



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 116211820 A

(43) 申请公布日 2023.06.06

(21) 申请号 202211442162.1

A61K 38/46 (2006.01)

(22) 申请日 2018.03.05

A61P 1/18 (2006.01)

(30) 优先权数据

A61P 1/14 (2006.01)

102017104482.5 2017.03.03 DE

(62) 分案原申请数据

201880017740.2 2018.03.05

(71) 申请人 诺尔玛克制药有限公司

地址 德国于特森

(72) 发明人 J·吕德曼 R·福赫勒 J·托恩

(74) 专利代理机构 北京市浩天知识产权代理事

务所(普通合伙) 11276

专利代理师 周华宁

(51) Int. Cl.

A61K 9/36 (2006.01)

A61K 38/54 (2006.01)

权利要求书1页 说明书8页

(54) 发明名称

包含胰酶和含脂肪酶包衣的药物组合物

(57) 摘要

本发明涉及包含胰酶的药物组合物,其具有含至少一种脂肪酶的包衣。优选地,至少一种脂肪酶是伯鲁酶。本发明还涉及包含此种药物组合物的药品。生产此种药物组合物的方法也构成本发明的一部分。

1. 一种药物组合物,包括含有胰酶的胰酶药芯和药芯上的含有至少一种脂肪酶的包衣,其中包衣的至少一种脂肪酶是与胰酶中存在的脂肪酶不同的脂肪酶;并且,其中对包衣的量和/或包衣的脂肪酶浓度进行调整以改变至少一种脂肪酶相对于胰酶中存在的蛋白酶和淀粉酶含量的比例。

2. 根据权利要求1所述的药物组合物,其特征在于,包衣的至少一种脂肪酶的活性针对胃酸的体外模拟作用是稳定的。

3. 根据权利要求1或2所述的药物组合物,其特征在于,所述至少一种脂肪酶是细菌脂肪酶。

4. 根据权利要求1-3任一项所述的药物组合物,其特征在于,所述至少一种脂肪酶是伯鲁酶。

5. 根据权利要求1-4任一项所述的药物组合物,其特征在于,所述组合物不具有抗胃液包衣作为外层。

6. 根据权利要求1-5任一项所述的药物组合物,其特征在于,其包括药芯,所述药芯选自片剂、颗粒、丸剂和粉末构成的组。

7. 根据权利要求1-6任一项所述的药物组合物,其特征在于,其包括药芯,所述药芯是微片。

8. 根据权利要求1-7任一项所述的药物组合物,其特征在于,其包括药芯,所述药芯是快速崩解微片。

9. 根据权利要求1-8任一项所述的药物组合物,其特征在于,所述包衣包含伯鲁酶和粘合剂。

10. 根据权利要求1-9任一项所述的药物组合物,其特征在于,所述包衣包含伯鲁酶和羟丙基甲基纤维素。

11. 根据权利要求1-10任一项所述的药物组合物,其特征在于,在其包衣中,显示了每克10,000至500,000三丁酸甘油酯单位(TBU/g)的解脂活性。

12. 一种包含权利要求1-11任一项所述的组合物的药品。

13. 根据权利要求12所述的药品,用于预防和/或治疗消化疾病。

14. 根据权利要求12或13所述的药品,用于预防和/或治疗囊性纤维化患者的胰腺外分泌功能不全。

15. 一种制造权利要求1-11任一项所述的药物组合物的方法,包括步骤:

-提供胰酶,

-提供用于含至少一种脂肪酶的包衣的包衣组合物,

-采用用于所述包衣的所述包衣组合物包覆所述胰酶。

16. 根据权利要求15所述的方法,其特征在于,以含胰酶快速崩解微片的形式提供所述胰酶,并且,用于所述包衣的所述包衣组合物是伯鲁酶、羟丙基甲基纤维素和可能的其它辅助物质在水中的溶液。

包含胰酶和含脂肪酶包衣的药物组合物

[0001] 本申请是申请号是201880017740.2、申请日是2018年03月05日、发明名称是“包含胰酶和含脂肪酶包衣的药物组合物”的中国发明专利申请的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明涉及包含胰酶的药物组合物,其具有含至少一种脂肪酶的包衣。优选地,所述至少一种脂肪酶是伯鲁酶(burlulipase)。本发明还涉及包含此种药物组合物的药品。生产此种药物组合物的方法也构成本发明的一部分。

背景技术

[0003] 胰腺是具有内分泌和外分泌作用的腺体。它产生消化酶,消化酶被释放至十二指肠(外分泌腺),在肠道中将食物中的脂肪、碳水化合物和蛋白质分解为能够被肠粘膜吸收的形式。通常所称的“消化酶”是优选来源于三种酶类的酶,这三种酶类是消化食物三种基本成分所需的一消化脂肪的脂肪酶、消化碳水化合物的淀粉酶、消化蛋白质的蛋白酶。就其本身而言,在健康的人中,这些酶是以足够的量包含在胰腺外分泌物中。

[0004] 影响外分泌部位的疾病例如是胰腺炎。在胰腺炎或胰腺炎症中,释放的消化酶引起器官的自身消化并因此引起严重的炎症反应。胰腺酶产生不足被称作胰腺外分泌功能不全。它是消化酶产生减少,其结果是食物不能再被充分分解。这可能是由于慢性胰腺炎或胰腺癌中胰腺组织受损造成的,但是,在遗传性疾病诸如囊性纤维化的情况下,也可能是先天性的。胰腺外分泌功能不全导致带有脂肪泻(脂肪便)和其它症状的消化问题,通常通过随餐施用胰酶来进行治疗。

[0005] 囊性纤维化是遗传性常染色体隐性代谢疾病,其中全部外分泌腺分泌物的组成发生改变。由于7号染色体上的基因(CFTR基因)发生改变,细胞盐水运输被破坏。因此,例如,胰腺产生的消化液比平常更粘并阻塞腺体排泄管。消化液逐渐积累引起刺激并最终造成对胰腺的损伤。此外,由于肠道缺少消化酶,营养物的吸收变得更加困难。后果是营养不良和生长障碍。通常采用已知的酶疗法通过施用胰酶来治疗囊性纤维化诱发的胰腺外分泌功能不全。

[0006] 活性物质“胰酶”——在欧洲药典(Ph.Eur.)中称作“胰腺粉”,在美国药典(USP)中称作“胰酶”或“胰脂酶”——是通过从猪胰提取而获得的,并且含有活性消化酶混合物。胰酶的主要成分是脂肪酶、淀粉酶和各种蛋白酶。胰酶最重要的治疗成分是脂肪酶,其分解膳食脂肪,改善患者的营养状况,同时有助于避免脂肪消化不良的不良副作用,诸如脂肪便。

[0007] 然而,比酶活性,尤其是胰脂酶的比酶活性,是相当低的。对于患者而言,在治疗实践中,这会带来令人不快的要求,即每一餐都要吞服相当数量的通常非常大的含胰酶药物制剂。这本身就是主要的负担,再连同已经严重的疾病,使患者的生活质量进一步受到限制。对于不能或不想吞服大量药物制剂的患者,包括人为喂食的患者、小孩、婴幼儿和老年患者,在给药方面还有相当多的其它障碍。压碎固体制剂(在这些情况中是公认的选择)在此必须被避免,因为这会造成对保护性抗胃液膜的破坏,如此一来,酶不受保护的递送至酸

性胃液中,并会在该环境中失去活性。

[0008] 在这些情况下,胶囊(例如含有胰腺酶制剂)被打开,其中存在的固体的、抗胃液包覆的多颗粒单元分散到或分散进膳食,例如苹果酱。在这种口服摄入的过程中,功能性抗胃液包衣的完整性会因咀嚼而被破坏,酶会被释放、变性,并因此在错误的时间点失去活性,尤其是在经过胃之前。此外,个别的多颗粒单元会遗留在面颊处,在此处引起刺激并损伤粘膜,最坏的情况是造成溃疡。

[0009] 此外,胰脂酶已知是对酸不稳定的。因此,含胰酶的药品通常都具有抗胃液包衣以便保护酶免受胃酸破坏。胰酶给药的常用形式通常是抗胃液薄膜包衣片剂、微片、微丸/微粒、微糖衣药丸和胶囊、以及粉末。在经过胃之后,进入小肠时随着pH值的增加,抗胃液保护膜溶解,释放活性物质,然后活性物质在食团中起作用。含胰酶的药品必须随餐服用,以便它们与消费的食物一起到达小肠,从而能够在那里发挥作用。

[0010] 为了提高这种已知疗法的疗效,通常并且经常需要给予患者额外的酸抑制药,例如质子泵抑制剂(PPI)或H₂-受体拮抗剂,以便抑制胃酸分泌。在胃中,随后在肠腔内,这些药引起更高的pH值,并因此带来由这些通常的功能性抗胃液包覆的胰酶产品更好的活性物质释放。然而,长期使用酸抑制药具有相当大的副作用,有时伴有慢性损伤,诸如,发生骨质疏松症或心肌梗塞的风险提高。

[0011] 已经建议使用除胰脂酶之外的脂肪酶。WO 2010/085975 A1公开了用于治疗消化疾病(尤其是胰腺炎和囊性纤维化)的伯鲁酶液体制剂。伯鲁酶(国际非专利商品名;INN)是细菌种植物伯克霍尔德氏菌(*Burkholderia plantarii*)的脂肪酶。伯鲁酶是三酰基甘油酯基水解酶(EC 3.1.1.3),具有与植物伯克霍尔德氏菌(*Burkholderia plantarii*)和荚壳伯克霍尔德氏菌(*Burkholderia glumae*)产生的脂肪酶相应的氨基酸序列。伯鲁酶通过传统的发酵工艺来生产,其中,植物伯克霍尔德氏菌(非重组、革兰氏阴性细菌)用作生产菌株。纯的伯鲁酶能够显示出超过3,500TBU/mg(每毫克蛋白质的三丁酸甘油酯单位)的比活性。由于这种高的解脂活性,伯鲁酶特别适合于支持健康者和病人的消化功能。能够以具有高比活性的非常高的活性物质密度包含伯鲁酶,以便只需要施用少量物质(即小质量或小溶液体积)。然而,伯鲁酶具有缺点,到目前为止,这些缺点已经妨碍了它在药品中的实际应用。它在多种条件下是不稳定的。例如,储存期间在未冷却的液体中活性会降低,对含有伯鲁酶的组合物压片会造成不可接受的活性损失(未公布结果)。

[0012] 发明目的

[0013] 本发明的任务是提供固体形式的药品,其适合于预防和/或治疗消化疾病,尤其适合于预防和/或治疗胰腺外分泌功能不全。这包括对患囊性纤维化患者的治疗。特别地,这些药品应当能更好的预防和/或治疗这些可能的疾病。特别地,另外施用药物以抑制胃酸分泌或者调节胃和/或十二指肠中的酸应当是多余的,或者它们的施用至少应当是能够被减少的。此外,药物应当适合于向吞咽大药物制剂有困难的患者给药,诸如小孩、婴幼儿和老人。还应该是,将用于施用的制剂与食物混合而不会由此造成疗效受损。

发明内容

[0014] 药物组合物

[0015] 本发明的一个方面是包含胰酶的药物组合物,其特征在于,它具有含至少一种脂

肪酶的包衣。本文优选的是包含胰酶的药物组合物,其具有含至少一种脂肪酶的包衣,其中该药物组合物包括含胰酶的药芯,包衣涂于胰酶上,其特征在于,用于包衣的至少一种脂肪酶是与胰酶中存在的脂肪酶不同的脂肪酶。相比于常规施用的胰酶,此种组合物具有的效果是包衣中脂肪酶的量能够以如下方法来选择:药物组合物中脂肪酶的联合活性足以满足解脂活性要求。胰酶的解脂活性经常是不足的,需要通过施用大量胰酶或额外施用药物来保证。然而,时常发生的是,即使施用了最大可能量的胰酶也不能保证足够的解脂活性。通过使用以包衣形式应用的至少一种其它脂肪酶能够解决该问题。

[0016] 脂肪酶、蛋白酶和淀粉酶以预定比例存在于胰酶中。胰酶通常被尽可能的给药以便向患者提供足够的脂肪酶。由于蛋白酶和淀粉酶通常是过量存在于胰酶中的,这些酶经常被过量给药。在本发明的药物组合物中,将较小量(质量)的胰酶与至少一种其它脂肪酶联合施用,脂肪酶相对于蛋白酶和淀粉酶的比例能够得到最佳的调整,并且能够保证向患者提供足够的脂肪酶、蛋白酶和淀粉酶。从而减少了药品的绝对量(质量)。这提高了用药依从性和治疗的成功率,并且,对于小孩、婴幼儿和年老并卧床不起的患者以及服用大量药品有困难的患者也能够成功给药。此外,脂肪酶与胰酶在空间上分离意味着脂肪酶的活性不受胰酶的酶影响。尤其是,不会发生因蛋白酶的分解。另一方面,由于使用了与颗粒混合物截然不同的包衣,不会发生胰酶与包衣中至少一种脂肪酶的分。

[0017] 包衣中至少一种脂肪酶的活性针对体内胃酸的作用优选是稳定的。特别是,针对胃酸的作用比胰酶的脂肪酶优选更加稳定。用于包衣的至少一种脂肪酶优选是与胰酶中存在的脂肪酶不同的脂肪酶。特别优选地,它是微生物脂肪酶。微生物脂肪酶能够容易地大规模生产,并且能够保证它们不含有对人有害的任何微生物污染物。非常特别优选地,至少一种脂肪酶是细菌脂肪酶。一般说来,细菌脂肪酶具有比胰酶更大的解脂活性并且具有更强的酸稳定性。

[0018] 非常特别优选地,至少一种脂肪酶是伯鲁酶。由于伯鲁酶的高比活性,使用相对于胰酶的量而言是小量(质量)的伯鲁酶足以确保足够的解脂活性。此外,伯鲁酶的活性对胃酸的作用有抵抗力。生产伯鲁酶固体制剂,诸如片剂,通常与伯鲁酶活性的大量损失相关。典型地,使用的伯鲁酶只有大约60%的初始活性(以TBU单位测量)保留在片剂中并且经常甚至低于60%。活性损失的范围还取决于加工条件。同时,伯鲁酶似乎对片剂中使用的一些赋形剂是敏感的。活性损失如此之大以至于将此种片剂用作药品通常是不可能的。因为两个不同批次之间活性差异可能是非常大的,这也使得将此种片剂用作药品是不可能的。

[0019] 然而,出乎预料地,可以看出,生产包衣中含有伯鲁酶的固体药物组合物是可能的。在生产根据本发明的药物组合物时,出乎预料地,伯鲁酶不是无活性的,或者仅在很小程度上是无活性的。活性在不同批次也是可以重现的。此外,根据本发明的药物组合物在储存于室温时出乎预料地也是稳定的。在生产根据本发明的组合物时,伯鲁酶活性损失很小,使得根据本发明的药物组合物的实际应用成为可能。

[0020] 根据本发明的药物组合物能够容易地生产并可在室温储存药品通常周期。甚至在储存几年时,其中含有的脂肪酶的活性仅降低至药学上可接受的程度。脂肪酶的人工稳定也能够被免掉。结晶脂肪酶的使用变得不必要了。也不再需要脂肪酶交联。因此,优选地,根据本发明的药物组合物特征在于其中含有的脂肪酶不是化学改性的。优选地,其特征还在于其中含有的脂肪酶不以晶体形式存在,即它是非晶形的。特别优选地,脂肪酶不是化学改

性的并且以非晶型形式存在。本段的实施方案尤其适用于伯鲁酶。

[0021] 对于胰酶,在本发明中可以使用胰酶的任何固体药物制剂。特别优选地,根据本发明的药物组合物包括含有胰酶的药芯,胰酶上包覆有包衣。这就允许将先前已知的药品和它们的前体用作生产根据本发明的药物组合物的药芯。在所有形式的实施方案中,脂肪酶尤其是伯鲁酶的比例可以根据包衣的层厚度来进行调整,并且,可以在胰酶和脂肪酶(尤其是伯鲁酶)之间的设定各种数量比。

[0022] 根据本发明的药物组合物可以没有抗胃液包衣。这是优选的。对于含有胰酶的常规药品,抗胃酸包衣实际上是不可缺少的,因为胃液会将胰酶中含有的脂肪酶分解。抗胃酸包衣按配方制造,以便它们在十二指肠通常的pH值条件下会溶解并释放胰酶。因此,自相矛盾的是,胰酶治疗消化疾病的效果基于如下事实:至少部分消化功能是顺畅地,也就是,胃且尤其是十二指肠中存在pH调节。然而,在很多患者中并不是或者并不总是这种情况。十二指肠中pH值经常太低,这意味着胰酶的酶没有释放或者没有完全或及时释放。即使施用pH调节药物也不能总是足够可靠地防止这种情况。然而,它们的施用通常存在极大地副作用。根据本发明的药物组合物优选含有至少一种脂肪酶,与胃酸接触时该脂肪酶是稳定的。抗胃液包衣因此不是必须的。因此,包衣脂肪酶的释放以及胰酶的脂肪酶、蛋白酶和淀粉酶的释放确保了分解已经在胃中开始,这促进了充分消化。胰酶的脂肪酶在胃中失活能够很容易地由包衣中较大量的至少一种脂肪酶来补偿。因此,根据本发明的药物组合物保证了胃和/或十二指肠中酸调节障碍的患者也有充足的消化酶供应。胃暂时过酸或者强酸或强碱食物也不会对效果有不利影响。因此,没有抗胃液包衣的根据本发明的药物组合物解决了与胃和十二指肠中酸含量有关的胰酶的缺陷。由于应用的细菌脂肪酶是酸稳定的,它确保了足够的解脂活性,不需要额外施用酸调节药物或者减少了施用它们的需要。出乎预料地,在施用根据本发明的药物组合物时,额外施用抑制胃酸分泌的药物通常会被省掉。以这种方式,与这些药品有关的有时很严重的副作用能够被避免。此外,消化酶能够在胃里开始发挥作用并因而改善消化。

[0023] 然而,根据本发明的药物组合物也可以具有抗胃液包衣。该抗胃液包衣同时可以含有至少一种脂肪酶。然而,该至少一种脂肪酶还可以包含在另一包衣中或者包含在两种包衣中。具有抗胃液包衣的根据本发明的药物组合物的各种形式的实施方案显示了高度的脂肪酶活性,并且在通常调节下储存时是稳定的。

[0024] 在根据本发明的药物组合物的另一形式的实施方案中,含胰酶的药芯被至少一层抗胃液包衣包围,在前述包衣上继而又包覆另一层含至少一种脂肪酶的包衣。这避免了由于与药芯成分不相容而对包衣中脂肪酶活性造成任何损伤。虽然在这种形式的实施方案中可能会发生胃和/或十二指肠酸调节障碍患者中胰酶的脂肪酶不释放,但这能够由包衣中足够剂量的脂肪酶来容易地补偿。即使在胃酸分泌障碍的情况下,这种形式的实施方案可产生足够的解脂活性。它能改善消化,因为包衣的脂肪酶已经释放在胃中。优选地,包衣中的脂肪酶是具有如下性质的脂肪酶:其解脂活性针对胃酸的刺激作用是稳定的。特别优选地,其是伯鲁酶。

[0025] 对于包含胰酶的药芯,尤其是已经存在于市售商品中的药用形式是可以使用的,例如,德国梅斯肯哈根(Mesekenhagen)切普拉药物有限公司(Cheplapharm Arzneimittel GmbH)药品“Cotazym[®]”中的胶囊填充材料是没有具抗胃液包衣赋形剂的胰酶丸剂的实

例。还合适的是,例如,德国汉诺威(Hannover)迈兰医疗股份有限公司(Mylan Healthcare GmbH)药品“**Kreon[®]**”中的胶囊填充材料是含有胰酶和具有抗胃液包衣赋形剂的丸剂的实例。还合适的是,德国尤特森(Uetersen)诺德马克药物股份有限公司(Nordmark Arzneimittel GmbH&Co.KG)药品“**Pankreatan[®]**”中的胶囊填充材料是具有抗胃液包衣赋形剂的胰酶微片的实例。其它合适的含胰酶药芯的例子是,德国尤特森(Uetersen)诺德马克药物股份有限公司(Nordmark Arzneimittel GmbH&Co.KG)药品“**Helopan[®]**”是具有抗胃液包衣的片剂的实例。

[0026] 没有抗胃液包衣的合适的含胰酶药芯的实例是法国沙图(Chatou)的优德制药厂(Laboratoires Mayoly Spindler)药品“**Eurobiol[®] 12500, 颗粒剂**”,其是具有赋形剂的疏松的胰酶微片,用加药勺来给药,其具有膜包衣-但并非抗胃液膜包衣,美国尔湾(Irvine)(CA)的美国艾尔健公司(Allergan USA)的“**Viokace[®]**”是无包衣片剂的实例。

[0027] 具有抗胃液包衣的根据本发明的药物组合物的实施方案显示了高度的脂肪酶活性,并且,在通常条件下储存时是稳定的。它们能够改善消化,因为包衣的脂肪酶已经在胃中释放并且与食物混合,可以将它们施用于小孩、婴幼儿和老年人,因为抗胃液包衣的部分破坏对包衣中存在的脂肪酶活性没有影响。

[0028] 如果根据本发明的药物组合物因此包含由胰酶制成的药芯,那么这是有利的。药芯中不存在赋形剂会提高制剂的比活性,从而采用尺寸较小的制剂就能够给药相同的活性。另外,由于与药芯成分不相容,所以还降低了对包衣中至少一种脂肪酶(尤其是伯鲁酶)活性的损伤。例如,EP 2 295 039 A1中描述了此种药芯。药芯可以采用多种形式。例如,它可以选自如下形式构成的组:片剂、微片、快速崩解微片、颗粒剂、丸剂和粉末。优选地,将快速崩解(或溶解)微片(FDMT)用作药芯。此种制剂使酶得以快速完整的释放。这能够在胃中或甚至在口腔中已经发生。通过溶解包覆的快速崩解微片,它们也能用于生产以液体形式(例如通过喂食管)给药的溶液、乳状液或悬浮液。根据本发明的制剂的所有形式的实施方案当然能够以这种方式来施用。伯鲁酶液体制剂是热不稳定的,只能以冷却液的形式来销售,这就具有了不间断冷链涉及的所有问题。在本文中,能够成功的使用根据本发明的药物组合物,以便规避对液体制剂进行储存。包装也比液体更简单。

[0029] 根据本发明的药物组合物的另一优选实施方案的特征在于它包括含有含量降低的脂肪酶和病毒的胰酶。猪胰含有多种病毒。通过热的作用以及借助其它方法能够减少活性病毒的数目。与这样的病毒减少或失活有关的,胰酶的部分脂肪酶通常也会失活。此种胰酶可理想地用于根据本发明的药物组合物中,而不必冒着解脂活性可能不足的风险。包衣中脂肪酶的量用于此种制剂中以代替胰酶的脂肪酶中失活的部分。与此同时,得到了基本上无病毒的药物组合物。

[0030] 优选地,根据本发明的药物组合物的特征在于:在它的包衣中,它显示了范围是10,000至500,000TBU/g的解脂活性。如本文描述的,根据本发明的药物组合物的包衣中,至少一种脂肪酶(优选细菌脂肪酶,特别优选伯鲁酶)的酶活性在多颗粒制剂(诸如丸剂或迷你片剂/微片剂)的情况下优选是10,000至500,000TBU/g,且特别优选是50,000至400,000TBU/g。非常特别优选地,在迷你片剂/微片剂的情况下,范围是100,000至200,000TBU/g。

g,在稍大的丸剂(范围是1.4至2.4mm)的情况下,范围是200,000至300,000TBU/g,在稍小的丸剂(范围是1.0至1.6mm)的情况下,范围是225,000至375,000TBU/g。如本文描述的药物组合物的包衣中,至少一种脂肪酶(优选细菌脂肪酶,特别优选伯鲁酶)的酶活性在单片制剂(诸如药片)的情况下优选是10,000至200,000TBU/g,特别优选是20,000至150,000TBU/g,且非常特别优选是50,000至100,000TBU/g。

[0031] 根据本发明的药物组合物的药芯含有胰酶,它依序包括脂肪酶、淀粉酶和蛋白酶三个酶部分。对于此,优选的是,药芯中酶活性(解脂活性、淀粉分解活性、蛋白质分解活性)的各自含量,以及药芯中这些酶活性相对于彼此的纯数值比-比如,胰腺的酶通常涉及根据欧洲药典(Ph.Eur.)的专著“胰腺粉”的单位,即Ph.Eur.单位-都取决于市场上出售的含胰酶产品的各自范围。此种产品(其含胰酶制剂根据自身性质可用作根据本发明的药物组合物的含胰酶药芯)的实例在上文中已做列举。市售 **Pankreatan**[®] 10,000显示了10,000Ph.Eur.单位的解脂活性,7,500Ph.Eur.单位的淀粉分解活性和450Ph.Eur.单位的蛋白质分解活性。与胶囊填充材料-在这个实例中是微膜片剂-相关的对应含量的范围大约是:解脂活性52,000至62,500Ph.Eur.单位/g,淀粉分解活性39,000至47,000Ph.Eur.单位/g,蛋白质分解总活性2,300至2,800Ph.Eur.单位/g。

[0032] 除了胰酶和包衣中的至少一种脂肪酶或包衣中的多种脂肪酶之外,根据本发明的药物组合物还可含有赋形剂。在本申请的上下文中,赋形剂是指通常用于药物组合物的所有辅助物质。活性物质,尤其是酶,并不是根据本申请的赋形剂。合适的赋形剂例如列举于“美国制药协会”的“药用辅料手册”。

[0033] 除了胰酶中包含的酶和包衣中包含的其它脂肪酶之外,根据本发明的药物组合物还可包含其它的酶,尤其是其它的消化酶。可被视为消化酶的酶尤其是选自由蛋白酶和淀粉酶构成的组。含有蛋白酶和淀粉酶的根据本发明的药物组合物也构成本发明的一部分。

[0034] 根据本发明的药物组合物中使用的胰酶可以是固体形式的任何胰酶,也可以是例如Ph.Eur.中描述的形式。胰酶可以通过市购获得。DE 32 48 588 A中描述了准确获得胰酶的方法。以这种方法生产胰酶是优选的。EP 0 583 726A2中描述了生产胰酶微丸的方法。EP 0 436 110 A1中描述了生产含胰酶的球形颗粒的方法。EP 2 295 039 B1中描述了胰酶丸剂和微丸,它们只包含胰酶。这些文件中描述的胰酶产品可用于根据本发明的药物组合物中。本发明使用的药芯也可以是任何已知的胰酶固体制剂。

[0035] 包衣可以只由至少一种脂肪酶组成。它也可以只由伯鲁酶组成。然而,如果包衣包括药理学相容性的赋形剂,这是优选的。合适的赋形剂例如列举于“美国制药协会”的“药用辅料手册”。包衣可含有一种或多种选自由如下物质构成的组的赋形剂:粘合剂、软化剂、脱模剂、填料、载体材料、保湿剂、崩解剂和着色剂。这个清单并不详尽,本领域技术人员已知的很多其它赋形剂也可被使用。可存在于包衣中的合适的药理学相容性粘合剂例如是选自包括如下物质的组的化合物:羟丙基甲基纤维素、聚乙烯二醇、聚氧乙烯、聚氧乙烯聚氧丙烯共聚物及其混合物。这个清单并不详尽,本领域技术人员已知的其它粘合剂也可被使用。合适的着色剂例如是食用色素,尤其是德国药品着色剂法规中描述的食用色素。如果使用抗胃酸包衣,那么可以使用本领域技术人员已知的材料和方法,据此,这尤其适用于前述材料和方法。此种材料和方法描述于EP 2 295 039 B1的第[0028]至[0033]段。

[0036] 药品

[0037] 本发明的另一方面是包含根据本发明的药物组合物的药品。优选地,这是预防和/或治疗消化疾病(尤其是胰腺外分泌功能不全)的药品,更优选地,这是预防和/或治疗囊性纤维化患者、婴幼儿和儿童以及年老并卧床患者的胰腺外分泌功能不全的药品。

[0038] 生产药物组合物的方法

[0039] 本发明的另一方面是生产根据本发明的药物组合物的方法,包括:

[0040] -提供胰酶,

[0041] -提供用于含至少一种脂肪酶的包衣的包衣组合物,

[0042] -将用于包衣的包衣组合物包覆胰酶。

[0043] 优选地,包衣组合物中的至少一种脂肪酶是微生物脂肪酶,特别优选是细菌脂肪酶,最优选地,包衣组合物中的至少一种脂肪酶是伯鲁酶。上文中描述了胰酶的合适形式的实施方案和包衣的成分以及包衣组合物。对于包衣组合物,优选的是包衣所需组分在水中的溶液。优选的是根据本发明的方法,其中,以含胰酶的快速崩解微片的药芯的形式提供胰酶,包衣组合物是伯鲁酶、羟丙基甲基纤维素和可能的其它赋形剂在水中的溶液。

[0044] 包衣可以采用已知技术来生产,例如,在带有武斯特(Wurster)柱或球式涂布机的流化床处理器中。对于包衣,将胰酶引入设备中,并喷入预先制备的混合物,该混合物是包衣的至少一种脂肪酶和赋形剂以及可能的溶剂的混合物。

[0045] 因为通过高压的作用能够使伯鲁酶和其它脂肪酶失活,所以应当尽可能避免较高的压力。因此,优选的是用于根据本发明的药物组合物的根据本发明的生产方法,其中,加入包衣的至少一种脂肪酶(尤其是伯鲁酶)之后的压制工序被省略。特别优选的是用于根据本发明的药物组合物的根据本发明的生产方法,其中,加入包衣的至少一种脂肪酶(尤其是伯鲁酶)之后的用于压缩或凝固根据本发明的药物组合物的全部机械压力作用被省略。

实施例:

[0046] 分析方法:

[0047] 根据文献Erlanson, Ch. & Borgström, B.: "Tributyryne as a Substrate for Determination of Lipase Activity of Pancreatic Juice and Small Intestinal Content"; Scand. J. Gastroent. 5, 293-295 (1970), 采用所谓的三丁酸甘油酯实验(tributyryne assay)来对解脂活性进行分析测定。由所谓的三丁酸甘油酯实验测定的解脂活性是以TBU单位来同义表示的(TBU u. 有时候缩写为TBU), 其中, 拼写(有/没有缩写的句点、有/没有连字符以及有/没有空格)有时候在科技文献中的差别很大。1单位的酶活性(1酶单位)对应于每分钟1 μ mol底物的物质转化。

[0048] 实施例:根据本发明的药物组合物的生产

[0049] 将75.2重量份的伯鲁酶水溶液(TBU活性是64650TBU/ml)搅拌加入至24.8重量份的浓度是10.5%的羟丙基甲基纤维素(型号C606, 购买自德国米尔海姆(Mülheim an der Ruhr) 哈克德国服务有限公司("HARKE Germany Services GmbH&Co. KG"))水溶液中。使用3%氢氧化钠溶液将pH值调至7.5。

[0050] 在具有武斯特柱的型号是Glatt-GPCG-5的武斯特喷涂系统中采用4,500g伯鲁酶溶液包覆450g包含胰酶的球形胰酶微丸,所述球形胰酶微丸是根据EP2 295 039B1权利要求1的方法生产的,平均粒径大约0.6mm。使用了如下参数:喷雾器气压1.5巴,风量50-55m³/

h,进气温度47.3-49.7℃,产品温度30.6-31.8℃,喷涂速度4.9-6.0g/min,喷涂时间160分钟。得率96.7%。

[0051] 由于喷涂工艺造成的包覆的微丸中伯鲁酶活性损失(以TBU计)是22.2%。这包括由于酶附着在设备上造成的损失。由于伯鲁酶失活造成的经过校正的活性损失是20.8%。在聚乙烯袋中25℃储存8个月,没有检测到活性发生进一步改变。根据EP 0 436 110 A1实施例2生产的胰酶微丸进行重复试验,得到了非常相似的结果。如果将伯鲁酶在水中的纯溶液(76,000TBU/ml)用于包覆,喷涂工艺造成的活性损失是17.4%,伯鲁酶失活造成的校正损失是13.2%。结果是可重复的,产品适合用作药品。

[0052] 对比例:

[0053] 5,000g硬脂酸镁经过0.25mm筛被加入至495.0g微晶纤维素(商品名称Avicel PH101,购买自美国费城富美实公司(FMC Corporation)),并在佐勒重力混合器中25rpm混合10分钟。300mg由此得到的载体混合物与150 μ l伯鲁酶水溶液(活性是50,050TBU/ml)混合,并且用小铲搅拌直至溶液完全合并。得到的混合物在真空干燥箱中在室温(<25℃)、50巴干燥1.5小时。由此得到的混合物采用柯式偏心压力机和直径10mm的冲压工具(阻力凸面(dragée-convex)压力是21.0kN)被压制成片剂。将成品片剂放置于水中,检测TBU活性。伯鲁酶活性损失(TBU)是41.5%。因此,本发明的药物组合物优于正常的压片。如果以固体冻干剂的形式将伯鲁酶加入至载体混合物中,可以得到类似的活性损失。