



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106456780 A

(43)申请公布日 2017.02.22

(21)申请号 201580019255.5

(22)申请日 2015.02.13

(30)优先权数据

P1400075 2014.02.14 HU

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2016.10.11

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2015/051086 2015.02.13

(87)PCT国际申请的公布数据

W02015/121836 EN 2015.08.20

(71)申请人 成药技术IP控股有限公司

地址 马耳他比尔基卡拉

(72)发明人 E·R·安吉 T·索里莫斯

R·B·卡帕蒂 Z·芬尼维斯

Z·奥特沃斯 L·摩尔纳

H·格拉维纳斯 G·菲利普西

K·费伦兹 G·海尔托维茨

(74)专利代理机构 北京北翔知识产权代理有限公司 11285

代理人 张广育 姜建成

(51)Int.Cl.

A61K 47/10(2006.01)

A61K 47/20(2006.01)

A61K 47/32(2006.01)

A61K 31/436(2006.01)

A61P 17/06(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

A61P 1/02(2006.01)

A61P 37/06(2006.01)

A61P 37/02(2006.01)

A61P 27/02(2006.01)

A61P 3/10(2006.01)

A61P 7/10(2006.01)

A61P 9/14(2006.01)

(续)

权利要求书3页 说明书11页 附图6页

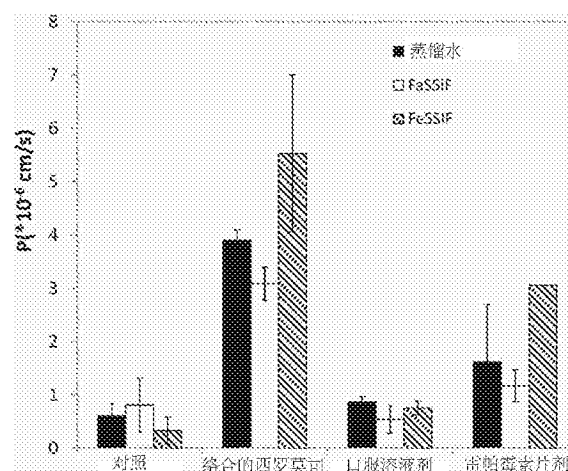
(54)发明名称

西罗莫司及其衍生物的络合物、其制备方法以及含有其的药物组合物

(57)摘要

本发明涉及具有受控的粒径、增加的表观溶解度和增加的溶出率的稳定的络合物,其包含活性化合物西罗莫司或其衍生物,其用于在接受肾移植的患者中预防器官排斥反应,用于治疗银屑病、结节性硬化症相关的面部血管纤维瘤、在Birt-Hogg-Dubé综合征中发现的纤维毛囊瘤、慢性糜烂性口腔扁平苔癣、早期皮肤T细胞淋巴瘤,治疗自身免疫性活动性前葡萄膜炎、干眼综合征、年龄相关的黄斑变性、糖尿病黄斑水肿、非感染性葡萄膜炎、毛细血管扩张、炎症性皮肤病(皮炎,包括银屑病和扁平红苔癣)、先天性甲肥厚,以及用于抑制血管发生通路。更具体地,本发明的络合物具有增加的表观溶解度、渗透性和增强的生物学性能,包括显著改进的暴露、更早的 t_{max} 、更高的 C_{max} 和在24小时内更高的谷浓度,这

将允许减少剂量。此外,本发明的络合物作为再分散溶液具有优异的稳定性,这使得能够开发用于经皮给药和其他局部给药的基于液体的制剂。本发明还涉及制备和生产本发明的络合物的方法,含有其的药物组合物,其用途和使用该络合物及其组合物的治疗方法。



[转续页]

[接上页]

(51) Int. Cl.

A61P 43/00(2006.01)

A61P 17/00(2006.01)

1. 一种稳定的络合物,其包含选自西罗莫司、其盐或其衍生物的活性化合物;以及至少一种选自聚乙烯基己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物、泊洛沙姆、聚乙烯吡咯烷酮、乙烯基吡咯烷酮和乙酸乙烯酯的共聚物以及聚(马来酸-共-甲基乙烯基醚)的络合剂;所述络合物的特征在于其具有至少一种以下的性质:

- a) 粒径为50nm至600nm,优选50nm至200nm;
- b) 在生理相关的介质中是瞬时可再分散的;
- c) 具有增大的溶出率;
- d) 以固体形式和以胶体溶液和/或分散体形式是稳定的;
- e) 其PAMPA渗透性为至少 2.0×10^{-6} cm/s,该PAMPA渗透性在至少1个月内不减小;
- f) 具有特征性红外(ATR)和/或拉曼吸收峰/带;
- g) 所述络合物具有减小的进食/禁食效应;
- h) 所述络合物具有显著改善的暴露、更早的 $t_{\max}$ 、更高的 $C_{\max}$ 和在24小时内更高的谷浓度,这将允许减少剂量;
- i) 所述络合物起效更快;和
- j) 由于液体形式的制剂的稳定性,所述络合物可开发成用于经皮给药和其他局部给药的基于液体的制剂。

2. 权利要求1的络合物,其中所述络合剂选自:由单甘油酯、二甘油酯和三甘油酯以及聚乙二醇的单酯和二酯构成的聚乙二醇甘油酯,羟丙基纤维素,泊洛沙姆(环氧乙烷嵌段和环氧丙烷嵌段的共聚物),乙烯基吡咯烷酮/乙酸乙烯酯共聚物,聚乙二醇,聚(2-乙基-2-噁唑啉),聚乙烯吡咯烷酮,基于环氧乙烷和环氧丙烷的嵌段共聚物,聚(马来酸/甲基乙烯基醚),聚乙烯基己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物,聚乙二醇15羟基硬脂酸酯,环氧乙烷/环氧丙烷嵌段共聚物以及d- α 生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯;优选的络合剂是聚乙烯吡咯烷酮。

3. 权利要求1或2的络合物,其中所述络合物还包含至少一种选自十二烷基硫酸钠和乙酸钠的药学上可接受的赋形剂,优选的药学上可接受的赋形剂是十二烷基硫酸钠。

4. 权利要求1至3中任一项的络合物,其中所述络合物还包含一种或多种其他活性剂,优选的所述其他活性剂选自用于以下的试剂:用于在接受肾移植的患者中预防器官排斥反应,用于治疗银屑病、结节性硬化症相关的面部血管纤维瘤、在Birt-Hogg-Dubé综合征中发现的纤维毛囊瘤、慢性糜烂性口腔扁平苔癣、早期皮肤T细胞淋巴瘤,治疗自身免疫性活动性前葡萄膜炎、干眼综合征、年龄相关的黄斑变性、糖尿病黄斑水肿、非感染性葡萄膜炎、毛细血管扩张、炎症性皮肤病(皮炎,包括银屑病和扁平红苔癣)、先天性甲肥厚,以及用于抑制血管发生通路。

5. 权利要求1至4中任一项的稳定的络合物,其包含选自西罗莫司、其盐或其衍生物的活性化合物;至少一种选自聚乙烯基己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物、泊洛沙姆、聚乙烯吡咯烷酮、乙烯基吡咯烷酮和乙酸乙烯酯的共聚物以及聚(马来酸-共-甲基乙烯基醚)的络合剂;以及至少一种选自十二烷基硫酸钠和乙酸钠的药学上可接受的赋形剂;其中所述络合物经由混合法、优选连续流动混合法、更优选微流体流动混合法而获得。

6. 权利要求1至5中任一项的络合物,其所包含的络合剂为聚乙烯吡咯烷酮且所包含的药学上可接受的赋形剂为乙酸钠,它们的总量约为1.0重量%至约95.0重量%,基于络合物

的总重量计。

7. 一种用于制备权利要求1至6中任一项的络合物的方法,其包括步骤:将西罗莫司、其盐或其衍生物溶液以及至少一种选自聚乙烯基己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物、泊洛沙姆、聚乙烯吡咯烷酮、乙烯基吡咯烷酮和乙酸乙烯酯的共聚物以及聚(马来酸-共-甲基乙烯基醚)的络合剂在药学上可接受的溶剂中与含有至少一种选自十二烷基硫酸钠和乙酸钠的药学上可接受的赋形剂的水溶液混合。

8. 权利要求7的方法,其中所述方法在连续流动仪器中、优选在微流体仪器中进行。

9. 权利要求7或8的方法,其中所述药学上可接受的溶剂选自甲醇、乙醇、异丙醇、正丙醇、丙酮、乙腈、二甲基亚砜、四氢呋喃以及它们的组合,优选的溶剂是甲醇。

10. 权利要求7至9中任一项的方法,其中所述溶剂和水性溶剂是相互混溶的,并且所述水性溶剂占最终溶液的0.1至99.9重量%。

11. 一种药物组合物,其包含权利要求1至6中任一项的络合物以及药学上可接受的载体。

12. 权利要求11的药物组合物,其中所述组合物适用于口服、经肺、直肠、结肠、肠胃外、脑池内、阴道内、腹膜内、经眼、经耳、局地、经颊、经鼻或局部给药,优选所述组合物适用于口服和局部给药。

13. 权利要求1至6中任一项的络合物,其用于制备药物,所述药物用于在接受肾移植的患者中预防器官排斥反应,用于治疗银屑病、结节性硬化症相关的面部血管纤维瘤、在Birt-Hogg-Dubé综合征中发现的纤维毛囊瘤、慢性糜烂性口腔扁平苔癣、早期皮肤T细胞淋巴瘤,治疗自身免疫性活动性前葡萄膜炎、干眼综合征、年龄相关的黄斑变性、糖尿病黄斑水肿、非感染性葡萄膜炎、毛细血管扩张、炎症性皮肤病(皮炎,包括银屑病和扁平红苔癣)、先天性甲肥厚,以及用于抑制血管发生通路。

14. 权利要求1至6中任一项的络合物的用途:其用于在接受肾移植的患者中预防器官排斥反应,用于治疗银屑病、结节性硬化症相关的面部血管纤维瘤、在Birt-Hogg-Dubé综合征中发现的纤维毛囊瘤、慢性糜烂性口腔扁平苔癣、早期皮肤T细胞淋巴瘤,治疗自身免疫性活动性前葡萄膜炎、干眼综合征、年龄相关的黄斑变性、糖尿病黄斑水肿、非感染性葡萄膜炎、毛细血管扩张、炎症性皮肤病(皮炎,包括银屑病和扁平红苔癣)、先天性甲肥厚,以及用于抑制血管发生通路。

15. 一种方法,用于在接受肾移植的患者中预防器官排斥反应,治疗银屑病、结节性硬化症相关的面部血管纤维瘤、在Birt-Hogg-Dubé综合征中发现的纤维毛囊瘤、慢性糜烂性口腔扁平苔癣、早期皮肤T细胞淋巴瘤,治疗自身免疫性活动性前葡萄膜炎、干眼综合征、年龄相关的黄斑变性、糖尿病黄斑水肿、非感染性葡萄膜炎、毛细血管扩张、炎症性皮肤病(皮炎,包括银屑病和扁平红苔癣)、先天性甲肥厚,以及用于抑制血管发生通路,其包括给予治疗有效量的权利要求1至6中任一项的络合物或权利要求11或12所述的药物组合物。

16. 一种用于与市售口服剂型相比减少西罗莫司的治疗有效剂量的方法,所述方法包括口服给予权利要求11或12的药物组合物。

17. 一种稳定的络合物,其包含:

a) 10-40重量%的西罗莫司、其盐或其衍生物;

b) 20-80重量%的聚乙烯吡咯烷酮;和

c) 5-50重量%的十二烷基硫酸钠,

其中所述络合物具有50nm至600nm的受控的粒径,优选粒径为50nm至200nm;并且其中所述络合物是根据权利要求7至10中任一项而获得的。

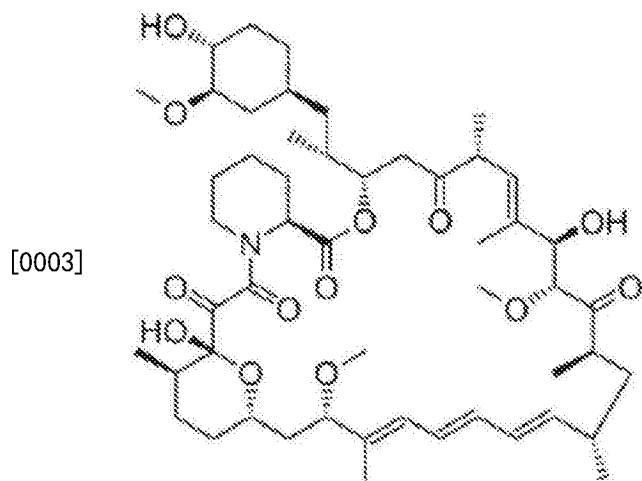
西罗莫司及其衍生物的络合物、其制备方法以及含有其的药物组合物

技术领域

[0001] 本发明涉及具有受控的粒径、增加的表观溶解度和增加的溶出率的稳定的络合物,其包括活性化合物西罗莫司或其衍生物,该络合物用于在接受肾移植的患者中预防器官排斥反应,用于治疗银屑病、结节性硬化症相关的面部血管纤维瘤、在Birt-Hogg-Dubé综合征中发现的纤维毛囊瘤、慢性糜烂性口腔扁平苔癣、早期皮肤T细胞淋巴瘤,治疗自身免疫性活动性前葡萄膜炎、干眼综合征、年龄相关的黄斑变性、糖尿病黄斑水肿、非感染性葡萄膜炎、毛细血管扩张、炎症性皮肤病(皮炎,包括银屑病和扁平红苔癣)、先天性甲肥厚,以及用于抑制血管发生通路。更具体地,本发明的络合物具有增加的表观溶解度、渗透性和增强的生物学性能,包括显著改善的暴露、更早的 $t_{\max}$ 、更高的 $C_{\max}$ 和在24小时内更高的谷浓度,这将允许减少剂量。此外,本发明的络合物作为再分散溶液具有优异的稳定性,使得能够开发用于经皮和其他局部给药的基于液体的制剂。本发明还涉及制备和生产本发明的络合物的方法,含有其的药物组合物,其用途和使用所述络合物及其组合物的治疗方法。

背景技术

[0002] 西罗莫司是由吸水链霉菌(*Streptomyces hygroscopicus*)产生的一种大环内酯。西罗莫司(也称为雷帕霉素)的化学名称为(3S,6R,7E,9R,10R,12R,14S,15E,17E,19E,21S,23S,26R,27R,34aS) 9,10,12,13,14,21,22,23,24,25,26,27,32,33,34,34a-十六氢-9,27-二羟基-3-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-羟基-3-甲氧基环己基]-1-甲基乙基]-10,21-二甲氧基-6,8,12,14,20,26-六甲基-23,27-环氧-3H-吡啶并[2,1-c][1,4]氧杂氮杂三十一环烯1,5,11,28,29(4H,6H,31H)-戊酮。其分子式为 $C_{51}H_{79}NO_{13}$ 且其分子量为914.2。西罗莫司的结构式如下所示:



[0004] 西罗莫司为白色至灰白色粉末且不溶于水,但易溶于苯醇、氯仿、丙酮和乙腈。

[0005] 雷帕霉素可用于作为含有1mg/mL西罗莫司的口服溶液剂给药。雷帕霉素也可以为含有0.5mg西罗莫司的褐色三角形片剂,含有1mg西罗莫司的白色三角形片剂和含有2mg西

罗莫司的黄色至米色三角形片剂。

[0006] 雷帕霉素口服溶液剂中的赋形剂为Phosal 50PG® (磷脂酰胆碱、丙二醇、单-和二-甘油酯、乙醇、大豆脂肪酸和抗坏血酸棕榈酸酯) 和聚山梨醇酯80。雷帕霉素口服溶液剂含有1.5%–2.5%乙醇。

[0007] 雷帕霉素片剂中的赋形剂包括蔗糖、乳糖、聚乙二醇8000、硫酸钙、微晶纤维素、药用辅料、滑石、二氧化钛、硬脂酸镁、聚维酮、泊洛沙姆188、聚乙二醇20000、单油酸甘油酯、巴西棕榈蜡、d1- α 生育酚和其他成分。0.5mg和2mg剂量强度的剂型也含有黄色氧化铁(三价铁) 和褐色氧化铁(三价铁)。

[0008] 西罗莫司通过不同于其它免疫抑制剂的机制抑制在应答抗原和细胞因子(白介素[IL]-2、IL-4和IL-15) 刺激时发生的T淋巴细胞的活化和增殖。西罗莫司也抑制抗体产生。在细胞中,西罗莫司结合至亲免蛋白、FK结合蛋白-12(FKBP-12) 以产生免疫复合物。西罗莫司:FKBP-12复合物对钙调磷酸酶活性没有影响。该复合物结合至哺乳动物的雷帕霉素靶点(mTOR) ——一种关键的调节激酶,并抑制其活化。这种抑制作用压制了细胞因子驱动的T细胞增殖,抑制了细胞周期G1至S期的进行。

[0009] 在实验模型中的研究表明,西罗莫司延长了小鼠、大鼠、猪和/或灵长类动物中的同种异体移植物(肾、心脏、皮肤、胰岛、小肠、胰十二指肠和骨髓) 存活。西罗莫司逆转小鼠中的心脏和肾同种异体移植物的急性排斥反应,并延长预先致敏的大鼠中的移植物存活。在一些研究中,西罗莫司的免疫抑制作用持续到治疗停止后6个月。该耐受性效果为同种异体抗原特异性的。

[0010] 在患有自身免疫性疾病的啮齿类动物模型中,西罗莫司抑制与系统性红斑狼疮、胶原诱导的关节炎、自身免疫性I型糖尿病、自身免疫性心肌炎、实验性过敏性脑脊髓炎、移植物抗宿主病和自身免疫性葡萄膜视网膜炎相关的免疫介导的事件。

[0011] 西罗莫司在治疗银屑病中的局部应用由AD Ormerod等人在Br J Dermatol,152(4):758-64(2005) 中公开。该研究发表于2005年,发现在临床评分上的显著降低,但斑块厚度和红斑的测量未表现出显著改善。得出的结论是局部涂敷的西罗莫司穿透正常的皮肤,并且可能具有一些抗银屑病和免疫抑制活性。

[0012] 许多文献,例如B Madke,Indian Dermatol Online J.,4(1):54-57(2013),可获得的用于治疗与结节性硬化症相关的面部血管纤维瘤的即席制剂(extemporaneous formulation)。许多研究者已经表明,局部涂敷的西罗莫司引起面部血管纤维瘤的消退,伴有可接受的美容效果。当停止局部应用时,肿瘤复发。未发现可检测的西罗莫司的全身性吸收(>1.0ng/ml)。大量的安慰剂对照的2期研究目前正在进行中。

[0013] 由于76位患者的每个治疗方案中期分析以及招募困难,局部西罗莫司对比局部倍他米松在慢性糜烂性口腔扁平苔癣中的疗效的研究被终止。已经进行了测试局部西罗莫司对于治疗Birt-Hogg-Dubé综合征中发现的纤维毛囊瘤(一种罕见的遗传性疾病) 是否是有效的临床试验,结果目前正在评估中。存在局部西罗莫司在早期皮肤T细胞淋巴瘤(CTCL) 中的用途的小型开放型标签研究,其尚未开始招募受试者。用于治疗自身免疫性活动性前葡萄膜炎的结膜下西罗莫司的小型(5位受试者) 研究表明结膜下西罗莫司耐受性好,并且表明有可能用于治疗患有慢性前葡萄膜炎的患者的活动性炎症。有一些关于将西罗莫司局部递送至眼睛用于治疗视网膜疾病的有前景的出版物。已经在干眼综合征、年龄相关的黄斑

变性和糖尿病性黄斑水肿中研究了DE-109——西罗莫司的一种玻璃体内制剂。目前,正在患有活动性非感染性葡萄膜炎的患者中进行DE-109的3期试验评估(www.clinicaltrials.gov)。

[0014] 1%西罗莫司的局部给药可以抑制血管发生通路,并因此降低光凝固的血管的再生和血运重建(revascularization),如Lasers Surg Med.,44(10):796-804(2012)中所述。

[0015] 正在先天性甲肥厚(指甲的一种罕见的先天性疾病)的早期试验中评估局部西罗莫司。正在通过与辉瑞和TransDerm公司的协议开发局部制剂,以避免在早期研究中由口服西罗莫司所发现的副作用。

[0016] 局部西罗莫司用于治疗炎症性皮肤病(皮炎,包括银屑病和扁平红色苔癣)的用途描述于CA2078379专利申请中。

[0017] 在给予雷帕霉素口服溶液剂后,在健康受试者和肾移植患者中达到西罗莫司的峰浓度(t_{max})的平均时间分别为约1小时和2小时。西罗莫司的全身性利用率低,估计在给予雷帕霉素口服溶液剂后约为14%。在健康受试者中,在给予片剂后,西罗莫司的平均生物利用度相对于溶液剂高约27%。西罗莫司片剂与溶液剂不是生物等效的;然而,已在2mg剂量水平证明了临床等效性。在给予稳定的肾移植患者雷帕霉素口服溶液剂后,西罗莫司的浓度在3至12mg/m²之间是与剂量成比例的。

[0018] 为了减少西罗莫司浓度的变化,雷帕霉素口服溶液剂和片剂两者均应连续地服用,与或不与食物同服。在健康的受试者中,与禁食相比,高脂肪饮食(861.8千卡,54.9%千卡来自脂肪)将西罗莫司的平均总暴露量(AUC)提高23%至35%。食物对于平均西罗莫司C_{max}的影响根据所评估的雷帕霉素剂型而不同。

[0019] 在稳定的肾同种异体移植患者中,西罗莫司的平均($\pm$ SD)血液-血浆比例为36 $\pm$ 18,这表明西罗莫司被广泛地分配进入所形成的血液成分中。西罗莫司的平均分布容量(V_{ss}/F)为12 $\pm$ 8L/kg。西罗莫司大量地与人血浆蛋白结合(约92%),主要是血清白蛋白(97%)、 α 1-酸性糖蛋白和脂蛋白。

[0020] 西罗莫司是CYP3A4和P-gp两者的底物。西罗莫司在肠壁和肝脏中被大量地代谢,并经由小肠的肠细胞逆转运至肠腔内。CYP3A4和P-gp的抑制剂提高西罗莫司浓度。CYP3A4和P-gp的诱导物降低西罗莫司浓度。西罗莫司通过O-去甲基化作用和/或羟基化作用而被大量地代谢。七种(7)主要的代谢产物,包括羟基、去甲基和羟基去甲基,可在全血中检测到。这些代谢产物中的一些也可在血浆、粪便和尿液样品中检测到。西罗莫司是人全血中的主要成分,并提供90%以上的免疫抑制活性。

[0021] 在健康的志愿者中给予单剂量的 [¹⁴C] 西罗莫司口服溶液剂后,从粪便中回收了大部分(91%)的放射性,且仅有少量(2.2%)在尿中排泄。在稳定的肾移植患者中,多次给药后西罗莫司的平均 $\pm$ SD终末消除半衰期($t_{1/2}$)估计为约62 $\pm$ 16小时。

[0022] 西罗莫司最初作为口服混悬剂销售。其需要冷藏,并且在给药前需要与水或橙汁混合。为了增加患者的顺从性,开发了含有药物纳米晶体的片剂制剂。与口服溶液剂相比,药物粒径的减小导致23-27%的更高的生物利用度。尽管实现了一定的益处,但是片剂制剂的口服生物利用度仍然低(14%)。为了减少西罗莫司浓度的变化,雷帕霉素口服溶液剂和片剂两者应连续地服用,与或不与食物同服。此外,目前的制备方法是复杂且昂贵的。

[0023] 为了克服与现有的常规西罗莫司制剂和可用的药物递送系统相关的问题,开发了西罗莫司或其衍生物和络合剂以及药学上可接受的赋形剂的新的络合物,其特征在于增加的表观溶解度、瞬时溶出度、提高的渗透性和增强的生物学性能,包括显著改善的暴露、更早的 $t_{\max}$ 、更高的 $C_{\max}$ 和在24小时内更高的谷浓度,这将允许减少剂量。此外,本发明的络合物作为再分散溶液具有优异的稳定性,这使得能够开发用于经皮给药的和其他局部给药的基于液体制剂。

[0024] 多种策略已被用于尝试解决这些问题,参见例如US20100098770、W02007091059、US20130150397、US20090068266、W02010130982W02006101972、W02007079560、EP2522338、US20100183728、US20080138405、US20130280336、US20130039951、US20090130210、W02013022201 US20080176888 W02008022557、US6565859、US6239102 W02011135580、W02006094507、W02011128910、EP1781671、US20110009325、EP2575889、EP1273288、EP0650357、EP1670437、EP1871343、EP2480207、US20110076308、US20060251710、EP2402350 US20120022095、US20130225631、JP2005312967、W02012142145、US20050025810、US20060263409、EP2402350、W02006123226、US20050032680和US20050239724。

发明内容

[0025] 本文所公开的是一种稳定的络合物,其包含选自西罗莫司、其盐或其衍生物的活性化合物;以及至少一种选自聚乙烯基己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物、泊洛沙姆、聚乙烯吡咯烷酮、乙烯基吡咯烷酮和乙酸乙烯酯的共聚物以及聚(马来酸-共-甲基乙烯基醚)的络合剂,优选聚乙烯吡咯烷酮;所述络合物的特征在于其具有至少一种以下的性质:

[0026] a) 粒径为50nm至600nm,优选50nm至200nm;

[0027] b) 在生理相关的介质中是瞬时可再分散的;

[0028] c) 以固体形式和以胶体溶液和/或分散体形式稳定至少3个月;

[0029] d) 其PAMPA渗透性为至少 2.0×10^{-6} cm/s,该PAMPA渗透性在至少3个月内不减小;

[0030] e) 具有特征性红外(ATR)和/或拉曼吸收峰/带;

[0031] f) 所述络合物具有减小的进食/禁食效应;

[0032] g) 所述络合物具有显著改善的暴露、更早的 $t_{\max}$ 、更高的 $C_{\max}$ 和在24小时内更高的谷浓度,这将允许减少剂量,

[0033] h) 所述络合物起效更快;和

[0034] i) 由于液体形式的制剂的稳定性,所述络合物可开发成用于经皮给药和其他局部给药的基于液体的制剂。

[0035] 本发明为络合西罗莫司配方物,相比于未配制的化合物和/或市售药物(例如本发明中所述的雷帕霉素),其具有增加的溶解度、瞬时溶出度、增加的渗透性、减小的进食/禁食效应、更高的AUC、 $C_{\max}$ 、起效更快和在24小时内更高的谷浓度,这将允许减少剂量。本发明满足这种需要。此外,本发明的络合物作为再分散溶液具有优异的稳定性,这使得能够开发用于经皮给药和其他局部给药的基于液体的制剂。

[0036] 我们已发现,只有本发明中所公开的稳定剂和药学上可接受的赋形剂的所选择的组合才能得到具有改进的物理化学特性和增强的生物学性能的稳定的络合配方物。

[0037] 表述西罗莫司通常用于西罗莫司、或其盐或其衍生物。

[0038] 在一个实施方案中,所述络合剂选自:由单甘油酯、二甘油酯和三甘油酯以及聚乙二醇的单酯和二酯构成的聚乙二醇甘油酯(例如,Gelucire 44/14、Gelucire 50/13),羟丙基纤维素(例如,Klucell EF、Klucell LF),泊洛沙姆(环氧乙烷嵌段和环氧丙烷嵌段的共聚物)(例如Lutrol F127),乙烯基吡咯烷酮/乙酸乙烯酯共聚物(例如,Luviskol VA64),聚乙二醇(例如,PEG 2000、PEG 6000),聚(2-乙基-2-噁唑啉)(例如,PEOX50、PEOX500),聚乙烯吡咯烷酮(例如,聚维酮K-12、PVP 40、PVP K90、PVP 10),基于环氧乙烷和环氧丙烷的嵌段共聚物(例如,Pluronic PE10500、Pluronic PE6800、Pluronic F108),聚(马来酸/甲基乙烯基醚)(PMAMVE),聚乙烯基己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物(例如,Soluplus),聚乙二醇15羟基硬脂酸酯(例如,Solutol HS15),环氧乙烷/环氧丙烷嵌段共聚物(例如,Tetronic 1107)以及d- α 生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯(TPGS)。

[0039] 在一个实施方案中,所述络合剂是聚乙烯吡咯烷酮。

[0040] 在一个实施方案中,所述络合物还包含至少一种选自十二烷基硫酸钠和乙酸钠的药学上可接受的赋形剂。

[0041] 在一个实施方案中,所述药学上可接受的赋形剂是十二烷基硫酸钠。

[0042] 在一个实施方案中,所述络合物具有50nm至600nm的受控的粒径。在一个实施方案中,所述粒径为50nm至200nm。

[0043] 在一个实施方案中,所述络合物还包含一种或多种其他活性剂。

[0044] 在一个实施方案中,所述其他活性剂选自用于以下目的的试剂:用于在接受肾移植的患者中预防器官排斥反应,用于治疗银屑病、结节性硬化症相关的面部血管纤维瘤、在Birt-Hogg-Dubé综合征中发现的纤维毛囊瘤、慢性糜烂性口腔扁平苔癣、早期皮肤T细胞淋巴瘤,治疗自身免疫性活动性前葡萄膜炎、干眼综合征、年龄相关的黄斑变性、糖尿病黄斑水肿、非感染性葡萄膜炎、毛细血管扩张、炎症性皮肤病(皮炎,包括银屑病和扁平红苔癣)、先天性甲肥厚,以及用于抑制血管发生通路。

[0045] 在一个实施方案中,所述络合物具有a)-i)中所描述的特性中的至少两个。

[0046] 在一个实施方案中,所述络合物具有a)-i)中所描述的特性中的至少三个。

[0047] 在一个实施方案中,所述络合物具有增加的溶出率。

[0048] 本文还公开的是一种稳定的络合物,其包含选自西罗莫司、其盐或其衍生物的活性化合物;至少一种选自聚乙烯基己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物、泊洛沙姆、聚乙烯吡咯烷酮、乙烯基吡咯烷酮和乙酸乙烯酯的共聚物以及聚(马来酸-共-甲基乙烯基醚)的络合剂;以及至少一种选自十二烷基硫酸钠和乙酸钠的药学上可接受的赋形剂;其中所述络合物经由混合法得到。

[0049] 在一个实施方案中,所述络合剂是聚乙烯吡咯烷酮。

[0050] 在一个实施方案中,所述药学上可接受的赋形剂是十二烷基硫酸钠。

[0051] 在一个实施方案中,所述络合物经由连续流动混合法得到。

[0052] 在一个实施方案中,一种络合物所包含的络合剂为聚乙烯吡咯烷酮且所包含的药学上可接受的赋形剂为十二烷基硫酸钠,它们的总量为约1.0重量%至约95.0重量%,基于络合物的总重量计。

[0053] 在一个实施方案中,所述络合剂为聚乙烯吡咯烷酮且所述药学上可接受的赋形剂

为十二烷基硫酸钠,它们占所述络合物总重量的50重量%至约95重量%。

[0054] 本文还公开的是一种用于制备所述络合物的方法,其包括步骤:将西罗莫司、其盐或其衍生物的溶液,以及至少一种选自聚乙烯基己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物、泊洛沙姆、聚乙烯吡咯烷酮、乙烯基吡咯烷酮和乙酸乙烯酯的共聚物以及聚(马来酸-共-甲基乙烯基醚)的络合剂,在药学上可接受的溶剂中与含有至少一种选自十二烷基硫酸钠和乙酸钠的药学上可接受的赋形剂的水溶液混合。

[0055] 在一个实施方案中,所述方法在连续流动仪器中进行。

[0056] 在一个实施方案中,所述连续流动仪器为微流体流动仪器。

[0057] 在一个实施方案中,所述药学上可接受的溶剂选自甲醇、乙醇、异丙醇、正丙醇、丙酮、乙腈、二甲基亚砷、四氢呋喃或其组合。

[0058] 在一个实施方案中,所述药学上可接受的溶剂是甲醇。

[0059] 在一个实施方案中,所述药学上可接受的溶剂和所述水性溶剂是相互混溶的。

[0060] 在一个实施方案中,所述水性溶剂占最终溶液的0.1至99.9重量%。

[0061] 在一个实施方案中,所述水性溶剂占最终溶液的50至90重量%。

[0062] 在一个实施方案中,所述水性溶剂占最终溶液的50至80重量%。

[0063] 在一个实施方案中,所述水性溶剂占最终溶液的50至70重量%。

[0064] 在一个实施方案中,所述水性溶剂占最终溶液的50至60重量%。

[0065] 在一个实施方案中,所述水性溶剂占最终溶液的50重量%。

[0066] 在一个实施方案中,药物组合物包括所述络合物以及药学上可接受的载体。

[0067] 在一个实施方案中,所述组合物适用于口服、经肺、直肠、结肠、肠胃外、脑池内、阴道内、腹膜内、经眼、经耳、局地(local)、经颊、经鼻或局部(topical)给药。

[0068] 在一个实施方案中,所述组合物适用于口服给药。

[0069] 在一个实施方案中,所述组合物适用于局部/经皮给药。

[0070] 在一个实施方案中,所述络合物用于制备药物,所述药物用于在接受肾移植的患者中预防器官排斥反应,用于治疗银屑病、结节性硬化症相关的面部血管纤维瘤、在Birt-Hogg-Dubé综合征中发现的纤维毛囊瘤、慢性糜烂性口腔扁平苔癣、早期皮肤T细胞淋巴瘤,治疗自身免疫性活动性前葡萄膜炎、干眼综合征、年龄相关的黄斑变性、糖尿病黄斑水肿、非感染性葡萄膜炎、毛细血管扩张、炎症性皮肤病(皮炎,包括银屑病和扁平红苔癣)、先天性甲肥厚,以及用于抑制血管发生通路。

[0071] 在一个实施方案中,所述络合物用于在接受肾移植的患者中预防器官排斥反应,用于治疗银屑病、结节性硬化症相关的面部血管纤维瘤、在Birt-Hogg-Dubé综合征中发现的纤维毛囊瘤、慢性糜烂性口腔扁平苔癣、早期皮肤T细胞淋巴瘤,治疗自身免疫性活动性前葡萄膜炎、干眼综合征、年龄相关的黄斑变性、糖尿病黄斑水肿、非感染性葡萄膜炎、毛细血管扩张、炎症性皮肤病(皮炎,包括银屑病和扁平红苔癣)、先天性甲肥厚,以及用于抑制血管发生通路。

[0072] 在一个实施方案中,一种方法,其用于在接受肾移植的患者中预防器官排斥反应,治疗银屑病、结节性硬化症相关的面部血管纤维瘤、在Birt-Hogg-Dubé综合征中发现的纤维毛囊瘤、慢性糜烂性口腔扁平苔癣、早期皮肤T细胞淋巴瘤,治疗自身免疫性活动性前葡萄膜炎、干眼综合征、年龄相关的黄斑变性、糖尿病黄斑水肿、非感染性葡萄膜炎、毛细血管

扩张、炎症性皮肤病(皮炎,包括银屑病和扁平红苔癣)、先天性甲肥厚,以及用于抑制血管发生通路,所述方法包括给予治疗有效量的如本文所述的络合物或药物组合物。

[0073] 在一个实施方案中,一种用于与可口服固体剂型和用于局部/经皮治疗的剂型相比减少西罗莫司的治疗有效剂量的方法,其包括口服或局部/经皮给予如本文所述的药物组合物。

[0074] 本文还公开了一种稳定的络合物,其包括:

[0075] a. 5-50重量%的西罗莫司、其盐或其衍生物;

[0076] b. 10-80重量%的聚乙烯吡咯烷酮;和

[0077] c. 1-50重量%的十二烷基硫酸钠。

[0078] 其中所述络合物具有50nm至600nm的受控的粒径,并且其中所述络合物不是通过研磨法或通过高压匀浆法、包囊法和固体分散法而得到的,而是通过混合法、优选连续流动混合法而得到的。

[0079] 在一个实施方案中,所述粒径为50nm至200nm。

[0080] 在一个实施方案中,所述络合物基于体内研究表现出减小的进食/禁食效应。

[0081] 在一个实施方案中,所述络合物表现出显著改善的暴露、更早的 t_{max} 、更高的 C_{max} 和在24小时内更高的谷浓度,这将允许减少剂量。

[0082] 在一个实施方案中,所述络合物与现有的口服制剂相比起效更快。

[0083] 在一个实施方案中,所述络合物在生理相关的介质中是瞬时可再分散的。

[0084] 在一个实施方案中,所述络合物以固体形式和以胶体溶液和/或分散体的形式是稳定的。

[0085] 在一个实施方案中,所述络合物的PAMPA渗透性为至少 2.0×10^{-6} cm/s,该PAMPA渗透性在至少3个月内不会减少。

[0086] 在一个实施方案中,所述络合物a)具有特征性红外(ATR)和/或拉曼吸收峰/带。

[0087] 本发明的西罗莫司的络合配方物的络合剂和药学上可接受的赋形剂选自药学上可接受的非离子、阴离子、阳离子、离子聚合物、表面活性剂和其他类型的赋形剂。所述络合剂自身或连同药学上可接受的赋形剂一起具有与活性药物成分通过非共价次级相互作用形成络合结构的功能。所述次级相互作用可通过静电相互作用而形成,例如通过离子相互作用、氢键、偶极-偶极相互作用、偶极-诱导的偶极相互作用、伦敦分散力、 π - π 相互作用和疏水相互作用而形成。所述络合剂、药学上可接受的赋形剂和活性成分选自能够通过非共价次级相互作用形成这种络合结构的络合剂、药学上可接受的赋形剂和活性成分。

[0088] 在一些实施方案中,所述组合物可另外包含一种或多种药学上可接受的赋形剂、辅助材料、载体、活性剂或它们的组合。在一些实施方案中,活性剂可包括用于在抗雌激素治疗后疾病恶化的绝经后妇女中治疗激素受体阳性转移性乳腺癌。

[0089] 本发明的另一个方面是西罗莫司与络合剂和药学上可接受的赋形剂的络合配方物,其中所述络合剂和药学上可接受的赋形剂优选与西罗莫司联合或相互作用,尤其是通过混合法、优选连续流动混合法而实现。在一些实施方案中,络合西罗莫司配方物的结构不同于核-壳型研磨颗粒、沉淀的包封颗粒、胶束和固体分散体。

[0090] 本发明的药物组合物可被配制为:(a)用于选自以下的给药方式:口服、经肺、直肠、结肠、胃肠外、脑池内、阴道内、腹膜内、经眼、经耳、局地、经颊、经鼻和局部给药;(b)选

自以下的剂型：液体分散剂、凝胶剂、气雾剂、软膏剂、乳膏剂、冻干制剂、片剂、胶囊剂；(c) 选自以下的剂型：控制释放制剂、快速融化制剂、延迟释放制剂、延长释方制剂、脉冲释放制剂以及快速释放和控制释放混合型制剂；或 (d) (a)、(b) 和 (c) 的任意组合。

[0091] 可通过添加不同类型的赋形剂来配制组合物以用于以固体、液体形式口服给药、局地(粉剂、软膏剂或滴剂)给药或局部给药等。

[0092] 可通过添加不同类型的药学上可接受的赋形剂配制组合物以用于以固体、液体形式口服给药、局地(粉剂、软膏剂或滴剂)给药或局部给药等。

[0093] 尽管可使用任何药学上可接受的剂型，但本发明的优选的剂型是固体剂型和局部剂型。

[0094] 用于口服给药的固体剂型包括但不限于胶囊剂、片剂、丸剂、粉剂以及颗粒剂。在这些固体剂型中，活性剂与至少一种以下的赋形剂混合：(a) 一种或多种惰性赋形剂(或载体)，如柠檬酸钠或磷酸二钙；(b) 填充剂或增量剂，如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇、微晶纤维素以及硅酸；(c) 粘合剂，如纤维素衍生物、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖以及阿拉伯胶；(d) 湿润剂(humectant)，如甘油；(e) 崩解剂，例如交联聚乙烯吡咯烷酮、淀粉羟基乙酸、泡腾组合物、交联羧甲基纤维素钠、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、藻酸、某些复合硅酸盐以及碳酸钠；(f) 溶解阻滞剂，如丙烯酸盐、纤维素衍生物、石蜡；(g) 吸收促进剂，如季铵化合物；(h) 润湿剂(wetting agent)，如聚山梨醇酯、鲸蜡醇以及甘油单硬脂酸酯；(i) 吸附剂，如高岭土以及膨润土；以及(j) 润滑剂，如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、十二烷基硫酸钠或其混合物。对于胶囊、片剂以及丸剂而言，剂型还可以包含缓冲剂。

[0095] 除了这些惰性稀释剂，组合物还可以包含助剂，如润湿剂、乳化剂以及助悬剂、甜味剂、矫味剂以及芳香剂。

[0096] 局部剂型包括但不限于粉剂、气雾剂、硬膏剂、洗剂、搽剂、溶液剂、乳剂、混悬剂、软膏剂、乳膏剂、糊剂、凝胶剂(gels)、胶凝剂(jellies)、栓剂。适用于局部(包括经皮)给药的组合物可包含药学上可接受的局部用成分，例如疏水载体、水混溶性载体、共溶剂、结构基质形成物(structural matrix former)、悬浮剂、胶凝剂或粘度诱导剂、油包水(W/O)乳化剂、防腐剂、螯合剂、柠檬酸、依地酸、螯合抗氧化剂。药学上可接受的局部用成分的实例包括：烃类，如液体矿脂(矿物油、液体石蜡、石蜡油)、白矿脂(石油膏、凡士林)、黄矿脂(石油膏)、角鲨烷(全氢化角鲨烯、spincane)、石蜡(固体石蜡、硬石蜡)、微晶蜡、地蜡(矿物蜡、精制地蜡)；硅氧烷类，如液体聚二甲基硅氧烷(二甲基硅油、硅橡胶、医用级硅油)、烟雾硅胶(cab-o-sil)、膨润土(胶态硅酸铝)、硅酸镁铝(胶态硅酸镁铝)；醇类，如月桂醇(1-十二烷醇(1-dodecanol)、月桂醇(dodecyl alcohol)、肉豆蔻醇(十四烷醇(tetradecanol)、豆蔻醇(tetradecyl alcohol)、鲸蜡醇(十六烷醇(hexadecanol)、鲸蜡醇(ethal)、棕榈醇)、硬脂醇(石烯醇、十六醇十八醇混合物(cetosteryl alcohols)、油醇(十八-9-烯醇)；甾醇和甾醇酯类，如羊毛脂(lanolin)(含水羊毛脂、无水羊毛脂(lanum)、无水羊毛脂(anhydrous lanolin)(羊毛脂(wool fat)、无水羊毛脂(lanum)、羊毛脂(agnin))、半合成羊毛脂；羧酸类，如月桂酸、肉豆蔻酸、棕榈酸、硬脂酸、油酸；酯和聚酯类，如胆固醇酯(硬脂酸酯)、乙二醇单酯、丙二醇单酯、甘油单酯、单硬脂酸甘油酯、山梨醇单酯、脱水山梨醇单酯、山梨醇二酯、山梨醇聚酯(司盘类、脱水山梨醇酯类)、三硬脂酸甘油酯、猪油、杏仁油、玉米油、蓖麻油、棉籽油、橄榄油、大豆油、氢化油、硫酸化油、肉豆蔻酸异丙酯、棕榈酸异丙酯、

聚氧乙烯脱水山梨醇单酯(硬脂酸酯-吐温类)、聚氧乙烯脱水山梨醇聚酯(吐温类);醚和聚酯类,如聚乙二醇单鲸蜡基醚(聚乙二醇1000单鲸蜡基醚)、聚乙烯聚丙二醇(普郎尼克类)、聚氧乙烯酯(硬脂酸酯-聚乙二醇单酯、Myrj);蜂蜡、白蜂蜡(漂白蜂蜡)、巴西棕榈蜡;多元醇和聚二醇类,如丙二醇(1,2-丙二醇)、甘油(丙三醇)、液体聚乙二醇、固体聚乙二醇(硬聚乙二醇、碳蜡)、1,2-苯酚-己三醇、山梨醇溶液;聚羧酸酯类、聚硫酸酯类和多糖,例如琼脂、藻酸盐、角叉莱、阿拉伯胶、黄蓍胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素、羟乙基纤维素、羧基乙烯基聚合物、明胶、果胶、黄原胶、聚丙烯酸;抗氧化剂,如 α -生育酚、抗坏血酸、抗坏血酸棕榈酸酯、丁羟茴醚、抗坏血酸钠、偏重亚硫酸钠;缓冲剂,柠檬酸及其盐、磷酸及其盐、 H_3PO_4/NaH_2PO_4 、甘氨酸、乙酸、三乙醇胺、硼酸、乙二胺四乙酸(维尔烯,EDTA);湿润剂,如甘油(丙三醇)、丙二醇(E 1520)、三乙酸甘油酯(E1518)、山梨醇(E420)、木糖醇和麦芽糖醇(E965)、聚葡萄糖(E1 200)、皂树皮(E999)、乳酸、尿素、氯化锂,其他如乙醇胺、三乙醇胺、十二烷基硫酸钠、硼砂(硼酸钠);防腐剂,如苯扎氯铵、苯甲酸、苯甲醇、溴硝丙二醇、氯己定、氯甲酚、咪唑烷基脲、尼泊金酯、苯酚、苯氧乙醇、山梨酸钾、山梨酸等。

[0097] 本发明的络合西罗莫司配方物的优点包括但不限于:(1)以固体形式和以胶体溶液和/或分散剂形式的长期物理和化学稳定性,(2)固体形式的瞬时再分散性,(3)在治疗时间窗内以胶体溶液或分散剂形式的稳定性,(4)与传统的西罗莫司制剂相比,增加的溶解度,(5)增加的渗透性,(6)与传统的西罗莫司制剂相比,增加的 C_{max} 、AUC和更早的 t_{max} ,(7)减小的进食/禁食效应,(8)在24小时内增加的谷浓度,这将允许减少剂量,和(9)良好的加工性。

[0098] 本发明的有益特点如下:西罗莫司固体络合配方物在水、生物相关的介质(例如生理盐水溶液、 $pH=2.5HCl$ 溶液、FessiF和FassiF介质和肠液)中良好的/瞬时的再分散性,以及在治疗时间窗内以胶体溶液或分散剂形式的长期稳定性。

[0099] 本发明的络合西罗莫司配方物的优选特征之一是其增加的表观溶解度和渗透性。在一些实施方案中,所述络合西罗莫司配方物的渗透性为至少 $2.0 \times 10^{-6} cm/s$,并保持至少3个月。

[0100] 本发明的络合西罗莫司配方物的另一优选特征涉及增强的药代动力学性能,包括显著改进的暴露、更早的 t_{max} 、更高的 C_{max} 和在24小时内更高的谷浓度,这将允许减少剂量。此外,本发明的络合物作为再分散溶液具有优异的稳定性,这使得能够开发用于经皮和其他局部给药的基于液体的制剂。

[0101] 附图的简要说明

[0102] 图1示出了为了选择具有瞬时再分散性的配方物而进行的用于配方物选择的络合剂筛选。

[0103] 图2示出了分散在不同的介质中的未配制的化合物、络合西罗莫司配方物、市售的口服溶液剂和市售的片剂的对比PAMPA实验。

[0104] 图3示出了在4℃、室温或40℃75%相对湿度下储存的固体络合西罗莫司配方物在再分散后即时和在不同时间点(制备后的1、7、14、34和95天)时的PAMPA渗透性。

[0105] 图4示出了在4℃、室温或40℃75%相对湿度下储存的络合西罗莫司配方物的胶体溶液在不同时间点(制备后的1、7、14、34和95天)时的PAMPA渗透性。

[0106] 图5示出了在禁食条件下,大鼠口服市售药物(雷帕霉素片剂)和西罗莫司络合物

后西罗莫司的血浆浓度 ($n=4$, 剂量: 1.0mg/kg)。

[0107] 图6示出了在禁食条件下,大鼠口服市售药物(雷帕霉素片剂)和西罗莫司络合物后的药代动力学参数 ($n=4$, 剂量: 1.0mg/kg)。

[0108] 图7示出了含有络合西罗莫司的胶囊的溶出试验。

实施例

[0109] 如图1所示,为了选择具有瞬时再分散性的配方物,测试了几种药学上可接受的络合剂和药学上可接受的赋形剂以及它们的组合。选择了表现出可接受水平的再分散性的实施例之一用于进一步分析。

[0110] 选择聚乙烯吡咯烷酮作为络合剂和十二烷基硫酸钠作为药学上可接受的赋形剂以形成具有改进的物料特性的络合西罗莫司配方物。

[0111] 优化了所选择的络合剂和药学上可接受的赋形剂(聚乙烯吡咯烷酮和十二烷基硫酸钠)的比率,在制备过程中产生一些细微差别来改变产品的一些特性。

[0112] 通过在流动仪器中的连续流动沉淀来制备本发明的西罗莫司络合配方物的胶体溶液。将溶解在100ml甲醇中的100mg西罗莫司和300mg聚乙烯吡咯烷酮(PVP K90)用作起始溶液。将所制备的溶液以 5ml/min 的流速通入仪器中。同时,将于500ml水中含有250mg十二烷基硫酸钠的抗溶剂以 20ml/min 的流速通入仪器中,在所述仪器中西罗莫司沉淀以形成络合西罗莫司组合物。络合西罗莫司的胶体溶液是在常压下连续制备的。所产生的胶体溶液在干冰上冷冻,然后使用配有 -110°C 冰冷凝器、Vacuubrand RZ6真空泵的Scanvac CoolSafe 110-8冷冻干燥器将其冻干。

[0113] 为了使制备过程在工业上可行,通过增加起始溶液的浓度来进行工艺强化。通过使用强化的工艺参数在流动仪器中进行连续流动混合来制备本发明的西罗莫司络合配方物的胶体溶液。将溶解在100ml甲醇中的1000mg西罗莫司和3000mg聚乙烯吡咯烷酮(PVP K90)用作起始溶液。将所制备的溶液以 10ml/min 的流速通入仪器。同时,将于500ml水中含有2500mg十二烷基硫酸钠的含水溶剂以 40ml/min 的流速通入仪器,在所述仪器中西罗莫司形成络合西罗莫司组合物。

[0114] 体外PAMPA对比试验

[0115] 根据M.Kansi等人(Journal of medicinal chemistry, 41, (1998) pp 1007)的描述采用基于S.Bendels等人(Pharmaceutical research, 23 (2006) pp 2525)的改良方法进行PAMPA渗透性测量。含有参比化合物或市售药物的样品为肉眼可见的晶体的悬浮液,而新的络合物的样品为乳白色的胶体溶液。在96孔板试验中测量渗透性,该试验跨过由PVDF膜(Millipore, 美国)支撑的由十二烷与20%大豆卵磷脂构成的人工膜而进行。接收器隔室为补充有1%十二烷基硫酸钠的磷酸盐缓冲盐水($\text{pH } 7.0$)。试验在室温下进行;培育时间为1-24小时。接收器隔室中的浓度通过UV-VIS分光光度法(Thermo Scientific Genesys S10)来确定。

[0116] 本发明的络合西罗莫司配方物与市售药物的PAMPA渗透性在 $2-6 \times 10^{-6}\text{cm/s}$ 范围内,而当市售的雷帕霉素片剂分散在水中或在生物相关介质中时,表现出至少50%的更低的渗透性。口服溶液剂和参比化合物在所有测试的分散介质中表现出低于 $1 \times 10^{-6}\text{cm/s}$ 的渗透性(图2)。

[0117] 络合西罗莫司的稳定性

[0118] 将固体形式和再分散的胶体溶液在4℃、室温或40℃75%相对湿度下进行长达三个月的稳定性测试。再分散的固体在指定的时间点在任何的储存条件下均未表现出PAMPA渗透性的变化(图3)。再分散的胶体在长达一个月时在所有条件下均未表现出PAMPA渗透性的显著变化,而在长达3个月时在4℃或室温下未观察到变化(图4)。

[0119] 体内药代动力学

[0120] 在小动物中的体内PK测试

[0121] 雄性Wistar大鼠(250-270g)在禁食过夜后,通过食管填喂技术使其一次性口服检品或参照品(1.0mg/kg)。在口服给予检品或参照品之前以及之后的0.5、1、2、3、4、6、8、24和48小时,从隐静脉中取全血置于肝素化的试管中(约0.2ml至每个试管)。全血样品储存在-20℃下直至分析。全血样品中西罗莫司的浓度通过LC-MS/MS技术测定。

[0122] 药代动力学数据表示为测量值和归一化值。测定值被归一化为来自全血的标准溶液的萃取回收率。来自全血的标准溶液的萃取回收率在94.0和114.7%之间变化。当与市售片剂形式的雷帕霉素比较时,在作为西罗莫司络合配方物的西罗莫司口服给药后, t_{max} 显著降低,而 C_{max} 和AUC值增大。与雷帕霉素相比,作为血液西罗莫司水平而测量的在24小时内的谷浓度增加了两倍(图5-6)。

[0123] 药品开发

[0124] 络合西罗莫司配方物的中间体药品的制备

[0125] 通过将固体络合西罗莫司配方物与市售的赋形剂**Cellactose®80**(由75重量%的乳糖一水合物和25重量%的微晶纤维素组成)混合来制备0.5至2.0mg含量范围的中间体药品。分别地,对于0.5mg含量的中间体药品的制备,将9.23重量%的固体络合西罗莫司配方物和89.77重量%的**Cellactose®80**混合,对于2.0mg含量的中间体药品的制备,将1.67重量%的固体络合西罗莫司配方物和97.33重量%的**Cellactose®80**混合。将两种粉末混合物用1重量%的硬脂酸镁润滑,并填充到“1”号硬明胶胶囊中。该粉末混合物表现出良好的流动性(USP<1174>和Ph.Eur.2.9.16)。

[0126] 体外溶出试验

[0127] 溶出试验通过浆法(Vankel VK7000)在120rpm和37℃下进行。溶出介质为含有0.4%SLS的蒸馏水(由FDA推荐)。西罗莫司的浓度通过UV-VIS分光光度法在用1μm孔径的注射器式滤器过滤后,在279nm波长下检测。观察到,在10分钟内络合西罗莫司从中间体药品中完全溶出(图7)。

[0128] 络合西罗莫司配方物的局部凝胶制剂的制备

[0129] 使用新的络合西罗莫司配方物开发用于局部给药的凝胶制剂。该凝胶通过在连续搅拌下依序加入下列组分来制备:1.800g甘油,2.250g 1mg/ml山梨酸溶液,3.828g蒸馏水,0.045g卡波姆CP980(固体),0.180g 1M氢氧化钠溶液和0.900g再分散于蒸馏水中的活性剂含量为10mg/g浓度的新的络合西罗莫司配方物。

赋形剂2	柠檬酸	D-甘露醇	DSS	Kollocoat-IR	NaOAc	NONE	Plur PE10500	SDC	SLS	Solutol HS15	Labrasol
赋形剂1										-	+
Gelucire 44/14	-	-	+	-	+	-	-	-	+	+	+
Gelucire 50/13	+	-	+	+	+	+	+	+	+	-	+
Klucell EF	+	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+
Klucell LF	-	-	+	+	-	-	+	-	+	-	+
Lutrol F127	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-
Luviskol VA64	-	-	+	+	-	-	-	+	+	-	-
PEG2000	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PEG6000	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PEOX50	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	+
PEOX500	-	-	+	-	+	-	-	+	+	-	-
Plasdone K-12	+	-	-	-	+	-	-	-	+	+	+
Plur PE10500	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-
Plur PE6800	+	-	-	+	-	-	-	+	+	-	-
普罗尼克 F108	-	-	+	+	-	+	+	+	+	+	+
PMAMVE	+	+	+	+	+	-	+	+	+	-	-
PVP 40	-	-	+	-	-	-	-	+	+	-	-
PVP K90	-	-	+	+	-	-	-	-	+	-	-
PVP10	-	-	+	-	-	-	-	+	+	-	-
Soluplus	-	-	+	-	-	-	-	-	+	+	+
Solutol HS15	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-
Tetronic 1107	+	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
TPGS	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+
+ 可再分散的固体西罗莫司络合物 - 不可再分散的固体西罗莫司络合物											

图1

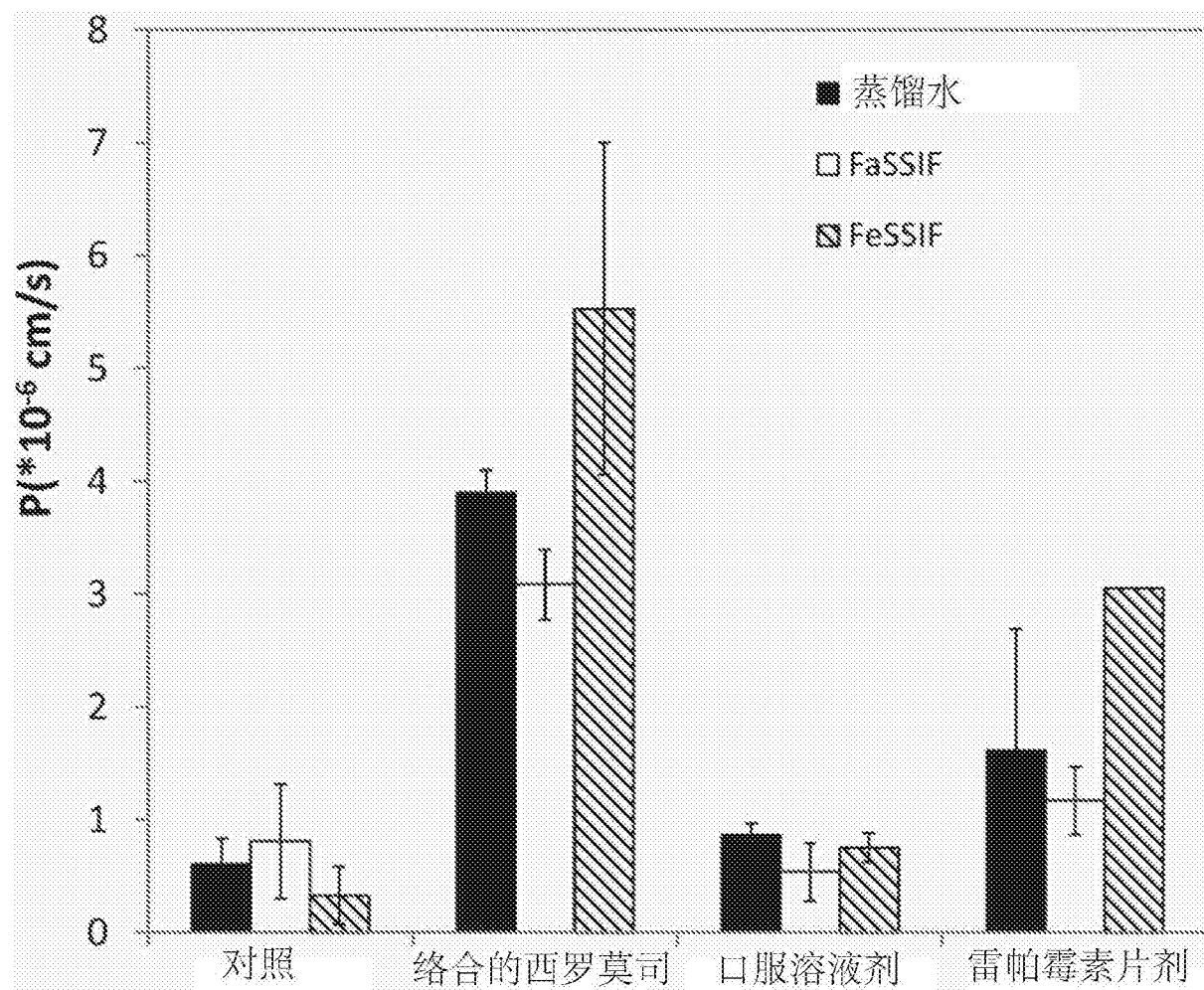


图2

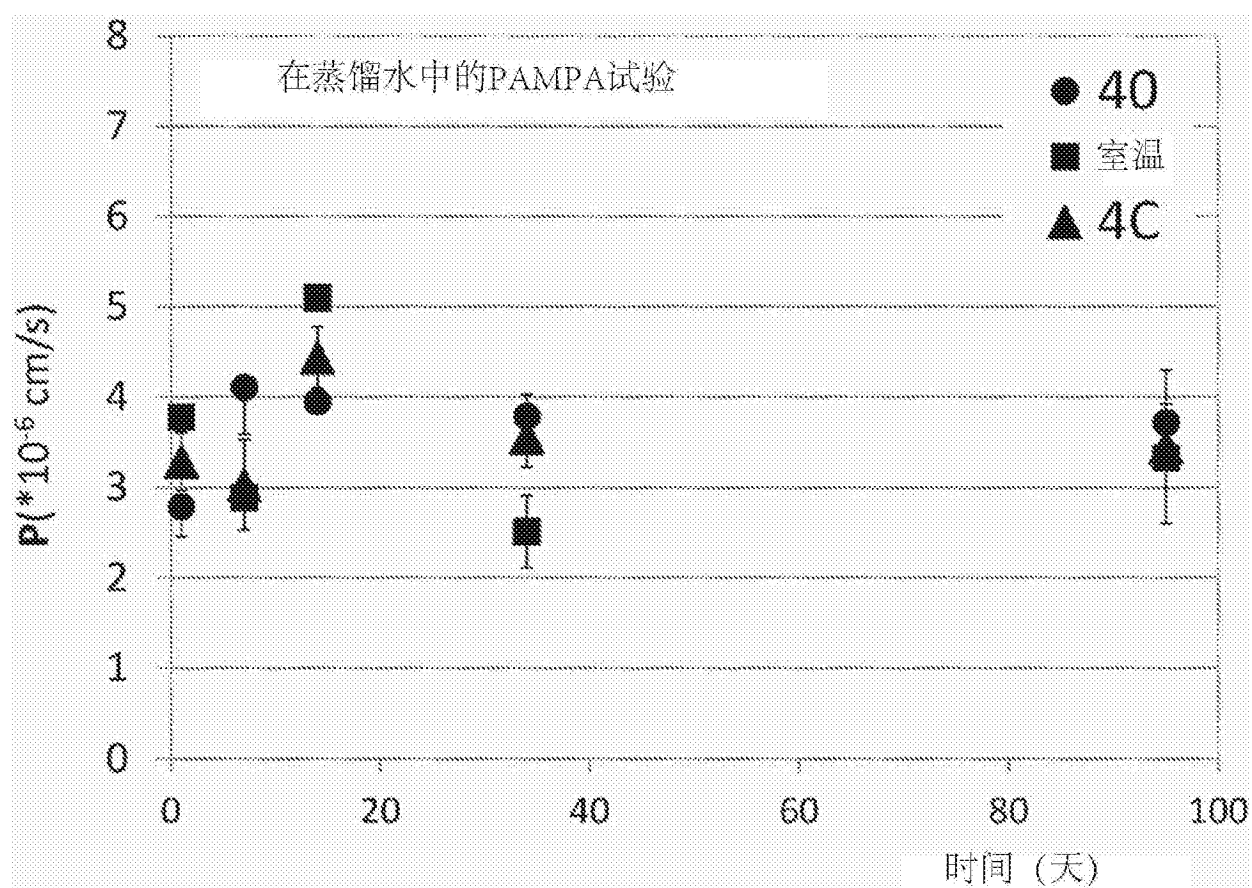


图3

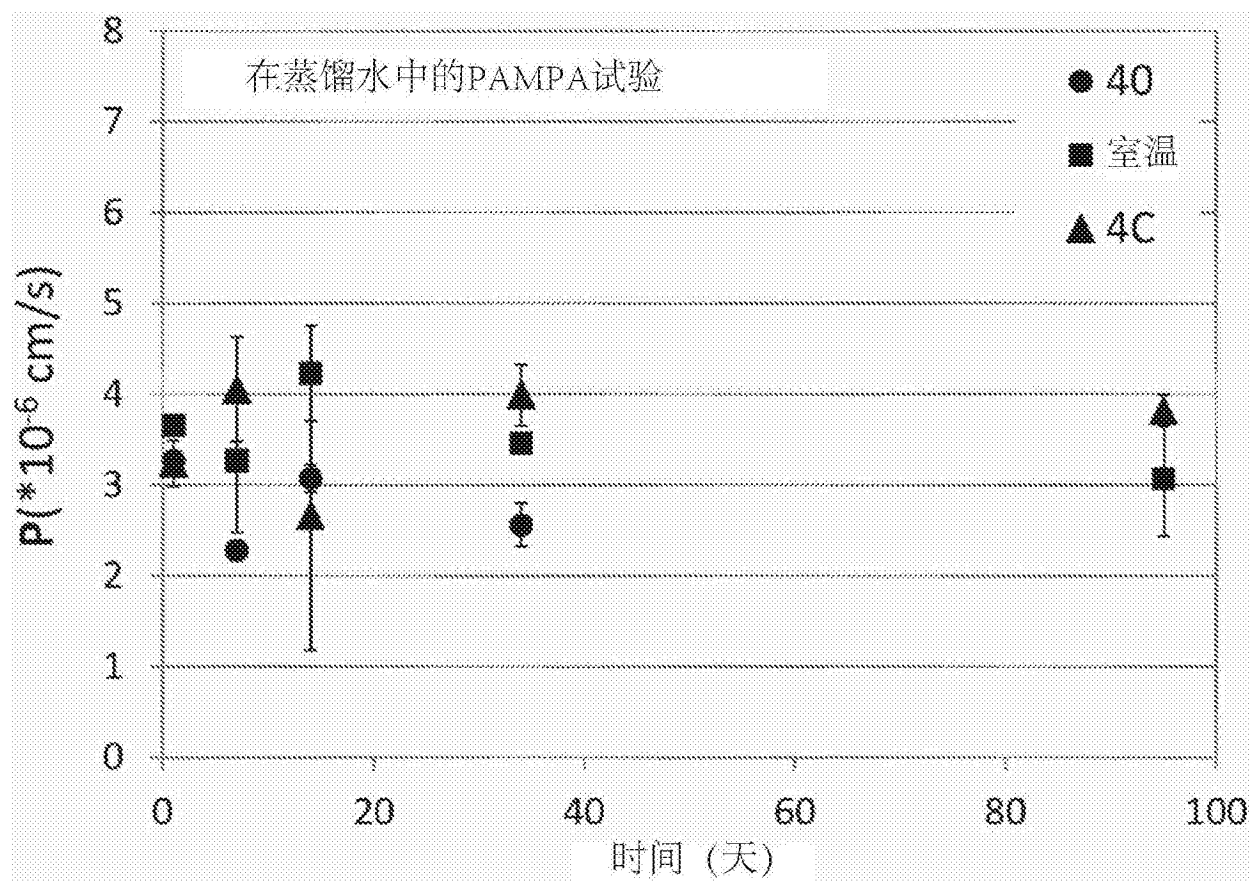


图4

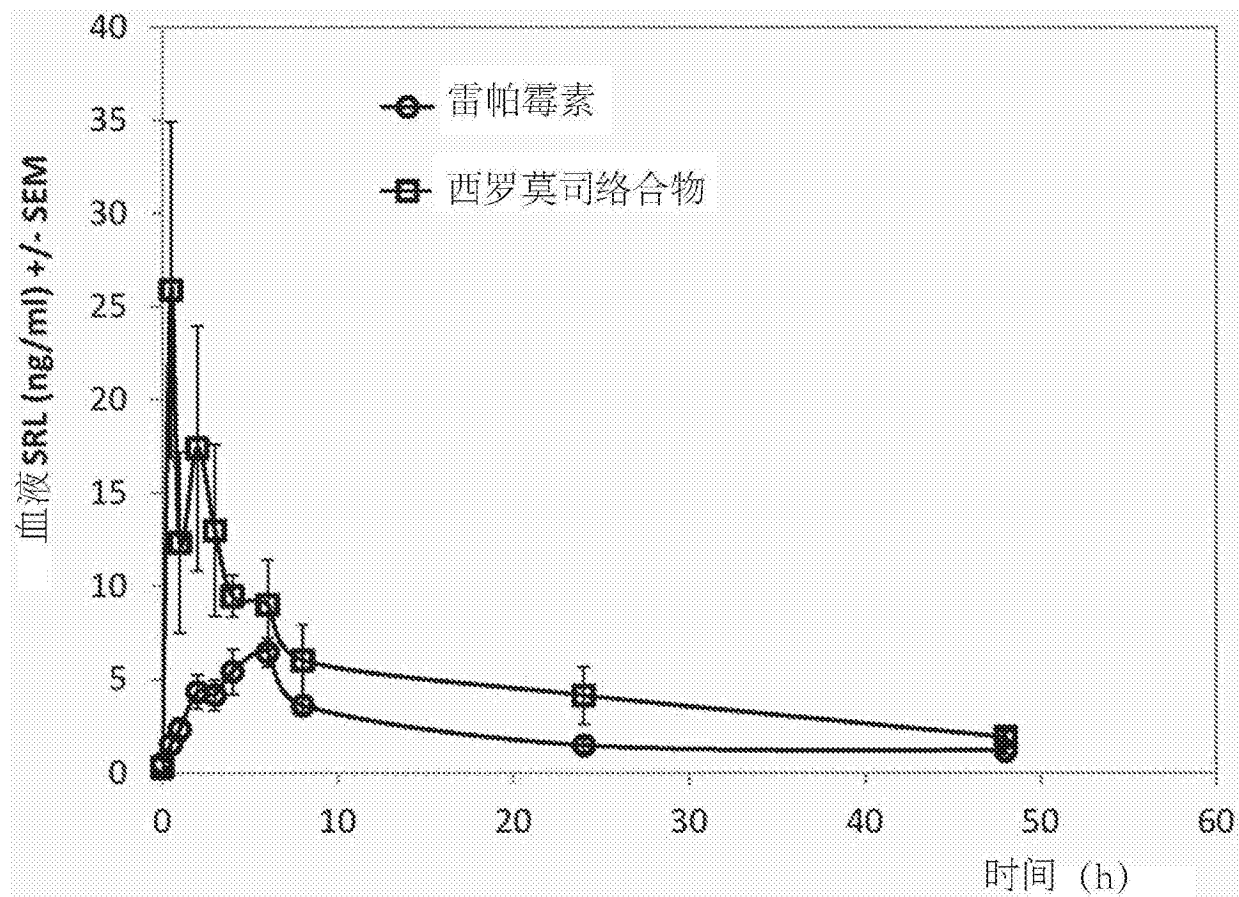


图5

	AUC_{0-72} (ng/ml/h)	AUC_{0-inf} (ng/ml/h)	C_{max} (ng/ml)	t_{max} (h)
雷帕霉素	109	147	7.24	4.8
西罗莫司络合物	243	308	25.9	0.5

图6

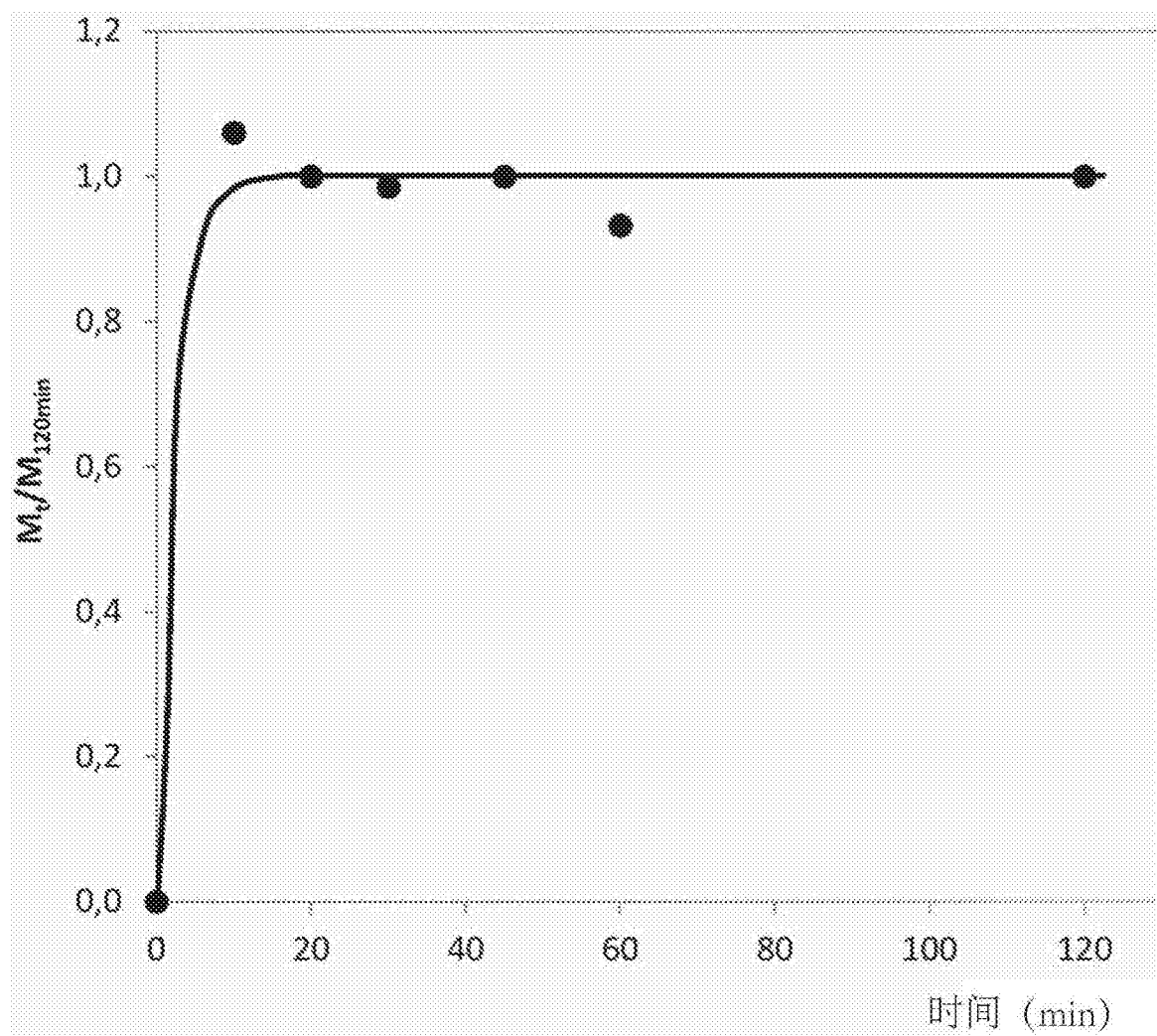


图7