



(12) 发明专利申请



(10) 申请公布号 CN 117295492 A

(43) 申请公布日 2023.12.26

(21) 申请号 202280034543.8

(22) 申请日 2022.05.23

(30) 优先权数据

21175623.4 2021.05.25 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2023.11.10

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2022/063887 2022.05.23

(87) PCT国际申请的公布数据

W02022/248401 EN 2022.12.01

(71) 申请人 活跃生物技术有限公司

地址 瑞典隆德

(72) 发明人 H·万曼

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

专利代理师 郭慧 梅黎

(51) Int.Cl.

A61K 9/14 (2006.01)

权利要求书2页 说明书18页 附图4页

(54) 发明名称

多个他喹莫德粒子及其用途

(57) 摘要

游离碱形式或作为药学上可接受的盐的他喹莫德的多个粒子,所述粒子具有至多 $30\mu\text{m}$ 的 $D(v,0.9)$ 和至多 $15\mu\text{m}$ 的 $D(v,0.5)$ 。包含所述粒子和优选一种或多种药学上可接受的赋形剂的药物组合物。药物剂量单位。所述粒子、组合物和剂量单位可用于治疗癌症。

1. 包含游离碱形式或作为药学上可接受的盐的他喹莫德的多个粒子,所述粒子具有至多 $30\mu\text{m}$ 的 $D(v,0.9)$ 和至多 $15\mu\text{m}$ 的 $D(v,0.5)$ 。

2. 权利要求1的多个粒子,其中所述粒子具有至多 $25\mu\text{m}$ 的 $D(v,0.9)$ 和在 $2\mu\text{m}$ 至 $9\mu\text{m}$ 的范围内的 $D(v,0.5)$ 。

3. 权利要求1或2的多个粒子,其中所述粒子具有在 3 至 $7\mu\text{m}$ 的范围内的 $D(v,0.5)$ 。

4. 权利要求1-3任一项的多个粒子,其用于治疗。

5. 药物组合物,其包含权利要求1至3任一项的多个粒子和一种或多种药学上可接受的赋形剂。

6. 权利要求5的药物组合物,其包含所述组合物的 0.1 重量%至 10 重量%的量的所述多个粒子。

7. 权利要求5或6的药物组合物,其中所述药学上可接受的赋形剂包含填充剂和润滑剂。

8. 药物剂量单位,其包含权利要求5至7任一项的药物组合物。

9. 权利要求8的药物剂量单位,其含有在 0.1mg 至 2mg 的范围内,优选在 0.2mg 至 1mg 的范围内的量的所述多个粒子。

10. 权利要求8或9的药物剂量单位,其用于口服施用。

11. 权利要求10的药物剂量单位,其为胶囊或片剂。

12. 权利要求8至11任一项的药物剂量单位,其为速释药物剂量单位。

13. 权利要求1至3任一项的多个粒子或权利要求5至7任一项的药物组合物或权利要求8至12任一项的药物剂量单位,其用于治疗癌症。

14. 用于权利要求13所述的用途的所述多个粒子、药物组合物或药物剂量单位,其中所述癌症是血液学癌症或实体癌症。

15. 用于权利要求14所述的用途的所述多个粒子、药物组合物或药物剂量单位,其中所述血液学癌症选自多发性骨髓瘤、淋巴瘤、骨髓增生异常综合征、骨髓增生性肿瘤和白血病,和/或所述实体癌症选自膀胱癌、黑素瘤、肺癌、结肠直肠癌、乳腺癌、胰腺癌、前列腺癌、肾细胞癌、卵巢癌、神经内分泌肿瘤(NET)和胃肠胰腺神经内分泌肿瘤(GEP-NET)。

16. 权利要求1至3任一项的多个粒子或权利要求5至7任一项的药物组合物在制备用于治疗癌症的药物中的用途。

17. 权利要求16的用途,其中所述癌症是血液学癌症或实体癌症。

18. 权利要求17的用途,其中所述血液学癌症选自多发性骨髓瘤、淋巴瘤、骨髓增生异常综合征、骨髓增生性肿瘤和白血病,和/或所述实体癌症选自膀胱癌、黑素瘤、肺癌、结肠直肠癌、乳腺癌、胰腺癌、前列腺癌、肾细胞癌、卵巢癌、神经内分泌肿瘤(NET)和胃肠胰腺神经内分泌肿瘤(GEP-NET)。

19. 通过向需要这种治疗的哺乳动物施用治疗有效量的权利要求1至3任一项的多个粒子或权利要求5至7任一项的药物组合物或权利要求8至12任一项的药物剂量单位来治疗癌症的方法。

20. 权利要求19的方法,其中所述癌症是血液学癌症或实体癌症。

21. 权利要求20的方法,其中所述血液学癌症选自多发性骨髓瘤、淋巴瘤、骨髓增生异常综合征、骨髓增生性肿瘤和白血病,和/或所述实体癌症选自膀胱癌、黑素瘤、肺癌、结肠

直肠癌、乳腺癌、胰腺癌、前列腺癌、肾细胞癌、卵巢癌、神经内分泌肿瘤 (NET) 和胃肠胰腺神经内分泌肿瘤 (GEP-NET)。

多个他喹莫德粒子及其用途

发明领域

[0001] 本发明涉及他喹莫德或他喹莫德的药学上可接受的盐的多个粒子,涉及其在治疗中的用途,以及涉及含有这样的多个粒子的药物组合物。本发明进一步涉及含有多个这样的粒子的固体药物剂量单位,例如固体口服药物剂型,如用于口服施用的胶囊或片剂。

[0002] 发明背景

[0003] 他喹莫德及其制备方法描述在作为W0 99/55678公开的国际申请号PCT/SE99/00676和作为W0 00/03991公开的国际申请号PCT/SE99/01270中,这些申请还公开了他喹莫德和一些其它喹啉甲酰胺用于治疗由自身免疫引起的疾病(如多发性硬化症、胰岛素依赖型糖尿病、系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎、炎性肠病和牛皮癣)以及病理性炎症起到主要作用的疾病(如哮喘、动脉粥样硬化、中风和阿尔茨海默病)的用途。

[0004] 制备他喹莫德的方法也已经描述在作为W0 03/106424公开的国际申请号PCT/SE2003/000780和作为W0 2012/004338公开的国际申请号PCT/EP2011/061490中。他喹莫德的氙化形式描述在作为W0 2012/175541公开的国际申请号PCT/EP2012/061798中。

[0005] 在作为W0 01/30758公开的国际申请号PCT/SE00/02055中公开了各种喹啉甲酰胺用于治疗癌症,更特别是实体癌,如前列腺癌和乳腺癌的用途。已经发现,这些化合物结合免疫调节蛋白(S100A9)并抑制免疫调节蛋白(S100A9)的相互作用,所述蛋白促进肿瘤发展,影响肿瘤微环境中的抑制性和促血管生成细胞,并参与转移前小生境(pre-metastatic niches)的建立。

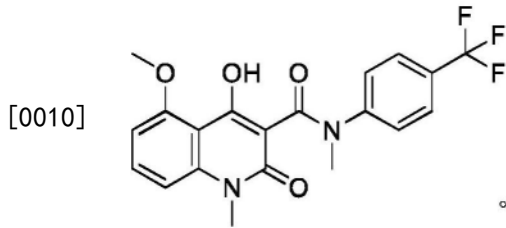
[0006] 作为W0 2016/078921公开的国际申请号PCT/EP2015/075769公开了他喹莫德用于治疗白血病,包括急性淋巴细胞白血病、急性髓性白血病、慢性淋巴细胞白血病和慢性髓性白血病。作为W0 2016/042112公开的国际申请号PCT/EP2015/071391公开了他喹莫德用于治疗多发性骨髓瘤。作为W0 2016/146329公开的国际申请号PCT/EP2016/053288公开了他喹莫德与PD-1和/或PD-L1抑制剂组合用于治疗癌症,特别是膀胱癌。在作为W0 2022/018240公开的国际申请号PCT/EP2021/070629中已经公开了他喹莫德用于治疗骨髓增生性肿瘤,如骨髓纤维化的用途。在尚未公开的国际申请号PCT/EP2022/050891中已经描述了他喹莫德用于治疗骨髓增生异常综合征的用途。上述识别的现有技术公开都通过引用并入本文。

[0007] 众所周知,确定特定化合物具有可用于治疗特定疾病的治疗活性是不够的,还必须提供其合适的施用形式以使其实际上有用。为了便于施用和患者依从性,药物的口服施用通常是优选的。关于口服施用,生物利用度是重要的考虑因素,并且通常取决于待施用物质的溶解度、胃肠道渗透性和溶出速率。必须考虑的另一一些参数与口服施用形式相关,包括易制备性、药品稳定性和贮存寿命、患者易用性。例如,为了获得精确和一致的剂量,单位剂量制剂,如胶囊和片剂,可能优于液体制剂,并且由于易于运输和在原料药味道不好的情况下,前者通常也是优选的。

[0008] 发明概述

[0009] 他喹莫德或4-羟基-5-甲氧基-N,1-二甲基-2-氧代-N-[4-(三氟甲基)苯基]-1,2-

二氢喹啉-3-甲酰胺是具有以下结构式的化合物：



[0011] 他喹莫德是具有高胃肠道渗透性和高水溶性的化合物。实际上,使用Caco-2细胞模型的他喹莫德的胃肠道渗透性,即他喹莫德的渗透系数被发现为 $43.5 \pm 0.9 \cdot 10^{-6} \text{cm} \cdot \text{s}^{-1}$,这根据生物药剂学分类系统(Biopharmaceutics Classification System)(BCS)将他喹莫德分级为“高渗透性”。对于根据BCS归类为“高度可溶”的药物化合物,其最高单一治疗剂量应该在 $37 \pm 1^\circ\text{C}$ 下在1.2-6.8的pH范围内完全可溶于250毫升或更少的水性介质。在指定条件下,他喹莫德的溶解度超过该截止值十倍,而在生理pH 7.4下,溶解度高达该截止值的50倍:他喹莫德在pH 7.4下的溶解度高达0.25mg/ml。基于这些性质,他喹莫德被归类为BCS I类化合物。如果将高度可溶的他喹莫德配制在速释制剂中,预计溶出速率高,溶出标准为在 37°C 下在30分钟内释放不少于85%。但是,本发明人发现他喹莫德粒子的溶出速率令人惊讶地低。考虑到他喹莫德的高水溶性,他喹莫德粒子在水相中的低溶出速率是完全出乎意料的。低溶出速率容易降低生物利用度,并且可能阻碍原本治疗活性化合物的高效口服施用。

[0012] 因此,本发明基于令人惊讶的发现,即高水溶性化合物他喹莫德具有出乎意料的低水溶出速率。

[0013] 因此,第一个方面是游离碱形式或作为药学上可接受的盐的他喹莫德的多个粒子,所述粒子具有至多 $30\mu\text{m}$ 的 $D(v,0.9)$ 和至多 $15\mu\text{m}$ 的 $D(v,0.5)$ 。

[0014] 另一个方面是如本文定义的游离碱形式或作为药学上可接受的盐的他喹莫德的所述多个粒子,其用于治疗。

[0015] 另一个方面是一种药物组合物,其包含如本文定义的游离碱形式或作为药学上可接受的盐的他喹莫德的所述多个粒子,和优选一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0016] 另一个方面是一种药物剂量单位,其包含如本文定义的药物组合物。

[0017] 再一个方面是如本文定义的他喹莫德的多个粒子,或药物组合物,或药物剂量单位,其用于治疗癌症。所述癌症可选自多发性骨髓瘤、淋巴瘤、骨髓增生异常综合征、骨髓增生性肿瘤、白血病、膀胱癌、黑素瘤、肺癌、结肠直肠癌、乳腺癌、胰腺癌、前列腺癌、肾细胞癌、卵巢癌、神经内分泌肿瘤(NET)和胃肠胰腺神经内分泌肿瘤(GEP-NET)。

[0018] 进一步的方面及其实施方案将从以下说明书和权利要求书中显而易见。

[0019] 附图简述

[0020] 图1代表在体外溶出试验中从含有1mg分别具有 $2.3\mu\text{m}$ 、 $4.9\mu\text{m}$ 和 $6.4\mu\text{m}$ 的 $D(v,0.5)$ 的他喹莫德粒子的实施例4-6的胶囊和含有1mg分别具有 $15.9\mu\text{m}$ 、 $22.4\mu\text{m}$ 和 $39.9\mu\text{m}$ 的 $D(v,0.5)$ 的他喹莫德粒子的对比例1-3(非根据本发明)的胶囊中溶出的他喹莫德随时间变化的重量%。

[0021] 图2代表对于实施例7、8和9的他喹莫德粒子,通过激光衍射测得的随粒度(以 μm 计)变化的密度分布(q3)。

[0022] 图3代表在体外溶出试验中从各自含有1mg分别具有3.4 μm 和8.5 μm 的D(v,0.5)的他喹莫德粒子的实施例13和14的胶囊中溶出的他喹莫德随时间变化的重量%。

[0023] 图4代表从含有1.0mg具有4.8 μm 的D(v,0.5)的他喹莫德粒子的实施例17的胶囊和含有1.0mg具有5.2 μm 的D(v,0.5)的他喹莫德粒子的实施例18-20的胶囊中溶出的他喹莫德随时间变化的重量%。

[0024] 发明详述

[0025] 除非另有定义或上下文明确指出,本文使用的所有技术和科学术语和缩写具有本公开所属领域的普通技术人员通常理解的不同含义。但是,在下文中给出本文使用的一些术语的定义。

[0026] 本文所用的术语“D(v,0.9)”是指组合物中90%的粒子(基于体积)具有等于或小于指定值的直径。因此,例如,25 μm 的D(v,0.9)是指按体积计90%的粒子具有等于或小于25 μm 的直径。

[0027] 本文所用的术语“D(v,0.5)”是指组合物中50%的粒子(基于体积)具有等于或小于指定值的直径。因此,例如,15 μm 的D(v,0.5)是指按体积计50%的粒子具有等于或小于15 μm 的直径。3 μm 至7 μm 的D(v,0.5)是指按体积计50%的粒子具有等于或小于在7 μm 至3 μm 之间的值的直径。

[0028] 本文所用的术语“有效”,如有效实现终点的量,即“治疗有效量”,是指当以本公开的方式使用时与合理的益处/风险比相称的足以产生所示治疗反应而没有过度不良反应(如毒性、刺激或过敏反应)的组分量。有效量可以根据本领域已知的因素变化,如所治疗的人或动物的疾病状态、年龄、性别和体重。

[0029] 术语“赋形剂”是指如药学领域的普通技术人员已知的有助于施用药剂的药学上可接受的化学品。其是可用于制备药物组合物的化合物,通常安全、无毒,既不是生物学上不合意也不是其它方面不合意的,并且包括兽药用用途以及人类药物用途可接受的赋形剂。示例性赋形剂包括包囊剂、甜味剂、掩味剂、载体、粘合剂、填充剂、稀释剂、崩解剂、抗粘附剂和润滑剂。

[0030] 术语“填充剂”(其在制药领域中也称为“稀释剂”或“增容剂(bulking agent)”)是指药物组合物中缺乏药理活性但可能是药学上必需或合意的成分(赋形剂),例如为了制造或生理目的而增强或改进药物共混物的性质。例如,填充剂可用于增加质量对制造或施用而言太小的活性成分的体积。

[0031] 术语“润滑剂”是指例如防止成分和赋形剂结块在一起和/或粘附到剂型灌装机的赋形剂。润滑剂还可以例如通过降低摩擦来确保可实现剂型的成型、填充和脱出。润滑剂的实例是植物油、滑石、二氧化硅(硅石)和脂肪酸或脂肪酸盐。

[0032] 本文所用的术语“微粉化”是指减小固体材料粒子的平均直径的过程。通常,当产生的所得粒子的直径仅为几微米(通常小于10 μm)时,使用术语微粉化。微粉化技术通常基于使用摩擦来减小粒度,例如通过碾磨和研磨。

[0033] “任选的”或“任选地”是指随后描述的事件或情况可能发生或可能不发生,并且说明书包括该事件或情况发生的情形和该事件或情况不发生的情形。

[0034] 本文所用的术语“药物剂量单位”包括可用于向患者施用给定剂量药物的任何装置,例如胶囊、片剂、袋剂(sachet)、微胶囊等。

[0035] “药学上可接受的”是指不是生物学上或其它方面不合意的材料,即,该材料可以与相关活性化合物一起施用于个体,而不会引起临床上不可接受的生物效应或以有害方式与包含其的制剂的任何其它组分相互作用。

[0036] 本文所用的术语“对象”是指哺乳动物。本发明考虑的哺乳动物包括人以及非人哺乳动物,如选自灵长类动物、驯养动物,如农场动物,例如牛、绵羊、猪、马等,以及宠物动物,如狗和猫等的哺乳动物。优选地,哺乳动物是人。

[0037] 在下文中,可以使用表述“他喹莫德粒子”或“他喹莫德的粒子”,并且应该理解为是指他喹莫德的粒子,其中“他喹莫德”应该理解为是指他喹莫德游离碱或药学上可接受的盐形式的他喹莫德,除非从上下文中另外显而易见或除非另有说明。

[0038] 应该指出,本文所用的他喹莫德可具有任何氘化程度。在一些实施方案中,他喹莫德具有对应于氘同位素的天然丰度的氘化程度。在另一些实施方案中,本文所用的他喹莫德如W0 2012/175541中所述,参见上文。

[0039] 药学上可接受的盐的实例包括与碱金属离子(作为抗衡离子),例如Li⁺、Na⁺或K⁺,或与碱土金属离子,例如Mg²⁺或Ca²⁺,或与任何其它药学上可接受的金属离子,例如Zn²⁺或Al³⁺的盐;或与有机碱,如二乙醇胺、乙醇胺、N-甲基葡糖胺、三乙醇胺或氨丁三醇形成的药学上可接受的盐。

[0040] 如本文所用,“治疗”涵盖例如诱导疾病、障碍或病状的抑制、消退或停滞,或改善或减轻疾病、障碍或病状的症状。

[0041] 如本文所用,“改善”或“减轻”病状或状态应该是指缓解或减轻该病状或状态的症状。如本文所用,“抑制”对象的疾病进展或疾病并发症是指预防或减轻对象的疾病进展和/或疾病并发症。

[0042] 多个他喹莫德粒子

[0043] 如本文提供的所述多个他喹莫德粒子中存在的他喹莫德粒子基本由他喹莫德组成,这意味着所述粒子的至少90重量%由他喹莫德组成,例如至少95重量%,优选至少96重量%,更优选至少97重量%,再更优选至少98重量%、至少98.5重量%、至少99重量%或至少99.5重量%。

[0044] 如本文所述,为了具有所需溶出速率,他喹莫德粒子应该具有以至多30 μ m的D(v, 0.9)为特征的粒度分布。

[0045] 在一些实施方案中,该粒子具有至多29 μ m的D(v, 0.9)。在一些实施方案中,该粒子具有至多28 μ m的D(v, 0.9)。在一些实施方案中,该粒子具有至多27 μ m的D(v, 0.9)。在一些实施方案中,该粒子具有至多26 μ m的D(v, 0.9)。在一些实施方案中,该粒子具有至多25 μ m的D(v, 0.9)。在一些实施方案中,该粒子具有至多24 μ m的D(v, 0.9)。在一些实施方案中,该粒子具有至多23 μ m的D(v, 0.9)。在一些实施方案中,该粒子具有至多22 μ m的D(v, 0.9)。在一些实施方案中,该粒子具有至多21 μ m的D(v, 0.9)。在一些实施方案中,该粒子具有至多20 μ m的D(v, 0.9)。在一些实施方案中,该粒子具有至多19 μ m的D(v, 0.9)。在一些实施方案中,该粒子具有至多18 μ m的D(v, 0.9)。在一些实施方案中,该粒子具有至多17 μ m的D(v, 0.9)。在一些实施方案中,该粒子具有至多16 μ m的D(v, 0.9)。在一些实施方案中,该粒子具有至多15 μ m的D(v, 0.9)。在一些实施方案中,该粒子具有至多14 μ m的D(v, 0.9)。在一些实施方案中,该粒子具有至多13 μ m的D(v, 0.9)。在一些实施方案中,该粒子具有至多12 μ m的D(v, 0.9)。在一些实

μm 的范围内的 $D(v, 0.9)$ 。

[0057] 在一些实施方案中,该粒子具有在6至20 μm 的范围内、在7至20 μm 的范围内、在8至20 μm 的范围内、在9至20 μm 的范围内、在10至20 μm 的范围内、在11至20 μm 的范围内、在12至20 μm 的范围内、在13至20 μm 的范围内、在14至20 μm 的范围内、在15至20 μm 的范围内、在16至20 μm 的范围内、在17至20 μm 的范围内、在18至20 μm 的范围内、或在19至20 μm 的范围内 $D(v, 0.9)$ 。

[0058] 在一些实施方案中,该粒子具有在6至19 μm 的范围内、在7至19 μm 的范围内、在8至19 μm 的范围内、在9至19 μm 的范围内、在10至19 μm 的范围内、在11至19 μm 的范围内、在12至19 μm 的范围内、在13至19 μm 的范围内、在14至19 μm 的范围内、在15至19 μm 的范围内、在16至19 μm 的范围内、在17至19 μm 的范围内、或在18至19 μm 的范围内 $D(v, 0.9)$ 。

[0059] 在一些实施方案中,该粒子具有在6至18 μm 的范围内、在7至18 μm 的范围内、在8至18 μm 的范围内、在9至18 μm 的范围内、在10至18 μm 的范围内、在11至18 μm 的范围内、在12至18 μm 的范围内、在13至18 μm 的范围内、在14至18 μm 的范围内、在15至18 μm 的范围内、在16至18 μm 的范围内、或在17至18 μm 的范围内 $D(v, 0.9)$ 。

[0060] 在一些实施方案中,该粒子具有在6至17 μm 的范围内、在7至17 μm 的范围内、在8至17 μm 的范围内、在9至17 μm 的范围内、在10至17 μm 的范围内、在11至17 μm 的范围内、在12至17 μm 的范围内、在13至17 μm 的范围内、在14至17 μm 的范围内、在15至17 μm 的范围内、或在16至17 μm 的范围内 $D(v, 0.9)$ 。

[0061] 在一些实施方案中,该粒子具有在6至16 μm 的范围内、在7至16 μm 的范围内、在8至16 μm 的范围内、在9至16 μm 的范围内、在10至16 μm 的范围内、在11至16 μm 的范围内、在12至16 μm 的范围内、在13至16 μm 的范围内、在14至16 μm 的范围内、或在15至16 μm 的范围内 $D(v, 0.9)$ 。

[0062] 在一些实施方案中,该粒子具有在6至15 μm 的范围内、在7至15 μm 的范围内、在8至15 μm 的范围内、在9至15 μm 的范围内、在10至15 μm 的范围内、在11至15 μm 的范围内、在12至15 μm 的范围内、在13至15 μm 的范围内、或在14至15 μm 的范围内 $D(v, 0.9)$ 。

[0063] 在一些实施方案中,该粒子具有在6至14 μm 的范围内、在7至14 μm 的范围内、在8至14 μm 的范围内、在9至14 μm 的范围内、在10至14 μm 的范围内、在11至14 μm 的范围内、在12至14 μm 的范围内、或在13至14 μm 的范围内 $D(v, 0.9)$ 。

[0064] 在一些实施方案中,该粒子具有在6至13 μm 的范围内、在7至13 μm 的范围内、在8至13 μm 的范围内、在9至13 μm 的范围内、在10至13 μm 的范围内、在11至13 μm 的范围内、或在12至13 μm 的范围内 $D(v, 0.9)$ 。

[0065] 在一些实施方案中,该粒子具有在6至12 μm 的范围内、在7至12 μm 的范围内、在8至12 μm 的范围内、在9至12 μm 的范围内、在10至12 μm 的范围内、或在11至12 μm 的范围内 $D(v, 0.9)$ 。

[0066] 在一些实施方案中,该粒子具有在6至11 μm 的范围内、在7至11 μm 的范围内、在8至11 μm 的范围内、在9至11 μm 的范围内、或在10至11 μm 的范围内 $D(v, 0.9)$ 。

[0067] 在一些实施方案中,该粒子具有在6至10 μm 的范围内、在7至10 μm 的范围内、在8至10 μm 的范围内、或在9至10 μm 的范围内 $D(v, 0.9)$ 。

[0068] 在一些实施方案中,该粒子具有在6至9 μm 的范围内、在7至9 μm 的范围内、或在8至9

μm 的范围内的 $D(v, 0.9)$ 。在一些实施方案中,该粒子具有在6至8 μm 的范围、或在7至8 μm 的范围内的 $D(v, 0.9)$ 。在一些实施方案中,该粒子具有在6至7 μm 的范围内的 $D(v, 0.9)$ 。

[0069] 优选地,如本文提供的他喹莫德粒子应该具有以至多15 μm 的 $D(v, 0.5)$ 为特征的粒度分布。在一些实施方案中,该粒子具有14 μm 的 $D(v, 0.5)$ 。在一些实施方案中,该粒子具有13 μm 的 $D(v, 0.5)$ 。在一些实施方案中,该粒子具有12 μm 的 $D(v, 0.5)$ 。在一些实施方案中,该粒子具有11 μm 的 $D(v, 0.5)$ 。在一些实施方案中,该粒子具有10 μm 的 $D(v, 0.5)$ 。在一些实施方案中,该粒子具有9 μm 的 $D(v, 0.5)$ 。在一些实施方案中,该粒子具有8 μm 的 $D(v, 0.5)$ 。在一些实施方案中,该粒子具有7 μm 的 $D(v, 0.5)$ 。在一些实施方案中,该粒子具有6 μm 的 $D(v, 0.5)$ 。在一些实施方案中,该粒子具有5 μm 的 $D(v, 0.5)$ 。在一些实施方案中,该粒子具有4 μm 的 $D(v, 0.5)$ 。在一些实施方案中,该粒子具有3 μm 的 $D(v, 0.5)$ 。在一些实施方案中,该粒子具有2 μm 的 $D(v, 0.5)$ 。在一些实施方案中,该粒子具有1 μm 的 $D(v, 0.5)$ 。

[0070] 在一些实施方案中,该粒子具有在1至15 μm 的范围、在2至15 μm 的范围、在3至15 μm 的范围、在4至15 μm 的范围、在5至15 μm 的范围、在6至15 μm 的范围、在7至15 μm 的范围、在8至15 μm 的范围、在9至15 μm 的范围、在10至15 μm 的范围、在11至15 μm 的范围、在12至15 μm 的范围、在13至15 μm 的范围、在14至15 μm 的范围内的 $D(v, 0.5)$ 。

[0071] 在一些实施方案中,该粒子具有在1至14 μm 的范围、在2至14 μm 的范围、在3至14 μm 的范围、在4至14 μm 的范围、在5至14 μm 的范围、在6至14 μm 的范围、在7至14 μm 的范围、在8至14 μm 的范围、在9至14 μm 的范围、在10至14 μm 的范围、在11至14 μm 的范围、在12至14 μm 的范围、或在13至14 μm 的范围内的 $D(v, 0.5)$ 。

[0072] 在一些实施方案中,该粒子具有在1至13 μm 的范围、在2至13 μm 的范围、在3至13 μm 的范围、在4至13 μm 的范围、在5至13 μm 的范围、在6至13 μm 的范围、在7至13 μm 的范围、在8至13 μm 的范围、在9至13 μm 的范围、在10至13 μm 的范围、在11至13 μm 的范围、或在12至13 μm 的范围内的 $D(v, 0.5)$ 。

[0073] 在一些实施方案中,该粒子具有在1至12 μm 的范围、在2至12 μm 的范围、在3至12 μm 的范围、在4至12 μm 的范围、在5至12 μm 的范围、在6至12 μm 的范围、在7至12 μm 的范围、在8至12 μm 的范围、在9至12 μm 的范围、在10至12 μm 的范围、或在11至12 μm 的范围内的 $D(v, 0.5)$ 。

[0074] 在一些实施方案中,该粒子具有在1至11 μm 的范围、在2至11 μm 的范围、在3至11 μm 的范围、在4至11 μm 的范围、在5至11 μm 的范围、在6至11 μm 的范围、在7至11 μm 的范围、在8至11 μm 的范围、在9至11 μm 的范围、或在10至11 μm 的范围内的 $D(v, 0.5)$ 。

[0075] 在一些实施方案中,该粒子具有在1至10 μm 的范围、在2至10 μm 的范围、在3至10 μm 的范围、在4至10 μm 的范围、在5至10 μm 的范围、在6至10 μm 的范围、在7至10 μm 的范围、在8至10 μm 的范围、或在9至10 μm 的范围内的 $D(v, 0.5)$ 。

[0076] 在一些实施方案中,该粒子具有在1至9 μm 的范围、在2至9 μm 的范围、在3至9 μm 的范围、在4至9 μm 的范围、在5至9 μm 的范围、在6至9 μm 的范围、在7至9 μm 的范围、或在8至9 μm 的范围内的 $D(v, 0.5)$ 。

[0077] 在一些实施方案中,该粒子具有在1至8 μm 的范围、在2至8 μm 的范围、在3至8 μm 的范围、在4至8 μm 的范围、在5至8 μm 的范围、在6至8 μm 的范围、或在7至8 μm 的范围内的 $D(v, 0.5)$ 。

[0078] 在一些实施方案中,该粒子具有在1至7 μm 的范围内、在2至7 μm 的范围内、在3至7 μm 的范围内、在4至7 μm 的范围内、在5至7 μm 的范围内、或在6至7 μm 的范围内D(v,0.5)。

[0079] 在一些实施方案中,该粒子具有在1至6 μm 的范围内、在2至6 μm 的范围内、在3至6 μm 的范围内、在4至6 μm 的范围内、或在5至6 μm 的范围内D(v,0.5)。

[0080] 在一些实施方案中,该粒子具有在1至5 μm 的范围内、在2至5 μm 的范围内、在3至5 μm 的范围内、或在4至5 μm 的范围内D(v,0.5)。

[0081] 在一些实施方案中,该粒子具有在1至4 μm 的范围内、在2至4 μm 的范围内、或在3至4 μm 的范围内D(v,0.5)。

[0082] 在一些实施方案中,该粒子具有在1至3 μm 的范围内、在2至3 μm 的范围内、或在1至2 μm 的范围内D(v,0.5)。

[0083] 通常,D(v,0.5)在1 μm 至15 μm 的范围内,且D(v,0.9)为至多30 μm ,例如D(v,0.9)在6至30 μm 的范围内。在一些实施方案中,D(v,0.5)在1 μm 至10 μm 的范围内,且D(v,0.9)为至多27 μm ,例如D(v,0.9)在6至27 μm 的范围内。在一些进一步实施方案中,D(v,0.5)在1 μm 至9 μm 的范围内,且D(v,0.9)为至多25 μm ,例如D(v,0.9)在6至25 μm 的范围内。

[0084] 在一些进一步实施方案中,D(v,0.5)在2 μm 至10 μm 的范围内,且D(v,0.9)为至多25 μm ,例如D(v,0.9)在6至25 μm 的范围内。在一些进一步实施方案中,D(v,0.5)在2 μm 至9 μm 的范围内,且D(v,0.9)为至多25 μm ,例如D(v,0.9)在6至25 μm 的范围内。

[0085] 在一些进一步实施方案中,D(v,0.5)在3 μm 至9 μm 的范围内,且D(v,0.9)为至多25 μm ,例如D(v,0.9)在6至25 μm 的范围内。在一些进一步实施方案中,D(v,0.5)在3 μm 至8 μm 的范围内,且D(v,0.9)为至多25 μm ,例如D(v,0.9)在6至25 μm 的范围内。在一些进一步实施方案中,D(v,0.5)在3 μm 至7 μm 的范围内,且D(v,0.9)为至多25 μm ,例如D(v,0.9)在6至25 μm 的范围内。在这些实施方案的一些中,D(v,0.9)在7至25 μm 、或8至25 μm 、或9至25 μm 、或10至25 μm 的范围内。

[0086] 因此,在一些进一步实施方案中,D(v,0.5)在3 μm 至9 μm 的范围内,且D(v,0.9)在10至25 μm 的范围内,或D(v,0.5)在3 μm 至8 μm 的范围内,且D(v,0.9)在10至25 μm 的范围内,或D(v,0.5)在3 μm 至7 μm 的范围内,且D(v,0.9)在10至25 μm 的范围内。

[0087] 在一些进一步实施方案中,D(v,0.5)在2 μm 至9 μm 的范围内、在2 μm 至8 μm 的范围内、在2 μm 至7 μm 的范围内、在3 μm 至9 μm 的范围内、在3 μm 至8 μm 的范围内、或在3 μm 至7 μm 的范围内,且D(v,0.9)为至多20 μm ,例如在10至20 μm 的范围内。

[0088] 在一些进一步实施方案中,D(v,0.5)在2 μm 至9 μm 的范围内、在2 μm 至8 μm 的范围内、在2 μm 至7 μm 的范围内、在3 μm 至9 μm 的范围内、在3 μm 至8 μm 的范围内、或在3 μm 至7 μm 的范围内,且D(v,0.9)为至多16 μm ,例如在10至16 μm 的范围内。

[0089] 不言而喻,对于任何给定粒子群,D(v,0.9)的值总是高于D(v,0.5)的值。优选的是,D(v,0.5)和D(v,0.9)之间的差值尽可能小,对应于尽可能窄的粒度分布。

[0090] 窄粒度分布对应于如以下方程表示的通过将D(v,0.9)和D(v,0.5)的值之间的差值除以D(v,0.5)的值而获得的比率r的低值:

$$[0091] \quad r = \frac{D(v,0.9) - D(v,0.5)}{D(v,0.5)}$$

[0092] 其中r为>0。

[0093] 在一些实施方案中,本文提供的粒子群具有至多6、至多5、至多4.5、至多4、至多3.5、至多3、至多2.5、至多2.4、至多2.3、至多2.2、至多2.1或至多2的比率 r 。例如,在一些实施方案中,本文提供的粒子群具有在1至6、1至5、1至4、1至3.5、1至3、1至2.5、1至2.4、1至2.3、1至2.2、1至2.1、或1至2的范围内的比率 r 。在一些实施方案中,本文提供的粒子群具有在1.5至5、1.5至4、1.5至3.5、1.5至3、1.5至2.5、1.5至2.4、1.5至2.3、1.5至2.2、1.5至2.1、或1.5至2的范围内的比率 r 。在一些进一步实施方案中,本文提供的粒子群具有在2至5、2至4、2至3.5、2至3、2至2.5、2至2.4、2至2.3、2至2.2、或2至2.1的范围内的比率 r 。

[0094] 他喹莫德粒子的制备

[0095] 粉末形式的他喹莫德可商购,例如购自MilliporeSigma,也可以例如通过遵循如WO 03/106424和WO 2012/004338(参见上文)中所述的方法制备。如本文所用的他喹莫德粒子可以由粉末形式的他喹莫德开始,并通过应用任何适用于获得具有所需粒度分布的粒子的方法,例如通过使用常见微粉化设备,如机械冲击磨机(螺旋喷射磨机)或流体能(流化床)冲击磨机的微粉化制备。在一些实施方案中,通过使用氮气作为加工气体用流体能喷射磨机将他喹莫德粉末微粉化来制备他喹莫德粒子。在一些实施方案中,通过如WO 2012/004338,例如WO 2012/004338的实施例4中所述制备他喹莫德和通过例如使用氮气作为加工气体用流体能喷射磨机将所得产物微粉化来制备他喹莫德粒子。

[0096] 本发明的他喹莫德粒子可包含结晶他喹莫德以及无定形他喹莫德。在一些实施方案中,该粒子至少部分由结晶他喹莫德组成,例如他喹莫德总量的至少50重量%是结晶的,或他喹莫德总量的至少60重量%、或至少70重量%、或至少80重量%、或至少90重量%、或至少95重量%、或至少96重量%、或至少97重量%、或至少98重量%或至少99重量%是结晶的。在一些实施方案中,该粒子由结晶他喹莫德组成。在另一些实施方案中,至少一些粒子由无定形他喹莫德组成,或大多数粒子由无定形他喹莫德组成,或所有粒子由无定形他喹莫德组成。

[0097] 他喹莫德粒子的粒度分布可以使用激光衍射技术,例如激光粒度分析仪,例如可购自Malvern Panalytical的Malvern Mastersizer仪器测定。

[0098] 药物组合物

[0099] 本文提供的药物组合物包含本发明的他喹莫德粒子和优选一种或多种药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中,该组合物包含填充剂(其也可称为“稀释剂”)和/或润滑剂。合适的填充剂可以是例如硅化微晶纤维素、预胶化淀粉(例如来自玉米)、甘露醇、乳糖一水合物、微晶纤维素或磷酸氢钙。合适的润滑剂可以是例如氢化植物油、硬脂酸镁或硬脂酸富马酸钠。

[0100] 在一些实施方案中,润滑剂是氢化植物油。氢化植物油作为白色至黄白色薄片或丸粒存在。其由完全氢化的精制植物油制成,将完全氢化的精制植物油喷雾以得到干燥细粉。氢化植物油的分子式是 $R^1COOCH_2-CH(OOCR^2)-CH_2COOR^3$ (其中 R^1 、 R^2 和 R^3 主要是C15和C17烷基)。可用于药物组合物的氢化植物油的实例是可购自Abitec Corp.的Sterotex®和可购自JRS Pharma的Lubritab®。

[0101] 在一些实施方案中,填充剂是预胶化淀粉,即已经化学和/或机械加工以使全部或部分淀粉颗粒破裂并具有分子式 $(C_6H_{10}O_5)_n$ (其中 $n=300$ 至 1000)的淀粉。可用于药物组合物的预胶化淀粉的非限制性实例是可购自Colorcon Inc.的Starch1500®和可购自

Roquette的LycatabC®。

[0102] 在一些实施方案中,该组合物包含填充剂,如预胶化淀粉,和润滑剂,如氢化植物油。

[0103] 在一些实施方案中,该组合物包含他喹莫德粒子、预胶化淀粉和氢化植物油。

[0104] 本文提供的药物组合物可包含例如组合物总重量的大约0.1%至大约10%、或组合物总重量的大约0.1%至大约9%,例如组合物总重量的大约0.1%至大约8%、大约0.1%至大约7%、大约0.1%至大约6%、大约0.1%至大约5%、大约0.1%至大约4%、或大约0.1%至大约3%、大约0.1%至大约2%、或大约0.1%至大约1%的量的他喹莫德粒子。

[0105] 本文提供的药物组合物可包含组合物总重量的大约例如90%至大约99.9%、或组合物总重量的大约95%至大约99.9%,例如组合物总重量的大约96%至大约99.9%、大约97%至大约99.9%、大约97.5%至大约99.9%、大约98%至大约99.9%、大约98.5%至大约99.9%、或大约99%至大约99.9%的量的一种或多种赋形剂。

[0106] 通常,赋形剂的主要部分由填充剂组成,而润滑剂(如果存在)的量通常相当小,例如组合物总重量的大约0.5重量%至4重量%、大约0.5重量%至3重量%、大约1重量%至3重量%、或大约1.5重量%至2.5重量%。

[0107] 在一些实施方案中,本文提供的药物组合物包含基于组合物的总重量计大约0.1重量%至2重量%的他喹莫德粒子、大约0.5重量%至4重量%的润滑剂和大约94重量%至大约99.4重量%的填充剂;例如基于组合物的总重量计大约0.1%至1%的他喹莫德粒子、大约1重量%至3重量%的润滑剂和大约96重量%至大约98.9重量%的填充剂。

[0108] 在一些实施方案中,该组合物包含基于组合物的总重量计大约0.1%至1%的量的他喹莫德粒子、大约1.5重量%至2.5重量%的量的润滑剂和大约96.5重量%至大约98.4重量%的量的填充剂。

[0109] 如本文提供的药物组合物的一个有利特征是该组合物中所含的他喹莫德粒子的快速溶出。在一些实施方案中,当在I型篮装置中使用1mg组合物在500毫升0.05M磷酸盐缓冲液(pH 6.8)中在37°C浴温和100rpm搅拌速度下测试时,该组合物的至少80重量%,更优选至少85重量%的他喹莫德粒子在30分钟内溶出。这样的高溶出速率对应于体内立即释放,因此在一些实施方案中,本发明的组合物可用作速释制剂。

[0110] 药物剂量单位

[0111] 本文还提供了一种药物剂量单位,其含有治疗有效量的如本文公开的他喹莫德粒子形式的他喹莫德。

[0112] 药物剂量单位可包含例如0.1mg至2mg他喹莫德粒子,例如大约0.25mg至1.5mg,特别是大约0.5mg至大约1.25mg,如1.0mg他喹莫德粒子和任选一种或多种赋形剂。

[0113] 在一些实施方案中,药物剂量单位包含与治疗有效量的他喹莫德粒子,如0.1mg至2mg,例如大约0.25mg至1.5mg,特别是大约0.5mg至大约1.25mg,如大约1.0mg对应的量的如本文定义的药物组合物。

[0114] 在一些实施方案中,药物剂量单位适合口服施用,例如其是用于口服施用的胶囊或片剂。

[0115] 在一些实施方案中,药物剂量单位是速释药物剂量单位。

[0116] 在一些实施方案中,药物剂量单位是适合口服施用的胶囊(其也可以称为口服胶

囊),如包含药学有效量的如本文公开的药物组合物的硬壳或软壳胶囊。在一些实施方案中,该胶囊是硬壳胶囊,如HMPG或明胶胶囊。在一些实施方案中,该胶囊是4号或3号胶囊。在一些实施方案中,该胶囊是硬壳4号胶囊,如硬壳4号明胶胶囊。

[0117] 在一些实施方案中,药物剂量单位是含有有效量的他喹莫德粒子和一种或多种药学上可接受的赋形剂例如填充剂和润滑剂的硬壳胶囊,例如4号胶囊。在一些实施方案中,该胶囊是含有大约100mg至250mg,例如大约150mg至200mg本文提供的药物组合物的硬壳胶囊。在一些实施方案中,药物剂量单位是含有大约0.1mg至2mg他喹莫德粒子,例如大约0.25mg至1.5mg,特别是大约0.5mg至大约1.25mg,如1.0mg他喹莫德粒子以及填充剂和润滑剂,例如预胶化淀粉和氢化植物油的4号或3号硬壳胶囊。在一些实施方案中,药物剂量单位是含有大约0.5mg至大约1.25mg他喹莫德粒子,如1.0mg他喹莫德粒子以及填充剂和润滑剂,例如预胶化淀粉和氢化植物油的4号硬壳胶囊。

[0118] 本文提供的含有小且尺寸均匀的他喹莫德粒子的药物组合物能使他喹莫德在治疗对象的胃肠道中一致且快速释放,这对于提供具有高且一致的他喹莫德生物利用度的剂量单位是有利的。如本文所示,本发明的药物组合物可用于制备速释药物剂量单位。因此,在一些实施方案中,该药物剂量单位是速释口服剂量单位,例如速释胶囊。

[0119] 在一些实施方案中,该组合物在具有肠溶包衣,即在酸性条件下抗溶解并且仅在肠中溶解以在肠室中提供他喹莫德的立即释放(延迟立即释放)的口服胶囊中提供。肠溶包衣材料是本领域普通技术人员公知的并且可购得。一个非限制性实例是 **Kollicoat® 100P**,一种基于甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物的包衣材料。因此,在一些实施方案中,本文提供的药物剂量单位是延迟立即释放口服剂量单位,例如肠溶胶囊。

[0120] 所述多个粒子和所述组合物的用途

[0121] 如上文提到,先前已经展示了他喹莫德在各种疾病治疗中的治疗活性。所述多个他喹莫德粒子、使用这样的粒子制备的药物组合物和药物剂量单位被认为可用于治疗,特别是治疗他喹莫德先前已显示对其具有治疗活性的那些疾病的任一种。因此,另一个方面是用于治疗癌症的所述多个粒子、药物组合物和药物剂量单位。

[0122] 另一个方面是所述多个他喹莫德粒子或含有这样的多个粒子的药物组合物在制备用于治疗癌症的药物中的用途。在一些实施方案中,该制备包括应用技术领域中公知的包封技术包封如本文定义的药物组合物。在另一些实施方案中,该制备包括使用也是技术领域中公知的压片技术制备片剂。

[0123] 再一个方面是一种通过向需要这种治疗的哺乳动物施用有效量的如本文提供的多个他喹莫德粒子或药物组合物或剂量单位来治疗癌症的方法。优选地,该方法包括口服施用组合物,例如以口服剂量单位,如口服片剂或胶囊,优选口服胶囊的形式。

[0124] 在一些实施方案中,癌症选自膀胱癌、黑素瘤、肺癌如NSCLC(非小细胞肺癌)、结肠直肠癌、乳腺癌、胰腺癌、前列腺癌、肾细胞癌、血液恶性肿瘤(特别是晚期血液恶性肿瘤)、卵巢癌(特别是铂耐药卵巢癌)、神经内分泌肿瘤(NET)和胃肠胰腺神经内分泌肿瘤(GEP-NET)。用本发明的组合物治疗的癌症可为任何阶段,例如早期或晚期。在一些实施方案中,治疗在治疗停止后在个体中带来持续缓解。在一些实施方案中,治疗在个体中产生完全缓解(complete response)、部分缓解(partial response)或稳定疾病。

[0125] 在一些实施方案中,癌症是血液学癌症,如白血病、淋巴瘤、骨髓增生异常综合征、

骨髓增生性肿瘤或多发性骨髓瘤。在一些实施方案中,血液学癌症选自白血病和多发性骨髓瘤。在一些实施方案中,血液学癌症选自白血病、骨髓增生异常综合征和骨髓增生性肿瘤。

[0126] 在一些实施方案中,血液学癌症是白血病。在一些实施方案中,血液学癌症是淋巴瘤。在一些实施方案中,血液学癌症是骨髓增生异常综合征。在一些实施方案中,血液学癌症是骨髓增生性肿瘤。在一些实施方案中,血液学癌症是多发性骨髓瘤。

[0127] 白血病可以选自慢性淋巴细胞白血病,包括毛细胞白血病,慢性髓系白血病、急性淋巴细胞白血病和急性髓系白血病及其前体、骨髓增生异常综合征。在一些实施方案中,白血病是急性淋巴细胞白血病或急性髓系白血病及其前体、骨髓增生异常综合征。在一些实施方案中,白血病是急性淋巴细胞白血病。在一些实施方案中,白血病是急性髓系白血病。

[0128] 在一些实施方案中,骨髓增生性肿瘤选自骨髓纤维化、原发性血小板增多症(ET)、真性红细胞增多症(PV)、慢性中性粒细胞白血病、慢性髓细胞白血病、急性髓细胞白血病、慢性嗜酸性粒细胞白血病和肥大细胞增多症。在一些实施方案中,骨髓增生性肿瘤选自骨髓纤维化、原发性血小板增多症、真性红细胞增多症、慢性中性粒细胞白血病、慢性嗜酸性粒细胞白血病和肥大细胞增多症。在一些实施方案中,骨髓增生性肿瘤选自骨髓纤维化、原发性血小板增多症和真性红细胞增多症。在一些实施方案中,骨髓增生性肿瘤是骨髓纤维化。在一些实施方案中,骨髓增生性肿瘤是原发性血小板增多症或真性红细胞增多症。原发性血小板增多症和真性红细胞增多症都可以发展成骨髓纤维化。因此,在一些实施方案中,本发明的粒子或使用本发明的粒子制备的药物组合物或药物用于预防或减少骨髓增生性肿瘤,如原发性血小板增多症或真性红细胞增多症进展到纤维化期。因此,本文所用的术语“骨髓纤维化”是指原发性骨髓纤维化以及继发性骨髓纤维化,包括ET后骨髓纤维化和PV后骨髓纤维化。在一些实施方案中,骨髓纤维化是原发性骨髓纤维化。在一些实施方案中,骨髓纤维化是继发性骨髓纤维化。

[0129] 在一些进一步实施方案中,癌症是实体癌症,例如膀胱癌、前列腺癌或乳腺癌。在一些实施方案中,癌症选自膀胱癌(如特定非肌层浸润性膀胱癌、肌层浸润性膀胱癌和转移性和尿路上皮膀胱癌)、前列腺癌和肾细胞癌。在一些实施方案中,癌症是膀胱癌。

[0130] 在通过使用本文提供的多个粒子、药物组合物或药物剂量单位对任何给定对象的医学治疗中,剂量水平和频率通常由主治医师决定,适当考虑如治疗对象的性别、年龄、体重和相对健康状况、所选施用途径和形式、例如在组合疗法中的其它药物的额外使用之类的因素。

[0131] 通常,考虑最少0.001mg/kg体重、或0.002mg/kg体重或0.005mg/kg体重或0.01mg/kg体重,至最多0.2mg/kg体重、或0.1mg/kg体重、或0.05mg/kg体重、或0.02mg/kg体重的日剂量。

[0132] 在一些实施方案中,他喹莫德粒子以0.1至4mg/天、或0.2至2mg/天、0.4至1.8mg/天、0.5至1.5mg/天或0.6至1.2mg/天,例如1mg/天的量施用。

[0133] 在一些实施方案中,可以逐渐调节剂量以达到最佳结果,即所谓的剂量滴定。例如,剂量滴定可包括以例如0.25mg的低日剂量开始并维持这一剂量水平1或2周的时间。在没有遇到可能禁止增加剂量的显著副作用的情况下,随后可以增加剂量水平,例如至0.5mg/天1或2周,在此段时间后可以考虑再次增加,以达到1mg的日剂量,以此类推。在这样

的方法中,如果在剂量递增后发生任何显著副作用,可以将剂量再次降低至前一水平。可能发生的副作用包括在这种类型的治疗中通常可能遇到的副作用,例如胃肠道问题、疲劳和流感样综合征,其被认为与剂量有关。

[0134] 他喹莫德优选每天施用,例如每天1-3次,或每天1-2次,如每天一次。但是,在一些实施方案中,药物以较低频率施用,例如每两天一次、每周一次等。

[0135] 应该指出,如果施用他喹莫德的药学上可接受的盐,等效剂量是得到非盐形式(即作为游离碱)的他喹莫德的指定剂量的剂量。

[0136] 在以下非限制性实施例中进一步例示本发明。

实施例

[0137] 在实施例中,在Malvern Mastersizer仪器中使用激光衍射测定他喹莫德粒度分布,以确定微粉化他喹莫德的 $D(v,0.5)$ 和 $D(v,0.9)$ 值。

[0138] 分析条件显示在表1中。

[0139] 表1.分析条件

[0140]	抽样单元	MalvernWetcell配件
	样品量	~ 100mg
	分析模型	通用(不规则)
	样品分散剂	水
	搅拌速度	2000rpm
	润湿剂	Triton-X-100(或等同物)
	搅拌时间	5分钟
	再循环	在2000rpm下30秒
	遮挡(Obscuration)	15-25%

[0141] 实施例中使用的填充剂是预胶化淀粉,即Starch1500®或LycatabC®,润滑剂是氢化植物油,即Sterotex®和Lubritab®。

[0142] 实施例1

[0143] 具有 $2.3\mu\text{m}$ 的 $D(v,0.5)$ 和 $6.9\mu\text{m}$ 的 $D(v,0.9)$ 的他喹莫德粒子

[0144] 使用氮气作为加工气体用流体能喷射磨机将他喹莫德粉末(80克)微粉化。使用失重螺旋进料器将未微粉化材料的进料速率控制在6kg/h,并将文丘里管压力设定在69-103kPa(10-15psi)。将磨机压力设定在低于276kPa(40psi),并根据过程控制分析的结果进行调节以获得所需粒度分布参数($D(v,0.5)$ 和 $D(v,0.9)$)。

[0145] 实施例2

[0146] 具有 $4.9\mu\text{m}$ 的 $D(v,0.5)$ 和 $14.0\mu\text{m}$ 的 $D(v,0.9)$ 的他喹莫德粒子

[0147] 他喹莫德粒子如实施例1中所述制备。

[0148] 实施例3

[0149] 具有 $6.4\mu\text{m}$ 的 $D(v,0.5)$ 和 $16.9\mu\text{m}$ 的 $D(v,0.9)$ 的他喹莫德粒子

[0150] 他喹莫德粒子如实施例1中所述制备。

[0151] 实施例4

[0152] 含有1.0mg他喹莫德(2.3 μm 的D(v,0.5)、6.9 μm 的D(v,0.9))的口服胶囊

[0153] 如下制备含有与填充剂和润滑剂混合的实施例1的他喹莫德粒子的口服施用胶囊:他喹莫德粒子(0.5g)首先与填充剂(73g)掺合,此后混入润滑剂(1.5g)。将所得混合物填充到白色硬明胶4号胶囊中。总共获得500个胶囊,各胶囊含有150mg混合物,对应于1.0mg他喹莫德的剂量强度。

[0154] 实施例5

[0155] 含有1.0mg他喹莫德(4.9 μm 的D(v,0.5)、14.0 μm 的D(v,0.9))的口服胶囊

[0156] 使用实施例2的他喹莫德粒子,重复实施例4的程序,以获得500个胶囊,各胶囊具有1.0mg他喹莫德的剂量强度。

[0157] 实施例6

[0158] 含有1.0mg他喹莫德(6.4 μm 的D(v,0.5)、16.9 μm 的D(v,0.9))的口服胶囊

[0159] 使用实施例3的他喹莫德粒子,重复实施例4的程序,以获得500个胶囊,各胶囊具有1.0mg他喹莫德的剂量强度。

[0160] 对比例1

[0161] 含有1.0mg他喹莫德(15.9 μm 的D(v,0.5)、38.1 μm 的D(v,0.9))的口服胶囊

[0162] 根据实施例4的程序制备含有与填充剂和润滑剂混合的具有15.9 μm 的D(v,0.5)和38.1 μm 的D(v,0.9)的微粉化他喹莫德粒子的胶囊。各胶囊含有150mg混合物,对应于1.0mg他喹莫德的剂量强度。

[0163] 对比例2

[0164] 含有1.0mg他喹莫德(22.4 μm 的D(v,0.5)、63.8 μm 的D(v,0.9))的口服胶囊

[0165] 根据实施例4的程序制备含有与填充剂和润滑剂混合的具有22.4 μm 的D(v,0.5)和63.8 μm 的D(v,0.9)的微粉化他喹莫德粒子的胶囊。各胶囊含有150mg混合物,对应于1.0mg他喹莫德的剂量强度。

[0166] 对比例3

[0167] 含有1.0mg他喹莫德(39.9 μm 的D(v,0.5)、121.1 μm 的D(v,0.9))的口服胶囊

[0168] 根据实施例4的程序制备含有与填充剂和润滑剂混合的具有39.9 μm 的D(v,0.5)和121.0 μm 的D(v,0.9)的未微粉化他喹莫德粒子的胶囊。各胶囊含有150mg混合物,对应于1.0mg他喹莫德的剂量强度。

[0169] 溶出曲线

[0170] 使用Ph.Eur./USP溶出装置1(I型篮)用500毫升体积的溶出介质在37 $^{\circ}\text{C}$ 浴温和100rpm搅拌速度下并借助液相色谱(LC)样品测试分别研究实施例4-6和对比例1-3的溶出速率。

[0171] 溶出介质是0.05M磷酸盐缓冲液,pH 6.8,选择其以确保至少85%的他喹莫德在试验结束时溶解,他喹莫德是pKa为6.5且溶解度随pH增加的弱酸。所得溶出曲线显示在图1中。要指出,即使在仅15.9 μm 的D(v,0.5)下,他喹莫德粒子也具有令人惊讶的低溶出速率。

[0172] 为了进一步研究,使用f1/f2试验(使用相似因子的非模型依赖方法(Model Independent Approach Using a Similarity Factor))对所得溶出曲线进行统计学比较,选择实施例5作为参考,参见表2。

[0173] 表2. 药物产品溶出曲线的统计比较

口服胶囊	实施例 4	实施例 5	实施例 6	对比例 1	对比例 2	对比例 3
D(v,0.5) (μm)	2.3	4.9	6.4	15.9	22.4	39.9
D(v,0.9) (μm)	6.9	14.0	16.9	38.1	63.8	121.0
[0174] 在 30 分钟后溶出的他喹莫德 (重量%)	96	96	95	87	82	59
差异因子 f1	3.5	Ref.	5.2	19.2	27.4	52.8
相似因子 f2	64.1	Ref.	63.5	36.8	29.8	16.5

[0175] 在使用f1/f2值的溶出曲线比较中,最多15(0-15)的f1值和大于50(50-100)的f2值被认为指示两个溶出曲线的相似性或等效性。f1/f2统计学比较试验显示,含有分别具有2.3 μm 和6.4 μm 的D(v,0.5)的他喹莫德粒子的实施例4和6的胶囊具有类似于实施例5的溶出曲线,而含有具有15.9至39.9 μm 的D(v,0.5)的他喹莫德粒子的对比例1-3的溶出曲线对应于比实施例5明显更慢的溶出速率。

[0176] 实施例7

[0177] 具有7.5 μm 的D(v,0.5)和24.7 μm 的D(v,0.9)的他喹莫德粒子

[0178] 他喹莫德粒子(总量4.5kg)基本如实施例1中所述制备。

[0179] 实施例8

[0180] 具有4.3 μm 的D(v,0.5)和18.3 μm 的D(v,0.9)的他喹莫德粒子

[0181] 他喹莫德粒子(总量0.9kg)基本如实施例1中所述制备。

[0182] 实施例9

[0183] 具有3.4 μm 的D(v,0.5)和11.5 μm 的D(v,0.9)的他喹莫德粒子

[0184] 他喹莫德粒子(总量4.5kg)基本如实施例1中所述制备。

[0185] 测量实施例7至9的粒子的粒度分布。结果显示在图2中。

[0186] 实施例10

[0187] 具有8.5 μm 的D(v,0.5)和21.7 μm 的D(v,0.9)的他喹莫德粒子

[0188] 他喹莫德粒子(总量2.8kg)基本如实施例1中所述制备。

[0189] 实施例11

[0190] 含有0.25mg他喹莫德(7.5 μm 的D(v,0.5)、24.7 μm 的D(v,0.9))的口服胶囊

[0191] 如下以工业规模制备含有与填充剂和润滑剂混合的实施例7的他喹莫德粒子的口服施用胶囊:他喹莫德粒子(混合物总重量的0.17%)首先与填充剂(混合物总重量的97.83%)掺合,此后混入润滑剂(混合物总重量的2.00%)。将所得混合物(180kg)填充到白色硬明胶4号胶囊中。各胶囊含有150mg混合物,对应于0.25mg他喹莫德的剂量强度,以得到1,200,000个胶囊的最大批量大小。

[0192] 实施例12

[0193] 含有0.5mg他喹莫德(4.3 μm 的D(v,0.5)、18.3 μm 的D(v,0.9))的口服胶囊

[0194] 如下以工业规模制备含有与填充剂和润滑剂混合的实施例8的他喹莫德粒子的口服施用胶囊:他喹莫德粒子(混合物总重量的0.33%)首先与填充剂(混合物总重量的97.67%)掺合,此后混入润滑剂(混合物总重量的2.00%)。将所得混合物(180kg)填充到白

色硬明胶4号胶囊中。各胶囊含有150mg混合物,对应于0.5mg他喹莫德的剂量强度,以得到1,200,000个胶囊的最大批量大小。

[0195] 实施例13

[0196] 含有1.0mg他喹莫德(3.4 μm 的D(v,0.5)、11.5 μm 的D(v,0.9))的口服胶囊

[0197] 如下以工业规模制备含有与填充剂和润滑剂混合的实施例9的他喹莫德粒子的口服施用胶囊:他喹莫德粒子(混合物总重量的0.67%)首先与填充剂(混合物总重量的97.33%)掺合,此后混入润滑剂(混合物总重量的2.00%)。将所得混合物(180kg)填充到白色硬明胶4号胶囊中。各胶囊含有150mg混合物,对应于1.0mg他喹莫德的剂量强度,以得到1,200,000个胶囊的最大批量大小。

[0198] 实施例14

[0199] 含有1.0mg他喹莫德(8.5 μm 的D(v,0.5)、21.7 μm 的D(v,0.9))的口服胶囊

[0200] 如下以工业规模制备含有与填充剂和润滑剂混合的实施例10的他喹莫德粒子的口服施用胶囊:他喹莫德粒子(混合物总重量的0.67%)首先与填充剂(混合物总重量的97.33%)掺合,此后混入润滑剂(混合物总重量的2.00%)。将所得混合物(180kg)填充到白色硬明胶4号胶囊中。各胶囊含有150mg混合物,对应于1.0mg他喹莫德的剂量强度,以得到1,200,000个胶囊的最大批量大小。在如上文所述的测定中测量实施例13和14的胶囊的溶出速率。结果显示在图3中。

[0201] 实施例15

[0202] 具有4.8 μm 的D(v,0.5)和16.0 μm 的D(v,0.9)的他喹莫德粒子

[0203] 他喹莫德粒子(总量0.9kg)基本如实施例1中所述制备。

[0204] 实施例16

[0205] 具有5.2 μm 的D(v,0.5)和16.0 μm 的D(v,0.9)的他喹莫德粒子

[0206] 他喹莫德粒子(总量2.0kg)基本如实施例1中所述制备。

[0207] 实施例17

[0208] 含有1.0mg他喹莫德(4.8 μm 的D(v,0.5)、16 μm 的D(v,0.9))的口服胶囊

[0209] 使用实施例15的他喹莫德粒子,重复实施例13的程序,以获得200000个胶囊,各胶囊含有1.0mg他喹莫德。

[0210] 实施例18-20

[0211] 含有1.0mg他喹莫德(5.2 μm 的D(v,0.5)、16 μm 的D(v,0.9))的口服胶囊

[0212] 使用实施例16的他喹莫德粒子,重复实施例13的程序,以获得3批200000个胶囊,各胶囊含有1.0mg他喹莫德。

[0213] 在如上文所述的测定中测量实施例17-20的胶囊的溶出速率。结果显示在图4中。

[0214] 如图4中所示,对于含有分别具有4.8 μm (实施例17)和5.2 μm (实施例18-20)的D(v,0.5)的他喹莫德粒子的胶囊,不同批次胶囊的溶出曲线非常相似,并且溶出曲线对应于速释制剂。

[0215] 实施例21

[0216] 具有6.0 μm 的D(v,0.5)和16 μm 的D(v,0.9)的他喹莫德粒子

[0217] 使用氮气作为加工气体用 **Alpine®** Spiral Jet Mill 50AS(来自Hosokawa Alpine AG,Germany)将他喹莫德粉末(300g)微粉化。使用振动进料器将未微粉化材料的进

料速率控制在10g/min,并将喷射器压力设定在1.8-5巴。将磨机压力设定在0.5-1巴以获得所需粒度分布参数(D(v,0.5)和D(v,0.9))。

[0218] 实施例22

[0219] 含有0.25mg他喹莫德(6.0 μ m的D(v,0.5)、16 μ m的D(v,0.9))的口服胶囊

[0220] 如下以工业规模制备含有与填充剂和润滑剂混合的实施例21的他喹莫德粒子的口服施用胶囊:他喹莫德粒子(混合物总重量的0.17%)首先与填充剂(混合物总重量的97.83%)掺合,此后混入润滑剂(混合物总重量的2.00%)。将所得混合物(7.5kg)填充到白色硬明胶4号胶囊中。各胶囊含有150mg混合物,对应于0.25mg他喹莫德的剂量强度,以得到50,000个胶囊的最大批量大小。

[0221] 在如上文所述的测定中测量实施例22的胶囊的溶出速率。所得溶出曲线类似于实施例17-20的溶出曲线,并且对应于速释制剂。

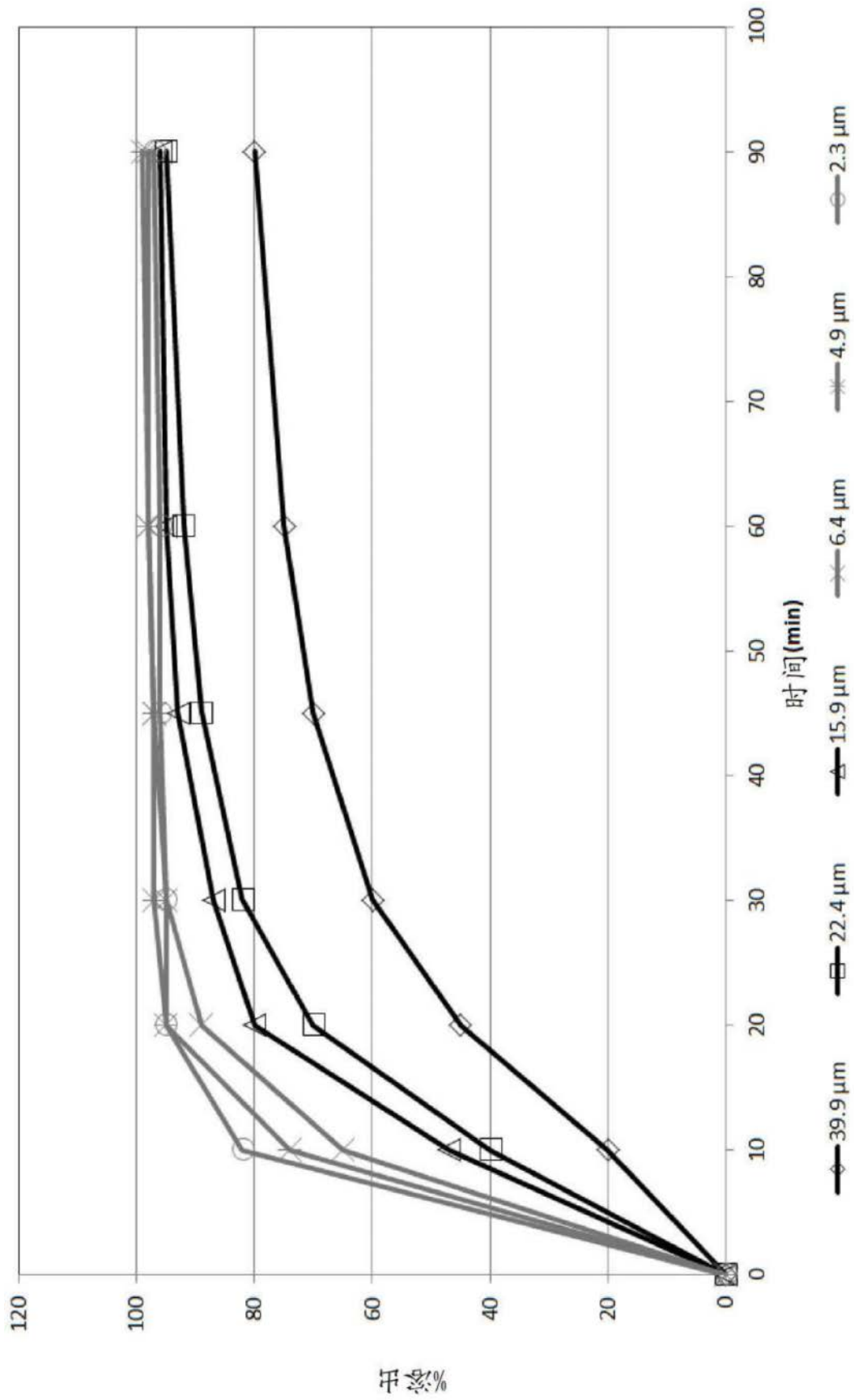


图1

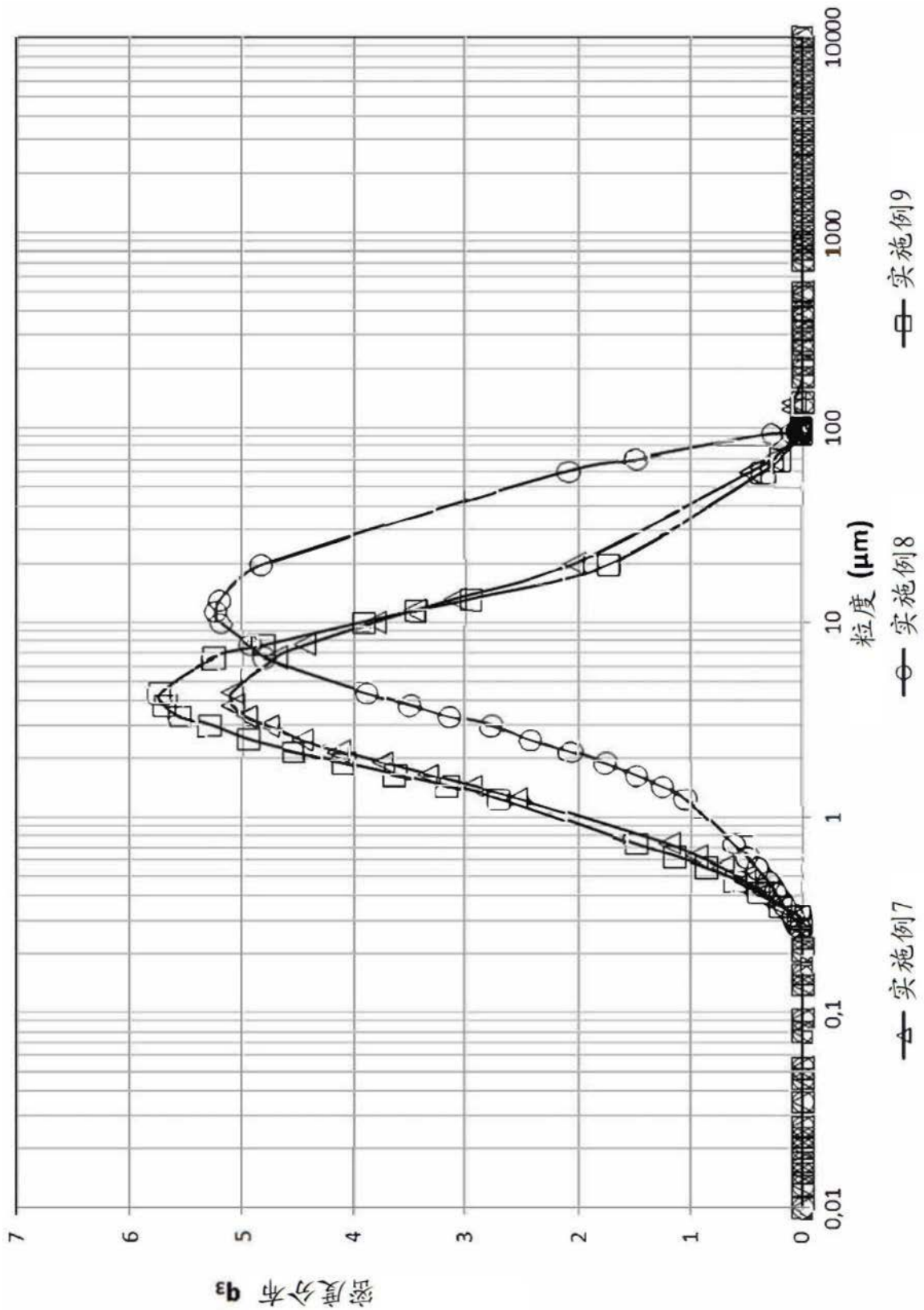


图2

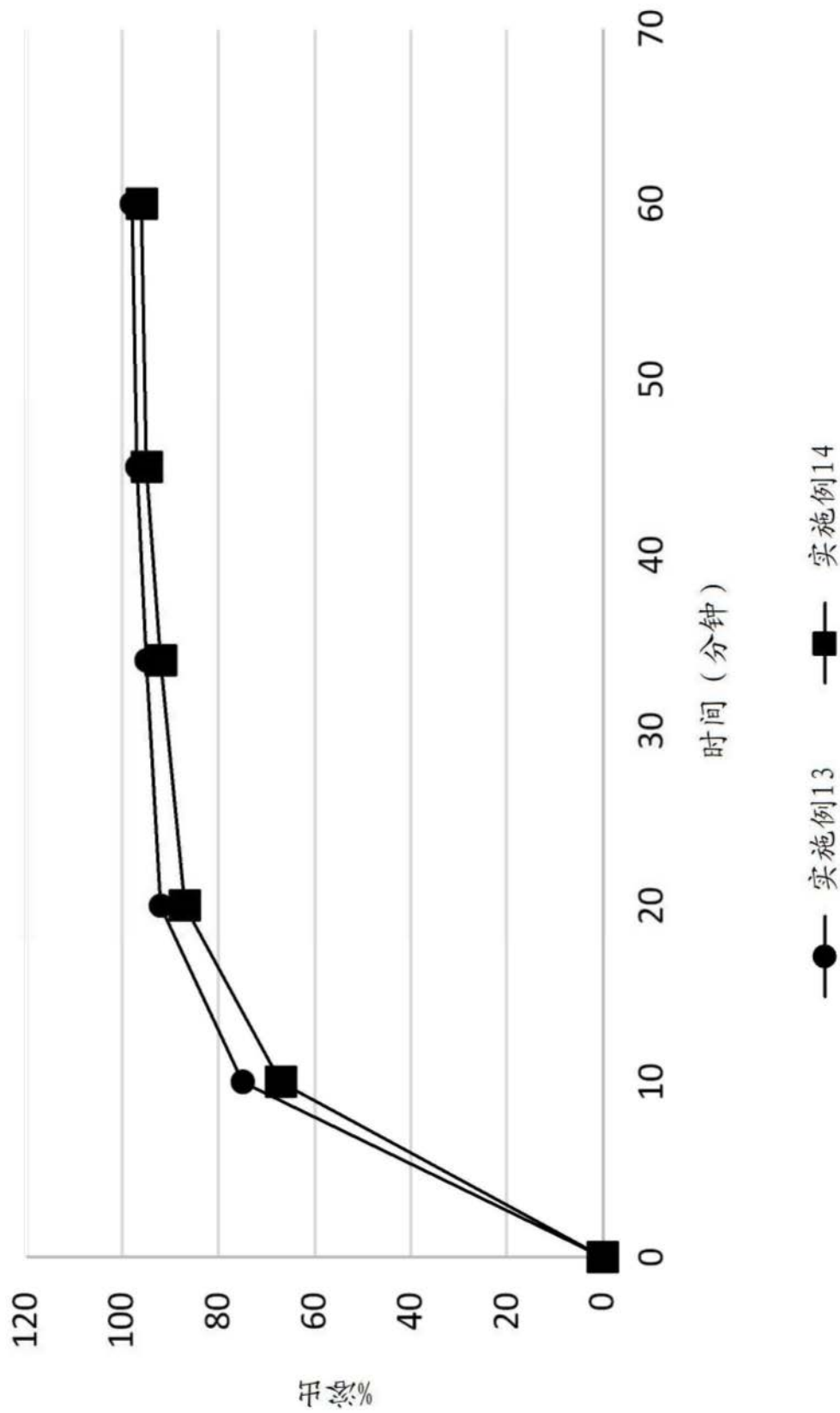


图3

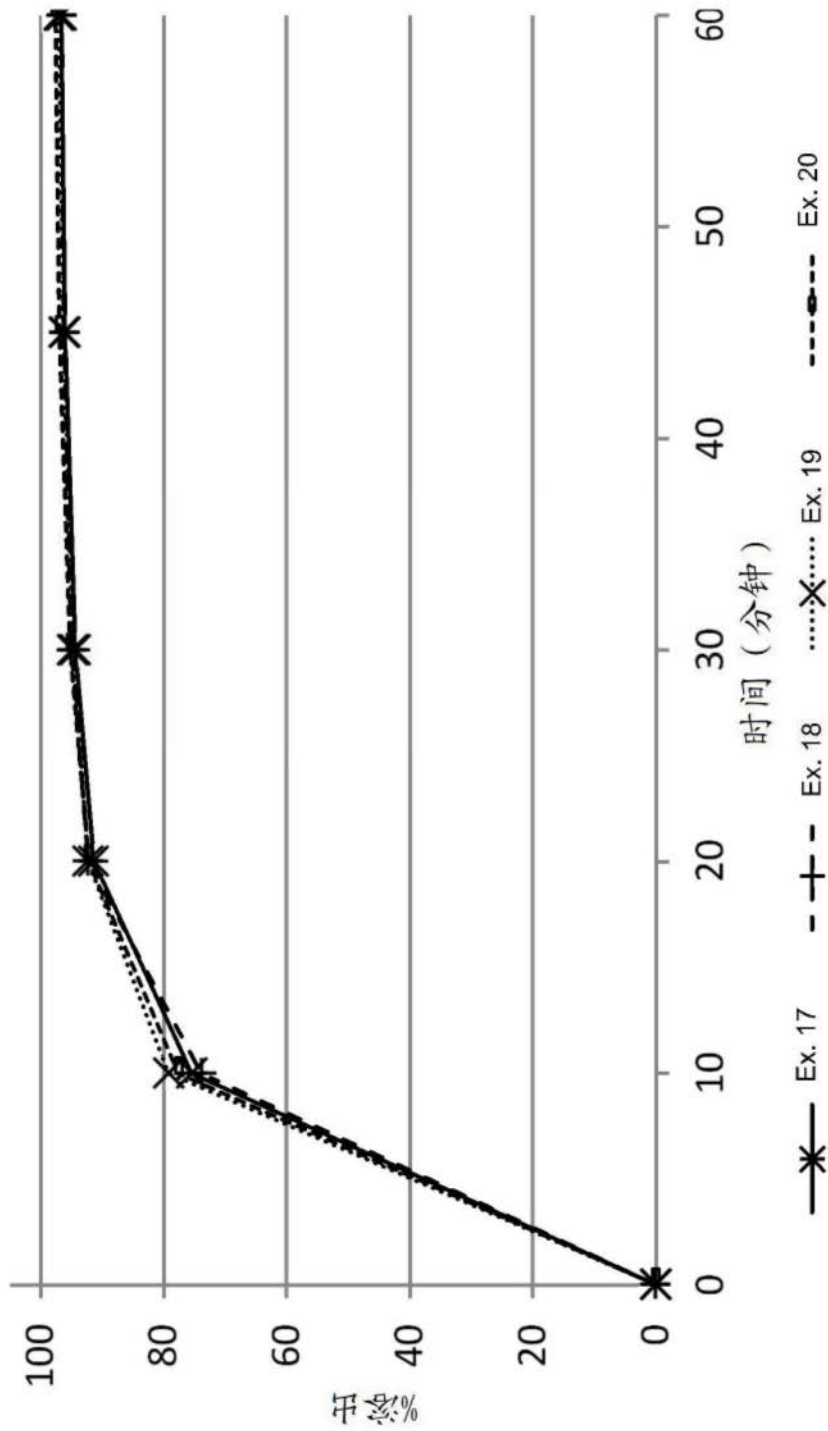


图4