



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 103096877 B

(45)授权公告日 2017.09.22

(21)申请号 201180043277.7

(72)发明人 R·德朗索纳

(22)申请日 2011.07.13

(74)专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司 11227

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 103096877 A

代理人 郑斌

(43)申请公布日 2013.05.08

(51)Int.Cl.

(30)优先权数据

10305783.2 2010.07.15 EP

12/836,974 2010.07.15 US

A61K 9/10(2006.01)

A61K 9/20(2006.01)

A61K 9/00(2006.01)

A61K 9/48(2006.01)

A61K 47/10(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2013.03.08

(56)对比文件

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2011/061973 2011.07.13

WO 2006042383 A1, 2006.04.27,

US 2007093458 A1, 2007.04.26,

EP 2263677 A1, 2010.12.22,

JP 2010111593 A, 2010.05.20,

(87)PCT国际申请的公布数据

W02012/007512 EN 2012.01.19

审查员 肖晶

(73)专利权人 海布里詹尼克斯股份公司

地址 法国巴黎

权利要求书1页 说明书8页 附图4页

(54)发明名称

维生素D的14-差向异构-类似物的新型制剂

(57)摘要

本发明提供了维生素D的14-差向异构-类似物例如伊奈骨化醇的制剂,该制剂提供了改进的吸收概况。

1. 一种口服制剂,其中所述制剂是包含下列的干燥制剂:
 - 伊奈骨化醇,
 - 羧甲基纤维素,以及
 - 一种或多种任选的药学上可接受的赋形剂,其中所述羧甲基纤维素的含量为0.1%重量至3.33%重量,并且其中所述制剂的特征是比伊奈骨化醇的中链甘油三酯制剂改进的吸收概况。
2. 根据权利要求1所述的口服制剂,其中所述羧甲基纤维素的含量为3.33%重量。
3. 根据权利要求1所述的口服制剂,其中所述伊奈骨化醇的浓度被包括在0.001%重量和50%重量之间。
4. 根据权利要求1所述的口服制剂,为单位剂量。
5. 根据权利要求1所述的口服制剂,是片剂、丸剂、粉末、硬胶囊、软锭剂、药片、糖锭的形式。
6. 根据权利要求1所述的口服制剂,所述口服制剂还包含粘合剂、稀释剂、崩解剂、润滑剂、助流剂、抗氧化剂、甜味剂或增香剂。
7. 根据权利要求1所述的口服制剂,包含0.5至20mg的伊奈骨化醇。
8. 根据权利要求1所述的口服制剂,其中所述口服制剂的特征是比MCT中的相应制剂高的峰浓度 C_{max} 和任选的比MCT中的相应制剂高的总吸收 AUC_{0-24h} 。
9. 根据权利要求1所述的口服制剂,用于预防和/或治疗佝偻病、骨质疏松症、骨软化症、银屑病、自身免疫病、甲状旁腺功能亢进、良性前列腺增生、任何类型的癌症或任何维生素D相关联的疾病。
10. 根据权利要求9所述的口服制剂,其中所述自身免疫病为多发性硬化或I型糖尿病。
11. 根据权利要求1所述的口服制剂,用于比中链甘油三酯中的制剂改进伊奈骨化醇的吸收。
12. 根据权利要求9使用的口服制剂,其中所述口服制剂的特征是比MCT中的相应制剂高的峰浓度 C_{max} 和任选的比MCT中的相应制剂高的总吸收 AUC_{0-24h} 。

维生素D的14-差向异构-类似物的新型制剂

[0001] 本发明涉及维生素D的14-差向异构-类似物的改进制剂。

[0002] 维生素D连同维生素A、E和K属于脂溶性维生素的组。两种主要的天然形式的维生素D:维生素D₂(也称为麦角钙化醇)和维生素D₃(也称为胆钙化醇)像其所有化学衍生物一样可溶于脂质而不溶于水。

[0003] 维生素D、其代谢物和类似物对钙和磷酸盐代谢具有强效作用并因此可用于预防和/或治疗维生素D缺乏症,例如佝偻病及血浆和骨盐体内平衡的其他病症例如骨质疏松症和骨软化症。此外,维生素D受体和维生素D活性还在许多其他组织和细胞中被证实,其中还已知它们参与细胞增殖和分化。因为维生素D受体在包括单核细胞、巨噬细胞以及T淋巴细胞和B淋巴细胞的多种白细胞中表达,所以维生素D还影响免疫系统。

[0004] 维生素D化合物作为活性药物成分的药物制剂表现出大的多样性:自从1940年以来,麦角钙化醇可以以用于口服施用的在乙醇中的溶液或用于注射的在花生油中的溶液获得;自从1964年以来,胆钙化醇以用于口服和可注射施用的在中链甘油三酯(MCT)中的溶液形式销售;在1974年,引入了在丙二醇溶液中的骨化二醇(25-羟基-胆钙化醇)的液滴制剂;在1979年,阿法骨化醇(alfacalcidol)(1-羟基-胆钙化醇)作为填充有芝麻油中的溶液的软胶囊剂被批准用于口服施用;在1982年,骨化三醇(1,25-二羟基-胆钙化醇)以填充有MCT中的溶液的软胶囊剂被投放市场;在1989年,胆钙化醇的新型制剂作为聚氧乙烯化甘油酯、丙二醇、甘油、Cremophor EL和磷酸盐缓冲液的复杂混合物中的饮用溶液变得可用;在同一年,麦角钙化醇的新型制剂也以聚氧乙烯化甘油酯和糖基化甘油酯的复杂混合物被销售;在2000年,胆钙化醇在橄榄油中的新型简单溶液作为饮用溶液被引入;已被批准用于口服药物用途的两种最近创新性维生素D化合物,即1999年批准的度骨化醇(doxercalciferol)和2005年批准的帕立骨化醇(paricalcitol)都被配制为软胶囊剂中MCT中的溶液;最后,艾洛骨化醇(elocalcitol)以包含MCT的软胶囊剂形式最近已被开发到IIb期临床试验(US7,332,482)。

[0005] 比较了胆钙化醇当以包含花生油或MCT(Miglyol 812®)的相同的软胶囊剂中的溶液形式被给予人志愿者时的吸收;在禁食阶段,来自花生油胶囊的胆钙化醇的生物利用率比来自MCT胶囊的胆钙化醇的生物利用率高约两倍(Holmberg等人,1990,Biopharm. Drug Disp.,11,807-8015)。当通过标准进餐给予时,未观察到差异。

[0006] 以作为参考制剂的在丙二醇中的溶液或在两种类型的脂质:MCT或长链甘油三酯(LCT)中的溶液研究了胆钙化醇衍生物西奥骨化醇(seocalcitol)在大鼠中的生物利用率(Grove等人,2005,J. Pharm. Sci.,8,1830-1838)。证明了西奥骨化醇的生物利用率在两种脂质制剂中比丙二醇中的参考溶液中增加两倍;未观察到基于LCT或MCT的制剂之间的差异。

[0007] 已综述了在基于脂质的制剂中的亲脂性化合物的口服递送的优化(Porter等人,Nature Rev. Drug Discovery,2007,6,231-248)。列出了在脂滴消化成囊泡、混合胶团和简单胶团的过程中,MCT和LCT在涉及亲脂性药物生物利用率的效率的不同机制之间的差异,例如药物增溶、胃肠运动性的减弱、淋巴对肝门静脉运输、胆汁盐和内源性磷脂的分泌、或

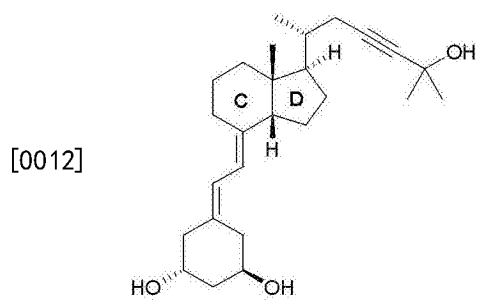
片状对立方液晶相的动力学。

[0008] 脂质药物吸收的复杂性有时导致结合了起来多种不同作用的多种组分例如溶剂、表面活性剂、共溶剂、助表面活性剂及类似物的复杂制剂。已用西奥骨化醇测试了该复杂体系,与MCT或LCT中的简单溶液相比在生物利用率方面没有任何改进(Grove等人,2006, Eur. J. Pharma. Sci., 28, 233-242)。

[0009] 概括地说,“提供最佳药理学性质和生物药理学性质的特定制剂组分的选择是药物特异性的且将取决于药物的剂量和所涉及的化合物的物理化学性质”(Porter等人,同上, 2007, 第239页,框3)。虽然这解释了各种维生素D化合物的各种口服制剂,但是软胶囊剂呈现为最受欢迎的草本制剂形式且MCT呈现为最常用的赋形剂。

[0010] 另一方面,维生素D的这些所谓的非血钙作用促使考虑维生素D衍生物用于各种治疗施用例如免疫系统、激素分泌、细胞分化或细胞增殖的病症的可能用途。特别地,这些化合物在特征为增加的细胞增殖的病症,例如银屑病和/或癌症的治疗中可能是有用的。特别地,已知称为骨化三醇的维生素D₃活性代谢物1,25(OH)₂-维生素D₃体外抑制各种来源的许多癌细胞系的增殖且还体内减缓各种肿瘤异种移植物的发展。

[0011] 已经报告了在抗增殖和血钙作用之间表现出清楚的不关联性的大量骨化三醇类似物。特别地,EP0707566B1公开了许多骨化三醇类似物例如14-差向异构-类似物。在骨化三醇的这些14-差向异构-类似物之中的是具有下式的伊奈骨化醇(inecalcitol):



[0013] 伊奈骨化醇是19-去甲基-9,10-断-14βH-胆甾-5(Z),7(E)-二烯-23-ino-1α,3β,25-三醇-23-炔(19-nor-9,10-seco-14βH-cholesta-5(Z),7(E)-dien-23-ino-1α,3β,25-triol-23-yne)(C₂₆H₄₀O₃)的国际非专利商标名。

[0014] 伊奈骨化醇是骨化三醇的合成衍生物,维生素D₃的天然活性代谢物。Eelen等人(Molecular Pharmacology 67, 1566-1573, 2005)及Verlinden等人(Journal of Bone and Mineral Research, 第16(4)卷, 625-638, 2001)表明与骨化三醇相比,伊奈骨化醇的增强的抗增殖作用和明显较低的血钙作用。

[0015] 伊奈骨化醇是因分子的C环和D环之间的顺式连接构型而不是天然维生素D化合物中的反式构型而不同于所有其他维生素D衍生物的独特维生素D类似物(Verlinden等人, 2000, Cancer Res., 60, 2673-2679)。Maynard等人(1994, J. Med. Chem., 37, 2387-2393)第一次描述了在维生素D系列中也称为14-差向异构化的这种修饰,且仅极少数适用于合成新的14-差向异构-维生素D类似物(W02004080922及相关专利文献;US5,936,105;W095/01960及相关专利文献;Sawada等人,2009, Bioorg. Med. Chem., 19, 5397-5400;Sawada等人,2009, Chem. Pharm. Bull., 57, 1431-1433;Kittaka等人,2009, Anticancer Res., 9, 3563-3569;Sawada等人,2010, J. Steroid Biochem. Mol. Biol., doi:10.1016/j.jsbmb.2010.02.035)。就临床开发而言,如艾洛骨化醇、帕立骨化醇、度骨化醇、骨化三醇以及胆钙化醇的最初制

剂一样,伊奈骨化醇是最高级的14-差向异构维生素D类似物:已通过以软胶囊剂中MCT中的溶液的经典制剂形式对健康的志愿者和人患者口服施用而对其测试。

[0016] 伊奈骨化醇属性的主要特征是其尤其在猴和人受试者中极低的血钙活性,允许口服施用非常高的剂量。在人中,最大耐受 (MDT) 剂量为每天4mg,比之前确定的任何其他维生素D类似物的MTD高得多:对于西奥骨化醇每天10 μ g,对于骨化三醇每周一次45 μ g且对于艾洛骨化醇每天150 μ g。

[0017] 因此,作为维生素D的一个独特的物理-化学类别的14-差向异构-类似物的代表的伊奈骨化醇,其可被施用的剂量范围也不同。两个原因都可解释通过对作为受试动物的比大鼠更能代表人体耐受量的猴子口服施用伊奈骨化醇的高剂量制剂所获得的未预测到的结果。

[0018] 鉴于独特的结构和剂量,维生素D衍生物的常用制剂对于14-差向异构-类似物可能不是最佳的。因此期望提供维生素D的14-差向异构-类似物尤其是伊奈骨化醇的改进制剂。

[0019] 本发明的目的是提供维生素D的14-差向异构-类似物例如伊奈骨化醇的新型口服制剂,该制剂比维生素D的所述14-差向异构-类似物的中链甘油三酯 (MCT) 制剂表现出改进的吸收概况 (absorption profile),特别是在峰浓度 (C_{max}) 方面。

[0020] 优选地,本发明的制剂在哺乳动物例如在人和/或猴子中显示出MCT制剂的C_{max}峰值的至少两倍的增加。

[0021] 另外地或可选择地,本发明的制剂还可显示出比维生素D的所述14-差向异构-类似物的中链甘油三酯制剂改进的总生物利用率 (AUC_{0-24h})。优选地,在哺乳动物例如在人和猴子中,本发明的制剂产生比维生素D的所述14-差向异构-类似物的中链甘油三酯制剂高的AUC_{0-24h}。

[0022] 根据第一目的,本发明涉及维生素D的14-差向异构-类似物的口服制剂,其特征是比维生素D的所述14-差向异构-类似物的中链甘油三酯 (MCT) 制剂改进的吸收概况。

[0023] 根据第二目的,本发明还涉及维生素D的14-差向异构-类似物的口服制剂,其用于比在中链甘油三酯中的制剂改进所述14-差向异构-类似物的吸收。

[0024] 改进的吸收概况是使得本发明的口服制剂具有比维生素D的所述14-差向异构-类似物的在MCT中的相应制剂高的峰浓度 (C_{max}) 且可另外显示出比该相应制剂高的总吸收 (AUC_{0-24h})。

[0025] 如本文所用的,术语“维生素D的14-差向异构-类似物”是指还具有顺式C/D构型的维生素D衍生物的类似物,例如麦角钙化醇、胆钙化醇、骨化二醇、阿法骨化醇、艾洛骨化醇、西奥骨化醇、帕立骨化醇、度骨化醇、骨化三醇及类似物。这特别地包括伊奈骨化醇。

[0026] 在本发明的口服制剂中,所述制剂中的所述14-差向异构-类似物的浓度被包括在0.001% (重量) 和50% (重量) 之间。

[0027] 本发明的口服制剂可以是如下的干燥制剂、软胶囊剂或溶液的形式。

[0028] 根据第一实施方式,本发明的口服制剂可以是干燥制剂的形式,该干燥制剂包含:

[0029] -维生素D的至少一种14-差向异构-类似物,

[0030] -羧甲基纤维素 (CMC),

[0031] 以及一种或多种任选的药学上可接受的赋形剂。

[0032] 通常,本发明的口服制剂包含0,1% (重量) 和50% (重量) 之间的CMC。特别地,已令人惊奇地发现,维生素D的14-差向异构-类似物和CMC的干燥制剂产生比所述14-差向异构-类似物的相应MCT制剂改进的吸收。该结果是未预料到的,因为维生素D类似物总是被一贯地配制在基于脂质的介质例如油中。

[0033] 特别地,表明当对猴子施用在亲水性连接/崩解赋形剂CMC的水溶液中的悬浮液形式的伊奈骨化醇时,吸收比来自在任何基于脂质的赋形剂中的伊奈骨化醇的任何溶液更好。CMC溶液中的悬浮液的峰浓度比MCT中的溶液的峰浓度几乎高12倍。如图4中所阐明,总生物利用率增加66%。

[0034] 干燥形式包括片剂、丸剂、粉末、硬胶囊、软锭剂、药片、糖锭及类似物。它们可包含任何下列成分或具有相似性质的化合物中的一种或多种:粘合剂例如微晶纤维素、纤维素衍生物、明胶、淀粉、预糊化淀粉、吡咯烷酮、聚乙烯基吡咯烷酮、黄原胶或黄蓍胶;稀释剂例如粉末状糖、钙盐、甘露醇、山梨醇、高岭土、淀粉或乳糖;崩解剂例如淀粉、交联聚维酮、麦芽糊精和纤维素衍生物;润滑剂例如硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸或植物油;助流剂例如滑石或胶态二氧化硅;抗氧化剂例如抗坏血酸、抗坏血酸钠、柠檬酸、生育酚、 α -生育酚或 α -生育酚乙酸酯;甜味剂例如蔗糖或糖精;或增香剂例如薄荷或甘胆酸盐水杨酸甲酯。

[0035] 优选的片剂可包含以任何组合的羧甲基纤维素、微晶纤维素、乳糖、胶态二氧化硅、玉米淀粉、预糊化淀粉、聚维酮、交联聚维酮、麦芽糊精、硬脂酸镁、 α -生育酚乙酸酯或 α -生育酚中的一种或多种。

[0036] 另外,片剂可被涂覆以用于提高长期稳定性,用于防止胃酸降解或用于控制释放或程序释放。包衣通常通过成膜聚合物例如聚乙烯醇、聚乙二醇、纤维素衍生物(酯、醚或脂族取代物)或丙烯酸衍生物的溶液获得。包衣还可包括药学上可接受的染料例如氧化铁和填充剂例如二氧化钛或滑石。用于片剂的优选包衣包含不同分子量的聚乙烯醇、聚乙二醇、二氧化钛和滑石中的一种或多种。

[0037] 根据第二方面,本发明的口服制剂可以是软胶囊剂的形式,该软胶囊剂包含:

[0038] -维生素D的至少一种14-差向异构-类似物,

[0039] -至少一种长链甘油三酯(LCT),

[0040] 以及一种或多种任选的药学上可接受的赋形剂。

[0041] 通常,在口服制剂中,LCT的浓度(重量)被包括在1%和qsp之间。

[0042] 还已令人惊奇地发现,采用长链甘油三酯(LCT)的14-差向异构-类似物的制剂导致比所述14-差向异构-类似物的相应MCT制剂改进的吸收。该结果是未预料到的,因为该改进的活性不是通过未酯化的相应长链脂肪酸例如油酸获得的。

[0043] 术语“长链甘油三酯”是指包含大于14个碳原子的长链的甘油脂肪酸酯。优选地它们包含15至24个碳原子。长链甘油三酯可选自植物油例如花生油、橄榄油、葵花油、低芥酸菜子、棉籽、玉米、亚麻籽、棕榈、油菜籽、芝麻、大豆及它们的主要成分:被硬脂酸、油酸、亚油酸、亚麻酸、二十烷酸、二十碳烯酸、山萘酸、芥酸、二十四烷酸、棕榈酸、棕榈油酸、十七烷酸或十七烷油酸或十五烷酸及它们的衍生物完全酯化的甘油。优选的LCT是橄榄油、花生油或葵花油及它们的混合物。

[0044] 相比而言,MCT是指中链甘油三酯(MCT),包含6至14个碳的甘油脂肪酸酯:己酸、辛酸、癸酸、月桂酸、肉豆蔻酸或肉豆蔻油酸及它们的衍生物MCT被发现在植物油例如椰子

油或棕榈仁油中。

[0045] 特别地,如从图1中所阐明的结果中明显的,伊奈骨化醇从LCT(花生油、葵花油、橄榄油)比从MCT被更好地吸收。

[0046] 长链脂肪酸如在橄榄油甘油三酯中被酯化的主要脂肪酸油酸,通过延迟和轻微地增加其峰浓度来改变伊奈骨化醇吸收的进程,但是降低了其总生物利用率,如图2中所阐明。

[0047] 软胶囊剂由任选地共混有增塑剂例如甘油、丙三醇、山梨醇和山梨醇衍生物的明胶共混物制备。软胶囊剂可用在单独的LCT或与其他赋形剂混合的LCT中的药物活性成分的各种溶液或乳液填充,其他赋形剂如表面活性剂例如聚乙烯甘油酯、聚山梨酸酯、氢化蓖麻油及类似物,乳化剂例如磷脂、半合成的单酸甘油酯或甘油二酯、丙二醇、丙二醇酯、脂肪酸酯、胆固醇衍生物、卵磷脂及类似物,或抗氧化剂例如丁羟茴香醚、丁羟甲苯、抗坏血酸、柠檬酸、生育酚或 α 生育酚及类似物。

[0048] 根据第三方面,本发明的口服制剂可以是溶液的形式,该溶液包含:

[0049] -维生素D的至少一种14-差向异构-类似物,

[0050] -丙二醇,

[0051] 以及一种或多种任选的药学上可接受的赋形剂。

[0052] 通常,在本发明的口服制剂中,丙二醇的浓度(重量)被包括在1%和qsp之间。

[0053] 还已令人惊奇地发现,在丙二醇中的维生素D的14-差向异构-类似物的溶液也导致比所述14-差向异构-类似物的相应MCT制剂改进的吸收。该结果是未预料到的,因为该提高的活性不是通过丙二醇与辛酸的单酯(CapmulPG8®)获得的。

[0054] 特别地,伊奈骨化醇从丙二醇比从MCT被更好地吸收(例如,在猴子中产生高出大于15倍的峰值和几乎翻倍的总生物利用率)。图3中阐明了这些结果。然而,如从图2中明显的,丙二醇与辛酸的单酯(CapmulPG8®)仅将伊奈骨化醇的峰值血浆浓度增加了小于2倍(factor),对于生物利用率的增加局限在约20%。

[0055] 丙二醇制剂可另外包含从0至98.009%浓度的水。

[0056] 本发明的溶液可以是糖浆或酞剂的形式。它们可包含甜味剂、防腐剂、染料、着色剂和调味剂。

[0057] 液体组合物还可包括粘合剂、缓冲液、防腐剂、螯合剂、甜味剂、增香剂和着色剂及类似物。

[0058] 制剂包括调味基料,例如蔗糖或阿拉伯树胶和其他赋形剂例如甘胆酸盐。

[0059] 本文使用“qsp”来表示该成分以实现口服制剂的期望最终重量所需的量和/或足以实现口服制剂的期望最终重量的量存在于所述制剂中。因此使用它来指所述成分的补足部分或余量。

[0060] 本发明的口服制剂可以是单位剂量的形式。这些单位剂量通常包含0.5至20mg的所述14-差向异构-类似物。

[0061] 口服制剂适合用于预防和/或治疗佝偻病、骨质疏松症、骨软化症、银屑病、自身免疫病例如多发性硬化或I型糖尿病、甲状旁腺功能亢进、良性前列腺增生、任何类型的癌症或任何维生素D相关联的疾病。

[0062] 根据另一个目的,本发明涉及用于治疗 and/或预防佝偻病、骨质疏松症、骨软化症、

银屑病、自身免疫病例如多发性硬化或I型糖尿病、甲状旁腺功能亢进、良性前列腺增生、任何类型的癌症或任何维生素D相关联的疾病尤其是癌症的方法,包括对需要其的人或动物患者施用本发明的制剂。

[0063] 本发明的制剂可提供任何治疗有效量的所述14-差向异构-类似物。所述14-差向异构-类似物的施用剂量优选地被包括在1.5mg和20mg之间。

[0064] 本发明的方法有利地未在被治疗的患者内引发增加的钙血症。

[0065] 本发明的方法可包括以包含在约每隔两天到多至一天三次的频率例如每隔两天、每隔一天(qod)、一天一次(qd)、一天两次(bid)或一天三次(tid)施用所述剂量的14-差向异构-类似物。优选地,施用可每隔一天、一天一次或一天两次进行。

[0066] 如本文所用的,“治疗有效量”是指在预防、减弱、消除、治疗或控制本文所述的疾病和疾患的症状方面有效的14-差向异构-类似物的量。术语“控制”意图是指其中可能存在减缓、中断、阻止或停止本文描述的疾病和疾患的进展,但是不一定表示对所有疾病和疾患的症状的完全消除的所有程序,且意图包括预防性治疗。对需要治疗本文描述的疾病和疾患的那些受试者的确定是完全在本领域技术人员的能力和知识内的。本领域中熟练的兽医或医师可通过使用临床测试、身体检查、医疗/家族史或生物和诊断测试容易地确定需要该治疗的那些受试者。

[0067] 还可由作为本领域技术人员的主治诊断医生通过使用常规技术和通过观察在类似情形中获得的结果容易地确定治疗有效量。在确定治疗有效量中,主治诊断医生考虑了许多因素,包括但不限于:受试者的物种;其大小、年龄和一般健康状况;所涉及的特定疾病;疾病的牵涉程度或严重度;个体受试者的响应;所施用的特定化合物;施用方式;表示所施用的制剂的特征的生物利用率;所选择的剂量方案;合并用药的使用;以及其他相关情形。

[0068] 实现期望的生物效应所需要的14-差向异构-类似物的量将根据许多因素而变化,包括所采用的化合物的化学特征(例如,疏水性)、化合物的效力、疾病的类型、患者所属的物种、患者的患病状态、施用途径、化合物经由所选途径的生物利用率、指示所需剂量、递送和待施用方案的所有因素。

[0069] 在本发明的上下文中,如本文所用的术语“治疗(treating)”或“治疗(treatment)”是指逆转、减轻、抑制该术语适用的病症或疾患的进展或该病症或疾患的一种或多种症状的进展或预防所述病症或疾患或其一种或多种症状。

[0070] 根据本发明,术语“患者”或“需要其的患者”意图用于受如上讨论的病理学疾患影响或可能受其影响的动物或人。优选地,患者是人。

[0071] 如本文所用的,“药学上可接受的赋形剂”包括任何载体、稀释剂、佐剂或媒介物,例如防腐剂或抗氧化剂、填充剂、崩解剂、润湿剂、乳化剂、悬浮剂、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及类似物。使用药物活性物质的这些介质和剂是本领域熟知的。除了任何常规介质或剂与该活性成分不相容的情况以外,设想了其治疗组合物中的使用。补充性活性成分还可作为合适的治疗组合被并入到组合物中。

[0072] 本发明的制剂可由其成分的混合物来制备。

[0073] 制剂还可以以单位剂型方便地施用且可通过例如,如在Remington:The Science and Practice of Pharmacy,第20版;Gennaro,A.R.编辑;Lippincott Williams &

Wilkins:Philadelphia,PA,2000中所述的药学技术中熟知的方法中的任何一种来制备。

[0074] 附图

[0075] 图1示出了在对猴子口服施用在LCT (橄榄油、葵花油和花生油) 中或在MCT中的伊奈骨化醇之后伊奈骨化醇的时间依赖性浓度。

[0076] 图2为了对比目的示出了在对猴子口服施用伊奈骨化醇和capmul、油酸或MCT之后伊奈骨化醇的时间依赖性浓度。

[0077] 图3示出了在对猴子口服施用伊奈骨化醇和丙二醇之后伊奈骨化醇的时间依赖性浓度。

[0078] 图4示出了在对猴子口服施用伊奈骨化醇和CMC之后伊奈骨化醇的时间依赖性浓度。

[0079] 为了示例性和非限制性目的提供了以下实施例。

[0080] 实施例1

[0081] 将伊奈骨化醇溶解在花生油、橄榄油、葵花油 (0.4mg/ml, 即0.044%w/w)、丙二醇 (0.4mg/ml, 即0.039%w/w)、油酸 (0.4mg/ml, 即0.045%w/w)、MCT (0.4mg/ml, 即0.042%w/w) 或Capmul PG8® (0.4mg/ml, 即0.044%w/w) 中或在包含对应于片剂制剂 (5mg CMC和2mg 伊奈骨化醇在重150mg的不含包衣的每个片剂中) 中的3.33%w/w浓度的0.5% (w/v) 羧甲基纤维素的药物级蒸馏水中分散为微乳状悬浮液。雄性猕猴接受相同体积 (5ml/kg) 的每种赋形剂中的高剂量伊奈骨化醇 (2mg/kg) 的单次口服施用。在施用的时候 (T_0) 和15、30、45、60、90分钟、3、6、9和24小时后抽取血液样品。在肝素化的管中制备血浆等分试样并通过HPLC/MS/MS方法特别地测定未变化的伊奈骨化醇。图1至图4中绘制了平均药代动力学曲线 ($\pm$ SEM); 表示相对于通过MCT中的伊奈骨化醇的参考溶液观察到的平均值的在施用超过24小时后的平均最大浓度 (C_{max}) 和曲线下的面积 (AUC_{0-24h}) (表1); 确定在接受相同治疗的不同动物中观察到 C_{max} 的中值时间 (T_{max}) (表1)。

[0082] 表1

赋形剂	C_{max} (-倍)	T_{max} (h)	AUC_{0-24h} (%)	N
MCT	1	0.25	100	6
油酸	1.7	3	67 %	4
Capmul PG8	1.9	3	121 %	3
花生油	3.2	1	91 %	4
葵花油	3.0	1.5	132 %	4
橄榄油	4.3	1	127 %	4
CMC-水	11.6	0.5	166 %	9
丙二醇	16.5	0.75	193 %	3

[0084] N: 每种制剂的猴子的总数

[0085] 似乎是伊奈骨化醇从LCT (花生油、葵花油、橄榄油) 比从MCT被更好地吸收 (图1; 表1)。长链脂肪酸如在橄榄油甘油三酯中被酯化的主要脂肪酸油酸, 通过延迟和轻微地增加其峰浓度来改变伊奈骨化醇吸收的进程 (图2; 表1)。

[0086] 还似乎是在丙二醇中的伊奈骨化醇溶液甚至更易被吸收以产生比来自在MCT中的

伊奈骨化醇的峰值高多于15倍的峰值。所得的总生物利用率几乎翻倍(图3;表1)。然而,丙二醇与辛酸的单酯(CapmulPG8®)仅将伊奈骨化醇的峰值血浆浓度增加了2倍,对于生物利用率的增加局限于约20%(图2;表1)。

[0087] 甚至更突出的,当对猴子施用在亲水性连接/崩解赋形剂羧甲基纤维素(CMC)的水溶液中的悬浮液形式的伊奈骨化醇时,吸收比来自在任何基于脂质的赋形剂中的伊奈骨化醇的任何溶液更好。CMC溶液中的悬浮液的峰浓度比MCT中的溶液的峰浓度几乎高12倍。总生物利用率增加66%(图4;表1)。

[0088] 实施例2:2mg伊奈骨化醇片剂的组成

[0089]

组分	组成百分数(%)	单位组成
伊奈骨化醇	1,333	2,000
一水合乳糖	66.967	100.451
微晶纤维素ph102	11.000	16.500
羧甲基纤维素sodique	3.333	5.000
交联聚维酮	15.000	22.500
无水胶态二氧化硅	0.500	0.750
干维生素E50%	1.667	2.501
硬脂酸镁	0.200	0.300
总的粗制片剂	100.000	150.002
Opadry II white85F18422		3.000
总的包衣片剂		153.002

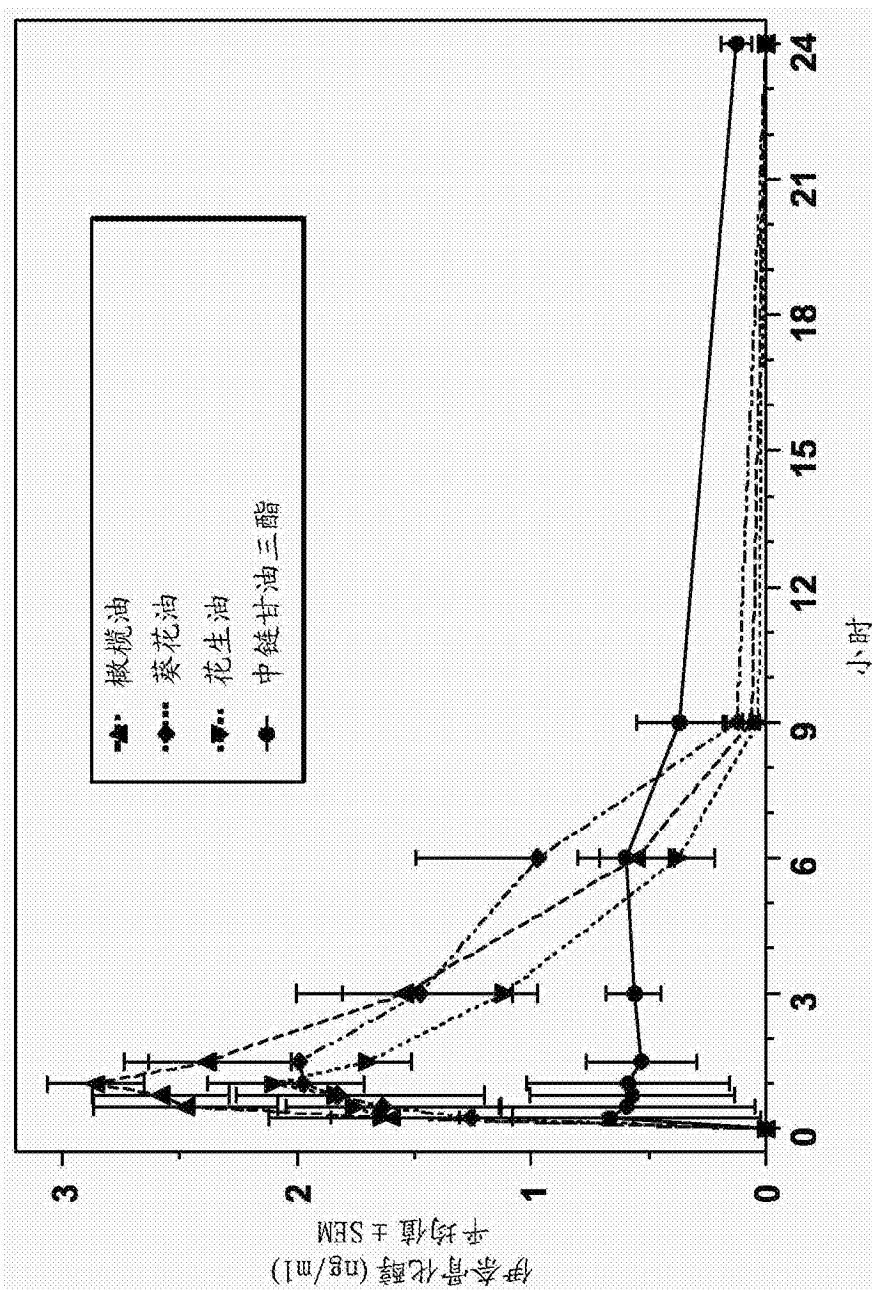


图1

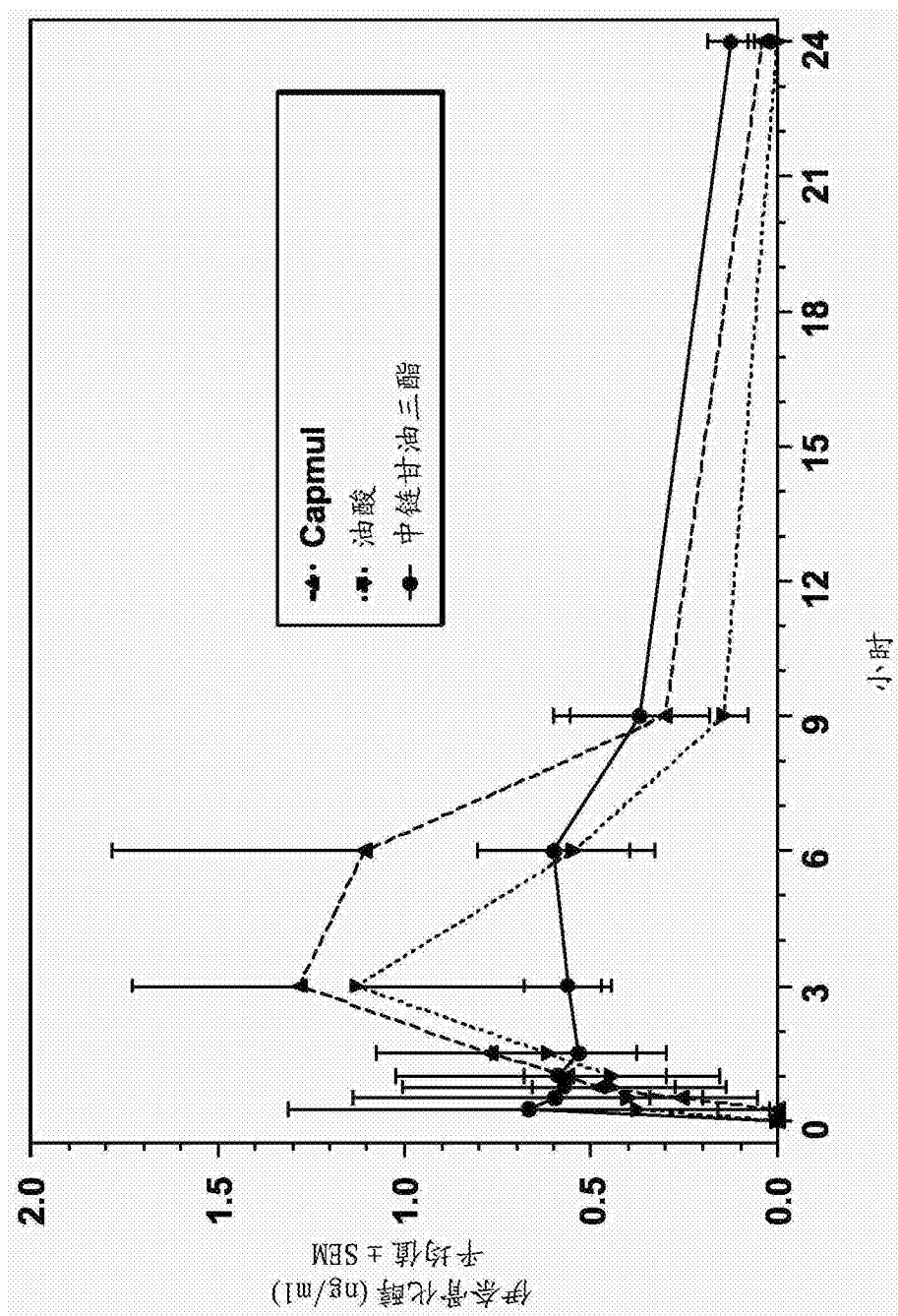


图2

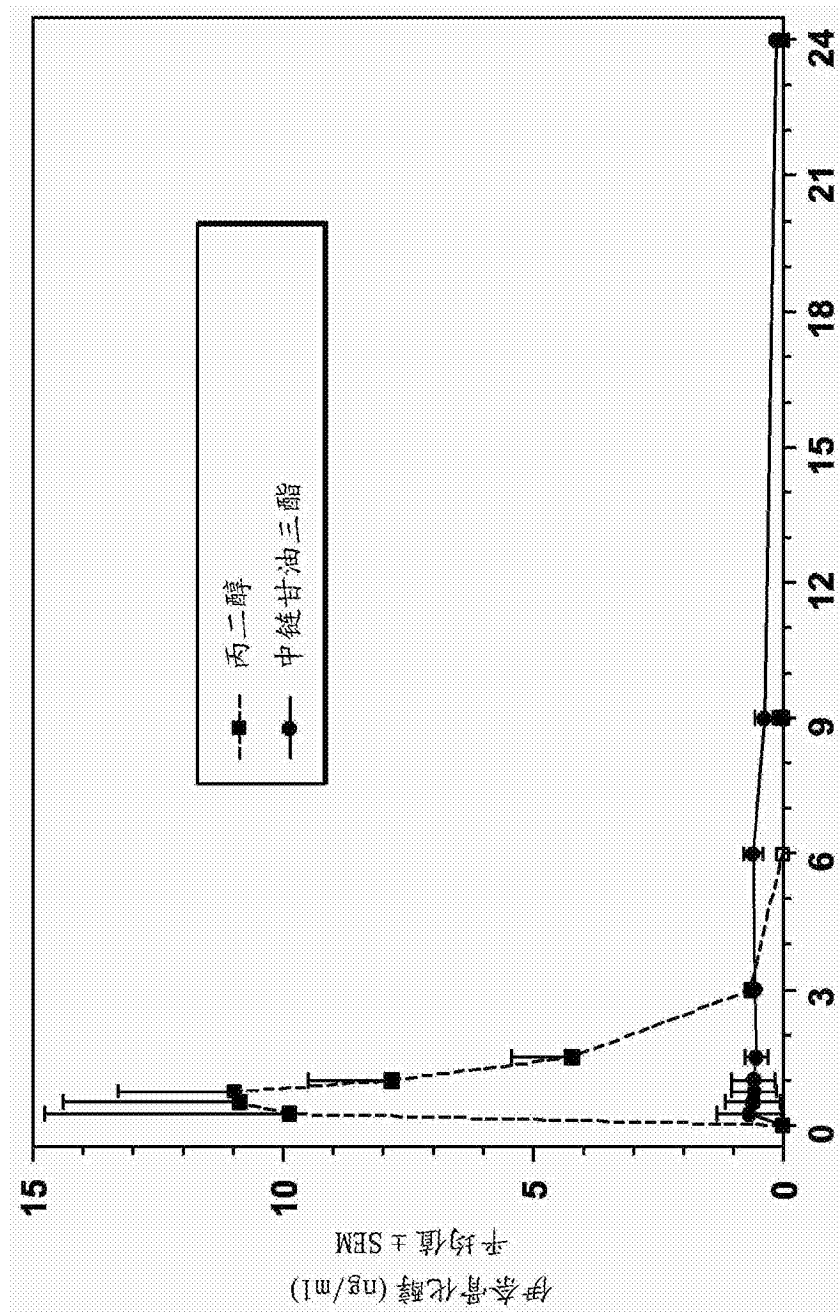


图3

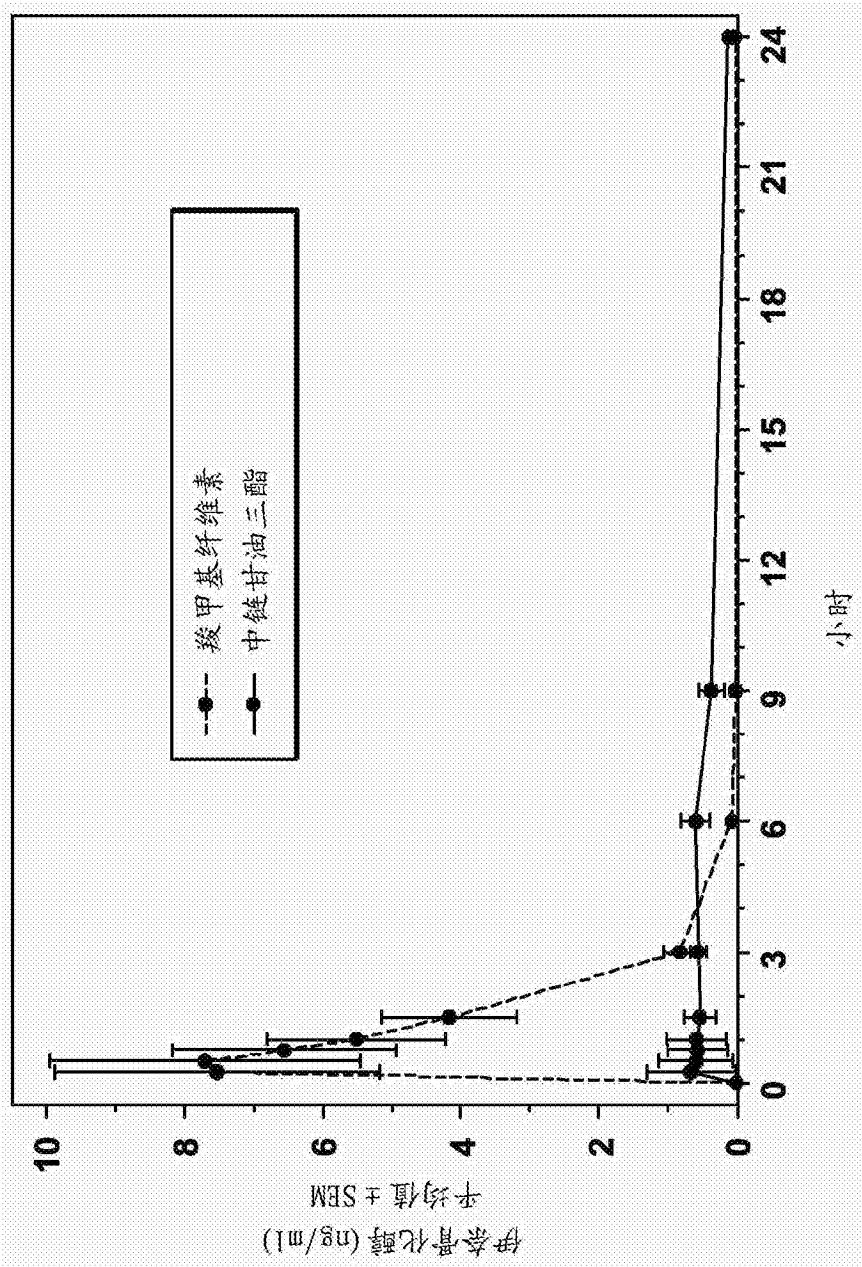


图4