



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 110420167 B

(45) 授权公告日 2023.02.17

(21) 申请号 201910812881.X

(51) Int.CI.

(22) 申请日 2015.03.12

A61K 9/00 (2006.01)

(65) 同一申请的已公布的文献号

A61K 47/10 (2006.01)

申请公布号 CN 110420167 A

A61K 47/12 (2006.01)

(43) 申请公布日 2019.11.08

A61K 47/34 (2017.01)

(30) 优先权数据

A61K 31/40 (2006.01)

61/952,505 2014.03.13 US

A61P 43/00 (2006.01)

14/285,488 2014.05.22 US

A61P 17/00 (2006.01)

(62) 分案原申请数据

(56) 对比文件

201580013622.0 2015.03.12

US 7399861 B2, 2008.07.15

(73) 专利权人 博多尔实验仪器公司

US 7399861 B2, 2008.07.15

地址 美国佛罗里达州

US 2009208437 A1, 2009.08.20

(72) 发明人 N·S·博多尔 J·J·科伦

US 2009263341 A1, 2009.10.22

D·安古洛

US 5292530 A, 1994.03.08

(74) 专利代理机构 隆天知识产权代理有限公司

CN 101340884 A, 2009.01.07

72003

审查员 王碧燕

专利代理人 于磊 张福根

权利要求书4页 说明书17页

(54) 发明名称

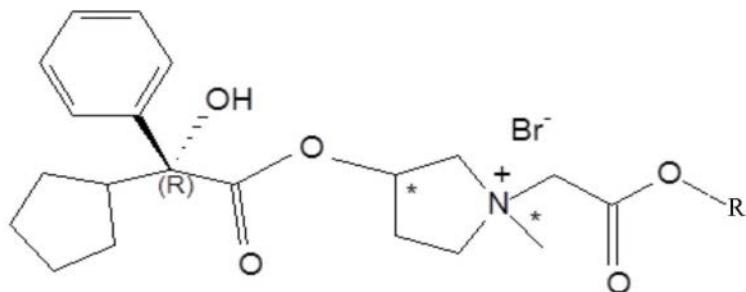
软性抗胆碱能药类似物的制剂

(57) 摘要

包含软性格隆溴铵的局部用制剂可用于治疗受试者如患有多汗症的人的出汗过多状况。优选地，在无水制剂中以有效量或浓度提供至少一种软性抗胆碱能剂，所述无水制剂能抑制因诸如多汗症的状况引起的汗脱。

1. 一种局部用无水组合物, 所述组合物包含:

(i) 具有下式的化合物:



(2)

其中R是甲基或乙基, 所述化合物在2位具有R立体异构构型, 并且在1'和3'位具有R、S或RS立体异构构型, 或者为其混合物;

(ii) 以组合物的70%至99.9%w/w或w/v的量存在的无水乙醇; 以及

(iii) 任选地, 至少一种另外的载体或赋形剂;

其中所述局部用无水组合物包含0.1%至30%w/w或w/v的式(2)的化合物, 与包含含水溶剂或含水缓冲液的组合物相比, 所述无水组合物具有更大的储存稳定性。

2. 权利要求1所述的组合物, 其中存在至少一种另外的载体或赋形剂。

3. 权利要求1所述的组合物, 其中R为乙基。

4. 权利要求1所述的组合物, 其中R为甲基。

5. 权利要求1所述的组合物, 其中所述式(2)的化合物选自:

(a) (2R,3'R) 3- (2-环戊基-2-苯基-2-羟基乙酰氧基) -1- (乙氧基羰基甲基) -1- 甲基溴化吡咯烷鎓;

(b) (2R,3'S) 3- (2-环戊基-2-苯基-2-羟基乙酰氧基) -1- (乙氧基羰基甲基) -1- 甲基溴化吡咯烷鎓;

(c) (2R,1'R,3'S) 3- (2-环戊基-2-苯基-2-羟基乙酰氧基) -1- (乙氧基羰基甲基) -1- 甲基溴化吡咯烷鎓;

(d) (2R,1'S,3'S) 3- (2-环戊基-2-苯基-2-羟基乙酰氧基) -1- (乙氧基羰基甲基) -1- 甲基溴化吡咯烷鎓;

(e) (2R,1'R,3'R) 3- (2-环戊基-2-苯基-2-羟基乙酰氧基) -1- (乙氧基羰基甲基) -1- 甲基溴化吡咯烷鎓;

(f) (2R,1'S,3'R) 3- (2-环戊基-2-苯基-2-羟基乙酰氧基) -1- (乙氧基羰基甲基) -1- 甲基溴化吡咯烷鎓;

(g) (2R,3'R) 3- (2-环戊基-2-苯基-2-羟基乙酰氧基) -1- 甲基-1- 甲氧基羰基甲基溴化吡咯烷鎓;

(h) (2R,3'S) 3- (2-环戊基-2-苯基-2-羟基乙酰氧基) -1- 甲基-1- 甲氧基羰基甲基溴化吡咯烷鎓;

(i) (2R,1'R,3'R) 3- (2-环戊基-2-苯基-2-羟基乙酰氧基) -1- 甲基-1- 甲氧基羰基甲基溴化吡咯烷鎓;

(j) (2R,1'R,3'S) 3- (2-环戊基-2-苯基-2-羟基乙酰氧基) -1- 甲基-1- 甲氧基羰基甲基

溴化吡咯烷鎓；

(k) (2R,1'S,3'R) 3- (2-环戊基-2-苯基-2-羟基乙酰氧基) -1-甲基-1-甲氧基羰基甲基溴化吡咯烷鎓；和

(l) (2R,1'S,3'S) 3- (2-环戊基-2-苯基-2-羟基乙酰氧基) -1-甲基-1-甲氧基羰基甲基溴化吡咯烷鎓。

6. 权利要求1-5中任一项所述的组合物，其中所述式(2)的化合物的浓度为所述组合物的2%w/w或w/v至10%w/w或w/v。

7. 权利要求1-5中任一项所述的组合物，其被包装到多剂量容器中，所述多剂量容器计量剂量为0.5ml至1.0ml的所述组合物供每次涂覆。

8. 权利要求1-5中任一项所述的组合物，其被包装到单剂量或单位剂量容器中，所述单剂量或单位剂量容器递送单剂量或单位剂量为0.5ml至1.0ml的所述组合物供每次涂覆。

9. 权利要求1-3、5中任一项所述的组合物，其中所述式(2)的化合物是(2R,3'R) 3- (2-环戊基-2-苯基-2-羟基乙酰氧基) -1- (乙氧基羰基甲基) -1- 甲基溴化吡咯烷鎓。

10. 权利要求6所述的组合物，其中所述式(2)的化合物是(2R,3'R) 3- (2-环戊基-2-苯基-2-羟基乙酰氧基) -1- (乙氧基羰基甲基) -1- 甲基溴化吡咯烷鎓。

11. 权利要求1-2、4-5中任一项所述的组合物，其中所述式(2)的化合物是(2R,3'R) 3- (2-环戊基-2-苯基-2-羟基乙酰氧基) -1- (甲氧基羰基甲基) -1- 甲基溴化吡咯烷鎓。

12. 权利要求6所述的组合物，其中所述式(2)的化合物是(2R,3'R) 3- (2-环戊基-2-苯基-2-羟基乙酰氧基) -1- (甲氧基羰基甲基) -1- 甲基溴化吡咯烷鎓。

13. 权利要求1-5中任一项所述的组合物，其还包含柠檬酸。

14. 权利要求1-5中任一项所述的组合物，其还包含己二醇。

15. 权利要求1-5中任一项所述的组合物，其还包含聚二甲基硅氧烷醇掺合物20。

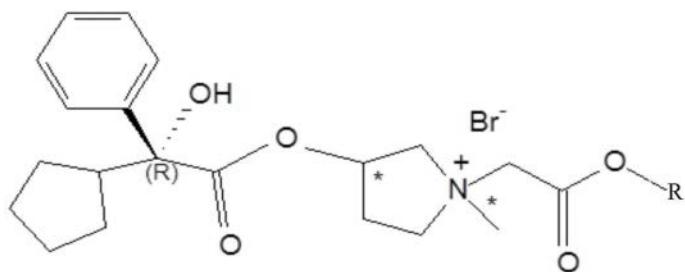
16. 权利要求1-5中任一项所述的组合物，其还包含柠檬酸、己二醇和聚二甲基硅氧烷醇掺合物20。

17. 权利要求1-5中任一项所述的组合物，配制成固体或半固体剂。

18. 权利要求1-5中任一项所述的组合物，配制成粉剂、乳膏、洗液、泡沫剂、溶液、悬浮液、贴剂、制剂或乳剂。

19. 权利要求1-5中任一项所述的组合物，配制成气雾剂。

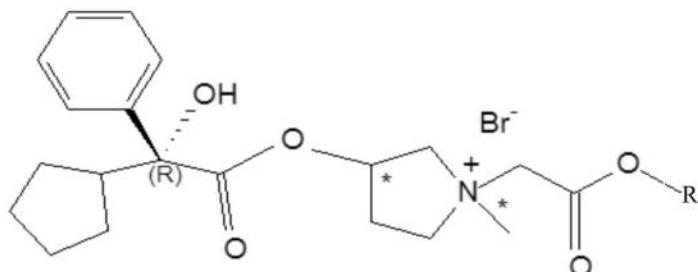
20. 具有下式的化合物在制备用于治疗受试者的多汗症的如权利要求1-19中任一项所述的局部用无水组合物中的用途，所述治疗通过在受试者正常休息或睡眠期之前1-2小时内将所述组合物局部施用于患有多汗症的受试者的皮肤区域，使得与未处理的基线状况相比，在至少六小时内汗液产生减少了25%至99%；并且使得汗液产生的减少量相当于施用包含相同浓度的格隆溴铵的组合物后与未处理的基线状况相比的汗液产生的减少量，



(2)

其中R是甲基或乙基,所述化合物在2位具有R立体异构构型,并且在1'和3'位具有R、S或RS立体异构构型,或者为其混合物。

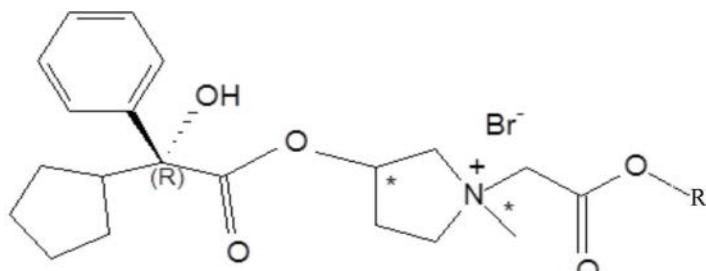
21.具有下式的化合物在制备用于治疗受试者的多汗症的如权利要求1-19中任一项所述的局部用无水组合物中的用途,所述治疗通过将所述组合物局部施用于患有多汗症的受试者的皮肤区域,使得与未处理的基线状况相比,在至少六小时内汗液产生减少了25%至99%;并且使得汗液产生的减少量相当于施用包含相同浓度的格隆溴铵的组合物后与未处理的基线状况相比的汗液产生的减少量,



(2)

其中R是甲基或乙基,所述化合物在2位具有R立体异构构型,并且在1'和3'位具有R、S或RS立体异构构型,或者为其混合物。

22.具有下式的化合物在制备用于治疗受试者的多汗症的如权利要求1-19中任一项所述的局部用无水组合物中的用途,所述治疗通过将所述组合物局部施用于患有多汗症的受试者的皮肤区域,



(2)

其中R是甲基或乙基,所述化合物在2位具有R立体异构构型,并且在1'和3'位具有R、S或RS立体异构构型,或者为其混合物。

23.权利要求20-22中任一项所述的用途,其中所述组合物以每日一至四次的方案局部施用于受试者的受累皮肤区域。

24.权利要求20-22中任一项所述的用途,其中所述组合物在受试者睡眠期之前1-2小

时内局部施用于受试者的受累皮肤区域。

25. 权利要求20-22中任一项所述的用途,其中在受试者的正常休息或睡眠期之后施用所述组合物的第二剂量,所述第二剂量在受试者的正常休息或睡眠期之前1-2小时内施用的初次剂量后6-10小时内施用。

## 软性抗胆碱能药类似物的制剂

[0001] 本申请是申请日为2015年3月12日、申请号为201580013622.0、发明名称为“软性抗胆碱能药类似物的制剂”的申请的分案申请。

[0002] 背景

[0003] 以前已描述了多种抗胆碱能化合物及这些化合物的制剂。格隆溴铵(Glycopyrrolate)是一种季铵抗胆碱能药,所述季铵抗胆碱能药减少了CNS相关副作用,因为它们不能穿过血脑屏障;然而,因为格隆溴铵主要是作为未改变的药物或活性代谢物被消除,其局部施用常常与常见的不期望的抗胆碱能药全身性副作用相关。为了增加抗胆碱能药的治疗指数,在许多不同的由多种先导化合物开始的设计中已应用软性药物方法。

[0004] 软性抗胆碱能两性离子已在专利号US 8,568,699及其相关专利US 8,071,639;7,538,219;和7,417,147中描述过。软性抗胆碱能酯已在专利号US 8,628,759及其相关专利US 8,147,809;7,576,210;和7,399,861中描述过。专利号US 8,568,699和8,628,759及其相关专利US 8,147,809;US 8,071,639;7,576,210;7,538,219;7,417,147和7,399,861中的每一个因此通过引用以其整体并入本文。

[0005] 最近,已发现软性抗胆碱能药类似物可以局部涂敷用于治疗多汗症(hyperhidrosis)。多汗症是特发性病理状况,特征在于超过冷却身体所需的过量的、不可控的出汗。已描述了汗腺的功能亢进及其胆碱能刺激的紊乱为该状况可能的诱因。

[0006] 多汗症最常涉及一个或多个解剖学区域,尤其是手、腋窝、脚或面部,尽管其甚至能涉及全身。腋窝多汗是最常见的形式,其次是手掌多汗。基于铝和其他多阳离子的止汗药单独使用在治疗这种汗脱(excessive perspiration)中通常不是有效的。口服给药偶尔是有益的,但可能具有副作用。

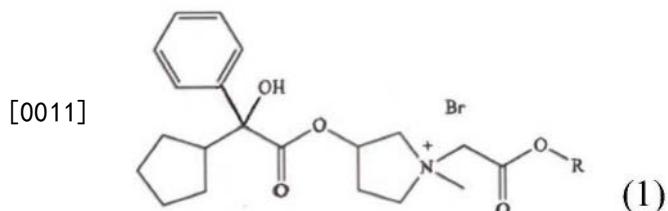
[0007] 其他治疗替换方案包括肉毒杆菌毒素注射、离子透入法和外科手术如内窥镜胸交感神经切除术(endoscopic thoracic sympathectomy)。肉毒杆菌毒素注射是疼痛的、昂贵的,并需要每6个月重复注射以达到期望的益处。离子透入法具有有限的疗效,并且不能用于腋窝区域;尽管外科手术在大约40%至90%的受累个体中提供永久性的益处,但其是侵入性的,需要全身麻醉,并不是没有可能的副作用。在已经历胸交感神经切除术的人中多达50%出现躯干或大腿的代偿性且令人讨厌的出汗。

[0008] 具有高的减少出汗活性、长持续时间并具有较少的副作用的非侵入性、方便且有效的治疗将会是受欢迎的治疗多汗症的替代疗法。已提出使用包含软性抗胆碱能药类似物如格隆溴铵的酯的局部制剂来治疗多汗症;然而,能满足此类产品的监管要求或提供商业上可行的货架期的稳定的、药学上可接受的制剂一直是难以找到的。因此,本领域需要一种用于局部施用包含软性抗胆碱能药类似物的组合物的稳定的、药学上可接受的且商业上可行的制剂。

[0009] 概述

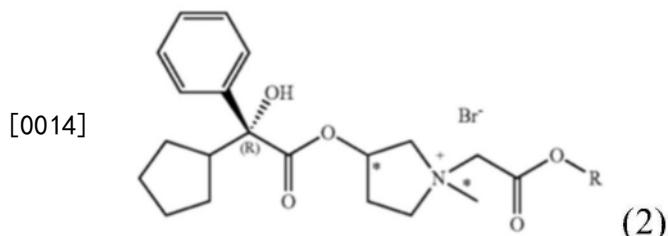
[0010] 本发明涉及用于治疗受试者(如患有多汗症的人)的出汗过多状况的局部制剂。优选地,本发明的组合物包含能抑制由诸如多汗症的状况引起的汗脱的有效量或浓度的至少一种软性抗胆碱能剂。例如,本发明的一个优选实施方案是包含至少一种具有式(1)的化合

物的局部组合物：



[0012] 其中, R是甲基或乙基, 所述化合物在2位以及1'和3'位具有R、S或RS立体异构构型, 或者是其混合物。

[0013] 本发明的局部组合物的一个优选的实施方案包含至少一种具有以下立体特异性式(2)的化合物：



[0015] 其中, R是甲基或乙基, 所述化合物在2位具有R立体异构构型, 并且在1'和3'位(星号所指的位置)具有R、S或RS立体异构构型, 或者是其混合物。

[0016] 本发明还包括一种局部药物组合物, 其包含一种或多种前述式的化合物, 以及一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂。本发明的组合物还可包含一种或多种前述式的化合物和任选的另一活性剂如止汗药, 例如氯化铝。

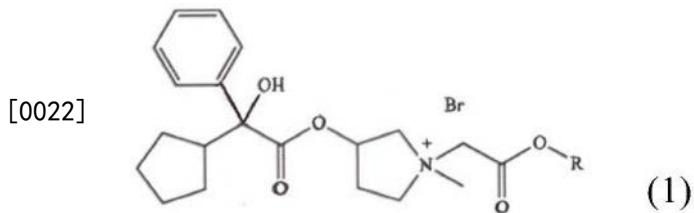
[0017] 作为本发明的一部分, 还包括使用本文所述的局部组合物治疗或抑制或缓解出汗过多(包括诸如多汗症的状况)的方法。

[0018] 本发明的组合物可被配制成固体或半固体剂、粉剂、凝胶剂、乳膏、洗液、泡沫剂、溶液、悬浮液、气雾剂、贴剂、拭剂或乳剂等, 并且优选被配制用于局部施用来治疗、预防或缓解多汗症。更优选地, 本发明的组合物被配制成无水局部用凝胶剂, 其能提供一定的优点, 包括优异的稳定性或增加的组合物货架期, 以及使组合物中对单独的防腐剂的需要最小化或消除组合物中对单独的防腐剂的需要的益处。

[0019] 本发明的局部用无水凝胶剂组合物的其他优点包括以下特性, 诸如干燥时间快、在皮肤或衣服上的有限残留以及每次施用时便于以计量的产品量分配的能力。本发明的制剂还能掩盖某些软性抗胆碱能药(如本文描述的某些化合物)可能具有的粘性。

[0020] 一个优选的制剂包含在70-99.9%的非水溶剂(如乙醇、异丙醇、甲醇等)中的约0.1%至约30%的化合物。本发明的制剂还能包括一种或多种其他赋形剂, 包括胶凝赋形剂或粘度控制赋形剂, 其自身能够为无水的或非水的。

[0021] 一种治疗、预防或缓解受试者的多汗症的方法包括:a) 提供一种局部用的无水组合物, 其包含药学上可接受的溶媒和约0.1%至约30%的具有式(1)的化合物:

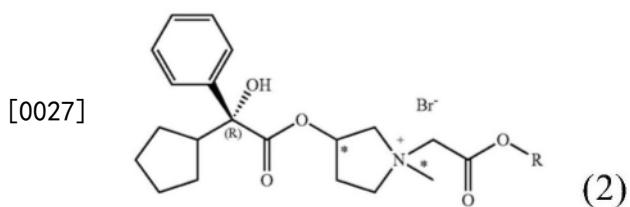


[0023] 其中R是甲基或乙基;和

[0024] b) 向患有出汗过多(如多汗症)的受试者局部施用该组合物。

[0025] 用于治疗、预防或缓解受试者的多汗症的方法的另一实施方案可包括:

[0026] a) 提供一种局部用无水组合物,其包含药学上可接受的溶媒和约0.1%至约30%的具有式(2)的化合物:



[0028] 其中R是甲基或乙基,所述化合物在2位具有R立体异构构型,并且在1'和3'位具有R、S或RS立体异构构型,或者是其混合物;和

[0029] b) 向患有出汗过多(如多汗症)的受试者局部施用该组合物。

[0030] 有利地,该方法能提供减少出汗最多至约48小时。而且,令人惊讶地,组合物的局部施用能意想不到地提供与基线状况相比在至少约六(6)小时内汗液产生的减少,其减少量基本上相当于施用包含等效浓度的格隆溴铵的组合物后同样与基线状况相比的汗液产生的减少。以前认为软性格隆溴铵酯类似物需要多达格隆溴铵浓度的5-10倍才能提供基本上相等的活性。

[0031] 本发明的方法优选通过向人类受试者施用该组合物来进行,局部涂敷于需要减少汗液的受试者皮肤的浅表解剖区域。优选地,用于涂敷或施用该组合物的解剖区域选自受试者的手掌区域、足底区域、腹股沟区域、腋窝区域和面部区域。

[0032] 本发明的方法能使汗液产生减少约25%至约99%,优选减少约30%至约90%,更优选减少大约50%,其可以是指示治疗多汗症的临床显著端点。

[0033] 如前面所述,该方法能应用被配置成固体或半固体剂、粉剂、凝胶剂、乳膏、洗液、泡沫剂、溶液、悬浮液、气雾剂、贴剂、拭剂或乳剂等的组合物,并优选包含约0.1%至约30%浓度的化合物,更优选约1%至约20%浓度的化合物,最优选约2%至约10%浓度的化合物。

[0034] 根据本发明的方法可包括向有需要的受试者(prn)局部施用本发明的组合物。施用优选为每周至少一次,更优选每周至少三至四次(例如,每隔一天),或者可更频繁地施用,如一天一次(QD),例如在就寝前(通常,在晚上)或在受试者睡醒后(通常在早晨,优选在沐浴或淋浴后);一天两次(BID)例如,每10-12小时;一天三次(TID),例如,每6-9小时;一天四次(QID),例如,每3-5小时;优选的上限为每天约6-8次给药或涂敷。

[0035] 令人惊讶地,本发明的方法在单次或多次涂敷后能减少汗液产生持续约4小时至约24小时的时间段,优选持续约6小时至约12小时的时间段。

[0036] 本发明的优选的组合物包含:

[0037] 作为活性成分的一种或多种软性格隆溴铵类似物;和

[0038] 一种或多种非水溶剂。

[0039] 如本文所述,本发明的制剂优选为凝胶剂。因此,更优选的组合物包含:

[0040] 作为活性成分的一种或多种软性格隆溴铵类似物;

[0041] 一种或多种非水的、药学上可接受的溶剂;和

[0042] 一种或多种胶凝剂或粘度控制剂。

[0043] 优选地,软性格隆溴铵类似物是软性抗胆碱能酯。优选的非水溶剂可以是低分子量醇,如甲醇、乙醇或异丙醇。

[0044] 有利地,醇溶剂可实现自防腐组合物,其能在无添加的防腐剂的情况下向组合物提供微生物稳定性。

[0045] 醇和其他成分还能抑制细菌生长并向组合物提供除臭性质。

[0046] 根据本发明的组合物的另一优点可通过非水溶剂来提供,该非水溶剂是挥发性的,尤其是在由体热产生的局部温度下,从而使得当局部涂敷于受试者时提供快速干燥的组合物。

[0047] 优选的胶凝剂或粘度控制剂可以是改性纤维素,例如羟丙基纤维素(HPC),如商业上可获得的Klucel<sup>®</sup>,其能优选地提供约100至约10,000cps的组合物的粘度。

[0048] 详述

[0049] 在本说明书通篇中,以下定义、一般描述和例示均适用:

[0050] 本文所引用的专利、公开申请和科学文献建立了本领域技术人员的知识体系并特此通过引用以其整体并入本文,如同每一篇明确地且独立地通过引用并入本文。在本文中引用的任何参考文献与本说明书的具体教导之间的任何冲突应以后者为准。同样,在词语或短语在本领域中理解的定义与该词语或短语如本说明书具体教导的定义之间的任何冲突应以后者为准。

[0051] 如本文中所用,无论在过渡短语还是在权利要求主体中,术语“包含”应解释为具有开放式的含义。也就是说,该术语应解释为与短语“具有至少”或“包括至少”同义。当用于方法的内容时,术语“包括”是指该方法包括至少所述步骤,但是可以包括另外的步骤。当用于组合物的情况时,术语“包含”指的是该组合物包括至少所述的特征或组分,但是还可以包括另外的特征或组分。

[0052] 术语“基本由……组成”具有部分封闭式的含义,也就是说,它们不允许包括实质上改变方法或组合物的本质特征的步骤或特征或组分;例如,显著干扰本文中所述的化合物或组合物的所需性质的步骤或特征或组分,也就是说,该方法或组合物限于指定的步骤或材料以及实质上不影响本发明的基本的和新颖的特征的那些。

[0053] 术语“由……组成”和“组成”是封闭式用语,仅允许包括所述的步骤或特征或组分。

[0054] 除非另有明确说明,本文中所用的单数形式“一个”、“一种”和“该”明确地还包含它们所指术语的复数形式。

[0055] 术语“约”在本文中是指大概、在……范围内、粗略地或在……周围。当术语“约”与数值范围结合使用时,其通过延伸所提出的数值的上下边界来修饰该范围。一般来说,术语“约”或“大概”在本文中用于修饰该数值在所述值上下20%的偏差内。

[0056] 如本文中所用,对变量的数字范围的描述意在传达该变量可以等于该范围内的任

何值。因此,对于本质上不连续的变量,该变量可以等于该数值范围内的任何整数值,包括该范围的端点。类似地,对于本质上连续的变量,该变量可以等于该数值范围内的任何实数值,包括该范围的端点。例如,描述为具有0至2的值的变量,对于本质上不连续的变量来说,可以是0、1或2;对于本质上连续的变量,可以是0.0、0.1、0.01、0.001或任何其他实数值。

[0057] 在本说明书和权利要求中,单数形式包括复数形式,除非本文另有明确规定。如本文中所用,除非另行明确说明,词语“或”以“和/或”的“包括性”意义使用,而不是以“要么/或者”的“排他性”意义使用。

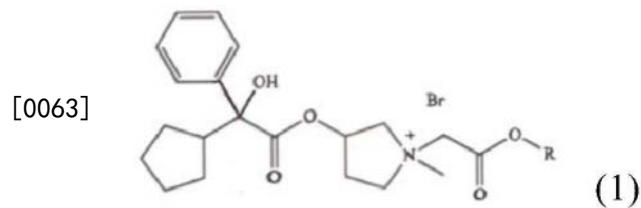
[0058] 在本文中使用的技术和科学术语具有本发明所属领域技术人员通常理解的含义,除非另行定义。本文参考了本领域技术人员已知的各种方法和材料。陈述药理学普遍原理的标准参考书包括Goodman和Gilman的The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th Ed., McGraw Hill Companies Inc., New York (2001)。

[0059] 如本文中所用,“治疗”是指与未施用化合物或组合物的个体的症状相比,在已经向其施用包含本发明的化合物的组合物的个体中减少、制约或抑制症状的发展,控制、抑制、减轻和/或逆转该症状。从业者将理解,本文中描述的组合、组合物、剂型和方法伴随着熟练从业者(医师或兽医)进行的连续临床评估来使用,以确定后续治疗。这种评估有助于和报告评估是否增加、减少或继续特定的治疗剂量,和/或是否改变给药模式。

[0060] 与未施用化合物或组合物的个体的症状相比,本发明的化合物或组合物还可以在已经向其施用包含本发明的化合物的组合物的个体中预防症状或防止症状的发生。

[0061] 本文中描述的方法意在用于可以体验其益处的任何受试者/患者。由此,术语“受试者”以及“患者”、“个体”和“温血动物”包括人类以及非人类受试者,如可能经历出汗过多的动物。

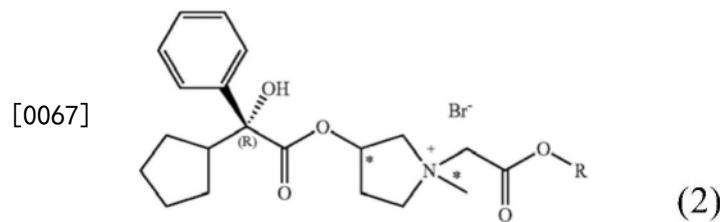
[0062] 可用于本发明的组合物中的化合物包括那些式(1)的化合物:



[0064] 其中R是甲基或乙基。

[0065] 该化合物可在2位以及在1'和3'位具有R、S或RS立体异构构型,或者是其混合物。

[0066] 手性中心2具有R构型的本发明的化合物是特别受关注的。例如,优选的可用于本发明的组合物的化合物具有立体特异性式(2):



[0068] 其中,R是甲基或乙基,所述化合物在2位具有R立体异构构型,在1'和3'位(星号所指的位置)具有R、S或RS立体异构构型,或者是其混合物。

[0069] 用于本发明的组合物中的以下化合物是特别受关注的:

- [0070] (i) 3-[2-环戊基苯基羟基乙酰氧基]-1'-甲基-1'-甲氧基羰基甲基-溴化吡咯烷鎓；
- [0071] (ii) 3-[2-环戊基苯基羟基乙酰氧基]-1'-甲基-1'-乙氧基羰基甲基-溴化吡咯烷鎓；
- [0072] (iii) 3-[2(R)-环戊基苯基羟基乙酰氧基]-1'-甲基-1'-甲氧基羰基甲基-溴化吡咯烷鎓；
- [0073] (iv) 3-[2(R)-环戊基苯基羟基乙酰氧基]-1'-甲基-1'-乙氧基羰基甲基-溴化吡咯烷鎓；
- [0074] (v) 3'(R)-[2(R)-环戊基苯基羟基乙酰氧基]-1'-甲基-1'-甲氧基羰基甲基-溴化吡咯烷鎓；
- [0075] (vi) 3'(S)-[2(R)-环戊基苯基羟基乙酰氧基]-1'-甲基-1'-甲氧基羰基甲基-溴化吡咯烷鎓；
- [0076] (vii) 3'(R)-[2(R)-环戊基苯基羟基乙酰氧基]-1'-甲基-1'-乙氧基羰基甲基-溴化吡咯烷鎓；
- [0077] (viii) 3'(S)-[2(R)-环戊基苯基羟基乙酰氧基]-1'-甲基-1'-乙氧基羰基甲基-溴化吡咯烷鎓；
- [0078] (ix) 1'(R)-3'(R)-[2(R)-环戊基苯基羟基乙酰氧基]-1'-甲基-1'-乙氧基羰基甲基-溴化吡咯烷鎓；
- [0079] (x) 1'(R)-3'(S)-[2(R)-环戊基苯基羟基乙酰氧基]-1'-甲基-1'-乙氧基羰基甲基-溴化吡咯烷鎓；
- [0080] (xi) 1'(S)-3'(R)-[2(R)-环戊基苯基羟基乙酰氧基]-1'-甲基-1'-乙氧基羰基甲基-溴化吡咯烷鎓；
- [0081] (xii) 1'(S)-3'(R)-[2(R)-环戊基苯基羟基乙酰氧基]-1'-甲基-1'-乙氧基羰基甲基-溴化吡咯烷鎓；
- [0082] (xiii) 1'(R)-3'(R)-[2(R)-环戊基苯基羟基乙酰氧基]-1'-甲基-1'-甲氧基羰基甲基-溴化吡咯烷鎓；
- [0083] (xiv) 1'(R)-3'(S)-[2(R)-环戊基苯基羟基乙酰氧基]-1'-甲基-1'-甲氧基羰基甲基-溴化吡咯烷鎓；
- [0084] (xv) 1'(S)-3'(R)-[2(R)-环戊基苯基羟基乙酰氧基]-1'-甲基-1'-甲氧基羰基甲基-溴化吡咯烷鎓；和
- [0085] (xvi) 1'(S)-3'(R)-[2(R)-环戊基苯基羟基乙酰氧基]-1'-甲基-1'-甲氧基羰基甲基-溴化吡咯烷鎓。
- [0086] 注意到上述化合物与最初在美国临时专利申请序列号US 61/952,505中采用正确的但不同的命名方案公开的那些化合物是相同的。这些化合物以前分别被公开为：
- [0087] (i) 3-(2-环戊基苯基羟基乙酰氧基)-1'-甲基-1'-甲氧基羰基甲基-溴化吡咯烷鎓；
- [0088] (ii) 3-(2-环戊基苯基羟基乙酰氧基)-1'-甲基-1'-乙氧基羰基甲基-溴化吡咯烷鎓；
- [0089] (iii) (2R)3-(2-环戊基苯基羟基乙酰氧基)-1'-甲基-1'-甲氧基羰基甲基-溴化

吡咯烷鎓；

[0090] (iv) (2R) 3- (2-环戊基苯基羟基乙酰氧基]-1'-甲基-1'-乙氧基羰基甲基-溴化吡咯烷鎓；

[0091] (v) (2R,3'R) 3- (2-环戊基苯基羟基乙酰氧基]-1'-甲基-1'-甲氧基羰基甲基-溴化吡咯烷鎓；

[0092] (vi) (2R,3'S) 3- (2-环戊基苯基羟基乙酰氧基]-1'-甲基-1'-甲氧基羰基甲基-溴化吡咯烷鎓；

[0093] (vii) 3' (R) - [2 (R) -环戊基苯基羟基乙酰氧基]-1'-甲基-1'-乙氧基羰基甲基-溴化吡咯烷鎓；

[0094] (viii) (2R,3'S) 3- (2-环戊基苯基羟基乙酰氧基]-1'-甲基-1'-乙氧基羰基甲基-溴化吡咯烷鎓；

[0095] (ix) (2R,1'R,3'S) 3- (2-环戊基苯基羟基乙酰氧基]-1'-甲基-1'-乙氧基羰基甲基-溴化吡咯烷鎓；

[0096] (x) (2R,1'S,3'S) 3- (2-环戊基苯基羟基乙酰氧基]-1'-甲基-1'-乙氧基羰基甲基-溴化吡咯烷鎓；

[0097] (xi) (2R,1'R,3'R) 3- (2-环戊基苯基羟基乙酰氧基]-1'-甲基-1'-乙氧基羰基甲基-溴化吡咯烷鎓；

[0098] (xii) (2R,1'S,3'R) 3- (2-环戊基苯基羟基乙酰氧基]-1'-甲基-1'-乙氧基羰基甲基-溴化吡咯烷鎓；

[0099] (xiii) (2R,1'R,3'S) 3- (2-环戊基苯基羟基乙酰氧基]-1'-甲基-1'-甲氧基羰基甲基-溴化吡咯烷鎓；

[0100] (xiv) (2R,1'S,3'S) 3- (2-环戊基苯基羟基乙酰氧基]-1'-甲基-1'-甲氧基羰基甲基-溴化吡咯烷鎓；

[0101] (xv) (2R,1'R,3'R) 3- (2-环戊基苯基羟基乙酰氧基]-1'-甲基-1'-甲氧基羰基甲基-溴化吡咯烷鎓；和

[0102] (xvi) (2R,1'S,3'R) 3- (2-环戊基苯基羟基乙酰氧基]-1'-甲基-1'-甲氧基羰基甲基-溴化吡咯烷鎓。

[0103] 上述化合物(i)-(xvi)可单独使用或上述化合物中的两种或更多种可联合用于单个组合物中。制备本发明化合物的各种方法在本领域中有描述。

[0104] 抗胆碱能有效量的此类药剂通过在神经效应器位点阻断乙酰胆碱与毒蕈碱胆碱能受体的结合来抑制乙酰胆碱的作用。需要引发抗胆碱能反应的方法的受试者是患有对用抗胆碱能剂治疗有反应的状况的那些受试者，包括患有出汗过多或多汗症的受试者。

[0105] 包括在本发明的组合物中的化合物可以就其自身使用或与根据本发明的其他非活性或活性物质组合使用。这些特别包括止汗活性物质如氯化铝、氯水合铝等。

[0106] 无论本发明的化合物是否与其他活性物质结合使用，其通常以药物组合物的形式施用，该药物组合物包含抗胆碱能有效量的该化合物和用于其的无毒的药学上可接受的载体。药学上可接受的载体或稀释剂在本领域是公知的。该载体可以是适合施用的任何惰性材料、有机或无机的粉末、液体或气体，如：醇、明胶、阿拉伯树胶、乳糖、微晶纤维素、淀粉、羟乙酸淀粉钠、磷酸氢钙、硬脂酸镁、滑石、胶体二氧化硅等。

[0107] 令人惊讶地,已发现当不向制剂中添加水或含水载体时得到优选的制剂,具有有利的性质。因此,本发明的优选的组合物是无水制剂。术语“无水的”是指在制剂中不添加水或含水赋形剂。最终制剂的分析可以根据一种或多种活性化合物或一种或多种赋形剂的吸湿性、制剂中一种或多种成分的水合物形式的存在或水的其他固有存在来确定水的存在。然而,因为未明确添加水或含水赋形剂、载体或其他组分,本发明的制剂被认为和理解为“无水的”。

[0108] 因此,未添加游离水或非结合水,本发明的组合物因此为“基本上不含水”,并基本上不含含水赋形剂,尽管在此类无水制剂中可以包括成分的水合形式,如用作止汗剂的氯水合铝。

[0109] 此类组合物还可以含有如上所述的其他药物活性剂,和/或常规添加剂,如溶剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂、缓冲剂、粘合剂、崩解剂、芳香剂、润滑剂、助流剂、抗粘着剂、推进剂等。

[0110] 载体,例如非活性成分,可以为或包含化合物溶于或至少微溶于其中的溶剂,例如醇,如乙醇、异丙醇等。优选的是,组合物的表观pH为酸性的(即,表观pH<7)。当该化合物是略微、中度或高度水不溶时,可以使用无毒的药学上可接受的有机溶剂或共溶剂。例如,醇,如异丙醇、乙醇等可以单独使用或与另一非水溶剂一起作为共溶剂使用。

[0111] 本发明的新型组合物可以被配制成固体、半固体或液体形式,如粉剂、溶液、洗液、乳膏、凝胶剂、半固体棒、泡沫剂、喷雾剂、气雾剂、溶液、悬浮液或乳液、贴剂、拭剂等,并优选被配制用于局部施用。仅举例说明,为了治疗多汗症,被配制成无水止汗棒、凝胶剂、喷雾剂、乳膏、溶液、泡沫剂、乳剂等的局部用制剂可以是优选的。

[0112] 可选地,本发明的组合物可以以脂质体或胶束递送系统的形式递送,如小的单层囊泡、大的单层囊泡和多层囊泡。脂质体可以由各种磷脂质如胆固醇、硬脂基胺或磷脂酰胆碱形成。

[0113] 在制备制剂时,在与其他成分合并前研磨活性化合物以便提供适当的粒度可能是必需的。如果该活性化合物是基本上不溶的,通常将其研磨至小于200目的粒度。

[0114] 合适的局部用赋形剂的一些实例包括醇类、芦荟凝胶、己二醇、丙二醇、聚二甲基硅氧烷醇、PGE、尿囊素、甘油、维生素A和E油、矿物油、PPG2、丙酸肉豆蔻酯乳糖、葡萄糖、蔗糖、山梨醇、甘露醇、淀粉、阿拉伯树胶、磷酸钙、藻酸盐、黄蓍胶、明胶、硅酸钙、微晶纤维素、聚乙烯基吡咯烷酮、纤维素和甲基纤维素。

[0115] 制剂可以额外地包括:润滑剂,如滑石、硬脂酸镁和矿物油;润湿剂;乳化和悬浮剂;防腐剂,如甲基-和丙基羟基-苯甲酸酯;甜味剂;和调味剂。本发明的组合物可以被配制以便在通过使用本领域已知步骤施用和/或涂敷于受试者后提供活性成分的快速、改良、持续或延迟的释放或活性。

[0116] 组合物可以额外地含有一种或多种任选的添加剂,如着色剂、香料等。在实践中,这些任选的添加剂中的每一种应当与该化合物相容。相容的添加剂是不会阻碍以本文所述方式使用化合物或导致该化合物降解的那些添加剂。

[0117] 其他用于本发明的合适的制剂可以在出版物如Remington's Pharmaceutical Sciences中找到。

[0118] 为了说明的目的,液体制剂剂量基于百分比溶液(g/100ml)或百分比浓度(w/v)来

表示,除非另有说明。对于固体制剂剂量,百分比浓度可以表示为mg/mg或w/w浓度,除非另有说明。本领域普通技术人员将容易地理解在所描述的制剂类型的内容中的百分比浓度。

[0119] 通常,本发明的化合物的治疗有效或抗胆碱能有效量为约0.1%溶液(1mg/ml)至约100%溶液(1,000mg/ml)。优选地,局部用组合物剂量为约0.1%浓度至约30%浓度,最优先在每个处理区域中使用大概0.5至约1.0ml的包含约3%至约6%(例如,约5%)的化合物的组合物的药剂涂覆量。

[0120] 本发明的化合物的准确剂量可根据其效力、给药模式、涂敷面积、受试者的年龄与体重以及待治疗的状况的严重程度而变化。每日剂量可以单次施用,或多次施用,每天一到四次或更多次。

[0121] 就寝前施用并不意味着在夜晚或在一天的特定的某一小时或时间;相反,在就寝前是指通常在人的正常休息或睡眠(通常4至10小时)期之前约1-2小时内优先施用该组合物。就寝前施用时间能够提供本发明的活性化合物的优选的反应或活性。

[0122] 与施用含有相同浓度的格隆溴铵的组合物相比,施用本发明的组合物可以在受试者体内提供基本上相同或类似的临床(汗液减少)反应。因而,这一发现的结果相对于此前发表的瞳孔放大研究是令人惊讶的,所述瞳孔放大研究表明,为表现出类似或基本上相同的临床反应,要求所述化合物在组合物中以格隆溴铵组合物浓度的5倍至10倍的浓度存在。

[0123] 此外,在初次剂量后约6-10小时内施用第二剂量也可以是优先的施用方法或给药方案。

[0124] 用于治疗多汗症的局部用组合物可以是液体溶液、半固体或固体。例如通过添加赋形剂,溶液以通常方式制备,并可以包括防腐剂如对羟基苯甲酸酯,或稳定剂如乙二胺四乙酸的碱金属盐,并任选地使用乳化剂和/或分散剂,并且有机溶剂可以任选地作为溶剂化剂或溶解助剂使用,并转移到小瓶、安瓿、瓶、管、注射器等中。

[0125] 然而,本发明的无水组合物可以具有以下优点:使在该制剂中包括另外的防腐剂的需要最小化,或消除在该制剂中包括另外的防腐剂的需要。因此,本发明的组合物的一个优先实施方案是基本上“不含防腐剂”的组合物。“不含防腐剂”是指该组合物尽管含有可以提供一些防腐性能的醇和其他有机溶剂,但是向该组合物不添加出于其防腐性能而专门添加的另外的防腐剂组分。

[0126] 在本发明的组合物中可以使用另外的赋形剂,包括例如药学上可接受的有机溶剂,如链烷烃(例如石油馏分)、植物油(例如花生油或芝麻油)、单官能或多官能醇(例如乙醇或甘油),载体如天然矿物粉末(例如高岭土、粘土、滑石、白垩)、合成矿物粉末(例如高度分散的硅酸和硅酸盐)、糖类(例如蔗糖、乳糖和葡萄糖)、乳化剂(例如木质素、亚硫酸盐废液、甲基纤维素、淀粉和聚乙烯基吡咯烷酮)和润滑剂(例如硬脂酸镁、滑石、硬脂酸和十二烷基硫酸钠)。

[0127] 本发明的组合物可以使用已知技术进行配制,并且普遍接受与通常已知的赋形剂(包括防腐剂,如果需要)一起进行配制。例如,专利文献描述了软性格隆溴铵化合物是水溶性的,或至少部分水溶性的。因此,软性格隆溴铵化合物如软性抗胆碱能药类似物(例如,酯)在早期被描述为能够在缓冲(含水或基于水的)溶液中进行配制。然而,本发明涉及以下发现:与包含软性抗胆碱能药类似物作为活性成分的无水制剂相比,向该制剂中添加含水组分能增加在该组合物中发现的杂质,能降低活性化合物的稳定性,并能因此降低该产品

的货架期。

[0128] 而且,在含水或基于水的组合物中配制的软性抗胆碱能药类似物中发现的降低的稳定性和增加的杂质表明或甚至需要在该组合物中包括添加的防腐剂。

[0129] 除了一般偏好或需要降低被治疗的受试者对防腐剂化学品的暴露,某些防腐剂如抗氧化剂、抗坏血酸当在含水制剂中局部涂敷时可能具有额外的缺点。例如,发现包含抗坏血酸的含水制剂在暴露于该制剂后几小时至数小时后在个体的皮肤上产生粉色的残留物。

[0130] 不含防腐剂的组合物,如不含抗坏血酸的组合物,因此能提供另一优点:在涂敷后以及在受试者的皮肤停留期间保持为无色制剂。包含柠檬酸的组合物在将组合物涂敷于皮肤后不会产生粉色的残留物;因此,本发明的组合物可包括柠檬酸作为抗氧化剂。

[0131] 以下实验数据证明含水或基于水的组合物导致在组合物中存在增加的所鉴定的杂质,并导致组合物的稳定性降低,这能导致包含该组合物的产品的货架期缩短。足够的货架期可以是注册审批以及局部用凝胶组合物的商业成功的优势因素。

[0132] 下文显示的实验数据还证明包含根据本发明的无水局部用凝胶的产品减少了所鉴定的杂质并增加了稳定性。

[0133] 实施例1-含水制剂

[0134] 考虑到与水相互作用以形成水凝胶的凝胶形成组分的有效性,含水或基于水的局部用制剂是最常见的。使用化合物3' (R) -[2 (R) -环戊基苯基羟基乙酰氧基]-1'-甲基-1'-乙氧基羰基甲基-溴化吡咯烷鎓(上文列表中的化合物(vii),为方便提及起见将其称为“BBI-4000”)进行以下实验。

[0135] 下表I示出了在制备的并进行杂质和稳定性测试的包含BBI-4000(一种软性抗胆碱能酯)的含水制剂中包括的组分:

[0136] 表I

材料	批号(% w/w)				
	BB-61-1	BB-62-1	BB-63-1	BB-64-1	BB-65-1
BBI-4000	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00
羟乙基纤维素	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
己二醇	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00
苯甲醇	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
95%乙醇	26.31	26.32	26.32	26.32	26.32
聚山梨醇酯 80	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
聚二甲基硅氧烷醇掺合物 20 (Dimethiconol Blend 20)	2.50	2.50	2.50	2.50	2.50
磷酸二钠, 干燥的		0.09	0.09	0.09	
磷酸二氢钠, 无水		0.53	0.53	0.53	
柠檬酸, 无水					0.20
柠檬酸三钠二水合物					1.16
水	61.19	60.56	60.56	60.56	59.83
2N HCL	至 pH 5	至 pH 4.5	至 pH 5	至 pH 5.5	至 pH 5
2N NaOH	至 pH 5	至 pH 4.5	至 pH 5	至 pH 5.5	至 pH 5

[0138] 在商业实验室开发了一种HPLC方法用于测定软性抗胆碱能药类似物及有关物质(杂质) :

[0139] 装置:

[0140] • 高效液相色谱仪 (HPLC) 系统色谱数据系统

[0141] • XBridge Shield RP18, 4.6x 150mm, 3.5μm HPLC柱

[0142] • 能够称量至0.00001g的分析天平

[0143] • 超声波浴

[0144] • 容量瓶, 1mL, 5mL

[0145] • 注射器式滤器: 25mm, 0.45μm, HPF Millex-HV, Millipore或合适的替代物

[0146] 试剂、供应品、介质和溶液:

[0147] • BBI-4000标准品

[0148] • 水, HPLC级

[0149] • 乙腈(罐), 最优级

[0150] • 三氟乙酸(TFA), Fisher

[0151] • 流动相“A”: 含0.1%TFA的水

[0152] • 流动相“B”: 含0.1%TFA的乙腈

[0153] • 自动冲洗采样器: 1:1的水:乙腈

[0154] • 稀释剂:乙腈

[0155] BBI-4000标准品制备(在稀释剂中为2mg/mL):

[0156] 一式两份地通过如下步骤制备标准品:称量 $2.0 \pm 0.1$ mg的BBI-4000至1mL容量瓶中。用乙腈溶解并稀释至刻度,并通过倒转进行混合。

[0157] 样品制备(BBI-4000凝胶):

[0158] 在5-mL容量瓶中一式两份地制备目标浓度为2mg/mL的凝胶样品。添加1.5mL  $\text{H}_2\text{O}$ 并混合以分散该样品。用乙腈稀释至刻度,并通过注射器式过滤器过滤等份样品。

[0159] HPLC条件:

[0160] 如下所示设置液相色谱系统:

[0161] HPLC柱:XBridge Shield RP18, 4.6x 150mm, 3.5 $\mu\text{m}$

[0162] 柱温:25 $\pm$ 1°C

[0163] 样品温度:环境温度

[0164] 流速:1.5mL/min

[0165] 进样量:10 $\mu\text{L}$

[0166] UV检测:220nm

[0167] 运行时间:20分钟

[0168] 在不同的pH值下对制剂进行测定,对于零时间以及在40°C 7天时,结果显示在表II中:

[0169] 表-II:在零时间时进行的HPLC测定以及采用HPLC分析的杂质:

样品描述		未缓冲的	磷酸盐 pH 4.5	磷酸盐 pH 5.0	磷酸盐 pH 5.5	柠檬酸盐 pH 5.0
批号		BB-61-1	BB-62-1	BB-63-1	BB-64-1	BB-65-1
BBI-4000	含量 (Wt %)	1.68%	2.08%	1.84%	2.13%	2.10%
	TAN %	59.27%	80.36%	73.48%	84.68%	82.24%
[0170]	RRT 0.15	13.22%	13.35%	13.71%	13.67%	13.33%
	RRT 0.16	-	-	-	-	2.98%
	RRT 0.76	16.41%	2.27%	7.09%	0.11%	0.38%
	RRT 0.81	9.11%	2.28%	4.43%	0.74%	0.34%
	RRT 1.05	0.12%	-	-	-	-
	RRT 1.08	0.32%	0.77%	0.49%	0.71%	0.70%
	RRT 1.26	0.19%	0.21%	0.14%	-	-
	RRT 1.27	1.11%	0.12%	0.59%	-	-
	RRT 1.45	-	0.57%	-	-	-
	RRT 1.51	0.06%	0.07%	0.07%	0.09%	0.06%
	RRT 1.87	0.19%	-	-	-	-
总杂质		40.73%	19.64%	26.52%	15.32%	17.76%

[0171] 表-II:在7天时进行的HPLC测定以及采用HPLC分析的杂质:

样品描述		未缓冲的	磷酸盐 pH 4.5	磷酸盐 pH 5.0	磷酸盐 pH 5.5	柠檬酸盐 pH 5.0	
批号		BB-61-1	BB-62-1	BB-63-1	BB-64-1	BB-65-1	
BBI-4000	含量 (Wt %)	1.44%	1.90%	1.70%	1.91%	1.85%	
	TAN %	63.52%	84.14%	75.51%	85.60%	84.61%	
[0172]	杂质 (面积%)	RRT 0.13	4.78%	4.93%	5.00%	4.90%	
		RRT 0.80	18.93%	5.78%	11.14%	4.65%	
		RRT 0.84	10.70%	4.30%	6.98%	4.00%	
		RRT 1.05	0.16%	-	0.08%	0.05%	
		RRT 1.08	0.13%	0.11%	0.10%	0.08%	
		RRT 1.13	0.05%	0.03%	0.04%	0.06%	
		RRT 1.17	0.05%	0.03%	0.03%	0.06%	
		RRT 1.19	0.06%	0.06%	0.06%	0.05%	
		RRT 1.21	0.04%	-	0.02%	-	
		RRT 1.23	0.18%	0.08%	0.12%	0.11%	
		RRT 1.25	1.24%	0.34%	0.73%	0.18%	
		RRT 1.27	0.02%	0.02%	0.02%	0.02%	
		RRT 1.30	0.05%	0.05%	0.05%	0.06%	
		RRT 1.38	0.09%	0.13%	0.12%	0.16%	
		RRT 1.40	-	-	-	0.02%	
[0173]		总杂质	36.48%	15.86%	24.49%	14.40%	
						15.39%	

[0174] 因此,从稳定性测试的“零时间”,鉴定出多种有关物质(杂质和降解产物)。到第7天,测定数降低,表明BBI-4000降解,并且一些降解产物明显增加(RRT 0.84和RRT 0.80),表明这种制剂体系缺乏稳定性。单独调节pH,尽管在缓冲制剂中提供较低的降解百分比,仍不能解决该问题。

[0175] 使用包含在含水缓冲体系中的2%的软性格隆溴铵酯(SGE)的制剂进行第二实验,其测定在冷冻、25℃(RT)和40℃下持续7天的稳定性,并显示相同的趋势或类似的结果。

[0176] 因此,不依赖于pH,当存在水或含水缓冲剂时,SGE发生相对快速的降解并在少于一周的时间内大幅减少。

#### [0177] 实施例2-无水制剂

[0178] 为了制备无水制剂,注意向制剂中不添加水或含水溶液。因为原材料、赋形剂等不是干燥的或未进行任何干燥过程,可能存在一些水作为残留水分。

[0179] 无水制剂是基于:不同量或比例的乙醇(溶剂)、己二醇(保湿剂)和羟丙基纤维素(HPC,胶凝剂)。如下所示给予每种制剂一个标识号:

[0180] 69-1=无抗氧化剂

[0181] 73-2=无抗氧化剂但含聚山梨醇酯80

[0182] 72-2=添加丙二醇和聚山梨醇酯80

[0183] 78-1和78-2=不同量的HPC

[0184] 79-1=含抗坏血酸作为抗氧化剂/酸化剂

[0185] 79-2=含维生素E作为抗氧化剂

[0186] 84-1=含柠檬酸作为抗氧化剂/酸化剂

[0187] 具有表III中所示的配方的制剂84-1显示出良好的稳定性并进行体内测试。

[0188] 表III

组分	A 84-1 % (w/w)
BBI-4000	10
Klucel MF	1.25
己二醇	10
聚二甲基硅氧烷醇掺合物 20	2.5
柠檬酸, 无水	0.1
乙醇(标准酒精度 200)	76.15

[0189] [0190] 直至14天的重复剂量研究

[0191] 在Göttingen小种猪中使用基于上面所述的制剂79-1和84-1的制剂(但具有相对高浓度的活性药物用于测试耐受性)进行和完成为期14天的皮肤和全身性毒性和毒代动力学研究。具体地,在该研究中使用的制剂的组成包括作为活性成分的BBI-4000(除了在仅有溶媒的对照中)、作为胶凝剂的羟丙基纤维素、作为软化剂的己二醇、作为抗氧化剂/pH调节剂的抗坏血酸或柠檬酸和作为无水溶媒的乙醇。

[0192] 在主研究中包括三组动物,每组具有1只雄性和1只雌性动物,组1接受溶媒,组2接受10%浓度的BBI-4000凝胶,组3接受20%浓度的BBI-4000凝胶。所有组接受2mL凝胶制剂,一天一次,连续14天,涂敷于其背部大约10%的体表区域。

[0193] 研究包括对涂敷部位、红斑和水肿(如果存在)评分、每天一般检查(包括心率)的每天观察结果以及在第1、2、3、5、7、10和14天进行的瞳孔大小评估。心率和瞳孔大小的经常观察结果旨在用于识别任何潜在的全身性抗胆碱能效应。在尸检过程中评价主要器官,并对于处理过或未处理的皮肤完成组织病理学评价。收集用于化学和血液学分析的血液样品以及PK样品。

[0194] 结果显示该组合物被良好地耐受,在任何动物的处理皮肤中没有红斑或水肿的迹象。每天观察结果没有报告心率或任何其他参数的任何异常。在所有动物中在所有时间,瞳孔大小评估被报告为正常。血液化学和血液学参数被报告在正常范围内。尸检没有揭示任何动物的任何异常。

[0195] 对于用包含BBI-4000的无水组合物处理过的皮肤的组织病理学分析是不显著的并且与未处理的和溶媒处理的皮肤相同。来自不同组的所有皮肤样品是相似的,具有较小的似乎与处理无关的非特异性变化。来自所有组以及来自未处理区域的大多数皮肤样品的真皮中报告的轻度、浅表炎症表明这一发现与药物或组合物无关,但与动物的关进笼子相关。

[0196] 在该研究中涂敷于皮肤的BBI-4000的评估剂量为:组3为40mg/kg/天,组2为20mg/kg/天。

[0197] PK分析揭示BBI-4000的可变的、剂量相关的全身性暴露。在接受20% BBI-4000浓

度的小型猪中在第14天给药后2小时观察到最高浓度。羧酸代谢物的大多数PK值低于最低定量限(对于该测定,LL0Q=4.75ng/mL),与该代谢物的短半衰期一致。组1(溶媒)未报告任何高于LL0Q的值,如预期的那样。

[0198] 在该研究期间注意到在接受含抗坏血酸的制剂的所有动物的皮肤中观察到淡红色的制剂残留物。尽管通过擦拭皮肤可以除去残留物,这种类型的残留物对人类受试者而言是不可接受的;因此,对另外的制剂进行评价。在两只新猪中采用除去抗坏血酸添加柠檬酸和聚二甲基硅氧烷醇掺合物20的新制剂进行新实验。含柠檬酸的制剂的测试也被良好耐受,并且未观察到淡红色或粉色残留物。

[0199] 测试以下在表IV中示出的制剂的稳定性:

[0200] 表IV

组分	A 84-1 % (w/w)	B 84-2 % (w/w)	C 84-3 % (w/w)
BBI-4000	10	10	10
Klucel MF	1.25	1.25	1.25
己二醇	10	10	10
聚二甲基硅氧烷醇掺合物 20	2.5	2.5	2.5
BHT	--	0.1	--
没食子酸丙酯	--	--	0.05
柠檬酸, 无水	0.1	0.1	0.1
乙醇(标准酒精度 200)	76.15	76.05	76.1

[0201] [0202] 在时间“零”时测定的杂质水平在下面的表V中示出:

[0203] 表V

第 0 天结果		BB-84-1		BB-84-2		BB-84-3	
BBI-4000	含量 (Wt %)	9.81%		9.89%		9.72%	
	TAN %	98.19		95.15%		92.17%	
杂质		RRT RRT 0.80	面积% 0.67%	RRT RRT 0.80	面积% 0.62%	RRT RRT 0.64	面积% 6.07% 39617.03
		RRT 0.96	0.10%	RRT 0.96	0.07%	RRT 0.80	0.69%
		RRT 1.09	0.86%	RRT 1.09	0.79%	RRT 0.96	0.09%
		RRT 1.48	0.19%	RRT 1.49	0.16%	RRT 1.09	0.81%
				RRT 2.05	0.90% 39245.56	RRT 1.49	0.17%
				RRT 2.07	2.31% 100774.43		
总杂质		1.82%		4.85%		7.83%	

[0205] 在加速条件40°C下在第7天测定的杂质水平在下面的表VI中示出：

[0206] 表VI

第 7 天结果		BB-84-1		BB-84-2		BB-84-3	
BBI-4000	含量 (Wt %)	10.32%		10.18%		10.08%	
	TAN %	97.89%		94.75%		93.84%	
[0207] 杂质		RRT	面积%	RRT	面积%	面积	RRT
		RRT 0.80	0.59%	RRT 0.80	0.42%		RRT 0.64
		RRT 0.82	0.03%	RRT 0.91	0.16%	212713.37	4.28%
		RRT 0.91	0.17%	RRT 0.96	0.15%		RRT 0.80
		RRT 0.96	0.29%	RRT 1.09	0.96%		RRT 0.96
		RRT 1.08	0.04%	RRT 1.49	0.18%		RRT 1.09
		RRT 1.09	0.80%	RRT 1.50	0.02%		RRT 1.49
		RRT 1.49	0.19%	RRT2.05	0.88%	44108.37	0.18%
		RRT 1.50	0.01%	RRT2.07	2.49%	125413.63	RRT 1.50
		总杂质		2.11%	5.25%		0.02%
							6.16%

[0208] 所有制剂均显示出良好的稳定性,然而在制剂中不存在抗氧化剂没食子酸丙酯或BTH的制剂中鉴定出较少的杂质。

[0209] 使用制剂编号84-1在三种温度下进行测试:加速(40°C)、室温(25°C)和冷藏(约4°C),已完成了为期3个月的进一步稳定性测试。使用下面的制备说明专门制备制剂编号84-1:

[0210] a) 在合适的容器中合并己二醇和乙醇并混合;

[0211] b) 添加柠檬酸并搅拌以溶解;

[0212] c) 添加活性成分(BBI-4000)并搅拌以溶解;

[0213] d) 添加Klucel MF并搅拌以溶解,以增加产品的粘度;

[0214] e) 最后,添加聚二甲基硅氧烷醇掺合物20并简单地分散;

[0215] f) 均质化步骤a)至e)的混合物。对于小批次,可通过在用微乳化针连接的两个注射器之间通过/混合来进行均质化。对于大批次,可能需要顶置式或内联式均质器。

[0216] 3个月的稳定性研究的结果在下表VII中提供:

[0217] 表VII

天数	0	7D-40C	14D-40C	30D-40C	30D-5C	90D-5C	30D-25C	90D-25C
含量	9.81	10.32	10.21	10.25	9.32	10.50	10.26	10.63
总杂质	1.82	2.12	2.12	3.48	2.77	2.35	3.29	3.87

[0219] 实施例3-临床研究

[0220] 计划了测试该制剂的临床研究,其可以包括以下内容:

[0221] 该研究的目的是为了:

[0222] 在患有多汗症的受试者中评估BBI-4000的安全性,以及

[0223] 当局部涂敷于患有腋窝多汗症的受试者时,从重量评估汗液产生和多汗症疾病严重程度量表(HDSS)方面评价BBI-4000的治疗效果。

[0224] 在患有腋窝多汗症的受试者中将要进行单中心、随机、双盲、溶媒对照、分体研究 (split-body study)。研究将最多由2个连续队列组成,如下所示:

[0225] 队列1将在遵循分体设计(即,1个腋窝将接受BBI-4000 5%凝胶,另一个腋窝将接受溶媒)的6-12名受试者中比较BBI-4000 5%凝胶与溶媒;

[0226] 队列2将在确保队列1具有良好的耐受性并且无显著的剂量限制不良事件后启动,并将在遵循平行设计的18名受试者中比较BBI-4000 10%凝胶、BBI-4000 5%凝胶与溶媒。

[0227] 在所有的队列中,将一天一次涂敷研究药物,连续14天。安排在筛选(第-3至-7天)、基线(第1天)、第3天、第8天、第15天和第16天进行每个队列的访视。

[0228] 受试者必须满足以下所有标准,才能有资格进入研究:

[0229] -具有良好的一般健康状况的18-45岁的男性或女性受试者。

[0230] -诊断满足以下标准的原发性腋窝多汗症:

[0231] HDSS分为3或4;

[0232] 基线时的重量测定试验显示在5min(室温,25°C)内每个腋窝在休息时具有至少50mg的汗液产生;

[0233] 双侧且对称的;

[0234] 至少6个月的持续时间;

[0235] 理解和签署书面知情同意书的能力,该书面知情同意书必须在治疗前获得;

[0236] 理解和签署健康保险便携和问责法案(HIPAA)授权表的能力,该授权表应允许使用和公开受试者的个体可识别健康信息;

[0237] 理解和遵循所有研究相关程序包括研究药物施用的能力。

[0238] 包含BBI-4000或仅包含溶媒的组合物将一天一次在晚上(就寝前即刻)涂敷。受试者将按照随机化计划表涂敷0.5mL相应的产品覆盖整个腋窝。受试者在研究药物施用后6小时内不得淋浴、沐浴或在腋窝区域涂敷任何其他产品。

[0239] 测量重量测量汗液产生从基线到治疗终点的变化以及HDSS从基线到治疗终点的变化来评估疗效。还将进行局部耐受性评估(脱屑、干燥、红斑、灼热和发痒)。

[0240] 虽然出于公开本发明的目的陈述了本发明的某些优选的和替代的实施方案,对本领域技术人员而言可以对所公开的实施方案进行修改。因此,本说明书旨在涵盖本发明的所有实施方案及其不偏离本发明的精神和范围的修改实施方案。