



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107115318 A

(43)申请公布日 2017. 09. 01

(21)申请号 201710114342.X

(22)申请日 2013.01.11

(30)优先权数据

1250015-3 2012.01.13 SE

1251160-6 2012.10.12 SE

61/586,187 2012.01.13 US

61/713,120 2012.10.12 US

(62)分案原申请数据

201380011957.X 2013.01.11

(71)申请人 X喷雾微粒公司

地址 瑞典索尔纳

(72)发明人 马格纳斯·布里尚德

穆斯塔法·德米尔比克

杰拉德·杰信 马丁·马尔姆斯滕

海琳·迪兰德

(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262

代理人 牟静芳 郑霞

(51)Int.Cl.

A61K 9/51(2006.01)

A61K 31/437(2006.01)

A61K 31/506(2006.01)

A61K 31/517(2006.01)

A61K 47/32(2006.01)

A61K 47/34(2017.01)

A61K 47/38(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

权利要求书1页 说明书131页 附图14页

(54)发明名称

包含稳定的、无定形杂化纳米颗粒的药物组合物

(57)摘要

本申请涉及包含稳定的、无定形杂化纳米颗粒的药物组合物。本发明涉及用于提供包含水难溶性药物的药物组合物的方法的领域。具体地说,本发明涉及包含稳定的、无定形杂化纳米颗粒的组合物,该杂化纳米颗粒包含至少一种蛋白激酶抑制剂和至少一种聚合物稳定与基质形成组分,这种组合物在药物组合物中和在治疗中是有用的。

1. 一种药物组合物,所述药物组合物包含达沙替尼和至少一种聚合物稳定与基质形成组分的稳定的、无定形杂化纳米颗粒;该组合物任选地进一步包含至少一种药学上可接受的增溶剂。

2. 如权利要求1所述的组合物,该组合物进一步包含至少一种药学上可接受的增溶剂。

3. 如权利要求1或2所述的组合物,其中所述增溶剂在该组合物中是独立于这些稳定的、无定形杂化纳米颗粒而存在的。

4. 根据权利要求1至3中任一项所述的组合物,其中所述增溶剂被分布到这些稳定的、无定形杂化纳米颗粒的表面上。

5. 根据权利要求1至4中任一项所述的组合物,其中所述组合物相比于处于粗制的结晶形式的所述达沙替尼的溶出度提供了增加的溶出度。

6. 如权利要求5所述的组合物,其中所述溶出度是通过流通池系统测量的。

7. 如权利要求5或6所述的组合物,其中所述溶出度是在溶解的最初0到10分钟之内测量的。

8. 根据权利要求5至7中任一项所述的组合物,其中所述增加的溶出度是在一种溶液中测量的,其被测量为包含所述达沙替尼的所述稳定的、无定形杂化纳米颗粒与处于粗制的结晶形式的所述达沙替尼的溶出度比值。

9. 如权利要求8所述的组合物,其中所述溶出度比值是从1.5:1到500:1,例如从10:1到30:1。

10. 根据权利要求5至9中任一项所述的组合物,其中所述溶出度是在一种具有肠道pH的溶液例如FaSSIF或FeSSIF中测量的。

包含稳定的、无定形杂化纳米颗粒的药物组合物

[0001] 本申请是申请日为2013年01月11日,申请号为201380011957.X,发明名称为“包含至少一种蛋白激酶抑制剂和至少一种聚合物稳定与基质形成组分的稳定的、无定形杂化纳米颗粒的药物组合物。”的申请的分案申请。

发明领域

[0002] 本发明涉及包含水难溶性药物的药物组合物的领域。具体地说,本发明涉及包含蛋白激酶抑制剂(PKI)和聚合物稳定与基质形成组分的稳定的、无定形杂化纳米颗粒的药物组合物。此外,本发明涉及一种治疗在对其有需要的患者体内的增殖性紊乱的方法,该方法包括给予治疗有效量的所述组合物。

[0003] 发明背景及发明

[0004] 当调节正常细胞的生长和分化的细胞信号转导途径的组分失调时,可以导致细胞增殖性紊乱和癌症的产生。细胞信号蛋白的突变可以引起这种蛋白质在细胞周期过程中以不适当的水平或在不适当的时间被表达或激活,这进而可以导致不受控制的细胞生长或细胞间连接特性的变化。

[0005] 已经表明,许多增殖性紊乱,例如肿瘤和癌症,涉及蛋白激酶活性的过表达或上调。蛋白激酶是通过以化学方式添加磷酸基(磷酸化)而修饰蛋白质的激酶酶类。磷酸化通常通过改变酶活性、细胞定位、或与其他蛋白质的结合而导致靶蛋白的功能变化。蛋白激酶可以通过磷酸化为其所控制的靶蛋白的氨基酸而被细分或特征化:大多数激酶作用于丝氨酸和苏氨酸两者,酪氨酸激酶作用于酪氨酸,一些(双特异性激酶)作用于所有这三种氨基酸。还存在使其他氨基酸磷酸化的蛋白激酶,包括使组氨酸残基磷酸化的组氨酸激酶。人基因组含有大约500个蛋白激酶基因并且高达30%的所有人蛋白质可以被蛋白激酶修饰。已知激酶用来调节大多数细胞途径,尤其是那些涉及信号转导的细胞途径。由于突变、基因重排、基因扩增、以及受体和配体两者的过表达所致的蛋白激酶的失调牵涉了人类癌症的产生和进展。抑制蛋白激酶的化合物或蛋白激酶抑制剂(PKI)因此对于治疗由于蛋白激酶的过表达或上调引起或加重的疾病是有用的。例如,酪氨酸激酶抑制剂(TKI也称为酪氨酸磷酸化抑制剂)已被证明为有效的抗肿瘤剂和抗白血病剂(洛维利(Lowery)A等人,《生物科学前沿》(Front Biosci.)2011年6月1日;17:1996-2007)。

[0006] 制剂化学的主要目标在于通过例如提高生物利用度和稳定性以及对患者的便利而提高药效和安全性。生物利用度表示一种活性物质或治疗剂从药物形式中吸收并且在作用部位变得可用的速率和程度。鉴于方便、易于摄入、以及患者对治疗的高依从性,最普遍和优选的递送方法是药物递送的口服途径。然而,对于某些药物,从胃肠道的药物吸收受到药物分子的不良水溶性和/或不良膜通透性的限制。

[0007] PKI通常是在低pH下仅仅轻度溶解(例如100-1000mg/L)并且在中性pH下几乎不溶(例如0.1-10mg/L)的弱碱。因此,提高基于PKI的药物溶解度和溶出度对于改进大多数这些药物的生物利用度和效能是重要的。典型的PKI展现出非多肽结构并且具有较低的分子量,例如 ≤ 10000 道尔顿或 ≤ 5000 道尔顿。

[0008] 已经报道了改进水难溶性药物的溶解特征的若干方法,包括微粉化,形成盐或溶剂化物、复合物以及微球。另外,已经试图通过形成包含该药物的颗粒或通过将该水难溶性药物与亲水赋形剂混合来改进由固体剂型提供的生物利用度。传统上,然而,这些方法带有关于颗粒在储存方面的物理稳定性、有关研磨的问题或常用毒性试剂的去除困难的固有限制。此外,重要的是,从固相释放的药物不在胃肠道中沉淀,或者沉淀尽可能少,但是在胃肠道水性流体中保持水溶性,因为这样的沉淀会导致低生物利用度(参见例如埃尔韦(Hervé) J.等人,《药物开发技术》(Pharm Dev Technol.) 2011年六月;16(3):278-86)。

[0009] pH依赖性溶解度是关于许多水难溶性物质例如PKI的口服制剂的众所周知问题,因为大多数药物吸收发生在pH接近于中性的小肠和大肠中。因此继续需要开发和改进基于PKI的药物的口服固体剂型的溶解特征。(菩提氏(Budha) NR、弗莱莫耶(Frymoyer) A、斯梅里克(Smelick) GS、金(Jin) JY、亚戈(Yago) MR、德雷瑟(Dresser) MJ、荷顿(Holden) SN、贝尼特(Benet) LZ、韦尔(Ware) JA,《临床药理与治疗》(Clin Pharmacol Ther.) 2012年8月;92(2):203-13)。因此,用于改进基于PKI的药物以及其他水难溶性药物在中性(肠道)pH下的溶解的方法是高度令人希望的。

[0010] US 20090203709披露了一种药物剂型,该药物剂型包含至少一种酪氨酸激酶抑制剂、至少一种药学上可接受的聚合物和至少一种药学上可接受的增溶剂的固体分散产物。另外的参考文献披露了用于制备以上提及的药物剂型的方法,包括制备至少一种酪氨酸激酶抑制剂、至少一种药学上可接受的聚合物和至少一种药学上可接受的增溶剂的均匀熔体,然后允许该熔体固化而获得固体分散产物。

[0011] EP 2105130披露了包含一种固体分散体或固体溶液的药物制剂,该固体分散体或固体溶液含有一种聚合物和一种处于无定形形式的活性剂。此外,该制剂包含一种用来稳定该溶液的外部聚合物,使得该外部聚合物按重量计的%小于按重量计20%的该药物制剂的总重量。另外,该参考文献披露了一种用于生产以上提及的制剂的热熔挤出方法。

[0012] 发明概述

[0013] 本发明涉及包含稳定的、无定形杂化纳米颗粒的药物组合物,这些杂化纳米颗粒包含至少一种蛋白激酶抑制剂和至少一种聚合物稳定与基质形成组分。任选地,可以将一种或多种增溶剂添加至这些颗粒,该增溶剂以与这些颗粒分开的方式存在,或者存在于这些颗粒之内。

[0014] 本申请提供了以下项目:

[0015] 项目1.一种包含至少一种蛋白激酶抑制剂和至少一种聚合物稳定与基质形成组分的稳定的、无定形杂化纳米颗粒的药物组合物;其中该组合物任选地进一步包含至少一种药学上可接受的增溶剂。

[0016] 项目2.如项目1所述的组合物,其中该组合物进一步包含至少一种药学上可接受的增溶剂。

[0017] 项目3.如项目1或2所述的组合物,其中所述增溶剂在该组合物中是独立于这些杂化纳米颗粒而存在的。

[0018] 项目4.根据项目1至3中任一项所述的组合物,其中所述增溶剂被分布到这些杂化纳米颗粒的表面上。

[0019] 项目5.根据项目1至4中任一项所述的组合物,其中所述组合物相比于处于粗制的

结晶形式的所述蛋白激酶抑制剂的溶出度提供了增加的溶出度。

[0020] 项目6.如项目5所述的组合物,其中所述溶出度是通过流通池系统测量的。

[0021] 项目7.如项目5或6所述的组合物,其中所述溶出度是在溶解的最初0到10分钟之内测量的。

[0022] 项目8.根据项目5至7中任一项所述的组合物,其中所述增加的溶出度是在一种溶液中测量的,其被测量为包含所述蛋白激酶抑制剂的所述杂化纳米颗粒与处于粗制的结晶形式的所述蛋白激酶抑制剂的溶出度比值。

[0023] 项目9.如项目8所述的组合物,其中所述比值是从大约1.5:1到大约500:1,例如从大约10:1到大约30:1。

[0024] 项目10.根据项目5至9中任一项所述的组合物,其中所述溶出度是在一种具有肠道pH的溶液例如FaSSIF或FeSSIF中测量的。

[0025] 项目11.根据项目5至9中任一项所述的组合物,其中所述溶出度是在一种具有胃pH的溶液例如SGF中测量的。

[0026] 项目12.根据项目1至11中任一项所述的组合物,其提供了在一种溶液中的抑制剂的溶解度增加,所述增加被测量为相比于处于粗制的、结晶形式的抑制剂的曲线下面积(AUC)的在所述溶液中在大约40分钟到大约90分钟的过程中的AUC。

[0027] 项目13.如项目12所述的组合物,其中所述增加是从大约2:1到大约10 000:1,其中1表示处于粗制的、结晶形式的抑制剂的AUC。

[0028] 项目14.根据项目12或13所述的组合物,其中所述增加是在一种具有肠道pH的溶液例如FaSSIF或FeSSIF中测量的。

[0029] 项目15.根据项目12或13所述的组合物,其中所述增加是在一种具有胃pH的溶液例如SGF中测量的。

[0030] 项目16.根据项目1至15中任一项所述的组合物,其中所述稳定的、无定形杂化纳米颗粒通过提供一种无定形粉末X射线衍射图来表征。

[0031] 项目17.根据项目1至16中任一项所述的组合物,其中所述稳定的、无定形杂化纳米颗粒的溶出度在室温下储存9个月或更久之后保持稳定达到至少大约90%。

[0032] 项目18.根据项目1至17中任一项所述的组合物,其中所述聚合物稳定与基质形成组分选自甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙酸乙烯邻苯二甲酸酯、共聚维酮、交联聚维酮、甲基丙烯酸和丙烯酸乙酯共聚物、甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯共聚物、聚乙二醇、DL丙交酯/乙交酯共聚物、聚DL丙交酯、邻苯二甲酸乙酸纤维素、卡波姆均聚物A型、卡波姆均聚物B型、甲基丙烯酸氨烷基酯共聚物和泊洛沙姆。

[0033] 项目19.根据项目1至17中任一项所述的组合物,其中所述聚合物稳定与基质形成组分选自羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、羟丙基纤维素、共聚维酮(copolyvidon)、乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯、聚乙酸乙烯邻苯二甲酸酯、邻苯二甲酸乙酸纤维素和聚乙烯吡咯烷酮。

[0034] 项目20.根据项目1至19中任一项所述的组合物,其中所述增溶剂选自聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇共聚物、d-α-生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯和氢化蓖麻油例如PEG-40氢化蓖麻油或PEG-35氢化蓖麻油。

[0035] 项目21.根据项目1至19中任一项所述的组合物,其中所述增溶剂是聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇共聚物。

[0036] 项目22.根据项目1至21中任一项所述的组合物,其中所述抑制剂是一种选自下组的酪氨酸激酶抑制剂,该组由以下各项组成:拉帕替尼、帕唑帕尼、尼罗替尼、埃罗替尼、达沙替尼、吉非替尼、索拉非尼、阿西替尼、克唑替尼和威罗菲尼;或它们的盐或水合物或溶剂化物,或它们的组合。

[0037] 项目23.根据项目1至22中任一项所述的组合物,其中所述抑制剂是尼罗替尼;并且所述聚合物稳定与基质形成组分是羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯或聚乙酸乙烯邻苯二甲酸酯。

[0038] 项目24.根据项目1至22中任一项所述的组合物,其中所述抑制剂是尼罗替尼;所述聚合物稳定与基质形成组分是羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯或聚乙酸乙烯邻苯二甲酸酯;并且所述增溶剂是聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇共聚物或d- α -生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯。

[0039] 项目25.根据项目1至22中任一项所述的组合物,其中所述抑制剂是埃罗替尼,并且所述聚合物稳定与基质形成组分是乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯。

[0040] 项目26.根据项目1至22中任一项所述的组合物,其中所述抑制剂是埃罗替尼;所述聚合物稳定与基质形成组分是乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯;并且所述增溶剂是聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇共聚物或d- α -生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯。

[0041] 项目27.根据项目1至22中任一项所述的组合物,其中所述抑制剂是帕唑帕尼;并且所述聚合物稳定与基质形成组分是聚乙烯吡咯烷酮。

[0042] 项目28.根据项目1至22中任一项所述的组合物,其中所述抑制剂是帕唑帕尼;所述聚合物稳定与基质形成组分是聚乙烯吡咯烷酮;并且所述增溶剂是聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇共聚物或d- α -生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯。

[0043] 项目29.根据项目1至22中任一项所述的组合物,其中所述抑制剂是拉帕替尼;并且所述聚合物稳定与基质形成组分是羟丙基纤维素。

[0044] 项目30.根据项目1至22中任一项所述的组合物,其中所述抑制剂是拉帕替尼;所述聚合物稳定与基质形成组分是羟丙基纤维素;并且所述增溶剂是聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇共聚物或d- α -生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯。

[0045] 项目31.根据项目1至22中任一项所述的组合物,其中所述抑制剂是吉非替尼;并且所述聚合物稳定与基质形成组分是羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯或聚乙酸乙烯邻苯二甲酸酯或聚乙烯吡咯烷酮。

[0046] 项目32.根据项目1至22中任一项所述的组合物,其中所述抑制剂是吉非替尼;所述聚合物稳定与基质形成组分是羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯或聚乙酸乙烯邻苯二甲酸酯或聚乙烯吡咯烷酮;并且所述增溶剂是聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇共聚物。

[0047] 项目33.根据项目1至22中任一项所述的组合物,其中所述抑制剂是达沙替尼;并且所述聚合物稳定与基质形成组分是共聚维酮。

[0048] 项目34.根据项目1至22中任一项所述的组合物,其中所述抑制剂是达沙替尼;所述聚合物稳定与基质形成组分是共聚维酮;并且所述增溶剂是聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙

烯酯-聚乙二醇共聚物。

[0049] 项目35.根据项目1至22中任一项所述的组合物,其中所述抑制剂是索拉非尼;并且所述聚合物稳定与基质形成组分是羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯。

[0050] 项目36.根据项目1至22中任一项所述的组合物,其中所述抑制剂是索拉非尼;所述聚合物稳定与基质形成组分是羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯;并且所述增溶剂是聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇共聚物。

[0051] 项目37.根据项目1至22中任一项所述的组合物,其中所述抑制剂是尼罗替尼碱;并且所述聚合物稳定与基质形成组分是羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯或聚乙酸乙烯邻苯二甲酸酯。

[0052] 项目38.根据项目1至22中任一项所述的组合物,其中所述抑制剂是尼罗替尼碱;所述聚合物稳定与基质形成组分是羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯或聚乙酸乙烯邻苯二甲酸酯;并且所述增溶剂是聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇共聚物。

[0053] 项目39.根据项目1至22中任一项所述的组合物,其中所述抑制剂是阿西替尼;并且所述聚合物稳定与基质形成组分是共聚维酮或乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯。

[0054] 项目40.根据项目1至22中任一项所述的组合物,其中所述抑制剂是阿西替尼;所述聚合物稳定与基质形成组分是共聚维酮或乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯;并且所述增溶剂是聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇共聚物。

[0055] 项目41.根据项目1至22中任一项所述的组合物,其中所述抑制剂是克唑替尼;并且所述聚合物稳定与基质形成组分是共聚维酮或聚乙烯吡咯烷酮。

[0056] 项目42.根据项目1至22中任一项所述的组合物,其中所述抑制剂是克唑替尼;所述聚合物稳定与基质形成组分是共聚维酮或聚乙烯吡咯烷酮;并且所述增溶剂是聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇共聚物或PEG-40氢化蓖麻油。

[0057] 项目43.根据项目1至22中任一项所述的组合物,其中所述抑制剂是威罗菲尼;并且所述聚合物稳定与基质形成组分是共聚维酮或邻苯二甲酸乙酸纤维素。

[0058] 项目44.根据项目1至22中任一项所述的组合物,其中所述抑制剂是威罗菲尼;所述聚合物稳定与基质形成组分是共聚维酮或邻苯二甲酸乙酸纤维素;并且所述增溶剂是聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇。

[0059] 项目45.根据项目1至44中任一项所述的组合物,其中所述稳定的、无定形杂化纳米颗粒具有小于大约1000nm的平均粒径尺寸。

[0060] 项目46.如项目45所述的组合物,其中所述粒径尺寸小于大约500nm,优选地小于250nm。

[0061] 项目47.根据项目1至46中任一项所述的组合物,其中所述蛋白激酶抑制剂在从大约1到大约2的pH优选地大约1.4的pH下从该组合物部分地释放。

[0062] 项目48.根据项目1至47中任一项所述的组合物,用于在治疗中使用。

[0063] 项目49.根据项目1至47中任一项所述的组合物,用于在治疗增殖性紊乱中使用。

[0064] 项目50.根据项目49使用的组合物,其中所述增殖性紊乱选自肿瘤和癌症。

[0065] 项目51.根据项目49使用的组合物,其中所述增殖性紊乱选自神经纤维瘤病、结节性硬化症、血管瘤和淋巴管生成、宫颈癌、肛门癌和口腔癌、眼睛或眼部癌症、胃癌、结肠癌、膀胱癌、直肠癌、肝癌、胰腺癌、肺癌、乳腺癌、子宫颈癌、子宫体癌、卵巢癌、前列腺癌、睾丸

癌、肾癌、脑癌、中枢神经系统的癌症、头颈癌、咽喉癌、皮肤黑色素瘤、急性淋巴细胞白血病、急性髓性白血病、尤因肉瘤、卡波西肉瘤、基底细胞癌和鳞状细胞癌、小细胞肺癌、绒毛膜癌、横纹肌肉瘤、血管肉瘤、血管内皮瘤、维尔姆斯瘤、神经母细胞瘤、口腔/咽癌、食管癌、喉癌、淋巴瘤、多发性骨髓瘤；心脏肥大、年龄相关性黄斑变性和糖尿病视网膜病变。

[0066] 项目52.根据项目49至51中任一项使用的组合物,其中所述组合物是在食物摄入过程中提供的。

[0067] 项目53.一种治疗在对其有需要的患者体内的增殖性紊乱的方法,包括给予治疗有效量的根据项目1至47中任一项所述的组合物。

[0068] 项目54.如项目53所述的方法,其中所述增殖性紊乱选自肿瘤和癌症。

[0069] 项目55.如项目53所述的方法,其中所述增殖性紊乱选自神经纤维瘤病、结节性硬化症、血管瘤和淋巴管生成、宫颈癌、肛门癌和口腔癌、眼睛或眼部癌症、胃癌、结肠癌、膀胱癌、直肠癌、肝癌、胰腺癌、肺癌、乳腺癌、子宫颈癌、子宫体癌、卵巢癌、前列腺癌、睾丸癌、肾癌、脑癌、中枢神经系统的癌症、头颈癌、咽喉癌(throat cancer)、皮肤黑色素瘤、急性淋巴细胞白血病、急性髓性白血病、尤因肉瘤、卡波西肉瘤、基底细胞癌和鳞状细胞癌、小细胞肺癌、绒毛膜癌、横纹肌肉瘤、血管肉瘤、血管内皮瘤、维尔姆斯瘤、神经母细胞瘤、口腔/咽癌、食管癌、喉癌(larynx cancer)、淋巴瘤、多发性骨髓瘤；心脏肥大、年龄相关性黄斑变性和糖尿病视网膜病变。

[0070] 项目56.根据项目54至56中任一项所述的方法,其中所述组合物是在食物摄入过程中提供的。

[0071] 项目57.如在项目1至47中任一项中定义的稳定的、无定形杂化纳米颗粒,包含至少一种蛋白激酶抑制剂和至少一种聚合物稳定与基质形成组分。

[0072] 附图简要说明

[0073] 图1提供了显示在本发明的代表性组合物中的尼罗替尼的表观溶解度的曲线图。显示了不同的盐酸尼罗替尼粉末在FaSSIF中的表观溶解度(pH6.5)。有关尼罗替尼碱和盐酸尼罗替尼两者的另外实验参见实例1。对于实验3、30和37的这些颗粒的详情分别描述于实例1、表1中。简要地说,实验30表示包含盐酸尼罗替尼和HPMCP HP55的稳定的、无定形杂化纳米颗粒,并且其中该增溶剂聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇共聚物是以与这些杂化纳米颗粒分开的方式存在的。实验3表示粗制的结晶盐酸尼罗替尼,并且实验37表示盐酸尼罗替尼、HPMCP HP55以及增溶剂聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇共聚物的杂化纳米颗粒,其中该增溶剂存在于这些杂化纳米颗粒之内。以曲线展示的这些实验是在pH 6.5下在FaSSIF中进行的。

[0074] 图2提供了显示在本发明的代表性组合物中的埃罗替尼的表观溶解度的曲线图。显示了不同的盐酸埃罗替尼粉末在FaSSIF中的表观溶解度(pH6.5)。有关埃罗替尼的另外实验参见实例2。对于实验58、65和67的这些稳定的无定形杂化纳米颗粒的详情分别描述于实例2、表7中。简要地说,实验65表示具有盐酸埃罗替尼和HPMC-AS的稳定的、无定形杂化纳米颗粒,其中该增溶剂聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇共聚物是以与这些稳定的、无定形杂化纳米颗粒分开的方式存在的。实验58表示粗制的结晶盐酸埃罗替尼,并且实验67表示盐酸埃罗替尼、HPMC-AS和增溶剂聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇共聚物的稳定的、无定形杂化纳米颗粒,其中该增溶剂存在于这些杂化纳米颗粒之内。以曲线展

示的这些实验是在pH 6.5下在FaSSIF中进行的。

[0075] 图3提供了显示在本发明的代表性组合物中的帕唑帕尼的表观溶解度的曲线图。显示了不同的帕唑帕尼粉末在FaSSIF中的表观溶解度(pH6.5)。有关帕唑帕尼的另外实验参见实例3。对于实验84、91和93的这些稳定的无定形杂化纳米颗粒的详情分别描述于实例3、表13中。简要地说,实验91表示包含帕唑帕尼和PVP 90K的稳定的、无定形杂化纳米颗粒,并且其中该增溶剂聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇共聚物是以与稳定的、无定形杂化纳米颗粒分开的方式存在的,实验93表示包含帕唑帕尼、PVP 90K和增溶剂聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇共聚物的杂化纳米颗粒,其中该增溶剂存在于这些稳定的、无定形杂化纳米颗粒之内。实验84表示粗制的结晶帕唑帕尼。以曲线展示的这些实验是在pH 6.5下在FaSSIF中进行的。

[0076] 图4提供了显示在本发明的代表性组合物中的拉帕替尼的表观溶解度的曲线图。显示了不同的拉帕替尼粉末在FaSSIF中的表观溶解度(pH6.5)。有关拉帕替尼碱和拉帕替尼二甲苯磺酸盐两者的另外的实验参见实例4。对于实验110、122和126的这些稳定的无定形杂化纳米颗粒的详情分别描述于实例4、表19中。简要地说,实验122表示包含拉帕替尼碱和HPC EF的稳定的、无定形杂化纳米颗粒,其中该增溶剂聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇共聚物是以与这些稳定的、无定形杂化纳米颗粒分开的方式存在的。实验110表示粗制的拉帕替尼碱,并且实验126表示拉帕替尼碱、HPC LF和增溶剂聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇共聚物的稳定的、无定形杂化纳米颗粒,其中该增溶剂存在于这些杂化纳米颗粒之内。以曲线展示的这些实验是在pH 6.5下在FaSSIF中进行的。

[0077] 图5提供了显示在本发明的代表性组合物中的尼罗替尼的表观溶解度的曲线图。显示了不同的尼罗替尼粉末在SGF中的表观溶解度(pH1.4)。对于实验127、128和129的这些稳定的无定形杂化纳米颗粒的详情分别描述于实例5、表21中。简要地说,实验129表示粗制的结晶盐酸尼罗替尼、HPMCP HP55和增溶剂聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇共聚物的物理混合物。实验128表示包含盐酸尼罗替尼和HPMCP HP55的稳定的、无定形杂化纳米颗粒,其中该增溶剂聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇共聚物是以与这些稳定的、无定形杂化纳米颗粒分开的方式存在的。实验127表示盐酸尼罗替尼和HPMCP HP55的稳定的、无定形杂化纳米颗粒。以曲线展示的这些实验是在pH 1.4下在SGF中进行的。

[0078] 图6提供了显示在本发明的代表性组合物中的吉非替尼的表观溶解度的曲线图。显示了不同的吉非替尼粉末在FaSSIF中的表观溶解度(pH 6.5)。有关吉非替尼的另外实验参见实例6。对于实验131、133、135和137的这些组合物的详情分别描述于实例6、表22中。简要地说,实验131表示粗制的结晶吉非替尼。实验133表示粗制的结晶吉非替尼、HPMCP HP55和增溶剂聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇共聚物的混合物。实验135表示吉非替尼和HPMCP HP55的稳定的、无定形杂化纳米颗粒。实验137表示吉非替尼和HPMCP HP55的稳定的、无定形杂化纳米颗粒,其中该增溶剂聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇共聚物是以与这些稳定的、无定形杂化纳米颗粒分开的方式存在的。以曲线展示的这些实验是在pH 6.5下在FaSSIF中进行的。

[0079] 图7提供了显示在本发明的代表性组合物中的达沙替尼的表观溶解度的曲线图。显示了不同的达沙替尼粉末在FaSSIF中的表观溶解度(pH 6.5)。对于实验138-141的这些稳定的无定形杂化纳米颗粒的详情分别描述于实例7、表24中。简要地说,实验138表示粗制

的结晶达沙替尼。实验139表示粗制的结晶达沙替尼、科利当VA64 (Kollidon VA64) 和增溶剂聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇共聚物的混合物。实验140表示达沙替尼和科利当VA64的杂化纳米颗粒。实验141表示达沙替尼和科利当VA64的稳定的、无定形杂化纳米颗粒,其中该增溶剂聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇共聚物是以与这些稳定的、无定形杂化纳米颗粒分开的方式存在的。以曲线展示的这些实验是在pH 6.5下在FaSSIF中进行的。

[0080] 图8提供了显示在本发明的代表性组合物中的索拉非尼的表观溶解度的曲线图。显示了不同的索拉非尼粉末在FaSSIF中的表观溶解度(pH 6.5)。对于实验142-145的这些稳定的无定形杂化纳米颗粒的详情分别描述于实例8、表26中。简要地说,实验142表示粗制的结晶甲苯磺酸索拉非尼。实验143表示粗制的结晶甲苯磺酸索拉非尼、HPMCP HP55和增溶剂聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇共聚物的混合物。实验144表示甲苯磺酸索拉非尼和HPMCP HP55的稳定的、无定形杂化纳米颗粒。实验145表示甲苯磺酸索拉非尼和HPMCP HP55的杂化纳米颗粒,其中该增溶剂聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇共聚物是以与这些稳定的、无定形杂化纳米颗粒分开的方式存在的。以曲线展示的这些实验是在pH 6.5下在FaSSIF中进行的。

[0081] 图9提供了显示在本发明的代表性组合物中的克唑替尼的表观溶解度的曲线图。显示了不同的克唑替尼粉末在FaSSIF中的表观溶解度(pH 6.5)。有关克唑替尼的另外实验参见实例10。对于实验150、152、153和156的这些组合物的详情分别描述于实例10、表30中。简要地说,实验150表示粗制的结晶克唑替尼。实验152表示粗制的结晶克唑替尼、PVP 30K和增溶剂克列莫佛RH40 (Cremophor RH40) 的混合物。实验153表示克唑替尼和PVP 30K的稳定的、无定形杂化纳米颗粒。实验156表示克唑替尼和PVP 30K的稳定的、无定形杂化纳米颗粒,其中该增溶剂克列莫佛RH40是以与这些稳定的、无定形杂化纳米颗粒分开的方式存在的。以曲线展示的这些实验是在pH 6.5下在FaSSIF中进行的。

[0082] 图10提供了显示在本发明的代表性组合物中的阿西替尼的表观溶解度的曲线图。显示了不同的阿西替尼粉末在FaSSIF中的表观溶解度(pH 6.5)。有关阿西替尼的另外实验参见实例11。对于实验157、158、160和162的这些组合物的详情分别描述于实例11、表32中。简要地说,实验157表示粗制的结晶阿西替尼。实验158表示粗制的结晶阿西替尼、科利当VA64和增溶剂聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇共聚物的混合物。实验160表示阿西替尼和科利当VA64的稳定的、无定形杂化纳米颗粒。实验162表示阿西替尼和科利当VA64的稳定的、无定形杂化纳米颗粒,其中该增溶剂聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇共聚物是以与这些稳定的、无定形杂化纳米颗粒分开的方式存在的。以曲线展示的这些实验是在pH 6.5下在FaSSIF中进行的。

[0083] 图11提供了显示在本发明的代表性组合物中的威罗菲尼的表观溶解度的曲线图。显示了不同的威罗菲尼粉末在FaSSIF中的表观溶解度(pH 6.5)。有关威罗菲尼的另外实验参见实例12。对于实验164、166、168和170的这些组合物的详情分别描述于实例12、表34中。简要地说,实验164表示粗制的结晶威罗菲尼。实验166表示粗制的结晶威罗菲尼、CAP和增溶剂聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇共聚物的混合物。实验168表示威罗菲尼和CAP的稳定的、无定形杂化纳米颗粒。实验170表示威罗菲尼和CAP的稳定的、无定形杂化纳米颗粒,其中该增溶剂聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇共聚物是以与这些稳定

的、无定形杂化纳米颗粒分开的方式存在的。以曲线展示的这些实验是在pH 6.5下在FaSSIF中进行的。

[0084] 图12提供了显示在漏槽状态下测定的在本发明的代表性组合物中的尼罗替尼碱溶出度的曲线图。显示了不同的尼罗替尼粉末在漏槽状态下并且在FaSSIF中的溶解。对于实验500和501的详情参见实例13和13.1、以及表36。简要地说,实验500表示粗制的盐酸尼罗替尼。实验501表示尼罗替尼碱和HPMCP HP55的稳定的、无定形杂化纳米颗粒。以曲线展示的这些实验是在pH 6.5下在FaSSIF中进行的。

[0085] 图13提供了显示在漏槽状态下测定的在本发明的代表性组合物中的埃罗替尼的溶出度的曲线图。显示了不同的埃罗替尼粉末在漏槽状态下并且在FaSSIF中的溶解。对于实验510和511的详情参见实例13和13.2、以及表37。简要地说,实验510表示粗制的盐酸埃罗替尼。实验511表示盐酸埃罗替尼和HPMC AS的稳定的、无定形杂化纳米颗粒。

[0086] 图14提供了显示在漏槽状态下测定的在本发明的代表性组合物中的帕唑帕尼的溶出度的曲线图。显示了不同的帕唑帕尼粉末在漏槽状态下并且在FaSSIF中的溶解。对于实验520和521的详情参见实例13和13.3、以及表38。简要地说,实验520表示粗制的盐酸帕唑帕尼。实验521表示盐酸帕唑帕尼和PVP90K的稳定的、无定形杂化纳米颗粒。

[0087] 图15提供了显示在漏槽状态下测定的在本发明的代表性组合物中的拉帕替尼的溶出度的曲线图。显示了不同的拉帕替尼粉末在漏槽状态下并且在FaSSIF中的溶解。对于实验530和531的详情参见实例13和13.4、以及表39。简要地说,实验530表示粗制的二甲苯磺酸拉帕替尼。实验531表示拉帕替尼碱和HPC 1f的稳定的、无定形杂化纳米颗粒。

[0088] 图16提供了显示在漏槽状态下测定的在本发明的代表性组合物中的吉非替尼的溶出度的曲线图。显示了不同的吉非替尼粉末在漏槽状态下并且在FaSSIF中的溶解。对于实验540和541的详情参见实例13和13.5、以及表40。简要地说,实验540表示粗制的吉非替尼。实验541表示吉非替尼和HPMCP HP55的稳定的、无定形杂化纳米颗粒。

[0089] 图17提供了显示在漏槽状态下测定的在本发明的代表性组合物中的达沙替尼的溶出度的曲线图。显示了不同的达沙替尼粉末在漏槽状态下并且在FaSSIF中的溶解。对于实验550和551的详情参见实例13和13.6、以及表41。简要地说,实验550表示粗制的达沙替尼。实验551表示达沙替尼和科利当VA64的稳定的、无定形杂化纳米颗粒。

[0090] 图18提供了显示在漏槽状态下测定的在本发明的代表性组合物中的索拉非尼的溶出度的曲线图。显示了不同的索拉非尼粉末在漏槽状态下并且在FaSSIF中的溶解。对于实验560和561的详情参见实例13和13.7、以及表42。简要地说,实验560表示粗制的甲苯磺酸索拉非尼。实验561表示甲苯磺酸索拉非尼和HPMCP HP55的稳定的、无定形杂化纳米颗粒。

[0091] 图19提供了显示在漏槽状态下测定的在本发明的代表性组合物中的克唑替尼的溶出度的曲线图。显示了不同的克唑替尼粉末在漏槽状态下并且在FaSSIF中的溶解。对于实验570和571的详情参见实例13和13.8、以及表43。简要地说,实验570表示粗制的克唑替尼。实验571表示克唑替尼和PVP 30K的稳定的、无定形杂化纳米颗粒。

[0092] 图20提供了显示在漏槽状态下测定的在本发明的代表性组合物中的阿西替尼的溶出度的曲线图。显示了不同的阿西替尼粉末在漏槽状态下并且在FaSSIF中的溶解。对于实验580、581和582的详情参见实例13和13.9、以及表44。简要地说,实验580表示粗制的阿

西替尼。实验581表示阿西替尼和科利当VA64的杂化纳米颗粒,并且实验582表示阿西替尼和HPMC AS的稳定的、无定形杂化纳米颗粒。

[0093] 图21提供了显示在漏槽状态下测定的在本发明的代表性组合物中的威罗菲尼的溶出度的曲线图。显示了不同的威罗菲尼粉末在漏槽状态下并且在FaSSIF中的溶解。对于实验590、591和592的详情参见实例13和13.10、以及表45。简要地说,实验590表示粗制的威罗菲尼。实验591表示威罗菲尼和科利当VA64的杂化纳米颗粒,并且实验592表示威罗菲尼和CAP的稳定的、无定形杂化纳米颗粒。

[0094] 图22提供了显示在向比格犬(beagle dogs)口服给予包含稳定的、无定形杂化纳米颗粒的代表性组合物之后的血浆水平的体内测量的曲线图,这些杂化纳米颗粒包含尼罗替尼碱和聚合物稳定与基质形成组分PVAP和HPMCP HP55 (I/P),对应地指示为PVAP和HP55,以及其中添加了增溶剂聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇共聚物的情况(I/P+S),对应地指示为HP55s和PVAPs。这些实验在比格犬中进行,这些比格犬被预处理以具有中性胃内容物。进一步在实验146和147(实例9)中描述这些稳定的、无定形杂化纳米颗粒,并且在实例14中陈述这些体内实验的详情。这些实验使用了包含作为参考的盐酸尼罗替尼(“泰息安(Tasigna)”)的市售制剂。

[0095] 图23提供了显示在向比格犬口服给予包含稳定的、无定形杂化纳米颗粒的代表性组合物之后的血浆水平的体内测量的曲线图,这些杂化纳米颗粒包含尼罗替尼碱和聚合物稳定与基质形成组分PVAP和HPMCP HP55 (I/P),对应地指示为PVAP和HP55,以及其中添加了增溶剂聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇共聚物的情况(I/P+S),对应地指示为PVAPs和HP55s。这些实验在比格犬中进行,这些比格犬被预处理以具有酸性胃内容物。进一步在实验146和147(实例9)中描述这些稳定的、无定形杂化纳米颗粒,并且在实例14中陈述这些体内实验的详情。这些实验使用了包含作为参考的盐酸尼罗替尼(“泰息安”)的市售制剂。

[0096] 图24提供了显示在向比格犬口服给予包含稳定的、无定形杂化纳米颗粒的代表性组合物之后的血浆水平的体内测量的曲线图,这些杂化纳米颗粒包含尼罗替尼碱和聚合物稳定与基质形成组分PVAP和HPMCP HP55 (I/P),对应地指示为PVAP和HP55,以及其中在杂化纳米颗粒形成之后添加了增溶剂聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇共聚物的情况(I/P+S),对应地指示为PVAPs和HP55s。这些实验在比格犬中进行,这些比格犬被预处理以具有酸性或中性胃内容物。进一步在实验146和147(实例9)中描述这些稳定的、无定形杂化纳米颗粒,并且在实例14中陈述这些体内实验的详情。

[0097] 图25提供了显示在向比格犬口服给予包含稳定的、无定形杂化纳米颗粒的代表性组合物之后的血浆水平的体内测量的曲线图,这些杂化纳米颗粒包含尼罗替尼碱和聚合物稳定与基质形成组分PVAP和HPMCP HP55,对应地指示为PVAP和HP55 (I/P)。这些实验在比格犬中进行,这些比格犬被预处理以具有酸性或中性胃内容物。进一步在实验146和147(实例9)中描述这些稳定的、无定形杂化纳米颗粒,并且在实例14中陈述这些体内实验的详情。

[0098] 图26提供了显示在室温下储存11个月之前和之后的代表性组合物的表观溶解度的曲线图。显示了尼罗替尼杂化纳米颗粒的表观溶解度随着时间的演化(FaSSIF)。这些实验提供了包含尼罗替尼碱、HPMCP HP55并且添加有增溶剂聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇共聚物的稳定的、无定形杂化纳米颗粒(I/P+S),如实验171和实验172,在实例15

中陈述另外的详情。

[0099] 图27提供了在初始(顶部)以及在环境温度下储存12个月之后(底部)的载药量为40%的I/P尼罗替尼碱/HPMCP HP55的稳定的杂化纳米颗粒的叠加的X射线粉末衍射(XRPD)图。将这些XRPD图进行了补偿,以便改进视觉比较。另外的详情陈述在实例15。

[0100] 发明详细说明

[0101] 在此引证的所有专利、专利申请以及公开物通过引用以其全部内容结合在此。

[0102] 如在此所使用的,短语“杂化纳米颗粒”是指一组颗粒,典型地在从1到1000nm的平均尺寸范围,由至少两种组分构成,其中之一是PKI,并且另一种是聚合物稳定与基质形成组分。这些颗粒可以是结晶的或无定形的,或者它们的混合物。典型地,在本披露的意义上,这些颗粒是“无定形的”,或“基本上无定形的”。这意味着几乎全部(如果不是全部的话)含量的颗粒包含无定形蛋白激酶抑制剂和聚合物稳定与基质形成组分。非晶性的水平或程度是至少60%,例如70%,例如80%或85%,优选至少90%并且更优选>95%,其中100%表示在这些颗粒中的所有物质都是无定形的。

[0103] 可以通过如描述于沙莱基-格哈特(Saleki-Gerhardt)A等人的《国际制药杂志》(Int J Pharm.)1994;101:237-247中的X射线粉末衍射法或者通过如描述于达希(Dash)AK等人的《制药科学杂志》(J Pharm Sci.)2002年4月;91(4):983-90中的水蒸汽吸附,将结晶PKI定量或判断结晶PKI的不存在。

[0104] 术语“固体分散颗粒”是指如以上所定义的“杂化纳米颗粒”,然而固体分散颗粒典型地是在尺寸上较大的或大得多的(典型地 μm -mm,如描述于吴(Wu)K.等人的《制药科学杂志》(J Pharm Sci.)2009年7月;98(7):2422-3)中。杂化纳米颗粒的更小尺寸针对结晶进一步促进PKI稳定。典型地,杂化纳米颗粒在从1到1000nm的平均尺寸范围内,例如小于500nm,优选地小于250nm。

[0105] 短语“稳定的”是指通过本发明的这些方法产生的颗粒的稳定性水平,并且可以被测量为这些杂化纳米颗粒在环境温度下(例如18°C-25°C)储存6-12个月保持它们的物理状态的能力。可以通过这些颗粒在这样的储存之后经过例如80分钟的溶出度的AUC测量结果来量度稳定性水平。

[0106] 关于短语“蛋白激酶抑制剂”或“PKI”是表示特异性阻断一种或多种蛋白激酶的作用的一类酶抑制剂。PKI包括但不限于蛋白激酶抑制剂和酪氨酸激酶抑制剂,例如阿西替尼、阿法替尼、博舒替尼、克唑替尼、西地尼布、达沙替尼、埃罗替尼、福他替尼、吉非替尼、伊马替尼、拉帕替尼、兰伐替尼、来他替尼、莫特塞尼、木利替尼、尼罗替尼、帕唑帕尼、哌加他尼、鲁索替尼、索拉非尼、司马沙尼、舒尼替尼、坦度替尼、替吡法尼、凡德他尼和威罗菲尼;或它们的盐或水合物或溶剂化物,或者它们的组合。

[0107] 关于术语“聚合物稳定与基质形成组分”是表示与PKI一起存在于这些杂化纳米颗粒中的组分。典型地,所述聚合物稳定与基质形成组分展现出一种聚合物结构,例如但不限于甲基纤维素、羟乙基纤维素,羟丙基纤维素(例如HPC ef、HPC 1f和HPC jf)、羟丙基甲基纤维素(例如美多秀(Methocel)E3和E15和费穆考特(Pharmacoat))、乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯(HPMC AS)、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯(例如HPMCP-HP55)、聚乙烯吡咯烷酮(例如PVP 30K和PVP 90K)、聚乙酸乙烯邻苯二甲酸酯(PVAP)、共聚维酮(例如科利当(Kollidon)VA 64)、交联聚维酮(例如科利当CL)、甲基丙烯酸和丙烯酸乙酯共聚物(例如科

里考特 (Kollicoat) ME)、甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯共聚物 (例如尤特奇 (Eudragit) L100)、聚乙二醇 (PEG)、DL丙交酯/乙交酯共聚物、聚DL丙交酯、邻苯二甲酸乙酸纤维素 (CAP)、甲基丙烯酸氨烷基酯共聚物 (例如尤特奇 RL100、RL PO 或 RS PO)、卡波姆均聚物 A 型 (例如卡波普 971P)、卡波姆均聚物 B 型 (例如卡波普 974P) 以及泊洛沙姆 (例如普朗尼克 (Pluronics)、科利佛 (Kolliphor))。

[0108] 术语“聚合物”或“聚合物的”在此用来表示由单体连接在一起形成较大的分子而产生的化合物。聚合物通常由连接在一起的 20 个或更多个单体组成,然而连接在一起的 20 个以下的单体在此也称为聚合物。

[0109] 术语“增溶剂”是在此用来表示增加一种物质的溶解度的化合物,例如但不限于聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇共聚物 (Soluplus)、d- α -生育酚聚乙二醇 1000 琥珀酸酯 (TPGS)、PEG-40 氢化蓖麻油 (克列莫佛 RH40)、PEG-35 蓖麻油 (克列莫佛 EL)、PEG-40 硬脂酸酯 (MYRJ 540)、硬脂 (例如杰鲁塞尔 (Gelucire) 33/01)、聚氧甘油酯 (例如杰鲁塞尔 44/14)、硬脂酰聚氧甘油酯 (例如杰鲁塞尔 50/13)、PEG-8 辛酸/癩酸甘油酯 (例如 Labrasol) 以及泊洛沙姆 (例如普朗尼克 (Pluronics)、科利佛 (Kolliphor))。

[0110] 如在此所使用的,短语“初级颗粒”是指在沉淀过程中形成的最小的微粒实体。通过 SEM 显微镜检查分析了颗粒的范围。取决于过程参数,这些初级颗粒可以一起构建或多或少致密且多孔的网络,从而形成更大的团聚颗粒或桥接颗粒。影响团聚的参数为,例如温度,可以改变初级颗粒的柔软性;溶剂/抗溶剂比率,影响 PKI 溶液的沉淀时间、浓度;以及一种或多种聚合物稳定与基质形成物质的性质。初级颗粒的平均尺寸典型地在 1 到 1000nm 之间,优选小于 500nm,更优选小于 250nm。

[0111] 如在此所使用的,短语“超临界的”和“超临界流体”是指一种化学物质被设置为温度高于或等于其临界温度 (T_c) 并且压力高于或等于其临界压力或 (P_c)。

[0112] 如在此所使用的,短语“亚临界的”和“亚临界流体”在此是指临界温度 (T_c) 或临界压力 (P_c) 之一分别被设置为高于其临界温度 (T_c) 或临界压力 (P_c) 的温度或压力,并且临界温度 (T_c) 或临界压力 (P_c) 的另一者分别被设置为低于其临界温度 (T_c) 或临界压力 (P_c) 的温度或压力。

[0113] 关于短语“曲线下面积 (AUC)”表示在浓度-时间曲线下的面积,其中 x 轴表示时间,并且 y 轴表示溶解的药物浓度。

[0114] 关于短语“表观溶解度”表示物质在表观平衡下的浓度。进一步参见实例部分。

[0115] 术语“过饱和”在此用来表示一种溶液含有相比于在正常情况下能够被溶剂或介质溶解的更多的溶解物质。

[0116] 如在此所使用的,术语“Soluplus”或“soluplus”是指聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇共聚物。

[0117] 如在此所使用的,术语“TPGS”是指 d- α -生育酚聚乙二醇 1000 琥珀酸酯。

[0118] 如在此所使用的,术语“克列莫佛 (Chremophor) RH40”是指 PEG-40 氢化蓖麻油。

[0119] 如在此所使用的,术语“PVAP”是指聚乙酸乙烯酯邻苯二甲酸酯。

[0120] 如在此所使用的,术语“PVP 90K”是指聚乙烯吡咯烷酮 K-90。

[0121] 如在此所使用的,术语“PVP 30K”是指聚乙烯吡咯烷酮 K-30。

[0122] 如在此所使用的,术语“HPMC-AS”是指乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯。

[0123] 如在此所使用的,术语“HPMCP HP55”是指羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯。

[0124] 如在此所使用的,术语“HPC”是指羟丙基纤维素,例如HPC EF和HPC LF。

[0125] 如在此所使用的,术语“科利当VA64”是指共聚维酮。

[0126] 如在此所使用的,术语“CAP”是指邻苯二甲酸乙酸纤维素。

[0127] 用于检测本发明的杂化纳米颗粒的溶解介质包括被称为FaSSIF (Fasted State Stimulated Intestinal Fluid) 的空腹状态模拟肠液、被称为FeSSIF (Fed State Stimulated Intestinal Fluid) 的进食状态模拟肠液、以及被称为SGF (Simulated Gastric Fluid) 的模拟胃液。FaSSIF介质被特定为代表空腹状态并且具有大约6.5的pH以及特殊渗透特性。FeSSIF介质被特定为代表进食状态并且具有大约5的pH以及特定渗透特性。SGF介质被特定为代表胃液并且具有大约1.4的pH以及特定渗透特性。FaSSIF、FeSSIF和SGF介质通常在针对水难溶性药物溶解的体外模型中使用。介质的选择将取决于希望这些颗粒在肠道的何处以及在什么条件(空腹或进食)下溶解和吸收。关于这些流体的进一步详情描述于例如埃尔韦 (Hervé) J. 等人,《药物开发技术》(Pharm Dev Technol.) 2011年6月; 16 (3):278-86和简塔替德 (Jantravid) E. 和德雷斯曼 (Dressman),《溶出技术杂志》(J.Dissolut.Technol.) 2009 8,21-25中。

[0128] 关于短语“无定形形式”表示非结晶固体形式。溶解的容易性可以至少部分地归因于这些组分从结晶或无定形固相中溶解所需要的能量。与同样化合物的结晶颗粒相比较,无定形颗粒需要较少的溶解能量。

[0129] 本发明组合物包括具有一种PKI或两种或更多种PKI的组合物。然而,这些颗粒可以包括一种或多种PKI与至少一种另外的活性成分例如一种或多种药物的组合。可以有效利用不同PKI。

[0130] 如在此所使用的术语PKI (蛋白激酶抑制剂) 旨在也包括这样的抑制蛋白激酶的化合物的水合物、溶剂化物(醇化物)、药学上可接受的酸式盐、碱式盐或共晶体。

[0131] 如在此所使用的,术语水不溶或水难溶(或疏水)化合物,是指其溶解度在25℃下在水中低于1g/100ml、尤其是在中性pH下在纯水中低于0.1g/100ml的化合物。

[0132] 包含在本发明的这些组合物中的稳定的、无定形杂化纳米颗粒典型地处于颗粒的形式,正如在本说明书别处所描述的。存在着用于形成较大颗粒的许多不同的方法,例如造、熔体挤出、喷雾干燥、沉淀等等,所有这些方法典型地包括以在活性药物成分(API) 与聚合物稳定与基质形成组分之间形成一种混合物开始。包含在本发明的这些组合物中的颗粒是用产生杂化纳米颗粒的连续过程生产的。在这个背景下的连续过程表示,颗粒形成连续地行进,而同时在杂化纳米颗粒形成之后连续地从混合物中退出/收集/保留它们。在这些优选的方法即沉淀法中,这表示将优选地处于流体流形式的作为PKI的溶液的一种流体与优选地处于抗溶剂流体流形式的一种抗溶剂流体混合。取决于它的溶解度特征,该聚合物稳定与基质形成组分可以存在于这两种流体的一者或两者中。这两种流体的混合发生在混合作用下,例如在一个混合室中混合。在该过程是连续的情形下,即,这两种流体为流体流,该混合作用典型地与颗粒形成和分离作用相关,其中该混合的流体流可以穿过同时保留这些杂化纳米颗粒。在混合步骤之前,可以将修饰颗粒特征而没有结合在这些颗粒中的物质添加到这两种流体的一者或两者中。这些流体典型地是常规流体或超临界流体,其中超临界流体还包括亚临界流体(即,其压力和温度中只有一者高于其超临界值的流体)。典型的

组合为,a)对于API溶液和抗溶剂两者都是常规(即,非超临界)液体,b)API的超临界溶液与抗溶剂的常规液体组合,c)API溶液的常规液体与抗溶剂的超临界流体组合,以及d)对于这两种流体两者都是超临界流体。在某些变体中,可以省略抗溶剂。然后允许含有API和聚合物稳定与基质形成组分的流体流(优选地是超临界的)扩展进入颗粒形成功能中。优选的是,这些流体的至少一种在以上所述的沉淀法中处于超临界状态。这些种类的沉淀法论述于WO 2005061090 (Cens传输股份有限公司(Censdelivery)AB)、WO 2009072950 (X喷雾微粒AB公司)、WO 2009072953 (X喷雾微粒AB公司)、WO 2011159218 (X喷雾微粒AB公司)、以及在这些出版物中引证的参考文献中。

[0133] 术语“溶液”包括,该溶质是一种真实溶质或者是具有胶体维度的微小颗粒(典型地1-1000nm)或者小于将要产生的颗粒。

[0134] 优选的颗粒形成系统是由X喷雾微粒AB公司(瑞典)开发的“赖特尺寸系统(Right Size system)”。这项技术的详细说明可以在前述段落中给出的WO出版物中找到。该系统的重要特征在于,这两种流体会在一个喷嘴内以在 45° - 135° (优选大约 90°)区间中的角度合并,并且被喷雾到颗粒形成/分离功能中。原则上该系统允许产生具有预定尺寸和/或形态的颗粒。在此将使用PKI作为药物以及CO₂作为超临界流体抗溶剂的非限制性实例来说明该赖特尺寸系统和装置。

[0135] 该系统由针对溶解在一种液体溶剂中的PKI(称为API溶液)的一个泵送装置、以及针对抗溶剂例如CO₂(然而,在适合时也可以使用其他抗溶剂)的一个泵送装置组成。每个泵送装置包括用来控制过程条件的例如流量计和压力计之类的仪器。这两个泵送装置在一个喷嘴处流体连接。

[0136] 液体API溶液流与CO₂流在流动状态下在该喷嘴之内混合。该聚合物稳定与基质形成组分存在于该API溶液中或该CO₂流中。在控制条件下(典型地,压力和温度),将这些流在该喷嘴的出口处喷雾到一个沉淀容器中。CO₂用作抗溶剂并且使该API与该聚合物稳定与基质形成组分一起沉淀成为细颗粒。通过一个过滤装置,颗粒被保留在该容器中。一个反压调节器典型地用来控制在该沉淀容器中内部的压力。

[0137] 为了制备某些药物例如但不限于帕唑帕尼和埃罗替尼的杂化纳米颗粒,可有利的是具有一个另外的泵送装置,用于将另外的溶剂(称为改性剂)注射到CO₂中。在此的一个泵送控制是针对该改性剂设置的,并且将该改性剂在进入该喷嘴之前与CO₂在混合器中混合。

[0138] 当使用该系统时,典型地,系统操作员通过泵送CO₂、一种“PKI样溶液”(一种在组成上与PKI溶液类似但是不含PKI和赋形剂的溶液)和该改性剂(如果使用的话)通过该系统,直到流率、压力和温度达到了一个所希望的稳态时为止来平衡该系统,从而起动该系统。用于设置该系统的临界参数是PKI溶液的组成、PKI溶液的流率、CO₂流率、CO₂的压力和温度、该改性剂的性质和改性剂流率(如果使用这种改性剂的话)。

[0139] 接着,该“PKI样溶液”针对该PKI溶液进行交换,然后产生颗粒且将其保留在混合的下游,例如该喷嘴的出口的下游。然后,典型地,通过泵送该“PKI样溶液”通过该系统而清洗该系统。冲洗CO₂通过这些保留的颗粒而将这些颗粒干燥,以便提取任何保留的溶剂。然后使该沉淀容器减压并且可以将这些颗粒收集。

[0140] 该溶液/溶剂与该抗溶剂典型地是彼此可溶混的。在颗粒形成功能中、和/或这种功能的上游,例如在该混合功能中,压力和温度提供了与抗溶剂有关的超临界或亚临界条

件。

[0141] 该溶液中的PKI浓度典型地在它的饱和浓度之下,例如 $\leq 50\%$,例如 $\leq 60\%$,例如 $\leq 75\%$,例如 $\leq 85\%$ 或例如 $\leq 95\%$ 的饱和浓度。适合的浓度典型地在 $\leq 20\%$,例如 $\leq 10\%$ 或 $\leq 5\%$ 或 $\leq 3\%$ 的区间中,其中下限是 $\leq 0.05\%$ 或 0.1% (全部以w/v-%表示)。术语“挥发的”对于溶剂典型地表示在大气压下 $\leq 200^\circ\text{C}$,例如 $\leq 150^\circ\text{C}$ 或 $\leq 100^\circ\text{C}$ 的沸点。实例为无机溶剂和有机溶剂,特别强调二甲亚砜和三氟乙醇及其混合物。术语溶剂包括彼此可溶混的液体的混合物。这些溶液可以含有增强或减弱PKI的溶解度的物质,例如酸性组分、碱性组分、缓冲组分和/或其他有机溶剂。

[0142] 可以被用作一种抗溶剂的说明性流体为

[0143] a) 在室温和大气压下的气体,或者

[0144] b) 在室温和大气压下的液体。

[0145] 典型地,抗溶剂是针对它的易于分散成小液滴的能力以及用作针对存在于溶液中的PKI的雾化剂和抗溶剂的能力而选择的。

[0146] 根据组(a)的化合物/要素可以选自二氧化碳($P_c=74$ 巴并且 $T_c=31^\circ\text{C}$)(优选的)、氧化亚氮($P_c=72$ 巴并且 $T_c=36^\circ\text{C}$)、六氟化硫($P_c=37$ 巴并且 $T_c=45^\circ\text{C}$)、乙烷($P_c=48$ 巴并且 $T_c=32^\circ\text{C}$)、乙烯($P_c=51$ 巴并且 $T_c=10^\circ\text{C}$)、氙($P_c=58$ 巴并且 $T_c=16^\circ\text{C}$)、三氟甲烷($P_c=47$ 巴并且 $T_c=26^\circ\text{C}$)、氯三氟甲烷($P_c=39$ 巴并且 $T_c=29^\circ\text{C}$)以及氮($P_c=34$ 巴并且 $T_c=-147^\circ\text{C}$)以及含有这些化合物/要素的混合物。 P_c 代表临界压力,并且 T_c 代表临界温度。根据组(b)的化合物典型地在与如上文论述的溶剂相同的一般类型的常规液体中进行选择,但是区别在于存在于溶液中的PKI必须是在该抗溶剂中是难溶的。组(b)的具体液体包括甲醇、乙醇、丙酮、水以及含有这些流体中的一种或多种的混合物。

[0147] 以上组(a)的抗溶剂典型地在颗粒形成功能中和/或这种功能的上游例如在混合功能中和这后者功能的上游提供i)超临界条件(超临界流体)或ii)亚临界条件(亚临界流体)的压力和温度下使用。

[0148] 变量(i)表示典型地在所使用的抗溶剂的临界压力 P_c 和临界温度 T_c 之上的压力和温度。对于该压力,这典型地表示在 $(1.0-7.0) \times P_c$ 区间中或在高出 $P_c \geq 10$ 巴、合适地 ≥ 20 巴、优选地 ≥ 30 巴的区间中的压力,说明性的上限是比 P_c 高100巴、200巴以及300巴。对于该温度,这典型地表示在 $(1.0-4.0) \times T_c$ 之内或在高出 $T_c \geq 5^\circ\text{C}$ 、合适地 $\geq 10^\circ\text{C}$ 、优选 $\geq 15^\circ\text{C}$ 的区间中的温度,说明性的上限是比 T_c 高 10°C 、 40°C 和 50°C 。

[0149] 变量(ii)表示温度和压力至少之一(优选仅仅温度)低于临界值。(分别为 T_c 和 P_c)。因而,该温度可以在 $(0.1-1) \times T_c$ 的区间中,例如 $(0.5-1) \times T_c$,或者更低。此外,该温度可以是低的,例如 -10°C 或 -30°C 。这些温度可以与前述段落中定义的压力或者与低于所使用的抗溶剂的 P_c 的压力相组合。对于二氧化碳,这表示在颗粒形成功能中的温度 $<+31^\circ\text{C}$,例如大约 $+25^\circ\text{C}$ 或更低,与高于或低于74巴的压力相组合。

[0150] 以上组(b)的抗溶剂典型地在亚临界状态下使用,即,用作一种亚临界流体。

[0151] 在本发明的一个方面,提供了一种包含至少一种蛋白激酶抑制剂和至少一种聚合物稳定与基质形成组分的稳定的、无定形杂化纳米颗粒的药物组合物;其中该组合物任选地进一步包含至少一种药学上可接受的增溶剂。

[0152] 在这个方面的一个实施例中,提供了一种包含至少一种蛋白激酶抑制剂和至少一

种聚合物稳定与基质形成组分的稳定的、无定形杂化纳米颗粒的药物组合物；其中该组合物进一步包含至少一种药学上可接受的增溶剂。典型地，所述增溶剂是以与该组合物中的杂化纳米颗粒分开的方式存在的。或者，典型地，所述增溶剂被分布在这些杂化纳米颗粒的表面。所述增溶剂可以选自聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇共聚物、d-α-生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯和氢化蓖麻油，例如PEG-40氢化蓖麻油或PEG-35氢化蓖麻油。此外，所述增溶剂可以是一种泊洛沙姆。

[0153] 含有包含至少一种蛋白激酶抑制剂和至少一种聚合物稳定与基质形成组分的稳定的、无定形杂化纳米颗粒的这些组合物显示出增加的溶出度。

[0154] 因而，在这个方面的另一个实施例中，提供了包含稳定的、无定形杂化纳米颗粒的组合物，这些杂化纳米颗粒包含至少一种蛋白激酶抑制剂和至少一种聚合物稳定与基质形成组分，其中，相比于处于粗制的结晶形式的所述蛋白激酶抑制剂的溶出度，所述杂化纳米颗粒显示出所述蛋白激酶抑制剂的增加的溶出度。

[0155] 典型地，所述溶出度是例如根据美国药典 (USP4) 通过一个流通池系统 (low through cell system) 在漏槽状态下测量的。在漏槽状态下的杂化纳米颗粒的溶解测量可以在这样一种方法中进行测量，该方法有以下组成：将所希望的量的粉末添加到一个流通池系统 (莎特士公司 (SOTAX), 阿什维尔 (Allschwill), 瑞士) 中，将该池安装到它的装置上，然后泵送适当的介质 (典型地FaSSIF、FeSSIF、SGF) 通过该粉末。该装置的温度典型地被设置在37℃。添加到该池中的粉末的量取决于该粉末的载药量：确切的粉末量可以根据从粉末的载药量分析获得的结果进行计算。可以将该PKI添加到流通池中，并且以5与25ml介质/min之间的流率泵送通过该粉末。在预定时间收集通过该池的介质的一毫升样品，并且随后通过HPLC (例如C18柱伊柯丽斯 (Eclipse), 4.6mm x15cm, 1ml/min, 在254nm到400nm检测) 进行分析。典型地在从该介质从流通池中流出的时刻开始0、0.5、1、1.5、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35和40分钟之后获取样品。可以针对时间 (分钟) 来计算和描绘添加到流通池中的活性物质的累积溶解量%。可以估计曲线的初始斜率 (“初始溶出度”，代表0-10分钟) 并且将其视为该物质在37℃在漏槽状态下在给出的溶解介质中的溶出度。

[0156] 优选地，溶出度是在溶解的初始0到10分钟测量的。

[0157] 增加的溶出度优选地被测量为所述稳定的、无定形杂化纳米颗粒与处于粗制的结晶形式的所述蛋白激酶抑制剂在一种溶液中的溶出度比值。优选地所述比值是从大约1.5:1到大约500:1，例如从大约10:1到大约30:1。

[0158] 优选地，溶出度是在一种具有肠道pH的溶液例如FaSSIF或FeSSIF中或者在一种具有胃pH的溶液例如SGF中测量的。

[0159] 典型地，所述溶出度是通过一个流通池系统，例如在漏槽状态下测量的。在漏槽状态下的稳定的无定形杂化纳米颗粒的溶解测量可以在这样一种方法中进行测量，该方法由以下组成：将所希望的量的粉末添加到一个流通池系统 (莎特士公司 (SOTAX), 阿什维尔 (Allschwill), 瑞士) 中，将该池安装到它的装置上，然后泵送适当的介质 (典型地FaSSIF、FeSSIF、SGF) 通过该粉末。该装置的温度典型地被设置在37℃。添加到该池中的粉末的量取决于该粉末的载药量：确切的粉末量可以根据从粉末的载药量分析获得的结果进行计算。可以将该PKI添加到流通池中，并且以5与25ml介质/min之间的流率泵送通过该粉末。在预定时间收集通过该池的介质的一毫升样品，并且随后通过HPLC (例如C18柱伊柯丽斯

(Eclipse), 4.6mm x15cm, 1ml/min, 在254nm到400nm检测) 进行分析。典型地在从该介质从流通池中流出的时刻开始0、0.5、1、1.5、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35和40分钟之后获取样品。可以针对时间(分钟)来计算和描绘添加到流通池中的活性物质的累积溶解量%。可以估计曲线的初始斜率(“初始溶出度”, 代表0-10分钟)并且将其视为该物质在37℃在漏槽状态下在给出的溶解介质中的溶出度。

[0160] 在这个方面的另一个实施例中, 提供了包含稳定的、无定形杂化纳米颗粒的组合物, 这些杂化纳米颗粒包含至少一种蛋白激酶抑制剂和至少一种聚合物稳定与基质形成组分, 该组合物提供了抑制剂在溶液中的溶解度增加, 所述增加被测量为与处于粗制的结晶形式的抑制剂的曲线下面积(AUC)相比的在所述溶液中从大约40分钟到大约90分钟的过程中的AUC。典型地, 所述增加是从大约2:1到大约10 000:1, 其中1表示处于粗制的、结晶形式的抑制剂的AUC。可以在一种具有肠道pH的溶液例如FaSSIF或FeSSIF中或者在一种具有胃pH的溶液例如SGF中测量该增加。

[0161] 本发明的聚合物稳定与基质形成组分包括但不限于, 甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素(例如HPC ef、HPC lf和HPC jf)、羟丙基甲基纤维素(例如美多秀E3和E15和费穆考特)、乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯(HPMC AS)、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯(例如HPMCP HP55)、聚乙烯吡咯烷酮(例如PVP 30K和PVP 90K)、聚乙酸乙烯邻苯二甲酸酯(PVAP)、共聚维酮(例如科利当VA 64)、交联聚维酮(例如科利当CL)、甲基丙烯酸和丙烯酸乙酯共聚物(例如科里考特ME)、甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯共聚物(例如尤特奇L100)、聚乙二醇(PEG)、DL丙交酯/乙交酯共聚物、聚DL丙交酯、邻苯二甲酸乙酸纤维素(CAP)、卡波姆均聚物A型(卡波普971P)、卡波姆均聚物B型(卡波普974P)、甲基丙烯酸氨烷基酯共聚物(例如尤特奇RL100、RL PO或RS PO)以及泊洛沙姆(例如普朗尼克、科利佛)。

[0162] 因而, 在这个方面的另一个实施例中, 所述聚合物稳定与基质形成组分选自甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙酸乙烯邻苯二甲酸酯、共聚维酮、交联聚维酮(crospovidon)、甲基丙烯酸和丙烯酸乙酯共聚物、甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯共聚物、聚乙二醇、DL丙交酯/乙交酯共聚物、聚DL丙交酯、邻苯二甲酸乙酸纤维素、卡波姆均聚物A型、卡波姆均聚物B型、甲基丙烯酸氨烷基酯共聚物以及泊洛沙姆(polaxamer)。优选地, 所述聚合物稳定与基质形成组分选自羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、羟丙基纤维素、共聚维酮(copolyvidon)、乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯、聚乙酸乙烯邻苯二甲酸酯、邻苯二甲酸乙酸纤维素以及聚乙烯吡咯烷酮。

[0163] 在这个方面的另一个实施例中, 提供了一种含有包含至少一种蛋白激酶抑制剂和至少一种聚合物稳定与基质形成组分的稳定的、无定形杂化纳米颗粒的组合物, 通过提供一种无定形粉末X射线衍射图来进行表征。

[0164] 在这个方面的另一个实施例中, 提供了一种含有包含至少一种蛋白激酶抑制剂和至少一种聚合物稳定与基质形成组分的稳定的、无定形杂化纳米颗粒的组合物, 其中所述稳定的、无定形杂化纳米颗粒在室温下储存6个月或更久之后保持稳定达到至少大约90%。

[0165] 在这个方面的另一个实施例中, 所述蛋白激酶抑制剂是一种选自下组的酪氨酸激酶抑制剂, 该组由以下各项组成: 拉帕替尼、帕唑帕尼、尼罗替尼、埃罗替尼、达沙替尼、吉非替尼、索拉非尼、克唑替尼、威罗菲尼和阿西替尼; 或它们的盐或水合物或溶剂化物, 或它们

的组合。在一些实施例中,使用其他PKI可以是有利的。PKI的实例包括但不限于阿法替尼、博舒替尼、西地尼布、福他替尼、伊马替尼、兰伐替尼、来他替尼、莫特塞尼、木利替尼、哌加他尼、鲁索替尼、司马沙尼、舒尼替尼、坦度替尼、替吡法尼和凡德他尼;或它们的盐或水合物或溶剂化物,或它们的组合。

[0166] 在这个方面的另一个实施例中,所述稳定的、无定形杂化纳米颗粒具有小于大约1000nm的平均粒径尺寸,例如小于大约500nm,更优选地小于250nm。

[0167] 在这个方面的另一个实施例中,所述溶剂是一种选自DMSO和三氟乙醇的有机溶剂或者这些溶剂的一种混合物,或者这些溶剂与其他有机溶剂的混合物,例如DMSO/丙酮、DMSO/四氢呋喃或三氟乙醇/乙酸乙酯。

[0168] 本发明的这些组合物也可以溶解,并且该蛋白激酶抑制剂可以不依赖于周围环境中的pH并且典型地以大致相等的量而全身吸收,尤其是在胃pH时,例如从大约pH 1.2到大约pH 2.1(优选大约1.7)以及在肠道pH时,例如从大约pH 4.5到大约pH 8,优选地在大约6的pH。关于全身吸收,其表示该蛋白激酶抑制剂从稳定的、无定形杂化纳米颗粒中释放并通过全身血流吸收。因此,在这个方面的另一个实施例中,提供了一种组合物,其中所述蛋白激酶抑制剂不依赖于pH而全身吸收。典型地,所述蛋白激酶抑制剂以大致相等的量在胃pH并且在肠道pH两者下全身吸收。优选地,所述酸性pH是大约pH 1.4,并且优选地所述中性pH是大约pH 6.5。

[0169] 关于大致相等的量,其表示该蛋白激酶抑制剂在血流中的浓度在暴露之后是大致相似的。这可以通过比值来阐明,其中蛋白激酶抑制剂在血流中的浓度是在胃pH条件(A)下给药之后测量的,并且将其与蛋白激酶抑制剂在肠道pH条件(N)下给药之后测量的在血流中的浓度进行比较。典型地,比值A:N是从大约0.75:1到大约1.5:1,并且优选地从大约1:1到大约1.25:1。可以进行蛋白激酶抑制剂在血流中的浓度测量,为在0-24小时过程中的曲线下面积(AUC)、最大浓度(C_{max})或为生物利用度。

[0170] 因而,在这个方面的另一个实施例中,提供了一种包含稳定的、无定形杂化纳米颗粒的组合物,这些杂化纳米颗粒包含至少一种蛋白激酶抑制剂和至少一种聚合物稳定与基质形成组分,其中在胃pH条件下的全身吸收的蛋白激酶抑制剂的浓度相比于在肠道pH条件下全身吸收的蛋白激酶抑制剂的浓度的比值为从大约0.75:1到大约1.5:1,优选地从大约1:1到大约1.25:1。典型地,所述胃pH条件表示大约1.4的pH并且所述肠道pH条件表示大约6的pH。典型地,该浓度被测量为在该组合物暴露0-24小时过程中的曲线下面积(AUC)或为最大浓度(C_{max})。

[0171] 可以不同的方式测量全身吸收的蛋白激酶抑制剂量。在本披露的实例14中提供了一种用于测量在不同pH下(即,在酸性条件和中性条件下两者)全身吸收的蛋白激酶抑制剂的方法。

[0172] 在这个方面的另一个实施例中,提供了包含稳定的、无定形杂化纳米颗粒的组合物,这些杂化纳米颗粒包含至少一种蛋白激酶抑制剂和至少一种聚合物稳定与基质形成组分,该组合物产生了抑制剂在溶液中高达过饱和的溶解度增加,所述增加被测量为与处于结晶形式的抑制剂的曲线下面积(AUC)相比的在所述溶液中在大约90分钟过程中的AUC。所述增加可以从大约2:1到大约1000:1,其中1表示处于结晶形式的抑制剂的AUC。

[0173] 为了了解在本发明的组合物中的杂化纳米颗粒在胃、小肠、大肠和结肠的不同环

境中将怎样体内溶解,重要的是选择一种适当的用于体外溶解测试的溶液。关键的是体外测试条件必须尽可能接近地模拟体内环境,例如pH和渗透性。典型地,对于肠道吸收,pH在6和7之间。因此,可以使该溶液保持从大约pH 6到大约pH 7的pH,例如大约pH 6.5。

[0174] 因此,在本发明的实施例中,用于测试的该溶液具有从大约pH 4.5到大约pH 8的pH,例如大约pH 6.5或例如大约pH 5。这些溶液可以代表空腹模拟状态肠液 (FaSSIF) 或进食模拟状态肠液 (FeSSIF)。

[0175] 典型地,对于胃吸收,pH在1和2之间。因此,可以使该溶液保持从大约pH 1到大约pH 2的pH,例如大约pH 1.4。因此,在本发明的实施例中,用于测试的溶液可以代表模拟胃液 (SGF)。

[0176] 溶液的选择将取决于希望该组合物在肠道的何处以及在什么条件(空腹或进食)下溶解和吸收。这些溶液的配方和制备可以从制造商获得(英国克罗伊登(Croydon)生物相关公司(Biorelevant))。另外的详情还描述于简塔替德(Jantravid)E.和德雷斯曼(Dressman)的(2009)《溶出技术杂志》(J.Dissolut.Technol.)8,21-25中。

[0177] 在本发明的这些组合物中的杂化纳米颗粒的PKI的量可以更少或更多,例如其中在杂化纳米颗粒中的PKI的量是从大约按重量计0.01%到大约按重量计99.9%。

[0178] 在这个方面的另一个实施例中,提供了包含本发明的稳定的、无定形杂化纳米颗粒的组合物,其中在这些杂化纳米颗粒中的PKI的量是从大约按重量计10%到大约按重量计70%。

[0179] 在这个方面的另一个实施例中,提供了包含本发明的稳定的、无定形杂化纳米颗粒的组合物,其中在这些杂化纳米颗粒中的PKI的量是从大约按重量计10%到大约按重量计50%。

[0180] 在一些实施例中,可以有利的是,在稳定的、无定形杂化纳米颗粒中的PKI的量是从按重量计5%到大约按重量计50%,从按重量计10%到大约按重量计40%,从大约按重量计10%到大约按重量计30%,或从大约按重量计10%到大约按重量计20%。

[0181] 针对特殊应用,这些颗粒的特征控制可以是方便的。为了增加或减少颗粒的表面积与体积的比值或者颗粒在胃肠液中的行为,可以修改颗粒尺寸、颗粒团聚、颗粒孔隙率以及聚合物稳定与基质形成物质的选择和比例,从而导致增加或降低溶出度。取决于所希望的溶解特征,这样的颗粒特征可以被适配。此外,在相同药物组合物中可以存在具有不同特征的颗粒,以便提供活性成分的初始剂量和延长或延迟剂量。另外,可以有利的是,在具有不同特征的不同初级颗粒中提供不同PKI和/或其他一种或多种活性成分,这些不同特征被适配为提供针对每种活性成分的所希望的溶出度。

[0182] 本发明的其他实施例提供了包含稳定的、无定形杂化纳米颗粒的药物组合物。这样的组合物可以进一步包括至少一种药学上可接受的增溶剂。所述增溶剂可以与在该组合物中的这些稳定的、无定形杂化纳米颗粒分开存在(即,与预先制备的固体纳米颗粒物理混合)或者与药物组合物中的这些稳定的、无定形杂化纳米颗粒随机混合。该药物组合物还可以处于包括几个层的剂型,例如,层压片剂或分层片剂,使得这些杂化纳米颗粒与该增溶剂分开。该增溶剂可以选自聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇共聚物、d-α-生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯和氢化蓖麻油,例如PEG-40氢化蓖麻油或PEG-35氢化蓖麻油。所述增溶剂也可以是泊洛沙姆。

[0183] 在这个方面的另一个实施例中,所述抑制剂是一种选自下组的酪氨酸激酶抑制剂,该组由以下各项组成:拉帕替尼、帕唑帕尼、尼罗替尼、埃罗替尼、达沙替尼、吉非替尼、索拉非尼、阿西替尼、克唑替尼以及威罗菲尼;或它们的盐或水合物或溶剂化物,或它们的组合。

[0184] 在这个方面的另一个实施例中,所述抑制剂是尼罗替尼;并且所述聚合物稳定与基质形成组分是羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯或聚乙酸乙烯邻苯二甲酸酯。

[0185] 在这个方面的另一个实施例中,所述抑制剂是尼罗替尼;所述聚合物稳定与基质形成组分是羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯或聚乙酸乙烯邻苯二甲酸酯;并且所述增溶剂是聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇共聚物或d- α -生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯。

[0186] 在这个方面的另一个实施例中,所述抑制剂是埃罗替尼,并且所述聚合物稳定与基质形成组分是乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯。

[0187] 在这个方面的另一个实施例中,所述抑制剂是埃罗替尼;所述聚合物稳定与基质形成组分是乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯;并且所述增溶剂是聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇共聚物或d- α -生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯。

[0188] 在这个方面的另一个实施例中,所述抑制剂是帕唑帕尼;并且所述聚合物稳定与基质形成组分是聚乙烯吡咯烷酮。

[0189] 在这个方面的另一个实施例中,所述抑制剂是帕唑帕尼;所述聚合物稳定与基质形成组分是聚乙烯吡咯烷酮;并且所述增溶剂是聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇共聚物或d- α -生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯。

[0190] 在这个方面的另一个实施例中,所述抑制剂是拉帕替尼;并且所述聚合物稳定与基质形成组分是羟丙基纤维素。

[0191] 在这个方面的另一个实施例中,所述抑制剂是拉帕替尼;所述聚合物稳定与基质形成组分是羟丙基纤维素;并且所述增溶剂是聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇共聚物或d- α -生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯。

[0192] 在这个方面的另一个实施例中,所述抑制剂是吉非替尼;并且所述聚合物稳定与基质形成组分是羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯或聚乙酸乙烯邻苯二甲酸酯或聚乙烯吡咯烷酮。

[0193] 在这个方面的另一个实施例中,所述抑制剂是吉非替尼;所述聚合物稳定与基质形成组分是羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯或聚乙酸乙烯邻苯二甲酸酯或聚乙烯吡咯烷酮;并且所述增溶剂是聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇共聚物。

[0194] 在这个方面的另一个实施例中,所述抑制剂是达沙替尼;并且所述聚合物稳定与基质形成组分是共聚维酮。

[0195] 在这个方面的另一个实施例中,所述抑制剂是达沙替尼;所述聚合物稳定与基质形成组分是共聚维酮;并且所述增溶剂是聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇共聚物。

[0196] 在这个方面的另一个实施例中,所述抑制剂是索拉非尼;并且所述聚合物稳定与基质形成组分是羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯。

[0197] 在这个方面的另一个实施例中,所述抑制剂是索拉非尼;所述聚合物稳定与基质形成组分是羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯;并且所述增溶剂是聚乙烯己内酰胺-聚乙酸

乙烯酯-聚乙二醇共聚物。

[0198] 在这个方面的另一个实施例中,所述抑制剂是尼罗替尼碱;并且所述聚合物稳定与基质形成组分是羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯或聚乙酸乙烯邻苯二甲酸酯。

[0199] 在这个方面的另一个实施例中,所述抑制剂是尼罗替尼碱;所述聚合物稳定与基质形成组分是羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯或聚乙酸乙烯邻苯二甲酸酯;并且所述增溶剂是聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇共聚物。

[0200] 在这个方面的另一个实施例中,所述抑制剂是阿西替尼;并且所述聚合物稳定与基质形成组分是共聚维酮或乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯。

[0201] 在这个方面的另一个实施例中,所述抑制剂是阿西替尼;所述聚合物稳定与基质形成组分是共聚维酮或乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯;并且所述增溶剂是聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇共聚物。

[0202] 在这个方面的另一个实施例中,所述抑制剂是克唑替尼;并且所述聚合物稳定与基质形成组分是共聚维酮或聚乙烯吡咯烷酮。

[0203] 在这个方面的另一个实施例中,所述抑制剂是克唑替尼;所述聚合物稳定与基质形成组分是共聚维酮或聚乙烯吡咯烷酮;并且所述增溶剂是聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇共聚物或PEG-40氢化蓖麻油。

[0204] 在这个方面的另一个实施例中,所述抑制剂是威罗菲尼;并且所述聚合物稳定与基质形成组分是共聚维酮或邻苯二甲酸乙酸纤维素。

[0205] 在这个方面的另一个实施例中,所述抑制剂是威罗菲尼;所述聚合物稳定与基质形成组分是共聚维酮或邻苯二甲酸乙酸纤维素;并且所述增溶剂是聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇。

[0206] 在这个方面的另一个实施例中,所述蛋白激酶抑制剂在从大约1到大约2的pH优选地大约1.4的pH下从该组合物部分地释放。

[0207] 在本发明的另一方面,提供了包含至少一种蛋白激酶抑制剂和至少一种聚合物稳定与基质形成组分的稳定的、无定形杂化纳米颗粒,如在本披露中所定义的。

[0208] 在这个方面的另一个实施例中,提供了一种本发明的组合物,用于在治疗中使用。

[0209] 在这个方面的另一个实施例中,提供了一种本发明的组合物,用于在治疗增殖性紊乱中使用。典型地,所述增殖性紊乱选自肿瘤和癌症,包括但不限于神经纤维瘤病、结节性硬化症、血管瘤和淋巴管生成、宫颈癌、肛门癌和口腔癌、眼睛或眼部癌症、胃癌、结肠癌、膀胱癌、直肠癌、肝癌、胰腺癌、肺癌、乳腺癌、子宫颈癌、子宫体癌、卵巢癌、前列腺癌、睾丸癌、肾癌、脑癌、中枢神经系统的癌症、头颈癌、咽喉癌(throat cancer)、皮肤黑色素瘤、急性淋巴细胞白血病、急性髓性白血病、尤因肉瘤、卡波西肉瘤、基底细胞癌和鳞状细胞癌、小细胞肺癌、绒毛膜癌、横纹肌肉瘤、血管肉瘤、血管内皮瘤、维尔姆斯瘤、神经母细胞瘤、口腔/咽癌、食管癌、喉癌(larynx cancer)、淋巴瘤、多发性骨髓瘤;心脏肥大、年龄相关性黄斑变性和糖尿病视网膜病变。

[0210] 在这个方面的另一个实施例中,提供了一种本发明的组合物,所述组合物是在食物摄入过程中提供的。

[0211] 在本发明的另一方面,提供了一种治疗在对其有需要的患者中的增殖性紊乱的方法,包括给予治疗有效量的根据本发明的组合物。所述增殖性紊乱典型地选自肿瘤和癌症,

包括但不限于神经纤维瘤病、结节性硬化症、血管瘤和淋巴管生成、宫颈癌、肛门癌和口腔癌、眼睛或眼部癌症、胃癌、结肠癌、膀胱癌、直肠癌、肝癌、胰腺癌、肺癌、乳腺癌、子宫颈癌、子宫体癌、卵巢癌、前列腺癌、睾丸癌、肾癌、脑癌、中枢神经系统的癌症、头颈癌、咽喉癌(throat cancer)、皮肤黑色素瘤、急性淋巴细胞白血病、急性髓性白血病、尤因肉瘤、卡波西肉瘤、基底细胞癌和鳞状细胞癌、小细胞肺癌、绒毛膜癌、横纹肌肉瘤、血管肉瘤、血管内皮瘤、维尔姆斯瘤、神经母细胞瘤、口腔/咽癌、食管癌、喉癌(larynx cancer)、淋巴瘤、多发性骨髓瘤；心脏肥大、年龄相关性黄斑变性和糖尿病视网膜病变。

[0212] 应当理解的是，需要在治疗中使用的本发明的稳定的、无定形杂化纳米颗粒中的蛋白激酶抑制剂的量不但将随着所选择的特定抑制剂而变化，而且随着给药途径、需要治疗的病症的性质、以及患者的年龄、体重、状况而变化，并且将最终由主治医师决定。然而，一般而言，适合的剂量可以在从大约0.005到大约30mg/kg体重/天的范围内，优选地在0.05到10mg/kg/天的范围内。

[0213] 所希望的剂量合宜地以单次剂量存在，或者以适当的间隔给予分份剂量，例如每天两次、三次、四次或更多次剂量。取决于治疗和或预防的需要，所希望的剂量还可以是例如每两天一次，每三天一次，或每周一次。

[0214] 该组合物合宜地以单位剂型给予；例如每单位剂型含有0.5到1500mg，合宜地1到1000mg，最合宜地5到700mg活性成分。本发明的这些组合物将通常以药学上可接受的剂型经由口服、肠胃外、静脉内、肌肉内、皮下或其他可注射途径、含服、直肠、阴道、经皮和/或鼻途径和/或经由吸入给予。取决于有待治疗的紊乱和患者以及给药途径，可以变化的剂量给予这些组合物。

[0215] 药物组合物包括但不限于适合于口服、直肠、鼻、局部(包括含服和舌下)、经皮、阴道或肠胃外(包括肌肉内、皮下和静脉内)给予的那些组合物，或者处于适合通过吸入或吹入给予的形式。这些组合物可以在适当情况下合宜地提供为离散剂量单位，并且可以通过药学领域中熟知的这些方法中的任一种来制备。适合口服给药的药物组合物合宜地提供为离散单位，例如胶囊剂、扁囊剂或片剂，每一单位含有预定量的活性物质。

[0216] 用于口服给予的片剂和胶囊剂可以含有常规的赋形剂，例如粘合剂、填充剂、润滑剂、分散剂、或湿润剂。可以根据本领域熟知的方法将这些片剂包衣。

[0217] 这些组合物可以被配制为用于肠胃外给药(例如，通过注射，例如单次快速静脉注射(bolus injection)或连续输注)并且可以提供为在安瓿、预填充注射器、小容量输液中或在具有添加的防腐剂的多剂量容器中的单位剂量。这些组合物可以采用这样一些形式，如在油性或水性载体中的悬浮液、溶液、或乳剂，并且可以含有配制剂，如助悬剂、稳定剂和/或分散剂。

[0218] 以上描述的组合物可以被适配为给出活性抑制剂的持续释放。

[0219] 以下实例被提供为阐明本发明的不同实施例并且不应当被考虑为在范围上的限制。

[0220] 实例

[0221] 以下接着是包含稳定的、无定形杂化纳米颗粒的组合物的多个非限制性实例。在这些表格中，应用了下列针对“组合物”的缩写：

[0222] “I”表示蛋白激酶抑制剂(PKI)；

- [0223] “P”表示聚合物稳定与基质形成组分；
- [0224] “S”表示增溶剂；
- [0225] “I+P”表示抑制剂与聚合物稳定与基质形成组分的物理混合物，即，没有进一步加工；
- [0226] “I+S”表示抑制剂与增溶剂的物理混合物；
- [0227] “I+P+S”表示抑制剂、聚合物稳定与基质形成组分以及增溶剂的物理混合物；
- [0228] “I/P”表示具有抑制剂和聚合物稳定与基质形成组分的稳定的、无定形杂化纳米颗粒；
- [0229] “I/P+S”表示具有抑制剂和聚合物稳定与基质形成组分以及一种分开加入的增溶剂的稳定的、无定形杂化纳米颗粒；
- [0230] “I/P/S”表示具有抑制剂、聚合物稳定与基质形成组分和增溶剂的稳定的、无定形杂化纳米颗粒。
- [0231] “Exp”表示实验编号。
- [0232] 这些稳定的、无定形杂化纳米颗粒是以示例性的PKI、聚合物稳定与基质形成组分（“聚合物”）、增溶剂、溶液浓度、比值、溶剂、抗溶剂、温度和压力来生产的，如在下文和表A中陈述。
- [0233] 使用高效液相色谱泵，将具有大约20%–70%w/w的PKI/聚合物比值的在溶剂中的3%–6%w/v PKI/聚合物溶液以1ml/min的流率与100g/min的CO₂（超临界或亚临界）流一起泵送通过X喷雾赖特尺寸（XSpray’s RightSize）喷嘴。在沉淀室中的压力被设为大约100–175巴，并且将温度设为大约10°C到50°C。使两种流在喷嘴内接触，并且在收集室中形成杂化纳米颗粒，随后将其以颗粒形式收集。使CO₂和溶剂通过该收集室的过滤系统，并且经由维持该沉淀室和收集室内的压力的反压调节器的出口排出。在泵送PKI/聚合物溶液并且用与制备该PKI/聚合物的相同的溶剂清洗管道之后，通过用纯的scCO₂冲洗沉淀室和收集室而将留在这些室内的残余溶剂去除。在该冲洗过程之后，使CO₂缓慢地从该收集室排出。一旦CO₂已经完全去除，将在该过滤系统上的这些颗粒收集，以便用于分析。
- [0234] 对于I/P/S型颗粒，将确定量的增溶剂添加并溶解到该PKI/聚合物溶液中，然后将该溶液泵送通过喷嘴，以便根据以上所述的这些方法进行沉淀。
- [0235] 对于I/P+S型颗粒，将确定量的增溶剂添加到在玻璃小瓶中的稳定的、无定形杂化纳米颗粒中。使该小玻璃瓶缓慢旋转，以便将该增溶剂与这些杂化纳米颗粒混合。
- [0236] 表A具有示例性的PKI、聚合物稳定与基质形成组分、溶剂、抗溶剂和条件的稳定的、无定形杂化纳米颗粒。

[0237]

PKI/ 聚 合物	实验编 号	溶液浓 度 % (w/v)	比 值 PKI/ 聚 合物 % (w/w)	溶 剂 & 抗 溶剂	温度&压 力
阿 西 替 尼 / 科 利 当 VA64	160 , 162 & 581	5%	25%	DMSO & CO ₂	25°C & 125 巴
克 唑 替 尼 /PVP 30K	153 , 155 , 156 & 571	5%	25%	DMSO & CO ₂	25°C & 125 巴
达 沙 替 尼 / 科 利 当 VA64	140 , 141 & 551	4%	35%	DMSO/ 丙 酮 (1 : 2) & CO ₂	15°C & 125 巴
盐 酸 埃 罗 替 尼 /HPMC AS	511	3.6%	35%	TFE & CO ₂	25°C & 150 巴
吉 非 替 尼 /HPMCP HP55	135 , 137 & 541	4%	35%	DMSO/ 丙 酮 DMSO (1 : 2) & CO ₂	40°C & 150 巴
拉 帕 替 尼 碱 /HPC If	531	5%	66%	DMSO/ 丙 酮 DMSO (1 : 2) & CO ₂	40°C & 150 巴
尼 罗 替 尼 碱 /HPMCP HP55	501	5%	40%	TFE & CO ₂	15°C & 125 巴
盐 酸 帕	521	3.6%	35%	TFE & CO ₂	25°C & 150 巴

[0238]

唑帕尼 /PVP 90K					
甲苯磺 酸索拉 非尼 /HPMCP HP55	561	4%	35%	DMSO/ 丙 酮 DMSO (1 : 2) & CO ₂	40°C & 150 巴
威罗菲 尼/CAP	168 , 170 & 592	5%	25%	DMSO & CO ₂	25°C & 125 巴

[0239] 溶解测量试验的一般说明

[0240] 该方法由以下组成：将所希望量的稳定的、无定形杂化纳米颗粒的粉末添加到玻璃小瓶中，然后向其倾倒适当的介质（典型地FaSSIF、FeSSIF或SGF）。依照制造商的说明书制备该介质。添加的粉末的量取决于所希望的“总PKI浓度”。对于其中测试和比较具有高载药量的粉末的一些实验，没有考虑在稳定的、无定形杂化纳米颗粒中的PKI的实际量。对于其他实验，首先通过HPLC估计载药量，然后计算用于获得药物浓度的粉末的量。

[0241] 典型地，将该粉末添加到8mL的玻璃瓶中，然后加入7mL的溶液（典型地FaSSIF、FeSSIF或SGF）。将该玻璃瓶置于摇床（大约每分钟1转）进行溶解。在不同的时间之后取500μL的样品，随后在大约15000g离心3分钟。通过HPLC（C₁₈柱伊柯丽斯（Eclipse），4.6mm x15cm，1mL/min，在254–400nm检测）分析得到的上清液。通常，在5分钟、30分钟和90分钟并且最后在150min之后取样品。

[0242] 实例1. 包含具有尼罗替尼的稳定的、无定形杂化纳米颗粒的组合物–在pH 6.5和pH 5的溶解度。

[0243] 进行了多项实验，其中尼罗替尼碱或盐酸尼罗替尼代表蛋白激酶抑制剂。通过测量在大约pH 6.5的一种溶液（即，FaSSIF，空腹状态模拟肠液）中溶解5分钟、30分钟和90分钟之后的溶解的PKI（mg/L）的浓度来进行这些实验。此外，在大约pH 5的替代溶液（即，FeSSIF，进食状态模拟肠液）中进行实验。以不同的时间间隔取溶液样品，并且通过上述溶解测量试验来测量蛋白激酶抑制剂的量。

[0244] 在FaSSIF溶液中的代表性结果提供在以下表1和2中，其中表1提供了在溶解5分钟、30分钟和90分钟之后的盐酸尼罗替尼的浓度数据（mg/L），而表2提供了在溶解30分钟之后的溶解的盐酸尼罗替尼的%、在90分钟溶解过程中的曲线下面积（AUC–mg/min/L）以及与添加到该溶液中的处于粗制的结晶形式的盐酸尼罗替尼相比的稳定的、无定形杂化纳米颗粒的AUC增加的数据（实验1–40）。在表3和表4中，提供了在FeSSIF溶液中的溶解数据，与表1和2类似地提供（实验41–55）。表5提供了来自用相似的稳定的、无定形杂化纳米颗粒分别在FaSSIF和FeSSIF中进行的比较实验的数据（实验56–57）。表6提供了对于分别在FaSSIF和FeSSIF中进行的实验的其他比较数据。

[0245] 表1. 尼罗替尼–在FaSSIF溶液（pH 6.5）中溶解5分钟、30分钟和90分钟之后的盐酸

尼罗替尼浓度(mg/L)。

[0246]

实验	组合物	抑制剂 (I)	载药量 比值 (%)	聚合物与 稳定基质 成分 (P)	增溶剂 (S)	浓度 (mg/L) 5 分钟	浓度 (mg/L) 30 分钟	浓度 (mg/L) 90 分钟
1	I	盐酸尼罗 替尼(粗 制的) 100 mg	100	-	-	0.1	0.2	0.1
2	I	盐酸尼罗 替尼(粗 制的) 500 mg	100	-	-	0.2	0.2	0.2

[0247]

3	I	盐酸尼罗替尼（粗制的） 1000 mg	100	-	-	0.2	0.3	0.2
4	I	尼罗替尼碱（粗制的） 500 mg	100	-	-	0.6	0.5	0.2
5	I + P	盐酸尼罗替尼（粗制的） 1000 mg	100	HPMCP HP55 2000 mg	-	0.2	0.5	0.5
6	I + P	盐酸尼罗替尼（粗制的） 1000 mg	100	PVAP 2000 mg	-	1.3	0.2	0.4
7	I + P	盐酸尼罗替尼（粗制的） 1000 mg	100	尤特奇 L100 2000 mg	-	0.2	0.4	0.2
8	I + P	盐酸尼罗替尼（粗制的） 1000 mg	100	美多秀 E15 2000 mg	-	0.1	0.1	0.1
9	I + S	盐酸尼罗替尼（粗制的） 1000 mg	100	-	聚乙烯 己内酰胺-聚 乙酸乙 烯酯- 聚乙二 醇共聚 物 357.5	0.4	0.3	0.4

[0248]

					mg			
10	I + S	盐酸尼罗替尼 (粗制的) 1000 mg	100	-	聚乙烯 己内酰胺-聚 乙酸乙 烯酯- 聚乙二 醇共聚 物 715 mg	0.4	0.5	0.5
11	I + S	盐酸尼罗替尼 (粗制的) 1000 mg	100	-	聚乙烯 己内酰胺-聚 乙酸乙 烯酯- 聚乙二 醇共聚 物 1072 mg	0.4	0.5	0.6
12	I + P + S	盐酸尼罗替尼 (粗制的) 500 mg	100	HPMCP HP55 750 mg	聚乙烯 己内酰胺-聚 乙酸乙 烯酯- 聚乙二 醇共聚 物 715 mg	0.4	0.6	1.0
13	I + P + S	盐酸尼罗替尼 (粗制的) 500 mg	100	PVAP 750 mg	聚乙烯 己内酰胺-聚 乙酸乙 烯酯-	0.2	0.2	0.3

[0249]

					聚乙二 醇共聚 物 715 mg			
14	I+P + S	盐酸尼罗 替尼 (粗 制的) 500 mg	100	HPMCP HP55 750 mg	TPGS 1000 mg	0.5	0.9	1.1
15	I+P + S	盐酸尼罗 替尼 (粗 制的) 500 mg	100	PVAP 750 mg	TPGS 1000 mg	0.2	0.4	0.5
16	I+P + S	尼罗替尼 碱 (粗制 的) 500 mg	100	HPMCP HP55 750 mg	聚乙烯 己内酰 胺-聚 乙酸乙 烯酯- 聚乙二 醇共聚 物 715 mg	0.2	0.5	0.4
17	I/P	盐酸尼罗 替尼 100 mg	50	HPMCP HP55 100 mg	-	9.5	5.6	4.5
18	I/P	盐酸尼罗 替尼 100 mg	40	HPMCP HP55 150 mg	-	10.4	5.0	3.7
19	I/P	盐酸尼罗 替尼 100 mg	50	PVAP 100 mg	-	7.3	5.0	4.1
20	I/P	盐酸尼罗 替尼 100 mg	40	PVAP 150 mg	-	8.7	5.0	3.4

[0250]

21	I/P	盐酸尼罗替尼 100 mg	50	美多秀 E15 100 mg	-	1.4	1.5	1.8
22	I/P	盐酸尼罗替尼 100 mg	50	尤特奇 L100 100 mg	-	5.1	5.9	4.9
23	I/P	尼罗替尼碱 100 mg	40	HPMCP HP55 150 mg	-	9.7	4.7	3.8
24	I/P+S	盐酸尼罗替尼 500 mg	50	HPMCP HP55 500 mg	聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙酯-聚乙二醇共聚物 715 mg	53.4	46.1	35.6
25	I/P+S	盐酸尼罗替尼 500 mg	50	HPMCP HP55 500 mg	聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙酯-聚乙二醇共聚物 1430 mg	85.9	87.9	80.8
26	I/P+S	盐酸尼罗替尼 500 mg	50	HPMCP HP55 500 mg	聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙酯-聚乙二	117.0	127.1	116.9

					醇共聚物 2145 mg			
27	I/P + S	盐酸尼罗替尼 500 mg	50	HPMCP HP55 500 mg	TPGS 1000 mg	49.6	30.1	22.3
28	I/P + S	盐酸尼罗替尼 500 mg	50	HPMCP HP55 500 mg	TPGS 2000 mg	98.4	57.4	42.6
29	I/P + S	盐酸尼罗替尼 500 mg	40	HPMCP HP55 750 mg	聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙酯-聚乙二醇共聚物 357.5 mg	93.5	45.2	14.1
30	I/P + S	盐酸尼罗替尼 500 mg	40	HPMCP HP55 750 mg	聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙酯-聚乙二醇共聚物 715 mg	145.0	134.3	36.8
31	I/P + S	盐酸尼罗替尼 500 mg	40	HPMCP HP55 750 mg	TPGS 1000 mg	93.8	31.0	22.4
32	I/P + S	盐酸尼罗替尼 500 mg	40	PVAP 750 mg	聚乙烯己内酰胺	82.9	137.9	42.9

[0251]

[0252]

		mg			胺-聚 乙酸乙 烯酯- 聚乙二 醇共聚 物 715 mg			
33	I/P + S	盐酸尼罗 替尼 500 mg	40	PVAP 750 mg	TPGS 1000 mg	77.8	32.3	22.8
34	I/P + S	盐酸尼罗 替尼 500 mg	50	美多秀 E15 500 mg	聚乙烯 己内酰 胺-聚 乙酸乙 烯酯- 聚乙二 醇共聚 物 715 mg	3.3	4.0	5.8
35	I/P + S	盐酸尼罗 替尼 500 mg	50	美多秀 E15 500 mg	TPGS 1000 mg	4.8	5.4	6.7
36	I/P + S	尼罗替尼 碱 500 mg	40	HPMCP HP55 750 mg	聚乙烯 己内酰 胺-聚 乙酸乙 烯酯- 聚乙二 醇共聚 物 715 mg	178.1	120.4	33.7
37	I/P/S	盐酸尼罗 替尼 500	25.4	HPMCP HP55	聚乙烯 己内酰	25.9	15.8	16.3

[0253]

		mg		750 mg	胺-聚 乙酸乙 烯酯- 聚乙二 醇共聚 物 715 mg			
38	I/P/S	盐酸尼罗 替尼 500 mg	25.4	PVAP 750 mg	聚乙烯 己内酰 胺-聚 乙酸乙 烯酯- 聚乙二 醇共聚 物 715 mg	9.5	13.2	10.1
39	I/P/S	盐酸尼罗 替尼 500 mg	22.2	HPMCP HP55 750 mg	TPGS 1000 mg	16.2	13.7	3.9
40	I/P/S	盐酸尼罗 替尼 500 mg	22.2	PVAP 750 mg	TPGS 1000 mg	13.3	12.1	9.7

[0254] 表2. 在溶解30分钟之后的溶解的盐酸尼罗替尼的百分比、在90分钟溶解过程中的曲线下面积 (AUC-mg/min/L) 以及相比于添加到FaSSIF溶液 (pH 6.5) 中的处于粗制的结晶形式的盐酸尼罗替尼的包含具有尼罗替尼的稳定的、无定形杂化纳米颗粒的组合物的AUC增加。

[0255]

实验	组合物	抑制剂 (I)	载药量 比值 (	聚合物与 稳定基质 成分 (P)	增溶剂 (S)	溶解 30分 钟的 % 。	AUC/ 90分 钟 Mg/m in/L	AUC 增加
----	-----	------------	-------------	------------------------	------------	------------------------	----------------------------------	-----------

[0256]

			%)					
1	I	盐酸尼罗替尼 (粗制的) 100 mg	100	-	-	0.20	13.0	-
2	I	盐酸尼罗替尼 (粗制的) 500 mg	100	-	-	0.04	23.5	-
3	I	盐酸尼罗替尼 (粗制的) 1000 mg	100	-	-	0.03	21.8	-
4	I	尼罗替尼碱 (粗制的) 500 mg	100	-	-	0.50	36.5	-
5	I + P	盐酸尼罗替尼 (粗制的) 1000 mg	100	HPMCP HP55 2000 mg	-	0.05	39.3	2.0
6	I + P	盐酸尼罗替尼 (粗制的) 1000 mg	100	PVAP 2000 mg	-	0.02	40.0	2.1
7	I+P	盐酸尼罗替尼 (粗制的) 1000 mg	100	尤特奇 L100 2000 mg	-	0.04	26.0	1.3
8	I + P	盐酸尼罗替尼 (粗制的) 1000 mg	100	美多秀 E15 2000 mg	-	0.01	8.8	0.5

[0257]

9	I + S	盐酸尼罗替尼（粗制的） 1000 mg	100	-	聚乙烯 己内酰胺-聚 乙酸乙 烯酯- 聚乙二 醇共聚 物 357.5 mg	0.03	30.8	1.6
10	I + S	盐酸尼罗替尼（粗制的） 1000 mg	100	-	聚乙烯 己内酰胺-聚 乙酸乙 烯酯- 聚乙二 醇共聚 物 715 mg	0.05	42.3	2.2
11	I + S	盐酸尼罗替尼（粗制的） 1000 mg	100	-	聚乙烯 己内酰胺-聚 乙酸乙 烯酯- 聚乙二 醇共聚 物 1072 mg	0.05	45.3	2.3
12	I + P + S	盐酸尼罗替尼（粗制的） 500 mg	100	HPMCP HP55 750 mg	聚乙烯 己内酰胺-聚 乙酸乙 烯酯-	0.12	61.5	3.2

[0258]

					聚乙二醇共聚物 715 mg			
13	I + P + S	盐酸尼罗替尼 (粗制的) 500 mg	100	PVAP 750 mg	聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇共聚物 715 mg	0.04	20.5	1.1
14	I + P + S	盐酸尼罗替尼 (粗制的) 500 mg	100	HPMCP HP55 750 mg	TPGS 1000 mg	0.18	78.8	4.1
15	I + P + S	盐酸尼罗替尼 (粗制的) 500 mg	100	PVAP 750 mg	TPGS 1000 mg	0.08	35.0	1.8
16	I + P + S	尼罗替尼碱 (粗制的) 500 mg	100	HPMCP HP55 750 mg	聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇共聚物 715 mg	0.10	36.3	1.9
17	I/P	盐酸尼罗替尼 100 mg	50	HPMCP HP55 100 mg	-	5.6	515.5	26.6

[0259]

18	I/P	盐酸尼罗替尼 100 mg	40	HPMCP HP55 150 mg	-	5.0	479.5	24.7
19	I/P	盐酸尼罗替尼 100 mg	50	PVAP 100 mg	-	5.0	445.0	22.9
20	I/P	盐酸尼罗替尼 100 mg	40	PVAP 150 mg	-	5.0	445.0	22.9
21	I/P	盐酸尼罗替尼 100 mg	50	美多秀 E15 100 mg	-	1.5	138.8	7.2
22	I/P	盐酸尼罗替尼 100 mg	50	尤特奇 L100 100 mg	-	5.9	474.3	24.2
23	I/P	尼罗替尼碱 100 mg	40	HPMCP HP55 150 mg	-	4.7	459.3	23.7
24	I/P + S	盐酸尼罗替尼 500 mg	50	HPMCP HP55 500 mg	聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙酯-聚乙二醇共聚物 715 mg	9.2	3828.3	197.3
25	I/P + S	盐酸尼罗替尼 500 mg	50	HPMCP HP55 500 mg	聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙酯-聚乙二醇共聚物 715 mg	17.6	7448.3	383.9

[0260]

					醇共聚物 1430 mg			
26	I/P + S	盐酸尼罗替尼 500 mg	50	HPMCP HP55 500 mg	聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇共聚物 2145 mg	25.4	10663.8	549.7
27	I/P + S	盐酸尼罗替尼 500 mg	50	HPMCP HP55 500 mg	TPGS 1000 mg	6.0	2692.3	138.8
28	I/P + S	盐酸尼罗替尼 500 mg	50	HPMCP HP55 500 mg	TPGS 2000 mg	11.5	5193.5	267.7
29	I/P + S	盐酸尼罗替尼 500 mg	40	HPMCP HP55 750 mg	聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇共聚物 357.5 mg	9.0	3746.5	193.1
30	I/P + S	盐酸尼罗替尼 500 mg	40	HPMCP HP55 750 mg	聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-	26.9	8974.8	462.6

[0261]

					聚乙二醇共聚物 715 mg			
31	I/P + S	盐酸尼罗替尼 500 mg	40	HPMCP HP55 750 mg	TPGS 1000 mg	6.2	3396.5	175.1
32	I/P + S	盐酸尼罗替尼 500 mg	40	PVAP 750 mg	聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇共聚物 715 mg	27.6	8391.3	432.5
33	I/P + S	盐酸尼罗替尼 500 mg	40	PVAP 750 mg	TPGS 1000 mg	6.5	3223.8	166.2
34	I/P + S	盐酸尼罗替尼 500 mg	50	美多秀 E15 500 mg	聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇共聚物 715 mg	0.8	393.5	20.3
35	I/P + S	盐酸尼罗替尼 500 mg	50	美多秀 E15 500 mg	TPGS 1000 mg	1.1	505.5	25.9
36	I/P + S	尼罗替尼碱 500 mg	40	HPMCP HP55	聚乙烯己内酰	24.1	8799.5	453.6

[0262]

				750 mg	胺-聚 乙酸乙 烯酯- 聚乙二 醇共聚 物 715 mg			
37	I/P/S	盐酸尼罗 替尼 500 mg	25.4	HPMCP HP55 750 mg	聚乙烯 己内酰 胺-聚 乙酸乙 烯酯- 聚乙二 醇共聚 物 715 mg	3.2	1549.0	79.8
38	I/P/S	盐酸尼罗 替尼 500 mg	25.4	PVAP 750 mg	聚乙烯 己内酰 胺-聚 乙酸乙 烯酯- 聚乙二 醇共聚 物 715 mg	2.6	1006.5	51.9
39	I/P/S	盐酸尼罗 替尼 500 mg	22.2	HPMCP HP55 750 mg	TPGS 1000 mg	2.7	942.3	48.6
40	I/P/S	盐酸尼罗 替尼 500 mg	22.2	PVAP 750 mg	TPGS 1000 mg	2.4	1004.8	51.8

[0263] 表3. 尼罗替尼-在FeSSIF溶液 (pH 5) 中溶解5分钟、30分钟和90分钟之后的盐酸尼罗替尼浓度 (mg/L)。

[0264]

实验	组合物	抑制剂 (I)	载药量 比值 (%)	聚合物与 稳定基 成组分 (P)	增溶剂 (S)	浓度 (mg/L) 5 分钟	浓度 (mg/L) 30 分钟	浓度 (mg/L) 90 分钟
41	I	盐酸尼罗替尼(粗制的) 500 mg	100	-	-	0.6	0.9	0.9
42	I + P + S	盐酸尼罗替尼(粗制的) 500 mg	100	HPMCP HP55 750 mg	聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙酯-聚乙二醇共聚物 715 mg	0.4	0.6	1.0
43	I + P + S	盐酸尼罗替尼(粗制的) 500 mg	100	HPMCP HP55 750 mg	聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙酯-聚乙二醇共聚物 1000 mg	0.2	0.2	0.3
44	I + P + S	盐酸尼罗替尼(粗制的) 500 mg	100	PVAP 750 mg	聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙	0.5	0.9	1.1

[0265]

					烯酯- 聚乙二 醇共聚 物 715 mg			
45	I + P + S	盐酸尼罗 替尼 (粗 制的) 500 mg	100	PVAP 750 mg	TPGS 1000 mg	0.2	0.4	0.5
46	I/P	盐酸尼罗 替尼 500 mg	40	HPMCP HP55 750 mg	-	16.2	45.6	63.3
47	I/P	盐酸尼罗 替尼 500 mg	40	PVAP 150 mg	-	3	7.7	11.2
48	I/P + S	盐酸尼罗 替尼 500 mg	40	HPMCP HP55 750 mg	聚乙烯 己内酰 胺-聚 乙酸乙 烯酯- 聚乙二 醇共聚 物 715 mg	47.7	85.5	109. 4
49	I/P + S	盐酸尼罗 替尼 500 mg	40	HPMCP HP55 750 mg	TPGS 1000 mg	74.8	112.4	125. 5
50	I/P + S	盐酸尼罗 替尼 500 mg	40	PVAP 750 mg	聚乙烯 己内酰 胺-聚 乙酸乙 烯酯- 聚乙二	12.9	21.3	27.3

[0266]

					醇共聚物 715 mg			
51	I/P + S	盐酸尼罗替尼 500 mg	40	PVAP 750 mg	TPGS 1000 mg	20.5	29.8	31.8
52	I/P/S	盐酸尼罗替尼 500 mg	40	HPMCP HP55 750 mg	聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙酯-聚乙二醇共聚物 715 mg	42.3	81.5	108.1
53	I/P/S	盐酸尼罗替尼 500 mg	40	HPMCP HP55 750 mg	TPGS 1000 mg	86.3	116.3	128.8
54	I/P/S	盐酸尼罗替尼 500 mg	40	PVAP 750 mg	聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙酯-聚乙二醇共聚物 715 mg	6.3	18.8	28.2
55	I/P/S	盐酸尼罗替尼 500 mg	40	PVAP 750 mg	TPGS 1000 mg	20.5	29.8	31.8

[0267] 表4. 在溶解30分钟之后的溶解的盐酸尼罗替尼的百分比、在90分钟溶解过程中的曲线下面积 (AUC-mg/min/L) 以及相比于添加到FeSSIF溶液 (pH 5) 中的处于粗制的结晶形式的盐酸尼罗替尼的包含具有尼罗替尼的稳定的、无定形杂化纳米颗粒的组合物的AUC增加。

[0268]

实验	组合物	抑制剂 (I)	载药量 比值 (%)	聚合物 稳定与 基质成 组分 (P)	增溶剂 (S)	溶解 30分 钟的 %。	AUC/ 90分 钟 Mg/m in/L	AUC 增加
41	I	盐酸尼罗替尼（粗制的）500 mg	100	-	-	0.18	74.3	-
42	I + P + S	盐酸尼罗替尼（粗制的）500 mg	100	HPMCP HP55 750 mg	聚乙烯 己内酰胺-聚 乙酸乙 烯酯- 聚乙二 醇共聚 物 715 mg	0.12	61.5	0.8
43	I + P + S	盐酸尼罗替尼（粗制的）500 mg	100	HPMCP HP55 750 mg	聚乙烯 己内酰胺-聚 乙酸乙 烯酯- 聚乙二 醇共聚 物 1000	0.04	20.5	0.3

[0269]

					mg			
44	I + P + S	盐酸尼罗 替尼（粗 制的）500 mg	100	PVAP 750 mg	聚乙烯 己内酰 胺-聚 乙酸乙 烯酯- 聚乙二 醇共聚 物 715 mg	0.18	78.8	1.1
45	I + P + S	盐酸尼罗 替尼（粗 制的）500 mg	100	PVAP 750 mg	TPGS 1000 mg	0.08	35.0	0.5
46	I/P	盐酸尼罗 替尼 500 mg	40	HPMCP HP55 750 mg	-	9.1	4080.0	54.9
47	I/P	盐酸尼罗 替尼 500 mg	40	PVAP 150 mg	-	7.7	708.3	9.5
48	I/P + S	盐酸尼罗 替尼 500 mg	40	HPMCP HP55 750 mg	聚乙烯 己内酰 胺-聚 乙酸乙 烯酯- 聚乙二 醇共聚 物 715	17.1	7631.3	102.8

[0270]

					mg			
49	I/P + S	盐酸尼罗 替尼 500 mg	40	HPMCP HP55 750 mg	TPGS 1000 mg	22.5	9664.0	130.2
50	I/P + S	盐酸尼罗 替尼 500 mg	40	PVAP 750 mg	聚乙烯 己内酰 胺-聚 乙酸乙 烯酯- 聚乙二 醇共聚 物 715 mg	4.3	1917.8	25.8
51	I/P + S	盐酸尼罗 替尼 500 mg	40	PVAP 750 mg	TPGS 1000 mg	6.0	2528.0	34.0
52	I/P/ S	盐酸尼罗 替尼 500 mg	40	HPMCP HP55 750 mg	聚乙烯 己内酰 胺-聚 乙酸乙 烯酯- 聚乙二 醇共聚 物 715 mg	16.3	7341.3	98.9
53	I/P/ S	盐酸尼罗 替尼 500 mg	40	HPMCP HP55 750 mg	TPGS 1000 mg	23.3	10101. 3	136.0

[0271]

54	I/P/ S	盐酸尼罗 替尼 500 mg	40	PVAP 750 mg	聚乙烯 己内酰 胺-聚 乙酸乙 烯酯- 聚乙二 醇共聚 物 715 mg	3.8	1739.5	23.4
55	I/P/ S	盐酸尼罗 替尼 500 mg	40	PVAP 750 mg	TPGS 1000 mg	6.0	2528.0	34.0

[0272] 表5. 尼罗替尼-分别在FaSSIF和FeSSIF溶液中溶解5分钟、30分钟、90分钟、和150分钟之后的盐酸尼罗替尼浓度 (mg/L)。

[0273]

实 验	组 合 物	抑 制 剂 (I)	载 药 量 比 值 (%)	聚 合 物 与 稳 定 基 质 成 组 分 (P)	增 溶 剂 (S)	浓 度 (m g/L) 5 分 钟	浓 度 (m g/L) 30 分 钟	浓 度 (m g/L) 90 分 钟	浓 度 (mg/ L) 150 分 钟
56 FaS SIF F	I/P + S	盐酸尼 罗替尼 75 mg	40	HPMCP HP55 112.5 mg	聚乙 烯己 内酰 胺-聚 乙酸 乙烯 酯-聚 乙二	51.2	66	62.3	53.2

[0274]

					醇共 聚物 715 mg				
57 FeS SIF F	I/P+ S	盐酸尼 罗替尼 75 mg	40	HPMCP HP55 112.5 mg	聚乙 烯己 内酰 胺-聚 乙酸 乙烯 酯-聚 乙二 醇共 聚物 715 mg	24.8	43.1	50.7	53

[0275] 表6. 尼罗替尼-提供为比较数据的分别在FaSSIF和FeSSIF溶液中溶解5分钟、30分钟、90分钟、和150分钟之后的盐酸尼罗替尼浓度 (mg/L)。

[0276]

实验	组合物	抑制剂 (I)	载药量 比值 (%)	聚合物与 稳定基质 成分组 (P)	增溶剂 (S)	比较 (%)) 5 分钟	比较 (%)) 30 分钟	比较 (%)) 90 分钟	比较 (%)) 150 分钟
2 & 41	I	盐酸尼 罗替尼 (粗制的) 1000 mg	100	-	-	300	450	225	-
12 & 42	I+ P+	盐酸尼 罗替尼	100	HPMCP HP55	聚乙 烯己	100	200	250	-

[0277]

	S	(粗制的) 500 mg		750 mg	内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇共聚物 715 mg				
18 & 46	I/P	盐酸尼罗替尼 100/500 mg	40	HPMCP HP55 150/750 mg	-	156	912	1711	-
30 & 48	I/P + S	盐酸尼罗替尼 500 mg	40	HPMCP HP55 750 mg	聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇共聚物 715 mg	33	64	301	-
56 & 57	I/P + S	盐酸尼罗替尼 (粗制的) 75 mg	40	HPMCP HP55 112.5 mg	聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚	48	65	81	100

[0278]

					乙二 醇共 聚物 715 mg				
37 & 52	I/P/ S	盐酸尼 罗替尼 500 mg	40	HPMCP HP55 750 mg	聚乙 烯己 内酰 胺-聚 乙酸 乙烯 酯-聚 乙二 醇共 聚物 715 mg	163	516	663	-

[0279] 结论实例1

[0280] 实验17-23显示,用包含具有盐酸尼罗替尼和聚合物稳定与基质形成组分的稳定的、无定形杂化纳米颗粒的组合物,获得了溶解度增加。用聚合物稳定与基质形成组分羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯(HPMCP HP55)和聚乙酸乙烯邻苯二甲酸酯(PVAP)实现了特定的改进。当将盐酸尼罗替尼与聚合物稳定与基质形成组分物理混合时,没有获得这些改进。实验24-36清楚地显示了用具有盐酸尼罗替尼和聚合物稳定与基质形成组分的稳定的、无定形杂化纳米颗粒获得进一步的溶解度增加,其中添加了一种分开的增溶剂。通过添加分开的增溶剂例如聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇共聚物(Soluplus)或d-α-生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯(TPGS)实现了特定的改进。当将盐酸尼罗替尼、增溶剂和/或聚合物稳定与基质形成组分(I+S或I+P+S)物理混合时,没有获得这些改进。用具有盐酸尼罗替尼、聚合物稳定与基质形成组分以及增溶剂的稳定的、无定形杂化纳米颗粒(I/P/S)没有获得特定的改进。

[0281] 分别在FaSSIF和FeSSIF中进行的这些结果表明,本发明的这些稳定的、无定形杂化纳米颗粒提供了在溶解度方面的相似增加。伴随PKI制剂的一个问题是食物效应。尽管在大多数情形下的事实是食物增加了一些PKI的生物利用度,还是标明将它们在空腹状态时给药。低生物利用度可能部分地解释了与PKI相关的消化问题。在FaSSIF和FeSSIF中的相似溶出度表明,通过使得可以降低剂量的溶解度改进,本发明的稳定的、无定形杂化纳米颗粒(例如实验56/57)可以减少食物效应和患者的消化问题。因而,可以与摄入食物结合而给予本发明的稳定的、无定形杂化纳米颗粒。

[0282] 实例2. 包含具有盐酸埃罗替尼的稳定的、无定形杂化纳米颗粒的组合物-在pH 6.5和pH 5的溶解度。

[0283] 进行了多项实验,其中盐酸埃罗替尼代表PKI。通过测量在大约pH 6.5的一种溶液(即,FaSSIF,空腹状态模拟肠液)中溶解5分钟、30分钟和90分钟之后的PKI (mg/L) 的浓度来进行这些实验。此外,在大约pH 5的替代溶液(即,FeSSIF,进食状态模拟肠液)中进行实验。以不同的时间间隔取溶液样品,并且通过上述溶解测量试验来测量PKI的量。

[0284] 在FaSSIF溶液中的代表性结果提供在以下表7和8中,其中表7提供了在溶解5分钟、30分钟和90分钟之后的盐酸埃罗替尼的浓度数据 (mg/L),而表8提供了在溶解30分钟之后的溶解的盐酸埃罗替尼的%、在90分钟溶解过程中的曲线下面积 (AUC-mg/min/L) 以及与添加到该溶液中的处于粗制的结晶形式的盐酸埃罗替尼相比的稳定的、无定形杂化纳米颗粒的AUC增加的数据 (实验58-68)。在表9和表10中,提供了在FeSSIF溶液中的溶出度数据,类似于在表7和8中提供 (实验69-73)。在表11中,提供了来自用相似的稳定的、无定形杂化纳米颗粒分别在FaSSIF和FeSSIF中进行的比较实验的数据 (实验74-83)。表12提供了对于分别在FaSSIF和FeSSIF中进行的实验的其他比较数据。

[0285] 表7. 埃罗替尼-在FaSSIF溶液 (pH 6.5) 中溶解5分钟、30分钟和90分钟之后的盐酸埃罗替尼浓度 (mg/L)。

[0286]

实 验	组 合	抑 制 剂 (I)	载 药	聚 合 物 稳 定 与	增 溶 剂 (S)	浓 度 (m	浓 度 (m	浓 度 (m
--------	--------	--------------	--------	----------------	--------------	------------	------------	------------

[0287]

	物		量 比 值 (%)	基 质 形 成 组 分 (P)		g/L) 5 分 钟	g/L) 30 分 钟	g/L) 90 分钟
58	I	盐酸埃罗 替尼 (粗 制的) 1000 mg	100	-	-	28.9	6.25	4.6
59	I + P	盐酸埃罗 替尼 (粗 制的) 1000 mg	100	HPMC- AS 2000 mg	-	23	53.2	84
60	I + S	盐酸埃罗 替尼 (粗 制的) 1000 mg	100	-	聚乙烯 己内酰 胺-聚 乙酸乙 烯酯- 聚乙二 醇共聚 物 715 mg	92.8	156.6	176
61	I + S	盐酸埃罗 替尼 (粗 制的) 1000 mg	100	-	TPGS 1000 mg	51.4	14.7	11.6
62	I + P + S	盐酸埃罗 替尼 (粗 制的) 1000 mg	100	HPMC- AS 1850 mg	聚乙烯 己内酰 胺-聚 乙酸乙 烯酯- 聚乙二 醇共聚	96.7	256.6	361. 8

					物 715 mg			
63	I + P + S	盐酸埃罗 替尼 (粗 制的) 1000 mg	100	HPMC- AS 1850 mg	TPGS 1000 mg	81.3	188.1	256. 6
64	I/P	盐酸埃罗 替尼 1000 mg	35	HPMC- AS 1850 mg	-	83.4	79.6	44.8
65	I/P + S	盐酸埃罗 替尼 1000 mg	35	HPMC- AS 1850 mg	聚乙烯 己内酰 胺-聚 乙酸乙 烯酯- 聚乙二 醇共聚 物 715 mg	187.3	269.7	284
66	I/P + S	盐酸埃罗 替尼 1000 mg	35	HPMC- AS 1850 mg	TPGS 1000 mg	155.2	210.6	225. 3
67	I/P/ S	盐酸埃罗 替尼 1000 mg	28	HPMC- AS 1850 mg	聚乙烯 己内酰 胺-聚 乙酸乙 烯酯- 聚乙二 醇共聚 物 715 mg	90.1	95	96.4
68	I/P/ S	盐酸埃罗 替尼 1000 mg	26	HPMC- AS 1850 mg	TPGS 1000 mg	93.7	85.4	52.8

[0288]

[0289] 表8. 在溶解30分钟之后的溶解的盐酸埃罗替尼的百分比、在90分钟溶解过程中的

曲线下面积 (AUC-mg/min/L) 以及相比于添加到FaSSIF溶液 (pH 6.5) 中的处于粗制的结晶形式的埃罗替尼的稳定的、无定形杂化纳米颗粒的AUC增加。

[0290]

实验	组合物	抑制剂 (I)	载药量比值 (%)	聚合物与稳定基质成分 (P)	增溶剂 (S)	溶解 30 分钟的 %。	AUC/ 90 分钟 Mg/min/L	AUC 增加
58	I	盐酸埃罗替尼 (粗制的) 1000 mg	100	-	-	0.6	837	-
59	I + P	盐酸埃罗替尼 (粗制的) 1000 mg	100	HPMC-AS 2000 mg	-	5.3	5126	6.1
60	I + S	盐酸埃罗替尼 (粗制的) 1000 mg	100	-	聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙酯-聚乙二醇共聚物 715 mg	15.7	13328	15.9
61	I + S	盐酸埃罗替尼 (粗制的) 1000 mg	100	-	TPGS 1000 mg	1.5	1744	2.1

[0291]

62	I + P + S	盐酸埃罗 替尼 (粗 制的) 1000 mg	100	HPMC- AS 1850 mg	聚乙烯 己内酰 胺-聚 乙酸乙 烯酯- 聚乙二 醇共聚 物 715 mg	25.7	23210	27.7
63	I + P + S	盐酸埃罗 替尼 (粗 制的) 1000 mg	100	HPMC- AS 1850 mg	TPGS 1000 mg	18.8	16912	20.2
64	I/P	盐酸埃罗 替尼 1000 mg	35	HPMC- AS 1850 mg	-	8.0	5978	7.1
65	I/P + S	盐酸埃罗 替尼 1000 mg	35	HPMC- AS 1850 mg	聚乙烯 己内酰 胺-聚 乙酸乙 烯酯- 聚乙二 醇共聚 物 715 mg	27.0	22792	27.2
66	I/P + S	盐酸埃罗 替尼 1000 mg	35	HPMC- AS 1850 mg	TPGS 1000 mg	21.1	18038	21.5
67	I/P/ S	盐酸埃罗 替尼 1000 mg	28	HPMC- AS 1850 mg	聚乙烯 己内酰 胺-聚 乙酸乙 烯酯-	9.5	8281	9.9

[0292]

					聚乙二醇共聚物 715 mg			
68	I/P/S	盐酸埃罗替尼 1000 mg	26	HPMC-AS 1850 mg	TPGS 1000 mg	8.5	6619	7.9

[0293] 表9.埃罗替尼-在FeSSIF溶液 (pH 5) 中溶解5分钟、30分钟和90分钟之后的盐酸埃罗替尼浓度 (mg/L)。

[0294]

实验	组合物	抑制剂 (I)	载药量比值 (%)	聚合物与稳定基质成分 (P)	增溶剂 (S)	浓度 (mg/L) 5 分钟	浓度 (mg/L) 30 分钟	浓度 (mg/L) 90 分钟
69	I	盐酸埃罗替尼 (粗制的) 1000 mg	100	-	-	156.8	189.9	196
70	I + P + S	盐酸埃罗替尼 (粗制的) 1000 mg	100	HPMC-AS 1850 mg	聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙酯-聚乙二醇共聚物 715 mg	25.5	75.1	126.2
71	I/P	盐酸埃罗替尼 1000 mg	35	HPMC-AS 1850 mg	-	258.2	402.1	464.5

[0295]

72	I/P + S	盐酸埃罗 替尼 1000 mg	35	HPMC- AS 1850 mg	聚乙烯 己内酰 胺-聚 乙酸乙 烯酯- 聚乙二 醇共聚 物 715 mg	260.1	422.8	498. 8
73	I/P/ S	盐酸埃罗 替尼 1000 mg	28	HPMC- AS 1850 mg	聚乙烯 己内酰 胺-聚 乙酸乙 烯酯- 聚乙二 醇共聚 物 715 mg	293.6	395.2	434. 9

[0296] 表10. 在溶解30分钟之后的溶解的盐酸埃罗替尼的百分比、在90分钟溶解过程中的曲线下面积(AUC-mg/min/L)以及相比于添加到FeSSIF溶液(pH 5)中的处于粗制的结晶形式的埃罗替尼的稳定的、无定形杂化纳米颗粒的AUC增加。

[0297]

实验	组合物	抑制剂 (I)	载药量 比值 (%)	聚合物与 稳定基 成分 (P)	增溶剂 (S)	溶解 30分 钟的 % 。	AUC/ 90分 钟 Mg/m in/L	AUC 增加
69	I	盐酸埃罗 替尼(粗 制的)	100	-	-	19.0	16303	-

[0298]

		1000 mg						
70	I + P + S	盐酸埃罗替尼 (粗制的) 1000 mg	100	HPMC-AS 1850 mg	聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙酯-聚乙二醇共聚物 715 mg	7.5	7360	0.5
71	I/P	盐酸埃罗替尼 1000 mg	35	HPMC-AS 1850 mg	-	40.2	34897	2.1
72	I/P + S	盐酸埃罗替尼 1000 mg	35	HPMC-AS 1850 mg	聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙酯-聚乙二醇共聚物 715 mg	42.3	36835	2.3
73	I/P/ S	盐酸埃罗替尼 1000 mg	28	HPMC-AS 1850 mg	聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙酯-聚乙二醇共聚物 715 mg	35.5	34244	2.1

[0299] 表11. 埃罗替尼-分别在FaSSIF和FeSSIF溶液中溶解5分钟、30分钟和90分钟之后的盐酸埃罗替尼浓度 (mg/L)。

[0300]

实验	组合物	抑制剂 (I)	载药量 比值 (%)	聚合物与 稳定基质 成组分 (P)	增溶剂 (S)	浓度 (mg/L) 5 分钟	浓度 (mg/L) 30 分钟	浓度 (mg/L) 90 分钟
74 Fa S SI F	I + P + S	盐酸埃罗 替尼 (粗 制的) 1000 mg	100	HPMC- AS 1850 mg	聚乙烯 己内酰 胺-聚 乙酸乙 烯酯- 聚乙二 醇共聚 物 1430 mg	134.1	369.8	533. 4
75 Fe S SI F	I + P + S	盐酸埃罗 替尼 (粗 制的) 1000 mg	100	HPMC- AS 1850 mg	聚乙烯 己内酰 胺-聚 乙酸乙 烯酯- 聚乙二 醇共聚 物 1430 mg	24.4	88.8	154. 4
76 Fa S SI F	I/P + S	盐酸埃罗 替尼 1000 mg	35	HPMC- AS 1850 mg	聚乙烯 己内酰 胺-聚 乙酸乙 烯酯- 聚乙二 醇共聚 物 1430	275.4	441.4	508

[0301]

					mg			
77 Fe S SI F	I/P + S	盐酸埃罗 替尼 1000 mg	35	HPMC- AS 1850 mg	聚乙烯 己内酰 胺-聚 乙酸乙 烯酯- 聚乙二 醇共聚 物 1430 mg	292.2	476.2	546. 5
78 Fa S SI F	I/P/ S	盐酸埃罗 替尼 1000 mg	23	HPMC- AS 1850 mg	聚乙烯 己内酰 胺-聚 乙酸乙 烯酯- 聚乙二 醇共聚 物 1430 mg	90.4	108	114. 8
79 Fe S SI F	I/P/ S	盐酸埃罗 替尼 1000 mg	23	HPMC- AS 1850 mg	聚乙烯 己内酰 胺-聚 乙酸乙 烯酯- 聚乙二 醇共聚 物 1430 mg	259.3	354.8	405. 5
80 Fa S SI F	I + P + S	盐酸埃罗 替尼 (粗 制的) 500 mg	100	HPMC- AS 925 mg	聚乙烯 己内酰 胺-聚 乙酸乙 烯酯-	78.6	216.4	304. 6

[0302]

					聚乙二醇共聚物 715 mg			
81 Fe S SI F	I + P + S	盐酸埃罗替尼 (粗制的) 500 mg	100	HPMC-AS 925 mg	聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇共聚物 715 mg	16.2	55.8	104.7
82 Fa S SI F	I/P + S	盐酸埃罗替尼 500 mg	35	HPMC-AS 925 mg	聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇共聚物 715 mg	171.6	284.6	334.6
83 Fe S SI F	I/P + S	盐酸埃罗替尼 500 mg	35	HPMC-AS 925 mg	聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇共聚物 715 mg	168.3	268.7	317.9

[0303] 表12. 埃罗替尼-提供为比较数据的分别在FaSSIF和FeSSIF溶液中溶解5分钟、30分钟、和90分钟之后的盐酸埃罗替尼浓度 (mg/L)。

[0304]

实验	组合物	抑制剂 (I)	载药量比值 (%)	聚合物与基质成分 (P)	增溶剂 (S)	比较 (%) 5 分钟	比较 (%) 30 分钟	比较 (%) 90 分钟
58 & 69	I	盐酸埃罗替尼 (粗制的) 1000 mg	100	-	-	543	3038	4261
74 & 75	I + P + S	盐酸埃罗替尼 (粗制的) 1000 mg	100	HPMC-AS 1850 mg	聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇共聚物 1430 mg	18	24	29
80 & 81	I + P + S	盐酸埃罗替尼 (粗制的) 500mg	100	HPMC-AS 925 mg	聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇	21	26	34

[0305]

					醇共 聚物 715 mg			
64 & 71	I/P	盐酸埃 罗替尼 1000 mg	35	HPMC- AS 1850 mg	-	310	505	1037
76 & 77	I/P + S	盐酸埃 罗替尼 1000 mg	35	HPMC- AS 1850 mg	聚乙 烯己 内酰 胺-聚 乙酸 乙烯 酯-聚 乙二 醇共 聚物 1430 mg	106	108	108
82 & 83	I/P + S	盐酸埃 罗替尼 500 mg	35	HPMC- AS 925 mg	聚乙 烯己 内酰 胺-聚 乙酸 乙烯 酯-聚 乙二 醇共 聚物 715 mg	98	94	95
78 & 79	I/P/ S	盐酸埃 罗替尼	23	HPMC- AS	聚乙 烯己	287	329	353

[0306]		1000 mg		1850 mg	内酰胺-聚 乙酸 乙烯 酯-聚 乙二 醇共 聚物 1430 mg			
--------	--	------------	--	---------	--	--	--	--

[0307] 结论实例2

[0308] 这些实验显示,用包含具有盐酸埃罗替尼和聚合物稳定与基质形成组分的稳定的、无定形杂化纳米颗粒的组合物,获得了溶解度增加。用聚合物稳定与基质形成组分乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯 (HPMC-AS) 实现了特定的改进。实验65-66和72显示,用具有盐酸埃罗替尼和聚合物稳定与基质形成组分的稳定的、无定形杂化纳米颗粒获得进一步的溶解度增加,其中添加了一种分开的增溶剂。通过添加分开的增溶剂实现了特定的改进,其中所述增溶剂选自聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇共聚物 (Soluplus) 和d-α-生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯 (TPGS)。当将增溶剂结合在稳定的、无定形杂化纳米颗粒中时,没有观察到这种改进。

[0309] 盐酸埃罗替尼与增溶剂和/或HPMC AS的物理混合物同样改进了在FaSSIF中的溶解度(实验59,60-61,62-63),但在FeSSIF中没有改进(实验69-72)。伴随PKI制剂的一个问题是食物效应。尽管在大多数情形下的事实是食物增加了一些PKI的生物利用度,还是标明将它们在空腹状态时给药。低生物利用度可能部分地解释了与PKI相关的消化问题。这些数据表明,通过在FaSSIF和FeSSIF(实验76/77和82/83)两者中的相等的溶解度改进(其此外潜在地允许减少剂量),稳定的、无定形杂化纳米颗粒可以减少食物效应和患者的消化问题。因而,可以与摄入食物结合而给予包含这些稳定的、无定形杂化纳米颗粒的组合物。

[0310] 实例3.包含具有帕唑帕尼的稳定的、无定形杂化纳米颗粒的组合物-在pH 6.5和pH 5的溶解度。

[0311] 进行了多项实验,其中帕唑帕尼代表PKI。通过测量在大约pH 6.5的一种溶液(即,FaSSIF,空腹状态模拟肠液)中溶解5分钟、30分钟和90分钟之后的PKI (mg/L) 的浓度来进行这些实验。此外,在大约pH 5的替代溶液(即,FeSSIF,进食状态模拟肠液)中进行实验。以不同的时间间隔取溶液样品,并且通过上述溶解测量试验来测量PKI的量。

[0312] 在FaSSIF溶液中的代表性结果提供在以下表13和14中,其中表13提供了在溶解5分钟、30分钟和90分钟之后的帕唑帕尼的浓度数据 (mg/L),而表14提供了在溶解30分钟之后的溶解的帕唑帕尼的%、在90分钟溶解过程中的曲线下面积 (AUC-mg/min/L) 以及与添加到该溶液中的处于粗制的结晶形式的帕唑帕尼相比的稳定的、无定形杂化纳米颗粒的AUC增加的数据(实验84-93)。在表15和表16中,提供了在FeSSIF溶液中的溶出度数据,类似于在表13和14中提供(实验94-101)。在表17中,提供了来自用相似的稳定的、无定形杂化纳米

颗粒分别在FaSSIF和FeSSIF中进行的比较实验的数据(实验102-109)。表18提供了针对用稳定的无定形杂化纳米颗粒分别在FaSSIF和FeSSIF中进行的实验的其他比较数据。

[0313] 表13. 帕唑帕尼-在FaSSIF溶液(pH 6.5)中溶解5分钟、30分钟和90分钟之后的帕唑帕尼浓度(mg/L)。

[0314]

实验	组合物	抑制剂 (I)	载药量 比值 (%)	聚合物与 稳定基质 成分 (P)	增溶剂 (S)	浓度 (mg/L) 5分钟	浓度 (mg/L) 30分钟	浓度 (mg/L) 90分钟
84	I	帕唑帕尼 (粗制的) 1000 mg	100	-	-	46.2	24.4	15.0

[0315]

85	I + P	帕唑帕尼 (粗制的) 1000 mg	100	PVP 90K 2000 mg	-	82.7	83.8	67.7
86	I + S	帕唑帕尼 (粗制的) 1000 mg	100	-	聚乙烯 己内酰胺-聚 乙酸乙 烯酯- 聚乙二 醇共聚 物 357 mg	116.3	177.7	204. 3
87	I + S	帕唑帕尼 (粗制的) 1000 mg	100	-	聚乙烯 己内酰胺-聚 乙酸乙 烯酯- 聚乙二 醇共聚 物 715 mg	177.6	270.8	324. 2
88	I + P + S	帕唑帕尼 (粗制的) 1000 mg	100	PVP 90K 1857 mg	聚乙烯 己内酰胺-聚 乙酸乙 烯酯- 聚乙二 醇共聚 物 715 mg	198.8	312.2	394. 1
89	I + P + S	帕唑帕尼 (粗制	100	PVP 90K 1857 mg	TPGS 1000	182.6	196.7	49.2

[0316]

		的) 1000 mg			mg			
90	I/P	帕唑帕尼 1000 mg	35	PVP 90K 1857 mg	-	89.4	103.4	92.8
91	I/P + S	帕唑帕尼 1000 mg	35	PVP 90K 1857 mg	聚乙烯 己内酰 胺-聚 乙酸乙 烯酯- 聚乙二 醇共聚 物 715 mg	238.9	409.4	469. 3
92	I/P + S	帕唑帕尼 1000 mg	35	PVP 90K 1857 mg	TPGS 1000 mg	207.5	244.8	76.3
93	I/P/ S	帕唑帕尼 1000 mg	28	PVP 90K 1857 mg	聚乙烯 己内酰 胺-聚 乙酸乙 烯酯- 聚乙二 醇共聚 物 715 mg	127.2	128.3	82.0

[0317] 表14. 在溶解30分钟之后的溶解的帕唑帕尼的百分比、在90分钟溶解过程中的曲线下面积 (AUC-mg/min/L) 以及相比于添加到FaSSIF溶液 (pH 6.5) 中的处于粗制的结晶形式的帕唑帕尼的稳定的、无定形杂化纳米颗粒的AUC增加。

[0318]

实验	组合物	抑制剂 (I)	载药量	聚合物与 稳定基质形	增溶剂 (S)	溶解 30分 钟	AUC/ 90分 钟	AUC 增加
----	-----	------------	-----	---------------	------------	----------------	------------------	-----------

[0319]

			比 值 (%)	成 组 分 (P)		的 % 。	Mg/m in/L	
84	I	帕唑帕尼 (粗制 的) 1000 mg	100	-	-	2.4	2180	-
85	I + P	帕唑帕尼 (粗制 的) 1000 mg	100	PVP 90K 2000 mg	-	8.4	6833	3.1
86	I + S	帕唑帕尼 (粗制 的) 1000 mg	100	-	聚乙烯 己内酰 胺-聚 乙酸乙 烯酯- 聚乙二 醇共聚 物 357 mg	17.8	15426	7.1
87	I + S	帕唑帕尼 (粗制 的) 1000 mg	100	-	聚乙烯 己内酰 胺-聚 乙酸乙 烯酯- 聚乙二 醇共聚 物 715 mg	27.1	23899	11.0
88	I + P + S	帕唑帕尼 (粗制 的) 1000	100	PVP 90K 1857 mg	聚乙烯 己内酰 胺-聚	31.2	28074	12.9

[0320]

		mg			乙酸乙 烯酯- 聚乙二 醇共聚 物 715 mg			
89	I + P + S	帕唑帕尼 (粗制 的) 1000 mg	100	PVP 90K 1857 mg	TPGS 1000 mg	19.7	12575	5.8
90	I/P	帕唑帕尼 1000 mg	35	PVP 90K 1857 mg	-	10.3	8520	3.9
91	I/P + S	帕唑帕尼 1000 mg	35	PVP 90K 1857 mg	聚乙烯 己内酰 胺-聚 乙酸乙 烯酯- 聚乙二 醇共聚 物 715 mg	40.9	35062	16.1
92	I/P + S	帕唑帕尼 1000 mg	35	PVP 90K 1857 mg	TPGS 1000 mg	24.5	15806	7.3
93	I/P/ S	帕唑帕尼 1000 mg	28	PVP 90K 1857 mg	聚乙烯 己内酰 胺-聚 乙酸乙 烯酯- 聚乙二 醇共聚 物 715 mg	12.8	9821	4.5

[0321] 表15. 帕唑帕尼-在FeSSIF溶液 (pH 5) 中溶解5分钟、30分钟和90分钟之后的帕唑帕尼浓度 (mg/L)。

[0322]

实验	组合物	抑制剂 (I)	载药量 比值 (%)	聚合物与 稳定基质 成分 (P)	增溶剂 (S)	浓度 (mg/L) 5 分钟	浓度 (mg/L) 30 分钟	浓度 (mg/L) 90 分钟
94	I	帕唑帕尼 (粗制的) 1000 mg	100	-	-	231.3	321.4	239.3
95	I + P	帕唑帕尼 (粗制的) 1000 mg	100	PVP 90K 2000 mg	-	234.8	309.7	269.7
96	I + S	帕唑帕尼 (粗制的) 1000 mg	100	-	聚乙烯 己内酰胺-聚 乙酸乙 烯酯- 聚乙二 醇共聚 物 357 mg	209.3	309.6	229.1
97	I + P + S	帕唑帕尼 (粗制的) 1000 mg	100	PVP 90K 1857 mg	聚乙烯 己内酰胺-聚 乙酸乙 烯酯- 聚乙二	307.5	475.3	578.0

[0323]

					醇共聚物 715 mg			
98	I + P + S	帕唑帕尼 (粗制的) 1000 mg	100	PVP 90K 1857 mg	TPGS 1000 mg	320.9	395.1	325.6
99	I/P	帕唑帕尼 1000 mg	35	PVP 90K 1857 mg	-	348.4	362.1	335.8
100	I/P + S	帕唑帕尼 1000 mg	35	PVP 90K 1857 mg	聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙酯-聚乙二醇共聚物 715 mg	450.0	684.4	777.6
101	I/P/S	帕唑帕尼 1000 mg	28	PVP 90K 1857 mg	聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙酯-聚乙二醇共聚物 715 mg	226.1	347.3	361.0

[0324] 表16. 在溶解30分钟之后的溶解的帕唑帕尼的百分比、在90分钟溶解过程中的曲线下面积 (AUC-mg/min/L) 以及相比于添加到FeSSIF溶液 (pH 5) 中的处于粗制的结晶形式的帕唑帕尼的稳定的、无定形杂化纳米颗粒的AUC增加。

[0325]

实 组	抑 制 剂	载	聚 合 物	增 溶 剂	溶 解	AUC/	AUC
-----	-------	---	-------	-------	-----	------	-----

[0326]

验	合物	(I)	药 量 比 值 (%)	稳 定 与 基 质 形 成 组 分 (P)	(S)	30 分 钟 的 % 。	90 分 钟 Mg/m in/L	增加
94	I	帕唑帕尼 (粗制 的) 1000 mg	100	-	-	32.1	24308	-
95	I + P	帕唑帕尼 (粗制 的) 1000 mg	100	PVP 90K 2000 mg	-	31.0	24775	1.0
96	I + S	帕唑帕尼 (粗制 的) 1000 mg	100	-	聚乙烯 己内酰 胺-聚 乙酸乙 烯酯- 聚乙二 醇共聚 物 357 mg	31.0	23171	1.0
97	I + P + S	帕唑帕尼 (粗制 的) 1000 mg	100	PVP 90K 1857 mg	聚乙烯 己内酰 胺-聚 乙酸乙 烯酯- 聚乙二 醇共聚 物 715 mg	47.5	42153	1.7
98	I + P	帕唑帕尼	100	PVP 90K	TPGS	39.5	31373	1.3

[0327]

	+ S	(粗制的) 1000 mg		1857 mg	1000 mg			
99	I/P	帕唑帕尼 1000 mg	35	PVP 90K 1857 mg	-	36.2	30689	1.3
100	I/P + S	帕唑帕尼 1000 mg	35	PVP 90K 1857 mg	聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇共聚物 715 mg	68.4	59165	2.4
101	I/P/S	帕唑帕尼 1000 mg	28	PVP 90K 1857 mg	聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇共聚物 715 mg	34.7	28982	1.2

[0328] 表17. 帕唑帕尼-分别在FaSSIF和FeSSIF溶液中溶解5分钟、30分钟和90分钟之后的帕唑帕尼浓度。

[0329]

实验	组合物	抑制剂 (I)	载药量比值 (%)	聚合物与基质成分 (P)	增溶剂 (S)	浓度 (mg/L) 5 分钟	浓度 (mg/L) 30 分钟	浓度 (mg/L) 90 分钟
----	-----	---------	-----------	--------------	---------	----------------	-----------------	-----------------

[0330]

102 FaS SIF	I + P + S	帕唑帕尼 (粗制 的) 300 mg	100	PVP 90K 557 mg	聚乙烯 己内酰 胺-聚 乙酸乙 烯酯- 聚乙二 醇共聚 物 428 mg	76.8	113.8	139. 6
103 FeS SIF	I + P + S	帕唑帕尼 (粗制 的) 300 mg	100	PVP 90K 557 mg	聚乙烯 己内酰 胺-聚 乙酸乙 烯酯- 聚乙二 醇共聚 物 428 mg	116.7	193.6	246. 9
104 FaS SIF	I/P + S	帕唑帕尼 300 mg	35	PVP 90K 557 mg	聚乙烯 己内酰 胺-聚 乙酸乙 烯酯- 聚乙二 醇共聚 物 428 mg	154.7	214.7	223
105 FeS SIF	I/P + S	帕唑帕尼 300 mg	35	PVP 90K 557 mg	聚乙烯 己内酰 胺-聚 乙酸乙 烯酯- 聚乙二	186	273.3	303. 1

[0331]

					醇共聚物 428 mg			
106 FaS SIF	I + P + S	帕唑帕尼 (粗制的) 1000 mg	100	PVP 90K 1857 mg	聚乙烯 己内酰胺-聚 乙酸乙 烯酯- 聚乙二 醇共聚 物 1428 mg	261.1	421.6	508. 5
107 FeS SIF	I + P + S	帕唑帕尼 (粗制的) 1000 mg	100	PVP 90K 1857 mg	聚乙烯 己内酰胺-聚 乙酸乙 烯酯- 聚乙二 醇共聚 物 1428 mg	275.8	495.4	588. 0
108 FeS SIF	I/P + S	帕唑帕尼 1000 mg	35	PVP 90K 1857 mg	聚乙烯 己内酰胺-聚 乙酸乙 烯酯- 聚乙二 醇共聚 物 1428 mg	508.9	705.8	758. 4
109 FeS SIF	I/P + S	帕唑帕尼 1000 mg	35	PVP 90K 1857 mg	聚乙烯 己内酰胺-聚	469.1	715.2	747. 4

[0332]

					乙酸乙 烯酯- 聚乙二 醇共聚 物 1428 mg			
--	--	--	--	--	--	--	--	--

[0333] 表18. 帕唑帕尼-提供为比较数据的分别在FaSSIF和FeSSIF溶液中溶解5分钟、30分钟、和90分钟之后的帕唑帕尼浓度 (mg/L)。

[0334]

实验	组合物	抑制剂 (I)	载药量比值 (%)	聚合物与稳定基质成分 (P)	增溶剂 (S)	比较 (%) 5 分钟	比较 (%) 30 分钟	比较 (%) 90 分钟
84 & 94	I	帕唑帕尼 (粗制的) 1000 mg	100	-	-	501	1317	1595
85 & 95	I + P	帕唑帕尼 (粗制的) 1000 mg	100	PVP 90K 1857 mg	-	284	370	398
87 & 96	I + S	帕唑帕尼 (粗制的) 1000 mg	100	-	聚乙 烯己 内酰 胺-聚 乙酸 乙烯 酯-聚 乙二	118	114	71

[0335]

					醇共 聚物 715 mg			
88 & 97	I + P + S	帕唑帕 尼 (粗 制的) 1000 mg	100	PVP 90K 1857 mg	聚乙 烯己 内酰 胺-聚 乙酸 乙烯 酯-聚 乙二 醇共 聚物 715 mg	155	152	147
102 & 103	I + P + S	帕唑帕 尼 (粗 制的) 300 mg	100	PVP 90K 557 mg	聚乙 烯己 内酰 胺-聚 乙酸 乙烯 酯-聚 乙二 醇共 聚物 428 mg	152	170	177
90 & 99	I/P	帕唑帕 尼 1000 mg	35	PVP 90K 1857 mg	-	390	350	362
89 & 100	I/P + S	帕唑帕 尼 1000 mg	35	PVP 90K 1857 mg	聚乙 烯己 内酰	188	167	166

[0336]

					胺-聚 乙酸 乙烯 酯-聚 乙二 醇共 聚物 715 mg			
104 & 105	I/P + S	帕唑帕 尼 300 mg	35	PVP 90K 557 mg	聚乙 烯己 内酰 胺-聚 乙酸 乙烯 酯-聚 乙二 醇共 聚物 428 mg	120	127	136
93 & 101	I/P/ S	帕唑帕 尼 1000 mg	28	PVP 90K 1857 mg	聚乙 烯己 内酰 胺-聚 乙酸 乙烯 酯-聚 乙二 醇共 聚物 715 mg	178	271	440

[0337] 结论实例3

[0338] 这些实验显示,用包含具有帕唑帕尼和聚合物稳定与基质形成组分的稳定的、无定形杂化纳米颗粒的组合物,获得了溶解度增加。用聚合物稳定与基质形成组分聚乙烯吡

咯烷酮K-90 (PVP 90K) 实现了特定的改进。实验91-92显示了用具有帕唑帕尼和聚合物稳定与基质形成组分的稳定的、无定形杂化纳米颗粒获得进一步的溶解度增加,其中添加了一种分开的增溶剂。通过添加分开的增溶剂实现了特定的改进,其中所述增溶剂选自聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇共聚物 (Soluplus) 和d- α -生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯 (TPGS)。当将增溶剂结合在本发明的稳定的、无定形杂化纳米颗粒中时,没有观察到这种改进。

[0339] 分别在FaSSIF和FeSSIF中进行的这些结果表明,本发明的这些稳定的、无定形杂化纳米颗粒提供了在溶解度方面的相似增加。伴随PKI制剂的一个问题是食物效应。尽管在大多数情形下的事实是食物增加了一些PKI的生物利用度,还是标明将它们在空腹状态时给药。低生物利用度可能部分地解释了与PKI相关的消化问题。在FaSSIF和FeSSIF中的相似溶出度表明,通过在FaSSIF和FeSSIF (实验89/100和104/105) 两者中的相等的溶解度改进 (其此外潜在地允许减少剂量),稳定的、无定形杂化纳米颗粒可以减少食物效应和患者的消化问题。因而,可以与摄入食物结合而给予本发明的稳定的、无定形杂化纳米颗粒。

[0340] 实例4. 包含具有拉帕替尼的稳定的、无定形杂化纳米颗粒的组合物-在pH 6.5的溶解度。

[0341] 进行了多项实验,其中拉帕替尼碱或拉帕替尼二甲苯磺酸盐代表PKI。通过测量在大约pH 6.5的一种溶液 (即, FaSSIF, 空腹状态模拟肠液) 中溶解5分钟、30分钟和90分钟之后的PKI (mg/L) 的浓度来进行这些实验。以不同的时间间隔取溶液样品,并且通过上述溶解测量试验来测量PKI的量。

[0342] 在FaSSIF溶液中的代表性结果提供在以下表19和20中,其中表19提供了在溶解5分钟、30分钟和90分钟之后的拉帕替尼的浓度数据 (mg/L), 而表20提供了在溶解30分钟之后的溶解的拉帕替尼的%、在90分钟溶解过程中的曲线下面积 (AUC-mg/min/L) 以及与添加到该溶液中的非配制的拉帕替尼二甲苯磺酸盐相比使用本发明的稳定的、无定形杂化纳米颗粒的AUC增加的数据 (实验110-126)。

[0343] 表19. 拉帕替尼-在FaSSIF溶液 (pH 6.5) 中溶解5分钟、30分钟和90分钟之后的拉帕替尼浓度 (mg/L)。

[0344]

实验	组合物	抑制剂 (I)	载药量 比值 (%)	聚合物与 稳定基组成 (P)	增溶剂 (S)	浓度 (mg/L) 5 分钟	浓度 (mg/L) 30 分钟	浓度 (mg/L) 90 分钟
110	I	拉帕替尼 (碱) 2000 mg	100	-	-	2.9	6.0	6.5
111	I	拉帕替尼 (盐) 2000 mg	100	-	-	57.7	132.2	124. 2
112	I+S	拉帕替尼 (盐) 2000 mg	100	-	聚乙烯 己内酰胺-聚 乙酸乙 烯酯- 聚乙二 醇共聚 物 285 mg	67.6	142.9	140. 0
113	I+S	拉帕替尼 (盐) 2000 mg	100	-	聚乙烯 己内酰胺-聚 乙酸乙 烯酯- 聚乙二	144.7	283.6	204. 0

[0345]

					醇共聚 物 645 mg			
114	I+ P	拉帕替尼 (碱) 2000 mg	100	HPC LF 4000 mg	-	1.9	4.9	6.1
115	I+ P	拉帕替尼 (盐) 2000 mg	100	HPC LF 4000 mg	-	56.7	93.8	81.8
116	I+P +S	拉帕替尼 (碱) 660 mg	100	HPC LF 340 mg	聚乙烯 己内酰 胺-聚 乙酸乙 烯酯- 聚乙二 醇共聚 物 715 mg	5.5	22.5	52.0
117	I+P +S	拉帕替尼 (盐) 660 mg	100	HPC LF 340 mg	聚乙烯 己内酰 胺-聚 乙酸乙 烯酯- 聚乙二 醇共聚 物 715 mg	71.7	182.5	240. 4
118	I+P +S	拉帕替尼 (碱) 660 mg	100	HPC LF 340 mg	TPGS 1000 mg	11.8	40.6	82.9
119	I+P +S	拉帕替尼 (盐) 660 mg	100	HPC LF 340 mg	TPGS 1000 mg	65.1	176.7	175. 3

[0346]

120	I/P	拉帕替尼 (碱) 660 mg	66	HPC EF 340 mg	-	162.5	184.0	157. 1
121	I/P	拉帕替尼 (碱) 660 mg	66	HPC LF 340 mg	-	190.9	193.5	48.0
122	I/P + S	拉帕替尼 (碱) 660 mg	66	HPC EF 340 mg	聚乙烯 己内酰 胺-聚 乙酸乙 烯酯- 聚乙二 醇共聚 物 715 mg	220.4	259.6	280. 0
123	I/P + S	拉帕替尼 (碱) 660 mg	66	HPC LF 340 mg	聚乙烯 己内酰 胺-聚 乙酸乙 烯酯- 聚乙二 醇共聚 物 715 mg	200.7	315.6	327. 6
124	I/P + S	拉帕替尼 (碱) 660 mg	66	HPC EF 340 mg	TPGS 500 mg	202.2	237.5	242. 5
125	I/P + S	拉帕替尼 (碱) 660 mg	66	HPC LF 340 mg	TPGS 500 mg	288.4	327.3	301. 5
126	I/P/ S	拉帕替尼 (碱) 660 mg	66	HPC LF 340 mg	聚乙烯 己内酰 胺-聚	57.6	107.2	126. 3

[0347]

					乙酸乙 烯酯- 聚乙二 醇共聚 物 715 mg			
--	--	--	--	--	---	--	--	--

[0348] 表20. 在溶解30分钟之后的溶解的拉帕替尼的百分比、在90分钟溶解过程中的曲线下面积 (AUC-mg/min/L) 以及相比于添加到FaSSIF溶液 (pH 6.5) 中的非配制的拉帕替尼二甲苯磺酸盐使用本发明的稳定的、无定形杂化纳米颗粒的AUC增加。

[0349]

实验	组合物	抑制剂 (I)	载药量 比值 (%)	聚合物与 稳定基质 成分 (P)	增溶剂 (S)	溶解 30分 钟的 % 。	AUC/ 90分 钟 Mg/m in/L	AUC 增加
110	I	拉帕替尼 (碱) 2000 mg	100	-	-	0.3	494	-
111	I	拉帕替尼 (盐) 2000 mg	100	-	-	6.6	10210	-
112	I + S	拉帕替尼 (盐) 2000 mg	100	-	聚乙烯 己内酰 胺-聚 乙酸乙 烯酯- 聚乙二 醇共聚 物 285 mg	7.1	11287	1.1

[0350]

113	I + S	拉帕替尼 (盐) 2000 mg	100	-	聚乙烯 己内酰 胺-聚 乙酸乙 烯酯- 聚乙二 醇共聚 物 645 mg	14.2	20344	2.0
114	I + P	拉帕替尼 (碱) 2000 mg	100	HPC LF 4000 mg	-	0.2	420	0.04
115	I + P	拉帕替尼 (盐) 2000 mg	100	HPC LF 4000 mg	-	4.7	7291	0.7
116	I + P + S	拉帕替尼 (碱) 660 mg	100	HPC LF 340 mg	聚乙烯 己内酰 胺-聚 乙酸乙 烯酯- 聚乙二 醇共聚 物 715 mg	3.4	2599	0.3
117	I + P + S	拉帕替尼 (盐) 660 mg	100	HPC LF 340 mg	聚乙烯 己内酰 胺-聚 乙酸乙 烯酯- 聚乙二 醇共聚 物 715 mg	27.7	16044	1.6

[0351]

118	I + P + S	拉帕替尼 (碱) 660 mg	100	HPC LF 340 mg	TPGS 1000 mg	6.2	4390	0.4
119	I + P + S	拉帕替尼 (盐) 660 mg	100	HPC LF 340 mg	TPGS 1000 mg	26.8	13745	1.3
120	I/P	拉帕替尼 (碱) 660 mg	66	HPC EF 340 mg	-	27.9	14971	1.5
121	I/P	拉帕替尼 (碱) 660 mg	66	HPC LF 340 mg	-	29.3	12527	1.2
122	I/P + S	拉帕替尼 (碱) 660 mg	66	HPC EF 340 mg	聚乙烯 己内酰 胺-聚 乙酸乙 烯酯- 聚乙二 醇共聚 物 715 mg	39.3	22739	2.2
123	I/P + S	拉帕替尼 (碱) 660 mg	66	HPC LF 340 mg	聚乙烯 己内酰 胺-聚 乙酸乙 烯酯- 聚乙二 醇共聚 物 715 mg	47.8	26252	2.6
124	I/P + S	拉帕替尼 (碱) 660 mg	66	HPC EF 340 mg	TPGS 500 mg	36.0	20402	2.0

[0352]

125	I/P + S	拉帕替尼 (碱) 660 mg	66	HPC LF 340 mg	TPGS 500 mg	49.6	27281	2.7
126	I/P/ S	拉帕替尼 (碱) 660 mg	66	HPC LF 340 mg	聚乙烯 己内酰 胺-聚 乙酸乙 烯酯- 聚乙二 醇共聚 物 715 mg	16.2	9209	0.9

[0353] 结论实例4

[0354] 实验122-125清楚地显示了用具有拉帕替尼尤其是拉帕替尼碱和聚合物稳定与基质形成组分的本发明的稳定的、无定形杂化纳米颗粒获得溶解度增加,其中向该组合中添加了一种分开的增溶剂。用聚合物稳定与基质形成组分羟丙基纤维素EF和羟丙基纤维素LF实现了特定的改进。此外,通过添加分开的增溶剂实现了改进,其中所述增溶剂选自聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇共聚物 (Soluplus) 和d-α-生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯 (TPGS)。

[0355] 实例5. 包含具有盐酸尼罗替尼的稳定的、无定形杂化纳米颗粒的组合物-在pH 1.4的溶解度。

[0356] 进行了多项实验,其中盐酸尼罗替尼代表PKI。通过测量在大约pH 1.4的一种溶液(即,SGF,模拟胃液)中溶解5分钟、30分钟和90分钟之后的PKI (mg/L) 的浓度来进行这些实验。以不同的时间间隔取溶液样品,并且通过上述溶解测量试验来测量PKI的量。

[0357] 在SGF溶液中的代表性的结果提供在以下表21中,表21提供了在溶解5分钟、30分钟和90分钟之后从具有处于粗制的结晶形式的盐酸尼罗替尼的物理混合物和本发明的稳定的、无定形杂化纳米颗粒两者溶解的盐酸尼罗替尼的百分比。存在于粗制盐酸尼罗替尼与聚合物稳定与基质形成组分PVAP和增溶剂聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇共聚物(实验129)的物理混合物中的尼罗替尼在5分钟之内完全溶解于SGF中,而用本发明的稳定的、无定形杂化纳米颗粒,尼罗替尼在90分钟之后仅仅部分溶解于SGF中,其中这些组分被包含为添加有增溶剂(实验128)或者没有添加增溶剂(实验127)的稳定的、无定形杂化纳米颗粒。

[0358] 表21. 盐酸尼罗替尼-在SGF溶液 (pH 1.4) 中溶解5分钟、30分钟和90分钟之后的盐酸尼罗替尼浓度 (mg/L)。

[0359]

实验	组合物	抑制剂 (I)	载药 量比 值 (%)	聚合物 稳定与 基质形 成组分 (P)	增溶剂 (S)	溶 解 的 %5 分钟	溶 解 的 %30 分钟	溶 解 的 %90 分钟
127	I/P	盐酸尼罗替尼 500 mg	100	PVAP 750 mg	-	32	40	42
128	I/P +S	盐酸尼罗替尼 500 mg	100	PVAP 750 mg	聚乙烯 己内酰胺-聚 乙酸乙 烯酯- 聚乙二 醇共聚 物 715 mg	38	48	50
129	I+ P+ S	盐酸尼罗替尼 (粗制的) 1000 mg	100	PVAP 750 mg	聚乙烯 己内酰胺-聚 乙酸乙 烯酯- 聚乙二 醇共聚	100	100	100

[0360]

					物 715 mg			
--	--	--	--	--	-------------	--	--	--

[0361] 结论实例5

[0362] 实验127-129显示,在本发明的稳定的、无定形杂化纳米颗粒中的盐酸尼罗替尼(实验127和128)在pH 1.4下仅仅部分溶解。具有聚合物稳定与基质形成组分例如PVAP的稳定的、无定形杂化纳米颗粒被部分保护免受酸性环境的影响。

[0363] 实例6.包含具有吉非替尼的稳定的、无定形杂化纳米颗粒的组合物-在pH 6.5的溶解度。

[0364] 进行了多项实验,其中吉非替尼代表PKI。通过测量在大约pH 6.5的一种溶液(即,FaSSIF,空腹状态模拟肠液)中溶解3分钟、40分钟和80分钟之后的PKI (mg/L) 的浓度来进行这些实验。以不同的时间间隔取溶液样品,并且通过上述溶解测量试验来测量PKI的量。

[0365] 在FaSSIF溶液中的代表性结果提供在以下表22和23中,其中表22提供了在溶解3分钟、40分钟和80分钟之后的吉非替尼的浓度数据(mg/L),而表23提供了在溶解40分钟之后的溶解的吉非替尼的%、在80分钟溶解过程中的曲线下面积(AUC-mg/min/L) 以及与添加到该溶液中的非配制的吉非替尼相比使用本发明的稳定的、无定形杂化纳米颗粒的AUC增加的数据(实验131-137)。

[0366] 表22. 吉非替尼-在FaSSIF溶液(pH 6.5)中溶解3分钟、40分钟和80分钟之后的吉非替尼浓度(mg/L)。

[0367]

实验	组合物	抑制剂 (I)	载药量 比值 (%)	聚合物 稳定与 基质成 组分 (P)	增溶剂 (S)	浓度 (mg/L) 3 分 钟	浓度 (mg/L) 40 分 钟	浓度 (mg/L) 80 分 钟
131	I	吉非替尼	100	-	-	121.8	153.1	148.

[0368]

		(粗制的) 1000 mg						1
132	I + P + S	吉非替尼 (粗制的) 1000 mg	35	PVP30K 1850 mg	聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇共聚物 715 mg	63.6	158.3	191.1
133	I + P + S	吉非替尼 (粗制的) 1000 mg	35	HPMCP HP55 1850 mg	聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇共聚物 715 mg	70.6	230.3	296.4
134	I/P	吉非替尼 1000 mg	35	PVP30K 1850 mg	-	501.2	267.2	250.9
135	I/P	吉非替尼 1000 mg	35	HPMCP HP55 1850 mg	-	254.1	321.4	332.1
136	I/P + S	吉非替尼 1000 mg	35	PVP30K 1850 mg	聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇共聚物	561.4	430.2	410.9

[0369]

					物 715 mg			
137	I/P + S	吉非替尼 1000 mg	35	HPMCP HP55 1850 mg	聚乙烯 己内酰 胺-聚 乙酸乙 烯酯- 聚乙二 醇共聚 物 715 mg	319.8	576.3	594. 2

[0370] 表23. 在溶解40分钟之后的溶解的吉非替尼的百分比、在80分钟溶解过程中的曲线下面积 (AUC-mg/min/L) 以及相比于添加到FaSSIF溶液 (pH 6.5) 中的非配制的吉非替尼使用本发明的稳定的、无定形杂化纳米颗粒的AUC增加。

[0371]

实验	组合物	抑制剂 (I)	载药量 比值 (%)	聚合物与 稳定基质 成分 (P)	增溶剂 (S)	40 分 钟溶 解的%	AUC/ 80 分 钟 Mg/m in/L	AUC 增加
131	I	吉非替尼 (粗制的) 1000 mg	100	-	-	15.3	5967	-
132	I + P + S	吉非替尼 (粗制的) 1000 mg	35	PVP30K 1850 mg	聚乙烯 己内酰 胺-聚 乙酸乙 烯酯- 聚乙二	15.8	6630	1.1

[0372]

					醇共聚物 715 mg			
133	I + P + S	吉非替尼 (粗制的) 1000 mg	35	HPMCP HP55 1850 mg	聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇共聚物 715 mg	23.0	9826	1.6
134	I/P	吉非替尼 1000 mg	35	PVP30K 1850 mg	-	26.7	10954	1.8
135	I/P	吉非替尼 1000 mg	35	HPMCP HP55 1850 mg	-	32.1	12794	2.1
136	I/P + S	吉非替尼 1000 mg	35	PVP30K 1850 mg	聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇共聚物 715 mg	43.0	12282	2.9
137	I/P + S	吉非替尼 1000 mg	35	HPMCP HP55 1850 mg	聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇共聚物 715 mg	57.6	22774	3.8

[0373]

					物 715 mg			
--	--	--	--	--	----------	--	--	--

[0374] 实验131-137显示,用包含本发明的具有吉非替尼尤其是吉非替尼和聚合物稳定与基质形成组分的稳定的、无定形杂化纳米颗粒的组合物获得溶解度增加,其中向该组合物中添加了一种分开的增溶剂。用聚合物稳定与基质形成组分聚乙烯吡咯烷酮K-30 (PVP 30K) 和羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯 (HPMCP HP55) 实现了特定的改进。此外,通过添加分开的增溶剂实现了改进,其中所述增溶剂是聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇共聚物 (Soluplus)。

[0375] 实例7. 包含具有达沙替尼的稳定的、无定形杂化纳米颗粒的组合物-在pH 6.5的溶解度。

[0376] 进行了多项实验,其中达沙替尼代表PKI。通过测量在大约pH 6.5的一种溶液(即, FaSSIF, 空腹状态模拟肠液)中溶解3分钟、40分钟和80分钟之后的PKI (mg/L) 的浓度来进行这些实验。以不同的时间间隔取溶液样品,并且通过上述溶解测量试验来测量PKI的量。

[0377] 在FaSSIF溶液中的代表性结果提供在以下表24和25中,其中表24提供了在溶解3分钟、40分钟和80分钟之后的达沙替尼的浓度数据 (mg/L), 而表25提供了在溶解40分钟之后的溶解的达沙替尼的%、在80分钟溶解过程中的曲线下面积 (AUC-mg/min/L) 以及与添加到该溶液中的非配制的达沙替尼相比使用本发明的稳定的、无定形杂化纳米颗粒的AUC增加的数据 (实验138-141)。

[0378] 表24. 达沙替尼-在FaSSIF溶液 (pH 6.5) 中溶解3分钟、40分钟和80分钟之后的达沙替尼浓度 (mg/L)。

[0379]

实验	组合物	抑制剂 (I)	载药量比值 (	聚合物与 稳定基质 成分 (P)	增溶剂 (S)	浓度 (mg/L) 3 分 钟	浓度 (mg/L) 40 分 钟	浓度 (mg/L) 80 分 钟
----	-----	------------	------------	---------------------------	------------	--------------------------	---------------------------	---------------------------

[0380]

			%)					
138	I	达沙替尼 (粗制的) 1000 mg	100	-	-	34.5	59.7	63.5
139	I + P + S	达沙替尼 (粗制的) 1000 mg	35	科利当 VA64 1850 mg	聚乙烯 己内酰胺-聚 乙酸乙 烯酯- 聚乙二 醇共聚 物 715 mg	24.2	64.9	82.5
140	I/P	达沙替尼 1000 mg	35	科利当 VA64 1850 mg	-	54.7	382.0	417. 6
141	I/P + S	达沙替尼 1000 mg	35	科利当 VA64 1850 mg	聚乙烯 己内酰胺-聚 乙酸乙 烯酯- 聚乙二 醇共聚 物 715 mg	199.9	599.8	643. 8

[0381] 表25. 在溶解40分钟之后的溶解的达沙替尼的百分比、在80分钟溶解过程中的曲线下面积(AUC-mg/min/L)以及相比于添加到FaSSIF溶液(pH 6.5)中的非配制的达沙替尼使用本发明的稳定的、无定形杂化纳米颗粒的AUC增加。

[0382]

实验	组合	抑制剂 (I)	载药	聚合物 稳定与	增溶剂 (S)	40分 钟溶	AUC/ 80分	AUC 增加
----	----	------------	----	------------	------------	-----------	-------------	-----------

[0383]

	物		量 比 值 (%)	基 质 形 成 组 分 (P)		解 的%	钟 Mg/m in/L	
138	I	达沙替尼 (粗制 的) 1000 mg	100	-	-	6.0	2396	-
139	I + P + S	达沙替尼 (粗制 的) 1000 mg	35	科利当 VA64 1850 mg	聚乙烯 己内酰 胺-聚 乙酸乙 烯酯- 聚乙二 醇共聚 物 715 mg	6.5	2750	1.1
140	I/P	达沙替尼 1000 mg	35	科利当 VA64 1850 mg	-	35.3	15252	6.4
141	I/P + S	达沙替尼 1000 mg	35	科利当 VA64 1850 mg	聚乙烯 己内酰 胺-聚 乙酸乙 烯酯- 聚乙二 醇共聚 物 715 mg	58.6	24156	10.1

[0384] 实验138-141显示,用包含本发明的具有达沙替尼尤其是达沙替尼和聚合物稳定与基质形成组分的稳定的、无定形杂化纳米颗粒的组合物获得溶解度增加,其中向该组合物中添加了一种分开的增溶剂。用聚合物稳定与基质形成组分共聚维酮(科利当VA64)实现

了特定的改进。此外,通过添加分开的增溶剂实现了改进,其中所述增溶剂是聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇共聚物(Soluplus)。

[0385] 实例8.包含具有甲苯磺酸索拉非尼的稳定的、无定形杂化纳米颗粒的组合物-在pH 6.5的溶解度。

[0386] 进行了多项实验,其中甲苯磺酸索拉非尼代表PKI。通过测量在大约pH 6.5的一种溶液(即,FaSSIF,空腹状态模拟肠液)中溶解3分钟、40分钟和80分钟之后的PKI (mg/L) 的浓度来进行这些实验。以不同的时间间隔取溶液样品,并且通过上述溶解测量试验来测量PKI 的量。

[0387] 在FaSSIF溶液中的代表性结果提供在以下表26和27中,其中表26提供了在溶解3分钟、40分钟和80分钟之后的索拉非尼的浓度数据 (mg/L) ,而表27提供了在溶解40分钟之后的溶解的索拉非尼的%、在80分钟溶解过程中的曲线下面积(AUC-mg/min/L) 以及与添加到该溶液中的非配制的甲苯磺酸索拉非尼相比的组合物的AUC增加的数据(实验142-145)。

[0388] 表26. 甲苯磺酸索拉非尼-在FaSSIF溶液 (pH 6.5) 中溶解3分钟、40分钟和80分钟之后的索拉非尼浓度 (mg/L) 。

[0389]

实验	组合物	抑制剂 (I)	载药量 比值 (%)	聚合物与 稳定基质 成分 (P)	增溶剂 (S)	浓度 (mg/L) 3 分钟	浓度 (mg/L) 40 分钟	浓度 (mg/L) 80 分钟
142	I	甲苯磺酸 索拉非尼 (粗制的) 1000 mg	100	-	-	59.1	343.5	311.5

[0390]

143	I + P + S	甲苯磺酸 索拉非尼 (粗制 的) 1000 mg	35	HPMCP HP55 1850 mg	聚乙烯 己内酰 胺-聚 乙酸乙 烯酯- 聚乙二 醇共聚 物 715 mg	33.9	297.1	352. 2
144	I/P	甲苯磺酸 索拉非尼 1000 mg	35	HPMCP HP55 1850 mg	-	245.3	520.3	613. 8
145	I/P + S	甲苯磺酸 索拉非尼 2000 mg	35	HPMCP HP55 1850 mg	聚乙烯 己内酰 胺-聚 乙酸乙 烯酯- 聚乙二 醇共聚 物 715 mg	335.1	1202. 6	1738 .1

[0391] 表27. 在溶解40分钟之后的溶解的索拉非尼的百分比、在80分钟溶解过程中的曲线下面积(AUC-mg/min/L)以及相比于添加到FaSSiF溶液(pH 6.5)中的非配制的甲苯磺酸索拉非尼使用本发明的稳定的、无定形杂化纳米颗粒的AUC增加。

[0392]

实验	组合物	抑制剂 (I)	载药量 比值 (%)	聚合物 稳定与 基质成 组分 (P)	增溶剂 (S)	40分 钟溶 解的%	AUC/ 80分 钟 Mg/m in/L	AUC 增加
----	-----	------------	------------------	--------------------------------	------------	------------------	----------------------------------	-----------

[0393]

142	I	甲苯磺酸 索拉非尼 (粗制 的) 1000 mg	100	-	-	34.4	12001	-
143	I + P + S	甲苯磺酸 索拉非尼 (粗制 的) 1000 mg	35	HPMCP HP55 1850 mg	聚乙烯 己内酰 胺-聚 乙酸乙 烯酯- 聚乙二 醇共聚 物 715 mg	33.9	11588	1.0
144	I/P	甲苯磺酸 索拉非尼 1000 mg	35	HPMCP HP55 1850 mg	-	245.3	21838	1.8
145	I/P + S	甲苯磺酸 索拉非尼 2000 mg	35	HPMCP HP55 1850 mg	聚乙烯 己内酰 胺-聚 乙酸乙 烯酯- 聚乙二 醇共聚 物 715 mg	335.1	52948	4.4

[0394] 实验138-141显示,用包含本发明的具有达沙替尼尤其是达沙替尼和聚合物稳定与基质形成组分的稳定的、无定形杂化纳米颗粒的组合物获得溶解度增加,其中向该组合物中添加了一种分开的增溶剂。用聚合物稳定与基质形成组分羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯 (HPMCP HP55) 实现了特定的改进。此外,通过添加分开的增溶剂实现了改进,其中所述增溶剂是聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇共聚物 (Soluplus)。

[0395] 实例9. 包含具有尼罗替尼碱的稳定的、无定形杂化纳米颗粒的组合物-在pH 6.5的溶解度。

[0396] 进行了多项实验,其中尼罗替尼碱代表PKI。通过测量在大约pH 6.5的一种溶液(即,FaSSIF,空腹状态模拟肠液)中溶解3分钟、40分钟和80分钟之后的PKI (mg/L) 的浓度来进行这些实验。以不同的时间间隔取溶液样品,并且通过上述溶解测量试验来测量PKI的量。

[0397] 在FaSSIF溶液中的代表性结果提供在以下表28和29中,其中表28提供了在溶解3分钟、40分钟和80分钟之后的尼罗替尼碱的浓度数据 (mg/L) ,而表29提供了在溶解40分钟之后的溶解的尼罗替尼碱的%、在80分钟溶解过程中的曲线下面积(AUC-mg/min/L) 以及与添加到该溶液中的非配制的尼罗替尼碱相比的组合物的AUC增加的数据(实验146-149)。

[0398] 表28. 尼罗替尼碱-在FaSSIF溶液 (pH 6.5) 中溶解3分钟、40分钟和80分钟之后的尼罗替尼碱浓度 (mg/L)。

[0399]

实验	组合物	抑制剂 (I)	载药量 比值 (%)	聚合物 稳定与 基质形 成组分 (P)	增溶剂 (S)	浓度 (mg/L) 3 分钟	浓度 (mg/L) 40 分钟	浓度 (mg/L) 80 分钟
146	I/P	尼罗替尼碱 500 mg	40	HPMCP HP55 750 mg	-	12.7	5.3	3.7
147	I/P	尼罗替尼碱 500 mg	40	PVAP 750 mg	-	12.3	8.6	7.0
148	I/P + S	尼罗替尼碱 500 mg	40	HPMCP HP55 750 mg	聚乙烯 己内酰胺 - 聚 乙酸乙	136.8	88.8	41.2

[0400]

					烯酯 - 聚乙二醇共聚物 715 mg			
149	I/P + S	尼罗替尼碱 500 mg	40	PVAP 750 mg	聚乙烯己内酰胺 - 聚乙酸乙烯酯 - 聚乙二醇共聚物 715 mg	20.7	115.9	60.4

[0401] 表29. 在溶解40分钟之后的溶解的尼罗替尼碱的百分比、在80分钟溶解过程中的曲线下面积 (AUC-mg/min/L) 以及相比于添加到FaSSIF溶液 (pH 6.5) 中的非配制的尼罗替尼碱使用本发明的稳定的、无定形杂化纳米颗粒的AUC增加。

[0402]

实验	组合物	抑制剂 (I)	载药量比值 (%)	聚合物与稳定基质成分 (P)	增溶剂 (S)	40 分钟溶解的 %	AUC/ 80 分钟 Mg/min/L	AUC 增加
146	I/P	尼罗替尼碱 500 mg	40	HPMCP HP55 750 mg	-	1.1	242	8.3
147	I/P	尼罗替尼碱 500 mg	40	PVAP 750 mg	-	1.7	328	11.2
148	I/P + S	尼罗替尼碱 500 mg	40	HPMCP HP55	聚乙烯己内酰	17.8	3529	120.9

[0403]

				750 mg	胺-聚 乙酸乙 烯酯- 聚乙二 醇共聚 物 715 mg			
149	I/P + S	尼罗替尼 碱 500 mg	40	PVAP 750 mg	聚乙烯 己内酰 胺-聚 乙酸乙 烯酯- 聚乙二 醇共聚 物 715 mg	23.2	3544	121.4

[0404] 实例10. 包含具有克唑替尼的稳定的、无定形杂化纳米颗粒的组合物-在pH 6.5的溶解度。

[0405] 进行了多项实验,其中克唑替尼代表PKI。通过测量在大约pH 6.5的一种溶液(即, FaSSIF,空腹状态模拟肠液)中溶解3分钟、40分钟和80分钟之后的PKI (mg/L) 的浓度来进行这些实验。以不同的时间间隔取溶液样品,并且通过上述溶解测量试验来测量PKI的量。在FaSSIF溶液中的代表性结果提供在以下表30和31中,其中表30提供了在溶解3分钟、40分钟和80分钟之后的克唑替尼的浓度数据 (mg/L),而表31提供了在溶解40分钟之后的溶解的克唑替尼的%、在80分钟溶解过程中的曲线下面积 (AUC-mg/min/L) 以及与添加到该溶液中的非配制的克唑替尼相比使用本发明的稳定的、无定形杂化纳米颗粒的AUC增加的数据 (实验150-156)。

[0406] 表30. 克唑替尼-在FaSSIF溶液 (pH 6.5) 中溶解3分钟、40分钟和80分钟之后的克唑替尼浓度 (mg/L)。

[0407]

实	组	抑	制	剂	载	聚	合	物	增	溶	剂	浓	度	浓	度	浓	度
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

[0408]

验	合物	(I)	药 量 比 值 (%)	稳 定 与 基 质 形 成 组 分 (P)	(S)	(m g/L) 3 分 钟	(m g/L) 40 分 钟	(m g/L) 80 分钟
150	I	克唑替尼 (粗制 的) 1000 mg	100	-	-	89.3	226.5	295. 6
151	I + P + S	克唑替尼 (粗制 的) 1000 mg	25	PVP30K 3000 mg	聚乙烯 己内酰 胺-聚 乙酸乙 烯酯- 聚乙二 醇共聚 物 715 mg	176.2	368.5	414. 6
152	I + P + S	克唑替尼 (粗制 的) 1000 mg	25	PVP30K 3000 mg	克列莫 佛 RH40 715 mg	161.2	428.4	497. 7
153	I/P	克唑替尼 1000 mg	25	PVP30K 3000 mg	-	325.9	390.4	398. 8
154	I/P	克唑替尼 1000 mg	25	科利当 VA64 3000 mg	-	297.5	447.6	449. 9
155	I/P + S	克唑替尼 1000 mg	25	PVP30K 3000 mg	聚乙烯 己内酰 胺-聚 乙酸乙 烯酯-	457.6	581.4	578. 9

[0409]

					聚乙二醇共聚物 715 mg			
156	I/P + S	克唑替尼 1000 mg	25	PVP30K 3000 mg	克列莫佛 RH40 715 mg	573.9	855.1	867.2

[0410] 表31. 在溶解40分钟之后的溶解的克唑替尼的百分比、在80分钟溶解过程中的曲线下面积 (AUC-mg/min/L) 以及相比于添加到FaSSIF溶液 (pH 6.5) 中的非配制的克唑替尼使用本发明的稳定的、无定形杂化纳米颗粒的AUC增加。

[0411]

实验	组合物	抑制剂 (I)	载药量比值 (%)	聚合物与稳定基质成分 (P)	增溶剂 (S)	40 分钟溶解的%	AUC/ 80 分钟 Mg/min/L	AUC 增加
150	I	克唑替尼 (粗制的) 1000 mg	100	-	-	22.7	16773	
151	I + P + S	克唑替尼 (粗制的) 1000 mg	25	PVP30K 3000 mg	聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙酯-聚乙二醇共聚物 715 mg	36.8	27185	1.6

[0412]

152	I + P + S	克唑替尼 (粗制 的) 1000 mg	25	PVP30K 3000 mg	克列莫 佛 RH40 715 mg	42.8	30423	1.8
153	I/P	克唑替尼 1000 mg	25	PVP30K 3000 mg	-	39.1	29958	1.8
154	I/P	克唑替尼 1000 mg	25	科利当 VA64 3000 mg	-	44.8	33611	2.0
155	I/P + S	克唑替尼 1000 mg	25	PVP30K 3000 mg	聚乙烯 己内酰 胺-聚 乙酸乙 烯酯- 聚乙二 醇共聚 物 715 mg	58.1	44862	2.7
156	I/P + S	克唑替尼 1000 mg	25	PVP30K 3000 mg	克列莫 佛 RH40 715 mg	85.5	64338	3.8

[0413] 实验150-156显示,用包含本发明的具有克唑替尼尤其是克唑替尼和聚合物稳定与基质形成组分的稳定的、无定形杂化纳米颗粒的组合物获得溶解度增加,其中向该组合物中添加了一种分开的增溶剂。用聚合物稳定与基质形成组分聚乙烯吡咯烷酮K-30 (PVP 30K) 和共聚维酮(科利当VA64) 实现了特定的改进。此外,通过添加分开的增溶剂实现了改进,其中所述增溶剂选自聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇共聚物 (Soluplus) 和 PEG-40氢化蓖麻油(克列莫佛RH40)。

[0414] 实例11. 包含具有阿西替尼的稳定的、无定形杂化纳米颗粒的组合物-在pH 6.5的溶解度。

[0415] 进行了多项实验,其中阿西替尼代表PKI。通过测量在大约pH 6.5的一种溶液(即, FaSSIF, 空腹状态模拟肠液)中溶解3分钟、40分钟和80分钟之后的PKI (mg/L) 的浓度来进行这些实验。以不同的时间间隔取溶液样品,并且通过上述溶解测量试验来测量PKI的量。

[0416] 在FaSSIF溶液中的代表性结果提供在以下表32和33中,其中表32提供了在溶解3

分钟、40分钟和80分钟之后的阿西替尼的浓度数据 (mg/L) ,而表33提供了在溶解40分钟之后的溶解的阿西替尼的%、在80分钟溶解过程中的曲线下面积 (AUC-mg/min/L) 以及与添加到该溶液中的非配制的阿西替尼相比使用本发明的稳定的、无定形杂化纳米颗粒的AUC增加的数据 (实验157-163)。

[0417] 表32.阿西替尼-在FaSSIF溶液 (pH 6.5) 中溶解3分钟、40分钟和80分钟之后的阿西替尼浓度 (mg/L)。

[0418]

实验	组合物	抑制剂 (I)	载药量比值 (%)	聚合物与稳定基质成分 (P)	增溶剂 (S)	浓度 (mg/L) 3 分钟	浓度 (mg/L) 40 分钟	浓度 (mg/L) 80 分钟
157	I	阿西替尼 (粗制的) 500 mg	100	-	-	0.6	0.6	0.6
158	I + P + S	阿西替尼 (粗制的) 500 mg	25	科利当 VA64 1500 mg	聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇共聚物 715	0.2	0.8	4.3

[0419]

					mg			
159	I+P + S	阿西替尼 (粗制 的) 500 mg	25	HPMC AS 1500 mg	聚乙烯 己内酰 胺-聚 乙酸乙 烯酯- 聚乙二 醇共聚 物 715 mg	0.2	3.0	3.1
160	I/P	阿西替尼 500 mg	25	科利当 VA64 1500 mg	-	71.1	25.9	9.1
161	I/P	阿西替尼 500 mg	25	HPMC AS 1500 mg	-	17.6	21.0	16.4
162	I/P + S	阿西替尼 500 mg	25	科利当 VA64 1500 mg	聚乙烯 己内酰 胺-聚 乙酸乙 烯酯- 聚乙二 醇共聚 物 715 mg	77.6	223.6	266. 1
163	I/P + S	阿西替尼 500 mg	25	HPMC AS 1500 mg	聚乙烯 己内酰 胺-聚 乙酸乙 烯酯- 聚乙二 醇共聚 物 715 mg	40.3	110.3	129. 9

[0420] 表33. 在溶解40分钟之后的溶解的阿西替尼的百分比、在80分钟溶解过程中的曲

线下面积 (AUC-mg/min/L) 以及相比于添加到FaSSIF溶液 (pH 6.5) 中的非配制的阿西替尼使用本发明的稳定的、无定形杂化纳米颗粒的AUC增加。

[0421]

实验	组合物	抑制剂 (I)	载药量比值 (%)	聚合物与稳定基质成分 (P)	增溶剂 (S)	40 分钟溶解的 %	AUC/80 分钟 Mg/min/L	AUC 增加
157	I	阿西替尼 (粗制的) 500 mg	100	-	-	0.1	47	
158	I + P + S	阿西替尼 (粗制的) 500 mg	25	科利当 VA64 1500 mg	聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇共聚物 715 mg	0.2	126	2.7
159	I + P + S	阿西替尼 (粗制的) 500 mg	25	HPMC AS 1500 mg	聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇共聚物 715	0.6	193	4.1

[0422]

					mg			
160	I/P	阿西替尼 500 mg	25	科利当 VA64 1500 mg	-	5.2	3255	69.0
161	I/P	阿西替尼 500 mg	25	HPMC AS 1500 mg	-	4.2	1571	33.0
162	I/P + S	阿西替尼 500 mg	25	科利当 VA64 1500 mg	聚乙烯 己内酰胺-聚 乙酸乙 烯酯- 聚乙二 醇共聚 物 715 mg	44.7	16070	341.0
163	I/P + S	阿西替尼 500 mg	25	HPMC AS 1500 mg	聚乙烯 己内酰胺-聚 乙酸乙 烯酯- 聚乙二 醇共聚 物 715 mg	22.1	7954	169.0

[0423] 实验157-163显示,用包含本发明的具有阿西替尼尤其是阿西替尼和聚合物稳定与基质形成组分的稳定的、无定形杂化纳米颗粒的组合物获得溶解度增加,其中向该组合物中添加了一种分开的增溶剂。用聚合物稳定与基质形成组分共聚维酮(科利当VA64)和乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯(HPMC AS)实现了特定的改进。此外,通过添加分开的增溶剂实现了改进,其中所述增溶剂是聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇共聚物(Soluplus)。

[0424] 实例12. 包含具有威罗菲尼的稳定的、无定形杂化纳米颗粒的组合物-在pH 6.5的溶解度。

[0425] 进行了多项实验,其中威罗菲尼代表PKI。通过测量在大约pH 6.5的一种溶液(即,

FaSSIF,空腹状态模拟肠液)中溶解3分钟、40分钟和80分钟之后的PKI (mg/L) 的浓度来进行这些实验。以不同的时间间隔取溶液样品,并且通过上述溶解测量试验来测量PKI的量。

[0426] 在FaSSIF溶液中的代表性结果提供在以下表34和35中,其中表34提供了在溶解3分钟、40分钟和80分钟之后的威罗菲尼的浓度数据 (mg/L),而表35提供了在溶解40分钟之后的溶解的威罗菲尼的%、在80分钟溶解过程中的曲线下面积 (AUC-mg/min/L) 以及与添加到该溶液中的非配制的威罗菲尼相比使用本发明的稳定的、无定形杂化纳米颗粒的AUC增加的数据 (实验164-170)。

[0427] 表34. 威罗菲尼-在FaSSIF溶液 (pH 6.5) 中溶解3分钟、40分钟和80分钟之后的威罗菲尼浓度 (mg/L)。

[0428]

实验	组合物	抑制剂 (I)	载药量比值 (%)	聚合物与稳定基质成分 (P)	增溶剂 (S)	浓度 (mg/L) 3 分钟	浓度 (mg/L) 40 分钟	浓度 (mg/L) 80 分钟
164	I	威罗菲尼 (粗制的) 500 mg	100	-	-	0.3	0.3	0.4
165	I + P + S	威罗菲尼 (粗制的) 500 mg	25	科利当 VA64 1500 mg	聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙酯-	0.2	0.2	0.4

[0429]

					聚乙二醇共聚物 715 mg			
166	I + P + S	威罗菲尼 (粗制的) 500 mg	25	CAP 1500 mg	聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇共聚物 715 mg	0.1	0.2	0.4
167	I/P	威罗菲尼 500 mg	25	科利当 VA64 1500 mg	-	35.5	107.6	122.9
168	I/P	威罗菲尼 500 mg	25	CAP 1500 mg	-	75.1	47.5	11.8
169	I/P + S	威罗菲尼 500 mg	25	科利当 VA64 1500 mg	聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇共聚物 715 mg	27.4	111.3	172.3
170	I/P + S	威罗菲尼 500 mg	25	CAP 1500 mg	聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇	55.4	105.7	118.9

[0430]

					醇共聚 物 715 mg			
--	--	--	--	--	--------------------	--	--	--

[0431] 表35. 在溶解40分钟之后的溶解的威罗菲尼的百分比、在80分钟溶解过程中的曲线下面积 (AUC-mg/min/L) 以及相比于添加到FaSSIF溶液 (pH 6.5) 中的非配制的威罗菲尼使用本发明的稳定的、无定形杂化纳米颗粒的AUC增加。

[0432]

实验	组合物	抑制剂 (I)	载药量 比值 (%)	聚合物与 稳定基质 成分 (P)	增溶剂 (S)	40分 钟溶 解的%	AUC/ 80分 钟 Mg/m in/L	AUC 增加
164	I	威罗菲尼 (粗制的) 500 mg	100	-	-	0.1	27	
165	I + P + S	威罗菲尼 (粗制的) 500 mg	25	科利当 VA64 1500 mg	聚乙烯 己内酰胺-聚 乙酸乙 烯酯- 聚乙二 醇共聚 物 715 mg	0.1	21	0.8
166	I + P + S	威罗菲尼 (粗制的) 500 mg	25	CAP 1500 mg	聚乙烯 己内酰胺-聚 乙酸乙 烯酯-	0.0	18	0.7

[0433]

					聚乙二醇共聚物 715 mg			
167	I/P	威罗菲尼 500 mg	25	科利当 VA64 1500 mg	-	21.5	7669	288.0
168	I/P	威罗菲尼 500 mg	25	CAP 1500 mg	-	9.5	3761	141.0
169	I/P + S	威罗菲尼 500 mg	25	科利当 VA64 1500 mg	聚乙烯 己内酰胺-聚 乙酸乙 烯酯- 聚乙二醇共聚 物 715 mg	22.3	8564	322.0
170	I/P + S	威罗菲尼 500 mg	25	CAP 1500 mg	聚乙烯 己内酰胺-聚 乙酸乙 烯酯- 聚乙二醇共聚 物 715 mg	21.1	7899	297.0

[0434] 实验164-170显示,用包含本发明的具有威罗菲尼尤其是威罗菲尼和聚合物稳定与基质形成组分的稳定的、无定形杂化纳米颗粒的组合物获得溶解度增加,其中向该组合物中添加了一种分开的增溶剂。用聚合物稳定与基质形成组分共聚维酮(科利当VA64)和邻苯二甲酸乙酸纤维素(CAP)实现了特定的改进。此外,通过添加分开的增溶剂实现了改进,其中所述增溶剂是聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇共聚物(Soluplus)。

[0435] 实例13.在漏槽状态下测量本发明的组合物的溶出度

[0436] 在漏槽状态下的本发明的组合物的溶出度测量可以在这样一种方法中进行测量,

该方法由以下组成：将所希望的量的粉末添加到一个流通池系统(莎特士公司(SOTAX),阿什维尔(Allschwil),瑞士)中,将该池安装到它的装置上,然后泵送适当的介质(典型地FaSSIF、FeSSIF、SGF)通过该粉末。该装置的温度被设置在37℃。添加到该池中的粉末的量取决于该粉末的载药量：根据从粉末的载药量分析获得的结果计算确切的粉末量。

[0437] 典型地,可以将3.5到7mg的PKI添加到流通池中,并且以8与16ml介质/min之间的流率(优选地大约8ml介质/min)泵送通过该粉末。在预定时间收集通过该池的介质的一毫升样品。通过HPLC(例如C18柱伊柯丽斯(Eclipse),4.6mm x15cm,1ml/min,在254nm到400nm检测)分析这些样品。在从该介质从流通池中流出的时刻开始0、0.5、1、1.5、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35和40分钟之后获取样品。针对时间(分钟)来计算和描绘添加到流通池中的活性物质的累积溶解量%。估计如在0到10分钟的过程中测量的曲线的初始斜率(“初始溶出度”)并且将其视为该物质在37℃在漏槽状态下在给出的溶解介质中的溶出度。

[0438] 每个实验包括在处于粗制形式的PKI与包含具有抑制剂和代表性的聚合物稳定与基质形成组分的本发明的稳定的、无定形杂化颗粒的组合物之间的比较。

[0439] 实例13.1.在漏槽状态下测量包含盐酸尼罗替尼的本发明的组合物的溶出度

[0440] 在具有盐酸尼罗替尼的实验中,称取4mg到流通池中(实验500)并且将其与具有尼罗替尼碱和聚合物稳定与基质形成组分HPMCP HP55(实验501)的本发明的稳定的、无定形杂化纳米颗粒进行比较。结果描绘于以下表36中。

[0441] 表36. 盐酸尼罗替尼漏槽状态在FaSSIF中。

[0442]

	实验 500	实验 501
组合物类型	I	I/P
抑制剂 (I)	盐酸尼罗替尼 (粗制的)	尼罗替尼碱
聚合物稳定 与基质形成 组分 (P)	-	HPMCP HP55
载药量%	-	40%
在给定时间 (min) 的溶解的剩余活性物质的累积%		
Min.	%	%
0	0.13	3.07
0.5	0.33	7.96
1	0.49	12.23
1.5	0.63	15.22
2	0.76	17.91
3	1.02	23.25
4	1.24	28.03
5	1.48	32.70
6	1.71	37.32
7	1.92	42.04
8	2.13	45.78
9	2.34	49.52
10	2.56	52.34
15	3.51	59.66
20	4.31	66.28
25	5.04	70.92
30	5.7	74.38
35	6.4	76.25
40	7.0	80.33

[0443]

初始溶出度	
EXP 500	0.27
EXP 501	6.58
比值 501/500	24.0

[0444] 实验500-501显示,具有尼罗替尼碱的本发明的稳定的、无定形杂化纳米颗粒的初始溶出度优于处于粗制的结晶形式的盐酸尼罗替尼的初始溶出度。

[0445] 实例13.2.在漏槽状态下测量包含盐酸埃罗替尼的本发明的组合物的溶出度

[0446] 在具有盐酸埃罗替尼的实验中,称取3.5mg到流通池中(实验510)并且将其与具有盐酸埃罗替尼和聚合物稳定与基质形成组分HPMC AS(实验511)的本发明的稳定的、无定形杂化纳米颗粒进行比较。结果描绘于以下表37中。

[0447] 表37. 盐酸埃罗替尼漏槽状态在FaSSIF中。

[0448]

	实验 510	实验 511
组合物类型	I	I/P
抑制剂 (I)	盐酸埃罗替尼 (粗制的)	盐酸埃罗替尼
聚合物稳定 与基质形成 组分 (P)	-	HPMC AS
载药量%	-	35%
在给定时间 (min) 的溶解的剩余活性物质的累积%		
Min.	%	%
0	0.26	2.3
0.5	0.49	3.9
1	0.63	5.4
1.5	0.71	6.4

[0449]

2	0.77	7.2
3	0.85	8.5
4	0.91	9.5
5	0.96	10.3
6	1.01	11.1
7	1.06	11.8
8	1.10	12.5
9	1.13	13.1
10	1.17	13.8
20	1.58	19.3
30	1.93	22.0
40	2.24	24.6
初始溶出度		
EXP 510		0.303
EXP 511		2.754
比值 511/510		9.1

[0450] 实验510-511显示,包含具有盐酸埃罗替尼和聚合物稳定与基质形成组分HPMC AS的本发明的稳定的、无定形杂化纳米颗粒的组合物的初始溶出度优于处于粗制的结晶形式的盐酸埃罗替尼的初始溶出度。

[0451] 实例13.3.在漏槽状态下测量包含盐酸帕唑帕尼的本发明的组合物的溶出度

[0452] 在具有盐酸帕唑帕尼的实验中,称取3.5mg到流通池中(实验520)并且将其与具有盐酸帕唑帕尼和聚合物稳定与基质形成组分PVP90K(实验521)的本发明的稳定的、无定形杂化纳米颗粒进行比较。结果描绘于以下表38中。

[0453] 表38. 盐酸帕唑帕尼漏槽状态在FaSSIF中。

[0454]

	实验 520	实验 521
组合物类型	I	I/P

[0455]

抑制剂 (I)	盐酸帕唑帕尼 (粗制的)	盐酸帕唑帕尼
聚合物稳定与 基质形成组分 (P)	-	PVP90K
载药量%	-	35%
在给定时间 (min) 的溶解的剩余活性物质的累积%		
Min.	%	%
0	1.6	1.9
0.5	4.7	4.6
1	7.7	6.8
1.5	9.6	8.8
2	11.2	10.6
3	13.4	15.2
4	14.7	19.7
5	15.4	22.7
6	16.0	26.2
7	16.4	30.1
8	16.9	33.8
9	17.2	38.2
10	17.6	41.7
20	19.2	73.2
30	20.5	91.3
40	21.6	97.1
	初始溶出度	溶出度 (5-10 min)
EXP 520	4.8	0.428
EXP 521	4.33	3.85
比值 521/520	0.9	9.0

[0456] 实验520-521显示,包含具有盐酸帕唑帕尼和聚合物稳定与基质形成组分PVP90K

的本发明的稳定的、无定形杂化纳米颗粒的组合物的初始溶出度优于处于粗制的结晶形式的盐酸帕唑帕尼的初始溶出度。

[0457] 实例13.4.在漏槽状态下测量包含二甲苯磺酸拉帕替尼的本发明的组合物的溶出度

[0458] 在具有二甲苯磺酸拉帕替尼的实验中,称取4mg到流通池中(实验530)中并且将其与具有拉帕替尼碱和聚合物稳定与基质形成组分HPC 1f(实验531)的本发明的稳定的、无定形杂化纳米颗粒进行比较。结果描绘于以下表39中。

[0459] 表39.在FaSSIF中的二甲苯磺酸拉帕替尼漏槽状态。

[0460]

	实验 530	实验 531
组合物类型	I	I/P
抑制剂 (I)	二甲苯磺酸拉帕替尼 (粗制的)	拉帕替尼碱
聚合物稳定与基质形成组分 (P)	-	HPC 1f
载药量%	-	66%
在给定时间 (min) 的溶解的剩余活性物质的累积%		
Min.	%	%
0	0.032	0.442
0.5	0.088	1.736
1	0.141	3.053
1.5	0.190	4.448
2	0.238	5.771
3	0.332	7.504
4	0.422	8.783
5	0.505	9.736

[0461]

6	0.582	10.573
7	0.655	11.209
8	0.725	11.732
9	0.790	12.179
10	0.851	12.576
20	1.272	14.128
30	1.607	15.168
40	1.944	15.802
初始溶出度		
EXP 530		0.103
EXP 531		2.674
比值 531/530		25.9

[0462] 实验530-531显示,包含具有拉帕替尼碱和聚合物稳定与基质形成组分HPC 1f的本发明的稳定的、无定形杂化纳米颗粒的组合物的初始溶出度优于处于粗制的结晶形式的二甲苯磺酸拉帕替尼的初始溶出度。

[0463] 实例13.5.在漏槽状态下测量包含吉非替尼的本发明的组合物的溶出度

[0464] 在具有吉非替尼的实验中,称取3.5mg到流通池中(实验540)并且将其与具有吉非替尼和聚合物稳定与基质形成组分HPMCP HP55(实验541)的本发明的稳定的、无定形杂化纳米颗粒进行比较。结果描绘于以下表40中。

[0465] 表40. 吉非替尼漏槽状态在FaSSIF中。

[0466]

	实验 540	实验 541
组合物类型	I	I/P
抑制剂 (I)	吉非替尼(粗制的)	吉非替尼
聚合物稳定与基质形成组分 (P)	-	HPMCP HP55

[0467]

载药量%	-	35%
在给定时间 (min) 的溶解的剩余活性物质的累积%		
Min.	%	%
0	0.1	1.8
0.5	0.9	6.7
1	1.9	11.3
1.5	3.2	15.4
2	4.5	19.0
3	7.0	23.6
4	9.5	27.4
5	11.9	30.5
6	14.3	33.5
7	16.6	36.0
8	18.8	37.8
9	20.7	39.9
10	22.7	42.6
20	29.9	50.6
30	34.1	56.7
40	36.7	61.8
		初始溶出度
EXP 540		2.2
EXP 541		8.6
比值 541/540		3.9

[0468] 实验540-541显示,包含具有吉非替尼和聚合物稳定与基质形成组分HPMCP HP55的本发明的稳定的、无定形杂化纳米颗粒的组合物的初始溶出度优于处于粗制的结晶形式的吉非替尼的初始溶出度。

[0469] 实例13.6.在漏槽状态下测量包含达沙替尼的本发明的组合物的溶出度

[0470] 在具有达沙替尼的实验中,称取3.5mg到流通池中(实验550)并且将其与具有达沙替尼和聚合物稳定与基质形成组分共聚维酮(copolyvidon)-科利当VA64(实验551)的本发明的稳定的、无定形杂化纳米颗粒进行比较。结果描绘于以下表41中。

[0471] 表41.达沙替尼漏槽状态在FaSSIF中。

[0472]

	实验 550	实验 551
组合物类型	I	I/P
抑制剂 (I)	达沙替尼 (粗制的)	达沙替尼
聚合物稳定与基质形成组分 (P)	-	科利当 VA64
载药量%	-	35%
在给定时间 (min) 的溶解的剩余活性物质的累积%		
Min.	%	%
0	0.3	0.4
0.5	0.7	1.0
1	1.2	1.7
1.5	1.6	2.3
2	2.0	2.9
3	2.8	4.2
4	3.7	5.5
5	4.4	6.8
6	5.2	8.2
7	6.0	9.5
8	6.8	10.8
9	7.6	12.1
10	8.3	13.4
20	15.9	25.9
30	22.1	40.9
40	26.4	54.9

[0473]

初始溶出度	
EXP 550	0.8
EXP 551	1.3
比值 551/550	1.6

[0474] 实验550-551显示,包含具有达沙替尼和聚合物稳定与基质形成组分共聚维酮(科利当VA64)的本发明的稳定的、无定形杂化纳米颗粒的组合物的初始溶出度优于处于粗制的结晶形式的达沙替尼的初始溶出度。

[0475] 实例13.7.在漏槽状态下测量包含甲苯磺酸索拉非尼的本发明的组合物的溶出度

[0476] 在具有甲苯磺酸索拉非尼的实验中,称取3.5mg到流通池中(实验560)并且将其与具有甲苯磺酸索拉非尼和聚合物稳定与基质形成组分HPMCP HP55(实验561)的本发明的稳定的、无定形杂化纳米颗粒进行比较。结果描绘于以下表42中。

[0477] 表42. 甲苯磺酸索拉非尼漏槽状态在FaSSIF中。

[0478]

	实验 560	实验 561
组合物类型	I	I/P
抑制剂 (I)	甲苯磺酸索拉非尼 (粗制的)	甲苯磺酸索拉非尼
聚合物稳定与基质形成组分 (P)	-	HPMCP HP55
载药量%	-	35%
在给定时间 (min) 的溶解的剩余活性物质的累积%		
Min.	%	%
0	0.2	0.8
0.5	0.4	1.7
1	0.7	2.4
1.5	1.0	3.1

[0479]

2	1.3	3.7
3	1.8	4.8
4	2.2	5.8
5	2.6	6.9
6	3.0	8.1
7	3.4	9.7
8	3.8	11.3
9	4.2	13.3
10	4.6	15.6
20	8.8	32.7
30	12.6	61.5
40	16.4	96.1
		初始溶出度
EXP 560		0.47
EXP 561		1.17
比值 561/560		2.5

[0480] 实验560-561显示,包含具有甲苯磺酸索拉非尼和聚合物稳定与基质形成组分HPMCP HP55的本发明的稳定的、无定形杂化纳米颗粒的组合物的初始溶出度优于处于粗制的结晶形式的甲苯磺酸索拉非尼的初始溶出度。

[0481] 实例13.8.在漏槽状态下测量包含克唑替尼的本发明的组合物的溶出度

[0482] 在具有克唑替尼的实验中,称取3.5mg到流通池中(实验570)并且将其与具有克唑替尼和聚合物稳定与基质形成组分PVP 30K(实验571)的本发明的稳定的、无定形杂化纳米颗粒进行比较。结果描绘于以下表43中。

[0483] 表43.克唑替尼漏槽状态在FaSSIF中。

[0484]

	实验 570	实验 571
组合物类型	I	I/P

[0485]

抑制剂 (I)	克唑替尼 (粗制的)	克唑替尼
聚合物稳定与 基质形成组分 (P)	-	PVP 30K
载药量%	-	25%
在给定时间 (min) 的溶解的剩余活性物质的累积%		
Min.	%	%
0	2.0	8.8
0.5	5.7	30.3
1	8.9	47.9
1.5	11.9	58.3
2	14.6	67.5
4	23.1	81.7
6	30.1	83.8
8	36.0	84.2
10	41.0	84.4
20	58.9	85.1
30	73.1	85.3
40	86.3	85.5
初始溶出度		
EXP 570		6.6
EXP 571		33.3
比值 571/570		5.0

[0486] 实验570-571显示,包含具有克唑替尼和聚合物稳定与基质形成组分PVP 30K的本发明的稳定的、无定形杂化纳米颗粒的组合物的初始溶出度优于处于粗制的结晶形式的克唑替尼的初始溶出度。

[0487] 实例13.9.在漏槽状态下测量包含阿西替尼的本发明的组合物的溶出度

[0488] 在具有阿西替尼的实验中,称取3.5mg到流通池中(实验580)并且将其与具有阿西替尼和聚合物稳定与基质形成组分科利当VA64(实验581)或HPMC AS(实验582)的本发明的稳定的、无定形杂化纳米颗粒进行比较。结果描绘于以下表44中。

[0489] 表44.阿西替尼漏槽状态在FaSSIF中。

[0490]

	实验 580	实验 581	实验 582
组合物类型	I	I/P	I/P
抑制剂 (I)	阿西替尼 (粗制的)	阿西替尼	阿西替尼
聚合物稳定与基质形成组分 (P)	-	科利当 VA64	HPMC AS
载药量%	-	25%	25%
在给定时间 (min) 的溶解的剩余活性物质的累积%			
Min.	%	%	%
0	0.03	0.75	0.22
0.5	0.06	1.60	0.59
1	0.08	2.33	1.04
1.5	0.11	2.97	1.50
2	0.13	3.56	1.92
4	0.23	6.03	3.25
6	0.31	7.76	4.39
8	0.40	9.74	5.34
10	0.49	11.81	6.17
20	0.97	22.04	9.03
30	1.46	27.42	11.43
40	1.96	30.53	13.52
初始溶出度			
EXP 580		0.051	
EXP 581 & 582		1.396	0.865

[0491]

比值 581/580 & 582/580	27.5	17.1
----------------------	------	------

[0492] 实验580-582显示,包含具有阿西替尼和聚合物稳定与基质形成组分科利当VA64或HPMC AS的本发明的稳定的、无定形杂化纳米颗粒的组合物的初始溶出度优于处于粗制

的结晶形式的阿西替尼的初始溶出度。

[0493] 实例13.10.在漏槽状态下测量包含威罗菲尼的本发明的组合物的溶出度

[0494] 在具有威罗菲尼的实验中,称取3.5mg到流通池中(实验590)并且将其与具有威罗菲尼和聚合物稳定与基质形成组分科利当VA64(实验591)或CAP(实验592)的本发明的稳定的、无定形杂化纳米颗粒进行比较。结果描绘于以下表45中。

[0495] 表45.威罗菲尼漏槽状态在FaSSIF中。

[0496]

	实验 590	实验 591	实验 592
组合物类型	I	I/P	I/P
抑制剂 (I)	威罗菲尼 (粗制的)	威罗菲尼	威罗菲尼
聚合物稳定与基质形成组分 (P)	-	科利当 VA64	CAP
载药量%	-	25%	25%
在给定时间 (min) 的溶解的剩余活性物质的累积%			
Min.	%	%	%
0	0.0	0.1	0.4
0.5	0.0	0.2	1.1
1	0.0	0.3	1.8
1.5	0.0	0.4	2.4
2	0.0	0.5	3.1
4	0.0	1.2	6.3
6	0.0	1.9	9.4
8	0.0	2.4	11.0

[0497]

10	0.0	2.9	12.1
20	0.0	4.7	14.9
30	0.1	5.9	16.8
40	0.1	7.1	18.3
初始溶出度			
EXP 590		0.002	
EXP 591 & 592		0.209	1.346
比值 591/590 & 592/590		104	673

[0498] 实验590-592清楚地显示,包含具有威罗菲尼和聚合物稳定与基质形成组分科利当VA64或CAP的本发明的稳定的、无定形杂化纳米颗粒的组合物的初始溶出度优于处于粗制的结晶形式的威罗菲尼的初始溶出度。

[0499] 实例14. 本发明的组合物的在口服给药之后的血浆水平的体内测量

[0500] 使具有四只比格犬的组接收包含具有尼罗替尼碱和聚合物稳定与基质形成组分PVAP或HPMCP HP55中的任一者的本发明的稳定的、无定形杂化纳米颗粒(任选地添加有增溶剂聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇共聚物)的胶囊组合物的单次口服剂量(5mg/kg),并且将其与包含盐酸尼罗替尼的市售制剂进行比较。所试验的这些稳定的、无定形杂化纳米颗粒如在实例9中的实验146-149中陈述。在胶囊给药之前5分钟,将这些犬的胃内容物用碳酸氢钠溶液中和,或者在给药之前用HCl-KCl缓冲液酸化。一个犬组还接受尼罗替尼的单次静脉给药(1mg/kg)。用选择性LC-MS/MS法确定尼罗替尼的血浆水平。在研究的任何动物中没有观察到副作用。

[0501] 结果和结论

[0502] 尼罗替尼碱的均数±SEM血浆浓度-时间曲线显示在22-25中,并且药物代谢动力学参数和结果显示在表46A和46B中。

[0503] 基于以下计算和排除离群值:根据格鲁布斯(Grubb's)检验,在95%置信区间($\alpha=5\%$)一个值是否是离开其余的显著离群值。对于格鲁布斯检验在 $n=4$ 在95%置信区间的临界Z值是1.48。 $Z=(\text{均数}-\text{可疑值})/\text{SD}$

[0504] 表46A. 在犬中在单次口服给予本发明的不同尼罗替尼组合物之后的药物代谢动力学数据。

[0505]

	市售尼 罗替尼 制剂	市售尼罗 替尼制剂	I/P 尼罗替 尼碱 /PVAP 实验 147	I/P + S 尼罗替尼 碱/PVAP + 聚乙烯 己内酰胺 -聚乙酸 乙烯酯- 聚乙二醇 共聚物 实验 149	I/P 尼罗替尼 碱/PVAP 实验 147
	酸性胃	中性胃	酸性胃	酸性胃	中性胃
C _{最大} , ng/mL	86 ± 52	73 ± 26	240 ± 87	360 ± 89	490 ± 350
T _{最大} , hr	7.6 ± 11	1.3 ± 0.3	1.3 ± 0.3	1.3 ± 0.3	1.4 ± 0.5
T _{1/2} , hr	9.9; 10.7	1.9 ± 0.3	4.3 ± 3.0	3.3 ± 2.0	3.4 ± 1.2
AUC 0-24 h, ng*hr/m L	400 ± 140	220 ± 90	650 ± 240	1260 ± 70	1820 ± 1200
F (%)	7.9 ± 2.9	4.4 ± 1.8	13 ± 5	25 ± 1	36 ± 24

[0506] 这些值以均数±SD给出,除了给予酸性的胃的市售尼罗替尼制剂的T_{1/2}之外,在这种情况下仅获得两个值。

[0507] 通过以恒定流率静脉内输注1mg/kg的在10%HPBCD中的0.2mg/mL的尼罗替尼溶液(pH调整到pH 3.3到3.5),获得静脉内(IV)数据。Co:511±46ng/mL;T_{1/2}:3.3±1.8hr;AUC_{0-24hr}:1000±300ng*hr/mL

[0508] 表46B.在犬中在单次口服给予本发明的不同尼罗替尼制剂之后的药物代谢动力学数据。

	I/P 尼罗替尼碱/HPMCP HP55 实验 146	I/P 尼罗替尼碱/HPMCP HP55 + 聚 乙烯己内酰胺-聚乙酸 乙烯酯-聚乙二醇共聚 物 实验 148	I/P 尼罗替尼碱/HPMCP HP55 实验 146	I/P 尼罗替尼碱/HPMCP HP55 + 聚乙 烯己内酰胺- 聚乙酸乙烯 酯-聚乙二醇 共聚物 实验 148
[0509]	中性胃	中性胃	酸性胃	酸性胃
C _{最大} , ng/mL	210 ± 97	560 ± 220	380 ± 90	270 ± 130
T _{最大} , hr	1.1 ± 0.5	1.3 ± 0.29	1.2 ± 0.3	1.0 ± 0.0
T _{1/2} , hr	1.9 ± 0.2	3.0 ± 1.4	3.3 ± 1.3	3.8 ± 0.8
AUC 0-24 h, ng*hr/mL	730 ± 390	1600 ± 580	1230 ± 110	910 ± 630
F (%)	15 ± 8	32 ± 12	24 ± 2	18 ± 13

[0510] 这些值以均数 ± SD给出

[0511] 通过以恒定流率静脉内输注1mg/kg的在10%HPβCD中的0.2mg/mL的尼罗替尼溶液(pH调整到pH 3.3到3.5),获得静脉内(IV)数据。Co:511 ± 46ng/mL; T_{1/2}:3.3 ± 1.8hr; AUC_{0-24hr}:1000 ± 300ng*hr/mL

[0512] 相比于给予相同制剂至中和的胃之后,给予至酸化胃的市售尼罗替尼制剂显示出大约高2倍的血浆水平。包含具有尼罗替尼碱和作为聚合物稳定与基质形成组分的PVAP和HPMCP HP55的本发明的稳定的、无定形杂化纳米颗粒的两种制剂均显示出在血浆暴露方面的显著改进,相比于给予至酸化胃的那些市售制剂,其血浆水平大约高2倍。另外,结合通过本发明的这些方法产生的稳定的、无定形杂化纳米颗粒,可以给出大致上不依赖于胃pH的血浆暴露。

[0513] 当具有本发明的稳定的、无定形杂化纳米颗粒与增溶剂聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇共聚物结合时,观察到在口服利用度方面的进一步改进。因此,在增溶剂聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇共聚物被加入并被给予到酸化胃的情况下,具有

尼罗替尼碱和作为聚合物稳定与基质形成组分的PVAP和HPMCP HP55的本发明组合物导致比市售制剂的血浆水平高2.3到3.1倍。在这项研究中,在增溶剂聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇共聚物被加入(I/P+S)并被给予到中和的胃内容物中时,具有尼罗替尼碱和作为聚合物稳定与基质形成组分的HPMCP HP55的本发明的稳定的、无定形杂化纳米颗粒实现了高的口服生物利用度。在这种情形下的暴露比在相同的中和条件下给予的市售口服制剂的暴露增加大约7倍。当将具有尼罗替尼碱和作为聚合物稳定与基质形成组分的PVAP的本发明的稳定的、无定形杂化纳米颗粒给予至中和胃时,在这项研究中实现了最高生物利用度 $36\% \pm 24\%$ 。然而,在研究中,这个研究分段(study leg)也伴有最高标准差。

[0514] 基于通过优化剂型的固态特性而改进吸收和生物利用度,包含具有尼罗替尼的稳定的、无定形杂化纳米颗粒的本发明组合物的体内性能存在着改进。在犬中的体内研究的这些结果可以预测本发明的稳定的、无定形杂化纳米颗粒在患者体内的相似吸收特性,因为这在犬-人胃肠道药物吸收过程中显得是密切相关的(佩尔松(Persson) E.M.等人,药学研究(Pharm. Res. 2005), 22, 2141-2151)。具有有利吸收特性的本发明的稳定的、无定形杂化纳米颗粒还可以预测,在当今临床实践中使用的口服剂量可以被降低。此外,本发明的这些稳定的、无定形杂化纳米颗粒可以引起在PKI的吸收和生物利用度方面的较少pH依赖。

[0515] 实例15. 具有本发明的杂化纳米颗粒的组合物的稳定性程度/水平的测量

[0516] 在包含本发明的杂化纳米颗粒的组合物的稳定性试验中,表明这些颗粒在室温下(18°C - 25°C)经过11个月期间是稳定的,正如通过X-射线粉末衍射所测量以及通过AUC测量的溶出度所示。

[0517] 在用由本发明的方法产生的包含尼罗替尼和HPMCP HP55的稳定的、无定形杂化纳米颗粒的一系列实验中,生成的颗粒提供了具有40%载药量的稳定的、无定形杂化纳米颗粒(I/P尼罗替尼碱/HPMCP HP55:exp 146),正如通过XRPD以及通过AUC测量的溶出度所示。该材料显示出在大约 127°C 的玻璃化转变温度 T_g ,指示了具有固有稳定性的无定形单相。部分结晶的批次也具有相似的固有稳定性。具有40%载药量的部分结晶的杂化纳米颗粒(I/P尼罗替尼碱/HPMCP HP55)在室温(18°C - 25°C)下储存6个月没有显示出任何物理不稳定性的征象。

[0518] 热重分析提供了从环境温度到 120°C 的1.7%的质量损失。

[0519] 在 25°C 的动态蒸汽吸收分析给出了从0到90%RH大约7%的相对质量增加(从0到90%RH的三个循环,没有诱导相变)。

[0520] 高玻璃化转变温度、从环境温度到 120°C 的1.7%的质量损失以及适度的吸湿性提示了固有稳定性。这从在不同条件下的几个批次的稳定性试验得到支持。最长的稳定点是在室温(18°C - 25°C)下12个月。没有批次和条件显示出任何物理不稳定性(图27)。

[0521] 调制式差示扫描量热法(mDSC)

[0522] 在配备有RC90冷藏冷却系统(家庭自动化公司(Home Automation),新奥尔良,美国)的TA仪器型号Q200(纽卡斯尔,美国)上进行调制式差示扫描量热法(mDSC)分析。在美普思(Tzero)低质量铝盘中称重 $7 \pm 2\text{mg}$ 的样品并且将其用美普思(Tzero)盖子密封。然后以 $3^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 加热速率从0到 170°C 将它们加热,其中常规调制温度幅度为 1°C ,并且调制时间为40秒。使用超高纯氮作为吹扫气体,流率为 $50\text{mL}/\text{min}$ 。使用TA通用分析软件(版本4.7A)进行所有数据分析。在仪器操作之前,使用钢标准进行电池常数和温度校准。依据热流的正向分量

和反向分量评估DSC结果。

[0523] 在精工 (Seiko) TG/DTA 6200和具有大约10到20mg的样品以及200mL/min的氮流的开放90 μ l Pt盘上进行热重法 (TG)。温度计划为环境温度 (20℃) 到400℃, 加热速率为10℃/min。将空白减去, 并且针对样品尺寸将这些TG数据归一化, 然后使用缪斯 (Muse) 标准分析软件 (版本6.1U) 进行分析。

[0524] 动态蒸汽吸附 (DVS)

[0525] 使用DVS-1 (表面测量有限公司 (Surface Measurement Ltd.), 英国), 通过动态蒸汽吸附重量法 (DVS) 研究这些样品的吸湿性。将大约10mg的该物质称量到玻璃杯中。当该样品上的目标相对湿度 (RH) 从0%逐步增加到90%时, 以20秒的间隔记录相对重量, 然后类似地以每步10% RH下降返回到0% RH。使每个样品运行三个连续的全周期。行进到下一个RH水平的条件为在15分钟之内小于或等于0.002%的重量变化, 每步的最大总时间为24小时。由于在这种类型的实验中的缓慢平衡, 获得的数值应当被视为吸水的低估。将温度保持在25℃。

[0526] X射线粉末衍射 (XRPD)

[0527] 在以布拉格-布伦塔诺 (Bragg-Brentano geometry) 几何学设置的X'Pert Pro衍射仪 (帕纳科公司 (PANalytical), 阿尔默洛 (Almelo), 荷兰) 上运行XRD实验。该衍射仪配备有20 μ m的镍滤光片以及具有2.122° 2 θ 的有效长度的X'超能 (Celerator) RTMS检测器。将代表性实例置于零背景石英单晶样品支持体 (希尔电子公司 (Siltronix), 阿查普斯 (Archamps), 法国) 上。使用铜 (Cu) K α 辐射 (45kV和40mA) 在环境温度和湿度下运行实验。使用具有10mm的观测长度、299.72秒的普通计时、以及0.0167° 2 θ 的步长的自动发散抗散射狭缝, 在4.5°-40° 2 θ 范围内以连续模式进行扫描。使用应用软件X'Pert数据收集器V.2.2j和仪器控制软件V.2.1E进行数据收集, 而使用X'Pert数据查看器V.1.2c进行图谱分析 (所有软件来自帕纳科公司 (PANalytical), 阿尔默洛 (Almelo), 荷兰)。

[0528] 通过AUC的测量的溶出度

[0529] 根据实验148, 用尼罗替尼碱、HPMCP HP55产生了描述于如以下陈述的实验171和实验172 (I/P) 中的这些稳定的杂化纳米颗粒, 并且将其在室温下储存11个月。在不同的时间点检测非漏槽溶出度, 并且将结果呈现在表47和图26中。添加聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇共聚物以提高溶解度。经80分钟的AUC的比较清楚地表明, 这些颗粒的溶出度曲线在储存11个月之后实际上没有改变, 例如, 与产生、检测并且储存11个月的颗粒相比较, 在产生和检测的颗粒的AUC之间的比值在97%以上。

[0530] 表47.

[0531]

	0	1 分 钟	5 分 钟	10 分 钟	20 分 钟	40 分 钟	80 分 钟	AUC	比 值 (%)
实 验 171 (t = 0, n = 1)	0	70,5	144,8	172,8	155,8	67,7	46,0	7411,9	
实 验 171 (t = 11 个 月, n = 3)	0	20,2	110,7	149,5	158,5	83,6	34,0	7234,5	97,6
标准差	0	5,8	14,3	19,6	19,6	3,5	1,5		

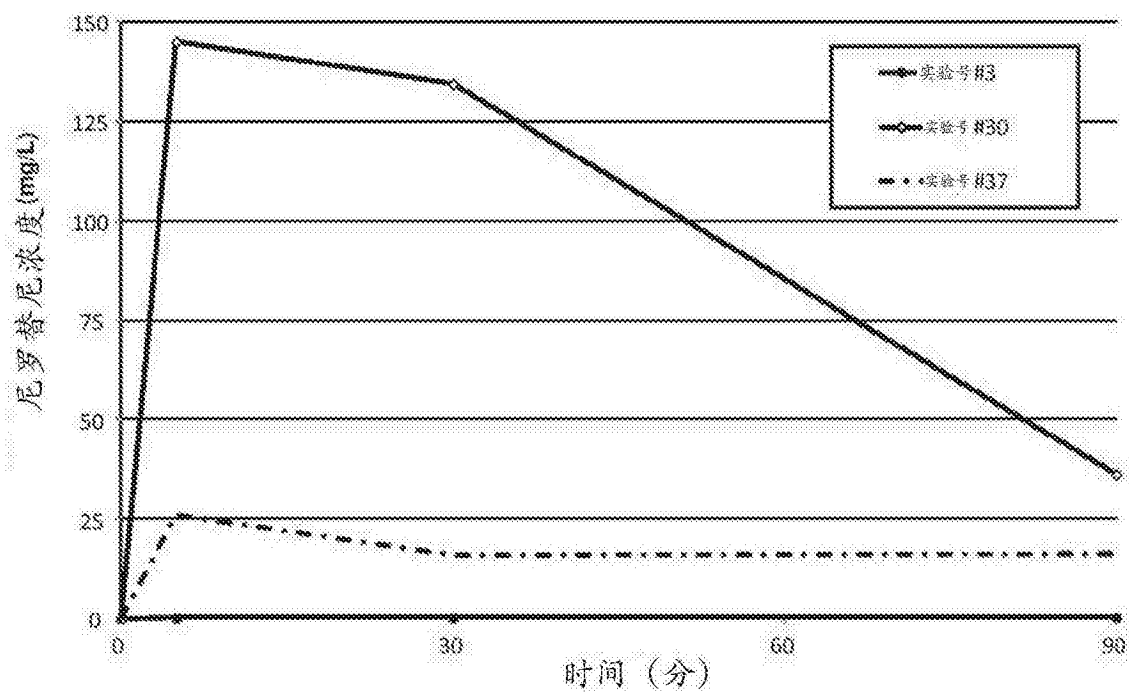


图1

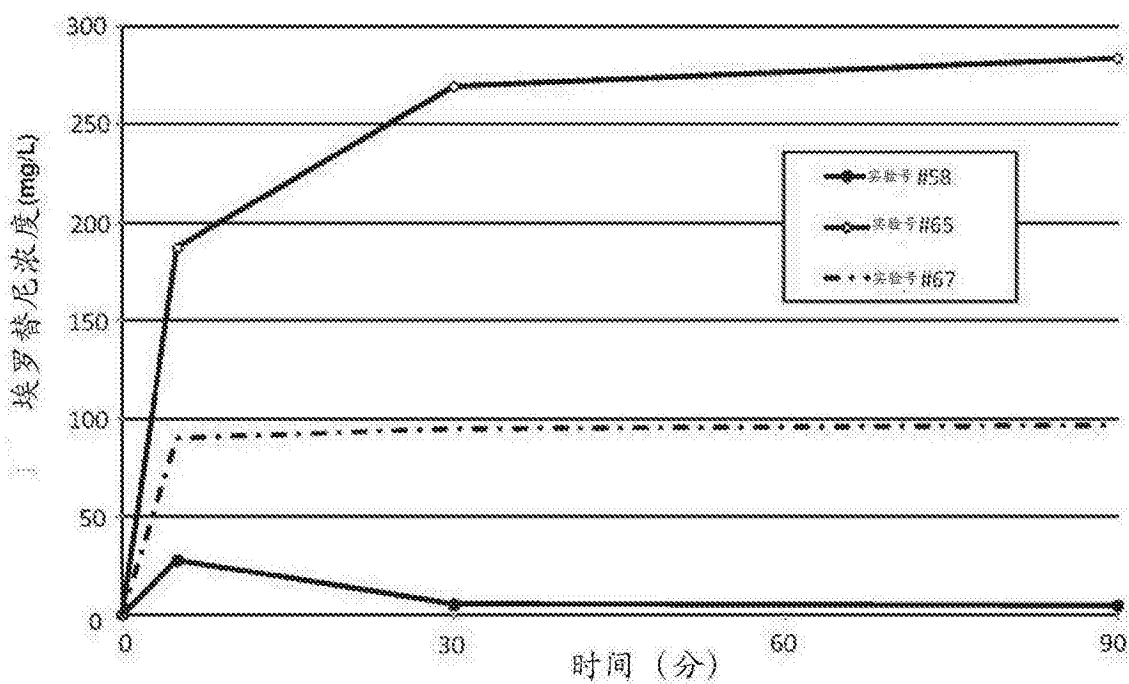


图2

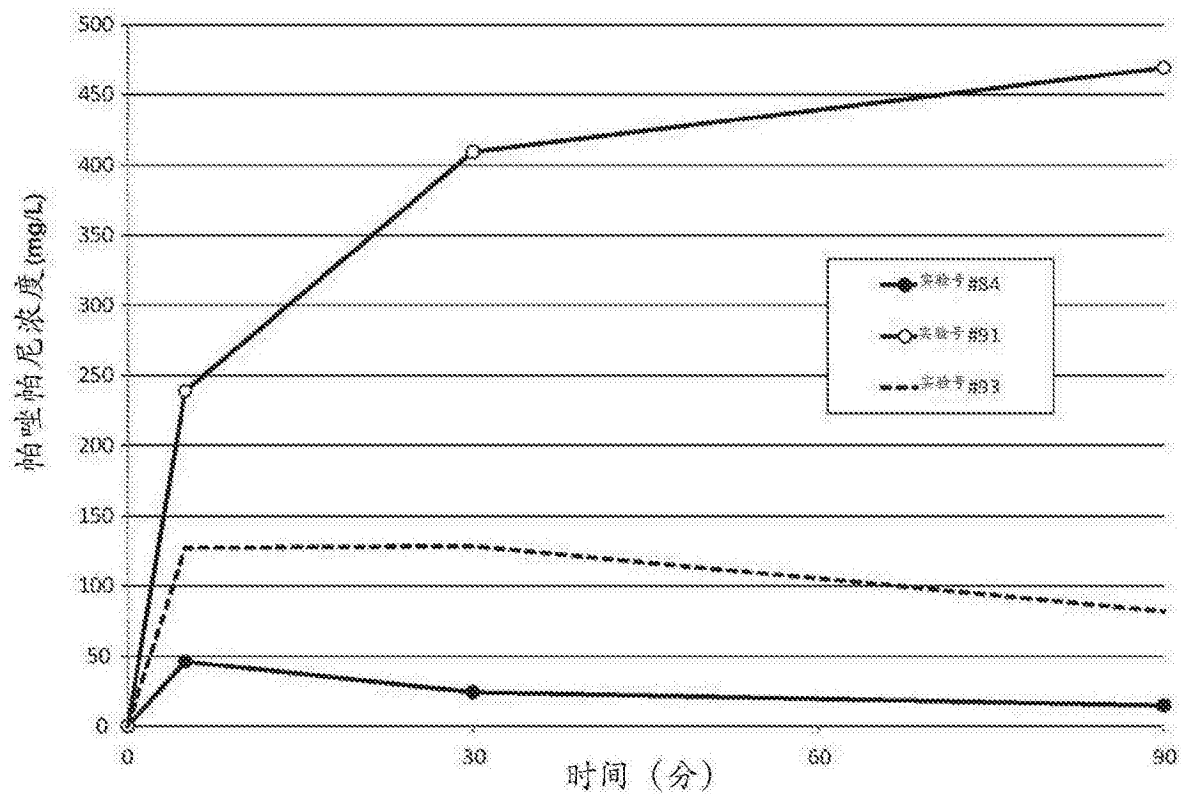


图3

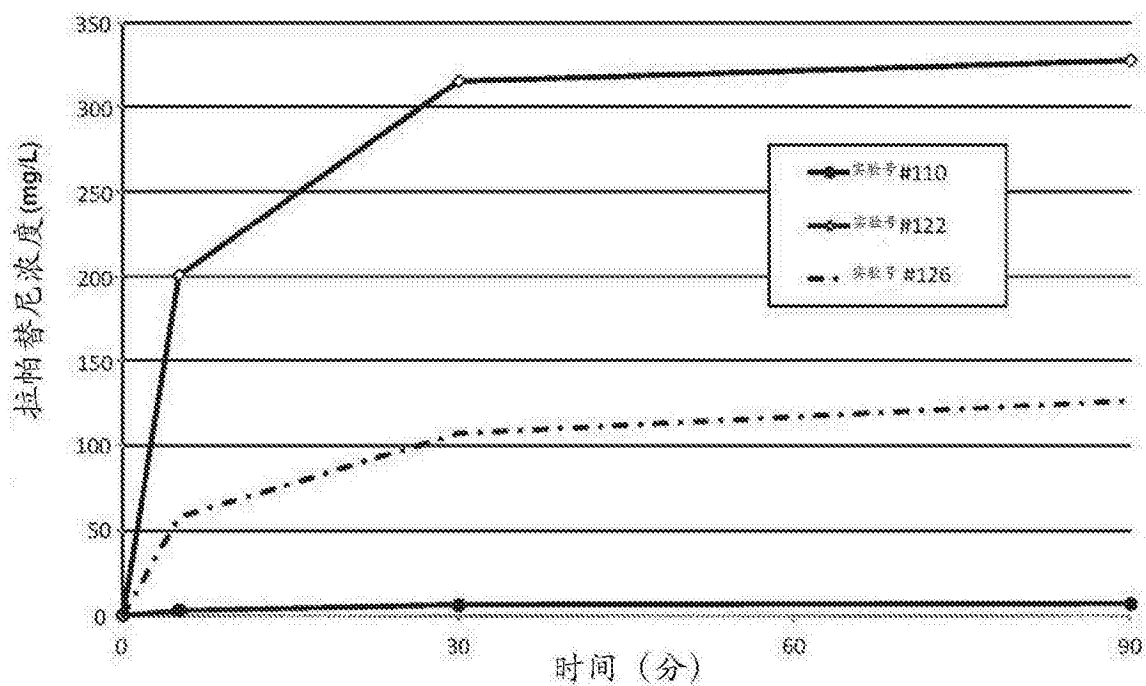


图4

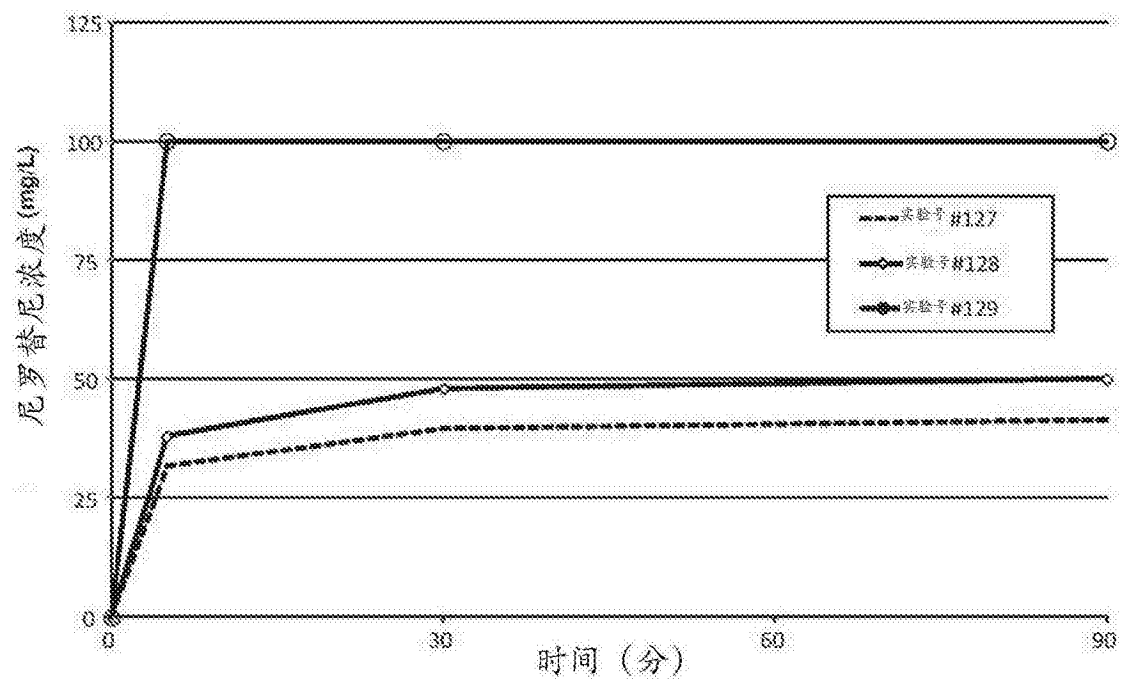


图5

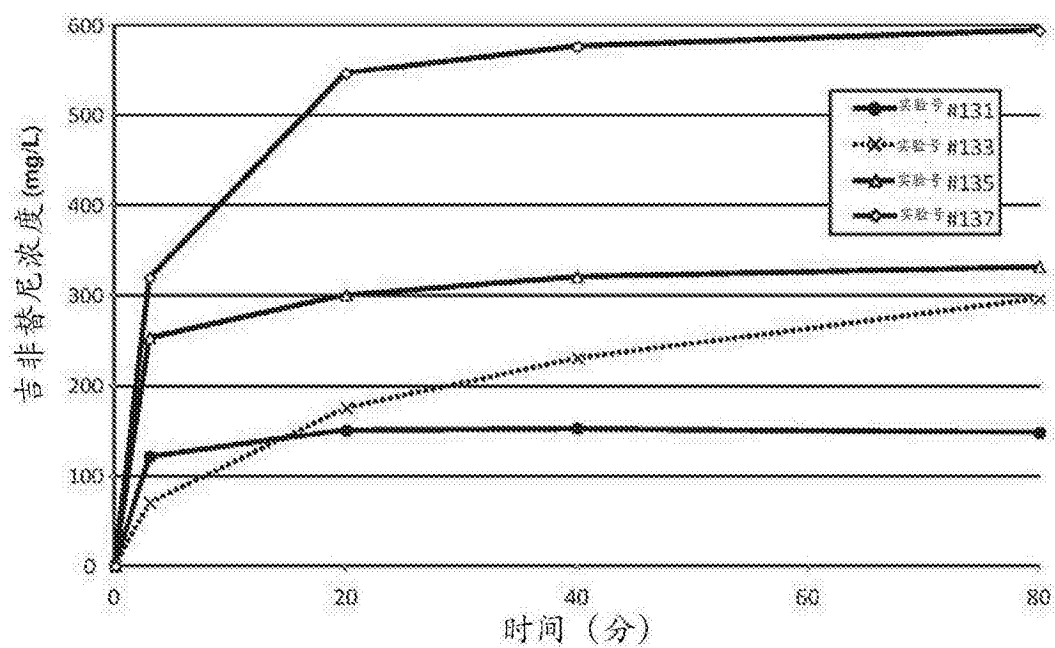


图6

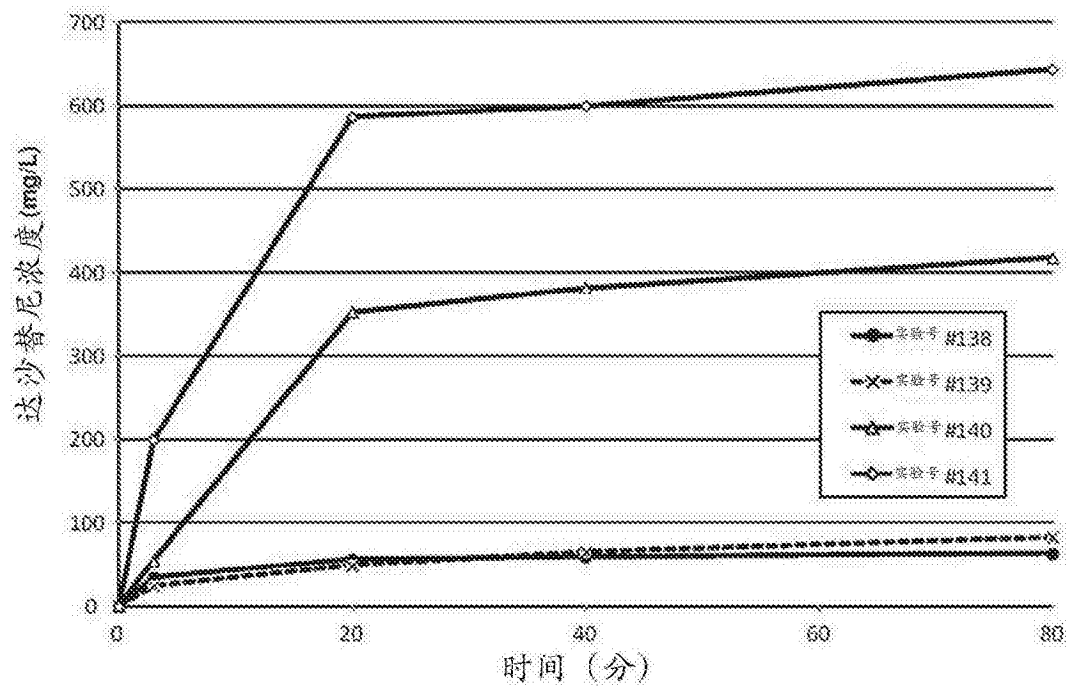


图7

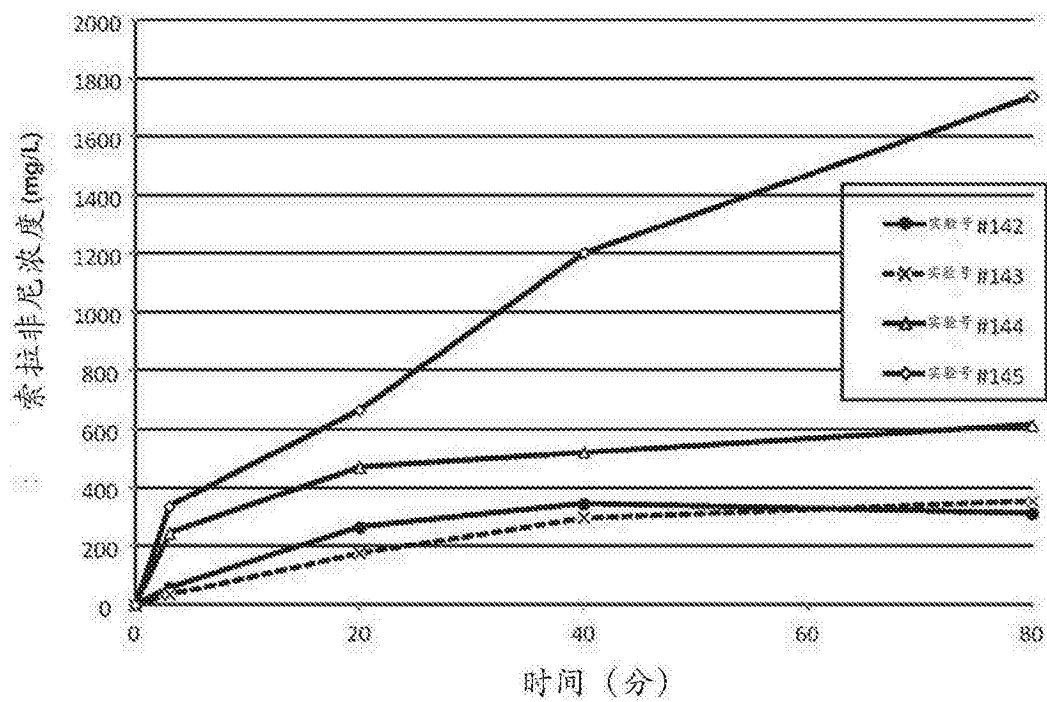


图8

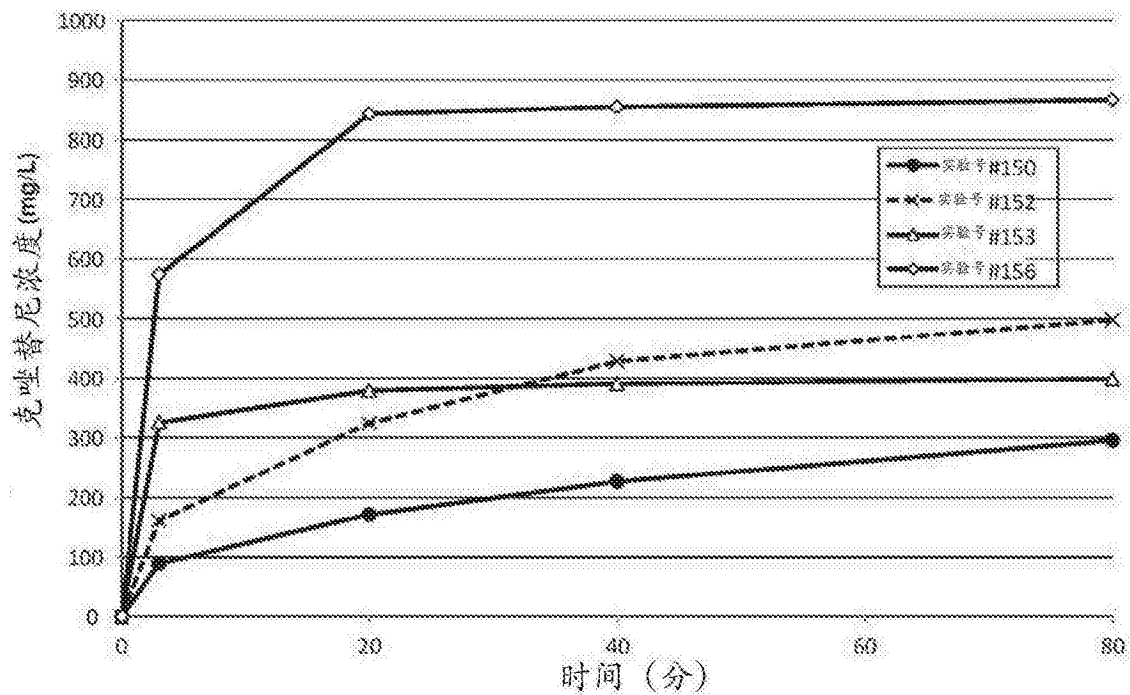


图9

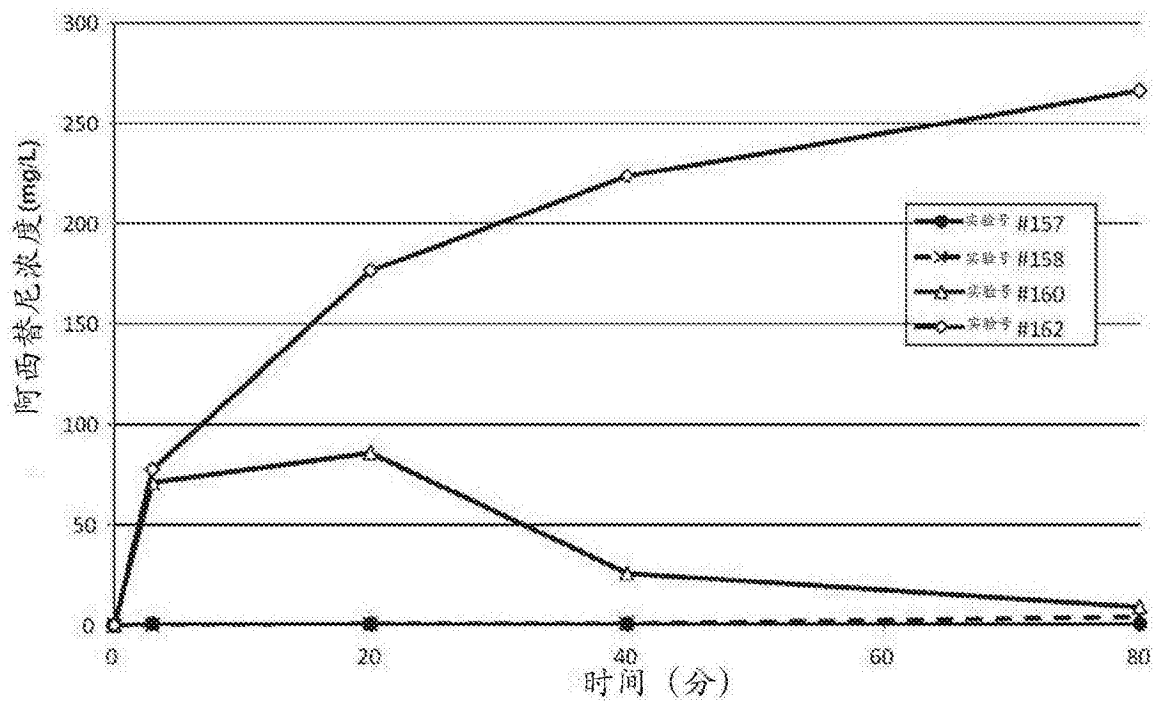


图10

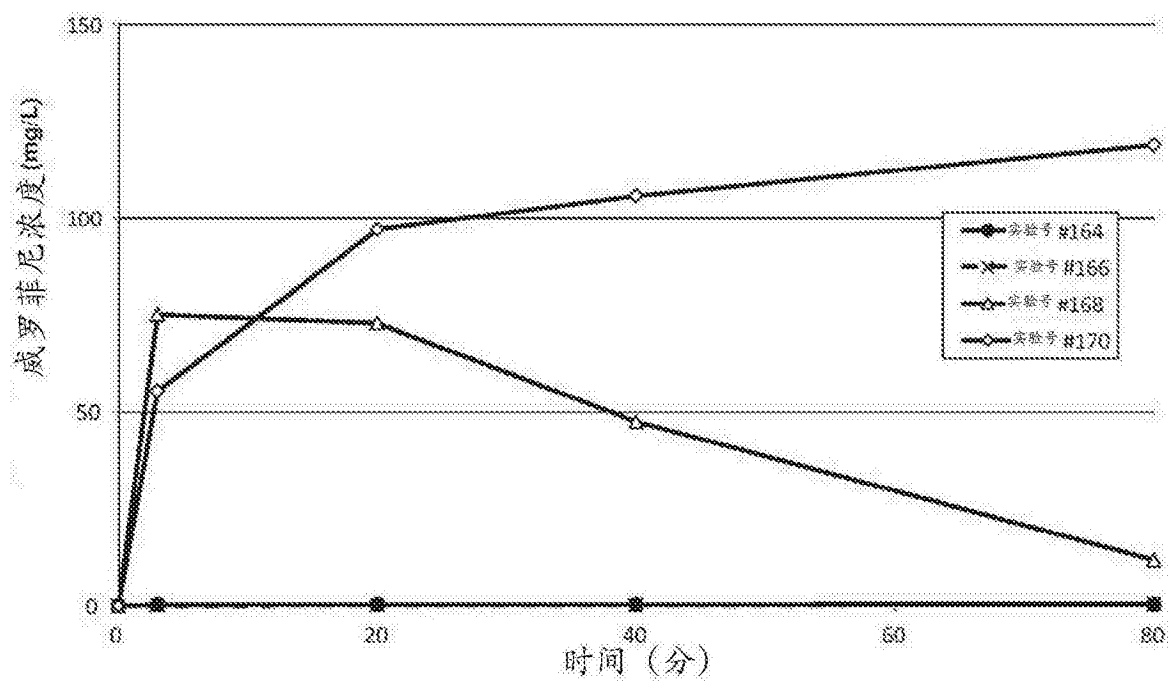


图11

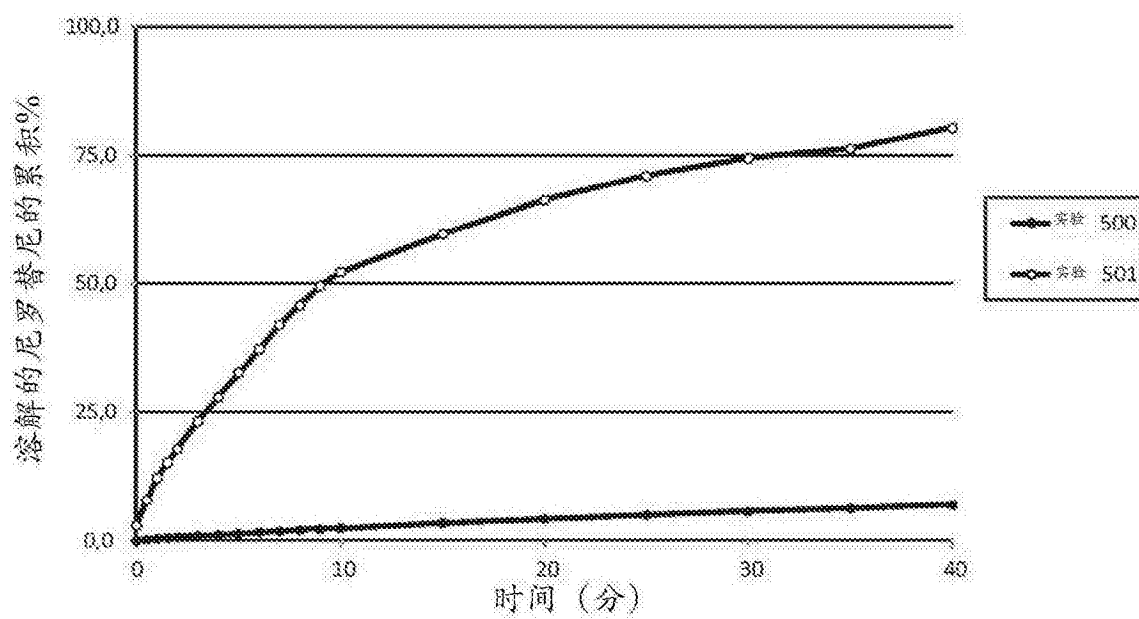


图12

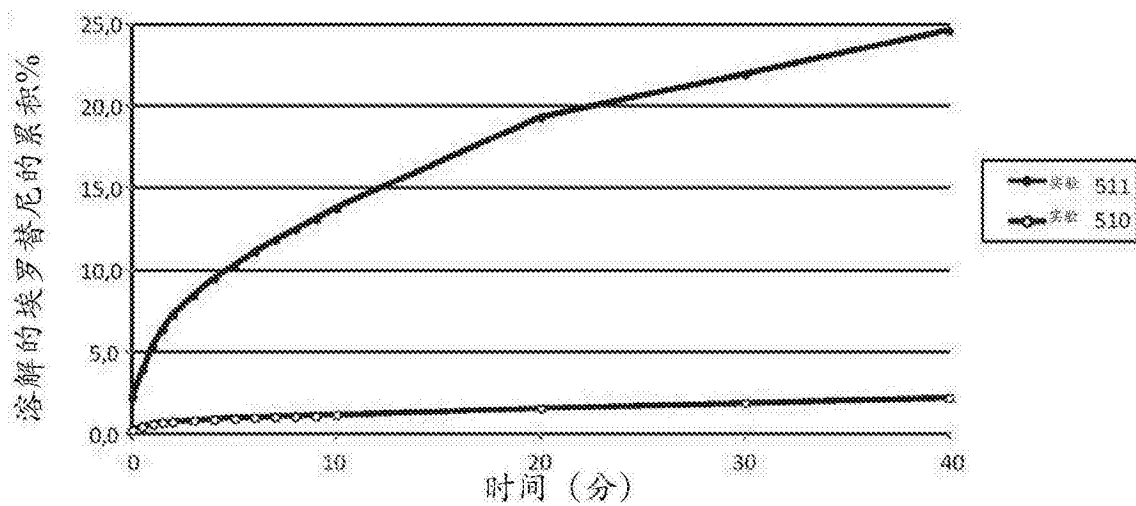


图13

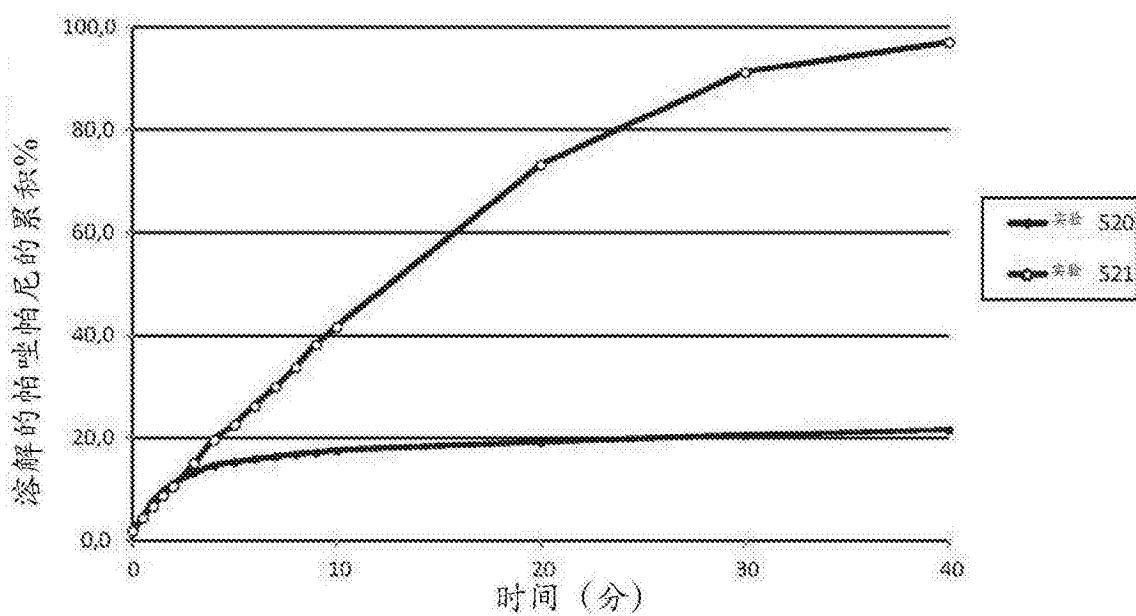


图14

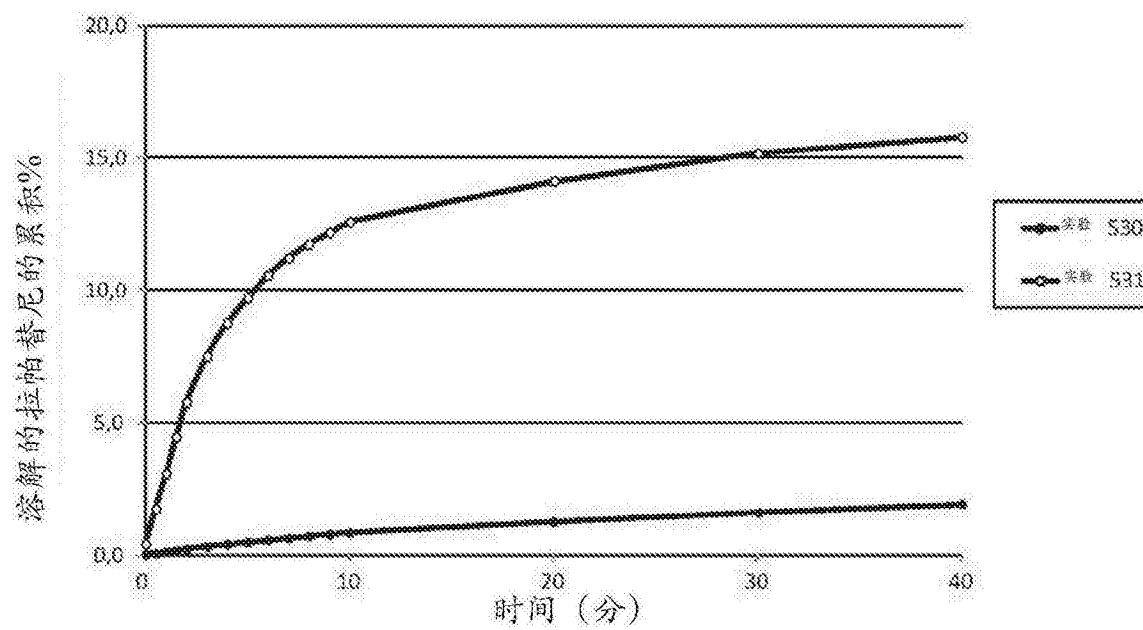


图15

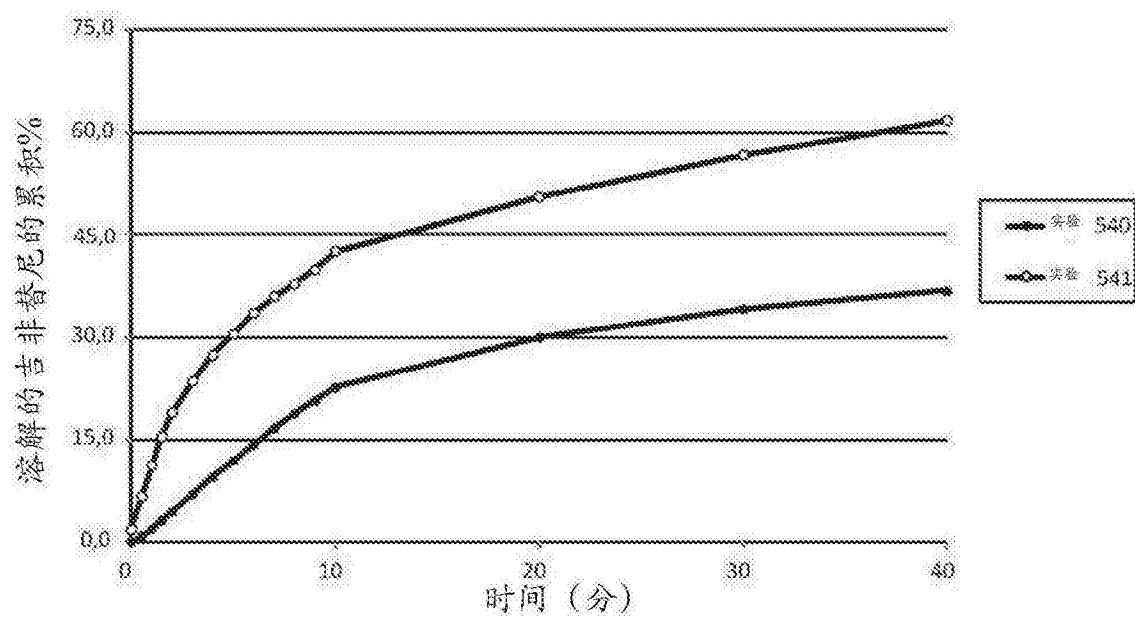


图16

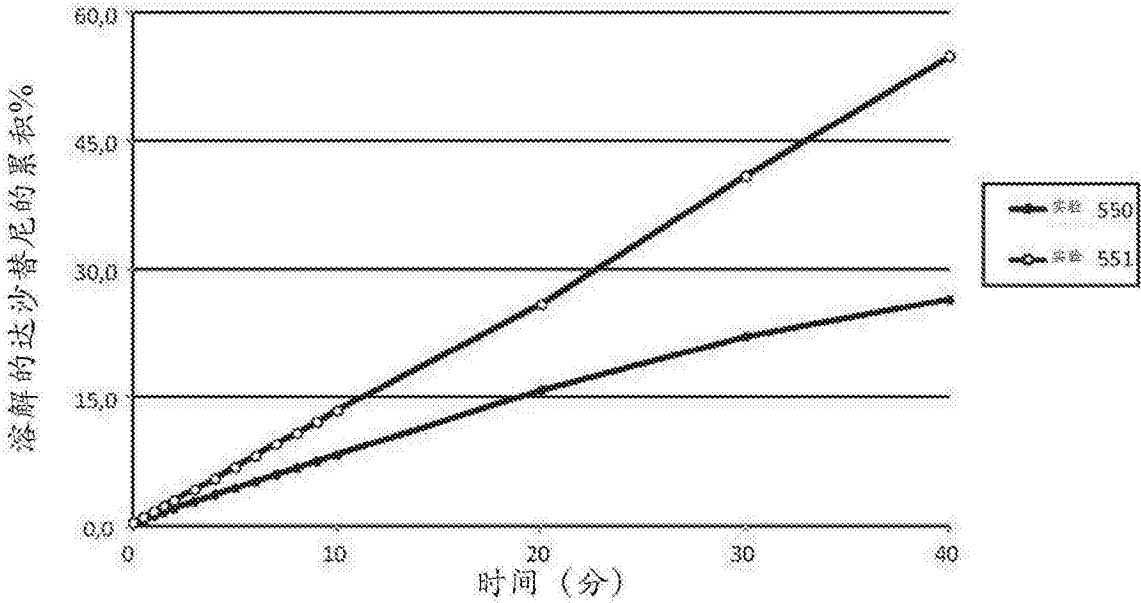


图17

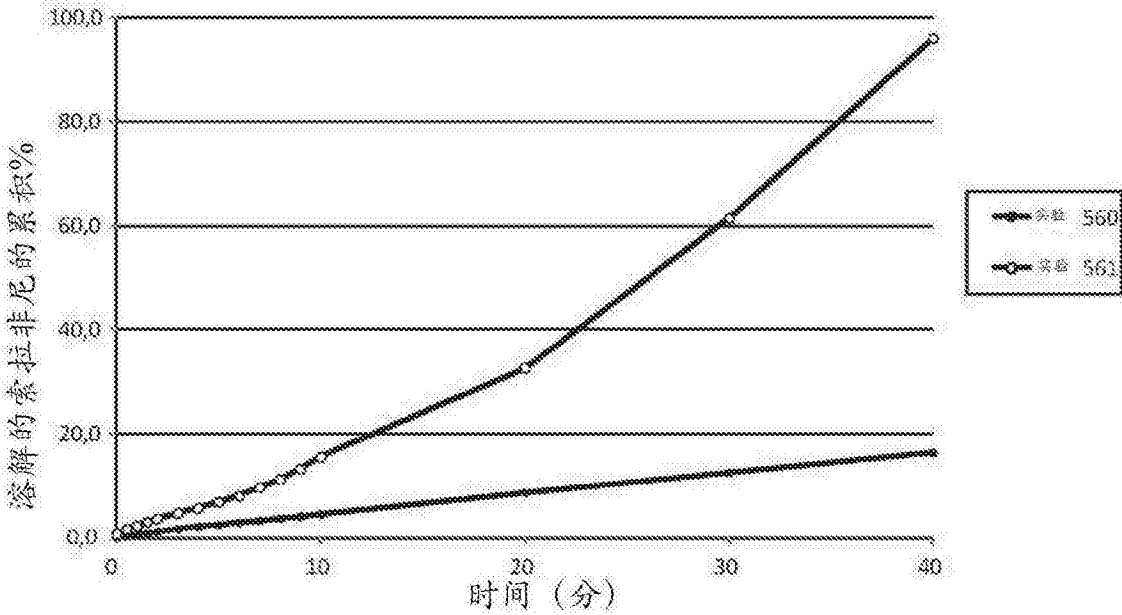


图18

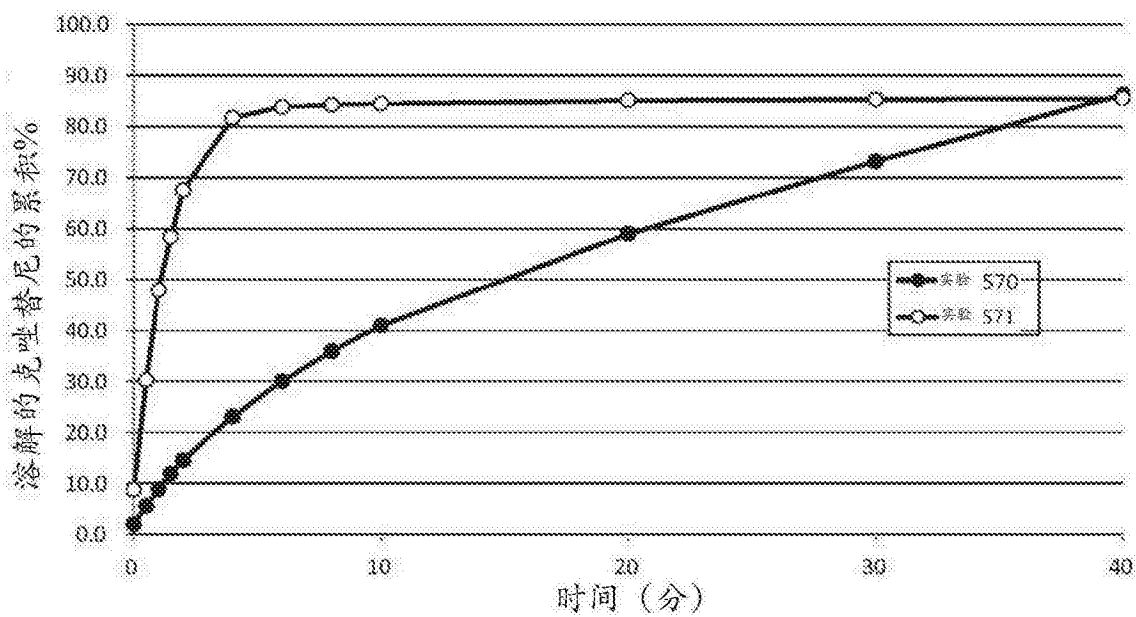


图19

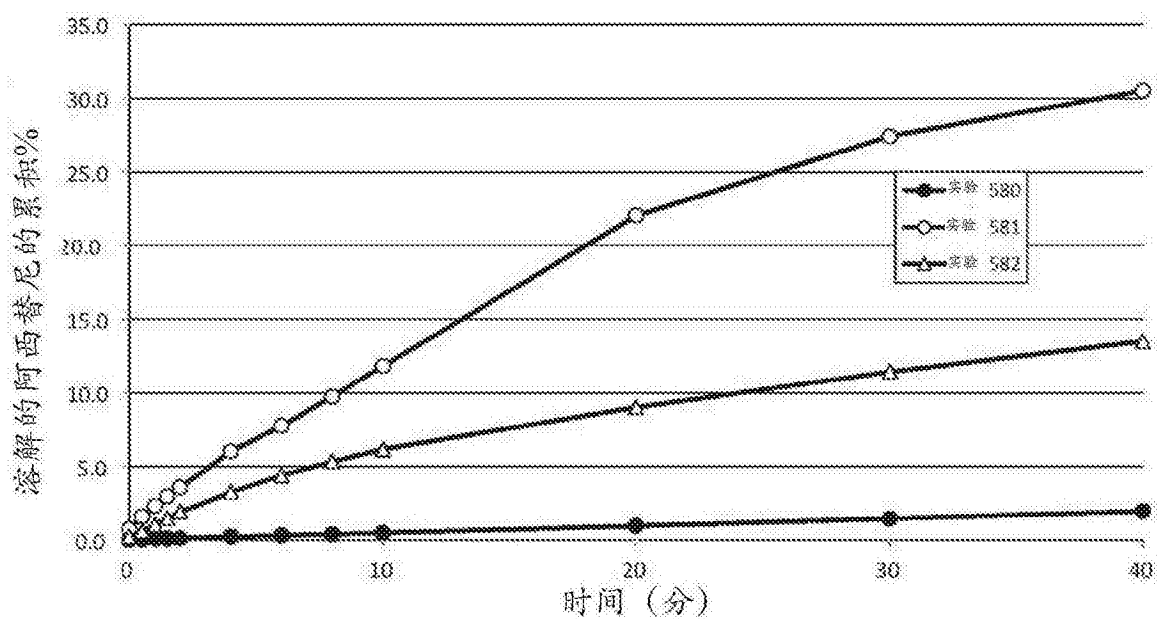


图20

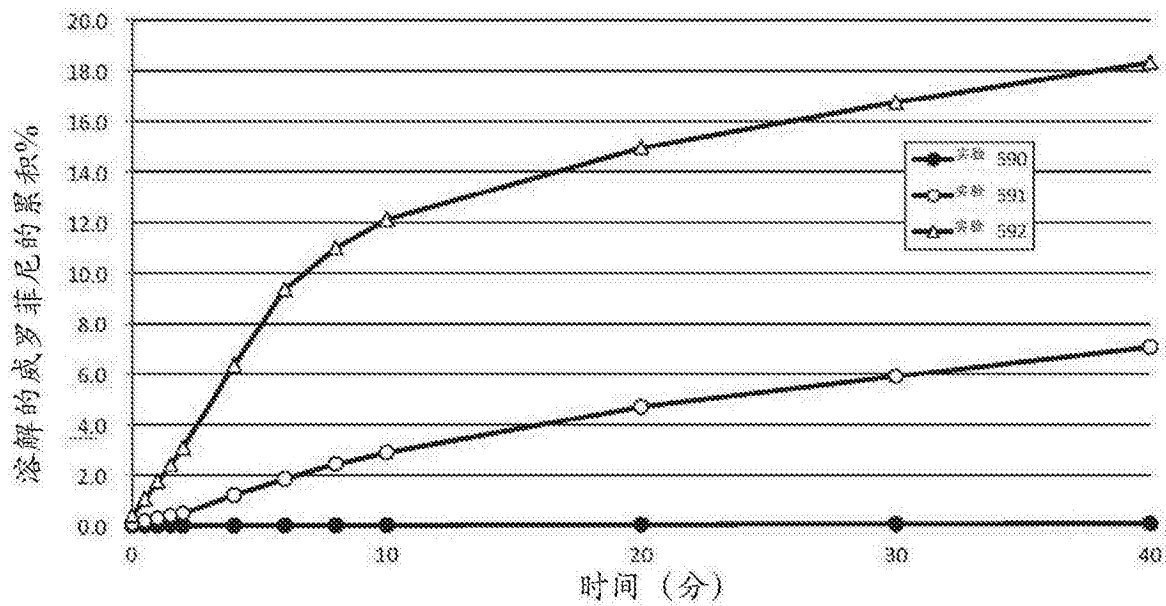


图21

中性胃

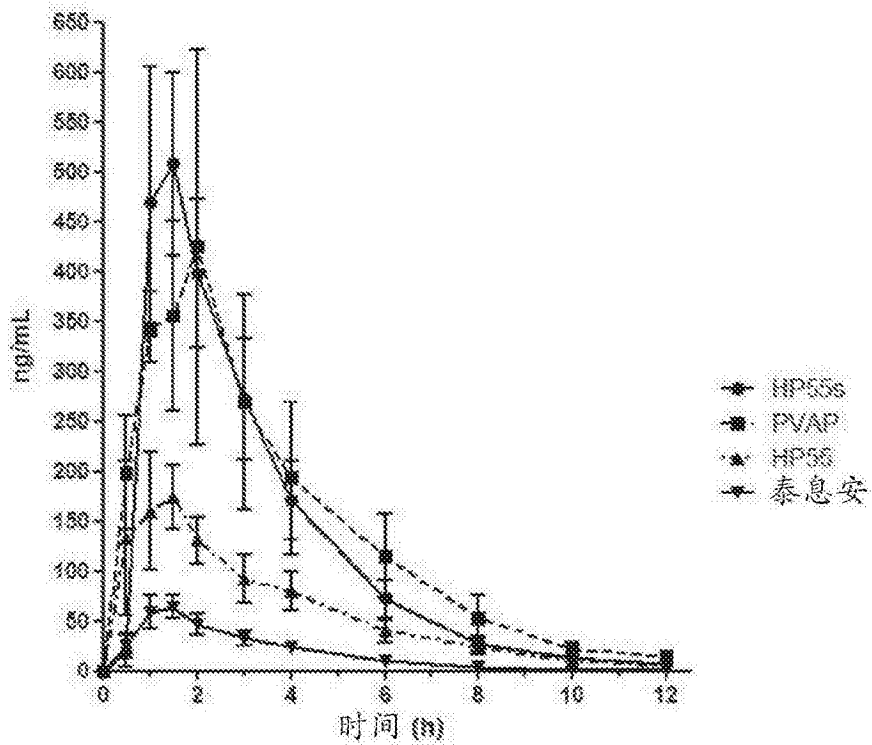


图22

酸性胃

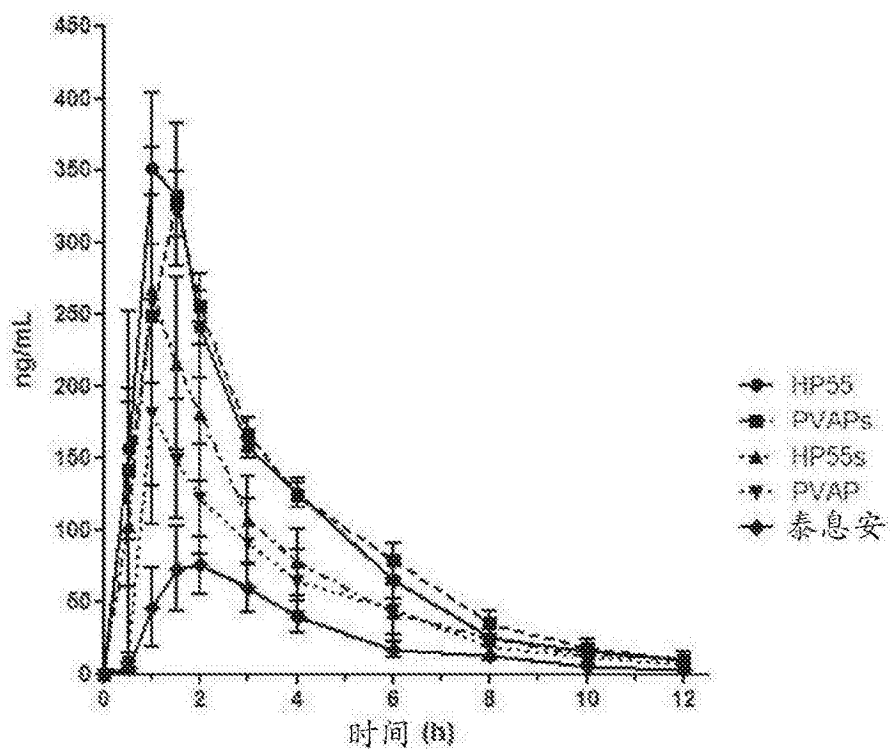


图23

聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇共聚物 (Soluplus)

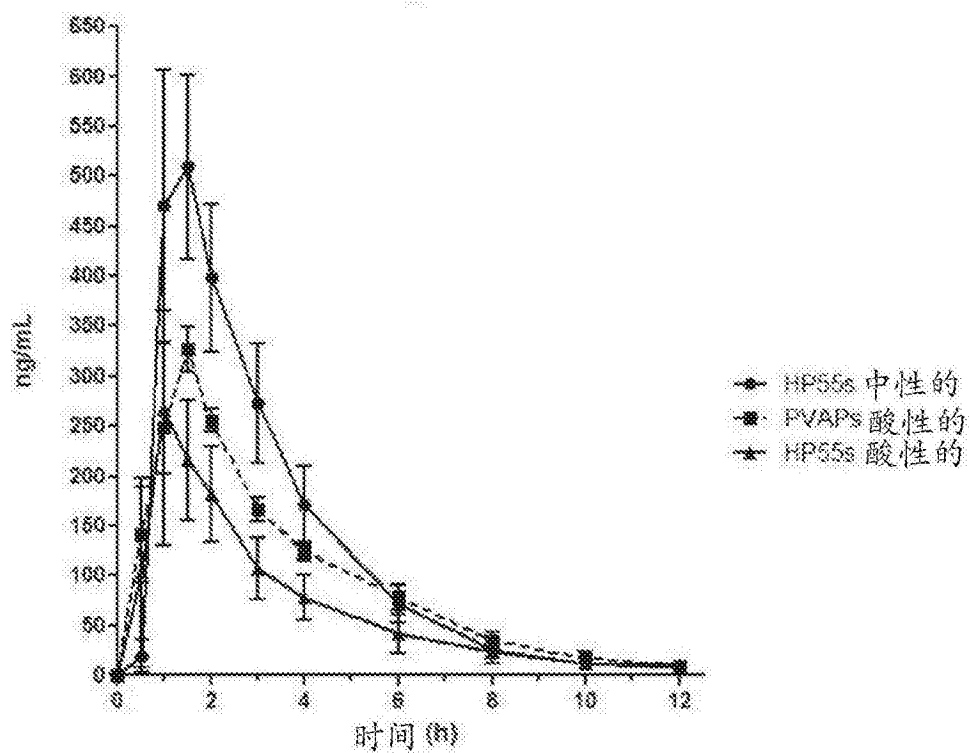


图24

无聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇共聚物 (Soluplus)

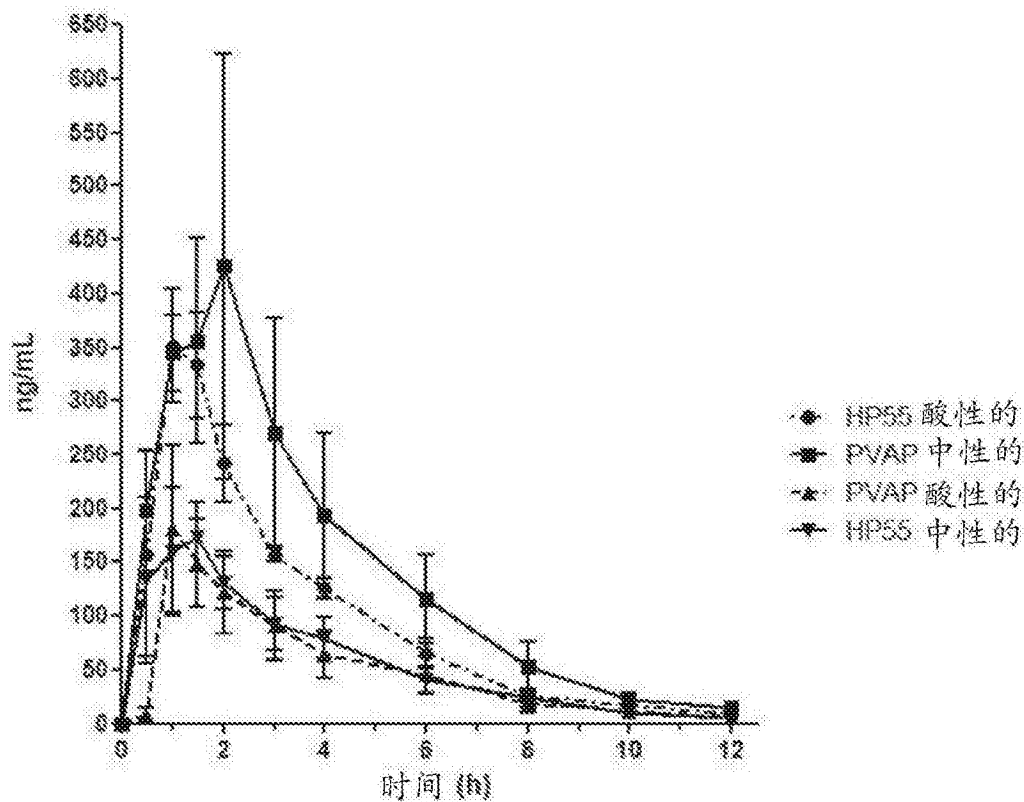


图25

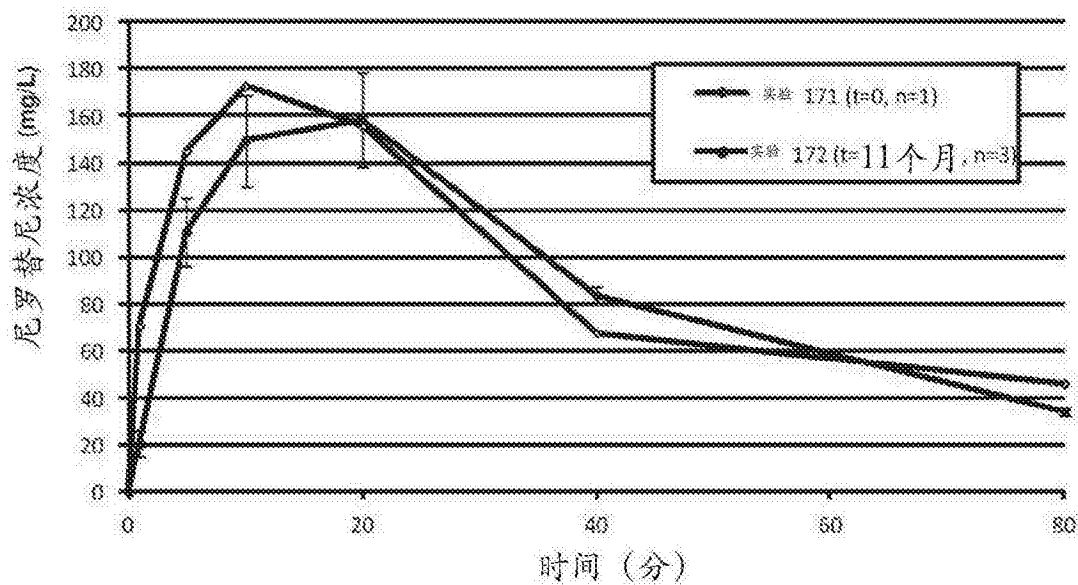


图26

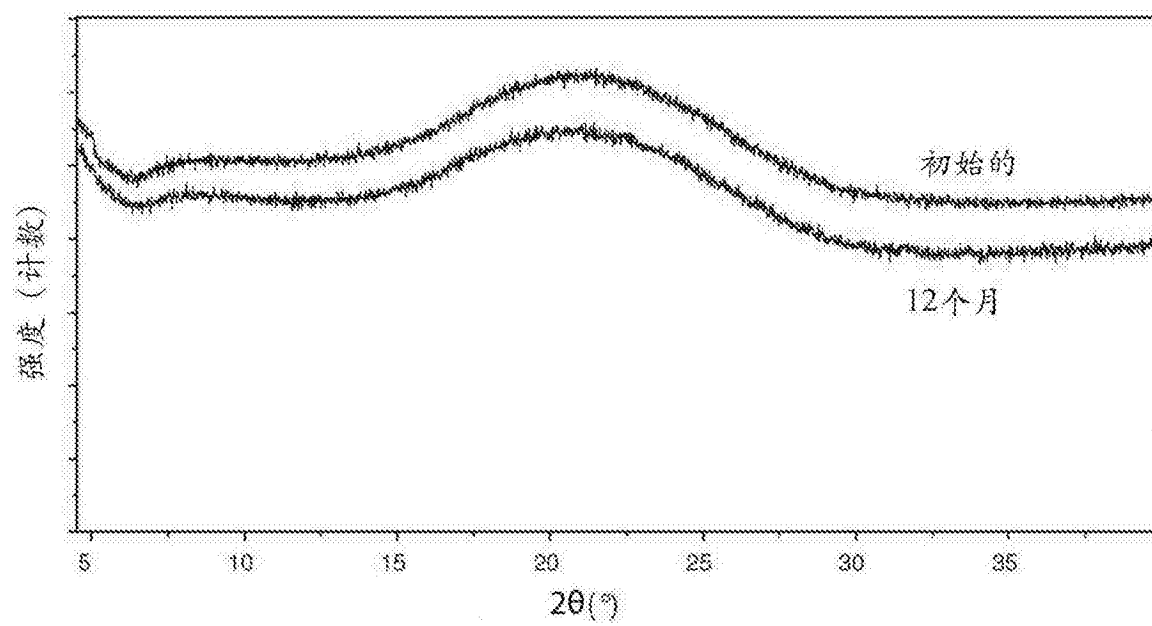


图27