

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
A61K 9/127 (2006.01)



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200480026497.9

[43] 公开日 2006 年 10 月 25 日

[11] 公开号 CN 1852702A

[22] 申请日 2004.8.2

[21] 申请号 200480026497.9

[30] 优先权

[32] 2003.7.31 [33] US [31] 60/491,568

[86] 国际申请 PCT/US2004/024807 2004.8.2

[87] 国际公布 WO2005/011600 英 2005.2.10

[85] 进入国家阶段日期 2006.3.14

[71] 申请人 得克萨斯大学体系董事会

地址 美国得克萨斯

[72] 发明人 L·M·里奇滕博格 E·J·戴尔

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商
标事务所
代理人 陈轶兰

权利要求书 6 页 说明书 13 页 附图 8 页

[54] 发明名称

磷脂与抗炎药物的无菌制剂及其制备和使用
方法

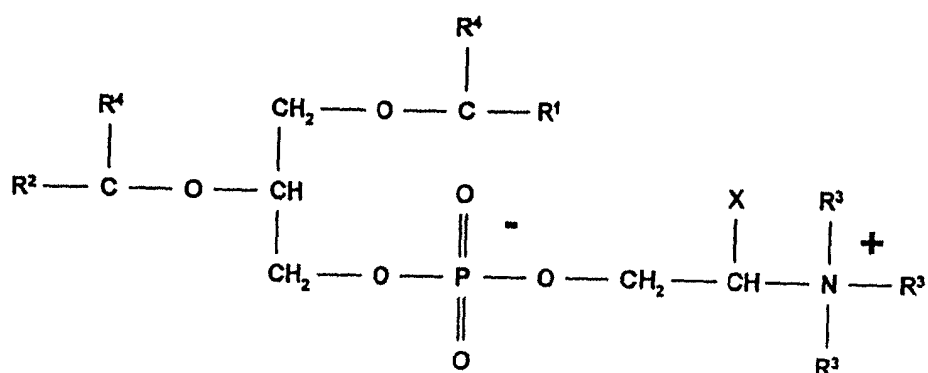
[57] 摘要

本发明公开了一种磷脂和抗炎药物的经过滤除菌的组合物, 其中该抗炎药物是非甾体抗炎药物 (NSAID)、环加氧酶 2 (COX - 2) 抑制剂或其混合物。还公开了一种用于制备这些无菌组合物的方法且包括通过除菌过滤膜进行的过滤步骤。经由注射、局部给药, 或按照给药方案, 使用这些无菌组合物处理意外伤害和战场损伤的方法或对神经系统损伤 (特别是在无意识患者中) 的治疗。

1. 一种包含磷脂和抗炎药物的过滤除菌的组合物，它能够通过具有足够小孔径的除菌滤器，从而得到能够通过注射给药的无菌组合物。

2. 权利要求 1 的组合物，其中足够小的孔径是约 $0.22\mu\text{m}$ 或更小。

3. 权利要求 1 的组合物，其中该磷脂是具有下式的化合物及其混合物和组合：



其中 R^1 是 H、OH 或 Cl 且 R 是：(a) 具有 1-6 个碳原子的烷基，任选被氨基、烷氨基、二烷氨基或杂环基取代，其中烷氨基和二烷氨基取代基中的烷基具有 1-5 个碳原子且在二烷氨基取代烷基的情况下相同或不同；(b) 卤素；(c) 芳硫基，优选氯取代；(d) 具有 5-7 个碳原子的环烷基氨基；或 (e) 具有 1 或 2 个杂原子的饱和 5 或 6 元含氮杂环基；且 R_1 和 R_2 是 8-32 个碳原子的饱和或不饱和取代； R_3 是 H 或 CH_3 ，且 X 是 H 或 COOH ；且 R_4 是 $=\text{O}$ 或 H_2 。

4. 权利要求 1 的组合物，其中该磷脂选自磷脂酰胆碱(PC)、二棕榈酰磷脂酰胆碱(DPPC)、其它二饱和磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺、磷脂酰肌醇、磷脂酰丝氨酸鞘磷脂或其它神经酰胺、其它两性离子磷脂、含磷脂的油如来源于大豆的卵磷脂油、二肉豆蔻酰磷脂酰胆碱、二硬脂酰磷脂酰胆碱、二亚油酰磷脂酰胆碱(DLL-PC)、二棕榈酰磷脂酰胆碱(DPPC)、大豆磷脂酰胆碱(大豆-PC 或 PC_s)和卵磷脂酰胆碱(卵-PC

或 PC_E)。在 DPPC——一种饱和磷脂中，饱和脂族取代 R₁ 和 R₂ 是 CH₃-(CH₂)₁₄，R₃ 是 CH₃ 且 X 是 H。在 DLL-PC——一种不饱和磷脂中，R₁ 和 R₂ 是 CH₃-(CH₂)₄-CH=CH-CH₂-CH=CH-(CH₂)₇，R₃ 是 CH₃ 且 X 是 H。在卵 PC 中，其是不饱和磷脂的混合物，R₁ 主要含有饱和脂族取代(例如，棕榈酸或硬脂酸)，且 R₂ 主要是不饱和脂族取代(例如，油酸或花生四烯酸)。在大豆-PC 中，其除饱和磷脂(棕榈酸和硬脂酸)外是不饱和磷脂的混合物，[油酸、亚油酸和亚麻酸]，及其混合物或组合。

5. 权利要求 1 的组合物，其中该磷脂选自二棕榈酰磷脂酰胆碱、磷脂酰胆碱，及其混合物或组合。

6. 权利要求 1 的组合物，其中该抗炎药物选自非甾体抗炎药物(NSAID)、环加氧酶 2 (COX-2) 抑制剂及其混合物或组合。

7. 权利要求 6 的组合物，其中该 NSAID 选自：丙酸药物包括非诺洛芬钙(Nalfon. RTM.)、氟比洛芬(Ansaid. RTM.)、舒洛芬、苯噻洛芬、布洛芬(处方 Motrin. RTM.)、布洛芬(200mg. 非处方药 Nuprin, Motrin 1B. RTM.)、酮洛芬(Orduis, Oruvall. RTM.)、甲氧萘丙酸(Naprosyn. RTM.)、甲氧萘丙酸钠(Aleve, Anaprox, Aflaxen. RTM.)、和奥沙普嗪(Daypro. RTM.)；乙酸药物包括双氯芬酸钠(Voltaren. RTM.)、双氯芬酸钾(Cataflam. RTM.)、依托度酸(Lodine. RTM.)、吲哚美辛(Indocin. RTM.)、酮咯酸氨丁三醇(Acular, Toradol. RTM. 肌内)、和酮咯酸(口服, Toradol. RTM.)；酮类药物包括萘丁美酮(Relafen. RTM.)、舒林酸(Clinoril. RTM.)、和托美汀钠(Tolectin. RTM.)；芬那酯类药物包括甲氯芬那酸钠(Meclofen. RTM.)、甲芬那酸(Ponstel. RTM.)等；昔康类药物如吡罗昔康(Dolibid. RTM.)等；水杨酸类药物如二氟尼柳(Feldene. RTM.)、和阿司匹林；吡唑啉酸类药物包括羟保松(Tandearil. RTM.)、和保泰松(Butazolidin. RTM.)；对乙酰氨基酚(Tylenol. RTM.)，及其混合物或组合。

8. 权利要求 6 的组合物，其中该 COX-2 抑制剂选自塞来昔布、美洛昔康、双氯芬酸、美洛昔康、吡罗昔康、或新批准的 COX-2 抑制剂或其混合物或组合。

9. 权利要求 1 的组合物, 其中该组合物包含磷脂与抗炎药物的缔合复合物。

10. 一种包含磷脂和抗炎药物的过滤除菌的组合物, 它能够通过具有足够小孔径的除菌滤器, 从而得到能够通过注射给药用于手术之前、手术过程中和手术之后疼痛处理的无菌组合物。

11. 一种用于制备无菌组合物的方法, 包括下列步骤:

在搅拌条件和足以促进该组合物的过滤除菌的 pH 下, 使磷脂与抗炎药物在缓冲液中接触; 并

使该搅拌组合物通过滤器, 产生过滤除菌的磷脂/抗炎药物组合物,

其中该滤器包括具有足够小孔径的孔, 从而得到适于在动物包括人体中直接注射的过滤除菌的磷脂/抗炎药物组合物。

12. 权利要求 11 的方法, 还包括下列步骤:

调节过滤除菌的磷脂/抗炎药物组合物至生理 pH。

13. 权利要求 11 的方法, 其中该直接注射选自静脉内注射、动脉内注射、肌内注射、直接注射到组织部位中、直接注射到损伤部位中及按照包括一次或多次静脉内注射、动脉内注射、肌内注射、直接注射到组织部位中、直接注射到损伤部位中的注射方案注射。

14. 一种用于制备无菌过滤的抗炎药物组合物的方法, 包括下列步骤:

将磷脂 (PL) 溶于溶剂中形成 PL 溶液,

从 PL 溶液中除去溶剂, 形成磷脂膜;

边搅拌边将 PL 膜中的 PL 混悬于具有可操作 pH 的抗炎药物 (AIP) 水溶液中, 其温度和时间足以形成能够过滤除菌的含水 PL-AIP 组合物; 并

使该 PL-AIP 组合物通过或挤压通过具有足够小孔径的滤器, 产生无菌过滤的 PL-AIP 组合物。

15. 权利要求 14 的方法, 还包括下列步骤:

调节 PL-AIP 组合物至生理 pH, 产生适于直接注射到动物包括人

体中的组合物。

16. 权利要求 14 的方法，其中该直接注射选自静脉内注射、动脉内注射、肌内注射、直接注射到组织部位中、直接注射到损伤部位中及按照包括一次或多次静脉内注射、动脉内注射、肌内注射、直接注射到组织部位中、直接注射到损伤部位中的注射方案注射。

17. 权利要求 14 的方法，其中该可操作 pH 是 AIP 的 pK_a 值或接近 AIP 的 pK_a 值或是足以使 PL-AIP 组合物通过滤器的 pH 值。

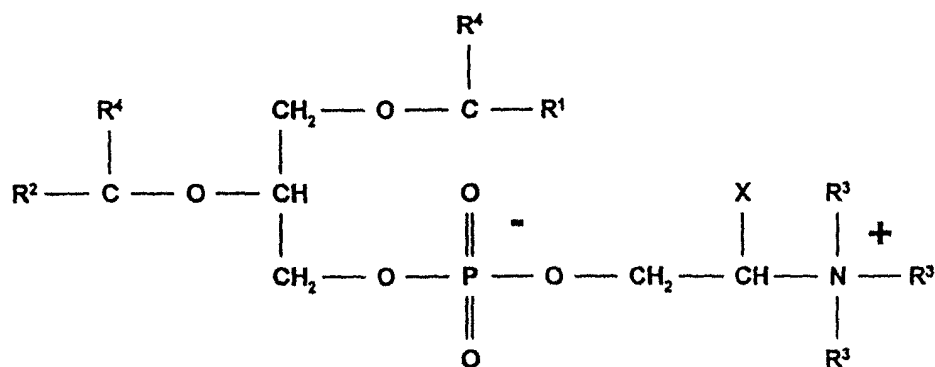
18. 权利要求 14 的方法，其中该 PL-NSAID 组合物包含 PL-AIP 单层脂质体、胶束或其混合物或组合，其中该脂质体和胶束能够通过除菌滤器。

19. 权利要求 14 的方法，其中：

该组合物包含磷脂与抗炎药物的缔合复合物，

孔径为约 $0.22\mu\text{m}$ 或更小，

该磷脂是具有下式的化合物：



其中 R' 是 H、OH 或 Cl 且 R 是：(a) 具有 1-6 个碳原子的烷基，任选被氨基、烷氨基、二烷氨基或杂环基取代，其中烷氨基和二烷氨基取代基中的烷基具有 1-5 个碳原子且在二烷氨基取代烷基的情况下相同或不同；(b) 卤素；(c) 芳硫基，优选氯取代；(d) 具有 5-7 个碳原子的环烷基氨基；或 (e) 具有 1 或 2 个杂原子的饱和 5 或 6 元含氮杂环基；且 R_1 和 R_2 是 8-32 个碳原子的饱和或不饱和取代； R_3 是 H 或 CH_3 ，且 X 是

H 或 COOH; 且 R_4 是 =O 或 H_2 , 及其混合物和组合, 且

该抗炎药物选自非甾体抗炎药物 (NSAID)、COX-2 抑制剂及其混合物或组合。

20. 权利要求 19 的方法, 其中

该 NSAID 选自: 丙酸类药物包括非诺洛芬钙 (Nalfon. RTM.)、氟比洛芬 (Ansaid. RTM.)、舒洛芬、苯噻洛芬、布洛芬 (处方 Motrin. RTM.)、布洛芬 (200mg. 非处方药 Nuprin, Motrin 1B. RTM.)、酮洛芬 (Orduis, Oruvall. RTM.)、甲氧萘丙酸 (Naprosyn. RTM.)、甲氧萘丙酸钠 (Aleve, Anaprox, Aflaxen. RTM.)、和奥沙普嗪 (Daypro. RTM.); 乙酸类药物包括双氯芬酸钠 (Voltaren. RTM.)、双氯芬酸钾 (Cataflam. RTM.)、依托度酸 (Lodine. RTM.)、吲哚美辛 (Indocin. RTM.)、酮咯酸氨丁三醇 (Acular, Toradol. RTM. 肌肉)、和酮咯酸 (口服, Toradol. RTM.); 酮类药物包括萘丁美酮 (Relafen. RTM.)、舒林酸 (Clinoril. RTM.)、和托美汀钠 (Tolectin. RTM.); 芬那酯类药物包括甲氯芬那酸钠 (Meclofen. RTM.)、甲芬那酸 (Ponstel. RTM.) 等; 昔康类药物如吡罗昔康 (Dolibid. RTM.) 等; 水杨酸类药物如二氟尼柳 (Feldene. RTM.)、和阿司匹林; 吡唑啉酸类药物包括羟保松 (Tandearil. RTM.)、和保泰松 (Butazolidin. RTM.); 对乙酰氨基酚 (Tylenol. RTM.), 及其混合物或组合, 且

该 COX-2 抑制剂选自塞来昔布、美洛昔康、双氯芬酸、美洛昔康、吡罗昔康、或新批准的 COX-2 抑制剂或其混合物或组合。

21. 一种包括下列步骤的方法:

给予动物包括人药有效量的经过滤除菌的磷脂/抗炎药物 (PL-AIP) 组合物, 从而改善炎症、疼痛、发热、和其它相关症状。

22. 权利要求 21 的方法, 其中该给药步骤选自口服给药、局部给药、静脉内给药、动脉内给药及直接给药到组织部位中。

23. 权利要求 21 的方法, 其中该给药步骤包括单次给药步骤、定期给药步骤、间歇给药步骤、或给药方案。

24. 权利要求 21 的方法, 其中该给药方案包括一次或多次口服给

药步骤、局部给药步骤、静脉内给药步骤、动脉内给药步骤或直接向组织部位中的给药步骤。

25. 一种治疗对包括神经元的组织的损伤的方法，包括下列步骤：

给予动物包括人药理学有效量的经过滤除菌的磷脂/抗炎药物(PL-AIP)组合物，从而改善与包括神经元的组织损伤有关的炎症、疼痛、发热、和其它相关症状。

26. 权利要求 25 的方法，其中该包括神经元的组织选自脊髓、中枢神经系统、外周神经系统及其混合或组合。

27. 一种处理野外损伤，包括意外伤害和战斗损伤的方法，包括下列步骤：

给予动物包括人药理学有效量的经过滤除菌的磷脂/抗炎药物(PL-AIP)组合物，从而改善与意外伤害或战斗所致损伤有关的炎症、疼痛、发热、和其它相关症状，同时防止损伤溃疡形成或维持与损伤有关的疏水膜和/或层的完整性。

28. 一种疼痛处理方法，包括下列步骤：

经由直接注射给予动物包括人药理学有效量的经过滤除菌的磷脂/抗炎药物(PL-AIP)组合物，从而改善需要进行疼痛处理的医学状况的炎症、疼痛和其它相关症状。

29. 权利要求 28 的方法，其中该医学状况是手术后的状况。

磷脂与抗炎药物的无菌制剂及其制备和使用方法

相关申请

本申请要求 2003 年 7 月 31 日提交的美国临时申请系列号 60/491,568 的临时优先权。

发明背景

1. 发明领域

本发明涉及包含磷脂 (PL) 和抗炎药物 (AIP) 如非甾体抗炎药物 (NSAID)、环加氧酶 2 (COX-2) 抑制剂等或其混合物或组合的无菌组合物, 以及用于制备和使用它们的方法, 其中该制剂能够通过具有足够小孔径的滤器, 得到被认为用于医疗应用无菌的滤液。

更具体而言, 本发明涉及一种包括磷脂 (PL) 和抗炎药物 (AIP) 的可膜过滤的、无菌的、PL-AIP 组合物, 其中 AIP 包括 NSAID、COX-2 抑制剂等, 或其混合物或组合, 且其中优选 PC-AIP 组合物是 PL 与 AIP 的缔合复合物。本发明还涉及用于制备所述无菌制剂的方法, 其中该方法包括以下步骤: 将抗炎药物加入到含磷脂脂质体和/或磷脂胶束的含水组合物中, 形成被认为用于医疗应用无菌的可过滤组合物。本发明还涉及使用所述无菌组合物的方法, 其中该方法包括将该无菌组合物口服、局部、静脉内、动脉内施用于动物包括人或直接给予到其组织部位中, 从而改善已知 NSAID 和 COX-2 抑制剂可改善的炎症、疼痛、发热或其它症状。

2. 相关技术描述

关于磷脂和抗炎药物的背景, 读者可参考美国专利 No.: 4,918,063; 5,043,329; 4,950,656; 5,032,585; 5,763,422; 和 5,955,451 和 PCT/US01/51605, 其引入此处作为参考。

在手术后的疼痛处理中, 卫生保健专业人员通常被要求给予阿片, 其它有效的止痛剂, 或两者。虽然已经证实了这些药物治疗的疼痛处

理性质，但它们也具有许多潜在的副作用，包括恶心、呕吐、便秘、瘙痒、尿潴留、呼吸抑制和镇静。虽然非甾体抗炎药物 (NSAID) 可提供抗炎和止痛作用，但它们只限于口服或直肠给药，从而大大限制了 NSAID 在手术后条件下的使用。目前，酮咯酸氨丁三醇是唯一可静脉内、肌肉或口服给药的 NSAID。

因此，本领域仍然需要更广范围的、与磷脂组合的抗炎药物的改进无菌制剂，这样一来，就可在不会同时对疏水膜和/或层造成损害的情况下，感受抗炎药物的抗炎优点，或可内部给药，这是因为该组合物是无菌的。

发明概述

本发明提供包含磷脂 (PL) 和抗炎药物 (AIP) 的无菌组合物，其中该 AIP 包括 NSAID、COX-2 抑制剂等，或其混合物或组合，其中该组合物在足以进行过滤的 pH 范围下是可无菌过滤的，且该过滤器具有足够小的孔径，从而形成被认为用于医疗应用无菌的 PL-AIP 组合物。本发明的组合物可包括一种或多种磷脂和一种或多种抗炎药物，即，包括一种或多种磷脂和单一抗炎药物的组合物、包括单一磷脂和一种或多种抗炎药物的组合物或包括一种或多种磷脂和一种或多种抗炎药物的组合物。这种组合物可以是分开制备的 PL-AIP 组合物或包括一种或多种磷脂和/或一种或多种抗炎药物的组合物的混合物；条件是存在促进该组合物通过除菌滤器的 pH 范围，从而形成被认为用于医疗应用特别是疼痛处理时无菌的组合物，其中将该组合物直接注射到动物包括人体中。

本发明提供磷脂和抗炎药物包括 NSAID、COX-2 抑制剂等或其混合物或组合的无菌组合物，其中该组合物在足以使该组合物通过滤器，从而形成医疗无菌组合物的 pH 范围下是可过滤除菌的。

本发明提供用于制备无菌组合物的方法，包括在搅拌条件和可操作 pH 范围下，使包括磷脂和抗炎药物的含水组合物接触，从而形成搅拌磷脂/抗炎药物 (PL-AIP) 制剂的步骤，其中该可操作 pH 范围可使该 PL-AIP 制剂通过除菌滤器。该方法还包括使该搅拌 PL-AIP 制剂通过具有足够小孔径的滤器如膜滤器，从而产生过滤除菌的 PL-AIP 组合

物，用于需要有效量疼痛处理组合物直接注射到动物包括人体中的医疗应用的步骤。

本发明提供用于施用药学有效量的过滤除菌的磷脂/抗炎药物(PL-AIP)组合物的方法，包括将有效量的本发明组合物口服给药、局部给药、静脉内给药、动脉内给药或直接给药到组织部位中的步骤，其中该给药可以是单次给药、定期给药、间歇给药、或按照任何给药方案给药，其可包括一次或多次口服、局部、静脉内、动脉内、直接至组织部位中的给药或这些给药形式的组合。

本发明提供治疗脊髓损伤、创伤性脑损伤、中风、对外周神经系统的损伤、对中枢神经系统的损伤或对具有神经组织的其它系统的损伤的方法，优选该损伤伴有炎症，其中该方法包括将本发明组合物给予动物包括人，或直接给予到动物包括人的损伤部位或给予到血液或其它体液中的步骤。

本发明提供治疗野外损伤如战斗损伤或意外伤害损伤的方法，其中该方法包括将一定量本发明组合物直接给予到损伤处或给予到周围组织，从而减轻炎症，同时防止损伤溃疡形成，或同时维持可能与损伤部位有关的疏水膜和/或层的完整性，其中所给予组合物的量足以引起所需药理学作用。

本发明提供一种用于制备包括磷脂如磷脂酰胆碱(PC)和抗炎药物如非甾体抗炎药物(NSAID)、COX-2抑制剂或其混合物或组合的无菌过滤制剂的方法，其中该方法包括干燥含磷脂的溶剂溶液，从而形成磷脂膜的步骤。然后在搅拌，如声处理或其它等效搅拌技术下，将该磷脂膜重悬于NSAID、COX-2抑制剂或其混合物或组合的溶液中，其中将该溶液维持在接近NSAID的 pK_a 值的pH下，形成包括PC-NSAID脂质体或胶束的含水组合物。然后使该含水组合物通过或挤压通过具有足够小孔径的滤器，产生无菌过滤的组合物，其中该孔径约为 $0.22\mu m$ 或更小。调节所得无菌过滤的组合物(一种水溶液)至生理pH，使它成为适于经由静脉内注射、动脉内注射、肌肉注射、直接注射到组织部位中或直接注射到损伤部位中的可注射剂。理想地，该组合物适于

经由直接注射到肌体，如静脉内、动脉内或直接注射到患病组织中而进行手术后给药，从而减轻炎症、疼痛和其它手术后症状。该无菌组合物可用于创伤敷料、创伤软膏，或可在野外特别是战场条件下直接给予创伤处的任何其它材料中。

本发明还提供一种注射装置，它包括含足以引起所需药理学作用的体积的本发明组合物的贮器、与贮器可操纵连接的活塞和与贮器另一端可操纵连接的针头，其中当压下活塞时，可将体积通过针头注射。

本发明还提供一种用于紧急给予缓解疼痛的无菌可注射 PL-AIP 组合物的试剂盒，其中该试剂盒包括带有手动或电动注射器的注射装置、无针注射系统或可将该组合物注射到动物包括人体内的其它装置。该试剂盒还包括容器，所述容器所含至少一种 PL-AIP 组合物的剂量足以引起所需的药理学作用。

定义

除非另有说明，下列术语具有下列含义：

术语“流体”是指液体和液体的任意混合物以及具有流体性质的固体，例如，在标准温度和压力下是可流动的或具有适当流动性，包括但不限于，固体在液体中的分散液、乳液、浆液、微乳、胶态混悬液、混悬液、脂质体混悬液、胶束混悬液等。

术语“分子缔合或缔合的复合物”是指经由任何已知的稳定化原子或分子水平相互作用缔合的两种或更多分子种类的组合，其中的相互作用包括但不限于，键合相互作用，如共价键合、离子键合、氢键合、配位键合、或任何其它分子键合相互作用、静电相互作用、极性或疏水相互作用，或任何其它经典或量子机械稳定化原子或分子相互作用。

术语“脂质体”被定义为小的、人工-创建的球体，它的壁是磷脂双层。它们是通过在水中混合干磷脂如蛋黄制造的。该脂质双层可与细胞膜中的脂质融合，因此脂质体有希望作为将药物或其它化学品直接释放到细胞中的试剂。脂质体通常是具有约 100-约 2000nm 直径的球形微粒。

术语“胶束”被定义为两亲（表面活性剂）分子的胶态聚集体，其以被称作临界胶束浓度的明确浓度存在。在胶束中聚集分子的典型数目（聚集数）是 50-100。胶束通常是具有约 2-约 10nm 直径的球形微粒。

术语“动物”被定义为动物界中的任何物种，包括哺乳动物。

术语“哺乳动物”被定义为包括人类在内的、任何种类的温血高等脊椎动物。

术语“磷脂”是指在分子结构中具有共价连接的磷酸基团的任何脂类或脂肪酸。

术语“两性离子磷脂”是指在分子结构中具有质子受体的磷脂，这样磷酸基团就可带负电荷，质子受体可以是正电荷，这是由于分子内的酸-碱反应。

术语“杂环基”是指具有 1 或 2 个环和独立选自 N、O 或 S 的 1-3 个杂原子的饱和或不饱和 5-7 元杂环基团。

术语“芳基”表示取代或未取代的苯基、呋喃基、噻吩基或吡啶基，或任何这些基团的稠环系统，如萘基。

术语“取代芳基”表示如上面所定义的芳基，其被一个或多个烷基、烷氧基、卤素、氨基、巯基、硝基、羟基、酰基、芳基或氰基取代。

术语“胶态金属”表示可形成胶态混悬液或分散液的任何金属或含金属的化合物。

术语“金属复合物”表示元素周期表中照这样分类的任何金属的复合物，且优选非-碱金属的复合物。

术语“多价金属复合物”表示金属的任何复合物，其中该金属可具有、携带或带有超过 1 且通常为 2-6 的正电荷。

术语“两性离子”表示同时具有正电基团和负电基团的分子。

术语“两性离子形式”表示具有正电基团和负电基团的分子。通常，对反应条件进行调节，从而可发生分子内的氢离子转移。

术语“药有效量”表示引起受 NSAID 影响的症状的可测量减轻，

如疼痛减轻、发热减轻、炎症减轻等所需的 NSAID 量。

术语“无菌滤液”是指通过具有足够小孔径的滤器的制剂，从而产生没有或基本没有细菌污染物的制剂。细菌大小通常约为 $0.2\mu\text{m}$ – $600\mu\text{m}$ ，大多数细菌具有约 $1\mu\text{m}$ – $10\mu\text{m}$ 大小。具有约 $0.22\mu\text{m}$ 或更小孔径的滤器被认为可产生无菌滤液且足够小，从而得到过滤除菌的组合物。这种滤器和滤器试剂盒可从 Millipore Corporate, 290 Concord Rd., Billerica, MA 01821 USA 以及其它制造商处获得。

附图描述

参考下列详细描述以及说明性附图可更好地理解本发明，其中类似的元素编号相同：

图 1 描述声处理 10 分钟后，pH 8，有或没有吲哚美辛 (INDO)，二棕榈酰磷脂酰胆碱 (DPPC) 脂质体过滤除菌的曲线图。

图 2 描述声处理 10 分钟后，pH 8，有或没有吲哚美辛和布洛芬，DPPC 制剂过滤除菌的曲线图。

图 3 描述声处理 10 分钟后，pH 值 5–8，有或没有布洛芬，DPPC 制剂过滤除菌的曲线图。

图 4 描述声处理 20 分钟后，pH 值 5–8，有或没有布洛芬，DPPC 制剂过滤除菌的曲线图。

图 5 描述声处理 10 分钟后，pH 6，有或没有布洛芬，不同的 DPPC: 布洛芬比例，保持布洛芬浓度固定的条件下，DPPC 制剂过滤除菌的曲线图。

图 6 描述声处理 10 分钟后，pH 6，有或没有布洛芬，不同的 DPPC: 布洛芬比例，保持 DPPC 浓度固定的条件下，DPPC 制剂过滤除菌的曲线图。

图 7 描述声处理 20 分钟后，pH 8，有或没有阿司匹林 (ASA) 和吲哚美辛 (INDO)，DPPC 制剂过滤除菌的曲线图。

图 8 描述声处理 20 分钟后，pH 3–8，有或没有阿司匹林 (ASA)，DPPC 制剂过滤除菌的曲线图。

发明详述

本发明人发现如果将磷脂与抗炎药物,包括 NSAID、COX-2 抑制剂、或相似抗炎剂或其混合物或组合相结合,则可将通常形成不能进行过滤除菌的脂质体的磷脂组合物过滤除菌。然后能将这些无菌过滤的组合物口服、局部、静脉内、动脉内给药或直接给予到组织或损伤部位,用于预防、治疗或改善炎症、疼痛、发热、或相关症状。已知磷脂/抗炎药物 (PL-AIP) 组合物在动物模型中具有增强的预防、治疗或改善炎症、疼痛、发热或相关症状的功效。本发明人相信磷脂在没有抗炎药物存在情况下以脂质体形式存在,其大小使它们完全不可过滤或最低限度地过滤通过能够产生被认为医疗应用无菌的组合物的滤器。一旦将抗炎组合物搅拌加入到 PL 脂质体制剂中,本发明人,不意在受到对该效应的任何特定解释的束缚,相信微粒大小降低促进过滤。如果微粒大小降低,那么认为抗炎药物将使微粒从多层脂质体转变成单层脂质体或胶束微粒或其混合物或组合。或者,向脂质体磷脂制剂中加入抗炎药物可使脂质体更容易变形,这样一来它们就可通过具有足够小孔径的滤器的孔,从而在适宜挤出压力下形成无菌过滤的组合物。

理想地,本发明的组合物适于在无菌给药是优选给药形式的情况下进行疼痛处理。本发明的无菌组合物可用于手术后疼痛处理、战场疼痛处理、意外伤害疼痛处理、或紧急情况下的其它疼痛处理,而没有备选疼痛处理药物治疗如阿片剂的显著副作用。

本发明广泛涉及一种包括磷脂 (PL) 和抗炎药物 (AIP) 的组合物,其中该组合物能够无菌过滤形成过滤除菌的 PL-AIP 组合物。

本发明广泛涉及一种制备组合物的方法,该组合物包括磷脂 (PL), 如磷脂酰胆碱 (PC), 和抗炎药物 (AIP), 如非甾体抗炎药物 (NSAID)、COX-2 抑制剂或其混合物或组合,其可通过过滤除菌,形成用于通过注射给药的无菌 PL-AIP 组合物。该方法包括在足以促进过滤除菌的 pH 范围下,使磷脂与含 NSAID、COX-2 抑制剂或其混合物的缓冲溶液接触的步骤。然后搅拌该溶液,搅拌时间和温度足以形成能够过滤除菌的 PL-AIP 制剂。搅拌时间通常为约 1 分钟-约 60 分钟,优选,约 5 分钟-约 50 分钟,特别是,约 10 分钟-40 分钟,更特别,约 10 分钟-

约 30 分钟，且特别是约 10 分钟-约 20 分钟。温度通常为环境温度或室温，但也可使用约 0℃-约 75℃ 的温度，条件是所述组分在这些温度下稳定。当需要加热时，搅拌温度为室温-约 75℃。然后在适宜挤出压力下，使所得搅拌制剂通过具有足够小孔径的滤器如膜滤器，形成无菌的 PL-AIP 组合物。挤出压力取决于所用的确切滤器，但通常约为大气压到 14 巴或更高。然后调节这些无菌 PL-AIP 制剂至生物学 pH 并作为可注射的组合物贮藏。

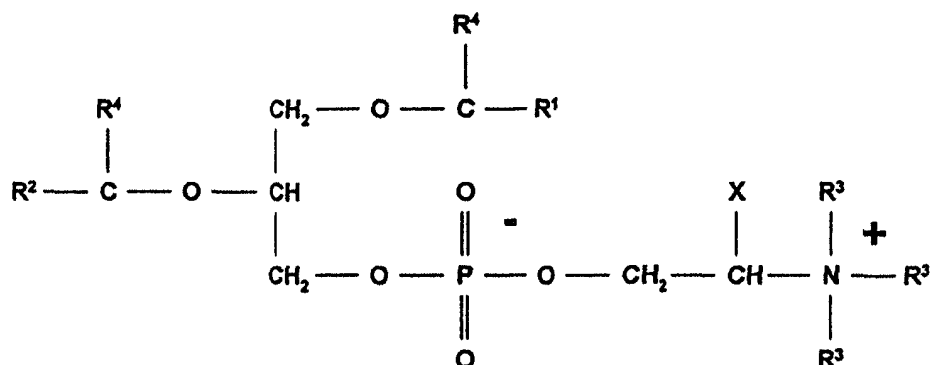
NSAID 和 COX-2 抑制剂是可口服的有效的疼痛缓解剂和抗炎剂。然而，在头部遭受创伤或具有其它头部损伤的无意识患者中，卫生保健专业人员必须经由注射给药。

较之常规 NSAID 或 COX-2 抑制剂或其混合物，磷脂-抗炎药物 (PL-AIP) 制剂是具有较少副作用的药物制剂，GI 毒性降低。因为 PL-AIP 制剂不会损害疏水膜或层，因此 PL-AIP 制剂对于需要这种药物进行慢性病治疗的患者应当更安全。PL-AIP 制剂较之常规 NSAID 还可更迅速通过血脑屏障而被吸收，这是因为 PL 组分在性质上与血脑屏障的疏水特征相似。因此，制备无菌且可静脉内、动脉内、肌内给药或直接给予到组织或损伤部位的 PL-AIP 制剂的方法可用于正接受通气的创伤患者或用于处理意外伤害和战场损伤。

因为溶解度的限制，只有少数 NSAID 被批准用于注射，且它们均不与 PL 复合。当与 PL 复合时，本新方法可使绝大多数 NSAID 非肠道使用，产生更少的副作用，且可更迅速吸收到中枢神经系统、给药的损伤部位或组织部位中。我们已经展示了无菌、可过滤、可注射的 PL-AIP 组合物，如 PC-阿司匹林、PC-吲哚美辛、和 PC-布洛芬的制备，其中 DPPC 是二棕榈酰磷脂酰胆碱。

虽然声处理是优选的搅拌技术，但也可使用其它技术，如高速搅拌、迫使溶液以声速或接近声速通过小喷嘴、或已知密切混合各组分然后减小所形成的微粒大小的其它搅拌技术。

用于本发明的适宜磷脂包括但不限于以下通式的磷脂：



其中 R' 是 H、OH 或 Cl 且 R 是：(a) 具有 1-6 个碳原子的烷基，任选被氨基、烷氨基、二烷氨基或杂环基取代，其中烷氨基和二烷氨基取代基中的烷基具有 1-5 个碳原子且在二烷氨基取代烷基的情况下相同或不同；(b) 卤素；(c) 芳硫基，优选氯取代；(d) 具有 5-7 个碳原子的环烷基氨基；或 (e) 具有 1 或 2 个杂原子的饱和 5 或 6 元含氮杂环基；且 R₁ 和 R₂ 是 8-32 个碳原子的饱和或不饱和取代；R₃ 是 H 或 CH₃，且 X 是 H 或 COOH；且 R₄ 是 =O 或 H₂。也可使用通式的两性离子磷脂的混合物和组合与 NSAID 的混合物和组合。

式(II)两性离子磷脂的例子包括但不限于，磷脂酰胆碱如磷脂酰胆碱(PC)、二棕榈酰磷脂酰胆碱(DPPC)、其它二饱和磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺、磷脂酰肌醇、磷脂酰丝氨酸鞘磷脂或其它神经酰胺、或各种其它两性离子磷脂、含磷脂的油如来源于大豆的卵磷脂油、二肉豆蔻酰磷脂酰胆碱、二硬脂酰磷脂酰胆碱、二亚油酰(linoleoyl)磷脂酰胆碱(DLL-PC)、二棕榈酰磷脂酰胆碱(DPPC)、大豆磷脂酰胆碱(大豆-PC 或 PC_s)和卵磷脂酰胆碱(卵-PC 或 PC_E)。在 DPPC——一种饱和磷脂中，饱和脂族取代 R₁ 和 R₂ 是 CH₃-(CH₂)₁₄，R₃ 是 CH₃ 且 X 是 H。在 DLL-PC——一种不饱和磷脂中，R₁ 和 R₂ 是 CH₃-(CH₂)₄-CH=CH-CH₂-CH=CH-(CH₂)₇，R₃ 是 CH₃ 且 X 是 H。在卵 PC 中，其是不饱和磷脂的混合物，R₁ 主要含有饱和脂族取代(例如，棕榈酸或硬脂酸)，且 R₂ 主要是不饱和脂族取代(例如，油酸或花生四烯酸)。在大豆-PC 中，其除饱和磷脂(棕榈酸和硬脂酸)外是不饱和磷脂的混合物，[油酸、亚油酸和亚麻酸]。优选

的两性离子磷脂包括但不限于，二棕榈酰磷脂酰胆碱、磷脂酰胆碱、或其混合物。

适宜的 NSAID 包括但不限于，丙酸药物诸如非诺洛芬钙 (Nalfon. RTM.)、氟比洛芬 (Ansaid. RTM.)、舒洛芬、苯噻洛芬、布洛芬 (处方 Motrin. RTM.)、布洛芬 (200mg. 非处方药 Nuprin, Motrin 1B. RTM.)、酮洛芬 (Orduis, Oruvall. RTM.)、甲氧萘丙酸 (Naprosyn. RTM.)、甲氧萘丙酸钠 (Aleve, Anaprox, Aflaxen. RTM.)、奥沙普嗪 (Daypro. RTM.) 等；乙酸药物诸如双氯芬酸钠 (Voltaren. RTM.)、双氯芬酸钾 (Cataflam. RTM.)、依托度酸 (Lodine. RTM.)、吲哚美辛 (Indocin. RTM.)、酮咯酸氨丁三醇 (Acular, Toradol. RTM. 肌肉)、和酮咯酸 (口服, Toradol. RTM.) 等；酮类药物诸如萘丁美酮 (Relafen. RTM.)、舒林酸 (Clinoril. RTM.)、托美汀钠 (Tolectin. RTM.) 等；芬那酯类药物诸如甲氯芬那酸钠 (Meclofen. RTM.)、甲芬那酸 (Ponstel. RTM.) 等；昔康类药物如吡罗昔康 (Dolibid. RTM.) 等；水杨酸类药物如二氟尼柳 (Feldene. RTM.)、阿司匹林等；吡唑啉酸类药物如羟保松 (Tandearil. RTM.)、保泰松 (Butazolidin. RTM.) 等；对乙酰氨基酚 (Tylenol. RTM.) 等，或其混合物或组合。

用于本发明的适宜 COX-2 抑制剂包括但不限于，塞来昔布、美洛昔康、双氯芬酸、美洛昔康、吡罗昔康、或新批准的 COX-2 抑制剂、或其混合物或组合。

用于溶解磷脂的适宜溶剂包括但不限于，氯化溶剂如氯仿、二氯甲烷、三氯甲烷、二氯乙烷、三氯乙烷、烷烃如己烷、庚烷、辛烷、或可溶解磷脂的其它溶剂。

通常，NSAID 与两性离子磷脂的重量比为约 1:0.01-约 1:100，优选约 1:0.02-1:50，特别优选约 1:0.1-1:10 且尤其优选约 1:1-约 1:5。用于本发明组合物中的 NSAID 有效量是约 1mg/剂-约 1000mg/剂，这取决于组合物中所用的 NSAID 和磷脂，优选约 50mg/剂-约 1000mg/剂，83mg/剂 (用于 ASA)、或约 100mg/剂、约 200mg/剂、约 400mg/剂、约 500mg/剂、约 600mg/剂、约 800mg/剂和约 1000mg/剂的剂量是特别优

选的。足量磷脂通常为约 0.1mg/剂-约 5000mg/剂的磷脂量，优选约 1mg/剂-2500mg/剂，特别优选 2mg/剂-约 250mg/剂且尤其优选约 2mg/剂-约 100mg/剂。当然，可将本发明 PL-AIP 组合物中 NSAID 或 COX-2 抑制剂的确切用量调整到与 NSAID 和 COX-2 抑制剂中每一种通常所用剂量相对应。

本发明的缔合复合物可按下列美国专利提供的方法制备：US 5,955,451；5,763,422；5,260,287；5,260,284；5,134,129；5,043,329；5,032,464；4,950,658 和 4,918,063，及共同待决的美国专利申请 No.：10/433454；其引入此处作为参考。

本发明的组合物可以是任何所需的可注射形式，包括但不限于，于生物相容介质如水中的混悬液、分散液、溶液或任何其它可注射形式的 PL-AIP 制剂。在本发明中，分散液或混悬液是指可通过足够小孔径的滤器从而产生无菌组合物的 PL-AIP 组合物。

实验部分

一般方法学

在下列实验中，使用的磷脂是二棕榈酰磷脂酰胆碱 (DPPC)。该方法是从将 DPPC 样品溶于玻璃小瓶中的溶剂，如氯仿中开始的。向这些 DPPC 溶剂溶液中加入示踪量放射性标记的 ^3H -DPPC。在氮气下蒸发溶剂以形成磷脂膜。然后通过声处理浴中声处理一定时间而将该磷脂膜重悬于缓冲溶液，如 2.5% 碳酸氢钠，pH 8.2，或具有多种不同 pH 值的 67mM 磷酸盐缓冲液。当制备 PC-NSAID 制剂时，在将缓冲液加入到磷脂膜中前，将 NSAID 溶于缓冲溶液中。在加入 NSAID 缓冲溶液后，将该制剂声处理一定时间，通常为约 10-约 20 分钟，如上所述。然后迫使所得制剂通过 0.2 μm 膜滤器。在闪烁计数器中计数滤液以及未过滤物质中的氘。结果以通过滤器的磷脂百分比表示。

实施例 1

在本实施例中，使 5mM DPPC 溶液和 5mM DPPC/5mM 吲哚美辛 (INDO) 溶液过滤通过 0.2 μm 膜滤器。

按照上面所述，在 2.5% 碳酸氢钠缓冲液，pH 8 中制备溶液。如

图 1 所示, DPPC 制剂没有通过滤器(少于 2%)。然而, 当与 INDO 复合时, DPPC/INDO 制剂很容易地通过了滤器(近 80%)。

实施例 2

在本实施例中, 使 DPPC 溶液、DPPC/INDO 溶液和 DPPC/布洛芬 (IBU) 过滤通过 0.2 μ m 膜滤器。

DPPC/INDO 和 DPPC/IBU 溶液是使用 2.5% 碳酸氢钠缓冲液, pH 8 制备的。如图 2 所示, DPPC 制剂又没有通过滤器(少于 2%), 而 DPPC/INDO 制剂很容易地通过了滤器(近 80%)。然而, DPPC/IBU 制剂没有通过滤器(少于 1%)。

实施例 3

为了测试 DPPC 与布洛芬 (IBU) 的组合是否受 pH 影响, 使用了基于可在宽 pH 值范围进行调节的磷酸盐的缓冲系统。DPPC 制剂是在 pH 5、6、7 或 8.2 的缓冲液中, 及有和没有 IBU 存在的条件下形成。在进行声处理 10 和 20 分钟后将样品过滤。如图 3 和 4 所示, 在高于 6 的 pH 值下, DPPC/IBU 溶液没能很容易地通过滤器, 但在低于 7 的 pH 值下, DPPC/IBU 溶液很容易地通过了滤器。该图还表明声处理时间也可影响通过滤器的物质百分比。在声处理 10 分钟、pH 6 条件下, 少于 50% 的 DPPC/IBU 溶液通过滤器, 而在声处理 20 分钟、pH 6 的条件下, 近 100% 的 DPPC/IBU 溶液通过滤器。在 pH 5 下, 近 100% 的 DPPC/IBU 溶液通过滤器。

实施例 4

有关下两项研究, 测试了改变 DPPC 和布洛芬 (IBU) 浓度的效应。首先, 保持 IBU 浓度恒定在 5mM, 而 DPPC 浓度从 0.5-5mM 变化。如图 5 所示, 如前所述, 几乎没有单独的 DPPC 通过滤器, 但在所有 DPPC 浓度下, 几乎所有 DPPC/IBU 制剂均通过了滤器。其次, 保持 DPPC 浓度恒定在 5mM, 而 IBU 浓度从 1mM-5mM 变化。如图 6 所示, 随着 IBU 量的减少, 复合物通过滤器的能力呈现明显的剂量-依赖性降低。这些结果表明存在临界 IBU 浓度, 这是促进 DPPC/IBU 制剂过滤所需的。IBU 的临界浓度似乎接近等摩尔浓度。

实施例 5

有待测试与 DPPC 形成复合物和过滤能力的另一 NSAID 是阿司匹林 (ASA)。DPPC/ASA 和 DPPC/INDO (用于比较) 制剂是在 2.5 % 碳酸氢钠缓冲液 pH 8 中以等摩尔浓度制备的, 并声处理 20 分钟。如图 7 所示, DPPC/ASA 制剂没有完全通过过滤器, 而 DPPC/INDO 制剂照常通过。

实施例 6

为了测定 DPPC/ASA 复合物是否可在其它 pH 下通过过滤器, 使用具有不同 pH 值的磷酸盐缓冲液制备 DPPC/ASA 制剂。所述制剂均含有 5mM DPPC 和 5mM ASA, 且在 3-8 之间的 pH 值声处理了 20 分钟。如图 8 所示, 在 pH 3.5 和更低条件下, DPPC/ASA 制剂很容易地通过了过滤器。

结论

上述实施例证实当与抗炎药物预-复合或预-缔合, 形成可过滤的磷脂/抗炎药物 (PL-AIP) 制剂时, 磷脂如 PC 可过滤除菌, 其中抗炎药物包括 NSAID、COX-2 抑制剂或其混合物; 当然, 条件是将 pH 调节到允许制剂通过过滤器的值, 且搅拌持续的时间足以形成可过滤的组合物。这种过滤除菌的 PL-AIP 适于静脉内给药、动脉内给药、局部给药或直接给药到静脉、动脉、组织、和损伤处, 其中在非肠道给药前, 将含 PC-AIP 微粒的滤液 pH 调节至 7.4。

此处引证的所有参考文献均引入此处作为参考。当已经充分且完全描述了本发明时, 应了解, 在本发明权利要求的范围内, 可以除特定描述以外的其它方式实施本发明。虽然已经参考优选实施方案公开了本发明, 但通过阅读本说明书, 本领域技术人员可认识到在不背离上面所述以及之后权利要求所要求保护的范围和精神的前提下, 可对本发明进行改变和改进。

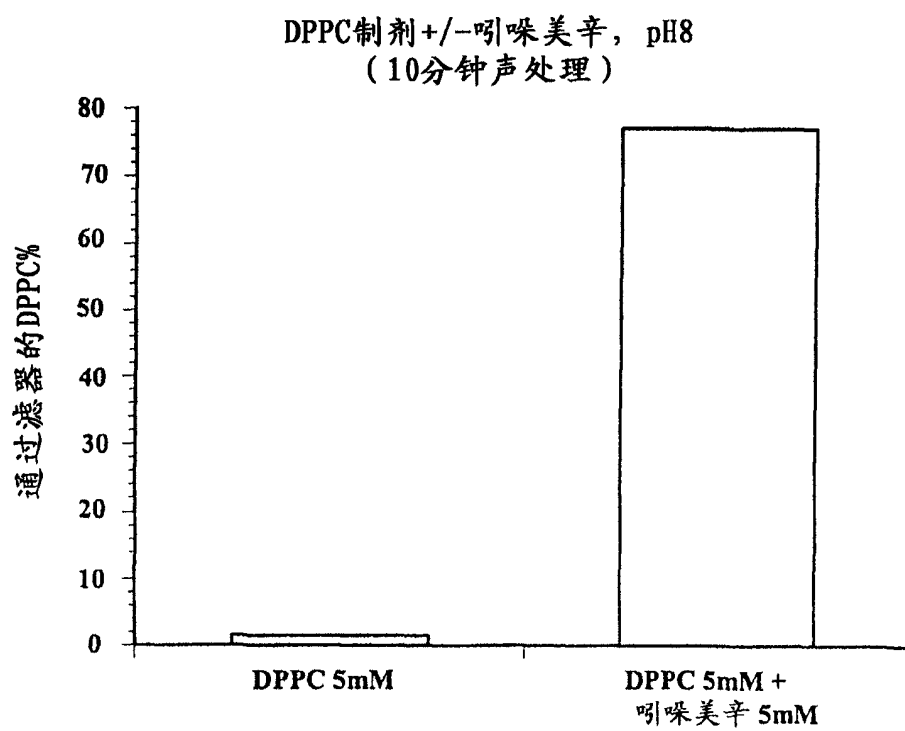


图1

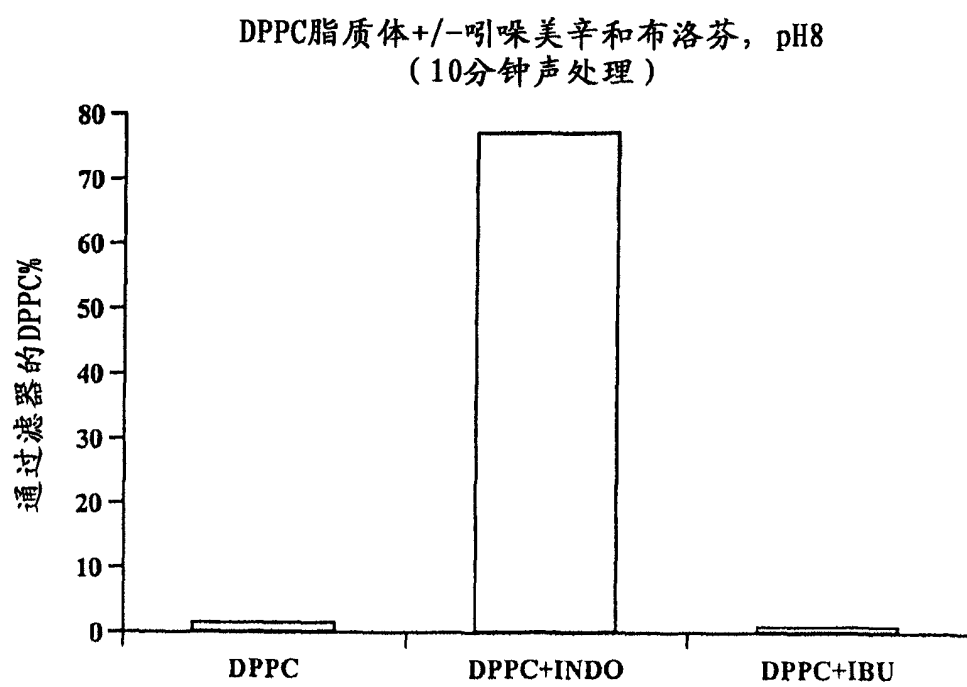


图 2

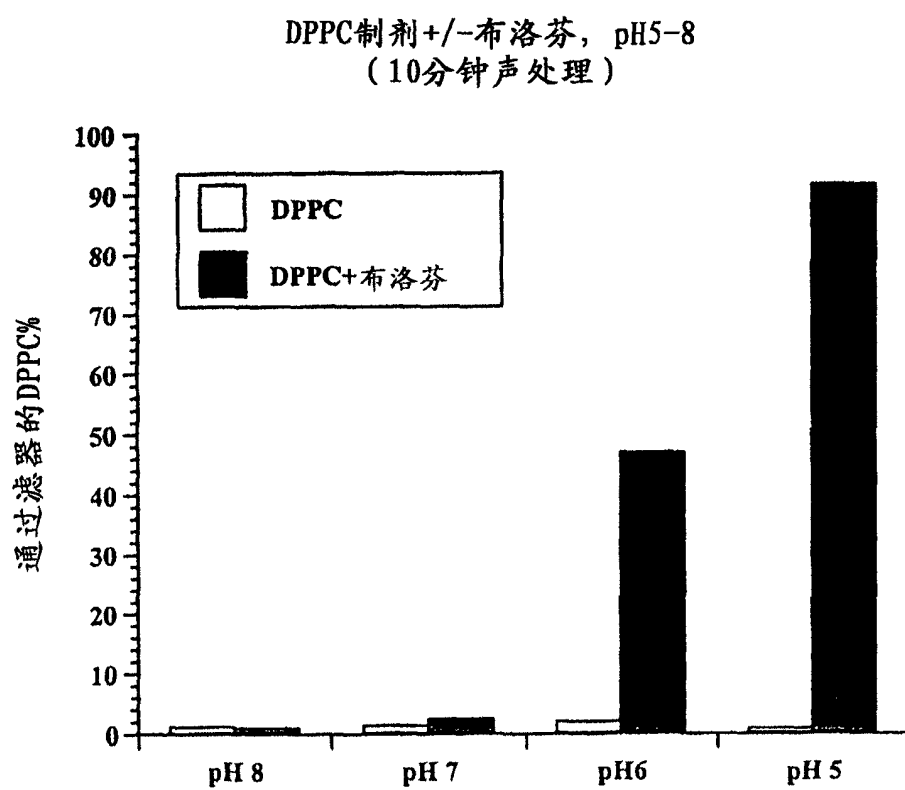


图 3

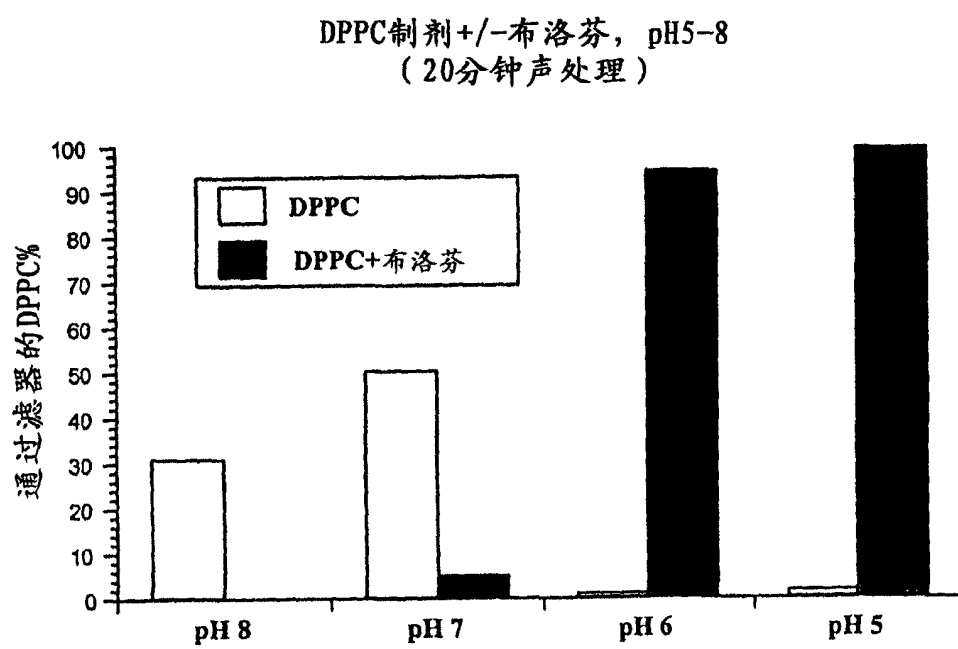


图 4

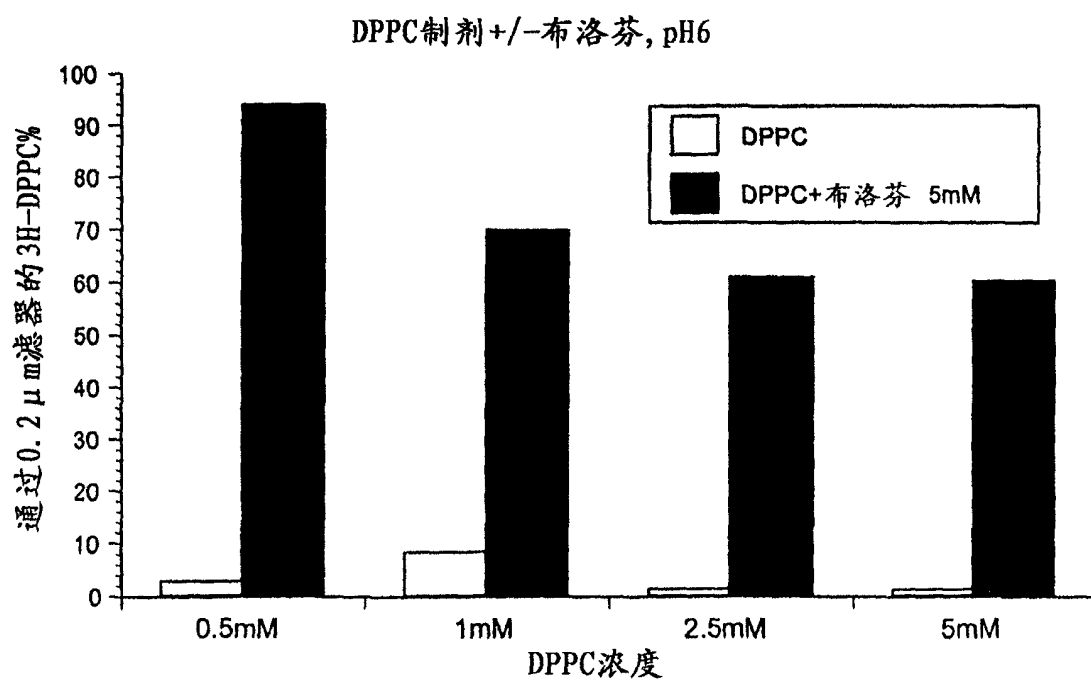


图5

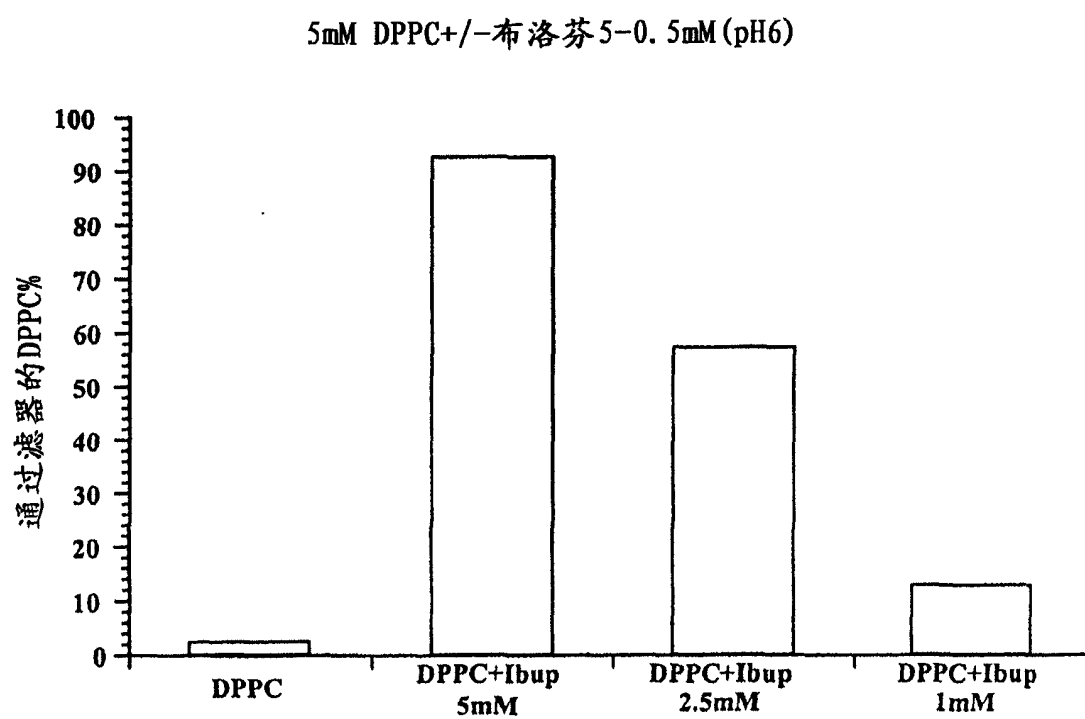


图 6

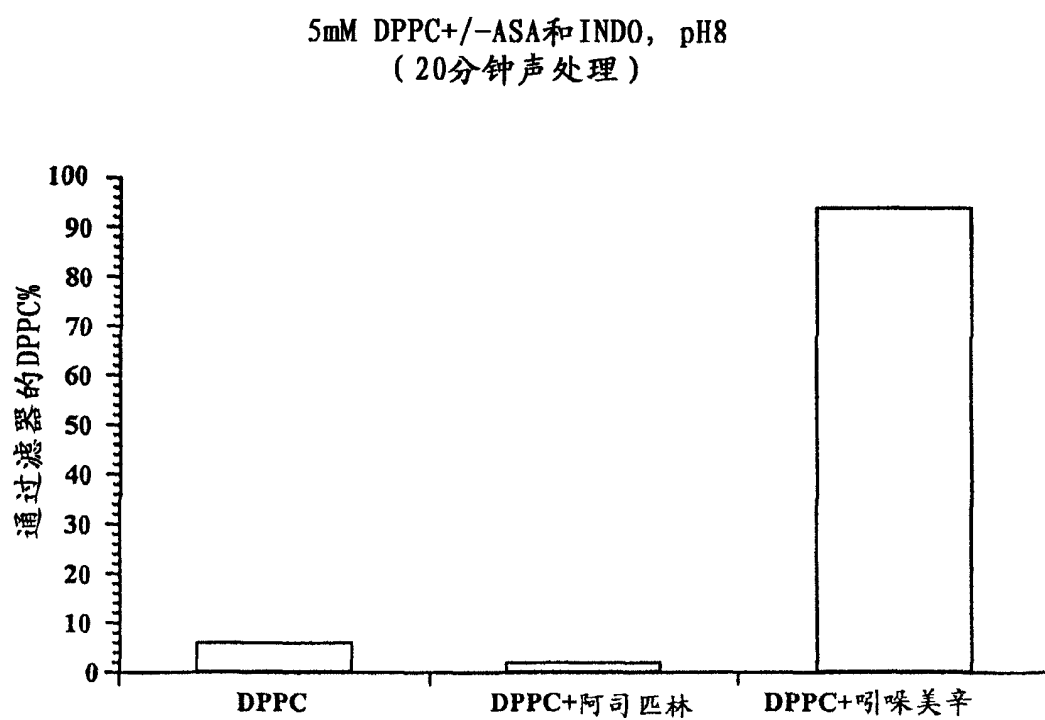


图7

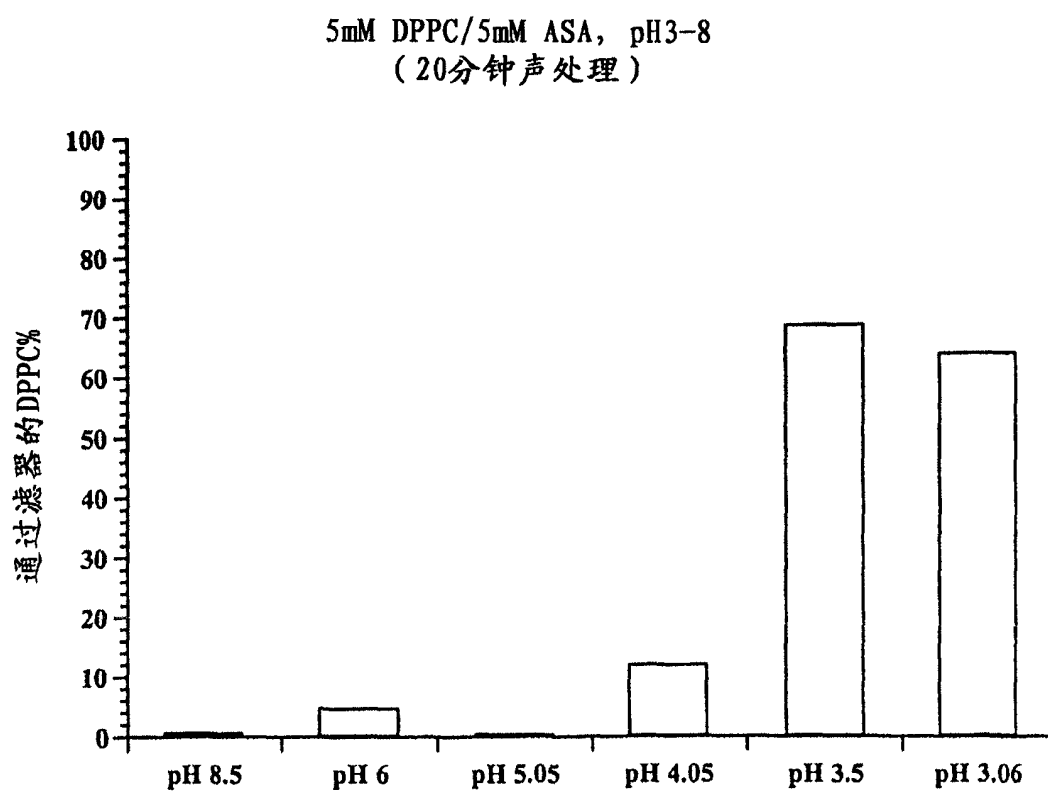


图 8