(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 103153289 B
(45)授权公告日 2016.08.31

(21)申请号 201180041181.7

(22)申请日 2011.07.20

(30)优先权数据
61/376,950 2010.08.25 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2013.02.25

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/CA2011/000835 2011.07.20

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2012/024767 EN 2012.03.01

(73)专利权人 格兰特·鲁弗斯·斯柏林二世
地址 加拿大安大略省
专利权人 塔哈·巴瑟姆·艾尔-基希
维沙尔·普拉桑斯·巴布
松德斯·穆罕默德·陶菲克·贝洛
索米·帕克
克里沙·杰伊·帕特尔
罗德·罗德贾纳皮凯斯
瓦因·斯里达兰 唐丽莎
拉梅兹·莫埃兹·巴德尔丁·维斯兰·维尔基
朱琪慧(杰西卡)

(72)发明人 格兰特·鲁弗斯·斯柏林二世
塔哈·巴瑟姆·艾尔-基希
维沙尔·普拉桑斯·巴布
松德斯·穆罕默德·陶菲克·贝洛
索米·帕克
克里沙·杰伊·帕特尔
罗德·罗德贾纳皮凯斯
瓦因·斯里达兰 唐丽莎
拉梅兹·莫埃兹·巴德尔丁·维斯兰·维尔基
朱琪慧(杰西卡)

(74)专利代理机构 北京金思港知识产权代理有限公司 11349
代理人 邵毓琴

(51)Int.Cl.
A61K 9/52(2006.01) (续)

(56)对比文件
CN 1321085 A,2001.11.07,

审查员 段洁

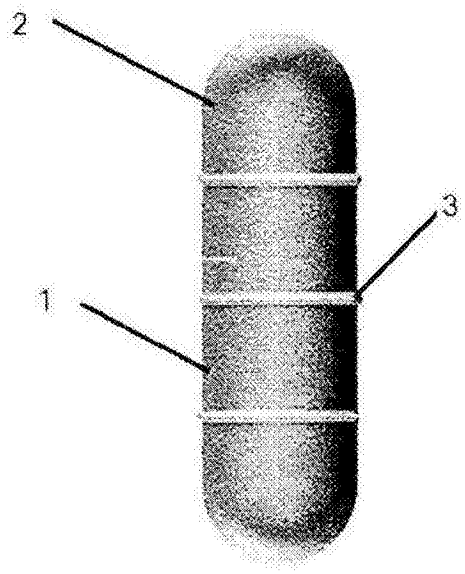
权利要求书1页 说明书4页 附图1页

(54)发明名称

改进型肠溶活性物质给药

(57)摘要

口服肠溶给药系统包括外部壳体,所述外部壳体由利用粘合剂结合在一起的多个固体壳体区段组装而成。所述粘合剂在暴露于胃环境时没有溶解,但是在小肠上段中溶解,从而使所述壳体崩解并使包含在所述壳体内的有效载荷释放在胃部下游的消化管中。



CN 103153289 B

[转续页]

[接上页]

(51)Int.Cl.

A61K 39/145(2006.01)

A61K 38/28(2006.01)

1.一种肠溶包衣口服药学组合物,所述药学组合物包含:

-液密性外部壳体,所述液密性外部壳体包括板材形成材料的多个区段,每个区段具有至少一个结合末端,其中,所述区段不是机械地或以其他方式自互锁而是通过粘合试剂在所述结合末端以边缘邻接方式结合在一起,所述粘合试剂由脂肪酸或者含有脂肪酸的混合物组成;和

-内部制剂,所述内部制剂包含活性物质和适当的赋形剂。

2.根据权利要求1所述的药学组合物,其中,所述液密性外部壳体具有胶囊的卵形形状,包括四个区段,所述四个区段由两个空心圆筒形区段和两个形状类似堵头的区段组成。

3.根据权利要求1或2所述的药学组合物,其中,所述板材形成材料在哺乳动物的胃部内的pH环境中是不可溶的。

4.根据权利要求1或2所述的药学组合物,其中,所述板材形成材料在小于约5.5的胃部pH是不可溶的。

5.根据权利要求1或2所述的药学组合物,其中,所述板材形成材料在小于约6的胃部pH是不可溶的。

6.根据权利要求1或2所述的药学组合物,其中,所述板材形成材料由纤维素和纤维素衍生物组成。

7.根据权利要求1或2所述的药学组合物,其中,所述粘合试剂在哺乳动物的胃部内的pH环境中是不可溶的。

8.根据权利要求1或2所述的药学组合物,其中,所述粘合试剂在小于5.5的胃部pH是不可溶的。

9.根据权利要求1或2所述的药学组合物,其中,所述粘合试剂在小于6的胃部pH是不可溶的。

10.根据权利要求1或2所述的药学组合物,其中,所述粘合试剂在7以上的小肠pH是可溶的。

11.根据权利要求1或2所述的药学组合物,其中,所述粘合试剂在6以上的小肠pH是可溶的。

12.根据权利要求1或2所述的药学组合物,其中,所述粘合试剂能够被哺乳动物的小肠的酶分泌物所降解。

13.根据权利要求1或2所述的药学组合物,其中,所述脂肪酸由硬脂酸组成。

14.根据权利要求1或2所述的药学组合物,其中,所述活性物质由药学活性物质组成。

15.根据权利要求14所述的药学组合物,其中,所述药学活性物质由疫苗制剂组成。

16.根据权利要求15所述的药学组合物,其中,所述疫苗制剂由流感疫苗制剂组成。

17.根据权利要求14所述的药学组合物,其中,所述药学活性物质由胰岛素制剂组成。

18.根据权利要求1或2所述的药学组合物,其中,所述活性物质包含至少一种酶抑制剂。

19.根据权利要求1或2所述的药学组合物,所述药学组合物用于治疗方法。

20.根据权利要求1或2所述的药学组合物,所述药学组合物用于药物的制造。

21.权利要求1或2所述的药学组合物在制造用于治疗疾病的药物中的应用。

改进型肠溶活性物质给药

技术领域

[0001] 本发明涉及对用于将活性物质口服给药至小肠的制剂形成肠溶阻挡层的方法。

背景技术

[0002] 接种疫苗是一种有效的并且具有成本效率的预防感染性疾病的形式。但是，大多数现有疫苗都是通过注射给药，这使得大规模免疫更为昂贵并且安全性较差，特别是在资源匮乏的发展中国家。即使是在发达国家，如果存在备选的有效给药系统，绝大多数患者也都会选择避免注射。

[0003] 口服疫苗的益处不只是在于避免对针头的畏惧。与肠胃外疫苗相比，口服疫苗还有其他若干种吸引人的特征。皮下注射针头或者针头插入点可能没有得到正确消毒的风险总是存在的，而口服疫苗消除了这种风险。口服疫苗的效力在室温能够保持更长的时间，使得允许最后的发送可能在没有冷冻的情况下进行或者对冷冻的需要较少。而且它们的施用更加便宜，因为患者不需要在临床环境中由训练有素的医护人员施用以获得他们的疫苗剂量。对于整个社会而言，这种疫苗的优点包括制造更快、贮存容易并且可以更快速地发送给需要的人。口服疫苗还因为生产便宜，因而使得相对于肠胃外制剂而言口服制剂的管制要求的严格程度较低。避免使用针头(接种疫苗的一种附属产品)还可以减少与针头的不安全处置有关的任何问题，已知很多事故都是由针头的不安全处置造成的。

[0004] 近年来，口服疫苗受到大量关注。在本领域中已知的是，动物的小肠包含至少一种主要免疫诱导部位，在该部位，抗原受到处理和呈递以由宿主的免疫系统启动免疫应答。与小肠关联的淋巴组织允许在这些部位摄入抗原并且最终的结果是粘膜免疫应答以及系统性免疫应答。抗目标抗原的粘膜免疫和系统性免疫的同时诱导公认为是口服疫苗的额外优点，这对于一般只引发系统性免疫应答的皮下疫苗或者肌肉内疫苗通常是观察不到的。

[0005] 口服疫苗还可以预防认为由一些经常存在于可注射疫苗制剂中的佐剂例如角鲨烯引起的一些危险或者致命的副作用。在通过注射施用时，人体一般对其具有良好耐受性的佐剂在通过消化系统吸收时可能具有危险并且致命的影响(包括自体免疫关节炎和狼疮)。口服疫苗副作用可能性较低的另外益处是使目前根据存在于可注射疫苗中的佐剂导致的所认知的伤害可能性而抗拒疫苗的特定群体对疫苗的接受度提高。

[0006] 另外，与其他非注射疫苗备选物(例如鼻雾接种疫苗)相比，不知道的是，肠内施用疫苗中的活病毒行进到脑部和中枢神经系统-一种罕见但是可能有害的鼻内接种疫苗的并发症。

[0007] 然而，过去口服疫苗一直被认为往往有效性较差，因为疫苗抗原在诱导免疫应答之前能够容易在胃肠道内受到消化。目前，准许人类使用的口服疫苗的数量有限：在1999年停用(不是因为安全有关的原因)的腺病毒疫苗、已知的脊髓灰质炎疫苗(其以滴剂形式施用于婴儿)、Ty21a伤寒疫苗、霍乱疫苗、疟疾疫苗等。对用于预防感染性疾病的更多口服疫苗的市场需求远未得到满足。

[0008] 将抗原有效地给药至小肠的粘膜还是一个挑战，不是可归因于在胃部驻留过程中

疫苗容易受到降解的小问题，这是因为同时受到酸和胃蛋白酶裂解消化的缘故。胃部pH非常具有酸性(一般在约pH1.5至1.9之间)。在胃部条件下，酸不稳定的化合物一般会降解并且不容易实现下游摄入。胃蛋白酶这种蛋白消化酶(一般存在于胃部)还攻击并降解疫苗的抗原(其通常由肽和蛋白的片段组成)。

[0009] 为此，需要适合的系统来确保口服施用的免疫原性蛋白免遭酸性胃环境的影响。

[0010] 用于解决需要口服的酸不稳定药物的pH敏感性问题的现有技术是以保护药物免遭酸性胃部环境影响的剂型施用它们。通过一系列的配制方法(包括包衣、胶囊器件、渗透泵等)已经实现了口服施用药物的延迟释放。

[0011] 肠溶包衣很可能是使用最广泛的保护以对抗胃降解的方法。肠溶包衣方法一般在活性成分周围形成阻挡层，包衣在暴露于胃环境的低pH时不溶解。这种肠溶包衣一般在大于6的pH(如见于小肠上段的pH)溶解，使得活性成分在它们不会有明显降解的环境中释放，因为能够被吸收。

[0012] 然而，在本领域中已知全药丸肠溶包衣仍然存在若干问题。肠溶包衣开始溶解的位置仍然存在不确定性。诸如胃-肠迁移率和pH曲线等参数存在大的患者间和患者内变化，导致给药点相关控制的缺乏。一些已知的肠溶包衣组合物只能通过使用基于有机溶剂的包衣溶液(例如丙酮或者氯化溶剂)加以应用，这是不希望的。其他肠溶包衣方法涉及高温应用或固化。而本领域已知的其他胶囊和包衣包括来自死动物(明胶)和甲壳类动物(壳聚糖)的产品，它们受到一些使用者的反对。

发明内容

[0013] 本发明的一个主要方面提供了对现有肠溶包衣给药系统的改进，这是通过提供如下肠溶给药系统来实现：其中胶囊崩解更容易、更彻底，并且在肠内的更精确和可调的点基本释放其全部内容物。

[0014] 本发明的另一个方面提供了一种具有肠溶包衣的口服给药系统，其在暴露于胃环境时不溶解，但是在小肠上段中溶解，从而使得活性成分在它们不会有显著降解的环境释放，因而能够被吸收。

[0015] 本发明的又一个方面提供了具有肠溶包衣的口服疫苗给药系统，其在没有显著降解的情况下将活性成分(免疫原)给药至活性成分能够与粘膜免疫系统和淋巴免疫系统相互作用的小肠。本发明的给药系统能够使疫苗更快地到达其靶位以更快触发免疫应答以及以缩短疫苗的副作用的持续时间。

[0016] 本发明的又一个方面提供了具有肠溶包衣的口服流感疫苗给药系统，其在没有显著降解的情况下将活性成分(免疫原)给药至活性成分能够与粘膜免疫系统和淋巴免疫系统相互作用的小肠。

[0017] 除了疫苗给药，本发明的又一个方面为能够从胃部下游的消化道吸收的很多其他活性药学化合物提供了口服给药系统。适当的有效载荷(payload)包括胰岛素、任何活的或者死的病毒疫苗、酶和维生素，包括维生素B12。

[0018] 根据一个优选的实施方式，本发明包括完全封装在外部肠溶壳体或者包衣中的内部药学制剂。外部壳体由多个固体壳体区段组成，所述区段通过粘合剂结合在一起，所述粘合剂对于所述区段之间的间隙还用作防水密封剂。所述固体区段可以具有各种不同形状和

厚度。

[0019] 在一个优选的实施方式中，所述外部壳体具有胶囊的典型卵形形状，并且由4个区段组装而成：两个空心圆筒形区段和两个形状类似堵头(end cap)的区段。一个环形密封剂带端对端地连接两个圆筒形区段以形成胶囊的中间空心部，并且另外的两个环形密封剂带将两个堵头与中间部连接，从而完全封装用于放置药学制剂的内部空间。

[0020] 在其他一些实施方式中，区段可以具有其他的不同形状(例如半球形、带形、纤维形、薄片形、棒形、楔形、鳞形(scale)等)，并且可以以各种不同方式(边缘邻接、交织、互锁、部分重叠等)与其他区段保持在一起。粘合剂-密封剂可以定位成以各种方式密封区段之间的间隙：作为表面带或密封条(bead)、内接头密封条或填填料、内部或者外部涂膜等。粘合剂-密封剂还可以仅作为密封剂(为区段之间的空间赋予液密性)或者其能够同时用作粘合剂(将区段机械紧固在一起)和密封剂。在一个优选的实施方式中，所述区段不是机械地或者以其他方式自互锁，于是，当粘合剂-密封剂溶解或者降解时，所述区段移开，从而破坏了液密性多区段壳体结构并释放内部的内容物。

[0021] 在又一个优选的实施方式中，所述外部壳体的区段由适当的膜或者板材形成材料制成，其是阻液的并且在典型的胃部环境(酸性pH、存在胃酶等)中不可溶。在又一个优选的实施方式中，选择纤维素的衍生物作为外部壳体的材料，但是不受胃酶的影响并且在低于5.5的pH不可溶或者在低于6的pH不可溶的任何其他适当材料都可以使用。

[0022] 在又一个优选的实施方式中，粘合剂由适当的材料组成，所述适当的材料对区段材料表现出良好的粘附性并且是阻液的且在典型的胃部环境(酸性pH、存在胃酶等)中不可溶，但是在大于6的pH或者在典型的酶环境(例如见于小肠中的环境)下是可溶的。

[0023] 在又一个优选的实施方式中，含有脂肪酸或者脂肪酸的混合物的组合物优选用作粘合剂-密封剂，其中硬脂酸是优选的材料。可以使用任何适当的其他材料，所述适当的其他材料容易被存在于小肠中的典型的酶所降解，或者在大于7的pH溶解，或者在大于6的pH溶解。在合理选择具有不同酶或者pH不稳定性的粘合剂的基础上，关于胶囊崩解的精确肠位置的进一步精细点调节是可能的。

[0024] 在一个优选的实施方式中，封装在肠溶壳体中的药学制剂是酸不稳定的药学化合物，该化合物如果暴露于酸性胃部环境将会降解。本发明的优选实施方式可以使用的药学化合物的代表示例有：胰岛素、疫苗、酶和维生素，包括维生素B12。在胰岛素的情况中，肠溶包衣胶囊在进食前约半小时服用。

[0025] 在又一个优选的实施方式中，封装在肠溶壳体中的药学制剂是需要在没有显著降解的情况下给药至小肠的口服疫苗，所述口服疫苗在小肠能够和粘膜免疫系统和淋巴免疫系统相互作用。通常，这种疫苗含有作为免疫原组分(抗原)的适当的肽或者蛋白片段。

[0026] 考虑到一般存在于小肠环境中的酶能够容易攻击并降解蛋白和肽，在一个优选的实施方式中，将酶抑制剂和各种其他可选的赋形剂(例如pH调节剂、渗透增强剂、粘膜粘附剂、佐剂、微胶囊添加剂等)一起添加至口服疫苗制剂中。

[0027] 在又一个优选的实施方式中，封装在本发明所述的肠溶壳体中的口服疫苗是口服流感疫苗。

附图说明

[0028] 在阅读具体实施方式部分并参考附图后将清楚本发明的其他方面和优点，其中：

[0029] 图1显示了本发明的一个优选实施方式的简图，包括具有胶囊的典型形状的由4个区段组装而成的外部壳体：两个圆筒形区段1和两个类似于堵头的区段2。一个环形密封剂带3将两个圆筒形区段端对端连接而形成胶囊的中间空心部，而另外两个环形密封剂带将两个堵头与中间部连接，从而完全封装待放置药学制剂的内部空间。

[0030] 图2显示了另一个备选的优选实施方式的简图，其中所述外部壳体由通过环形密封剂带3结合在一起的两个半壳体2和2a组装而成。

具体实施方式

[0031] 在详细解释本发明之前应当理解的是，本发明不限于本文所包含的优选实施方式。本发明可包括其他实施方式并且可以以不同方式实践或者实施。应当理解的是，本文所采用的措辞和术语为用于描述目的而非为限制限制目的。

[0032] 本发明的一个优选实施方式基本展示在图1中。外部壳体具有胶囊的典型形状，由4个区段组装而成：两个圆筒形区段和两个形状类似堵头的区段。在该优选的实施方式中，壳体区段由纤维素的衍生物制成，但是能够与胶囊的有效荷载相兼容、阻液且在典型胃部环境(低pH、存在胃酶等)中不可溶的任何其他膜或者板材形成材料都可以使用。这种材料不需要在肠内溶解；只要当胶囊裂开时区段不具有尖锐边缘，它们就可以由最后将消除于粪便中的任何适当的惰性材料制成。

[0033] 在本发明的于图1中显示的该优选实施方式中，密封剂带连接4个区段而形成带有用于放置药学制剂的空心内部空间的液密性封装。在该优选的实施方式中，使用基于硬脂酸的组合物来将区段粘合并密封在一起。硬脂酸是蜡状物质，熔点大于正常体温，并且不受典型胃部环境的影响。然而，将区段粘合在一起的硬脂酸带容易被通常在小肠中分泌的胰腺酶和胆汁所溶解，从而导致液密性胶囊封装的结构破坏并使有效载荷被给药至肠腔。但是，容易被存在于小肠内的典型的酶所降解或者在大于7的pH溶解或者在大于6的pH溶解的任何其他适当的密封剂材料都可以用来代替硬脂酸作为密封剂。

[0034] 为了增强肠溶释放的选择性并且防止胶囊在胃部的意外提前崩解，本发明的其他实施方式可以进一步采用一种或者更多种额外的涂层以在胶囊驻留在胃部的过程中为胶囊赋予高的化学和/或机械耐性。各种糖例如半乳糖可以用于该目的，但是，任何适当的包衣或者肠溶包衣和非肠溶白的组合都可一起用于本发明。

[0035] 在一个优选的实施方式中，封装在肠溶壳体中的药学制剂是酸不稳定的药学化合物，如果暴露于酸性胃部环境，该药学化合物将被降解。可以用于本发明的优选的实施方式的药学化合物的非限制性代表示例为：胰岛素、疫苗、酶和维生素，包括维生素B12。

[0036] 本领域的技术人员根据与化学和物理相容性有关的已知信息应当能够确定有效载荷、壳体材料、密封剂材料的任意组合的合用性。本领域的技术人员还应当能够确定本发明的各种实施方式在具体情况中所可能面临的限制。例如，使用硬脂酸作为密封剂和粘合剂的实施方式如果预计伴随消耗醇则将不能制得适当的肠溶给药系统，这是因为醇将溶解硬脂酸或者将与硬脂酸反应并且使胶囊在胃部提前崩解。

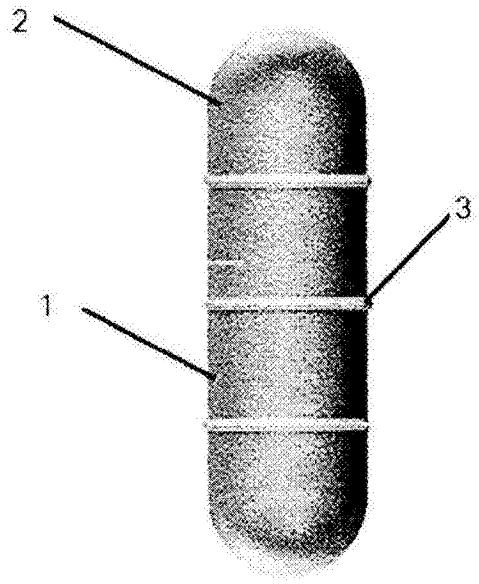


图1

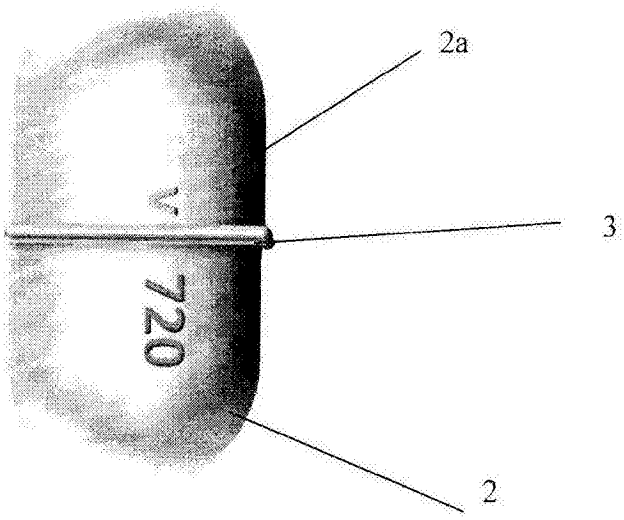


图2