



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102802617 B

(45) 授权公告日 2016. 05. 11

(21) 申请号 201080064175. 9

A61K 9/64(2006. 01)

(22) 申请日 2010. 12. 17

(56) 对比文件

(30) 优先权数据

61/287988 2009. 12. 18 US

CN 1270529 A, 2000. 10. 18,

CN 1270529 A, 2000. 10. 18,

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2012. 08. 17

审查员 李友

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2010/061135 2010. 12. 17

(87) PCT国际申请的公布数据

W02011/075691 EN 2011. 06. 23

(73) 专利权人 埃克索多斯生命科学有限合伙公
司

地址 美国北卡罗来纳州

(72) 发明人 H. J. 莱顿 C. J. 弗兰加基斯

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公
司 72001

代理人 孔青 杨思捷

(51) Int. Cl.

A61K 47/42(2006. 01)

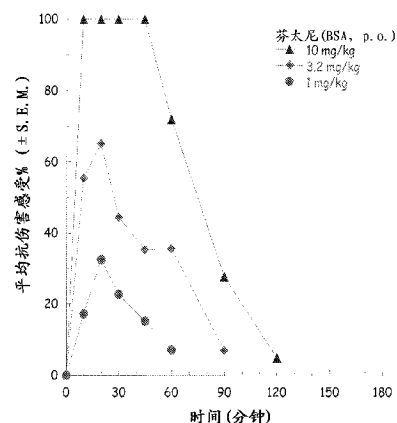
权利要求书3页 说明书19页 附图4页

(54) 发明名称

用于稳定的液体药物制剂的方法和组合物

(57) 摘要

本发明的特征在于包含药学活性化合物和蛋白质或水解蛋白的粉状组合物。具体地说,所述粉状组合物形成适于口服给予的稳定溶液剂或分散体,其中所述蛋白质或水解蛋白与药学活性化合物结合。本发明还提供将所述组合物给予例如患有吞咽困难的患者的方法;所述组合物的液体或半固体制剂;用于制备所述组合物的方法;以及包括所述组合物的药盒。



1. 一种粉状组合物,其包含:

(a) 药学活性化合物,其中所述化合物为亲脂或疏水的、为高度蛋白结合的且为口服可生物利用的,和

(b) 蛋白质或水解蛋白,其中所述蛋白质或水解蛋白为白蛋白且与药学活性化合物非共价结合,

其中所述组合物配制为用于口服给予,并且其中所述药学活性化合物和蛋白质或水解蛋白以 1:1 至 1:1,000 的比率存在。

2. 权利要求 1 的组合物,其中所述组合物包含 1%-30% (w/w) 药学活性化合物和 70%-99% (w/w) 蛋白质或水解蛋白。

3. 权利要求 1 的组合物,其中使所述组合物变性或部分变性。

4. 权利要求 1 的组合物,其中所述粉末的尺寸为 1 目到 100 目。

5. 权利要求 1 的组合物,其中所述药学活性化合物大于 500 Da。

6. 权利要求 1 的组合物,其中所述药学活性化合物是以下中的一种或多种:5-HT_{1A}受体激动剂、5-HT₂受体拮抗剂、 α -肾上腺素能受体激动剂、 α -肾上腺素能受体拮抗剂、 β -肾上腺素能受体激动剂、 β -肾上腺素能受体拮抗剂、乙酰胆碱酯酶抑制剂、麻醉剂、抗生素、抗胆碱能药、抗凝血药、抗惊厥药、抗抑郁药、抗糖尿病药、抗炎药、抗组胺药、抗精神病药、抗血小板药、抗病毒药、抗焦虑药、降胆固醇药、多巴胺激动剂、多巴胺拮抗剂、类二十烷酸抑制剂、糖皮质激素、离子通道阻断剂、单胺氧化酶 B 抑制剂、N-甲基 d-天冬氨酸受体拮抗剂、去甲肾上腺素重摄取抑制剂、前列腺素、质子泵抑制剂、肾素拮抗剂、5-羟色胺能药、血栓烷 A₂ 激动剂、曲坦类、血管扩张药或选自烟酸、肉碱、乙酰肉碱、辅酶 Q-10、普利醇、硫辛酸、维生素 E 和维生素 C 的营养制品。

7. 权利要求 6 的组合物,其中所述血管扩张药为血管紧张素受体拮抗剂或血管紧张素转化酶抑制剂;其中所述抗生素为抗真菌剂;其中所述抗炎药为甾体抗炎药;或其中所述抗抑郁药为三环类。

8. 权利要求 1 的组合物,其中所述白蛋白为牛血清白蛋白或人血清白蛋白。

9. 权利要求 1 的组合物,其还包含选自以下的一种或多种作用剂:吸收促进剂、选自对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、苯甲酸钠、苯甲酸丙酯、山梨酸钠、山梨酸钾和山梨酸钙的抗微生物剂、抗氧化剂、缓冲剂、着色剂、分散剂、矫味剂、选自乙二胺四乙酸和 4-羟基苯甲酸酯的防腐剂、增溶剂、稳定剂、掩味剂、粘度调节剂和维生素。

10. 权利要求 9 的组合物,其中所述吸收促进剂选自:脱乙酰壳多糖、A 型明胶和 B 型明胶。

11. 权利要求 9 的组合物,其中所述缓冲剂选自:柠檬酸、苹果酸、酒石酸、磷酸及其药学上可接受的盐。

12. 权利要求 11 的组合物,其中所述缓冲剂的量产生 pH 为 6-8 的分散体。

13. 权利要求 12 的组合物,其中所述 pH 为 6.8 到 7.2。

14. 权利要求 9 的组合物,其中所述分散剂选自:聚乙烯吡咯烷酮、烷基羟基纤维素、糊精、环糊精和多羟基醇。

15. 权利要求 9 的组合物,其中所述增溶剂选自:200 Da-1000 Da 聚乙二醇、山梨糖醇、二醇多元醇、一缩二丙二醇聚乙炔、聚羟基基甘油酯、辛酸酯、月桂酸酯、油酸酯、一乙基醚、

基于脱水山梨糖醇的非离子型表面活性剂、基于聚氧乙烯脱水山梨糖醇的表面活性剂、和生育酚聚乙二醇 1000 琥珀酸酯。

16. 权利要求 9 的组合物,其还包含乳化剂。

17. 权利要求 9 的组合物,其中所述稳定剂选自:甘油、季戊四醇和藻酸钠。

18. 权利要求 9 的组合物,其中所述矫味剂选自:L-天冬氨酰苯丙氨酸甲酯、甜叶菊糖精盐、环拉酸盐、乙酰舒泛钾、阿司帕坦、三氯半乳糖、甘草酸盐、葡萄糖、木糖、核糖、甘露糖、果糖、右旋糖、山梨糖醇、甘露醇、胸苷和应乐果甜蛋白。

19. 权利要求 9 的组合物,其中所述掩味剂选自:藻酸钠、黄原胶、角叉菜胶、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、微晶纤维素和羧甲基纤维素钠。

20. 权利要求 9 的组合物,其中所述粘度调节剂选自:明胶、藻酸、琼脂糖、琼脂、角叉菜胶、黄原胶、刺槐豆胶、瓜尔胶、西黄蓍胶、刺梧桐树胶、甲基纤维素、葡甘露聚糖、半乳甘露聚糖和 gulanman。

21. 权利要求 9 的组合物,其中所述粘度调节剂为天然树胶。

22. 一种液体或半固体制剂,其通过将权利要求 1-21 中任一项的粉状组合物与液体或半固体混合而制备,其中所述制剂用于口服给予。

23. 权利要求 22 的液体制剂,其中所述液体是水溶液。

24. 权利要求 23 的液体制剂,其中所述液体的 pH 介于 6 和 8 之间。

25. 权利要求 24 的液体制剂,其中所述液体的 pH 介于 6.8 和 7.2 之间。

26. 权利要求 22 的液体制剂,其中所述制剂的粘度为 1 cP 到 450 cP。

27. 权利要求 22 的液体制剂,其中所述制剂的粘度为 50,000 cP 到 200,000 cP。

28. 一种用于制备配制为用于口服给予的粉状组合物的方法,所述方法包括:

(a) 将蛋白质或水解蛋白在范围为 20°C -25°C 的第一温度下分散在水或水溶液中以形成蛋白质混合物,其中所述蛋白质或水解蛋白为白蛋白;

(b) 将有效量的药理学活性化合物加入所述蛋白质混合物中,其中所述化合物为亲脂或疏水的、是高度蛋白结合的且为口服可生物利用的;

(c) 在将所述化合物加入所述蛋白质混合物中之前或之后,将所述蛋白质混合物加热至范围为 25°C -37°C 的第二温度,其中所述蛋白质或水解蛋白的量超过所述化合物的有效量;

(d) 使所述混合物冷却至范围为 5°C -23°C 的第三温度;和

(e) 将所述混合物从水溶液中分离出来或冻干,得到粉状组合物; 其中所述药理学活性化合物和蛋白质或水解蛋白以 1:1 至 1:1,000 的比率存在。

29. 权利要求 28 的方法,其中所述白蛋白为牛血清白蛋白或人血清白蛋白。

30. 权利要求 28 的方法,其中所述水溶液是磷酸盐缓冲液。

31. 权利要求 30 的方法,其中所述缓冲液的 pH 介于 6 和 8 之间。

32. 权利要求 28 的方法,其中所述水溶液还包含选自以下的一种或多种作用剂:吸收促进剂、选自对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、苯甲酸钠、苯甲酸丙酯、山梨酸钠、山梨酸钾和山梨酸钙的抗微生物剂、抗氧化剂、缓冲剂、着色剂、分散剂、矫味剂、选自乙二胺四乙酸和 4-羟基苯甲酸酯的防腐剂、增溶剂、稳定剂、掩味剂、粘度调节剂和维生素。

33. 一种药盒,所述药盒包含:

(a) 粉状组合物,所述组合物包含:

i. 1%-30% (w/w) 的药学活性化合物,其中所述化合物为亲脂或疏水的、是高度蛋白结合的且为口服可生物利用的,和

ii. 70%-99% (w/w) 的蛋白质或水解蛋白,其中所述蛋白质或水解蛋白为白蛋白,且与药学活性化合物非共价结合;

(b) 液体,其中所述液体为水或水溶液;

(c) 有关将粉状组合物与液体混合形成溶液或分散体的说明书;和

(d) 有关将该溶液或分散体口服给予患者的说明书;

其中所述药学活性化合物和蛋白质或水解蛋白以 1:1 至 1:1,000 的比率存在。

34. 权利要求 33 的药盒,其中所述粉状组合物包含选自以下的药学活性化合物:5-HT_{1A}受体激动剂、5-HT₂受体拮抗剂、 α -肾上腺素能受体激动剂、 α -肾上腺素能受体拮抗剂、 β -肾上腺素能受体激动剂、 β -肾上腺素能受体拮抗剂、乙酰胆碱酯酶抑制剂、麻醉剂、抗生素、抗胆碱能药、抗凝血药、抗惊厥药、抗抑郁药、抗糖尿病药、抗炎药、抗组胺药、抗精神病药、抗血小板药、抗病毒药、抗焦虑药、降胆固醇药、多巴胺激动剂、多巴胺拮抗剂、类二十烷酸抑制剂、糖皮质激素、离子通道阻断剂、单胺氧化酶 B 抑制剂、N-甲基 d-天冬氨酸受体拮抗剂、去甲肾上腺素重摄取抑制剂、前列腺素、质子泵抑制剂、肾素拮抗剂、5-羟色胺能药、血栓烷 A₂ 激动剂、曲坦类、血管扩张药或选自烟酸、肉碱、乙酰肉碱、辅酶 Q-10、普利醇、硫辛酸、维生素 E 和维生素 C 的营养制品。

35. 权利要求 34 的药盒,其中所述血管扩张药为血管紧张素受体拮抗剂或血管紧张素转化酶抑制剂;其中所述抗生素为抗真菌剂;其中所述抗炎药为甾体抗炎药;或其中所述抗抑郁药为三环类。

36. 权利要求 33 的药盒,其中所述白蛋白为牛血清白蛋白或人血清白蛋白。

37. 权利要求 33 的药盒,其中所述水溶液包含选自以下的一种或多种作用剂:吸收促进剂、选自对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、苯甲酸钠、苯甲酸丙酯、山梨酸钠、山梨酸钾和山梨酸钙的抗微生物剂、抗氧化剂、缓冲剂、着色剂、分散剂、矫味剂、选自乙二胺四乙酸和 4-羟基苯甲酸酯的防腐剂、增溶剂、稳定剂、掩味剂、粘度调节剂和维生素。

38. 权利要求 1 的组合物,其中所述组合物为冻干的。

39. 权利要求 1 的组合物,其中所述药学活性化合物和所述蛋白质或水解蛋白以 1:1 至 1:25 的比率存在。

40. 权利要求 1 的组合物,其中所述药学活性化合物和所述蛋白质或水解蛋白以 1%-10% 重量百分比或 1%-5% 重量百分比存在。

41. 权利要求 1 的组合物,其中所述组合物当与液体或半固体混合时形成适于口服给予的稳定溶液剂或分散体,其中所述蛋白质或水解蛋白与药学活性化合物非共价结合。

42. 权利要求 1 的组合物,其中所述药学活性化合物小于 500 Da。

43. 一种通过冻干权利要求 22-27 任一项的液体或半固体制剂制备的组合物。

44. 权利要求 22 的液体制剂,其中所述制剂的粘度为 1 cP 到 200,000 cP。

45. 权利要求 1-21 和 38-43 中任何一项的组合物、权利要求 22-27 和 44 中任何一项的液体或半固体制剂在制备用于口服给药的药物中的用途,其中所述药物当口服给予时会增强所述药学活性化合物的吸收度和生物有效性。

用于稳定的液体药物制剂的方法和组合物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求 2009 年 12 月 18 日提交的美国临时申请号 61/287,988 的权益。

[0003] 发明背景

[0004] 本发明涉及药学活性化合物的液体制剂。具体地说,本发明涉及通过将液体与粉状组合物混合而制备的液体制剂。所得液体制剂是其中蛋白质与药学活性化合物结合的稳定的溶液剂或分散体。该蛋白质可以是全长的或其各种水解片段。本文还提供用于制备粉状组合物的方法以及用于制备液体制剂的药盒。

[0005] 虽然只包括总体人群的约 13%,但年长患者占有所有处方药物的约 33%。普通能走动的年长者同时服用几乎 6 种药物,而护理院患者可能服用 7-10 种药物。总的来说,较大的丸剂(例如胶囊剂、软胶囊或片剂)引起较大的吞药困难。对于年长者,吞服药物可能是困难或痛苦的,即通常称为吞咽困难的病况,其可导致低的患者顺应性。吞咽困难还与几种慢性病有关,包括神经变性疾病(例如阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease)、帕金森病 (Parkinson's disease) 等)、精神病、代谢病和内分泌病。对于接受放射治疗或化学治疗的患者,也可能是个问题。

[0006] 对于接受药物治疗的患有吞咽困难的患者,患者或医疗保健专职人员的常见作法是压碎药物,并将其混入喜欢的液体或软食品(例如苹果酱)中,用于稠度和味道掩蔽。在一些情况下,可压碎多种药物,然后一起混入患者的食物或饮料内。虽然通过这种做法可提高顺应性,但剂量强度、药物稳定性和药代动力学受损,不良地影响药物的功效。

[0007] 液体制剂已广泛用于儿科药物以提供更容易地给药。这些制剂是本领域众所周知的,以下列药物为例说明,例如各种抗生素,例如阿莫西林、力百汀 (augmentin) 和加替沙星;平喘药,例如扎鲁司特 (Accolate®) 和抗病毒药,例如齐多夫定、拉米夫定、司他夫定和阿巴卡韦。相比之下,几乎没有进行系统性努力以开发用于患有吞咽困难的老年患者或其它成人患者的液体制剂。在实践中,调配药剂师可能尝试为年长患者配制液体制剂,但是没有开发用于所有药物产品的一致而可靠的方法。

[0008] 上述问题导致低于最佳水平和/或不规则的给药,其可影响疾病进展并导致长期卫生保健的增加。因此,需要稳定和有效的递送各种药剂的液体制剂。

[0009] 发明概述

[0010] 在第一方面,本发明的特征在于将药学活性化合物给予患者的方法,所述方法包括以下步骤:提供包含药学活性化合物和蛋白质或水解蛋白的粉状组合物,其中所述蛋白质或水解蛋白为 500 Da 到 10,000,000 Da;将粉状组合物与液体或半固体混合形成其中蛋白质或水解蛋白与药学活性化合物结合的稳定的溶液剂或分散体;并将所述溶液剂或分散体口服给予患者。

[0011] 在第一方面的一个实施方案中,所述方法包括药学活性化合物和蛋白质或水解蛋白以 1:1 至 1:1,000 的比率存在。在另一个实施方案中,组合物包含 1%-30% (w/w) 药学活性化合物和 90%-99% (w/w) 蛋白质或水解蛋白。在又一个实施方案中,蛋白质或水解蛋白为 500 Da 到 1,000,000 Da。

[0012] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明的特征在于其中使组合物变性或部分变性的方法。在一个实施方案中,粉末的尺寸为 1 目到 100 目。在又一个实施方案中,本发明的特征在于其中液体是水或水溶液的方法。

[0013] 在第一方面的一个实施方案中,本发明的特征在于其中分散体的粘度为 1 cP 到 450 cP 的方法。在另一个实施方案中,分散体的粘度为 50,000 cP 到 200,000 cP。

[0014] 在第一方面的另一个实施方案中,药学活性化合物小于 500 Da。

[0015] 在一个具体实施方案中,药学活性化合物是以下中的一种或多种:5-HT_{1A}受体激动剂、5-HT₂受体拮抗剂、 α -肾上腺素能受体激动剂、 α -肾上腺素能受体拮抗剂、 β -肾上腺素能受体激动剂、 β -肾上腺素能受体拮抗剂、乙酰胆碱酯酶抑制剂、麻醉剂、血管紧张素受体拮抗剂、血管紧张素转化酶抑制剂、抗生素、抗胆碱能药、抗凝血药、抗惊厥药、抗抑郁药、抗糖尿病药、抗真菌药、抗炎药、抗组胺药、抗精神病药、抗血小板药、抗病毒药、抗焦虑药、降胆固醇药、多巴胺激动剂、多巴胺拮抗剂、类二十烷酸抑制剂、糖皮质激素、离子通道阻断剂、单胺氧化酶 B 抑制剂、N-甲基 d-天冬氨酸受体拮抗剂、去甲肾上腺素重摄取抑制剂、前列腺素、质子泵抑制剂、肾素拮抗剂、5-羟色胺能药、甾体抗炎药、三环类(tricyclic)、血栓烷 A₂ 激动剂、曲坦类(triptan)、血管扩张药或营养制品。

[0016] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明的特征在于其中蛋白质或水解蛋白是以下中的一种或多种的方法:明胶(例如 A 型明胶和 B 型明胶)、酪蛋白、乳清蛋白(例如 α -乳白蛋白、 β -乳球蛋白、牛血清白蛋白、糖巨肽(glycomacropeptide)、免疫球蛋白、乳铁蛋白和乳过氧化物酶)、白蛋白(例如牛血清白蛋白和人血清白蛋白)或大豆蛋白(例如 β -伴大豆球蛋白(conglycinin)和大豆球蛋白)。在又一个实施方案中,蛋白质或水解蛋白包括 70%-95% (w/w) 的乳清蛋白或 80%-95% (w/w) 的酪蛋白。

[0017] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明的特征在于其中组合物还包含选自以下的一种或多种作用剂的方法:吸收促进剂(例如脱乙酰壳多糖(achitosan)、A 型明胶和 B 型明胶)、抗微生物剂(例如对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、苯甲酸钠、苯甲酸丙酯、山梨酸钠、山梨酸钾和山梨酸钙)、抗氧化剂(例如对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、苯甲酸钠、苯甲酸丙酯、山梨酸钠、山梨酸钾和山梨酸钙)、缓冲剂(例如柠檬酸、苹果酸、酒石酸、磷酸及其药学上可接受的盐)、着色剂、分散剂(例如聚乙烯吡咯烷酮(polyvinylpyrrolidone)、烷基羟基纤维素(alkylhydroxy cellulose)、糊精、环糊精和多羟基醇)、矫味剂、防腐剂(例如乙二胺四乙酸和 4-羟基苯甲酸酯)、增溶剂(例如 200 Da-1000 Da 聚乙二醇、山梨糖醇、二醇多元醇(glycol polyol)和一缩二丙二醇聚乙炔(dipropylene glycol polyethylene))、稳定剂(例如甘油、季戊四醇和藻酸钠)、表面活性剂(例如聚氧基甘油酯(polyoxyglyceride)、辛酸酯、月桂酸酯、油酸酯、一乙基醚、基于脱水山梨糖醇的非离子型表面活性剂、基于聚氧乙炔脱水山梨糖醇的表面活性剂、乳化剂混合物和生育酚聚乙二醇 1000 琥珀酸酯)、甜味剂(例如 L-天冬氨酰苯丙氨酸甲酯(L-aspartylphenylalanine methyl ester)、甜叶菊(stevia)糖精盐、环拉酸盐、乙酰舒芬钾(acefulfam-K)、阿司帕坦、三氯半乳糖、甘草酸盐、葡萄糖、木糖、核糖、甘露糖、果糖、右旋糖、山梨糖醇、甘露醇、胸苷和应乐果甜蛋白)、掩味剂(taste masking agent)(例如藻酸钠、黄原胶(xanthum gum)、角叉菜胶(carageenan)、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、微晶纤维素或羧甲基纤维素钠)、粘度调节剂(例如明胶、藻酸、琼脂糖、琼脂、角叉菜胶

(carrageenan)、黄原胶、刺槐豆胶、瓜尔胶、西黄蓍胶、刺梧桐树胶、天然树胶、甲基纤维素、葡甘露聚糖、半乳甘露聚糖和 gulaman) 和维生素。在又一个实施方案中,缓冲剂的量产生 pH 为 6-8 的分散体。在又一个实施方案中, pH 为 6.8 到 7.2。

[0018] 在第二方面,本发明的特征在于包含药理学活性化合物和大于 500 kDa 的蛋白质或水解蛋白的粉状组合物,其中所述组合物当与液体或半固体混合时形成适于口服给予的稳定溶液剂或分散体,其中蛋白质或水解蛋白与药理学活性化合物结合。

[0019] 在第二方面的一个实施方案中,药理学活性化合物和蛋白质或水解蛋白以 1:1 至 1:1000 的比率存在。

[0020] 在第二方面的另一个实施方案中,组合物包含 1%-30% (w/w) 药理学活性化合物和 90%-99% (w/w) 蛋白质或水解蛋白。在又一个实施方案中,使组合物变性或部分变性。在又一个实施方案中,粉末的尺寸为 1 目到 100 目。在一个具体实施方案中,液体是水或水溶液。

[0021] 在第二方面的一个实施方案中,分散体的粘度为 1 cP 到 450 cP。在另一个实施方案中,分散体的粘度为 50,000 cP 到 200,000 cP。

[0022] 在第二方面的一个实施方案中,本发明的特征在于其中药理学活性化合物大于 500 Da 的粉状组合物。在又一个实施方案中,药理学活性化合物是以下中的一种或多种:5-HT_{1A} 受体激动剂、5-HT₂受体拮抗剂、 α -肾上腺素能受体激动剂、 α -肾上腺素能受体拮抗剂、 β -肾上腺素能受体激动剂、 β -肾上腺素能受体拮抗剂、乙酰胆碱酯酶抑制剂、麻醉剂、血管紧张素受体拮抗剂、血管紧张素转化酶抑制剂、抗生素、抗胆碱能药、抗凝血药、抗惊厥药、抗抑郁药、抗糖尿病药、抗真菌药、抗炎药、抗组胺药、抗精神病药、抗血小板药、抗病毒药、抗焦虑药、降胆固醇药、多巴胺激动剂、多巴胺拮抗剂、类二十烷酸抑制剂、糖皮质激素、离子通道阻断剂、单胺氧化酶 B 抑制剂、N-甲基 D-天冬氨酸受体拮抗剂、去甲肾上腺素重摄取抑制剂、前列腺素、质子泵抑制剂、肾素拮抗剂、5-羟色胺能药、甾体抗炎药、三环类、血栓烷 A₂ 激动剂、曲坦类、血管扩张药或营养制品。

[0023] 在第二方面的另一个实施方案中,蛋白质或水解蛋白是以下中的一种或多种:明胶(例如 A 型明胶和 B 型明胶)、酪蛋白、乳清蛋白(例如 α -乳白蛋白、 β 乳球蛋白、牛血清白蛋白、糖巨肽、免疫球蛋白、乳铁蛋白和乳过氧化物酶)、白蛋白(例如牛血清白蛋白和人血清白蛋白)或大豆蛋白(例如 β -伴大豆球蛋白和大豆球蛋白)。在又一个实施方案中,蛋白质或水解蛋白包括 70%-95% (w/w) 的乳清蛋白或 80%-95% (w/w) 的酪蛋白。

[0024] 在第二方面的又一个实施方案中,本发明的特征在于还包含选自以下的一种或多种作用剂的组合物:吸收促进剂(例如脱乙酰壳多糖、A 型明胶和 B 型明胶)、抗微生物剂(例如对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、苯甲酸钠、苯甲酸丙酯、山梨酸钠、山梨酸钾和山梨酸钙)、抗氧化剂(例如对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、苯甲酸钠、苯甲酸丙酯、山梨酸钠、山梨酸钾和山梨酸钙)、缓冲剂(例如柠檬酸、苹果酸、酒石酸、磷酸及其药学上可接受的盐)、着色剂、分散剂(例如聚乙烯吡咯烷酮、烷基羟基纤维素、糊精、环糊精和多羟基醇)、矫味剂、防腐剂(例如乙二胺四乙酸和 4-羟基苯甲酸酯)、增溶剂(例如 200 Da-1000 Da 聚乙二醇、山梨糖醇、二醇多元醇和一缩二丙二醇聚乙二醇)、稳定剂(例如甘油、季戊四醇和藻酸钠)、表面活性剂(例如聚氧烷基甘油酯、辛酸酯、月桂酸酯、油酸酯、一乙基醚、基于脱水山梨糖醇的非离子型表面活性剂、基于聚氧乙烯脱水山梨糖醇的表面活性

剂、乳化剂混合物和生育酚聚乙二醇 1000 琥珀酸酯)、甜味剂(例如 L-天冬氨酸苯丙氨酸甲酯、甜叶菊糖精盐、环拉酸盐、乙酰舒泛钾、阿司帕坦、三氯半乳糖、甘草酸盐、葡萄糖、木糖、核糖、甘露糖、果糖、葡萄糖、山梨糖醇、甘露醇、胸苷和应乐果甜蛋白)、掩味剂(例如藻酸钠、黄原胶、角叉菜胶、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、微晶纤维素或羧甲基纤维素钠)、粘度调节剂(例如明胶、藻酸、琼脂糖、琼脂、角叉菜胶、黄原胶、刺槐豆胶、瓜尔胶、西黄蓍胶、刺梧桐树胶、天然树胶、甲基纤维素、葡甘露聚糖、半乳甘露聚糖和 gulaman)和维生素。在又一个实施方案中,缓冲剂的量产生 pH 为 6-8 的分散体。在又一个实施方案中, pH 为 6.8 到 7.2。

[0025] 在第三方面,本发明的特征在于通过将本文所述粉状组合物与液体或半固体混合制备的液体或半固体制剂。在一个实施方案中,所述液体是水溶液。在另一个实施方案中, pH 介于 6 和 8 之间(例如介于 6.8 和 7.2 之间)。在又一个实施方案中,粘度为 1 cP 到 450 cP 或 50,000 cP 到 200,000 cP。

[0026] 在第四方面,本发明的特征在于用于制备粉状组合物的方法,其包括:将蛋白质或水解蛋白在范围为 10°C -50°C 的第一温度下分散在水溶液中以形成蛋白质混合物;将有效量的药学活性化合物加入蛋白质混合物中;将该化合物加到蛋白质混合物中之前或之后,将蛋白质混合物加热至范围为 23°C -60°C 的第二温度,其中蛋白质或水解蛋白的量超过该化合物的有效量;使混合物冷却至范围为 5°C -23°C 的第三温度;和将混合物从水溶液中分离出来,得到粉状组合物。

[0027] 在第四方面的一个实施方案中,蛋白质或水解蛋白是以下的一种或多种:明胶、酪蛋白、乳清蛋白、白蛋白或大豆蛋白。

[0028] 在另一个实施方案中,水溶液是水或缓冲液。在又一个实施方案中,缓冲液的 pH 介于 6 和 8 之间。

[0029] 在第四方面的另一个实施方案中,所述方法包括水溶液,其还包括选自以下的一种或多种作用剂:吸收促进剂、抗微生物剂、抗氧化剂、缓冲剂、着色剂、分散剂、矫味剂、防腐剂、增溶剂、稳定剂、表面活性剂、甜味剂、掩味剂、粘度调节剂和维生素。

[0030] 在第四方面的一个实施方案中,第一温度范围为 20°C -25°C。在另一个实施方案中,第二温度范围为 25°C -37°C。在又一个实施方案中,第三温度范围为 23°C -37°C。

[0031] 在第五方面,本发明的特征在于药盒,其包括可与液体混合以形成适于口服给予患者的稳定溶液剂或分散体的粉状组合物,所述组合物包含:1%-30% (w/w) 的药学活性化合物和 70%-99% (w/w) 的大于 500 kDa 的蛋白质或水解蛋白,其中所述化合物与所述蛋白质结合;液体;和有关将粉状组合物与液体混合的说明书。在一个实施方案中,粉状组合物包含选自以下的药学活性化合物:5-HT_{1A}受体激动剂、5-HT₂受体拮抗剂、 α -肾上腺素能受体激动剂、 α -肾上腺素能受体拮抗剂、 β -肾上腺素能受体激动剂、 β -肾上腺素能受体拮抗剂、乙酰胆碱酯酶抑制剂、麻醉剂、血管紧张素受体拮抗剂、血管紧张素转化酶抑制剂、抗生素、抗胆碱能药、抗凝血药、抗惊厥药、抗抑郁药、抗糖尿病药、抗真菌药、抗炎药、抗组胺药、抗精神病药、抗血小板药、抗病毒药、抗焦虑药、降胆固醇药、多巴胺激动剂、多巴胺拮抗剂、类二十烷酸抑制剂、糖皮质激素、离子通道阻断剂、单胺氧化酶B抑制剂、N-甲基 D-天冬氨酸受体拮抗剂、去甲肾上腺素重摄取抑制剂、前列腺素、质子泵抑制剂、肾素拮抗剂、5-羟色胺能药、甾体抗炎药、三环类、血栓烷 A₂ 激动剂、曲坦类、血管扩张药或营养制品。在另一

个实施方案中,粉状组合物包括选自以下的蛋白质或水解蛋白:明胶、酪蛋白、乳清蛋白、白蛋白和大豆蛋白。

[0032] 在第五方面的又一个实施方案中,液体包括选自以下的一种或多种作用剂:吸收促进剂、抗微生物剂、抗氧化剂、缓冲剂、着色剂、分散剂、矫味剂、防腐剂、增溶剂、稳定剂、表面活性剂、甜味剂、掩味剂、粘度调节剂和维生素。

[0033] 定义

[0034] 本文所用的“结合的”和“结合”是指将两个分子结合在一起的共价或非共价相互作用。例如,这两个分子可以是药学活性化合物和蛋白质。非共价相互作用包括但不限于氢键结合、带电荷基团间的离子相互作用、静电结合、范德瓦尔斯相互作用、非极性基团间的疏水相互作用、亲脂相互作用和基于 LogP 的吸引力 (LogP-based attractions)。

[0035] 所谓“复合物”意指与全长蛋白质或水解蛋白结合的药物化合物。

[0036] 所谓“药物类蛋白质”意指结合药学活性化合物类别的蛋白质。

[0037] 本文所用的表述“有效量的药学活性化合物”是指液体制剂中可为患者提供治疗益处的一种或多种化合物的有效量。

[0038] 所谓“药效团”意指存在于药学活性化合物上的赋予其治疗功能的官能团。

[0039] 所谓“稳定分散体”意指稳定在液体中或半固体食物制品中混合的药学活性化合物的分散体。

[0040] 所谓“患者”意指哺乳动物,包括但不限于人或非人哺乳动物。

[0041] 所谓“水解蛋白”意指通过全长蛋白质的一个或多个肽键断裂而形成的蛋白质片段。

[0042] 本文通过端点记载数值范围欲包括归入该范围的全部数值(例如记载 1-5 包括 1、1.5、2、2.75、3、3.80、4 和 5)。

[0043] 本文所用冠词意指“至少一个”或“一个或多个”,除非另有说明。另外,单数形式包括复数形式,除非文中另有明确规定。因此,例如,提及含有“化合物”的组合物时,包括两种或更多种化合物的混合物。

[0044] 从下面的发明详述和权利要求书来看,本发明的其它特征和优势将是显而易见的。

[0045] 附图简述

[0046] 图 1A 是显示用在水中配制的 10 mg/kg、3.2 mg/kg 或 1 mg/kg 芬太尼治疗的小鼠的抗伤害感受 (antinociception) (疼痛减轻) 随时间变化的曲线图。

[0047] 图 1B 是用按与牛血清白蛋白 (BSA) 的结合态配制的 10 mg/kg、3.2 mg/kg 或 1 mg/kg 芬太尼治疗的小鼠的抗伤害感受随时间变化的曲线图。

[0048] 图 2 是比较用在水中配制的芬太尼与用与 BSA 结合的芬太尼治疗的小鼠的抗伤害感受随时间变化的曲线图。数据表明与在水中配制的芬太尼相比,与 BSA 结合的芬太尼产生更大的镇痛反应(比较水中的与 BSA 制剂中的 1 mg/kg 和 3.2 mg/kg 芬太尼的结果)。

[0049] 图 3 是表示在盐水中给予的酮洛芬或与 BSA 结合的酮洛芬的吸收概况的曲线图。

[0050] 发明详述

[0051] 本发明的特征在于含有药学活性化合物和蛋白质(通常是水解蛋白)的复合物的粉状组合物。粉状组合物可与液体介质混合并重构以提供适于被患有吞咽丸剂困难的患者

口服食用的药剂的稳定液体溶液剂或分散体。本发明使用蛋白质作为有机分子（例如药学活性化合物）的通用接纳体，其分子量优选低于 500 道尔顿（Da）。本发明可应用于几乎所有的结合血浆蛋白质的药学活性化合物。预料不到的是，不论化合物是亲脂性的、带电荷的还是中性的，都是如此。蛋白质用作这类通用接纳体的能力起因于结构蛋白质复杂的物理化学和几何学。血浆蛋白质（例如人和动物的血浆蛋白质）和其它来源的蛋白质，不论是合成的还是天然的，都具有许多不同的可供带电荷分子和不带电荷分子紧密结合的结合区。换句话说，蛋白质具有可供所有类型的有机分子和有机分子的盐与这些蛋白质结合的阴离子、阳离子和亲脂部位。通过使用这些不同结合区和结合部位，可在药学活性化合物和蛋白质之间形成复合物。

[0052] 制备粉末组合物和液体制剂的方法

[0053] 本文提供用于制备粉末组合物的方法，所述组合物可与液体混合以提供药学活性化合物的稳定溶液剂或分散体。本发明的方法可用来稳定一般被视为在液体介质中不稳定的多种药学活性化合物，例如药物的酯。出于多种原因，这类化合物可能难以液体制剂提供。例如，液体介质常导致药物随时间水解。本发明通过将药物与例如水解蛋白或部分水解蛋白混合来克服这些问题。药物与蛋白质的结合使药物从溶液中取出，因此稳定该分子不受降解。该方法适用于可能带电荷的（阳离子或阴离子）、中性、亲脂性或两性离子的所有药物、营养制品或营养辅助剂。它还可适用于疏水和亲水药物、药物的所有盐形式、所有多晶型物和液体介质中通常不稳定的其它药物。

[0054] 用于制备粉状组合物的方法一般包括下列步骤：

[0055] 将水解蛋白分散于水溶液中形成蛋白质混合物，其中该步骤可在室温 23℃ 下或在促使增溶而又不变性的高温下进行，可采用已知方法确定每种蛋白质的最适温度；

[0056] 将有效量的药学活性化合物加入蛋白质混合物中，加热混合物以使药物与蛋白质结合，其中蛋白质的量通常超过化合物的有效量，其中该步骤在用于增溶的最适温度下进行（例如介于 23℃ 和 60℃ 之间）；

[0057] 使混合物冷却（例如冷却至介于 5℃ 和 23℃ 之间的温度）；和

[0058] 将混合物从水溶液中分离出来，得到粉状组合物（例如通过过滤或离心）。

[0059] 所述方法可包括其它步骤和改动。例如，一旦完成分离，可通过冻干法将所得产品进一步干燥成为脱水粉末。然后可将这种粉末在具有标准组分的水溶液中重构，标准组分为例如常用于使颜色、粘度、味道特征最佳化的赋形剂和抗微生物剂。

[0060] 在另一实例中，水溶液可包括其它组分，例如吸收促进剂、抗微生物剂、抗氧化剂、缓冲剂、着色剂、分散剂、矫味剂、防腐剂、增溶剂、稳定剂、表面活性剂、甜味剂、掩味剂、粘度调节剂、维生素或本文所述任何其它添加剂或作用剂。另外，该方法还可包括加入其它添加剂或作用剂的其它步骤。

[0061] 可用于本发明组合物的其它添加剂或作用剂的实例包括但不限于吸收促进剂、辅助剂、抗微生物剂、抗氧化剂、缓冲剂、螯合剂、缓和剂、反乳化剂、除臭剂、洗涤剂、分散剂、染料、乳化剂、填充剂、胶凝剂、惰性稀释剂（例如碳酸钙、碳酸钠、乳糖、磷酸钙、磷酸钠或高岭土）、植物药物、增塑剂、防腐剂、溶剂、增溶剂、稳定剂、表面活性剂、增稠剂（例如黄原胶、脂肪酸、脂肪酸盐或酯、脂肪醇、改性纤维素、改性矿物原料或合成聚合物）、粘度调节剂、维生素或润湿剂。

[0062] 示例性的吸收促进剂,例如对于极性分子,包括但不限于脱乙酰壳多糖、A 型明胶和 B 型明胶。

[0063] 示例性的抗微生物剂包括对羟基苯甲酸酯类(例如对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯)、苯甲酸盐/酯类(例如苯甲酸钠和苯甲酸丙酯)和山梨酸盐类(例如山梨酸钠、山梨酸钾和山梨酸钙)。

[0064] 示例性的抗氧化剂包括但不限于维生素 C、维生素 E 或天然生育酚的混合物。

[0065] 示例性的缓冲剂包括但不限于柠檬酸、苹果酸、酒石酸、磷酸或其盐形式,其当与其它作用剂或化合物一起使用时产生介于 6 和 8 之间、最优选介于 6.8 和 7.2 之间的稳定 pH。

[0066] 示例性的分散剂包括但不限于基于聚合物的分散剂,例如聚乙烯吡咯烷酮(PVD); 烷基羟基纤维素,例如羟丙基甲基纤维素;各种糊精和环糊精,例如羟丙基-β-环糊精和羟丙基-γ-环糊精;以及所有 GRAS 多羟基醇。

[0067] 示例性的防腐剂包括但不限于乙二胺四乙酸或者一种或多种 4-羟基苯甲酸酯,例如甲基、乙基、丙基和丁基类似物。

[0068] 示例性的增溶剂包括但不限于多元醇(polyhydric alcohol),例如聚乙二醇,其分子量范围介于 200 和 1000 Da 之间,最优选单独的 PEG 200、400 和 600 或者与山梨糖醇、一缩二丙二醇聚乙烯、其它二醇多元醇、乙醇和乙二胺四乙酸(EDTA)的组合。示例性的稳定剂包括但不限于甘油、季戊四醇或藻酸钠。

[0069] 示例性的表面活性剂包括但不限于聚羟基甘油酯,例如 Labrafril®M 1944 CS(油酰聚乙二醇甘油酯(oleoyl macrogolglyceride))、Labrafril®M 2125 CS(亚油酰聚乙二醇甘油酯)、Labrasol®(辛酰己酰聚乙二醇甘油酯);辛酸酯,例如 Capryol™ 90(丙二醇单辛酸酯)和 Capryol™ PGMC(丙二醇辛酸酯);月桂酸酯,例如 Lauroglycol™ 90(丙二醇单月桂酸酯)和 Lauroglycol™ FCC(丙二醇月桂酸酯);油酸酯,例如 Plurol® Oleique CC497(油酸聚甘油酯);一乙基醚,例如 Transcutol® HP(二甘醇一乙基醚);基于脱水山梨糖醇的非离子型表面活性剂,例如 Span® 20(失水山梨糖醇单月桂酸酯)、Span® 80(失水山梨糖醇油酸酯)和 Span® 85(失水山梨糖醇三油酸酯),包括基于聚氧乙烯脱水山梨糖醇的表面活性剂,例如 Tween® 60(聚山梨醇酯 60)和 Tween® 80(聚山梨醇酯 80);乳化剂混合物,例如 Tandem® 552/522 K(单酸-二酸甘油酯和聚山梨醇酯 60)和 Atmos® 300K(单酸-二酸甘油酯和丙二醇);以及生育酚聚乙二醇 1000 琥珀酸酯。

[0070] 示例性的粘度调节剂包括明胶、藻酸、琼脂糖、琼脂、角叉菜胶、树胶(例如黄原胶、刺槐豆胶、瓜尔胶、西黄蓍胶、刺梧桐树胶和天然树胶)和多糖(例如甲基纤维素、葡甘露聚糖、半乳甘露聚糖和 gulaman)。

[0071] 示例性的维生素包括但不限于水溶性维生素(例如维生素 B1-5、6、7、9 和 12 和 C;及脂溶性维生素(例如维生素 A、D、E 或 K))。

[0072] 对患有吞咽困难的患者,溶液剂或分散体的粘度可能是重要的考虑因素。患有吞咽困难的患者通常需要把他们的饮食限于具有适当粘度的食物。按照国际吞咽困难饮食(National Dysphagia Diet),饮食可包括被归类为稀薄(1-50 cP)、花蜜状(51-350 cP)、蜂蜜状(351-1750 cP)或汤匙状(spoon thick)(>1751 cP)的液体或半固体(The National Dysphagia Diet Task Force, The National Dysphagia Diet:

Standardization for Optimal Care (国际吞咽困难饮食特别工作组, 国际吞咽困难饮食: 最佳护理标准). Chicago, IL, American Dietetic Association; 2002)。本文的溶液剂或分散体的粘度可以是任何有用的范围(例如 1-450 cP、1-1,000 cP、1-2,000 cP、1-200,000 cP、50-1,000 cP、50-2,000 cP、500-100,000 cP、1,000-200,000 cP 或 50,000-200,000 cP)。在一个实例中, 溶液剂或分散体的粘度为 1 cP 到 450 cP。在另一实例中, 溶液剂或分散体的粘度为 50,000 cP 到 200,000 cP。

[0073] 组合物可任选含有着色剂、矫味剂、甜味剂或掩味剂以提供更适口的制备物。示例性的着色剂包括二氧化钛和可见于以下文献中的染料: Kirk Othmer Encyclopedia of Chemical Technology, 第 5 卷, 第 4 版, 2009 年 8 月, 第 837-884 页。示例性的矫味剂包括胡椒薄荷、薄荷醇、橙、柠檬、薄荷、肉桂、樱桃、酸橙、香草、柑橘, 以及掺入以下文描述的其它调味料: National Academy of Sciences-National Research Council, "Chemicals Used in Food Processing," Publication 1274, 第 63-258 页 (1965)。示例性的甜味剂包括 L-天冬氨酰苯丙氨酸甲酯的肽; 水溶性甜味剂, 包括甜叶菊糖精盐(例如斯替维醇、糖苷, 例如 Rebiana, 其主要含有瑞鲍迪苷 A)、环拉酸盐、乙酰舒泛钾、阿司帕坦、三氯半乳糖和甘草酸盐; 天然甜味剂, 包括葡萄糖、木糖、核糖、甘露糖、果糖、右旋糖、山梨糖醇和甘露醇; 及基于蛋白质的甜味剂, 例如胸苷和应乐果甜蛋白。示例性的掩味剂包括胶态多糖, 包括藻酸钠; 及其它掩味剂, 例如黄原胶、角叉菜胶、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、微晶纤维素和羧甲基纤维素钠。

[0074] 所述方法可包括多个后加工步骤。例如, 对粉状组合物可进一步通过例如用热、高压灭菌器或等离子体氧化处理灭菌; 通过例如用粉碎机或磨粉机粉碎; 冻干。

[0075] 对本文所述方法的进一步改动可包括制药领域众所周知的任何方法, 例如参见 "Remington: The Science and Practice of Pharmacy" (第 20 版, A. R. Gennaro 主编, 2000, Lippincott Williams & Wilkins)。

[0076] 粉状组合物可采有本领域技术人员已知的各种方法表征。可容易地采用多种方法, 包括粉末衍射、光散射和显微术(例如原子力显微术和扫描隧道显微术), 来测定粉状组合物内粉末的特性。粉末的尺寸可通过任何有用的方法测定, 包括测定筛目大小。粘度可通过任何有用的方法测定, 包括流变仪或粘度计。

[0077] 另外, 为了测定与肽结合的药学活性化合物的量, 可消化化合物中的肽, 以通过任何有用的方法(例如 HPLC 方法; 质谱法, 例如电喷雾质谱法; 或制药工业普遍采用的其它分析方法)测定确切的组成。

[0078] 制剂中一种或多种化合物的浓度可随多种因素而变化, 包括待给予的药物的剂量和给药途径。技术从业人员可根据化合物或用于组合物中的化合物组合的药代动力学, 容易地进行适当剂量的最佳化。在确定剂量时要考虑的因素包括化合物的比活; 患者病况或症状的严重程度; 患者的年龄、状况、体重、性别和饮食; 同时疗法的使用(或不使用); 以及其它临床因素。

[0079] 可以每日一次或多次、一周一次(或以某些其它的多日间隔)或以间歇性方案, 以该周期重复规定的次数(例如 2-10 个周期)或无限期给药。或者, 可在症状出现时给予组合物。

[0080] 通常每日给予组合物。在一个实施方案中, 组合物包含 1%-30% (w/w) 的一种或

多种化合物和 90%-99% (w/w) 蛋白质。在另一个实施方案中,组合物还包含从 500 Da 到 1,000,000 Da 的蛋白质或水解蛋白。在一个优选的实施方案中,蛋白质或水解蛋白大于 500 kDa。

[0081] 组合物可包含以下有用的重量比的药学活性化合物和蛋白质或水解蛋白:例如 1:1-1:1000 (例如 1:1、1:2、1:5、1:10、1:25、1:50、1:100、1:500、1:750、1:1000 和介于其中的其它比率)。优选的重量比包括 1:10-1:100 (例如 1:10-1:20、1:10-1:50、1:20-1:100)。这些重量比还可表示为百分比,其中化合物与蛋白质的百分比可介于 1% 和 10% 重量之间。化合物与蛋白质的百分比最常见的范围可为 1-5%。

[0082] 可根据可获得的蛋白质的结合部位,来表示药学活性化合物与蛋白质的比率。通常,蛋白质中可获得的结合部位极大地超过化合物的量,其中过量的结合部位的范围可在 1,000 至大于 10,000,000 (例如 5,000-10,000,000、5,000-100,000,000 或 1,000-100,000,000) 的范围内。

[0083] 通常以粉末形式保持本发明的组合物,直到是时候给予患者,届时,将粉末与液体载体混合以形成稳定的液体制剂。例如,可将粉状组合物在各种液体(例如水或乳)的任一种中混合,以形成液体溶液剂或分散体(例如混悬剂、胶体、乳剂等)。在另一实例中,可将组合物在半固体或软食品(例如布丁或苹果酱)中混合。

[0084] 药学领域或化学领域的技术人员可容易地测定分散体的稳定性。例如,可测定分散体内的药学活性化合物随时间变化的降解产物。在另一实例中,可在平衡条件下测定沉降速度。

[0085] 本文还提供装有粉状组合物的药盒。例如,药盒装有本文所述的粉状组合物、液体和有关将粉状组合物与液体混合的说明书。药盒还可装有可用来将粉状组合物与液体混合的容器。

[0086] 药盒中的液体可以是任何水性溶液,例如水或缓冲液。液体还可包括任何本文所述作用剂的一种或多种。示例性的作用剂包括增溶剂、稳定剂、表面活性剂、防腐剂、掩味剂、甜味剂、矫味剂、分散剂、着色剂、缓冲剂、吸收促进剂、抗氧化剂或维生素。

[0087] 蛋白质

[0088] 如上所述,本发明的粉状组合物含有一种或多种药学活性化合物和蛋白质。蛋白质可以是单独的已充分表征的蛋白质或具有类似分子量或不同分子量的蛋白质的组合,从而获得可接受的和在医学上认可的药代动力学参数。

[0089] 本领域的技术人员可容易地测定药代动力学参数。可通过非区室(不依赖于模型)或区室方法进行药代动力学(PK)分析。非区室方法通过估算浓度-时间曲线的曲线下面积来估算药物的暴露量。区室方法使用动力学模型估算浓度-时间曲线。非区室方法通常是更通用的,因为它们不采用任何特定的区室模型,并得到同样是生物等效性研究可接受的准确结果。

[0090] 非区室 PK 分析十分依赖于药物总暴露的估算。药物总暴露最常通过曲线下面积("AUC")方法估算,其中梯形法则(数字微分方程式)是最常用的面积估算方法。由于依赖于梯形法则中' x '的长度所致,面积估算十分依赖于血液/血浆采样方案。例如,时间点越接近,所得到的梯形与浓度-时间曲线的实际形状更可比。

[0091] 区室 PK 分析利用动力学模型描述并预测浓度-时间曲线。PK 区室模型常常类似

于用于其它科学科目（例如化学动力学和热力学）的动力学模型。区室分析优于一些非区室分析的优势是预测任何时间的浓度的能力。然而，缺点包括在开发和验证适当模型中的困难。基于曲线剥离 (curve stripping) 的无区室建模不受这种限制。最简单的 PK 区室模型是具有静脉内推注给药和一级清除的一区室 PK 模型。最复杂的 PK 模型（称为 PBPK 模型）有赖于利用易于开发和验证的生理信息。

[0092] 浓度-时间分布曲线可通过任何有用的生物分析技术构建，其中合适的生物分析方法应是选择性的和灵敏的。这类方法的实例包括测定生物基质（例如血浆）中药物浓度的化学技术；以及以高灵敏度观察生物基质（例如血液或尿液）中的低剂量和长时点数据的质谱法，例如具有三重四极质谱仪和 / 或串联质谱法的 LC-MS。

[0093] 某种蛋白质（某些蛋白质）可用作结合全部类型的药理学活性化合物的药物类蛋白质。药理学活性化合物的类别的实例包括他汀类，一类通常包含修饰的羟基戊二酸组分的药效团的降脂药；二氢吡啶类，一类钙通道阻断剂；血管紧张素转化酶抑制剂，一类用于治疗高血压和心力衰竭的分子；或蛋白酶抑制剂的某些类型，一类用来治疗 AID 相关疾病的分子。

[0094] 可采用各种方法测定药物类蛋白质。例如，可选择某种蛋白质以结合存在于一类药理学活性化合物上的某种药效团。因为他汀类通常具有经修饰的羟基戊二酸组分的药效团，因此药物类蛋白质可包括可与羟基戊二酸组分形成离子键的带正电荷的氨基酸。因此，每种药物化学类别可具有特定的药物类蛋白质作为复合物中的优选结合配偶体。

[0095] 然而，特定的药物类蛋白质不总是必须的。蛋白质包括任何来源（例如天然的或合成）的蛋白质；具有用于阳离子相互作用、阴离子相互作用或其它中性紧密结合相互作用的多个结合部位的蛋白质；或具有亲脂氨基酸（例如甘氨酸、丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、甲硫氨酸、脯氨酸、苯丙氨酸、酪氨酸或色氨酸）或亲水氨基酸（例如丝氨酸、苏氨酸、天冬氨酸、谷氨酸、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、天冬酰胺或谷氨酰胺）的口袋 (pocket) 的蛋白质。例如，一些蛋白质含有可供所有化合物类型的非特异性结合的部位。优选蛋白质和治疗剂之间的相互作用是非共价相互作用。这类蛋白质的实例包括明胶、酪蛋白、乳清蛋白、白蛋白和大豆蛋白。

[0096] 该方法特别关注的蛋白质为明胶，例如 A 型明胶和 B 型明胶。基于明胶的组合物的实例包括 Jel1-0®，其可以不同粘度形成。另一种蛋白质是乳清蛋白，其可指乳清中存在的一种或多种蛋白质，包括 α -乳白蛋白、 β 乳球蛋白、牛血清白蛋白、糖巨肽（来源于酪蛋白的蛋白质）、免疫球蛋白（例如 IgG1、IgG2、IgGA 和 IgM）、乳铁蛋白和乳过氧化物酶。乳清蛋白还可包括其它作用剂，例如乳糖、钙或脂质（例如鞘脂类或共轭亚油酸）。乳清还可规定为浓缩物或分离物。又一种特殊的蛋白质是白蛋白，例如牛血清白蛋白或人血清白蛋白。白蛋白可以浓缩物或分离物存在。另外，白蛋白可以任何形式供应，例如脱脂奶粉。另一种特别关注的蛋白质是大豆蛋白，其可指大豆中存在的一种或多种蛋白质，包括 β -伴大豆球蛋白（或 7S 形式）或大豆球蛋白（11S 形式）。

[0097] 组合物可包含一种或多种蛋白质或水解蛋白的任何组合。例如，组合物包含乳清蛋白和酪蛋白两种、大豆蛋白和酪蛋白两种、乳清蛋白和白蛋白两种或乳清蛋白和大豆蛋白两种。

[0098] 对于化合物的控释，酪蛋白可用作蛋白质或作为蛋白质组合内的一种蛋白质。酪

蛋白趋于在胃内形成凝胶,并可用来随时间慢慢释放化合物。

[0099] 如本文所述,蛋白质可被水解,导致具有较大水溶性及对药物或药物类别有较大特异性的较小的水解蛋白。水解蛋白包括比全长蛋白质短的任何蛋白质片段,例如以下片段,其含有全长蛋白质中氨基酸的 1%-99% (例如介于 10%-95%、10%-75%、10%-50%、20%-95%、20%-75%、20%-50%、30%-95%、40%-95% 或 50%-95% 之间)。较小的片段也不太可能引起抗原应答。另外,水解蛋白更可能具有水溶性分散性质。另外,在一些实施方案中,蛋白质可以是变性的或部分变性的。

[0100] 蛋白质或水解蛋白可以具有任何有用的大小,例如从 500 到 10,000,000 Da (例如 500 Da-100,000 Da、500 Da-500,000 Da、500 Da-10,000,000 Da、1,000 Da-100,000 Da、1,000 Da-500,000 Da 和 1,000 Da-10,000,000 Da)。在所有情况下,蛋白质的大小从全长蛋白质到水解蛋白而变化。可通过破坏全长蛋白质中的一个或多个肽键(或酰胺键)的任何方法来制备水解蛋白。可通过以下方法来破坏肽键:水解(例如在水或缓冲液中用酸、碱、热或细菌提取物的一种或多种处理);通过完全或有限的蛋白酶解,例如通过使用酶(例如胃蛋白酶、胰蛋白酶、木瓜蛋白酶、菠萝蛋白酶、无花果蛋白酶、嗜热菌蛋白酶、粗制凝乳酶、Alcalase®、Neutrase®、Protamex®、Novo-Pro™ D 或 Flavourzyme®)或其任何组合。可通过任何方法测定水解程度,例如柱层析法、分子筛分离或者肽或水解肽的直接测序。

[0101] 最常见的是,通过部分酶促水解形成水解蛋白。因此,水解蛋白可以是少至 5 个氨基酸、分子量小于 500 Da 的片段。蛋白质最优选的大小可以是允许在溶液剂或分散体中良好溶解的大小;或可在溶液剂或分散体中形成均质混悬剂的大小。蛋白质的大小可随蛋白质的可溶性标准和总的电荷表面密度而变化。

[0102] 蛋白质也可以是较大种类,并可用于混悬剂中(例如用于半固体食物制品中)。当使用较大的蛋白质时,可通过采用酸性条件或通过采用热来水解这些蛋白质。例如,热或酸性条件可用于酪蛋白以确定哪一种酪蛋白酸盐形式可结合并诱捕药学活性化合物。当使用酪蛋白时,组合物通常可形成化合物的慢释制剂。因此,蛋白质的性质可允许快释形式,其可被改变以产生慢释形式。

[0103] 除大小外,还可考虑蛋白质的其它物理特性。理想的是,药学活性化合物与蛋白质紧密结合。化合物和蛋白质之间的键可以是共价键,更优选为非共价键(例如通过静电键、通过范德瓦尔斯相互作用、通过多个非共价结合区、通过亲脂相互作用或通过基于 Log P 的吸引力)。在一些情况下,具有游离羟基的特定化合物可与肽上的游离羧基官能团共价结合,从而在化合物和肽之间形成酯键。最后,在化合物-蛋白质复合物暴露在胃的酸性环境下时,酯键被水解。另外,肽在胃中可被胃蛋白酶消化,并被肠蛋白酶消化到某种程度。这种作用将释放结合的化合物,并允许其正常吸收到胃肠道中。

[0104] 药学活性化合物

[0105] 用于本发明的组合物和方法的合适的药学活性化合物或其组合一般包括通常小于 500 Da 的那些药学活性化合物或其组合。合适的化合物包括 Physician's Desk Reference (PDR), Merck Manual 或医学教材 (Goodman 和 Gilman) 的当代版本中的那些化合物。

[0106] 所述化合物可任选作为药学上可接受的盐给予,例如通常用于制药工业的无毒酸

加成盐或金属络合物。酸加成盐的实例包括有机酸例如乙酸、乳酸、双羟萘酸、马来酸、柠檬酸、苹果酸、抗坏血酸、琥珀酸、苯甲酸、棕榈酸、辛二酸、水杨酸、酒石酸、甲磺酸、甲苯磺酸或三氟乙酸等；聚合酸类例如单宁酸、羧甲基纤维素等；和无机酸，例如盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸等。金属络合物包括锌、铁等。

[0107] 化合物或其组合的实例包括：

[0108] 5-HT_{1A}受体激动剂（例如丁螺环酮和坦度螺酮）；

[0109] 5-HT₂受体拮抗剂，例如 5-HT_{2A}、5-HT_{2B}和 5-HT_{2C}受体拮抗剂（例如沙格雷酯、阿塞那平、氯氮平和奥氮平）；

[0110] α-肾上腺素能受体激动剂（例如去氧肾上腺素、伪麻黄碱和羟甲唑啉）；

[0111] α-肾上腺素能受体拮抗剂，亦称为 α-肾上腺素受体或 α-阻断剂（例如酚苄明、酚妥拉明、哌唑嗪和多沙唑嗪）；

[0112] β-肾上腺素能受体激动剂（例如沙丁胺醇（salbutamol/albuterol）、左沙丁胺醇、特布他林、比托特罗、沙美特罗、福莫特罗和班布特罗）；

[0113] β-肾上腺素能受体拮抗剂，亦称为 β-肾上腺素受体或 β-阻断剂（例如卡维地洛、普萘洛尔、纳多洛尔、噻吗洛尔、吲哚洛尔、拉贝洛尔、美托洛尔（metoprolol）、阿替洛尔、艾司洛尔和醋丁洛尔）；

[0114] 乙酰胆碱酯酶抑制剂（例如多奈哌齐、加兰他敏、利凡斯的明和他克林）；

[0115] 麻醉剂（例如毒扁豆碱、新斯的明和普鲁卡因）；

[0116] 血管紧张素受体拮抗剂（例如缬沙坦、氯沙坦、奥美沙坦和厄贝沙坦）；

[0117] 血管紧张素转化酶抑制剂（例如卡托普利、依那普利、赖诺普利和雷米普利）；

[0118] 抗生素、包括青霉素类（例如阿莫西林、氨苄西林和氯唑西林（cloxacillin））、头孢菌素类（例如头孢唑啉、头孢克肟、头孢他啶和头孢曲松）、多粘菌素类、喹诺酮类（例如环丙沙星、左氧氟沙星、莫西沙星、加替沙星和吉米沙星）、磺胺类（例如磺胺二甲基异噁啉、磺胺、磺胺嘧啶、磺胺甲噁唑、磺胺地索辛和磺胺甲氧唑）、糖肽类（例如万古霉素）、氧基糖苷类（例如链霉素、新霉素、大观霉素、庆大霉素和卡那霉素）、大环内酯类（例如红霉素、阿奇霉素和酮内酯）、四环素类（例如多西环素、金霉素、mecycline 和替吉环素）、环状脂肽类（例如达托霉素）、噁唑烷酮类（例如利奈唑胺和 torezolid）和与其它治疗药的组合（例如阿莫西林与克拉维酸盐的组合）；

[0119] 抗胆碱能药（例如异丙托溴铵、氧托溴铵和噻托（tiotropium））；

[0120] 抗凝血药（例如肝素、香豆定、依诺肝素、华法林、阿哌沙班和利伐沙班）；

[0121] 抗惊厥药（例如加巴喷丁、托吡酯、乙内酰脲、苯并二氮杂䓬、唑尼沙胺、丙戊酸、乙琥胺、卡马西平、扑米酮、拉莫三嗪、非尔氨酯、左乙拉西坦和噻加宾）；

[0122] 抗抑郁药（例如氟伏沙明、帕罗西汀、舍曲林、地文拉法辛、度洛西汀、米那普仑、文拉法辛、安非他酮和阿托西汀）；

[0123] 抗糖尿病药（例如胰岛素、二甲双胍、格列吡嗪、格列本脲、格列美脲、格列齐特、瑞格列奈、那格列奈、罗格列酮、吡格列酮、米格列醇、阿卡波糖、利拉糖肽、维格列汀和西格列汀）；

[0124] 抗真菌药（例如克霉唑、环吡酮、酮康唑、伊曲康唑、氟康唑、阿巴芬净、盐酸特比

萘芬、阿莫罗芬、萘替芬和布替萘芬)；

[0125] 抗炎药(例如阿司匹林、双氯芬酸和环加氧酶抑制剂,例如布洛芬、酮洛芬和奈普生)；

[0126] 抗组胺药(例如卡比沙明、氯马斯汀、茶苯海明、吡拉明、曲吡那敏、氯苯那敏、溴苯那敏、羟嗪、赛克力嗪、阿伐斯汀、西替利嗪(cetirizine)、氮䓬斯汀、氯雷他定、非索非那定、多塞平、苯海拉明和具有抗组胺活性的所有三环类,例如阿米替林、丙米嗪、异丙嗪、氯丙嗪和去甲替林)；

[0127] 抗精神病药(例如 5-HT_{2A}受体拮抗剂、多巴胺拮抗剂、氟哌啶醇、氟哌利多、氯丙嗪、氟奋乃静、奋乃静、丙氯拉嗪、硫利哒嗪、阿立哌唑、三氟拉嗪、美索达嗪、哌氰嗪、丙嗪、三氟丙嗪、异丙嗪、氯普噻吨、氟哌噻吨(flupenthixol)、替沃噻吨、珠氯噻醇、氯氮平、奥氮平、利培酮、喹硫平、齐拉西酮和佐替平)；

[0128] 抗血小板药(例如阿昔单抗、依替巴肽、替罗非班、氯吡格雷、噻氯匹定、普拉格雷、贝前列素、前列环素、伊洛前列素、曲前列尼、阿司匹林、地他唑、氯克罗孟、双嘧达莫和三氟柳)；

[0129] 抗血栓药(例如阿司匹林、双嘧达莫、氯吡格雷、普拉格雷(prasugel)和坎格雷洛)；

[0130] 抗病毒药,包括 DNA 抗病毒药(例如阿昔洛韦、伐昔洛韦、更昔洛韦、泛昔洛韦、阿糖腺苷、膦甲酸、曲金刚胺、利福平、恩替卡韦、拉米夫定、替比夫定、阿德福韦、司他夫定、齐多夫定、阿巴卡韦和替诺福韦)、通用核酸抑制剂(例如西多福韦、干扰素 α -2b、聚乙二醇化干扰素 α -2a、利巴韦林和 taribavirin)和 RNA 抗病毒药(例如博赛泼维(boceprevir)、替拉瑞韦、普来可那立、阿比朵尔(arbidol)、金刚烷胺、金刚乙胺、奥塞米韦、扎那米韦、培拉米韦和那尼纳米韦(laninamivir))；

[0131] 抗焦虑药(例如阿普唑仑、氯氮䓬、氯硝西洋、地西洋、劳拉西洋、苯并二氮杂䓬和 5-HT_{1A}受体激动剂)；

[0132] 降胆固醇药,例如他汀类(例如阿托伐他汀、普伐他汀、辛伐他汀和罗苏伐他汀)；

[0133] 多巴胺激动剂(例如阿扑吗啡、溴隐亭、卡麦角林、利舒脲、培高利特、吡贝地尔、普拉克索和罗匹尼罗)；

[0134] 多巴胺拮抗剂(例如氨磺必利和舍吩啉)；

[0135] 类二十烷酸抑制剂(例如扎鲁司特、齐留通和孟鲁司特)；

[0136] 糖皮质激素(例如倍氯米松、氢化可的松、醋酸可的松、泼尼松、泼尼松龙、甲泼尼龙、地塞米松、倍他米松、曲安西龙、醋酸氟氢可的松、醋酸去氧皮质酮和醛固酮)；

[0137] 离子通道阻断剂,例如钙通道阻断剂(例如硝苯地平、氨氯地平、非洛地平、氟桂利嗪、地尔硫䓬、维拉帕米、硝苯地平和尼莫地平)或钠通道阻断剂(例如普鲁卡因胺、奎尼丁、阿义马林、丙吡胺、普拉马林、司巴丁、利多卡因、美西律、妥卡尼、阿普林定、恩卡尼、氟卡尼、劳卡尼、莫雷西嗪和普罗帕酮)；

[0138] 单胺氧化酶 B 抑制剂(例如司来吉兰和雷沙吉兰)；

[0139] N-甲基 d-天冬氨酸(NMDA)受体拮抗剂(例如右美沙芬和美金刚)；

[0140] 去甲肾上腺素重摄取抑制剂(例如瑞波西汀、度洛西汀和阿米替林)；

[0141] 阿片样物质(例如吗啡、可待因、麦啉和羟考酮)；

- [0142] 前列腺素（例如依前列醇和前列地尔）；
- [0143] 质子泵抑制剂（例如奥美拉唑、艾美拉唑、泮托拉唑、兰索拉唑和雷贝拉唑）；
- [0144] 肾素拮抗剂（例如阿利吉仑和具有肾素拮抗活性的抗抑郁药，例如西酞普兰、依他普仑和氟西汀）；
- [0145] 5-羟色胺能药（例如选择性 5-羟色胺重摄取抑制剂、5-羟色胺激动剂和 5-羟色胺部分激动剂）；
- [0146] 甾体抗炎药（例如氢化可的松、醋酸可的松、醋酸氟氢可的松、醋酸去氧皮质酮、泼尼松、泼尼松龙、甲泼尼龙、地塞米松、倍他米松、曲安西龙、倍氯米松和醛固酮）；
- [0147] 三环类（例如阿米替林和丙米嗪）；
- [0148] 血栓烷 A₂ 激动剂（例如雷马曲班和塞曲司特）；和
- [0149] 曲坦类（例如阿莫曲坦、依来曲普坦、夫罗曲坦、那拉曲坦、利扎曲坦、舒马曲坦和佐米曲坦）；
- [0150] 血管扩张药（例如三硝酸甘油酯、硝酸异山梨酯、单硝酸异山梨酯、林西多明、吗多明、戊四硝酯和氟司喹南）；和
- [0151] 各种药物，例如己酮可可碱和西洛他唑。
- [0152] 特别有利的化合物或其组合包括年长者或患有吞咽困难的人通常服用的化合物或其组合。年长者服用的化合物的实例包括用于治疗以下疾病的药物：CNS 病症，例如帕金森病、阿尔茨海默病、痴呆、亨廷顿舞蹈病（Huntington's Chorea）和内因性抑郁症；心血管疾病，例如充血性心力衰竭、外周动脉疾病、心律失常和高血压；肺病，例如哮喘和慢性阻塞性疾病（chronic obstructive disease）；病毒细菌或真菌性质的感染；胃肠疾病，例如胆囊疾病、憩室炎（diverticulolitis）、肠易激病、胃食管反流和胃肠溃疡；泌尿系疾病例如尿失禁，女性健康问题例如骨关节炎病况；男性健康问题，例如良性前列腺增生；癌症，例如头颈癌、肺癌、乳腺癌和结肠癌；以及与垂体和肾上腺功能有关的内分泌病症。
- [0153] 药学活性化合物包括治疗一种或多种不同或相同病因的常见疾病的任何类型的化合物或其组合。这些化合物和组合包括治疗 CNS 病症的化合物；治疗心血管疾病的一种或多种药物；治疗疼痛和炎症的一种或多种药物；治疗胃肠疾病的一种或多种药物；治疗感染的一种或多种抗生素、抗病毒药或抗真菌药；或治疗复杂的多个不相关联的疾病状态的一种或多种化合物。
- [0154] 治疗 CNS 病症（例如阿尔茨海默病、痴呆和帕金森病）的化合物的实例包括乙酰胆碱酯酶抑制剂、NMDA 受体拮抗剂、抗精神病药、抗焦虑药、左旋多巴、多巴胺激动剂、单胺氧化酶 B 抑制剂；治疗肺病（例如哮喘）的化合物包括 β -肾上腺素能受体激动剂、抗胆碱能药、类二十烷酸抑制剂和吸入或口服糖皮质激素；治疗心血管疾病（例如心力衰竭）的化合物包括 β -肾上腺素能受体拮抗剂、乙酰胆碱酯酶抑制剂、血管紧张素受体拮抗剂和血管扩张药；治疗疼痛和炎症的化合物包括抗炎药、麻醉剂和阿片样物质；治疗胃肠疾病（例如肠易激病、胃食管反流或胃肠溃疡）的化合物包括 5-羟色胺能药、三环类、抗胆碱能药、阿片剂、质子泵抑制剂和 H₂受体拮抗剂（例如西咪替丁）；治疗血管疾病的化合物包括抗血栓药、抗凝血药、降胆固醇药或抗血小板药，其中本文提供了这些化合物的实例。
- [0155] 其它合适的化合物或其组合包括频繁（例如至少一天一次）服用的化合物或其组合。这类化合物的实例包括 α -肾上腺素受体激动剂（例如去氧肾上腺素或伪麻黄碱）；

镇痛药（例如毒扁豆碱、新斯的明或普鲁卡因）；麻醉剂；抗惊厥药（例如加巴喷丁）；抗胆碱能化合物；抗组胺药（例如苯海拉明）；抗炎化合物，例如非甾体抗炎药； β 2 受体拮抗剂（例如普萘洛尔）；环加氧酶抑制剂（例如布洛芬、酮洛芬或奈普生）；离子通道阻断化合物，例如钠通道阻断剂或钙通道阻断剂；N- 甲基 d- 天冬氨酸 (NMDA) 受体拮抗剂（例如右美沙芬）；去甲肾上腺素重摄取抑制剂；选择性 5- 羟色胺重摄取抑制剂；5- 羟色胺激动剂；5- 羟色胺部分激动剂；三环类（例如阿米替林或丙米嗪）；和 / 或曲坦类（例如阿莫曲坦、依来曲普坦、夫罗曲坦、那拉曲坦、利扎曲坦、舒马曲坦或佐米曲坦）。

[0156] 可将两种或更多种化合物的组合给予患者。示例性的组合包括用于治疗心力衰竭或血管疾病的化合物的组合；两种抗生素的组合；或用于治疗混合型治疗需求（例如高血压和心力衰竭或哮喘和血管疾病）的两种化合物的组合。

[0157] 药学活性化合物还包括任何营养制品和具有治疗或预防健康目的的物质组合。营养制品的实例包括烟酸、肉碱、乙酰肉碱、辅酶 Q-10、普利醇、维生素和天然抗氧化剂，例如硫辛酸、维生素 E 和维生素 C。

[0158] 通过下面的实施例对本发明的其它特征和优势作进一步说明，所述实施例绝无意对本发明进行限制。

实施例

[0159] 实施例 1:液体制剂的通用制备法

[0160] 在容器中，将具有水溶性分散性质的蛋白质（例如水解乳清蛋白）与含水溶剂（例如水或缓冲液）制成溶液剂或混悬剂。然后采用标准、特殊和已知方法制备药物的浓缩物，以使药物进入溶液中。将蛋白质溶液加热至约 37℃，在不断搅拌下慢慢加入药物浓缩物。使药物与蛋白质结合至平衡。蛋白质远超过药物产品，因此促进药物产品在平衡时大量结合。通常，蛋白质中可获得的结合部位相对于待结合的药物量极其过量，其中过量的结合部位的范围可为 1,000 至大于 10,000,000 的范围。就重量考虑因素而言，药物占蛋白质的百分比的范围可介于 1% 和 10% 重量之间。最常见的是，药物产品相对于蛋白质产品的范围可为 1-5%。在达到平衡后，使蛋白质：药物复合物冷却至最低程度的室温或 23℃，过滤，并重新悬浮于水溶液中。可将着色剂、防腐剂、掩味剂和其它作用剂加入水溶液中诱导最适粘度。

[0161] 实施例 2:通过平衡透析测定的与牛血清白蛋白 (BSA) 结合的芬太尼

[0162] 采用标准两区室平衡透析方法测定芬太尼与 BSA 的结合。在区室“A”中装入 0.78 mM 芬太尼溶液和 95 mg/ml BSA/25 mM 磷酸盐缓冲液 (pH 7)。区室“B”中装入 25 mM 磷酸盐缓冲液 (pH 7)。允许区室 A 和 B 在 4 天期限内室温下达到平衡。采用下列方案，利用 Agilent 6460 三重四极质谱仪 (Agilent Technologies, Santa Clara, California, USA)，在 1/10,000 稀释样品后，测定芬太尼浓度，在下表 3 中给出了结果：

[0163] 样品制备

[0164] 在预配衡的离心管中，将血浆样品 (50 μ L) 与含有 1% 吡啶的丙酮 (200 μ L) 混合。将所有样品在 4℃ 下离心 (15,000 rpm) 10 分钟。在记录样品重量后，将上清液转移到第二支预配衡的离心管中，利用 SpeedVac 浓缩器，真空减少体积。按重量计算测定残留的无丙酮样品体积。浓缩后的平均样品体积约为 40 μ L。

[0165] LC-MS/MS分析

[0166] 在与Agilent 6460 Triple Quad LC/MS连接的1200系列Agilent液相色谱仪上，对5 μ L等分量的各经加工的样品进行液体色谱法。色谱条件概括于表1中。通过MRM检测芬太尼或酮洛芬。芬太尼的前体离子为337 m/z,产物离子为188和105 m/z (m+1)。酮洛芬的前体离子为255 m/z,产物离子为209和105 m/z (m+1)。质谱条件概括于表2中。

[0167] 表1. HPLC试验条件

[0168]

注入体积	5 μ l
运行时间	4 分钟
流动相	“A” 0.1%甲酸/水 “B” 0.1%甲酸/乙腈
梯度	0-0.5 分钟 2% “B” 0.51-2.5 分钟 70% “B” 2.51-4 分钟 2% “B”
流速	0.8 ml/分钟
柱	Agilent Zorbax Eclipse XDB-C18 Rapid Resolution III, 4.6x50mm, 1.8 微米, 600 巴, PN 927975-902
柱温	60°C

[0169] 表2. 质谱条件

[0170]

离子源	ESI+Agilent Jet Stream
扫描类型	MRM
极性	正
扫描段	芬太尼 前体离子 337.2 产物离子 188.1 Frag 136 V CE 18V (Qual Prod 105, CE 38V) 酮洛芬 前体离子 255 产物离子 104.9 Frag 100 CE 10 (Qual Prod 209, CE 20)
气体温度	300℃
气流	5 l/分钟
雾化器	45 psi
鞘气温度	250℃
鞘气流速	11 l/分钟
毛细管	3500 V
喷嘴电压	500 V

[0171] 下表 3 给出的结果表明下列 3 次独立测定, 芬太尼显示与 BSA 蛋白结合

[0172] 表 3. 芬太尼与 BSA 蛋白的结合

[0173]

样品	区室	芬太尼 (μM)	BSA (mg/ml)	结合优先 A/B
对照(无 BSA)	A	391	95	0.95
	B	410	0	
测定 1	A	544	95	4.0
	B	136	0	
测定 2	A	639	95	4.4
	B	145	0	
测定 3	A	552	95	2.45
	B	225	0	

[0174] 实施例 3: 给予在水中配制或与 BSA 结合的芬太尼的小鼠的抗伤害感受 (痛觉缺失)

[0175] 给平均重量为 32 克的小鼠 p. o. (口服) 管饲在水溶液中制备的或与 BSA 结合后的芬太尼。在各制剂中使用等摩尔量的芬太尼基料。采用 55℃ 水刺激, 通过尾回缩反射评价痛觉缺失。在图 1A、1B 和 2 中给出结果。

[0176] 图 1A 和 1B 给出的数据表明在水中配制的或以与 BSA 的结合态配制的芬太尼两者

都以剂量反应关系均等有效地诱导痛觉缺失（图 1A 和 1B 中给出的各数据点表示 3 次独立测定）。图 2 表示在水中配制的芬太尼同与 BSA 结合的芬太尼的直接比较（见图 1A 和 1B）。在这些实验中，与 BSA 结合的芬太尼产生较大的镇痛反应（参见与 BSA 制剂比较的水中的 1 和 3.2 mg/kg 芬太尼的数据）。

[0177] 实施例 4:通过平衡透析测定的酮洛芬与牛血清白蛋白 (BSA) 的结合

[0178] 采用标准两区室平衡透析方法以测量酮洛芬与 BSA 的结合。在区室“A”装入 0.608 mM 酮洛芬溶液与 143 mg/ml BSA/0.9% NaCl。在区室“B”中装入 0.9% NaCl。使区室 A 和 B 在室温下在 3 天时间内达到平衡。利用 Agilent 6460 三重四极质谱仪 (Agilent Technologies, Santa Clara, California, USA), 在样品 1/1,000 稀释后, 测定酮洛芬浓度（参见上述方案）。下表 4 中给出 4 次测定的结果

[0179] 表 4. 酮洛芬与 BSA 蛋白的结合

[0180]

样品	区室	酮洛芬 (μ M)	BSA (mg/ml)	结合优先 A/B
对照(无 BSA)	A	280	0	无结合
	B	325	0	
测定 1	A	515	143	100%结合
	B	0	0	
测定 2	A	696	143	100%结合
	B	0	0	
测定 3	A	481	143	100%结合
	B	0	0	
测定 4	A	532	143	100%结合
	B	0	0	

[0181] 实施例 5:在 0.9% NaCl 中配制的酮洛芬同与 BSA 溶液结合的酮洛芬的药代动力学吸收概况的比较

[0182] 给平均体重为 32 克的小鼠管饲 1、3.2 或 10 mg/kg 以 143 mg/ml 在 0.9% NaCl 中配制的或与 BSA 结合的酮洛芬。在酮洛芬给药后 30 分钟, 用异氟烷麻醉小鼠, 开胸廓, 使用 1 ml 注射器 (22G 1 英寸针), 通过心脏穿刺从左心室采血。

[0183] 将血液置于 1 ml EDTA 处理的微量容器中, 并保存在冰上。采用 1500 rpm 离心 15 分钟, 从全血中分离出血浆。将游离血浆保存在冰上, 利用 Agilent 6460 三重四极质谱仪 (Agilent Technologies, Santa Clara, California, USA), 分析酮洛芬的存在情况。测定在盐水中给予的酮洛芬和与 BSA 结合的酮洛芬的吸收概况并在图 3 给出。各数据点是 3 次独立测定的平均值。在 1 mg/kg 和 3.2 mg/kg 下, 与 BSA 结合的酮洛芬与在盐水中给予的酮洛芬的吸收之间无差异。高剂量酮洛芬 (10 mg/kg) 的数据表明, BSA 有利于酮洛芬的吸收, 并可提高药物的生物利用度。

[0184] 本说明书中提及的所有出版物、专利申请和专利均通过引用结合到本文中。

[0185] 在不偏离本发明的范围和精神下, 对本发明所描述的方法和系统的各种修改和变

动对于本领域技术人员而言将是显而易见的。虽然结合具体需要的实施方案对本发明进行描述,但应理解的是,所要求保护的本发明不应过多受限于这类具体的实施方案。实际上,对医学领域、药理学领域或相关领域技术人员显而易见的实施本发明的所述方式的各种修改欲意落入本发明的范围内。

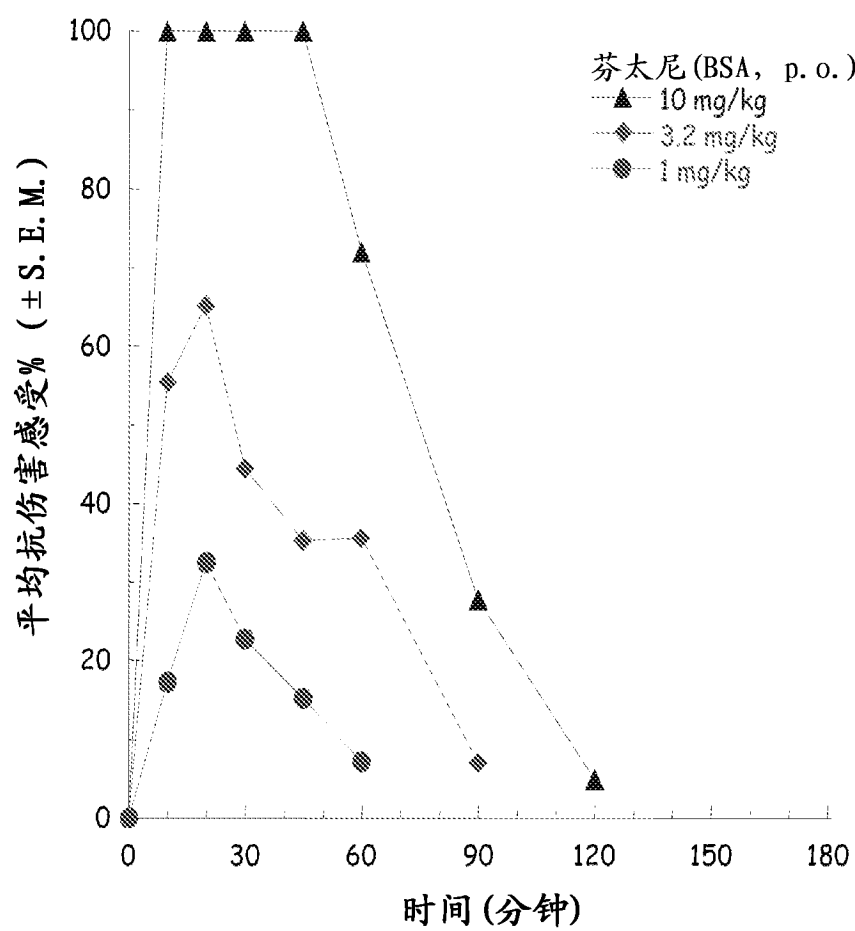


图 1A

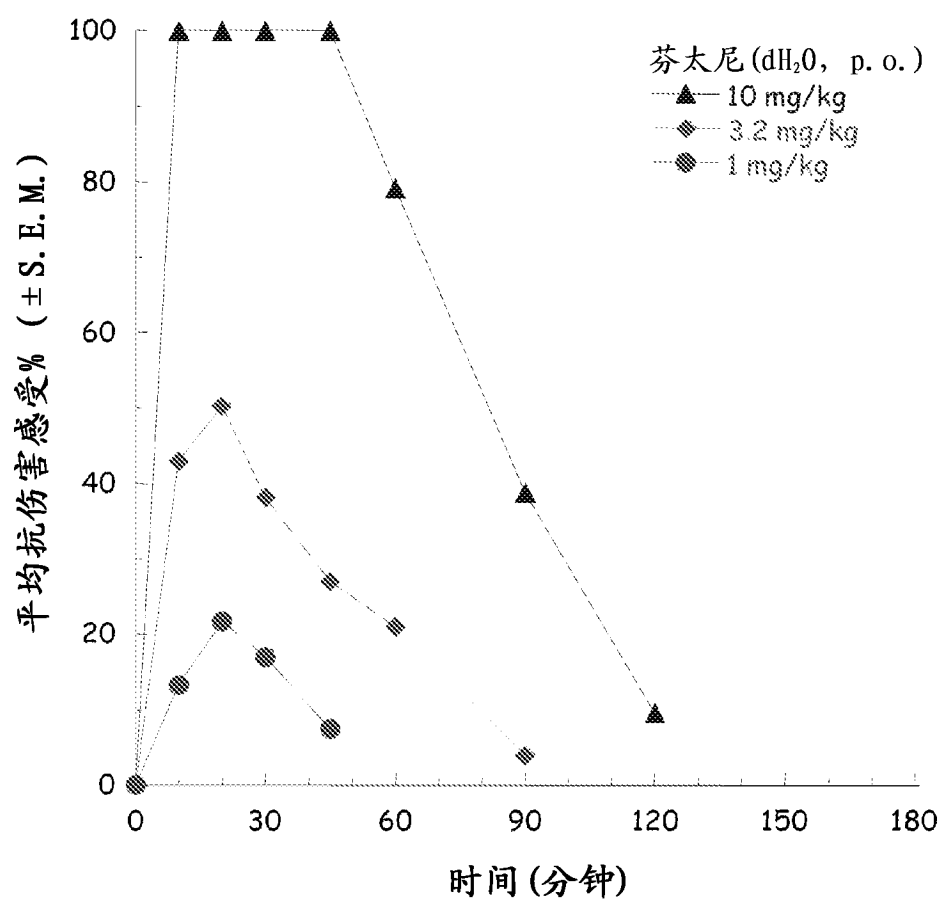


图 1B

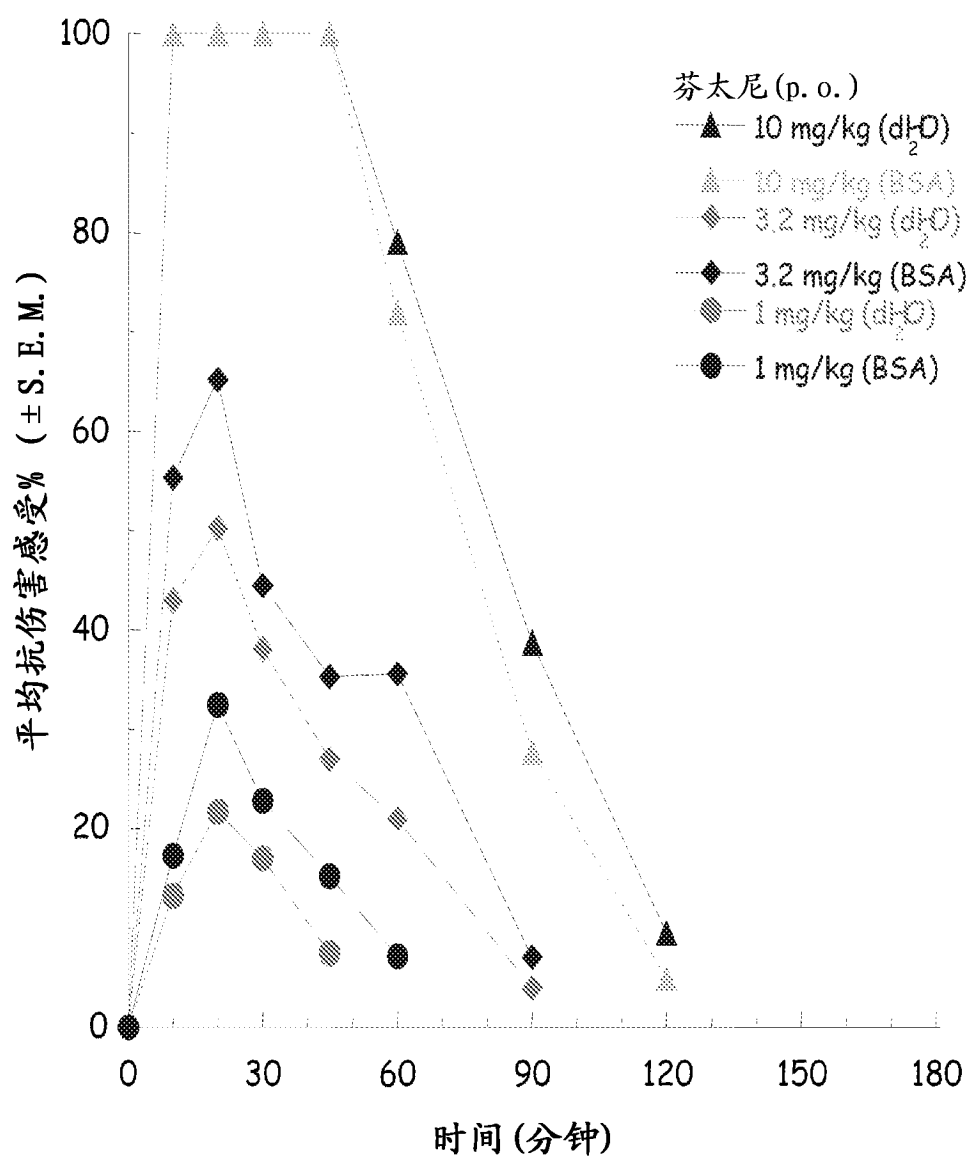


图 2

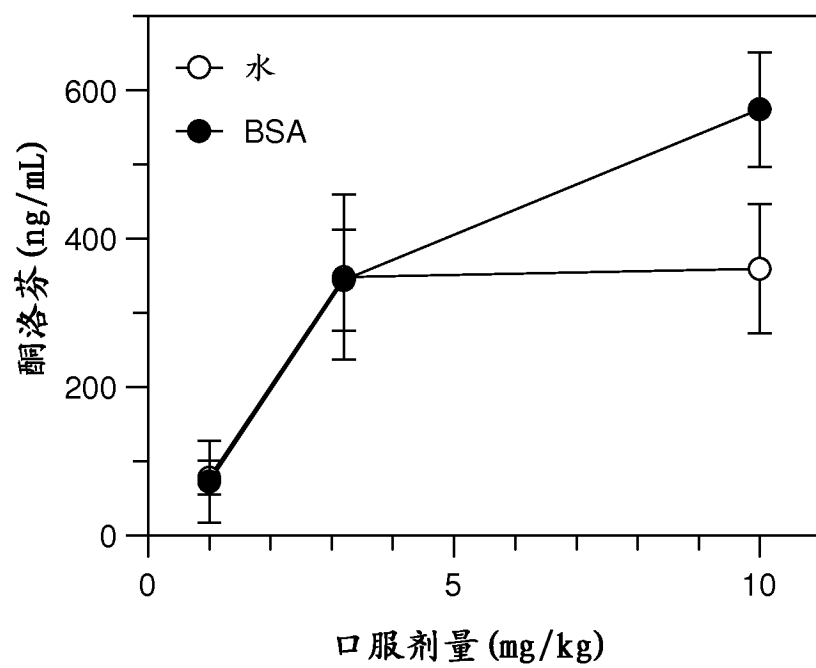


图 3