



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101801309 B

(45) 授权公告日 2013. 05. 08

(21) 申请号 200880018288. 8

(22) 申请日 2008. 05. 29

(30) 优先权数据

60/940, 598 2007. 05. 29 US

12/128, 210 2008. 05. 28 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2009. 11. 30

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2008/006804 2008. 05. 29

(87) PCT申请的公布数据

W02008/150426 EN 2008. 12. 11

(73) 专利权人 尤尼金实验室股份有限公司

地址 美国新泽西州

(72) 发明人 W·斯特恩 A·P·孔萨尔沃

(74) 专利代理机构 北京戈程知识产权代理有限公司
11314

代理人 程伟

(51) Int. Cl.

A61F 2/00 (2006. 01)

A01N 25/34 (2006. 01)

(56) 对比文件

US 200500123507 A1, 2005. 01. 09, 全文.

US 20050282756 A1, 2005. 12. 22, 全文.

US 20060270603 A1, 2006. 11. 30, 全文.

US 20030017203 A1, 2003. 01. 23, 全文.

审查员 姚进孝

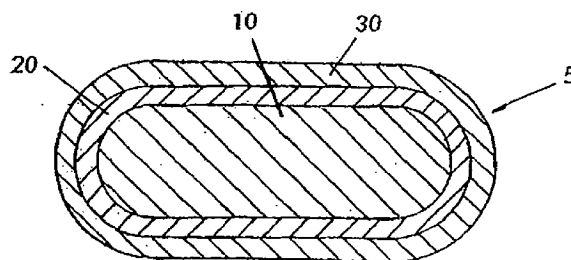
权利要求书4页 说明书16页 附图1页

(54) 发明名称

口服递送的肽药物

(57) 摘要

本发明提供含酸口服药物组合物, 其中药物活性剂为肽化合物 (即在它们的分子结构中包括数种氨基酸和至少一个肽键的那些)。某些阻挡层和 / 或微粒涂布酸用于减少否则可能在组合物的酸与组合物的其他组分之间发生的不利相互作用。这些阻挡层的使用和 / 或微粒涂布酸的使用被认为相比于现有技术的酸保护技术所获得的同时释放而言促进了组合物组分的更同时释放, 由此, 增强了活性肽化合物的生物利用率并使其更一致。



1. 一种用于口服递送生理活性肽剂的药物组合物,该组合物包括与药学上可接受的酸粒子混合的所述活性肽剂,所述酸粒子用药学上可接受的保护性涂层涂布以分离组合物中的所述酸粒子和所述活性肽剂,其中所述保护性涂层是非酸性的并具有在室温下每 100 毫升水中至少 1 克的水溶解度;其中如果所述组合物加入至 10 毫升 0.1M 碳酸氢钠水溶液中,在所述药物组合物中的总酸量足以降低所述溶液的 pH 至不高于 5.5。

2. 根据权利要求 1 所述的药物组合物,其中所述保护性涂层为葡萄糖。

3. 根据权利要求 1 所述的药物组合物,其中所述保护性涂层为柠檬酸钠。

4. 根据权利要求 1 所述的药物组合物,其中所述酸粒子为葡萄糖涂布的柠檬酸。

5. 根据权利要求 1 所述的药物组合物,其进一步包括吸收促进剂。

6. 根据权利要求 5 所述的药物组合物,其中所述吸收促进剂为表面活性剂。

7. 根据权利要求 5 所述的药物组合物,其中所述吸收促进剂为酰基肉碱。

8. 根据权利要求 5 所述的药物组合物,其中所述吸收促进剂为 L-月桂酰基肉碱。

9. 根据权利要求 1 所述的药物组合物,其中所述酸具有不高于 4.2 的 pKa,且具有在室温下每 100 毫升水中至少 30 克的水溶解度。

10. 根据权利要求 1 所述的药物组合物,其中所述酸选自柠檬酸、酒石酸或氨基酸的酸性盐。

11. 根据权利要求 5 所述的药物组合物,其中所述药物组合物进一步包括药物粘合剂,在所述粘合剂中均匀分散的所述酸、所述吸收促进剂和所述肽活性剂。

12. 根据权利要求 1 所述的药物组合物,其中所述活性肽剂选自鲑鱼降钙素、天然甲状旁腺素、甲状旁腺截断物或酰胺化甲状旁腺截断物。

13. 根据权利要求 12 所述的药物组合物,其中所述活性肽剂为 PTH 1-31-酰胺。

14. 根据权利要求 1 所述的药物组合物,其进一步包括纤维素填料,其中所述组合物被压缩成片剂形式以使得在脆性测试过程中的最大重量损失不大于 1%。

15. 根据权利要求 1 所述的药物组合物,其进一步包括用于干压缩的药物粘合剂。

16. 根据权利要求 1 所述的药物组合物,其中所述涂布的酸粒子的平均粒子尺寸为 30 目至 140 目。

17. 一种用于口服递送生理活性肽剂的药物组合物,该组合物包含:

A) 与涂布的酸粒子混合的所述活性肽剂,所述涂布的酸粒子包含至少一种用药学上可接受的保护性涂层涂布的药学上可接受的酸以分离组合物中的所述酸和所述活性肽剂,其中如果所述组合物加入至 10 毫升 0.1M 碳酸氢钠水溶液中,所述酸在所述药物组合物中的存在量足以降低所述溶液的 pH 至不高于 5.5,并且其中所述保护性涂层是非酸性的且具有在室温下每 100 毫升水中至少 1 克的水溶解度;

B) 耐酸保护性赋形剂,其有效地传送所述药物组合物通过患者的胃并同时防止所述活性肽剂与胃蛋白酶之间的接触;以及

C) 水溶性阻挡层,其使得所述涂布酸与所述保护性赋形剂分离;其中 a) 向药物组合物中添加不包括任何酸保护性赋形剂的至少 3 重量%的所述阻挡层,或者 b) 所述阻挡层包括在室温下每 100 毫升水中超过 11 克的水溶性材料,或者 c) 所述活性肽剂和所述涂布酸粒子在所述组合物的相同层中。

18. 根据权利要求 17 所述的药物组合物,其中向药物组合物中添加不包括任何酸保护

性赋形剂的至少 3 重量%的所述阻挡层,且其中所述肽剂和所述酸在所述组合物的相同或仅有层中。

19. 一种用于口服递送生理活性肽剂的药物组合物,该组合物包含:

A) 所述活性肽剂;

B) 吸收促进剂;

C) 至少一种用药学上可接受的保护性涂层涂布的并且与所述活性肽剂混合的药理学上可接受的酸,其中所述保护性涂层分离组合物中的所述酸和所述活性肽剂,其中所述酸选自柠檬酸、酒石酸或氨基酸的酸性盐的酸,其中如果所述组合物加入至 10 毫升 0.1M 碳酸氢钠水溶液中,所述酸在所述药物组合物中的存在量足以降低所述溶液的 pH 至不高于 5.5;并且其中所述保护性涂层由葡萄糖或柠檬酸钠组成;

D) 耐酸保护性赋形剂,其有效地传送所述药物组合物通过患者的胃并同时防止所述活性肽剂与胃蛋白酶之间的接触;以及

E) 水溶性阻挡层,其使得所述涂布酸与所述保护性赋形剂分离;其中向药物组合物中添加不包括任何酸保护性赋形剂的至少 3 重量%的所述阻挡层,且其中所述肽剂和所述酸在所述组合物的相同层中。

20. 一种用于口服递送生理活性肽剂的药物片剂,该组合物包含:

A) 所述活性肽剂;

B) L- 月桂酰基肉碱;

C) 与所述活性肽剂混合的葡萄糖涂布的柠檬酸粒子,其中所述葡萄糖涂层分离组合物中的所述柠檬酸和所述活性肽剂,其中不包括葡萄糖在内的总柠檬酸超过 200 毫克每片剂;

D) 纤维素填料;

E) 用于干压缩的药物粘合剂;

F) 耐酸肠溶衣的外层,其有效地传送所述药物组合物通过患者的胃并同时防止所述活性肽剂与胃蛋白酶之间的接触;以及

G) 在所述肠溶衣的外层之下的水溶性阻挡层,其使得所述肠溶衣与所述涂布的酸分离,所述阻挡层由选自羟丙基甲基纤维素、羟丙纤维素、甲基纤维素或聚乙烯吡咯酮的化合物构成,且所述阻挡层的存在量相对于药物组合物的总重量高出 3 重量%,不包括所述外层和所述阻挡层。

21. 根据权利要求 20 所述的片剂,其中所述活性肽剂选自鲑鱼降钙素、天然甲状旁腺素、甲状旁腺截断物或酰胺化甲状旁腺截断物。

22. 根据权利要求 21 所述的药物片剂,其中所述活性肽剂为 PTH1-31- 酰胺。

23. 一种用于口服递送生理活性肽剂的药物片剂,该组合物包含:

A) 所述活性肽剂;

B) L- 月桂酰基肉碱;

C) 与所述活性肽剂混合的葡萄糖涂布的柠檬酸粒子,其中所述葡萄糖涂层分离组合物中的所述柠檬酸和所述活性肽剂,其中不包括葡萄糖在内的总柠檬酸超过 200 毫克每片剂;

D) 纤维素填料;

E) 用于干压缩的药物粘合剂；

F) 耐酸肠溶衣的外层,其有效地传送所述药物组合物通过患者的胃并同时防止所述活性肽剂与胃蛋白酶之间的接触;以及

G) 在所述肠溶衣的外层之下的水溶性阻挡层,其使得所述肠溶衣与所述涂布的酸分离,所述阻挡层由选自羟丙基甲基纤维素、羟丙纤维素、甲基纤维素或聚乙烯吡咯酮的化合物构成,且所述阻挡层的存在量相对于药物组合物的总重量高出 3 重量%,不包括所述外层和所述阻挡层;

其中所述组合物被压缩成片剂形式以使得在脆性测试过程中的最大重量损失不大于 1%。

24. 一种用于口服递送鲑鱼降钙素的药物片剂,该组合物包含:

A) 鲑鱼降钙素;

B) 月桂酰基肉碱吸收促进剂;

C) 与所述鲑鱼降钙素混合的葡萄糖涂布的柠檬酸粒子,其中所述葡萄糖涂层分离组合物中的所述柠檬酸和所述鲑鱼降钙素,其中不包括葡萄糖在内的总柠檬酸超过 200 毫克每片剂;

D) 纤维素填料;

E) 用于干压缩的药物粘合剂;

F) 耐酸肠溶衣的外层,其有效地传送所述药物组合物通过患者的胃并同时防止所述活性肽剂与胃蛋白酶之间的接触;以及

G) 在所述肠溶衣的外层之下的水溶性阻挡层,其使得所述肠溶衣与所述涂布的酸分离,所述阻挡层由选自羟丙基甲基纤维素、羟丙纤维素、甲基纤维素或聚乙烯吡咯酮的化合物构成,且所述阻挡层的存在量相对于药物组合物的总重量高出 3 重量%,不包括所述外层和所述阻挡层;

其中所述组合物被压缩成片剂形式以使得在脆性测试过程中的最大重量损失不大于 1%。

25. 一种用于口服递送生理活性肽剂的药物组合物,该组合物包含:

A) 所述活性肽剂;

B) 吸收促进剂;

C) 用于干压缩的药物粘合剂;

D) 崩解剂;

E) 助流剂;

F) 润滑剂;

G) 至少一种用药学上可接受的保护性涂层涂布的并且与所述活性肽剂混合的药学上可接受的酸,其中所述保护性涂层分离组合物中的所述酸和所述活性肽剂,其中如果所述组合物加入至 10 毫升 0.1M 碳酸氢钠水溶液中,所述酸在所述药物组合物中的存在量足以降低所述溶液的 pH 至不高于 5.5,并且其中所述保护性涂层是非酸性的且具有在室温下每 100 毫升水中至少 1 克的水溶解度;

H) 耐酸保护性赋形剂,其有效地传送所述药物组合物通过患者的胃并同时防止所述活性肽剂与胃蛋白酶之间的接触;以及

- I) 水溶性阻挡层,其使得所述涂布酸与所述保护性赋形剂分离;
其中 A) 至 G) 的材料在单一层中充分混合。
26. 根据权利要求 1 所述的药物组合物,其中所述组合物为单一片剂或胶囊。
27. 根据权利要求 17 所述的药物组合物,其中所述组合物为单一片剂或胶囊。
28. 根据权利要求 19 所述的药物组合物,其中所述组合物为单一片剂或胶囊。
29. 根据权利要求 20 所述的片剂,其中所述涂布的酸粒子的平均粒子尺寸为 30 目至 140 目。
30. 根据权利要求 24 所述的片剂,其中所述涂布的酸粒子的平均粒子尺寸为 30 目至 140 目。
31. 根据权利要求 25 所述的片剂,其中所述涂布的酸粒子的平均粒子尺寸为 30 目至 140 目。
32. 根据权利要求 17 所述的药物组合物,其中平均粒子尺寸为 30 目至 140 目。
33. 根据权利要求 19 所述的药物组合物,其中平均粒子尺寸为 30 目至 140 目。
34. 根据权利要求 1 所述的药物组合物,其中所述活性肽剂是降钙素。
35. 根据权利要求 1 所述的药物组合物,其中所述活性肽剂是鲑鱼降钙素。
36. 根据权利要求 17 所述的药物组合物,其中所述活性肽剂是 PTH1-31- 酰胺。
37. 根据权利要求 17 所述的药物组合物,其中所述活性肽剂是降钙素。
38. 根据权利要求 17 所述的药物组合物,其中所述活性肽剂是鲑鱼降钙素。
39. 根据权利要求 19 所述的药物组合物,其中所述活性肽剂是 PTH1-31- 酰胺。
40. 根据权利要求 19 所述的药物组合物,其中所述活性肽剂是降钙素。
41. 根据权利要求 19 所述的药物组合物,其中所述活性肽剂是鲑鱼降钙素。
42. 根据权利要求 20 所述的药物组合物,其中所述活性肽剂是降钙素。
43. 根据权利要求 20 所述的药物组合物,其中所述活性肽剂是鲑鱼降钙素。
44. 根据权利要求 23 所述的药物组合物,其中所述活性肽剂是 PTH1-31- 酰胺。
45. 根据权利要求 23 所述的药物组合物,其中所述活性肽剂是降钙素。
46. 根据权利要求 23 所述的药物组合物,其中所述活性肽剂是鲑鱼降钙素。
47. 根据权利要求 25 所述的药物组合物,其中所述活性肽剂是 PTH1-31- 酰胺。
48. 根据权利要求 25 所述的药物组合物,其中所述活性肽剂是降钙素。
49. 根据权利要求 25 所述的药物组合物,其中所述活性肽剂是鲑鱼降钙素。

口服递送的肽药物

相关申请的交叉引用

[0001] 申请要求 2007 年 5 月 29 日提交的美国临时申请序号 No. 60/940, 598 和 2008 年 5 月 28 日提交的美国专利申请 No. 12/128, 210 的优先权, 在此引入其公开内容作为参考。

技术领域

[0002] 本申请涉及含酸的口服肽药物组合物, 其中药物活性剂为肽化合物 (即在它们的分子结构中包含多种氨基酸和至少一种肽键的那些), 特别涉及使用某些阻挡层和 / 或微粒涂布酸 (particulate coated acid) 以减少在组合物的酸与组合物的其他组分之间可能发生的不利相互作用。这些阻挡层的使用和 / 或微粒涂布酸的使用被认为提高了组合物的稳定性, 在给药后, 相比于现有酸防护技术所获得的同时释放 (simultaneous release) 而言促进了组合物组分的更同时释放。这提高了活性肽化合物的生物利用度 (bioavailability) 并使其更一致。

背景技术

[0003] 大量的人体荷尔蒙、神经递质和其他重要的生物化合物具有肽作为它们分子结构的重要部分。很多疾病通过增加患者的这些肽化合物的水平必然能有所好转。这些生物学相关肽的治疗有效量可以多种方式给药患者。但是, 如下进一步所述, 对于这种类型的活性化合物而言, 优选的口服给药非常困难。

[0004] 例如, 鲑鱼降钙素是一种肽类激素, 其减少了从骨中摄取钙。当用于治疗骨相关的疾病和钙紊乱 (例如骨质疏松症、Paget 症、恶性高钙血综合症等) 时, 其具有帮助维持骨密度的效果。已经分离出很多类型的降钙素 (例如人降钙素、鲑鱼降钙素、鳗鱼降钙素、依降钙素 (elkatonin)、猪降钙素和鸡降钙素)。在各种降钙素类型中显著缺乏结构同源性。例如, 在构成人降钙素的氨基酸和那些构成鲑鱼降钙素的氨基酸之间仅有 50% 的同一性。尽管存在分子结构上的区别, 鲑鱼降钙素也可用于如上所述的降钙素反应性疾病的人类治疗。

[0005] 现有技术中所用的肽药物经常通过注射或者通过鼻内给药的方式进行给药。例如, 胰岛素是经常通过注射方式进行给药的很多肽药物中的一种。更优选的口服给药由于肽活性化合物对在胃和肠内的降解非常敏感而容易出现的问题。例如, 鲑鱼降钙素在胃肠道中缺乏足够的稳定性, 且往往不能通过肠壁良好地传送至血液中。但是, 注射和鼻内给药明显不如口服给药方便, 且会使得患者更不舒服。通常, 这种不方便或者不舒服导致大量的患者不服从治疗方案。因此, 在该领域中需要肽药物的更有效和可再现的口服给药。

[0006] 胃和肠的蛋白水解酶都可以降解肽, 使得它们在能够被吸收至血流之前无活性。经受了胃的蛋白酶 (通常具有酸性 pH 最适度) 的蛋白降解而存活的任何量的肽随后会遇到小肠的蛋白酶和由胰腺分泌的酶 (通常具有中性至碱性 pH 的最适度)。由文中所述的例如鲑鱼降钙素的肽及其它肽的口服给药产生的具体困难包括相对较大尺寸的分子和其携带的电荷分布。这使得肽更难以沿着肠壁透过粘液或者穿过肠的刷状缘膜进入血液。这些

另外的问题可进一步归结于有限的生物利用率。

[0007] 在美国专利 6,086,918 (Stern 等) 中,使用多组分体系口服递送肽,所述多组分体系尤其包括用于降低肠 pH 的显著量的酸和由此具有中性或碱性 pH 最适度的活性肠蛋白酶。为使这种类型的现有技术药物获得最佳结果,优选的是体系的数种组分尽可能同时地释放至肠中。组合物的多种组分的均匀分散可以辅助实现该目标。但是,优选避免酸与肽活性剂的相互作用,因此现有技术尝试减少酸与肽活性剂之间的相互作用,但常导致各组分均匀分散变差或者往往使所有组分的同时释放变差。结果这损害了肽的生物利用率,以及在相同的客体或者从一个客体至另一个客体,从一种给药方式至另一种给药方式的生物利用率的一致性。

[0008] 美国专利公布 No. 2003/0017203 (Crotts 等) 公开了基本上阻止了在药物制剂的降 pH 剂与外肠溶衣之间接触的水溶性涂层 (coating)。但是,该公开物公开了其中活性肽与吸收促进剂在一层中 而酸在另一层中的多层结构。这合意地有助于减少肽与药用酸的相互作用,吸收促进剂与药用酸的相互作用,但是这使得所有组分的一致性、可重现性和几乎同时的释放变得更困难。酸也能不利地与药物组合物的其他组分发生相互作用。但是,双层结构使得组分物理分离,其复杂性可能导致溶解的不合意的易变性,而这是本发明寻求降低的。

[0009] 现有技术的含酸口服肽药物常常使用肠溶衣从胃蛋白酶中分离肽活性剂。肠溶衣在胃的酸环境中不溶解,但是在肠的碱环境中易于溶解,由此希望以肠的释放为目标。由现有技术的含酸口服肽药物的显著酸水平引发的另一问题为肠内肠溶衣的较慢或不均匀溶解。认为这是由于组合物的高酸含量甚至在肠的总体碱性环境中也会由于产生局部的酸环境 (其中肠溶衣不溶解) 而干扰肠溶衣的所需快速溶解。但是,如上所述,现有技术尝试避免酸与药物组合物的其他组分间的相互作用,使得它们自身对各种药物组分的同时释放产生不希望的影响。溶解的易变性可不合意地归结为生物利用率的易变性。

[0010] 因此,在本领域中需要含酸的口服肽药物组合物,其中酸与其他组分的相互作用可得以最小化,同时仍保持各种组分良好的几乎同时释放。

发明内容

[0011] 据此,本发明的目的在于较好地阻止酸对于肽活性剂和 / 或肠溶衣的不良影响同时保持良好的溶解曲线,其中口服药物组合物的所有成分在接近的时间释放至肠内,由此提高了生物利用率。

[0012] 本发明的再一个目的在于提供一种在治疗上有效的口服药物组合物从而当口服给药时可靠并连贯地传递药物肽。

[0013] 本发明的另一个目的在于提供具有良好的和一致的生物利用率的包含肽活性剂的治疗的口服组合物。

[0014] 在一个具体实施方案中,本发明提供一种用于口服递送生理活性肽剂的药物组合物,所述药物组合物包含:(A) 所述肽剂;(B) 至少一种药学上可接受的酸,其中如果所述组合物加入至 10 毫升 0.1M 碳酸氢钠水溶液中,所述酸在所述药物组合物中的存在量足以降低所述溶液的 pH 至不高于 5.5;(C) 耐酸保护性赋形剂 (protective vehicle) (例如肠溶衣),其有效地传送所述药物组合物通过患者的胃并同时防止所述活性肽剂与胃蛋白酶之

间的接触；以及 (D) 水溶性阻挡层，其使得所述酸与所述保护性赋形剂分离；其中 (a) 向药物组合中添加 3-6 重量%所述阻挡层，不包括任何耐酸保护性赋形剂，或者 (b) 所述阻挡层包含在室温下每 100 毫升水中超过 11 克的水溶性材料，或者 (c) 所述肽剂和所述酸在所述组合物的相同或仅有层中。

[0015] 在另一具体实施方案中，本发明提供一种用于口服递送生理活性肽剂的药物组合物，该组合物包括所述活性肽剂，和药学上可接受的酸粒子，所述酸粒子用药学上可接受的非酸性的并具有在室温下每 100 毫升水中至少 1 克的水溶解度的保护性涂层涂布；其中如果所述组合物加入至 10 毫升 0.1M 碳酸氢钠水溶液中，在所述药物组合物中的总酸量足以降低所述溶液的 pH 至不高于 5.5。

[0016] 在另一具体实施方案中，本发明提供一种用于口服递送生理活性肽剂的药物组合物，所述药物组合物包含：(A) 所述肽剂；(B) 至少一种药学上可接受的酸，其中如果所述组合物加入至 10 毫升 0.1M 碳酸氢钠水溶液中，所述酸在所述药物组合物中的存在量足以降低所述溶液的 pH 至不高于 5.5，其中所述酸包括酸粒子，所述酸粒子用药学上可接受的非酸性的且具有在室温下每 100 毫升水中至少 1 克的水溶解度的保护性涂层涂布；(C) 耐酸保护性赋形剂，其有效地传送所述药物组合物通过患者的胃并同时防止所述活性肽剂与胃蛋白酶之间的接触；以及 (D) 水溶性阻挡层，其使得所述涂布酸 (coated acid) 与所述保护性赋形剂分离；其中 (a) 向药物组合物中添加至少 3 重量%的所述阻挡层，不包括任何酸保护性赋形剂，或者 (b) 所述阻挡层包含在室温下每 100 毫升水中超过 1 克的水溶性材料，或者 (c) 所述肽剂和所述酸在所述组合物的相同或仅有层中。

[0017] 不意于受理论限制，但申请人认为当本发明的药物组合物 给药于客体时，与肽活性剂释放的接近时间内通过组合物释放了显著量的酸。这降低了中性至碱性作用的蛋白酶（例如腔或消化蛋白酶和刷状缘膜的蛋白酶）的活性，这是由于 pH 被降低至这些蛋白酶的最佳活性范围以下。因此，直至肽活性剂被成功传送至血流中，它们才易受蛋白水解性降解的影响。不意于受理论限制，本申请人认为本文中药物组合物的材料和结构降低了组合物的酸与组合物的其他组分之间的不利相互作用。进一步认为此处的本发明相比于现有技术中酸保护技术所获得的同时释放而言促进了组合物组分的更同时释放，由此，增强了活性肽化合物的生物利用率并使其更一致。

[0018] 本发明的药物组合物可用于人体和兽体。在消化道中具有中性至碱性作用蛋白酶的任何动物均可得益于本发明显著量酸与肽活性剂一起的更同时释放。

[0019] 本发明的其他特征和优点将从以下某些优选的具体实施方案的非限制性的详述中显而易见。

附图说明

[0020] 图 1 为包含涂布的酸粒子的药物片剂与无涂布的酸的药物片剂的溶解曲线的比较。

[0021] 图 2 为利用涉及能够增强使用肠溶衣时肠溶衣溶解的保护性阻挡层的本发明的具体实施方案的药物片剂的剖视图。该图显示了在一个优选的具体实施方案中药物组合物的保护性阻挡层、肠溶衣及剩余部分的相对位置。图 2 没必要按比例缩放，其仅是为了说明各层的优选相对位置的目的。在各层中所用材料的优选百分比如文中其它地方所述。

具体实施方式

[0022] 本发明包括使用显著量的酸以改进肽药物活性剂的生物利用率,正如美国专利 6,086,918 中所教导,在此引入该专利的全部公开内容作为参考。

[0023] 根据本发明,向需要用肽活性成分治疗的患者提供其口服药物组合物(以合适的剂量),优选但不必需为制药业中通常尺寸的片剂或胶囊形式。在下文中更具体地描述给药该产品的剂量和次数。受益的患者为任何遭受对增加含肽化合物的水平表现出良好反应的病症的患者。例如,根据本发明的口服鲑鱼降钙素可用于治疗遭受钙紊乱或骨疾病的患者。例如,本发明可通过口服降钙素,优选鲑鱼降钙素治疗骨质疏松症、Paget 症、恶性高钙血综合症等。

[0024] 由于多种原因,鲑鱼降钙素是用于本发明的优选的活性成分。例如,即使当用作人类患者的药物试剂时,鲑鱼降钙素具有甚至优于人降钙素的许多优点。使用鲑鱼降钙素取代人降钙素治疗人类骨质疏松症而提供的优点为增加的药效、无痛和增加的半衰期。而且,与人降钙素相比,需要较少的剂量。在鲑鱼和人降钙素间基本上没有同源性,在这两个降钙素的氨基酸序列中仅有 50% 的同一性。尽管具有如前所述对于鲑鱼降钙素的优选,但是其他降钙素和其他肽(如下文更详细所述)也可用于本发明。

[0025] 由于本文中的药物制剂提供的口服递送增强了对肽活性剂免受蛋白水解性降解的保护,因此有望增加许多治疗性肽活性剂的生物利用率,否则这些治疗性肽活性剂更倾向于蛋白水解性降解。在下文中将有单独一节论述各种肽活性剂。

[0026] 本发明的所有具体实施方案并不都包括如肠溶衣的外层的酸保护性赋形剂。这样的赋形剂有望增强生物利用率,但是会减慢活性成分摄取进入血流的速度。因此,在对时间敏感的医学应用(例如,缓解疼痛)中,牺牲一些生物利用率以换取在血流中的更快速递送具有一些益处。对于生物利用率被视为比速度更重要的医学应用中,优选使用酸保护性赋形剂。

[0027] 在利用酸保护性赋形剂的具体实施方案中,在赋形剂的溶解过程中使组合物的酸远离所述赋形剂有助于所述赋形剂在肠内的快速并均匀的溶解。这可根据本发明以两种方式之一得以完成(或者在某些优选的具体实施方案中利用两个技术)。第一,在酸保护性赋形剂和药物组合物的酸之间使用保护性阻挡层能够通过药物组合物的酸释放或者与酸保护性赋形剂接触之前允许大部分肠溶衣溶解在肠内而增加肠内所有药物组合物的更同时释放。否则酸会不利地影响保护性赋形剂(其不溶于酸环境)的溶解。希望该阻挡层提供该益处而不论酸提供的形式,甚至当不存在涂布的酸粒子(用于本发明的其他具体实施方案中)时。关于优选的材料以及保护性阻挡层的厚度的细节将在下文涉及该层的部分论述。

[0028] 可选择地,组合物的酸可以涂布的酸粒子的形式提供。在这些粒子上的涂层为药学上可接受的保护性涂层,所述涂层为非酸性的,且具有在室温下至少 1 克/100 毫升水的水溶解度。除了合意地使药物酸与药物活性肽分离之外,在酸粒子上的该涂层还有助于保护药物组合物的肠溶衣(或其他酸保护性赋形剂)免受酸能够对外层涂层在肠内的快速均匀溶解带来的不利影响。甚至在不包括保护性阻挡层的本发明的具体实施方案中也是如此。在本发明的一些但不是所有具体实施方案中,(1) 存在保护性阻挡层,和 (2) 至少部分

以涂布的酸粒子的形式提供酸。

[0029] 同样地,以上述涂布的酸粒子的形式向药物组合物中提供酸具有很多益处,其独立于对肠溶衣的任何影响,且不受是否使用保护性阻挡层的影响。这样的涂布的酸粒子因此可有利地甚至用在既不包括酸保护赋形剂的外部涂层也不包括保护性阻挡层的本发明的具体实施方案中。特别地,以涂布的粒子形式的酸可合意地与肽活性剂充分混合,同时最小化不利的酸-肽相互作用。不意于受理论限制,但认为这种充分混合有利于每种组分一起同时释放,从而使得酸可以通过减少具有中性至碱性 pH 最适度的局部蛋白酶的活性导致的肽降解而较好地 在肠环境中保护肽。

[0030] 在某些但不是所有的具体实施方案中,吸收促进剂(如下文在单独部分更详细所述)被包括在药物组合物中以进一步提高生物利用率。在一个优选的具体实施方案中,涂布的酸粒子、肽活性剂、吸收促进剂、酸保护性赋形剂和保护性阻挡层都存在。使用涂布的酸粒子,除了如文中所述减少了酸与其它组分的不利相互作用之外,还有利地减少了酸与吸收促进剂(当使用时)或与表面活性剂(当使用时)之间的相互作用。

[0031] 在一个优选的具体实施方案中,充分混合涂布的酸、肽和任选地,如文中所述的一种或多种任何任选的组分,例如吸收促进剂。接着,混合物用保护性阻挡层和外部酸保护性赋形剂涂布。该具体实施方案的一个方案如图 2,利用药物片剂 5 的一个具体实施方案的剖面图所示。如图 2 所示,水溶性阻挡层 20 优选恰好位于酸保护性赋形剂层 30 的内部,使得赋形剂层 30 与混合的其余内容物 10 分开。图 2 显示了水溶性阻挡层、酸保护性赋形剂和其余成分的相对位置。图 2 没必要按比例缩放,其仅是为了说明各层的优选相对位置的目的。在各层中所用材料的优选百分比如文中其它地方所述。

[0032] 酸保护性赋形剂优选构成包围药物组合物的剩余物的最外保护层。赋形剂在酸性胃环境中不溶解,因此保护了活性肽组分免受胃蛋白酶的影响。不意于受理论限制,但后来认为在肠的碱性 pH 环境中,赋形剂快速溶解而不受药物酸的干扰,赋形剂通过阻挡层或者在酸粒子上的涂层或者这两者与药物酸分开。认为一旦保护性赋形剂溶解,水溶性阻挡层和包围酸粒子的涂层在接近的时间快速释放组合物的剩余组分。

[0033] 认为酸降低了局部肠的 pH(在那释放了活性剂)至低于很多肠蛋白酶的最佳范围的水平。认为 pH 的这种降低减少了肠蛋白酶的蛋白水解活性,由此保护肽免受潜在降解的影响。本发明提供的暂时酸环境减少了这些蛋白酶的活性。优选提供足够的酸使得局部肠 pH 暂时降低至 5.5 或以下,优选 4.7 或以下,更优选 3.5 或以下。在下文(在题为“pH-降低剂”的部分)描述的碳酸氢钠测试指示了所需的酸量。优选地,肠内降低的 pH 条件维持足以保护肽剂免受蛋白水解性降解影响的时间段直至至少一些肽剂有机会穿过肠壁进入血流。任选地,当降低的蛋白水解活性条件占优势时,吸收促进剂,当使用时,可以协同地促进肽吸收至血液中。优选地吸收促进剂以及它们的用途将在下文中单独的部分更详细地加以论述。

[0034] 重要的是酸和肽(以及当存在时,吸收促进剂)一起释放至可能的程度。然后,酸在中性或碱性作用蛋白酶的作用下通过减少肽的降解能够较好地保护肽直至肽穿过肠壁进入血流。吸收促进剂(当使用时)的近乎同时的释放能够进一步增强对肠壁的穿过。在本发明的一个优选的片剂形式中,另外的任选的材料,如下文在单独部分所述,帮助形成在给药前耐得住破碎的合适硬度的片剂,并在给药后适当的时间进行一致的快速并完全的溶

解。重要的是,片剂或胶囊能阻挡“空壳”的形成,由于不完全溶解留下部分完好无损的片剂或胶囊。

[0035] 认为本发明通过使得药物组合物的活性组分尽可能一起释放的机理完成了提高的生物利用率的目标。为此,在使用耐酸保护性赋形剂的具体实施方案中,优选使得耐酸保护性赋形剂的量尽可能少,从而为肽活性剂提供免受胃蛋白酶影响的保护。因此,耐酸保护性赋形剂不太可能干扰肽释放,或者干扰其他组分与肽在接近时间内的释放。向药物组合物的剩余物(即排除了耐酸保护性赋形剂的组合物的其他组分)中加入的耐酸保护性赋形剂通常应该在30重量%以下。优选地,在20重量%以下,更优选地,向未涂布的成分中加入10重量%至20重量%的肠溶衣。当除了耐酸保护性赋形剂外还使用水溶性阻挡层时,需要较少量的耐酸保护性赋形剂。在这样的一些具体实施方案中,由耐酸保护性赋形剂引起的重量增加为4-10%,或者在一些具体实施方案中为4-7%。在耐酸保护性赋形剂与组合物的药物酸或其它内容物之间的水溶性保护性阻挡层优选使得组合物的重量增加至少3%。在一些具体实施方案中,增加为3-6%。在优选的一些具体实施方案中,水溶性阻挡层的量超过耐酸保护性赋形剂的量。

[0036] 在任选地使用吸收促进剂的具体实施方案中,促进剂(其可以为溶解促进剂和/或传送促进剂,如下文更详细所述)有助于肽剂从肠传送至血液中,并可促进该过程以使得其在降低的肠pH和降低的肠蛋白水解活性的时间段内更好地发生。很多表面活性剂可用作溶解促进剂和传送(摄取)促进剂。再次,虽然不愿受限于理论,但认为增强的溶解度合意地提供了:(1)本发明的活性组分向肠的含水部分更同时的释放,(2)肽在其中的更好溶解性,以及沿着肠壁通过粘膜层的更好传送。一旦肽活性成分到达肠壁,摄取促进剂提供了经由跨细胞或细胞旁传送通过肠的刷状缘膜进入血液中的更好传送。如下文更详细所述,很多优选的化合物可以提供这两个功能。在那些例子中,使用这两个功能的优选具体实施方案可以通过向药物组合物中仅加入一种另外的化合物而这么做。在其他具体实施方案中,单独的吸收促进剂可以分别提供这两个功能。

[0037] 本发明优选的药物组合物的组分,包括优选的任选组分,将在下文在单独的部分加以论述。每种组分所建议的物类可以单独使用或者与其他物类结合使用。例如,可结合使用多种pH-降低剂,或(当使用吸收促进剂时)多种促进剂,以及仅使用单一的pH-降低剂和/或单一的促进剂。一些优选的组合也如下文所述。一种或多种任选的组分可以与其他任选的组分一起被包括在组合物中。

肽活性成分

[0038] 可得益于根据本发明的口服递送的肽活性成分包括任何生理活性的治疗剂且具有多种氨基酸和至少一个肽键作为其分子结构的一部分。在本发明的优选具体实施方案中,活性成分通过蛋白酶的降解受到趋于断开活性成分的一个或多个肽键的数个机理的抑制。除了天然氨基酸之外,氨基酸还可以为D-氨基酸或非天然氨基酸,其中的一些例子将在下文论述。分子结构可以进一步包括其他取代基或变体。例如,鲑鱼降钙素,即本文中优选的肽活性剂在其羧基端(C-terminus)被酰胺化。一些肽可在性质上非酰胺化的位置进行酰胺化,或者也可被改性。

[0039] 本发明的肽活性化合物包括但不限于胰岛素、后叶加压素、降钙素(不仅包括优

选的鲑鱼降钙素,而且也包括其它降钙素)。其他例子包括降钙素基因相关的肽、甲状旁腺素(包括其酰胺化或非酰胺化截断物(truncate),例如 PTH 1-31-酰胺)、去氨基精加压素、黄体化激素释放因子、促红细胞生成素、组织型纤维蛋白溶酶原活化因子、人生长激素、促皮质素、各种白介素、脑啡肽等。很多其他的例子是本领域公知的。希望的是具有将在胃肠道中经受断裂的肽键的任何药物化合物得益于根据本发明的口服递送,因为在本发明中所经受的这种断裂减少。

[0040] 人造和天然的肽均能根据本发明口服递送。因此,在一些具体实施方案中,肽活性化合物为高血糖素类肽-1(GLP-1),或其类似物,去氨基精加压素(DDAVP)、亮丙瑞林、2,6-二甲基酪氨酸-D-精氨酸-苯丙氨酸-赖氨酸酰胺(DMT-DALDA),模拟肽等。

[0041] 当使用鲑鱼降钙素时,优选包括相对于全部药物组合物(不包括任何耐酸的保护性涂层)的总重量 0.02 至 0.2 重量%的鲑鱼降钙素。鲑鱼降钙素可市购得到(例如,购自 BACHEM, Torrence, Calif)。可选择地,其可通过已知的方法合成,这些方法中的一些将在下文简要地论述。其他肽活性剂可以较高或较低的浓度存在,这取决于活性化合物所需的目标血液浓度及其在本发明的口服递送系统中的生物利用率。

[0042] 当鲑鱼降钙素用作活性剂时,鲑鱼降钙素前体可通过本领域公知的化学或重组合成制得。其他酰胺化肽活性剂的前体可以类似的方法制得。重组制备被认为是明显更经济有效的。前体通过本领域公知的酰胺化反应转化为活性鲑鱼降钙素。例如,在美国专利 No. 4,708,934 和欧洲专利公布 0308067 和 0382403 中描述了酶的酰胺化。重组制备优选用于前体和催化前体转化为鲑鱼降钙素的酶。这样的重组制备在 Biotechnology, Vol. 11(1993),第 64-70 页中有所描述,其进一步描述了前体转化为酰胺化产品。那里报道的重组产品与天然鲑鱼降钙素以及使用溶液和固相化学肽合成制备的鲑鱼降钙素相同。鲑鱼降钙素或其他酰胺化产品的制备也可利用 Consalvo 等人在美国专利公布 2006/0127995 中,Miller 等人在美国专利公布 2006/0292672 中,Ray 等人在 2002,Protein Expression and Purification,26:249-259 中,以及 Mehta 在 2004,Biopharm. International,7 月,第 44-46 页中所述的方法和酰胺化酶来完成。

[0043] 优选的重组鲑鱼降钙素(rsCT)的制备可以例如通过在作为可溶性融合蛋白的大肠埃希杆菌中利用谷胱甘肽-S-转移酶制备甘氨酸-延伸的鲑鱼降钙素前体来进行。甘氨酸-延伸的前体除了在羧基末端(在那里鲑鱼降钙素以 -pro-NH₂ 封端,而前体以 -pro-gly 封端)外,具有与活性鲑鱼降钙素相同的分子结构。在上述出版物中公开的 α -酰胺化酶催化前体至鲑鱼降钙素的转化。例如,该酶优选在 Chinese Hamster Ovary (CHO) 细胞中重组制得,如在上述文章 Biotechnology 和 Biopharm 中所述。转化为其他酰胺化肽的其它前体也可以类似方式制得。

[0044] 不需要酰胺化的肽活性剂也可以类似方法制得,但是无需酰胺化步骤。一些肽活性剂可市购得到。那些不能市购得到的肽活性剂可通过本领域已知的技术制得。

pH-降低剂(酸)

[0045] 待与每份鲑鱼降钙素的给药一起给药的 pH-降低化合物的总量优选为,当其释放至肠内时,足以使得局部肠 pH 基本上降低至适合在那里发现的蛋白酶的 pH 最适度以下。所需量有必要随多个因素而变化,这些因素包括所用的 pH-降低剂的类型(如下文所述)

和由给定的 pH- 降低剂所提供的质子的当量。在实践中,有望提供良好生物利用率的 pH- 降低剂的量为,如果将本发明的药物组合物加入至 10 毫升 0.1M 碳酸氢钠的溶液中,能够使得碳酸氢钠溶液的 pH 降低至不高于 5.5,优选不高于 4.7,最优选不高于 3.5。前述对足够酸度的测试可参考文中其他处的“碳酸氢钠测试”,假设足够的时间段以基本上完全溶解药物组合物并使其与碳酸氢钠溶液混合。在碳酸氢钠测试中,降低 pH 至大约 2.8 的足够的酸可用于一些具体实施方案中。优选至少 200 毫克,更优选至少 300 毫克(有时 400 毫克)的 pH- 降低剂用于本发明的药物组合物中。前述优选涉及所有 pH- 降低剂的总组合重量,其中两种或多种降低剂组合使用。本发明的药物组合物不包括任何量的碱,所述碱当与 pH- 降低化合物一起释放时,将阻止上述碳酸氢钠测试的 pH 降至 5.5 或以下。

[0046] 本发明的 pH- 降低剂可以为任何药学上可接受的化合物,所述化合物对胃肠道无毒,且能够递送氢离子(传统酸)或者能够从局部环境诱发更高的氢离子含量。也可以是这样的化合物的结合。优选的是用于本发明的至少一种 pH- 降低剂具有的 pKa 不高于 4.2,优选不高于 3.0。还优选的是 pH- 降低剂具有在室温下每 100 毫升水中至少 30 克的水溶解度。在某些具体实施方案中,使用有机酸。

[0047] 诱发更高的氢离子含量的化合物的例子包括氯化铝和氯化锌。药学上可接受的传统酸包括但不限于氨基酸的酸性盐(例如氨基酸性盐酸化物)或其衍生物。这些的例子为乙酰谷氨酸、丙氨酸、精氨酸、天门冬酰胺、天冬氨酸、甜菜碱、康胃素、肌肽、瓜氨酸、肌酸、谷氨酸、甘氨酸、组氨酸、羟基赖氨酸、羟基脯氨酸、亚牛磺酸、异白氨酸、亮氨酸、赖氨酸、甲基组氨酸、正亮氨酸、鸟氨酸、苯丙氨酸、脯氨酸、肌氨酸、丝氨酸、牛磺酸、苏氨酸、色氨酸、酪氨酸和缬氨酸的酸性盐。

[0048] 有用的 pH- 降低化合物的其它例子包括羧酸,例如乙酰水杨酸、醋酸、抗坏血酸、柠檬酸、富马酸、葡萄糖醛酸、戊二酸、甘油酸、甘氨酸(glycocolic)、乙醛酸、异柠檬酸、异戊酸、乳酸、马来酸、草酰乙酸、草酰琥珀酸、丙酸、乙酰甲酸、琥珀酸、酒石酸、缬草酸等。

[0049] 在本领域通常不称作“酸”,但是仍然可用于本发明的其他有用的 pH- 降低剂为磷酸酯(例如果糖 1,6 二磷酸酯,葡萄糖 1,6 二磷酸酯,磷酸甘油酸和二磷酸甘油酸),CARBOPOL. RTM. (商标 BFGoodrich) 和聚合物,例如聚卡波非(polycarbophil)。

[0050] 可使用 pH 降低剂的任何组合以获得如上文所述的在碳酸氢钠测试中所需的不高于 5.5 的 pH 水平。一个优选的具体实施方案利用选自柠檬酸、酒石酸或氨基酸的酸性盐的酸,作为药物组合物的 pH- 降低剂的至少一种。

[0051] 不管所选择的酸,优选使用用保护性涂层涂布的酸粒子,如下文在单独的部分所述。

[0052] 当鲑鱼降钙素为肽活性剂时,优选 pH- 降低剂与鲑鱼降钙素的重量比超过 200 : 1,优选 800 : 1,最优选 2000 : 1。

任选的组分

[0053] 如本文中所使用的,如果某组分在本专利的权利要求书中没有被要求保护,则该组分被认为是“任选的”。

任选的水溶性阻挡层

[0054] 当使用水溶性阻挡层时,优选其由在酸和碱性环境中均溶于水的化合物组成。可用于该目的的化合物的例子包括但不限于羟丙基甲基纤维素、羟丙纤维素、甲基纤维素和聚乙烯吡咯烷酮。优选地,水溶性为在室温下每 100 毫升至少 1 克,更优选至少 11 克。在某些具体实施方案中优选聚乙烯吡咯烷酮。在某些具体实施方案中,在 pH 6.0 和 pH 8.0 下,水溶性为在室温下每 100 毫升水中超过 12 克。在酸和碱性 pH 下的良好溶解性有助于在肠区域的合意快速溶解,在肠区域的 pH 通常为碱性,但是其中药物组合物释放的显著量的酸可以至少暂时阻止了也不易于溶解在含水酸性环境中的材料的溶解。在其中组合物包括耐酸保护性赋形剂作为其外层(以保护肽活性剂免受胃蛋白酶的影响)的具体实施方案中,优选使用水溶性阻挡层。当这样的赋形剂的存在不需要使用水溶性阻挡层时,优选使用非离子的那种(以减少与酸保护性赋形剂的不利的相互作用)。优选地,向药物组合物中加入至少 3 重量%的水溶性阻挡层(不包括任何的耐酸保护性赋形剂),特别地为 3-6%。在某些具体实施方案中,水溶性阻挡层的量超过耐酸保护性赋形剂的量。

任选的涂布的酸粒子

[0055] 优选的是提供的酸至少部分是用保护性涂层涂布的酸粒子以减少酸与制剂的其他组分,例如肽活性剂和,当使用时,外层肠溶衣的不利相互作用。当使用涂布的酸粒子时,粒子用药学上可接受的保护性涂层涂布,所述保护性涂层为非酸性的,且优选具有在室温下每 100 毫升水中至少 1 克,更优选至少 10 克的水溶解度。当涂层用于减少酸与药物组合物的其他组分的相互作用时,重要的是涂层自身不是酸性的否则其本身的酸度将不利地引起酸的某些相互作用,而这是使用涂层希望阻止的。良好的水溶性对于快速溶解也是重要的,这可合意地有助于药物酸与肽活性剂(和当任选地使用时,吸收促进剂)的同时释放。

[0056] 适合的涂层材料包括但不限于糖(例如葡萄糖)和酸性盐(例如柠檬酸钠)。当使用酸性盐时,优选但并不是必须的,所述酸性盐为涂布的酸性盐(例如柠檬酸钠涂布的柠檬酸粒子)。优选的涂布的酸粒子包括但不限于葡萄糖涂布的柠檬酸粒子,其可以商标 CITROCOAT 获自 Jungbunzlauer。当用作酸时,柠檬酸或其他有机酸可以通过喷涂涂布溶液的方式涂布,包括例如,在流化床干燥器中喷涂葡萄糖或柠檬酸钠至有机酸的粒子上。此处所述的涂布可用在文中所述的其他酸的粒子上。已证明葡萄糖涂布的柠檬酸提供良好的溶解性能,如下文中实施例 1-3 中所示。

[0057] 酸涂布的粒子的优选平均尺寸为 30 目至 140 目。

任选的吸收促进剂

[0058] 优选在药物组合物中包含吸收促进剂。吸收促进剂的优选存在量为相对于药物组合物(不包括肠溶衣)的总重量的 0.1 至 20.0 重量%。优选的吸收促进剂为既可作为溶解促进剂又可作为摄取促进剂的表面活性剂。总体而言,“溶解促进剂”改进了本发明的组分溶解在它们最初释放的含水环境或肠壁内里的粘膜层的亲油环境或其两者中的能力。“传送(摄取)促进剂”(其经常与用作溶解促进剂的表面活性剂相同)为便于肽剂容易地穿过肠壁的那些促进剂。

[0059] 在本发明的范围内,一种或多种吸收促进剂仅可提供一个功能(例如溶解性),或者一种或多种吸收促进剂仅可提供另一个功能(例如摄取)。还有可能的是有数种化合物

的混合物,其中的一些提供改进的溶解度,一些提供改进的摄取和 / 或其中的一些提供这两个功能。不愿受到理论的限制,但认为摄取促进剂的作用为 (1) 增加了肠细胞的膜外部的疏水区域的紊乱,并允许增加的跨细胞传送;或者 (2) 过滤膜蛋白,从而导致增加的跨细胞传送;或者 (3) 使得细胞间的孔半径变宽由此获得增加的旁细胞传送。

[0060] 认为表面活性剂既可用作溶解促进剂也可用作摄取促进剂。例如,洗涤剂可用作 (1) 使得所有活性组分快速溶解至最初释放它们的含水环境中, (2) 增强本发明组分,特别是肽活性剂的亲油性,有助于其进入并穿过肠粘液, (3) 增强正常极性的肽活性剂穿过刷状缘膜的上皮屏障的能力,和 (4) 增加如上所述的跨细胞和 / 或旁细胞传送。

[0061] 当表面活性剂用作吸收促进剂时,优选它们是易流动粉末,从而有助于制造过程中胶囊的混合和装填。因为鲑鱼降钙素和其他肽的固有特性 (例如它们的等电点、分子量、氨基酸组成等),某些表面活性剂与某些肽发生最好的相互作用。实际上,一些能与鲑鱼降钙素的带电荷的部分不利地发生相互作用,并阻止其吸收,由此不利地导致降低的生物利用率。当设法增加鲑鱼降钙素或其他肽的生物利用率时,优选的是用作吸收促进剂的任何表面活性剂选自 (i) 为胆固醇衍生物的阴离子表面活性剂 (例如胆汁酸), (ii) 阳离子表面活性剂 (例如酰基肉碱、磷脂等), (iii) 非离子表面活性剂,和 (iv) 阴离子表面活性剂 (特别是具有直链烃区域的那些) 与负电荷中和剂的混合物。负电荷中和剂包括但不限于酰基肉碱、氯化十六烷基铵基吡啶等。还优选的是吸收促进剂在酸性 pH,特别是 3.0 至 5.0 范围内可溶解。

[0062] 当鲑鱼降钙素为肽活性剂时,一个特别优选的组合为在酸性 pH 下均可溶的阳离子表面活性剂与为胆固醇衍生物的阴离子表面活性剂的混合物。

[0063] 特别优选的组合为酸可溶性胆汁酸与阳离子表面活性剂一起。酰基肉碱和蔗糖酯为良好的组合。当仅使用特定的吸收促进剂时,优选为阳离子表面活性剂。酰基肉碱 (例如月桂酰基肉碱)、磷脂和胆汁酸为特别良好的吸收促进剂,特别是酰基肉碱。为胆固醇衍生物的阴离子表面活性剂也用在某些具体实施方案中。这些优选的目的在于避免与肽剂的相互作用,这种相互作用干扰肽剂吸收进入血液中。

[0064] 为减少副作用的可能性,优选的洗涤剂,当用作本发明的吸收促进剂时,为生物可降解的或可再吸收的 (例如生物可回收化合物,例如胆汁酸、磷脂和 / 或酰基肉碱),优选生物可降解的。认为酰基肉碱特别适用于增强旁细胞的传送。当胆汁酸 (或者不含直链烃的另一阴离子洗涤剂) 与阳离子洗涤剂结合使用时,鲑鱼降钙素被较好地传送至肠壁并穿过肠壁。

[0065] 优选的吸收促进剂包括: (a) 水杨酸盐,例如水杨酸钠,3- 甲氧基水杨酸盐,5- 甲氧基水杨酸盐和高香兰酸盐; (b) 胆汁酸,例如牛磺胆酸,牛黄脱氧胆酸,脱氧胆酸,胆酸,乙醇酸,石胆酸,鹅去氧胆酸,熊去氧胆酸,熊胆酸,脱氢胆酸,梭链孢酸等; (c) 非离子表面活性剂,例如聚氧乙烯醚 (例如 Brij 36T, Brij 52, Brij 56, Brij 76, Brij 96, Texaphor A6, Texaphor A14, Texaphor A60 等), p-t- 辛基苯酚聚氧乙烯 (Triton X-45, Triton X-100, Triton X-114, Triton X-305 等) 壬基苯氧基聚氧乙烯 (例如 Igepal C0 系列), 聚氧乙烯山梨坦酯 (例如 Tween-20, Tween-80 等); (d) 阴离子表面活性剂,例如二辛基磺辛酯钠; (e) 溶-磷脂,例如溶血卵磷脂和溶乙醇酸磷脂; (f) 酰基肉碱,乙酰胆碱和酰基氨基酸,例如月桂酰基肉碱,肉豆蔻酰基肉碱,棕榈酰基肉碱,月桂酰胆碱,肉豆蔻酰胆碱,

棕榈酰胆碱,十六烷基赖氨酸,N-乙酰苯丙氨酸,N-乙酰甘氨酸等;(g)水溶性磷脂,例如二庚酰卵磷脂,十六烷基卵磷脂等;(h)中链的甘油酯,其为甘油一酯,甘油二酯和甘油三酯的混合物,包含中等链长脂肪酸(辛酸、癸酸和月桂酸);(i)乙烯-二胺四醋酸;(j)阳离子表面活性剂,例如氯化十六烷基吡啶;(k)聚乙二醇的脂肪酸衍生物,例如 Labrasol、Labrafac 等;和(l)烷基糖,例如十二烷基麦芽糖苷,月桂酰基蔗糖,肉豆蔻酰基蔗糖,棕榈酰基蔗糖等。

[0066] 在某些优选的具体实施方案中,不意于受限于理论,包括阳离子交换剂(例如洗涤剂)以通过另一可能的机理提供改进的溶解度。特别地,它们可以阻止鲑鱼降钙素或其他肽活性剂结合为粘液。优选的阳离子交换剂包括氯化鱼精蛋白或者任何其他的多聚阳离子。

任选的耐酸保护性赋形剂

[0067] 优选的是耐酸保护性赋形剂用于使肽活性剂与胃蛋白酶分开。任何保护肽远离胃蛋白酶然后溶解使得本发明的其它成分可释放在肠中的载体或赋形剂均是合适的。很多这样的肠溶衣是现有技术中公知的,可用于本发明。例子包括邻苯二甲酸乙酸纤维素、羟丙基甲基乙基纤维素琥珀酸酯、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、羧基甲基乙基纤维素和甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物。在一些具体实施方案中,活性肽、吸收促进剂,例如溶解和/或摄取促进剂(当包括时),和 pH-降低剂包括在足够粘度的保护性糖浆中以使得本发明的组分能够保护性地通过胃。

[0068] 例如,用于保护肽剂免受胃蛋白酶影响的合适的肠溶衣可在本发明的剩余组分在胶囊中装填后应用于胶囊。在其他具体实施方案中,肠溶衣涂布在片剂的外部或者涂布在然后被压成片剂形式的活性组分的粒子的外表面上,或者装填至本身优选肠溶衣涂布的胶囊中。

[0069] 非常希望本发明的所有组分从载体或赋形剂中尽可能地同时释放并溶解在肠环境中。优选的是,赋形剂或载体在小肠内释放活性组分,在那里,相比于如果相同的摄取促进剂后来释放在结肠内,增加跨细胞或旁细胞传送的摄取促进剂不太可能引发不利的副作用。但是,需要强调的是,认为本发明在结肠中与在小肠中一样有效。除了上述的这种外,还有大量的赋形剂或载体都是本领域公知的。需要(特别是在最优化本发明的组分如何同时释放时)保持低的肠溶衣量。优选地,向药物组合物的剩余物中加入不超过 30 重量%的肠溶衣(“剩余物”为除了肠溶衣本身之外的药物组合物)。更优选地,向未涂布的组合物重量中加入少于 20%,特别是 12%至 20%。肠溶衣优选应该足以保护本发明的药物组合物在 0.1N HCl 中至少 2 小时内不破裂,然后能够使得药物组合物的所有组分在溶解浴(所述组合物在其中以 100 转/分钟的速度旋转)中,在 pH 升至 6.3 之后在 30 分钟内完全释放。在使用本发明的水溶性阻挡层的具体实施方案中,需要较少的肠溶衣,有时其少于水溶性阻挡层的量。

任选的填料

[0070] 优选使用的填料例如为可获自 JRS Pharma 的 PROSOLV(TM) 的纤维素填料。其他填料是本领域公知的。

任选的用于干压缩的药物粘合剂

[0071] 优选的是药物组合物中包括以片剂形式的药物组合物和用于干压缩的药物粘合剂。优选的粘合剂包括但不限于 KOLLIDONVA64、KOLLIDON VA64 细粒 (fine)、KOLLIDON 30、AVICEL PH-101、PHARMACOAT 606 和 MALDEX。分别地,前三种可获自 BASF,后三种可获自 FMC Biopolymer, Shin-Etsu 和 Amylum。

[0072] 为改进同时的释放,药物组合物(除了任何任选的肠溶衣或阻挡层)的组分的充分混合导致所述组分在粘合剂内基本上均匀的分散。为此,涂布的酸性粒子(当使用时)被认为是单一的组分。特别优选均匀分散酸(或当使用时,涂布的酸性粒子)和肽活性剂。

任选的药物崩解剂

[0073] 在一些具体实施方案中,使用药物片剂作为优选的剂型。优选地,包括药学上可接受的崩解剂。可以使用任何具有提高溶解速度功能的崩解剂。优选的崩解剂包括但不限于可分别获自 International Specialty Products、JRS Pharma 和 FMC Biopolymer 的 POLYPLASDONE、EXPLOTAB 和 AC-DI-SOL。优选地,崩解剂的存在量为相对于片剂(当使用片剂时)总重量的 1 至 15 重量%,不包括任何水溶性阻挡层和耐酸保护性赋形剂。

任选的药物助流剂 (glidant)

[0074] 在优选的具体实施方案中,可包括药学上可接受的助流剂。可以使用具有提高粉末流动性功能的助流剂。优选的助流剂包括但不限于滑石、硅酸钙、硅酸镁、二氧化硅。优选地,助流剂的存在量相对于药物组合物的重量为 0.1 至 2.0 重量%,不包括任何水溶性阻挡层和耐酸保护性赋形剂。

任选的药物润滑剂

[0075] 在优选的具体实施方案中,可包括药学上可接受的润滑剂。可以使用任何具有阻止粉末粘着加工工具功能的润滑剂。优选的润滑剂包括但不限于硬脂酸、硬脂酸镁和氢化植物油类型 1。优选地,润滑剂的存在量相对于药物组合物的重量为 0.5 至 5.0 重量%,不包括任何水溶性阻挡层和耐酸保护性赋形剂。

任选的抗氧化剂

[0076] 在一些优选的具体实施方案中,可包括药学上可接受的抗氧化剂。可以使用具有阻止肽中不稳定的氨基酸氧化功能的任何抗氧化剂,例如甲硫氨酸或色氨酸。优选的抗氧化剂包括但不限于丙酮酸钠、丙酮酸钠的衍生物、抗坏血酸、抗坏血酸棕榈酸酯、丁羟基茴香醚、丁化羟基甲苯、亚硫酸氢钠和焦亚硫酸钠。优选地,抗氧化剂的存在量为每片剂 0.5 至 5 毫克。

各种其它任选的成分

[0077] 在一些优选的具体实施方案中,包括另外的肽(例如白蛋白、酪蛋白、大豆蛋白、其他动物或植物蛋白等)以减少非特定的吸附(例如结合肽至肠的粘液屏障),由此降低昂

贵的肽活性剂的必须浓度。当加入肽时,肽优选相对于总药物组合物的重量为 1.0 至 10.0 重量%,不包括任何水溶性阻挡层和耐酸保护性赋形剂。优选地,第二种肽是非生理活性的,最优选为食物肽,例如大豆肽等。不意于受限于理论,该第二种肽也可以通过用作蛋白酶清除剂(其合意地与肽活性剂竞争以与蛋白酶相互作用)而提高生物利用率。第二种肽也可有助于活性化合物通过肝。

[0078] 本发明的所有药物组合物也可任选地包括常见的药物载体、稀释剂或填料。组合物可以包括以其通常公知的尺寸和数量的明胶胶囊、防腐剂、着色剂等。

[0079] 此处所述的任选的成分不是穷举的。也可以包括其他药学上可接受的试剂。所有任选的组分可以任意组合相结合。由于此处所述的大部分优选根据不同的机理提供了益处,因此这样的组合应该是有利的。

其它任选的优先选择

[0080] 当制成片剂形式时,优选在脆性测试过程中的最大重量损失不大于 1%。此处所使用脆性测试参见在“Tablet Friability”,第 1216 章,USP 28,第 2745 页中描述的技术。

[0081] 当使用吸收促进剂时,优选的是 pH- 降低剂(不包括所用的任何涂布的酸性粒子)与吸收促进剂的重量比为 3 : 1 至 20 : 1,优选 4 : 1-12 : 1,最优选 5 : 1-10 : 1。在给定的药物组合物中的所有 pH- 降低剂的总重量与所有吸收促进剂的总重量包括在前述的优选比例中。例如,如果药物组合物包括两种 pH- 降低剂和三种吸收促进剂,则前述的比例基于两种 pH- 降低剂的总合计重量与所有三种吸收促进剂的总合计重量计算得到。

[0082] 优选的是 pH- 降低剂、肽活性剂(和吸收促进剂,当使用时)(不管在每个类别中是单一化合物还是多个化合物)均匀分散在药物组合物中。在一个具体实施方案中,药物组合物包括:含有具有肽活性剂的药物粘合剂的颗粒,在所述粘合剂中均匀分散的 pH- 降低剂和吸收促进剂。在一个具体实施方案中,所述颗粒由酸核(其被均匀的一层有机酸包围)、一层促进剂和一层被有机酸的外层所包围的肽组成。颗粒可由含水混合物制得,所述含水混合物由药物粘合剂(例如聚乙烯吡咯烷酮或羟丙基甲基纤维素)、pH- 降低剂、任选的吸收促进剂和本发明的肽活性剂组成。

[0083] 在一个优选的具体实施方案中,肽、酸(优选涂布的酸)、吸收促进剂、用于干压缩的药物粘合剂(当需要时)、崩解剂、助流剂、稳定剂(当需要时)和润滑剂均使用。优选地,将这些材料充分混合,压缩成片剂形式,用水溶性阻挡层(优选向片剂中加入至少 3 重量%,例如 3-6%)涂布,接着用肠溶衣(向片剂中加入另外的 4-10 重量%,例如 4-7%)涂布。在一个优选的具体实施方案中,加入的水溶性层多于肠溶衣(例如分别为 6%和 4%)。

[0084] 本发明将通过以下非限制性实施例进一步加以说明。实施例 1 表 1 片剂的组成

	无涂布的柠檬酸片剂	涂布的柠檬酸片剂
	毫克	毫克
柠檬酸粉	500	0

[0085]

涂布的柠檬酸	0	500
微晶纤维素	112	251
聚烯吡酮	25	40
交聚维酮(崩解剂)	49	9
滑石	7	0

硬脂酸镁	7	4
------	---	---

[0086] 通过用交聚维酮 (crospovidone)、滑石和硬脂酸镁压缩用柠檬酸粉末硫化床成粒的柠檬酸、微晶纤维素和聚维酮制造粒状柠檬酸片剂。通过用微晶纤维素、聚维酮、交聚维酮和硬脂酸镁压缩葡萄糖涂布的柠檬酸制备涂布的柠檬酸片剂。

[0087] 通过测量标准条件下在 USPS 溶解器中每个片剂释放的柠檬酸的量测试由两种类型的柠檬酸制得的片剂的溶解度。图 1 结果显示由涂布的柠檬酸制得的片剂相比于由无涂布的柠檬酸制得的片剂快得多地释放其内容物。在 10 分钟内,涂布酸的片剂的接近 60% 溶解,而由无涂布的柠檬酸制备的片剂仅 20% 溶解。到 30 分钟时,由涂布柠檬酸制得的片剂 100% 溶解,而无涂布的柠檬酸片剂需要 60 分钟才能全部溶解。实施例 2 表 2 优选的片剂制剂

组成	毫克
sCT	.2-10
Prosolv HD90	200
柠檬酸 DC F20	500
月桂酰基-L-肉碱*	50
交聚维酮	9
聚乙烯吡咯烷酮 VA64	40
丙酮酸钠**	1
硬脂酸镁	4

[0088] * 对于不包含月桂酰基-L-肉碱的片剂,加入另外 50 毫克的 ProsoIvHD90。 ** 当使用能够进行甲硫丁氨酸氧化的肽时包括丙酮酸钠。形成表 2 的片剂的步骤 1、例如 sCT 的肽和 ProsoIv 的高剪切或 Comill 几何混合。2、将步骤 1 的混合组分与除硬脂酸镁之外的剩余组分一起加入 V 混合器中。在 V 混合器中混合。3、在步骤 2 完成后向 V 混合器中加入硬脂酸镁。在 V 混合器中简单混合。4、将共混物压成片剂。5、用底层涂布片剂以获得 6% 重量增加。6、用肠溶衣涂布片剂以获得 7% 重量增加。实施例 3 表 3 片剂中的鲑鱼降钙素的稳定性由涂布和无涂布的柠檬酸制得

在室温下的周数	涂布的柠檬酸	无涂布的柠檬酸
	回收的 sCT 的百分比	
4	103	91
8	98	81
12	98	未确定
24	95	未确定
36	95	未确定

[0089] 鲑鱼降钙素分散在由涂布或无涂布的柠檬酸、聚维酮、微晶纤维素、滑石和硬脂酸镁制得的片剂中。将片剂在 4°C 和室温下存储直至 36 周。确定 sCT 含量并汇总在表 3 中,其中 sCT 为相对于在 4°C 下存储的片剂,在室温下从存储的片剂中回收的 sCT。表 3 的结果显示在由无涂布的柠檬酸制得的片剂中的 sCT 量存在逐步减少的趋势,而由涂布的柠檬酸制得的片剂中的 sCT 明显更稳定。实施例 4 表 4HPMC 底涂层对 sCT C_{最大}的影响

HPMC 底涂层	L30D-55 肠溶衣	sCT C _{最大}
片剂重量增加%		皮克/毫升
0	4	70
3	4	142
6	4	667
0	7	121
3	7	378
6	7	510

[0090] 将指示量的羟丙基甲基纤维素 (HPMC) 应用于在 V 混合器中通过混合鲑鱼降钙素 (1.7 毫克) 涂布的柠檬酸 (500 毫克)、微晶纤维素 (Prosolv, 251 毫克), Kollidon VA64 细粒 (40 毫克), 交聚维酮 (9 毫克) 和硬脂酸镁 (4 毫克), 接着通过干压缩而制得的片剂。在应用指示量的 HPMC 至指示的重量增加 (在那些利用底涂层的例子中) 后, 接着用由 Eudragit L30D-55 制得的肠溶衣密封片剂至指示的进一步重量增加。给予小猎犬指示的底涂层-肠溶衣结合的片剂, 以 15 分钟的间隔对其血液等分取样 4 小时。从血样中分离血浆并通过 ELISA 分析 sCT。每个底涂层-肠溶衣组合的 sCT 峰值浓度 (C_{最大}) 示于表 4 中。结果显示, 在没有底涂层的情况下, 当肠溶衣的量增加接近 1.75 倍时, sCT 的 C_{最大} 增加了 1.7 倍。当包括 HPMC 底涂层时, 在一个具体实施方案中, 实际上在所有的具体实施方案中, sCT 的 C_{最大} 增加超过 9 倍。实施例 5 表 5 丙酮酸钠对 PTH(1-31)NH₂ 稳定性和回收率的影响

丙酮酸钠	PTH (1-31) NH ₂			
	标签声称	纯度	杂质 1	杂质 2
毫克	百分比			
0	86.8	88.1	3.7	5.4
1	91.3	98.1	0.0	0.0

[0091] 将 PTH(1-31)NH₂ (2 毫克) 和月桂酰基-L-肉碱 (50 毫克) 分散在如表 2 所制的包含和不含 1 毫克的丙酮酸钠片剂中。用非离子底涂层和 L30D-55 肠溶衣密封片剂。在制备完成后, 分析片剂的 PTH(1-31)NH₂ 含量。表 5 中的结果显示, 在没有丙酮酸钠的存在下, 存在显著氧化的肽 (杂质 1 和 2), 90% 以下的 PTH(1-31)NH₂ 的预期量的回收。相反地, 在存在痕量丙酮酸钠的情况下, 没有肽降解的迹象, 且 PTH(1-31)NH₂ 的回收大于 90%。实施例 6 表 6 底涂层的类型对狗的 PTH(1-31)NH₂C_{最大} 的影响

底涂层	PTH(1-31)NH ₂ C _{最大}
	皮克 / 毫升
羟丙基甲基纤维素 (HPMC)	150
聚乙烯吡咯烷酮 (PVP)	328

[0092] 将 PTH(1-31)NH₂ (2 毫克) 和月桂酰基-L-肉碱 (50 毫克) 分散在如表 2 所述而制

得的片剂中,用 HPMC 基的底涂层或 PVP 基的底涂层密封至 6% 重量增加和 L30D-55 的 7% 重量增加。给予小猎犬具有任一种指示类型的底涂层的肠溶衣片剂,以 15 分钟的间隔对其血液等分取样 4 小时。从血样中分离血浆并通过 ELISA 分析 PTH(1-31)NH₂。表 6 中的结果显示 PTH(1-31)NH₂ 能够经口服递送给狗,当底涂层由 PVP 制得时,血浆 C_{最大} 增长 2 倍。

对患者的治疗

[0093] 当选择鲑鱼降钙素作为治疗骨质疏松症的活性成分时,推荐周期给药。在人体皮下给药后,鲑鱼降钙素快速代谢,其半衰期仅为 20-40 分钟。尽管在血液中浓度快速下降,但是,其对破骨细胞的有益效果能持续长得多的时间,可以持续超过 24 小时。通常在以常规剂量注射鲑鱼降钙素超过两小时后,就不存在可检测的血中浓度。因此,优选每周大约 5 天一剂量的周期给药。鲑鱼降钙素的皮下给药(100 国际单位)常常导致每毫升大约 250 皮克的血清峰值浓度。已经证明以低至每毫升 10 皮克的峰值浓度经鼻内给药的鲑鱼降钙素(200 国际单位)对于骨质疏松症是有效的。一些患者在高峰值浓度(例如为每毫升 200 皮克或以上)出现某些副作用,例如犯恶心等。因此,优选血清鲑鱼降钙素的峰值为每毫升 10 至 150 皮克,更优选为每毫升 10 至 50 皮克。可通过本领域公知的放射免疫测定法测量血清水平。主治医师可以监护患者的反应,鲑鱼降钙素的血中浓度,或者骨病的替代标志物(例如血清 CTXI,类型 1 骨胶原破坏的羧基端片段),特别是在治疗的最初阶段(1 至 6 个月)。然后主治医师可以根据各个患者的新陈代谢和反应稍微改变剂量。

[0094] 根据本发明可获得的生物利用率预计能够使得鲑鱼降钙素以上述优选的浓度水平口服递送至血液中,其中每剂型仅使用 100-1000 微克,优选 100-400 微克,特别地为 100 至 200 微克的鲑鱼降钙素。

[0095] 不管给药的是何种活性剂,优选在每次给药时使用单一剂型(例如,单一胶囊或片剂),因为单一胶囊或片剂最大程度地提供了多肽、pH-降低剂与吸收促进剂的同时释放。这是高度合意的,因为当酸的释放与多肽的释放在接近的时间时,酸能够最大程度地减少对多肽的不利的蛋白水解的攻击。通过以单一丸剂或胶囊形式给药本发明的所有组分能够最大程度地实现几乎同时的释放。但是,本发明也包括例如将所有组分的所需量均分至两个或多个片剂或胶囊中,一起给药这些片剂或胶囊以使得它们一起提供所有成分的必须量。本文中所使用的“药物组合物”包括但不限于适合于患者的特定给药的完整剂量,而不管在给定的给药中是否推荐一个或多个片剂或胶囊(或其他剂型)。

[0096] 尽管本发明以特定的具体实施方案加以描述,但是其他很多变体和改变及其他用途对本领域技术人员也是显而易见的。因此本发明并不受本文中具体的公开内容所限制,而仅受权利要求书的限制。

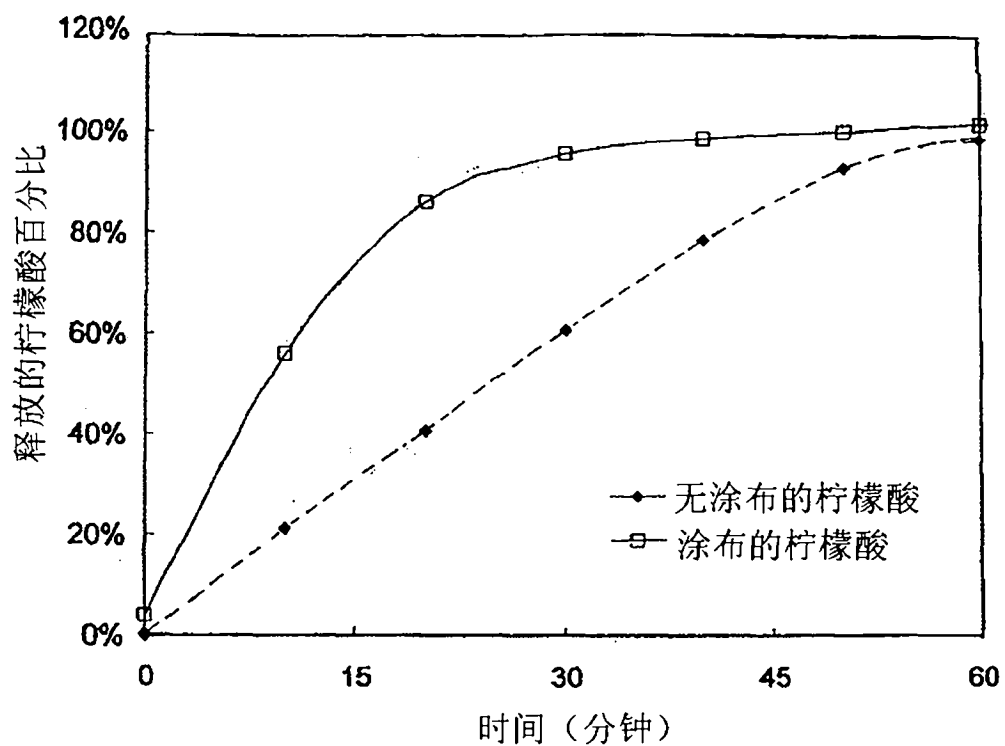


图 1 由涂布的柠檬酸和无涂布的柠檬酸制得的片剂的溶解曲线

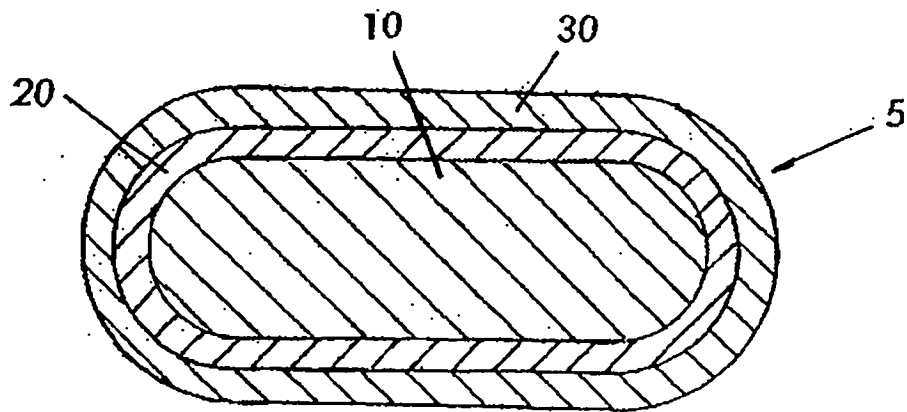


图 2