

(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102065842 A

(43) 申请公布日 2011. 05. 18

(21) 申请号 200980122487. 8

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

(22) 申请日 2009. 04. 15

代理人 万雪松 刘健

(30) 优先权数据

61/045177 2008. 04. 15 US

61/166487 2009. 04. 03 US

(51) Int. Cl.

A61K 9/16(2006. 01)

A61K 31/00(2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

2010. 12. 15

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2009/040652 2009. 04. 15

(87) PCT申请的公布数据

W02009/129300 EN 2009. 10. 22

(71) 申请人 先灵公司

地址 美国新泽西州

(72) 发明人 L. Y. 方 D. 哈里斯

G. 克里什娜 A. E. 小莫顿

R. C. 普雷斯蒂皮诺 M. 施泰因曼

J. 万 H. A. 瓦斯金

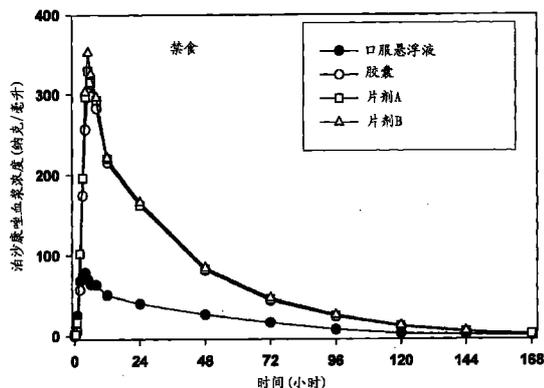
权利要求书 2 页 说明书 19 页 附图 6 页

(54) 发明名称

优选含有泊沙康唑和 HPMCAS 的固体分散体形式的口服药物组合物

(57) 摘要

本申请提供包含泊沙康唑和聚合物的新型组合物,其中该组合物具有小于大约 110°C 的玻璃化转变温度(T_g)。本申请还描述了具有大于大约 0.4 毫克/毫升的堆密度的包含泊沙康唑和聚合物的组合物。本申请还描述了在给药于禁食状态患者时提供至少大约 10,000 纳克·小时/毫升的暴露(AUC_{0-t})的包含泊沙康唑和聚合物的组合物。本申请还描述了制备这些组合物的新方法。优选的聚合物是 IIPMCAS。优选该组合物是挤出材料。



1. 包含溶解或分子分散在羟丙基甲基纤维素 - 衍生物聚合物中的泊沙康唑的组合物,其中当包含至少大约 100 毫克泊沙康唑的量的该组合物口服给药于禁食状态的人时,观察到至少一个下列 PK 中值参数:至少大约 300 纳克 / 毫升的 C_{max} ;或至少大约 10,000 小时 · 纳克 / 毫升的 AUC(tf)。

2. 权利要求 1 的组合物,其中所述 HPMC- 衍生物聚合物是羟丙基甲基纤维素醋酸琥珀酸酯聚合物。

3. 权利要求 1 或权利要求 2 的组合物,其在研磨成粒度范围为大约 300 微米至大约 70 微米的微粒时具有通过测得体积的重量分析测定法测得的至少大约 0.4 克 / 立方厘米的堆密度。

4. 权利要求 3 的组合物,具有大约 0.4 克 / 立方厘米至大约 0.7 克 / 立方厘米的堆密度。

5. 权利要求 1 或权利要求 2 的组合物,具有大于大约 1.2 克 / 毫升的固体密度。

6. 权利要求 1、4 或 5 任一项的组合物,其以挤出材料形式制备。

7. 包含权利要求 1 或权利要求 2 的组合物药物制剂,其在具有 100 rpm 浆速的 USP 装置 II 中溶解在 37°C 的 pH 6.8 缓冲介质中时具有图 1B 中所示的速释溶出曲线。

8. 权利要求 7 的剂型,其在具有 100 rpm 浆速的 USP 装置 II 中溶解在 37°C 的 pH 1.0 缓冲介质中时进一步具有图 1A 中所示的溶出曲线。

9. 制备包含泊沙康唑和羟丙基甲基纤维素醋酸琥珀酸酯的组合物方法,该方法包括:

(a) 以大约 1:1 (HPMC-AS: 泊沙康唑) 至大约 4:1 (HPMC-AS: 泊沙康唑) 的比率干掺合 HPMC-AS 和泊沙康唑以形成均匀掺合物;

(b) 将步骤“a”中制成的掺合物加热至低于该混合物中存在的 HPMC-AS 的玻璃化转变温度和高于该混合物的熔化温度的温度,由此形成熔体,任选同时掺合该掺合物;和

(c) 冷却步骤“b”中形成的熔体,由此提供包含溶解或分子分散在 HPMC-AS 中的泊沙康唑的固体组合物。

10. 权利要求 9 的方法,其中,在步骤“b”和“c”之间,挤出该熔体以提供具有所需横截面形状的挤出物。

11. 权利要求 9 或权利要求 10 的方法,其中由该方法提供的固体组合物具有大于大约 1.2 克 / 毫升的固体密度。

12. 权利要求 11 的方法,其中所述固体组合物在具有 100 rpm 浆速的 USP 装置 II 中溶解在 37°C 的 pH 6.8 缓冲介质中时具有与图 1B 中所示基本类似的溶出曲线。

13. 权利要求 9 至 12 任一项的方法,其中将该固体组合物研磨形成具有大约 70 微米至大约 350 微米的粒度的粒状组合物,且所述粒状组合物具有通过将测定体积的该微粒材料称重而测得的大于大约 0.4 克 / 毫升的堆密度。

14. 治疗有此需要的患者的真菌感染的方法,包括给药该患者包含一定量的权利要求 1 的组合物药物制剂或剂型至少大约 5 天,所述量足以在患者群的至少大约 75% 中实现至少大约 319 纳克 / 毫升的稳态 C_{avg} 血浆浓度,或在患者群的至少大约 90% 中实现至少大约 228 纳克 / 毫升的 C_{avg} 。

15. 权利要求 14 的方法,其中该组合物的给药量包含大约 100 毫克至大约 400 毫克泊

沙康唑并以单一或分开的日剂量给药。

16. 权利要求 14 的方法, 其中被给药的该组合物含有大约 80 毫克泊沙康唑至大约 500 毫克泊沙康唑。

17. 权利要求 15 或 16 的方法, 其中该患者是嗜中性白血球减少症患者。

18. 包含组合物的药物剂型, 所述组合物包含溶解或分子分散在羟丙基甲基纤维素-衍生物聚合物中的泊沙康唑, 其中当含有至少大约 100 毫克泊沙康唑的量的该组合物口服给药于禁食状态的人时, 观察到至少一个下列 PK 中值参数: 超过大约 300 纳克/毫升的 C_{max} ; 或至少大约 10,000 小时·纳克/毫升的 AUC(tf)。

19. 权利要求 18 的剂型, 其中该羟丙基甲基纤维素-衍生物聚合物是羟丙基甲基纤维素醋酸琥珀酸酯。

20. 根据权利要求 18 或权利要求 19 的片剂剂型。

21. 根据权利要求 18 或权利要求 19 的胶囊剂型。

优选含有泊沙康唑和 HPMCAS 的固体分散体形式的口服药物组合物

技术领域

[0001] 本申请公开了包含泊沙康唑的新型固体组合物和包含其的药物制剂。

背景技术

[0002] 这部分中或本申请的任何部分中的任何公开文献的标识并非承认此类公开文献是本发明的现有技术。

[0003] 泊沙康唑是具有抗真菌性质的唑类化合物。例如在美国专利 No. 5,703,079(1997年12月30日颁发)和相关专利 5,661,151(1997年8月26日颁发)(两者均颁发给 Saksena 等人)中描述了该化合物及其合成。在 2005年10月25日颁发给 Andrews 等人的美国专利 No. 6,958,337 中描述了泊沙康唑的稳定结晶形式和制备该结晶形式的方法。在 2002年4月1日提交和 2003年3月20日公开的公开美国专利申请 No. 2003/0055067 中描述了包含这种结晶形式的悬浮液的药物制剂(可作为 Noxafil® 购得)及其制备方法。

[0004] 含结晶形式的泊沙康唑(40毫克/毫升)的悬浮液尤其在美国和欧洲已作为 Noxafil® 被批准用于口服治疗侵入性真菌感染,例如治疗 oropharyngyl 念珠菌病,包括耐受其它唑类抗真菌剂治疗的感染,和用作预防性治疗以预防由于严重免疫缺失而非常可能发生这些感染的患者,如具有移植物抗宿主病(GVHD)的造血干细胞移植(HSCT)受体或具有来自化疗的长期嗜中性白血球减少症的血液恶性肿瘤患者中的真菌感染。Noxafil® 被要求随食物,优选高脂膳食(或在不能承受摄食的严重嗜中性白血球减少症患者中,在给予营养补充剂后)口服给药以确保实现泊沙康唑的充足血浆浓度。如 PDR 中所报道, Noxafil® 随高脂膳食给予患者使得药物血浆浓度与向禁食患者(在本文中也称作“禁食状态”)给予等量 Noxafil® 后观察到的浓度相比提高 4X,并使与营养补充剂一起给予患者时的血浆浓度与向禁食患者给予 Noxafil® 后观察到的浓度相比提高 3X。伴随膳食或营养补充剂的泊沙康唑制剂给药在本文中也统称为在“进食状态”下给药。

[0005] 适用于制备口服固体剂型的包含泊沙康唑的固体组合物的供给迄今受制于泊沙康唑游离碱化合物的差可溶性和弱碱性。泊沙康唑在低 pH 下可溶。例如,在胃的环境中(大约 pH 1),泊沙康唑游离碱具有大约 0.8 毫克/毫升的溶解度。但是,当溶解在胃液中的泊沙康唑到达肠环境(通常酸性小于大约 pH 6.4)时,显著量的已溶解的泊沙康唑沉淀,从而阻碍肠中的吸收。已经确定,在 pH 为大约 pH 6.4 或更碱性的环境中,泊沙康唑游离碱的溶解度小于大约 1 微克/毫升。

[0006] 已经研究羟丙基甲基纤维素-衍生物聚合物(HPMC-衍生物聚合物)作为用在制剂(其中活性药物成分(API)在肠中吸收但在肠环境中难溶或略溶)中时提供产生改进的生物利用率的组合物的手段。2007年6月26日授予 Crew 等人的美国专利 No. 7,235,260('260 专利)描述了羟丙基甲基纤维素和羟丙基甲基纤维素-衍生物聚合物中的糖原磷酸化酶抑制剂。通过含有溶解在共用溶剂中的磷酸化酶抑制剂和羟丙基甲基纤维素醋酸琥珀酸酯(HPMC-AS)的溶液的喷雾干燥制备'260 专利中描述的组合物。2005年4月19日授予

Hayes 等人的美国专利 No. 6,881,745 ('745 专利)大致描述了包含唑类抗真菌化合物和聚合物的组合物。通过将该唑类化合物和聚合物溶解在共用溶剂,例如二氯甲烷、氯仿、乙醇、甲醇、异丙醇、乙酸乙酯或丙酮或其中两种或更多种的混合物中并通过使用常规喷雾干燥设备将该溶液喷雾干燥来形成固体颗粒组合物,制备所述组合物。'745 专利中所述的含唑类的组合物的实例是通过含有活性药物成分(API)和聚合物的溶液的喷雾干燥制成的含羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯(HPMC 邻苯二甲酸酯)聚合物衍生物的伊曲康唑。这些组合物据报道表现出伊曲康唑生物利用率的改进和消除与伊曲康唑的给药联系在一起的食物效应。

发明内容

[0007] 最好有以较低的患者间生物利用率差异向患者群提供泊沙康唑的口服给药制剂,由此在被给予该制剂的患者群中提供一致的 PK 参数,例如在被给予固定量的制剂的患者群中较窄的 C_{max} 和 AUC 值的观察范围。此外,最好有提供比现有制剂可实现的高的泊沙康唑生物利用率的口服给药制剂,由此产生由获自被给予给定量泊沙康唑的患者的血液测得的更高血浆浓度(在本文中为方便起见也被称作“血浆浓度”)。此外,最好有在给予禁食状态患者时提供可接受的泊沙康唑血浆浓度的口服给药制剂。

[0008] 需要适合口服给药于禁食状态患者并提供治疗性血浆浓度和充足的泊沙康唑暴露(AUC)以产生治疗益处的泊沙康唑组合物和包含泊沙康唑组合物的药物制剂。另外,需要在通过胃环境时基本不可溶但一旦进入小肠环境就容易释放泊沙康唑的形式提供泊沙康唑的口服给药用药物制剂。还需要在给药于患者代表(cross-section)后表现出比现有制剂可实现的低的患者间药物动力学参数(PK)差异的制剂。

[0009] 通过本发明实现这些需要和其它目的和/或优点,本发明一方面提供包含溶解或分子分散在羟丙基甲基纤维素-衍生物聚合物(HPMC-衍生物聚合物)中的泊沙康唑的新型组合物。在一些实施方案中,该 HPMC-衍生物聚合物优选是羟丙基甲基纤维素醋酸琥珀酸酯聚合物(HPMC-AS)。在一些实施方案中,优选提供固体密度为至少大约 1.2 克/毫升的组合物。在一些实施方案中,优选提供微粒形式的该组合物,其中该微粒形式具有至少大约 0.6 克/毫升的堆密度并在将包含相当于大约 100 毫克泊沙康唑游离碱的量的泊沙康唑的一定量的该组合物给药于禁食状态患者时提供至少大约 10,000 小时·纳克/毫升的 AUC(tf)或至少大约 300 纳克/毫升的 C_{max} 。在一些实施方案中,优选提供堆密度为大约 0.6 克/毫升至大约 0.7 克/毫升的本发明的经研磨的组合物。在一些实施方案中,优选提供微粒形式的该组合物,其在以包含大约 80 至大约 500 毫克泊沙康唑,优选大约 100 毫克至大约 400 毫克泊沙康唑的量给药于禁食状态患者时产生至少大约 300 纳克/毫升,优选至少大约 335 纳克/毫升的 C_{max} 。在一些实施方案中,优选提供根据制造药物的 US FDA 标准具有所需量的大约 80% 至大约 125% 的泊沙康唑的剂型。

[0010] 本文所用的术语“堆密度”具有其常规含义,优选通过将测定体积的粒子形式的材料称重来测定(下文也称作“体积法”)。本文所用的术语“固体密度”是指重量/被材料样品占据的固体体积。测定固体密度的一个方法是将已称重的材料样品放入密度低于该固体且该固体在其中不可溶的液体中,由此通过被该固体排开的液体量测定该材料的固体体积,并将样品重量除以该样品的测得体积。要认识到,可以使用具有至少相当的精确度的其

它测定固体密度和堆密度的方法。

[0011] 在一些实施方案中,优选选择泊沙康唑的游离碱形式在其中可溶的 HPMC- 衍生物聚合物且其中该聚合物具有大约 120°C 至大约 137°C 的玻璃化转变温度(T_g)。在一些实施方案中,优选选择泊沙康唑的游离碱形式在其中可溶的聚合物且其中该聚合物具有大约 120°C 至大约 135°C 的 T_g 。在一些实施方案中,优选选择羟丙基甲基纤维素醋酸琥珀酸酯 (HPMC-AS) 作为 HPMC- 衍生物聚合物,优选为玻璃化转变温度为大约 120°C 至大约 130°C 的 HPMC-AS 聚合物。在一些实施方案中,优选选择这样的聚合物:泊沙康唑在其中可溶且在泊沙康唑溶解到该聚合物中后表现为熔点低于泊沙康唑熔点的低共熔混合物。

[0012] 在使用 HPMC-AS 的一些实施方案中,优选选择聚合度为大约 70 的聚合物。在一些实施方案中,优选选择下列至少一种作为 HPMC-AS 聚合物:(i)具有平均 8 重量%乙酰基含量和 15 重量%琥珀酰基含量的 HPMC-AS 聚合物;(ii)具有平均 9 重量%乙酰基含量和 11 重量%琥珀酰基含量的 HPMC-AS 聚合物;或(iii)具有平均 12 重量%乙酰基含量和 6 重量%琥珀酰基含量的 HPMC-AS 聚合物,更优选为具有大约 70 的聚合度以及平均 9 重量%乙酰基含量和 11 重量%琥珀酰基含量的 HPMC-AS 聚合物。

[0013] 在一些实施方案中,优选使用一定类型和一定量的 HPMC-AS 聚合物——其产生具有小于大约 110°C 的玻璃化转变温度(T_g),优选大约 70°C 至大约 110°C 的 T_g ,更优选大约 80°C 至大约 95°C 的 T_g 的本发明的 HPMC-AS/ 泊沙康唑组合物。在使用 HPMC-AS 的一些实施方案中,在该组合物中优选包括使 HPMC-AS: 泊沙康唑游离碱比等于大约 95 重量% HPMC-AS: 5 重量%泊沙康唑游离碱,至大约 50 重量% HPMC-AS: 50 重量%泊沙康唑游离碱的量的泊沙康唑游离碱。在一些实施方案中,优选具有大约 1:3 泊沙康唑:HPMC-AS 的泊沙康唑游离碱和 HPMC-AS 重量比。

[0014] 在一些实施方案中,本发明的组合物另外包含:一种或多种增塑剂,例如维生素 E、steric acid 或 TEC (triethyl citrate);一种或多种防腐剂和 / 或抗氧化剂,例如维生素 C 或 / 和丁基化羟基甲苯(BHT)。

[0015] 本发明的另一方面是制备包含分子分散或溶解在羟丙基甲基纤维素 - 衍生物聚合物中的泊沙康唑游离碱的组合物方法。在一些实施方案中,本发明的组合物中所用的聚合物优选选自提供下列性质的那些 HPMC- 衍生物聚合物:(i)泊沙康唑可溶于该聚合物;(ii)泊沙康唑形成表现为熔点低于泊沙康唑熔点的低共熔物的溶液或分散体;(iii)当泊沙康唑与所选聚合物混合并加热时,其明显充当助熔剂以促进该聚合物的熔融和促进泊沙康唑溶解到该聚合物中。在一些实施方案中,制备本发明的组合物方法包括:(i)形成泊沙康唑和所选聚合物的掺合物;(ii)通过将该掺合物加热至高于大约 60°C 和低于大约 169°C 的温度,形成熔融分散体,任选同时搅拌该熔融分散体;(iii)冷却步骤(ii)中提供的分散体以形成固体;和(iv)任选在冷却步骤(iii)之前或同时由该分散体成型成成型体。在一些实施方案中,该 HPMC- 衍生物聚合物优选是羟丙基甲基纤维素醋酸琥珀酸酯 (HPMC-AS) 聚合物。在所选聚合物是 HPMC-AS 的一些实施方案中,优选通过如下方法制备该组合物,该方法包括:

(i) 干掺合泊沙康唑游离碱的颗粒或粒子和羟丙基甲基纤维素醋酸琥珀酸酯聚合物 (HPMC-AS) 的混合物,由此形成掺合物;

(ii) 通过将来自步骤(i)的掺合物加热至一定温度,形成溶解在 HPMC-AS 聚合物中的

泊沙康唑游离碱的熔融分散体,所述温度是:高于泊沙康唑的玻璃化转变温度(T_g) (优选高于大约 60°C), 优选高于在 HPMC-AS 中包含泊沙康唑的分子分散体——其中该分散体中泊沙康唑与 HPMC-AS 的比率等于步骤(i)中提供的掺合物中泊沙康唑与 HPMC-AS 的比率——的 T_g , 更优选高于步骤(i)中用于制备该掺合物的 HPMC-AS 的 T_g ; 且低于泊沙康唑游离碱的熔点(通常大约 169°C), 优选在大约 80°C 至大约 160°C 的温度下, 更优选在大约 120°C 至大约 160°C 的温度下形成该熔融分散体, 并任选在加热的同时掺合该掺合物;

(iii) 冷却步骤(ii)中形成的熔融分散体以提供分子分散或溶解在 HPMC-AS 聚合物中的泊沙康唑游离碱的固体组合物;

(iv) 任选地, 在冷却步骤(iii)之前或之中, 将步骤(ii)中制成的分散体成型成成型体, 优选将其成型成挤出型材; 和

(v) 任选研磨或任选粒化步骤(iii)中提供的固体组合物, 或如果已进行任选步骤(iv), 任选研磨或任选粒化步骤(iv)中提供的挤出型材, 以形成微粒产物。

[0016] 在一些实施方案中, 优选制备泊沙康唑游离碱 /HPMC-AS 聚合物的组合物, 选择所述 HPMC-AS 聚合物以在该组合物的等分试样保持在等于 pH 1 的环境中时在 1 小时内释放少于大约 10 摩尔 % 的溶出的泊沙康唑和在保持在等于大约 pH 6.0 至大约 pH 7.0 的 pH 的环境中时释放多于大约 20 摩尔 % 的该等分试样中存在的溶出或分散的泊沙康唑。在 pH 1 环境中的这种溶出行为显示在图 1A 中, 在 pH 6.4 环境中的显示在图 1B 中。在一些实施方案中, 优选通过将该组合物的等分试样置于装在桨式溶出仪中的具有大约 pH 1.0 的 pH 值的包含 HCl 水溶液的溶出介质中来测量泊沙康唑溶出曲线, 并以 100 RPM 的桨速将该混合物搅拌持续大约 60 分钟第一搅拌期, 同时提取该溶出介质的等分试样并分析其中的溶出的泊沙康唑。在使用这种方法进行的测定中, 优选在该第一搅拌期结束时通过足量添加硫酸二氢钠和硫酸氢二钠(Na_2HPO_4 和 NaH_2PO_4)的混合物以提高该溶出介质的 pH 值, 以产生具有大约 6.4 至大约 6.8 的 pH 值的溶出介质, 并继续搅拌, 同时提取该溶出溶剂的等分试样并分析其中的溶出的泊沙康唑。在一些实施方案中, 优选结合上述程序使用 USP 溶出仪 II (桨式溶出仪) 进行溶出试验。

[0017] 另一方面, 本发明提供包含含有溶解或分子分散在 HPMC- 衍生物聚合物中的泊沙康唑游离碱的组合物剂型。在一些实施方案中, 优选将制成的组合物直接掺入剂型中, 例如无任何附加赋形剂地将本发明的组合物的挤出型材或微粒形式置于胶囊中。在该方法中包括挤出步骤的该方法的一些实施方案中, 优选无附加赋形剂地将该熔融分散体直接挤出到胶囊中以提供包含本发明的组合物的剂型。在一些实施方案中, 优选研磨固体形式的该组合物, 例如研磨该组合物的挤出形式, 以提供微粒形式的该组合物。在一些实施方案中, 优选提供颗粒形式的该组合物。在一些实施方案中, 优选将经研磨的微粒形式或颗粒形式的本发明的组合物与一种或多种赋形剂混合并将该混合物压成片剂型或将该混合物装入胶囊。在一些实施方案中, 优选形成微粒形式的包含溶解或分子分散在 HPMC-AS 中的泊沙康唑游离碱的组合物并且无附加赋形剂地将一定量的该微粒材料直接置于胶囊中。

[0018] 本发明还提供通过给予一定量的: 本发明的组合物; 包含本发明的组合物的制剂; 或包含本发明的组合物的剂型来预防性或治疗性处理真菌感染的方法, 该给药量以单剂量或分剂量提供每天大约 80 毫克至大约 500 毫克泊沙康唑。在一些实施方案中, 优选以单剂量或分剂量每天给予一定量的: 本发明的组合物; 包含本发明的组合物的制剂; 或包

含本发明的组合物的剂型,其提供大约 100 毫克至大约 400 毫克泊沙康唑,优选至少大约 200 毫克泊沙康唑。在优选通过每天给予大约 100 毫克泊沙康唑至大约 400 毫克泊沙康唑来提供治疗的一些实施方案中,优选提供包含一定量的本发明的组合物的药物,所述量提供了治疗所需的泊沙康唑量的大约 80% 至大约 125%。

[0019] 在一些实施方案中,优选以在被给药的患者群的至少大约 75% 中提供至少大约 319 纳克/毫升的稳态平均血浆浓度(C_{avg})的量和时间间隔给予本发明的组合物。在一些实施方案中,优选以单剂量或分剂量,优选以分剂量,每日两次(BID),以提供每天大约 100 毫克泊沙康唑至大约 400 毫克泊沙康唑的量给予本发明的组合物、包含本发明的组合物的制剂或包含本发明的组合物的剂型大约 5 至大约 10 天,以在被给药的患者群的至少大约 75% 中实现至少大约 319 纳克/毫升的稳态平均血浆浓度(C_{avg}),或在被给药的患者群的至少大约 90% 中实现至少大约 228 纳克/毫升的稳态平均血浆浓度(C_{avg})。

[0020] 从下列详述和附图中可看出本发明的其它方面和优点。

附图说明

[0021] 在下列详述和附图中更充分描述本发明,其中:

图 1A 显示使用 USP 装置 II 以 100 RPM 桨速测得的使用三种不同的本发明的组合物制成的剂型在 pH 1 (0.1N HCl) 下的溶出曲线的图示。

[0022] 图 1B 显示使用 USP 装置 II 以 100 RPM 桨速测得的使用三种不同的本发明的组合物制成的剂型在 pH 6.4 (50mM 磷酸盐缓冲剂) 下的溶出曲线的图示。

[0023] 图 2 显示由包含 1:3 重量比的泊沙康唑:HPMC-AS (M-等级) 的本发明的组合物获得的差示扫描量热法(DSC) 数据的图示。

[0024] 图 3 显示作为强度相对于衍射角(以 $2^{\circ}-\theta$ 表示)绘制的包含不同重量比(1:1、1:2、1:3 和 1:4) 的泊沙康唑:HPMC-AS (M-等级) 的本发明的组合物的 X-射线粉末衍射谱的图示。

[0025] 图 4A 显示在给予“进食状态”的人类对象 100 毫克剂量的(i) 泊沙康唑悬浮液 (Noxafil®);(ii) 装在胶囊中的本发明的经研磨的粒状泊沙康唑/HPMC-AS 聚合物组合物;和(iii) 掺入两种不同制剂中并压成片剂的本发明的经研磨的粒状泊沙康唑/HPMC-AS 聚合物组合物后观察到的血浆浓度的图示。

[0026] 图 4B 显示在给予“禁食状态”的人类对象 100 毫克剂量的(i) 泊沙康唑悬浮液 (Noxafil®);(ii) 装在胶囊中的本发明的经研磨的粒状泊沙康唑/HPMC-AS 聚合物组合物;和(iii) 掺入两种不同制剂中并压成片剂的本发明的经研磨的粒状泊沙康唑/HPMC-AS 聚合物组合物后观察到的血浆浓度的图示。

[0027] 图 5 显示在温度递增的聚合物熔体中存在固定时间量时递增的泊沙康唑降解率的图示(降解物的 HPLC 信号的升高%)。

具体实施方式

[0028] 如上所述,一方面,本发明是包含泊沙康唑和聚合物的组合物,其中该组合物具有大于大约 1.2 克/毫升的固体密度。不希望受制于理论,但据信,在本发明的组合物中,该泊沙康唑溶解或分子分散在该聚合物中。不希望受制于理论,但据信,本发明的组合物表现

出固溶体形态,尽管其具有极低的长程有序程度,或本发明的组合物是基本非晶的并因此具有玻璃材料的形态。术语“溶解在”、“分子分散在”、“分子分散体”、“熔融分散体”和“分散体”在本文中涵盖了任何和所有这些形态,这些术语在本文中视方便使用以描述在制备的各种阶段中和在各种温度下的本发明的组合物。

[0029] 部分参照图 2 更好地理解本发明的组合物的形态,该图显示使用具有 3:1 的 HPMC-AS 聚合物:泊沙康唑游离碱重量比的本发明的组合物的样品获得的差示扫描量热法(DSC)的结果。图 2 表明,这些样品表现出以大约 90°C 为中心的单吸热,这与具有单相的材料,例如固溶体或玻璃材料的熔点(mp)或玻璃化转变温度(T_g)一致。本发明人已经发现使用含有大约 4:1 聚合物:泊沙康唑至大约 1:1 聚合物:泊沙康唑的 HPMC-AS 聚合物:泊沙康唑游离碱重量比的本发明的组合物的样品的类似 DSC 表现。

[0030] 参照图 3 可以更好地理解在本发明的组合物中不存在结晶,该图显示由两种不同的本发明的组合物分别获得的一对 XRD 粉末图。相应地,图 3 中所示的谱线 A (a)和 A (b)显示使用包含 3:1 重量比的 HPMC-AS 聚合物:泊沙康唑游离碱的本发明的组合物获得的 XRD 数据。谱线 A (a)显示使用在室温下老化 3 个月的组合物样品获得的数据,谱线 A (b)显示使用在 50°C 储存温度下老化 3 个月的组合物样品获得的数据。图 3 中所示的谱线 B (a)和 B (b)显示使用包含 1:1 重量比的 HPMC-AS 聚合物:泊沙康唑游离碱的本发明的组合物获得的 XRD 数据。谱线 B (a)显示使用在室温下老化 3 个月的组合物样品获得的数据,谱线 B (b)显示使用在 50°C 储存温度下老化 3 个月的组合物样品获得的数据。图 3 还含有由用不同等级的 HPMC-AS 聚合物(等级 L)(其与泊沙康唑呈 3:1 比率)制成的本发明的组合物的样品获得的衍射图作为该图中的最下方迹线。

[0031] 图 3 的谱图表明,即使在加热条件下储存后,在任何样品中也未检出结晶泊沙康唑。所用 XRD 技术具有样品的大约 3 重量%的结晶相检出限,因此,这些数据表明,如果本发明的组合物包含任何结晶泊沙康唑的话,那么存在量小于检测样品的大约 3 重量%。图 3 的 XRD 数据和图 2 的 DSC 数据一起表明,本发明的组合物具有单相且几乎或完全没有长程有序。因此,来自图 2 和 3 的 DSC 和 XRD 数据与具有极低晶序的固溶体或具有非晶形态的玻璃一致。

[0032] 在一些实施方案中,当本发明的组合物;包含本发明的组合物的制剂;或包含本发明的组合物的剂型在禁食状态下以包含大约 100 毫克泊沙康唑游离碱当量的量给药于人类患者时,本发明的组合物提供至少大约 10,000 小时·纳克/毫升的暴露($AUC_{(tf)}$)。在一些实施方案中,优选通过研磨该固体组合物,优选将其研磨成堆密度大于大约 0.6 克/毫升的微粒形式,更优选堆密度为大约 0.6 克/毫升至大约 0.7 克/毫升的微粒形式(所述堆密度通过测定体积的微粒材料的重量分析测量法测得),从而以微粒形式提供本发明的组合物。在一些实施方案中,在向禁食状态的人类患者口服给药含有大约 200 毫克泊沙康唑游离碱当量的量的本发明的组合物时,该组合物提供至少大约 670 纳克/毫升的 C_{max} 血浆浓度。在一些实施方案中,以提供大约 80 毫克泊沙康唑游离碱至大约 500 毫克泊沙康唑游离碱,优选大约 160 至大约 250 毫克泊沙康唑游离碱当量的量给药于禁食状态的患者的本发明的组合物在被给药的患者中提供至少大约 335 纳克/毫升的 C_{max} 。

[0033] 在本发明的另一方面中,通过以在被给药的患者中提供至少大约 335 纳克/毫升的 C_{max} 的量口服给药:本发明的组合物;包含本发明的组合物的制剂;或包含本发明的组合

物的剂型,向患者提供真菌感染的治疗性或预防性处理。在一些实施方案中,通过以向该患者提供大约 80 至大约 500 毫克泊沙康唑游离碱,优选大约 160 至大约 250 毫克泊沙康唑游离碱当量的量口服给药:本发明的组合物;包含本发明的组合物的制剂;或包含本发明的组合物的剂型,向有此需要的患者提供真菌感染的治疗性或预防性处理。在一些实施方案中,以单剂量或分剂量形式,以提供大约 80 毫克泊沙康唑游离碱至大约 500 毫克泊沙康唑游离碱,优选大约 160 至大约 250 毫克泊沙康唑游离碱当量的量每日口服给药:本发明的组合物;包含本发明的组合物的制剂;或包含本发明的组合物的剂型,并重复一段时间以在被给药的患者群的至少大约 75% 中实现至少大约 319 纳克/毫升的稳态 C_{avg} 血浆浓度,或在被给药的患者群的至少大约 90% 中实现至少大约 228 纳克/毫升的 C_{avg} 。

[0034] 在一些实施方案中,优选提供用于向患者给药的剂型,其中所含的泊沙康唑的量包含根据关于制造药物的 FDA 指南的泊沙康唑游离碱所需当量的大约 80% 至大约 125%。

[0035] 如背景中所提到,泊沙康唑生物利用率表现出强食物效应。Noxafil® (包含存在于可分散其的介质中的结晶泊沙康唑的一种泊沙康唑市售形式) 的标签(参见例如, the Physicians Desk Reference (PDR) 中关于 Noxafil® 的条目,其全文经此引用并入本文就像在本文中充分阐述那样) 提出,在不能将泊沙康唑口服给药于进食状态患者的情况下,应该考虑使用另一方法治疗。

[0036] 嗜中性白血球减少症患者,例如具有来自化疗的长期嗜中性白血球减少症的患者,摄入食物或营养补充剂的能力通常不利。这种失能使得泊沙康唑的有效口服给药成问题。本发明人已经发现,包含本发明的组合物的制剂的口服给药令人惊讶地消除食物效应,即包含本发明的组合物的制剂的口服给药在患者群中提供基本相同的泊沙康唑暴露和较低的生物利用率差异,无论该制剂是在进食状态还是禁食状态下给药。此外,当在进食状态或禁食状态下将包含本发明的组合物的制剂的口服给药结果与在相同量的市售制剂形式的泊沙康唑(Noxafil®) 给药后获得的结果进行比较,本发明的组合物在被给药的健康志愿者中产生令人惊讶地提高的生物利用率,以及较低的对象群体中的生物利用率差异和较高暴露水平(AUC)。此外,据信,在被给予包含本发明的组合物的制剂的患者中实现类似结果。

[0037] 此外,当与含有相同量的泊沙康唑和相同聚合物但通过喷雾干燥技术制成的对比组合物的口服比较时,包含本发明的组合物的剂型的口服给药产生显著和意外的血浆浓度提高并在被给药的患者群中表现出较低的生物利用率差异。本发明人已经注意到,本发明的组合物具有超过 1.2 克/毫升的固体密度。本发明人还已经发现,当经研磨时,在由重量分析法测量测定体积的该微粒材料时,本发明的组合物产生具有超过 0.6 克/毫升堆密度的微粒。与此相比,本发明人已经注意到,具有与本发明的组合物相同的泊沙康唑/聚合物比率并使用与本发明的组合物相同的聚合物制成的喷雾干燥组合物表现出小于大约 0.3 克/毫升的堆密度。

[0038] 在临床研究中,本发明人还已令人惊讶地发现,本发明的组合物在进食状态或禁食状态下的口服给药提供了与通过泊沙康唑水悬浮液的静脉内(IV) 给药实现的基本相同的 PK 结果。下表 I 显示总结所有前述信息的研究结果。

[0039] 如对于市售泊沙康唑悬浮液的给药已知的那样,通常通过在“进食状态”下的 Noxafil® 给药来优化泊沙康唑的生物利用率,这反映在上表中列出的研究中。表 I 中的数据还表明,与用于在“进食状态”下口服给药的市售水悬浮液的给药实现的结果相比,包含

本发明的组合物的制剂在“进食状态”或“禁食状态”下给药时产生显著和出乎意料改进的 PK 参数。

[0040] 表 I

在 100 毫克剂量的泊沙康唑给药后观察到的 PK 参数的比较						
研究	A	B	A	A	A	B
参数	口服悬浮液 (禁食)	口服悬浮液 (进食)	片剂 I ^a (禁食)	片剂 II ^a (禁食)	胶囊 (粒状) ^b (禁食)	IV ^c 悬浮液 (进食)
Cmax ^d (ng/mL)	84.0	243	385	358	335	443
AUC (tf) ^{de} (hr.ng/mL)	2970	8470	11400	11000	10700	10100
AUC (l) ^{df} (hr.ng/mL)	3420	8750	11700	11300	11000	11100
CL/F ^g (L/hr)	34.0	12.5	9.16	9.25	9.67	10.1
t ^{1/2} (hr)	29.2	25.1	26.1	25.0	25.1	26.4

^a 胶囊和片剂 I 和 II 由包含羟丙基甲基纤维素醋酸琥珀酸酯 (HPMC-AS, M 等级) 和泊沙康唑游离碱的微粒形式的本发明的组合物制成, 通过研磨挤出的组合物来制备该微粒。通过将微粒形式的该组合物与抗坏血酸、HPMCAS-M 等级、二氧化硅、硬脂酸镁和 (i) 微晶纤维素和低取代的羟丙基纤维素 (片剂 I); 或 (ii) 聚维酮和交联羧甲基纤维素钠 (片剂 II) 混合接着使用直接压制法将该混合物压片来制备片剂。

[0041] ^b 通过将经研磨的微粒形式的该组合物与抗坏血酸和 HPMC-AS (M 等级) 混合并将该混合物置于明胶胶囊中, 制备胶囊。

[0042] ^c 如本文的对比例 2 中所述制备 IV 悬浮液。

[0043] ^d 报道的数值是研究组的平均值。

[0044] ^e AUC(tf), 在样品含有最低可量化量的泊沙康唑 (LLOQ, 量化下限, 使用液相色谱法-串联质谱法量化获自对象血液提取物的血浆样品中存在的泊沙康唑, 为 5.00 纳克/毫升) 时测得的数值端点。

[0045] ^f 报道的数值是基于 AUC(tf) 观察值的计算出的无穷大值。

[0046] ^g 由 AUC(l) 值计算出的表观清除率

此外, 这些数据表明, 当包含本发明的组合物的制剂口服给药时, 基本消除使用其它口服制剂观察到的食物效应 (在“进食状态”下的该剂型给药和在“禁食状态”下的给药之间观察到的暴露差异)。表 I 进一步表明, 本发明的组合物的口服给药产生与向“进食状态”患者静脉内给药 (IV) 泊沙康唑悬浮液可实现的基本相同的 PK 参数。因此, 除该显著和意外的暴露改进外, 包含本发明的组合物的口服给药制剂还消除悬浮液口服给药时观察到的食物效应。无论该给药剂型包含包封在明胶胶囊中的经研磨的微粒形式的本发明的组合物还是通过经研磨的微粒和各种压片赋形剂的掺合物的直接压制制成的片剂形式, 都可由本发明的组合物获得这些令人印象深刻的结果 (参见表 I, 片剂 I 和 II 与装有本发明的组合物的胶囊相比的结果)。

[0047] 在表 II 中显示在为获得表 I 中所示的数据而研究的对象群中观察到的测量值中，与表 I 中报道的平均 C_{max} 和 AUC 值的差异。差异范围表示为一个标准数据偏差与所报道的平均值的比率的百分比。

[0048] 表 II 中报道的数据表明，在禁食对象中，口服悬浮液在个体对象之间表现出的宽的差异范围。但是，接受包含本发明的组合物的剂型的禁食对象意外地具有显著较低的研究对象间差异百分比。

[0049] 表 II

在 100 毫克剂量的泊沙康唑给药后观察到的参数中，与平均值的差异百分比的比较						
研究	A	B	A	A	A	B
参数	口服悬浮液 (禁食)	口服悬浮液 (进食)	片剂 I (禁食)	片剂 II (禁食)	胶囊 (粒状) (禁食)	IV 给药 (悬浮液) (进食)
C_{max} (ng/mL)	62%	18%	28%	23%	27%	15%
AUC (tf) (hr.ng/mL)	50%	25%	26%	22%	26%	40%

表 III 中的数据进一步显示在被给予 Noxafil® (泊沙康唑的口服悬浮液) 的对象中，测得的 PK 参数的差异性，其报道了通过向 194 名急性髓性白血病 (AML) 患者每天三次 (TID) 给予 200 毫克 Noxafil® 水悬浮液而获得的稳态 PK 结果。表 III 表明，该研究组的 99% 具有小于 1920 纳克·小时 / 毫升的 C_{avg} 值，50% 具有小于 486 纳克·小时 / 毫升的 C_{avg} 值，且 5% 具有小于 170 纳克·小时 / 毫升的 C_{avg} 值。给予 200 毫克 Noxafil® /TID 后该患者群中的平均 C_{avg} 为 582 纳克 / 毫升，差异百分比为 64%。由于生物利用率的宽差异性，200 毫克 TID 被认为是安全有效的剂量，为患者群的 90% 提供治疗水平 (等于或超过 228 纳克 / 毫升的 C_{avg} 值)。该研究表明，被给予 Noxafil® 的患者群中的生物利用率差异至少与在健康人类志愿者中观察到的一样大。据信，在被给予包含本发明的组合物的剂型的患者群中的差异性的显著降低中反映了被给予包含本发明的组合物的剂型的健康对象中的差异性的意外显著降低。

[0050] 表 III

百分位数	C_{avg} (ng. hr/mL)
Max	1945
99%	1920
95%	1344
90%	1080
75%	719
50%	486
25%	319
10%	228
5%	170
1%	103
Min	92

基于在包含本发明的组合物的剂型给药中观察到的该令人惊讶的差异性降低和食物

效应的消除,据信,当本发明的组合物以单剂量或分剂量以每天大约 80 毫克泊沙康唑至大约 500 毫克泊沙康唑,优选大约 100 毫克泊沙康唑至大约 400 毫克泊沙康唑的量口服给药于需要泊沙康唑疗法的患者时,提供泊沙康唑的安全有效的治疗血浆浓度。在一些实施方案中,优选以在被给药的 75% 患者中提供至少大约 319 纳克 / 毫升的稳态 C_{avg} 的量和时间间隔提供本发明的组合物。在一些实施方案中,优选以在被给药的 90% 患者中提供至少大约 228 纳克 / 毫升的稳态 C_{avg} 的量和时间间隔提供本发明的组合物。在一个实施方案中,特别优选每天以单剂量或分剂量将本发明的组合物以提供至少大约 160 毫克泊沙康唑至至少大约 250 毫克泊沙康唑,更优选大约 200 毫克泊沙康唑的量给药于需要其的患者。

[0051] 下表 IV 显示通过将指定剂量(毫克泊沙康唑游离碱当量 / 千克对象体重)给予禁食状态的猕猴而获得的 PK 结果。表 IV 将各种制剂给药后观察到的 PK 结果与市售 Noxafil® 泊沙康唑制剂给药后观察到的 PK 结果进行比较。

[0052] 表 IV 表明,在重量调节基础上,在针对给予该研究中所用的猴子的泊沙康唑量的差异校正其中列出的数据时和在与通过喷雾干燥计数制成的材料的比较中,意外地,包含本发明的组合物的胶囊和片剂都提供与在该研究中所用的其它剂型中所含的等量泊沙康唑的口服给药后观察到的相比显著更高的 C_{max} 水平和暴露(AUC)。

[0053] 表 IV

给药制剂	商业悬浮液 (Noxafil®) (13.2 mg/Kg 给药)	胶囊 ^(d) (由喷雾干燥分散体形成的颗粒) (16.1 mg/Kg 给药)	含本发明的 HPMC-AS/泊沙康唑组合物的剂型		
			胶囊 ^a (12.7 mg/Kg 给药)	片剂 I ^b (9.8 mg/Kg 给药)	片剂 II ^c (12.7 mg/Kg 给药)
研究的 PK 参数					
T_{max}	4	4	26.8	7	4
C_{max} ng/mL/kg (剂量调节)	19.8	91.9	137	172	202
$C_{max}/$ $C_{max-susp}$ (剂量调节)	1	4.6	6.9	8.7	10.2
AUC_{tr} ng.hr/mL/mg (剂量调节)	373	2390	5200	6930	6240
$AUC_{max}/$ $AUC_{max-susp}$ (剂量调节)	1	6.4	13.9	18.6	16.7
$t_{1/2}$ (hr)	13.7	11.5	27.4 ^e	22.5	23.1

^a 通过研磨使用热熔体挤出技术制成的挤出物而制成的微粒,通过筛选微粒和用提供大约 75 微米至大约 300 微米粒度范围和 250 微米中值粒度的分级材料灌装胶囊而制成的胶囊。

[0054] ^b 通过将胶囊制备中所用的微粒形式的 HPMC-AS/ 泊沙康唑组合物与抗坏血酸、HPMCAS-M 等级、二氧化硅、硬脂酸镁、微晶纤维素和低取代的羟丙基纤维素混合接着使用直接压制法将该混合物压片而制成的片剂 I。

[0055] ^c 通过将胶囊制备中所用的微粒形式的 HPMC-AS/ 泊沙康唑组合物与抗坏血酸、HPMCAS-M 等级、二氧化硅、硬脂酸镁、聚维酮和交联羧甲基纤维素钠混合接着使用直接压制法将该混合物压片而制成的片剂 II。

[0056] ^d 通过将如本文的对比例 1 中所述的包含泊沙康唑游离碱和聚合物的溶液喷雾干燥而制成的胶囊。

[0057] ^e 由于被排除的对象表现出的延迟吸收, 在 $t_{1/2}$ 计算中排除来自半个研究组的数据。

[0058] 表 IV 包括在向猴子给予包含根据本文所述的对比例 1 制成的喷雾干燥组合物的剂型后获得的数据。如表 IV 中所示和大体而言, 通过喷雾干燥提供的组合物例如如表 IV 中所示未提供高暴露水平, 尽管本发明的组合物以更低的重量调节剂量水平(本发明的组合物为 10 mg/kg 至 13 mg/kg, 而喷雾干燥组合物为 16 mg/kg) 给药, 但观察到的 AUC(tf) 值明显高于在喷雾干燥组合物给药时观察到的值。

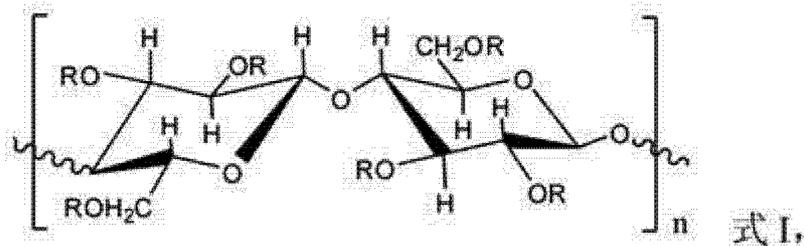
[0059] 在表 IV 中, AUC_{tf} 代表在从给药到最后可量化样品时(样品含有最小可量化含量的泊沙康唑时)的时间间隔内的 AUC, $AUC(1)$ 是基于获自 AUC_{tf} 观察值的数值, 计算出的在无穷大处的暴露预测(projection)。表 IV 中的数据表明, 包含本发明的组合物的剂型在禁食状态下的口服给药与包含在装有通过喷雾干燥技术制成的组合物的胶囊中的等量泊沙康唑在禁食状态下的给药相比表现出 C_{max} 和暴露的意外提高。

[0060] 表 I 至 IV 中的数据一起表明, 无论是在禁食状态还是进食状态下给药于对象, 包含本发明的组合物的制剂的口服给药与其它剂型相比都提供泊沙康唑血浆浓度和泊沙康唑暴露的意外改进, 且在被给药的患者群中观察到的 PK 值的差异较小。此外, 这些数据表明, 使用包含本发明的组合物的制剂基本消除用其它口服给药的含泊沙康唑的制剂观察到的食物效应。

[0061] 如上所述和不希望受制于理论, 但据信, 在本发明的组合物中, 该泊沙康唑活性药物成分(API, 在这些制剂中, 泊沙康唑游离碱) 溶解或分子分散在聚合物基质中。这些组合物被认为具有玻璃或固溶体形态。适用在本发明中的聚合物或聚合物混合物是充当泊沙康唑的溶剂的那些。一类合适的聚合物的一个实例是羟丙基甲基纤维素-衍生物聚合物。此外, 适用在本发明的组合物中的聚合物产生玻璃化转变温度或熔点低于泊沙康唑 API 本身的熔点并能在人肠道内存在的环境中体内溶出的含泊沙康唑的组合物。在一些实施方案中, 优选在本发明的组合物中使用这样的聚合物(一种或多种): 其形成熔点低于泊沙康唑的热分解点的泊沙康唑 API/ 聚合物组合物。在一些实施方案中, 优选为在具有比大约 pH 2.0 更酸性的 pH 值的含水环境中表现出难溶性和在酸性低于从大约 6.4 至大约 6.8, 优选大约 pH 6.8 的 pH 值的含水环境中表现出良好溶解度的组合物选择聚合物或聚合物混合物。

[0062] 适用在本发明的组合物中的符合这种 pH 敏感的溶出参数的聚合物包括, 但不限于, 羟丙基甲基纤维素-衍生物聚合物(HPMC-衍生物聚合物)。下面作为式 I 的聚合物列举的羟丙基甲基纤维素(HPMC) 聚合物是下述纤维素聚合物: 其中“n”是大于 1 的整数, 且

“R”在每次出现时独立地为氢、 $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_3$, 其中各“R”部分在给定聚合物链内出现至少一次。



[0063] 相应地, HPMC-衍生物聚合物是下述 HPMC 聚合物: 其中聚合物链中的至少一个或多个“R”基团是不为甲基或羟丙基的烃部分, 例如邻苯二甲酸根、乙酸根和琥珀酸根。此外, HPMC-衍生物聚合物还可包括在羟丙基部分的羟基处的取代, 例如通过用衍生自有机酸的取代基, 例如邻苯二甲酸根、乙酸根或琥珀酸根取代基酯化该羟基。适用于制备本发明的组合物的 HPMC-衍生物聚合物的实例包括, 但不限于, 羟丙基乙酸琥珀酸酯 (HPMC-AS) 聚合物。HPMC-AS 聚合物具有式 I 的结构, 其中“R”在每次出现时独立地为 H、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_3$ (2-羟丙基)、 $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$ (乙酸根)、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_2-\text{C}(\text{O})-\text{OH}$ (琥珀酸根)、 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ (2-乙酰氧基丙基, 衍生自具有被乙酸根取代的 2-羟基部分的 2-羟丙基取代基) 或 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{OC}(\text{O})-(\text{CH}_2)_2-\text{C}(\text{O})-\text{OH}$ (2-琥珀酰基-丙基, 衍生自具有被琥珀酸根取代的 2-羟基部分的 2-羟丙基取代基)。

[0064] 本发明人已经令人惊讶地发现, 在选择用在本发明的组合物中的一些等级的 HPMC-AS 聚合物时, 可以在该组合物中所用的泊沙康唑几乎或完全不分解的情况下制备该组合物。相应地, 在该组合物中使用 HPMC-AS 聚合物的一些实施方案中, 优选采用玻璃化转变温度为大约 80°C 至大约 145°C , 优选大约 100°C 至大约 145°C , 更优选大约 120°C 至大约 135°C 的 HPMC-AS 聚合物等级制备该组合物。符合该标准的合适的 HPMC-AS 聚合物包括, 但不限于, 具有大约 70 的聚合度 (以数均表示) 的 HPMC-AS 聚合物。合适的聚合物是可购得的, 例如具有用 SEC-MALLS (根据制造商说明) 测得的大约 70 的数均值的市售 AQOAT® (Shin Etsu, Japan) 材料。要认识到, 也可以使用具有更高或更低的数均值的一些化合物。

[0065] 在使用 HPMC-AS 聚合物的一些实施方案中, 优选使用具有大约 8 重量% 至大约 12 重量% 的该聚合物中存在的乙酰基部分的重量百分比和大约 6 重量% 至大约 15 重量% 的该聚合物中存在的琥珀酰基部分的重量百分比的 HPMC-AS 聚合物。适用在本发明中的 HPMC-AS 聚合物是可购得的, 例如但不限于, ShinEtsu 以其 HPMC-AS 聚合物的 AQOAT® 产品线供应的 HPMC-AS, 例如 L、M 和 H 等级的 AQOAT® HPMC-AS。要理解的是, 在不背离本发明的组合物的范围的情况下, 可以替代性或补充性地使用其它等级的 HPMC-AS, 包括具有不同的聚合度以及琥珀酰基-和乙酰基-取代百分比的那些。

[0066] 在一些实施方案中, 优选选择该组合物中所用的泊沙康唑 (以游离碱形式的重量表示) 和聚合物的量以提供包含大约 5 重量% 泊沙康唑游离碱当量至大约 50 重量% 泊沙康唑游离碱当量的组合物。在一些实施方案中, 优选制备其中所用泊沙康唑游离碱和聚合物是 HPMC-AS 聚合物的组合物, 其中该组合物包含大约 1:1 至大约 1:4 的泊沙康唑游离碱与 HPMC-AS 聚合物的重量比。在一些实施方案中, 优选使用一定量的泊沙康唑游离碱: HPMC-AS 重量比以使该组合物为按重量计大约 1:2 至按重量计大约 1:3 泊沙康唑游离

碱:HPMC-AS,该组合物更优选为按重量计大约 1:3 泊沙康唑游离碱:HPMC-AS 聚合物。

[0067] 图 5 显示在大约 10 秒至大约 1.5 分钟的加热持续时间下将泊沙康唑游离碱溶解在熔融聚合物中时随加工温度递增而观察到的递增的泊沙康唑降解量。从图 5 中可以看出,熔体温度的小提高显著提高泊沙康唑游离碱的降解量。临界地,在比泊沙康唑游离碱的熔点高多于 10°C 的温度下,这种提高最大。本发明人已经令人惊讶地发现,包含泊沙康唑游离碱和 HPMC- 衍生物聚合物的掺合物表现得像它们在加热过程中是低共熔的。不希望受制于理论,但据信,泊沙康唑游离碱在与 HPMC- 衍生物聚合物,例如 HPMC-AS 掺合时充当助熔剂,以促进该聚合物局部熔融和该泊沙康唑游离碱溶解到该聚合物中。因此,令人惊讶地,可以如下制备本发明的组合物:将固体微粒形式的一种或多种聚合物(选择为包含该组合物的聚合物基质)与固体微粒形式的泊沙康唑游离碱掺合,将该掺合物加热至其熔化温度或更高以便形成泊沙康唑游离碱已溶解在其中的熔体和冷却该熔体以提供固体。优选限制加热以使温度不高于该掺合物的熔化温度并在冷却该熔体以提供固体之前保持不长于确保该组合物均匀性所必需的时间。

[0068] 因此,在使用 HPMC-AS 作为基质聚合物的一些实施方案中,优选通过一种方法制备包含泊沙康唑游离碱和 HPMC-AS 聚合物的组合物,所述方法包括:(i)干掺合泊沙康唑游离碱的颗粒和所选羟丙基甲基纤维素醋酸琥珀酸酯聚合物(HPMC-AS)的颗粒的混合物,其中,优选地,该泊沙康唑以粒度为大约 1 微米至大约 1 毫米的微粒材料形式提供,该聚合物以粒度为大约 0.2 微米至大约 1 微米的粉末形式提供,由此形成聚合物和泊沙康唑游离碱的密切混合物;(ii)将该混合物加热至高于所用羟丙基甲基纤维素醋酸琥珀酸酯聚合物的玻璃化转变温度(T_g)和低于泊沙康唑游离碱的熔点(大约 169°C)的温度并任选掺合该加热的混合物,由此形成溶解在 HPMC-AS 中的泊沙康唑游离碱的熔融分散体;(iii)冷却步骤(ii)中形成的分散体以提供在 HPMC-AS 中的泊沙康唑游离碱的组合物。在一些实施方案中,任选在步骤(ii)后,在进行冷却步骤(iii)之前挤出所形成的分散体。要认识到,非游离碱的一些泊沙康唑形式,例如泊沙康唑盐或前药可以以类似结果用在这种相同方法中且不背离本发明的范围,只要所选泊沙康唑形式在与所选用于制备本发明的组合物的聚合物掺合存在时发挥类似的“助熔”行为。如本文中所述,可以使用泊沙康唑在其中可溶并具有类似熔融行为的其它聚合物代替或补充 HPMC-AS 聚合物,并仍在本发明的范围内。

[0069] 本发明人已经令人惊讶地发现,与采用熔点更高的聚合物或泊沙康唑与泊沙康唑在其中没有表现出上述助熔性质的聚合物的混合物的方法相比或与采用将该聚合物熔融并使其它成分溶解在该熔融聚合物中的方法时相比,根据前述方法制成的组合物最大限度减少或消除泊沙康唑分散体制备过程中泊沙康唑游离碱的热分解和氧化。因此,本发明人已经令人惊讶地发现,通过使用这种方法,与通过首先熔融合适的聚合物,随后将该组合物的其它成分混入该熔融聚合物成分中而使用的温度和热能相比,可以在显著更低的温度下制备本发明的组合物,因此使用显著更低的热能制备该组合物。此外,由于该掺合物中存在的泊沙康唑明显充当促进聚合物熔融的助熔剂,可以为提供均匀组合物而必须使该组合物的成分保温的时间减至最少。将热能、熔体温度和为确保均匀性而必须使该熔体保温的时间量减至最少的能力意味着与依赖于提供熔融聚合物基质(其它成分溶解到其中)的传统热熔法相比令人惊讶地降低在本发明的组合物的形成过程中降解的 API 的量。

[0070] 与制备方法的前述论述一致,可以在任何方便的装置中制备熔体,在该装置中可

以加热和任选搅拌泊沙康唑和聚合物的掺合物。可以通过任何方便的方式和在任何方便的容器中仅冷却该熔体来进行固化。一旦获得固体,可以进一步机械加工该固体以提供便于掺入药剂,例如片剂或胶囊中的形式。

[0071] 要认识到,可以在不背离本发明的范围的情况下采用其它制备熔体、使其固化和将该固体成型成便利分级的粒子的方法。例如,便利地,可以使用挤出机制备本发明的组合物。当挤出机用于制备本发明的组合物时,便利地,可将该材料以预熔融态,即作为干掺合物,或以熔融态,即以在对该掺合物施加足以使 API 溶解在该聚合物中的热后实现的熔融、塑性或半固体态引入该挤出机中,任选地,在制备熔融进料时,可以在加热过程中掺合以促进熔融材料的均匀性。

[0072] 如果将该材料以熔融态引入该挤出机,选择在该挤出机中的停留时间以刚好足以确保该组合物的均匀性,并优选使挤出机中的温度保持在刚好足以确保该材料保持其塑性以使其可挤出成便利成型的挤出物。如果将该材料以预熔融态引入该挤出机,挤出机部件,例如该设备中存在的机筒和任何混合室将保持在足以促进该掺合物熔融的温度。选用于加工组合物的温度也要考虑到,在该挤出机设备内,例如在机筒的混合区段中发生的掺合也通过产生引发该混合物中的加热的剪切应力而有助于该掺合物的局部熔融。另外要认识到,应选择设备温度和停留时间以使置于挤出机中的掺合物在加热和 / 或剪切应力条件下度过的时间量最小化,以使在如上所述的该组合物的形成过程中分解的 API 的量最小化。通常,对挤出材料施热的挤出法被称作“热熔体 / 挤出法”。

[0073] 当使用挤出机设备制备本发明的组合物时,由此提供的挤出物可以为任何方便形状,例如面条状、圆柱体、条状等。如果需要,可以例如通过研磨进一步加工该挤出物,以提供微粒形式的该组合物。

[0074] 本发明人还已经令人惊讶地发现,通过熔融泊沙康唑和聚合物的掺合物而制成的组合物产生包含溶解或分子分散在聚合物中的泊沙康唑并具有大于大约 1.2 克 / 毫升的固体密度的组合物。即使在研磨产生具有大约 75 微米至大约 300 微米的粒度范围(这相当于通过本文所述的喷雾干燥技术制成的颗粒材料的粒度范围)的微粒材料后,在通过将测得体积的通过研磨本发明的组合物的样品而制成的微粒材料称重来测定时,该固体分散体的经研磨的粒子也令人惊讶地具有大于大约 0.6 克 / 毫升的堆密度,通常大约 0.6 克 / 毫升至大约 0.7 克 / 毫升的堆密度。相反,在使用相同技术测定堆密度时,喷雾干燥并经研磨的微粒组合物(通过包含泊沙康唑和用于提供本发明的组合物的相同 HPMC- 衍生物聚合物的溶液的喷雾干燥制成)在研磨至相同粒度范围时通常具有小于大约 0.4 克 / 毫升,通常大约 0.3 克 / 毫升的堆密度。

[0075] 本发明的组合物可以以其制成形式,例如微粒、丸粒或挤出形式给药于患者,或该固体分散体可以通过进一步加工掺入一剂型,例如片剂或胶囊剂型中。在一些实施方案中,微粒形式的该组合物可以与一种或多种赋形剂,例如额外的粒子羟丙基甲基纤维素衍生物,例如 HPMC-AS (也充当稀释剂的粘合剂)、聚维酮(粘合剂)、羟丙基纤维素(粘合剂)、微晶纤维素(稀释剂)、低取代的羟丙基纤维素(崩解剂)、交联羧甲基纤维素钠(崩解剂)、二氧化硅(助流剂)和镁态(润滑剂)进一步掺合。在与所需赋形剂掺合后,可以使用标准压片机将该掺合物压实成片剂。或者,该经研磨的组合物可通过灌装到胶囊,例如明胶胶囊中来直接使用。还要认识到,可以通过在胶囊中直接灌装液体或半固体形式的包含本发明的组合物的

熔体和使该熔体在该胶囊中固化来制备方便的剂型。使用这些方式中的任一种,本发明如上表 I 至 IV 中所示以比包含通过喷雾干燥制成的组合物的剂型或其它剂型更生物有效大约 3 倍至大约 19 倍的形式提供口服给药用包含泊沙康唑的剂型。

[0076] 本发明人已经令人惊讶地发现,当使用 pH 为大约 pH 1 的含水溶出介质对本发明的组合物(溶解或分子分散在 HPMC- 衍生物聚合物,例如 HPMC-AS 聚合物中的泊沙康唑游离碱)施以溶出试验时,该组合物(和包含该组合物的剂型)经 1 小时释放少于大约 20 w/w 的该组合物中存在的泊沙康唑,在将相同组合物(或包含该组合物的剂型)的等分试样置于包含足以提供 pH 为大约 pH 6.4 至大约 pH 6.8 的溶出介质的量的 NaH_2PO_4 和 Na_2HPO_4 的 50 mM 磷酸盐缓冲水溶液中时,该组合物(或包含该组合物的剂型)在位于酸性较低的溶出介质中大约 20 分钟内释放多于大约 20 w/w 的泊沙康唑。本发明人已经发现,在 U. S. P. 浆式溶出仪 II 中进行的第二测定中获得类似的溶出结果,其中在该试验开始时的溶出介质是 0.1N HCl 水溶液。在这种后一试验中,将本发明的组合物(包含本发明的组合物的剂型)的等分试样置于该溶出介质中并搅拌大约 1 小时,同时提取该溶出介质的等分试样并分析其中的泊沙康唑含量。在 1 小时后,通过添加合适量的混合物 NaH_2PO_4 和 Na_2HPO_4 , 将该溶出介质的酸度调节至大约 pH 6.4 至大约 pH 6.8 的 pH 值,由此提供在指定 pH 范围内的包含 50 mM 磷酸盐缓冲溶液的溶出介质。继续搅拌,同时不断定期取样和分析该溶出介质等分试样的泊沙康唑含量。这种后一试验显示相同结果,即在酸性较高的介质中,在 1 小时内释放该样品中所含的少于大约 20 w/w 的泊沙康唑,在改变该溶出介质的 pH 后,在位于酸性较低的环境中大约 20 分钟内释放该样品中所含的多于大约 20 w/w 的泊沙康唑。在进行这些溶出试验的任一方法中,使用 50 rpm 或 100 rpm 的浆速进行测定并使溶出溶剂保持在 37°C。本发明人还已令人惊讶地发现,使用不同等级的 HPMC-AS 聚合物时,和在使用相同等级的 HPMC-AS 聚合物和不同的聚合物 / 泊沙康唑比率的组合物中,保持这些溶出特征。参照显示包含 1:1 比率的 HPMC-AS MF- 等级(菱形迹线)、3:1 HPMC-AS MF- 等级 : 泊沙康唑比率(三角形迹线)和 3:1 HPMC-AS LF 等级 : 泊沙康唑比率(实心圆形迹线)的组合物在 pH 1 环境中的溶出曲线的图 1A,可以看出,在上述测试条件下仅溶解各组合物中所含的少量泊沙康唑。参照显示包含 1:1 比率的 HPMC-AS MF- 等级(实心圆形迹线)、3:1 HPMC-AS MF- 等级 : 泊沙康唑比率(菱形迹线)和 3:1 HPMC-AS LF 等级 : 泊沙康唑比率(正方形迹线)的组合物在 pH 6.4 环境(磷酸盐缓冲剂)中的溶出曲线的图 1B,可以看出,在图 1B 中所述的测试条件下溶出各组合物中所含的显著量的泊沙康唑。因此,图 1A 和 1B 表明,本发明的组合物防止泊沙康唑在例如人胃中存在的酸性环境中溶出,并促进泊沙康唑在例如人肠道中存在的酸性较低的环境中溶出。

[0077] 下面是举例说明本发明但不限制本发明的非限制性实施例。在下列实施例中,已经使用锤磨机举例说明由本发明的大块(bulk)固体组合物制备微粒材料,但是,要认识到,可以使用任何方式,例如通过研磨、粒化或以其它方式机械加工该固体分散体以产生微粒形式来将本发明的固体分散体转化成粒状的微粒形式。

实施例

[0078] 下面是制备包含制备包含分散在 HPMC-AS 聚合物中的泊沙康唑的本发明的组合物、将本发明的固体组合物转化成药物制剂和各种剂型的实施例,和由制剂给药于人类对

象而得的 PK 结果。

[0079] 实施例 1:本发明的挤出组合物的制备

实施例 1A - 小型中试装置规模的挤出制备

通过在 Bohle 箱式低剪切掺合机中将 7.5 千克 HPMC-AS (M 等级, Shin-Etsu AQOAT, 为获自制造商的原样, 具有大约 5 微米至 1 毫米的粒度范围) 和被分析为相当于 2.5 千克泊沙康唑游离碱的量的含泊沙康唑游离碱的材料(分析 25% 活性, 总重量 10.0 千克材料, 微粉化, 为获自制造商, Schering-Plough corporation 的原样)掺合在一起, 制备泊沙康唑游离碱和 HPMC-AS 聚合物的掺合物。将该进料掺合直至制成均匀掺合物。

[0080] 使如上制成的掺合物的等分试样通过具有 18 毫米直径、450 毫米长的共旋转螺杆的 Leistritz ZSE 双螺杆挤出机, 直至制成 10 千克包含本发明的组合物的挤出物。在挤出物的制备过程中, 通过配有 1:1 减振器和双桨搅拌器的 KCL-KT20 重力送料器将该掺合物送入挤出机。该挤出机的出口配有口型板, 其制造 4 毫米直径“面条”, 其在出口处被切成长度为 1 毫米至 4 毫米的长度不定的丸粒。在不同的流程中, 该口型板选自具有单个 4 毫米圆形开口的口型板或具有两个 4 毫米圆形开口的口型板。口型板的选择不影响生产速率。在挤出过程中, 送料器搅拌器在足以在挤出机出口处提供 1.4 至 4.0 千克 / 小时组合物的挤出速率的速度运行。挤出机螺杆在挤出过程中以 140 RPM 运行。在此速度下, 根据材料送入挤出机的进料速率, 该掺合物和由其形成的组合物在该挤出机中经过不多于 45 秒, 通常 15 至 45 秒的停留时间。相应地, 该掺合物和由其形成的熔体在该挤出过程中在该挤出机中经受升高的温度少于 1 分钟。

[0081] 在该挤出过程中, 在穿过该挤出机的同时由沿挤出机筒固定的加热块向该掺合物提供热能。设定加热块的功率以保持由安装在挤出机筒内的热电偶测得的 120°C 至 135°C 的挤出机筒温度。在挤出物离开挤出机后, 其经由传送带输送到制丸机, 切碎, 并使所得丸粒在室内空气的环境温度下进一步冷却。在该传送带上运输的过程中, 风扇冷却该挤出物。

[0082] 在配有两种不同筛号的 Fitzmill 锤磨机中研磨来自前一步骤的冷却丸粒: 在第一研磨步骤中 0.065"; 和在第二研磨步骤中 0.020"。经研磨的粒子在机械分离筛中通过分开的 50 目和 200 目筛分级以分离出大约 4.0 千克粒度为大约 75 微米至大约 300 微米的微粒材料。超过 300 微米的粒子再循环到研磨过程中。所选的 75 微米至 300 微米的粒子级分随后用于制备胶囊和片剂剂型。

[0083] 实施例 1B 大型中试装置规模的挤出制备

通过在鼓式掺合机中装入 15.0 千克 HPMC-AS (M 等级, Shin-Etsu AQOAT, 粒状, 原样使用) 和被分析为相当于 5.0 千克泊沙康唑游离碱的量的含泊沙康唑游离碱的材料(分析 25% 活性, 总重量 20.0 千克微粉化材料, 以获自制造商的原样使用), 制备泊沙康唑游离碱和 HPMC-AS 聚合物的掺合物。将该进料掺合直至制成均匀掺合物。

[0084] 使用具有 25 毫米直径、700 毫米长的共旋转螺杆的 Berstorff 双螺杆挤出机由该掺合物制备挤出物。通过配有 1:1 减振器和双桨搅拌器的 KCL-KT40 重力送料器向该挤出机送料。该送料器在足以在挤出机出口处保持 6.0 至 10.0 千克 / 小时挤出速率的速度运行。挤出机螺杆以 140 RPM 运行以使挤出材料在该挤出机中的停留时间为 15 至 55 秒, 因此, 该掺合物在升高的温度下保持少于 1 分钟。该挤出机配有沿机筒的加热块, 它们设定成保持由安装在挤出机内的热电偶测得的 120°C 至 135°C 的温度。将之前制成的掺合物装入

料斗直至经由该挤出机加工总共 20.0 千克掺合物。

[0085] 该挤出机出口配有具有两个 4 毫米圆形开口的口型板,以使挤出物成型成两条 4 毫米直径“面条”,它们在出口处被切成长度为 1 毫米至 4 毫米的长度不定的丸粒。使丸粒在室内空气中冷却。

[0086] 在 Fitzmill 锤磨机中在第一研磨步骤中使用 0.065”筛和在第二研磨步骤中使用 0.020”筛研磨来自前一步骤的干燥丸粒。收集经研磨的产物,并在机械筛分操作中通过分开的 50 目和 200 目筛分级。由此分离出 20.0 千克粒度范围为大约 75 微米至大约 300 微米的微粒材料级分。超过 300 微米的所得粒子再循环到研磨过程中。75 微米至 300 微米的粒子级分随后用于制备胶囊和片剂剂型。

[0087] 实施例 2:包含本发明的组合物的片剂的制备

标作“片剂 I”的片剂的制备

向掺合机 Bohle 箱式掺合机中装入 4 千克前一实施例中制成的含泊沙康唑的微粒材料、0.385 千克 HPMC-AS(M 等级,Shin-Etsu AQAOT,微粉化,原样使用)、0.5 千克微晶纤维素(Avicel PH102, NF 等级,原样使用)、0.4 千克低取代的羟丙基纤维素(LH-B1, Shin-Etsu, 原样使用),并掺合该进料直至获得均匀的粉末掺合物。向该掺合物中装入 0.11 千克二氧化硅并重复该掺合步骤。在再获得均匀的粉末掺合物后,向该混合物中装入 0.025 千克硬脂酸镁,并再掺合该掺合物直至均匀。

[0088] 将称重为 550 毫克的前一步骤中制成的掺合的均匀掺合物的等分试样装入配有椭圆形或胶囊形片剂模头的 Hata-18 压片机中,并通过直接压制法压成标作类型“片剂 I”的片剂。

[0089] 标作“片剂 II”的片剂的制备

向掺合机 Bohle 箱式掺合机中装入 4 千克实施例 I 中制成的含泊沙康唑的微粒材料、0.385 千克 HPMC-AS (M 等级,Shin-Etsu AQAOT,微粉化,原样使用)、0.4 千克聚维酮 USP (USP Technologies, USP 等级,原样使用)、0.5 千克交联羧甲基纤维素钠(FMC,NF 等级,原样使用),并掺合该进料直至获得均匀的粉末掺合物。向该掺合物中装入 0.11 千克二氧化硅并重复该掺合步骤直至该掺合物再均匀。向来自前一掺合操作的均匀掺合物中装入 0.025 千克硬脂酸镁,并再掺合该掺合物直至均匀。

[0090] 将称重为 550 毫克的最后一个掺合操作中制成的均匀掺合物的等分试样装入配有圆形片剂模头的 Hata-18 压片机中,并通过直接压制法压成标作类型“片剂 II”的片剂。

[0091] 实施例 3:包含本发明的组合物的胶囊的制备

向 00 号硬明胶胶囊(Swedish, orange)中装入 408 毫克实施例 I 中制成的含泊沙康唑的微粒材料,其具有 75 微米至 300 微米的粒度。将由此制成的胶囊给予对象,由此获得本文所述的表 I、II 和 IV 中列出的数据。

[0092] 对比例 1 - 喷雾干燥的分散体:

通过将包含作为溶剂的丙酮/乙醇(2:1 v/v 比率)(500 毫升)、泊沙康唑(75 毫克游离碱当量)和 225 毫克 HPMC-AS (本发明的试验组合物中所用的相同聚合物)的溶液喷雾干燥,制备喷雾干燥的组合物。在 Nitro 喷雾干燥装置中使用 85°C 温度和 80 LPM 空气流速加工该溶液。在获得固体后,通过在加热至 55°C 的情况下使用体系 (house) 真空(25” Hg)对该分离的颗粒抽真空整夜,从该固体颗粒中除去残留溶剂。一旦已以此方式将残留溶剂减

至令人满意的水平,通过保留通过 Mesh-50 筛(300 微米)的材料和弃置通过 Mesh-200 (75 微米)筛的材料级分,将该微粒材料分级。相应地,保留的材料具有 75 微米至 300 微米的粒度,并用于制备用于获得 PK 数据的胶囊。

[0093] 通过将 400 毫克所得干燥组合物的等分试样灌装到 00 号胶囊中,制备胶囊。这些胶囊用在本文的表 I、II 和 IV 中所述的研究中。

[0094] 对比例 2 - IV 悬浮液:

根据 2006 年 7 月 20 日公开的公开美国专利申请,公开号 No. 2006/0160823 的实施例 7 (这部分特此引用并入本文,就像在本文中充分阐述那样)制备适用于 IV 给药的组合物,但据此制成的制剂采用下表 V 中所示的量的组分:

表 V

成分	w/w%
泊沙康唑	5.90
磷酸二氢钠 USP 一水合物	0.041
磷酸氢二钠 USP 无水	0.126
1-棕榈酰基-2-油酰基-磷脂酰胆碱 (POPC)	4.91
水	89.00

该组合物在本文的表 I 中所述的研究中用于 IV 给药。

[0095] 实施例 4:使用实施例 1 至 3 和对比例中制成的剂型的 PK 研究

在包含 2 个部分(进食和禁食)的 4 因素交叉(4-way crossover)研究中,在将泊沙康唑给药于 16 个健康人类志愿者后获得 PK 数据。在第一部分(禁食状态)中,在整夜禁食 10 小时后给予志愿者 100 毫克口服悬浮液(Noxafil®)。对象在定量给药后继续禁食 4 小时,随后接受预定的标准化膳食(类似含量和份额)。在洗净(washout)期后,将志愿者随机分成两组,并给予 100 毫克包含根据上述实施例 2 制成的片剂 I 或片剂 II 的剂量。在第二洗净期后,向 16 个人类志愿者给予 100 毫克包含根据上述实施例 4 制成的胶囊的剂量。

[0096] 在该研究的第二部分(进食状态)中,对象与消耗 20 分钟的标准化高脂早餐同时接受研究药物。在开始进餐后大约 10 分钟(在该进餐时间过去一半后)给予研究药物,该进餐时间的另一半消耗剩余的 10 分钟。对于这两部分,都在给药之前和在给药后 0.5、1、2、3、4、5、6、8、12、24、48、72、96、120、144 和 168 小时收集用于测定泊沙康唑血浆药物动力学浓度的血样。

[0097] 由泊沙康唑血浆浓度测定 AUC_{tf} 和 C_{max} 和 T_{max} (AUC_{tf} 是从时间 0 到最后可量化样品(如上定义)时在血浆浓度-时间曲线下方的面积; C_{max} - 最大观察血浆浓度; T_{max} - 达到最大观察血浆浓度的时间), 计算 $AUC(I)$ 、 CL/F 和 $T_{1/2}$, ($AUC(I)$ 是从时间 0 外推至超出 AUC_{tf} 观察值无穷大的 AUC , CL/F - 表观口服清除率; $T_{1/2}$ - 终半衰期(terminal phase half life))。

[0098] 来自这两个研究的结果显示在表 VI 中。对 C_{max} 和 AUC_{tf} 报道的值是所有志愿者的平均值。该悬浮液的进食和禁食 C_{max} 值的几何平均比率为 2.89 (进食 / 禁食), 对于含有

本发明的组合物的片剂 A、片剂 B 和胶囊, 该比率分别为 0.85、0.97 和 0.99 (进食 / 禁食)。该悬浮液的进食和禁食 AUC_{0-t} 值的几何平均比率为 2.85 (进食 / 禁食), 对于含有本发明的组合物的片剂 A、片剂 B 和胶囊, 该比率分别为 1.03、1.1 和 1.13 (进食 / 禁食)。

[0099] 表 VI

在 16 个志愿者的临床研究中在禁食和进食状态下给予 100 毫克剂量的泊沙康唑后观察到的 PK 参数的比较								
测量参数	对比例 口服悬浮液 (100 毫克泊沙 康唑)		包含本发明的组合物的片剂或胶囊剂型 (100 毫克泊 沙康唑含量)					
	禁食	(进食)	片剂 A		片剂 B		胶囊 (微粒灌装)	
			禁食	进食	禁食	进食	禁食	进食
C_{max} (ng/mL)	84	243	385	327	358	348	335	330
AUC (tf) (hr.ng/mL)	2970	8570	11,400	11,700	11,000	12,100	10,700	12,000
AUC (l) (hr.ng/mL)	3,400	8750	11,700	11,900	11,300	12,400	11,000	12,300

这些数据表明, 本发明的组合物不会明显受食物影响。当将本发明的组合物给药后观察到的 PK 数据与口服悬浮液给药后观察到 PK 值进行比较时, 在采用包含本发明的组合物的剂型时, 基本消除使用该口服悬浮液观察到的食物效应。此外, 将表 VI 中所示的结果与上表 I 中列出的结果进行比较, 证实本发明的组合物与使用在禁食状态下给药的其它泊沙康唑制剂, 包括已通过喷雾干燥技术制成的包含泊沙康唑和聚合物的组合物观察到的相比, 提供意外的暴露提高和较小的生物利用率差异。

[0100] 根据这些研究认为, 如果该组合物以足以在患者群的至少大约 75% 中提供至少大约 319 纳克 / 毫升的稳态 C_{avg} 血浆浓度或在患者群的至少大约 90% 中提供至少大约 228 纳克 / 毫升的稳态 C_{avg} 血浆浓度的量口服给药, 本发明的组合物可用于在被给药的患者 (无论是进食还是禁食状态) 中提供治疗量的泊沙康唑。认为单剂量或分剂量形式的每日至少大约 80 毫克, 优选单剂量或分剂量形式的每日大约 80 毫克至大约 500 毫克, 更优选单剂量或分剂量形式的每日大约 100 毫克至大约 400 毫克经至少大约 5 天的口服给药提供所需的稳态 C_{avg} 血浆浓度。

[0101] 本申请要求 2009 年 4 月 3 日提交的美国临时申请 No. 61/166, 487 的优先权, 该申请全文经此引用并入本文就像在本文中充分阐述那样。

[0102] 本领域技术人员可以想到本文所述的实施方案中的各种变动或修改。可以在不背离本发明的范围或精神的情况下作出这些变动。

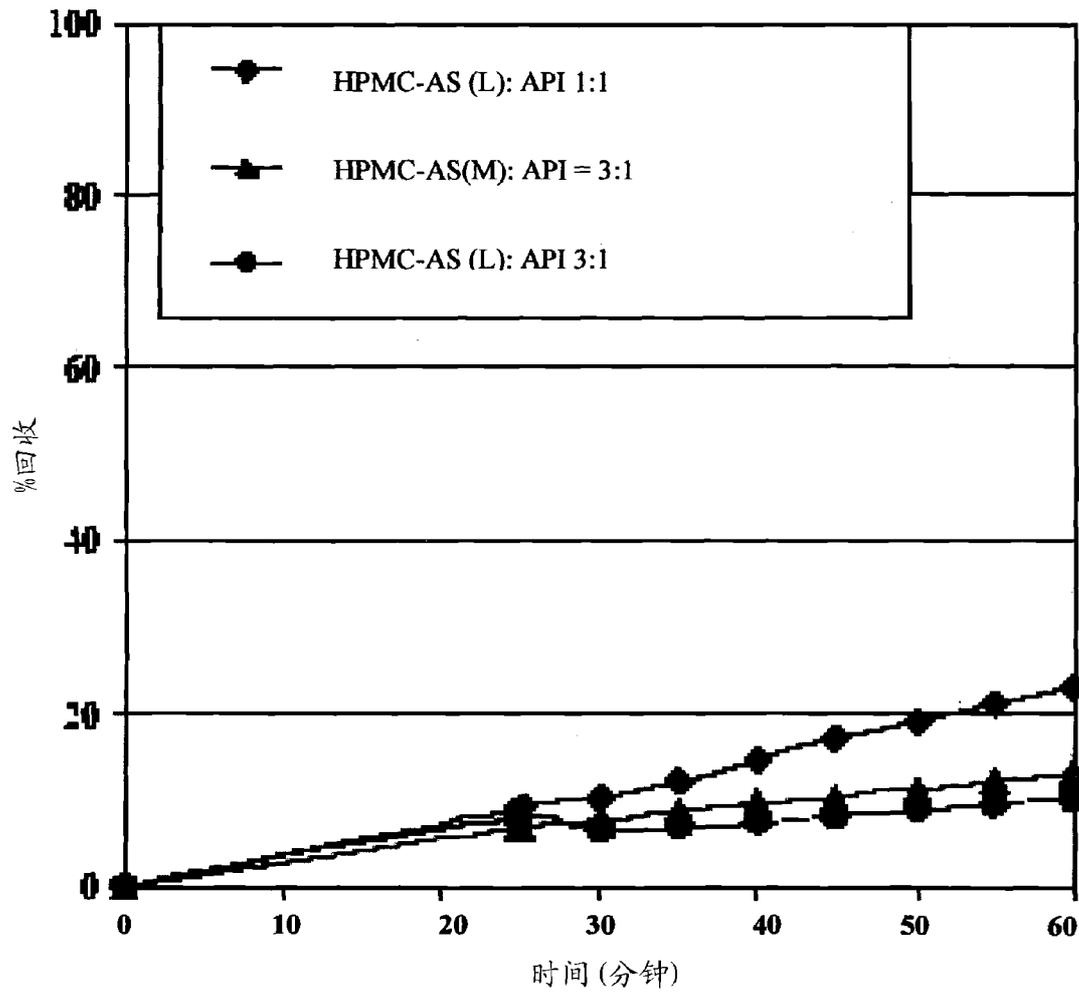


图 1A

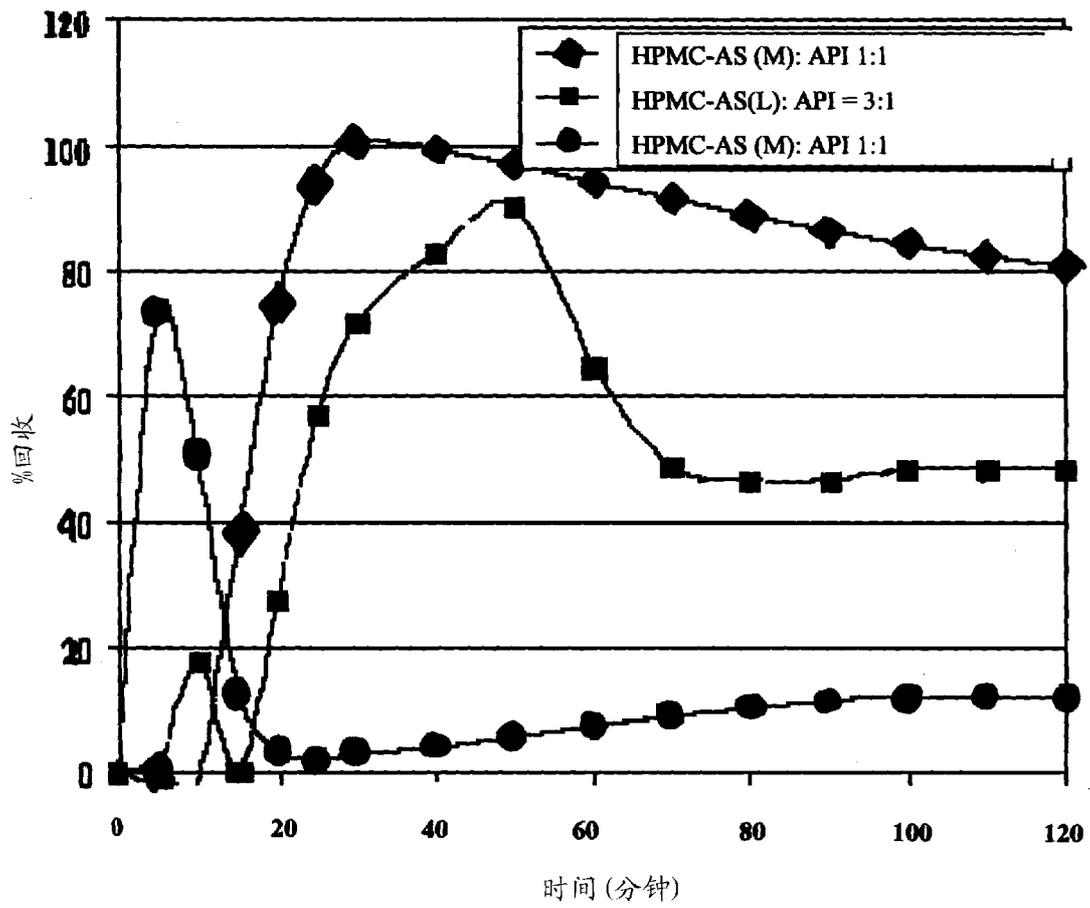


图 1B

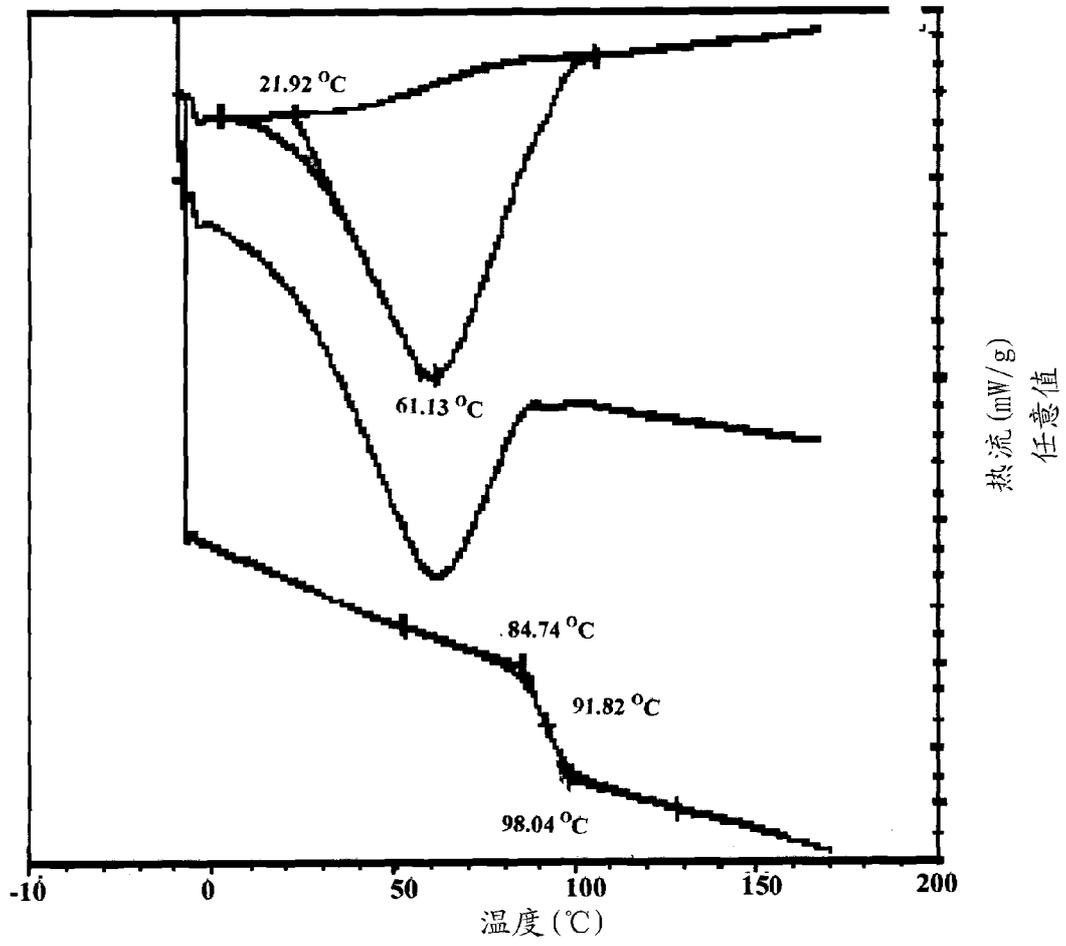


图 2

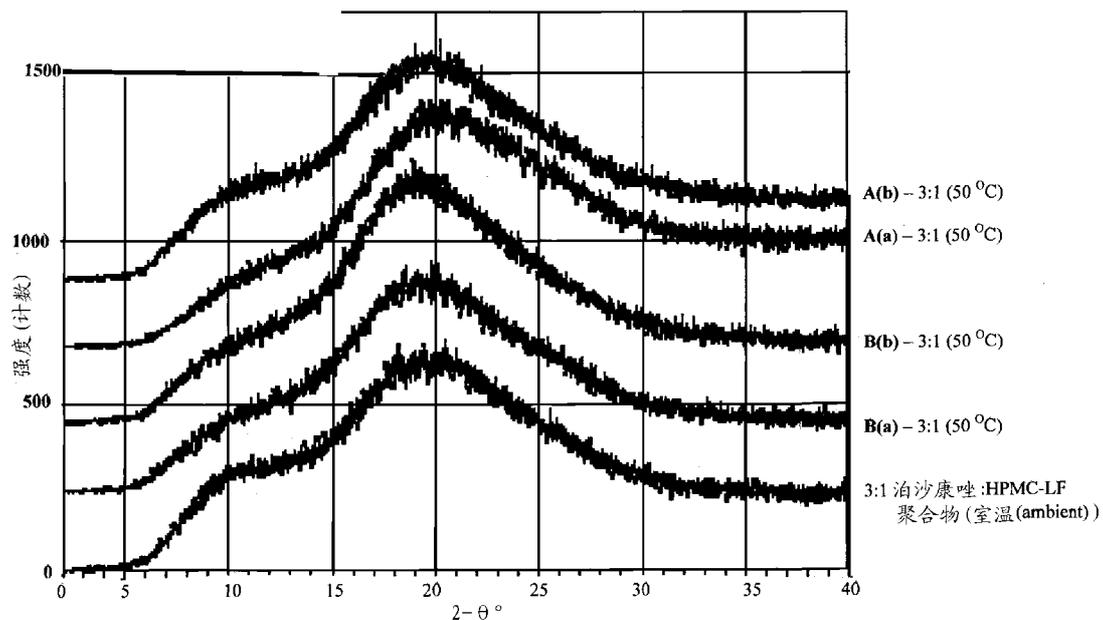


图 3

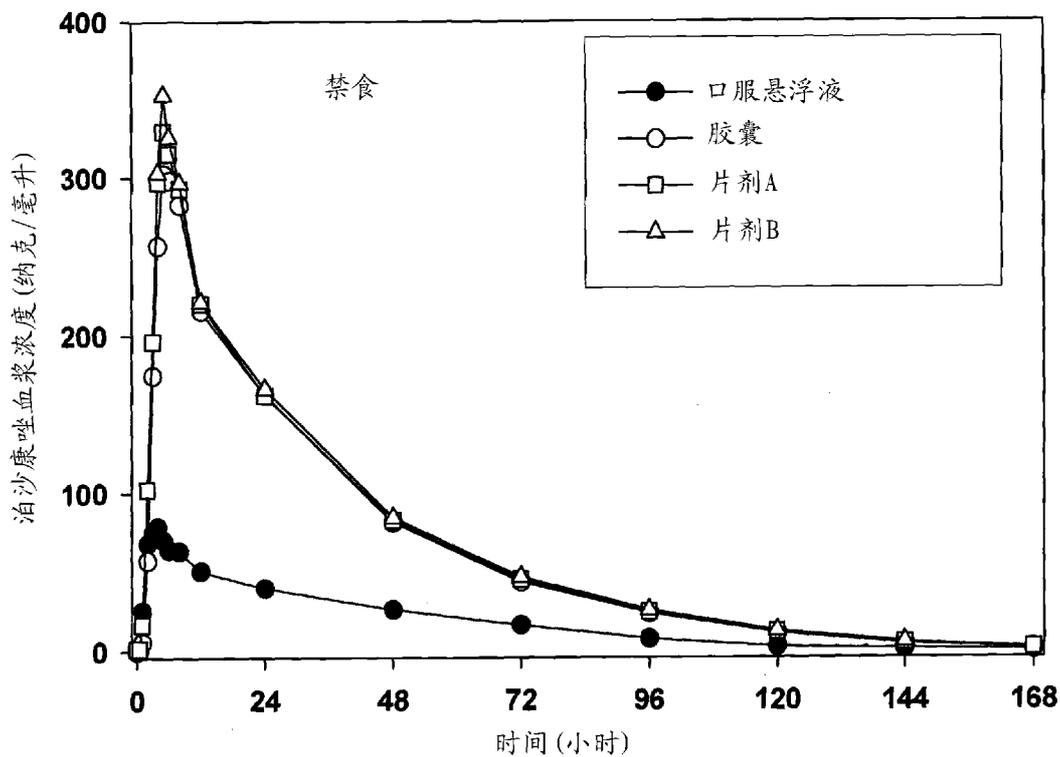


图 4A

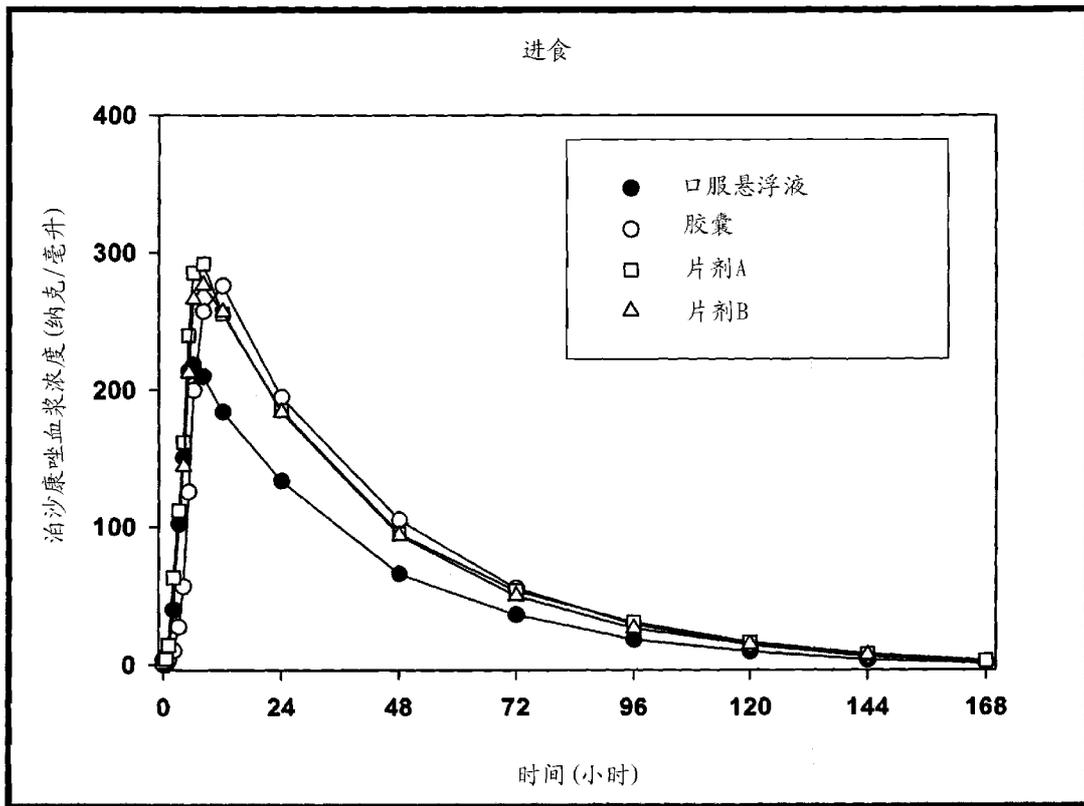


图 4B

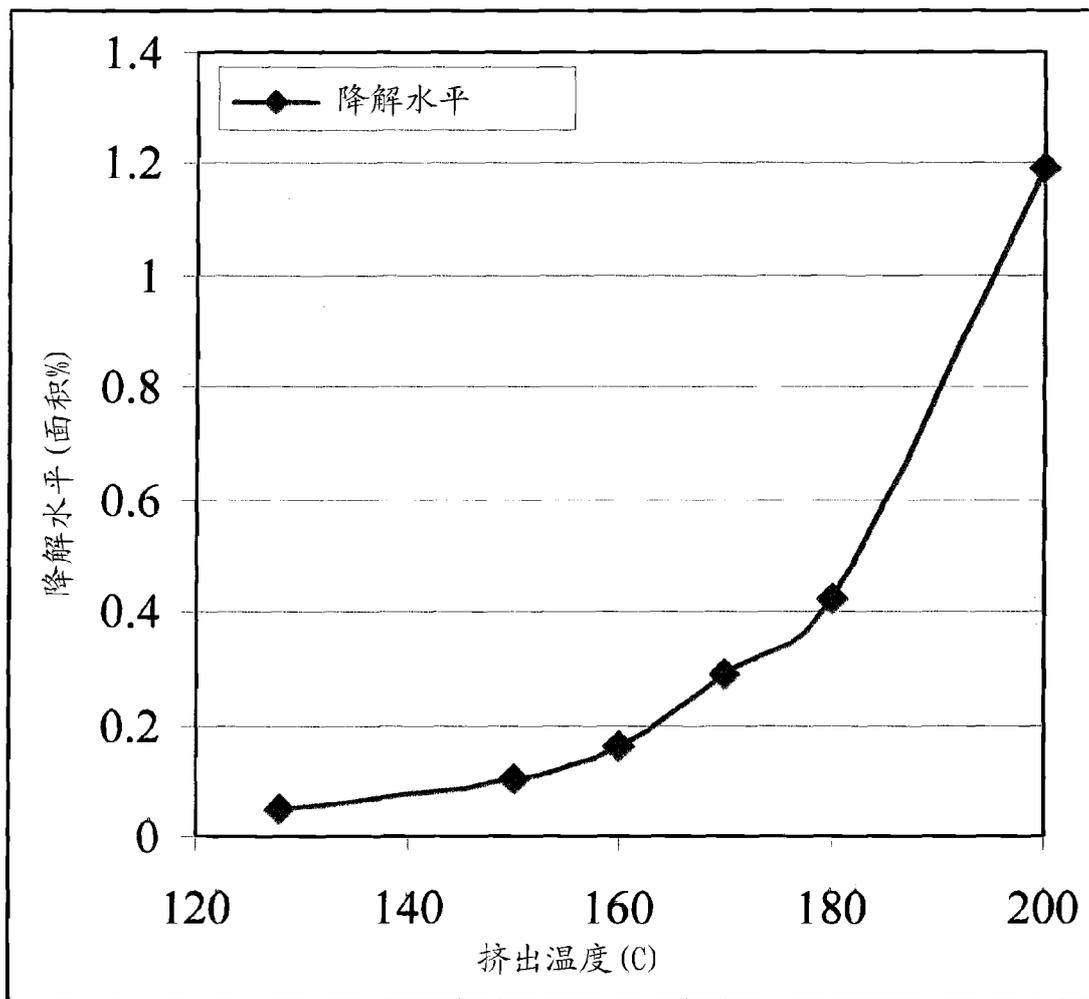


图 5