



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 114340600 A

(43) 申请公布日 2022. 04. 12

(21) 申请号 202080042143.2

(22) 申请日 2020.05.01

(30) 优先权数据

62/843,184 2019.05.03 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2021.12.08

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2020/031174 2020.05.01

(87) PCT国际申请的公布数据

W02020/227151 EN 2020.11.12

(71) 申请人 阿佐拉治疗股份有限公司

地址 美国加利福尼亚

(72) 发明人 M·戴维森 J·塞基

J·安德雷森 M·D·法韦罗

M·B·格林尼

(74) 专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所
有限公司 11038

代理人 袁志明

(51) Int.Cl.

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 31/404 (2006.01)

A61K 9/28 (2006.01)

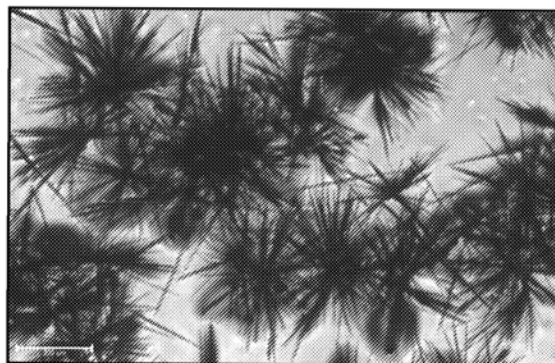
权利要求书3页 说明书35页 附图15页

(54) 发明名称

包含靛蓝和/或靛蓝衍生物的组合物及其使用
方法

(57) 摘要

描述了包含AhR激动剂化合物,例如靛蓝和/或靛蓝衍生物,例如靛玉红和靛红的组合物。描述了治疗方法,包括治疗溃疡性结肠炎的方法,通过施用所述组合物来进行。在一个实施方案中,描述了AhR激动剂的固体无定形分散体形式的组合物。



1. 剂型,它包含:

芳香烃受体激动剂和聚合物亲水性载体的固体分散体,其中芳香烃受体激动剂以基本上无定形形式存在于该分散体中。

2. 权利要求1的剂型,其中所述的芳香烃受体激动剂为天然靛玉红或合成靛玉红。

3. 权利要求2的剂型,其中所述的分散体包含约0.5-20wt%靛玉红或约2-10wt%靛玉红。

4. 权利要求2-3任意一项的剂型,其中所述的分散体包含比例为10:1至50:1的聚合物亲水性载体与靛玉红。

5. 权利要求2-3任意一项的剂型,其中所述的分散体包含比例为10:1至25:1的聚合物亲水性载体与靛玉红。

6. 权利要求1的剂型,其中所述的分散体包含约0.5-20wt%的芳香烃受体激动剂。

7. 权利要求1-6任意一项的剂型,其中所述的聚合物亲水性载体为纤维素聚合物、纤维素共聚物、聚醋酸乙烯酯聚合物、聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇共聚物、甲基丙烯酸共聚物、甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物、聚乙烯吡咯烷酮聚合物、聚乙烯吡咯烷酮共聚物、聚乙烯醇聚合物或聚乙烯醇共聚物。

8. 权利要求7的剂型,其中所述的纤维素聚合物为合成纤维素聚合物,其选自醋酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素和羧甲基乙基纤维素。

9. 权利要求7的剂型,其中所述的甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物为甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯的1:2或1:1共聚物。

10. 权利要求7的剂型,其中所述的纤维素聚合物选自醋酸邻苯二甲酸纤维素和邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素。

11. 权利要求1-10任意一项的剂型,其中所述聚合物亲水性载体在4.5-7.5的pH溶解或变得可溶并且在pH 1.5-3.5不溶。

12. 权利要求2-10任意一项的剂型,其中该剂型实现了以下一项或多项:(i) 在小肠、大肠或结肠中从剂型中释放基本上全部靛玉红;以及(ii) 当pH高于5时,在约60分钟内从剂型中释放基本上全部靛玉红;(iii) 当pH高于5时,在约8小时的时间期限内从剂型中释放基本上全部靛玉红。

13. 权利要求12的剂型,其中在该剂型的外部上不使用肠溶聚合物包衣实现(i)、(ii)或(iii)。

14. 权利要求12的剂型,其中在该剂型的外部上使用肠溶聚合物包衣实现(i)、(ii)或(iii)。

15. 权利要求2-10任意一项的剂型,其中在相同的温度下,所述的分散体在模拟肠液中具有的溶解度大于包含相同量的结晶靛玉红形式的靛玉红的分散体、青黛或1:9聚维酮:靛玉红固体分散体在模拟肠液中的溶解度。

16. 权利要求2-10任意一项的剂型,其中在25℃下储存时,靛玉红在所述分散体中保持基本上无定形形式至少约6个月。

17. 权利要求2-10任意一项的剂型,其中所述的分散体不含靛蓝和/或其中该剂型不含靛蓝。

18.任一前述权利要求的剂型,其中所述的亲水性载体不是醋酸琥珀酸羟丙甲纤维素和/或其中所述的固体分散体不是通过从二甲基乙酰胺中沉淀产生的。

19.任一前述权利要求的剂型,其中所述的亲水性载体不是聚维酮。

20.任一前述权利要求的剂型,其中该剂型在治疗溃疡性结肠炎方面提供的治疗效果相等或优于包含等量靛玉红的青黛的口服组合物所提供的治疗效果。

21.权利要求20的剂型,其中与青黛施用后观察到的副作用相比,该剂型提供所观察到的副作用减少。

22.任一前述权利要求的剂型,其中该剂型适合于局限化递送。

23.权利要求22的剂型,其中所述局限化递送经口施用至小肠或结肠。

24.权利要求22的剂型,其中所述的局限化递送为局部递送至完整或破损的口腔黏膜。

25.权利要求22的剂型,其中所述的局限化递送为局部递送至直肠或结肠。

26.权利要求2-25任意一项的剂型,其中该剂型产生非治疗性血液水平的靛玉红。

27.权利要求2-25任意一项的剂型,其中该剂型产生小于约1nM系统血液水平的靛玉红。

28.任一前述权利要求的剂型,其中该剂型为片剂、胶囊、软胶囊、肠溶包衣片、肠溶包衣片胶囊、肠溶包衣软胶囊、微球集合、纳米粒集合、混悬剂、混悬用粉末、口腔崩解片、口含片、口腔溶解膜、锭剂、栓剂、泡沫剂、灌肠剂、软膏剂、霜剂或凝胶剂。

29.权利要求2-28任意一项的剂型,其中靛玉红具有小于约0.9ppt的¹⁴C含量。

30.制剂,它包含:

固体分散体,其包含在聚合物亲水性载体中的无定形合成靛玉红,其中靛玉红在该分散体中为基本上无定形式;以及

一种或多种赋形剂,其含量大于制剂的约20wt%并且与固体分散体共混形成共混物。

31.权利要求30的制剂,其中所述的分散体包含约0.5-20wt%靛玉红或约2-10wt%靛玉红。

32.权利要求30或权利要求31的制剂,其中所述的分散体包含比例为10:1至50:1的聚合物亲水性载体与靛玉红。

33.权利要求30或权利要求31的制剂,其中所述的分散体包含比例为10:1至25:1的聚合物亲水性载体与靛玉红。

34.权利要求30-33任意一项的制剂,其中所述的聚合物亲水性载体为纤维素聚合物、纤维素共聚物、聚醋酸乙烯酯聚合物、聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇共聚物、甲基丙烯酸共聚物、甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物、聚乙烯吡咯烷酮聚合物、聚乙烯吡咯烷酮共聚物、聚乙烯醇聚合物或聚乙烯醇共聚物。

35.权利要求34的制剂,其中所述的纤维素聚合物为合成纤维素聚合物,其选自醋酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素和羧甲基乙基纤维素。

36.权利要求30-35任意一项的制剂,其中所述的一种或多种赋形剂选自崩解剂、填充剂、表面活性剂和润滑剂。

37.权利要求30-36任意一项的制剂,其中该制剂为片剂、胶囊、软胶囊、肠溶包衣片、肠溶包衣片胶囊、肠溶包衣软胶囊、微球集合、纳米粒集合、混悬剂、混悬用粉末、口腔崩解片、

口含片、口腔溶解膜、锭剂、栓剂、泡沫剂、灌肠剂、软膏剂、霜剂或凝胶剂的形式。

38. 权利要求30-37任意一项的制剂,其中靛玉红具有小于约0.9ppt的¹⁴C含量。

39. 根据权利要求1-38任意一项的剂型或制剂用于治疗胃肠炎症性疾病的用途。

40. 权利要求39的用途,其中所述的疾病为隐窝炎、溃疡性结肠炎(UC)、克罗恩病或胃肠道移植抗宿主病。

41. 治疗溃疡性结肠炎(UC)、治疗炎性肠病、预防UC复发、治疗以前用5-氨基水杨酸或5-氨基水杨酸的前药治疗的受试者的UC、预防UC复发,在受试者中治疗用已知疗法的治疗难治或对其不耐受的UC的方法,其包括:

向受试者施用根据权利要求1-38任意一项的剂型或制剂,以提供治疗有效量的靛玉红。

42. 治疗溃疡性结肠炎(UC)或预防溃疡性结肠炎(UC)复发的方法,其包括:

向受试者施用根据权利要求1-38任意一项的剂型或制剂,其中所述施用治疗受试者的UC。

43. 治疗受试者中对用5-氨基水杨酸、5-氨基水杨酸的前药、类固醇、抗TNF- α 抗体、詹纳斯激酶抑制剂、整联蛋白受体拮抗剂、鞘氨醇-1-磷酸受体调节剂或任何其他已知用于UC的药物疗法的治疗难治或对其不耐受的溃疡性结肠炎的方法,其包括:

向受试者施用根据权利要求1-38任意一项的剂型或制剂,通过所述施用治疗受试者的UC。

44. 治疗受试者中用5-氨基水杨酸或5-氨基水杨酸的前药的治疗难治的溃疡性结肠炎(UC)的方法,该患者未用抗TNF- α 抗体治疗,该方法包括:

向受试者施用根据权利要求1-38任意一项的剂型或制剂,通过所述施用治疗受试者的UC。

45. 权利要求41-44任意一项的方法,其中所述的受试者患有中度至重度UC。

46. 权利要求41-44任意一项的方法,其中所述的受试者患有轻度至中度UC。

47. 靛玉红或其药学上可接受的盐,其中靛玉红具有小于0.9ppt的¹⁴C含量。

包含靛蓝和/或靛蓝衍生物的组合物及其使用方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求享有2019年5月3日提交的美国临时申请号No.62/843,184的权益,通过引用将其整体并入本申请。

技术领域

[0003] 本申请中所述的主体涉及包含靛蓝和/或靛蓝衍生物,例如靛玉红的组合物,以及治疗方法,包括治疗炎性肠病的方法。

[0004] 背景

[0005] 青黛(Indigo naturalis)(青黛(Qing Dai))为由植物木蓝(Indigofera tinctoria)、野青树(Indigofera suffruticosa)、蓼蓝(Polygonum tinctorium)和/或草大青(Isatisindigotica)制备的植物提取物。示例性青黛组合物为爵床科(Acanthaceae)的马蓝(Baphicacanthus cusia (Nees) Bremek)的提取物。青黛包括已知活化芳香烃受体的多种化合物。期望提供青黛有益性和临床功效和安全性最佳化的定制组合物。特别地,期望具有青黛的活性成分的一种或多种例如靛蓝衍生物靛玉红的口服剂型。

[0006] 已知靛蓝和靛玉红是芳香烃受体的有效激动剂。在激活芳香烃受体方面靛蓝的效果比靛玉红的效果更小,达到相同的效果需要更多的药物。这两种化合物都具有较差的水溶出度和溶解度,使得难以配制适合的药物剂型。此外,靛玉红有限的溶出度和溶解度给药物递送带来了挑战,尤其靶向局部药物递送至胃肠道时。期望使靛玉红局部但不系统生物可利用的机制用于治疗炎性肠病。激活结肠或肠道中的AhR而不系统激活器官(例如,肝脏或肺)中的AhR的方法可以使潜在的副作用,如肝酶的变化和肺动脉高压的发生最小化。

[0007] 简要概述

[0008] 下文所述和示例的以下方面及其实施方案旨在示例和举例说明,而不限范围。

[0009] 在第一方面,提供包含选自靛蓝、靛蓝衍生物及其组合的化合物和药学上可接受的载体的组合物。该组合物在治疗溃疡性结肠炎方面提供了与青黛的组合物所提供的基本上相同的治疗效果。在另一个实施方案中,与青黛的组合物所提供的效果相比,所述的组合物在治疗溃疡性结肠炎方面提供了协同或优越的治疗效果。在还另一个实施方案中,与施用青黛后观察到的副作用相比,该组合物提供了观察到的副作用减少。在又另一个实施方案中,与载体和靛蓝或靛蓝衍生物的组合物单独提供的效果相比,所述的组合物在治疗溃疡性结肠炎方面提供了协同作用。

[0010] 在一个实施方案中,所述的组合物包含选自靛蓝、靛玉红、靛红及其组合的化合物。在一个实施方案中,所述的组合物仅或唯一地包含选自靛蓝和靛蓝衍生物或选自靛蓝、靛玉红、靛红及其组合的活性治疗性化合物。

[0011] 在一个实施方案中,所述的组合物不是已知植物提取物青黛。

[0012] 在一个实施方案中,组合物中的化合物以合成方式产生。在另一个实施方案中,所述的化合物得自植物提取物或其中所述化合物在植物提取物内或为其一部分。

[0013] 在另一个实施方案中,所述的组合物唯一地或仅包含靛蓝、靛玉红或靛红。在另一

个实施方案中,所述的组合物唯一地或仅包含靛蓝衍生物。

[0014] 在另一方面,提供剂型,其包含芳香烃受体激动剂和聚合物亲水性载体的固体分散体,其中芳香烃受体激动剂在分散体中为基本上无定形形式。

[0015] 在另一方面,提供制剂,其包含芳香烃受体激动剂和聚合物亲水性载体的固体分散体,其中芳香烃受体激动剂在分散体中为基本上无定形形式;以及一种或多种赋形剂,其含量大于制剂的约20wt%,并与固体分散体共混以形成共混物。在一个实施方案中,制剂中存在一种或多种赋形剂,其含量大于约25wt%、30wt%、35wt%、40wt%、45wt%、50wt%、55wt%、60wt%、65wt%或70wt%。

[0016] 在一个实施方案中,所述的芳香烃受体为天然靛玉红或合成靛玉红。

[0017] 在另一个实施方案中,所述的分散体包含约0.1-30wt%、0.5-30wt%、0.5-25wt%、0.5-20wt%、0.5-15wt%、1-25wt%、1-20wt%、2-25wt%、2-20wt%或2015wt%或2-10wt%的芳香烃受体,例如天然或合成靛玉红。

[0018] 在一个实施方案中,所述的分散体包含聚合物亲水性载体与靛玉红之比为10:1至50:1。在另一个实施方案中,所述的分散体包含聚合物亲水性载体与靛玉红之比为10:1至25:1。

[0019] 在一些实施方案中,所述的聚合物亲水性载体为纤维素聚合物、纤维素共聚物、聚醋酸乙烯酯聚合物、聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇共聚物、甲基丙烯酸共聚物、甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物、聚乙烯吡咯烷酮聚合物、聚乙烯吡咯烷酮共聚物、聚乙烯醇聚合物或聚乙烯醇共聚物。

[0020] 在另一个实施方案中,所述的纤维素聚合物为合成纤维素聚合物,其选自醋酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素和羧甲基乙基纤维素。

[0021] 在一个实施方案中,甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物为1:2或1:1的甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯的共聚物。

[0022] 在另一个实施方案中,所述的纤维素聚合物选自醋酸邻苯二甲酸纤维素和邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素。

[0023] 在另一个实施方案中,所述的聚合物亲水性载体在25℃或30℃或35℃的温度下在肠道或模拟胃液中在4.5-7.5的pH值下溶出或变得可溶。在另一个实施方案中,所述的聚合物亲水性载体在25℃或30℃或35℃的温度下在肠道或模拟胃液中在4.5-7.5的pH下溶出或变得可溶,并且在pH 1.5-3.5不溶。

[0024] 在其他实施方案中,所述的剂型或制剂实现了以下一项或多项:(i) 在小肠、大肠和/或结肠中从该剂型中释放基本上所有的靛玉红;在小肠、大肠和/或结肠中从该剂型中释放基本上所有的靛玉红;以及(ii) 当pH高于5时,在约60分钟内从该剂型中释放基本上所有的靛玉红;(iii) 当pH为5时,在约8小时的时间期限内,从该剂型中释放基本上所有的靛玉红。

[0025] 在其他实施方案中,在剂型外部不使用肠溶聚合物包衣实现(i)、(ii)或(iii)的一项或多项。

[0026] 在另一个实施方案中,在剂型外部使用肠溶聚合物包衣实现(i)、(ii)或(iii)的一项或多项。

[0027] 在其他实施方案中,在相同温度下所述分散体在模拟肠液中具有的溶解度大于包含相同量的结晶靛玉红形式的靛玉红的分散体、青黛或1:9聚维酮:靛玉红固体分散体在模拟肠液中的溶解度。

[0028] 在制剂或剂型的其他实施方案中,当在25℃下储存时,靛玉红在分散体中保持基本无定形形式至少约6个月。

[0029] 在制剂或剂型的其他实施方案中,所述的分散体不含靛蓝,和/或其中所述剂型不含靛蓝。

[0030] 在制剂或剂型的其他实施方案中,所述的亲水性载体不是醋酸琥珀酸羟丙甲纤维素和/或其中所述固体分散体不通过从二甲基乙酰胺中沉淀产生。在剂型或制剂的其他实施方案中,所述的聚合物亲水性载体不是聚维酮。

[0031] 在剂型或制剂的其他实施方案中,当施用时,它提供的治疗溃疡性结肠炎方面的治疗效果等于或优于包含等量靛玉红的青黛的口服组合物所提供的治疗效果。例如,在一个实施方案中,与施用青黛后观察到的副作用相比,该剂型或制剂提供了所观察到的副作用减少。

[0032] 在一个实施方案中,所述的剂型或制剂适合于局限化递送。在一个实施方案中,通过经口施用局限化递送至小肠或结肠。在另一个实施方案中,局限化递送为局部递送至完整或破裂的口腔黏膜。在另一个实施方案中,局限化递送为局部递送至直肠或结肠。

[0033] 在一个实施方案中,所述的剂型或制剂产生非治疗性血液水平的靛玉红。

[0034] 在一个实施方案中,所述的剂型或制剂产生低于约1nM所述化合物的系统血液水平。

[0035] 在一个实施方案中,所述的剂型或制剂为片剂、胶囊、软胶囊、肠溶包衣片、肠溶包衣片胶囊、肠溶包衣软胶囊、微球集合、纳米粒集合、混悬剂、混悬用粉、口腔崩解片、口含片、口腔溶解膜、锭剂、栓剂、泡沫剂、灌肠剂、软膏、霜剂或凝胶剂。

[0036] 在一个实施方案中,一种或多种赋形剂选自崩解剂、填充剂、表面活性剂和润滑剂。

[0037] 在还其他实施方案中,所述的制剂或剂型包含适合于经口施用的载体。

[0038] 在一个实施方案中,所述的载体为提供大部分化合物或至少两种化合物在结肠或胃或小肠中释放的聚合物。在示例性实施方案中,所述聚合物为pH敏感型聚合物。在另一个实施方案中,聚合物溶解度随着pH值的增加而增加。在一些实施方案中,示例性聚合物为聚乙烯基聚合物、纤维素聚合物、聚乙烯基-聚乙二醇共聚物、甲基丙烯酸共聚物和甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物。所述共聚物可以为甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯的1:2或1:1共聚物。纤维素聚合物可以选自醋酸邻苯二甲酸纤维素和邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素。

[0039] 在其他实施方案中,所述的聚合物为生物可降解的聚合物。实例为在水解或代谢酶的存在下降解的聚合物,例如多糖或偶氮芳香族聚合物。在实施方案中,所述的多糖选自脱乙酰壳多糖、瓜尔胶、黄原胶、葡聚糖、果胶、直链淀粉、菊粉、硫酸软骨素,以及它们的衍生物。在其他实施方案中,所述的偶氮芳香族聚合物由选自丙烯酸、甲基丙烯酸丁酯、甲基丙烯酸甲酯、苯乙烯和甲基丙烯酸羟乙酯的单体制备。在还其他实施方案中,所述的偶氮芳香族聚合物为两种或更多种单体的共聚物。

[0040] 在其他实施方案中,所述的聚合物为生物黏附/胃滞留聚合物或水凝胶。在实施方

案中,所述的生物黏附/胃滞留聚合物选自聚卡波非、聚氨酯和聚氧化乙烯。

[0041] 在另一个实施方案中,将所述化合物或至少两种化合物单独或与载体一起配制成粒子或颗粒。在一个实施方案中,所述的粒子或颗粒包含尺寸分布定制以实现化合物的延迟或延长释放的一群粒子或颗粒。

[0042] 在其他实施方案中,所述的聚合物允许即刻或缓慢释放活性剂。在一些实施方案中,所述的聚合物选自藻酸类、环糊精、聚乙交酯或聚丙交酯。

[0043] 在其他实施方案中,所述的制剂包含渗透促进剂以允许渗透入肠组织或通过肠组织进入血流。

[0044] 在其他实施方案中,其中所述的载体适合于直肠施用。

[0045] 在其他实施方案中,所述的载体适合于局部施用。示例性局部组合物包括,但不限于凝胶剂、混悬剂、锭剂、霜剂、泡沫剂、栓剂、灌肠剂或软膏。

[0046] 在另一方面,治疗溃疡性结肠炎(UC)的方法包括向受试者施用治疗有效量的包含靛蓝、靛玉红、靛红或其组合的组合物,其中该组合物不是青黛,通过所述施用治疗受试者的UC。

[0047] 在又另一方面,治疗受试者的炎性肠病的方法包括向受试者施用治疗有效量的组合物,该组合物包含靛蓝、靛玉红、靛红或其组合,其中该组合物不是青黛,通过所述施用治疗受试者的炎性肠病。在一个实施方案中,炎性肠病不是克罗恩病。

[0048] 在又另一方面,预防UC复发的方法包括向受试者施用治疗有效量的组合物,该组合物包含靛蓝、靛玉红、靛红或其组合,其中该组合物不是青黛,通过所述施用预防受试者的UC复发。

[0049] 在又另一方面,治疗以前用5-氨基水杨酸或5-氨基水杨酸的前药治疗的受试者的UC的方法包括向受试者施用治疗有效量的组合物,该组合物包含靛蓝、靛玉红、靛红或其组合,其中该组合物不是青黛,通过所述施用治疗受试者的UC。

[0050] 在另一方面,提供治疗对以前用如下药物治疗难治的受试者的溃疡性结肠炎(UC)的方法:5-氨基水杨酸、5-氨基水杨酸的前药、类固醇、小分子免疫抑制剂(例如,硫唑嘌呤、6-巯嘌呤、甲氨蝶呤)、抗TNF- α 抗体(例如,英夫利昔单抗、阿达木单抗)、詹纳斯激酶抑制剂(例如,托法替尼、培菲替尼(peficitini))、整联蛋白受体拮抗剂(例如,维多珠单抗、etrolizumab、 α -4 β -7整联蛋白拮抗剂)、抗-L-12/23抗体(尤特克单抗)、1-磷酸鞘氨醇受体调节剂(例如,奥扎尼莫德)或任意其他已知用于UC的药物疗法。该方法包括向受试者施用治疗有效量的组合物,该组合物包含靛蓝、靛玉红、靛红或其组合,其中该组合物不是青黛,通过所述施用治疗受试者的UC。

[0051] 在另一方面,治疗受试者的对用5-氨基水杨酸或5-氨基水杨酸的前药治疗难治的轻度至中度UC的方法(该患者未用抗TNF- α 抗体治疗)包括向受试者施用治疗有效量的组合物,该组合物包含靛蓝、靛玉红、靛红或其组合,其中该组合物不是青黛,通过所述施用治疗受试者的UC。

[0052] 在上述方法的实施方案中,受试者患有中度至重度UC。在其他实施方案中,受试者患有轻度至中度UC。在其他实施方案中,受试者患有轻度至中度克罗恩病或中度至重度克罗恩病。在其他实施方案中,受试者患有胃肠移植抗宿主病、隐窝炎或黏膜炎。

[0053] 在上述方法的实施方案中,治疗使受试者重新敏感以响应以前失败或无效的疗

法。

[0054] 除了上述示例性方面和实施方案之外,通过研究以下描述,进一步的方面和实施方案将变得显而易见。

[0055] 从以下描述、实施例和权利要求中本发明方法和组合物等的另外实施方案将是显而易见的。正如从以上和以下的描述中可以理解的,本申请中所述的每一和每个特征以及两个或更多个这样的特征的每一和每个组合均包括在本公开的范围,条件是包括在这样的组合中的特征不相互不一致。此外,任何特征或特征的组合可以被具体排除在本发明的任何实施方案之外。在以下说明和权利要求中阐述本发明的另外方面和优点,特别是当结合所附的实施例考虑时。

[0056] 附图简述

[0057] 图1A-1B为合成靛玉红和亲水性聚合物聚乙烯吡咯烷酮的固体分散体的图像,其中靛玉红不是无定形的。

[0058] 图2A-2B为合成靛玉红和亲水性聚合物聚乙烯吡咯烷酮的无定形固体分散体的图像。

[0059] 图3A为作为参比的空的零背景试样架的x射线衍射图。

[0060] 图3B为作为对比参比的100%结晶靛玉红(浓度相当于10%载药样品)的x射线衍射图。

[0061] 图3C为10%靛玉红在PVP(聚维酮)中的分散体的x射线衍射图。

[0062] 图3D为5%靛玉红在PVP中的分散体的x射线衍射图。

[0063] 图3E为10%靛玉红在聚乙烯吡咯烷酮-醋酸乙烯酯共聚物(共聚维酮)中的分散体的x射线衍射图。

[0064] 图3F为5%靛玉红在聚乙烯吡咯烷酮-醋酸乙烯酯共聚物(共聚维酮)中的分散体的x射线衍射图。

[0065] 图3G为10%靛玉红在醋酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素(HPMC-AS)中的分散体的x射线衍射图。

[0066] 图3H为5%靛玉红在醋酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素(HPMC-AS)中的分散体的x射线衍射图。

[0067] 图3I为10%靛玉红在邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素(HPMCP)中的分散体的x射线衍射图。

[0068] 图3J为5%靛玉红在邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素(HPMCP)中的分散体的x射线衍射图。

[0069] 图3K为10%靛玉红在聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯(PVAP)中的分散体的x射线衍射图。

[0070] 图3L为5%靛玉红在聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯(PVAP)中的分散体的x射线衍射图。

[0071] 图3M为10%靛玉红在PVAc-PVCap-PEG(SOLUPLUS[®])中的分散体的x射线衍射图。

[0072] 图4为显示作为以ng/mL计的浓度的函数的人AhRin体外对于靛玉红、靛蓝和青黛的活化倍数改进的示意图。

[0073] 详细描述

[0074] 1. 定义

[0075] 现在将在下文中更全面地描述各方面。然而,这些方面可以以许多不同的形式体现并且不应被解释为限于本申请中阐述的实施方案;相反,提供这些实施方案是为了使本公开充分和完整,并将其范围充分传达给本领域技术人员。

[0076] 在提供数值范围的情况下,意图是该范围的上限与下限之间的每个居间值以及在该所述范围内的任何其他陈述值或居间值均包括在本公开内。例如,如果陈述 $1\mu\text{m}$ 至 $8\mu\text{m}$ 的范围,则意图还明确披露 $2\mu\text{m}$ 、 $3\mu\text{m}$ 、 $4\mu\text{m}$ 、 $5\mu\text{m}$ 、 $6\mu\text{m}$ 和 $7\mu\text{m}$,以及大于或等于 $1\mu\text{m}$ 的数值范围和小于或等于 $8\mu\text{m}$ 的数值范围。

[0077] 除非上下文另有明确规定,否则单数形式“一个(a)”、“一种(an)”和“该(the)”包括复数所指对应物。因此,例如,提及“聚合物”包括单一聚合物以及两种或更多种相同或不同的聚合物,提及“赋形剂”包括单一赋形剂以及两种或更多种相同或不同的赋形剂等。

[0078] 紧在数值之前的措词“约”是指该值的加或减10%的范围,例如“约50”是指45-55,“约25,000”是指22,500-27,500等,本公开的上下文另有说明的除外,或与此类解释不一致的除外。例如,在数值列表例如“约49、约50、约55”中,“约50”是指范围扩展到小于前后值之间的间隔的一半,例如大于49.5到小于52.5。此外,应根据本申请中提供的术语“约”的定义来理解短语“小于约”的值或“大于约”的值。

[0079] 本公开的组合物可以包含所公开的成分、基本上由所公开的成分组成或由所公开的成分组成。

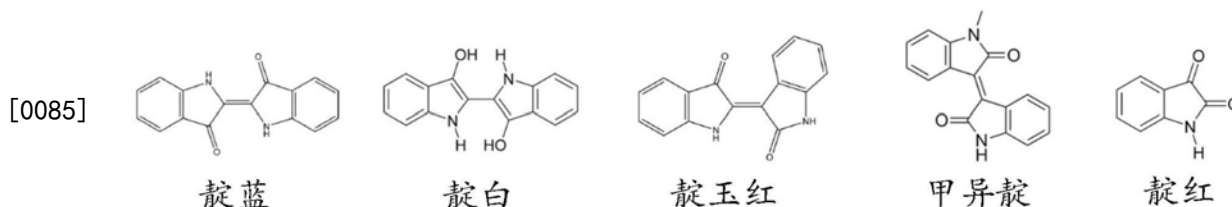
[0080] 除非另有说明,所有百分比、份数和比率均基于局部组合物的总重量,并且所有测量均在约 25°C 下进行。因此,“wt%”是指通过将制剂或组合物的部分的重量除以该制剂或组合物的总重再乘以100而确定的值。

[0081] 除非另有说明,所有百分比、份数和比率均基于局部组合物的总重量,并且所有测量均在约 25°C 下进行。

[0082] “分散体”是指一种材料的颗粒的混合物或系统,其基本上均匀地分散在第二种材料的连续相中。在一个实施方案中,所述的颗粒为药物(活性剂)颗粒,且第二种材料为聚合物,例如甲基丙烯酸的共聚物。

[0083] 如本申请中所用,术语“靛蓝”通常是指具有下式鉴定为“靛蓝”的化合物。

[0084] “靛蓝衍生物”是指靛蓝的衍生物,例如以如下鉴定为靛白、靛玉红、甲异靛和靛红(靛蓝分子的一半的氧化形式)示例的那些:



[0086] 靛蓝衍生物的其他非限制性实例包括硫靛蓝、靛蓝胭脂红、靛玉红-3'-一肟、靛玉红-5-磺酸或5-氯-靛玉红、溴靛玉红-3-肟、5-卤代靛玉红、N-乙基-靛玉红、N-甲基异靛蓝、美国专利申请公开号No. 2017/0304381中所述的化合物,通过引用将该申请公开并入本申请,在Hubbard, T.D.等人Drug Metabolism and Disposition, 43:1522-1535 (2015)中举出的化合物,通过引用将该文献并入本申请。除非明确提及“靛蓝的前药”或“靛蓝衍生物的前

药”，否则术语“靛蓝衍生物”不包括靛蓝和靛蓝衍生物的前药。

[0087] “青黛”是指包含靛蓝和其他靛蓝衍生物的植物提取物。该提取物可以为粗的或被高度纯化以富集靛蓝和/或靛蓝衍生物。该植物提取物可以来自物种木蓝、野青树、蓼蓝、草大青、马蓝或包含靛蓝的其他植物或酵母或细菌。

[0088] 术语“抑制”或“减少”用于指与未治疗的、患有病症的对照受试者群体相比抑制或减轻患有该病症的群体中该病症的临床症状的方法。

[0089] 本申请使用短语“药学上可接受的”以指那些在合理医学判断范围内适用于与人和其他哺乳动物的组织接触而没有过度毒性、刺激、过敏反应或其他问题或并发症、与合理的收益/风险比相称的化合物、盐、组合物、剂型等。在一些方面，“药学上可接受的”意指经联邦或州政府的监管机构批准，或列于美国药典或其他普遍认可的药典中，用于哺乳动物（例如，动物）且更具体地用于人。

[0090] 药学上可接受的盐”表示药物或活性成分或具有至少一个适合于成盐的基团的其他成分的盐形式，其对患者不产生明显的不良毒理作用。涉及AhR激动剂化合物，例如靛玉红，它意指包括其药学上可接受的盐及其溶剂合物和水合物。药学上可接受的盐包括通过与无机酸、有机酸、碱性氨基酸或酸性氨基酸（取决于药物中官能团的性质）反应制备的盐。适合的药学上可接受的盐包括酸加成盐，其例如，可以通过将碱性药物的溶液与能够形成该碱性药物的药学上可接受的盐形式的酸的溶液混合而形成，例如盐酸、碘酸、富马酸、马来酸、琥珀酸、乙酸、柠檬酸、酒石酸、碳酸、磷酸、硫酸等。碱性药物的典型阴离子在处于质子化形式时包括氯离子、硫酸根、溴离子、甲磺酸根、马来酸根、柠檬酸根和磷酸根。适合的药学上接受的盐的形式和鉴定此类盐的方法见于例如，Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, Weinheim/Zürich: Wiley-VCH/VHCA, 2002; P.H. Stahl和C.G. Wermuth, Eds.

[0091] 如本申请中所用，短语“药学上可接受的赋形剂”和“药学上可接受的载体”是指一种物质，其有助于将活性剂施用于受试者并被受试者吸收，并且可以包括在本申请中所述的组合物中而不会对患者造成显著的不良毒理学作用。药学上可接受的赋形剂的非限制性实例包括水、NaCl、生理盐水、乳酸林格氏液、普通蔗糖、普通葡萄糖、粘合剂、填充剂、崩解剂、润滑剂、包衣料、甜味剂、矫味剂和色素等。

[0092] 如本申请中所用，“pH敏感性包衣”是应用于或包裹胶囊或片剂的层，其在一个pH范围内稳定，但在另一个pH范围内变得不稳定或可渗透或可溶。例如，许多pH敏感性包衣在低pH（例如，接近pH 3）时不溶，但在较高pH（例如，高于pH 5或6）时变得更易溶。这种包衣也可以称为“肠溶包衣”。

[0093] 如本申请中所用，术语“患者”或“受试者”是指患有或易患可通过施用本申请中提供的药物组合物来治疗的病症的活生物。非限制性实例包括人、其他哺乳动物和其他非哺乳动物。

[0094] “基本上”或“主要”意指给定数量的几乎全部或完全，例如，95%或更多。

[0095] 在本申请中使用术语“治疗”例如以指治疗炎症病症的方法，并且通常包括化合物或组合物的施用，其在受试者中降低医学状况（例如，UC）的频率或延迟其发作、减轻其症状，相对于未接受该化合物或组合物的受试者。这可以包括以改善或稳定受试者状况的方式逆转、减轻或阻止状况的症状、临床体征和潜在病理学情况。

[0096] 术语“局部组合物”是指包含药学上可接受的成分(包括活性靛蓝药剂)的材料,并且拟施用于动物或人体受试者并应用于皮肤表面或口腔、小肠或结肠的黏膜,与其相对的是为了实现系统暴露而经口摄取或通过静脉内(皮下)注射的材料相反。局部用组合物通常预想在应用部位具有其预期效果,并且不会在血流或其他组织(例如,透皮组合物就是这种情况)中产生显著的药物浓度。为了减轻与胃肠病症或皮肤疾病或状况相关的症状、治疗胃肠病症或皮肤疾病或状况或预防胃肠病症或皮肤疾病或状况的目的,可以施用本申请中提供的局部组合物。

[0097] 本公开的组合物可以包含所公开的成分、主要由所公开的成分组成或由所公开的组分组成。

[0098] 通过保留除外或排除可以根据范围或以任何类似方式要求保护的任何此类组,包括该组内的任何子范围或子范围的组合的任何个体成员的权利,可以出于任何原因要求保护少于本公开的全部措施。此外,通过保留除外或排除任何单独的取代基、类似物、化合物、配体、结构或它们的基团或要求保护的组的任何成员的权利,可以出于任何原因要求保护少于本公开的全部措施。

[0099] 在整个本公开中,引用了各种专利、专利申请和出版物。通过引用这些专利、专利申请和出版物公开的全部内容并入本公开,以便更充分描述截至本公开之日本领域技术人员已知的技术状态。在引用的专利、专利申请和出版物与本公开之间存在任何不一致的情况下,以本公开内容为主。

[0100] 为方便起见,这里汇集了本说明书、实施例和权利要求中采用的某些术语。除非另有定义,否则本公开中使用的所有技术和科学术语具有与本公开所属领域的普通技术人员通常理解的含义。

[0101] II. 组合物

[0102] 提供了包含靛蓝和/或靛蓝衍生物和可接受的载体的组合物。在一个实施方案中,所述的组合物包含靛蓝、靛玉红和/或靛红的一种或多种。例如,该组合物可以为富含靛蓝或靛蓝衍生物,例如靛玉红和/或靛红的一种或多种的提取物。或者,该组合物包含合成制备的靛蓝和/或靛蓝衍生物的一种或多种。在一个实施方案中,所述的组合物包含合成制备的靛蓝和/或靛蓝衍生物,例如靛玉红和亲水性载体的固体无定形分散体。现在描述示例性制剂的组成、制备方法和体外分析。

[0103] 提供了本申请中所述的组合物,该组合物包含选自靛蓝或靛蓝衍生物的化合物和药学上可接受的载体组成。靛蓝衍生物包括,例如靛玉红和靛红。一些靛蓝衍生物作为一种或多种异构体存在。例如,靛玉红的(Z)异构体(Z)-2,3'-二氢吲哚-2'-3-二酮和靛玉红的(E)异构体(Z)-2,3'-双二氢吲哚-2'-3-二酮被认为是靛蓝衍生物,即使它们在生物学或物理学特效方面存在差异。一些靛蓝衍生物为芳香烃受体(AhR)的激动剂。芳香烃受体的一些激动剂具有不同的结构,但在刺激该受体方面具有相似的、更大或更小的效力,并且可以与用于治疗自身免疫或自身炎症疾病的活性药用物质表现行为相似。已知的AhR配体包括如Hubbard, T.D.等人中的内源性化合物和外源性化合物,如本维莫德(tapinarof)(也称作本维莫德或3,5-二羟基-4-异丙基二茛)和2,3,7,8-四氯二苯并-p二氧杂环己烯(TCDD)。认为AhR激活导致下游产生白细胞介素-22,其可以介导这些化合物在疾病治疗中的活性。还有其他化合物可能会诱导IL-22的产生。实际上,通过连接至聚乙二醇(PEG)或抗体的FC区或

其他方式的稳定递送IL-22可以在疾病治疗中发挥类似的生物学作用。

[0104] 在一个实施方案中,AhR激动剂化合物为靛蓝的前药或靛蓝衍生物的前药,其分解或代谢成靛蓝和/或靛蓝衍生物或其他AhR激动剂。这类前药的实例包括尿蓝母、吡啶酚、靛白等。在一个实施方案中,所述的组合物包含靛蓝、靛蓝衍生物、靛蓝的前药、靛蓝衍生物的前药和/或上述任意的组合。在另一个实施方案中,所述的组合物包含靛蓝、靛蓝衍生物、靛蓝的前药和/或其组合,不包括靛蓝衍生物的前药。在另一个实施方案中,所述的组合物包含靛蓝衍生物、靛蓝的前药、靛蓝衍生物的前药和/或其组合,不包括靛蓝衍生物靛玉红的前药。

[0105] 本申请中关注和描述了包含靛蓝或衍生物例如靛玉红的组合物,其导致局部但不导致系统的AhR激活。下述利用靛玉红的固体无定形分散体的组合物具有能够使用强效AhR激动剂调节局部和系统生物利用度的优势,以使治疗人体疾病中的安全性和有效性最大化。示例性组合物如下文实施例1-10中所示。

[0106] 在实施例11-16中所述的研究中,使用合成制备的靛蓝衍生物靛玉红制备了组合物。正如所述的,制备和分析了通过合成方式制备的靛蓝和/或靛蓝衍生物例如靛玉红和亲水性聚合物载体的固体无定形分散体的组合物。在实施例11中所述的初始研究中,制备了合成结晶靛玉红。将其溶于适合的溶剂。制备了亲水性聚合物载体聚乙烯吡咯烷酮(“PVP”或聚维酮)的溶液,并且将药物溶液和聚合物溶液以1:9的靛玉红:PVP重量比的重量比合并。蒸发溶剂,形成固体分散体,其中靛玉红以无定形形式溶解。图2A显示固体无定形分散体之一的图像,其中与其中合成靛玉红为结晶形式的图1A-1B的薄膜相比结晶靛玉红的量明显减少。图2B显示靛玉红和PVP的另一种固体无定形分散体的图像,其中未观察到结晶靛玉红,表明靛玉红溶于固体PVP并且为固溶体形式。

[0107] 如实施例12中所述,还制备了合成靛玉红固体无定形分散体,由其它的示例性亲水性聚合物载体-丁基化甲基丙烯酸酯共聚物、甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物、PVP、醋酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素(HPMC-AS)、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素(HPMCP)、聚氧乙烯、聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯、泊洛沙姆P188和聚醋酸乙烯酯和基于聚乙烯基己内酰胺的接枝共聚物(PVAc-PVCap-PEG)制备。观察到该固体无定形分散体的颜色和存在结晶靛玉红。观察到使用PVAc-PVCap-PEG和聚乙烯吡咯烷酮-醋酸乙烯酯共聚物(共聚维酮)制备的分散体的颜色为紫色的,并且无肉眼可见的可观察到的结晶靛玉红,表明靛玉红以无定形形式溶于固体聚合物,并且为固溶体形式。

[0108] 实施例13描述了另外的研究,其中由聚氧乙烯、HPMCP、HPMC-AS、丁基化甲基丙烯酸酯共聚物、甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物和PVAP,在聚合物溶液中使用不同的溶剂,制备了合成靛玉红的固体无定形分散体。实施例13中的表13-1和13-2描述了分散体的视觉检查。使用HPMCP、HPMC-AS、甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物和PVAP制备的鉴定为样品编号1-3、1-5、1-7和1-12的分散体具有低结晶含量。这些聚合物用于使用不同药物/聚合物溶剂比、同时维持9:1聚合物:靛玉红重量比的进一步研究中。检查了所形成的分散体的结晶物质的普遍性,且这些评估的结果如表13-2中所示。研究表明,形成了靛玉红在亲水性聚合物载体中的固体无定形分散体,其中靛玉红基本上为无定形形式。在一个实施方案中,基本上无定形预期当与结晶靛玉红参比样品比较时,例如,通过差示扫描量热法或x射线衍射测定,分散体中的药物为至少约50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%或95%无定形。

[0109] 在实施例14的研究中,制备了具有合成靛玉红的固体无定形分散体用于通过x射线衍射(XRD)进行分析。将分散体放置到零背景硅试样架载玻片上用于XRD分析。零背景硅试样架的衍射图如图3A中所示,且对于结晶合成靛玉红如图3B中所示。制备了合成靛玉红在PVP、PVP-AC、HPMC-AS、HPMCP和PVAP中的固体无定形分散体,分别为5%和10%的靛玉红浓度,靛玉红:聚合物重量比为9:1。结果如图3C-3M中所示。

[0110] 以9:1的聚合物:药物比具有10%靛玉红(图3C)或5%靛玉红(图3D)的合成靛玉红在PVP(聚维酮)中的分散体显示结晶靛玉红存在于分散体中,特别是在较高药物重量百分比下。以9:1的聚合物:药物比具有10%靛玉红(图3E)或5%靛玉红(图3F)的合成靛玉红在聚乙烯吡咯烷酮-醋酸乙烯酯共聚物(共聚维酮)中的分散体产生了基本上不含结晶药物的分散体。即,在10%和5%靛玉红这两种浓度下,在聚乙烯吡咯烷酮-醋酸乙烯酯共聚物中合成靛玉红为固体无定形分散体的形式。以9:1的聚合物:药物比具有10%靛玉红(图3G)或5%靛玉红(图3H)的合成靛玉红在醋酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素(HPMC-AS)中的分散体产生了基本上不含结晶药物的分散体。即,在10%和5%靛玉红这两种浓度下,在HPMC-AS中合成靛玉红为固体无定形分散体的形式。

[0111] 图3I-3J为合成靛玉红在邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素(HPMCP-HP55)中的分散体的衍射图,用10%靛玉红(图3I)或5%靛玉红(图3J)得到分散体,合成靛玉红为固体无定形分散体的形式。对于用聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯(PVAP)(图3K-3L)制备的分散体,合成靛玉红基本上为无定形形式,尤其是在5%载药量时(图3L)。如图3M中所示,以9:1聚合物:药物之比靛玉红在PVAc-PVCap-PEG中的分散体提供了合成靛玉红基本上为无定形形式的分散体。

[0112] 所述固体分散体的一些展示出特征性XRD峰,其表明混悬体中的结晶靛玉红。其他分散体显示出特征性XRD峰,其表明固体无定形分散体中的结晶靛玉红的程度降低(相对于结晶靛玉红),一些靛玉红为无定形形式。参见,例如,聚维酮分散体(图3C-3D)、10%靛玉红共聚维酮分散体(图3E)和10%PVAP分散体(图3K)。所述亲水性聚合物载体的一些提供靛玉红基本上无定形的固体无定形分散体,如缺乏代表结晶靛玉红的XRD峰所证明的,证实了靛玉红在混悬体中为完全无定形。参见,例如,使用PVAc-PVCap-PEG的分散体(图3M)、5%靛玉红PVAP分散体(图3L)、HPMCP的分散体(图3J)、HPMC-AS(FIGS 3G-3H)的分散体和共聚维酮中5%靛玉红的分散体。

[0113] 如实施例15中所述,制备了合成靛玉红在6种不同的亲水性载体聚合物-聚维酮、PVAc-PVCap-PEG, (SOLUPLUS®)、共聚维酮、HPMC-AS、HPMCP和聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯(PVAP)-中的另外的固体无定形分散体,用于进一步研究。在这项研究中,制备了靛玉红与聚合物之比为1:9或0.5:9.5的分散体,并测定了靛玉红在禁食状态模拟肠液中的释放。为了进行对比,还测试了青黛和水晶合成靛玉红。通过HPLC对所取流体样品测定了禁食状态模拟肠液中靛玉红的量。测定每个时间点溶液中靛玉红的平均含量,并在表1中以 $\mu\text{g/L}$ 为单位显示,表2中以溶液中靛玉红的测定量(质量)除以溶液中靛玉红的理论最大量(质量)的百分比(称为%Q)表示。

[0114] 表1:每个时间点溶液中靛玉红的量

[0115]

时间 (min)	青黛 ($\mu\text{g/L}$)	合成靛 玉红 ($\mu\text{g/L}$)	1:9 聚维 酮分散体 ($\mu\text{g/L}$)	1:9 PVAc- PVCap- PEG 分散 体($\mu\text{g/L}$)	1:9 共聚 维酮分 散体 ($\mu\text{g/L}$)	0.5:9.5 HPMC- AS 分散 体($\mu\text{g/L}$)	0.5:9.5 HPMC P -HP55 分 散体 ($\mu\text{g/L}$)	0.5:9.5 PVAP 分 散体 ($\mu\text{g/L}$)
5	1.2	0.02	17.7	0.99	8.85	6.28	21.51	11.52
10	1.6	0.03	18.0	1.82	9.40	10.32	24.29	13.60
20	2.0	0.03	17.8	2.60	10.35	13.29	24.22	14.14
30	2.3	0.03	18.2	3.10	10.62	13.74	24.18	14.58
60	2.8	0.04	17.9	4.11	11.83	15.11	23.74	14.48
90	3.0	0.05	18.0	4.78	12.56	15.98	23.41	14.86
120	3.2	0.07	18.2	5.13	13.18	18.13	23.36	15.32

[0116] 表2:每个测试制品以%Q表示的靛玉红的量

[0117]

时间 (min)	青黛 (%Q)	合成靛 玉红 (%Q)	1:9 聚维 酮分散 体(%Q)	1:9 PVAc- PVCap- PEG 分 散体 (%Q)	1:9 共聚 维酮分 散体 (%Q)	0.5:9.5 HPMC- AS 分散 体(%Q)	0.5:9.5 HPMCP 分散体 (%Q)	0.5:9.5 PVAP 分散体 (%Q)
5	1.2	0.02	17.7	0.99	8.85	6.28	21.51	11.52
10	1.6	0.03	18.0	1.82	9.40	10.32	24.29	13.60
20	2.0	0.03	17.8	2.60	10.35	13.29	24.22	14.14
30	2.3	0.03	18.2	3.10	10.62	13.74	24.18	14.58
60	2.8	0.04	17.9	4.11	11.83	15.11	23.74	14.48
90	3.0	0.05	18.0	4.78	12.56	15.98	23.41	14.86
120	3.2	0.07	18.2	5.13	13.18	18.13	23.36	15.32

[0118] 表1和2中的数据表明,靛玉红从固体无定形分散体中的释放或溶出远优于结晶形式的靛玉红。靛玉红从使用聚维酮、HPMC-AS、HPMCP和PVAP的固体无定形分散体中的释放占该分散体中靛玉红总量的18-24%。小于0.1%的靛玉红从结晶合成靛玉红中释放。与青黛中所含的靛玉红相比时,许多分散体具有更好得多的溶出度。因此,实施方案关注组合物,包括口服剂型和制剂,其释放组合物或分散体中靛玉红总量的至少约5%、10%、12%、15%、18%、20%、22%或25%。在其他实施方案中,关注组合物,包括口服剂型和制剂,其释

放组合物中或分散体中靛玉红总量的至少约30%、40%、50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%。

[0119] 在另一个实施方案中,提供了亲水性聚合物载体(“聚合物”)和靛玉红(合成或天然)的固体无定形分散体,其中聚合物与靛玉红的重量比为约5:1至99:1、6:1至99:1、7:1至99:1、8:1至99:1、10:1至99:1、12:1至99:1、5:1至75:1、6:1至75:1、7:1至75:1、8:1至75:1、10:1至75:1、12:1至75:1、5:1至50:1、6:1至50:1、7:1至50:1、8:1至50:1、10:1至50:1、12:1至50:1、5:1至30:1、6:1至30:1、7:1至30:1、8:1至30:1、10:1至30:1、12:1至30:1、7:1至25:1、8:1至25:1、9:1至25:1、9:1至20:1、10:1至25:1、10:1至20:1、12:1至25:1、12:1至20:1。在一个实施方案中,提供了亲水性聚合物载体(“聚合物”)和靛玉红(合成或天然)的固体无定形分散体,其中聚合物与靛玉红的重量比为约6:1至25:1、7:1至20:1、8:1至20:1、大于9:1和小于约30:1、10:1至30:1、10:1至25:1、10:1至19:1、9:1至19:1,比例为9:1或19:1。

[0120] 在一个实施方案中,固体分散体占组合物(例如,剂型或制剂)的约5-80wt%,而在其他实施方案中,固体分散体占组合物(例如,剂型或制剂)的约6-80wt%、8-80wt%、10-80wt%、5-70wt%、8-70wt%、10-70wt%、5-60wt%、8-60wt%、10-60wt%、2-50wt%、3-50wt%、4-50wt%、5-50wt%、8-50wt%或10-50wt%。

[0121] 固体无定形分散体可以通过多种技术制备,例如工作实施例中的溶剂蒸发方法以形成薄膜。去除溶剂的其他方法包括喷雾干燥、冷冻干燥、转鼓干燥和沉淀。还有其它方法不使用溶剂,通过例如热熔化挤出这样的技术将材料直接溶解在聚合物中。

[0122] 分析了本申请为研究制备的合成靛玉红的碳(^{14}C)含量。为了比较,提取并分析了天然靛玉红。如实施例16中所述, ^{14}C 的百分比提供了来源于基于化石烃的原料的分子中碳的量的量度,与从最近活生命体来源分离的材料(预期其具有接近大气 ^{14}C 含量)相比,预期基于化石烃的原料具有非常低的 ^{14}C 含量。样品中 ^{14}C 的含量变化缓慢,因为 ^{14}C 的半衰期为5,730年。数据在实施例16的表16-1中。合成靛玉红具有0.13 ^{14}C 含量。在一个实施方案中,本申请组合物的合成靛玉红具有小于约0.9ppt ^{14}C 、小于约0.8ppt ^{14}C 、小于约0.7ppt ^{14}C 、小于约0.6ppt ^{14}C 、小于约0.5ppt ^{14}C 、小于约0.4ppt ^{14}C 、小于约0.3ppt ^{14}C 、小于约0.2ppt ^{14}C 的 ^{14}C 含量。在一个实施方案中,合成靛玉红具有约0.001-1ppt、0.001-0.9ppt、0.01-1ppt、0.01-0.9ppt、0.05-1ppt、0.05-0.9ppt、0.08-1ppt、0.08-0.9ppt、0.09-1ppt、0.1-1ppt、0.1-0.9ppt的 ^{14}C 含量。在另一个实施方案中,合成靛玉红具有大于10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%或80%的化石碳含量。

[0123] 在另一项研究中,在实施例17中,测试了化合物对AhR受体的激活。测试制品为靛玉红、靛蓝和青黛。将它们各自与由表达人AhR和ARNT的人Huh7细胞制成的报道细胞和在响应于二聚化AhR/ARNT的遗传响应元件后面表达的萤光素酶一起温育24小时。结果如图4中所示,以相对于仅包含溶剂DMSO的阴性对照的倍数激活表示,其为测试制品浓度的函数。靛玉红是一种有效的AhR受体激活剂。

[0124] 基于本申请中所述的分散体提供的改进的无定形靛玉红的溶出度,关注包含合成靛玉红和亲水性聚合物载体的分散体的剂型。在一个实施方案中,所述的剂型在体内激活AhR的能力比青黛(克/克)更有效20倍、30倍、40倍或50倍。因此,本申请中关注的剂型允许靛玉红的剂量小于青黛的剂量的1、20、30、40或50倍。在一个实施方案中,本申请中所述的口服剂型中靛玉红的剂量为0.1-30mg、0.1-25mg、0.2-30mg、0.2-25mg、0.3-30mg、0.3-

25mg、0.3-20mg、0.5-30mg、0.5-25mg或0.5-20mg。

[0125] 在一个实施方案中,制剂或口服剂型包含固体分散体,该固体分散体包含在亲水性聚合物载体中的无定形合成靛玉红以及一种或多种赋形剂,其中靛玉红在该分散体中基本上为无定形形式,所述一种或多种赋形剂的量大于制剂的约20wt%,并与固体分散体共混形成共混物。一种或多种赋形剂以大于约25wt%、30wt%、35wt%、40wt%、45wt%、50wt%、55wt%、60wt%、65wt%或70wt%的量存在于制剂中。所述赋形剂可包括粘合剂、崩解剂、填充剂、矫味剂、助流剂、润滑剂、pH调节剂、色素和/或表面活性剂。

[0126] 关注使用的粘合剂包括藻酸、卡波姆、羧甲基纤维素钠、糊精、乙基纤维素、明胶、瓜尔胶、氢化植物油、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、液体葡萄糖、麦芽糖糊精、聚甲基丙烯酸酯、聚维酮、预胶化淀粉、藻酸钠、淀粉和/或玉米醇溶蛋白。

[0127] 崩解剂包括,但不限于羧甲基纤维素钙、交联羧甲基纤维素钠、交联聚维酮(交联聚乙烯吡咯烷酮)、甲基纤维素、微晶纤维素、粉状纤维素、羟基乙酸淀粉钠、羧甲基纤维素钠、淀粉、预胶化淀粉和藻酸钠。

[0128] 填充剂包括糖,例如乳糖、甘露糖醇、右旋糖、蔗糖、山梨醇、可压缩糖的葡萄糖结合剂、葡聚糖、糊精、葡萄糖、麦芽糖糊精、木糖醇;纤维素,例如微晶纤维素、粉状纤维素;淀粉,例如玉米淀粉、马铃薯淀粉、预胶化淀粉;无机盐,例如碳酸钙、磷酸氢钙、磷酸三钙、硫酸钙、碳酸镁、氧化镁;以及泊洛沙姆,例如聚氧乙烯。

[0129] 助流剂包括,例如,二氧化硅、滑石粉和玉米淀粉。

[0130] 润滑剂包括硬脂酸钙、单硬脂酸甘油酯、棕榈硬脂酸甘油酯、氢化植物油、轻矿物油、硬脂酸镁、矿物油、聚乙二醇、苯甲酸钠、十二烷基硫酸钠、硬脂酰醇富马酸钠、硬脂酸、滑石粉和硬脂酸锌。

[0131] pH调节剂包括酸,例如柠檬酸、乙酸、抗坏血酸、乳酸、酒石酸、天冬氨酸、琥珀酸、磷酸等;碱,例如醋酸钠、醋酸钾、氧化钙、氧化镁、磷酸三钠、氢氧化钠、氢氧化钙、氢氧化铝等;以及缓冲剂,通常包含酸和所述酸的盐的混合物。

[0132] 一种或多种赋形剂以20-90wt%、20-85wt%、20-80wt%、20-75wt%、20-70wt%、20-65wt%、20-60wt%、20-55wt%、20-50wt%、20-45wt%、20-40wt%、30-90wt%、30-85wt%、30-80wt%、30-75wt%、30-70wt%、30-65wt%、30-60wt%、30-55wt%、30-50wt%、30-45wt%、30-40wt%、40-90wt%、40-85wt%、40-80wt%、40-75wt%、40-70wt%、40-65wt%、40-60wt%、40-55wt%或40-50wt%存在于剂型或制剂中。

[0133] 基于上述内容,可以理解,所述剂型或制剂实现了以下方面的一个或多个:(i) 在小肠、大肠和/或结肠中基本上所有的靛玉红从剂型中释放;以及(ii) 当pH高于5时,在约60分钟内从剂型中释放基本上所有的靛玉红;(iii) 当pH高于5时,在约8小时的时间期限内,基本上所有的靛玉红从剂型中释放。在其他实施方案中,在剂型外部上不使用肠溶聚合物包衣实现(i)、(ii)或(iii)的一项或多项。在另一个实施方案中,在剂型外部上使用肠溶聚合物包衣实现(i)、(ii)或(iii)的一项或多项。

[0134] 在一些实施方案中,在相同的温度下,所述分散体在模拟肠液中具有的溶解度大于包含相同量的结晶靛玉红形式的靛玉红的分散体、青黛或1:9聚维酮:靛玉红分散体在模拟肠液中的溶解度。在制剂或剂型的其他实施方案中,在25℃下储存时靛玉红在分散体中

保持基本无定形至少约6个月。

[0135] 在制剂或剂型的其他实施方案中,所述的分散体不含靛蓝和/或其中所述剂型不含靛蓝。在制剂或剂型的其他实施方案中,亲水性载体不是醋酸琥珀酸羟丙甲纤维素和/或其中固体分散体不通过从二甲基乙酰胺中沉淀产生。在制剂或剂型的其他实施方案中,聚合物亲水性载体不是聚维酮。

[0136] 在制剂或剂型的其他实施方案中,当施用,它提供的治疗溃疡性结肠炎的治疗效果等于或优于包含等量靛玉红的青黛口服组合物所提供的治疗效果。例如,在一个实施方案中,与施用青黛后观察到的副作用相比,该剂型或制剂提供了观察到的副作用减少。

[0137] 在其他实施方案中,提供了包含选自靛蓝、靛玉红、靛红及其组合的化合物和药学上可接受的载体的组合物,其中该组合物提供的治疗UC的治疗效果与青黛的组合物所提供的治疗效果基本相同。或者,与青黛的组合物提供的治疗效果相比,所述的组合物在治疗UC方面可以提供更好的效果或更好的治疗效果。或者,与施用青黛后观察到的副作用相比,该组合物可以提供观察到的副作用减少。经口施用青黛时观察到的副作用的实例可以为,例如,肺动脉高压、肝功能障碍、头痛、恶心、腹泻、呕吐、肠套叠、缺血性结肠炎。或者,与载体和靛蓝、靛玉红或靛红的组合物单独提供的治疗效果相比,所述的组合物在治疗UC方面提供优异的治疗效果。在一个实施方案中,当组合物通过相同的施用途径和/或以基本上相同剂量的至少一种所述活性化合物(例如,靛蓝或靛玉红或另一种靛蓝衍生物)施用,确定组合物与青黛相比时的效果。

[0138] 在一个实施方案中,组合物中的一种或多种化合物,例如靛蓝、靛玉红和/或靛红通过合成生产或通过合成方式合成。在另一个实施方案中,组合物中的一种或多种化合物,例如靛蓝、靛玉红和/或靛红从植物提取物中分离和/或从加工植物提取物以得到由一种或多种化合物组成的精制提取物中产生。即,加工技术从天然提取物或粗提取物中去除了所特别期望的化合物以外的基本上所有的其他化合物。所述的一种或多种化合物,无论是合成产生的还是从植物提取物的加工技术中获得的,均与药学上可接受的载体合并,得到用于施用于受试者的组合物。

[0139] 在一个实施方案中,关注不是青黛并且包含靛蓝和/或靛蓝衍生物的组合物。在这些组合物中,靛蓝和/或靛蓝衍生物可以通过合成方式产生,从植物中提取和/或分离,或通过发酵或生物反应器制成。描述了靛蓝和/或靛蓝的化学合成和生物合成,例如,在Ensley等人,Science,167(1983))中。使提取物富含靛蓝和/或靛蓝衍生物的一种或多种的植物加工是生产组合物的另一种方法,该组合物不是青黛并且包含靛蓝和/或靛蓝衍生物。

[0140] 在一些实施方案中,包含单一化合物的组合物包含约0.001-15wt%、0.001-10wt%、0.001-5wt%、0.01-15wt%、0.01-10wt%、0.01-5wt%、0.05-15wt%、0.05-10wt%、0.05-5wt%、0.1-15wt%、0.1-10wt%、0.1-5wt%、0.2-15wt%、0.2-10wt%、0.2-5wt%、0.3-15wt%、0.3-10wt%、0.3-5wt%、0.4-15wt%、0.4-10wt%、0.4-5wt%、0.5-15wt%、0.5-10wt%、0.5-5wt%、0.6-15wt%、0.6-10wt%、0.6-5wt%、0.7-15wt%、0.7-10wt%、0.7-5wt%、0.8-15wt%、0.8-10wt%、0.8-5wt%、0.9-15wt%、0.9-10wt%、0.9-5wt%、1-15wt%、1-10wt%或1-5wt%的单一化合物,以该组合物总重为基准。治疗性化合物可以为靛蓝或靛蓝衍生物。

[0141] 在其他实施方案中,所述的组合物包含选自靛蓝、靛玉红和/或靛红的至少两种化

合物。在一些实施方案中,基于组合物中活性剂(治疗)化合物的重量(例如,不基于组合物的总重量),化合物以下列重量百分比之一存在:

- [0142] (i) 约55-95%靛玉红、5-45%靛蓝和0-40%靛红;
- [0143] (ii) 约40-80%靛玉红、20-60%靛蓝和0-40%靛红;
- [0144] (iii) 约20-60%靛玉红、40-80%靛蓝和0-40%靛红;
- [0145] (iv) 约0-40%靛玉红、55-95%靛蓝和5-45%靛红;
- [0146] (v) 约0-40%靛玉红、40-80%靛蓝和20-60%靛红;
- [0147] (vi) 约0-40%靛玉红、20-60%靛蓝和40-80%靛红;
- [0148] (vii) 约5-45%靛玉红、0-40%靛蓝和55-95%靛红;
- [0149] (viii) 约20-60%靛玉红、0-40%靛蓝和40-80%靛红;或
- [0150] (ix) 约40-80%靛玉红、0-40%靛蓝和20-60%靛红。

[0151] 在一些包含靛蓝、靛玉红和/或靛红的组合物中,所述化合物的至少一种以比青黛中按重量计的量至少10%、15%、20%或25%的量存在于组合物中或以大于青黛中存在的量至少10%、15%、20%的量存在于组合物中。在一些包含靛蓝、靛玉红和/或靛红的组合物中,所述化合物的至少一种以比青黛中按重量计的量低至少10%、15%、20%或25%的量存在于组合物中或以相对于青黛中存在的量更低至少约10%、15%、20%的量存在于组合物中。

[0152] 在一个实施方案中,组合物中的活性剂包含靛玉红和靛蓝,主要由靛玉红和靛蓝组成,或由靛玉红和靛蓝组成;或包含靛玉红和靛红,主要由靛玉红和靛红组成,或由靛玉红和靛红组成;或包含靛蓝和靛红,主要由靛蓝和靛红组成,或由靛蓝和靛红组成。当靛玉红和靛蓝存在于组合物中时,它们可以以约1:100至10:1、1:30至30:1、1:25至25:1、1:20至20:1、1:15至15:1、1:10至10:1的靛玉红与靛蓝之比。当靛玉红和靛红存在于组合物中时,它们可以以约1:30至30:1、1:25至25:1、1:20至20:1、1:15至15:1、1:10至10:1的靛玉红与靛红之比。当靛蓝和靛红存在于组合物中时,它们可以以约1:30至30:1、1:25至25:1、1:20至20:1、1:15至15:1、1:10至10:1的靛蓝与靛红之比。或者,活性剂的不同组合可以以约100:1至1:10,10:1至50:1、15:1至50:1、20:1至50:1、25:1至50:1、15:1至45:1、20:1至45:1、25:1至45:1、30:1至45:1、20:1至30:1、20:1至35:1、20:1至40:1或30:1至35:1的第一活性剂与第二活性剂之比。在另一个实施方案中,第一活性剂与第二活性剂之比可以为约10:1、11:1、12:1、13:1、14:1、15:1、16:1、17:1、18:1、19:1、20:1、21:1、22:1、23:1、24:1、25:1、26:1、27:1、28:1、29:1、30:1、31:1、32:1、33:1、34:1、35:1、36:1、37:1、38:1、39:1、40:1、41:1、42:1、43:1、44:1、45:1、46:1、47:1、48:1、49:1、50:1、51:1、52:1、53:1、54:1、55:1、56:1、57:1、58:1、59:1、60:1或100:1。

[0153] 在另一个实施方案中,所述的组合物包含至少两种选自靛蓝、靛玉红和靛红的化合物和药学上可接受的载体,其中该组合物不是青黛。在一些实施方案中,基于活性剂在组合物中的总重量,第一活性剂的重量百分比为约25-99wt%、25-98wt%、25-96wt%、25-95wt%、25-90wt%、25-85wt%、25-75wt%、25-70wt%、25-65wt%、25-60wt%、25-55wt%、25-50wt%、25-45wt%、25-40wt%或25-35wt%。在其他实施方案中,基于活性剂在组合物中的总重量,第二活性剂的重量百分比为约25-99wt%、25-98wt%、25-96wt%、25-95wt%、25-90wt%、25-85wt%、25-75wt%、25-70wt%、25-65wt%、25-60wt%、25-55wt%、25-

50wt%、25-45wt%、25-40wt%或25-35wt%。

[0154] 在本申请中所述的任一组合中，靛蓝和靛蓝衍生物可以被硼、H₃或放射性部分取代。

[0155] 在本申请中所述的任一组合中，靛蓝和/或靛蓝衍生物可以为固体形式。这种固体可以为高度结晶的，或者与已从溶液中结晶或蒸发成固体的无机和有机材料结合。这种材料可以被加工成粉末。该粉末可具有均匀或广泛分布的平均粒径。粒径可以为纳米级、微米级或更大。基于它们的晶体结构、表面积、共晶或同种型，均匀粒径的粉末可以具有不同的溶解度或生物利用度。这种相对生物利用度或其缺乏可能使这些药剂在治疗的患者中更有效、更无效或更安全或更不安全。特别地，较大的粒径或减少的表面积可能溶解性较差，且由此生物利用度较低，导致系统暴露较少，因此安全性更好，同时维持局部活性和功效。特别地，与生物利用度更高的颗粒（例如，可以在青黛中发现的颗粒）相比，用由这些颗粒制成的制剂治疗患者可能会导致肝毒性降低、5-羟色胺水平降低或肺部压力降低或发生肺动脉高压的机会减少。

[0156] 靛蓝和/或靛蓝衍生物的固体颗粒可以具有小于约5000nm、小于3000nm、小于2000nm或小于1500nm的平均粒径。在其他实施方案中，靛蓝和/或靛蓝衍生物的固体颗粒可以具有等于或大于约1500nm、2000nm、2500nm、3000nm或5000nm的平均粒径。在一些实施方案中，大于约60%、70%、75%、80%、85%或90%的颗粒大于约1500nm、2000nm、2500nm、3000nm或5000nm。在一些实施方案中，大于约60%、70%、75%、80%85%或90%的颗粒小于约1500nm、2000nm、2500nm、3000nm或5000nm。在一些实施方案中，颗粒可以包含，任选地包括表面稳定剂，也可以不包括表面稳定剂。

[0157] 在一些实施方案中，靛蓝和/或靛蓝衍生物可以与包含碳酸钙、纤维素、有机树脂、无机树脂、粘土或沸石的颗粒结合或混合。在一些实施方案中，靛蓝和靛蓝衍生物可以不含碳酸钙或纤维素。

[0158] 在一些实施方案中，固体粉末在相同颗粒或相同颗粒群中包含多种活性剂，例如靛蓝和/或一种或多种靛蓝衍生物。在一些实施方案中，固体粉末包含不同颗粒的混合物，所述的颗粒各自含有靛蓝或特定靛蓝衍生物的活性剂。在一些实施方案中，颗粒为至少约95%、96%、97%、98%或99%纯或超过99.9%纯。固体颗粒可以各自具有相同的平均粒径或可以具有不同的平均粒径。在其他实施方案中，固体颗粒在选定的溶剂（例如，水或乙醇）中可以具有相同的溶解度或可以具有相同的生物利用度。

[0159] 在一些实施方案中，所述的组合在溶解度或生物利用度方面与包含大致相同的给定活性剂（例如，靛蓝或靛蓝衍生物）的青黛不同。这种溶解度的差异可以在包括水、低pH水或某些制剂溶剂（例如，乙醇、n-甲基吡咯烷酮、聚乙二醇或二甲亚砜）的溶剂中观察到。这种溶解度或生物利用度的差异可能与给定制剂中包含的颗粒或赋形剂的颗粒表面积、颗粒大小、颗粒形状、污染物、纯度和/或疏水性有关。

[0160] 在一些实施方案中，靛蓝和靛蓝衍生物可以不含或基本上减少在青黛中发现的杂质。在某些情况下，杂质可以为过敏原或毒素。在一些实施方案中，杂质可以为靛蓝、靛玉红、靛红、穗花木兰氨酸或3-硝基丙酸（或盐或酯）。在一些实施方案中，杂质可以为无机物，或者可以为重金属，例如砷、镉、铅或汞。杂质也可以为农药、二氧化硅、石灰石、纤维素、水或碳酸钙。在一个实施方案中，靛蓝和/或靛蓝衍生物基本上不含此类杂质的一种或多种。

[0161] 在一些实施方案中,还预期靛蓝和/或靛蓝衍生物每克可具有比青黛更少的生物负载。例如,与青黛的制剂相比,靛蓝和/或靛蓝衍生物可以具有减少的细菌计数、减少的酵母计数、减少的霉菌计数、减少的大肠杆菌(e-coli)计数和/或减少的沙门菌(salmonella)计数。在一些实施方案中,靛蓝和/或靛蓝衍生物可能对微生物的生长更有抵抗力。在一些实施方案中,靛蓝和/或靛蓝衍生物可以具有小于约每克15,000、25,000、35,000或50,000个菌落形成单位。在一些实施方案中,靛蓝和/或靛蓝衍生物可以是无菌的。在一些实施方案中,靛蓝和/或靛蓝衍生物可以包括抑制细菌和/或微生物随时间生长的防腐剂。

[0162] 靛蓝和/或靛蓝衍生物颜色可能与青黛不同,并且可以为更深蓝色、浅蓝色或偏黑色的。在一些实施方案中,靛蓝和/或靛蓝衍生物可以为浅紫色,淡红色、浅橙色、粉红色或浅棕色。在一些实施方案中,靛蓝色泽较浅,白色或透明。靛蓝和/或靛蓝衍生物可以被还原成其还原的形式,改变其颜色或使颜色更淡,乃至无色或白色。在一些实施方案中,靛蓝和/或靛蓝衍生物可以具有纳米范围的粒径或可以具有独特的结构,其与青黛中发现的或从合成制剂中纯化的相比,其改变它们的颜色。

[0163] 包含青黛的组合物可以改变粪便、尿液或其他体液或表面的颜色。这对于正在接受治疗的患者来说可能是不期望的。为了使粪便、尿液或体液的颜色正常化,可以在包含青黛或靛蓝和/或靛蓝衍生物的制剂中加入额外的染料或着色剂。在一个实例中,可以将红色染料,如甜菜根提取物或FD&C红色3号加入到青黛中,使粪便呈棕褐色,而不是变成淡蓝色或淡绿色。

[0164] 在一个实施方案中,通过酵母芳香烃受体使用人芳香烃受体和芳香烃核转运蛋白与 β -半乳糖苷酶活性或萤光素酶活性读数所测定,靛蓝和/或靛蓝衍生物对于人芳香烃受体具有小于约10nm、8nm、6nm、5nm、4nm、3nm、2nm、1nm、0.5nm、0.2nm或0.1nM的半数最大有效浓度(EC50)。

[0165] 在某些情况下,靛蓝和/或靛蓝衍生物中的两种对激活人芳香烃受体的半数最大有效浓度(EC50)会以加和方式或协同机制降低,从而比从单一靛蓝和/或靛蓝衍生物的加和反应所预期的更大的降低。

[0166] 靛蓝和靛蓝衍生物为示例性激酶和转录因子抑制剂。上文提及的组合物可以包含也抑制激酶或转录因子的活性剂。这些激酶或转录因子可以为翻译后修饰的或未修饰的形式,包括,但不限于磷酸化或未磷酸化的形式。它们可能是游离的或与作为复合物的一部分的其他酶或辅助因子结合。在一个实施方案中,所述的活性剂可以为以下酶的抑制剂:信号转导和转录激活蛋白(STAT),例如STAT3,詹纳斯激酶(JAK)例如JAK2,促分裂原活化蛋白激酶(MAPK)(其包括胞外信号调节激酶(ERK)例如ERK2),酪氨酸蛋白激酶例如C-src酪氨酸激酶,酪蛋白激酶例如酪蛋白激酶1,细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)例如CDK1、CDK2或CDK5,或糖原合酶激酶(GSK)例如GSK3B,半数最大有效浓度(IC50)小于约100 μ M、50 μ M、25 μ M、10 μ M、5 μ M或1 μ M。

[0167] 靛蓝和/或靛蓝衍生物也可能对快速分裂的细胞具有细胞毒性。本申请中提及的组合物可以包含对快速分裂的细胞例如CD4+T细胞具有细胞毒性的活性剂,其半数最大有效浓度(IC50)小于约100 μ M、50 μ M、25 μ M、10 μ M、5 μ M或1 μ M。

[0168] 如所提及的,所述的组合物还包含载体或药学上可接受的介质或赋形剂,以便于向有需要的人施用。在一个实施方案中,所述的组合物被配制用于局限化递送。局限化递送

包括局部递送至组织,例如皮肤(例如,通过局部递送)、器官或胃肠道(例如,经口递送、直肠递送)。在一个实施方案中,局限化递送是针对完整或破裂的黏膜组织。在另一个实施方案中,局限化递送是至口腔黏膜。在一个实施方案中,局限化递送是递送至小肠、食道、胃、口腔黏膜、直肠或至结肠。本领域技术人员将理解载体将根据期望的组合物的不同而变化,其可以采取多种不同的形式,包括例如片剂、胶囊剂、软胶囊、肠溶包衣片、肠溶包衣片胶囊、肠溶包衣软胶囊、微球集合、纳米粒集合、混悬剂、混悬用粉、口腔崩解片、口含片、口腔溶解薄膜、锭剂、栓剂、泡沫剂、灌肠剂、软膏剂、霜剂、洗剂、凝胶剂等。有关适合制剂的信息存在于例如“Remington: The Science and Practice of Pharmacology,”第22版 (Pharmaceutical Press, 2013) 中。

[0169] 在一个实施方案中,所述的组合物包含一种或多种载体以实现所述化合物或多种化合物的结肠递送。设计用于结肠释放的组合物可以采用以下特征之一以相对于胃肠道的其他部分主要在结肠中靶向释放化合物: (1) 腔内内容物的通常增加的pH曲线直至回盲连接部; (2) 经口施用的组合物的相对恒定的小肠转运时间; 以及 (3) 结肠中存在内源性细菌 (M. Ashford等人, J. Drug Targeting, 2: 241-258 (1994))。

[0170] 在一个实施方案中,配制用于在结肠中局限化递送的口服剂型包含pH敏感性聚合物形式的载体。pH随着胃肠道的长度而变化,从胃中的1-2到远端小肠中的7.5左右。然后pH从小肠末端到结肠下降,并在结肠中再次逐渐升高。因此,包含pH敏感性载体,例如pH敏感性包衣膜或pH敏感性聚合物亲水性载体的组合物可以实现化合物在结肠中的释放。在碱性pH下分解并在酸性pH下保持完整的pH敏感性聚合物保护化合物免受胃和近端小肠的酸性pH的影响。然后,这些聚合物在回肠末端的碱性更强的pH下分解,从而提供靶向结肠的药物递送。基于聚甲基丙烯酸酯的聚合物例如Eudragit® L和Eudragit® S经常用于此目的,并且每种聚合物都有自身独特的pH值,在该pH值其溶解。这两种聚合物以不同的比例混合以形成具有最佳溶出速率的包衣。此外,将使用这些聚合物的包衣设计得相对较厚,以延长其溶出时间并提供受控或延长的药物释放。在一个实施方案中,聚合物亲水性载体为pH敏感性聚合物,其在25℃或30℃或35℃的温度下在4.5-7.5的pH下在肠道或模拟胃液中溶解或变得可溶。在另一个实施方案中,在25℃或30℃或35℃的温度下聚合物亲水性载体在4.5-7.5之间的pH溶解或变得可溶,并且在pH 1.5-3.5下在肠道或模拟胃液中不溶。

[0171] 在一个实施方案中,所述的组合物包含实现与在小肠中停留时间大致相当的一段时间期限的延迟释放靛蓝化合物和/或靛蓝衍生物化合物的载体。示例性组合物是具有单一肠溶聚合物层或多个肠溶聚合物包衣层的组合物。具有多个肠溶聚合物包衣层的组合物可以包含由在pH 6.8至7.2开始溶解的肠溶聚合物组成的最外层和在pH 5.0至6.3开始溶解的肠溶聚合物的内包衣层,其量使得完全溶解主要发生在近端结肠内。因此,最外层包衣层的功能是在剂型通过胃肠道到远端小肠时防止治疗剂的释放,而内包衣层的功能是进一步延迟治疗剂的释放,直到剂型达到近端结肠。EP0825854中详述了此类组合物的实例。

[0172] 示例性的pH敏感性聚合物包括醋酸邻苯二甲酸纤维素; 醋酸偏苯三酸纤维素; 邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素; 乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素; 聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯; 醋酸琥珀酸羟丙基纤维素; 邻苯二甲酸羟丙基纤维素; 聚(甲基丙烯酸, 甲基丙烯酸甲酯) 1:1; 聚(甲基丙烯酸、丙烯酸乙酯) 1:1、聚(甲基丙烯酸、甲基丙烯酸甲酯) 1:2和聚(甲基丙烯酸、甲基丙烯酸甲酯) 1:1与聚(甲基丙烯酸、甲基丙烯酸甲酯) 1:2的混合物, 比例为1:10至1:2。

这些对pH敏感的聚合物可以制成不同的等级,从而允许在不同的pH溶解。例如,HPMC以不同的等级得到,包括HPMCAS F912、HPMCAS 716和HPMCAS126,它们的单琥珀酸和乙酸酯的相对量不同,赋予它们在不同pH下的独特稳定性和溶出特性。

[0173] 或者,这些pH敏感性聚合物也可以被掺入到剂型本身中。在一个实例中,聚合物可用于溶解AhR激动剂,并可能形成固体混悬体。在另一个实例中,AhR激动剂可以为靛玉红。在另一个实例中,当溶解在这些pH敏感性聚合物之一中时,AhR激动剂可以为部分或完全无定形的固体混悬体。在一个实例中,这将保护AhR激动剂不被胃的低pH降解,并可能限制系统吸收。当以由亲水性聚合物(包括pH敏感性聚合物)制成的固体分散体形式时,与仅用相同亲水性聚合物或pH敏感性聚合物包衣的剂型相比,该药物产品在口服给药时可提供改善的更好的分散性和溶出度。这些溶解在亲水性聚合物或pH敏感性聚合物中的固体混悬体可以为片剂或胶囊的形式,随后用单一肠溶聚合物层或多个肠溶聚合物包衣层包衣,所述的包衣层可以具有与固体混悬体中使用的聚合物相同或不同的组成。

[0174] 结肠靶向递送也可以通过分别依赖居留于结肠中的需氧和厌氧微生物如埃希氏菌属(*Escherichia*)和梭菌属(*Clostridium*)物种来实现。这些细菌包含多种水解和还原代谢酶,它们可以催化一系列反应。多糖,例如脱乙酰壳多糖、瓜尔豆胶、果胶等,可用作结肠靶向剂型中的释放速率控制成分,因为这些多糖对胃和肠酶具有抗性,但会被结肠中的厌氧菌代谢。为结肠中的酶促降解而定制的聚合物的修饰是另一种方法,而瓜尔豆胶的乙酰衍生物即偶氮芳香族聚合物是易于被结肠酶降解的聚合物的实例。这些聚合物可用于包被靛蓝和/或靛蓝衍生物,以保护它们不被胃和小肠中的肽酶降解,同时允许药物在结肠中释放。

[0175] 可用于靶向结肠的药物递送的另一种方法包括将药物包埋在聚合物基质中以捕获它并在结肠中释放它。这些基质可以为pH敏感性的或可生物降解的。定时释放制剂基于药物在特定时间后在结肠中释放。这种方法取决于通过小肠的转运时间,该时间为且已知在3-4小时之间变化。也可以使用pH敏感性聚合物和定时释放方法的组合来实现结肠特异性递送,例如,将靛蓝或靛蓝衍生物化合物的芯包封在夹在两个pH敏感性层之间的亲水层的聚合物层中。

[0176] 生物黏附性组合物是另一种用于局部递送的方法。生物黏附性组合物允许制剂在器官(在本案中,结肠)内长时间保持接触。已被探索作为这些系统的生物黏附成分的一些聚合物包括聚卡波非、聚氨酯和聚氧乙烯。

[0177] 与单一单元系统相比,多颗粒系统具有更小的粒径,并且研究表明它们可以更快地到达结肠,因为它们更容易通过胃肠道。微球是多颗粒系统的一个实例,其可以装载用于结肠递送的药物。实例为靛蓝或靛蓝衍生物化合物的芯,其与交联脱乙酰壳多糖或多糖果胶混合形成微球,然后可以用可以商标EUDRAGIT®得到的pH敏感型聚合物将微球包衣。

[0178] 基于多糖的载体是实现靛蓝或靛蓝衍生物化合物的结肠特异性递送的另一种选择。实例包括黄原胶和瓜尔胶,其与化合物一起配制以形成固体基质片。多糖的组合作为载体对于实现结肠特异性递送也是有效的。纤维素衍生物可以单独使用或与多糖组合使用,因为纤维素在经口施用时不会被系统吸收。非肠溶纤维素酯,例如醋酸纤维素不溶于水,它们的溶解度与pH无关。这些可用于不溶性、可渗透的包衣。肠溶纤维素酯例如醋酸邻苯二甲

酸纤维素 (CAP) 和邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素 (HPMCP) 具有依赖于pH的溶解度。它们在强酸性条件不溶,但当pH达到一定范围时,它们溶解。聚合物溶解的pH取决于酯化程度而变化。碳水化合物混合物的一些实例包括果胶-HPMC、脱乙酰壳多糖-HPMC、脱乙酰壳多糖-果胶、瓜尔胶-脱乙酰壳多糖和葡聚糖-脱乙酰壳多糖。

[0179] 另外的实施方案可以包括单一载体或载体的组合,以防止靛蓝化合物和/或靛蓝衍生物化合物在胃中释放和使通过某些解剖区域吸收、保留或分散或溶解最大化或最小化。实例包括黏附于炎症区域、特定细胞类型或黏膜,通过溶胀或胶凝延长生物利用度的部分,增加局部或系统渗透进入或穿过小肠或结肠腔的部分,增强或防止活性剂处置的部分和在暴露于结肠变化时增加溶解度的部分。一些部分可以被pH、时间或对小肠或结肠特异性的酶活性激活。

[0180] 在一些实施方案中,靶向炎性病变的载体可以包括水凝胶、聚合物或由抗坏血酸棕榈酸酯制成的纤维。

[0181] 一些实施方案可以包括载体以增加溶解度或稳定性。示例性载体包括表面活性剂,例如吐温80;以及络合剂,例如环糊精;以及助溶剂,例如戊醇。

[0182] 本申请中所述的组合物还可以包含相对少量的,例如小于约10% (w/w) 的一种或多种辅助赋形剂,包括,但不限于pH调节剂、防腐剂、增稠剂、凝胶形成剂、乳化剂、抗氧化剂,香味剂等。适合于掺入的化合物可以在例如R.C.Rowe, 等人, Handbook of Pharmaceutical Excipients (第4版), Pharmaceutical Press, London, 2003中找到。

[0183] 本申请中所述的组合物还可以包含改变粘度或使组合物胶凝的试剂。实例包括纤维素醚,例如羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、羟乙基纤维素等; 乙烯醇; 乙烯基吡咯烷酮; 天然树胶, 例如刺梧桐胶、刺槐豆胶、瓜尔胶、结冷 (gelan) 胶、黄原胶、阿拉伯树胶、黄蓍胶、角叉菜胶、果胶、琼脂、藻酸、藻酸钠等和甲基丙烯酸酯, 例如可从Rohm Pharma以商品名 Eudragit® 得到的那些。其他胶凝剂包括聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物 (泊洛沙姆), 例如可以商品名“Lutrol®”等得到的那些。其他胶凝剂为不存在游离羧基的那些, 例如, 羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素、甲基纤维素、有机/冷水可溶性纤维素、羟乙基甲基纤维素、乙基纤维素、乙基 (羟乙基) 纤维素。

[0184] 本申请中所述的组合物还可以包含抗氧化剂。如果存在, 抗氧化剂的量典型地为组合物重量的约0.005%至约3.0%。示例性的范围包括按重量计约0.01%至约2.5%的抗氧化剂、约0.05%至约2%重量的抗氧化剂和约0.1%至约1.5%重量的抗氧化剂。适合的抗氧化剂包括, 例如, 丁羟茴醚 (BHA)、丁羟甲苯 (BHT)、叔丁基氢醌、没食子酸丙酯、 α -生育酚、焦亚硫酸钠等。

[0185] 本申请中所述的组合物还可以包含一种或多种防腐剂, 其用量典型地为组合物重量的约0.01%至约2.0%。示例性防腐剂包括, 例如, 苯氧乙醇、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、对羟基苯甲酸丁酯、苄醇等。

[0186] 多种方法可用于制备上述组合物。概括而言, 组合物可以通过在足以提供药学有效且美观的组合物的温度和时间下将成分彼此合并在一起来制备。如本申请中所用, 术语“合并在一起”意指组合物的所有成分可以大约同时合并和混合在一起。术语“合并在一起”还意指各种成分可以以一种或多种顺序合并以提供期望的产品。取决于最终剂型的形式,

可以以重量/重量(w/w)或重量/体积(w/v)为基础制备制剂。

[0187] 可以包装组合物用于医疗环境中或用于直接零售分配给消费者(即,制品或试剂盒)。此类制品将以告知患者如何使用该产品进行治疗的方式进行标记和包装。此类说明书将包括治疗持续时间、给药方案、预防措施、饮食建议或应避免的食物或药物等。这些说明书可以是图片、书面说明或其组合的形式。可以将它们印刷在包装的侧面、为插页或任何其他适合零售市场的通信形式。

[0188] 组合物可以便利地以剂量单位形式存在并且可以通过药剂学领域众所周知的任何方法制备。例如,可以将组合物放置在适当的容器中,例如防篡改瓶、衬箔泡罩包装、定时释放罐或用于分配单位剂量制剂的装置,例如分配组合物的受控预定剂量的瓶子或滴管。

[0189] 所述方法和组合物可以任选地与一种或多种其他疗法组合使用,例如一种或多种治疗剂、手术和/或放射。在其他实施方案中,本申请中提供的方法和组合物与一种或多种治疗剂组合使用。

[0190] 治疗方法

[0191] 关注使用本申请中所述的任何组合物(例如,剂型或制剂)治疗的方法。在一方面,治疗方法与患有胃肠道炎症性疾病,例如溃疡性结肠炎或克罗恩病的受试者有关。

[0192] 因此,提供了治疗溃疡性结肠炎(UC)的方法。该方法包括向受试者施用治疗有效量的包含靛蓝、靛玉红、靛红或其组合的组合物,其中该组合物不是青黛,通过该施用治疗受试者的UC。

[0193] 在一个实施方案中,患有UC的受试者用已知疗法的治疗难以治疗或对其不耐受,已知疗法包括,但不限于5-氨基水杨酸、5-氨基水杨酸的前药、类固醇、抗TNF- α 抗体、詹纳斯激酶抑制剂(例如,培菲替尼、托法替尼)、整联蛋白受体拮抗剂,例如维多珠单抗(α -4B7整联蛋白拮抗剂)、鞘氨醇-1-磷酸受体调节剂,例如奥扎莫德(ozanimod)和/或任何其他已知的UC药物疗法(例如,Ko,C.等人,Gastroenterology,156(3):748-764(2019))。

[0194] 在另一个实施方案中,患有UC的受试者以前已用5-氨基水杨酸或5-氨基水杨酸的前药,如柳氮磺吡啶治疗过。

[0195] 在另一个实施方案中,所述的受试者患有轻度至中度UC。在另一个实施方案中,所述的受试者患有中度至重度UC。美国胃肠病学协会将轻度至中度UC定义为每天排便次数少于4-6次、直肠轻度或中度出血、无系统症状、总体炎症负荷低且没有提示高炎症活动的特征(Ko,C.等人,Gastroenterology,156(3):748-764(2019))。

[0196] 因此,关注治疗溃疡性结肠炎(UC)、治疗炎性肠病、预防UC复发、治疗以前用5-氨基水杨酸或5-氨基水杨酸的前药治疗过的受试者的UC、预防UC复发的方法、治疗用已知疗法的治疗难治或对其不耐受的受试者中的UC的各方法,并且该方法包括向有此需要的受试者施用如本申请中所述的剂型或制剂(组合物),以提供治疗有效量的芳香烃受体激动剂,例如靛玉红。

[0197] 更一般而言,提供了治疗受试者的炎性肠病或治疗胃肠炎性疾病的方法。该方法包括向受试者施用治疗有效量的组合物,该组合物包含靛蓝、靛玉红、靛红或其组合,其中该组合物不是青黛,通过该施用治疗受试者的炎性肠病。在一个实施方案中,所述的炎性肠病不是克罗恩病。

[0198] 在一个实施方案中,治疗8周后达到和或维持临床反应所需的药物化合物的量为

小于每天0.5克青黛。

[0199] 在一个实施方案中,治疗持续超过约8周或约10周以实现和/或维持临床反应和/或临床缓解。

[0200] 在另一个实施方案中,治疗或施用靛蓝和/或靛蓝衍生物维持临床缓解。

[0201] 在另一个实施方案中,组合物中施用大于约3倍之比的靛蓝与靛玉红以在治疗8周后达到和/或维持临床反应。

[0202] 在另一个实施方案中,施用大于约6mg的靛蓝剂量以达到临床反应和/或维持临床缓解。

[0203] 在另一个实施方案中,每天施用大于约2mg的靛蓝的剂量8周以达到临床反应和/或维持临床缓解。

[0204] 在又一个实施方案中,每天施用大于约2mg的靛玉红的剂量8周以达到临床反应和/或维持临床缓解。

[0205] 仍然在另一个实施方案中,每天施用小于约0.66mg靛玉红的剂量8周以达到临床反应和/或维持临床缓解。

[0206] 在另一个实施方案中,预期施用青黛的组合物,其中组合物中存在的靛蓝浓度大于0.3wt%和/或组合物中存在的靛蓝玉红浓度大于0.1wt%以达到和/或维持临床反应。

[0207] 在一个实施方案中,所述的剂型或制剂产生非治疗性血液水平的靛玉红。在一个实施方案中,所述的剂型或制剂产生小于约1nM的化合物的系统血液水平。

[0208] 在一些实施方案中,临床反应是单次测量值,或者在其他实施方案中,是治疗8周时或之前或之后测量值的汇总,其中测量值包括,但不限于:临床反应:有关梅奥(Mayo)评分定义为梅奥评分从基线下降 ≥ 3 点且 $\geq 30\%$,伴随直肠出血子评分下降 ≥ 1 点或直肠出血绝对子评分为0或1;临床缓解:定义为梅奥评分 ≤ 2 且没有单个子评分 > 1 且直肠出血子评分为0,内窥镜严重程度指数改善,粪便中钙卫蛋白降低至低于100ug/g的水平,通过简短肠道疾病问卷确定的生活质量改善,结肠黏膜中炎性免疫细胞,例如CD8+T-细胞、Th17细胞或中性粒细胞减少,系统或结肠炎性细胞因子,例如TNF α 或IL-17减少,系统或结肠抗-炎性细胞因子例如IL-10或IL-22增加,系统或结肠补体因子,例如C5a减少,或肠道或结肠(conic)微生物群正常化。

[0209] 在另一个实施方案中,预期施用包含靛蓝和/或靛蓝衍生物的组合物,该组合物不包括吡啶、吡啶-3-醛、青黛酮、肉毒杆菌素、 β -谷甾醇、豆蔻甾醇、指示剂和邻氨基苯甲酸的一种或多种以实现和/或维持临床反应。

[0210] 仍然在另一个实施方案中,预期提供伴随诊断剂以及包含靛蓝和/或靛蓝衍生物的组合物,其中该诊断剂提供可用于滴定组合物的剂量以达到非治疗性血液水平的指示剂。

[0211] 仍然在另一个实施方案中,预期提供仅包含靛玉红的E立体异构体的组合物以实现和/或维持临床反应。

[0212] 在又一个实施方案中,预期提供仅包含靛玉红的Z立体异构体的组合物以实现和/或维持临床反应。

[0213] 在又一个实施方案中,预期提供靛玉红的E立体异构体和Z立体异构体的混合物的组合物。

[0214] 在又另一方面,提供预防UC复发的方法。该方法包括向受试者施用治疗有效量的

组合物,该组合物包含靛蓝、靛玉红、靛红或其组合,其中该组合物不是青黛,通过该施用预防受试者的UC复发。

[0215] 溃疡性结肠炎(UC)是一种病因不明的慢性、复发性和缓解性炎性肠病,其以环状和连续方式影响结肠和直肠。根据受累程度的不同,将UC分类为直肠炎、直肠乙状结肠炎、左侧结肠炎或全结肠炎。常见症状包括血性腹泻、大便急迫和腹痛。UC通常使用美沙拉嗪、糖皮质激素、硫唑嘌呤、抗肿瘤坏死因子(TNF)药物(英夫利昔单抗和阿达木单抗)、5-氨基水杨酸盐药物(Delzicol、Asacol、Pentasa等)、皮质类固醇、詹纳斯激酶(JAK)抑制剂例如托法替尼、培菲替尼和非洛替尼、其他免疫抑制剂和其他生物制剂治疗。

[0216] UC受试者的炎症典型地限于黏膜并且从直肠近端扩展。克罗恩病是另一种炎性肠病,其特征在于胃肠道任何部位的透壁炎症。在一个实施方案中,预期本申请中所述的组合物用于治疗炎性肠病。在另一个实施方案中,预期本申请中所述的组合物用于治疗不是克罗恩病的炎性肠病。

[0217] 应当理解,预期本申请中所述的组合物用于治疗其他炎性病症,例如化脓性汗腺炎(HS)。HS是一种慢性炎症性皮肤病,其包括带有顶泌腺的皮肤的毛囊皮脂腺单位的毛囊部分。患者可能表现为复发性结节、窦道形成、脓肿和/或瘢痕。这种疾病可以出现在有大汗腺或毛囊的任何地方,包括腋下、腹股沟、臀部和乳房下方。症状可以包括充满脓液的丘疹、囊肿或结节,这些丘疹、囊肿或结节可能会很痛并且经常散发出令人不快的气味。为了治疗炎症性皮肤病,在不同的实施方案中,所述的组合物为施用于皮肤的局部组合物,每天至少一次,或每天至少两次、三或四次。在一个实施方案中,将局部用制剂施用每天至少一次,持续约4-12周。

[0218] 在其他实施方案中,预期该组合物用于治疗患有轻度至中度克罗恩病或中度至重度克罗恩病的受试者。在其他实施方案中,预期该组合物用于治疗受试者胃肠移植抗宿主病、隐窝炎或黏膜炎。

[0219] 正如可以理解的,治疗UC、IBD或其他炎性疾病的给药方案将取决于医学领域众所周知的因素,包括制剂中药物化合物的剂量、疾病的严重程度和患者的健康状况。在一些实施方案中,所述的方法包括施用所述组合物每天至少约一次、每天至少约两次、每天至少三次、或每天一次、每天两次或每天三次。在一个实施方案中,将该组合物施用至少约1周、2周、4周、6周、8周、10周、12周、16周、20周、24周、52周的期限或长期施用。

[0220] 在其他实例中,导致系统暴露的制剂可用于治疗其他自身免疫性疾病或自身炎症性疾病。这些疾病包括,但不限于强直性脊柱炎、特应性皮炎、阿尔茨海默病、乳糜泻、格雷夫斯病、狼疮、多发性硬化症、牛皮癣、类风湿性关节炎、干燥综合征、1型和2型糖尿病、白癜风或可在aarda.org上查看的美国自身免疫相关疾病协会在其自身免疫疾病列表中鉴定的疾病的任何一种。

[0221] 在其他实例中,制剂可以治疗口腔疾病或具有口腔表现的疾病,例如细菌相关疾病,例如梅毒、贝切特病、慢性口疮性口炎、多形性红斑、嗜酸性粒细胞性食管炎、MAGIC综合征、黏膜类天疱疮、黏膜寻常型天疱疮、Sweet综合征或韦格纳肉芽肿。

[0222] 在其他实例中,所述组合物(例如,剂型和制剂)可以用于治疗或预防与放疗或化疗相关的黏膜并发症,例如慢性出血性放射性直肠炎、腹泻、口腔干燥症、黏膜炎或皮炎。在其他实例中,所述组合物(例如,剂型和制剂)可以用于治疗或预防与器官移植相关的并发

症,例如胃肠道移植抗宿主病。

[0223] 在其他实例中,较高剂量用于开始治疗施用,而较低剂量用于维持施用,以便将对药物化合物的长期系统暴露减少到最低限度。在一个实例中,起始剂量将服用约8周或直到患者的症状减轻和/或进入缓解期,然后施用小于起始剂量的维持剂量。在一些实施方案中,患者可以在对应于疾病发作的时间期限内增加剂量,且然后恢复至较低的维持剂量。

[0224] 在其他实例中,口服剂型或包含口服剂型的罐可以包括传感器,该传感器作为依从性管理系统的一部分工作,其通过智能手机应用程序或文本消息提醒患者、药剂师或临床医师何时服用或服用剂量或错过剂量的事件或何时药物不足。

[0225] 在其他实例中,在对患者进行基因分型或筛选患者的芳香烃受体的配体结合结构域中的多态性或有效芳香烃信号转导的其他细胞成分需求之后,确定给予患者的剂量或患者的使用资格。

实施例

[0226] 下列实施例性质上为举例说明,而绝不预期起限制作用。

[0227] 实施例1

[0228] 示例性组合物

[0229] 50mg靛蓝提取自青黛并且将其与硬脂酸镁和微晶纤维素一起放入胶囊,用于口服递送。

[0230] 实施例2

[0231] 示例性组合物

[0232] 通过合成方式制备化合物靛蓝和靛玉红。将所述化合物以60:40的重量比合并并且压制成固体芯,用肠溶聚合物包衣以便口服递送。

[0233] 实施例3

[0234] 示例性组合物

[0235] 合成250mg的本维莫德并将其与2g的5-ASA合并,并且与乙基纤维素的缓释聚合物一起压成固体芯,然后将该材料用由聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯制成的pH敏感性包衣进行包衣,用于经口施用。

[0236] 实施例4

[0237] 示例性组合物

[0238] 通过合成方式在1.5克氢化植物油中制备500mg靛红,并且压制成长方形圆柱体用于直肠施用。

[0239] 实施例5

[0240] 示例性组合物

[0241] 在1g葡萄糖、微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮和硬脂酸镁中混合1mg靛玉红的E-异构体,产生用于经口施用的锭剂。

[0242] 实施例6

[0243] 示例性组合物

[0244] 将在由共聚维酮制成的无定形固体混悬体形式中的2mg合成靛玉红混入由葡萄糖、微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮和硬脂酸镁制成的500mg锭剂,用于治疗干燥综合征或嗜

酸性食管炎。

[0245] 实施例7

[0246] 示例性组合物

[0247] 将在通过热熔化挤出制成的由聚醋酸乙烯酯和基于聚乙烯己内酰胺的接枝共聚物(PVAc-PVCap-PEG, **SOLUPLUS**[®])制成的部分无定形固体混悬体形式中的0.25mg合成靛玉红混入膨胀性胃滞留片,其将靛玉红缓释入胃,用于治疗自身免疫萎缩性胃炎或胃溃疡。

[0248] 实施例8

[0249] 示例性组合物

[0250] 将在经由沉淀到含水介质中,接着在真空烘箱中脱水制成的由邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素(HPMCP)制成的完全无定形固体混悬体形式中的5mg合成靛玉红压制成药溶包衣片,用于治疗克罗恩病或乳糜泻。

[0251] 实施例9

[0252] 示例性组合物

[0253] 将在由邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素(HPMCPHP55制成的无定形固体混悬体形式中的0.5mg合成靛玉红喷雾干燥成20微米的颗粒并与赋形剂一起压制成片剂,该片剂随后用甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物(**EUDRAGIT**[®]L100-55)包衣,形成靶向结肠的延迟释放片剂,用于治疗溃疡性结肠炎。

[0254] 实施例10

[0255] 示例性组合物

[0256] 将10mg合成靛玉红制成无定形固体混悬体形式,其由聚维酮和HPMC HP55的1:1混合物制成,将其微粉化,然后混悬于可雾化的泡沫中,并且放入输送装置,该装置可插入直肠以便施用泡沫用于治疗直肠炎或远端结肠炎。

[0257] 对比例1

[0258] 靛玉红在聚乙烯吡咯烷酮中的无定形固体分散体

[0259] 如文献(Wang,C.等人,Tetrahedron,73:2780-2785(2017;Bergman,J.等人,J.Heterocyclic Chemistry,1-10(2014);Klock,C.等人,Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters,21:2692-2696(2011))中所述制备了合成结晶靛玉红,并且通过温热至50℃将其溶于四氢呋喃形成浓度为1mg/mL的靛玉红的溶液。单独地,将聚乙烯吡咯烷酮(PLASDONETMK29/32溶于80/20乙醇/水混合物,形成4.5%PVP聚合物溶液。

[0260] 固体分散体1:混合上述靛玉红溶液和聚合物溶液,得到具有重量比为1:9的靛玉红:PVP的混合物。通过在50℃旋转蒸发除去溶剂。得到的薄膜色泽透明,表明无到靛玉红溶于固体PVP中,且观察到结晶药物。薄膜图像如图1A中所示。

[0261] 固体分散体2:混合上述靛玉红溶液和聚合物溶液,得到具有重量比为1:9的靛玉红:PVP的混合物。通过在50℃下旋转蒸发使溶剂减少至原始重量的45%。将该混合物置于培养皿中并在50℃下真空干燥。得到的薄膜色泽透明,表明无到靛玉红溶于固体PVP中,且观察到结晶药物。薄膜图像如图1B中所示。

[0262] 实施例11

[0263] 靛玉红在聚乙烯吡咯烷酮中的无定形固体分散体

[0264] 如对比例1中所述制备了合成结晶靛玉红。通过温热至50℃将其溶于四氢呋喃形成浓度为1mg/mL的靛玉红的溶液。

[0265] 固体分散体3:将聚乙烯吡咯烷酮(“PVP”; PLASDONE™K29/32)溶于95%乙醇,形成15%PVP聚合物溶液。混合所述靛玉红溶液和聚合物溶液,得到具有重量比为1:9的靛玉红:PVP的混合物。通过在50℃旋转蒸发使溶剂减少至原始重量的45%。将该混合物放入平皿并且在50℃真空干燥。得到的薄膜颜色为淡紫色,表明一些靛玉红溶于固体PVP中且为固溶体形式。

[0266] 固体分散体4:将PVP (PLASDONE™K29/32)溶于无水甲醇,形成15%PVP聚合物溶液。混合所述的靛玉红溶液和聚合物溶液,得到具有重量比为1:9的靛玉红:PVP的混合物。通过在50℃旋转蒸发使溶剂减少至原始重量的45%。将该混合物放入平皿并且在50℃真空干燥。得到的薄膜颜色为淡紫色,表明一些靛玉红溶于固体PVP中且为固溶体形式。薄膜图像如图2A中所示。

[0267] 固体分散体5:将PVP (PLASDONE™K29/32)溶于无水甲醇,形成15%PVP聚合物溶液。混合所述的靛玉红溶液和聚合物溶液,得到具有重量比为1:9的靛玉红:PVP的混合物。通过在50℃旋转蒸发除去溶剂。得到的薄膜颜色为紫色,未观察到结晶靛玉红,表明靛玉红溶于固体PVP中且为固溶体形式。薄膜图像如图2B中所示。

[0268] 实施例12

[0269] 靛玉红的无定形固体分散体

[0270] 如对比例1中所述制备了合成结晶靛玉红。通过温热至50℃将其溶于四氢呋喃形成具有浓度为1mg/mL的靛玉红的溶液。

[0271] 将下面列出的聚合物分别溶于无水甲醇中以形成15%的聚合物溶液。混合所述的靛玉红溶液和聚合物溶液,得到具有1:9的靛玉红:聚合物之比的混合物。通过在50℃旋转蒸发除去溶剂。所述聚合物为丁基化甲基丙烯酸酯共聚物 (EUDRAGIT® EP0)、甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物(1:1) (EUDRAGIT® L100-55)、PVP (KOLLIDON® VA 74)、醋酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素 (HPMC-AS 912F)、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素 (HPMCP-HP55)、聚氧乙烯 (POLYOX™WSR-N10)、聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯 (PHTHALAVIN™)、泊洛沙姆P188 (KOLLIPHOR P188)和基于聚醋酸乙烯酯和聚乙烯己内酰胺的接枝共聚物 (PVAc-PVCap-PEG, SOLUPLUS®)。

[0272] 观察了所得薄膜的颜色和结晶靛玉红的存在。用PVAc-PVCap-PEG和聚乙烯吡咯烷酮-醋酸乙烯酯共聚物(共聚维酮)制备的薄膜颜色为紫色,且未观察到结晶靛玉红,表明靛玉红以无定形形式溶于固体聚合物中且为固溶体形式。

[0273] 实施例13

[0274] 靛玉红的无定形固体分散体

[0275] 设计了一项研究来评估溶剂对无定形分散体形成的影响。将来自实施例12的具有高结晶度的聚合物溶于各种溶剂体系中(鉴定在表13-1中)。然后将聚合物溶液加入靛玉红在四氢呋喃中的溶液中,以在溶剂系统(由约90%四氢呋喃和10%聚合物溶解溶剂组成)中产生9:1聚合物:靛玉红比例。由该溶液浇铸薄膜,通过旋转蒸发干燥,然后检查结晶药物物

质的存在/不存在。聚合物、溶剂系统和结晶药物的目视检查的观察如表13-1所示。

[0276] 表13-1

样品#	聚合物	溶剂	固体分散体的说明
1-1	PolyoxWSR N10	乙腈	在整个分散体中靛玉红药物物质大量重结晶
1-2	PolyoxWSR N10	二氯甲烷	在整个分散体中靛玉红药物物质大量重结晶。相对于 Polyox/ACN 制剂而言, 较小的晶体存在于分散体的中心, 而在分散体的边缘存在较大量重结晶。
1-3	HPMCP HP55	丙酮:甲醇(1:1)	在分散体的中心靛玉红药物物质看起来没有重结晶。在分散体的边缘观察到很少的药物物质重结晶的情况。
1-4	HPMCP-HP55	乙酸乙酯:甲醇(1:1)	在分散体的中心靛玉红药物物质看起来没有重结晶。在分散体边缘处的重结晶比在 HPMCP/丙酮甲醇样品中更普遍。
1-5	HPMC-AS	丙酮	在分散体的中心靛玉红药物物质轻度重结晶, 在边缘处有较大量重结晶。
1-6	Eudragit L100-55	丙酮	在分散体的中心靛玉红药物物质稀少重结晶, 在边缘较大量重结晶。
1-7	Eudragit L100-55	甲醇	在分散体的中心靛玉红药物物质看起来没有重结晶。在分散体的边缘看到很少的药物物质重结晶的情况。
1-8	Eudragit L100-55	异丙醇	在整个分散体中靛玉红药物物质大量重结晶。
1-9	Eudragit EPO	丙酮	在分散体的中心靛玉红药物物质稀少重结晶, 在边缘较大量重结晶。
1-10	Eudragit EPO	甲醇	在分散体的中心靛玉红药物物质稀少重结晶, 在边缘较大量重结晶。
1-11	Eudragit EPO	异丙醇	在分散体的中心靛玉红药物物质适度重结晶, 在边缘较大量重结晶。
1-12	聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯	甲醇	在分散体的中心靛玉红药物物质稀少重结晶, 在边缘较大量重结晶。

[0278] 样品1-3、1-5、1-7和1-12具有低结晶含量。在使用20/80或50/50的聚合物溶剂/四氢呋喃之比同时维持9:1聚合物:靛玉红之比的进一步研究中使用了这些聚合物和溶剂。检查了由这些材料浇铸的薄膜的结晶物质的普遍性, 并且这些评估的结果在表13-2中。

[0279] 表13-2

[0280]

样品#	聚合物	溶剂	固体分散体的说明
1-3	HPMCP HP55	20%丙酮:甲醇 (1:1) 80% THF	在分散体的中心靛玉红药物物质看起来没有重结晶。在分散体的边缘药物晶体比在 10% 聚合物溶剂制剂中看到的更小和更稀少。
1-3	HPMCP HP55	20%丙酮:甲醇 (1:1) 50% THF	在分散体的中心靛玉红药物物质看起来没有重结晶。与 10% 聚合物溶剂制剂相比，在分散体边缘药物物质晶体小且非常少，比 20% 聚合物溶剂制剂重结晶略少。
1-5	HPMC-AS	20%丙酮 80% THF	在分散体的中心靛玉红药物物质看起来没有重结晶。在分散体的边缘药物物质晶体比在 10% 聚合物溶剂制剂中观察到的更小和更稀少。
1-5	HPMC-AS	50% 丙酮 50% THF	在分散体的中心靛玉红药物物质看起来没有重结晶。与 10% 和 20% 聚合物溶剂制剂相比，在分散体的边缘药物物质晶体非常小且非常稀少。
1-7	Eudragit L100-55	20% 甲醇 80% THF	在分散体的中心靛玉红药物物质看起来没有重结晶。在分散体的边缘药物物质晶体比在 10% 聚合物溶剂制剂中观察到的更小得多。
1-7	Eudragit L100-55	50% 甲醇 50% THF	在分散体的中心靛玉红药物物质看起来没有重结晶。在分散体的边缘药物物质晶体比在 20% 聚合物溶剂制剂中观察到的更大且数量更多。
1-12	聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯	20% 甲醇 80% THF	在分散体的中心靛玉红药物物质看起来没有重结晶。在分散体的边缘药物物质晶体比 10% 聚合物溶剂制剂中观察到的更小且数量更少。

[0281]

1-12	聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯	50% 甲醇 50% THF	在分散体的中心靛玉红药物物质看起来没有重结晶。在分散体的边缘药物物质晶体比在 20% 聚合物溶剂制剂中观察的更大且数量更多，但比在 10% 聚合物溶剂制剂中观察到的更小且数量更少。
------	-------------	-------------------	--

[0282] 实施例14

[0283] 靛玉红的固体无定形分散体的X射线衍射

[0284] 制备了具有合成靛玉红的固体分散体用于通过x射线衍射 (XRD) 分析。将固体分散体的薄膜直接浇铸到零背景硅试样架载玻片上。使用实施例11, 固体分散体5中所述的四氢呋喃/甲醇溶剂化/蒸发制备技术, 以10%和5%靛玉红负载量制备了靛玉红:聚维酮分散体的薄膜。如实施例13中所述, 以5%或10%载药量制备了本研究的所有其他靛玉红分散体。

所有薄膜均通过x射线衍射分析,且衍射图如图3C-3M中所示。图3A是零背景支架的x射线衍射图,且图3B是滴加到零背景支架中并使其完全干燥的四氢呋喃中1mg/mL纯合成靛玉红的x射线衍射图,并且代表10%靛玉红负载分散体与100%结晶药物物质的预期结果。下表概括了衍射图的特性。

[0285] 表14-1:空零背景试样架的XRD衍射图分析(图3A)

编号	2-θ (度)	d (角)	高 (cps)	FWHM (度)	Int. I (cps 度)	Int. W (度)	不对称因子
1	3.31(3)	26.7(2)	643(15)	7.34(12)	7313(271)	11.4(7)	5(12)
2	9.51(2)	9.29(2)	98(6)	1.32(3)	139(5)	1.42(13)	1.53(11)
3	14.56(7)	6.08(3)	48(4)	4.2(4)	412(93)	9(3)	2.0(10)
4	23.7(2)	3.75(3)	16(2)	4.5(7)	123(34)	8(3)	2.9(10)
5	36.98(14)	2.429(9)	42(4)	5.5(4)	246(35)	5.8(13)	0.6(3)

[0287] 表14-2:100%结晶靛玉红(相当于10%载药量样品的浓度)的XRD衍射图分析(图3B)

编号	2-θ (度)	d (角)	高(cps)	FWHM (度)	Int. I (cps 度)	Int. W (度)	不对称因子
1	8.422(3)	10.490(4)	1075(19)	0.147(2)	182(5)	0.169(7)	1.17(9)
2	9.29(3)	9.52(3)	106(6)	1.46(7)	177(5)	1.68(15)	1.17(9)
3	11.00(18)	8.04(13)	66(5)	0.28(4)	21(3)	0.32(7)	1.17(9)
4	11.150(4)	7.929(3)	294(10)	0.159(8)	54(3)	0.183(15)	1.17(9)
5	14.626(7)	6.051(3)	363(11)	0.214(7)	118.9(19)	0.327(15)	1.3(2)
6	16.967(4)	5.2215(13)	318(10)	0.174(3)	65.5(11)	0.206(10)	1.02(10)
7	18.50(4)	4.792(9)	30(3)	0.21(3)	6.6(12)	0.22(6)	1.2(8)
8	23.78(3)	3.739(4)	28(3)	0.80(7)	46.3(19)	1.7(3)	2.8(6)
9	25.684(13)	3.4657(17)	16(2)	0.25(4)	4.9(7)	0.30(9)	3(4)
10	34.420(10)	2.6035(7)	35(3)	0.34(6)	23.4(11)	0.68(10)	0.5(3)
11	36.78(3)	2.4415(19)	27(3)	3.09(7)	89(2)	3.3(5)	0.98(15)

[0289] 表14-3:PVP分散体中10%靛玉红的XRD衍射图分析(图3C)

[0290]

编号	2- θ (度)	d (角)	高 (cps)	FWHM (度)	Int. I (cps 度)	Int. W (度)	不对称因子
1	8.429(4)	10.481(5)	441(12)	0.142(4)	67(2)	0.152(10)	1.54(15)
2	9.51(3)	9.30(3)	92(6)	1.33(6)	131(4)	1.42(13)	1.54(15)
3	10.98(5)	8.05(3)	58(4)	0.21(5)	13(5)	0.23(11)	1.54(15)
4	11.186(4)	7.903(3)	448(12)	0.161(11)	77(6)	0.172(17)	1.54(15)
5	14.624(4)	6.0524(17)	413(12)	0.202(4)	117.2(17)	0.284(12)	1.00(9)
6	15.190(19)	5.828(7)	21(3)	0.26(5)	7.8(13)	0.37(11)	1.00(9)
7	16.958(8)	5.224(2)	132(7)	0.158(9)	29.9(8)	0.227(18)	0.69(18)
8	18.609(5)	4.7644(11)	46(4)	0.199(9)	10.4(4)	0.23(3)	4.5(7)
9	23.678(9)	3.7546(13)	33(3)	0.27(2)	9.9(11)	0.30(6)	0.5(3)

[0291] 表14-4:PVP分散体中5%靛玉红的XRD衍射图分析(图3D)

[0292]

编号	2- θ (度)	d (角)	高 (cps)	FWHM (度)	Int. I (cps 度)	Int. W (度)	不对称因子
1	9.59(4)	9.22(4)	197(8)	2.51(8)	952(39)	4.8(4)	3.0(3)
2	11.12(6)	7.95(4)	108(6)	2.12(19)	446(62)	4.1(8)	1.1(3)
3	14.04(13)	6.30(6)	65(5)	4.6(5)	474(93)	7.3(19)	1.1(11)
4	22.20(10)	4.001(18)	79(5)	10.12(16)	1144(73)	14.5(19)	0.50(3)
5	37.49(4)	2.397(3)	41(4)	6.2(3)	506(45)	12(2)	3.2(6)

[0293] 表14-5:来自THF/甲醇的聚乙烯吡咯烷酮-醋酸乙烯酯共聚物(共聚维酮)分散体中10%靛玉红的XRD衍射图分析(图3E)

[0294]

编号	2- θ (度)	d (角)	高(cps)	FWHM (度)	Int. I (cps 度)	Int. W (度)	不对称因子
1	9.59(5)	9.22(5)	137(7)	3.74(14)	1013(57)	7.4(8)	5.0(7)
2	11.10(4)	7.96(3)	62(5)	0.41(9)	54(13)	0.9(3)	0.5(3)
3	12.6(8)	7.0(4)	60(4)	18.1(10)	2238(76)	37(4)	0.5(5)
4	14.67(5)	6.035(18)	44(4)	1.01(18)	95(19)	2.1(6)	3.7(11)
5	21.86(11)	4.06(2)	27(3)	5.5(2)	175(10)	6.4(11)	0.51(12)

[0295] 表14-6:来自THF/甲醇的聚乙烯吡咯烷酮-醋酸乙烯酯共聚物(共聚维酮)分散体

中5%靛玉红的XRD衍射图分析(图3F)

编号	2- θ (度)	d (角)	高 (cps)	FWHM (度)	Int. I (cps 度)	Int. W (度)	不对称因子
1	9.3(2)	9.48(19)	117(6)	6.8(5)	1698(189)	14(2)	1.3(3)
2	20.75(16)	4.28(3)	120(6)	8.5(4)	1675(157)	14(2)	0.74(10)

[0297] 表14-7:来自THF和甲醇/丙酮的HPMC-AS912分散体分散体中10%靛玉红的XRD衍射图分析(图3G)

编号	2- θ (度)	d (角)	高 (cps)	FWHM (度)	Int. I (cps 度)	Int. W (度)	不对称因子
1	8.4(2)	10.5(3)	146(7)	6.3(3)	1710(575)	12(4)	0.50(11)
2	24(20)	3.7(17)	51(4)	276(1013)	21207(396)	413(41)	1(3534)

[0299] 表14-8:来自THF和甲醇/丙酮的在HPMC-AS912分散体中5%靛玉红的分散体的XRD衍射图分析(图3H)

编号	2- θ (度)	d (角)	高 (cps)	FWHM (度)	Int. I (cps 度)	Int. W (度)	不对称因子
1	-2.12(9)	0	71932(155)	9.09(18)	901981(960024)	13(13)	3(91940)
2	9.28(7)	9.52(7)	345(11)	3.4(4)	1812(524)	5.3(17)	0.61(15)
3	18.97(19)	4.67(4)	264(9)	10.6(8)	4135(481)	16(2)	1.37(16)
4	36.86(12)	2.436(7)	131(7)	12.3(8)	2420(196)	18(2)	4(7)

[0301] 表14-9:来自THF和甲醇/丙酮的10%靛玉红在HPMCP (HP55) 中的分散体的x射线衍射分析(图3I)

编号	2- θ (度)	d (角)	高 (cps)	FWHM (度)	Int. I (cps 度)	Int. W (度)	不对称因子
1	2.09(14)	42(3)	759(16)	6.2(3)	8228(808)	10.8(13)	2(113374)
2	8.8(11)	10.0(11)	43(4)	13(2)	1170(381)	27(11)	3(992)
3	9.15(5)	9.65(5)	199(8)	10(5)	3963(2011)	20(11)	4(4062)
4	20(3)	4.5(5)	153(7)	15(12)	2363(61)	15.5(11)	1.17(10)

[0303] 表14-10:来自THF和丙酮/甲醇的5%靛玉红在HPMCP (HP55) 中的分散体的x射线衍射分析(图3J)

[0304]

编号	2- θ (度)	d (角)	高 (cps)	FWHM (度)	Int. I (cps 度)	Int. W (度)	不对称因子
1	-	0(32)	0.0000(5)	185(1176293316)	0(133)	254(191700796)	1(17725005)
2	1.57(3)	56.3(11)	1820(25)	2.50(7)	5213(1393)	2.9(8)	1(182624)
3	8.80(4)	10.04(4)	279(10)	3.49(4)	1085(10)	3.88(17)	1.32(5)
4	19.32(2)	4.589(5)	212(8)	8.67(6)	2221(16)	10.5(5)	0.84(6)

[0305] 表14-11:来自THF/甲醇的10%靛玉红在聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯(PVAP)中的分散体的x射线衍射分析(图3K)

[0306]

编号	2- θ (度)	d (角)	高 (cps)	FWHM (度)	Int. I(cps 度)	Int. W (度)	不对称因子
1	8.372(4)	10.553(5)	174(8)	0.140(11)	34(3)	0.20(2)	0.50(4)
2	9.260(15)	9.542(15)	101(6)	0.99(4)	141(4)	1.39(12)	0.50(4)
3	11.146(2)	7.9316(16)	259(9)	0.113(6)	41.1(13)	0.159(11)	0.50(4)
4	14.585(8)	6.068(3)	264(9)	0.155(8)	64.1(13)	0.243(14)	1.5(4)
5	16.926(8)	5.234(3)	37(4)	0.166(14)	7.1(5)	0.19(3)	0.85(18)
6	18.598(10)	4.767(3)	21(3)	0.25(3)	6.2(9)	0.29(8)	3(3)

[0307] 表14-12:来自THF/甲醇的5%靛玉红在聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯(PVAP)中的分散体的x射线衍射分析(图3L)

[0308]

编号	2- θ (度)	d (角)	高(cps)	FWHM (度)	Int. I (cps 度)	Int. W (度)	不对称因子
1	10(2477)	9(7)	51(4)	713(26885569)	71128(267692357)	1394(5247074)	5(159999)
2	15(872)	6(5)	83(5)	713(192264)	115040(890131)	1394(10876)	5(402782)

[0309] 表14-13:来自THF的10%靛玉红在PVAc-PVCap-PEG, (SOLUPLUS[®])中的分散体的x射线衍射分析(图3M)

[0310]

编号	2- θ (度)	d (角)	高 (cps)	FWHM (度)	Int. I (cps 度)	Int. W (度)	不对称因子
1	7.8(15)	11.4(19)	34212(107)	57(310)	2187192(343148)	64(10)	1(5)
2	8.40(9)	10.52(11)	820(17)	6.5(3)	5964(970)	7.3(13)	0.73(8)

[0311] 实施例15

[0312] 靛玉红从固体无定形分散体中的释放

[0313] 如实施例13中所述制备了合成靛玉红在6种不同亲水性载体聚合物-聚维酮、PVAc-PVCap-PEG(**SOLUPLUS**[®])、共聚维酮、HPMC-AS、HPMCP和聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯(PVAP)中的固体无定形分散体,其中靛玉红与聚合物之比为1:9或0.5至9.5。为了对比,还对青黛和结晶合成靛玉红进行了测试。相对于2mg的总靛玉红将所有测试制品归一化,并添加到500mL由3mM牛磺胆酸盐、0.75mM磷脂、148mM钠、106mM氯化物和29mM磷酸盐组成的pH 6.5的禁食态模拟肠液(FaSSIF)培养基中。在以下测试条件下评估了每个测试制品的6个重复试样:在37℃下以100RPM用USP#2桨混合,在每个时间点取样5mL,并通过10μm过滤器过滤。溶液中靛玉红的量用靛玉红特异性的HPLC方法测定,该方法未显示来自靛蓝或各种聚合物的干扰。测定了每个时间点溶液中靛玉红的平均量,并将其以μg/L为单位显示在表1中,并且以称为%Q的百分比显示在表2中,该百分比为溶液中靛玉红的测定量(质量)除以溶液中靛玉红的理论最大量(质量)。

[0314] 实施例16

[0315] 来自合成与天然靛玉红的碳含量的比较

[0316] 由靛红与PCL₅反应,随后与甲苯中的羟吡啶反应,后处理后得到靛玉红,制备了靛玉红合成样品,经由HPLC测定其纯度大于97%。使用相同的HPLC方法,从马蓝中提取的天然存在的靛玉红纯度也大于97%。分析了合成和天然靛玉红二者的¹⁴C碳含量百分比(ppt),以每万亿之份数计。根据ASTM D6866方法将数据归一化并表示为化石碳含量百分比单位。¹⁴C的百分比提供了来源于基于化石碳氢化合物的原料的分子中碳含量的量度,预期与从预期具有接近于大气量¹⁴C含量的近期活来源中分离的材料相比,该原料具有极低的¹⁴C含量。样品中¹⁴C的含量缓慢变化,因为¹⁴C的半衰期为5,730年。数据如表16-1中所示。

[0317] 表16-1

样品	化石碳含量		¹⁴ C 含量	
	%	误差	ppt ¹⁴ C	误差
合成靛玉红	87%	3%	0.13	0.03
天然靛玉红	0%	3%	1.00	0.03

[0319] 因此,在一个实施方案中,该数据提供了一种基于¹⁴C含量区分来源于化石烃原料的合成靛玉红与天然衍生的靛玉红的明确方法。在一方面,合成靛玉红具有小于约0.9ppt的¹⁴C含量。在另一方面,合成靛玉红具有大于10%的化石碳含量。

[0320] 实施例17

[0321] 体外AHR激活试验

[0322] 将靛玉红、靛蓝和青黛与由表达人AhR和ARNT的人Huh7细胞制成的报道细胞与在响应二聚化AhR/ARNT的遗传反应元件后面表达的萤光素酶一起温育24小时。温育后,抽吸出培养基并加入检测试剂,然后测量与DMSO阴性对照相比的相对发光单位。数据如图4中所示。

[0323] 实施例18

[0324] 使用口服组合物治疗UC

[0325] 招募患有轻度、中度或重度UC的患者进行研究。将招募的患者随机分成2组,使用合成靛玉红在亲水性聚合物载体中的固体无定形分散体制成的固体口服剂型(第1组)或植物提取物青黛(第2组)治疗。这两组自我施用相应的治疗,每天口服2次,持续12周,每日剂量为500mg(第1组:500mg合成靛玉红;第2组:500mg青黛)。在基线和第2、4、8和12周,使用部分和整体梅奥评分、可屈性乙状结肠镜检查、钙卫蛋白和简短炎性肠病问卷(SIBDQ)评估了受试者的疾病活动。梅奥评分系统如下所示。

[0326] 第1组中的所有患者在12周后实现了UC的临床缓解,其定义为梅奥评分的变化至少3,并且与基线访问变化至少约30%。

[0327] 实施例19

[0328] 使用口服组合物治疗UC

[0329] 招募患有轻度、中度或重度UC的患者进行研究。将招募的患者随机分为2组,用合成靛蓝和靛玉红组合物(第1组)或500mg植物提取物青黛(第2组)治疗。这两组自我施用相应的治疗,每天口服2次,持续12周,每日剂量为500mg(第1组:300mg靛蓝和200mg靛玉红;第2组:500mg青黛)。在基线和第2、4、8和12周,使用部分和整体梅奥评分、可屈性乙状结肠镜检查、钙卫蛋白和简短炎性肠病问卷(SIBDQ)评估了受试者的疾病活动。梅奥评分系统如下所示。

[0330] 第1组中的所有患者在12周后实现了UC的临床缓解,其定义为梅奥评分变化至少3,并且与基线访问变化至少约30%。

用于评估溃疡性结肠炎活动的梅奥评分系统*

排便频率†

[0331] 0 = 该患者的排粪次数正常

1 = 比正常情况多 1 至 2 次排便

2 = 比正常情况多 3 至 4 次排便

3 = 比正常情况多 5 次或更多次排便

子评分，0 至 3**直肠出血[†]**

0 = 未见出血

1 = 少于一半时间大便带血条

2 = 大部分时间大便明显带血

3 = 只有鲜血流出

子评分，0 至 3**内窥镜检查发现**

0 = 正常或非活动性疾病

[0332] 1 = 轻度疾病(红斑、血管模式减少、轻度脆性)

2 = 中度疾病(明显红斑、血管模式缺乏、脆性)

3 = 重度疾病(自发性出血、溃疡)

子评分，0 至 3**医师的整体评估[§]**

0 = 正常

1 = 轻度疾病

2 = 中度疾病

3 = 重度疾病

子评分，0 至 3

[0333] *梅奥评分范围为0至12,评分越高表示疾病越严重。

[0334] †每个患者用作他或她自己的对照以确定排便频率的异常程度。

[0335] ‡每日出血评分代表当天最严重的出血。

[0336] §医师的整体评估确认其他3个观察结果,例如身体检查结果和患者的体能状态。

[0337] 虽然上文已经讨论了多个示例性方面和实施方案,但是本领域技术人员将认识到所述方面和实施方案的某些变型、变更、添加和子组合。因此预想将以下所附权利要求和下文介绍的权利要求解释为包括在其真实精神和范围内的所有此类变型、变更、添加和子组合。



图1A

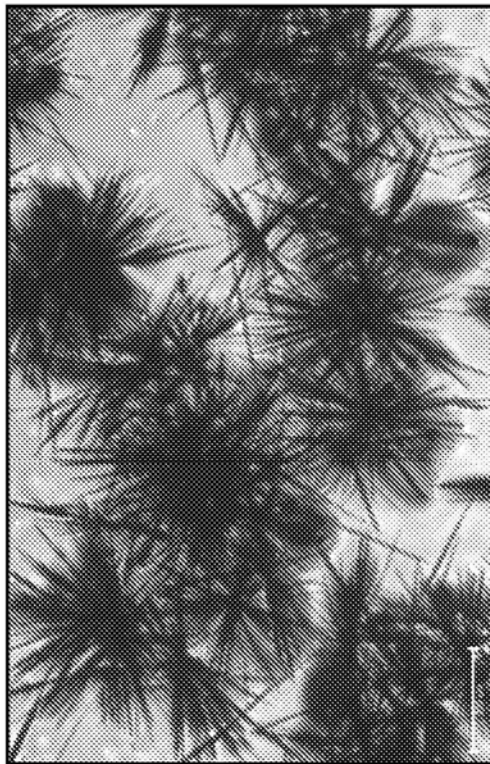


图1B

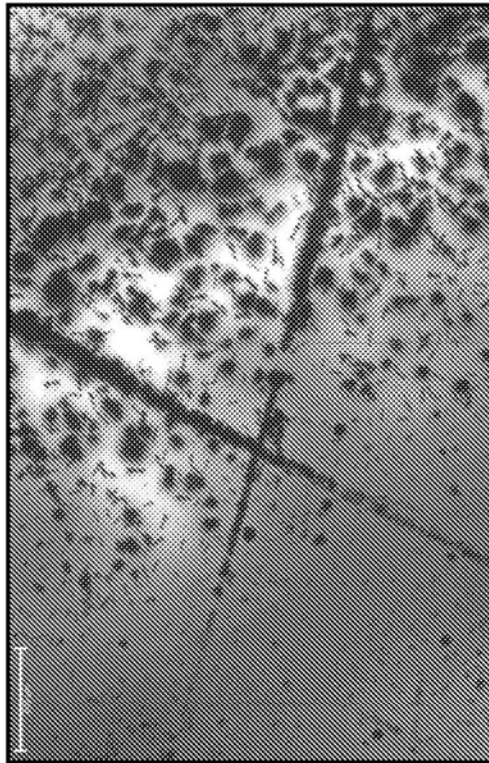


图2A

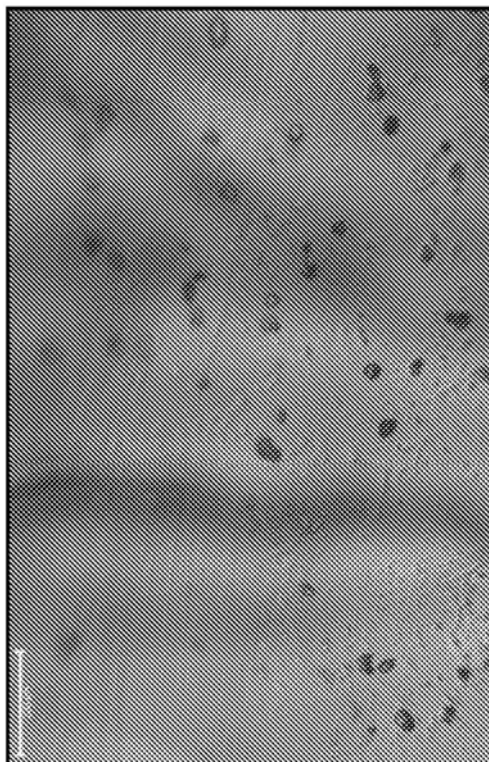


图2B

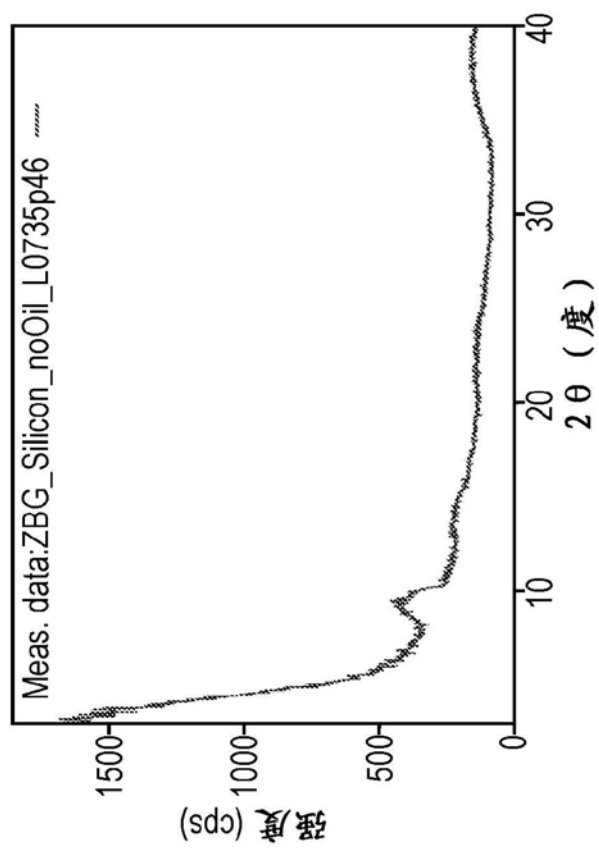


图3A

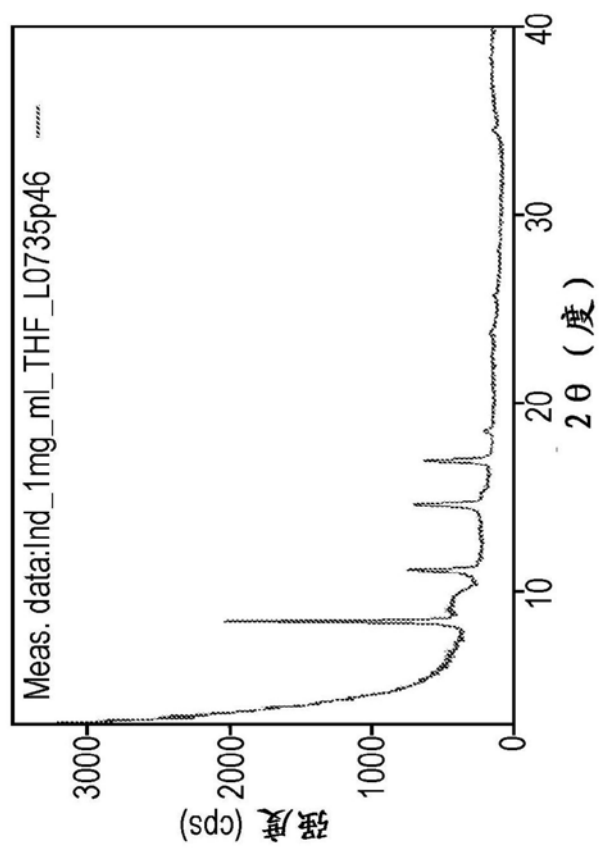


图3B

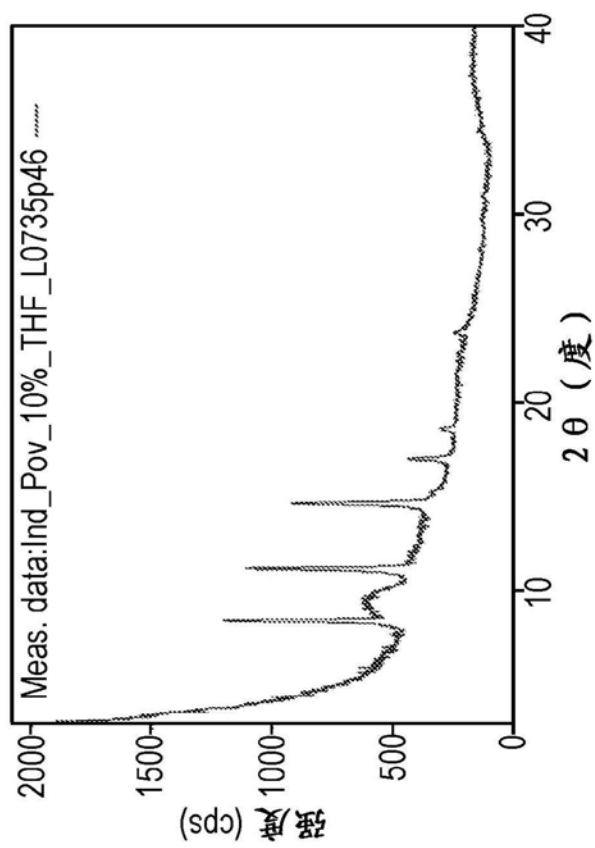


图3C

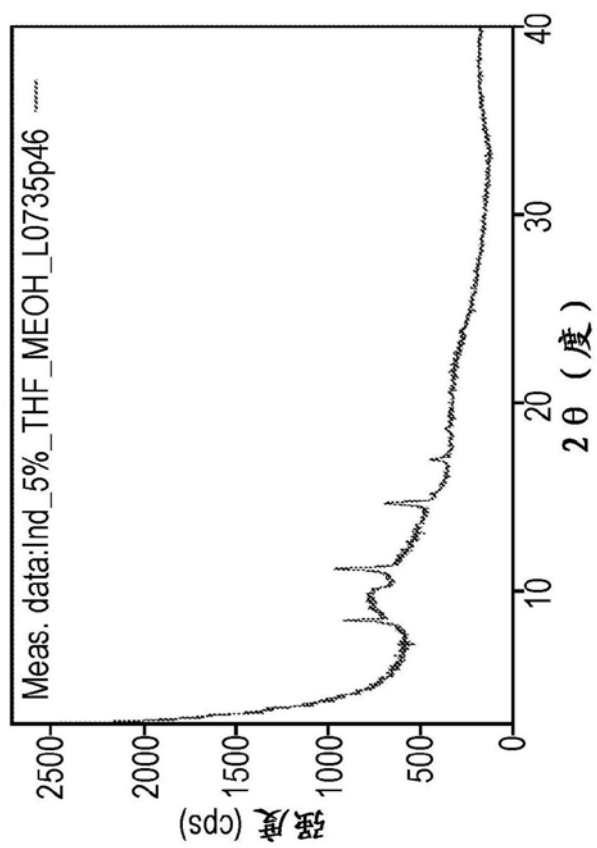


图3D

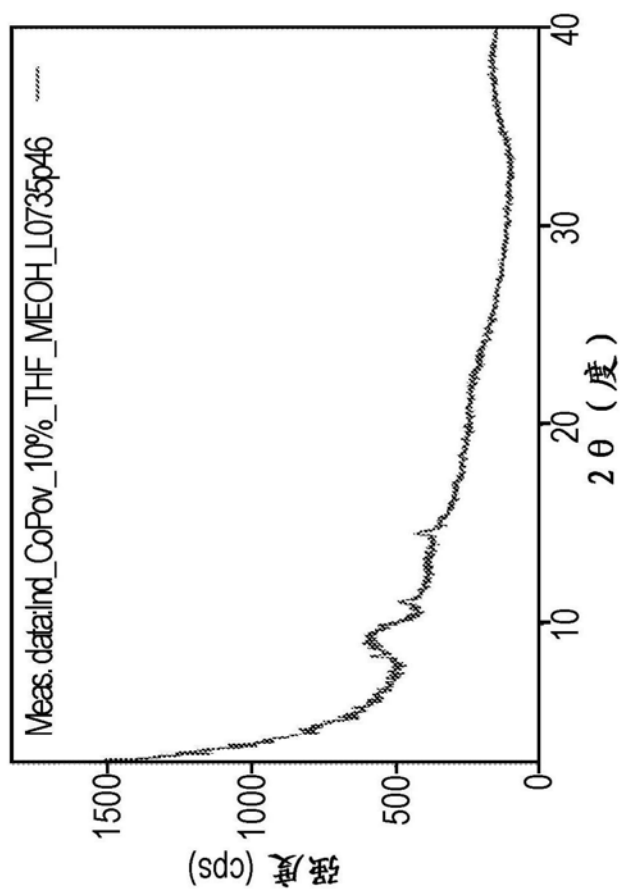


图3E

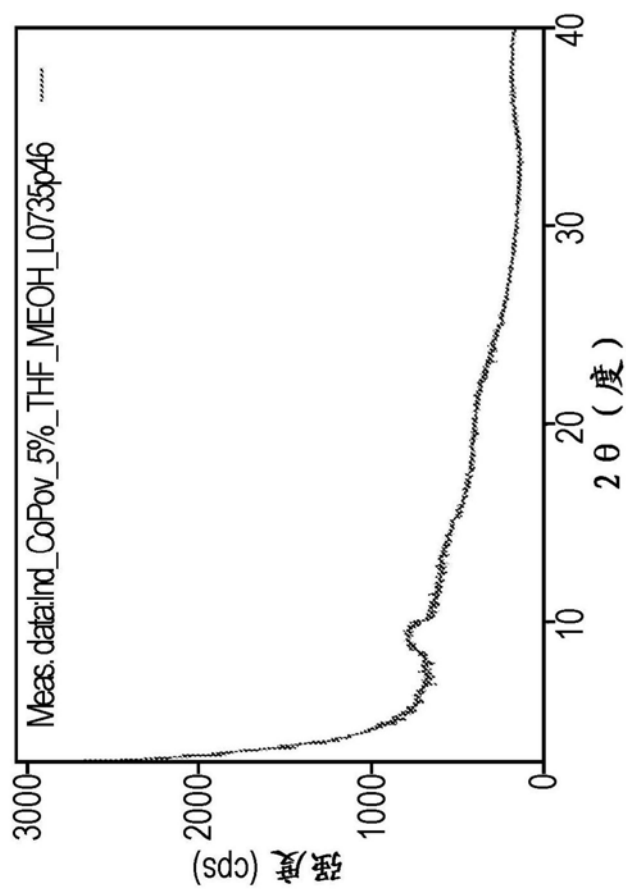


图3F

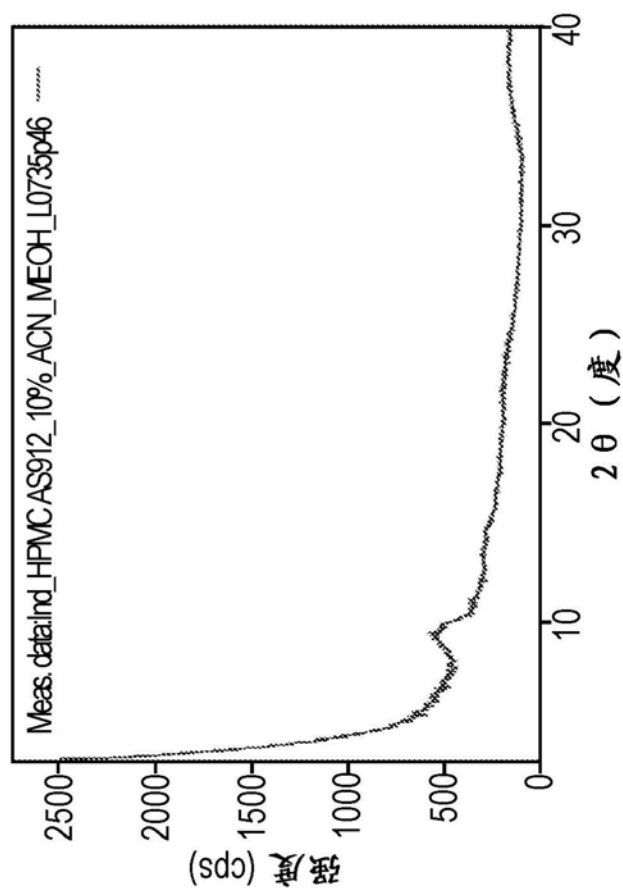


图3G

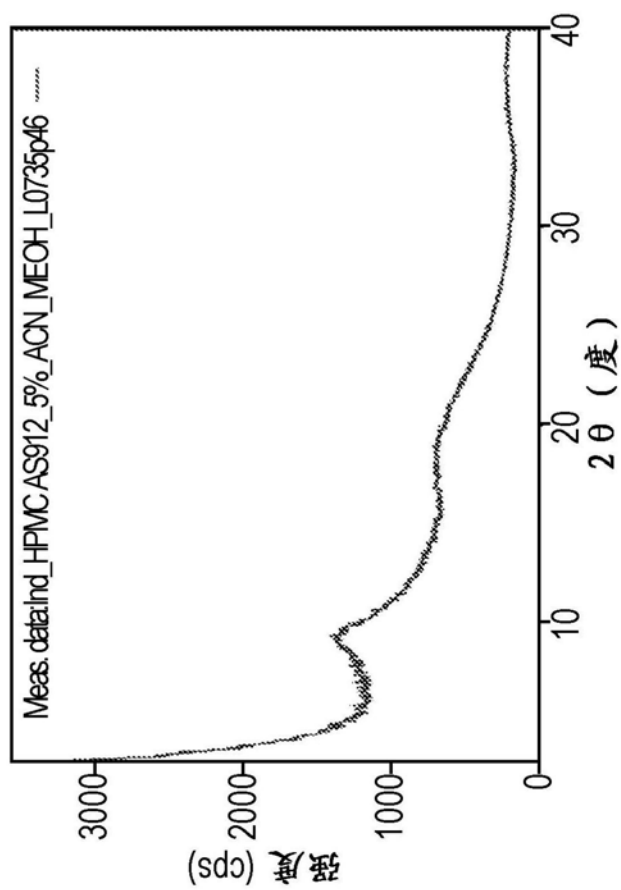


图3H

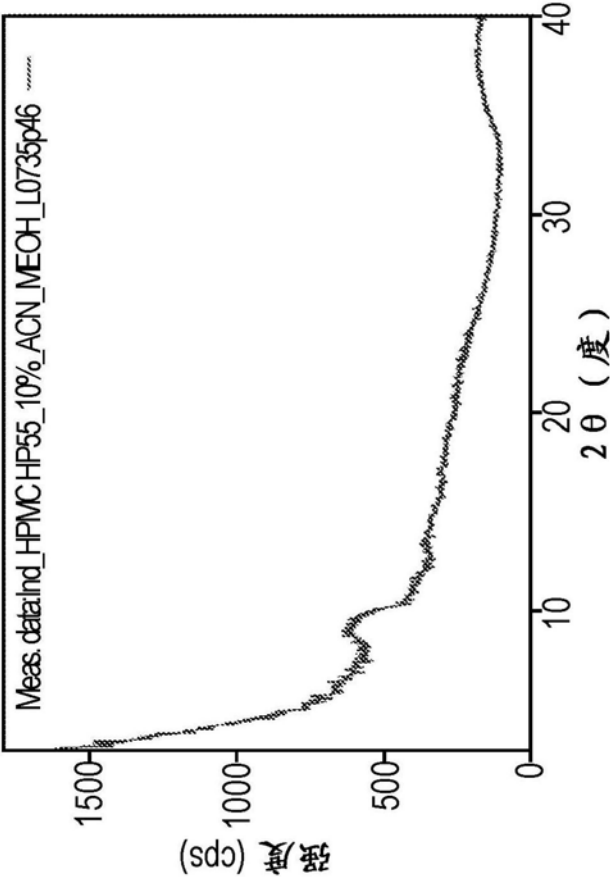


图3I

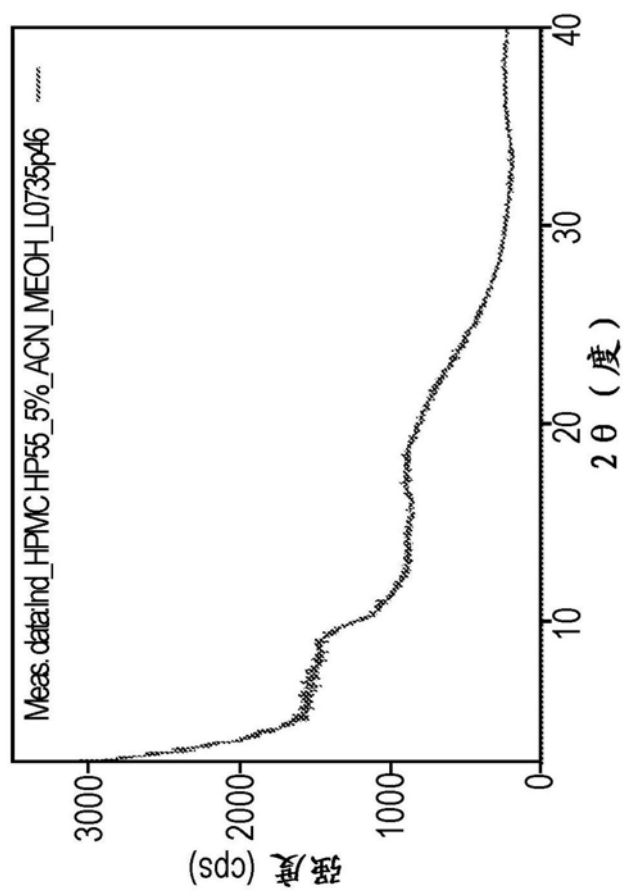


图3J

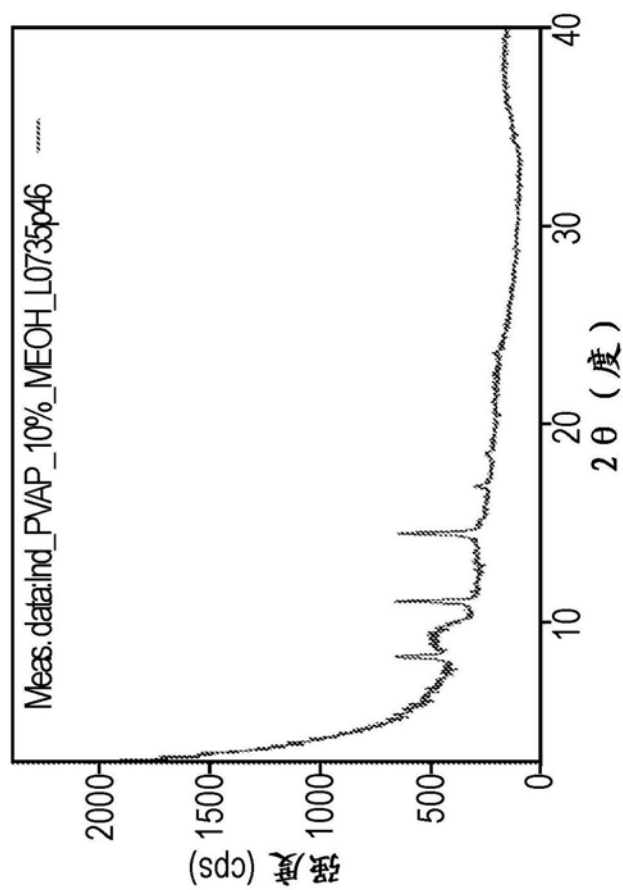


图3K

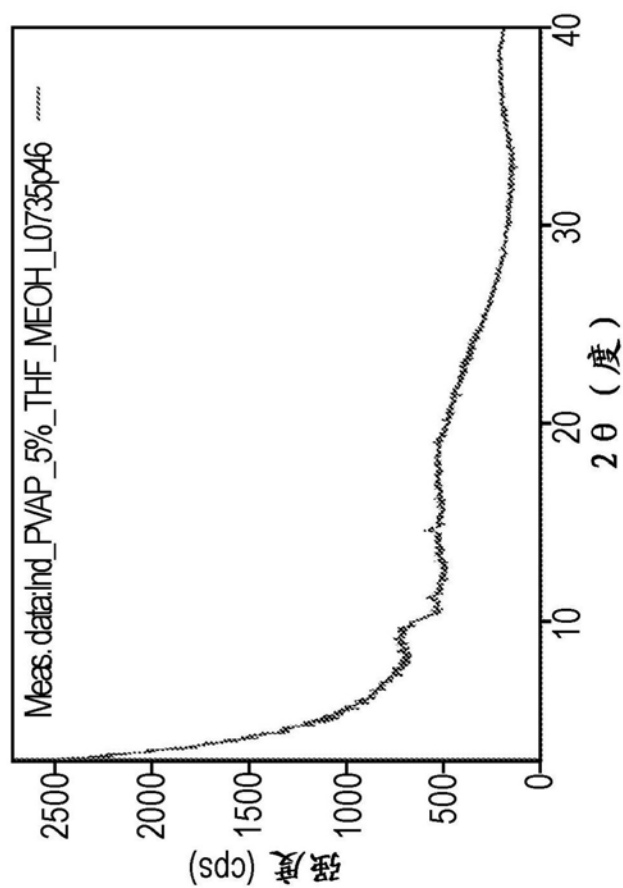


图3L

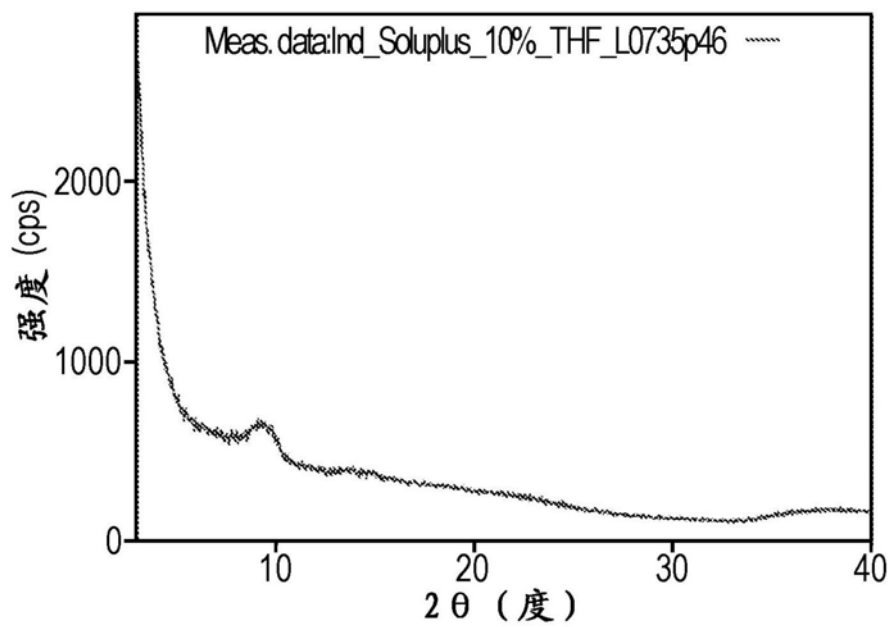


图3M

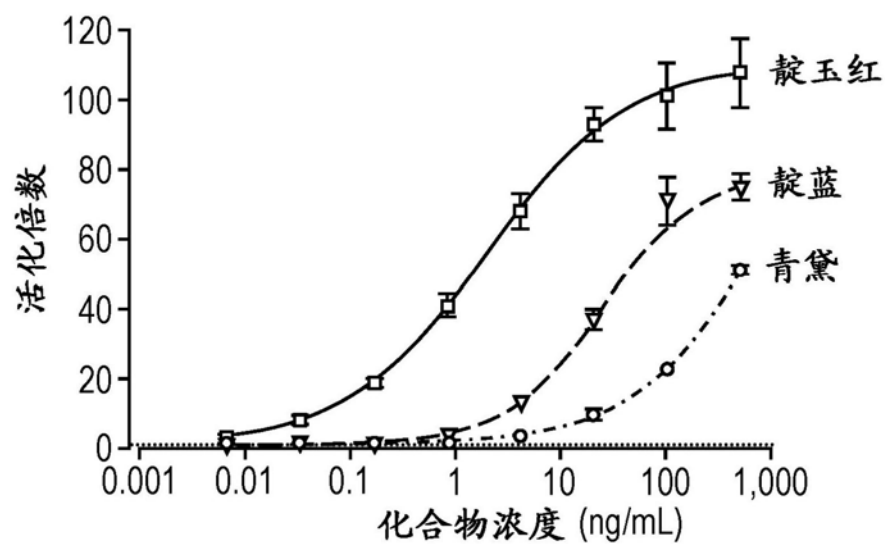


图4