



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113747882 A

(43) 申请公布日 2021.12.03

(21) 申请号 202080033965.4

(22) 申请日 2020.05.07

(30) 优先权数据

62/844613 2019.05.07 US

63/010528 2020.04.15 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2021.11.05

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2020/062794 2020.05.07

(87) PCT国际申请的公布数据

W02020/225395 EN 2020.11.12

(71) 申请人 博士医疗爱尔兰有限公司

地址 爱尔兰都柏林

(72) 发明人 B·R·罗尔斯 D·J·施泰因

V·库马 E·菲利普斯

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

代理人 李进 初明明

(51) Int.Cl.

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 31/485 (2006.01)

A61P 1/10 (2006.01)

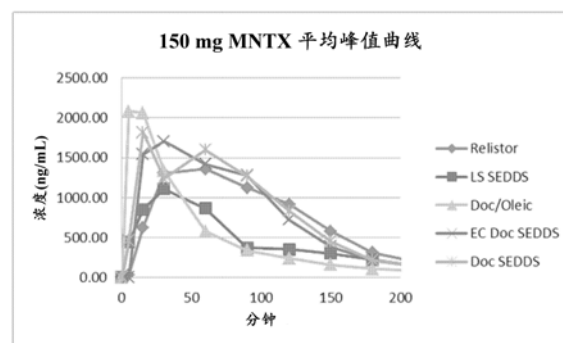
权利要求书4页 说明书28页 附图6页

(54) 发明名称

甲基纳曲酮的液体口服剂量制剂

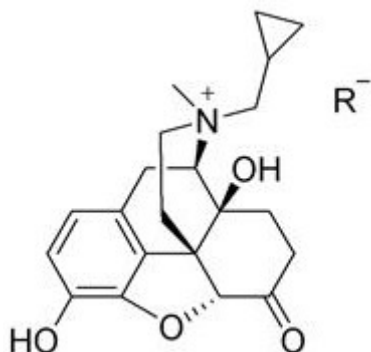
(57) 摘要

本文提供了药物组合物,其包含甲基纳曲酮、月桂基硫酸盐或多库酯,以及油、表面活性剂或助溶剂中的至少一种,其中所述甲基纳曲酮和月桂基硫酸盐或多库酯作为离子对存在。所述药物组合物可以进一步包含表面活性剂以提供自乳化甲基纳曲酮递送系统。



1. 液体口服剂型的药物组合物,其包含:

(a) 具有下式的离子对:



,其中 R^- 是选自月桂基硫酸盐和多库酯的阴离子;和

(b) 油、表面活性剂、助溶剂或其组合。

2. 权利要求1所述的药物组合物,其中 R^- 是月桂基硫酸盐。

3. 权利要求1所述的药物组合物,其中 R^- 是多库酯。

4. 权利要求1-3中任一项所述的药物组合物,其中所述药物组合物包含以重量计约1%至约75%、约10%至约60%、约15%至约50%、或约20%至约40%的所述离子对。

5. 权利要求1-4中任一项所述的药物组合物,其中所述油包含甘油单油酸酯、甘油单亚油酸酯、丙二醇二己酸酯/二癸酸酯、大豆油、聚甘油-3二油酸酯、油酸、甘油辛酸酯、中链甘油三酯及其组合中的至少一种。

6. 权利要求1-5中任一项所述的药物组合物,其中所述油包含甘油单亚油酸酯。

7. 权利要求1-6中任一项所述的药物组合物,其中所述油包含油酸。

8. 权利要求1-7中任一项所述的药物组合物,其中所述油包含甘油辛酸酯。

9. 权利要求1-8中任一项所述的药物组合物,其中所述油包含中链甘油三酯。

10. 权利要求1-9中任一项所述的药物组合物,其中所述油包含甘油辛酸酯和中链甘油三酯。

11. 权利要求1-10中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物包含至少两种油。

12. 权利要求1-11中任一项所述的药物组合物,其中所述药物组合物的总油含量为以重量计约10%至约80%、约10%至约20%、约20%至约50%、或约50%至约70%。

13. 权利要求1-12中任一项所述的药物组合物,其包含至少两种表面活性剂。

14. 权利要求1-13中任一项所述的药物组合物,其中所述表面活性剂选自油酰聚羟基-6甘油酯、亚油酰聚羟基-6甘油酯、辛酰己酰聚羟基-8甘油酯、聚山梨酯80、聚羟基-40氢化蓖麻油、聚羟基-15羟基硬脂酸酯、月桂酰聚羟基-32甘油酯及其组合。

15. 权利要求13或14所述的药物组合物,其中所述表面活性剂包含辛酰己酰聚羟基-8甘油酯。

16. 权利要求13或14所述的药物组合物,其中所述表面活性剂包含聚山梨酯80。

17. 权利要求13或14所述的药物组合物,其中所述表面活性剂包含亚油酰聚羟基-6甘油酯。

18. 权利要求1-17中任一项所述的药物组合物,其中所述药物组合物包含以重量计约10%至约70%、约15%至约40%、或约20%至约35%的所述表面活性剂。

19. 权利要求1-18中任一项所述的药物组合物,其中所述药物组合物包含约1 mg至约

100 mg、约50 mg至约900 mg、约75 mg至约850 mg、约100 mg至约850 mg、约150 mg至约850 mg、约200 mg至约800 mg、或约200 mg至约700 mg的所述离子对。

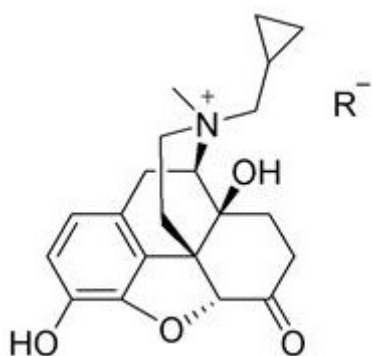
20. 权利要求1-19中任一项所述的药物组合物,其中所述药物组合物包含至少约1 mg、约10 mg、约25 mg、约50 mg、约75 mg、约100 mg、约150 mg、约200 mg、约250 mg、约300 mg、约350 mg、约400 mg、约450 mg、约500 mg、约550 mg、约600 mg、约650 mg、约700 mg、约750 mg、约800 mg、约850 mg或约900 mg的所述离子对。

21. 权利要求13-20中任一项所述的药物组合物,其进一步包含水,其中所述液体组合物包含乳液。

22. 权利要求13-20中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物在与水性液体接触时形成乳液。

23. 液体口服剂型的药物组合物,其包含:

(a) 具有下式的离子对:



,其中R⁻是选自月桂基硫酸盐和多库酯的阴离子。

24. 权利要求23所述的药物组合物,其中R⁻是月桂基硫酸盐。

25. 权利要求24所述的药物组合物,其中R⁻是多库酯。

26. 液体口服剂型的药物组合物,其包含(i) 甲基纳曲酮、(ii) 月桂基硫酸盐或多库酯和(iii) 油、表面活性剂和助溶剂中的一种或多种,其中所述甲基纳曲酮和月桂基硫酸盐或多库酯以基本上等摩尔量存在。

27. 权利要求26所述的药物组合物,其中所述药物组合物包含月桂基硫酸盐。

28. 权利要求26所述的药物组合物,其中所述药物组合物包含多库酯。

29. 权利要求26或27中任一项所述的药物组合物,其中所述药物组合物包含以重量计约1%至约75%、约10%至约60%、约15%至约50%、或约20%至约40%的所述甲基纳曲酮和月桂基硫酸盐。

30. 权利要求26或28中任一项所述的药物组合物,其中所述药物组合物包含以重量计约1%至约75%、约10%至约60%、约15%至约50%、或约20%至约40%的所述甲基纳曲酮和多库酯。

31. 权利要求26-30中任一项所述的药物组合物,其中所述油包含甘油单油酸酯、甘油单亚油酸酯、丙二醇二己酸酯/二癸酸酯、大豆油、聚甘油-3二油酸酯、油酸、甘油辛酸酯、中链甘油三酯及其组合中的至少一种。

32. 权利要求26-31中任一项所述的药物组合物,其中所述油包含甘油单亚油酸酯。

33. 权利要求26-32中任一项所述的药物组合物,其中所述油包含油酸。

34. 权利要求26-33中任一项所述的药物组合物,其中所述油包含甘油辛酸酯。

35. 权利要求26-34中任一项所述的药物组合物,其中所述油包含中链甘油三酯。

36. 权利要求26-35中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物包含至少两种油。
37. 权利要求36所述的药物组合物,其中所述两种油包含甘油辛酸酯和中链甘油三酯。
38. 权利要求26-37中任一项所述的药物组合物,其中所述药物组合物的总油含量为以重量计约10%至约80%、约10%至约20%、约20%至约50%、或约50%至约70%。
39. 权利要求26-38中任一项所述的药物组合物,其包含至少两种表面活性剂。
40. 权利要求26-39中任一项所述的药物组合物,其中所述表面活性剂选自油酰聚烃氧基-6甘油酯、亚油酰聚烃氧基-6甘油酯、辛酰己酰聚烃氧基-8甘油酯、聚山梨酯80、聚烃氧基40氢化蓖麻油、聚烃氧基15羟基硬脂酸酯、月桂酰聚烃氧基-32甘油酯及其组合。
41. 权利要求39或40所述的药物组合物,其中所述表面活性剂包含辛酰己酰聚烃氧基-8甘油酯。
42. 权利要求39或40所述的药物组合物,其中所述表面活性剂包含聚山梨酯80。
43. 权利要求39或40所述的药物组合物,其中所述表面活性剂包含亚油酰聚烃氧基-6甘油酯。
44. 权利要求1-43中任一项所述的药物组合物,其中所述药物组合物包含以重量计约10%至约70%、约15%至约40%、或约20%至约35%的所述表面活性剂。
45. 权利要求26、27、29或31-44中任一项所述的药物组合物,其中所述药物组合物包含约1 mg至约100 mg、约50 mg至约800 mg、约100 mg至约750 mg、约150 mg至约750 mg、或约200 mg至约700 mg的所述甲基纳曲酮和月桂基硫酸盐。
46. 权利要求26、28或30-44中任一项所述的药物组合物,其中所述药物组合物包含约1 mg至约100 mg、约50 mg至约900 mg、约100 mg至约900 mg、约150 mg至约850 mg、或约200 mg至约800 mg的所述甲基纳曲酮和多库酯。
47. 权利要求26、27、29或31-44中任一项所述的药物组合物,其中所述药物组合物包含至少约1 mg、约10 mg、约25 mg、约50 mg、约75 mg、约100 mg、约150 mg、约200 mg、约250 mg、约300 mg、约350 mg、约400 mg、约450 mg、约500 mg、约550 mg、约600 mg、约650 mg或约700 mg的所述甲基纳曲酮和月桂基硫酸盐。
48. 权利要求26、28或30-44中任一项所述的药物组合物,其中所述药物组合物包含至少约1 mg、约10 mg、约25 mg、约50 mg、约75 mg、约100 mg、约150 mg、约200 mg、约250 mg、约300 mg、约350 mg、约400 mg、约450 mg、约500 mg、约550 mg、约600 mg、约650 mg、约700 mg、约750 mg、约800 mg、约850 mg或约900 mg的所述甲基纳曲酮和多库酯。
49. 权利要求39-48中任一项所述的药物组合物,其进一步包含水,其中所述液体组合物包含乳液。
50. 权利要求39-48中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物在与水性液体接触时形成乳液。
51. 前述权利要求中任一项所述的药物组合物,其包含表面活性剂和助溶剂。
52. 前述权利要求中任一项所述的药物组合物,其中所述助溶剂选自三醋精、乙醇、甘油、丙二醇和聚乙二醇。
53. 前述权利要求中任一项所述的药物组合物,其进一步包含稳定剂。
54. 权利要求53所述的药物组合物,其中所述稳定剂选自丁基化的羟基甲苯(BHT)、丁基化的羟基苯甲醚(BHA)、没食子酸丙酯、抗坏血酸-6-棕榈酸酯、 α -生育酚、维生素E TPGS

及其组合。

55. 权利要求54所述的药物组合物,其中所述稳定剂以所述组合物的重量计以至少约0.01、0.02、0.03、0.04、0.05、0.06、0.07、0.08、0.09、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10%的量存在。

56. 具有下式的盐



57. 药物组合物,其包含权利要求56所述的盐。

58. 权利要求56所述的药物组合物,其中所述组合物是用于口服给药的液体组合物。

59. 权利要求57或58所述的药物组合物,其进一步包含油。

60. 权利要求57-59中任一项所述的药物组合物,其进一步包含表面活性剂和助溶剂中的一种或多种。

61. 权利要求1-55或57-60中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物在胶囊中。

62. 在需要其的受试者中治疗阿片样物质诱导的便秘的方法,所述方法包括将权利要求1-55或57-61中任一项所述的药物组合物口服给药于所述受试者。

63. 权利要求62所述的方法,其中将所述药物组合物口服给药于所述受试者导致甲基纳曲酮的C_{max}在约50 ng/mL至约200 ng/mL的范围内。

64. 权利要求62或63所述的方法,其中将所述药物组合物口服给药于所述受试者导致甲基纳曲酮的T_{max}小于约4小时、小于约2小时、小于约1小时、小于约30分钟、小于约15分钟或小于约10分钟。

甲基纳曲酮的液体口服剂量制剂

[0001] 相关申请的交叉引用

本申请涉及并要求在2019年5月7日提交的美国临时申请号62/844,613和在2020年4月15日提交的美国临时申请号63/010,528的益处,其全部内容通过引用明确地并入本文。

背景技术

[0002] 阿片样物质广泛用于治疗疼痛患者。阿片样物质是激活位于中枢神经系统中的阿片样物质受体以缓解疼痛的麻醉药。然而,阿片样物质也与中枢神经系统外的受体响应,导致副作用,包括便秘、恶心、呕吐、尿潴留和严重瘙痒。阿片样物质在胃肠(GI)道中的作用是显著的,其中这些药物抑制胃排空和肠动力,从而降低肠传输速率并产生便秘。由于这些不希望的副作用,阿片样物质在治疗疼痛中的使用通常是有限的,这些副作用可以使患者虚弱并且通常引起患者拒绝使用阿片样物质镇痛药。因此,在本领域中需要新的疗法和制剂来控制这些不期望的副作用。

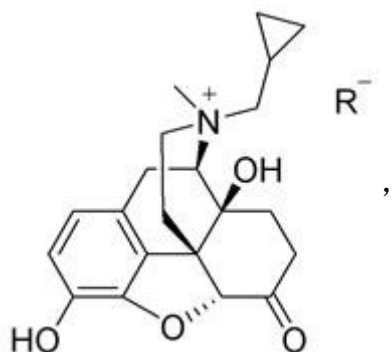
发明内容

[0003] 已经研究了阿片样物质受体拮抗剂(例如纳洛酮、纳曲酮和纳美芬)作为拮抗阿片样物质的不期望的外周副作用的手段。然而,这些药剂不仅作用于外周阿片样物质受体,而且作用于中枢神经系统中的阿片样物质受体,有时逆转阿片样物质的有益和期望的镇痛作用或引起阿片样物质戒断症状。用于控制阿片样物质诱导的副作用的优选的方法包括给药外周作用阿片样物质受体拮抗剂,其不容易穿过血脑屏障。

[0004] 自二十世纪七十年代后期以来,已经研究了外周 μ 阿片样物质受体拮抗剂甲基纳曲酮,并且已经用于患者以减少阿片样物质诱导的副作用,例如便秘、瘙痒、恶心和尿潴留(例如参见美国专利5,972,954、5,102,887、4,861,781和4,719,215;和Yuan等人, Drug and Alcohol Dependence 1998, 52, 161)。在这些研究中最常使用的甲基纳曲酮的剂型是用于静脉内注射的甲基纳曲酮溶液。也参见美国专利6,559,158。以商标名称RELISTOR[®]出售的皮下甲基纳曲酮制剂被批准用于治疗患有长期非癌症疼痛的成人和正在接受姑息性护理的患有晚期疾病的成人的阿片样物质诱导的便秘。例如,在临床研究中,59%的接受12 mg甲基纳曲酮皮下注射以治疗阿片样物质诱导的便秘的患有长期非癌症疼痛患者每周具有三次或更多次自发性排便,持续四周。然而,制备甲基纳曲酮的口服剂型一直是具有挑战性的。例如参见美国专利6,419,959、美国专利6,274,591、美国专利6,559,158。

[0005] 尽管口服RELISTOR[®]片剂已被证明是阿片样物质诱导的便秘的安全且有效的治疗,但期望减少450 mg甲基纳曲酮剂量,其作为三个150 mg片剂给药。除此之外或作为另外一种选择,因为皮下注射后的轻泻与比口服给药后观察到的 C_{max} 更高的 C_{max} 相关,期望开发导致更大的全身暴露的口服剂型。同时,还期望降低 T_{max} 以实现更快的轻泻响应。

[0006] 转到本文所述的本发明的特定方面,公开了液体口服剂型的药物组合物,其包括:
(a) 具有下式的离子对:



其中 R^- 可以是阴离子,和(b)油、表面活性剂、助溶剂或其组合。在一些实施方案中, R^- 可以是允许形成所述离子对的任何阴离子。在一些实施方案中, R^- 可以是选自月桂基硫酸盐和多库酯的阴离子。

[0007] 在特定实施方案中,所述阴离子可以是月桂基硫酸盐。或者,所述阴离子可以是多库酯。

[0008] 在一些实施方案中,所述药物组合物包含油和表面活性剂。在一些实施方案中,所述药物组合物包含油和至少两种表面活性剂。在一些实施方案中,所述药物组合物包含表面活性剂和助溶剂。在一些实施方案中,所述药物组合物包含至少两种表面活性剂。在一些实施方案中,所述药物组合物不含油,但包含表面活性剂。在一些实施方案中,所述药物组合物不含油,但包含至少两种表面活性剂。

[0009] 在某些实施方案中,所述药物组合物包括约1%至约75%、约10%至约60%、约15%至约50%、或约20%至约40%(以重量计)的所述离子对。

[0010] 在另一个实施方案中,所述油可以是甘油单油酸酯、甘油单亚油酸酯、丙二醇二己酸酯/二癸酸酯、大豆油、聚甘油-3二油酸酯、油酸、甘油辛酸酯、中链甘油三酯及其组合中的至少一种。在一些实施方案中,所述油可以是甘油单亚油酸酯。在一些实施方案中,所述油可以是油酸。在其它实施方案中,所述油可以是甘油辛酸酯。在又进一步的实施方案中,所述油包括中链甘油三酯。

[0011] 在进一步的实施方案中,所述药物组合物包括至少两种、三种、四种、五种或更多种油。在一些实施方案中,所述药物组合物包括至少两种油。例如,在一些实施方案中,所述油包括甘油辛酸酯和中链甘油三酯。在替代实施方案中,所述药物组合物包括至少三种油,例如辛酸/癸酸/琥珀酸甘油三酯、甘油辛酸酯(甘油单酯和甘油二酯)和油酸。在各种实施方案中,所述药物组合物的总油含量为约10%至约80%、约10%至约20%、约20%至约50%、或约50%至约70%(以重量计)。在一些实施方案中,所述药物组合物不含油。

[0012] 在某些实施方案中,本文所述的药物组合物进一步包括表面活性剂。用于本文所述的药物组合物的合适的表面活性剂包括但不限于油酰聚烃氧基-6甘油酯、亚油酰聚烃氧基-6甘油酯、辛酰己酰聚烃氧基-8甘油酯、聚山梨酯80、聚烃氧基40氢化蓖麻油、聚烃氧基15羟基硬脂酸酯、月桂酰聚烃氧基-32甘油酯和/或其组合。在一个实施方案中,所述表面活性剂包括辛酰己酰聚烃氧基-8甘油酯。在另一个实施方案中,所述表面活性剂包括聚山梨酯80。在又一个实施方案中,所述表面活性剂包括亚油酰聚烃氧基-6甘油酯。在又一个实施方案中,所述表面活性剂包括聚烃氧基40氢化蓖麻油。在又一个实施方案中,所述表面活性剂包括聚烃氧基15羟基硬脂酸酯。在又一个实施方案中,所述表面活性剂包括月桂酰聚烃

氧基-32甘油酯。

[0013] 在各种实施方案中,所述药物组合物包括约10%至约70%、约15%至约40%、或约20%至约35%(以重量计)的所述表面活性剂。

[0014] 在一些实施方案中,所述药物组合物包括一种或多种辅助表面活性剂。在示例性实施方案中,所述药物组合物包括至多约20% (w/w)的辅助表面活性剂。例如,所述辅助表面活性剂可以包括Capryol™ (丙二醇辛酸酯)和/或Lauroglycol™ (丙二醇单月桂酸酯)。

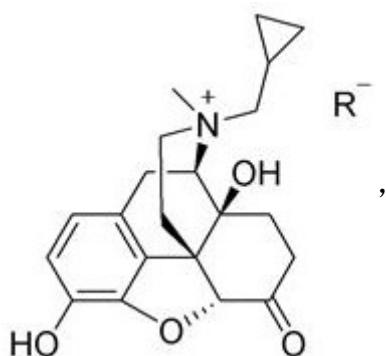
[0015] 在某些实施方案中,所述药物组合物包括约1 mg至约100 mg、约50 mg至约900 mg、约75 mg至约850 mg、约100 mg至约850 mg、约150 mg至约850 mg、约200 mg至约800 mg、或约200 mg至约700 mg的所述离子对。在其它实施方案中,本公开的药物组合物包括约1 mg、约10 mg、约25 mg、约50 mg、约75 mg、约100 mg、约150 mg、约200 mg、约250 mg、约300 mg、约350 mg、约400 mg、约450 mg、约500 mg、约550 mg、约600 mg、约650 mg、约700 mg、约750 mg、约800 mg、约850 mg或约900 mg的所述离子对。

[0016] 在进一步的实施方案中,所述药物组合物包括约1 mg至约100 mg、约50 mg至约800 mg、约100 mg至约750 mg、约150 mg至约750 mg、或约200 mg至约700 mg的所述甲基纳曲酮和月桂基硫酸盐。在替代实施方案中,所述药物组合物包括约1 mg至约100 mg、约50 mg至约900 mg、约100 mg至约900 mg、约150 mg至约850 mg、或约200 mg至约800 mg的所述甲基纳曲酮和多库酯。

[0017] 在进一步的实施方案中,所述药物组合物包括水,使得所述液体组合物是乳液。在另一个替代实施方案中,所述药物组合物在与水性液体(例如胃液和/或肠液)接触时形成乳液。

[0018] 在一些实施方案中,所述助溶剂可以是三醋精、乙醇、甘油、丙二醇和聚乙二醇(例如PEG-400)中的一种或多种。在一些实施方案中,所述助溶剂包含乙醇。

[0019] 在另一方面,本文描述了液体口服剂型的药物组合物,其包括:(a)具有下式的离子对:



其中R⁻可以是选自月桂基硫酸盐和多库酯的阴离子。在一个实施方案中,所述阴离子可以是月桂基硫酸盐。在又一个实施方案中,所述阴离子可以是多库酯。

[0020] 在进一步的方面,液体口服剂型的药物组合物包括(i)甲基纳曲酮、(ii)月桂基硫酸盐或多库酯和(iii)油、表面活性剂和助溶剂中的一种或多种,其中所述甲基纳曲酮和月桂基硫酸盐或多库酯以基本上等摩尔量存在。如本文所用,术语“基本上等摩尔”是指月桂基硫酸盐或多库酯的摩尔数在甲基纳曲酮的摩尔数的5%、4%、3%、2%、1%、0.1%、或0.01%以

内。在一个实施方案中,所述药物组合物包括月桂基硫酸盐。在另一个实施方案中,所述药物组合物包括多库酯。

[0021] 在一个实施方案中,所述药物组合物包括甲基纳曲酮和月桂基硫酸盐,其量为所述药物组合物的约1%至约75%、约10%至约60%、约15%至约50%、或约20%至约40%(以重量计)。在另一个实施方案中,所述药物组合物包括甲基纳曲酮和多库酯,其量为所述药物组合物的约1%至约75%、约10%至约60%、约15%至约50%、或约20%至约40%(以重量计)。

[0022] 在一些实施方案中,所述油包括甘油单油酸酯、甘油单亚油酸酯、丙二醇二己酸酯/二癸酸酯、大豆油、聚甘油-3二油酸酯、油酸、甘油辛酸酯、中链甘油三酯及其组合中的至少一种。例如,在一个实施方案中,所述油包括甘油单亚油酸酯。在另一个示例性实施方案中,所述油包括油酸。在进一步的实施方案中,所述油包括甘油辛酸酯。在特定实施方案中,所述油包括中链甘油三酯。在某些实施方案中,所述油包括至少两种油,例如,甘油辛酸酯和中链甘油三酯。在一些实施方案中,所述药物组合物的总油含量为所述组合物的约10%至约80%、约10%至约20%、约20%至约50%、或约50%至约70%(以重量计)。

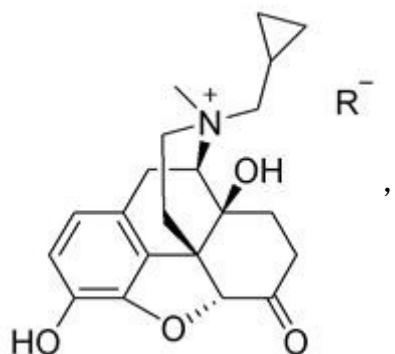
[0023] 在进一步的实施方案中,所述药物组合物包括表面活性剂。用于本公开的药物组合物合适的表面活性剂包括油酰聚烃氧基-6甘油酯、亚油酰聚烃氧基-6甘油酯、辛酰己酰聚烃氧基-8甘油酯、聚山梨酯80、聚烃氧基40氢化蓖麻油、聚烃氧基15羟基硬脂酸酯、月桂酰聚烃氧基-32甘油酯或其组合。在示例性实施方案中,所述表面活性剂包括辛酰己酰聚烃氧基-8甘油酯。在另一个示例性实施方案中,所述表面活性剂是聚山梨酯80。在又一个示例性实施方案中,所述表面活性剂是亚油酰聚烃氧基-6甘油酯。在一些实施方案中,所述表面活性剂包括聚烃氧基40氢化蓖麻油。在一些实施方案中,所述表面活性剂包括聚烃氧基15羟基硬脂酸酯。在一些实施方案中,所述表面活性剂包括月桂酰聚烃氧基-32甘油酯。在一些实施方案中,所述药物组合物包括所述组合物的约10%至约70%、约15%至约40%、或约20%至约35%(以重量计)的所述表面活性剂。

[0024] 所述药物组合物可以包括约1 mg至约100 mg、约50 mg至约800 mg、约100 mg至约750 mg、约150 mg至约750 mg、或约200 mg至约700 mg的所述甲基纳曲酮和月桂基硫酸盐。例如,所述药物组合物可以包括约1 mg、约10 mg、约25 mg、约50 mg、约75 mg、约100 mg、约150 mg、约200 mg、约250 mg、约300 mg、约350 mg、约400 mg、约450 mg、约500 mg、约550 mg、约600 mg、约650 mg或约700 mg的所述甲基纳曲酮和月桂基硫酸盐。

[0025] 或者,所述药物组合物可以包括约1 mg至约100 mg、约50 mg至约900 mg、约100 mg至约900 mg、约150 mg至约850 mg、或约200 mg至约800 mg的所述甲基纳曲酮和多库酯。在示例性药物组合物,甲基纳曲酮和多库酯以约1 mg、约10 mg、约25 mg、约50 mg、约75 mg、约100 mg、约150 mg、约200 mg、约250 mg、约300 mg、约350 mg、约400 mg、约450 mg、约500 mg、约550 mg、约600 mg、约650 mg、约700 mg、约750 mg、约800 mg、约850 mg或约900 mg的量存在于所述药物组合物中。

[0026] 在某些实施方案中,所述药物组合物还包括水,并且所述液体组合物是乳液。在其它实施方案中,所述组合物在与水性液体接触时形成乳液。

[0027] 在另一方面,本发明提供了具有下式的盐:



其中 R^- 是多库酯。在某些实施方案,所述甲基纳曲酮和多库酯盐可以存在于药物组合物中,例如,作为用于口服给药的液体组合物。在一些实施方案中,所述药物组合物进一步包括油、表面活性剂和助溶剂中的一种或多种。在一些实施方案中,所述药物组合物包括表面活性剂和助溶剂。

[0028] 在一些实施方案中,将本发明的任何前述方面的药物组合物配制为胶囊,例如软凝胶胶囊、硬凝胶胶囊或肠溶胶囊。

[0029] 在其它方面,提供了在需要其的受试者中治疗阿片样物质诱导的便秘的方法,所述方法包括口服给药如本文所述的药物组合物。在某些实施方案中,将所述药物组合物口服给药于所述受试者导致 C_{max} 在约50 ng/mL至约200 ng/mL的范围内。在某些实施方案中,将所述药物组合物口服给药于所述受试者导致 T_{max} 小于约4小时、小于约2小时、小于约1小时、小于约30分钟、小于约15分钟或小于约10分钟。

附图说明

[0030] 图1显示在给药根据实施例2.1至2.4的四种口服制剂和RELISTOR®片剂(对照)后,甲基纳曲酮的平均血浆浓度对时间。

[0031] 图2显示根据在实施例3中提供的程序在给药RELISTOR®片剂(对照)后,甲基纳曲酮的血浆浓度对时间。

[0032] 图3显示在给药根据实施例2.1的包含甲基纳曲酮-月桂基硫酸盐的自乳化药物递送系统后,甲基纳曲酮的平均血浆浓度对时间。

[0033] 图4显示在给药根据实施例2.2的包含甲基纳曲酮-多库酯的油基液体制剂后,甲基纳曲酮的平均血浆浓度对时间。

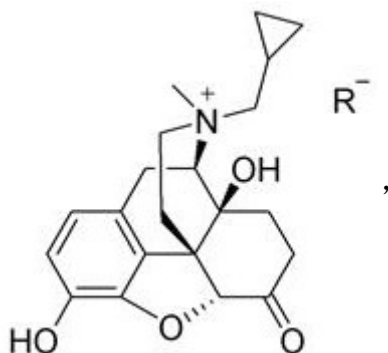
[0034] 图5显示在给药根据实施例2.3的在肠溶胶囊中包含甲基纳曲酮-多库酯的自乳化药物递送系统后,甲基纳曲酮的平均血浆浓度对时间。

[0035] 图6显示在给药根据实施例2.4的包含甲基纳曲酮-多库酯的自乳化药物递送系统后,甲基纳曲酮的平均血浆浓度对时间。

具体实施方式

[0036] 本文所述的发明至少部分基于甲基纳曲酮口服制剂与现有口服制剂相比具有改进的药代动力学性质和响应时间的发现。具体地,本文公开的制剂提供了增强的吸收速率、增强的 C_{max} 和/或降低的 T_{max} ,从而导致用于治疗阿片样物质的外周副作用(例如便秘)的改进的概况。

[0037] 具体地,本文提供了液体口服剂型的药物组合物,其包括:(a)具有下式的离子对:



其中 R^- 可以是选择以提供所述离子对的阴离子;和(b)油、表面活性剂或助溶剂中的一种或多种。在一些实施方案中, R^- 可以是选自月桂基硫酸盐和多库酯的阴离子。在特定实施方案中,液体口服剂型包括油和表面活性剂。在一些实施方案中,液体口服剂型包括表面活性剂和助溶剂。

[0038] 在特定实施方案中,将本发明的药物组合物配制并作为胶囊(例如软凝胶胶囊、硬凝胶胶囊和肠溶凝胶胶囊)给药。在特定实施方案中,所述药物组合物配制成软凝胶胶囊。

[0039] 然而,所述组合物可以替代地配制成片剂。在一些实施方案中,固体颗粒可以通过熔融制粒来生产。在其它实施方案中,蜡状粉末可以通过溶剂蒸发来生产。在进一步的实施方案中,固体颗粒和/或粉末可以通过喷雾干燥来生产。根据本发明的主题,可以将这样的颗粒和粉末压制成片剂。在一些实施方案中,脂质吸附到固体载体上,例如二氧化硅、硅酸钙和/或硅酸铝镁,将其压制以制备片剂。

[0040] 1. 组合物

1.1. 甲基纳曲酮离子对

如本文所用,甲基纳曲酮是指(R)-N-甲基纳曲酮。(R)-N-甲基纳曲酮(外周作用 μ 阿片样物质受体拮抗剂)已被研究并用于治疗被给药阿片样物质的患者的肠功能障碍。

[0041] 甲基纳曲酮是季胺,并因此具有正电荷。这种电荷导致跨膜的吸收速率较慢(与中性分子相比)。现有的RELISTOR®片剂(如在例如美国专利号9,314,461中所述)将溴甲基纳曲酮与月桂基硫酸钠组合,并且依赖于原位形成中性甲基纳曲酮和十二烷基硫酸根离子对以增强吸收。然而,本文所述的发明至少部分基于以下发现:甲基纳曲酮和多库酯或月桂基硫酸盐的预先存在的离子对的配制和给药可以用于增强吸收速率。因为已经报道了甲基纳曲酮具有高的首过代谢,吸收速率的增加可以用于饱和代谢途径,从而进一步增强由身体吸收的甲基纳曲酮的量。

[0042] 因此,本文所述的本发明的药物组合物包括甲基纳曲酮与十二烷基硫酸盐或多库酯的离子对,其导致改进的药代动力学性质。在特定实施方案中,所述药物组合物包括甲基纳曲酮和月桂基硫酸盐的离子对。在替代实施方案中,所述药物组合物包括甲基纳曲酮和多库酯的离子对。

[0043] 离子对通常是包括亲水活性剂(阳离子或阴离子)和更亲油的药学上可接受的抗衡离子的盐。例如参见Krisztina Tkács-Novák & György Száz, *Ion-Pair Partition of Quaternary Ammonium Drugs: The Influence of Counter Ions of Different Lipophilicity, Size, and Flexibility*, 16(10) Pharmaceutical Research 1633-38

(1999)。离子对可以具有比活性剂更大的疏水性，如通过分配系数测量的，例如，

$\log \left(P_{\frac{\text{辛醇}}{\text{水}}} \right)$ 。如本文所述，通过甲基纳曲酮与月桂基硫酸盐和/或多库酯预先形成离子对

来增加甲基纳曲酮的亲油性可以改进甲基纳曲酮穿透膜屏障的能力，并从而增强甲基纳曲酮口服制剂的生物利用度和/或功效。

[0044] 在一些实施方案中，所述药物组合物包括约1%至约75%、约10%至约60%、约15%至约50%、或约20%至约40% (以重量计) 的所述离子对。在一些实施方案中，所述药物组合物包括至少1%、或至少2%、或至少3%、或至少4%、或至少5%、或至少6%、或至少7%、或至少8%、或至少9%、或至少10%、或至少11%、或至少12%、或至少13%、或至少14%、或至少15%、或至少16%、或至少17%、或至少18%、或至少19%、或至少20%、或至少21%、或至少22%、或至少23%、或至少24%、或至少25%、或至少26%、或至少27%、或至少28%、或至少29%、或至少30%、或至少31%、或至少32%、或至少33%、或至少34%、或至少35%、或至少36%、或至少37%、或至少38%、或至少39%、或至少40%、或至少41%、或至少42%、或至少43%、或至少44%、或至少45%、或至少46%、或至少47%、或至少48%、或至少49%、或至少50%、或至少51%、或至少52%、或至少53%、或至少54%、或至少55%、或至少56%、或至少57%、或至少58%、或至少59%、或至少60% (以重量计) 的所述离子对。在一些实施方案中，所述药物组合物包括至多1%、或至多2%、或至多3%、或至多4%、或至多5%、或至多6%、或至多7%、或至多8%、或至多9%、或至多10%、或至多11%、或至多12%、或至多13%、或至多14%、或至多15%、或至多16%、或至多17%、或至多18%、或至多19%、或至多20%、或至多21%、或至多22%、或至多23%、或至多24%、或至多25%、或至多26%、或至多27%、或至多28%、或至多29%、或至多30%、或至多31%、或至多32%、或至多33%、或至多34%、或至多35%、或至多36%、或至多37%、或至多38%、或至多39%、或至多40%、或至多41%、或至多42%、或至多43%、或至多44%、或至多45%、或至多46%、或至多47%、或至多48%、或至多49%、或至多50%、或至多51%、或至多52%、或至多53%、或至多54%、或至多55%、或至多56%、或至多57%、或至多58%、或至多59%、或至多60% (以重量计) 的所述离子对。在一些实施方案中，所述药物组合物包括约1%、或约2%、或约3%、或约4%、或约5%、或约6%、或约7%、或约8%、或约9%、或约10%、或约11%、或约12%、或约13%、或约14%、或约15%、或约16%、或约17%、或约18%、或约19%、或约20%、或约21%、或约22%、或约23%、或约24%、或约25%、或约26%、或约27%、或约28%、或约29%、或约30%、或约31%、或约32%、或约33%、或约34%、或约35%、或约36%、或约37%、或约38%、或约39%、或约40%、或约41%、或约42%、或约43%、或约44%、或约45%、或约46%、或约47%、或约48%、或约49%、或约50%、或约51%、或约52%、或约53%、或约54%、或约55%、或约56%、或约57%、或约58%、或约59%、或约60% (以重量计) 的所述离子对。

[0045] 在某些实施方案中，当药物组合物包括甲基纳曲酮和月桂基硫酸盐的离子对时，所述离子对以所述组合物的约1%至约50%、约5%至约45%、约10%至约40%、约10%至约35%、约10%至约30%、或约15%至约25% (以重量计) 存在。例如，甲基纳曲酮和月桂基硫酸盐离子对可以以所述组合物的至少约10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%或30% (以重量计) 的量存在。在一些实施方案中，甲基纳曲酮和月桂基硫酸盐离子对可以以所述组合物的至多约10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%或30% (以重量计) 的量存在。在

一些实施方案中,甲基纳曲酮和月桂基硫酸盐离子对可以以所述组合物的约10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%或30% (以重量计) 的量存在。

[0046] 在某些实施方案中,当药物组合物包括甲基纳曲酮和多库酯的离子对时,所述离子对以所述组合物的约1%至约50%、约10%至约50%、约15%至约45%、约20%至约40%、约15%至约30%、或约30%至约45% (以重量计) 存在。例如,甲基纳曲酮和多库酯离子对可以以所述组合物的至少约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%或45% (以重量计) 的量存在。在一些实施方案中,甲基纳曲酮和多库酯离子对可以以所述组合物的至多约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%或45% (以重量计) 的量存在。在一些实施方案中,甲基纳曲酮和多库酯离子对可以以所述组合物的约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%或45% (以重量计) 的量存在。

[0047] 在一些实施方案中,药物组合物包括约1 mg至约100 mg、约50 mg至约900 mg、约75 mg至约850 mg、约100 mg至约850 mg、约150 mg至约850 mg、约200 mg至约800 mg、或约200 mg至约700 mg的所述离子对。在一些实施方案中,药物组合物包括约1 mg、约10 mg、约25 mg、约50 mg、约75 mg、约100 mg、约150 mg、约200 mg、约250 mg、约300 mg、约350 mg、约400 mg、约450 mg、约500 mg、约550 mg、约600 mg、约650 mg、约700 mg、约750 mg、约800 mg、约850 mg或约900 mg的所述离子对。在一些实施方案中,药物组合物包括至少约1 mg、10 mg、25 mg、50 mg、75 mg、100 mg、125 mg、150 mg、175 mg、200 mg、225 mg、250 mg、275 mg、300 mg、325 mg、350 mg、375 mg、400 mg、425 mg、450 mg、475 mg、500 mg、525 mg、550 mg、575 mg、600 mg、625 mg、650 mg、675 mg、700 mg、725 mg、750 mg、775 mg、800 mg、825 mg、850 mg、875 mg或900 mg的所述离子对。在一些实施方案中,所述药物组合物包括至多约1 mg、10 mg、25 mg、50 mg、75 mg、100 mg、125 mg、150 mg、175 mg、200 mg、225 mg、250 mg、275 mg、300 mg、325 mg、350 mg、375 mg、400 mg、425 mg、450 mg、475 mg、500 mg、525 mg、550 mg、575 mg、600 mg、625 mg、650 mg、675 mg、700 mg、725 mg、750 mg、775 mg、800 mg、825 mg、850 mg、875 mg或900 mg的所述离子对。

[0048] 1.2. 基于脂质的药物递送系统

如本文公开的药物组合物是基于脂质的药物递送系统。基于脂质的药物递送系统采用油和/或表面活性剂通过刺激胆汁流动和胰液分泌来促进口服药物吸收;延长胃排空;增加膜流动性;打开紧密连接,这促进药物通过肠上皮细胞的渗透性;刺激乳糜微粒分泌;抑制外排转运蛋白;增强通过淋巴途径的药物摄取,因此绕过肝脏的初始代谢。中链脂质(C_{12})跨肠上皮细胞直接扩散到血管中。长不饱和链脂质($C_{18:1}$, $C_{18:2}$)通过淋巴途径吸收。例如参见Sandeep Kalepu等人, *Oral lipid-based drug delivery systems - an overview*, 3 (6) Acta Pharmaceutica Sinica B 361-72 (2013)。

[0049] 如本文所用,术语“油”是指具有不饱和脂肪酸链的药理学上可接受的脂质,其在室温下为液体。油包括甘油单酯、甘油二酯和甘油三酯以及脂肪酸。长链、中链和短链甘油酯

适用于本文公开的药物组合物。

[0050] 如本文所用,术语“表面活性剂”是指包括亲水和亲油部分的任何两亲性化合物(分子或离子)。表面活性剂通常通过在油-水界面处积累而起作用,使得亲水部分朝向水相,而亲油部分朝向疏水相取向,从而降低表面张力。合适的表面活性剂包括水不溶性表面活性剂、水分散性表面活性剂和水溶性表面活性剂。应当理解,在所公开的药物组合物中使用的表面活性剂以药学上可接受的浓度存在。然而,如本文所用,术语“表面活性剂”或“辅助表面活性剂”排除烷基硫酸钠,例如月桂基硫酸钠。

[0051] 表面活性剂和油可以进一步通过它们的疏水-亲油平衡(“HLB”)值来表征,其是分子的亲水和亲油部分的尺寸和强度的平衡。例如参见A. Rabaron等人, *Physical methods for measurement of the HLB of ether and ester non-ionic surface active agents: H-NMR and dielectric constant*, 99 Int. J. Pharm. 29-36 (1993)。HLB规模在0-20范围内,其中较高的HLB值对应于更加水溶性的分子,而较低的HLB值对应于更加脂溶性的分子。

[0052] 油的HLB值约为1。因此,应当理解,在某些实施方案中,包括在所公开的药物组合物中的油的HLB值约为1。

[0053] 在某些实施方案中,表面活性剂是HLB值为约2至约4的油溶性表面活性剂。在某些实施方案中,表面活性剂是HLB值在约9至约12之间的水分散性表面活性剂。在某些实施方案中,表面活性剂是HLB值为约12至约20的水溶性表面活性剂。基于脂质的赋形剂的HLB值决定了将形成何种类型的基于脂质的制剂,即油性增溶剂、乳液、微乳液或胶束,如下表1所总结的。因此,在各种实施方案中,本发明的药物组合物可以表征为油性增溶剂、乳液、微乳液或胶束基组合物。可以基于HLB值选择用于所公开的药物组合物的合适的表面活性剂,以制备所需的基于脂质的药物递送系统。

[0054] 表1:HLB值和制剂分类

功能	HLB值	基于脂质的制剂
油相	1	油性增溶剂
水不溶性表面活性剂	2-4	微乳液/乳液
水不溶性表面活性剂	5-6	微乳液/乳液
润湿剂	7-9	乳液
水分散性表面活性剂	10-12	微乳液
水溶性表面活性剂	12	胶束

基于形成的分散体的组成和类型,脂质制剂可以进一步分为四种主要类型。在一个实施方案中,药物组合物是I型制剂,其包括不形成分散体并且需要消化以形成乳液和被吸收的油赋形剂。

[0055] 或者,药物组合物是II型、IIIA型或IIIB型制剂,每种制剂都是油和表面活性剂的混合物,它们与水性液体形成乳液。例如,药物组合物可以是II型制剂,其包括形成乳液的油和水不溶性表面活性剂,包括自乳化药物递送系统(SEDSS)。自乳化药物递送系统在与水性液体接触时形成乳液,而无需机械搅动或加热。用于本文所述的发明的示例性SEDSS包括自乳化微乳液(SMEDDS)或自乳化纳米乳液(SNEDDS)药物递送系统,其基于液滴尺寸是可区分的。或者,药物组合物可以是IIIA型或IIIB型制剂,其包括油、水不溶性和/或水溶性表面

活性剂和任选的助溶剂。示例性的助溶剂包括三醋精、乙醇、甘油、丙二醇和聚乙二醇(例如(PEG)-400)。

[0056] 最后,药物组合物可以是IV型制剂,其包括水溶性表面活性剂和任选的形成胶束分散体的非油助溶剂。基于脂质的制剂的类型和它们的组成总结于表2中,并且示例性赋形剂、它们的HLB值和应用总结于下表3中。

[0057] 表2:基于脂质的药物递送系统的类型

	组成	基于脂质的制剂
I型	油,不含表面活性剂	非分散
II型	油和水不溶性表面活性剂	乳液 (SEDDS)
IIIA型	油、表面活性剂、助溶剂	细乳液 (SEDDS和SMEDDS)
IIIB型	油、表面活性剂、助溶剂	微乳液 (SEDDS和SMEDDS)
IV型	水溶性表面活性剂	胶束分散体

表3:示例性赋形剂和它们的HLB值及应用。

赋形剂	HLB 值	应用
Maisine® CC	1	油性媒介物
Peceol™	1	
Labrafac™ PG	1	
Labrafac™ Lipophile WL 1349	1	
Lauroglycol™ 90	3	水不溶性表面活性剂 (SEDDS & SMEDDS)
Plurol® Oleique CC 497	3	
Capryol™ 90	5	
Geloil™ SC	5	
Labrafil® M 1944 CS	9	水分散性表面活性剂 (胶束/微乳液)
Labrafil® M 2125 CS	9	
Labrasol® ALF	12	

[0058] 1.2.1. 油

用于本文所述的本发明的药物组合物的合适的油包括脂质和脂肪酸,其通过脂肪酸与醇(例如甘油、聚甘油、丙二醇和聚乙二醇)的酯化,以及通过植物油和脂肪与甘油、聚乙二醇和丙二醇的醇解,衍生自植物源。

[0059] 在一些实施方案中,适于包括在本发明的药物组合物中的油包括但不限于甘油单油酸酯、甘油单亚油酸酯、丙二醇二己酸酯/二癸酸酯、大豆油、聚甘油-3二油酸酯、油酸、甘油辛酸酯、中链甘油三酯及其组合。

[0060] 在特定实施方案中,药物组合物包括甘油单油酸酯,例如可从Gattefossé获得的Peceol™,其包括油酸(C_{18:1})的甘油单酯、甘油二酯和甘油三酯,单酯级分是主要的。甘油单油酸酯用作亲油性活性药物成分(API)的增溶剂。如本文所述,甘油单油酸酯也用于

SEDDS和SMEDDS中。

[0061] 或者或组合地,本发明的药物组合物可以包括甘油单亚油酸酯。甘油单亚油酸酯(例如可从Gattefossé获得的Maisine® CC)是由长链甘油单酯、甘油二酯和甘油三酯组成的冬季防冻的油,主要是亚油酸($C_{18:2}$)和油酸($C_{18:1}$)。甘油单亚油酸酯用于基于脂质的制剂中以使水溶性差的亲油性API增溶,并且还用于自乳化脂质制剂(SEDDS和SMEDDS)中。在一些实施方案中,药物组合物包括甘油单亚油酸酯,其量为所述组合物的约3%至约30%、约5%至约25%、或约10%至约20%(以重量计)。在一些实施方案中,药物组合物包括甘油单亚油酸酯,其量为所述组合物的至少约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%或30%(以重量计)。在一些实施方案中,药物组合物包括甘油单亚油酸酯,其量为所述组合物的至多约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%或30%(以重量计)。在一些实施方案中,药物组合物包括甘油单亚油酸酯,其量为所述组合物的约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%或30%(以重量计)。

[0062] 或者或组合地,本发明的药物组合物包括丙二醇。丙二醇二己酸酯/二癸酸酯(例如可从Gattefossé获得的Labrafac™ PG)包括辛酸(C_8)和癸酸(C_{10})的丙二醇酯。丙二醇二己酸酯/二癸酸酯也用于基于脂质的制剂、SEDDS和SMEDDS。

[0063] 本文所述的本发明的药物组合物可以进一步包括中链甘油三酯。中链甘油三酯(例如,可从IOI Oleo GmbH获得的MIGLYOL® 812和可从Gattefossé获得的Labrafac™ Lipophile WL 1349)由辛酸(C_8)和癸酸(C_{10})的中链甘油三酯组成。中链甘油三酯也用于基于脂质的制剂、SEDDS和SMEDDS。在一些实施方案中,药物组合物包括中链甘油三酯,其量为所述组合物的约3%至约30%、约5%至约20%、或约10%至约15%(以重量计)。在一些实施方案中,药物组合物包括中链甘油三酯,其量为所述组合物的至少约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%或30%(以重量计)。在一些实施方案中,药物组合物包括中链甘油三酯,其量为所述组合物的至多约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%或30%(以重量计)。在一些实施方案中,药物组合物包括中链甘油三酯,其量为所述组合物的约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%或30%(以重量计)。

[0064] 在进一步的实施方案中,油包括辛酸/癸酸甘油三酯。辛酸/癸酸甘油三酯(例如,可从CREMER OLEO GmbH & Co. KG获得的MIGLYOL® 810和MIGLYOL® 812)是辛酸和癸酸脂肪酸与甘油的酯,其衍生自饱和的椰子油和棕榈仁油。

[0065] 在一些实施方案中,油包括基于大豆油的赋形剂。基于大豆油的赋形剂(例如,可从Gattefossé获得的Geloil™ SC)包括大豆油、甘油二硬脂酸酯(C_{18})和聚甘油-3二油酸酯($C_{18:1}$)的混合物。Geloil™ SC用作媒介物以将药物成分悬浮在软明胶胶囊中,并在水性流体中具有良好的分散性。

[0066] 在一些实施方案中,油包括聚甘油-3二油酸酯。聚甘油-3二油酸酯(例如Plurol® Oleique CC 497)包括油酸($C_{18:1}$)的聚甘油-3-酯,二酯级分是主要的。聚甘油-3二油酸酯

在 SEDDS 和 SMEDDS 制剂中也用作辅助表面活性剂。

[0067] 在一些实施方案中,油包括油酸。油酸是单不饱和的 ω -9 脂肪酸 ($C_{18:1}$)。在一些实施方案中,药物组合物包括油酸,其量为所述组合物的约 10% 至约 40%、约 15% 至约 35%、或约 20% 至约 30% (以重量计)。在一些实施方案中,药物组合物包括油酸,其量为所述组合物的至少约 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% 或 40% (以重量计)。在一些实施方案中,药物组合物包括油酸,其量为所述组合物的至多约 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% 或 40% (以重量计)。

[0068] 在一些实施方案中,油包括甘油辛酸酯甘油单酯和甘油二酯。甘油辛酸酯甘油单酯和甘油二酯(例如,可从 CREMER 获得的 IMWITOR® 988 和/或 IMWITOR® 742) 包括衍生自植物源的辛酸 ($C_8H_{16}O_2$) 的甘油酯的共混物。在一些实施方案中,药物组合物包括所述组合物的约 10% 至约 40%、约 20% 至约 35%、或约 20% 至约 30%、或约 30% 至约 35% (以重量计) 的甘油辛酸酯甘油单酯和甘油二酯。在替代实施方案中,药物组合物包括甘油辛酸酯甘油单酯和甘油二酯,其量为所述组合物的约 15% 至约 45%、约 25% 至约 40%、或约 30% 至约 35% (以重量计)。在一些实施方案中,药物组合物包括甘油辛酸酯甘油单酯和甘油二酯,其量为所述组合物的至少约 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% 或 45% (以重量计)。在一些实施方案中,药物组合物包括甘油辛酸酯甘油单酯和甘油二酯,其量为所述组合物的至多约 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% 或 45% (以重量计)。在一些实施方案中,药物组合物包括甘油辛酸酯甘油单酯和甘油二酯,其量为所述组合物的约 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% 或 45% (以重量计)。

[0069] 在一些实施方案中,药物组合物的总油含量为所述组合物的约 10% 至约 80%、约 15% 至约 70%、约 20% 至约 60%、或约 30% 至约 50% (以重量计)。在一些实施方案中,药物组合物的总油含量为所述组合物的至少约 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%、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% 或 80% (以重量计)。在一些实施方案中,药物组合物的总油含量为所述组合物的至多约 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%、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% 或 80% (以重量计)。在一些实施方案中,药物组合物的总油含量为所述组合物的约 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%、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%或80%(以重量计)。

[0070] 在一些实施方案中,药物组合物包括一种油。在一些实施方案中,药物组合物包括两种、三种、四种、五种或更多种油。在示例性实施方案中,药物组合物包括两种油,例如中链甘油三酯和甘油辛酸酯甘油单酯和甘油二酯。在另一个示例性实施方案中,药物组合物包括三种油,例如中链甘油三酯、甘油辛酸酯甘油单酯和甘油二酯以及油酸。在一些实施方案中,药物组合物不包括如本文所述的油。

[0071] 1.2.2. 表面活性剂

可以将表面活性剂加入到本文公开的药物组合物中,例如,以制备自乳化、自微乳药物递送系统和自纳米乳化药物递送系统。

[0072] 用于本文所述的本发明的药物组合物的合适的表面活性剂包括油酰聚烃氧基-6甘油酯、亚油酰聚烃氧基-6甘油酯、辛酰己酰聚烃氧基-8甘油酯、聚山梨酯80、聚烃氧基40氢化蓖麻油、聚烃氧基15羟基硬脂酸酯、月桂酰聚烃氧基-32甘油酯及其组合。

[0073] 在某些实施方案中,本发明的药物组合物包括油酰聚烃氧基-6甘油酯。油酰聚烃氧基-6甘油酯(例如,可从Gattefossé获得的Labrafil® M 1944 CS)包含甘油单酯、甘油二酯和甘油三酯以及油酸($C_{18:1}$) PEG-6 (MW 300)单酯和二酯。油酰聚烃氧基-6甘油酯用于使难溶性API增溶。油酰聚烃氧基-6甘油酯也用于单一赋形剂制剂系统中以制备SEDDS,并且当与高HLB表面活性剂(例如,Labrasol® ALF或Gelucire® 44/14)组合时可以形成SMEDDS。

[0074] 在一些实施方案中,表面活性剂包括亚油酰聚烃氧基-6甘油酯。亚油酰聚烃氧基-6甘油酯(例如可从Gattefossé获得的Labrafil® M 2125 CS)包含甘油单酯、甘油二酯和甘油三酯和亚油酸($C_{18:2}$) PEG-6 (MW 300)单酯和二酯。在基于脂质的制剂中亚油酰聚烃氧基-6甘油酯使水溶性差的API增溶。亚油酰聚烃氧基-6甘油酯也在水性介质中自乳化形成粗分散体(即,SEDDS),并且在也包括表面活性剂(例如Labrasol® ALF或Gelucire® 44/14)的药物组合物中形成SMEDDS。

[0075] 在一些实施方案中,表面活性剂包括辛酰己酰聚烃氧基-8甘油酯。辛酰己酰聚烃氧基-8甘油酯(例如,可从Gattefossé获得的Labrasol® ALF)包含小部分的甘油单酯、甘油二酯和甘油三酯和主要的辛酸(C_8)和癸酸(C_{10})的PEG-8 (MW 400)辛酸(C_8)和癸酸(C_{10})单酯和二酯。辛酰己酰聚烃氧基-8甘油酯是难溶性API的增溶剂。辛酰己酰聚烃氧基-8甘油酯也用于单一赋形剂制剂系统,其在水性流体中自乳化成为微乳液(SMEDDS)。在一些实施方案中,药物组合物包括辛酰己酰聚烃氧基-8甘油酯,其量为所述组合物的约50%至约80%、约55%至约70%、或约60%至约65%(以重量计)。在一些实施方案中,药物组合物包括辛酰己酰聚烃氧基-8甘油酯,其量为所述组合物的至少约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%或80%(以重量计)。在一些实施方案中,药物组合物包括辛酰己酰聚烃氧基-8甘油酯,其量为所述组合物的至多约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%或80%

(以重量计)。在一些实施方案中,药物组合物包括辛酸己酰聚羟基-8甘油酯,其量为所述组合物的约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%或80%(以重量计)。

[0076] 在一些实施方案中,表面活性剂包括丙二醇单月桂酸酯。丙二醇单月桂酸酯(例如,Lauroglycol™ 90)包括月桂酸(C₁₂)丙二醇单酯和二酯,主要是单酯和小部分二酯。丙二醇单月桂酸酯在SEDDS和SMEDDS中用作辅助表面活性剂。

[0077] 在一些实施方案中,表面活性剂包括丙二醇单辛酸酯。丙二醇单辛酸酯(例如,可从Gattefossé获得的Capryol™ 90)包括丙烯酸(C₈)的丙二醇酯,主要是单酯和小部分二酯。丙二醇单辛酸酯是非离子水不溶性表面活性剂,其在SEDDS和SMEDDS中用作辅助表面活性剂。

[0078] 应当理解,药物组合物的一些实施方案包括一种或多种辅助表面活性剂。例如,药物组合物的一些实施方案包括至多20% (w/w)的辅助表面活性剂(例如,Capryol™ (丙二醇辛酸酯)和/或Lauroglycol™ (丙二醇单月桂酸酯))。

[0079] 合适的表面活性剂还包括聚山梨酯80(例如,得自Croda International Plc的TWEEN® 80)、聚羟基脱水山梨糖醇三油酸酯(例如,得自Croda International Plc的TWEEN® 85)、PEG-35蓖麻油、聚羟基40氢化蓖麻油(例如,KOLLIPHOR® RH 40)、聚羟基15羟基硬脂酸酯(例如,KOLLIPHOR® HS 15)、月桂酰聚羟基-32甘油酯(例如,GELUCIRE® 44/14)和/或维生素E TPGS。

[0080] 在一些实施方案中,表面活性剂包括所述组合物的约15%至约50%、约20%至约40%、约30%至约35%(以重量计)的TWEEN® 80。在一些实施方案中,组合物包括TWEEN® 80,其量为所述组合物的至少约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%(以重量计)。在一些实施方案中,组合物包括TWEEN® 80,其量为所述组合物的至多约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%(以重量计)。在一些实施方案中,组合物包括TWEEN® 80,其量为所述组合物的约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%(以重量计)。

[0081] 在一些实施方式中,表面活性剂包括聚羟基40氢化蓖麻油,例如,KOLLIPHOR® RH40。在一些实施方案中,聚羟基40氢化蓖麻油是KOLLIPHOR® RH 40。KOLLIPHOR® RH 40是可消化的表面活性剂。在一些实施方案中,药物组合物包括聚羟基40氢化蓖麻油,其量为所述组合物的约10%至约80%、约20%至约70%、或约25%至约65%(以重量计)。在替代实施方案中,药物组合物包括聚羟基40氢化蓖麻油,其量为所述组合物的约15%至约45%、约25%至约40%、或约30%至约40%(以重量计)。在一些实施方案中,药物组合物包括聚羟基40氢化蓖麻油,其量为所述组合物的至少约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%、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%或80%(以重量计)。在一些实施方案中,药物组合物包括聚羟基40氢化蓖麻

油,其量为所述组合物的至多约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%、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%或80%(以重量计)。在一些实施方案中,药物组合物包括聚烃氧基40氢化蓖麻油,其量为所述组合物的约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%、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%或80%(以重量计)。

[0082] 在一些实施方案中,表面活性剂包括所述组合物的约15%至约50%、约20%至约40%、约30%至约35%(以重量计)的聚烃氧基15羟基硬脂酸酯。在一些实施方案中,聚烃氧基15羟基硬脂酸酯是KOLLIPHOR® HS 15。KOLLIPHOR® HS 15是不可消化的表面活性剂。在一些实施方案中,组合物包括聚烃氧基15羟基硬脂酸酯(例如,KOLLIPHOR® HS 15),其量为所述组合物的至少约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%(以重量计)。在一些实施方案中,组合物包括聚烃氧基15羟基硬脂酸酯(例如,KOLLIPHOR® HS 15),其量为所述组合物的至多约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%(以重量计)。在一些实施方案中,组合物包括聚烃氧基15羟基硬脂酸酯(例如,KOLLIPHOR® HS 15),其量为所述组合物的约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%(以重量计)。

[0083] 在一些实施方案中,表面活性剂包括月桂酰聚烃氧基-32甘油酯,例如,GELUCIRE® 44/14。在一些实施方案中,月桂酰聚烃氧基-32甘油酯是GELUCIRE® 44/14。在一些实施方案中,药物组合物包括月桂酰聚烃氧基-32甘油酯,其量为所述组合物的约10%至约80%、约20%至约70%、或约25%至约65%(以重量计)。在替代实施方案中,药物组合物包括月桂酰聚烃氧基-32甘油酯,其量为所述组合物的约15%至约45%、约25%至约40%、或约30%至约40%(以重量计)。在一些实施方案中,药物组合物包括月桂酰聚烃氧基-32甘油酯,其量为所述组合物的至少约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%、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%或80%(以重量计)。在一些实施方案中,药物组合物包括月桂酰聚烃氧基-32甘油酯,其量为所述组合物的至多约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%、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%或80%(以重量计)。在一些实施方案中,药物组合物包括月桂酰聚烃氧基-32甘油酯,其量为所述组合物的约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%、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%或80%(以重量计)。

[0084] 在一些实施方案中,药物组合物包括维生素E TPGS,其可以表现为表面活性剂和稳定剂两者。当用作表面活性剂时,维生素E TPGS可以以所述组合物的约10%至约80%、或约20%至约70%(以重量计)的量提供。在一些实施方案中,药物组合物包括维生素E TPGS,其量为所述组合物的至少约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%、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%或80%(以重量计)。在一些实施方案中,药物组合物包括维生素E TPGS,其量为所述组合物的至多约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%、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%或80%(以重量计)。在一些实施方案中,药物组合物包括维生素E TPGS,其量为所述组合物的约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%、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%或80%(以重量计)。

[0085] 1.3. 添加剂

在一些实施方案中,本文所述的组合物可以包括添加剂。在一些实施方案中,添加剂可以是稳定剂,例如丁基化的羟基甲苯(BHT)、丁基化的羟基苯甲醚(BHA)、没食子酸丙酯、抗坏血酸-6-棕榈酸酯、 α -生育酚、维生素E TPGS(当作为稳定剂而不是表面活性剂提供时)或其组合。在一些实施方案中,稳定剂(例如,BHT)可以以所述组合物的约0.01%至约10%(以重量计)的量提供。在一些实施方案中,稳定剂(例如,BHT)可以以所述组合物的至少约0.01%、0.02%、0.03%、0.04%、0.05%、0.06%、0.07%、0.08%、0.09%、0.1%、0.2%、0.3%、0.4%、0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%或10%(以重量计)的量提供。在一些实施方案中,稳定剂(例如,BHT)可以以所述组合物的至多约0.01%、0.02%、0.03%、0.04%、0.05%、0.06%、0.07%、0.08%、0.09%、0.1%、0.2%、0.3%、0.4%、0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%或10%(以重量计)的量提供。在一些实施方案中,稳定剂(例如,BHT)可以以所述组合物的约0.01%、0.02%、0.03%、0.04%、0.05%、0.06%、0.07%、0.08%、0.09%、0.1%、0.2%、0.3%、0.4%、0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%或10%(以重量计)的量提供。

[0086] 例如,丁基化的羟基苯甲醚(BHA)可以以所述组合物的高达约0.05%(以重量计)的量提供。没食子酸丙酯可以以所述组合物的高达约0.1%(以重量计)的量提供。抗坏血酸-6-棕榈酸酯可以以所述组合物的高达约3%(以重量计)的量提供。 α -生育酚可以以所述组合物的高达约4%(以重量计)的量提供。

[0087] 1.4. 助溶剂

如本文所述,在一些实施方案中,药物组合物可以包括助溶剂。在一些实施方案中,助溶剂可以是三醋精、乙醇、甘油、丙二醇、聚乙二醇(例如PEG-400)或其组合。在一些实施方案中,助溶剂包括乙醇。在一些实施方案中,助溶剂(例如,乙醇)可以以所述组合物的约1%至约20%、或约1%至约10%、或约5%至约15%(以重量计)的量提供。在一些实施方案中,助溶剂(例如,乙醇)可以以所述组合物的至少约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20%(以重量计)的量提供。在一些实施方案中,助溶剂(例如,乙醇)可以以所述组合物的至多约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20%(以重量计)的量提供。在一些实施方案中,助溶剂(例如,乙醇)可以以所述组合物的约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20%(以重量计)的量提供。

[0088] 1.5. 肠递送

在一些实施方案中,将本文公开的药物组合物配制用于肠递送。肠溶药物递送媒介物(例如包衣、胶囊和其它包封技术)用于保护酸敏感的API免受胃的低pH环境的影响,以保护胃免受刺激性API的影响,并促进结肠药物递送。

[0089] 药物从肠溶制剂中的延迟释放是由于肠溶聚合物在低pH值下的不溶性。肠溶聚合物在pH值为约5.0-5.5和更高时溶解。肠溶制剂还可以受多种因素影响,例如API的性质(例如,API是否是离子的)、包衣/胶囊壳的厚度、缺陷的存在(例如,裂缝、孔等)、所用的一种或多种聚合物的性质(例如,在相关pH下的溶解速率)和搅动速率。

[0090] 用于本文所述的发明的肠溶聚合物包括多元酸,例如乙酸邻苯二甲酸纤维素、乙酸偏苯三酸纤维素、聚乙酸邻苯二甲酸乙酯、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素、甲基丙烯酸酯-丙烯酸乙酯共聚物和甲基丙烯酸酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物。

[0091] 为了靶向结肠,可以使用pH触发的(例如,在pH 6.8-7.2下)和酶触发的聚合物的组合。另外,胶囊中的胶囊和包括液体填充的硬胶囊的包衣或未包衣胶囊可以用于靶向结肠递送。

[0092] 用于本公开的药物组合物的合适的肠溶胶囊包括如在US 8,685,445中所述的明胶和EUDRAGIT® L 100基胶囊和如在US 20130295188A1中所述的乙酸酯琥珀酸羟丙基甲基纤维素基胶囊。也预期肠溶包衣胶囊。例如参见US 4,518,433、US 4,816,259和US 5,330,759。在一些实施方案中,肠溶胶囊是来自Capsugel的Vcaps® 肠溶胶囊。

[0093] 肠溶包衣的甲基纳曲酮制剂已经产生不可预测的结果。例如,虽然肠溶包衣的甲基纳曲酮制剂比未包衣的制剂更有效地减少了由吗啡引起的口服-盲肠延迟(没有报道轻泻数据)(例如参见US 6,274,591),但是含有甲基纳曲酮制剂的肠溶包衣的球状体的胶囊令人惊讶地在患有阿片样物质诱导的便秘的患者中没有诱导轻泻(例如参见US 8,524,276)。

[0094] 2. 给药

如本文所述,可以根据需要将药物组合物给药于患者以提供有效量的甲基纳曲酮与多库酯或月桂基硫酸盐的离子对。

[0095] 在某些实施方案中,每天至少一次使患者口服给药如本文所述的药物组合物。在某些实施方案中,每天至少两次使患者口服给药如本文所述的药物组合物。在某些实施方案中,每天至少三次使患者口服给药如本文所述的药物组合物。在其它实施方案中,每天至

多一次使患者口服给药药物组合物。在其它实施方案中,每天至多两次使患者口服给药药物组合物。在其它实施方案中,每天至多三次使患者口服给药药物组合物。在某些实施方案中,使患者口服给药药物组合物每天不超过一次。在某些实施方案中,使患者口服给药药物组合物每天不超过两次。在某些实施方案中,使患者口服给药药物组合物每天不超过三次。在某些实施方案中,根据需要使患者口服给药药物组合物。在某些实施方案中,根据需要使患者口服给药药物组合物,但是每天不超过一次。在某些实施方案中,根据需要使患者口服给药药物组合物,但是每天不超过两次。在某些实施方案中,根据需要使患者口服给药药物组合物,但是每天不超过三次。

[0096] 例如,所提供的药物组合物的液体剂型可以在一天内口服给药于患者,例如,约1 mg至约100 mg、约50 mg至约900 mg、约75 mg至约850 mg、约100 mg至约850 mg、约150 mg至约850 mg、约200 mg至约800 mg、或约200 mg至约700 mg的离子对的单位剂量。在其它实施方案中,药物组合物可以在一天内口服给药于患者,例如,以至少约1 mg、约10 mg、约25 mg、约50 mg、约75 mg、约100 mg、约125 mg、约150 mg、约175 mg、约200 mg、约225 mg、约250 mg、约275 mg、约300 mg、约325 mg、约350 mg、约375 mg、约400 mg、约425 mg、约450 mg、约475 mg、约500 mg、约525 mg、约550 mg、约575 mg、约600 mg、约625 mg、约650 mg、约675 mg、约700 mg、约725 mg、约750 mg、约775 mg、约800 mg、约825 mg、约850 mg、约875 mg或约900 mg的离子对的单位剂量。在其它实施方案中,药物组合物可以在一天内口服给药于患者,例如,以至多约1 mg、约10 mg、约25 mg、约50 mg、约75 mg、约100 mg、约125 mg、约150 mg、约175 mg、约200 mg、约225 mg、约250 mg、约275 mg、约300 mg、约325 mg、约350 mg、约375 mg、约400 mg、约425 mg、约450 mg、约475 mg、约500 mg、约525 mg、约550 mg、约575 mg、约600 mg、约625 mg、约650 mg、约675 mg、约700 mg、约725 mg、约750 mg、约775 mg、约800 mg、约825 mg、约850 mg、约875 mg或约900 mg的离子对的单位剂量。在其它实施方案中,药物组合物可以在一天内口服给药于患者,例如,以约1 mg、约10 mg、约25 mg、约50 mg、约75 mg、约100 mg、约125 mg、约150 mg、约175 mg、约200 mg、约225 mg、约250 mg、约275 mg、约300 mg、约325 mg、约350 mg、约375 mg、约400 mg、约425 mg、约450 mg、约475 mg、约500 mg、约525 mg、约550 mg、约575 mg、约600 mg、约625 mg、约650 mg、约675 mg、约700 mg、约725 mg、约750 mg、约775 mg、约800 mg、约825 mg、约850 mg、约875 mg或约900 mg的离子对的单位剂量。

[0097] 在一些实施方案中,本文所述的发明提供了用于治疗需要其的患者阿片样物质诱导的副作用的方法,所述方法包括口服给药于所述患者一种或多种胶囊的步骤,其中所述液体口服剂型提供约1 mg至约100 mg、约50 mg至约900 mg、约75 mg至约850 mg、约100 mg至约850 mg、约150 mg至约850 mg、约200 mg至约800 mg、或约200 mg至约700 mg的离子对。在一些实施方案中,本文所述的发明提供了用于治疗需要其的患者阿片样物质诱导的副作用的方法,所述方法包括口服给药于所述患者一种或多种胶囊的步骤,其中所述液体口服剂型提供至少约1 mg、约10 mg、约25 mg、约50 mg、约75 mg、约100 mg、约125 mg、约150 mg、约175 mg、约200 mg、约225 mg、约250 mg、约275 mg、约300 mg、约325 mg、约350 mg、约375 mg、约400 mg、约425 mg、约450 mg、约475 mg、约500 mg、约525 mg、约550 mg、约575 mg、约600 mg、约625 mg、约650 mg、约675 mg、约700 mg、约725 mg、约750 mg、约775 mg、约800 mg、约825 mg、约850 mg、约875 mg或约900 mg的离子对。在一些实施方案中,本

文所述的发明提供了用于治疗需要其的患者阿片样物质诱导的副作用的方法,所述方法包括口服给药于所述患者一种或多种胶囊的步骤,其中所述液体口服剂型提供至多约1 mg、约10 mg、约25 mg、约50 mg、约75 mg、约100 mg、约125 mg、约150 mg、约175 mg、约200 mg、约225 mg、约250 mg、约275 mg、约300 mg、约325 mg、约350 mg、约375 mg、约400 mg、约425 mg、约450 mg、约475 mg、约500 mg、约525 mg、约550 mg、约575 mg、约600 mg、约625 mg、约650 mg、约675 mg、约700 mg、约725 mg、约750 mg、约775 mg、约800 mg、约825 mg、约850 mg、约875 mg或约900 mg的离子对。在一些实施方案中,本文所述的发明提供了用于治疗需要其的患者阿片样物质诱导的副作用的方法,所述方法包括口服给药于所述患者一种或多种胶囊的步骤,其中所述液体口服剂型提供约1 mg、约10 mg、约25 mg、约50 mg、约75 mg、约100 mg、约125 mg、约150 mg、约175 mg、约200 mg、约225 mg、约250 mg、约275 mg、约300 mg、约325 mg、约350 mg、约375 mg、约400 mg、约425 mg、约450 mg、约475 mg、约500 mg、约525 mg、约550 mg、约575 mg、约600 mg、约625 mg、约650 mg、约675 mg、约700 mg、约725 mg、约750 mg、约775 mg、约800 mg、约825 mg、约850 mg、约875 mg或约900 mg的离子对。

[0098] 在某些实施方案中,本文所述的本发明的单一胶囊制剂提供约1 mg、约10 mg、约25 mg、约50 mg、约75 mg、约100 mg、约125 mg、约150 mg、约175 mg、约200 mg、约225 mg、约250 mg、约275 mg、约300 mg、约325 mg、约350 mg、约375 mg、约400 mg、约425 mg、约450 mg、约475 mg、约500 mg、约525 mg、约550 mg、约575 mg、约600 mg、约625 mg、约650 mg、约675 mg、约700 mg、约725 mg、约750 mg、约775 mg、约800 mg、约825 mg、约850 mg、约875 mg或约900 mg的甲基纳曲酮-月桂基硫酸盐或甲基纳曲酮-多库酯离子对。在某些实施方案中,本文所述的本发明的单一胶囊制剂提供至少约1 mg、约10 mg、约25 mg、约50 mg、约75 mg、约100 mg、约125 mg、约150 mg、约175 mg、约200 mg、约225 mg、约250 mg、约275 mg、约300 mg、约325 mg、约350 mg、约375 mg、约400 mg、约425 mg、约450 mg、约475 mg、约500 mg、约525 mg、约550 mg、约575 mg、约600 mg、约625 mg、约650 mg、约675 mg、约700 mg、约725 mg、约750 mg、约775 mg、约800 mg、约825 mg、约850 mg、约875 mg或约900 mg的甲基纳曲酮-月桂基硫酸盐或甲基纳曲酮-多库酯离子对。在某些实施方案中,本文所述的本发明的单一胶囊制剂提供至多约1 mg、约10 mg、约25 mg、约50 mg、约75 mg、约100 mg、约125 mg、约150 mg、约175 mg、约200 mg、约225 mg、约250 mg、约275 mg、约300 mg、约325 mg、约350 mg、约375 mg、约400 mg、约425 mg、约450 mg、约475 mg、约500 mg、约525 mg、约550 mg、约575 mg、约600 mg、约625 mg、约650 mg、约675 mg、约700 mg、约725 mg、约750 mg、约775 mg、约800 mg、约825 mg、约850 mg、约875 mg或约900 mg的甲基纳曲酮-月桂基硫酸盐或甲基纳曲酮-多库酯离子对。

[0099] 如上所定义的,在某些实施方案中,与甲基纳曲酮离子对的量结合使用的术语“有效量”是指足以实现期望的治疗的甲基纳曲酮离子对的量,例如,以实现患者的轻泻。在一些实施方案中,有效量是指足以在给药于所述患者的约24小时内、约12小时内、约8小时内、约5小时内、约4小时内、约3小时内、约2小时或约1小时内实现患者轻泻的甲基纳曲酮离子对的量。在一些实施方案中,有效量是指足以在给药于患者的约4小时内实现轻泻的甲基纳曲酮离子对的量。在一些实施方案中,有效量是指对于所有给药的剂量的至少99%、至少95%、至少90%、至少85%、至少80%、至少75%或至少50%,足以在给药于患者约4小时内实现轻泻的甲基纳曲酮离子对的量。在一些实施方案中,有效量是指对于在给药的前四周期间给

药的所有剂量,足以在给药于患者的约4小时内实现轻泻的甲基纳曲酮离子对的量。

[0100] 在一些实施方案中,将药物组合物给药于禁食患者。如本文所用的术语“禁食”是指在给药所提供的制剂之前至少2小时、至少4小时、至少6小时、至少8小时、至少10小时或至少12小时患者没有吃任何食物。在某些实施方案中,术语“禁食”是指过夜禁食。据信,在禁食患者中将看到比在进食患者中改进的作用。这些作用可以在给药以包封形式提供的液体甲基纳曲酮离子对药物组合物的患者中放大,所述包封形式例如软凝胶胶囊、硬凝胶胶囊和肠溶凝胶胶囊。

[0101] 在其它实施方案中,将药物组合物给药于未禁食的患者。因此,不需要患者在给药药物组合物之前不进食。

[0102] 3. 组合产品和组合给药

还应当理解,本文提供的药物组合物可以用于组合疗法,即,提供的药物组合物可以与一种或多种其它期望的治疗或医疗程序同时、之前或之后给药。在组合方案中使用的特定组合疗法(治疗或程序)将考虑期望的治疗和/或程序的相容性和要实现的期望的治疗作用。还应当理解,所采用的疗法可以对相同病症实现期望的作用(例如,制剂可以与用于治疗相同病症的另一种化合物同时给药),或者它们可以实现不同的作用(例如,控制任何不利作用)。如本文所用,通常给药以治疗或预防特定疾病或病况的另外的治疗化合物称为“适合于所治疗的疾病或病况”。

[0103] 在某些实施方案中,本公开的药物组合物和一种或多种其它活性剂可以在单一制剂(例如,单位剂型)中一起给药;在其它实施方案中,药物组合物和一种或多种其它活性剂可以作为单独的药物组合物给药。在某些实施方案中,甲基纳曲酮离子对和/或一种或多种其它活性剂可以以多剂量给药。

[0104] 在其它实施方案中,与本发明的甲基纳曲酮离子对或制剂组合给药的其它活性剂是阿片样物质。甲基纳曲酮离子对和阿片样物质的组合疗法可以允许同时减轻疼痛和最小化阿片样物质相关的副作用(例如胃肠作用,例如胃排空延迟和胃肠道动力改变)。因此,在某些实施方案中,本文所述的发明提供了单位剂型,其包含甲基纳曲酮离子对与阿片样物质的组合,一起在适于口服给药的液体口服剂型(例如胶囊)中。

[0105] 可用于镇痛的阿片样物质是本领域已知的。例如,阿片样物质化合物包括但不限于阿芬太尼、阿尼利定、阿西马多林、布马佐辛、丁丙诺啡、布托啡诺、可待因、地佐辛、二醋吗啡(海洛因)、双氢可待因、地芬诺酯、乙基吗啡、非多托索、芬太尼、fentanyl、氢可酮、氢吗啡酮、左洛啡烷、左醋美沙朵、左啡诺、洛哌丁胺、哌替啶(度冷丁)、美沙酮、吗啡、吗啡-6-葡萄糖苷酸、纳布啡、烯丙吗啡、尼可吗啡、阿片、羟考酮、羟吗啡酮、阿片全碱、喷他佐辛、丙吡兰、丙氧芬、瑞芬太尼、舒芬太尼、替利定、曲美布汀和曲马多。在一些实施方案中,阿片样物质是选自阿芬太尼、丁丙诺啡、布托啡诺、可待因、地佐辛、双氢可待因、芬太尼、氢可酮、氢吗啡酮、左啡诺、哌替啶(度冷丁)、美沙酮、吗啡、纳布啡、尼可吗啡、羟考酮、羟吗啡酮、阿片全碱、喷他佐辛、丙吡兰、丙氧芬、舒芬太尼和/或曲马多的至少一种阿片样物质。在本文所述的发明的某些实施方案中,阿片样物质选自吗啡、可待因、羟考酮、氢可酮、双氢可待因、丙氧芬、芬太尼、曲马多及其混合物。在特定实施方案中,阿片样物质是洛哌丁胺。在其它实施方案中,阿片样物质是混合激动剂,例如布托啡诺。在一些实施方案中,使受试者给药多于一种阿片样物质,例如,吗啡和海洛因或美沙酮和海洛因。

[0106] 通常,在组合疗法中给药的一种或多种其它活性剂的量可以不超过通常在与一种或多种相关药剂的单一疗法中给药的量。在某些实施方案中,在组合疗法中给药的其它活性剂的量可以小于通常在与一种或多种相关药剂的单一疗法中给药的量。例如,在本文所述的发明的某些实施方案中,另外的活性剂的量可以在包含该化合物作为唯一治疗剂的制剂中通常存在的量的约50%至约100%范围内。

[0107] 在某些实施方案中,药物组合物还可以与胃肠功能障碍的常规疗法结合和/或组合使用,以帮助改善便秘和肠功能障碍。例如,常规治疗法包括但不限于肠道功能刺激、粪便软化剂、轻泻剂(例如,二苯基甲烷轻泻剂、通便轻泻剂、渗透性轻泻剂、盐水轻泻剂)、成团剂和轻泻剂、润滑剂、静脉内水化和鼻胃减压。

[0108] 4. 药物组合物的用途和试剂盒

本文所述的发明提供如本文所述的药学上可接受的组合物,其包含甲基纳曲酮与多库酯或月桂基硫酸盐,用于口服给药,在期望这样的递送的任何情况下,可用于递送这样的药物组合物。在某些实施方案中,所提供的药物组合物可用于递送甲基纳曲酮,例如作为与多库酯或月桂基硫酸盐的离子对,以拮抗阿片样物质镇痛疗法的不期望的副作用(例如,胃肠作用(例如,胃排空延迟、胃肠道动力改变))。此外,药物组合物可以用于治疗具有通过结合 μ 阿片样物质受体而改善的疾病状态的受试者,或用于其中期望 μ 阿片样物质受体系统的暂时抑制的任何治疗(例如肠梗阻)。在本文所述的发明的某些实施方案中,所述方法用于人受试者。

[0109] 因此,给药所提供的药物组合物可以有利于治疗、预防、改善、延迟或减少阿片样物质使用的副作用,例如胃肠功能障碍(例如,抑制肠动力、便秘、GI括约肌收缩、恶心、呕吐(emesis)(呕吐(vomiting))、胆汁痉挛、阿片样物质肠功能障碍、绞痛、烦躁不安、瘙痒、尿潴留、呼吸抑制、乳头状收缩、心血管作用、胸壁僵硬和咳嗽抑制、应激响应抑制和与麻醉镇痛的使用相关的免疫抑制或其组合。从经历使用阿片样物质的受试者的生活质量的角度来看,使用药物组合物可能因此是有益的,以及减少由长期便秘引起的并发症,例如痔疮、食欲抑制、粘膜破坏、脓毒症、结肠癌风险和心肌梗塞。

[0110] 在一些实施方案中,所提供的药物组合物可用于给药于经历急性阿片样物质使用的受试者。在一些实施方案中,所提供的药物组合物可用于给药于患有术后胃肠功能障碍的患者。

[0111] 在某些实施方案中,所提供的药物组合物还可用于给药于经历长期阿片样物质使用的受试者(例如,接受阿片样物质疗法的晚期患者,例如AIDS患者、癌症患者、心血管患者;接受长期阿片样物质疗法以疼痛管理的受试者;经历阿片样物质疗法以维持阿片样物质戒断的受试者)。在一些实施方案中,受试者是使用阿片样物质疗法用于长期疼痛管理的受试者。在某些实施方案中,疼痛是非恶性疼痛(例如背痛、神经性疼痛、与纤维肌痛相关的疼痛、骨关节炎)。在一些实施方案中,受试者是晚期患者。在其它实施方案中,受试者是经历阿片样物质戒断维持疗法的人。

[0112] 在某些实施方案中,将本文提供的药物组合物给药于已被选择用于治疗的受试者。在具体的实施方案中,基于具有发生一种或多种上述病况的增加了的风险的受试者来选择受试者。在另一个实施方案中,基于使用阿片样物质疗法用于疼痛管理,或基于具有本文所述的一种或多种病况来选择受试者。在某些实施方案中,受试者由于阿片样物质疗法而

便秘或有便秘史。在一个实施方案中,便秘受试者在前三天没有排便。在一个实施方案中,便秘受试者在前一周已经具有少于三次排便。在某些实施方案中,便秘受试者在过去连续四周中平均每周具有少于三次无援助排便,以及以下各项中的一项或多项:(a)硬的或块状粪便,(b)排便期间的应变,和/或(c)排便后不完全排空的感觉。

[0113] 在某些实施方案中,基于阿片样物质的用途(例如用于非恶性疼痛)选择受试者用本文所述的药物组合物治疗。受试者可以间歇或定期使用阿片样物质。在一个实施方案中,选择的受试者已经根据需要服用阿片样物质。在一个实施方案中,选择的受试者已经服用阿片样物质少于一周。在一个实施方案中,选择的受试者已经在至少一周的过程中服用阿片样物质。在另一个实施方案中,选择的受试者已经在至少两周的过程中服用阿片样物质。在另一个实施方案中,选择的受试者已经在至少三周的过程中服用阿片样物质。在另一个实施方案中,选择的受试者已经在至少四周的过程中服用阿片样物质。在另一个实施方案中,选择的受试者已经在至少三个月的过程中服用阿片样物质。在另一个实施方案中,选择的受试者已经在至少六个月的过程中服用阿片样物质。在另一个实施方案中,选择的受试者已经在至少十二个月的过程中服用阿片样物质。在另一个实施方案中,选择的受试者已经在超过一年的过程中服用阿片样物质。在另一个实施方案中,选择的受试者已经在至少两周的过程中至少每隔一天服用阿片样物质。在一个实施方案中,选择的受试者已经在至少14天内接受至少7个剂量的至少25 mg口服吗啡等同物。在一个实施方案中,选择的受试者已经接受至少50 mg口服吗啡等同物的日剂量达至少14天。在一个实施方案中,选择的受试者由于阿片样物质疗法而便秘,并且已经接受至少50 mg口服吗啡等同物的日剂量达至少14天。在某些实施方案中,受试者已经接受至少50 mg口服吗啡等同物的日剂量达至少14天;并且在至少连续四周内平均每周具有少于三(3)次无援助排便,这与以下一项或多项有关:(a)对于至少25%的无援助排便是Bristol粪便形式量表1型或2型,(b)在至少25%的无援助排便期间有应变;和/或(c)在至少25%的无援助排便后不完全排空的感觉。无援助排便是指在排便前24小时内与轻泻剂无关的排便。

[0114] 在某些实施方案中,被选择用于用本文所述的药物组合物治疗的受试者是患有阿片样物质诱导的便秘的受试者。在某些实施方案中,被选择用于用本文所述的药物组合物治疗的受试者是患有晚期疾病的受试者,其正在接受姑息性护理并且患有阿片样物质诱导的便秘。在某些实施方案中,被选择用于用本文所述的药物组合物治疗的受试者是患有晚期疾病的受试者,其正在接受姑息性护理并且患有阿片样物质诱导的便秘,其中对轻泻疗法(例如比沙可啶、番泻叶、多库酯)的响应尚不充分。在某些实施方案中,被选择用于用本文所述的药物组合物治疗的受试者是患有非恶性疼痛的受试者,其患有阿片样物质诱导的便秘。在某些实施方案中,被选择用于用本文所述的药物组合物治疗的受试者是患有非恶性疼痛的受试者,其患有阿片样物质诱导的便秘,其中对轻泻疗法(例如比沙可啶、番泻叶、多库酯)的响应尚不充分。在某些实施方案中,被选择用于用本文所述的药物组合物治疗的受试者对标准轻泻疗法没有响应。在某些实施方案中,被选择用于用本文所述的药物组合物治疗的受试者对标准轻泻疗法有响应。在某些实施方案中,被选择用于用本文所述的药物组合物治疗的受试者同时被给药轻泻疗法。

[0115] 本文所述的所提供的药物组合物的替代或另外的用途可用于治疗阿片样物质用途的作用,包括例如内皮细胞(例如血管内皮细胞)的异常迁移或增殖、血管生成增加和由

机会传染物(例如铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*))产生的致死因子增加。本文所述的药物组合物的另外的有利用途包括治疗阿片样物质诱导的免疫抑制、抑制血管生成、抑制血管增殖、治疗疼痛、治疗炎性病况(例如炎性肠综合征)、治疗感染性疾病和肌肉骨骼系统疾病(例如骨质疏松症、关节炎、骨炎、骨膜炎、肌病)和治疗自身免疫性疾病。

[0116] 在某些实施方案中,所提供的药物组合物可以用于预防、抑制、减轻、延迟、减少或治疗胃肠功能障碍的方法中,包括但不限于肠易激综合征、阿片样物质诱导的肠功能障碍、结肠炎、术后或产后肠梗阻、恶心和/或呕吐、胃动力和排空降低、胃抑制、和小肠和/或大肠推进、非推进性节段收缩幅度增加、Oddi括约肌收缩、肛门括约肌紧张性增加、反射性放松伴直肠膨胀减弱、胃、胆、胰腺或肠分泌减少、从肠内容物吸收的水增加、胃食管反流、胃轻瘫、痉挛、气胀、腹部或上腹部疼痛和不适、便秘、特发性便秘、腹部手术(例如子宫切除术和结肠切除术,包括例如右半结肠切除术、左半结肠切除术、横向半结肠切除术、结肠切除术拆卸或低前切除术)后的术后胃肠功能障碍和延迟的口服给药的药物或营养物质吸收。

[0117] 所提供的药物组合物还可用于治疗包括癌症的病况,所述癌症涉及血管生成、免疫抑制、镰状细胞性贫血、血管创伤、视网膜病、炎症相关的病况(例如肠易激综合征)、免疫抑制和长期炎症。

[0118] 在其它实施方案中,所提供的药物组合物可用于制备药物,包括但不限于可用于治疗阿片样物质使用的副作用的药物,所述副作用包括胃肠副作用(例如,抑制肠动力、GI括约肌收缩、便秘)、恶心、呕吐(emesis)、呕吐(vomiting)、烦躁不安、瘙痒或其组合。所提供的药物组合物可用于制备药物,可用于治疗接受急性阿片样物质疗法的患者(例如,接受急性阿片样物质给药的患有术后胃肠功能障碍的患者)或长期使用阿片样物质的受试者(例如,接受阿片样物质疗法的晚期患者,例如AIDS患者、癌症患者、患有心血管疾病的患者;接受长期阿片样物质疗法用于疼痛管理(恶性或非恶性疼痛)的受试者;或经历阿片样物质疗法用于维持阿片样物质戒断的受试者)。再进一步,制备可用于治疗疼痛、治疗炎性病况(例如炎性肠综合征)、治疗感染性疾病、治疗肌肉骨骼系统疾病(例如骨质疏松症、关节炎、骨炎、骨膜炎、肌病)、治疗自身免疫性疾病和免疫抑制、治疗腹部手术(例如结肠切除术(例如右半结肠切除术、左半结肠切除术、横向半结肠切除术、结肠切除术拆卸、低前切除术)、特发性便秘和肠梗阻(例如术后肠梗阻、产后肠梗阻)后的术后胃肠功能障碍以及治疗病症(例如涉及血管生成、长期炎症和/或长期疼痛的癌症、镰状细胞性贫血、血管创伤和视网膜病)的药物。

[0119] 在再进一步的实施方案中,提供了所公开的药物组合物的兽医应用(例如,治疗家畜,例如马、狗、猫)。因此,预期所提供的药物组合物在类似于上文针对人受试者所讨论的那些的兽医应用中的用途。例如,抑制马的胃肠动力(例如绞痛和便秘)对马来说可能是致命的。患有绞痛的马遭受的所得疼痛可能导致死亡诱导性休克,而长期便秘病例也可以引起马死亡。例如在US 20050124657中已经描述了用外周阿片样物质受体拮抗剂治疗马。

[0120] 本发明再进一步包括药物包装和/或试剂盒,其包含本文所述的药物组合物和容器(例如箔或塑料包装,或其它合适的容器)。任选地,在这样的试剂盒中另外提供使用说明书。

[0121] 当本文使用范围来描述例如物理性质或化学性质(例如分子量或化学式)时,旨在包括范围的所有组合和子组合以及其中的具体实施方案。当提及数字或数值范围时,术语

“约”的使用是指所提及的数字或数值范围是实验可变性内(或统计学实验误差内)的近似值,并因此数字或数值范围可以变化。该变化通常为所述数值或数值范围的0%至15%,优选0%至10%,更优选0%至5%。术语“包含(comprising)”(以及相关术语,例如“包含(comprise)”或“包含(comprises)”或“具有”或“包括”)包括那些实施方案,例如“由所述特征组成”或“基本上由所述特征组成”的任何物质的组合物、方法或过程的实施方案。

[0122] 此外,当在所附权利要求中使用,过渡术语“包含”、“基本上由……组成”和“由……组成”以原始和修改的形式限定了关于未引用的另外的权利要求要素或步骤(如果有的话)被排除在一个或多个权利要求的范围之外的权利要求范围。术语“包含”旨在是包含性的或开放式的,并且不排除任何另外的、未列举的要素、方法、步骤或材料。术语“由……组成”排除权利要求中所规定的那些以外的任何要素、步骤或材料,并且在后一种情况下,排除通常与所规定的一种或多种材料相关的杂质。术语“基本上由……组成”将权利要求的范围限制到指定的要素、步骤或一种或多种材料以及那些本质上不影响要求保护的本发明的基本且新颖的一个或多个特征的要素、步骤或一种或多种材料。在替代实施方案中,本文所述的包括本发明的所有实施方案可以更具具体地由过渡术语“包含”、“基本上由……组成”和“由……组成”中的任一个限定。

[0123] 为了更充分地理解本文所述的发明,阐述以下实施例。应当理解,这些实施例仅用于说明性目的,而不应解释为以任何方式限制本发明。

[0124] 本发明的每个方面的所有特征都适用于作了必要修正的所有其它方面。本申请中引用的所有参考文献、专利、未决专利申请和公开专利的内容通过引用明确并入本文。

实施例

[0125] 1. 离子对的合成和表征。

[0126] 1.1. 甲基纳曲酮

甲基纳曲酮可以根据在US 7,674,904中详细描述的方法制备,或从商业来源(例如Covidien, Saint Louis, MO)获得。

[0127] 1.2. 甲基纳曲酮月桂基硫酸盐离子对

通过在水中混合溴甲基纳曲酮和月桂基硫酸钠(摩尔比1:1)来制备甲基纳曲酮月桂基硫酸根离子对。混合提供胶态悬浮液。通过离心将不溶性材料从液体中分离。倾析液相,并将离心后从水性悬浮液中获得的湿固体溶解在乙醇中,并通过共沸干燥去除水。将干燥的残余物在真空烘箱中进一步干燥以获得固体粉末。通过HPLC分析产物,并且发现其含有至多61% (w/w)的溴甲基纳曲酮等同物。

[0128] 1.3. 甲基纳曲酮多库酯离子对

在搅拌下将溴甲基纳曲酮的水性溶液缓慢加入到多库酯钠的水性溶液中。形成乳白色悬浮液,指示形成离子对。将所得白色不溶性材料用乙酸乙酯萃取两次。将合并的乙酸乙酯层用水洗涤一次,并通过旋转蒸发浓缩,以获得泡沫状固体。旋转蒸发后,将残余物在真空烘箱中在60℃下干燥,以获得干燥的粉末。如通过HPLC确定,干燥的粉末相当于46% (w/w)溴甲基纳曲酮。

[0129] 1.4. 亲油性

如本文所述制备的每个离子对的辛醇与水之间的分配系数(LogP)总结于下表中:

	LogP
甲基纳曲酮-月桂基硫酸盐	1.23
甲基纳曲酮-多库酯	1.67

为了确定每个离子对的分配系数,将约15 mg的每个离子对溶解在单独的100 ml份的正辛醇(预先用水饱和)中。为每个离子对制备三种正辛醇溶液。通过加入水并在台式搅动器上搅动混合物两小时,制备正辛醇与水的三种不同体积比(9:1、7:3和1:1)的混合物。搅动后,将来自每种混合物的样品在10,000 rpm下离心10分钟以分离水相和正辛醇相。甲基纳曲酮在水相和正辛醇相中的浓度通过HPLC确定。由正辛醇中的药物浓度与水中的药物浓度的比率计算LogP。

[0130] 2. 药物组合物

2.1. 胶囊-甲基纳曲酮月桂基硫酸盐离子对

	% (w/w)
甲基纳曲酮-月桂基硫酸盐	20
Labrasol®	64
Maisine® CC	16
总计	100

根据以上列出的比例混合Labrasol®和Maisine® CC。加入甲基纳曲酮-月桂基硫酸盐,并将混合物在水浴中在约60℃下孵育并混合6小时,直到获得作为单相的药物组合物。通过将0.5 ml药物组合物在25 ml的100 mM磷酸盐缓冲液(pH 6.8)中乳化来制备乳液。通过动态光散射测量平均液滴尺寸和多分散指数(PDI)。平均液滴尺寸为约158 nm,并且PDI为0.16。还在12小时后目测检查乳液的任何沉淀或相分离,并且发现其稳定,没有任何沉淀或相分离。将药物组合物填充到00号硬明胶胶囊中。使用USP溶解装置2通过目测观察壳溶解来测量在pH 2和pH 6.8介质中的溶解速率。胶囊壳在两种介质中在10分钟内完全溶解并释放药物组合物。

[0131] 2.2. 胶囊-甲基纳曲酮多库酯离子对

	% (w/w)
甲基纳曲酮-多库酯	37
中链甘油三酯(MIGLYOL® 812)	10.71
IMWITOR® 988	26.46
油酸	25.83
总计	100

根据以上列出的比例混合中链甘油三酯、IMWITOR® 988和油酸。加入甲基纳曲酮-多库酯,并在水浴中在约60℃下孵育并混合6小时,直到获得作为单相的药物组合物。通过将0.5 ml药物组合物在25 ml的100 mM磷酸盐缓冲液(pH 6.8)中乳化来制备乳液。通过动态光散射测量平均液滴尺寸和PDI。平均液滴尺寸为约300 nm,并且PDI为0.45。目测检查乳液的任何沉淀或相分离。乳液稳定至多2小时,然后观察到沉淀。

[0132] 2.3. 肠溶胶囊-甲基纳曲酮多库酯离子对

	% (w/w)
甲基纳曲酮-多库酯	23

中链甘油三酯 (MIGLYOL® 812)	13.09
IMWITOR® 988	32.34
TWEEN® 80	31.57
总计	100

根据以上列出的比例混合中链甘油三酯、IMWITOR® 988和TWEEN® 80。加入甲基纳曲酮-多库酯,并在水浴中在约60℃下孵育并混合12小时,直到获得作为单相的药物组合物。通过将0.5 ml药物组合物在25 ml的100 mM磷酸盐缓冲液(pH 6.8)中乳化来制备乳液。通过动态光散射测量平均液滴尺寸和PDI。平均液滴尺寸为约135 nm,并且PDI为0.27。目测检查乳液的任何沉淀或相分离,并且发现其稳定长达12小时,而没有任何沉淀或相分离。将药物组合物填充到0号硬明胶胶囊中,然后将其各自装入00号Vcaps® 肠溶胶囊中。采用胶囊中胶囊的递送媒介物,因为肠溶胶囊不旨在用于液体填充,并且发现与IMWITOR® 988不相容。使用USP溶解装置2通过目测观察壳溶解来测量在pH 2和pH 6.8介质中的溶解速率。胶囊壳在pH 2介质中2小时后不崩解,而在pH 6.8介质中在7分钟内完全崩解并释放药物组合物。

[0133] 2.4. 胶囊-甲基纳曲酮多库酯离子对

	% (w/w)
甲基纳曲酮-多库酯	23
中链甘油三酯 (MIGLYOL® 812)	13.09
IMWITOR® 988	32.34
TWEEN® 80	31.57
总计	100

根据以上列出的比例混合中链甘油三酯、IMWITOR® 988和TWEEN® 80。加入甲基纳曲酮-多库酯,并在水浴中在约60℃下孵育并连续混合12小时,直到获得作为单相的药物组合物。通过将0.5 ml药物组合物在25 ml的100 mM磷酸盐缓冲液(pH 6.8)中乳化来制备乳液。通过动态光散射测量平均液滴尺寸和PDI。平均液滴尺寸为约131 nm,并且PDI为0.16。目测检查乳液的任何沉淀或相分离达12小时,并且发现其稳定而没有任何沉淀或相分离。将药物组合物填充到00号硬明胶胶囊中。在USP溶解装置2中通过目测观察壳溶解来测量在pH 2和pH 6.8介质中的溶解速率。胶囊壳在两种介质中在10分钟内完全崩解并释放药物组合物。

[0134] 2.5. 具有不同药物负载的甲基纳曲酮多库酯离子对

在实施例2.5中所述的制剂是具有不同药物负载的基于胶囊的MNTX-DS制剂,并根据本文所述的程序制备。如本文所述,制剂1和2是含油的自乳化(即SEDDES)制剂。制剂3-6是具有与制剂2相同药物负载的基于胶束的(即SMDDES)制剂,其含有表面活性剂和助溶剂。如本文所述,KOLLIPHOR® RH 40是可消化的表面活性剂,而KOLLIPHOR® HS 15是不可消化的表面活性剂。制备这些制剂的目的是在进一步的动物研究中观察表面活性剂的可消化性对MNTX-DS制剂的生物利用度和/或功效的结果。

[0135] 制剂1:如下文所述,示例性制剂包括甲基纳曲酮-多库酯、IMWITOR® 988、中链甘油酯(MCT)、TWEEN® 80和稳定剂(例如,丁基化的羟基甲苯)。

	% (w/w)
--	---------

甲基纳曲酮-多库酯	10.00
IMWITOR® 988	37.80
中链甘油酯 (MCT)	13.45
TWEEN® 80	38.70
丁基化的羟基甲苯 (BHT)	0.05
总计	100

[0136] 制剂2:如下文所述,示例性制剂包括甲基纳曲酮-多库酯、IMWITOR® 988、中链甘油酯 (MCT)、TWEEN® 80和稳定剂(例如,丁基化的羟基甲苯)。

	% (w/w)
甲基纳曲酮-多库酯	25.00
IMWITOR® 988	31.50
中链甘油酯 (MCT)	11.20
TWEEN® 80	32.25
丁基化的羟基甲苯 (BHT)	0.05
总计	100

[0137] 制剂3:如下文所述,示例性制剂包括甲基纳曲酮-多库酯、乙醇、KOLLIPHOR® RH 40和稳定剂(例如,丁基化的羟基甲苯)。

	% (w/w)
甲基纳曲酮-多库酯	25.00
乙醇	8.33
维生素E TPGS	5.00
KOLLIPHOR® RH 40	61.62
丁基化的羟基甲苯 (BHT)	0.05
总计	100

[0138] 制剂4:如下文所述,示例性制剂包括甲基纳曲酮-多库酯、乙醇、KOLLIPHOR® RH 40、KOLLIPHOR® HS 15和稳定剂(例如,丁基化的羟基甲苯)。

	% (w/w)
甲基纳曲酮-多库酯	25.00
乙醇	8.33
维生素E TPGS	5.00
KOLLIPHOR® RH 40	30.81
KOLLIPHOR® HS 15	30.81
丁基化的羟基甲苯 (BHT)	0.05
总计	100

[0139] 制剂5:如下文所述,示例性制剂包括甲基纳曲酮-多库酯、乙醇、维生素E TPGS和稳定剂(例如,丁基化的羟基甲苯)。

	% (w/w)
甲基纳曲酮-多库酯	25.00
乙醇	8.33

维生素E TP GS (作为非离子表面活性剂)	66.62
丁基化的羟基甲苯 (BHT)	0.05
总计	100

[0140] 制剂6:如下文所述,示例性制剂包括甲基纳曲酮-多库酯、乙醇、GELUCIRE® 44/14和稳定剂(例如,丁基化的羟基甲苯)。

	% (w/w)
甲基纳曲酮-多库酯	25.00
乙醇	8.33
GELUCIRE® 44/14 (月桂酰聚氧基-32甘油酯NF)	66.62
丁基化的羟基甲苯 (BHT)	0.05
总计	100

[0141] 3. 液体药物组合物在比格犬中的药代动力学

在每个实验中,将150 mg剂量的甲基纳曲酮给药于六只狗(三只雄性和三只雌性)中的每只。在第一个实验中,将150 mg剂量的甲基纳曲酮以根据实施例2.1的组合物给药于每只狗。在第二个实验中,将150 mg剂量的甲基纳曲酮以根据实施例2.2的组合物给药于每只狗。在第三个实验中,将150 mg剂量的甲基纳曲酮以根据实施例2.3的组合物给药于每只狗。在第四个实验中,以根据实施例2.4的组合物将150 mg剂量的甲基纳曲酮给药于每只狗。在阳性对照实验中,将RELISTOR® 片剂给药于每只狗。在给药后0、5、15、30、60、90、120、150、180、240、360、720分钟测量甲基纳曲酮的血浆浓度。

[0142] 图1显示在给药五种口服药物组合物后甲基纳曲酮的平均血浆浓度。包含甲基纳曲酮-多库酯的基于脂质的制剂(根据2.2节制备的药物组合物)产生最高的平均 C_{max} 和最短的平均 T_{max} 。

[0143] 图2显示在给药RELISTOR® 片剂(对照)给药后,甲基纳曲酮的血浆浓度对时间。最大血浆浓度在约1,000 ng/mL至5,000 ng/mL之间。在约两小时内观察六只狗中每只狗的 T_{max} 。

[0144] 图3显示在给药根据上文2.1节制备的包含甲基纳曲酮-月桂基硫酸盐的自乳化药物递送系统后,甲基纳曲酮的平均血浆浓度对时间。在60分钟时观察到最大甲基纳曲酮浓度,并且小于4,000 ng/mL。

[0145] 图4显示在给药根据上文2.2节制备的包含甲基纳曲酮-多库酯的基于脂质的液体制剂后,甲基纳曲酮的平均血浆浓度对时间。在60分钟内对三只狗观察甲基纳曲酮的峰值血浆浓度,其中在第2只狗中观察到6,000 ng/mL至8,000 ng/mL之间的峰值血浆浓度。

[0146] 图5显示在给药根据上文2.3节制备的在肠溶胶囊中的包含甲基纳曲酮-多库酯的自乳化药物递送系统后,甲基纳曲酮的平均血浆浓度对时间。在一小时内,在第4只狗中观察到8,000 ng/mL至10,000 ng/mL之间的最大血浆浓度。

[0147] 图6显示在给药根据上文2.4节制备的包含甲基纳曲酮-多库酯的自乳化药物递送系统后,甲基纳曲酮的平均血浆浓度对时间。在一小时给药内,在第5只狗中观察到约8,000 ng/mL甲基纳曲酮的最高血浆浓度。

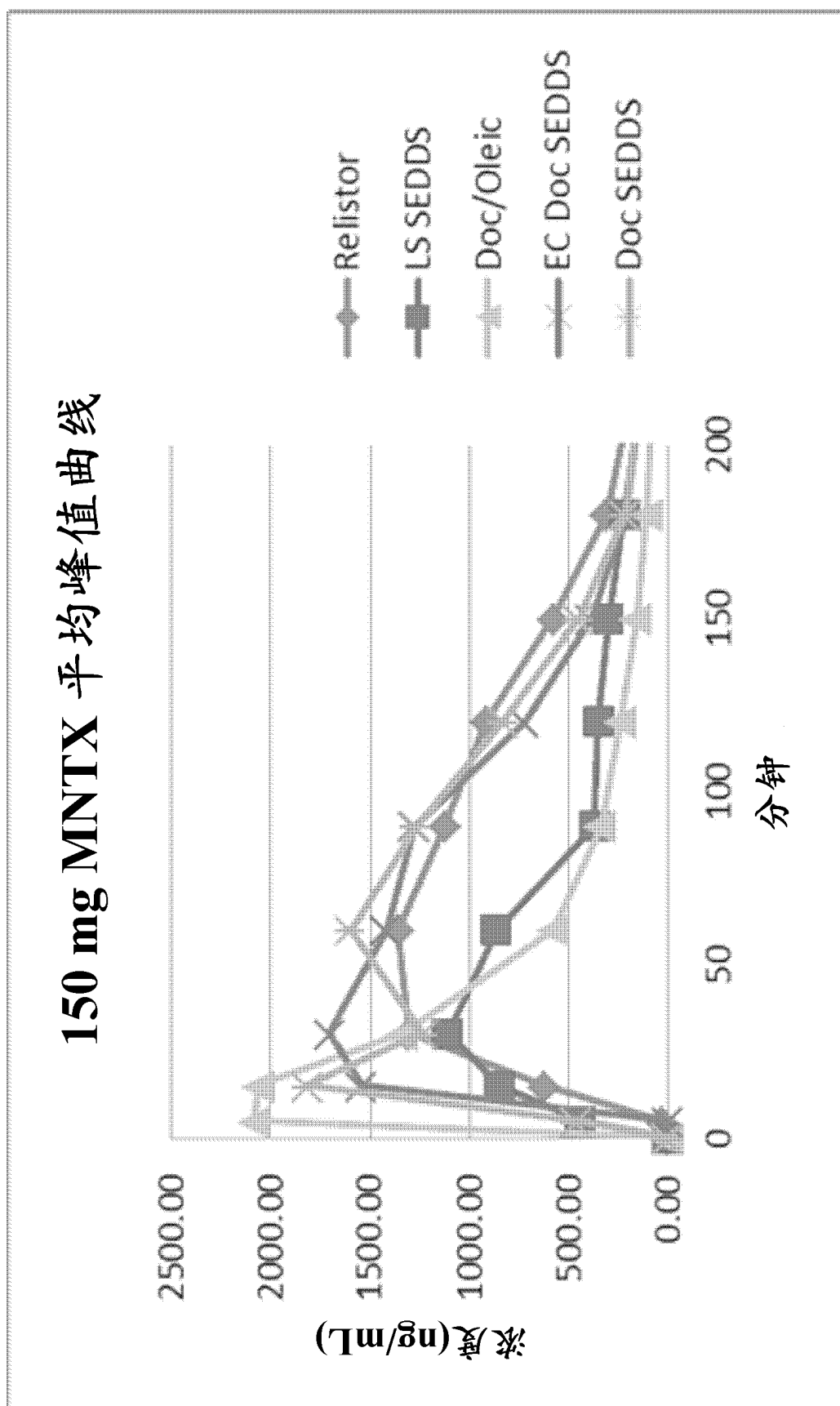


图 1

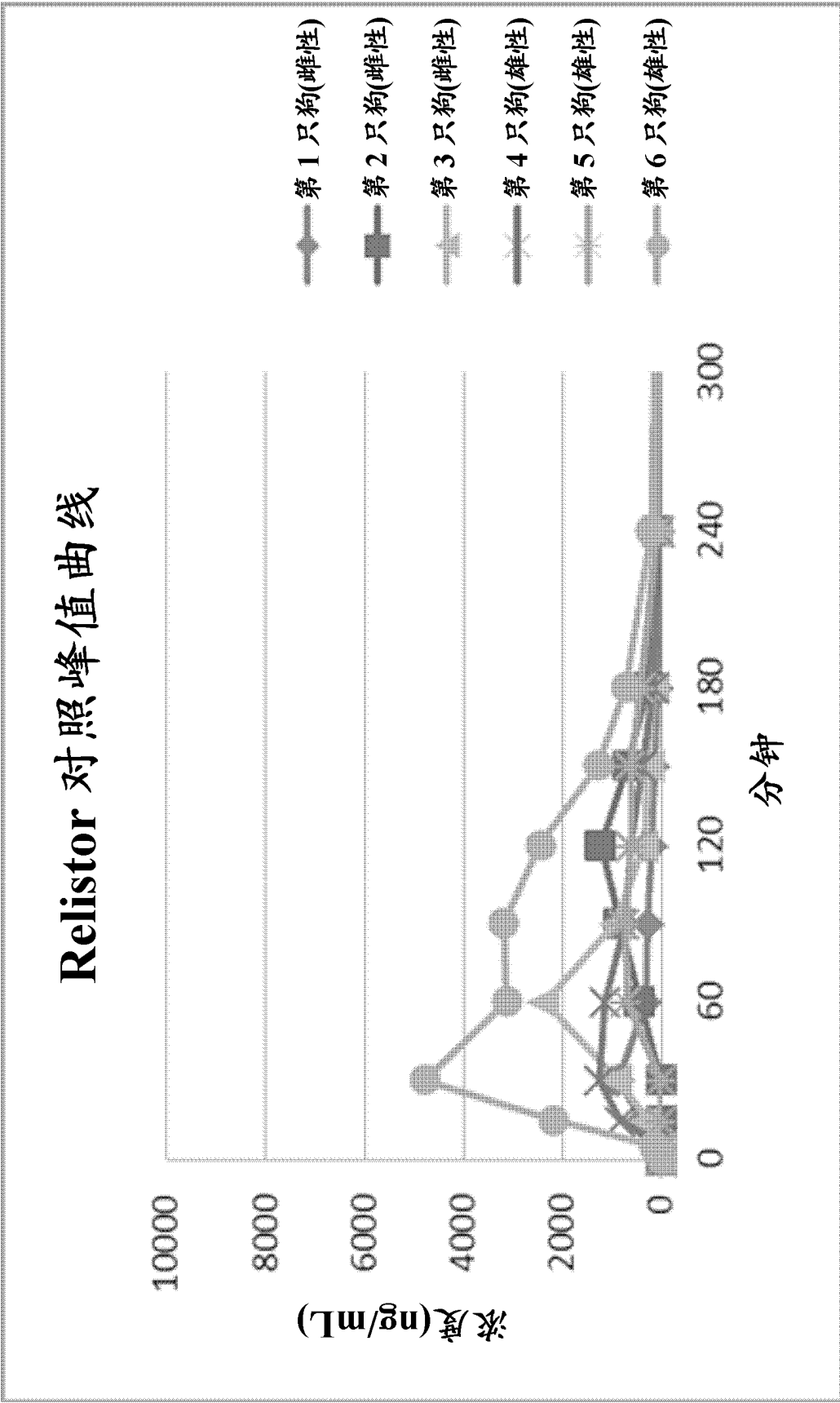


图 2

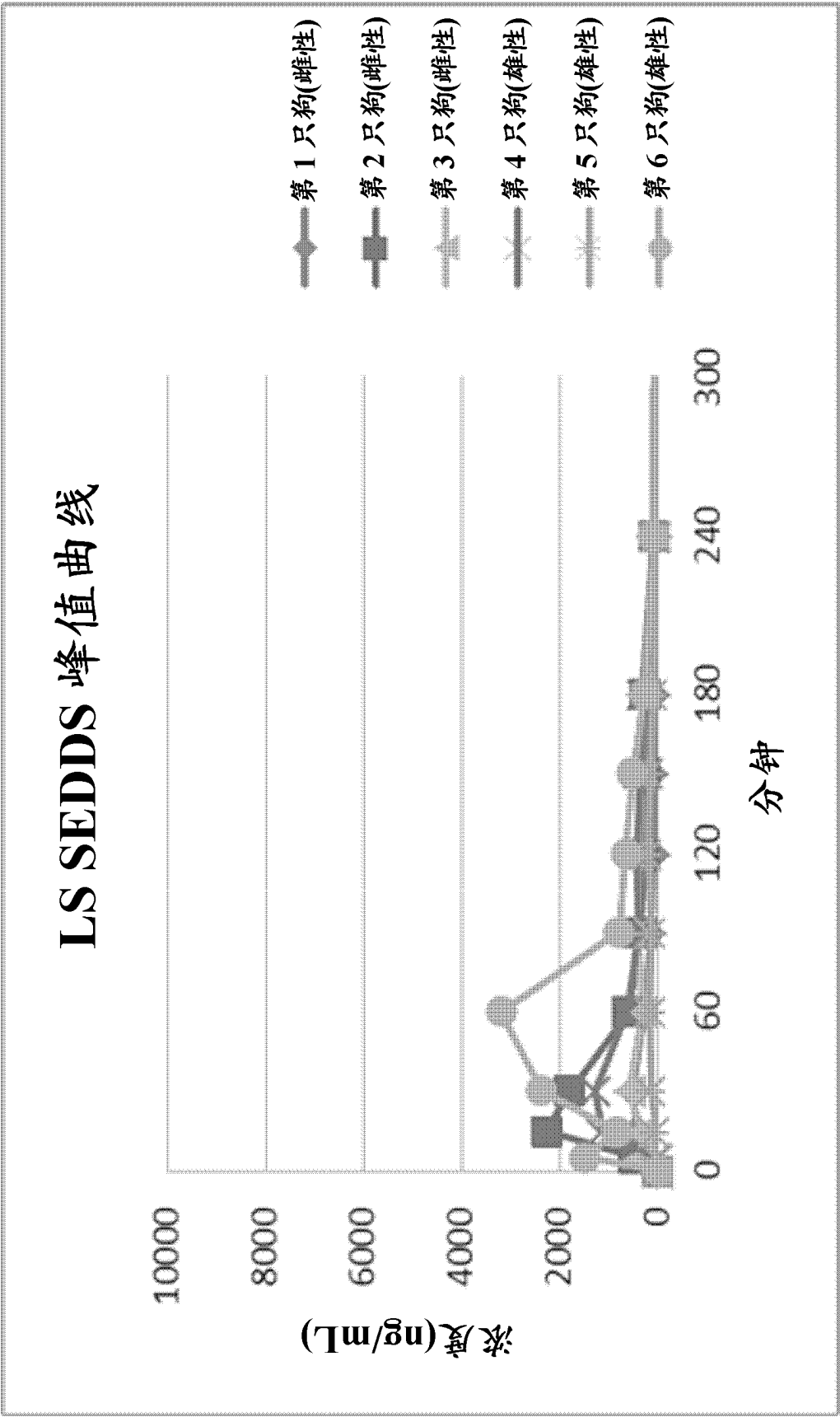


图 3

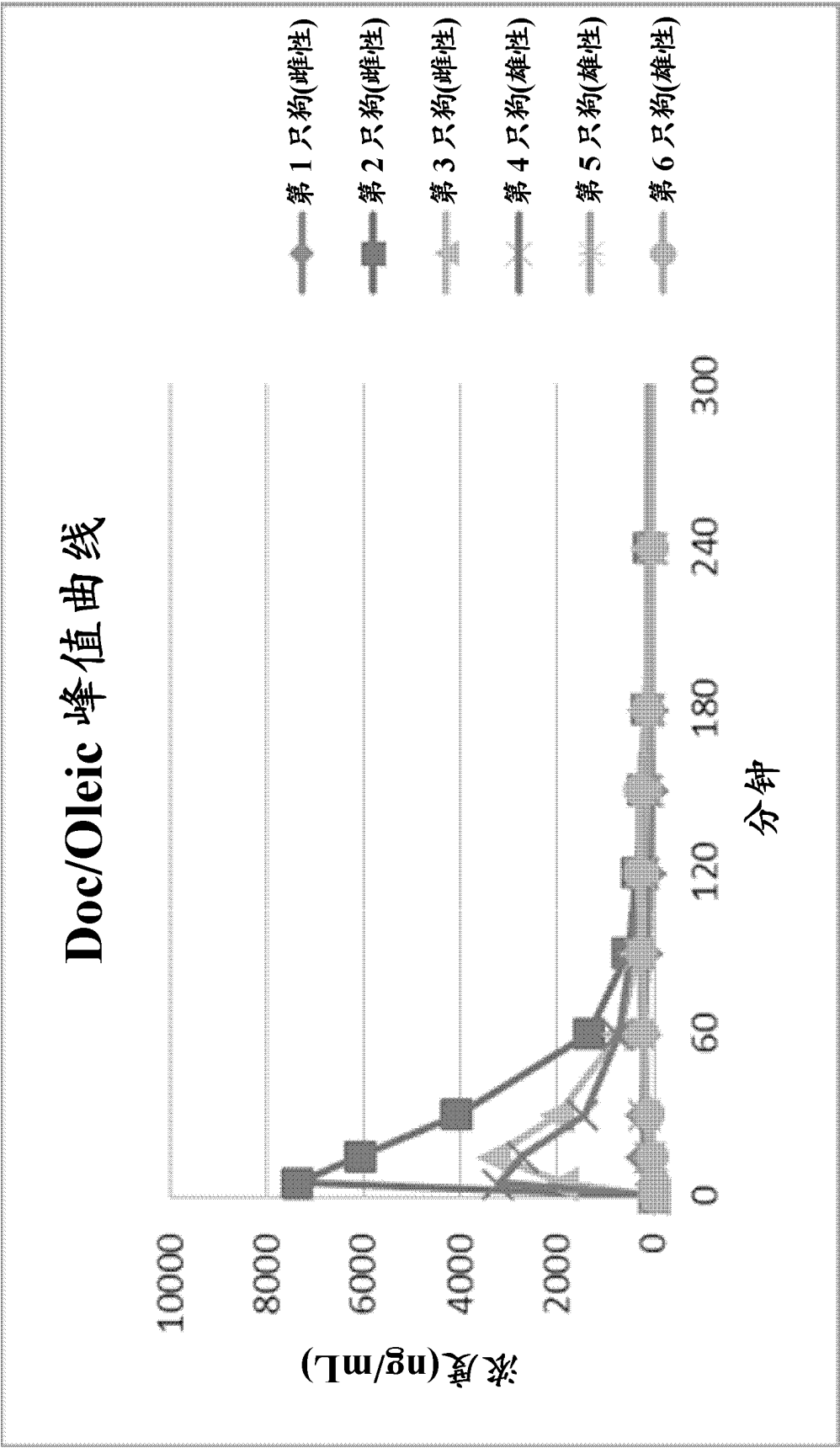


图 4

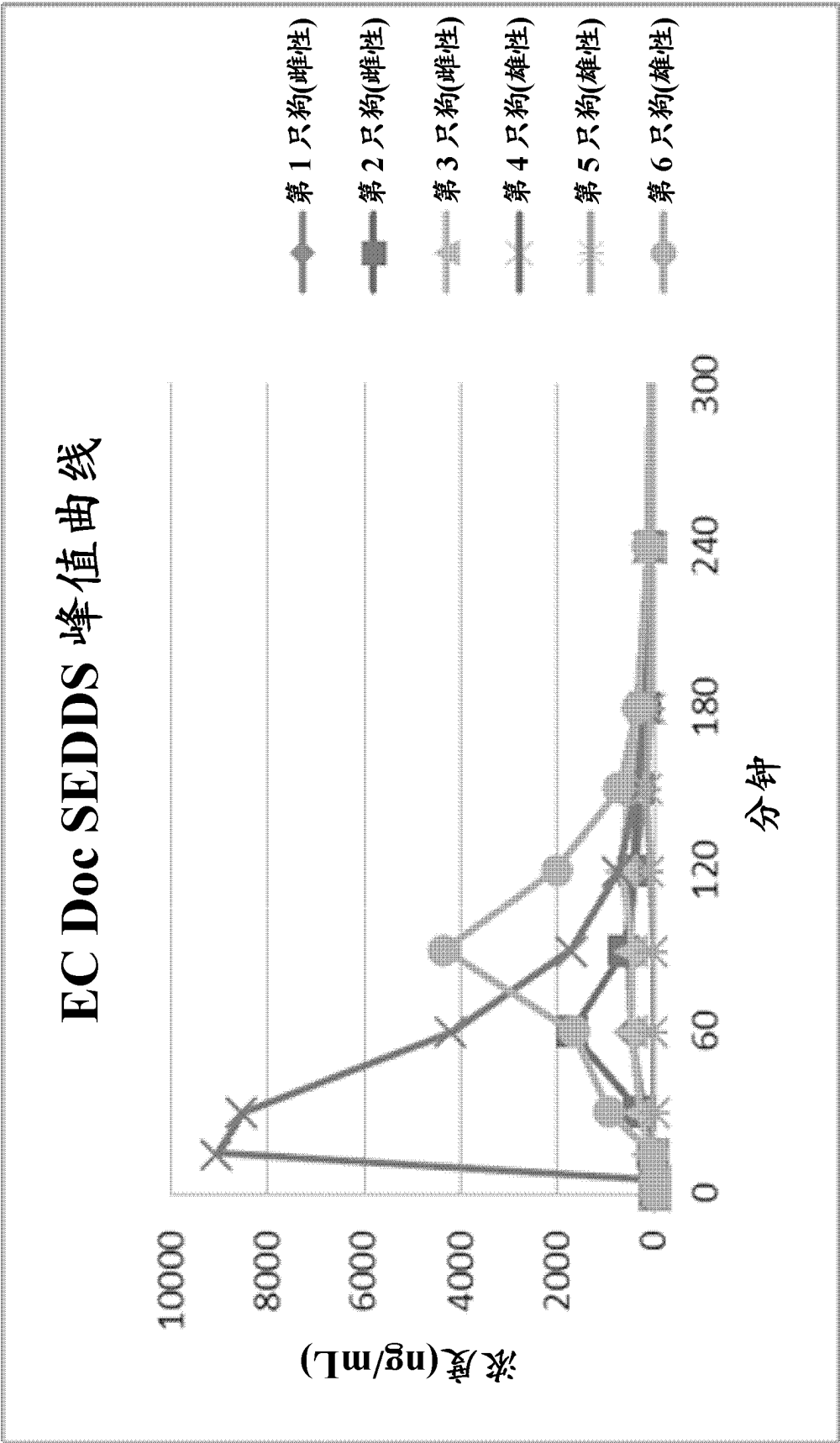


图 5

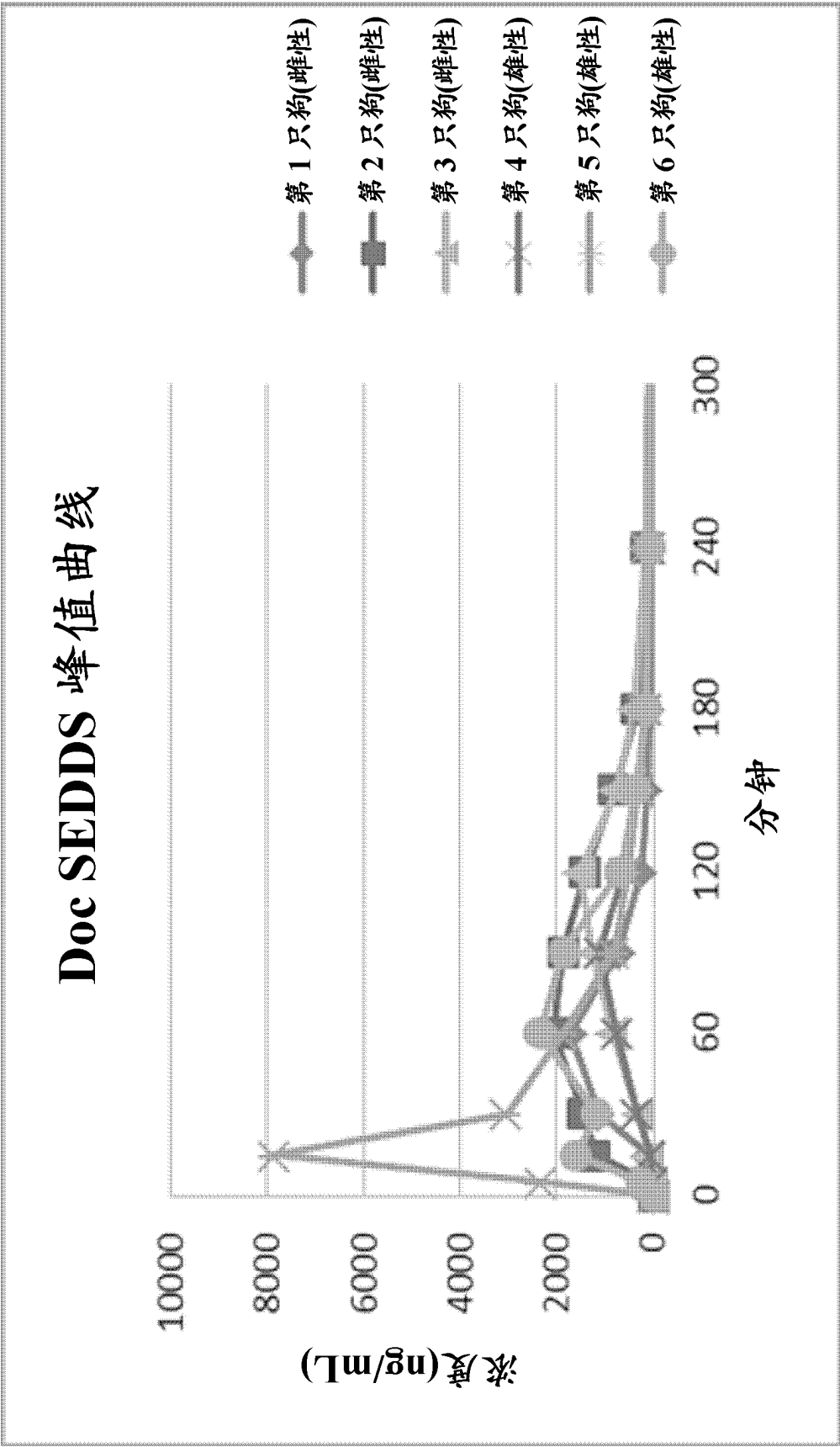


图 6