



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101917967 B

(45) 授权公告日 2013. 05. 22

(21) 申请号 200880125189. X

(22) 申请日 2008. 12. 18

(30) 优先权数据

0759971 2007. 12. 19 FR

(85) PCT申请进入国家阶段日

2010. 07. 20

(86) PCT申请的申请数据

PCT/FR2008/052357 2008. 12. 18

(87) PCT申请的公布数据

W02009/083686 FR 2009. 07. 09

(73) 专利权人 法里德·本尼斯

地址 摩洛哥卡萨布兰卡

(72) 发明人 法里德·本尼斯

简-雅克斯·塞拉诺

(74) 专利代理机构 北京信慧永光知识产权代理

有限责任公司 11290

代理人 梁兴龙 王维玉

(51) Int. Cl.

A61K 9/00 (2006. 01)

A61K 9/08 (2006. 01)

A61K 9/20 (2006. 01)

A61K 47/02 (2006. 01)

A61K 38/00 (2006. 01)

审查员 刘启明

权利要求书3页 说明书11页 附图1页

(54) 发明名称

包含至少一种防消化酶消化的蛋白活性成分
的药物组合物

(57) 摘要

本发明涉及一种药物组合物,其包含至少一种防消化酶消化的蛋白活性成分。所述药物组合物包含游离形式的所述的至少一种蛋白活性成分和缓冲体系;若所述药物组合物为液体形式,所述缓冲体系能够将pH值缓冲至大于4而小于等于8;若所述药物组合物为固体形式,所述缓冲体系能够在所述固体形式被置于液体介质中后发挥将pH值缓冲至大于4而小于等于8的缓冲作用。

1. 一种液体或固体形式的、用于通过胃肠道途径给药的药物组合物,其包含至少一种蛋白活性成分,其特征在于,所述药物组合物包含游离形式的所述的至少一种蛋白活性成分和缓冲体系;若所述药物组合物为液体形式,所述缓冲体系能够将 pH 值缓冲至大于 4 而小于等于 8;若所述药物组合物为固体形式,所述缓冲体系能够在所述固体形式被置于液体介质中后发挥将 pH 值缓冲至大于 4 而小于等于 8 的缓冲作用;

其中,所述的至少一种蛋白活性成分选自:

- 胰岛素及其类似物和衍生物;
- 促生长素及其衍生物;和
- 黄体生成素释放激素类似物。

2. 如权利要求 1 所述的组合物,通过配制所述的至少一种游离形式的蛋白活性成分和能够对其进行缓冲的体系而得到。

3. 如权利要求 1 或 2 所述的组合物,其特征在于,缓冲 pH 值在 4.5 到 7.5 之间。

4. 如权利要求 3 所述的组合物,其特征在于,缓冲 pH 值在 5 到 7 之间。

5. 如权利要求 1 所述的组合物,其特征在于,所述的至少一种蛋白活性成分选自胰岛素及其类似物和衍生物。

6. 如权利要求 1 或 2 所述的组合物,其特征在于,所述的发挥缓冲作用的体系是选自下述物质的缓冲液:磷酸盐、乙酸盐、马来酸盐、邻苯二甲酸盐、琥珀酸盐、柠檬酸盐、咪唑、四丁基铵、三羟甲基氨基甲烷、tris-甘氨酸、巴比妥、tris-EDTA BSA、硫酸铜和两性离子缓冲液。

7. 如权利要求 1 或 2 所述的组合物,其特征在于,所述组合物以单位形式进行配制。

8. 如权利要求 1 或 2 所述的组合物,其特征在于,作为液体形式,所述组合物为溶液、悬浮液或糖浆的形式;或者作为固体形式,所述组合物为片剂、胶囊、粉末、泡腾粉、颗粒、泡腾颗粒或冻干粉的形式。

9. 如权利要求 8 所述的组合物,其特征在于,所述片剂是分散片、口腔分散片或泡腾片。

10. 如权利要求 1 或 2 所述的组合物,其特征在于,所述组合物为固体药物制剂的形式。

11. 如权利要求 10 所述的组合物,其特征在于,所述组合物为分散片或泡腾片的形式。

12. 如权利要求 1 或 2 所述的组合物,其特征在于,所述的发挥缓冲作用的体系是与所述至少一种蛋白活性成分独立配制的。

13. 一种制备如权利要求 1 至 12 中任一项所述的组合物的方法,其特征在于,所述方法包括将所述的至少一种游离形式的蛋白活性成分与能够缓冲所述组合物的体系进行配制;若所述组合物为液体形式,所述缓冲体系能够将 pH 值缓冲至大于 4 而小于等于 8;若所述组合物为固体形式,所述缓冲体系能够在所述固体形式被置于液体介质中后发挥将 pH 值缓冲至大于 4 而小于等于 8 的缓冲作用。

14. 一种液体或固体形式的、用于通过胃肠道途径给药的药物组合物,其包含至少一种蛋白活性成分,其特征在于,所述药物组合物由游离形式的所述的至少一种蛋白活性成分和缓冲体系组成;若所述药物组合物为液体形式,所述缓冲体系能够将 pH 值缓冲至大于 4 而小于等于 8;若所述药物组合物为固体形式,所述缓冲体系能够在所述固体形式被置于液体介质中后发挥将 pH 值缓冲至大于 4 而小于等于 8 的缓冲作用。

15. 如权利要求 14 所述的组合物, 其特征在于, 若所述药物组合物为液体形式, 所述缓冲体系能够将 pH 值缓冲至 5 到 7 之间; 若所述药物组合物为固体形式, 所述缓冲体系能够在所述固体形式被置于液体介质中后发挥将 pH 值缓冲至 5 到 7 之间的缓冲作用。

16. 一种液体或固体形式的药物组合物, 其包含:

- 至少一种游离形式的蛋白活性成分, 选自胰岛素、胰岛素类似物和胰岛素衍生物; 和
- 缓冲体系; 若所述组合物为液体形式, 所述体系能够将 pH 值缓冲至 5 到 7 之间; 若所述组合物为固体形式, 所述体系能够在所述固体形式被置于液体介质中后发挥将 pH 值缓冲至 5 到 7 之间的缓冲作用。

17. 如权利要求 16 所述的组合物, 其特征在于, 所述的发挥缓冲作用的体系是选自下述物质的缓冲液: 磷酸盐、乙酸盐、马来酸盐、邻苯二甲酸盐、琥珀酸盐、柠檬酸盐、咪唑、四丁基铵、三羟甲基氨基甲烷、tris-甘氨酸、巴比妥、tris-EDTA BSA、硫酸铜和两性离子缓冲液。

18. 如权利要求 16 或 17 所述的组合物, 其特征在于, 所述组合物以单位形式进行配制。

19. 如权利要求 16 或 17 所述的组合物, 其特征在于, 作为液体形式, 所述组合物为溶液、悬浮液或糖浆的形式; 或者作为固体形式, 所述组合物为片剂、胶囊、粉末、泡腾粉、颗粒、泡腾颗粒或冻干粉的形式。

20. 如权利要求 19 所述的组合物, 其特征在于, 所述片剂是分散片、口腔分散片或泡腾片。

21. 如权利要求 16 或 17 所述的组合物, 其特征在于, 所述组合物为固体药物制剂的形式。

22. 如权利要求 21 所述的组合物, 其特征在于, 所述组合物为分散片或泡腾片的形式。

23. 如权利要求 16 或 17 所述的组合物, 其特征在于, 所述发挥缓冲作用的体系是与所述至少一种蛋白活性成分独立配制的。

24. 如权利要求 16 或 17 所述的组合物, 所述组合物用于通过胃肠道途径来治疗糖尿病。

25. 如权利要求 16 或 18 所述的组合物, 其特征在于, 若所述组合物为液体形式, 所述体系能够将 pH 值缓冲至 6.5 ± 0.2 ; 若所述组合物为固体形式, 所述体系能够在所述固体形式被置于液体介质中后发挥将 pH 值缓冲至 6.5 ± 0.2 的缓冲作用。

26. 一种液体或固体形式的药物组合物, 其由以下组成:

- 至少一种游离形式的蛋白活性成分, 选自胰岛素、胰岛素类似物和胰岛素衍生物; 和
- 缓冲体系; 若所述组合物为液体形式, 所述体系能够将 pH 值缓冲至 5 到 7 之间; 若所述组合物为固体形式, 所述体系能够在所述固体形式被置于液体介质中后发挥将 pH 值缓冲至 5 到 7 之间的缓冲作用。

27. 缓冲体系用于制备通过胃肠道途径来治疗糖尿病的药物组合物的用途, 所述药物组合物为液体或固体形式的, 且包含至少一种游离形式的蛋白活性成分和所述缓冲体系, 所述蛋白活性成分选自胰岛素、胰岛素类似物或胰岛素衍生物, 所述缓冲体系能够将液体形式的所述药物组合物的 pH 值缓冲至 5 到 7 之间, 或者能够在固体形式的所述药物组合物被置于液体介质中后发挥将 pH 值缓冲至 5 到 7 之间的缓冲作用。

28. 缓冲体系用于制备通过胃肠道途径来治疗疾病的药物组合物的用途, 所述药物组

合物为液体或固体形式的,且包含至少一种游离形式的蛋白活性成分和所述缓冲体系,所述缓冲体系能够将液体形式的所述药物组合物的 pH 值缓冲至大于 4 而小于等于 8,或者能够在固体形式的所述药物组合物被置于液体介质中后发挥将 pH 值缓冲至大于 4 而小于等于 8 的缓冲作用。

包含至少一种防消化酶消化的蛋白活性成分的药物组合物

技术领域

[0001] 本发明的主要目的是作为药物或药物组合物使用的组合物,所述组合物包含至少一种防消化酶消化的蛋白活性成分。在所述组合物中,所述的至少一种活性成分是按照抵抗胃环境和肠环境中代谢的方式配制的。所述组合物是用于通过口服途径(通过胃肠道)给予所述至少一种蛋白活性成分(对消化酶敏感)的组合物。

背景技术

[0002] 迄今为止,尽管已采取了大量措施来研究替代的给药途径(特别是那些让患者更舒适的方式),对消化酶敏感的蛋白活性成分,特别是胰岛素及其类似物(对蛋白酶更加敏感,比如胃中的胃蛋白酶和肠中的胰蛋白酶),还是主要采取非胃肠道途径给药。

[0003] Simona Cernea 和 Itamar Raz 于 2006 年在 *Timely Top.Med.Cardiovasc. Dis.* 2006 Nov. 1;Vol 10 :E29 上发表的文章总结了通过注射给予胰岛素的替代方式。关于这一主题也已存在许多专利文献,比如 W085/05029、US 5,824,638 和 W0 2006/127361。

[0004] 该领域最先进的成果很可能是与鼻腔给药有关。这种给药途径在技术上毫无疑问会比非胃肠道给药受限更少。富含血管的鼻黏膜具有吸收蛋白质并将其输送至血液系统的能力,这种能力使其成为潜在的良好候选对象。然而,取决于患者的情况,这种方式在控制由吸入器输送的剂量方面仍面临着一定困难(特别是病人患有感冒的情况等)。

[0005] 在现有技术中,依照多种变体进行化学修饰以及依照多种变体配制的蛋白活性成分已被更广泛的公开。例如:

[0006] - 专利 US 4,692,433 公开了将多肽类激素通过口服途径给药的方式。所述激素优选以包封在脂质体中的缓冲水溶液形式给药。其不以游离形式进行给药;

[0007] - 文献 W0 97/33531、W0 02/072075 和 W0 2003/0017203 公开了多肽口服给药的抗胃酸形式。这些形式将抗胃酸涂层和 pH 降低剂结合。所述涂层在活性成分通过胃的过程中对其进行保护。一旦进入肠道,该涂层便会溶解,释放出活性成分和 pH 降低剂。由于 pH 降低剂的作用,肠道的 pH 值被局部降低,事实上便可降低所存在的肠蛋白酶的蛋白水解活性。因此,通过两种依次发挥作用的的不同方式,确保在胃部以及进入肠道过程中进行保护。所述多肽既不是以游离形式也不是在存在缓冲液的情况下发挥功能。此外,应该注意到,专利申请 W0 97/33531 第 23 页的表 1 显示了降钙素(calcitonin)的缓冲溶液的生物利用度结果。这些测试是用于研究局部给予(直接给入大鼠肠道)的溶液 pH 值对于活性成分吸收的影响。这些测试的目的是为了优化在所提出的抗胃酸形式中发挥作用的 pH 降低剂的性能。这些测试既没有说明也没有暗示以下公开的本发明的口服组合物(药物组合物或药物);

[0008] - 专利申请 US 2002/0132757 涉及降钙素以固体颗粒的形式通过口腔黏膜或鼻黏膜的上皮膜给药。对于这种特定的不涉及胃肠道的给药类型,活性成分被按照如下步骤处理。首先,将其溶于缓冲液中(仅是加工助剂)。将补充有一种或多种表面活性剂以及一种或多种吸收促进剂后所得的溶液冻干。最后,将所得干燥颗粒和适当的溶剂或载体(例如

乙醇)一起封装至加压容器中。该溶剂或载体具有在压力下将所述颗粒分散至尽可能大的粘膜区域的功能。所述颗粒未在存在缓冲液的情况下进行给药;

[0009] - 专利申请 US 2007/0154559 公开了一种配制用于口服给药的活性成分的复杂方法。该方法寻求胃肠道吸收的改善。所谓的吸收是指包含有所述活性成分的纳米颗粒的吸收。依照已公开的方法,活性成分首先溶解于缓冲液中(仅是加工助剂),然后与反离子形成复合物。在聚合物和脂质的存在下,将所得复合物在有机试剂中形成溶液。随后,所得的有机溶液与含有乳化剂的水溶液产生乳液。最后,通过蒸发所述有机溶剂形成上述纳米颗粒。因此,该活性成分既不是以游离形式也不是在存在缓冲液的情况下进行给药;

[0010] - 专利申请 WO 2007/032018 公开了一种配制用于口服给药的活性成分的复杂方法,该方法与上述美国申请公开的方法属相同类型。活性成分同样是以纳米颗粒的形式输送。所述纳米颗粒(基于脂肪酸和聚合物)对 pH 值敏感。它们在酸性 pH 下收缩。因此,活性成分在通过胃部的过程中得到了更好的保护。再次指出,该活性成分既不是以游离形式也不是在存在缓冲液的情况下进行给药;

[0011] - 专利申请 FR 2,123,524 公开了一种通过酰基化获得的胰岛素衍生物。该化学反应在缓冲介质中进行。专利申请 WO 01/36656 公开了生物分子和透明质酸形成的复合物。这两份现有技术文献既没有公开也没有暗示将游离形式的活性成分和保护性的缓冲体系相结合而得到的药物组合物。

[0012] 上面的评述总结了关于口服组合物、游离形式的蛋白活性成分和缓冲液概念的现有技术教导,所述概念构成了本发明的基础,说明如下。

[0013] 通过口服途径将蛋白活性成分(对消化酶敏感)给药面临的技术问题是双重的,因为根据推断(a priori)所提供的保护体系必须在胃部以及进入肠道的过程中都是有效的。根据推断它必须是首先能抗胃酸消化继而能抗胰液消化的保护体系。实际上,在胃的出口处,即幽门部位,当酸性食糜(chyme)流入十二指肠时,肠道便释放促胰液素(secretin),刺激胰腺分泌碳酸氢盐(以降低所述食糜的酸度)和胆囊收缩素(肠促胰酶素),胆囊收缩素可刺激富含酶(胰蛋白酶原和胰凝乳蛋白酶原,上述两种酶原在肠激酶的活化下可转化为胰蛋白酶和胰凝乳蛋白酶)的胰液的分泌。一旦十二指肠中的酸度被碳酸氢化的促胰液素中和,便会发生胰腺分泌的反馈和抑制。这种正常的消化机制是本领域技术人员所熟知的。

发明内容

[0014] 面对所述的通过口服途径给予蛋白活性成分的技术问题,本发明人提出了一种全新的解决方案,该方案并非基于双重保护体系,而是基于在胃部进行保护并且还抑制胰腺分泌的体系(消除了活性成分在进入肠道时会发生降解的问题)。本发明人对使用本发明组合物得到的满意结果归纳而提出了这一解释。所提出的新型保护体系是一种缓冲体系。所述的新型保护体系(即缓冲体系)以令人非常惊讶的方式,使得蛋白活性成分能够以游离形式通过口服途径给药(通过胃肠道)。

[0015] 依据第一个目的,本发明涉及作为药物或药物组合物使用的新型组合物,该组合物意图用于(适合用于)对至少一种蛋白活性成分进行口服给药;所述组合物经过缓冲。

[0016] 更确切的说,本发明的组合物以液体或固体形式提供。所述组合物是包含至少一

种蛋白活性成分的口服组合物。其适合通过口服途径给予所述活性成分。

[0017] 从特征上讲,所述组合物是:

[0018] - 液体,包含能将其 pH 值缓冲至大于 4 而小于等于 8 的体系(缓冲体系);

[0019] - 固体,包含发挥将 pH 值缓冲至大于 4 而小于等于 8 的缓冲作用的体系(缓冲体系),所述缓冲作用在将固体置于液体介质(通常是水性的)中后得以发挥。

[0020] 因而,根据第一个目的,本发明涉及:

[0021] - 组合物,液体或固体形式的,其包含至少一种游离形式的蛋白活性成分和缓冲体系;若组合物为液体形式,该体系(缓冲体系)能够将 pH 值缓冲至大于 4 而小于等于 8;若组合物为固体形式,该体系(缓冲体系)能够在固体形式被置于液体介质中后发挥将 pH 值缓冲至大于 4 而小于等于 8 的缓冲作用;该组合物作为药物使用,用于通过口服途径(通过胃肠道)给予所述的至少一种蛋白活性成分。

[0022] - 药物组合物,液体或固体形式的,用于通过口服途径(通过胃肠道)给药;其包含至少一种蛋白活性成分,其中所述药物组合物包含游离形式的所述蛋白活性成分和缓冲体系;若组合物为液体形式,该体系(缓冲体系)能够将 pH 值缓冲至大于 4 而小于等于 8;若组合物为固体形式,该体系(缓冲体系)能够在固体形式被置于液体介质中后发挥将 pH 值缓冲至大于 4 而小于等于 8 的缓冲作用。

[0023] 本发明所述的组合物是通过(简单)配制所述的至少一种游离形式的蛋白活性成分和能够对其进行缓冲的体系(缓冲体系)而得到的;若组合物为液体形式,该体系(缓冲体系)能够将 pH 值缓冲至大于 4 而小于等于 8;若组合物为固体形式,该体系(缓冲体系)能够在所述固体形式被置于液体介质中后发挥将 pH 值缓冲至大于 4 而小于等于 8 的缓冲作用。

[0024] 从特征上讲,本发明中的液体或固体(在任何情况下均为单相(单一的相))组合物是由至少一种游离形式的蛋白活性成分和缓冲体系组成的口服组合物。正如上文所指出的,所述缓冲体系能够使游离形式的蛋白活性成分通过口服途径进行给药。该体系在胃肠道中对所述游离形式具有有效的保护作用。

[0025] 因而,在本发明的组合物中,蛋白活性成分是以“原有的形式”存在,本身并未被保护,尤其是并未被物理屏障所保护。该活性成分是以原有的形式存在,或者是以与配制过程中所需的赋形剂的简单混合物形式存在。“所述活性成分的游离形式”主要是指该活性成分并未受到复杂程度不同的物理系统的保护,比如涂层、基质或者胶囊壁(所述活性成分并未被涂上涂层、加入基质或装入胶囊(特别是封装到脂质体中)等)。

[0026] 考虑到所设定的 pH 值,该缓冲体系能够在胃环境和肠环境中对本发明中的组合物进行缓冲。该体系无疑能够在消化过程中发挥其缓冲作用;至少 2 小时,优选可持续 3 小时(在胃的酸性条件和肠的碱性条件下)。该缓冲体系是本领域技术人员所熟知的。作为非限制性例子,以下对该体系的性质进行说明。

[0027] 本发明的组合物结合了以下成分:

[0028] - 至少一种游离形式的蛋白活性成分(如上所述),通常是一种该活性成分(然而,多种该类型活性成分的联合作用(或至少一种该类型的活性成分和至少一种其他活性成分的联合作用),无论是以混合物的形式还是独立的形式,不排除于本发明的范围之外);以及

[0029] - 能够在如上所述的 pH 值范围内发挥缓冲作用的体系（缓冲体系）。

[0030] 在所述 pH 值范围内 ($4 < \text{pH} \leq 8$) 发挥所述缓冲作用无疑与所述的至少一种蛋白活性成分的稳定性相兼容（在任何情况下都与存在的活性成分的稳定性相兼容）。

[0031] 本发明中组合物的 pH 值被缓冲至： $4 < \text{pH} \leq 8$ 。优选 pH 值被缓冲至 4.5 到 7.5 之间 ($4.5 \leq \text{pH} \leq 7.5$)，更优选被缓冲至 5 到 7 之间 ($5 \leq \text{pH} \leq 7$)，实际上是 pH 值被缓冲至大于 5 而小于等于 7 ($5 < \text{pH} \leq 7$)。在一个特别优选的变型中，组合物的 pH 值被缓冲至 6.5 或接近 6.5 (6.5 ± 0.2)。在本发明的组合物中含有胰岛素的情况下，这是特别优选的 pH 值。

[0032] 本发明的组合物包含至少一种能够防消化酶消化的蛋白活性成分。胰岛素就是已提及的这样一种对消化酶敏感的活性成分。本发明已针对该活性成分进行了具体的研发（参见下面的实施例和测试）。然而，本领域技术人员显然很清楚本发明的应用领域无疑是更加广阔的。推理所得的相关机制（本发明人通过归纳提出）- 即在通过胃部时的保护 ($\text{pH} > 4$ 时，胃蛋白酶没有（或几乎没有）活性）以及在酸性食糜不再流入十二指肠时对胰腺分泌的抑制（差不多是随之发生的）- 适合于保护所有蛋白活性成分免于消化酶的消化。

[0033] 因此，本发明的组合物优选包含至少一种蛋白活性成分（游离形式），所述活性成分选自胰岛素及其类似物和衍生物（通常优选包含胰岛素或其类似物或其衍生物作为单一的该类型的活性成分，或者作为单一的活性成分）。本领域技术人员熟知这样的胰岛素类似物，如赖脯胰岛素、门冬胰岛素、甘精胰岛素和地特胰岛素。本领域技术人员同样熟知如专利申请 FR 2, 123, 524 中描述的胰岛素衍生物。

[0034] 因此，本发明中的组合物优选包含如下的活性成分（游离形式）：

[0035] - 胰岛素或其类似物或其衍生物；

[0036] - 促生长素（人生长激素）或其衍生物；

[0037] - 降钙素；或

[0038] - LHRH（黄体生成素释放激素）类似物，比如曲普瑞林。

[0039] 此处再次指出，本发明的组合物可以包含多种该类活性成分，上述远未穷尽的列表也绝非限制性的方式。

[0040] 适合本发明目的的缓冲体系是传统的缓冲体系，优选为具有高能力的缓冲体系。本领域技术人员熟知此类体系并且能够在本发明范畴内优化得出一种组合：至少一种蛋白活性成分（游离形式）/ 缓冲体系（例如：胰岛素 / 缓冲体系）。

[0041] 以一种完全非限制性的方式来说，本发明组合物中发挥缓冲作用的体系优选为选自下述物质的缓冲液：磷酸盐、乙酸盐、马来酸盐、邻苯二甲酸盐、琥珀酸盐、柠檬酸盐、咪唑、四丁基铵、2-氨基-2-羟甲基-1,3-丙二醇（或三羟甲基氨基甲烷或氨丁三醇（Trometamol）或 Tham 或 Tris）、tris-甘氨酸、巴比妥、tris-EDTA BSA、硫酸铜和两性离子缓冲液。

[0042] 更一般的说，本发明组合物中的缓冲体系可选自欧洲药典最新版（专论 4.1.3）中所给出的缓冲体系列表。

[0043] 所述缓冲体系优选为磷酸盐或 Tris 缓冲液。

[0044] 推荐的磷酸盐缓冲液包含：

[0045] 2 ~ 3wt% 的磷酸二氢钠；和

[0046] 97 ~ 98wt%的磷酸氢二钠；

[0047] 优选包含：

[0048] 约 2.8wt%的磷酸二氢钠；和

[0049] 约 97.2wt%的磷酸氢二钠。

[0050] 本发明的口服组合物（将至少一种游离形式的蛋白活性成分和选定的缓冲体系： $4 < \text{pH} \leq 8$ 以新型方式结合）可依照两种变型的方式存在。

[0051] 依照第一种较为传统的变型，所述组合物以单位形式进行配制。将包括缓冲体系在内的所有组成成分共同配制。在第一种变型的范畴内存在许多可能性。本发明的组合物可以特别地以液体形式（直接缓冲至合适的 pH）提供，比如溶液、悬浮液和糖浆；该组合物也可以固体形式提供（当其被消耗时，在液体（通常是水）中发挥其缓冲作用，或是在其被消耗后在胃中发挥其缓冲作用），比如片剂（传统式（吞咽式）、吸入式、舌下含片式、分散片式、口腔分散片式、泡腾片式）、胶囊、粉末、泡腾粉、颗粒、泡腾颗粒和冻干粉。这些列表并未穷尽。本领域技术人员了解如何在以上列举的一种或其他种单位形式中将所述活性成分和发挥所需缓冲作用的合适体系进行配制。

[0052] 在泡腾药物形式的制备过程中，加入提供所预期的泡腾性质的成分是可行的。这些类型的成分（通过释放气体发生反应的试剂（通常是两种试剂））是本领域技术人员所熟知的。

[0053] 在第一种变型的范畴内，本发明的组合物优选以固体药物制剂的形式提供，特别是以分散片或泡腾片的形式。

[0054] 依照第二种变型，本发明的组合物是包含至少两种独立成分的组合物，特别是独立包含以下成分的组合物：

[0055] - 包含至少一种游离形式的蛋白活性成分的一种成分；以及

[0056] - 包含能产生所需缓冲作用的至少一种体系的另一种成分。

[0057] 这两种独立的成分用于联合给药或部分联合给药，该给药方式自然使得在活性成分通过消化道的过程中发挥缓冲作用（首先在胃部发挥作用）。

[0058] 本发明的组合物（依照上述第一种或第二种变型）包含所述至少一种游离形式的蛋白活性成分（或所述至少一种游离形式的蛋白活性成分和至少一种其他的活性成分）以及与之联合的缓冲体系，该组合物通常是置于一种药学上可接受的赋形剂中（如必要的话，可加入能使其泡腾的成分），该组合物自然可包含传统药物组合物中存在的其他成分，比如甜味剂、香料和 / 或加工助剂（润滑剂等）。液体组合物可以只包含所述的至少一种蛋白活性成分（或所述至少一种游离形式的蛋白活性成分和至少一种其他活性成分）和合适的缓冲体系。除这两种组分以外，液体组合物通常还含有药物制剂中常规使用的制剂成分（如上述所列的成分）。除所述至少一种蛋白活性成分（或除所述至少一种游离形式的蛋白活性成分和至少一种其他活性成分以外）和缓冲体系外，固体组合物通常还包括固态赋形剂（基料，任选加入能使其泡腾的成分）以及多种添加剂（如上述所列的成分）。

[0059] 如上所述，以单位形式或非单位形式制备本发明的组合物构成了本发明的第二个目的。所述制备是一种药物组合物的制备，该药物组合物已进行缓冲或与一种缓冲液结合。从特征上讲，它包括将至少一种游离形式的蛋白活性成分与能够缓冲所述组合物的体系（缓冲体系）进行（简单）配制；若所述组合物为液体形式（特别是在胃环境和肠环境

中),该体系(缓冲体系)能够将 pH 值缓冲至大于 4 而小于等于 8;若所述组合物为固体形式,该体系(缓冲体系)能够在所述固体形式被置于液体介质中后发挥将 pH 值缓冲至大于 4 而小于等于 8 的缓冲作用,特别是在水性介质中(特别是在胃环境和肠环境中)。在传统意义(盖伦派医学)上,术语“配制”应被认为是单位组合物的制备;而在更广泛的意义上(配制=包装),应被认为是含有多种独立组分的组合物的制备。

[0060] 通常情况下,本发明组合物的制备过程中还可包含其他成分。

[0061] 本领域技术人员了解本发明的重要性,该重要性已被下文所示的实施例和测试结果证明。缓冲体系的“双阳性效应”- 胃部的防护以及胰腺分泌的抑制 - 十分有效。这种双重效应及其有效性确实令人震惊。

[0062] 根据本发明的另一方面,它提供了缓冲体系的一种新应用,从而也涉及上述缓冲体系的利用,特别是从上述体系中所选取的体系,即对以游离形式存在的至少一种蛋白活性成分在通过胃肠道的过程中提供保护作用。换句话说,本发明提供了针对消化酶(在通过胃肠道的过程中)对蛋白活性成分进行保护的新方法。所述方法本质上包括将所述游离形式的活性成分和上述缓冲体系(特别是从上述体系中所选取的体系)以单位形式或非单位形式进行配制。

[0063] 最后,本发明可以看作包括将至少一种蛋白活性成分通过口服进行给药的治疗方法,和/或看作将至少一种蛋白活性成分口服给药的方法。从特征上讲,在所述方法的范畴内,将所述至少一种活性成分在上述缓冲体系存在的情况下以游离形式进行给药(配制成固体或液体组合物,单位形式或非单位形式),该缓冲体系能够将 pH 值缓冲至上述范围内, $4 < \text{pH} \leq 8$ (液体形式的情况下),或能够在组合物被置于液体介质中时将 pH 值缓冲至上述范围内(固体形式的情况下)。目前已知的相关治疗是针对以下疾病或紊乱:糖尿病(关于胰岛素的给药)、生长抑制症(关于促生长素的给药)、骨质疏松症(关于降钙素的给药)、前列腺癌(关于 LHRH 的给药)等等。

具体实施方式

[0064] 下面,将仅出于示例性目的,通过对本发明的两种经过缓冲的胰岛素药片的配方进行说明,从而阐明本发明,本发明的巨大优势将通过以下使用胰岛素体外进行的理化测试和体内进行的药理测试的比较结果来展示。

[0065] I 配方

[0066] 本发明的两种药片是根据一种本身已知的方法(传统配制方法)从以下成分制备的,所用量已标注:

[0067] - 分散片 A;和

[0068] - 泡腾片 B。

[0069] 药片 A:

[0070] 人胰岛素 : 3.5mg (100U)

[0071] 氨丁三醇 (TRIS) : 100mg

[0072] 磷酸钙 (二钙) : 250mg

[0073] 微晶纤维素 : 250mg

[0074] 甘露醇 : 250mg

[0075]	硬脂酸镁	:	10mg	
[0076]	硅胶	:	1mg	
[0077]	交聚维酮	:	50mg	
[0078]	苯甲酸钠	:	30mg	
[0079]	滑石	{	:	10 mg
	柠檬酸		q.s.	pH 6.5
	柠檬酸一钠			
	药片重量: 1 克			
[0080]	<u>药片 B:</u>			
[0081]	人胰岛素	:	3.5mg (100U)	
[0082]	无水柠檬酸一钠	:	1142.7mg	
[0083]	无水碳酸氢钠	:	2076mg	
[0084]	苯甲酸钠	:	152.60mg	
[0085]	磷酸一钠	{	:	120 mg
	96%乙醇		q.s.	用于造粒
	去矿物水			
	药片理论重量: 3.5 g			
	在 pH 6.8 的溶液中。			

[0086] II 体外测试

[0087] 进行体外实验以证实胃蛋白酶在酸性介质中的代谢作用、胰蛋白酶在碱性介质中的代谢作用以及一种和其他该类消化酶在依照本发明的缓冲介质中的失活。

[0088] 在以下不同测试中,采用液相色谱法来分析胰岛素水平。

[0089] 测试 1'

[0090] 人胰岛素溶液 (100U)

[0091] +0.1 N HCl (50ml) pH 1

[0092] +37°C 下搅拌 1h、2h、3h

[0093]

时间	胰岛素含量
时间 0	99.00U
1h	99.87U
2h	100.13U
3h	100.30U

[0094] 在 pH 为 1 的酸性介质中,在没有胃蛋白酶的情况下,胰岛素可在 37°C 下稳定存在多于 3 小时。

[0095] 测试 2'

[0096] 人胰岛素溶液 (100U)

[0097] +0.1 N HCl (50ml) pH 1

[0098] + 胃蛋白酶 (160mg)

[0099] +37°C 下搅拌 1h

[0100]

时间	胰岛素含量
时间 0	0U
1h	0U

[0101] 在 pH 为 1 的条件下,在胃中的酶(胃蛋白酶)存在的情况下,胰岛素立即降解。

[0102] 测试 1(本发明)

[0103] 人胰岛素溶液(100U)

[0104] +0.1 N HCl(50ml)pH 1

[0105] +胃蛋白酶(160mg)

[0106] +磷酸盐缓冲液 pH 6.8(50ml)

[0107] +37℃下搅拌 1h、2h、3h

[0108]

时间	胰岛素含量
时间 0	101.32U
1h	101.73U
2h	99.72U
3h	101.60U

[0109] 在 pH 值缓冲至 6.8 的介质中,胃蛋白酶不再有活性,胰岛素可在 37℃下稳定存在多于 3 小时。

[0110] 测试 3'

[0111] 人胰岛素溶液(100U)

[0112] +0.1 N HCl

[0113] +磷酸盐缓冲液 pH 8.5

[0114] +37℃下搅拌 1h、2h、3h

[0115]

时间	胰岛素含量
时间 0	100U
1h	99.59U
2h	100.24U
3h	100.48U

[0116] 该测试验证了该缓冲液的有效性,并确认了在没有酶的情况下,胰岛素在碱性介质中是稳定的。

[0117] 测试 2a、2b、2c(本发明)

[0118] 人胰岛素溶液(100U)

[0119] +磷酸盐缓冲液 pH 6(测试 2a)、pH 6.5(测试 2b)、pH 6.8(测试 2c)

[0120] +胰蛋白酶 750U

[0121] +37℃下搅拌 1h、2h

[0122]

时间	胰岛素含量		
	pH 6	pH 6.5	pH 6.8
时间 0	100 U	100 U	98 U
1h	92 U	83 U	56 U
2h	86 U	72 U	48 U

[0123] 在缓冲至所示 pH 值的介质中,胰蛋白酶的代谢作用很大程度上被削弱。

[0124] 测试 4'

[0125] 人胰岛素溶液 (100U)

[0126] + 磷酸盐缓冲液 pH 8.5

[0127] + 胰蛋白酶 750U

[0128] +37℃下搅拌 1h、2h

[0129]

时间	胰岛素含量
时间 0	89U
1h	14.5U
2h	1.5U

[0130] 在 pH 为 8.5 的条件下,在肠中的酶(胰蛋白酶)存在的情况下,胰岛素强烈降解。

[0131] 对这些结果(碱性 pH 条件下)的分析表明,pH 越偏碱性,胰蛋白酶的代谢作用越强。

[0132] 2 小时后,即便在胰蛋白酶存在的情况下,胰岛素含量仍高达 72%,因此,最佳的 pH 值似乎是 6.5(接近中性 pH 值)。

[0133] III 体内测试

[0134] 在通过给予链脲霉素诱导的糖尿病(高血糖)的大鼠体内,研究了两类泡腾片(含有本发明的缓冲体系的药片 B(如上所述)以及不含本发明的缓冲体系的对照泡腾片(没有缓冲液的药片 B))的降血糖活性。

[0135] 链脲霉素是一种化学上和亚硝基脲相关的抗生素,具有通过破坏胰腺的胰岛而引发糖尿病的性质。

[0136] 本领域技术人员熟知该测试。其操作方法总结如下。

[0137] 在雄性 Wistar 大鼠(平均重量 200g)中通过腹腔途径以 70mg/kg 的剂量给予链脲霉素,72 小时后可引发动物严重的高血糖,并发多食症、多饮症和多尿症。

[0138] 动物被分为三批,每批八只。

[0139] 第 1 批:正常动物,非高血糖,用食管探针通过口服途径接受包含于药片中的 30 单位胰岛素,该药片的 pH 值被缓冲至 6.8(泡腾片 B(如上所述)),给药量 10ml/kg。

[0140] 第 2 批:糖尿病动物,用食管探针通过口服途径接受包含于药片中的 30 单位胰岛素,该药片没有进行缓冲(没有缓冲液的泡腾片 B),给药量 10ml/kg。

[0141] 第 3 批:糖尿病动物,用食管探针通过口服途径接受包含于药片中的 30 单位胰岛素,该药片的 pH 值被缓冲至 6.8(泡腾片 B(如上所述)),给药量 10ml/kg。

[0142] 每 15 分钟从动物尾部取血样,持续 3 小时,用 Abbott 血糖仪对血糖进行评价。

[0143] 结果如下表所示。该结果以克葡萄糖 / 升和毫克当量 (表 1) 以及血糖降低的百分比表示 (表 2)。

[0144]

表 1: 血糖(g/l 和 meq/l)

时间(分钟)	0	15	30	45	60	75	90	105	120	135	150	165	180
第 1 批	g/l	0.99 ±0.04	0.99 ±0.03	0.98 ±0.05	0.90 ±0.03	0.85 ±0.04	0.82 ±0.05	0.82 ±0.06	0.84 ±0.06	0.91 ±0.05	0.95 ±0.04	0.99 ±0.03	1.01 ±0.02
	meq/l	5.50 ±0.2	5.50 ±0.16	5.45 ±0.3	5 ±0.16	4.72 ±0.2	4.56 ±0.3	4.56 ±0.33	4.7 ±0.33	5 ±0.16	5.3 ±0.2	5.50 ±0.16	5.6 ±0.1
第 2 批	g/l	3.94 ±0.18	3.92 ±0.16	3.91 ±0.16	3.88 ±0.15	3.84 ±0.16	3.81 ±0.14	3.82 ±0.15	3.87 ±0.13	3.91 ±0.14	3.94 ±0.15	3.95 ±0.15	3.95 ±0.16
	meq/l	22 ±1	21.7 ±0.9	21.7 ±0.9	21.6 ±0.8	21.3 ±0.9	21.2 ±0.8	21.2 ±0.8	21.5 ±0.7	21.7 ±0.8	21.9 ±0.8	21.9 ±0.8	21.9 ±0.9
第 3 批	g/l	3.8 ±0.5	3.7 ±0.5	3.2 ±0.4	2.5 ±0.3	2.5 ±0.4	1.76 ±0.3	1.64 ±0.4	1.6 ±0.4	1.65 ±0.5	1.8 ±0.5	2.3 ±0.6	2.78 ±0.8
	meq/l	21.1 ±2.8	20.6 ±2.8	17.8 ±2.2	14 ±1.7	11.4 ±2.2	9.8 ±1.7	9.1 ±2.2	8.9 ±2.2	9.2 ±2.8	10 ±2.8	12.8 ±3.3	15.4 ±4.5

表 2: 血糖降低%

时间(分钟)	15	30	45	60	75	90	105	120	135	150	165	180
第 1 批	0	1	9	14	17	17	15	8	4	0	0	0
第 2 批	0.50	0.75	1.5	2.5	3.3	3	1.8	0.75	0.50	0	0	0
第 3 批	1	16	33	46	54	56	57	57	52	39	27	11

[0145] 表 2 的结果已绘制于附图中 (将血糖降低的百分比作为时间 (以分钟表示) 的函

数)：

[0146] - —■— 曲线表示第 1 批的结果，

[0147] - --◆-- 曲线表示第 2 批的结果，

[0148] - —▲— 曲线表示第 3 批的结果。

[0149] 结果分析表明：

[0150] - 在正常（非高血糖）动物（第 1 批）中，给予经过缓冲的胰岛素使得 45 分钟后血糖轻微下降，在第 75 分钟时下降达到最大，在第 150 分钟后血糖水平恢复到正常值。这些胰腺完整的动物通过分泌增血糖的胰高血糖素进行补偿。

[0151] - 在糖尿病动物（第 2 批）中，给予未经缓冲的胰岛素使得血糖非常轻微且不显著地下降。在整个实验过程中，本组动物保持非常高的血糖水平。

[0152] - 在糖尿病动物（第 3 批）中，给予经过缓冲的胰岛素使得 45 分钟后血糖极显著地下降，在第 105 分钟时下降达到最大，之后可观察到血糖递增。由于糖尿病的严重程度，尽管本组动物血糖并未恢复到正常水平，但依然得到很大的改善。

[0153] 上述结果表明，所采用的缓冲体系使得维持口服给予的胰岛素的降血糖活性成为可能（该结果与体外获得的结果完全一致），并且证实了胰岛素优良的生物利用度。

[0154] 体外和体内实验的结果都证明了该缓冲体系在维持胰岛素活性方面的有效性：

[0155] - 体外

[0156] - 在未进行缓冲的酸性介质中，胰岛素被胃蛋白酶代谢（测试 2'）。在 pH 值被缓冲至 6.8 的介质中，胃蛋白酶不再具有活性，因而 3 小时后可检测到 100% 的胰岛素（测试 1），

[0157] - 在碱性介质中，胰岛素被胰蛋白酶代谢（测试 4'）。在 pH 值被缓冲至 6、6.5 和 6.8 的介质中，所述胰蛋白酶的活性被抑制，或多或少降低了活性。

[0158] - 体内

[0159] - 未经缓冲的制剂几乎没有任何活性。相反，经过缓冲的制剂表现出强的降血糖活性。

[0160] 所有体内和体外测试中采用的均是人胰岛素。所得结果显然适用于所有胰岛素类似物。

[0161] 鉴于以上结果，本发明的重要性十分明显。这种重要性已通过对人进行的初步测试得到验证。

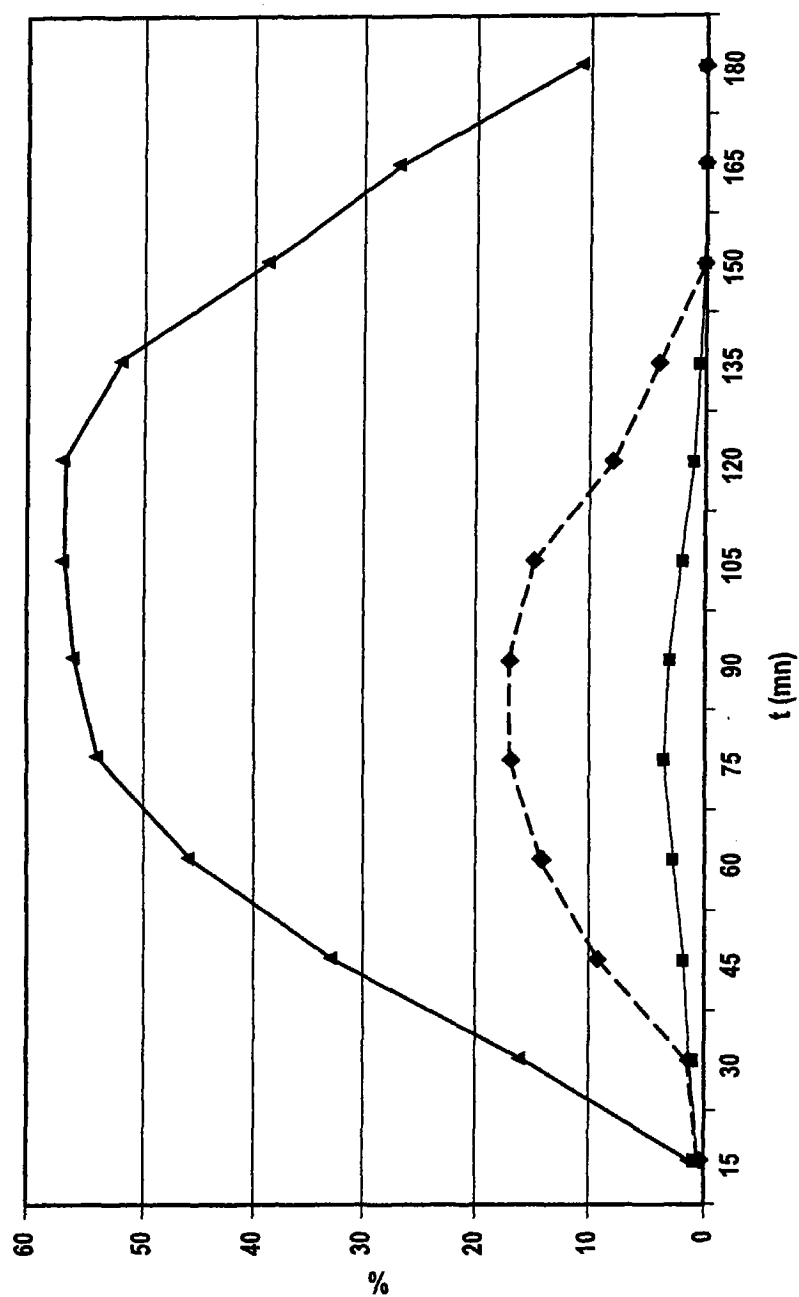


图 1