



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1514726 B

(45) 授权公告日 2010.10.06

(21) 申请号 02811498.1

(22) 申请日 2002.05.31

(30) 优先权数据

01113792.4 2001.06.06 EP

(85) PCT申请进入国家阶段日

2003.12.08

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2002/005958 2002.05.31

(87) PCT申请的公布数据

W002/098413 EN 2002.12.12

(73) 专利权人 霍夫曼-拉罗奇有限公司

地址 瑞士巴塞尔

(72) 发明人 K·梅德 L·C·沙伊布勒

H·斯特芬

(74) 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任

公司 11021

代理人 王旭

(51) Int. Cl.

A61K 31/365(2006.01)

A61K 47/12(2006.01)

A61P 3/04(2006.01)

(56) 对比文件

WO 9933450 A, 1999.07.08, 说明书第11页.

WO 0009122 A, 2000.02.24, 实施例2.

EP 0465423 A, DERWENT 摘要.

WO 0119378 A, 2001.03.22, DERWENT 摘要.

WO 0119340 A, 2001.03.22, 说明书第1、4、5页, 权利要求1、3.

审查员 豆波建

权利要求书 2 页 说明书 11 页 附图 1 页

(54) 发明名称

新型药物组合物

(57) 摘要

本发明涉及药物组合物。更具体地, 本发明涉及一种固体药物组合物, 其包括 a) 一种在 $\geq 37^\circ\text{C}$ 时为固体的药物活性化合物和 b) 一种脂肪酸或脂肪酸盐或脂肪酸和脂肪酸盐的混合物, 其特征在于当与水溶液接触时来源于 a) 和 b) 的组分显示它们的熔点降低至 $\leq 37^\circ\text{C}$ 。

1. 一种固体药物组合物,其由下列组分组成
 - a) 奥利司他,和
 - b) 一种脂肪酸或脂肪酸盐或脂肪酸和脂肪酸盐的混合物,其中所述脂肪酸或脂肪酸盐选自月桂酸,肉豆蔻酸,棕榈酸,和油酸,和 / 或其盐,和
 - c) 任选另外的药用赋形剂,其特征在于当与水溶液接触时 a) 和 b) 的组分显示它们的熔点降低至 $\leq 37^{\circ}\text{C}$,其中水溶液的 pH 为 ≤ 8 .
2. 按照权利要求 1 的组合物,其中所述水溶液是口腔液体或胃液。
3. 按照权利要求 1 的组合物,其中所述脂肪酸或脂肪酸盐或脂肪酸和脂肪酸盐的混合物选自月桂酸,肉豆蔻酸,和棕榈酸,和 / 或其盐。
4. 按照权利要求 3 的组合物,其中所述脂肪酸或脂肪酸盐或脂肪酸和脂肪酸盐的混合物选自月桂酸或肉豆蔻酸和 / 或其盐。
5. 按照权利要求 1 的组合物,其中所述脂肪酸盐是一种铵盐,二(2-羟乙基)铵盐,二乙醇铵盐,三乙醇铵盐,钠盐,钾盐,镁盐或钙盐。
6. 按照权利要求 5 的组合物,其中所述脂肪酸盐是钠盐或钾盐。
7. 按照权利要求 1 的组合物,其中每 1mg 奥利司他使用 0.05mg-20mg 脂肪酸或 0.05mg-20mg 脂肪酸盐或 0.05mg-20mg 脂肪酸与脂肪酸盐的混合物。
8. 按照权利要求 7 的组合物,其中每 1mg 奥利司他使用 0.5mg-2mg 脂肪酸或 0.5mg-2mg 脂肪酸盐或 0.5mg-2mg 脂肪酸与脂肪酸盐的混合物。
9. 按照权利要求 1 的组合物,其包含 10-240mg 奥利司他。
10. 按照权利要求 9 的组合物,其包含 30-120mg 奥利司他。
11. 按照权利要求 10 的组合物,其包含 40,60,80,100,或 120mg 奥利司他。
12. 按照权利要求 10 的组合物,其包含 60-120mg 奥利司他和 20mg-100mg 脂肪酸或脂肪酸盐或脂肪酸与脂肪酸盐的混合物。
13. 按照权利要求 12 的组合物,其包含 120mg 奥利司他和 60mg 脂肪酸或脂肪酸盐或脂肪酸与脂肪酸盐的混合物。
14. 按照权利要求 13 的组合物,其包含一种或多种药用赋形剂,其选自甘露醇,乳糖,HPMC,滑石,山梨糖醇,聚乙烯吡咯烷酮,卵磷脂,三肉豆蔻精,聚乙二醇,蔗糖酯,多氧乙基醚,聚氧乙烯硬脂酸酯,和二甲基硅氧烷。
15. 按照权利要求 14 的组合物,其包含一种蔗糖酯和 / 或乳糖作为药用赋形剂。
16. 按照权利要求 9 的组合物,其包含 10-240mg 奥利司他,0.5-2000mg 的脂肪酸或脂肪酸盐或脂肪酸与脂肪酸盐的混合物,5-200mg 蔗糖棕榈酸酯。
17. 按照权利要求 16 的组合物,其包含 1.5g 乳糖。
18. 权利要求 1 的组合物,其用于治疗 and 预防肥胖症。
19. 一种用于制备按照权利要求 1 至 17 中任何一项的组合物的方法,其包括将一种权利要求 1 中定义的奥利司他与一种脂肪酸或脂肪酸盐或脂肪酸和脂肪酸盐的混合物,和任选地,或者更多的药用稀释剂和 / 或载体混合,其中所述脂肪酸或脂肪酸盐选自月桂酸,肉豆蔻酸,棕榈酸,和油酸,和 / 或其盐。
20. 用于治疗肥胖症的试剂盒,所述试剂盒组成为单位剂量形式的第一组分和第二组

分,其中所述第一组分是一种奥利司他,所述第二组分是一种脂肪酸或脂肪酸盐或脂肪酸和脂肪酸盐混合物,其中所述脂肪酸或脂肪酸盐选自月桂酸,肉豆寇酸,棕榈酸,和油酸,和 / 或其盐,其中当与水溶液接触时,第一组分和第二组分显示熔点降低至 $\leq 37^{\circ}\text{C}$,其中水溶液的 pH 为 ≤ 8 。

21. 按照权利要求 1 至 17 中任何一项的组合物在制备用于治疗 and 预防肥胖症的药物中的用途。

22. 权利要求 1 所定义的奥利司他和一种脂肪酸或脂肪酸盐或脂肪酸和脂肪酸盐的混合物,其用于治疗 and 预防肥胖症,其中所述脂肪酸或脂肪酸盐选自月桂酸,肉豆寇酸,棕榈酸,和油酸,和 / 或其盐。

新型药物组合物

[0001] 本发明涉及药物组合物。更具体地,本发明涉及一种固体药物组合物,其包括 a) 一种具有 $\geq 37^{\circ}\text{C}$ 熔点的固体药物活性化合物和 b) 一种脂肪酸或脂肪酸盐或脂肪酸和脂肪酸盐的混合物,其特征在于当与一种水溶液接触时来源于 a) 和 b) 的组分显示它们的熔点降低至 $\leq 37^{\circ}\text{C}$ 。

[0002] 许多药物活性化合物在生物环境中显示低溶解度和低溶解速率。实例包括环孢霉素,硝苯地平,利托那韦,灰黄霉素,泛醌,达那唑,卤泛群和奥利司他(tetrahydrolipstatin)。由于药物活性组合物的低溶解度和低溶解速率,只有某一比例的药物分子从晶体溶解出来。与是否期望系统作用(需要药物吸收)或局部效应(在GIT道的腔内)无关,在大多数情形下未溶解的药物晶体不显示或显示非常有限的药物活性。由于活性化合物的低溶解作用,不得不施用更高的剂量,其可能导致增大副作用的危险。另外,已经发现食物的存在可能很大程度上影响化合物的溶解,吸收和活性。例如,与禁食状态相比在进食状态中 α -生育酚-烟酸的生物药效率提高了 28 倍(William N. Charman, Christopher J. H. Porter, Sabena Mithani, Jennifer B. Dressman:食物对药物吸收的影响的物理化学与生理学机理:脂类和 pH 的作用 J. Pharm. Sci. :86, 269-282(1997))。其它实例包括达那唑,卤泛群和阿维 A 酯。对于本领域的那些技术人员很明显的是食物对药物溶解的高度影响导致药物不可预见的性能。然而,为了获得对于药效的理想浓度和避免由于过量用药的毒性作用,小的药物溶解变化是必需的。如果可以获得可靠的药物动力学曲线才能接受药物活性化合物。

[0003] 已广泛认识到需要开发给药系统来克服药物溶解的大的变化。方法包括开发固态分散体(“固溶体”(A. T. M. Serajuddin:几乎水不溶性药物的固体分散体:早期预测,随后问题和最近的突破 J. Pharm. Sci. 88, 1058-1066(1999))。该方法的主要缺点是过饱和固态分散体的热力学不稳定性,其可能导致结晶过程,导致溶解速率降低和不可预见的生物药效率。

[0004] 另一种减小食物作用影响的方法是通过湿磨法生产药物纳米颗粒(美国专利号 4,540,602 和 5,145,684)或高压均化(High Pressure Homogenization)(美国专利号 5,858,410)。然而,缺点包括产品被源于研磨过程的磨料污染。此外,两种方法都需要悬浮液的存在并且初产物是纳米悬浮液而不是干燥的纳米颗粒。防止由于聚集或奥斯特瓦尔德熟化导致粒径的增大是非常有挑战性的。亚微米(submicrometer)尺寸颗粒的稳定经常需要通过干燥或低温干燥过程去除先前加入的悬浮液,而这会增加时间和成本。其它缺点包括湿磨法中的长处理时间(数小时至数天)和在高压均化过程中温度提高和可能形成自由基(R. Lander, W. Manger, M. Scouloudis, A. Ku, C. Davis, A. Lee:Gaulin 匀化:机理研究, Biotechnol. Prog. 16, 80-15(2000))。药物修饰的改变也不得不被认为是研磨过程的一个结果。

[0005] 必须紧记由于增大了表面积无定形药物分子和药物纳米颗粒比未处理的材料降解更快。

[0006] 其它方法包括给药溶解的药物活性化合物。然而,因为在溶解状态中的降解过程

比晶态发生得更快,该方法可导致与活性化合物化学稳定性相关的问题。

[0007] 例如,脂酶抑制剂分子奥利司他(tetrahydrolipstatin),或结构相关化合物,例如在W000/40569中描述的2-氧基-4H-3,1-苯并噁嗪-4-酮,或2-氧代酰胺三酰基甘油类似物(S. Kotsovolou, A. Chiou, R. Verger, G. Kokotos;二-2-氧代酰胺三酰基甘油类似物:一个新类别的有效的人胃脂酶抑制剂, J. Org. Chem., 66, 962-967 (2001)) 是在储存过程中可以通过不同机制降解的分子。众所周知降解速率很大程度上取决于活性化合物的物理化学状态。通常,药物晶体与无定形或液态的药物分子相比具有更高的化学稳定性。因此,为了良好的储存稳定性理想的是将药物分子以结晶形式包括在给药系统中。然而同样众所周知的是在大多数情形中药物活性是与高度可变的物理化学状态相关,例如溶解的或熔化的分子。因此,从药物活性这点来看,药物分子必须以溶解的形式给予或在体内转变为溶解的形式。

[0008] 必须考虑稳定性以及活性方面。因此,开发一种释放溶解药物、装载药物晶体的载体是最理想的情形。对于水溶性药物(例如抗坏血酸)该概念是容易实现的。然而,几乎水不溶性药物的原位转化仍是一个挑战。

[0009] 令人惊奇地已经发现在模拟生理环境的条件下脂肪酸和/或脂肪酸盐与药物活性化合物,优选亲脂化合物,一起转变为液滴。pH值发挥关键作用,其将部分脂肪酸盐转变为质子化脂肪酸。质子化脂肪酸降低某些亲脂药物活性化合物的熔点,例如脂酶抑制剂如奥利司他,并且能够溶解足够数量的药物活性化合物。由于化合物之间的低共熔相互作用,亲脂药物活性化合物,例如具有43°C熔点的奥利司他和脂肪酸的熔点都降低至体温之下(< 37°C)。因此,尽管它们的(单独的)熔点可超过体温,亲脂药物活性化合物,例如奥利司他和脂肪酸是以液相释放。

[0010] 因此,本发明涉及一种固体药物组合物,其包括

[0011] a) 一种具有 $\geq 37^{\circ}\text{C}$ 熔点的固体药物活性化合物和

[0012] b) 一种脂肪酸或脂肪酸盐或脂肪酸和脂肪酸盐的混合物,和

[0013] c) 任选其它的药用赋形剂,

[0014] 其特征在于当与水溶液接触时 a) 和 b) 的组分显示它们的熔点降低至 $\leq 37^{\circ}\text{C}$ 。

[0015] 附图:

[0016] 图1:不同pH值下(37°C)奥利司他/月桂酸钠水分散体的光学显微镜照片。

[0017] 图2:将通过脂肪酸盐(2mg)稳定的奥利司他(4mg)悬浮液转移至5ml 10%水包油乳状液(pH值4.5;油组分:分别为橄榄油和乳油)。分散体进行预定时间段的立式混合(end-over end mixing)。通过冷冻离心分离油相并通过HPLC测定油相中奥利司他的含量。为了比较,还对来源于XENICAL[®]颗粒的混悬液进行适当的实验。

[0018] 本发明提供能够在口服摄取后将活性组分从具有活性组分 $\geq 37^{\circ}\text{C}$ 熔点的固态转变为被释放的液态。该组合物的制备排除了其它配制方法的缺点,如:

[0019] - 形成过饱和组合物(如在“固溶体”中)

[0020] - 用来破裂颗粒的高机械能,其可导致磨料污染(如通过湿磨法,高压均化)和/或形成自由基

[0021] - 由于加工导致不同的药物多晶型物或假多晶型物(pseudopolymorphs)

[0022] - 由于活性化合物的液体/半液体形态导致降解速率的增大

[0023] 将活性化合物原位转化为液态结合了药物晶体（无药物增溶作用，无过饱和，没有由于颗粒破裂而导致自由基的形成，保持的粒径）良好的储存稳定性和以液态释放活性分子的组合物的优势。

[0024] 在本发明中本文使用的术语“药用的”代表从毒性的观点来看可接受的缓冲液或盐类。

[0025] 本文使用的术语“药用盐”代表脂肪酸与有机或无机碱如氢氧化铵，氢氧化二乙醇铵，氢氧化三乙醇铵，氢氧化（羟乙基）铵，氢氧化钠，氢氧化钾等的盐。对于本发明的组合物提及的药用脂肪酸盐是钠，钾，镁和钙盐，优选钠和钾盐。

[0026] 术语“药物活性化合物”指低水溶性的分子。优选药物活性化合物为一种亲脂化合物，更优选一种脂酶抑制剂，最优选奥利司他。

[0027] 术语“脂肪酸”包括一种单一脂肪酸以及如下定义的一种或多种脂肪酸的混合物。

[0028] 术语“脂肪酸盐”包括一种单一脂肪酸盐以及如下定义的一种或多种脂肪酸盐的混合物。

[0029] 如本文所定义，术语“亲脂化合物”代表在有机溶剂中可溶解的化合物。虽然适合在此使用的化合物在水中具有最小的溶解度，它们在有机溶剂中的溶解度要大得多。通常，亲脂化合物在有机溶剂中的溶解度应该足够高以在有机溶剂中制备至少 1% 的化合物溶液。

[0030] 在低于 pH 8 的水相中组合物的熔点比每种单个组分的熔点低，在那个意义上，组合物显示“低共熔行为”。

[0031] “亲脂化合物”可以是任何在口服组合物中所需要的亲脂药物活性化合物，只要化合物满足上述的溶解度要求。

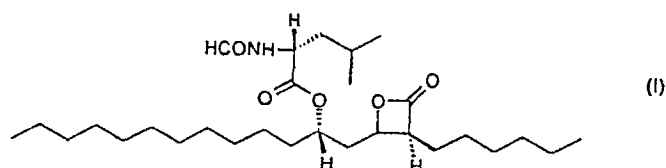
[0032] 在本发明的一个优选实施方案中，药物活性组合物具有 $\geq 37^{\circ}\text{C}$ 的熔点。

[0033] 药物活性化合物其特征低溶解度。优选药物活性化合物是一种亲脂化合物，例如奥利司他。这些化合物的实例是抗生素，亲脂维生素和它们的衍生物，和脂酶抑制剂如奥利司他。

[0034] 术语“脂酶抑制剂”指能够抑制脂酶，例如胃和胰脂酶作用的化合物，如奥利司他。

[0035] 奥利司他 (tetrahydrolipstatin) 是一个众所周知的脂酶抑制剂实例 (式 (I))。

[0036]



[0037] 奥利司他用于控制和防止肥胖症和血脂过多。参见 1986 年 7 月 1 号颁发的美国专利号 4,598,089，其还公开了制备奥利司他的方法。在欧洲专利申请公开号 185,359,189,577,443,449,和 524,495 中公开了制备奥利司他的另外方法。

[0038] 其它脂酶抑制剂包括一类通常称为 panclicins 的化合物。Panclicins 是奥利司他的类似物 (Mutoh 等, *J. Antibiot.*, 47(12):1369-1375(1994))。另外，术语“脂酶抑制剂”还指已经在国际专利申请 W000/40569 (Alizyme Therapeutics Ltd.) 中描述的 2-氧-4H-3,1-苯并噁嗪-4-酮，例如 2-癸氧基-6-甲基-4H-3,1-苯并噁嗪-4-酮，6-甲基-2-十四

烷氧基-4H-3,1-苯并噁嗪-4-酮,和2-十六烷氧基-6-甲基-4H-3,1-苯并噁嗪-4-酮(2-hexadecyloxy-6-methyl-4H-3,1-benzoxazin-4-one)以及其它例如在国际专利申请W001/32616, W001/32669和W001/32670中描述的氧杂环丁烷酮(oxetanones)。最优术语“脂酶抑制剂”指奥利司他。

[0039] 优选的组合物在pH值为8的水溶液中有低共熔行为。此种溶液的一个实例是口腔液体或胃液。

[0040] 在本发明另一个优选实施例中,术语“脂肪酸或脂肪酸盐或脂肪酸和脂肪酸盐的混合物”指 C_8-C_{24} ,优选 $C_{12}-C_{18}$ 的饱和和不饱和脂肪酸及其盐。上述术语还指二羧酸及其盐。对应的脂肪酸盐可选自对应的铵盐,二(2-羟乙基)铵盐,二乙醇铵盐,三乙醇铵盐,钠盐,钾盐,镁盐和钙盐,优选对应的钠或钾盐,最优选对应的钠盐。

[0041] 脂肪酸,脂肪酸盐及其混合物在本领域是已知的和可商购的(DMSmall:Handbook of lipid research. Vol. 4, Plenum Press New York, 1986; Fatty acid sources: Aldrich, Sigma, Fluka, Karlshamns, Indofine, Cognis, Croda)。可以按照本领域已知的方法,例如干混合,加或不加溶剂熔化等进行脂肪酸混合物,脂肪酸盐混合物和脂肪酸与脂肪酸盐的混合物的制备。

[0042] 在本发明的一个优选实施方案中,脂肪酸或脂肪酸盐或脂肪酸与脂肪酸盐的混合物可选自 C_8-C_{24} ,优选 $C_{12}-C_{18}$ 的饱和脂肪酸及其盐,例如选自月桂酸,肉豆蔻酸,棕榈酸,硬脂酸,花生酸和二十二烷酸;更优选月桂酸,肉豆蔻酸和棕榈酸,最优选月桂酸或肉豆蔻酸及其盐。

[0043] 在本发明的一个优选实施方案中,脂肪酸或脂肪酸盐或脂肪酸与脂肪酸盐的混合物可选自 C_8-C_{24} ,优选 $C_{12}-C_{18}$ 的单或多不饱和脂肪酸及其盐,例如选自棕榈油酸,油酸,反油酸,芥酸,亚油酸, γ -亚油酸, α -亚油酸和花生四烯酸,优选油酸或亚油酸及其盐。

[0044] 另外,脂肪酸或脂肪酸盐或脂肪酸与脂肪酸盐的混合物可选自 C_5-C_{14} 的二羧酸,例如戊二酸,己二酸,庚二酸,辛二酸,壬二酸,癸二酸,十二烷二酸,十四烷二酸和/或其盐。

[0045] 如上所述脂肪酸(或对应的盐)可包括一种单一脂肪酸(或对应的盐)以及两种或多种脂肪酸(或对应的盐)的混合物。

[0046] 对应的脂肪酸盐可以是铵盐,二(2-羟乙基)铵盐,二乙醇铵盐,三乙醇铵盐,钠盐,钾盐,镁盐或钙盐,优选钠盐或钾盐。

[0047] 药物活性化合物和脂肪酸或脂肪酸盐或脂肪酸与脂肪酸盐的混合物之间的优选比率(w/w)如下:组合物可包含每1mg药物活性化合物使用0.05mg-20mg脂肪酸或0.05mg-20mg脂肪酸盐,或者0.05mg-20mg脂肪酸与脂肪酸盐的混合物。优选组合物包含每mg药物活性化合物使用0.5mg-2mg脂肪酸或0.5mg-2mg脂肪酸盐,或者0.5mg-2mg脂肪酸与脂肪酸盐的混合物。该组合物中优选的药物活性组合物是一种脂酶抑制剂,最优选奥利司他。

[0048] 如果除了一种脂酶抑制剂的作用之外必须实现另外的胃脂酶抑制,更多量的脂肪酸/脂肪酸盐是可取的。这通过提供另外的脂肪酸或脂肪酸盐或至少一种脂肪酸和至少一种脂肪酸盐的混合物来另外抑制胃脂酶在本领域是已知的,并且已在例如欧洲专利申请号901,792和德国专利申请号3,217,071中描述。在该情形中脂酶抑制剂和脂肪酸或脂肪酸盐和脂肪酸盐混合物的比率可变成高达1:20(w/w)。

[0049] 对于上述的脂酶抑制剂,例如奥利司他,优选组合物包括 10-240mg,更优选 40-120mg,例如 40, 60, 80, 100 或 120mg。

[0050] 特别优选的组合物包括 60-120mg 奥利司他和 30-100mg 脂肪酸或脂肪酸盐或脂肪酸与脂肪酸盐的混合物。例如一种上述定义的组合物可包括 120mg 奥利司他和 60mg 脂肪酸或脂肪酸盐或脂肪酸与脂肪酸盐的混合物。

[0051] 每剂量单位的上述药物组合物可获得药物活性分子的日剂量,或可含有部分日剂量,如三分之一剂量。备选地,每剂量单位可含有化合物中一种的全部剂量和其它化合物的部分剂量。在该情形中患者将每日服用组合剂量单位的一种,和只含有另一种化合物的一个或多个单位。

[0052] 优选以分开剂量每日两至三次口服给药 30-800mg 奥利司他。优选其中对患者每日给药 120-240mg,最优选 180mg 的脂酶抑制剂,优选以分开剂量每日两次或特别是三次给药。通常,优选脂酶抑制剂必须在摄食含脂肪的膳食大约 1 或 2 小时内给药。通常,对于给药如上定义的脂酶抑制剂优选对有很强肥胖症家族历史或达到 25 或更大体重指数 (bodymass index) 的人实施治疗。

[0053] 可将本发明的组合物以常规口服组合物,如片剂,包衣片剂,硬和软明胶胶囊,乳剂或混悬液施用于人。可用于片剂,包衣片剂,糖衣丸 (dragee),硬明胶胶囊和香囊 (sachet) 的载体实例是乳糖,其它糖和糖醇如山梨糖醇,甘露醇,麦芽糖糊精或其它填料;表面活性剂如十二烷基硫酸钠, Brij 96,吐温 80 或蔗糖酯;崩解剂如羟基乙酸淀粉钠,玉米淀粉或其衍生物;聚合物如聚乙烯吡咯烷酮 (povidone),交联聚乙烯吡咯烷酮;润滑剂如滑石;硬脂酸或其盐等。此外,药物制剂可含有防腐剂,增溶剂,稳定剂,润湿剂,乳化剂,甜味剂,着色剂,调味剂,用于改变渗透压的盐,缓冲液,包衣剂和抗氧化剂。它们还可含有其它有治疗价值的物质。配方可以方便地以单位剂量的形式存在,并且可以通过制药领域中任何已知的方法制备。

[0054] 特别是,上述组合物可包括一种或多种药用赋形剂,其选自甘露醇,乳糖,HPMC,滑石,山梨糖醇,聚乙烯吡咯烷酮,卵磷脂,三肉豆蔻精 (trimyrastine),聚乙二醇 (polyethyleneglycol),蔗糖酯,多氧乙基醚 (polysorbate),聚氧乙稀硬脂酸酯 (polyoxethylenestearate),和二甲基硅氧烷 (dimethicon),优选蔗糖酯,例如蔗糖棕榈酸酯和 / 或乳糖。

[0055] 口服剂量形式是优选用于本发明的组合物,并且这些是已知适于这样给药的药物形式,例如片剂,胶囊或香囊。药用赋形剂 (稀释剂和载体) 在药剂师领域是已知的。片剂可以从下列组分的混合物形成:活性化合物与填料,例如磷酸钙;崩解剂,例如玉米淀粉,润滑剂,例如硬脂酸镁;粘合剂,例如微晶纤维素或聚乙烯吡咯烷酮和其它本领域已知允许通过已知方法将混合物压片的任选组分。同样,胶囊,例如硬和软明胶胶囊,其包含加或不加外加赋形剂的活性化合物,可以通过已知方法制备。可以使用已知方法配制胶囊的含量以便提供活性化合物的持续释放。例如,片剂和胶囊可方便地各自含有如上所述的药物活性化合物和脂肪酸或脂肪酸盐或脂肪酸和脂肪酸盐的混合物的剂量。

[0056] 口服剂量形式可以是一种可咀嚼的片剂,其含有 10-240mg 奥利司他,0.5-2000mg 脂肪酸或脂肪酸盐或脂肪酸盐与脂肪酸的混合物,5-200mg 蔗糖棕榈酸酯和任选地 1.5g 乳糖。

[0057] 在本发明的组合物中,如果需要活性化合物可与其它相容的药理活性组分结合。任选地维生素添加物可以与本发明的化合物一起给药。

[0058] 本发明还涉及一种制备如上所述组合物的方法,包括将一种药物活性化合物其与脂肪酸或脂肪酸盐或脂肪酸盐与脂肪酸的混合物以及一种或多种药用稀释剂和 / 或载体混合。

[0059] 本发明还提供上述组合物在制备治疗和预防肥胖症的药物中的用途。另外,提供用于治疗 and 预防肥胖症的上述组合物。

[0060] 另外,本发明涉及一种对需要该治疗的人治疗肥胖症方法,其包括对人施用一种如上定义的药物活性化合物和脂肪酸或脂肪酸盐或脂肪酸和脂肪酸盐以及任选地其它的药用赋形剂的混合物。

[0061] 本发明还涉及如上定义的组合物在治疗和预防肥胖症中的用途。

[0062] 本发明的另一个实施方案涉及一种用于制备如上定义的组合物的方法,包括将权利要求 1 中定义的药物活性化合物与脂肪酸或脂肪酸盐或脂肪酸和脂肪酸盐的混合物,以及任选地或者更多的药用稀释剂和 / 或载体混合。

[0063] 此外本发明涉及一种用于治疗肥胖症的试剂盒,所述试剂盒包括单位剂量形式的第一组分和第二组分,其中所述第一组分是一种脂酶抑制剂,所述第二组分是一种脂肪酸或脂肪酸盐或脂肪酸和脂肪酸盐混合物。

[0064] 另一个实施方案涉及上述定义的组合物在制备用于治疗 and 预防肥胖症的药物中的应用,和一种对需要该治疗的人治疗肥胖症方法,其包括对人给药治疗有效量的如上定义的脂酶抑制剂和脂肪酸或脂肪酸盐或脂肪酸和脂肪酸盐的混合物。本发明还涉及用于治疗 and 预防肥胖症的如上定义的脂酶抑制剂和脂肪酸或脂肪酸盐或脂肪酸和脂肪酸盐的混合物。

[0065] 参照下列实施例将更好地理解本发明,所述实施例举例说明而不是限制本文描述的本发明。

实施例

[0066] 一般说明:在实施例中使用的所有化合物都是商购的。混合物的熔点是通过 DSC(差示扫描量热计)和热平台显微镜检查法(hot stage microscopy)。

[0067] 实施例 1:奥利司他 / 脂肪酸盐

[0068]

组合物 I	
辛酸钠(Sodium caprylate)	40 mg
奥利司他	40 mg
磷酸盐缓冲液 (Sörensen), pH 7.4	1 ml

[0069] 上述组合物由 37°C 水溶液 (pH < 8) 中的奥利司他 / 脂肪酸液滴组成。没有可检测到的结晶。

[0070] 实施例 2: 奥利司他 / 脂肪酸盐

[0071]

组合物 II	
月桂酸钠	50 mg
奥利司他	100 mg
水	3 ml

[0072] 通过在 37°C 水中混合组分形成悬浮液。用 0.1N HCl 逐步调整 pH 值。通过光学显微镜检查法研究样品并获得下列结果 (图 1)。

[0073] a) > pH 9.4 : 只有奥利司他晶体

[0074] b) pH 8.54 : 奥利司他晶体和脂肪酸 / 奥利司他液滴

[0075] c) < pH 8.15 : 只有脂肪酸 / 奥利司他液滴

[0076] 减小 pH 值导致奥利司他 / 月桂酸 / 月桂酸钠液滴的形成。在 8.15 和更低的 pH 值下, 所有的奥利司他分子以它们的液体形态存在。

[0077] 水中奥利司他 / 脂肪酸的 DSC (差示扫描量热计) 说明在 pH < 8 的水溶液中奥利司他 / 月桂酸月桂酸钠的熔点转变至 32°C。

[0078] 实施例 3: 奥利司他 / 脂肪酸盐

[0079]

组合物 III	
油酸钠	50 mg
奥利司他	100 mg
水	3 ml

[0080] 在 37°C 水中混合组分。在用 0.1N HCl 调整 pH 值至 pH7, 奥利司他晶体消失而形成奥利司他 / 油酸液滴。

[0081] 实施例 4: 奥利司他 / 脂肪酸

[0082]

组合物 IV	
肉豆蔻酸	60 mg
奥利司他	120 mg
水	3 ml

[0083] 在 37°C 水中混合组分。显微镜研究显示存在奥利司他 / 肉豆蔻酸液滴; 未发现奥利司他晶体。

[0084] 实施例 5: 奥利司他 / 脂肪酸

[0085]

组合物 V	
棕榈酸	60 mg
奥利司他	120 mg
水	3 ml

[0086] 在 37°C 水中混合组分。显微镜研究显示存在奥利司他 / 棕榈酸液滴 ; 未发现奥利司他晶体。

[0087] 实施例 6 : 奥利司他 / 脂肪酸 / 脂肪酸盐

[0088] 脂肪酸钠盐复合物的制备 :

[0089]

组合物 V	
月桂酸钠	30 mg
月桂酸	30 mg
奥利司他	120 mg
(水)	(0.1 ml)

[0090] 形成月桂酸钠和月桂酸的复合物, 其可以通过标准方法, 例如在高温 (> 40)、加入或不加入溶剂 (水, 乙醇) 下, 彻底混合物质, 或干燥溶解脂肪酸 / 脂肪酸盐混合物来实现。

[0091] 通过常用仪器将月桂酸 / 月桂酸钠复合物与奥利司他混合直至达到均一性。在 30°C 真空中将组合物干燥至恒重。

[0092] 将干燥的混合物暴露于 37°C pH < 8 的缓冲液 (例如人工胃液), 导致液态奥利司他 - 脂肪酸液滴的形成。

[0093] 实施例 7 : 奥利司他 / 脂肪酸 / 脂肪酸盐

[0094] 脂肪酸钠盐复合物的制备 :

[0095]

组合物 V	
肉豆蔻酸钠	30 mg
肉豆蔻酸	30 mg
奥利司他	120 mg
(水)	(0.1 ml)

[0096] 形成肉豆蔻酸钠和肉豆蔻酸的复合物, 其可以通过标准方法, 例如在高温 (> 40)、加入或不加入溶剂 (水, 乙醇) 下, 彻底混合物质, 或干燥溶解脂肪酸 / 脂肪酸盐混合

物来实现。

[0097] 通过常用仪器将肉豆蔻酸 / 肉豆蔻酸钠复合物与奥利司他混合直至达到均一性。在 30°C 真空中将组合物干燥至恒重。

[0098] 将干燥的混合物暴露于 37°C pH < 8 的缓冲液（例如人工胃液 USP），导致液态奥利司他 / 肉豆蔻酸 - 肉豆蔻酸钠液滴的形成。

[0099] 实施例 8：奥利司他 / 脂肪酸盐的转移效率

[0100] 将通过脂肪酸盐 (2mg) 稳定的奥利司他 (4mg) 悬浮液转移至 5ml 10% 水包油乳状液 (pH 值 4.5；油组分：分别为橄榄油和乳油) 中。分散体进行预定时间段的立式混合 (end-over end mixing)。通过冷冻离心分离油相并通过 HPLC 测定油相中奥利司他的含量。为了比较，同样对 XENICAL® 悬浮液进行适当的实验。

[0101] 结果说明 (图 2) 与 XENICAL® 相比原位形成的脂肪酸衍生奥利司他乳剂具有将奥利司他转移于油中的更高效率 (高达 20 倍)。除了一般更高的转移效率之外，与 XENICAL® 相比奥利司他以可比较的速率转移至不同类型的油 (乳油：乳化和覆盖酪蛋白的油滴；橄榄油：未保护的油) 中。因此，可以期望剂量减小和食物依赖性减小。

[0102] 实施例 9：可咀嚼的片剂组合物 - 脂肪酸 - 奥利司他

[0103]

化合物	数量
奥利司他	60g
肉豆蔻酸	30g
甘露醇	400g
乳糖	400g
滑石	10g

[0104] 在 50°C 让奥利司他和肉豆蔻酸一起熔化。加入甘露醇和乳糖并且在连续搅拌下让混合物冷却至 RT (室温)。加入滑石并使其均匀分布。将粉末压成 960mg 重的片剂 (= 120mg 奥利司他含量)。体外释放实验证明 37°C 下奥利司他液滴释放至下列释放介质：磷酸盐缓冲液，pH 7.4；柠檬酸盐缓冲液，pH 4.5；0.1M HCl，pH 1.0。

[0105] 实施例 10：可咀嚼的片剂组合物 - 脂肪酸 - 奥利司他

[0106]

化合物	数量
奥利司他	120g
肉豆蔻酸	30g

化合物	数量
PEG40-硬脂酸盐	12g
乳糖	15g

[0107] 在 50°C 让奥利司他和肉豆蔻酸一起熔化。加入蔗糖棕榈酸酯和乳糖,并且在连续搅拌下让混合物冷却至 RT。将粉末压成 960mg 重的片剂 (= 120mg 奥利司他含量)。体外释放实验证明 37°C 下奥利司他液滴释放至下列释放介质:磷酸盐缓冲液, pH7.4;柠檬酸盐缓冲液, pH 4.5;0.1M HCl, pH 1.0。

[0108] 实施例 11:片剂组合物 - 脂肪酸盐 - 奥利司他

[0109]

化合物	数量
奥利司他	120g
月桂酸钠	30g
甘露醇	80g
HPMC 3cp	60g

[0110] 在逐步加入 (50 : 50% m/m) 乙醇 / 水混合物 (0.2ml/g) 的同时将组分混合在一起。将形成的颗粒在 30°C 真空中干燥至恒重并压成片剂 (每片含有 120mg 奥利司他)。体外释放实验证明 37°C 下奥利司他液滴释放至下列释放介质:磷酸盐缓冲液, pH7.4;柠檬酸盐缓冲液, pH 4.5;0.1M HCl, pH 1.0。

[0111] 实施例 12:片剂组合物 - 脂肪酸 / 脂肪酸盐 - 奥利司他

[0112]

化合物	数量
奥利司他	120g
肉豆蔻酸	15g
肉豆蔻酸钠	15g
甘露醇	80g
HPMC 3cp	60g

[0113] 在逐步加入 (50 : 50% m/m) 乙醇 / 水混合物 (0.2ml/g) 的同时将组分混合在一起。将形成的颗粒在 30℃真空中干燥至恒重并压成片剂 (每片含有 120mg 奥利司他)。体外释放实验证明 37℃下奥利司他液滴释放至下列释放介质:磷酸盐缓冲液, pH7.4;柠檬酸盐缓冲液, pH 4.5;0.1M HCl, pH 1.0。

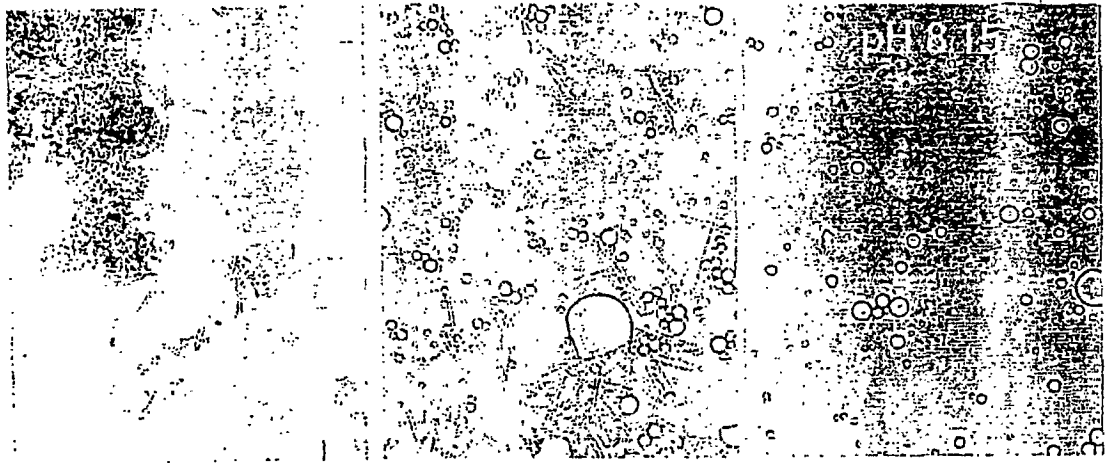


图 1

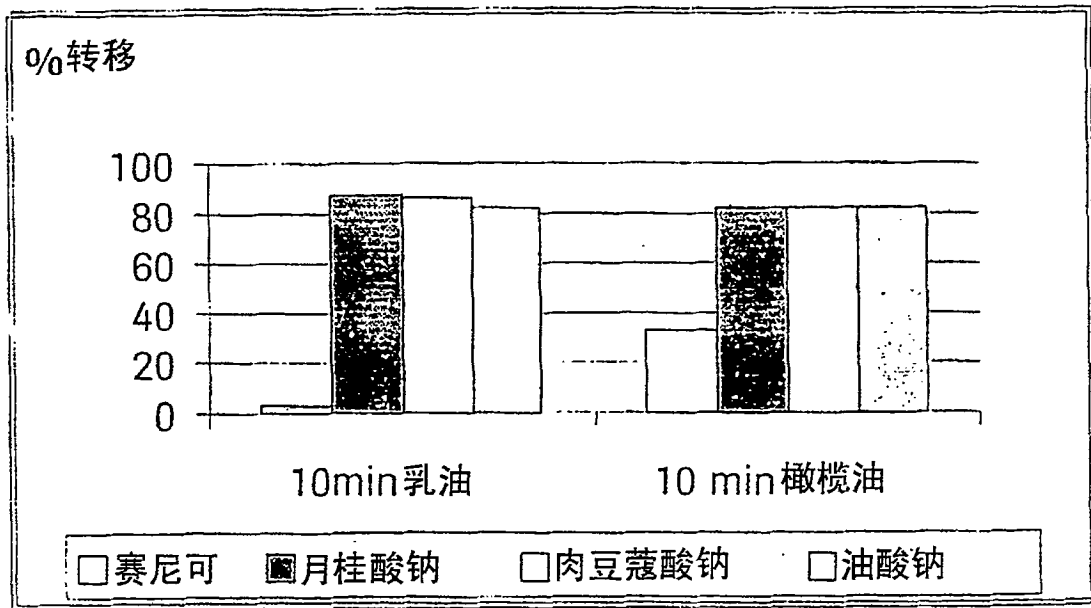


图 2