



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110123763 A

(43)申请公布日 2019.08.16

(21)申请号 201910470369.1 *A61K 31/404*(2006.01)
(22)申请日 2013.06.21 *A61P 35/00*(2006.01)
(30)优先权数据 *A61P 35/02*(2006.01)
61/662,469 2012.06.21 US *A61P 29/00*(2006.01)
(62)分案原申请数据 *A61P 17/06*(2006.01)
201380043697.4 2013.06.21 *A61P 25/28*(2006.01)
(71)申请人 法斯瑞斯公司
地址 美国马萨诸塞州
(72)发明人 吴斌
(74)专利代理机构 北京戈程知识产权代理有限公司 11314
代理人 程伟
(51)Int.Cl.
A61K 9/14(2006.01)
A61K 47/10(2006.01)

权利要求书2页 说明书16页

(54)发明名称

靛玉红的奈米粒子、其衍生物以及制造和使用所述奈米粒子的方法

(57)摘要

一种靛玉红的奈米粒子、其衍生物以及制造和使用所述奈米粒子的方法,本披露内容提供靛玉红的奈米粒子以及制造和使用这些粒子于癌症、神经退化性疾病和发炎性疾病的治疗方法。所述奈米粒子的有效平均粒子尺寸为小于2000奈米。

1. 一种奈米颗粒靛玉红组成物,包含:
 - a) 靛玉红或其衍生物的粒子,其中所述靛玉红粒子具有小于2微米的有效平均粒子尺寸;以及
 - b) 至少一种表面安定剂。
2. 根据权利要求1所述的组成物,其中所述奈米颗粒靛玉红粒子的所述有效平均粒子尺寸小于1000nm。
3. 根据权利要求1所述的组成物,其中所述奈米颗粒靛玉红粒子的所述有效平均粒子尺寸小于500nm。
4. 根据权利要求1所述的组成物,其中至少约70%的所述靛玉红粒子具有小于所述有效平均粒子尺寸的粒子尺寸。
5. 根据权利要求1所述的组成物,其中所述组成物被配制为口服或静脉内给药。
6. 根据权利要求1所述的组成物,其中所述组成物进一步包含一种或多种药学上可接受的赋形剂、载体或其组合。
7. 根据权利要求1所述的组成物,其中基于所述靛玉红和至少一种表面安定剂,但不包括其他赋形剂的总组合干重,所述靛玉红是以约80重量%至约99.9999重量%存在。
8. 根据权利要求1所述的组成物,其中基于所述靛玉红和至少一种表面安定剂,但不包括其他赋形剂的总组合干重,所述至少一种表面安定剂是以约0.0001重量%至约20重量%存在。
9. 根据权利要求1所述的组成物,包含至少二种表面安定剂。
10. 根据权利要求1所述的组成物,其中所述表面安定剂是选自由阴离子型表面安定剂、阳离子型表面安定剂、两性离子型表面安定剂以及非离子型表面安定剂所组成的群组。
11. 根据权利要求1所述的组成物,其中所述至少一种表面安定剂为泊洛沙姆。
12. 根据权利要求11所述的组成物,其中所述泊洛沙姆是选自由环氧乙烯和环氧丙烯的嵌段共聚物所组成的群组。
13. 根据权利要求11所述的组成物,其中所述泊洛沙姆为环氧乙烯的嵌段共聚物。
14. 根据权利要求1所述的组成物,进一步包含具有大于2微米的有效平均粒子尺寸的靛玉红组成物。
15. 根据权利要求1所述的组成物,进一步包含具有小于2微米的有效平均粒子尺寸的至少一种额外的奈米颗粒靛玉红组成物,其中所述的额外的奈米颗粒靛玉红组成物具有与权利要求1所述的奈米颗粒靛玉红组成物的所述有效平均粒子尺寸不同的有效平均粒子尺寸。
16. 根据权利要求1所述的组成物,进一步包含至少一种非靛玉红活性剂。
17. 根据权利要求1所述的组成物,其是被配制为液体剂型,其中所述剂型于0.1 (1/s)的剪切速率时,具有小于2000毫帕 (mPa s)的黏度。
18. 根据权利要求1所述的组成物,其中当给药时,所述组成物再分散以至于所述靛玉红粒子具有小于2微米的有效平均粒子尺寸。
19. 根据权利要求1所述的组成物,其中所述组成物于生物相关介质中再分散,以至于所述靛玉红粒子具有小于2微米的有效平均粒子尺寸。
20. 一种制作权利要求1至19中任一项所述的奈米颗粒靛玉红组成物的方法,包含以至

少一种表面安定剂在足够提供具有小于2微米的有效平均粒子尺寸的奈米颗粒靛玉红组成物的条件下与靛玉红粒子接触一段时间。

21. 根据权利要求20所述的方法,其中所述的接触包含研磨。

22. 根据权利要求21所述的方法,其中所述的研磨包含湿式研磨。

23. 根据权利要求20所述的方法,其中所述的接触包含均质化和乳化。

24. 根据权利要求20所述的方法,其中所述的接触包括:

a) 将所述靛玉红粒子溶于溶剂中;

b) 将所得的靛玉红溶液添加至包含至少一种表面安定剂的溶液中;以及

c) 将溶解的靛玉红和至少一种表面安定剂沉淀。

25. 一种于有需要的受试者中治疗癌症的方法,包括给药有效量的权利要求1至19中任一项所述的奈米颗粒靛玉红组成物。

26. 根据权利要求25所述的方法,其中所述癌症为胶质母细胞瘤或白血病。

27. 根据权利要求25所述的方法,其中所述受试者为人类。

28. 一种于有需要的受试者中治疗发炎性疾病的方法,包括给药有效量的权利要求1至19中任一项所述的奈米颗粒靛玉红组成物。

29. 根据权利要求28所述的方法,其中所述发炎性疾病为干癣。

30. 根据权利要求28所述的方法,其中所述受试者为人类。

31. 一种于有需要的受试者中治疗神经退化性疾病的方法,包括给药有效量的权利要求1至19中任一项所述的奈米颗粒靛玉红组成物。

32. 根据权利要求31所述的方法,其中所述神经退化性疾病为阿兹海默症。

33. 根据权利要求31所述的方法,其中所述受试者为人类。

34. 根据权利要求31所述的方法,进一步包括给药增强血脑屏障的渗透性的试剂于有需要的受试者。

靛玉红的奈米粒子、其衍生物以及制造和使用所述奈米粒子的方法

[0001] 本申请是申请号为201380043697.4,申请日为2013年06月21日,发明名称为“靛玉红的奈米粒子、其衍生物以及制造和使用所述奈米粒子的方法”的中国专利申请的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明涉及靛玉红的奈米粒子、其衍生物以及制造和使用所述奈米粒子的方法。

背景技术

[0003] 靛玉红(Indirubin)是萃取自木蓝植物(indigo plant)。靛玉红为用于治疗慢性骨髓性白血病(chronic myelogenous leukemia,CML)的传统中草药配方当归龙荟丸(Dang Gui Long Hui Wan)的成分。在亚洲,其亦被用作为干癣的全身性治疗。

[0004] 靛玉红的体外和动物试验已指出靛玉红的抗发炎、抗肿瘤和神经保护功效。近来,研究人员发现靛玉红不仅阻断胶质母细胞瘤(glioblastoma)细胞的迁移,避免其扩散至脑部其他区域,而且阻断内皮细胞的迁移动以避免其形成肿瘤生长所需的新血管。胶质母细胞瘤每年约出现在18,500个美国人上,并造成其中接近13,000人死亡。多形性胶质母细胞瘤(glioblastoma multiforme)为恶性中最常见且最致命的形式,确诊后有15个月的平均存活时间。

[0005] 靛玉红亦抑制肿瘤细胞中的周期蛋白依赖型激酶。靛玉红的衍生物显示阿德力霉素(adriamycin)的增强的细胞毒性效果。靛玉红对头部和颈部癌症患者的小型临床研究发现自辐射治疗所致的粘膜损伤减少。甲异靛(meisoindigo)为一种靛玉红的代谢物,亦已显示具有相似的性质。长期使用靛玉红于CML的治疗随之而来的正面效果已被报导。

[0006] 发现暗示靛玉红同时地以肿瘤入侵和血管生成为标靶,并显示靛玉红家族的药物可改善胶质母细胞瘤的存活率。

[0007] 然而,靛玉红具有差的水性溶解度和差的渗透性,此限制了其生体可用率、药效和递输。因此,本技艺中有可增加溶解度、生体可用率,改善临床药效,减少患者使用剂量差异以及潜在地减少副作用的靛玉红的配方的需求。

发明内容

[0008] 本披露内容提供奈米颗粒靛玉红组成物;或其衍生物,包括靛玉红的粒子、或其衍生物或盐类,其中所述靛玉红的粒子具有小于2微米的有效平均粒子尺寸;以及至少一种表面安定剂。于某具体实施例中,所述奈米颗粒靛玉红的粒子的有效平均粒子尺寸可为小于1900奈米(nm)、小于1800nm、小于1700nm、小于1600nm、小于1500nm、小于1400nm、小于1300nm、小于1200nm、小于1100nm、小于1000nm、小于900nm、小于800nm、小于700nm、小于600nm、小于500nm、小于400nm、小于300nm、小于250nm、小于200nm、小于150nm、小于140nm、小于130nm、小于120nm、小于110nm、小于100nm、小于90nm、小于80nm、小于70nm、小于60nm、

或小于50nm。于某些特定具体实施例中,奈米颗粒靛玉红粒子的有效平均粒子尺寸为小于1000nm或500nm。

[0009] 于其他具体实施例中,至少约70%、至少约90%、至少约95%、或至少约99%的靛玉红粒子具有小于有效平均粒子尺寸的粒子尺寸。较佳,至少约70%的靛玉红粒子具有小于有效平均粒子尺寸的粒子尺寸。于一些具体实施例中,组成物被配制为以口服的、肺部的、直肠的、眼的、结肠的、非肠胃道的、脑池内的(intracisternal)、阴道内的、腹膜内的、局部的、口颊的、鼻部的、或外用的给药方式给药。于一具体实施例中,组成物被配制为口服给药。于另一具体实施例中,组成物被配制为静脉内给药。于某些具体实施例中,组成物进一步包含一或多种药学上可接受的赋形剂、载体或其组合。

[0010] 于其他具体实施例中,基于靛玉红和至少一种表面安定剂,但不包括其他赋形剂的总组合干重,靛玉红存在的含量是为选自自约99.5重量%至约0.001重量%、自约95重量%至约0.1重量%、和自约90重量%至约0.5重量%组成的群组。于其他具体实施例中,基于所述靛玉红和至少一种表面安定剂,但不包括其他赋形剂的总组合干重,靛玉红存在的含量是为自约80重量%至约99.9999重量%。

[0011] 于其他具体实施例中,基于靛玉红和至少一种表面安定剂,但不包括其他赋形剂的总组合干重,至少一种表面安定剂存在的含量是为选自自约0.5重量%至约99.999重量%、自约5.0重量%至约99.9重量%、和自约10重量%至约99.5重量%。于一具体实施例中,基于靛玉红和至少一种表面安定剂,但不包括其他赋形剂的总组合干重,至少一种表面安定剂存在的含量是为自约0.0001重量%至约20重量%。于另一具体实施例中,所述组成物包括至少二种表面安定剂。

[0012] 于另一具体实施例中,表面安定剂是选自阴离子型表面安定剂、阳离子型表面安定剂、两性离子表面安定剂、和离子型表面安定剂。至少一种表面安定剂可选自氯化鲸蜡基吡啶鎓(cetyl pyridinium chloride)、明胶、酪蛋白、磷脂质类、聚葡萄糖、甘油、阿拉伯胶、胆固醇、紫云英树胶(tragacanth)、硬脂酸、氯化苄烷铵(benzalkonium chloride)、硬脂酸钙、单硬脂酸甘油酯、鲸蜡硬脂醇(cetostearyl alcohol)、鲸蜡醇聚氧乙烯醚乳化蜡(cetomacrogol emulsifying wax)、山梨醇酯类、聚氧乙烷烷基醚类、聚氧乙烷蓖麻油类、聚氧乙烷去水山梨醇脂肪酸酯类、聚乙二醇类、十二基三甲基溴化铵、聚氧乙烷硬脂酸酯类、胶体二氧化硅、磷酸盐类、正十二烷硫酸钠、羧甲基纤维素钙、羟丙纤维素类、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基甲基-纤维素酞酸酯、非晶质纤维素、硅酸镁铝、三乙醇胺、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯啉酮、4-(1,1,3,3-四甲基丁基)-酚及环氧乙烷和甲醛、泊洛沙姆类;泊洛沙胺类、带电荷的磷脂、二辛基磺基琥珀酸酯、磺基琥珀酸钠的二烷基酯类、月桂基硫酸钠、烷基芳基聚醚磺酸盐类、蔗糖硬脂酸酯和蔗糖二硬脂酸酯的混合物、对异壬基苯氧聚-(环氧丙醇)、癸酰基-N-甲基葡萄糖酰胺、正癸基β-D-葡萄糖吡喃糖苷、正癸基β-D-麦芽吡喃糖苷、正十二基β-D-葡萄糖吡喃糖苷、正十二基β-D-麦芽糖苷、庚酰基-N-甲基葡萄糖胺、正庚基-β-D-葡萄糖吡喃糖苷、正庚基β-D-硫代葡萄糖苷、正己基β-D-葡萄糖吡喃糖苷、壬酰基-N-甲基葡萄糖胺、正壬基β-D-葡萄糖吡喃糖苷、辛酰基-N-甲基葡萄糖胺、正辛基-β-D-葡萄糖吡喃糖苷、辛基β-D-硫代葡萄糖吡喃糖苷、溶菌酶、PEG衍生的磷脂、PEG衍生的胆固醇类、PEG-3衍生的维生素A、PEG衍生的维生素E、以及乙酸乙烯酯和乙烯吡咯啉酮的随机共聚物。于一具体实施例中,至少一种表面安定剂为泊洛沙姆。泊洛沙姆可为环氧乙烷和

环氧丙烯的嵌段共聚物。于某些具体实施例中,所述泊洛沙姆可为环氧乙烯的嵌段共聚物(Pluronic F-68®)。

[0013] 于其他具体实施例中,至少一种阳离子型表面安定剂是选自聚合物、生物聚合物、多醣类、纤维素塑料(cellulosics)、藻酸盐类、非聚合性化合物、磷脂、两性离子型安定剂、聚正甲基吡啶鎓、葱基氯化吡啶鎓、几丁聚醣、聚赖氨酸、聚乙烯咪唑、聚凝胺、溴化聚甲基丙烯酸甲酯溴化三甲铵(PMPTMABr)、溴化十六基三甲铵(HDMAB)、聚乙烯吡咯啉酮-2-二甲氨基乙基丙烯酸硫酸二甲酯、1,2-二棕榈酰基-sn-甘油-3-磷酸乙醇胺-N-[氨基(聚乙二醇)2000](钠盐)、聚(2-甲基丙烯酸氧基乙基三甲基溴化铵)、泊洛沙敏、溶菌酶、藻酸、卡拉胶、POLYOX、阳离子脂质、铈、磷、四级铵化合物、硬脂基三甲基氯化铵、苜基-二(2-氯乙基)乙基溴化铵、椰子油基三甲基氯化铵、椰子油基三甲基溴化铵、椰子油甲基二羟乙基氯化铵、椰子油基甲基二羟乙基溴化铵、癸基三乙基氯化铵、癸基二甲基羟乙基氯化铵、癸基二甲基羟乙基溴化铵、C₁₂₋₁₅二甲基羟乙基氯化铵、C₁₂₋₁₅二甲基羟乙基溴化铵、椰子油基二甲基羟乙基氯化铵、椰子油基二甲基羟乙基溴化铵、肉豆蔻基三甲基铵甲基硫酸盐、月桂基二甲基苜基氯化铵、月桂基二甲基苜基溴化铵、月桂基二甲基(乙烯氧基)₄氯化铵、月桂基二甲基(乙烯氧基)₄溴化铵、N-烷基(C₁₂₋₁₈)二甲基苜基氯化铵、N-烷基(C₁₄₋₁₈)二甲基-苜基氯化铵、N-十四基二甲基苜基氯化铵单水合物、二甲基二癸基氯化铵、N-烷基和(C₁₂₋₁₈)二甲基1-萘基甲基氯化铵、卤化三甲铵、烷基-三甲铵类、二烷基-二甲铵类、月桂基三甲基氯化铵、乙氧化烷基氨基烷基二烷基铵盐、乙氧化三烷基铵盐、二烷基苯二烷基氯化铵、N-二癸基二甲基氯化铵、N-十四基二甲基苜基、氯化铵单水合物、N-烷基(C₁₂₋₁₄)二甲基1-萘基甲基氯化铵、十二基二甲基苜基氯化铵、二烷基苯烷基氯化铵、月桂基三甲基氯化铵、烷基苜基甲基氯化铵、烷基苜基二甲基溴化铵、C₁₂, C₁₅, C₁₇三甲基溴化铵类、十二基苜基三乙基氯化铵、聚-二丙烯基二甲基氯化铵、二甲基氯化铵、烷基二甲基铵卤化物、三鲸蜡基甲基氯化铵、癸基三甲基溴化铵、十二基三乙基溴化铵、十四基三甲基溴化铵、甲基三辛基氯化铵、聚季铵、四丁基溴化铵、苜基三甲基溴化铵、胆碱酯类、氯化苜烷铵、硬脂基二甲基苜基氯化铵化合物(stearalkonium chloride compounds)、鲸蜡基溴化吡啶鎓、鲸蜡基氯化吡啶鎓、季铵化(quaternized)聚氧乙基烷基胺类的卤盐类、季铵化铵盐聚合物、烷基吡啶鎓盐类、胺类、质子化四级丙烯酰胺类、甲基化四级化聚合物、和阳离子型胶豆(guar)。

[0014] 于其他具体实施例中,胺是选自由烷基胺类、二烷基胺类、烷醇胺类、聚乙烯聚胺类、N,N-二烷基氨基烷基丙烯酸酯类、乙烯基吡啶、胺盐类、胺乙酸月桂酯、胺乙酸硬脂酯、烷基吡啶鎓盐、烷基咪唑鎓盐、胺氧化物、和酰亚胺唑鎓盐类所组成的群组。

[0015] 于其他实施例中,阳离子型安定剂为非聚合性化合物,其是选自由氯化苜烷铵、碳鎓化合物、磷化合物、氧鎓(oxonium)化合物、卤鎓(halonium)化合物、阳离子型有机金属化合物、四级磷化合物、吡啶鎓化合物、苜铵化合物、铵化合物、羟基铵化合物、一级铵化合物、二级铵化合物、三级铵化合物、二十二基苜基二甲基氯化铵、氯化本索宁(benzethonium chloride)、鲸蜡基氯化吡啶鎓、十六基三甲基氯化铵、月桂基二甲基苜基氯化铵、十六基二甲基苜基氯化铵、十六基三甲基溴化铵、十六基三甲基氯化铵、氢氟酸十六基胺、氯化氯丙烯基六亚甲基四胺(季铵盐-15(Quaternium-15))、二硬脂基二甲基氯化铵((季铵盐-5)、十二基二甲基乙基苜基氯化铵(季铵盐-14)、季铵盐-22、季铵盐-26、季铵盐-18水辉石(Quaternium-18hectorite)、二甲氨基氯乙烷盐酸盐、半胱氨酸盐酸盐、二乙醇铵POE(10)

油基醚磷酸盐(diethanolammonium POE(10) oleyl ether phosphate)、二乙醇氨POE(3)油基醚磷酸盐、牛脂二甲基苄基氯化铵、二甲基二十八基铵膨润土、硬脂基二甲基苄基氯化铵(stearalkonium chloride)、溴化多米芬、苯甲地那铵(denatonium benzoate)、肉豆蔻基二甲基苄基氯化铵(myristalkonium chloride)、月桂基三甲基氯化铵(laurtrimonium chloride)、乙二胺二盐酸盐、胍盐酸盐、盐酸吡哆醇(pyridoxine HCl)、碘非他胺盐酸盐(iofetamine hydrochloride)、甲基葡胺盐酸盐(meglumine hydrochloride)、氯化甲苯索宁(methylbenzethonium chloride)、肉豆蔻基三甲基溴化铵(myrtrimonium bromide)、油基三甲基氯化铵(oleyltrimonium chloride)、聚季铵盐-1、普鲁卡因盐酸盐、椰子油烷基甜菜碱、硬脂基二甲基苄基铵膨润土、硬脂基二甲基苄基铵水辉石、硬脂基三羟乙基丙二氢氟酸盐、牛脂三甲基氯化铵、和十六基三甲基溴化铵所组成的群组。

[0016] 于另外具体实施例中,组成物包括羟丙甲纤维素、多库酯钠(docusate sodium)、或其组合作为表面安定剂。

[0017] 于另外具体实施例中,组成物进一步包括具有大于2微米的有效平均粒子尺寸的靛玉红组成物。组成物亦可包括至少一种额外的具有小于2微米的有效平均粒子尺寸的奈米颗粒靛玉红组成物,其中所述额外的奈米颗粒靛玉红组成物具有其与所述奈米颗粒靛玉红组成物的有效平均粒子尺寸不同的有效平均粒子尺寸。

[0018] 于另外具体实施例中,组成物亦包括至少一种非靛玉红的活性剂。活性剂可选自氨基酸、蛋白质、胜肽、核苷酸、抗肥胖药物、营养制剂、膳食补充剂、中枢神经兴奋剂、类胡萝卜素、皮质类固醇、弹力酶抑制剂、抗真菌剂、烷基黄嘌呤、肿瘤疗法、镇吐剂、镇痛剂、类鸦片、退热剂、心血管用药、消炎剂、驱虫剂、抗心律不整剂、抗生素、抗凝血剂、抗忧郁剂、抗糖尿病剂、抗癫痫药、抗组胺剂、抗高血压药、抗蕈毒试剂、抗分枝杆菌试剂、抗肿瘤药、免疫抑制剂、抗甲状腺剂、抗病毒剂、抗焦虑剂、镇定剂、收敛剂、 α -肾上腺素受体阻断剂、 β -肾上腺素受体阻断剂、血液制剂、血液代用品、强心剂、造影剂、皮质类固醇(corticosteroids)、止咳剂、诊断剂、诊断造影剂、利尿剂、多巴胺类(dopaminergics)、止血剂、免疫试剂、脂肪调节剂、肌肉松弛剂、拟副交感神经药(parasympathomimetics)、副甲状腺降钙素和双磷酸盐类、前列腺素、放射性药物、性激素、抗过敏剂、兴奋剂、食欲减退剂、拟交感神经药(sympathomimetics)、甲状腺剂、血管舒张剂、血管调节剂(vasomodulator)、黄嘌呤、 μ 受体拮抗剂、 κ 受体拮抗剂、非麻醉性镇痛剂、单胺吸收抑制剂、腺核苷调节剂、大麻碱、P物质拮抗剂、神经激肽-1受体拮抗剂、和钠通道阻断剂。营养制剂可选自叶黄素、叶酸、脂肪酸、水果萃取物、蔬菜萃取物、维生素补充剂、矿物质补充剂、磷脂酰丝氨酸、类脂酸、褪黑激素、葡萄糖胺/软骨素、芦荟、香胶树(Guggul)、谷氨酰胺、氨基酸、绿茶、茄红素、全食物(whole food)、食品添加剂、草本植物、植物营养素(phytonutrients)、抗氧化剂、水果的类黄酮成分、月见草油、亚麻子、鱼油、海产动物油和益生菌。

[0019] 于某些具体实施例中,至少一种非靛玉红活性剂具有小于或大于2微米的有效平均粒子尺寸。

[0020] 于其他具体实施例中,组成物被配制为液体剂型,其中所述剂型具有于0.1(1/s)的剪切速率时有2000毫帕(mPas)的黏度。于0.1(1/s)的剪切速率的粘度可选自约2000mPas至约1mPas、自约1900mPas至约1mPas、自约1800mPas至约1mPas、自约1700mPas至约1mPas、自约1600mPas至约1mPas、自约1500mPas至约1mPas、自约1400mPas至约1mPas、自约

1300mPas至约1mPas、自约1200mPas至约1mPas、自约1100mPas至约1mPas、自约1000mPas至约1mPas、自约900mPas至约1mPas、自约800mPas至约1mPas、自约700mPas至约1mPas、自约600mPas至约1mPas、自约500mPas至约1mPas、自约400mPas至约1mPas、自约300mPas至约1mPas、自约200mPas至约1mPas、自约175mPas至约1mPas、自约150mPas至约1mPas、自约125mPas至约1mPas、自约100mPas至约1mPas、自约75mPas至约1mPas、自约50mPas至约1mPas、自约25mPas至约1mPas、自约15mPas至约1mPas、自约10mPas至约1mPas、以及自约5mPas至约1mPas。

[0021] 于某些具体实施例中,剂型的粘度在每毫升靛玉红具有相同浓度时,为选自小于1/200、小于1/100、小于1/50、小于1/25、以及小于1/10的非奈米颗粒靛玉红组成物的液体剂型的粘度所组成的群组。剂型的粘度在每毫升靛玉红具有相同浓度时,亦可选自小于5%、小于10%、小于15%、小于20%、小于25%、小于30%、小于35%、小于40%、小于45%、小于50%、小于55%、小于60%、小于65%、小于70%、小于75%、小于80%、小于85%、以及小于90%的非奈米颗粒靛玉红组成物的液体剂型的粘度。液体剂型中每毫升的靛玉红含量可等于或大于每毫升习知非奈米颗粒靛玉红组成物的液体剂型的靛玉红含量。

[0022] 于某些具体实施例中,当给药时,组成物再分散以至于靛玉红粒子具有选自小于2微米、小于1900nm、小于1800nm、小于1700nm、小于1600nm、小于1500nm、小于1400nm、小于1300nm、小于1200nm、小于1100nm、小于1000nm、小于900nm、小于800nm、小于700nm、小于600nm、小于500nm、小于400nm、小于300nm、小于250nm、小于200nm、小于150nm、小于100nm、小于75nm、以及小于50nm所组成的群组的有效平均粒子尺寸。于一具体实施例中,当再分散时,平均粒子尺寸可为小于2微米。

[0023] 于其他具体实施例中,组成物于生物相关介质 (biorelevant media) 中再分散,以至于所述靛玉红粒子具有选自小于2微米、小于1900nm、小于1800nm、小于1700nm、小于1600nm、小于1500nm、小于1400nm、小于1300nm、小于1200nm、小于1100nm、小于1000nm、小于900nm、小于800nm、小于700nm、小于600nm、小于500nm、小于400nm、小于300nm、小于250nm、小于200nm、小于150nm、小于100nm、小于75nm、以及小于50nm的有效平均粒子尺寸。于一具体实施例中,当再分散时,平均粒子尺寸可小于2微米。

[0024] 某些具体实施例中,靛玉红的治疗有效量是选自17、20、33以及50%的习知非奈米颗粒靛玉红组成物的治疗有效量所组成的群组。奈米颗粒靛玉红组成物亦可被配制为用于口服给药的剂型,其中所述奈米颗粒靛玉红组成物相较于溶液的相对生物可用率 (relative bioavailability) 是选自大于1%、大于5%、大于10%、大于15%、大于20%、大于25%、大于30%、大于35%、大于40%、大于45%、大于50%、大于55%、大于60%、大于65%、大于70%、大于75%、80%、大于85%、大于90%、以及大于95%所组成的群组中。于一具体实施例中,奈米颗粒靛玉红组成物相较于溶液的相对生物可用率是选自大于80%所组成的群组中。

[0025] 本披露内容亦提供制作上述奈米颗粒靛玉红组成物的方法,包括以至少一种表面安定剂与靛玉红粒子在足够提供具有小于2微米的有效平均粒子尺寸的奈米颗粒靛玉红组成物的条件下接触一段时间。所述接触步骤可包括研磨、湿式研磨和/或均质化和乳化。所述接触步骤亦可包括:将靛玉红粒子溶解于溶剂中;将获得的靛玉红溶液加至包含至少一种表面安定剂的溶液中;以及藉由添加入非溶剂 (non-solvent) 以沉淀溶解的靛玉红和至

少一种表面安定剂的步骤。

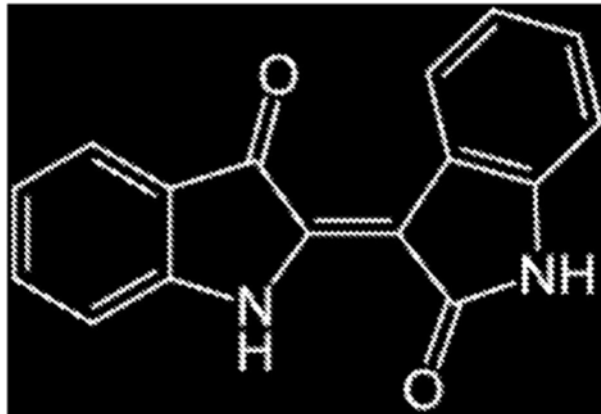
[0026] 本披露内容亦提供有所需的受试者以上述的奈米颗粒靛玉红配方以治疗癌症的方法。癌症可为胶质母细胞瘤或白血病。受试者可为人类。本披露内容亦提供有所需的受试者以上述的奈米颗粒靛玉红配方以治疗神经退化性疾病的方法。神经退化性疾病可为阿兹海默症。受试者可为人类。方法亦可包括给药至有所需的受试者,以增强血脑障碍的渗透性的试剂。

[0027] 本披露亦提供有所需的受试者以上述的奈米颗粒靛玉红配方以治疗发炎性疾病的方法。发炎性疾病可为干癣。所述受试者可为人类。

具体实施方式

[0028] 本披露内容是针对包含靛玉红或其衍生物的奈米颗粒组成物。组成物包含靛玉红和至少一种表面安定剂,所述表面安定剂较佳吸附于药物的表面上或与药物的表面联系。奈米颗粒靛玉红粒子具有小于约2微米的有效平均粒子尺寸,较佳小于1微米,且更佳小于500nm。

[0029] 靛玉红的所述分子结构是显示于下。



[0031] 靛玉红的衍生物包括甲异靛、靛玉红3' 胍类(如,靛玉红-3' -胍、5' -硝基-靛玉红胍、5' -氟-靛玉红胍、5' -溴-靛玉红-3' -单胍、6' -溴-靛玉红-3' -单胍、7' -溴-靛玉红-3' -单胍以及5' -三甲基乙酰氨基-靛玉红胍、IDR-E804 (Shim等人, BMC Cancer, 12:164 (May 3, 2012))、靛玉红脒衍生物。

[0032] 如美国专利第5,145,684号中所教导,并非的表面安定剂和活性剂的组合皆会导致安定的奈米颗粒组成物。令人惊讶的发现安定的奈米颗粒靛玉红配方可被制成,且甚至更令人惊讶的发现可制成安定的具有平均粒子尺寸小于500nm的奈米颗粒靛玉红配方。

[0033] 本文描述的奈米粒子配方藉由将靛玉红加工处理为奈米尺度的粒子,而解决了靛玉红的不可溶性的问题。奈米粒子靛玉红具有增加的溶解度、生物可用率和递送选择。

[0034] 本披露内容使用多种定义,如下且于整篇申请中阐述。

[0035] 如本文使用,“约”将指可达特定术语的正负10%。

[0036] 如本文使用“药学上可接收”指的是那些化合物、材料、组成物、和/或剂型,其是于合理医药判断的范畴内,适合使用于接触人类和动物的组织而无多余毒性、刺激性、过敏反应、或其他问题或并发症,与合理的益处/风险比相当。

[0037] 本文使用关于安定的药物粒子,“安定的”包括,但不限于,一或多种下列的参数:

(1) 靛玉红粒子并不明显地因粒子间的引力而絮凝或结块,或相反地随着时间显著地增加粒子尺寸;(2) 靛玉红粒子的物理结构不随时间而改变,如藉由转变自无定型相至结晶相;(3) 靛玉红粒子为化学安定;及/或(4) 靛玉红未经历加热步骤于或高于本文描述的奈米粒子制剂中的靛玉红的熔点。

[0038] “习知活性成分或药物”指的是活性剂或溶解的活性剂或药物的非奈米颗粒组成物。非奈米颗粒活性剂具有大于2微米的有效平均粒子尺寸,意指至少50%活性剂粒子具有尺寸大于约2微米。(本文定义的奈米颗粒活性剂具有小于约2微米的有效平均粒子尺寸。)

[0039] 如本文所使用关于药物剂量的“治疗有效量”应指针对给药至显著数量的需要此治疗的受试者提供特定药理反应的药物剂量。其强调的是特定实例中给药“治疗有效量”至特定受试者并非总是对治疗本文所描述的疾病有效,虽然此剂量被熟悉本技艺者认为是“治疗有效量”。应进一步了解的是药物剂量是,于特定实例中,以口服剂量测量,或参考如于血液中测量的药物量。

[0040] 靛玉红组成物

[0041] 本披露提供包括奈米颗粒靛玉红粒子和至少一种表面安定剂的组成物。表面安定剂是较佳与靛玉红粒子的表面联系。本文有用的表面安定剂不与靛玉红粒子或其自身起化学反应。较佳,表面安定剂的独立分子是本质上无分子间的交叉键结。组成物可包含二种或更多种表面安定剂。

[0042] 本披露内容亦包括奈米颗粒靛玉红组成物连同一或多种无毒性药学上可接受的载体、佐剂、或载剂共同指的是载体。组成物可被配制用于非肠胃道注入(如,静脉内、肌内、或皮下)、口服给药(以固体、液体或气雾剂(即,肺部的)的形式)、阴道的、鼻部的、直肠的、眼的、局部的(粉体、霜剂、软膏或滴剂)、口颊的、脑池内的、腹膜内的、外用给药、以及类似制剂。

[0043] 1. 靛玉红奈米粒子

[0044] 靛玉红可被使用于治疗各式疾病。这些疾病包括,但不限于,包括慢性骨髓性白血病(CML)和胶质母细胞瘤的癌症、包括阿兹海默症的神经退化性疾病、和包括干癣的炎症性疾病。

[0045] 2. 表面安定剂

[0046] 用于靛玉红的表面安定剂的选择为不平常的且需要广泛的实验以实现所期望的配方。因此,本披露内容是靛玉红奈米颗粒组成物可被制成的令人惊讶的发现。

[0047] 多于一种表面安定剂的组合可被使用于本文描述的组成物中。可被运用于本文描述的组成物中的有用的表面安定剂包括,但不限于,已知的有机和无机的医药赋形剂。此类赋形剂包括各式聚合物、低分子量寡聚物、天然产物、和介面活性剂。表面安定剂包括非离子型、阳离子型、两性离子型、和离子型的介面活性剂。

[0048] 其他有用的表面安定剂的代表性实例包括羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、聚乙烯吡咯啉酮、月桂基硫酸钠、二辛基磺基琥珀酸钠、明胶、酪蛋白、卵磷脂(磷脂)、聚葡萄糖、阿拉伯胶、胆固醇、紫云英树胶、硬脂酸、氯化苄烷铵、硬脂酸钙、甘油单、单硬脂酸甘油酯、鲸蜡硬脂醇、鲸蜡醇聚氧乙烯醚乳化蜡、山梨醇酯类、聚氧乙烯烷基醚类(如,聚乙烯二醇醚类如cetomacrogol 1000)、聚氧乙烯蓖麻油衍生物、聚氧乙烯去水山梨醇脂肪酯类(如,市售的土温(Tweens®)如Tween20®和Tween80®(ICI专用化学品公司));聚乙烯甘油

(如,卡波蜡 (Carbowax) 3550®和934® (美国联合碳化物公司))、聚氧乙烯硬脂酸酯类、胶体二氧化硅、磷酸盐类、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素酞酸酯、非晶质纤维素、硅酸镁铝、三乙醇氨、聚乙烯醇(PVA)、4-(1,1,3,3-四甲基丁基)-酚及环氧乙烷和甲醛(又称泰洛沙泊(tyloxapol),苏佩翁(superione)和三重氢核())、泊洛沙姆类(如,Pluronic F68®和F108®,其为环氧乙烷和环氧丙烯的嵌段共聚物);泊洛沙胺类(如,Tetronic 908®,又称为泊洛沙胺 908®,其为连续添加环氧丙烯和环氧乙烷至乙二胺而衍生的四官能基嵌段共聚物(巴斯夫怀恩多特公司(BASF Wyandotte Corporation), Parsippany, 新泽西州)); Tetronic 1508®(T-1508)(巴斯夫怀恩多特公司)、三重氢核s X-200®,其为烷基芳基聚醚磺酸盐(罗门哈斯公司(Rohm and Haas)); Crodestas F-110®,其为蔗糖硬脂酸酯和蔗糖二硬脂酸酯的混合物(柯洛达有限公司(Croda Inc.));对异壬基苯氧聚(环氧丙醇),又称为Olin-10G®或Surfactant 10-G®(Olin Chemicals, 斯坦福(Stamford), 康奈狄克州.); Crodestas SL-40(柯洛达有限公司);和SA90HC0,其为C₁₃H₃₇CH₂(CON(CH₃)-CH₂(CHOH)₄(CH₂OH)₂(伊士曼柯达公司(Eastman Kodak Co.)); 癸酰基-N-甲基葡糖酰胺;正癸基β-D-葡萄哌喃糖苷;正癸基β-D-麦芽哌喃糖苷;n-十二基β-D-葡萄哌喃糖苷;正十二基β-D-麦芽糖苷;庚酰基-N-甲基葡糖氨;正庚基-β-D-葡[萄]哌喃糖苷;正庚基β-D-硫代葡糖苷;正己基β-D-葡[萄]哌喃糖苷;壬酰基-N-甲基葡糖胺;正壬基β-D-葡萄哌喃糖苷;辛酰基-N-甲基葡糖胺;正辛基-β-D-葡萄哌喃糖苷;辛基β-D-硫代葡萄哌喃糖苷;PEG-衍生的磷脂、PEG-衍生的胆固醇、PEG-衍生的胆固醇衍生物、PEG-衍生的维生素A、PEG-衍生的维生素E、溶菌酶、乙酸乙烯酯和乙烯吡咯啉酮的随机共聚物、和类似物。

[0049] 于某些具体实施例中,所述表面安定剂为泊洛沙姆。泊洛沙姆可包括任一种本技艺中已知的泊洛沙姆。泊洛沙姆亦指商标名为Pluronic®者。此二名称在本文中会交替使用。泊洛沙姆包括泊洛沙姆101、泊洛沙姆105、泊洛沙姆108、泊洛沙姆122、泊洛沙姆123、泊洛沙姆124、泊洛沙姆181、泊洛沙姆182、泊洛沙姆183、泊洛沙姆184、泊洛沙姆185、泊洛沙姆188、泊洛沙姆212、泊洛沙姆215、泊洛沙姆217、泊洛沙姆231、泊洛沙姆234、泊洛沙姆235、泊洛沙姆237、泊洛沙姆238、泊洛沙姆282、泊洛沙姆284、泊洛沙姆288、泊洛沙姆331、泊洛沙姆333、泊洛沙姆334、泊洛沙姆335、泊洛沙姆338、泊洛沙姆401、泊洛沙姆402、泊洛沙姆403、泊洛沙姆407、泊洛沙姆105苯甲酸酯和泊洛沙姆182二苯甲酸酯。泊洛沙姆亦以其商标名称为Pluronic®。泊洛沙姆以其商标名指的是包括Pluronic® 10R5、Pluronic® 17R2、Pluronic® 17R4、Pluronic® 25R2、Pluronic® 25R4、Pluronic® 31R1、Pluronic® F 108 Cast Solid Surfacta、Pluronic® F 108 NF、Pluronic® F 108 Pastille、Pluronic® F 108NF Prill Poloxamer 338、Pluronic® F 127、Pluronic® F 127NF、Pluronic® F 127 NF 500 BHT Prill、Pluronic® F 127NF Prill Poloxamer 407、Pluronic® F 38、Pluronic® F 38Pastille、Pluronic® F 68、Pluronic® F 68 Pastille、Pluronic® F 68 LF Pastille、Pluronic® F 68 NF、Pluronic® F 68 NF Prill Poloxamer 188、Pluronic® F 77、Pluronic® F 77

Micropastille、Pluronic® F 87、Pluronic® F 87 NF、Pluronic® F 87 NF Prill Poloxamer 237、Pluronic® F 88、Pluronic® F 88 Pastille、Pluronic® F 98、Pluronic® L 10、Pluronic® L 101、Pluronic® L 121、Pluronic® L 31、Pluronic® L 35、Pluronic® L 43、Pluronic® L 44 NF Poloxamer 124、Pluronic® L 61、Pluronic® L 62、Pluronic® L 62 LF、Pluronic® L 62D、Pluronic® L 64、Pluronic® L 81、Pluronic® L 92、Pluronic® L44 NF INH surfactant Poloxamer 124 View、Pluronic® N 3、Pluronic® P 103、Pluronic® P 104、Pluronic® P 105、Pluronic® P 123 Surfactant、Pluronic® P 65、Pluronic® P 84和Pluronic® P 85。

[0050] 有用的阳离子表面安定剂的实例包括,但不限于,聚合物、生物聚合物、多醣类、纤维素塑料、藻酸盐类、磷脂类、和非聚合性化合物,如两性离子安定剂、聚正甲基吡啶鎓、葱基氯化吡啶鎓、阳离子型磷脂类、几丁聚醣、聚赖氨酸、聚乙烯咪唑、聚凝氨、溴化聚甲基丙烯酸甲酯溴化三乙铵 (PMMTMABr)、溴化十六基三甲铵 (HDMAB)、聚乙烯吡咯啉酮-2-二甲氨基乙基丙烯酸硫酸二甲酯、1,2-二棕榈基-sn-甘油-3-磷酸乙醇氨-N-[氨基(聚乙二醇)2000] (钠盐) (亦称为DPPE-PEG(2000)-胺钠) (Avanti Polar Lipids公司,阿拉巴斯特,阿拉巴马州)、聚(2-甲基丙烯酸氧基乙基三甲基溴化铵) (欣科宝利公司 (Polysciences, Inc.), 华盛顿,宾夕法尼亚州) (又称为S1001), 泊洛沙敏如Tetronic 908®, 亦已知为泊洛沙敏 908®, 其为连续添加环氧丙烯和环氧乙烷至乙二胺而衍生的四官能基嵌段共聚物 (巴斯夫怀恩多特公司, Parsippany, 新泽西州)、溶菌酶、长链聚合物如藻酸、卡拉胶 (艾佛艾姆希公司 (FMC Corp.))、和POLYOX (陶氏, 密德兰 (Midland), 密西根州)。

[0051] 其他有用的阳离子型安定剂包括,但不限于,阳离子脂质、铵、磷、和四级铵化合物,如硬脂基三甲基氯化铵、苄基-二(2-氯乙基)乙基溴化铵、椰子油基三甲基氯化或溴化铵、椰子油基甲基二羟乙基氯化或溴化铵、癸基三乙基氯化铵、癸基二甲基羟乙基氯化或溴化铵、C₁₂₋₁₅二甲基羟乙基氯化或溴化铵、椰子油基二甲基羟乙基氯化或溴化铵、肉豆蔻基三甲基甲基硫酸铵、月桂基二甲基苄基氯化或溴化铵、月桂基二甲基(乙烯氧基)₄氯化或溴化铵、N-烷基(C₁₂₋₁₈)二甲基苄基氯化铵、N-烷基(C₁₄₋₁₈)二甲基苄基氯化铵、N-十四基二甲基苄基氯化铵单水合物、二甲基二癸基氯化铵、N-烷基和(C₁₂₋₁₄)二甲基1-萘基甲基氯化铵、卤化三甲铵、烷基-三甲铵盐类和二烷基-二甲铵盐类、月桂基三甲基氯化铵、乙氧化烷基氨基烷基二烷基铵盐及/或乙氧化三烷基铵盐、二烷基苯二烷基氯化铵、N-二癸基二甲基氯化铵、N-十四基二甲基苄基氯化铵单水合物、N-烷基(C₁₂₋₁₄)二甲基1-萘基甲基氯化铵和十二基二甲基苄基氯化铵、二烷基苯烷基氯化铵、月桂基三甲基氯化铵、烷基苄基甲基氯化铵、烷基苄基二甲基溴化铵、C₁₂, C₁₅, C₁₇三甲基溴化铵盐类、十二基苄基三乙基氯化铵、聚-二丙烷基二甲基氯化铵 (DADMAC)、二甲基氯化铵类、烷基二甲铵卤化物、三鲸蜡基甲基氯化铵、癸基三甲基溴化铵、十二基三乙基溴化铵、十四基三甲基溴化铵、甲基三辛基氯化铵 (ALIQAT 336™)、POLYQUAT 10™、四丁基溴化铵、苄基三甲基溴化铵、胆碱酯类(如脂肪酸的胆碱酯类)、氯化苄基铵、硬脂基二甲基苄基氯化铵化合物(如硬脂基三甲基氯化铵和二硬脂基二甲基氯化铵)、鲸蜡基溴化或氯化吡啶鎓、季铵化聚氧乙基烷基胺类的卤盐类、

MIRAPOL™和ALKAQUAT™(Alkaril Chemical公司)、烷基吡啶鎓盐类;胺类,如烷基胺类、二烷基胺类、烷醇胺类、聚乙烯聚胺类、丙烯酸N,N-二烷基氨基烷基酯类、和乙烯基吡啶、胺盐类,如月桂氨乙酸盐、硬脂氨乙酸盐、烷基吡啶鎓盐、和烷基咪唑鎓盐、和氨氧化物;酰亚氨咪唑鎓盐类;质子化四级丙烯酰胺类;甲基化四级化聚合物,如聚[二丙烯基二甲基氯化铵]和聚-[N-甲基乙烯基氯化吡啶鎓];和阳离子型胶豆。

[0052] 此类例示性阳离子型表面安定剂和其他有用的阳离子型表面安定剂是被描述于J.Cross和E.Singer着,阳离子型界面活性剂:分析和生物评估(Cationic Surfactants: Analytical and Biological Evaluation)(Marcel Dekker出版,1994);P.和D.Rubingh(编者),阳离子型界面活性剂:物理化学(Cationic Surfactants:Physical Chemistry)(Marcel Dekker出版,1991);以及J.Richmond着,阳离子型界面活性剂:有机化学(Cationic Surfactants:Organic Chemistry)(Marcel Dekker出版,1990),其各自以参考方式全文并入本文中以作为参考。

[0053] 非聚合性的阳离子型表面安定剂是为任何非聚合性化合物,如氯化苄铵、碳鎓离子化合物、磷化合物、氧鎓化合物、卤鎓化合物、阳离子型有机金属化合物、四级磷化合物、吡啶鎓化合物、苯铵化合物、铵化合物、羟基铵化合物、所述式 $\text{NR}_1\text{R}_2\text{R}_3\text{R}_4^{(+)}$ 的一级铵化合物、二级铵化合物、三级铵化合物、和四级铵化合物。式 $\text{NR}_1\text{R}_2\text{R}_3\text{R}_4^{(+)}$ 的化合物:(i) R_1 至 R_4 中无一为 CH_3 ;(ii) R_1 至 R_4 中的一者为 CH_3 ;(iii) R_1 至 R_4 中的三者为 CH_3 ;(iv) R_1 至 R_4 中全为 CH_3 ;(v) R_1 至 R_4 中的二者为 CH_3 , R_1 至 R_4 中的一者为 $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$,以及 R_1 至 R_4 中的一者为七个碳原子或更少的烷基链;(vi) R_1 至 R_4 中的二者为 CH_3 , R_1 至 R_4 中的一者为 $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$,以及 R_1 至 R_4 中的一者为十九个碳原子或更多的烷基链;(vii) R_1 至 R_4 中的二者为 CH_3 以及 R_1 至 R_4 中的一者为所述基团 $\text{C}_6\text{H}_5(\text{CH}_2)_n$,其中 $n>1$;(viii) R_1 至 R_4 中的二者为 CH_3 , R_1 至 R_4 中的一者为 $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$,以及 R_1 至 R_4 中的一者包含至少一个杂原子;(ix) R_1 至 R_4 中的二者为 CH_3 , R_1 至 R_4 中的一者为 $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$,以及 R_1 至 R_4 中的一者包含至少一个卤素;(x) R_1 至 R_4 中的二者为 CH_3 , R_1 至 R_4 中的一者为 $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$,以及 R_1 至 R_4 中的一者包含至少一环状片段(fragment);(xi) R_1 至 R_4 中的二者为 CH_3 以及 R_1 至 R_4 中的一者为苯环;或(xii) R_1 至 R_4 中的二者为 CH_3 以及 R_1 至 R_4 中的二者为纯粹地脂肪族片段。

[0054] 此类化合物包括,但不限于,二十二基苄基二甲基氯化铵、氯化本索宁、鲸蜡基氯化吡啶鎓、十六基三甲基氯化铵、月桂基苄基二甲基氯化铵、十六基苄基二甲基氯化铵、十六基三甲基溴化铵、十六基三甲基氯化铵、氢氟酸十六基氨、氯化氯丙烯基六亚甲基四氨(季铵盐-15)、二硬脂基二甲基氯化铵(季铵盐-5)、十二基二甲基乙基苄基氯化铵(季铵盐-14)、季铵盐-22、季铵盐-26、季铵盐-18水辉石、二甲氨基氯乙基盐酸盐、半胱氨酸盐酸盐、二乙醇铵POE(10)油基醚磷酸盐、二乙醇氨POE(3)油基醚磷酸盐、牛脂二甲基苄基氯化铵、二甲基二十八基铵膨润土、硬脂基二甲基苄基氯化铵、溴化多米芬、苯甲地那铵、肉豆蔻基二甲基苄基氯化铵、月桂基三甲基氯化铵、乙二氨二盐酸盐、胍盐酸盐、盐酸吡哆醇、盐酸碘非他氨、盐酸甲基葡氨、氯化甲苄索宁、肉豆蔻基三甲基溴化铵、油基三甲基氯化铵、聚季铵盐-1、普鲁卡因盐酸盐、椰子油烷基甜菜碱、硬脂基二甲基苄基铵膨润土、硬脂基二甲基苄基铵水辉石、硬脂基三羟乙基丙二氨二氢氟酸盐、牛脂三甲基氯化铵、和十六基三甲基溴化铵。

[0055] 这些表面安定剂多数为已知的医药赋形剂并被详细描述于由美国药学会(American Pharmaceutical Association)和英国药学会(Pharmaceutical Society of

Great Britain) 共同出版的医药赋形剂手册 (Handbook of Pharmaceutical Excipients) (The Pharmaceutical Press 出版, 2000 年), 具体地以参考方式并入。

[0056] 表面安定剂为市售和/或可以本技艺中已知的技术制备。

[0057] 3. 医药赋形剂

[0058] 根据本披露的医药组成物亦可包含医药赋形剂。这些为一种或多种结合剂、填充剂、润滑剂、悬浮剂、甜味剂、矫味剂、防腐剂、缓冲液、润湿剂、崩解剂、起泡剂、和其他赋形剂。此类赋形剂为本技艺中已知。

[0059] 填充剂的实例为乳糖单水合物、无水乳糖、和各式淀粉; 结合剂的实例为各式纤维素和交联的聚乙烯吡咯啉酮、微晶质纤维素, 如 Avicel® PH101 和 Avicel® PH102、微晶质纤维素、和硅化的 (silicified) 微晶质纤维素 (ProSolv SMCC®)。

[0060] 适合的润滑剂, 包括作用于被压缩的粉体的流动性的试剂, 为胶体二氧化硅如 Aerosil®200、滑石、硬脂酸、硬脂酸镁、硬脂酸钙、和硅胶。

[0061] 甜味剂的实例为任何天然或人工的甜味剂, 如蔗糖、木糖醇、糖精钠、赛克拉美 (cyclamate)、阿斯巴甜、和醋磺内酯 (acesulfame)。矫味剂的实例为 Magnasweet® (商标为 MAFCO)、泡泡糖香料 (bubble gum flavor)、和水果香料、以及类似物。

[0062] 防腐剂的实例为山梨酸钾、对羟苯甲酸甲酯 (methylparaben)、对羟苯甲酸丙酯 (propylparaben)、苯甲酸和其盐类、对羟苯甲酸的其他酯类如对羟苯甲酸丁酯、醇类如乙醇或苯甲醇、酚类化合物如苯酚、或四级化化合物如氯化苄烷铵。

[0063] 适合的稀释剂包括药学上可接受的惰性填充剂, 如微晶质纤维素、乳糖、磷酸氢钙、糖类和/或前述任何的混合物。稀释剂的实例包括微晶质纤维素, 如 Avicel® PH101 和 Avicel® PH102; 乳糖, 如乳糖单水合物、无水乳糖、和 Pharmatose® DCL21; 磷酸氢钙如 Emcompress®; 甘露醇; 淀粉; 山梨醇; 蔗糖; 以及葡萄糖。

[0064] 适合的崩解剂包括轻质交联聚乙烯吡咯啉酮 (lightly crosslinked polyvinyl pyrrolidone)、玉米淀粉 (corn starch)、马铃薯淀粉、玉米淀粉 (maize starch)、和修饰淀粉类、交联羧甲基纤维素钠 (crosscarmellose sodium)、交联聚乙烯吡咯烷酮 (cross-povidone)、淀粉羟乙酸钠、和其混合物。

[0065] 起泡剂的实例为起泡偶合物 (effervescent couple) 如有机酸和碳酸盐或碳酸氢盐。适合的有机酸包括, 例如, 柠檬酸、酒石酸、苹果酸、反丁烯二酸、己二酸、琥珀酸、以及藻酸, 以及酸酐类和酸式盐。适合的碳酸盐类和碳酸氢盐类包括, 例如, 碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钾、碳酸氢钾、碳酸镁、甘氨酸钠碳酸盐 (sodium glycine carbonate)、L-赖氨酸碳酸盐 (L-lysine carbonate)、和精氨酸碳酸盐。或者, 可仅起泡偶合物的碳酸氢钠组成成分存在。

[0066] 4. 奈米颗粒靛玉红的粒粒子尺寸

[0067] 如本文使用, 粒粒子尺寸是藉由熟悉本技艺者所熟知的习知的粒子尺寸测量技术测定。此类技术包括, 例如, 沉降式场流分离方法 (sedimentation field flow fractionation)、光子双关频谱法 (photon correlation spectroscopy)、光散射法、动态光散射法、光绕射法、以及盘式离心法 (disk centrifugation)。

[0068] 当藉由以上纪录的技术测量时, 本文描述的所述组成物包含靛玉红奈米粒子其具有小于约 2000nm 的有效平均粒子尺寸, 较佳小于约 500nm。

[0069] 若奈米颗粒靛玉红组成物额外包含一种或多种非靛玉红奈米颗粒活性成分,则此类活性剂具有小于约2000nm(即2微米)的有效平均粒子尺寸。于其他具体实施例,当藉由以上纪录的技术测量时,奈米颗粒非靛玉红活性剂可具有小于约500nm的有效平均粒子尺寸。

[0070] 所谓“小于约2000nm的有效平均粒子尺寸”,其意指当藉由所述以上纪录的技术测量时,至少50%的所述奈米颗粒靛玉红粒子或奈米颗粒非靛玉红活性剂粒子具有小于约2000nm的平均粒粒子尺寸。于其他具体实施例中,至少约70重量%、至少约90重量%、至少约95重量%、或至少约99重量%的所述奈米颗粒靛玉红粒子或奈米颗粒非靛玉红活性剂粒子具有小于所述有效平均粒子尺寸的粒粒子尺寸,即小于约2000nm。

[0071] 若奈米颗粒靛玉红组成物和习知或微粒(microparticulate)靛玉红组成物或非靛玉红活性剂组成物结合,则此类组成物为可溶的或具有大于约2微米的有效平均粒子尺寸。所谓“大于约2微米的有效平均粒子尺寸”,其意指当藉由所述以上纪录的技术测量时,至少50重量%的习知靛玉红或习知非靛玉红活性剂粒子具有大于约2微米的粒子尺寸。于其他具体实施例中,至少约70重量%、约90重量%、约95重量%、或约99重量%的所述习知靛玉红或习知非靛玉红活性剂粒子具有大于约2微米的粒子尺寸。

[0072] 于本披露内容中,奈米颗粒靛玉红组成物的D50的值是50重量%的靛玉红粒子小于其的粒子尺寸。同理,D90为90重量%的靛玉红粒子小于其的粒子尺寸。

[0073] 5. 奈米颗粒靛玉红和安定剂的浓度

[0074] 靛玉红和一种或多种表面安定剂的相对含量可广泛地变动。所述个别成分的最佳含量可取决于,例如,所述亲水亲脂均衡(HLB)、熔点、以及安定剂的水溶液的所述表面张力等。

[0075] 基于靛玉红和至少一种表面安定剂,但不包括其他赋形剂的总组合干重,靛玉红的相对含量可自约99.5重量%至约0.001重量%、自约95重量%至约0.1重量%、或自约90重量%至约0.5重量%变动。于特定的具体实施例中,基于靛玉红和至少一种表面安定剂,但不包括其他赋形剂的总组合干重,靛玉红的相对含量可自99.999重量%至80重量%;自99.99重量%至80重量%;自99.9重量%至80重量%;自99重量%至80重量%;自98重量%至80重量%;自97重量%至80重量%;自96重量%至80重量%;自95重量%至80重量%;自94重量%至80重量%;自93重量%至80重量%;自92重量%至80重量%;自91重量%至80重量%;或自90重量%至80重量%变动。

[0076] 基于靛玉红和至少一种表面安定剂,但不包括其他赋形剂的总组合干重,至少一种表面安定剂的相对含量可自约0.0001重量%至约99.999重量%、自约5.0重量%至约99.9重量%、或自约10重量%至约99.5重量%变动。于特定具体实施例中,基于靛玉红和至少一种表面安定剂,但不包括其他赋形剂的总组合干重,至少一种表面安定剂的所述相对含量可自0.000001重量%至20重量%;自0.00001重量%至20重量%;自0.0001重量%至20重量%;自0.001重量%至20重量%;自0.01重量%至20重量%;自0.1重量%至20重量%;自1重量%至20重量%;自2重量%至20重量%;自3重量%至20重量%;自4重量%至20重量%;自5重量%至20重量%;或自10重量%至20重量%变动。

[0077] 制作奈米颗粒靛玉红配方的方法

[0078] 奈米颗粒靛玉红组成物可使用,例如,研磨、乳化、或沉淀技术而制成。

[0079] 经研磨、乳化、沉淀等后,所得的奈米颗粒靛玉红组成物可被运用于固体或液体制

剂配方中,如控制释放配方、固体剂速溶配方、气雾剂配方、鼻用配方、冻干配方(lyophilized formulations)、锭剂、胶囊、固体含片(lozenge)、粉体、霜剂、软膏等。

[0080] 1. 研磨以为了获得奈米颗粒靛玉红分散液

[0081] 研磨靛玉红以为了获得奈米颗粒分散液包含分散于靛玉红难溶的液体分散媒介中的靛玉红粒子,随后在研磨媒介(grinding media)存在的情况下运用机械手段,以减少靛玉红的粒子尺寸至所述所期望的有效平均粒子尺寸。分散媒介可为,例如,水、红花油(safflower oil)、乙醇、第三丁醇、甘油、聚乙二醇(PEG)、己烷、或乙二醇。

[0082] 在有至少一种表面安定剂存在的情况下靛玉红粒子的尺寸可减少。或者,靛玉红粒子在磨损(attrition)后,可与一或多种表面安定剂接触。其他化合物,如稀释剂,可于所述尺寸减少过程期间,添加至靛玉红/表面安定剂组成物中。分散液可被连续或以批次模式制造。

[0083] 2. 沉淀以为了获得奈米颗粒靛玉红组成物

[0084] 形成所期望的奈米颗粒靛玉红组成物的其他方法是藉由微沉淀(microprecipitation)。当不含任何微量有毒溶剂或溶解的重金属不纯物的一或多种表面安定剂和一或多种胶体稳定性增强表面活性剂存在时,此为制备难溶活性剂安定分散液的方法。此方法包含,例如:(1)将靛玉红于适合的溶剂中溶解;(2)将自步骤(1)所得的配方添加至包含至少一种表面安定剂的溶液;以及(3)使用适当的非溶剂将自步骤(2)所得的配方沉淀。所述方法后可接着藉由透析以移除任何形成的盐类,若存在,或藉由习知手段滤析(diafiltration)和浓缩分散液。

[0085] 3. 乳化以为了获得靛玉红奈米颗粒组成物

[0086] 此种方法包含:(1)将靛玉红溶解于溶剂中;(2)将靛玉红溶液乳化于第二种靛玉红难溶的液体中;(3)将溶剂移除以固化靛玉红奈米粒子。一般而言所述的溶剂是不易与分散媒介混合。分散媒介可为,例如,水、红花油、乙醇、第三丁醇、甘油、聚乙二醇(PEG)、己烷、或乙二醇。

[0087] 在有至少一种表面安定剂存在的情况下所述靛玉红粒子的尺寸可减少。或者,靛玉红粒子无论在磨损(attrition)前或后,可与一种或多种表面安定剂接触。其他化合物,如稀释剂,可于所述尺寸减少过程前、中或后,添加至所述靛玉红/表面安定剂组成物中。分散液可被连续或以批次模式制造。

[0088] 用于本文描述的奈米颗粒靛玉红配方的方法

[0089] 1. 所述奈米颗粒组成物的应用

[0090] 本文描述的奈米颗粒靛玉红组成物可被使用以治疗癌症。本文描述的奈米颗粒靛玉红组成物亦可被使用以治疗白血病,尤其是慢性骨髓性白血病(CML)和胶质母细胞瘤。本文描述的奈米颗粒靛玉红组成物可被使用以治疗发炎性疾病,包括干癣。本文描述的所述奈米颗粒靛玉红组成物亦可被使用以治疗神经退化性疾病,包括阿兹海默症。

[0091] 2. 剂型

[0092] 本文描述的奈米颗粒靛玉红组成物可被透过任何习知手段包括,但不限于,口服地、直肠地、眼部地、非肠胃道地(如,静脉内、肌内、或皮下)、脑池内地、肺部的、阴道内地、腹膜内地、局部地(如,粉体、软膏或滴剂)、或作为口颊的或鼻部的喷剂给药至受试者。如本文所使用,术语“受试者(subject)”是用于指动物,较佳为哺乳动物,包括人类或非人类。这

些术语病患 (patient) 和受试者可能交替使用。本文描述的奈米颗粒靛玉红组成物亦可被给药至所述中枢神经系统,如至大脑或脊髓。于某些具体实施例中,本文描述的述奈米颗粒靛玉红组成物是被给药至大脑。根据某些具体实施例,本文描述的奈米颗粒靛玉红组成物是与增强奈米颗粒靛玉红组成物的血脑屏障的渗透性的试剂一起给药。

[0093] 再者,本文描述的所述奈米颗粒靛玉红组成物可被配制成任何适合的剂型,包括,但不限于液体分散液、凝胶、气雾剂、软膏、霜剂、控制释放配方、速溶配方、冻干配方、锭剂、胶囊、迟释 (delayed release) 配方、缓释 (extended release) 配方、脉冲式释放 (pulsatile release) 配方、和混合立即释放 (immediate release) 和控制释放的配方。

[0094] 适合用于非肠胃道注射的奈米颗粒靛玉红组成物可包含生理上可接受的灭菌水性或非水性溶液、分散液、悬浮液或乳剂,以及用于重新组成 (reconstitution) 灭菌的注射用溶液或分散液的灭菌粉体。适合的水性或非水性载体、稀释剂、溶剂、或载剂的实例包括水、乙醇、多元醇类 (polyols) (丙二醇、乙二醇、甘油、和类似物)、适合的其混合物、蔬菜油类 (如橄榄油) 和注射用有机酯类如油酸乙酯。例如藉由使用涂覆层如卵磷脂、若为分散液的情况则藉由维持所需求的粒子尺寸、以及藉由使用介面活性剂而可维持适当的流动性。

[0095] 奈米颗粒靛玉红组成物亦可包含佐剂如防腐、润湿、乳化和分散试剂。藉由抗细菌或抗真菌试剂,如对羟苯甲酸酯类、氯丁醇、苯酚、山梨酸、和类似物可确保预防微生物生长。其亦可能被期望包括等张试剂,如糖类、氯化钠、和类似物。藉由使用延迟吸收的试剂,如单硬脂酸铝和明胶,所述注射用医药剂型的延长吸收 (prolonged absorption) 可被实现。

[0096] 用于口服给药的固体剂型包括,但不限于,胶囊、锭剂、丸剂、粉体、和颗粒。于此类固体剂型中,所述活性剂是与下列至少一者掺合:(a) 一或多种惰性赋形剂 (或载体),如柠檬酸钠或磷酸氢钙;(b) 填充剂或增量剂 (extender),如淀粉类、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇、和硅酸;(c) 结合剂,如羧甲基纤维素、藻酸类、明胶、聚乙烯吡咯啉酮、蔗糖、和阿拉伯胶;(d) 保湿剂,如甘油;(e) 崩解剂,如洋菜、碳酸钙、马铃薯或树薯淀粉、藻酸、某些硅酸盐络合物、和碳酸钠;(f) 溶液缓凝剂 (solution retarder),如石蜡;(g) 吸收加速剂,如四级铵化合物;(h) 润湿剂,如鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯;(i) 吸附剂,如高岭土和膨润土;以及 (j) 润滑剂,如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、硫酸月桂酯钠、或其混合。对胶囊、锭剂、和丸剂而言,这些剂型亦可包含缓冲剂。

[0097] 用于口服给药的液体奈米颗粒靛玉红剂型包括药学上可接受的乳剂、溶液、悬浮液、糖浆、和酞剂。除了靛玉红外,所述液体剂型可包含经常于本技艺中使用的惰性稀释剂,如水或其他溶剂、助溶剂、和乳化剂。例示性的乳化剂为乙醇,异丙醇,碳酸乙酯,乙酸乙酯,苯甲醇,苯甲酸苄酯,丙二醇,1,3-丁二醇,二甲基甲酰胺,油类如棉籽油、花生油、玉米胚芽油、橄榄油、蓖麻油、和芝麻油,甘油,四氢呋喃甲醇,聚乙二醇类、去水山梨醇的脂肪酸酯类,或这些物质的混合物,以及类似物。

[0098] 除这类惰性稀释剂外,组成物亦可包括佐剂,如润湿剂、乳化和悬浮试剂、甜味、矫味、和芳香试剂。

[0099] 以下实例是提供做为说明的目的。然而,应了解的是,本文描述的奈米颗粒靛玉红组成物并不被限制于这些实例中所描述的特定条件或细节。本说明书各方面,公众所能取得文件的任意和全部参考文献,包括美国专利,是特定并入做为参考。

[0100] 于下列的这些实例中,D50的值是为50%的靛玉红粒子小于其的粒子尺寸。同理,D90的值是90重量%的所述靛玉红粒子小于其的粒子尺寸。

[0101] 以下这些实例中的配方亦使用光学显微镜观察。此处,“安定的”奈米颗粒分散液(均质的布朗运动)是容易与“聚集的(aggregated)”分散液(无运动的相对大、非均质粒子)辨别。如本技艺中已知并本文使用的“安定”,意指粒子本质上不聚集或熟化(ripen)(基础粒子尺寸的增加)。

[0102] 实施例

[0103] 实施例1. 靛玉红的奈米颗粒分散液的制备

[0104] 将5.6mg的靛玉红溶于1mL的二甲亚砜(DMSO)。接着将靛玉红/DMSO溶液逐滴添加至包含30mL的1重量%的Pluronic F-68®(泊洛沙姆188)的烧杯中,同时搅拌。藉由透析而纯化所得的靛玉红奈米粒子。

[0105] 以Malvern粒子尺寸分析仪(伍斯特郡(Worcestershire),英国)进行粒子尺寸分析。发现平均粒子尺寸为616.3nm。

[0106] 实施例2. 靛玉红奈米颗粒分散液的制备

[0107] 将22.4mg的靛玉红溶于4mL的二甲亚砜(DMSO)。接着将靛玉红/DMSO溶液逐滴添加至包含200mL的2重量%的Pluronic F-68®(泊洛沙姆188)的烧杯中,同时搅拌。藉由透析而纯化所得的靛玉红奈米粒子。

[0108] 以Malvern粒子尺寸分析仪(伍斯特郡,英国)进行粒子尺寸分析。发现平均粒子尺寸为457.9nm。

[0109] 实施例3. 靛玉红奈米颗粒粉体的制备

[0110] 将100.0mg的靛玉红溶于4mL二氯甲烷。将所得溶液与100mL的2重量%的Pluronic F-68® poloxamer 188)混合,并将混合物用IKA均质机以24000rpm均质化30秒以生成细致的乳化物。接着将乳化物转置于烧杯中,以磁力搅拌大约500rpm持续4小时以移除二氯甲烷。进一步将此制备的奈米粒子悬浮液以切向流过滤(tangential flow filtration)装置浓缩至大约5mL。将经浓缩的粒子悬浮液冷冻干燥。

[0111] 以Malvern粒子尺寸分析仪(伍斯特郡,英国)进行粒子尺寸分析。发现平均粒子尺寸为259.3nm。

[0112] 实施例4. 靛玉红动物实验

[0113] 反转录病毒构建体MSCV-GFP,或携带BCR-ABL cDNA的MSCV-BCR-ABL-GFP藉由使用kat系统将293T细胞的暂时性转染,而使用于制作高效价、无辅助(helper-free)、复制缺陷型(replication-defective)亲嗜型病毒母液。接着,使用6至10周大的野生型C57BL/6小鼠(The Jackson Laboratory提供)进行白血病生成(leukemogenesis)实验。简言之,为了诱发CML,取自经5-FU处理(200mg/kg)的捐赠者小鼠的骨髓细胞,在介白素-3、介白素-6、和干细胞因子存在的情况下,藉由共沉淀被转导反转录病毒BCR-ABL二次。以1100分格列(cGy)伽玛射线照射以准备野生型受领小鼠(recipient mice)。剂量为 0.5×10^6 个细胞是透过尾静脉注射转植。利用组织病理学和生化分析方法分析致病小鼠。

[0114] 于此实验中,测试三只小鼠:小鼠#1、#2和#3。注射后四周,小鼠#2被喂食0.1mL的实施例2中制备的奈米粒子靛玉红悬浮液(20mg/mL),随之两天后另一剂;小鼠#3被喂食0.3mL相同的悬浮液,随之两天后另一剂。小鼠#1被使用作为未被喂食靛玉红奈米粒子的控

制组。观察到小鼠#1在小鼠#2和#3被给药药物后5周死亡,反的小鼠#2存活8周且小鼠#3存活9周。