



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107073010 A

(43)申请公布日 2017.08.18

(21)申请号 201580031146.5

(74)专利代理机构 北京市金杜律师事务所
11256

(22)申请日 2015.06.09

代理人 陈文平

(30)优先权数据

62/009,860 2014.06.09 US

14/675,410 2015.03.31 US

(51)Int.Cl.

A61K 31/5415(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2016.12.09

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2015/034923 2015.06.09

(87)PCT国际申请的公布数据

W02015/191595 EN 2015.12.17

(71)申请人 伊休蒂卡有限公司

地址 澳大利亚西澳大利亚州

(72)发明人 H·W·伯士

权利要求书2页 说明书20页

(54)发明名称

新型美洛昔康制剂

(57)摘要

描述了提供有效的疼痛缓解并且具有期望的药代动力学性质的含有5mg或10mg美洛昔康的美洛昔康单位剂量形式。该单位剂量形式可以在单个单位剂量施用于患者时提供疼痛缓解并且可用于在相对低的美洛昔康系统暴露下治疗疼痛如骨关节炎疼痛。

1. 一种包含5mg美洛昔康的药物组合物的单位剂量形式,其中单个剂量在口服施用于禁食状态的健康成年人后提供的平均血浆AUC(0-∞)为7500-20000h*ng/ml。

2. 根据权利要求1所述的单位剂量形式,其中单个剂量在口服施用于禁食状态的健康成年人后提供的平均血浆C_{最大}为350-950ng/ml。

3. 根据权利要求1所述的单位剂量形式,其中美洛昔康的颗粒基于体积平均具有100nm至5000nm的中值粒度。

4. 根据权利要求1所述的单位剂量形式,其中美洛昔康的颗粒的D(0.9)小于3000nm。

5. 根据权利要求1所述的单位剂量形式,其中美洛昔康的颗粒的表面积加权平均直径(D[3,2])为100nm至800nm。

6. 根据权利要求1所述的单位剂量形式,其中美洛昔康的颗粒的体积加权平均直径(D[4,2])为400nm至1300nm。

7. 根据权利要求1所述的单位剂量形式,其中溶出速率为:在37°C±0.5°C下、在具有0.1%月桂基硫酸钠(SLS)的500mL pH 6.1磷酸盐缓冲液中、使用设定为100RPM旋转速度的USP设备1(篮)测试时,至少80%的所述美洛昔康在选自以下的时间段内溶出:30分钟或更少;20分钟或更少;10分钟或更少;8分钟或更少;7分钟或更少;6分钟或更少;和5分钟或更少。

8. 根据权利要求1所述的单位剂量形式,其中溶出速率为:在37°C±0.5°C下、在具有0.1%月桂基硫酸钠(SLS)的500mL pH 6.1磷酸盐缓冲液中、使用设定为100RPM旋转速度的USP设备1(篮)测试时,至少90%的所述美洛昔康在选自以下的时间段内溶出:30分钟或更少;20分钟或更少;10分钟或更少;8分钟或更少;7分钟或更少;6分钟或更少;和5分钟或更少。

9. 根据权利要求1所述的单位剂量形式,其中单个剂量在口服施用于禁食状态的健康成年人后提供1-3小时的中值血浆T_{最大}。

10. 根据权利要求1所述的单位剂量形式,其中单个剂量在口服施用于禁食状态的健康成年人后提供的平均血浆AUC(0-∞)为13610ng-h/ml的80%至125%。

11. 根据权利要求1所述的单位剂量形式,其中单个剂量在口服施用于禁食状态的健康成年人后提供的平均血浆AUC(0-∞)为7.5mg Mobic片剂的AUC(0-∞)的60%至80%。

12. 根据权利要求1所述的单位剂量形式,其中单个剂量在口服施用于禁食状态的健康成年人后提供的平均血浆C_{最大}为7.5mg Mobic片剂的C_{最大}的80%至125%。

13. 一种包含10mg美洛昔康的单位剂量形式,其中单个剂量在口服施用于禁食状态的健康成年人后提供的平均血浆AUC(0-∞)为16000-44000h*ng/ml。

14. 根据权利要求13所述的单位剂量形式,其中单个剂量在口服施用于禁食状态的健康成年人后提供的平均血浆C_{最大}为700-1900ng/ml。

15. 根据权利要求13所述的单位剂量形式,其中美洛昔康的颗粒基于体积平均具有100nm至5000nm的中值粒度。

16. 根据权利要求13所述的单位剂量形式,其中美洛昔康的颗粒的D(0.9)小于3000nm。

17. 根据权利要求13所述的单位剂量形式,其中美洛昔康的颗粒的表面积加权平均直径(D[3,2])为100nm至800nm。

18. 根据权利要求13所述的单位剂量形式,其中美洛昔康的颗粒的体积加权平均直径

(D[4,3])为400nm至1300nm。

19. 根据权利要求13所述的单位剂量形式,其中溶出速率为:在 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 下、在具有0.1%月桂基硫酸钠(SLS)的1000mL pH 6.1磷酸盐缓冲液中、使用设定为100RPM旋转速度的USP设备1(篮)测试时,至少80%的所述美洛昔康在选自以下的时间段内溶出:30分钟或更少;20分钟或更少;15分钟或更少;14分钟或更少;13分钟或更少;12分钟或更少;11分钟或更少;10分钟或更少;和5分钟或更少。

20. 根据权利要求13所述的单位剂量形式,其中溶出速率为:在 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 下、在具有0.1%月桂基硫酸钠(SLS)的1000mL pH 6.1磷酸盐缓冲液中、使用设定为100RPM旋转速度的USP设备1(篮)测试时,至少90%的所述美洛昔康在选自以下的时间段内溶出:30分钟或更少;20分钟或更少;15分钟或更少;14分钟或更少;13分钟或更少;12分钟或更少;11分钟或更少;10分钟或更少;和5分钟或更少。

21. 根据权利要求13所述的单位剂量形式,其中单个剂量在口服施用于禁食状态的健康成年人后提供1-3小时的中值血浆 $T_{\text{最大}}$ 。

22. 根据权利要求13所述的单位剂量形式,其中单个剂量在口服施用于禁食状态的健康成年人后提供的平均血浆AUC(0- ∞)为29,173ng-h/ml的80%至125%。

23. 根据权利要求13所述的单位剂量形式,其中单个剂量在口服施用于禁食状态的健康成年人后提供的平均血浆 $C_{\text{最大}}$ 为1253ng/ml的80%至125%。

24. 根据权利要求13所述的单位剂量形式,其中单个剂量在口服施用于禁食状态的健康成年人后提供的平均血浆AUC(0- ∞)为15mg Mobic片剂的平均血浆AUC(0- ∞)的60%至80%。

25. 根据权利要求13所述的单位剂量形式,其中单个剂量在口服施用于禁食状态的健康成年人后提供的平均血浆 $C_{\text{最大}}$ 为15mg Mobic片剂的平均血浆 $C_{\text{最大}}$ 的80%至125%。

26. 一种包含10mg美洛昔康的药物组合物的单位剂量形式,其中单个剂量在口服施用于已进食状态的健康成年人后提供的平均血浆 $C_{\text{最大}}$ 为525-1500ng/ml。

27. 根据权利要求26所述的单位剂量形式,其中单个剂量在口服施用于已进食状态的健康成年人后提供的中值血浆 $T_{\text{最大}}$ 为3至7小时。

28. 根据权利要求26所述的单位剂量形式,其中单个剂量在口服施用于已进食状态的健康成年人后提供的平均血浆AUC(0- ∞)为15000-42000h*ng/ml。

29. 根据权利要求26所述的单位口服剂量形式,其中单个剂量在口服施用于已进食状态的健康成年人后提供的平均血浆 $C_{\text{最大}}$ 为974ng/ml的80%至125%。

30. 根据权利要求26所述的单位口服剂量形式,其中单个剂量在口服施用于已进食状态的健康成年人后提供的平均血浆AUC(0- ∞)为27,146ng/ml的80%至125%。

新型美洛昔康制剂

技术领域

[0001] 本公开涉及包含美洛昔康的组合物、用颗粒形式的美洛昔康生产的药物和使用通过所述药物的形式施用的治疗有效量的美洛昔康治疗动物,包括人的方法。本文还描述了通过使用干磨(dry milling)法生产美洛昔康颗粒的方法和通过进一步加工由于干磨生产的物质而生产药物的方法。

背景技术

[0002] 非甾体抗炎药(NSAID)广泛用于治疗急性和慢性疼痛、炎症和发热。这个类别中的一些活性剂包括阿司匹林、布洛芬、萘普生、双氯芬酸、吲哚美辛、赛来昔布和美洛昔康。2000年,在美国首次批准美洛昔康以商品名Mobic®(Boehringer Ingelheim)上市销售。它可以作为口服片剂(7.5mg和15mg效力)和作为口服悬浮剂(7.5mg/5mL)获得。Mobic适用于治疗骨关节炎、类风湿关节炎和幼年型类风湿关节炎。推荐起始和维持剂量为7.5mg/天。最大推荐每日剂量为15mg/天。虽然NSAID具有明显的镇痛、抗炎和解热活性,但是它们也具有严重的剂量相关的副作用,如胃肠穿孔与出血、包括心肌梗死的心血管事件以及肾衰竭。因此,在美国上市销售的所有FDA批准的NSAID产品(包括美洛昔康)都装有指示处方医师使用最短可能持续时间的最低有效剂量的标注声明。因此,期望提供具有比当前可用于遭受急性或慢性疼痛患者的药物剂量更低的药物剂量的治疗有效的NSAID产品。

[0003] 美洛昔康是NSAID的烯醇酸组的一个成员,并且化学命名为4-羟基-2-甲基-N-(5-甲基-2-噁唑基)-2H-1,2-苯并噁嗪-3-甲酰胺-1,1-二氧化物。它实际上不溶于水。溶解性差是制药、化妆品、农业和食品工业的组合物(特别是含有在生理学pH下在水中溶解差的生物活性物质的那些组合物)的开发中遭遇的一个显著问题。在许多情况下,溶解差的化合物具有不期望的从胃肠道至系统循环的药代动力学性质,如缓慢的溶出和缓慢或不完整的口服吸收。另外,由于存在药剂颗粒堵塞经过毛细管的血流的风险,溶解差的活性剂往往不利于静脉内施用或者甚至对于静脉内施用是不安全的。

[0004] 已知颗粒状药物的溶出速率将随表面积增加而增加。增加表面积的一个方式是减少粒度。因此,为了控制用于药物组合物的药物颗粒的尺寸和尺寸范围,已经研究了制造精细粉碎或精细尺寸的药物的方法。

[0005] 发明简介

[0006] 本文描述的是提供有效的疼痛缓解并且具有期望的药代动力学性质的含有5mg或10mg美洛昔康的美洛昔康单位剂量形式。该单位剂量形式可以在以单个单位剂量施用于患者时提供疼痛缓解。该单位剂量形式可用于在相对低的美洛昔康系统暴露下治疗疼痛如骨关节炎疼痛。

[0007] 在上文描述的5mg单位剂量形式的一些实施方式中,单个剂量在口服施用于禁食状态的健康成年人后提供7500-20000h*ng/ml的平均血浆AUC(0-∞);单个剂量在口服施用于禁食状态的健康成年人后提供400-900ng/ml的平均血浆C_{最大};单个剂量在口服施用于禁食状态的健康成年人后提供1-3小时的中值T_{最大};单个剂量在口服施用于禁食状态的健康成

年人后提供13610ng-h/ml的80%至125%的平均血浆AUC(0-∞);单个剂量在口服施用于禁食状态的健康成年人后提供642ng/ml的80%至125%的平均血浆C_{最大}。

[0008] 本文描述的是一种包含5mg美洛昔康和一种或多种药学上可接受的赋形剂的药物组合物的固体单位剂量形式,其中美洛昔康的颗粒基于体积平均具有100nm至5000nm的中值粒度。在多种情况下:美洛昔康的颗粒的D(0.9)小于3000nm;美洛昔康的颗粒的表面积加权平均直径(D[3,2])为100nm至800nm;美洛昔康的颗粒的体积加权平均直径(D[4,3])为400nm至1300nm;单位剂量形式的溶出速率为在37°C±0.5°C下、在具有0.1%月桂基硫酸钠(SLS)的500mL pH 6.1磷酸盐缓冲液中、使用设定为100RPM旋转速度的USP设备1(篮)测试时,至少80%的美洛昔康在选自以下的时间段内溶出:30分钟或更少;20分钟或更少;10分钟或更少;和5分钟或更少。在其他情况下,单位剂量形式的溶出速率为:在37°C±0.5°C下、在具有0.1%月桂基硫酸钠(SLS)的500mL pH 6.1磷酸盐缓冲液中、使用设定为100RPM旋转速度的USP设备1(篮)测试时,至少90%的美洛昔康在选自以下的时间段内溶出:30分钟或更少;20分钟或更少;10分钟或更少;和5分钟或更少。在多种情况下:单个剂量在口服施用于禁食状态的健康成年人后提供7500-20000h*ng/ml的平均血浆AUC(0-∞);单个剂量在口服施用于禁食状态的健康成年人后提供400-900ng/ml的平均血浆C_{最大};单个剂量在口服施用于禁食状态的健康成年人后提供400-900ng/ml的平均血浆C_{最大};单个剂量在口服施用于禁食状态的健康成年人后提供7500-20000h*ng/ml的平均血浆AUC(0-∞);单个剂量在口服施用于禁食状态的健康成年人后提供13610ng-h/ml的80%至125%的平均血浆AUC(0-∞);单个剂量在口服施用于禁食状态的健康成年人后提供642ng/ml的80%至125%的平均血浆C_{最大}。

[0009] 本文还描述的是一种包含5mg美洛昔康的药物组合物的固体单位剂量形式,其中单个剂量在口服施用于禁食状态的健康成年人后提供350-950ng/ml的平均血浆C_{最大}。还描述的是一种包含5mg美洛昔康的药物组合物的固体单位剂量形式,其中单个剂量在口服施用于禁食状态的健康成年人后提供7500-20000h*ng/ml的平均血浆AUC(0-∞)。在这些剂型的多种情况下:美洛昔康的颗粒基于体积平均具有100nm至5000nm的中值粒度。在多种情况下:美洛昔康的颗粒的D(0.9)小于3000nm;美洛昔康的颗粒的表面积加权平均直径(D[3,2])为100nm至800nm;并且美洛昔康的颗粒的体积加权平均直径(D[4,3])为400nm至1300nm。

[0010] 在上文描述的5mg单位剂量形式的一些实施方式中,单位剂量形式的溶出速率为:在37°C±0.5°C下、在具有0.1%月桂基硫酸钠(SLS)的500mL pH 6.1磷酸盐缓冲液中、使用设定为100RPM旋转速度的USP设备1(篮)测试时,至少80%的美洛昔康在选自以下的时间段内溶出:30分钟或更少;20分钟或更少;10分钟或更少;和5分钟或更少。在其他情况下,单位剂量形式的溶出速率为:在37°C±0.5°C下、在具有0.1%月桂基硫酸钠(SLS)的500mL pH 6.1磷酸盐缓冲液中、使用设定为100RPM旋转速度的USP设备1(篮)测试时,至少90%的美洛昔康在选自以下的时间段内溶出:30分钟或更少;20分钟或更少;10分钟或更少;和5分钟或更少。

[0011] 在5mg单位剂量形式的一些实施方式中:溶出速率为:在37°C±0.5°C下、在具有0.1%月桂基硫酸钠(SLS)的500mL pH 6.1磷酸盐缓冲液中、使用设定为100RPM旋转速度的USP设备1(篮)测试时,至少90%的美洛昔康在30分钟内溶出;至少90%的美洛昔康在20分

钟内溶出的溶出速率;至少90%的美洛昔康在10分钟内溶出的溶出速率;至少95%的美洛昔康在30分钟内溶出的溶出速率;至少95%的美洛昔康在20分钟内溶出的溶出速率;至少95%的美洛昔康在10分钟内溶出的溶出速率;至少70%的美洛昔康在5分钟内溶出的溶出速率。

[0012] 在5mg单位剂量形式的一些实施方式中:在单个单位施用于禁食状态的健康成年人时,单个单位的平均 $C_{\text{最大}}$ 在7.5mg Mobic片剂的平均 $C_{\text{最大}}$ 的80.00%至125.00%内;在单个剂量施用于禁食状态的健康成年人时,单个单位在口服施用于禁食状态的健康成年人后提供7.5mg Mobic片剂的平均血浆AUC(0- ∞)的60%至80%的平均血浆AUC(0- ∞);单位剂量形式是胶囊剂或片剂;单位剂量形式是硬明胶胶囊剂。

[0013] 在多种情况下:单个剂量在口服施用于禁食状态的健康成年人后提供7500-20000h*ng/ml的平均血浆AUC(0- ∞);单个剂量在口服施用于禁食状态的健康成年人后提供400-900ng/ml的平均血浆 $C_{\text{最大}}$;单个剂量在口服施用于禁食状态的健康成年人后提供400-900ng/ml的平均血浆 $C_{\text{最大}}$;单个剂量在口服施用于禁食状态的健康成年人后提供7500-20000h*ng/ml的平均血浆AUC(0- ∞);单个剂量在口服施用于禁食状态的健康成年人后提供13610ng-h/ml的80%至125%的平均血浆AUC(0- ∞);单个剂量在口服施用于禁食状态的健康成年人后提供642ng/ml的80%至125%的平均血浆 $C_{\text{最大}}$ 。

[0014] 本文还描述的是包含10mg美洛昔康的单位剂量形式。在一些实施方式中,单个剂量在口服施用于禁食状态的健康成年人后提供16000-44000h*ng/ml的平均血浆AUC(0- ∞);单个剂量在口服施用于禁食状态的健康成年人后提供850-1750ng/ml的平均血浆 $C_{\text{最大}}$;单个剂量在口服施用于禁食状态的健康成年人后提供1-3小时的中值血浆 $T_{\text{最大}}$;单个剂量在口服施用于禁食状态的健康成年人后提供29,173ng-h/ml的80%至125%的平均血浆AUC(0- ∞);单个剂量在口服施用于禁食状态的健康成年人后提供1253ng/ml的80%至125%的平均血浆 $C_{\text{最大}}$ 。

[0015] 在一些实施方式中,10mg单位剂量形式的溶出速率为:在 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 下、在具有0.1%月桂基硫酸钠(SLS)的1000mL pH 6.1磷酸盐缓冲液中、使用设定为100RPM旋转速度的USP设备1(篮)测试时,至少80%的美洛昔康在选自以下的时间段内溶出:30分钟或更少;20分钟或更少;10分钟或更少;和5分钟或更少;溶出速率为:在 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 下、在具有0.1%月桂基硫酸钠(SLS)的1000mL pH 6.1磷酸盐缓冲液中、使用设定为100RPM旋转速度的USP设备1(篮)测试时,至少90%的美洛昔康在选自以下的时间段内溶出:30分钟或更少;20分钟或更少;10分钟或更少;和5分钟或更少。

[0016] 和一种或多种药学上可接受的赋形剂,其中美洛昔康的颗粒基于体积平均具有100nm至5000nm的中值粒度。在多种情况下:美洛昔康的颗粒的D(0.9)小于3000nm;美洛昔康的颗粒的表面积加权平均直径(D[3,2])为100nm至800nm;美洛昔康的颗粒的体积加权平均直径(D[4,3])为400nm至1300nm;单位剂量形式的溶出速率为:在 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 下、在具有0.1%月桂基硫酸钠(SLS)的500mL pH 6.1磷酸盐缓冲液中、使用设定为100RPM旋转速度的USP设备1(篮)测试时,至少80%的美洛昔康在选自以下的时间段内溶出:30分钟或更少;20分钟或更少;10分钟或更少;和5分钟或更少;溶出速率为:在 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 下、在具有0.1%月桂基硫酸钠(SLS)的500mL pH 6.1磷酸盐缓冲液中、使用设定为100RPM旋转速度的USP设备1(篮)测试时,至少90%的美洛昔康在选自以下的时间段内溶出:30分钟或更少;20分钟

或更少;10分钟或更少;和5分钟或更少;单个剂量在口服施用于禁食状态的健康成年人后提供1至3小时的中值血浆 $T_{\text{最大}}$;单个剂量在口服施用于禁食状态的健康成年人后提供16000-44000h*ng/ml的平均血浆AUC(0- ∞);单个剂量在口服施用于禁食状态的健康成年人后提供850-1750ng/ml的平均血浆 $C_{\text{最大}}$;单个剂量在口服施用于禁食状态的健康成年人后提供29,173ng-h/ml的80%至125%的平均血浆AUC(0- ∞);单个剂量在口服施用于禁食状态的健康成年人后提供1253ng/ml的80%至125%的平均血浆 $C_{\text{最大}}$ 。

[0017] 本文还描述的是一种包含10mg美洛昔康和一种或多种药学上可接受的赋形剂的药物组合物的固体单位剂量形式,其中单个剂量在口服施用于禁食状态的健康成年人后提供16000-44000h*ng/ml的平均血浆AUC(0- ∞)。本文还描述的是一种包含10mg美洛昔康和一种或多种药学上可接受的赋形剂的药物组合物的单位剂量形式,其中单个剂量在口服施用于禁食状态的健康成年人后提供850-1750ng/ml的平均血浆 $C_{\text{最大}}$ 。在多个实施方式中:美洛昔康的颗粒基于体积平均具有100nm至5000nm的中值粒度。在多种情况下:美洛昔康的颗粒的D(0.9)小于3000nm;美洛昔康的颗粒的表面积加权平均直径(D[3,2])为100nm至800nm;美洛昔康的颗粒的体积加权平均直径(D[4,3])为400nm至1300nm;单位剂量形式的溶出速率为:在37°C \pm 0.5°C下、在具有0.1%月桂基硫酸钠(SLS)的500mL pH 6.1磷酸盐缓冲液中、使用设定为100RPM旋转速度的USP设备1(篮)测试时,至少80%的美洛昔康在选自以下的时间段内溶出:30分钟或更少;20分钟或更少;10分钟或更少;和5分钟或更少;溶出速率为:在37°C \pm 0.5°C下、在具有0.1%月桂基硫酸钠(SLS)的500mL pH 6.1磷酸盐缓冲液中、使用设定为100RPM旋转速度的USP设备1(篮)测试时,至少90%的美洛昔康在选自以下的时间段内溶出:30分钟或更少;20分钟或更少;10分钟或更少;和5分钟或更少;单个剂量在口服施用于禁食状态的健康成年人后提供1至3小时的中值血浆 $T_{\text{最大}}$;单个剂量在口服施用于禁食状态的健康成年人后提供29,173ng-h/ml的80%至125%的平均血浆AUC(0- ∞);单个剂量在口服施用于禁食状态的健康成年人后提供1253ng/ml的80%至125%的平均血浆 $C_{\text{最大}}$ 。

[0018] 在含有10mg美洛昔康的固体单位剂量形式的情况下,在一些实施方式中:单个剂量在口服施用于已进食状态的健康成年人后提供525-1500ng/ml的平均血浆 $C_{\text{最大}}$;单个剂量在口服施用于已进食状态的健康成年人后提供3至7小时的中值血浆 $T_{\text{最大}}$;单个剂量在口服施用于已进食状态的健康成年人后提供15000-42000h*ng/ml的平均血浆AUC(0- ∞);单个剂量在口服施用于已进食状态的健康成年人后提供27,146ng/ml的80%至125%的平均血浆 $C_{\text{最大}}$ 。

[0019] 在上文描述的5mg和10mg单位剂量形式的一些实施方式中,美洛昔康的颗粒具有基于颗粒体积测定的大于100nm且等于或小于选自以下的尺寸的中值粒度:5000nm、4500nm、4000nm、3000nm、2000nm、1900nm、1800nm、1700nm、1600nm、1500nm、1400nm、1300nm、1200nm、1100nm、1000nm、900nm、800nm、700nm、600nm、500nm、400nm、300nm和200nm。在一些实施方式中,如基于颗粒体积测量的粒度分布的D90选自小于或等于4000nm、3000nm、2000nm、1900nm、1800nm、1700nm、1600nm、1500nm、1400nm、1300nm、1200nm、1100nm或1000nm,并且在一些情况下大于900nm。

[0020] 在5mg单位剂量形式的一些实施方式中:溶出速率为:在37°C \pm 0.5°C下、在具有0.1%月桂基硫酸钠(SLS)的500mL pH 6.1磷酸盐缓冲液中、使用设定为100RPM旋转速度的

USP设备1(篮)测试时,至少90%的美洛昔康在30分钟内溶出;溶出速率为:在 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 下、在具有0.1%月桂基硫酸钠(SLS)的500mL pH 6.1磷酸盐缓冲液中、使用设定为100RPM旋转速度的USP设备1(篮)测试时,至少90%的美洛昔康在20分钟内溶出;溶出速率为:在 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 下、在具有0.1%月桂基硫酸钠(SLS)的500mL pH 6.1磷酸盐缓冲液中、使用设定为100RPM旋转速度的USP设备1(篮)测试时,至少90%的美洛昔康在10分钟内溶出;溶出速率为:在 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 下、在具有0.1%月桂基硫酸钠(SLS)的500mL pH 6.1磷酸盐缓冲液中、使用设定为100RPM旋转速度的USP设备1(篮)测试时,至少95%的美洛昔康在30分钟内溶出;溶出速率为:在 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 下、在具有0.1%月桂基硫酸钠(SLS)的500mL pH 6.1磷酸盐缓冲液中、使用设定为100RPM旋转速度的USP设备1(篮)测试时,至少95%的美洛昔康在20分钟内溶出;溶出速率为:在 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 下、在具有0.1%月桂基硫酸钠(SLS)的500mL pH 6.1磷酸盐缓冲液中、使用设定为100RPM旋转速度的USP设备1(篮)测试时,至少95%的美洛昔康在10分钟内溶出;溶出速率为:在 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 下、在具有0.1%月桂基硫酸钠(SLS)的500mL pH 6.1磷酸盐缓冲液中、使用设定为100RPM旋转速度的USP设备1(篮)测试时,至少70%的美洛昔康在5分钟内溶出。

[0021] 在5mg单位剂量形式的一些实施方式中:在单个单位施用于禁食状态的成年人时,单个单位的平均 $C_{\text{最大}}$ 的90%CI是7.5mg Mobic片剂的平均 $C_{\text{最大}}$ 的80.00%至125.00%;在单个剂量施用于禁食状态的成年人时,单个单位在口服施用于禁食状态的成年患者后提供7.5mg Mobic片剂的平均血浆AUC(0-48)小时数的70%-85%的平均血浆AUC(0-48)小时数;单位剂量形式是胶囊剂或片剂;单位剂量形式是硬明胶胶囊剂。

[0022] 在10mg剂型的一些实施方式中:溶出速率为:在 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 下、在具有0.1%月桂基硫酸钠(SLS)的1000mL pH 6.1磷酸盐缓冲液中、使用设定为100RPM旋转速度的USP设备1(篮)测试时,至少90%的美洛昔康在30分钟内溶出;溶出速率为:在 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 下、在具有0.1%月桂基硫酸钠(SLS)的1000mL pH 6.1磷酸盐缓冲液中、使用设定为100RPM旋转速度的USP设备1(篮)测试时,至少90%的美洛昔康在20分钟内溶出;溶出速率为:在 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 下、在具有0.1%月桂基硫酸钠(SLS)的1000mL pH 6.1磷酸盐缓冲液中、使用设定为100RPM旋转速度的USP设备1(篮)测试时,至少90%的美洛昔康在10分钟内溶出;溶出速率为:在 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 下、在具有0.1%月桂基硫酸钠(SLS)的1000mL pH 6.1磷酸盐缓冲液中、使用设定为100RPM旋转速度的USP设备1(篮)测试时,至少95%的美洛昔康在30分钟内溶出;溶出速率为:在 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 下、在具有0.1%月桂基硫酸钠(SLS)的1000mL pH 6.1磷酸盐缓冲液中、使用设定为100RPM旋转速度的USP设备1(篮)测试时,至少95%的美洛昔康在20分钟内溶出;溶出速率为:在 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 下、在具有0.1%月桂基硫酸钠(SLS)的1000mL pH 6.1磷酸盐缓冲液中、使用设定为100RPM旋转速度的USP设备1(篮)测试时,至少95%的美洛昔康在10分钟内溶出;溶出速率为:在 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 下、在具有0.1%月桂基硫酸钠(SLS)的1000mL pH 6.1磷酸盐缓冲液中、使用设定为100RPM旋转速度的USP设备1(篮)测试时,至少70%的美洛昔康在5分钟内溶出;在单个单位施用于禁食状态的健康成年人时,平均 $C_{\text{最大}}$ 的90%CI是15mg Mobic片剂的平均 $C_{\text{最大}}$ 的80.00%至125.00%;在单个单位施用于禁食状态的健康成年人时,单个单位在口服施用于禁食状态的健康成年人后提供15mg Mobic片剂的平均血浆AUC(0- ∞)小时数的60%-80%的平均血浆AUC(0- ∞)小时数;单位剂量形式是胶囊剂或片剂;单位剂量形式是硬明胶胶囊剂。

[0023] 在上文描述的5mg和10mg单位剂量形式的一些实施方式中,美洛昔康的颗粒具有基于颗粒体积测定的大于100nm且等于或小于选自以下的尺寸的中值粒度:5000nm、4500nm、4000nm、3000nm、2000nm、1900nm、1800nm、1700nm、1600nm、1500nm、1400nm、1300nm、1200nm、1100nm、1000nm、900nm、800nm、700nm、600nm、500nm、400nm、300nm和200nm。在一些实施方式中,基于颗粒体积测量的粒度分布的D90选自小于或等于4000nm、3000nm、2000nm、1900nm、1800nm、1700nm、1600nm、1500nm、1400nm、1300nm、1200nm、1100nm或1000nm,并且在一些情况下大于900nm。在一些实施方式中,美洛昔康的颗粒的表面积加权平均直径(D[3, 2])为100nm至800nm;在一些实施方式中,美洛昔康的颗粒的体积加权平均直径(D[4, 3])为400nm至1300nm。

[0024] 人类受试者中的药代动力学测试显示:当所有测试品都在禁食状态下摄入时,本发明的5mg和10mg单位剂量的单个剂量比15mg剂量的Mobic的单个剂量更快地吸收。5mg和10mg剂量达到最大血浆浓度(T_{最大})的中值时间为2小时,而15mg Mobic片剂达到T_{最大}的中值时间为4小时。该测试还显示10mg单位剂量形式的单个剂量表现出与常规15mgMobic®片剂的单个剂量相比低约1/3的系统暴露(AUC)。基于本文描述的10mg和5mg剂型的剂量比例性,预期5mg剂型将表现出与常规7.5mgMobic®片剂相比低约1/3的系统暴露。尽管10mg剂型的单个剂量观察到与常规15mgMobic®片剂的单个剂量相比更低的系统暴露,但是10mg剂型的单个剂量观察到的血浆浓度峰值(C_{最大})与常规15mgMobic®片剂的单个剂量的血浆浓度峰值相当。

[0025] 本文描述的单位剂量形式可以用于治疗疼痛,例如与关节炎如骨关节炎或类风湿关节炎相关的疼痛。在一些实施方式中,单位剂量是固体剂型。在一些实施方式中,单位剂量包含5mg或10mg美洛昔康和一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0026] 可以每天施用1至5次5mg单位剂量形式,每次施用单个单位,每次施用的总剂量为5mg。或者,可以每天施用1至5次两个单位的5mg单位剂量形式,每次施用单个单位,每次施用的总剂量为5mg。

[0027] 可以每天施用1至5次10mg单位剂量形式,每次施用单个单位,每次施用的总剂量为10mg。

[0028] 在一些情况下,剂型中的美洛昔康的结晶度谱(crystallinity profile)选自:至少20%的生物活性物质是晶体、至少30%的生物活性物质是晶体、至少40%的生物活性物质是晶体、至少50%的生物活性物质是晶体、至少60%的生物活性物质是晶体、至少70%的生物活性物质是晶体、至少75%的生物活性物质是晶体、至少85%的生物活性物质是晶体、至少90%的生物活性物质是晶体、至少95%的生物活性物质是晶体和至少98%的生物活性物质是晶体。在一些情况下,生物活性物质的结晶度谱基本上等于在该物质经本文描述的方法处理之前的该生物活性物质的结晶度谱。

[0029] 本公开还包括在多个碾磨体、可碾磨研磨(grinding)基质和促进剂(如表面活性剂)的存在下干磨美洛昔康的方法。

[0030] 在一些实施方式中,碾磨时间段是选自以下的范围:10分钟至3小时、10分钟至2.5小时、10分钟至w小时、20分钟至2小时、20分钟至90分钟以及30分钟至90分钟。

[0031] 在一些实施方式中,碾磨体由选自陶瓷、玻璃、聚合物、铁磁体和金属的物质形成。在一些情况下,碾磨体是具有选自以下的直径的钢球:1至20mm、2至15mm和3至10mm。在一些

情况下,碾磨体是具有选自以下的直径的氧化锆球:1至20mm、2至15mm和3至10mm。在一些实施方式中,干磨设备是选自以下的磨机:磨碎机(attritor mill)(卧式或立式)、章动式磨机(nutating mill)、塔式磨机、珍珠式磨机(pearl mill)、行星式磨机、振动式磨机、偏心振动式磨机、重力依赖型球磨机、杆磨机、辊磨机和压磨机(crusher mill)。在一些实施方式中,碾磨设备内的碾磨体通过1、2或3个转轴而机械地搅动。在一些情况下,方法被配置为以连续方式产生生物活性物质。

[0032] 在一些情况下,给定时间的磨机中的生物活性物质与研磨基质的总合并量等于或大于选自以下的质量:200克、500克、1kg、2kg、5kg、10kg、20kg、30kg、50kg、75kg、100kg、150kg和200kg。优选地,生物活性物质与研磨基质的总合并量小于2000kg。

[0033] 在一些实施方式中,可碾磨研磨基质选自甘露糖醇、山梨糖醇、异麦芽酮糖醇(isomalt)、木糖醇、麦芽糖醇、乳糖醇、赤藻糖醇、阿拉伯糖醇、核糖醇、葡萄糖、果糖、甘露糖、半乳糖、无水乳糖、乳糖一水合物、蔗糖、麦芽糖、海藻糖、麦芽糖糊精、糊精、菊粉、葡聚糖酯(dextrate)、聚葡萄糖、淀粉、小麦粉、玉米粉、米粉、米淀粉、木薯粉、木薯淀粉、马铃薯粉、马铃薯淀粉、其他粉和淀粉、奶粉、脱脂奶粉、其他乳固体和衍生物、大豆粉、大豆粕(soymeal)或其他大豆产品、纤维素、微晶纤维素、基于微晶纤维素的共混物质、预胶化(或部分预胶化)淀粉、HPMC、CMC、HPC、柠檬酸、酒石酸、苹果酸、马来酸、富马酸、抗坏血酸、琥珀酸、柠檬酸钠、酒石酸钠、苹果酸钠、抗坏血酸钠、柠檬酸钾、酒石酸钾、苹果酸钾、乙酸钠、抗坏血酸钾、碳酸钠、碳酸钾、碳酸镁、碳酸氢钠、碳酸氢钾、碳酸钙、磷酸氢钙、磷酸钙、硫酸钠、氯化钠、焦亚硫酸钠、硫代硫酸钠、氯化铵、芒硝、碳酸铵、硫酸氢钠、硫酸镁、钾明矾、氯化钾、硫酸氢钠、氢氧化钠、晶体氢氧化物、碳酸氢盐、氯化铵、盐酸甲胺、溴化铵、二氧化硅、热二氧化硅、氧化铝、二氧化钛、滑石、白垩、云母、高岭土、膨润土、锂蒙脱石、三硅酸镁、基于粘土的材料或硅酸铝、月桂基硫酸钠、硬脂基硫酸钠、鲸蜡基硫酸钠、十六十八烷基硫酸钠、多库酯钠、脱氧胆酸钠、N-月桂酰肌氨酸钠盐、单硬脂酸甘油酯、二硬脂酸甘油酯、棕榈酰硬脂酸甘油酯、山嵛酸甘油酯、辛酸甘油酯、油酸甘油酯、苯扎氯铵、CTAB、CTAC、溴化十六烷基三甲胺、氯化十六烷基吡啶、溴化十六烷基吡啶、苯索氯铵、PEG40硬脂酸酯、PEG100硬脂酸酯、泊洛沙姆188、泊洛沙姆338、泊洛沙姆407、聚氧乙烯(polyoxy)2-硬脂醚、聚氧乙烯100硬脂醚、聚氧乙烯20硬脂醚、聚氧乙烯10硬脂醚、聚氧乙烯20鲸蜡醚、聚山梨醇酯20、聚山梨醇酯40、聚山梨醇酯60、聚山梨醇酯61、聚山梨醇酯65、聚山梨醇酯80、聚氧乙烯35蓖麻油、聚氧乙烯40蓖麻油、聚氧乙烯60蓖麻油、聚氧乙烯100蓖麻油、聚氧乙烯200蓖麻油、聚氧乙烯40氢化蓖麻油、聚氧乙烯60氢化蓖麻油、聚氧乙烯100氢化蓖麻油、聚氧乙烯200氢化蓖麻油、十六十八醇、大粒凝胶15羟基硬脂酸酯(macrogel 15hydroxystearate)、山梨聚糖单棕榈酸酯、山梨聚糖单硬脂酸酯、山梨聚糖三油酸酯、蔗糖棕榈酸酯、蔗糖硬脂酸酯、蔗糖二硬脂酸酯、蔗糖月桂酸酯、甘氨酸、羟基乙酸钠、胆酸、胆酸钠、脱氧胆酸钠、脱氧胆酸、牛磺胆酸钠、牛磺胆酸、牛磺脱氧胆酸钠、牛磺脱氧胆酸、大豆卵磷脂、磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺、磷脂酰丝氨酸、磷脂酰肌醇、PEG4000、PEG6000、PEG8000、PEG10000、PEG20000、烷基萘磺酸盐缩合物/木素磺酸盐共混物、十二烷基苯磺酸钙、十二烷基苯磺酸钠、萘磺酸二异丙酯、赤藻糖醇二硬脂酸酯、萘磺酸盐甲醛缩合物、壬基酚乙氧基化物(poe-30)、三苯乙烯基酚乙氧基化物、聚氧乙烯(15)牛脂烷基胺(tallowalkylamine)、烷基萘磺酸钠、烷基萘磺酸钠缩合物、烷基苯磺酸钠、异丙基萘磺酸钠、甲基萘甲醛磺酸钠、正丁基萘磺酸钠、十三烷

醇乙氧基化物 (poe-18)、三乙醇胺异癸醇磷酸酯、三乙醇胺三苯乙炔基磷酸酯、三苯乙炔基酚乙氧基化物硫酸酯、双(2-羟乙基)牛脂烷基胺或其混合物。优选地,可碾磨研磨基质的浓度(或者两种或更多种可碾磨研磨基质的总量)选自5-99重量/重量%、10-95重量/重量%、15-85重量/重量%、20-80重量/重量%、25-75重量/重量%、30-60重量/重量%、40-50重量/重量%。优选地,促进剂的浓度选自0.1-10重量/重量%、0.1-5重量/重量%、0.1-2.5重量/重量%、0.1-2重量/重量%、0.1-1%、0.5-5重量/重量%、0.5-3重量/重量%、0.5-2重量/重量%、0.5-1.5重量/重量%、0.5-1重量/重量%、0.75-1.25重量/重量%、0.75-1重量/重量%和1重量/重量%。

[0034] 在一些实施方式中,促进剂选自月桂基硫酸钠、硬脂基硫酸钠、鲸蜡基硫酸钠、十六十八烷基硫酸钠、多库酯钠、脱氧胆酸钠、N-月桂基肌氨酸钠盐、单硬脂酸甘油酯、二硬脂酸甘油酯、棕榈酰硬脂酸甘油酯、山萘酸甘油酯、辛酸甘油酯、油酸甘油酯、苯扎氯铵、CTAB、CTAC、溴化十六烷基三甲铵、氯化十六烷基吡啶、溴化十六烷基吡啶、苯索氯铵、PEG40硬脂酸酯、PEG100硬脂酸酯、泊洛沙姆188、泊洛沙姆338、泊洛沙姆407、聚氧乙烯2-硬脂醚、聚氧乙烯100硬脂醚、聚氧乙烯20硬脂醚、聚氧乙烯10硬脂醚、聚氧乙烯20鲸蜡醚、聚山梨醇酯20、聚山梨醇酯40、聚山梨醇酯60、聚山梨醇酯61、聚山梨醇酯65、聚山梨醇酯80、聚氧乙烯35蓖麻油、聚氧乙烯40蓖麻油、聚氧乙烯60蓖麻油、聚氧乙烯100蓖麻油、聚氧乙烯200蓖麻油、聚氧乙烯40氢化蓖麻油、聚氧乙烯60氢化蓖麻油、聚氧乙烯100氢化蓖麻油、聚氧乙烯200氢化蓖麻油、十六十八醇、大粒凝胶15羟基硬脂酸酯、山梨聚糖单棕榈酸酯、山梨聚糖单硬脂酸酯、山梨聚糖三油酸酯、蔗糖棕榈酸酯、蔗糖硬脂酸酯、蔗糖二硬脂酸酯、蔗糖月桂酸酯、甘氨酸胆酸、羟基乙酸钠、胆酸、胆酸钠、脱氧胆酸钠、脱氧胆酸、牛磺胆酸钠、牛磺胆酸、牛磺脱氧胆酸钠、牛磺脱氧胆酸、大豆卵磷脂、磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺、磷脂酰丝氨酸、磷脂酰肌醇、PEG4000、PEG6000、PEG8000、PEG10000、PEG20000、烷基萘磺酸盐缩合物/木素磺酸盐共混物、十二烷基苯磺酸钙、十二烷基苯磺酸钠、萘磺酸二异丙酯、赤藻糖醇二硬脂酸酯、萘磺酸盐甲醛缩合物、壬基酚乙氧基化物 (poe-30)、三苯乙炔基酚乙氧基化物、聚氧乙烯(15)牛脂烷基胺、烷基萘磺酸钠、烷基萘磺酸钠缩合物、烷基苯磺酸钠、异丙基萘磺酸钠、甲基萘甲醛磺酸钠、正丁基萘磺酸钠、十三烷醇乙氧基化物 (poe-18)、三乙醇胺异癸醇磷酸酯、三乙醇胺三苯乙炔基磷酸酯、三苯乙炔基酚乙氧基化物硫酸酯、双(2-羟乙基)牛脂烷基胺。

[0035] 在其他实施方式中:美洛昔康与乳糖一水合物和烷基硫酸盐一起碾磨;美洛昔康与乳糖一水合物和月桂基硫酸钠一起碾磨;美洛昔康与乳糖一水合物和十八烷基硫酸钠一起碾磨;美洛昔康与乳糖一水合物、烷基硫酸盐和另外的表面活性剂或聚合物一起碾磨;美洛昔康与乳糖一水合物、月桂基硫酸钠和聚醚硫酸盐一起碾磨;美洛昔康与乳糖一水合物、月桂基硫酸钠和聚乙二醇40硬脂酸酯一起碾磨;美洛昔康与乳糖一水合物、月桂基硫酸钠和聚乙二醇100硬脂酸酯一起碾磨;美洛昔康与乳糖一水合物、月桂基硫酸钠和泊洛沙姆一起碾磨;美洛昔康与乳糖一水合物、月桂基硫酸钠和泊洛沙姆407一起碾磨;美洛昔康与乳糖一水合物、月桂基硫酸钠和泊洛沙姆338一起碾磨;美洛昔康与乳糖一水合物、月桂基硫酸钠和泊洛沙姆188一起碾磨;美洛昔康与乳糖一水合物、月桂基硫酸钠和固体聚乙二醇一起碾磨;美洛昔康与乳糖一水合物、月桂基硫酸钠和聚乙二醇6000一起碾磨;美洛昔康与乳糖一水合物、月桂基硫酸钠和聚乙二醇3000一起碾磨;美洛昔康与乳糖一水合物和聚醚硫

酸盐一起碾磨；美洛昔康与乳糖一水合物和聚乙二醇40硬脂酸酯一起碾磨；美洛昔康与乳糖一水合物和聚乙二醇100硬脂酸酯一起碾磨；美洛昔康与乳糖一水合物和聚乙烯吡咯烷酮一起碾磨；美洛昔康与乳糖一水合物和分子量约为30,000-40,000的聚乙烯吡咯烷酮一起碾磨；美洛昔康与乳糖一水合物和烷基磺酸盐一起碾磨；美洛昔康与乳糖一水合物和多库酯钠一起碾磨；美洛昔康与乳糖一水合物和表面活性剂一起碾磨；美洛昔康与乳糖一水合物和卵磷脂一起碾磨；美洛昔康与乳糖一水合物和正月桂酰基肌氨酸钠一起碾磨；美洛昔康与乳糖一水合物和聚氧乙烯烷基醚表面活性剂一起碾磨；美洛昔康与乳糖一水合物和PEG6000一起碾磨。在另一个优选制剂中，美洛昔康与乳糖一水合物和二氧化硅一起碾磨；美洛昔康与乳糖一水合物和Aerosil R972气相二氧化硅一起碾磨；美洛昔康与乳糖一水合物、酒石酸和月桂基硫酸钠一起碾磨；美洛昔康与乳糖一水合物、碳酸氢钠和月桂基硫酸钠一起碾磨；美洛昔康与乳糖一水合物、碳酸氢钾和月桂基硫酸钠一起碾磨。在另一个优选实施方式中，美洛昔康与甘露糖醇和烷基硫酸盐一起碾磨；美洛昔康与甘露糖醇和月桂基硫酸钠一起碾磨；美洛昔康与甘露糖醇和十八烷基硫酸钠一起碾磨；美洛昔康与甘露糖醇、烷基硫酸盐和另外的表面活性剂或聚合物一起碾磨；美洛昔康与甘露糖醇、月桂基硫酸钠和聚醚硫酸盐一起碾磨；美洛昔康与甘露糖醇、月桂基硫酸钠和聚乙二醇40硬脂酸酯一起碾磨；美洛昔康与甘露糖醇、月桂基硫酸钠和聚乙二醇100硬脂酸酯一起碾磨；美洛昔康与甘露糖醇、月桂基硫酸钠和泊洛沙姆一起碾磨；美洛昔康与甘露糖醇、月桂基硫酸钠和泊洛沙姆407一起碾磨；美洛昔康与甘露糖醇、月桂基硫酸钠和泊洛沙姆338一起碾磨；美洛昔康与甘露糖醇、月桂基硫酸钠和泊洛沙姆188一起碾磨；美洛昔康与甘露糖醇、月桂基硫酸钠和固体聚乙二醇一起碾磨；美洛昔康与甘露糖醇、月桂基硫酸钠和聚乙二醇6000一起碾磨；美洛昔康与甘露糖醇、月桂基硫酸钠和聚乙二醇3000一起碾磨；美洛昔康与甘露糖醇和聚醚硫酸盐一起碾磨；美洛昔康与甘露糖醇和聚乙二醇40硬脂酸酯一起碾磨；美洛昔康与甘露糖醇和聚乙二醇100硬脂酸酯一起碾磨。在另一个优选实施方式中，美洛昔康与甘露糖醇和聚乙烯吡咯烷酮一起碾磨；美洛昔康与甘露糖醇和分子量约为30,000-40,000的聚乙烯吡咯烷酮一起碾磨；美洛昔康与甘露糖醇和烷基磺酸盐一起碾磨；美洛昔康与甘露糖醇和多库酯钠一起碾磨；美洛昔康与甘露糖醇和表面活性剂一起碾磨；美洛昔康与甘露糖醇和卵磷脂一起碾磨；美洛昔康与甘露糖醇和正月桂酰基肌氨酸钠一起碾磨；美洛昔康与甘露糖醇和聚氧乙烯烷基醚表面活性剂一起碾磨；美洛昔康与甘露糖醇和PEG 6000一起碾磨。在另一个优选制剂中，美洛昔康与甘露糖醇和二氧化硅一起碾磨；美洛昔康与甘露糖醇和Aerosil R972气相二氧化硅一起碾磨；美洛昔康与甘露糖醇、酒石酸和月桂基硫酸钠一起碾磨；美洛昔康与甘露糖醇、碳酸氢钠和月桂基硫酸钠一起碾磨；以及美洛昔康与甘露糖醇、碳酸氢钾和月桂基硫酸钠一起碾磨。

[0036] 本领域技术人员将认识到本文描述的公开内容很容易进行除具体描述的那些实施方式以外的变化和改变。应理解，本公开包括所有这样的变化和改变。本公开还包括单独或共同地在说明书中提到或提及的所有步骤、特征、组合物和物质以及任意两个或更多个步骤或特征的任意及全部组合。

[0037] 本公开的范围不受限于本文描述的仅仅旨在示例的具体实施方式。功能上等效的产品、组合物和方法明显地如在本文中描述一般落入本公开的范围。

[0038] 本文描述的公开内容可以包括所述值(例如,大小、浓度等)的一个或多个范围。范

围值将理解为包括该范围内的所有值,包括限定该范围的值和导致与紧密邻近限定该范围边界值的值相同或基本上相同结果的邻近该范围的值。

[0039] 本文引用的全部出版物(包括专利、专利申请、期刊论文、实验室手册、书籍或其它文件)的全部内容通过引用并入本文。包括这些出版物并不构成承认任一引用文件构成现有技术或者是在本公开涉及的领域中工作的人员的公知常识的一部分。

[0040] 贯穿本说明书,除非上下文另有要求,用语“包含(comprise)”或变体,如“包含(comprises)”或“包含(comprising)”,将理解为表示包含所述整数或整数组,但不排除任何其它整数或整数组。还应当注意,在本公开中,特别是在权利要求和/或段落中,术语如“包含(comprises)”、“包含(comprised)”、“包含(comprising)”等可以具有在美国专利法中属于它的含义;例如,它们可以表示“包括(includes)”、“包括(included)”、“包括(including)”等。

[0041] 本文所用关于治疗方法和特别是药物剂量的“治疗有效量”应当表示在施用该药物的需要治疗的大量受试者中提供特定药理学响应的剂量。强调的是,在特定情况下施用于特定受试者的“治疗有效量”将不总是有效治疗本文描述的疾病,即使本领域技术人员认为这样的剂量是“治疗有效量”。要进一步理解的是,药物剂量在特定情况下作为口服剂量测量,或者参照如在血液中测量的药物水平。

[0042] 术语“抑制”定义为包括其普遍接受的含义,包括阻止、预防、压制和降低、停止、或逆转进展或严重性,以及对所产生症状的这种作用。因而本公开包括医学治疗性的和预防性施用二者,视情况而定。

[0043] 粒度

[0044] 存在可以用于表征物质粒度的大量技术。本领域技术人员还理解几乎全部这些技术都不从物理上测量实际粒度,因为人们可以用尺测量某物,但不可以测量被解释为指示粒度的物理现象。

[0045] 对于使用激光衍射仪器或者本领域已知的等价方法进行的测量,术语“中值粒度”定义为按照基于等价球形颗粒体积测定的中值颗粒直径。在使用术语中值的情况下,应理解为用于描述将群体分成两半使得50%的群体大于或小于该尺寸。中值粒度通常写成D50、D(0.50)或D[0.5]或类似形式。如本文所用D50、D(0.50)或D[0.5]或类似形式应理解为表示“中值粒度”。

[0046] 术语“粒度分布的D_x”是指分布的第x百分位;因此,D₉₀是指第90百分位,D₉₅是指第95百分位,依次类推。以D₉₀为例,这通常可以写成D(0.90)或D[0.9]或类似形式。对于粒度中值和D_x,大写D或小写d可以交换并且具有相同含义。描述通过激光衍射或本领域已知的等价方法测量的粒度分布的另一种常用方式是描述分布的百分之多少在标称尺寸(nominated size)之下或之上。术语“小于……百分比”(也写成“%<”)定义为在标称尺寸之下的粒度分布按体积计的百分比,例如%<1000nm。也写成“%>”的术语“大于……百分比”定义为在标称尺寸之上的粒度分布按体积计的百分比,例如%>1000nm。

[0047] 对于被用于本文方法的大部分物质,可以容易地测量粒度。在活性物质水溶性差并且在其中碾磨活性物质的基质水溶性好的情况下,粉末可以简单地分散在水性溶剂中。在该情况下,基质溶解,留下分散在溶剂中的活性物质。然后该悬浮体可以通过如光子关联光谱法或激光衍射法等技术测量。

[0048] 下文概述了测量精确粒度的适合方法,其中基质在水基分散剂中具有低溶解度。

[0049] 1.在不溶性基质如微晶纤维素妨碍测量活性物质的情况下,可以使用分离技术如过滤或离心以分离不溶性基质与活性物质颗粒。也会需要其他附属技术以测定是否任何活性物质被通过分离技术除去,以使得这一点可被纳入考虑。

[0050] 2.在一些情况下,可以使用图像分析以获得关于活性物质粒度分布的信息。适合的图像测量技术可以包括透射电子显微镜法(TEM)、扫描电子显微镜法(SEM)、光学显微镜法和共聚焦显微镜法。除了这些标准技术以外,会需要平行使用一些附加技术以区分活性物质与基质颗粒。取决于物质的化学组成,有关的可能技术可以是元素分析、拉曼光谱法、FTIR光谱法或荧光光谱法。

[0051] 贯穿本说明书,除非上下文另有要求,术语“干磨(dry mill)”或其变体,如“干磨(dry milling)”应理解为是指在至少基本上不存在液体的情况下碾磨。如果液体存在,那么它们以使得磨机的内容物保留干燥粉末特性的量存在。

[0052] 术语“可碾磨”表示物质能够在所用干磨条件下缩小成颗粒。在一些情况下,经碾磨的研磨基质具有与生物活性物质相当的粒度。在其他情况下,基质的粒度通过碾磨实质减小,但是所得粒度大于经碾磨的生物活性物质。

[0053] 研磨基质

[0054] 如随后将要描述的,合适研磨基质的选择提供了本公开方法的特别有利的应用。再次地,如随后将要描述的,本公开的一个高度有利的方面在于适用于本公开的方法的某些研磨基质也适用于药物。本公开涵盖了用于生产含有美洛昔康和研磨基质二者的药物、或在一些情况下含有醋酸阿比特龙(abiraterone acetate)和一部分研磨基质的药物的方法,如此生产的药物,和使用该药物的治疗方法。该药物可以仅包括经碾磨的醋酸阿比特龙和经碾磨的研磨基质,或者更优选地,经碾磨的美洛昔康和经碾磨的研磨基质可以与一种或多种药学上可接受的载体以及任何期望赋形剂或药物制备中常用的其他类似药剂组合。

[0055] 在一些情况下,研磨基质的至少一种组分比美洛昔康更硬,因此能够在本公开的干磨条件下减小美洛昔康的粒度。再次地,不希望受到理论约束,在这些情况下,据信可碾磨研磨基质通过第二条途径提供了本公开的优势,其中在干磨条件下产生的更小的研磨基质颗粒使得能够与美洛昔康更大程度地相互作用。

[0056] 相对于美洛昔康量的研磨基质量、以及研磨基质尺寸减小的程度足以抑制活性物质颗粒的再聚集。在一些实施方式中,相对于美洛昔康量的研磨基质量以及研磨基质尺寸减小的程度足以抑制活性物质颗粒的再聚集。

[0057] 在一些实施方式中,研磨基质在干磨过程中具有低聚集趋势。虽然难以客观地定量碾磨过程中的聚集趋势,但是通过观察磨机的碾磨室中研磨基质随着干磨进行的“结块”水平而获得主观测量是可能的。

[0058] 研磨基质可以是无机或有机物质。

[0059] 研磨体

[0060] 在本公开的方法中,在使用碾磨体的情况下,碾磨体优选是化学惰性和刚性的。本文所用术语“化学惰性的”是指碾磨体不与美洛昔康或研磨基质化学地反应。

[0061] 如上所述,碾磨体基本上抵抗碾磨过程中的破裂和腐蚀。

[0062] 期望以具有以下多种中任一种的体形式提供碾磨体:平滑、规则形状、平坦或弯曲

表面,和缺少锐边或卷边(raised edge)。例如,适合的碾磨体可以是具有椭圆体、卵形体、球体或正圆柱体形状的体形式。在一些实施方式中,研磨体以珠状物、球状物(ball)、球体(sphere)、杆状物、正圆柱体、鼓状物或半径端(radius-end)正圆柱体(即,具有与圆柱体相同半径的半球面底的正圆柱体)中的一种或多种的形式提供。

[0063] 取决于美洛昔康和研磨基质的性质,碾磨体期望地具有约0.1至30mm,更优选地约1至约15mm,还更优选约3至10mm的有效平均直径(即“粒度”)。

[0064] 碾磨体可以包括颗粒状形式的多种物质,如陶瓷、玻璃、金属或聚合物组合物。适合的金属碾磨体通常是球体并且通常具有良好的硬度(即RHC 60-70)、圆度、高耐磨性和窄的粒度分布,并且可以包括,例如,由52100型铬钢、304型、316型或440C型不锈钢或1065型高碳钢制成的球状物。

[0065] 陶瓷例如可以选自期望地具有足够的硬度和抗裂性以使它们能够在碾磨过程中避免被碎裂或破碎并且还足够的高密度的广泛范围的陶瓷。碾磨体的适合密度范围为约1至15g/cm³,优选地为约1至8g/cm³。陶瓷可以选自块滑石(steatite)、氧化铝、氧化锆、氧化锆(zirconia)-二氧化硅、氧化钇稳定化氧化锆、氧化镁稳定化氧化锆、氮化硅、碳化硅、钽稳定化碳化钨等,及其混合物。

[0066] 玻璃碾磨体是具有窄的粒度分布的球体(例如珠状物),是耐久的,并且包括例如无铅碱石灰玻璃和硼硅酸盐玻璃。聚合物碾磨介质优选是基本上球形,并且可以选自广泛范围的聚合树脂,所述聚合树脂具有足够的硬度和脆度以使它们能够在碾磨过程中避免被碎裂或破碎,具有足够的耐磨性以使导致产品污染的磨损最小化,并且不含如金属、溶剂和残留单体的杂质。

[0067] 碾磨体可以从聚合树脂形成。聚合树脂例如可以选自交联的聚苯乙烯类,如与二乙烯基苯交联的聚苯乙烯,苯乙烯共聚物类,聚丙烯酸酯类例如聚甲基丙烯酸甲酯,聚碳酸酯类,聚缩醛类,氯乙烯聚合物类和共聚物类,聚氨酯类,聚酰胺类,高密度聚乙烯类,聚丙烯类,等等。聚合物碾磨体将物质研磨成非常小的粒度的用途(与机械化学合成相反)在公开在例如美国专利5,478,705和5,500,331中。聚合树脂通常可以具有约0.8至3.0g/cm³范围的密度。更高密度的聚合树脂通常是优选的。或者,碾磨体可以是复合体,其包含具有粘附在其上的聚合树脂的致密核心体。核心颗粒可以选自己知可用作碾磨体的物质,例如,玻璃、氧化铝、氧化锆二氧化硅、氧化锆、不锈钢,等等。核心物质具有大于约2.5g/cm³的密度。

[0068] 在本公开的一个实施方案中,碾磨体从铁磁性物质形成,从而便于通过使用磁性分离技术除去由碾磨体的磨损产生的污染物。

[0069] 各种类型的碾磨体具有其自身优势。例如,金属具有最高的比重,其由于增加的冲击能量而提高了研磨效率。金属的费用覆盖从低到高的范围,但是最终产品的金属污染可能是个问题。从低成本和可获得尺寸小至0.004mm的小珠的角度,玻璃是有利的。然而,玻璃的比重比其他碾磨体要低,需要明显更多的碾磨时间。最后,从低磨损和低污染、易清洗和高硬度的角度,陶瓷是有利的。

[0070] 干磨

[0071] 在本公开的干磨法中,晶体、粉末等形式的美洛昔康和研磨基质以适合的比例与或不与多个碾磨体在以预定搅动强度机械搅动预定时间段的碾磨室中合并。通常,碾磨设备用于通过外部施加搅动、干气流或其他力,由此将多种平移、旋转或倒置运动或其组合施加

到碾磨室及其内容物,或者通过具有叶片、螺旋桨、叶轮或平桨末端的转轴内部施加搅动,或通过二者动作的组合,从而将运动给予包括任何碾磨体的磨机内容物。

[0072] 在碾磨过程中,给予碾磨体的运动或者流经碾磨系统的气体可以导致剪切力的施加以及在磨机组件、任何所用碾磨体和美洛昔康与研磨基质颗粒之间的具有显著强度的多次冲击或碰撞。由碾磨体施加到美洛昔康和研磨基质的力的性质和强度受到众多加工参数的影响,所述加工参数包括:研磨设备的类型;产生的力的强度,方法的运动学方面;任何所用碾磨体的尺寸、密度、形状和组成;美洛昔康和研磨基质的混合物与碾磨体的重量比;碾磨持续时间;美洛昔康和研磨基质二者的物理性质;存在于碾磨过程中的气氛;和其他。

[0073] 有利地,磨机能够反复地或连续地将机械压缩力和剪切应力施加到美洛昔康和研磨基质。贯穿本说明书的剩余部分,将涉及通过球磨机进行的干磨。这种类型的磨机的实例是磨碎机、章动式磨机、塔式磨机、行星式磨机、振动式磨机、重力依赖型球磨机、杆磨机、辊磨机或压磨机,和粉磨机。将认识到,根据本公开的方法的干磨也可以通过任何适合的碾磨方法或手段实现。

[0074] 在一些情况下,美洛昔康在根据本文描述的方法干磨之前具有通筛分析所测定的小于约1000 μm 的粒度。如果美洛昔康的粒度大于约1000 μm ,那么优选在根据本文描述的方法干磨之前使用另一种减小粒度的方法将美洛昔康基材的颗粒尺寸减小至小于1000 μm 。

[0075] 加工后美洛昔康的团块

[0076] 包括具有在上文规定范围内的粒度的美洛昔康颗粒的团块应理解为落入本公开的范围,无论该团块是否超出上文规定的范围。

[0077] 加工时间

[0078] 在一些实施方式中,最小化来自磨机加工和/或任何所用碾磨体的任何可能污染所必须的最短时间干磨美洛昔康和研磨基质。取决于美洛昔康和研磨基质,这一时间变化很大,并且可以在短至1分钟到数小时的范围内。

[0079] 根据以下因素调节适合的搅动速率和总碾磨时间:研磨设备的类型和尺寸、任何所用碾磨介质的类型和尺寸、美洛昔康和研磨基质混合物与可以使用的多种研磨体的重量比、美洛昔康和研磨基质的化学和物理性质,以及可以经验地优化的其他参数。

[0080] 在一些实施方式中,研磨基质(与美洛昔康一起碾磨的物质)不与美洛昔康分离而是在最终产品中保持与美洛昔康在一起。在一些实施方式中,研磨基质被认为对于药物产品是公认安全(GRAS)的。

[0081] 或者,研磨基质与美洛昔康分离。在一个方面,在研磨基质没有被完全碾磨的情况下,未碾磨的研磨基质与美洛昔康分离。在进一步方面,经碾磨的研磨基质的至少一部分与美洛昔康分离。

[0082] 可以除去研磨基质的任何部分,包括但不限于10%、25%、50%、75%或基本上全部研磨基质。

[0083] 在本公开的一些实施方案中,经碾磨的研磨基质的大部分可以包含具有与包含美洛昔康颗粒相似和/或更小尺寸的颗粒。当要与包含美洛昔康颗粒分离的经碾磨研磨基质的一部分包含具有与包含美洛昔康颗粒相似和/或更小尺寸的颗粒时,基于尺寸分布的分离技术是不适用的。在这种情况下,本公开的方法可以包括通过包括但不限于静电分离、磁性分离、离心(密度分离)、流体动力分离和泡沫浮选的技术,来分离经碾磨的研磨基质的至

少一部分和美洛昔康。有利地,从美洛昔康除去经碾磨的研磨基质的至少一部分的步骤可以通过如选择性溶解、洗涤或升华的方法来进行。

[0084] 本公开的一个有利方面是使用具有两种或更多种组分的研磨基质,在这种情况下至少一种组分是水溶性的并且至少一种组分在水中具有低溶解度。在这种情况下,洗涤可以用于除去在水中可溶的基质组分,留下分散在剩余基质组分中的美洛昔康。在本公开的一个高度有利的方面,具有低溶解度的基质是功能性赋形剂。

[0085] 本公开的一个高度有利的方面是适用于本公开的方法的某些研磨基质也是药学上可接受的,因此适用于药物。在本公开的方法不涉及研磨基质与美洛昔康的完全分离的情况下,本公开涵盖了用于生产包含美洛昔康和经碾磨的研磨基质的至少一部分二者的药物的方法,如此生产的药物,和通过所述药物使用治疗有效量的所述美洛昔康治疗包括人的动物的方法。

[0086] 剂型

[0087] 本公开的剂型可以包括与一种或多种药学上可接受的载体、以及药学上可接受组合物制备中常用的其他药剂组合的美洛昔康,任选地含有研磨基质或者研磨基质的至少一部分,含有或不含有碾磨助剂、促进剂。

[0088] 如本文所用“药学上可接受的载体”包括生理学相容的任何和所有溶剂、分散介质、包衣、抗菌剂和抗真菌剂、等渗剂和吸收延迟剂等。优选地,载体适合于胃肠外施用、静脉内施用、腹膜内施用、肌肉施用、舌下施用、肺部施用、透皮施用或口服施用。药学上可接受的载体包括无菌水溶液或分散体以及用于临时制备无菌可注射溶液或分散体的无菌粉末。这样的介质和试剂在药物制造中的应用是本领域所熟知的。除了任何常规介质或试剂与该药学上可接受的物质不相容的情况以外,其在根据本公开的药物组合物的制造中的用途是可预期的。

[0089] 根据本公开的药学上可接受的载体可以包括以下实例中的一种或多种:

[0090] (1) 表面活性剂和聚合物,包括但不限于聚乙二醇(PEG)、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、聚乙烯醇、交联聚维酮、聚乙烯吡咯烷酮-聚丙烯酸乙酯共聚物、纤维素衍生物、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、聚丙烯酸酯和聚甲基丙烯酸酯、脲、糖、多元醇、和它们的聚合物、乳化剂、糖胶(sugar gum)、淀粉、有机酸及其盐、乙烯基吡咯烷酮和乙酸乙烯酯;

[0091] (2) 粘合剂,如多种纤维素和交联的聚乙烯吡咯烷酮、微晶纤维素;和或

[0092] (3) 填充剂,如乳糖一水合物、无水乳糖、微晶纤维素和多种淀粉;和或

[0093] (4) 润滑剂,如作用于待压缩粉末的流动性的试剂,包括胶体二氧化硅、滑石、硬脂酸、硬脂酸镁、硬脂酸钙、硅胶;和或

[0094] (5) 增甜剂,如任何天然或人工增甜剂,包括蔗糖、木糖醇、糖精钠、环磺酸盐(cyclamate)、阿斯巴甜和乙酰舒泛钾(accsulfame K);和或

[0095] (6) 矫味剂;和或

[0096] (7) 防腐剂,如山梨酸钾、尼泊金甲酯、尼泊金丙酯、苯甲酸及其盐;对羟基苯甲酸的其他酯,如尼泊金丁酯;醇,如乙醇或苄醇;酚类化学品,如苯酚;或四价化合物,如苯扎氯铵;和或

[0097] (8) 缓冲剂;和或

[0098] (9) 稀释剂,如药学上可接受的惰性填料,如微晶纤维素、乳糖、磷酸氢钙、糖类,和/或前述任意的混合物;和或

[0099] (10) 湿润剂,如玉米淀粉、马铃薯淀粉、玉蜀黍淀粉、和改性淀粉、交联羧甲基纤维素钠、交联聚维酮、羟乙酸淀粉钠,及其混合物;和或

[0100] (11) 崩解剂;和或

[0101] (12) 泡腾剂,如泡腾伴侣 (effervescent couple),如有机酸(例如,柠檬酸、酒石酸、苹果酸、富马酸、己二酸、琥珀酸、和藻酸和酸酐和酸性盐)、或碳酸盐(例如,碳酸钠、碳酸钾、碳酸镁、甘氨酸钠碳酸盐、L-赖氨酸碳酸盐和精氨酸碳酸盐)或碳酸氢盐(例如,碳酸氢钠或碳酸氢钾);和或

[0102] (13) 其他药学上可接受的赋形剂。

实施例

[0103] 以下实施例仅仅出于说明目的而提供的,其并不旨在限制本公开的方法或组合物的范围。

[0104] 实施例1:含有美洛昔康的磨碎共混物的生产

[0105] 在乳糖一水合物和月桂基硫酸钠的存在下在磨机中用碾磨体干磨美洛昔康,以生产磨碎共混物。磨碎共混物中美洛昔康的粒度与起始物质相比减少。以这种方式生产的磨碎共混物中,有下表1中描述的两种。

[0106] 表1:两种磨碎共混物的组成

[0107]

组分	磨碎共混物 1 (重量/重量%)	磨碎共混物 2 (重量/重量%)
美洛昔康	18.00	7.14
乳糖一水合物	74.44	89.86
月桂基硫酸钠	7.56	3.00

[0108] 磨碎共混物中的物质的粒度分布 (PSD) 可以用配有 Malvern Hydro 2000S 泵单元的 Malvern Mastersizer 2000 测定。测量设定可以是:测量时间:12秒,测量循环:3。最终结果通过平均3次测量结果而产生。可以通过将200mg经碾磨物质加入到5.0mL的10mM盐酸 (HCl) 中的1%PVP中,涡旋1分钟,然后声处理而制备样品。从该混悬体中将足够量加入到分散体 (10mM HCl) 中以获得期望遮蔽水平。必要的话,使用测量室中的内部声处理探头施加额外的1-2分钟声处理。待测量的活性成分的折射率在1.49-1.73范围内。以基本上如上所述方式测量均以与用于制备上文描述的磨碎共混物的方式类似的方式制备的两种不同磨碎共混物中的美洛昔康的粒度。获得以下值:

[0109] 磨碎共混物A

[0110] 比表面积:31.8m²/g

[0111] 表面积加权平均D[3,2]:0.189μm

[0112] 体积加权平均D[4,3]:0.707μm

[0113] D(10) 或D(0.1):0.082μm

[0114] D (50) 或D (0.5) :0.260 μ m

[0115] D (90) 或D (0.5) :1.945 μ m

[0116] D (98) 或D (0.98) :3.553 μ m

[0117] 磨碎共混物B

[0118] 比表面积:33m²/g

[0119] 表面积加权平均D [3,2] :0.182 μ m

[0120] 体积加权平均D [4,3] :0.638 μ m

[0121] D (10) 或D (0.1) :0.081 μ m

[0122] D (50) 或D (0.5) :0.242 μ m

[0123] D (90) 或D (0.5) :1.768 μ m

[0124] D (98) 或D (0.98) :3.327 μ m

[0125] 实施例2:剂型的制备

[0126] 磨碎共混物与颗粒内赋形剂(微晶纤维素、交联羧甲纤维素钠和月桂基硫酸钠)合并并且辊压成带。带被碾磨成颗粒并与颗粒外赋形剂(交联羧甲纤维素钠、月桂基硫酸钠和硬脂基富马酸钠)共混以生产适合于高速自动包封的最终共混物。包封最终共混物以生产含有5mg或10mg美洛昔康的组合物。最终共混物的组分在下表2中示出。

[0127] 表2:用于制备胶囊剂的最终共混物的组分

[0128]

组分	最终共混物 (重量/重量%)
美洛昔康	4.00
乳糖一水合物	16.54
月桂基硫酸钠	1.68

[0129]

微晶纤维素—颗粒内的	69.78
交联羧甲纤维素钠—颗粒内的	3.00
月桂基硫酸钠—颗粒内的	0.50
硬脂基富马酸钠—颗粒内的	1.00
交联羧甲纤维素钠—颗粒外的	3.00
月桂基硫酸钠—颗粒外的	0.50
总计	100.0

[0130] 分析了美洛昔康5mg和10mg胶囊剂的溶出速率。对于5mg胶囊剂,溶出条件为:在37 $^{\circ}$ C \pm 0.5 $^{\circ}$ C下、在具有0.1%月桂基硫酸钠(SLS)的500mL pH 6.1磷酸盐缓冲液中、设定为100RPM旋转速度的USP设备1(篮)。对于10mg胶囊剂,溶出条件为:在37 $^{\circ}$ C \pm 0.5 $^{\circ}$ C下、在具有0.1%月桂基硫酸钠(SLS)的1000mL pH 6.1磷酸盐缓冲液中、设定为100RPM旋转速度的USP设备1(篮)。对于5mg胶囊剂,至少90%的美洛昔康在5分钟内溶出。对于10mg胶囊剂,至少90%的美洛昔康在10分钟内溶出。

[0131] 实施例3:药代动力学测试

[0132] 使用人临床试验获得上文描述的美洛昔康5mg和10mg美洛昔康胶囊剂的药代动力学数据。同样测试的是Mobic®15mg片剂。结果在表3中示出。

[0133] 表3:血浆药代动力学参数总结

[0134]

参数 (单位)	平均±SD (N)			
	美洛昔康胶囊剂 10 mg (禁食)	美洛昔康胶囊剂 10 mg (已进食)	美洛昔康胶囊剂 5 mg (禁食)	Mobic 15 mg 片剂 (禁食)
C _{最大} (ng/mL)	1252.78 ± 254.22 (27)	973.88 ± 165.36 (26)	642.39 ± 138.49 (26)	1288.81 ± 424.40 (27)
t _{最大} * (h)	2.00 (1.00, 5.00) (27)	5.00 (1.50, 16.02) (26)	2.00 (0.50, 4.07) (26)	4.00 (2.02, 8.00) (27)
AUC _{0-t} (ng*h/mL)	28190.52 ± 9264.72 (27)	26681.19 ± 9748.03 (26)	14206.47 ± 5415.31 (26)	39093.82 ± 16500.17 (27)
AUC _{0-∞} (ng*h/mL)	29173.01 ± 11042.09 (26)	27145.85 ± 11469.51	13610.54 ± 3342.69	40875.58 ± 11733.47

[0135]

		(24)	(24)	(23)
t _{1/2} (h)	22.04 ± 10.08 (27)	22.27 ± 9.88 (26)	22.32 ± 10.91 (26)	23.64 ± 10.04 (27)

[0136] N=随机化受试者数量

[0137] *t_{最大}以中值呈现(最小、最大)

[0138] 实施例4:遭受骨关节炎(OA)相关疼痛的患者的临床测试

[0139] 3期、多中心、随机、双盲、双模拟、安慰剂对照、固定剂量、平行组试验包括具有骨关节炎(OA)相关疼痛的临床和放射学证据的需要NSAID或对乙酰氨基酚治疗的403位受试者。

[0140] 受试者群体是具有需要对乙酰氨基酚或NSAID治疗的活性OA患者的代表——全部平均年龄为60.7岁,并且受试者普遍超重(平均BMI, 30.94kg/m²)。

[0141] OA相关疼痛的评估以及功能与僵硬度的测量采用WOMAC量表,其是广泛用于评估药理学和非药理学干预对于OA治疗的效用的标准工具。其他的测量包括在给药前和给药2小时后通过11点数字疼痛量表评估的疼痛强度和第12周的临床总体印象变化。

[0142] 随机化之前基线处的WOMAC疼痛子量表评分高,指示试验受试者的高度OA疼痛,并且在治疗组之间类似;平均全部评分(72.64mm)是试验进组所需最小评分(40mm)的接近两倍。

[0143] 如本文所述地制备的美洛昔康胶囊剂5mg和10mg的效力通过初步分析、二次分析和事后分析的临床上有意义且统计学显著的结果的组合而证实。WOMAC疼痛子量表评分(MMRM分析)从基线变化到第12周的初步效力参数证实了每天一次5mg(P=0.0005)和10mg(P=0.0059)剂量水平二者的美洛昔康胶囊剂与安慰剂相比的统计学显著的治疗益处。

[0144] 敏感性分析,其包括更加保守的要求以确定效力,证实了该分析中使用的模型是稳健和可靠的。总体上,虽然有限的数量(由低脱试率造成)使得难以充分评估缺失数据机制,但结论认为初步效力分析是适当的,并且随机缺失(MAR)假设作为使用MMRM模型所需要的假设是合理的。

[0145] 评估救护药物使用效果的敏感性分析也与初步效力分析一致。同时考虑到救护药物使用和WOMAC疼痛子量表评分的西尔弗曼综合排名分析(Silverman Integrated Rank Analysis)显示了美洛昔康胶囊剂5mg ($P < 0.0001$)和10mg ($P < 0.0001$)组二者与安慰剂相比从基线到第12周的LS平均变化的统计学显著性差异。

[0146] WOMAC疼痛子量表评分的二次效力分析确认了初步效力分析结果。每天一次美洛昔康胶囊剂5mg治疗导致了第2周 ($P = 0.0003$)和第6周 ($P = 0.0004$)以及12周治疗时段平均值 ($P < 0.0001$)的WOMAC疼痛子量表评分与安慰剂相比从基线开始的显著变化。每次试验访问时还注意到美洛昔康胶囊剂10mg治疗组的效力证据;观察到从基线到第6周 ($P = 0.0008$)和到12周时段平均值 ($P = 0.0024$)的变化与安慰剂相比的显著改善。

[0147] 与基于WOMAC疼痛子量表的结果类似,WOMAC功能子量表评分从基线开始的LS平均变化与安慰剂相比的显著性差异由美洛昔康胶囊剂5mg组在第2周 ($P = 0.0001$)、第6周 ($P = 0.0012$)、第12周 ($P = 0.0014$)以及12周时段平均值 ($P < 0.0001$)获得。还注意到美洛昔康胶囊剂10mg治疗组在第6周 ($P = 0.0014$)、第12周 ($P = 0.0014$)以及12周时段平均值 ($P = 0.0018$)与安慰剂相比的显著性差异。WOMAC僵硬子量表评分的显著性差异由美洛昔康胶囊剂5mg和10mg组二者在第2、6、12周以及12周时段平均值 (5mg: $P \leq 0.0001$, 10mg: $P \leq 0.0379$)获得。这些结果证实了两种美洛昔康胶囊剂的给药方案不仅提供了与OA相关的疼痛的缓解,而且还改善了与OA相关的功能缺损和僵硬。

[0148] 总WOMAC评分提供了与OA相关的总体症状(包括功能、僵硬度和疼痛)的改善的有用量度。美洛昔康胶囊剂5mg和10mg治疗组中的受试者与安慰剂组相比在每次基线后试验访问时获得了更低的平均评分。总WOMAC评分从基线开始的LS平均变化与安慰剂相比的显著性差异由美洛昔康胶囊剂5mg组在每次试验访问时和在12周时段 ($P \leq 0.0014$)获得。还注意到美洛昔康胶囊剂10mg治疗组在第6周、第12周和12周试验时段平均值 ($P \leq 0.0020$)与安慰剂相比的显著性差异。

[0149] 基于WOMAC疼痛子量表评分(10mm)从基线开始在第2周和第6周的最小差异和WOMAC疼痛子量表评分与安慰剂相比从基线开始在给药开始后第2周、第6周和第12周的临床上有意义(即, $\geq 30\%$ 和 $\geq 50\%$)的减少,美洛昔康胶囊剂5mg组中显著数量的受试者被认为是试验药物治疗的响应者。美洛昔康胶囊剂5mg组中更大数量的受试者也获得了 $\geq 10\text{mm}$ 的WOMAC疼痛子量表评分从基线开始在12周的减少。美洛昔康胶囊剂10mg组中显著数量的受试者第6周($\geq 10\text{mm}$, $\geq 30\%$, $\geq 50\%$ WOMAC疼痛子量表减小)和第12周($\geq 50\%$ WOMAC疼痛子量表减小)与安慰剂相比被认为是响应者。使用改良OMERACT-OARSI标准,注意到美洛昔康胶囊剂5mg和10mg与安慰剂相比明显更多的响应者。

[0150] 在连续响应者分析中,基于WOMAC疼痛子量表评分,美洛昔康胶囊剂5mg和10mg组中更高百分比的受试者经历了WOMAC疼痛子量表评分减小,每次试验访问时与安慰剂相比美洛昔康胶囊剂5mg和10mg治疗组曲线有着明显的分离。

[0151] 患者报告结果提供了从受试者角度所观察的治疗益处的临床显著性的重要量度。美洛昔康胶囊剂5mg治疗组(50.0%)和10mg治疗组(52.8%)二者中均有更多的受试者将他们在试验药物治疗后的总体状态评估为“极大改善”或“很大改善”。这与安慰剂组中仅仅40.0%的受试者形成对比。

[0152] 医师将大部分接受美洛昔康胶囊剂的受试者的受试者总体状态评估为“极大改

善”或“很大改善”：51.1%的美洛昔康胶囊剂5mg治疗组受试者和52.8%的美洛昔康胶囊剂10mg治疗组受试者。这与安慰剂组形成对比，其中仅有38.5%的医师将受试者的总体状态评级为“极大改善”或“很大改善”。“极大改善”和“很大改善”的评级表示与OA相关总体症状的临床显著的临床治疗益处和改善。

[0153] 在二次效力分析中，从基线到第12周的患者总体印象变化 (PGIC) 和临床总体印象变化 (CGIC) 通常根据上文所述两种量度都是积极的。美洛昔康胶囊剂5mg和10mg二者显示了PGIC (分别为 $P=0.0049$ 和 $P=0.0012$) 和CGIC (分别为 $P=0.0070$ 和 $P=0.0013$) 的总体响应模式与安慰剂相比的显著性差异。这些结果表明了两种给药方案中的受试者得到了与安慰剂相比的总体治疗益处，其通过他们在第12周与基线相比的状态变化的有利总体印象被证实。

[0154] LS平均每日救护药物使用在美洛昔康胶囊剂10mg治疗组 (313.6mg, 与安慰剂相比 $P=0.0024$) 中最低。美洛昔康胶囊剂5mg治疗组 (LS平均25.3天, 与安慰剂相比 $P=0.0007$) 和美洛昔康胶囊剂10mg治疗组 (LS平均23.5天, 与安慰剂相比 $P<0.0001$) 中的受试者显示了与安慰剂组 (LS平均33.9天) 相比更少的救护药物使用平均天数。

[0155] 事后分析调查了关于一天中的一段时间 (time of day) (四个6小时间隔时间) 和已进行的治疗时段 (试验中的天数) 的救护药物使用。这些分析一般性地显示出在所有治疗组中, 救护药物使用量随试验用药天数增加而逐渐降低。此外, 事后分析显示对于整个治疗时段中的大多数时间间隔, 救护药物使用在美洛昔康胶囊剂受试者中与安慰剂相比更低。美洛昔康胶囊剂受试者夜间期间的救护药物使用与安慰剂相比更低, 在10mg治疗组受试者中注意到大部分稳健性 (robust) 差异。

[0156] 探索性分析评估了美洛昔康胶囊剂的PK性质是否可能关联于在对应于所观察最大血浆浓度 (2小时) 的时间施用早晨剂量后对于镇痛的可测量影响。使用11点NPRS评估了美洛昔康胶囊剂5mg和10mg治疗组和安慰剂组中的受试者在给药前 (predose) 的第2周访问完成的1周内的单日和2小时给药后 (postdose) 时间点的OA疼痛。美洛昔康胶囊剂5mg和10mg治疗组受试者显示了NPRS评分与安慰剂相比更大百分比的减小。在美洛昔康胶囊剂5mg组中注意到NPRS评分从给药前到给药后评估的原始平均变化和LS平均变化与安慰剂相比的实质性差异; 然而, 这些变化仅仅对于百分比变化的LS平均分析 ($P=0.0294$) 是显著的。使用BOCF归因的探索性效力分析的敏感性分析结果与首次探索性效力分析结果类似。

[0157] 总体上, 每天一次美洛昔康胶囊剂5mg和10mg通常都耐受良好。试验进行期间报告的TEAE的数量和类型对于该试验群体是符合预期且典型的。总计113位受试者在试验期间经历至少1个TEAE。安慰剂 (32.3%) 治疗组与5mg (25.4%) 和10mg (26.7%) 组相比更高比例的受试者经历至少1个TEAE。没有受试者在任何治疗组中经历SAE, 并且在该试验进行期间没有死亡发生。全部总计3位受试者经历了认为强度严重的TEAE; 安慰剂治疗组 (1.5%) 与美洛昔康胶囊剂5mg (0.0%) 和10mg (0.8%) 组相比有更高比例的受试者经历了严重TEAE。

[0158] 总体上, 头痛是所有受试者中最常报告的TEAE (2.7%)。头痛和腹泻是合并的美洛昔康胶囊剂组中最常见的TEAE (2.6%), 其次是恶心 (2.2%)。合并的美洛昔康胶囊剂组中更高比例的受试者报告了恶心 (2.2%) 和腹泻 (2.6%), 安慰剂组中的受试者分别为0.0% 和0.8%。头痛 (3.8%) 和腹部不适 (2.3%) 在美洛昔康胶囊剂10mg组中以更高的频率发生, 而OA的恶化 (2.9%) 在美洛昔康胶囊剂5mg组中更频繁地观察到。所有其他TEAE显示出在各

治疗组之间以相似的受试者比例被报告。

[0159] 12位受试者由于TEAE而中止了试验药物。2个积极治疗组中总计6位受试者和安慰剂组中的6位受试者经历了事件导致试验药物中止。

[0160] 生命迹象值、血液学实验室值、尿液分析实验室值、身体检查发现结果和ECG发现结果通常正常、稳定且在各治疗组之间相似。观察到一些化学实验室值(碱性磷酸酶、ALT、AST、胆红素、BUN、肌酐、葡萄糖和钾)临床上显著的变化,其中一些具有与它们相关的TEAE,但其均不被认为是严重的。

[0161] 总体上,初步、二次和事后分析提供了每天施用一次美洛昔康胶囊剂5mg和10mg治疗OA相关疼痛的效力的实质证据。虽然结果表明在一些效力评估中而非全部效力评估中注意到美洛昔康的剂量响应,但是包括救护药物的使用、由于缺乏效力而取消的救护药物的使用、改良OMERACT-OARSI响应者分析和临床医师与受试者报告结果的多个二次分析和事后分析显示出了剂量效应的证据。

[0162] 安全性结果表明美洛昔康胶囊剂5mg和10mg通常耐受良好,安全性谱与美洛昔康的已知安全性谱一致。重要的是,不存在已经与任何治疗组中NSAID使用相关联类型的严重心血管病、GI或肾TEAE。

[0163] 总的来说,该试验的结果证实了每天一次美洛昔康胶囊剂5mg和10mg对于与OA症状相关疼痛的治疗益处。此外,美洛昔康胶囊剂治疗也显示出提供了对于OA其他症状的有意义改善,即功能、僵硬度和总体状态的改善。