

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200610172805.X

[51] Int. Cl.

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 38/11 (2006.01)

A61P 13/00 (2006.01)

[43] 公开日 2007年6月20日

[11] 公开号 CN 1981745A

[22] 申请日 2003.5.7

[21] 申请号 200610172805.X

分案原申请号 03809888.1

[30] 优先权

[32] 2002.5.7 [33] GB [31] 02103976

[32] 2002.9.20 [33] WO [31] PCT/IB02/04036

[71] 申请人 凡林有限公司

地址 荷兰霍夫多普

[72] 发明人 L·A·R·尼尔生 汉斯·林德奈

乔根·卫登多夫詹森

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司

代理人 余颖

权利要求书1页 说明书16页

[54] 发明名称

药物制剂

[57] 摘要

可藉由一种可口内分散的药物剂型来实现去氨加压素的良好生物利用度。较佳的剂型包含去氨加压素及一种开放式基质网状系统，所述基质是一种惰性的水溶性或水可分散性载体材料。依此方式配制的去氨加压素可供用于延缓排尿、治疗或预防尿失禁、原发性夜遗尿(PNE)及夜尿、及中枢性尿崩症(central diabetes insipidus)。除去氨加压素之外的其他肽也可依此方式来配成制剂。

1. 一种制备乙酸去氨加压素的可口内分散固体药物剂型的方法，该剂型在口腔内的分解时间在 10 秒之内，所述方法包括：自包含乙酸去氨加压素及载体材料溶于溶剂所成溶液的组合物中升华溶剂，所述组合物在模具中呈固态。

2. 如权利要求 1 所述的方法，所述升华是将包含乙酸去氨加压素及载体材料溶于溶剂所成溶液的组合物冷冻干燥。

3. 如权利要求 1 或 2 所述的方法，所述溶剂是水。

4. 如权利要求 1-3 中任一项所述的方法，所述溶液的 pH 为 3-6。

5. 如权利要求 4 所述的方法，所述溶液的 pH 为 3.5-5.5。

6. 如权利要求 5 所述的方法，所述溶液的 pH 为 4-5。

药物制剂

此为 2003 年 5 月 7 日第 03809888.1 号申请“药物制剂”的分案申请

技术领域

本发明涉及药物制剂、其制备方法及其用于治疗及预防哺乳动物特别是人类疾病的用途。

背景技术

去氨加压素(desmopressin)(1-去氨基-8-D-精氨酸, 血管加压素, DDAVP)是一种具有高度抑制排尿活性的血管加压素类似物。市售的有呈片剂和喷鼻剂型的其乙酸盐, 且通常被处方用于延缓排尿、尿失禁、原发性夜遗尿(PNE)及夜尿、及包括中枢性尿崩症(Central Diabetes Insipidus)在内的其他病症。

虽然现有的去氨加压素制剂已可达到患者的需求, 但仍需要改善。患者通常会选择片剂是因为其易于服用、辨识及对正确服药不会有不确定性。然而, 片剂通常需要以水或其他饮料送服, 这对于去氨加压素治疗必须限制流体摄取而言是一个问题, 对于完全没有摄取水的患者而言则更是如此。再者, 当以片剂形式摄取时, 去氨加压素的生物利用度约相当于静脉注射的 0.1%, 显然有待改善。

鼻内给药可获得较高的生物利用度, 但患者接受度较低。而且, 鼻内给药可能会对纤毛有不良影响, 致使病毒与细菌较易进入粘膜。

先前已提出去氨加压素的舌下制剂。Grossman *et al.*, *Br. Med. J.* 1215 (1980 年 5 月 17 日)报告了以舌下锭的形式给予去氨加压素, 但未说明该锭剂的组成。同年, Laczi *et al.*, *Int. J. Clin. Pharm. Ther. Tox.* **18** (12) 63-68 (1980)报导含 30 μ g 去氨加压素的 200 mg 舌下锭, 该糖锭含有蔗糖、马铃薯淀粉、硬脂精、乙醇(经精馏)、白明胶、蒸馏水及可可粉。然而, 在 WO-A-8502119 中述及:

“所谓的舌下片剂也不可取, 因其需要较长的溶解时间, 且依赖于病人的唾液分泌”。[WO-A-8502119, 第 2 页第 4 至 6 行]

Fjellesstad-Paulsen *et al.*, *Clin. Endocrinol.* **38** 177-82 (1993)将去氨加压素的液态鼻内喷雾剂用于舌下给药, 这避免了舌下锭的前述问题。然而, 该作者称, 舌下给予该液体后, 血液中未测得去氨加压素。

本发明发现, 去氨加压素可以一种固体口内分散剂型来给药, 比之传统去氨加压素片剂, 所述剂型具有更高的生物利用度。

发明内容

本发明内容之一提供了一种去氨加压素的口内分散药物剂型。

本发明的去氨加压素可以呈游离碱或一种药学上或兽医学上认可的盐，或呈其他药学或兽医学认可的形式。特别优选的是其乙酸盐。

该制剂通常是固体。它在口腔中可迅速分散，例如在 10 秒之内，更好的是 5 秒内，2 秒内，甚至 1 秒内。这样的制剂被称为“可口内分散的”。本发明制剂包含适合的药学上或兽医学上认可的载体。

去氨加压素的每日剂量(据其游离碱计算)一般是每一剂 0.5 或 1 μ g 至 1mg。优选每剂 2 μ g 至 800 μ g，每剂 10 μ g 至 600 μ g 更好。本发明还特地考虑了相对较低的剂量例如 0.5 μ g 至 75 μ g，较佳的是 0.5 或 1 μ g 至 50 μ g。以每日一剂给药，例如用于原发性夜遗尿(PNE)及夜尿时那样，以上就是每一剂的剂量。当每日给药二个以上剂次时，例如用于中枢性尿崩症时那样，每一剂中活性化合物的含量应酌减。

制剂中还可包含肽类或非肽类的其他活性成份。

本发明药物剂型适用于活性成份的口腔给药。所述活性成份可以经由舌下粘膜及/或口腔其他部分(诸如经由口颊及/或牙龈粘膜)和/或经由消化道而分散至全身。

已知有多种制剂适合递送其他活性成份使之经口腔吸收。这种制剂亦可用于本发明。其中包括口颊内分散的固体制剂，所述制剂包含：活性成份，包含乳糖及/或甘露醇的糖，及按固体组份计 0.12 至 1.2w/w%的琼脂，其密度为 400mg/ml 至 1,000mg/mg，且其具有足够的强度，即自一泡状包装(blister pack)中取出时不致崩散。这种制剂及其制造记载于美国专利案 US-A-5466464。

在这样的实施方式中，所述糖在制剂中的用量，按固体组份总重量计，至少 50 w/w%，较佳的是 80 w/w%或更高，更佳是 90 w/w%或更高，具体取决于所用活性成份的质与量。

虽然琼脂的类型没有特别限定，但优选载列于日本药典中的那些，其中包括例如琼脂粉末 PS-7 及 PS-8(制造商：Ina Shokuhin)。

按固体组份总重量计，琼脂的用量可以是 0.12 至 1.2w/w%，较佳的是 0.2 至 0.4 w/w%。

为了制备上述本发明制剂，将包含乳糖及/或甘露醇的糖悬浮于琼脂水溶液中，然后填充于一模具中，凝固成凝胶状，然后干燥。所述琼脂水溶液的浓度是 0.3 至 2.0%，以 0.3 至 0.8%为佳。所述琼脂水溶液的用量为：按固体组份总重量

计, 0.12 至 1.2 w/w%的琼脂, 较好的是 40 至 60 w/w%的琼脂溶液。

适用于传递活性成分从而经口腔吸收的其他已知制剂可参见美国专利 US-A-6024981 和 US-A-6221392。它们是适合于直接口服的硬、压缩、快速溶解剂型, 包含: 活性成份和包含非直接压缩填料和润滑剂的基质(matrix), 所述剂型可在患者口中迅速溶解, 从而释放出活性成份, 而且, 依照美国药典(U.S.P.)测定, 其易碎度不超过约 2%, 所述剂型可以但非必需具有至少约 15 牛顿(N)的硬度, 以 15-50N 为佳。这些剂型的详细内容及特性以及如何制备可进一步参见美国专利 US-A-6024981 和 US-A-6221392。

较佳地的, 根据这种实施方式的本发明剂型在患者口中约在 90 秒或更短(较佳是 60 秒或更短, 且最佳是 45 秒或更短)的时间内溶解。而且, 通常较好的是, 所述剂型包含至少一种颗粒。所述颗粒是活性成份和保护性材料。所述颗粒包括速释颗粒和/或缓释颗粒。

本发明这种实施方式所述的一种特佳制剂中包含一种可直接口服的硬、压缩、快速溶解片剂。该片剂包含由活性成份和保护性材料制成的颗粒。按片剂重量计, 这些颗粒的含量约为 0.01-75%。该片剂还包含一种由非直接压缩填料、毛细吸湿剂(wicking agent)和疏水性润滑剂构成的基质。按基质材料总重计, 该基质包含至少约 60%的水速溶性成分。该片剂的硬度, 依照美国药典(U.S.P.)测定, 约 15-50N, 依 U.S.P.测定, 易碎度低于 2%, 且可在少于约 60 秒的时间内在患者口中迅速溶解并释放出所述颗粒, 且该制剂能够被散装贮存。

本发明基质中的填料可采用一种被认为是非直接压缩糖的精细糖粉。这种材料在口中一经唾液沾湿可在数秒内溶解, 这部分是由于其化学组份, 部分是由于其颗粒微细。这不仅意味着可提高剂型的溶解速度, 而且意味着当患者将所述可溶剂型含于口中时不会产生令人不快的“沙砾”。相反地, 相同的糖如果是直接压缩的, 则常被颗粒化并通过处理使其更大、更易压缩。虽然这些糖是水溶性的, 但它们可能溶解地还不够快。因此, 当它们尚未完全溶解时会产出“沙砾”。溶解于口中的时间可通过观测该片剂于 37°C 水中的溶解时间来测定。将片剂浸泡入水中, 不加强制搅动或仅发生最轻微的搅动。所述溶解时间是目测的自浸入直至该片剂中水速溶性成份基本上完全溶解所需的时间。

本发明的优选填料是如前所述的非直接压缩糖及糖醇。这种糖及糖醇包括但不限于: 葡萄糖、甘露醇、山梨糖醇、乳糖及蔗糖。当然, 例如葡萄糖, 其存在形式既可以是直接压缩糖, 即提高了压缩性的糖, 也可以是非直接压缩糖。

一般而言, 所述制剂的其余部分可以全部是基质。这样, 填料的百分比可以

达到 100%。然而,本发明中非直接压缩填料的含量一般约为 25-95%,以约 50-95% 为佳,约 60-95%更好。

润滑剂的用量一般约为 1-2.5wt%,以约 1.5-2%为佳。本发明所述疏水性润滑剂包括碱性硬脂酸盐或酯、硬脂酸、矿物油及植物油、山俞酸甘油酯及富马酸硬脂酸钠。也可采用亲水性润滑剂。

适用于本发明的保护性材料包括各种常用于制造微粒、基质型微粒及微胶囊的聚合物。它们包括纤维素类,诸如天然纤维素及人造纤维素衍生物;丙烯酸类聚合物及乙烯聚合物。其他简单聚合物包括蛋白质类,例如明胶,多肽及天然及合成虫胶(shellacs)及蜡。保护性聚合物还可以包括乙基纤维素、甲基纤维素、羧甲基纤维素及由 Rhone Pharma GmbH(Weiterstadt, Germany)出品的以 EUDRAGIT 为注册商标的丙烯酸树脂材料。

除了以上所述成份之外,基质还可包含毛细吸湿剂、非泡腾性崩解剂及泡腾性崩解剂。毛细吸湿剂是一种能够将水吸入剂型内的组合物。它们可协助将水分输送到剂型内部。这样,剂型除了从外部开始溶解之外还可以从内部开始溶解。

任何能够以上述方式输送水分的化学物质都可称为毛细吸湿剂。毛细吸湿剂包括许多常用的非泡腾性崩解剂。其中包括例如微晶粒纤维素(AVICEL PH 200, AVICEL PH 101), Ac-Di-Sol(交联乙二醇纤维素钠)及 PVP-XL(一种交联聚乙烯吡咯烷酮);淀粉及改性淀粉、聚合物及胶(例如:阿拉伯胶及黄原胶)。羟基烷基纤维素,例如:羟基甲基纤维素、羟基丙基纤维素和羟基丙基甲基纤维素,以及 Carbopol 之类化合物也可使用。

常规片剂中非泡腾性崩解剂的常规用量可高达 20%。然而,根据《药物赋形剂手册》所述,崩解剂的用量约为 2-5%。

本发明实施方式中,毛细吸湿剂的用量约为 2-12%,以 2-5%为佳。

当然,如有必要,还可包含不会吸收水分的非泡腾性崩解剂。不论泡腾性的还是非泡腾性的,都宜选用在水中溶解迅速的非泡腾性崩解剂或毛细吸湿剂,并且/或者尽可能避免使用非水溶性的毛细吸湿剂或非泡腾性崩解剂。如果非快速溶解、非快速水溶性物质的用量达到相当程度,会影响片剂在口中溶解时的感官品质,因此应尽量减少使用。当然,本发明所述的水速溶性毛细吸湿剂或非泡腾性崩解剂可以大量使用,它们不会增加制剂溶解时的粗粒。本发明优选的毛细吸湿剂包括交联 PVP,但必须控制其用量,因为它们并非快速溶解于水中。

此外,可以采用一种起泡剂(effervescent couple)与其他所述成份组合来改善材料的崩解性和感官品质等特性。较好的是,根据成品片剂重量计,所述起泡剂

的用量约为 0.5-50%，以约 3-15%为佳。特别好的是，在制剂中泡腾性材料的含量应可使得一旦与水接触则冒升的气体不超过约 30cm。

“起泡剂”指会产生气体的化合物。较佳的起泡剂是通过起泡剂接触水及/或口中唾液时发生的化学反应来产生气泡的化合物。这种反应绝大部分是一种可溶性酸供体与一种碱性碳酸氢盐或其他碳酸根供体反应的结果。当这两类化合物接触水或唾液就反应产生二氧化碳气体。由于片剂遇水会提前崩解，所以这些水可活化材料必须被保存于无水状态且没有或几乎没有吸收来的水分，或者保存为稳定的水合型态。所述酸供体可以是任何对人安全的那些，一般包括食物中的酸、酸及质子抗酸剂(hydrite antacids)，诸如：柠檬酸、酒石酸、苹果酸、富马酸、己二酸及琥珀酸。碳酸根供体包括干燥固体碳酸盐和碳酸氢盐，例如，较好的是，碳酸氢钠、碳酸钠、碳酸氢钾及碳酸钾、碳酸镁等。还可包含可产生氧或其他气体且对人安全的反应物。

在本发明口内溶解片剂中，较好的是，不论泡腾性还是非泡腾性或这两种崩解剂，其含量和类型都应控制为使得片剂可在患者口中提供令人愉快的感官体验。有时，患者应当认可当片剂在口中溶解时嘶嘶作响或起泡这类独特的感觉。通常，毛细吸湿剂、非泡腾性崩解剂和泡腾性崩解剂的总量应介于 0-50%。然而，需要强调的是，本发明制剂可快速溶解，因此其对崩解剂的需求是极低的。如实施例所述，既使不含泡腾性崩解剂或高含量的毛细吸湿剂也可得到适当的硬度、易碎性和溶解时间。

采用非直接压缩填料省略了许多常规压缩步骤，例如颗粒化，并且/或者不必购买昂贵的预颗粒化压缩填料。同时，所得剂型兼具良好的性能和稳定性。所得剂型具有足够的强度可耐受采用直接压缩法的常规生产方法，具有足够的强度以便散装保存和包装。但是，它在口中溶解迅速，且没有传统崩解性片剂的那种令人不快的口感。

本发明制剂可由包含下列部步骤的方法来制备：

(a)形成一种包含活性成份和基质的混合物，所述基质包含非直接压缩填料和润滑剂；

(b)将所得混合物压缩成多个硬、压缩、快速分解剂型，所述剂型包含活性成份，所述活性成分分布于可口内溶解的基质中；和任选地

(c)于包装之前以散装形式贮存所得剂型。于一优选实施例中，将所述剂型包装在容器内，每一个包装内至少一份所述剂型。在尤其优选的实施例中，每一包装内有一份以上所述剂型。优选直接压缩来形成所述剂型。

已知的输送活性成份至口腔吸收的其他制剂可参见 US-A-6200604, 这些剂型包含可口服药物和泡腾剂, 所述泡腾剂用作渗透增强剂以影响该药物透过口颊、舌下及牙龈粘膜的透过率。本发明中, 所述药物是去氨加压素, 部分实施例中, 它经由舌下粘膜给药。本发明这样的制剂中, 可单独使用泡腾剂或将其与其他渗透增强剂联用以提高活性药物在口腔内吸收的速度和程度。

本发明制剂或剂型中泡腾剂的含量应足以协助药物透过口腔粘膜。较好的是, 按成品片剂重量计, 泡腾剂的含量约为 5-95%, 以约 30-80%为佳。尤其好的是, 剂型中泡腾性材料的含量足以在与水接触后产生 5cm^3 以上 30cm^3 以下气体。

术语“泡腾剂”包括各种能够产生气体的化合物。优选的是因接触水及/或口中唾液时发生化学反应而释放气体的泡腾剂。这种反应通常发生在可溶性酸供体与诸如碱性碳酸盐或碳酸氢盐等二氧化碳供体之间。这两类物质遇水就反应释放出二氧化碳。这些水可活化的材料必须被以无水状态且没有或几乎没有吸收来的水分或以稳定的水合型态保存, 因为一旦遇水会导致片剂的提前崩解。所述酸供只要对人安全即可, 一般包括食物中所含的酸、酸及质子抗酸剂, 例如: 柠檬酸、酒石酸、苹果酸、富马酸、己二酸及琥珀酸。碳酸盐供体包括干燥的固体碳酸盐及碳酸氢盐, 较好的是例如碳酸氢钠、碳酸钠、碳酸氢钾及碳酸钾、碳酸镁等。还可采用可产生氧或其他气体且对人安全的反应物。

适用于本发明的泡腾剂并非一定基于产生二氧化碳的反应。能够产生氧气或其他气体且对人安全性的反应物也在本发明范畴之内。当泡腾剂包含两种会相互反应的组份例如酸供体和碳酸根供体时, 以使这两种组份能够反应完全为宜。因此, 组分的当量比最好符合反应当量。例如, 如果使用的酸是二元酸, 则应使用两倍量的一元碱性碳酸盐或等量的二价碱, 从而实现完全中和。然而, 本发明的其他实施例中, 酸供体或碳酸根供体都可以相对过量, 这可以改善此类片剂的味道及/或性能。此时, 组分之一留有部分未参与反应也是可以的。

这种剂型在满足泡腾性所需之外还可包含更多的 pH 调节剂。对弱酸或弱碱性药物而言, 水性环境的 pH 值会依据 Henderson-Hasselbach 方程影响药物在溶液中的离子形式与非离子形式的相对浓度。溶有起泡剂的溶液会因二氧化碳的释放而略呈酸性。刚接触到片剂及从中溶出的药物时, 其所处环境例如唾液的 pH 值可通过在片剂中加入 pH 调节剂来调节, 所述 pH 调节剂能够控制药物的离子形式与非离子形式的相对量。这样, 可针对各种具体药物对本发明剂型进行优化。如果已知或怀疑药物以非离子形式经细胞膜(跨细胞吸收)吸收, 则宜将所处环境的 pH 值(以主体的可耐受范围为限)调节为有利于药物的非离子形式。相反的, 如果

离子形式更容易溶解，则口腔环境应调节为有利于离子化形式。

较好的是，药物的水溶性不受泡腾剂和 pH 调节剂的影响，这样，剂型就能够保证有足量的药物以非离子化形式存在。pH 调节剂和/或泡腾剂的百分比应据此并视具体药物进行调整。

适用于本发明的 pH 调节剂包含各种弱酸或弱碱，其含量可多于泡腾作用所需，或者，较好的是采用各种对口腔粘膜无害的缓冲系统。适用于本发明的 pH 调节剂包含但不限于任何一种前文所述作为泡腾性化合物的酸或碱、磷酸氢二钠、磷酸二氢钠及等类似的钾盐。

本发明剂型宜包含可增强药物成份通过口腔粘膜吸收和改善剂型的分解特性和及感官品质的一种或数种其他成分。例如，剂型与口腔粘膜的接触面积，剂型在口腔的停留时间都可通过在药物递送系统中包含一种生物粘附性聚合物来加以改善。参阅，例如：Jonathan Eichman 的《Mechanistic Studies on Effervescent-Induced Permeability Enhancement》(1997)。泡腾作用，因其胶粘性也会延长生物粘附剂的停留时间，从而为药物吸收通过更长的停留时间。本发明所用的生物粘附剂包括但不限于例如：Carbopol 934 P、Na CMC、Methocel、Polycarbophil (Noveon AA-1)、HPMC、藻酸钠、玻尿酸钠，以及其他天然或合成的生物粘附剂。

除了泡腾剂之外，本发明剂型还可以包含适合的非泡腾性崩解剂。非泡腾性崩解剂例如但不限于：微晶体、纤维素、交联乙二醇纤维素钠(croscarmellose sodium)、聚乙烯吡咯烷酮、淀粉、玉米淀粉、马铃薯淀粉及它们的改性淀粉、甜味剂、粘土(例如：皂土)、藻酸盐、胶(例如琼脂、瓜耳胶、刺槐豆胶、梧桐胶、果胶及黄蓍胶)。崩解剂占组合物总重可达约 20%，以约 2-10%为佳。

除了本发明所述颗粒之外，所述剂型还可包含助流剂、润滑剂、粘合剂、甜味剂、调味剂和调色成分。各种常用甜味剂或调味剂都可采用。也可采用多种甜味剂、多种调味剂或多种调味剂与多种甜味剂构成的混合物。

可用的结合剂例如：阿拉伯胶、黄蓍胶、明胶、淀粉、纤维素材料(例如：甲基纤维素及羧甲基纤维素钠)、藻酸及其盐、硅酸镁铝盐、聚乙二醇、瓜耳胶、多糖酸、皂土、糖、转化糖等。粘合剂的用量可达组合物总重的 60%，以约 10-40% 为佳。

调色剂包括二氧化钛及适用于食物的染料，例如 F.D.&C.的染料和天然调色剂(例如葡萄皮萃取物、甜菜红色粉末、 β -胡萝卜素、胭脂树萃、洋红、姜黄、辣椒粉等)。调色剂的用量因为之外总重的 0.1-3.5%。

所述调味剂可选自合成调味油及调味香料及/或萃取自植株、叶、花、果实等

的萃取油等及它们的混合物。这些包括：肉桂油、冬青树油、薄荷油、丁香油、月桂油、茴香油、桉树油、百里香油、雪松叶油、肉豆蔻油、鼠尾草油、苦杏仁油和肉桂油。还包括香草、柑橘油(例如：柠檬、橙、葡萄、酸橙及葡萄柚)、及水果精油(包含：苹果、梨子、桃、草莓、黑莓、樱桃、李子、凤梨、杏等)。已知特别适用的调味剂包括市售的橙、葡萄、樱桃口味泡泡糖所用调味剂及它们的组合。调味剂的含量取决于预期感官品质等诸多因素。调味剂的含量，按组合物重量计，可以约为 0.05-3%。特别优选葡萄及樱桃味的调味剂以及柑橘味调味剂(例如橙味)。

本发明内容之一提供了一种适合舌下给药的固体口服片剂剂型。可使用赋形剂填料来协助压片。填料还可促进剂型在口中快速溶解。适用的填料例如但不限于甘露醇、葡萄糖、乳糖、蔗糖及碳酸钙。

如 US-A-6200604 所述，片剂可通过直接压缩、湿法造粒或其他片剂制造技术来制造。所述剂型可给予人或其他哺乳动物，即将所述剂型置于个体口中且含于舌下(即舌下给药)。由于口中的水分，所述剂型迅即开始崩解。这样的崩解，特别是泡腾作用，可刺激更多的唾液分泌，从而进一步促进崩解。

虽然上述制剂都属于本发明范围之内，但本发明最佳的口内分解固体药物剂型包含去氨加压素及其所在的一种开放式基质网状系统，该开放式基质网状系统由对去氨加压素惰性的水溶性或水可分散性载体材料构成。

包含开放式基质网状系统的药物剂型是已知的，例如 GB-A-1548022 所述。本发明药物剂型遇水可快速分解。“快速分解”指，在水中，物体的形状在 10 秒内崩解。较好的是，有形物在 5 秒内、2 秒内、1 秒内甚至更短时间内崩解(溶解或分散)。崩解时间的测定参照“片剂崩解试验”B.P.1973。该方法记载于 GB-A-1548022，摘述如下。

仪器

一支玻璃试管或适合的塑胶试管，长 80 至 100mm，内径约 28 mm，外径约 30-31mm，下端与一 1.70 号筛网规格的防锈线网片固定，构成一个网篮。

一支具有平底的玻璃柱，内径约 45mm，内含 36-38℃ 的水，水深不小于 15mm。

将前述网篮垂直悬于所述玻璃柱正中使其能够重复起降，到最高位置时，线网正好出水面，最低位置时，仅网篮上缘不入水。

方法

将一有形物置于网篮内，反复起降，起降速率为每分钟 30 次全起全落。直至

线网上没有任何不宜通过筛孔的颗粒残留时认定有形物已崩解。10秒后应该没有这种颗粒残留。

“开放式基质网状系统”指一种由水溶性或水分散性载体材料构成的网状系统，其中布满空隙。载体材料构成的开放式基质网状系统通常是低密度的。例如，其密度可以在10-200mg/cc间，例如10-100mg/cc，以30-60mg/cc为佳。成形体的密度会受其中活性成份或其他成份含量的影响，可能会超出上述基质网状系统的优选密度范围。开放式基质网状系统的结构系似于一种固体泡沫体，能够使液体经由空隙进入其内部并在其中向各处渗透。水性介质的渗透使得该产品内部和外部的载体材料都受到水性介质的作用，于是，载体材料构成的网状系统迅速崩解。该开放式基质结构呈多孔性，使其崩解比一般有形固体药物剂型例如片剂、药丸、胶囊、塞剂及阴道栓剂等更快。快速崩解可使得基质所携带的活性成份被快速释放。

本发明产物所使用的载体材料可以是任何药学上认可的水溶性或水分散性材料。它们对化合物呈惰性并能够形成快速分解型开放式基质网状系统。优选水溶性材料作为载体，因为当本发明产物被置于水性介质中时，它们可使基质以最快速度分解。一种特别好的载体可由多肽(例如明胶)制成，特别的是以特定方式水解例如热水解的明胶。例如，用120℃高压釜加热明胶水溶液使之部分水解，加热时间不超过2小时，例如加热5分钟至1小时，以30分钟至1小时为佳。水解明胶的使用浓度以约1至6w/v%或8w/v%为佳，最佳为2至4%，例如3%，或4-6%，例如5%。如实施例所示，上述浓度的基准为除水(例如冷冻干燥)之前的制剂。

虽然可以采用源自哺乳动物的明胶，但其味道不佳，因此，在用于掩盖活性成份的味道之外还需另用甜味剂和调味剂来掩盖明胶的味道。而且，使用源自哺乳动物的明胶所必需的加热步骤增加了制造时间并造成加热成本，因此提高加工过程的总成本。因此，优选鱼明胶，特佳是不胶凝的鱼明胶，尤其是对去氨加压素而言。相关细节可参见WO-A-0061117。

也可用其他材料替代部分水解明胶或鱼明胶，例如多糖(例如：水解葡聚糖、糊精及藻酸盐(例如：藻酸钠)的水解产物或它们的混合物或它们与其他载体材料例如聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮或阿拉伯树胶的混合物。也可用改性淀粉替代明胶，参见WO-A-0044351。

可在前述载体之外采用或替代前述载体材料的有：诸如黄蓍胶、黄原胶、角叉菜胶和瓜耳胶等树胶；包括亚麻子粘质与琼脂等粘质；诸如果胶及淀粉及其衍生物的多糖和其他碳水化合物，特别是可溶性淀粉与葡糖酸盐；水溶性纤维素衍

生物,诸如羟乙基甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素和羟丙基纤维素;以及 carbomer。

还可含有填料。较好的是,所述填料也能促进剂型在口中迅速溶解或分散。适当填料例如但不限于甘露糖醇、葡萄糖、乳糖、蔗糖与山梨醇等糖。填料的使用浓度以约 0 至 6w/v%或 8w/v%为宜,以 2-4%如约 3%或 4 至 6%如约 5%为最佳。同样,上述浓度的基准为除水(例如冷冻干燥)之前的制剂。

本发明药物剂型可以呈有形物的形式。剂型中除活性成份之外还可含有其他成份。例如,本发明药物剂型可含有药学上认可的佐剂。这种佐剂包括例如调色剂、调味剂、保存剂(例如:抑菌剂)等。US-A-5188825 提出,水溶性活性物质应与离子交换树脂结合而成为非水溶性活性物质/树脂复合物;虽然本发明可以这样做,但本发明发现:可将水溶性肽例如去氨加压素配制成本发明的固体剂型而无需与离子交换树脂结合。这种剂型可以因此而不含离子交换树脂。对疏水性肽而言,去氨加压素并非疏水性肽,制剂中可如 US-A-5827541 所述包含表面活性剂。对于具有不良味道的肽而言,去氨加压素并无不良味道,制剂中可如 US-A-6156339 所述包含脂质例如卵磷脂来提高患者接受度。掩盖味道的其他办法还包括:如 US-A-5738875 和 US-A-5837287 所述,将可溶性盐转变为一种较难溶的盐或游离碱,如 US-A-5976577 所述,在冷冻干燥之前,先将活性成分包含在载体中所成的包衣或无包衣粗制颗粒的悬浮液冷却以降低其粘度并尽可能减少加工过程中和临口中崩解前活性物质的释放,从而尽可能减轻肽的不良味道。

对于大颗粒、不溶或难溶的肽而言,制剂中可含有黄原胶,当载体由明胶制成时尤其如此,因为,如 US-A-5631023 所述,黄原胶可作为明胶絮凝剂。

如 WO-A-9323017 所述,当基质是选自明胶、果胶、大豆纤维蛋白质及其混合物时,制剂可包含一种或多种含约 2 至 12 个碳原子的氨基酸。此类制剂中,优选的氨基酸是甘氨酸,优选的成基质物质则是明胶及/或果胶;尤其好的是,所述剂型还包含甘露醇。

所有的赋形剂都应选用药学上认可的那些。

本发明药物剂型可用 GB-A-1548022 所述的方法来制备,该方法包括:令包含药学物质和载体材料溶液的组合物中的溶剂升华,组份于模具中为固体。

较好的是,所述升华(sublimation)通过冷冻干燥包含活性成份及载体材料溶液的组合物进行。所述组合物还可包含前文所述的其他成份。载体材料溶液中的溶剂最好是水,但可另含醇等助溶剂,例如叔丁醇,这提高可化合物的溶解度。所述组合物还可包含表面活性剂,例如 Tween 80(聚氧乙烯(20)山梨聚糖单油酸酯)。表面活性剂有助于防止冷冻干燥产物粘着于模具表面,它还有助于活性成份

的分散。

所述组合物可包含 pH 调节剂，将用于制备所述剂型的溶液调整至 pH3-6，以 3.5 至 5.5 为佳，以 4-5 为最佳，例如 4.5 或 4.8。优选 pH 调节剂之一是柠檬酸，也可使用其他的，例如油酸和苹果酸。这种非挥发性 pH 调节剂不会被冷冻干燥或其他升华方法所去除，因此可能保留在最终产物内。

模具可以具有一系列圆柱状或其他形状的凹槽，每一个凹槽的尺寸对应与所需的成形体尺寸。或者，模具内凹槽的尺寸可大于所需物件的尺寸，然后待冷冻干燥之后将产物切割成所需尺寸(例如薄片)。

然而，如 GB-A-2111423 所述，优选模具是由一张薄膜材料构成的凹槽。所述薄膜材料含一个以上的凹槽。所述薄膜材料可类似于常用于包装口服避孕片剂等的常用泡状包装(blister pack)所用的那种。例如，所述薄膜材料可由热塑性材料制成，通过热成型法形成凹槽。优选的薄膜材料是聚氯乙烯薄膜。也可采用薄膜材料制成的层合膜。

实施方式之一中，模具是有一个或多个凹槽的金属板，例如铝板。在采用此类模具的一种优选方法中，用冷却介质(例如液氮或干冰)冷却模具。待模具冷却后，将预定量的包含载体材料、活性成份及其他所需成分的水混合物填入凹槽。当凹槽内的物质冻结时，将模具置于低压之下，并根据需要有控制地加热来促进升华。压力可低于约 4mmHg；GB-A-1548022 认为优选 0.3mmHg 以下，例如 0.1-0.2mmHg。然后，将冷冻干燥产物自模具的凹槽取出，贮存备用，例如贮存于气密罐内或其他合适的贮存容器中。或者，可如 GB-A-211423 所述用薄膜材料封存该冷冻干燥产物。

GB-A-211423 记载了一种近期开发的可用以制造本发明药物剂型的方法。该方法包含：将包含预定量活性成份和部分水解明胶溶液的组合物加入模具中，利用从模具上方通过的气态冷却介质来冷冻模具内的组合物，然后升华去除冻结组合物内的溶剂，由此产生部分水解明胶构成的网状系统，其中包含活性成份。

为了确保产物厚度均匀，如 GB-A-2119246 所述，模具的一个或多个侧壁可由底部斜向外伸出，并与该组合物表面的垂直线成至少 5°角。

本发明药物剂型还可以采用如 GB-A-2114440 所述的方法来制备，该方法包括：冷冻一组合物，该组合物包含对活性成份呈惰性的水溶性或水可分散性载体材料溶于第一溶剂所成的溶液，升华去除冻结组合物内的第一溶剂，由此产生一种具有载体材料网状系统的产物，向该产物中加入以非水性第二溶剂配制的溶液或悬浮液，所述溶液或悬浮液含有预定量的活性成份，任由或人为地令第二溶剂

蒸发。细节参见 GB-A-211440。

本发明药物剂型还可以如 GB-A-211184 所述来制备，该方法包含：将液体介质滴入冷却液表面下，冷却液的温度维持在所述液体介质冻点以下，所述冷却液对所述液体介质呈惰性，与其不溶混，且其密度比该液体介质和所得冻结颗粒都大，这样，液滴才会向冷却液的表面升浮，并冻结成球形颗粒。可在冷却液表面或接近表面处收集冻结的球形颗粒。细节参见 GB-A-211184。

本发明剂型提高了生物利用度。它们是用来口服的，且非常适宜口服。它们在口中可快速分散，且可置于(例如)舌下，或者，它们也可置于舌上或抵靠口颊或牙龈。

本发明内容之二提供一种用于药物，特别是用于延缓排尿、尿失禁、原发性夜遗尿(PNE)、夜尿及包含中枢性尿崩症的药物的剂型。

本发明提供一种供用于延缓排尿、治疗或预防尿失禁、原发性夜遗尿(PNE)、夜尿、和/或中枢性尿崩症的方法，该方法包括给予个体可口内分散药物剂型例如前文所述剂型的有效且无毒量的去氨加压素。任何可用去氨加压素治疗或预防的其他疾病或病症都可参照本发明方法进行处置。所以，本发明的范围包括去氨加压素用于制造可口内分散药物制剂的用途。本发明还包括一种包装套件，包含去氨加压素的可口内分散药物剂型，并附有指示将所述剂型置于患者口中的使用说明书。本发明还包括一种用以制备去氨加压素包装药物剂型的方法，该方法包含：将去氨加压素的可口内分散药物剂型与指示将所述剂型置于一患者口中的使用说明书组合在一起。当销售和发放时，使用说明可以印在包含所述剂型的包装上，或印在产品宣传单上或印在包装内的说明书上。

除去氨加压素之外的其他肽也可以制成上述剂型。所以，本发明范围包括药理学活性肽的可口内分散药物剂型。

本发明还提供一种固体药物剂型，例如口服剂型，所述剂型包含药理学活性肽和其所在的开放式基质网状系统，所述开放式基质网状系统由对该肽呈惰性的水溶性或水可分散性载体材料构成。

虽然 WO-A-9921579 已公开了快速溶解剂型的口服疫苗，但尚未有给药后药理学活性肽仍保留其活性的报道。WO-A-9921579 的试验仅显示：以含佐剂快速溶解疫苗剂型给予破伤风类毒素(Tetanus toxoid)后，唾液中有抗破伤风类毒素的 IgA 抗体。本发明制剂不是疫苗且不含佐剂。

本发明的此类药物剂型包含药理学活性肽。这种肽可以是本身就具有活性，或者，其一种或多种代谢物具有活性，即它们是产生主要或真正活性作用的前药。

所述肽可以具有，例如，2-20个氨基酸残基，以5-15个为佳，所述残基中至少部分是D-异构体，虽然一般以L-异构体居多。所述肽可以呈直链、支链或环状，且可以包含天然残基或取代基或非天然残基或取代基。本发明还包括适合的药学上认可的盐、简单加成物及互变异构体。

可用本发明方法来制剂的肽的实例包括：生长激素抑制素及其类似物，例如环(MeAla-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Phe)及环(Asn-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-GABA)；脑啡肽，例如 Met⁵-脑啡肽及 Leu⁵-脑啡肽；催产素类似物，例如：阿托思班(atosiban)(1-去氨基-2-D-Tyr-(OEt)-4-Thr-8-Orn-催产素；GnRH类似物，例如曲普瑞林(6-D-Trp-GnRH，留普罗利(leuprolide)([D-Leu⁶, Pro⁸-NH₂]-GnRH，狄格瑞里斯(degarelix)(Ac-D-2NaI-D-4Cpa-D-3Pal-Ser-4Aph(L-Hydroorotyl)-D-4Aph(Cbm)-Leu-Ilys-Pro-D-Ala-NH₂，其中2NaI是2-萘基丙氨酸，4Cpa是4-氯苯丙氨酸，3Pal是3-吡啶基丙氨酸，Ilys是N(ε)-异丙基赖氨酸，4Aph是4-氨基苯丙氨酸，Cbm是氨基甲酰基，及US-A-5925730和US-A-4072668记载的其他GnRH拮抗剂；血管收缩素类似物，例如去氨加压素。本发明方法特别适合用来配制如前所述天然活性肽的激动剂，因为激动剂的活性剂量低于拮抗剂。

医师或临床医师可根据肽的特性、疾病或病情的特性等因素来确定剂量。

本发明包括肽用于制备上述用于治疗或预防一种可由相关肽来治疗或预防的疾病的剂型的用途。

本发明还提供一种治疗或预防一种可由相关肽来治疗或预防的疾病或病情的方法，该方法包含给予上述剂型的有效且无毒量的肽。

本说明全面参考了所引述的各参考文献，并标注了完整的出处。

实施例

本发明各项内容的优选特征以及实施方式经适当修正可彼此通用。特别是，本发明的特征和实施方式虽然以去氨加压素为例进行说明，但也适用于其他肽。

以下将通过实施例来进一步阐述本发明。

实施例 1：200μg 的去氨加压素可口内分散剂型

将喷雾干燥的鱼明胶(4g)和甘露醇(3g)加入一个玻璃烧杯中。然后添加纯水(93g)，磁力搅拌成溶液。测定pH值，如有需要，以柠檬酸调整pH值至4.8。

用一支 Gilson 移液管将所得溶液加至一系列预成型的直径约16mm的泡状槽袋中，每槽500mg。所述层合膜可以是具有PVdC涂层的PVC。各剂量单元在-110

℃的冷冻管(freeze tunnel)中冷冻 3.2 分钟，冻结后的各剂量单元置于一直立式冰箱中于-25℃(±5℃)冷冻 1.5 小时以上。然后，将剂量单元冷冻干燥过夜：压力为 0.5mbar，由初始保存温度(shelf temperature)10℃升至+20℃。在取出剂量单元之前，根据干燥痕迹(drying trace)和承压湿度检测来检测其湿度。

这样，大致按照 WO-A-0061117 的实施例 1 所述，制备一种去氨加压素的可口内分散剂型，每一剂型单元的组成为：

去氨加压素(PolyPeptide Laboratories, Sweden)	200 µg
甘露醇 EP/USP(Roquette, Mannitol 35)	15mg
鱼明胶 USNF/EP	20mg
柠檬酸(如有需要)[pH 调节剂]	调至 pH4.8
纯水	于过程中被去除

实施例 2：400µg 的去氨加压素可口内分散剂型

参照实施例 1，每一剂型单元中的去氨加压素含量改为 400µg。

实施例 3：800µg 的去氨加压素可口内分散剂型

参照实施例 1，每一剂型单元中的去氨加压素含量改为 800µg。

实施例 4：200µg 的去氨加压素可口内分散剂型

参照 WO-A-0061117 实施例 1，制备一种去氨加压素的可口内分散剂型，每一剂型单元的组成为：

去氨加压素(PolyPeptide Laboratories, Sweden)	200 µg
甘露醇 EP/USP(Roquette, Mannitol 35)	6mg
鱼明胶 USNF/EP	10mg
柠檬酸(如有需要)[pH 调节剂]	调至 pH4.8
纯水	于过程中被去除

实施例 5：400µg 的去氨加压素可口内分散剂型

参照实施例 4，每一剂型单元中的去氨加压素含量改为 400µg。

实施例 6：800µg 的去氨加压素可口内分散剂型

参照实施例 4，每一剂型单元中的去氨加压素含量改为 800µg。

比较实施例 1：去氨加压素的静脉注射溶液

制备去氨加压素的传统注射制剂，组成如下：

去氨加压素(PolyPeptide Laboratories, Sweden)	4mg
氯化钠 (National Corporation of Swedish Pharmacies, Sweden)	9mg
氢氯酸(1N)(Merck, Germany)	调至 pH4
注射用水	补足 1ml

比较实施例 2：200 µg 的去氨加压素传统片剂

用湿法造粒制备以下组成的片剂：

去氨加压素(PolyPeptide Laboratories, Sweden)	200 µg
乳糖(Pharmatose 150M, DMV, The Netherlands)	120mg
马铃薯淀粉(Lyckeby AB, Sweden)	77mg
PVP(Kollidon 25, BASF, Germany)	1.8mg
硬脂酸镁(Peter Greven, Germany)	1mg
颗粒化液体(水、乙醇)	于过程中被去除

比较实施例 3：100µg 的去氨加压素传统片剂

参照比较实施例 2，去氨加压素量改为 100µg/片。

实施例 7：实施例 4 至 6 所得剂型给药后去氨加压素的生物利用度

试验设计

共 24 名健康不吸烟的男性志愿者参加了本试验。本试验是单一中心、公开标记、随机、平衡、4 方交叉的 I 期临床试验。每一试验者按随机顺序被舌下给药 200µg、400µg 及 800µg 去氨加压素的可口内分散剂型(分别为实施例 4、5 及 6)以及 2µg 一次性静脉注射(比较实施例 1)。两次给药之间有一段 72 小时的清除期。为了在可口内分散片剂给药前使得颊粘膜情况标准化，试验者被要求禁食和禁止咀嚼口香糖等。试验者可以于早晨给药前刷牙，但不使用牙膏。

血液样品

依照下列时间表来采集血液样品用于检测去氨加压素的血浆浓度：给药前，给药后 15、30 及 45 分钟，给药后 1、1.5、2、3、4、6、8、10、12 和 24 小时。静脉给药后 5 分钟和 10 分钟时采集血液样品。

分析法

用放射性免疫分析(RIA)法测定去氨加压素的血浆浓度。

药物动力学分析

采用非区分方法，使用市售软件 WinNonlin™ Pro, ver 3.2(Pharsight Corporation, US)分析每一试验者的去氨加压素血浆浓度。如果一个血浆浓度值低于定量极限(LQQ)，其后的值则高于 LOQ，将这一值设定为‘LOQ/2’供 NCA 分析之用和浓度的统计学描述之用。低于定量极限(LQQ)且其后的值也未超过 LOQ 的值则被剔除，不进行 NCA 分析，并在关于浓度的统计学描述中设定为零。

药物动力学分析结果

静脉内注射后，稳定期(Vss)的分散体积平均值为 29.7dm³。计算出的平均清除率为 8.5dm³/hr，且测得的清除半衰期平均值为 2.8 小时。口服去氨加压素后，观测到的最高血浆浓度出现在给药后 0.5-2.0 小时。口服 200、400、和 800μg 之后的最高血浆浓度分别是 14.25、30.21 和 65.25pg/ml。达到最高值后，去氨加压素的清除半衰期平均值在 2.8-3.0 小时之间。其生物利用度据测定为 0.30%，95% 置信区间为 0.23-0.38%。

当以实施例 4、5 或 6 的可口内分散剂型给药时，去氨加压素的药物动力学呈线性。

比较实施例 4：以比较实施例 2 及 3 剂型给药后的去氨加压素生物利用度

本试验参与者为 36 名健康男性志愿者(白人、黑人及西班牙人)，本试验为一公开标记、单一剂次、3 方交叉检测。每一试验者按随机顺序舌下给予一片 200μg 去氨加压素的片剂(比较实施例 2)、两片 100μg 片剂(比较实施例 3)共 200μg 去氨加压素，和一次性静脉注射(比较实施例 1)2μg 去氨加压素

静脉注射后，测得清除半衰期的平均值为 2.24 小时。口服给药后，观测到最高血浆浓度出现于给药后 1.06 小时(2×100μg)或 1.05 小时(1×200μg)。口服 2×100μg 和 1×200 μg 后的最高血浆浓度分别为 13.2 及 15.0pg/ml。其生物利用度据测定为 0.13%(2×100μg)或 0.16%(1×200μg)。