[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
A61K 9/26 (2006.01)
A61K 9/32 (2006.01)
A61K 31/4164 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)
A61P 1/12 (2006.01)

[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200810100112.9

[43] 公开日 2008 年 12 月 10 日

[11] 公开号 CN 101317826A

[22] 申请日 2005.5.3
[21] 申请号 200810100112.9
分案原申请号 200580020629.1
[30] 优先权
[32] 2004.6.25 [33] IT [31] MI2004A001295
[71] 申请人 科斯莫科技有限公司
地址 爱尔兰威克洛
[72] 发明人 莫罗·艾尼 罗伯塔·宝杰拉
吉赛普·塞拉斯克 罗伯特·韦拉
[74] 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司
代理人 卢素华 郑 霞
权利要求书 2 页 说明书 10 页

[54] 发明名称

口服抗微生物药物组合物

[57] 摘要

本发明涉及带有可控制和/或依程序释放的口服药物组合物，其包含具有抗微生物和/或抗感染活性的至少一种活性成分，其用于治疗大肠特别是结肠的感染。

1. 一种控制和/或延迟释放的口服药物组合物，其包含与一种或更多药物上可接受的赋形剂联合的甲硝唑，其中所述控制和/或延迟释放通过多基质结构给出，所述多基质结构包括:

a) 两亲基质，所述活性成分被结合到其中;

b) 亲脂基质，其由具有小于90°C的熔点的物质形成并且a）被分散至其中;

c) 亲水基质。

2. 根据权利要求1所述的药物组合物，其中所述活性成分的释放发生在大肠中。

3. 根据权利要求1所述的药物组合物，其中所述活性成分的释放发生在结肠中。

4. 根据前述权利要求所述的药物组合物，其中含有所述甲硝唑的量为以重量计从10到90％。

5. 根据前述权利要求所述的药物组合物，其中含有所述甲硝唑的量为以重量计从25到70％。

6. 根据前述权利要求所述的药物组合物，其中所述两亲基质选自卵磷脂、聚氧乙烯化去水山梨糖醇单油酸酯、十二烷基硫酸钠、二辛基磺化琥珀酸钠和/或乙烯和/或丙烯嵌段共聚物。

7. 根据权利要求1所述的药物组合物，其中所述亲脂基质选自硬脂酸、蜂蜡、巴西棕榈蜡、棕榈酸和/或棕榈硬脂酸酯。

8. 根据前述权利要求所述的药物组合物，其中所述亲水基质选自羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、羟乙基纤维素、羧基乙烯基聚合物、聚乙烯醇、乙烯基聚合物、藻酸及其盐和/或多糖聚合物。

9. 根据前述权利要求所述的药物组合物，其包括胃保护性的包衣。

10. 根据权利要求9所述的药物组合物，其中所述胃保护性的包衣选自丙烯酸酯和异丁烯酸酯和/或乙酸邻苯二甲酸纤维素。

11. 根据前述权利要求所述的药物组合物用于治疗所述大肠的病状。

12. 根据前述权利要求所述的药物组合物用于治疗所述结肠的病状。

13. 根据前述权利要求所述的药物组合物用于治疗传染性结肠炎、杆菌性痢疾、假膜性结肠炎、旅行者腹泻、憩室病和/或憩室炎。

14. 根据前述权利要求所述的药物组合物用于对所述结肠上外科手术的预备治疗和/或对于血氨症或血氨过多疗法中的支持治疗。

口服抗微生物药物组合物

技术领域

本发明涉及一种控制和/或延迟释放的口服药物组合物，尤其涉及包含与一种或更多药物上可接受的赋形剂联合的利福霉素 SV 的药物组合物。还涉及所述药物组合物的制药用途。

背景技术

肠内感染是其通过不同源的外源致病体的肠集群而引起的、或通过正常存在的肠内微生物成为病毒性的引起的普通疾病。

人们已知的在于肠被划分为两个不同的部分：称为“小肠”的近端部分，其由十二指肠、空肠和回肠于头尾向的方向形成，以及称为“大肠”的末稍部分，其通过结肠和直肠-肛门（recto-anus）形成(*Fatter A, Scevola G. Anatomia e Fisiologia del Corpo Umano (Anatomy and Physiology of the Human Body). Vol I. Edizioni Minerva Medica, Turin, 1973, pp. 235-254*)。

小肠和大肠两部分通过回盲瓣在解剖学上被完全分开，所述回盲瓣允许肠内含物从小肠到大肠通过，但并非反之亦然。除了从解剖结构的观点出发，大肠也是与小肠十分不同，首先从功能的观点 (*Braga PC. Enteric microflora and its regulation. In Drugs in Gastroenterology. Raven Press, New York, 1991, pp. 501-508*)。

然而，小肠被指派消化大部分食物、将其吸收、产生维生素 B 复合物和维生素 K、代谢胆汁酸和不同的其他有机物质、以及营养食团到更下游部分的快速传递，大肠提供水的吸收、植物纤维的消化以及在小肠中起始的一些消化过程的完成。此外，通过存在非常富集的细菌群落，大肠区分于小肠，所述细菌群落的平衡对于调节环境 pH、活率、气体和氨的产生、排泄物的形成、以及对于保持大肠良好功能必要的代谢物的产生是非常重要的。

大肠和小肠之间的这些众多区别解释了一些病状的特殊性质，其在损害大肠尤其是结肠的情况下发生。

结肠是大肠的部分，是大部分菌株的宿主并提供pH、厌氧生活、湿度和移动迟缓的条件，所述条件特别适于潜在成为病毒性的永久菌丛或适于致病细菌的增殖和集群。由于这些原因，结肠是肠的最容易感染的部分；实际上，位于结肠的感染（传染性结肠炎、杆菌性痢疾、腹泻、假膜性结肠炎、憩室炎等）在胃肠病学的专题著作中构成了重要的和独立的章节(*Sorice F., Vullo V. Intossicazioni alimentari e infezioni del tubo digerente. (Food Poisoning and Infections of the Alimentary Canal). In: Medicina Clinica (Clinical Medicine). Edizioni Medico Scientifiche, Turin, 2002*)。

此外，与气体产生相关联和与诱病局部因素相联系的增加的腔内（endo-luminal）压力可以促使易于感染和发炎并且专有地位于结肠中的憩室的发生 (*Jackson BT. Diverticular disease. In: Inflammatory Bowel Diseases Churchill Livingston, New York, 1997, pp. 443- 447*)。

目前，肠的感染尤其是结肠感染的口服治疗使用具有抗细菌活性的物质，所述活性必须具有特定的特征，诸如：对革兰氏阳性和革兰氏阴性细菌的广谱活性、对诸如胃环境等强酸性环境的抗性、不依赖于肠内生物菌体存在的抗感染活性、居留于肠内适合的时期段、到感染的宿主细胞中的良好穿透性和良好耐受性 (*Braga PC. Interaction of antibiotics on enteric microflora. In: Drugs in Gastroenterology. Raven Press, New York, 1991, pp. 509-517*)。

目前所采用的以口服制剂给药的用抗细菌剂的治疗具有至少两种限制。第一点，抗细菌剂如果不被适宜保护可能由于酶的或降解的失活而失去它们的效力，其发生在它们通过胃或通过小肠的时候。

此外，目前使用的药物形式，即使它们允许活性成分以分散剂量给药，与通过消化道所用的时间相比其释放过快，如此沿着整个胃肠道，活性成分以不加选择的方式执行其抗感染活性。

这导致生存于小肠（十二指肠、空肠和回肠）中的非致病细菌群落的消失，所述群落因为它不是正常的感染位置而应当被保护并不应置于目前

所使用的制剂的典型的杀菌作用。

由于现在已知的是此细菌群落在基础生物过程中是重要的，诸如，例如，饮食营养成分的消化和吸收、维生素的产生和吸收（维生素K和维生素B复合体）、胆汁酸的和类固醇激素的代谢、不同物质的激活和失活、保护有机体不受外源化学物质破坏（*Braga PC. 同前*）。

特别是，通常用于位于结肠中的病状治疗的口服抗细菌疗法经常给出矛盾的结果，可能由于肠腔中活性成分的过度稀释；这种稀释是由抗微生物剂从含有它的药物剂型过早的释放而引起的，其早在胃中以及在直接临近的患者的幽门瓣中时发生。

此外，即使被用于消化道杀菌的抗微生物剂经常不具有高代谢率，为了保持与含有抗微生物剂的传统形式的给药相关联的不变的治疗可能性，没有代谢降解的现象应当发生，以便避免与抗微生物剂的存在相关联的治疗效果的任何弱化。

因此，在这样的情况下，为了确保抗感染治疗真正的效果，人们发觉存在着对于可控制的和位置特异性的给药形式的需要。

为了直接临近区域中的抗微生物的/抗感染的活性成分的释放，所述区域隔室或普通感染被建立，导致比常规口服给药形式的情况更高浓度梯度的形成，随之发生抗微生物剂将成功的穿透到隔室内部的更大可能性。

在这种情况，特别的重要性被附属于缓解的可能性、也是感染病状的可能性，其不普遍的但其是相当重要的社会流行病学，诸如杆菌性痢疾、假膜性结肠炎、也是在外科手术中在损害大肠尤其是结肠的情况下的感染性并发症的可能性。

自从二十世纪六十年代已知的利福霉素SV是半合成活性成分，其衍生自利福霉素S，以及其既具有局部的也具有不经肠道的强抗微生物和/或抗感染活性。它的活性在诸如金黄色葡萄球菌（*Staphylococcus aureus*）或粪肠球菌（*Enterococcus faecalis*）等革兰氏阳性菌上以最低浓度（mcg/ml）以及在诸如大肠杆菌（*Escherichia coli*）、沙门氏菌（*Salmonella*）、产气肠杆菌（*Enterobacter aerogenes*）、阴沟肠杆菌（*Enterobacter cloacae*）

或绿脓假单胞菌（*Pseudomonas aeruginosa*）等革兰氏阴性菌以较高浓度已经被体外评估。

以其钠盐为形式的利福霉素 SV 目前以 Rifocin®为商标在市场上销售，既用于外部的局部用途也用于注射。特别是，被指定为感染过程的局部治疗的局部用途被限制为外部用途，其通过在使用时被稀释的活性成分溶液的方式。

引入本文作为参考的专利申请 WO 01/11077 描述了包括普通利福霉素的抗微生物剂用于药物组合物的制备，该组合物可以被用于由在损害小肠的情况下的异常细菌生长（小肠生长过度－SIBO）引起的病状治疗。那些组合物以这样的方式被配制以便在肠的近端部分，也就是说仅在小肠（十二指肠、空肠和回肠）中快速释放活性成分。

甲硝唑是具有强大抗微生物活性和对革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌二者的广谱作用的硝基咪唑化学治疗剂。此外，甲硝唑被已知具有证明的抗原生动物活性（*Tracy J.W.* 等人, *Metronidazole, in: Goodmen & Gilman 's, The Pharmacological Bases of Therapeutics, IX Ed., 1996, pp 995- 998*）。目前甲硝唑的治疗以片剂（Flagyl®）为支持，其含有 250 mg 活性成分，并且其被配制用于瞬间释放。目前人们已经惊讶的发现诸如利福霉素 SV 和/或甲硝唑等抗微生物/抗感染活性成分的效力在大肠尤其是结肠的感染治疗中可以被基本加强，由于消减了以上所述的不期望的影响（维生素缺乏症、非致病性细菌群落的损坏等），其是通过在诸如胃、十二指肠和空肠等消化道第一部分中活性成分的过早释放而引起的，并由于保护活性成分不受代谢-酶失活的影响，其大约在成分可以达到感染位点之前产生。

特别是，利福霉素 SV 的效力通过在特定致病性菌株上的 MIC（最小抑制浓度）评价的方式被检验，所述菌株诸如，例如大肠杆菌（*Escherichia coli*）、粪肠杆菌（*Enterobacter faecalis*）、普通变形杆菌（*Proteus vulgaris*）、绿脓假单胞菌（*Pseudomonas aeruginosa*）、伤寒沙门氏菌（*Salmonella typhi*）和阴沟肠杆菌（*Enterobacter cloacae*）。

表A

细菌种	MIC (mcg/ml)
大肠杆菌（ATCC 30218）	400
粪肠杆菌（ATCC 29212）	25
普通变形杆菌（ATCC 13315）	400
绿脓假单胞菌（ATCC 27853）	>400
伤寒沙门氏菌（ATCC 13331）	>400
阴沟肠杆菌（ATCC 17446431）	>400
金黄色葡萄球菌（ATCC 25213）	<0.4

发明内容

因此，本发明涉及包含具有抗微生物/抗感染活性的活性成分的口服药物组合物，诸如利福霉素 SV 和/或甲硝唑，其特征在于它们以这样的方式被配制以基本在需要它们特定的杀菌作用的大肠部分释放活性物质，但是留下存在于没有被感染影响的小肠部分中的非致病性细菌群落不变。

本发明提供一种口服药物组合物，包含具有抗微生物和/或抗感染活性的至少一种物质，所述物质与一种或多种药物上可接受的赋形剂结合，其特征在于所述活性成分的控制的和/或延迟的释放发生在大肠中。

本发明的药物组合物中所述活性成分的所述释放发生在结肠中。

所述活性成分可以是利福霉素 SV。所述活性成分可以是甲硝唑。

所述活性成分的量可以是以重量计从 10 到 90％。

所述利福霉素 SV 的量可以是以重量计从 20 到 60％。

所述甲硝唑的量可以是以重量计从 25 到 70％。

所述控制的和/或延迟的释放可以通过多基质结构给出，所述多基质结构包括:

a) 两亲基质，所述活性成分被结合到其中;

b) 亲脂基质，其由具有小于 90°C 的熔点的物质形成并且 a）被分散至其中;

c) 亲水基质。

本发明提供一种控制和/或延迟释放的口服药物组合物，其包含与一

种或更多药物上可接受的赋形剂联合的利福霉素 SV，其中所述控制的和/或延迟的释放通过多基质结构给出，所述多基质结构包括:

a）两亲基质，所述活性成分被结合到其中;

b）亲脂基质，其由熔点小于 90°C 的物质形成并且 a）被分散至其中;及

c）亲水基质。

所述利福霉素 SV 的释放发生在大肠和/或结肠中。

一个实施方式中,所述药物组合物含有所述利福霉素 SV 的量为以重量计从 10 到 90％，优选从 20 到 60％。

所述两亲基质可以选自卵磷脂、聚氧乙烯化去水山梨糖醇单油酸酯、十二烷基硫酸钠、二辛基磺化琥珀酸钠和/或乙烯和/或丙烯嵌段共聚物。

所述亲脂基质选自硬脂酸、蜂蜡、巴西棕榈蜡、棕榈酸和/或棕榈硬脂酸酯。

所述亲水基质选自羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、羟乙基纤维素、羧基乙烯基聚合物、聚乙烯醇、乙烯基聚合物、藻酸及其盐和/或多糖聚合物。

本发明的药物组合物还可以包括胃保护性的包衣。

所述胃保护性的包衣可以选自丙烯酸酯和异丁烯酸酯和/或乙酸邻苯二甲酸纤维素。

本发明的药物组合物可以用于治疗所述大肠的病状。

本发明的药物组合物可以用于治疗所述结肠的病状。

本发明的药物组合物可以用于治疗传染性结肠炎、杆菌性痢疾、假膜性结肠炎、旅行者腹泻、憩室病和/或憩室炎。

本发明的药物组合物可以用于对所述结肠上外科手术的预备治疗和/或对于血氨症(ammonaemias)或血氨过多疗法中的支持治疗。

特别是，根据本发明的制剂能够仅在结肠释放活性成分，因此确保抗感染效力被局部化和被限制。

因此，本发明制剂的优点是在大肠中特别是结肠中的特定的位点特异性，其允许在感染的末稍肠部区域中的活性物质的更大浓度，并完全保存健康近端区域。

这个优点主要在治疗结肠区域中的特定病状情况期间显示，诸如传染性结肠炎、杆菌性痢疾、憩室病和憩室炎，此处制剂的位点特异性和耐受性对病状消退起了重要作用。

本发明制剂的另外有利应用是它们在准备大肠上的外科手术期间、在回结肠并接中，和在产生氨的结肠菌群的杀菌中的用途，以便防止和/或治疗血氨过多。在这些最近提到的情况中，治疗的位点特异性和随后的活性成分的活性浓度可以导致否则将包括实质并发症的情况的显著缓解。

在本发明的制剂中，包含具有抗微生物/抗感染活性的物质的量为以重量计从 10 到 90%；特别是包含利福霉素 SV 的量为以重量计从 20％到 60％，而包含甲硝唑的量为以重量计从 25％到 70％。本发明的口服制剂选自片剂、胶囊、颗粒和/或微颗粒。

具体实施方式

本发明优选实施方式包括用于控制释放的系统，其特征为存在第一、两亲的基质，活性成分被结合到所述基质中，并且第一基质被依次被分散在第二、亲脂的基质。如此得到的形式在产生最终的口服药物形式之前被再次依次分散在第三、亲水的基质。

本发明的亲脂基质被表现为具有低于 90°C 的熔点的物质，诸如，例如，蜂蜡、巴西棕榈蜡、硬脂酸、硬脂酸甘油酯等等；两亲基质被表现为选自，例如磷脂、神经酰胺、鞘磷脂、卵磷脂、烷基嵌段共聚物、硫酸化烷基酸的盐（salts of sulphated alkyl acids）、聚氧乙烯烷基、去水山梨糖醇衍生物等的物质，而亲水基质通常被表现为交联的或线性的聚合的或共聚的物质，它们被称为水凝胶，也就是说，能够增加它们的质量和它们的重量的物质，由于当它们与水分子接触的时候，存在于主或侧聚合物链中的极性基团。

尤其是，亲水基质对应于某些物质，所述物质选自例如，纤维素衍生

物，诸如羟烷基纤维素、烷基纤维素、羧烷基纤维素和它们的盐或衍生物、聚乙烯醇、羧基乙烯基衍生物、阴离子或阳离子性质的多糖衍生物，诸如例如透明质酸（hyduronic acid）、葡糖醛酸、或氨基葡糖、果胶和/或它们的衍生物。

在这个优选实施方式中，基质与活性成分一起被接连地互相分散，因此导致负责位点特异性释放的同种结构的形成。

在本发明另外的实施方式中，所得到的片剂最终经受包衣步骤，其使用胃部抗性（gastroresistant）的物质，诸如，例如丙烯酸和异丁烯酸聚合物（丙烯酸树脂）和/或邻苯二甲酸纤维素衍生物。

适于本发明的可控制的和/或以程序释放的系统在 EP1183014、GB2245492 和 EP572942 中被描述，它们也引入本文作为参考。

以下实施例具体的描述发明而非以任何方式限制其内容。

实施例 1

200 g 利福霉素 SV 与 5 g 硬脂酸、7 g 巴西棕榈蜡、8 g 二辛基磺化琥珀酸钠（sodium dioctyl sulphosuccinate）、100 g 乳糖和 10 g 依地酸钠混合，并在含有 25 g 低粘度聚乙烯吡咯酮的 0.2 升纯净水的溶液中形成颗粒。当颗粒已被干燥后，在被压缩到单位重量为 495 mg/片之前，它与 100 g 羧甲基纤维素钠、25 g 二氧化硅、5 g 棕榈硬脂酸甘油酯（glycerol palmitostearate）和 10 mg 滑石粉混合。然后，如此得到的核用丙烯酸和异丁烯酸酯的含水酒精分散相、二氧化钛、滑石粉和枸橼酸三乙酯薄膜包衣，它们赋予产品在模拟胃和小肠环境的强酸环境中的崩解抗性。片剂的溶出度在小于 7 的 pH 条件下实际上是零，并在 pH 7.2 的肠道缓冲液中是如下百分率定额递增的:

1 小时保留后小于 20 %;

3 小时保留后小于 50 %;

8 小时保留后大于 70 %。

实施例 2

500 g 利福霉素 SV 与 10 g 硬脂酸、10 g 蜂蜡、10 g 十二烷基硫酸钠、200 g 甘露醇和 10 g 依地酸钠混合，并在含有 50 g 羟丙基纤维素的 0.5 升水的溶液中形成颗粒。当颗粒已被干燥后，在被压缩到单位重量为 490 mg/片之前，它与 150 g 羟丙基甲基纤维素钠、25 g 二氧化硅、5 g 棕榈硬脂酸甘油酯（glycerol palmitostearate）和 10 mg 滑石粉混合。然后，如此得到的核用丙烯酸和异丁烯酸酯的水分散系、三氧化二铁、滑石粉和枸橼酸三乙酯薄膜包衣，它们赋予产品在模拟胃和小肠环境的酸性环境中的崩解抗性。片剂的溶出度在小于 7 的 pH 条件下实际上是零，并在 pH 7.2 的肠道缓冲液中是如下百分率定额递增的:

1 小时保留后小于 30 %;

3 小时保留后小于 60 %;

8 小时保留后大于 80 %。

实施例 3

2.5 kg 甲硝唑与 70 g 硬脂酸、70 g 蜂蜡、400 g 蔗糖、140 g 羟丙基甲基纤维素和 20 g 聚山梨酯 80 混合，并通过添加纯净水到适当的粘度而形成湿颗粒。那么，在添加另外的 200 g 羟甲基丙基纤维素、600 g 微晶纤维素、30 g 棕榈硬脂酸甘油酯和 70 g 二氧化硅之前，所述颗粒被干燥并根据尺寸被标准化。混合之后，粉末被压缩到 450 mg/片的单位重量。

然后，如此得到的核用丙烯酸和异丁烯酸酯的含水酒精分散系、三氧化二铁、滑石粉和枸橼酸三乙酯薄膜包衣，它们赋予产品在酸性环境中的崩解抗性。片剂的溶出度在小于 7 的 pH 条件下实际上是零，并在 pH 7.2 的肠道缓冲液中是如下百分率定额递增的:

保留第一小时内小于 25 %;

保留第三小时内大于 25 % 并小于 70 %;

保留 8 小时后大于 80 %。

实施例 4

500 g 甲硝唑与亲脂/两亲的基质组分、5 g 硬脂酸、5 g 大豆卵磷脂、

一些亲水聚合物、100 g羟丙基纤维素、和稀释剂、以及150 g甘露醇混合。

之后，混合物用纯净水中的低粘度羟丙基纤维素溶液被制作为泥膏剂，直到得到均匀的颗粒。干燥之后，得到的颗粒与另外100 g羟丙基纤维素混合，其被加入流动试剂和润滑剂、5 g二氧化硅、5 g滑石粉和5 g硬脂酸镁，然后被压缩为最终的925 mg/片的重量。所述片剂最后用能够赋予片剂有效胃部抗性的丙烯酸和异丁烯酸共聚物的基于酒精的悬浮液而被包衣。

那些片剂的溶出率是递增的和被控制的，居留于pH 7.2的肠道体液中第一小时之后近似20％的活性成分被释放，2小时之后50％和4小时之后大于80％，这些数字被理解为定额，其清晰地随后至2小时暴露于pH 1和1小时暴露于pH 6.4，其分别反应了胃和小肠的环境。