



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101797233 A

(43) 申请公布日 2010. 08. 11

(21) 申请号 201010144539. 6 *A61K 45/00* (2006. 01)

(22) 申请日 2003. 05. 23 *A61P 3/06* (2006. 01)

(30) 优先权数据 *A61P 9/10* (2006. 01)

60/383, 294 2002. 05. 24 US

10/370, 277 2003. 02. 21 US

A61P 9/00 (2006. 01)

(62) 分案原申请数据

03817270. 4 2003. 05. 23

(71) 申请人 依兰药物国际有限公司

地址 爱尔兰克莱尔

申请人 弗尼尔实验室爱尔兰有限公司

(72) 发明人 T·莱德 E·E·加斯多

S·B·鲁迪 R·简 R·帕特尔

M·J·维尔金斯

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

利商标事务所 11038

代理人 焦丽雅

(51) Int. Cl.

A61K 9/14 (2006. 01)

A61K 9/00 (2006. 01)

A61K 31/216 (2006. 01)

权利要求书 3 页 说明书 34 页 附图 1 页

(54) 发明名称

纳米微粒贝特制剂

(57) 摘要

本发明涉及贝特组合物,它具有改善的药动力学曲线和降低的进食/禁食变异性。此组合物贝特颗粒的有效平均粒径小于约 2000nm。

1. 一种用于口服给药的稳定的贝特组合物,它包含:

(a) 非诺贝特颗粒,其中该非诺贝特颗粒的有效平均粒径小于约 2000nm;和

(b) 与非诺贝特颗粒的表面关联的至少一种表面稳定剂,其中:

(i) 所述至少一种表面稳定剂其中表面稳定剂选自氯化十六烷基吡啶鎓、明胶、酪蛋白、磷脂、右旋糖酐、甘油、阿拉伯树胶、胆固醇、黄芪胶、硬脂酸、苯扎氯铵、硬脂酸钙、甘油单硬脂酰酯、十六醇十八醇混合物、cetomacrogol 乳化蜡、脱水山梨醇酯、聚氧乙烯烷基醚、聚氧乙烯蓖麻油衍生物、聚氧乙烯脱水山梨醇脂肪酸酯、聚乙二醇、溴化十二烷基三甲铵、聚氧乙烯硬脂酸酯、胶态二氧化硅、磷酸盐、十二烷基硫酸钠、羧甲基纤维素钙、羟丙基纤维素、羟丙甲纤维素、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯、非晶性纤维素、硅酸铝镁、三乙醇胺、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、含环氧乙烷和甲醛的 4-(1,1,3,3-四甲基丁基)-苯酚聚合物、泊洛沙姆;poloxamines,带电磷脂、琥珀酸二辛酯磺酸盐、磺基琥珀酸钠的二烷基酯、十二烷基硫酸钠、烷基芳基聚醚磺酸盐、蔗糖硬脂酸酯和蔗糖二硬脂酸酯的混合物、p-异壬基苯氧基聚-(缩水甘油)、癸酰-N-甲基 glucamide;n-癸基 β -D-吡喃葡萄糖苷;n-癸基 β -D-吡喃麦芽糖苷;n-十二烷基 β -D-吡喃葡萄糖苷;n-十二烷基 β -D-麦芽糖苷;庚酰-N-甲基 glucamide;n-庚基- β -D-吡喃葡萄糖苷;n-庚基 β -D-硫葡萄糖苷;n-己基 β -D-吡喃葡萄糖苷;壬酰-N-甲基 glucamide;n-noyl β -D-吡喃葡萄糖苷;辛酰-N-甲基 glucamide;n-辛基- β -D-吡喃葡萄糖苷;辛基 β -D-硫吡喃葡萄糖苷;溶菌酶,PEG-磷脂,PEG-胆固醇,PEG-胆固醇衍生物,PEG-维生素 A,PEG-维生素 E,乙烯吡咯烷酮和醋酸乙烯酯的无规共聚物、溴化三甲铵聚甲基丙烯酸甲酯、二甲基硫酸聚乙基吡咯烷酮-2-二甲基氨基乙基异丁烯酸酯、溴化十六烷基三甲铵、阳离子脂类、钨化物、磷鎓化合物、季铵化合物、溴化苯甲基-二(2-氯乙基)乙基铵、氯化椰子油三甲铵、溴化椰子油三甲铵、氯化椰子油甲基二羟乙基铵、溴化椰子油甲基二羟乙基铵、氯化癸基三乙铵、氯化癸基二甲基羟乙基铵、氯化或溴化癸基二甲基羟乙基铵、氯化 C_{12-15} 二甲基羟乙基铵、氯化或溴化 C_{12-15} 二甲基羟乙基铵、氯化椰子油二甲基羟乙基铵、溴化椰子油二甲基羟乙基铵、十四烷基三甲基铵甲基硫酸酯、氯化十二烷基二甲基苄基铵、溴化十二烷基二甲基苄基铵、氯化十二烷基二甲基(氧乙烯)₄铵、溴化十二烷基二甲基(氧乙烯)₄铵、氯化 N-烷基(C_{12-18})二甲基苄基铵、氯化 N-烷基(C_{14-18})二甲基-苄基铵、氯化 N-十四烷基二甲基苄基铵一水合物、氯化二甲基二癸基铵、氯化 N-烷基和(C_{12-14})二甲基 1-萘基甲基铵、三甲铵卤化物、烷基-三甲铵盐、二烷基-二甲铵盐、氯化十二烷基三甲基铵、乙氧基化烷酰氨基烷基二烷基铵盐、乙氧基化三烷基铵盐、氯化二烷基苯二烷基铵、氯化 N-二癸基二甲基铵、氯化 N-十四烷基二甲基苄基铵一水合物、氯化 N-烷基(C_{12-14})二甲基 1-萘基甲基铵、氯化十二烷基二甲基苄基铵、氯化二烷基苯烷基铵、氯化十二烷基三甲基铵、氯化烷基苄基甲基铵、溴化烷基苄基二甲基铵、溴化 C_{12} 三甲基铵、溴化 C_{15} 三甲基铵、溴化 C_{17} 三甲基铵、氯化十二烷基苄基三乙基铵、氯化聚-二烯丙基二甲基铵(DADMAC)、氯化二甲基铵、烷基二甲基铵卤化物、氯化三十六烷基甲基铵、溴化癸基三甲基铵、溴化十二烷基三乙基铵、溴化十四烷基三甲基铵、氯化甲基三辛基铵、POLYQUAT 10™、溴化四丁基铵、溴化苄基三甲基铵、胆碱酯、苯扎氯铵、硬脂基二甲苄基氯化铵化合物、溴化十六烷基吡啶鎓、氯化十六烷基吡啶鎓、季铵化聚氧乙基烷基胺的卤盐、MIRAPOL™、ALKAQUAT™、烷基吡啶鎓盐;胺、胺盐、氧化胺、亚氨基 azolinium 盐、质子化季铵丙烯酰胺、甲基化季铵聚合物和阳离子瓜耳胶;和

(ii) 所述组合物不含磷质。

2. 权利要求 1 的组合物,其中所述至少一种表面稳定剂选自羟丙甲纤维素、琥珀酸二辛酯磺酸钠、十二烷基硫酸钠或其组合。

3. 权利要求 1 或 2 的组合物,其中所述非诺贝特颗粒具有选自以下的有效平均粒径: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,或小于 50nm。

4. 权利要求 1 或 2 的组合物,其中所述非诺贝特颗粒的 D_{50} 粒径小于约 350nm。

5. 权利要求 1 或 2 的组合物,其中所述非诺贝特颗粒的 D_{99} 粒径小于约 500nm。

6. 权利要求 1-5 任一项的组合物,其中在给药后,该组合物再分散,以便使此贝特颗粒的有效平均粒径选自小于 2000nm,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,或小于 50nm。

7. 权利要求 1-5 任一项的组合物,其中该组合物在生物相关介质中再分散,以便使此贝特颗粒的有效平均粒径选自小于 2000nm,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,或小于 50nm。

8. 权利要求 1-7 任一项的组合物,其中所述非诺贝特选自晶相、非晶相、半晶相或其混合物。

9. 权利要求 1-8 任一项的组合物,其中此组合物被配制成药用于经以下途径给药:口服、肺、直肠、眼、结肠、胃肠外、脑池内、阴道内、腹膜内、局部、颊、鼻和表面给药。

10. 权利要求 1-9 任一项的组合物,其被配制成药选自如下的剂型:液体分散体、口服悬浮液、凝胶、气溶胶、软膏、霜剂、控释剂、快熔剂、冻干剂、片剂、胶囊、延迟释放剂、延长释放剂、脉动释放剂、即时释放和控制释放混合剂型。

11. 权利要求 1-10 任一项的组合物,其中此组合物还包含一种或多种药物可接受的赋形剂、载体或它们的组合。

12. 权利要求 1-10 任一项的组合物,其中按重量计,该贝特的量选自此贝特和至少一种表面稳定剂合计总重量的 99.5%至 0.001%,95%至 0.1%和 90%至 0.5%,总重量中不包括其它赋形剂。

13. 权利要求 1-10 任一项的组合物,其中按重量计,至少一种表面稳定剂的量选自此贝特和至少一种表面稳定剂合计总干重量的 0.5%至 99.999%,5.0%至 99.9%和 10%至 99.5%,总重量中不包括其它赋形剂。

14. 权利要求 1-13 任一项的组合物,还另外包含一种或多种选自 HMGCoA 还原酶抑制剂或抗高血压剂的活性剂。

15. 权利要求 1-13 任一项的组合物,还包括选自他汀类或抗高血压药的一种或多种活性剂。

16. 权利要求 14 或 15 的组合物,其中所述抗高血压药选自:利尿剂、 β 阻滞剂、 α 阻滞剂、 $\alpha - \beta$ 阻滞剂、交感神经抑制剂、血管紧张素转化酶抑制剂、钙通道阻滞剂或血管紧张素受体阻滞剂。

17. 权利要求 15 的组合物,其中所述他汀类选自:洛伐他汀、普伐他汀、斯伐他汀、velostatin、阿伐他汀、6-[2-(取代的吡咯-1-基)烷基]吡喃-2-酮、氟伐他汀、fluindostatin、甲基二羟戊酮衍生物的吡唑类似物、rivastatin、吡啶二羟基庚烯酸、3-取代的戊二酸衍生物、二氯乙酸盐、甲基二羟戊酮的咪唑类似物、3-羧基-2-羟基-丙烷-膦酸衍生物、2,3-二-取代的吡咯衍生物、2,3-二-取代的呋喃衍生物、2,3-二-取代的噻吩衍生物、甲基二羟戊酮的呋喃类似物、甲基二羟戊酮的萘基类似物、八氢化萘、莫维诺林的酮类似物或膦酸化合物。

18. 根据权利要求 15 的组合物,其中所述他汀类是斯伐他汀。

纳米微粒贝特制剂

[0001] 本发明是申请日为 2003 年 5 月 23 日,申请号为 03817270.4,发明题目为“纳米微粒贝特制剂”的分案申请。

发明领域

[0002] 本发明涉及一种纳米微粒组合物,它包括一种贝特 (fibrate),优选非诺贝特或其盐。此纳米微粒贝特颗粒的有效平均粒径小于约 2000nm,此贝特优选非诺贝特。

[0003] 发明背景

[0004] A、纳米微粒组合物相关背景

[0005] 纳米微粒组合物是美国专利 5,145,684(简称“’684 专利”)首先描述的微粒,它由在其表面吸附有非交联表面稳定剂的溶解性差的治疗或诊断药剂组成。’684 专利未描述贝特的纳米微粒组合物。

[0006] 下列文献描述了纳米微粒组合物的生产方法,例如美国专利 5,518,187 和 5,862,999,两者均为“研磨药用物质的方法”;美国专利 5,718,388 “研磨药用物质的连续方法”;以及美国专利 5,510,118 “含有纳米微粒的治疗组合物的制备方法”。

[0007] 下列文献也描述了纳米微粒组合物,例如美国专利 5,298,262“应用离子浊点改性剂防止消毒过程中微粒聚集”;美国专利 5,302,401 “在冷冻干燥过程中降低粒径增大的方法”;美国专利 5,318,767 “应用于医学成像的 X 线造影组合物”;美国专利 5,326,552 “应用高分子量非离子表面活性剂的纳米微粒 X 线血池造影剂的新制剂”;美国专利 5,328,404“应用碘化芳族丙二酯的 X 线成像方法”;美国专利 5,336,507 “带电磷脂用于减少纳米颗粒聚集”;美国专利 5,340,564 “含有 Olin 10-G 防止颗粒聚集并提高稳定性的制剂”;美国专利 5,346,702 “应用非离子浊点改性剂在消毒过程中使纳米微粒聚集最小化”;美国专利 5,349,957 “很小的磁性-葡聚糖颗粒的制备及磁特性”;美国专利 5,352,459 “纯化表面改性剂用于防止消毒过程中的颗粒聚集”;美国专利 5,399,363 和 5,494,683,两者均为“表面修饰的抗癌纳米颗粒”;美国专利 5,401,492 “不溶于水的非磁性锰颗粒用作磁共振增强剂”;美国专利 5,429,824 “四丁酚醛用作纳米微粒稳定剂”;美国专利 5,447,710 “生产应用高分子量非离子表面活性剂的纳米微粒 X 线血池造影剂的方法”;美国专利 5,451,393 “用于医学成像的 X 线造影组合物”;美国专利 5,466,440 “口服胃肠诊断 X 线造影剂与药物可接受粘土联合应用的制剂”;美国专利 5,470,583 “含有带电磷脂以减少聚集的纳米颗粒组合物的制备方法”;美国专利 5,472,683 “纳米微粒诊断性混合氨基甲酸酯用作血池和淋巴系统显影的 X 线造影剂”;美国专利 5,500,204 “纳米微粒诊断性二聚物用作血池和淋巴系统显影的 X 线造影剂”;美国专利 5,518,738 “纳米微粒 NSAID 制剂”;美国专利 5,521,218 “纳米微粒 iododipamide 衍生物用作 X 线造影剂”;美国专利 5,525,328 “纳米微粒诊断性 diatrizoxy 酯 X 线造影剂用于血池和淋巴系统显影”;美国专利 5,543,133 “含有纳米颗粒的 X 线造影组合物的制备方法”;美国专利 5,552,160 “表面修饰的 NSAID 纳米颗粒”;美国专利 5,560,931 “纳米微粒分散体的化合物在可消化油或脂肪酸中的制剂”;美国专利 5,565,188 “聚亚烷基嵌段共聚物用作纳米颗粒的表面改性剂”;美国专利

5, 569, 448 “硫酸化非离子嵌段共聚物表面活性剂用作纳米颗粒组合物的稳定剂涂层”；美国专利 5, 571, 536 “纳米微粒分散体的化合物在可消化油或脂肪酸中的制剂”；美国专利 5, 573, 749 “纳米微粒诊断性混合羧基酸酐用作血池和淋巴系统显影的 X 线造影剂”；美国专利 5, 573, 750 “诊断性成像 X 线造影剂”；美国专利 5, 573, 783 “具有保护性外涂层的可再分散纳米微粒膜基质”；美国专利 5, 580, 579 “应用高分子量线性聚环氧乙烷聚合物稳定的纳米颗粒在消化道内进行位点特异性吸附”；美国专利 5, 585, 108 “口服胃肠治疗剂与药物可接受粘土联合应用的制剂”；美国专利 5, 587, 143 “环氧丁烷-环氧乙烷嵌段共聚物表面活性剂用作纳米微粒组合物的稳定剂涂层”；美国专利 5, 591, 456 “用羟丙基纤维素研磨的萘普生用作分散稳定剂”；美国专利 5, 593, 657 “非离子和阴离子稳定剂稳定的钡盐新制剂”；美国专利 5, 622, 938 “用于纳米晶体的糖基表面活性剂”；美国专利 5, 628, 981 “口服胃肠诊断性 X 线造影剂和口服胃肠治疗剂的改进制剂”；美国专利 5, 643, 552 “纳米微粒诊断性混合碳酸酐用作血池和淋巴系统显影的 X 线造影剂”；美国专利 5, 718, 388 “研磨药用物质的连续方法”；美国专利 5, 718, 919 “含有布洛芬 R(-) 对映体的纳米颗粒”；美国专利 5, 747, 001 “含有倍氯米松纳米颗粒分散体的气溶胶”；美国专利 5, 834, 025 “纳米微粒制剂静脉内给药诱导的不良生理反应的减少”；美国专利 6, 045, 829 “应用纤维素表面稳定剂的艾滋病病毒 (HIV) 蛋白酶抑制剂的纳米晶体制剂”；美国专利 6, 068, 858 “应用纤维素表面稳定剂的艾滋病病毒 (HIV) 蛋白酶抑制剂的纳米晶体制剂的生产方法”；美国专利 6, 153, 225 “纳米微粒萘普生的注射制剂”；美国专利 6, 165, 506 “纳米微粒萘普生的新固体剂型”；美国专利 6, 221, 400 “应用艾滋病病毒 (HIV) 蛋白酶抑制剂纳米晶体制剂治疗哺乳动物的方法”；美国专利 6, 264, 922 “含有纳米微粒分散体的雾化气溶胶”；美国专利 6, 267, 989 “防止纳米微粒组合物中晶体生长和颗粒聚集的方法”；美国专利 6, 270, 806 “PEG- 衍生的类脂用作纳米微粒组合物的表面稳定剂”；美国专利 6, 316, 029 “快速裂解固体口服剂型”；美国专利 6, 375, 986 “含有聚合表面稳定剂和琥珀酸二辛酯磺酸钠协同组合物的固体剂型纳米微粒组合物”；美国专利 6, 428, 814 “具有阳离子表面稳定剂的纳米微粒组合物”；美国专利 6, 431, 478 “小型磨”；以及美国专利 6, 432, 381 “靶向药物递送至上和 / 或下消化道的方法”，所有这些在此引用为参考文献。另外，2002 年 1 月 31 日公开的美国专利申请 20020012675A1 “控释纳米微粒组合物”描述了纳米微粒组合物，它在此也引用为参考文献。

[0008] 下列文献描述了非晶形小颗粒组合物，例如美国专利 4, 783, 484 “用作抗微生物剂的微粒组合物及其应用”；美国专利 4, 826, 689 “由水不溶性有机化合物生产大小均匀的颗粒的方法”；美国专利 4, 997, 454 “由不溶性化合物生产大小均匀的颗粒的方法”；美国专利 5, 741, 522 “内部夹带气泡的大小均匀的超小非聚集多孔颗粒及方法”；和美国专利 5, 776, 496 “增强超声反散射的超小多孔颗粒”。

[0009] B、非诺贝特的相关背景

[0010] 本发明的组合物包括贝特，优选非诺贝特。非诺贝特，亦即 2-[4-(4-氯苯甲酰) 苯氧基]-2-甲基-丙酸，1-甲基乙基酯，它是一种脂质调节药。此化合物是不溶于水的。参见 The Physicians' s Desk Reference, 56thEd., pp. 513-516 (2002)。

[0011] 下列文献描述了非诺贝特，例如，美国专利 3, 907, 792 “苯氧基-烷基-羧酸衍生物及其制备”；美国专利 4, 895, 726 “非诺贝特的新剂型”；美国专利 6, 074, 670 和 6, 277, 405，两者均为“生物利用度高的非诺贝特药用组合物及其制备方法”。美国专利 3, 907, 792 描

述了一类包含非诺贝特的苯氧基-烷基羧酸化合物。美国专利 4,895,726 描述了一种胶囊治疗组合物,它可用于口服治疗高脂血症和高胆固醇血症,此组合物包括微粒非诺贝特。美国专利 6,074,670 涉及瞬间释放非诺贝特组合物,它包括微粒非诺贝特和至少一种惰性水溶性载体。美国专利 4,739,101 描述了一种生产非诺贝特的方法。美国专利 6,277,405 涉及具有特殊溶解曲线的微粒非诺贝特组合物。另外,2002 年 3 月 28 日公布的国际公布 WO 02/24193 “稳定的贝特微粒”描述了含有磷脂的微粒非诺贝特组合物。最后,2002 年 9 月 6 日公布的国际公布 WO 02/067901 “减小禁食作用的贝特-他汀组合物”描述了一种微粒非诺贝特组合物,它含有一种磷脂和一种羟甲戊二酸单酰 CoA (HMG-CoA) 还原酶抑制剂或他汀。

[0012] WO 01/80828 “改进水不溶性药物颗粒的方法”和国际公布 W002/24193 “稳定的贝特微粒”描述了生产水溶性差药物的小颗粒组合物的方法。此方法需要制备药物和一种或多种表面活性剂的混合物,然后将此药物混合物加热至这种水溶性差药物的熔点或熔点以上。然后均化这种加热的悬浮液。这种加热方法的应用是有害的,因为将药物加热至它的熔点会破坏此药物的晶体结构。一旦冷却,药物可能会为非晶形,或者再结晶为不同的异构形式,因此产生一种物理和结构与所需不同的组合物。这种“不同的”的组合物可具有不同的药理学特性。这是很重要的,因为美国食品药品监督管理局 (USFDA) 对一种药物的批准需要此药物是稳定的,而且可用可重复的方法进行生产。

[0013] 2003 年 2 月 20 日公布的 WO 03/013474 “非诺贝特纳米微粒制剂”描述了含有维生素 E TGPS (聚乙二醇 (PEG) 衍生的维生素 E) 的贝特组合物。此参考文献的贝特组合物含有贝特和维生素 E TPGS 的颗粒,其平均直径约为 100nm-900nm (WO 03/013474 第 8 页 12-15 行), D_{50} 为 350-750nm, D_{99} 为 500-900nm (WO 03/013474 第 9 页 11-13 行) (组合物 50% 颗粒低于“ D_{50} ”,组合物 99% 颗粒低于 D_{99})。此参考文献没有描述:与禁食比较,进食时给药所述组合物具有最小或没有变异性。

[0014] 大量临床研究表明总胆固醇 (TC)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 和载脂蛋白 B (apo B) 水平升高与人动脉粥样硬化相关。载脂蛋白 B 是一种 LDL 膜复合物。类似地,高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 及其运输复合物,载脂蛋白 A (apo A2 和 apo AII) 水平下降与动脉粥样硬化的进展有关。流行病学研究已经确认心血管发病率和死亡率与 TC、LDL-C 和甘油三酯的水平成正比,而与 HDL-C 的水平成反比。

[0015] 非诺贝酸是非诺贝特的活性代谢物,它使接受治疗患者的总胆固醇、LDL 胆固醇、载脂蛋白 B、总甘油三酯和富含甘油三酯脂蛋白 (VLDL) 下降。另外,应用非诺贝特治疗可升高高密度脂蛋白 (HDL) 和载脂蛋白 AI 和载脂蛋白 AII。参见 The Physicians' s Desk Reference, 56th Ed., pp. 513-516 (2002)。

[0016] 因为贝特,包括非诺贝特是不溶于水的,所以其重要的生物利用度会成为问题。另外,常用的贝特,包括非诺贝特,其制剂随患者进食或禁食状态的不同而表现出明显不同的作用。最后,为了获得所需的治疗作用,常用的贝特,包括非诺贝特,其制剂需要相当大的剂量。本领域需要纳米微粒贝特制剂,它可克服这些和其它与现有常用微晶贝特制剂相关的难题。本发明可符合这些需要。

发明内容

[0017] 本发明涉及包含贝特的纳米微粒组合物, 贝特优选非诺贝特。此组合物包含一种贝特, 优选非诺贝特, 还包含至少一种表面稳定剂, 它吸附在此贝特颗粒的表面上。这种纳米微粒贝特颗粒有效平均粒径小于约 2000nm, 此贝特优选非诺贝特。

[0018] 本发明的优选剂型为固体剂型, 尽管可应用药物可接受的任何剂型。

[0019] 本发明的另一方面涉及包含本发明纳米微粒贝特组合物的药用组合物, 此贝特优选为非诺贝特。此药用组合物包含贝特、至少一种表面稳定剂和一种药物可接受的载体, 以及需要的任何赋形剂, 此贝特优选为非诺贝特。

[0020] 本发明的一个实施方式包含贝特组合物, 此贝特优选非诺贝特, 其中贝特的药动学曲线不受服用此组合物的受试者进食或禁食状态的影响, 特别是按照美国食品药品监督管理局和相应的欧洲管理机构 (EMA) 制定的 C_{max} 和 AUC 指导原则所确定的曲线。

[0021] 本发明的另一方面涉及纳米微粒贝特组合物, 与常规微晶贝特制剂相比, 其药动学曲线得到改善, 诸如 T_{max} 、 C_{max} 和 AUC, 此贝特优选为非诺贝特。

[0022] 在另一实施方式中, 本发明包含一种贝特组合物, 此贝特优选非诺贝特, 其中此组合物在禁食状态应用于受试者与进食状态应用于受试者是生物等效的, 特别是按照美国食品药品监督管理局和相应的欧洲管理机构 (EMA) 制定的 C_{max} 和 AUC 指导原则所确定的曲线。

[0023] 本发明的另一个实施方式涉及纳米微粒贝特组合物, 此贝特优选非诺贝特, 此组合物另外还包含一种或多种用于治疗血脂异常、高脂血症、高胆固醇血症、心血管病症或相关的疾病的化合物。

[0024] 本发明的另一个实施方式包括, 但不限于, 纳米微粒贝特制剂, 此贝特优选为非诺贝特, 与常规非纳米微粒制剂相比, 特别是与非诺贝特制剂, 诸如 **TRICOR**[®] (160mg 片或 200mg 胶囊微晶非诺贝特制剂) 相比, 这种纳米微粒贝特制剂具有下面一种或多种特性: (1) 片剂或其它固体剂型的尺寸较小; (2) 获得相同药理学作用所需的药物剂量较小; (3) 生物利用度提高; (4) 进食给药时纳米微粒贝特组合物的药动学曲线与禁食时给药的曲线基本上相似, 此贝特优选为非诺贝特; (5) 此纳米微粒贝特组合物的溶解速率提高, 此贝特优选为非诺贝特; 和 (6) 为生物粘附贝特组合物, 此贝特优选为非诺贝特。

[0025] 本发明还公开了生产本发明纳米微粒贝特组合物的方法, 此贝特优选为非诺贝特。这种方法包括在足以提供纳米微粒贝特组合物, 优选为非诺贝特组合物的条件下, 将贝特, 优选非诺贝特与至少一种表面稳定剂接触一段时间。在贝特大小减小之前、之中或者之后, 可将这样一种或多种表面稳定剂与贝特, 优选非诺贝特接触。

[0026] 本发明还涉及应用本发明纳米微粒贝特组合物的治疗方法, 此贝特优选为非诺贝特, 所治疗疾病诸如为高胆固醇血症、高甘油三酯血症、冠心病和周围血管疾病 (包括症状性颈动脉疾病)。本发明的组合物可用作原发性高胆固醇血症或混合性血脂异常 (Fredrickson IIa 型和 IIb 型) 成人患者降低 LDL-C、TC、甘油三酯和 Apo B 的饮食疗法的辅助治疗。此组合物也可用作高甘油三酯血症 (Fredrickson IV 型和 V 型高脂血症) 成人患者饮食疗法的辅助治疗。血清甘油三酯水平明显升高 (例如 > 2000mg/dl) 可使发生胰腺癌的危险升高。这些方法包括给受试者应用治疗有效量的本发明纳米微粒贝特组合物, 此贝特优选为非诺贝特。对于本领域技术人员来说, 应用本发明纳米微粒组合物的其它治疗方法都是熟知的。

[0027] 前面的一般性说明和后面的详细说明都举例和解释性的,而且它们都将对权利要求的本发明做进一步的解释。根据下面本发明的详细说明,本领域技术人员将易于明白其它目的、优势和新特征。

[0028] 附图的简要说明

[0029] 附图 1 显示单剂服用下列药物后在 120 分钟时间段内的非诺贝酸浓度 ($\mu\text{g/ml}$): (a) 将单剂 160mg 纳米微粒非诺贝特片应用于禁食受试者;(b) 将单剂 160mg 纳米微粒非诺贝特片应用于高脂饮食的受试者;(c) 将 200mg 微晶 (**TRICOR**[®]; Abbott Laboratories, Abbott Park, IL) 胶囊应用于低脂饮食的受试者;和

[0030] 附图 2 显示单剂服用下列药物后在 24 小时时间段内的非诺贝酸浓度 ($\mu\text{g/ml}$): (a) 将单剂 160mg 纳米微粒非诺贝特片应用于禁食受试者;(b) 将单剂 160mg 纳米微粒非诺贝特片应用于高脂饮食的受试者;(c) 将 200mg 微晶 (**TRICOR**[®]) 胶囊应用于低脂饮食的受试者。

[0031] 详细说明

[0032] 本发明涉及包含贝特的纳米微粒组合物,此贝特优选为非诺贝特。这些组合物包含一种贝特和至少一种吸附在此药物表面上的表面稳定剂,此贝特优选为非诺贝特。此纳米微粒贝特颗粒有效的平均粒径小于 2000nm,此贝特优选为非诺贝特。

[0033] 如' 684 专利所述,并如下面实施例所证明,不是每种表面稳定剂和活性剂的组合都会产生稳定的纳米微粒组合物。惊喜地发现可产生稳定的纳米微粒贝特制剂,此贝特优选为非诺贝特。

[0034] 与贝特常规非纳米微粒制剂相比,特别是与诸如**TRICOR**[®](微晶非诺贝特的片剂或胶囊)的非诺贝特的制剂相比,本发明纳米微粒贝特制剂的优势,优选纳米微粒非诺贝特制剂的优势包括,但不限于:(1) 片剂或其它固体剂型的尺寸较小;(2) 获得同等药理学作用所需的药物剂量较小;(3) 生物利用度提高;(4) 进食给药时纳米微粒贝特组合物的药动学曲线与禁食时给药的曲线基本上相似,此贝特优选为非诺贝特;(5) 药动学曲线得到改善;(6) 进食给药与禁食给药相比,此纳米微粒贝特组合物是生物等效的,此贝特优选为非诺贝特;(7) 此纳米微粒贝特组合物的溶解速率提高,此贝特优选为非诺贝特;(8) 为生物粘附贝特组合物,此贝特优选为非诺贝特;(9) 此纳米微粒贝特组合物可与治疗血脂异常、高脂血症、高胆固醇血症、心血管疾病或相关疾病的其它活性剂协同应用,此贝特优选为非诺贝特。

[0035] 本发明还包括纳米微粒贝特组合物以及一种或多种无毒的生理上可接受的载体、辅助剂或赋形剂,它们统称为载体,此贝特优选为非诺贝特。制备这些组合物,以用于胃肠外注射(例如静脉内、肌肉内或皮下注射),以固体、液体或气溶胶形式口服给药,阴道给药,鼻给药,直肠给药,眼给药,局部给药(粉末、软膏或滴剂),颊给药,脑池内给药,腹膜内给药或表面给药等等。

[0036] 本发明的优选剂型为固体剂型,尽管可应用药物可接受的任何剂型。固体剂型的实例包括,但不限于片剂、胶囊、小药囊、锭剂、粉剂、丸剂或颗粒剂,而且此固体剂型可为,例如快熔剂型、控释剂型、冻干剂型、延迟释放剂型、延期释放剂型、脉动释放剂型、混合性速释和控释剂型或者它们的组合。优选固体片剂。

[0037] 在此应用几个定义对本发明进行描述,这些定义如下,而且在整个申请书中均相同。

[0038] 在此应用时,“大约”的意思将会被本领域普通技术人员理解,而且在应用它的上下文中将会在某范围内变化。如果上下文中出现本领域普通技术人员不清楚的此名词的应用时,“大约”的意思将为特定名词的至多 $\pm 10\%$ 。

[0039] 对于稳定的贝特颗粒,优选非诺贝特颗粒,当在此应用时,“稳定的”包括,但不限于一种或多种下列参数:(1) 这些贝特颗粒未出现颗粒间吸引力引起的明显的絮凝或聚结,或者超时后粒径明显的增大;(2) 这些贝特颗粒的物理结构没有随时间发生诸如非晶相至结晶相的转变,此贝特优选非诺贝特;(3) 这些贝特颗粒,优选非诺贝特颗粒化学上是稳定的;和/或(4) 在制备本发明纳米微粒中,不对此贝特进行熔点或之上的加热步骤。

[0040] A 本发明贝特组合物的优选特性

[0041] 1、提高的生物利用度

[0042] 本发明贝特制剂,优选非诺贝特制剂,在同一贝特的相同剂量下具有提高的生物利用度,并且与先前常规贝特制剂相比,优选与先前常规非诺贝特制剂相比,它所需要的剂量较小。

[0043] 例如,如下面实施例 6 所示,按照管理当局指导原则,禁食状态下应用 160mg 纳米微粒非诺贝特片与进食状态下应用 200mg 常规微晶非诺贝特胶囊(**TRICOR[®]**)不是生物等效的。根据美国 FDA 指导原则,如果 AUC 和 $C_{\max}$ 的 90% 可信区间(CI) 在 0.80 至 1.25 之间,那么两种产品或方法是生物等效的($T_{\max}$ 测定值与管理当局规定的生物等效性无关)。按照欧洲 EMEA 指导原则,为了显示两种化合物或给药条件之间的生物等效性, AUC 的 90% CI 必须在 0.80 至 1.25 之间, $C_{\max}$ 的 90% CI 必须在 0.70 至 1.43 之间。

[0044] 因为非生物等效性意指纳米微粒非诺贝特剂型的药物吸收性明显较大,所以它是有意义的。为使纳米微粒非诺贝特剂型与常规微晶非诺贝特剂型(例如**TRICOR[®]**)是生物等效的,这种纳米微粒非诺贝特剂型将不得不含有明显较少的药物。因此,此纳米微粒非诺贝特剂型明显提高了此药物的生物利用度。

[0045] 另外,如下面实施例 6 所示,进食状态下应用 160mg 纳米微粒非诺贝特片与进食状态下应用 200mg 常规微晶非诺贝特胶囊(**TRICOR[®]**)是生物等效的。因此,此纳米微粒非诺贝特剂型获得与常规微晶非诺贝特剂型(例如**TRICOR[®]**)相同的药理学作用所需的药物较少。所以,纳米微粒非诺贝特剂型与常规微晶非诺贝特剂型(例如**TRICOR[®]**)相比,其生物利用度得到提高。

[0046] 本发明贝特组合物较大的生物利用度可使其固体剂型尺寸较小。对于诸如老年、少年和婴儿的患者群体来说,这是特别有意义的。在本发明的一个实施方式中,公开了一种稳定的固体剂型非诺贝特组合物,它含有:(a) 治疗有效剂量的 145mg 非诺贝特或其盐颗粒;和(b) 与其表面相关的至少一种表面稳定剂。此组合物的特性包括:(i) 此非诺贝特颗粒的有效平均粒径小于约 2000nm;(ii) 这种固体剂型与 160mg **TRICOR[®]**片是生物等效的,其中生物等效性的确立是根据 $C_{\max}$ 和 AUC 两者的 90% 可信区间在 0.80 至 1.25 之间,或者 AUC 的 90% 可信区间在 0.80 至 1.25 之间, $C_{\max}$ 的 90% 可信区间在 0.70 至 1.43 之间;(iii) 此固体剂型比**TRICOR[®]**片约小 10%。在本发明的另一个实施方式中,公开了一种稳定的固体剂型非诺贝特组合物,它含有:(a) 治疗有效剂量的 48mg 非诺贝特颗粒或其盐;和(b) 与其表面相关的至少一种表面稳定剂。此组合物的特性包括:(i) 此非诺贝特颗粒的有效平

均粒径小于约 2000nm ;(ii) 这种固体剂型与 54mg **TRICOR**[®]片是生物等效的,其中生物等效性的确立是根据 $C_{\max}$ 和 AUC 两者的 90%可信区间在 0.80 至 1.25 之间,或者 AUC 的 90%可信区间在 0.80 至 1.25 之间, $C_{\max}$ 的 90%可信区间在 0.70 至 1.43 之间 ;(iii) 此固体剂型比**TRICOR**[®]片约小 10%。

[0047] 2、改善的药动学曲线

[0048] 本发明还提供了贝特组合物,优选非诺贝特组合物,当它应用于哺乳动物受试者时,具有可期望的药动学曲线。此贝特组合物,优选非诺贝特组合物的可期望的药动学曲线包括下列参数:(1) 在哺乳动物受试者血浆中测定时,贝特的 $T_{\max}$,优选非诺贝特的 $T_{\max}$ 小于约 6 至 8 小时。优选地,在给药后此药动学曲线的 $T_{\max}$ 参数小于约 6 小时,小于约 5 小时,小于约 4 小时,小于约 3 小时,小于约 2 小时,小于约 1 小时,或者小于约 30 分钟。在此所用的这种可期望的药动学曲线是在贝特,优选非诺贝特的初始给药后测定的。可按照下面所述和本领域专业技术人员已知的方法配制这些组合物。

[0049] 目前市售非诺贝特制剂包括片剂,即 Abbott Laboratories 销售的**TRICOR**[®]片。按照**TRICOR**[®]片的说明书,它的药动学曲线含有参数,诸如 $T_{\max}$ 中位数为 6-8 小时 (Physicians Desk Reference, 56th Ed., 2002)。因为此化合物实际上是不溶于水的,所以不能测定**TRICOR**[®]片的绝对生物利用度 (Physicians Desk Reference, 56th Ed., 2002)。本发明组合物至少改进了贝特,优选非诺贝特的药动学曲线的 $T_{\max}$ 参数。

[0050] 在用相同贝特的标准市售制剂进行的药动学比较试验中,此标准制剂例如为 Abbott Laboratories 的非诺贝特的**TRICOR**[®]片,本发明优选的贝特制剂,优选非诺贝特制剂的 $T_{\max}$ 不大于贝特标准市售制剂 $T_{\max}$ 的约 90%、约 80%、约 70%、约 60%、约 50%、约 30%或约 25%,此标准制剂例如为非诺贝特的**TRICOR**[®]片。

[0051] 具有所需的药动学曲线的任何制剂均适于本方法的应用。具有这种曲线的制剂的示例类型为纳米微粒贝特,优选纳米微粒非诺贝特的液体分散体、凝胶、气溶胶、软膏、霜剂、固体剂型等。

[0052] 本发明的优选实施方式中,本发明非诺贝特组合物包含非诺贝特或其盐,当将其以约 160mg 的剂量应用于人时,其 AUC 约为 139 μ g/ml.h。

[0053] 在本发明的另一个优选实施方式中,本发明的非诺贝特组合物包含非诺贝特,而且当应用于人时,其禁食状态下的 $C_{\max}$ 大于高脂饮食 (HFF) 条件下的 $C_{\max}$ 。

[0054] 3、本发明贝特组合物的药动学曲线不受摄取此组合物的受试者进食或禁食状态的影响

[0055] 本发明包括贝特组合物,优选非诺贝特组合物,其中当应用于人时,此贝特的药动学曲线基本上不受摄取该组合物的受试者进食或禁食状态的影响。此意味着,当此纳米微粒贝特组合物,优选非诺贝特组合物在进食状态下应用与在禁食状态下应用比较时,在药物吸收的量或药物吸收的速率方面,基本上不存在差异。

[0056] 对于常规非诺贝特制剂,即**TRICOR**[®],当与食物一起应用时,非诺贝特的吸收增加约 35%。常规非诺贝特制剂中观察到的这种吸收上的显著差异是不希望的。本发明的贝特制剂,优选非诺贝特制剂克服了这个难题,因为当应用于人时,此贝特制剂减小或者优选基本上消除了进食与禁食之间吸收水平的显著差异。

[0057] 本发明的优选实施方式中,本发明的非诺贝特组合物含有约 145mg 非诺贝特,而且当应用于人时它的食物作用最小,或者没有食物作用。本发明的另一个实施方式中,本发明的非诺贝特组合物含有约 48mg 非诺贝特,而且当应用于人时它的食物效应最小,或者没有食物效应。

[0058] 如实施例 6 所示,当应用于人时,进食状态和禁食状态下本发明非诺贝特组合物的药动学参数是相同的。特别是,进食与禁食状态相比,药物吸收的速率或量方面基本上没有差异。因此,当应用于人时,本发明的贝特组合物,优选非诺贝特组合物基本上消除了食物对贝特的药动学的作用。

[0059] 基本上消除食物作用的剂型,其益处包括使受试者更方便,因此提高受试者的依从性,因为此受试者不需要在服药时确保是否进食。这是有意义的,因为受试者依从性的下降,此药物治疗的疾病可加重,此疾病即为对诸如非诺贝特等贝特依从性差的心血管疾病。

[0060] 4、进食状态与禁食状态给药时本发明贝特组合物的生物等效性

[0061] 本发明还包括一种贝特组合物,优选非诺贝特组合物,其中受试者在禁食状态下应用此组合物与在进食状态下是生物等效的。“生物等效性”是按照 USFDA 指导原则 $C_{\max}$ 和 AUC 两者的 90% 可信区间 (CI) 为 0.80 至 1.25 确定的,或者是按照 EMEA 指导原则 AUC 的 90% CI 为 0.80 至 1.25 和 $C_{\max}$ 的 90% CI 为 0.70 至 1.43 确定的。

[0062] 本发明贝特组合物,优选非诺贝特组合物在进食状态和禁食状态下吸收方面的差异,优选小于约 35%,小于约 30%,小于约 25%,小于约 20%,小于约 15%,小于约 10%,小于约 5% 或者小于约 3%。

[0063] 如实施例 6 所示,按照指导原则,本发明非诺贝特组合物在禁食状态下给药与在进食状态下给药是生物等效的。按照 USFDA 指导原则,如果 $C_{\max}$ (达峰浓度) 和 AUC (浓度时间曲线下面积) 的 90% 可信区间 (CI) 为 0.80 至 1.25,则两种药品或方法是生物等效的。在欧洲,生物等效性试验是两种产品或方法的 AUC 的 90% CI 为 0.80 至 1.25 和 $C_{\max}$ 的 90% CI 为 0.70 至 1.43。本发明贝特组合物,优选非诺贝特组合物在进食与禁食状态下给药的比较符合美国和欧洲两者的指导原则。

[0064] 5、本发明贝特组合物的溶解曲线

[0065] 本发明贝特组合物,优选非诺贝特组合物具有意外的溶解曲线。因为溶解越快,通常起效越快,且生物利用度越大,所以优选快速溶解的活性剂。为了改善贝特和微粒非诺贝特的生物利用度和溶解曲线,提高此药物的溶解将是有用的,这样可使水平接近 100%。

[0066] 本发明贝特组合物,优选非诺贝特组合物的溶解曲线中,在约 5 分钟内,至少约 20% 的组合物被溶解。在本发明的另一个实施方式中,约 5 分钟内,至少约 30% 或约 40% 的贝特组合物,优选非诺贝特组合物被溶解。在本发明其它实施方式中,在约 10 分钟内,优选至少约 40%、约 50%、约 60%、约 70% 或约 80% 的贝特组合物,优选非诺贝特组合物被溶解。最后,在本发明的另一个实施方式中,在约 20 分钟内,优选至少约 70%、约 80%、约 90% 或约 100% 的贝特组合物,优选非诺贝特组合物被溶解。

[0067] 优选在有鉴别性的介质中测定溶解性。对于胃液中溶解曲线非常不同的两种产品,这种溶解介质将会产生两种非常不同的溶解曲线;即此溶解介质可预测一种组合物的体内溶解性。示例溶解介质为含有 0.025M 表面活性剂十二烷基硫酸钠的水介质。通过分光光度测定法可测定溶解的量。可应用转盘法(欧洲药典)测定溶解性。

[0068] 6、本发明贝特组合物的再分散曲线

[0069] 本发明贝特组合物, 优选非诺贝特组合物的另一特征是这些组合物的再分散, 这样使再分散的贝特颗粒的有效平均粒径小于约 2 微米。这是重要的, 因为如果给药后本发明纳米微粒贝特组合物未再分散为基本上为纳米微粒的粒径, 那么此剂型可丧失其益处, 此益处是将此贝特配制为纳米微粒粒径而获得的。

[0070] 这是因为纳米微粒活性剂组合物受益于此活性剂小的粒径; 如果应用后此活性剂未再分散为小颗粒, 那么因为此纳米微粒系统存在非常高的表面自由能, 而且热力学推动力使自由能全面减少, 则形成“成块”或成团的活性剂颗粒。随着这种成团颗粒的形成, 此剂型生物利用度可下降到此纳米微粒活性剂液相分散形式的生物利用度之下。

[0071] 另外, 本发明纳米微粒贝特组合物, 优选非诺贝特组合物在应用于诸如人或动物的哺乳动物后, 如生物相关水介质中的重建 / 再分散所示, 它们显示出显著的纳米微粒贝特颗粒的再分散作用, 这样再分散贝特颗粒的有效平均粒径小于 2 微米。这种生物相关水介质可为具有所需离子强度和 pH 的任意水介质, 所需离子强度和 pH 是此介质生物相关性的基础。这种所需的离子强度和 pH 代表人体的生理条件。例如, 这种生物相关水介质可为电解质水溶液或任意盐、酸或碱的水溶液, 或者它们的组合, 它们均具有所需的 pH 和离子强度。

[0072] 生物相关 pH 在本领域是众所周知的。例如, 在胃中, pH 的范围为略低于 2 (但通常大于 1) 至 4 或 5。在小肠中 pH 可为 4 至 6, 在结肠中 pH 可为 6 至 8。生物相关离子强度在本领域也是所熟知的。禁食状态下胃液的离子强度约为 0.1M, 而禁食状态下肠液的离子强度约为 0.14。例如参见 Lindahl 等的“Characterization of Fluids from the Stomach and Proximal Jejunum in Men and Women”, Pharm. Res., 14(4):497-502(1997)。

[0073] 相信试验溶液的 pH 和离子强度比特殊的化学内容更关键。因此, 可通过强酸、强碱、盐、单个或多个共轭酸碱对 (即弱酸和此酸相应的盐)、一元和多元电解质等的众多组合获得适宜的 pH 和离子强度值。

[0074] 代表性电解质溶液可为, 但不限于 HCl 溶液, 浓度约为 0.001 至 0.1M; NaCl 溶液, 浓度约为 0.001 至 0.1M; 以及它们的混合物。例如, 电解质溶液可为, 但不限于约 0.1M 或更低的 HCl, 约 0.01M 或更低的 HCl, 约 0.001M 或更低的 HCl, 约 0.1M 或更低的 NaCl, 约 0.01M 或更低的 NaCl, 约 0.001M 或更低的 NaCl, 以及它们的混合物。这些电解质溶液中, 0.01M HCl 和 / 或 0.1M NaCl 是禁食状态下最有代表性的人体生理条件, 因为它是近端胃肠道的 pH 和离子强度条件。

[0075] 0.001M HCl、0.01M HCl 和 0.1M HCl 的电解质浓度分别相当于 pH3、pH 2 和 pH 1。因此, 0.01M HCl 溶液模拟胃中典型的酸条件。0.1M NaCl 溶液提供合理的近似于整个机体离子强度的条件, 包括胃肠液的条件, 尽管大于 0.1M 的浓度可用于模拟进食状态下人胃肠道内的条件。

[0076] 具有所需 pH 和离子强度的盐、酸、碱或其组合的示例溶液, 包括但不限于磷酸 / 磷酸盐 + 盐酸的钠、钾和钙盐; 乙酸 / 乙酸盐 + 盐酸的钠、钾和钙盐; 碳酸 / 碳酸氢盐 + 盐酸的钠、钾和钙盐; 以及柠檬酸 / 柠檬酸盐 + 盐酸的钠、钾和钙盐。

[0077] 在本发明的其它实施方式中, 按照光散射法、显微镜检查法或其它适宜的方法进行测定, 本发明再分散贝特颗粒, 优选非诺贝特颗粒 (再分散在生物相关水介质或任意其

它适宜介质中的)有效平均粒径小于约 1900nm, 小于约 1800nm, 小于约 1700nm, 小于约 1600nm, 小于约 1500nm, 小于约 1400nm, 小于约 1300nm, 小于约 1200nm, 小于约 1100nm, 小于约 1000nm, 小于约 900nm, 小于约 800nm, 小于约 700nm, 小于约 600nm, 小于约 500nm, 小于约 400nm, 小于约 300nm, 小于约 250nm, 小于约 200nm, 小于约 150nm, 小于约 100nm, 小于约 75nm 或小于约 50nm。

[0078] 应用本领域已知任意适宜的方法可对再分散性进行试验。例如参见美国专利 6, 375, 986 “含有聚合表面稳定剂和琥珀酸二辛酯磺酸钠的协同联合物的固体剂型纳米微粒组合物”的实施例部分。

[0079] 7、生物粘合性贝特组合物

[0080] 本发明生物粘合性贝特组合物, 特别是非诺贝特组合物包括至少一种阳离子表面稳定剂, 下面对其进行更详细的描述。贝特, 特别是非诺贝特的生物粘合制剂对生物表面, 诸如粘膜具有特别的生物粘合力。术语生物粘合力指两种生物表面或者一种生物表面和一种合成表面之间的任意相互吸引力。在生物粘合纳米微粒组合物条件下, 术语生物粘合力用于描述纳米微粒贝特组合物, 特别是非诺贝特组合物和生物基质(即胃肠粘蛋白、肺组织、鼻粘膜等)之间的粘合力。例如参见美国专利 6, 428, 814“具有阳离子表面稳定剂的生物粘合性纳米微粒组合物”, 在此特别将其引用为参考文献。

[0081] 基本上存在两种解释这种生物粘合现象的机理: 机械或物理相互作用和化学相互作用。其中第一种为机械或物理机理, 它包括生物粘合实体和受体组织之间的物理咬合或相互贯穿, 这是由生物粘合表面良好的润湿、生物粘合聚合物的膨胀、生物粘合实体穿透至组织表面的缝隙中、或者生物粘合组合物链与那些粘膜或其它相关组织相互贯穿而产生的。生物粘合第二种可能的机理包括引入诸如离子引力、偶极力、范德华相互作用和氢键等力。是这种形式的生物粘合力主要构成本发明纳米微粒贝特组合物, 优选非诺贝特组合物的生物粘合特性。但是, 物理和机械相互作用也可在这种纳米微粒组合物的生物粘合中起到次要作用。

[0082] 本发明生物粘合性贝特组合物, 优选非诺贝特组合物可用于利于将这些组合物应用于生物表面的任何情况。这些生物粘合性贝特组合物, 优选非诺贝特组合物以一种连续而均匀的膜覆盖靶表面, 人肉眼看不见这种膜。

[0083] 生物粘合贝特组合物, 优选非诺贝特组合物延缓此组合物的通过, 而且某些贝特颗粒还可能粘附在组织上, 而不粘附于粘液细胞, 因此使暴露于贝特的时间延长, 由此增加施用剂量的吸收和生物利用度。

[0084] 8、与其它活性剂联合应用的贝特组合物

[0085] 本发明贝特组合物, 优选非诺贝特组合物另外还包括一种或多种化合物, 这些化合物是用于治疗脂质异常、高脂血症、高胆固醇血症、心血管疾病或相关病症, 或者贝特组合物, 优选非诺贝特组合物可与这种化合物联合应用。这些化合物的实例, 包括但不限于他汀类或 HMG CoA 还原酶抑制剂和抗高血压药物。抗高血压药物的实例, 包括但不限于利尿剂(“利水药”)、 β 阻滞剂、 α 阻滞剂、 $\alpha - \beta$ 阻滞剂、交感神经抑制剂、血管紧张素转化酶(ACE) 抑制剂、钙通道阻滞剂、血管紧张素受体阻滞剂(正式药物名称为血管紧张素-2 受体拮抗剂, 简称“沙坦类”)。

[0086] 他汀类或 HMG CoA 还原酶抑制剂的实例, 包括但不限于洛伐他汀; 普伐他汀; 斯

伐他汀;velostatin;阿伐他汀(**Lipitor**[®])和其它6-[2-(取代的吡咯-1-基)烷基]吡喃-2-酮及其衍生物,它们公开于美国专利4,647,576;氟伐他汀(**Lescol**[®]);fluindostatin(Sandoz XU-62-320);甲基二羟戊酮衍生物的吡唑类似物,它们公开于PCT申请W0 86/03488;rivastatin和其它吡啶二羟基庚烯酸,它们公开于欧洲专利491226A;Searle的SC-45355(一种3-取代的戊二酸衍生物);二氯乙酸盐;甲基二羟戊酮的咪唑类似物,它们公开于PCT申请W0 86/07054;3-羧基-2-羟基-丙烷-膦酸衍生物,它们公开于法国专利2,596,393;2,3-二-取代的吡咯,呋喃和噻吩衍生物,它们公开于欧洲专利申请0221025;甲基二羟戊酮的萘基类似物,它们公开于美国专利4,686,237;八氢化萘,诸如美国专利4,499,289公开的那些;莫维诺林(洛伐他汀)的酮类似物,它们公开于欧洲专利申请0,142,146A2;膦酸化合物;以及其它HMG CoA还原酶抑制剂。

[0087] B. 组合物

[0088] 本发明提供的组合物包括贝特颗粒,优选非诺贝特颗粒,和至少一种表面稳定剂。表面稳定剂优选被吸附在贝特颗粒的表面上,优选非诺贝特颗粒的表面上,或与其结合。可用于此处的表面稳定剂,优选物理性地附着在纳米微粒贝特颗粒的表面上,或者与其结合,但不与此贝特颗粒或其本身发生化学反应。此表面稳定剂单个吸附的分子本质上没有分子间的交联。

[0089] 本发明还包括贝特组合物,优选非诺贝特组合物,和一种或多种无毒性生理可接受的载体、辅助剂或赋形剂,它们统称为载体。可配制这些组合物,用于胃肠外注射(例如静脉内、肌内、皮下),以固体、液体或气溶胶形式口服,阴道给药,鼻腔给药,直肠给药,眼给药,局部给药(粉剂、软膏或滴剂),颊给药,脑池内给药,腹膜内给药或表面给药等。

[0090] 1、贝特颗粒

[0091] 在此应用时,术语“贝特”指此处所述方法中可用的任意苯氧酸(fabric acid)衍生物,例如非诺贝特。非诺贝特是一种贝特化合物,其它实例为苯扎贝特、苄氯贝特、比尼贝特、ciplofibrate、克利贝特、氯贝特、氯贝酸、依托贝特、吉非贝齐、尼可贝特、吡贝特、ronifibrate、双贝特、洛尼特等。参见美国专利6,384,062。

[0092] 通常,贝特用于下列疾病,诸如高胆固醇血症、混合性脂血症、高甘油三酯血症、冠心病和周围血管疾病(包括症状性颈动脉疾病),并用于胰腺炎的预防。非诺贝特还可有助于防止血中高甘油三酯引起的胰腺炎(胰腺炎症)的发展。已知贝特可用于治疗肾衰竭(美国专利4,250,191)。贝特还可用于通常使用脂质调节剂的其它指征。

[0093] 在此应用时,术语“非诺贝特”指非诺贝特(2-[4-(4-苯甲酰氯)苯氧基]-2-甲基-丙酸,1-甲基乙基酯)或其盐。

[0094] 非诺贝特是本领域所熟知的,而且任一普通技术人员都可轻易地识别它。它用于降低血中甘油三酯(脂肪类物质)水平。具体地说,非诺贝特降低升高的LDL-C、TC、甘油三酯和Apo-B,并提高HDL-C。已经证实此药物可作为高甘油三酯血症的辅助治疗,高甘油三酯血症的特征是血浆中极低密度脂蛋白(VLDL)水平升高。

[0095] 非诺贝特在人体中的作用机理尚不清楚。非诺贝酸是非诺贝特的活性代谢物,它可明显降低血浆甘油三酯,这是通过抑制甘油三酯合成,引起释放至循环中的VLDL减少,还可通过刺激富含甘油三酯脂蛋白(即VLDL)的分解代谢而实现的。非诺贝特通过增加尿酸的尿路排泄,还降低高尿酸个体和正常个体的血清尿酸水平。

[0096] 因为常规微晶非诺贝特实际上不溶于适于注射的水介质,所以不能测定其绝对生物利用度。但是,非诺贝特可在胃肠道得到较好地吸收。在健康志愿者口服给药后,约60%单剂量常规放射标记的非诺贝特(即**TRICOR[®]**)出现在尿中,主要为非诺贝酸和它的葡萄糖醛酸共轭物,而且25%在粪便中排泄。参见 <http://www.rxlist.com/cgi/generic3/fenofibrate-cp.htm>。

[0097] 口服给药后,非诺贝特被酯酶快速水解为活性代谢物非诺贝酸;在血浆中没有检测到未转变的非诺贝特。非诺贝酸主要与葡萄糖醛酸进行共轭结合,然后在尿中被排泄。少量非诺贝酸在羰基部分被还原为二苯基甲醇代谢物,此代谢物转而与葡萄糖醛酸共轭结合,并在尿中被排泄。Id.

[0098] 2、表面稳定剂

[0099] 为贝特选择表面稳定剂是重要的,并需要广泛的实验来实现所需的制剂。因此,本发明涉及的意外发现即是可生产纳米微粒贝特组合物,优选非诺贝特组合物。

[0100] 本发明可应用一种以上表面稳定剂的组合。本发明可使用的有用表面稳定剂包括但不限于已知的有机和无机药用赋形剂。这些赋形剂包括各种聚合物、低分子低聚物、天然产物和表面活性剂。表面稳定剂包括非离子、阴离子、阳离子、离子和两性离子表面活性剂。

[0101] 可用于本发明的表面稳定剂的代表性实例包括但不限于羟丙基甲基纤维素(即现在所谓的羟丙甲纤维素)、羟丙基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、十二烷基硫酸钠、琥珀酸二辛酯磺酸盐、明胶、酪蛋白、卵磷脂(磷脂)、右旋糖酐、阿拉伯树胶、胆固醇、黄芪胶、硬脂酸、苯扎氯铵、硬脂酸钙、甘油单硬脂酰酯、十六醇十八醇混合物、cetomacrogol 乳化蜡、脱水山梨醇酯、聚氧乙烯烷基醚(例如聚乙二醇醚,诸如 cetomacrogol 1000)、聚氧乙烯蓖麻油衍生物、聚氧乙烯脱水山梨醇脂肪酸酯(例如市售**Tweens[®]**,诸如**Tween 20[®]**和**Tween 80[®]**(ICI Speciality Chemicals));聚氧乙烯(例如 Carbowaxs **3550[®]**和**934[®]**(Union Carbide));聚氧乙烯硬脂酸酯、胶态二氧化硅、磷酸盐、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、羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯、非晶性纤维素、硅酸铝镁、三乙醇胺、聚乙烯醇(PVA)、含环氧乙烷和甲醛的4-(1,1,3,3-四甲基丁基)-苯酚聚合物(亦即四丁酚醛(tyloxapol)、四丁酚醛(superione)和三硝基甲苯(triton));泊洛沙姆(例如 Pluronic **F68[®]**和**F108[®]**,它们是环氧乙烷和氧化丙烯的嵌段共聚物);poloxamines(例如 Tetronic **908[®]**,亦即 Poloxamine **908[®]**,它是将环氧丙烷和环氧乙烷顺序加至乙二胺而衍生的四功能嵌段共聚物(BASF Wyandotte Corporation, Parsippany, N. J.));Tetronic **1508[®]**(T-1508)(BASF Wyandotte Corporation),Tritons **X-200[®]**,它是烷基芳基聚醚磺酸酯(Rohm and Haas);Crodestas **F-110[®]**,它是蔗糖硬脂酸酯和蔗糖二硬脂酸酯的混合物(Croda Inc.);p-异壬基苯氧基聚-(缩水甘油),亦即**Olin-10G[®]**或 Surfactant **10-G[®]**(Olin Chemicals, Stamford, CT);Crodestas **SL-40[®]**(Croda, Inc.);和 SA90HCO,它是 $C_{18}H_{37}CH_2(CON(CH_3)-CH_2(CHOH)_4(CH_2OH)_2$ (Eastman Kodak Co.);癸酰-N-甲基 glucamide;n-癸基 β -D-吡喃葡萄糖苷;n-癸基 β -D-吡喃麦芽糖苷;n-十二烷基 β -D-吡喃葡萄糖苷;n-十二烷基 β -D-麦芽糖苷;庚酰-N-甲基 glucamide;n-庚基- β -D-吡喃葡萄糖苷;n-庚基 β -D-硫葡萄糖苷;n-己基 β -D-吡喃葡萄糖苷;壬酰-N-甲基 glucamide;n-nonyl β -D-吡喃葡萄糖苷;辛酰-N-甲基 glucamide;n-辛基- β -D-吡喃葡萄糖苷;辛基

β -D- 硫吡喃葡萄糖苷 ;PEG- 磷脂, PEG- 胆固醇, PEG- 胆固醇衍生物, PEG- 维生素 A, PEG- 维生素 E, 溶菌酶, 乙烯吡咯烷酮和醋酸乙烯酯的无规共聚物等。

[0102] 如果需要的话, 可将本发明纳米微粒贝特组合物, 优选非诺贝特组合物配制为无磷脂的。

[0103] 可用的阳离子表面稳定剂的实例包括但不限于聚合物、生物聚合物、多糖、纤维素、藻酸盐、磷脂和非聚合化合物, 诸如两性离子稳定剂、聚 -n- 甲基吡啶鎓、氯化 anthryl 吡啶鎓、阳离子磷脂、壳聚糖、聚赖氨酸、聚乙烯咪唑、溴化己二甲铵、溴化三甲铵聚甲基丙烯酸甲酯 (PMMTABr)、溴化己基二苯乙酮基三甲铵 (HDMAB) 和二甲基硫酸聚乙烯吡咯烷酮-2- 二甲基氨基乙基异丁烯酸酯。

[0104] 其它可用的阳离子稳定剂, 包括但不限于阳离子脂质、铈、磷和季铵化合物, 诸如硬脂酰三甲基氯化铵、溴化苯甲基 - 二 (2- 氯乙基) 乙基铵、氯化或溴化椰子油三甲铵、氯化或溴化椰子油甲基二羟乙基铵、氯化癸基三乙铵、氯化或溴化癸基二甲基羟乙基铵、氯化或溴化 C_{12-15} 二甲基羟乙基铵、氯化或溴化椰子油二甲基羟乙基铵、十四烷基三甲基铵甲基硫酸酯、氯化或溴化十二烷基二甲基苄基铵、氯化或溴化十二烷基二甲基 (氧乙烯)₄ 铵、氯化 N- 烷基 (C_{12-18}) 二甲基苄基铵、氯化 N- 烷基 (C_{14-18}) 二甲基 - 苄基铵、氯化 N- 十四烷基二甲基苄基铵一水合物、氯化二甲基二癸基铵、氯化 N- 烷基和 (C_{12-14}) 二甲基 1- 萘基甲基铵、三甲铵卤化物、烷基 - 三甲铵盐和二烷基 - 二甲铵盐、氯化十二烷基三甲基铵、乙氧基化烷基酰氨基烷基二烷基铵盐和 / 或乙氧基化三烷基铵盐、氯化二烷基苯二烷基铵、氯化 N- 二癸基二甲基铵、氯化 N- 十四烷基二甲基苄基铵一水合物、氯化 N- 烷基 (C_{12-14}) 二甲基 1- 萘基甲基铵和氯化十二烷基二甲基苄基铵、氯化二烷基苯烷基铵、氯化十二烷基三甲基铵、氯化烷基苄基甲基铵、溴化烷基苄基二甲基铵、溴化 C_{12} , C_{15} , C_{17} 三甲基铵、氯化十二烷基苄基三乙基铵、氯化聚 - 二烯丙基二甲基铵 (DADMAC)、氯化二甲基铵、烷基二甲基铵卤化物、氯化三十六烷基甲基铵、溴化癸基三甲基铵、溴化十二烷基三乙基铵、溴化十四烷基三甲基铵、氯化甲基三辛基铵 (ALIQUT 336™)、POLYQUAT 10™、溴化四丁基铵、溴化苄基三甲基铵、胆碱酯 (诸如脂肪酸的胆碱酯)、苯扎氯铵、硬脂基二甲苄基氯化铵化合物 (诸如氯化 stearyltrimonium 和氯化 distearyldimonium)、溴化或氯化十六烷基吡啶鎓、季铵化聚氧乙基烷基胺卤化物盐、MIRAPOL™ 和 ALKAQUAT™ (Alkaril Chemical Company)、烷基吡啶鎓盐; 胺, 诸如烷基胺、二烷基胺、链烷醇胺、聚乙烯聚胺、N, N- 二烷基氨基烷基丙烯酸酯, 以及乙烯吡啶、胺盐, 诸如乙酸月桂胺、乙酸硬脂胺、烷基吡啶鎓盐和烷基咪唑鎓盐, 以及氧化胺; 亚氨基 azolinium 盐; 质子化季铵丙烯酰胺; 甲基化季铵聚合物, 诸如聚 [氯化二烯丙基二甲基铵] 和聚 - [氯化 N- 甲基乙烯吡啶鎓]; 以及阳离子瓜耳胶。

[0105] 这些阳离子表面稳定剂的实例和其它可用的阳离子表面稳定剂描述于 J. Cross 和 E. Singer 的 Cationic Surfactants: Analytical and Biological Evaluation (Marcel Dekker, 1994); P. 和 D. Rubingh (编者) 的 Cationic Surfactants: Physical Chemistry (Marcel Dekker, 1991); 以及 J. Richmond 的 Cationic Surfactants: Organic Chemistry (Marcel Dekker, 1990) 中。

[0106] 非聚合表面稳定剂是任意非聚合化合物, 诸如苯扎氯铵, 碳鎓化合物, 磷鎓化合物, 氧鎓化合物, halonium 化合物, 阳离子有机金属化合物, 四磷化合物, 吡啶鎓化合物, 苯胺化合物, 铵化合物, 羟铵化合物, 伯铵化合物, 仲铵化合物, 叔铵化合物, 以及式 $NR_1R_2R_3R_4^{(+)}$

的季铵化合物。对于式 $\text{NR}_1\text{R}_2\text{R}_3\text{R}_4^{(+)}$ 的化合物：

[0107] (i) $\text{R}_1\text{-R}_4$ 中无一为 CH_3 ；

[0108] (ii) $\text{R}_1\text{-R}_4$ 中之一为 CH_3 ；

[0109] (iii) $\text{R}_1\text{-R}_4$ 中的三个为 CH_3 ；

[0110] (iv) $\text{R}_1\text{-R}_4$ 均为 CH_3 ；

[0111] (v) $\text{R}_1\text{-R}_4$ 中的两个为 CH_3 ， $\text{R}_1\text{-R}_4$ 中的一个为 $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$ ，并且 $\text{R}_1\text{-R}_4$ 中的一个为 7 碳或 7 碳以下的烷基链；

[0112] (vi) $\text{R}_1\text{-R}_4$ 中的两个为 CH_3 ， $\text{R}_1\text{-R}_4$ 中的一个为 $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$ ，并且 $\text{R}_1\text{-R}_4$ 中的一个为 19 碳或 19 碳以上的烷基链；

[0113] (vii) $\text{R}_1\text{-R}_4$ 中的两个为 CH_3 ，并且 $\text{R}_1\text{-R}_4$ 中的一个为 $\text{C}_6\text{H}_5(\text{CH}_2)_n$ 基团，其中 $n > 1$ ；

[0114] (viii) $\text{R}_1\text{-R}_4$ 中的两个为 CH_3 ， $\text{R}_1\text{-R}_4$ 中的一个为 $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$ ，并且 $\text{R}_1\text{-R}_4$ 中的一个包括至少一个杂原子；

[0115] (ix) $\text{R}_1\text{-R}_4$ 中的两个为 CH_3 ， $\text{R}_1\text{-R}_4$ 中的一个为 $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$ ，并且 $\text{R}_1\text{-R}_4$ 中的一个包括至少一个卤素；

[0116] (x) $\text{R}_1\text{-R}_4$ 中的两个为 CH_3 ， $\text{R}_1\text{-R}_4$ 中的一个为 $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$ ，并且 $\text{R}_1\text{-R}_4$ 中的一个包括至少一个环片段；

[0117] (xi) $\text{R}_1\text{-R}_4$ 中的两个为 CH_3 ，并且 $\text{R}_1\text{-R}_4$ 中的一个为苯环；或者

[0118] (xii) $\text{R}_1\text{-R}_4$ 中的两个为 CH_3 ，并且 $\text{R}_1\text{-R}_4$ 中的两个为纯脂族片段。

[0119] 这些化合物包括但不限于 behenalkonium chloride、苺索氯铵、氯化十六烷基吡啶鎓、behentrimonium chloride、十二烷基二甲基苺基氯化铵、西他氯铵、西曲溴铵、十六烷三甲基氯化铵、cethylaminehydrofluoride、氯化氯烯丙基六亚甲基四胺 (Quaternium-15)、distearyldimonium chloride (Quaternium-5)、氯化十二烷基二甲基乙基苺基铵 (Quaternium-14)、Quaternium-22、Quaternium-26、Quaternium-18 锂蒙脱石、盐酸氯化二甲基氨乙酯、盐酸半胱氨酸、二乙醇铵 POE (10) 油基醚磷酸盐、二乙醇铵 POE (3) 油基醚磷酸盐、牛油脂肪氯化 alkonium、二甲基二十八烷铵皂土、硬脂基二甲基苺基氯化铵、度米芬、地那铵苯甲酸盐、十四烷基二甲基苺基氯化铵、十二烷基三甲基氯化铵、二盐酸乙二胺、盐酸胍、盐酸吡哆辛、盐酸 iofetamine、盐酸葡甲胺、甲基苺索氯铵、myrtrimonium bromide、oleyltrimonium chloride、聚季铵盐-1、盐酸普鲁卡因、cocobetaine、stearalkonium bentonite、stearalkoniumhectonite、硬脂酰三羟乙基丙二胺二氢氟化物、tallowtrimonium chloride 和溴化十六烷基三甲铵。

[0120] 在本发明的一个实施方式中，本发明优选的一种或多种表面稳定剂是下面所述适宜的任意表面稳定剂，但不包括 PEG- 衍生的维生素 E，它是非离子化合物。在本发明的另一个实施方式中，本发明优选的一种或多种表面稳定剂是下面所述适宜的任意表面稳定剂，但不包括磷脂。最后，在本发明的另一个实施方式中，本发明优选的一种或多种表面稳定剂是 USFDA 归类为 GRAS (“通常认为安全”) 的任意物质。

[0121] 本发明优选表面稳定剂包括但不限于羟丙甲纤维素、琥珀辛酯钠 (DOSS)、Plasdone[®] S630 (比例为 60 : 40 的乙烯吡咯烷酮和醋酸乙烯酯的无规共聚物)、羟丙基纤维素 SL (HPC-SL)、十二烷基硫酸钠 (SLS) 以及它们的组合。表面稳定剂特别优选的组合包括但不限于羟丙甲纤维素和 DOSS ; Plasdone[®] S630 和 DOSS ; HPC-SL 和 DOSS ; 以及羟丙

甲纤维素、DOSS 和 SLS。

[0122] 这些表面稳定剂可由市场购得和 / 或通过本领域已知技术进行制备。这些表面稳定剂的大多数是已知的药学赋形剂,美国制药协会和大英制药学会联合出版的《药学赋形剂手册》(The Pharmaceutical Press,2000) 对它们进行了详细描述,在此特别将其引用为参考文献。

[0123] 3、其它药学赋形剂

[0124] 本发明的药学组合物也可包括一种或多种粘合剂、填充剂、润滑剂、悬浮剂、增甜剂、调味剂、防腐剂、缓冲剂、湿润剂、崩解剂、泡腾剂和其它赋形剂。这些赋形剂都是本领域已知的。

[0125] 填充剂的实例为乳糖一水合物、无水乳糖和各种淀粉;粘合剂的实例为各种纤维素和交联聚乙烯吡咯烷酮、微晶纤维素,诸如 **Avicel**[®] PH101 和 **Avicel**[®] PH102,微晶纤维素和硅化微晶纤维素 (ProSolv SMCC[™])。

[0126] 适宜的润滑剂,包括作用于被压缩粉末的流动性的药剂,它们是胶态二氧化硅,诸如 **Aerosil**[®] 200 滑石、硬脂酸、硬脂酸镁、硬脂酸钙和硅胶。

[0127] 增甜剂的实例是任意天然或人造增甜剂,诸如蔗糖、木糖醇、糖精钠、甜蜜素、天冬甜素和 acesulfame。调味剂的实例是 **Magnasweet**[®] (商标为 MAFCO)、气泡树胶香料和果香香精等等。

[0128] 防腐剂的实例为山梨酸钾;羟苯甲酸甲酯;羟苯甲酸丙酯;苯甲酸及其盐;对羟基苯甲酸的其它酯,诸如对羟基苯甲酸丁酯;醇,诸如乙醇或苯甲醇;酚化合物,诸如苯酚;或者四元化合物,诸如苯扎氯铵。

[0129] 适宜的稀释剂包括药物可接受的惰性填料,诸如微晶纤维素、乳糖、磷酸氢钙、糖类和 / 或上述原料的任意混合物。稀释剂的实例包括微晶纤维素,诸如 **Avicel**[®] PH101 和 **Avicel**[®] PH102;乳糖,诸如乳糖一水合物、无水乳糖和 **Pharmatose**[®] DCL21;磷酸氢钙,诸如 **Emcompress**[®];甘露糖醇;淀粉;山梨糖醇;蔗糖和葡萄糖。

[0130] 适宜的崩解剂包括轻度交联聚乙烯吡咯烷酮、玉米淀粉、马铃薯淀粉、玉米淀粉和改性淀粉、croscarmellose 钠、交联聚乙烯吡咯烷酮、羟基乙酸淀粉钠及其混合物。

[0131] 泡腾剂的实例为泡腾剂对,诸如有机酸和碳酸盐或碳酸氢盐。适宜的有机酸包括,例如柠檬酸、酒石酸、苹果酸、富马酸、脂肪酸、琥珀酸和海藻酸,以及酸酐和酸式盐。适宜的碳酸盐和碳酸氢盐包括,例如碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钾、碳酸氢钾、碳酸镁、甘氨酸碳酸钠、L- 赖氨酸碳酸盐和精氨酸碳酸盐。可替代地,可只使用泡腾剂对的碳酸氢钠组分。

[0132] 4、纳米微粒贝特粒径

[0133] 本发明的组合物含有纳米微粒贝特颗粒,优选纳米微粒非诺贝特颗粒,通过光散射法、显微镜检查或其它适宜的方法进行测定,其有效平均粒径小于约 2000nm (即 2 微米),小于约 1900nm,小于约 1800nm,小于约 1700nm,小于约 1600nm,小于约 1500nm,小于约 1400nm,小于约 1300nm,小于约 1200nm,小于约 1100nm,小于约 1000nm,小于约 900nm,小于约 800nm,小于约 700nm,小于约 600nm,小于约 500nm,小于约 400nm,小于约 300nm,小于约 250nm,小于约 200nm,小于约 150nm,小于约 100nm,小于约 75nm,或小于约 50nm。

[0134] “有效平均粒径小于约 2000nm” 的含义指:通过上述技术进行测量,按重量计,至

少 50% 贝特颗粒, 优选非诺贝特颗粒的粒径小于此有效平均值, 即小于约 2000nm、1900nm、1800nm 等。优选地, 至少约 70%、约 90% 或约 95% 贝特颗粒, 优选非诺贝特颗粒的粒径小于此有效平均值, 即小于约 2000nm、1900nm、1800nm、1700nm 等。

[0135] 在本发明一个实施方式中, 至少 99% 贝特颗粒 (“D₉₉”) 的粒径小于约 500nm, 小于约 450nm, 小于约 400nm, 小于约 350nm, 小于约 300nm, 小于约 250nm, 小于约 200nm, 小于约 150nm 或小于约 100nm。在本发明另一个实施方式中, 至少 50% 贝特颗粒 (“D₅₀”) 的粒径小于约 350nm, 小于约 300nm, 小于约 250nm, 小于约 200nm, 小于约 150nm, 小于约 100nm 或小于约 75nm。在本发明的另一个实施方式中, 此贝特组合物粒径的均值小于约 100nm, 小于约 75nm 或者小于约 50nm。

[0136] 在本发明中, 纳米微粒贝特组合物, 优选非诺贝特组合物的 D50 值是按重量计 50% 贝特颗粒低于此的粒径。同样, D90 是按重量计 90% 贝特颗粒低于此的粒径。

[0137] 5、贝特和表面稳定剂的浓度

[0138] 贝特, 优选非诺贝特, 与一种或多种表面稳定剂的相对量可在较宽的范围中变化。单个组分的最佳量例如可依赖于所选的特定贝特、亲水亲脂平衡 (HLB)、熔点和稳定剂水溶液的表面张力等。

[0139] 贝特, 优选非诺贝特的浓度按重量计, 可约为此贝特和至少一种表面稳定剂合计总重量的 99.5% 至 0.001%, 95% 至 0.1%, 90% 至 0.5%, 总重量中不包括其它赋形剂。

[0140] 至少一种表面稳定剂的浓度按重量计, 可约为此贝特和至少一种表面稳定剂合计总干重的 0.5% 至 99.999%, 5.0% 至 99.9%, 或 10% 至 99.5%, 总重量中不包括其它赋形剂。

[0141] 6、示例的纳米微粒非诺贝特片剂

[0142] 本发明几种示例的非诺贝特片剂如下。这些实施例并不是要在某些方面对权利要求进行限制, 而是提供本发明示例的非诺贝特片剂, 它们可按照本发明的方法进行应用。这些示例片剂还可包括包衣剂。

[0143]

示例纳米微粒非诺贝特片剂#1	
组分	g/Kg
非诺贝特	约 50-500
羟丙甲纤维素, USP	约 10-70
琥珀辛酯钠, USP	约 1-10
蔗糖, NF	约 100-500
十二烷基硫酸钠, NF	约 1-40
乳糖一水合物, NF	约 50-400
硅化微晶纤维素	约 50-300
聚乙烯聚吡咯烷酮, NF	约 20-300
硬脂酸镁, NF	约 0.5-5

[0144]

示例纳米微粒非诺贝特片剂#2	
组分	g/Kg
非诺贝特	约 100-300
羟丙甲纤维素, USP	约 30-50
琥珀辛酯钠, USP	约 0.5-10
蔗糖, NF	约 100-300
十二烷基硫酸钠, NF	约 1-30
乳糖一水合物, NF	约 100-300
硅化微晶纤维素	约 50-200
聚乙烯聚吡咯烷酮, NF	约 50-200
硬脂酸镁, NF	约 0.5-5

[0145]

示例纳米微粒非诺贝特片剂#3	
组分	g/Kg
非诺贝特	约 200-225
羟丙甲纤维素, USP	约 42-46
琥珀辛酯钠, USP	约 2-6
蔗糖, NF	约 200-225
十二烷基硫酸钠, NF	约 12-18
乳糖一水合物, NF	约 200-205
硅化微晶纤维素	约 130-135
聚乙烯聚吡咯烷酮, NF	约 112-118
硬脂酸镁, NF	约 0.5-3

[0146]

示例纳米微粒非诺贝特片剂#4	
组分	g/Kg
非诺贝特	约 119-224
羟丙甲纤维素, USP	约 42-46
琥珀辛酯钠, USP	约 2-6
蔗糖, NF	约 119-224
十二烷基硫酸钠, NF	约 12-18
乳糖一水合物, NF	约 119-224
硅化微晶纤维素	约 129-134
聚乙烯聚吡咯烷酮, NF	约 112-118
硬脂酸镁, NF	约 0.5-3

[0147] D. 生产纳米微粒贝特组合物的方法

[0148] 例如,可应用研磨、均化或沉淀技术生产纳米微粒贝特组合物,优选非诺贝特组合物。’684 专利中描述了生产纳米微粒组合物的示例方法。美国专利 5,518,187 “研磨药用物质的方法”;美国专利 5,718,388 “研磨药用物质的连续方法”;美国专利 5,862,999 “研磨药用物质的方法”;美国专利 5,665,331 “应用晶体生长改性剂进行纳米微粒药剂的共微量沉淀”;美国专利 5,662,883 “应用晶体生长改性剂进行纳米微粒药剂的共微量沉淀”;美国专利 5,560,932 “纳米微粒药剂的微量沉淀”;美国专利 5,543,133 “制备含有纳米颗粒

的 X 线造影组合物的方法”；美国专利 5, 534, 270 “制备稳定药物纳米颗粒的方法”；美国专利 5, 510, 118 “制备含有纳米颗粒的治疗组合物的方法”；以及美国专利 5, 470, 583 “制备含有带电磷脂以减少聚集的纳米颗粒组合物的方法”也描述了制备纳米微粒组合物的方法，所有这些均在此特别引用为参考文献。

[0149] 所得纳米微粒贝特，优选非诺贝特组合物或分散体可以固体或液体剂型应用，诸如液体分散体、口服悬浮液、凝胶、气溶胶、软膏、霜剂、控释剂、快熔剂、冻干剂、片剂、胶囊、延迟释放剂、延长释放剂、脉动释放剂、即时释放和控制释放混合剂型等。

[0150] 在本发明的一个实施方式中，如果在生产此纳米微粒组合物的过程中进行加热，则将温度保持在贝特，优选非诺贝特的熔点下。

[0151] 1、研磨以获得纳米微粒贝特分散体

[0152] 研磨贝特，优选非诺贝特，以获得纳米微粒分散体，此过程包括将此贝特颗粒分散在液体分散介质中，此贝特在这种分散介质中溶解性较差，然后在研磨剂存在的情况下，应用机械方法，将此贝特的粒径减小到所需的有效平均粒径。分散介质例如可为水、红花油、乙醇、t-丁醇、甘油、聚乙二醇（PEG）、己烷或乙二醇。优选的分散介质为水。

[0153] 在至少一种表面稳定剂存在的情况下可减小此贝特，优选非诺贝特的粒径。可替代的是，可在磨耗后将此贝特颗粒与一种或多种表面稳定剂接触。可在粒径减小过程中将其它化合物加至此贝特 / 表面稳定剂组合物中，这些化合物诸如为稀释剂。可连续或分批生产分散体。

[0154] 在本发明的一个实施方式中，在研磨过程中将贝特和一种或多种表面稳定剂的混合物进行加热。如果应用聚合表面稳定剂，则将温度升高至此聚合表面稳定剂的浊点之上，但低于此贝特的实际熔点或降低的熔点。对于大规模研磨过程来说，加热可能是重要的，因为它可有助于一种或多种活性剂的增溶。

[0155] 2、沉淀以获得纳米微粒贝特组合物

[0156] 形成所需纳米微粒贝特，优选非诺贝特组合物的另一种方法是微量沉淀法。这种方法是在一种或多种表面稳定剂和一种或多种胶体稳定性提高表面活性剂存在，并且不含任何微量毒性溶剂或增溶的重金属杂质的情况下，制备溶解性较差活性剂的稳定分散体。这种方法包括，例如（1）将贝特溶解在适宜的溶剂中；（2）将步骤（1）的制剂加至含有至少一种表面稳定剂的溶液中；和（3）应用适宜的非溶剂沉淀步骤（2）的制剂。如果存在任何形成的盐，则在此方法后，可通过渗析或渗滤和用常规方法对此分散体的浓缩将其除去。

[0157] 3、均化以获得纳米微粒贝特组合物

[0158] 示例的制备活性剂纳米微粒组合物的均化方法描述于美国专利 5, 510, 118 “制备含有纳米颗粒的治疗组合物的方法”。这种方法包括将贝特，优选非诺贝特的颗粒分散在液体分散介质中，然后对此分散体进行均化作用，将此贝特的粒径减小到所需的有效平均粒径。可在至少一种表面稳定剂存在的情况下减小此贝特的粒径。可替代的是，可在磨耗之前或之后将此贝特颗粒与一种或多种表面稳定剂接触。可在粒径减小过程之前，之中或之后，将其它化合物加至此非诺贝特 / 表面稳定剂组合物中，这些化合物诸如为稀释剂。可连续或分批生产分散体。

[0159] D. 应用本发明贝特组合物的方法

[0160] 本发明提供了一种快速提高受试者的贝特，优选非诺贝特血浆水平的方法。这种

方法包括经口服给受试者应用有效量的含有贝特,优选非诺贝特的组合物。当按照标准药动学规程在禁食受试者中进行试验时,此贝特组合物产生最大血浆浓度曲线的时间是在此组合物起始给药后的约 6 小时内,约 5 小时内,约 4 小时内,约 3 小时内,约 2 小时内,约 1 小时内,或者约 30 分钟内。

[0161] 本发明的组合物可用于治疗疾病,诸如高胆固醇血症、高甘油三酯血症、心血管疾病、冠心病和周围血管疾病(包括症状性颈动脉病)。本发明组合物可作为原发性高胆固醇血症或混合性血脂异常成人患者(Fredrickson IIa 型和 IIb 型)降低 LDL-C、TC、甘油三酯和 Apo B 的饮食疗法的辅助治疗。本发明组合物也可作为高甘油三酯血症成人患者(Fredrickson IV 型和 V 型高脂血症)饮食疗法的辅助治疗。血清甘油三酯水平显著升高(例如 > 2000mg/dL),则可提高患胰腺炎的风险。本发明组合物也可用于通常应用脂质调节剂的其它指征。

[0162] 本发明非诺贝特组合物可通过各种常规方法应用于受试者,这些方法包括但不限于口服、直肠、眼睛、胃肠外(例如静脉内、肌肉内或皮下)、脑池内、肺、阴道内、腹膜内、局部(例如粉末、软膏或滴剂)给药,或者作为颊或鼻喷雾剂给药。在此应用时,术语“受试者”是指动物、优选哺乳动物,包括人或非人类动物。术语患者和受试者可互换使用。

[0163] 适于胃肠外注射的组合物可包括生理可接受的无菌水溶液或非水溶液、分散体、悬浮液或乳剂,和用于重建为无菌可注射溶液或分散体的无菌粉末。适宜的含水和非水载体、稀释剂、溶剂或赋形剂的实例包括水、乙醇、多元醇(丙二醇、聚乙二醇、甘油等等)、它们适宜的混合物、植物油(诸如橄榄油)和可注射有机酯,诸如油酸乙酯。例如通过应用诸如卵磷脂的涂层,通过在分散体条件下保持所需的粒径,以及通过应用表面活性剂,可保持其适当的流动性。

[0164] 纳米微粒贝特组合物,优选非诺贝特组合物也可含有辅助剂,诸如防腐剂、湿润剂、乳化剂和分散剂。通过各种抗菌剂和抗真菌剂可确保防止微生物的生长,它们诸如对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸等。包括等渗药剂也是可取的,这些等渗药剂诸如糖、氯化钠等。应用延迟吸收的药剂,诸如单硬脂酸铝和明胶可延长这种可注射药用形式的吸收。

[0165] 适于口服给药的固体剂型包括但不限于胶囊、片剂、丸剂、粉末和颗粒。在这些固体剂型中,将活性剂与下列至少一种物质进行混合:(a) 一种或多种惰性赋形剂(或载体),诸如柠檬酸钠或磷酸二钙;(b) 填充剂或增量剂,诸如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和硅酸;(c) 粘合剂,诸如羧甲基纤维素、alginates、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶;(d) 湿润剂,诸如甘油;(e) 崩解剂,诸如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、海藻酸、某些复合硅酸盐和碳酸钠;(f) 溶液阻滞剂,诸如石蜡;(g) 吸收促进剂,诸如季铵化合物;(h) 湿润剂,诸如十六醇和甘油单硬脂酰酯;(i) 吸附剂,诸如高岭土和皂土;以及(j) 润滑剂,诸如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、十二烷基硫酸钠或它们的混合物。对于胶囊、片剂和丸剂来说,这些剂型还可包括缓冲剂。

[0166] 用于口服给药的液体剂型包括药物可接受的乳剂、溶液、悬浮液、糖浆和酞剂。除了贝特外,此液体剂型可包括本领域常用的惰性稀释剂,诸如水或其它溶剂、增溶剂和乳化剂。乳化剂实例为乙醇、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、诸如棉籽油、花生油、玉米胚油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油等的油类、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇、脱水山梨醇的脂肪酸酯、或者这些物质的混合物等。

[0167] 除了这些惰性稀释剂外,此组合物还可包括辅助剂,诸如湿润剂、乳化剂和悬浮剂、增甜剂、调味剂和加香剂。

[0168] “治疗有效量”在此用于贝特,优选非诺贝特时,此剂量指可获得特异药理学反应的剂量,这种反应即是此贝特在大量需要此治疗的受试者中用于治疗的反应。需要强调的是,当在特殊情况下给予特殊受试者“治疗有效量”时,它不可能对特殊疾病的 100% 患者都有效,而且在治疗此处所述的疾病时不会总是有效的,即使本领域专业人员认为这种剂量是“治疗有效量”。还应当理解到,在特殊情况下,贝特剂量是按照口服剂量测定的,或者是参考血液中测定的药物水平。

[0169] 任一普通技术人员将会认识到,可通过经验确定贝特,优选非诺贝特的有效量,而且可以纯形式应用它,或者当存在这些形式时,其应用形式可为药物可接受的盐、酯或前药。可改变本发明纳米微粒组合物中贝特,优选非诺贝特的实际剂量水平,以获得贝特的一种量,此量是有效地获得特殊组合物和方法所要达到的治疗反应的量。因此,所选择的剂量水平依赖于所要的治疗作用、给药途径、所用贝特的效力、所需的治疗持续时间和其它因素。

[0170] 当可用于包装每天用量时,剂量单位组合物可含有它们这种约数的这种量。但是应当理解到,治疗各种特殊患者的特殊剂量水平将依赖于多种因素:要获得细胞或生理反应的类型和程度;所用特殊药剂或组合物的活性;所用的特殊药剂或组合物;患者的年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食;给药时间、给药途径和该药剂排泄率;治疗持续时间;与该特殊药剂联合或同时应用的药物;以及本医学领域所熟知的类似因素。

具体实施方式

[0171] 下面实施例是对本发明进行举例说明。但是应当理解到,不应将本发明限制在这些实施例的特殊条件或所述细节上。在整个说明书中,对公众可获得文件的任何和所有参考,均在此特别引用为参考文献,这些文件包括美国专利。

[0172] 应用光学显微镜对下列实施例中的几种制剂进行研究。在此,容易鉴别“稳定的”纳米微粒分散体(均匀布朗运动)和“聚集的”分散体(相对较大,不均匀颗粒,没有运动)。

[0173] 实施例 1

[0174] 本实施例的目的是制备非诺贝特的纳米微粒分散体,并对所制备组合物在水中和各种模拟生物流体中的稳定性进行试验。

[0175] 通过在高能研磨条件下,在 **DYN0®-Mill** KDL(Willy A. Bachofen AG, Maschinenfabrik, Basle, 瑞士) 中将此组合物的组分研磨 90 分钟,研磨出两种非诺贝特的制剂,如表 1 所述。

[0176] 制剂 1 包括 5% (w/w) 非诺贝特、1% (w/w) 羟丙甲纤维素和 0.05% (w/w) 琥珀酸二辛酯磺酸钠(DOSS),制剂 2 包括 5% (w/w) 非诺贝特、1% (w/w) **Pluronic®** S-630(一种醋酸乙烯酯和乙烯吡咯烷酮的无规共聚物)和 0.05% (w/w) DOSS。应用 Horiba LA-910 激光散射粒径分布分析仪(Horiba Instruments, Irvine, CA)测定所得组合物的粒径。

[0177]

表 1 在高能条件下研磨的纳米微粒非诺贝特制剂			
制剂	药物	表面稳定剂	粒径
1	5% (w/w)	1% 羟丙甲纤维素和 0.05% DOSS	均值: 139nm 90% < 266nm
2	5% (w/w)	1% S630 和 0.05% DOSS	均值: 233nm 90% < 355nm

[0178] 然后,经过延长时期,在各种模拟生物流体中(表2)和水中(表3)对这两种制剂的稳定性进行试验。对于在各种模拟生物流体中的试验,如果在 40℃ 孵育 30 分钟后,颗粒保持为分散体形式,并且没有任何可见的大小增加或聚集,则认为此组合是稳定的。在代表电解质流体的流体中试验是有用的,因为这种流体代表人体的生理条件。

[0179]

表 2 纳米微粒非诺贝特制剂 1 和 2 在模拟生物流体中的稳定性试验			
制剂	电解质试验 介质 #1	电解质试验 介质 #2	电解质试验 介质 #3
1	轻度聚集	可接受	可接受
2	重度聚集	可接受	轻度聚集

[0180]

表 3 纳米微粒非诺贝特制剂 1 和 2 在 2-8℃ 水中的稳定性试验				
制剂	3 天	1 周	2 周	7 月
1	均值: 149nm 90% < 289nm	均值: 146nm 90% < 280nm	均值: 295nm 90% < 386nm	均值: 1179nm 90% < 2744nm
2	均值: 824nm 90% < 1357nm	均值: 927nm 90% < 1476nm	均值: 973nm 90% < 1526nm	均值: 1099nm 90% < 1681nm

[0181] 稳定性结果表明制剂 1 优于制剂 2, 因为超时后, 制剂 2 在模拟肠液中表现出轻度聚集, 而且出现不可接受的粒径的增长。

[0182] 实施例 2

[0183] 本实施例的目的是制备非诺贝特纳米微粒分散体,然后在各种模拟生物流体中测试此组合物的稳定性。

[0184] 通过在DYN0[®]-Mill KDL(Willy A.Bachofen AG, Maschinenfabrik, Basle,瑞士)中将此组合物的组分研磨 90 分钟,制备四种非诺贝特的制剂,如表 4 所述。

[0185] 制剂 3 包括 5% (w/w) 非诺贝特、1% (w/w) 羟丙基纤维素 SL(HPC-SL) 和 0.01% (w/w)DOSS;制剂 4 包括 5% (w/w) 非诺贝特、1% (w/w) 羟丙甲纤维素和 0.01% (w/w)DOSS;制剂 5 包括 5% (w/w) 非诺贝特、1% (w/w) 聚乙烯吡咯烷酮 (PVP K29/32) 和 0.01% (w/w)DOSS;制剂 6 包括 5% (w/w) 非诺贝特、1% (w/w)Pluronic S-630 和 0.01% (w/w)DOSS。

[0186] 应用Horiba LA-910激光散射粒径分布分析仪(Horiba Instruments,Irvine,CA)测定所得组合物的粒径。

[0187]

表 4			
纳米微粒非诺贝特制剂粒径			
制剂	药物	表面稳定剂	粒径
3	5% (w/w)	1% HPC-SL 和 0.01% DOSS	均值: 696nm 90% < 2086nm
4	5% (w/w)	1% 羟丙甲纤维素和 0.01% DOSS	均值: 412nm 90% < 502nm
5	5% (w/w)	1% PVP 和 0.01% DOSS	均值: 4120nm 90% < 9162nm
6	5% (w/w)	1% S630 和 0.01% DOSS	均值: 750nm 90% < 2184nm

[0188] 结果表明在公开的非诺贝特和 PVP 特殊浓度下,与 DOSS 联合应用,对于非诺贝特来说,PVP 不是令人满意的表面稳定剂,因为制剂 5 的平均粒径超过 2 微米。但是,当其单独使用,与另一种表面稳定剂联合使用,或者应用不同浓度的 PVP 和 / 或非诺贝特时,PVP 可用作非诺贝特的表面稳定剂。

[0189] 然后,在各种模拟生物流体中试验制剂 4 和 6 的稳定性(表 5)。

[0190]

表 5			
纳米微粒非诺贝特制剂 3-6 在模拟生物流体中的稳定性试验			
制剂	电解质试验 介质 #1	电解质试验 介质 #2	电解质试验 介质 #3
3	N/A	N/A	N/A
4	可接受	可接受	可接受
5	N/A	N/A	N/A
6	聚集	很轻度的聚集	轻度聚集

[0191] 结果表明含有羟丙甲纤维素和 DOSS 作为表面稳定剂的制剂 4 更优选, 因为起始粒径在可用范围内 (即 $90\% < 512\text{nm}$), 而且此组合物在各种模拟生物流体中没有出现聚集。

[0192] 下面一组实施例涉及纳米微粒非诺贝特组合物的喷雾颗粒粉末的再分散性。建立喷雾颗粒粉末再分散性的目的是确定, 当将本发明固体纳米微粒非诺贝特组合物在体外或体内引入生物相关介质中时, 它是否将会再分散。

[0193] 实施例 3

[0194] 本实施例的目的是评价优选纳米微粒非诺贝特组合物的喷雾颗粒粉末的再分散性, 此组合物含有羟丙甲纤维素和 DOSS, 含有或不含 SLS, SLS 是一种优选的小的阴离子表面活性剂。

[0195] 测定两种形式的纳米微粒非诺贝特的喷雾颗粒粉末的再分散性, 其结果显示在表 6 中。

[0196] 表 6

[0197]

物理形式	粉末	粉末
药物: 蔗糖	1 : 0.6	1 : 1
羟丙甲纤维素: DOSS	1 : 0.2	—
羟丙甲纤维素: DOSS+SLS	—	1 : 0.3
再分散性		
DI 水		
均值 (nm)	390	182
D90 (nm)	418	260

物理形式	粉末	粉末
% < 1000nm	95.9	100.0
电解质试验介质 #2		
均值 (nm)	258	193
D90 (nm)	374	276
% < 1000nm	99.7	100.0
电解质试验介质 #3		
均值 (nm)	287	225
D90 (nm)	430	315
% < 1000nm	99.6	100.0

[0198] 结果显示,由含有羟丙甲纤维素、DOSS 和 SLS 的颗粒原料分散体制备的粉末具有优良的再分散性。

[0199] 实施例 4

[0200] 本实施例的目的是试验纳米微粒非诺贝特的喷雾颗粒粉末的再分散性,与实施例 3 比较此纳米微粒非诺贝特含有较高水平的 DOSS 和 SLS。结果显示在表 7 中。

[0201] 表 7

[0202]

物理形式	粉末
药物：蔗糖	1 : 1
羟丙甲纤维素：SLS+DOSS	1 : 0.45
再分散性	
DI 水	
均值 (nm)	196
D90 (nm)	280
% < 1000nm	100
电解质试验介质 #2	

物理形式	粉末
均值 (nm)	222
D90 (nm)	306
% < 1000nm	100
电解质试验介质 #3	
均值 (nm)	258
D90 (nm)	362
% < 1000nm	100

[0203] 对于在模拟生物流体中试验的所有组合物,均观察到优良的再分散性。

[0204] 实施例 5

[0205] 本实施例的目的是制备纳米微粒非诺贝特片剂。

[0206] 组合表 8 列出的原料,然后在带有研磨间的 Netzsch LMZ2 Media Mill 中研磨此混合物,流速为 1.0 ± 0.2 LPM,搅拌器速度为 3000 ± 100 RPM,采用 Dow PolyMill™500 微米研磨介质,由此制备非诺贝特纳米微粒分散体。通过 Horiba LA-910 激光散射粒径分布分析仪 (Horiba Instruments, Irvine, CA) 进行测定,此纳米微粒非诺贝特分散体 (NCD) 的所得平均粒径为 169nm。

[0207]

表 8	
纳米微粒非诺贝特分散体	
非诺贝特	300 g/Kg
羟丙甲纤维素, USP (Pharmacoat® 603)	60 g/Kg
琥珀辛酯钠, USP	0.75 g/Kg
净化水	639.25 g/Kg

[0208] 然后,将这种纳米微粒非诺贝特分散体与表 9 中指定的其它组分组合,而制备颗粒原料分散体 (GFD)。

[0209]

表 9	
纳米微粒非诺贝特颗粒原料分散体	
纳米微粒非诺贝特分散体	1833.2 g
蔗糖, NF	550.0 g
十二烷基硫酸钠, NF	38.5 g
琥珀辛酯钠, USP/EP	9.6 g
净化水	723.2 g

[0210] 应用 Vector Multi-1 Fluid Bed System, 按照下面表 10 中指定的参数运行, 将此非诺贝特 GFD 喷雾在乳糖一水合物 (500g) 上, 形成喷雾颗粒中间体 (SGI)。

[0211]

表 10	
Fluid Bed System 参数	
进口气温	70±10℃
排气/成品气温	37±5℃
风量	30±20 CFM
喷雾速率	15±10 g/min

[0212] 下面表 11 详述了此纳米微粒非诺贝特的所得喷雾颗粒中间体 (SGI)。

[0213]

表 11	
纳米微粒非诺贝特的喷雾颗粒中间体	
非诺贝特 NCD	1833.2 g
蔗糖, NF	550.0 g
十二烷基硫酸钠, NF	38.5 g
琥珀辛酯钠, USP/EP	9.6 g
乳糖一水合物, NF	500 g

[0214] 然后用带有 0.700x0.300" 上下平面囊片形冲头的 Kilian 压片机对此纳米微粒非诺贝特 SGI 进行压片。每片含有 160mg 非诺贝特。所得片剂显示在下面表 12 中。

[0215]

表 12	
纳米微粒非诺贝特片剂	
纳米微粒非诺贝特喷雾颗粒中间体	511.0 mg
硅化微晶纤维素	95.0 mg
聚乙烯聚吡咯烷酮, NF	83.0 mg
硬脂酸镁, NF	1.0 mg

[0216] 实施例 6

[0217] 本实施例的目的是评价食物对纳米微粒非诺贝特片剂生物利用度的作用,此纳米微粒非诺贝特片剂按照实施例 5 制备。

[0218] 研究设计

[0219] 对 18 名受试者进行单剂量,三组交叉设计研究。此三组治疗由下列组成:

[0220] 治疗 A:160mg 纳米微粒非诺贝特片剂,在禁食条件下给药;

[0221] 治疗 B:160mg 纳米微粒非诺贝特片剂,在高脂饮食条件下给药;和

[0222] 治疗 C:200mg 微粒化非诺贝特胶囊 (**TRICOR[®]**),在低脂饮食条件下给药。

[0223] “低脂饮食”条件定义为 30%脂肪-400 千卡,“高脂饮食”条件定义为 50%脂肪-1000 千卡。研究中给药间的时间长度为 10 天。

[0224] 结果

[0225] 附图 1 显示治疗 A、治疗 B 和治疗 C 的 120 小时的血浆非诺贝酸曲线(即非诺贝酸浓度($\mu\text{g/ml}$))。附图 2 显示同样的非诺贝酸曲线,但是它是 24 小时的曲线,而不是 120 小时的。

[0226] 意外的是,尽管纳米微粒非诺贝特片剂在禁食条件下给药,其最大非诺贝特浓度略为较高,然而这三种治疗产生的曲线大致相同。对于几种原因来说,这些结果是有意义的。首先,此纳米微粒非诺贝特片剂在低于常规微晶纤维素非诺贝特胶囊的剂量下是有效的:160mg:200mg。剂量较低总是被认为是利于患者的,因为这样给予患者的活性剂较少。

[0227] 其次,这些结果显示,进食条件下给药和禁食条件下给药相比,此纳米微粒非诺贝特片剂在吸收上没有显著差异。因为这样消除了要求患者在服药时注意是否进食的情况,所以这是有意义的。因此,纳米微粒非诺贝特剂型将会提高患者的依从性。由于患者依从性较差,非诺贝特用于治疗的心血管或其它疾病会出现增加。

[0228] 下面表 13 中显示这三组试验的药动力学参数。

[0229]

表 13			
药动学参数 (均值、标准差、CV%)			
	治疗 A	治疗 B	治疗 C
AUC ($\mu\text{g/mL} \cdot \text{h}$)	均值 = 139.41 SD = 45.04 CV% = 32%	均值 = 138.55 SD = 41.53 CV% = 30%	均值 = 142.96 SD = 51.28 CV% = 36%
C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	均值 = 8.30 SD = 1.37 CV% = 17%	均值 = 7.88 SD = 1.74 CV% = 22%	均值 = 7.08 SD = 1.72 CV% = 24%

[0230] 这些药动学参数首先表明, 进食条件下给药和禁食条件下给药相比, 此纳米微粒非诺贝特片剂在药物吸收量上没有差异 (参见 AUC 结果; 此剂型在禁食条件下给药为 $139.41 \mu\text{g/mL} \cdot \text{h}$, 而在进食条件下给药为 $138.55 \mu\text{g/mL} \cdot \text{h}$)。其次, 此数据显示进食条件下给药和禁食条件下给药相比, 此纳米微粒非诺贝特片剂在药物吸收速率上没有差异 (参见 C_{max} 结果; 此剂型在禁食条件下给药为 $8.30 \mu\text{g/mL}$, 而在进食条件下给药为 $7.88 \mu\text{g/mL}$)。因此, 该纳米微粒非诺贝特剂型消除了食物对非诺贝特药动学的作用。所以, 本发明涉及一种贝特组合物, 其中该贝特的药动学曲线不受服用此组合物受试者进食或禁食状态的影响。

[0231] 进食状态与禁食状态比较时纳米微粒非诺贝特剂型的生物等效性

[0232] 按照指导原则, 应用表 13 的数据, 确定禁食状态下应用纳米微粒非诺贝特片剂是否与进食状态下应用是生物等效的。表 13 的相关数据显示在下面表 14 中, 并且还有 90% 可信区间 (CI)。根据 U. S. FDA 指导原则, 如果 AUC 和 C_{max} 的 90% CI 在 0.80 至 1.25 之间, 则两种产品或方法是生物等效的。如下面表 14 所示, 纳米微粒非诺贝特进食 / 禁食方法的 90% CI 比, AUC 为 0.952 : 1.043, C_{max} 为 0.858 : 1.031。

[0233]

表 14 纳米微粒非诺贝特片 HFF 与纳米微粒非诺贝特片禁食比较的生物等效性			
			对数转换数据的 CI 90%
AUC ($\mu\text{g/mL} \cdot \text{h}$)	纳米微粒非诺贝特片 160mg HFF	139	0.952 : 1.043
	纳米微粒非诺贝特片 160mg 禁食	139	
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	纳米微粒非诺贝特片 160mg HFF	7.88	0.858 : 1.031
	纳米微粒非诺贝特片 160mg 禁食	8.30	

[0234] 因此,按照指导原则,禁食状态下应用纳米微粒非诺贝特片与进食状态下应用纳米微粒非诺贝特片是生物等效的。这样,本发明涉及一种贝特组合物,其中禁食状态下将该组合物应用受试者与进食状态下将其应用受试者是生物等效的。

[0235] 而且,按照下面表 15 中数据所示,进食状态下应用 160mg 纳米微粒非诺贝特片与进食状态下应用 200mg 常规微晶非诺贝特胶囊 (TRICOR[®]) 是生物等效的。这是因为两种治疗的 AUC 和 C_{max} 的 CI 90% 是在 0.80 至 1.25 范围内。

[0236]

表 15 160mg 纳米微粒非诺贝特片 HFF 与 200mg 微晶非诺贝特胶囊 (TRICOR [®]) HFF 比较的生物等效性			
			对数转换数据的 CI 90%
AUC ($\mu\text{g/mL} \cdot \text{h}$)	160mg 纳米微粒非诺贝特片 HFF	139	0.936 : 1.026
	200mg 微晶非诺贝特胶囊 (TRICOR [®]) HFF	143	
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	160mg 纳米微粒非诺贝特片 HFF	7.88	1.020 : 1.226
	200mg 微晶非诺贝特胶囊 (TRICOR [®]) HFF	7.08	

[0237] 最后,如下面表 16 数据所示,禁食状态下应用 160mg 纳米微粒非诺贝特片与进食状态下应用 200mg 常规微晶非诺贝特胶囊 (TRICOR[®]) 不是生物等效的。这是因为两种治疗的 AUC 和 C_{max} 的 CI 90% 是在 0.80 至 1.25 范围外。

[0238]

表 16			
160mg 纳米微粒非诺贝特片禁食与 200mg 微晶非诺贝特胶囊 (TRICOR®) HFF 比较的非生物等效性			
			对数转换数据的 CI 90%
AUC ($\mu\text{g/mL} \cdot \text{h}$)	160mg 纳米微粒非诺贝特片禁食	139	0.939 : 1.030
	200mg 微晶非诺贝特胶囊 (TRICOR®) HFF	143	
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	160mg 纳米微粒非诺贝特片禁食	8.30	1.084 : 1.304
	200mg 微晶非诺贝特胶囊 (TRICOR®) HFF	7.08	

[0239] 此非生物等效性是有意义的,因为它表明纳米微粒非诺贝特剂型药物吸收显著较高。为了使纳米微粒非诺贝特剂型与常规微晶非诺贝特剂型(例如TRICOR®)是生物等效的,此剂型含有的药物将不得不显著较少。因此,这种纳米微粒非诺贝特剂型显著提高了该药物的生物利用度。

[0240] 实施例 7

[0241] 本实施例的目的是提供按照上面实施例 5 制备纳米微粒非诺贝特片剂。

[0242] 下面表 17 显示用于生产纳米微粒非诺贝特片剂的纳米微粒非诺贝特分散体。

[0243]

表 17	
纳米微粒非诺贝特分散体	
非诺贝特	194.0 g/Kg
羟丙甲纤维素, USP (Pharmacoat® 603)	38.81 g/Kg
琥珀辛酯钠, USP	0.485 g/Kg
注射用水, USP, EP	572.7 g/Kg
蔗糖, NF	194.0 g/Kg
实际总量	1000.0

[0244] 应用分散体生产两种不同的片剂:145mg 纳米非诺贝特片和 48mg 纳米微粒非诺贝

特片。

[0245] 通过将纳米微粒非诺贝特分散体与蔗糖、琥珀辛酯钠和十二烷基硫酸钠组合,制备颗粒原料分散体 (GFD)。

[0246] 将非诺贝特 GFD 与乳糖一水合物一起进行处理,将它们在流化床柱 (Vector Multi-1 Fluid Bed System) 中进行干燥。通过锥形磨处理此所得喷雾颗粒中间体 (SGI),然后 (1) 在仓式搅拌器中将其与硅化微晶纤维素和聚乙烯聚吡咯烷酮一起处理,和 (2) 在仓式搅拌器中将其与硬脂酸镁一起处理。在旋转压片机中将所得粉末进行压片,然后应用盘式涂布机用 Opadry® AMB 包衣。

[0247] 表 18 为 145mg 非诺贝特片的组合物,表 19 为 48mg 非诺贝特片的组合物。

[0248]

表 18	
145mg 纳米微粒非诺贝特片剂	
组分	g/Kg
非诺贝特	222.54
羟丙甲纤维素, USP	44.506
琥珀辛酯钠, USP	4.4378
蔗糖, NF	222.54
十二烷基硫酸钠, NF	15.585
乳糖一水合物, NF	202.62
硅化微晶纤维素	132.03
聚乙烯聚吡咯烷酮, NF	115.89
硬脂酸镁, NF	1.3936
Opadry OY-28920	38.462
实际总量	1000.0

[0249]

表 19	
48mg 纳米微粒非诺贝特片剂	
组分	g/Kg
非诺贝特	221.05
羟丙甲纤维素, USP	44.209
琥珀辛酯钠, USP	4.4082
蔗糖, NF	221.05
十二烷基硫酸钠, NF	15.481
乳糖一水合物, NF	201.27
硅化微晶纤维素	131.14
聚乙烯聚吡咯烷酮, NF	115.12
硬脂酸镁, NF	1.3843
Opadry 0Y-28920	44.890
实际总量	1000.0

[0250] 实施例 8

[0251] 本实施例的目的是在一种溶解介质中,比较本发明纳米微粒 145mg 非诺贝特剂型和常规微晶形式非诺贝特 (TRICOR®) 的溶解性,此溶解介质代表体内环境。

[0252] 在一种有鉴别性的溶解介质中试验 145mg 纳米微粒非诺贝特片的溶解性,此纳米微粒非诺贝特片是按照实施例 7 制备的。对于胃液中溶解曲线差别很大的两种产品,这种溶解介质将会产生两种差别很大的溶解曲线;即此溶解介质可预示组合物的体内溶解性。

[0253] 所用的溶解介质是一种含水介质,它含有表面活性剂 0.025M 十二烷基硫酸钠。通过分光光度法测定溶解的量,并将该试验重复 12 遍。按照下列条件应用转盘法 (欧洲药典):

[0254] 介质容积:1000ml;

[0255] 介质温度:37℃;

[0256] 叶片旋转速度:75RPM;

[0257] 摄取样品:每隔 2.5 分钟。

[0258] 结果显示在下面表 20 中。此表显示 12 种不同样品在 5、10、20 和 30 分钟时该固体剂型的溶解量,以及均值 (%) 和标准差 (%)。

[0259]

表 20				
145mg 纳米微粒非诺贝特片的溶解曲线				
试验样品	5 分钟	10 分钟	20 分钟	30 分钟
1	36.1	80.9	101.7	103.6
2	73.4	100.5	100.1	101.8
3	44.0	85.6	100.0	101.4
4	41.0	96.1	102.3	102.5
5	58.7	92.9	103.4	103.5
6	51.9	97.8	102.6	103.4
7	28.6	66.9	99.3	100.4
8	44.7	97.4	98.8	99.3
9	30.1	76.9	97.0	98.0
10	33.6	76.8	101.8	103.5
11	23.5	52.6	95.8	104.0
12	34.6	66.9	102.8	102.2
均值 (%)	41.7	82.6	100.5	102.0
标准差 (%)	14.1	15.2	2.4	1.9

[0260] 美国专利 6, 277, 405“具有高生物利用度的非诺贝特药物组合物及其制备方法”描述了 160mg 常规微晶非诺贝特剂型的溶解性, 例如 **TRICOR[®]**, 其所用方法与上面用于纳米微粒非诺贝特剂型的方法 (实施例 2, cols. 8-9) 相同。结果显示常规非诺贝特剂型的溶解曲线在 5 分钟时为 10%, 在 10 分钟时为 20%, 在 20 分钟时为 50%, 在 30 分钟时为 75%。

[0261] 此结果显示, 与非诺贝特常规微晶剂型相比, 纳米微粒非诺贝特剂型的溶解明显较快。例如, 在 5 分钟内, 约 41.7% 纳米微粒非诺贝特剂型溶解, 而 **TRICOR[®]** 剂型仅溶解 10%。相似地, 在 10 分钟内, 约 82.6% 纳米微粒非诺贝特剂型溶解, 而在相同时间内 **TRICOR[®]** 剂型仅溶解约 20%。最后, 在 30 分钟时, 基本上 100% 纳米微粒剂型溶解, 而在相同时间内常规非诺贝特剂型仅溶解约 75%。

[0262] 因此, 本发明纳米微粒非诺贝特剂型的溶解速率显著提高。

[0263] 本领域专业技术人员将会清楚地认识到, 在不违背本发明精神或范围的基础上, 可对本发明的方法和组合物进行各种改进和修改。因此要说明的是, 如果对本发明的改进和修改是在所附权利要求及其同等物的范围内, 则本发明包括这些改进和修改。

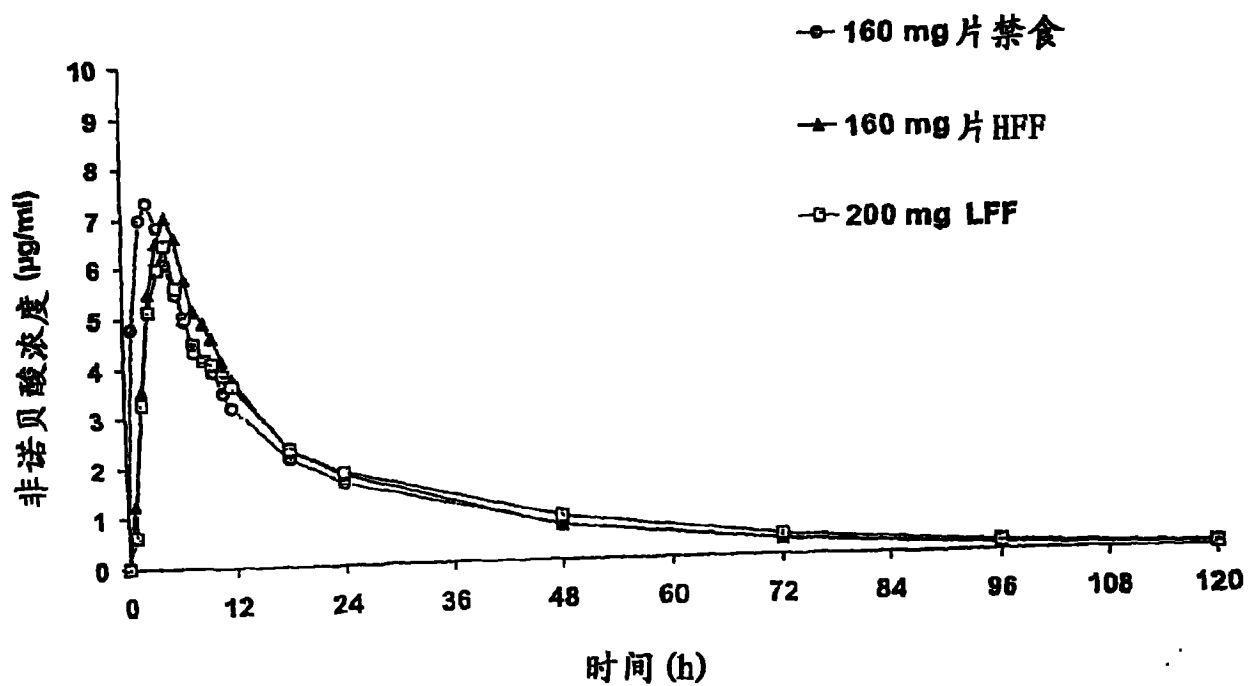


图 1

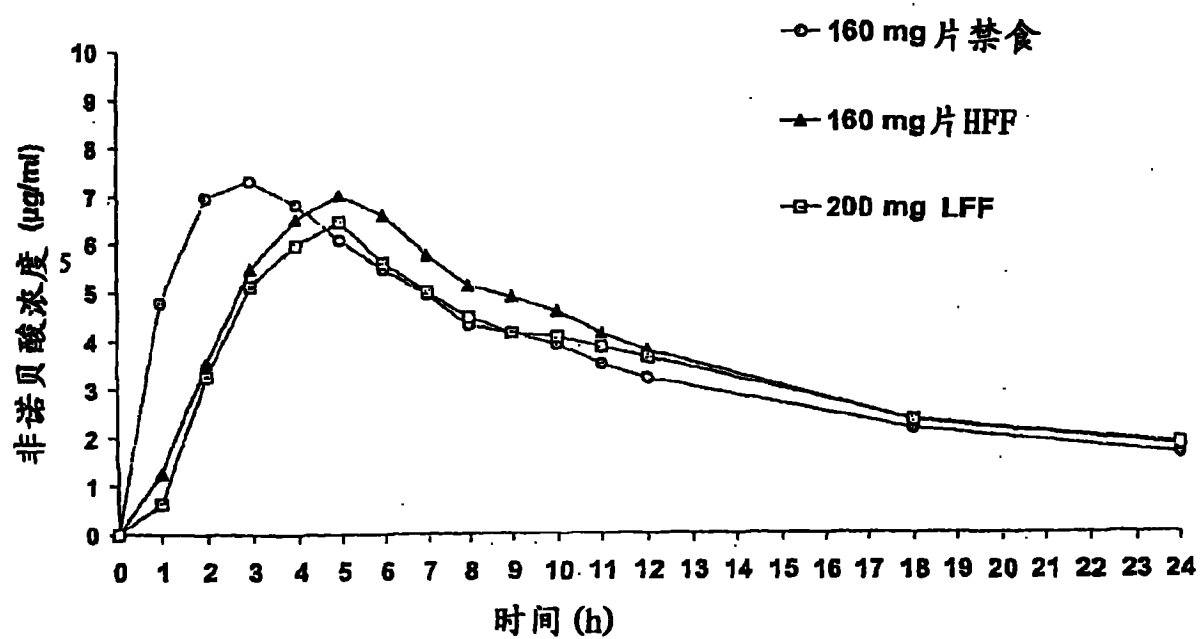


图 2