



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 103260702 B

(45)授权公告日 2018.07.27

(21)申请号 201180060782.2

(22)申请日 2011.10.27

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 103260702 A

(43)申请公布日 2013.08.21

(30)优先权数据

61/407,872 2010.10.28 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2013.06.17

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2011/058169 2011.10.27

(87)PCT国际申请的公布数据

W02012/058483 EN 2012.05.03

(73)专利权人 帕西拉制药有限公司

地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 路易·丹尼尔·加西亚 朱良金

威廉·约瑟夫·兰伯特

加里·帕多

(74)专利代理机构 北京英赛嘉华知识产权代理

有限责任公司 11204

代理人 王达佐 安佳宁

(51)Int.Cl.

A61K 9/127(2006.01)

A61K 45/00(2006.01)

A61K 31/196(2006.01)

A61K 31/407(2006.01)

A61K 31/5415(2006.01)

A61P 29/00(2006.01)

(56)对比文件

CN 1166136 A,1997.11.26,

EP 0280503 A2,1988.08.31,

审查员 冯超

权利要求书3页 说明书18页

(54)发明名称

非甾体类抗炎药的缓释制剂

(57)摘要

公开了制剂,其包含多囊脂质体和一种或多种非甾体类抗炎药,其最小化了未包封的非甾体类抗炎药的副作用,同时保持或改善了有效性。还提供了制备和给予包含多囊脂质体和一种或多种非甾体类抗炎药的制剂的方法以及该制剂作为药物的用途。

1. 多囊脂质体制剂,其包含:

一种或多种活性药物成分;

多囊脂质体;

一种或多种pH调节剂;和

一种或多种渗透剂;

其中所述一种或多种活性药物成分选自一种或多种非甾体类抗炎药,所述非甾体类抗炎药选自美洛昔康、吡罗昔康、双氯芬酸和酮咯酸,

其中所述一种或多种活性药物成分、所述一种或多种pH调节剂、和所述一种或多种渗透剂被包封在所述多囊脂质体中;以及

其中所述多囊脂质体制剂通过如下方法制备,所述方法包括:

通过将第一水相和挥发性的与水不相溶的溶剂相混合来提供第一乳液,所述溶剂相包含至少一种两亲性脂质和至少一种中性脂质;其中所述第一水相具有9.0、9.1或9.2的pH;

将所述第一乳液分散在第二水相中,形成悬浮在所述第二水相中的溶剂小球来提供第二乳液;

从所述溶剂小球中除去所述挥发性的与水不相溶的溶剂以形成多囊脂质体颗粒组合物;以及

将所述一种或多种非甾体类抗炎药遥控包封装入所述多囊脂质体中,其中仅存在所述多囊脂质体外的低pH到所述多囊脂质体内的高pH的梯度使所述一种或多种非甾体类抗炎药驱动进入所述多囊脂质体内,以及其中所述梯度为1至2个pH单位。

2. 如权利要求1所述的制剂,其中所述非甾体类抗炎药是美洛昔康。

3. 如权利要求1所述的制剂,其中所述多囊脂质体包含一种或多种磷脂,一种或多种甘油三酯和任选的胆固醇,其中所述磷脂任选地包含所述磷脂的盐。

4. 如权利要求3所述的制剂,其中所述磷脂是磷脂酰胆碱或其盐、磷脂酰甘油或其盐,或它们的组合。

5. 如权利要求4所述的制剂,其中所述磷脂酰甘油是1,2-二棕榈酰基-sn-甘油-3-磷酸-rac-(1-甘油)。

6. 如权利要求4所述的制剂,其中所述磷脂酰胆碱是1,2-二芥酰基-sn-甘油-3-磷酸胆碱。

7. 如权利要求3所述的制剂,其中所述甘油三酯为甘油三油酸酯、甘油三辛酸酯或二者的组合。

8. 如权利要求1所述的制剂,其中所述pH调节剂是赖氨酸或谷氨酸,或其组合。

9. 如权利要求1所述的制剂,其中所述pH调节剂是无机酸。

10. 如权利要求1所述的制剂,其中所述pH调节剂是有机酸或有机碱。

11. 如权利要求1所述的制剂,其中所述pH调节剂是无机碱。

12. 如权利要求1所述的制剂,其中所述多囊脂质体还包含环糊精。

13. 如权利要求12所述的制剂,其中所述环糊精以10mg/ml至400mg/ml的浓度与所述多囊脂质体内的所述非甾体类抗炎药络合。

14. 如权利要求13所述的制剂,其中所述环糊精选自(2,6-二-O-)乙基-β-环糊精、(2-羧基乙基)-β-环糊精钠盐、(2-羟基乙基)-β-环糊精、(2-羟基丙基)-α-环糊精、磺丁基醚-

β -环糊精、(2-羟基丙基)- β -环糊精、6-单脱氧-6-单氨基- β -环糊精、6-O- α -麦芽糖基- β -环糊精、丁基- β -环糊精、丁基- γ -环糊精、羧基甲基- β -环糊精、甲基- β -环糊精、琥珀酰- α -环糊精、琥珀酰- β -环糊精、三乙酰基- β -环糊精、 α -环糊精、 β -环糊精和 γ -环糊精。

15. 如权利要求8所述的制剂,其中所述谷氨酸被调节至pH为4.7至9.2。

16. 权利要求1所述的制剂在制备用于治疗疼痛和炎症的药物中的用途。

17. 如权利要求16所述的用途,其还包括药物可接受的注射用载体。

18. 如权利要求16所述的用途,其中所述多囊脂质体包含一种或多种磷脂、一种或多种甘油三酯和任选的胆固醇,其中所述磷脂任选地包含所述磷脂的盐。

19. 如权利要求16所述的用途,其中所述多囊脂质体包含1,2-二棕榈酰基-sn-甘油-3-磷酸-rac-(1-甘油)、1,2-二芥酰基-sn-甘油-3-磷酸胆碱和甘油三辛酸酯。

20. 如权利要求16所述的用途,其中所述多囊脂质体包含赖氨酸。

21. 如权利要求16所述的用途,其中所述多囊脂质体包含谷氨酸。

22. 如权利要求16所述的用途,其中所述制剂用于皮下注射。

23. 如权利要求16所述的用途,其中所述制剂用于肌肉注射。

24. 如权利要求16所述的用途,其中所述制剂用于关节内注射。

25. 如权利要求16所述的用途,其中所述制剂用于通过局部注射入伤口边缘内,或滴注入切口内,或其组合而进行的伤口渗透。

26. 如权利要求16所述的用途,其中所述制剂用于局部给药。

27. 如权利要求26所述的用途,其中所述局部给药是眼部的。

28. 如权利要求26所述的用途,其中所述局部给药是鼻部的。

29. 如权利要求26所述的用途,其中所述局部给药是耳部的。

30. 如权利要求16所述的用途,其中所述制剂用于眼内给药。

31. 如权利要求16所述的用途,其中所述制剂用于每隔1至7天的给药。

32. 多囊脂质体(MVL)制剂在制备用于在延长的时间段内通过伤口渗透治疗疼痛和炎症的药物中的用途,所述用途包括通过局部注射入伤口边缘内或滴注入切口内或其组合来给予所述制剂,其中所述制剂包含:

一种或多种活性药物成分;

多囊脂质体;

一种或多种pH调节剂;和

一种或多种渗透剂;

其中所述一种活性药物成分选自一种或多种非甾体类抗炎药,所述非甾体类抗炎药选自美洛昔康、吡罗昔康、双氯芬酸和酮咯酸,

其中所述一种或多种活性药物成分、所述一种或多种pH调节剂、和所述一种或多种渗透剂被包封在所述多囊脂质体中,并且其中所述多囊脂质体由8.08、8.09、8.10、8.14、8.15、8.18、8.20、8.21、8.23、8.24、8.27、8.28、8.30、8.31、8.32、8.34、8.38或8.69的内部pH值表征。

33. 如权利要求32所述的用途,其中所述非甾体类抗炎药是美洛昔康。

34. 如权利要求32所述的用途,其中所述多囊脂质体包含一种或多种磷脂,一种或多种甘油三酯和任选的胆固醇,其中所述磷脂任选地包含所述磷脂的盐。

35. 如权利要求34所述的用途, 其中所述磷脂是磷脂酰胆碱或其盐、磷脂酰甘油或其盐, 或它们的组合。

36. 如权利要求35所述的用途, 其中所述磷脂酰甘油是1,2-二棕榈酰基-sn-甘油-3-磷酸-rac-(1-甘油)。

37. 如权利要求35所述的用途, 其中所述磷脂酰胆碱是1,2-二芥酰基-sn-甘油-3-磷酸胆碱。

38. 如权利要求34所述的用途, 其中所述甘油三酯为甘油三油酸酯、甘油三辛酸酯或二者的组合。

39. 如权利要求32所述的用途, 其中所述pH调节剂是赖氨酸或谷氨酸, 或其组合。

40. 如权利要求32所述的用途, 其中所述pH调节剂是无机酸。

41. 如权利要求32所述的用途, 其中所述pH调节剂是有机酸或有机碱。

42. 如权利要求32所述的用途, 其中所述pH调节剂是无机碱。

43. 如权利要求32所述的用途, 其中所述多囊脂质体还包含环糊精。

44. 如权利要求43所述的用途, 其中所述环糊精以10mg/ml至400mg/ml的浓度与所述多囊脂质体内的所述非甾体类抗炎药络合。

45. 如权利要求43所述的用途, 其中所述环糊精选自(2,6-二-O-)乙基- β -环糊精、(2-羧基乙基)- β -环糊精钠盐、(2-羟基乙基)- β -环糊精、(2-羟基丙基)- α -环糊精、磺基丁基醚- β -环糊精、(2-羟基丙基)- β -环糊精、6-单脱氧-6-单氨基- β -环糊精、6-O- α -麦芽糖基- β -环糊精、丁基- β -环糊精、丁基- γ -环糊精、羧基甲基- β -环糊精、甲基- β -环糊精、琥珀酰- α -环糊精、琥珀酰- β -环糊精、三乙酰基- β -环糊精、 α -环糊精 β -环糊精和 γ -环糊精。

46. 多囊脂质体制剂, 其包含:

选自美洛昔康、吡罗昔康、双氯芬酸和酮咯酸的酸性非甾体类抗炎药;

多囊脂质体;

一种或多种pH调节剂; 和

一种或多种渗透剂;

其中所述酸性非甾体类抗炎药、所述一种或多种pH调节剂和所述一种或多种渗透剂被包封在所述多囊脂质体中; 以及

其中所述多囊脂质体由8.08、8.09、8.10、8.14、8.15、8.18、8.20、8.21、8.23、8.24、8.27、8.28、8.30、8.31、8.32、8.34、8.38或8.69的内部pH值表征。

47. 如权利要求46所述的制剂, 其中所述多囊脂质体还包含pH调节剂。

48. 如权利要求47所述的制剂, 其中所述pH调节剂为赖氨酸或谷氨酸或其组合。

49. 如权利要求47所述的制剂, 其中所述pH调节剂为无机酸。

50. 如权利要求47所述的制剂, 其中所述pH调节剂为有机酸或有机碱。

51. 如权利要求47所述的制剂, 其中所述pH调节剂为无机碱。

52. 如权利要求46所述的制剂, 其中所述酸性非甾体类抗炎药为美洛昔康。

非甾体类抗炎药的缓释制剂

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2010年10月28日提交的美国申请第61/407,872号的优先权,其由此以其整体通过引用方式并入本文。

[0003] 发明背景

发明领域

[0004] 本申请涉及非甾体类抗炎药(NSAIDs)的多囊脂质体(MVL)制剂,其最小化NSAIDs的副作用同时保持或改善其有效性。特别地,本发明的实施方案涉及包含NSAIDs和多囊脂质体的组合物以及所述组合物的给药方法。还提供了制备包含NSAID的多囊脂质体的方法及其作为药物的用途。

[0005] 背景信息

[0006] 口服给药的NSAID化合物是多种治疗方案中有效的疼痛和炎症的缓解物。由于其有效性,将口服的NSAIDs用于治疗急性和慢性关节疼痛和炎症正在迅速增加(Bjorkman, Am. J. Med., 107 (6A) : 3S-10S (1999) ; Barnard等人, Drug Safety, 29 (7) : 613-20 (2007) ; Bardou等人, Joint Bone Spine, 77 (1) : 6-12 (2010))。NSAIDs还广泛用于治疗术后疼痛,通常静脉内给药或口服给药。然而,口服的NSAID治疗已与多种严重的胃肠并发症相关,包括胃溃疡、消化性穿孔、出血、结肠溃疡和结肠炎(Hollenz等人, Dig Dis., 24 (1-2) : 189-94 (2006) ; Yamagata等人, Nippon Rinsho, 65 (10) : 1749-53 (2007) ; Shibuya等人, Colorectal Dis. (2009))。胃肠(GI)症状可出现在治疗的最初两周内。因此,患有急性和慢性疾病状态的患者受到影响(Peris等人, Pharmacoeconomics, 19 (7) : 779-90 (2001))。GI毒性和由其导致的增加的发病率占据了大部分的与NSAID疗法有关的成本。其威胁了用于治疗疼痛和炎症的 NSAID疗法的效用和经济活力(Bjorkman, Am. J. Med., 107 (6A) : 3S-10S (1999))。胃保护性联合治疗已被开发为GI毒性问题的解决方法;然而目前该方法被认为是受成本抑制的(Id.)。

[0007] 通常,GI毒性可归因于口服给药后在GI道中药物暴露的量和持续时间以及为实现在滑液作用位点的有效药物水平所需的高的药物全身水平时药物暴露的量和持续时间。改善NSAID疗法的有效性和减少GI或阿片类药物相关的副作用的关键是发展治疗,该治疗直接向关节滑液腔或手术伤口提供有效的和延长的药物水平而无GI或高的全身暴露。通常分别以100-150mg/日、7.5-15mg/日和20mg/日的剂量全身给予诸如双氯芬酸(DCF)、美洛昔康(MLX)和吡罗昔康(PRX)的有效的NSAIDs。这些相对高的诱发副作用的剂量是实现在滑液腔或伤口位点内的有效药物水平所必需的。在全身NSAID给药后在滑液腔中实现的药物水平已显示出显著低于血浆中实现的药物水平(Bannwart等人, Int. J. Clin. Pharmacol. Therapy, 39 (1) : 33-36 (2001) ; Hundal等人, Scand. J. Rheumatol., 22 (4) : 183-187 (1993))。例如,慢性100mg/日全身给予双氯芬酸产生有效的滑液水平,200ng/mL或更少。在25mL滑液空间(该体积表示患病的膝盖;正常体积为2mL)中,这相当于约5 μ g的关节内剂量,其为用本文所述的制剂容易实现的剂量(Fowler,

Eur.J.Clin.Pharmacol.,31(4):469-472(1986))。对于诸如MLX和PRX的更有效的NSAIDs,期望效力所需的滑液药物浓度更低。

[0008] 药物在滑液腔中的局部残留时间与药物的效力紧密相关(Foong等人,J.Pharm.Pharmacol.,40(7):464-468(1988);Foong等人,J.Pharm.Pharmacol.,45(3):204-209,15(1993))。然而,药物通常在大约数小时内从滑液中清除(Neander等人,Eur.J.Clin.Pharmacol.,42(3):301-305(1992);Larsen等人,J.Pharm.Sci.,97(11):4622-4654(2008))。因此,未包封的NSAID药物的单一剂量,无论它们是关节内给药或口服给药,都具有有限的实现其治疗效果的机会。

[0009] 制备包封治疗剂的脂质体的方法未描述于Hwang等人,Int.J.Pharm.179(1):85-95(1999);(Cullis等人,1987,in Liposomes from Biophysics to Therapeutics(从生物物理至治疗学的脂质体中)(Ostro, Ed.),Marcel Deker Inc.,pp.60-65);和(Zhang,Trends in Bio/Pharm.Ind.,4:19-24(2008))。。

[0010] 本申请的制剂和方法解决了当前NSAID疗法和制剂的缺点并且还提供了其他优点。

[0011] 发明概述

[0012] 本实施方案提供了一种或多种非甾体类抗炎药的制剂,其包含一种或多种非甾体类抗炎药;和多囊脂质体,其中所述一种或多种非甾体类抗炎药包封在所述多囊脂质体中。在某些实施方案中,所述一种或多种非甾体类抗炎药选自吲哚美辛、舒林酸、依托度酸、甲灭酸、甲氯灭酸、甲氯灭酸钠、氟灭酸、托美汀、酮咯酸、双氯芬酸、双氯芬酸钠、布洛芬、萘普生、萘普生钠、非诺洛芬、酮洛芬、氟比洛芬、奥沙普秦、吡罗昔康、美洛昔康、安吡昔康、屈恶昔康、匹伏昔康(pivoxicam)、氯诺昔康、辛诺昔康、舒多昔康、和替诺昔康。

[0013] 在其他实施方案中,所述多囊脂质体还包含胆固醇、包括磷脂的盐在内的一种或多种磷脂,和一种或多种甘油三酯。在某些实施方案中,磷脂是磷脂酰胆碱、磷脂酰甘油及其盐,或这些的组合。在其他实施方案中,磷脂酰甘油为DPPG。在另一实施方案中,磷脂酰胆碱为DEPC。在另一实施方案中,磷脂酰胆碱为DOPC。在某些实施方案中,甘油三酯为甘油三油酸酯、甘油三辛酸酯或二者的组合。

[0014] 在另一实施方案中,多囊脂质体还包含pH调节剂。在另一实施方案中,pH调节剂为赖氨酸或谷氨酸或其组合。在其他实施方案中,pH调节剂可为有机酸、无机酸、有机碱、或无机碱。

[0015] 在其他实施方案中,多囊脂质体还包含环糊精。在某些实施方案中,环糊精以约10mg/ml至约400mg/ml的浓度与多囊脂质体内的非甾体类抗炎药络合。在某些实施方案中,环糊精选自(2,6-二-O-)乙基-β-环糊精、(2-羧基乙基)-β-环糊精钠盐、(2-羟基乙基)-β-环糊精、(2-羟基丙基)-α-环糊精、磺丁基醚-β-环糊精、(2-羟基丙基)-β-环糊精、6-单脱氧-6-单氨基-β-环糊精、6-O-α-麦芽糖基-β-环糊精、丁基-β-环糊精、丁基-γ-环糊精、羧基甲基-β-环糊精、甲基-β-环糊精、琥珀酰-α-环糊精、琥珀酰-β-环糊精、三乙酰基-β-环糊精、α-环糊精、β-环糊精和γ-环糊精。

[0016] 另一实施方案提供了治疗疼痛和炎症的方法,其包括将本文所述的NSAID-MVL制剂注射入有需要的个体内。在某些实施方案中,一种或多种非甾体类抗炎药选自吲哚美辛、舒林酸、依托度酸、甲灭酸、甲氯灭酸、甲氯灭酸钠、氟灭酸、托美汀、酮咯酸、双氯芬酸、双氯

芬酸钠、布洛芬、萘普生、萘普生钠、非诺洛芬、酮洛芬、氟比洛芬、奥莎普秦、吡罗昔康、美洛昔康、安吡昔康、屈恶昔康、匹伏昔康 (pivoxicam)、氯诺昔康、辛诺昔康、舒多昔康、和替诺昔康。在其他实施方案中，该方法中的制剂包括药物可接受的注射用载体。

[0017] 在其他实施方案中，多囊脂质体还包含胆固醇、包括磷脂的盐在内的一种或多种磷脂，和一种或多种甘油三酯。在其他实施方案中，多囊脂质体还包含DPPG、DEPC、DOPC、甘油三辛酸酯、赖氨酸、谷氨酸及其组合。

[0018] 在某些实施方案中，给药可为皮下注射。在某些实施方案中，给药可为肌肉注射。在其他实施方案中，给药可为关节内注射。在某些实施方案中，通过局部注射入伤口边缘内或在手术后滴注入切口内或其组合来直接渗透给药。在某些实施方案中，给药为局部给药。在某些实施方案中，局部给药可为眼、鼻或耳的给药。在其他实施方案中，给药为眼内给药。在其他实施方案中，给药为每隔1至7天进行。

[0019] 另一实施方案提供了制备多囊脂质体制剂的方法，该方法包括通过将第一水相和挥发性的与水不相溶的溶剂相混合提供第一乳液，所述溶剂相包含至少一种两亲性脂质和至少一种中性脂质，混合和乳化所述第一乳液和第二水相以提供第二乳液，所述第二乳液包含连续的水相，从第二乳液中除去挥发性的与水不相溶的溶剂以形成空白的多囊脂质体颗粒组合物；将非甾体类抗炎药遥控包封装载入所述多囊脂质体，其中存在MVL外的低pH到MVL内的高pH的梯度以使NSAID推动进入MVL。

[0020] 在某些实施方案中，多囊脂质体还包含pH调节剂。在其他实施方案中，pH调节剂是赖氨酸或谷氨酸，或其组合。在其他实施方案中，pH调节剂可为有机酸、无机酸、有机碱、无机碱或其组合。在其他实施方案中，谷氨酸被调节至pH为约4.7至约9.2。在某些实施方案中，pH梯度为约1至约2个pH单位。

[0021] 在一个实施方案中，非甾体类抗炎药可为双氯芬酸。在另一实施方案中，非甾体类抗炎药可为吡罗昔康。在另一实施方案中，非甾体类抗炎药可为美洛昔康。在另一实施方案中，非甾体类抗炎药可为酮咯酸。

[0022] 另一实施方案提供了制备多囊脂质体制剂的方法，该方法包括通过将至少一种NSAID、第一水相和挥发性的与水不相溶的溶剂相混合来提供第一乳液，所述溶剂相包含至少一种两亲性脂质和至少一种中性脂质，混合并乳化所述第一乳液和第二水相以提供第二乳液，所述第二乳液包含连续的水相，从第二乳液中除去挥发性的与水不相溶的溶剂以形成空白的多囊脂质体颗粒组合物。在某些实施方案中，在混合前向第一水溶液中加入NSAID。在某些实施方案中，在混合前向挥发性的与水不相溶的溶剂相中加入NSAID。在某些实施方案中，在混合前向第一水溶液和挥发性的与水不相溶的溶剂相中加入NSAID。

[0023] 在某些实施方案中，多囊脂质体还包含pH调节剂。在其他实施方案中，pH调节剂是赖氨酸或谷氨酸，或其组合。在其他实施方案中，pH调节剂可为有机酸、无机酸、有机碱、无机碱或其组合。

[0024] 在某些实施方案中，非甾体类抗炎药为双氯芬酸。在某些实施方案中，非甾体类抗炎药为吡罗昔康。在某些实施方案中，非甾体类抗炎药为美洛昔康。在某些实施方案中，非甾体类抗炎药为酮咯酸。

[0025] 另一实施方案提供了通过下列方法制备的本申请的多囊脂质体制剂，其通过将第一水相和挥发性的与水不相溶的溶剂相混合来提供一定体积的第一乳液，所述溶剂相包含

至少一种两亲性脂质和至少一种中性脂质,通过混合并乳化所述第一乳液和第二水相来提供一定体积的第二乳液,所述第二乳液包含连续的水相,从第二乳液中除去挥发性的与水不相溶的溶剂以形成多囊脂质体颗粒组合物;并将非甾体类抗炎药遥控包封装入所述多囊脂质体,其中存在MVL外的低pH到MVL内的高pH的梯度以使NSAID推动进入MVL。在某些实施方案中,多囊脂质体还包含pH调节剂。在其他实施方案中,pH调节剂是赖氨酸或谷氨酸,或其组合。在其他实施方案中,pH调节剂可为有机酸、无机酸、有机碱、无机碱或其组合。在其他实施方案中,谷氨酸被调节至pH为约4.7至约9.2。在某些实施方案中,pH梯度为约1至约2个pH。在某些实施方案中,非甾体类抗炎药可为双氯芬酸。在某些实施方案中,非甾体类抗炎药可为吡罗昔康。在某些实施方案中,非甾体类抗炎药可为美洛昔康。在某些实施方案中,非甾体类抗炎药可为酮咯酸。

[0026] 另一实施方案提供了通过下列方法制备的本申请的多囊脂质体制剂,其通过将至少一种NSAID、第一水相和挥发性的与水不相溶的溶剂相混合来提供一定体积的第一乳液,所述溶剂相包含至少一种两亲性脂质和至少一种中性脂质,通过混合和乳化所述第一乳液和第二水相提供一定体积的第二乳液,所述第二乳液包含连续的水相,从第二乳液中除去挥发性的与水不相溶的溶剂以形成多囊脂质体颗粒组合物。在某些实施方案中,在混合前向第一水溶液中加入NSAID。在某些实施方案中,在混合前向挥发性的与水不相溶的溶剂相中加入NSAID。在某些实施方案中,在混合前向第一水溶液和挥发性的与水不相溶的溶剂相中加入NSAID。在某些实施方案中,多囊脂质体还包含pH调节剂。在其他实施方案中,pH调节剂是赖氨酸或谷氨酸,或其组合。在其他实施方案中,pH调节剂可为有机酸、无机酸、有机碱、无机碱或其组合。在某些实施方案中,非甾体类抗炎药为双氯芬酸。在某些实施方案中,非甾体类抗炎药为吡罗昔康。在某些实施方案中,非甾体类抗炎药为美洛昔康。在某些实施方案中,非甾体类抗炎药为酮咯酸。

[0027] 另一实施方案提供了通过伤口渗透在延长的时间段内治疗疼痛和炎症的方法,该方法包括通过局部注射入伤口边缘内或滴注入切口内或其组合来给予多囊脂质体(MVL)制剂,其中该制剂包含一种或多种非甾体类抗炎药和多囊脂质体,其中一种或多种非甾体类抗炎药包封在该多囊脂质体中。在某些实施方案中,非甾体类抗炎药选自吲哚美辛、舒林酸、依托度酸、甲灭酸、甲氯灭酸、甲氯灭酸钠、氟灭酸、托美汀、酮咯酸、双氯芬酸、双氯芬酸钠、布洛芬、萘普生、萘普生钠、非诺洛芬、酮洛芬、氟比洛芬、奥莎普秦、吡罗昔康、美洛昔康、安吡昔康、屈恶昔康、匹伏昔康(pivoxicam)、氯诺昔康、辛诺昔康、舒多昔康、和替诺昔康。

[0028] 在某些实施方案中,非甾体类抗炎药为双氯芬酸。在某些实施方案中,非甾体类抗炎药为吡罗昔康。在某些实施方案中,非甾体类抗炎药为美洛昔康。在某些实施方案中,非甾体类抗炎药为酮咯酸。

[0029] 在其他实施方案中,多囊脂质体还包含胆固醇、包括磷脂的盐在内的一种或多种磷脂,和一种或多种甘油三酯。在某些实施方案中,磷脂是磷脂酰胆碱、磷脂酰甘油及其盐,或其组合。在一个实施方案中,磷脂酰甘油为DPPG。在另一实施方案中,磷脂酰胆碱为DEPC。在另一实施方案中,甘油三酯为甘油三油酸酯、甘油三辛酸酯或二者的组合。

[0030] 在某些实施方案中,多囊脂质体还包含pH调节剂。在其他实施方案中,pH调节剂是赖氨酸或谷氨酸,或其组合。在其他实施方案中,pH调节剂可为有机酸、无机酸、有机碱、无

机碱或其组合。

[0031] 在某些实施方案中,多囊脂质体还包含环糊精。在其他实施方案中,环糊精以约10mg/ml至约400mg/ml浓度与多囊脂质体内的非甾体类抗炎药络合。在某些实施方案中,环糊精选自(2,6-二-0-)乙基- β -环糊精、(2-羧基乙基)- β -环糊精钠盐、(2-羟基乙基)- β -环糊精、(2-羟基丙基)- α -环糊精、磺丁基醚- β -环糊精、(2-羟基丙基)- β -环糊精、6-单脱氧-6-单氨基- β -环糊精、6-0- α -麦芽糖基- β -环糊精、丁基- β -环糊精、丁基- γ -环糊精、羧基甲基- β -环糊精、甲基- β -环糊精、琥珀酰- α -环糊精、琥珀酰- β -环糊精、三乙酰基- β -环糊精、 α -环糊精 β -环糊精和 γ -环糊精。

[0032] 发明详述

[0033] 本实施方案提供了包含多囊脂质体(MVLs)的制剂,其含有一定量的一种或多种NSAIDs,其最小化了NSAIDs的副作用同时保持或改善了效能(下文的NSAID-MVL制剂)。本实施方案中的NSAID-MVL制剂的使用导致释放NSAID以用于在延长的时间段内治疗疼痛和炎症。

[0034] 本申请的NSAID-MVL制剂的关节内给药通过将药物直接递送至作用位点、减少了血浆药物浓度和浓度依赖性副作用、并且将受疾病侵袭的关节的药物暴露从数小时延长至数天或数周,从而解决了所有的上述目前NSAID治疗的缺点,以实现增加的治疗优势。本实施方案用于归因于损伤、发作或手术的急性治疗,以及用于慢性疾病状态,例如类风湿性关节炎(RA)或骨关节炎(OA),其中炎症被局部化至有限的关节数。本申请的缓释NSAID-MVL制剂提供了疼痛缓解并减少了炎症,同时避免了与目前的口服治疗有关的副作用。使用多囊脂质体缓释技术,NSAID-MVL制剂可直接给予受疾病侵袭的关节或通过局部注射入伤口边缘内或滴注入手术后的切口内进行渗透。本申请的NSAID-MVL制剂也可以通过其他给药途径给予以治疗局部炎症或疼痛。局部给药可包括局部、眼部、眼内、鼻和耳的递送。局部给药显著减少了剂量需求,由此减少了与口服NSAID给药有关的胃的和全身的毒性的潜在性。本申请的NSAID-MVL制剂释放药物高达两周,所以患者需要低频给药。

[0035] 本申请的NSAID-MVL制剂的手术后伤口渗透还允许减少使用阿片类药物并因此减少与阿片类药物相关的副作用。直接注射或滴注NSAID-MVL入手术位点内可通过增加局部组织浓度并同时减少在手术后通常使用的总NSAID剂量给药来增强NSAID的局部作用。

[0036] 本申请的NSAID-MVL制剂的皮下或肌肉内给药还允许疼痛的全身性治疗以作为对口服治疗的替代。该方法的优势在于MVL制剂可比口服立即释放剂型提供更平坦的药代动力学曲线。因此,皮下或肌肉内给药提供了更长的持续时间和减少的血浆浓度相关的副作用。

[0037] 除非另外定义,本文所用的所有技术术语和科学术语具有与本申请所属领域内的技术人员通常理解的相同的含义。虽然类似于本文所述的那些方法和材料可用于本申请的实践或测试中,但适当的方法和材料如下文所述。本文所述的所有公开、专利申请、专利和其他参考文献以其整体内容通过引用方式并入本申请。此外,材料、方法和实施例仅是示例性的并且不旨在限制。

[0038] 非甾体类抗炎药

[0039] 在本申请的实施方案中,非甾体类抗炎药包封在MVLs中。本申请的NSAIDs是酸性NSAIDs。NSAIDs包括但不限于吲哚美辛、舒林酸、依托度酸、甲灭酸、甲氯灭酸、甲氯灭酸钠、氟灭酸、托美汀、酮咯酸、双氯芬酸、双氯芬酸钠、丙酸衍生物,例如布洛芬、萘普生、萘普生

钠、非诺洛芬、酮洛芬、氟比洛芬和奥沙普秦，和烯醇酸，例如吡罗昔康、美洛昔康，和其他昔康类，例如安吡昔康、屈悉昔康、匹伏昔康、氯诺昔康、辛诺昔康、舒多昔康、和替诺昔康。特别地，本申请的制剂中的NSAIDs可包括吡罗昔康 (PRX)。本申请的制剂中的NSAIDs还可包括美洛昔康 (MLX)。本申请的制剂中的NSAIDs还可包括双氯芬酸 (DCF)。本申请的制剂中的NSAIDs还可包括酮咯酸。

[0040] 多囊脂质体

[0041] 本申请的实施方案涉及包含一种或多种NSAIDs的MVLs。Kim等人 (Biochim, Biophys. Acta, 728:339-348, 1983) 报道的MVLs是一类大直径的合成膜囊之一，其包括其他基于脂质的递送系统，例如单层脂质体 (Huang, Biochemistry, 8:334-352, 1969; Kim, 等人, Biochim. Biophys. Acta, 646:1-10, 1981) 和多层脂质体 (Bangham, 等人, J Mol. Bio., 13: 238-252, 1965)。多囊脂质体和单层脂质体 (还称为单层囊) 之间的主要结构差异在于多囊脂质体每个颗粒包含多个水性室。多囊脂质体和多层脂质体 (还称为多层囊) 之间的主要结构差异在于多囊脂质体中多个水性室是非同中心的。单层、多层和多囊脂质体之间的结构差异例示在Sankaram等人, 1998年6月16日授权公告的U.S. Pat. No. 5,766,627, 和Sankaram等人, 2000年10月17日授权公告的U.S. Pat. No. 6,132,766。

[0042] 多囊脂质体的结构和功能特征不能由单层囊和多层囊的当前的知识来直接预测。多囊脂质体具有非常不同的内部形态学，其可由在制药业中所用的特定方法产生。在拓扑学上，多囊脂质体被定义为在每个颗粒内具有多个非同中心的室，类似于“泡沫样”基质；而多层囊在每个脂质体颗粒内包含多个同中心室，类似于“洋葱的层”。

[0043] 以遍及多囊脂质体内的网络形式分布的内膜的存在可帮助赋予囊增加的机械强度。颗粒本身可占据极大比例的总制剂体积。以类似于血细胞比容计的方式测量的MVLs的填充颗粒体积 (PPV) 表示颗粒所占据的制剂体积并且可接近高达80%。通常，PPV为约50%。在50%PPV时，多囊脂质体制剂通常由小于5%w/w的脂质组成。因此，包封的体积为约50%，同时具有相对低的脂质浓度。多囊脂质体的多囊性质还表明，不像单层囊，合成膜囊的外膜中的单一裂口将不导致内部水性内容物的总释放。

[0044] 因此，多囊脂质体制剂由显微可见的球形颗粒组成，其包括众多个用于包封待递送的NSAID药物的非同中心的水性室。单独的室由脂双层膜分隔，所述双层膜包括天然存在的脂质的合成副本，形成可生物相容的和可生物降解的递送介质。本申请的NSAID-MVL制剂提供了局部位点或全身的持续递送，并且可由包括皮下给药在内的许多途径给予至肌肉组织和关节内。多囊脂质体的制备例示于1998年6月16日授权公告的Sankaram等人 (美国专利号5,766,627) 和2000年10月17日授权公告的Sankaram et al. (美国专利号6,132,766)。

[0045] 环糊精

[0046] 环糊精是由酶环糊精转糖基酶对淀粉的作用形成的手性、环形分子。这些环形寡聚体包含通过 α -(1,4)-连接键合的6-12个葡萄糖单元。三种最小同系物， α -环糊精、 β -环糊精和 γ -环糊精是可商购的；较大同系物必须单独制备和分离。仲2-和3-羟基沿环糊精腔口排列并具有交错方向。伯6-羟基位于分子对侧端。环糊精腔的内部相对疏水，因为所有羟基均指向分子外部。

[0047] 许多不同类型的环糊精可用于本申请实施方案的组合物和方法。这样的环糊精包括但不限于(2,6-二-O-)乙基- β -环糊精、(2-羧基乙基)- β -环糊精钠盐、(2-羟基乙基)- β -

环糊精、(2-羟基丙基)- α -环糊精、磺丁基醚- β -环糊精、(2-羟基丙基)- β -环糊精、6-单脱氧-6-单氨基- β -环糊精、6-O- α -麦芽基- β -环糊精、丁基- β -环糊精、丁基- γ -环糊精、羧基甲基- β -环糊精、甲基- β -环糊精、琥珀酰基- α -环糊精、琥珀酰基- β -环糊精、三乙酰基- β -环糊精、 α -环糊精、 β -环糊精、和 γ -环糊精。

[0048] 一般地,用于制备本申请实施方案的MVLs的环糊精的浓度是提供适当溶解度或在向个体给药后减慢药理学化合物从MVL释放的浓度。优选地,环糊精以约10毫克每毫升至约400毫克每毫升的量存在于脂质体组合物中。更优选地,脂质体中环糊精的量为约100mg/ml。环糊精在制备MVLs中的应用描述于Kim的1998年6月2日授权公告的美国专利号5,759,573中。

[0049] 制备方法

[0050] 本申请的实施方案的制剂使用NSAID包封的多囊脂质体(此后的NSAID-MVL制剂),其包封并提供上述NSAIDs的调节的和持续的释放。本NSAID-MVL制剂由下列方法制备。

[0051] “油包水”型乳液由两个不混溶相,脂质相和第一水相形成。脂质相由挥发性有机溶剂中的至少一种两亲性脂质和至少一种中性脂质组成,和任选的胆固醇和/或胆固醇衍生物。术语“两亲性脂质”是指具有亲水的“头”基和疏水的“尾”基的分子并且可具有成膜能力。如本文所用的两亲性脂质包括具有净负电荷、净正电荷和两性离子脂质(在其等电点不具有净电荷)的那些。术语“中性脂质”是指其自身不具有成囊vesicle能力并且缺少带电的或亲水的“头”基的油或脂肪。中性脂质的实例包括但不限于甘油酯、乙二醇酯、生育酚酯、缺少带电的或亲水的“头”基的固醇酯,和烷烃以及角鲨烯。

[0052] 两亲性脂质选自在相同分子内具有疏水区和亲水区的广泛的脂质。合适的两亲性脂质为两性离子的磷脂,包括磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺、鞘磷脂、溶血磷脂酰胆碱和溶血磷脂酰乙醇胺。阴离子的两亲性磷脂也是合适的,例如磷脂酰甘油、磷脂酰丝氨酸、磷脂酰肌醇、磷脂酸和心磷脂。阳离子的两亲性脂质也是合适的,例如酰基三甲基铵丙烷、二酰基二甲基铵丙烷、硬脂酰胺等。优选的两亲性脂质包括二油酰磷脂酰胆碱(DOPC)、二芥酰基磷脂酰胆碱或1,2-二芥酰基-sn-甘油-3-磷酸胆碱(DEPC)和二棕榈酰基磷脂酰甘油或1,2-二棕榈酰基-sn-甘油-3-磷酸-rac-(1-甘油)(DPPG)。在某些实施方案中,用于本申请的NSAID-MVL制剂的两亲性脂质包括DOPC和DEPC以及DPPG。

[0053] 合适的中性脂质是甘油三酯、丙二醇酯、乙二醇酯和角鲨烯。可用于本申请制剂和方法的甘油三酯的实例是三油精(TO)、三棕榈酸甘油酯、三肉豆蔻酸甘油酯、三亚油酸甘油酯、三丁酸甘油酯、三己酸甘油酯、三辛酸甘油酯和三癸酸甘油酯。可用于本申请的甘油三酯中的脂肪链可以都相同或不都相同(混合链甘油三酯),包括都不相同。两种丙二醇酯可以为辛酸和癸酸的混合二酯。

[0054] 在用于制备MVLs的与水不混溶的溶剂中存在的两亲性脂质、中性脂质和胆固醇的浓度通常分别为1-40mM、2-40mM和0-60mM。在某些实施方案中,两亲性脂质、中性脂质和胆固醇的浓度可以分别为约30mM、25mM和25mM。如果包括带电荷的两亲性脂质,则通常以比两性离子的脂质更低的浓度存在。

[0055] 许多类型的挥发性有机溶剂可用于本申请中,包括醚、酯、卤代醚、烃、卤代烃或氟利昂。例如,乙醚、氯仿、二氯甲烷、四氢呋喃、乙酸乙酯及其任意组合均适合用于制备所述制剂。

[0056] 任选地,但非常期望的,其它组分也包括在脂质相内。其中为抗氧化剂、抗菌剂、防腐剂、胆固醇或植物固醇。

[0057] 在某些实施方案中,第一水相可包括一种或多种NSAIDs、包括有机或无机酸和碱在内的pH调节剂(例如,赖氨酸和谷氨酸)、任选的环糊精和渗透剂(例如,氯化钠、蔗糖、葡萄糖、果糖或其混合物)。脂质相和第一水相通过机械湍流混合,例如通过使用旋转叶片或振动叶片、摇动、通过折流板结构或多孔管挤出、或通过超声以产生油包水型乳液。如果包括NSAIDs,则本申请的NSAIDs被直接包封(直接装载)在MVL制备的第一步中。

[0058] 然后油包水型乳液可通过上述方法被分散入第二水相内,形成悬浮在第二水相中的溶剂小球,形成水包油包水型复乳。术语“溶剂小球”是指有机溶剂的显微可见的球状小滴,水溶液的多个更小液滴悬浮于其中。第二水相可包含另外的组分,例如pH调节剂、渗透剂及其组合。pH调节剂的非限制性实例包括赖氨酸、精氨酸等。渗透剂的非限制性实例包括单糖(例如,葡萄糖等)、二糖(例如,蔗糖等)和多元醇(例如,山梨醇、甘露醇等)。

[0059] 然后,从小球中除去挥发性有机溶剂,例如通过从悬浮液中表面蒸发。当溶剂基本上或完全被蒸发时,形成MVLs。可用于蒸发的气体包括氮气、氩气、氦气、氧气、氢气和二氧化碳及其混合物,或清洁的压缩空气。或者,可通过鼓泡、旋转蒸发、渗滤或使用溶剂选择膜来除去挥发性溶剂。

[0060] 制备本申请MVL制剂的方法也可发现在如下专利文献中:Hartouian等人(W099/25319(PCT/US98/2426),公开于1999年5月27日;US 2002-0039596,公开于2002年4月4日),和Schutt等人(美国申请号13/083,485,公开于2011年10月13日),在此将其全部内容通过引用的方式并入本申请。

[0061] 如上所述,NSAIDs可通过将其包含在第一水相中来并入MVL。NSAIDs也可通过将其包含在脂质相中或包含在脂质相和第一水相中来并入MVL。

[0062] 惊人地,本NSAIDs可遥控包封装入MVLs以给出本申请的NSAID-MVL制剂。由于MVLs的结构复杂性,惊人地发现NSAIDs可驱动通过MVLs的多层膜(例如,高达一百层)。本申请的方法区别于上述Hwang等人。例如,在本申请实施方案中,MVLs用作NSAIDs的受体,并且仅使用pH梯度。进一步地,存在MVLs外的低pH至MVLs内的高pH的梯度以驱动NSAIDs进入MVLs。此外,本申请实施方案不依赖于使用乙酸钙或乙酸钠或沉淀机制。一旦空白的MVLs(不含活性化合物)由上述方法形成,则NSAID-MVL制剂可通过将含药物溶液加入至MVLs悬浮液中来制备。在这种情况下,存在MVLs外的低pH至MVLs内的高pH的梯度以驱动NSAIDs进入MVLs。

[0063] 而且,遥控包封装载可通过沉淀曾经在MVLs内的NSAIDs来驱动。在这种情况下,阳离子将被包括在空白的MVLs内,其将与NSAIDs形成低溶解度的盐。阳离子可包括但不限于钠、钙、镁、铝等。

[0064] 给药方法

[0065] 术后镇痛的当前特征包括用局部麻醉剂进行伤口渗透结合NSAIDs和阿片类药物的全身给药。阿片类药物具有相当大缺点,包括监测和治疗阿片类药物相关的副作用所需的时间选择和资源。期望减少使用术后阿片类药物以降低阿片类药物诱导的副作用的发生率和严重程度,例如呼吸抑制、恶心、呕吐、便秘、嗜睡、瘙痒和尿潴留。本申请实施方案向伤口部位提供了NSAIDs的延长释放制剂,由此避免使用全身阿片类药物。

[0066] 在任意实施方案中,本申请NSAID-MVL制剂可通过推注给药,例如皮下推注、关节内推注、肌内推注、皮内推注等。在任意实施方案中,给药可通过输注进行,例如皮下输注、关节内输注、肌内输注、皮内输注等。在任意实施方案中,给药可为通过局部注射入伤口边缘内或滴注入切口内或其组合进行的直接伤口渗透。所述NSAID-MVL制剂也可通过其他给药途径进行给药以治疗局部炎症或疼痛,包括但不限于局部、眼部、眼内、鼻和耳递送。

[0067] 使用标准方法和装置完成本申请NSAID-MVL制剂的给药,例如,笔、注射器系统、针和注射器、皮下注射端口递送系统等。参见例如Hall等人,1970年12月15日授权公告的美国专利号3,547,119;Konopka等人,1988年7月5日授权公告的美国专利号4,755,173;1985年7月30日授权公告的Yates,美国专利号4,531,937;1982年1月19日授权公告的Gerard,美国专利号4,311,137;和Fischell等人,2000年1月25日授权公告的美国专利号6,017,328,上述每一专利以其整体内容通过引用方式并入本文。

[0068] 在优选的实施方案中,所述NSAID-MVL制剂为皮下、肌内或关节内给药。这样的给药可以约7.5mg至约200mg的剂量以约1天至约7天的时间间隔发生以用于全身应用,和约0.1mg至约10mg以用于关节内应用。确切剂量将根据患者因素而改变,例如年龄、性别、一般情况等。本领域技术人员可容易考虑这些因素并使用它们来建立有效治疗浓度而无需采取过多的实验。

[0069] 对于全身给药,每日给予的DCF的量优选为约150mg至约200mg。每日给予的PRX的量优选为约20mg。每日给予的MLX的量优选为约7.5mg至约15mg。

[0070] 对于关节内给药,每个剂量给予的DCF、PRX和MLX的量将显著低于皮下给药的量。例如,每日给予的DCF的量可以为约0.5mg至约2.0mg。每日给予的PRX的量优选可为约0.2mg。每日给予的MLX的量优选为约0.075mg至约0.15mg。

[0071] 在某些实施方案中,所述NSAID-MVL制剂任选地包括药物可接受的载体。包含这些化合物的有效可注射组合物可以为悬浮液或溶液形式。在合适制剂的制备中,将认识到一般而言酸加成盐的水溶性大于游离碱的水溶性。类似地,相比于中性溶液或碱性溶液,碱更易溶于稀释的酸或酸性溶液中。

[0072] 在溶液形式中,所述化合物溶解于生理可接受的介质中。这样的介质包括合适的溶剂、等张剂例如蔗糖或盐水、防腐剂例如苄醇,若需要,和缓冲液。例如,有用的溶剂包括水和水性醇、乙二醇和碳酸酯,例如碳酸二乙酯。

[0073] 可注射的悬浮液组合物需要含或不含佐剂的液体助悬溶媒作为介质。助悬溶媒可为例如氯化钠、蔗糖、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇或上述组合的水溶液。

[0074] 适当的生理可接受的佐剂是保持化合物悬浮于悬浮液组合物所需要的。佐剂可选自增稠剂,例如羧甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、明胶和藻酸盐。许多表面活性剂还可用作助悬剂。卵磷脂、烷基酚聚环氧乙烷加合物、萘磺酸盐、烷基苯磺酸盐和聚氧乙烯山梨糖酯是有用的助悬剂。

[0075] 影响液体助悬溶媒的亲水性、密度和表面张力的许多物质可帮助在各个情况下制备可注射悬浮液。例如,有机硅消泡剂、山梨醇和糖可为有用的助悬剂。

[0076] 如本文所用的术语“个体”包括动物和人。在优选的实施方案中,所述个体是人。

[0077] 非限制性公开和通过参考方式的并入

[0078] 虽然本发明的某些治疗剂、组合物和方法已经根据某些实施方案进行具体描述,

下列实施例仅用于例示本发明的组合物和方法并且不旨在限制本发明。

实施例

[0079] 实施例1-遥控包封装载

[0080] 遥控包封装载的NSAID-MVL制剂的制备如下：空白的MVL制剂以类似于Kim等人 (Biochim.Biophys.Acta, 728:339-348, 1983) 报道的方式制备。制备MVLs, 其中将调节至特定的pH并且在某些情况下包含环糊精 (Kim, 1998年6月2日授权公告的美国专利号5,759,573) 的水溶液用含脂质的氯仿溶液乳化以形成油包水 (W/O) 乳液。然后, 在第二水溶液中乳化W/O乳液以制备W/O/W乳液。然后, 在37°C下在氮气流下搅拌W/O/W乳液以通过蒸发除去氯仿。离心所得空白的MVLs, 并用生理盐水替换上清液。洗涤后, 将空白的MVLs稀释至生理盐水中, 产生具有约50%填充颗粒体积 (PPV) 的产品。PPV是由MVL颗粒所占据的总制剂体积的分数。

[0081] 然后, 通过用空白的MVL颗粒悬浮液在温和搅拌下孵育下表1、2和3中描述的pH-调节的NSAID溶液, 将NSAID化合物遥控包封装入空白的MVLs中。表1、2和3是组分的总结和NSAID-MVL制剂的结果, 其中NSAIDs分别是PRX、DCF和MLX。在将NSAIDs分配入空白的MVLs后, 在生理盐水中洗涤悬浮液以除去未包封的或游离的NSAID。

[0082] 进一步地, 使用具有幅度约为1.5的内部:外部pH梯度制备上表2的MVL制剂。调节内部溶液和外部溶液至较高的pH, 其提供了改善的DCF溶解度。装载溶液包含4.2mg/mL的在NaHPO₄中的DCF, pH7.5, 并且内部溶液包含赖氨酸-谷氨酸, pH9-9.2。使用这些降低的梯度-较高的pH条件, 获得比上述Hwang等人描述的那些制剂显著更高的DCF回收率, 即17-61% (参见表2)。

[0083] 通过下列步骤分析本申请的MVLs中的NSAID回收率: 首先通过将一份悬浮液与三份异丙醇混合, 涡流至溶解来裂解含NSAID的MVL, 然后对于每个NSAID进一步用六份的美国药典方法中描述的RP-HPLC (反相高压液相色谱) 运行缓冲液进行稀释。

[0084] 表1-PRX-MVL制剂的溶液组成和最终产品特征

[0085]

	组分	制剂 1	制剂 2	制剂 3	制剂 4
安慰剂 第一水溶液	赖氨酸, mM	115	199	94	99
	谷氨酸, mM	58	100	47	40
	HPB-环糊精, %	10	0	13	13
	pH	9.1	9.1	9.0	9.2
	摩尔渗透压浓度, mOsm/kg	295	297	296	298
PRX 装载 溶液	吡罗昔康, mg/mL	4.6	4.6	4.6	4.6
	NaHPO ₄ , mM	121	121	121	121
	pH	7.6	7.6	7.6	7.6
	摩尔渗透压浓度, mOsm/kg	300	300	300	300
脂质混合物	甘油三辛酸酯, mM	40	40	40	40
	胆固醇, mM	40	40	40	40
	DPPG-Na ⁺ , mM	13	13	13	13
	DEPC, mM	26.4	26.4	26.4	26.4
第二水溶液	赖氨酸, mM	20	20	20	20
	山梨醇, %	4.7	4.7	4.7	4.7
	pH	10	10	10	10
	摩尔渗透压浓度, mOsm/kg	291	291	291	291
粒径分布 (PSD)	d10	6.4	11.8	6.3	6.1
	d50	13.2	20.4	12.7	12.3
	d90	25.5	34.1	24.1	23.5
分析结果	总效能, mg/mL	4.9	3.9	4.6	5.5
	PRX 回收率 %	54.3	44.7	51.3	61.8
	% 游离的 NSAID	0.4	1.2	0.4	0.4
	PPV%	54.2	54.9	53.5	52.8

[0086] 表2-DCF-MVL制剂的溶液组成和最终产品特征

[0087]

	组分	制剂 5	制剂 6	制剂 7	制剂 8
安慰剂 第一水溶液	赖氨酸, mM	115	78	94	99
	谷氨酸, mM	58	39	47	40
	HPB-环糊精, %	10	15	13	13
	pH	9.1	9.0	9.0	9.2
	摩尔渗透压浓度, mOsm/kg	295	296	296	298
DCF 装载 溶液	双氯芬酸, mg/mL	4.2	4.2	4.2	4.2
	NaHPO ₄ , mM	121	121	121	121
	pH	7.5	7.5	7.5	7.5
	摩尔渗透压浓度, mOsm/kg	302	302	302	302
脂质混合物	甘油三辛酸酯, mM	40	40	40	40
	胆固醇, mM	40	40	40	40
	DPPG-Na ⁺ , mM	13	13	13	13
	DEPC, mM	26.4	26.4	26.4	26.4
第二水溶液	赖氨酸, mM	20	20	20	20
	山梨醇, %	4.7	4.7	4.7	4.7
	pH	10	10	10	10
	摩尔渗透压浓度, mOsm/kg	291	291	291	291
粒径分布	d10	6.4	5.6	5.6	6.6
	d50	11.9	10.6	11.0	13.0
	d90	21.0	18.9	19.6	24.3
分析结果	DCF 回收率, %	17	26	29	61
	总效能, mg/mL	5.8	4.9	5.4	6.9
	%游离的 NSAID	2.6	1.9	1.6	0.8
	PPV%	47.2	47.9	46.5	46.5

[0088] 表3-MLX-MVL制剂的溶液组成和最终产品特征

[0089]

	组分	制剂 9	制剂 10	制剂 11	制剂 12	制剂 13	制剂 14
安慰剂 第一水溶液	赖氨酸, mM	40	40	40	40	115	40
	谷氨酸, mM	20	20	20	20	58	20
	HPB-CD, %	20	10	9.5 (SBE)*	10	10	20
	pH	9.0	9.0	9.1	9.0	9.1	9.0
	摩尔渗透压浓度, mOsm/kg	301	292	302	301	298	297
MLX 装载 溶液	美洛昔康, mg/mL	6	6	6	4.8	4.8	4.8
	NaHPO ₄ , mM	126	126	126	120	120	120
	pH	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0
	摩尔渗透压浓度, mOsm/kg	304	304	304	295	295	295
脂质混合物	甘油三辛酸酯, mM	40	40	40	40	40	40
	胆固醇, mM	40	40	40	40	40	40
	DPPG-Na ⁺ , mM	11.2	11.2	11.2	11.2	11.2	11.2
	DEPC, mM	26.4	26.4	26.4	26.4	26.4	26.4
第二水溶液	赖氨酸, mM	20	20	20	20	20	20
	山梨醇, %	4.8	4.8	4.8	4.8	4.8	4.8
	pH	10	10	10	10	10	10
	摩尔渗透压浓度, mOsm/kg	291	291	291	291	291	291
粒径分布	d10	6.1	6.3	9.7	6.8	7.6	6.7
	d50	12.3	13.1	18.3	14.1	16.0	13.8
	d90	24.2	24.9	33.9	28.3	46.0	31.7
分析结果	总效能, mg/mL	3.4	2.9	2.2	2.7	3.4	3.2
	MLX 回收率%	56.4	49.3	37.4	55.4	71.2	67.1
	%游离的	0.8	1.0	2.8	0.9	1.1	1.0
	PPV%	55	55	56	52	51	51
	pH	7.1	7.0	7.0	6.9	7.5	7.3

[0090] *SBE是指磺丁基醚-环糊精

[0091] 如下表4所示,在含182mM赖氨酸/谷氨酸(+5mM醋酸钙(Ca(OAc)₂))的制剂中,DCF装载量在含有较长链的磷脂酰胆碱的制剂(83%vs.0%回收率,在DEPC中对比在二油酰基磷脂酰胆碱(DOPC)中)中较高。在较高浓度(182vs.93mM)和增加的pH梯度(9.0vs.7.5)下的含赖氨酸/谷氨酸的制剂具有改善的DCF装载量(78%vs.43%回收率)。在300mM赖氨酸/谷氨酸制剂中,增加DCF装载浓度至4.6mg/ml导致批次失败。在100mM赖氨酸/谷氨酸制剂中,包封和回收率随装载溶液中的DCF浓度的增加而降低。通过加入约2至约10%HPB-CD显著改善包封和回收率。在某些实施方案中,可加入2%的HPB-CD。在进一步的实施方案中,可加入3%HPB-CD。类似地,可加入4%HPB-CD。在另外的实施方案中,可加入约5至约9%的HPB-CD。在进一步的实施方案中,可加入约6至约15%HPB-CD。在进一步的实施方案中,可加入约2至约15%HPB-CD。

[0092] 在仅有赖氨酸/谷氨酸的制剂中,加入15%HPB-CD进行摩尔渗透压浓度调节,能够将颗粒的DCF包封增加至4.6mg/mL(67%回收率)。用其他NSAIDs(即PRX)时,HPB-CD不是实现高包封(7.2mg/mL)所必需的。在含HPB-CD的赖氨酸/谷氨酸制剂中,较高浓度的缓冲液条件仍然提供了改善的包封和回收率。

[0093] 表4-磷脂酰胆碱(PC)链长、缓冲液浓度和HPB-CD对NSAID包封的影响

[0094]

药物	制剂	空白颗粒组成	装载溶液 ^a 药物浓度, mg/mL	装载溶 液 pH	PC	最终药 物 效能, mg/mL	% 回收 率
DCF	A	5mM Ca(OAc) ₂ , 182mM LysGlut, pH 9.0	0.52	7.0	DEPC	0.43	83
DCF	B	5mM Ca(OAc) ₂ , 182mM LysGlut, pH 9.0	0.65	7.0	DOPC	na	失败
DCF	C	5mM Ca(OAc) ₂ , 182mM LysGlut, pH 9.0	1.1	6.9	DEPC	0.85	78
DCF	D	5mM Ca(OAc) ₂ , 93mM LysGlut, pH 7.5	1.1	6.9	DEPC	0.46	43
DCF	E	300mM LysGlut, 0% HBP-CD, pH 9	4.6	7.5	DEPC	na	失败
DCF	F	100mM LysGlut, 2% HBP-CD, pH 9	1.1	7.0	DEPC	0.9	83
DCF	G	100mM LysGlut, 10% HBP-CD, pH 9	1.1	7.0	DEPC	1.0	96
DCF	H	100mM LysGlut, 2% HBP-CD, pH 9	3.2	7.4	DEPC	2.0	62
DCF	I	100mM LysGlut, 10% HBP-CD, pH 9	3.2	7.4	DEPC	2.3	72
DCF	J	117mM LysGlut, 15% HBP-CD, pH 9	4.6	7.5	DEPC	4.6	67
DCF	K	60mM LysGlut, 15% HBP-CD, pH 9	4.6	7.5	DEPC	3.1	46
PRX	L	300mM LysGlut, 0% HBP-CD, pH 9	4.5	7.5	DEPC	7.2	80
PRX	M	173mM LysGlut, 10% HBP-CD, pH 9	4.5	7.5	DEPC	5.0	55

[0095] a除非另外声明,在150mM磷酸钠中制备药物装载溶液。

[0096] 除了使用赖氨酸-谷氨酸溶液制备制剂外,还使用赖氨酸-乙酸溶液制备空白的MVLs(如下表5中所总结的)。表5是使用赖氨酸和乙酸遥控包封装载的DCF-MVL制剂的组分和结果的总结。还研究了低内部pH的空白MVL。空白MVL的pH低至比装载溶液的pH低2.1个单位。使用显著较低浓度的赖氨酸-乙酸溶液(10-25mM对Hwang所报道的120-150mM乙酸钙或乙酸钠)。使用较低浓度的赖氨酸-乙酸溶液的这种方法导致通过使用诸如乙酸的膜可渗透酸进行NSAID装载。如在下表5中所例示的,NSAID-MVL制剂的回收率在具有较高pH的溶液中较高。

[0097] 表5-使用赖氨酸和乙酸的遥控包封装载的DCF-MVL颗粒

[0098]

	组分	制剂 15	制剂 16	制剂 17
空白颗粒	赖氨酸, mM	25	25	25
	乙酸, mM	20	20	20
	内部颗粒 pH	4.7	7.7	8.7
DCF 装载溶液	DCF-Na, mg/mL	1.0	1.0	1.0
	NaPO ₄ , mM	150	150	150
	pH	6.9	6.9	6.9
	pH 梯度 (内:外)	-2.2	0.8	1.8
脂质溶液	甘油三辛酸酯, mM	10	10	10
	胆固醇, mM	25	25	25
	DPPG-Na ⁺ , mM	5.6	5.6	5.6
	DEPC, mM	26.4	26.4	26.4
第二水溶液	赖氨酸, mM	45	45	45
	乙酸, mM	20	20	20
	山梨醇, %	4.2	4.2	4.2
	pH	9.2	9.2	9.2
	摩尔渗透压浓度, mOsm/kg	301	301	301
洗涤/储存溶液	赖氨酸, mM	20	20	20
	乙酸, mM	40	20	20
	pH	4.6	7.0	8.7
	摩尔渗透压浓度, mOsm/kg	288	288	290
最终产品	DCF 回收率, %	36	74	71
	总效能, mg/mL	0.34	0.70	0.67
	%游离的 NSAID	5.1	4.5	3.5
	PPV%	45.1	46.5	46.5

[0099] 实施例2-直接装载

[0100] 直接装载的NSAID-MVL制剂按如下方法制备:通过传统的直接装载方法制备含NSAID的MVLs,其中将活性(NSAID)药物溶于第一水溶液中,然后如Hartouian等人(W099/25319(PCT/US98/2426),公开于1999年5月27日,和US2002-0039596,公开于2002年4月4日)所述进行包封。如表6所示,该方法产生了低效包封或根本不包封的含NSAID的MVL颗粒。

[0101] 表6-将NSAIDs直接装载入MVLs

[0102]

药物	制剂	第一水溶液	脂质组成 (PC)	效能, mg/mL	%回收率
PRX	N	2mg/mL PRX/70mM LysGlut, pH 8.3	DEPC	0.021	2
DCF	O	10mg/mL DCF/50mM 甲葡胺 PO ₄ , pH 7.5	DOPC	0	失败 ^a
DCF	P	4mg/mL DCF/50mM 甲葡胺 PO ₄ , pH 7.5	DOPC/DEPC	0	失败 ^a
DCF	Q	1mg/mL DCF/20mM PBS, pH 6.5	DOPC/DEPC	0	0
DCF	R	1mg/mL DCF*Na/293mM 精氨酸 Glut, 3% HBP-CD, pH 9	DOPC	0	失败 ^a
DCF	S	0.2mg/mL DCF*Na/149mM LysGlut, pH 8.5	DEPC	0	0
DCF	T	1mg/mL DCF*Na/149mM LysGlut, pH 8.5	DEPC	0	0
DCF	U	1mg/mL DCF*Na/100mM LysGlut, 20% HBP-CD, pH 9	DEPC	0.032	<6

[0103] a失败表示MVL颗粒未形成或非常聚集。

[0104] 含DCF的MVLs还通过将NSAID只放置在脂质溶液 (以高达在该溶剂中的溶解度的浓度) 中, 或者将部分NSAID放置在第一水溶液和脂质溶液中制备 (参见下表7)。该方法可用于制备MVLs, 通常产生最终NSAID浓度为0.1至1mg/mL。

[0105] 表7-将DCF从脂质溶液 (或脂质相和水相) 分配入MVLs

[0106]

药物	制剂	第一水溶液 ± DCF	在脂质溶液中的 DCF 浓度 (mg/mL)	效能, mg/mL	%回收率
DCF	V	148mM 赖氨酸谷氨酸盐, pH 8.5	2mg/mL DCF-A 在 DEPC 脂质溶液中	0	0
DCF	W	148mM 赖氨酸谷氨酸盐, pH 8.5	8mg/mL DCF-A 在 DEPC 脂质溶液中	0.04	1.1
DCF	X	149mM 赖氨酸谷氨酸盐, pH 8.5	20mg/mL DCF-A 在 DEPC 脂质溶液中	0.14	1.2
DCF	Y	148mM 赖氨酸谷氨酸盐, pH 8.5	16mg/mL DCF-A 在 DEPC 脂质溶液中	0.18	2.9
DCF	Z	0.5mg/mL DCF*Na/148mM 赖氨酸谷氨酸盐, pH 8.5	16mg/mL DCF-A 在 DEPC 脂质溶液中	0.18	2.8
DCF	AA	4mg/mL DCF 游离酸 (DCF-A)/ 26mM 赖氨酸, pH 9.1	20mg/mL DCF-A 在 DEPC 脂质溶液中	0.22	1.5
DCF	BB	3.8mg/mL DCF-A/ 29mM 赖氨酸谷氨酸盐, pH 9	20mg/mL DCF-A 在 DEPC 脂质溶液中	0.78	6.6

[0107] 实施例3-稳定性

[0108] 本申请NSAID-MVL制剂(储存在I型硼硅酸盐玻璃小瓶中,用ETFE-饰面的丁基塞密封)的稳定性是工业标准可接受的。上表1和2中的制剂的稳定性数据显示在下表8和9中。评价的性质包括通过RP-HPLC方法测定的药物含量(“总”)和未包封的药物百分数(游离的%),以类似于血细胞比容计的方式评价的填充颗粒体积(“PPV”)和通过激光散射评价的粒径。在冷藏温度(5℃)下,3个月内未观察到显著变化。

[0109] 表8-在5℃下的DCF-MVL的储存稳定性

[0110]

制剂	简述	产率	孵育时间	总计	% 游离					Sup	
#	描述		(d)	(mg/mL)	% PPV	DCF	d10	d50	d90	pH	内部 pH
制剂 5	(10%HPB-CD, pH 9.0) 115:58 赖氨酸:谷氨酸	17.2	0	5.82	47.2	2.58	6.4	11.9	21.0	6.8	8.38
			30	5.74	43.0	6.01	6.6	13.0	24.0	7.53	8.34
			97	5.91	42.9	---	---	---	---	7.15	8.31
制剂	(15% HPB-CD, pH 9.0) 78:39	26.0	0	4.90	47.9	1.92	5.6	10.6	18.9	6.75	8.15
			30	4.60	41.0	3.87	5.7	11.0	19.6	7.28	8.08

[0111]

			97	5.10	45.0	2.78	---	---	---	7.45	8.09
制剂 7	(13% HPB-CD, pH 9.0) 94:47 赖氨酸:谷氨酸	28.8	0	5.39	46.5	1.60	5.6	11.0	19.6	6.64	8.20
			30	5.26	42.0	4.24	5.7	10.9	19.4	7.45	8.21
			97	5.65	44.3	2.99	---	---	---	7.09	8.18
制剂 8	(13% HPB-CD, pH 9.2) 99:40 赖氨酸:谷氨酸	61.3	0	6.90	46.5	0.83	6.6	13.0	24.3	6.50	8.21
			30	6.69	42.0	4.73	6.5	12.2	21.4	7.44	8.32
			97	6.86	43.6	3.93	---	---	---	6.95	8.23

[0112] 表9-在5℃下的PRX-MVL的储存稳定性

[0113]

	简述			孵育	总计						
制剂	组分		孵育	时间	[PRX]	%	%游离	内部			
	描述	产率	温度	(d)	(mg/mL)	PPV	PRX	pH	d10	d50	d90
制剂1	(10% HPB-CD, pH 9.0) 115:58mM 赖氨酸:谷氨酸	54.3%	5°C	0	4.94	54.2	0.42	8.27	6.4	13.2	25.5
			5°C	30	5.14	52.0	2.03	8.23	6.5	13.5	26.0
			5°C	97	4.86	55.7	2.29	8.24	---	---	---
制剂2	(仅有缓冲液, pH 9.0) 199:100mM 赖氨酸:谷氨酸	44.7%	5°C	0	3.91	54.9	1.22	8.69	11.8	20.4	34.1
			5°C	30	4.06	48.0	5.56	8.69	12.3	21.1	35.3
			5°C	97	3.78	52.1	6.06	8.69	---	---	---
制剂3	(13% HPB-CD, pH 9.0) 94:47mM赖氨酸: 谷氨酸	51.3%	5°C	0	4.60	53.5	0.37	8.14	6.3	12.7	24.1
			5°C	30	4.79	51.0	2.15	8.09	6.5	13.0	24.8
			5°C	97	4.44	52.9	2.93	8.10	---	---	---
制剂4	(13% HPB-CD, pH 9.2) 99:40mM 赖氨酸:谷氨酸	61.8%	5°C	0	5.45	52.8	0.36	8.32	6.1	12.3	23.5
			5°C	30	5.73	50.0	2.20	8.30	6.2	12.4	23.5
			5°C	97	5.62	52.1	1.92	8.28	---	---	---

[0114] 虽然已参照其具体实施方案描述本发明,但是本领域技术人员应当理解可进行各种变化并且可等同替代而不偏离本发明的真正的实质和范围。另外,可对本发明的目的、实质和范围进行许多修饰以适应特定情况、材料、物质组成、方法、一个或多个方法步骤。所有这种修改意图包括在其附属的权利要求范围内。