



(12)发明专利申请



(10)申请公布号 CN 111565721 A

(43)申请公布日 2020.08.21

(21)申请号 201880068345.7

(22)申请日 2018.09.19

(30)优先权数据

201721033191 2017.09.19 IN

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2020.04.20

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/IN2018/050606 2018.09.19

(87)PCT国际申请的公布数据

W02019/058386 EN 2019.03.28

(71)申请人 西普拉有限公司

地址 印度孟买市

(72)发明人 吉娜·马尔霍特拉

(74)专利代理机构 北京天悦专利代理事务所

(普通合伙) 11311

代理人 田明 祝倩

(51)Int.Cl.

A61K 31/519(2006.01)

A61K 9/00(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

A61P 35/02(2006.01)

权利要求书1页 说明书12页

(54)发明名称

具有增强的生物利用度的包含依鲁替尼和生物碱的组合物

(57)摘要

本发明提供了一种用于治疗B细胞增殖性疾病的药物组合物。该组合物包括治疗有效量的依鲁替尼和治疗有效量的至少一种生物碱或其衍生物。还提供了方法和试剂盒。

1. 一种药物组合物,其包含治疗有效量的依鲁替尼、治疗有效量的至少一种生物碱或其衍生物以及任选一种或多种治疗上可接受的赋形剂。

2. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述至少一种生物碱包括胡椒碱,四氢胡椒碱,顺式胡椒碱,反式胡椒碱,顺式-反式胡椒碱,反式、顺式胡椒碱,顺式、顺式胡椒碱,反式、反式胡椒碱或其组合。

3. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述组合物中的依鲁替尼的量为约10mg至约1000mg。

4. 根据权利要求2所述的药物组合物,其中所述胡椒碱在所述组合物中为约0.5mg至约400mg。

5. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中依鲁替尼和胡椒碱的重量比为约100:1至约1:1。

6. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述组合物为片剂、迷你片剂、颗粒剂、喷雾剂、胶囊剂、小袋剂、粉剂、微丸剂、崩解片、分散片、溶液、悬浮液、乳液、冻干粉或试剂盒形式。

7. 一种提高依鲁替尼生物利用度的方法,该方法包括:提供治疗有效量的依鲁替尼和提供治疗有效量的至少一种生物碱或其衍生物。

8. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中依鲁替尼的生物利用度从约10%增加至约100%。

9. 一种减少依鲁替尼剂量的方法,该方法包括:提供治疗有效量的依鲁替尼和提供治疗有效量的至少一种生物碱或其衍生物。

10. 根据权利要求9所述的药物组合物,其中依鲁替尼的剂量从约5%降至约95%。

11. 一种需要治疗的患者的B细胞增殖性疾病的的治疗方法,该方法包括:施用药物组合物,所述药物组合物包含(i)治疗有效量的依鲁替尼;(ii)治疗有效量的至少一种生物碱或其衍生物;以及(iii)一种或多种药学上可接受的赋形剂,包括载体、稀释剂、填充剂、粘合剂、润滑剂、助流剂、崩解剂、蓬松剂、矫味剂或其任何组合。

12. 根据权利要求11所述的方法,其中所述B细胞增殖性疾病是非霍奇金淋巴瘤(弥漫性大B细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、套细胞淋巴瘤或伯基特淋巴瘤)、华氏巨球蛋白血症、浆细胞骨髓瘤、慢性淋巴细胞白血病、淋巴瘤或白血病。

13. 根据权利要求11所述的方法,其中所述至少一种生物碱包括胡椒碱,四氢胡椒碱,顺式胡椒碱,反式胡椒碱,顺式-反式胡椒碱,反式、顺式胡椒碱,顺式、顺式胡椒碱,反式、反式胡椒碱或其组合。

14. 一种治疗B细胞增殖性疾病的试剂盒,该试剂盒包括治疗有效量的依鲁替尼和治疗有效量的至少一种生物碱或其衍生物,其中依鲁替尼与至少一种生物碱或其衍生物处于分离的组合物中。

15. 根据权利要求14所述的方法,其中(i)依鲁替尼在第一组合物中,并且所述至少一种生物碱或其衍生物在第二组合物中;(ii)依鲁替尼和至少一种生物碱或其衍生物组合在一种组合物中。

具有增强的生物利用度的包含依鲁替尼和生物碱的组合物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2017年9月19日提交的共待审的印度临时专利申请201721033191的优先权。该申请通过引用整体并入本文。

技术领域

[0003] 本发明涉及药物组合物,其包含依鲁替尼或其药学上可接受的盐或其衍生物以及至少一种药代动力学增效剂或增强剂,以及任选地至少一种药学上可接受的赋形剂。本发明还提供了其制造方法以及所述组合物在防范、治疗或预防有需要的患者的B细胞增殖性疾病中的用途。

背景技术

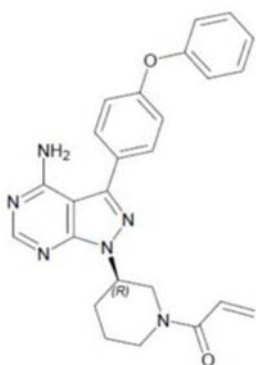
[0004] 给药后从剂型吸收的药物取决于药物从组合物中的释放、药物在生理条件下的溶解以及药物在胃肠道的渗透性。依鲁替尼的配方优化方法主要是提高溶出度和溶解度。较高的溶出率通常会增加药物从其组合物中的释放,这是药物具有足够生物利用度的前提。由于这一要求,该组合物的良好体外溶解可导致良好且足够的体内血浆浓度,因此具有足够的生物利用度。

[0005] 依鲁替尼是一种新型BTK抑制剂,目前已获批准并以商标名 **IMBRUVICA®** 140mg胶囊销售,用于治疗各种B细胞增生性疾病,特别是套细胞淋巴瘤(MCL)和慢性淋巴细胞性白血病(CLL)。对于MCL, **IMBRUVICA®** 的推荐剂量为每天一次560mg(四个140mg胶囊),对于CLL,建议剂量为每天420mg(三个140mg胶囊)。因此,MCL所需的剂量包含在必须每天口服一次的四个 **IMBRUVICA®** 胶囊中,而CLL所需的剂量包含在必须每天口服一次的三个 **IMBRUVICA®** 胶囊中。布鲁顿酪氨酸激酶(Btk)是非受体酪氨酸激酶Tec家族的成员,是除T淋巴细胞和自然杀伤细胞以外的所有造血细胞中表达的关键信号酶。Btk在将细胞表面B细胞受体(BCR)刺激与下游细胞内反应联系起来的B细胞信号通路中起着至关重要的作用。

[0006] Btk是B细胞发育、活化、信号传导和存活的关键调节因子。此外,Btk在许多其他造血细胞信号通路中也起作用,如巨噬细胞中Toll样受体(TLR)和细胞因子受体介导的TNF- α 的产生,肥大细胞中IgE受体(Fc ϵ RI)的信号传导,B淋巴细胞中Fas/APO-1凋亡信号的抑制,以及胶原诱导的血小板聚集。

[0007] 依鲁替尼实际上不溶于水,在pH 1.2下微溶于HCl。依鲁替尼实际上不溶于非极性溶剂,如己烷和庚烷,少量溶于乙酸乙酯、乙醇和乙腈,溶于丙酮和甲醇,并易溶于N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃和二氯甲烷。因此,依鲁替尼可归类为BCS II类药物(低溶解度-高渗透性)。依鲁替尼由下式表示:

[0008]



[0009] 作为BCS II类药物,已知依鲁替尼存在生物利用度问题。依鲁替尼的绝对生物利用度低至2.9%,受试者之间的期望治疗反应的差异很大。依鲁替尼在水性介质中的有限溶解度是获得口服生物制剂的一个挑战。

[0010] 过去,研究了不同赋形剂用于增加依鲁替尼的溶解度和微粉化对不同剂型中吸收速率的影响,如美国专利9545407公开了喷雾干燥的依鲁替尼分散在一种或多种溶解度增强剂中的剂型。溶解度增强可以是聚合物基质,例如羟丙基甲基纤维素醋酸酯琥珀酸酯(HPMCAS)。

[0011] 美国专利No.9296753涉及一种具有高水溶性的依鲁替尼晶型A及其具有立即释放特征的药物组合物。本专利公开了含有45.9wt%微晶纤维素、7.0wt%交联羧甲基纤维素钠、4.2wt%十二烷基硫酸钠和0.5wt%硬脂酸镁的依鲁替尼组合物。由于生物利用度低,建议采用高剂量的方法,这可能是使用依鲁替尼引起的不良副作用,如恶心或呕吐、头晕和腹泻的原因。口服生物利用度的增加应使依鲁替尼的治疗有效剂量显著低于目前使用的剂量。

[0012] 因此,尽管已经做了一些努力来提供一种高生物利用度的依鲁替尼制剂,但仍然需要提高依鲁替尼的生物利用度,并提供一种保持依鲁替尼最佳浓度和减少其副作用的制剂。

[0013] 药代动力学增效剂或增强剂用于提高低生物利用度药物的有效性。不受任何理论的约束,人们认为当药代动力学增效剂或增强剂与任何此类药物共同施用,药代动力学增强剂会干扰此类药物的分解,从而导致药物以更高的浓度在体内停留更长时间。

[0014] 药代动力学增效剂或增强剂特别引起对负责药物代谢的酶系统的抑制,从而导致共同给药药物的血浆浓度增加。这些作为生物增强剂的天然物质是促进和增强与之混合的药物的生物利用度的化学实体,并且不表现出与药物的协同作用。这些生物增强剂的例子包括胡椒碱、大蒜、葛缕子(*Carum carvi*)、孜然(*Cuminum cyminum*)、麦角醇、柚皮苷、槲皮素、烟酸尿苷、甘草甜素、甜菊糖、牛尿、蒸馏生姜等。这些药代动力学“增效剂”或“增强剂”可降低药物治疗的成本,减少患者的药量,和/或降低亚治疗浓度的风险(例如,产生耐药性以及增强对药物治疗的依从性)。此外,使用天然存在的药代动力学增效剂或增强剂将消除或减少与依鲁替尼或其他同时服用的活性剂的相互作用,并减少由合成的药代动力学增效剂引起的副作用。

[0015] 没有明确的教导通过在组合物中加入胡椒碱来改善依鲁替尼的生物利用度。因此,仍然需要提供一种低生物利用度药物的新的组合法,如依鲁替尼或依鲁替尼与药代动力学增强剂或增效剂的组合法,以治疗B细胞增殖性疾病,从而减少依鲁替尼的剂量以

及表现的副作用,并保持药物的最佳浓度。

发明内容

[0016] 本发明的目的是提供一种药物组合物,其包含依鲁替尼或其治疗上可接受的盐或衍生物以及作为渗透剂或生物利用度增强剂的胡椒碱以及任选地一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0017] 本发明的另一个目的是提供一种药物组合物,其包含依鲁替尼或其治疗上可接受的盐或衍生物和作为渗透剂或生物利用度增强剂的胡椒碱,其具有改进的溶解性和治疗效果。

[0018] 本发明的另一个目的是提供一种药物组合物,其包含依鲁替尼或其治疗上可接受的盐或衍生物和作为渗透剂或生物利用度增强剂的胡椒碱,每天给药一次或两次。

[0019] 本发明的另一个目的是提供一种药物组合物,其包含依鲁替尼或其治疗上可接受的盐或衍生物和作为一种渗透剂或生物利用度增强剂的胡椒碱,具有减少的副作用和减少的剂量。

[0020] 本发明的另一个目的是提供一种制备药物组合物的方法,所述药物组合物包括依布替尼或其治疗上可接受的盐或衍生物和作为渗透剂或生物利用度增强剂的胡椒碱,以及任选地一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0021] 本发明的另一个目的是提供一种试剂盒形式的包含依鲁替尼或其治疗上可接受的盐或衍生物和胡椒碱的组合物。

[0022] 本发明的另一个目的是提供一种防范和治疗或预防B细胞增殖性疾病的方法,和制备药物组合物的方法,所述药物组合物包含依鲁替尼或其治疗上可接受的盐或衍生物和作为渗透剂或生物利用度增强剂的胡椒碱,以及任选地一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0023] 本发明的一种实施方式是提供一种药物组合物,其包含依鲁替尼或其治疗上可接受的盐或衍生物以及作为渗透剂或生物利用度增强剂的胡椒碱和可选的一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0024] 本发明的另一种实施方式是提供一种药物组合物,其包含依鲁替尼或其治疗上可接受的盐或衍生物以及作为渗透剂或生物利用度增强剂的胡椒碱,具有改善的治疗效果。

[0025] 本发明的另一种实施方式是提供一种药物组合物,其包含依鲁替尼或其治疗上可接受的盐或衍生物和作为一种渗透剂或生物利用度增强剂的胡椒碱,每天给药一次或两次。

[0026] 本发明的另一种实施方式是提供一种药物组合物,其包含依鲁替尼和作为渗透剂或生物利用度增强剂的胡椒碱,具有减少的副作用和剂量。

[0027] 本发明的另一种实施方式是提供一种制备药物组合物的方法,该药物组合物包括依布替尼或其治疗上可接受的盐或衍生物和作为渗透剂或生物利用度增强剂的胡椒碱,以及任选的一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0028] 本发明的另一种实施方式是提供一种试剂盒形式的包含依鲁替尼或其治疗上可接受的盐或衍生物和胡椒碱的组合物。

[0029] 本发明的另一种实施方式是提供一种防范和治疗或预防B细胞增殖性疾病的方

法,以及制备药物组合物的方法,所述药物组合物包含依鲁替尼或其治疗上可接受的盐或衍生物和作为渗透剂或生物利用度增强剂的胡椒碱,任选地与一种或多种药学上可接受的赋形剂。

具体实施方式

[0030] 为进行有效治疗,药物应具有高生物利用度和低剂量,以减少副作用。此外,药物的量必须达到其作用部位。

[0031] 生物利用度是指从其剂型中吸收未改变药物的速率和程度(量)。对于要显示的药理反应,在全身循环中达到所需的药物浓度是重要的参数之一。

[0032] 生物利用度差的药物是指水溶性差,在生物液中溶解速度慢,在生理pH下溶解的药物的稳定性差,通过生物膜的渗透性差,系统前代谢广泛的药物。水溶性差的药物通常需要高剂量才能在口服后达到治疗性血浆浓度。低水溶性是新型化工实体制剂研发中面临的主要问题。任何被吸收的药物必须以水溶液的形式存在于吸收部位。

[0033] 类似依鲁替尼的药物具有非常低的生物利用度,因此需要此类制剂来更好地治疗患有B细胞增殖性疾病的患者。

[0034] 由于依鲁替尼的生物利用度差,人们致力于制备一种有效的依鲁替尼制剂,以提高治疗效果。本发明的发明人在不断提高依鲁替尼或其药学上可接受的盐或其衍生物的生物利用度的过程中,令人惊讶地发现,通过使用作为天然渗透剂或生物利用度增强剂的胡椒碱,可以提高生物利用度,并降低剂量和减少副作用。

[0035] 本发明提供一种药物组合物,其包含依鲁替尼或其治疗上可接受的盐或衍生物,其治疗效果增强。

[0036] 更具体地说,本发明涉及一种药物组合物,其包含依鲁替尼和生物利用度增强剂或渗透增强剂。本发明的组合物特别适用于治疗B细胞增殖性疾病,例如非霍奇金淋巴瘤(弥漫性大B细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、套细胞淋巴瘤或伯基特淋巴瘤)、华氏巨球蛋白血症、浆细胞骨髓瘤、慢性淋巴细胞白血病、淋巴瘤或白血病。本发明的依鲁替尼组合物还可用于治疗一种或多种系统疗法失败后的慢性移植物抗宿主病(cGVHD)。

[0037] 根据本发明的生物利用度增强剂、药代动力学增效剂、药代动力学增强剂或渗透增强剂是药物增效剂,它们本身并不表现出典型的药物活性,但当结合使用时,它们通过几种方式增强药物分子的活性,包括增加药物穿过膜的渗透性,通过构象相互作用增强药物分子,充当药物分子的受体,使靶细胞更容易接受药物。术语“药代动力学增效剂或增强剂”可包括生物碱。更具体地说,“药代动力学增效剂或增强剂”是胡椒碱或其衍生物。

[0038] 已知的做法是联合或单独使用某些草药,以增强活性药物的治疗效果。有许多报告说,这些药物与其他药物结合,以提高药物的效力和治疗效果。有相当数量的研究证明了草药在医药领域的应用。Dutt等人, (“印度教本草”,加尔各答,1900) 提到了含有草药的组合物。Laksmipathi等人, (“100种有用的药物”,第3版,Arogya Ashram Samithi, Madras, 1946) 报告说,草药对纠正卡帕、瓦塔和皮塔的平衡很有用,根据阿育吠陀的专家,这三种体液是身体的三种体液,它们的不平衡是导致疾病的原因。Bose等人, (“印度药典”,加尔各答,1928), 公开了长胡椒作为一种抗哮喘药物提高瓦萨卡疗效的特性。

[0039] Usha等人, (“印度药物”,1982, (12), 476-479) 报道了荜茇和黑胡椒在提高药物生

物利用率方面几乎与生姜同等有效。US5616593公开了具有提高的生物利用度的组合物,据报道其中胡椒碱与抗菌剂、抗原生动物剂、驱虫剂、中枢神经系统药物、非甾体抗炎药、抗组胺药、促运动药、皮质类固醇、甾体激素、口服疫苗、血红素,维生素、抗溃疡药、肌肉松弛剂或抗癌药结合使用。

[0040] 在不受任何理论约束的情况下,胡椒碱的生物增强特性是由于其固有的特性,即使靶受体对药物更敏感,充当药物分子的受体,通过血管舒张增加GIT血管,增加药物的吸收,调节细胞膜动力学以增加药物通过细胞膜的转运等。在一些实施例中,本发明提供了一种包含依鲁替尼的低剂量药物组合物,由于简化了治疗,易于给药,可接受的给药方案和生物利用度,该组合物将确保患者的依从性。本发明组合物的生物利用度可归因于胡椒碱或其衍生物(例如四氢胡椒碱)的生物增强特性,从而允许更快和更高的药物吸收。为了产生同等或更高的治疗效果,所需的剂量可以低于通常或常规剂量,也可以减少副作用,从而限制了患者的风险。

[0041] 术语“治疗有效量”或“有效量”一词是这样的,当给药时,药物组合物会抑制系统性感染。给患者的剂量可以是单剂量或多剂量,具体取决于多种因素,包括药物的药代动力学特性,给药途径,患者状况和特征(性别,年龄,体重,健康状况,体型等),症状的程度,同时进行治疗,治疗的频率和所需的效果。

[0042] 术语“治疗”一种疾病或状态是指执行一项方案,该方案可能包括向患者施用一种或多种药物,以缓解该疾病或状态的症状或体征。缓解可以发生在疾病或情况出现迹象或症状之前,也可以发生在它们出现之后。因此,治疗包括减少、防止或预防疾病或状况。此外,治疗不需要完全缓解症状或体征,不需要治愈,特别是包括对患者只有轻微影响的方案。

[0043] 术语“布鲁替尼”在广义上不仅包括“布鲁替尼”本身,而且还包括其医药上可接受的衍生物。合适的医药上可接受的衍生物包括医药上可接受的盐、溶剂化物、水合物、无水物,对映异构体、酯、异构体、多晶型物、前药、互变异构体、复合物等。

[0044] 依鲁替尼每天至少给药一次、两次或三次,剂量范围为约10毫克至约1200毫克。优选地,依鲁替尼可在约10mg至约800mg的剂量范围内每天至少施用一次、两次或三次。优选地,依鲁替尼可在约10mg至约600mg的剂量范围内每天至少施用一次、两次或三次。优选地,依鲁替尼可在约10mg至约560mg的剂量范围内每天至少施用一次、两次或三次。优选地,依鲁替尼可在约10mg至约420mg的剂量范围内每天至少施用一次、两次或三次。优选地,依鲁替尼可在约10mg至约280mg的剂量范围内每天至少施用一次、两次或三次。优选地,依鲁替尼可在约10mg至约200mg的剂量范围内每天至少施用一次、两次或三次。优选地,依鲁替尼可在约10mg至约140mg的剂量范围内每天至少施用一次、两次或三次。优选地,依鲁替尼可在约10mg至约1000mg的剂量范围内每天至少施用一次、两次或三次。依鲁替尼的首选剂量范围为每天一次,从约25毫克到约750毫克。

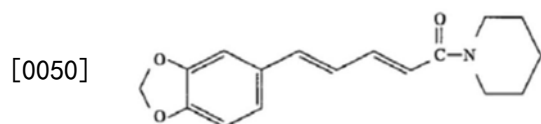
[0045] 在更优选实施方案中,依鲁替尼的剂量可从约1mg/kg/天到约13mg/kg/天。在更优选实施方案中,依鲁替尼的剂量可从约2.5mg/kg/天到约10mg/kg/天。在更优选实施方案中,依鲁替尼的剂量可从2.5mg/kg/天到约6mg/kg/天。在一些实施例中,依鲁替尼的剂量可从约2.5mg/kg/天到约4mg/kg/天。在更优选的实施方案中,依鲁替尼的剂量约为2.5mg/kg/天。

[0046] 黑胡椒 (*Piper nigrum* L.) 和长胡椒 (*Piper longum* L.) 的果实都是阿育吠陀 (Ayurvedic) 和尤那尼 (Unani) (传统印度) 药物系统中的重要药用植物, 其中的药物通常由草药混合物组成。黑胡椒在医学上的广泛用途是已知的, 并且已被记录, 包括其治疗白斑病中的用途。

[0047] 胡椒碱, 黑胡椒果实中的主要生物碱, 刺激黑色素细胞的复制并诱导黑色素细胞树突的形成。胡椒碱有望通过对病灶周围和滤泡黑素细胞的刺激作用, 引起白癜风斑块的再增殖。

[0048] 在一些实施方案中, 药代动力学增效剂或增强剂包括胡椒碱、四氢胡椒碱、顺式胡椒碱、反式胡椒碱、顺式-反式胡椒碱、反式, 顺式胡椒碱、顺式, 顺式胡椒碱、反式, 反式胡椒碱或其组合。更优选地, 药代动力学增效剂或增强剂为胡椒碱或四氢胡椒碱及其类似物或衍生物。

[0049] 胡椒碱 (E.E.) 1~[5,3-苯并二氧基-5-基)-1-氧基-2,4-戊二烯基-1-哌啶, 如下式所示, 是一种天然生物碱, 是许多胡椒属植物的主要成分。它主要来源于印度大规模种植的长胡椒 (3-5%) 或黑胡椒 (3-9%), 因此很容易获得。

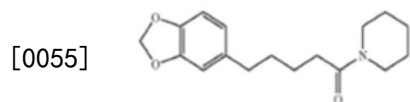


[0051] 胡椒碱在动物模型中抑制p-糖蛋白、主要药物代谢酶CYP3A4和II期反应。它的化学-生物相互作用增强了不同结构和治疗药物的生物利用度。

[0052] 据报道, 胡椒碱也存在于其他胡椒属植物中, 即 *P. acutisleginum*, *album*, *argyrophyllum*, *attenuatum*, *aurantiacum*, *betle*, *callosum*, *chaba*, *cubeba*, *guineense*, *hancei*, *khasiana*, *longum*, *macropodum*, *nepalense*, *novae hollandiae*, *peepuloides*, *retrokacturn* 和 *sylvaticum*。

[0053] 据报道, 胡椒碱是一种生物利用度增强剂, 因此可以探索提高某些具有渗透性固有问题的药物的药动力学活性。“胡椒碱作为生物利用度增强剂的作用”, UMESH K PATIL 等人于2011年10月出版的《国际药物研究最新进展杂志》; 4:16-23披露胡椒碱作为生物利用度增强剂。

[0054] 四氢胡椒碱是胡椒碱的结构类似物。2位和4位的两个双键饱和, 得到四氢类似物。四氢胡椒碱在化学上称为5-(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)-1-胡椒碱-1-基戊-1-酮, 其结构如下所示。



[0056] 四氢胡椒碱像胡椒碱一样在黑胡椒中自然存在 (黑胡椒油树脂中约占0.7%)。从黑胡椒油树脂中提取胡椒碱, 可合成四氢胡椒碱。术语四氢胡椒碱的“类似物或衍生物”在广义上使用包括烷基四氢胡椒碱例如甲基四氢胡椒碱或乙基四氢胡椒碱, 二烷基四氢胡椒碱例如二甲基四氢胡椒碱或二乙基四氢胡椒碱, 烷氧基四氢胡椒碱例如甲氧基四氢胡椒碱, 羟基四氢胡椒碱例如1-[(5,3-苯并二氧基-5-基)-1-羟基-2,4-戊二烯基]-胡椒碱、1-[(5,3-苯并二氧基-5-基)-1-甲氧基-2,4-戊二烯基]-胡椒碱, 卤代四氢胡椒碱例如1-[(5,

3-苯并二氧基-5-基)-1-氧代-4-卤代-2-戊烯基]-胡椒碱和1-[(5,3-苯并二氧基-5-基)-1-氧代-2-卤代-4-戊烯基]-胡椒碱,二氢胡椒碱,烷基二氢胡椒碱例如甲基二氢胡椒碱或乙基二氢胡椒碱,二烷基二氢胡椒碱例如二甲基二氢胡椒碱或二乙基二氢胡椒碱,烷氧基二氢胡椒碱例如甲氧基二氢胡椒碱和卤代二氢胡椒碱,以及它们药学上可接受的盐、药学上可接受的溶剂化物、药学上可接受的水合物、药学上可接受的无水物、药学上可接受的对映体、药学上可接受的酯、药学上可接受的异构体、药学上可接受的多晶型物、药学上可接受的前药、药学上可接受的互变异构体、药学上可接受的复合物等。

[0057] 在一些实施例中,优选胡椒碱的剂量范围为约0.5mg至约400mg,四氢胡椒碱的剂量范围为约0.5mg至约400mg。在一些实施例中,胡椒碱和/或四氢胡椒碱的剂量范围约为0.5mg、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、60、70、80、90、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、210、220、230、240、250、260、270、280、290、300、310、320、330、340、350、360、370、380、390至约400mg。

[0058] 优选地,依鲁替尼的剂量范围为约10mg至约250mg,胡椒碱的剂量范围为约5mg至约100mg。

[0059] 在一些实施例中,依鲁替尼与至少一种药代动力学增效剂或增效剂(例如胡椒碱)的重量比为约100:1到约1:1。

[0060] 胡椒碱有望提高本发明组合中依鲁替尼的吸收倍数,从而提高整体生物利用度。优选地,胡椒碱将吸收提高1-20倍,更优选地,2-10倍。在优选实施例中,胡椒碱将依鲁替尼的吸收提高了约4至5倍。

[0061] 胡椒碱似乎不具有治疗任何疾病的作用,而且显然不具有抗癌药物特性。因此,令人惊讶的是,它在增加依鲁替尼的生物利用度方面产生协同效应,从而使其更具治疗效果。从上述描述可以观察到,胡椒碱与依鲁替尼混合时产生协同效应,从而产生一种具有提高的药物生物利用度的组合物,从而有助于减少为产生相同治疗效果而给患者施用的药物量。这样的效果将避免不必要向患者施用药物,这将有助于减少、减轻或消除药物可能对病人产生的不良影响。换句话说,这样的组合增加了依鲁替尼的治疗指数。因此,胡椒碱和依鲁替尼的结合并不仅仅是过程中使用的成分的混合,不仅仅导致各成分性质的聚集。

[0062] 在一些实施方案中,所述至少一种药代动力学增效剂或其增强剂或衍生物将依鲁替尼或其医药上可接受的盐或其衍生物的生物利用度从约10%增加到约100%,从约10%增加到约70%,从约10%增加到约50%,从约10%增加到约30%,或从约10%至约20%——在一些实施方案中,至少一种药代动力学增效剂或其增效剂或衍生物将依鲁替尼或其药学上可接受的盐或其衍生物的生物利用度从约10%、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99或100%增加。在一些实施例中,所述至少一种药代动力学增效剂或增强剂或其衍生物将依鲁替尼或其药学上可接受的盐或其衍生物的剂量从约5%降低到约95%,从约10%降低到约90%,从约20%降低到约80%,从约30%降低到约70%,从约40%降低到约60%,或达到50%左右,仍能达到预期的治疗效果。

[0063] 在一个实施例中,与依鲁替尼的市售剂型相比,本发明的复方依鲁替尼或其医药

上可接受的盐或其衍生物以及胡椒碱或其医药上可接受的衍生物的组合显示改善的生物利用度,从而提高治疗效果。

[0064] 优选地,包含依鲁替尼和胡椒碱的药物组合物可以每天给药一次或两次。

[0065] 优选地,包含依鲁替尼和胡椒碱的药物组合物可在减少剂量的情况下每天施用一次或两次。

[0066] 在另一实施例中,本发明还提供了一种制备药物组合物的方法,所述药物组合物包括依鲁替尼或其药学上可接受的盐或其衍生物以及胡椒碱或其药学上可接受的具有更高疗效的胡椒碱。

[0067] 药物制剂是通过将药物与胡椒碱混合制备的。在本发明的优选实施例中,所使用的胡椒碱的量可在药物重量的0.1%到50%之间变化。更优选地,胡椒碱的量可在药物重量的0.1%到20%之间变化。组合物中药物的量可以为组合物重量的10%到95%。其余90%至5%的成分由胡椒碱和必要的药学上可接受的惰性赋形剂、载体稀释剂和/或粘合剂组成。

[0068] 本发明还提供了另外的治疗剂与依鲁替尼的施用,以相同或不同的药物组合物同时或分别施用。如果分开施用,则本发明进一步规定,随后施用的治疗剂应在一定的时间范围内施用于患者,以实现或更具体地优化这种联合制剂的协同治疗效果。

[0069] 本发明的发明人还发现,通过纳米化也可以改善依鲁替尼的生物利用度特性。在一些实施例中,所述药物组合物经由约1纳米(nm)到约50纳米大小的纳米颗粒施用。在一些实施例中,纳米颗粒的大小约为1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49或50纳米。

[0070] 术语“药物组合物”包括但不限于单位剂型,包括片剂、胶囊(填充有粉末、小丸、小珠、小片、微丸、小片剂单元、多单元小丸系统(MUPS)、崩解片、分散片、颗粒和微球,多颗粒)、小袋(装满粉末、小丸、小珠、小片、微丸、小片剂单元、多单元小丸系统(MUPS)、崩解片、分散片、颗粒和微球,多颗粒)、重组粉末、透皮贴剂和散剂,其他剂型如控释制剂、冻干制剂、改性释放制剂、延迟释放制剂、延长释放制剂、脉动释放制剂、双释放制剂等。液体或半固体剂型(液体、悬浮液、溶液、分散液、软膏、乳膏、乳剂、微乳剂、喷雾剂、贴剂,点滴剂)、注射制剂、肠胃外制剂、局部制剂、吸入制剂、含服制剂、经鼻制剂等也可在本发明的范围内设想。

[0071] 优选地,填充在这种硬明胶胶囊或小袋中的微型片剂或颗粒剂直接施用或通过将微型片剂或颗粒剂撒在常规膳食中。或者,填充在硬明胶胶囊或小袋中的微型片剂或颗粒可与液体或半固体饮料(例如但不限于果汁、水)一起施用。

[0072] 根据本发明的小片剂或颗粒剂也可以任选地被包衣。优选地,根据本发明的微型片剂或颗粒可以被薄膜包衣。更优选地,可以将微型片剂或颗粒密封包衣,然后进行薄膜包衣,并进一步填充在硬明胶胶囊或小袋中。

[0073] 本领域还众所周知,片剂制剂由于其更大的稳定性、不同药物之间的化学相互作用风险更小、体积更小、剂量准确和易于生产而成为优选的固体剂型。

[0074] 片剂形式可包括乳糖、蔗糖、甘露醇、玉米淀粉、马铃薯淀粉、海藻酸、微晶纤维素、阿拉伯树胶、明胶、瓜尔胶、胶体二氧化硅、滑石粉、硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸锌、硬脂酸中的一种或多种,以及其他赋形剂、着色剂、稀释剂、缓冲剂,崩解剂、增湿剂、防腐剂、调味

剂和药理上相容的载体。锭剂形式可包含调味成分,通常为蔗糖和阿拉伯胶或黄芩胶,以及包含惰性基质的锭剂,例如明胶和甘油,或蔗糖和阿拉伯胶、乳剂、凝胶等。

[0075] 根据本发明,固体单位剂型优选为片剂形式,片剂形式为单层或双层或多层片剂,但其他常规剂型,例如粉末、颗粒、胶囊和小袋,可在本发明的范围内。根据另一实施例,所述药物组合物可作为单层或双层或多层片剂施用,其中每一层可包含或不包含依鲁替尼以及药学上可接受的赋形剂,然后将其压缩以提供单层、双层或多层片剂。

[0076] 根据一个实施例,本发明的包含依鲁替尼或其药学上可接受的盐或其衍生物的组合物与其他治疗活性药物可同时、单独或顺序地以单一单位剂型施用。当活性成分按顺序给药时,可以至少首先给予依鲁替尼或胡椒碱/四氢胡椒碱。当同时给药时,活性成分可以以相同或不同的药物组合物给药。辅助治疗,即其中一种活性成分用作主要治疗,另一种活性成分用于辅助该主要治疗也是本发明的一个实施方案。

[0077] 因此,如上文所讨论的,当以单位剂型提供药物组合物时,单位剂型可以是未包衣的或包衣的。

[0078] 液体制剂可包括稀释剂,例如醇类,例如乙醇、苯甲醇和聚乙烯醇,可添加或不添加医药上可接受的表面活性剂、悬浮剂或乳化剂。

[0079] 胶囊形式可以是普通的硬壳或软壳明胶类型,例如含有表面活性剂、润滑剂和惰性填料,例如乳糖、蔗糖、磷酸钙和玉米淀粉。优选地,本发明的剂型为软胶囊。

[0080] 根据本发明,合适的赋形剂可用于配制剂型,例如但不限于表面稳定剂或表面活性剂、粘度改性剂、聚合物,包括缓释聚合物、稳定剂、崩解剂或超级崩解剂、稀释剂、增塑剂、粘合剂、胶质剂,润滑剂、甜味剂、调味剂、防结块剂、遮光剂、抗菌剂、消泡剂、乳化剂、缓冲剂、着色剂、载体、填料、抗粘附剂、溶剂、掩味剂、防腐剂、抗氧化剂、质地增强剂、通道剂、包衣剂或其组合。在优选实施方案之一中,医药上可接受的赋形剂如载体、增稠剂、表面活性剂可用于制备含有依鲁替尼和胡椒碱或四氢胡椒碱的软胶囊。药学上可接受的载体优选为对胡椒碱和依鲁替尼具有化学惰性的载体以及在使用条件下没有有害副作用或毒性的载体。合适的载体包括但不限于玉米油甘油酯、油酸乙酯、单甘醇/双甘醇酯、单甘醇酯、单己酸甘油酯、大甘油三酯、亚油酸大甘油三酯、生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯(维生素E TPGS)、大甘油三酯-8甘油酯,中链部分甘油酯、中链甘油三酯、辛酸癸酸甘油三酯、辛酸/亚油酸甘油三酯、辛酸/癸酸/琥珀酸甘油三酯、三辛酸甘油酯/癸酸甘油酯(Captex 355)、丙二醇二辛酸/二辛酸、油酸聚氧蓖麻油、聚氧氢化蓖麻油、丙二醇、丙二醇单月桂酸乙二醇酯、单己酸丙二醇酯(Gelucire 33/01)、精制动物油、甘油单油酸酯(防冻油)、精制大豆油、精制植物油、山梨醇单硬脂酸酯、三醋酸甘油酯、柠檬酸三乙酯或其混合物。优选中链甘油三酯,如miglyl1810812。合适的增稠剂包括但不限于半固体高粘度或固体聚乙二醇(例如聚乙烯1000至20000)、优选聚乙烯二醇1000至6000、优选聚乙烯二醇4000、或形成油凝胶的赋形剂,例如胶体二氧化硅或膨润土、或亲脂或两亲性高粘度赋形剂,如蜂蜡、单硬脂酸甘油酯、半固体羊毛脂、氢化植物油、部分氢化植物油或硬脂、羟基值在20~50之间的硬脂。硬脂肪作为增稠剂是首选。合适的表面活性剂包括但不限于表面活性剂,如非离子表面活性剂、离子表面活性剂,包括单油酸甘油酯、聚氧乙烯山梨醇酯、聚氧乙烯烷基醚、高纯度二甘醇单乙醚、聚氧乙烯硬脂酸酯、1,2丙二醇单己酸酯、泊洛沙姆,辛丙基聚乙二醇-8甘油酯、聚乙二醇山梨醇酐单油酸酯(吐温80)、卵磷脂等。大豆卵磷脂是首选的表面活性剂。

[0081] 在一个优选实施方案中,药物组合物包括软明胶胶囊,其中依鲁替尼悬浮在由中链甘油三酯和胡椒碱或其衍生物(四氢胡椒碱)组成的载体中。

[0082] 在另一个优选的实施方案中,药物组合物包含软明胶胶囊,其中将依鲁替尼悬浮在包含中链甘油三酸酯,胡椒碱,表面活性剂和增稠剂的载体中。

[0083] 本发明提供了防范、治疗或预防B细胞增殖性疾病的方法,该方法包括施用基本上如上文所述的药物组合物。

[0084] 本发明还提供了一种药物组合物,其包含上文所述的依鲁替尼和胡椒碱,用于治疗疾病或条件,通过施用基本上如上文所述的药物组合物而预防、改善或消除的。

[0085] 尽管当胡椒碱和药物以一种单一的组合物施用时,所述组合物的疗效更好,但是根据本发明还设想了分别施用所需数量的药物和胡椒碱的可能性。换言之,该药物和胡椒碱可分别给予患者。然而,优选将该组合物作为单一剂型使用。还优选口服该组合物。如果药物和胡椒碱单独给药,也优选口服给药。

[0086] 下面结合非限制性示例性实施例更详细地说明本发明的性质、目的和优点。

[0087] 以下示例仅用于本发明的说明,而不以任何方式限制本发明的范围。

[0088] 实施例1:依鲁替尼-胡椒碱软胶囊

[0089] 表1

[0090]	成分	数量 (mg)
	依鲁替尼	20-140
	大豆卵磷脂	0.1-5.0
	中链甘油三酯 (Miglyol 810[分馏植物脂肪酸 C8 和 C10 的甘油三酯], Captex 355 (三磷酸甘油酯/癸酯))	10-90
	硬脂——凝胶 33/01[丙二醇单己基]、Witepsol W 35 9[硬脂], Softisan 378[半固体羊毛脂]	20-80
	胡椒碱或四氢胡椒碱	0.1-70

[0091] 方法:

[0092] 1.将大豆卵磷脂、中链甘油三酯、硬脂和胡椒碱或四氢胡椒碱放入容器中,用合适的搅拌器搅拌。

[0093] 2.在连续搅拌下向上述混合物中加入依鲁替尼,直到得到澄清的均匀溶液。

[0094] 3.将上述步骤中形成的液体封装在适当大小的软胶囊中。

[0095] 实施例2:依鲁替尼-胡椒碱软胶囊

[0096] 表2

[0097]	成分	数量 (mg)
	依鲁替尼	20-140
	Maisine (单亚油酸甘油酯)	10-300
	Labrasol (辛丙基聚乙二醇-8甘油酯)	10-300
	吐温80 (聚乙二醇山梨醇酐单油酸酯)	10-300
	维生素E TPGS (生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯)	0.2-10

胡椒碱或胡椒碱四水盐	0.1-70
总计	1000

[0098] 方法:

[0099] 1. 将Maisine、Labrasol、吐温80、维生素E TPGS和胡椒碱或胡椒碱四水盐分散在适当的容器中, 然后使用适当的搅拌器混合。

[0100] 2. 在连续搅拌条件下, 向上述混合物中加入依鲁替尼, 直到得到澄清的均匀溶液。

[0101] 3. 将上述步骤中形成的液体被封装在适当大小的软胶囊中。

[0102] 实施例3: 依鲁替尼-胡椒碱软胶囊

[0103] 表3

成分	数量 (mg)
依鲁替尼	20-140
Capmul (单己酸甘油酯)	100-500
Peceol (单油酸甘油酯)	10-500
Capryol 90 (1,2丙二醇单己酸酯)	50-700
Labrasol (辛丙基聚乙二醇-8甘油酯)	50-700
丙二醇	10-200
Trancutol HP (高纯度二甘醇单乙醚)	10-200
胡椒碱或四水胡椒素	0.1-70
总计	
胶囊壳体	% w/w
明胶	20-70
甘油	5-50
二氧化钛	0.05-1.0

[0105] 方法:

[0106] 1. 将Capmul、Peceol、Capryol 90、Labrasol、丙二醇、Trantutol HP放入容器中, 并使用合适的搅拌器进行混合。

[0107] 2. 在连续搅拌条件下, 向上述混合物中加入依鲁替尼, 直到得到澄清均匀的溶液。

[0108] 3. 在上述工艺步骤中形成的液体被封装在适当大小的软胶囊中。

[0109] 实施例4: 依鲁替尼-胡椒碱片

[0110] 表4

[0111]

序号	成分	量 mg/片
1	依鲁替尼	25-750
2	胡椒碱	5-75
3	棕榈硬脂酸甘油酯	10- 150
4	微晶纤维素 (Avicel PH 5-100 101)	50 -200
5	二氧化硅胶体 (Aerosil 200)	40 -170
6	依地酸二钠	1- 7.5
7	乙醇酸淀粉钠	30 - 60
8	硬脂酸镁	3-10
9	滑石	2- 5
包衣		
10	乳白色预拌料	10- 45
11	纯净水	qs

[0112] 方法:

[0113] 筛选出依鲁替尼、胡椒碱、微晶纤维素、胶体二氧化硅、淀粉乙醇酸钠、依地酸二钠,并加入适当的搅拌器中。将依地酸二钠、棕榈硬脂酸甘油酯、硬脂酸镁和滑石粉筛选并加入上述混合物中,混合、压片并包衣。

[0114] 本领域技术人员很容易明白,在不背离本发明精神的情况下,可以对本文公开的本发明进行各种替换和修改。因此,应当理解,虽然本发明已经由优选实施例和可选特征具体公开,但是本领域技术人员可以诉诸于本文公开的概念的修改和变化,并且这种修改和变化被认为属于发明。

[0115] 应理解,本文中使用的措辞和术语是为了描述的目的,不应被视为限制性的。使用“包括”、“包含”、“保留”或“保留”及其变体是指包含其后列出的项目及其等价物以及附加项目。

[0116] 必须注意,如本说明书和所附权利要求中所使用的,除非上下文另有明确规定,否则单数形式“一个”,“一种”和“该”包括复数引用。