



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 109152842 B

(45) 授权公告日 2022.10.28

(21) 申请号 201780026593.0

(22) 申请日 2017.04.28

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 109152842 A

(43) 申请公布日 2019.01.04

(30) 优先权数据

2016/5302 2016.04.29 BE

2016/5977 2016.12.26 BE

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2018.10.29

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2017/060143 2017.04.28

(87) PCT国际申请的公布数据

W02017/186889 EN 2017.11.02

(73) 专利权人 罗赛洛公司

地址 荷兰索恩

(72) 发明人 B·费尔高温 G·范·德·穆特尔

(74) 专利代理机构 北京律盟知识产权代理有限公司
责任公司 11287

专利代理人 林斯凯

(51) Int.Cl.

A61K 47/42 (2017.01)

A61K 47/34 (2017.01)

(54) 发明名称

用于活性药物成分的基于蛋白质的赋形剂

(57) 摘要

本文提供了一种药物调配物，其包括与活性药物成分API组合的基于蛋白质的赋形剂，其中所述调配物是基本上无定形的并且形成基本上均质的混合物；以及进一步一种用于生产所述药物调配物的方法；以及用作药剂的所述药物调配物。

(56) 对比文件

US 5384129 A, 1995.01.24

CN 103732216 A, 2014.04.16

CN 1515244 A, 2004.07.28

CN 102048695 A, 2011.05.11

CN 1422618 A, 2003.06.11

US 2015265720 A1, 2015.09.24

CN 102327230 A, 2012.01.25

WO 2016041995 A1, 2016.03.24

Teruko Imai等. Enhancement of

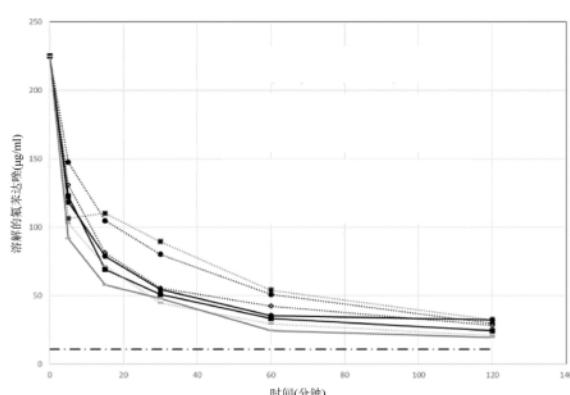
Dissolution and Absorption of Mefenamic Acid by Egg Albumin.《Journal of Pharmaceutical Sciences》.1991, 第80卷(第5期),

Yasuhiro Tsuji等. Pharmacological and pharmaceutical properties of freeze-dried formulations of egg albumin, indomethacin, olive oil, or fatty acids.《Biol. Pharm. Bull.》.1993, 第16卷(第7期),

Puneet Kaur等. Optimization of spray drying process for formulation of solid dispersion containing polypeptide-k powder through quality by design approach.《Powder Technology》.2015, 第284卷

审查员 屈小又

权利要求书2页 说明书47页 附图33页



1.一种调配物,其包括:

基于蛋白质的赋形剂,所述基于蛋白质的赋形剂从包括按照单体长度为至少10个氨基酸的蛋白质的蛋白质组合物或其水解物中获得;其中所述蛋白质或其水解物选自明胶、乳蛋白、乳清蛋白、血清白蛋白及其重组版本;以及

活性药物成分API;其中根据生物药剂学分类系统,所述API为II类或IV类API;

其特征在于,所述基于蛋白质的赋形剂和所述API形成完全均质和无定形固体分散体,所述分散体经X射线粉末衍射光谱(XRPD)和/或差示扫描量热法(DSC)验证不含有非均质物痕量且不含有结晶痕量;且

其中API与赋形剂的质量比(w/w)在至少5%的API和至多95%的赋形剂(5/95)到至多50%的API和至少50%的赋形剂(50/50)之间;其中100%被定义为所述API和所述赋形剂的总质量。

2.根据权利要求1所述的调配物,其中所述基于蛋白质的赋形剂是不变性的;和完全保留其生物活性。

3.根据权利要求1或2所述的调配物,其中所述API具有低溶解度、溶出水平、过饱和状态和/或生物利用度。

4.根据权利要求1或2所述的调配物,其中所述API选自以下清单:氟苯达唑、卡马西平、灰黄霉素、苯妥英、硝苯地平、维拉帕米、阿奇霉素、呋喃妥因、碘番酸、伊曲康唑、布洛芬、吲哚美辛、格列本脲、比卡鲁胺、依折麦布、醋氯芬酸、酮康唑、奥芬达唑、利托那韦、非诺贝特、桂利嗪、地瑞那韦、安定、十一酸睾酮或萘普生。

5.根据权利要求1或2所述的调配物,其中所述API是氟苯达唑,并且其中所述基于蛋白质的赋形剂从蛋白质组合物或其水解物中获得,所述蛋白质组合物或其水解物包括BSA和/或明胶。

6.根据权利要求1或2所述的调配物,其中API与赋形剂的质量比(w/w)在至少5%的API和至多95%的赋形剂(5/95)到至多40%的API和至少60%的赋形剂(40/60)之间。

7.根据权利要求6所述的调配物,其中API与赋形剂的质量比(w/w)在至少5%的API和至多95%的赋形剂(5/95)到至多30%的API和至少70%的赋形剂(30/70)之间。

8.根据权利要求6所述的调配物,其中API与赋形剂的质量比(w/w)在至少5%的API和至多95%的赋形剂(5/95)到至多20%的API和至少80%的赋形剂(20/80)之间。

9.根据权利要求6所述的调配物,其中API与赋形剂的质量比(w/w)在至少10%的API和至多90%的赋形剂(10/90)到至多20%的API和至少80%的赋形剂(20/80)之间。

10.一种用于生产根据权利要求1到9中任一权利要求所述的调配物的方法,所述方法至少包括以下步骤:

通过以下步骤制备根据生物药剂学分类系统的II类或IV类的活性药物成分(API):

(a) 使用溶剂溶解所述API以获得溶液;以及,

(b) 干燥步骤(a)的所述溶液以获得所述API;以及

通过以下步骤制备基于蛋白质的赋形剂:

(i) 使用溶剂溶解蛋白质组合物或其水解物以获得溶液,其中所述蛋白质或其水解物选自明胶、乳蛋白、乳清蛋白、血清白蛋白及其重组版本;以及

(ii) 干燥步骤(i)的所述溶液以获得所述基于蛋白质的赋形剂;

其中所述干燥步骤选自喷雾干燥或冷冻干燥；

其特征在于用于制备所述API和基于蛋白质的赋形剂的所述溶剂是有机酸和/或有机硫化合物，或者是所述有机酸和/或所述有机硫化合物的混合物，所述有机酸选自甲酸、三氟乙酸和/或乙酸，所述有机硫化合物选自二甲亚砜(DMSO)。

11. 根据权利要求10所述的方法，其中所述溶剂是溶剂混合物，所述溶剂混合物包括至少5%的乙酸和/或甲酸到至多90%的乙酸和/或甲酸(v/v)的溶剂混合物。

12. 根据权利要求10或11中任一权利要求所述的方法，其中所述溶剂是溶剂混合物，所述溶剂混合物包括至少5%到至多90%(v/v)的量的DMSO的溶剂混合物。

13. 根据权利要求10或11所述的方法，其中所述API具有低溶解度、溶解速率和/或生物利用度。

14. 根据权利要求10或11所述的方法，其中所述API选自以下清单：氟苯达唑、卡马西平、灰黄霉素、苯妥英、硝苯地平、维拉帕米、阿奇霉素、呋喃妥因、碘番酸、伊曲康唑、布洛芬、吲哚美辛、格列本脲、比卡鲁胺、依折麦布、醋氯芬酸、酮康唑、奥芬达唑、利托那韦、沙奎那韦、非诺贝特、桂利嗪、地瑞那韦、安定、联苯苄唑、十一酸睾酮或萘普生。

15. 一种包括按照单体长度为至少10个氨基酸的蛋白质的蛋白质组合物或其水解物的用途，其在根据权利要求1到9中任一权利要求所述的调配物中作为基于蛋白质的赋形剂；其中所述基于蛋白质的赋形剂是不变性的；和完全保留其生物活性。

16. 一种根据权利要求1到9中任一权利要求所述的调配物的用途，其用作制备药剂。

用于活性药物成分的基于蛋白质的赋形剂

技术领域

[0001] 本文提供了一种药物调配物，其包括与活性药物成分(API)组合的基于蛋白质的赋形剂，其中所述调配物是基本上无定形的并且形成基本上均质的混合物；以及进一步一种用于生产所述药物调配物的方法；以及用作药剂的所述药物调配物。

背景技术

[0002] 为了发挥其最大潜能，‘活性药物成分’(API)必须克服多个障碍以达到其(生物学)目标。差溶解度和长溶出率(即，崩解时间)可以阻碍API的递送速度。特别难溶解的API可以使其生物利用度(即，未改变API的达到体循环的施用剂量)严重减小。

[0003] 由于其化学性质，大部分API候选物在药物开发期间出现溶出问题。在一些情况下，这些溶解问题在研究中心得到解决，并且API候选物可以变成药剂的活性成分。然而，对于大量难以配制的API候选物，口服时的低吸收率如此普遍使得API候选物最终需要备选摄入方式，或者在最糟糕的情况下所述API候选物全部被阻止进入商业市场。据估计，当前开发的API的大约60%到70%难溶于水，其中大约40%几乎不溶于水。

[0004] API的一般优选剂型是固体剂型，如片剂或胶囊。通常，固体剂型不仅含有作为药物本身的API，还含有除了API之外的至少一种成分。传统地，所述额外成分是药学上惰性的并且除了稳定调配物之外，在生物学上不与API本身反应。这些非活性成分在药物环境中通常被称为赋形剂。因此，相比于主要由于其活性性质而被选择的API，赋形剂主要由于其非活性性质而被选择。

[0005] 当前各种设计者聚合物(例如，聚甲基丙烯酸甲酯山梨醇)被开发以满足赋形剂的作用并且产生可溶解调配物。例如，在无定形固体分散体中使用的聚合物被示出以具有溶解度增强性质。然而，聚合物在制药工业中的适用性也带来与其开发、加工和制造相关联的新挑战。

[0006] 聚合物具有明显的缺点：不源自于生物学相关的源。考虑到具有API的亲水聚合物的分子间相互作用和络合作用(例如，H-键、离子和/或范德华力相互作用)被调整以平衡调配物的溶解度和稳定性，聚合物的存在是否可能对药剂产生额外不期望的作用或者可替代地是否可能缺乏或失去某些期望的相互作用通常变得不可预测。更如此的是，开发、测试以及随后生产所述设计者聚合物赋形剂的成本可能甚至超过API本身的生产成本，现成药物尤其如此。

[0007] 而且，由于调配物的开发和/或制造阶段中存在的物理条件(例如温度、湿度、流量等)，某些API使其活性性质减少或者全部失去。暴露于过度温度和湿度下导致API结构劣化以及化学行为改变。例如，已经示出某些API与热熔挤出，常见聚合物生产方法不相容。

[0008] 此外，某些API还显示与通常应用于聚合物加工的残留溶剂的化学相互作用，或者在某些情况下，当结合在一起时，API可能甚至与聚合物本身发生反应；特别对于C-O、C-N和双键。例如，C-O键氧化、还原、裂解、增加和消除可以很容易发生。所有这些情况产生API调配物中的杂质，所述杂质不具有治疗价值并且甚至可能有害(即遗传毒性)。例如，应用像

甲醇或乙醇等作为在聚合物制造期间使用的普通溶剂的醇类将使某种 API形成具有遗传毒性性质的磺酸盐脂。

[0009] 在调配物中使用的API的溶解度和溶出水平直接影响生物利用度和过饱和状态。因此,增加API的溶解度和溶出水平非常重要,尤其对于具有低溶解度和/或生物利用度的API。实现过饱和状态并且随后尽可能保持所述过饱和状态导致API的甚至更有利结果。另外,生物利用度和保持的过饱和的改进将增加API的吸收速度,这可能导致调配物中的API需要的降低的总重量/体积(剂量)。

[0010] 因此,需要获得可以在调配物中组合的有效且稳定的赋形剂来增强API的溶解度和溶出水平。另外,所述赋形剂优选地还增强所述API的生物利用度,并且进一步达到并保持过饱和的状态。具体地,具有低溶解度和溶出率和/或水平的API需要此赋形剂。现有技术赋形剂未以本发明实现的方式达到组合的安全性和生物相关性/相互作用、改进的过饱和和生物利用度、以及加工规模、成本和时间。

发明内容

[0011] 本发明涉及一种如本文描述的赋形剂、一种生产所述赋形剂的方法以及相关地一种包括与API组合的所述赋形剂的调配物。

[0012] 尽管许多API在本领域中已知,但是若干类别的API可以基于其溶解度和/或生物利用度进行区分。具有低溶解度和/或生物利用度的API已经在本领域中描述并且被本领域技术人员熟知。在本发明的具体实施例中,根据本发明的所述(基于蛋白质的)赋形剂与API组合。具体地,所述API是具有差溶解度和/或生物利用度的API,由此受益于根据本发明的赋形剂的溶解度和生物利用度增强性质。在具体实施例中,所述API选自:氟苯达唑、卡马西平、灰黄霉素、苯妥英、硝苯地平、维拉帕米、阿奇霉素、呋喃妥因、碘番酸、伊曲康唑、布洛芬、吲哚美辛、格列本脲、比卡鲁胺、依折麦布、醋氯芬酸、酮康唑、奥芬达唑、利托那韦、沙奎那韦、非诺贝特、桂利嗪、地瑞那韦、安定、联苯苄唑、十一酸睾酮或萘普生;优选地氟苯达唑、布洛芬、吲哚美辛、利托那韦、萘普生、苯妥英、硝苯地平、维罗非尼、灰黄霉素、伊曲康唑或维拉帕米;最优选地氟苯达唑。

[0013] 因此,本发明涉及一种调配物,其包括:

[0014] -基于蛋白质的赋形剂,所述基于蛋白质的赋形剂从包括按照单体长度为至少10个氨基酸的蛋白质的蛋白质组合物或其水解物中获得;以及

[0015] -活性药物成分(API);

[0016] 其特征在于,所述基于蛋白质的赋形剂和所述API均是基本上无定形的并且形成基本上均质的混合物。

[0017] 具体地,如本文所揭示的调配物提供:所述基于蛋白质的赋形剂和所述API均是完全无定形的和/或形成完全均质的混合物。

[0018] 具体地,如本文所揭示的调配物提供:所述基于蛋白质的赋形剂和所述API形成无定形固体分散体。

[0019] 具体地,如本文所揭示的调配物提供:所述基于蛋白质的赋形剂是基本上不变性的、优选地完全不变性的;和/或保留其生物活性的至少一部分,优选地基本上保留其生物活性;更优选地几乎完全保留其生物活性,最优选地完全保留其生物活性。

[0020] 具体地,如本文所揭示的调配物提供:所述基于蛋白质的赋形剂从包括按照单体长度为至少20个氨基酸的蛋白质的蛋白质组合物或其水解物中获得;优选地长度为至少50个氨基酸;更优选地长度为至少100个氨基酸;最优选地长度为至少250个氨基酸,例如500个氨基酸或700个氨基酸。

[0021] 具体地,如本文所揭示的调配物提供:所述蛋白质组合物或其水解物中的至少一种蛋白质选自:大豆蛋白、豌豆蛋白、血蛋白、免疫球蛋白、乳蛋白、明胶、角蛋白、玉米、小麦、大麻、黑麦、燕麦、花生、大麦、酪蛋白、白蛋白、乳清蛋白(乳白蛋白)、水解乳清分离蛋白(HWPI)、水解胶原蛋白、血浆蛋白、血清白蛋白、牛血清白蛋白(BSA)、人血清白蛋白(HSA)、卵白蛋白、鱼白蛋白、弹性蛋白、胶原蛋白、重组或人造蛋白、天然或人造结合支架的重组版本或其组合;优选地HSA、BSA、明胶和/或其组合。

[0022] 具体地,如本文所揭示的调配物提供:所述API具有低溶解度、溶出水平、过饱和状态和/或生物利用度。

[0023] 具体地,如本文所揭示的调配物提供:根据生物药剂学分类系统,所述API被分类为难溶的或不可溶的、难渗透的或不可渗透的和/或缓慢溶解的。

[0024] 具体地,如本文所揭示的调配物提供:根据生物药剂学分类系统,所述API为II类、III类或IV类API;优选地II类或IV类API;最优选地II类API。

[0025] 具体地,如本文所揭示的调配物提供:所述API选自以下清单:氟苯达唑、卡马西平、灰黄霉素、苯妥英、硝苯地平、维拉帕米、阿奇霉素、呋喃妥因、碘番酸、伊曲康唑、布洛芬、吲哚美辛、格列本脲、比卡鲁胺、依折麦布、醋氯芬酸、酮康唑、奥芬达唑、利托那韦、沙奎那韦、非诺贝特、桂利嗪、地瑞那韦、安定、联苯苄唑、十一酸睾酮或萘普生;更具体地,选自以下清单:氟苯达唑、布洛芬、吲哚美辛、利托那韦、萘普生、苯妥英、硝苯地平、维罗非尼、灰黄霉素、伊曲康唑或维拉帕米。

[0026] 具体地,如本文所揭示的调配物提供:所述API是氟苯达唑,并且其中所述基于蛋白质的赋形剂从包括血清白蛋白(HSA, BSA)和/或明胶的蛋白质组合物或其水解物中获得。

[0027] 具体地,如本文所揭示的调配物提供:所述调配物的特征为具有 $1\mu\text{m}$ 与 1mm 之间的粒径;优选地 $5\mu\text{m}$ 与 $50\mu\text{m}$ 之间;最优选地 $10\mu\text{m}$ 与 $20\mu\text{m}$ 之间。

[0028] 具体地,如本文所揭示的调配物提供:API与赋形剂的质量比(w/w)在至少5%的API和至多95%的赋形剂到至少95%的API和至多5%的赋形剂之间;其中100%被定义为所述API和所述赋形剂的总质量。

[0029] 具体地,如本文所揭示的调配物提供:所述调配物包括在至少5%的API和至多95%的赋形剂到至多60%的API和至少40%的赋形剂之间的API与赋形剂(w/w)的质量比(w/w);其中100%被定义为所述API和所述赋形剂的总质量。15.根据前述权利要求1到14中任一项权利要求所述的调配物,其中所述调配物以固体剂型给药,优选地片剂、丸剂或胶囊,或者作为重构可注射剂的组分。

[0030] 具体地,如本文所揭示的调配物提供:所述调配物以固体剂型提供,优选地以适于口服的形式提供,如片剂、锭剂、丸剂或胶囊,或者作为重构可注射剂的组分提供。

[0031] 具体地,如本文所揭示的调配物提供:所述固体剂型是含有足以用于一个普通应用或使用所述API的预定量的API的单位剂量,并且其中所述单位剂量适合于单位剂量包装,如泡罩包装。

- [0032] 根据另外的方面,本发明涉及一种生产药物调配物的方法,所述药物调配物包括:
- [0033] -基于蛋白质的赋形剂,所述基于蛋白质的赋形剂从包括按照单体长度为至少10个氨基酸的蛋白质的蛋白质组合物或其水解物中获得;以及
- [0034] -活性药物成分(API);
- [0035] 其特征在于,所述基于蛋白质的赋形剂和所述API均是基本上无定形的并且形成基本上均质的混合物;
- [0036] 所述方法至少包括以下步骤:
- [0037] (a) 使用溶剂溶解所述API以获得溶液;以及,
- [0038] (b) 干燥步骤(a)的所述溶液以获得基本上无定形的粉末。
- [0039] 具体地,如本文所揭示的方法提供:所述基于蛋白质的赋形剂和所述API均是完全无定形的,并且执行步骤(b)的所述干燥以获得完全无定形的粉末。
- [0040] 具体地,如本文所揭示的方法提供:所述基于蛋白质的赋形剂和所述API形成完全均质的混合物。
- [0041] 具体地,如本文所揭示的方法提供:所述基于蛋白质的赋形剂和所述API形成无定形固体分散体。
- [0042] 具体地,赋形剂通过以下步骤制备:
- [0043] (i) 使用溶剂溶解蛋白质组合物或其水解物以获得溶液;以及
- [0044] (ii) 干燥步骤(i)的所述溶液以获得所述基于蛋白质的赋形剂。
- [0045] 具体地,其中步骤(a)和(i)的所述溶液是使用共同或不同的溶剂溶解的。
- [0046] 具体地,如本文所揭示的方法提供:所述API和所述基于蛋白质的赋形剂进行以下任一操作:
- [0047] -在相同的溶剂中一起溶解和干燥,由此形成所述药物调配物;
- [0048] -在相同或不同的溶剂中分别地溶解并且随后一起干燥,由此形成所述药物调配物;
- [0049] -在相同或不同的溶剂中溶解并且分别地干燥,并且随后进行混合,由此形成所述药物调配物。
- [0050] 具体地,如本文所揭示的方法提供:所述溶剂是有机酸,优选地甲酸、三氟乙酸或乙酸、所述酸的混合物或包括一或多种有机酸的混合物,优选地甲酸和/或三氟乙酸和/或乙酸,以及常用的药物溶剂,如甲醇、乙醇、丙酮、DCM、THF、二氯甲烷、甲基乙基酮、乙腈、有机硫化合物、DMSO、聚乙二醇类。
- [0051] 具体地,如本文所揭示的方法提供:所述溶剂是包括至少5%的乙酸和/或甲酸到至多90%的乙酸和/或甲酸(v/v)的溶剂混合物;优选地10%到90%的乙酸和/或甲酸;更优选地15%到90%的乙酸和/或甲酸;最优选地20%到90%的乙酸和/或甲酸。
- [0052] 具体地,如本文所揭示的方法提供:所述溶剂是包括一种有机酸和一种其它(传统)溶剂的二元溶剂混合物,所述一种有机酸优选地选自乙酸或甲酸,所述一种其它溶剂优选地选自醇类、丙酮、DCM、THF、二氯甲烷、甲基乙基酮、乙腈或聚乙二醇类。
- [0053] 具体地,如本文所揭示的方法提供:所述溶剂是包括至少一种有机酸和至少一种其它(传统)溶剂的三元溶剂混合物,所述至少一种有机酸优选地选自乙酸和/或甲酸、更优选地是乙酸或甲酸,所述至少一种其它溶剂优选地选自醇类、丙酮、DCM、THF、二氯甲烷、甲

基乙基酮、乙腈和/或聚乙二醇类。

[0054] 具体地,如本文所揭示的方法提供:所述溶剂是包括至少5%到至多90% (v/v) 的量的二甲亚砜(DMSO) 的溶剂混合物;优选地10% 到90% 的DMSO;更优选地15% 到90% 的DMSO;最优选地20% 到90% 的DMSO。

[0055] 具体地,如本文所揭示的方法提供:所述溶剂是包括一种有机硫化合物,优选地DMSO,和一种其它(传统)溶剂的二元溶剂混合物,所述一种其它溶剂优选地选自醇类、丙酮、DCM、THF、二氯甲烷、甲基乙基酮、乙腈、DMSO或聚乙二醇类。

[0056] 具体地,如本文所揭示的方法提供:所述溶剂是包括至少一种有机硫化合物,优选地DMSO,和至少一种其它(传统)溶剂的三元溶剂混合物,所述至少一种其它溶剂优选地选自醇类、丙酮、DCM、THF、二氯甲烷、甲基乙基酮、乙腈、DMSO或聚乙二醇类。

[0057] 具体地,如本文所揭示的方法提供:所述溶剂是包括至少一种有机酸和至少一种其它(传统)溶剂的四元溶剂混合物,所述至少一种有机酸优选地选自乙酸和/或甲酸、优选地是乙酸和甲酸,所述至少一种其它溶剂优选地选自醇类、丙酮、DCM、THF、二氯甲烷、甲基乙基酮、乙腈、DMSO和/或聚乙二醇类。

[0058] 具体地,如本文所揭示的方法提供:所述溶剂是包括至少一种有机硫化合物,优选地DMSO,和至少一种其它(传统)溶剂的四元溶剂混合物,所述至少一种其它溶剂优选地选自醇类、丙酮、DCM、THF、二氯甲烷、甲基乙基酮、乙腈、DMSO和/或聚乙二醇类。

[0059] 具体地,如本文所揭示的方法提供:通过喷雾干燥、冷冻干燥、真空干燥、闪蒸干燥、桨叶式干燥、空气干燥、冷凝干燥和/或其组合进行所述干燥;优选地通过喷雾干燥和/或冷冻干燥进行。

[0060] 具体地,如本文所揭示的方法提供:所述溶剂包括有机酸,优选地乙酸和/或甲酸,并且所述干燥是喷雾干燥。

[0061] 具体地,如本文所揭示的方法提供:所述溶剂包括有机硫化合物,优选地DMSO,并且所述干燥是冷冻干燥。

[0062] 具体地,如本文所揭示的方法提供:所述干燥过程之后是固体剂量形成过程,如压缩或模制。

[0063] 具体地,如本文所揭示的方法提供:所述方法是冷冻干燥,并且所述调配物被直接冷冻干燥成固体剂型;例如直接冷冻干燥到泡罩中以生产片剂或丸剂。

[0064] 具体地,如本文所揭示的方法提供:所述基于蛋白质的赋形剂从包括按照单体长度为至少10个氨基酸的蛋白质的蛋白质组合物或其水解物中获得;优选地长度为至少20个氨基酸;优选地长度为至少50个氨基酸;更优选地长度为至少100个氨基酸;最优选地长度为至少250个氨基酸,例如500个氨基酸或700个氨基酸。

[0065] 具体地,如本文所揭示的方法提供:根据生物药剂学分类系统,所述API被分类为难溶的或不可溶的、难渗透的或不可渗透的和/或缓慢溶解的。

[0066] 具体地,如本文所揭示的方法提供:根据生物药剂学分类系统,所述API为II类、III类或IV类API;优选地II类或IV类API;最优选地II类API。

[0067] 具体地,如本文所揭示的方法提供:所述API选自以下清单:氟苯达唑、卡马西平、灰黄霉素、苯妥英、硝苯地平、维拉帕米、阿奇霉素、呋喃妥因、碘番酸、伊曲康唑、布洛芬、吲哚美辛、格列本脲、比卡鲁胺、依折麦布、醋氯芬酸、酮康唑、奥芬达唑、利托那韦、沙奎那韦、

非诺贝特、桂利嗪、地瑞那韦、安定、联苯苄唑、十一酸睾酮或萘普生；更具体地，选自以下清单：氟苯达唑、布洛芬、吲哚美辛、利托那韦、萘普生、苯妥英、硝苯地平、维罗非尼、灰黄霉素、伊曲康唑或维拉帕米。

[0068] 根据另外的方面，本发明涉及一种作为根据本文所揭示的实施例的调配物中的基于蛋白质的赋形剂的包括按照单体长度为至少10个氨基酸的蛋白质的蛋白质组合物或其水解物的用途。

[0069] 具体地，如本文所揭示的方法提供：所述基于蛋白质的赋形剂是基本上不变性的、优选地完全不变性的；和/或保留其生物活性的至少一部分，优选地基本上保留其生物活性；更优选地几乎完全保留其生物活性，最优选地完全保留其生物活性。

[0070] 具体地，如本文所揭示的方法提供：所述基于蛋白质的赋形剂从包括按照单体长度为至少10个氨基酸的蛋白质的蛋白质组合物或其水解物中获得；优选地长度为至少20个氨基酸；优选地长度为至少50个氨基酸；更优选地长度为至少100个氨基酸；最优选地长度为至少250个氨基酸，例如500个氨基酸或700个氨基酸。

[0071] 具体地，如本文所揭示的方法提供：所述蛋白质组合物或其水解物中的至少一种蛋白质选自：大豆蛋白、豌豆蛋白、血蛋白、免疫球蛋白、乳蛋白、明胶、角蛋白、玉米、小麦、大麻、黑麦、燕麦、花生、大麦、酪蛋白、白蛋白、乳清蛋白（乳白蛋白）、水解乳清分离蛋白（HWPI）、水解胶原蛋白、血浆蛋白、血清白蛋白、牛血清白蛋白（BSA）、人血清白蛋白（HSA）、卵白蛋白、鱼白蛋白、弹性蛋白、胶原蛋白、重组或人造蛋白、天然或人造结合支架的重组版本和/或其组合；优选地HSA、BSA、明胶和/或其组合。

[0072] 根据另一个方面，本发明涉及根据如本文所揭示的实施例的用作药剂的调配物。

附图说明

[0073] 图1：溶出曲线的图形，其显示了作为溶出时间（分钟）和pH值的函数的各种蛋白质源的平均溶出度（%）。可以发现在实例1中进一步讨论了结果，并且图例如下：正方形——明胶；圆形——BSA（白蛋白）；三角形——豌豆；菱形——大豆；条纹——乳清；十字——玉米蛋白（玉米）。

[0074] 图2：凝胶过滤色谱图，其显示了作为洗脱时间（分钟）的函数的牛血清白蛋白（BSA）的吸收率（AU）。可以发现在实例2中进一步讨论了结果，并且图例如下：实线——来自 H₂O中的5%（w/v）溶液的BSA喷雾干燥；虚线——来自甲酸中的5%（w/v）溶液的BSA喷雾干燥；点线——来自DMSO中的5%（w/v）溶液的BSA冷冻干燥。

[0075] 图3：凝胶过滤色谱图，其显示了作为时间（分钟）的函数的牛血清白蛋白（BSA）的吸收率（AU），所述BSA以各种时间间隔从甲酸中的溶液中采样。可以发现在实例2中进一步讨论了结果，并且图例如下：黑实线——0小时；黑虚线——4小时；灰实线——8 小时；黑点线——24小时。

[0076] 图4：结合曲线，其显示了作为氟苯达唑（FLU）摩尔浓度（μM）的函数的牛血清白蛋白（BSA）在各种pH值下的色氨酸淬火水平（相对△ 荧光单位），所述BSA源自于由甲酸中的5%溶液流延而成的pH控制的重新溶解薄膜。可以发现在实例3中进一步讨论了结果，并且图例如下：圆形——pH 7.0；正方形——pH 4.0；三角形——pH 1.0。

[0077] 图5：过饱和曲线的图形，其针对包括不同的基于明胶的赋形剂的每个系列显示了

作为溶出时间(分钟)的函数的溶解的氟苯达唑(FLU)的平均浓度($\mu\text{g}/\text{ml}$)，所述FLU源自于FaSSGF媒剂中尖峰浓度(spike)为 $225\mu\text{g}/\text{ml}$ 的无定形FLU(溶解于甲酸中的FLU储备)。可以发现在实例3中进一步讨论了结果，并且图例如下：圆形——pH 7.0；正方形——pH 4.0；三角形——pH 1.0。

[0078] 图6：溶出曲线的图形，其显示了作为溶出时间(分钟)的函数的混合有基于乳清蛋白的赋形剂的氟苯达唑(FLUB)的平均溶出度(%)。可以发现在实例4中进一步讨论了结果，并且图例如下：正方形——乳清蛋白FLUB物理混合物；圆形——乳清蛋白FLUB 膜。

[0079] 图7：溶出曲线(在0.1N HCl中，pH 1.5)的图形，其针对基于蛋白质(喷雾干燥)的调配物的每个系列显示了作为溶出时间(分钟)的函数的(a)溶解的氟苯达唑(FLU)浓度 C_{Flub} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)或(b)总FLU的溶解百分比(%)；显示的值表示针对每次实验计算的平均值。可以发现在实例7中进一步讨论了结果，并且图例如下：用圆形标记的实线与包括80%的猪皮明胶(布鲁姆=50g)和20%的FLU的喷雾干燥调配物相对应；用正方形标记的实线与包括90%的猪皮明胶(布鲁姆=225g)和10%的FLU的喷雾干燥调配物相对应；虚线与包括具有80%的猪皮明胶(布鲁姆=50g)和20%的FLU的物理混合物的调配物相对应。

[0080] 图8：溶出曲线(前90分钟在0.1N HCl中，pH 1.5，然后的250分钟在 PO_4^{2-} 缓冲液中，pH 6.8(添加 Na_3PO_4))的图形，其针对基于BSA(喷雾干燥)的调配物的每个系列显示了作为溶出时间(分钟)的函数的(a)溶解的氟苯达唑(FLU)浓度 C_{Flub} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)或(b)总FLU 的溶解百分比(%)；显示的值表示针对每次实验计算的平均值。可以发现在实例7中进一步讨论了结果，图例如下：用圆形标记的实线与包括90%的BSA和10%的FLU的喷雾干燥调配物相对应；用三角形标记的实线与包括80%的BSA和20%的FLU的喷雾干燥调配物相对应；用正方形标记的实线与包括70%的BSA和30%的FLU的喷雾干燥调配物相对应；虚线与包括具有80%的BSA和20%的FLU的物理混合物的调配物相对应。

[0081] 图9：包括以下各项的调配物的XRD图谱的图形：(1)80%的Soluplus®；20%的氟苯达唑(FLU)；(2)40%的聚合物：40%的明胶：20%的FLU；(3)10%的聚合物：70%的明胶：20%的FLU；(4)80%的明胶；20%的FLU。上线是氟苯达唑粉末的XRD图谱并且充当参考。可以发现在实例8中进一步讨论了结果。

[0082] 图10：溶出曲线的图形，其显示了作为溶出时间(分钟)的函数的包括20%的布洛芬和80%的BSA(w/w)的(喷雾干燥)调配物的平均溶出度(%)。可以发现在实例9中进一步讨论了结果，并且图例如下：圆形——为薄膜；三角形——为粉末。

[0083] 图11：溶出曲线的图形，其显示了作为溶出时间(分钟)的函数的包括20%的吲哚美辛和80%的BSA(w/w)的(喷雾干燥)调配物的平均溶出度(%)。可以发现在实例9中进一步讨论了结果，并且图例如下：具有实线的圆形——为薄膜；具有虚线的三角形——为粉末。

[0084] 图12：溶出曲线的图形，其显示了作为溶出时间(分钟)的函数的包括20%的萘普生和80%的BSA(w/w)的(喷雾干燥)调配物的平均溶出度(%)。可以发现在实例9中进一步讨论了结果，并且图例如下：具有实线的圆形——为薄膜；具有虚线的三角形——为粉末。

[0085] 图13：溶出曲线的图形，其显示了作为溶出时间(分钟)的函数的包括20%的苯妥英和80%的BSA(w/w)的(喷雾干燥)调配物的平均溶出度(%)。可以发现在实例9中进一步讨论了结果，并且图例如下：具有实线的圆形——为薄膜；具有虚线的三角形——为粉末。

[0086] 图14:溶出曲线的图形,其显示了作为溶出时间(分钟)的函数的包括20%的硝苯地平和80%的BSA(w/w)的(喷雾干燥)调配物的平均溶出度(%)。可以发现在实例9中进一步讨论了结果,并且图例如下:具有实线的圆形——为薄膜;具有虚线的三角形——为粉末。

[0087] 图15:溶出曲线的图形,其显示了作为溶出时间(分钟)的函数的包括20%的维拉帕米和80%的BSA(w/w)的(喷雾干燥)调配物的平均溶出度(%)。可以发现在实例9中进一步讨论了结果,并且图例如下:具有实线的圆形——为薄膜;具有虚线的三角形——为粉末。

[0088] 图16:溶出曲线的图形,其显示了作为溶出时间(分钟)的函数的包括20%的灰黄霉素和80%的BSA(w/w)的(喷雾干燥)调配物的平均溶出度(%)。可以发现在实例9中进一步讨论了结果,并且图例如下:具有实线的圆形——为薄膜;具有虚线的三角形——为粉末。

[0089] 图17:示出与市场上可购买的产品进行比较的包括维罗非尼的调配物的溶出结果的图形。可以发现在实例11中进一步讨论了结果,并且图例如下:正方形——(30%的伊曲康唑和70%的BSA);三角形——(40%的伊曲康唑和60%的BSA);菱形——参考(斯皮仁诺)。

[0090] 图18:示出与市场上可购买的产品进行比较的包括伊曲康唑的调配物的溶出结果的图形。可以发现在实例11中进一步讨论了结果,并且图例如下:正方形——(10%的维罗非尼和90%的BSA);三角形——(20%的维罗非尼和80%的BSA);菱形——参考(威罗非尼)。

[0091] 图19:示出了溶出曲线的图形,其显示了作为溶出时间(分钟)的函数的包括BSA:伊曲康唑:PEG 10K的调配物的平均溶出度(%)。可以发现在实例12中进一步讨论了结果,并且图例如下:圆形——(80%的BSA和20%的伊曲康唑);菱形——(80%的BSA, 20%的伊曲康唑和10%的PEG10K);三角形——(60%的BSA, 20%的伊曲康唑和20%的PEG10K);正方形——(50%的BSA, 30%的伊曲康唑和20%的PEG10K)。

[0092] 图20:示出了比较图,其显示了在溶出时间的15分钟之后(实黑)和120分钟之后(斜向下)包括BSA:伊曲康唑:PEG 10K的调配物的平均溶出度(%)。在条形下方的数字表示BSA:伊曲康唑:PEG 10K之比,并且可以发现在实例12中进一步讨论了结果。

[0093] 图21:包括作为API的吲哚美辛和作为赋形剂的明胶的(冷冻干燥)调配物的XRD图谱的图形;其中底部线表示样本1(纯吲哚美辛)并且充当参考,接下来,从下往上,之后的线分别表示样本6(平均5%)、样本5(平均10%)、样本4(平均20%)、样本3(平均 30%)以及样本2(平均40%)。可以发现在实例13中进一步讨论了结果。

[0094] 图22:包括作为API的地瑞那韦和作为赋形剂的明胶的(冷冻干燥)调配物的XRD图谱的图形;其中底部线表示样本1(纯地瑞那韦)并且充当参考,接下来,从下往上,之后的线分别表示样本6(平均5%)、样本5(平均10%)、样本4(平均20%)、样本2(平均 40%)以及样本3(平均30%),可以发现在实例13中进一步讨论了结果。

[0095] 图23:溶出曲线的图形,其显示了作为溶出时间(分钟)的函数的包括卡马西平和明胶的(来自DMSO溶解的原料的冷冻干燥)调配物的平均溶出度(%)。可以发现在实例14中进一步讨论了结果,并且图例如下:正方形——纯卡马西平;圆形——平均5%;三角形

(指向上)——平均10%；倒三角形(指向下)——平均20%；菱形——平均30%；切三角形(指向左)——平均40%。

[0096] 图24：溶出曲线的图形，其显示了作为溶出时间(分钟)的函数的包括桂利嗪和明胶的(来自DMSO溶解的原料的冷冻干燥)调配物的平均溶出度(%)。可以发现在实例14中进一步讨论了结果，并且图例如下：正方形——纯卡马西平；圆形——平均5%；三角形(指向上)——平均10%；倒三角形(指向下)——平均20%；菱形——平均30%；切三角形(指向左)——平均40%。

[0097] 图25：溶出曲线的图形，其显示了作为溶出时间(分钟)的函数的包括地瑞那韦(乙醇化物)和明胶的(来自DMSO溶解的原料的冷冻干燥)调配物的平均溶出度(%)。可以发现在实例14中进一步讨论了结果，并且图例如下：正方形——纯卡马西平；圆形——平均5%；三角形(指向上)——平均10%；倒三角形(指向下)——平均20%；菱形——平均30%；切三角形(指向左)——平均40%。

[0098] 图26：溶出曲线的图形，其显示了作为溶出时间(分钟)的函数的包括安定和明胶的(来自DMSO溶解的原料的冷冻干燥)调配物的平均溶出度(%)。可以发现在实例14中进一步讨论了结果，并且图例如下：正方形——纯卡马西平；圆形——平均5%；三角形(指向上)——平均10%；倒三角形(指向下)——平均20%；菱形——平均30%；切三角形(指向左)——平均40%。

[0099] 图27：溶出曲线的图形，其显示了作为溶出时间(分钟)的函数的包括非诺贝特和明胶的(来自DMSO溶解的原料的冷冻干燥)调配物的平均溶出度(%)。可以发现在实例14中进一步讨论了结果，并且图例如下：正方形——纯卡马西平；圆形——平均5%；三角形(指向上)——平均10%；倒三角形(指向下)——平均20%；菱形——平均30%；切三角形(指向左)——平均40%。

[0100] 图28：溶出曲线的图形，其显示了作为溶出时间(分钟)的函数的包括灰黄霉素和明胶的(来自DMSO溶解的原料的冷冻干燥)调配物的平均溶出度(%)。可以发现在实例14中进一步讨论了结果，并且图例如下：正方形——纯卡马西平；圆形——平均5%；三角形(指向上)——平均10%；倒三角形(指向下)——平均20%；菱形——平均30%；切三角形(指向左)——平均40%。

[0101] 图29：溶出曲线的图形，其显示了作为溶出时间(分钟)的函数的包括吲哚美辛和明胶的(来自DMSO溶解的原料的冷冻干燥)调配物的平均溶出度(%)。可以发现在实例14中进一步讨论了结果，并且图例如下：正方形——纯卡马西平；圆形——平均5%；三角形(指向上)——平均10%；倒三角形(指向下)——平均20%；菱形——平均30%；切三角形(指向左)——平均40%。

[0102] 图30：溶出曲线的图形，其显示了作为溶出时间(分钟)的函数的包括酮康唑和明胶的(来自DMSO溶解的原料的冷冻干燥)调配物的平均溶出度(%)。可以发现在实例14中进一步讨论了结果，并且图例如下：正方形——纯卡马西平；圆形——平均5%；三角形(指向上)——平均10%；倒三角形(指向下)——平均20%；菱形——平均30%；切三角形(指向左)——平均40%。

[0103] 图31：溶出曲线的图形，其显示了作为溶出时间(分钟)的函数的包括萘普生和明胶的(来自DMSO溶解的原料的冷冻干燥)调配物的平均溶出度(%)。可以发现在实例14中进

一步讨论了结果,并且图例如下:正方形——纯卡马西平;圆形——平均5%;三角形(指向)上——平均10%;倒三角形(指向)下——平均20%;菱形——平均30%;切三角形(指向)左——平均40%。

[0104] 图32:溶出曲线的图形,其显示了作为溶出时间(分钟)的函数的包括硝苯地平和明胶的(来自DMSO溶解的原料的冷冻干燥)调配物的平均溶出度(%)。可以发现在实例14中进一步讨论了结果,并且图例如下:正方形——纯卡马西平;圆形——平均5%;三角形(指向)上——平均10%;倒三角形(指向)下——平均20%;菱形——平均30%;切三角形(指向)左——平均40%。

[0105] 图33:溶出曲线的图形,其显示了作为溶出时间(分钟)的函数的包括伊曲康唑和BSA的(来自DMSO(pH 2.3)溶解的原料的冷冻干燥)调配物的平均溶出度(%)。可以发现在实例15中进一步讨论了结果,并且图例如下:底部线(1)——冷冻干燥调配物(如无定形固体分散体);顶部线(2)——结晶伊曲康唑。

具体实施方式

[0106] 在描述本发明的当前系统和方法之前,应理解的是本发明不限于所描述的具体系统和方法或组合,因为这些系统和方法或组合当然可以改变。还应当理解的是,因为本发明的范围将仅由所附权利要求书限定,所以本文中所使用的术语不旨在是限制性的。

[0107] 如本文所使用的,单数形式“一种(a)”、“一种(an)”以及“所述”包含单数和复数个指示物,除非上下文中另外明确指明。

[0108] 本文所使用的术语“包括(comprising、comprises和comprised of)”与“包含(including、includes)”或“含有(containing、contains)”同义,并且是包容性或开放式的并且不排除额外的、未列举的成员、元件或方法步骤。将理解的是,本文所使用的术语“包括(comprising、comprises和comprised of)”包括术语“由…组成(consisting of、consists和consists of)”。

[0109] 由端点对数字范围的列举包含归入到对应范围内的所有数字和分数以及列举的端点。

[0110] 当指可测量的值如参数、量、时距等时,本文使用的术语“约(about)”或“大约(approximately)”意在包括指定值的+/-10%或更少、优选地+/-5%或更少,更优选地+/-1%或更少,以及再更优选地+/-0.1%或更少的变化,因为这些变化适合执行所揭示的方法。将理解的是,修饰语“约”或“大约”所指的值本身也被特别且优选地揭示。

[0111] 然而,术语“一或多个”或者“至少一个”,如一组成员中的一或多个或者至少一个成员,本身是清楚的,通过进一步例证,所述术语尤其包括对所述成员中的任一个或所述成员中的任何两个或两个以上的提及,如例如,所述成员中的任何 ≥ 3 、 ≥ 4 、 ≥ 5 、 ≥ 6 或 ≥ 7 等,并且高达所有所述成员。

[0112] 本说明书中引用的所有参考以其整体通过援引并入本文。具体地,本文特别提及的所有参考的教导通过援引合并。

[0113] 除非另外限定,否则揭示本发明时使用的所有术语,包含技术和科学术语,具有本发明所属技术领域普通技术人员所通常理解的意义。通过进一步引导,术语定义被包含以更好地理解本发明的教导。

[0114] 在下面的段落中,更加详细地定义本发明的不同方面。除非明确地表示相反,否则如此定义的各个方面可以与任一或多个其它方面结合。具体地,被指为是优选的或有利的任何特征可以与被指为是优选的或有利的任何其它的一个特征或多个特征组合。

[0115] 贯穿本说明书对“一个实施例”或“实施例”的提及意味着结合所述实施例而描述的具体特征、结构或特性包含在本发明的至少一个实施例中。因此,贯穿本说明书,短语“在一个实施例中”或“在实施例中”在各个位置的出现不一定、但可以全都指同一实施例。此外,在一或多个实施例中,如对于本领域的技术人员来说根据本公开而将明显的,可以以任何适当的方式组合具体特征、结构或特性。此外,虽然本文中所描述的一些实施例包含其它实施例中所包含的一些而非其它特征,但是如本领域的技术人员将理解的,不同实施例的特征的组合旨在处于本发明的范围内并形成不同实施例。例如,在所附权利要求书中,要求保护的实施例中的任何实施例都可以以任何组合使用。

[0116] 在本发明的本说明书中,参考了形成本文的一部分的附图,并且其中通过图解的方式仅示出了可以用来实践本发明的特定实施例。附于对应元件的加括号或加粗的参考号仅通过实例的方式例证元件,其不旨在限制对应元件。应当理解的是,在不脱离本发明的范围的情况下,可以利用其它实施例并且可以做出结构或逻辑改变。因此以下详细说明不应当被理解为限制性的意义,并且本发明的范围由所附权利要求书限定。

[0117] 任何药物通常包括两个组分或方面。第一个是作为中心成分的实际API。第二个被称为赋形剂。这指药物或片剂内的物质。如果所述药物采用糖浆形式,则赋形剂将是已经使用的液体。

[0118] 如本文所使用的,术语“活性药物成分 (API)”通常指药物调配物中具有生物活性且旨在对身体产生预期效果的物质。其它术语如“活性物质”、“活性组分”和“活性成分”表示共享定义并且可以互换地使用。

[0119] 根据生物药剂学分类系统,将API分成四类,生物药剂学分类系统基于所述API 的溶解度、(肠道)渗透性和溶出(率)区分API。此系统特别适合于分类口服API,但是还可以充当通用分类系统。可以在美国卫生和公众服务部食品和药物管理局药物评估与研究中心发布的“基于生物药剂学分类系统的速释固体口服剂型体内生物利用度和生物等效性研究豁免指南 (Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System Guidance for Industry)”中找到更多信息(参考:对API类别的CDER豁免)。

[0120] 溶解度类别边界基于速释型产品的最高剂量强度。当最高剂量强度在1到7.5的pH范围内完全溶于250ml (或更少) 的溶剂(例如,水性介质)时,API被认为是‘高度可溶的’。当最高剂量强度在1到7.5的pH范围内不完全溶于250ml (或更多) 的溶剂时,API被认为是‘难溶的’;当剂量达到小于每100mL 0.1g的溶剂时,所述API被认为是‘不可溶的’或‘不溶的’。250ml的体积估计源自于典型生物等效性研究协议,所述协议规定空腹人类志愿者用一杯水服用药物产品。确定API的溶解度类别的详细技术信息(例如协议或设备)可以在对API类别的CDER豁免中找到。

[0121] 渗透性类别边界基于对跨人类肠黏膜的质量转移的速率的测量,或者间接基于人类对API的吸收程度。当人类的吸收程度基于质量平衡测定或相比于静脉内剂量被确定为

90%或更多,例如95%或100%时,API被认为是‘高度可渗透的’。当人类的吸收程度基于质量平衡测定或相比于静脉内剂量被确定为50%或更少,例如30%或40%时,API 被认为是‘难渗透的’;当人类的吸收程度被确定为10%或更少,例如5%或0%时,API 被认为是‘不可渗透的’。可替代地,可以使用能够预测人类对API吸收的非人类系统(例如猪)。确定API的渗透性类别的详细技术信息可以在对API类别的CDER豁免中找到。

[0122] 溶出(率)类别边界基于在1到7.5的pH范围内当浸没在溶剂(例如液体水性介质)中时固体产品在一组时间量中达到的最高可测量浓度水平。当不少于85%的标记量的API物质在15分钟内使用搅拌100RPM、体积为900ml或更少的标准化溶解设备溶于两种不同模拟媒剂中时,速释型产品(包括API)被认为是‘快速溶解的’,第一媒剂的pH为 4.5(即胃液)并且第二媒剂的pH为6.8(即肠液)。当少于50%的标记量的API物质在15 分钟内使用搅拌100RPM、体积为900ml或更少的标准化溶解设备溶于pH为4.5和6.8 的两种不同模拟媒剂中时,速释型产品(包括API)被认为是‘缓慢溶解的’。确定API的溶出(率)类别的详细技术信息可以在对API类别的CDER豁免中找到。

[0123] I类API示出高渗透性和高溶解度,这允许所述API在肠粘膜上被很好的吸收。I 类API的实例是美托洛尔。II类API的特征为高渗透性但是低溶解度,这使得这些API 的生物利用度受其溶出率的限制。II类API的实例包含:氟苯达唑、卡马西平、灰黄霉素、苯妥英、硝苯地平、维拉帕米、阿奇霉素、呋喃妥因、碘番酸、伊曲康唑、吲哚美辛、格列本脲、比卡鲁胺、依折麦布、醋氯芬酸、酮康唑、奥芬达唑、非诺贝特、桂利嗪、地瑞那韦、安定、十一酸睾酮或萘普生等。III类API的特征为高溶解度但是低渗透性,这使得所述API的吸收受渗透速率的限制。III类API的实例是西咪替丁。最后,IV 类API示出低渗透性和低溶解度,这使得因此期望低吸收率和差生物利用度。IV类API 的实例包含:利托那韦、沙奎那韦、联苯苄唑等。

[0124] 传统上,术语赋形剂指在药物调配物中使用的生物非活性物质,所述药物调配物充当活性物质的媒剂。然而,出于本发明的目的,基于蛋白质的赋形剂优选地并非是生物上非活性的,而是与API相互作用,由此保持其在溶解状态中或者过饱和。通常来说,赋形剂因此充当API的溶解度增强剂。因此,在如本发明中使用的‘基于蛋白质的赋形剂’与‘传统赋形剂’之间作出区别,所述基于蛋白质的赋形剂从天然物质,特别是包括蛋白质组合物或其水解物的基于蛋白质的天然物质中获得,所述传统赋形剂通常源自于天然或合成物质,例如聚合物。传统赋形剂还可以由其它术语指定,如“非活性物质”、“非活性组分”和“非活性成分”,所述术语共享定义并且可以互换地使用。如本文所使用的,除非另外提及(例如聚合物赋形剂),否则术语“赋形剂”通常指‘基于蛋白质的赋形剂’。

[0125] 在(第一)普通方面,本发明涉及一种调配物,其包括基于蛋白质的赋形剂和API,所述基于蛋白质的赋形剂和API都是基本上无定形的。

[0126] 具体而言,本发明涉及一种调配物,其包括:

[0127] -基于蛋白质的赋形剂,所述基于蛋白质的赋形剂从包括按照单体长度为至少10个氨基酸的蛋白质的蛋白质组合物或其水解物中获得;以及

[0128] -活性药物成分(API);

[0129] 其特征在于,所述基于蛋白质的赋形剂和所述API均是基本上无定形的;优选地完全无定形的。有利地,所述基于蛋白质的赋形剂和所述API形成基本上均质的混合物,更优选地完全均质的混合物作为无定形固体分散体(ASD)。

[0130] 如本文所使用的，术语“调配物”通常指根据配方制备的材料或混合物。出于本发明的目的，调配物包括至少一种根据本发明的(基于蛋白质的)赋形剂以及至少一种API，特别是具有低溶解度、溶出率和/或生物利用度的API，由此形成‘药物调配物’。除非另外指示，否则如“混合物”或“组合物”等其它术语通常指共享的定义，并且可以互换地使用。调配物的具体实施例是“固体分散体”，所述固体分散体指包括至少两种不同组分的固态系统，其中第一组分(例如API)有效地分散为第二组分(例如赋形剂)的基质中的无定形相。(无定形)固体分散体(ASD)是基本上均质的混合物；优选地完全均质的混合物。如本文所使用的，术语“均质”或“非异质”通常指缺乏混合物的组分之间的清楚结构区分的(固体)混合物的均匀性水平。相比于允许清楚地区分和/或分离组分的异质混合物(例如封装的材料、珠粒、壳体等)，均质混合物均匀地混合并且组分无法被轻易地分开。出于本发明的目的，当粉末或固体分散体几乎不含有异质性痕迹，即少于10%，优选地少于7%时，其被称为“基本上均质”；并且当所述粉末或固体分散体不含有异质性痕迹，即少于5%；更优选地少于3%，最优选地少于1%时，其被称为“完全均质”。大多数粉末或固体分散体的均质性和/或异质性可以用实验方法验证(例如，X射线粉末衍射光谱(XRD)、差示扫描量热法(DSC))。

[0131] 如本文所使用的，术语“蛋白质”通常指由通过肽(酰胺)键连接在一起的氨基酸构成的聚合物链或多种聚合物链。如本领域已知的肽是生物上存在的氨基酸单体的短链，其中最短的肽可以由通过单个肽键连接的两个氨基酸组成。蛋白质通常基于氨基酸以生物功能方式的布置而与肽区分。根据本发明的赋形剂有利地保留所述蛋白质的生物活性的至少一部分；因此，赋形剂是基于蛋白质的。

[0132] 出于本发明的目的，蛋白质按照单体将至少10个氨基酸合并到其一级结构中。氨基酸是在核糖体处聚合以形成蛋白质(多肽)的天然单体。在本发明的一些实施例中，基于蛋白质的赋形剂特征在于：其从包括按照单体长度为至少10个氨基酸的蛋白质的蛋白质组合物或其水解物中获得；优选地长度为至少20个氨基酸；优选地长度为至少50个氨基酸；更优选地长度为至少100个氨基酸；最优选地长度为至少250个氨基酸，例如至少250个氨基酸、至少500个氨基酸、至少750个氨基酸、至少1000个氨基酸或更多。应注意的是，使用大小、(氨基酸)长度或重量边界将肽与蛋白质区分并非绝对的并且在研究时可任意地变化。如此，相反，蛋白质的生物功能被用作区分的根本点。因此，不基于蛋白质的来源作出任何区分；也就是说，具有作为天然存在于生物源(例如人类、动物、植物等)中的功能的天然蛋白；将其功能改进或修改的重组蛋白(例如细胞培养物、酵母等)；或者模仿蛋白质的功能的人造蛋白或支架(例如α抗体、affimer等)。如本文所使用的，术语“无定形的”或“非结晶的”通常指缺乏明确或清楚的形状或形态的固态，所述明确或清楚的形状或形态相反将具有(有序)晶体结构的特征。与具有在所有方向上延伸并且可以采用晶格布置的(高度)有序微观结构的结晶固体(例如盐、钻石等)相反，无定形固体(混合物)缺乏结构的长程有序，并且组分无法采用周期性结构布置。出于本发明的目的，当粉末或固体分散体几乎不含有结晶性痕迹，即少于10%，更优选地少于7%时，其被称为‘基本上无定形’；并且当所述粉末或固体分散体不含有结晶性痕迹，即少于5%，更优选地少于3%，最优选地少于1%时，其被称为‘完全无定形’。大多数粉末或固体分散体的无定形和/或结晶状态可以用实验方法验证(例如，X射线粉末衍射光谱(XRD)、差示扫描量热法(DSC))。

[0133] 目前，增强饱和的主要问题是游离API的浓度在何处上升到平衡溶解度之上，这导

致药物沉淀或结晶。发明人已经找到一种调配物，所述调配物是基本上无定形的并且防止所述结晶。实际上，此调配物指示更高的API过饱和水平并且在延长的周期内保持这些更高的过饱和水平。考虑当代药物发现流水线中的大量难溶于水的API，过饱和的概念可以充当用于增强生物利用度的有效调配物方法。调配物旨在通过实现过饱和状态并且另外还在延长的周期内保持所述过饱和状态来产生相当高的肠胃浓度的API。过饱和状态的这种方法可以增强对API的肠吸收，这可以随后带来所述API的改进的生物利用度。这种过饱和效应可以通过如以下描述的自定义的(即改进的或选择的)溶出率和/或水平来进一步操纵。此外，调配物意图在生理学媒剂中产生所述高API浓度以便实现药物的可注射调配物的有效临床表现。确实，由于调配物可能仅包括非过敏性蛋白质赋形剂和API，因此避免了表面活性剂和其它潜在过敏和/或有毒赋形剂，产生具有降低的过敏可能性和其它副作用的更安全的产品。

[0134] 如本文所使用的，术语“过饱和”通常指含有比在正常情况下能够被溶剂溶解的更多的溶解材料的溶解状态。特别对于本发明，过饱和状态指某种状态，在所述状态中，调配物溶解比在正常情况下，即不具有如本发明所描述的赋形剂，优选地在肠胃区域和/或在用作可注射的生理学媒剂中能够溶解的更多的可吸收材料，即API。如本文所使用的，术语“生物利用度”通常指未改变API的达到体循环的施用剂量；通常被暴露用于在肠胃区域进行消化和吸收。因此，对于调配物，生物利用度指示API的系统可用部分。按照定义，当静脉内施用API时，其生物利用度是100%。然而，口服API的生物利用度取决于各种生物和化学因素，最显著的是溶解度和摄入速率。口服API的生物利用度可以用实验方法测量(例如，体内)并且针对API中的大部分通常是本领域已知的。当未改变API的施用剂量的多于80%达到体循环时，API被认为具有‘高生物利用度’；当未改变API的施用剂量的少于50%达到体循环时，API被认为具有‘差生物利用度’；并且当少于25%达到体循环时，API被认为具有‘非常差的生物利用度’。确定API的生物利用度的详细技术信息(例如协议或设备)可以在对API类别的CDER豁免中找到。

[0135] 在一些实施例中，API是I类API，在一些优选实施例中，API是II类API。在一些其它实施例中，API是III类API。在一些其它优选实施例中，API是IV类API。对于固有地良好溶解的API类别(例如I类和III类)，通常不必将其与如赋形剂等溶解度增强剂结合。但是应注意的是，某种良好溶解的API将仍然受益于甚至更改进的溶解度，因为这可以进一步改进API的生物利用度，如示出边界线溶解度或依赖于pH的溶解度的API。例如，布洛芬示出在pH 6.8处具有高溶解度但是在pH 4.5处具有低溶解度；根据剂型，因此其可以仍然受益于溶解度增强剂。然而；将可能大部分受益于赋形剂的溶解度增强效果的类别为示出固有地低溶解度的类别(例如II类和IV类)。这对于II类API 特别重要，因为其(体外)溶剂化与其(体内)生物利用度之间的直接相关性已经得到科学上的证明。另外，由于溶解度和/或生物利用度的改进，也可以预期其它益处。例如，产生含有较低API浓度的剂型是可能的，因为将需要较少的API来实现由肠粘膜进行的适当摄入所必须的溶出水平。另外，先前被认为不可口服的某些API可以至少出于商业目的而重新考虑。此外，在由人血清白蛋白(HSA)制成的蛋白质赋形剂的情况下，所述溶解度的改进可以在生理学媒剂中产生高API浓度以实现BCS II类或IV类药物的可注射调配物的有效临床表现。确实，由于所述调配物仅包括非过敏性蛋白质赋形剂和API，因此避免了表面活性剂和其它潜在过敏和/或有毒赋形剂，产生具有

降低的过敏可能性和其它副作用的更安全的产品。

[0136] 在最优选实施例中,所述调配物包括:基于蛋白质的赋形剂,所述基于蛋白质的赋形剂从包括按照单体长度为至少20个氨基酸的蛋白质的蛋白质组合物或其水解物中获得;以及II类活性药物成分(API);其特征在于,所述基于蛋白质的赋形剂和所述API均是基本上无定形的。

[0137] 在另一个最优选实施例中,所述调配物包括:基于蛋白质的赋形剂,所述基于蛋白质的赋形剂从包括按照单体长度为至少20个氨基酸的蛋白质的蛋白质组合物或其水解物中获得;以及IV类活性药物成分(API);其特征在于,所述基于蛋白质的赋形剂和所述API均是基本上无定形的。有利地,蛋白质按照单体长度为至少50个氨基酸;更优选地长度为至少100个氨基酸;最优选地长度为至少250个氨基酸,例如至少300个氨基酸或至少500个氨基酸。通常,相比于包括API而不具有如本发明所描述的基于蛋白质的赋形剂的对照调配物,根据本发明的调配物具有以下可测量改进中的至少一个:(a)最大API浓度增加至少约25%;(b)溶出率增加至少约25%;(c)实现并保持过饱和状态的时间段增加至少约25%;(d)API的生物利用度增加至少约25%。在实例中呈现支撑所述改进的实验数据。

[0138] 在本发明的具体实施例中,基于蛋白质的赋形剂的特征在于:所述赋形剂通过将蛋白质组合物或其水解物溶解或增溶到溶剂中以获得蛋白质溶液并干燥所述蛋白质溶液以获得赋形剂而获得。本质上,根据本发明的具体实施例的赋形剂是包括来自(生物学地)天然源的天然存在的蛋白质的基于蛋白质的赋形剂;所述天然源例如动物、天然(即蔬菜)和/或微生物源。在本发明的另一个具体实施例中,基于蛋白质的赋形剂源自于改进的或修改的重组蛋白。在本发明的另一个具体实施例中,基于蛋白质的赋形剂源自于人造(模拟)蛋白或支架。出于本发明的目的,术语基于蛋白质的赋形剂可以是天然存在的蛋白质、重组蛋白、人造蛋白和/或其组合。

[0139] 在另外的方面,本发明涉及一种基本上无定形的API,其特征在于:所述API通过将API溶解或增溶到溶剂中以获得API溶液并干燥所述API溶液以获得基本上无定形的 API而获得。在一些具体实施例中,根据本发明的API是基本上无定形的,更具体地几乎完全无定形的,并且优选具体地完全无定形的。

[0140] 发明人已经观察到:根据本发明的赋形剂结合API在干燥包括所述赋形剂、API和溶剂的溶液之后形成稳定的无定形的调配物。此调配物实现高于使用传统(例如亲水性聚合物)赋形剂所实现的溶解度、溶出率和水平、过饱和和/或生物利用度(用实验方法确认的)。

[0141] 在具体实施例中,根据本发明的调配物的特征在于:基于蛋白质的赋形剂通过将蛋白质组合物或其水解物溶解或增溶到溶剂中以获得蛋白质溶液并且干燥所述蛋白质溶液以获得基于蛋白质的赋形剂而获得,并且其进一步特征在于:无定形API通过将API 溶解或增溶到与蛋白质溶液所使用的溶剂类似或不同的溶剂中以获得API溶液并且干燥所述API溶液以获得基本上无定形,优选地完全无定形的API而获得,并且进一步组合所述干燥的赋形剂和所述干燥的API以获得根据本发明的实施例的基本上无定形,优选地完全无定形的调配物。

[0142] 可替代地,在一些其它实施例中,调配物的特征在于:调配物通过将蛋白质组合物或其水解物连同API一起溶解或增溶到共同溶剂中并且干燥所述蛋白质-API溶液以获得根

据本发明的实施例基本上无定形，优选地完全无定形的调配物而获得。

[0143] 可替代地，在一些其它实施例中，调配物的特征在于：调配物通过将API溶解或增溶到溶剂中并且干燥所述API溶液以获得基本上无定形的API，并且进一步将所述干燥的API与优选地基本上不变性的，优选地完全不变性的所提供的基于蛋白质的赋形剂组合以获得根据本发明的实施例的基本上无定形，优选地完全无定形的调配物而获得。

[0144] 如本文所使用的，术语“蛋白质组合物”通常涉及包括来自类似源的类似蛋白质、来自不同源的类似蛋白质、来自类似源的不同蛋白质或来自不同源的不同蛋白质的混合物。出于本发明的目的，蛋白质组合物指具有不同蛋白质或其水解物的混合物。

[0145] 术语“溶剂”通常指溶解溶质(即化学上不同于溶剂的物质)以产生溶液的物质(液体、固体或气体)。出于本发明的目的，溶剂通常是其中溶解固体(例如蛋白质组合物或其水解物和/或API)的液体。

[0146] 在具体实施例中，溶剂是有机酸或者是包括有机酸的混合物，优选地所述有机酸选自甲酸、三氟乙酸或乙酸。此具体实施例具体地非常适合于喷雾干燥包括根据本发明的实施例的调配物的溶液。

[0147] 在另一个具体实施例中，溶剂是有机硫化合物或者是包括有机硫化合物的混合物，优选地所述有机硫化合物是二甲亚砜(DMSO)。此具体实施例具体地非常适合于冷冻干燥包括根据本发明的实施例的调配物的溶液。

[0148] 另外，包括有机酸和/或有机硫化合物的上述混合物可以另外包括一或多种(传统)溶剂；适合于本发明的传统溶剂的实例包含：醇类(例如甲醇、乙醇)、丙酮、DCM、THF、二氯甲烷、甲基乙基酮、乙腈或聚乙二醇类。

[0149] 在从生物源中提取之后，大多数蛋白质组合物是无定形的。然而，在处理期间，蛋白质组合物暴露于溶剂，如有机酸，这通常使蛋白质变性，即，蛋白质或核酸失去存在于其天然状态中的四级结构、三级结构和/或二级结构的过程。由于蛋白质的生物活性(即与如API等外源分子的相互作用)依赖于蛋白质分子的完全折叠结构，因此通常假设此变性过程将使蛋白质降低为生物非活性状态。具体地，如本文所揭示的调配物提供：所述基于蛋白质的赋形剂是基本上不变性的和/或保留其生物活性的至少一部分。

[0150] 如本文所使用的，术语“变性”通常指蛋白质或核酸通过应用一些外部应力(例如温度、辐射等)或化合物(例如强酸或强碱、浓缩的无机盐、某些有机溶剂等)失去存在于其天然状态中的四级结构、三级结构和/或二级结构的过程。通常，如果蛋白质变性，则这导致降低或破坏其生物活性。出于本发明的目的，当蛋白质几乎不含有变性痕迹，即少于10%，优选地少于5%时，其被称为“基本上不变性”；并且当所述蛋白质不含有变性痕迹，即少于5%，优选地少于3%，最优选地少于1%时，其被称为‘完全不变性’。对于大多数蛋白质，变性状态可以直接或通过生物活性的相关损失以实验方法验证(例如，双偏振干涉法、圆二色谱、石英晶体微天平)。

[0151] 在本发明的一些实施例中，赋形剂基本上不变性。在本发明的一些实施例中，赋形剂完全不变性。

[0152] 在本发明的一些其它实施例中，赋形剂保留其生物活性的至少一部分。在本发明的一些其它实施例中，赋形剂基本上保留其生物活性。在本发明的一些其它实施例中，赋形剂几乎完全保留其生物活性。在本发明的一些其它优选实施例中，赋形剂完全保留其生物

活性。出于本发明的目的,当蛋白质显示如在体内测量的其完整生物活性(=100%) 的可测量技术效果,即至少10%、优选地至少20%、更优选地至少30%、最优选地至少 40%时,所述蛋白质的生物活性被称为‘部分保留’;当蛋白质显示其完整生物活性(=100%) 的显著可测量技术效果,即至少50%、优选地至少60%、更优选地至少70%、最优选地至少80%时,所述蛋白质的生物活性被称为‘基本上保留’;当蛋白质显示几乎所有其生物活性(=100%),即至少90%、优选地至少92%、最优选地至少94%时,所述蛋白质的生物活性被称为‘几乎完全保留’;当蛋白质显示所有其生物活性(=100%),即至少95%、优选地至少98%、更优选地至少99%、最优选地100%时,所述蛋白质的生物活性被称为‘完全保留’。

[0153] 发明人已经观察到基于蛋白质的赋形剂可以与API在生物学上相互作用以将其保持在溶解和/或过饱和状态。蛋白质的生物活性与所述蛋白质的二级结构、三级结构和四级结构相关联;因此变形可以与生物活性的减少或失去相连接。因此,发明人已经发现:通过保留包括基于蛋白质的赋形剂的蛋白质的生物活性,包括所述基于蛋白质的赋形剂的调配物相比于根据现有技术的传统(聚合物)赋形剂可以具有各种益处。益处可以包含增强的溶解度、溶出率和/或水平、实现过饱和状态、在延长的时间段内保持所述过饱和状态(用实验方法确认的)。因此,调配物可以进一步增强API的肠胃吸收,这可以随后带来所述API的改进的生物利用度。此外,在蛋白质赋形剂由人血清白蛋白(HSA)制成的情况下,所述益处可以在生理媒剂中产生高API浓度以实现药物的可注射调配物的有效临床表现。确实,由于所述调配物仅包括非过敏性蛋白质赋形剂和API,因此避免了表面活性剂和其它潜在过敏和/或有毒赋形剂,产生具有降低的过敏可能性和其它副作用的更安全的产品。

[0154] 具体地,如本文所揭示的调配物提供:所述蛋白质组合物或其水解物中的至少一种蛋白质选自:大豆蛋白、豌豆蛋白、血蛋白、免疫球蛋白、乳蛋白、明胶、角蛋白、玉米、小麦、大麻、黑麦、燕麦、花生、大麦、酪蛋白、白蛋白、乳清蛋白(乳白蛋白)、水解乳清分离蛋白(HWPI)、水解胶原蛋白、血浆蛋白、血清白蛋白、牛血清白蛋白(BSA)、人血清白蛋白(HSA)、卵白蛋白、鱼白蛋白、弹性蛋白、胶原蛋白、重组或人造蛋白、天然或人造结合支架的重组版本和/或其组合;优选地HSA、BSA、明胶和/或其组合。前述清单包括通过一或多种提取方法从天然存在的源中获得的蛋白质,另外被称为‘天然蛋白’。前述清单还包括使用重组技术优化的变体,另外被称为‘重组蛋白’;重组蛋白可能已经使用不同预处理或后处理方法修改以便相比于天然存在的变体(例如抗体、纳米抗体等)改变或改进其物理、生物和/或化学性质。前述清单还包括产生用于模拟天然存在或重组变体的功能的变体,被称为蛋白质模拟物;实例包含人造结合支架(α 抗体TM, Affimer等)。因此,出于本发明的目的,不基于蛋白质的来源作出任何区分;也就是说,除非另外阐述,否则术语‘蛋白质’同样指天然存在的蛋白质、重组蛋白或人造蛋白。另外,蛋白质组合物或其水解物的组合可以是组合,不论蛋白质的类型或来源;例如,天然蛋白、重组蛋白和/或人造蛋白的组合;例如仅天然存在的BSA或明胶的组合。

[0155] 在本发明的实施例中,根据本发明的赋形剂根据从动物源中提取的蛋白质组合物或其水解物(即天然存在的蛋白质)制备,所述动物源特别选自酸处理的猪、碱处理的牛、牛皮、苏打处理的皮、酸处理的猪皮、酸处理的猪骨、石灰处理的牛骨、酸处理的牛骨、酸处理的牛皮、石灰处理的猪骨、鱼或其组合。对于提取的明胶,蛋白质进一步通过布鲁姆分级,所述布鲁姆是明胶的刚度和强度的度量。所述值表示探针转向凝胶表面4mm 而不破坏它所需

要的重量(以克为单位),所述重量通常位于30克布鲁姆与300克布鲁姆之间。出于本发明的目的,可以使用不同布鲁姆值;优选地使用超过200克的布鲁姆值。

[0156] 通常,包括长度小于10个氨基酸的蛋白质的蛋白质组合物不需要溶剂并且可以容易地溶于水性介质。另外,发明人已经观察到包括长度大于100个氨基酸的蛋白质组合物或其水解物的蛋白质赋形剂(例如BSA和明胶)相比于某种API可以示出额外有利的生物活性。因此,包括包含长度大于100个氨基酸的蛋白质组合物或其水解物的蛋白质赋形剂的调配物可以具有进一步增强的溶解度、溶出率和/或水平、实现过饱和状态、在延长的时间段内保持所述过饱和状态(用实验方法确认的)。因此,调配物可以进一步增强对API的肠胃吸收,这可以随后带来所述API的改进的生物利用度,或者可以产生生理学媒剂中的期望的过饱和水平以实现药物的可注射调配物的有效临床表现。

[0157] 作为第一参考,全长BSA前体蛋白长度为607个氨基酸,其分子量为69324道尔顿(Da)。成熟BSA蛋白的全长为583个氨基酸并且分子量为66463Da。在一些实施例中,BSA蛋白可以被切割以获得更短的氨基酸长度,其中出于本发明的目的,BSA仍然保留其生物活性。另外,BSA可以具有被修改(例如重组)以便例如进一步提高饱和值的其氨基酸序列;因此,使用所述重组BSA的调配物相比于仅使用天然BSA的调配物可以甚至获得更高的过饱和度和生物利用度。

[0158] 作为第二参考,处于其天然状态的纤维胶原、同三聚体或异三聚体的螺旋状部分通常含有约每个链1000个氨基酸,由于大量的翻译后修饰,对于良好折叠的分子,这增加到高达约3000个氨基酸,分子量大于300kDa。在制造明胶时,用稀酸(类型A过程)或碱(类型B过程)处理动物原料导致部分裂解限定胶原纤维的耐热性的链间交联。结构被破坏到形成“热水可溶性胶原”,即明胶的程度。在随后的提取步骤中,热水将胶原纤维熔化成其组分单独链,同时充当溶剂。因此,明胶是具有不同分子量的蛋白片段的多分散混合物,所述不同分子量的范围从15kDa到大于400kDa,取决于多肽链的化学/热水解的水平以及链间交联水解的水平。将干燥的明胶溶于甲酸中并不在数天内改变其分子量,并且在甲酸溶剂蒸发时,明胶保留其原始产品的凝胶/熔化性质。具体地,如本文所揭示的调配物提供:所述API具有低溶解度、溶出率或水平、过饱和状态和/或生物利用度。

[0159] 如先前定义的,术语“溶解度”通常指与被称为溶质的固体、液体或气体化学物质溶于固体、液体或气体溶剂的性质有关的定量术语。溶解度在术语‘溶出水平’中表达,溶出水平表达将溶于给定量的溶剂中的所述物质的量。通常,如果多于0.1g的所述物质溶于100mL溶剂中,则物质被称为可溶解的;如果少于0.1g溶于100mL溶剂中,则物质被称为不可溶解的或者更确切地微溶的。溶解度可以用实验方法测量并且在本领域已知。在本说明书的实例中进一步呈现对如何确定本发明的溶解度的解释。相关术语为‘溶出率’,其表达针对时间段测量的溶解度,其中所述物质将溶于给定量的溶剂。通常,极易溶解的物质还具有高溶出率,尽管在某些物质中可以具有高溶出水平而溶解非常缓慢。对溶出水平和溶出率的选择性适应可以具有对调配物的功能及其药代动力学性质的次要效益。

[0160] 发明人已经观察到:在干燥包括所述蛋白质组合物或其水解物和溶剂,优选地有机酸的溶液之后,根据本发明的赋形剂是稳定的粉末。此基于蛋白质的赋形剂达到比传统(例如聚合物)赋形剂所实现的溶解度和溶出率高的溶解度和溶出率(用实验方法确认的)。因此,调配物被设计成利用所述溶解度和溶出率增强性质。

[0161] 具体地,如本文所揭示的调配物提供:所述API选自以下清单:氟苯达唑、卡马西平、灰黄霉素、苯妥英、硝苯地平、维拉帕米、阿奇霉素、呋喃妥因、碘番酸、伊曲康唑、布洛芬、吲哚美辛、格列本脲、比卡鲁胺、依折麦布、醋氯芬酸、酮康唑、奥芬达唑、利托那韦、沙奎那韦、非诺贝特、桂利嗪、地瑞那韦、安定、联苯苄唑、十一酸睾酮或萘普生;更具体地,选自以下清单:氟苯达唑、布洛芬、吲哚美辛、利托那韦、萘普生、苯妥英、硝苯地平、维罗非尼、灰黄霉素、伊曲康唑或维拉帕米。

[0162] 出于本发明的目的,API可以选自任何API种类。然而,优选地,API具有低溶解度、溶出率和/或生物利用度;因此,完全受益于所述调配物的溶解度、溶出率和水平、过饱和和/或生物利用度增强效果以增强或改进所述API的活性性质。在本发明的具体实施例中,所述调配物包括API,所述API选自:氟苯达唑、卡马西平、灰黄霉素、苯妥英、硝苯地平、维拉帕米、阿奇霉素、呋喃妥因、碘番酸、伊曲康唑、布洛芬、吲哚美辛、格列本脲、比卡鲁胺、依折麦布、醋氯芬酸、酮康唑、奥芬达唑、利托那韦、沙奎那韦、非诺贝特、桂利嗪、地瑞那韦、安定、联苯苄唑、十一酸睾酮或萘普生;优选地氟苯达唑、布洛芬、吲哚美辛、利托那韦、萘普生、苯妥英、硝苯地平、维罗非尼、灰黄霉素、伊曲康唑或维拉帕米;最优选地氟苯达唑。

[0163] 发明人已经观察到:根据本发明的赋形剂结合API在干燥包括所述赋形剂、API和酸的溶液之后形成稳定的无定形的调配物。此过程产生达到比传统聚合物赋形剂所实现的溶解度和溶出率高的溶解度和溶出率的调配物(用实验方法确认的)。

[0164] 通常,此结晶状态具有非常差的溶解度和溶出率,需要使用多种溶剂或高温度来溶于溶液。通过将结晶蛋白质组合物溶于酸溶剂(例如甲酸、三氟乙酸、乙酸)中,蛋白质组合物被转换成基本上无定形状态;所述酸溶剂还能够破坏使用中性溶剂(例如H₂O)无法破坏的蛋白质-蛋白质相互作用。通常,此无定形状态相比于结晶状态具有改进的溶解度和溶出率。在某些情况下,无定形状态下的蛋白质组合物变得甚至在低温下完全可溶解。

[0165] 在优选实施例中,通过将基于蛋白质的组合物或水解物和API溶于选自以下清单的溶剂中来产生调配物:甲酸、乙酸、DMSO和/或甘油;或溶于包括选自以下清单的至少一种溶剂的溶剂混合物中来产生调配物:甲酸、乙酸、DMSO和/或甘油,并且任选地选自以下清单的至少一种(传统)溶剂:醇类、丙酮、DCM、THF、二氯甲烷、甲基乙基酮、乙腈或聚乙二醇类。甲酸和乙酸是有机溶剂;蛋白质通常不溶于(适当地)有机溶剂并且因此用传统溶剂代替。传统溶剂的实例包含:醇类、丙酮、DCM、THF、二氯甲烷、甲基乙基酮、乙腈或聚乙二醇类。

[0166] 然而,发明人已经发现甲酸、乙酸、DMSO或甘油可以用于溶解蛋白质;对包括至少甲酸、乙酸、DMSO和/或甘油的溶剂混合物也有类似的观察。发现甲酸和乙酸特别适合于在通过喷雾干燥产生调配物时用作溶剂;而发现DMSO特别适合于在通过冷冻干燥产生调配物时用作溶剂。另外,可以发现溶剂混合物。

[0167] 另外,当通过首先溶解具有传统溶剂,如醇类(例如甲醇、乙醇)或丙酮的成分,之后干燥所述溶液以形成干燥调配物(例如固体分散体)来产生包括API和蛋白质组合物或其水解物的调配物时,非常高浓度的蛋白质组合物或其水解物可以引起API的水解。另外,某种API可能完全不溶于传统溶剂;例如,维罗非尼不溶于甲醇。因此,仅包括低浓度(例如低于10%的赋形剂浓度)蛋白质组合物或其水解物的调配物可以成功地与API结合而不有害地影响API的性质。然而,发现当API溶于有机酸,特别是甲酸、三氟乙酸或乙酸时,可以避免API水解。另外,有机酸允许完全溶解大部分(难溶的)API。因此,产生包括高浓度蛋白质组

合物或水解物(例如超过50的赋形剂浓度)的干燥调配物可以成为可能;产生固体分散体特别如此。

[0168] 另外地或可替代地,还可以考虑包括传统溶剂(例如醇类如甲醇或乙醇、丙酮、DCM、THF、二氯甲烷、甲基乙基酮、乙腈、DMSO、聚乙二醇类)和有机酸(例如甲酸、三氟乙酸、乙酸)的混合物,因为添加传统溶剂可以影响蒸发性质(降低沸点、降低蒸发热、升高蒸气压等)并且还可以改进有机酸中的API的溶解度。

[0169] 纯有机酸的缺点是典型地高沸点,例如相比于针对甲醇的65°C,针对甲酸100.8°C。如此,需要更多能量和/或更长的干燥时间来实现溶剂的完全蒸发。通过使用混合物作为溶剂,沸点可以被降低,同时至少部分地保持有机酸的以上讨论的益处。

[0170] 在一些具体实施例中,溶剂是包括至少5%的有机酸到至多100%的有机酸(v/v)的溶剂混合物;优选地10%到90%的有机酸;更优选地15%到90%的有机酸;最优选地20%到90%的有机酸;最优选地30%到70%的有机酸;最优选地40%到60%的有机酸;最优选地45%到55%的有机酸,例如50%的有机酸。

[0171] 在一些特别优选的实施例中,溶剂是包括至少5%到至多90%(v/v)的量的乙酸和/或甲酸的溶剂混合物;优选地10%到90%的乙酸和/或甲酸;更优选地15%到90%的乙酸和/或甲酸;最优选地20%到90%的乙酸和/或甲酸;最优选地30%到70%的乙酸和/或甲酸;最优选地40%到60%的乙酸和/或甲酸;最优选地45%到55%的乙酸和/或甲酸,例如50%的乙酸;例如52%的甲酸。

[0172] 当溶剂混合物包括至少5%(v/v)浓度的有机酸,具体地至少5%(v/v)的甲酸或乙酸时,实现对蛋白质的完全溶解(没有沉淀);优选地包括至少10%(v/v)浓度的有机酸,具体地至少10%(v/v)的甲酸或乙酸;更优选地包括至少15%(v/v)浓度的有机酸,具体地至少15%(v/v)的甲酸或乙酸;最优选地包括至少20%(v/v)浓度的有机酸,例如30%(v/v)的甲酸;例如40%(v/v)的乙酸。准确最小量取决于蛋白质组合物,例如,一些蛋白质可能需要至少5%(v/v)的甲酸或乙酸,而其它可能需要15%(v/v)的甲酸或乙酸。然而,发明人发现至少20%(v/v)的甲酸或乙酸的量适合于溶解常用蛋白质(如本文列出的);具体地,其中蛋白质为白蛋白(BSA、HAS)或明胶。

[0173] 在一些实施例中,溶剂是包括至少5%到至多90%(v/v)的量的二甲亚砜(DMSO)的溶剂混合物;优选地10%到90%的DMSO;更优选地15%到90%的DMSO;最优选地20%到90%的DMSO;最优选地30%到70%的DMSO;最优选地40%到60%的DMSO;最优选地45%到55%的DMSO,例如50%的DMSO。

[0174] 在一些实施例中,溶剂是溶剂混合物,所述溶剂混合物包括:至少一种有机酸,其优选地选自乙酸和/或甲酸,具有至少5%到至多80%之间的量;以及至少一种传统溶剂,其优选地选自醇类、丙酮、DCM、THF、二氯甲烷、甲基乙基酮、乙腈、DMSO和/或聚乙二醇类,具有至少20%到至多95%的量,其中100%(v/v)是混合物中所列出的溶剂的总量;优选地10%到80%的有机酸和20%到90%的传统溶剂;优选地15%到80%的有机酸和20%到85%的传统溶剂;优选地20%到80%的有机酸和20%到80%的传统溶剂;优选地30%到70%的有机酸和30%到70%的传统溶剂;更优选地40%到60%的有机酸和40%到60%的传统溶剂;最优选地45%到55%的有机酸和45%到55%的传统溶剂。

[0175] 在一些实施例中,溶剂是溶剂混合物,所述溶剂混合物包括:至少一种有机硫化合

物,其优选地为二甲亚砜(DMSO),具有至少5%到至多80%之间的量;以及至少一种传统溶剂,其优选地选自醇类、丙酮、DCM、THF、二氯甲烷、甲基乙基酮、乙腈、DMSO 和/或聚乙二醇类,具有至少20%到至多95%的量,其中100% (v/v) 是混合物中所列出的溶剂的总量;优选地10%到80%的有机硫化合物和20%到90%的传统溶剂;优选地15%到80%的有机硫化合物和20%到85%的传统溶剂;优选地20%到80%的有机硫化合物和 20%到80%的传统溶剂;优选地30%到70%的有机硫化合物和30%到70%的传统溶剂;更优选地40%到60%的有机硫化合物和40%到60%的传统溶剂;最优选地45%到55%的有机硫化合物和45%到55%的传统溶剂。

[0176] 在一些优选实施例中,溶剂溶剂混合物,所述溶剂混合物是包括:具有至少20%到至多80%之间的量的甲酸;以及至少一种传统溶剂,其优选地选自醇类、丙酮、DCM、 THF、二氯甲烷、甲基乙基酮、乙腈、DMSO 和/或聚乙二醇类,具有至少20%到至多 80%的量,其中100% (v/v) 是混合物中所列出的溶剂的总量;优选地30%到70%的甲酸和30%到70%的至少一种传统溶剂;更优选地40%到60%的甲酸和40%到60%的至少一种传统溶剂;最优选地45%到55%的甲酸和45%到55%的至少一种传统溶剂;例如 50%的甲酸和50%的醇类。包括至少20% (v/v) 浓度的甲酸的混合物允许完全溶解蛋白质 (没有沉淀)。

[0177] 在一些优选实施例中,溶剂是溶剂混合物,所述溶剂混合物包括:具有至少20%到至多80%之间的量的乙酸;以及至少一种传统溶剂,其优选地选自醇类、丙酮、DCM、 THF、二氯甲烷、甲基乙基酮、乙腈、DMSO 和/或聚乙二醇类,具有至少20%到至多 80%的量,其中100% (v/v) 是混合物中所列出的溶剂的总量;优选地30%到70%的乙酸和30%到70%的至少一种传统溶剂;更优选地40%到60%的乙酸和40%到60%的至少一种传统溶剂;最优选地45%到55%的乙酸和45%到55%的至少一种传统溶剂;例如 50%的乙酸和50%的醇类。包括至少20% (v/v) 浓度的乙酸的混合物允许完全溶解蛋白质 (没有沉淀)。

[0178] 在一些具体实施例中,溶剂是二元溶剂混合物,所述二元溶剂混合物包括:一种有机酸,优选地选自乙酸或甲酸;和一种其它(传统)溶剂,优选地选自醇类、丙酮、DCM、 THF、二氯甲烷、甲基乙基酮、乙腈、DMSO 或聚乙二醇类。包括至少5%,优选地至少10%、更优选地至少15%、最优选地至少20% (v/v) 浓度的甲酸或乙酸的二元混合物允许完全溶解蛋白质 (没有沉淀);具体地,其中蛋白质为白蛋白(BSA、HAS)或明胶。

[0179] 在一些具体优选的实施例中,二元混合物包括:具有至少5%到至多90%之间的量的乙酸或甲酸;以及一种传统溶剂,其优选地选自醇类、丙酮、DCM、THF、二氯甲烷、甲基乙基酮、乙腈、DMSO 和/或聚乙二醇类,具有至少10%到至多95%之间的量;其中100% (v/v/v) 是混合物中所列出的溶剂的总量;优选地20%到90%的甲酸或乙酸和10%到80%的一种传统溶剂;优选地10%到80%的甲酸或乙酸和30%到90%的一种传统溶剂;更优选地15%到60%的甲酸或乙酸和40%到85%的一种传统溶剂;例如40%的乙酸、30%的醇类和30%的丙酮;最优选地20%到50%的甲酸或乙酸和50%到80%的一种传统溶剂;例如40%的乙酸和60%的醇类;例如50%的甲酸和50%的丙酮。

[0180] 在一些其它具体优选的实施例中,溶剂是二元溶剂混合物,所述二元溶剂混合物包括:具有至少20%到至多80%之间的量的乙酸;以及传统溶剂,其优选地选自醇类、丙酮、DCM、THF、二氯甲烷、甲基乙基酮、乙腈、DMSO 或聚乙二醇类,具有至多80%到至少20%的量,其中100% (v/v) 是混合物中所列出的溶剂的总量;优选地30%到70%的乙酸和70%到30%

的醇类或丙酮；更优选地40%到60%的乙酸和60%到40%的醇类或丙酮；最优选地45%到55%的乙酸和55%到45%的醇类或丙酮；例如45%的乙酸和55%的醇类；例如50%的乙酸和50%的丙酮。包括至少20% (v/v) 浓度的乙酸的二元混合物允许完全溶解蛋白质(没有沉淀)；具体地，其中蛋白质为白蛋白(BSA、HAS)或明胶。

[0181] 在一些其它具体优选的实施例中，溶剂是二元溶剂混合物，所述二元溶剂混合物包括：具有至少20%到至多80%之间的量的甲酸；以及传统溶剂，其优选地选自醇类、丙酮、DCM、THF、二氯甲烷、甲基乙基酮、乙腈、DMSO或聚乙二醇类，具有至多80%到至少20%的量，其中100% (v/v) 是混合物中所列出的溶剂的总量；优选地30%到70%的甲酸和70%到30%的醇类或丙酮；更优选地40%到60%的甲酸和60%到40%的醇类或丙酮；最优选地45%到55%的甲酸和55%到45%的醇类或丙酮。包括至少20% (v/v) 浓度的甲酸的二元混合物允许完全溶解蛋白质(没有沉淀)；具体地，其中蛋白质为白蛋白(BSA、HAS)或明胶。

[0182] 在一些具体实施例中，溶剂是二元溶剂混合物，所述二元溶剂混合物包括：一种有机硫化合物，优选地DMSO；和一种其它(传统)溶剂，优选地选自醇类、丙酮、DCM、THF、二氯甲烷、甲基乙基酮、乙腈、DMSO或聚乙二醇类。包括至少5%，优选地至少10%、更优选地至少15%、最优选地至少20% (v/v) 浓度的DMSO的二元混合物允许完全溶解蛋白质(没有沉淀)；具体地，其中蛋白质为白蛋白(BSA、HAS)或明胶。

[0183] 在一些具体优选的实施例中，二元混合物包括：具有至少5%到至多80%之间的量的DMSO；以及一种传统溶剂，其优选地选自醇类、丙酮、DCM、THF、二氯甲烷、甲基乙基酮、乙腈、DMSO和/或聚乙二醇类，具有至少20%到至多95%之间的量；其中100% (v/v/v) 是混合物中所列出的溶剂的总量；优选地10%到70%的DMSO和30%到90%的一种传统溶剂；更优选地15%到60%的DMSO和40%到85%的一种传统溶剂；例如40%的乙酸、30%的醇类和30%的丙酮；最优选地20%到50%的DMSO和50%到80%的一种传统溶剂；例如40%的DMSO和60%的醇类；例如50%的DMSO和50%的丙酮。

[0184] 在一些具体实施例中，溶剂是三元溶剂混合物，所述三元溶剂混合物包括：一种有机酸，优选地选自乙酸或甲酸；和两种其它(传统)溶剂，优选地选自醇类、丙酮、DCM、THF、二氯甲烷、甲基乙基酮、乙腈、DMSO和/或聚乙二醇类。

[0185] 在一些具体优选的实施例中，溶剂是三元溶剂混合物，所述三元溶剂混合物包括：一种有机酸，其优选地选自乙酸或甲酸，具有至少5%到至多80%之间的量；以及两种其它(传统)溶剂，其优选地选自醇类、丙酮、DCM、THF、二氯甲烷、甲基乙基酮、乙腈、DMSO和/或聚乙二醇类，具有至少20%到至多95%之间的量；其中100% (v/v/v) 是混合物中所列出的溶剂的总量；优选地10%到70%的甲酸或乙酸和30%到90%的两种传统溶剂；更优选地15%到60%的甲酸或乙酸和40%到85%的两种传统溶剂；例如40%的乙酸、30%的醇类和30%的丙酮；最优选地20%到50%的甲酸或乙酸和50%到80%的两种传统溶剂；例如40%的乙酸、30%的乙醇和30%的丙酮；例如50%的甲酸、25%的甲醇和30%的DCM。在一些其它具体实施例中，溶剂是三元溶剂混合物，所述三元溶剂混合物包括：两种有机酸，优选地至少一种选自乙酸或甲酸，更优选地为乙酸和甲酸；以及一种其它(传统)溶剂，优选地选自醇类、丙酮、DCM、THF、二氯甲烷、甲基乙基酮、乙腈、DMSO和/或聚乙二醇类。

[0186] 在一些具体优选的实施例中，溶剂是三元溶剂混合物，所述三元溶剂混合物包括：两种有机酸，其优选地选自乙酸和/或甲酸，更优选地为乙酸和甲酸，具有至少5%到至多

80%之间的量；以及一种其它(传统)溶剂，其优选地选自醇类、丙酮、DCM、THF、二氯甲烷、甲基乙基酮、乙腈、DMSO和/或聚乙二醇类，具有至少20%到至多95%之间的量；其中100% (v/v) 是混合物中所列出的溶剂的总量；优选地10%到70%的甲酸和乙酸以及30%到90%的两种传统溶剂；更优选地15%到60%的甲酸和乙酸以及40%到85%的两种传统溶剂；例如40%的乙酸、30%的醇类和30%的丙酮；最优选地20%到50%的甲酸或乙酸和50%到80%的两种传统溶剂；例如40%的乙酸、30%的乙醇和30%的丙酮；例如50%的甲酸、25%的甲醇和30%的DCM。

[0187] 在一些具体优选的实施例中，三元混合物包括：具有至少5%到至多70%之间的量的乙酸；具有至少5%到至多70%之间的量的甲酸；以及两种其它(传统)溶剂，其优选地选自醇类、丙酮、DCM、THF、二氯甲烷、甲基乙基酮、乙腈、DMSO和/或聚乙二醇类，具有至少25%到至多90%之间的量；其中100% (v/v/v) 是混合物中所列出的溶剂的总量；优选地10%到60%的甲酸、10%到60%的乙酸和30%到80%的两种其它(传统)溶剂；更优选地15%到60%的甲酸、15%到60%的乙酸和25%到70%的两种其它(传统)溶剂；最优选地20%到50%的甲酸、20%到50%的乙酸和30%到60%的两种其它(传统)溶剂；如25%的甲酸、25%的乙酸和50%的两种其它(传统)溶剂；如50%的甲酸、25%的乙酸和25%的两种其它(传统)溶剂；如25%的甲酸、50%的乙酸和25%的两种其它(传统)溶剂。

[0188] 在一些其它具体实施例中，溶剂是三元溶剂混合物，所述三元溶剂混合物包括：一种有机硫化合物，其优选地为二甲亚砜(DMSO)，具有至少5%到至多80%之间的量；以及两种其它(传统)溶剂，其优选地选自醇类、丙酮、DCM、THF、二氯甲烷、甲基乙基酮、乙腈、DMSO和/或聚乙二醇类，具有至少20%到至多95%之间的量；其中100% (v/v/v) 是混合物中所列出的溶剂的总量。

[0189] 在一些其它实施例中，三元混合物包括：具有至少5%到至多80%之间的量的DMSO；以及两种(传统)溶剂，其优选地选自醇类、丙酮、DCM、THF、二氯甲烷、甲基乙基酮、乙腈、DMSO和/或聚乙二醇类，具有至少20%到至多95%之间的量；其中100% (v/v/v) 是混合物中所列出的溶剂的总量；优选地10%到70%的DMSO和30%到90%的两种(传统)溶剂；更优选地15%到60%的DMSO和40%到85%的两种(传统)溶剂；例如40%的乙酸、30%的醇类和30%的丙酮；最优选地20%到50%的DMSO和50%到80%的两种(传统)溶剂；例如40%的DMSO、30%的乙醇和30%的丙酮；例如50%的DMSO、30%的甲醇和25%的DCM。

[0190] 在一些具体实施例中，溶剂是四元溶剂混合物，所述四元溶剂混合物包括：至少一种有机酸，优选地选自乙酸和甲酸；和至少两种其它(传统)溶剂，优选地选自醇类、丙酮、DCM、THF、二氯甲烷、甲基乙基酮、乙腈、DMSO和/或聚乙二醇类。包括至少5%，优选地至少10%、更优选地至少15%、最优选地至少20% (v/v) 浓度的甲酸和/或乙酸的四元混合物允许完全溶解蛋白质(没有沉淀)；具体地，其中蛋白质为白蛋白(BSA、HAS)或明胶。

[0191] 在一些其它具体实施例中，溶剂是四元溶剂混合物，所述四元溶剂混合物包括：两种有机酸，优选地选自乙酸和/或甲酸，优选地为乙酸和甲酸；以及两种其它(传统)溶剂，优选地选自醇类、丙酮、DCM、THF、二氯甲烷、甲基乙基酮、乙腈、DMSO和/或聚乙二醇类。

[0192] 在一些其它具体实施例中，溶剂是四元溶剂混合物，所述四元溶剂混合物包括：至少一种有机硫化合物，优选地DMSO；和至少三种其它(传统)溶剂，优选地选自醇类、丙酮、DCM、THF、二氯甲烷、甲基乙基酮、乙腈、DMSO和/或聚乙二醇类。包括至少5%，优选地至少

10%、更优选地至少15%、最优选地至少20% (v/v) 浓度的DMSO的四元混合物允许完全溶解蛋白质(没有沉淀)；具体地，其中蛋白质为白蛋白(BSA、HAS) 或明胶。

[0193] 在一些具体优选的实施例中，其中调配物通过喷雾干燥获得，溶剂包括有机酸，优选地选自乙酸和甲酸。

[0194] 在一些具体优选的实施例中，其中调配物通过冷冻干燥获得，溶剂包括有机硫化合物，优选地DMSO。

[0195] 在一些其它实施例中，根据本发明的调配物包括约至少5%的API和至多95%的赋形剂(w/w) 到至少95%的API和至多5%的赋形剂(w/w) 之间的API与赋形剂之比，其中100%被定义为API和赋形剂的总质量。在一些其它实施例中，根据本发明的调配物包括约至少10%的API和至多90%的赋形剂(w/w) 到至少90%的API和至多10%的赋形剂(w/w) 之间的API与赋形剂之比。在一些其它实施例中，调配物可以包括约50%的API 和约50%的赋形剂(w/w) 的API与赋形剂之比。

[0196] 发明人已经发现这些比率(以及浓度) 提供赋形剂性质(例如增强的溶解度、溶出率和生物利用度) 与API剂量之间的最佳平衡。最重要的是，这些比率被发现用于改进II类、III类和IV类API的溶解度、渗透性和/或溶出(率)。此外，这些浓度的所提供的(API和蛋白质)材料提供前述性质和产品成本以及调配物的时间安排之间的最佳平衡。

[0197] 在一些具体实施例中，调配物包括在至少5%的API和至多95%的赋形剂到至多60%的API和至少40%的赋形剂之间的API与赋形剂(w/w) 的质量比(w/w)；其中100%被定义为API和赋形剂的总质量。在一些具体实施例中，调配物包括在至少10%的API和至多90%的赋形剂到至多60%的API和至少40%的赋形剂之间的API与赋形剂(w/w) 的质量比(w/w)。在一些其它具体实施例中，调配物包括在至少10%的API和至多90%的赋形剂到至多60%的API和至少40%的赋形剂之间的API与赋形剂(w/w) 的质量比(w/w)。在一些其它具体实施例中，调配物包括在至少10%的API和至多90%的赋形剂到至多40%的API和至少60%的赋形剂之间的API与赋形剂(w/w) 的质量比(w/w)。

[0198] 在一些其它具体实施例中，调配物包括在至少5%的API和至多95%的赋形剂到至多50%的API和至少50%的赋形剂之间的API与赋形剂(w/w) 的质量比(w/w)；其中100%被定义为API和赋形剂的总质量。在一些具体实施例中，调配物包括在至少10%的API 和至多90%的赋形剂到至多50%的API和至少50%的赋形剂之间的API与赋形剂(w/w) 的质量比(w/w)。在一些其它具体实施例中，调配物包括在至少10%的API和至多90%的赋形剂到至多50%的API和至少50%的赋形剂之间的API与赋形剂(w/w) 的质量比(w/w)。在一些其它具体实施例中，调配物包括在至少10%的API和至多90%的赋形剂到至多40%的API和至少60%的赋形剂之间的API与赋形剂(w/w) 的质量比(w/w)。

[0199] 在一些其它具体实施例中，调配物包括在至少10%的API和至多90%的赋形剂到至多30%的API和至少70%的赋形剂之间的API与赋形剂(w/w) 的质量比(w/w)。在一些其它优选实施例中，调配物包括在至少10%的API和至多90%的赋形剂到至多20%的API 和至少80%的赋形剂之间的API与赋形剂之比(w/w)。

[0200] 在一些更具体实施例中，调配物可以包括约50%的API和约50%的赋形剂(w/w) 的API与赋形剂的质量比(w/w)；其中100%被定义为API和赋形剂的总质量。在一些其它更具体实施例中，调配物可以包括约40%的API和约60%的赋形剂(w/w) 的API与赋形剂的质量

比(w/w)。在一些其它更具体实施例中，调配物可以包括约30%的API和约70%的赋形剂(w/w)的API与赋形剂的质量比(w/w)。在一些更优选实施例中，调配物可以包括约20%的API和约80%的赋形剂(w/w)的API与赋形剂之比。在一些其它更优选实施例中，调配物可以包括约10%的API和约90%的赋形剂(w/w)的API与赋形剂之比。更大量的赋形剂可以引起溶解度、溶出率、渗透性和/或生物利用度的更高的改进；因此，通常来说，赋形剂相对于API的更高比例(或重量比)相比于较低的比例可能是优选的。发明人已经发现：相比于采用亲水性溶剂和可采用水基溶剂获得的，根据本发明的调配物允许更高的赋形剂与API之比。在具体实施例中，根据本发明的调配物包括5%的API、10%的API、15%的API、20%的API、25%的API、30%的API、35%的API、40%的API、45%的API或50%的API和95%的赋形剂、90%的赋形剂、85%的赋形剂、80%的赋形剂、75%的赋形剂、70%的赋形剂、65%的赋形剂、60%的赋形剂、55%的赋形剂或50%的赋形剂。

[0201] 发明人已经发现：当相比于包括与优选比率的比率差的调配物时，此些优选比率可以导致根据本发明的调配物的无定形状态，并且由此可以具有改进的溶解度、溶出率和水平，实现过饱和状态以及维持所述状态和/或生物利用度。

[0202] 在一些具体实施例中，根据本发明的调配物进一步包括至少一种亲水性载体(HC)。

[0203] 在一些实施例中，根据本发明的调配物包括5%的HC、10%的HC、15%的HC、20%的HC、25%的HC、30%的HC、35%的HC、40%的HC、45%的HC或50%的HC(w%)。在一些实施例中，调配物包括80%比10%比10%(w/w/w)的赋形剂与API与HC之比；70%比20%比10%；60%比30%比10%；50%比40%比10%；40%比30%比10%；30%比60%比10%；20%比70%比10%；10%比80%比10%。在一些实施例中，调配物包括70%比10%比20%(w/w/w)的赋形剂与API与HC之比；60%比20%比20%；50%比30%比20%；40%比20%比20%；30%比50%比20%；20%比60%比20%；10%比70%比20%。在一些实施例中，调配物包括60%比10%比30%的赋形剂与API与HC之比；50%比20%比30%；40%比30%比30%；30%比40%比30%；20%比50%比30%；10%比60%比30%。

[0204] 具体地，如本文所揭示的调配物提供：所述API是氟苯达唑、布洛芬、吲哚美辛、萘普生、苯妥英、硝苯地平、维罗非尼或维拉帕米，并且其中所述基于蛋白质的赋形剂从包括BSA和/或明胶的蛋白质组合物或其水解物中获得。更具体地，如本文所揭示的调配物提供：所述API是氟苯达唑，并且其中所述基于蛋白质的赋形剂从包括BSA和/或明胶的蛋白质组合物或其水解物中获得。

[0205] 具体地，如本文所揭示的调配物提供：所述调配物以固体剂型，优选地片剂、锭剂、丸剂或胶囊给药。

[0206] 在一些实施例中，调配物进一步包括固体剂型；优选地适合于口服的固体剂型。在一些优选实施例中，调配物进一步包括片剂、锭剂、丸剂或胶囊的形式。有利地，所产生的固体剂型适合于单位剂量包装，如泡罩包装；其中每个单位剂量是含有足以用于一个普通应用或使用的预定量的API的调配物。

[0207] 单位剂量优选地被产生、包装并施用为(单独)固体剂型。通常，单位剂量大小适用于口服(例如易于吞咽以及易于患者接受和遵从治疗方案)。片剂和胶囊的示范性大小的范围可以从 $1\times1\times1\text{mm}^3$ 达到 $20\times20\times20\text{mm}^3$ ；例如 $5\times5\times5\text{mm}^3$ ；例如 $10\times10\times10\text{mm}^3$ ；例如 $15\times15\times15\text{mm}^3$ 。通

常,单位剂量形状适用于口服,也就是说,具有较大横截面积的片剂和胶囊(例如,圆形片剂)通常将比相同体积但是更小横截面积的片剂或胶囊更难吞咽。有利地,形状具有圆角以避免伤害用户。

[0208] 使API在固体剂型中基本上无定形可以促进立即过饱和,并且可以帮助保持此过饱和度。因此,使所述调配物在固体剂型中基本上无定形可以具有类似的益处。对于口服来说,固体剂型是行业和市场应用的优选形式。用于加工和生产固体剂型的所有步骤在本领域中也是已知的。本发明所述的赋形剂和调配物已经显示出了与实现和保持此固体剂型的预期结构性质和化学性质的相容性。

[0209] 使API或所述调配物在固体剂型中基本上无定形可以促进与传统(聚合物)赋形剂的有益相互作用。例如,存在如相互作用聚合物等至少一个赋形剂可以促进立即过饱和和/或可以进一步有助于这种程度的过饱和。此过程可以是易于扩展的并且直接适合于产生商业产品。传统(聚合物)赋形剂并不达到针对如本发明所述的蛋白质赋形剂而观察到的无定形状态。然而,通过将蛋白质赋形剂与传统(聚合物)赋形剂混合,可以相应地改善调配物的无定形状态。具体地,大量明胶或(血清)白蛋白可以大大增加调配物的无定形状态(通过实验验证)。在具体实施例中,根据本发明的调配物进一步包括至少一种稳定剂。在生产固体剂型时,递送稳定的固体剂型通常可能呈现挑战。如本文所述的稳定剂可以包括但不限于抗氧化剂、螯合剂、乳化剂和表面活性剂、UV吸收剂、淬火剂、清除剂等。稳定剂的选择主要依赖于API的性质(例如,敏感性、活性)和对调配物的加工。

[0210] 在具体实施例中,根据本发明的调配物进一步包括本发明未描述的至少一种额外赋形剂。通过组合不同的赋形剂,可以观察到改进的(协同)作用,这将进一步提高溶解度、溶出率和/或生物利用度从而超过赋形剂在被单独使用时的溶解度、溶出率和/或生物利用度。通常,非蛋白质赋形剂是设计者聚合物赋形剂。聚合物赋形剂的用途在本领域中是已知的,并且实例可以包括但不限于聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、聚氧化乙烯(PEO)、羟丙基纤维素(HPC)、羟丙基甲基纤维素乙酸琥珀酸酯(HPMCAS)、乙基纤维素(EC)、纤维素乙酸丁酸酯(CAB)、醋酸纤维素邻苯二甲酸酯(CAP)、聚乙烯醇(PVA)、聚(乙二醇)(PEG)、聚(乙酸乙烯酯)(PVAc)、甲基丙烯酸酯、聚乳酸(PLA)、聚乙交酯(PGA)、PLA/PGA的共聚物、聚己内酯(PCL)、乙烯乙酸乙烯酯(EVA)、聚氨酯(TPU)、聚乙烯(PE)、Soluplus®等。

[0211] 使API或所述调配物在固体剂型中基本上无定形可以促进与传统(聚合物)赋形剂的有益相互作用。例如,存在如相互作用聚合物等至少一个赋形剂可以促进立即过饱和和/或可以进一步有助于这种程度的过饱和。此过程可以是易于扩展的并且直接适合于产生商业产品。传统(聚合物)赋形剂并不达到针对如本发明所述的蛋白质赋形剂而观察到的无定形状态。然而,通过将蛋白质赋形剂与传统(聚合物)赋形剂混合,可以相应地改善调配物的无定形状态。具体地,大量明胶或(血清)白蛋白可以大大增加调配物的无定形状态(在实例中通过实验验证)。

[0212] 在一些具体实施例中,根据本发明的调配物进一步包括至少一种掩味成分。在配制调配物时,提供对苦味或不良气味的有效防护通常可能呈现挑战。如本文所述的调配物可以确保有效的掩味,而不会API在被服用(口服)后的释放时间。典型的掩味成分可以包括但不限于阿斯巴甜、乙酰磺胺酸钾、三氯蔗糖、柠檬酸、硫酸锌、环糊精(例如, β 、 γ 、羟丙基等)、调味添加剂(例如,柠檬、薄荷等)等等。

[0213] 在一些具体实施例中,根据本发明的调配物进一步包括至少一种包衣层。对于调配物来说,提供针对外部影响的有效防护可能是一项重要要求。若干包衣层可以进一步改善调配物的化学性质;例如,通过对溶解度提供催化作用;或进一步防止调配物在达到其期望目标之前溶解,例如通过保护肠调配物免于胃液。另外,一些包衣层还充当水分保护成分。当暴露于水分时,固体剂型(例如,片剂)可能膨胀并且可能裂缝。水分保护成分可以抵消过多的水分摄取并且由此防止固体剂型裂缝。包衣层的用途在本领域总是已知的,并且实例可以包括但不限于甲基丙烯酸酯调配物、羟丙基甲基纤维素调配物(HPMC)、聚乙烯醇调配物(PVA)、Kollicoat®等。

[0214] 在一些具体实施例中,根据本发明的调配物进一步包括至少一种表面活性剂。表面活性剂可以用于减小调配物溶于其中的液体的表面张力。如本文所使用的表面活性剂可以包含但不限于pH调节剂、填充剂、络合剂、增溶剂、颜料、润滑剂、助流剂、调味剂、增塑剂、掩味剂、改性释放聚合物等。

[0215] 具体地,如本文所揭示的调配物提供:所述调配物的特征为具有 $1\mu\text{m}$ 与 1mm 之间的粒径;优选地 $5\mu\text{m}$ 与 $50\mu\text{m}$ 之间;最优选地 $10\mu\text{m}$ 与 $20\mu\text{m}$ 之间,例如 $15\mu\text{m}$ 。

[0216] 如本文所使用的,术语“粒径”指包括在粉末中的单独粒子的大小。所述粒子具有范围在纳米与若干毫米之间的直径。对于本发明,粒径优选地为大约微米。相关的是液体中分散的粉末或粒子的‘粒径分布’(PSD);其包括一系列值或定义根据大小呈现的粒子的相对量,通常为质量的数学函数。PSD可以影响参与化学反应的固体的反应性,并且需要在药品中严格控制。

[0217] 为了快速释放,通常,粒径越小,API进入溶液越快。然而,对于具有低溶解度和/或生物利用度的API,它们越快速进入溶液,局部暂时浓度越高,并且沉淀析出为晶体的压力越大。因此,发明人已经发现:对于某种API,更好的是具有达到毫米的较大粒径。某些处理技术,如干燥方法允许通过处理参数来操纵粒径。自定义粒径的好处是以此方式还可以操纵调配物的流动性质,例如通过包含添加剂。

[0218] 在一些具体实施例中,根据本发明的基于蛋白质的赋形剂的特征为:具有至少 $0.1\mu\text{m}$ 到至多 1.0mm 的粒径;或至少 $1\mu\text{m}$ 到至多 $50\mu\text{m}$;或至少 $5\mu\text{m}$ 到至多 $40\mu\text{m}$,例如 $20\mu\text{m}$ 或 $30\mu\text{m}$ 。在具体实施例中,根据本发明的基于蛋白质的赋形剂的特征为:具有至少 $5\mu\text{m}$ 到至多 $25\mu\text{m}$ 的粒径;更优选地至少 $7\mu\text{m}$ 到至多 $15\mu\text{m}$;最优选地,约 $10\mu\text{m}$ 。

[0219] 通常,粉末粒径可以与改进的溶出水平和溶出率相关联,所述改进的溶出水平和溶出率可以进一步改进实现过饱和状态并且帮助保持所述过饱和状态。显然,试图减小粒径的任何处理步骤,例如通过改变溶剂,干燥方法或混合方法还可以进一步有助于本发明所揭示的益处。然而,出于本发明的目的,可以物理地对天然蛋白加压导致失去存在于其天然状态中的四级、三级和/或二级结构或失去蛋白质的生物活性的额外后处理步骤将通常是有害的。实例可以包含进一步切割、磨碎、切片、挤压、研磨等。

[0220] 在具体实施例中,根据本发明的基于BSA的赋形剂的特征为:具有至少 $0.1\mu\text{m}$ 到至多 1.0mm 的粒径;或至少 $1\mu\text{m}$ 到至多 $50\mu\text{m}$;或至少 $5\mu\text{m}$ 到至多 $40\mu\text{m}$;优选地约 $10\mu\text{m}$ 。

[0221] 在具体实施例中,基于蛋白质的赋形剂的特征为:具有至少 $0.1\mu\text{m}$ 到至多 1.0mm 的粒径;或至少 $1\mu\text{m}$ 到至多 $50\mu\text{m}$;或至少 $5\mu\text{m}$ 到至多 $40\mu\text{m}$;优选地约 $15\mu\text{m}$ 。

[0222] 所揭示的粒径可以被操纵以控制粉末形式的调配物的加工规模。通过获得基本上

无定形的足够低的粒径，相比于传统(聚合物)赋形剂，更高的总固体含量可以更容易地加工。具体地，可以实现额外成本效益增加25%以及时间减少。

[0223] 根据另外的方面，本发明涉及将包括按照单体长度为至少10个氨基酸的蛋白质的蛋白质组合物或其水解物用作基于蛋白质的赋形剂。有利地，蛋白质按照单体长度为至少20个氨基酸；更优选地长度为至少50个氨基酸；最优选地长度为至少100个氨基酸，例如长度为至少250个氨基酸或至少500个氨基酸。

[0224] 在一些实施例中，所述调配物以固体剂型提供，优选地以适于口服的形式提供，如片剂、锭剂、丸剂或胶囊，或者作为重构可注射剂的组分提供。有利地，所述固体剂型是含有足以用于一个普通应用或使用所述API的预定量的API的单位剂量，并且其中所述单位剂量适合于单位剂量包装，如泡罩包装。

[0225] 根据另外的方面，本发明涉及一种生产药物调配物的方法，所述药物调配物包括：

[0226] -基于蛋白质的赋形剂，所述基于蛋白质的赋形剂从包括按照单体长度为至少10个氨基酸的蛋白质的蛋白质组合物或其水解物中获得；以及

[0227] -活性药物成分(API)；

[0228] 其特征在于，所述基于蛋白质的赋形剂和所述API均是基本上无定形的；

[0229] 所述方法至少包括以下步骤：

[0230] (a) 使用溶剂溶解所述API以获得溶液；以及

[0231] (b) 干燥步骤(a)的所述溶液以获得基本上无定形的粉末。

[0232] 优选地，干燥用于形成包括作为赋形剂的基于蛋白质的赋形剂和API的固体分散体。有利地，蛋白质按照单体长度为至少20个氨基酸；更优选地长度为至少50个氨基酸；最优选地长度为至少100个氨基酸，例如长度为至少250个氨基酸或至少500个氨基酸。

[0233] 在本发明的具体实施例中，所述蛋白质组合物或其水解物选自：大豆蛋白、豌豆蛋白、血蛋白、免疫球蛋白、乳蛋白、明胶、角蛋白、玉米、小麦、大麻、黑麦、燕麦、花生、大麦、酪蛋白、白蛋白、乳清蛋白(乳白蛋白)、水解乳清分离蛋白(HWPI)、水解胶原蛋白、血浆蛋白、血清白蛋白、牛血清白蛋白(BSA)、人血清白蛋白(HSA)、卵白蛋白、鱼白蛋白、弹性蛋白、胶原蛋白、重组或人造蛋白、天然或人造结合支架的重组版本和/或其组合；优选地HSA、BSA、明胶和/或其组合。

[0234] 在一些具体实施例中，用于溶解蛋白质组合物或其水解物和/或API的溶剂是有机酸；优选地，溶剂是甲酸或乙酸。有机酸溶剂特别良好地适合于制备用于喷雾干燥的(蛋白质和API)溶液。

[0235] 在另一个具体实施例中，溶剂是有机硫化合物，优选地二甲亚砜(DMSO)。有机硫溶剂特别良好地适合于制备用于冷冻干燥的(蛋白质和API)溶液。

[0236] 在一些实施例中，用于溶解蛋白质组合物或其水解物和/或API的溶剂是包括至少2.5%的有机酸到至多100%的有机酸(v/v)的混合物，优选地选自乙酸或甲酸；优选地5%到99%的有机酸，优选地10%到90%的有机酸，优选地15%到90%的有机酸；优选地20%到90%的有机酸；优选地10%到80%的有机酸；优选地15%到80%的有机酸；优选地20%到80%的有机酸；优选地10%到70%的有机酸；优选地15%到70%的有机酸；优选地20%到70%的有机酸；更优选地30%到70%的有机酸；更优选地30%到60%的有机酸；更优选地40%到70%的有机酸；更优选地40%到60%的有机酸；最优选地45%到55%的有机酸。

[0237] 在一些实施例中,用于溶解蛋白质组合物或其水解物和/或API的溶剂是混合物,所述混合物包括:至少一种有机酸,其优选地选自乙酸和/或甲酸,具有至少5%到至多80%之间的量;以及另一种溶剂,其优选地选自醇类或丙酮,具有至少20%到至多95%的量,其中100% (v/v) 是混合物中所列出的溶剂的总量;优选地10%到80%的有机酸和 20% 到90% 的另一种溶剂;优选地15%到80%的有机酸和20%到85%的另一种溶剂;更优选地20%到80%的有机酸和20%到80%的另一种溶剂;更优选地20%到70%的有机酸和30%到80%的另一种溶剂;更优选地30%到70%的有机酸和30%到70%的另一种溶剂;更优选地30%到60%的有机酸和40%到70%的另一种溶剂;更优选地40%到70%的有机酸和30%到60%的另一种溶剂;最优选地40%到60%的有机酸和40%到60%的另一种溶剂;最优选地45%到60%的有机酸和40%到55%的另一种溶剂;最优选地45%到55%的有机酸和45%到55%的另一种溶剂。

[0238] 在一些具体实施例中,用于溶解蛋白质组合物或其水解物和/或所述API的溶剂是二元溶剂混合物,其包括:一种有机酸,其优选地选自乙酸或甲酸;以及另一种溶剂,其优选地选自醇类或丙酮。在一些优选实施例中,二元混合物包括:有机酸,其优选地选自甲酸或乙酸,具有至少5%到至多80%之间的量;以及另一种溶剂,其优选地选自醇类或丙酮,具有至少20%到至多95%的量,其中100% (v/v) 是混合物中所列出的溶剂的总量;优选地10%到80%的有机酸和20%到90%的另一种溶剂;优选地15%到80%的有机酸和20%到85%的另一种溶剂;更优选地20%到80%的有机酸和20%到80%的另一种溶剂;更优选地20%到70%的有机酸和30%到80%的另一种溶剂;更优选地30%到70%的有机酸和30%到70%的另一种溶剂;更优选地30%到60%的有机酸和40%到70%的另一种溶剂;更优选地40%到70%的有机酸和30%到60%的另一种溶剂;最优选地40%到60%的有机酸和40%到60%的另一种溶剂;最优选地45%到60%的有机酸和 40% 到55% 的另一种溶剂;最优选地45%到55%的有机酸和45%到55%的另一种溶剂。

[0239] 在一些具体实施例中,用于溶解蛋白质组合物或其水解物和/或所述API的溶剂是三元溶剂混合物,其包括:一种有机酸,其优选地选自乙酸或甲酸;以及两种其它溶剂,其优选地选自醇类或丙酮;例如乙酸和醇类以及第三未列出溶剂。可替代地,三元溶剂混合物包括:两种有机酸,其优选地选自乙酸和/或甲酸(例如乙酸和甲酸);以及一种其它溶剂,其优选地选自醇类或丙酮。

[0240] 在一些优选实施例中,所述三元溶剂混合物包括:一种有机酸,其优选地选自乙酸或甲酸,具有至少5%到至多80%之间的量;以及两种其它溶剂,其优选地选自醇类或丙酮,具有至少20%到至多95%之间的组合量;其中100% (v/v/v) 是混合物中的溶剂的总量;优选地10%到80%的一种有机酸和20%到90%的两种其它溶剂;优选地15%到 80% 的一种有机酸和20%到85%的两种其它溶剂;更优选地20%到80%的一种有机酸和 20% 到80% 的两种其它溶剂;更优选地20%到70%的一种有机酸和30%到80%的两种其它溶剂;更优选地30%到70%的一种有机酸和30%到70%的两种其它溶剂;更优选地 30% 到60% 的一种有机酸和40%到70%的两种其它溶剂;更优选地40%到70%的一种有机酸和30%到60%的两种其它溶剂;最优选地40%到60%的一种有机酸和40%到60%的两种其它溶剂;最优选地45%到60%的一种有机酸和40%到55%的两种其它溶剂;最优选地45%到55%的一种有机酸和45%到55%的两种其它溶剂。例如,含有20%的甲酸、40%的醇类和40%的丙酮

的三元混合物；例如，含有40%的甲酸、40%的醇类和20%的丙酮的三元混合物；例如，含有50%的甲酸、25%的醇类和25%的丙酮的三元混合物。

[0241] 在一些其它优选的实施例中，所述三元溶剂混合物包括：两种有机酸，其优选地选自乙酸或甲酸，更优选地为乙酸和甲酸，具有至少5%到至多80%之间的组合量；以及一种其它溶剂，其优选地选自醇类或丙酮，具有至少20%到至多95%之间的量；其中100% (v/v)是混合物中的溶剂的总量；优选地10%到80%的两种有机酸和20%到90%的一种其它溶剂；优选地15%到80%的两种有机酸和20%到85%的一种其它溶剂；更优选地20%到80%的两种有机酸和20%到80%的一种其它溶剂；更优选地20%到70%的两种有机酸和30%到80%的一种其它溶剂；更优选地30%到70%的两种有机酸和30%到70%的一种其它溶剂；更优选地30%到60%的两种有机酸和40%到70%的一种其它溶剂；更优选地40%到70%的两种有机酸和30%到60%的一种其它溶剂；最优选地40%到60%的两种有机酸和40%到60%的一种其它溶剂；最优选地45%到60%的两种有机酸和40%到55%的一种其它溶剂；最优选地45%到55%的两种有机酸和45%到55%的一种其它溶剂。例如，含有20%的甲酸、20%的乙酸和60%的醇类的三元混合物；例如，含有25%的甲酸、25%的乙酸和50%的丙酮的三元混合物；例如，含有20%的甲酸、50%的乙酸和30%的丙酮的三元混合物。

[0242] 在一些具体实施例中，用于溶解蛋白质组合物或其水解物的溶剂和/或所述API是四元溶剂混合物，其包括：至少一种有机酸，其优选地选自乙酸和/或甲酸；以及至少另一种溶剂，其优选地选自醇类和/或丙酮；其方式为使得四元溶剂混合物包括总共四种溶剂。

[0243] 在一些更具体的实施例中，用于溶解蛋白质组合物或其水解物的溶剂和/或所述API是四元溶剂混合物，其包括：两种有机酸，其优选地选自乙酸和/或甲酸；以及两种其它溶剂，其优选地选自醇类和/或丙酮。

[0244] 在一些优选实施例中，所述四元溶剂混合物包括：一种有机酸，其优选地选自乙酸或甲酸，具有至少5%到至多80%之间的量；以及三种其它溶剂，其优选地选自醇类或丙酮，具有至少20%到至多95%之间的组合量；其中100% (v/v/v)是混合物中的溶剂的总量；优选地10%到80%的一种有机酸和20%到90%的三种其它溶剂；优选地15%到80%的一种有机酸和20%到85%的三种其它溶剂；更优选地20%到80%的一种有机酸和20%到80%的三种其它溶剂；更优选地20%到70%的一种有机酸和30%到80%的三种其它溶剂；更优选地30%到70%的一种有机酸和30%到70%的三种其它溶剂；更优选地30%到60%的一种有机酸和40%到70%的三种其它溶剂；更优选地40%到70%的一种有机酸和30%到60%的三种其它溶剂；最优选地40%到60%的一种有机酸和40%到60%的三种其它溶剂；最优选地45%到55%的一种有机酸和45%到55%的三种其它溶剂。例如，含有20%的甲酸、30%的醇类、30%的丙酮和20%的乙腈的四元混合物；例如，30%的乙酸、40%的丙酮和30%的醇类，其中15%是乙醇并且15%是甲醇。

[0245] 在一些优选实施例中，所述四元溶剂混合物包括：两种有机酸，其优选地选自乙酸和/或甲酸，更优选地为乙酸和甲酸，具有至少5%到至多80%之间的组合量；以及两种其它溶剂，其优选地选自醇类和/或丙酮，具有至少20%到至多95%之间的组合量；其中100% (v/v/v)是混合物中的溶剂的总量；优选地10%到80%的两种有机酸和20%到90%的两种其它溶剂；优选地15%到80%的两种有机酸和20%到85%的两种其它溶剂；更优选地20%

到80%的两种有机酸和20%到80%的两种其它溶剂；更优选地20%到70%的两种有机酸和30%到80%的两种其它溶剂；更优选地30%到70%的两种有机酸和30%到70%的两种其它溶剂；更优选地30%到60%的两种有机酸和40%到70%的两种其它溶剂；更优选地40%到70%的两种有机酸和30%到60%的两种其它溶剂；最优选地40%到60%的两种有机酸和40%到60%的两种其它溶剂；最优选地45%到60%的两种有机酸和40%到55%的两种其它溶剂；最优选地45%到55%的两种有机酸和45%到55%的两种其它溶剂。例如，含有20%的甲酸、20%的乙酸、30%的丙酮和30%的醇类的四元混合物；例如，30%的甲酸、30%的乙酸和40%的醇类，其中15%是乙醇并且15%是甲醇。

[0246] 基本上，适合于在不过度不利影响蛋白质结构（即，变性、聚集、崩解、燃烧等）的情况下溶解蛋白质组合物或其水解物的任何酸可以适合于本发明的目的。然而，发明人已经发现，对于实现本发明的目的来说，甲酸、三氟乙酸和乙酸具有非常令人期望的性质。所述酸将蛋白质溶解成期望的蛋白质溶液，而基本上不使所述蛋白质变性（即，保留其生物活性），从而提供可以被干燥以获得如本发明所述的基于蛋白质的赋形剂的蛋白质溶液。具体地，发现的是，对于溶解白蛋白（例如，HSA、BSA）和明胶来说，甲酸和乙酸具有非常令人期望的性质。

[0247] 针对溶解API做出了类似的考虑；即，适合于在不过度不利影响API化学结构或生物活性的情况下溶解API的基本上任何酸都可以适合于实现本发明的目的。具体地，发现的是，对于溶解以下来说，甲酸和乙酸具有令人期望的性质：氟苯达唑、卡马西平、灰黄霉素、苯妥英、硝苯地平、维拉帕米、阿奇霉素、呋喃妥因、碘番酸、伊曲康唑、布洛芬、吲哚美辛、格列本脲、比卡鲁胺、依折麦布、醋氯芬酸、酮康唑、奥芬达唑、利托那韦、沙奎那韦、非诺贝特、桂利嗪、地瑞那韦、安定、联苯苄唑、十一酸睾酮或萘普生；更具体地，对于溶解以下来说，甲酸和乙酸具有令人期望的性质：氟苯达唑、布洛芬、吲哚美辛、利托那韦、萘普生、苯妥英、硝苯地平、维罗非尼、灰黄霉素、伊曲康唑或维拉帕米。

[0248] 术语“干燥”是指通过蒸发促进如水或另一种溶剂等液体媒剂的质量转移的任何方法或技术。具体地，出于本发明的目的，干燥涉及将溶液（例如，蛋白质溶液、API溶液、蛋白质-API溶液）液态转换成固态，优选地粉末状态（例如，干燥的蛋白质赋形剂、干燥的API、干燥的调配物）的任何方法。对于干燥方法来说，需要注意的是，不要对赋形剂或API造成可能由如过热等物理条件引起的任何不期望的损坏。优选地，干燥方法选自喷雾干燥、冷冻干燥、真空干燥、闪蒸干燥、桨叶式干燥、风干、冷凝干燥等。

[0249] 适合于在不过度不利地影响一或多种溶液的化学结构的情况下干燥蛋白质溶液或 API溶液或蛋白质-API溶液的基本上任何干燥方法都可以适合于实现本发明的目的。然而，发明人已经发现，对于实现本发明的目的来说，喷雾干燥显示出非常令人期望的性质。然而，发明人还已经发现，对于实现本发明的目的来说，冷冻干燥显示出令人期望的性质。

[0250] 喷雾干燥使所述蛋白质溶液干燥，而基本上不使溶解的蛋白质变性（即，保留其生物活性），由此获得如本发明所述的基于干燥蛋白质的赋形剂。喷雾干燥是可以容易地适应于不同原料（例如，蛋白质、API）和产品规格（例如，颗粒大小）的多用途干燥方法。另外，喷雾干燥具有（非常）高的干燥速度并且允许对体积密度和残留溶剂水平的高度控制。更重要地，其允许实现容易且可靠的质量控制，这对于如制药等行业来说非常重要。具体地，发现的是，对于干燥白蛋白（例如，HSA、BSA）和明胶来说，喷雾干燥显示出非常令人期望的性质。

[0251] 类似的,冷冻干燥也在基本上不使溶解的蛋白质和/或API变性的情况下干燥所述蛋白质溶液。另外,冷冻干燥还允许相对较不严苛和连续加工条件。具体地,发现的是,对于干燥白蛋白(例如,HSA、BSA)和明胶来说,冷冻干燥显示出非常令人期望的性质。

[0252] 喷雾干燥还在不过度不利地影响API的化学结构和生物活性的情况下干燥所述API溶液,从而获得如本发明所述的基本上无定形的干燥API。具体地,发现的是,对于干燥包括以下的溶液来说,喷雾干燥具有非常令人期望的性质:氟苯达唑、卡马西平、灰黄霉素、苯妥英、硝苯地平、维拉帕米、阿奇霉素、呋喃妥因、碘番酸、伊曲康唑、布洛芬、吲哚美辛、格列本脲、比卡鲁胺、依折麦布、醋氯芬酸、酮康唑、奥芬达唑、利托那韦、沙奎那韦、非诺贝特、桂利嗪、地瑞那韦、安定、联苯苄唑、十一酸睾酮或萘普生;更具体地,对于干燥包括以下的溶液来说,冷冻干燥具有非常令人期望的性质:氟苯达唑、布洛芬、吲哚美辛、利托那韦、萘普生、苯妥英、硝苯地平、维罗非尼、灰黄霉素、伊曲康唑或维拉帕米。

[0253] 类似地,冷冻干燥还在不(过度)不利地影响API的化学结构和生物活性的情况下干燥所述API溶液,从而获得如本发明所述的基本上无定形的干燥API。具体地,已发现,对于干燥包括以下的溶液来说,冷冻干燥具有非常令人期望的性质:氟苯达唑、卡马西平、灰黄霉素、苯妥英、硝苯地平、维拉帕米、阿奇霉素、呋喃妥因、碘番酸、伊曲康唑、布洛芬、吲哚美辛、格列本脲、比卡鲁胺、依折麦布、醋氯芬酸、酮康唑、奥芬达唑、利托那韦、沙奎那韦、非诺贝特、桂利嗪、地瑞那韦、安定、联苯苄唑、十一酸睾酮或萘普生;更具体地,对于干燥包括以下的溶液来说,冷冻干燥具有非常令人期望的性质:氟苯达唑、布洛芬、吲哚美辛、利托那韦、萘普生、苯妥英、硝苯地平、维罗非尼、灰黄霉素、伊曲康唑或维拉帕米。

[0254] 如本文中所使用的术语“喷雾干燥”是指用于本发明的优选干燥方法,其中干燥粉末是由液体溶液(或悬浮液或浆液)使用热气体产生。本领域的技术人员实践喷雾干燥的标准实验室设置通常包括(1)待干燥的溶液或悬浮液;(2)用于干燥的气体;(3)喷雾喷嘴,其用于喷涂所述溶液或悬浮液;(4)干燥室;(5)旋风室;(6)干燥室与旋风器之间的连接部件;以及(7)收集容器。根据生产参数(即,溶液或气体类型、喷雾喷嘴类型、生产规模和时间等),还可以进一步包括未详述的其它组件或部件。可替代组件的实例包括不同的喷雾喷嘴,例如单流体高压旋涡式喷嘴、超声喷嘴;或其它组件,如旋转盘、雾化器轮。通常,喷雾干燥设置在本领域中是熟知的,并且可以包括本领域的技术人员公认的各种型号和技术。

[0255] 在一些实施例中,喷雾干燥是在如下温度下执行的:至少60°C到至多240°C;或至少110°C到至多160°C;优选地至少130°C到至多150°C。在最优选的实施例中,喷雾干燥是在约140°C的温度下执行的。发明人已经发现,140°C的温度提供最优温度以有效地喷雾干燥蛋白质溶液,而不会引起赋形剂的不期望化学或结构变化。

[0256] 如本文中所使用的术语“冷冻干燥”是指用于本发明的优选干燥方法,其中,干燥粉末是由液体溶液(或悬浮液或浆液)通过以下产生:冷冻溶液并且然后降低周围压力以允许材料中的冷冻溶剂直接从固相升华到气相。冷冻干燥有时也被称为“冻干(lyophilisation、lyophilization或cryodesiccation)”。通常,冷冻干燥是一个四步过程,其涉及:(1)预处理;(2)冷冻;(3)主要干燥(利用升华作用);以及(4)辅助干燥(利用吸附作用)。本领域的技术人员实践冷冻干燥的标准实验室设置通常包括:(1)待干燥的溶液或悬浮液;以及(2)冷冻干燥设备(例如,歧管冷冻干燥器、旋转冷冻干燥器和/或托盘式冷冻干燥器)。根据生产参数(即,溶液类型、储存设备和容器、生产规模和时间等),还可以进

一步包括未详述的其它组件或部件。通常，冷冻干燥设置在本领域中是熟知的，并且可以包括各种型号和技术。

[0257] 在一些实施例中，冷冻干燥是在如下温度下执行的：至少-110°C到至多-50°C；优选地至少-110°C到至多-60°C；优选地至少-110°C到至多-70°C；优选地至少-110°C到至多-75°C；优选地至少-110°C到至多-80°C；更优选地至少-100°C到至多-60°C；更优选地至少-100°C到至多-70°C；更优选地至少-100°C到至多-75°C；最更优选地至少-90°C到至多-60°C；最更优选地至少-90°C到至多-70°C；最更优选地至少-90°C到至多-75°C；最更优选地至少-90°C到至多-80°C。在最优选的实施例中，冷冻干燥是在约-85°C的温度下执行的；例如，-83°C；例如，-87°C；例如，-85°C。发明人已经发现，所列的优选温度值允许有效地冷冻干燥蛋白质溶液，而不会对赋形剂引起不期望的化学或结构变化。在一些实施例中，冷冻干燥是在如下压力下执行的：至少0.001mbar到至多0.030mbar；优选地至少0.002mbar到至多0.020mbar；优选地至少0.004mbar到至多0.015mbar；最优选地至少0.005mbar到至多0.010mbar。在最优选的实施例中，喷雾干燥是在约0.008mbar的压力下执行的；例如，0.009mbar；例如，0.007mbar；例如，0.008mbar。发明人已经发现，所列的优选压力值允许有效地冷冻干燥蛋白质溶液，而不会对赋形剂引起不期望的化学或结构变化。

[0258] 另外，在冷冻干燥之前，溶液被冷冻并储存至少12小时；优选地至少24小时；更优选地至少36小时；更优选地至少48小时；在如下温度下：至少-40°C到至多-10°C；优选地至少-35°C到至多-15°C；更优选地至少-30°C到至多-20°C；最接近-25°C；例如，-23°C；例如，-27°C；例如，-25°C。储存步骤允许使溶液的表面积最大化。

[0259] 在一些优选实施例中，基于蛋白质的赋形剂的特征在于：赋形剂通过将蛋白质组合物或其水解物溶解或增溶到有机溶剂中以获得蛋白质溶液并喷雾干燥所述蛋白质溶液以获得基于蛋白质的赋形剂而获得。在一些其它优选实施例中，基于蛋白质的赋形剂的特征在于：赋形剂通过将蛋白质组合物或其水解物溶解或增溶到甲酸中以获得蛋白质溶液并喷雾干燥所述蛋白质溶液以获得基于蛋白质的赋形剂而获得。在一些其它优选实施例中，基于蛋白质的赋形剂的特征在于：赋形剂通过将蛋白质组合物或其水解物溶解或增溶到乙酸中以获得蛋白质溶液并喷雾干燥所述蛋白质溶液以获得基于蛋白质的赋形剂而获得。

[0260] 在一些其它优选实施例中，基于蛋白质的赋形剂的特征在于：赋形剂通过将蛋白质组合物或其水解物溶解或增溶到DMSO中以获得蛋白质溶液并冷冻干燥所述蛋白质溶液以获得基于蛋白质的赋形剂而获得。

[0261] 通常认为将蛋白质溶解在pH<1的有机酸中然后干燥会影响其三级和二级结构，因此产生由变性蛋白质组成的粉末。发明人已经惊奇地观察到蛋白质在所述过程之后保留其结构和生物学功能；特别是明胶和(血清)白蛋白。由于它们的生物活性(即与外来分子的相互作用，如API，或形成三维网状物的能力)依赖于蛋白质分子的完全折叠结构，因此观察到从用有机酸和/或DMSO的溶液干燥的蛋白质获得的赋形剂保持至少数小时不受影响。在实例部分中示出了使用凝胶渗透分析的这些发现。

[0262] 通过干燥，保留溶解在有机酸中的蛋白质组合物的无定形状态，从而形成基本上无定形且基本上未变性的粉末；特别是完全无定形的和未变性的。所得粉末保留了选用作赋形剂的许多性质；特别是基于蛋白质的赋形剂。对于从单一蛋白质源蛋白质(例如 BSA

或明胶)获得的粉末,观察到相同的效果,但对于包括多种蛋白质源(例如BSA和明胶)的蛋白质组合物也观察到相同的效果。

[0263] 在一些具体实施例中,根据本发明制作调配物的过程进一步包括用于生产固体剂量形成的稳定过程,如片剂、丸剂、锭剂或胶囊,有利地具有适于口服给药的尺寸参数。稳定步骤包含模塑、压缩等。

[0264] 在其中调配物被喷雾干燥的一些具体实施例中,喷雾干燥过程产生可以形成固体剂量形成的粉末;优选地,喷雾干燥过程之后是固体剂量形成过程,如压缩或模制。

[0265] 在其中调配物被冷冻干燥的一些具体实施例中,冷冻干燥过程产生可以形成固体剂量形成的粉末。替代性地,冷冻干燥过程将原料直接干燥成固体剂量形成,如丸剂或片剂。在优选的实施例中,将包括基于蛋白质的赋形剂和API(作为无定形固体分散体)的DMSO溶解的调配物直接冷冻干燥成固体剂量形成;例如,将其直接冷冻干燥成水泡以产生片剂或丸剂。在一些具体实施例中,步骤(a)的方法进一步包括以下步骤:使用溶剂将所述API与至少一种亲水性载体(HC)组合溶解以获得溶液。

[0266] 在一些实施例中,亲水性载体选自本领域已知的聚合物赋形剂的下列清单,但不局限于聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、聚氧化乙烯(PEO)、羟丙基纤维素(HPC)、羟丙基甲基纤维素乙酸琥珀酸酯(HPMCAS)、乙基纤维素(EC)、纤维素乙酸丁酸酯(CAB)、醋酸纤维素邻苯二甲酸酯(CAP)、聚乙烯醇(PVA)、聚(乙二醇)(PEG)、聚(乙酸乙烯酯)(PVAc)、甲基丙烯酸酯、聚乳酸(PLA)、聚乙交酯(PGA)、PLA/PGA的共聚物、聚己内酯(PCL)、乙烯乙酸乙烯酯(EVA)、聚氨酯(TPU)、聚乙烯(PE)、Soluplus®等。

[0267] 具体地,如本文所揭示的方法提供:基于蛋白质的赋形剂通过以下步骤制备:

[0268] (i) 使用溶剂溶解蛋白质组合物或其水解物以获得溶液;以及

[0269] (ii) 干燥步骤(i)的所述溶液以获得所述基于蛋白质的赋形剂。

[0270] 具体地,如本文所揭示的方法提供:步骤(a)和(i)的溶液是使用共同或不同的溶剂溶解的。

[0271] 具体地,如本文所揭示的方法提供:所述API和所述基于蛋白质的赋形剂进行以下任一操作:

[0272] -在相同的溶剂中一起溶解和干燥,由此形成所述药物调配物;

[0273] -在相同或不同的溶剂中分别地溶解并且随后一起干燥,由此形成所述药物调配物;

[0274] -在相同或不同的溶剂中溶解并且分别地干燥,并且随后进行混合,由此形成所述药物调配物。

[0275] 具体地,如本文所揭示的方法提供:溶剂是有机酸;优选地甲酸、三氟乙酸或乙酸。

[0276] 具体地,如本文所揭示的方法提供:溶剂是有机硫化合物;优选地DMSO。

[0277] 在具体实施例中,根据本发明的方法的特征在于:基于蛋白质的赋形剂通过将蛋白质组合物或其水解物溶解或增溶到溶剂中以获得蛋白质溶液并且干燥所述蛋白质溶液以获得基于蛋白质的赋形剂而获得,并且其进一步特征在于:无定形API通过将API溶解或增溶到与蛋白质溶液所使用的溶剂类似或不同的溶剂中以获得API溶液并且干燥所述API溶液以获得基本上无定形的API而获得,并且进一步组合所述干燥的赋形剂和所述干燥的API以获得根据本发明的实施例的基本上无定形的调配物。

[0278] 替代性地,在一些其它实施例中,根据本发明的方法的特征在于:调配物通过将蛋白质组合物或其水解物溶解或增溶到溶剂中以获得蛋白质溶液而获得,将API溶解或增溶到共同或不同溶剂中并且随后将蛋白质溶液与API混合并干燥所述混合物以获得根据本发明的实施例的基本上无定形的调配物。

[0279] 替代性地,在一些其它实施例中,根据本发明的方法的特征在于:调配物通过将蛋白质组合物或其水解物连同API一起溶解或增溶到共同溶剂中并且干燥所述蛋白质-API溶液以获得根据本发明的实施例的基本上无定形的调配物而获得。

[0280] 替代性地,在一些其它实施例中,根据本发明的方法的特征在于:调配物通过将API溶解或增溶到溶剂中并且干燥所述API溶液以获得基本上无定形的API,并且进一步将所述干燥的API与优选地基本上不变性的所提供的基于蛋白质的赋形剂组合以获得根据本发明的实施例的基本上无定形的调配物而获得。额外地,通过向溶液中加入亲水性载体,可以进一步改善所述API的溶解或增溶。

[0281] 在一些具体实施例中,调配物进一步包括共增溶剂。某些API可能难以溶解在酸或蛋白质溶液中。共增溶剂可以用于促进这一点。特别地,所述共增溶剂选自环糊精、脱水山梨糖醇单硬脂酸酯、聚氧乙烯-聚氧丙烯嵌段共聚物、聚氧乙烯甘油三蓖麻油酸酯 35、二甲基甲酰胺等。

[0282] 在根据本发明的调配物中使用的API的溶解度和溶出速率直接影响API的生物利用度。因此,增加API的溶解度和溶出速率非常重要,尤其对于具有低溶解度和/或生物利用度的API。实现过饱和状态并且随后尽可能保持所述过饱和状态导致API的甚至更有利结果。额外地,生物利用度和过饱和度的改良增加了API的摄取速度;这导致调配物中API所需的总重量/体积(剂量)降低。

[0283] 替代性地,如本文所述的根据本发明的赋形剂可以与至少一种设计的聚合物赋形剂组合以获得分别可能甚至超过两种赋形剂类型的溶解度和/或生物利用度增强性质的调配物。它还进一步促进实现过饱和状态,并且随后进一步有助于尽可能长时间地维持所述过饱和状态。因此,调配物可以形成固体分散体。

[0284] 本发明覆盖获得调配物的若干实施例,并且本领域技术人员可以理解调配物和制备方法的进一步变化,获得如本文所述的类似效果。开发调配物的示范性变化可以包含:

[0285] (i) 向调配物添加额外的组分,如至少一种额外的(基于非蛋白质)赋形剂、稳定剂、掩味成分、包衣层、防潮成分、表面活性剂等;

[0286] (ii) 通过优化所述基于蛋白质的赋形剂的性质来控制调配物的过饱和速率和程度;例如选择不同的蛋白质,不同的蛋白质源,不同的蛋白质组成等;

[0287] (iii) 对蛋白质赋形剂实施选择性调节,以指导调配物的药代动力学特性,例如,控制吸收(即控制进入血液循环的API的速率和浓度),释放(即控制API从调配物释放的时刻和位置),分布(即促进或防止API在整个身体的流体和组织中的分散),代谢(即保护或促进API对身体的流体和组织的消化)以及排泄(即对于API可能在身体组织中不可逆地积聚的某些情况,安全地从身体移除未吸收的API);

[0288] (iv) 通过优化加工方法,如改变溶剂、溶液和干燥方法等,调节调配物性质和加工成本、时间和/或规模。

[0289] 根据另一个方面,本发明涉及如本文所揭示的用作药剂的调配物。特别地,所述调

配物用于治疗胃肠道问题(消化系统),心血管系统问题,中枢神经系统问题,肌肉-骨骼系统问题,呼吸系统问题,内分泌系统问题,生殖系统问题,泌尿系统问题,免疫系统问题,产科问题和妇科问题(避孕),和/或眼、耳、鼻、口咽或皮肤问题。如本发明所述的调配物可以是用于治疗感染和蔓延(抗生素、抗真菌、抗寄生虫),疼痛和意识(镇痛药),过敏性疾病,营养障碍和/或肿瘤性疾病的产品。如本发明所述的调配物可以是用于诊断用途的产品。

[0290] 实例

[0291] 实例1:确定优选的蛋白质源

[0292] 来自所有生物领域(例如,动物、蔬菜和微生物来源)的各种蛋白质适合于溶解于有机酸中,随后(喷雾或冷冻)干燥并且再溶解于液体系统中。

[0293] 在以下实验中,各种蛋白质的5%溶液溶解于甲酸中并且溶剂流延到蛋白膜中。蛋白质选自明胶、BSA(白蛋白)、豌豆、大豆、乳清和玉米蛋白(玉米)。蛋白膜然后在37 °C下溶解于pH值为1.5的0.1N HCl中90分钟,在此之后pH值在长达330分钟的时间段内调整为6.8

[0294] 使用分光光度法来评估蛋白膜的溶出(280nm处的吸光度),并且根据时间进行绘制。

[0295] 图1中阐述了溶出曲线,其显示了作为溶出时间(分钟)和pH值的函数的各种蛋白质源的平均溶出度(%)。图例如下:正方形——明胶;圆形——BSA(白蛋白);三角形——豌豆;菱形——大豆;条纹——乳清;十字——玉米蛋白(玉米)。

[0296] 总结结果,明胶和BSA蛋白膜在低和高pH值两者的情况下达到(近)完全溶出。豌豆、大豆和乳清蛋白膜显示了介于40%到60%之间的中间溶出水平。玉米蛋白膜显示了所述系列的达到约10%的最低溶出水平。

[0297] 基于在此呈现的数据,明胶和BSA蛋白膜可以被认为是用作基于蛋白质的赋形剂的优选的蛋白质以快速释放调配物。尽管如豌豆和大豆等若干其它蛋白质源也显示了与此些目的的相容性,但是这些蛋白质和如从玉米蛋白获得的那些难溶于水的膜可以用于旨在持续或控制释放曲线的调配物。在此些具体实施例中,其中具有较低溶出率或水平的调配物将是期望的,具有较低溶出水平的蛋白质源甚至可以是优选的。

[0298] 实例2:确定处理技术(喷雾干燥和冷冻干燥)对蛋白质的结构的影响

[0299] 验证了对用于获得基于蛋白质的赋形剂的蛋白质的天然结构的处理技术(即溶剂和干燥方法)的影响。

[0300] 出于本发明的目的,不同溶剂可以适合于溶解蛋白质组合物或其水解物和/或API;尽管如甲酸或乙酸等有机酸或如DMSO等有机硫化合物可以是优选的。同样地,不同的干燥技术可以适合于干燥蛋白质溶液、API溶液或API-蛋白质溶液;然而,如喷雾干燥或冷冻干燥等行业标准技术可以是优选的。出于此实验的目的,BSA是蛋白质源;当喷雾干燥被选择为干燥方法时,甲酸用作溶剂;并且当冷冻干燥被选择为干燥方法时, DMSO用作溶剂。

[0301] 使用能够将显性单体片段与二聚物和三聚物分子分离的凝胶渗透色谱法来评估基于BSA的赋形剂的天然结构。后者分子(即,二聚物和三聚物)的增加的部分用作BSA 的结构损失的指示。

[0302] 首先,对比中性溶剂,即H₂O,研究了作为溶剂的甲酸和DMSO的效果。使用甲酸或水溶解BAS并且在相同条件下进行喷雾干燥,或者使用DMSO溶解并且进行冷冻干燥。随后,将获得的基于BSA的赋形剂粉末溶解于磷酸盐缓冲液中并且使用基于HPLC 的凝胶过滤层析

法进行分析。

[0303] 图2中示出了结果,其显示了作为时间(分钟)的函数的BSA(白蛋白)的吸光度(AU)。灰线表示溶解于H₂O的BSA;黑虚线表示溶解于甲酸的BSA,而点线表示溶解于DMSO的BSA。这两个样本之间不存在明显差异,这指示甲酸和DMSO与H₂O相比均不使BSA变性。期望乙酸具有类似结果。

[0304] 随后,在不同孵育时间段比较甲酸的效果;即0小时、4小时、8小时和24小时。使用甲酸溶解BSA,并且在所指示的时间间隔对等分试样进行pH中和,随后使用基于HPLC的凝胶过滤层析法进行分析。

[0305] 图3中示出了结果,其显示了作为时间(分钟)的函数的溶解于甲酸的BSA(白蛋白)的吸光度(AU)。黑线表示0小时,黑虚线表示4小时,灰线表示8小时,并且黑点线表示24小时。可以推断,在甲酸中孵育0小时、4小时和8小时似乎不显著影响BSA的四级结构。如由较大聚集体的较高片段所指示的,即呈现的较少单体,约24小时的孵育揭露了BSA的一些降解迹象。

[0306] 总之,溶剂甲酸不影响BSA的天然结构直到在室温下孵育8小时时间段。观察到乙酸的类似结果,并且可以期望类似结果来自类似有机酸。

[0307] 实例3:验证处理技术对蛋白质的生物活性的影响

[0308] 实例2已经揭示出在甲酸中长达8小时的孵育似乎不显著影响BSA的四级结构。然而,出于本发明的目的,优选的是基于蛋白质的赋形剂至少部分地保留其生物活性。更优选地,在低pH值情况下至少部分地保留其生物活性,这存在于胃肠道系统中。这个生物活性可以有益于实现过饱和状态并且维持所述过饱和状态延长的时间段。

[0309] 对于以下实验,验证了基于蛋白质的赋形剂与模型API的结合强度。出于这个实验的目的,BSA是蛋白质源,氟苯达唑用作模型API,甲酸用作溶剂,并且喷雾干燥被选择为干燥方法。BSA首先与各种浓度的氟苯达唑(FLU)一起溶解于甲酸中,然后对BSA-API溶液进行溶剂蒸发,并且将干燥的调配物溶解于具有多个pH值的缓冲液中,pH值7.0(中性)、pH值4.0(酸性)和pH值1.0(强酸性)。使用荧光分光计、用于测量用于BSA-API调配物的平衡常数的方法、基于色氨酸淬火来确定FLU结合的BSA的片段。

[0310] 图4中示出了结果,在图4中显示了作为FLU摩尔浓度(μM)的函数的FLU依赖性色氨酸淬火水平。圆形表示在pH 7.0下获得的数据;正方形表示pH 4.0;并且三角形表示pH 1.0。如通过比较结合强度,将在pH 7下116μM的离解常数K_d减去pH 1下234μM的K_d,观察到结合亲和力从pH 7.0到pH 1.0减小了两倍;而pH 4.0下的离解常数K_d处于两者之间,值为133μM。然而,注意在所有pH值下BSA保留其生物活性(即结合亲和力),因此其天然构象为pH 1.0。

[0311] 总之,尽管基于BSA的赋形剂的结合亲和力似乎在像盛行于胃部的强酸环境(即pH 1.0)下减小,但是其生物活性保留在任何研究的案例中。可以在其它蛋白质源(例如明胶)和其它API(例如,卡马西平、灰黄霉素、苯妥英、硝苯地平、维拉帕米、阿奇霉素、呋喃妥因、碘番酸、伊曲康唑、萘普生)中观察到类似结果。

[0312] 实例4:确定基于蛋白质的赋形剂对调配物的过饱和状态的影响

[0313] 在各种浓度下制备来自各种蛋白质源的不同蛋白质或蛋白质组合物以评估对关于实现过饱和状态和维持所述过饱和状态的调配物中包括的基于蛋白质的赋形剂的影响

程度。实现高过饱和度可以被认为是所述调配物中包括的API的改善的生物利用度的指示。

[0314] 基于蛋白质的赋形剂都基于从各种来源提取的明胶；用于明胶蛋白质组合物的原材料从猪皮或牛骨和/或其组合提取；全部由Rousselot®生产。氟苯达唑再次被选定为模型API。

[0315] 使用刺激在吃食物之前(即禁食状态)人胃中存在的胃液的溶出媒剂来测试溶解曲线和过饱和状态(即有效浓度)；即可从Bio-relevant®获得的FaSSGF(pH 1.6)。用于确定浓度的合适方法是反相高效液相色谱法(RP-HPLC)，所述RP-HPLC基于疏水性分离分子使得随着它们流出柱而引起不同的保留时间。RP-HPLC的另外工作原理是本领域已知的。使用流速1ml/min的Eclipse Zorbax Agilent 5 μ m(4.6x150mm)柱设置RP-HPLC。注射体积为20 μ l，流动相含有ACN/TFA 0.1% (55:45) 并且氟苯达唑的洗脱时间为约±1.9分钟。测量的波长设定为280nm。

[0316] 实验之前，FaSSGF中的氟苯达唑的溶解度被确定用作基线参考值。通过在8ml FaSSGF溶液中携带过量的氟苯达唑来制备参考溶液。这种溶液在72小时期间旋转并且每24小时采集1ml样本。这些参考样本通过聚四氟乙烯(PTFE) 0.45 μ m过滤器过滤以确定通过测试的RP-HPLC方法的氟苯达唑的浓度。每当观察到氟苯达唑浓度保持不变时实现平衡浓度。所述参考值为FaSSGF媒剂中11.2 μ g/ml的氟苯达唑。

[0317] 其次，确定基于明胶的赋形剂对调配物的过饱和状态的影响。因此，添加来自各种明胶来源的基于明胶的赋形剂以获得0.1%蛋白质溶液(8mg w/v)；即，猪皮明胶的特征为50g、75g和225g的布鲁姆值，牛骨明胶的特征为150g和225g的布鲁姆值，并且从猪皮或牛骨胶原获得的明胶肽的特征为5000Da的平均分子量。与平衡溶解度相比，来自甲酸溶解的浓缩储备溶液的二十倍过量的氟苯达唑(225 μ g/ml最终浓度)被添加到每种溶液以探测过饱和的时间窗。使所有溶液旋转并且在以下时间间隔下采集1ml样本：5分钟、15分钟、30分钟、60分钟和120分钟。每个样本通过PTFE 0.45 μ m过滤器过滤、用流动相进行1:100稀释，并且使用RP-HPLC进行分析。

[0318] 图5中显示了结果，其显示了作为孵育时间(分钟)函数的用于包括不同的基于明胶的赋形剂的每种调配物的FaSSGF媒剂中的氟苯达唑(μ g/ml)的平均浓度。高浓度指示达到过饱和状态，并且稳定水平指示所述过饱和状态维持在延长的时间段上。

[0319] 在FaSSGF媒剂中，维持实验期间所有赋形剂的过饱和度，并且所述过饱和度的特征为依时性指数型衰变，搅动2小时之后，在存在低(50g和75g)布鲁姆猪皮明胶和高(225g)布鲁姆牛骨明胶的情况下维持最高浓度的氟苯达唑，分别为32 μ g/ml(3x Cmax)、29 μ g/ml(2.6x Cmax) 和32 μ g/ml(3x Cmax)。

[0320] 总体上，结果示出有效浓度的难溶性API氟苯达唑的相当大的改进。包括基于明胶的赋形剂和氟苯达唑的所有调配物实现比观察到的仅包括氟苯达唑的参考样本的浓度较高的氟苯达唑浓度。此外，某些基于明胶的赋形剂达到甚至明显较高的氟苯达唑浓度并且在延长的时间段上维持所述高浓度。

[0321] 使用从乳清蛋白组合物获得的基于蛋白质的赋形剂来验证上述结果。对于以下实验，在相同条件下制备包括基于乳清的蛋白质赋形剂和氟苯达唑的调配物的两种样本。一个样本保持为物理混合物，并且一个样本流延为固体膜。之后，两种样本在37°C下释放到0.1N HC1中以验证和维持氟苯达唑过饱和状态。在以下时间间隔采集样本：2分钟、5分钟、

10分钟、20分钟、30分钟、60分钟和120分钟，并且使用RP-HPLC进行分析。

[0322] 图6中显示了结果，其显示了作为溶出时间(分钟)的函数的混合有基于乳清蛋白的赋形剂的氟苯达唑(FLUB)的平均溶出度(%)。图例如下：正方形——乳清蛋白氟苯达唑物理混合物；圆形——乳清蛋白氟苯达唑膜。

[0323] 这些结果表明，包括基于乳清蛋白的赋形剂和氟苯达唑的调配物在37℃下产生和维持0.1N HCl中的氟苯达唑过饱和。此外，具体地展示了溶剂流延的调配物的有益作用。

[0324] 总之，结果揭示出基于蛋白质的赋形剂实际上能够提高胃肠环境中的过饱和状态，并且可以进一步帮助在延长的时间段上维持所述过饱和状态。这些发现表明，在进一步包括至少一种基于蛋白质的赋形剂(例如，BSA、明胶)的调配物中制备的难溶性API(例如，氟苯达唑、卡马西平、灰黄霉素、苯妥英、硝苯地平、维拉帕米、阿奇霉素、呋喃妥因、碘番酸、伊曲康唑、布洛芬、吲哚美辛、格列本脲、比卡鲁胺、依折麦布、醋氯芬酸、酮康唑、奥芬达唑、利托那韦、非诺贝特、桂利嗪、地瑞那韦、安定、十一酸睾酮或萘普生)的生物利用度可以相应地增加。此外，在由人血清白蛋白(HSA)制成的蛋白质赋形剂的情况下，所述益处可以在生理媒介中产生高API浓度以实现药物的可注射调配物的有效临床表现。确实，由于所述调配物仅包括非过敏性蛋白质赋形剂和API，因此避免了表面活性剂和其它潜在过敏和/或有毒赋形剂，产生具有降低的过敏可能性和其它副作用的更安全的产品。

[0325] 实例5：包括基于明胶的赋形剂的调配物的结构特性

[0326] 保留三种基于明胶的赋形剂以进一步评估处理之后包括所述赋形剂的调配物的结构特性(例如，固态和粉末粒径)；具体地，布鲁姆=50g的猪皮明胶、布鲁姆=75g的猪皮明胶和布鲁姆=225g的牛骨明胶。氟苯达唑再次被选定为模型API，甲酸用作溶剂，并且喷雾干燥被选择为干燥方法。

[0327] 这三种明胶样本都与氟苯达唑一起溶解于甲酸以产生四种不同(%)比率；即，[90-10]、[80-20]、[70-30]和[60-40]赋形剂/API(%)。其次，在相同条件下对蛋白质-API溶液进行喷雾干燥以获得具有极高产率的粉末调配物。用于设置标准校准参数的参考样本包括溶解于不具有API的甲酸的明胶。

[0328] 对于喷雾干燥设备，对具有双流体和超声波喷嘴的喷雾干燥进行测试并且其产生类似结果。使用X射线粉末衍射光谱(XRD)技术来评估调配物的固态(即，晶态或无定形)。这个技术利用X射线的结构干涉与晶体学布置来识别喷雾干燥的粉末调配物的结构和相位调配物。XRD或XRPD的工作原理是本领域已知的。相应地，使用配备有铜管($K\alpha\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$)的自动化X'pert PRO衍射仪(PANalytical，荷兰)进行XRD实验，其中发电机组为45kV和40mA。样本应用在旋转零背景样本夹持器上。以持续扫描模式从4°到40°进行测量，其中步长为0.0167°并且每步计数时间为400秒。

[0329] 用于确定喷雾干燥粉末调配物的粒度分布(PSD)的合适方法是干燥粉末激光衍射技术。通过测量散射为穿过粉末样本的激光束的光强度的角变化来确定粒度分布。干燥粉末激光衍射的工作原理是本领域已知的。相应地，在用HELOS激光衍射传感器(Sympatec，荷兰)进行大小设定之前，在3巴下用压缩空气分散赋形剂粉末通过RODOS干燥分散器，其中测量范围为：0.9μm到175μm。随后对角散射强度数据进行分析以计算用于创建散射图像的粒径。粒径被报告为体积当量球径。

[0330] 下文表1中呈现了包括各种比率的基于明胶的赋形剂(赋形剂浓度)和氟苯达唑

(API 浓度)的调配物的固态分析和粒径(PS)确定结果。

[0331] 表1:包括基于明胶的赋形剂的调配物的结构特性

赋形剂	赋形剂浓度 (%)	API 浓度 (%)	PS ($\mu\text{m} \pm 0.01$)	无效等位基因 (是/否)
50PS30	90	10	15.06	+
	80	20	14.03	+
	70	30	14.03	-
	60	40	13.01	-
75PS18	90	10	13.58	+
	80	20	12.80	+
	70	30	13.66	-
	60	40	12.27	-
225LB30	90	10	17.72	+
	80	20	22.76	-
	70	30	21.02	-
	60	40	19.27	-

[0333] 总结表1:包括基于50PS30的赋形剂和氟苯达唑的调配物的平均粒径(PS)为约14.03 μm ;基于75PS18的赋形剂和氟苯达唑为约13.1 μm ;并且基于225LB30的赋形剂和氟苯达唑为约20.2 μm ;因此基于明胶的赋形剂类型的总体平均PS为约15.8 μm 。

[0334] 发现相对赋形剂比率为90%的包括明胶的所有调配物是完全无定形的。然而,当相比赋形剂比率被减小到70%或更低时,发现粉粒的至少一部分是半晶质的。

[0335] 总体上,较低PS和基本上无定形状态可以与更好的溶解度和溶出度相关联,并且因此相关地可以帮助更容易实现过饱和状态。因此总之,结果表明包括较高赋形剂与 API 比率(%/%) 的调配物可以证明进一步有益于本发明的目的。仅保留示出完全无定形状态的调配物以进一步测试它们的溶解度和溶出曲线。

[0336] 实例6:包括基于BSA的赋形剂的(喷雾干燥的)调配物的结构特性

[0337] 类似于实例5,在处理之后评估包括基于BSA的赋形剂的调配物的结构特性。从牛源提取用于BSA蛋白质组合物的原材料。氟苯达唑再次被选定为模型API,甲酸用作溶剂,并且喷雾干燥被选择为干燥方法。BSA样本都与氟苯达唑一起溶解于甲酸以产生四种不同(%/%)比率;即,[90-10]、[80-20]、[70-30]和[60-40]赋形剂/API(%)。其次,在相同条件下对蛋白质-API溶液进行喷雾干燥以获得具有极高产率的粉末调配物。用于设置标准校准参数的参考样本包括溶解于不具有API的甲酸的BSA。

[0338] 使用XPRD和干燥粉末激光衍射技术;使用如例如实例5中阐述的相同参数来再次评估特性。下文表2中阐述了这两种测量的结果。

[0339] 表2:包括基于BSA的赋形剂的调配物的结构特性

赋形剂	赋形剂浓度 (%)	API 浓度 (%)	PS ($\mu\text{m} \pm 0.01$)	无效等位基因 (是/否)
BSA	90	10	9.58	+
	80	20	8.89	+
	70	30	8.60	+

[0341] 总结表2:包括基于BSA的赋形剂和氟苯达唑的调配物的平均粒径(PS)为约9.1 μm 。不管相对比率,发现所有调配物都是完全无定形的。

[0342] 总之,结果表明包括基于BSA的赋形剂和API的调配物可以具体地证明进一步有益于本发明的目的。

[0343] 实例7:包括基于BSA或明胶的赋形剂的(喷雾干燥的)调配物的溶出曲线

[0344] 对示出无定形状态的来自实例5和6的调配物的溶解度和溶出水平进行测试;即,猪明胶布鲁姆50g或225g:FLU(对应地80%:20%或90%:10%的比率),以及BSA(70%-90%):FLU(30%-10%)。

[0345] 对于基于明胶的调配物,在37°C下在400ml HCl 0.1M中溶解80分钟时间段。对于基于BSA的调配物,在37°C下在400ml HCl 0.1M中溶解90分钟,在此时间点,培养基的pH值通过固态Na₃PO₄适配成值6.8。完全溶解花费5小时30分钟。所有测试一式二份地进行,并且在以下时间段采集样本:5';15';30';60';80'(基于明胶的调配物)或5';15';30';60';80';120';180';240'和330'(基于BSA的调配物)。之后,用0.45μm PTFE过滤器对样本进行过滤。储备溶液含有350μg/ml的氟苯达唑。由储备溶液制备标准调配物、在ACN/TFA 0.1%(55:45)中稀释,并且在1μg/ml与350μg/ml之间观察线性度。

[0346] 出于统计目的,多次进行所有试验;第一系列首先包括总量为625mg的布鲁姆=50g的含有20%的氟苯达唑和80%的猪皮明胶的无定形固态分散体;其次,第一系列包括总量为625mg的布鲁姆=225g的含有20%的氟苯达唑和80%的猪皮明胶的无定形固态分散体;并且第三,第一系列包括总量为625mg的布鲁姆=50g的含有20%的氟苯达唑和80%的猪皮明胶的粉末(即,物理混合物)。第二系列首先包括总量为1250mg的含有10%的氟苯达唑和90%的BSA的无定形固态分散体;其次,第二系列包括总量为 625mg的含有20%的氟苯达唑和80%的BSA的无定形固态分散体;第三,第二系列包括总量为416mg的含有30%的氟苯达唑和70%的BSA的粉末;并且第四,第二系列包括总量为625mg的含有20%的氟苯达唑和80%的BSA的粉末(即,物理混合物)。

[0347] 类似于实例4,使用RP-HPLC确定溶出曲线。使用流速1ml/min的Eclipse Zorbax Agilent 5μm (4.6x150mm) 柱设置RP-HPLC。注射体积为20μl,流动相含有ACN/TFA 0.1%(55:45)并且氟苯达唑的洗脱时间为约±1.9分钟。测量的波长设定为280nm。

[0348] 图7和8中阐述了溶出曲线。图7,图(a),是溶出曲线的图形,其显示了作为溶出时间(分钟)的函数的针对每种系列的基于明胶的调配物的氟苯达唑浓度C_{Flub}(μg/ml);显示的值表示针对每次实验计算的平均值。图7,图(b),是溶出曲线的图形,其显示了作为溶出时间(分钟)的函数的针对每种系列的基于明胶的调配物释放的氟苯达唑(%)的平均百分比;显示的值表示针对每次实验计算的平均值。图8,图(a),是溶出曲线的图形,其显示了作为溶出时间(分钟)的函数的针对每种系列的基于BSA的调配物的氟苯达唑浓度C_{Flub}(μg/ml);显示的值表示针对每次实验计算的平均值。图8,图(b),是溶出曲线的图形,其显示了作为溶出时间(分钟)的函数的针对每种系列的基于BSA的调配物释放的氟苯达唑(%)的平均百分比;显示的值表示针对每次实验计算的平均值。

[0349] 图7的图例如下:用圆形标记的实线与包括80%的猪皮明胶(布鲁姆=50g)和20%的FLU的喷雾干燥调配物相对应;用正方形标记的实线与包括90%的猪皮明胶(布鲁姆=225g)和10%的FLU的喷雾干燥调配物相对应;虚线与包括具有80%的猪皮明胶(布鲁姆=50g)和20%的FLU的物理混合物的调配物相对应。图8的图例如下:用圆形标记的实线与包括90%的BSA和10%的FLU的喷雾干燥调配物相对应;用三角形标记的实线与包括80%的

BSA和20%的FLU的喷雾干燥调配物相对应;用正方形标记的实线与包括70%的BSA和30%的FLU的喷雾干燥调配物相对应;虚线与包括具有80%的BSA 和20%的FLU的物理混合物的调配物相对应。

[0350] 总体上,对于所有基于蛋白质的赋形剂,来自溶出测试的结果示出对喷雾干燥的无定形溶液中的难溶性API氟苯达唑的溶出的相当大的改进。稳定水平表明实现的并且在延长的时间段上维持的过饱和状态。因此,观察到改进的氟苯达唑溶解度的特征为如由最初斜率指示的较快溶出度和如由较高最大氟苯达唑浓度指示的较高溶出水平。

[0351] 对于在BSA依赖性调配物系列中测试的所有三个比率(90%-80%-70%),观察到所有 C_{max} (即,最大氟苯达唑浓度)值在低pH值下增加到峰值并且在较大pH值下降低,尽管仍保持高水平。

[0352] 更具体地,看到包括高比率的基于BSA的赋形剂的调配物,即90%和80%,达到约80%的极高释放率并且 C_{max} 为240 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 。包括较低70%比率的基于BSA的赋形剂的调配物示出略微减小的结果,其中峰值释放率为约70%并且 C_{max} 为220 $\mu\text{g}/\text{ml}$;然而,后者结果仍比任何可比较的参考值高许多、几乎20倍。

[0353] 发现相对改进的原因为BSA与氟苯达唑相结合,其中在pH值为1时键强度 K_d 为约~234 μM ,在pH值为4时键强度为约~133 μM ,并且在pH值为7时键强度为约~116 μM ,总体上对应于pH曲线的值与通过GIT的口服剂量形式的通道相关联。这强有力地指示出BSA将与胃和小肠两者中的氟苯达唑相互作用,由此将氟苯达唑溶解为参考值的几乎20倍。

[0354] 因此,总之,结果揭示出基于蛋白质的赋形剂实际上能够提高胃肠环境中的过饱和状态,并且可以帮助在延长的时间段上维持所述过饱和状态。这些发现表明,在进一步包括至少一种基于蛋白质的赋形剂的调配物中制备的难溶性API(例如,氟苯达唑、卡马西平、灰黄霉素、苯妥英、硝苯地平、维拉帕米、阿奇霉素、呋喃妥因、碘番酸、伊曲康唑、布洛芬、吲哚美辛、格列本脲、比卡鲁胺、依折麦布、醋氯芬酸、酮康唑、奥芬达唑、利托那韦、非诺贝特、桂利嗪、地瑞那韦、安定、十一酸睾酮或萘普生)的生物利用度可以相应地增加。此外,在由人血清白蛋白(HSA)制成的蛋白质赋形剂的情况下,所述益处可以在生理媒剂中产生高API浓度以实现药物的可注射调配物的有效临床表现。确实,由于所述调配物仅包括非过敏性蛋白质赋形剂和API,因此避免了表面活性剂和其它潜在过敏和/或有毒赋形剂,产生具有降低的过敏可能性和其它副作用的更安全的产品。

[0355] 实例8:基于蛋白质的赋形剂与基于聚合物的赋形剂组合以及包括所述组合的喷雾干燥的调配物的结构特性

[0356] 对首先包括API并且其次包括基于聚合物的赋形剂或基于蛋白质的赋形剂或基于蛋白质和聚合物的赋形剂的组合的不同调配物的结构特性进行分析和比较。

[0357] 所选定的基于聚合物的赋形剂为Soluplus®;由Badische Anilin und Soda Fabrik(BASF)生产。基于蛋白质的赋形剂都基于从各种来源提取的明胶;用于明胶蛋白质组合物的原材料从猪皮或牛骨和/或其组合提取;全部由Rousselot®生产。氟苯达唑再次被选定为模型API。

[0358] 使用如之前揭示的方法(例如,喷雾干燥)来生产不同的固态分散体。之后,使用XRD、使用如例如实例5阐述的相同参数来评估它们的特性。

[0359] 图9中阐述了结果,其示出包括以下各项的调配物的XRD图像的图形:(1) 80%

Soluplus®:20%的氟苯达唑 (FLU) ; (2) 40%的聚合物:40%的明胶:20%的FLU; (3) 10%的聚合物:70%的明胶:20%的FLU; (4) 80%的明胶;20%的FLU(4)。

[0360] 揭示出与仅包括完全无定形的基于蛋白质的赋形剂(参考4)不同,仅包括基于聚合物的赋形剂(参考1)的调配物实际上不是完全无定形的。然而,通过将基于聚合物的赋形剂与基于蛋白质的赋形剂组合在共同调配物中,可以增加无定形状态的程度,并且还观察到无定形状态的程度随着基于蛋白质的赋形剂与基于聚合物的赋形剂的相对比率的增加而提高。

[0361] 因此,总之,揭示出基于蛋白质的赋形剂实际上能够结合基于API和聚合物的赋形剂进一步提高无定形状态。包括基于BSA的赋形剂、基于聚合物的赋形剂和API的组合调配物可以具体地证明进一步有益于本发明的目的。

[0362] 实例9:验证与难溶解API的兼容性。

[0363] 选择不同的难溶解API以评估基于蛋白质的赋形剂作为溶解度增强剂的效果。首先,选择属于II类的各种API(即难溶解,高渗透),所述API被认为是其类别中最具代表性的。对于API中的每一种API,结合赋形剂产生调配物,随后将薄膜浇铸用于测试。基于实例4的结果选择最佳API/赋形剂浓度,即每种调配物包括20%的API和80%的 BSA (w/w)。选择以下API:布洛芬、吲哚美辛、萘普生、苯妥英、硝苯地平、灰黄霉素和维拉帕米。

[0364] 额外地,对于每种调配物,调节溶剂系统以实现用于调配物的混合、干燥和浇铸的最佳溶解。特别注意实现选择的API中的每一个API的更快溶解,而不会对其功能产生任何不利影响。对于吲哚美辛,发现优选的溶剂系统是25%甲酸(FA)、50%乙酸(AA)和 25%二氯甲烷(DCM)的混合物;对于萘普生是100%的FA;对于苯妥英是25%的FA,25%的AA和50%的丙酮;对于硝苯吡啶是100%的FA;对于维拉帕米是100%的FA;对于灰黄霉素是100%的FA;以及对于布洛芬是15%的FA和85%的AA。

[0365] 每种调配物的溶解度测试的结果见于图10到16;特别是布洛芬(图10);吲哚美辛(图 11);萘普生(图12);苯妥英(图13),硝苯地平(图14);维拉帕米(图15)和灰黄霉素(图16)。再次在两种pH培养基中测试溶出度:从0分钟开始到90分钟的第一个时期表示在pH值为1.5时进行的测量结果,并且从90分钟开始的第二个时期表示在pH值为7.2 时进行的测量结果;在每个时期期间验证pH。在附图中的每一个附图中,虚线直观地表示pH转变。

[0366] 结果表明,与API的粉末形式相比,当作为薄膜浇铸时,所有调配物的溶出度得到改善到大大改善。总之,结果揭示出基于蛋白质的赋形剂实际上能够增强胃肠环境中II 类API的溶解度,并且可以进一步帮助在延长的时间段上维持过饱和状态。此外,考虑到对于II类API,已经科学地记录了(体外)溶剂化与(体内)生物利用度之间的直接相关性,期望赋形剂的溶解度增强效果将可能还向II类API提供生物利用度增强效果。此外,在由人血清白蛋白(HSA)制成的蛋白质赋形剂的情况下,所述益处可以在生理学培养基中产生高API浓度以实现BCS II类或IV类药物的可注射调配物的有效临床表现。确实,由于所述调配物仅包括非过敏性蛋白质赋形剂和API,因此避免了表面活性剂和其它潜在过敏和/或有毒赋形剂,产生具有降低的过敏可能性和其它副作用的更安全的产品。

[0367] 实例10:确定用于固体分散体的最佳生产参数

[0368] 通过具有不同生产参数的喷雾干燥生产样品,测试了用BSA作为赋形剂的API的无定形固体分散体的开发。从II类API组中选择两个API作为模型API;即维罗非尼和伊曲康

唑。对于每种调配物,生产六个样品,从而获得总共12个样品。

[0369] 发现表3中列出了不同的生产参数,并且含有不同的API/赋形剂浓度(w/w),特别是包括至少30%的API到70%的BSA,至多50%的API到50%的BSA的调配物;不同的溶剂系统,特别是甲酸(FA)或包括甲酸(FA)和甲醇(甲基)的混合物;以及不同的喷雾干燥温度,调节到溶剂系统的蒸发。然而,为了比较,操作参数保持恒定,根据以下喷雾干燥设置:气流为0.3m³/分,泵速为60%,液体周围的喷嘴供气量为8.01/分,以及双流体喷嘴尺寸为0.4mm。

[0370] 表3:用BSA(赋形剂)的维罗非尼/伊曲康唑(API)的生产参数

过程参数	参数值					
	样品 1: 30%/70%	样品 2: 30%/70%	样品 3: 30%/70%	样品 4: 40%/60%	样品 5: 50%/50%	样品 6: 30%/70%
浓度 API/BSA(w/w)						
溶剂系统(v/v)	100%的 FA	80%的甲基 20%的 FA	100%的 FA	80%的甲基 20%的 FA	80%的甲基 20%的 FA	100%的 FA
温度空气(℃)	140	140	140	140	140	200
温度干燥室(℃)	65.4-67.3	71.5-71.8	80.3-95.8	73.5-76.0	73.5-79.3	104-110.7
旋风之前的温度 (℃)	43.0-46.0	44.9-45.7	46.9-59.0	44.6-48.9	46.5-50.7	58.2-67.1
压力旋风(巴)	21.1-22.6	20.3-20.2	21.0-20.9	20.8-20.9	20.6	22.1-19.4

[0372] 在样品的喷雾干燥期间没有遇到加工问题,反映了良好的加工产率(维罗非尼>83%,伊曲康唑>95%)。然而,注意,与维罗非尼相比,伊曲康唑需要更高水平的搅拌才能实现100%的溶出度。在作为固体分散体的调配物的生产之后,进行若干测试以评估每种样品的物理性质,所述结果总结如下。

[0373] 第一,对于包括维罗非尼的样品:

[0374] ●差示扫描量热法(DSC)用于确定膜的无定形性。具有10%和20%的API的样品(参考样品1、2、4和5)证明了最有前景的DSC结果,不存在晶体熔融峰。

[0375] ●使用HPLC确定测定值。对于所有六个样品,观察到在89%到103%之间的良好的测定值。为了验证样品制备程序,制备含有10/90%w/w API/BSA的加标安慰剂样品。可以检索API的加标量,因此认为样品制备是合适的。

[0376] ●加速筛选稳定性测试表明,当在25℃和60%室内湿度(RH)下储存一个月时,所有样品都显示出良好的质地和良好的流动性,然而,在40℃和75%RH下观察到一些附聚。

[0377] 第二,对于包括伊曲康唑的样品:

[0378] ●所有六个样品都显示出有前景的DSC结果,不存在熔融峰。

[0379] ●对于所有六个样品,测量到在88%到91%之间的测定值。

[0380] ●当在25℃和60%RH下储存一个月时,所有样品都显示出良好的质地和良好的流动性,然而,在40℃和75%RH下观察到一些附聚。

[0381] 实例11:比较溶出度测试

[0382] 使用选自实例9的最佳参数测试在BSA作为赋形剂存在下API的喷雾干燥粉末的生物利用度。使用具有不同API/赋形剂浓度(w/w%)的两种不同的API,即维罗非尼和伊曲康唑,制造四个样品,

[0383] 对于维罗非尼/BSA调配物:使用来自实例10的样品1的相应操作参数生产含有10%的维罗非尼(喷雾干燥粉末)和90%的BSA(±8000mg)的样品1,并且使用来自实例10的样品2的相应操作参数生产含有20%的维罗非尼和80%的BSA(±4000mg)的样品2。额外地,

将结果与含有维罗非尼(品牌名:Zelboraf 240mg薄膜包衣片剂)的市售产品的结果进行比较,将所述市售产品暴露于相同的测试条件并用作比较物参考。

[0384] 对于伊曲康唑/BSA调配物:使用来自实例10的样品2的相应操作参数生产含有30%伊曲康唑(喷雾干燥粉末)和70%的BSA($\pm 1111\text{mg}$)的样品1,并且使用来自实例10的样品4的相应操作参数生产含有40%的伊曲康唑和60%的BSA($\pm 833\text{mg}$)的样品2。类似地,将结果与含有伊曲康唑(品牌名:Sporanox 100mg胶囊)的市售产品的结果进行比较,将所述市售产品暴露于相同的测试条件并用作参考。

[0385] 使用具有以下操作条件的UV检测(302nm)的HPLC方法在两阶段溶出方法中进行比较溶出测试:Kromasil 100-5C18-250x 4.6mm;30°C温度;1mL/分流速;10 μL 注射体积。为了模拟最期望的溶液环境,在生理学上最相关的pH 1.2(HCl缓冲液)和7.2(USP 磷酸盐缓冲液)下进行溶出测试。从5分钟开始到90分钟的第一个时期表示在pH值为 1.2时进行的测量结果,并且从95分钟开始到150分钟的第二个时期表示在pH值为7.2 时进行的测量结果;在每个时期期间验证pH。

[0386] 维罗非尼的溶出度结果呈现在图17中。通常,两种不同的喷雾干燥粉末具有非常类似的溶出曲线。方块代表样品1(10%的维罗非尼和90%的BSA)的结果;三角形代表样品2(20%的维罗非尼和80%的BSA)的结果;以及菱形代表Zelboraf参考样品。与参考样品(参考Zelboraf)相比,溶出曲线表明在pH 1.2和pH 7.2两者下优异的溶出行为。

[0387] 伊曲康唑的溶出度结果呈现在图18中。方块代表样品1(30%的伊曲康唑和70%的BSA)的结果;三角形代表样品2(40%的伊曲康唑和60%的BSA)的结果;以及菱形代表Sporanox参考样品。与维罗非尼类似,溶出曲线表明与参考样品(参考Sporanox)相比,在pH 1.2和pH 7.2两者下优异的溶出行为。

[0388] 实例12:改善喷雾干燥调配物的润湿性

[0389] 当进行实例10和11时,观察到当使用甲酸作为加工成(无定形)固体分散体的溶剂时,具有弱润湿性的某些API,如伊曲康唑,需要高水平的搅动(例如搅拌)以实现100%的溶出。向调配物中加入亲水性载体解决了此问题。

[0390] 为了确定最佳量,使用甲酸作为溶剂对不同的调配物进行喷雾干燥。选择PEG 10K作为亲水性载体,选择BSA作为赋形剂,以及选择伊曲康唑作为模型API。对于每种溶液称重约5ml甲酸以及不同程度的PEG 10K,以形成总共8个样品。样品1含有80%的BSA和20%的伊曲康唑;样品2含有70%的BSA,20%的伊曲康唑以及10%的PEG 10K;样品3含有60%的BSA,20%的伊曲康唑以及20%的PEG 10K;样品4含有50%的BSA,20%的伊曲康唑以及30%的PEG 10K;样品5含有60%的BSA,30%的伊曲康唑以及10%的PEG 10K;样品6含有50%的BSA,30%的伊曲康唑以及20%的PEG 10K;样品7含有40%的BSA,30%的伊曲康唑以及30%的PEG 10K;以及样品8含有40%的BSA,40%的伊曲康唑以及20%的PEG 10K。

[0391] 图19示出了溶出曲线的图形,其显示了作为溶出时间(分钟)的函数的未做任何搅动或搅拌的列出的调配物的平均溶出度(%)。测量15分钟和120分钟时的平均溶出度(%),并进一步呈现为图20中的框图,以便于比较。

[0392] 总之,添加亲水性载体极大地改善了喷雾干燥调配物的润湿性。然而,用过多的BSA替代HC开始损害超饱和的可达到的水平。

[0393] 实例13:包括基于明胶的赋形剂的(冷冻干燥的)调配物的结构特性

[0394] 通过具有不同生产参数的冷冻干燥生产样品,测试了用明胶作为赋形剂的API的无定形固体分散体的开发。从II类API组中选择十个难溶解API作为模型API;即卡马西平、桂利嗪、达鲁那韦(乙醇化物)、地西泮、非诺贝特、灰黄霉素、吲哚美辛、酮康唑、萘普生和硝苯地平。基于蛋白质的赋形剂都基于从猪皮(布卢姆=50g)提取的明胶;全部由Rousselot®生产。

[0395] 使用冷冻干燥生产不同的固体分散体。对于每个模型API,创建了一组六个样品,即样品1(参考:纯),其中含有用作参考的纯API样品,并且然后是包括API和明胶的五个调配物:样品2含有40%的API和60%的明胶(参考:平均40%);样品3含有30%的API和70%的明胶(参考:平均30%);样品4含有20%的API和80%的明胶(参考:平均20%);样品5含有10%的API和90%的明胶(参考:平均10%);以及样品6含有5%的API和90%的明胶(参考:平均5%)。

[0396] 使用二甲基亚砜(DMSO)作为溶剂制备溶液。对于API中的每一个API(还参见图1和实例1),制备了不同载药量(5%,10%,20%,30%和40%-计算为($\text{质量}_{\text{API}}/\text{质量}_{\text{明胶50PS}}$)*100)的无定形固体分散体。为了实现这一点,对于所有API,将不同比例的API与明胶50PS溶解在DMSO中。除桂利嗪10%(2mL),20%(3mL),30%(4mL),40%(4mL),伊曲康唑10%(2mL),20%(3mL),30%(4mL),40%(4mL)和酮环唑20%(2mL),30%(2mL)和40%(2mL)之外,存在的每100mg明胶50PS使用1mL DMSO。对于这些特定的API,需要更多的DMSO以改善溶解度。

[0397] 接下来,冷冻干燥用于生产(无定形)固体分散体。溶液中的每一种溶液最初在-26°C在封闭的塑料容器中冷冻,使溶液的表面积最大化,并且随后在冰箱中在约-26°C的温度下保持至少24小时。在此过程期间,使用铝纸保护光敏化合物如桂利嗪、酮康唑和硝苯地平免受光照。在接下来的步骤中,将每个冷冻样品转移(同时保持在冰上)到ALPHA 1-4LSC,CHRIST,从马丁基督冷冻干燥原基股份有限公司(Martin Christ Gefriertrocknungsanlagen GmbH)(位于德国哈尔茨山,奥斯特罗德Osterode am Harz,Germany)获得的冷冻干燥机。在那里,打开塑料容器,用自穿孔(针)对膜覆盖并放置在冷冻干燥架上。然后关闭冷冻干燥机并连续七天维持以下操作条件:在0.008毫巴下-85 °C。七天之后,从冷冻干燥机收集调配物并制备实验分析。

[0398] 一旦收集,使用与实例5罗列的相同的参数,使用XRD评估调配物的结构性质。

[0399] 选择两个示范性结果并呈现在图21和图22中,其分别示出了包括吲哚美辛和达鲁那韦(乙醇化物)的调配物的XRD图案的图形。特别是对于图21,底线代表样品1(纯吲哚美辛)并作为参考,接下来,从下往上,下面的线分别代表样品6(平均5%),样品5(平均10%),样品4(平均20%),样品3(平均30%)以及样品2(平均40%),类似地,对于图 22,底线代表样品1(纯达鲁那韦),接下来,从下往上,下面的线分别代表样品6(平均 5%),样品5(平均10%),样品4(平均20%),样品2(平均40%)以及样品3(平均30%),也对其余八个模型API进行了评估,并示出了类似的结果。

[0400] 揭示了包括API和明胶作为基于蛋白质的赋形剂的所有调配物基本上完全无定形,不同于仅包括API(cfr.4)的参考样品,它显示出许多结晶的痕迹。

[0401] 因此,总之,揭示了基于蛋白质的赋形剂实际上能够与API组合进一步促进无定形状态。还揭示了冷冻干燥是为前者生产无定形固体分散体的合适的方法,并且DMSO是特别

适用于冷冻干燥的溶剂。

[0402] 实例14:包括基于明胶的赋形剂的(冷冻干燥的)调配物的溶出曲线

[0403] 从II类API组选择不同的难溶解API以评估明胶作为基于蛋白质的赋形剂对增强溶解度的影响。选择根据实例13中详述的方法生产的十个样品用于进一步测试;即卡马西平、桂利嗪、达鲁那韦(乙醇化物)、地西洋、非诺贝特、灰黄霉素、吲哚美辛、酮康唑、萘普生和硝苯地平。基于蛋白质的赋形剂都基于从猪皮(布卢姆=50g)提取的明胶;全部由Rousselot®生产。

[0404] 在设定为pH 7.0的双蒸馏水中测试溶出度。每种调配物的溶出度测试的结果见于图 23到32;特别是卡马西平(图23);肉桂苯哌嗪(图24);地瑞那韦(图25);地西洋(图26),非诺贝特(图27);灰黄霉素(图28);吲哚美辛(图29);酮康唑(图30);萘普生(图3 1)和硝苯地平(图32)。

[0405] 结果表明,与API的纯(粉末)形式相比,当冷冻干燥时,所有调配物的溶出度得到显著改善。总之,结果揭示出基于蛋白质的赋形剂实际上能够增强II类API的溶解度,并且可以进一步帮助在延长的时间段上维持过饱和状态。此外,考虑到对于II类API,已经科学地记录了(体外)溶剂化与(体内)生物利用度之间的直接相关性,期望赋形剂的溶解度增强效果将可能还向II类API提供生物利用度增强效果。此外,在由明胶制成的蛋白质赋形剂的情况下,增加的益处可以在生理学培养基中产生高API浓度以实现BCS II 类或IV类药物的可注射调配物的有效临床表现。确实,由于所述调配物仅包括非过敏性蛋白质赋形剂和API,因此避免了表面活性剂和其它潜在过敏和/或有毒赋形剂,产生具有降低的过敏可能性和其它副作用的更安全的产品。

[0406] 实例15:包括基于BSA的赋形剂的(冷冻干燥的)调配物的溶出曲线。

[0407] 通过冷冻干燥生产样品,测试了用BSA作为赋形剂的API的无定形固体分散体的开发。伊曲康唑作为模型API。

[0408] 使用二甲基亚砜(DMSO)作为溶剂制备包括API和含有20%的API和80%的BSA的BSA的调配物。然后将溶液冷冻干燥,以生产固体分散体。对于冷冻干燥设备,如实例 13解释的,应用相同的条件。在干燥步骤之后,使用与实例5罗列的相同的参数,使用XRD再次评估调配物的结构性质。揭示出冷冻干燥是生产包括伊曲康唑和BSA的无定形固体分散体的合适方法。

[0409] 图33中示出了冷冻干燥的伊曲康唑:BSA固体分散体的溶解度测试的结果。再次在两种pH培养基中测试溶出度:从0分钟开始到90分钟的第一个时期表示在pH值为 1.5时进行的测量结果,并且从90分钟开始的第二个时期表示在pH值为6.8时进行的测量结果;在每个时期期间验证pH(pH转变用虚线表示)。

[0410] 结果示出,与API的粉末形式相比,伊曲康唑从冷冻干燥的固体分散体中的溶出度显著提高。

[0411] 总之,结果揭示出基于蛋白质的赋形剂实际上能够增强胃肠环境中II类API的溶解度,并且可以进一步帮助在延长的时间段上维持过饱和状态。

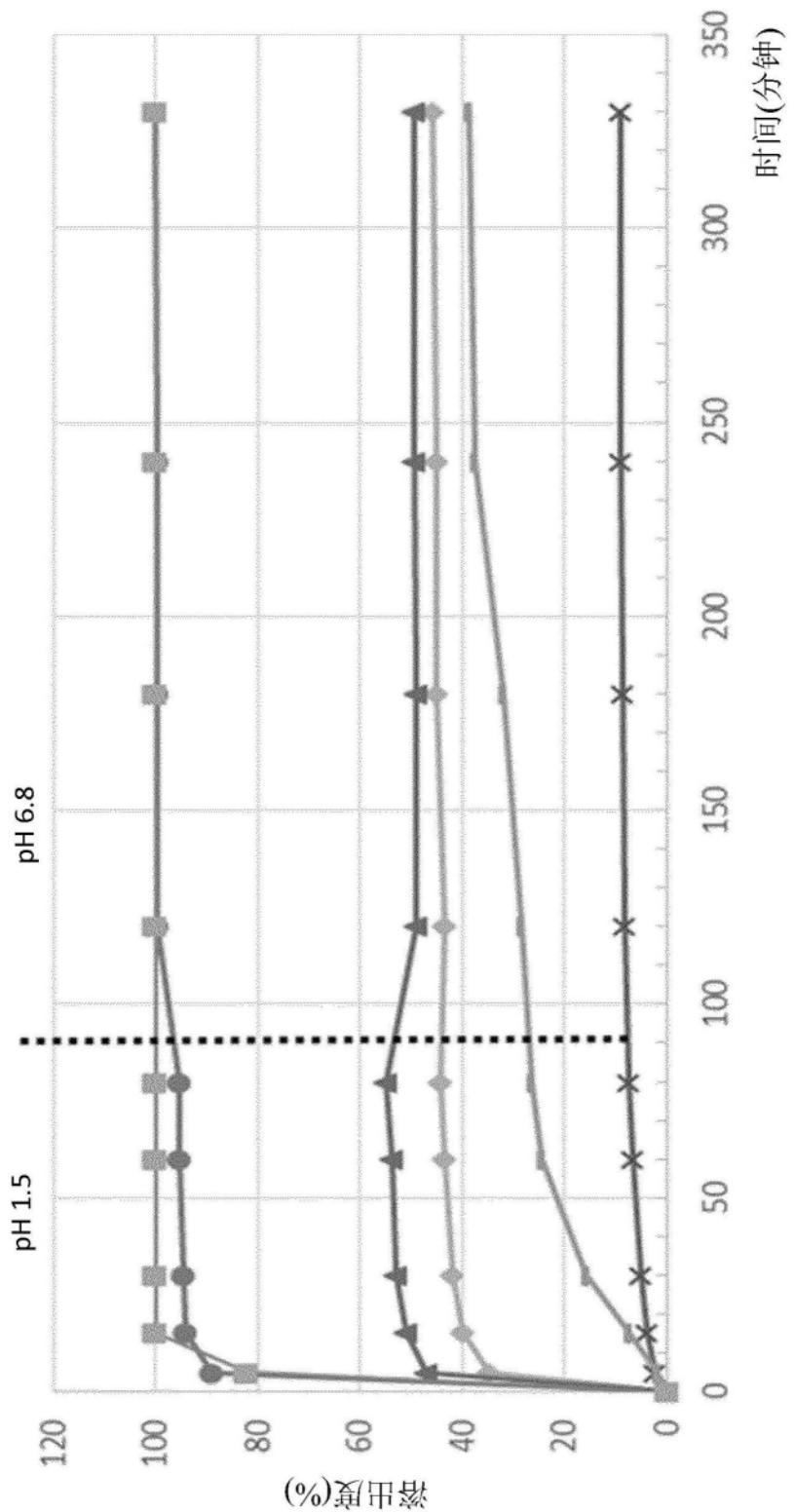


图1

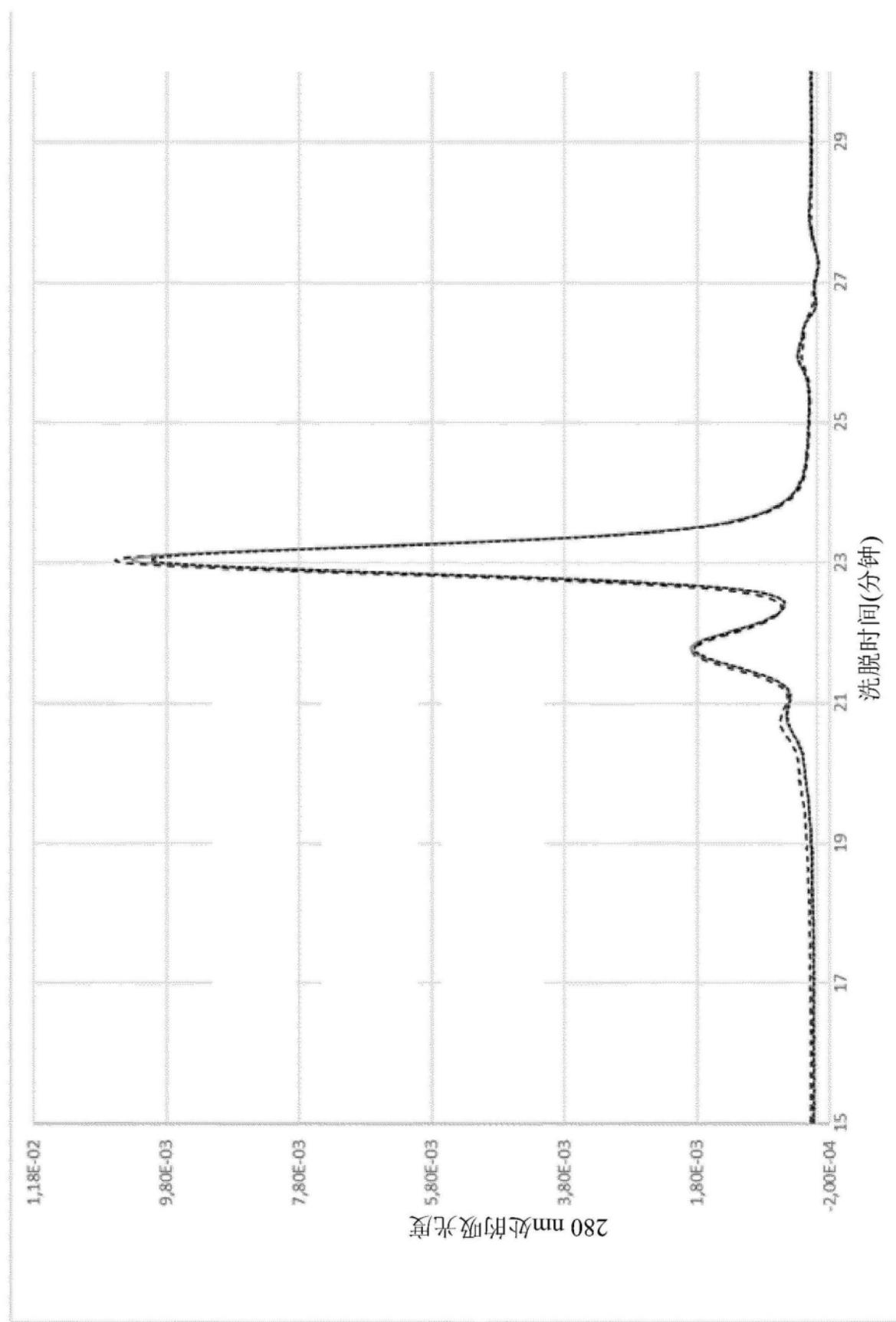


图2

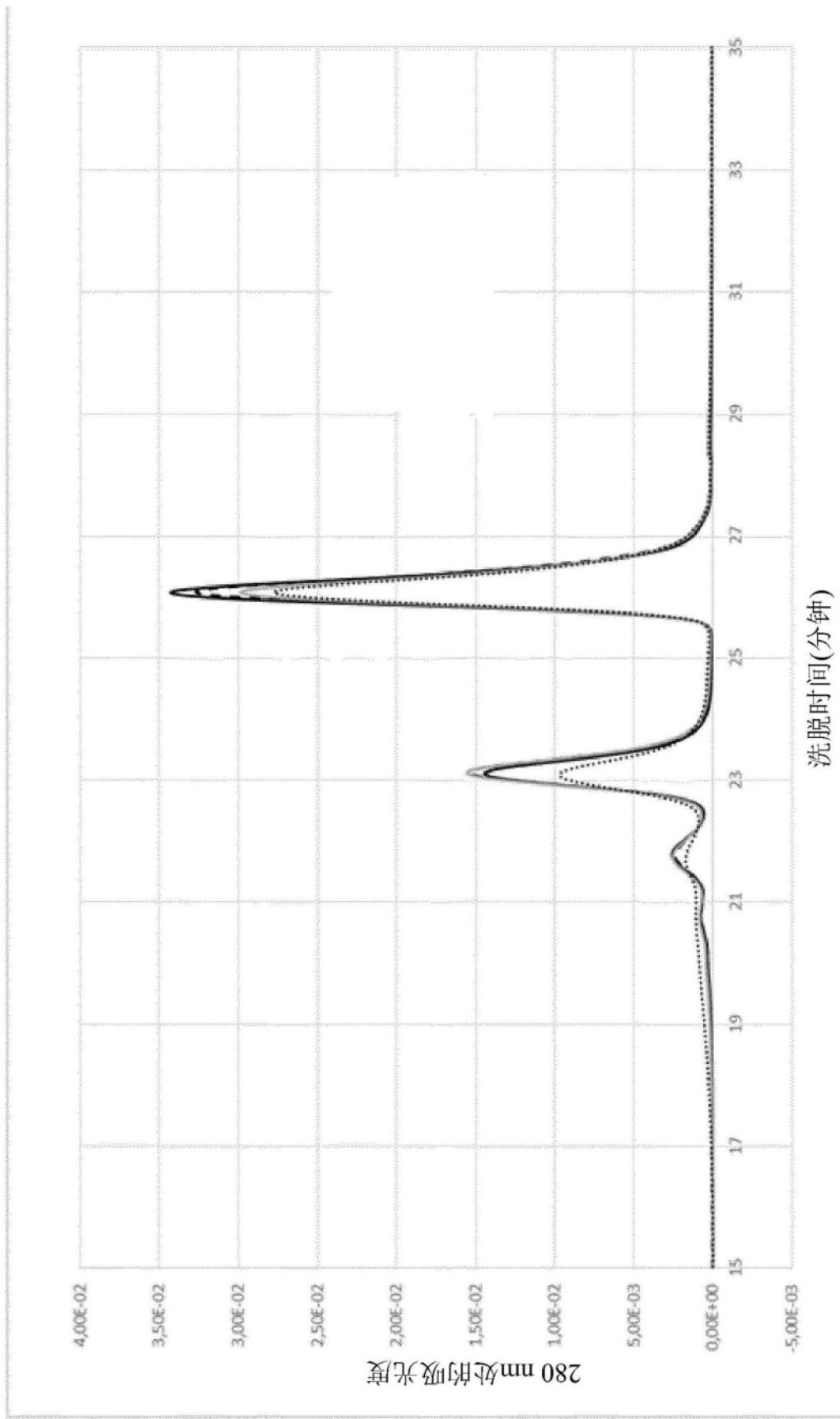


图3

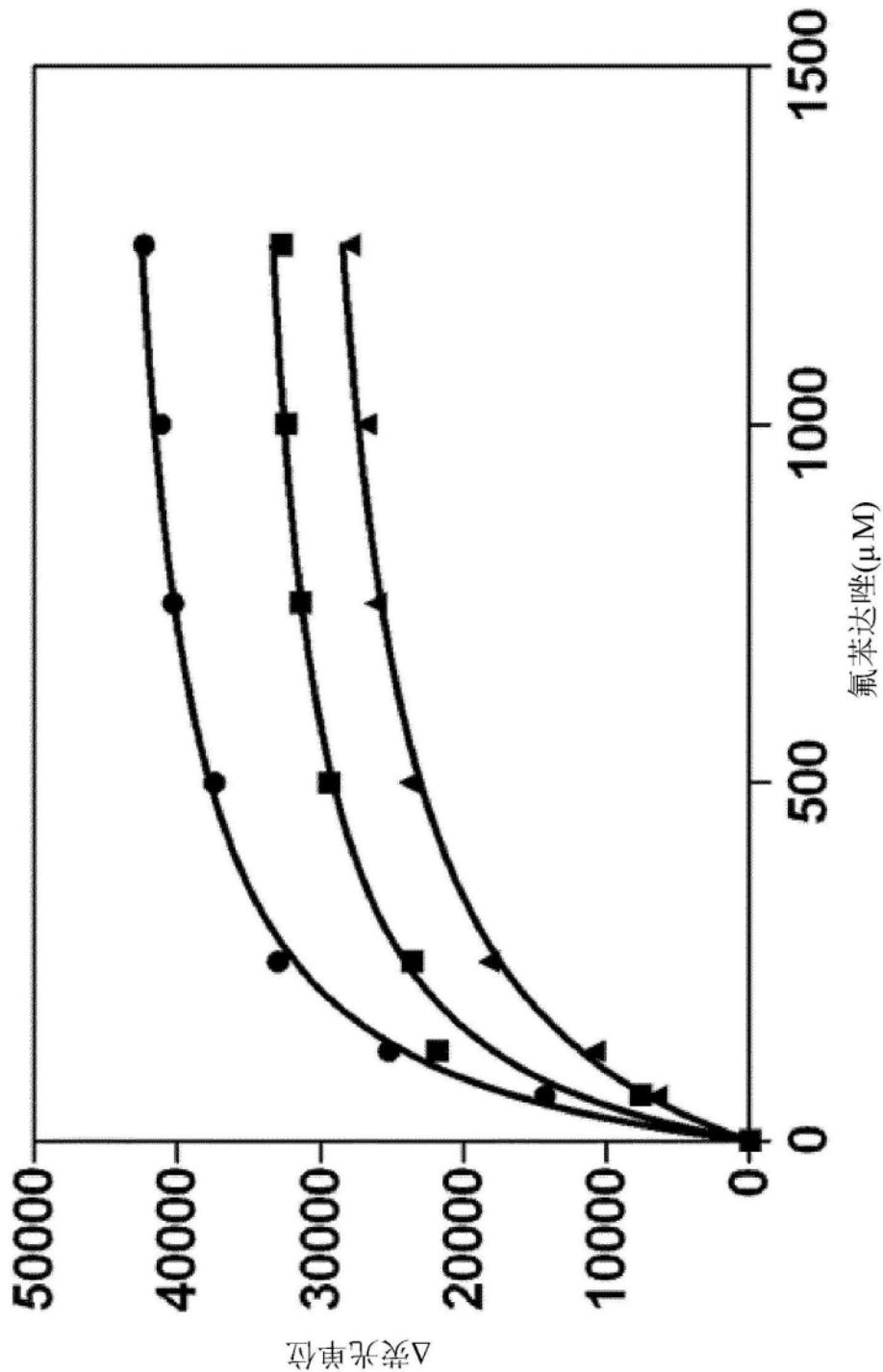


图4

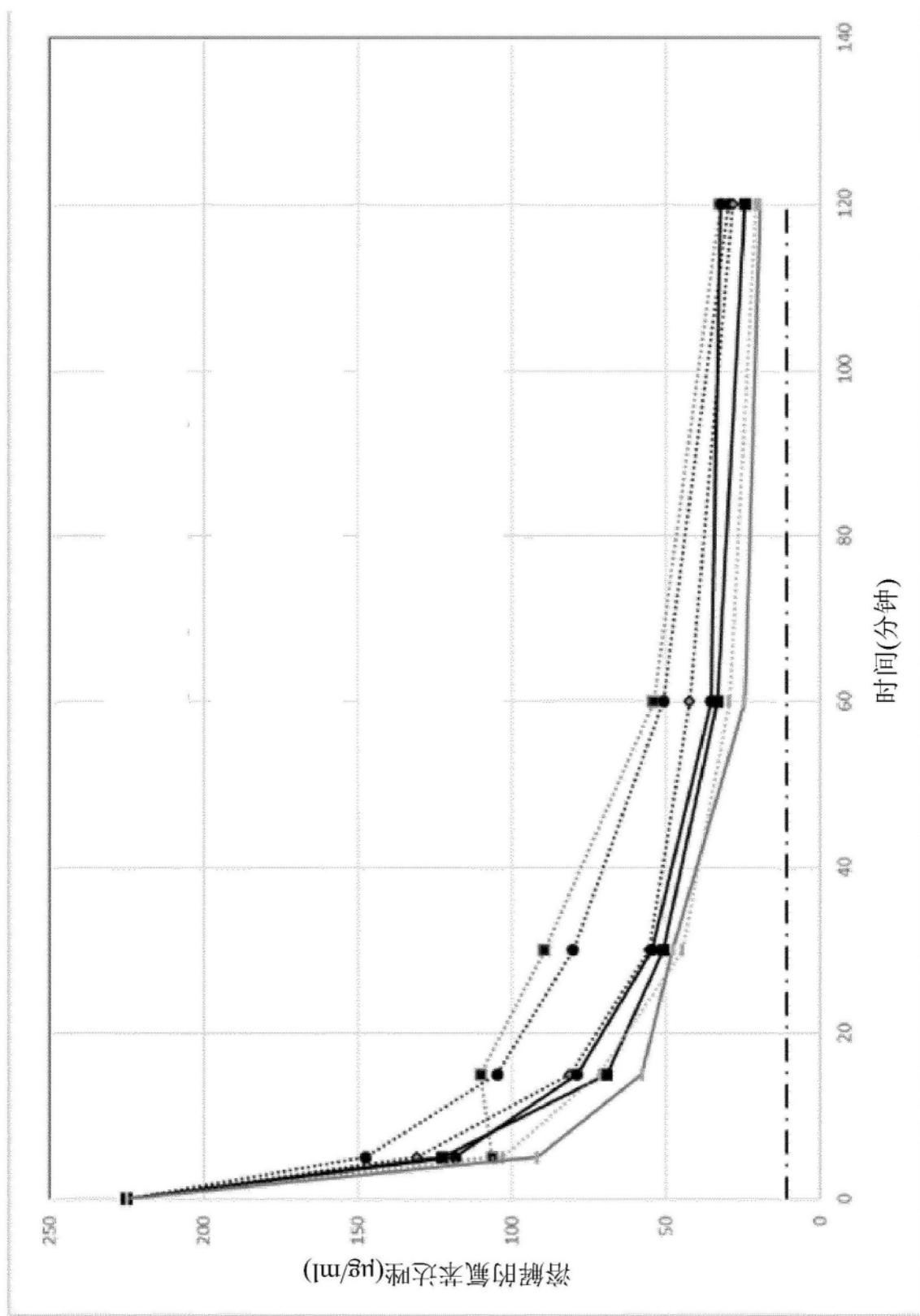


图5

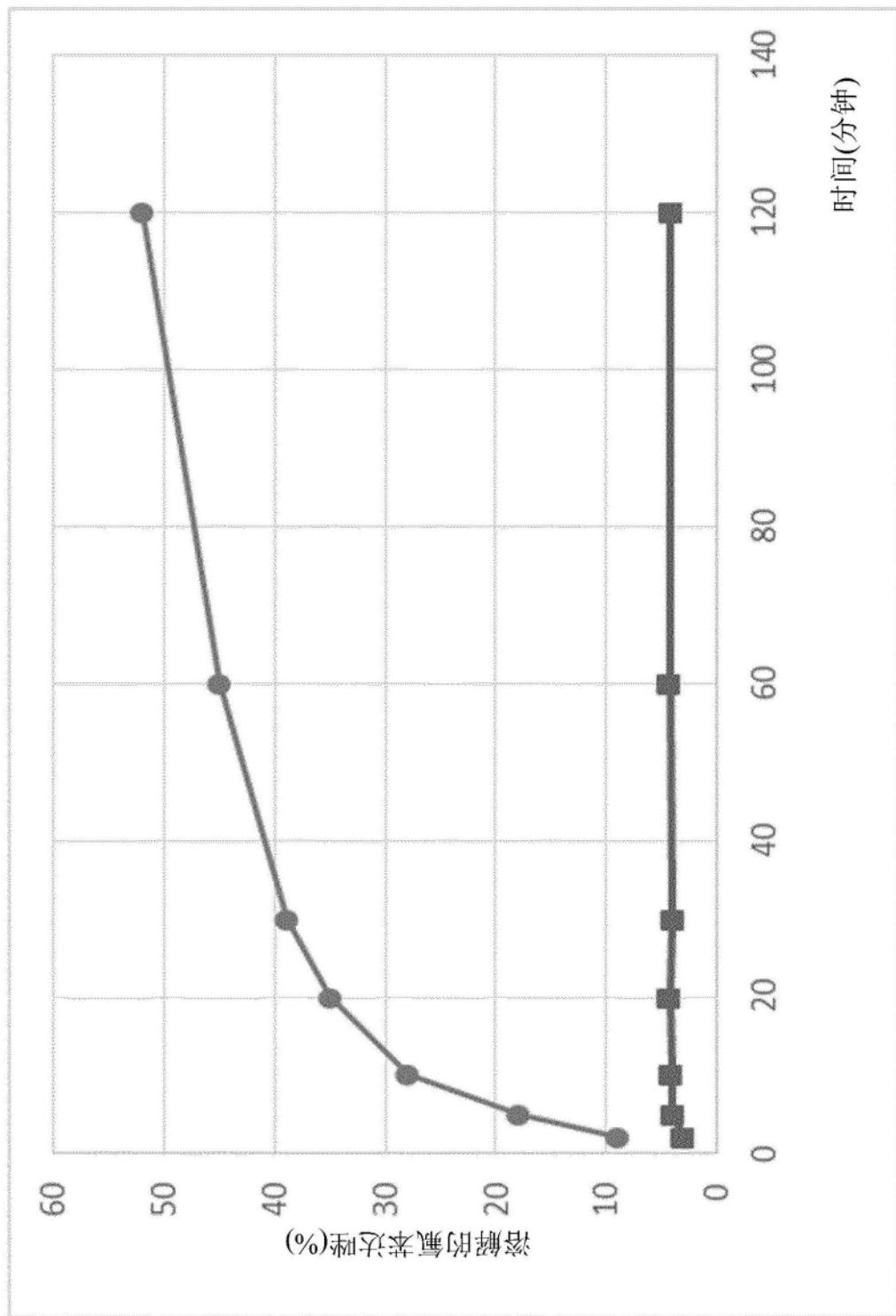


图6

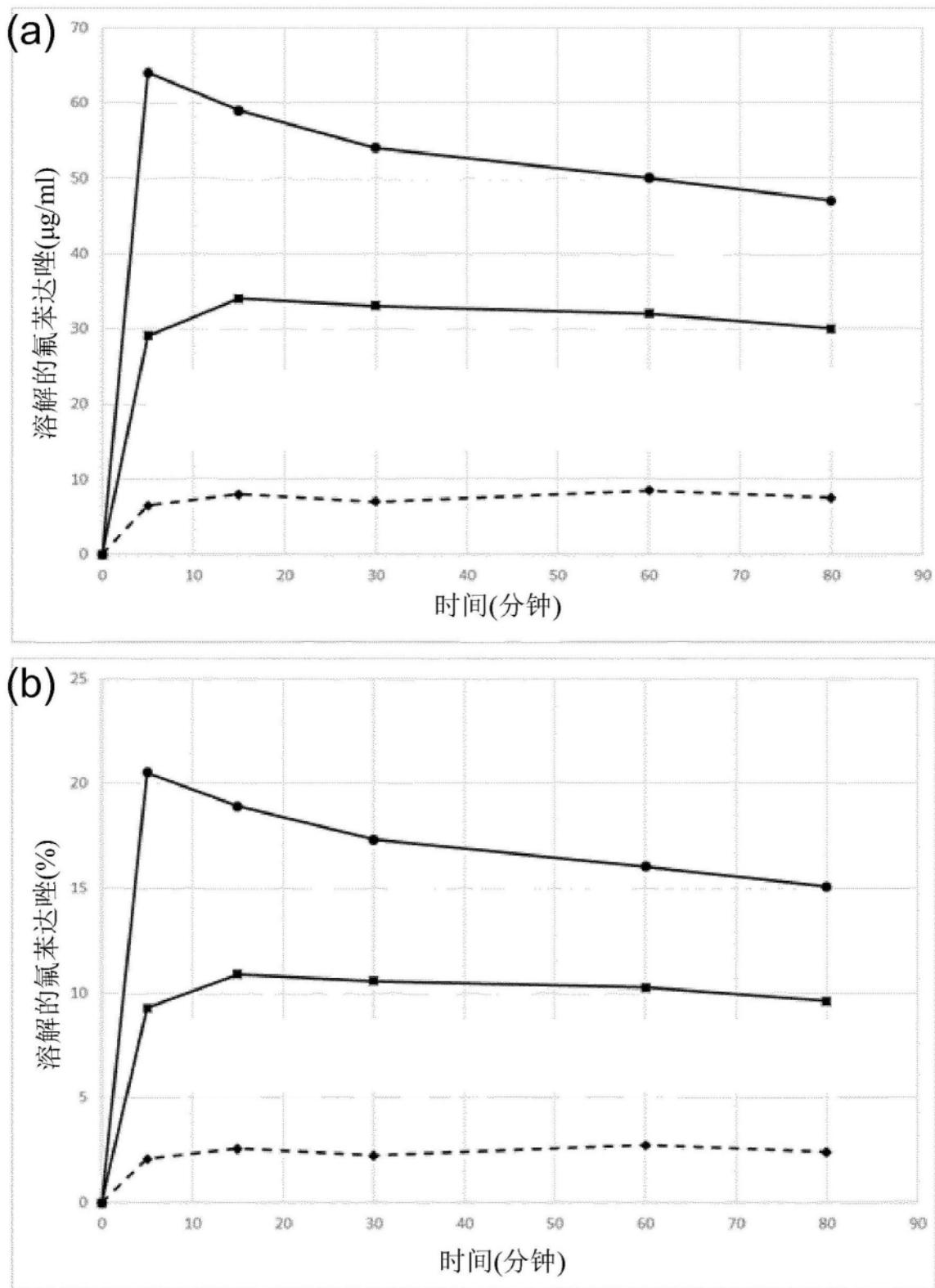


图7

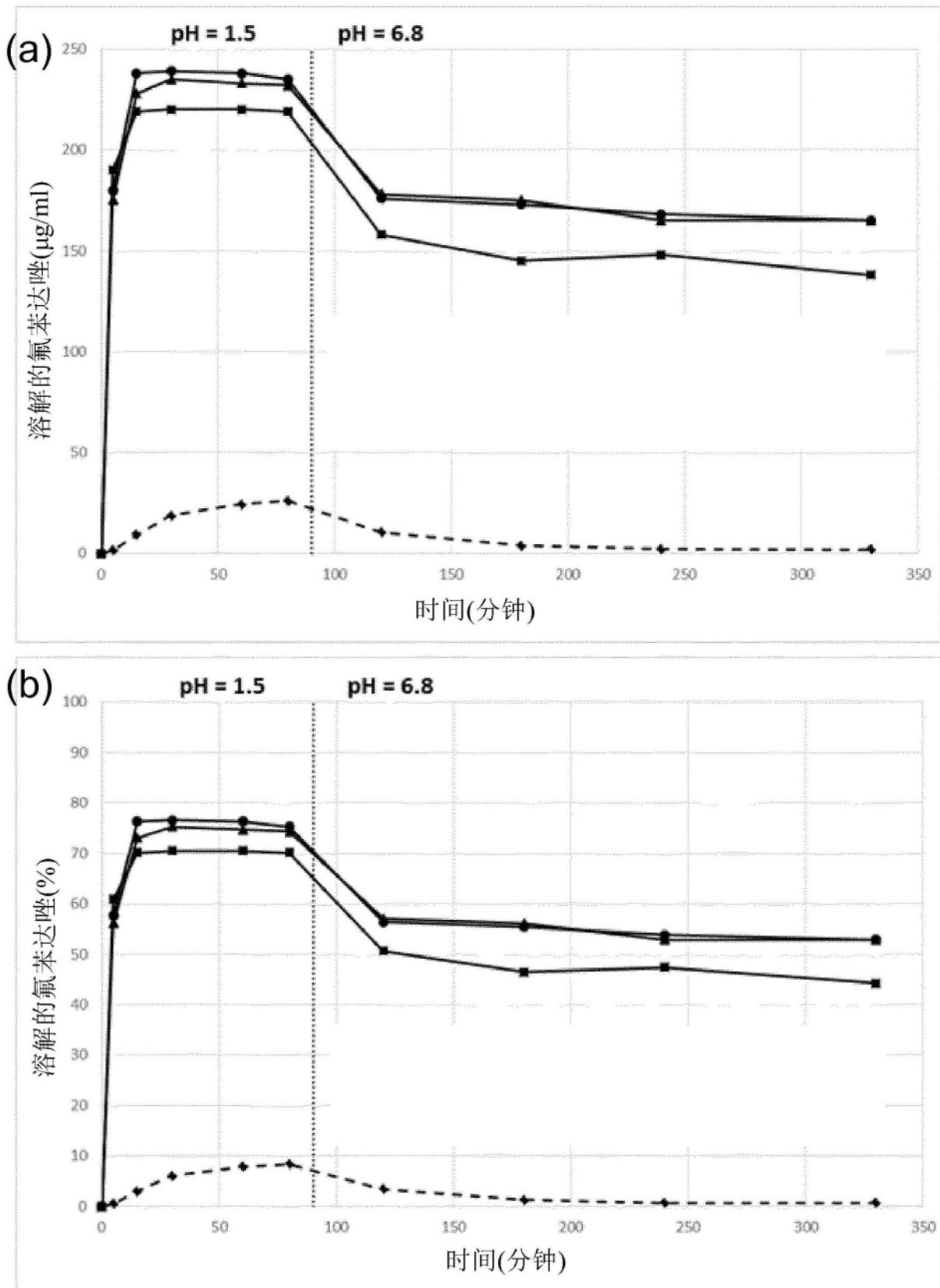


图8

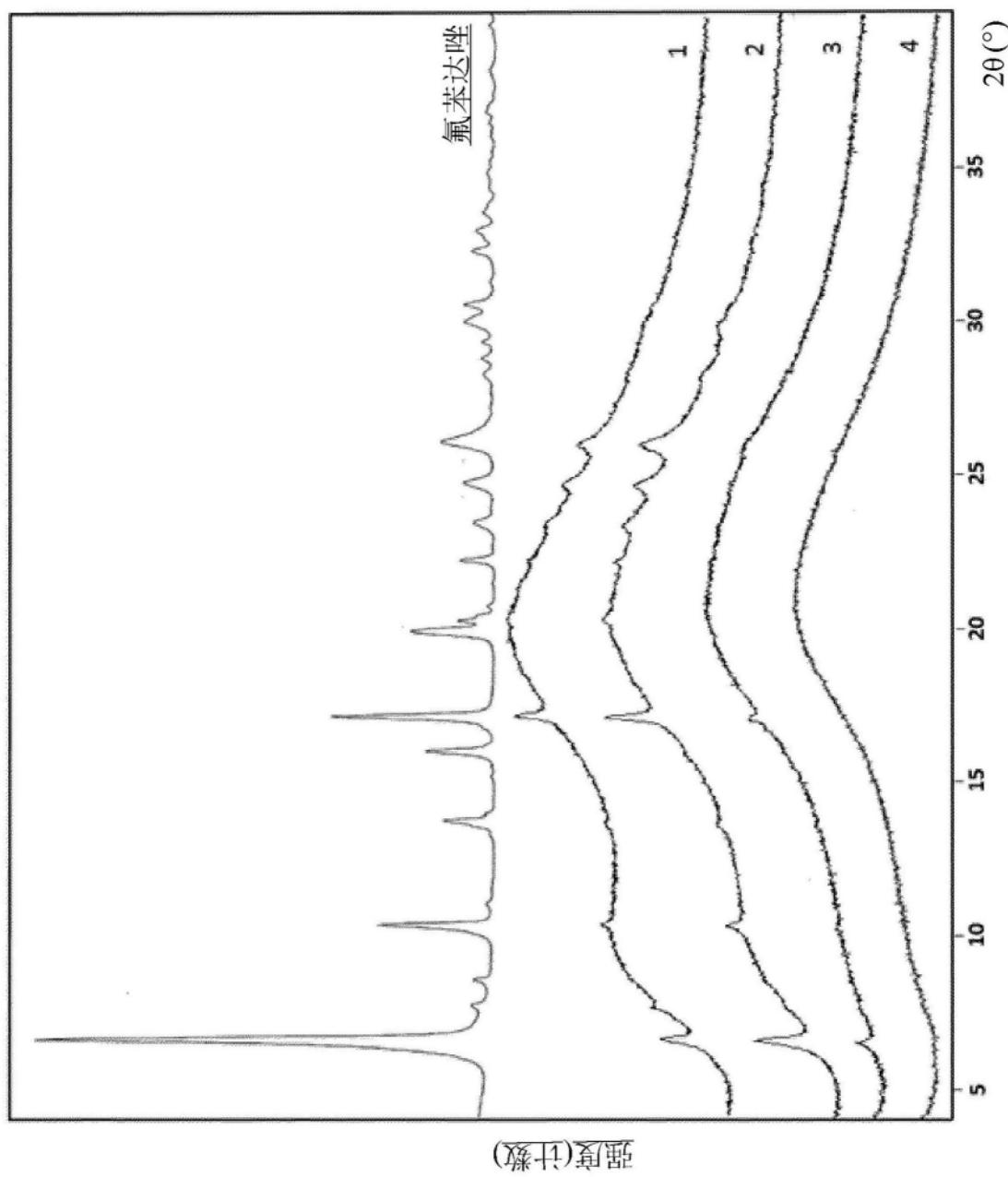


图9

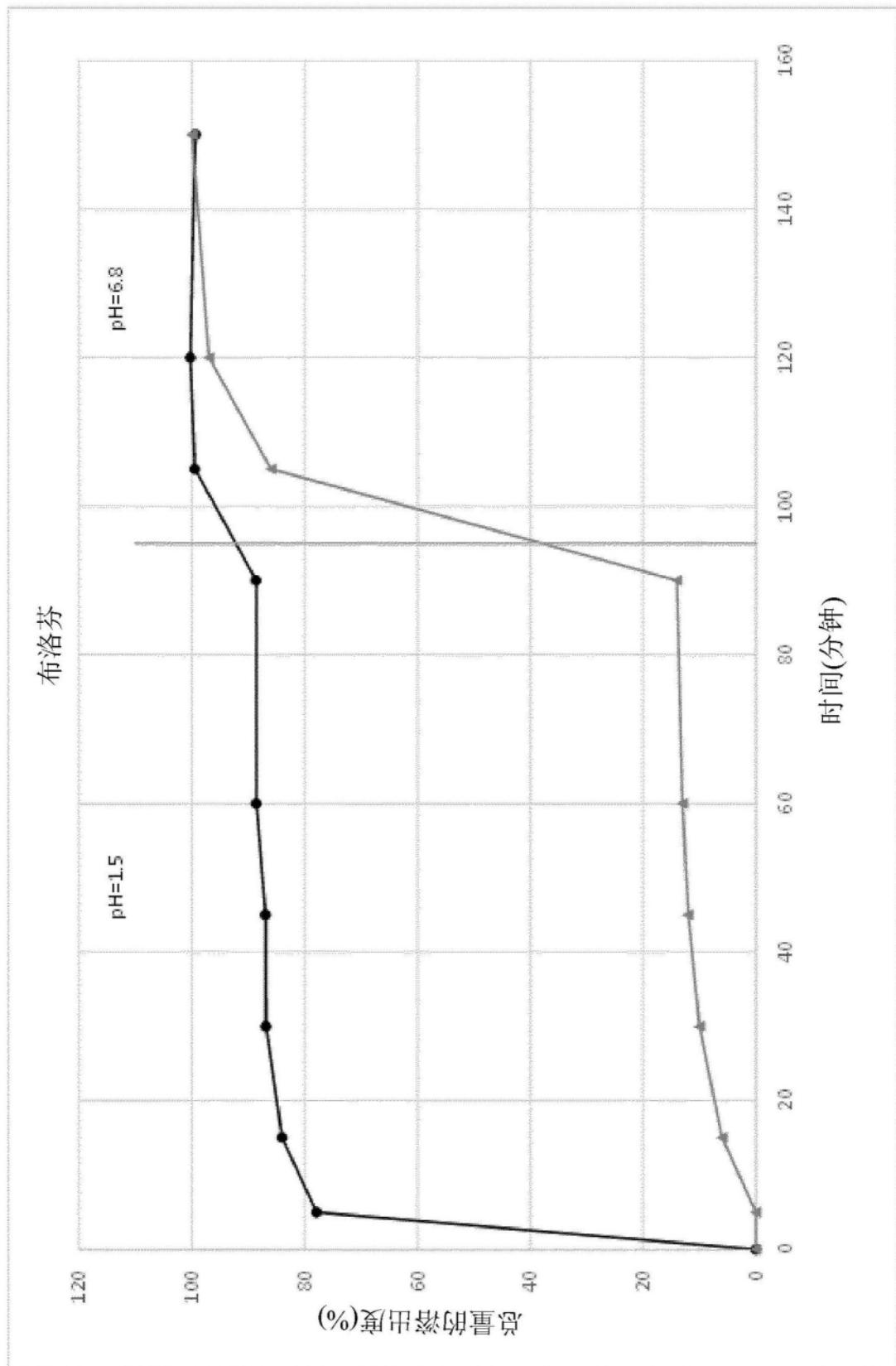


图10

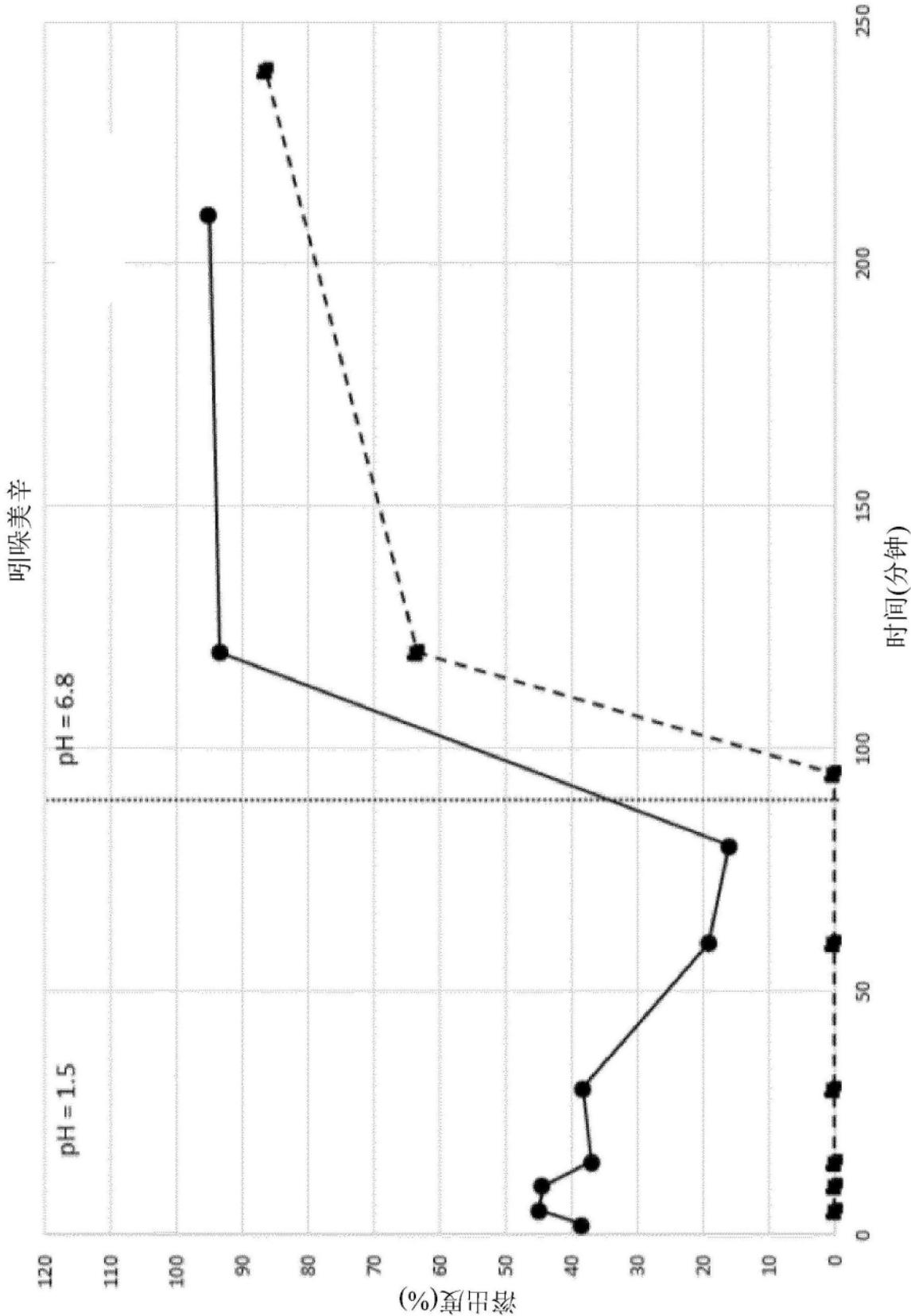


图11

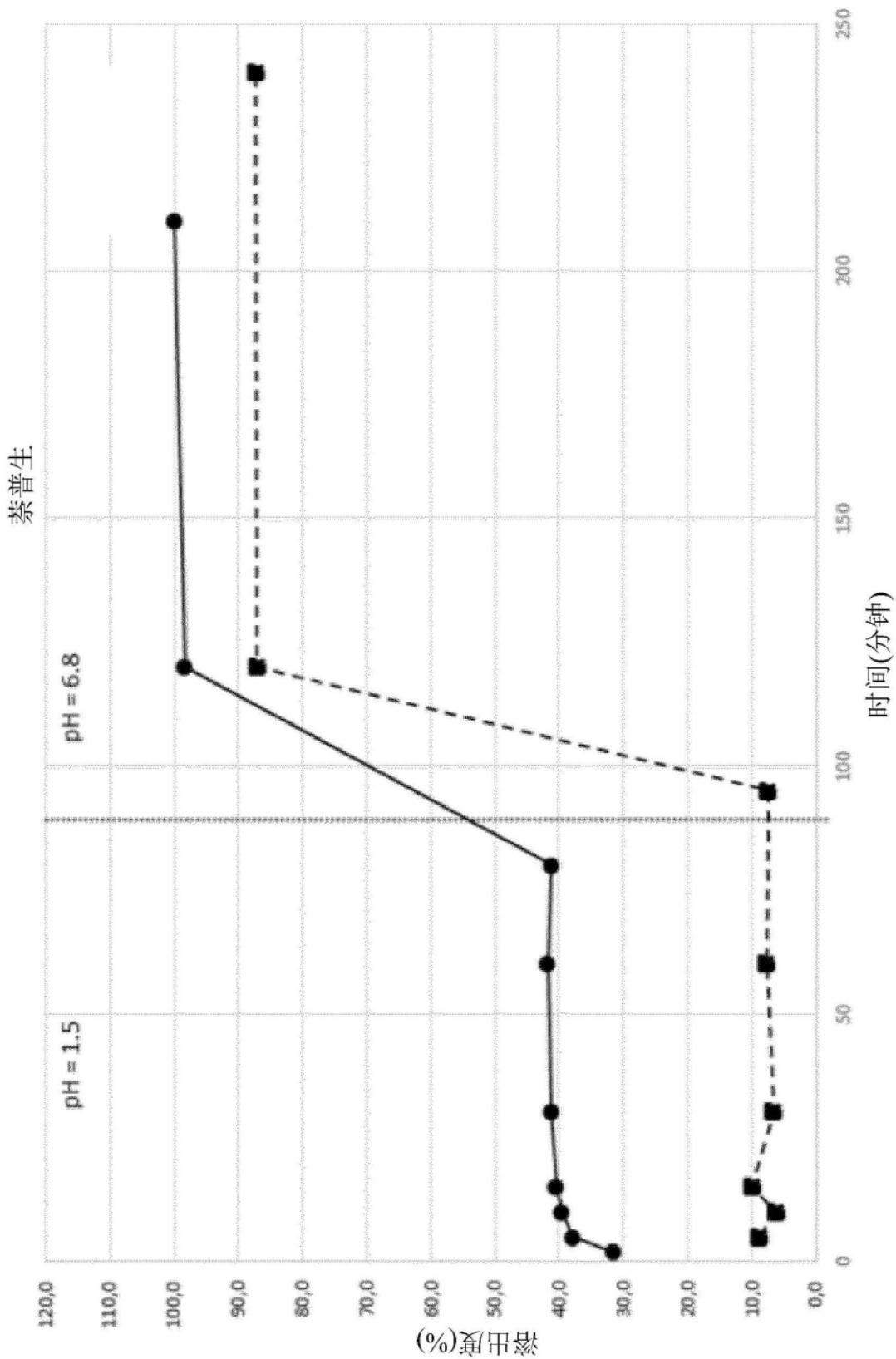


图12

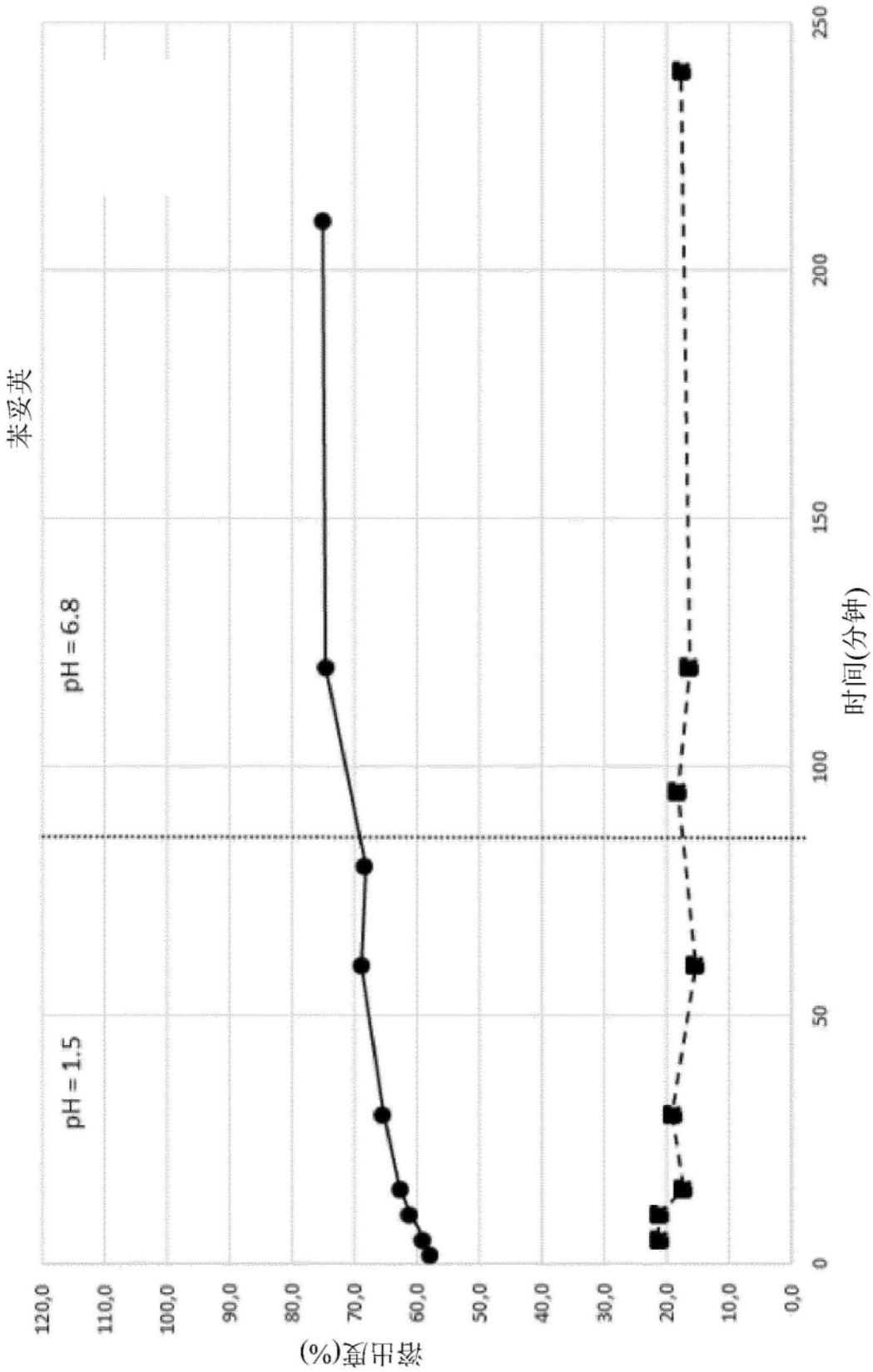


图13

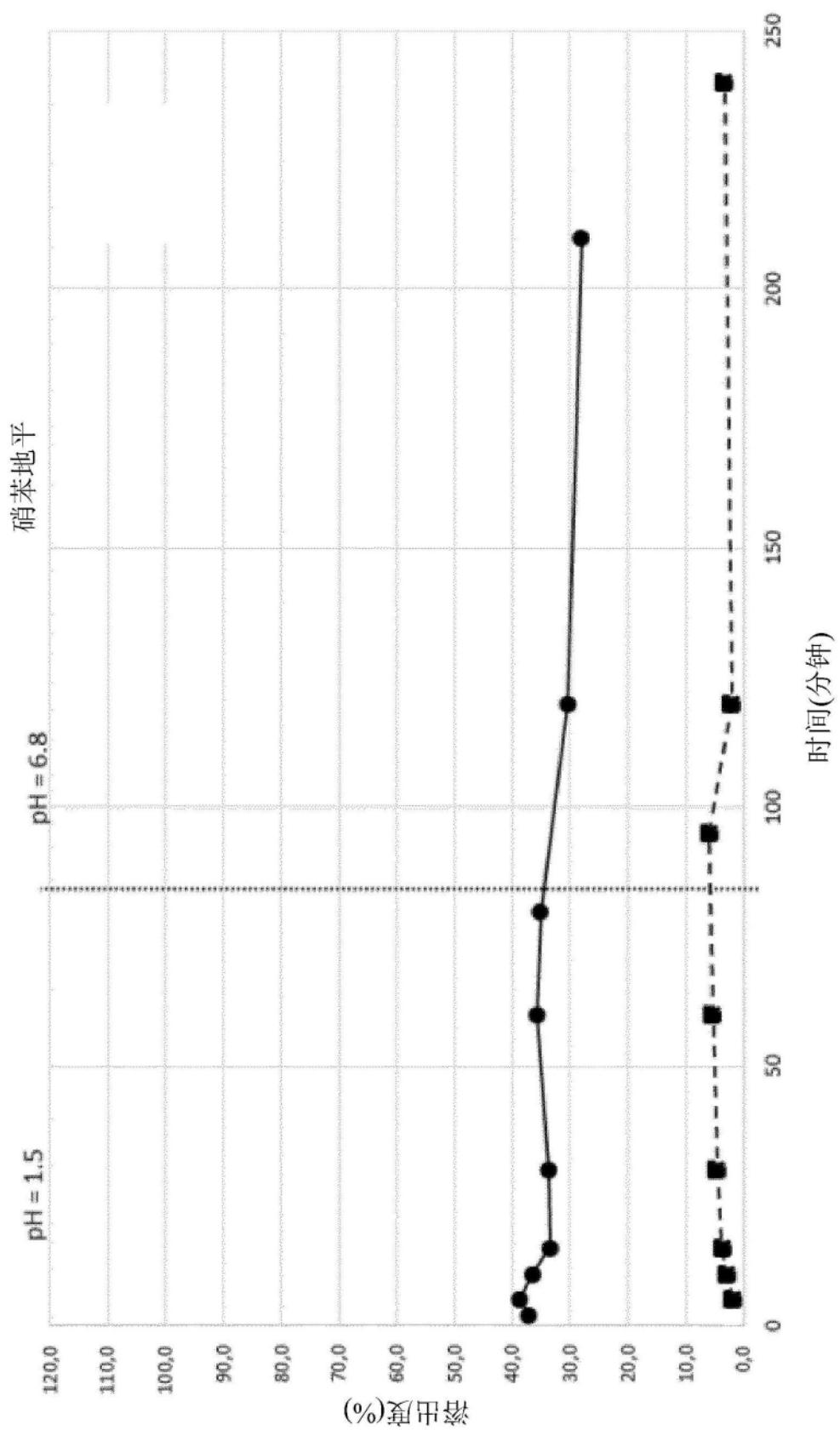


图14

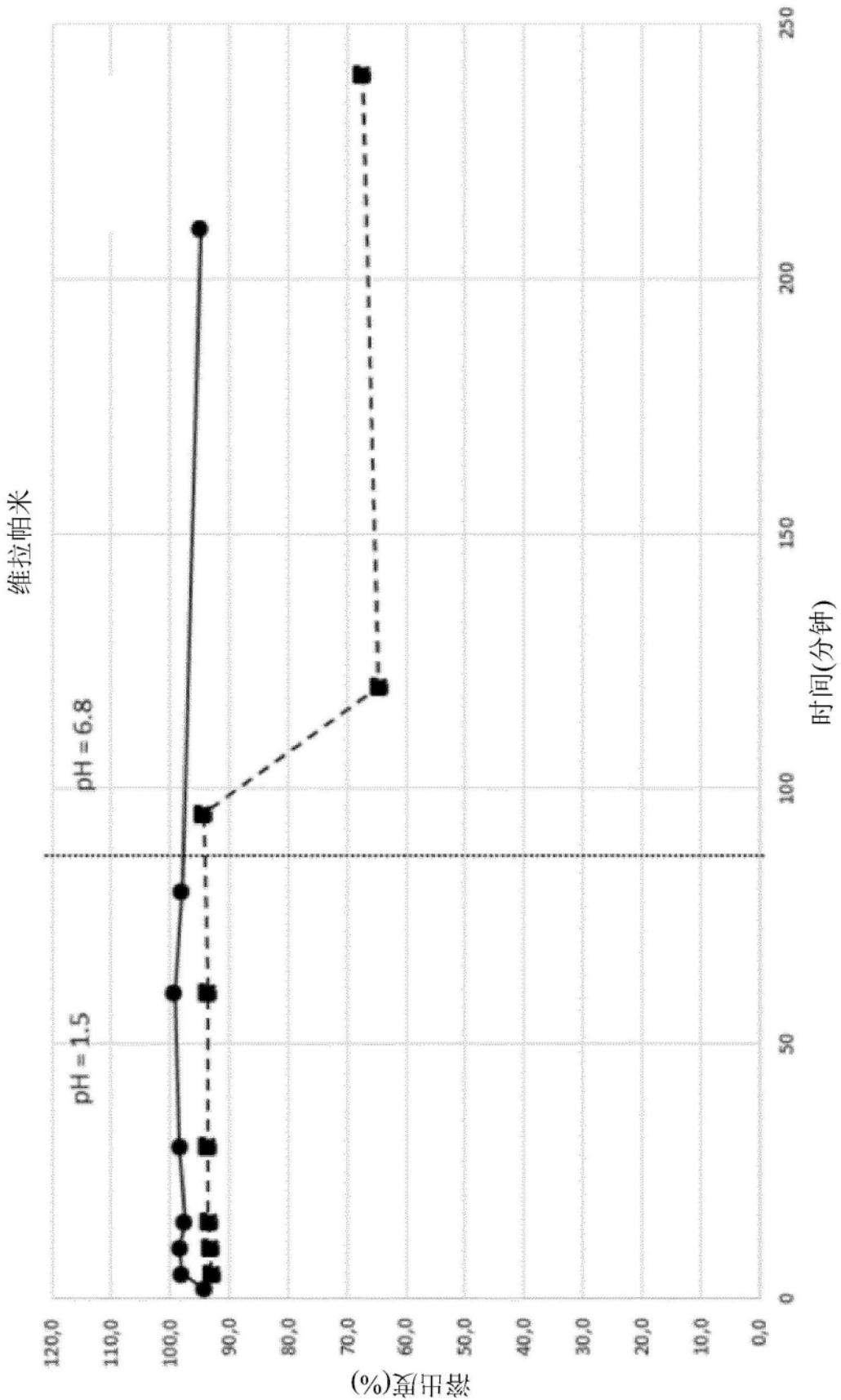


图15

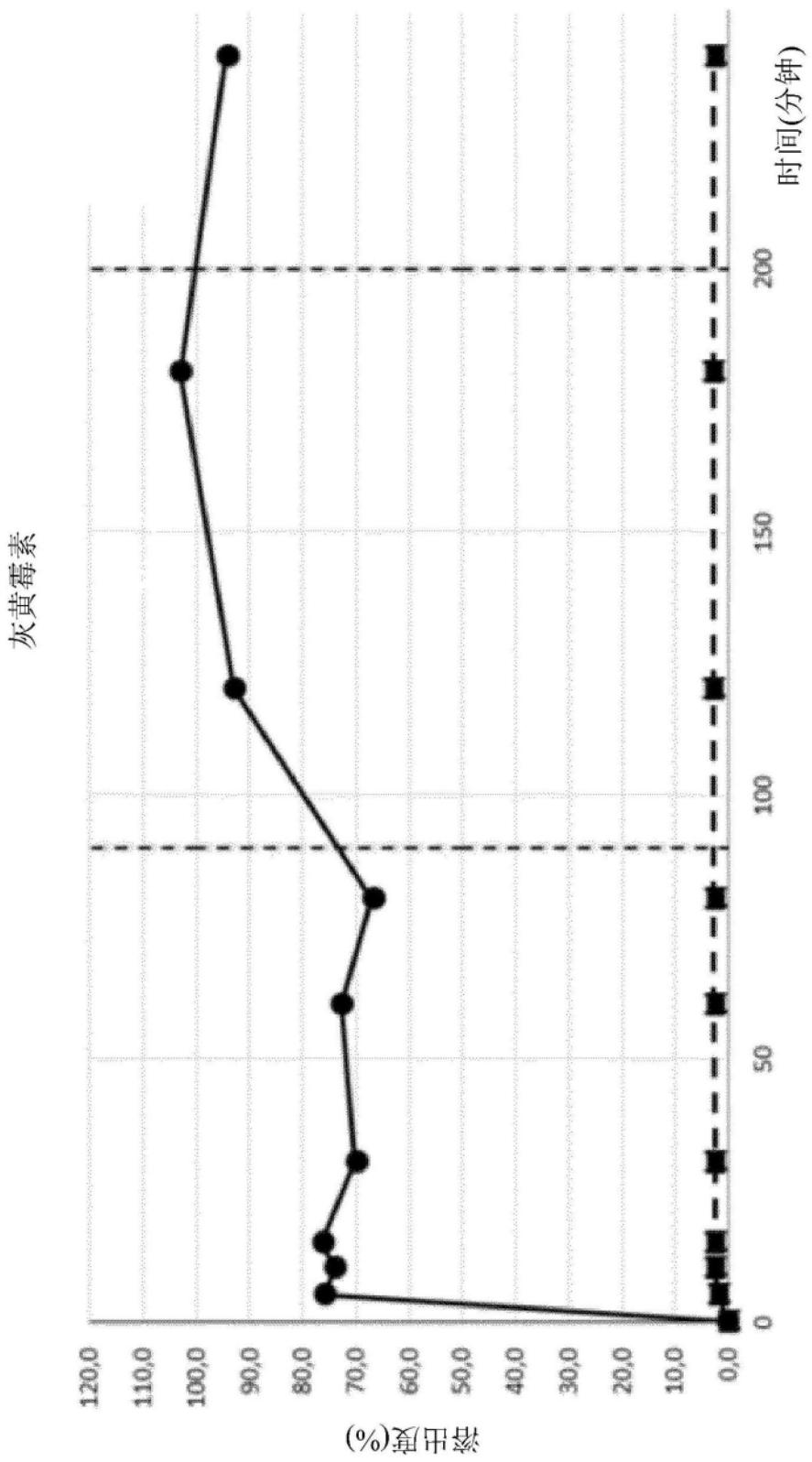


图16

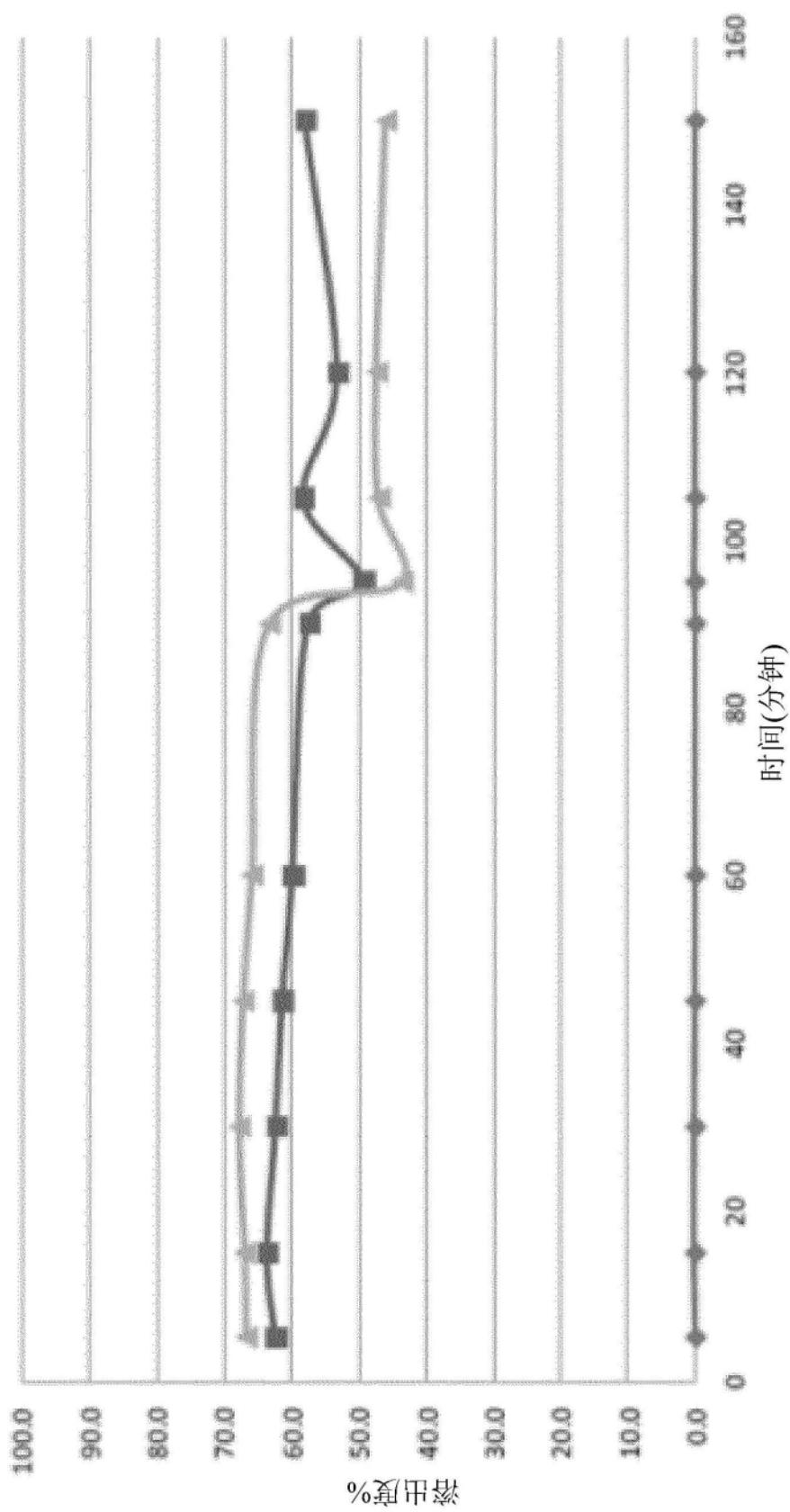


图17

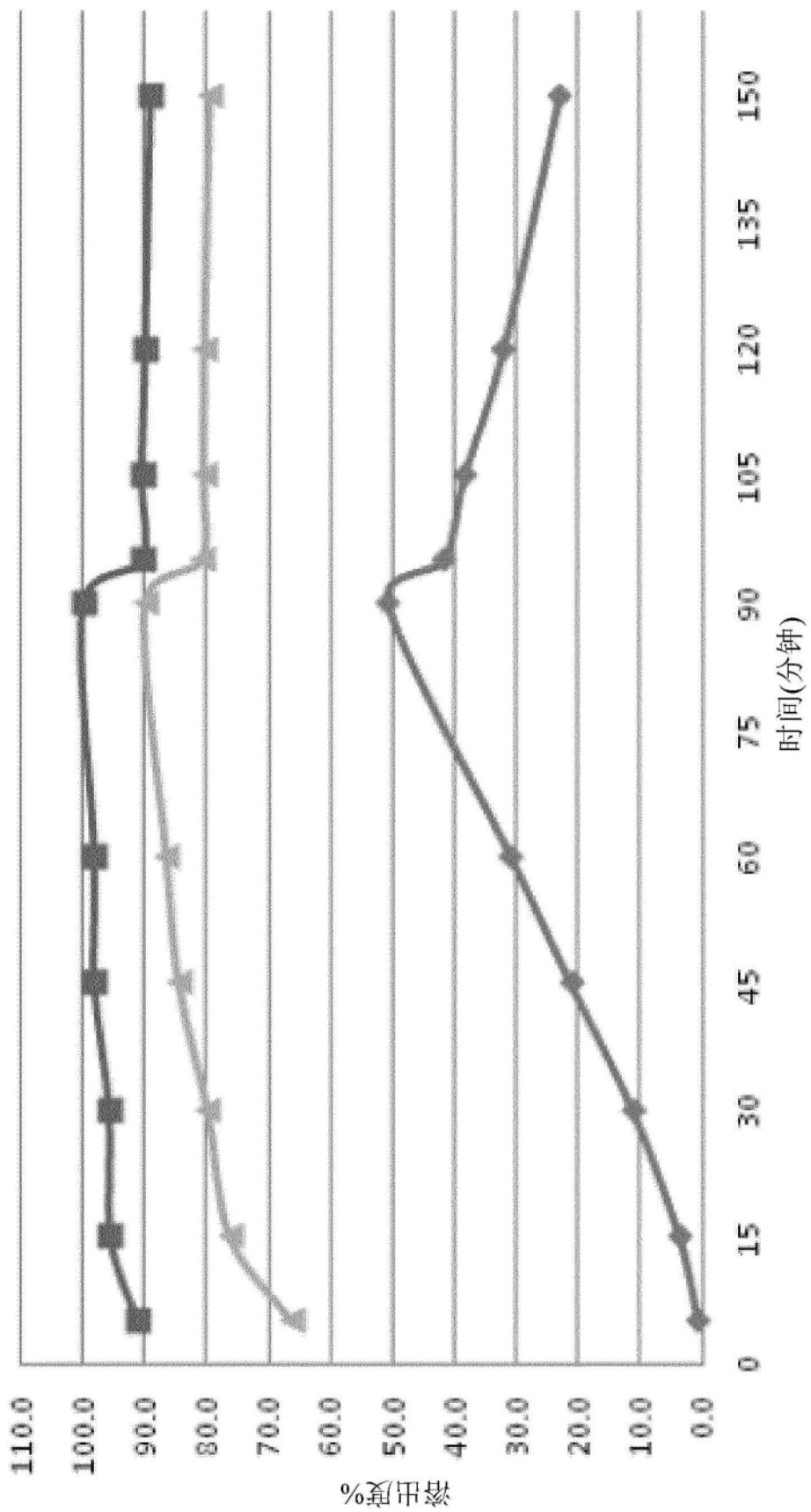


图18

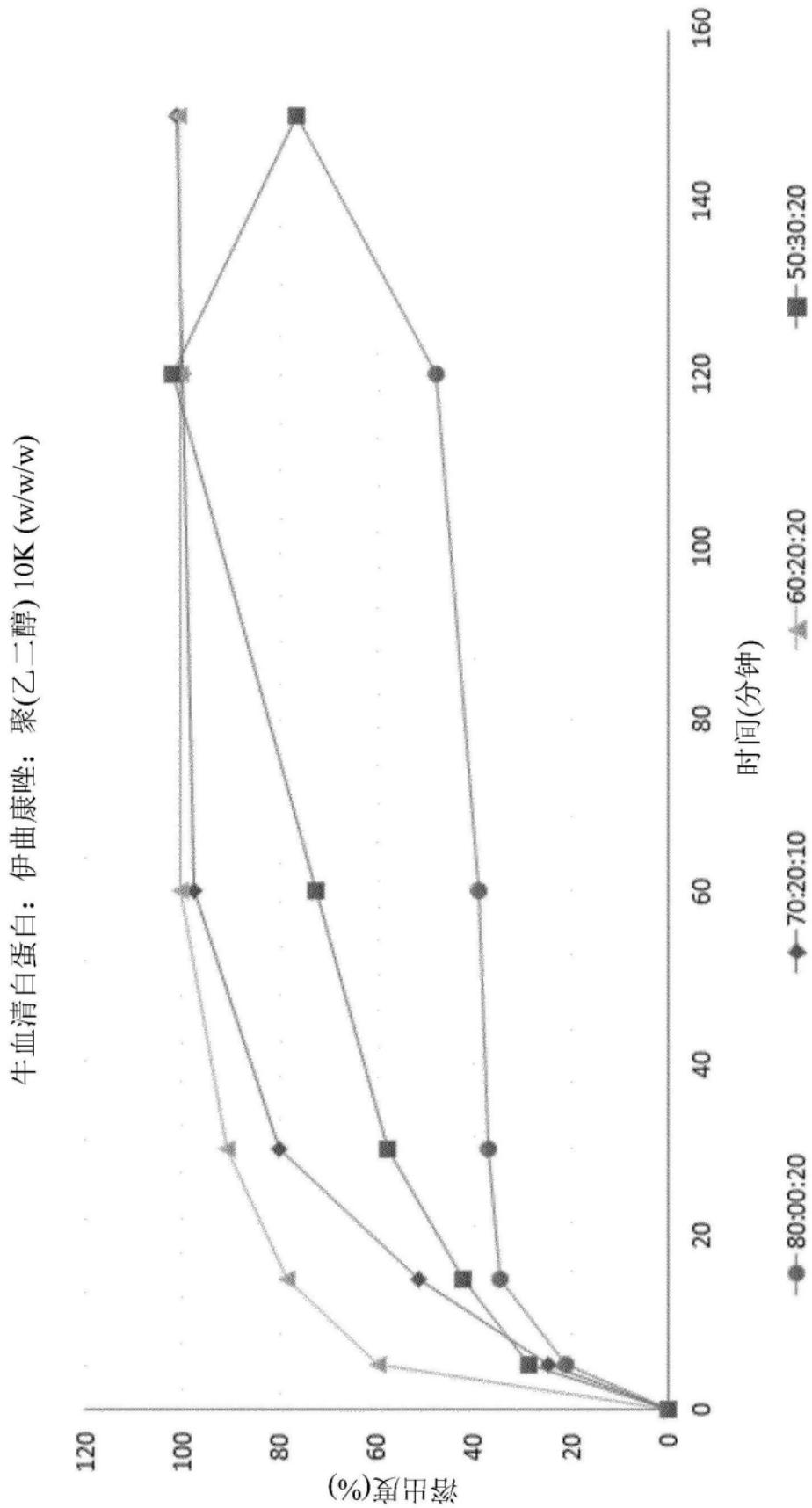


图19

牛血清白蛋白：伊曲康唑：聚(乙二醇) 10K (w/w/w)

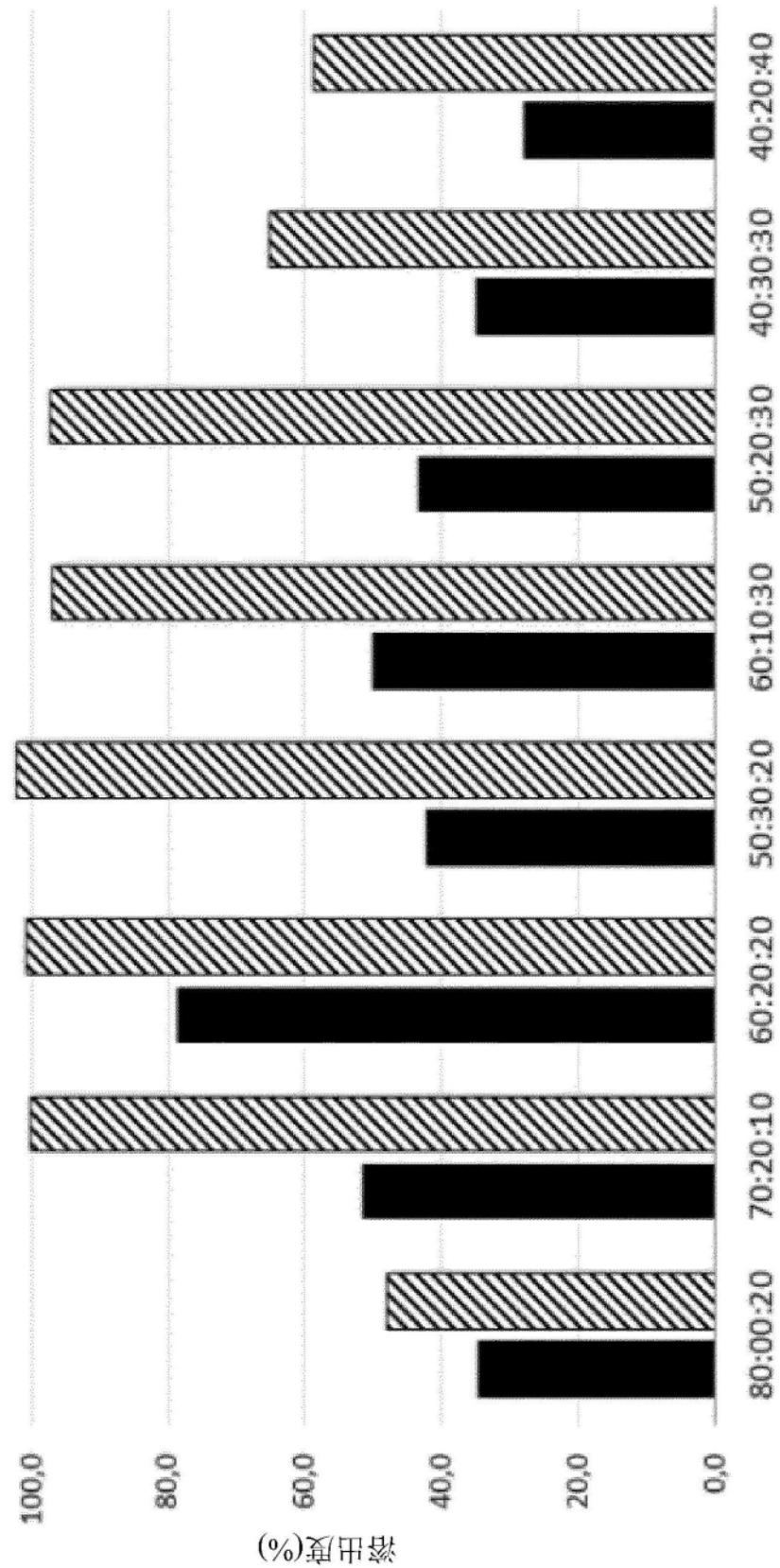


图20

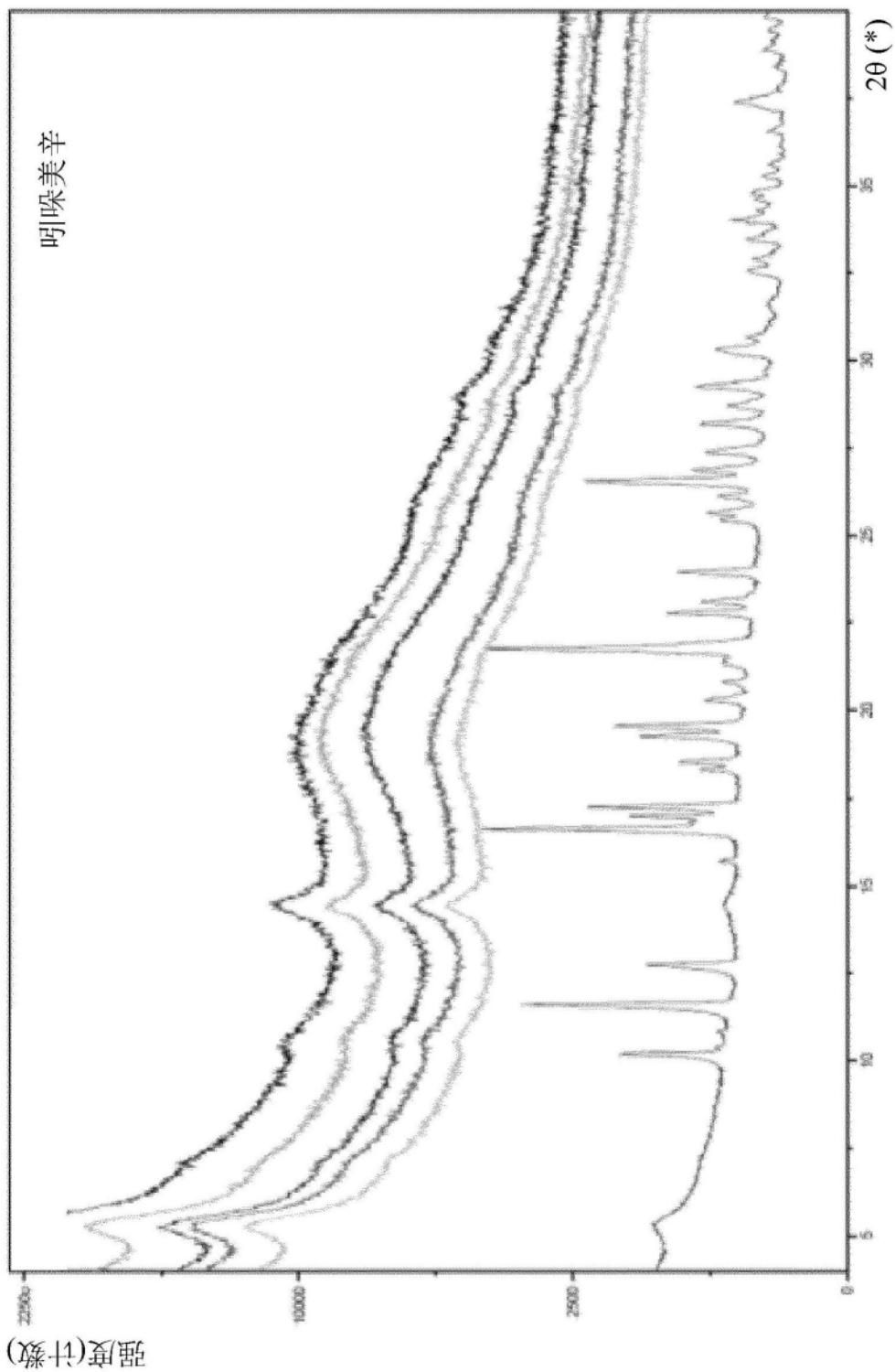


图21

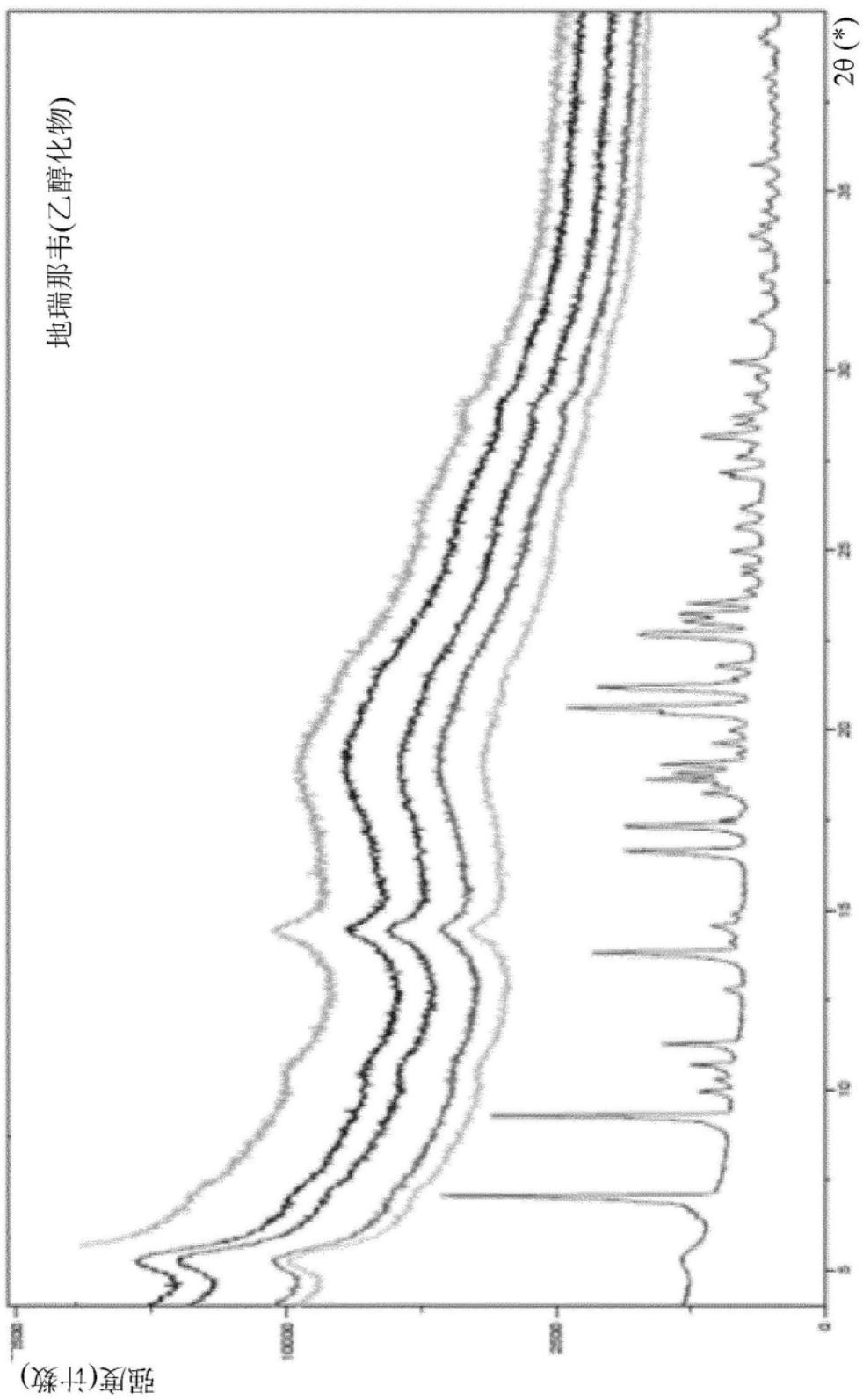


图22

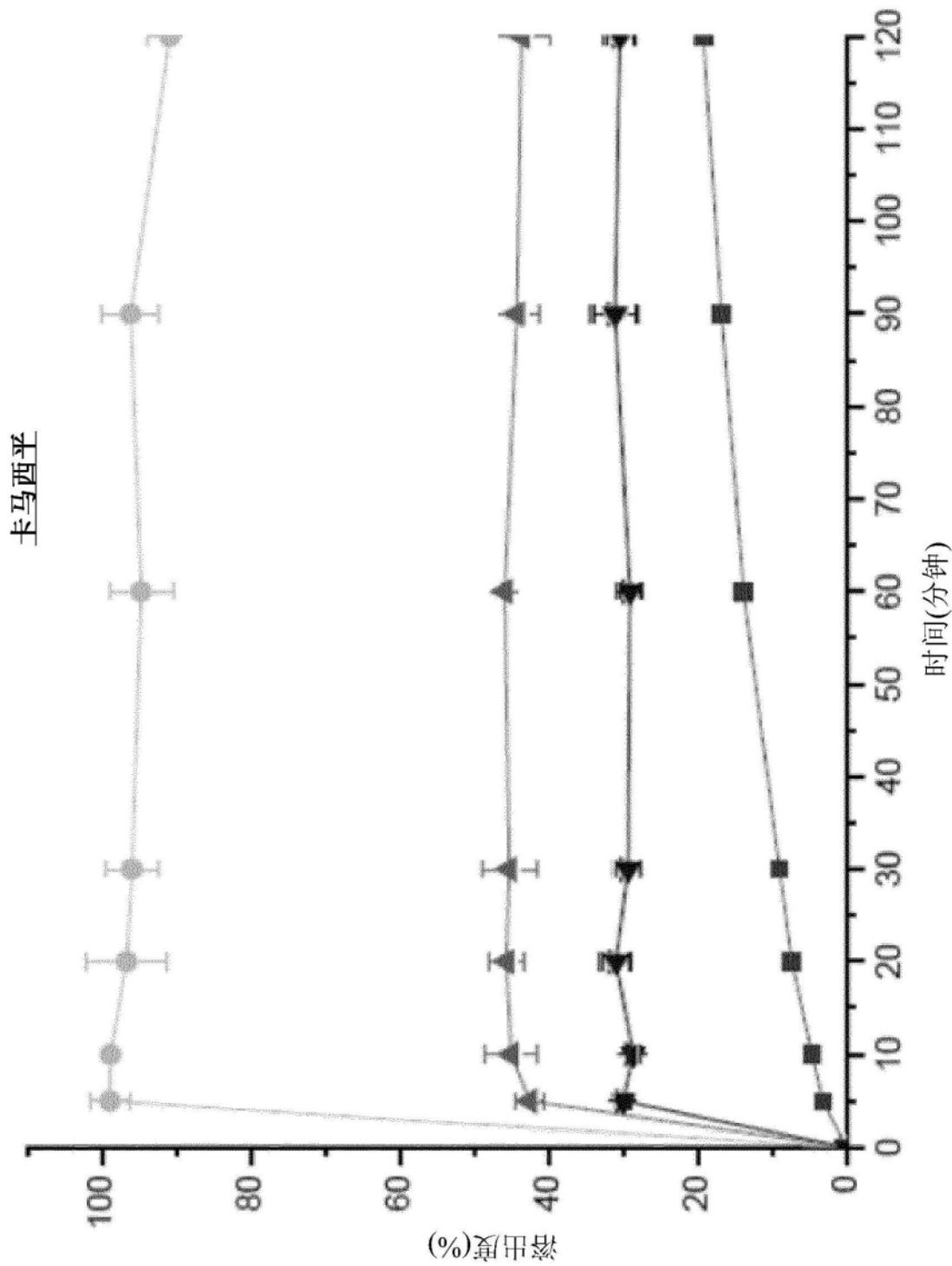


图23

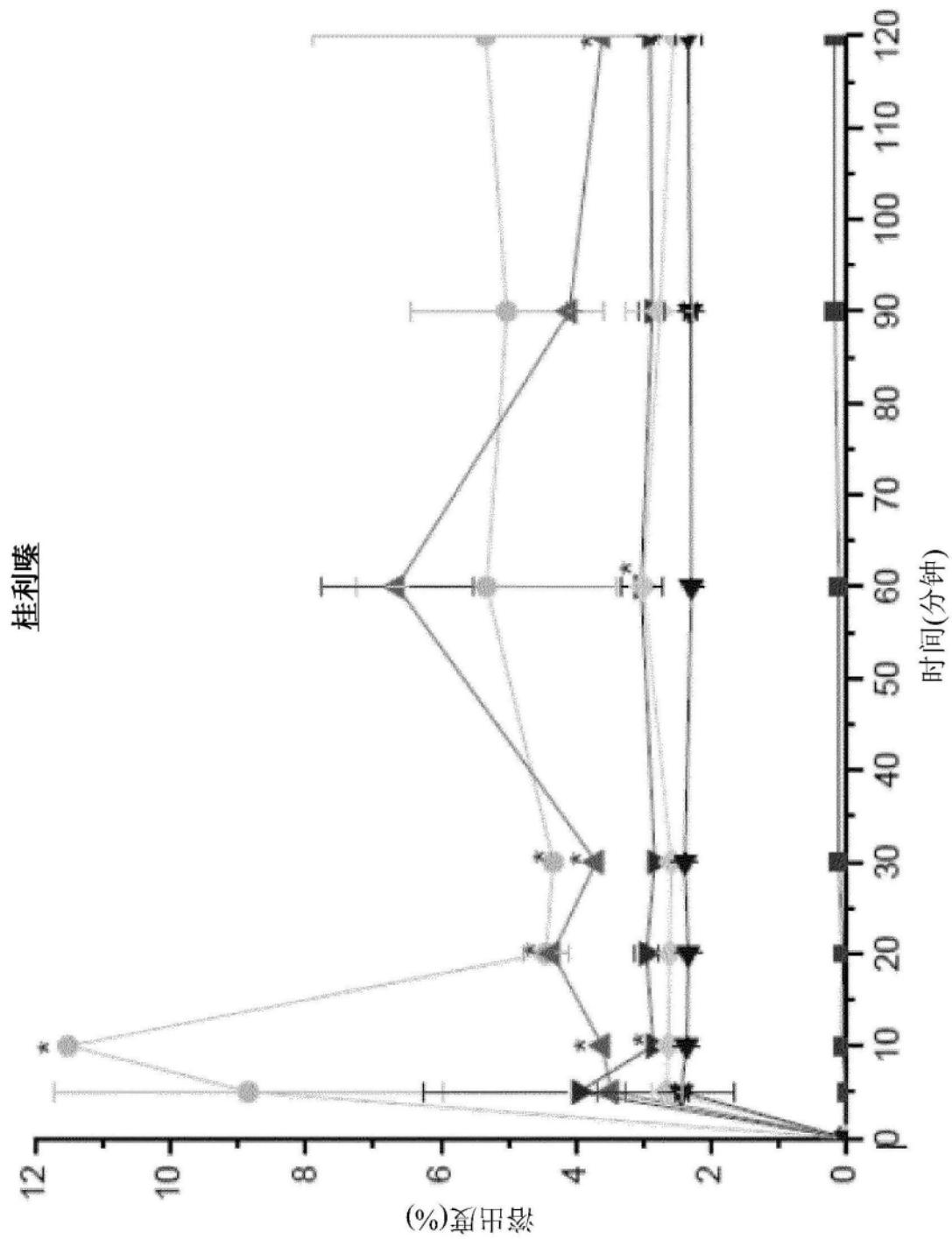


图24

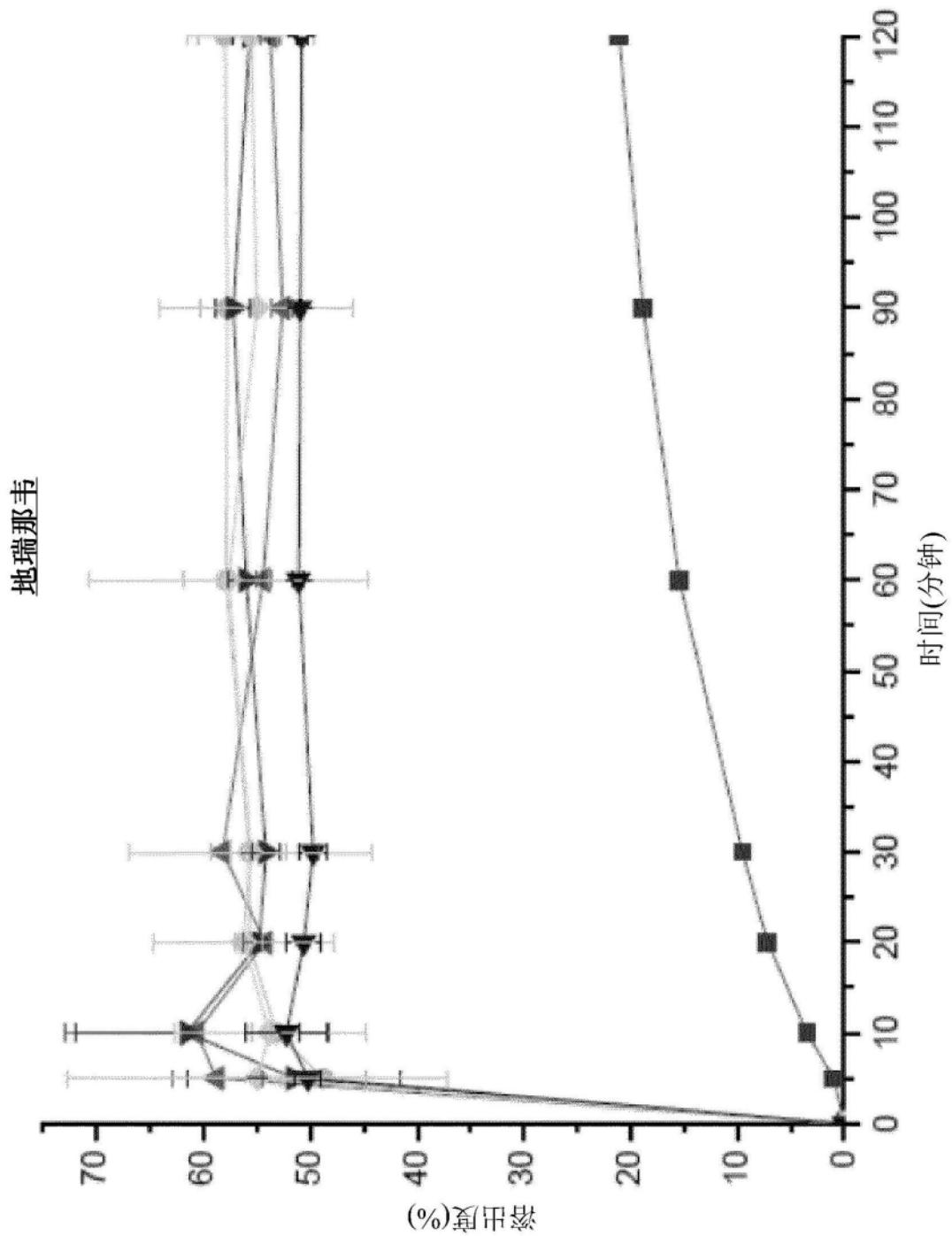


图25

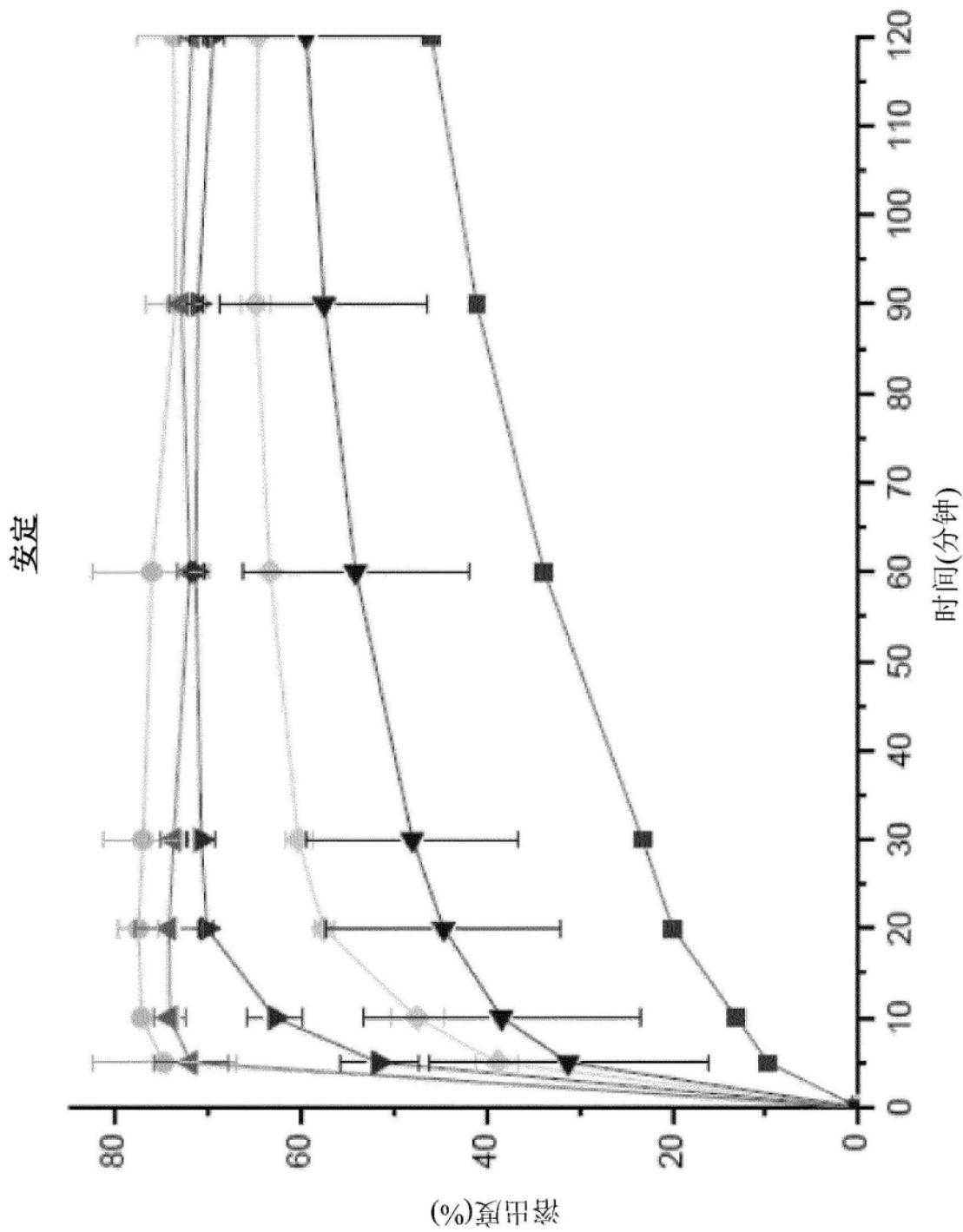


图26

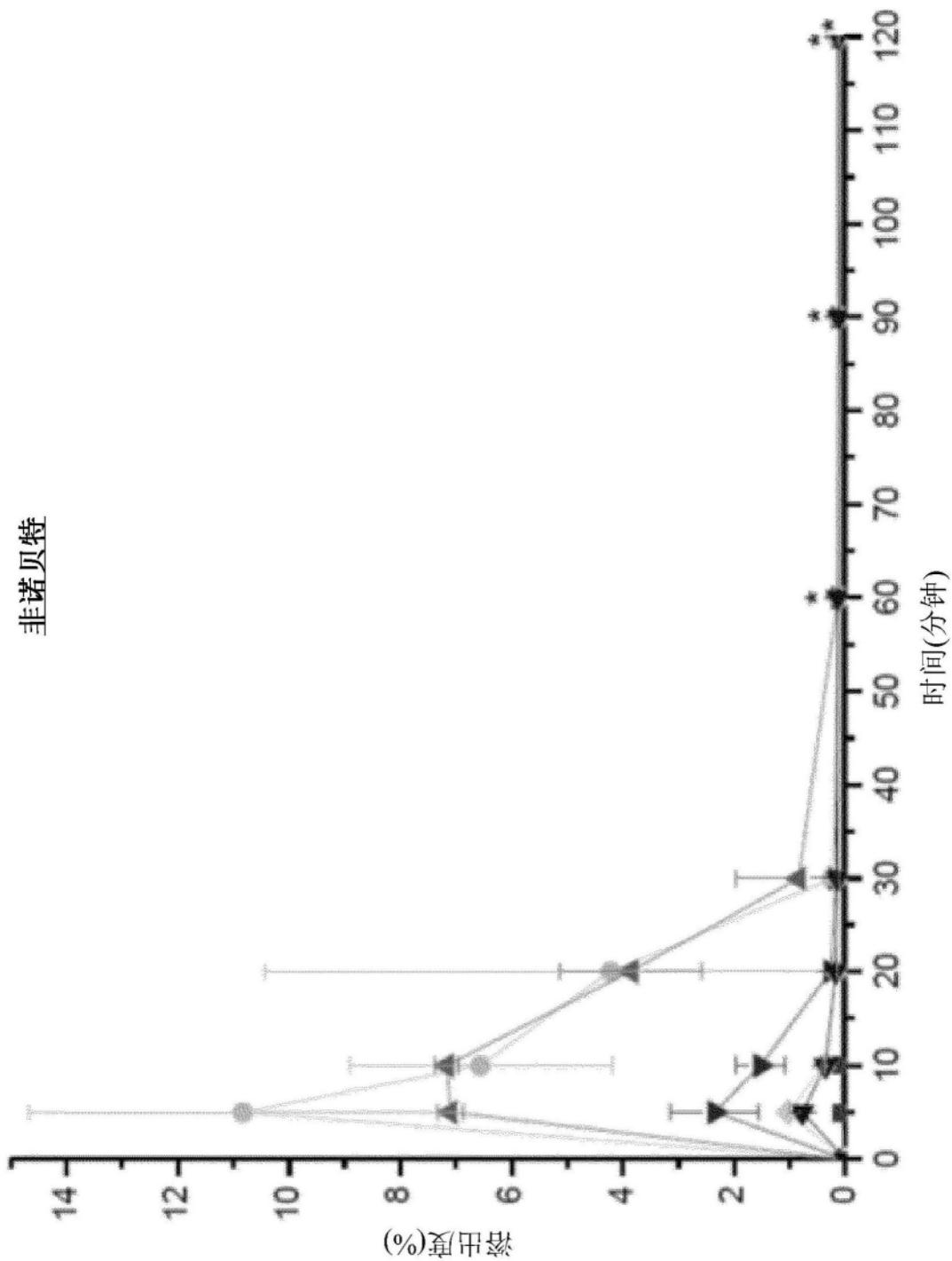


图27

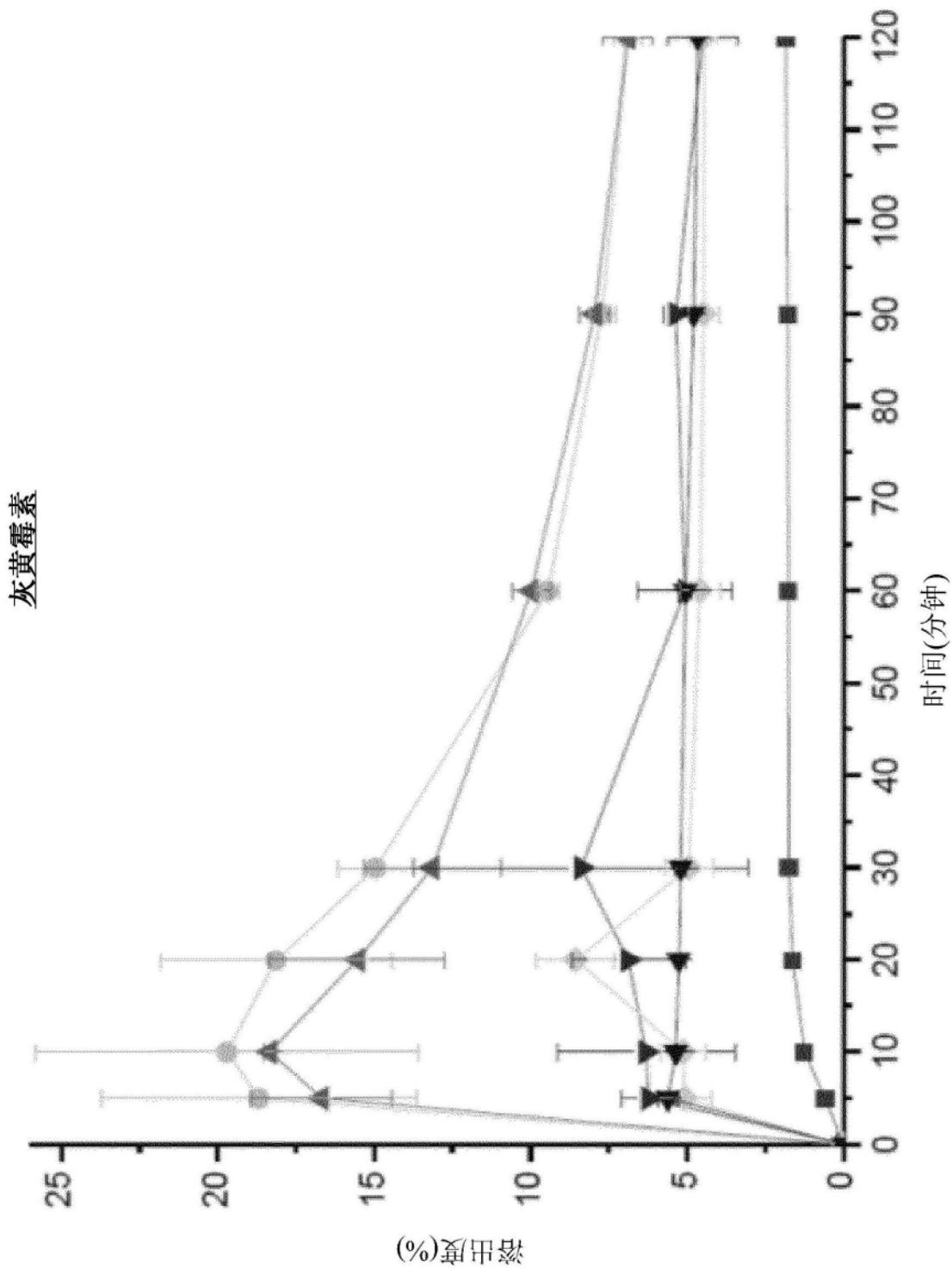


图28

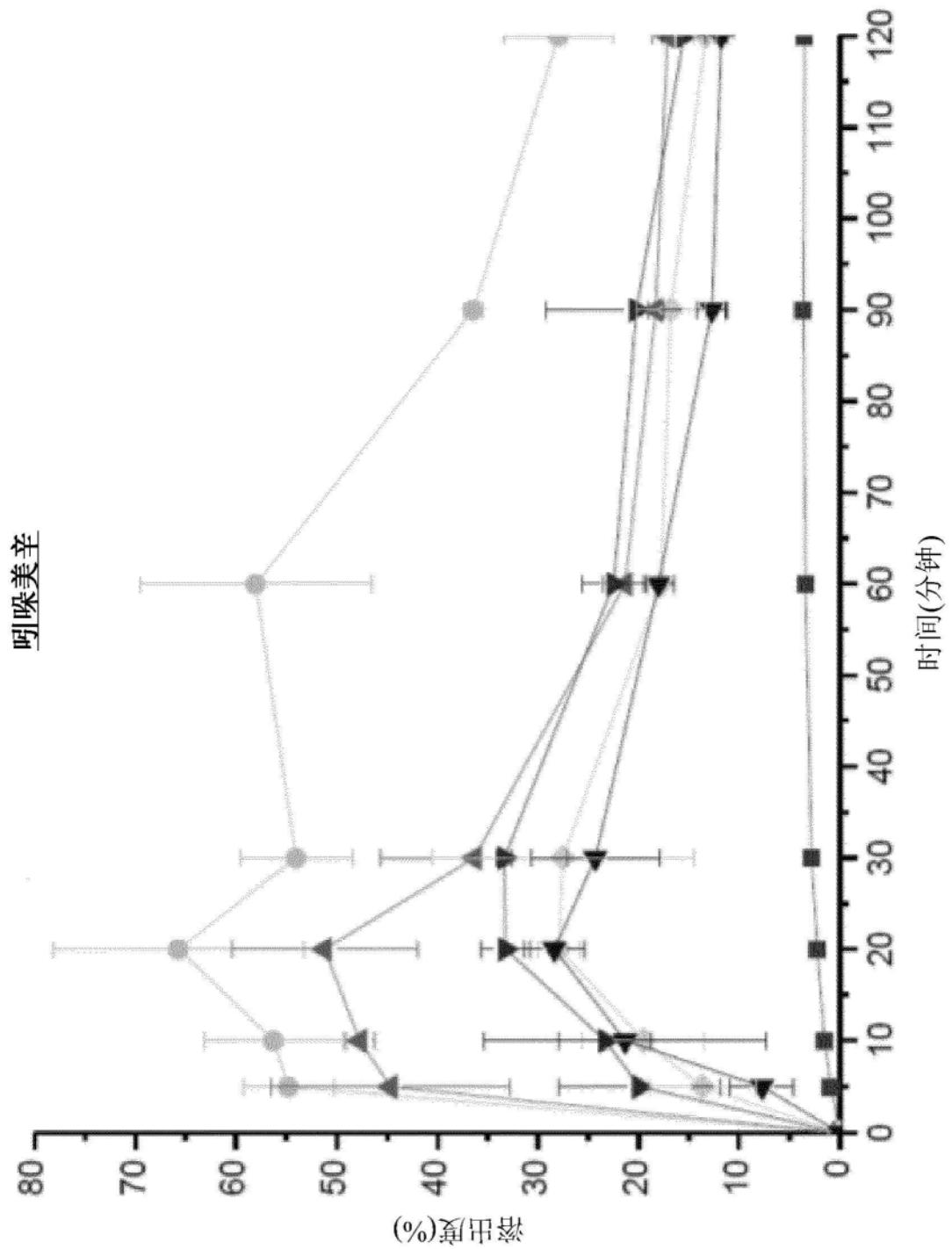
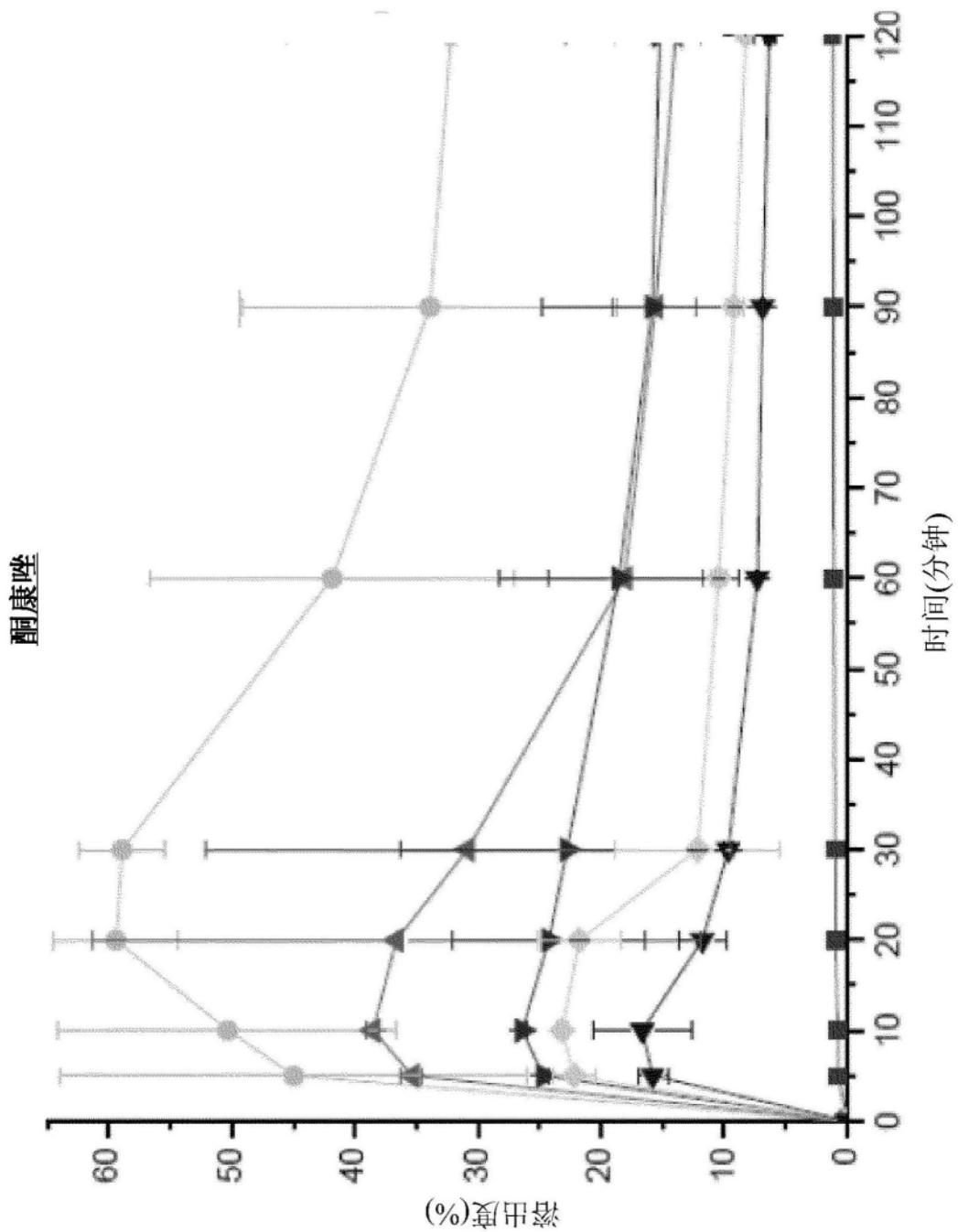


图29



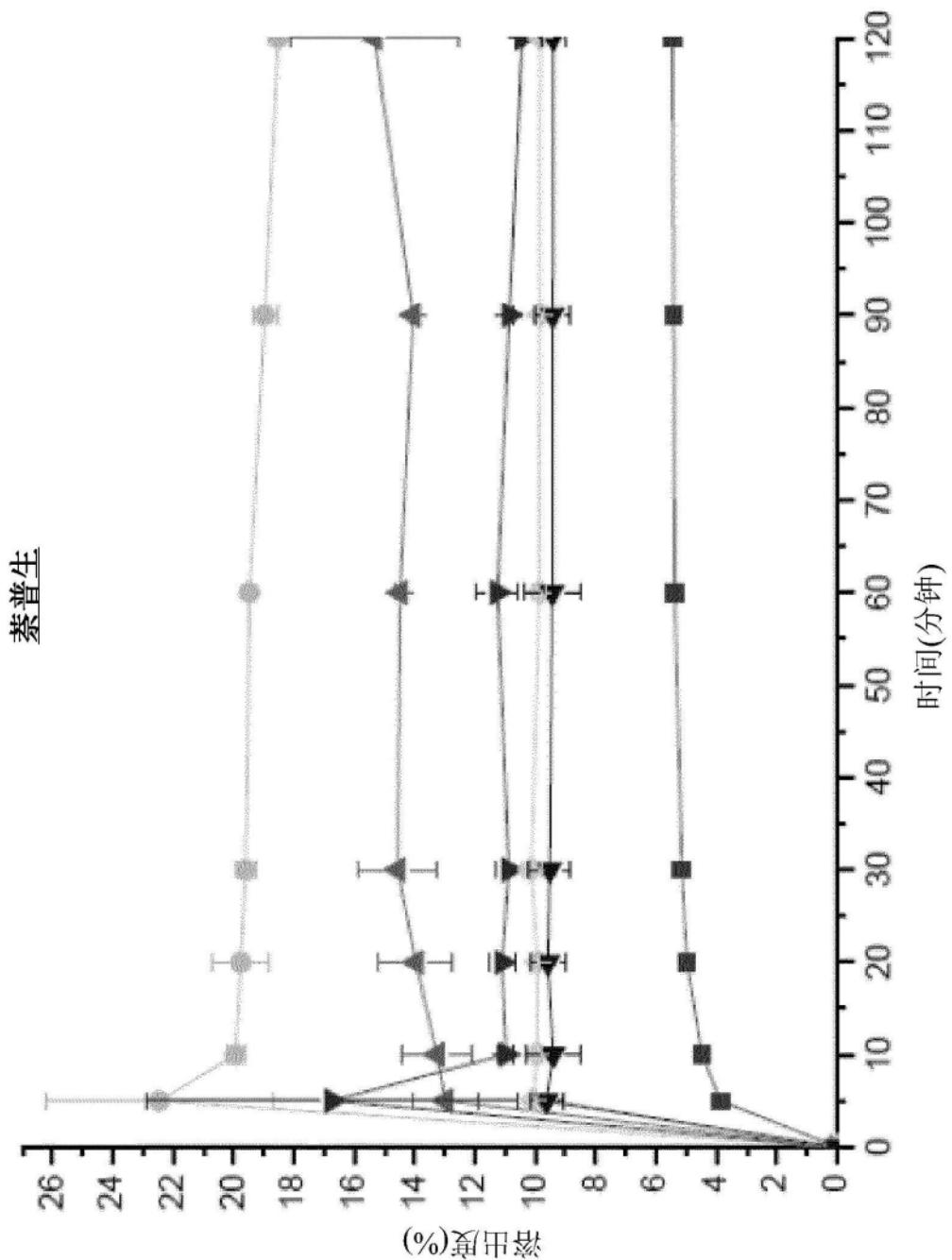


图31

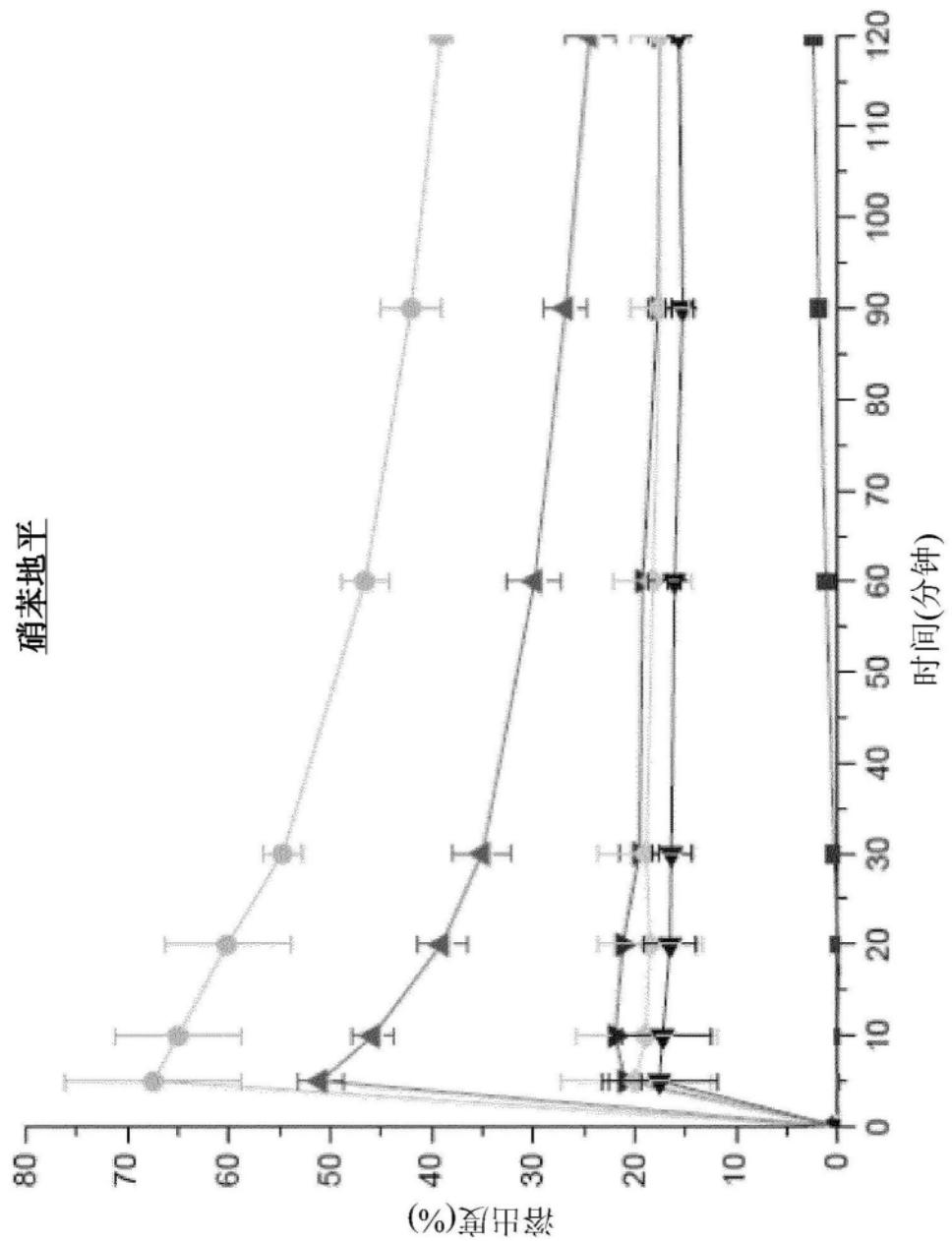


图32

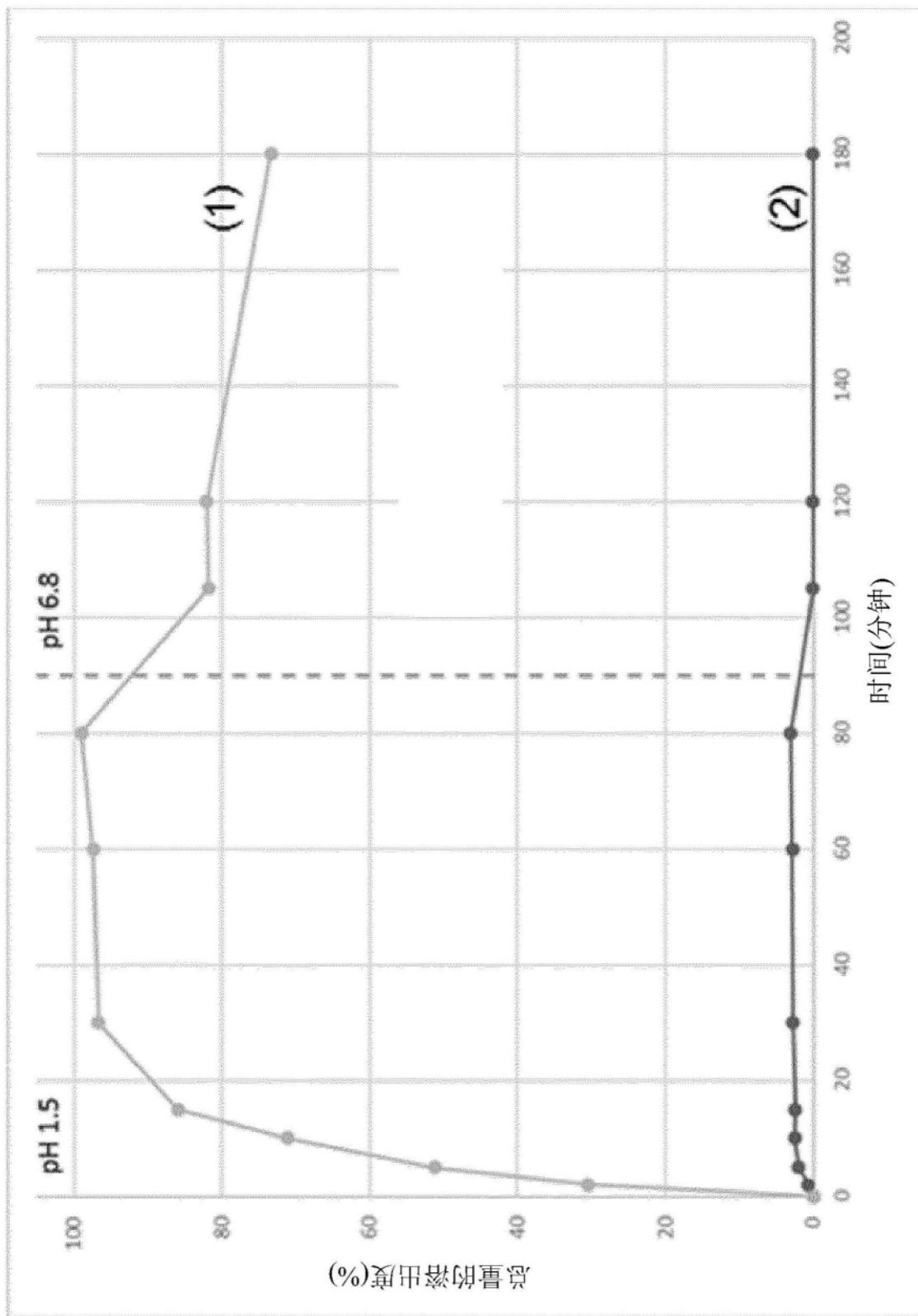


图33