495	575	423	284	278	236	212	168	74.5	30.6	6.23
2	SC	4	F	<	124	227	206	334	302	351	403	206	108	54.4	10.0
3	SC5	4	M	<	604	681	519	449	483	278	251	148	75.6	36.1	8.92
3	SC5	4	F	<	626	485	442	398	435	435	388	196	86.8	51.0	16.1
4	SC5	0.004	M	<	<	<	<	<	<	<	<	<	<	<	<
4	SC5	0.004	F	<	<	<	<	<	<	<	3.08	<	<	<	<
5	SC5	0.04	M	<	<	2.77	<	<	<	<	<	<	<	<	<
5	SC5	0.04	F	<	8.31	3.17	<	<	<	<	<	<	<	<	<
6	SC5	0.4	M	<	32.0	64.5	57.0	43.3	53.8	26.5	28.7	19.5	8.46	4.41	<
6	SC5	0.4	F	<	113	55.4	42.9	59.8	83.5	34.5	32.2	24.5	8.58	5.15	<

血浆浓度以 pg/mL 记述。LLOQ = 2.50 pg/mL。
 < = LLOQ; F = 雌性; Inj = 注射数; M = 雄性; Rte = 途径; SC1 = 单部位注射; SC5 = 分于 5 个部位的 SC 注射;
 Sx = 性别。
 雄性动物为编号 1-0771 而雌性动物编号为编号 2-0623

[0112] 整体而言,雄性和雌性动物之间的 C_{max} 或 AUC_{inf} 值没有一致的、实质性差异。另外,在4 μ g/kg剂量下,单部位SC剂量和多(5)部位SC剂量之间的 C_{max} 和 AUC_{inf} 值没有实质差异。对于 C_{max} 的比率(SC1/SC5)为0.644至0.844,且对于 AUC_{inf} 的比率(SC1/SC5)为0.854至0.920。在单部位以4 μ g/kg的SC投药后及在5个部位以4和0.4 μ g/kg的剂量分开SC投药后,沙美特罗看来被良好地吸收;不论投药部位的数目,在4 μ g/kg剂量下,生体可用率对于雄性介于0.737至0.863的范围而对于雌性介于1.26至1.37的范围,并且在5个分开SC部位对于0.4 μ g/kg的剂量,生体可用率对于雄性为0.789而对于雌性为1.12。在0.04和0.004的分开SC剂量下几乎没有或没有血浆浓度被观察到。

[0113] 结论:在这个单一雄性和雌性Göttingen小型猪的研究中,在单部位皮下投药之后和在5个部位以4 μ g/kg剂量的分开SC投药之后和以0.4 μ g/kg剂量分开SC投药之后,沙美特罗看来被良好地吸收。整体而言,单部位SC剂量对多部位SC剂量之间的 C_{max} 和 AUC_{inf} 值没有一致的、实质性差异。整体而言,雄性和雌性动物之间的药物动力学参数值没有实质差异。

实施例2:比较亲脂性长效型选择性 β -2肾上腺素能受体激动剂与糖皮质类固醇、二者组合以及安慰组的人类临床试验

标题	用于皮下腹部减肥的单一治疗亲脂性长效型选择性 β -2 肾上腺素能受体激动剂（例如昔美酸沙美特罗(SX)）与单一治疗糖皮质激素类固醇（例如丙酸氟替卡松（fluticasone Propionate）(FP)）、FP 和 SX 的组合以及安慰剂进行比较的安全性 and 功效的多中心、随机化、双盲、安慰剂对照、多因子的评估
研究目标	这个安慰剂对照因子研究检验 SX 单独、FP 单独及 SX+FP 组合以减少腹部皮下脂肪组织的相对功效和安全性。 - 评估连续 8 周每周一次进行皮下注射 0.02 μg SX/mL 以用于腹部减肥的安全性和功效。 - 评估连续 8 周每周一次进行皮下注射 0.02 SX/mL 以用于治疗腹部外形缺陷的安全性和功效。 - 评估连续 8 周每周一次进行皮下注射 1.0 μg FP/mL 以用于腹部减肥的安全性和功效。 - 评估进行皮下注射 SX + FP 组合（1.0 μg FP + 0.02 μg SX/mL 连续 8 周每周一次）以用于腹部减肥的安全性和功效。
研究设计	单独 0.02 μ g/mL 的 SX 与单独 1.0 μ g/mL 的 FP、1.0/0.02 μ g/mL (FP/SX) 组合及安慰剂比较的安全性和功效的双盲、多剂量研究。以剂量处理肥胖及/或外形缺陷区域，并且以持续 8 周每周一次的 20 个 1 mL 皮下注射投与至

	有可测量的腹部皮下脂肪组织的 200 位个体中。此研究中于 20 mL 中投与的 0.4 μg 的总 SX 剂量大约 100 倍低于已建立的产生相当于所列参考的产品 ADVAIR DISKUS® 500/50 的最高血清浓度 (C_{max}) 和全身性暴露 (AUC) 的沙美特罗剂量。
研究药物	SX 为用于注射的无菌、无防腐剂、澄清、水溶液的昔美酸沙美特罗。用于此研究的药品以作为注射用的昔美酸沙美特罗 (10 μg) 来提供。SX 药品的冷冻干燥物会于分开的 3 mL 玻璃瓶中来提供, 其能够以无菌水还原以用于注射。 紧接着投药之前, 冷冻干燥的药品以无菌生理盐水溶液 USP (0.9% 氯化钠) 还原并稀释。所提供的药品 (注射用的昔美酸沙美特罗及注射用的丙酸氟替卡松) 应储存于室温 (15°C 至 25°C) 下。在投药之前, 每种药品 (SX、FP 及组合) 的经还原溶液应受到保护免于光照。 注射用的昔美酸沙美特罗和注射用的丙酸氟替卡松的注射药品会以 bulk nested 包装来提供。
	安慰剂: 无菌生理盐水 USP (0.9% 氯化钠) 将被用作安慰剂。
处理群组	在此多剂量研究中的合格个体会被随机分配为 50 位个体的 4 个群组, 接受 20 个 1 mL 的皮下注射 (1.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ FP+0.02 $\mu\text{g}/\text{mL}$ SX 的组合、或 1.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ FP 单独、或 0.02 $\mu\text{g}/\text{mL}$ SX 单独、或安慰剂)。 20 个皮下注射间隔大约 4 cm, 并处理在大约 400 cm^2 的预先标记的肥胖腹部区。 每周一次皮下注射的次序会连续 8 周持续投与总共 160 次的注射至标记的腹部区。 从每位个体就诊直到研究终止 (第 78 天$\pm$2 天) 的就诊中会执行综合安全性评量 (Comprehensive safety assessments)。
处理持续期间	筛选期间: 至多 30 天。 预期的研究持续期间为 12 周, 包含 8 周处理期间及 1 和 4 周的对于安全性及功效评量的处理后随访。
持续期间	大约 7 个月
研究族群	研究族群会由合格男性和女性、18 岁及 18 岁以上、提供书面知情同意书的个体组成。符合所有纳入及排除标准的合格个体会被纳入此研究中。
个体总数	至少纳入 200 位个体。一旦 180 位个体已经完成处理或从此研究中退出, 在进行期中分析之后, 会决定最终的个体数。给予书面知情同意书但因为任何原因不接受研究药物的个体会被视为筛选失败并被取代。
部位	至多 10 个部位
纳入标准	1) 健康男性和女性患者、18 岁及以上、在执行任何研究程序 (包括处理前及筛选) 之前提供书面知情同意书者 2) 具有腹部皮下肥胖的局部区域的患者, 该肥胖在 Patient and Clinician Photonic Scales 中为第 3 级或更高 3) 经研究者评量后具有符合要求的腹部皮肤弹性的患者 4) BMI < 25 kg/m^2 及稳定的体重 (从筛选至第 1 天之间显示出 $\leq 3\%$ 的重

	量变化) 5) 筛选前 3 个月内稳定饮食及例行运动的经历 6) 在筛选和第一天尿妊娠测试呈阴性, 并同意于整个研究期间直到第 12 周结束 (研究访谈程序的结束) 为止使用适当生育控制方法的女性个体 (适当生育控制方法为禁欲、女性伴侣、稳定服用口服避孕药至少 2 个月、植入、注射、IUD、贴片、NuvaRing®、避孕套和杀精剂、子宫帽和杀精剂)
排除标准	1) 腹部皮下脂肪组织的在先治疗的经历 (例如腹部整形术、抽脂或剥离式照射或体雕设备、美塑疗法或脂肪分解剂) 2) 产后 12 个月内或已怀孕、哺乳及/或具有生育可能但未使用适当生育控制方法的女性个体 3) 在处理区可能会影响研究程序或评估的任何皮肤状况, 包括 (但不限于) 皮肤感染、牛皮癣、湿疹、刺青、纹、瘢痕、或是增生性或拴系疤痕 (hypertrophic or tethered scars)、或过多的皮肤皱纹或血管翳 (pannus) 4) 在研究参与期间正计划从事减重或运动方案的个体 5) 参与腹部按摩疗法并不愿意在此研究期间中止此按摩疗法的个体 6) 对于研究药物及/或任何其成分有已知的过敏反应 7) 在先或目前被纳入涉及 SX、FP 或 SX + FP 的任何 Lithera 的研究 8) 同时被纳入另一个研究药物或设备的研究; 或在 30 天内使用任何实验或研究药物或设备, 或在第一天之前使用为消除半衰期 6 倍的药物 (如果这是较长的) 9) 根据研究者的意见任何医疗状况可能会危及个体的安全或使研究程序或评量复杂化, 包括 (但不限于): (a) 任何出血或结缔组织病症; (b) 气喘、COPD、糖尿病 (第 I 和 II 型) 或心血管疾病 (除非他们正服用 β-阻断剂药物, 否则控制良好的高血压个体不会被排除); (c) 在第 1 天之前的 30 天内有大型手术的病史, 或计划在研究期间进行手术; (d) 在处理区引起淋巴水肿的任何淋巴疾病; (e) 腹部疝气、腹直肌分离或脱离 (abdominal recti muscle divarication or diastasis)、可看见的腹部器官肿大 (visible abdominal organomegaly) 或是由肌肉与骨骼异常所致的腹部不对称; (f) 任何 DSM-IV 精神病症的病史; (g) 在筛选或第 1 天由研究者所决定的任何临床上显著理学检查的发现; (h) 由研究者所决定在筛选及/或第 1 天期间任何临床上显著

	异常的实验室结果 10) 在研究的第 1 天之前使用抗凝血活性的药物 (包括阿司匹林和 NSAIDs)、免疫调节剂 (包括类固醇)、抗代谢物、β-肾上腺素能受体激动剂或阻断剂、强性 CYP3A 抑制剂或非留钾性利尿剂 (例如亨利氏环或噻嗪类利尿剂) 11) 在第 1 天的 14 天内或研究期间使用三环抗忧郁药或单胺氧化酶抑制剂药物 12) 不太可能或不能依从方案程序或遵守研究就诊程序的个体
程序	所有的注射会在门诊环境下执行。在每次就诊中, 个体会接受总共 20 个皮下注射 (每个 1 mL) 以渗入大约 400 cm² 的区域。在研究期间个体会维持他们正常的饮食及例行运动: 任何脂肪治疗 (包括但不限于抽脂、美塑疗法及腹部按摩) 不会被允许。 筛选程序 在筛选就诊期间个体会接受筛选程序。此就诊必须发生在第 1 天研究的随机分配之前的 30 天内 (第 -30 天至第 0 天)。会向每位个体解释研究程序, 并且必须在开始任何研究相关的程序 (包括筛选程序) 之前取得书面知情同意书。符合所有纳入/排除标准并且具有如每个方案所定义的基线筛选实验测试结果在正常范围内的合格个体会被预先安排作第 1 天随机分配就诊。 所有随机分配就诊 (第 1 天) 必须被预先安排, 以确保在 8 周处理期间, 对于每位个体的每周研究药物的投药以固定周期方式进行, 即在每周相同的一天 (± 2 天) 进行研究药物剂量的投药。 研究中程序 随机分配及治疗就诊 (第 1 天) 给药前 (第 1 天): 合格的研究个体会在第 1 天就诊并根据进度表来执行给药前程序。对于持续符合所有纳入/排除标准的个体而言, 以标准化数码照片 (使用 Canfield Vectra™ CR-10 16 mm 360° 3-D 成像系统) 建立基线。紧接着之后, 为了确保在研究过程中研究药物投药的一致性, 使用处理区格来定位用于注射部位的腹部皮肤标记, 并且在给药前使用恒张力卷尺测量位于处理区的预先标记水平面的基线腹围。 个体接着被随机分配至双盲药物研究。根据随机分配的结果, 20 个 1.0 mL 皮下注射 FP+SX 或单独 1.0 μg/mL FP 或单独 0.02 μg/mL SX 或安慰剂会被投与至使用注射格的腹部处理区。 给药后 (第 1 天): 在研究药物投与之后, 根据进度表执行给药后程序。在完成给药后评量之前, 个体必须留在诊所, 并且于这段期间会再检查并记录附随的药物治疗和不利状况。 离开诊所之前, 会安排所有个体下次就诊的时间。如果研究者认为一个体有不利状况而需要进一步留诊监测时, 个体不会被允许离开诊所。 患者就诊期间门诊 (第 8. 15. 22. 29. 36. 43. 50 ± 2 天): 个体会接受持续 8 周每周一次投与研究药物的皮下注射。在每次研究就诊时, 会使用标准注射格以间隔大约 4 cm 距离的个别 1 mL 注射来皮下投与 20 个注

	射。在总共 8 周处理期的研究期间对于每位个体重复此进度表。 <u>给药前（第 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50 ± 2 天）：</u> 在每次处理就诊时，会根据进度表执行给药前程序（表 1）。 在每周给药日注射研究药物之前，在处理区预先标记水平面上进行处理区的腹围卷尺测量。在每周指定的给药日，使用腹部上的皮肤标记来使注射格排列成行，以用来引导注射投药。处理区会被标准化，并且会在每次处理就诊时包含 20 个单个的皮下注射。 另外，在第 29 ± 2 天，在将临时注射格放在表面之前，会使用数字 3-D 照相设备进行处理区的标准化测量。 <u>给药后（第 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50 ± 2 天）：</u> 在所有处理就诊会根据进度表执行给药后程序。在完成给药后评量之前，个体必须留在诊所，并且在这段期间会再检查并记录附随的药物治疗和不利状况。离开诊所之前，会安排个体下次就诊的时间。如果研究者认为一个体经历不利状况而需要进一步留诊监测时，个体不会被允许离开诊所。 <u>处理后 1 周就诊（第 57 ± 2 天）：</u> 最后研究药物的投药后的一周（第 57 ± 2 天），患者会回到门诊进行他们最初的处理后就诊。研究程序会根据进度表来执行。 在第 57 ± 2 天，会使用 3-D 照相术执行处理区的标准化测量。接着，在处理区预先标记水平面上使用卷尺进行腹围测量会被记录。 任何在临床上显著的异常实验测试会被密切注意直到解决及/或每个方案被重复为止。 <u>最后的研究就诊（第 78 ± 2 天）或提早终止就诊：</u> 在最后研究药物的投药之后的 4 周（第 78 ± 2 天），患者会回到门诊进行他们的最后的研究就诊。研究程序会根据进度表来执行。 在第 78 ± 2 天，会使用 3-D 照相术执行处理区的标准化测量。接着，在处理区预先标记水平面上使用卷尺进行腹围测量会被记录。 如果个体提早从研究中退出，且第 78 ± 2 天最后的研究就诊程序未经执行，则应该在个体自研究终止之前执行这些程序。 任何在临床上显著的异常实验室测试会被密切注意直到解决及/或每个方案被重复为止。一旦最后的研究就诊程序经执行，个体即完成了本研究。
安全性评量	如方案所具体说明，下列的安全性评量会在指定的时间点被执行：(1) 生命迹象（收缩压和舒张压、心率、呼吸率和体温）；(2) 理学检查；(3) 注射部位反应的临床评量（使用注射部位反应严重程度量表（Severity Scale）评量局部耐受性）；(4) 临床实验室测试（血液学、血清化学及尿液试纸分析）；(5) 不利状况。 在研究期间经监测的安全性参数会对于每个处理群组（亦即自基线的改变）及处理群组之间进行比较。
功效评量	功效评量包括：(1) 得自于标准化 3-D 处理区相片的分析的腹围测量（circumferential measurements）；(2) 位于脐平面的腹部处理区及处理区的其他固定平面的手用卷尺腹围测量；及 (3) 得自于标准化 3-D 处理区相片的分析的处理区的体积改变。
研究终点	研究终点会包括安全性评量及四种经评量的处理的功效评估两者。会根据本研究期间的皮下脂肪组织标准测量的数个客观功效评量对研究族群进行评估，包括：(1) 位于脐平面的腹部处理区及处理区的其他固定平面的手用卷尺腹围测量；(2) 得自于标准化 3-D 处理区相片的分析的腹围测量；及 (3) 得

	自于标准化 3-D 处理区相片的分析的处理区的体积改变。
样本数的计算	一开始每个处理群组纳入 50 位可观察到腹部皮下脂肪组织（根据纳入标准）的个体（总共 N=200）（并且已签署 IC 表格且接受至少一种剂量的研究药物）。因为变异性的假设会大大影响对样本数的估计，会进行对自基线的腹围测量改变的评量的期中分析，以评量与达成研究目的有关的整体样本数的适当性。在大约 180 个体完成了研究之后，只有独立的统计员可进行对于主要功效结果的期中分析。此分析只会被用于确认计划样本数的适当性，或是用于建议扩大样本数以达到适当统计能力来发现介于 SX、FP 及 FP+SX 处理群组之间的假设差异。如果样本数经重新估计的结果为研究的数目无法完成，Lithera 会如原始设计完成研究(Shun 等人, 2001)。
统计分析	所有功效和安全性终点将以描述性统计分析表示。统计摘要包括类别变数（categorical variables）的数目和百分率及连续变数（continuous variables）的个体数、平均值、标准差(SD)、中位数、最小值及最大值。 处理群组的持续功效终点会使用描述性统计法来作概述。处理群组之间的差异会使用 ANCOVA 来评量处理效果、部位及基线。
遵循声明	此程序根据国际医药法规协会（International Conference on Harmonisation (ICH)）优良临床试验规范 E6（Good Clinical Practice (GCP) Guidelines E6）和联邦法规 21（21 Code of Federal Regulations）进行

实施例3:医药和美容调配物

皮下调配物

[0114] 为了制备适于皮下投药的肠胃外用医药及/或美容组合物，将亲脂性、选择性、长效型β激动剂(诸如昔美酸沙美特罗)溶解于经聚山梨醇酯80稳定的PEG 400中。接着加入水。将此溶液贮存在单次使用的玻璃瓶中，在用于剂量制备之前，将该玻璃瓶冰冻保存并保护其免于光照。当准备使用时，接着使用稀释剂(由20%PEG 400、1%聚山梨醇酯80的水溶液组成)和注射用无菌水将沙美特罗溶液稀释至用于皮下投药的适宜浓度。可任选地，在某些实施方案中可使用共溶剂。在其他实施方案中未使用共溶剂。例如在某些实施方案中，亲脂性、选择性、长效型β激动剂经冷冻干燥。

经皮调配物

[0115] 同时，本文提供投药至患者的经皮调配物，以及使用本文所提供的经皮调配物的治疗方法，其包括例如用于减少脂肪组织的方法。在一些实施例中，亲脂性、选择性、长效型β激动剂经调配为经皮调配物，其包含以昔美酸沙美特罗或富马酸福莫特罗重量计约0.5%至约10%、约1%至约75%的丙二醇或异丙醇，及可任选地其他赋形剂，包括(但不限于)transcutol、没食子酸丙酯(propyl gallate)、水及乙醇，其中以重量计的总百分率为100%。

实施例4:以包含亲脂性长效型选择性β激动剂的组合物治疗葛列夫氏眼病变的临床测试

[0116] 治疗葛列夫氏眼病变的临床测试的非限制性实例如下：

[0117] 患者选择

[0118] 患者必须年满18岁或以上且不会对于投与药物产生超敏反应。他们经超声检查或计算机断层扫描被诊断出患有与葛列夫氏眼病变相关的突出症状。特别是,选出的患者具有单边或双边3mm或以上的突出水肿,且伴随或未伴随著眼睑肿胀。患者也可能出现复视(diplopia)、眼球活动至末端处受到限制及行动明显受限。患者可能接受过甲状腺切除术以治疗甲状腺机能亢进。其他类固醇疗法不应被用来治疗甲状腺机能亢进。所有研究是在机构伦理委员会(institutional ethics committee)认可及患者同意的情况下进行的。

[0119] 研究设计

[0120] 测试1:这是多中心、递增剂量的以沙美特罗(长效型B2激动剂)治疗甲状腺性突眼症的疗法的研究。患者每日接受该药物的肠胃外组合物的注射投药。在经治疗1周后突出未改善或是对药有部分或完全反应但有稳定疾病的患者会在比原先分配的更高剂量下接受额外1周的治疗。3-6位患者的组群接受药物的递增剂量直到确定最大耐受剂量(MTD)为止。MTD被定义为在3位患者中的2位或是6位患者中的2位产生剂量限制性毒性(dose-limiting toxicity)之前的剂量。

[0121] 测试2:这是随机化、多中心的研究。研究期间为60天。患者随机分配到18个处理群组中的1组。对于群组1,每天只给予患者MTD的沙美特罗。对于群组2,每两天给予患者沙美特罗。对于群组3,每周一次给予患者沙美特罗。除了剂量为MTD的四分之一之外,群组4至6与群组1至3有相同的给药方案。除了剂量为MTD的十分之一之外,群组7至9也与群组1至3有相同的给药方案。除了处理群组之外,对照群组不给予处理。

[0122] 终点评量

[0123] 在研究终结时,会评量患者突出减少和眼眶脂肪体积和眼外肌减少的情况。也会评量眼睑闭合和眼球活动的改善。在60天内减少20%被推定为阳性结果。

实施例5:以包含亲脂性长效型选择性B激动剂的组合物美容治疗面颊外形缺陷的测试

[0124] 美容治疗面颊外形缺陷的临床测试的非限制性实例如下:

[0125] 患者选择:

[0126] 患者必须年满18岁或以上且不会对投与的药物产生超敏反应。不应使用其他类固醇疗法。所有研究是在机构伦理委员会(institutional ethics committee)认可及患者同意的情况下进行的。

[0127] 研究设计:

[0128] 测试1:这是多中心、递增剂量的以沙美特罗(长效型B2激动剂)美容治疗面颊外形缺陷的疗法的研究。患者每日接受该药物的肠胃外组合物的注射投药。在治疗1周后颊脂或面颊皮下脂肪未减少的患者将在比原先分配的更高剂量下接受额外1周的治疗。3-6位患者的组群接受药物的递增剂量直到确定最大耐受剂量(MTD)为止。MTD被定义为在3位患者中的2位或是6位患者中的2位产生剂量限制性毒性(dose-limiting toxicity)之前的剂量。

[0129] 测试2:这是随机化、多中心的研究。研究期间为60天。患者随机分配到18个处理群组中的1组。对于群组1,每天只给予患者MTD的沙美特罗。对于群组2,每两天给予患者沙美特罗。对于群组3,每周一次给予患者沙美特罗。除了剂量为MTD的四分之一之外,群组4至6与群组1至3有相同的给药方案。除了剂量为MTD的十分之一之外,群组7至9也与群组1至3有相同的给药方案。除了处理群组之外,对照群组不给予处理。

[0130] 终点评量:

[0131] 在研究终结时,评价患者面颊皮下脂肪的减少或颊脂体积的减小。

实施例6:以SC注射亲脂性长效型选择性 β 激动剂至大鼠腹股沟附近脂肪块的影响

[0132] 在将昔美酸沙美特罗SC注射至腹股沟附近脂肪块之后,评估昔美酸沙美特罗对大鼠的腹股沟附近脂肪块重的影响。重量为大约500g的成熟雄性Sprague-Dawley大鼠以4%异氟烷(isoflurane)轻微麻醉,将测试物的注射剂(药物载体,不同剂量的昔美酸沙美特罗)SC注射至右侧腹股沟附近体积为0.4mL的脂肪块。将相同体积的药物载体注射至左侧腹股沟附近的脂肪块。大鼠连续3天接受包含剂量为0.1 μ g、1 μ g、10 μ g或100 μ g的注射至每一脂肪块。在最后一次注射的大约24小时之后,将大鼠麻醉、处死,同时将其右侧和左侧脂肪块采下并称重。计算脂肪块重的改变(右侧对左侧),并以腹股沟附近脂肪块重的改变百分比来表示($\text{IFP改变}\% = (\text{右侧} - \text{左侧}) \times 100 / \text{左侧}$)。

[0133] 将昔美酸沙美特罗注射至大鼠腹股沟附近的脂肪块造成剂量相关的脂肪块重的减少(图1)。对于组织的染色和组织学评估分析显示脂肪细胞数和体积的减少(数据未列出)。

实施例7:亲脂性长效型选择性 β 激动剂对雄性和雌性Yucatan小型猪的皮下脂肪厚度的影响

[0134] 研究的进行使用2D超声来决定皮下投与0.05、0.5或5 μ g的昔美酸沙美特罗(SX)对雄性和雌性Yucatan小型猪的皮下脂肪厚度的影响。本研究由一个对照群组 and 三个处理群组所构成(每组含每个性别各1只的小型猪),总共8只小型猪。每只小型猪具有经选定用于超声测量的4个部位;这些部位的方位为沿著肩胛区域的4平方厘米。4个部位中的1个部位用作超声对照(在此部位的脂肪使用超声来测量但该部位从未被注射),而其余的3个部位经如下操作:对照组小猪的其余3个部位在给药周期期间被注射以生理盐水。在处理群组中,1个部位作为生理盐水对照,而2个部位则被选定为注射0.05、0.5或5 μ g的昔美酸沙美特罗。每周二次进行总体积为每个注射部位1mL的注射。每个给药周期持续两周。将SX调配于注射(WFI)用的载体(在水中含5%PEG400及0.25%Tween 80)中。

[0135] 在给药前的每个处理天、在给药周期的最后一次注射后的大约3至4天和尸体解剖当天,在每个处理部位上进行超声测量。在首次给药及之后每周给药的前一天测量体重。

[0136] 注射部位的评估并未显示任何不利反应。整体而言,所有动物在研究期间重量皆增加(雄性的体重增加3至7%的范围,雌性的体重增加6至12%的范围)。如图2所示,SX的投药造成剂量相关的脂肪厚度改变。最小剂量的SX(0.05及0.5 μ g)减少总脂肪厚度大约7至9%。最大剂量的SX(5 μ g)些微地增加脂肪厚度(大约3%),这可能是因为 β 2-肾上腺素能受体在此剂量及给药周期下的药效渐减效应/脱敏反应所致。

实施例8:在小型猪中亲脂性长效型选择性 β 激动剂的药物动力学及生体可用率的研究

[0137] 经SC投与昔美酸沙美特罗至雄性和雌性Göttingen小型猪之后,监测沙美特罗的血浆浓度。投与4 μ g/kg的昔美酸沙美特罗的SC剂量来作为一次推注剂量(single bolus dose)。每次给药以至少3天的洗除期间来间隔。在给药前和给药后2、5、10、20、30及45分钟和1、2、4、8及24小时经由头臂静脉丛采集血液样本(大约4mL)。将血液样本置于含有作为抗凝血剂的K2-EDTA的试管中。在冷藏下经离心处理样本得到血浆,并且在分析以前冷冻保存于大约-70 $^{\circ}$ C(+/-15 $^{\circ}$ C)之下。

[0138] 样本分析:使用适合的液相层析/质谱/质谱(LC/MS/MS)方法分析血浆样本中的沙

美特罗。沙美特罗的最低定量浓度(LL0Q)为2.50pg/mL。

[0139] 数据分析:对于IV点滴输注的IV数据使用WinNonlin 5.2软体、NCA模型202,以及对于血管外输注的SC数据使用NCA模型200(Pharsight Corporation,Mountain View,CA)来计算非室体药物动力学参数。在药物动力学参数的计算中使用每只动物的个别血浆浓度。名义采样时间和剂量被运用于计算中。使用线性梯形近似法(线性/对数内插法)计算血浆浓度时间曲线下的面积值(AUC)。低于定量分析底限的浓度值就计算上经设定为零。最高血浆浓度(C_{max})及其发生的时间值(T_{max})经由检验来核对。在数据允许之下,半衰期值($t^{1/2}$)使用为非零值的最后3个血浆浓度值来计算。其他的计算使用Microsoft Excel®XP来完成。生物分析及药物动力学数据以3个有效位数表示。

[0140] 结果:经测定的药物动力学参数显示于以下表4中。

表4:药物动力学参数

分析物	途径	剂量 ($\mu\text{g/kg}$)	性别	T_{max} (hr)	C_{max} (pg/mL)	AUC_{inf} (pg·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	t_{last} (hr)	CL (mL/ hr/kg)	V_{ss} (mL/ kg)	F
沙美特罗	SC	4	Fe	0.500	433	1670	8.23	24.0	NA	NA	NA
沙美特罗	SC	4	M	0.333	564	2260	11.4	24.0	NA	NA	NA

AUC_{inf}=时间无限大的曲线下面积, CL=血浆清除率, F= 生体可用率, Fe=雌性, M=雄性, NA=无法应用, t_{last} =最后可测量的血浆浓度的时间, V_{ss} =在稳定状态下分布体积。氯替卡松的 SC= 单部位 SC 注射, 昔美酸沙美特罗的 SC= 单部位 SC 注射。雄性= 动物 1-0771, 雌性= 动物 2-0623

[0141] 在昔美酸沙美特罗的SC PK中没有明显(一致)的性别差异。 T_{max} 值介于0.333至0.5小时的范围内,显示出在昔美酸沙美特罗经SC投与之后会被快速吸收。

[0142] 本文所述的实施例及实施方案仅仅用于说明的目的,且各种修改或变化被包括于本申请的精神和范围及随附的权利要求的范围内。所有本文所引用的出版物、专利和专利申请出于所有目的以引用方式并入本文中。

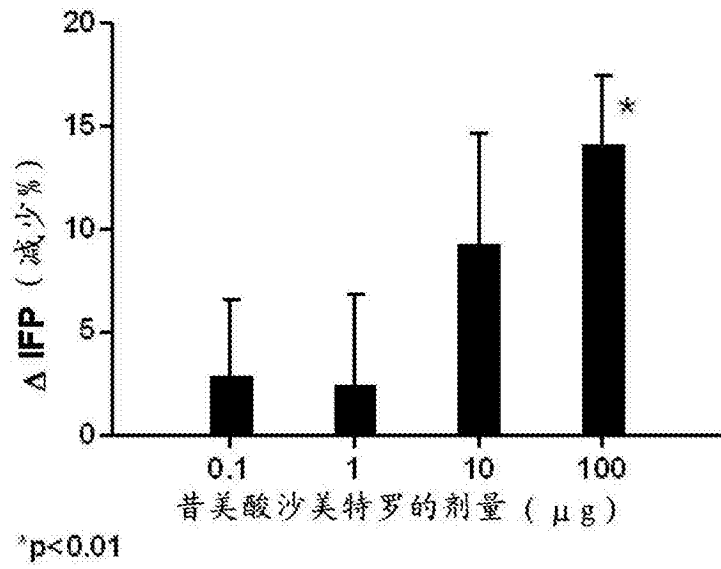


图1

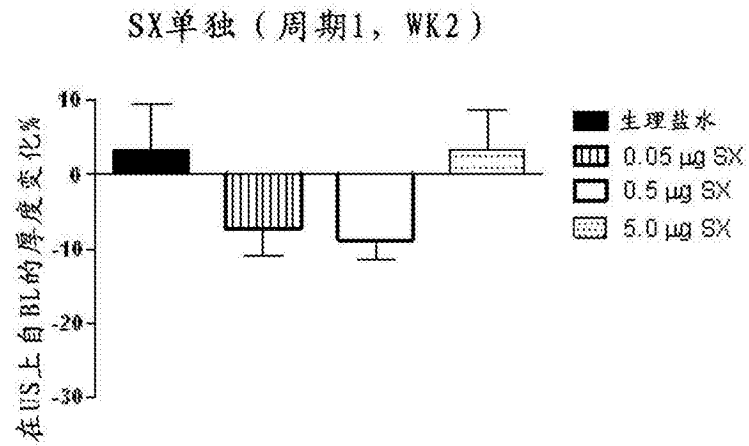


图2