



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104507476 B

(45)授权公告日 2017.10.17

(21)申请号 201380036967.9

(22)申请日 2013.07.12

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 104507476 A

(43)申请公布日 2015.04.08

(30)优先权数据
RM2012A000331 2012.07.12 IT

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2015.01.09

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/IB2013/055754 2013.07.12

(87)PCT国际申请的公布数据
W02014/009926 EN 2014.01.16

(73)专利权人 里拉通生产企业
地址 意大利托斯卡纳大区

(72)发明人 C·卢尔兹 R·施米茨
M·阿尔塔默

(74)专利代理机构 上海一平知识产权代理有限公司 31266
代理人 须一平 崔佳佳

(51)Int.Cl.
A61K 31/451(2006.01)
A61K 31/55(2006.01)
A61K 38/12(2006.01)

(56)对比文件
CN 101052386 A,2007.10.10,
无.Eastman to Manufacture Vitamin E
TPGS NF Drug Solubilizer at Llangefni,
Wales Plant.《PHARMACEUTICAL》.2000,第1-2
页.

审查员 洪梦实

权利要求书2页 说明书11页

(54)发明名称

含奈帕坦特的儿科口服液体组合物

(57)摘要

口服液体药物组合物,所述的口服液体药物组合物含有奈帕坦特作为活性成分,PGS作为增溶剂以及任选的螯合剂。发现所述组合物相当稳定,且适于胃肠疾病治疗的儿科应用。

1. 一种液体水性口服药物组合物, 所述的药物组合物含有奈帕坦特作为活性成分, 添加剂, 螯合剂, 以及任选的其他药学上可接受的赋形剂, 其特征在于, 所选用的添加剂为TPGS; 其中所述的螯合剂选自下组: EDTA、乙二胺四乙酸二钠盐、和乙二胺四乙酸钙二钠;

且以总组合物计, 奈帕坦特的含量从0.01%至1%w/v;

以总组合物计, TPGS的含量从0.1%至20%w/v;

以总组合物计, 所述的螯合剂的含量从0.001%至0.1%w/v。

2. 如权利要求1所述的液体水性口服药物组合物, 其特征在于, 以总组合物计, 奈帕坦特的含量从0.025%至0.5%w/v。

3. 如权利要求1所述的液体水性口服药物组合物, 其特征在于, 以总组合物计, TPGS的含量从0.5%至5%w/v。

4. 如权利要求1中所述的液体水性口服药物组合物, 其特征在于, 奈帕坦特和TPGS之比为1:1至1:50。

5. 如权利要求1中所述的液体水性口服药物组合物, 其特征在于, 奈帕坦特和TPGS之比为1:2至1:40。

6. 如权利要求1中所述的液体水性口服药物组合物, 其特征在于, 奈帕坦特和TPGS之比为1:4至1:30。

7. 如权利要求1所述的液体水性口服药物组合物, 其特征在于, 以总组合物计, 所述的螯合剂的含量从0.005%至0.05%w/v。

8. 如权利要求1所述的液体水性口服药物组合物, 其特征在于, 以总组合物计, 所述的螯合剂的含量0.005%至0.02%w/v的含量存在。

9. 如权利要求1所述的液体水性口服药物组合物, 其特征在于, 还包括药学上可接受的赋形剂。

10. 如权利要求9所述的液体水性口服药物组合物, 其特征在于, 所述的药学上可接受的赋形剂选自下组: 甜味剂、防腐剂、增溶剂、或其组合。

11. 如权利要求1所述的液体水性口服药物组合物, 包括:

a) 自0.01%至1%w/v的奈帕坦特

b) 自0.1%至20%w/v的TPGS

c) 自0.001%至0.1%w/v的螯合剂

d) 一种或多种药学上可接受的赋形剂。

12. 如权利要求1所述的液体水性口服药物组合物, 选自下组:

a) 奈帕坦特0.40mg/ml, TPGS 10.00mg/ml, 乙二胺四乙酸二钠0.100mg/ml, 右旋糖400.00mg/ml, 山梨酸1.00mg/ml, 羧甲基纤维素钠20.00mg/ml, 纯净水适量1.0ml;

b) 奈帕坦特2.00mg/ml, TPGS 10.00mg/ml, 乙二胺四乙酸二钠0.100mg/ml, 右旋糖400.00mg/ml, 山梨酸1.00mg/ml, 羧甲基纤维素钠20.00mg/ml, 纯净水适量1.0ml。

13. 如权利要求1所述的液体水性口服药物组合物, 用于新生儿和婴儿的儿科治疗。

14. 如权利要求1所述的液体水性口服药物组合物, 用于胃肠道疾病的儿科治疗。

15. 一种制备如权利要求1所述的液体水性口服药物组合物的方法, 包括步骤: 将奈帕坦特与TPGS和螯合剂混合; 其中所述的螯合剂选自下组: EDTA、乙二胺四乙酸二钠盐、和乙

二胺四乙酸钙二钠。

含奈帕坦特的儿科口服液体组合物

[0001] 概要

[0002] 口服液体药物组合物含有奈帕坦特 (Nepadutant) 作为活性成分, PGS作为增溶剂以及任选的螯合剂。经发现, 所述的组合物相当稳定, 且适于儿科胃肠疾病治疗的应用。

发明领域

[0003] 本发明涉及新的药物组合物, 所述的药物组合物包含速激肽NK2受体拮抗剂, 即奈帕坦特, 其极微溶于水性溶液。

[0004] 所述的药物组合物为稳定的溶液, 设计用于口服给予该活性成分, 且优选用于新生儿和婴幼儿的儿科胃肠疾病。所述组合物的高稳定性是由于使用TGPS作为增溶添加剂, 任选地辅以添加螯合剂。

[0005] 背景

[0006] 在大多数动物组织制剂需要阻断NK1和NK2受体, 以获得对速激肽诱发的致痉效果更有效的拮抗作用, 与之相反, 在另一些制剂中, 包括分离的人肠制剂中, NK2受体的拮抗剂已经对外源性或内源性速激肽引起的致痉效果足够有效。

[0007] 除了在肠道蠕动调节中的刺激作用, 速激肽NK2受体的活化也会触发对肠壁的内源性和外源性抑制机制 (Giuliani等, J.Pharmacol.Exp Ther.246:322-327 (1988))。此外, NK2速激肽受体调节肠道通透性 (Hallgren等, Am.J.Physiol.273:G1077-G1086 (1997)), 并且也参与大鼠和人的肠道上皮细胞中水和离子分泌的调节 (Tough等, Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol.367:104-108 (2003)), 和内脏敏感性的调节 (Julia等, Gastroenterology 107:94-102 (1994)), 特别是在被活跃的或以往的炎性状态或紧张的情况所改变时。

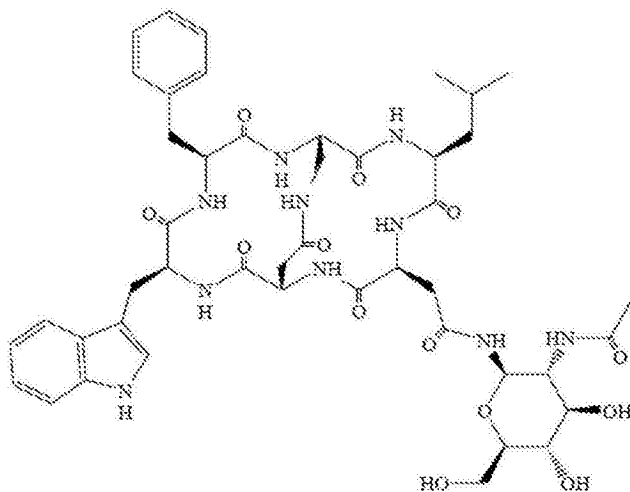
[0008] 速激肽的这些医药特性提示速激肽NK2受体的选择性拮抗剂可用于开发针对以肠能动性障碍和内脏超敏反应为特征的胃肠道疾病, 例如, 成人肠易激综合症的药物 (Lecci等Curr.Opin.Invest.Drugs 3:589-601 (2002))。

[0009] 奈帕坦特为式 (I) 所示的选择性速激肽NK2受体拮抗剂, 首次报道于EP815126。其是双环六肽, 具有极好的安全性和耐受性。

[0010] NK2拮抗剂, 奈帕坦特, 可以表示为

[0011] $[N^4-(2\text{-乙酰胺基-2-脱氧-}\beta\text{-D-吡喃葡萄糖基})\text{-L-天冬酰胺-L-}\alpha\text{-色氨酸-L-苯丙氨酰基-L-2,3-二氨基丙酰基-L-亮氨酰基})\text{-C-4.2-N-3.5-内酰胺-C-1.6-N-2.1-内酰胺}([N^4-(2\text{-acetylamino-2-deoxy-}\beta\text{-D-glucopyranosyl})\text{-L-asparaginyll-L-}\alpha\text{-tryptophan-L-phenylalanyl-L-2,3-diaminopropionyl-L-leucyl})\text{-C-4.2-N-3.5-lattame-C-1.6-N-2.1-lattame})$ 或环 $[3\text{-氨基-L-丙氨酰基-L-亮氨酰基-N-[2-(乙酰胺基)-2-脱氧-}\beta\text{-D-吡喃葡萄糖基})\text{-L-天冬酰胺-L-}\alpha\text{-天冬氨酰基-L-色氨酸-L-苯丙氨酰基}](4\rightarrow 1)\text{-内酰胺(9CI)}$ (cyclic $[3\text{-amino-L-alanyl-L-leucyl-N-[2-(acetylamino)-2-deoxy-}\beta\text{-D-glucopyranosyl})\text{-L-asparaginyll-L-}\alpha\text{-aspartyl-L-tryptophan-L-phenylalanyl}](4\rightarrow 1)\text{-lattame(9CI)}$) (CAS RN:183747-35-5)) (或称为MEN11420)。

[0012]



(I)

[0013] 奈帕坦特在一系列体外和体内模型以及人中表现出了很好的逆转肠中NK2受体活化副作用的活性,例如内脏痛觉过敏或改变肠蠕动。

[0014] 最近发现,奈帕坦特在对新生动物(小鼠或大鼠)口服给药时被吸收,这与在成年动物身上相反。此外,对新生大鼠口服施用奈帕坦特能够在施用后最多24小时内阻滞NK2受体活化诱导的肠道运动,而不改变基础参数。此外,奈帕坦特已在痛觉过敏的新生大鼠模型中被证明有效。

[0015] 这些结果提示了口服生物利用度的潜力,甚至是在新生儿身上,且因此,奈帕坦特可临床应用于胃肠道疾病(如婴儿疝痛)的症状治疗,例如W02006045820中所述。

[0016] EMA建议新生儿和婴儿(乳婴)(28日至23个月)使用口服溶液作为优选的剂型(EMEA/CHMP/PEG/194810/2005)。另一方面,在非肠道制剂(例如静脉)是强烈禁用的,特别是对于不威胁生命的疾病。因此,有必要开发用于胃肠道失调的儿科用奈帕坦特口服溶液。

[0017] 奈帕坦特难溶于水性介质中,并有苦味。此外,它在干燥状态下稳定,但是奈帕坦特的溶液是氧化降解敏感的。

[0018] 在W02006045820中描述了一种液体形式的含有儿科奈帕坦特的药物组合物(7-8页,实施例1-4),所述的组合物的特征在于使用聚山梨醇酯作为增溶剂;所述的组合物显得不完全令人满意的是其在室温下或在高温下有限的储存时间。

[0019] EP1464341报道了一种含有TPGS(维生素E TPGS 1000,也称为d-α生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯)和抗氧化活性成分泛醌的眼用溶液/乳液。泛醌、TPGS和抗坏血酸-2-磷酸镁的组合显示出协同的抗氧化作用。然而,其没有报道过任何在含TPGS的溶液中对于活性成分为速激肽NK2受体拮抗剂的抗氧化作用。

[0020] 在W097/35587公开了含HIV蛋白酶抑制剂、TPGS和与TPGS相混溶的亲水性非水溶剂的液体制剂的制备,优选作为软明胶胶囊的填充物。该制剂显示出更高的HIV蛋白酶抑制剂生物利用度。非水溶剂对于此制剂是必不可少的。

[0021] W099/26607报道了一类基于液晶结构的分配体系,在其中药物直接溶解于TPGS。为了将药物维持在溶液中,环孢霉素与TPGS的固体结构对乳化剂、助溶剂、表面活性剂、或其他增溶剂试剂的存在或不存在没有要求。所得的产品,如控释胶囊、片剂、丸剂是固体口服剂型。因为TPGS被用作唯一的溶剂,高含量的TPGS的(50%至99.9%)是必需的。

[0022] 美国专利5583105报道了在亲脂性和/或两亲性溶剂中含有活性成分环孢菌素的预浓缩乳液。在该组合中,TPGS作为脂肪油的乳化剂,佐剂和抗氧化剂。未要求保护药物活性成分的抗氧化作用,特别是对于NK2受体拮抗剂的抗氧化作用。

[0023] W02006036614报道了适用于固体制剂的材料如表面活性剂。具有蜡样稠度的TPGS原料被转换成适当形状的固体,可以被掺入,例如,片剂。利用固体形式制备溶液和/或乳液未见报道。

[0024] EP1216025报道了在含有可溶于水的分散剂和脂质介质中的可溶性化合物如脂肪酶抑制剂的固体制剂中,大范围的TPGS作为表面活性剂(约0.1%至90%)的用途。固化的混合物被装入HPMC胶囊中,显示出有效性和药力的增加。

[0025] W09531217报道了含TPGS和多层 α -生育酚以溶解或乳化水不溶性药物的局部使用制剂。

[0026] 有报道说TPGS作为稳定剂应用以便在酸性环境中形成和稳定双层脂质体(US5,364,631)。

[0027] 在W09808490中报道了共沉淀固体的制备以便口服递送生物处理能力(biodisponibility)不佳的亲脂性物质。递送测试是在对干燥粉末进行的。

发明内容

[0028] 本发明涉及含有奈帕坦特和TPGS的、稳定、口服、液体药物组合物,所述药物组合物甚至可儿科应用以便治疗新生儿和从出生至一年,优选从出生到6月龄的婴儿(乳婴)。

[0029] TPGS为具有增溶剂和抗氧化剂活性的物质,因此可作为那些对氧化高度不稳定的物质的稳定剂。此外,TPSG基本上无味,因此适用并能接受用于新生儿和乳婴。令人惊奇的是,使用TPGS导致了增溶和抗氧化作用,从而能够获得清澈、稳定的奈帕坦特溶液,且从感官方面能够接受。因此,其他常与TPGS一同使用的额外的赋形剂,如亲脂性或亲水性的非水溶剂或共溶剂,亲脂性抗氧化相等对于形成稳定的液体制剂是非必要的。

[0030] 因此,本申请的目的是含有奈帕坦特作为活性成分和TPGS作为添加剂的水性液体口服药物组合物。

[0031] 在本发明的一个特定实施例中,所述的组合物含有TPGS作为唯一的增溶剂和/或稳定添加剂。

[0032] 在本发明的另一个特定实施例中,所述的组合物可还含有螯合剂。

[0033] 在本发明的另一个实施例中,除TPGS之外,所述的组合物还包含其他药学上可接受的赋形剂。

[0034] 本发明的第二个目的是含有奈帕坦特,TPGS和任选的螯合剂和其他任选的赋形剂的药物组合物,所述的药物组合物用于新生儿或乳婴的儿科治疗,特别是用于胃肠道疾病的儿科治疗。

[0035] 本申请的再一个目的是本发明的组合物的制备方法。

[0036] 设计用于儿科使用的制剂应该是用于口服给药的液体剂型。

[0037] 纯净水是适合于儿科配方的溶剂。然而,由于奈帕坦特的水溶性差,为了溶解有效量的药物,使用至少一种增溶剂、表面活性剂或乳化剂是必不可少的。

[0038] 极少有增溶剂、表面活性剂或乳化剂是适用于儿科制剂的,因为大部分的增溶剂/

表面活性剂或乳化剂会产生副作用。

[0039] 经常被使用的增溶剂是泊洛沙姆类聚合物,例如,泊洛沙姆**188®**(泊洛沙姆188定性素(termone)表示聚氧丙烯和聚氧乙烯的共聚物,且聚氧丙烯的近似分子量为1800克/摩尔,含量为聚氧乙烯的80%w/w)。然而,不可能用泊洛沙姆188取得所需的奈帕坦特在水中的溶解作用(表1)。

[0040] 表1) 在25℃下,不同浓度的增溶剂存在下奈帕坦特的水中溶解度

泊洛沙姆 188 在水中的%	溶解的奈帕坦特 [mg/mL]
—	0,13
0,50%	0,20
1,00%	0,21
2,00%	0,28
2,50%	0,31

[0043] 在口服、局部制剂、甚至在肠胃外制剂中,聚山梨醇酯广泛用于,例如增溶剂。聚山梨酯类在欧洲(E433)也被接受作为食品添加剂。奈帕坦特和聚山梨醇酯80的组合物的典型例子是在W02006045820中描述的(例如,第7-8页1-4)。聚山梨醇酯的缺点是该赋形剂的苦涩味。使用调味剂和/或甜味剂以掩盖活性成分和/或赋形剂的苦味是儿科口服制剂大多使用的方法,其中覆盆子调味剂和奶油调味剂通常被认定为是能够掩蔽味道的赋形剂,产生优选的味觉。然而,含有聚山梨醇的奈帕坦特制剂被证明在室温下稳定很差。

[0044] 为了增加含有奈帕坦特的溶液的稳定性,制剂的包装和填充多剂量容器的工艺过程必须在脱气,有惰性气体如氮气和氩气存在的条件下进行。这些条件代表了包装工业过程中的额外问题,总成本的增加,且并不足以完全防止含有聚山梨醇酯的制剂的不稳定性。

[0045] 一种可能的替代脱气的条件或许是抗氧化剂的使用。因此,研究了含有不同的抗氧化剂的各种组合物。

[0046] 现已测定了不同标准的抗氧化剂及其组合对含有聚山梨醇酯80作为增溶剂的0.4mg/ml奈帕坦特口服溶液的儿科制剂稳定性的影响(表2)。

[0047] 表2

[0048]

成分	含量 [mg/mL]										
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K
奈帕坦特	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4
聚山梨醇酯 80	12.5	12.5	12.5	12.5	12.5	12.5	12.5	12.5	12.5	12.5	12.5
右旋糖	400.0	400.0	400.0	400.0	400.0	400.0	400.0	400.0	400.0	400.0	400.0
山梨酸	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
羧甲基纤维素钠	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0
覆盆子调味剂	0.035	0.035	0.035	0.035	0.035	0.035	0.035	0.035	0.035	0.035	0.035
奶油调味剂	0.015	0.015	0.015	0.015	0.015	0.015	0.015	0.015	0.015	0.015	0.015
柠檬酸	20	-	-	20	20	-	-	20	-	-	-

[0049]

没食子酸丙酯	-	0.1	-	0.1	-	0.1	-	-	0.1	-	-
乙二胺四乙酸钠	-	-	0.1	-	0.1	0.1	-	-	-	0.1	-
亚硫酸氢二钠 (Bis-sodium Bisulphite)	-	-	-	-	-	-	10	10	10	10	-
纯净水	至 1.0 ml	至 1.0 ml	至 1.0 ml	至 1.0 ml	至 1.0 ml	至 1.0 ml	至 1.0 ml	至 1.0 ml	至 1.0 ml	至 1.0 ml	至 1.0 ml

[0050] 在加速条件下 (40°C/75%RH) 储存2个月后测定奈帕坦特的含量 (表3, 4)。令人惊奇的是, 含有柠檬酸的配方中奈帕坦特含量相较于未添加抗氧化剂的参比配方 (表3) 显示出显著降低。这些结果可能是由于制剂pH值显著降低, 从pH为5至例如pH为3所致。

[0051] 未发现含有乙二胺四乙酸钠的配方对奈帕坦特组分的稳定性增加有影响。然而, 含有没食子酸丙酯, 所谓的“超级抗氧化剂”, 和没食子酸丙酯和乙二胺四乙酸钠的混合物的制剂表现出奈帕坦特稳定性的显著增加。

[0052] 然而, 由于已知可能导致血液紊乱高铁血红蛋白血症, 没食子酸丙酯未被允许用于婴幼儿食品。

[0053] 已发现与含有亚硫酸氢钠 (sodium bisulfide) 和亚硫酸氢钠混合物的抗氧化剂不相容。发现奈帕坦特制剂的初始浓度为标识的奈帕坦特含量的约20% (表4)。

[0054] 表3

[0055] 在40°C/75%RH条件下储存后, 含有不同量的抗氧化剂和它们的混合物的儿科制剂口服溶液中的奈帕坦特含量 (以初始的奈帕坦特含量的百分比计)。

[0056]

月	抗氧化剂						
	A	B	C	D	E	F	K
0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
1	68,5	97,5	89,0	92,5	80,7	101,5	82,9
2	51,1	95,2	79,0	82,7	65,1	99,8	70,3

[0057] 表4

[0058] 在40℃/75%RH条件下储存后,含有不同量的抗氧化剂和它们的混合物的儿科制剂口服溶剂中的奈帕坦特含量(以初始的奈帕坦特含量的百分比计)。

[0059]

月	抗氧化剂				
	G	H	I	J	K
0	21,5	21,7	17,6	19,6	100,0
1	n,t ₁	n,t ₁	n,t ₁	n,t ₁	84,2
2	n,t ₁	n,t ₁	n,t ₁	n,t ₁	79,2

[0060] 本发明利用TPGS为现有技术组合物的所有相关问题,特别是奈帕坦特的溶解困难,它对氧化的不稳定性,以及实现儿科群体也可以接受的组合物感官特性需求的相关问题提供了解决方案。

[0061] 比较选自下组的基于维生素E的水溶性抗氧化添加剂效果的目的:TPGS(维生素E TPGS 1000或D-α生育酚聚乙烯乙二醇1000琥珀酸酯),L-抗坏血酸DL-α-生育酚磷酸钾盐和可分散的预配制,例如生育酚的30%干燥混合物(维生素E微细分散于改性的食用淀粉基质)以及在15%的CC下干燥的维生素E(α-生育酚醋酸酯微细分散于改性食用淀粉基质),加入含有聚山梨醇酯的标准药物组合物(实施例2)以研究溶解的奈帕坦特的稳定性增加情况(表5)。在包装过程和随后的填充过程中未使用惰性气体如氮气或氩气进行脱气。

[0062] 表5

[0063] 溶液在40℃/75%RH条件下储存后的奈帕坦特回收率

[0064]

制剂	抗氧化剂	时间 [月]	[%] 回收的奈帕坦特
实施例 1 (制剂 K)	无	0	100.0
		1	82.9
		2	70.3
实施例 2	TPGS 3 mg/ml	0	100.0
		1	94.4
		2	89.5
实施例 2	干燥混合的维生素 E 30% 1.8 mg/ml	0	100.0
		1	93.2
		2	87.8
实施例 2	L-抗坏血酸 DL- α -生	0	100.0
		1	83.5

[0065]

	育酚(tocoferol)磷酸酯 钾盐 2.3 mg/ml	2	77.3
实施例 2	干燥的维生素 E 15% 3.9 mg/ml	0	100.0
		1	83.5
		2	77.1

[0066] 用TPGS在稳定性方面取得了令人感兴趣的提升。

[0067] 令人惊讶的是,含有TPGS作为抗氧化剂的组合物被证明是非常稳定的,使得不必加入抗氧化剂以及进行惰性气体脱气步骤。

[0068] 此外,同样令人惊奇地发现,TPGS也可以作为一种强力的和有效的奈帕坦特增溶剂,从而在水溶液中获得优选的浓度(表6)。

[0069] 表6

[0070] 25°C下奈帕坦特在TPGS水溶液中的溶解度

增溶剂浓度 [%]	奈帕坦特浓度 [mg/ml]
0.5	1.60
1.0	3.39
2.0	3.59
2.5	3.59

[0072] 因此TPGS可以替代聚山梨醇酯80作为增溶剂从而使溶液形式组合物产生实质上更好的味道,甚至不用调味剂配制时(实施例3)。

[0073] 从感官角度说,含TPGS的配方显示出更好的接受度。

[0074] 表7) 不同奈帕坦特制剂的感官评分

[0075] 六名受试者以双盲方法品尝了各制剂,他们对三种可能性表示了定性判断:

[0076] *差:有轻微的令人不愉快的味道,或苦或存在令人不愉快的余味

[0077] **中等:没有可感知的味道

[0078] ***好:令人愉悦的味道

[0079]	配方	调味剂	感官评级
	基于聚山梨醇酯	无	*
	基于聚山梨醇酯	有	**

[0080]	基于 TPGS	有	***
	基于 TPGS	无	***

[0081] *差,**中等,***好

[0082] 当加入螯合剂后,制剂的稳定性(表8)可以再度提升(实施例4)。

[0083] 表8

[0084] 在40℃/75%RH条件下保存各溶液后奈帕坦特的回收率

[0085]

配方	增溶剂	螯合剂	时间 [月]	[%] 回收的奈帕坦特
实施例 3	TPGS	无	0	100.0
			1	95.7
			2	91.4
实施例 4	TPGS	乙二胺四乙酸二钠(sodium diedetate)	0	100.0
			1	99.2
			2	96.5

[0086] 一种优选的,水性溶液形式的本发明组合物,包括:

[0087] a) 从0.01%至1%w/v(即,从0.1mg/ml至10mg/ml)的奈帕坦特

[0088] b) 从0.1%至20%w/v(即,从1mg/ml至200mg/ml)的TPGS

[0089] c) 任选的从0.001%至0.1%w/v(即,从0.01mg/ml至1mg/ml)的螯合剂

[0090] d) 一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0091] 根据本发明,所述的液体口服药物组合物包含0.01%至1%w/v的量的活性成分奈帕坦特,优选0.025%至0.5%w/v。

[0092] 所述的组合物包含至少0.1%的量的作为增溶剂和/或稳定剂的TPGS,优选从0.1%至20%w/v,例如从0.5%至5%w/v。

[0093] 在所述的组合物中,奈帕坦特和增溶剂TPGS的重量比在从1:1至1:50的范围内,优选在从1:2至1:40的范围内,例如在从1:4至1:30的范围内。

[0094] 本发明的组合物还可以包括选自下组的螯合剂:乙二胺四乙酸(EDTA)、二钠(乙二

胺)四乙酸二水合物(乙二胺四乙酸二钠盐),和二钠-[(乙二胺)四乙酸]水合钙盐(二乙二胺四乙酸钙钠盐)。在所述的组合物中,所述的螯合剂的含量为从0.001%至0.1%w/v,优选为从0.005%至0.05%,或从0.005%至0.02%。

[0095] 可以存在其他用于儿科用途的药理学上可接受的赋形剂,如甜味剂(如糖,包括右旋糖),附加的增溶剂(如聚乙烯吡咯烷酮,羧甲基纤维素钠)和防腐剂(例如,山梨酸和抗坏血酸)。

[0096] 示例性的本发明的组合物包括:

[0097] a) 奈帕坦特0.40mg/ml,TPGS 10.00mg/ml,右旋糖400.00mg/ml,山梨酸1.00mg/ml,羧甲基纤维素钠20.00mg/ml,纯净水适量(qs)1.0ml;

[0098] b) 奈帕坦特0.40mg/ml,TPGS 10.00mg/ml,二乙二胺四乙酸钠0.100mg/ml,右旋糖400.00mg/ml,山梨酸1.00mg/ml,羧甲基纤维素钠20.00mg/ml,纯净水适量(qs)1.0ml;

[0099] c) 奈帕坦特2.00mg/ml,TPGS 10.00mg/ml,二乙二胺四乙酸钠0.100mg/ml,右旋糖400.00mg/ml,山梨酸1.00mg/ml,羧甲基纤维素钠

[0100] 20.00mg/ml,纯净水适量1.0ml。

[0101] 为了对患者施用这些组合物,它们可以被添加到用于婴儿营养的食品中,特别是牛奶,在饮料或液体食品中。

[0102] 对于年龄在从出生到一年,优选为从出生到六个月的新生儿和婴儿的胃肠道疾病治疗,该组合物以单个或多个日剂量进行施用,这取决于医生的建议。

[0103] 本发明还涉及一种如上所述的药物组合物的制备方法,所述方法包括用将奈帕坦特与TPGS,和任选的螯合剂,与一种或多种药理学上可接受的赋形剂进行混合。

[0104] 一些按照所述的制剂进行制备的水性溶液的例子如下所示。

实施例

[0105] 含有聚山梨醇酯80作为增溶剂的制剂

[0106] 实施例1(对比例)

[0107] 该制剂与W02006045820中所报道的类似,且是在惰性气氛下制备的。

[0108] 制备了由葡萄糖、山梨酸、羧甲基纤维素钠,和调味剂组成的干燥预混合物。在35℃-40℃的温度下,所述的预混物溶解在纯化水(约总量的60%)中,同时在一个特定的混合机器里搅拌并均质化。

[0109] 随后,将溶液冷却到温度20℃-25℃,并在惰性气氛下,通过搅拌并均质化加入聚山梨醇酯80、奈帕坦特和余量的水(总量的40%)。搅拌该制剂,直至获得清澈且均质的溶液。

[0110]

成分	含量[mg/ml]
奈帕坦特	0.40
聚山梨醇酯80	12.50
右旋糖	400.00
山梨酸	1.00

[0111]

羧甲基纤维素钠	20.00
覆盆子调味剂	0.035
奶油调味剂	0.015
纯净水	适量 (qs) 1.0ml
惰性气体	适量 (q.s.)

[0112] 该制剂也对应于表2、3和4中的制剂K。

[0113] 实施例2 (对比例)

[0114] 按照实施例1制备与实施例1类似的还添加有抗氧化剂的组合物。由于存在抗氧化剂,因此不需要用惰性气体脱气。

[0115] 制备由右旋糖、山梨酸和羧甲基纤维素钠和调味剂组成的干预混料。所述的预混料在温度35℃-40℃下溶解于纯化水(约总量的60%),同时在一个特定的混合机器里搅拌并均质化。

[0116] 随后,将溶液冷却至20℃-25℃的温度,通过搅拌并均质化加入聚山梨醇酯80、抗氧化剂、奈帕坦特和余量的水(总量的40%)。搅拌该制剂,直至获得清澈且均质的溶液。

[0117] 所使用的抗氧化剂选自下组:TPGS(维生素E聚乙二醇1000琥珀酸酯或维生素E TPGS NF级) 3mg/ml, L-抗坏血酸DL- α -生育酚磷酸酯钾盐2.3mg/ml, 维生素E干燥至15%CC (α -生育酚醋酸酯微细分散于改性食用淀粉基质中) 3.9mg/ml, 生育酚的混合物干燥至30% (维生素E微细分散于改性食用淀粉基质在中) 1.8mg/ml。[0118] 含有TPGS作为增溶剂的制剂[0119] 实施例3

[0120] 本实施例说明了含有水性奈帕坦特和TPGS作为增溶剂的液体制剂。该制剂的包装未用惰性气体脱气。

[0121] 制备由右旋糖、山梨酸和羧甲基纤维素钠的干预混料。所述的预混料在温度35℃-40℃下溶解于纯化水(约总量的60%),同时惰性气体气氛下,在一个特定的混合机器里搅拌并均质化。

[0122] 随后,将溶液冷却至20℃-25℃的温度,搅拌并均质化,向其中加入20%w/v的TPGS溶液、奈帕坦特和余量的水(总量的40%)。搅拌该制剂直至获得清澈且均质的溶液。

[0123]

成分	含量 [mg/ml]
----	------------

[0124]

奈帕坦特	0.40
TPGS	10.00
右旋糖	400.00
山梨酸	1.00
羧甲基纤维素钠	20.00
纯净水	适量 (qs) 1.0ml

[0125] 实施例4

[0126] 本实施例阐明了一种含有水性奈帕坦特和TPGS作为增溶剂的液体制剂。所述的制

剂在包装时未用惰性气体进行脱气,且包括额外的乙二胺四乙酸二钠作为螯合剂。

[0127] 制备由右旋糖、山梨酸和羧甲基纤维素钠组成的干预混料。所述的预混料在温度35℃-40℃下溶解于纯化水(约总量的60%),同时在一个特定的混合机器里搅拌并均质化。

[0128] 随后,将溶液冷却至20℃-25℃的温度,通过搅拌并均质化,向其中加入20%w/v的TPGS溶液、乙二胺四乙酸钠、奈帕坦特和余量的水(总量的40%)。

[0129] 搅拌该制剂直至获得清澈且均质的溶液。

[0130]

原料	含量[mg/ml]
奈帕坦特	0.40
TPGS	10.00
二乙二胺四乙酸钠(Sodium diedetate)	0.10
右旋糖	400.00
山梨酸	1.00
羧甲基纤维素钠	20.00
纯净水	适量(qs) 1.0ml

[0131] 实施例5

[0132] 用与实施例4中一样的方法,制备如下的组合物。

[0133]

原料	含量[mg/ml]
奈帕坦特	2.00
TPGS	10.00
二乙二胺四乙酸钠(Sodium diedetate)	0.10
右旋糖	400.00

[0134]

山梨酸	1.00
羧甲基纤维素钠	20.00
纯净水	适量(qs) 1.0ml