



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104994876 A

(43) 申请公布日 2015. 10. 21

(21) 申请号 201380050150. 7 *A61K 31/4412*(2006. 01)
(22) 申请日 2013. 09. 23 *A61K 31/616*(2006. 01)
(30) 优先权数据 *A61P 35/00*(2006. 01)
12185852. 6 2012. 09. 25 EP *A61P 35/04*(2006. 01)
(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2015. 03. 25
(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2013/069735 2013. 09. 23
(87) PCT国际申请的公布数据
W02014/048881 EN 2014. 04. 03
(71) 申请人 拜耳制药股份公司
地址 德国柏林
申请人 拜耳公司
(72) 发明人 O·韦伯 K·齐格尔鲍尔
(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公
司 72001
代理人 杜艳玲 林森
(51) Int. Cl.
A61K 45/06(2006. 01)

权利要求书1页 说明书9页

(54) 发明名称

用于治疗癌症的瑞戈非尼和乙酰水杨酸的组
合

(57) 摘要

本发明涉及包含瑞戈非尼和乙酰水杨酸、或
其水合物、溶剂化物、代谢物或可药用盐、或其多
晶型物的药物组合物和组合,其用于治疗、预防或
控制人类和其他哺乳动物中的疾病和疾病状态,
包括过度增殖性病症如癌症。

1. 药物组合产品, 包含瑞戈非尼和乙酰水杨酸、或其水合物、溶剂化物、代谢物或可药用盐、或其多晶型物。

2. 权利要求 1 的组合产品, 其为包含在一个剂型中的瑞戈非尼和乙酰水杨酸、或其水合物、溶剂化物、代谢物或可药用盐、或其多晶型物的药物组合物。

3. 权利要求 1 的组合产品, 其为含有彼此分开的组分的组合包装。

4. 权利要求 1 的组合产品, 其中组分以单独剂型同时或顺序给予以用于治疗相同疾病。

5. 权利要求 1 至 4 中任一项的组合产品, 用作治疗过度增殖性病症的药物。

6. 权利要求 5 的组合产品, 其中所述过度增殖性病症选自: 乳腺癌、呼吸道癌、脑癌、生殖器官癌、消化道癌、泌尿道癌、眼癌、肝癌、皮肤癌、头颈癌、甲状腺癌、甲状旁腺癌、及其远端转移。

7. 权利要求 5 至 6 中任一项的组合产品, 其中所述过度增殖性病症选自结直肠癌和胃肠道间质瘤 (GIST)。

8. 权利要求 1 至 7 中任一项的组合产品, 其以如下方式给予: 其中在第一个三周内每日给予瑞戈非尼和乙酰水杨酸, 并且在第四周内每日仅给予瑞戈非尼。

9. 权利要求 1 至 8 中任一项的组合产品, 其含有 10 至 1000mg 的量的瑞戈非尼和 50 至 1000mg 的量的乙酰水杨酸。

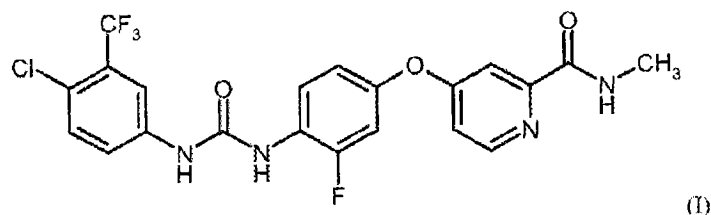
10. 一种治疗需要其的主体中过度增殖性病症的方法, 包括给予有效量的瑞戈非尼和乙酰水杨酸、或其水合物、溶剂化物、代谢物或可药用盐、或其多晶型物。

用于治疗癌症的瑞戈非尼和乙酰水杨酸的组合

[0001] 本发明涉及包含瑞戈非尼 (regorafenib) 和乙酰水杨酸、或其水合物、溶剂化物、代谢物或可药用盐、或其多晶型物的药物组合物和组合,其用于治疗、预防或控制人类和其他哺乳动物中的疾病和疾病状态,包括过度增殖性病症,例如癌症。

[0002] 瑞戈非尼,其为 4{4-[3-(4-氯-3-三氟甲基苯基)-脲基]-3-氟苯氧基}-吡啶-2-甲酸甲酰胺,式 (I) 的化合物

[0003]



[0004] 是一种有效的抗癌和抗血管生成试剂,其具有多种活性,包括对 VEGFR、PDGFR、raf、p38 和 / 或 flt-3 激酶信号传导分子的抑制活性,并且其可以用于治疗多种疾病和疾病状态,如过度增殖性病症,例如癌症、肿瘤、淋巴瘤、肉瘤和白血病,如在 WO 2005/009961 中所述。目前其被开发用于治疗结直肠癌和胃肠道间质瘤。而且,WO 2005/009961 中提及式 (I) 的化合物的盐如其盐酸盐、甲磺酸盐和苯磺酸盐。WO 2008/043446 中提及式 (I) 的化合物的一水合物。WO 2011/128261 中描述了一种用于制备高纯度的瑞戈非尼的改进的方法。

[0005] 乙酰水杨酸是一种熟知的药物,其不仅可用于治疗疼痛或减少发展为心血管事件或疾病的风险,而且还存在用于减少发展为癌症疾病的风险的暗示 (Rothwell PM et al(2012)Short-term effects of daily acetylsalicylic acid on cancer incidence, mortality and non-vascular death:analysis of the time course of risks and benefits in 51 randomized controlled trials.Lancet. 379 :1602-1612)。

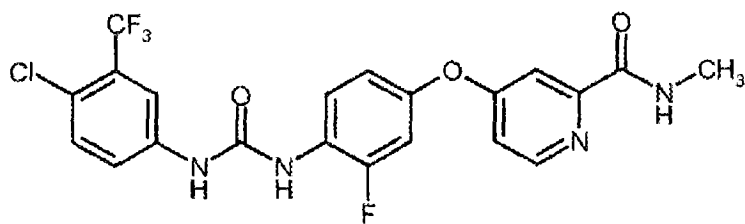
[0006] 而且,乙酰水杨酸可以减少肿瘤转移,导致死亡率降低,特别是在患有结直肠癌的患者中 (Rothwell PM et al(2012)Effect of daily acetylsalicylic acid on risk of cancer metastasis:a study of incident cancers during randomised controlled trials.Lancet. 379 :1591-1601)。

[0007] 本发明的目的是通过给予瑞戈非尼和乙酰水杨酸的组合改善癌症的治疗。

[0008] 令人惊奇地,瑞戈非尼和乙酰水杨酸的组合相对于单一疗法的加合显示显著的功效改善。而且,可以改善副作用(例如,手足综合征、血压升高、疲劳、腹泻和粘膜炎症)的特性。

[0009] 本发明涉及一种组合,包含瑞戈非尼,其为式 (I) 的化合物

[0010]



(I),

[0011] 和乙酰水杨酸、或其水合物、溶剂化物、代谢物或可药用盐、或其多晶型物。

[0012] 术语“式 (I) 的化合物”或“瑞戈非尼”指 4-[4-({[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]氨基}羰基)氨基]-3-氟苯氧基-N-甲基吡啶-2-甲酰胺,如式 (I) 描述的。

[0013] 为了本发明的目的,溶剂化物为其中溶剂分子形成固态的化学计量复合物且包括但不限于例如水、乙醇和甲醇的化合物或其盐的那些形式。

[0014] 水合物为溶剂化物的特定形式,其中溶剂分子为水。本发明的化合物或其盐的水合物为化合物或盐与水的化学计量组合物,例如半水合物、一水合物或二水合物。优选瑞戈非尼的一水合物。

[0015] 为了本发明的目的,盐优选地为根据本发明的化合物的可药用盐。合适的可药用盐是本领域技术人员熟知的,并且包括无机酸和有机酸的盐,所述无机酸和有机酸例如盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、甲磺酸、三氟甲磺酸、苯磺酸、对-甲苯磺酸(甲苯磺酸盐)、1-萘磺酸、2-萘磺酸、乙酸、三氟乙酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、乳酸、草酸、琥珀酸、富马酸、马来酸、苯甲酸、水杨酸、苯乙酸和扁桃酸。另外,可药用盐包括无机碱的盐,例如含有碱阳离子(例如, Li^+ 、 Na^+ 或 K^+)、碱土阳离子(例如, Mg^{+2} 、 Ca^{+2} 或 Ba^{+2})、铵阳离子的盐,以及有机碱的酸盐,包括脂族和芳族取代的铵和季铵阳离子,例如来自三乙胺、N,N-二乙胺、N,N-二环己胺、赖氨酸、吡啶、N,N-二甲基氨基吡啶(DMAP)、1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷(DABCO)、1,5-二氮杂二环[4.3.0]壬-5-烯(DBN)和1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)的质子化或全烷基化(peralkylation)的那些。优选瑞戈非尼的盐酸盐、甲磺酸盐或苯磺酸盐。

[0016] 为了本发明的目的,瑞戈非尼的代谢物包括 4-[4-({[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基}氨基)-3-氟苯氧基]-N-甲基吡啶-2-甲酰胺 1-氧化物、4-[4-({[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基}氨基)-3-氟苯氧基]-N-羟基甲基吡啶-2-甲酰胺、4-[4-({[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基}氨基)-3-氟苯氧基]吡啶-2-甲酰胺和 4-[4-({[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基}氨基)-3-氟苯氧基]吡啶-2-甲酰胺 1-氧化物。

[0017] 作为本发明的化合物,优选瑞戈非尼和瑞戈非尼一水合物。

[0018] 本发明的化合物可以通过使用已知的化学反应和程序制备。

[0019] 治疗方法:

[0020] 本发明还涉及一种使用所述组合及其组合物治疗哺乳动物过度增殖性病症的方法。该方法包括向需要其的哺乳动物(包括人类)给予有效地治疗所述病症的量的所述组合。过度增殖性病症包括,但不限于:实体瘤,例如乳腺癌、呼吸道癌、脑癌、生殖器官癌、消化道癌、泌尿道癌、眼癌、肝癌、皮肤癌、头颈癌、甲状腺癌、甲状旁腺癌、及其远端转移。那些病症还包括淋巴瘤、肉瘤和白血病。

[0021] 乳腺癌的实例包括,但不限于浸润性导管癌、浸润性小叶癌、原位导管癌和原位小

叶癌。

[0022] 呼吸道癌的实例包括,但不限于小细胞和非小细胞肺癌,及支气管腺瘤和胸膜肺母细胞瘤。

[0023] 脑癌的实例包括,但不限于脑干和下丘脑 (hypophthalmic) 胶质瘤、小脑和大脑星形细胞瘤、成神经管细胞瘤、室管膜瘤及神经外胚层瘤和松果体瘤。

[0024] 雄性生殖器官肿瘤包括,但不限于前列腺癌和睾丸癌。雌性生殖器官肿瘤包括,但不限于子宫内膜癌、宫颈癌、卵巢癌、阴道癌和外阴癌,以及子宫肉瘤。

[0025] 消化道肿瘤包括,但不限于肛门癌、结肠癌、结直肠癌、食道癌、胆囊癌、胃癌、胰腺癌、直肠癌、小肠癌和唾液腺癌。

[0026] 优选结直肠癌。

[0027] 还优选胃肠道间质瘤 (GIST)。

[0028] 泌尿道肿瘤包括,但不限于膀胱癌、阴茎癌、肾癌、肾盂癌、输尿管癌和尿道癌。

[0029] 眼癌包括,但不限于眼内黑素瘤和视网膜母细胞瘤。

[0030] 肝癌的实例包括,但不限于肝细胞癌 (具有或不具有羽层状变体 (fibrolamellar variant) 的肝细胞癌)、胆管癌 (肝内胆管癌) 和混合型肝细胞胆管癌。

[0031] 优选肝细胞癌。

[0032] 皮肤癌包括,但不限于鳞状细胞癌、卡波济氏肉瘤、恶性黑素瘤、Merkel 细胞皮肤癌和非黑素瘤皮肤癌。

[0033] 头颈癌包括,但不限于喉 / 下咽部 / 鼻咽部 / 口咽部癌症,及唇和口腔癌。

[0034] 淋巴瘤包括,但不限于 AIDS 相关淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、皮肤 T- 细胞淋巴瘤、霍奇金病、和中枢神经系统的淋巴瘤。

[0035] 肉瘤包括,但不限于软组织肉瘤、骨肉瘤、恶性纤维组织细胞瘤、淋巴肉瘤和横纹肌肉瘤。

[0036] 白血病包括,但不限于急性髓性白血病、急性淋巴母细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、慢性粒细胞白血病和毛细胞白血病。

[0037] 这些病症在人类中已很好地表征,而且也以类似的病因存在于其它哺乳动物中,并且可通过给予本发明的药物组合物治疗。

[0038] 基于已知用于评价治疗过度增殖性病症的化合物的标准实验室技术,通过标准毒性检验和通过标准药理学试验,其用于确定对哺乳动物中上述疾病状态的治疗,并且通过将这些结果与用于治疗这些疾病状态的已知药物的结果进行比较,可以容易地确定用于治疗每种期望适应症的本发明的化合物的有效剂量。在这些疾病状态之一的治疗中所给予的活性成分的量可以根据如下考量而在很大程度上变化:使用的具体化合物和剂量单位、给药方式、疗程、治疗患者的年龄和性别、治疗疾病状态的性质和程度。

[0039] 本发明进一步提供本发明的化合物在制备用于治疗前述病症的药物组合物中的用途。

[0040] 给药

[0041] 本发明的组合可以通过任何有效的途径以任何形式给药,包括例如口服、肠胃外、肠、静脉内、腹膜内、局部 (topical)、透皮 (例如,使用任何标准贴剂)、眼用、鼻、局部 (local)、非口服例如气雾剂、吸入、皮下、肌内、颊、舌下、直肠、阴道、动脉内和鞘内等。它们

可以单独或与任何成分（活性或非活性）组合给予。

[0042] 优选口服给药。

[0043] 可选地，乙酰水杨酸可以静脉内给药。

[0044] 本发明的组合可以以已知的方式转化成常用制剂，其可以是液体或固体制剂，例如不限于普通和肠溶包衣片剂、胶囊剂、丸剂、粉剂、颗粒剂、酞剂、酞剂、酞剂、溶液剂、悬浮剂、糖浆剂、固体和液体气雾剂和乳剂。

[0045] 用于口服给药的固体制剂的实例描述在美国临时申请号 No. 60/605,752 中。

[0046] 通常，使用之前提及的本发明的组合将起如下作用：

[0047] (1) 与单独给予任一种药剂相比，其在减少肿瘤生长或者甚至消除肿瘤中获得了更好的功效，

[0048] (2) 提供给予更少量的所给予的化疗剂，

[0049] (3) 提供化疗性治疗，其在患者中是良好耐受的并且具有的有害药理学并发症比单一药剂化疗和某些其它联合疗法中观察到的少，

[0050] (4) 在哺乳动物，尤其人类中提供治疗更广谱的不同癌症类型，

[0051] (5) 在治疗的患者中提供更高反应速率，

[0052] (6) 与标准化疗治疗相比，在治疗的患者中提供更长存活时间，

[0053] (7) 提供更长的肿瘤进展时间，和 / 或

[0054] (8) 与其中其它癌症药剂组合产生拮抗作用的已知情况相比，得到与单独使用那些药剂至少一样好的功效和耐受性结果。

[0055] 为了本发明的目的，“组合”不仅指剂型，其包含所有组分（所谓的固定组合）及包含彼此分开的组分的组合包装，而且还指同时或顺序给予的组分，只要其用于预防或治疗相同疾病。

[0056] 给予活性成分的量可以根据如下考量在很大程度上变化：使用的具体化合物和剂量单位、给药方式和时间、疗程、治疗患者的年龄、性别和一般状况、治疗疾病状态的性质和程度、药物代谢和排泄的速率、可能的药物组合和药物 - 药物相互作用等。

[0057] 特别感兴趣的本发明的一个方面是包含 4 至 400mg、优选 10 至 200mg、更优选 10 至 100mg 的量的瑞戈非尼的组合。

[0058] 特别感兴趣的本发明的一个进一步的方面是包含 50 至 100mg、优选 60 至 500mg、更优选 70 至 350mg 的量的乙酰水杨酸的组合。乙酰水杨酸的典型剂量为 78mg、81mg、100mg、325mg、500mg 和 1000mg。

[0059] 瑞戈非尼的每日剂量为 10 至 1000mg、优选 40 至 500mg、更优选 80 至 320mg，例如 160mg。

[0060] 乙酰水杨酸的每日剂量为 50 至 1000mg、优选 60 至 500mg、更优选 70 至 350mg。乙酰水杨酸的典型的每日剂量为 78mg、81mg、100mg、325mg、500mg 和 1000mg。

[0061] 根据本发明的药物组合物是每天给予一次或多次、优选地至多三次、更优选地至多两次。优选地经由口服途径给予。对于每次给药，同时服用片剂或胶囊剂的数量不应超过 2。

[0062] 尽管如此，在某些情况下，根据体重、对于活性成分的个体行为、制剂种类和影响给药的时间或间隔，偏离所指定量可能是有利的。例如，在某些情况下低于前述最低量可能

是足够的,而在其它情况下必须超过所指定上限。在给予相对大量的情况下,可将这些量分成一天内几个单独剂量是适当的。

[0063] 给药方案的实例如下:在第一周期,给予每日剂量为 160mg 的瑞戈非尼和 81mg 的乙酰水杨酸 3 周。在第 4 周,仅给予 81mg 的乙酰水杨酸。然后,重复该周期。可选地,乙酰水杨酸的每日剂量可以等于或低于 325mg(例如 100mg),或者其可以超过 325mg(例如 500mg)。

[0064] 所述组合可以包括有效量的式 I 的化合物和乙酰水杨酸,其获得比单独使用任一种化合物更大的治疗效果。

[0065] 所述组合中每种化合物的相对比例也可以基于他们相应的作用机制和疾病生物学选择。每种化合物的相对比例可以在很大程度上变化。

[0066] 当在单一剂型、组合包装、试剂盒中时或当在分离的独立剂型中时,当合适时,也可以控制所述组合的一种或多种药剂的释放,以提供期望的治疗活性。

[0067] 本发明包括药物组合物,其包含或由下列组成 (comprised of):可药用载体和药理学上有效量的本发明的化合物。可药用载体是在符合活性成分的有效活性的浓度下对患者相对无毒和无害以使与载体有关的任何副作用不损害活性成分的有益作用的任何载体。化合物的药理学上有效量是对所治疗的具体疾病状态产生结果或施加影响的量。

[0068] 对于口服给药,可将所述化合物配制为固体或液体制剂,例如固体分散体、胶囊剂、丸剂、片剂、糖锭剂、锭剂、熔体 (melt)、粉剂、溶液剂、悬浮剂或乳剂,可以根据本领域中已知制备药物组合物的方法制备。固体单位剂量形式可以是可为普通硬壳或软壳明胶类型的胶囊剂,含有例如表面活性剂、润滑剂和惰性填充剂例如乳糖、蔗糖、磷酸钙和玉米淀粉。

[0069] 在另一个实施方案中,本发明的化合物可以用常规片剂基质例如乳糖、蔗糖和玉米淀粉与如下组分的组合压片:粘合剂例如阿拉伯胶、玉米淀粉或明胶,给予后预期帮助片剂崩解和溶解的崩解剂例如马铃薯淀粉、藻酸、玉米淀粉和瓜尔胶、黄耆胶、阿拉伯胶,预期改善片剂颗粒流动和防止片剂材料与片剂模具和冲床表面粘附的润滑剂例如滑石、硬脂酸或硬脂酸镁、硬脂酸钙或硬脂酸锌,预期增强片剂的美学品质和使它们更容易被患者接受的染料、着色剂和矫味剂例如薄荷油、冬青油或樱桃香精。用于口服液体剂型的合适的赋形剂包括磷酸二钙和稀释剂例如水和醇,例如乙醇、苯甲醇和聚乙二醇,加入或不加入可药用表面活性剂、助悬剂或乳化剂。各种其它材料可以作为包衣剂存在或以其他方式修饰剂量单位的物理形式。例如,可以用虫胶、糖或二者将片剂、丸剂或胶囊剂包衣。

[0070] 可分散粉末和颗粒适于制备含水悬浮剂。它们提供活性成分和分散剂或湿润剂、助悬剂和一种或多种防腐剂的混合物。合适的分散剂或湿润剂和助悬剂为通过上面已经提及的那些举例说明的。也可存在另外的赋形剂,例如上述那些甜味剂、矫味剂和着色剂。

[0071] 本发明的药物组合物也可以是水包油乳液形式。油相可以是植物油,例如液体石蜡或植物油的混合物。合适的乳化剂可以是 (1) 天然存在的树胶,例如阿拉伯胶和黄耆胶, (2) 天然存在的磷脂,例如大豆和卵磷脂, (3) 由脂肪酸和己糖醇酐衍生的酯或偏酯,例如失水山梨糖醇单油酸酯, (4) 所述偏酯与环氧乙烷的缩合产物,例如聚氧乙烯失水山梨糖醇单油酸酯。乳液也可以含有甜味剂和矫味剂。

[0072] 可以通过将活性成分悬浮于植物油例如落花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油或矿物油例如液体石蜡中配制油性悬浮剂。油性悬浮剂可含有增稠剂,例如蜂蜡、硬石蜡或鲸蜡

醇。悬浮剂也可含有一种或多种防腐剂,例如对羟基苯甲酸乙酯或对羟基苯甲酸正丙酯;一种或多种着色剂;一种或多种矫味剂;和一种或多种甜味剂例如蔗糖或糖精。

[0073] 可以用甜味剂,例如甘油、丙二醇、山梨醇或蔗糖配制糖浆剂和酏剂。这样的制剂也可含有缓和剂和防腐剂,例如尼泊金甲酯和尼泊金丙酯和矫味剂和着色剂。

[0074] 本发明的化合物也可以肠胃外给予,即皮下、静脉内、眼内、滑膜内、肌内或腹膜间,作为在生理上可接受的稀释剂和药物载体中的化合物的可注射剂量给予,药物载体可以是无菌液体或液体的混合物,例如水、盐水、右旋糖水溶液和相关糖溶液,醇例如乙醇、异丙醇或十六醇,二醇例如丙二醇或聚乙二醇,甘油缩酮例如 2,2-二甲基-1,1-二氧戊环-4-甲醇,醚例如聚(乙二醇)400、油、脂肪酸、脂肪酸酯或脂肪酸甘油酯或乙酰化脂肪酸甘油酯,加入或不加入可药用表面活性剂例如皂或洗涤剂,助悬剂例如果胶、卡波姆、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素或羧甲基纤维素,或乳化剂及其它药物助剂。

[0075] 可用于本发明的肠胃外制剂的示例性油为石油、动物、植物或合成来源的那些油,例如花生油、大豆油、芝麻油、棉籽油、玉米油、橄榄油、矿脂和矿物油。合适的脂肪酸包括油酸、硬脂酸、异硬脂酸和肉豆蔻酸。合适的脂肪酸酯为例如油酸乙酯和肉豆蔻酸异丙酯。合适的皂包括脂肪酸的碱金属、铵和三乙醇胺盐,合适的洗涤剂包括阳离子洗涤剂,例如二甲基二烷基卤化铵、烷基卤化吡啶鎓和烷基胺乙酸盐;阴离子洗涤剂,例如磺酸的烷基酯、芳基酯和烯烴酯,硫酸的烷基酯、烯烴酯、醚和甘油单酯,和磺基琥珀酸酯;非离子洗涤剂,例如脂肪胺氧化物、脂肪酸烷醇酰胺,和聚(氧乙烯-氧丙烯)或环氧乙烷或环氧丙烷共聚物;和两性洗涤剂,例如 β -氨基丙酸烷基酯,和 2-烷基咪唑啉季铵盐及其混合物。

[0076] 本发明的肠胃外组合物的溶液通常含有约 0.5 重量%至约 25 重量%的活性成分。也可以有利地使用防腐剂和缓冲剂。为使注射部位刺激最小化或将其消除,这样的组合物可含有具有约 12 至约 17 的亲水-亲油平衡值(HLB)的非离子表面活性剂。这样的制剂中的表面活性剂的量为约 5 重量%至约 15 重量%。表面活性剂可以是具有以上 HLB 的单一组分,或可以是具有需要的 HLB 的两种或多种组分的混合物。

[0077] 用于肠胃外制剂的示例性表面活性剂是聚乙烯失水山梨糖醇脂肪酸酯类表面活性剂,例如失水山梨糖醇单油酸酯,和环氧乙烷与疏水性基质的高分子量加合物,由环氧丙烷和丙二醇缩合形成。

[0078] 药物组合物可以是无菌可注射含水悬浮液形式。可以根据已知方法,使用合适的分散剂或湿润剂和助悬剂例如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基-纤维素、藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、黄蓍胶和阿拉伯胶;分散剂或湿润剂,其可以为天然存在的磷脂例如卵磷脂、环氧乙烷与脂肪酸的缩合产物例如聚氧乙烯硬脂酸酯、环氧乙烷与长链脂肪醇的缩合产物例如十七乙烯氧基鲸蜡醇(heptadeca-ethyleneoxycetanol)、环氧乙烷与由脂肪酸和己糖醇衍生的偏酯的缩合产物例如聚氧乙烯山梨糖醇单油酸酯、或环氧乙烷与由脂肪酸和己糖醇衍生的偏酯的缩合产物例如聚氧乙烯失水山梨糖醇单油酸酯,配制这样的悬浮液。

[0079] 无菌可注射制剂也可以是在无毒肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或悬浮液。可以使用的稀释剂和溶剂是例如水、林格氏液、等渗氯化钠溶液和等渗葡萄糖溶液。另外,可方便地使用无菌非挥发油作为溶剂或悬浮介质。为此目的,可以使用包括合成甘油单酯或甘油二酯的任何非刺激性非挥发油。另外,脂肪酸例如油酸可用于制备注

射剂。

[0080] 本发明的组合物也可以栓剂形式给予以用于药物的直肠给药。这些组合物可以通过将药物与在常温下为固体但在直肠温度下为液体因而在直肠中熔化释放药物的合适的非刺激性赋形剂混合来制备。这样的材料为例如可可脂和聚乙二醇。

[0081] 用于肠胃外给予的控释制剂包括本领域中已知的脂质体、聚合物微球和聚合物凝胶制剂。

[0082] 本发明的药物组合物也可以是固体分散体形式。固体分散体可以为固体溶液、玻璃溶液、玻璃悬浮液、在结晶载体中的无定形沉淀、低共熔或偏晶化合物或复合物形成及其组合。

[0083] 特别感兴趣的本发明的一个方面是包含固体分散体的药用组合物，其中基质包含可药用聚合物，例如聚乙烯吡咯烷酮、乙烯基吡咯烷酮 / 乙酸乙烯酯共聚物、聚亚烷基二醇（即聚乙二醇）、羟烷基纤维素（即，羟丙基纤维素）、羟烷基甲基纤维素（即，羟丙基甲基纤维素）、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、乙基纤维素、聚甲基丙烯酸酯、聚乙烯醇、聚乙酸乙烯酯、乙醇 / 乙酸乙烯酯共聚物、聚乙二醇化甘油酯 (polyglycolized glyceride)、黄原胶、角叉菜胶、壳聚糖、壳多糖、聚葡萄糖、糊精、淀粉和蛋白质。

[0084] 本发明的另一个方面是包含固体分散体的药物组合物，其中基质包含糖和 / 或糖醇和 / 或环糊精，例如蔗糖、乳糖、果糖、麦芽糖、棉子糖、山梨醇、乳糖醇、甘露醇、麦芽糖醇、赤藓糖醇、肌醇、海藻糖、异麦芽酮糖醇、菊糖、麦芽糖糊精、 β -环糊精、羟丙基- β -环糊精或磺基丁基醚环糊精。

[0085] 用于形成固体分散体的基质的其他合适的载体包括，但不限于醇、有机酸、有机碱、氨基酸、磷脂、蜡、盐、脂肪酸酯、聚氧乙烯失水山梨糖醇脂肪酸酯和脲。

[0086] 瑞戈非尼在基质中的固体分散体可以含有某些其它可药用成分，例如表面活性剂、填充剂、崩解剂、重结晶抑制剂、增塑剂、消泡剂、抗氧化剂、防粘剂、pH-调节剂、助流剂和润滑剂。

[0087] 本发明的固体分散体可以根据本领域制备固体分散体的已知方法制备，例如熔融 / 熔化技术、热熔挤出、溶剂蒸发（即，冷冻干燥、喷雾干燥或分层颗粒粉末）、共沉淀、超临界流体技术和静电旋涂方法。

[0088] 根据需要或期望，本发明的组合物也可以含有通常称为载体或稀释剂的其它常规可药用混合成分。可以使用制备这样的合适剂型的组合物的常规程序。

[0089] 根据需要，可以用于配制组合物以用于其预定给药途径的常用药物成分包括：

[0090] 酸化剂（实例包括但不限于乙酸、柠檬酸、富马酸、盐酸、硝酸）；

[0091] 碱化剂（实例包括但不限于氨水溶液、碳酸铵、二乙醇胺、一乙醇胺、氢氧化钾、硼酸钠、碳酸钠、氢氧化钠、三乙醇胺 (triethanolamine)、三乙醇胺 (trolamine)）；

[0092] 吸附剂（实例包括但不限于粉状纤维素和活性炭）；

[0093] 气雾剂抛射剂（实例包括但不限于二氧化碳、 CCl_2F_2 、 $\text{F}_2\text{ClC}-\text{CClF}_2$ 和 CClF_3 ）；

[0094] 空气置换剂（实例包括但不限于氮气和氩气）；

[0095] 抗真菌防腐剂（实例包括但不限于苯甲酸、尼泊金丁酯、尼泊金乙酯、尼泊金甲酯、尼泊金丙酯、苯甲酸钠）；

[0096] 抗菌防腐剂（实例包括但不限于苯扎氯铵、苄索氯铵、苯甲醇、西吡氯铵、氯丁醇、

苯酚、苯乙醇、硝酸苯汞和硫柳汞)；

[0097] 抗氧化剂(实例包括但不限于抗坏血酸、抗坏血酸棕榈酸酯、丁羟茴醚、丁羟甲苯、次磷酸、硫代甘油、没食子酸丙酯、抗坏血酸钠、亚硫酸氢钠、甲酰合次硫酸氢钠、焦亚硫酸钠)；

[0098] 粘合物(实例包括但不限于嵌段聚合物、天然和合成橡胶、聚丙烯酸酯、聚氨酯、硅酮、聚硅氧烷和苯乙烯-丁二烯共聚物)；

[0099] 缓冲剂(实例包括但不限于偏磷酸钾、磷酸二钾、乙酸钠、无水柠檬酸钠和柠檬酸钠二水合物)；

[0100] 载体(实例包括,但不限于阿拉伯胶糖浆、芳香糖浆、芳香酰剂、樱桃糖浆、可可糖浆、柑桔糖浆、糖浆、玉米油、矿物油、花生油、芝麻油、抑菌的氯化钠注射液和抑菌的注射用水)

[0101] 螯合剂(实例包括但不限于依地酸二钠和依地酸)

[0102] 着色剂(实例包括但不限于FD&C Red No. 3、FD&C Red No. 20、FD&C Yellow No. 6、FD&C Blue No. 2、D&C Green No. 5、D&C Orange No. 5、D&C Red No. 8、焦糖和氧化铁红)；

[0103] 澄清剂(实例包括但不限于皂土)；

[0104] 乳化剂(实例包括但不限于阿拉伯胶、聚西托醇(cetomacrogol)、鲸蜡醇、单硬脂酸甘油酯、卵磷脂、失水山梨糖醇单油酸酯、聚氧乙烯 50 单硬脂酸酯)；

[0105] 包囊剂(实例包括但不限于明胶和邻苯二甲酸乙酸纤维素)

[0106] 香料(实例包括但不限于茴芹油、肉桂油、可可、薄荷醇、橙油、薄荷油和香草酰)；

[0107] 保湿剂(实例包括但不限于甘油、丙二醇和山梨醇)；

[0108] 研磨剂(实例包括但不限于矿物油和甘油)；

[0109] 油(实例包括但不限于落花生油、矿物油、橄榄油、花生油、芝麻油和植物油)；

[0110] 软膏基质(实例包括但不限于羊毛脂、亲水性软膏、聚乙二醇软膏、矿脂、亲水性矿脂、白色软膏、黄色软膏和玫瑰水软膏)；

[0111] 渗透促进剂(透皮递送)(实例包括但不限于单羟基或多羟基醇、一价或多价醇、饱和或不饱和脂肪醇、饱和或不饱和脂肪酸酯、饱和或不饱和二羧酸、精油、磷脂酰衍生物、脑磷脂、萜烯、酰胺、酰、酮和脲)

[0112] 增塑剂(实例包括但不限于邻苯二甲酸二乙酯和甘油)；

[0113] 溶剂(实例包括但不限于乙醇、玉米油、棉籽油、甘油、异丙醇、矿物油、油酸、花生油、纯净水、注射用水、无菌注射用水和无菌冲洗用水)；

[0114] 硬化剂(实例包括但不限于鲸蜡醇、十六烷基酯蜡、微晶蜡、石蜡、硬脂醇、白蜡和黄蜡)；

[0115] 栓剂基质(实例包括但不限于可可脂和聚乙二醇(混合物))；

[0116] 表面活性剂(实例包括但不限于苯扎氯铵、壬苯醇酰 10、辛苯昔醇 9、聚山梨酯 80、十二烷基硫酸钠和失水山梨糖醇单棕榈酸酯)；

[0117] 助悬剂(实例包括但不限于琼脂、皂土、卡波姆、羧甲基纤维素钠、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、高岭土、甲基纤维素、黄蓍胶和硅酸镁铝(veegum))；

[0118] 甜味剂(实例包括但不限于阿司帕坦、右旋糖、甘油、甘露醇、丙二醇、糖精钠、山梨醇和蔗糖)；

- [0119] 片剂抗粘附剂（实例包括但不限于硬脂酸镁和滑石）；
- [0120] 片剂粘合剂（实例包括但不限于阿拉伯胶、藻酸、羧甲基纤维素钠、可压缩糖、乙基纤维素、明胶、液体葡萄糖、甲基纤维素、非交联聚乙烯吡咯烷酮和预胶化淀粉）；
- [0121] 片剂和胶囊剂稀释剂（实例包括但不限于磷酸氢钙、高岭土、乳糖、甘露醇、微晶纤维素、粉状纤维素、沉淀碳酸钙、碳酸钠、磷酸钠、山梨醇和淀粉）；
- [0122] 片剂包衣剂（实例包括但不限于液体葡萄糖、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、邻苯二甲酸乙酸纤维素和虫胶）；
- [0123] 直接压片赋形剂（实例包括但不限于磷酸氢钙）；
- [0124] 片剂崩解剂（实例包括但不限于藻酸、羧甲基纤维素钙、微晶纤维素、聚克立林钾、交联聚乙烯吡咯烷酮、藻酸钠、淀粉羟乙酸钠和淀粉）；
- [0125] 片剂助流剂（实例包括但不限于胶体二氧化硅、玉米淀粉和滑石）；
- [0126] 片剂润滑剂（实例包括但不限于硬脂酸钙、硬脂酸镁、矿物油、硬脂酸和硬脂酸锌）；
- [0127] 片剂 / 胶囊剂遮光剂（实例包括但不限于二氧化钛）；
- [0128] 片剂抛光剂（实例包括但不限于巴西棕榈蜡和白蜡）；
- [0129] 增稠剂（实例包括但不限于蜂蜡、鲸蜡醇和石蜡）；
- [0130] 张度剂（实例包括但不限于右旋糖和氯化钠）；
- [0131] 增粘剂（实例包括但不限于藻酸、皂土、卡波姆、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、藻酸钠和黄蓍胶）；和
- [0132] 湿润剂（实例包括但不限于十七烯氧基鲸蜡醇、卵磷脂、山梨醇单油酸酯、聚氧乙烯山梨醇单油酸酯和聚氧乙烯硬脂酸酯）。
- [0133] 据信，本领域技术人员使用前述信息，可在其最完全的程度上利用本发明。