



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103561742 B

(45) 授权公告日 2016.04.27

(21) 申请号 201180069095.7

(22) 申请日 2011.08.10

(30) 优先权数据

1103860.1 2011.03.07 GB

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2013.09.06

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2011/001842 2011.08.10

(87) PCT国际申请的公布数据

W02012/120328 EN 2012.09.13

(73) 专利权人 那特科医药有限公司

地址 印度安得拉邦

(72) 发明人 杜尔加·马赫斯瓦利·帕尔瓦塔埃尼

西达尔塔·耶德鲁里

文卡塔·萨蒂亚纳拉亚纳·阿帕德维

杜拉

卡里·萨亚姆·博胡扬加·拉奥·阿

迪布哈特拉

文凯阿赫·抽达利·纳纳帕那尼

(74) 专利代理机构 北京康信知识产权代理有限

责任公司 11240

代理人 余刚 张英

(51) Int. Cl.

A61K 31/444(2006.01)

A61K 9/107(2006.01)

A61K 9/14(2006.01)

A61K 9/48(2006.01)

A61K 9/08(2006.01)

(56) 对比文件

CN 1261790 A, 2000.08.02, 权利要求 1, 权利要求 14, 说明书第 11-12 页, 说明书第 13 页第 2-3 段.

US 20080274173 A1, 2008.11.06, 第 0264 段.

US 20080306100 A1, 2008.12.11, 第 4 页 0036 段, 第 9 页 0091-0093 段.

US 20080306100 A1, 2008.12.11, 摘要.

R Neslihan Gursoy 等. Self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) for improved oral delivery of lipophilic drugs.

《Biomedicine & Pharmacotherapy》. 2004, 第 58 卷 (第 3 期), 摘要, 第 174 页表 1、第 174 页右栏 2.1.1 油.

审查员 王鑫

权利要求书3页 说明书21页 附图1页

(54) 发明名称

包含作为活性剂的苯氨基嘧啶衍生物的制剂

(57) 摘要

一种口服药物制剂, 包含有效量的包括其药用盐和多晶型物如其形式 I、形式 II 和形式 III 的 NRC-AN-019, 从而改善用于一旦其与胃肠流体接触的自乳化作用的生物利用度。本发明还涉及用于制备含有有效浓度的 NRC-AN-019 的口服溶液的方法, 其作为 BCR-ABL 酪氨酸激酶抑制剂用于更好的抗慢性髓细胞样白血病和抗其它肿瘤如头颈癌、前列腺癌等的疗法。

1. 一种用于口服给药的药物组合物, 包含:
 - (a) 治疗有效量的 (3, 5- 双三氟甲基) -N-[4- 甲基 -3-(4- 吡啶 -3 基 - 嘧啶 -2 基氨基) 苯基] 苯甲酰胺 (NRC-AN-019) 或其药用盐;
 - (b) 亲脂相, 所述亲脂相包含甘油三酯、甘油二酯、单甘油酯、脂肪酸、或它们的混合物;
 - (c) 至少一种药用表面活性剂, 所述药用表面活性剂包含聚氧乙烯乙二醇化植物油; 和
 - (d) 药用水混溶性溶剂,其中
 - 组分 (a) 以相对于所述组合物的总重量 0.1wt% 至 20wt% 的量存在;
 - 组分 (b) 以相对于所述组合物的总重量 10wt% 至 75wt% 的量存在;
 - 组分 (c) 以相对于所述组合物的总重量 4wt% 至 70wt% 的量存在; 以及
 - 组分 (d) 以相对于所述组合物的总重量 5wt% 至 30wt% 的量存在。
2. 根据权利要求 1 所述的药物组合物, 其中
 - 组分 (a) 以相对于所述组合物的总重量 0.25wt% 至 10wt% 的量存在;
 - 组分 (b) 以相对于所述组合物的总重量 12.5wt% 至 65wt% 的量存在;
 - 组分 (c) 以相对于所述组合物的总重量 8wt% 至 60wt% 的量存在; 以及
 - 组分 (d) 以相对于所述组合物的总重量 5.5wt% 至 25wt% 的量存在。
3. 根据权利要求 1 所述的药物组合物, 所述药物组合物包含 NRC-AN-019 的形式 I、形式 II 或形式 III 的多晶型物。
4. 根据权利要求 1 所述的药物组合物, 其中, 所述脂肪酸是长链脂肪酸。
5. 根据权利要求 4 所述的药物组合物, 其中, 所述脂肪酸是 C_{12} 至 C_{22} 脂肪酸。
6. 根据权利要求 5 所述的药物组合物, 其中, 所述脂肪酸是在室温下为液体的单不饱和和 C_{12-20} 脂肪酸。
7. 根据权利要求 6 所述的药物组合物, 其中, 所述脂肪酸是 (Z)-9- 十八烯酸。
8. 根据权利要求 1 所述的药物组合物, 其中, C_{18} 不饱和脂肪酸残基以相对于所述亲脂相的总重量至少 20wt% 的量存在于所述亲脂相中。
9. 根据权利要求 8 所述的药物组合物, 其中, C_{18} 不饱和脂肪酸残基以相对于所述亲脂相的总重量至少 40wt% 的量存在于所述亲脂相中。
10. 根据权利要求 1 所述的药物组合物, 其中, 基于所述亲脂相的总重量, 饱和脂肪酸残基以 50wt% 或更低的量存在于所述亲脂相中。
11. 根据权利要求 1 所述的药物组合物, 其中, 所述至少一种表面活性剂包含一种或多种助表面活性剂。
12. 根据权利要求 1 所述的药物组合物, 其中, 所述至少一种表面活性剂包含聚氧乙烯乙二醇化蓖麻油。
13. 根据权利要求 12 所述的药物组合物, 其中, 所述至少一种表面活性剂包含聚氧 35 蓖麻油。
14. 根据权利要求 11 所述的药物组合物, 其中, 所述助表面活性剂以相对于所述组合物的总重量 2wt% 至 60wt% 的量存在。

15. 根据权利要求 14 所述的药物组合物, 其中, 所述助表面活性剂以相对于所述组合物的总重量 5wt% 至 45wt% 的量存在。

16. 根据权利要求 11 所述的药物组合物, 其中, 所述助表面活性剂包含聚氧甘油酯。

17. 根据权利要求 16 所述的药物组合物, 其中, 所述助表面活性剂包含辛酰己酰聚氧甘油酯。

18. 根据权利要求 1 所述的药物组合物, 其中, 所述水混溶性溶剂充当用于 NRC-AN-019 的载体介质。

19. 根据权利要求 1 所述的药物组合物, 其中, 所述水混溶性溶剂是 α -羟基- ω -羟基聚(氧-1, 2-乙烷二基)衍生物, 所述 α -羟基- ω -羟基聚(氧-1, 2-乙烷二基)衍生物是聚乙二醇 600。

20. 根据权利要求 1 所述的药物组合物, 所述药物组合物还包含抗氧化剂。

21. 根据权利要求 20 所述的药物组合物, 其中, 所述抗氧化剂选自丁基羟基茴香醚、丁基羟基甲苯以及它们的混合物。

22. 根据权利要求 21 所述的药物组合物, 其中, 所述抗氧化剂是丁基羟基茴香醚和丁基羟基甲苯以 6:4 至 9:1 比率的混合物。

23. 根据权利要求 22 所述的药物组合物, 其中, 所述抗氧化剂是丁基羟基茴香醚和丁基羟基甲苯以 7:3 至 8:2 比率的混合物。

24. 根据权利要求 1 所述的药物组合物, 所述药物组合物还包含甜味剂。

25. 根据权利要求 24 所述的药物组合物, 其中, 所述甜味剂为糖精。

26. 根据权利要求 25 所述的药物组合物, 其中, 所述甜味剂为以相对于所述组合物的总重量 0.1wt% 至 10wt% 的量的糖精。

27. 根据权利要求 26 所述的药物组合物, 其中, 所述甜味剂为以相对于所述组合物的总重量 0.25wt% 至 5wt% 的量的糖精。

28. 根据权利要求 1 所述的药物组合物, 所述药物组合物还包含芳香剂。

29. 根据权利要求 28 所述的药物组合物, 其中, 所述芳香剂单独或组合地选自油基香料。

30. 根据权利要求 29 所述的药物组合物, 其中所述芳香剂以相对于所述组合物的总重量 0.1wt% 至 10wt% 的量存在。

31. 根据权利要求 30 所述的药物组合物, 其中所述芳香剂以相对于所述组合物的总重量 0.25wt% 至 1wt% 的量存在。

32. 根据权利要求 1 所述的药物组合物, 所述药物组合物以溶液、软凝胶或硬壳胶囊制剂的形式。

33. 根据权利要求 1 中所限定的药物组合物, 用于通过疗法来治疗人体或动物体的方法中。

34. 根据权利要求 1 中所限定的药物组合物在制备用于治疗癌症的药物中的应用。

35. 一种用于生产根据权利要求 1 中所限定的药物组合物的方法, 所述方法包括:

- 将 NRC-AN-019 与水混溶性溶剂混合,
- 加入亲脂相,
- 加入表面活性剂和可选的助表面活性剂, 以及

-
- 在施加热的情况下进行搅拌。

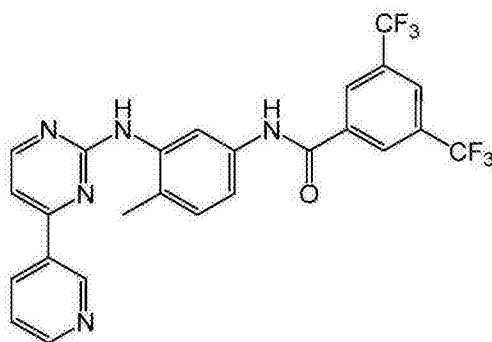
包含作为活性剂的苯基氨基嘧啶衍生物的制剂

技术领域

[0001] 本发明涉及一种含有用于口服给药的指定为开发代码为 NRC-AN-019 (包括其药用盐和多晶型物如其形式 I、形式 II 和形式 III) 的苯基氨基嘧啶 (苯胺嘧啶, 苯胺基嘧啶, 苯氨基嘧啶, 苯氨嘧啶) 衍生物的用于自乳化作用的口服溶液的制剂 (剂型)。

[0002] NRC-AN-019 化学上称为 (3, 5-双-三氟甲基)-N-[4-甲基-3-(4-吡啶-3-基-嘧啶-2-基氨基)-苯基-1]-苯甲酰胺, 其是一种苯基氨基嘧啶衍生物并且已经确定为 BCR-ABL 酪氨酸激酶抑制剂用于治疗慢性髓细胞样白血病。NRC-AN-019 也被发现是一种抗其它肿瘤如头颈癌、前列腺癌等的有效化合物。其结构式为:

[0003]



[0004] NRC-AN-019 是浅黄色至浅棕色晶体至无定形粉末。其分子式为 $C_{25}H_{17}F_6N_5O$, 其相对分子质量为 517.44。NRC-AN-019 实际上不溶于水, 极微溶于 pH 1.2 的水性缓冲液, 并且不溶于中性 / 碱性水性缓冲液。这种药物物质溶于二甲基甲酰胺和二甲基亚砷。

[0005] 本发明涉及一种口服剂型, 含有治疗有效量的 NRC-AN-019, 包括其药用盐和多晶型物如其形式 I、形式 II 和形式 III。本发明特别是涉及在适合于口服给药的溶液中含有 NRC-AN-019 的自乳化药物递送制剂。本发明的制剂可用于治疗慢性髓细胞样白血病和一些其它肿瘤如头颈癌、前列腺癌等的抗肿瘤剂。本发明也涉及用于制备所述制剂的方法。

背景技术

[0006] NRC-AN-019 是蛋白酪氨酸激酶抑制剂; 它抑制了 BCR-ABL 酪氨酸激酶的异常功能, 其由费城染色体异常产生并且在慢性髓细胞样白血病 (CML) 中发现。NRC-AN-019 在 BCR-ABL 细胞系中和在由 CML 所产生的白血病细胞中抑制细胞增殖并诱导细胞凋亡 (编程性细胞死亡)。它也有效地抗其它肿瘤如头颈癌、前列腺癌等。

[0007] 由于由转化病毒和其正常细胞同系物编码的酪氨酸特异性蛋白激酶的最初发现, 人们对了解它们在癌中的作用和探索它们作为治疗靶标的潜力已经存在很大的兴趣。BCR-ABL 酪氨酸激酶抑制剂开创了分子靶向疗法的时代并在癌症药物的发现中标志着一个伟大的里程碑。

[0008] 口服药物给药是用于治疗疾病的最普遍接受的给药途径。亲脂性药物当作为常规片剂或胶囊给药时表现出较差的溶解度和释放速度, 因此表现出较低的生物利用度。因此, 在解决溶解性差的药物的低生物利用度的问题中, 提高口服给药的药物的吸收是关键点。

考虑到药物的生物利用度和在患者剂量反应中的可变性, NRC-AN-019 相对于溶解度和其制剂开发提出了特殊的困难。本申请的发明人惊人地发现, 脂质类制剂技术提供了一种根据生物利用度和药理反应来递送 NRC-AN-019 的治疗有效平台。

[0009] 新型苯基氨基嘧啶衍生物在对应于 PCT 申请号 PCT/IN05/000243 的美国专利申请号 20070232633 中作为用于慢性髓细胞样白血病疗法的 BCR-ABL 激酶的抑制剂而公开。可用于制备新型苯基氨基嘧啶衍生物的新型中间体也已经公开在上述专利申请中。

[0010] 以上美国专利申请特别地描述了通式 I 的新型苯基氨基嘧啶衍生物, 其可以被用于采用适合于局部、经肠例如口服或直肠给药, 或非肠道给药并可以是无机或有机的、固体或液体的药用载体的慢性髓细胞样白血病 (CML) 的治疗。除了活性成分之外, 上述发明的药物组合物可以包含一种或多种赋形剂或佐剂。

[0011] 所述 PCT 申请号 PCT/IN05/000243 的实施例 14 公开了胶囊制剂, 包含活性化合物, 其是通过实施例 -1 和实施例 -3 中描述的方法来制备: (3- 三氟甲基)-N-[4- 甲基-3-(4- 吡啶-3-基-嘧啶-2-基-氨基)-苯基]-苯甲酰胺和 (3, 5- 双三氟甲基)-N-[4- 甲基-3-(4- 吡啶-3-基-嘧啶-2-基氨基)-苯基-1]-苯甲酰胺, 包括乳糖、聚乙烯吡咯烷酮、交联聚维酮和硬脂酸镁作为赋形剂。

[0012] 一种 (3, 5- 双三氟甲基)-N-[4- 甲基-3-(4- 吡啶-3-基-嘧啶-2-基氨基)-苯基]-苯甲酰胺的具体形式已经公开在对应于 PCT 申请号 PCT/IN05/000243 的美国专利申请号 20080306100 中并且该化合物已经被指定为 AN-019。其还公开了用于制备其的方法和含有这种适用于其用作人体抗肿瘤剂的晶体形式的药物组合物。

[0013] 对应于 PCT 申请号 PCT/IB09/005421 的美国专利申请号 20090227611 强调了不同多晶型物形式 I、形式 II 和形式 III 的公开内容。据公开, 尽管所有上述形式表现出作为抗肿瘤活性的有价值的药理性质, 但形式 III 据发现具有良好的热力学稳定性。如本文中所用的, 所指的形式 I、形式 II 和形式 III 的多晶型物是在 PCT/IB09/005421 中描述的相应多晶型物, 其公开内容结合于本文中作为参考。

[0014] 非常众所周知的是, 苯基氨基嘧啶衍生物被发现是非常可用于治疗 BCR-ABL 阳性癌症和肿瘤疾病, 如白血病 [尤其是慢性髓细胞样白血病 (CML) 和急性淋巴细胞白血病, 其中尤其是发现了细胞凋亡的作用机制]。因此, 给予兴趣和关注用于开发更新的分子, 接着是制剂用于有效疗法。

[0015] 作为 (3, 5- 双- 三氟甲基)-N-[4- 甲基-3-(4- 吡啶-3-基-嘧啶-2-基氨基)-苯基-1]-苯甲酰胺, 其是被指定为 NRC-AN-019 的新型苯基氨基嘧啶衍生物, 已经在现有技术中提及并且其已经确定为 BCR-ABL 酪氨酸激酶抑制剂用于治疗慢性髓细胞样白血病, 需要开发用于温血动物如人类的用于口服给药的合适剂量形式。

[0016] NRC-AN-019 作为本发明的制剂中的活性药物成分的用途并未描述在任何的现有技术中。

[0017] 在对应于 PCT 申请号 PCT/IN05/000243 的美国专利申请号 20070232633 的实施方式中公开的胶囊制剂被发现具有非常差的吸收特性; 因此需要开发出更好的剂型, 其能够在血液中提供良好的生物利用度和最佳的治疗水平从而引发药物作用。

[0018] 这种新型苯基氨基嘧啶衍生物的开发已经由我们的科学家预期从而开发用于更好的患者依从性的口服剂型。

[0019] 基于上述原因,需要开发一种口服制剂,以用于增加这种新型苯基氨基嘧啶衍生物的生物利用度。

[0020] 在一个方面中,本发明具体提供了制剂,其含有作为有效成分的 NRC-AN-019,其组合合物是溶液的形式。本文中实施的本发明的制剂提供了一种能够一旦与胃液接触就自发形成乳液的系统。

[0021] 对于证明更好的疗效、便于口服给药和经济地用于大规模生产的制剂及其方法的工作存在需要。

[0022] 本发明的目的

[0023] 因此,本发明的主要目的是设计和开发 NRC-AN-019 的可口服给药的药物组合物,包括其药用盐和多晶型物如其形式 I、形式 II 和形式 III,其是 BCR-ABL 酪氨酸激酶抑制剂,因此能够有效用于抗慢性髓细胞样白血病 (CML) 和一些其它肿瘤如头颈癌、前列腺癌等。

[0024] 本发明的另一个目的是提供以口服溶液形式的可口服给药的药物组合物,因为 NRC-AN-019 就其口服给药,关于其溶解度、生物利用度和患者剂量反应中的可变性呈现了特殊困难。

[0025] 因此,本发明的另外的目的是提供以脂质基制剂形式的口服溶液的药物组合物并实现用于抗上述疾病的疗法的更好的治疗水平。

[0026] 更具体而言,本发明的目的是开发一种用于制备包含 NRC-AN-019、脂质相、一种或多种表面活性剂和水混溶性溶剂的口服溶液的方法。

[0027] 本发明的还一个目的是提供一种方法,用于提高亲脂性药物在接受疗法的患者中的生物利用度,包括向所述患者口服给予本发明的药物组合物。

[0028] 本发明的还一个目的是一旦口服给药在与胃液接触之后所述制剂自乳化,接着提高药物成分的生物利用度。

[0029] 本发明的还一个目的是使所述亲脂相、一种或多种表面活性剂和溶剂相进入紧密掺混物中并加入所述活性剂从而形成溶液。

[0030] 本发明的还一个目的是将本发明的制剂可选地填充到胶囊中或将其吸附在任何吸附材料的表面上,然后配制成作为片剂或胶囊的离散剂型。

发明内容

[0031] 因此,本发明提供了一种含有包括其药用盐和其多晶型物如其形式 I、形式 II 和形式 III 的 NRC-AN-019 的药物口服制剂和其制备方法以增强生物利用度从而实现抗慢性髓细胞样白血病和其它肿瘤如头颈癌、前列腺癌等的有效疗法。

[0032] 本发明还提供了一种治疗癌症的方法,该方法包括向需要其的患者给予本发明的药物组合物。

[0033] 本发明还提供了一种适用于治疗人体或动物体的药物组合物。

[0034] 本发明还提供了本发明的制剂在制备用于治疗癌症的药物中的应用。

具体实施方式

[0035] 本发明提供了一种自乳化系统形式的药物组合物,其能够在口服给药之后在与胃

液接触时形成原位乳液,包含作为可用于治疗 CML 和其它肿瘤如头颈癌、前列腺癌等的活性成分的 NRC-AN-019。

[0036] 本发明提供了一种用于口服给药的药物组合物,包含:

[0037] (a)治疗有效量的 (3, 5- 双三氟甲基)-N-[4- 甲基-3-(4- 吡啶-3 基- 嘧啶-2 基氨基) 苯基] 苯甲酰胺 (NRC-AN-019) 或其药用盐;

[0038] (b) 亲脂相;

[0039] (c) 至少一种药用表面活性剂;和

[0040] (d) 药用水混溶性溶剂。

[0041] 本发明适用于 NRC-AN-019 的制剂开发,NRC-AN-019 化学上被称为 (3, 5- 双- 三氟甲基)-N-[4- 甲基-3-(4- 吡啶-3- 基- 嘧啶-2- 基氨基)- 苯基-1]- 苯甲酰胺,其具有治疗效用,例如,作为用于治疗慢性髓细胞样白血病、头颈癌和前列腺癌的酪氨酸激酶抑制剂并发现表现出有用的抗肿瘤活性。NRC-AN-019 靶向 BCR-ABL (蛋白酪氨酸激酶),其是用于治疗慢性髓细胞样白血病的重要靶标。BCR-ABL 激酶的特异性抑制剂例如化合物是有吸引力的治疗药物,因为这些激酶会调节许多细胞过程,包括生长和存活,并且在各种肿瘤的恶性转化中涉及这些酶的下调活性。这种化合物的开发代表着一个开始呈现良好的临床前景的不朽的研究努力。

[0042] NRC-AN-019 是高度疏水性的,因此采用其它口服剂型如胶囊、片剂所达到的生物利用度水平较低并在治疗水平上表现出很大的差异。为了获得有效的抗恶性肿瘤疗法,这种活性化合物的血清水平必须保持在规定的范围之内并确保最佳的治疗窗口。

[0043] 导致低生物利用度问题的首要困难是 NRC-AN-019,例如,在水性介质中的固有溶解性和因此提供剂型,其能够包含足够有效浓度的药物从而允许方便使用并在生物利用度方面仍符合需要的标准,例如,能够从胃或肠腔中有效吸收并获得一致和适当有效的血清水平。

[0044] 脂质基制剂藉此增强生物利用度的主要机制是通过药物的增溶,并包括减少 p- 糖蛋白介导的流出,通过增强的淋巴传输的肝脏首过代谢的缓解,胃肠道转运时间的延长,或对胃肠道中降解的保护。这有助于快速且较少可变的吸收。

[0045] 通常,在本发明的制剂中, NRC-AN-019,包括其药用盐和多晶型物如其形式 I、形式 II 和形式 III,基于组合物的总重量以约 0.05wt%~约 50wt%,优选约 0.1wt%~约 20wt%,更优选约 0.25wt%~约 10wt%的量使用。

[0046] 本发明组合物中的所述亲脂相通常包含药用亲脂性介质,如甘油三酯,甘油二酯,甘油单酯,脂肪酸或脂肪酸的衍生物,或其混合物。通常,脂肪酸具有连接至直链或支链的、饱和或不饱和的 $C_1 \sim C_{21}$ 脂族部分的羧基部分。长链脂肪酸,包括其中所述脂族部分包含 11~21 个碳原子的 $C_{12} \sim C_{22}$ 脂肪酸;中链脂肪酸,包括其中所述脂族部分包含 5~10 个碳原子的 $C_6 \sim C_{11}$ 脂肪酸;和短链脂肪酸,包括其中所述脂族部分含有 1~4 个碳原子的 $C_2 \sim C_5$ 脂肪酸,都是合适的,而长链和中链脂肪酸或其甘油三酯是特别优选的。

[0047] 在所述亲脂相中能够以游离酸形式或作为甘油三酯,甘油二酯或甘油单酯的酯存在的脂肪酸实例包括乙酸,丙酸,丁酸,戊酸,己酸,庚酸,辛酸,壬酸,癸酸,十一烷酸,十二烷酸,十三烷酸,肉豆蔻酸,十五烷酸,棕榈酸,十七烷酸,硬脂酸,十九烷酸,花生酸,二十一烷酸,山嵛酸, α - 亚麻酸,十八碳四烯酸,二十碳五烯酸,二十二碳六烯酸,亚油酸, γ - 亚

麻酸,二高- γ -亚麻酸,花生四烯酸,油酸,反油酸,二十碳烯酸,芥酸,神经酸和蓖麻油酸。

[0048] 更典型地,所述亲脂相包含甘油单-、二-和三酯的混合物,其甘油单-、二-和三酯含有连接至所述甘油酯部分上的至少一个醇基的 C_{12} - C_{20} 脂肪酸残基。优选地,所述 C_{12} ~ C_{20} 脂肪酸残基连接到所述甘油酯部分中的每个醇基团。优选地,所述 C_{12} ~ C_{22} 脂肪酸残基是 C_{16-18} 脂肪酸残基。所述混合的甘油单-、二-和三酯可以携带饱和及不饱和的脂肪酸残基。

[0049] 在优选的实施方式中,本发明制剂中的所述亲脂相包含不饱和脂肪酸残基,通常是 C_{18} 不饱和脂肪酸残基如蓖麻油酸,亚油酸,亚麻酸和油酸。通常,基于所述亲脂相的总重量,所述不饱和脂肪酸残基以至少 20wt%,更优选至少 40wt% 或更多的量存在。优选地,基于所述亲脂相的总重量,饱和脂肪酸残基,如硬脂酸,肉豆蔻酸和棕榈酸残基以 50wt% 或更低的量存在。

[0050] 本发明的药物组合物中的所述亲脂相可通过各种动物和植物脂肪和油的水解,例如,橄榄油随后分离液体酸而获得。以这种方式可获得的优选液体酸是(Z)-9-十八烯酸,也称为油酸。油酸是在各种动物和植物源中发现的单不饱和 ω -9 脂肪酸(是指碳-碳双键仅出现在从脂族部分的自由端起的第九个碳原子处)。油酸能够通过 0.889-0.895 的比重、196-204 的酸值、85-95 的碘值、0.895g/cm³ 的密度和 4℃ 的熔点进行表征。

[0051] 通常,基于所述组合物的总重量,本发明的药物组合物的所述亲脂相以约 5wt%~约 85wt%,优选约 10wt%~约 75wt% 并且更优选约 12.5wt%~约 65wt% 的量存在。

[0052] 在优选的实施方式中,本发明制剂的所述亲脂相包含醇与 C_{8-10} 脂肪酸的酯,如中链脂肪酸,例如,辛酸和癸酸及其混合物的单-、二-和单/二-甘油酯,中性油如中性植物油,尤其是分馏的椰子油,其在商业上以商品名 Miglyol 已知,可以以 Miglyol 1810 和 Miglyol 1812 (包含辛酸-癸酸甘油三酯的分馏椰子油)和 Miglyol 1818 (辛酸-癸酸-亚油酸甘油三酯)获得, Captex 355 (辛酸-癸酸甘油三酯)等。其它作为商标名 Myritol 的已知和商购可获得的合适的辛酸-癸酸甘油三酯包括商品 Myritol 1318。这类另外的合适的产品为 Captex 300 (辛酸/癸酸的甘油三酯)和 Captex 800 (二乙基己酸丙二醇酯), Neobee M5 (辛酸/癸酸甘油三酯)等。

[0053] 在进一步优选的实施方式中,本发明制剂的所述亲脂相包含药用油,优选具有不饱和组分如植物油或鱼油。所述亲脂相还可以包含合适的酯交换的乙氧基化植物油,如通过使各种天然植物油(例如,玉米油,核油,杏仁油,花生油,橄榄油,大豆油,葵花籽油,玉米胚芽油,红花油和棕榈油,或其混合物)与分子量为 200-800 的聚乙二醇在适当的催化剂存在下反应而获得的那些。酯交换的乙氧基化植物油是已知的,并且可以以商品名 Labrafil (例如, Labrafil M2125CS, Labrafil M1944CS, Labrafil M2130CS) 等商购获得。

[0054] 本发明的制剂还包含一种或多种药用表面活性剂。表面活性剂促进乳化所需的亲水亲脂平衡(HLB)值。所述表面活性剂组分可以包含亲水或亲脂性表面活性剂或其混合物。如本文所用的,亲水性表面活性剂具有大于 10 的 HLB 值而亲脂性表面活性剂具有小于 10 的 HLB 值。特别优选的是非离子的亲水性和非离子的亲脂性表面活性剂。

[0055] 通常,所述亲水性表面活性剂是具有相对高 HLB 值,通常为 11~15,更典型地为 12~14 的表面活性剂,包括但不限于天然或氢化植物油和乙二醇的反应产物,该反应产物是聚氧乙烯乙二醇化(聚氧乙烯乙醇酸化)天然或氢化植物油,例如聚氧乙烯乙二醇化

天然或氢化蓖麻油。这种产物也可以通过天然或氢化蓖麻油与环氧乙烷,例如按照摩尔比 1:5 ~ 约 1:200 进行反应接着进行一个可选的纯化过程而获得。产品 Cremophor EL 是特别优选的并能够通过 1mol 的蓖麻油与 35-40mol 的环氧乙烷反应而制备并且在化学上被称为聚氧-35-蓖麻油。

[0056] Cremophor EL 具有 65-70 的皂化值,酸值 ≤ 2.0 ,碘值 25-35,HLB 值 12-14,羟基值 65-78,水含量(%) 2.8 (费舍尔值)和熔点 19-20°C。

[0057] 适用于本发明中的其它亲水性表面活性剂包括这样的表面活性剂,如以商品名 Nikkol HCO-60 可获得的,其是氢化蓖麻油与环氧乙烷的反应产物。

[0058] 所述亲水性表面活性剂的另外的实例包括聚氧乙烯化的山梨聚糖脂肪酸酯,例如,山梨聚糖的单-和三-月桂基、棕榈基、硬脂基或油基酯的聚氧乙烯衍生物,如已知并以吐温(Tween)商品名可商购获得的那些,包括产品:吐温 20[聚氧乙烯(20)山梨聚糖单月桂酸酯,吐温 21[聚氧乙烯(4)山梨聚糖单月桂酸酯],吐温 40[聚氧乙烯(20)山梨聚糖单棕榈酸酯],吐温 60[聚氧乙烯(20)山梨聚糖单硬脂酸酯],吐温 61[聚氧乙烯(4)山梨聚糖单硬脂酸酯],吐温 65[聚氧乙烯(20)山梨聚糖三硬脂酸酯],吐温 80[聚氧乙烯(20)山梨聚糖单油酸酯],吐温 81[聚氧乙烯(5)山梨聚糖单油酸酯],吐温 85[聚氧乙烯(20)山梨聚糖三油酸酯],吐温 120[聚氧乙烯(20)山梨聚糖单异硬脂酸酯]。优选地,在本发明的组合物中所用的所述聚氧乙烯山梨聚糖脂肪酸酯是吐温 80[聚氧乙烯(20)山梨聚糖单油酸酯],其具有的羟基值为 65-80,酸值为 2%以及皂化值为 45-55。

[0059] 其它能够使用的亲水性表面活性剂是聚氧乙烯脂肪酸酯,聚氧甘油酯,聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物,琥珀酸二辛酯,二辛基硫化琥珀酸钠或月桂基硫酸钠,磷脂(特别是卵磷脂),丙二醇单-和二脂肪酸酯,胆汁盐等。

[0060] 所用的亲水性表面活性剂的量通常在基于所述组合物的总重量约 5wt% ~ 约 60wt%,优选约 10wt% ~ 约 50wt% 的范围内。

[0061] 通常,在本发明的另一实施方式中,所述亲脂性表面活性剂是具有相对较低 HLB 值,通常 5 ~ 7,更通常为 4 ~ 8 的表面活性剂,例如,但不限于例如以商品名 Span 的已知和可商购获得的山梨聚糖脂肪酸酯,例如,包括山梨聚糖-单月桂基、-单棕榈基、-单硬脂基、-三硬脂基、-单油基和三油基酯。

[0062] 本发明中可以使用的亲脂性表面活性剂的其它实例包括天然植物油甘油三酯和聚亚烷基多元醇,单-、二-和单/二甘油酯的酯交换产物(特别是辛酸或癸酸与甘油的酯化产物),山梨聚糖脂肪酸酯,季戊四醇脂肪酸酯和聚亚烷基二醇醚,甘油单酯,三乙酸甘油酯或三醋精,甾醇,及其衍生物等。

[0063] 所用的亲脂性表面活性剂的量通常在组合物总重量的约 5wt% ~ 约 60wt%,优选约 10wt% ~ 约 50wt% 的范围内。

[0064] 通常,所述至少一种药用表面活性剂是至少一种所述亲脂性表面活性剂。在另一实施方式中,所述至少一种药用表面活性剂是至少一种亲水性表面活性剂。在另一实施方式中,所述至少一种药用表面活性剂是至少一种选自亲水性和亲脂性表面活性剂的表面活性剂。在另一实施方式中,所述至少一种药用表面活性剂是至少一种来自亲水性或亲脂性表面活性剂的表面活性剂。

[0065] 在一个实施方式中,本发明的制剂包含来自上述表面活性剂中的至少一种。

[0066] 通常,本发明的药物组合物包含如以上定义的亲脂性或亲水性表面活性剂,作为主要表面活性剂以及一种或多种助表面活性剂。当存在助表面活性剂时,其可以选自上述表面活性剂类型中所示的任何表面活性剂类型。所述助表面活性剂相对所述主要表面活性剂的效率添加了增效作用。

[0067] 优选地,所述助表面活性剂是聚氧甘油酯,其可通过(i)使用聚乙二醇部分醇解植物油,(ii)通过甘油和聚乙二醇与不饱和脂肪酸的酯化反应,和(iii)通过将甘油酯和环氧乙烷与植物油的脂肪酸的缩合物混合获得。通常,用作助表面活性剂的聚氧甘油酯包括甘油单酯、二酯和三酯的混合物,以及优选具有 200 到 400 之间的平均分子量的聚乙二醇(PEG)的单酯和二酯。这种聚氧甘油酯可作为中链甘油三酯与聚乙二醇、羊脂酸(辛酸)和羊蜡酸(癸酸)的部分醇解的产物或可通过将甘油酯和环氧乙烷与辛酸和癸酸的缩合物混合而获得。

[0068] 适用于本发明中的优选的聚氧甘油酯助表面活性剂是辛酰己酰聚氧甘油酯,如以商品名 Labrasol 市售的那些,其具有的酸值为 ≤ 2.0 ,碘值为 ≤ 2.0 ,皂化值为 85-105 和羟值为 170-205。

[0069] 可选地,其它能够使用的助表面活性剂是以商品名 Gelucire44/14 可商购获得的月桂酰聚氧甘油酯,以商品名 Labrafil M2125CS 商购可获得的亚油酰基聚氧甘油酯,以商品名 Labrafil M1944CS 商购可获得的油酰聚氧甘油酯,以商品名 Gelucire50/13 商购可获得的硬脂酰聚氧甘油酯。

[0070] 当存在助表面活性剂时,其通常以在所述组合物的总重量的约 2wt% ~ 约 60wt%,并且优选约 5wt% ~ 约 45wt% 的范围内使用。

[0071] 在一个特别优选的实施方式中,所述主要表面活性剂是聚氧 35 蓖麻油并且所述一种或多种助表面活性剂是辛酰己酰聚氧 8 甘油酯。

[0072] 在另一个特别优选的实施方式中,所述主要表面活性剂是聚氧 35 蓖麻油并且所述一种或多种助表面活性剂是辛酰己酰聚氧 8 甘油酯和聚山梨醇酯 80。

[0073] 在另一个特别优选的实施方式中,所述主要表面活性剂是聚氧 35 蓖麻油并且所述一种或多种助表面活性剂是甘油单辛酰癸酸酯。

[0074] 在另一个特别优选的实施方式中,所述主要表面活性剂是聚氧 35 蓖麻油并且所述一种或多种助表面活性剂是油酸乙酯。

[0075] 所用的表面活性剂相的总量通常在所述组合物的总重量的约 4wt% ~ 约 70wt% 并且优选约 8wt% ~ 约 60wt% 的范围内。

[0076] 本发明的制剂进一步含有药用水混溶性溶剂。本发明中所用的所述水互溶性溶剂用作于 NRC-AN-019 的载体介质,协助溶解高浓度的药物以及促进水进入制剂中。根据本发明,尤其优选的溶剂包括的药用水混溶性溶剂是 α -氢- ω -羟基聚(氧-1,2-乙烷二基)衍生物,其具有的平均分子量为 570 ~ 613,闪点为 250°C,密度为 1.080g/cm³,羟基值为 178 ~ 197 并且粘度为 9.9 ~ 11.3mm²/s (在 98.9°C $\pm$ 0.3°C 下)。特别优选的是具有 600 的平均分子量的聚乙二醇,商业上称为 POGOL600。其它实例包括具有 134.2 的平均分子量、0.988g/cm³ 的密度、300 ~ 400 的羟值以及 197-205°C 的沸点的二甘醇单乙基醚。

[0077] 如上述定义的组分的使用特别是被发现能够提供其中所述水混溶性溶剂尤其适合作为 NRC-AN-019 载体介质的组合物。

[0078] 根据含有如提及作为水混溶性溶剂的组分的制剂的组合物当然可以另外或可替换地包含一种或多种其它成分作为溶剂相。

[0079] 合适的水混溶性溶剂的另外的实例包括聚氧乙烯, 碳酸亚丙酯, 四氢糠醇, 聚乙二醇醚, 丙三醇, 丙二醇, 聚乙二醇和低级链烷醇, 尤其是 C_1 - C_8 链烷醇如乙醇和苄醇。虽然使用链烷醇, 例如乙醇和 / 或苄醇作为溶剂相组分已出于各种原因由本发明的发明人所预期, 但这通常是较少优选的。

[0080] 所述药用水混溶性溶剂当然可以包括两种或更多种不同溶剂的混合物。然而, NRC-AN-019 将通常在这种混合物中存在的任何溶剂中都具有足够的溶解度使得所述载体体系的效力没有被实质性损害。

[0081] 基于所述组合物的总重量, 存在的水混溶性溶剂的量通常为约 2wt% ~ 约 60wt%, 优选约 5wt% ~ 约 30wt%, 并且更优选约 5.5wt% ~ 约 25wt%。

[0082] 本发明的制剂可以可选地包含一种或多种合适浓度范围内的抗氧化剂从而防止所述组合物中所用的脂相的氧化酸败。合适的抗氧化剂包括 α -生育酚, 抗坏血酸棕榈酸酯, 丁基化羟基茴香醚(BHA), 丁基化羟基甲苯(BHT), 没食子酸烷基酯如没食子酸丙酯、没食子酸月桂酯或没食子酸辛酯, 胡萝卜素, 鼠尾草酸等。

[0083] 优选地, 所述抗氧化剂是自由基清除抗氧化剂。更优选地, 所述抗氧化剂选自丁基化羟基甲苯、丁基化羟基茴香醚及其混合物。一种或多种抗氧化剂, 如果需要, 以相对于所述药物组合物的稳定性方面的一定比率存在于本发明的组合物中。

[0084] 丁基羟基茴香醚和丁基羟基甲苯可以单独或组合被用作抗氧化剂。当组合使用时, 它们优选以 6:4 ~ 9:1 的比率, 更优选 7:3 ~ 8:2 的比率使用。

[0085] 基于所述组合物的总重量, 丁基羟基茴香醚抗氧化剂通常以约 0.01wt% ~ 约 5wt%, 优选约 0.02wt% ~ 约 3wt% 而更优选约 0.05wt% ~ 约 2wt% 的范围使用。基于所述组合物的总重量, 所用的丁基羟基甲苯的量通常处于约 0.001wt% ~ 约 4wt%, 优选约 0.002wt% ~ 约 3wt% 而更优选约 0.01wt% ~ 约 0.5wt% 的范围内。

[0086] 本发明的组合物可选地包含一种或多种营养学可接受的油溶性甜味剂。所述甜味剂可以用于为改善剂型的患者可接受性。通常, 所述甜味剂选自甘露糖醇, 糖精钠, 丙二醇, 安赛蜜(乙酰磺胺酸钾, acesulfame K), 蔗糖素, 纽甜(neotame), 阿斯巴甜和糖精。所述甜味剂也可以增强香味系统。

[0087] 基于所述组合物的总重量, 所用的甜味剂的量通常在约 0.1wt% ~ 约 10wt%, 并且优选约 0.25wt% ~ 约 5wt% 的范围内。

[0088] 本发明的组合物可选地包含一种或多种营养学可接受的芳香剂。芳香剂能够通过使组合物更可口(适口)而增强患者依从性。

[0089] 作为油溶性的芳香剂对于本领域内的技术人员是已知的, 并且包括留兰香油, 薄荷素油, 柠檬油, 肉桂叶油, 桂皮油, 小豆蔻油, 茴香油, 芫荽子油, 百里香油, 肉桂油, 橙油, 八角茴香油, 茴香子油, 茴香油, 肉豆蔻油苯甲醛, 肉桂醛, 甲醛次硫酸钠, 香草醛, 乙基香草醛和乙酸乙酯。这种芳香剂产生美学上吸引消费者的透明且均匀的制剂。

[0090] 基于所述组合物的总重量, 所用的芳香剂的量通常在约 0.1wt% ~ 约 10wt%, 并且优选约 0.25wt% ~ 约 5wt% 的范围内。

[0091] 本发明的组合物可选地包含一种或多种着色剂。着色剂可以加入从而提供具有更

美观和 / 或独特外观的产品。合适的着色剂包括油树脂姜黄、油树脂辣椒粉、油树脂万寿菊等。

[0092] 着色剂可以在所述组合物总重量的约 0.025wt % ~ 约 0.25wt %, 优选约 0.05wt % ~ 约 0.2wt %, 并且更优选约 0.01wt % ~ 约 0.1wt % 的范围内使用。

[0093] 本发明的组合物可选地包含一种或多种营养学上可接受的防腐剂。这些防腐剂的非限制性实例包括苯甲酸, 苯甲酸钠, 苜索氯铵, 苜醇, 氯丁醇, 苜乙基醇, 对羟基苜甲酸甲酯, 对羟基苜甲酸丙酯等。

[0094] 本发明的组合物可选地包含稳定剂如可以是脂溶性和 / 或乙醇溶性的酸化剂。所述酸化剂可以是例如脂肪酸, 或羧酸, 通常是单 -、二 - 或三 - 羧酸, 优选单 - 或二羧酸。所述酸化剂可以包含一个或多个亲水性基团, 如羟基, 优选一个或两个亲水性基团。可用于本发明中的合适的酸包括油酸, 丙二酸, 富马酸, 苜莉酸, 马来酸, D- 苜果酸, L- 苜果酸, 柠檬酸, 琥珀酸, 草酸, 苜甲酸或乳酸或具有类似 pKa, 例如 2-7 的酸。优选的酸化剂包括丙二酸, 草酸, 柠檬酸和乳酸以提高储存和利用期间的稳定性。

[0095] 本发明的组合物可选地包含一种或多种增稠剂。合适的增稠剂包括本领域中已知且使用的那些, 包括, 例如, 药用聚合物材料。增稠剂的实例包括聚丙烯酸酯和聚丙烯酸酯共聚物树脂, 聚乙苜基吡咯烷酮, 聚乙苜基树脂, 无机增稠剂等, 纤维素及其衍苜物, 例如, 苜基 -、乙苜 - 和丙苜纤维素; 羟烷基纤维素, 例如, 羟丙苜纤维素和羟苜丙苜烷基纤维素等, 包括其盐, 优选羟苜丙苜苜基纤维素。所述增稠剂可以充当沉淀抑制剂使得如果达到超饱和时, 则其能够延长可以向治疗窗口增加额外的有效特征的更长的时间段。

[0096] 根据本申请的具体实施方式的组合物公开了每一组分苜比例, 其一旦加入到特定体积的水或胃液中预期会提供自乳化药物递送系统。

[0097] 本发明的这种制剂当与胃液接触时用于体内发生自乳化作用, 因此增强吸收率和提高生物利用度。其可以是溶液、软凝胶或硬壳胶囊制剂的形式。

[0098] 根据本发明的组合物可以按照任何合适的形式用于给药, 例如随水、果汁和 / 或牛奶口服, 其在本申请中其它地方进行描述。其它合适的可口服给药的剂型包括离散剂型, 例如, 软凝胶和硬壳胶囊制剂。

[0099] 可以使用合适的胶囊材料, 例如, 明胶或 HPMC 胶囊。因此, 本发明的另一实施方式是浓缩组合物, 无论是溶液或是溶液 / 悬浮液, 其中所述组合物配制成单个离散的一个或多个剂量单元, 例如, 软凝胶和硬壳胶囊制剂。可以使用合适的胶囊材料, 例如, 明胶或 HPMC 胶囊。液体填充 和带密封技术, MicroSpray 技术或 Quali-Seal 技术的液封能够用于囊封成硬明胶胶囊。

[0100] 获得的所得溶液能够可选地直接填充到硬明胶胶囊或软凝胶胶囊中或也能够吸附到任何吸收材料的表面上, 然后压制成压缩块或胶囊。

[0101] 浓缩溶液或溶液能够通过任何本领域中已知的方法, 包括镀覆工艺、真空工艺或转模工艺进行封装。对于转模工艺, 液体胶囊材料, 例如明胶, 从顶罐流动而由转模机形成两个连续的带, 并通过双转模具聚集在一起。同时, 计量的填充材料在所述模头形成带的囊兜的同一时刻注入到两个带之间。含有填充物的胶囊材料的这些囊兜随后通过压力和热密封, 而所述胶囊由这种机器提供。软凝胶胶囊可以制成不同的形状, 尤其是包括圆形, 椭圆形, 长椭圆形和管形等。此外, 通过使用两个不同带的颜色, 能够产生双色调胶囊。

[0102] NRC-AN-019 的毒理学研究显示,大鼠中的最大耐受口服剂量为 >5000mg/kg 体重并且本发明的制剂在 Beagle 犬中显示出 60mg/kg 体重。

[0103] 进行了 MTT (3-[4, 5- 二甲基噻唑 -2- 基]-2, 5- 二苯基溴化四唑鎓) 分析从而使用 $10\ \mu\text{M}$ 至 $0.0156\ \mu\text{M/mL}$ 的稀溶液 72h 来比较 NRC-AN-019 活性药物成分与本发明的制剂关于 CAL-27 (舌鳞状细胞癌) 细胞系在 1.75×10^4 个细胞 /mL 下的活性。NRC-AN-019 作为活性药物成分和在本发明的制剂中的 IC_{50} 值分别是 1441nM 和 864nM, 从而表明本发明制剂的基本更佳的活性。

[0104] MTT 分析法对 PC3M (前列腺癌) 细胞系比较 NRC-AN-019 活性药物成分和本发明制剂在 0.312×10^5 个细胞 /mL 下 72h 的活性的进一步研究说明了 NRC-AN-019 作为活性药物成分和在本发明制剂中的 IC_{50} 值分别为 4381nM 和 938nM, 其显示出所述制剂近 4 倍更高的活性。

[0105] 本发明的制剂被发现在整个稳定性测试储存期间是稳定的。

[0106] 本发明可以以其它具体形式实施而不脱离其精神或本质特征。所描述的实施方式在所有方面将都视为仅是说明性的而非限制性的。本发明的范围因此由所附的权利要求而不是由前面的描述指示。在权利要求书的等价含义和范围内的所有变化都将被涵盖在其范围内。已经参照各种具体且优选的实施方式和技术描述了本发明。然而, 应该理解到, 可以进行许多改变和修改, 同时保持在本发明的基本原理和范围内。

[0107] 图 1 显示了本发明的制剂对于在早先专利中公开的胶囊剂型和活性药物成分的生物利用度研究。所述研究公开了本发明制剂中 NRC-AN-019 比在其它形式如活性药物成分和胶囊剂型更好的生物利用度特性, 因此, 对于 NRC-AN-019 的疗效能够获得最佳的生物利用度。这些数据表明, 用于实现该药物的最大浓度所需的时间, 本发明的制剂比活性药物成分更低, 而本发明制剂的最大浓度和 AUC 显著高于胶囊制剂和活性药物成分。

[0108] 本发明的方法的细节提供在以下给出的实施例中, 这些实施例仅以举例说明的形式提供, 因此不应该解释为限制本发明的范围。能够通过口服途径给药的本发明的制剂按照下面的方法进行实施:

[0109] 实施例

[0110] 实施例 1 ~ 52 和比较例 1 中举例说明的组分以基于每种组合物的总重量的 wt% 表示。

[0111] 在一个具体实施方式中, 本发明提供了用于制备组合物的方法, 其包括将 NRC-AN-019 与溶剂相充分混合, 然后在搅拌下加入亲脂相、助表面活性剂和表面活性剂相, 同时进行加热用于充分混合直到获得透明溶液或如在以下各个实施例中所提及的那样。

[0112] 实施例 1 ~ 34 的组合物, 含有所述脂肪酸作为所述亲脂相。

[0113] 表:1

[0114]

组分	实施例 1 % (w/w)	实施例 2 % (w/w)	实施例 3 % (w/w)
NRC-AN-019	0.99	0.99	0.99
油酸	19.80	39.60	59.41
聚氧 35 蓖麻油	39.60	29.70	9.90
聚山梨醇酯 80	19.80	9.90	9.90
聚乙二醇 600	9.90	9.90	9.90
二乙二醇单乙醚	9.90	9.90	9.90

[0115] 实施例 1 ~ 3 的组合物通过在搅拌和加热之下将 NRC-AN-019 分散在油酸中,接着加入聚氧 35 蓖麻油、聚山梨醇酯 80、聚乙二醇 600 和二乙二醇单乙基醚而制备。

[0116] 表 :2

[0117]

组分	实施例 4 % (w/w)	实施例 5 % (w/w)	实施例 6 % (w/w)	实施例 7 % (w/w)
NRC-AN-019	0.99	0.99	0.99	0.99
油酸	19.80	19.80	19.80	19.80
聚氧 35 蓖麻油	39.60	39.60	39.60	39.60
辛酸己酰聚氧-8 甘油酯	19.80	0.00	0.00	0.00
辛酸甘油酯	0.00	19.80	0.00	0.00
山梨聚糖单油酸酯	0.00	0.00	19.80	0.00
PEG-6-甘油基亚油酸酯	0.00	0.00	0.00	19.80
聚乙二醇 600	9.90	9.90	9.90	9.90
二乙二醇单乙醚	9.90	9.90	9.90	9.90

[0118] 实施例 4 ~ 7 的组合物通过将 NRC-AN-019 分散在油酸中,然后在搅拌同时加热下加入聚氧 35 蓖麻油、各自的助表面活性剂、聚乙二醇 600 和二乙二醇单乙醚而制备。所述助表面活性剂从实施例 4 至 7 以 19.8% w/w 的量分别包括辛酸己酰聚氧-8 甘油酯、辛酸甘油酯、山梨聚糖单油酸酯和 PEG-6-甘油基亚油酸酯。

[0119] 表 :3

[0120]

组分	实施例 8 % (w/w)	实施例 9 % (w/w)	实施例 10 % (w/w)
NRC-AN-019	0.92	0.39	0.39
油酸	45.27	45.52	45.52
聚氧 35 蓖麻油	30.69	30.86	30.86
聚山梨醇酯 80	11.51	11.57	11.57
乙醇	7.67	7.71	7.71
大豆卵磷脂(30%)	3.84	3.86	0.00
蛋卵磷脂	0.00	0.00	3.86
丁基化羟基茴香醚	0.08	0.08	0.08
丁基化羟基甲苯	0.02	0.02	0.02

[0121] 实施例 8 ~ 10 的组合物通过将 NRC-AN-019 分散在大豆卵磷脂和油酸的混合物中,接着在室温下搅拌加入聚氧 35 蓖麻油、乙醇和聚山梨醇酯 80 而制备。向上述混合物中加入抗氧化剂。在实施例 10 中用蛋卵磷脂代替大豆卵磷脂。

[0122] 表 :4

[0123]

组分	实施例 11 % (w/w)	实施例 12 % (w/w)	实施例 13 % (w/w)	实施例 14 % (w/w)
NRC-AN-019	1.03	1.03	1.03	1.03
油酸	47.95	47.95	47.95	47.95
聚氧 35 蓖麻油	32.58	24.43	20.36	16.29
辛酸己酰聚氧-8 甘油酯	8.14	16.29	20.36	24.43
聚乙二醇 600	10.18	10.18	10.18	10.18
丁基化羟基茴香醚	0.08	0.08	0.08	0.08
丁基化羟基甲苯	0.02	0.02	0.02	0.02

[0124] 表 :5

[0125]

组分	实施例 15 % (w/w)	实施例 16 % (w/w)	实施例 17 % (w/w)	实施例 18 % (w/w)
NRC-AN-019	1.02	1.02	1.02	1.02
油酸	47.87	47.96	48.04	46.66
聚氧 35 蓖麻油	16.32	24.44	24.42	7.87
辛酸己酰聚氧-8 甘油酯	24.49	16.29	16.28	31.47
聚乙二醇 600	10.20	10.18	0.00	11.80
苯醇	0.00	0.00	0.00	1.18
乙醇	0.00	0.00	10.14	0.00
丁基化羟基茴香醚	0.08	0.08	0.08	0.00
丁基化羟基甲苯	0.02	0.02	0.02	0.00

[0126] 实施例 11 ~ 18 的组合物通过将 NRC-AN-019 用溶剂分散,然后在搅拌下加入亲脂相、助表面活性剂和表面活性剂相并加热用于充分混合直到获得澄清的溶液而制备。加入丁基化羟基茴香醚和丁基化羟基甲苯作为抗氧化剂。在实施例 17 中用乙醇代替聚乙二醇 600。

[0127] 固体分散剂型的设计 ;将上述制剂的组合物放大并填充到胶囊中。

[0128] a) 直接填充到由明胶制成的硬胶囊中并且这些液体填充的胶囊采用凝胶带密封。

[0129] b) 直接填充到由羟丙基甲基纤维素制成的硬胶囊中并且这些液体填充的胶囊使用羟丙基甲基纤维素带密封。

[0130] c) 以 3:1 的比率(溶液相 :Neusilin)吸附到 Neusilin (硅酸铝镁)的表面上,接着容易地填充到硬明胶胶囊中。

[0131] d) 以 3:1 的比率(溶液相 :Neusilin)吸附到 Neusilin (硅酸铝镁)的表面上,接着容易地填充到硬 HPMC 胶囊中。

[0132] e) 通过转模头工艺封装到软凝胶胶囊中。

[0133] 表 :6

[0134]

组分	实施例 19 % (w/w)	实施例 20 % (w/w)	实施例 21 % (w/w)	实施例 22 % (w/w)
NRC-AN-019	1.02	1.02	1.02	1.02
油酸	47.87	47.96	48.04	46.66
聚氧 35 蓖麻油	10.32	20.44	24.42	6.33
辛酸己酰聚氧-8 甘油酯	20.49	10.29	6.28	24.42
聚乙二醇 600	10.20	10.18	10.18	11.80
维生素 E	0.10	0.10	0.10	0.10
聚乙烯吡咯烷酮 K30	8.95	8.96	8.91	8.67
糖精	0.50	0.50	0.50	0.50
香料	0.50	0.50	0.50	0.50
着色剂	0.05	0.05	0.05	0.05

[0135] 实施例 19 ~ 22 的组合物通过用溶剂相分散 NRC-AN-019,接着在搅拌下加入亲脂相、助表面活性剂、表面活性剂相和聚乙烯吡咯烷酮 K30 并加热用于充分混合直到获得澄清溶液而制备。加入维生素 E 作为抗氧化剂。甜味剂和香料以 0.5% 存在。

[0136] 表 :7

[0137]

组分	实施例 23 % (w/w)	实施例 24 % (w/w)	实施例 25 % (w/w)
NRC-AN-019	0.50	0.51	0.51
油酸	45.48	40.84	40.44
辛酸己酰聚氧-8 甘油酯	23.39	10.67	23.48
聚氧 35 蓖麻油	19.15	32.04	23.48
聚乙二醇 600	10.82	15.28	11.43
糖精	0.05	0.05	0.05
丁基化羟基茴香醚	0.08	0.08	0.08
丁基化羟基甲苯	0.02	0.02	0.02
香料	0.51	0.51	0.51

[0138] 实施例 23 ~ 25 的组合物通过将 NRC-AN-019 用溶剂相分散,接着在搅拌下加入亲脂相、助表面活性剂和表面活性剂相并加热用充分混合直至获得澄清溶液而制备。加入丁基化羟基茴香醚和丁基化羟基甲苯作为抗氧化剂。甜味剂和香料分别以 0.05% 和 0.5% 存在。

[0139] 表 :8

[0140]

组分	实施例 26 % (w/w)	实施例 27 % (w/w)	实施例 28 % (w/w)
NRC-AN-019	1.02	1.02	1.03
油酸	47.96	47.48	40.44
辛酸己酰聚氧-8 甘油酯	16.29	24.43	24.52
聚氧 35 蓖麻油	24.44	16.29	24.52
聚乙二醇 600	9.16	10.18	8.37
糖精	0.51	0.00	0.51
丁基化羟基茴香醚	0.08	0.08	0.08
丁基化羟基甲苯	0.02	0.02	0.02
香料	0.51	0.50	0.50

[0141] 实施例 26 ~ 28 的组合物通过将 NRC-AN-019 用溶剂分散,接着在搅拌下加入亲脂相、助表面活性剂和表面活性剂相并加热用于充分混合直至获得澄清溶液而制备。加入丁基化羟基茴香醚和丁基化羟基甲苯作为抗氧化剂。

[0142] 表 :9

[0143]

组分	实施例 29 % (w/w)	实施例 30 % (w/w)	实施例 31 % (w/w)
NRC-AN-019	0.62	0.92	0.62
油酸	46.72	45.27	46.72
聚氧 35 蓖麻油	23.36	30.69	23.36
辛酰己酰聚氧-8 甘油酯	19.47	0.00	19.47
聚山梨醇酯 80	0.00	11.51	0.00
乙醇	0.00	0.00	9.73
聚乙二醇 600	9.73	7.67	0.00
大豆卵磷脂(30%)	0.00	3.84	0.00
丁基化羟基茴香醚	0.08	0.08	0.08
丁基化羟基甲苯	0.02	0.02	0.02

[0144] 实施例 29 和 31 的组合物通过将 NRC-AN-019 用溶剂分散,接着在搅拌下加入亲脂相、助表面活性剂和表面活性剂相并加热用于充分混合直至获得澄清溶液而制备。加入丁基化羟基茴香醚和丁基化羟基甲苯作为抗氧化剂。

[0145] 实施例 30 的组合物通过将 NRC-AN-019 分散在大豆卵磷脂和油酸的混合物中,接着在搅拌和加热下加入聚氧 35 蓖麻油、聚乙二醇 600 和聚山梨醇酯 80 而制备。向上述混合物中加入抗氧化剂。

[0146] 表 :10

[0147]

组分	实施例 32 % (w/w)	实施例 33 % (w/w)	实施例 34 % (w/w)
NRC-AN-019	1.10	5.80	0.98
油酸	46.49	19.32	44.51
聚氧 35 蓖麻油	7.88	14.49	22.63
辛酰己酰聚氧-8 甘油酯	31.52	0.00	15.09
聚乙二醇 600	11.82	24.15	10.18
苄醇	1.18	1.45	0.00
二甲基乙酰胺	0.00	5.80	6.51
维生素 E 乙酸酯	0.00	14.49	0.00
十二烷基硫酸钠	0.00	4.83	0.00
d-α-维生素 E 聚乙二醇 1000 琥珀酸酯	0.00	9.66	0.00
丁基化羟基茴香醚	0.00	0.00	0.08
丁基化羟基甲苯	0.00	0.00	0.02

[0148] 实施例 32 的组合物通过将油酸、辛酰己酰聚氧-8 甘油酯、聚氧 35 蓖麻油、聚乙二醇 600 和苄醇混合接着在搅拌和加热下加入 NRC-AN-019 而制备。

[0149] 实施例 33 的组合物通过将一定量的 NRC-AN-019 溶解在二甲基乙酰胺中,接着在

搅拌下加入其余量的在聚氧 35 蓖麻油、苾醇、聚乙二醇 600、十二烷基硫酸钠、d- α -维生素 E 聚乙二醇 1000 琥珀酸酯和维生素 E 乙酸酯的混合物中的 NRC-AN-019 而制备。

[0150] 实施例 34 的组合物通过将一定量的 NRC-AN-019 溶解在二甲基乙酰胺和聚乙二醇 600 中,接着在搅拌和加热下加入其余量的在聚氧 35 蓖麻油、辛酰己酰聚氧-8 甘油酯和油酸的混合物中的 NRC-AN-019 而制备。向上述混合物中加入丁基化羟基茴香醚和丁基化羟基甲苯。

[0151] 实施例 35 ~ 43 的组合物,含有连同其它亲脂性组分一起作为所述亲脂相的脂肪酸。

[0152] 表 :11

[0153]

组分	实施例 35 % (w/w)	实施例 36 % (w/w)	实施例 37 % (w/w)	实施例 38 % (w/w)
NRC-AN-019	0.51	0.50	0.51	0.50
蓖麻油酸	45.69	19.90	19.04	0.00
油酸	0.00	0.00	10.24	19.90
中链甘油三酯	0.00	19.90	0.00	19.90
亚麻籽油	0.00	0.00	19.04	0.00
单癸酰基癸酸甘油酯	9.14	9.95	0.00	9.95
聚山梨醇酯 80	0.00	4.98	0.00	4.98
辛酰己酰聚氧-8 甘油酯	0.00	4.98	16.38	4.98
聚氧 35 蓖麻油	40.61	29.85	24.56	29.85
聚乙二醇 600	4.06	8.96	10.24	8.96
苾醇	0.00	1.00	0.00	1.00

[0154] 实施例 35 ~ 38 的组合物通过将 NRC-AN-019 用溶剂相分散,接着在搅拌下加入亲脂相、表面活性剂和表面活性剂相并加热用于充分混合直至获得澄清溶液而制备。

[0155] 表 :12

[0156]

组分	实施例 39 % (w/w)	实施例 40 % (w/w)	实施例 41 % (w/w)
NRC-AN-019	1.27	0.60	0.50
油酸	23.77	27.30	0.00
蓖麻油酸	0.00	0.00	35.00
亚麻籽油	0.00	0.00	10.00
聚氧 35 蓖麻油	23.77	32.00	35.00
山梨聚糖三油酸酯	0.00	4.00	0.00
辛酰己酰聚氧-8 甘油酯	15.85	8.00	0.00

[0157]

中链甘油三酯	20.86	16.00	0.00
单癸酰基癸酸甘油酯	0.00	0.00	10.00
十二烷基硫酸钠	1.90	0.00	0.00
丁基化羟基茴香醚	0.08	0.10	0.00
丁基化羟基甲苯	0.02	0.02	0.00
甘油	11.89	0.00	0.00
苯醇	0.59	0.00	0.00
聚乙二醇 300	0.00	12.00	0.00
聚乙二醇 600	0.00	0.00	9.50

[0158] 实施例 39 ~ 41 的组合物通过将 NRC-AN-019 用溶剂相分散,接着在搅拌下加入亲脂相、助表面活性剂和表面活性剂相并加热用于充分混合直至获得澄清溶液而制备。另外加入丁基化羟基茴香醚和丁基化羟基甲苯作为实施例 39 和实施例 40 中的抗氧化剂。

[0159] 表 :13

[0160]

组分	实施例 42 % (w/w)	实施例 43 % (w/w)
NRC-AN-019	0.50	0.5
油酸	29.85	19.90
癸酸单甘油二酯	0.00	9.95
葵花籽油和玉米油共混物	9.95	0.00
单癸酰基癸酸甘油酯	9.95	0.00
单油酸甘油酯	0.00	19.90
中链甘油三酯	9.95	0.00
聚氧 35 蓖麻油	34.83	29.85
辛酰己酰聚氧-8 甘油酯	0.00	4.98
油酸乙酯	4.48	0.00
苯醇	0.50	1.00
聚乙二醇 600	0.00	8.96
聚山梨醇酯 80	0.00	4.98

[0161] 实施例 42 和 43 的组合物通过将 NRC-AN-019 用溶剂分散,接着在搅拌下加入亲脂相、助表面活性剂和表面活性剂相并加热用于充分混合直至获得澄清溶液而制备。

[0162] 实施例 44 ~ 46 的组合物含有单甘油二酯作为主要亲脂相

[0163] 表 :14

[0164]

组分	实施例 44 % (w/w)	实施例 45 % (w/w)	实施例 46 % (w/w)
NRC-AN-019	0.99	0.99	0.99
单癸酰基癸酸甘油酯	19.80	39.60	59.41
聚氧 35 蓖麻油	39.60	29.70	9.90
聚山梨醇酯 80	19.80	9.90	9.90
聚乙二醇 600	9.90	9.90	9.90
二乙二醇单乙醚	9.90	9.90	9.90

[0165] 实施例 44 ~ 46 的组合物根据在实施例 1 至 3 中描述的程序,通过用单癸酰基癸酸甘油酯代替油酸作为所述亲脂相而制备。

[0166] 表 :15

[0167]

组分	实施例 47 % (w/w)	实施例 48 % (w/w)
NRC-AN-019	1.03	1.00
聚氧 35 蓖麻油	30.54	0.00
单癸酰基癸酸甘油酯	39.10	0.00
辛酰己酰聚氧-8 甘油酯	14.32	12.00
聚乙二醇 600	0.00	30.00
乳酸	4.40	0.00
二甲基乙酰胺	0.00	6.00
维生素 E 乙酸酯	0.00	19.00
d- α -生育酚聚乙二醇 1000 琥珀酸酯	0.00	20.00
乙醇	10.00	12.00
丁基化羟基茴香醚	0.08	0.00
丁基化羟基甲苯	0.02	0.00
香料	0.51	0.00

[0168] 实施例 47 的组合物通过将 NRC-AN-019 用溶剂分散,接着在搅拌下加入亲脂相、助表面活性剂和表面活性剂相并加热用于充分混合直至获得澄清溶液而制备。加入丁基化羟基茴香醚和丁基化羟基甲苯作为抗氧化剂。乳酸在实施例 47 的组合物中以 4.4%w/w 的量存在。

[0169] 实施例 48 的组合物通过将 NRC-AN-019 与二甲基乙酰胺混合接着在搅拌下加入熔融的 d- α -生育酚聚乙二醇 1000 琥珀酸酯、聚乙二醇 600、辛酰己酰聚氧-8 甘油酯、维生素 E 乙酸酯和乙醇而制备。

[0170] 实施例 49 的组合物含有植物油作为主要亲脂相。

[0171] 表 :16

[0172]

组分	实施例 49 % (w/w)
NRC-AN-019	0.99
橄榄油	19.80
葵花籽油	19.80
菜籽油	19.80
聚氧 35 蓖麻油	29.70
辛酰己酰聚氧-8 甘油酯	4.95
聚乙二醇 600	4.95

[0173] 实施例 49 的组合物通过将 NRC-AN-019 用溶剂分散,接着在搅拌下加入亲脂相、助表面活性剂和表面活性剂相并加热用于充分混合直至获得澄清溶液而制备。

[0174] 实施例 50-52 的组合物,含有甘油单酯作为主要亲脂相。

[0175] 表 :17

[0176]

组分	实施例 50 % (w/w)	实施例 51 % (w/w)	实施例 52 % (w/w)
NRC-AN-019	0.50	0.50	0.50
油酸	0.00	0.00	15.90
单油酸甘油酯	44.16	30.84	30.84
亚麻籽油	0.00	15.92	0.00
聚氧 35 蓖麻油	23.77	24.62	25.24
辛酰己酰聚氧-8 甘油酯	15.85	16.12	15.10
聚乙二醇 600	15.72	12.00	12.42

[0177] 实施例 50 ~ 52 的组合物通过将 NRC-AN-019 用溶剂分散,接着在搅拌下加入亲脂相、助表面活性剂和表面活性剂相并加热用于充分混合直至获得澄清溶液而制备。

[0178] 表 :18

[0179]

组分	比较例 1 % (w/w)
NRC-AN-019	40.00
聚氧乙烯-聚氧丙烯嵌段共聚物	20.00
十二烷基硫酸钠	6.00
胶体二氧化硅	0.40
交联聚维酮 XL	20.00
微晶纤维素	12.80
硬脂酸镁	0.80

[0180] 比较例 1 的组合物通过以下程序来制备 :按照所需量获取 NRC-AN-019、十二烷基

硫酸钠、聚氧乙烯-聚氧丙烯嵌段共聚物、交联聚维酮 XL、微晶纤维素和胶体二氧化硅并在机械变换器中过筛通过 18 目筛,接着在双锥形混合器中进行混合程序。然后将混合材料装入微型轧辊压实机中并且将压实的团块收集在双内衬塑胶袋中。压块再次在辊式压实机中压实,并随后转移通过 18 目筛。此外,收集筛余物,将碾磨和转移的颗粒装入辊式压实机中用于压实。向上述内容物中加入所需量的硬脂酸镁作为润滑剂并正确混合接着填充到胶囊壳中。

[0181] 对于根据本发明的所述组合物的生物利用度研究

[0182] 四只大鼠(Wistar 白化病,雄性,体重 120-180g)分成两个研究组(每一组两只大鼠)并在剂量给药之前禁食过夜,但允许自由饮水。按照方案,用载体制备样品和随后进行稀释,接着通过口服途径给药样品。在给药后按照 15、30、60、120、240、360、480 和 720 分钟的一定时间间隔通过穿刺麻醉(用麻醉醚)大鼠眼后眶窦而采集血液样品。血液采集在预填充肝素的离心管中完成。

[0183] 对所收集的血样进行随后的离心接着利用 LCMS 技术进行分析程序。血药浓度-时间曲线下的面积由梯形法则进行计算。相对于 AUC (曲线下面积), $C_{\max}$ (最高浓度) 和 $T_{\max}$ (最高浓度的时间) 完成分析。

[0184] 来自典型试验的平均 AUC (ng h/mL), $T_{\max}$ (min) 和 $C_{\max}$ (ng/mL) 值在下表中示出。

[0185] 表:19

[0186]

实施例编号	AUC (ng h/mL)	$T_{\max}$ (小时)	$C_{\max}$ (ng/mL)
16	8868.4	6.0	1043.0
26	6661.6	2.0	1172.3
31	3097.5	8.0	643.3
32	11721.5	4.0	1409.4
33	800.9	1.0	115.7
34	8478.6	6.0	976.3
40	3106.8	1.0	384.6
48	1165.4	1.0	120.6
比较例 1 (胶囊)	204.8	4.0	82.3
活性药物成分	430.0	8.7	35.2

[0187] 如由上表将看到的,根据本发明的组合物表现出高生物利用度(AUC 和 $C_{\max}$)。前述表给出了与胶囊形式和 API 相比,本发明制剂的改进的生物利用度的说明。

[0188] 本发明的优点

[0189] a) 制备了苯基氨基嘧啶衍生物例如 NRC-AN-019 的脂质基口服溶液,其被用作 BCR-ABL 酪氨酸激酶抑制剂用于治疗慢性髓细胞样白血病和抗其它肿瘤如头颈癌和前列腺癌。

[0190] b) 所述优点也在于获得比片剂和胶囊剂型更好的生物利用度。

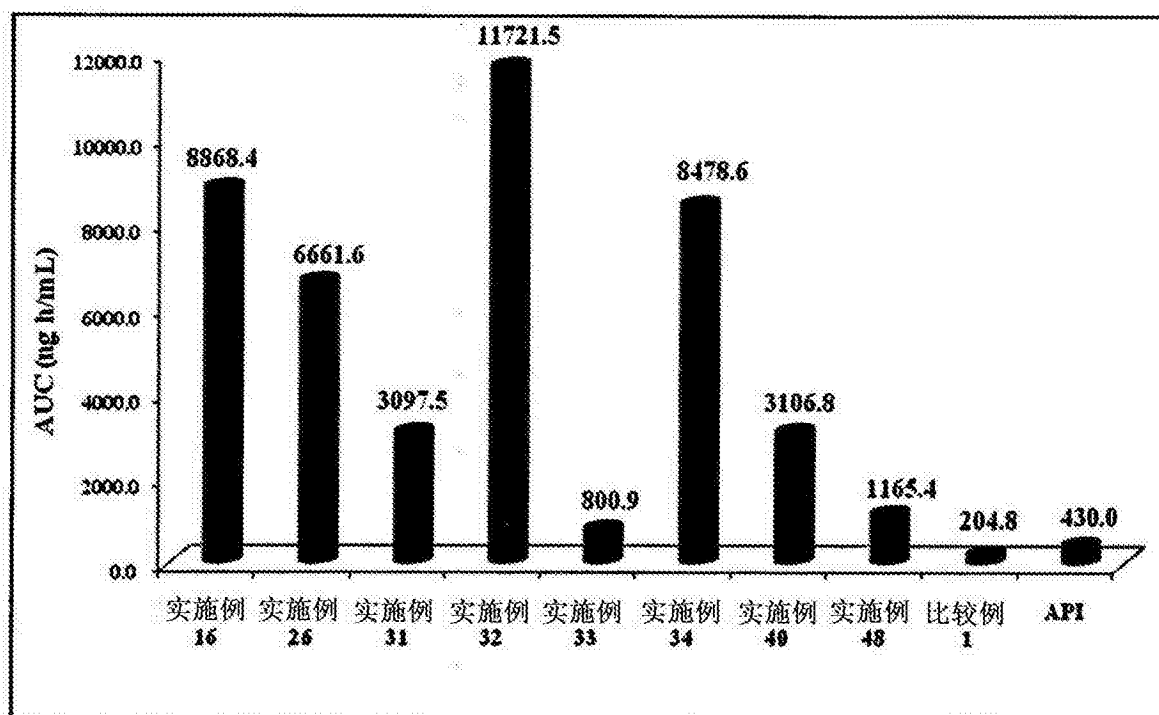
[0191] c) 所述优点进一步涵盖稳定性方面并且所述制剂被发现在整个稳定性研究期间都是稳定的。

[0192] d) 患者依从性能够采用所述口服溶液实现, 因为其很容易给药而使之尤其优选适用于儿童和老年患者。

[0193] e) 工业适用性 : 因为便于大规模批量的生产程序。

[0194] f) 特别是时至今日, 没有文献报道关于在可口服给药的口服溶液中使用这种所述衍生物, 这涉及本发明的新颖性。

[0195] g) 所述制剂提供了治疗有效浓度的极度水不溶性的活性成分。



NRC-AN-019 及其不同制剂的 AUC (ng h/mL)

图 1