

[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 200680042900.6

[51] Int. Cl.

A61K 9/28 (2006.01)

A61K 38/22 (2006.01)

A61K 31/198 (2006.01)

A61K 38/23 (2006.01)

A61K 38/00 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

[43] 公开日 2008 年 11 月 19 日

[11] 公开号 CN 101309674A

[51] Int. Cl. (续)

A61K 38/18 (2006.01)

[22] 申请日 2006.11.16

[21] 申请号 200680042900.6

[30] 优先权

[32] 2005.11.17 [33] US [31] 60/737,631

[86] 国际申请 PCT/US2006/044642 2006.11.16

[87] 国际公布 WO2007/061829 英 2007.5.31

[85] 进入国家阶段日期 2008.5.16

[71] 申请人 诺瓦提斯公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 M·阿兹里亚 S·D·贝特曼

A·A·高希 李守峰

A·E·罗伊斯

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄革生 安佩东

权利要求书 6 页 说明书 32 页 附图 4 页

[54] 发明名称

药物组合物

[57] 摘要

本发明提供了能通过口服给药以药学有效量向个体成功传递药物，特别是聚(氨基酸)如肽、肽拟似物和蛋白，例如激素从而获得所需治疗作用的口服药物组合物。该口服药物组合物包含聚(氨基酸)例如肽或蛋白作为活性成分，表现出使得活性成分能获得治疗作用的迅速崩解和/或溶出。

1. 一种固相口服药物组合物，其包含：

- iv. 聚(氨基酸)；
- v. 传递剂；并任选地包含，
- vi. 稀释剂；

其中该组合物的崩解时间不超过 10 分钟并且在 20 分钟时的溶出>80 %。

2. 一种固相口服药物组合物，其包含：

- vii. 聚(氨基酸)；
- viii. 传递剂；并任选地包含，
- ix. 稀释剂；

其中该组合物的崩解时间不超过 6 分钟并且在 20 分钟时的溶出>90 %。

3. 权利要求1所述的组合物，其崩解时间不超过2分钟。

4. 权利要求1至3中任意一项所述的组合物，其还包含崩解剂，特别是选自任何超级崩解剂如交联聚维酮或聚维酮的崩解剂。

5. 权利要求1至3中任意一项所述的组合物，其还包含通过泡腾和/或其它方式降低崩解时间的物质。

6. 权利要求1至5中任意一项所述的药物组合物，其在胃介质中溶出>80 %的时间不超过20分钟。

7. 权利要求1至6中任意一项所述的药物组合物，其为压缩片形式，其中所述片剂具有3 Kp至20 Kp的硬度。

8. 权利要求7所述的药物组合物，其为压缩片形式，其中所述片剂具有5 Kp至15 Kp的硬度。

9. 权利要求8所述的药物组合物，其崩解时间低于1分钟并且其硬度为5 Kp至7 Kp。

10. 权利要求1至9中任意一项所述的组合物，其中所述聚(氨基酸)是多肽激素。

11. 权利要求10所述的组合物，其中所述激素是降钙素。

12. 权利要求5所述的组合物，其中所述降钙素是鲑降钙素。

13. 权利要求11至12中任意一项所述的组合物，其以治疗有效量包含游离或盐形式的降钙素，所述治疗有效量在灵长目动物模型、特别是猴子中，在6小时内提供了不低于400 pg/mL的血浆峰浓度(C_{max})和/或>20%的血浆钙水平降低。

14. 权利要求13所述的组合物，其中其 C_{max} 不低于800 pg/mL。

15. 权利要求13所述的组合物，其中其 C_{max} 不低于1000 pg/mL。

16. 权利要求11至15中任意一项所述的组合物，其包含剂量范围为0.15 mg至2.5 mg的治疗有效量的游离或盐形式的降钙素。

17. 权利要求16所述的组合物，其中所述剂量范围为0.15 mg至0.4 mg。

18. 前面任意一项权利要求所述的组合物，其中所述传递剂是5-CNAC。

19. 前面任意一项权利要求所述的组合物，其中所述崩解剂是交联聚维酮和/或聚维酮。

20. 前面任意一项权利要求所述的组合物，其中所述组合物还包含增稠剂、稳定剂和干粘合剂中的一种或多种。

21. 权利要求7至9中任意一项所述的药物组合物，其中所述片剂的重量为500mg。

22. 前面任意一项权利要求所述的药物组合物，其包含：

x. 鲑降钙素	0.03 至 0.5 重量%
xi. 微粉化 5-CNAC	5 至 80 重量%
xii. Avicel PH 102 或 101	0 至 70 重量%
xiii. 交联聚维酮, NF	0 至 10%
xiv. 硬脂酸镁	0 至 1.5 重量%
xv. Cab-o-sil	0 至 1.5%

其中其总百分比合计达 100。

23. 一种药物组合，其包含

- xvi. 权利要求 1 至 22 中任意一项所述的组合物，
- xvii. 共给药剂，其是骨吸收抑制剂。

24. 权利要求23所述的组合，其中所述共给药剂是组织蛋白酶K抑制剂。

25. 一种制备口服药物组合物的方法，其包括的步骤有

- xviii. 将聚(氨基酸)、载体和崩解剂混合，从而制得第一种混合物，
- xix. 任选地向第一种混合物中混入干粘合剂，从而制得第二种混合物，
- xx. 任选地向第二种混合物中混入稳定剂，从而制得第三种混合物，
- xxi. 将第三种混合物压成硬度为 5 Kp 至 20 Kp 的片剂。

26. 权利要求1至22中任意一项所述的药物组合物用于制备治疗由异常的骨吸收造成的疾病的药物的应用。

27. 权利要求26所述的应用，其中所述疾病是骨质疏松。

28. 权利要求1至22中任意一项所述的药物组合物用于制备治疗关节炎疾病的药物的应用。

29. 权利要求28所述的应用，其中所述疾病是骨关节炎。

30. 一种测定权利要求1至22中任意一项所述的组合物的吸收特性的方法，其包括

- xxii. 测定分散时间，
- xxiii. 将该分散时间与溶出时间相关联。

31. 一种预测准备用包含所述活性成分和传递剂的口服药物组合物治疗的患者体内活性成分的血浆峰浓度($C_{\max}$)的方法，该方法包括调节该药物组合物的崩解时间和/或活性成分的溶出时间以便为活性成分在肠中

溶出提供有利的胃肠道微环境以优化活性成分的吸收和在血浆中获得治疗有效的活性成分血浆峰浓度。

32. 权利要求31所述的方法，其中所述活性成分是降钙素，特别是鲑降钙素。

33. 权利要求32所述的方法，其中所述血浆峰浓度不低于400 pg/mL。

34. 权利要求31至33中任意一项所述的方法，其中所述口服药物组合物是以片剂的形式提供的并且通过调节片剂硬度来调节其崩解时间。

35. 权利要求34所述的方法，其中所述硬度为3 Kp至20 Kp。

36. 权利要求34或35所述的方法，其中所述崩解时间低于10分钟。

37. 权利要求36所述的方法，其中所述崩解时间低于1分钟。

38. 权利要求31所述的方法，其中对于活性成分在肠中溶出而言有利的胃肠道微环境是通过向该组合物中加入5-CNAC提供的。

39. (i) 聚(氨基酸);
(ii) 传递剂; 和
(iii) 崩解剂

用于制备崩解时间不超过 10 分钟的口服药物组合物的应用。

40. (i) 聚(氨基酸);
(ii) 传递剂; 和
(iii) 崩解剂

用于制备溶出时间不超过 10 分钟的口服药物组合物的应用。

41. 5-CNAC用于为鲑降钙素的溶出在胃肠道中提供有利微环境的应用。

42. 基本如上文所述的药物组合物，参考实施例。

43. 基本如上文所述的方法，参考实施例。

药物组合物

本发明涉及用于药物化合物，特别是包括肽在内的聚(氨基酸)或者肽拟似物(peptidomimetics)的口服传递的新型药物组合物。

本发明在一个实施方案中特别是涉及用于治疗由异常的骨吸收造成的病症的包含聚(氨基酸)的新型口服药物组合物和/或关节炎病症的治疗以及其它主题。

背景技术

激素

已经被用于或被建议用于制药或兽医目的的聚(氨基酸)非限制性地包括下面的物质(包括其合成、天然或重组来源): 多肽激素如降钙素类, 例如鲑降钙素; 生长激素, 包括人生长激素(hGH)、重组人生长激素(rhGH)、牛生长激素和猪生长激素; 生长激素释放激素和垂体甲状腺激素。

甲状旁腺激素或PTH可以是甲状旁腺激素的84个氨基酸的全长形式, 例如人形式, hPTH(1-84), 或者是在控制钙和磷酸盐代谢方面能模拟hPTH(1-84)的活性从而在人体内构造骨的任何多肽、蛋白、蛋白片段或修饰片段, 即PTH-相关肽和PTH类似物。该PTH片段通常混入至少前28个N-末端残基并且包括例如PTH(1-28)、PTH(1-31)、PTH(1-34)、PTH(1-37)、PTH(1-38)和PTH(1-41)以及其类似物, 例如PTS893。该PTH可以是单一的PTH或两种或多种PTH的任何组合。

优选的PTH片段是PTH(1-34)。

这些甲状旁腺激素可通过商业途径获得或者可以通过肽合成或用现有技术中充分确定的方法由人体液萃取而重组获得。

PTH 的给药量通常是可有效刺激新骨形成的量，即治疗有效量。这一数量必需随被治疗个体的年龄、体形大小、性别和状况、被治疗疾病的性质和严重程度等而进行变化。但是，当准备给予多个组合物时，单位数量可低于所述剂量，即，可以用累积剂量单位来给予总有效量。当该组合物提供药理活性剂的持续释放时，PTH 的单位数量也可高于有效量。所用 PTH 的总量可以用本领域技术人员已知的方法来确定。但是，一般而言，约 0.001 $\mu\text{g/kg}$ 至约 10 mg/kg 动物体重，优选 1 $\mu\text{g/kg}$ 至约 6 $\mu\text{g/kg}$ 体重的日剂量可以系统获得令人满意的结果。

优选的药理活性剂是药理活性肽，特别是降钙素。降钙素类是一类已知的药理活性剂，其具有不同的药学效用并且通常被用于治疗例如佩吉特病、高血钙和绝经后的骨质疏松。降钙素类，例如鲑、(Asu1-7)-鳗鱼或人降钙素是由哺乳动物的甲状腺滤泡旁细胞和鸟和鱼类的后鳃腺分泌的长链多肽激素。各种降钙素类物质，包括鲑、猪和鳗鱼降钙素可通过商业途径获得并且常用于治疗例如佩吉特病、恶性肿瘤的高血钙和骨质疏松。所述降钙素可以是任何降钙素，包括其天然、合成或重组来源以及降钙素衍生物如 1,7-Asu-鳗鱼降钙素。所述组合物可以包含单一的降钙素或两种或多种降钙素的任意组合。优选的降钙素是合成的鲑降钙素。

降钙素可通过商业途径获得或者可以用已知方法合成。

药理活性剂的量通常为可有效实现所需目的的量，例如治疗有效量。但是，当给予多个组合物时，单位数量可低于所述剂量，即，可以用累积剂量单位来给予总有效量。当该组合物提供药理活性剂的持续释放时，活性剂的单位数量也可高于有效量。所用活性剂的总量可以用本领域技术人员已知的方法来确定。但是，因为本发明的组合物可以比现有技术的组合物更有效地传递活性剂，因此，可以将数量低于现有技术剂量单位形式或传递系统中所用数量的活性剂给药于个体，同时仍然获得相同的血液水平和/或治疗作用。

被给药的降钙素的适宜剂量当然将根据例如被给药的降钙素数量和被治疗情况的严重程度而进行变化。但是，一般而言，以约 0.5 $\mu\text{g/kg}$ 至约

10 µg/kg 动物体重，优选 1 µg/kg 至约 6 µg/kg 体重的日剂量全身性鼻内或注射给药将获得令人满意的结果。

人生长激素(hGH)(或促生长素或人体成长激素)是一种由脑垂体前叶分泌的多肽激素，其促进机体生长(尤其是通过刺激促生长因子的释放来促进机体生长)和影响蛋白、碳水化合物和脂类的代谢。

hGH 的定义中还包括调节动物或植物生长的各种天然或合成物质中的任何一种，如脊椎动物的脑垂体生长激素和植物的植物生长激素。

骨病症

已知有许多类型的骨病症。第一类病症涉及由骨吸收造成的病症。该类病症的实例有骨质疏松、骨质溶解和佩吉特病。

第二类病症是关节炎病症。该类病症的实例是骨关节炎。

新型制剂

已经进行了大量努力来促进聚(氨基酸)如肽和蛋白例如激素的吸收。普遍认为，需要保护肽和蛋白不与胃和肠环境接触，这是因为在胃和肠环境中存在许多肽酶，因此可能发生显著降解。已经证明肠溶包衣和向药物组合物中加入肽酶抑制剂可有效改善聚(氨基酸)例如蛋白和肽通过口服给药的吸收。

但是，单独采用这些方法并不能提供足够的保护以获得令人满意的血浆肽和蛋白水平，仍然需要提供能在保护肽和蛋白类药物不被化学和酶降解从而确保其可以提供治疗作用的同时成功地将肽和蛋白类药物传递给患者的供选择的其它手段。

降钙素类物质便存在这种情况，对于降钙素类物质而言，特别优选的传递途径是口服给药，这是因为口服途径方便、相对容易并且通常无痛苦，从而相对于其它传递方式而言，患者顺从性更高。

本发明的概述

因此,本发明提供了一种药物组合物,该组合物使得可以通过口服给药将药理学有效量的药物,特别是聚(氨基酸)如肽、肽拟似物和蛋白,例如激素成功传递给个体从而达到所需的治疗作用。

本发明进一步提供了一种口服药物组合物,其包含聚(氨基酸)活性成分,例如肽或蛋白,其中该药物组合物的崩解时间和/或溶出速率迅速,从而使得活性成分能获得治疗作用。

在一个特定的方面,本发明提供了包含肽或蛋白活性成分的药物组合物,其中该药物组合物例如片剂的崩解时间为最多 10 分钟。

本发明还提供了一种溶出时间为最多 30 分钟,例如最多 20 分钟,通常为最多 10 分钟的药物组合物,例如片剂或胶囊。

具体地讲,本发明提供了一种包含降钙素作为活性成分并包含传递剂 5-CNAC 的药物组合物,其中该药物组合物是以可提供改善的口服生物利用度(例如对于降钙素活性成分而言提供令人满意或最佳的口服生物利用度)的方式生产的。

“生物利用度”在本发明的范围内被理解为在将给定剂型给药后进入到体循环中的剂量的百分比。更清楚地讲,其是从试验制剂“被吸收”的药物数量与将标准制剂给药后“被吸收”的数量的比例。在评估生物利用度时所用的“标准制剂”常常是被静脉给药的药物水溶液。

被吸收的药物数量被看成衡量制剂将药物传递到药物作用部位的能力的度量;其取决于剂型的崩解和溶出性、以及相对于吸收速率而言的生物转化速率。

包含相同数量活性药物的不同剂型在使药物可被利用的能力方面可能差异显著,因此,在使药物表现出其预期的药效学和治疗学性质的能力方面差异显著。

在本发明的范围内,已经令人吃惊地发现,本发明的药物组合物在个体体内例如胃中较快崩解,从而为活性肽和蛋白提供了最好的吸收特性,在胃中,大部分肽或蛋白被胃蛋白酶或其它酶降解。

因此,本发明进一步提供了一种能在不需要肠溶包衣或肽酶抑制剂的情况下通过口服给药传递肽或蛋白的药物组合物。因此,在一些实施方案中,本发明的组合物不含肠溶包衣或肽酶抑制剂,或二者都不含。

如这里所述,本发明的包含降钙素的药物组合物可用于治疗涉及异常的骨吸收的病症或关节炎病症。

在一个实施方案中,本发明涉及一种固相口服药物组合物,其包含:

- i. 聚(氨基酸);
- ii. 传递剂;并任选地包含,
- iii. 稀释剂;

其中该组合物的崩解时间不超过10分钟并且在20分钟时的溶出>80%,其崩解时间特别是不超过6分钟并且在20分钟时的溶出>90%。

本发明的组合物特别是具有不超过2分钟的崩解时间。

在另一个实施方案中,本发明的组合物还包含崩解剂,特别是选自任何超级崩解剂(superdisintegrant),如交联聚维酮或聚维酮的崩解剂和/或其它降低崩解时间的物质,例如通过泡腾和/或其它方式降低崩解时间的物质。

在本发明的另一个实施方案中,提供了一种在胃介质中溶出>80%的时间不超过20分钟的药物组合物。

本发明进一步涉及一种片剂、特别是压缩片形式的药物组合物,其中该片剂具有3 Kp至20 Kp,特别是5 Kp至15 Kp,更特别是5 Kp至7 Kp的硬度。

在一个特定的实施方案中,本发明的组合物包含多肽激素,特别是降钙素,更特别是鲑降钙素。

游离或盐形式的降钙素特别是以治疗有效量存在的,在灵长目动物模型,特别是猴子体内,该数量在6小时内提供了不低于400 pg/mL,特别是不低于800 pg/mL,更特别是不低于1000 pg/mL的血浆峰浓度(C_{max})和/或血浆钙水平降低>20%。

在本发明的另一个实施方案中，提供了一种组合物，其包含剂量范围为 0.15 mg 至 2.5 mg，特别是 0.15 mg 至 0.4 mg 的治疗有效量的游离或盐形式的降钙素。

本发明的组合物还可包含传递剂 5-CNAC 和/或作为崩解剂的交联聚维酮和/或聚维酮。此外，该组合物还可包含一种或多种增稠剂、稳定剂和干粘合剂。

在本发明的一个实施方案中，该药物组合物是以重量为 500mg 的片剂形式被提供的。

在本发明的一个特定的实施方案中，提供了一种药物组合物，其包含：

- | | |
|------------------------|-----------------|
| a. 鲑降钙素 | 0.03 至 0.5 重量 % |
| b. 微粉化 5-CNAC | 5 至 80 重量 % |
| c. Avicel PH 102 或 101 | 0 至 70 重量 % |
| d. 交联聚维酮, NF | 0 至 10 % |
| e. 硬脂酸镁 | 0 至 1.5 重量 % |
| f. Cab-o-sil | 0 至 1.5 % |

其中其总百分比合计达 100。

本发明还提供了一种药物组合，其包含

- a. 前文所述的本发明组合物，和
- b. 共给药剂，其是骨吸收抑制剂或组织蛋白酶 K 抑制剂。

还是在另一个实施方案中，提供了一种制备口服药物组合物的方法，其包括的步骤有

- a. 将聚(氨基酸)、载体和崩解剂混合，制得第一种混合物；
- b. 任选地向该第一种混合物中混入干粘合剂，从而制得第二种混合物；
- c. 任选地向该第二种混合物中混入稳定剂，从而制得第三种混合物；
- d. 将该第三种混合物压缩成硬度为 5 Kp 至 20 Kp 的片剂。

还是在另一个实施方案中，本发明涉及上文所述的本发明的药物组合物用于制备治疗由异常的骨吸收造成的疾病，例如骨质疏松、关节炎疾病或骨关节炎的药物的应用。

本发明进一步涉及一种测定上文所述的本发明组合物的吸收特性的方法，其包括

a. 测定分散时间

b. 将该分散时间与溶出时间相关联。

在另一个实施方案中，本发明涉及一种预测准备用包含所述活性成分和传递剂的口服药物组合物进行治疗的患者体内活性成分的血浆峰浓度(C_{max})的方法，所述活性成分特别是降钙素，更特别是鲑降钙素，该方法包括调节该药物组合物的崩解时间和/或活性成分的溶出时间以便为活性成分在肠中溶出提供有利的胃肠道微环境以优化活性成分的吸收和在血浆中获得治疗有效的活性成分血浆峰浓度，特别是不低于 400 pg/mL 的血浆峰浓度。

具体地讲，可以通过向该组合物中加入 5-CNAC 来提供对于活性成分在肠中的溶出而言有利的胃肠道微环境。

在一个特定的实施方案中，提供了一种预测活性成分在用口服药物组合物治疗的患者体内的血浆峰浓度(C_{max})的方法，其中所述口服药物组合物是以片剂形式被提供的并且通过改变片剂硬度来调节其崩解时间，片剂硬度特别是位于 3 Kp 至 20 Kp 的范围内和/或其中其崩解时间低于 10 分钟，特别是低于 1 分钟。

还是在另一个实施方案中，本发明涉及

- (i) 聚(氨基酸);
- (ii) 传递剂;和
- (iii) 崩解剂

用于制备具有不超过 10 分钟的崩解时间和/或溶出时间的口服药物组合物的应用。

具体地讲，可以用 5-CNAC 来为鲑降钙素的溶出提供有利的胃肠道微环境。

本发明的详细描述

本发明提供了一种包含聚(氨基酸)活性成分例如肽或蛋白的口服药物组合物，其中该药物组合物的崩解时间为活性成分能获得足够治疗作用的时间。

本发明进一步提供了一种包含聚(氨基酸)活性成分例如肽或蛋白的口服药物组合物，其中该药物组合物的溶出速率为活性成分能获得足够治疗作用的速率。

本发明进一步提供了一种包含聚(氨基酸)活性成分例如肽或蛋白的口服药物组合物，其中该药物组合物的崩解时间和溶出速率都能使活性成分获得足够的治疗作用。

考虑到降解速率很快，即在毫秒内发生，因此认为这种迅速降解不能通过溶出来补偿。但是，在本发明范围内，令人吃惊地发现可以在相对迅速的时间框架内获得能补偿活性成分生物化学降解(例如在胃肠道中的生物化学降解)的足够高的活性成分治疗水平。

因为治疗活性成分的血浆浓度增加，因此可以意识到与不具有本文所述组合物性质的组合物相比，本发明的组合物可能不需要含有那样多的活性成分。当然，其不仅具有所得药品生产成本降低的益处，而且还降低了在患者体内形成不希望的或者甚至是有毒的活性成分代谢物的风险。

此外，本发明的组合物提供了一种可以控制活性成分的治疗水平例如血浆浓度的方法。即，当在崩解、溶出和/或活性成分的血浆浓度之间存在线性或非线性关系时，可以通过选择具有特定崩解时间和/或特定溶出时间的特定组合物来预测在任何给定时间的期望的血浆浓度。

至此，本发明还包括一种组合物库，其中各组合物具有不同的本文所述的崩解和/或溶出特性。一种特定的组合物库包含片剂库，其中的每一片剂具有不同的硬度，例如 3 Kp 至 20 Kp，特别是 5 Kp 至 20 Kp，更特别

是 5 Kp 至 15 Kp, 但是尤其是 5 Kp 至 7 Kp 的硬度。在一个子库中, 各硬度的各片剂例如可能在活性成分数量、载体、稀释剂、润滑剂、助流剂或崩解剂方面不同。

本发明还包括一种组合物库, 其中在组合物中不存在润滑剂可能有助于更快地开始崩解和溶出。

一方面, 本发明提供了一种口服药物组合物, 其溶出时间或崩解时间之一或者两者都是最多 10 分钟。

本发明提供了一些组合物, 在规定时期内在 0.1N HCl 和 0.01 % 吐温-80 溶出介质中用 USP II 桨法进行测量时, 其溶出度为 20 % 至 100 %。

具体地讲, 在 0 至 60 分钟的时期内, 例如在 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、35、40、45、50、55 和 60 分钟时, 本发明的组合物具有 20 % 至 100 %, 例如 20 %、30 %、40 %、50 %、60 %、70 %、80 %、90 % 和 100 % 的溶出度。

在本发明一个优选的方面, 如上所述的溶出时间和溶出度与崩解时间低于 10 分钟的组合物相关。

在本发明的一个实施方案中, 该组合物的崩解时间不超过 10 分钟并且在不超过 20 分钟时溶出 >80 %, 其崩解时间特别是不超过 6 分钟并且在不超过 20 分钟时溶出 >90 %, 在胃液介质中更是如此。

还是在另一个实施方案中, 该组合物的崩解时间不超过 10 分钟并且在 20 分钟时的溶出 >80 %, 其崩解时间特别是不超过 6 分钟并且在 20 分钟时溶出 >90 %, 在胃液介质中更是如此。

技术人员将意识到许多不同的参数影响固相口服制剂的崩解时间或溶出时间, 所述参数包括:

- 剂型(例如胶囊或片剂)
- 活性剂的种类
- 附加成分例如传递剂、崩解剂、助流剂、润滑剂、稀释剂的种类
- 成分的数量(比例)
- 粒度

- 片剂硬度

因此，不可能给出一套通用的用于定义具有指定崩解和/或溶出时间的所有组合物并排除所有其它组合物的参数。尽管如此，本领域技术人员具有适宜的知识和技能来制备具有本文所公开的溶出时间和崩解时间的组合物。为了避免疑惑，本说明书包括用于获得和测量崩解时间和溶出时间的指导。

化合物的溶出时间可能直接影响给定时间活性成分的血浆浓度。

因此，本发明包括一种固相药物组合物，其包含：

聚(氨基酸)；

传递剂；和

如果需要的话还包含稀释剂；

其中该组合物的崩解时间不超过 10 分钟。

本发明特别是包括：

用于聚(氨基酸)的口服传递的药物组合物，其包含

(i)聚(氨基酸)

(ii)传递剂

(iii)稀释剂

其中该组合物的溶出时间不超过 10 分钟。

本发明还包括：

一种用于聚(氨基酸)的口服传递的固体药物组合物，其包含

(i)聚(氨基酸)

(ii)传递剂

(iii)崩解剂

(iv)稀释剂

其中该组合物的崩解时间不超过 10 分钟。

所述固体组合物可以为片剂形式。可以以本文所述的方式来压制片剂。

所述聚(氨基酸)可以是任何聚(氨基酸)药物，例如包括蛋白或蛋白片段。其可以是上面“背景技术”标题下所述的任何聚(氨基酸)。在一类特定

的药物组合物中, 该聚(氨基酸)例如是激素, 例如多肽激素如降钙素, 例如鲑降钙素; 生长激素, 包括人生长激素(hGH)、重组人生长激素(rhGH)、牛生长激素和猪生长激素; 生长激素释放激素和垂体甲状腺激素。

该聚(氨基酸)优选地是一种药学活性成分。

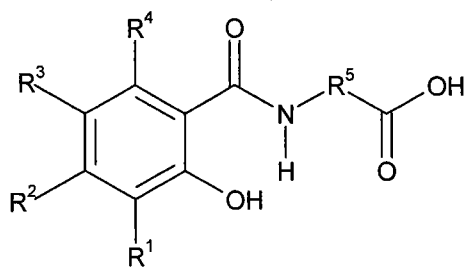
与流行的观点相反, 已经令人吃惊地发现, 本发明的组合物在个体体内例如胃中更快地崩解为活性肽和蛋白提供了最好的吸收特性, 在胃中, 大部分肽或蛋白由于胃蛋白酶或其它酶而发生降解。

一类特别优选的药物组合物包含鲑降钙素作为活性成分。所述聚(氨基酸)可以为游离或盐形式。

聚(氨基酸)例如降钙素的存在量优选地为药物组合物总量的 0.03 重量%至 1 重量%, 特别是 0.05 重量%至 1 重量%, 更特别是 0.03 重量%至 0.5 重量%。聚(氨基酸)例如降钙素的存在量特别是可以为 0.05 至 0.5 重量%, 例如 0.1 至 0.2 重量%。例如, 在最终的药物组合物的重量为 500mg 的情况下, 其相当于聚(氨基酸)例如降钙素的量为 0.25mg 至 5mg。

所述传递剂可以是适于通过口服给药传递聚(氨基酸)的任何传递剂。用于制剂, 例如口服制剂中的传递剂是可用于传递特定药理活性剂的任何物质。适宜的传递剂是前述 US 专利 5,866,536 中公开的改性氨基酸中的任何一种或前述 US 专利 5,773,647 中所述改性氨基酸中的任何一种或其任何组合。上述 US 专利 5,773,647 和 5,866,536 的内容在这里都被全部引入作为参考。

此外, 所述传递剂可以是任何上述改性氨基酸的二钠盐以及其乙醇化物和水合物。适宜的化合物包括下面式 I 的化合物以及其水合物和醇化物



式 I

其中

R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 独立地是氢、-OH、-NR⁶R⁷、卤素、C₁-C₄ 烷基或 C₁-C₄ 烷氧基;

R^5 是被取代或未被取代的 C₂-C₁₆ 亚烷基、被取代或未被取代的 C₂-C₁₆ 亚链烯基、被取代或未被取代的 C₁-C₁₂ 烷基(亚芳基)、或被取代或未被取代的芳基(C₁-C₁₂ 亚烷基); 并且

R^6 和 R^7 独立地是氢、氧或 C₁-C₄ 烷基。在 WO 00/059863 中对式 I 的化合物及其二钠盐以及其醇化物和水合物进行了描述, 还描述了它们的制备方法。

此外, 传递剂还可以是任何上述改性氨基酸的二钠盐以及其乙醇化物和 水合物。

其二钠盐可以由乙醇化物通过用现有技术已知的方法将乙醇化物蒸发或干燥从而形成无水的二钠盐来进行制备。通常在约 80 至约 120°C, 优选约 85 至约 90°C, 最优选约 85°C 的温度下进行干燥。干燥步骤通常是在 26"Hg 或更高的压力下进行的。以无水二钠盐 100% 总重为基础, 该无水二钠盐通常包含低于约 5% 重量并且优选低于约 2% 重量的乙醇。传递剂的二钠盐还可以通过制备传递剂在水中的浆液并加入两摩尔当量含水氢氧化钠、醇化钠等来进行制备。

适宜的醇化钠非限制性地包括甲醇钠、乙醇钠以及其组合。另一种制备二钠盐的方法是将传递剂与一摩尔当量的氢氧化钠反应, 从而获得所述二钠盐。通过用真空蒸馏将包含该二钠盐的溶液浓缩至一种浓稠的糊状物来将该二钠盐以固体形式分离出来。可以将这种糊状物在真空烘箱中干燥, 从而获得固体形式的传递剂的二钠盐。还可以通过将该二钠盐的水溶液喷雾干燥来分离该固体。所述传递剂可以用现有技术中已知的方法, 例如上述 US 专利 5,773,647 和 5,866,536 中所述的方法来进行制备。如上述 WO 00/059863 中所述的那样, 乙醇化物非限制性地包括乙醇溶剂分子或离子与传递剂二钠盐的分子或离子形成的分子或离子络合物。该乙醇化物典型地为每个传递剂二钠盐分子包含约一个乙醇分子或离子。传递剂二钠盐的乙

醇化物可以通过将传递剂溶解于乙醇中来制备。通常将每克传递剂溶解于约 1 至约 50mL 乙醇中并且通常将其溶解于约 2 至约 10mL 乙醇中。然后，将该传递剂/乙醇溶液与相对于传递剂而言摩尔量过量的含钠盐，例如含单钠的盐进行反应，即，每摩尔传递剂有一摩尔以上的钠阳离子，从而获得所述乙醇化物。适宜的单钠盐非限制性地包括氢氧化钠；醇化钠如甲醇钠和乙醇钠；以及前述物质的任何组合。

优选地向所述乙醇溶液中加入至少约 2 摩尔当量的含单钠的盐，即，每摩尔传递剂有至少约两摩尔钠阳离子。该反应通常是在等于或低于该混合物回流温度的温度下例如环境温度下进行的。然后，用现有技术中已知的方法回收该乙醇化物，例如，将所得的浆液在常压蒸馏下浓缩，将被浓缩了的浆液冷却并将固体滤出。然后，将所回收的固体真空干燥，从而获得所述乙醇化物。传递剂二钠盐的水合物可以通过如上所述那样将乙醇化物干燥从而形成无水的二钠盐，和使该无水二钠盐水合来进行制备。优选地形成二钠盐的单水合物。因为无水的二钠盐十分吸湿，因此在与大气中的水分接触时，形成水合物。

所述水合步骤通常是在约环境温度至约 50℃，优选环境温度至约 30℃ 的温度下和在具有至少 50 % 相对湿度的环境中进行的。或者，可以用蒸汽使该无水二钠盐水合。

优选的传递剂可选自 N-(5-氯水杨酰基)-8-氨基辛酸(5-CNAC)、N-(10-[2-羟基苯甲酰基]氨基)癸酸(SNAD)、N-(8-[2-羟基苯甲酰基]氨基)辛酸(SNAC)以及其单和二-盐，例如单钠盐和二钠盐、其盐的乙醇化物、其盐的单水合物以及其任何组合，如其钠盐的乙醇化物及其钠盐的单水合物以及其任何组合。也考虑其它盐，如钾、锂和钙盐。不管是以微粉化形式还是以粗大形式被摄取，传递剂 5-CNAC、SNAD 和 SNAC 的水溶性都很好，尤其是在肠的碱性条件下水溶性很高，并且几乎完全(即高于 90 %)被胃肠道例如十二指肠吸收。相反，这些传递剂在酸性环境，例如在胃中可形成沉淀。所述传递剂优选地为微粉化形式。

本发明特别令人吃惊的一面是所选择的传递剂对活性成分的溶出时间有影响。例如，在载体是 5-CNAC 的情况中，在特定环境，例如在肠环境中，不溶形式例如 5-CNAC 的钠盐或游离酸固体向可溶形式例如 5-CNAC 溶液形式的转化提供了使活性成分具有高溶出速率(例如其溶出速率不超过 10 分钟)的机理。

因此，推定传递剂的任何不溶形式(其与胃肠环境例如十二指肠环境接触时转化为可溶性实体)可能为活性成分的高溶出速率提供一种机理。

因此，传递剂例如 5-CNAC 或其盐可为令人满意或最佳的聚(氨基酸)活性成分溶出速率和/或吸收提供一种令人满意或最佳的微环境。

具体地讲，5-CNAC 的二钠盐可以为鲑降钙素的吸收提供一种令人满意或最佳的微环境。例如可以用血浆浓度衡量鲑降钙素的吸收。

在一类特别优选的药物组合物中，所述传递剂是 5-CNAC。该 5-CNAC 可以为游离形式或盐形式并且可以由例如平均粒度 50 至 5 μm 的宽粒度范围组成。

所述传递剂优选地为微粉化形式。

微粉化传递剂，例如 5-CNAC 的平均粒度可以通过对粗大 5-CNAC 进行碾磨和参考粒度测量定期取样以确定何时达到所需平均粒度来进行测量。在 WO 2005/014031 中描述了一种微粉化 5-CNAC 的方法，其在这里被引入作为参考；特别是参见其第 10 页和实施例 1，其描述了不同 5-CNAC 粒度的影响。

所述传递剂的存在量优选地为药物组合物总量的 5 重量%至 80 重量%，特别是 10 重量%至 70 重量%，更特别是 20 重量%至 60 重量%，更特别是 40 重量%至 60 重量%，例如 50 重量%。在最终的药物组合物重量为 500mg 的情况中，其相当于在最终药物组合物中传递剂的存在量为 2.5 至 400mg。

此外，在传递剂是 5-CNAC 或其盐的情况中，其盐形式的存在量优选地为组合物中存在的 5-CNAC 的总重量的 90% 重量以上，当存在 5-CNAC 的二钠盐时，其特别适用。

优选的传递剂是 5-CNAC 的二钠盐。

活性成分与传递剂的比例优选地为 1/25 至 1/400，特别是为 1/50 至 1/300，更特别是为 1/100 至 1/200，在 sCT/5-CNAC 组合物的情况中，最优选的比例为 0.5 mg-1 mg sCT:200 mg-300 mg 5-CNAC 二钠盐。

崩解剂可选自任何超级崩解剂，例如，能通过吸水膨胀的合成聚合物，其中可提及的特别是交联聚维酮和聚维酮。崩解剂的更具体实例有交联聚维酮、聚维酮、Explotab 或 AC-Di-Sol。在一类优选的药物组合物中，崩解剂是交联聚维酮。交联聚维酮是一种分子量高于或等于 1,000,000 的 N-乙烯基-2-吡咯烷酮(也被称为 1-乙烯基-2-吡咯烷酮)的合成交联均聚物。

超级崩解剂是可以吸水并通过芯吸作用或水合作用显著膨胀的物质。由于其吸水量和膨胀度，其比常规崩解剂更有效。

还可以使用通过泡腾和/或其它方式降低崩解时间的其它物质。

崩解剂的存在量优选地为药物组合物总量的 0.02 重量%至 10 重量%，特别是 0.2 重量%至 10 重量%，更特别是 1.0 重量%至 8 重量%，例如 3 重量%至 7 重量%，例如 5 重量%。在最终的药物组合物重量为 500 mg 的情况中，其相当于崩解剂的量为 0.1 mg 至 50 mg。

可通过商业途径获得的交联聚维酮包括得自 ISP 的 Polyplasdone XL、Polyplasdone XL-10、Polyplasdone INF-10，得自 BASF Corporation 的 Kollidon CL。优选的交联聚维酮是 Polyplasdone XL。聚维酮是一种分子量通常为 2,500 至 3,000,000 的由线型 1-乙烯基-2-吡咯烷酮基团组成的合成聚合物。可商业获得的聚维酮包括得自 BASF Corporation 的 Kollidon K-30、Kollidon K-90F 和得自 ISP 的 Plasdone K-30 和 PlasdoneK-29/32。或者，其可以用已知的方法合成。

稀释剂可以是例如 Avicel PH 102 或 101。以总组合物为基础，稀释剂的存在量可以最多为药物组合物的 90 重量%，或者可以用其来补足所需的和实际最终组合组合物质量间的任何差异，其例如可以最多 600mg，例如 500mg。粘合剂的存在量优选地为总组合物的 20 至 70 重量%，例如 40 至

60 重量%，例如 50 重量%。在最终的药物组合物重量为 500mg 的情况下，其相当于例如 100mg 至 350mg 的量。

在本发明一个优选的实施方案中，稀释剂是微晶纤维素。

加入稀释剂将降低片剂的崩解时间。

活性剂的溶出时间可不受稀释剂的影响。

向片剂中加入助流剂或润滑剂可增加活性成分的溶出速率，本领域技术人员已知其原因在于润滑剂即硬脂酸镁、硬脂基富马酸钠、硬脂酸钙等的疏水性。

崩解和溶出

术语崩解和溶出可以如 USP <701>和<711>节下所定义，其在这里被引入作为参考。

本发明的“溶出时间”被理解为给定数量(或分数)的药物从固体剂型中被释放到溶液中所需的时间。溶出时间是在模拟体内条件的体外条件下测量的，在实验中，测定与时间有函数关系的溶液中的药物数量。

例如，可以通过 USP XXIII 桨法，用 USP 溶出试验装置 2 在 50 rpm 下测定溶出。

本发明的“崩解时间(“DT”)”被理解为配制的药品(即胶囊或片剂)在慎重指定的试验条件下破碎成原始粒子所需的时间。实验室的体外试验条件被设定为模拟体内的条件。

例如，在组合物是片剂形式的情况下，崩解时间是片剂破碎成指定大小颗粒所需的时间。片剂粘合剂的种类和数量以及对片剂成分进行压缩时所用压缩度等因素是崩解时间的决定因素。

本发明药物组合物的崩解时间不超过 10 分钟，例如其可不超过 9 分钟。其崩解时间优选地最多为 8 分钟，例如 6 分钟，例如其可低于 8 分钟，如为 7 分钟。在另一类药物组合物中，DT 最多为 5 分钟，例如为 1 至 4 分钟如 2 分钟。在另一类药物组合物中，其崩解时间低于 2 分钟，例如为 1 分钟或更低。

因此,在本发明的另一方面,该组合物具有最多 10 分钟的溶出时间。

总之,本发明组合物的崩解时间为 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 分钟中的任何一种或其任何分数,例如 10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、120、130、140、150、160、170、180 秒等。

崩解在这里是指片剂破碎成细颗粒(例如直径低于 0.065 cm)的物理过程。这种过程可凭视力监测并且涉及片剂本身的物理完整性。根据 USP <701>,一种典型的崩解方法是通过在 37°C($\pm 2^\circ\text{C}$)的水浴中监测分散颗粒 100%通过粗网眼圆筒、例如内径为 21.5 mm、壁厚约 2 mm、长 7.75 cm 的圆筒所花费的时间来进行的。

组合物的崩解时间可能与溶出时间有关。溶出时间是活性成分溶解于液体介质中的时间。通过 UV 或 HPLC 分析对溶出进行监测,并且提供了药物完全释放所需的大概时间。

崩解了的组合物例如片剂中的活性成分不一定为溶液状态和可被吸收。崩解时间长与迅速药物吸收是相矛盾的;但崩解时间短也不能确保迅速吸收。

崩解和溶出之间通常有一些联系。对于本发明的组合物而言,可以在溶出时间和崩解时间之间建立一种线性关系。在本发明的实施例中,证明崩解时间越短,溶出越快,而崩解时间越长,溶出越慢。更具体地讲,低于和等于 6 分钟的崩解时间相当于在 20 分钟时溶出>90%,9 分钟的崩解时间相当于在 20 分钟时溶出~30%。

在本发明一个特定的实施方案中,组合物的溶出时间与组合物的分散时间之间具有线性关系。这样,在本发明的另一方面,可以用组合物的崩解时间来预测组合物的溶出时间。同样,在已知组合物的溶出时间的情况中,可以计算组合物的崩解时间。

在组合物为片剂形式的情况中,利用崩解时间和溶出时间之间的关系特别有效。在这里,崩解时间将是片剂在胃中的崩解时间。因此,也可以用影响片剂崩解时间的因素,例如片剂硬度来预测活性成分的溶出时间。

溶出度可以被反映在吸收度中。因此，成功的溶出参数是一种其中治疗有效量的活性物质或活性物质组合达到血浆的参数。

在一项猴子药动学研究中，一种包含 0.8 mg 降钙素的制剂在 6 小时中将提供不低于 400pg/mL 的血浆峰浓度($C_{\max}$)和/或>20 % 的血浆钙水平降低。

因此，可通过调整本发明组合物的崩解时间来根据需要优化和/或改变吸收速率和/或数量。作为一个实例，在组合物为片剂的情况中，例如可以通过调节片剂硬度来调节生物利用度。这样，片剂的成分(赋形剂/载体)和成片时的压缩度可能影响本发明组合物中活性成分的生物利用度。

在本发明的另一类化合物中，药物组合物为压缩片形式。对于这种形式而言，片剂优选地具有 5 至 10 千帕的硬度。

在这类化合物中，可以另外用片剂硬度来决定药物组合物的崩解时间。本发明的发明人已经发现，使用相同的药物组合物，片剂硬度与崩解时间之间具有线性关系。因此，本发明的另一方面是该药物组合物的崩解时间依赖于片剂硬度。更具体地讲，可以通过控制所压缩片剂的硬度来获得确定的崩解时间。

片剂硬度

硬度为 5-20 Kp、具有优选配方和优选质量的片剂通常将具有低于 6 分钟的崩解时间。

如下面的表 1 和 2 以及图 3 和 4 所示，片剂的硬度与片剂的崩解时间直接相关。

表 1:

0.6mg							
速度:197600 片/小时, 27 rpm							
力 (KN)	重量 (mg)	重量 RSD	厚度 (mm)	硬度 (Kp)	硬度 范围	DT	脆碎度
5.5	500.58	0.58	4.95	5.88	5.7-6.1	30s	
6	504.15	0.89	4.86	6.79	5.7-7.7	40s	0.73
7.1	503.68	1.01	4.6	9.41	8.3-10.4	2m30s-2m15s	0.25
8	499.68	0.69	4.52	10.24	9.8-10.9	3m40s-5m35s	0.52
8.5	502.04	0.93	4.47	11.7	11.2-12.8	4m30s-5m46s	0.25
9	505.74	0.62	4.43	12	11.7-12.6	6m15s-7m55s	0.14
10.2	504.8	0.57	4.31	13.74	12.8-14.6	7m19s-8m8s	

表 2:

0.8mg							
速度: 329400 片/小时, 45 rpm							
力 (KN)	重量 (mg)	重量 RSD	厚度 (mm)	硬度 (Kp)	硬度 范围	DT	脆碎度
5.1	497.01	0.67	4.88	2.94	2.4-3.1	20s	1.1 (破碎严重)
6.4	497.97	0.75	4.66	4.22	3.7-4.7	30-35s	0.38 (轻微破碎)
7	499.49	1	4.5	5.26	4.6-6.0	1m10s	0.44
8	496.66	0.57	4.43	6.51	6.0-7.1	2m42s	0.14
9.1	497.56	0.55	4.31	7.87	7.5-8.3	2m35s-3m59s	0.1
10	503.16	0.71	4.25	8.34	8-8.9	3m40s-4m30s	0.05
11.2	503.21	0.66	4.18	9.65	9.3-10.1	5m40s-6m55s	0.03

其中:

RSD 是相对标准偏差; 和

DT 是崩解时间

因此, 当制造片剂时, 施加到特定组合物上的压缩力可确定该药物组合物的崩解时间。

附加成分

在另一类组合物中, 该药物组合物还包含助流剂和/或稳定剂和/或干粘合剂。

因此, 在一类药物组合物中, 该药物组合物还包含助流剂。

该助流剂是例如 cab-o-sil。

助流剂的存在量可以为总组合物的最多 1.5 重量%, 例如 0.02 至 0.5 重量%, 例如 0.3 重量%。在最终的药物组合物重量为 500mg 的情况中, 其相当于最多 7.5mg 的数量。

在另一类药物组合物中, 该药物组合物还包含润滑剂。润滑剂有例如硬脂酸镁。

润滑剂的存在量可以为总组合物的例如 0.5 至 1.5 重量%, 例如 0.75 至 1.25 重量%, 例如 1 重量%。在最终的药物组合物重量为 500mg 的情况中, 其相当于 2.5mg 至 7.5 mg 的数量。

除这里所提及的具体成分外, 具有这里所述崩解和/或溶出性质的本发明组合物还可与其它工艺联合, 例如 WO 94/26778; US 5,359,030; US 5,438,040; US 5,681,811; US 6,191,105; US 6,309,633; US 6,380,405; US 6,436,990; US 6,458,776; WO 97/33531; US 5,912,014; US 608,618 和 US 6,479,692 (其内容在这里被全部引入作为参考)中所述的这些工艺。

方法

本发明包括制备本文所述制剂和组合物的方法。

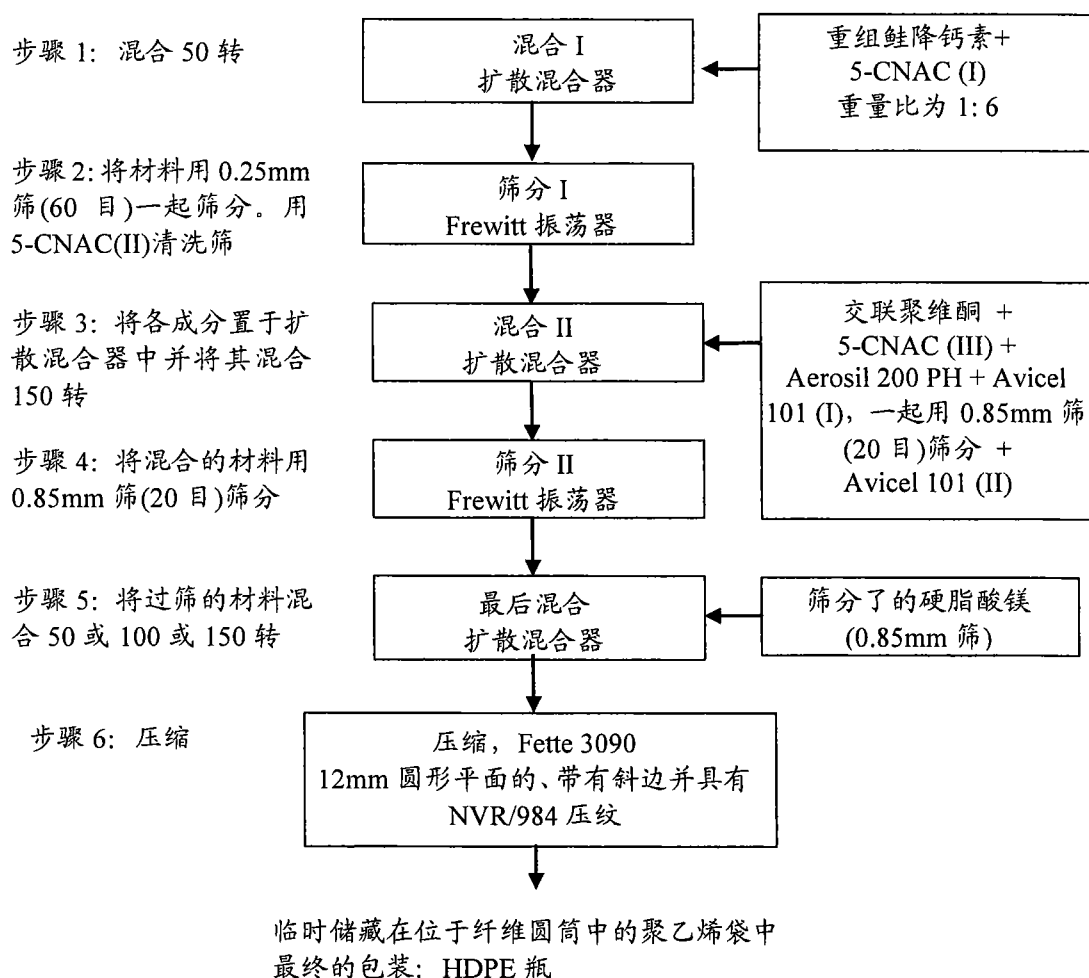
具体地讲，本发明涉及一种制备崩解时间不超过 10 分钟的片剂的方法，该方法包括：

- a. 将聚(氨基酸)、传递剂和崩解剂混合到一起，从而形成一种混合物
- b. 向该混合物中加入稀释剂并对其进行混合
- c. 对该产物进行压缩。

该方法还可任选地包括下面步骤之一：

1. 对 a.部分的混合物进行筛分
2. 在步骤 b 后加入崩解剂并进行混合
3. 在步骤 c 之前加入润滑剂和/或助流剂。

一种示例性方法如下面的流程图 1 中所示：



流程图 1

在上面方法的一个实施方案中,将该混合物压成片剂获得了硬度为 5 至 20 pa 的片剂并且该类片剂具有不超过 10 分钟的崩解时间。

如上所述,当聚(氨基酸)是降钙素时,本发明的制剂可用于治疗骨吸收病症,例如骨质疏松、骨质溶解或佩吉特病或关节炎病症,例如骨关节炎。至此,提供了一种预防或/和治疗需要其的患者的骨吸收病症和/或关节炎病症的方法,其包括给所述患者施用治疗有效量的本发明的药物组合物,其中聚(氨基酸)是游离或盐形式的降钙素,例如鲑降钙素并且该药物组合物的崩解时间为最多 10 分钟。

此外,当包含所需聚(氨基酸),例如降钙素时,本发明的药物组合物还可用于下面的方法:

1. 一种在有需要的患者中抑制软骨下骨的再吸收和使软骨下骨的转换正常化的方法,其包括给所述患者施用治疗有效量的本发明的药物组合物。

2. 一种通过直接或间接影响需要该类处理的患者的软骨细胞来保持和刺激软骨的方法,其包括给所述患者施用治疗有效量的本发明的药物组合物。

3. 一种抑制需要进行抑制的患者的磷脂酶 A2 和/或胶原酶活性的方法,其包括给所述患者施用治疗有效量的本发明的药物组合物。

4. 一种在有需要的患者体内获得刺激糖胺聚糖和/或蛋白聚糖合成作用的方法,其包括给所述患者施用治疗有效量的本发明的药物组合物。

5. 一种在有需要的患者中作用于软骨下骨的密度或硬度不均匀的方法,其包括给所述患者施用治疗有效量的本发明的药物组合物。

6. 一种在有需要的患者中作用于炎症过程、使运动中的疼痛和相关症状(例如膝盖周缘、膝盖的屈角、肿胀僵硬(*swelling stiffness*))减弱的方法,其包括给所述患者施用治疗有效量的本发明的药物组合物。

7. 一种在有需要的患者中降低关节退化性变化的方法,其包括给所述患者施用治疗有效量的本发明的药物组合物。

组合

在本发明的另一方面，本发明的药物组合物可以与第二种药物联合给药，例如在其中包含第二种药物，其中所述第二种药物是例如第二种骨吸收抑制剂、骨形成药或降低疼痛的药物。

在本发明的药物组合物与第二种、第三种或第四种药物一起给药时，相对于本发明的组合物而言，各物质可以被独立地同时、单独或相继给药。

适宜的第二种药物可包括不同来源的降钙素，例如鲑、(Asu1-7)-鳗鱼或人降钙素、降钙素类似物或其衍生物、甾族激素，例如雌激素、部分雌激素激动剂或雌激素-孕酮组合、SERM(选择性雌激素受体调节剂)例如雷洛昔芬、拉索昔芬、TSE-424、FC1271、替勃龙(Livial O)、维生素 D 或其类似物或 PTH、PTH 片段或 PTH 衍生物例如 PTH(1-84)、PTH(1-34)、PTH(1-36)、PTH(1-38)、PTH(1-31)NH₂ 或 PTS 893、二膦酸类(例如阿仑膦酸、利塞膦酸、唑来膦酸、伊班膦酸盐); 蛋白酶抑制剂，例如组织蛋白酶抑制剂(优选组织蛋白酶 K 抑制剂); PTH 释放; SARM (选择性雄激素受体分子); MMP 抑制剂(金属蛋白酶抑制剂)、雷奈酸锶、COX-2 抑制剂，例如罗美昔布(Prexige(E))、塞来考西(Celebrex[®])、罗非考昔(Vioxx(D))、伐地考昔(Bextra[®])、艾托考昔(Arcoxia[®])或混合型 COX-1 和 COX-2 抑制剂，例如双氯芬酸。

因此，根据本发明的这一方面，提供了一种药物组合，其包含：

a) 第一种物质，其包含一种含有游离形式或盐形式(优选可药用的口服传递形式)的降钙素例如鲑、(Asu1-7)-鳗鱼或人降钙素、传递剂和崩解剂的药物组合物，所述药物组合物的崩解时间最多为 10 分钟；和

b) 共给药剂，其是骨吸收抑制剂、骨形成药物或降低疼痛的物质，例如上面公开的物质。

这里所用的术语“药物组合”是指由将一种以上活性成分混合或合并获得的产品并且包括活性成分的固定组合和非固定组合。术语“固定组合”是指活性成分例如鲑降钙素和共给药剂以单一实体或剂量的形式被同时给药于患者。术语“非固定组合”是指活性成分例如鲑降钙素和共给药剂以独立

实体的形式在没有特定时间限制的情况下被同时、并行或相继给药于患者，其中该类给药在患者体内提供了2种化合物的治疗有效水平。

游离形式或可药用盐形式的降钙素例如鲑降钙素优选地与蛋白酶抑制剂例如组织蛋白酶抑制剂例如组织蛋白酶K抑制剂共同给药。

作为本发明上面方面的一部分，还提供了一种用于预防和/或治疗骨吸收病症和/或关节炎病症的各部分的药盒，所述药盒包含：

a)第一种物质，其是游离形式或盐形式的降钙素，例如鲑、(Asu1-7)-鳗鱼或人降钙素，其位于药物组合物中，所述组合物含有

(i)聚(氨基酸)，

(ii)传递剂，

(iii)崩解剂；并且

其崩解时间为最多10分钟；和

b)共给药剂，其是骨吸收抑制剂、骨形成药或降低疼痛的物质，例如上面公开的物质。

此外，还提供了用于上面方法(i)至(vii)中各方法的共同给药方法，其中该方法包括将治疗有效量的本发明的药物组合物，例如包含游离或盐形式降钙素例如鲑降钙素并且崩解时间最多为10分钟的药物组合物和第二种药物共同给药，所述第二种药物是游离形式或盐形式的骨吸收抑制剂、骨形成药或降低疼痛的药物。

这里所用的术语“共同给药”或“联合给药”等是指将所选择的治疗剂给药于单个患者并且包括其中活性剂不必通过相同给药途径或同时给药的治疗方案。

剂量

当药理活性剂是鲑降钙素时，适宜的剂量当然将根据例如主体以及被治疗情况的性质和严重程度来进行变化。但是，一般而言，在约0.5µg/kg至约10µg/kg动物体重，优选1µg/kg至约6µg/kg体重的日剂量下系统给药将获得令人满意的结果。用于降钙素药物组合物，例如降钙素的口服药

物组合物中的可药用的无活性赋形剂可包括聚合物和无活性的化合物，其有助于例如所述药物组合物或者本发明所考虑的口服固体剂型的生产或可能有助于固体口服组合物在胃肠环境中的释放。

公开的内容提供了降钙素、特别是游离或盐形式的降钙素，例如鲑降钙素的特定剂量范围，该范围是有效的并且可以被良好耐受，即患者可安全服用。

对于患者，例如人，例如平均体重约 70 kg 的人而言，优选的范围为 0.15 mg 至 2.5 mg，特别是 0.4 mg 至 2.5 mg 鲑降钙素。更优选的剂量为 1 mg 左右，例如 0.8 mg 至 1.2 mg。还优选不超过 1 mg 但是至少为 0.4 mg 的剂量。最优选约 1 mg 的剂量，例如 1 mg。最优选的剂量为 0.5 mg 至 1.1 mg，特别是 0.6 mg 至 0.8 mg，更特别是 0.15 mg 至 0.4 mg，尤其是 0.15 mg。所述剂量可以被每天一次地给药于需要其的患者。

至此，本发明的药物组合物可用于：

- 一种预防或/和治疗有此需要的患者的骨关节炎的方法，其包括给所述患者施用包含 0.4 至 2.5 mg，优选 0.8 至 1.2 mg，最优选约 1mg 降钙素例如鲑降钙素并且崩解时间最多为 10 分钟的药物组合物。
- 一种药物组合物，其包含 0.4 至 2.5 mg，优选 0.8 至 1.2 mg，最优选约 1 mg 降钙素，例如鲑降钙素。
- 降钙素，例如鲑降钙素在制备用于治疗和/或预防骨吸收病症和/或关节炎病症的药物中的应用，其中所述药物包含数量为 0.4 至 2.5 mg，优选 0.8 至 1.2 mg，最优选约 1 mg 的降钙素，例如鲑降钙素，其中所述药物组合物的崩解时间最多为 10 分钟。

该类口服传递形式为例如用于鲑降钙素的口服传递的药物组合物，其包含：

(A)治疗有效量的所述鲑降钙素；

(B)至少一种有效促进所述鲑降钙素的生物利用度的吸收增强剂

所述组合物的崩解时间最多为 10 分钟。

增强剂的实例包括 5-CNAC、SNAC 和脂肪酸如癸酸钠、Na Capralate。

可以用其来将降钙素用于治疗骨关节炎的药物组合物可以以包括软凝胶胶囊在内的胶囊、片剂、囊片、栓剂或其它固体口服剂型的形式被提供，所有这些形式都可以用现有技术中众所周知的方法来进行制备，前提是该组合物的崩解时间最多为 10 分钟。

在本发明特别优选的制剂中，该组合物的崩解时间最多为 10 分钟。或者如果在适宜的条件下进行试验，在 20 分钟内其内含物溶出 90 % 以上。

在本发明方法的一般性概述中，该固体药物组合物可以通过首先将传递剂或传递剂与本发明组合物附加成分的任何组合一起研磨至微粉化粒度来进行制备。然后，用常规方法进一步对被微粉化的传递剂或被微粉化的传递剂加被微粉化的本发明的附加成分进行加工，例如通过将活性剂或活性剂组合、传递剂、交联聚维酮或聚维酮和/或其它成分的混合物混合、捏合、填充到胶囊中，或者不填充到胶囊中而是进行模塑，然后进一步压片或压缩成形，从而获得片剂。此外，还可以用已知的方法形成一种固体分散体，然后进一步将其加工成片剂或胶囊。

在整个说明书和权利要求书中，措词“包含”以及其变型是指“非限制性地包括”，并且其并不排除其它部分、添加剂、组分、整数或步骤。

在整个说明书和权利要求书中，除非另有说明，否则单数也包括复数。在使用不定冠词的情况中，除非另有说明，否则该描述被理解为考虑复数以及单数。

除非与其不相容，否则在本发明的特定方面、实施方案或实施例中所述的特征、整数、特性、化合物、化学部分或基团被理解为可用于本文所述的任何其它方面、实施方案或实施例。

实施例

用下面的实施例进一步对本发明进行说明并且其是本领域普通技术人员易于理解的。并不是要用这些实施例以任何方式对本发明进行限制。

实施例 1: 药物组合物 1

成分	数量(mg)	百分比
鲑降钙素	0.8	0.16
微粉化 5-CNAC	228	45.6
Avicel PH 102(E)	241	47.94
交联聚维酮, NF	25	5
硬脂酸镁	5	0.3
共计	500	

在第一步混合步骤中, 将鲑降钙素、5-CNAC 和交联聚维酮混合到一起。将 Avicel PH 102 筛分, 将其加入到该混合物中并在第二步混合步骤中对其进行混合。然后, 加入硬脂酸镁并在最后一个混合步骤中进一步对该混合物进行混合。将该最终的混合物压成 500mg 的片剂并用恒河猴对其进行评估。结果如图 5 中所示。

实施例 2: 另一种药物组合物(3 批)

制备实施例 1 的相同组合物, 即包含下面成分的组合物:

成分	数量(mg)	百分比
鲑降钙素	0.8	0.16
微粉化 5-CNAC	228	45.6
Avicel PH 102(E)	241	47.94
交联聚维酮, NF	25	5
硬脂酸镁	5	0.3

但是, 与实施例 1 相反, 在第一步混合步骤中, 将鲑降钙素和 Avicel PH 102 混合。然后, 在第二步混合步骤中, 向第一种混合物中加入 5-CNAC 和交联聚维酮。最后, 在最后的混合步骤中, 加入硬脂酸镁。

然后，在 3 个不同的压缩水平下对最后的混合物进行压缩，从而获得具有不同硬度的 3 批片剂，以提供 3 种不同的崩解时间：

(i) DT 为 1 分 10 秒

(ii) DT 为 5 分 40 秒

(iii) DT 为 8 分 51 秒

实施例 3：另一种药物组合物

制备与实施例 1 类似的混合物，只是加入一定数量的 Cab-o-sil 从而形成一种包含下面成分的组合物：

成分	数量(mg)	百分比
鲑降钙素	0.6	0.12
微粉化 5-CNAC	228	45.6
Avicel PH 102(E)	241	47.94
交联聚维酮, NF	25	5
Cab-o-sil	1.5	0.3
硬脂酸镁	5	1
共计	500	

在第一步混合步骤中，将鲑降钙素、5-CNAC 和交联聚维酮混合。在第二步混合步骤中，将 Avicel 和 Cab-o-sil 进行筛分并将其加入到所述混合物中。最后，在最后的混合物步骤中加入硬脂酸镁。将最后的混合物压缩成 500mg 的片剂。混入 Cab-o-sil 改善了片剂的压缩性。

实施例 4：另一种药物组合物

如实施例 3 所述那样制备组合物，只是该组合物包含：

成分	数量(mg)	百分比
鲑降钙素	0.8	0.16
微粉化 5-CNAC	228	45.6
Avicel PH 102(E)	241	47.94
交联聚维酮, NF	25	5
Cab-o-sil	1.5	0.3
硬脂酸镁	5	1
共计	500	

实施例 5:另一种药物组合物

成分	数量(mg)	百分比
重组鲑降钙素	0.6	0.12
5-CNAC(I)	1.2	0.24a
5-CNAC(II)	226.8	45.36b
Avicel PH 101(I)	15a	3a
Avicel PH 101(II)	224.9b	44.9b
交联聚维酮	25	5
Aerosil 200 PH	1.5	0.3
硬脂酸镁	5	1.0
总片重(mg)	500	100

单位重量(a + b)是以 5-CNAC 二钠盐形式列出的, 相当于 200mg 5-CNAC 游离酸的联合重量。

Avicel PH 101(I)和(II)的单位重量(a + b)相当于 Avicel PH 101 的联合重量。

实施例 6: 另一种药物组合物

成分	数量(mg)	百分比
重组鲑降钙素	0.8	0.16
5-CNAC(I)	4.8a	2.1a
5-CNAC(II)	4.8b	2.1b
5-CNAC(III)	218.4c	41.4c
Avicel PH 101(I)	15a	3a
Avicel PH 101(II)	224.7b	44.9b
交联聚维酮	25	5
Aerosil 200 PH	1.5	0.3
硬脂酸镁	5	1.0
总片重(mg)	500	100

单位重量(a + b + c)是以 5-CNAC 二钠盐形式列出的, 相当于 200mg 5-CNAC 游离酸的联合重量。

Avicel PH 101(I)和(II)的单位重量(a + b)相当于 Avicel PH 101 的联合重量。

上面制剂的制备方法与实施例 1 中所述制剂的制备方法相似。但是, 下面描述了另一种形成实施例的组合物, 特别是实施例 5 和 6 的组合物示例性方法:

1. 称取 0.25g sCT DS;
2. 与第 I 部分 5-CNAC 混合;
3. 将得自步骤 2 的混合物用 #60(0.25mm)筛筛分;
4. 用第 II 部分 5-CNAC 清洗步骤 3 的筛;
5. 将 Aerosil 200PH 和第 I 部分 Avicel PH101 用 #20(0.85mm)目筛筛分;

6.向扩散混合器中加入 Avicel PH101(第 II 部分)、得自步骤 5 的筛分物质、5-CNAC(第 III 部分)、得自步骤 4 的筛分物质、交联聚维酮并将其混合 150 转;

7.将该混合物用#20 目(0.85mm)筛筛分;

8.将硬脂酸镁用#20 目(0.85mm)筛筛分并将其加入到得自步骤 7 的混合物中;

9.润滑 50 转;

10.将该混合物压成 12 mm 圆形 FFBE 片并对其进行压纹。

所用的所有装置均与实施例 1 中所述相同。

实施例 7: 灵长目动物给药

用上文所述的方法制备下面的片剂并用恒河猴对其进行试验。

批次 A

1. 0.8mg, DT 2m35s, 压力:8.5kN
2. 0.8mg, DT 5m40s, 压力:11.2kN
3. 0.8mg, DT 8m34s, 压力:12.1kN

批次 B

1. 0.6mg, DT 3m40s-5m35s, 压力:8kN
2. 0.6mg, DT 6m15s-7m55s, 压力:9kN
3. 0.6mg, DT 9m, 压力:10.2kN

批次 C

1. 0.8mg, DT 2m, 压力:8.3kN

在给药前, 将恒河猴禁食一夜并且在研究期间, 将其在完全清醒的情况下约束在椅子上。通过管饲管将各批次的一片片剂给药于各猴子, 然后

给予 10 mL 水。在临给药前和给药后第 0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、3、4、5 和 6 小时收集恒河猴的血样。用放射免疫分析法测定各猴子各剂量所得的血浆鲑降钙素。

对于各猴子而言，计算一个批次和一个时期灵长目动物血浆鲑降钙素 (SCt)、一个批次和一个时期所有猴子的平均血浆 SCt 浓度、一个批次和一个时期血浆 SCt 浓度的标准偏差(SD)、以及一个批次和一个时期所有猴子血浆 SCt 浓度的平均标准误差(SEM)并将其报告在图 5 中。

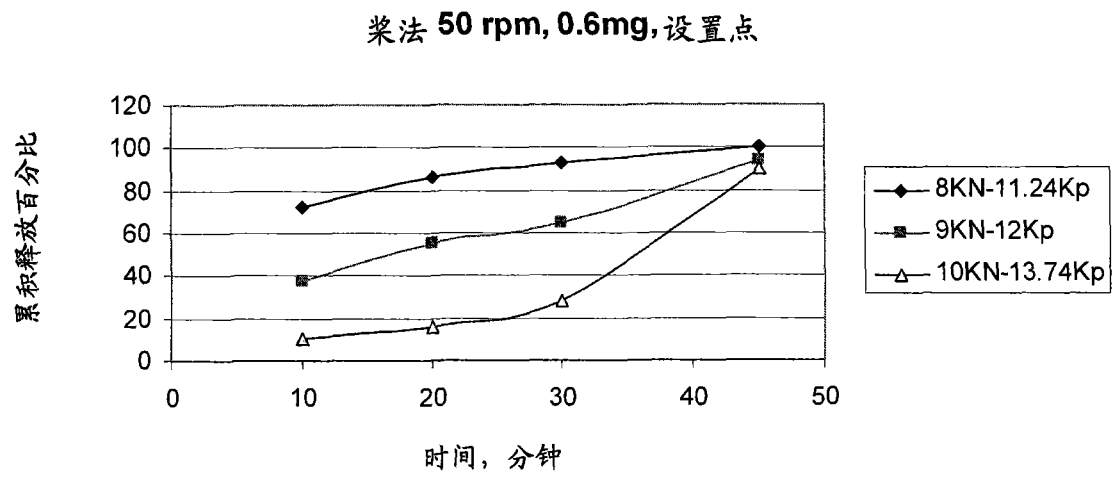


图 1: 含较多润滑剂的制剂的溶出

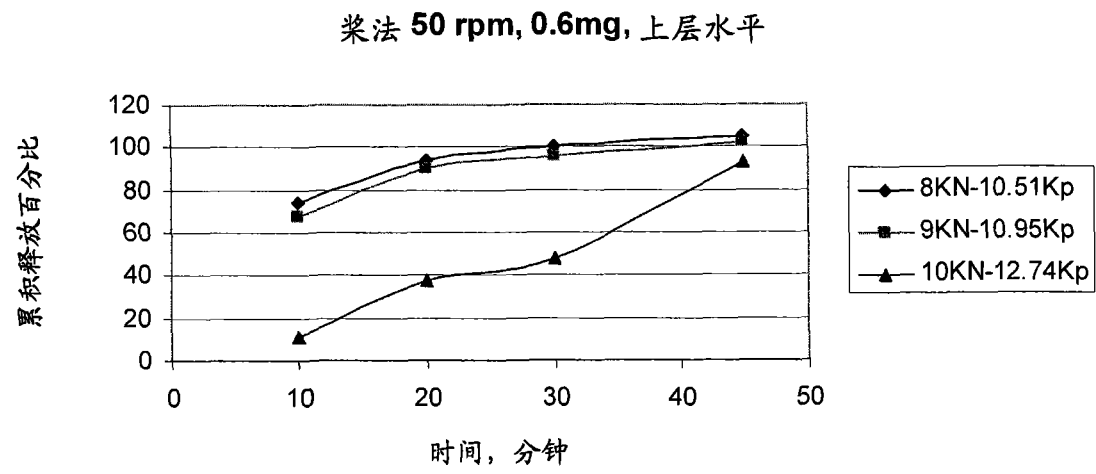


图 2: 含较少润滑剂的制剂的溶出

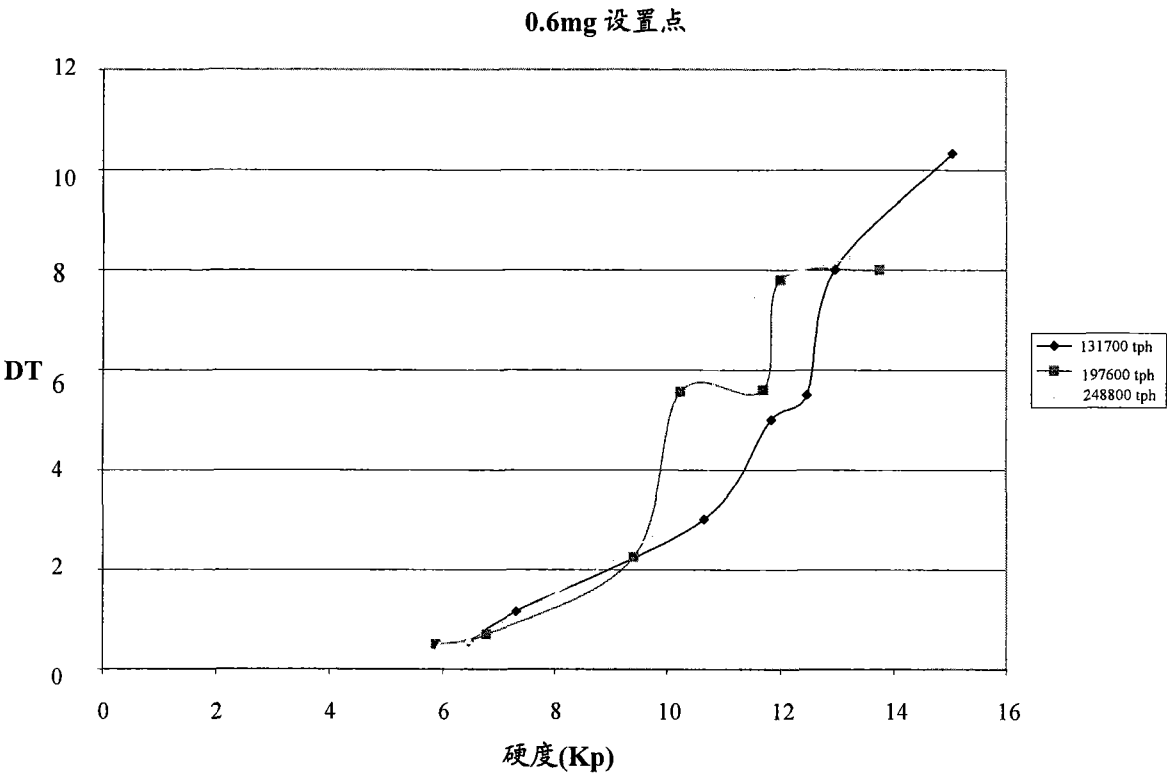


图 3: 片剂硬度对崩解时间(DT, 分钟)的影响

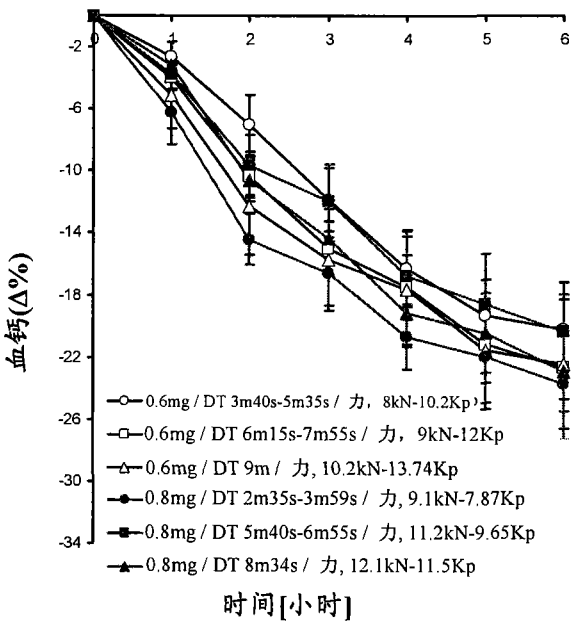


图 4: 片剂硬度对崩解的影响

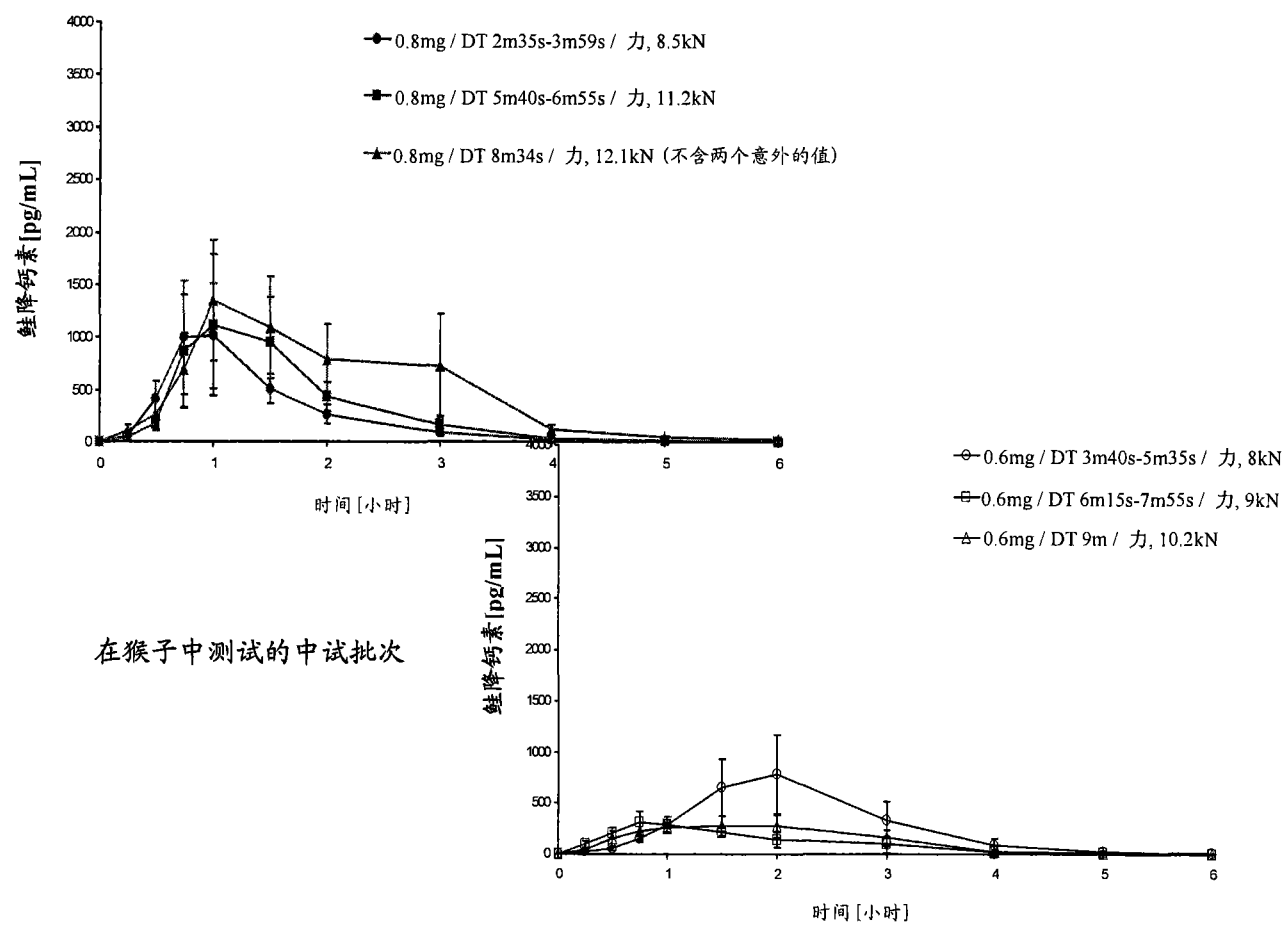


图 5: 灵长目动物给药