



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106420614 A

(43)申请公布日 2017.02.22

(21)申请号 201610674407.1

(51)Int.Cl.

(22)申请日 2008.01.18

A61K 9/12(2006.01)

(30)优先权数据

A61K 31/55(2006.01)

8593/2007 2007.01.19 IS

A61K 31/5517(2006.01)

(62)分案原申请数据

A61K 47/10(2006.01)

200880005593.3 2008.01.18

A61P 11/02(2006.01)

(71)申请人 哈南亚有限公司

地址 冰岛雷克雅未克

申请人 冰岛大学 IKANO治疗学公司

(72)发明人 S·吉苏拉森 J·阿普

R·戈德瑞 M·E·拉斯蒂

G·G·普拉辛斯基 M·亚兹迪

(74)专利代理机构 深圳永慧知识产权代理事务
所(普通合伙) 44378

代理人 黄鑫

权利要求书2页 说明书17页

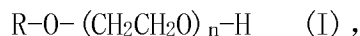
(54)发明名称

用于递送治疗剂的方法和组合物

(57)摘要

本申请提供一种液体药物组合物,包含治疗剂和烷氧基-聚乙二醇,例如甲氧基-聚乙二醇,用于将治疗剂施用于哺乳动物。该组合物可以应用于膜,例如在鼻内施用期间用于鼻膜。本发明也提供将该组合物施用于哺乳动物的方法。

1. 一种配制为用于鼻粘膜给药的液体药物组合物, 包含治疗剂和式I表示的烷氧基-聚乙二醇:



其中:

R是甲基; 和

n是1至25范围内的数字,

其中所述治疗剂为苯二氮䓬或其药学上可接受的盐。

2. 权利要求1所述的液体药物组合物, 其中在pH 7和20℃下, 所述治疗剂的水溶解度小于0.3mg/mL。

3. 权利要求1或2所述的液体药物组合物, 其中n为3-15。

4. 权利要求1所述的液体药物组合物, 其中所述治疗剂占该组合物的0.001% (w/v) 至20% (w/v)。

5. 权利要求1所述的液体药物组合物, 还包含水。

6. 权利要求1所述的液体药物组合物, 其中在20℃的温度下, 所述液体药物组合物的粘度在1.5cP至60cP的范围内。

7. 权利要求1所述的液体药物组合物, 其中在20℃的温度下, 所述液体药物组合物的粘度在5cP至25cP的范围内。

8. 权利要求1所述的液体药物组合物, 其中所述液体药物组合物的pH在4.5至8.5的范围内。

9. 权利要求1-8中任一项所述的液体药物组合物在制备施用于哺乳动物的粘膜表面的药物中的用途。

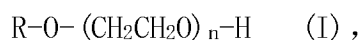
10. 一种配制为用于鼻内给药的液体药物组合物的鼻内递送系统, 包括:

a) 鼻用喷雾装置; 和

b) 配置为用于鼻内给药的液体药物组合物, 其设置于所述鼻用喷雾装置内, 所述液体药物组合物包含:

i) 治疗有效量的选自咪达唑仑、其药用盐和它们的组合的治疗剂; 以及

ii) 式I表示的甲氧基-聚乙二醇:



其中:

R是甲基; 和

n是1至25范围内的数字。

11. 权利要求10所述的系统, 其中所述鼻用喷雾装置包括单一剂量的所述液体药物组合物。

12. 权利要求10或11所述的系统, 其中所述鼻用喷雾装置包括多剂量的所述液体药物组合物。

13. 权利要求10所述的系统, 其中所述治疗剂为咪达唑仑或其药学上可接受的盐。

14. 权利要求10所述的系统, 其中n为3-15。

15. 权利要求10所述的系统, 其中所述烷氧基-聚乙二醇是mPEG 350、mPEG 550或其组合。

16. 权利要求10所述的系统,其中所述液体药物组合物还包含水。

17. 权利要求10所述的系统,其中在20℃的温度下,所述液体药物组合物的粘度在1.5cP至60cP的范围内。

18. 权利要求10所述的系统,其中在20℃的温度下,所述液体药物组合物的粘度在5cP至25cP的范围内。

19. 权利要求10所述的系统,其中所述鼻用喷雾装置递送多达700μL的所述液体药物组合物至哺乳动物的鼻粘膜。

20. 权利要求10所述的系统,其中所述鼻用喷雾装置递送50-150μL的所述液体药物组合物至哺乳动物的每个鼻孔。

21. 权利要求10所述的系统,其中所述鼻用喷雾装置递送100μL的所述液体药物组合物至哺乳动物的每个鼻孔。

用于递送治疗剂的方法和组合物

本申请是分案申请,其原案申请的申请号为200880005593.3(国际申请号为PCT/US2008/051466)、申请日为2008年1月18日、发明名称为“用于递送治疗剂的方法和组合物”,申请日“2008年1月18日”为国际申请日。

相关申请

[0001] 本申请要求2007年1月19日提交的冰岛专利申请号8593/2007的利益和优先权,出于所有目的将其全部内容通过参考引入本文。

发明领域

[0002] 本发明一般涉及递送治疗剂的组合物和相关方法,更具体地,涉及包含用于递送治疗剂的一种或多种烷氧基-聚乙二醇的组合物和相关方法。

背景技术

[0003] 当目的在于例如在3-10分钟内实现快速和有力的全身效应时,当该治疗剂不为胃肠道所吸收时,或者当该治疗剂会在胃肠道或通过首过肝代谢灭活时,通过注射(例如,静脉内、肌肉或皮下注射)施用治疗剂一般被认为是施用的最便利途径。但是,通过注射施用存在一些缺点。例如,必须使用无菌注射器并且不能由未经训练的工作人员施用注射剂。此外,施用方式会导致疼痛和/或刺激,特别是在相同部位重复注射的情况下。

[0004] 粘膜施用,例如,鼻内、口腔、舌下、直肠和肺内施用是人们特别感兴趣的,因为它避免了注射治疗剂的很多缺点,同时仍然可以提供有力和迅速的全身效应。为了成为注射的吸引人的替代途径,粘膜施用,例如鼻内施用应当既不会导致显著的疼痛、不适或刺激,也不会导致任何对粘膜表面的不可逆性损伤。但是在威胁健康的急性适应症的情况下,对粘膜相对高水平的局部刺激也是可以接受的。

[0005] 在粘膜施用中,例如在鼻内、口腔或直肠施用期间,治疗剂应当在允许其渗透或通过粘膜吸收的载体中应用于粘膜。为了渗透过粘膜,载体应当与粘膜是生物上相容的,因此具有一定程度的亲水性。但是,载体优选应当也具有亲脂性,以溶解临床相关量的感兴趣的治疗剂。

[0006] 粘膜表面下,特别是鼻粘膜中的毛细血管的广泛网络非常适合提供快速和有效的药物、疫苗和生物制剂全身吸收。此外,实际上鼻上皮膜包含单层的上皮细胞(假复层上皮),因此,与具有鳞状上皮层的其他粘膜表面例如口腔和阴道相比,更加适合药物的施用。

[0007] 人们假定,如果治疗剂在水中的溶解性有限,则会限制鼻内施用的有效性(Proctor,D.F.(1985)Nasal Physiology in Intranasal Drug Administrations,in Chien,Y.W.(Ed.)TRANSNASAL SYSTEMIC MEDICATIONS,FUNDAMENTALS,DEVELOPMENTAL CONCEPTS AND BIOMEDICAL ASSESSMENTS,ELSEVIER Science Publishers,Amsterdam,pp.101-105)。结果,如果正确的话,这种假说限制了略溶于水的某些治疗剂的递送。

[0008] 为了促进向鼻腔内的递送,应当将有效量的治疗剂溶于小体积,例如,小于约1000 μL ,优选小于300 μL ,更优选小于150 μL 中。体积更大的话就会通过鼻孔从前面或向通过吞咽

过量液体的咽部后面流出。结果,如果施用大体积的话,一部分的治疗剂会由吸收部位丧失,可重现性地施用适当剂量的治疗剂是困难的。

[0009] 已经开发出了很多的递送系统用于治疗剂的鼻内施用。Lau和Slattery研究了治疗癫痫持续时鼻内施用后地西洋和劳拉西洋的吸收性质 (Lau, S.W.J. & Slattery, J.T. (1989), Absorption of Diazepam and Lorazepam Following Intranasal Administration, INT. J. PHARM., 54, 171-174)。为了使治疗剂溶解,选择非离子型表面活性剂-聚氧乙烯化蓖麻油作为所研究的数种溶剂包括聚乙二醇400 (PEG 400) 的最小刺激溶剂。在60小时的时间里,在所测定的两个成人中,地西洋的吸收分别为84%和72%。但是,直至鼻内施用1.4小时后才观测到峰浓度,并且与静脉内施用相比,峰浓度仅为其约27%,提示在受试物质向下通过咽部并吞咽后大部分的吸收已经发生了。劳拉西洋也观察到了类似的结果,但是达峰时间甚至更长(2.3小时)。作者推断,鼻内施用途径限制了快速治疗癫痫性发作的可能性。

[0010] Wilton等人试图给45名儿童施用咪达唑仑以实现前驱麻醉镇静 (Wilton等人. (1988) Preanaesthetic Sedation of Preschool Children Using Intranasal midazolam, ANESTHESIOLOGY, 69, 972-975)。但是,所使用的体积是不实用的,超过了有效施用所需的最大体积。这导致咳嗽和打喷嚏,喷出了至少一部分剂量。

[0011] Morimoto等人研究了大鼠的硝苯地平鼻内施用的凝胶制剂,该制剂包含在PEG 400中的胶凝剂聚羧(聚丙烯酸)乙烯,以实现治疗剂的较长作用时间和较高生物利用度 (Morimoto等人. (1987) Nasal Absorption of Nifedipine from Gel Preparations in Rats, CHEMICAL and PHARMACEUTICAL BULLETINS, 35, No. 7, 3041-3044)。优选等量的聚羧乙烯和PEG 400的混合物。它显示,与口服相比,鼻内施用硝苯地平提供了更高的生物利用度,但是直至施用后30分钟才观测到峰血浆浓度。

[0012] 丹麦专利申请2586/87披露了一种药物组合物,包含抗炎甾体、水、2到10% (v/v) 的丙二醇、10到25% (v/v) 的PEG 400和1到4% (v/v) 的Tween 20。

[0013] U.S. 专利No. 4,153,689披露了一种用于鼻内施用的胰岛素的稳定水溶液。该溶液的pH不超过4.7,包含0.1到20%重量的稳定剂,该稳定剂包含(a)一种或多种亲水-亲油平衡值在9到22范围内的非离子型表面活性剂,和/或(b)分子量在200到7500的范围内的聚乙二醇。示例性的非离子型表面活性剂包括聚氧乙烯脂肪酸酯、聚氧乙烯高级醇醚、聚氧乙烯烷基苯基醚或聚氧乙烯烷基苯基醚或聚氧乙烯氢化蓖麻油。

[0014] 国际专利公开No. DK-2075/90披露了以组合物鼻内施用治疗剂,例如,苯二氮䓬类,该组合物包含n-糖原质(聚乙二醇的衍生物),用于粘膜施用。该申请披露了在制剂中鼻内施用治疗剂,例如苯二氮䓬类,该制剂包含至少30%的范围为1-8乙二乙醇的n-乙二乙醇,例如,聚乙二醇200 (PEG 200)。

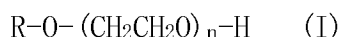
[0015] U.S. 专利No. 5,693,608披露了一种通过哺乳动物的鼻粘膜施用治疗剂的方法,其中将该治疗剂溶于或悬浮于包含载体的n-乙二乙醇中,其中n-乙二乙醇由式 $H(OCH_2CH_2)_pOH$ 表示,其中p是1到8的数字。

[0016] 尽管如此,仍然需要通过粘膜可递送的组合物,该组合物与通过静脉施用同样迅速或类似地产生了治疗剂的治疗血浆浓度,但是不会对粘膜产生刺激和/或不可接受的损害。

发明简述

[0017] 本发明部分基于下列发现：当所得到的组合物要应用于例如粘膜表面时，制剂中包含的一种或多种烷氧基-聚乙二醇会产生某些优点。例如，我们发现，当在这些制剂中使用烷氧基-聚乙二醇时，仍然可以溶解治疗剂（这对于难溶性的治疗剂是特别有用的），但是所得到的制剂粘性较小，并且对粘膜的刺激较小，因为可以减少或完全消除其他可能的粘性或刺激性的赋形剂例如聚乙二醇或丙二醇的量。结果，当例如在鼻内递送时通过鼻腔喷雾器转变成滴剂时，粘性较小的制剂可以产生对于将治疗剂递送到粘膜有利的喷雾式样。此外，在应用于粘膜表面，例如在鼻内施用后应用于鼻膜时，包含烷氧基-聚乙二醇的制剂产生的刺激（炙热感）较小。此外，当鼻内施用，本发明的组合物使得与某些其他赋形剂有关的令人讨厌的余味（例如，石油样余味）最小。

[0018] 在一个方面，本发明提供一种液体药物组合物，包含治疗剂和式I表示的烷氧基-聚乙二醇：

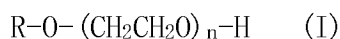


其中，

R是甲基、乙基、正丙基、异丙基或环丙基；和

n是氧乙烯重复单元的平均数字，是在约1至约25的范围内的数字。

[0019] 在另一个方面，本发明提供一种溶解难溶性的治疗剂，例如难溶性的有机治疗剂的液体制剂。该组合物包含难溶性的治疗剂和式I表示的烷氧基-聚乙二醇：



其中，

R是(C₁-C₆)烷基；和

n是氧乙烯重复单元的平均数字，是在约1至约25的范围内的数字。

[0020] 在另一个方面，本发明提供使用本文所述的包含烷氧基-聚乙二醇的组合物将感兴趣的治疗剂递送给哺乳动物例如人的方法。当该组合物用于粘膜，例如在鼻内药物递送时用于鼻膜时，该组合物是特别有用的。

[0021] 考虑下面的详述和权利要求，本发明的这些和其他的方面及优点将会变得显而易见。

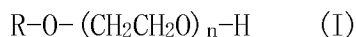
发明详述

[0022] 本发明部分基于下列发现：当制剂要应用于例如粘膜表面时，制剂中包含的一种或多种烷氧基-聚乙二醇会产生某些超过其他赋形剂的优点。例如，我们发现，当在这些制剂中使用烷氧基-聚乙二醇时，与使用其他赋形剂例如，聚乙二醇（更具体地，PEG 400）相比，可以更容易地和更大量地溶解治疗剂（例如，难溶性的治疗剂）。但是所得到的制剂粘性较小，并且对粘膜的刺激较小，因为可以减少或完全消除其他粘性或刺激性的赋形剂的量。结果，当例如在鼻内递送时通过鼻腔喷雾器转变成滴剂时，粘性较小的制剂可以产生对于将治疗剂递送到粘膜有利的喷雾式样。此外，在应用于粘膜表面，例如在鼻内施用后应用于鼻膜时，包含烷氧基-聚乙二醇的制剂产生的刺激（炙热感）较小。此外，与使用其他赋形剂例如，丙二醇相比，当鼻内施用，本发明的组合物具有较小的令人讨厌的余味（例如，石油样余味）。

[0023] 在某些情况下，烷氧基也增强了组合物与粘膜表面上施用部位的生物粘附，因此延长了该组合物在施用部位上的持续时间。这也增加了最终吸收的治疗剂的量。

I-制剂

在一个方面,本发明提供一种液体药物组合物,包含治疗剂和式I表示的烷氧基-聚乙二醇:

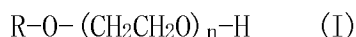


其中,

R是甲基、乙基、正丙基、异丙基或环丙基;和

n是氧乙烯重复单元的平均数字并且是在约1至约25的范围内的数字。

[0024] 在另一个方面,本发明提供一种溶解难溶性的治疗剂的液体制剂。该液体药物组合物包含难溶性的治疗剂,例如,难溶性的有机治疗剂和式I表示的烷氧基-聚乙二醇:



其中,

R是(C₁-C₆)烷基;和

n是氧乙烯重复单元的平均数字并且是在约1至约25的范围内的数字。该制剂典型地在20℃,25℃,30℃,35℃或40℃下是液体形式。某些制剂优选在37℃下是液体制剂。

[0025] 术语“难溶性的治疗剂”是指具有生物活性,并且在pH 7和20℃下在水中的溶解度小于约1mg/mL的化合物。在某些实施方案中,难溶性的治疗剂是分子量小于1500g/mol,优选小于500g/mol的有机化合物。在某些实施方案中,难溶性的治疗剂是在pH 7和20℃下水溶性小于约0.5mg/mL,小于约0.3mg/mL或小于约0.1mg/mL的化合物,例如有机化合物。

[0026] 此外,术语“烷基”本领域公认的,包括饱和脂肪族基团,包括直链烷基、支链烷基、环烷基(脂环族)、烷基取代的环烷基和环烷基取代的烷基。术语“(C₁-C₆)烷基”是指具有1到6个碳原子的烷基。代表性的烷基包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、戊基、己基、环丙基、环丁基、环丙亚甲基、环戊基、环丁亚甲基、环丁亚乙基、环己基、环丙亚丙基、环丁亚乙基和环戊亚甲基。例如,术语环丙亚甲基是本领域公认的,是指具有下式的基团:



[0027] 在某些实施方案中,烷氧基-聚乙二醇可以占该组合物的约0.1% (v/v) 至约80% (v/v),或约0.5% (v/v) 至约70% (v/v)。在某些其他的实施方案中,烷氧基-聚乙二醇可以占该组合物的约5% (v/v) 至约80% (v/v),或约30% (v/v) 至约75% (v/v) 或约40% (v/v) 至约70% (v/v)。对于某些亲水性药物,烷氧基-聚乙二醇可以占该组合物的约0.1% (v/v) 至约80% (v/v),或约0.5% (v/v) 至约70% (v/v),或约1% (v/v) 至约60%。对于某些亲脂性药物,烷氧基-聚乙二醇可以占该组合物的约1% (v/v) 至约80% (v/v),或约2% (v/v) 至约65% (v/v),或约5% (v/v) 至约50%。此外,治疗剂可以占该组合物的约0.001% (w/v) 至约20% (w/v),或约0.1% (w/v) 至约10% (w/v)。

[0028] 该药物组合物的pH在约4.5至约8.5,或约4.5至约7.5,或约4.5至约6.5,或约5.5至约8.5,或约6.5至约8.5,或约5.5至约7.5的范围内。

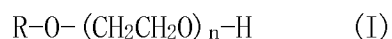
[0029] 如所讨论,使用烷氧基-聚乙二醇的优点之一在于,它可以替代使用,或者可以用于减少其他赋形剂,例如某些聚乙二醇和丙二醇的量,以降低所得制剂的粘性。通过降低所得制剂的粘性,可以在鼻内施用治疗剂时产生具有更均匀喷雾性质(例如,更均匀的微滴大

小和/或羽毛状图形)的喷雾。在20℃的温度下,所得到的药物组合物的粘度在约1.5cP至约60cP,或约2cP至约50cP,或约3cP至约40cP,或约4cP至约30cP,或约5cP至约25cP的范围内。

[0030] 下面的部分中将会描述用于组成本发明的组合物的示例性的烷氧基-聚乙二醇、治疗剂、和其他赋形剂。

A. 烷氧基-聚乙二醇

[0031] 可以用于实施本发明的烷氧基-聚乙二醇赋形剂如式(I)所示:



其中n作为氧乙烯重复单元的平均数,是在约1至约25的范围内的数字。因此,n可以是数字约1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24或25。在某些实施方案中,n是在约2至约15,或约2至约14,或约2至约13,或约2至约12,或约2至约11,或约2至约10,或约3至约15,或约3至约14,或约3至约13,或约3至约12,或约3至约11,或约3至约10的范围内的数字。

在某些实施方案中,R是(C₁-C₆)烷基。例如,如上讨论,R可以是甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、戊基、己基、环丙基、环丁基、环丙亚甲基、环戊基、环丁亚甲基、环丁亚乙基、环己基、环丙亚丙基、环丁亚乙基和环戊亚甲基。在某些实施方案中,R选自甲基、乙基、正丙基、异丙基和环丙基。

[0032] 在一个优选的实施方案中,烷氧基-聚乙二醇是甲氧基-聚乙二醇,其中R是甲基并且n是约1至约25,或约2至约12,或约3至约10的数字。

[0033] 有用的甲氧基-聚乙二醇包括,例如,甲氧基-二乙二醇(m2EG)、甲氧基-三乙二醇(m3EG)、甲氧基-四乙二醇(m4EG)、甲氧基-五乙二醇(m5EG)、甲氧基-六乙二醇(m6EG)、甲氧基-七乙二醇(m7EG)、甲氧基-八乙二醇(m8EG)、甲氧基-九乙二醇(m9EG)、甲氧基-十乙二醇(m10EG)、甲氧基-十一乙二醇(m11EG)、甲氧基-十二乙二醇(m12EG)、甲氧基-十三乙二醇(m13EG)和甲氧基-十四乙二醇(m14EG)。乙二醇可以以单一化合物或作为两种或多种甲氧基-正-乙二醇的混合物的形式使用。

[0034] 在某些实施方案中,烷氧基-聚乙二醇是甲氧基-聚乙二醇350(mPEG 350)或者是甲氧基-聚乙二醇550(mPEG 550)或者是甲氧基-聚乙二醇750(mPEG 750)。术语“mPEG 350”应当理解为平均分子量为约350的甲氧基聚乙二醇,在某些实施方案中式I中所示的“n”是7.2。术语“mPEG 550”应当理解为平均分子量为约550的甲氧基聚乙二醇,在某些实施方案中式I中所示的“n”是11.8。术语“mPEG750”应当理解为平均分子量为约750的甲氧基聚乙二醇,在某些实施方案中式I中所示的“n”是16.3。

[0035] 当然,优选的烷氧基-聚乙二醇包括Carbowax™ mPEG 350、Carbowax™ mPEG 550或Carbowax™ mPEG 750,它们是从Dow Chemical Company商购的。mPEG350和mPEG550是无色液体,可以与水、醇例如甲醇、乙醇、正丙醇、甘油和各种油以任意比例混溶,沸点约155℃。应当理解的是,烷氧基-聚乙二醇还通过别名为人所知,其中,例如,甲氧基-聚乙二醇也称作单-甲基聚乙二醇和聚(乙二醇)甲基乙醚。

[0036] 通过使用本文所述的一种或多种烷氧基-聚乙二醇,可以优化所得到的药物组合物,例如,关于生物粘附、粘性和喷雾性。例如,以与PEG 200等浓度使用时,mPEG 350仍可以溶解治疗剂,但是所得的组合物具有较小的粘性。结果,与低分子量的PEG 200相比,这种替代对于喷雾性具有意想不到的积极效果,这对于喷雾的制剂是重要的。

B. 治疗剂

[0037] 本发明的药物组合物可以包含一种或多种选自疏水性治疗剂、亲水性治疗剂及其组合的治疗剂(也称作生物活性物质)。

[0038] 出人意料地,烷氧基-聚乙二醇赋形剂能溶解和递送种类广泛的亲水性和疏水性治疗剂。疏水性药物的水溶性很小或不具有水溶性。应当理解的是,此处所述的赋形剂可以用于溶解在pH 7和20℃下在水中的溶解度小于约1.0mg/mL,小于约0.5mg/mL,小于约0.3mg/mL,或小于约0.1mg/mL,或小于约0.01mg/mL的治疗剂。这些治疗剂可以是当施用于哺乳动物例如人时具有治疗或其他价值的任何药剂,可以包括有机分子(例如,分子量小于1,500g/mol,或小于500g/mol的小分子药物)、蛋白质、肽类、免疫基因(immungens)(例如,疫苗、细胞因子等)、营养素和化妆品(药用化妆品)。

[0039] 在某些实施方案中,治疗剂是止痛药、抗炎药、抗心律不齐药、抗哮喘药、抗菌药、抗病毒药、抗凝血药、抗抑郁药、抗糖尿病药、抗癫痫药、抗真菌药、抗高血压药、抗疟药、抗偏头痛药、抗毒蕈碱药、抗肿瘤药、免疫抑制剂、抗原虫药、抗甲状腺药、抗焦虑药、镇静剂、催眠药、安定剂、β阻滞剂、强心剂、皮质类固醇、利尿药、抗帕金森综合征药、胃肠药、抗组胺药、组胺受体拮抗剂、调血脂药、肌肉松弛药、硝酸盐和其他抗心绞痛药、营养药、阿片类止痛药、性激素、兴奋剂、细胞因子、拟肽类、肽类、蛋白质、类毒素、血清、抗体、疫苗、核苷、核苷酸、核酸和肽酰-核酸。

[0040] 可以在本发明的药物组合物中使用的疏水性治疗剂的具体非限制性例子包括下列代表性化合物,及它们药学可接受的盐、异构体、酯、醚和其他衍生物,包括,例如:(1)镇痛和抗炎药,例如阿洛普令、金诺芬、阿扎丙宗、贝诺酯、辣椒辣素、塞来考昔、双氯芬酸、二氟尼柳、依托度酸、芬布芬、非诺洛芬钙、氟比洛芬、布洛芬、吲哚美辛、酮洛芬、酮咯酸、来氟米特、甲氯芬那酸、甲芬那酸、萘丁美酮、萘普生、奥沙普秦、羟布宗、保泰松、吡罗昔康、refocoxib、舒林酸、四氢大麻酚、曲马朵和氢丁三醇;(2)抗心律不齐药,例如胺碘酮HCl、丙吡胺、乙酸氟卡尼和硫酸奎尼丁;(3)抗哮喘药,例如齐留通、扎鲁司特、孟鲁司特和沙丁胺醇;(4)抗菌药,例如巴氯芬、苄星青霉素、西诺沙星、克拉霉素、氯法齐明、氯唑西林、地美环素、地红霉素、多西环素、红霉素、乙硫异烟胺、呋喃唑酮、格帕沙星、亚胺培南、左氧氟沙星、洛美沙星、莫西沙星HCl、萘啶酸、呋喃妥因、诺氟沙星、氧氟沙星、利福平、利福布汀、利福喷汀、司氟沙星、螺旋霉素、氨苄磺胺、磺胺多辛、磺胺甲噁唑、磺胺醋酰、磺胺嘧啶、磺胺异噁唑、磺胺甲基异噁唑、磺胺吡啶、四环素、甲氧苄啶和曲伐沙星;(5)抗病毒药,例如阿巴卡韦、安泼那韦、地拉夫定、依法韦仑、茚地那韦、拉米夫定、那非那韦、奈韦拉平、利托那韦、沙奎那韦和司他夫定;(6)抗凝血药,例如西洛他唑、氯吡格雷、双香豆素、双嘧达莫、醋硝香豆素、奥普瑞白介素、苯茚二酮、噻氯匹定和替罗非班;(7)抗抑郁药,例如阿莫沙平、安非他酮、西酞普兰、氯米帕明、马普替林HCl、米安色林HCl、去甲替林HCl、帕罗西汀HCl、舍曲林HCl、曲唑酮HCl、马来酸曲米帕明和文拉法辛HCl;(8)抗糖尿病药,例如醋酸己脲、氯磺丙脲、格列本脲、格列齐特、格列吡嗪、格列美脲、米格列醇、吡格列酮、瑞格列奈、罗格列酮、妥拉磺脲、甲苯磺丁脲和曲格列酮;(9)抗癫痫药,例如贝克拉胺、卡马西平、氯硝西泮、乙苯妥英、非尔氨酯、磷苯妥英钠、拉莫三嗪、美芬妥英、甲琥胺、甲苯比妥、奥卡西平、甲乙双酮、苯乙酰脲、苯巴比妥、苯妥英、苯琥胺、扑米酮、舒噻嗪、噻加宾HCl、托吡酯、丙戊酸和氨己烯酸;(10)抗真菌药,例如两性霉素、布替萘芬HCl、硝酸布康唑、克霉唑、硝酸益康唑、氟康唑、

氟胞嘧啶、灰黄霉素、伊曲康唑、酮康唑、咪康唑、那他霉素、制霉菌素、硝酸硫康唑、奥昔康唑、特比萘芬HCl、特康唑、噻康唑和十一烯酸；(11) 抗高血压药，例如氨氯地平、贝尼地平、贝那普利、坎地沙坦、卡托普利、达罗地平、地尔硫卓HCl、二氮嗪、多沙唑嗪HCl、依那普利(elanapril)、依普沙坦、甲磺酸氯沙坦、非洛地平、非诺多泮、福辛普利、醋酸胍那苄、厄贝沙坦、伊拉地平、赖诺普利、米诺地尔、尼卡地平HCl、硝苯地平、尼莫地平、尼索地平、酚苄明HCl、哌唑嗪HCl、喹那普利、利舍平、特拉唑嗪HCl、替米沙坦和缬沙坦；(12) 抗疟药，例如阿莫地喹、氯喹、氯丙胍HCl、卤泛群HCl、甲氟喹HCl、氯胍HCl、乙胺嘧啶和硫酸奎宁；(13) 抗偏头痛药，例如甲磺酸双氢麦角胺、酒石酸麦角胺、夫罗曲普坦、马来酸美西麦角、那拉曲坦HCl、苹果酸苯噻啶、苯甲酸利扎曲坦、琥珀酸舒马普坦和佐米曲坦；(14) 抗毒蕈碱药，例如阿托品、苯海索HCl、比哌立登、普罗吩胺HCl、莨菪碱、羟苄利明HCl和托吡卡胺；(15) 抗肿瘤药和免疫抑制剂，例如氨鲁米特、安吡啶、硫唑嘌呤、比卡鲁胺、比生群、白消安、喜树碱、苯丁酸氮芥、环孢霉素、达卡巴嗪、玫瑰树碱、雌莫司汀、依托泊苷、伊立替康、洛莫司汀、美法仑、巯嘌呤、丝裂霉素、米托坦、米托蒽醌、吗乙麦考酚酯、尼鲁米特、紫杉醇、丙卡巴肼HCl、西罗莫司、他克莫司、柠檬酸他莫昔芬、替尼泊苷、睾内酯、托泊替康HCl和柠檬酸托瑞米芬；(16) 抗原虫药，例如阿托伐醌、苄硝唑、氯碘羟喹、地考喹酯、双碘喹啉、糠酸二氯尼特、二硝托胺、呋喃唑酮、甲硝唑、尼莫唑、呋喃西林、奥硝唑和替硝唑；(17) 抗甲状腺药，例如卡比马唑、旁卡西醇和丙硫氧嘧啶；止咳药，例如苯佐那酯；(18) 抗焦虑药、镇静剂、催眠药和安定剂，例如阿普唑仑、异戊巴比妥、巴比妥、苯他西泮、溴西泮、溴哌利多、溴替唑仑、丁巴比妥、卡溴脲、氯氮䓬、氯美噻唑、氯丙嗪、氯普噻吨、氯硝西泮、氯巴占、氯噻西泮、氯氮平、地西泮、氟哌利多、炔己蚁胺、氟阿尼酮、氟硝西泮、三氟丙嗪、三氟哌噻吨癸酸酯(flupenthixol decanoate)、癸酸氟奋乃静、氟西泮、加巴喷丁、氟哌啶醇、劳拉西泮、氯甲西泮、美达西泮、甲丙氨酯、美索达嗪、甲喹酮、哌甲酯、咪达唑仑、吗茛酮、硝西泮、奥氮平、奥沙西泮、戊巴比妥、奋乃静、匹莫齐特、丙氯拉嗪、伪麻黄碱、噻硫平、利培酮、舍吲哚、舒必利、替马西泮、硫利达嗪、三唑仑、唑吡坦和佐匹克隆；(19) β 阻滞剂，例如醋丁洛尔、阿普洛尔、拉贝洛尔、美托洛尔、纳多洛尔、氧烯洛尔、吲哚洛尔和普萘洛尔；(20) 强心剂，例如氨力农、洋地黄毒苷、地高辛、依诺昔酮、毛花苷C和甲地高辛；(21) 皮质类固醇，例如倍氯米松、倍他米松、布地奈德、醋酸可的松、去氧米松、地塞米松、醋酸氟氢可的松、氟尼缩松、氟可龙、丙酸氟替卡松、氢化可的松、甲泼尼龙、泼尼松龙、泼尼松和曲安西龙；(22) 利尿药，例如乙酰唑胺、阿米洛利、苄氟噻嗪、布美他尼、氯噻嗪、氯噻酮、依他尼酸、呋塞米、美托拉宗、螺内酯和氨苯喋啶；(23) 抗帕金森综合征药，例如甲磺酸溴隐亭、马来酸麦角乙脲、普拉克索、罗匹尼罗HCl和托卡朋；(24) 胃肠药，例如比沙可啶、西咪替丁、西沙必利、地芬诺酯HCl、多潘立酮、法莫替丁、兰索拉唑、洛哌丁胺、美沙拉秦、尼扎替丁、奥美拉唑、昂丹司琼HCl、雷贝拉唑钠、雷尼替丁HCl和柳氮磺吡啶；(25) 抗组胺药和组胺受体拮抗剂，例如阿伐斯汀、阿司咪唑、氯苯那敏、桂利嗪、塞替利嗪、延胡索酸氯马斯汀、赛克力嗪、赛庚啶HCl、右氯苯那敏、茶苯海明、非索非那定、氟桂利嗪HCl、氯雷他定、美克洛嗪HCl、奥沙米特和特非那定；(26) 调血脂药，例如阿伐他汀、苯扎贝特、西立伐他汀、环丙贝特、氯贝丁酯、非诺贝特、氟伐他汀、吉非贝齐、普伐他汀、普罗布考和辛伐他汀；(27) 肌肉松弛药，例如丹曲林钠和替扎尼定HCl；(28) 硝酸盐和其他抗心绞痛药，例如亚硝酸异戊酯、硝酸甘油、二硝酸异山梨醇、单硝酸异山梨醇和硝酸戊四醇酯；(29) 营养剂，例如骨化三醇、胡萝卜烯类、双氢速甾醇、必需脂

肪酸、非必需脂肪酸、二氢维生素K1、维生素A、维生素B₂、维生素D、维生素E和维生素K；(30)阿片类止痛药，例如可待因、右丙氧芬、二醋吗啡、双氢可待因、芬太尼、美普他酚、美沙酮、吗啡、氢吗啡酮、纳布啡和喷他佐辛；(31)性激素，例如柠檬酸氯米芬、醋酸可的松、达那唑、脱氢表雄酮、乙炔雌二醇、非那雄胺、氟氢可的松、氟甲睾酮、醋酸甲羟孕酮、醋酸甲地孕酮、美雌醇、甲睾酮、炔诺酮、炔诺孕酮、雌二醇、结合型雌激素、黄体酮、利美索龙、司坦唑醇、己烯雌酚、睾酮和替勃龙；和(32)兴奋剂，例如苯丙胺、右旋苯丙、右芬氟拉明、芬氟拉明和马吲哚；及其他，例如贝卡普勒明、多萘哌齐HCl、L-甲状腺素、甲氧沙林、维替泊芬、毒扁豆碱、吡啶斯的明、雷洛昔芬HCl、西布曲明HCl、柠檬酸西地那非、他克林、坦洛新HCl和托特罗定。

[0041] 某些示例性的疏水性治疗剂包括柠檬酸西地那非、氨氯地平、曲马朵、塞来考昔、罗非考昔、奥沙普秦、萘丁美酮、布洛芬、特比萘芬、伊曲康唑、齐留通、扎鲁司特、西沙必利、非诺贝特、替扎尼定、尼扎替丁、非索非那定、氯雷他定、法莫替丁、帕立骨化醇、阿托伐醌、萘丁美酮、阿普唑仑、溴西洋、氯丙嗪、氯硝西洋、地西洋、氟硝西洋、氟西洋、氟哌啶醇、劳拉西洋、氯甲西洋、咪达唑仑、硝西洋、奥沙西洋、伪麻黄碱、替马西洋、三唑仑、唑吡坦、佐匹克隆、四氢大麻酚、睾酮、醋酸甲地孕酮、瑞格列奈、黄体酮、利美索龙、环孢霉素、他克莫司、西罗莫司、替尼泊苷、紫杉醇、伪麻黄碱、曲格列酮、罗格列酮、非那雄胺、维生素A、维生素D、维生素E及其药学可接受的盐、异构体及衍生物。应当认识到，疏水性治疗剂的列表和它们的治疗分类仅是说明性的。应当理解，如果需要也可以使用疏水性治疗剂的混合物。

[0042] 在药物组合物中使用烷氧基-聚乙二醇作为赋形剂的一个优点在于，例如，高亲脂性物质，例如劳拉西洋、咪达唑仑、氯硝西洋、阿普唑仑和其他属于苯二氮~~革~~类的化合物，以及水溶性物质，例如肽和蛋白质，例如胰腺激素可以以临床相关体积（例如，25-300μL）溶解，以递送给人类受试者。相比较而言，临床相关剂量的咪达唑仑、劳拉西洋、阿普唑仑、地西洋和氯硝西洋必须溶于至少5mL的水。

[0043] 尽管烷氧基-聚乙二醇赋形剂特别适用于递送疏水性药剂，但是它也可以用于递送各种亲水性治疗剂。在某些情况下，烷氧基-聚乙二醇可以延长治疗剂在吸收部位的持续时间，因此增加了最终递送的药剂的量。示例性的亲水性治疗剂包括亲水性药物（即，常规的非-肽类药物），亲水性大分子例如细胞因子、肽、蛋白质、拟肽类、类毒素、血清、抗体、疫苗、核苷、核苷酸、核酸和遗传物质。亲水性治疗剂可以单独或与其他药剂例如上文讨论的疏水性治疗剂或另一种不同的亲水性治疗剂联合施用。

[0044] 非限制性地，可以用本发明的组合物和方法递送的示例性的亲水性治疗剂包括下列化合物及它们药学可接受的盐、异构体、酯、醚和其他衍生物，例如：阿卡波糖；阿昔洛韦；乙酰半胱氨酸；氯乙酰胆碱；阿拉曲沙星；阿伦膦酸盐；阿糖胞苷酶；盐酸金刚烷胺；安贝氯胺；氨磷汀；氨基己酸；抗血友病因子（人）；抗血友病因子（猪）；抗血友病因子（重组）；抑肽酶；门冬酰胺酶；阿替洛尔；苯磺阿曲库铵；阿奇霉素；氨曲南；BCG疫苗；杆菌肽；卡普勒明（becalmerin）；颠茄（belladonna）；盐酸苻普地尔；硫酸博来霉素；人降钙素；鲑鱼降钙素；卡铂；卡培他滨；硫酸卷曲霉素；头孢孟多酯钠；头孢唑林钠；头孢吡肟盐酸；头孢克肟；头孢尼西钠；头孢哌酮；头孢替坦二钠；头孢噻肟；头孢西丁钠；头孢唑肟；头孢曲松；醋氧乙头孢呋辛；头孢氨苄；头孢匹林钠；霍乱菌苗；绒毛膜促性腺激素；西多福韦；顺铂；克拉屈滨；克利溴铵；克林霉素和克林霉素衍生物；环丙沙星；氟屈膦酸二钠（clondronate）；多粘菌素E甲磺酸钠；硫酸多粘菌素E；促肾上腺皮质激素；替可克肽；色甘酸钠；阿糖胞苷；达肝素钠；

danaproid;去铁胺;地尼白介素2;去氨加压素;胆影葡胺和泛影酸钠;双环维林;去羟肌苷;盐酸多巴胺;链道酶 α ;多库氯铵;多柔比星;棕榈仁油酸二钠;依那普利钠(elanaprilat);脑啡肽;依诺沙星;依诺肝素钠;麻黄碱;肾上腺素;阿法依泊汀;盐酸艾司洛尔(esmolol hydrochloride);IX因子;泛昔洛韦;氟达拉滨;氟西汀;膦甲酸钠;更昔洛韦;粒细胞集落刺激因子;粒细胞-巨噬细胞刺激因子;生长激素(人或牛);庆大霉素;胰高血糖素;格隆溴胺(glycopyrolate);促性腺激素释放激素及其合成类似物;GnRH;戈那瑞林;格帕沙星;嗜血杆菌B结合疫苗;灭活的甲型肝炎病毒疫苗;灭活的乙型肝炎病毒疫苗;肝素钠;硫酸茚地那韦;流感病毒疫苗;白细胞介素-2;白细胞介素-3;人胰岛素;猪胰岛素;胰岛素NPH;门冬胰岛素;甘精胰岛素;地特胰岛素;干扰素- α ;干扰素- β ;异丙托溴铵;异环磷酰胺;流行性乙型脑炎病毒疫苗;亚叶酸钙;醋酸亮丙瑞林;左氧氟沙星;林可霉素和林可霉素衍生物;洛布卡韦;洛美沙星;氯碳头孢;甘露醇;麻疹病毒疫苗;流脑疫苗;尿促性素;溴美喷酯;mesalmine;甲胺;甲氨嘌呤;甲基东莨菪碱;盐酸二甲双胍;美托洛尔;美洛西林钠;米库氯铵;腮腺炎病毒疫苗;奈多罗米钠;溴新斯的明;甲硫酸新斯的明;加巴喷丁(neutontin);诺氟沙星;乙酸奥曲肽;奥帕膦酸盐;缩宫素;帕米膦酸二钠;泮库溴铵;帕罗西汀;培氟沙星;五羟乙基磺酸盐;喷司他丁;己酮可可碱;喷昔洛韦;五肽胃泌素;甲磺酸酚妥拉明;苯丙氨酸;水杨酸毒扁豆碱;鼠疫苗苗;哌拉西林钠;来源于血小板的人生长因子;多价肺炎球菌疫苗;脊髓灰质炎病毒疫苗(活的或灭活的);多粘菌素B硫酸酯;氯解磷定;普兰林肽;普瑞巴林;心律平;溴化丙胺太林;溴吡斯的明;狂犬病疫苗;利塞膦酸钠;利巴韦林;盐酸金刚乙胺;轮状病毒疫苗;昔美酸沙美特罗;辛卡利特;牛疫苗;索他洛尔;生长抑素;司氟沙星;大观霉素;司他夫定;链激酶;链佐星;氯琥珀胆碱;盐酸他克林;硫酸特布他林;thiopeta;替卡西林;替鲁膦酸;噻吗洛尔;组织型纤溶酶原活化剂;TNFR:Fc;TNK-tPA;群多普利;葡萄糖酸三甲曲沙;托司哌丁霉素;曲伐沙星;氯筒箭毒碱;肿瘤坏死因子;活伤寒菌苗;尿素;尿激酶;万古霉素;伐昔洛韦;活水痘病毒疫苗;加压素和加压素衍生物;维库溴铵(vecoronium bromide);长春碱;长春新碱;长春瑞滨;华法林-钠;黄热病疫苗;扎西他滨;扎那米韦;唑仑二膦酸盐;和齐多夫定。

[0045] 可以在该制剂中施用的其他治疗剂可以包括肾上腺激素、皮质激素及衍生物,例如ACTH及其类似物、十四肽促皮质素、阿沙克肽、可的松、氢化可的松醇、醋酸氢化可的松、氢化可的松半琥珀酯、泼尼松龙叔丁乙酸酯、9- α -氟强的松龙、曲安西龙奈得、磷酸地塞米松、氟尼缩松、替可的松匹伐酯;厌食剂,例如苄非他明HCl、对氯苯丁胺HCl;抗生素,例如四环素HCl、短杆菌素、先锋霉素类、氨基糖苷类、链霉素、庆大霉素、吉他霉素、青霉素及衍生物;抗过敏剂;抗体,例如单克隆或多克隆抗体;抗胆碱能药;抗抑郁剂,例如阿米替林HCl、丙米嗪HCl;止吐药,例如精神安定剂,例如,美托哌丙嗪,对肠活动具有调节效果的止吐药,例如多潘立酮;抗组胺剂和拟组胺剂,例如茶苯海明HCl、扑尔敏、组胺、马来酸苯吡丙胺、马来酸氯苯那敏、色甘酸二钠、美克洛嗪;抗高血压剂,例如可乐定HCl;抗炎剂(酶),例如糜蛋白酶、菠萝蛋白酶、沙雷菌蛋白酶(seratiopeptidase);抗炎剂(非甾体类的),例如对乙酰氨基酚、阿司匹林、氨基比林、保泰松、秋水仙碱、丙磺舒;抗炎剂(甾体类),例如氟替卡松、泼尼松龙、曲安奈德;抗肿瘤药,例如放线菌素C;防腐剂,例如氯己定HCl、己雷琐辛、地喹氯铵、依沙吖啶;止咳祛痰药(哮喘药),例如色甘酸钠、异丙肾上腺素HCl;抗病毒和抗肿瘤药例如干扰素(例如用于治疗普通感冒的干扰素 α -2)、苯基对胍基苯甲酸酯、恩韦胍等; β -肾

上腺素能阻滞剂,例如普萘洛尔HCl;血液因子,例如VII因子、VIII因子;骨代谢控制剂,例如维生素D₃;支气管药,例如克仑特罗HCl、甲磺酸比托特罗;强心剂,例如洋地黄;心血管调节激素、药物及衍生物,例如血管舒缓激肽拮抗剂、心房肽及衍生物例如胍屈嗪,血管紧张素II拮抗剂、硝酸甘油、普萘洛尔、甲苯磺酸氯非铵;化疗剂,例如磺胺噻唑、呋喃西林;CNS-兴奋药,例如利多卡因、可卡因;皮质激素,例如laticortone、氢化可的松、氟轻松、曲安奈德;酶,例如氯化溶菌酶、聚糖酶;胃肠激素及衍生物,例如胰泌素、P物质;下丘脑激素及衍生物,例如LHRH及类似物(例如那法瑞林、布舍瑞林、诺雷德)、TRH(促甲状腺激素释放激素);低血压药;局部麻醉药,例如苯佐卡因;偏头痛治疗物质,例如氢化麦角胺、麦角新碱、麦角胺、苯噻啶;胰腺激素及衍生物,例如胰岛素(六聚/二聚/单体形式);拟副交感神经药,例如尼古丁、乙酰甲胆碱;抗副交感神经药,例如东莨菪碱、阿托平(atropine)、异丙托铵;帕金森病物质,例如阿普吗啡;脑下垂体激素及衍生物,例如生长激素(例如,人)、加压素及类似物(DDAVP,赖氨加压素);前列腺素,例如PGA及其衍生物、PGE₁及其衍生物、PGE₂及其衍生物、PGF₁及其衍生物、地诺前列素、氨丁三醇;蛋白酶抑制剂,例如柠檬酸盐或 α_1 -抗胰蛋白酶;性激素,例如炔雌醇、左炔诺孕酮、FSH、LH、LTH、雌二醇-17- β ,炔诺酮;拟交感神经药,例如去氧肾上腺素,赛洛唑啉,曲马唑啉,多巴胺,多巴酚丁胺;催眠剂,例如格拉斯琼和雷美替胺、镇定剂例如溴替唑仑、卡马西泮、氯卓酸(chlorazepic acid)、氯唑仑、地洛西泮、艾司唑仑、氯氟乙酯、氟地西泮、氟他唑仑、哈拉西泮、卤沙唑仑、凯他唑仑、氯普唑仑、氯甲西泮、尼美西泮、硝西泮、去甲安定、奥沙西泮、匹那西泮、普拉西泮、替马西泮、四氢西泮、托非索泮;疫苗,例如AIDS-疫苗、副流感病毒、脊髓灰质炎、鼻病毒13型、呼吸道合胞病毒;血管收缩剂,例如去氧肾上腺素HCl、四氢唑林HCl、硝酸奈甲唑啉、羟甲唑啉HCl、曲马唑啉HCl;血管扩张剂,例如罂粟碱HCl、P物质、血管活性肠肽(VIP)。

[0046] 某些包含烷氧基-聚乙二醇的示例性制剂也可以包含一种或多种选自下列的治疗剂:肽类药物例如缩宫素、血管加压素(去氨加压素)、胰岛素、降钙素、依降钙素、维生素B₁₂和高血糖素-样蛋白-1(GLP-1)和小的有机分子,例如dinoprsone、米索前列醇、阿扑吗啡、芬太尼、甲氧氯普胺、布托啡诺和咪达唑仑。

C. 其他赋形剂

[0047] 应当理解的是,除了烷氧基-聚乙二醇和治疗剂以外,本发明的组合物可以包含很多本领域技术人员已知的其他赋形剂,包括吸收促进剂、缓冲剂、吸收水的聚合物、醇、脂类、渗透压控制剂、pH-控制剂、防腐剂、抛射剂、表面活性剂、酶抑制剂、调节亲水亲油平衡(HLB)的赋形剂和稳定剂。

[0048] 示例性的表面活性剂包括,例如壬苯醇醚、辛苯聚醇、吐温类、司盘类、月桂基硫酸钠和脱水山梨醇单棕酸酯。示例性的吸收促进剂包括,例如胆汁盐及其衍生物、夫西地酸及其衍生物、油酸、卵磷脂、溶血卵磷脂、十二烷酰磷脂酰胆碱(DDPC),蔗糖单十二烷酸酯、n-十二烷基- β -D-麦芽吡喃糖苷、果胶、壳聚糖、 α -、 β -和 γ -环糊精及其衍生物、聚乙二醇化的辛酸-/癸酸甘油酯及其衍生物,例如Softigen和Labrasol。示例性的吸收水的聚合物包括,例如,平均分子量范围为200到7500的聚乙二醇、丙二醇或它们的混合物,或者单个乙二醇例如四乙二醇和五乙二醇。示例性的醇包括,例如,乙醇、异丙醇。示例性的脂类包括,例如,植物油、大豆油、花生油、玉米油、橄榄油、向日葵油、甘油一酯、甘油二酯、甘油一/二酯甘油一/二/三酯。示例性的渗透压控制剂包括,例如,甘油、葡萄糖、麦芽糖、蔗糖、甘露醇、木糖

醇、各种盐(例如,氯化钠)。示例性的pH-控制剂包括,例如,缓冲剂、酸(例如,硝酸、磷酸或醋酸)。示例性的防腐剂包括,例如尼泊金甲酯、苯乙醇或苯甲酸。示例性的抛射剂包括,例如,丁烷或空气替代剂例如氮气。调节制剂的HLB的赋形剂包括,例如吐温20,25,40,45,65,85、司盘20-80、Brij 30-98、阿拉伯胶。示例性的酶抑制剂包括,例如抑肽酶和其他肽酶抑制剂、氟磷酸二异丙酯(DFP)、聚羧乙烯。示例性的稳定剂包括,例如,环糊精。

[0049] 尽管应当理解,在某些情况下,本文所述的烷氧基-聚乙二醇,例如甲氧基-聚乙二醇可以溶解难溶性的治疗剂,但是包括其他增强治疗剂溶解性的化合物也是有利的。这些增溶剂的例子包括,例如,醇和多元醇,例如乙醇、异丙醇、丁醇、苯甲醇、乙二醇、丙二醇、丁二醇及其异构体、甘油、季戊四醇、山梨醇、甘露醇、乙二醇单乙基醚、二甲基异山梨醇酯、聚乙二醇、聚丙二醇、聚乙二醇化-单/二-辛酸/癸酸甘油酯、聚乙烯醇、羟丙基甲基纤维素和其他纤维素衍生物、环糊精(例如, α -、 β -或 γ -环糊精)和环糊精衍生物;平均分子量为约200至约6000的聚乙二醇的醚或四氢呋喃醇PEG乙醚(聚乙二醇乙醚,可以Tetraglycol的商品名从BASF购得);表面活性剂,例如月桂基硫酸钠、油酸、亚油酸、甘油单油酸酯、卵磷脂、溶血卵磷脂、脱氧胆酸、牛黄脱氧胆酸、甘氨酸脱氧胆酸、聚氧乙烯X-月桂基乙醚,其中X是从9到20,牛磺-24,25-二氢夫西地酸钠、聚氧乙烯乙醚、聚氧乙烯山梨坦酯、p-t-辛基苯氧基聚氧乙烯、N-月桂基- β -D-麦芽吡喃糖苷、1-十二烷基氮杂环庚-2-氮酮;酰胺,例如2-吡咯烷酮、2-哌啶酮、己内酰胺、N-烷基吡咯烷酮、N-羟烷基吡咯烷酮、N-烷基哌啶酮、N-烷基己内酰胺、二甲基乙酰胺和聚乙烯吡咯烷酮;酯,例如丙酸乙酯、柠檬酸三丁酯、乙酰柠檬酸三乙酯、乙酰柠檬酸三丁酯、柠檬酸三乙酯、油酸乙酯、辛酸乙酯、丁酸乙酯、三醋汀、丙二醇单乙酸酯、丙二醇二乙酸酯、己内酯及其异构体、戊内酯及其异构体、 β -丁内酯及其异构体;和本领域已知的其他增溶剂,例如二甲乙酰胺、二甲基异山梨醇(Arlasolve DMI (ICI))、N-甲基吡咯烷酮(Pharmasolve (ISP))、单辛精和二乙二醇单乙基乙醚(可以Transcutol的商品名从Gattefosse购得)。

[0050] 优选的其他增溶剂包括三醋汀、柠檬酸三乙酯、油酸乙酯、辛酸乙酯、乙酰二甲胺、N-甲基吡咯烷酮、N-羟乙基吡咯烷酮、聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基甲基纤维素、羟丙基环糊精、乙醇、聚乙二醇200-1000、PEG 300、PEG 400、乙二醇单乙基醚和二甲基异山梨醇酯、山梨醇、甘油、三醋汀、四氢呋喃聚乙二醇醚和丙二醇。典型地,如果存在,增溶剂的量为约0.1% (w/v) 至约50% (w/v),约1% (w/v) 至约40% (w/v) 或约2% (w/v) 至约25% (w/v)。此外,该液体药物组合物可以包含水,例如,占该液体组合物的约2% (v/v) 至约99% (v/v),约10% (v/v) 至约95% (v/v),或约20% (v/v) 至约90% (v/v)。

[0051] 如上述讨论,该组合物可以包含防腐剂。除此以外或可替代地,该组合物可以灭菌。可以通过过滤器灭菌、高压灭菌、暴露于电离辐射例如 γ 辐射、UV辐射和化学灭菌来实现灭菌。在一个实施方案中,该灭菌组合物的无菌保证水平为至少约 10^3 。优选所得到的液体组合物在室温下是稳定的,以使得在20℃下储藏30天或更优选6个月后,治疗剂降解小于5%,4%,3%,2%或1%重量。

[0052] 此外,该制剂可以包括甜味剂或调味剂。示例性的甜味剂或调味剂包括,例如,阿拉伯胶糖浆、乙酰舒泛钾、茴香脑、茴香油、芳香醚、阿司帕坦、苯甲醛、苯甲醛醚剂、环糊精、香菜、草贡蒿油、豆蔻油、豆蔻籽、豆蔻酯剂、豆蔻酐剂、樱桃汁、樱桃糖浆、肉桂、肉桂油、肉桂水、枸橼酸、枸橼酸糖浆、丁香油、可可、可可糖浆、香菜油、葡萄糖、圣草流浸膏、圣草糖

浆、芳香族类、乙酸乙酯、乙基香草醛、小茴香油、姜、姜流浸膏、姜浸膏、葡萄糖、糖、麦芽糊精、甘油、甘草、甘草酞剂、甘草浸膏、甘草纯提取物、甘草流浸膏、甘草糖浆、蜂蜜、等醇酞剂、薰衣草油、柠檬油、柠檬酞、麦芽糊精、麦芽糖、甘露醇、水杨酸甲酯、薄荷脑、肉豆蔻油、橙苦味剂、酞剂、橙苦味剂、油、橙花油、橙花水、橙油、橙皮、苦味剂、橙皮甜味剂、酞剂、橙酞剂、橙糖浆、薄荷、薄荷油、薄荷酞剂、薄荷水、苯乙醇、红覆盆子汁、红莓糖浆、迷迭香油、玫瑰油、玫瑰水、糖精、糖精钙、糖精钠、撒尔沙糖浆、撒尔沙化合物、山梨醇溶液、留兰香、留兰香油、蔗糖、三氯蔗糖、糖浆、百里香油、妥鲁香脂、妥鲁香脂糖浆、冬青油、香草、香草酞、香草醛、野樱桃糖浆、木糖醇或其组合。

[0053] 此外,该制剂任选可以包含掩味剂。示例性的掩味剂包括,例如环糊精、环糊精乳剂、环糊精颗粒、环糊精复合物或它们的组合。

[0054] 赋形剂和添加剂的上述列举并不是完全的,应当理解的是,本领域普通技术人员可以从用于药物制剂的化学品的GRAS (公认安全的) 的列表中选择其他赋形剂和添加剂,和目前在局部和胃肠外制剂中允许使用的那些。

[0055] 本发明的示例性的液体组合物包含,例如,活性成分(例如,咪达唑仑),40% (v/v) 至70% (v/v) 的甲氧基-聚乙二醇(例如,mPEG 350),0% (v/v) 至20% (v/v) 的聚乙二醇(例如,PEG 400),0% (v/v) 至10% (v/v) 的丙二醇和0% (v/v) 至5% (v/v) 的乙醇。本发明的其他示例性的液体组合物包含,例如,溶于50% (v/v) 至70% (v/v) 的mPEG 350、1% (v/v) 至4% (v/v) 丙二醇和1% (v/v) 至4% (v/v) 乙醇的活性成分。

[0056] 应当理解的是,混合制成本发明的组合物的各种治疗剂、烷氧基-聚乙二醇和其他赋形剂将取决于组合物的最终用途、预计的疗法和施用方式。当该液体最终施用于患者时,除非另有说明的情况以外,给定赋形剂的量优选仅限于生物可接受的量,这是本领域技术人员很容易即可确定的。此外,应当理解的是,可以用本领域技术人员已知的技术配制本发明的液体组合物。对制剂和药学可接受的载体、稳定剂等等的选择的充分讨论可以参见例如,Remington's Pharmaceutical Sciences (18thEd.), Mack Publishing Company, Eaton, PA。

[0057] 尽管治疗剂和烷氧基-聚乙二醇混合在本发明的液体制剂中,但是它们并不互相共价结合。在某些实施方案中,本发明的液体制剂不含或基本上不含壳聚糖。在某些实施方案中,本发明的组合物可以制成粉末形式。

II 施用方式和药代动力学

[0058] 本发明的组合物特别适合用于向哺乳动物例如人的粘膜或皮肤递送一种或多种治疗剂。本发明的药物制剂要施用的粘膜可以是要使用治疗剂的哺乳动物的任何粘膜,例如鼻(例如,通过鼻膜)、阴道、眼(例如,通过眼膜)、耳(例如,通过鼓膜)、口(例如,通过口腔膜)、肺(例如,通过肺膜)或直肠(例如,通过直肠膜)。该组合物特别适用于将治疗剂地送到鼻、口(口腔、gingual、舌下或硬腭)或阴道的粘膜。

[0059] 应当理解的是,本发明的组合物特别适用于鼻内递送治疗剂。当将该组合物用于鼻粘膜时,典型地该药物组合物的使用体积在1-1000 μ L的范围内,优选不超过700 μ L,更优选每个鼻孔50-150 μ L,最优选约100 μ L/鼻孔。

[0060] 应当理解的是,当鼻内施用,通过产生与鼻粘膜接触的一串雾滴的喷雾装置递送该组合物。应当预期,可以用从,例如,Pfeiffer of America, Princeton, NJ; Valois of

America, Inc., Greenwich, CT; 或 Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ 商购的喷雾装置递送该组合物。此外, 这些装置是患者或给药者易于操作的, 在使用后装置内几乎或完全没有残留的制剂。

[0061] 可以用单或多剂量量的所需制剂填充该装置。将放置药物组合物的容器及其密封工具都是经过灭菌的。至少该装置与药物组合物接触的部分应当构造和装配成可以灭菌的构型。在例如 U.S. 专利 Nos. 4,946,069; 5,307,953; 6,948,492; 和 6,446,839 中描述了具有一个或多个单位剂量的示例性递送装置。可以将各个装置包装、灭菌和运输; 可替代地, 可以一次将整个运输和储藏包装灭菌, 并移除各个装置以进行配药, 而不影响剩余单元的无菌。

[0062] 许多毛发样的纤毛覆盖了鼻腔中的粘膜上皮, 这些纤毛为吸入的灰尘、变应原和微生物提供了重要的防御机制。施用于鼻腔的非吸收物质的正常半衰期是约 15 分钟, 这取决于粘膜纤毛清除向咽部的外源粒子和过量粘液。由于这种原因, 优选发生快速吸收, 并优选在 0.5 到 20 分钟内。但是, 在本发明中, 由于本发明的生物粘附性质, 优选的吸收可以发生在 0.5 到 300 分钟内 (例如, 对于疫苗和生物制品), 优选在 0.5 至 60 分钟 (例如, 对于大分子), 更优选 0.5 到 20 分钟, 例如在施用后 2, 3, 4, 5, 10, 15 或 20 分钟内。可以配制该组合物以使在施用于受试者, 例如通过鼻内施用于受试者后, 治疗剂在施用该治疗剂 30, 25, 20, 15, 10, 8, 5, 3 或 2 分钟后在受试者的血液中具有峰浓度 (T_{max})。

[0063] 除了施用于人外, 本发明的组合物可以用于将治疗剂递送给动物, 例如: 宠物, 例如狗、猫、兔和荷兰猪; 和农场动物, 例如, 马、羊、猪、牛和鸡。

[0064] 在整个说明书中, 尽管将组合物描述为含有、包括还是包含特定组分, 但是应当注意, 该组合物也基本上由, 或由所述组分组成。类似地, 尽管将方法描述为具有、包括或包含特定方法步骤, 该方法也基本上由, 或由所述方法步骤组成。除了另有说明, 步骤的顺序或进行某些操作的顺序没有限制, 只要本发明仍可以实施即可。此外, 除非另有说明, 可以同时两个或多个步骤或操作。

实施例

[0065] 参考下列实施例更详细地解释本发明, 这些实施例应认为是说明性的, 而不是解释为限制如附属的权利要求所列的本发明的范围。

实施例1-示例性的包含劳拉西泮的制剂

[0066] 在本实施例中, 用超声将 10mg 的劳拉西泮溶于 2mL 的 mPEG 350, 得到包含 5mg/mL 劳拉西泮的溶液。将 50 μ L 的所得组合物施用到在施用前和施用后 1 分钟保持仰卧位的雄性新西兰白兔的每个鼻腔中。每次用药时使用埃彭道夫吸管。在施用后, 在 0, 2, 5, 10, 15, 30 和 60 分钟时从耳缘静脉中收集血样, 通过高效液相色谱法 (HPLC) 确定劳拉西泮的浓度。然后比较通过鼻内施用递送的劳拉西泮的药代动力学和通过静脉施用递送的劳拉西泮的药代动力学。我们注意到, 鼻内施用的劳拉西泮的药代动力学与静脉施用的劳拉西泮的药代动力学相当。

实施例2-示例性的包含咪达唑仑的制剂

[0067] 在本实施例中, 用超声将 10mg 的咪达唑仑溶于 2mL 的 mPEG 350, 得到包含 5mg/mL 劳拉西泮的溶液。将 50 μ L 的所得组合物施用到在施用前和施用后 1 分钟保持仰卧位的雄性新

西兰白兔的每个鼻腔中。在施用后,在0,2,5,10,15,30和60分钟时从耳缘静脉中收集血样,通过高效液相色谱法(HPLC)确定咪达唑仑的浓度。然后比较通过鼻内施用递送的咪达唑仑的药代动力学和通过静脉施用递送的咪达唑仑的药代动力学。我们注意到,鼻内施用的咪达唑仑的药代动力学与静脉施用的咪达唑仑的药代动力学相当。

实施例3-示例性的咪达唑仑制剂的药代动力学

[0068] 本实施例描述了包含甲氧基-聚乙二醇的各种制剂,其显示了与包含聚乙二醇和丙烯的对照制剂相当的药代动力学性质。除了具有相当的药代动力学性质,该甲氧基-聚乙二醇制剂具有比对照制剂更低的粘性。

[0069] 表1列出了第一受试制剂的组成,表2列出了第二受试制剂的组成,表3列出了对照制剂的组成。

表1-包含50mg/mL咪达唑仑碱的受试制剂1

组分	最终的百分比 (% v/v)
mPEG 350	47
PEG 400	18
丙二醇	5
乙醇	7
水	21

表2-包含50mg/mL咪达唑仑碱的受试制剂2

组分	最终的百分比 (% v/v)
mPEG 350	47
PEG 400	18
丙二醇	10
聚山梨酯 80	0.1
水	22

表3-包含50mg/mL咪达唑仑碱的对照品

组分	最终的百分比 (% v/v)
PEG 400	18
丙二醇	78
丁羟甲苯	0.01

[0070] 受试和对照制剂都包含50mg/mL的咪达唑仑。制备好后,以交叉方式将每种制剂以每0.1mL含5mg的咪达唑仑经鼻内递送到各只狗的右鼻孔中(每组3只狗)。在给药前和施用后0.03,0.08,0.16,0.25,0.5,0.75,1,2和4小时收集血液,通过HPLC测定血中咪达唑仑

的浓度。药代动力学性质综述于表4中。

表4-药代动力学性质

制剂	T _{max} (小时)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (hr*ng/mL)	AUC _{inf} (hr*ng/mL)
受试制剂 1	0.11 ± 0.05	2220 ± 289	506 ± 94	508 ± 95
受试制剂 2	0.05 ± 0.03	1880 ± 682	399 ± 75	403 ± 76
对照制剂	0.07 ± 0.03	2350 ± 796	506 ± 72	509 ± 71

在表4中，C_{max}是指最大血浆浓度，T_{max}是指达到C_{max}的时间，AUC_{last}是指从时间0至最后可测到血浆浓度时的浓度曲线下面积，AUC_{inf}是指从时间0至无穷大时的浓度曲线下面积。

[0071] 该结果表明，当鼻内施用于狗时，受试制剂产生了与对照制剂相当的药代动力学。但是，受试制剂具有比对照制剂低的粘性。粘性越低，喷雾式样的性质越好。

实施例4-其他示例性的包含甲氧基-聚乙二醇的制剂

[0072] 本实施例描述了向某些鼻内用制剂中掺入甲氧基-聚乙二醇的好处。表5描述了一种包含甲氧基-聚乙二醇和PEG 400的制剂，表6描述了一种包含甲氧基-聚乙二醇，但不含PEG 400的制剂，表7描述了一种包含包含甲氧基-聚乙二醇，但不含PEG 400(含较少的乙醇)的制剂，表8描述了一种包含PEG400，但不含甲氧基-聚乙二醇的对照制剂。

表5

组分	粘度 (cP)	% (w/w)
丙二醇	40	5
PEG 400	80	18
mPEG 350	29	47
乙醇	-	6
水	1	18
咪达唑仑	-	7

表6

组分	粘度 (cP)	% (w/w)
丙二醇	40	2
mPEG 350	29	64
乙醇	-	5
水	1	23
咪达唑仑	-	7

表7

组分	75 mg 咪达唑仑/ 剂量(% w/w)	50 mg 咪达唑仑/剂 量(% w/w)	25mg 咪达唑仑/剂 量(% w/w)
MPEG 350	64.8	64.8	64.8
丙二醇	2.0	2.0	2.0
乙醇	2.5	2.5	2.5
水	23.7	26.0	28.3
苯乙醇	0.025	0.025	0.025
咪达唑仑	6.9	4.6	2.3

表8-对照制剂(不含甲氧基-聚乙二醇)

组分	粘度(cP)	% (w/w)
PEG 400	89	19
丙二醇	40	76
丁羟甲苯	-	0.01
咪达唑仑	-	5

[0073] 通过将丙二醇,PEG 400,mPEG 350和乙醇混合来制备表5的制剂。然后将咪达唑仑加入到该混合物中,在咪达唑仑混合溶解后,向该制剂中加入水。如下制备表6和7的制剂。将咪达唑仑在容器中称重,加入乙醇湿润活性成分。在混合后,加入约65%的mPEG 350并将所得到的混合物混合2分钟。然后,加入其它的有机相。将剩余的35%的mPEG 350与水混合,然后在混合下将稀释后的mPEG 350逐渐加入到咪达唑仑溶液中,直至产生澄清溶液。测定所得到的制剂的粘性和喷雾式样。

[0074] 在25℃下,用粘度计(Brookfield DV-II PRO)测定所得制剂的粘性。发现不含甲氧基-聚乙二醇的对照制剂(表8)的粘度是约42cP,表5的受试制剂的粘度是约30cP,表6的受试制剂的粘度是约23cP。受试制剂相对于对照制剂的粘度降低使得其可以产生重现性更好的喷雾式样。

[0075] 用Proveris喷雾观察设备测定表5和6的两种受试制剂产生的喷雾式样。我们发现,由于制剂的粘度降低,所得到的喷雾式样的所得参数重现性更好。

[0076] 此外,对应于表7和8所列的制剂,用商业可购得的Pfeiffer的喷雾装置将100μL的安慰剂制剂(无咪达唑仑)鼻内施用于3名健康的受试者。对应于表7的包含甲氧基-聚乙二醇的安慰剂制剂的味道逊于对应于表8的安慰剂制剂。

[0077] 这些共同的结果表明,mPEG 350是适合例如与咪达唑仑鼻内施用的赋形剂。

实施例5-包含甲氧基-聚乙二醇的制剂的喷雾性

[0078] 本实施例证明了,相对于聚乙二醇,基于甲氧基-聚乙二醇的制剂产生了更好的喷雾道。将包含Sigma-Aldrich Chemie GmbH(St.Louis,MO,USA)的100%甲氧基-聚乙二醇350(MPEG 350)和Croda Chemicals Europe Ltd.(Goole,UK)的100%聚乙二醇300(PEG 300)的溶液置于Pfeiffer 20mL瓶(Pfeiffer 34473)中,并与Valois或Pfeiffer的某个泵相连(见表8)。在一张吸水纸下25cm处放置各喷雾装置,测定喷雾性,将所得喷雾润湿的纸

的横向直径作为参数。结果综述于表9。

表9

泵类型	制剂	喷雾直径 (cm)
Pfeiffer 71514	PEG 300	2.0-3.2 cm
Pfeiffer 71514	mPEG 350	22-26 cm
Valois VP6/100	PEG 300	5.0-7.5 cm
Valois VP6/100	mPEG 350	15-21 cm

[0079] 结果表明,与PEG 300相比,mPEG 350的喷雾性有明显的不同。用PEG 300没有实现所需的喷雾角,而用mPEG 350可以实现临床上相关的喷雾角。

通过参考引入

[0080] 出于所有目的,将本文涉及的所有专利文献和科技文献的全部内容都通过参考引入。

等效方案

[0081] 本发明可以以其他的特定方式实施而不脱离其精神或基本特性。因此,应当认为上述实施方案是从所有方面进行说明而不是限制本文所述的本发明。因此,本发明的范围如附属的权利要求所示,而不是如上述描述所示,所有在权利要求的等效方案的含义和范围内的变化都包括在本申请中。