



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104379215 B

(45)授权公告日 2017.08.04

(21)申请号 201280061480.1

(22)申请日 2012.12.13

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 104379215 A

(43)申请公布日 2015.02.25

(30)优先权数据

13/324,407 2011.12.13 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2014.06.12

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2012/069544 2012.12.13

(87)PCT国际申请的公布数据

W02013/090602 EN 2013.06.20

(73)专利权人 依维隆生物科技有限公司

地址 美国纽约州

(72)发明人 格莱泽格尔兹·皮尔特泽恩斯基

瓦莱利·阿拉克霍夫

基肖·帕特伊

(74)专利代理机构 北京清亦华知识产权代理事

务所(普通合伙) 11201

代理人 李志东

(51)Int.Cl.

A61K 47/34(2017.01)

A61K 31/436(2006.01)

A61K 9/14(2006.01)

A61K 9/19(2006.01)

A61P 37/06(2006.01)

(56)对比文件

US 2008275076 A1,2008.11.06,

US 6387406 B1,2002.05.14,

审查员 吴铁生

权利要求书3页 说明书11页

(54)发明名称

雷帕霉素组合物

(57)摘要

在一个方面,本发明涉及一种干燥的、可流动和可压缩的雷帕霉素组合物,该雷帕霉素组合物包括疏水的聚环氧乙烷-聚环氧丙烷-聚环氧乙烷嵌段共聚物和亲水的聚环氧乙烷-聚环氧丙烷-聚环氧乙烷嵌段共聚物的特定混合物。在其他方面,本发明涉及一种制备该组合物的方法。

1. 一种干燥的、可流动和可压缩的组合物,包括:

- a. 疏水的聚环氧乙烷-聚环氧丙烷-聚环氧乙烷嵌段共聚物;
- b. 亲水的聚环氧乙烷-聚环氧丙烷-聚环氧乙烷嵌段共聚物;和
- c. 雷帕霉素,

其中所述组合物包括雷帕霉素和选自自由下列构成的组的混合物:

i. (a) 平均分子量为2000且疏水物重量百分数为90%的疏水的聚环氧乙烷-聚环氧丙烷-聚环氧乙烷嵌段共聚物和 (b) 平均分子量为12600且疏水物重量百分数为30%的亲水的聚环氧乙烷-聚环氧丙烷-聚环氧乙烷嵌段共聚物, a:b的w/w比例为1:4或更高;

ii. (a) 平均分子量为2750且疏水物重量百分数为90%的疏水的聚环氧乙烷-聚环氧丙烷-聚环氧乙烷嵌段共聚物和 (b) 平均分子量为12600且疏水物重量百分数为30%的亲水的聚环氧乙烷-聚环氧丙烷-聚环氧乙烷嵌段共聚物, a:b的w/w比例为1:3或更高;

iii. (a) 平均分子量为3650且疏水物重量百分数为80%的疏水的聚环氧乙烷-聚环氧丙烷-聚环氧乙烷嵌段共聚物和 (b) 平均分子量为7700且疏水物重量百分数为30%的亲水的聚环氧乙烷-聚环氧丙烷-聚环氧乙烷嵌段共聚物, a:b的w/w比例为1:4或更高;

iv. (a) 平均分子量为3650且疏水物重量百分数为80%的疏水的聚环氧乙烷-聚环氧丙烷-聚环氧乙烷嵌段共聚物和 (b) 平均分子量为14600且疏水物重量百分数为20%的亲水的聚环氧乙烷-聚环氧丙烷-聚环氧乙烷嵌段共聚物, a:b的w/w比例为1:3或更高;和

v. (a) 平均分子量为3650且疏水物重量百分数为80%的疏水的聚环氧乙烷-聚环氧丙烷-聚环氧乙烷嵌段共聚物和 (b) 平均分子量为12600且疏水物重量百分数为30%的亲水的聚环氧乙烷-聚环氧丙烷-聚环氧乙烷嵌段共聚物, a:b的w/w比例为1:4或更高。

2. 根据权利要求1所述的组合物,其中所述组合物包括:

i. (a) 平均分子量为3650且疏水物重量百分数为80%的聚环氧乙烷-聚环氧丙烷-聚环氧乙烷嵌段共聚物和 (b) 平均分子量为12600且疏水物重量百分数为30%的聚环氧乙烷-聚环氧丙烷-聚环氧乙烷嵌段共聚物, (a):(b)的w/w比例为1:4或更高;和

ii. 雷帕霉素。

3. 根据权利要求1所述的组合物,其中所述组合物包括雷帕霉素和选自自由下列构成的组的混合物:

i. w/w比例为1:4或更高的Pluronic L61和Pluronic F127;

ii. w/w比例为1:3或更高的Pluronic L81和Pluronic F127;

iii. w/w比例为1:4或更高的Pluronic L92和Pluronic F87;

iv. w/w比例为1:3或更高的Pluronic L92和Pluronic F108;和

v. w/w比例为1:4或更高的Pluronic L92和Pluronic F127。

4. 根据权利要求3所述的组合物,其中所述组合物包括w/w比例为1:4或更高的Pluronic L92和Pluronic F127。

5. 根据权利要求1所述的组合物,其中基于所述亲水的聚环氧乙烷-聚环氧丙烷-聚环氧乙烷嵌段共聚物和所述疏水的聚环氧乙烷-聚环氧丙烷-聚环氧乙烷嵌段共聚物的总重量,所述组合物包括至少5重量%的亲水的聚环氧乙烷-聚环氧丙烷-聚环氧乙烷嵌段共聚物。

6. 根据权利要求5所述的组合物,其中基于所述亲水的聚环氧乙烷-聚环氧丙烷-聚环

氧乙烷嵌段共聚物和所述疏水的聚环氧乙烷-聚环氧丙烷-聚环氧乙烷嵌段共聚物的总重量,所述组合物包括至少10重量%的亲水的聚环氧乙烷-聚环氧丙烷-聚环氧乙烷嵌段共聚物。

7. 根据权利要求1所述的组合物,其中所述组合物的卡尔指数小于20。

8. 根据权利要求7所述的组合物,其中所述组合物的卡尔指数小于10。

9. 根据权利要求8所述的组合物,其中所述组合物的卡尔指数小于5。

10. 根据权利要求1所述的组合物,进一步包括稳定剂。

11. 根据权利要求10所述的组合物,其中所述稳定剂是柠檬酸。

12. 一种用于制备干燥的、可流动和可压缩的雷帕霉素组合物的方法,包括以下步骤:

a. 使 (i) 疏水的聚环氧乙烷-聚环氧丙烷-聚环氧乙烷嵌段共聚物、(ii) 亲水的聚环氧乙烷-聚环氧丙烷-聚环氧乙烷嵌段共聚物和 (iii) 雷帕霉素在有机溶剂中混合,以形成有机混合物;和

b. 使所述有机混合物干燥,

其中所述聚环氧乙烷-聚环氧丙烷-聚环氧乙烷嵌段共聚物选自由下列构成的组:

i. (a) 平均分子量为2000且疏水物重量百分数为90%的疏水的聚环氧乙烷-聚环氧丙烷-聚环氧乙烷嵌段共聚物和 (b) 平均分子量为12600且疏水物重量百分数为30%的亲水的聚环氧乙烷-聚环氧丙烷-聚环氧乙烷嵌段共聚物,a:b的w/w比例为1:4或更高;

ii. (a) 平均分子量为2750且疏水物重量百分数为90%的疏水的聚环氧乙烷-聚环氧丙烷-聚环氧乙烷嵌段共聚物和 (b) 平均分子量为12600且疏水物重量百分数为30%的亲水的聚环氧乙烷-聚环氧丙烷-聚环氧乙烷嵌段共聚物,a:b的w/w比例为1:3或更高;

iii. (a) 平均分子量为3650且疏水物重量百分数为80%的疏水的聚环氧乙烷-聚环氧丙烷-聚环氧乙烷嵌段共聚物和 (b) 平均分子量为7700且疏水物重量百分数为30%的亲水的聚环氧乙烷-聚环氧丙烷-聚环氧乙烷嵌段共聚物,a:b的w/w比例为1:4或更高;

iv. (a) 平均分子量为3650且疏水物重量百分数为80%的疏水的聚环氧乙烷-聚环氧丙烷-聚环氧乙烷嵌段共聚物和 (b) 平均分子量为14600且疏水物重量百分数为20%的亲水的聚环氧乙烷-聚环氧丙烷-聚环氧乙烷嵌段共聚物,a:b的w/w比例为1:3或更高;和

v. (a) 平均分子量为3650且疏水物重量百分数为80%的疏水的聚环氧乙烷-聚环氧丙烷-聚环氧乙烷嵌段共聚物和 (b) 平均分子量为12600且疏水物重量百分数为30%的亲水的聚环氧乙烷-聚环氧丙烷-聚环氧乙烷嵌段共聚物,a:b的w/w比例为1:4或更高。

13. 根据权利要求12所述的方法,其中步骤(a)包括使选自由下列构成的组的混合物混合:

i. w/w比例为1:4或更高的Pluronic L61和Pluronic F127;

ii. w/w比例为1:3或更高的Pluronic L81和Pluronic F127;

iii. w/w比例为1:4或更高的Pluronic L92和Pluronic F87;

iv. w/w比例为1:3或更高的Pluronic L92和Pluronic F108;和

v. w/w比例为1:4或更高的Pluronic L92和Pluronic F127。

14. 根据权利要求12所述的方法,其中所述有机溶剂选自由醇类和卤代烃构成的组。

15. 根据权利要求12所述的方法,其中所述有机溶剂是乙醇。

16. 根据权利要求12所述的方法,其中所述有机溶剂是二氯甲烷。

17. 根据权利要求12所述的方法, 其中将少量水加入所述有机溶剂。
18. 根据权利要求17所述的方法, 其中所述水包括小于25重量%的有机溶剂与水的混合物。

雷帕霉素组合物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2011年12月13日提交的美国申请No.13/324,407的优先权,其公开内容通过引用并入本申请。

技术领域

[0003] 在一个方面,本发明涉及一种干燥的、可流动和可压缩的雷帕霉素组合物,该雷帕霉素组合物包括雷帕霉素以及疏水的聚环氧乙烷-聚环氧丙烷-聚环氧乙烷嵌段共聚物和亲水的聚环氧乙烷-聚环氧丙烷-聚环氧乙烷嵌段共聚物的混合物。在其他方面,本发明涉及一种制备该组合物的方法。

[0004] 发明背景

[0005] 雷帕霉素,或西罗莫司是作为复活节岛土壤样品中的细菌吸水链霉菌的产物而被首次发现的大环内酯。尽管主要作为免疫抑制剂在市场上销售,最近已经报道该药的一些另外的适应证。在一些这样的适应证中,增加可在某些细胞类型中保留的雷帕霉素的量将是有用的。

[0006] 使用疏水物含量为50重量%或更大的某些聚环氧乙烷-聚环氧丙烷-聚环氧乙烷嵌段共聚物作为药物赋形剂以增强某些细胞类型中活性材料的摄入已经描述于许多出版物中。参见,例如,美国专利No.5,840,319;美国专利No.6,060,518;Alakhov等,“Hypersensitization of Multidrug Resistant Human Ovarian Carcinoma Cells by Pluronic P85 Block Copolymer”,Bioconjugate Chem.7,209-216(1996);和Batrakova等,“Anthracycline antibiotics non-covalently incorporated into copolymer micelles:in vivo evaluation of anti-cancer activity”;British Journal of Cancer 74:1545-1552(1996)。人们相信,该效应通过抑制这样的细胞中的ABC介导的外排机制而实现。参见美国专利No.6,387,406。

[0007] 不幸的是,已经发现这样的疏水的嵌段共聚物(还称为泊洛沙姆;以商标名Pluronic销售)在生理温度下在水溶液中聚集(参见美国专利No.6,387,406,示例34)。在生理条件下的这样的聚集可以通过使这样的疏水的泊洛沙姆与某些亲水的泊洛沙姆共混而消除,如描述于美国专利No.6,387,406中的。

[0008] 已经证明亲水的泊洛沙姆和疏水的泊洛沙姆的这样的混合物的使用可大大增加某些药物在临床研究中的有效性。因此,Valle等;“A phase 2 study of SP1049C, doxorubicin in P-glycoprotein-targeting pluronics,in patients with advanced adenocarcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction”,Invest New Drugs;DOI10.1007/s10637-010-9399-1;2010年2月24日公布,描述了II期研究,其中SP 1049C(包括多柔比星、疏水的Pluronic L61和亲水的Pluronic F127的组合物)在可评价的患者群中显示出47%的应答率(在ITT制剂中为43%)。相反,Ezdinli等“Chemotherapy of Advanced Esophageal Carcinoma”,Cancer46:2149-2153;1980;表明阿霉素(游离多柔比星制剂)在作为单一疗法在II期研究中对患有晚期食管癌的患者进行评价时引起仅仅5%

的应答率(参见第2152页、第一栏的第一个完整的段落)。

[0009] 不幸的是,Valle的研究中使用的、通过使Pluronic L61与Pluronic F127在水溶液中(连同活性材料一起)混合且使混合物冷冻干燥以形成蜡质球粒而制备的疏水的嵌段共聚物和亲水的嵌段共聚物的制剂不能在水溶液中迅速溶解。参见美国专利申请公开No. 2007/0196493。因此,如果用于典型的医院情况,这样的组合物需要谨慎,因为必须花费时间以保证在给药至患者之前蜡质聚合物混合物已经完全溶解于液体涂敷介质(典型地为盐水)。美国专利申请公开No. 2007/0196493公开了:如果通过将糖或类似的材料(优选为乳糖)包括在水溶液中而将糖或类似的材料结合到聚合物基体中,且将聚合物基体干燥以形成聚合物组合物,则这样的蜡质混合物会迅速溶解在水介质中。

[0010] 虽然公开号为2007/0196493的美国专利申请公开了会迅速溶解在水介质中的混合物,但是这样的组合物的蜡质性质使它不适合用于丸剂或其他类似的给药形式。

[0011] 因此,需要可以利用疏水的泊洛沙姆(该共聚物在室温下为液体)表现出的ABC介导的外排抑制的雷帕霉素的药物制剂,该制剂在生理条件下不聚集,且适合用于制备片剂和其他干燥敷贴形式。

[0012] 因此,本发明的目的是提供一种包括这样的疏水的泊洛沙姆的雷帕霉素组合物,该组合物的形式是自由流动的、可压缩的粉末。

[0013] 本发明的另一目的是提供一种制备雷帕霉素组合物的方法。

[0014] 发明概述

[0015] 在一个方面,本发明涉及一种干燥的、可流动和可压缩的组合物,该组合物包括:

[0016] a.疏水的聚环氧乙烷-聚环氧丙烷-聚环氧乙烷嵌段共聚物;

[0017] b.亲水的聚环氧乙烷-聚环氧丙烷-聚环氧乙烷嵌段共聚物;和

[0018] c.雷帕霉素。

[0019] 在另一方面,本发明涉及一种用于制备干燥的、可流动和可压缩的雷帕霉素组合物的方法,该方法包括以下步骤:

[0020] a.使

[0021] i.疏水的聚环氧乙烷-聚环氧丙烷-聚环氧乙烷嵌段共聚物;

[0022] ii.亲水的聚环氧乙烷-聚环氧丙烷-聚环氧乙烷嵌段共聚物;和

[0023] iii.雷帕霉素;

[0024] 在有机溶剂中混合,以形成有机组合物;和

[0025] b.使所述有机组合物干燥。

具体实施方式

[0026] 在一个方面,本发明涉及一种干燥的、可流动和可压缩的组合物,该组合物包括:

[0027] a.疏水的聚环氧乙烷-聚环氧丙烷-聚环氧乙烷嵌段共聚物;

[0028] b.亲水的聚环氧乙烷-聚环氧丙烷-聚环氧乙烷嵌段共聚物;和

[0029] c.雷帕霉素。

[0030] 优选地,所述组合物包括雷帕霉素和选自由下列构成的组的混合物:

[0031] i. (a) 平均分子量为约2000且疏水物重量百分数为约90%的疏水的聚环氧乙烷-聚环氧丙烷-聚环氧乙烷嵌段共聚物和 (b) 平均分子量为约12600且疏水物重量百分数为约

30%的亲水的聚环氧乙烷-聚环氧丙烷-聚环氧乙烷嵌段共聚物,a:b的w/w比例为约1:4或更高;

[0032] ii. (a) 平均分子量为约2750且疏水物重量百分数为约90%的疏水的聚环氧乙烷-聚环氧丙烷-聚环氧乙烷嵌段共聚物和 (b) 平均分子量为约12600且疏水物重量百分数为约30%的亲水的聚环氧乙烷-聚环氧丙烷-聚环氧乙烷嵌段共聚物,a:b的w/w比例为约1:3或更高;

[0033] iii. (a) 平均分子量为约3650且疏水物重量百分数为约80%的疏水的聚环氧乙烷-聚环氧丙烷-聚环氧乙烷嵌段共聚物和 (b) 平均分子量为约7700且疏水物重量百分数为约30%的亲水的聚环氧乙烷-聚环氧丙烷-聚环氧乙烷嵌段共聚物,a:b的w/w比例为约1:4或更高;

[0034] iv. (a) 平均分子量为约3650且疏水物重量百分数为约80%的疏水的聚环氧乙烷-聚环氧丙烷-聚环氧乙烷嵌段共聚物和 (b) 平均分子量为约14600且疏水物重量百分数为约20%的亲水的聚环氧乙烷-聚环氧丙烷-聚环氧乙烷嵌段共聚物,a:b的w/w比例为约1:3或更高;和

[0035] v. (a) 平均分子量为约3650且疏水物重量百分数为约80%的疏水的聚环氧乙烷-聚环氧丙烷-聚环氧乙烷嵌段共聚物和 (b) 平均分子量为约12600且疏水物重量百分数为约30%的亲水的聚环氧乙烷-聚环氧丙烷-聚环氧乙烷嵌段共聚物,a:b的w/w比例为约1:4或更高。

[0036] 最优选地,所述组合物包括:

[0037] i. (a) 平均分子量为约3650且疏水物重量百分数为约80%的聚环氧乙烷-聚环氧丙烷-聚环氧乙烷嵌段共聚物和 (b) 平均分子量为约12600且疏水物重量百分数为约30%的聚环氧乙烷-聚环氧丙烷-聚环氧乙烷嵌段共聚物, (a):(b)的w/w比例为约1:4或更高;和

[0038] ii. 雷帕霉素。

[0039] 如本文所使用的,短语“或更高”在与嵌段共聚物的比例一起使用时,意欲是指该比例中的第二个数字可以高于给出的数字。因此,例如,短语“1:4或更高”意欲包括1:5,但是不意欲包括1:2。

[0040] 如本文所使用的,术语“雷帕霉素”意欲包括药学上可接受的雷帕霉素的盐类。

[0041] 另外,如本文所使用的,术语“约”在与例如分子量或重量百分数组成的值一起使用时,意欲是指陈述的值和本领域普通技术人员会认识到提供具有本发明的性质的组合物的值的范围。

[0042] 进一步地,如本文所使用的,术语“疏水物重量百分数”意欲是指嵌段共聚物中含有的聚环氧丙烷的重量百分数。因此,“疏水的”嵌段共聚物中含有的聚环氧丙烷的重量百分数比聚环氧乙烷的重量百分数高;且“亲水的”嵌段共聚物中含有的聚环氧乙烷的重量百分数比聚环氧丙烷的重量百分数高。

[0043] 本发明的组合物中使用的聚环氧乙烷-聚环氧丙烷-聚环氧乙烷嵌段共聚物是从BASF公司以商标Pluronic可商购的。具体地,以上描述适用于以下Pluronic:

[0044] Pluronic L61:平均分子量为2000且疏水物重量百分数为90%的聚环氧乙烷-聚环氧丙烷-聚环氧乙烷嵌段共聚物。

[0045] Pluronic L81:平均分子量为2750且疏水物重量百分数为90%的聚环氧乙烷-聚

环氧丙烷-聚环氧乙烷嵌段共聚物。

[0046] Pluronic L92:平均分子量为3650且疏水物重量百分数为80%的聚环氧乙烷-聚环氧丙烷-聚环氧乙烷嵌段共聚物。

[0047] Pluronic F87:平均分子量为7700且疏水物重量百分数为30%的聚环氧乙烷-聚环氧丙烷-聚环氧乙烷嵌段共聚物。

[0048] Pluronic F108:平均分子量为14600且疏水物重量百分数为20%的聚环氧乙烷-聚环氧丙烷-聚环氧乙烷嵌段共聚物。

[0049] Pluronic F127:平均分子量为12600且疏水物重量百分数为30%的聚环氧乙烷-聚环氧丙烷-聚环氧乙烷嵌段共聚物。

[0050] 因此,本发明的干燥的、可流动和可压缩的赋形剂组合物可以包括以下混合物:

[0051] i.w/w比例为约1:4或更高的Pluronic L61和Pluronic F127;

[0052] ii.w/w比例为约1:3或更高的Pluronic L81和Pluronic F127;

[0053] iii.w/w比例为约1:4或更高的Pluronic L92和Pluronic F87;

[0054] iv.w/w比例为约1:3或更高的Pluronic L92和Pluronic F108;或

[0055] v.w/w比例为约1:4或更高的Pluronic L92和Pluronic F127;

[0056] 和雷帕霉素。

[0057] 该组合物可以具有广范围的亲水的泊洛沙姆与疏水的泊洛沙姆的比。在一个实施例中,该组合物中包括的亲水的泊洛沙姆与疏水的泊洛沙姆的比为1:3至1:25,包括1:3与1:25之间的所有整数值(例如,1:3,1:4,1:5,1:6等,直到1:25)。基于疏水的泊洛沙姆和亲水的泊洛沙姆(w/w比例为1:19)的总重量,适当的赋形剂包括至少约5重量%的亲水的泊洛沙姆(例如,F127);且基于疏水的泊洛沙姆和亲水的泊洛沙姆(w/w比例为1:9)的总重量,适当的赋形剂通常包括至少约10重量%的亲水的泊洛沙姆。

[0058] 本发明的组合物可以包括广范围的总泊洛沙姆(疏水的泊洛沙姆加上亲水的泊洛沙姆)与雷帕霉素的比。一般而言,该比通常在约100:1与约1:1之间,典型地在约75:1与约2:1之间,优选在约60:1与约20:1之间,更优选在约50:1与约40:1之间,均按重量计。

[0059] 本发明的雷帕霉素为卡尔指数小于约20、优选小于约10、且最优选为约5或更小的干燥的流动的可压缩的粉末。该流动性是意料不到的,假定使用水而不是有机溶剂制备的相同的嵌段共聚物混合物表现出高得多的卡尔指数。因此,该组合物表现出意料不到的所需压缩性。

[0060] 进一步地,意料不到的是,该组合物可自由流动,假定使用的疏水的泊洛沙姆为液体,而使用的亲水的泊洛沙姆为蜡质固体。

[0061] 本发明的雷帕霉素组合物包括足够量的活性成分,以便可以为患者提供治疗剂量,该量可以由本领域普通技术人员容易地确定。应理解的是,精确剂量会随受试者的年龄、尺寸、性别和状况以及待治疗等且待受到医师判断的紊乱的严重性而变化。

[0062] 除了混合的泊洛沙姆赋形剂和雷帕霉素之外,本发明的药物组合物还可以进一步含有其他药学上可接受的赋形剂,例如糖类、多元醇类、可溶性聚合物、盐类和脂类。可以使用的适当的糖类和多元醇类包括,但不限于,乳糖、蔗糖、甘露醇、和山梨糖醇。可以使用的例证性的可溶性聚合物为聚环氧乙烷、泊洛沙姆类、聚乙烯吡咯烷酮、和葡聚糖。有用的盐类包括,但不限于,氯化钠、氯化镁、和氯化钙。可以使用的脂类包括,但不限于,脂肪酸酯

类、糖脂类、和磷脂类。典型地,这样的另外的赋形剂将与干燥的泊洛沙姆/雷帕霉素组合物共混。

[0063] 典型地,本发明的组合物进一步包括稳定剂,该稳定剂防止雷帕霉素在碱性环境中分解。可以使用阻止制剂变为碱性的任何药学上可接受的pH调节剂。该稳定剂的例子包括抗坏血酸、乳酸和柠檬酸;柠檬酸为特别优选的。

[0064] 本发明的干燥的、可流动和可压缩的雷帕霉素组合物可以通过包括以下步骤的方法制备:

[0065] a. 使(i)疏水的聚环氧乙烷-聚环氧丙烷-聚环氧乙烷嵌段共聚物、(ii)亲水的聚环氧乙烷-聚环氧丙烷-聚环氧乙烷嵌段共聚物、和(iii)雷帕霉素在有机溶剂中混合,以形成有机混合物;和

[0066] b. 使有机混合物干燥。

[0067] 优选地,该组合物通过以下步骤形成:

[0068] (A) 使雷帕霉素与选自由下列构成的组的聚环氧乙烷-聚环氧丙烷-聚环氧乙烷嵌段共聚物的组合:

[0069] i. (a) 平均分子量为约2000且疏水物重量百分数为约90%的聚环氧乙烷-聚环氧丙烷-聚环氧乙烷嵌段共聚物和 (b) 平均分子量为约12600且疏水物重量百分数为约30%的聚环氧乙烷-聚环氧丙烷-聚环氧乙烷嵌段共聚物,a:b的w/w比例为约1:4或更高;

[0070] ii. (a) 平均分子量为约2750且疏水物重量百分数为约90%的聚环氧乙烷-聚环氧丙烷-聚环氧乙烷嵌段共聚物和 (b) 平均分子量为约12600且疏水物重量百分数为约30%的聚环氧乙烷-聚环氧丙烷-聚环氧乙烷嵌段共聚物,a:b的w/w比例为约1:3或更高;

[0071] iii. (a) 平均分子量为约3650且疏水物重量百分数为约80%的聚环氧乙烷-聚环氧丙烷-聚环氧乙烷嵌段共聚物和 (b) 平均分子量为约7700且疏水物重量百分数为约30%的聚环氧乙烷-聚环氧丙烷-聚环氧乙烷嵌段共聚物,a:b的w/w比例为约1:4或更高;

[0072] iv. (a) 平均分子量为约3650且疏水物重量百分数为约80%的聚环氧乙烷-聚环氧丙烷-聚环氧乙烷嵌段共聚物和 (b) 平均分子量为约14600且疏水物重量百分数为约20%的聚环氧乙烷-聚环氧丙烷-聚环氧乙烷嵌段共聚物,a:b的w/w比例为约1:3或更高;和

[0073] v. (a) 平均分子量为约3650且疏水物重量百分数为约80%的聚环氧乙烷-聚环氧丙烷-聚环氧乙烷嵌段共聚物和 (b) 平均分子量为约12600且疏水物重量百分数为约30%的聚环氧乙烷-聚环氧丙烷-聚环氧乙烷嵌段共聚物,a:b的w/w比例为约1:4或更高;

[0074] 在有机溶剂中混合,以形成有机混合物;和

[0075] (B) 使有机混合物干燥。

[0076] 最优选地,该组合物通过以下步骤制备:

[0077] a. 使雷帕霉素和选自由下列混合物构成的组的一种或多种成分:

[0078] i. w/w比例为约1:4或更高的Pluronic L61和Pluronic F127;

[0079] ii. w/w比例为约1:3或更高的Pluronic L81和Pluronic F127;

[0080] iii. w/w比例为约1:4或更高的Pluronic L92和Pluronic F87;

[0081] iv. w/w比例为约1:3或更高的Pluronic L92和Pluronic F108;和

[0082] v. w/w比例为约1:4或更高的Pluronic L92和Pluronic F127;

[0083] 与有机溶剂混合,以形成有机组合物;和

[0084] b.使有机组合物干燥。

[0085] 可以使用的优选有机溶剂包括醇类(特别是乙醇)和卤代烃(特别是二氯甲烷)。混合典型地在室温和常压下进行,尽管可以使用更高或更低的温度和/或压力。

[0086] 在一些实施例中,将少量水与有机溶剂共混可能是有用的。典型地,在这样的情况下,水包括小于约25重量%、优选小于约10重量%的水/有机溶剂混合物。

[0087] 可以利用任何常规的干燥方法。优选的干燥方法是在真空中干燥和喷雾干燥。在利用这些方法的过程中,可以使用用于执行这些方法的任何常规技术。

[0088] 在一些实施例中,可以通过在使泊洛沙姆/有机溶剂混合物干燥之前将雷帕霉素加入泊洛沙姆/有机溶剂混合物,而将雷帕霉素结合到混合的泊洛沙姆赋形剂中。在其他实施例中,可以通过将雷帕霉素与预制成的可流动的粉末赋形剂共混,而形成雷帕霉素组合物。

[0089] 可以进一步通过本发明的以下示例说明本发明,尽管应理解的是,这些示例仅仅为了说明的目的而被包括,而不意欲限制本发明的范围,除非另外明确指出。说明书、示例和权利要求书中的所有百分数、比例和份数均按重量计,且为近似值,除非另外规定。

[0090] 示例

[0091] 示例1:Pluronic作为ABC外排机制的抑制剂的效应

[0092] 将MCF-7ADR耐阿霉素细胞的铺满单层洗涤,用胰蛋白酶-EDTA胰蛋白酶化,且用PBS pH7.2洗涤。将洗涤后的细胞分配至5ml聚苯乙烯管中,每管 5×10^5 个细胞(500微升)。将管以1200RPM离心,且将PBS倾析。然后,将细胞再悬浮于含有500nM罗丹明123和各种浓度的Pluronic(如下表1中列出的)的PBS中;每个试验系列中包括没有Pluronic的参比样品和具有0.05%的L61的参考样品。所有样品均制备和测试三份,且给出的结果代表平均值。将细胞在37℃下用5%CO₂培养45分钟。培养之后,将样品冷却至4℃,以1200RPM离心,用4ml冷PBS洗涤一次,且再悬浮于500微升冷PBS中。将细胞悬浮液(300微升/孔)转移至96-孔聚苯乙烯板中,且测量荧光, $\lambda_{\text{激发}}$ 为485nm,发射 $\lambda_{\text{发射}}$ 为530nm。用Pluronic培养样品比不含有Pluronic的样品增强的荧光被解释为罗丹明123摄入的增强。该增强归一化为由Pluronic L61的0.05%溶液引起的效应。

[0093] 表1:Pluronic对MCF-7ADR细胞摄入罗丹明123的效应

[0094]

Pluronic	Pluronic 浓度[%]							等效浓度*	效力**
名称	0.0005	0.0015	0.005	0.015	0.05	0.15	0.5		
	相对的罗丹明 123 摄入增强								
L31	0.011	0.000	0.044	0.261	0.455	0.588	0.657	0.13%	4
L61	0.014	0.055	0.483	0.854	1.000	1.053		0.007%	70
L62	0.047	0.007	0.088	0.602	1.183			0.014%	35
L64		0.021	0.032	0.167	0.646	0.907		0.04%	11
L81	0.055	0.253	0.938	1.228	1.091			0.003%	162
P84		0.008	0.001	0.026	0.316	0.925		0.09%	6
P85		0.009	0.035	0.065	0.215	0.469	0.564	0.5%	1
L92	0.012	0.092	0.669	1.251				0.004%	115
L101		0.028	0.206	0.999	1.095			0.01%	53
P103		0.039	0.137	0.292	1.367			0.024%	21
P104		0.000	0.059	0.106	0.171	0.290	0.690	0.4%	1
L121		0.039	0.079	0.260	0.849	0.947		0.03%	15
P123		0.000	0.010	0.053	0.634	1.115	1.141	0.05%	11

[0095] *等效浓度-从实验数据的插值确定的效力相当于0.5%的Pluronic P85的效力的聚合物的浓度

[0096] **相对于0.5%的Pluronic P85,罗丹明123摄入增强的效力

[0097] 以上结果说明了具有结构POE-POP-POE的多种聚合物引起罗丹明123摄入到MCF-7ADR细胞的增强,解释为抑制这些细胞中的ABC外排机制。特别有效的Pluronic为L81、L92和L61。

[0098] 示例2:Pluronic混合物的粘性

[0099] 以下列出的Pluronic的混合物使用乙醇或二氯甲烷作为溶剂使用以下步骤而制备。将精确称重的量的Pluronic (如下表2所示) 放置在有刻度的塑料小瓶中。将5mL无水乙醇或二氯甲烷加入每个小瓶,且将材料混合直到均匀。然后,将混合物放置在离心浓缩系统(SpeedVac system)中,且将样品离心的同时将溶剂在减压下除去以防止溅出。将残留材料用玻璃棒压碎,以将固体转化为粉末。随后通过轻敲倾覆的小瓶,而将来自每个小瓶的材料转移至另一已称重的容器,且转移的量按重量确定。如果至少95%的物质已经转移,则推测该材料为非粘性的。结果在下表2中列出。

[0100] 表2

[0101]

编号	疏水的		亲水的		比例	乙醇	二氯甲烷
		[g]		[g]	(w/w)	粘性	粘性
1	L61	0.11	F1 27	0.89	1:8	否	否
2	L61	0.20	F127	0.80	1:4	否	否
A1	L61	0.25	F127	0.75	1:3	是	是
A2	L61	0.33	F127	0.67	1:2	是	是
3	L81	0.11	F127	0.89	1:8	否	否
4	L81	0.20	F1 27	0.80	1:4	否	否

B1	L81	0.25	F127	0.75	1:3	是	是
B2	L81	0.33	F127	0.67	1:2	是	是
5	L92	0.10	F87	0.90	1:9	否	否
6	L92	0.11	F87	0.89	1:8	否	否
7	L92	0.20	F87	0.80	1:4	否	否
C1	L92	0.25	F87	0.75	1:3	是	是
C2	L92	0.33	F87	0.67	1:2	是	是
8	L92	0.10	F108	0.90	1:9	否	否
9	L92	0.11	F108	0.89	1:8	否	否
10	L92	0.20	F108	0.80	1:4	否	否
D1	L92	0.25	F108	0.75	1:3	否	是
D2	L92	0.33	F108	0.67	1:2	是	是
11	L92	0.10	F127	0.90	1:9	否	否
12	L92	0.11	F127	0.89	1:8	否	否
13	L92	0.20	F127	0.80	1:4	否	否
14	L92	0.25	F127	0.75	1:3	否	否
E1	L92	0.33	F127	0.67	1:2	是	是

[0102] 以上结果说明本发明的组合物为可流动的非粘性的粉末。

[0103] 示例3:Pluronic混合物的压缩性(由卡尔指数表示)

[0104] 测量以上制备的每种非粘性的组合物的堆密度(ρ_B)、振实密度(ρ_T),且计算卡尔指数 $C=100*(1-\rho_B/\rho_T)$ 。作为对比,相同的组合物使用水作为溶剂,接着冷冻干燥水溶液而制备。类似地计算这样的组合物的卡尔指数。这样的测量的结果在下表3中提供。

[0105] 表3

[0106]

编号	疏水的	[g]	亲水的	[g]	比例 (w/w)	卡尔指数		
						乙醇	二氯甲烷	水
1	L61	0.11	F127	0.89	1:8	5.26	10.00	22.3
2	L61	0.20	F127	0.80	1:4	16.67	9.09	28.0
3	L81	0.11	F127	0.89	1:8	0.00	5.00	16.8
4	L81	0.20	F127	0.80	1:4	0.00	8.00	22.0
5	L92	0.10	F87	0.90	1:9	5.00	0.00	20.0
6	L92	0.11	F87	0.89	1:8	5.00	0.00	31.4
7	L92	0.20	F87	0.80	1:4	9.09	8.70	28.6
8	L92	0.10	F108	0.90	1:9	8.70	5.00	13.0
9	L92	0.11	F108	0.89	1:8	8.70	10.00	13.6
10	L92	0.20	F108	0.80	1:4	8.33	5.00	23.2
11	L92	0.10	F127	0.90	1:9	5.26	5.00	10.0
12	L92	0.11	F127	0.89	1:8	5.00	5.00	16.0
13	L92	0.20	F127	0.80	1:4	5.26	5.00	24.6
14	L92	0.25	F127	0.75	1:3	0.00	13.04	28.9

[0107] 以上结果说明:通过本发明的方法制备的粉末表现出意料不到的较低的卡尔指数,因此是更可压缩的。

[0108] 示例4:雷帕霉素组合物的制备

[0109] 将1克雷帕霉素溶于25ml乙醇中。之后,将溶液与溶于乙醇和水的混合物(97/3体积/体积)中的200ml的20%F-127溶液中的5克L-92混合。将溶液在20-25℃下在不断搅拌下培养30分钟。将乙醇使用离心浓缩器除去,且将制剂使用高真空进一步干燥。

[0110] 制剂组成:

[0111] 40.0g F-127

[0112] 5.0g L-92

[0113] 1.0g 雷帕霉素

[0114] 示例5:含有F-127、L-92和柠檬酸的雷帕霉素组合物的制备

[0115] 将1克雷帕霉素溶于25ml乙醇中。之后,将溶液与溶于乙醇和水的混合物(97/3体积/体积)中的200ml的20%F-127溶液中的5克L-92和2克柠檬酸混合。将溶液在20-25℃下在不断搅拌下培养30分钟。将乙醇使用离心浓缩器除去,且将制剂使用高真空进一步干燥。

[0116] 制剂组成:

[0117] 40.0g F-127

[0118] 5.0g L-92

[0119] 1.0g 雷帕霉素

[0120] 2.0g 柠檬酸

[0121] 示例6:含有F-127、L-92和柠檬酸的雷帕霉素组合物的制备

[0122] 将1克雷帕霉素溶于25ml乙醇中。之后,将溶液与溶于乙醇和水的混合物(97/3体积/体积)中的200ml的20%F-127溶液中的5克L-92和2克柠檬酸混合。将溶液在20-25℃下在不断搅拌下培养30分钟。将乙醇使用离心浓缩器除去,且将制剂使用高真空进一步干燥。将溶液溶于蒸馏水中,且冷冻干燥。

[0123] 制剂组成:

[0124] 40.0g F-127

[0125] 5.0g L-92

[0126] 1.0g 雷帕霉素

[0127] 2.0g 柠檬酸

[0128] 示例7:制剂的溶解性和稳定性

[0129] 将23mg的根据示例4-6制备的固体制剂通过加入1ml水而复原。通过漩涡混合样品而测试所有样品的溶解性。视觉上检查溶解后的样品。结果在表4中示出。

[0130] 表4

[0131]

示例	复原溶液的观察(小时)			
	0	2	3	8
4	澄清	澄清	澄清	混浊
5	澄清	澄清	澄清	澄清
6	澄清	澄清	澄清	澄清

[0132] 结果表明本发明的可压缩的雷帕霉素制剂将迅速溶解。这还证明了柠檬酸的稳定效果。

[0133] 示例8:雷帕霉素制剂的生物有效性

[0134] 使用以上示例5中描述的方法和成分,制备大量“聚合物雷帕霉素”。作为对比,还制备包括未配制的雷帕霉素的“游离雷帕霉素”组合物。

[0135] 将聚合物雷帕霉素组合物以单个剂量(口服或静脉内)给药至两组远交雌性ICR小鼠。将游离雷帕霉素仅仅口服给药至第三组。

[0136] 周期性地,在下表5中示出的时间点,从每组中的3只小鼠取血液样品。将全血采集到EDTA-血液管中,颠倒几次,且在实验过程中在暗容器中以0℃下在冰上存储。实验结束时,将所有样品放置在-70℃下用于存储。因为雷帕霉素是光敏的,在实验过程中,使配制的药物和血液样品一直避光。

[0137] 使用来自各个小鼠的数据进行药代动力学分析,对每组使用PK Solutions软件(版本2.0)计算平均值和平均值的标准误差(SEM)。这样的分析的结果总结在下表5中:

[0138] 表5:在不同时间点,全血中的雷帕霉素的浓度

[0139]

	聚合物 雷帕霉素 IV（静脉内），0.4 mg/kg	聚合物 雷帕霉素 口服 4mg/kg	游离雷帕霉素 口服 4mg/kg
时间（小时）	浓度（ng/ml）	浓度（ng/ml）	浓度（ng/ml）
0.04	958	未测量	未测量
0.25	532	656	ND
0.5	476	500	ND
1	316	400	ND
2	247	480	ND
4	217	200	ND
8	76	173	ND
16	50	11	ND
24	21	16	ND

[0140] ND--未检测到

[0141] 以上数据表明聚合物雷帕霉素制剂显著增强了雷帕霉素的稳定性和生物有效性，允许这样的药物的口服给药。