



(10) 授权公告号 CN 110612098 B

(45) 授权公告日 2022.05.13

(21) 申请号 201880019225.8

(22) 申请日 2018.03.05

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 110612098 A

(43) 申请公布日 2019.12.24

(30) 优先权数据
102017104472.8 2017.03.03 DE

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2019.09.20

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2018/055285 2018.03.05

(87) PCT国际申请的公布数据
W02018/158459 DE 2018.09.07

(73) 专利权人 诺尔玛克制药有限公司
地址 德国于特森

(72) 发明人 R·福赫勒 J·吕德曼
L·加勒特

(74) 专利代理机构 北京市浩天知识产权代理事
务所(普通合伙) 11276
专利代理师 周华宁

(51) Int.Cl.
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 38/16 (2006.01)
A61K 9/10 (2006.01)
A61K 9/107 (2006.01)
A61K 47/46 (2006.01)
A61P 1/18 (2006.01)

(56) 对比文件
CN 101068565 A, 2007.11.07
CN 101068565 A, 2007.11.07
CN 1394607 A, 2003.02.05
CN 102231988 A, 2011.11.02
DE 102009006594 A1, 2010.08.05

审查员 汤明秀

权利要求书2页 说明书9页

(54) 发明名称

含有伯鲁酶的口腔分散片和由此生产的药物组合物

(57) 摘要

本发明涉及口腔分散片,其特征在于所述口腔分散片包含伯鲁酶。本发明还涉及含有此种口腔分散片在水或其它饮品中的溶液的液体药物组合物。本发明涉及含有此种口腔分散片或溶液或者由此种口腔分散片或溶液组成的药物。特别地,本发明涉及适合用于治疗消化问题尤其是胰腺外分泌功能不全的此种药物。特别地,所述药物适合用于治疗胰纤维性囊肿病患者的胰腺外分泌功能不全,并且,适合用于治疗儿科患者的胰腺外分泌功能不全。

1. 一种口腔分散片,其特征在于,所述口腔分散片包含伯鲁酶;
其中,所述伯鲁酶不是化学改性的或者是以非晶型形式存在;
其中,所述口腔分散片的制备方法包括步骤:提供含有伯鲁酶和赋形剂的水溶液,将水溶液填充入模具中,冷冻模具中的水溶液,和冷冻干燥模具中的水溶液。
2. 根据权利要求1所述的口腔分散片,其特征在于,所述口腔分散片包含冻干产物。
3. 根据权利要求2所述的口腔分散片,其特征在于,所述口腔分散片包含伯鲁酶组合物的冻干产物。
4. 根据权利要求2所述的口腔分散片,其特征在于,所述口腔分散片包含伯鲁酶水溶液的冻干产物。
5. 根据权利要求4所述的口腔分散片,其特征在于,所述口腔分散片包含伯鲁酶水溶液的冻干产物,所述冻干产物已经在0℃或更低温度经过冷冻干燥。
6. 根据权利要求1所述的口腔分散片,其特征在于,所述口腔分散片不含起泡剂,也不含崩解剂。
7. 根据权利要求1所述的口腔分散片,其特征在于,所述口腔分散片包含选自粘合剂和结构形成赋形剂的至少一种赋形剂。
8. 根据权利要求7所述的口腔分散片,其特征在于,所述口腔分散片包含伯鲁酶,粘合剂,结构形成赋形剂,和用于调节pH的酸或碱,和/或,分别改善崩解或溶解性能的表面活性剂。
9. 根据权利要求8所述的口腔分散片,其特征在于,所述口腔分散片含有伯鲁酶、鱼胶、甘露醇和氢氧化钠。
10. 根据权利要求9所述的口腔分散片,其特征在于,所述口腔分散片由伯鲁酶、鱼胶、甘露醇、氢氧化钠和残余水组成。
11. 根据权利要求1至10任一项所述的口腔分散片,其特征在于,以200 μ l泡罩为例,所述口腔分散片含有0.1至20mg的伯鲁酶。
12. 根据权利要求11所述的口腔分散片,其特征在于,以200 μ l泡罩为例,所述口腔分散片含有0.5至10mg的伯鲁酶。
13. 根据权利要求11所述的口腔分散片,其特征在于,以200 μ l泡罩为例,所述口腔分散片含有1至5mg的伯鲁酶。
14. 根据权利要求1至10任一项所述的口腔分散片,其特征在于,以1200 μ l泡罩为例,所述口腔分散片含有5至25mg的伯鲁酶蛋白质。
15. 一种包含伯鲁酶的液体药物组合物,其特征在于,所述液体药物组合物通过将权利要求1至14任一项所述的口腔分散片引入至液体中来制备,其特征在于,所述口腔分散片包含至少一种粘合剂。
16. 根据权利要求15所述的液体药物组合物,其特征在于,所述液体药物组合物通过将权利要求1至14任一项所述的口腔分散片引入至饮品中来制备。
17. 根据权利要求15或16所述的液体药物组合物,其特征在于,所述液体药物组合物是溶液、悬浮液或乳状液。
18. 一种用于预防和/或治疗脂肪酶缺乏症的药品,包括权利要求1至14任一项所述的口腔分散片或者权利要求15至17任一项所述的液体药物组合物。

19. 根据权利要求18所述的药品,用于预防和/或治疗消化疾病。

20. 根据权利要求18或19所述的药品,用于预防和/或治疗胰纤维性囊肿病患者的胰腺外分泌功能不全以及用于治疗儿科患者的胰腺外分泌功能不全。

21. 一种生产权利要求1至14任一项所述的口腔分散片的方法,包括步骤:

- 提供含有伯鲁酶和赋形剂的水溶液,
- 将水溶液填充入模具中,
- 冷冻模具中的水溶液,
- 冷冻干燥模具中的水溶液。

含有伯鲁酶的口腔分散片和由此生产的药物组合物

技术领域

[0001] 本发明涉及口腔分散片(oro-dispersible tablet),其特征在于它包含伯鲁酶(burlulipase)。本发明还涉及含有此种口腔分散片在水或其它饮品中的溶液的液体药物组合物。本发明涉及含有此种口腔分散片或溶液或者由此种口腔分散片或溶液组成的药品。特别地,本发明涉及适合用于治疗消化问题尤其是胰腺外分泌功能不全的此种药品。特别地,它们适合用于治疗胰纤维性囊肿病患者的胰腺外分泌功能不全,并且,适合用于治疗儿科患者的胰腺外分泌功能不全。

背景技术

[0002] 胰腺外分泌功能不全是一种胰腺酶形成不足的疾病,其结果是食物不能再被充分消化。这种疾病可能是因为慢性胰腺炎或胰腺癌中胰腺组织受损而患病,但是,若归因于遗传性疾病(诸如胰纤维性囊肿病(mucoviscidosis)),也可能是先天性的。胰腺外分泌功能不全导致多种消化问题,诸如脂肪泻(脂肪便),一般通过随餐施用消化酶(酶替代疗法)来进行治疗。

[0003] 胰纤维性囊肿病是常染色体隐性遗传性代谢疾病,其中外分泌腺的全部分泌物的组成发生改变。由此,细胞盐水运输被破坏,尤其是,胰腺形成的消化液比平常更粘并阻塞腺体排泄管。积累的消化液引起刺激并最终造成对胰腺的损伤。

[0004] 在酶替代的情况下,以所谓“胰酶”(pancreatin)的形式经口施用从猪胰腺得到的产物。胰酶是多级加工生产的固体,包括猪胰腺脱脂和去除其中的纤维。它是棕色的粉末,除了所期望的主要成分脂肪酶、蛋白酶和淀粉酶之外,还含有大量猪胰腺残留物。在欧洲药典(Ph.Eur.)中,将胰酶描述为“胰粉”(胰腺粉),在美国药典(USP)中描述为“胰酶”或“胰脂酶”。胰酶给药的常用形式分别是包衣片剂、微片、微糖衣药丸、胶囊、粉末和颗粒或丸剂,优选地,具有抗胃液膜包衣,因为胰酶(尤其是胰酶脂肪酶)在酸性胃液中是不稳定的。

[0005] 然而,采用胰酶的治疗具有缺点。一方面,胰酶含有大比例的来自胰腺的非活性成分。因此,活性相对低,为了实现有效治疗必须服用大量胰酶。取决于剂型,必须服用大量胶囊或药片;在个别情况下,每餐会达到8-15个药片或胶囊。这是令人不快的,经常带来依从性问题。另一方面,胰酶含有源自猪胰的不同数量的病毒和微生物杂质。鉴于对牛海绵状脑病的探讨,药品中来自哺乳动物的生物杂质越来越受到审批机关的重视。因此,对由动物组织生产的药品的审批越来越成问题。更成问题的是将胰酶施用于婴幼儿和少年儿童。通常,他们不能吞服胶囊。因此,要将含有例如胰腺酶制剂的胶囊打开并将其中含有的抗胃液包衣多微粒单元分散到或分散进食物中。在这种口服摄入的情况下,功能性抗胃液包衣的完整性会被咀嚼破坏,酶会在错误的地方(尤其是在经过胃之前)释放、变性并因此致使无效。此外,胰酶不能以液体形式给药,这同样也是在儿科应用的障碍。

[0006] 此外,蛋白酶和淀粉酶(它们经常存在于胰酶产品中)在一些治疗中是不受欢迎的:淀粉酶含量对于患胰纤维性囊肿病的孩子而言是不受欢迎的,蛋白酶在急性胰腺炎患者或慢性胰腺炎的活跃期是禁忌的(参加美国专利第5,645,832号)。因此,脂肪酶作为单一

蛋白质的可用性将是有利的。

[0007] 使用除胰脂酶之外的脂肪酶已经被建议过多次。尤其是,针对该目的已经公开了微生物产生的脂肪酶。DE 1 642 654 A1公开了通过真菌少根根霉 (*Rhizopus arrhizus*) 发酵来制备脂肪酶,并从母液中回收脂肪酶。将脂肪酶用作治疗胰腺功能不全及类似疾病的药品同样也被建议。EP 387 945 A描述了将相同的脂肪酶与胰酶联合使用用于治疗胰腺功能不全。美国专利第5,489,530号和美国专利第5,645,832号公开了细菌脂肪酶,并考虑将它们用作治疗胰腺功能不全的药品。

[0008] US 2006/121017 A1公开了含有细菌脂肪酶、蛋白酶和淀粉酶的组合物。脂肪酶可来源于假单胞菌 (*Pseudomonas*) 属或伯克霍尔德利亚 (*Burkholderia*) 属或者来源于洋葱伯克霍尔德菌 (*Burkholderia cepacia*) 种。WO 2010/025126 A1公开了具有相同成分的速崩片,它另外还含有泡腾性添加剂。该速崩片快速溶解于口腔。通过结晶化或交联来提供脂肪酶的稳定性。公开了将来自伯克霍尔德利亚 (*Burkholderia*) 属的脂肪酶的交联脂肪酶晶体与特定蛋白酶和特定淀粉酶混合使用。

[0009] 最后,WO 2010/085975 A1公开了用于治疗消化疾病(尤其是胰腺炎和胰纤维性囊肿病)的伯鲁酶液体制剂。该脂肪酶是通过发酵并从培养上清回收脂肪酶从而从伯克霍尔德利亚 (*Burkholderia*) 属、假单胞菌 (*Pseudomonas*) 属或从植物伯克霍尔德氏菌 (*Burkholderia plantarii*) 种获得的。

[0010] 然而,伯鲁酶具有缺点,到目前为止,这些缺点已经妨碍了它在药品中的实际应用。它在液体溶液中是热不稳定的,因此这样的溶液不能在室温储存,这是不利的。片剂和颗粒剂制剂通常伴随着相当大的活性损失(未公布数据)。在压片过程中,通常20%至70%的伯鲁酶失活。这不仅会导致脂肪酶活性减小,还会导致不同批次中活性成分含量的不可接受的偏差。

[0011] 与胰酶形成对比,采用伯鲁酶可以提供只有单一一种消化酶的药品。此外,伯鲁酶的比活性(specific activity)非常高,所以只需给药小量的物质。伯鲁酶稳定性和活性的pH范围是pH 4至pH 9,因此分别克服了对猪脂肪酶或猪胰酶(它们在胃里会失活)的稳定性和活性的限制。在有限的时间内,在远低于pH 4的pH值条件下,伯鲁酶也能够承受应力。这意味着细菌脂肪酶的解脂作用能够以比市场上常见治疗消化疾病的产品更大的效果应用在胃肠道。与胰酶相反,伯鲁酶在胃液pH值条件下能基本稳定一段时间,这一事实使它适合于生产经口给药的制剂。

[0012] 发明目的

[0013] 本发明的目的是提供含有伯鲁酶的药品。该药品目的在于解决或减轻伯鲁酶的上述问题。尤其是,该药品可在不会有高的活性损失的情况下被生产。此外,提供能够储存但不会有高的活性损失的药品也是本发明的目的。此外,该药品应按精确限定的剂量来生产。此外,提供了一种方法,该方法能够生产此种药品,但不会在生产过程中出现所使用的伯鲁酶活性极大降低。此外,该药品应能够制备伯鲁酶的液体制剂,其中伯鲁酶的活性与最初用于制备药品的伯鲁酶活性相比仅稍有降低或没有降低。该药品目的在于能够将伯鲁酶以液体制剂进行给药。因此,提供液体药物组合物也是本发明的目的,该液体药物组合物可用于儿科,和/或,适合用于治疗胰纤维性囊肿病,和/或,适合于在人工喂食中经管给药。

发明内容

[0014] 口腔分散片

[0015] 本发明的一方面是口腔分散片,其特征在于,它含有伯鲁酶。伯鲁酶(国际非专利商品名,INN)是细菌种植物伯克霍尔德氏菌(*Burkholderia plantarii*)的脂肪酶。伯鲁酶是甘油三酯水解酶(triacylglycerol hydrolase)(EC 3.1.1.3),具有与植物伯克霍尔德氏菌(*Burkholderia plantarii*)和荚壳伯克霍尔德氏菌(*Burkholderia glumae*)产生的脂肪酶相应的氨基酸序列。伯鲁酶通过传统的发酵工艺来生产,其中,植物伯克霍尔德氏菌(非重组、革兰氏阴性细菌)用作生产菌株。纯的伯鲁酶能具有超过3,500u/mg(每毫克蛋白质的三丁酸甘油酯单位)的比活性。由于这种高的解脂活性,伯鲁酶特别适合于辅助健康者和病人的消化功能。伯鲁酶能够以非常高浓度具有高活性而获得,以便只需要施用少量物质(即小质量或小溶液体积)。由WO 2010/085975A1可知伯鲁酶液体制剂治疗消化疾病的适宜性。

[0016] 制备伯鲁酶固体形式制剂通常伴随着伯鲁酶活性的高损失。通常,使用的伯鲁酶只有大约60%的原始活性保留在片剂中。活性损失程度也取决于工艺条件。同时,伯鲁酶似乎对片剂中使用的一些赋形剂是敏感的。然而,出乎预料地,可以证实,生产含有伯鲁酶的口腔分散片是可能的,生产该口腔分散片可能几乎没有伯鲁酶活性损失。口腔分散片能够容易地生产并可在室温下在药品通常周期内储存。甚至在储存几年时,其中含有的伯鲁酶的活性仅降低至药学上可接受的程度。

[0017] 此外,通过将口腔分散片与液体(例如,水、饮品等)简单结合并可选地进行搅拌,根据本发明的口腔分散片就可以简单且快速的制备溶液、乳状液或悬浮液。因此,口腔分散片允许提供液体药品,而不需要在储存期间冷却该制剂。另一方面,伯鲁酶液体制剂是不稳定的,只能以冷却液的形式来销售,这就存在了不间断冷链涉及的所有问题。在本文中,口腔分散片能够成功地用来避免对液体制剂进行储存。包装也比液体的情况更简单。

[0018] 根据欧洲药典第8版(Ph.Eur.)第1卷-总则,专题组,口腔分散片需要最多三分钟的崩解时间(在水中)。本文描述的口腔分散片在20℃不超过2分钟可溶于水中。然而,当搅拌时,它们通常在几秒之内溶解,通常不超过10秒,通常是2至5秒。

[0019] 优选的是,本文描述的口腔分散片含有冻干产物。特别优选地,它含有含伯鲁酶组合物的冻干产物。此种冻干产物可通过冷冻干燥由溶液、乳状液或悬浮液来制备。可选的制备方法例如是喷雾干燥、真空干燥或喷雾冷冻干燥。采用冷冻干燥或喷雾冷冻干燥,可在低温、温和地进行制备。冻干产物优选由溶液来制备。溶液会产生非常均匀并多孔的冻干产物,其可快速溶于液体。特别优选的是根据本发明的口腔分散片,其含有伯鲁酶水溶液的冻干产物。此种溶液产生冻干产物,活性成分非常均匀的分布在其中。此外,冷冻干燥过程的温度优选是0℃或更低。在这种温度,伯鲁酶是稳定的。尤其优选的是,根据本发明的口腔分散片含有伯鲁酶水溶液的冻干产物,它已经在0℃或更低的温度经过冷冻干燥。伯鲁酶的溶液、乳状液或悬浮液最优选在进行冷冻干燥之前通过液态空气冷却。快速冷却产生均质冻块。在冷冻干燥过程中,使用了比压制传统片剂更少的赋形剂,并且,必需的赋形剂以失活方式不对或几乎不对伯鲁酶起作用。最优选的是使用伯鲁酶溶液制备冻干产物,例如在表达伯鲁酶并处理培养上清液之后形成。然后,这些溶液与赋形剂混合并冻干。特别优选地,口腔分散片由本文描述的冻干产物组成。

[0020] 在生产根据本发明的口腔分散片的过程中,伯鲁酶出乎预料地不是或几乎不是失活的。此外,口腔分散片在室温储存时出乎意料地稳定。因此,伯鲁酶的人工稳定也能够被免掉。结晶伯鲁酶的使用变得不必要了。也不再需要交联伯鲁酶。这都在稳定脂肪酶的文献中被提出(参见,例如,WO 1010/025126,第[033]段)。然而,结晶化是复杂的、不易重现的过程,同样地,交联是复杂的并且经常导致伯鲁酶部分失活。因此,优选地,根据本发明的口腔分散片特征在于其中含有的伯鲁酶不是化学改性的。此外,优选地,其特征在于其中含有的伯鲁酶不以晶体形式存在,即它是非晶形的。特别优选地,伯鲁酶不是化学改性的并且以非晶型形式存在。根据本发明的口腔分散片优选含有0.01% (重量)至90% (重量)的伯鲁酶,更优选0.1% (重量)至40% (重量),特别优选1% (重量)至30% (重量),且最优选2% (重量)至20% (重量)。除非另有说明,本文给出的所有百分比是参考根据卡尔·费休法测定的无残余水分的口腔分散片总质量。

[0021] 由于通过压力的作用能够使伯鲁酶失活,所以应当尽可能避免压力增加。因此,对于根据本发明的口腔分散片,根据本发明的生产方法是优选的,其中免掉了压制过程。对于根据本发明的口腔分散片,特别优选的是根据本发明的生产方法,其中免掉了用于压紧或压实口腔分散片的任何机械压力冲击。

[0022] 除了伯鲁酶之外,根据本发明的口腔分散片还含有赋形剂。就本申请而言,赋形剂是指通常用于药物组合物的所有辅助物质。就本申请而言,活性物质(尤其是酶)并不是赋形剂。赋形剂例如列举于“美国制药协会”的“药用辅料手册”。特别适合于根据本发明的口腔分散片的赋形剂例如列举于EP 1 804 764B1第[0019]段。根据本发明的口腔分散片优选含有10% (重量)至99.99% (重量)的赋形剂,更优选60% (重量)至99.9% (重量),特别优选70% (重量)至99% (重量),且最优选80% (重量)至98% (重量)。

[0023] 根据本发明的口腔分散片优选除伯鲁酶之外还含有至少一种粘合剂。原则上,所有已知的粘合剂都是合适的。然而,优选地,粘合剂选自如下物质构成的组:明胶、水解明胶、聚乙烯吡咯烷酮(例如,**Kollidon**[®])、纤维素醚和预糊化淀粉。明胶是特别优选的,并且,鱼胶是最优选的。尤其是,它可以是未被改变的天然鱼胶、非胶凝鱼胶、水解鱼胶或喷雾干燥鱼胶。粘合剂可以以上述给出的赋形剂的量存在。优选地,根据本发明的口腔分散片含有选自粘合剂和结构形成赋形剂(structure-forming excipient)中的至少一种赋形剂。

[0024] 原则上,所有已知的填料和结构形成赋形剂都是合适的。优选地,这些选自如下物质构成的组:糖醇、糖、纤维素粉、硫酸钙和微晶纤维素。糖醇和糖是优选的,甘露醇是最优选的。结构形成赋形剂可以以上述给出的赋形剂的量存在。

[0025] 优选地,根据本发明的口腔分散片含有0.01% (重量)至90% (重量)的伯鲁酶、5% (重量)至90% (重量)的粘合剂和5% (重量)至90% (重量)的结构形成赋形剂。更优选地,根据本发明的口腔分散片含有0.1% (重量)至40% (重量)的伯鲁酶、20% (重量)至80% (重量)的粘合剂和20% (重量)至80% (重量)的结构形成赋形剂。特别优选地,根据本发明的口腔分散片含有1% (重量)至30% (重量)的伯鲁酶、25% (重量)至55% (重量)的粘合剂和20% (重量)至50% (重量)的结构形成赋形剂。最优选地,根据本发明的口腔分散片含有2% (重量)至20% (重量)的伯鲁酶、30% (重量)至50% (重量)的粘合剂和25% (重量)至45% (重量)的结构形成赋形剂。

[0026] 此外,根据本发明的口腔分散片可含有选自如下物质构成的组的赋形剂:防腐剂、

稳定剂、润湿剂、乳化剂、助溶剂、调节渗透压的盐、崩解剂、起泡剂 (effervescent additive) 和 pH 缓冲剂。优选地, 根据本发明的口腔分散片含有如下物质或者由如下物质组成: 伯鲁酶、粘合剂、结构形成赋形剂、乳化剂和可选地用于调节 pH 值的酸或碱。更优选地, 根据本发明的口腔分散片含有如下物质或者由如下物质组成: 伯鲁酶、粘合剂、结构形成赋形剂和可选地用于调节 pH 的酸或碱。最优选地, 根据本发明的口腔分散片含有如下物质或者由如下物质组成: 伯鲁酶、鱼胶、甘露醇和氢氧化钠。同样特别优选地, 根据本发明的口腔分散片由伯鲁酶、鱼胶、甘露醇和柠檬酸组成。同样特别优选地, 根据本发明的口腔分散片由伯鲁酶、鱼胶、甘露醇和泊洛沙姆组成。同样特别优选地, 根据本发明的口腔分散片由伯鲁酶、鱼胶、甘露醇和聚山梨酯组成。

[0027] 除了所有其它成分之外, 本文公开的根据本发明的口腔分散片还可含有残余量的水。口腔分散片中残余水的量优选是 10% (重量) 或更低, 更优选 7% (重量) 或更低, 且最优选 5% (重量) 或更低。另外, 优选的是残余水的量是 0.1% 至 10% (重量), 优选 0.5% 至 6% (重量), 且更优选 1% 至 5% (重量)。残余水的量分别参考口腔分散片的总质量。

[0028] 优选考虑的是根据本发明的口腔分散片, 其含伯鲁酶、鱼胶、甘露醇、氢氧化钠和残余量水。尤其优选的是根据本发明的口腔分散片, 其由伯鲁酶、鱼胶、甘露醇、氢氧化钠和残余量水组成。如果酸或碱用于调节 pH 值, 那么“口腔分散片含有该酸或碱”的表述应当也涉及这种情况: 其中, 部分的酸或碱被口腔分散片的其它成分中和, 并且因此以其盐的形式存在。

[0029] 优选的赋形剂在口腔分散片储存过程中不会或基本上不会损害伯鲁酶的稳定性。这同样适用于冷冻干燥过程中的液体组合物 (其是冻干的) 和准备进行冷冻干燥的液体组合物。然而, 它们不能在高于大约 10°C 长时间储存, 并且需要被冷却 (如果有必要的话), 因为如不这样, 它们会部分失活。然而, 这一般不归因于所述赋形剂的影响。这在某种程度上是伯鲁酶的性质。

[0030] 此外, 根据本发明的口腔分散片可包含稳定剂。它们可以是这样的稳定剂: 所述稳定剂在口腔分散片本身中稳定伯鲁酶。此外, 它们也可以是这样的稳定剂: 所述稳定剂在用于通过冷冻干燥制备口腔分散片的液体组合物中稳定伯鲁酶。它们也可以是这样的稳定剂: 在由口腔分散片通过将其溶解、乳化或悬浮而制备得到的液体药品中稳定伯鲁酶 (详见下文)。最后, 它们也可以是这样的稳定剂: 摄入之后在体内 (尤其是在胃肠道中) 稳定伯鲁酶。稳定剂优选自如下物质构成的组: 盐、有机酸、氨基酸、洗涤剂、糖、油或粘度调节剂。特别优选的是根据本发明的口腔分散片, 其含有氯化钙作为稳定剂。

[0031] 除伯鲁酶之外, 根据本发明的口腔分散片还可含有其它的活性成分。

[0032] 伯鲁酶对一些起泡剂和崩解剂是敏感的。由于起泡剂产生的气泡界面处高能界面现象, 伯鲁酶会失活。因此, 口腔分散片优选如本文所述, 其不含起泡剂。还优选的是不含崩解剂的口腔分散片。最优选的是既不含起泡剂也不含崩解剂的口腔分散片。

[0033] 如本文所述的口腔分散片优选含有 0.1 至 20mg 的伯鲁酶蛋白质, 更优选含有 0.5 至 10mg 且特别优选 1 至 5mg。于此, 伯鲁酶的量当然依赖于其活性和具体治疗需要的剂量。因此, 也可以使用低于 0.1mg 伯鲁酶的量或多于 20mg 伯鲁酶的量。

[0034] 如本文所述根据本发明的口腔分散片可含有除伯鲁酶之外的其它酶, 尤其是其它消化酶。特别地, 将选自蛋白酶和淀粉酶的酶认为是消化酶。本发明还涉及含有蛋白酶和淀

粉酶的口腔分散片。然而,不再含有其它酶的口腔分散片是优选的。这样的药物形式适合于治疗疾病,其中其它酶(诸如蛋白酶和淀粉酶)的存在是不合需要的。例如,蛋白酶在急性胰腺炎或慢性胰腺炎的活跃期是禁服的。淀粉酶在胰纤维性囊肿病中是特别不利的。

[0035] 由口腔分散片制备的液体药物组合物

[0036] 本发明的另一方面是包含伯鲁酶的液体药物组合物,其特征在于,它是将如本文所述根据本发明的口腔分散片引入液体中而制备得到的。因此,口腔分散片按照与使用 **Alka-Seltzer[®]** 相同的方法生产和服用。这种类型的液体药物组合物具有优点:它易于给药,特别是向儿童给药。根据本发明的液体药物组合物可以方便给药、使伯鲁酶均匀分散在食物中并且可以应用于人工喂食(经管给药)。根据本发明的液体药物组合物优选通过将根据本发明的口腔分散片引入饮品中来进行制备。饮品例如是水、果汁(诸如橘子汁)、奶或诸如此类。根据本发明的液体药物组合物可以是溶液、悬浮液或乳状液。溶液是优选的。水溶液是最优选的,并且其中,饮用水的溶液是优选的。

[0037] 在液体药物组合物中,伯鲁酶优选以0.0002mg/ml至50mg/ml的浓度、更优选0.002mg/ml至5mg/ml的浓度且特别优选0.001mg/ml至2mg/ml的浓度存在。至于伯鲁酶,该数据是基于伯鲁酶蛋白质。伯鲁酶通常与糖(例如6-脱氧-塔拉内糖(6-deoxy-talane))联合存在,然而在测定伯鲁酶含量时对糖不作考虑。这应适用于本文中给出的与伯鲁酶有关的所有数量。

[0038] 当然,根据本发明的口腔分散片也可以采用经口然后非常短时间内溶于口腔的方式来施用。然而,作为根据本发明的液体药物组合物来施用是优选的。只不过根据本发明的口腔分散片允许提供含伯鲁酶的液体药物组合物,因为它们解决了三个问题,迄今为止这三个问题阻碍了伯鲁酶作为药品的广泛应用。它们容易制备并且不会有伯鲁酶活性的大的损失。它们能够长期储存,不会有伯鲁酶活性的高的损失,并且,在摄入之前几秒内采用简单方法就能将它们转变为液体药物形式。这也是在基本上没有活性损失的情况下发生的。

[0039] 根据本发明的液体药物组合物优选是预防和/或治疗消化问题或者预防和/或治疗疾病(其中消化问题起着作用)的药品。优选地,开始进餐之后,优选在大约1/4的食物被吃掉之后,开始饮用饮品。

[0040] 生产口腔分散片的方法

[0041] 本发明的另一方面是如本文所述根据本发明的口腔分散片的生产方法,包括步骤:

[0042] -提供含有伯鲁酶和赋形剂的水溶液、乳状液或悬浮液,

[0043] -将水溶液、乳状液或悬浮液填充入模具中,

[0044] -冷冻模具中的水溶液、乳状液或悬浮液,

[0045] -冷冻干燥模具中的水溶液、乳状液或悬浮液。

[0046] 相比于用于制备冻干产物的溶液、乳状液或悬浮液,口腔分散片中伯鲁酶活性的回收率通常大于90%。上述方法是优选的,其中,用于生产口腔分散片的水溶液、乳状液或悬浮液中伯鲁酶活性的至少90%、更优选95%且最优选98%在口腔分散片中得到回收。优选使用溶液。

[0047] 对于实施该方法,用于生产根据本发明的口腔分散片的本文所述的所有溶液、乳状液或悬浮液是合适的。此外,这些溶液、乳状液或悬浮液可以含有针对口腔分散片所描述

的所有成分,尤其是赋形剂。此外,可以使用本文所述的所有方法步骤和工艺条件,而不限于冷冻和冷冻干燥。作为一种形式,优选使用泡罩,其用于冷冻干燥。这样的泡罩例如描述于US 2002/112449A中。

[0048] 药品

[0049] 本发明的另一方面是预防或治疗脂肪酶缺乏症的药品,包含根据本发明的口腔分散片或根据本发明的液体药品。优选地,它是预防或治疗成年人、少年儿童和婴幼儿消化问题的药品。优选地,它是治疗少年儿童和婴幼儿的药品。还优选地,它是治疗尤其是胰腺炎引起的消化疾病和发生在胰纤维性囊肿病中的消化疾病的药品。特别优选地,它是预防和/或治疗胰腺疾病(诸如胰腺炎,尤其是胰腺外分泌功能不全)和胰纤维性囊肿病相关胰腺疾病(诸如胰腺炎,尤其是胰腺外分泌功能不全)的药品。

实施例

[0050] 试剂/赋形剂

[0051] **Avicel**[®]PH-101:FMC公司的微晶纤维素;

[0052] Emcompress:德国罗森堡(Rosenberg)JRS制药公司(JRS Pharma)的二水合磷酸氢钙;

[0053] **Kollidon**[®]CL:德国路德维希港(Ludwigshafen)巴斯夫股份公司(BASF SE)的聚乙烯吡咯烷酮;

[0054] **Aerosil**[®]:德国埃森(Essen)赢创工业公司(Evonik Industries AG)的高热硅酸(pyrogenic silicic acid)。

[0055] 分析方法

[0056] 除非另有说明,根据文献Erlanson,Ch.&Borgström,B:“Tributyryne as a Substrate for Determination of Lipase Activity of Pancreatic Juice and Small Intestinal Content”;Scand.J.Gastroent.5,293-295(1970),采用所谓的三丁酸甘油酯实验(tributyryne assay)来对解脂活性进行分析测定。由所谓的三丁酸甘油酯实验测定的解脂活性是以TBU单位来同义表示的(TBU u.有时候缩写为TBU),其中,拼写(有/没有缩写的句点、有/没有连字符以及有/没有空格)有时候在科技文献中的差别很大。其中,1单位的酶活性(1酶单位)对应于每分钟1μmol底物的物质转化。

[0057] 给出的值是标准化值,其基于伯鲁酶的蛋白质含量。根据卡尔·费休法测定残余水含量。在此,甲酰胺可选地用作增溶剂。

[0058] 根据欧洲药典的相关方法-Ph.Eur.“2.9.8片剂破碎强度”(“2.9.8Breaking strength of tablets”),采用索铈格(Schleuniger)6D型破碎强度试验仪进行破碎强度的分析测定。

[0059] 实施例1:制备口腔分散片制备冻干溶液

[0060] 将26.11份水、5份鱼胶和4份甘露醇混合并搅拌加热至60℃±2℃。将溶液冷却至8℃±2℃,通过加入3%(重量)氢氧化钠水溶液将得到的溶液的pH值调至7.75±0.25。为此,需要1.44份苏打碱液(soda lye)。然后,加入63.45份伯鲁酶溶液,混匀。伯鲁酶溶液的伯鲁酶浓度是23.64mg蛋白质/ml。

[0061] 冷冻干燥

[0062] 将由此制备的200mg溶液分别引入至泡罩 (blister) 的每个囊袋 (pocket) 中。囊袋具有直径11.50mm、高度2.50mm的药片的形状。然后,将填满了溶液的泡罩在3至4分钟内冷却至-80℃。然后,将冷冻产物在0℃干燥大约9小时直至水分含量小于5% (重量)。由此生产的药片含有3mg伯鲁酶蛋白质。将药片溶于水之后,伯鲁酶活性的回收率是最初使用的伯鲁酶溶液活性的98.7%。以这样的回收率,基本上可以认为损失只是因为伯鲁酶附着在设备上而产生的,伯鲁酶实际上没有分解或失活。口腔分散片显示令人满意的视觉效果。18.8℃、搅拌条件下,它在10秒内溶解于100ml水中,无残留物。

[0063] 实施例2:储存稳定性试验

[0064] 将生产的口腔分散片泡罩在40℃、75%空气湿度条件下储存3个月。将药片溶于水之后,伯鲁酶活性回收率是最初使用的伯鲁酶溶液活性的96.1%。室温储存超过36个月,显示伯鲁酶活性没有变化。这些数值表明生产的口腔分散片在储存时足够稳定,可用作药品。

[0065] 实施例3:制备液体药品

[0066] 将泡罩一个囊袋的药片放置在100ml **Evian®** 水中。不断搅拌,药片在2秒内溶解,无残留物。

[0067] 实施例4:比较例采用传统压片方法生产含伯鲁酶的片剂 (内部生产的冻干的冷冻干燥产物)

[0068] 在本实施例中,根据文献Demeester,J.et al.:“XI.Microbial Lipases (F.I.P)”;*Drugs and the pharmaceutical sciences*:84,Pharmaceutical enzymes,379-382 (1997),采用国际制药联合会 (Fédération Internationale Pharmaceutique,FIP) 的相关方法进行解脂活性的分析测定。采用该方法测定的解脂活性以FIP单位 (FIP u.) 来表示,其中,符号 (有/没有缩写的句点、有/没有连字符以及有/没有空格) 有时候在科技文献中的差别很大。

[0069] 将组分1) 至6) 在左勒 (Zoller) 自由下落搅拌机中混合10分钟。加入组分7) 之后,混合物最后再混合5分钟。

1)	伯鲁酶冻干产物	11.02 g
	(解脂活性: 3660 FIP u./mg)	
2)	Avicel® PH-101	38.77 g
3)	Emcompress®	42.01 g
[0070] 4)	滑石 Ph. Eur.	4.67 g
5)	Kollidon® CL	1.75 g
6)	Aerosil®	0.78 g
7)	硬脂酸镁 Ph. Eur.	1.00 g
	总质量	100.00 g

[0071] 将得到的混合物 (其已准备好进行压制) 压成片剂,平均质量是135.6mg。为了该目

的,使用了配备有7.0mm冲具(糖果形(dragée-shaped))的柯尔施EK0型偏心压片机(购自德国柏林柯尔施公司(KORSCH AG))。压制压力是21kN。药片的平均高度是3.46mm,药片的平均的破碎强度是157N。

[0072] 使用的伯鲁酶冻干产物(活性成分)具有3660FIP u./mg的解脂比活性。由于使用了11.02g,所以使用了总解脂活性是大约4033万FIP u.的伯鲁酶总量。由于使用的组分的总质量是100g,所以用于压制的混合物组分的总质量计算得到的比活性是403.3FIP u./mg。混合之后,在准备压制的物质中测量到335FIP u./mg的解脂比活性。因此,单独由混合造成的解脂活性损失是16.9%。终产品,即压制片,仅具有244FIP u./mg的解脂比活性。因此,还有27.2%(相比于准备压制的物质的解脂比活性335FIP u./mg)的解脂活性损失是压制造成的。因此,由于将伯鲁酶冻干产物加工为药片而造成的解脂活性总损失是39.5%(由403.3FIP u./mg降低至244FIP u./mg)。由于在生产过程中伯鲁酶通常最初以液体溶液而得到,因此还有冻干造成的额外的活性损失。

[0073] 因此,采用混合和压制的片剂传统生产中,伯鲁酶活性的回收率仅是最初使用的伯鲁酶冻干产物活性的60.5%。于此相比,根据本发明的口腔分散片的生产中,伯鲁酶活性的回收率是最初使用的伯鲁酶溶液活性的98.7%。