



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 113368044 B

(45) 授权公告日 2023.06.02

(21) 申请号 202110722868.2	A61K 47/26 (2006.01)
(22) 申请日 2016.10.28	A61K 47/02 (2006.01)
(65) 同一申请的已公布的文献号	A61K 47/12 (2006.01)
申请公布号 CN 113368044 A	A61K 47/10 (2006.01)
(43) 申请公布日 2021.09.10	A61K 47/36 (2006.01)
(30) 优先权数据	A61P 25/00 (2006.01)
102015000068150 2015.11.03 IT	A61P 35/00 (2006.01)
(62) 分案原申请数据	A61P 7/02 (2006.01)
201680062179.0 2016.10.28	A61P 21/00 (2006.01)
(73) 专利权人 意大发马克股份公司	A61P 35/02 (2006.01)
地址 意大利,米兰	A61P 19/02 (2006.01)
(72) 发明人 G·哥伦布 R·阿尔蒂科	A61P 25/18 (2006.01)
P·马斯卡尼 M·V·莫扎尼	A61P 29/00 (2006.01)
S·普钱蒂	A61P 31/18 (2006.01)
(74) 专利代理机构 北京戈程知识产权代理有限公司 11314	A61P 7/00 (2006.01)
专利代理师 程伟 刘彬娜	(56) 对比文件
(51) Int.Cl.	CN 104093403 A, 2014.10.08
A61K 9/10 (2006.01)	US 2012/0039953 A1, 2012.02.16
A61K 31/167 (2006.01)	US 2003/0157172 A1, 2003.08.21
	常忆凌 等主编. “第六节 混悬剂”. 《药剂学》. 第1版, 2005, (第1版),
	审查员 魏秀丽

权利要求书2页 说明书18页

(54) 发明名称

物理和化学稳定的吉维诺司他口服混悬液

(57) 摘要

本发明涉及物理和化学稳定的吉维诺司他口服混悬液, 特别公开吉维诺司他(二乙基-[6-(4-羟基氨甲酰基-苯基氨甲酰氧基甲基)-萘-2-基-甲基]-氯化铵)的物理和化学稳定的口服液体制剂, 以及其制备方法。该口服制剂为水性混悬液形式, 并且含有吉维诺司他和/或其药学上可接受的盐和/或衍生物、至少一种润湿剂和/或至少一种密度赋予剂。该制剂适合于用于全身性治疗作用的口服施用。

CN 113368044 B

1. 一种水性混悬液,其包含吉维诺司他和/或其药学上可接受的盐、至少一种润湿剂、至少一种密度赋予剂和至少一种缓冲剂;所述吉维诺司他和/或其药学上可接受的盐以颗粒形式存在,所述颗粒形式具有低于 $200\mu\text{m}$ 的平均粒径,所述缓冲剂为酒石酸盐缓冲液,所述至少一种密度赋予剂为蔗糖、山梨糖醇或其混合物,所述至少一种密度赋予剂以包含于20%至50%w/v之间的量存在。

2. 根据权利要求1所述的水性混悬液,其特征在于,吉维诺司他和/或其药学上可接受的盐以包含于0.1%w/v至20%w/v之间的量存在。

3. 根据权利要求2所述的水性混悬液,其特征在于,吉维诺司他和/或其药学上可接受的盐以包含于0.2%w/v至10%w/v之间的量存在。

4. 根据权利要求3所述的水性混悬液,其特征在于,吉维诺司他和/或其药学上可接受的盐以包含于0.3%w/v至5%w/v之间的量存在。

5. 根据权利要求1所述的水性混悬液,其特征在于,吉维诺司他和/或其药学上可接受的盐以颗粒形式存在,所述颗粒形式具有包含于 $100\mu\text{m}$ 至 $1\mu\text{m}$ 之间的平均粒径。

6. 根据权利要求5所述的水性混悬液,其特征在于,吉维诺司他和/或其药学上可接受的盐以颗粒形式存在,所述颗粒形式具有包含于 $50\mu\text{m}$ 至 $5\mu\text{m}$ 之间的平均粒径。

7. 根据权利要求1所述的水性混悬液,其特征在于,所述至少一种润湿剂选自阴离子表面活性剂、非离子表面活性剂和其混合物。

8. 根据权利要求7所述的水性混悬液,其特征在于,所述至少一种润湿剂选自羧酸酯类、天然乳化剂类、硫酸的酯类、磺酸酯类、和非离子醚类。

9. 根据权利要求7所述的水性混悬液,其特征在于,所述至少一种润湿剂是非离子表面活性剂,其选自聚氧乙烯山梨糖醇酐脂肪酸酯、聚氧乙烯脂肪酸、聚氧乙烯烷基醚、乙氧基化脂肪醇和泊洛沙姆。

10. 根据权利要求9所述的水性混悬液,其特征在于,所述至少一种润湿剂为聚氧乙烯山梨糖醇酐脂肪酸酯。

11. 根据权利要求10所述的水性混悬液,其特征在于,所述至少一种润湿剂选自聚山梨糖醇酯20和聚山梨糖醇酯80。

12. 根据权利要求11所述的水性混悬液,其特征在于,所述至少一种润湿剂为聚山梨糖醇酯20。

13. 根据权利要求1所述的水性混悬液,其特征在于,所述至少一种润湿剂以包含于0.00025%w/v至2%w/v之间的量存在。

14. 根据权利要求13所述的水性混悬液,其特征在于,所述至少一种润湿剂以包含于0.0005%至0.5%w/v之间的量存在。

15. 根据权利要求14所述的水性混悬液,其特征在于,所述至少一种润湿剂以包含于0.001%至0.2%w/v之间的量存在。

16. 根据权利要求1所述的水性混悬液,其特征在于,所述至少一种密度赋予剂为山梨糖醇。

17. 根据权利要求1所述的水性混悬液,其特征在于,所述至少一种密度赋予剂为蔗糖。

18. 根据权利要求1所述的水性混悬液,其特征在于,所述至少一种缓冲剂以包含于0.05%w/v至5%w/v之间的量存在。

19. 根据权利要求18所述的水性混悬液,其特征在于,所述至少一种缓冲剂以包含于0.1%至2.5%w/v之间的量存在。

20. 根据权利要求19所述的水性混悬液,其特征在于,所述至少一种缓冲剂以包含于0.5%至2%w/v之间的量存在。

21. 根据权利要求1所述的水性混悬液,其特征在于进一步包含至少一种悬浮剂。

22. 根据权利要求21所述的水性混悬液,其特征在于,所述至少一种悬浮剂以包含于0.01%w/v至5%w/v之间的量存在。

23. 根据权利要求22所述的水性混悬液,其特征在于,所述至少一种悬浮剂以包含于0.05%w/v至2%w/v之间的量存在。

24. 根据权利要求21所述的水性混悬液,其特征在于,所述至少一种悬浮剂选自无机黏土、黄原胶、琼脂、海藻酸盐、黄蓍胶、瓜尔胶、纤维素衍生物、卡波姆、麦芽糊精、聚维酮和其组合。

25. 根据权利要求24所述的水性混悬液,其特征在于,所述至少一种悬浮剂为黄蓍胶。

26. 根据权利要求1至25中任一项所述的水性混悬液在制备用于治疗对组织蛋白去乙酰酶抑制剂产生应答的任何疾病的药物中的用途。

27. 根据权利要求26所述的用途,其中所述疾病为神经和精神性疾病、癌症、炎症疾病、HIV/AIDS、脊髓性肌萎缩。

28. 根据权利要求26所述的用途,其为在制备治疗对吉维诺司他产生应答的任何疾病的药物中的用途。

29. 根据权利要求28所述的用途,其中所述疾病选自全身性幼年特发性关节炎、真性红细胞增多症、原发性血小板增多症、白血病、骨髓瘤、骨髓纤维化、杜氏肌营养不良症、贝克型肌营养不良症和肌营养不良症的其他形式。

30. 根据权利要求26所述的用途,其特征在于,其被施用至哺乳动物。

31. 根据权利要求30所述的用途,其特征在于,其被施用至人类。

32. 根据权利要求30或31所述的用途,其特征在于,其被经口施用。

33. 一种用于制备根据权利要求1至25中任一项所述的水性混悬液的方法,其包含下列步骤:

a) 制备分散载体,所述分散载体包含水、密度赋予剂和缓冲剂;

b) 将吉维诺司他预分散至包含至少一种润湿剂的水性溶液中;

c) 将所述预分散液添加至所述分散载体以获得所述混悬液。

物理和化学稳定的吉维诺司他口服混悬液

[0001] 本申请是申请号为201680062179.0,申请日为2016年10月28日,发明名称为“物理和化学稳定的吉维诺司他口服混悬液”的中国专利申请的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明涉及适合于口服施用的吉维诺司他(Givinostat)和/或其药学上可接受的盐和/或衍生物的物理和化学稳定的制剂。

背景技术

[0003] 组织蛋白去乙酰酶(Histone deacetylases,HDAC)为一类从组织蛋白上的 ϵ -N-乙酰基赖氨酸氨基酸移除乙酰基的酶。这是重要的,因为DNA被组织蛋白缠绕,并且DNA表达受到乙酰化和去乙酰化的调节。

[0004] HDAC抑制剂(HDACi)对于与乙酰化有关的非-组织蛋白蛋白质有作用。HDACi可改变这些分子的乙酰化程度,因此,增加或抑制其活性。HDACi用于精神医学和神经学作为情绪稳定剂和抗癫痫剂已有一段很长的历史,例如丙戊酸(Valproic acid)。更近些年来,其被研究作为抗肿瘤药和抗炎药。

[0005] 在肿瘤细胞中,HDACi抑制细胞增生并诱导细胞死亡和分化[Gaofeng Bi and Guosheng Jiang in Cellular&Molecular Immunology 3,285-290(2006)]。

[0006] 组织蛋白去乙酰酶抑制剂也能够调节就免疫活性细胞而言的细胞因子和其他促炎因子的产生,且已证实体内的抗炎性质[Frederic Blanchard and Celine Chipoy in Drug Discovery Today 10,197-204(2005);IM Adcock in British Journal of Pharmacology 150,829-831(2007)]。

[0007] 在以下专利中描述了目前出于临床研究阶段的一些组织蛋白去乙酰酶抑制剂及其其他的类似物:W02004/092115、W02005/019174、W02003/076422、W02006/010750、W02006/003068、W02002/030879、W02002/022577、W01993/007148、W02008/033747、W02004/069823、EP0847992和W02004/071400,其内容通过引用其整体而并入本文中。

[0008] 近来,组织蛋白去乙酰酶抑制剂(Zolinza伏立诺他(Vorinostat))已被批准用来治疗皮肤T-细胞淋巴瘤。Zolinza为胶囊形式并经口服施用。

[0009] 吉维诺司他(最初称为ITF2357)被描述于W0 97/43251(无水型)和W0 2004/065355(单水合物结晶型),此两者均通过引用并入本文。W0 2013/114413描述吉维诺司他用于治疗肌营养不良症的用途。吉维诺司他为一种口服活性组织蛋白去乙酰酶抑制剂。

[0010] 在脂多糖(LPS)刺激培养的人类外周血单核细胞(PBMCs)中,ITF2357在10至22nM的浓度减少50%的肿瘤坏死因子- α (TNF α)的释放,在12nM减少细胞内白介素IL-1 β 的释放,在12.5至25nM减少IL-1 β 的分泌,以及在25nM减少干扰素- γ (IFN γ)的产生。对小鼠口服施用1.0至10mg/kg ITF2357使LPS诱导的血清TNF α 和IFN γ 降低超过50%[Flavio Leoni等人,在Molecular Medicine 11,1-15(2005)中]。

[0011] 吉维诺司他在许多II期临床试验(包括复发性白血病和骨髓瘤)中,并且在欧盟中

已经被授权用于治疗全身性幼年特发性关节炎(systemic juvenile idiopathic arthritis)和真性红细胞增多症(polycythaemia vera)的孤儿药,并且最近用于治疗杜氏肌营养不良症(Duchenne muscular dystrophy)。其被单独使用或与其他药物合并使用。

[0012] 固体剂型是旨在用于药物口服施用的最常见的形式。尽管它们提供了众多优点,但是许多患者抱怨由于吞咽有困难,其难以服用一些目前使用的剂型,如片剂、胶囊剂或粉末剂。特别是对于老年和儿科患者。此外,化疗治疗的患者可能具有恶心和呕吐,其使常规的片剂和胶囊剂的施用变得复杂。

[0013] W02004/092115、W02005/019174、和W02003/076422描述可以通过任何以下途径作为药物组合物施用的组织蛋白去乙酰酶抑制剂:口服、全身(例如,经皮、鼻内或直肠)、或肠胃外施用,优选口服或肠胃外途径施用。然而,绝没有口服混悬液制剂的特定制剂方面的描述,也没有提供这种制剂的任何制造描述。

[0014] 特别地,在现有技术中,没有报导吉维诺司他口服混悬液制剂的特定制剂方面,也没有提供这种制剂的任何制造描述。

发明内容

[0015] 定义

[0016] 除非另有定义,本文使用的所有术语、符号和其它科学术语意指具有本公开所属技术领域普通技术人员通常理解的含义。在一些情况下,为了清楚和/或为了容易参考而在本文中定义具有通常理解的意义的术语;因此,本文包含这些定义不应被解释为代表与本领域中一般所理解的实质性差异。

[0017] 在本说明书和随附的权利要求书的框架内,除非另有指明,表示量、数量、百分比等的所有数字在所有情况下应理解为在前面加入术语“约”。并且,除了下文具体指出那些,数值实体的所有范围包括最大和最小数值以和其中所有可能的中间范围的所有可能的组合。

[0018] 本文中的术语“生理学上可接受的赋形剂”指本身缺乏任何药理学作用的物质,并且当被施用于哺乳动物时优选人时,不会产生不良反应。生理学上可接受的赋形剂是本领域所熟知的且被公开于,例如Handbook of Pharmaceutical Excipients,第6版(2009),其以参考文献并入本文。

[0019] 本文中术语“药学上可接受的盐或衍生物”指具备盐化或衍生化的化合物的生物学有效性和性质,并且当被施用于哺乳动物优选人时不会产生不良反应的那些盐或衍生物。药学上可接受的盐可以为无机或有机盐,药学上可接受的盐的实例包括但不限于:碳酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、柠檬酸盐、马来酸盐、富马酸盐、三氟乙酸盐、2-萘磺酸盐和对甲苯磺酸盐。药学上可接受的盐的进一步信息可见于Handbook of pharmaceutical salts,P.Stahl,C.Wermuth,WILEY-VCH,127-133,2008,其以参考文献并入本文。药学上可接受的衍生物包括酯类、醚类和N-氧化物类。

[0020] 术语“包含”、“具有”、“包括”和“含有”应被解释为开放式术语(即,意味着“包括,但不限于”),并且被认为是对术语“基本上由…组成”、“基本上由…构成”、“由…组成”或“由…构成”提供支持。

[0021] 术语“基本上由…组成”、“基本上由…构成”应被解释为半封闭式术语,意味着不

包括实质上影响本发明的基本和新颖特征的其它成分(因此可包括可选的赋形剂)。

[0022] 术语“由…组成”、“由…构成”应被解释为封闭式术语。

[0023] 对于本发明的目的,表述“w/v”意指表示相对于整个混悬液的体积(每100mL)的所述化合物的重量(以g计)。

[0024] 对于本发明的目的,术语“润湿剂”意指表示,例如通过降低固体颗粒和液体载体之间的表面张力和接触角,促进疏水性材料的适当润湿性的物质,例如“Pharmaceutical Dosage Forms, Disperse Systems”,第1卷,H.A.Lieberman、M.M.Rieger和G.S.Banker编辑,1988年,Marcel Dekker,纽约和巴塞尔中所公开的。

[0025] 对于本发明的目的,术语“悬浮剂”意指表示赋予粘度和/或作为保护性胶体的物质,因此其生成稳定的分散体,在其中其推迟颗粒的沉降和凝聚,例如在Pharmaceutical Dosage Forms, Disperse Systems,第1卷,H.A.Lieberman、M.M.Rieger和G.S.Banke编辑,1988年,Marcel Dekker,纽约和巴塞尔中所公开的。

[0026] 发明说明

[0027] 本发明人现令人惊讶地发现,通过使用某些特定赋形剂,获得ITF2357的可口服施用的液体混悬液,其是物理稳定的、化学稳定的且在口中是适口的,因此得到改善的患者顺应性。

[0028] 混悬液是被分散的两相系统,其中一相(“内”相)的固体颗粒被分散在第二相(“连续”或“外”相)中,例如液体载体。如此,其被定义为热力学不稳定的,并且通过例如经历聚集、沉降、晶体生长和结块而趋向于回复到能量上更稳定的状态。混悬液含有分散于液体或半固体介质中的固体颗粒。由于混悬液为热力学不稳定的,分散的颗粒倾向聚集和/或沉降以便减少表面积。

[0029] 悬浮颗粒的粒径影响沉降速率,特别是:粒径的减小导致悬浮颗粒沉降速率的降低,如斯托克定律(Stokes' law)所解释的:

$$[0030] \quad V = \frac{d^2(\rho_1 - \rho_2)g}{18\eta}$$

[0031] 其中V为沉降速率(cm/s),d为颗粒直径(cm), ρ_1 和 ρ_2 为悬浮颗粒和介质或载体的密度,g为重力加速度,和 η 为介质或载体的粘度。诸如研磨和筛分的处理能够允许达到粒径减小。

[0032] 为了使分散颗粒的沉降最小化并防止沉降颗粒的结块,最常使用所谓的“受控絮凝(controlled flocculation)”方法。在絮凝的混悬液中,颗粒彼此松散地连结而形成絮凝体(floccules)(或絮凝物(flocs)),其以网络状结构保持在一起。因而絮凝颗粒被弱结合。因此,其不形成块且容易再次悬浮。“絮凝剂”如电解质、表面活性剂、和聚合物可引起絮凝。

[0033] 配制药物混悬液时应考虑的其他关键因素如下:

[0034] ●颗粒必须具有低的表面张力并且必须容易被外相润湿。这此通常通过使用表面活性剂来达到。

[0035] ●介质的粘度越大,则沉降越慢(依据斯托克定律)。

[0036] 然而,哪些赋形剂将成功地稳定混悬液是无法预测的,而且它们的选择对于混悬液的物理和化学稳定性是关键。

[0037] 本发明人已令人惊讶地发现,通过使用某些特定的赋形剂,获得了可口服施用的吉维诺司他的水性混悬液,其为物理和化学上稳定的。这是药物制剂的工业制备和分配的基本要求。

[0038] 更具体地,根据第一方面,本发明涉及一种水性混悬液,其包含吉维诺司他和/或其药学上可接受的盐和/或衍生物、至少一种润湿剂和/或至少一种密度赋予剂。

[0039] 有利地,本发明的组合物是化学稳定的和适口的。关于片剂或胶囊剂,当吞咽困难出现时,其增加病患的顺应性。

[0040] 本发明的第二方面涉及所述吉维诺司他和/或其药学上可接受的盐和/或衍生物的混悬液,其用于治疗对组织蛋白去乙酰酶抑制剂产生应答的任何疾病的用途。

[0041] 本发明的第三方面涉及一种制备所述吉维诺司他和/或其药学上可接受的盐和/或衍生物的混悬液的方法。

[0042] ITF2357在纯化水中的溶解度为约2.5mg/mL。如预期,ITF2357显示pH依赖性溶解度曲线,在碱性条件下具有最低的溶解度。例如,ITF2357在pH 2、4.5、6和8的磷酸盐缓冲液中的溶解度分别为约1.13-2.88-0.77和0.05mg/mL。因此,技术上能够制备ITF2357的水性溶液,其具有例如在0.02和0.3%w/v之间的浓度,其旨在用于口服施用。然而,因不良的吉维诺司他溶解度,需要施用大体积的口服溶液制剂以使得能施用有效的药物剂量,这造成患者顺应性的问题。此外,尽管其在固体状态下具有非常好的稳定性,但当其在溶液中时,ITF2357的化学稳定性显著降低。例如,当仅于40℃储存6天时,ITF2357在水和在pH值2、4.5、6和8的磷酸盐缓冲液的溶液中显示有约6.3%、0.8%、0.5%和2.1%的降解。

[0043] 在一个优选的实施方案中,根据本发明的混悬液进一步包含至少一种缓冲剂。

[0044] 优选地,吉维诺司他和/或其药学上可接受的盐和/或衍生物的量包含于0.1%w/v至20%w/v之间。在一个优选的实施方案中,吉维诺司他以0.2%至10%w/v的量存在,优选为0.3%至5%w/v。

[0045] 有利地,依据本发明的混悬液在一个宽范围的吉维诺司他浓度内是可行的。这提供给医生不同的剂量和给药方案以允许个性化治疗,因此改善病患顺应性。

[0046] 优选地,吉维诺司他和/或其药学上可接受的盐和/或衍生物的平均粒径低于200 μ m(微米)。在一个更优选的实施方案中,平均粒径包含于100 μ m至1 μ m之间,更优选包含于50 μ m至5 μ m之间。

[0047] 依据本发明的一个优选的实施方案,所述润湿剂为至少一种表面活性剂,优选自:阴离子表面活性剂、非离子表面活性剂和其组合。

[0048] 表面活性剂的量对于混悬液的质量是关键:表面活性剂太多可能产生泡沫或去絮凝系统,两者皆是不需要的;表面活性剂太少可不会使固体颗粒适当地湿润,引起凝聚或结块。

[0049] 优选地,润湿剂存在的量为0.00025%至2%w/v,优选0.0005%至0.5%w/v,更优选0.001%至0.2%w/v。

[0050] 用于本发明的适当的表面活性剂可选自羧酸酯类、天然乳化剂类(例如,磷脂)、硫酸的酯类(例如,烷基硫酸酯)、磺酸酯类、非离子性醚类(例如,脂肪醇乙氧化物、丙氧化醇、乙氧化/丙氧化嵌段共聚物)。

[0051] 优选地,表面活性剂选自非离子表面活性剂,属于聚氧乙烯山梨糖醇酐脂肪酸酯

(例如,聚山梨糖醇酯(polysorbates))、聚氧乙烯脂肪酸(例如,聚氧乙烯硬脂酸酯)、聚氧乙烯烷基醚(或乙氧化脂肪醇)、或泊洛沙姆。

[0052] 根据一个实施方案,非离子表面活性剂选自聚氧乙烯山梨糖醇酐脂肪酸酯,所述非离子表面活性剂优选自:

[0053] ●聚氧乙烯(20)山梨糖醇酐单月桂酸酯,也称为聚山梨糖醇酯20、PEG(20)山梨糖醇酐单月桂酸酯、或吐温20,含量为0.00025%至2%w/v,优选为0.0005%至0.5%w/v,更优选为0.001%至0.2%w/v;

[0054] ●聚氧乙烯(20)山梨糖醇酐单油酸酯,也称为聚山梨糖醇酯80、或PEG(20)山梨糖醇酐单油酸酯、或吐温80,含量为0.00025%至2%w/v,优选为0.0005%至0.5%w/v,更优选为0.001%至0.2%w/v。

[0055] 优选地,本发明的混悬液进一步包含悬浮剂。

[0056] 悬浮剂可以为任何药学上可接受的粘度赋予剂,如在科学文献中教导的。其可以为天然、半合成或合成来源。优选的悬浮剂选自无机黏土、黄原胶、琼脂、海藻酸盐、黄蓍胶、瓜尔胶和其他天然胶、纤维素衍生物(例如,甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素(hypromellose)、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钠)、卡波姆、麦芽糊精、聚维酮、微晶纤维素、和其组合。

[0057] 优选地,为黄蓍胶。

[0058] 以足以获得粘度的用量单独或组合添加这些悬浮剂,所述粘度足够高以减缓悬浮颗粒的沉降,但同时又不会太高而使分配液体剂量困难。优选地,所述悬浮剂以0.01%至5%w/v的量存在,优选为0.05%至2.0%w/v。

[0059] 悬浮剂通常呈现塑性流、假塑性流或触变性流或其组合。这有助于物理稳定性,因为它们静态条件下具有相对高的粘度,因此沉降被减缓,并且在相对高的剪切速率下(例如搅动后)易于流动,因此允许容易地从瓶(bottle)或小瓶(vial)容器分配。这些系统的粘度通常可以从约10毫帕斯卡秒(mPa·s)至约3,000mPa·s,取决于悬浮剂的量和物理等级以及施加的剪切速率。然而,于温和的手动搅动后系统的再悬浮性的容易性和即使在长期储存后的无结块效应(no-caking effect)也较绝对粘度更为重要。

[0060] 本发明的混悬液可进一步包括防腐剂。

[0061] 防腐剂可为任何药学上可接受的抗微生物剂。优选地,其选自对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丙酯、对羟基苯甲酸丁酯和/或其钠盐、苯甲酸、苯甲酸钠、山梨酸、山梨酸钾、苯甲醇、苯乙醇及其混合物。

[0062] 在一个特别优选的实施方案中,所述防腐剂为苯甲酸钠。

[0063] 以足以获得可接受的抗菌能力的用量添加防腐剂。优选地,其以0.05%至2%w/v的量。

[0064] 在一个特别优选的实施方案中,本发明的混悬液包括至少一种密度赋予剂/甜味剂。这种密度赋予剂选自糖类(例如蔗糖、果糖、麦芽糖)和多元醇类(例如甘露醇、山梨糖醇、木糖醇、甜醇),也称为多元醇(polyols)或糖醇。

[0065] 优选地,为蔗糖、山梨糖醇或其混合物。更优选地,为山梨糖醇。

[0066] 这些赋形剂具有双重功能。第一,其增加介质(即,混悬液的外部或连续相)的密度,因而根据斯托克斯定律减缓悬浮颗粒的沉降速率:

$$[0067] \quad V = \frac{d^2(\rho_1 - \rho_2)g}{18\eta}。$$

[0068] 固体颗粒通常具有高于纯水的真密度(1g/mL)。根据上述方程式,系统介质的密度(ρ_2)越高,沉降速率(V)越低。第二,由于它们的甜度和良好的口感,其改善了适口性。

[0069] 有利地,含有例如40%w/v的山梨糖醇或40%w/v的蔗糖(实施例2)的本发明组合物令人惊讶地显示吉维诺司他的高度化学稳定性。

[0070] 优选地,在根据本发明的混悬液中,密度赋予剂以5%w/v至70%w/v的量存在,优选为10%w/v至60%w/v,更优选为20%w/v至50%w/v。

[0071] 在另一个更优选的实施方案中,本发明的混悬液进一步包括至少一种药学上使用的缓冲剂,为无机或有机形式,优选自磷酸盐缓冲液、柠檬酸盐缓冲液、酒石酸盐缓冲液和乙酸盐缓冲液,适合缓冲混悬液的pH在包含于4至7之间的pH值,其中吉维诺司他呈现最小溶解度和/或最大稳定性;优选为4至6.5,更优选为4.5至6。

[0072] 优选地,用于本发明的混悬液中的缓冲剂为酒石酸盐或柠檬酸盐缓冲液,更优选为酒石酸盐缓冲液。酒石酸盐或柠檬酸盐缓冲液可以原位从酒石酸或柠檬酸和氢氧化钠或氢氧化钾或其混合物获得,或直接以酒石酸钠或柠檬酸盐或酒石酸钾或柠檬酸盐或其混合物形式被加入。

[0073] 事实上本发明人已令人惊讶地发现在相同pH下的吉维诺司他溶解度受到如实施例3中所示使用的缓冲液类型的极大影响,其中在相同的pH下,在酒石酸盐缓冲液中吉维诺司他产生较少的溶解。有利地,较低的药物溶解度通常与更好的化学稳定性和适口性相关。

[0074] 优选地,在根据本发明的混悬液中,缓冲剂以0.05%w/v至5%w/v的量存在,优选为0.1%w/v至2.5%w/v,更优选为0.5%w/v至2%w/v。

[0075] 本发明的更优选的实施方案涉及吉维诺司他的稳定混悬液,其包含至少一种密度赋予剂和一种缓冲系统,优选为在之前描述的模式和用量的山梨糖醇或蔗糖和酒石酸盐缓冲液。

[0076] 本发明人已令人惊讶地发现,当某些特定的赋形剂如密度改进剂(例如山梨糖醇或蔗糖)被包括在制剂中时,它们不仅影响活性成分的溶解性,而且对化学稳定性具有正向影响。

[0077] 本发明人已令人惊讶地发现,当在制剂中包括特定的赋形剂如缓冲剂(例如磷酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐或乙酸盐缓冲液)时,在相同的制剂pH下,显著地影响吉维诺司他的溶解度。令人惊讶地,当制剂中包括酒石酸盐缓冲液时,吉维诺司他的溶解性显著地降低。下文所示的实施例1、6和9证明含有山梨糖醇和酒石酸盐缓冲液的吉维诺司他混悬液如何是既稳定又适口的。

[0078] 本发明的混悬液也可以以本领域技术人员已知的量包括至少一种下列赋形剂:

[0079] ● 调味剂;

[0080] ● “人工”甜味剂(例如,糖精、阿斯巴甜);

[0081] ● 保湿剂(humectant)/湿润剂(moistener),如甘油、聚乙二醇、或丙三醇;

[0082] ● 抗泡剂(例如,西甲硅油(Simethicone)乳剂)。

[0083] 在另一方面,本发明涉及如上所述的水性混悬液,其用于治疗对组织蛋白去乙酰酶抑制剂产生应答的疾病的用途,优选为精神病和神经病(如情绪障碍、癫痫、阿兹海默

症)、癌症(如皮肤T-细胞淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma)、胰癌、多发性骨髓瘤、宫颈癌和卵巢癌、乳腺癌、肺癌、前列腺癌、白血病、骨髓瘤、淋巴瘤)、炎症疾病、HIV/AIDS、脊髓性肌萎缩。优选地,其用于治疗对吉维诺司他产生应答的疾病的用途,更优选自全身性幼年特发性关节炎、真性红细胞增多症、原发性血小板增多症、白血病、骨髓瘤、骨髓纤维化、杜氏肌营养不良症、贝克型肌营养不良症(Becker muscular dystrophy)和其他形式的肌营养不良。

[0084] 在一个优选的实施方案中,将根据本发明的混悬液施用至哺乳类动物,尤其是人,旨在用于成人受试者和“儿科群体”。本文中“儿科群体”一词指出生至十八岁的群体部分。

[0085] 优选地,根据本发明的混悬液经口服施用。

[0086] 根据本发明的混悬液可以按照任何现有技术已知的方法制备。因此本发明包含制备本发明的吉维诺司他混悬液的任何方法。在一个特别的实施方案中,根据本发明的混悬液可以根据下列步骤制备:

[0087] A) 分散载体的制备

[0088] (a) 在合适的器皿(例如,具备搅拌器的夹套不锈钢槽)中,加入约50-90%的全部可用量的纯化水。

[0089] (b) 加入规定量的密度赋予剂,以固体或以预先制备的适当浓度的水性溶液形式。维持在充分搅拌下以确保获得均质溶液。

[0090] (c) 加入规定量的悬浮剂(若存在),并在搅拌下,给予材料水合所需的时间,即均匀分散/溶解以得到胶体分散液/溶液,以提供所需要的粘度。该步骤优选于加热(例如40-90°C)下进行,以便促进水合过程。此外,可以使用湿润剂(例如甘油)来促进悬浮剂的分散:先制备湿润剂与悬浮剂的紧密且均匀的混合物,然后将其加入到水性载体中。这促进水合过程,因为“刚性”的高分子量聚合物与湿润剂(其是高亲水性和水溶性)的紧密混合物暴露出对水性载体的亲水性表面。

[0091] (d) 将载体恢复至室温(如果需要)。

[0092] 根据一个可选的实施方案,阶段(b)和(c)的添加顺序可颠倒(即,悬浮剂的水合可仅在纯化水中完成,然后将密度赋予剂加入到水合悬浮剂胶体溶液/分散液)。

[0093] (e) 加入规定量的防腐剂系统(如果存在)并维持搅拌直至完全溶解。

[0094] (f) 加入规定量的甜味剂和调味剂(如果存在)并维持搅拌直至完全溶解。

[0095] (g) 加入预先制备的含有缓冲系统的水性溶液(如果存在)并维持搅拌直至完全溶解。

[0096] 根据一个可选的实施方案:

[0097] -可以改变阶段(e)、(f)和(g)的添加顺序;

[0098] -缓冲系统的各个组分可以呈固体被加入,然后在搅拌下溶解;

[0099] -可以在步骤(a)、(b)或(c)中溶解防腐剂系统(如果存在);

[0100] -甜味剂和调味剂(如果存在)可以在步骤(i)之后加入,如下所述。

[0101] B) 吉维诺司他的预分散(湿润)

[0102] (h) 在合适的容器中加入约3~20%的全部可用量的纯化水,并在搅拌下分散抗泡剂(如果存在),然后在搅拌下添加润湿剂并维持搅拌直至溶解或彻底分散;然后加入规定量的吉维诺司他和/或其药学上可接受的盐和/或衍生物,并搅拌直至获得均质的无块状浆

液。

[0103] C)最终整体混悬液(bulk suspension)的制备

[0104] (i)在剧烈搅拌下将吉维诺司他预分散液加入至分散载体中,并维持搅拌直到获得均质分散液;

[0105] (j)检查pH值,如果需要,以酒石酸或氢氧化钠调至4~7的范围;优选为4~6.5,更优选为4.5~6。

[0106] (k)添加纯化水适量至最终体积并搅拌;

[0107] (l)通过适合的均质机(例如,胶体磨机、活塞型、TP型匀浆机(ultraturrax-type)等)将最终混悬液均质化;

[0108] (m)将规定体积的混悬液分配于个体初级容器(例如,玻璃瓶或塑料瓶)并封盖。

[0109] 根据一个可选的实施方案,可制备全部载体(即,含有除了吉维诺司他之外的所有组分的水性载体),然后在搅拌下将活性成分缓缓加入载体中。

[0110] 在所附实施例中提供了本发明可能的药物混悬液,然而,这些实施例仅用于说明而非用来限制本发明。

具体实施方式

[0111] 实施例

[0112] 如上所述,使用TP型匀浆机制备根据本发明的混悬液。

[0113] 通过下列技术验证混悬液的物理稳定性:外观(通过目视检查);光学显微镜(以确定粒度分布和验证是否会发生晶体生长);再悬浮性(通过手动震荡)。通过特异性和稳定性指示HPLC方法来评量吉维诺司他混悬液的化学稳定性。

[0114] 实施例1:口服混悬液-吉维诺司他10mg/mL或1%w/v,pH 6

成分	量(mg)	量(%w/v)
吉维诺司他	10	1
苯甲酸钠	4.4	0.44
调味剂	2	0.2
糖精钠	1	0.1
山梨糖醇	400	40
甘油	25	2.5
黄蓍胶	3.0	0.3
聚山梨糖醇酯20	0.016	0.0016
酒石酸	6.5(*)	0.65(*)
氢氧化钠	3.5(*)	0.35(*)
纯化水	qb至1mL	qs至100mL

[0116] q.s.=适量(quantum satix)

[0117] (*)酒石酸盐缓冲液。根据需要,在制备期间,用另外的酒石酸和/或氢氧化钠将pH调至6。

[0118] 制备方法:

[0119] (a)将约50-90%的全部可用量的纯化水置入具备搅拌器的合适的夹套不锈钢槽

中并加热至约70°至90℃。加入规定量的山梨糖醇作为“液体山梨糖醇”(市售可得的70%溶液)并维持于充分搅拌下直到溶液达到约70°至90°的温度。

[0120] (b) 保持温度在70°至90℃,搅拌下加入黄蓍胶,预先完全地分散于规定量的甘油中。让胶水合,直到获得均质的系统。

[0121] (c) 在搅拌下将水合的载体冷却至室温(20至30℃)。

[0122] (d) 在搅拌下添加规定量的苯甲酸钠于槽中,然后加入规定量的糖精钠并维持搅拌。

[0123] (e) 在另一个适当的容器中,制备规定量的酒石酸与氢氧化钠在纯化水中的溶液,然后在搅拌下将该溶液加入槽中。

[0124] (f) 最后,在搅拌下添加规定量的调味剂。如果需要,用预先溶解于纯化水中的酒石酸和/或氢氧化钠,检查和调整载体的pH值。

[0125] (g) 在另一个适当的容器中,制备吉维诺司他的预分散液:占全部可用量的纯化水的约3~20%,在搅拌下加入规定量的聚山梨糖醇酯20,直到溶解,然后在搅拌下添加规定量的吉维诺司他。维持搅拌直至获得均质、无块的浆料。

[0126] (h) 在剧烈搅拌下将吉维诺司他预分散液加至载体中,并维持搅拌直至获得均质分散液。

[0127] (i) 如果需要,用预先溶解在纯水中的另外的酒石酸和/或氢氧化钠,检查并调整混悬液的pH。

[0128] (j) 添加适量纯水至最终体积并搅拌。

[0129] (k) 通过使混悬液最终再循环和/或将其转移到合适的储存容器中,使整个混悬液通过均质机,通过高剪切均质机将最终混悬液均质化。

[0130] (l) 通过在搅拌下维持最终的整体混悬液,以合适的填充机(填充体积例如120mL/瓶)分配于玻璃瓶或塑料瓶,例如150mL标称容量的琥珀色PET(聚对苯二甲酸乙二酯)瓶中,用防儿童防撬螺丝帽密封瓶子,例如在具有LDPE(低密度聚乙烯)关闭器的HDPE(高密度聚乙烯)或PP(聚乙烯)中。

[0131] **稳定性:**即使在40℃/75%RH(相对湿度)下储存6个月后,该制剂被证明是化学和物理上极为稳定的:HPLC试验没有显著改变,良好地保持在理论值的±5%内,相关物质以可忽略的方式增加而保持在低于1%的极限值,pH以可忽略的方式减少,保持在理论值±0.5单位内,外观和再悬浮性实际上没有变化,且光学显微镜评价并未显示任何颗粒生长,如表1所示。

[0132] 表1

	时间 0	第 1 个月	第 3 个月	第 6 个月	
外观/再悬浮性	白色至灰白或淡粉红色, 当混合时为均质混悬液	白色至灰白或淡粉红色, 当混合时为均质混悬液			
吉维诺司他试验 (HPLC, 标示%)	101.3	100.6	100.4	99.2	
[0133] 全部相关物质 (HPLC, 面积%)	0.4	0.6	0.6	0.7	
pH	5.9	5.8	5.7	5.6	
粒径 (光学显微镜)	%< 100 μm	98	100	97	99
	%< 50 μm	91	91	92	98

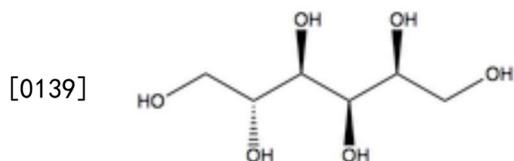
[0134] 该制剂可以在实验室规模 (规模 $\leq 5\text{L}$) 和工业规模 (规模 $> 100\text{L}$) 下制备, 如此证明本发明的混悬液可以工业化。

[0135] 可根据实施例1中描述的组合物和制备方法制备物理和化学稳定的吉维诺司他混悬液, 并含有0.1至20%w/v的吉维诺司他。聚山梨醇酯20的量可以视需要在约0.00025%至约2%w/v的范围内增加或减少, 以获得活性成分的完全润湿。

[0136] 实施例2

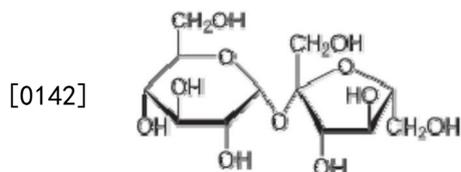
[0137] 在制剂开发研究期间, 使用不同的密度赋予剂, 其选自“糖醇”和糖, 例如山梨糖醇和蔗糖。

[0138] 山梨糖醇也为糖醇, 其IUPAC名称为(2S, 3R, 4R, 5R)-己烷-1, 2, 3, 4, 5, 6-己醇。分子式为 $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{O}_6$ 。化学结构被报告如下。



[0140] 山梨糖醇极溶于水 (溶解度为约2.2g/mL)。

[0141] 蔗糖(sucrose), 也称为蔗糖(saccharose), 是一种白色、无味的结晶粉末, 具有甜味。其是具有葡萄糖分子和果糖分子与糖苷键连接在一起的双糖。分子式为 $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_{11}$ 。化学结构被报告如下。



[0143] 其极溶于水 (于 20°C 1份溶于0.5份水中)。

[0144] 如此, 其通常在糖浆和口服混悬液中用作甜味剂和密度赋予剂。

[0145] 在含有磷酸盐缓冲液、吐温20作为润湿剂和山梨糖醇或蔗糖(40%w/v)的pH6的水性载体中测试吉维诺司他的溶解度。为此, 将足以确保饱和的吉维诺司他的量与15mL的每

种载体在分别的小瓶中混合。于25°C ± 1°C将这些小瓶振荡至少24小时,以获得平衡。然后通过过滤从过量固体中分离饱和溶液,并通过UV-Vis分光光度技术定量滤液中的吉维诺司他(ITF2357)。将溶解度值总结于表2。

[0146] 表2

	水性载体	ITF2357 溶解度 (mg/mL)
	磷酸盐缓冲液 pH 6, 吐温 20, 山梨糖醇 10% (w/v)	2.341
[0147]	磷酸盐缓冲液 pH 6, 吐温 20, 山梨糖醇 20% (w/v)	2.106
	磷酸盐缓冲液 pH 6, 吐温 20, 山梨糖醇 30% (w/v)	2.018
	磷酸盐缓冲液 pH 6, 吐温 20, 山梨糖醇 40% (w/v)	1.929
	磷酸盐缓冲液 pH 6, 吐温 20, 蔗糖 40% (w/v)	3.875

[0148] 令人惊讶地,当山梨糖醇浓度增加时,ITF2357溶解度降低。这是不可预期的,因为多元醇通常可用于增加药物的溶解度,且该效果是浓度依赖性的,即,多元醇量越多,则溶解效果越高。

[0149] 还令人惊讶地,事实上与山梨糖醇相比,蔗糖发挥更为显著的溶解效果。

[0150] 在含有山梨糖醇或蔗糖(40%w/v)的1% (w/v) ITF2357混悬液上进行加速的化学稳定性研究。结果(表示为HPLC总杂质(%))也是令人惊讶,如表3所报告。

[0151] 表3

[0152]	1% (w/v) ITF2357 混悬液, 含有	总杂质%(HPLC), 之后	
		于 5°C(*)4 日	于 80°C 4 日
	40%(w/v)山梨糖醇	0.48	1.71
[0153]	40%(w/v)蔗糖	0.46	2.21

[0154] (*)采用为初始时间结果

[0155] 本发明人已惊讶地发现,当某些特定赋形剂,如密度改进剂(例如山梨糖醇或蔗糖)被包括于制剂中时,其不仅影响活性成分的溶解性,而且对化学稳定性也具有正向影响。

[0156] 实施例3

[0157] 在制剂研究期间,在选自无机(磷酸盐)和有机(乙酸盐和酒石酸盐)缓冲液的不同缓冲液中测定ITF2357的溶解度。

[0158] 在表4中,报告了pH 4.5的不同缓冲液中,对于ITF 2357饱和溶液测定的溶解度值。

[0159] 表4

	水性载体	ITF2357 溶解度 (mg/mL) (*)
[0160]	磷酸盐缓冲液 pH 4.5	2.88
	乙酸盐缓冲液 pH 4.5	5.10
	酒石酸盐缓冲液 pH 4.5	0.23

[0161] (*)数值四舍五入到第二个小数位

[0162] 令人惊讶地,在相同的pH溶解度下受缓冲液类型的极大影响。吉维诺司他在酒石酸盐缓冲液中产生较差的溶解性。这是真正令人惊讶地,因为通常有机缓冲液可以发挥复合的共溶解作用,而在这种特定情况下,酒石酸盐缓冲液不仅不发挥这种作用,反而限制了ITF2357的溶解性。

[0163] 表5中显示,在不同的pH下(以酒石酸或氢氧化钠调节的pH范围为4至7),在具有如实施例1所述的组合物的混悬液载体中(因此其含有40%w/v的山梨糖醇和酒石酸盐缓冲液),测定的ITF2357的溶解度。

[0164] 表5

	载体	ITF2357 溶解度(mg/mL)
[0165]	酒石酸盐缓冲液 pH=4.0, 吐温 20, 山梨糖醇 40%w/v	0.21
	酒石酸盐缓冲液 pH=5.0, 吐温 20, 山梨糖醇 40%w/v	0.15
[0166]	酒石酸盐缓冲液 pH=5.5, 吐温 20, 山梨糖醇 40%w/v	0.16
	酒石酸盐缓冲液 pH=6.0, 吐温 20, 山梨糖醇 40%wv	0.15
	酒石酸盐缓冲液 pH=6.5, 吐温 20, 山梨糖醇 40%w/v	0.16
	酒石酸盐缓冲液 pH=7.0, 吐温 20, 山梨糖醇 40%w/v	0.15

[0167] 令人惊讶地,在根据本发明的制剂中使用特定的赋形剂,如缓冲剂(特别是酒石酸盐缓冲液)、润湿剂和密度赋予剂(特别是山梨糖醇),降低了吉维诺司他的溶解度。

[0168] 这代表了显著的优势,因为较低的药物溶解度通常与更好的化学稳定性和适口性有关。

[0169] 实施例4:口服混悬液-吉维诺司他10mg/mL或1.0% (w/v)

	成分	量(mg)
	吉维诺司他	10
	对羟苯甲酸甲酯	1.35
	对羟苯甲酸丙酯	0.15
[0170]	蔗糖	400
	甘油	25
	黄蓍胶	3.0
	聚山梨糖醇酯 80	0.063
	纯化水	q.s.至 1 mL

[0171] 稳定性:证明该制剂于40℃至少一周为稳定的。

[0172] 根据实施例4中描述的组合物可以制备物理和化学稳定的吉维诺司他混悬液,并含有0.2至10%w/v的吉维诺司他。聚山梨糖醇酯80的量可视需要在约0.0005%至约1%w/v的范围内增加或减少,以获得活性成分的完全润湿。

[0173] 实施例5:口服混悬液-吉维诺司他10mg/mL或1.0% (w/v)

	成分	量(mg)
	吉维诺司他	10
	对羟苯甲酸甲酯	1.35
[0174]	对羟苯甲酸丙酯	0.15
	蔗糖	400
	甘油	25
	黄蓍胶	3.0
[0175]	聚山梨糖醇酯 20	0.063
	纯化水	q.s.至 1 mL

[0176] 稳定性:证明该制剂于40℃至少一周为稳定的。

[0177] 根据实施例4中描述的组合物可以制备物理和化学稳定的吉维诺司他混悬液,并含有0.2至10%w/v的吉维诺司他。聚山梨糖醇酯20的量可视需要在约0.0005%至约1%w/v的范围内增加或减少,以获得活性成分的完全润湿。

[0178] 实施例6:口服混悬液-吉维诺司他10mg/mL或1%w/v, pH 5

成分	量(mg)	量(% w/v)
吉维诺司他	10	1
苯甲酸钠	4.4	0.44
调味剂	2	0.2
糖精钠	1	0.1
[0179] 山梨糖醇	400	40
甘油	25	2.5
黄蓍胶	3.0	0.3
聚山梨糖醇酯 20	0.016	0.0016
酒石酸	6.5 (*)	0.65 (*)
氢氧化钠	3.25 (*)	0.325 (*)
纯化水	q.s.至 1mL	q.s.至 100 mL

[0180] q. s. = 适量

[0181] (*) 酒石酸盐缓冲液。在制备期间,视需要用另外的酒石酸和/或氢氧化钠将pH调至5。

[0182] 制造方法:如实施例1所述。

[0183] 稳定性:即使在40°C/75%RH(相对湿度)下储存6个月后,该制剂被证明是化学和物理上极为稳定的:HPLC试验没有显著改变,良好地保持在理论值的±5%内,相关物质以可忽略的方式增加而保持在低于1%的极限值,pH以可忽略的方式减少,保持在理论值±0.5单位内,外观和再悬浮性实际上没有变化,且光学显微镜评价并未显示任何颗粒生长,如表6所示。

[0184] 表6

	时间 0	第 1 个月	第 3 个月	第 6 个月
外观/再悬浮性	白色至灰白或淡粉红色,当混合时为均质混悬液	白色至灰白或淡粉红色,当混合时为均质混悬液		
吉维诺司他 (HPLC, 标示%)	98.1	98.7	99.1	102.4
[0185] 全部相关物质(HPLC, 面积%)	0.23	0.29	0.32	0.38
pH	4.99	4.89	5.02	4.85
粒径 %<100 μm	100	100	100	100
(光学显微镜) %<50 μm	99	100	99	98

[0186] 该制剂可以在实验室规模(规模≤5L)和工业规模(规模>100L)下制备,因此证明

本发明的混悬液可以工业化。

[0187] 可根据实施例6中描述的组合物和制备方法制备物理和化学稳定的吉维诺司他混悬液,并含有0.3至5%w/v的吉维诺司他。聚山梨醇酯20的量可以视需要在约0.0005%至约0.5%w/v的范围内增加或减少,以获得活性成分的完全润湿。

[0188] 实施例7:口服混悬液-吉维诺司他10mg/mL或1%w/v,pH 4.5

成分	量(mg)	量(% w/v)
吉维诺司他	10	1
苯甲酸钠	4.4	0.44
调味剂	2	0.2
糖精钠	1	0.1
[0189] 山梨糖醇	400	40
甘油	25	2.5
黄蓍胶	3.0	0.3
聚山梨糖醇酯 20	0.016	0.0016
酒石酸	6.5 (*)	0.65 (*)
氢氧化钠	3.25 (*)	0.325(*)
纯化水	q.s.至 1mL	q.s.至 100 mL

[0190] q. s. = 适量

[0191] (*) 酒石酸盐缓冲液。在制备期间,视需要用另外的酒石酸和/或氢氧化钠将pH调至4.5。

[0192] 制备方法:如实施例1所述。

[0193] 稳定性:即使在55°C储存1个月后,该制剂被证明是化学和物理上极为稳定的:HPLC试验没有显著改变,pH没有显著改变,外观和再悬浮性实际上没有变化。

[0194] 实施例8:口服混悬液-吉维诺司他10mg/mL或1%w/v,pH 5.5

成分	量(mg)	量(% w/v)
吉维诺司他	10	1
苯甲酸钠	4.4	0.44
调味剂	2	0.2
糖精钠	1	0.1
[0195] 山梨糖醇	400	40
甘油	25	2.5
黄蓍胶	3.0	0.3
聚山梨糖醇酯 20	0.016	0.0016
酒石酸	6.5 (*)	0.65 (*)
氢氧化钠	3.25 (*)	0.325 (*)
纯化水	q.s.至 1mL	q.s.至 100 mL

[0196] q. s. = 适量

[0197] (*) 酒石酸盐缓冲液。在制备期间,视需要用另外的酒石酸和/或氢氧化钠将pH调至5.5。

[0198] 制备方法:如实施例1所述。

[0199] 稳定性:即使在55°C储存1个月后,该制剂被证明是化学和物理上极为稳定的:HPLC试验没有显著改变,pH没有显著改变,外观和再悬浮性实际上没有变化。

[0200] 实施例9:根据本发明的吉维诺司他混悬液相对于吉维诺司他溶液的适口性的评价

[0201] 根据本发明且对于此适口性研究的目的被称为制剂A和B的吉维诺司他混悬液(如实施例1和实施例6的组合物)的适口性与下列比较来评价:

[0202] -具有与制剂A和B类似的组成的根据本发明的混悬液,但以磷酸盐缓冲液替代酒石酸盐缓冲液,为了这种适口性研究的目的而命名为制剂C和D。

[0203] -具有与制剂A和B类似的组成的根据本发明的混悬液,但是以额外量的糖精钠替代山梨糖醇以补偿其甜度(山梨糖醇具有蔗糖的约0.6倍的甜味能力,糖精钠具有蔗糖的约450倍的甜味能力,因此40%w/v山梨糖醇浓度的甜味能力通过0.055%w/v的糖精钠浓度的增加来补偿),为了这种适口性研究的目的而命名为制剂E和F。

[0204] -在pH5和6的磷酸盐缓冲液中的吉维诺司他比较溶液,并且含有存在于制剂E和F中的相同浓度的糖精钠(因此具有与先前制剂相当的甜味能力),其以约为最大吉维诺司他浓度制备,该浓度可以被配制成约2mg/mL(0.2%w/v)的溶液,为了这种适口性研究的目的而命名为制剂G和H。

[0205] 依据下列方案,由三名研究者(本文中称为“专门小组成员”)盲评各制剂的样品:

[0206] -样品由独立的研究者在相同的深色玻璃瓶中匿名制备(瓶仅由对应于制备的制剂的字母辨识,因此专门小组成员无法得知他们须品尝的样品);

[0207] -每一位专门小组成员随机接受5mL的每一制剂。将施用的体积于口中保持并漱口

约5秒,然后从口中排出。专门小组成员在至少排出样品后5分钟不允许用清水冲洗口腔;

[0208] -在味道试验和下一次试验之间保持至少2小时的洗脱期(wash-out period);

[0209] -每一位专门小组成员每日品尝和评价不超过4个样品;

[0210] -基于一般的“口感”,施用后立即要求专门小组成员进行初步评价,特别是要求专门小组成员表达他们对于下列的意见:

[0211] ○甜味/苦味的感觉(使用以下任意标尺:0=非常甜,1=甜,2=微甜,3=在微甜和微苦之间不能分辨,4=微苦,5=苦,6=非常苦)

[0212] ○愉悦的感觉(使用以下任意标尺:0=非常好,1=好,2=可接受,3=无法区分可接受与不好,4=不好,5=差,6=非常差)

[0213] -基于相对于余味的一般“口感”,要求专门小组成员在施用后5分钟进行第二次评价(使用以下任意标尺:0=非常甜,1=甜,2=微甜,3=在微甜和微苦之间不能分辨,4=微苦,5=苦,6=非常苦)

[0214] 结果可总结如下:

[0215] -具有如实施例1和6的组成的吉维诺司他混悬液1%w/v(命名为制剂A和B)

[0216] ○甜味/苦味的感觉:评分从1至2(甜或微甜)

[0217] ○愉悦:评分从1至2(好或可接受)

[0218] ○余味:评分从2到3(微甜或在微甜和微苦之间不能分辨)

[0219] -具有如实施例1和6的组成的吉维诺司他混悬液1%w/v,而酒石酸盐缓冲液被磷酸盐缓冲液替换(命名为制剂C和D)

[0220] ○甜味/苦味的感觉:评分从2至3(微甜或在微甜和微苦之间不能分辨)

[0221] ○愉悦:评分从2至3(可接受或无法区分可接受与不好)

[0222] ○余味:评分从3至4(微甜和微苦之间不能分辨或微苦)

[0223] -具有如实施例1和6的组成的吉维诺司他混悬液1%w/v,而山梨糖醇被额外量的糖精钠替代以补偿其甜味能力(命名为制剂E和F)

[0224] ○甜味/苦味的感觉:评分从2至3(微甜或微甜和微苦之间不能分辨)

[0225] ○愉悦:评分从2至3(可接受或无法区分可接受与不好)

[0226] ○余味:评分从3至4(微甜和微苦之间不能分辨或微苦)

[0227] -吉维诺司他溶液0.2%w/v(命名为制剂G和H)

[0228] ○甜味/苦味的感觉:评分从4至5(微苦或苦)

[0229] ○愉悦:评分从4至5(不好或差)

[0230] ○余味:评分从5至6(苦或非常苦)

[0231] 在所有情况下,当与溶液(G和H)相比,尽管具有相同甜度的后者含有较低浓度的活性成分,结果显示根据本发明的混悬液的有利的适口性性质。

[0232] 特别地,含有山梨糖醇和酒石酸盐缓冲液两者的混悬液(A和B)具有特别有利的适口性性质,以及如上所述的出色的稳定性。

[0233] 因此,本发明的混悬液是物理和化学上稳定的和适口的,这代表本领域的显著进步,特别是,其允许在所有那些吞咽固体药物形式如胶囊或锭剂具有问题的患者中,例如老年人或儿童或接受化疗疗程的患者(但不限于此),吉维诺司他以液体剂型口服施用,以治疗对组织蛋白去乙酰酶抑制剂产生应答的任何疾病,特别是对吉维诺司他产生应答的任何

疾病。