



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103596556 A

(43) 申请公布日 2014. 02. 19

(21) 申请号 201280026286. X

(22) 申请日 2012. 05. 02

(30) 优先权数据

61/481, 582 2011. 05. 02 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2013. 11. 29

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2012/036055 2012. 05. 02

(87) PCT国际申请的公布数据

W02012/151237 EN 2012. 11. 08

(71) 申请人 阿普塔利斯医药科技公司

地址 美国俄亥俄州

(72) 发明人 戈皮·文卡特施

维贾雅·斯瓦米纳坦 赖金旺

(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 9/16(2006. 01)

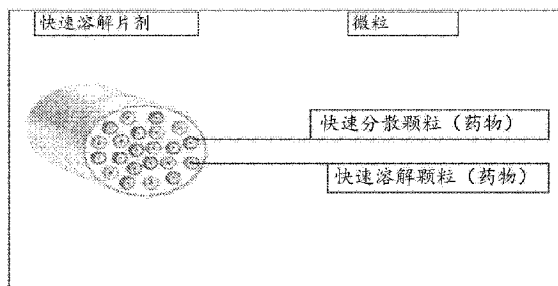
权利要求书3页 说明书19页 附图4页

(54) 发明名称

用于阴道给药的快速溶解片剂组合物

(57) 摘要

在此披露了包含一种或多种适合经由局部作用或全身吸收进行治疗的活性药物成分的药学上可接受的快速溶解阴道片剂组合物, 以及制造和使用此类组合物的方法。在一些实施例中, 本发明涉及包含一种或多种适合阴道给药途径的活性药物成分的药物组合物, 以及制造和使用此类经由局部作用或全身吸收连同子宫靶向进行治疗的组合物。在某些实施例中, 本发明涉及包含以下项的药物组合物: 一种或多种适合阴道给药途径的活性药物成分、一种或多种具有充当粘合剂连同生物粘附材料的双重属性的聚合物赋形剂、一种或多种糖醇或糖类、以及一种或多种崩解剂。



1. 一种用于阴道给药的快速溶解微粒形式的药物组合物,包含:

- (a) 一个治疗有效量的阴道活性药物;
- (b) 一种具有充当粘合剂连同生物粘附材料的双重属性的聚合物赋形剂;
- (c) 一种糖醇、糖或其混合物;和
- (d) 一种崩解剂;

其中所述药物组合物在插入患者或受试者的阴道腔时快速崩解,形成含有药物的粘性悬浮液,快速、广泛地扩散,涂敷阴道粘膜。

2. 如权利要求 1 所述的药物组合物,其中所述的治疗有效药物选自下组,该组由以下各项组成:抗真菌剂,抗细菌剂,抗微生物剂,抗病毒剂,抗感染剂,杀精剂,类固醇,激素,镇痛剂(包括非甾体抗炎药),心血管剂,钙通道阻断剂, β 阻断剂,抗心律失常药物,抗高血压药物,利尿剂,一般、冠状、周围和大脑血管扩张剂,抗偏头痛剂,勃起功能障碍剂,中枢神经系统兴奋剂,镇静剂,催眠药,免疫抑制剂,肌肉弛缓剂,展现显著首过效应的口服活性药物, β -肾上腺素激动剂,镇静剂,抗氧化剂,维生素,抗滴虫剂,抗原虫剂,抗支原体剂,抗逆转录病毒剂,核苷类似物,逆转录酶抑制剂,蛋白酶抑制剂,避孕剂,磺胺类药物,磺酰胺,甾,肽,蛋白,生长激素,和促黄体激素释放激素,或其混合物或组合。

3. 如权利要求 2 所述的药物组合物,其中所述治疗有效药物是逆转录酶抑制剂、核苷或核苷酸逆转录酶抑制剂、非核苷酸逆转录酶抑制剂、蛋白酶抑制剂(阿立他滨(apricitabine)、恩替卡韦、恩曲他滨、泰诺福韦、阿巴卡韦(abacavir)、阿德福韦、奈韦拉平、地拉韦啉、依法韦仑、UC-781、MKC-442、喹喔啉 HBY097、DMP266、茚地那韦、安普那韦、达芦那韦、洛替那韦(lotinavir)、奈非那韦、利托那韦、塞奎那韦(sequinavir)、阿扎那韦、替拉那韦(tipranavir)、埃替拉韦(elvitegravir)、和 MK-2048、或其药学上可接受的盐、前药、或其混合物或组合。

4. 如权利要求 2 所述的药物组合物,其中所述治疗有效药物是一种选自下组的抗真菌剂,该组由以下各项组成:布康唑制酶菌素(butoconazolenyastatin)、奥昔康唑、氟康唑、泊沙康唑、克霉唑、和酮康唑、或其药学上可接受的盐、或其混合物或组合。

5. 如权利要求 2 所述的药物组合物,其中所述治疗有效药物是一种选自下组的抗细菌剂,该组由以下各项组成:克林霉素、磺酰胺、红霉素、克拉霉素、阿奇霉素、脱氧土霉素、甲硝唑、大环内酯类抗生素、喹诺酮类、头孢菌素、头孢西丁、和头孢曲松、或其混合物或组合。

6. 如权利要求 2 所述的药物组合物,其中所述治疗有效药物是一种选自下组的抗病毒剂,该组由以下各项组成:喷昔洛韦、阿昔洛韦、更昔洛韦(genciclovir)、和伐昔洛韦,或其混合物或组合。

7. 如权利要求 2 所述的药物组合物,其中所述治疗有效药物是一种选自下组的心血管剂,该组由以下各项组成:维拉帕米、普萘洛尔、美托洛尔、地尔硫卓、伊拉地平、非洛地平、硝苯地平、和尼卡地平、或其混合物或组合。

8. 如权利要求 2 所述的药物组合物,其中所述治疗有效药物是一种选自下组的非甾体抗炎药,该组由以下各项组成:阿斯匹林、布洛芬、吲哚美辛、舒林酸、萘普生、和萘丁美酮(nebumentone)、或其混合物或组合。

9. 如权利要求 1 所述的药物组合物,进一步包括至少一种选自下组的表面活性剂,该组由以下各项组成:DL- α 生育酚、CAPTEX200、吐温 20 吐温 80、维生素 E TPGS、Capryol90、

CREMOPHOR EL、CARBITOL、PEG400、卵磷脂、BRIJ92、LABRASOL、三乙酸甘油酯、月桂基硫酸钠、乙二醇单硬脂酸酯、聚山梨醇酯 PLURONIC[®]、GELUCIRE[®]、LABRAFIL[®]、LABRASOL[®]、IMWITOR[®]、月桂基水杨酸钠、和十二烷基硫酸钠、或其混合物。

10. 如权利要求 1 所述的药物组合物,进一步包括至少一种选自下组的脂质,该组由以下各项组成:卵磷脂、氢化卵磷脂、溶血卵磷脂、氢化溶血卵磷脂、溶血磷脂和其衍生物、磷脂和其衍生物、烷基硫酸盐、脂肪酸盐、多库酯钠、硬脂醇、棕榈酰硬脂酸甘油酯、甘油单酯、二酯和三酯的混合物、PEG 单酯和二酯、和游离 PEG、或其混合物。

11. 如权利要求 1-10 中任一项所述的药物组合物,进一步包括一个快速分散微粒群,这些微粒各自具有不大于约 400 μm 的平均粒径并且包含 (1) 一种崩解剂和 (2) 一种糖醇或糖,其中所述糖醇或糖各自具有不大于约 30 μm 的平均粒径。

12. 如权利要求 11 所述的药物组合物,其中含有药物的快速溶解微粒与快速分散微粒的比率的范围从约 50:1 至约 1:2。

13. 如权利要求 11 所述的药物组合物,其中这些快速分散微粒包含一种选自下组的崩解剂,该组由以下各项组成:交联聚乙烯吡咯烷酮、淀粉乙醇酸钠、交联羧甲基纤维素钠、和低取代羟丙基纤维素、或其混合物。

14. 如权利要求 11 所述的药物组合物,其中这些快速分散微粒包含一种选自下组的糖醇,该组由以下各项组成:阿拉伯糖醇、赤藻糖醇、甘油、异麦芽酮糖醇、乳糖醇、麦芽糖醇、甘露糖醇、山梨糖醇、和木糖醇、或其组合。

15. 如权利要求 1 至 10 中任一项所述的药物组合物,进一步定义为一种快速溶解片剂,当通过 USP 方法 <701> 崩解时间进行测试时,该快速溶解片剂在约 60 秒内崩解。

16. 如权利要求 15 所述的药物组合物,进一步定义为一种快速溶解片剂,该快速溶解片剂包含具有不大于约 400 μm 的平均粒径的所述快速分散微粒,该快速溶解片剂进一步包含崩解剂和糖醇或糖或其组合,各自具有不大于约 30 μm 的平均粒径,其中所述的快速溶解片剂表现以下特性:

- i) 按重量计不大于 1% 的脆性;和
- ii) 适合封装于泡囊或瓶中用于储存、运输、商业流通、和最终使用的足够片剂硬度。

17. 一种用于制备权利要求 1 所述的药物组合物的方法,包括:

a) 制备快速溶解微粒,这些快速溶解微粒包含:

i. 至少一种选自下组的治疗有效药物,该组由以下各项组成:抗真菌剂,抗细菌剂,抗微生物剂,抗病毒剂,抗感染药,杀精剂,类固醇,激素,镇痛药包括非甾体抗炎药,心血管剂,钙通道阻断剂, β 阻断剂,抗心律失常药物,抗高血压药物,利尿剂,一般、冠状、周围和大脑血管扩张剂,抗偏头痛剂,勃起功能障碍剂,中枢神经系统兴奋剂,镇静药,催眠药,免疫抑制剂,肌肉弛缓剂,展现显著首过效应的口服活性药物, β -肾上腺素激动剂,镇静剂,抗氧化剂,维生素,抗滴虫剂,抗原虫剂,抗支原体剂,抗逆转录病毒剂,核苷类似物,逆转录酶抑制剂,蛋白酶抑制剂,避孕剂,磺胺类药物,磺酰胺,砒,肽,蛋白,生长激素,和促黄体激素释放激素,或其混合物或组合;

ii. 至少一种选自甘露糖醇组成的组的糖醇、糖或其混合物;和

iii. 选自下组的聚合物赋形剂,该组由以下各项组成:低取代羟乙基纤维素、羟丙基

纤维素、羟丙基甲基纤维素、聚羧酸、聚乙烯吡咯烷酮、乙烯基吡咯烷酮-聚乙酸乙烯酯共聚物、乙二醇 6000-乙烯基己内酰胺-乙酸乙烯酯共聚物、聚乙烯醇、聚环氧乙烷、聚(乳酸共乙醇酸)、聚酰胺、褐藻酸盐、角叉菜胶、壳聚糖、和纤维素胶。

18. 如权利要求 17 所述的方法,该方法进一步包括:

b) 制备快速分散微粒,这些快速分散微粒包含:

i. 至少一种选自下组的糖醇、糖、或其混合物,该组由以下各项组成:阿拉伯糖醇、海藻糖醇、甘油、异麦芽酮糖醇、乳糖醇、麦芽糖醇、甘露糖醇、山梨糖醇、和木糖醇、或其组合;和

ii. 至少一种选自下组崩解剂,该组由以下各项组成:交联聚乙烯吡咯烷酮、淀粉乙醇酸钠、交联羧甲基纤维素钠、和低取代羟丙基纤维素、或其混合物;以 90:10 至 99:1 的比率;

c) 将来自步骤 a) 的快速溶解微粒、来自步骤 b) 的快速分散微粒、和至少一种选自下组的药学上可接受的赋形剂进行共混,该组由以下各项组成:填充剂、崩解剂和润滑剂,这些填充剂、崩解剂和润滑剂选自下组,该组由以下各项组成:微晶纤维素、交聚维酮、低取代羟丙基纤维素、硬脂酸镁和硬脂醇富马酸钠;和

d) 经由在旋转式压片机上压缩将 c) 的产物压缩成快速溶解片剂;其中该快速溶解片剂在插入对其有需要的患者或受试者的阴道中时快速崩解,形成含有药物的粘性悬浮液,快速、广泛地扩散,涂敷阴道粘膜。

19. 如权利要求 17 或 18 所述的方法,该方法进一步包括:

a) 制备包含以下的快速溶解微粒:泰诺福韦、甘露糖醇、低取代羟乙基纤维素、以及可任选地交聚维酮和生物粘附壳聚糖;

b) 将各自具有不大于约 30 μm 的平均粒径的甘露糖醇和交聚维酮粒化以产生快速分散微粒;

c) 将来自步骤 a) 的快速溶解微粒、来自步骤 b) 的快速分散微粒、和微晶纤维素、交聚维酮、和硬脂醇富马酸钠进行共混以形成共混物;和

d) 使用旋转式压片机将步骤 c) 的共混物压缩成快速溶解片剂;其中,当通过 USP 方法 <701> 崩解时间进行测试时,每种快速溶解片剂在约 60 秒内崩解。

20. 如权利要求 18 或 19 所述的方法,其中步骤 d) 进一步包括使用旋转式压片机将步骤 c) 的共混物压缩成快速溶解片剂,该旋转式压片机装备有外部润滑系统以便在与硬脂酸镁一起压缩之前使模具和冲头润滑。

21. 如权利要求 19 所述的方法,其中步骤 a) 进一步包括制备包含恩曲他滨、甘露糖醇、低取代羟乙基纤维素和可任选地交聚维酮和生物粘附卡波姆的快速溶解微粒,以便制备含有治疗有效量的泰诺福韦和恩曲他滨的快速溶解片剂,用于向对其有需要的患者或受试者的阴道中给药。

22. 一种方法,该方法包括将含有治疗有效量药物的如权利要求 1、9、15、或 16 所述的药物组合物给药到对其有需要的患者或受试者的阴道中。

23. 如权利要求 22 所述的方法,进一步包括将含有治疗有效量的泰诺福韦和恩曲他滨的如权利要求 1、11、15、16 或 17 所述的药用组合物给药到患者或受试者的阴道中,用于治疗 HIV 感染。

用于阴道给药的快速溶解片剂组合物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于 2011 年 5 月 2 日提交的美国申请序列号 61/481,582 的优先权,出于所有的目的将其通过引用以其全文结合。

[0003] 发明背景

[0004] 阴道药物递送是经由活性药物成分的局部作用或全身吸收连同子宫靶向用于治疗潜在途径。它提供例如以下优点:

[0005] • 大表面积

[0006] • 避免肝的首过效应,这可导致生物可用率的显著增强或剂量强度或副作用概况的降低

[0007] • 密集的血管网络

[0008] • 甚至对于大分子量药物(例如肽和蛋白)的高渗透性

[0009] • 低全身药物暴露(即如果是用于局部条件的产品)

[0010] • 低酶活性和所吸收的药物优先转移至子宫的可能性(称为“子宫首过效应”)

[0011] • 如果必要,容易去除

[0012] 尽管有这些优点,用于药物递送的阴道内给予途径仅已在有限范围内得以利用。阴道药物递送系统(例如常规片剂)传统上用于递送避孕药和用于治疗阴道感染的杀微生物剂。已开发含有广泛范围药物(例如类固醇、前列腺素、抗菌素、蛋白和肽)的阴道片剂、环、乳膏、和粘性凝胶剂,并且已研究这些阴道药物递送系统的体外、离体和体内性能评价。阴道内药物递送系统(例如包含一种或多种易于结合到阴道剂型中并且在理论上可延长阴道内的生物活性滞留时间并且降低给药频率连同给药剂量的无毒、无刺激性或生物粘附材料的这些)的研究包括:Lehr(莱尔),2000. J. Control. Rel. (控释杂志)65, 19-29;Mandal(曼达尔)等人,2000, J. Pharm. Biopharm. (制药与生物制药杂志)50, 337-343;Garg(加格)等人,2001. Pharma. Tech. (制药技术)14-23;Ceschel(切斯凯尔)等人,2001. Drug Del. Ind. Pharm. (药物开发与工业制药学)6, 541-547;Bilensoy(比伦索伊)等人,2006. AAPS PharmSciTech. (AAPS 制药科技)7, 19-29;Valenta(瓦伦塔),2005. Advanced Drug Del. Rev. (先进药物输送评论)57, 1692-1712;Bonferoni(邦弗朗尼)等人,2006. AAPS Pharm. SciTech. (AAPS 制药科技)7, E1-E8;Neves(内维斯)等人,2008. Eur. J. Pharm. Biopharm. (欧洲制药与生物制药杂志)69, 622-632;Ndesendo(恩戴仙道)等人,2009. Int. J. Pharm. (国际制药杂志)370, 151-159;Poelvoorde(波维德)等人,2009. J. Pharm. Biopharm. (制药与生物制药杂志)71, 280-284-343;Perioli(佩廖利)等人,2009. Int. J. Pharm. (国际制药杂志)377, 120-127;Yellanki(耶兰卡)等人,2010. Int. J. PharmTech Res. (国际制药技术研究杂志)2, 1746-1750;以及Wang(王)等人,2002. J. Contr. Rel. (控释杂志)82, 39-50。

[0013] 绝大多数用作阴道递送系统的生物粘附凝胶剂、乳膏和片剂在施用至阴道腔中之后迅速分解并且具有与阴道粘膜的极小生物粘附。这些复杂情况可能归因于与水的混溶能力或归因于在体温下缺少物理稳定性,使得只展现有限的疗效。已开发基于乳液的阴道药物递送系统,例如含有(i)一种或多种小球稳定聚合物(例如,HPMC、乙烯醇或聚乙二醇化

脂质)和(ii)一种治疗活性药物;经核准用于或用于治疗、预防、治愈或减轻阴道、泌尿管、子宫颈或其他雌性生殖器的疾病的药物;诱导避孕;或全身药物疗法。

[0014] US20030180366 (US6, 899, 890) 披露了适合治疗活性物质在阴道腔中的改良递送的新颖的、基于微乳液的、基本上 pH 中性的阴道药物递送系统。US20050276836 披露了用粘膜粘附性组合物涂敷用于递送治疗性或健康促进药剂的阴道装置的方法。W02008133928 披露了使用含有粘蛋白糖蛋白结合治疗剂(例如三叶草多肽)的药物组合物,来治疗患有上皮病变(例如阴道的)或受损粘蛋白功能失调的患者,连同治疗与上皮病变和受损粘蛋白功能失调相关的疼痛的方法。W02010061284 披露了由至少一种药学活性成分与生物相容的和生物可降解的聚合物的组合相混合所组成并且经成形用于插入患者阴道中的控制释放阴道内药物剂型。控制释放类阿片(例如羟考酮)的阴道给药已经示出为对不能耐受口服给药造成的不良事件的患者的癌症疼痛进行管理的安全、有效和简单的手段(X. Zhang (张侠), X-J. uan (阮新建), C. Liu (刘畅), 和 Z-H. Yu (于忠和), Effect of vaginal administration of controlled-release oxycodone on cancer pain (羟考酮控释片阴道给药治疗癌性疼痛的效果). Chin. J. Cancer J. Cancer (癌症), 2009, 28(7) 1-4; F. Acartürk, Mucoadhesive Vaginal Drug Delivery Systems (粘膜粘附材料阴道药物递送系统), Recent Patents on Drug Delivery and Formulation (近期药物递送与配制品专利)2009, 3, 193-205) (“Acartürk2009”)。Acartürk2009 最近总结了用于经粘膜阴道递送的改良配制品的开发和体外/体内评价。

[0015] 生物粘附阴道剂型(例如常规片剂、多颗粒、粘性凝胶配制品)的崩解或分布/扩散、连同滞留时间已广泛评估。常规或甚至生物粘附阴道片剂易于由使用者私密地给药;然而这些剂型可能崩解和扩散太慢,并且从阴道中清除太快以致于不能提供任何有意义的治疗改善。患者顺应性水平不佳,并且通常认为受到限制性给药方案、需要消耗多种组合口服药物产品、患者关于阴道疗法有效性的猜疑、渗漏、或与给药相关的不适的影响。此外,凝胶剂型需要使用阴道敷料器,由此导致包装材料和制造成本增加。

[0016] 已经探究阴道给药的一个领域是在治疗获得性免疫缺陷综合征(AIDS)的背景中,因为人类免疫缺陷病毒(HIV)的影响继续显著影响着大量全球人口。HIV 是一种逆转录病毒,主要感染并直接和间接地破坏人类免疫系统的重要组分,例如 CD4⁺T 细胞(人类免疫系统正常运行所需的 T 细胞亚群)、巨噬细胞和树突状细胞。AIDS 是由人类 HIV 引起的对免疫系统的特定损害所导致的一系列症状和感染。在美国,经由性传播感染(STI)获得的 AIDS 每年影响超过 1 千 3 百万男性和女性。虽然存在使病毒进展减速的 AIDS 和 HIV 治疗,但是就目前所知尚不可治愈。尽管最近来自联合国艾滋病规划署的报告(UNAIDS/WHO2008-Report on the Global AIDS Epidemic (全球 AIDS 疫情报告), Geneva (日内瓦): UNAIDS, 第 362 页)宣称 HIV 流行病已稳定,但是在这过去的一年中出现了 270 万 HIV-1 感染的新感染且又有 2 百万人丧生。

[0017] 在感染 HIV 的患者中,通过阻断逆转录病毒寿命周期的不同阶段所进行的高效抗逆转录病毒(ARV)疗法的功效现在已得到充分理解。因为 HIV 是在免疫系统细胞内复制的逆转录病毒,所以细胞内药物浓度对于确定 ARV 药物功效和毒性极为重要。一些用于口服给药的 ARV 药剂是需要细胞内同化磷酸化以转化为其活性形式的三磷酸化代谢物的前药。与其母体化合物相比,具有更长血浆半衰期的活性代谢物已被用于阴道给药途径中。

[0018] 在阴道给药和 HIV 治疗领域中的一些研究包括以下：泰诺福韦(TFV) (为含有 1%TFV 和 2% 羟乙基纤维素(HEC) (为生物粘附聚合物) 的阴道凝胶配制品) 的体外和离体测试通过体外和离体测试示出与 HIV-1 杀微生物剂一样有效(Mayer (迈尔) 等人, 2006. AIDS (艾滋病), 20, 543-551 ;Rohan (罗翰) 等人, PLoS One (公共科学图书馆·综合) 2010 年 2 月, 5, 1-12)。包含 1%TFV 结合 5% 恩曲他滨(FTC) 的新一代阴道凝胶剂在猕猴中提供针对猿 HIV 暴露的保护(Parikh (帕里克) 等人, 2009. J. Virology (病毒学杂志), 83, 10358-10364)。针对抗逆转录病毒活性, 对使用 (i) 维持两种口服抗逆转录病毒剂泰诺福韦和达匹韦林(dapivirine) 的释放的双段聚氨酯阴道环, 或 (ii) 含有硫甲酰苯胺(thiocarboxanilide) UC781 的阴道凝胶剂的研究结果进行调查(Friend (弗兰德), 2000. Pharm. Develop. Technol. (药物开发和技术) 1-20 ;Mahalingam (马哈林甘) 等人, 2010. Pharm. Res. (药物研究) 27, 2478-2491)。

[0019] 尽管阴道对于药物治疗法具有的有希望的特征, 但是开发和商业化问题仍然存在, 例如：

[0020] • 缺乏适当的体外 / 离体测试方法

[0021] • 缺乏阴道配制品的充分滞留时间

[0022] • 缺乏阴道配制品的充分扩散特征

[0023] • 其他限制包括月经周期相关的阴道变化、生殖器卫生问题、局部副作用、性交干扰和易变的药物渗透性

[0024] • 社会禁忌、不了解、和性别特异性也是使用和开发阴道药物递送的强大障碍

[0025] • 缺乏具有给药简易性而不会引起不适、从而改善患者顺应性的阴道配制品。

[0026] 本发明的诸位发明人令人惊讶地发现提供阴道剂型(一种‘快速溶解片剂配制品’)的方式, 该配制品有希望满足未满足的医学需要, 即对于易于私密地给药并且在插入阴道腔后迅速崩解 / 溶解的阴道剂型的需要。此剂型产生粘性悬浮液, 迅速并广泛地扩散于阴道粘膜上, 并且滞留足够长的时间以经由局部作用或全身吸收来提供治疗功效。不同于凝胶剂型, 这些片剂不需要使用阴道敷料器, 由于潜在地减少包装材料(即增加可携带性)和制造成本, 由此使其成为有吸引力的剂型。此剂型可以用于 HIV 治疗连同其他治疗应用的情况中。

[0027] 发明概述

[0028] 在一些实施例中, 本发明涉及包含一种或多种用于在阴道给药时经由局部作用或全身吸收来治疗疾病状况的活性药物成分的快速溶解片剂组合物, 和制造及使用此类组合物的方法。

[0029] 在一些实施例中, 本发明涉及包含一种或多种适合阴道给药途径的活性药物成分的药物组合物, 以及制造和使用此类经由局部作用或全身吸收连同子宫靶向用于治疗的方法。在某些实施例中, 本发明涉及包含一种或多种适合阴道给药途径的活性药物成分、一种或多种具有充当粘合剂连同生物粘附材料的双重属性的聚合物赋形剂、一种或多种糖醇或糖类、和一种或多种崩解剂的药物组合物, 它在阴道腔中迅速崩解, 形成粘性悬浮液, 而迅速和广泛地扩散以使用药物悬浮液 / 溶液涂敷阴道粘膜, 用于经由局部作用或全身吸收来进行治疗。

[0030] 本发明所述的药物组合物可含有至少一种选自下组的药物, 该组由以下各项组

成;抗真菌剂;抗细菌剂;抗微生物剂;抗病毒剂;抗感染药;杀精剂;激素;抗生素;抗病毒剂;镇痛药;抗滴虫剂;抗原虫剂;抗支原体剂;抗逆转录病毒剂;核苷类似物;逆转录酶抑制剂;蛋白酶抑制剂;避孕药;厌食症和食欲抑制剂;类固醇;驱肠虫剂;麻醉药;抗关节炎药;平喘剂;抗惊厥剂;抗抑郁药;抗糖尿病剂;止泻药;抗组胺剂;消炎剂;抗偏头痛剂;抗动晕症剂;止恶心药;抗肿瘤药物;抗帕金森氏症剂;止痒剂;抗精神病药;退热剂;解痉剂;抗胆碱药;拟交感神经药;黄嘌呤衍生物;心血管制剂;钙通道阻断剂; β 阻断剂;抗心律失常药物;抗高血压药物;利尿剂;一般、冠状、周围和大脑血管扩张剂;勃起功能障碍剂;中枢神经系统兴奋剂;咳嗽和感冒制剂;减充血剂;诊断剂;激素;催眠药;免疫抑制剂;肌肉弛缓剂;消副交感神经作用药;拟副交感神经药、兴奋剂、镇静药、展现显著首过效应的口服活性药物;蛋白/肽,包括生长促进激素和促黄体激素释放激素(LHRH);镇静剂;抗氧化剂;维生素;矿物质;和草药提取物或制剂、或其组合,用于阴道给药。

[0031] 根据本发明,聚合物赋形剂(例如,低取代羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、聚羧酸、聚乙烯吡咯烷酮、乙烯基吡咯烷酮-聚乙酸乙烯酯共聚物、乙二醇 6000-乙烯基己内酰胺-乙酸乙烯酯共聚物、聚乙烯醇、聚环氧乙烷、聚(乳酸共乙醇酸)、聚酰胺、褐藻酸盐、角叉菜胶(carrageenan)、壳聚糖和纤维素胶)的生物粘附属性将增强活性成分(药物)与粘膜表面的生物粘附,由此增加经由局部作用或全身吸收来改善治疗的滞留时间。

[0032] 在某些实施例中,其中药物组合物可进一步包含表面活性剂和/或将增强活性成分与粘膜表面的生物粘附或增强/维持全身吸收的脂质,由此经由局部作用或全身吸收提供改善疗法,并且降低副作用;更具体地是当药物具有差的水溶性时。

[0033] 在一些其他实施例中,本发明针对呈快速溶解片剂形式的药物组合物,它在插入患者阴道时迅速崩解,形成粘性悬浮液,而迅速和广泛地扩散,并且以药物悬浮液/溶液涂敷阴道粘膜用于经由局部作用或全身吸收进行治疗。

[0034] 仍在一些其他实施例中,本发明涉及包含快速分散微粒的快速溶解片剂,这些快速分散微粒包含至少一种糖醇和至少一种崩解剂。此片剂可在插入患者阴道时快速崩解,形成粘性药物悬浮液,而快速和广泛地扩散以用药物悬浮液/溶液涂敷阴道粘膜。

[0035] 附图简要说明

[0036] 图 1 示出如在本发明的某些实施例中设想的‘迅速溶解片剂’的示意图。

[0037] 图 2 示出在雌兔的单一泰诺福韦快速溶解片剂(RDT)阴道给药之后的平均泰诺福韦血浆浓度-时间曲线。

[0038] 图 3 示出在雌兔阴道中的泰诺福韦快速溶解片剂(RDT)多剂量(每日一次共 7 次给药)给药之后的平均泰诺福韦血浆浓度-时间曲线。

[0039] 图 4 显示出在雌兔的单一泰诺福韦快速溶解片剂(RDT)阴道给药之后,给药后 2 和 24hr 的腹部和阴道组织的平均游离和总泰诺福韦含量。

[0040] 图 5 示出在雌兔阴道中的泰诺福韦快速溶解片剂(RDT)多剂量(每日一次共 7 次给药)给药之后,给药后 2 和 24hr 的腹部和阴道组织的平均游离和总泰诺福韦含量。

[0041] 图 6 示出在雌兔的单一泰诺福韦快速溶解片剂(RDT)阴道给药之后,给药后 2 和 24hr 的 Weck-Cel[®]中的平均给药前和给药后泰诺福韦浓度。

[0042] 图 7 示出在雌兔阴道的泰诺福韦快速溶解片剂(RDT)多剂量(每日一次共 7 次给

药) 给药之后, 给药后 2 和 24hr 的 Weck-Cel[®] 中的平均给药前和给药后泰诺福韦浓度。

[0043] 发明详细说明

[0044] 以下描述包含在理解本发明中会是有用的信息。这并非承认在此提供的任何信息为先前技术或承认确切或隐含提及的任何出版物为现有技术。

[0045] 出于所有目的, 在此引用的所有文件通过引用以其全文结合在此, 这达到如同每个单独的文献确切地或单独地指明要通过引用而结合的相同程度。除非另外指明, 否则如以上所使用, 并且贯穿本发明的说明书的以下术语应理解为具有以下含义:

[0046] 如在此使用, 术语“药物”、“活性物”、“生物活性材料”、“活性剂”或“活性药物成分”包括药学上可接受的和治疗有效的化合物、药学上可接受的盐、立体异构体和立体异构体混合物、溶剂化物(包括水合物)、多晶型物、或其前药。除非另外指明, 否则在本发明的不同实施例的描述中提及药物时, 所提及物涵盖基础药物、药学上可接受的盐、立体异构体和立体异构体混合物、溶剂化物(包括水合物)、多晶型物、或其前药。

[0047] 术语“盐”是指通过适合的无机或有机酸与“游离碱”形式的药物的反应形成的产物。适合的酸包括具有足够酸性以形成稳定盐的那些, 例如具有低毒性的酸, 例如经核准用于人类或动物的盐。可以用于形成阴道活性药物(例如甲硝唑或泰诺福韦)的盐的酸的非限制实例包括无机酸, 例如, HF、HCl、HBr、HI、H₂SO₄、H₃PO₄; 有机酸的非限制实例包括有机磺酸, 例如 C₆₋₁₆ 芳基磺酸、C₆₋₁₆ 杂芳基磺酸、或 C₁₋₁₆ 烷基磺酸, 例如苯基、 α -萘基、 β -萘基、(S)-樟脑、甲基、乙基、正-丙基、异-丙基、正-丁基、仲-丁基、异-丁基、叔-丁基、戊基和己基磺酸; 有机酸的非限制实例包括羧酸, 例如 C₁₋₁₆ 烷基、C₆₋₁₆ 芳基羧酸、和 C₄₋₁₆ 杂芳基羧酸, 例如乙酸、乙醇酸、乳酸、丙酮酸、丙二酸、戊二酸、酒石酸、柠檬酸、反丁烯二酸、琥珀酸、苹果酸、顺丁烯二酸、羟基顺丁烯二酸、苯甲酸、羟基苯甲酸、苯乙酸、肉桂酸、水杨酸和 2-苯氧基苯甲酸; 有机酸的非限制实例包括氨基酸, 例如天然发生的氨基酸、赖氨酸、精氨酸、谷氨酸、甘氨酸、丝氨酸、苏氨酸、丙氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、等。其它适合的盐可发现于例如 S. M. Birge (比尔热) 等人, J. Pharm. Sci. (药学杂志), 1977, 66, 第 1-19 页中。在大多数实施例中, “盐”是指生物学上相容或药学上可接受或无毒的(特别是对于哺乳动物细胞)的盐。在本发明中有用的药物的盐可为结晶或非晶相的、或不同结晶形式的混合物、或结晶和非晶相形式的混合物。

[0048] 术语“前药”意为适合向患者给药而无过度毒性、刺激、过敏反应、等, 并且对于预期用途有效的化合物形式, 包括缩酮、酯和两性离子形式。前药在体内转化, 例如在血液中通过水解转化。深入讨论提供于 A. C. S. 学术讨论会论文集的第 14 卷, T. Higuchi (希古契) 和 V. Stella (斯特拉), Pro-drugs as Novel Delivery Systems (作为新颖递送系统的前药) 中, 以及 Edward (爱德华) B. Roche (罗切) 编, Bioreversible Carriers in Drug Design (在药物设计中的生物可逆载体), American Pharmaceutical Association (美国药学会) 和 Pergamon Press (培格曼出版公司), 1987 中。

[0049] 术语“快速溶解片剂”、“快速崩解片剂”、或“DT”是指在给药/插入阴道腔之后, 在患者阴道腔中快速(例如在约 8min、约 6min、约 4min\ 或约 2min 内)崩解的片剂。当如此处所述测试(例如, USP<701> 崩解时间测试方法)时, 崩解速率可变化, 但是比口服崩解片剂的崩解速率慢, 或比常规或生物粘附阴道片剂的崩解速率快。

[0050] 术语“实质上崩解”是指达到崩解至少约 50%、至少约 60%、至少约 70%、至少约 80%、

至少约 90% 或约 100% 崩解的崩解水平。术语“崩解”不同于术语“溶解”之处在于“崩解”是指构成片剂的组成颗粒破裂或结构内聚性丧失,而“溶解”是指固体在液体中溶化(例如,药物在溶剂或胃液中溶化)。

[0051] 术语“水溶性聚合物”是指聚合物可溶(即,显著量溶解)于水性介质中,独立于 pH 值。

[0052] 术语“生物粘附材料”是指与没有生物粘附材料的药物组合物的粘附相比,改善含有生物粘附材料的药物组合物与粘膜或类似生物表面的粘附的聚合物。生物粘附材料的非限制实例包括生物粘附聚合物,例如羟丙基纤维素。

[0053] 术语“患者顺应性”是指医嘱遵循所需要的具体药物的某一给药方案的患者不遵守给药方案。不顺应性或遵循给药方案是世界上的主要医学问题,耗费数十亿美元并且影响数百万人的生活方式。

[0054] 在此使用的关于数值的术语“约”包括所表示的数值连同接近该数值的值。例如,“约 60 秒”包括恰好 60 秒连同接近 60 秒的值(例如,50 秒、55 秒、59 秒、61 秒、65 秒、70 秒、等)。

[0055] 除非明确指示仅是指替代物或替代物为相互排斥的,否则在申请权利要求中所使用的术语“或”用于意为“和 / 或”。特别考虑,使用术语“或”的任何项目清单意为那些所列出项目中的任一项也可以特定地从相关实施例中排除。

[0056] 遵循长期存在的专利法,除非特别说明,否则词语“一(a 和 an)”在与权利要求书或说明书中的词语“包含(comprising)”结合使用时表示一个(种)或多个(种)。

[0057] 除非另外说明,否则结合到根据本发明的某些实施例的不同药物组合物中的不同药学上可接受的活性物或赋形剂的量表示为组合物(为粒状或 RDT)的重量百分。因此,RDT 组合物中的 10% 活性物是指 RDT 中的 10% 重量的活性物的存在或含量。

[0058] 在一些实施例中,本发明是针对包含选自下组的药物的药物组合物,该组以下项组成:抗真菌剂;抗细菌剂;抗微生物剂;抗病毒剂;抗感染药;杀精剂;激素;抗生素;抗病毒剂;镇痛药;抗滴虫剂;抗原虫剂;抗支原体剂;抗逆转录病毒剂;核苷类似物;逆转录酶抑制剂;蛋白酶抑制剂;避孕剂;厌食症和食欲抑制剂;类固醇;驱肠虫剂;麻醉药;抗关节炎药;平喘剂;抗惊厥剂;抗抑郁药;抗糖尿病剂;止泻药;抗组胺剂;消炎剂;抗偏头痛制剂;抗动晕症剂;止恶心药;抗肿瘤药物;抗帕金森氏症剂;止痒剂;抗精神病药;退热剂;解痉剂;抗胆碱药;拟交感神经药;黄嘌呤衍生物;心血管制剂;钙通道阻断剂; β 阻断剂;抗心律失常药物;抗高血压药物;利尿剂;一般、冠状、周围和大脑血管扩张剂;勃起功能障碍剂;中枢神经系统兴奋剂;咳嗽和感冒制剂;减充血剂;诊断剂;激素;催眠药;免疫抑制剂;肌肉弛缓剂;消副交感神经作用药;镇静剂;抗氧化剂;维生素;矿物质;和草药提取物或制剂;拟副交感神经药;兴奋剂;镇静药;展现显著首过效应的口服活性药物;或其组合,蛋白/肽,逆转录酶抑制剂,核苷/核苷酸逆转录酶抑制剂(NRTI),非核苷/核苷酸逆转录酶抑制剂(NNRTI),蛋白酶抑制剂(PI),整合酶抑制剂,生长促进激素和促黄体激素释放激素(LHRH)、等,或其药学上可接受的盐、溶剂化物或酯,适合通过阴道给药而经由局部作用或全身吸收来进行治疗。

[0059] 逆转录酶抑制剂 RTI 是用于治疗 HIV 感染、肿瘤和癌症的一类抗逆转录病毒药物。RTI 抑制逆转录酶,一种逆转录病毒需要以便进行复制的病毒 DNA 聚合酶的活性。NRTI 的

作用模式基本上相同：它们是合成病毒 DNA 所需要的天然发生脱氧核苷酸的类似物。NNRTI 是特异性抑制 HIV-1 复制并且靶向 HIV-1 逆转录酶的，并且除了 NRTI 和蛋白酶抑制剂以外，在治疗 HIV-1 感染中已经获得一定地位的化合物。PI 是一类用于治疗或预防病毒（包括 HIV 和丙型肝炎）感染的药物。整合酶抑制剂（例如埃替拉韦和 MK-2048）是一类旨在阻断整合酶，一种将病毒基因组插入宿主细胞 DNA 中的病毒酶的作用的抗逆转录病毒药物。

[0060] 因此，在一些实施例，本发明针对一种药物组合物，该药物组合物包含选自下组的一种或多种药物，该组由以下各项组成：抗逆转录病毒剂由以下组成：NRTI（例如，阿立他滨、恩替卡韦、恩曲他滨、泰诺福韦、阿巴卡韦、阿德福韦、其盐及其混合物）、NNRTI（例如，奈韦拉平、地拉韦啉、依非韦伦、利匹韦林（rilpivirine）、UC-781、MKC-442、喹喔啉 HB Y097、DMP266、其盐及其混合物）、蛋白酶抑制剂（例如，茚地那韦、安普那韦、达芦那韦、洛替那韦、奈非那韦、利托那韦、塞奎那韦、阿扎那韦、替拉那韦、其盐及其混合物）、和整合酶抑制剂（例如，埃替拉韦、MK-2048、其盐及其混合物），除了治疗患有 HIV/AIDS 的个体，用来抑制或消除 AIDS 生长或严重性以外可以用于预防最初 HIV 感染。不同市售阴道乳膏、软膏、凝胶剂、插入物 / 环和片剂目前可购得。例如，Dahl（达尔）在 EP1773296 中披露包含泰诺福韦的药物阴道凝胶剂的制备。此剂型可能并非有益于患有 AIDS 的个体或想要在性活动期间避免 HIV 传播或感染风险的那些个体，因为凝胶剂 / 敷料器与其他类似凝胶配制品一样可能受到例如渗漏、杂乱和低滞留时间的限制因素的影响。然而，非常希望提供在性活动期间减少 HIV 传播或感染风险的改良组合物或方法。

[0061] 在某些实施例中，本发明针对包含至少一种选自下组的适合阴道给药的药物的快速溶解微粒或片剂形式的药物组合物，该组由以下各项组成：双膦酸盐（例如，阿仑膦酸盐、氯膦酸盐、依替膦酸盐、帕米膦酸盐、替鲁膦酸盐、伊班膦酸盐、奈立膦酸盐、利塞膦酸盐、唑来膦酸、伊卡膦酸盐、米诺膦酸盐和奥帕膦酸盐）；抗偏头痛药物，例如选自由以下项组成的组中的抗偏头痛药物：麦角胺、双氢麦角胺、麦角碱（ergostine）、布他比妥、苯巴比妥、乙酰胺苯酚、双氯芬酸钠、酮洛芬、酮咯酸、布洛芬、吡罗昔康、萘普生、乙酰水杨酸、氟比洛芬、托灭酸、布托啡诺、哌替啶、美沙酮、舒马曲坦、那拉曲坦、雷扎曲坦、佐米曲普坦、阿莫曲坦、依来曲普坦、地塞米松、氢化可的松、异美汀、氯丙嗪、地西洋、氟哌利多、丙戊酸、加巴喷丁、托吡酯和双丙戊酸钠）；抗恶心药物，例如选自由以下项组成的组中的抗恶心药物：美多科拉酰胺、丙氯拉嗪、多潘立酮、昂丹司琼、托烷司琼、多拉司琼、大麻隆、屈大麻酚、左南曲多、阿瑞匹坦、赛克利嗪、异丙嗪、西地那非、催产素、催产素、奥昔布宁、溴隐亭、利福霉素、阿奇霉素；用于激素替换疗法或避孕的类固醇；降血钙素；LHRH 和类似物；胰岛素；和人类生长激素；及其组合。可以采用阴道可给药剂型，例如包括栓剂的那些，这些栓剂含有可溶性 / 生物利用性差的药物和起泡剂作为渗透促进剂、和一种或多种粘膜粘附性聚合物（例如，卡波姆、壳聚糖、羟乙基纤维素）、表面活性剂（例如，棕榈酰硬脂酸甘油酯），或脂质（例如，棕榈酰硬脂酸甘油酯、磷脂）。

[0062] 在某些实施例中，本发明针对快速溶解微粒形式的药物组合物，包含至少一种适合阴道给药的药物、至少一种糖醇（例如甘露糖醇）或糖（例如乳糖）、和至少一种聚合物粘合剂（例如低取代羟乙基纤维素）。例如此类组合物可以用于在将药用组合物插入对其有需要的患者 / 受试者的阴道腔中时经由局部作用或全身吸收进行治疗。

[0063] 在本发明的某些实施例中，快速溶解微粒形式的药物组合物进一步包括崩解剂，

例如交聚维酮。此崩解剂可有助于快速溶解微粒快速崩解,以在对其有需要的患者/受试者的阴道腔中形成含有药物的粘性悬浮液。

[0064] 在本发明的某些其他实施例中,快速溶解微粒形式的药物组合物进一步包含至少一种生物粘附聚合物,例如低取代羟乙基纤维素。此生物粘附聚合物可以按所需浓度提供,它可以在患者/受试者的阴道腔中形成含有药物的粘性悬浮液时涂敷阴道粘膜,由此经由局部作用或全身吸收的更长滞留时间而改善其生物粘附和治疗功效。

[0065] 糖醇/糖类的实例包括但不限于甘露糖醇、山梨糖醇、木糖醇、阿糖醇、赤藻糖醇、甘油、氢化淀粉水解物、异麦芽酮糖醇、乳糖醇、乳糖、麦芽糖醇、蔗糖、麦芽糖、及其组合。

[0066] 适合的粘合剂的实例包括但不限于聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、聚环氧乙烷、羟丙基甲基纤维素或羟丙基甲基纤维素(例如,甲基纤维素 E5 或 E15 或 Pharmacoat™603)、羟丙基纤维素(例如, **Klucelo**® LF)、低取代羟乙基纤维素、和多糖。粘合剂可以按例如基于快速溶解微粒从约 0.5 重量%-3 重量% 的范围的量存在。

[0067] 崩解剂的实例包括但不限于交聚维酮、淀粉乙醇酸钠、淀粉、交联羧甲基纤维素钠、低取代羟丙基纤维素、胶(例如,胞外多糖胶),及其组合。崩解剂可存在于快速溶解微粒形式的药物组合物中,例如,从约 1% 到约 10%,从约 3% 到约 7%、到约 5%,包括其之间的全部范围和子范围。

[0068] 适合的生物粘附聚合物的非限制实例包括但不限于羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、低取代羟乙基纤维素、羟乙基乙基纤维素、聚羧酸、聚乙烯吡咯烷酮、乙基吡咯烷酮-聚乙酸乙烯酯共聚物(例如,来自 BASF 的 **Kollidon**® VA64)、聚乙烯醇、聚环氧乙烷、卡波姆(**CARBOPOL**® 974P、941、940、934、G70)、聚(乳酸共乙醇酸)、聚酰胺、角叉菜胶、壳聚糖、和各种纤维素胶(例如,黄原胶)。生物粘附聚合物可存在于快速溶解微粒形式的药物组合物中;例如,从约 3% 到约 10%,从约 4% 到约 8%,到约 5%,包括其之间的全部范围和子范围。

[0069] 可以采用的适合的表面活性剂的非限制实例包括 DL- α 生育酚、表面活性剂(例如, CAPTEX200、吐温 20、吐温 80、维生素 E TPGS、Capryol90、CREMOPHOR EL、CARBITOL、PEG400、卵磷脂、Brij92、LABRASOL、三乙酸甘油酯(triacetin)、月桂基硫酸钠、乙二醇单硬脂酸酯、聚山梨醇酯和泊洛沙姆®、**GELUCIRE**®、**LABRAFIL**®、**LABRASOL**®、**IMWITOR**®、月桂基水杨酸钠、十二烷基硫酸钠)、及其混合物。

[0070] 可以采用的适合的脂质的非限制实例包括卵磷脂;氢化卵磷脂;溶血卵磷脂,氢化溶血卵磷脂;溶血磷脂及其衍生物;磷脂及其衍生物;烷基硫酸盐;脂肪酸盐;多库酯钠(sodium docusate);硬脂醇,棕榈酰硬脂酸甘油酯(**PRECIROL**® AT05);甘油单酯、二酯和三酯的混合物(**GELUCIRE**®)、PEG 单酯和二酯、游离 PEG、及其混合物。

[0071] 在本发明的某些实施例中,快速溶解片剂形式的药物组合物进一步包括:包含糖或糖醇结合崩解剂的快速分散微粒,根据共同代决的美国专利申请序列号 10/827,106(公开为 US 2005/0232988)的说明书来产生。仍在本发明的某些其他实施例中,快速溶解片剂

组合物可以进一步包含快速分散微粒,这些快速分散微粒包含糖醇(例如甘露糖醇)、超级崩解剂(例如低取代羟丙基纤维素)、和具有粘合剂及崩解剂的多功能性的添加剂(例如淀粉、改性淀粉和羟丙基纤维素)。

[0072] 适合的崩解剂包括但不局限于交聚维酮、淀粉乙醇酸钠、淀粉、交联羧甲基纤维素钠、低取代羟丙基纤维素、胶(例如胞外多糖胶)、及其组合。示例性糖类或糖醇可选自下组,该组由以下各项组成:阿拉伯糖醇、赤藻糖醇、甘油、氢化淀粉水解物、异麦芽酮糖醇、乳糖醇、乳糖、麦芽糖醇、甘露糖醇、山梨糖醇、木糖醇、蔗糖、麦芽糖、及其组合。糖或糖醇也可以用人工甜味剂(例如蔗糖素)来补充或替换。快速分散微粒中的崩解剂与糖或糖醇的比率以重量计典型地范围从约 1:99 至约 10:90,或约 5:95 至约 10:90,并且包括其之间的全部范围和子范围。在一些实施例中,根据共同代决的美国专利申请序列号 10/827,106(公开为 US2005/0232988)中的说明书,崩解剂或糖或糖醇或二者以具有约 30 μm 或更小的平均粒径的颗粒形式存在,并且当组合物具有多功能添加剂时,糖或糖醇以具有约 60 μm 或更小的平均粒径的颗粒形式存在。例如多功能添加剂可以按重量计 1%-2.5% 存在于快速分散微粒组合物中。含有药物的颗粒与快速崩解颗粒的比率可以范围从约 5:1 至约 1:5、约 3:1 至约 1:3,或约 2:1 至约 1:2,或约 1:1,包括其之间的全部范围和子范围。

[0073] 本发明的药物组合物的体外溶解测试使用美国药典 I (桨速为 100rpm) 或 II (桨速为 50rpm) 和取决于药物的适当溶解介质(900mL) (HPLC 方法) 来执行。

[0074] 本发明的 RDT 的崩解根据 USP<701> 崩解试验来测试。可替代地,制备为 RDT 片剂的药物组合物的崩解时间可以使用根据 Owen (欧文) 和 Katz (卡茨) 的披露(Owen (欧文) 和 Katz (卡茨), 1999. Contraception (避孕), 59, 91-95) 制备的阴道分泌物刺激物来确定。考虑到阴道腔中可利用的液体体积小,溶解测试可将 RDT 滴于含有 pH 值约为 6 的乙酸铵缓冲液的少量缓冲液(例如,3.5mL) 的试管中,并在适当时间点以 4000rpm 离心 2min,并且通过 HPLC 测试经由 0.45 μm PTFE 过滤器过滤的样品来执行。

[0075] 在特定实施例中,本发明的 RDT 包括单独或以从约 2:1 至约 1:10、从约 1:1 至约 1:8、或从约 1:2 至约 1:6,或约 1:5 的比率与恩曲他滨结合的治疗有效量的泰诺福韦、或其药学上可接受的盐。在插入阴道之后,RDT 在患者阴道腔中实质上崩解,形成粘性、易于扩散的悬浮液,扩散/涂敷阴道粘膜以经由局部作用或全身吸收来提供功效。除了快速分散微粒以外,本发明的 RDT 可任选地包含药学上可接受的生物粘附聚合物,例如选自下组中的一种,该组由以下各项组成:低取代羟基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、聚羧酸、聚乙烯吡咯烷酮、乙烯基吡咯烷酮-聚乙酸乙烯酯共聚物(例如,来自 BASF 的 **Kollidon**[®] VA64)、**SOLUPLUS**[®]、来自 BASF 的聚(乙二醇 6000-乙烯基己内酰胺-乙酸乙烯酯)(13:57:30)共聚物、聚乙烯醇、聚环氧乙烷、聚(乳酸共乙醇酸)、聚酰胺、褐藻酸盐、角叉菜胶、壳聚糖、和各种纤维素胶(例如,黄原胶)。

[0076] 在一些实施例中,RDT 重至少约 50mg;例如,100mg 或更大;200mg 或更大;300mg 或更大;或 500mg 或更大。在一些其他实施例中,RDT 重不大于约 2000mg;例如,1600mg 或更小;1400mg 或更小;1200mg 或更小;1000mg 或更小;800mg 或更小;或 500mg 或更小。在另一实施例中,RDT 重不大于约 800mg。在另一实施例中,RDT 重不大于约 600mg。在另一实施例中,RDT 重不大于约 500mg。例如本发明的剂型可以包含两个或两个以上含有抗生素药物的颗粒群,例如包括至少一个如在此所述的甲硝唑颗粒群。例如剂型可以包含如在此所

述的泰诺福韦(核苷逆转录酶抑制剂)快速溶解颗粒群,以及此外恩曲他滨颗粒群,用于预防 AIDS。

[0077] 在一个实施例中,如在此所述的治疗靶向两种特定病毒酶:逆转录酶(例如,使用 NRTI 或 NNRTI)和蛋白酶(例如,使用蛋白酶抑制剂)。

[0078] 用于阴道给药的快速溶解片剂形式的本发明所述的药物组合物可以包含治疗有效量的普萘洛尔(在口服给药时经历广泛首过(肝)代谢的非选择性 β 阻断剂)或其药学上可接受的盐或混合物。

[0079] 用于阴道给药的快速溶解片剂形式的本发明的药物组合物可以包含治疗有效量的甲硝唑、和可任选地选自下组的抗生素,该组由以下各项组成:克拉霉素、磺酰胺、红霉素、阿奇霉素、脱氧土霉素、喹诺酮类、头孢西丁、头孢曲松 ciprofloxacin、强力霉素、万古霉素、氟林霉素、利福昔明、和甲硝唑。

[0080] 用于阴道给药的快速溶解片剂形式的本发明的药物组合物可以包含治疗有效量的克霉唑、和可任选地选自下组的抗真菌剂,该组由以下各项组成:制霉菌素、酮康唑、伊曲康唑和克霉唑。

[0081] 在某些实施例中,本发明针对一种方法,该方法首先制备适合通过阴道途径给药的快速溶解微粒组合物,该组合物包含至少一种糖醇、糖或其混合物、聚合物粘合剂、可任选地超级崩解剂或生物粘附聚合物、和治疗有效量的至少一种选自下组的药物,该组由以下各项组成:抗真菌剂、抗细菌剂、抗微生物剂、抗病去剂、杀精剂、激素剂、抗滴虫剂、抗原虫剂、抗支原体剂、抗逆转录病毒剂、核苷类似物、逆转录酶抑制剂、蛋白酶抑制剂、避孕剂、蛋白胍、肽、类固醇、生长促进剂及其类似物,或其药学上可接受盐、溶剂化物或酯,其次将含有药物的快速溶解微粒与根据共同代决的美国专利申请序列号 10/827,106(公开为 US2005/0232988)的说明书制备的快速分散微粒共混,并且压缩成含有治疗有效剂量的快速溶解片剂(RDT)。RDT 在患者/受试者的阴道腔中快速崩解,形成含有药物的粘性悬浮液,预期其会快速且广泛地扩散而涂敷阴道粘膜用于经由局部作用或全身吸收来治疗疾病。

[0082] 在某些其他实施例中,本发明针对一种方法,该方法首先制备快速溶解微粒组合物,该组合物包含至少一种糖醇、糖或其混合物、聚合物粘合剂、可任选地超级崩解剂或生物粘附聚合物、和治疗有效量的至少一种选自下组的抗逆转录病毒剂的药物,这些抗逆转录病毒剂由以下各项组成:NRTI(例如,阿立他滨、恩替卡韦、恩曲他滨、泰诺福韦、阿巴卡韦、阿德福韦、其盐及其混合物)、NNRTI(例如,奈韦拉平、地拉韦啉、依法韦仑、UC-781、MKC-442、喹喔啉 HBY097、DMP266、其盐及其混合物)、蛋白酶抑制剂(例如,茚地那韦、安普那韦、达芦那韦、洛替那韦、奈非那韦、利托那韦、塞奎那韦、阿扎那韦、替拉那韦、其盐及其混合物)、和整合酶抑制剂(例如,埃替拉韦、MK-2048、其盐及其混合物),其次将含有药物的快速溶解微粒与快速分散微粒共混,并且压缩成含有治疗有效剂量的 RDT 片剂,用于除了治疗患有 HIV/AIDS 的个体,例如用来抑制或消除 AIDS 生长或严重性以外,可以预防初次感染。不同市售阴道乳膏、软膏、凝胶剂、插入物/环和片剂目前可购得。例如,Dahl(达尔)在 EP1773296 中披露包含泰诺福韦的药物阴道凝胶剂的制备。此剂型可能并非有益于患有 AIDS 的个体或想要在性活动期间避免 HIV 传播或感染风险的那些个体,因为凝胶剂/敷料器与其他类似凝胶配制品一样可能受到例如渗漏、杂乱和较短滞留时间的限制因素的影响。

响。然而,非常希望提供在性活动期间减少 HIV 传播或感染风险的改良组合物或方法。

[0083] 在某些其他实施例中,本发明涉及一种方法,该方法制备快速溶解片剂组合物,该组合物包含至少一种糖醇(例如甘露糖醇)、聚合物粘合剂(例如低取代羟丙基纤维素)、可任选地崩解剂(例如交聚维酮)、和单独一种 NRTI (例如泰诺福韦或恩曲他滨)、或一种或多种 NRTI (例如与恩曲他滨或达匹韦林结合的泰诺福韦),并且然后在旋转式压片机上压缩包含所述快速溶解微粒、快速分散微粒、微晶纤维素、超级崩解剂(例如交聚维酮)和润滑剂(例如硬脂酰醇富马酸钠)的配制品来形成快速溶解片剂。

[0084] 在另一实施例中,制备快速溶解微粒的方法包括使如在此所述的组合物粒化,该组合物进一步包含用于结合到 RDT 中的生物粘附聚合物(例如,低取代羟乙基纤维素),它改善 RDT 插入阴道腔中时的粘性药物悬浮液与阴道粘膜表面的生物粘附。

[0085] 粒化方法不受限制;使用聚合物粘合剂溶解于纯水、乙醇、异丙醇、丙酮或其混合物中的溶液的流化床或高剪切粒化方法是本发明的实施例。根据本发明,例如,粒化可通过在顶部喷淋流化床制粒机(例如 Glatt GPCG3、GPCG5、GPCG120 或 Fluid Air FA0300)中,将包含聚合物粘合剂和溶解或均匀悬浮于其中的药物的溶液喷淋至包含至少一种糖醇和可任选地崩解剂或生物粘附聚合物(例如低取代羟基纤维素)的粉末混合物上,并且在同一流化床干燥器中使颗粒干燥来执行。粒化也可使用高剪切制粒机,例如来自 Vector 公司的 GMX25 (批量大小:4-7kg)、GMX65,或 GMX600 (批量大小:140-160kg),并且在 Glatt 中干燥来执行。由此产生的干燥颗粒可通过穿过适当的筛来过筛,进而通过丢弃细屑并且可任选地将过大颗粒磨碎重新过筛来收集具有所需粒径分布的含有药物的快速溶解微粒。

[0086] 用一种或多种用以改善与阴道粘膜生物粘附特征的生物粘附聚合物粒化的含有药物的微粒可以具有的中值粒径在约 100-400 μm 范围内。在一些实施例中,不少于 90% 微粒小于 600 μm 以便其结合到快速溶解片剂中。

[0087] 仍在另一实施例中,本发明可以针对通过使含有药物的快速溶解微粒与如在此所述制备的快速分散微粒共混并且在旋转式压片机上压缩成快速溶解片剂来制备快速溶解片剂的方法,这些快速溶解片剂用于向需要此类药物的患者的阴道腔给药,用于经由表面作用或全身吸收来获得治疗功效。

[0088] 例如本发明的快速溶解片剂可通过内部润滑方法产生,其中压缩混合物在压缩之前进一步与润滑剂共混。可替代地,快速溶解片剂可通过外部润滑方法产生,其中润滑剂未包含于片剂配制品中,而是外部涂敷于接触旋转式压片机的冲头和模具表面的材料上。润滑剂,例如硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸锌、硬脂酸、硬脂酰醇富马酸钠、甘油山嵛酸酯、等可以用于润滑颗粒,或可外部涂敷至接触用于压缩片剂的旋转式压片机的模具和冲头表面的材料上。

[0089] 根据本发明的另一实施例是针对治疗患者或受试者的方法,包括将为快速溶解片剂的本发明组合物通过插入对其有需要的患者的阴道腔中进行给药,该组合物含有治疗有效量的一种或多种选自下组的药物,该组由以下各项组成:抗真菌剂、抗细菌剂、抗微生物剂、抗病毒剂、杀精剂、激素、抗滴虫剂、抗原虫剂、抗支原体剂、抗逆转录病毒剂、核苷类似物、逆转录酶抑制剂、蛋白酶抑制剂、避孕剂、类固醇、展现显著首过效应的口服活性药物、蛋白/肽,包括生长促进激素和促黄体激素释放激素(LHRH)。

[0090] 实例

[0091] 本发明在以下部分中得到更详细描述。下文中提供以说明本发明的许多实例涉及单独、或与恩曲他滨结合的泰诺福韦。应理解,在此所述的实例和实施例仅出于说明性目的,并且鉴于此的不同修改或变化将被本领域内的普通技术人员提出并且包含于本申请的精神和范围内。

[0092] 实例 1

[0093] A:包含泰诺福韦、交聚维酮和 Kluce1 的 RD 微粒:

[0094] 将碳酸氢钠(54g)缓慢地添加至不锈钢容器中的纯水(2800g)中,同时不断搅拌至溶解。如果需要,通过添加盐酸将碳酸氢盐溶液的 pH 值调节至约 6.0,在搅拌的同时缓慢地添加羟丙基级纤维素(Kluce1 LF;125g)至溶解;然后添加泰诺福韦(180g)至溶解。将均通过穿过 Comil 而去掉结块的平均粒径小于 $30\ \mu\text{m}$ (781g)的甘露糖醇和交聚维酮(60g)填充至装备有顶部喷淋嵌件、粒化空气分布底板、200 筛目产物保留筛和 1.0mm 喷嘴的预加热的 Glatt GPCG30。在使装料连续地流化并且将过程参数保持于以下条件下的同时将快速溶解微粒组合物粒化:产物温度— $34^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$;流化气流—10CFM;喷淋速率—10-16mL/min。在喷淋结束时,将 RD 微粒干燥,干燥失重按重量计约 1%。

[0095] B:包含泰诺福韦、交聚维酮和 L-HEC 的 RD 微粒:

[0096] 将碳酸氢钠(54g)缓慢地添加至不锈钢容器中的纯水(2500g)中,同时不断地搅拌至溶解。如果需要,通过添加盐酸将碳酸氢盐溶液的 pH 值调节至约 6.0。在搅拌的同时缓慢地添加低取代羟乙基纤维素(L-HEC;20g)至溶解;然后添加泰诺福韦(180g)至溶解。将去掉结块的甘露糖醇(781g)和交聚维酮(60g)填充至预加热的 Glatt GPCG3 并且流化。RD 微粒是通过如以上步骤 Ex. 1 A 中所披露的喷淋溶液来制备。

[0097] C:包含泰诺福韦、交聚维酮和 HPMC 的 RD 微粒:

[0098] 将碳酸氢钠(39.1g)缓慢地添加至不锈钢容器中的纯水(2500g)中,同时不断地搅拌至溶解。如果需要,通过添加盐酸将碳酸氢盐溶液的 pH 值调节至约 6,在搅拌的同时缓慢地添加羟丙甲纤维素(HPMC;18.1g)至溶解;然后添加泰诺福韦(183.2g)至溶解。将去掉结块的甘露糖醇(637.4g)和交聚维酮(43.1g)填充至预加热的 Glatt GPCG3 并且流化。RD 微粒是通过如以上步骤 Ex. 1A 中所披露的喷淋溶液来制备。

[0099] D:快速分散微粒:

[0100] 快速分散微粒遵循共同代决的美国专利申请公开号 U. S. 2003/0215500 中披露的程序来制备。确切地,具有约 $20\ \mu\text{m}$ 或更小的平均粒径的 D-甘露糖醇(152kg)(来自法国 Roquette 公司的 Pearlit125)在高剪切制粒机(来自 Vector 的 GMX600)中与 8kg 交联聚维酮(来自 ISP 的交聚维酮 XL-10)共混,用纯水(约 32kg)粒化,使用来自 Quadro 公司的 Comil 湿磨,并最后经盘式干燥以提供具有小于约 0.8% 的 LOD(干燥失重)的微粒。将干燥颗粒过筛,并且过大的材料再次研磨以产生约 175-300 μm 范围内的平均粒径的快速分散微粒。

[0101] E:泰诺福韦 RDT(交聚维酮):

[0102] 将含有 Ex. 1A、Ex. 1B 和 Ex. 1C 的泰诺福韦(TFV)RD 微粒的 RDT 片剂配制品在转台速度为 15RPM 的装备有部分工具的 Hata 压片机上压缩(参见表 1 组合物)。将快速分散微粒的一半填充到 0.25cu-ft V 共混器中,然后填充交聚维酮、微晶纤维素(Avicel PH101)、TFV RD 颗粒、和余下一半快速分散微粒,并且共混 10min。将穿过 35 网筛的硬脂酰醇富马酸钠

(Pruv) 添加至压缩混合物中并且共混 2min。将 Hata 压片机设置于手控模式下用于达成 150mg 的填充重量和 10-50N 的硬度。一旦设置完成, 压片机在‘自动’模式下以 3、4 和 5kN 的压缩力运行。针对每个压缩力来收集处于稳态下的片剂以测试重量、厚度、硬度和脆性。针对每个片剂批次所测试的平均值呈现在表 1 中。对于配方 Ex. 1AD (TFV RDG :Ex. 1A)、配方 Ex. 1BD (TFV RDG :Ex. 1B) 及配方 Ex. 1CD (TFV RDG :Ex. 1C) 的泰诺福韦 RDT 片剂批次, 根据针对 DT 的 USP 方法 <701> 测试的崩解时间分别为 60-90 秒、30-60 秒、和 30-60 秒。当通过 USP 方法 <701> 测试时, 观察到在 4kN 下压缩的这些配制品的 RDT 在 30-60 秒内崩解, 并且当在试管中测试溶解时, 至少 80% 在 30min 内溶解。

[0103] 表 1 : 泰诺福韦 RDT 组合物

[0104]

成分	配方 Ex. 1AD (TFV RDG: Ex. 1A)		配方 Ex. 1BD (RDG: Ex. 1B)		配方 Ex. 1CD (RDG: Ex. 1C)				
	mg/片剂	g/批	mg/片剂	g/批	mg/片剂	g/批			
TFV RD 微粒	66.67	888.9	66.67	888.9	108.70	942.0			
快速分散颗粒	58.58	781.1	58.58	781.1	16.55	143.5			
交聚维酮	7.5	100.0	7.5	100.0	7.5	65.0			
Avicel PH101	15.0	200.0	15.0	200.0	15.0	120.0			
硬脂酰醇富马酸钠	2.3	30.0	2.3	30.0	2.3	19.5			
总计	150.0	2000	150.0	2000	150.0	1300			
参数	配方 Ex. 1AD			配方 Ex. 1BD			配方 Ex. 1CD		
压缩力	3 kN	4 kN	5 kN	3 kN	4 kN	5 kN	3 kN	4 kN	5 kN

[0105]

重量 (mg)	152	154	149	153	153	151	149	148	154
厚度, mm	3.94	3.73	3.52	3.89	3.69	3.51	3.82	3.67	3.58
硬度, N	17	35	36	13	24	36	13	20	39
脆性	0.4%	0.11%	0.17%	0.51%	0.29%	0.26%	0.58%	0.23%	0.13%

[0106] 实例 2[0107] A:包含泰诺福韦的 RD 微粒:

[0108] 将碳酸氢钠(67.5g)缓慢地添加至不锈钢容器中的纯水(2010g)中,同时不断地搅拌至溶解。碳酸氢盐溶液的 pH 值经测量为约 6.8。在搅拌的同时缓慢地添加羟丙甲纤维素(甲基纤维素;62.5g)至溶解;然后添加泰诺福韦(190g)至溶解。将去掉结块的甘露糖醇(890g)填充至预加热的 Glatt GPCG3 并且流化。在喷淋装料并且将过程参数保持于以下条件下的同时来制备快速溶解微粒:产物温度— $34^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$;流化气流—5 至 15CFM;喷淋速率—4–16mL/min。在喷淋结束后,将 RD 微粒干燥,干燥失重按重量计约 1%。

[0109] B:包含泰诺福韦的 RD 微粒:

[0110] 将碳酸氢钠(57g)缓慢地添加至不锈钢容器中的乙醇(540g)和纯水(1260g)的混合物中,同时不断地搅拌至溶解。碳酸氢盐溶液的 pH 值经测量为约 6.2。随后,添加泰诺福韦(200g)至溶解,继而在搅拌的同时添加低取代羟乙基纤维素(L-HEC;20g)至溶解。将去掉结块的甘露糖醇(1023g)填充至预加热的 Glatt GPCG3 并且流化。RD 微粒是通过在以下条件下喷淋溶液来制备的:产物温度— $34^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$;流化气流—4CFM;喷淋速率—8–12mL/min。在喷淋结束后,将 RD 微粒干燥,干燥失重按重量计约 1%。

[0111] C:包含泰诺福韦的 RD 微粒:

[0112] 将碳酸氢钠(54g)缓慢地添加至不锈钢容器中的乙醇(540g)和纯水(1260g)的混合物中,同时不断地搅拌至溶解。碳酸氢盐溶液的 pH 值经测量为约 6.15。随后,添加泰诺福韦(200g)至溶解,继而在搅拌的同时添加低取代羟乙基纤维素(L-HEC;30g)至溶解。将去掉结块的甘露糖醇(1023g)填充至预加热的 Glatt GPCG3 并且流化。RD 微粒是通过如以上步骤实例 2B 中所披露的喷淋溶液来制备。在喷淋结束后,将 RD 微粒干燥的失重按重量计约 1.5%。

[0113] D:泰诺福韦 RDT:

[0114] 将含有 Ex. 2B 和 Ex. 2C 的泰诺福韦(TFV)RD 微粒的 RDT 片剂配制品(配方 Ex. 2BD 和配方 Ex. 2CD)在压缩力为 4kN 并且转台速度为 15RPM 的装备有部分工具的 Hata 压片机上压缩(参见表 2 中的组合物)。在运行开始、中间和结束时收集样品用于测试过程中的片剂性质。结果呈现在表 2 中。在配方 Ex. 2AD 的情况下,使用 Carver 压力机来压缩片剂。

[0115] 表 2:泰诺福韦 RDT 组合物

[0116]

成分	配方 Ex. 2AD* (TFV RDG: Ex. 2A)		配方 Ex. 2BD (TFV RDG: Ex. 2B)		配方 Ex. 2CD (TFV RDG: Ex. 2C)	
	mg/片剂	g/批	mg/片剂	g/批	mg/片剂	g/批
TFV RD 微粒	63.69	21.23	62.89	838.6	61.35	818.0
快速分散颗粒	61.56	20.52	62.36	831.4	63.90	852.0
交聚维酮	7.5	2.5	7.5	100.0	7.5	100.0
Avicel PH101	15.0	5.0	15.0	200.0	15.0	200.0
硬脂酰醇富马酸钠	2.3	0.75	2.3	30.0	2.3	30.0
总计	150.0	50.0	150.0	2000	150.0	2000
参数						
参数	配方 Ex. 2BD			配方 Ex. 2CD		
压缩力 (4	Start	Mid	End	Start	Mid	End

[0117]

kN)						
重量 (mg)	151	150	149	149	151	150
厚度, mm	3.53	3.54	3.54	3.52	3.53	3.52
硬度, N	39	34	29	38	32	28
脆性	0.05%	0.11%	0.13%	0.16%	0.15%	0.20%

[0118] *- 使用 Carver 压力机压缩片剂。

[0119] E: 在兔中阴道给药的泰诺福韦 RDT 的单一和多剂量 PK 研究:

[0120] 此研究的目的是评价在 2.5KG 最小体重的雌兔中给药快速溶解片剂形式的单一剂量或七次每日剂量之后的泰诺福韦的药代动力学(每一组中 n=6: 第 1 组和第 3 组中, 在第 1 天或第 7 天给药后 0、0.5、1、2、4、8 和 24hr 取血样, 第 2 组和第 4 组中, 在第 1 天或第 7 天给药后 0、0.5、1.0、1.5 和 2hr 取血样)。在给药测试物品之前, 经由皮下给药来给药乙酰丙嗪顺丁烯二酸盐(0.3-0.5mg/kg 或直至起效) 以适度地使动物镇静。一旦镇静, 用 18 导

管将单一片剂插入每个动物的腹部阴道中(约 8cm)。不使用润滑,因为这会影响片剂吸收。在研究期间每天执行每个动物的详细临床检查。观察结果包括但不限于评估皮肤、毛皮、眼睛、耳朵、鼻子、口腔、胸腔、腹部、外部生殖器、四肢和足、呼吸和循环效应、自主效应(例如流涎)、神经系统效应,包括震颤、抽搐、对于触摸的反应、和反常行为。对于第 1 组和第 3 组在第 1 天或第 7 天给药后 2hr 或对于第 2 组和第 4 组在给药后 24hr,在黄色灯光下使用兽医病理学家核准的程序,对于被发现死亡、在濒死时予以安乐死、或根据当前 SOP 在每次预定剖检时予以安乐死的所有动物执行完整剖检。在黄色灯光下收集髂淋巴结用于确定总泰诺福韦浓度。通过将每个 Weck-Cel[®]海绵放置于阴道中以便吸收来自阴道的分泌物来制备 Weck-Cel[®]海绵样品,用于确定总泰诺福韦浓度。

[0121] 图 2 示出将单一泰诺福韦 RDT (即,Ex. 2CD 的 RDT)插入雌兔阴道腔中之后的平均泰诺福韦血浆浓度-时间曲线,而图 3 示出多剂量(每天一次共 7 次给药)给药之后的相应泰诺福韦浓度。。图 4 示出将单一泰诺福韦 RDT 插入雌兔阴道腔之后给药后 2 和 24hr 的腹部和阴道组织的平均游离和总泰诺福韦含量,而图 5 示出多剂量(每天一次共 7 次给药)给药之后的相应泰诺福韦浓度。图 6 示出将单一泰诺福韦 RDT 插入雌兔阴道腔之后,给药后 2 和 24hr 的 Weck-Cel[®]中的平均给药前和给药后泰诺福韦浓度,而图 7 示出多剂量(每天一次 7 次给药)给药之后的 Weck-Cel[®]中的相应给药前和给药后泰诺福韦浓度。

[0122] 对于给予 40mg 快速溶解片剂(四个 10mg 片剂)对比给予 40mg 1% 泰诺福韦凝胶剂(4mL)的兔的进一步临床前比较 PK 研究提示,与 1%TFV 凝胶剂相比,快速溶解片剂形式提供等价的组织浓度。不同于需要使用阴道敷料器和伴随包装的凝胶剂型,快速溶解片剂技术使其在增加可携带性和潜在降低制造成本方面非常有吸引力。额外地,此技术提供药物给药的私密性和便利性。

[0123] 实例 3

[0124] A:包含泰诺福韦的 RD 微粒:

[0125] 将泰诺福韦(TFV;829.2g)、甘露糖醇(具有小于 30 μm 平均粒径的 Pearlitol25;7829.2g)、羟乙基纤维素(NITROSOL-HEC250L:91.6g)、和交聚维酮(200g)填充到高剪切制粒机 GMX-25 中。将产物料盆的内容物以设定于 150RPM 下的叶轮速度充分混合 2 分钟。通过在以下过程参数下以约 100g/min 的喷淋速率喷淋纯水来使粉末混合物粒化:喷嘴孔径—0.085";叶轮设置:速度—325RPM,时间—5.5min;切碎机设置速度—高,时间—5.5min。5 分钟之后,停止喷淋,允许使颗粒再继续混合 30 秒,然后停止制粒机,并且铲刮料盆、切碎机刀片和叶轮刀片。继续喷淋以喷淋约 630g 水并且再将产物料盆的内容物混合 2 分钟,然后排出产物料盆的内容物。向预加热的 Glatt GPCG5 的产物料盆中填充潮湿的颗粒,将其在 85°C 下干燥,干燥失重小于 2%,如使用 Computrac 湿度分析器所确定。Glatt 中的干燥条件如下:产物支撑筛—200 筛目;进入空气温度—42°C;进入空气体积—40cfm;除湿转轮—启动。

[0126] B:包含恩曲他滨的 RD 微粒:

[0127] 将恩曲他滨(FTC,682.9g)缓慢地添加至不锈钢容器中的乙醇(3974g)和纯水(995g)的混合物中,同时不断地搅拌至溶解。随后,在搅拌的同时添加低取代羟乙基纤维

素(Natrosol HEC-250L ;80.1g)至分散 / 溶解。将去掉结块的甘露糖醇(2737g)填充至预加热的 Glatt GPCG3 并且流化。RD 微粒是通过在以下条件下喷淋溶液来制备的:产物支撑筛—200 筛目;喷嘴大小—1.2mm;雾化压力—2 巴;进入空气温度—72℃;产物温度—38℃ ±1℃;流化气流—40cfm;喷淋速率—40mL/min;除湿转轮—启动。在喷淋结束时,将 FTC RD 微粒在设定于 42℃的进入空气温度下干燥,干燥失重按重量计约 1%。

[0128] C. RDT (40-mg TFV/40-mg FCT)

[0129] 将含有单独或其混合物的 Ex. 3A 的 TFV RD 微粒和 Ex. 3B 的 FCT RD 微粒的 RDT 片剂配制品首先与包括润滑剂硬脂酰醇富马酸钠的其他药物赋形剂共混,并且在压缩力为 4-6kN 并且转台速度为 15RPM 的装备有部分工具的 β 压片机上压缩(参见表 3 组合物)。在每次运行开始、中间和结束时收集样品以测试过程中的片剂性质。

[0130] 针对 40mg TFV/40mg FCT RDT,将装备有八(8)个没有压花的 12mm 圆形、糖片工具的 Manesty β 压力机设置成以下参数:

[0131] 片剂重量:总(10)—5.00g;标称:500mg;范围:460-540mg

[0132] 填充重量设置:8mm(或对于 TFV 为 6mm);预压缩设置:6mm

[0133] 主要压缩:3.3mm(或对于 TFV 为 2.85mm)强制进料器设置:3。

[0134] 设定压力机以便在 25rpm 下运行并且在模具台 / 转台旋转若干次之后,收集 10 个片剂,然后停止压力机。收集十个片剂用于确定 10 个片剂的重量,并且检查片剂外观(脱粒、对盖、等)。必要时调节压片机以便产生满足以上所列出的关于重量、厚度和硬度的规范的片剂,并且将结果记录于生产批次记录中。如果需要,必要时重新调节参数以产生满足以上列出的脆性规范的片剂。

[0135] 在过程运行开始、中间和结束时,将三十五个(35)片剂取样用于进行过程中测试。测试十个片剂的重量、硬度和厚度,并且测试 6.5g 片剂的脆性。将结果记录于生产批次记录上。其余样品在适当标记的容器中组合作为复合样品的一部分。每一个过程中测试点利用单独容器用于分析测试。

[0136] 使用类似设置,40-mg TFV/20-mg FCT、20-mg TFV/40-mg FCT、40-mgTFV 或 40-mg FCT 的快速崩解片剂从其相应压缩混合物中得以压缩。

[0137] 表 3:RDT 组合物(40mg TFV ;40mg FCT;40mg TFV/40mg FCT;40mg TFV/20mg FCT;20mg TFV/40mg FCT)

[0138]

成分	配方 Ex. 3C		配方 Ex. 3C		配方 Ex. 3C	
	mg/片剂	g/批	mg/片剂	g/批	mg/片剂	g/批
	40 mg TFC/40 mg FCT		40 mg /20 mg	20 mg /40 mg	40 mg FTV	40 mg FCT
TFV RD 微粒	205.0	1148.0	1148.0	574.0	1148.0	-
FCT RD 微粒	205.0	1148.0	574.0	1148.0	-	1148.0
快速分散颗粒	17.5	98.0	672.0	672.0	1288.0	1176.0
交聚维酮	17.5	98.0	980.0	98.0	56.0	140.0
Avicel PH101	50.0	280.0	280.0	280.0	280.0	280.0
硬脂酰醇富马酸钠	5.0	28.0	28.0	28.0	28.0	25.0
总计	500.0	2800	2800.0	2800	2800.0	2800

[0139] 实例 4

[0140] A:包含甲硝唑的 RD 微粒:

[0141] 将乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物(例如,来自 BASF 公司的 **Kollidon**[®] VA64 ;50g)缓慢地添加至不锈钢容器中的乙醇和纯水的混合物,同时不断地搅拌至溶解。随后,在搅拌的同时添加甲硝唑(180g)至溶解。将去掉结块的甘露糖醇(770g)和交聚维酮(50g)填充至预加热的 Glatt GPCG3 并且流化。RD 微粒是通过在以下条件下喷淋溶液来制备的:产物温度—34°C ±1°C;流化气流—4CFM;喷淋速率—8-12mL/min。在喷淋结束后,将 RD 微粒干燥,干燥失重按重量计约 1%。

[0142] B:包含克霉唑的 RD 微粒:

[0143] 将羟乙基纤维素(50g)缓慢地添加至不锈钢容器中的乙醇和纯水的混合物中,同时不断地搅拌至溶解。随后,在搅拌的同时添加甲硝唑(180g)至溶解。将去掉结块的甘露糖醇(720g)和交聚维酮(50g)填充至预加热的 Glatt GPCG3 并且流化。RD 微粒是通过在以下条件下喷淋溶液来制备的:产物温度—34°C ±1°C;流化气流—4CFM;喷淋速率—8-12mL/min。在喷淋结束后,将 RD 微粒干燥,干燥失重按重量计约 1%。

[0144] C:包含普萘洛尔 HCl 的 RD 微粒:

[0145] 将乙烯基吡咯烷酮-聚乙酸乙烯酯共聚物(例如,来自 BASF 的 **Kollidon**[®] VA64 ;50g)缓慢地添加至不锈钢容器中的纯水,同时不断地搅拌至溶解。随后,在搅拌的同时添加展现广泛肝脏代谢的非特异性 β-阻断剂普萘洛尔 HCl (240g)至溶解。将去掉结块的甘露糖醇(560g)和低取代羟乙基纤维素(50g)填充至预加热的 Glatt GPCG3 并且流化。RD 微粒是通过在以下条件下喷淋溶液来制备的:产物温度—38°C ±2°C;流化气流—10CFM;

喷淋速率—10-20mL/min。在喷淋结束后,将 RD 微粒干燥,干燥失重按重量计约 1%。。

[0146] D. 包含甲硝唑、克霉唑、或普萘洛尔 HCl 的 RDT

[0147] 将含有所需量的 Ex. 4A 的甲硝唑 RD 微粒、Ex. 4B 的克霉唑 RD 微粒、或 Ex. 4C 的普萘洛尔 HCl RD 微粒、按重量计 5%-15% 的来自上述 Ex. 1D 的快速分散微粒、微晶纤维素(按重量计 5%-15% 的 Avicel PH101)、按重量计 2%-5% 的低取代羟丙基纤维素、按重量计 1% 的硬脂酰醇富马酸钠的 RDT 片剂(配方 Ex. 4AD :甲硝唑 RDT, 配方 Ex. 4BD :克霉唑 RDT, 和配方 Ex. 4CD :普萘洛尔 HCl RDT) 在处于不同压缩力和不同转台速度下的装备有适当工具的 Hata 压片机上压缩。在运行开始、中间和结束时收集样品用于测试过程中的片剂特性,从而证实每种片剂配制品的制造过程的鲁棒性。

[0148] 技术人员将认识到,上述程序和组合物可适当修改以提供阴道给药的快速溶解片剂配制品合乎需要的适当剂量的一种或多种药物。

[0149] 虽然本发明已结合在此的特定实施例进行描述,但是将理解,它能够进行进一步修改,并且本申请旨在覆盖本发明的通常遵循本发明原则并且包括来自本披露的此类偏差的任何变化形式、应用或改编,这些偏差在本发明所属技术的已知或常规实践范围内,并且可以适用于如上阐明并且如下在附加权利要求范围内出现的基本特征。

[0150] 出于所有目的,在此引用的所有文件、专利、专利申请和出版物均以其全文通过引用并入。

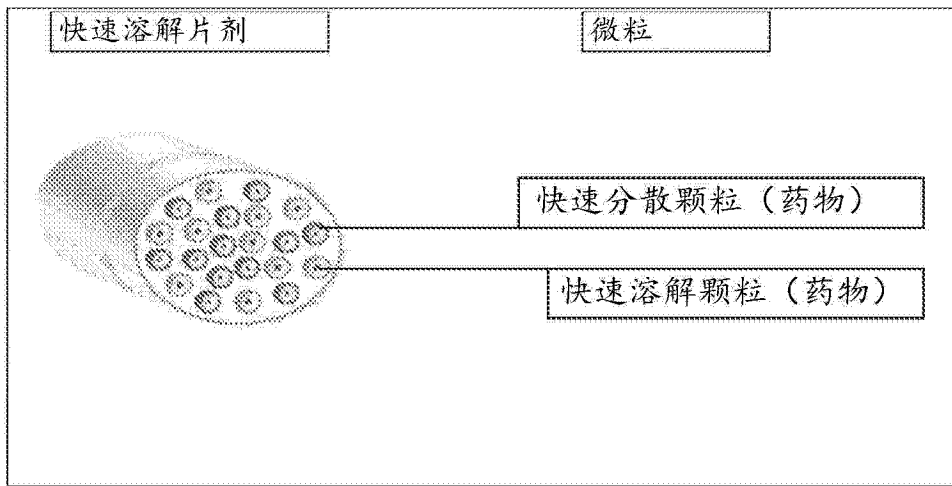


图 1

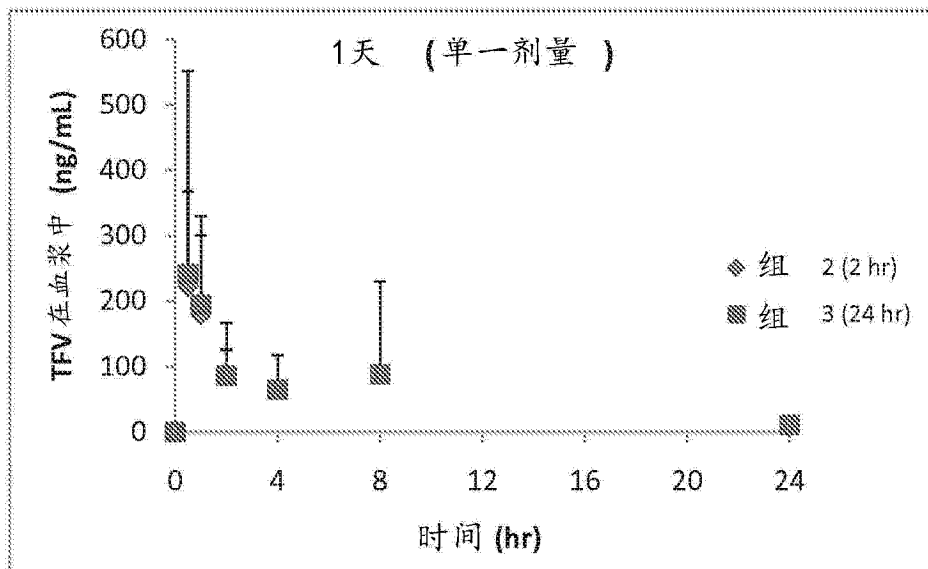


图 2

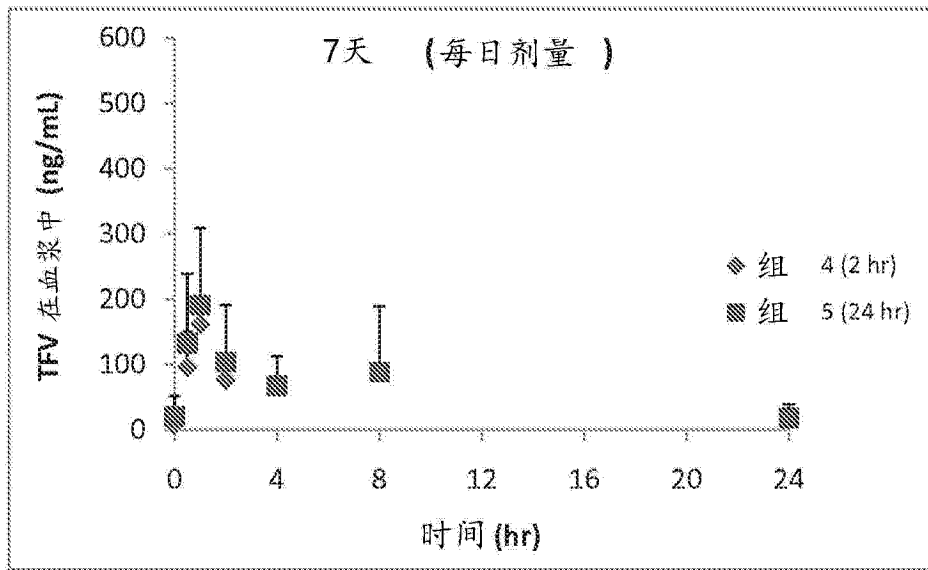


图 3

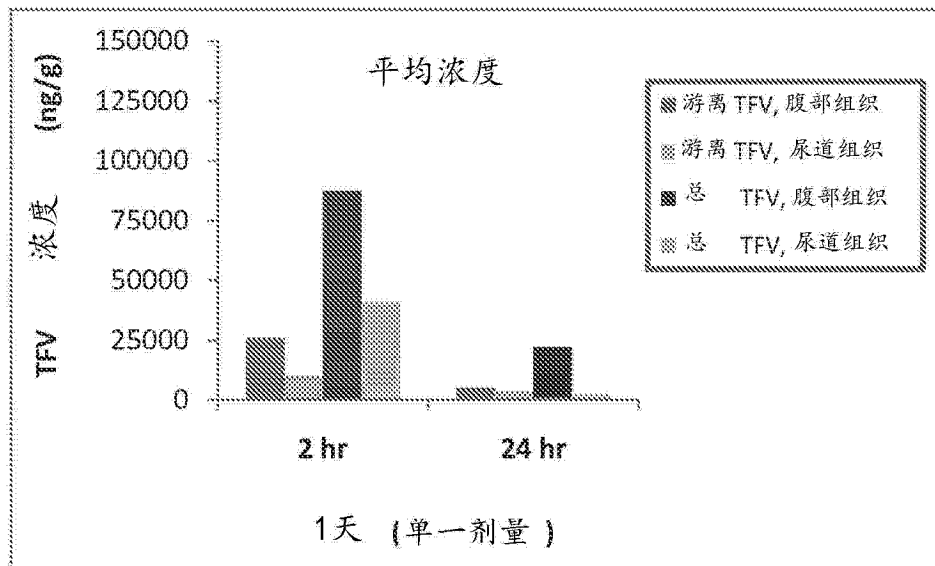


图 4

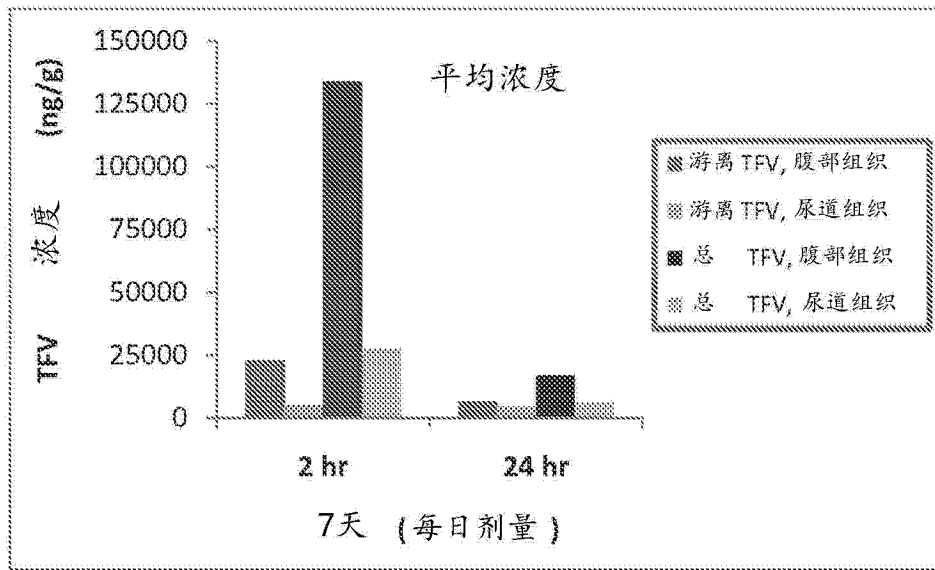


图 5

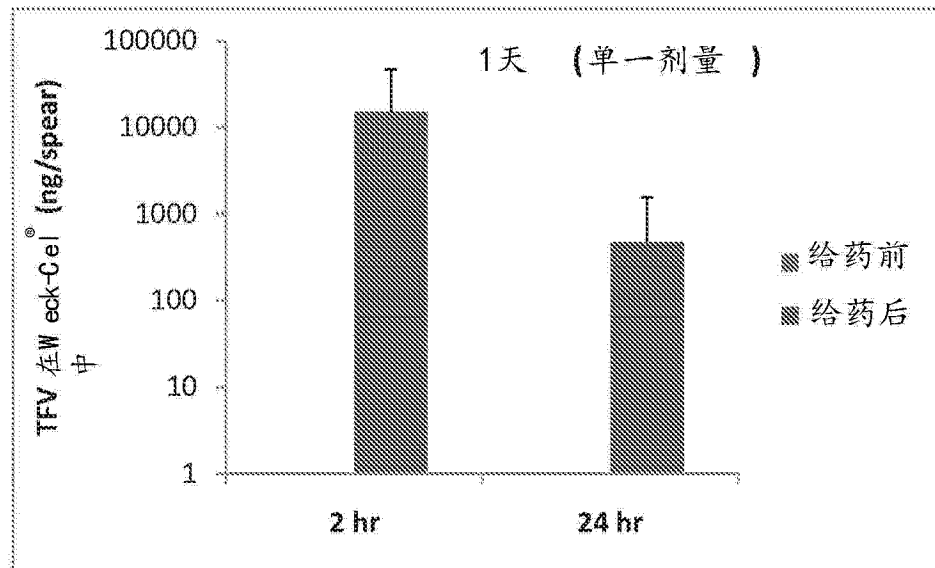


图 6

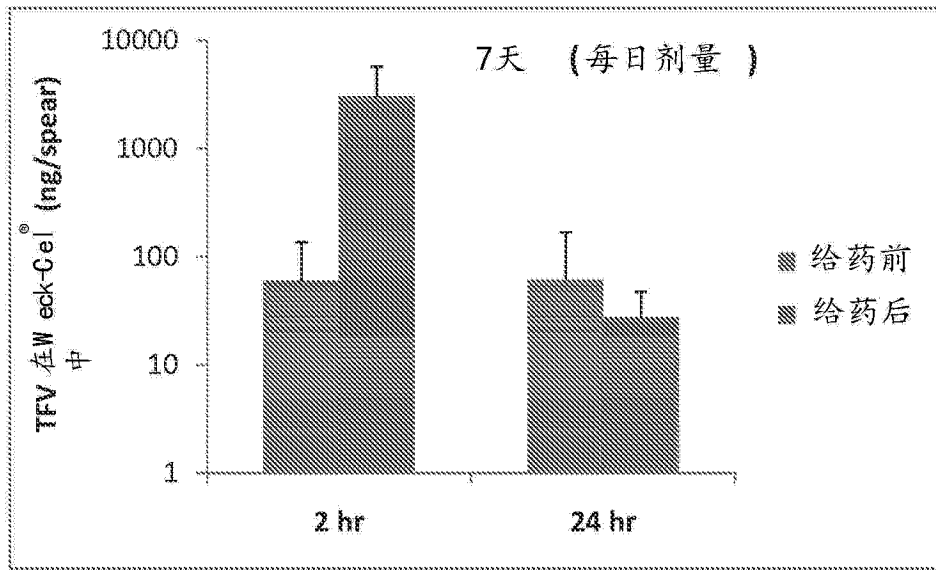


图 7