



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 103002877 B

(45)授权公告日 2017. 07. 21

(21)申请号 201180023882.8

(22)申请日 2011.05.12

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 103002877 A

(43)申请公布日 2013.03.27

(30)优先权数据

61/334,546 2010.05.13 US

12/914,944 2010.10.28 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2012.11.13

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2011/036328 2011.05.12

(87)PCT国际申请的公布数据

W02011/143484 EN 2011.11.17

(73)专利权人 帕西拉制药有限公司

地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 路易·丹尼尔·加西亚

洛伊斯·吉布森 威廉·兰伯特

本杰明李 朱良金

(74)专利代理机构 北京康信知识产权代理有限

责任公司 11240

代理人 张英 王玉桂

(51)Int. Cl.

A61K 9/127(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

A61K 31/519(2006.01)

A61P 37/00(2006.01)

(56)对比文件

US 5759573 A, 1998.06.02,

US 5723147 A, 1998.03.03,

审查员 王菲

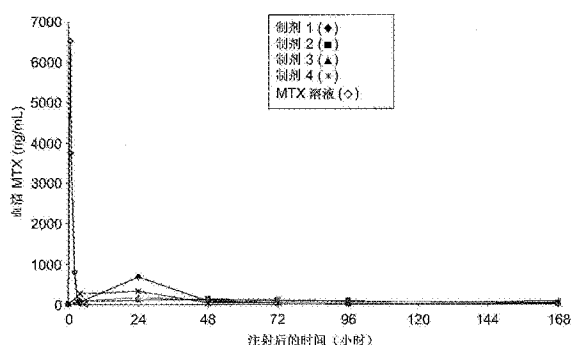
权利要求书2页 说明书15页 附图3页

(54)发明名称

作为缓解疾病的抗风湿性药(DMARD)和抗癌药剂的甲氨蝶呤的持续释放制剂

(57)摘要

公开了包含多囊脂质体和MTX的制剂,给予该制剂导致MTX的 C_{max} 为MTX的速释剂型的 C_{max} 的5%至50%,该制剂的持续时间持续约1至约30天。也公开了通过给予MTX的这些制剂来治疗自身免疫疾病和癌症的方法。



1. 一种包含多囊脂质体的制剂,所述多囊脂质体含有一定量的甲氨蝶呤、NaOH、蔗糖和NaCl,其中所述甲氨蝶呤的量为55.0mM,NaOH的量为131mM,蔗糖的量为38.7mM以及NaCl的量为69.3mM,所述多囊脂质体的脂质组分为DPPG、DOPC、三辛酸甘油酯和胆固醇,并且DPPG的量为3.08mM,DOPC的量为14.52mM,三辛酸甘油酯的量为22mM,以及胆固醇的量为22mM,并且其中,将单剂量的所述制剂给予需要其的受试者导致所述甲氨蝶呤的血浆C_{max}为甲氨蝶呤的速释剂型的血浆C_{max}的5%至50%,其中所述制剂不含环糊精,并且其中,所述甲氨蝶呤在所述受试者中的持续时间为1天至30天。

2. 根据权利要求1所述的制剂,其中,所述多囊脂质体还包含甲氨蝶呤的单或二价碱性加成盐。

3. 根据权利要求2所述的制剂,其中,所述碱性加成盐是钠盐。

4. 根据权利要求2所述的制剂,其中,所述碱性加成盐是钾盐。

5. 根据权利要求2所述的制剂,其中,所述碱性加成盐包含有机碱作为抗衡离子。

6. 根据权利要求1所述的制剂,其中,甲氨蝶呤在所述受试者中的持续时间为1天至7天。

7. 根据权利要求1所述的制剂,其中,所述多囊脂质体还包含叶酸盐。

8. 根据权利要求1所述的制剂,其中,所述多囊脂质体还包含赖氨酸。

9. 根据权利要求1所述的制剂,其中,所述甲氨蝶呤血浆水平的持续时间为1天、2天、3天、4天、5天、6天或7天。

10. 根据权利要求1所述的制剂,其中,所述制剂稳定至少两年。

11. 根据权利要求1所述的制剂,其中,所述制剂可以通过27-31G规格的针递送。

12. 权利要求1至11中任一项所述的制剂在制备用于治疗自身免疫疾病的药物中的应用。

13. 根据权利要求12所述的应用,其中,所述自身免疫疾病选自由类风湿性关节炎、牛皮癣、狼疮、硬皮病、干燥综合征、古德帕斯彻氏综合征、韦格内氏肉芽肿病、风湿性多肌痛、格林巴利综合征和克罗恩病组成的组。

14. 根据权利要求12所述的应用,其中,所述自身免疫疾病为类风湿性关节炎。

15. 根据权利要求12所述的应用,其中,所述自身免疫疾病为狼疮。

16. 根据权利要求12所述的应用,其中,所述自身免疫疾病为克罗恩病。

17. 根据权利要求12所述的应用,其中,所述多囊脂质体还包含甲氨蝶呤的钠盐或钾盐。

18. 根据权利要求12所述的应用,其中,所述多囊脂质体还包含叶酸盐。

19. 根据权利要求12所述的应用,还包括给予叶酸盐。

20. 根据权利要求12所述的应用,还包括给予包封在不包含MTX的MVL中的叶酸盐。

21. 根据权利要求12所述的应用,其中,所述多囊脂质体还包含赖氨酸。

22. 根据权利要求12所述的应用,其中,所述甲氨蝶呤血浆水平的持续时间为1天、2天、3天、4天、5天、6天或7天。

23. 根据权利要求12所述的应用,其中,所述制剂的给予包括用所述制剂对所述受试者进行注射。

24. 根据权利要求23所述的应用,其中,所述注射是皮下的。

25. 根据权利要求23所述的应用,其中,所述注射是肌内的。
26. 根据权利要求23所述的应用,其中,所述注射是皮内的。
27. 根据权利要求23所述的应用,其中,所述注射是脊柱内的。
28. 根据权利要求23所述的应用,其中,每5至7天给予所述注射。
29. 根据权利要求28所述的应用,其中,每周一次给予所述注射。
30. 权利要求1至11中任一项所述的制剂在制备用于治疗癌症的药物中的应用,其中,所述制剂不多于每2天频繁给予需要其的受试者。
31. 根据权利要求30所述的应用,其中,所述癌症是实体瘤癌症。
32. 根据权利要求31所述的应用,其中,所述癌症是妊娠滋养细胞肿瘤、乳腺癌、头颈癌、或肺癌。
33. 根据权利要求32所述的应用,其中,所述妊娠滋养细胞肿瘤是绒毛膜癌、或葡萄胎。
34. 根据权利要求33所述的应用,其中,所述妊娠滋养细胞肿瘤是恶性葡萄胎。
35. 根据权利要求30所述的应用,其中,所述癌症是血生癌。
36. 根据权利要求35所述的应用,其中,所述血生癌是急性成淋巴细胞性白血病、非霍奇金淋巴瘤、蕈样真菌病、或骨肉瘤。
37. 根据权利要求30所述的应用,其中,所述多囊脂质体还包含甲氨蝶呤的钠盐或钾盐。
38. 根据权利要求30所述的应用,其中,所述多囊脂质体还包含叶酸盐。
39. 根据权利要求30所述的应用,还包括给予叶酸盐。
40. 根据权利要求30所述的应用,还包括给予包封在不包含MTX的MVL中的叶酸盐。
41. 根据权利要求30所述的应用,其中,所述多囊脂质体还包含赖氨酸。
42. 根据权利要求30所述的应用,其中,所述制剂的给予包括用所述制剂对所述受试者进行注射。
43. 根据权利要求42所述的应用,其中,所述注射是皮下的。
44. 根据权利要求42所述的应用,其中,所述注射是瘤内的。
45. 根据权利要求43所述的应用,其中,每2天给予所述注射。

作为缓解疾病的抗风湿性药 (DMARD) 和抗癌药剂的甲氨蝶呤 的持续释放制剂

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求Garcia等人于2010年5月13日提交的题为“SUSTAINED RELEASE FORMULATION OF METHOTREXATE AS A DISEASE-MODIFYING ANTIREHEUMATIC DRUG (DMARD) AND AN ANTI-CANCER AGENT (作为缓解疾病的抗风湿性药 (DMARD) 和抗癌药剂的甲氨蝶呤的持续释放制剂)”的美国临时专利申请系列号61/334,546的优先权,将其全部内容通过引用并入本文中,以及Garcia等人于2010年10月28日提交的题为“SUSTAINED RELEASE FORMULATION OF METHOTREXATE AS A DISEASE-MODIFYING ANTIREHEUMATIC DRUG (DMARD) AND AN ANTI-CANCER AGENT (作为缓解疾病的抗风湿性药 (DMARD) 和抗癌药剂的甲氨蝶呤的持续释放制剂)”的美国申请系列号12/914,944的优先权,将其全部内容通过引用并入本文中。

技术领域

[0003] 本申请涉及甲氨蝶呤 (MTX) 的多囊脂质体 (MVL) 制剂,其使MTX的副作用最小化同时保持或改善效力。

背景技术

[0004] MTX是类风湿性关节炎 (RA) 的主要的头等缓解疾病的抗风湿性药物 (疾病改变的抗风湿性药) (DMARD), 并且已证明了在其他自身免疫疾病中的效力。MTX也已经用于治疗某些癌症和癌症病症。癌症在美国是死亡的主要原因。尽管寻找用于治疗癌症的新途径的巨大努力,但是初步的治疗选项保持为单独或组合的手术、化疗和辐射疗法。

[0005] 全世界超过500,000名患者是用速释型MTX制剂治疗的 (Sweierkot and Szechinski, Pharmacol Reports, 58, 473-492 (2006))。因为在每一次给药后,MTX引起显著的血浆浓度相关的副作用 (恶心、呕吐、腹部不适、味觉障碍、厌食症、消化不良、和腹泻), 所以通常每周在周六进行一次,使得患者通过工作周恢复。副作用主要是由高的 C_{max} 引起的, C_{max} 是药代动力学术语,表示药物的最大血浆浓度。在通常有效的剂量下,可达80%的患者经受这些副作用,并且可达35%的患者最终停止使用MTX,即使其在大多数患者中提供极好的效力 (参见R.J.McKendry et al., J Rheumatol 20:1850 (1993))。虽然MTX的许多副作用似乎是肠胃的,但它们中的一些 (例如恶心和呕吐) 可以是中枢神经系统 (CNS) 副作用,因此皮下而不是口服给药不是必然改善副作用。

[0006] 在RA中使用MTX的最新建议提出MTX的口服给药应当以10-15mg/周开始,其中逐步增加可达20-30mg/周。已知高剂量的口服给药 (>15mg) 比皮下给予导致较低的生物利用度。这是由于在小肠内MTX的主动吸收,该过程能够在较高的剂量下饱和 (Stamp et al., Biomed Pharmacother 60 678-687 (2006))。因而,非肠道给药可以用于不适当的临床反应或不耐口服给药的情况。

[0007] 对于RA,MTX的效力与MTX的最大血浆浓度 (C_{max}) 无关,但是与其在曲线下方的血

浆面积(“AUC”)直接相关(Hiraga et al., Mod Rheumatol 14:135 (2004))。MTX的AUC与MTX-聚谷氨酸酯的细胞内水平良好相关,认为其中的后者提供消炎效果(Hornung et al., J. Rheumatol, 35, 1709-1715 (2008))。用于MTX的口服速释剂型的标准AUC是2466mcg/L-小时(Hoekstra et al., J Rheumatol, 31:645-48 (2004))。用于MTX的皮下速释剂型的标准AUC是3786mcg/L-小时。相同文献(Id.)

[0008] 因为口服给予的MTX被迅速吸收($t_{\max}$ 1-3小时)并且迅速清除($t_{1/2}$ 8-10小时),所以难以用常规剂型控制 $C_{\max}$ 。 $t_{\max}$ 是给予药物之后达到最大血浆浓度时,即当吸收的速率等于清除的速率时的时间。伴随MTX的传统速释剂型的口腔和皮下给予的 $C_{\max}$ 是相似的(Hoekstra et al., J Rheumatol, 31:645-648 (2004))。

[0009] 重要地,已观察到保持MTX的 $C_{\max}$ 低使得MTX的副作用的发生率降低至极低的水平。已经发现如果 $C_{\max}$ 保持在 $0.16\mu\text{mol/l}$ 以下,则副作用的发生率显著降低(Shoda et al., Mod. Rheumatol, 17:311-316, 2007)。提供了MTX低 $C_{\max}$ 的缓释制剂除了在延长的时间内治疗有效的AUC(血浆浓度),将提供重要益处。

[0010] 本申请的实施方式提供了这些重要益处。速溶(instant)MTX MVL制剂提供了具有低 $C_{\max}$ 的MTX和治疗有效的AUC的缓释制剂,其使副作用的发生率降低至极低的水平。

[0011] 速溶MTX MVL制剂也提供了为保持MTX的效力所必需的AUC。因而,在本申请中描述的缓释MTX MVL制剂实现了为MTX起头等DMARD作用所必需的AUC,同时提供了足够低的 $C_{\max}$ 以使MTX应用的副作用的发生率降低至极低水平。

[0012] 特别地,本文中用于递送MTX的MVL定义为在每一个脂质体颗粒内含有多个非同心空腔的脂质体,类似于“泡沫状”基体。这样的颗粒与多层囊泡(MLV),也称为多层脂质体不同,其封闭(包围,封入)同心的含水隔室。另外的独特颗粒是单层囊泡(ULV),也称为单层脂质体,其封闭单个内部含水隔室。

发明内容

[0013] 本发明的实施方式提供了包括多囊脂质体(multivesicular liposomes)的制剂,该多囊脂质体包含一定量的甲氨蝶呤,其中,对需要其的受试者给予单剂量的所述制剂导致所述甲氨蝶呤的 $C_{\max}$ 为甲氨蝶呤的速释剂型的 $C_{\max}$ 的5%至50%,并且其中,所述甲氨蝶呤在受试者中的持续时间为约1至约30天。在一些实施方式中,多囊脂质体进一步包括甲氨蝶呤的盐。在一些实施方式中,该盐是钠盐。在其他实施方式中,该盐是钾盐。在另外的实施方式中,该盐包含有机碱作为抗衡离子(反离子)。在一些实施方式中,甲氨蝶呤在受试者中的持续时间为约1天至约7天。

[0014] 在其他实施方式中,多囊脂质体进一步包括叶酸盐(叶酸)。在一些实施方式中,多囊脂质体进一步包括胆固醇、一种或多种磷脂或一种或多种其盐、以及一种或多种甘油三酯。在某些实施方式中,磷脂是磷脂酰胆碱、磷脂酰甘油或其盐、或这些的组合。在其他实施方式中,磷脂酰甘油是DPPG(二棕榈酰磷脂酰甘油或1,2-二棕榈酰-sn-甘油-3-磷酸-消旋(rac)-(1-甘油))。在另外的实施方式中,磷脂酰胆碱是DEPC(二芥酰磷脂酰胆碱或1,2-二芥酰-sn-甘油-3-磷酸胆碱(胆碱磷酸))。在其他实施方式中,多囊脂质体进一步包括DOPC(二油酰磷脂酰胆碱或1,2-二油酰-sn-甘油-3-磷酸胆碱)。在另一个实施方式中,甘油三酯是三油酸甘油酯(三油精)、三辛酸甘油酯、或两种的组合。在另外的实施方式中,多囊脂质

体进一步包括赖氨酸。

[0015] 在一些实施方式中,甲氨蝶呤血浆水平的持续时间为约1天。在其他实施方式中,甲氨蝶呤血浆水平的持续时间为约2天。在另一个实施方式中,甲氨蝶呤血浆水平的持续时间为约3天。在另一个实施方式中,甲氨蝶呤血浆水平的持续时间是约4天。在另一个实施方式中,甲氨蝶呤血浆水平的持续时间是约5天。在另一个实施方式中,甲氨蝶呤血浆水平的持续时间是约6天。在另外的实施方式中,甲氨蝶呤血浆水平的持续时间为约7天。

[0016] 在另一个实施方式中,制剂稳定至少两年。

[0017] 在一些实施方式中,可以通过27-31G的针规格来递送制剂。

[0018] 另一个实施方式提供了用于治疗自身免疫疾病的方法,包括对需要其的受试者给予速溶(即用,instant)MTX-MVL制剂。在一些实施方式中,该自身免疫疾病是类风湿性关节炎。在其他实施方式中,该自身免疫疾病是牛皮癣。在另外的实施方式中,该自身免疫疾病是狼疮。在另一个实施方式中,该自身免疫疾病是硬皮病。在另一个实施方式中,该自身免疫疾病是干燥综合征(斯耶格伦氏综合征,Sjogren's syndrome)。在其他实施方式中,该自身免疫疾病是古德帕斯彻式综合征(Goodpasture's syndrome)。在一些实施方式中,该自身免疫疾病是韦格内氏肉芽肿病(Wegener's granulomatosis)。在另外的实施方式中,该自身免疫疾病是风湿性多肌痛。在另一个实施方式中,该自身免疫疾病是格林巴利综合征(Guillain-Barre syndrome)。在另外的实施方式中,该自身免疫疾病是克罗恩病。

[0019] 在一些实施方式中,多囊脂质体进一步包括甲氨蝶呤的钠或钾盐。在另外的实施方式中,多囊脂质体进一步包括赖氨酸。

[0020] 在一些实施方式中,多囊脂质体进一步包括叶酸盐。在其他实施方式中,给予叶酸盐。在另外的实施方式中,给予包封在不含MTX的MVL中的叶酸盐。

[0021] 还提供了一种方法,多囊脂质体进一步包括胆固醇、磷脂或一种或多种其盐、和三辛酸甘油酯。在一些实施方式中,多囊脂质体进一步包括DOPC和三油酸甘油酯。在另外的实施方式中,多囊脂质体进一步包括DEPC。在其他实施方式中,多囊脂质体进一步包括赖氨酸。

[0022] 在一些实施方式中,甲氨蝶呤血浆水平的持续时间为约1天。在其他实施方式中,甲氨蝶呤血浆水平的持续时间为约2天。在另一个实施方式中,甲氨蝶呤血浆水平的持续时间为约3天。在另一个实施方式中,甲氨蝶呤血浆水平的持续时间是约4天。在另一个实施方式中,甲氨蝶呤血浆水平的持续时间是约5天。在另一个实施方式中,甲氨蝶呤血浆水平的持续时间是约6天。在另外的实施方式中,甲氨蝶呤血浆水平的持续时间为约7天。

[0023] 在其他实施方式中,制剂的给予包括用在本文中描述的MTX-MVL制剂对所述受试者进行注射。在一些实施方式中,注射是皮下的。在其他实施方式中,注射是肌内的。在一些实施方式中,注射是皮内的。在另外的实施方式中,注射是瘤内的。在其他实施方式中,注射是脊柱内的。在一个实施方式中,注射是每5至7天给予的。在另一个实施方式中,注射是一周一次给予的。

[0024] 另一个实施方式提供了用于治疗癌症的方法,包括给予速溶MTX-MVL制剂,其中,所述制剂是不多于每两天和不少于每四天给予需要其的受试者。在一些实施方式中,癌症是实体瘤癌症。在其他实施方式中,癌症是妊娠滋养细胞肿瘤、乳腺癌、头颈癌、或肺癌。在另外的实施方式中,癌症是妊娠滋养细胞肿瘤(恶性葡萄胎(chorioadenoma destruens)、

绒毛膜癌、或葡萄胎(水泡状胎块,hydatidform mole))。在一些实施方式中,癌症是血生癌。在另外的实施方式中,血生癌是急性成淋巴细胞白血病、非霍奇金淋巴瘤、蕈样真菌病、或骨肉瘤。

[0025] 在一些实施方式中,多囊脂质体进一步包含叶酸盐。在其他实施方式中,叶酸盐是给予的。在另外的实施方式中,包封在不含MTX的MVL中的叶酸盐是给予的。

[0026] 在一些实施方式中,多囊脂质体进一步包含甲氨蝶呤的钠或钾盐。在其他实施方式中,多囊脂质体进一步包含胆固醇、磷脂或其一种或多种盐、和三辛酸甘油酯。在另外的实施方式中,多囊脂质体进一步包含DOPC。在另一个实施方式中,多囊脂质体进一步包含赖氨酸。

[0027] 在一些实施方式中,制剂的给予包括对所述受试者注射所述制剂。在其他实施方式中,注射是皮下的。在另一个实施方式中,每2天给予注射。

[0028] 另一个实施方式提供了基本上不含环糊精化合物,并且优选不含环糊精化合物的速溶MTX-MVL制剂。

附图说明

[0029] 图1是示出了在皮下注射MTX对照溶液和速溶MVL MTX制剂的实施例后的血浆浓度的图。

[0030] 图2是其中改变y轴的图1的变形图,其显示了在皮下注射MTX对照溶液和速溶MVL MTX制剂的实施例后的血浆浓度。

[0031] 图3是示出了制剂1的降解物随时间的百分比。

具体实施方式

[0032] 本发明的实施方式提供了包含多囊脂质体的制剂,该多囊脂质体含有大量的甲氨蝶呤,其中,对需要其的受试者给予单剂量的所述制剂导致所述甲氨蝶呤的 C_{max} 在甲氨蝶呤速释剂型的 C_{max} 的5%至50%之间,并且其中,所述甲氨蝶呤在受试者中的持续时间为约1天至约30天。

[0033] 本发明的实施方式还提供了用于治疗自身免疫疾病的方法,包括给予需要其的受试者本文中描述的制剂。

[0034] 本发明的实施方式进一步提供了用于治疗癌症的方法,包括给予本文中描述的制剂,其中,所述制剂是不多于每2天和不少于每4天给予需要其的受试者的。

[0035] 除非另外定义,否则本文中使用的所有技术和科学术语具有与本申请所属领域的普通技术人员通常理解的相同的含义。虽然类似于本文中描述的那些方法和材料可以用于本申请的实施或试验,但是下面描述了适宜的方法和材料。在本文中提到的所有出版物、专利申请、专利和其他文献的全部内容通过引用并入本申请中。另外,材料、方法、和实例仅是示例性的,并且不是限制性的。

[0036] 特别地,术语AUC是指血浆浓度对时间图的曲线下方的血浆面积;术语 C_{max} 是药代动力学术语,并且是指药物的最大血浆浓度;术语 t_{max} 是指到达 C_{max} 的时间;术语 C_{max} 相关的副作用是指与血浆浓度相关的副作用,其包括但不限于,恶心、呕吐、腹部不适、味觉障碍、厌食症、消化不良、和腹泻;术语MTX是指甲氨蝶呤和其盐以及如下文讨论的溶解物;术语

$t_{1/2}$ 是血浆清除一半MTX花费的时间;术语MVL是指多囊脂质体;术语DMARD是指缓解疾病的抗风湿性药物;术语“MTX血浆水平的持续时间”是指给予到累积的血浆AUC达到在无限时间下累积的AUC的AUC的90%之间的时间;术语“速释剂型”是指剂型中没有延缓药物释放的物质;术语“休药期(药物假期, drug holiday)”是药物基本上清除患者的血浆时给予之间的时间。术语“需要其的受试者”是指哺乳动物,并且包括人类。术语“环糊精化合物”是指选自由 α 、 β 、和 γ 环糊精或其衍生物组成的组中的一种或多种化合物。这些衍生物中的一种包括2-羟丙基- β -环糊精。其他衍生物包括磺丁基醚 α -、 β -或 γ -环糊精。

[0037] 自身免疫疾病起因于身体对通常存在于身体中的物质和组织过于活跃的免疫应答。免疫系统误将身体的某部分作为病原体并攻击它。这可以局限于某些器官或涉及不同位置的特定组织。典型地,自身免疫疾病的治疗与降低免疫应答的免疫抑制药物治疗一起进行。如在本文中使用的术语“自身免疫疾病”包括,但不限于,克罗恩病、皮炎、1型糖尿病、古德帕斯彻氏综合征、格雷夫斯病、格林巴利综合征、桥本病、特发性血小板减少性紫癜、狼疮、混和结缔组织紊乱、重症肌无力、发作性睡病、寻常型天疱疮、恶性贫血、多发性肌炎、原发性胆汁性肝硬变、牛皮癣、类风湿性关节炎、干燥综合征、颞动脉炎、溃疡性结肠炎、脉管炎、和韦格内氏肉芽肿病。

[0038] 本申请的一个实施方式提供了包含MTX和其盐的MTX MVL制剂以治疗自身免疫疾病,尤其是RA和牛皮癣。速溶MTX MVL制剂具有通常在MTX的速释剂型 C_{max} 的5%至50%之间的MTX的 C_{max} 。在速释剂型中,MTX具有很高的和很早的 C_{max} ,然后在24小时内迅速下降至低于定量极限(“LOQ”)。如上文讨论的,速溶(即用)MTX MVL制剂的给予保持MTX的 C_{max} 较低,其使MTX应用的副作用的发生率降低至极低水平。对于治疗自身免疫疾病,优选 C_{max} 保持为 $0.16\mu\text{mol/L}$ 或低于 $0.16\mu\text{mol/L}$ 。本申请的速溶MTX MVL制剂提供了在MTX的治疗浓度下持续的AUC,其中持续时间为约1天至约30天。优选地,持续时间为约1至约7天。对于自身免疫疾病的治疗,持续时间优选为1至5天。

[0039] MTX也已经用于治疗某些癌症和癌症病症。速溶MTX MVL制剂可以用于治疗实体瘤癌症。如在本文中讨论的,这些癌症包括,但不限于,某些类型的妊娠滋养细胞肿瘤,包括恶性葡萄胎、绒毛膜癌、和葡萄胎,以及乳腺癌、头颈癌、和肺癌。速溶MTX MVL制剂也可以用于治疗血生癌。如在本文中讨论的,这些癌症包括,但不限于,急性成淋巴细胞性白血病、非霍奇金淋巴瘤、蕈状真菌病、和骨肉瘤。速溶MTX MVL制剂也可以用于直接递送至肿瘤(例如,脊柱内递送至脑脊髓液或通过瘤内递送)。在一些实施方式中,本实施方式的制剂和方法涉及通过鞘内注射来治疗脑膜白血病。

[0040] 如上文讨论的,对于自身免疫疾病的治疗,本申请的MTX MVL制剂具有在MTX的速释剂型的 C_{max} 的5%至50%之间的血浆 C_{max} 。对于癌症的系统治疗,相对于自身免疫疾病通常使用显著较高的 C_{max} 。但是,相对于给予相同剂量的MTX,用MTX速释剂型给予,通过降低 C_{max} 可以实现降低的副作用。对于癌症的系统治疗,本申请的MTX MVL制剂还提供了持续暴露在MTX的治疗AUC下,其中持续时间为约1至约30天。在一些实施方式中,持续时间为约1至约7天。可以局部治疗一些癌症。例如,使用 1mg/mL 的溶液,每2-5天用鞘内注射剂量为 12mg/平方米 (最大为 15mg)的MTX来治疗脑膜白血病。另一个实例将是接受瘤内注射的一种或多种肿瘤。在这些局部疗法中,血浆浓度是无关的。相反,局部浓度是重要的。速溶MVL MTX制剂在这些局部治疗中是有用的,由于其提供持续局部水平的药物。这提供了必要的效力

并且降低注射的次数,因而提供了患者和监护人便利。

[0041] 对于自身免疫疾病,除了提供 $C_{\max}$ 为MTX的速释剂型的血浆 $C_{\max}$ 的5%至50%之间的MTX MVL制剂,出乎意料地,在相同的MTX剂量下,速溶MTX MVL制剂比速释剂型提供相同的或更好的效力。MTX的效力与MTX的 $C_{\max}$ 无关而与AUC直接相关。因此,本申请的MVL制剂具有相当于或好于如上文描述的MTX的速释剂型的AUC。优选地,速溶MTX MVL制剂提供与MTX的皮下速释剂型相同的AUC。如果降低的副作用允许较高的剂量,则AUC可以更大。此外,速溶制剂和使用该制剂治疗的方法可以基本上不含(没有)环糊精,并且优选不含环糊精。出乎意料地,在没有使用环糊精化合物的情况下,速溶制剂和方法已实现了本文中描述的有利效果。例如,在MTX没有与环糊精化合物复合的情况下,速溶制剂和方法实现了长的持续时间。

[0042] 此外,速溶制剂和使用该制剂治疗的方法可以基本上不含环糊精,并且优选不含环糊精。Kim等人(Cancer Chemother.Pharmacol.33:303-306 (1994);美国专利第5,759,573号)之前已经报道了在皮下给予啮齿动物后,MTX从含有MTX与羟丙基- β -环糊精复合的MVL制剂中的释放。该包含复合物(inclusion complex)的形成导致释放速率的降低(参见col.4:27-34;col.5:14-19)。出乎意料地,在没有使用环糊精化合物的情况下,速溶制剂和方法已实现了在本文中描述的有利效果。例如,在MTX没有与环糊精化合物复合的情况下,速溶制剂和方法达到了长的持续时间。

[0043] 甲氨蝶呤

[0044] 本发明的实施方式使用了包封在MVL中的MTX和其盐、水合物、和溶解物,无论是结晶的或无定形的。这样的盐包括钠、钾、赖氨酸、精氨酸、和其他药用单或二价碱性加成盐。术语“MTX”包括如在本文中使用的任意和所有这样的形式。在不需要MTX与环糊精或其衍生物复合的情况下,速溶MTX MVL制剂和方法显示了它们期望的性质。

[0045] 多囊脂质体

[0046] 本发明实施方式的制剂采用MTX包封的多囊脂质体(MTX-MVL),其包封并提供上述MTX的调节的和持续的释放。通过以下方法制备MVL。

[0047] 由两种不混溶相,即脂质相和第一含水相来形成含有MTX的“油包水”型乳液。脂质相是由挥发性有机溶剂中的至少一种两亲性脂质和至少一种中性脂质组成的。术语“两亲性脂质”指的是具有亲水“头部”基团和疏水“尾部”基团的分子,并且可以具有形成膜的能力。如在本文中使用的,两亲性脂质包括具有净负电荷、净正电荷、和两性离子脂质(在它们的等电点没有净电荷)的那些。术语“中性脂质”指的是本身不具有形成囊泡的能力,并缺乏带电荷的或亲水“头部”基团的油或脂肪。中性脂质的实例包括,但不限于,甘油酯、乙二醇酯、生育酚酯、缺乏带电荷的或亲水“头部”基团的固醇酯、以及烷烃和鲨烯。

[0048] 两亲性脂质选自在同一分子中具有疏水区和亲水区的各种脂质。适宜的两亲性脂质是两性离子磷脂,包括磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺、鞘磷脂、溶血磷脂酰胆碱、和溶磷脂酰胆碱。也适宜的是阴离子两亲性磷脂,如磷脂酰甘油、磷脂酰丝氨酸、磷脂酰肌醇、磷脂酸、和心磷脂。也适宜的是阳离子两亲性脂质,如酰基三甲铵丙烷、二酰基二甲铵丙烷、硬脂酰胺、等等。优选的两亲性脂质包括二油酰磷脂酰胆碱(DOPC)、二芥酰磷脂酰胆碱(DEPC)、和二棕榈酰磷脂酰甘油(DPPG)。用于治疗诸如类风湿性关节炎的自身免疫疾病以及癌症的速溶MTX MVL的两亲性脂质的某些实施方式包括与DPPG结合的DOPC和DEPC。

[0049] 适宜的中性脂质是甘油三酯、丙二醇酯、乙二醇酯、和鲨烯。在速溶制剂和方法中有用的甘油三酯的实例是三油酸甘油酯(TO)、三棕榈油甘油酯、三肉豆蔻酸甘油酯、三亚油酸甘油酯、三丁酸甘油酯、三己酸甘油酯、三辛酸甘油酯、和三癸酸甘油酯。在本申请中有用的甘油三酯中的脂肪链可以是完全相同的、或不是完全相同的(混和链甘油三酯),包括完全不同的。丙二醇酯均可以是辛酸和癸酸的混和二酯。特别地,中性脂质,例如,三油酸甘油酯可以增加至约0.01%至约20%的百分比范围以便降低 C_{max} ,但仍然保持这些制剂提供的优势,特别是在自身免疫疾病的治疗中。特别地,考虑到摩尔比,三油酸甘油酯的百分比范围是速溶制剂中使用的诸如三辛酸甘油酯的中性脂质的约1%至2%。另外,胆固醇或植物固醇包含在速溶MVL中。

[0050] 许多类型的挥发性有机溶剂可以用于本申请中,包括醚、酯、卤代醚、烃、卤代烃、或氟利昂。例如,二乙醚、氯仿、二氯甲烷、四氢呋喃、乙酸乙酯、和它们的任何组合适合用于制备该制剂。

[0051] 可选地,但是高度期望地,其他组分包含在脂质相中。这些之中是抗氧化剂、抗菌性防腐剂、胆固醇或植物固醇。

[0052] 第一含水相包括MTX、碱、和渗透剂(例如氯化钠、蔗糖、葡萄糖、果糖或它们的混合物)。脂质相和第一含水相通过机械搅动来混和,如通过使用旋转或振动刀、摇动、通过挡板结构或多孔管挤压、或通过超声以产生油包水乳液。因而,本申请的MTX是在MVL生产的第一步中直接包入的。

[0053] 然后通过上述方法使油包水乳液分散到第二含水相中,以形成悬浮在第二含水相中的溶剂小球,形成水包油包水乳液。术语“溶剂小球”指的是有机溶剂的微观球形小液滴,其中悬浮有水溶液的多个更小的液滴。因此,所得的溶剂小球含有多个含水小液滴,其中溶解有MTX。第二含水相可以含有另外的组分,如葡萄糖、蔗糖、和/或赖氨酸。

[0054] 然后从小球中去除挥发性有机溶剂,例如通过表面蒸发该悬浮液。当溶剂基本或完全蒸发时,形成了MVL。可以用于蒸发的气体包括氮、氩、氦、氧、氢、和二氧化碳。可替换地,可以通过喷射、旋转蒸发、透析过滤、或借助于溶剂选择性膜来去除挥发性溶剂。

[0055] 在一些实施方式中,速溶MTX MVL制剂中脂质的范围可以如下:胆固醇可以从约5至约80mM;磷脂酰胆碱可以从约5至约50mM;三辛酸甘油酯可以从约5至约80mM;三油酸甘油酯可以从约0至约8mM;以及磷脂酰甘油可以从约0至约15mM。如使用其他带电荷的脂质,DPPG是可选的。对于癌症的治疗,优选比RA更长的持续时间。这可以通过增加甘油三酯的量、通过增加长链与短链甘油三酯的比率、通过使用较长链的磷脂酰胆碱或通过增加胆固醇浓度来实现。

[0056] 制备速溶MVL制剂的方法也可以在Hartouian等人的美国公开号2007-0235889、和Hartouian等人的W099/25319(PCT/US98/24261)中找到,将其全部内容通过引用并入本申请中。

[0057] 叶酸盐(叶酸)

[0058] 在另外的实施方式中,叶酸、亚叶酸(甲酰四氢叶酸)、任一种的活性对映体、或它们的盐(统称为叶酸盐)可以与MTX组合使用,以降低与MTX相关的副作用,尤其是考虑到胃肠道、肝脏、和血细胞(Prey and Paul, Brit J. Dermatol., 160:622-628 (2009))。叶酸盐的剂量和给药频率可以从约1至约27.5mg/周改变(Ortiz et al., J. Rheumatol, 25 (1998) 36-

43))。典型的剂量可以为约2.5至约5mg/周或约1至约2mg/天(Hoekstra et al., Ann Rheum Dis, 62:423-426 (2003))。

[0059] 速溶MTX-MVL制剂可以使用叶酸盐以降低 C_{max} 相关的副作用,如使用MVL的持续释放性能的恶心和呕吐,以及可以通过叶酸盐减少的副作用。叶酸盐可以包含在速溶制剂中,例如,以一种或多种以下方式。首先,叶酸盐可以在外部溶液中(非包入的)。第二,叶酸可以包含在与MTX相同的第一水溶液中,因而,在给予后将与MTX大致相同的速率释放。第三,叶酸盐和MTX可以配制在异囊脂质体中(参见Kim,美国专利号5,422,120,1995年6月6日)。第四,叶酸盐和MTX可以包含在MVL颗粒的单独群体中。最后,可以以任意上述的组合包含叶酸盐和MTX。

[0060] 在第四种情况下,这些单独的群体(populations)可以具有提供基本相同的释放速率的相同脂质组合物,或它们可以具有提供不同释放速率的不同脂质组合物,以便优化叶酸盐的副作用、不足的效果。单独的群体可以在一个容器、单独的容器、或两个腔室容器中结合,以恰好在给予之前或在给予期间混合两者。在两个单独容器的情况下,在相同或不同的时间下给予两者。

[0061] 给予的方法

[0062] 基于包括治疗诸如RA的自身免疫疾病的系统使用,可以每周通过注射给予上文讨论的MTX制剂,更特别地,通过皮下、皮内、或肌肉注射。在癌症的治疗中,也可以局部(例如,脊柱内或瘤内)递送它们。对于RA,当其适于本申请的组合物时,术语“治疗有效的”意味着存在于MVL内的第一含水相中的MTX以足以达到MTX的有效AUC的方式释放,这样的AUC水平为约1000-5000mcg/L-小时。更高的水平将用于癌症的系统治疗。当局部递送用于治疗癌症时,可以显著降低递送的量。将依赖于诸如年龄、性别、全身状态等的患者因素来改变精确的剂量。本领域的技术人员可以容易考虑到这些因素,并且在没有采取过度实验的情况下,使用它们以建立有效的治疗浓度。

[0063] 为了治疗自身免疫疾病,优选速溶MTX MVL制剂将是每周1次皮下注射的。在一个实施例中,MTX的持续时间是约1至约5天。因而,速溶MTX MVL制剂提供约2天的药物假期。该假期降低了与MTX相关的副作用。

[0064] 对于治疗癌症,将不多于每2天注射速溶MTX MVL制剂,并且在另一个实施方式中,每7天皮下注射。将重复治疗几个疗程。为了降低由于在癌症中使用大剂量的副作用,也可以给予患者“甲酰四氢叶酸援救(leucovorin rescue)”(Link MP, Goorin AM, Miser AW, et al.; N. Eng. J. of Med. 1986; 314 (No. 25): 1600-1606),或允许治疗之间7-10天的休眠期。然而,由于随着MVL的低 C_{max} 释放曲线,将减少对甲酰四氢叶酸或休眠期的需要。

[0065] 对于治疗癌症,在成年人类中,对于使100mg/kg的体重转化为 $37\text{mg}/\text{m}^2$ 的体表面积,给出了1:30的人类剂型指导比率。实际上取决于年龄和体型,该转化系数在1:20和1:40之间变化。

[0066] 对于治疗诸如RA的自身免疫疾病,新患者将接受一定剂量的速溶MTX MVL制剂,其具有2-5mg总量的MTX,其中滴定为2-5mg/周至可达25-35mg/周。这样的给予用于在几个小时至几天的时间内,例如,可达约5天的时间内提供MTX的递送。这样的MTX MVL制剂,相对于速释型可注射或口服制剂,降低了如上文列举的副作用,保持了皮下注射速释MTX制剂的AUC,并且相对目前的速释口服MTX给予提高了 C_{max} ,如由美国风湿病学会评分系统

(American College of Rheumatology scoring system)判断的具有相等的或更好的效力。参见Felson et al., Arthritis & Rheumatism, Vol.38, No.6, June 1995。

[0067] 对于治疗癌症,以与自身免疫疾病相同的方式给予MVL包封的MTX制剂,但是使用较高的剂量。再次,基于在癌症治疗中的系统使用,可以每周通过注射给予上文中讨论的MTX制剂,更特别地,通过皮下、皮内、或肌内注射。也可以局部(例如,脊柱内或瘤内)递送它们。

[0068] 非限制性公开和通过参考的结合

[0069] 虽然已经根据某些实施方式特别地描述了某些治疗剂、组合物和方法,但是以下实施例仅用于说明本发明的组合物和方法,而不适用于对其进行限制。在本申请中列举的每一篇参考文献等的全部内容通过引用并入本文中。

[0070] 实施例

[0071] 以类似于Kim等人报道的方式制备速溶MVL MTX制剂(Biochim Biophys Acta, 728 (1983) 339-348)。含有MTX、氢氧化钠和蔗糖的水溶液是用含有DOPC或DEPC、DPPG、三辛酸甘油酯和/或三油酸甘油酯、和胆固醇的氯仿溶液乳化的,产生了油包水(W/O)乳液。然后在含有赖氨酸和蔗糖的第二水溶液中将W/O乳液乳化以产生W/O/W乳液。然后在37°C下在氮流下搅拌W/O/W乳液以通过蒸发除去氯仿。将得到的颗粒离心,并且用生理盐水置换上清液。洗涤后,将颗粒稀释到生理盐水中以获得约50%的堆积颗粒体积(PPV)的产物。PPV是MVL颗粒占总制剂体积的分数。

[0072] 在下表1中列出了用于通过上述方法制备四种制剂的溶液的组成。得到的颗粒具有13-15微米的中间粒径(median diameters)和约25mg/mL的效能。

[0073] 如在下表1中使用的粒度分布, d_{10} 是指10%以下的颗粒具有在表中确定的直径。 d_{50} 是指50%以下的颗粒具有在表中确定的直径。 d_{90} 是指90%以下的颗粒具有在表中确定的直径。“范围(跨度, span)”是通过 d_{10} 减去 d_{90} 并用 d_{50} 除以该结果计算的。

[0074] 如在表1中使用的,“游离%(%Free)”是指在MVL之外的MTX的百分数,并且PPV是指堆积颗粒体积。

[0075] 表1

[0076]

	组分	制剂 1	制剂 2	制剂 3	制剂 4
第一水溶液					
	MTX (mg/mL)	61.75	61.75	61.75	61.75
	NaOH (mM)	286.6	286.6	286.6	286.6
	蔗糖 (mg/mL)	24.4	24.4	24.4	24.4
	pH	7.42	7.42	7.42	7.42
	摩尔渗透压浓度 (mOsm)	304	304	304	304
脂质组成					
	三辛酸甘油酯 (mM)	40.0	40.0	40.0	20.0
	胆固醇 (mM)	40.0	40.0	40.0	20.0
	DPPG- Na^+ (mM)	5.6	5.6	5.6	2.8
	DEPC (mM)	0.0	26.4	0.0	0.0
	DOPC (mM)	26.4	0.0	26.4	13.2
	三油酸甘油酯 (mM)	0.0	0.0	0.8	0.0
第二水溶液					
	赖氨酸 (mM)	20	20	20	20
	右旋糖, H_2O (mM)	n/a	n/a	n/a	n/a
	蔗糖	8.6%	8.6%	8.6%	8.6%
	pH	10.15	10.15	10.15	10.15
	摩尔渗透压浓度 (mOsm)	300	300	300	300
粒度分布	d10	6.8	6.7	6.8	7.3
	d50	13.4	13.7	13.1	14.7
	d90	25.7	27.3	25.3	31.8
	范围	1.405	1.500	1.406	1.672
分析结果					
	总效能 (mg/mL)	24.8	24.0	24.6	26.8

[0077]

	游离%	0.2%	0.2%	0.2%	0.9%
	PPV%	53%	52%	57%	54%

[0078] 制剂1的最终组成将具有大致如下表中给出的最终组成。

[0079] 表2

[0080]

组分	制剂1
甲氨蝶呤API	55.0mM (25mg/mL)
DOPC	14.52mM

DPPG	3.08mM
胆固醇	22mM
三辛酸甘油酯	22mM
NaOH	调节至pH 7.4 (约131mM)
蔗糖	38.7mM
NaCl	69.3mM

[0081] 在大鼠中进行药代动力学(PK)研究,比较MTX溶液对照相对于10mg/kg的剂量水平MVL包封的MTX的四种不同制剂。使重量为280–320g的雄性斯普拉格道利大鼠接受皮下注射MTX溶液或MVL包封的MTX制剂中的一种。使用安装有25G针的1mL注射器,在每只大鼠的左侧后肢进行注射。每一个处理组包含3只大鼠。假设大鼠的平均重量为300g,用无菌盐溶液进行适当稀释以提供每只大鼠剂量为10mg/kg的MTX。通过预先给药重量对大鼠进行编号,然后随机化到不同的处理组中。

[0082] 使用总部设于Santa Clara,CA的Agilent Technologies生产的Agilent1200 Series系统进行液液提取(LLE)HPLC,进行血清MTX分析以测定血清中的MTX。使100 μ L体积的大鼠血清与在1.5mL的Eppendorf管中的含有1.1%甲酸(w/v)的300 μ L乙腈溶液混合。通过涡旋1分钟进行脱蛋白质,随后以13,000g离心5分钟。将全部上清液转移到带有螺旋帽的1.5mL的微量离心管中。通过使500 μ L的氯仿与上清液混合来清除乙腈。使管涡旋1分钟,然后在13,000g下离心3分钟。将40 μ L体积的上部含水部分收集到100 μ L小瓶插入物中用于HPLC样品注射。

[0083] HPLC系统安装有302nm下的检测装置以及带有5 μ m粒度柱的2.1mmx250mm Supelcosil LC-18-S。流动相由102mM的磷酸钠(二元碱)、32.5mM的柠檬酸、和10%(v/v)的乙腈(pH约6.0)组成。流速为0.6mL/min,柱温为35°C,并且注射体积为20 μ L。通过将6种不同浓度的MTX(22.7–727.1ng/mL)添加到不含有MTX的大鼠血清中来制备MTX标准曲线。使用上文相同的样品制备方法来提取在每一个经添加的标准中的MTX。

[0084] 如在图1中显示的,甲氨蝶呤溶液对照达到很高的和很早的血浆 C_{max} ,如在24小时内迅速下降至低于LOQ。为了清楚,图2表示具有改变的y轴刻度的相同数据,截取MTX溶液的 C_{max} 。所有接受MVL包封的MTX制剂的组都成功地显示了持续释放。即出乎意料地,它们产生了用于降低副作用的可接受的持续时间,以及可接受 C_{max} 。这些PK结果证明,通过改变MVL包封的MTX制剂的脂质组成可以调节释放速率。因而,速溶制剂的脂质组成的改变可以包括改变两亲性脂质以及中性脂质的总量、特定脂质的添加或去除(例如,加入TO)、和将一种脂质替换成另一种(例如,DEPC对DOPC)。在1999年4月6日出版的Willis,美国专利第5,891,467号中提供了可以如何改变甘油三酯水平的实施例。Willis不必要预示本实施方式的优势。之前已显示增加磷脂酰胆碱的链长度提供了包封化合物增加的效能(参见Ye等人,美国专利第6,171,613号,2001年1月9日出版)。Ye没有预示本实施方式的优势。对于MTX,图1和2中的数据证明了增加链长度提高了持续时间。

[0085] 图1和2显示在第一个48小时内制剂1释放了大部分,并且最大血清浓度(C_{max})为约1.5 μ mol/L。将MVL制剂中脂质的量降低一半,制剂4给出了相似的释放分布,除了其移向左侧,给出了较短的持续时间和较早到达 C_{max} 的时间。向制剂3中加入2%的TO显著降低了 C_{max} 并极大地延长了持续时间。用制剂2的DEPC替换制剂1的DOPC给出了相似的和甚至更深远的效

果,产生了约零级释放速率的释放分布。通过使用这些或类似方法,可以改变速溶MVL MTX制剂得到的PK分布。

[0086] 如上对制剂1和2进行另外的PK研究,包括在降低剂量的MTX下的一些研究。下文总结了来自这些研究的PK参数。如可以看出的,相对于MTX速释溶液, C_{max} 显著降低。 C_{avg} 是7天的时间内的平均血浆浓度。因而,出乎意料地制剂具有显著长的持续时间和低 C_{max} ,因而,副作用将是低的。

[0087] 表3 对制剂1和2另外的PK研究

[0088]

试验项目	MTX 剂量 (mg/kg)	C_{max} ($\mu\text{mol/L}$)	C_{max} / C_{avg}	T_{max} (小 时)	AUC/ 剂 量 ($\mu\text{mol- 小时}$ / L/mg/kg)
MTX 溶 液	10	14.39	4.06	0.5	1.55
制剂 1	10	1.54	5.03	24	4.85
	5	0.55	4.18	24	2.11
	2.5	0.23	3.5	12	1.97
制剂 2	10	0.27	1.58	48	1.68
	5	0.12	1.87	72	2.52
	2.5	0.08	2.48	48	2.36

[0089] 稳定性

[0090] 此外,速溶MTX MVL制剂的稳定性是工业标准可用的。在下表4-6中显示了批号1-3的制剂1的稳定性数据。评估的性质包括药物含量、未包入药物的百分数(游离%)、和药典的RP-HPLC法相关的物质、以类似于血球容量计的方式评估的堆积颗粒体积(PPV)、视觉评估的外观、以及通过激光散射评估的粒度。在冷藏温度(5°C)下,通过12个月观察到无显著变化。同样,在 25°C 下,通过3个月观察到无显著变化。

[0091] 表4 在正常和升高的温度保存期间的MVL-MTX(批#1,制剂1)

[0092]

温度	时间	含 量	游离%	PPV%	杂质 B%	杂 质	粒度 (Vol wt'd)
----	----	-----	-----	------	-------	-----	---------------

[0093]

		(mg/mL) [初始%]				C%	直径, μm		
							d10	d50	d90
	初始	23.2	0.38	52	0.025	0.050	7.7	15.4	30.5
5°C	1M	23.5[101]	0.35	52	0.029	0.059	7.3	14.8	30.4
5°C	12M	23.3[1.00]	1.01	50	0.039	0.136	7.8	15.8	31.4
25°C	1M	23.8[103]	0.42	50	0.035	0.129	7.5	15.0	28.8
25°C	3M	23.6[102]	0.86	50	0.049	0.272	7.7	15.3	28.8

[0094] 表5 在常温保存期间的MVL-MTX(批#2,制剂1)

[0095]

温度	时间	含 量 (mg/mL) [初始%]	游 离 %	PPV%	杂 质 B%	杂 质 C%	粒度 (Vol wt'd 直径, μm)		
							d10	d50	d90
	初始	23.6	0.34	53	0.027	0.056	7.2	14.4	28.4
5°C	5M	24.2[103]	0.86	51	0.03	0.11	7.1	15.4	33.1

[0096] 表6 在常温保存期间的MVL-MTX (批#3, 制剂1)

[0097]

温度	时间	含 量 (mg/mL) [初始%]	游 离 %	PPV%	杂 质 B%	杂 质 C%	粒度 (Vol wt'd 直径, μm)		
							d10	d50	d90
	初始	25.6	0.06	51	0.027	0.059	7.2	14.8	28.8
5°C	3M	26.2[102]	0.34	50	0.040	0.115	7.1	15.4	30.0
5°C	6M	26.3[103]	0.20	51	0.038	0.125	7.0	14.7	28.6
5°C	12M	24.7[96]	0.29	50	0.042	0.155	8.9	14.9	24.5

[0098] 对于相关物质,检测到杂质B和C增加,其欧洲药典的极限分别为0.3和0.5%。在欧洲药典(EP)中杂质B和C是已知的杂质(named impurities),并且是视为降解物的唯一已知杂质。杂质B是(2S)-2-[[4-[[[(2,4-二氨基嘌呤-6-基)甲基]氨基]苯酰基]氨基]戊二酸(4-氨基叶酸,氨基嘌呤)。杂质C是(2S)-2-[[4-[[[(2-氨基-4-氧代-1,4-二羟嘌呤-6-基)甲基]甲氨基]苯酰基]氨基]戊二酸(N-甲基叶酸,甲基嘌呤)。两年的保存是药学公认的活力货架期。通过推断现有的数据(参见图3),制剂1将很可能具有适当低于在2年下限制水平的杂质B和C。因而,速溶MTX MVL制剂将稳定至少两年。速溶实施方式包括具有测定的稳定性的速溶MTX MVL制剂,以及给予用于如上文讨论的自身免疫疾病和癌症的这些制剂的方法。

[0099] 灌注性

[0100] 对于通常的注射,尤其是在诸如RA的慢性病症的患者自我给予的皮下注射的情况下,期望用具有小直径的针(或高规格(大号)的针)给予药物。这样的针允许最低限度或没有疼痛的注射。认为27-31G规格(号)的针是狭窄的和优选的。很多持续释放注射物不能通过这样的狭窄的针递送,由于使用高粘度(例如原位凝胶制剂)或硬的和/或相对大的颗粒(例如,聚合物微粒)。已经确定使用这样的狭窄针,速溶MTX MVL制剂是可容易给予的。通过27-31G针后,制剂1的产物特性未受影响(参见表7)。通过使用附着至1mL的注射器的所述针,并表示在约2mL/min下的制剂来产生这些数据。能够使用27-31G针向该递送技术提供了特性,并且很可能是由于颗粒的低粘度、小粒度、和弹性性质。速溶实施方式包括具有测定的灌注性的速溶MTX MVL制剂,以及给予用于如上文讨论的自身免疫疾病和癌症的这样的制剂的方法。

[0101] 表7 制剂1的灌注性

[0102]

Depo-MTX 样品源	总效能	游离%	PPV	粒径分布		
	总 MTX (mg/mL)	%	PPV%	d10 (μ M)	d50 (μ M)	d90 (μ M)
仅来自玻璃小瓶(无注射针)	25.13	1.1	58.5%	7.5	14.0	27.7
仅注射器, 无针	24.88	0.7	58.5%	7.5	14.6	27.1
注射器 + 27G-1/2"针	25.05	0.7	58.5%	7.8	15.2	28.9
注射器 + 28G-1/2"针	24.91	0.8	57.7%	7.7	15.0	28.1
注射器 + 29G-1/2"针	24.81	0.8	58.5%	7.8	15.2	28.7
注射器 + 30G-1/2"针	25.41	0.9	58.5%	7.6	14.8	27.5
注射器 + 31G-5/16"针	24.96	1.2	57.7%	7.8	15.3	29.0

[0103] 在本文中引用的所有文献的全部内容通过引用并入本文中。当通过引用并入的出版物和专利或专利申请与包含在本说明书中的公开内容相矛盾时,本说明书意图代替和/或优先于任何这样的矛盾材料。

[0104] 除非另外限定,否则对于本领域普通技术人员来说给出了所有术语(包括技术和科学术语)的普通和常用含义,并且除非在本文中如此限定,否则这些术语不限制为特定或设定的含义。

[0105] 本申请中使用的术语和短语,和其变型,特别是在所附的权利要求中,除非另外明确表述,否则应当认为是开放式的,与限制相反。作为上文的实例,术语“包括”应当理解是指“在没有限制的情况下包括”、“包括但不限于”、等等;如在本文中使用的术语“包含”与“包含”、“含有”、或“其特征在于”同义,并且是包含性或开放式的,并且不排除其他的、未表述的要素或方法步骤;术语“具有”应当解释为“至少具有”;术语“包含”应当解释为“包含但不限于”;术语“实例”用于提供讨论的项目的示例性实例,不是其详尽或限制性列举;诸如“已知的”、“通常的”、“标准的”、和相似意义的术语的形容词不应当解释为将描述的项目限制为给定的时间段或给定的时间可用的项目,而是相反应当理解为包括已知的、通常的、或标准的技术,这些技术可以是目前或将来的任何时间可用的或已知的;并且如“优选地”、“优选的”、“期望的”、或“期望”、和相似意义的词语的使用不应当理解为意味着特定的性质对本发明的结构或功能是关键性的、本质的、或甚至重要的,而是相反地,仅用于强调可以或可以不在本发明的特定实施方式中使用的可替换的或另外的特征。同样,用连词“和”连接的项目组不应理解为需要存在于组中的那些项目中的每一个或全部,而是应当理解为“和/或”,除非另外明确表述。类似地,用连词“或”连接的项目组不应理解为需要组之间的相互排他性,而是应当理解为“和/或”,除非另外明确表述。

[0106] 关于在本文中大量使用的任何复数和/或单数术语,在合乎语境和/或应用的情况下,本领域的技术人员可以将复数转化为单数和/或从单数转化为复数。为了清楚,在本文中可以明确给出各种单数/复数的改变。

[0107] 本领域的技术人员将进一步理解,如果意图将特定数值引入权利要求表述中,这样的目的将清楚地表达在权利要求中,并且在不存在这种表述时则不存在这样的目的。例

如,作为理解的辅助,所附的权利要求可以含有将引入性短语“至少一种”和“一种或多种”引入权利要求表述的应用。然而,使用这样的短语不应当解释为意味着以不定冠词“一个”或“一种”引入权利要求表述使任何含有这样的引入的权利要求表述的特定权利要求限制在仅包含一个这种表述的实施方式,即使当同一个权利要求包括引入性短语“一种或多种”或“至少一种”和诸如“一个”或“一种”的不定冠词(例如,典型地,“一个”和/或“一种”应当解释为意指“至少一个”或“一个或多个”);用于引入权利要求表述的定冠词的使用也是如此。另外,即使明确表述了引入的权利要求表述的特定数值,本领域技术人员将理解这种表述应当典型地解释为意指至少为该表述的数值(例如,无限定的表述“两种表述”,在没有其他修饰词的情况下,典型地意味着至少两个表述,或两个或多个表述)。此外,在其中使用了类似于“A、B、或C等中的至少一个”的常规用语的那些情况中,通常这样的结构意图是在本领域任何技术人员将理解该结构的意义上(例如,具有“A、B、或C中的至少一个的系统”将包括,但不限于,具有仅A、仅B、仅C、A和B一起、A和C一起、B和C一起、和/或A、B、和C一起等的系统)。本领域技术人员将进一步理解,实际上无论在说明书、权利要求、或附图中的任何分离性词语和/或短语给出的两种或多种可替换的术语,应当理解为预期包括该术语中的一种、该术语中的任何一种、或该两种术语的可能性。例如,短语“A或B”将理解为包括A”或“B”或“A和B”的可能性。

[0108] 在说明书中使用的表示成分、反应条件等的量的所有数值在所有情况下应理解为用术语‘约’改变的。因此,除非有相反表明为,否则在本文中给出的数值参数为近似值,其可以依赖于期望获得的性质改变。至少,而不试图将本申请的等价物的原则限制在要求本申请的优先权的任何申请的任何权利要求的范围中,应当按照有效数字的数目和普通的约数方式解释每一个数值参数。

[0109] 虽然通过参考其特定的实施方式描述了本发明,但是本领域技术人员应当理解在不背离本发明的真实精神和范围的情况下,可以进行各种改变并且等价物可以替换。另外,可以进行很多改变以使特定的条件、材料、物质的组成、方法、一个或多个工艺步骤适于本发明的目的、精神、和范围。所有这样的改变用于在所附权利要求的范围内。

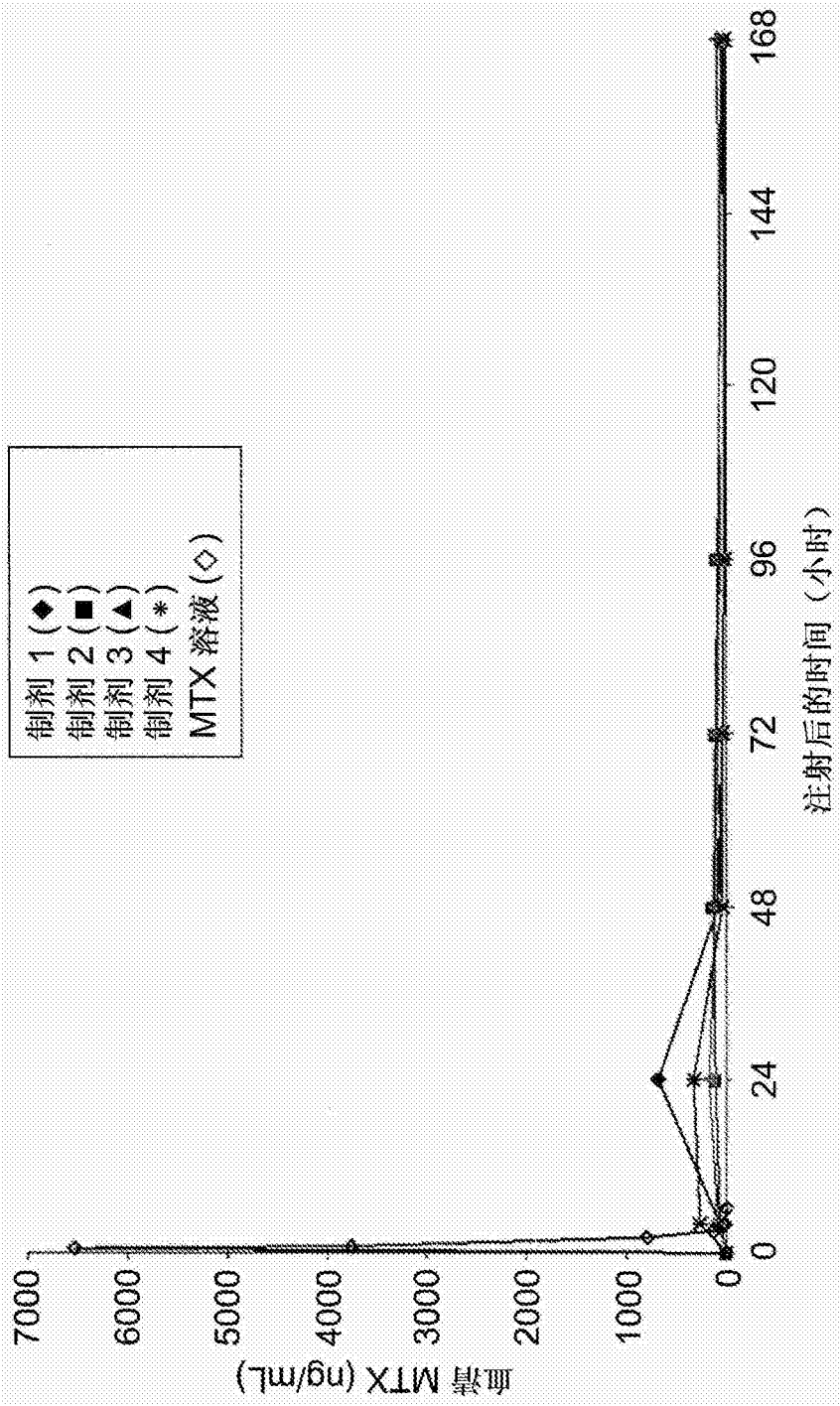


图1

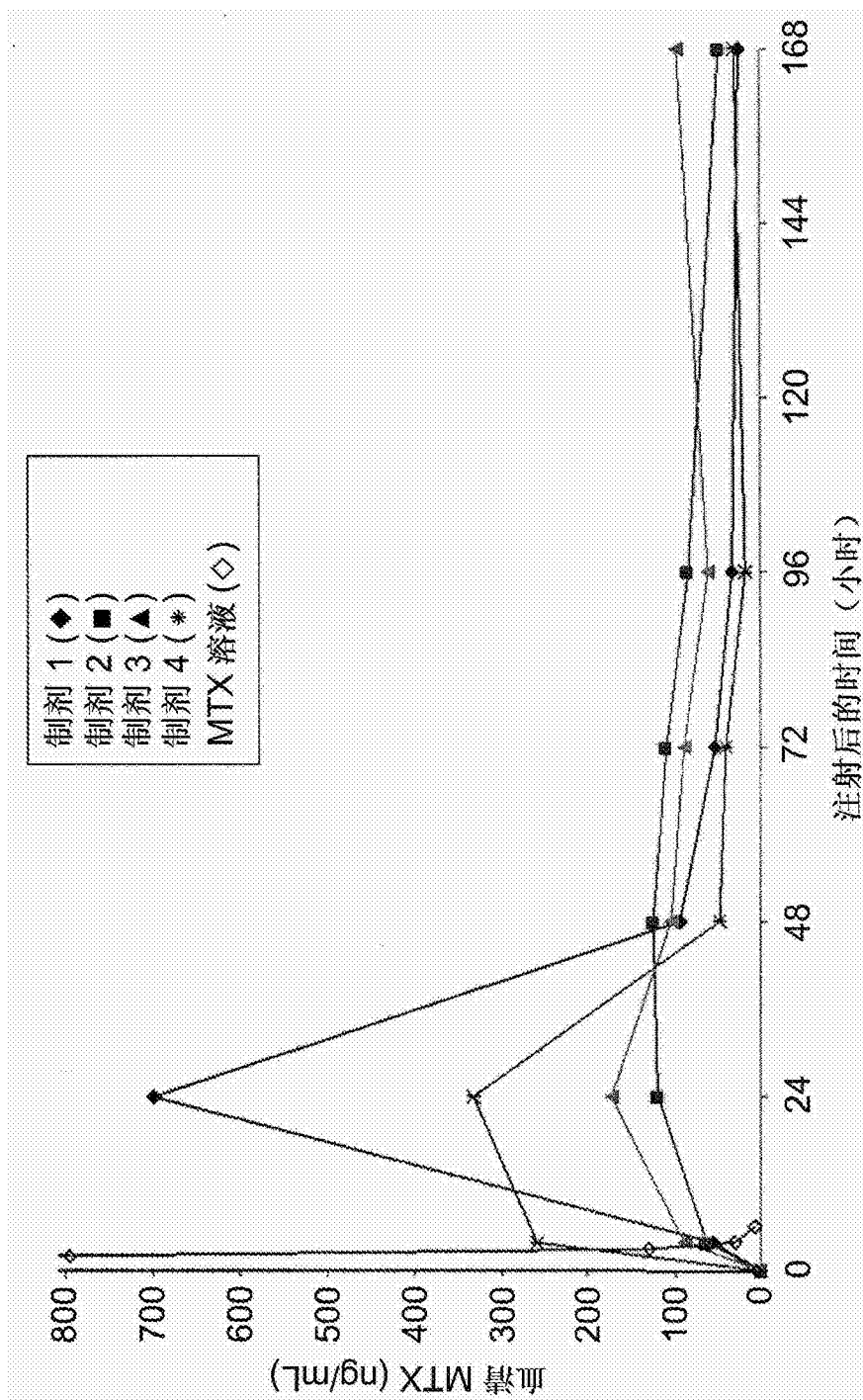


图2

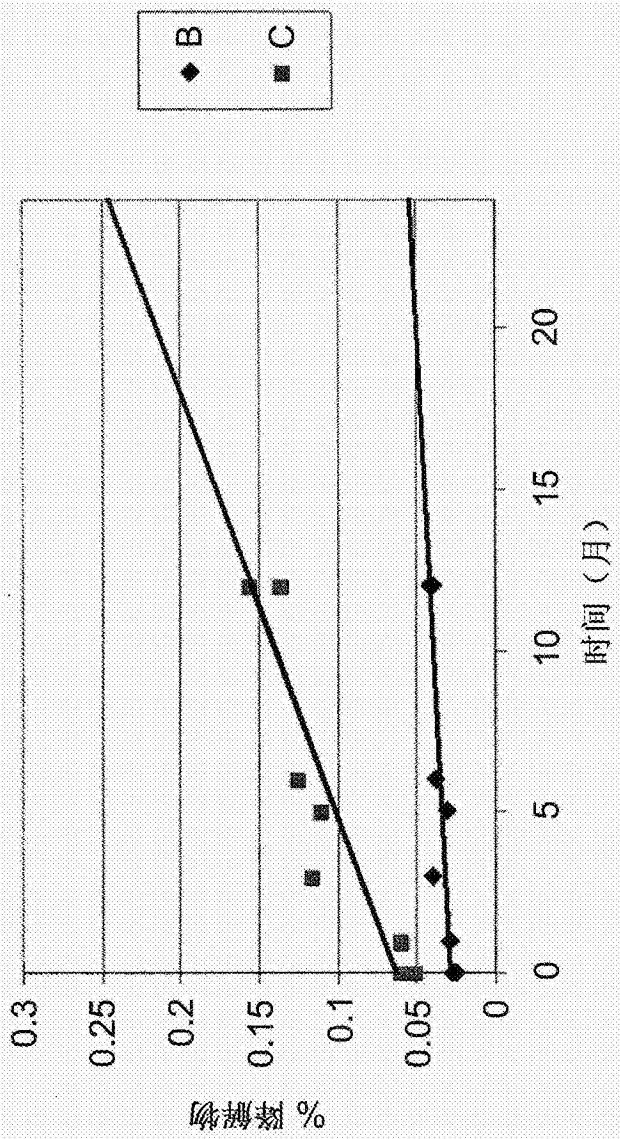


图3