

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 31/517 (2006.01)



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680021016.4

[43] 公开日 2008年6月11日

[11] 公开号 CN 101198314A

[22] 申请日 2006.4.12

[21] 申请号 200680021016.4

[30] 优先权

[32] 2005.4.12 [33] US [31] 60/670,429

[86] 国际申请 PCT/US2006/013641 2006.4.12

[87] 国际公布 WO2006/110811 英 2006.10.19

[85] 进入国家阶段日期 2007.12.12

[71] 申请人 伊兰制药国际有限公司

地址 爱尔兰韦斯特米斯郡

[72] 发明人 G·利弗西奇 S·詹金斯

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 刘冬林 森

权利要求书6页 说明书44页

[54] 发明名称

纳米微粒喹唑啉衍生物制剂

[57] 摘要

本发明涉及纳米微粒喹唑啉衍生物组合物，其具有改良的药物动力学特征和减少的进食/空腹差异。所述组合物的纳米微粒喹唑啉衍生物颗粒的有效平均颗粒尺寸小于约2000nm，且用于治疗过度增殖疾病，例如癌症和其它肿瘤疾病。所述组合物可以包含喹唑啉胺衍生物，例如埃罗替尼或其盐。

1. 一种稳定的纳米微粒喹唑啉衍生物组合物, 该组合物包括:
 - (a) 有效平均颗粒尺寸小于约 2000 nm 的至少一种喹唑啉衍生物或其盐的颗粒; 和
 - (b) 至少一种表面稳定剂。
2. 权利要求 1 的组合物, 其中所述纳米微粒喹唑啉衍生物是喹唑啉胺衍生物或其盐。
3. 权利要求 2 的组合物, 其中所述喹唑啉胺衍生物是埃罗替尼或其盐。
4. 权利要求 1 至 3 中任一项的组合物, 其中所述纳米微粒喹唑啉衍生物颗粒选自: 晶相、非晶相、半晶相、半非晶相及其混合物。
5. 权利要求 1 至 4 中任一项的组合物, 其中所述纳米微粒喹唑啉衍生物颗粒的有效平均颗粒尺寸选自: 小于约 1900 nm、小于约 1800 nm、小于约 1700 nm、小于约 1600 nm、小于约 1500 nm、小于约 1400 nm、小于约 1300 nm、小于约 1200 nm、小于约 1100 nm、小于约 1000 nm、小于约 900 nm、小于约 800 nm、小于约 700 nm、小于约 600 nm、小于约 500 nm、小于约 400 nm、小于约 300 nm、小于约 250 nm、小于约 200 nm、小于约 100 nm、小于约 75 nm 和小于约 50 nm。
6. 权利要求 1 至 5 中任一项的组合物, 其中所述组合物经配制:
 - (a) 用于选自以下的给药: 口服给药、肺部给药、直肠给药、结肠给药、胃肠外给药、脑池内给药、阴道内给药、腹膜内给药、眼部给药、耳部给药、局部给药、口腔给药、鼻内给药和表面给药;
 - (b) 制成选自以下的剂型: 液体分散体、凝胶、气溶胶、软膏、乳膏、冻干制剂、片剂、胶囊;
 - (c) 制成选自以下的剂型: 控释制剂、速融制剂、延迟释放制剂、延长释放制剂、脉冲式释放制剂和速释与控释的混合制剂; 或

(d) (a)、(b)和(c)的任意组合。

7. 权利要求 6 的组合物，其中所述组合物进一步包含：一种或多种药学上可接受的赋形剂、载体或其组合。

8. 权利要求 1 至 7 中任一项的组合物，其中：

(a) 基于不包括其它赋形剂的所述喹唑啉衍生物和至少一种表面稳定剂的总合重量，所述喹唑啉衍生物以选自下述的量存在：约 99.5%重量至约 0.001%重量，约 95%重量至约 0.1%重量，和约 90%重量至约 0.5%重量；

(b) 基于不包括其它赋形剂的所述喹唑啉衍生物和至少一种表面稳定剂的总合并干重，所述表面稳定剂以选自下述的量存在：约 0.5%重量至约 99.999%重量，约 5.0%重量至约 99.9%重量，和约 10%重量至约 99.5%重量；或

(c) 其组合。

9. 权利要求 1 至 8 中任一项的组合物，所述组合物进一步包括至少一种主要的表面稳定剂和至少一种次要的表面稳定剂。

10. 权利要求 1 至 9 中任一项的组合物，其中所述表面稳定剂选自：阴离子表面稳定剂、阳离子表面稳定剂、非离子表面稳定剂、两性离子表面稳定剂和离子表面稳定剂。

11. 权利要求 1 至 10 中任一项的组合物，其中所述表面稳定剂选自：氯化十六烷基吡啶鎓、明胶、酪蛋白、磷脂、右旋糖苷、甘油、阿拉伯树胶、胆固醇、黄耆胶、硬脂酸、苯扎氯铵、硬脂酸钙、单硬脂酸甘油酯、十六醇十八醇混合物、聚西托醇乳化蜡、失水山梨醇酯、聚氧乙烯烷基醚、聚氧乙烯蓖麻油衍生物、聚氧乙烯失水山梨醇脂肪酯、聚乙二醇、十二烷基三甲基溴化铵、聚氧乙烯硬脂酸酯、胶态二氧化硅、磷酸酯、十二烷基硫酸钠、羧甲基纤维素钙、羟丙基纤维素、羟丙甲纤维素、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯、非晶性纤维素、硅酸镁铝、三乙醇胺、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、4-(1,1,3,3-四甲基丁基)-苯酚与环氧乙烷和甲醛的聚合物、伯洛沙姆、乙二胺聚氧乙烯聚氧丙烯嵌段共聚物、带电磷脂、磺基琥珀酸二辛酯、磺基琥珀酸

氧丙烯嵌段共聚物、带电磷脂、磺基琥珀酸二辛酯、磺基琥珀酸钠的二烷基酯、十二烷基硫酸钠、烷基芳基聚醚磺酸酯、蔗糖硬脂酸酯和蔗糖二硬脂酸酯的混合物、p-异壬基苯氧基聚-(缩水甘油)、癸酰基-N-甲基葡糖酰胺、n-癸基 β -D-吡喃葡萄糖苷、n-癸基 β -D-吡喃麦芽糖苷、n-十二烷基 β -D-吡喃葡萄糖苷、n-十二烷基 β -D-麦芽苷、庚酰基-N-甲基葡糖酰胺、n-庚基- β -D-吡喃葡萄糖苷、n-庚基 β -D-硫代葡糖苷、n-己基 β -D-吡喃葡萄糖苷、壬酰基-N-甲基葡糖酰胺、n-壬基 β -D-吡喃葡萄糖苷、辛酰基-N-甲基葡糖酰胺、n-辛基- β -D-吡喃葡萄糖苷、辛基 β -D-硫代吡喃葡萄糖苷、溶菌酶、PEG-磷脂、PEG-胆固醇、PEG-胆固醇衍生物、PEG-维生素 A、PEG-维生素 E、溶菌酶、醋酸乙烯酯与乙烯基吡咯烷酮的无规共聚物、阳离子聚合物、阳离子生物聚合物、阳离子多糖、阳离子纤维素、阳离子藻酸盐、阳离子非聚合化合物、阳离子磷脂、阳离子脂质、聚甲基丙烯酸甲酯三甲基溴化铵、铕化合物、聚乙烯吡咯烷酮-甲基丙烯酸 2-二甲基氨基乙基酯二甲基硫酸盐、十六烷基三甲基溴化铵、磷化合物、季铵化合物、苄基-二(2-氯乙基)乙基溴化铵、椰油三甲基氯化铵、椰油三甲基溴化铵、椰油甲基二羟乙基氯化铵、椰油甲基二羟乙基溴化铵、癸基三乙基氯化铵、癸基二甲基羟乙基氯化铵、癸基二甲基羟乙基溴化铵、 C_{12-15} 二甲基羟乙基氯化铵、 C_{12-15} 二甲基羟乙基溴化铵、椰油二甲基羟乙基氯化铵、椰油二甲基羟乙基溴化铵、甲基硫酸肉豆蔻基三甲基铵、十二烷基二甲基苄基氯化铵、十二烷基二甲基苄基溴化铵、十二烷基二甲基(乙烯基氧基)₄ 氯化铵、十二烷基二甲基(乙烯基氧基)₄ 溴化铵、N-烷基(C_{12-18}) 二甲基苄基氯化铵、N-烷基(C_{14-18}) 二甲基-苄基氯化铵、N-十四烷基二甲基苄基氯化铵一水合物、二甲基二癸基氯化铵、N-烷基和(C_{12-14}) 二甲基 1-萘基甲基氯化铵、三甲基卤化铵、烷基-三甲基铵盐、二烷基-二甲基铵盐、十二烷基三甲基氯化铵、乙氧基化的烷基酰氨基烷基二烷基铵盐、乙氧基化的三烷基铵盐、二烷基苯二烷基氯化铵、N-二癸基二甲基氯化铵、N-十四烷基二甲基苄基氯化铵一水合物、N-烷基(C_{12-14}) 二甲基 1-萘基甲基氯化铵、十二烷基二甲基苄基氯化铵、二烷基苯烷基氯化

基甲基氯化铵、十二烷基二甲基苄基氯化铵、二烷基苯烷基氯化铵、十二烷基三甲基氯化铵、烷基苄基甲基氯化铵、烷基苄基二甲基溴化铵、C₁₂三甲基溴化铵、C₁₅三甲基溴化铵、C₁₇三甲基溴化铵、十二烷基苄基三乙基氯化铵、聚-二烯丙基二甲基氯化铵、二甲基氯化铵、烷基二甲基卤化铵、三(十六烷基)甲基氯化铵、癸基三甲基溴化铵、十二烷基三乙基溴化铵、十四烷基三甲基溴化铵、甲基三辛基氯化铵、四丁基溴化铵、苄基三甲基溴化铵、胆碱酯、苯扎氯铵、硬脂基二甲基苄基氯化铵化合物、溴化十六烷基吡啶鎓、氯化十六烷基吡啶鎓、季铵化的聚氧乙基烷基胺的卤化物盐、烷基吡啶鎓盐、胺、胺盐、氧化胺、咪唑鎓盐、质子化的四取代丙烯酰胺、甲基化的四取代聚合物和阳离子瓜耳胶。

12. 权利要求 1 至 11 中任一项的组合物，其中所述组合物是生物粘附的。

13. 权利要求 1 至 12 中任一项的组合物，其中所述组合物在进食条件下给药与在空腹条件下给药相比，不产生显著不同的吸收水平。

14. 权利要求 1 至 13 中任一项的组合物，其中所述组合物对空腹状态患者给药生物等效于对进食状态患者给药。

15. 权利要求 1 至 14 中任一项的组合物，所述组合物还包含另外一种或多种用于治疗过度增殖疾病的活性物质。

16. 权利要求 15 的组合物，其中所述活性物质选自有丝分裂抑制剂、烷化剂、抗代谢物、插入抗生素、生长因子抑制剂、细胞周期抑制剂、酶、拓扑异构酶抑制剂、生物应答调节剂、抗激素和抗雄激素。

17. 包含至少一种喹唑啉衍生物或其盐的喹唑啉衍生物组合物，其中对人给药时，所述至少一种喹唑啉衍生物或其盐在进食条件下给药与在空腹条件下给药相比，不产生显著不同的吸收水平。

18. 权利要求 17 的组合物，其中所述组合物对空腹状态患者给药生物等效于对进食状态患者给药。

19. 一种稳定的纳米微粒喹唑啉衍生物组合物，所述组合物包含：

(a) 有效平均颗粒尺寸小于约 2000 nm 的至少一种喹唑啉衍生物或其盐的颗粒；和

(b) 至少一种表面稳定剂，

其中对哺乳动物给药时，所述组合物产生治疗效果的剂量小于相同喹唑啉衍生物的非纳米微粒剂型的剂量。

20. 包含至少一种喹唑啉衍生物或其盐的喹唑啉衍生物组合物，其中所述组合物：

(a) 当给药后检测哺乳动物患者血浆时，喹唑啉衍生物的 C_{max} 大于以相同剂量给药的相同喹唑啉衍生物非纳米微粒制剂的 C_{max} ；

(b) 当给药后检测哺乳动物患者血浆时，喹唑啉衍生物的 AUC 大于以相同剂量给药的相同喹唑啉衍生物非纳米微粒制剂的 AUC；

(c) 当给药后检测哺乳动物患者血浆时，喹唑啉衍生物的 T_{max} 小于以相同剂量给药的相同喹唑啉衍生物非纳米微粒制剂的 T_{max} ；
或者

(d) (a)、(b)和(c)的任何组合。

21. 一种制备纳米微粒喹唑啉衍生物或其盐的方法，所述方法包括：在足以提供有效平均颗粒尺寸小于约 2000 nm 的纳米微粒喹唑啉衍生物组合物的条件下，将喹唑啉衍生物颗粒与至少一种表面稳定剂接触一定时间。

22. 权利要求 21 的方法，其中所述喹唑啉衍生物是喹唑啉胺衍生物或其盐。

23. 权利要求 22 的方法，其中所述喹唑啉胺衍生物是埃罗替尼或其盐。

24. 权利要求 21 至 23 中任一项的方法，其中所述接触包括研磨、湿法研磨、均一化、冷冻、模板乳化、沉淀或其组合。

25. 一种治疗过度增殖疾病的方法，所述方法包括给予稳定的纳米微粒喹唑啉衍生物组合物，所述组合物包含：

(a) 有效平均颗粒尺寸小于约 2000 nm 的至少一种喹唑啉衍生物或其盐的颗粒；和

(b) 至少一种表面稳定剂。

26. 权利要求 25 的方法，其中所述喹唑啉衍生物是喹唑啉胺衍生物或其盐。

27. 权利要求 26 的方法，其中所述喹唑啉胺衍生物是埃罗替尼或其盐。

28. 权利要求 25 至 27 中任一项的方法，其中所述过度增殖疾病是癌症。

29. 权利要求 28 的方法，其中所述癌症是非小细胞肺癌。

30. 权利要求 25 至 29 中任一项的方法，其中所述纳米微粒埃罗替尼颗粒的有效平均颗粒尺寸选自：小于约 1900 nm、小于约 1800 nm、小于约 1700 nm、小于约 1600 nm、小于约 1500 nm、小于约 1000 nm、小于约 1400 nm、小于约 1300 nm、小于约 1200 nm、小于约 1100 nm、小于约 900 nm、小于约 800 nm、小于约 700 nm、小于约 600 nm、小于约 500 nm、小于约 400 nm、小于约 300 nm、小于约 250 nm、小于约 200 nm、小于约 100 nm、小于约 75 nm 和小于约 50 nm。

纳米微粒喹唑啉衍生物制剂

相关申请的交叉参考

根据 35 U.S.C.第 119(e)条,本申请要求 2005 年 4 月 12 日提交的美国临时申请第 60/670,429 号的权益,其通过整体引用而并入本文。

技术领域

总的来说,本发明涉及用于治疗过度增殖病患的抗癌化合物和组合物,例如癌症和其它肿瘤疾病。更具体地说,本发明涉及纳米微粒喹唑啉衍生物组合物,例如纳米微粒盐酸埃罗替尼组合物。所述纳米微粒喹唑啉衍生物组合物的有效平均颗粒尺寸小于约 2000 nm。

技术背景

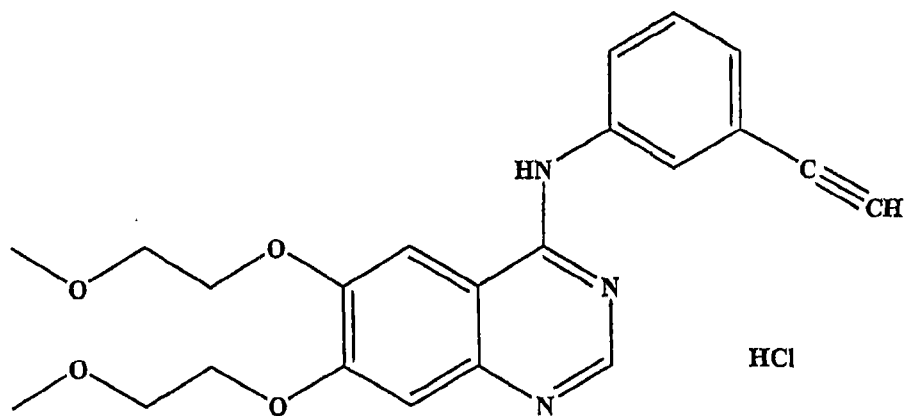
A. 关于喹唑啉衍生物的背景

这里所公开的组合物包括喹唑啉衍生物及其药学上可接受的盐。例如,喹唑啉衍生物及其组合物见述于:美国专利第 5,457,105 号,题为“用于治疗肿瘤疾病的喹唑啉衍生物(Quinazoline Derivatives Useful for Treatment of Neoplastic Disease)”、第 5,616,582 号,题为“作为抗增殖物质的喹唑啉衍生物(Quinazoline Derivatives as Antiproliferative Agents)”和第 5,770,599 号,题为“喹唑啉衍生物(Quinazoline Derivatives)”。此外,这些专利描述了制备喹唑啉衍生物的方法和用喹唑啉衍生物治疗过度增殖疾病(例如癌症)的方法。

已知某些喹唑啉衍生物,例如在 4 位上有苯胺取代基的衍生物、在 4 位上有杂芳基氨基取代基的衍生物以及有某些三环化合物(其包括稠合到喹唑啉的苯环上的 5 或 6 元环)的衍生物,具有受体酪氨酸激酶抑制活性。受体酪氨酸激酶在生化信号(其启动细胞复制)传导中起重要作用。它们是很大的酶,其跨过细胞膜并具有例如表皮生长因子(EGF)的生长因子的细胞外结合域,以及细胞内部分,细胞内部

因子(EGF)的生长因子的细胞外结合域,以及细胞内部分,细胞内部分的功能是作为激酶将蛋白中的酪氨酸磷酸化,从而影响细胞增殖。因此,喹唑啉衍生物对受体酪氨酸激酶的酪氨酸激酶活性的抑制对细胞有抗增殖作用。4-苯胺喹唑啉衍生物的体外作用见述于 Fry 等人, Science, 265 : 1093 (1994)。

埃罗替尼是喹唑啉衍生物,其化学名为 N-(3-乙炔基苯基)-6,7-双(2-甲氧基乙氧基)-4-喹唑啉胺。OSI Pharmaceuticals of Melville, New York 提供了注册商标为 TARCEVA®的盐酸埃罗替尼。TARCEVA®包含埃罗替尼的盐酸盐,其分子式为 $C_{22}H_{23}N_3O_4 \cdot HCl$, 且结构式如下:



埃罗替尼见述于例如美国专利第 5,747,498 号,题为“炔基和叠氮取代的 4-苯胺喹唑啉 (Alkynyl and Azido-Substituted 4-Anilinoquinazolines)”和美国专利第 6,706,721 号,题为“甲磺酸 N-(3-乙炔基苯基)-6,7-双(2-甲氧基乙氧基)-4-喹唑啉胺的无水物和一水合物 (N-(3-Ethynylphenyl)-6,7-Bis(2-Methoxyethoxy)-4-Quinazolinamine Mesylate Anhydrate and Monohydrate)”。美国专利第 5,747,498 号描述了盐酸埃罗替尼化合物,一种包含盐酸埃罗替尼的用于治疗过度增殖疾病的药用组合物,以及一种包括给予埃罗替尼的治疗过度增殖疾病的方法。美国专利第 6,706,721 号描述了包含甲磺酸 N-(3-乙炔基苯基)-6,7-双(2-甲氧基乙氧基)-4-喹唑啉胺的无水物和水合物形式甲磺酸 N-(3-乙炔基苯基)-6,7-双(2-甲氧基乙氧基)-4-喹唑啉胺组合物,和治疗过度增殖疾病的方法。

如其它喹唑啉衍生物一样，埃罗替尼是 erbB 族致癌基因和原致癌基因的蛋白酪氨酸激酶(例如表皮生长因子受体(EGFR)，也称作人类表皮生长因子受体 1 型(HER1))的有效抑制剂。特别地，埃罗替尼抑制细胞内 EGFR 信号传导途径的酪氨酸激酶活性。现已发现，EGFR 在许多人类癌症(例如脑癌、肺癌、扁平细胞癌、膀胱癌、胃癌、乳腺癌、头癌和颈癌、食管癌、妇产科癌和甲状腺癌)中发生变异和/或过度表达。因此，这些肿瘤表现出高水平的 EGFR 酪氨酸激酶活性。所以，现已公认的是，EGFR 的抑制剂可用作哺乳动物癌细胞的选择性抗增殖物质。此外，埃罗替尼抑制肿瘤血管生成和/或血管形成的过程。

现已证明，埃罗替尼可有效治疗至少一种在先化疗方案失败后的局部恶化或转移性的非小细胞非癌(NSCLC)患者。

常规地，非纳米微粒盐酸埃罗替尼片作为口服片剂是每日给药一次，且必须在两餐之间服用，也就是说，至少在进食前 1 小时或进食后 2 小时服用。当有食物给药时，盐酸埃罗替尼的吸收从 60% 升至 100%，这是因为食物的存在延迟了胃的排空，使盐酸埃罗替尼有更多的时间去溶解，并使盐酸埃罗替尼暴露在其更易溶解的脂肪中。

由于常规的、非纳米微粒盐酸埃罗替尼片剂在 37 摄氏度下的水中仅极微溶解的这个事实，因此与进食状态相比，空腹状态下常规盐酸埃罗替尼片剂的溶出度降低。所以与进食状态相比，盐酸埃罗替尼在空腹状态下的生物利用度有限，这就限制了所有需要盐酸埃罗替尼的治疗的疗效。本技术领域需要能克服这些问题和其它问题的盐酸埃罗替尼和其它喹唑啉衍生物制剂。

B. 关于纳米微粒活性物质组合物的背景

美国专利第 5,145,684 号(“'684 专利”)中首次描述的纳米微粒活性物质组合物是由难溶性治疗剂或诊断剂组成的颗粒，所述颗粒具有吸附于其表面的非交联表面稳定剂。'684 专利没有描述喹唑啉衍生物(例如埃罗替尼)的纳米微粒组合物。

例如，制备纳米微粒活性物质组合物的方法在下述专利中描述：美国专利第 5,518,187 和 5,862,999 号，两篇都题为“研磨药物的方法(Method of Grinding Pharmaceutical Substances)”；美国专利第 5,718,388 号，题为“研磨药物的连续方法(Continuous Method of Grinding Pharmaceutical Substances)”；和美国专利第 5,510,118 号，题为“制备含有纳米颗粒的治疗组合物的方法(Process of Preparing Therapeutic Compositions Containing Nanoparticles)”。

例如，纳米微粒活性物质组合物还在下述专利中描述：美国专利第 5,298,262 号，题为“离子浊点改性剂预防灭菌过程中颗粒聚集的应用(Use of Ionic Cloud Point Modifier to Prevent Particle Aggregation During Sterilization)”；美国专利第 5,302,401 号，题为“降低冷冻干燥过程中颗粒尺寸增加的方法(Method to Reduce Particle Size Growth During Lyophilization)”；美国专利第 5,318,767 号，题为“用于医学成像的 X 射线造影组合物(X-Ray Contrast Compositions Useful in Medical Imaging)”；美国专利第 5,326,552 号，题为“使用高分子量非离子表面活性物质用于纳米微粒 X 射线血池造影剂的新颖制剂(Novel Formulation For Nanoparticulate X-Ray Blood Pool Contrast Agents Using High Molecular Weight Non-ionic Surfactants)”；美国专利第 5,328,404 号，题为“使用碘化芳香丙二酸酯 X 射线成像的方法(Method of X-Ray Imaging Using Iodinated Aromatic Propanedioates)”；美国专利第 5,336,507 号，题为“使用带电磷脂减少纳米颗粒聚集(Use of Charged Phospholipids to Reduce Nanoparticle Aggregation)”；美国专利第 5,340,564 号，题为“含有 Olin 10-G 以防止颗粒聚集并增加稳定性的制剂(Formulations Comprising Olin 10-G to Prevent Particle Aggregation and Increase Stability)”；美国专利第 5,346,702 号，题为“使用非离子浊点改性剂以最小化灭菌过程中的纳米颗粒聚集(Use of Non-Ionic Cloud Point modifiers to Minimize Nanoparticulate Aggregation During Sterilization)”；美国专利第 5,349,957 号，题为“非常小的磁性右旋糖苷颗粒的制备和磁性(Preparation and Magnetic Properties of Very

Small Magnetic- Dextran Particles)”；美国专利第 5,352,459 号，题为“使用纯化的表面改性剂以防止灭菌过程中的颗粒聚集(Use of Purified Surface modifiers to Prevent Particle Aggregation During Sterilization)”；美国专利第 5,399,363 和 5,494,683 号，两篇都题为“表面改性的抗癌剂纳米颗粒(Surface Modified Anticancer Nanoparticles)”；美国专利第 5,401,492 号，题为“作为磁共振增强剂的不溶于水的非磁性锰颗粒(Water Insoluble Non-Magnetic Manganese Particles as Magnetic Resonance Enhancement Agents)”；美国专利第 5,429,824 号，题为“泰洛沙伯作为纳米微粒稳定剂的应用(Use of Tyloxapol as a Nanoparticulate Stabilizer)”；美国专利第 5,447,710 号，题为“使用高分子量非离子表面活性物质制备纳米微粒 X 射线血池造影剂的方法(Method for Making Nanoparticulate X-Ray Blood Pool Contrast Agents Using High Molecular Weight Non-ionic Surfactants)”；美国专利第 5,451,393 号，题为“用于医学成像的 X 射线造影组合物(X-Ray Contrast Compositions Useful in Medical Imaging)”；美国专利第 5,466,440 号，题为“口服的胃肠道诊断 X 射线造影剂与药学可接受粘土结合的制剂(Formulations of Oral Gastrointestinal Diagnostic X-Ray Contrast Agents in Combination with Pharmaceutically Acceptable Clays)”；美国专利第 5,470,583 号，题为“制备含有带电磷脂的纳米颗粒组合物以减少聚集的方法(Method of Preparing Nanoparticle Compositions Containing Charged Phospholipids to Reduce Aggregation)”；美国专利第 5,472,683 号，题为“纳米微粒诊断混合氨基甲酸酐作为 X 射线造影剂用于血池和淋巴系统成像(Nanoparticulate Diagnostic Mixed Carbamic Anhydrides as X-Ray Contrast Agents for Blood Pool and Lymphatic System Imaging)”；美国专利第 5,500,204 号，题为“纳米微粒诊断二聚体作为 X 射线造影剂用于血池和淋巴系统成像(Nanoparticulate Diagnostic Dimers as X-Ray Contrast Agents for Blood Pool and Lymphatic System Imaging)”；美国专利第 5,518,738 号，题为“纳米微粒 NSAID 制剂(Nanoparticulate NSAID Formulations)”；美国专

利第 5,521,218 号, 题为“作为 X 射线造影剂使用的纳米微粒碘二帕胺衍生物(Nanoparticulate Iododipamide Derivatives for Use as X-Ray Contrast Agents)” ; 美国专利第 5,525,328 号, 题为“纳米微粒诊断 Diatrizoxy 酯 X 射线造影剂用于血池和淋巴系统成像(Nanoparticulate Diagnostic Diatrizoxy Ester X-Ray Contrast Agents for Blood Pool and Lymphatic System Imaging)” ; 美国专利第 5,543,133 号, 题为“制备含有纳米颗粒的 X 射线造影组合物的方法(Process of Preparing X-Ray Contrast Compositions Containing Nanoparticles)” ; 美国专利第 5,552,160 号, 题为“表面改性的 NSAID 纳米颗粒(Surface Modified NSAID Nanoparticles)” ; 美国专利第 5,560,931 号, 题为“作为易消化油或脂肪酸中纳米微粒分散体的化合物制剂(Formulations of Compounds as Nanoparticulate Dispersions in Digestible Oils or Fatty Acids)” ; 美国专利第 5,565,188 号, 题为“作为纳米颗粒表面改性剂的聚亚烷基嵌段共聚物(Polyalkylene Block Copolymers as Surface modifiers for Nanoparticles)” ; 美国专利第 5,569,448 号, 题为“作为纳米颗粒组合物稳定剂涂层的硫酸化非离子嵌段共聚物表面活性物质(Sulfated Non-ionic Block Copolymer Surfactant as Stabilizer Coatings for Nanoparticle Compositions)” ; 美国专利第 5,571,536 号, 题为“作为易消化油或脂肪酸中纳米微粒分散体的化合物制剂(Formulations of Compounds as Nanoparticulate Dispersions in Digestible Oils or Fatty Acids)” ; 美国专利第 5,573,749 号, 题为“纳米微粒诊断混合的羧酸酐作为 X 射线造影剂用于血池和淋巴系统成像(Nanoparticulate Diagnostic Mixed Carboxylic Anhydrides as X-Ray Contrast Agents for Blood Pool and Lymphatic System Imaging)” ; 美国专利第 5,573,750 号, 题为“诊断成像的 X 射线造影剂(Diagnostic Imaging X-Ray Contrast Agents)” ; 美国专利第 5,573,783 号, 题为“带有保护性罩面层的可再分散的纳米微粒薄膜基质(Redisispersible Nanoparticulate Film Matrices With Protective Overcoats)” ; 美国专利第 5,580,579 号, 题为“由高分子量线性聚(氧化乙烯)聚合物稳定化的纳米颗粒在胃肠道内的位点特异性粘合(Site-specific Adhesion

Within the GI Tract Using Nanoparticles Stabilized by High Molecular Weight, Linear Poly(ethylene Oxide) Polymers)”;美国专利第 5,585,108 号, 题为“口服胃肠道治疗剂与药学可接受粘土结合的制剂 (Formulations of Oral Gastrointestinal Therapeutic Agents in Combination with Pharmaceutically Acceptable Clays)”;美国专利第 5,587,143 号, 题为“氧化丁烯-氧化乙烷嵌段共聚物表面活性物质作为稳定剂涂层用于纳米微粒组合物(Butylene Oxide- Ethylene Oxide Block Copolymers Surfactants as Stabilizer Coatings for Nanoparticulate Compositions)”;美国专利第 5,591,456 号, 题为“磨碎的萘普生与羟丙基纤维素作为分散体稳定剂(Milled Naproxen with Hydroxypropyl Cellulose as Dispersion Stabilizer)”;美国专利第 5,593,657 号, 题为“由非离子和阴离子稳定剂稳定的新颖的钡盐制剂(Novel Barium Salt Formulations Stabilized by Non- ionic and Anionic Stabilizers)”;美国专利第 5,622,938 号, 题为“用于纳米晶体的基于糖的表面活性物质(Sugar Based Surfactant for Nanocrystals)”;美国专利第 5,628,981 号, 题为“口服胃肠诊断 X 射线造影剂和口服胃肠治疗剂的改良制剂(Improved Formulations of Oral Gastrointestinal Diagnostic X-Ray Contrast Agents and Oral Gastrointestinal Therapeutic Agents)”;美国专利第 5,643,552 号, 题为“纳米微粒诊断混合碳酸酐作为 X 射线造影剂用于血池和淋巴系统成像(Nanoparticulate Diagnostic Mixed Carbonic Anhydrides as X-Ray Contrast Agents for Blood Pool and Lymphatic System Imaging)”;美国专利第 5,718,388 号, 题为“磨碎药物的连续方法(Continuous Method of Grinding Pharmaceutical Substances)”;美国专利第 5,718,919 号, 题为“含有布洛芬 R(-)对映体的纳米颗粒(Nanoparticles Containing the R(-)Enantiomer of Ibuprofen)”;美国专利第 5,747,001 号, 题为“含有倍氯米松纳米颗粒分散体的气溶胶 (Aerosols Containing Beclomethasone Nanoparticle Dispersions)”;美国专利第 5,834,025 号, 题为“减少静脉给药的纳米微粒制剂诱导的不利生理反应(Reduction of Intravenously Administered Nanoparticulate Formulation Induced

Adverse Physiological Reactions)”；美国专利第 6,045,829 号，题为“使用纤维素表面稳定剂的人类免疫缺陷病毒(HIV)蛋白酶抑制剂的纳米结晶制剂 (Nanocrystalline Formulations of Human Immunodeficiency Virus (HIV) Protease Inhibitors Using Cellulosic Surface Stabilizers)”；美国专利第 6,068,858 号，题为“使用纤维素表面稳定剂的人类免疫缺陷病毒(HIV)蛋白酶抑制剂的纳米结晶制剂的制备方法(Methods of Making Nanocrystalline Formulations of Human Immunodeficiency Virus (HIV) Protease Inhibitors Using Cellulosic Surface Stabilizers)”；美国专利第 6,153,225 号，题为“纳米微粒萘普生的可注射制剂(Injectable Formulations of Nanoparticulate Naproxen)”；美国专利第 6,165,506 号，题为“纳米微粒萘普生的新固体剂型(New Solid Dose Form of Nanoparticulate Naproxen)”；美国专利第 6,221,400 号，题为“使用人类免疫缺陷病毒(HIV)蛋白酶抑制剂的纳米结晶制剂治疗哺乳动物的方法(Methods of Treating Mammals Using Nanocrystalline Formulations of Human Immunodeficiency Virus (HIV) Protease Inhibitors)”；美国专利第 6,264,922 号，题为“含有纳米颗粒分散体的喷雾气溶胶(Nebulized Aerosols Containing Nanoparticle Dispersions)”；美国专利第 6,267,989 号，题为“防止纳米颗粒组合中晶体生长和颗粒聚集的方法(Methods for Preventing Crystal Growth and Particle Aggregation in Nanoparticle Compositions)”；美国专利第 6,270,806 号，题为“使用 PEG 衍生的脂质作为表面稳定剂用于纳米微粒组合物(Use of PEG-Derivatized Lipids as Surface Stabilizers for Nanoparticulate Compositions)”；美国专利第 6,316,029 号，题为“快速崩解固体口服剂型(Rapidly Disintegrating Solid Oral Dosage Form)”；美国专利第 6,375,986 号，题为“包含聚合表面稳定剂和丁二酸二辛酯磺酸钠的协同组合的固体剂型纳米微粒组合物(Solid Dose Nanoparticulate Compositions Comprising a Synergistic Combination of a Polymeric Surface Stabilizer and Dioctyl Sodium Sulfosuccinate)”；美国专利第 6,428,814 号，题为“具有阳离子表面稳定剂的生物粘附的纳米微粒

组合物(Bioadhesive Nanoparticulate Compositions Having Cationic Surface Stabilizers)”；美国专利第 6,431,478 号，题为“小规模磨机(Small Scale Mill)”；美国专利第 6,432,381 号，题为“将药物靶向递送至上和/或下胃肠道的方法(Methods for Targeting Drug Delivery to the Upper and/or Lower Gastrointestinal Tract)”；美国专利第 6,592,903 号，题为“包含聚合表面稳定剂和丁二酸二辛酯磺酸钠的协同组合的纳米微粒分散体(Nanoparticulate Dispersions Comprising a Synergistic Combination of a Polymeric Surface Stabilizer and Dioctyl Sodium Sulfosuccinate)”；美国专利第 6,582,285 号，题为“用于卫生湿磨的装置(Apparatus for sanitary wet milling)”；美国专利第 6,656,504 号，题为“包含无定形环孢霉素的纳米微粒组合物(Nanoparticulate Compositions Comprising Amorphous Cyclosporine)”；美国专利第 6,742,734 号，题为“用于磨碎物质的系统和方法(System and Method for Milling Materials)”；美国专利第 6,745,962 号，题为“小规模磨机及其方法(Small Scale Mill and Method Thereof)”；美国专利第 6,811,767 号，题为“纳米微粒药物的液滴气溶胶(Liquid droplet aerosols of nanoparticulate drugs)”；和美国专利第 6,908,626 号，题为“具有速释和控释特征组合的组合物(Compositions having a combination of immediate release and controlled release characteristics)”；美国专利第 6,969,529 号，题为“包含乙烯吡咯酮和醋酸乙烯酯共聚物作为表面稳定剂的纳米微粒组合物(Nanoparticulate compositions comprising copolymers of vinyl pyrrolidone and vinyl acetate as surface stabilizers)”；美国专利第 6,976,647 号，题为“用于磨碎物质的系统和方法(System and Method for Milling Materials)”；其全部通过引用特别结合入本文。另外，2002 年 1 月 31 日公布的题为“控释纳米微粒组合物(Controlled Release Nanoparticulate Compositions)”的美国专利申请第 20020012675 A1 号描述了纳米颗粒组合物，并通过引用特别结合入本文。

在下述专利中描述了无定形小颗粒组合物，例如：美国专利第 4,783,484 号，题为“微粒组合物及其作为抗微生物剂的应用

(Particulate Composition and Use Thereof as Antimicrobial Agent)”；美国专利第 4,826,689 号，题为“从水不溶性有机化合物制备均一尺寸颗粒的方法(Method for Making Uniformly Sized Particles from Water-Insoluble Organic Compounds)”；美国专利第 4,997,454 号，题为“从不溶性化合物制备均一尺寸颗粒的方法(Method for Making Uniformly-Sized Particles From Insoluble Compounds)”；美国专利第 5,741,522 号，题为“用于包埋气泡于其内的均一尺寸的超小非聚集多孔颗粒及方法(Ultrasmall, Non-aggregated Porous Particles of Uniform Size for Entrapping Gas Bubbles Within and Methods)”；和美国专利第 5,776,496 号，题为“用于提高超声反向散射的超小多孔颗粒(Ultrasmall Porous Particles for Enhancing Ultrasound Back Scatter)”。

例如，用于治疗癌症和其它肿瘤疾病的表面改性的纳米颗粒及其组合物见述于美国专利第 5,399,363 号。现已表明，这种表面改性的抗癌纳米颗粒具有降低的毒性和/或增强的功效。

本发明涉及纳米微粒喹唑啉衍生物组合物，其用于治疗过度增殖疾病，包括癌症和其它肿瘤病患。

发明概述

这里所公开的组合物通常包括有效平均颗粒尺寸小于约 2000 nm 的纳米微粒喹唑啉衍生物，和至少一种表面稳定剂。所述表面稳定剂通常吸附或结合于纳米微粒喹唑啉衍生物颗粒的表面。任选，所述组合物可以包含药学上可接受的载体和任何适宜的赋形剂。

这里所公开的纳米微粒喹唑啉衍生物组合物可以有效治疗许多疾病或病患，包括但不限于过度增殖疾病，例如癌症和其它肿瘤疾病。在一些实施方式中，这里所公开的药用组合物可以包括喹唑啉衍生物，所述喹唑啉衍生物可有效作为激酶抑制剂、抗炎药、抗菌剂、TNF- α 产生抑制剂、T-细胞增殖抑制剂、抗微生物剂、抗病毒剂(例如抗 HIV 剂)、抗高血压药、抗弓形体药、抗结核药、人腺苷受体拮抗剂。

本发明的优选剂型是固体剂型，尽管可以使用任何药学上可接受的剂型。

本发明的另一方面涉及包含纳米微粒喹唑啉衍生物的药用组合物，在一些实施方式中，所述喹唑啉衍生物是埃罗替尼或其盐。埃罗替尼，也称作盐酸 N-(3-乙炔基苯基)-6,7-双(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-胺，以商品名 Tarceva® 出售。埃罗替尼是蛋白激酶抑制剂。这里所公开的药用组合物可以包含纳米微粒埃罗替尼颗粒或其盐，其具有吸附或结合于药物颗粒表面的表面稳定剂。

本发明的一个实施方式包括一种纳米微粒喹唑啉衍生物(例如埃罗替尼或其盐)组合物，其中所述纳米微粒喹唑啉衍生物的药物动力学特征不受服用该组合物的患者的进食或空腹状态之影响。

而在另一实施方式中，本发明包括一种纳米微粒喹唑啉衍生物(例如埃罗替尼或其盐)组合物，其中给予空腹状态患者该组合物生物等效于给予进食状态患者该组合物。

本发明又一实施方式涉及一种纳米微粒喹唑啉衍生物(例如埃罗替尼或其盐)药用组合物，其还包括另外一种或多种用于治疗过度增殖疾病(例如癌症和其它肿瘤疾病)的化合物。例如，另外的化合物可以包括吉非替尼、pertuzamib、紫杉醇、顺铂、卡铂、吉西他滨、贝伐单抗、替莫唑胺、舒尼替尼(sutent)、来氟米特、多西他赛、伊马替尼、lapatinib、canertinib、多柔比星、瓦他拉尼、索拉非尼、亚叶酸、卡培他滨、cetuximab 及其组合。所述一种或多种另外的化合物可以纳米微粒颗粒或其它适宜的形式存在于药用组合物中。

本发明还公开了制备本发明的纳米微粒喹唑啉衍生物(例如埃罗替尼或其盐)组合物的方法。这种方法包括：在足以提供有效平均颗粒尺寸小于约 2000 nm 的纳米微粒喹唑啉衍生物组合物的条件下，将所述纳米微粒喹唑啉衍生物与至少一种表面稳定剂接触一定时间。所述一种或多种表面稳定剂可以在所述喹唑啉衍生物颗粒尺寸减小之前、期间或之后与纳米微粒喹唑啉衍生物接触。

本发明还涉及用本发明的纳米微粒喹唑啉衍生物(例如埃罗替尼

或其盐)组合物治疗包括但不限于过度增殖疾病, 优选癌症, 更优选非小细胞肺癌(NSCLC)的方法。这种方法包括: 给予患者治疗有效量的本发明纳米微粒喹唑啉衍生物组合物。使用本发明的纳米微粒组合物的其它治疗方法是本领域技术人员已知的。

前述概述和下述详述都是示例性和解释性的, 且预期提供对所要求保护的发明的进一步说明。根据下述本发明的详细描述, 本领域技术人员将轻易理解其它目的、优点和新颖特征。

发明详述

本发明涉及包含喹唑啉衍生物(其可以包括喹唑啉胺衍生物, 例如埃罗替尼或其盐)的纳米微粒组合物。该组合物包含喹唑啉衍生物和优选至少一种吸附或结合于药物表面的表面稳定剂。该喹唑啉衍生物颗粒的有效平均颗粒尺寸小于约 2000 nm。

如'684 专利所教导的, 且如以下实施例所举例说明的, 并非所有表面稳定剂与活性物质的组合都将生成稳定的纳米微粒组合物。然而, 令人惊讶的发现, 可以制备稳定的纳米微粒喹唑啉衍生物制剂。

与相同喹唑啉衍生物的常规的、非纳米微粒组合物相比, 本发明的纳米微粒喹唑啉衍生物(例如埃罗替尼或其盐)制剂的优点包括但不限于: (1) 片剂或其它固体剂型的尺寸更小; (2) 获得相同的药理效果所需的药物剂量更小; (3) 生物利用率提高; (4) 喹唑啉衍生物组合物在进食或空腹状态下给药时的药物动力学特征基本相似; (5) 喹唑啉衍生物组合物在进食或空腹状态下给药时的生物等效性; (6) 喹唑啉衍生物组合物的溶出速率增加; 和(7) 喹唑啉衍生物组合物可以与其它用于治疗过度增殖病患(例如癌症和非小细胞肺癌)的活性物质结合使用。

本发明还包括具有一种或多种无毒性的生理学上可接受的统称为载体的载体、佐剂或赋形剂的纳米微粒喹唑啉衍生物(例如埃罗替尼或其盐)组合物。所述组合物可以被配制用于: 胃肠外注射(例如静脉内、肌肉或皮下注射); 以固体、液体或气溶胶形式口服给药; 阴道、鼻、直肠、眼、局部(粉末、软膏或滴剂)、口腔、脑池内、

道、鼻、直肠、眼、局部(粉末、软膏或滴剂)、口腔、脑池内、腹膜内或表面给药;等。

本发明的优选剂型是固体剂型,但可以使用药学可接受的任何剂型。示例性的固体剂型包括但不限于片剂、胶囊、香囊(sachets)、锭剂、散剂、丸剂或颗粒剂,并且所述固体剂型可以是例如:速融(fast melt)剂型、控释剂型、冻干剂型、延迟释放剂型、延长释放剂型、脉冲式释放剂型、速释和控释混合剂型,或其组合。固体片剂是优选的。

本文使用如下提出的并贯穿该申请的几个定义来描述本发明。

如本文使用的,术语“有效平均颗粒尺寸小于约 2000 nm”意思为:当通过例如沉降流分离(sedimentation flow fractionation)、光子相关光谱、光散射、盘离心和其它本领域技术人员已知的技术测量时,至少约 50%的纳米微粒喹唑啉衍生物颗粒(例如盐酸埃罗替尼)的尺寸小于约 2000 nm。

本领域技术人员将理解,如本文使用的,“约”将根据其应用的上下文在一定程度上变化。如果根据该术语应用的上下文,对于本领域技术人员而言,其使用不是清楚的,那么“约”意思是不超过具体表达(term)的正负 10%。

如本文使用的,关于稳定的纳米微粒喹唑啉衍生物颗粒(例如稳定的埃罗替尼颗粒)，“稳定的”意味着、但不限于一种或多种下述参数:(1)所述颗粒不会因为粒子间吸引力而显著絮凝或凝聚,颗粒尺寸也不会随时间而显著增加;(2)所述颗粒的物理结构不会随时间而改变,例如从非晶相转变为晶相;(3)所述颗粒是化学稳定的;和/或(4)在制备本发明的纳米颗粒过程中,所述喹唑啉衍生物没有经历处于或高于所述喹唑啉衍生物熔点的加热步骤。

术语“常规的”或“非纳米微粒活性物质”意思是增溶的(solubilized)活性物质或有效平均颗粒尺寸大于约 2000 nm 的活性物质。本文所定义的纳米微粒活性物质的有效平均颗粒尺寸小于约 2000 nm。

如本文使用的短语“水难溶性药物”指那些在水中溶解度小于约 30 mg/ml、小于约 20 mg/ml、小于约 10 mg/ml 或小于约 1 mg/ml 的药物。

如本文使用的，短语“治疗有效量”意思是：为需要这种治疗的患者提供给予所述药物所希望产生的特定药理学反应的药物剂量。要强调的是，在具体实例中，纵使本领域技术人员认为该剂量是治疗有效的，但给予特定患者的药物的治疗有效量对于治疗本文描述的病患/疾病并不总是有效的。

A. 本发明的纳米微粒喹唑啉衍生物组合物的优选特征

1. 提高的生物利用率

与在先的常规喹唑啉衍生物制剂相比，本发明的纳米微粒喹唑啉衍生物(例如埃罗替尼或其盐)制剂预期表现出提高的生物利用率且仅需要较小的剂量。

在本发明的一个实施方式中，当给予哺乳动物所述纳米微粒喹唑啉衍生物组合物时，产生治疗效果的剂量小于相同喹唑啉衍生物的非纳米微粒剂型的剂量。

2. 改善的药物动力学特征

本发明还优选提供包含至少一种纳米微粒喹唑啉衍生物(例如埃罗替尼或其盐)的组合物，所述组合物在被给予哺乳动物患者时具有所需的药物动力学特征。包含至少一种喹唑啉衍生物(例如埃罗替尼或其盐)的组合物所需药物动力学特征优选包括但不限于：(1)当给药后检测哺乳动物患者血浆时，喹唑啉衍生物(例如埃罗替尼或其盐)的 C_{max} 优选大于以相同剂量给药的相同喹唑啉衍生物非纳米微粒制剂的 C_{max} ；和/或(2)当给药后检测哺乳动物患者血浆时，喹唑啉衍生物(例如埃罗替尼或其盐)的 AUC 优选大于以相同剂量给药的相同喹唑啉衍生物非纳米微粒制剂的 AUC；和/或(3)当给药后检测哺乳动物患者血浆时，喹唑啉衍生物(例如埃罗替尼或其盐)的 T_{max} 优选小于以相同剂量给药的相同喹唑啉衍生物非纳米微粒制剂的 T_{max} 。如本文使用的，所需的药物动力学特征是在喹唑啉衍生物(例如埃罗替

尼或其盐)初始剂量后测定的药物动力学特征。

3. 服用所述组合物的患者的进食或空腹状态不影响本发明喹唑啉衍生物组合物的药物动力学特征。

本发明包括喹唑啉衍生物(例如埃罗替尼或其盐)组合物, 其中喹唑啉衍生物的药物动力学特征不会明显受服用所述组合物的患者的进食或空腹状态所影响。这意味着: 当在进食或空腹状态下给予所述纳米微粒喹唑啉衍生物组合物时, 两者所吸收药物的量之间或药物吸收速率之间基本没有区别。

对于常规埃罗替尼制剂, 即 TARCEVA®, 在有食物给药时, 埃罗替尼的吸收增加 40%。就常规埃罗替尼制剂所观察到的这个吸收上的显著区别是不希望的。本发明的埃罗替尼制剂克服了这个问题, 因为所述埃罗替尼制剂减少或优选基本消除了在进食条件下给药与空腹条件给药显著不同的吸收水平。

基本消除了食物影响的剂型的益处包括: 增加患者便利, 从而提高患者依从性, 因为患者不需要保证在进食状态下服药或是在空腹状态下服药。这是重要的, 因为患者的依从性差可能会导致该药物所针对的医疗病情的恶化。也就是说, 对埃罗替尼依从性差的患者会导致非小细胞肺癌病情的恶化。

4. 本发明的喹唑啉衍生物组合物在进食或空腹状态下给药时的生物等效性

本发明还提供了一种纳米微粒喹唑啉衍生物(例如埃罗替尼或其盐)组合物, 其中所述组合物对空腹状态患者的给药生物等效于所述组合物对进食状态患者的给药。

当本发明喹唑啉衍生物组合物在进食或空腹状态下给药时, 两者间所述组合物的吸收差异优选小于约 40%, 小于约 35%, 小于约 30%, 小于约 25%、小于约 20%, 小于约 15%, 小于约 10%, 小于约 5%或小于约 3%。

在本发明的一个实施方式中, 本发明包括含有至少一种纳米微粒喹唑啉衍生物的组合物的组合物, 其中所述组合物对空腹状态患者的给药

生物等效于所述组合物对进食状态患者的给药，特别是当通过美国食品药品监督管理局和相应的欧洲管理局(EMA)给出的 C_{max} 和 AUC 指导原则来确定时。在美国 FDA 指导原则下，如果 AUC 和 C_{max} 的 90% 置信区间(CI)介于 0.80 至 1.25 之间，则两种产品或方法是生物等效的(为管理目的， T_{max} 测量不与生物等效性相关)。根据欧洲 EMA 指导原则，显示两种化合物或给药条件之间生物等效性，则 AUC 的 90% CI 必须介于 0.80 至 1.25 之间，且 C_{max} 的 90% CI 必须介于 0.70 至 1.43 之间。

5. 本发明的喹唑啉衍生物组合物的溶出特征

本发明的纳米微粒喹唑啉衍生物(例如埃罗替尼或其盐)组合物期望具有意想不到的引人注目的溶出特征。由于较快的溶出一般导致作用开始较快和生物利用率较高，所以给予的活性物质的快速溶出是优选的。为改善喹唑啉衍生物的溶出特征和生物利用率，有用的是提高所述药物的溶出度，以至于其达到接近 100% 的水平。

本发明的喹唑啉衍生物组合物优选具有的溶出特征是：至少约 20% 的所述组合物在约 5 分钟内溶解。在本发明的其它实施方式中，至少约 30% 或至少约 40% 的所述喹唑啉衍生物组合物在约 5 分钟内溶解。在本发明的另一实施方式中，至少约 40%、至少约 50%、至少约 60%、至少约 70% 或至少约 80% 的所述喹唑啉衍生物组合物在约 10 分钟内溶解。最后，在本发明的另一实施方式中，至少约 70%、至少约 80%、至少约 90% 或约 100% 的所述喹唑啉衍生物组合物在约 20 分钟内溶解。

优选在区分介质中测量溶出度。这种溶出介质将为两种在胃液中溶出特征非常不同的产品产生两条非常不同的溶出曲线；即所述溶出介质预示了组合物的体内溶出。示例性的溶出介质是含有 0.025 M 表面活性物质十二烷基硫酸钠的水介质。可以通过分光光度法进行溶解量的测定。可以使用旋转桨方法(欧洲药典)来测量溶出度。

6. 本发明的喹唑啉衍生物组合物的再分散特征

本发明的喹唑啉衍生物(例如埃罗替尼或其盐)组合物的其它特

征是：所述组合物可再分散，使所述再分散的喹唑啉衍生物颗粒的有效平均颗粒尺寸小于约 2 微米。这是重要的，因为如果本发明的喹唑啉衍生物组合物在给药时没有再分散成基本为纳米微粒的颗粒尺寸，则所述剂型可能失去将喹唑啉衍生物制成纳米微粒颗粒尺寸所提供的益处。

这是因为纳米微粒活性物质组合物受益于所述活性物质的小颗粒尺寸；如果所述活性物质在给药后没有再分散成小颗粒尺寸，则由于所述纳米微粒系统极高的表面自由能和为实现总体自由能减少的热力学驱动力，形成“凝块”或凝聚的活性物质颗粒。随着这种凝聚颗粒的形成，所述剂型的生物利用率可能下降。

而且，如在生物相关的水介质中的重构/再分散所示，本发明的纳米微粒喹唑啉衍生物组合物在给予哺乳动物(例如人类或动物)后，表现出所述纳米微粒喹唑啉衍生物颗粒的显著再分散，以至所述再分散的喹唑啉衍生物颗粒的有效平均颗粒尺寸小于约 2 微米。所述生物相关水介质可以是任何具有希望的离子强度和 pH 的水介质，所述希望的离子强度和 pH 构成所述介质生物相关性的基础。所述希望的 pH 和离子强度是人体生理条件下代表性的 pH 和离子强度。例如，所述生物相关水介质可以是：具有所述希望的 pH 和离子强度的电解质水溶液或任何盐、酸或碱或其组合的水溶液。

生物相关 pH 是现有技术公知的。例如，在胃中，所述 pH 范围从略小于 2(但通常大于 1)直至 4 或 5。在小肠中，所述 pH 范围可以从 4 至 6，而在结肠中，所述 pH 范围可以从 6 至 8。生物相关的离子强度也是现有技术公知的。空腹状态的胃液的离子强度约 0.1M，而空腹状态的肠液的离子强度约 0.14。参见例如：Lindahl 等，“来自男性和女性的胃和近端空肠的液体的表征(Characterization of Fluids from the Stomach and Proximal Jejunum in Men and Women)”，*Pharm. Res.*, 14 (4): 497-502 (1997)。

相信，测试溶液的 pH 和离子强度比具体化学内含物更关键。因此，可以通过强酸、强碱、盐、单或多共轭酸碱对(即，弱酸和该

酸的相应盐)、一元或多元电解质等的许多组合,来获得适当的 pH 和离子强度值。

代表性的电解质溶液可以是(但不限于): 浓度范围从约 0.001 N 至约 0.1 N 的 HCl 溶液,和浓度范围从约 0.001 M 至约 0.1 M 的 NaCl 溶液,及其组合。例如,电解质溶液可以是(但不限于): 约 0.1 N HCl 或更低浓度 HCl、约 0.01 N HCl 或更低浓度 HCl、约 0.001 N HCl 或更低浓度 HCl、约 0.1 M NaCl 或更低浓度 NaCl、约 0.01 M NaCl 或更低浓度 NaCl、约 0.001 M NaCl 或更低浓度 NaCl,及其组合。在这些电解质溶液中,0.01 M HCl 和/或 0.1 M NaCl 由于接近胃肠道的 pH 和离子强度条件,所以是最具代表性的人类空腹生理条件。

0.001 N HCl、0.01 N HCl 和 0.1 N HCl 的电解质浓度分别对应于 pH 3、pH 2 和 pH 1。因此,0.01 N HCl 溶液模拟胃中存在的典型酸性条件。0.1 M NaCl 溶液提供了合理近似的、存在于机体各处(包括胃肠液)的离子强度条件,但是可以使用高于 0.1 M 的 NaCl 溶液来模拟进食状态下人类 GI(胃肠)道内的条件。

表现出希望的 pH 和离子强度的盐、酸、碱或其组合的示例性溶液包括但不限于: 磷酸/磷酸盐+氯化钠、氯化钾和氯化钙; 乙酸/乙酸盐+氯化钠、氯化钾和氯化钙; 碳酸/碳酸氢盐+氯化钠、氯化钾和氯化钙; 和柠檬酸/柠檬酸盐+氯化钠、氯化钾和氯化钙。

在本发明的其它实施方式中,如通过光散射方法、显微镜检查法或其它适当方法测定的,本发明再分散的喹唑啉衍生物颗粒(再分散于水介质、生物相关介质或任何其它适当的介质)的有效平均颗粒尺寸小于约 1900 nm、小于约 1800 nm、小于约 1700 nm、小于约 1600 nm、小于约 1500 nm、小于约 1400 nm、小于约 1300 nm、小于约 1200 nm、小于约 1100 nm、小于约 1000 nm、小于约 900 nm、小于约 800 nm、小于约 700 nm、小于约 650 nm、小于约 600 nm、小于约 550 nm、小于约 500 nm、小于约 450 nm、小于约 400 nm、小于约 350 nm、小于约 300 nm、小于约 250 nm、小于约 200 nm、小于约 150 nm、小于约 100 nm、小于约 75 nm 或小于约 50 nm。适合测定有效平均

颗粒尺寸的所述方法是本领域技术人员已知的。

可以使用现有技术已知的任何适当方法测定再分散性。参见例如：题为“包含聚合表面稳定剂和丁二酸二辛酯磺酸钠的协同组合的固体剂型纳米微粒组合物(Solid Dose nanoparticulate Compositions Comprising a Synergistic Combination of a Polymeric surface stabilizer and Dioctyl Sodium Sulfosuccinate)”的第6,375,986号美国专利的实施例部分。

7. 与其它活性物质结合使用的喹唑啉衍生物组合物

本发明的喹唑啉衍生物(例如埃罗替尼或其盐)组合物还可以包含另外一种或多种用于治疗过度增殖疾病(例如癌症或其它肿瘤疾病)的化合物,或者所述喹唑啉衍生物组合物可以与这种化合物结合给药。这种化合物的例子包括但不限于,抗癌药,例如有丝分裂抑制剂、烷化剂、抗代谢物、插入抗生素、生长因子抑制剂、细胞周期抑制剂、酶、拓扑异构酶抑制剂、生物应答调节剂、抗激素和抗雄激素。例如,另外的化合物可以包括吉非替尼、pertuzamib、紫杉醇、顺铂、卡铂、吉西他滨、贝伐单抗、替莫唑胺、舒尼替尼、来氟米特、多西他赛、伊马替尼、lapatinib、canertinib、多柔比星、瓦他拉尼、索拉非尼、亚叶酸、卡培他滨、cetuximab及其组合。

B. 组合物

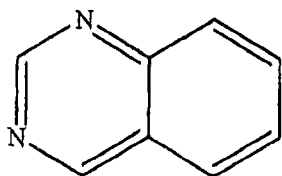
本发明提供了包含至少一种喹唑啉衍生物(例如埃罗替尼或其盐)颗粒和至少一种表面稳定剂的组合物。所述表面稳定剂优选吸附或结合于所述喹唑啉衍生物颗粒的表面。特别适用于本文的表面稳定剂优选物理地粘附或结合于所述纳米微粒喹唑啉衍生物颗粒的表面,但不与所述喹唑啉衍生物颗粒或其自身起化学反应。单独吸附的所述表面稳定剂分子基本没有分子间交联。

本发明还包括具有一种或多种非毒性的生理学可接受的统称为载体的载体、佐剂或赋形剂的喹唑啉衍生物组合物。所述组合物可以被配制,用于:胃肠外注射(例如静脉内、肌内或皮下);以固体、液体或气溶胶形式口服给药;阴道、鼻、直肠、眼、局部(local)(散

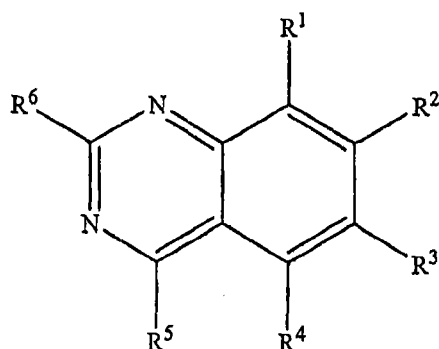
剂、软膏或滴剂)、口腔、脑池内、腹膜内或表面(topical)给药; 等。

1. 喹唑啉衍生物

本发明组合物包含纳米微粒喹唑啉衍生物, 例如埃罗替尼或其盐。喹唑啉的分子式:



喹唑啉衍生物可以包括任何具有式 I 的化合物:



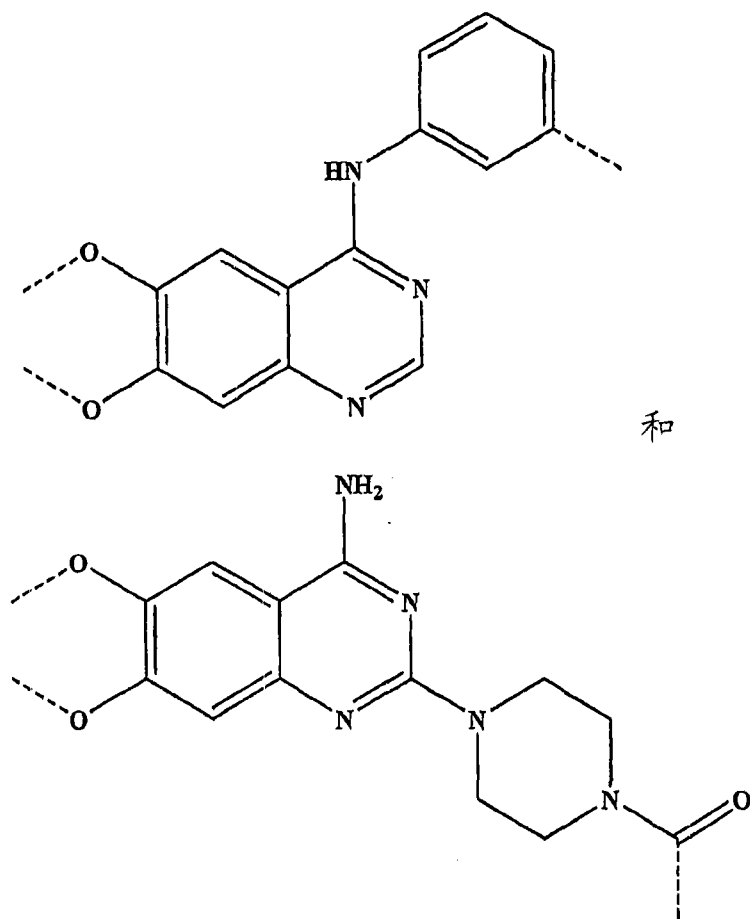
I

在一些实施方式中, 喹唑啉衍生物可以包括具有式 I 的化合物, 其中每个取代基 R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 和 R^6 可以相同或不同, 且彼此独立地选自 -H; -OH; -F; -Cl; -Br; -I; -NH₂; 烷基和二烷基氨基; 直链或支链的 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基和 C₂₋₆ 炔基; 芳烷基; 直链或支链的 C₁₋₆ 烷氧基; 芳氧基; 芳烷氧基; -(亚烷基)氧基(烷基); -CN; -NO₂; -COOH; -COO(烷基); -COO(芳基); -C(O)NH(C₁₋₆ 烷基); -C(O)NH(芳基); 磺酰基; (C₁₋₆ 烷基)磺酰基; 芳基磺酰基; 氨基磺酰基, (C₁₋₆ 烷基)氨基磺酰基; (C₁₋₆ 烷基)巯基; (C₁₋₆ 烷基)磺酰胺基(sulfonamide); 芳基磺酰胺基(sulfonamide); -NHNH₂; -NHOH; 芳基和杂芳基; 且这里每个烷基、烯基、炔基、芳基和杂芳基部分可以任选被一个或多个独立选自以下的基团取代: -OH; -F; -Cl; -Br; -I; -NH₂; 烷基和二烷基氨基; 直链或支链的 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基和炔基; 芳烷基; 直链或支链的 C₁₋₆ 烷氧基; 芳氧基; 芳烷氧基; -(亚烷基)氧基(烷基); -CN; -NO₂; -COOH; -COO(烷基); -COO(芳基); -C(O)NH(C₁₋₆ 烷

基); $-C(O)NH$ (芳基); 磺酰基; $(C_{1-6}$ 烷基)磺酰基; 芳基磺酰基; 氨基磺酰基, $(C_{1-6}$ 烷基)氨基磺酰基; $(C_{1-6}$ 烷基)硫基; $(C_{1-6}$ 烷基)磺酰胺基; 芳基磺酰胺基; $-NHNH_2$ 和 $-NHOH$ 。

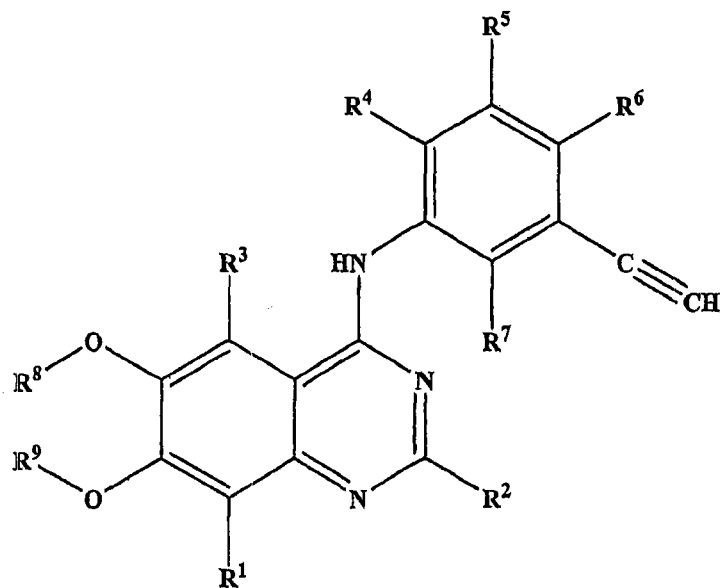
在一些实施方式中, 所述喹唑啉衍生物可以包括喹唑啉胺衍生物。例如喹唑啉胺衍生物可以包括 4-喹唑啉胺衍生物。所述 4-喹唑啉胺衍生物的 4-氨基可以任选被烷基、烯基、炔基和/或芳基取代。例如, 所述 4-喹唑啉胺衍生物的 4-氨基可以被苯基取代, 该苯基进一步可以被烷基、烯基、炔基、芳基和/或卤素基团取代。

在一些实施方式中, 所述 4-喹唑啉胺衍生物包括以下子结构其中之一:



在一些实施方式中, 具有上述子结构的 4-喹唑啉胺衍生物可以包括埃罗替尼、哌唑嗪、阿夫唑嗪、叠氮哌唑嗪(azidoprazosin)、布那唑嗪、特拉唑嗪、硫达唑嗪、多沙唑嗪、美他唑嗪或其盐。

在一些实施方式中, 4-喹唑啉胺衍生物具有式 II:



II

其中 $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6$ 和 R^7 独立选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、氨基和卤素；且 R^8 和 R^9 独立选自 C_{1-6} 烷基和烷基烷氧基(例如, $(C_{1-6}$ 烷基) $(C_{1-6}$ 烷氧基)如乙基甲氧基)。

在一些实施方式中, 所述喹唑啉衍生物或 4-喹唑啉胺衍生物可以包括选自以下的化合物: 2-芳基-4-氧代-1-(4-喹唑啉基)喹唑啉、3-苯基-1-(4-喹唑啉基)-1,2,3,4-四氢-2,4-二氧代喹唑啉、3-苯基-1-(4-喹唑啉基)-1,2,3,4-四氢-4-氧代-2-硫代喹唑啉、2-芳基-4-氧代-1-(4-喹唑啉基)-1,2,3,4-四氢喹唑啉、2-芳基-1-(2-氯-4-喹唑啉基)-4-氧代-1,4-二氢喹唑啉、4-[4-(N-取代的氨基甲酰基)-1-哌嗪基]-6,7-二甲氧基喹唑啉、4-氯苯乙基氨基喹唑啉、[2-苯基-4(3H)-氧代-3-喹唑啉基氨基]-N-取代-芳基乙酰胺、4-(4'-羟基苯基)-氨基-6,7-二甲氧基喹唑啉、4-(3'-溴-4'-羟基苯基)-氨基-6,7-二甲氧基喹唑啉、4-[[3,4-(亚甲基二氧基)苯甲基]氨基]喹唑啉、2-哌啶子基-4-氨基-6,7-二甲氧基喹唑啉、4-氨基-6,7-二甲氧基-2(4-杂环哌嗪-1-基)喹唑啉、4-氨基-6,7-二甲氧基-2[4-(取代的氧基乙氧基)哌啶子基]喹唑啉、双-[1,2,4]三唑并[4,3-a:4',3'-c]喹唑啉、4-(S-丁硫基)喹唑啉、三唑并喹唑啉、4-(4-芳基-1-哌嗪基)喹唑啉、4-(3-取代的苯基氨基)喹唑啉、甲氧基羰基苯基氨基喹唑啉、2-胍基羰基苯基氨基喹唑啉、4-[4-(N-取代的(硫代)氨基甲酰基)-1-哌嗪基]-6,7-二甲氧基喹唑啉、2-氧代咪唑并[4,5-e]喹唑啉、

6,7-二甲氧基喹唑啉(例如, 6-(2-甲氧基)乙氧基-7-甲氧基喹唑啉)、N-(3-乙炔基苯基)-6,7-双(2-甲氧基乙氧基)-4-喹唑啉胺, 及其混合物。

在其它实施方式中, 所述喹唑啉衍生物或 4-喹唑啉胺衍生物选自埃罗替尼或其盐、哌唑嗪或其盐、特拉唑嗪或其盐、布那唑嗪或其盐、多沙唑嗪或其盐、曲马唑嗪(trimazosine)或其盐、美他唑嗪或其盐和阿夫唑嗪或其盐。

在一些优选的实施方式中, 所述喹唑啉衍生物是埃罗替尼或其盐。也称作盐酸 N-(3-乙炔基苯基)-6,7-双(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-胺, 以商标名 Tarceva®出售。埃罗替尼是蛋白激酶抑制剂。这里所公开的药用组合物可以包含纳米微粒埃罗替尼颗粒或其盐, 其具有吸附或结合于药物颗粒表面的表面稳定剂。

2. 表面稳定剂

用于喹唑啉衍生物(例如埃罗替尼或其盐)的表面稳定剂的选择是重要的(non-trivial)且需要广泛的实验, 以实现所希望的制剂。因此, 本发明涉及令人惊讶的发现, 即可以制备纳米微粒喹唑啉衍生物组合物。

超过一种表面稳定剂的组合可以用于本发明。可以用于本发明的有用的表面稳定剂包括但不限于已知的有机和无机的药物赋形剂。这样的赋形剂包括各种聚合物、低分子量低聚物、天然产物和表面活性剂。表面稳定剂包括非离子、离子、阴离子、阳离子和两性离子的表面活性剂。

表面稳定剂的代表性实例包括: 羟丙基甲基纤维素(现在称为羟丙甲纤维素)、羟丙基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、十二烷基硫酸钠、磺基琥珀酸二辛酯、明胶、酪蛋白、卵磷脂(磷脂)、右旋糖苷、阿拉伯树胶、胆固醇、黄蓍胶、硬脂酸、苯扎氯铵、硬脂酸钙、单硬脂酸甘油酯、十六醇十八醇混合物、聚西托醇乳化蜡、失水山梨醇酯、聚氧乙烯烷基醚(例如, 聚乙二醇醚例如聚西托醇 1000)、聚氧乙烯蓖麻油衍生物、聚氧乙烯失水山梨醇脂肪酸酯(例如, 可商业获得的 Tween®产品, 例如 Tween® 20 和 Tween® 80 (ICI Speciality

Chemicals)); 聚乙二醇(例如, Carbowax® 3550 和 934 (Union Carbide))、聚氧乙烯硬脂酸酯、胶态二氧化硅、磷酸酯、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯、非晶性纤维素、硅酸镁铝、三乙醇胺、聚乙烯醇(PVA)、4-(1,1,3,3-四甲基丁基)-苯酚与环氧乙烷和甲醛的聚合物(也称为泰洛沙泊、superione 和 triton)、伯洛沙姆(例如, Pluronic® F68 和 F108, 其是环氧乙烷和环氧丙烷的嵌段共聚物); 乙二胺聚氧乙烯聚氧丙烯嵌段共聚物(例如, Tetronic® 908, 还已知为 Poloxamine™ 908, 其是从连续添加环氧丙烷和环氧乙烷至乙二胺所衍生的四功能嵌段共聚物(BASF Wyandotte Corporation, Parsippany, N.J.)); Tetronic® 1508 (T- 1508) (BASF Wyandotte Corporation)、Triton® X-200(其是烷基芳基聚醚磺酸酯(Rohm 和 Haas)); Crodestas™ F-110, 其是蔗糖硬脂酸酯和蔗糖二硬脂酸酯的混合物(Croda Inc.); p-异壬基苯氧基聚-(缩水甘油), 还已知为 Olin®-10G 或 Surfactant™ 10-G (Olin Chemicals, Stamford, CT); Crodestas™ SL-40 (Croda, Inc.); 和 SA9OHCO, 其是 $C_{18}H_{37}CH_2(CON(CH_3)-CH_2(CHOH)_4(CH_2OH)_2$ (Eastman Kodak Co.); 癸酰基-N-甲基葡萄糖酰胺; n-癸基 β -D-吡喃葡萄糖苷; n-癸基 β -D-吡喃麦芽糖苷; n-十二烷基 β -D-吡喃葡萄糖苷; n-十二烷基 β -D-麦芽糖苷; 庚酰基-N-甲基葡萄糖酰胺; n-庚基- β -D-吡喃葡萄糖苷; n-庚基 β -D-硫代葡萄糖苷; n-己基 β -D-吡喃葡萄糖苷; 壬酰基-N-甲基葡萄糖酰胺; n-壬基 β -D-吡喃葡萄糖苷(n-noyl β -D-glucopyranoside); 辛酰基-N-甲基葡萄糖酰胺; n-辛基- β -D-吡喃葡萄糖苷; 辛基 β -D-硫代吡喃葡萄糖苷; PEG-磷脂、PEG-胆固醇、PEG-胆固醇衍生物、PEG-维生素 A、PEG-维生素 E、溶菌酶、乙烯基吡咯烷酮和醋酸乙烯酯的无规共聚物(例如 Plasdane S630); 等。

有用的阳离子表面稳定剂包括但不限于聚合物、生物聚合物、多糖、纤维素、藻酸盐、磷脂和非聚合化合物, 例如两性离子稳定剂、聚-n-甲基吡啶、anthryl pyridinium chloride、阳离子磷脂、脱

乙酰壳多糖、聚赖氨酸、聚乙烯基咪唑、1,5-二甲基-1,5-二氮十一亚甲基聚甲溴化物、聚甲基丙烯酸甲酯三甲基溴化铵溴化物(PMMTMABr)、己基二苯乙酮基三甲基溴化铵(HDMAB)和聚乙烯吡咯烷酮-甲基丙烯酸 2-二甲基氨基乙基酯二甲基硫酸盐。

其它有用的阳离子稳定剂包括但不限于：阳离子脂质、铈、镧和季铵化合物，例如硬脂基三甲基氯化铵、苜基-二(2-氯乙基)乙基氯化铵、椰油三甲基氯化铵或椰油三甲基溴化铵、椰油甲基二羟乙基氯化铵或椰油甲基二羟乙基溴化铵、癸基三乙基氯化铵、癸基二甲基羟乙基氯化铵或癸基二甲基羟乙基溴化铵、C₁₂₋₁₅二甲基羟乙基氯化铵或C₁₂₋₁₅二甲基羟乙基溴化铵、椰油二甲基羟乙基氯化铵或椰油二甲基羟乙基溴化铵、甲基硫酸肉豆蔻基三甲基铵、十二烷基二甲基苜基氯化铵或十二烷基二甲基苜基溴化铵、十二烷基二甲基(乙烯基氧基)₄氯化铵或十二烷基二甲基(乙烯基氧基)₄溴化铵、N-烷基(C₁₂₋₁₈)二甲基苜基氯化铵、N-烷基(C₁₄₋₁₈)二甲基-苜基氯化铵、N-十四烷基二甲基苜基氯化铵一水合物、二甲基二癸基氯化铵、N-烷基和(C₁₂₋₁₄)二甲基 1-萘基甲基氯化铵、三甲基卤化铵、烷基-三甲基铵盐和二烷基-二甲基铵盐、十二烷基三甲基氯化铵、乙氧基化的烷基酰氨基烷基二烷基铵盐和/或乙氧基化的三烷基铵盐、二烷基苯二烷基氯化铵、N-二癸基二甲基氯化铵、N-十四烷基二甲基苜基氯化铵一水合物、N-烷基(C₁₂₋₁₄)二甲基 1-萘基甲基氯化铵和十二烷基二甲基苜基氯化铵、二烷基苯烷基氯化铵、十二烷基三甲基氯化铵、烷基苜基甲基氯化铵、烷基苜基二甲基溴化铵、C₁₂三甲基溴化铵、C₁₅三甲基溴化铵、C₁₇三甲基溴化铵、十二烷基苜基三乙基氯化铵、聚-二烯丙基二甲基氯化铵(DADMAC)、二甲基氯化铵、烷基二甲基卤化铵、三(十六烷基)甲基氯化铵、癸基三甲基溴化铵、十二烷基三乙基溴化铵、十四烷基三甲基溴化铵、甲基三辛基氯化铵(ALIQUAT 336™)、POLYQUAT 10™、溴化四丁基铵、苜基三甲基溴化铵、胆碱酯(例如脂肪酸胆碱酯)、苯扎氯铵、硬脂基二甲基苜基氯化铵化合物(例如硬脂基三甲基氯化铵(stearyltrimonium chloride)和二-硬脂基二甲基氯化铵(Di-stearylidmonium chloride))、氯化或溴化十六烷基

二甲基氯化铵(Di-stearyldimonium chloride)、氯化或溴化十六烷基吡啶鎓、季铵化的聚氧乙基烷基胺的卤化物盐、MIRAPOL™和 ALKAQUAT™(Alkaril Chemical Company)、烷基吡啶鎓盐；胺(例如烷基胺、二烷基胺、烷醇胺、聚乙烯聚胺、N,N-二烷基氨基烷基丙烯酸酯和乙烯基吡啶)、胺盐(例如十二烷基乙酸胺、硬脂基乙酸胺、烷基吡啶鎓盐和烷基咪唑鎓盐)和氧化胺；咪唑鎓盐(imide azolinium salts)；质子化的四取代丙烯酰胺；甲基化的四取代聚合物，例如聚[二烯丙基二甲基氯化铵]和聚[N-甲基乙烯基氯化吡啶鎓]；和阳离子瓜耳胶。

这些示例性阳离子表面稳定剂和其它有用的阳离子表面稳定剂在下述文献中描述：J. Cross 和 E. Singer, *Cationic Surfactants: Analytical and Biological Evaluation* (Marcel Dekker, 1994)；P.和 D. Rubingh (编辑), *Cationic Surfactants: Physical Chemistry* (Marcel Dekker, 1991)；和 J. Richmond, *Cationic Surfactants: Organic Chemistry*, (Marcel Dekker, 1990)。

非聚合的表面稳定剂是任何非聚合的化合物，例如：苯扎氯铵、碳鎓化合物、磷鎓化合物、氧鎓化合物、卤鎓化合物、阳离子有机金属化合物、四取代磷化合物、吡啶鎓化合物、苯胺正离子化合物、铵化合物、羟铵化合物、伯铵化合物、仲铵化合物、叔铵化合物和式 $\text{NR}_1\text{R}_2\text{R}_3\text{R}_4^{(+)}$ 的季铵化合物。关于式 $\text{NR}_1\text{R}_2\text{R}_3\text{R}_4^{(+)}$ 的化合物：

- (i) $\text{R}_1\text{-R}_4$ 没有一个是 CH_3 ；
- (ii) $\text{R}_1\text{-R}_4$ 的一个是 CH_3 ；
- (iii) $\text{R}_1\text{-R}_4$ 的三个是 CH_3 ；
- (iv) $\text{R}_1\text{-R}_4$ 都是 CH_3 ；
- (v) $\text{R}_1\text{-R}_4$ 的两个是 CH_3 ， $\text{R}_1\text{-R}_4$ 的一个是 $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$ ，且 $\text{R}_1\text{-R}_4$ 的一个是 7 个碳原子或更少碳原子的烷基链；
- (vi) $\text{R}_1\text{-R}_4$ 的两个是 CH_3 ， $\text{R}_1\text{-R}_4$ 的一个是 $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$ ，且 $\text{R}_1\text{-R}_4$ 的一个是 19 个碳原子或更多碳原子的烷基链；
- (vii) $\text{R}_1\text{-R}_4$ 的两个是 CH_3 ， $\text{R}_1\text{-R}_4$ 的一个是 $\text{C}_6\text{H}_5(\text{CH}_2)_n$ 基团，其

中 $n > 1$;

(viii) R_1-R_4 的两个是 CH_3 , R_1-R_4 的一个是 $C_6H_5CH_2$, 且 R_1-R_4 的一个包含至少一个杂原子;

(ix) R_1-R_4 的两个是 CH_3 , R_1-R_4 的一个是 $C_6H_5CH_2$, 且 R_1-R_4 的一个包含至少一个卤素;

(x) R_1-R_4 的两个是 CH_3 , R_1-R_4 的一个是 $C_6H_5CH_2$, 且 R_1-R_4 的一个包含至少一个环状片段;

(xi) R_1-R_4 的两个是 CH_3 , 且 R_1-R_4 的一个是苯环; 或

(xii) R_1-R_4 的两个是 CH_3 , 且 R_1-R_4 的两个是纯粹的脂肪族片段。

这类化合物包括但不限于: 苯扎氯铵、苜索氯铵、氯化十六烷基吡啶鎓、二十二烷基三甲基氯化铵、劳拉氯铵、十六烷基二甲基苄基氯化铵、十六烷基三甲基溴化铵、十六烷基三甲基氯化铵、cethylamine hydrofluoride、氯烯丙基六亚甲基四胺氯化物(Quaternium-15)、氯化二硬脂基二甲基铵(distearyltrimonium chloride)(Quaternium-5)、十二烷基二甲基(乙基苄基)氯化铵(Quaternium-14)、Quaternium-22、Quaternium-26、Quaternium-18 锂蒙脱石、盐酸二甲基氨基乙基氯、盐酸半胱氨酸、二乙醇铵 POE (10)油烯基醚磷酸酯、二乙醇铵 POE (3)油烯基醚磷酸酯、氯化牛脂基烃铵(tallow alkonium chloride)、二甲基二十八烷基膨润土铵(dimethyl dioctadecylammoniumbentonite)、硬脂基二甲基苄基氯化铵(stearalkonium chloride)、溴化度米芬(domiphen bromide)、2,6-二甲基苄基氨基氧乙基二乙基苄基苯甲酸铵、十四烷基二甲基苄基氯化铵、氯化月桂基三甲基铵(laurtrimonium chloride)、二盐酸乙二胺、盐酸胍、盐酸吡哆醇、盐酸碘非他胺、盐酸葡甲胺、甲基苜索氯铵、溴化十四烷基三甲基铵、氯化油烯基三甲基铵(oleyltrimonium chloride)、聚季铵盐-1(polyquaternium-1)、盐酸普鲁卡因、椰油基甜菜碱、硬脂基二甲基苄基氯化铵与膨润土的反应产物(stearalkonium bentonite)、硬脂基二甲基苄基氯化铵与水辉石的反应产物(stearalkoniumhectonite)、硬脂基三羟基乙基丙二胺二氢氟化物、

氯化牛脂基三甲基铵和十六基三甲基溴化铵。

所述表面稳定剂可商业获得和/或可通过现有技术已知的技术制备。这些表面稳定剂的大部分是已知的药物赋形剂,并在由 American Pharmaceutical Association 和 The Pharmaceutical Society of Great Britain 联合出版的 Handbook of Pharmaceutical Excipients(药用赋形剂手册) (The Pharmaceutical Press, 2000)中详细描述,其通过引用结合入本文。

所述喹唑啉衍生物和表面稳定剂可以任何适当比例(w/w)存在于这里所公开的药用组合物中。例如,在一些实施方式中,所述药用组合物包含喹唑啉衍生物(其可以包括埃罗替尼)和表面稳定剂,其比例约为 20:1、15:1、10:1、8:1、7:1、6:1、5:1、4:1、3:1、2:1 (w/w),或者任何由所述比例所规定的范围(例如,但不限于约 20:1—2:1,约 10:1—4:1,和约 8:1—5:1)。

3. 其它药物辅料

根据本发明的药物组合物还可以包括一种或多种粘合剂、填充剂、润滑剂、悬浮剂、甜味剂、调味剂、防腐剂、缓冲剂、润湿剂、崩解剂、发泡剂和其它赋形剂。这类赋形剂是现有技术已知的。

填充剂的实例是乳糖一水合物、无水乳糖和各种淀粉;粘合剂的实例是各种纤维素和交联的聚乙烯吡咯烷酮、微晶纤维素(例如 Avicel® PH101 和 Avicel® PH102 微晶纤维素)和硅化的微晶纤维素(ProSolv SMCC™)。

适当的润滑剂(包括对待压制粉末的流动性起作用的物质)是胶体二氧化硅(例如 Aerosil® 200)、滑石、硬脂酸、硬脂酸镁、硬脂酸钙和硅胶。

甜味剂的实例是任何天然或人工的甜味剂,例如蔗糖、木糖醇、糖精钠、环己基氨基磺酸盐(cyclamate)、天冬甜素和安赛蜜(acsulfame)。调味剂的实例是 Magnasweet® (商标为 MAFCO)、泡泡糖香料和水果香料等。

防腐剂的实例是山梨酸钾、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸

丙酯、苯甲酸及其盐、对羟基苯甲酸的其它酯类(例如对羟基苯甲酸丁酯)、醇(例如乙醇或苄醇)、酚类化合物(例如苯酚)或四取代化合物(quarternary compounds)(例如苯扎氯铵)。

适当的稀释剂包括药学可接受的惰性填料, 例如微晶纤维素、乳糖、磷酸氢钙、糖类和/或任何上述物质的混合物。稀释剂的实例包括: 微晶纤维素, 例如 Avicel® PH101 和 Avicel® PH102; 乳糖, 例如乳糖一水合物、无水乳糖和 Pharmatose® DCL21; 磷酸氢钙, 例如 Emcompress®; 甘露醇; 淀粉; 山梨醇; 蔗糖和葡萄糖。

适当的崩解剂包括: 轻度交联的聚乙烯吡咯烷酮、玉米淀粉(corn starch)、马铃薯淀粉、玉米淀粉(maize starch)和改性淀粉; 交联羧甲基纤维素钠; 交联聚乙烯吡咯烷酮; 淀粉羟乙酸钠; 及其混合物。

发泡剂的实例是泡腾对(effervescent couples), 例如有机酸和碳酸盐或碳酸氢盐。例如, 适当的有机酸包括柠檬酸、酒石酸、苹果酸、富马酸、脂肪酸、琥珀酸和海藻酸及其酸酐和酸盐。例如, 适当的碳酸盐和碳酸氢盐包括碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钾、碳酸氢钾、碳酸镁、甘氨酸碳酸钠、L-赖氨酸碳酸盐和精氨酸碳酸盐。或者, 仅泡腾对的碳酸氢钠组分可存在。

4. 纳米微粒喹唑啉衍生物颗粒尺寸

本发明的组合物含有纳米微粒喹唑啉衍生物(例如埃罗替尼或其盐)颗粒, 所述颗粒的有效平均颗粒尺寸小于约 2000 nm (即, 2 微米)。在本发明其它实施方式中, 如光散射方法、显微镜检查法或其它适当方法所测定的, 所述纳米微粒喹唑啉衍生物(例如埃罗替尼或其盐)颗粒的有效平均颗粒尺寸小于约 1900 nm、小于约 1800 nm、小于约 1700 nm、小于约 1600 nm、小于约 1500 nm、小于约 1400 nm、小于约 1300 nm、小于约 1200 nm、小于约 1100 nm、小于约 1000 nm、小于约 900 nm、小于约 800 nm、小于约 700 nm、小于约 600 nm、小于约 500 nm、小于约 400 nm、小于约 300 nm、小于约 250 nm、小于约 200 nm、小于约 150 nm、小于约 100 nm、小于约 75 nm 或小于约 50 nm。

“有效平均颗粒尺寸小于约 2000 nm”的意思是：当通过上述技术测量时，至少 50% 重量的喹唑啉衍生物颗粒的颗粒尺寸小于有效平均数，即小于约 2000 nm、小于约 1900 nm、小于约 1800 nm 等。优选地，至少约 70%、至少约 80%、至少约 90%、至少约 95%、或至少约 99% 的喹唑啉衍生物颗粒的颗粒尺寸小于有效平均数，即小于约 2000 nm、小于约 1900 nm、小于约 1800 nm、小于约 1700 nm 等。

在本发明中，纳米微粒喹唑啉衍生物组合物的 D50 值是 50% 重量的所述喹唑啉衍生物颗粒的尺寸处于其下的颗粒尺寸。类似地，D90 是 90% 重量的所述喹唑啉衍生物颗粒的尺寸处于其下的颗粒尺寸。在这里所公开的组合物的一些实施方式中，如光散射方法、显微镜检查法或其它适当方法所测定的，所述 D50 小于约 2000 nm (即，2 微米)、小于约 1900 nm、小于约 1800 nm、小于约 1700 nm、小于约 1600 nm、小于约 1500 nm、小于约 1400 nm、小于约 1300 nm、小于约 1200 nm、小于约 1100 nm、小于约 1000 nm、小于约 900 nm、小于约 800 nm、小于约 700 nm、小于约 600 nm、小于约 500 nm、小于约 400 nm、小于约 300 nm、小于约 250 nm、小于约 200 nm、小于约 150 nm、小于约 100 nm、小于约 75 nm 或小于约 50 nm。在这里所公开的组合物的其它实施方式中，如光散射方法、显微镜检查法或其它适当方法所测定的，所述 D90 小于约 2000 nm (即，2 微米)、小于约 1900 nm、小于约 1800 nm、小于约 1700 nm、小于约 1600 nm、小于约 1500 nm、小于约 1400 nm、小于约 1300 nm、小于约 1200 nm、小于约 1100 nm、小于约 1000 nm、小于约 900 nm、小于约 800 nm、小于约 700 nm、小于约 600 nm、小于约 500 nm、小于约 400 nm、小于约 300 nm、小于约 250 nm、小于约 200 nm、小于约 150 nm、小于约 100 nm、小于约 75 nm 或小于约 50 nm。

5. 喹唑啉衍生物和表面稳定剂的浓度

喹唑啉衍生物(例如埃罗替尼或其盐)和一种或多种表面稳定剂的相对量可以在很大程度上变化。例如，单一组分的最佳量可以取

决于所选择的特定的喹唑啉衍生物、亲水亲脂平衡值(HLB)、熔点和所述稳定剂水溶液的表面张力等。

基于喹唑啉衍生物和至少一种表面稳定剂(不包括其它赋形剂)的总合重量,喹唑啉衍生物的浓度可以是:从约 99.5%重量至约 0.001%重量,从约 95%重量至约 0.1%重量,或者从约 90%重量至约 0.5%重量。

基于喹唑啉衍生物和至少一种表面稳定剂(不包括其它赋形剂)的总合并干重,所述至少一种表面稳定剂的浓度可以是:从约 0.5%重量至约 99.999%重量,从约 5.0%重量至约 99.9%重量,或者从约 10%重量至约 99.5%重量。

5. 示例性的纳米微粒埃罗替尼片剂

下面给出了几种示例性的埃罗替尼片剂。这些实例不是要在任何方面限制权利要求书,而是提供可用于本发明方法的埃罗替尼的示例性片剂。这种示例性片剂还可以包括包衣物质。

示例性纳米微粒埃罗替尼片剂#1	
组分	g/Kg
埃罗替尼	约 50 至约 500
羟丙甲纤维素, USP	约 10 至约 70
多库酯钠, USP	约 1 至约 10
蔗糖, NF	约 100 至约 500
十二烷基硫酸钠, NF	约 1 至约 40
乳糖一水合物, NF	约 50 至约 400
硅化的微晶纤维素	约 50 至约 300
交聚维酮, NF	约 20 至约 300
硬脂酸镁, NF	约 0.5 至约 5

示例性纳米微粒埃罗替尼片剂#2	
组分	g/Kg

埃罗替尼	约 100 至约 300
羟丙甲纤维素, USP	约 30 至约 50
多库酯钠, USP	约 0.5 至约 10
蔗糖, NF	约 100 至约 300
十二烷基硫酸钠, NF	约 1 至约 30
乳糖一水合物, NF	约 100 至约 300
硅化的微晶纤维素	约 50 至约 200
交聚维酮, NF	约 50 至约 200
硬脂酸镁, NF	约 0.5 至约 5

示例性纳米微粒埃罗替尼片剂#3	
组分	g/Kg
埃罗替尼	约 200 至约 225
羟丙甲纤维素, USP	约 42 至约 46
多库酯钠, USP	约 2 至约 6
蔗糖, NF	约 200 至约 225
十二烷基硫酸钠, NF	约 12 至约 18
乳糖一水合物, NF	约 200 至约 205
硅化的微晶纤维素	约 130 至约 135
交聚维酮, NF	约 112 至约 118
硬脂酸镁, NF	约 0.5 至约 3

示例性纳米微粒埃罗替尼片剂#4	
组分	g/Kg
埃罗替尼	约 119 至约 224
羟丙甲纤维素, USP	约 42 至约 46
多库酯钠, USP	约 2 至约 6
蔗糖, NF	约 119 至约 224
十二烷基硫酸钠, NF	约 12 至约 18

乳糖一水合物, NF	约 119 至约 224
硅化的微晶纤维素	约 129 至约 134
交聚维酮, NF	约 112 至约 118
硬脂酸镁, NF	约 0.5 至约 3

C. 制备纳米微粒喹唑啉衍生物组合物的方法

例如, 可以使用研磨、均一化(homogenization)、沉淀、低温(cryogenic)或乳化技术来制备纳米微粒喹唑啉衍生物(例如埃罗替尼或其盐)组合物。'684 专利中描述了制备纳米微粒活性物质组合物的示例性方法。制备纳米微粒活性物质组合物的方法还在下述专利中描述: 美国专利第 5,518,187 号, 题为“研磨药物的方法(Method of Grinding Pharmaceutical Substances)”; 美国专利第 5,718,388 号, 题为“研磨药物的连续方法(Continuous Method of Grinding Pharmaceutical Substances)”; 美国专利第 5,862,999 号, 题为“研磨药物的方法(Method of Grinding Pharmaceutical Substances)”; 美国专利第 5,665,331 号, 题为“纳米微粒药物与晶体成长改性剂的共微量沉淀(Co-Microprecipitation of nanoparticulate Pharmaceutical Agents with Crystal Growth modifiers)”; 美国专利第 5,560,932 号, 题为“纳米颗粒药物的微量沉淀(Microprecipitation of nanoparticulate Pharmaceutical Agents)”; 美国专利第 5,543,133 号, 题为“制备含有纳米颗粒的 X 射线造影组合物的方法(Process of Preparing X-Ray Contrast Compositions Containing Nanoparticles)”; 美国专利第 5,534,270 号, 题为“制备稳定的药物纳米颗粒的方法(Method of Preparing Stable Drug Nanoparticles)”; 美国专利第 5,510,118 号, 题为“制备含有纳米颗粒的治疗组合物的方法(Process of Preparing Therapeutic Compositions Containing Nanoparticles)”; 和美国专利第 5,470,583 号, 题为“制备含有带电磷脂的纳米颗粒组合物以减少聚集的方法(Method of Preparing Nanoparticle Compositions Containing Charged Phospholipids to Reduce Aggregation)”; 其全部通过引用特别

结合入本文。

所得到的纳米微粒喹唑啉衍生物组合物或分散体可用于固体或液体剂型，例如液体分散体、凝胶、气溶胶、软膏、乳膏、控释制剂、速融制剂、冻干制剂、片剂、胶囊、延迟释放制剂、延长释放制剂、脉冲式释放制剂、速释和控释混合制剂等。

1. 研磨以获得纳米微粒喹唑啉衍生物分散体

研磨喹唑啉衍生物(例如埃罗替尼或其盐)以获得纳米微粒分散体，其包括：分散喹唑啉衍生物颗粒于液体分散介质，喹唑啉衍生物在该介质中是难溶的并可分散的，随后在研磨介质存在下采用机械方法来减小喹唑啉衍生物颗粒尺寸至希望的有效平均颗粒尺寸。例如，所述分散介质可以是水、红花油、乙醇、t-丁醇、甘油、聚乙二醇(PEG)、己烷或乙二醇。优选的分散介质是水。

可以在至少一种表面稳定剂存在下减小喹唑啉衍生物颗粒的尺寸。或者，可以在研磨之前或之后将所述喹唑啉衍生物颗粒与一种或多种表面稳定剂接触。其它化合物(例如稀释剂)可以在尺寸减小过程中添加至所述喹唑啉衍生物/表面稳定剂组合物。可以连续或以分批模式制备分散体。

2. 沉淀以获得纳米微粒喹唑啉衍生物组合物

生成希望的纳米微粒喹唑啉衍生物(例如埃罗替尼或其盐)组合物的另一方法是通过微量沉淀。该方法是在一种或多种表面稳定剂和一种或多种提高胶体稳定性的表面活性剂存在下且不含任何痕量毒性溶剂或增溶的重金属杂质情况下，制备难溶性活性物质的稳定分散体。例如，该方法包括：(1)在适当溶剂中溶解喹唑啉衍生物；(2)将步骤(1)的制剂添加至包含至少一种表面稳定剂的溶液中；和(3)使用适当的非溶剂沉淀步骤(2)的制剂。所述方法随后可通过透析或过滤除去任何生成的盐(如果存在)，并可通过常规方法浓缩所述分散体。

3. 均一化以获得纳米微粒喹唑啉衍生物组合物

题为“制备含有纳米颗粒的治疗组合物的方法(Process of

Preparing Therapeutic Compositions Containing Nanoparticles)”的第5,510,118号美国专利中描述了制备活性物质纳米微粒组合物的示例性均一化方法。该方法包括：将喹唑啉衍生物(例如埃罗替尼或其盐)颗粒分散于液体分散介质中，随后使所述分散体经历均一化，以减小所述喹唑啉衍生物颗粒的尺寸至希望的有效平均颗粒尺寸。可以在至少一种表面稳定剂存在下减小喹唑啉衍生物颗粒尺寸。或者，可以在磨碎之前或之后将喹唑啉衍生物颗粒与一种或多种表面稳定剂接触。可以在所述尺寸减小过程之前、期间或之后添加其它化合物(例如稀释剂)至所述喹唑啉衍生物/表面稳定剂组合物。可以连续或以分批模式制备分散体。

4. 低温方法获得纳米微粒喹唑啉衍生物组合物

形成希望的纳米微粒喹唑啉衍生物(例如埃罗替尼或其盐)组合物的另一种方法是通过向液体中喷雾冷冻(SFL)。该项技术包括使用具有稳定剂的喹唑啉衍生物的有机溶液或有机水溶液，将该溶液注入低温液体(例如液氮)中。喹唑啉衍生物溶液液滴的冷冻速率足以使结晶和颗粒生长最小化，从而形成纳米结构的喹唑啉衍生物颗粒。依赖于溶剂系统和工艺条件的选择，所述纳米微粒喹唑啉衍生物颗粒可以有不同颗粒形态。在分离步骤中，在避免所述喹唑啉衍生物颗粒凝聚或熟成的条件下除去氮和溶剂。

作为 SFL 的补充技术，超速冷冻(URF)也可以用于产生等同纳米结构的表面积大大增加的喹唑啉衍生物颗粒。URF 包括在低温基底之上的具有稳定剂的喹唑啉衍生物的有机溶液或有机水溶液。

5. 乳化方法获得纳米微粒喹唑啉衍生物组合物

形成希望的纳米微粒喹唑啉衍生物(例如埃罗替尼或其盐)组合物的另一种方法是模板乳化。模板乳化产生纳米结构的喹唑啉衍生物颗粒，其具有控制的颗粒尺寸分布和快速溶出性能。该方法包括：制备水包油的乳剂，然后用含有喹唑啉衍生物和稳定剂的非水溶液膨胀。喹唑啉衍生物颗粒的颗粒尺寸分布是加载喹唑啉衍生物之前乳剂液滴大小的直接结果，这个性质可以在此工艺中得到控制和优

化。此外，通过选择使用溶剂和稳定剂，可以获得乳剂稳定性，并且没有 Ostwald 成熟或 Ostwald 成熟受到抑制。随后，除去溶剂和水，并回收稳定化的纳米结构的喹唑啉衍生物颗粒。通过适当地控制工艺条件，可以获得喹唑啉衍生物颗粒的各种形态。

1997 年 4 月 24 日出版的 Pace 等人的国际专利申请第 WO 97/144407 号，公开了具有平均尺寸为 100 nm 至 300 nm 的水不溶性生物活性化合物的颗粒，其制备方法如下：将该化合物溶于溶液中，然后在适当表面改性剂的存在下，使该溶液喷雾进入压缩的气体、液体或超临界液体中。

D. 使用本发明的喹唑啉衍生物组合物的方法

本发明提供了快速升高患者血浆中喹唑啉衍生物(例如埃罗替尼或其盐)水平的方法。该方法包括口服给予患者有效量的本发明含有纳米微粒喹唑啉衍生物的组合物。

根据标准的药物动力学实践，所述纳米微粒喹唑啉衍生物组合物优选在所述组合物的起始剂量之后少于约 6 小时、少于约 5 小时、少于约 4 小时、少于约 3 小时、少于约 2 小时、少于约 1 小时或少于约 30 分钟内产生最大血浆浓度。

本发明的组合物用于治疗过度增殖病患，包括但不限于癌症和其它肿瘤疾病。这些癌症包括但不限于脑癌、肺癌、扁平细胞癌、膀胱癌、胃癌、乳房癌、头癌和颈癌、食管癌、妇产科癌和甲状腺肿瘤。现已表明，盐酸埃罗替尼可治疗至少一种在先化疗方案失败后的将局部恶化或转移性非小细胞非癌(NSCLC)患者。本发明的组合物也用于治疗 NSCLC。

本发明的喹唑啉衍生物组合物可经由任何常规方法给予患者，包括但不限于：经口、经直肠、耳、眼、肠胃外(例如，静脉、肌肉或皮下)、脑池内、肺、阴道内、腹膜内、局部(例如，散剂、软膏或滴剂)或作为口腔或鼻腔喷雾。如本文使用的，术语“患者”用以指动物，优选包括人类或非人类的哺乳动物。术语“病人”和“患者”可以互换使用。

适合胃肠外注射的组合物可以包括：生理学可接受的无菌水或非水溶液、分散体、悬浮液或乳浊液，以及用于溶解稀释成无菌可注射溶液或分散体的无菌粉末。适当的水或非水载体、稀释剂、溶剂或赋形剂的实例包括：水、乙醇、多元醇(丙二醇、聚乙二醇、甘油等)、其适当的混合物、植物油(例如橄榄油)和可注射的有机酯(例如油酸乙酯)。例如，可以通过下述方法保持适当的流动性：使用包衣(例如卵磷脂)，在分散体情况下维持需要的颗粒尺寸，和使用表面活性剂。

纳米微粒喹唑啉衍生物(例如埃罗替尼或其盐)组合物还可以含有佐剂，例如防腐剂、润湿剂、乳化剂和分散剂。可通过各种抗细菌和抗真菌剂来确保防止微生物生长，所述抗细菌和抗真菌剂例如对羟基苯甲酸酯、氯代丁醇、酚、山梨酸等。其还可以希望包括等渗物质，例如糖、氯化钠等。可以通过使用延缓吸收的物质导致所述可注射药物形式的延长的吸收，所述延缓吸收的物质例如单硬脂酸铝和明胶。

用于口服给药的固体剂型包括但不限于胶囊、片剂、丸剂、散剂和颗粒剂。在这类固体剂型中，所述活性物质与至少一种下述物质混合：(a) 一种或多种惰性赋形剂(或载体)，例如柠檬酸钠或磷酸二钙；(b) 充填剂或膨胀剂，例如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和硅胶；(c) 粘合剂，例如羧甲基纤维素、藻酸盐(alginates)、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶；(d) 湿润剂，例如甘油；(e) 崩解剂，例如琼脂-琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、海藻酸、某些复合硅酸盐和碳酸钠；(f) 溶液缓聚剂，例如石蜡；(g) 吸收加速剂，例如季铵盐化合物；(h) 润湿剂，例如十六醇和单硬脂酸甘油酯；(i) 吸附剂，例如高岭土和皂土；和(j) 润滑剂，例如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、十二烷基硫酸钠或其混合物。对于胶囊、片剂和丸剂，剂型还可以包含缓冲剂。

用于口服给药的液体剂型包括药学可接受的乳剂、溶液、悬浮液、糖浆和酏剂。除了喹唑啉衍生物(例如埃罗替尼或其盐)，所述液体剂型可以包含现有技术中普遍使用的惰性稀释剂，例如水或其

体剂型可以包含现有技术中普遍使用的惰性稀释剂，例如水或其它溶剂、增溶剂和乳化剂。示例性的乳化剂是乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、醋酸乙酯、苜醇、苯甲酸苜酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油(例如棉籽油、花生油、玉米胚油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇、山梨醇的脂肪酸酯或这些物质的混合物等。

除了这类惰性稀释剂，所述组合物还可以包括佐剂(例如润湿剂、乳化剂和悬浮剂)、甜味剂、调味剂和芳香剂。

本文使用的关于喹唑啉衍生物剂量的“治疗有效量”意思是：为大量需要这种治疗的患者提供给予喹唑啉衍生物所希望产生的特定药理学反应的药物剂量。要强调的是，在具体实例中，纵使本领域技术人员认为该剂量是“治疗有效量”，但给予特定患者的药物的治疗有效量对于治疗本文描述的疾病并不总是有效的。要进一步理解，在特定情况下，喹唑啉衍生物的剂量以口服剂量测定，或者与血中测定的药物水平相关。

普通技术人员将理解，喹唑啉衍生物的有效量可以通过经验确定，并可以纯的形式或者以药学可接受的盐、酯或前药形式(当存在这类形式时)使用。可以改变本发明纳米微粒组合物中喹唑啉衍生物的实际剂量水平，以获得一定量喹唑啉衍生物，以便对于特定的组合物和给药方法而言，有效地获得所希望的治疗反应。因此，所选择的剂量水平取决于希望的治疗效果、给药途径、所给予的埃罗替尼的效价、希望的治疗持续时间和其它因素。

剂量单位组合物可以含有剂量约数的量，用以构成每日剂量。然而，应该理解，针对任一特定病人的特定剂量水平取决于多个因素：要实现的细胞或生理反应的类型或程度；所使用的特定物质或组合物的活性；所使用的特定物质或组合物；所述病人的年龄、体重、总体健康状况、性别和饮食；给药时间、给药途径和所述物质的排泄速率；治疗的持续时间；与所述特定物质联合使用或同时使用的药物；和医药领域公知的类似因素。

给出下列实施例以说明本发明。应当理解的是，本发明不限于这些实施例中所述的特殊条件或细节。在整个说明书中，任何且所有对于公众可获得的文件(包括美国专利)的参考都通过引用而特别并入本文。

实施例 1

本实施例的目的是制备纳米微粒埃罗替尼组合物。

将 5% (w/w) 盐酸埃罗替尼(供应商: Camida Ltd, Tower House, New Quay, Clonmel, Co. Tipperary, Ireland; 厂商: Elkimia Inc. 6221, Des Rossignols, Laval, Qc, Canada, H7L 5T6)、2% (w/w) Pharmacoat® 603(羟丙基甲基纤维素)和 93% (w/w) 去离子水的水分散体, 连同 500 微米 PolyMill® 研磨介质(Dow Chemical)(89% 介质负载)一起, 在 10 ml 的 NanoMill® 0.01(NanoMill Systems, King of Prussia, PA; 也参见美国专利第 6,431,476 号)室内研磨。以 2500 rpm 的速度将该混合物研磨 60 分钟。

用显微镜法分析磨碎的组合物, 并测量磨碎的盐酸埃罗替尼的颗粒尺寸。用 Lecia DM5000B 和 Lecia CTR 5000 光源(Laboratory Instruments and Supplies Ltd., Ashbourne Co., Meath, Ireland)进行显微镜法分析。显微镜法显示, 存在对布朗运动敏感的盐酸埃罗替尼的纳米微粒。观察到多数分析样品出现明显的絮凝, 并存在未磨碎的盐酸埃罗替尼颗粒。

用 Horiba LA-910 Particular sciences (Hatton Derbyshire, England) 在 Milli Q 水中测量磨碎的盐酸埃罗替尼颗粒的颗粒尺寸。开始时测量盐酸埃罗替尼的颗粒尺寸, 然后在 60 秒声处理之后再行测量。结果如下表 1 中所示。

是否声处理?	平均值(nm)	D50(nm)	D90(nm)	D95(nm)
否	74246	54704	167364	280059
是	100562	36550	290741	337455

本实施例证明了一次不成功的制备纳米微粒盐酸埃罗替尼组合

物的尝试，因为该组合物在声处理之前的 D50 大于 2000 nm。

实施例 2

本实施例的目的是制备纳米微粒埃罗替尼组合物。

将 5 % (w/w) 盐酸埃罗替尼、1.25 % (w/w) Plasdone® S630 (Copovidone K25-34; 醋酸乙烯酯和乙烯吡咯烷酮的随机共聚物) 和 0.25 % (w/w) 十二烷基硫酸钠的水分散体，连同 500 微米 PolyMill® 研磨介质(Dow Chemical)(89%介质负载)一起，在 10 ml 的 NanoMill® 0.01(NanoMill Systems, King of Prussia, PA; 也参见美国专利第 6,431,476 号)室内研磨。以 2500 rpm 的速度将该混合物研磨 120 分钟。

用 Horiba LA-910 Particular sciences (Hatton Derbyshire, England) 在 Milli Q 水中测量磨碎的盐酸埃罗替尼颗粒的颗粒尺寸。开始时测量盐酸埃罗替尼的颗粒尺寸，然后在 60 秒声处理之后再行测量。结果如下表 2 中所示。

是否声处理?	平均值(nm)	D50(nm)	D90(nm)	D95(nm)
否	15284	7296	31617	59366
是	10803	5266	31193	41187

本实施例证明了一次不成功的制备纳米微粒盐酸埃罗替尼组合物的尝试，因为该组合物在声处理之前的 D50 大于 2000 nm。

实施例 3

本实施例的目的是制备纳米微粒埃罗替尼组合物。

将 5 % (w/w) 盐酸埃罗替尼、1.25 % (w/w) Plasdone® K29/32(Povidone K29/32)和 0.05 % (w/w) 多库脂钠的水分散体，连同 500 微米 PolyMill® 研磨介质(Dow Chemical) (89%介质负载)一起，在 10 ml 的 NanoMill® 0.01(NanoMill Systems, King of Prussia, PA; 也参见美国专利第 6,431,476 号)室内研磨。以 2500 rpm 的速度将该混合物研磨 60 分钟。

用显微镜法分析磨碎的组合物，并测量磨碎的盐酸埃罗替尼的

颗粒尺寸。用 Lecia DM5000B 和 Lecia CTR 5000 光源(Laboratory Instruments and Supplies Ltd., Ashbourne Co., Meath, Ireland)进行显微镜法分析。显微镜法表明, 样品显得分散良好, 且可见纳米微粒盐酸埃罗替尼颗粒。布朗运动清晰明显。有一些未磨碎的盐酸埃罗替尼颗粒的迹象。也可能有一些晶体生长的迹象。没有絮凝的迹象。

用 Horiba LA-910 Particular sciences (Hatton Derbyshire, England) 在 Milli Q 水中测量磨碎的盐酸埃罗替尼颗粒的颗粒尺寸。开始时测量盐酸埃罗替尼的颗粒尺寸, 然后在 60 秒声处理之后再行测量。结果如下表 3 中所示。

是否声处理?	平均值(nm)	D50(nm)	D90(nm)	D95(nm)
否	4783	330	18071	31192
是	12214	767	48223	66423

本实施例证明了一次成功的制备纳米微粒盐酸埃罗替尼组合物的尝试, 因为该组合物在声处理之前的 D50 小于 2000 nm。但是, 平均值、D90 和 D95 测定结果表明有较大的颗粒尺寸, 说明存在未磨碎的药物颗粒。

实施例 4

本实施例的目的是制备纳米微粒埃罗替尼组合物。

将 5% (w/w) 盐酸埃罗替尼、1.25% (w/w) HPC-SL (羟丙基纤维素) 和 0.05% (w/w) 多库脂钠的水分散体, 连同 500 微米 PolyMill® 研磨介质(Dow Chemical)(89%介质负载)一起, 在 10 ml 的 NanoMill® 0.01(NanoMill Systems, King of Prussia, PA; 也参见美国专利第 6,431,476 号)室内研磨。以 3500 rpm 的速度将该混合物研磨 60 分钟。

用显微镜法分析磨碎的组合物, 并测量磨碎的盐酸埃罗替尼的颗粒尺寸。用 Lecia DM5000B 和 Lecia CTR 5000 光源(Laboratory Instruments and Supplies Ltd., Ashbourne Co., Meath, Ireland)进行显微镜法分析。对于未稀释的样品, 显微镜法表明, 存在离散的且对布朗运动敏感的盐酸埃罗替尼纳米颗粒。明显有一些未磨碎的盐酸埃

罗替尼颗粒。对于稀释的样品，可观察到布朗运动，且没有盐酸埃罗替尼晶体生长的迹象。可观察到絮凝，且可见少量未磨碎的盐酸埃罗替尼。

用 Horiba LA-910 Particular sciences (Hatton Derbyshire, England) 在 Milli Q 水中测量磨碎的盐酸埃罗替尼颗粒的颗粒尺寸。开始时测量盐酸埃罗替尼的颗粒尺寸，然后在 60 秒声处理之后再行测量。结果如下表 4 中所示。

是否声处理?	平均值(nm)	D50(nm)	D90(nm)	D95(nm)
否	34585	2342	107492	136242
是	33642	476	129280	153641

本实施例证明了一次不成功的制备纳米微粒盐酸埃罗替尼组合物的尝试，因为该组合物在声处理之前的 D50 大于 2000 nm。

实施例 5

本实施例的目的是制备纳米微粒埃罗替尼组合物。

将 5 % (w/w) 盐酸埃罗替尼、1.25 % (w/w) Plasdone® S630 (Copovidone K25-34)、0.05 % (w/w) 十二烷基硫酸钠的水分散体，连同 500 微米 PolyMill® 研磨介质 (Dow Chemical) (89% 介质负载) 一起，在 10 ml 的 NanoMill® 0.01 (NanoMill Systems, King of Prussia, PA; 也参见美国专利第 6,431,476 号) 室内研磨。以 2500 rpm 的速度将该混合物研磨 120 分钟。

用显微镜法分析磨碎的组合物。用 Lecia DM5000B 和 Lecia CTR 5000 光源 (Laboratory Instruments and Supplies Ltd., Ashbourne Co., Meath, Ireland) 进行显微镜法分析。对于未稀释的样品，显微镜法表明，存在离散的且对布朗运动敏感的盐酸埃罗替尼纳米颗粒。明显有一些未磨碎的盐酸埃罗替尼颗粒。对于稀释的样品，可观察到布朗运动，且没有盐酸埃罗替尼晶体生长的迹象。可观察到絮凝，且可见少量未磨碎的盐酸埃罗替尼。

对于研磨的组合物两个不同样品，用 Horiba LA-910 Particular

sciences (Hatton Derbyshire, England) 在 Milli Q 水中测量磨碎的盐酸埃罗替尼颗粒的颗粒尺寸。开始时测量盐酸埃罗替尼的颗粒尺寸，然后在 60 秒声处理之后再进行一次测量。结果如下表 5 中所示。

样品	是否声处理?	平均值 (nm)	D50(nm)	D90(nm)	D95(nm)
样品 1	否	740	301	1078	3996
样品 1 (重复)	否	2236	324	6650	13715
样品 1	是	3665	414	13002	20727
样品 2	否	34449	7313	100410	116959
样品 2	是	3669	328	13333	25875

本实施例证明了一次成功的制备纳米微粒盐酸埃罗替尼组合物的尝试，因为该组合物在声处理之前的 D50 小于 2000 nm。但是，平均值、D90 和 D95 测定结果表明有较大的颗粒尺寸，说明存在未磨碎的颗粒。

实施例 6

本实施例的目的是制备纳米微粒埃罗替尼组合物。

将 5 % (w/w) 盐酸埃罗替尼、1.25 % (w/w) Plasdone® K-17 (Povidone K17) 和 0.05 % (w/w) 苯扎氯铵的水分散体，连同 500 微米 PolyMill® 研磨介质 (Dow Chemical) (89% 介质负载) 一起，在 10 ml 的 NanoMill® 0.01 (NanoMill Systems, King of Prussia, PA; 也参见美国专利第 6,431,476 号) 室内研磨。以 2500 rpm 的速度将该混合物研磨 120 分钟。

用显微镜法分析磨碎的盐酸埃罗替尼组合物。用 Lecia DM5000B 和 Lecia CTR 5000 光源 (Laboratory Instruments and Supplies Ltd., Ashbourne Co., Meath, Ireland) 进行显微镜法分析。显微镜法表明，存在表现布朗运动的盐酸埃罗替尼纳米颗粒。然而，在纳米微粒盐酸埃罗替尼浆中发现有相当的絮凝。未磨碎的盐酸埃罗替尼颗粒也

非常明显。絮凝的程度使样品外观上显得混浊。

由于难以控制灯%(lamp%)，所以没有对磨碎的盐酸埃罗替尼进行颗粒尺寸测量。

本领域技术人员应理解，可以对本发明的方法和组合物进行各种调整和改变，且不脱离本发明的精神和范围。因此，只要所述调整和改变在所附权利要求书及其等同替代的范围之内，预期本发明涵盖该发明的调整和改变。