



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 115551488 A

(43) 申请公布日 2022.12.30

(21) 申请号 202180034821.5

(22) 申请日 2021.06.11

(30) 优先权数据

20182425.7 2020.06.26 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2022.11.11

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2021/065757 2021.06.11

(87) PCT国际申请的公布数据

W02021/259669 EN 2021.12.30

(71) 申请人 艾格埃克斯制药有限公司

地址 德国埃克拉特

(72) 发明人 比吉特·哈塞 吉多·科普曼斯

莱娜·利比希 安斯加·博格绍森

桑德拉·克奈泽尔

马丁·哈格多恩

马蒂亚斯·里舍尔

(74) 专利代理机构 成都超凡明远知识产权代理
有限公司 51258

专利代理师 刘明

(51) Int.Cl.

A61K 9/51 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 31/00 (2006.01)

A61K 31/167 (2006.01)

权利要求书2页 说明书22页 附图9页

(54) 发明名称

纳米颗粒组合物

(57) 摘要

本公开涉及一种纳米颗粒组合物,其包括
(a) 包括至少一种活性成分的颗粒,其中所述颗粒具有通过激光散射法测量的在约70nm至约220nm范围内的有效平均粒度,其中“小于约2000nm的有效平均粒度”是指至少50%的所述活性剂颗粒具有按重量(基于体积)计小于有效平均粒度的粒度;和(b)至少一种表面稳定剂和/或至少一种聚合物稳定剂,其中所述组合物包括
(aa) 至少一种活性成分的颗粒,所述活性成分选自以下组成的组:(Z)-2-氰基-3-环丙基-3-羟基-N-(3-甲基-4-(三氟甲基)苯基)丙-2-烯酰胺、(Z)-2-氰基-3-羟基-N-[4-(三氟甲基)苯基]庚-2-烯-6-炔酰胺、2-氰基-3-环丙基-N-(4-氟苯基)-3-羟基丙烯酰胺、其衍生物、其盐、和其前体药物,其中所述颗粒具有小于约2000nm的有效平均粒度;和(bb)至少一种表面稳定剂和/或至少一种聚合物稳定剂。

1. 一种纳米颗粒组合物,其包括

(a) 包括至少一种活性成分的颗粒,其中所述颗粒具有通过激光散射法测量的在约70nm至约220nm范围内的有效平均粒度,其中“小于约2000nm的有效平均粒度”是指至少50%的所述活性剂颗粒具有按重量(基于体积)计小于所述有效平均粒度的粒度;和

(b) 至少一种表面稳定剂和/或至少一种聚合物稳定剂,其中所述组合物包括

(aa) 至少一种活性成分的颗粒,所述活性成分选自由以下组成的组:(Z)-2-氰基-3-环丙基-3-羟基-N-(3-甲基-4-(三氟甲基)苯基)丙-2-烯酰胺、(Z)-2-氰基-3-羟基-N-[4-(三氟甲基)苯基]庚-2-烯-6-炔酰胺、2-氰基-3-环丙基-N-(4-氟苯基)-3-羟基丙烯酰胺、其衍生物、其盐、和其前体药物,其中所述颗粒具有小于约2000nm的有效平均粒度;和

(bb) 至少一种表面稳定剂和/或至少一种聚合物稳定剂。

2. 根据权利要求1所述的组合物,其中,所述有效平均粒度在约90nm至约210nm的范围内,更优选在约100nm至约200nm的范围内。

3. 根据权利要求1或2中一项或多项所述的组合物,其中,基于所述活性成分和所述至少一种表面稳定剂和/或聚合物稳定剂不包括其他赋形剂的总组合干重,所述至少一种活性成分以按重量计约99.5%至按重量计约0.001%范围、优选按重量计约95%至按重量计约0.1%、和更优选按重量计约90%至按重量计约0.5%的范围的量存在。

4. 一种药物组合物,其包括根据权利要求1至3中任一项所述的一种组合物与至少一种药学上可接受的赋形剂的组合。

5. 一种制备根据权利要求1至4中一项或多项所述的一种组合物的方法,其包括使所述至少一种活性成分的颗粒与至少一种表面稳定剂和/或至少一种聚合物稳定剂接触持续一段时间并在以下条件下:其足以提供一种包括具有权利要求1或2中一项所定义的有效平均粒度的活性成分的颗粒的组合物。

6. 一种制备固体口服剂型的方法,其中,通过使用流化床干燥工艺、喷雾干燥工艺、挤出工艺、或造粒工艺将来自包含一种或多种权利要求1中所述的活性成分的纳米悬浮液的纳米颗粒结合在合适的药物赋形剂或载体上。

7. 一种系统用于治疗或预防受试者的神经性疼痛和/或中枢神经系统创伤相关疾患和/或某些其他疾病的用途,其包括向受试者给药有效量的权利要求1至3中一项或多项所述的组合物或权利要求4所述的药物组合物。

8. 根据权利要求7所述的用于用途的系统,其中,与权利要求1中所述的包含具有大于约2000nm的平均有效粒度的一种或多种活性成分的组合物相比,所述纳米颗粒组合物在哺乳动物受试者中具有降低的 T_{max} 、更高的 c_{max} 、和更高的AUC。

9. 根据权利要求7和8中一项所述的用于用途的系统,其中,所述纳米颗粒组合物不具有小于或等于3min的崩解时间。

10. 根据权利要求7至9中一项或多项所述的用于用途的系统,其还包括一种或多种用于治疗某些人类疾病的附加活性剂。

11. 根据权利要求7至10中一项所述的用于用途的系统,其中,所述系统用于治疗,其中所述化合物用于治疗外周和/或主要是外周神经性疼痛或中枢和/或主要是中枢神经性疼痛。

12. 根据权利要求7至10中任一项所述的用于用途的系统,其中,所述系统用于治疗炎

性疾病、I型糖尿病和/或II型糖尿病或炎性疾病。

纳米颗粒组合物

发明领域

[0001] 本公开涉及一种药物组合物,其包括具有改善的生物利用度和起效的活性成分。此外,本发明涉及一种包括所述组合物的药物组合物以及所述组合物用于制备药物的用途。最后,本发明涉及一种制备所述组合物的方法和一种使用所述组合物治疗某些疾病的系统。

背景技术

[0002] A. 关于纳米颗粒组合物的背景

[0003] 美国专利号5,145,684描述了包括难溶性治疗剂或诊断剂颗粒的纳米颗粒组合物。非交联的表面稳定剂与其表面结合。

[0004] 制备纳米颗粒组合物的方法描述于例如美国专利号5,518,187和5,862,999,均为“药物研磨方法(Method of Grinding Pharmaceutical Substances)”;美国专利号5,718,388,为“药物研磨的连续方法(Continuous Method of Grinding Pharmaceutical Substances)”;和美国专利号5,510,118,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)”。

[0005] 在特定活性药物成分的几项专利中列出了许多纳米颗粒制剂。W003/103633描述了包括一种或多种甾醇或甾烷醇诸如谷甾醇或植物甾醇的纳米颗粒组合物。US 2008/02133374A1描述了包括索拉非尼或索拉非尼盐的纳米颗粒组合物。US 2009/0238867 A1描述了包括阿尼芬净的纳米颗粒组合物。US 2008/0317843 A1涉及包括莫达非尼的纳米颗粒组合物。EP 1658 053描述了西地那非游离碱的新型纳米颗粒组合物。WO 03/066021A2涉及包括溶菌酶作为表面稳定剂的纳米颗粒组合物。另一WO专利申请涉及包括至少一种难溶性MAP激酶抑制剂和至少一种表面稳定剂的纳米颗粒组合物。US 2008/00220075A1描述了包括至少一种难溶性血管生成抑制剂和至少一种表面稳定剂的纳米颗粒组合物。US 2003/0224058 A1和US2008/0241070A1涉及贝特组合物及其体内行为,其中贝特颗粒具有小于约2000nm的平均粒度。US 2005/0095297 A1公开了包括贝特和维生素E TPGS的纳米颗粒制剂或悬浮剂。US 2019/0117674 A1涉及具有50和500nm之间的平均直径的加奈索酮的纳米颗粒组合物。US 2018/0228810 A1公开了包括具有粒度小于约2000nm的美洛昔康颗粒的纳米颗粒组合物。US2018/0008601A1涉及哌嗪化合物的纳米颗粒形式。US 2015/0320682 A1涉及包括甲地孕酮的纳米颗粒组合物。US 2013/0243830 A1涉及含有皮质类固醇化合物的纳米颗粒组合物。

[0006] US 6,316,029 B1涉及难溶性活性成分和至少一种药学上可接受的水溶性或水分散性赋形剂的快速崩解固体口服剂型,其中难溶性活性成分颗粒具有小于2000nm的平均直径。

[0007] WO 03/024424A1和US 2012/0087984 A1描述了通过将活性成分形成包括活性成分和至少一种表面稳定剂的纳米颗粒组合物来稳定活性成分特别是药物成分的方法。

[0008] WO 02/094215A2涉及难溶性药物和作为吸附在药物表面上的表面稳定剂的至少

一种乙烯基吡咯烷酮和乙酸乙烯酯的共聚物的纳米颗粒组合物。

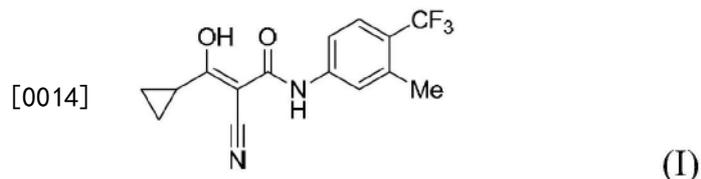
[0009] US 2002/0110597 A1和US 6,375,986 B1公开了包括难溶性活性剂、至少一种聚合物表面稳定剂、和二辛基磺基琥珀酸钠(DOSS)的固体纳米颗粒组合物。

[0010] US 20020012675涉及纳米颗粒组合物的控释,该组合物包括纳米颗粒剂和速率控制聚合物,其在给药2和24小时之间或更长时间内释放该剂。

[0011] B.关于(Z)-2-氰基-3-环丙基-3-羟基-N-(3-甲基-4-三氟甲基)苯基)丙-2-烯酰胺(AP-325-INN:拉氟莫司)的背景

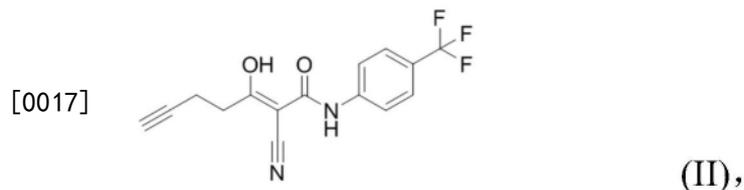
[0012] (Z)-2-氰基-3-环丙基-3-羟基-N-(3-甲基-4-三氟甲基)苯基)丙-2-烯酰胺(以下还有拉氟莫司(INN)或AP-325(工作名称))及其衍生物属于一类可用于治疗中枢神经系统(CNS)创伤相关疾患的化合物。US 2016/022688 A1中描述了具有这种活性的其他化合物。

[0013] AP-325(拉氟莫司)具有以下根据式I的结构:

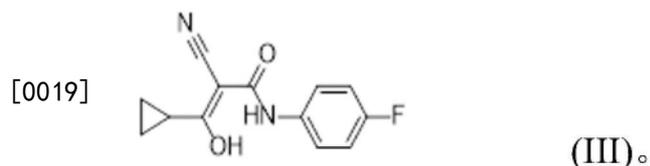


[0015] 类似的有用化合物,也可理解为AP-325的衍生物,是:

[0016] (Z)-2-氰基-3-羟基-N-[4-(三氟甲基)苯基]庚-2-烯-6-炔酰胺(FK778-INN: Manitimus)其根据以下式II



[0018] 和2-氰基-3-环丙基-N-(4-氟苯基)-3-羟基丙烯酰胺其根据以下式III:



[0020] AP-325是一种药物制剂,其目前正在临床开发中。根据药物的溶解度(见图3),AP-325在生理pH值为6.8(磷酸盐缓冲液)时可被认为是几乎不溶的。为了更好地表征低溶解度的活性成分,引入了根据BCS系统(=生物药剂学分类系统)进行的分类(工业指南:速释固体口服剂型和FDA,1995)。该BCS系统根据活性物质的溶解度和渗透性区分了四类。在pH值低于7时,AP-325可归类为BCS II类药物。AP-325的低溶解度会对口服给药后的体内吸收产生负面影响,因为活性剂在小肠(诸如空肠或回肠)中的吸收有限,而小肠是药物摄取必不可少的吸收窗口。因此,不能达到治疗效果。

[0021] 进一步的现有技术:

[0022] US2010/297252A1涉及包括美洛昔康颗粒的纳米颗粒组合物,所述美洛昔康颗粒具有小于约2000nm的有效平均粒度。

[0023] EP 2 632 451 A2涉及用于治疗神经性疼痛和神经性疼痛综合征的化合物和药物

组合物。

发明内容

[0024] 本发明尤其涉及包括至少一种活性成分的颗粒的纳米颗粒组合物,所述活性成分选自自由以下组成的组:处于游离碱的形式的(Z)-2-氰基-3-环丙基-3-羟基-N-(3-甲基-4-三氟甲基)苯基)丙-2-烯酰胺(拉氟莫司,AP-325)、(Z)-2-氰基-3-羟基-N-[4-(三氟甲基)苯基]庚-2-烯-6-炔酰胺、2-氰基-3-环丙基-N-(4-氟苯基)-3-羟基丙烯酰胺、它们的衍生物、它们的盐、和它们的前体药物,其中所述颗粒具有小于约2000nm的有效平均粒度。本发明的组合物优选包括至少一种表面稳定剂和/或至少一种聚合物稳定剂。

[0025] 因此,本发明主要涉及以下三种化学化合物或活性成分:

[0026] • 根据上式I的(Z)-2-氰基-3-环丙基-3-羟基-N-(3-甲基-4-(三氟甲基)苯基)丙-2-烯酰胺,也称为拉氟莫司(INN),并且在本专利说明书中优选命名为AP-325;和/或

[0027] • (Z)-2-氰基-3-羟基-N-[4-(三氟甲基)苯基]庚-2-烯-6-炔酰胺,也称为Manitimus(INN),并且在本专利说明书中优选命名为FK778;和/或

[0028] • 2-氰基-3-环丙基-N-(4-氟苯基)-3-羟基丙烯酰胺

[0029] 此外,本发明还涉及上述化合物或活性成分的衍生物、其盐和前体药物。

[0030] 与包括具有粒度大于2微米的活性药物成分的药物剂型相比,本发明的组合物显示出令人惊讶的显著改善的至少一种活性成分的生物利用度和起效。

[0031] 本发明的另一方面涉及药物组合物,其包括上述组合物与至少一种药学上可接受的赋形剂的组合。优选地,组合物还包括与活性成分的颗粒结合的至少一种表面稳定剂和/或至少一种聚合物稳定剂。

[0032] 本发明还涉及一种制备上述组合物的方法。这种方法可以包括使至少一种活性成分的颗粒与至少一种表面稳定剂和/或至少一种聚合物稳定剂接触持续一段时间并在以下条件下:其足以提供包括具有小于约2微米的有效平均粒度的活性成分的颗粒的组合物。一种或多种表面稳定剂和/或一种或多种聚合物稳定剂可以在粒度减小之前、优选期间、或之后与活性成分接触。

[0033] 本发明还涉及一种制备固体口服剂型的方法,其中通过使用流化床干燥工艺、喷雾干燥工艺、挤出工艺、或造粒工艺将来自包含如上述组合物所述的至少一种活性成分的纳米悬浮液的纳米颗粒结合在合适的药物赋形剂或载体上。

[0034] 本发明还涉及用于治疗受试者的某些疾病的药物系统,包括向受试者给药有效量的上述组合物。

[0035] 本发明还涉及具有小于约2微米的有效平均粒度的包含至少一种活性成分例如AP-325的颗粒的药物系统,与具有大于2微米的平均粒度的包含活性成分例如AP-325的颗粒的药物系统相比,显示出血浆中活性成分例如AP-325的AUC(曲线下面积)的显著增加,并因此,生物利用度显著增加。

[0036] 本发明还涉及具有小于约2微米的有效平均粒度的包含至少一种活性成分例如AP-325的颗粒的药物系统,与具有大于2微米的平均粒度的包含活性成分例如AP-325的颗粒的药物系统相比,显示出血浆中活性成分例如AP-325的 T_{max} 的显著减小,并因此活性成分例如AP-325的起效显著更快。

附图说明

[0037] 图1a: AP-325的纳米颗粒组合物(胶囊, 实施例7) 在25°C/60%相对湿度下24个月期间的体外释放溶出曲线。溶出数据证实了非常好的稳定性并满足了欧洲药典对于口服剂型的相关要求。

[0038] 图1b: 胶囊批次G0625K102在25°C/60%相对湿度下在HDPE瓶中储存24个月期间的稳定性数据。稳定性数据表明AP-325纳米颗粒组合物在ICH储存条件下不受所研究的参数的任何变化的影响, 并且可以认为在所研究的储存期间是非常稳定的。

[0039] 图2: AP-325及其衍生物的结构式。

[0040] 图3: AP-325在环境温度下在不同溶剂中的溶解度。AP-325在生理pH值为6.8(磷酸盐缓冲液)时被认为是几乎不溶的。

[0041] 图4a: AP-325的纳米颗粒组合物施加于大鼠的pk研究(研究1)。

[0042] 图4b: AP-325的纳米颗粒组合物施加于大鼠的pk研究(研究2)。

[0043] 图5a: 大鼠的pk研究(研究1)的列表结果。AP-325的纳米颗粒组合物在相同剂量下表现出增加的生物利用度。与相同剂量的AP-325的微粒组合物相比, 对于AP-325的优选纳米颗粒组合物(N014)可以达到显著更高的AUC和C_{max}值。

[0044] 图5b: 大鼠的pk研究(研究2)的列表结果。大多数纳米颗粒组合物具有比包含大于2微米的AP-325颗粒的组合物(Mikro N064)显著更快的T_{max}(小于2h)。AP-325的纳米颗粒组合物在药代动力学参数T_{max}、C_{max}、和AUC方面胜于其微粒对应物。

[0045] 图6: 犬的pk研究的列表结果。纳米颗粒组合物显示出2h的T_{max}, 而包含大于2微米的AP-325颗粒的组合物显示出2.5h的T_{max}。

[0046] 图7: 在pk研究中施加的AP-325胶囊的纳米颗粒组合物在人类中显示出快速起效和增加剂量的良好吸收。

[0047] 图8: 干燥的AP-325纳米悬浮液的XRPD数据, 底线: 安慰剂, 下中线: AP-325, 上线: AP-325的纳米颗粒制剂, 上中线: AP-325悬浮的。研磨工艺后所有X-射线图谱均保持不变, 证明活性成分AP-325的结晶度没有改变。

[0048] 图9: G0625C101在25°C/60%相对湿度下的粒度分布(PSD)的比较(G0625K102的颗粒/中间产品)。PSD在25°C/60%相对湿度的储存条件下在24个月期间保持稳定, 这表明AP-325的纳米颗粒在剂型中的非常好的稳定性。

[0049] 图10: G0625C101在40°C/75%相对湿度下的粒度分布比较(G0625K102的颗粒/中间产品)。PSD在40°C/75%相对湿度的储存条件下在6个月期间保持稳定, 这表明AP-325的纳米颗粒在剂型中的非常好的稳定性。

具体实施方式

[0050] A. 本发明的AP-325纳米颗粒组合物的其他优选特征

[0051] 1. 活性的快速起效

[0052] AP-325的纳米颗粒组合物显示出快速起效, 尤其是与包含大于2微米的微米范围内的颗粒的AP-325的组合物相比。如图5b中所示, 三种在大鼠中测试的纳米颗粒组合物比包含大于2微米的AP-325颗粒的组合物具有显著更快的T_{max}(少于2h)并且在本研究中只有一种纳米颗粒组合物具有相同的T_{max}(约2h)。这一观察在图6和7中所示的犬研究中得到证

实,其中纳米颗粒组合物显示出2h的 T_{max} ,而包含大于2微米的AP-325颗粒的组合物显示出2.5h的 T_{max} 。最后,AP-325的纳米颗粒组合物在人类中pk研究中也证明了快速起效(见图7),其中观察到1.25-2.3h之间的 T_{max} (中位数)。

[0053] 所证明的快速起效在所提到的神经性疼痛和中枢神经系统创伤相关的疾患的治疗中是重要的,以代表对患者的高水平依从性。

[0054] 2. 增加的生物利用度

[0055] 与现有的非纳米颗粒AP-325组合物相比,本发明的AP-325的纳米颗粒组合物优选在相同剂量下表现出增加的生物利用度,并且需要更小的剂量。这在图5a)和5b)中得到证明,AP-325的纳米颗粒组合物(N014/N063)优于AP-325的非纳米颗粒组合物(N064/N059),与AP-325的非纳米颗粒组合物中的82%相比,纳米颗粒组合物具有显著高的生物利用度为147%,以及与相同剂量的AP-325的非纳米颗粒组合物相比,优选的AP-325的纳米颗粒组合物(N014)具有显著更高的AUC和 C_{max} 值。

[0056] 3. 本发明的AP-325纳米颗粒组合物的药代动力学特征

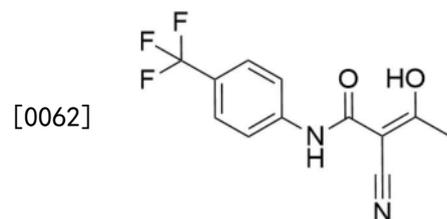
[0057] 本发明提供了纳米颗粒AP-325组合物,当给药至哺乳动物受试者时,该组合物具有理想的药代动力学特征。理想的药代动力学特征可以包括以下一种或多种特征:(1)纳米颗粒AP-325组合物的给药剂量的 T_{max} 可以小于非纳米颗粒AP-325组合物的 T_{max} , (2)纳米颗粒AP-325组合物的 C_{max} 可以大于非纳米颗粒AP-325组合物的 C_{max} , (3)纳米颗粒AP-325组合物的AUC可以大于非纳米颗粒AP-325组合物的AUC。这已在图5a)、5b)、和7中报告的比较研究中得到证明。

[0058] 在一项对健康志愿者进行的pk研究中,如图7中所示可见,每名患者的剂量为5至150mg, T_{max} (中位数)从1.25h(5mg)到2.3h(150mg), C_{max} (平均值)从475ng/ml(5mg)到17961ng/ml(150mg),以及10578h·ng/mL(5mg)到381961h·ng/mL(5mg)的AUC,这证明了这种AP-325纳米颗粒组合物在人类中的快速起效和增加剂量的良好吸收曲线。

[0059] B. 组合物

[0060] 1. AP-325衍生物

[0061] AP-325和可理解为AP-325衍生物的其他化合物描述于[010]和[011]。具有其所示化学结构的衍生物(Z)-2-氰基-3-羟基-N-[4-(三氟甲基)苯基]丁-2-烯酰胺/特立氟胺不在本专利范围内:



[0063] 2. 表面稳定剂和聚合物稳定剂

[0064] 为AP-325的纳米颗粒组合物选择一种或多种表面稳定剂和聚合物稳定剂并非易事,需要大量实验来实现所需的配方。多于一种表面稳定剂和/或聚合物稳定剂的组合可用于本发明。可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药物赋形剂。此类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、阳离子、离子、和两性离子化合物,而聚合物稳定剂包括广泛用于药物组合物的

众所周知的聚合物,如纤维素衍生物、多糖、聚乙烯衍生物、磷脂、藻酸盐等。

[0065] 表面稳定剂和聚合物稳定剂的代表性实例包括但不限于羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、月桂醇硫酸酯钠、明胶、酪蛋白、卵磷脂(磷脂)、胆汁盐如牛磺胆酸盐和衍生盐如甘氨酸胆酸钠、右旋糖酐、阿拉伯树胶、胆固醇、黄芪胶、硬脂酸、苯扎氯铵、硬脂酸钙、单硬脂酸甘油酯、鲸蜡硬脂醇、聚西托醇乳化蜡(cetomacrogol emulsifying wax)、脱水山梨糖醇酯、聚氧乙烯烷基醚、聚氧乙烯蓖麻油衍生物、聚氧乙烯脱水山梨糖醇脂肪酸酯、可商购的吐温诸如例如吐温 20[®]和吐温 80[®]、聚乙二醇、聚氧乙烯硬脂酸酯、胶体二氧化硅、磷酸盐、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、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、非晶纤维素、硅酸镁铝、三乙醇胺、聚乙烯醇(PVA)、泊洛沙姆(例如,普朗尼克 F68[®]和 F127[®],它们是环氧乙烷和环氧丙烷的嵌段共聚物)、泊洛沙胺(例如,Tetronic 908[®],也称为泊洛沙胺 908[®],它是一种四官能团嵌段共聚物,源自环氧丙烷和环氧乙烷顺序加成到乙二醇)、Tritons X-200[®]其是烷基芳基聚醚磺酸盐、Crodestas F-110[®]其是蔗糖硬脂酸酯和蔗糖二硬脂酸酯的混合物、n-烷基-β-D-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例如TPGS-1000[®]、溶菌酶等。

[0066] 3.其他药物赋形剂

[0067] 根据本发明的药物AP-325纳米颗粒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、缓冲剂、润湿剂、崩解剂、泡腾剂、和其他赋形剂。这样的赋形剂是本领域已知的。

[0068] 合适的用于流化床包衣或造粒工艺的起始小球(pellet)的实例是乳糖一水合物、微晶纤维素、或异麦芽酮糖醇。

[0069] 填充剂和稀释剂的实例是甘露醇、乳糖一水合物、无水乳糖和各种淀粉、磷酸氢钙、糖类和/或任何前述物质的混合物;粘合剂的实例是各种纤维素和交联的聚乙烯吡咯烷酮、微晶纤维素诸如 Avicel[®] PH101和 Avicel[®] PH102、和硅化微晶纤维素(ProSolv SMCCTM)。

[0070] 合适的润滑剂,包括作用于待压缩粉末的流动性的剂,是胶体二氧化硅诸如 Aerosil[®] 200、滑石、硬脂酸、硬脂酸镁、硬脂酸钙、和硅胶。

[0071] 合适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、交联聚维酮、羟基乙酸淀粉钠、及其混合物。

[0072] 泡腾剂的实例是泡腾剂诸如有机酸和碳酸盐或碳酸氢盐。合适的有机酸包括例如柠檬酸、酒石酸、苹果酸、富马酸、己二酸、琥珀酸、和藻酸、以及酸式盐。合适的碳酸盐和碳酸氢盐包括例如碳酸钠、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,可以仅存在泡腾剂的碳酸氢钠组分。

[0073] 甜味剂的实例是任何天然或人造甜味剂,诸如蔗糖、木糖醇、糖精钠、甜蜜素、阿斯巴甜、和安赛蜜

[0074] 4. 纳米颗粒AP-325活性粒度分布

[0075] 本发明的组合物包括一种或几种活性成分的颗粒,例如AP-325,其具有小于约

2000nm(即2微米)的有效平均粒度。在本发明的其他实施方式中,所述颗粒具有小于约1900nm、小于约1800nm、小于约1700nm、小于约1600nm、小于约1500nm、小于约1400nm、小于约1300nm、小于约1200nm、小于约1100nm、小于约1000nm、小于约900nm、小于约800nm、小于约700nm、小于约600nm、小于约500nm、小于约400nm、小于约300nm、小于约250nm、小于约200nm、小于约150nm的有效平均粒度,如通过光散射法、显微镜检查、或其他合适方法测量的。

[0076] 有效平均粒度优选小于1400nm,更优选小于900nm,甚至更优选小于300nm。

[0077] 有效平均粒度优选大于40nm,更优选大于50nm,甚至更优选大于60nm。

[0078] 有效平均粒度优选在约70nm至约220nm的范围内,更优选在约90nm至约210nm的范围内,甚至更优选在约100nm至约200nm的范围内。

[0079] “小于约2000nm的有效平均粒度”是指至少50%的所述活性剂颗粒的粒度,按重量(基于体积)计,小于通过上述技术测量时的有效平均粒度,例如50%的颗粒具有按重量计小于约2微米(或小于约1900nm、小于约1800nm等)的尺寸。

[0080] 在一种有利的实施方式中,用最先进的分析技术如静态或动态激光衍射方法(例如Malvern Sizer或Zeta Sizer)测量颗粒。例如,使用激光衍射来测量粒度是广为人知的技术。激光衍射是一种使用散射光的平均相对角强度的粒度测量方法。许多不同的制造商多年来一直提供使用激光衍射测量粒度的仪器。所有激光衍射仪器都使用相同的基本方法来测量粒度。所有激光衍射仪器都需要一束具有非常均匀波前的单色光。这束激光被引导到要测量的样品颗粒上。当光射到颗粒上时,光从颗粒中衍射或散射。检测器用于测量从样品材料以不同角度散射的光的相对平均强度。一旦已知从颗粒以几个不同角度散射的光的相对强度,就可以计算粒度和粒度分布。

[0081] 5. 纳米颗粒AP-325和活性和表面稳定剂和/或聚合物稳定剂的浓度

[0082] 纳米颗粒AP-325和一种或多种表面稳定剂和/或聚合物稳定剂的相对量可以广泛变化。各个组分的最佳量可以取决于例如亲水亲油平衡(HLB)、熔点、pH依赖性溶解度、pKa值。

[0083] 基于AP-325和至少一种表面稳定剂和/或聚合物稳定剂(不包括其他赋形剂)的总组合干重,AP-325的浓度可以按重量计在约99.5%至约0.001%、约95%至约0.1%、或约90%至约0.5%之间变化。

[0084] 基于AP-325和至少一种表面稳定剂和/或聚合物稳定剂(不包括其他赋形剂)的总组合干重,至少一种表面稳定剂和/或聚合物稳定剂的浓度可以按重量计在约0.5%至约99.9%、约5.0%至约99.9%、或约10%至约99.5%之间变化。

[0085] C. 制备纳米颗粒AP-325组合物的方法

[0086] 1. 研磨以获得纳米颗粒AP-325组合物

[0087] 研磨AP-325以获得纳米颗粒组合物包括将AP-325颗粒分散在AP-325难溶于其中的液体分散介质中,然后在硬研磨介质存在下应用机械方法以减小AP-325的粒度至所需的有效平均粒度。分散介质可以是例如水、甘油、聚乙二醇(PEG)、或乙二醇。水是优选的分散介质。

[0088] AP-325颗粒优选在至少一种表面稳定剂和/或聚合物稳定剂的存在下尺寸减小。其他化合物,诸如稀释剂,可以在粒度减小过程期间添加到AP-325表面稳定剂和聚合物稳

定剂组合物中。分散体可以连续生产或分批生产。

[0089] D. 使用本发明的纳米颗粒AP-325组合物的方法

[0090] 1. 治疗应用

[0091] 本发明的AP-325组合物可用于治疗和/或预防人类的神经性疼痛和中枢神经系统创伤相关疾患等疾病和病症。

[0092] 给出以下实施例来说明本发明。然而,应当理解,本发明不限于这些实施例中描述的特定条件或细节。

[0093] E. 实施例

[0094] 1. 一般研磨条件

[0095] 这些实施例的目的是展示本发明的AP-325及其衍生物的研磨工艺在实验室规模中的应用,以在有限量的活性成分(筛选阶段)下获得快速结果,并在中试规模中证明所发明的工艺对制造临床试验样品的适用性。

[0096] 实验室规模试验:将指定量的水(例如纯净水)称重到由氧化锆制成的小型研磨容器(约45ml体积)中。然后在环境温度搅拌下加入给定量的表面活性剂和稳定聚合物直到组分完全溶解。然后在搅拌下缓慢加入所述量的AP-325或其衍生物,得到几乎均匀的悬浮液。去除磁棒并将适量的具有合适直径(0.1-1.0mm)的氧化钇稳定的锆研磨珠加入到悬浮液中。将研磨容器紧密封闭并固定在实验室纳米研磨室中(例如,来自Fritsch的Pulverisette 7)。在反向模式功能中,在适当的时间间隔(2-10h)内以适当的研磨速度(例如600-800rpm)开始研磨。研磨后,小心地打开研磨室并将纳米悬浮液与研磨珠分离。通过静态激光衍射(例如Malvern Mastersizer)测量分离的纳米悬浮液的粒度分布(PSD)。或者,使用双离心系统(例如Zentrifuge 380)进行了试验,样品体积为1ml,研磨珠直径范围相同,研磨速度约为1500-2500rpm,时间为1-4小时。

[0097] 中试规模试验:最初,在环境温度下搅拌下将给定量的表面活性剂(例如甘胆酸钠)溶解在水(例如纯净水)中。然后添加聚合物稳定剂(例如泊洛沙姆407)并完全溶解在该溶液中。为了获得均匀的悬浮液,将AP-325逐步加入到表面活性剂/聚合物溶液中,直到AP-325的所有附聚物被破坏并获得均匀的微悬浮液。然后将微悬浮液填充到合适的珠磨机(例如Netzsch DeltaVita300)的研磨室中,并添加适量的氧化钇稳定的锆研磨珠(直径为0.1-1.0mm)并进行湿式珠磨工艺直到粒度分布已达到最终要求的纳米范围(几个小时,取决于规模)。典型的规模由约190g AP-325、约1650g水、约38g聚合物稳定剂(例如Kolliphor P 407)、和约15g表面稳定剂(例如甘胆酸钠)组成。

[0098] 2. AP-325及其衍生物的纳米颗粒组合物(纳米悬浮液)的实施例

[0099] AP-325的纳米悬浮液按照[043]制备:

[0100] 表1

[0101]

编号	表面活性剂类型	表面活性剂的性质	表面活性剂剂量 [%]	聚合物类型	聚合物量 [%]	AP-3 25 量 [%]	水量 [%]	合计 [%]
N005	TPGS-1000	非离子的	4.0	羟丙基甲基纤维素 (Pharmaco at 603)	2.0	10	84.00	100
N012	TPGS-1000	非离子的	2.0	羟丙基甲基纤维素 (Pharmaco at 603)	2.0	10	86.00	100
N014	甘胆酸钠	离子的	0.8	泊洛沙姆 407 (Lutrol F127)	2.0	10	87.20	100
N039	甘胆酸钠	离子的	0.6	泊洛沙姆 407 (Lutrol F127)	2.0	10	87.40	100
N040	甘胆酸钠	离子的	0.6	泊洛沙姆 188	4.0	10	85.40	100

[0102]

				(Lutrol F68)				
N041	甘胆酸钠	离子的	0.6	泊洛沙姆 407 (Lutrol F127)	4.0	10	85.40	100
N042	牛磺胆酸钠	离子的	0.8	泊洛沙姆 407 (Lutrol F127)	2.0	10	87.20	100
N043	牛磺胆酸钠	离子的	0.8	泊洛沙姆 188 (Lutrol F68)	2.0	10	87.20	100
N045	牛磺胆酸钠	离子的	0.8	泊洛沙姆 188 (Lutrol F68)	4.0	10	85.20	100
N055	牛磺胆酸钠	离子的	0.8	泊洛沙姆 188/磷脂 90	1.0/2.56	10	85.64	100
N057	TPGS-1000	非离子的	2.0	泊洛沙姆 188 (Lutrol F68)	4.0	10	84.00	100

[0103] (Z)-2-氰基-3-羟基-N-[4-(三氟甲基)苯基]庚-2-烯-6-炔酰胺/FK778/Manitimus的纳米悬浮液按照[043]制备:

[0104] 表2

编号	表面活性剂类型	表面活性剂的性质	表面活性剂量 [%]	聚合物类型	聚合物量 [%]	AP-325量 [%]	水量 [%]	合计 [%]
L001	甘胆酸钠	离子的	0.8	泊洛沙姆407 (Lutrol F127)	2.0	10	87.20	100
L002	TPGS-1000	非离子的	4.0	羟丙基甲基纤维素 (Pharmacoat 603)	2.0	10	84.00	100

[0106] 2-氰基-3-环丙基-N-(4-氟苯基)-3-羟基丙烯酰胺的纳米悬浮液按照[043]制备:

[0107] 表3

编号	表面活性剂类型	表面活性剂的性质	表面活性剂量 [%]	聚合物类型	聚合物量 [%]	AP-325量 [%]	水量 [%]	合计 [%]
L003	甘胆酸钠	离子的	0.8	泊洛沙姆407 (Lutrol F127)	2.0	10	87.20	100
L004	TPGS-1000	非离子的	4.0	羟丙基甲基纤维素 (Pharmacoat 603)	2.0	10	84.00	100

[0109] AP-325的纳米悬浮液按照[044]制备:

[0110] 表4

[0111]

编号	表面活性剂类型	表面活性剂的性质	表面活性剂量 [%]	聚合物类型	聚合物量 [%]	AP-325 量 [%]	水量 [%]
N058	甘胆酸钠	离子的	0.8	泊洛沙姆 407 (Lutrol F127)	2.0	10	87.20
N071	甘胆酸钠	离子的	0.8	泊洛沙姆 407 (Lutrol F127)	2.0	10	87.20
N072	甘胆酸钠	离子的	0.8	泊洛沙姆 407 (Lutrol F127)	2.0	10	87.20
N073	甘胆酸钠	离子的	0.8	泊洛沙姆 407 (Lutrol F127)	2.0	10	87.20

[0112]

N076	甘胆酸钠	离子的	0.8	泊洛沙姆 407 (Lutrol F127)	2.0	10	87.20
N077	甘胆酸钠	离子的	0.8	泊洛沙姆 407 (Lutrol F127)	2.0	10	87.20

[0113] 3. 包含AP-325及衍生物的纳米悬浮液的粒度分布、稳定性、和结晶度证明

[0114] 通过激光散射 (例如Malvern Mastersizer) 测量按照[045]获得的AP-325纳米悬浮液的粒度分布:

[0115] 表5

[0116]

编号	D10 [μm]	D50 [μm]	D90 [μm]
N005	0.07	0.12	0.20
N012	0.07	0.12	0.21
N014	0.07	0.14	0.91
N039	0.07	0.14	1.11
N040	0.07	0.13	0.54
N041	0.07	0.14	0.81
N042	0.08	0.13	0.30
N043	0.08	0.13	0.23
N045	0.08	0.14	0.28
N055	0.07	0.14	1.25

N057	0.07	0.14	1.05
------	------	------	------

[0117] 通过激光散射(例如Malvern Mastersizer)测量按照[046]获得的(Z)-2-氰基-3-羟基-N-[4-(三氟甲基)苯基]庚-2-烯-6-炔酰胺/FK778/Manitimus纳米悬浮液的粒度分布:

[0118] 表6

编号	D10 [nm]	D50 [nm]	D90 [nm]
L001	81	271	1911
L002	71	133	317

[0120] 通过激光散射(例如Malvern Mastersizer)测量按照[047]获得的2-氰基-3-环丙基-N-(4-氟苯基)-3-羟基丙烯酸酰胺的纳米悬浮液的粒度分布:

[0121] 表7

编号	D10 [nm]	D50 [nm]	D90 [nm]
L003	27	117	532
L004	24	95.2	1210

[0123] 通过激光散射(例如Malvern Mastersizer)测量按照[048]获得的AP-325纳米悬浮液的粒度分布:

[0124] 表8

编号	D10 [μm]	D50 [μm]	D90 [μm]
N058	0.07	0.13	0.29
N071	0.07	0.14	0.34
N072	0.07	0.14	0.44
N073	0.07	0.15	0.43
N076	0.07	0.15	0.48
N077	0.07	0.15	0.47

[0126] 通过激光散射(例如Malvern Mastersizer)测量按照[048]获得的AP-325纳米悬浮液的粒度分布(PSD)并在一定的时间间隔和储存条件(温度/湿度)后再次测量。结果证实,PSD在所研究的时间间隔和条件下没有变化,这证实了AP-325的纳米颗粒组合物的良好稳定性。

[0127] 条件:2-8°C(冰箱)/批次N077

[0128] 表9

编号	D10 [μm]	D50 [μm]	D90 [μm]
1周	0.07	0.15	0.52
2周	0.07	0.15	0.49
4周	0.07	0.15	0.49
12周	0.07	0.15	0.50

[0130] 条件:25°C/60%相对湿度(人工气候室)/批次N077

[0131] 表10

编号	D10 [μm]	D50 [μm]	D90 [μm]
[0132] 1周	0.07	0.17	0.95
2周	0.07	0.17	0.87
4周	0.07	0.17	0.91

[0133] 12周	0.07	0.16	0.88
------------	------	------	------

[0134] 重要的是,在研磨工艺期间,活性成分的结晶度不会发生变化(例如聚合物形式的变化)。为了证明活性成分的结晶度保持不变,将部分N073悬浮液干燥并通过粉末X-射线衍射(PXRD;例如STOE Stadi P透射模式,Cu-K α 辐射)对纯活性成分进行分析,安慰剂混合物和活性成分悬浮和干燥。从图8中可以看出,研磨工艺后所有X-射线图谱均保持不变,证明活性成分AP-325的结晶度没有改变。

[0135] 更重要的是,所获得的AP-325纳米颗粒组合物在酸性环境中是稳定的,否则如果纳米颗粒在这种条件下转化为2000nm以上的微晶,“纳米效应”将简单地消失。为了证明在酸性环境中的稳定性,AP-325的纳米悬浮液已经在37°C下用0.06M盐酸(pH=1.2)处理一段时间(例如1-2小时)。表11中的数据证明了本发明的AP-325纳米悬浮液在酸性条件下具有良好的稳定性:

[0136] 表11

批次编号	D10 [μm]	D50 [μm]	D90 [μm]
N014	0.07	0.14	0.79
N022(=N012)	0.07	0.12	0.21
N024(=N005)	0.07	0.12	0.20

[0138] 在研磨工艺期间可能会发生活性成分的降解。为了证明没有获得AP-325的显著降解,纳米悬浮液在研磨后通过特定的、经过验证的HPLC方法(例如使用HPLC Agilent 1290仪器)进行了研究。表12中的结果证明研磨工艺后未检测到降解,所有杂质保持在非常低的水平:

[0139] 表12

批次	N005	N012	N014
内容物颜色	白色	白色	白色
纯度			
[0140] COPR1 (RRT 0.50)	-	-	-
COPR2 (RRT 0.57)	-	0.05%	0.05%
未知(RRT 0.67)	-	0.05%	-

[0141] 未知(RRT 0.86)	-	-	-
杂质总和	-	0.10%	0.05%

[0142] 还进行了调查,以检测研磨过程期间研磨珠碰撞中残留的痕量锆和钇,证实在AP-

325的纳米悬浮液中仅获得了两种元素在低ppm范围内的极低痕量,表明所发明的研磨工艺适合其预期用途。

[0143] 4. 包含AP-325纳米颗粒的颗粒组合物的实施例

[0144] 按照[044]获得的AP-325纳米悬浮液被转化为一种剂型,其中纳米颗粒结合在合适的载体上,以防止纳米悬浮液本身中纳米颗粒的所谓奥斯特瓦尔德熟化效应。所示的组合物只是将纳米颗粒转化为粉末制剂的一种可能性,也可以使用其他技术,如喷雾干燥、挤出、直接造粒。

[0145] 流化床分层:在环境温度下在搅拌下将合适的聚合物稳定剂加入至按照[44]获得的纳米悬浮液直至完全溶解。此外,将包含AP-325的完整分层悬浮液分层在流化床包衣机中的合适载体上(例如来自Bosch的具有底部喷嘴的Unilab)。对于分层工艺,已使用标准喷嘴和过滤器,入口温度设置为最高60°C以获得约40°C的产品温度。喷涂压力设置为小于1bar。一种典型的规模由按照[044]获得的约280g纳米悬浮液、约9g额外的聚合物稳定剂(例如羟丙甲纤维素6mPas)和约1220g载体(例如Isomalt galenIQ 960)组成。该工艺在几个小时内完成,具体取决于规模。

[0146] 最终混合:将来自[58]的最终干燥的小球在环境温度下在合适的搅拌器中与合适的润滑剂混合持续几分钟以避免在胶囊填充工艺期间粘连。典型的规模由约800g包含AP-325纳米颗粒的小球和约18g润滑剂(例如滑石)组成。

[0147] 封装:将混合物通过胶囊填充机(例如Bonapace胶囊填充机)的小球配料装置填充到硬明胶胶囊(例如尺寸0)中。表13概述了根据[058]、[059]、[060]、和[061]生产的不同批次。

[0148] 表13

批次	颗粒批次	颗粒量 [mg]	滑石量	填充重量 [mg]	剂量[毫克]
K001	C012	214.8	5.7	220.5	5
K002	C012	107.4	2.5	109.9	2.5
K003	C010	237.8	5.0	242.8	25
K004	C011	214.6	5.0	219.6	25
K006	C014	219.4	5.0	224.4	5
K007	C014	109.7	2.5	112.2	2.5

[0151] 胶囊的组合物:根据本发明的胶囊制剂的典型组合物示于表14和15中:

[0152] 表14

[0153] 对于25mg强度,一种胶囊包含(基于100%颗粒的理论分析):

成分	数量
AP-325	25.00mg
泊洛沙姆407	5.00mg
甘胆酸钠	2.00mg
羟丙基甲基纤维素E6 (6mPas)	8.00mg
异麦芽酮糖醇	218.00mg

滑石量	5.00mg
-----	--------

[0155] 表15

[0156] 对于5mg强度,一种胶囊包含(基于100%颗粒的理论分析):

成分	数量
AP-325	5mg
泊洛沙姆407	1.00mg
甘胆酸钠	0.40mg
羟丙基甲基纤维素E6 (6mPas)	1.60mg
异麦芽酮糖醇	218.00mg
滑石量	5.00mg

[0158] 5. 硬明胶胶囊中纳米颗粒AP-325组合物的粒度和溶出曲线

[0159] 在不同条件下的稳定性测试期间,对于纳米颗粒组合物的重要参数是AP-325纳米颗粒的粒度和在生理介质中的衍生溶出曲线保持不变。图9和图10显示了在不同条件下稳定性测试期间的粒度行为。由于配方中使用了水不溶性润滑剂(滑石),因此已对相应批次的颗粒进行粒度测量,因为润滑剂会干扰激光散射技术的PSD测量。结果表明,PSD在25°C/60%相对湿度和40°C/75%相对湿度的储存条件下,在24个月各自6个月期间保持不变,这表明AP-325纳米颗粒在剂型中的非常好的稳定性。这种良好的稳定性也通过图1a中呈现的在37°C下在生理磷酸盐缓冲液中在25°C/60%相对湿度下24个月期间的溶出数据得到证实。在18个月和24个月的溶出曲线的小幅下降明显与胶囊内颗粒的微小变化(如粘连)有关,但60分钟后整体释放仍远高于80%,并满足了欧洲药典对于口服剂型的相关要求。

[0160] 6. 硬明胶胶囊中纳米颗粒AP-325组合物的稳定性数据

[0161] 稳定性参数PSD和溶出度已在[063]中描述,但进一步的数据对于表示剂型的良好稳定性也同样重要。这些稳定性数据总结在图1b中,表明AP-325纳米颗粒组合物在所描述的ICH储存条件下不受所研究参数的任何变化的影响,并且可以被认为在所研究的储存期内非常稳定。

[0162] 7. 大鼠研究方案(pk研究,另见图5a)和b)

[0163] 施加

[0164] 口服(灌胃)作为单剂量

[0165] 动物规格

[0166] 物种: Sprague Dawley大鼠,禁食的

[0167] 性别: 雄性

[0168] 实验组和剂量

[0169] 根据表16a和16b用单剂量治疗动物:

[0170] 表16a:

[0171] 实验组和剂量(研究1)

编号	组	动物的数量和性别	给药途径	剂量 [mg/kg]	给药体积 [ml/kg]
[0172] 1	N031	8 只雄性	口服	10	3
2	N032	8 只雄性	口服	10	3
3	N033	8 只雄性	口服	10	3
4	N034	8 只雄性	口服	10	3

[0173] 表16b:

[0174] 实验组和剂量(研究2)

编号	组	动物的数量和性别	给药途径	剂量 [mg/kg]	给药体积 [ml/kg]
[0175] 1	N060 (N039)	8 只雄性	口服	10	2
2	N061 (N042)	8 只雄性	口服	10	2
3	N062 (N055)	8 只雄性	口服	10	2
4	N063 (N014)	8 只雄性	口服	10	2
5	N064 (N059)	8 只雄性	口服	10	2

[0176] 根据给药当天记录的个体体重计算待给药的总体积。在24h内的几个时间点处进行血液取样。

[0177] 从尾部静脉使用蝶形毛细管抽取约600 μ l血液样本。将收集的血液立即转移到含肝素锂的试管(例如Saarstedt)中,用手摇动并在碎冰上储存持续30分钟直到离心(2.500x g和4 $^{\circ}$ C持续10分钟)。分离上清血浆并转移到预先标记的塑料管中。血浆样品储存在超冷冻机(-80 $^{\circ}$ C)中直至装运。

[0178] 分析

[0179] 对于AP-325在大鼠中的药代动力学研究,开发并验证了一种特定的HPLC-MS/MS方法,用于定量大鼠血浆中的AP-325。

[0180] 8. 犬研究方案(另见图6)

[0181] 施加

[0182] 口服作为单剂量

[0183] 动物规格

[0184] 物种:比格犬

[0185] 性别:每次4只雄性

[0186] 实验组和剂量

[0187] 组:2

[0188] 剂量:100mg/动物

[0189] 抽取血样,将采集的血液立即转移到含肝素锂的试管中,用手摇动并在碎冰上储存持续30分钟直到离心(2.500x g和4 $^{\circ}$ C持续10分钟)。分离上清血浆并转移到预先标记的

塑料管中。血浆样品储存在超冷冻机(-80℃)中直至装运。

[0190] 分析

[0191] 对于AP-325在犬中的药代动力学研究,开发并验证了一种特定的HPLC-MS/MS方法,用于定量犬血浆中的AP-325。

[0192] 9. 人类阶段1研究方案(图7)

[0193] 施加:单剂量5、15、40、100、和150mg的AP-325(纳米颗粒组合物)

[0194] 设计:随机、安慰剂对照、双盲

[0195] 受试者:18-45岁之间的健康白人男性受试者;BMI为18至29.9kg/m²;体重≥70kg

[0196] 分析

[0197] 对于AP-325在人类中的药代动力学研究,开发并验证了一种特定的HPLC-MS/MS方法,用于定量人类血浆中的AP-325。

[0198] 本发明涉及AP-325的纳米颗粒或AP-325衍生物组合物,其包括:(a)具有有效平均粒度小于约2000nm的AP-325或其衍生物的颗粒;和(b)至少一种表面稳定剂和/或聚合物稳定剂。

[0199] 此外,本发明涉及一种药物组合物,其包括所述组合物与至少一种药学上可接受的赋形剂的组合。

[0200] 此外,本发明涉及所述药物组合物用于制备药物的用途。

[0201] 此外,本发明涉及制备纳米颗粒AP-325或AP-325衍生物组合物的方法,其包括将AP-325或AP-325衍生物的颗粒与至少一种表面稳定剂和/或聚合物稳定剂接触持续一段时间并在以下条件下:其足以提供包括具有小于约2微米的有效平均粒度的AP-325或AP-325衍生物颗粒的组合物。

[0202] 本发明的另一方面是用于治疗受试者的某些疾病的系统,其包括向受试者给药有效量的组合物,所述组合物包括(a)具有小于约2000nm的平均有效粒度的AP-325或其衍生物的颗粒,和(b)至少一种表面稳定剂和/或聚合物稳定剂。与包含具有大于约2000nm的平均有效粒度的AP-325或其衍生物之一的组合物相比,该系统中的纳米颗粒组合物在哺乳动物受试者中可以具有降低的T_{max}、更高的c_{max}和更高的AUC。在该系统中,纳米颗粒组合物不具有小于或等于3分钟的崩解时间。该系统还可以包括一种或多种可用于治疗某些人类疾病的活性剂。

[0203] 总之,以下项是本公开的一部分:

[0204] 1. 一种纳米颗粒组合物,其包括

[0205] (a) 包括至少一种活性成分的颗粒,其中所述颗粒具有小于约2000nm的有效平均粒度;和

[0206] (b) 至少一种表面稳定剂和/或至少一种聚合物稳定剂。

[0207] 2. 如项1所述的组合物,其中,所述组合物包括

[0208] (a) 至少一种活性成分的颗粒,所述活性成分选自由以下组成的组:(Z)-2-氰基-3-环丙基-3-羟基-N-(3-甲基-4-(三氟甲基)苯基)丙-2-烯酰胺、(Z)-2-氰基-3-羟基-N-[4-(三氟甲基)苯基]庚-2-烯-6-炔酰胺、2-氰基-3-环丙基-N-(4-氟苯基)-3-羟基丙烯酰胺、其衍生物、其盐和其前体药物,其中所述颗粒具有小于约2000nm的有效平均粒度;和

[0209] (b) 至少一种表面稳定剂和/或至少一种聚合物稳定剂。

[0210] 3.如项1或2所述的组合物,其中,所述有效平均粒度小于1400nm,优选小于900nm,更优选小于300nm,特别是其中所述有效平均粒度大于40nm,优选大于50nm,更优选大于60nm。

[0211] 4.如项1至3中一项或多项所述的组合物,其中,所述有效平均粒度在约70nm至约220nm的范围内,优选在约90nm至约210nm的范围内,更优选在约100nm至约200nm的范围内。

[0212] 5.如项1至4中一项或多项所述的组合物,其作为一种药物制剂,其选自由以下组成的组:口服片剂、胶囊、小袋、棒包、口含的、局部剂型、或液体分散剂和凝胶。

[0213] 6.如项1至5中一项或多项所述的组合物,其还包括一种或多种药学上可接受的赋形剂、载体、或其组合。

[0214] 7.如项1至6中一项或多项所述的组合物,其中,基于所述活性成分和所述至少一种表面稳定剂和/或聚合物稳定剂(不包括其他赋形剂)的总组合干重,所述至少一种活性成分按重量计以约99.5%至约0.001%范围、优选约95%至约0.1%范围、和更优选地约90%至约0.5%范围的量存在。

[0215] 8.如项1至7中一项或多项所述的组合物,其中,基于所述活性成分和所述至少一种表面稳定剂和/或所述至少一种聚合物稳定剂(不包括其他赋形剂)的总组合干重,所述至少一种表面稳定剂和/或所述至少一种聚合物稳定剂按重量计以约0.5%至约99.9%范围、优选按重量计约5.0%至约99.9%范围、和更优选地按重量计约10%至约99.5%范围的量存在。

[0216] 9.如项1至8中一项或多项所述的组合物,其中,所述至少一种表面稳定剂选自由以下组成的组:阴离子表面稳定剂、阳离子表面稳定剂、两性离子表面稳定剂、非离子表面稳定剂、和离子表面稳定剂。

[0217] 10.如项1至9中一项或多项所述的组合物,其中,所述至少一种表面稳定剂包括甘胆酸钠或由甘胆酸钠组成。

[0218] 11.如项1至10中一项或多项所述的组合物,其中,所述至少一种聚合物稳定剂选自由以下组成的组:纤维素衍生物、多糖、聚乙烯衍生物、磷脂、藻酸盐等。

[0219] 12.如项1至11中一项或多项所述的组合物,其中,所述至少一种表面稳定剂和/或所述至少一种聚合物稳定剂选自由以下组成的组:羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、月桂醇硫酸酯钠、明胶、酪蛋白、卵磷脂和其他磷脂、胆汁盐如牛磺胆酸盐和衍生盐如甘氨酸胆酸钠、右旋糖酐、阿拉伯树胶、胆固醇、黄芪胶、硬脂酸、苯扎氯铵、硬脂酸钙、单硬脂酸甘油酯、鲸蜡硬脂醇、聚西托醇乳化蜡、脱水山梨糖醇酯、聚氧乙烯烷基醚、聚氧乙烯蓖麻油衍生物、聚氧乙烯脱水山梨糖醇脂肪酸酯、可商购的吐温诸如吐温20[®]和吐温80[®]、聚乙二醇、聚氧乙烯硬脂酸酯、胶体二氧化硅、磷酸盐、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、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、非晶纤维素、硅酸镁铝、三乙醇胺、聚乙烯醇、泊洛沙姆(例如普朗尼克F68[®]和F127[®],它们是环氧乙烷和环氧丙烷的嵌段共聚物)、泊洛沙胺(例如Tetronic 908[®],也称为泊洛沙胺908[®],它是一种四官能团嵌段共聚物,源自环氧丙烷和环氧乙烷顺序加成到乙二胺)、Tritons X-200[®]其是烷基芳基聚醚磺酸盐、Crodestas F-110[®]其是蔗糖硬脂酸酯和蔗糖二硬脂酸酯的混合物、n-烷基-β-D-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例如TPGS-1000[®]、溶菌酶等。

[0220] 13. 如项1至12中一项或多项所述的组合物,其中,所述至少一种聚合物稳定剂选自泊洛沙姆和/或羟丙基纤维素。

[0221] 14. 如项1至13中一项或多项所述的组合物,其包括一种或多种载体剂、粘合剂、填充剂、润滑剂、悬浮剂、甜味剂、调味剂、缓冲剂、润湿剂、崩解剂、泡腾剂、和其他赋形剂。

[0222] 15. 如项1至14中一项或多项所述的组合物,其包括一种或多种选自由以下组成的组的载体剂:甘露醇、乳糖、乳糖一水合物、纤维素、纤维素衍生物或异麦芽酮糖醇。

[0223] 16. 如项1至15中一项或多项所述的组合物,其包括异麦芽酮糖醇作为载体剂。

[0224] 17. 如项1至16中一项或多项所述的组合物,其包括一种或多种填充剂和/或一种或多种稀释剂,其中所述填充剂和所述稀释剂选自由以下组成的组:甘露醇、乳糖一水合物、无水乳糖、淀粉、磷酸氢钙、糖类、及其混合物;和/或一种或多种粘合剂,其选自由以下组成的组:纤维素和交联的聚乙烯吡咯烷酮、微晶纤维素诸如 Avicel[®] PH101和 Avicel[®] PH102、和硅化微晶纤维素(ProSolv SMCC[™])。

[0225] 18. 如项1至17中一项或多项所述的组合物,其包括一种或多种润滑剂,所述润滑剂选自由以下组成的组:胶体二氧化硅诸如 Aerosil[®] 200、滑石、硬脂酸、硬脂酸镁、硬脂酸钙、和硅胶。

[0226] 19. 如项1至18中一项或多项所述的组合物,其包括滑石作为润滑剂。

[0227] 20. 如项1至19中一项或多项所述的组合物,其包括一种或多种崩解剂,所述崩解剂选自由以下组成的组: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、交联聚维酮、羟基乙酸淀粉钠、及其混合物。

[0228] 21. 如项1至20中一项或多项所述的组合物,其包括一种或多种泡腾剂,所述泡腾剂选自由以下组成的组:柠檬酸、酒石酸、苹果酸、富马酸、己二酸、琥珀酸、海藻酸及其酸式盐、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。

[0229] 22. 如项1至21中一项或多项所述的组合物,其包括一种或多种甜味剂,所述甜味剂选自由以下组成的组:蔗糖、木糖醇、糖精钠、甜蜜素、阿斯巴甜、和安赛蜜。

[0230] 23. 一种药物组合物,其包括根据项1至22中任一项所述的一种组合物与至少一种药学上可接受的赋形剂的组合。

[0231] 24. 根据项23所述的一种药物组合物用于制备药物的用途。

[0232] 25. 一种制备项1至23中一项或多项所述的一种组合物的方法,其包括使所述至少一种活性成分的颗粒与至少一种表面稳定剂和/或至少一种聚合物稳定剂接触持续一段时间并在以下条件下:其足以提供一种包括具有如项1至4中一项所定义的有效平均粒度的活性成分的颗粒的组合物。

[0233] 26. 如项25所述的方法,其中,所述接触包括研磨、湿法研磨、高压均质化、均质化、乳化技术、超临界流体颗粒产生技术、沉淀、或其组合。

[0234] 27. 一种制备固体口服剂型的方法,其中通过使用流化床干燥工艺、喷雾干燥工

艺、挤出工艺或造粒工艺将来自包含一种或多种如项1中所述的活性成分的纳米悬浮液的纳米颗粒结合在合适的药物赋形剂或载体上。

[0235] 28. 如项25至27中一项或多项所述的方法,其中,将包括来自项2所述的至少一种活性成分的纳米颗粒的制剂配制成片剂、胶囊、小袋、或棒包。

[0236] 29. 一种系统用于治疗或预防受试者的神经性疼痛和/或中枢神经系统创伤相关疾患和/或某些其他疾病的用途,其包括向受试者给药有效量的项1至22中一项或多项所述的组合物或项23所述的药物组合物。

[0237] 30. 如项29所述的用于用途的系统,其中,与来自项2的包含具有大于约2000nm的平均有效粒度的一种或多种活性成分的组合物相比,所述纳米颗粒组合物在哺乳动物受试者中具有降低的 T_{max} 、更高的 c_{max} 和更高的AUC。

[0238] 31. 如项29和30中一项所述的用于用途的系统,其中,所述纳米颗粒组合物不具有小于或等于3min的崩解时间。

[0239] 32. 如项29至31中一项或多项所述的用于用途的系统,其还包括一种或多种用于治疗某些人类疾病的附加活性剂。

[0240] 33. 如项29和30中一项所述的用于用途的系统,其中,所述纳米颗粒组合物不具有小于或等于3min的崩解时间。

[0241] 34. 如项29至33中一项所述的用于用途的系统,其中,所述系统用于治疗,其中所述化合物用于治疗外周和/或主要是外周神经性疼痛或中枢和/或主要是中枢神经性疼痛。

[0242] 35. 如项29至33中一项所述的用于用途的系统,其中,所述主要是外周神经性疼痛是选自以下类型的神经性疼痛的类型和/或具有选自以下诱因的组的诱因:

[0243] -全身性疾病,例如糖尿病性神经病变;

[0244] -药物引起的病变,例如化疗引起的神经病变;

[0245] -创伤综合症和卡压综合征;

[0246] -神经根和后神经节的病变;

[0247] -HIV感染后的神经病变;

[0248] -疱疹感染后的神经痛;

[0249] -神经根撕脱;

[0250] -颅神经病变;

[0251] -颅神经痛,例如三叉神经痛;

[0252] -神经性癌痛;

[0253] -幻觉痛;

[0254] -外周神经、神经丛和神经根受压;

[0255] -副肿瘤性周围神经病变和神经节病;

[0256] -癌症治疗例如化疗、放疗、和手术干预的并发症;

[0257] -复杂性局部疼痛综合症;

[0258] -I型病变(以前称为交感神经反射营养不良);和

[0259] -II型病变(大致对应于灼痛);或者

[0260] 其中,主要是中枢神经性疼痛属于一种类型,其具有选自以下诱因的组的诱因:

[0261] -主要是丘脑的脑部病变;

- [0262] -梗塞,例如丘脑梗塞或脑干梗塞;
- [0263] -压迫丘脑或脑干的脑肿瘤或脓肿;
- [0264] -多发性硬化症;
- [0265] -由中枢性疼痛机制引起的头痛综合征,如偏头痛或偏头痛疼痛。
- [0266] -脑手术,例如运动障碍的丘脑切开术;
- [0267] -脊髓病变;
- [0268] -脊髓损伤;
- [0269] -脊髓手术,例如脊髓前外侧切断术;
- [0270] -缺血性病变;
- [0271] -脊髓前动脉综合征;
- [0272] -瓦伦伯格氏综合征;和
- [0273] -脊髓空洞症。
- [0274] 35.如项29至33中一项所述的用于用途的系统,其中,所述神经性疼痛是带状疱疹后神经痛(由带状疱疹引起)、根性撕脱、疼痛性外伤性单神经病变、疼痛性多发性神经病变(特别是由于糖尿病)、中枢性疼痛综合征(可能由几乎神经系统任何水平的任何病变引起)、术后疼痛综合征(例如,乳房切除术后综合征、开胸术后综合征、幻觉痛)、复杂性局部疼痛综合征(反射性交感神经营养不良和灼痛)、和/或偏头痛或偏头痛疼痛。
- [0275] 36.如项29至33中一项所述的用于用途的系统,其中,所述神经性疼痛是由脊髓损伤和/或脊髓挫伤引起的中枢性疼痛综合征。
- [0276] 36.如项29至36中一项所述的用于用途的系统,其中,所述神经性疼痛是慢性神经性疼痛。
- [0277] 37.如项29至33中任一项所述的用于用途的系统,其中,所述系统用于治疗炎性疾病。
- [0278] 44.如项37所述的用于用途的系统,其中,所述系统用于治疗选自自由以下组成的组的炎性疾病:代谢综合征、和自身免疫性疾病,诸如I型糖尿病(T1D)、类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、重症肌无力、和多发性硬化,特别是治疗糖尿病。
- [0279] 44.如项29至33中任一项所述的用于用途的系统,其中,所述系统用于治疗I型糖尿病和/或II型糖尿病。
- [0280] 45.一种用于治疗患者中受试者的神经性疼痛和/或神经性疼痛综合征和/或某些其他疾病的方法,其包括向受试者给药有效量的项1至22中一项或多项所述的组合物或项23所述的药物组合物或项23所述的药物组合物。
- [0281] 46.根据项45所述的方法,其中,所述患者是人。
- [0282] 47.根据项45至46中任一项所述的方法,其中,所述神经性疼痛综合征是带状疱疹后神经痛(由带状疱疹引起)、根性撕脱、疼痛性外伤性单神经病变、疼痛性多发性神经病变(特别是由于糖尿病)、中枢性疼痛综合征(可能由几乎神经系统任何水平的任何病变引起)、术后疼痛综合征(例如,乳房切除术后综合征、开胸术后综合征、幻觉痛)、复杂性局部疼痛综合征(反射性交感神经营养不良和灼痛)、和/或偏头痛或偏头痛疼痛。
- [0283] 48.根据项45至46中任一项所述的方法,其中,所述神经性疼痛是由脊髓损伤和/或脊髓挫伤引起的中枢性疼痛综合征。

[0284] 49. 根据项45至46中任一项所述的方法,其中,所述神经性疼痛的类型选自具有选自以下诱因的组的诱因的那些:全身性疾病,例如糖尿病性神经病变;药物引起的病变,例如化疗引起的神经病变;创伤综合征和卡压综合征;神经根和后神经节的病变;HIV感染后的神经病变;疱疹感染后的神经痛;神经根撕脱;颅神经病变;颅神经痛,例如三叉神经痛;神经性癌痛;幻觉痛;外周神经、神经丛和神经根受压;副肿瘤性周围神经病变和神经节病;癌症治疗例如化疗、放疗、和手术干预的并发症;复杂性局部疼痛综合症;I型病变(以前称为交感神经反射营养不良);和II型病变(大致对应于灼痛);偏头痛和偏头痛疼痛;主要是丘脑的脑部病变;梗塞,例如丘脑梗塞或脑干梗塞;压迫丘脑或脑干的脑肿瘤或脓肿;多发性硬化;脑手术,例如运动障碍的丘脑切开术;脊髓病变;脊髓损伤;脊髓手术,例如脊髓前外侧切断术;缺血性病变;脊髓前动脉综合征;瓦伦伯格氏综合征;和脊髓空洞症。

[0285] 50. 根据项45至49中任一项所述的方法,其中,所述神经性疼痛是慢性神经性疼痛。

[0286] 51. 根据项45至46中任一项所述的方法,其中,所述方法用于治疗炎性疾病。

[0287] 52. 如项51所述的方法,其中,所述方法用于治疗选自由以下组成的组的炎性疾病:代谢综合征和自身免疫性疾病,诸如I型糖尿病(T1D)、类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、重症肌无力、和多发性硬化,特别是治疗糖尿病。

[0288] 53. 根据项45至46中任一项所述的方法,其中,所述方法用于治疗I型糖尿病和/或II型糖尿病。

AP-325胶囊G0625K102 (25 mg AP-325)
在25°C/60%相对湿度下的溶出曲线

方法参数:
- USP II
- 75 rpm
- 磷酸盐缓冲液pH 6.8

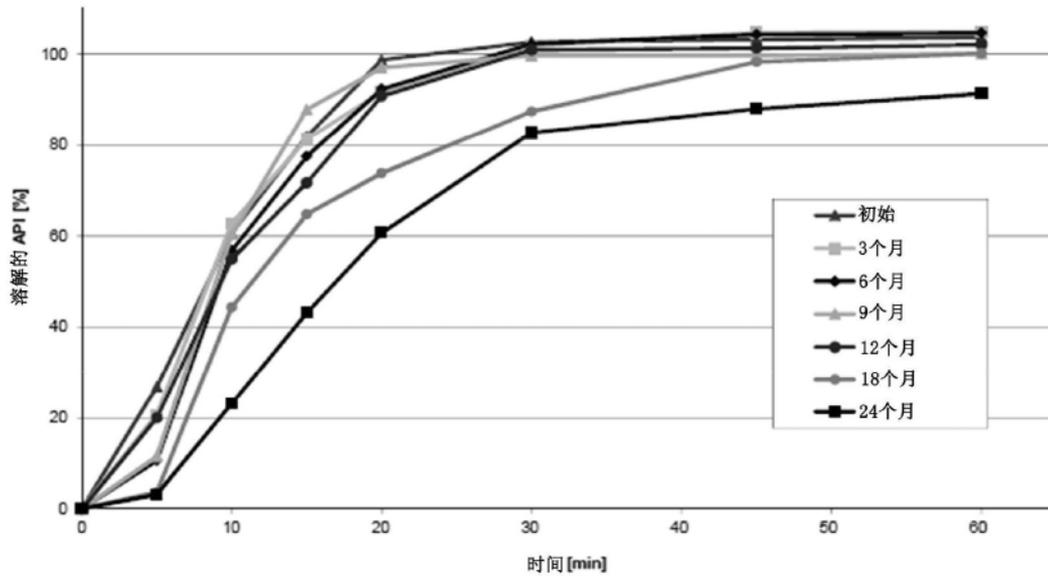
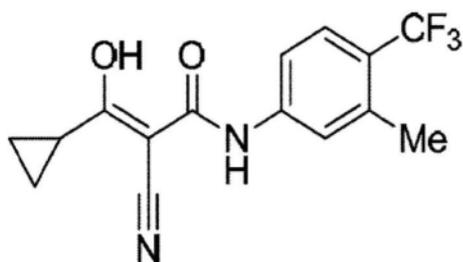


图1A

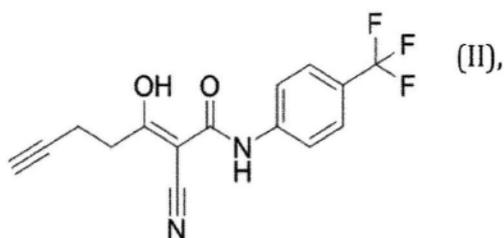
		25°C/60%相对湿度						
测试	说明	初始	3个月	6个月	9个月	12个月	18个月	24个月
外观	无损坏	一致	一致	一致	一致	一致	一致	一致
胶囊颜色:	白色不透明	一致	一致	一致	一致	一致	一致	一致
干燥损失	对于额外的信息	2.7%	2.5%	2.7%	2.8%	3.2%	2.2%	2.9%
内容物外观、颜色	颗粒、白色至灰白色	一致	一致	一致	一致	一致	一致	一致
崩解 (在0.1 M HCl中)	不超过15min	2.0-2.7 min	0.9-1.2 min	1.3-2.2 min	1.5-2.1 min	1.9-2.2 min	1.8-2.2 min	1.9-2.2 min
分析剂量单位	AP-325	102.8%	102.8%	103.4%	101.0%	101.6%	100.8%	100.0%
AP-325的HPLC纯度								
-已知的杂质	不超过0.1% 不超过0.5% 不超过0.5%	<0.05% 在RRT=0.54时<0.1% 在RRT=0.85时<0.1% 在RRT=1.06时0.12%	<0.05% 在RRT=0.55时<0.1% 在RRT=0.53时0.16% 在RRT=0.86时<0.1% 在RRT=1.06时0.10%	<0.05% 在RRT=0.55时<0.1% 在RRT=0.53时0.26% 在RRT=0.86时<0.1% 在RRT=1.06时0.10%	<0.05% 在RRT=0.55时<0.1% 在RRT=0.53时0.36% 在RRT=1.05时<0.1% 在RRT=1.05时<0.1%	<0.05% 在RRT=0.55时<0.1% 在RRT=0.53时0.42% 在RRT=1.05时0.10%	<0.05% 在RRT=0.55时0.12% 在RRT=0.53时0.51% 在RRT=1.05时<0.1% 在RRT=1.05时<0.1%	<0.05% 在RRT=0.55时0.13% 在RRT=0.53时0.54% 在RRT=1.06时<0.1% 在RRT=1.06时<0.1%
未知的杂质, 每种								
未知的杂质的总数	不超过1.2%	0.12%	0.26%	0.36%	0.36%	0.52%	0.51%	0.54%
杂质的总数	不超过2.0%	0.12%	0.26%	0.36%	0.36%	0.52%	0.63%	0.67%
在37°C磷酸盐缓冲液 pH 6.8 (60 min) 下的溶出速率	每单位不少于60% 平均不少于80%	范围:100.6-106.7% 103.7%	范围:101.3-106.9% 104.9%	范围:102.1-106.2% 104.6%	范围:95.6-103.5% 100.1%	范围:98.3-105.7% 102.0%	范围:97.5-101.7% 100.1%	范围:87.6-93.7% 91.3%

图1B

A) AP-325[拉氟莫司]:



B) (Z)-2-氰基-3-羟基-N-[4-(三氟甲基)苯基]庚-2-烯-6-炔酰胺
(FK778 - INN: Manitimus):



C) 氰基-3-环丙基-N-(4-氟苯基)-3-羟基丙烯酰胺:

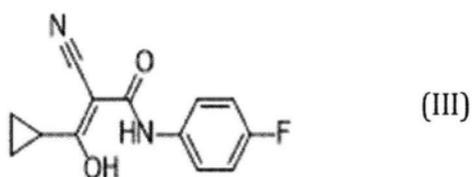


图2

溶剂	溶解度(mg/mL)
水pH 7	< 1
磷酸盐缓冲液pH 8.0	> 10
乙醇	1.6
二甲基亚砜	> 30
磷酸盐缓冲液pH 6.8	0.01
FaSSiF(禁食状态模拟肠液)pH 6.5	0.67

图3

a)

编号	表面活性剂类型	表面活性剂的性质	表面活性剂量[%]	聚合物类型	聚合物量[%]	AP-325量[%]	水量[%]
N012 (N031)	TPGS-1000	非离子的	2.0	羟丙基甲基纤维素 (Pharmacoat 603)	2.0	10.0	82.0
N010 (N032)	十二烷基硫酸钠	离子的	0.2	羟丙基甲基纤维素 (Pharmacoat 603)	2.0	10.0	87.8
N005 (N033)	TPGS-1000	非离子的	4.0	羟丙基甲基纤维素 (Pharmacoat 603)	2.0	10.0	84.0
N014 (N034)	甘胆酸钠	离子的	0.8	泊洛沙姆 407	2.0	10.0	87.2

*括号内的最终分配代表浓度为1.25 mg/g AP-325的最终稀释悬浮液

b)

编号*	表面活性剂类型	表面活性剂的性质	表面活性剂量[%]	聚合物类型	聚合物量[%]	AP-325量[%]	水量[%]
N060 (N039)	甘胆酸钠	离子的	0.6	Lutrol F127 (泊洛沙姆407)	2.0	10.0	87.4
N061 (N042)	牛磺胆酸钠	离子的	0.8	Lutrol F127	2.0	10.0	87.2
N062 (N055)	牛磺胆酸钠	离子的	0.8	Lutrol F 68/ Phospholipon 90	1.0/ 2.56	10.0	85.64
N063 (N014)	甘胆酸钠	离子的	0.8	Lutrol F127 (泊洛沙姆407)	2.0	10.0	87.2
N064** (N059)	吐温20	非离子的	1.0	Blanose 羧甲基纤维素钠	0.5	10.0	88.5

*括号内的最终分配代表浓度为1.25 mg/g AP-325的最终稀释悬浮液

**API晶体的平均粒度分布(d50)约22微米

图4

a)

制剂 & 剂量水平	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC (h·ng/mL)	t _{1/2} (h)	CL/f (mL/h/kg)	MRT (h)
N031 (N012)* 10 mg/kg	40273.50	0.25	247696.76	2.16	40.37	4.72
N032 (N010)* 10 mg/kg	26928.17	4.00	270062.96	2.03	37.03	5.25
N033 (N005)* 10 mg/kg	36943.50	1.00	278353.78	2.16	35.93	4.87
N034 (N014)* 10 mg/kg	53550.67	1.00	401580.37	2.01	24.90	5.01

*括号内的编号代表在所有情况下被稀释到1.25mg/g AP-325浓度的原始亚微米悬浮液。

b)

制剂 & 剂量水平*	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC (h·ng/mL)	t _{1/2} (h)	CL/f (L/h/kg)	MRT (h)
N060 (N039) 10 mg/kg	53527.50	0.50	379309.31	2.04	0.03	4.82
N061 (N042) 10 mg/kg	52036.00	1.00	337158.47	2.23	0.03	4.21
N062 (N055) 10 mg/kg	42801.67	2.00	319058.18	1.84	0.03	5.07
N063 (N014) 10 mg/kg	54065.17	0.50	398347.14	1.95	0.03	4.66
Mikro N064 (N059) 10 mg/kg	24704.33	2.00	278469.48	2.20	0.04	5.86

*括号内的编号代表在所有情况下被稀释到1.25mg/g AP-325浓度的原始亚微米悬浮液。

图5

制剂 & 剂量水平	剂量 (mg/kg)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{inf} (h·ng/mL)	AUC _{last} (h·ng/mL)	t _{1/2} (h)	CL/f (mL/h/kg)	MRT (h)
包含AP-325纳米颗粒的胶囊 100mg	8.45	33.700	2.00	138.000	136.000	1.49	67.3	3.51
包含物理混合物与AP-325微粒的胶囊 100mg	8.54	27.800	2.50	122.000	103.000	1.51	68.2	3.31

图6

T_{max} (中位数) 从 1.25-2.3h

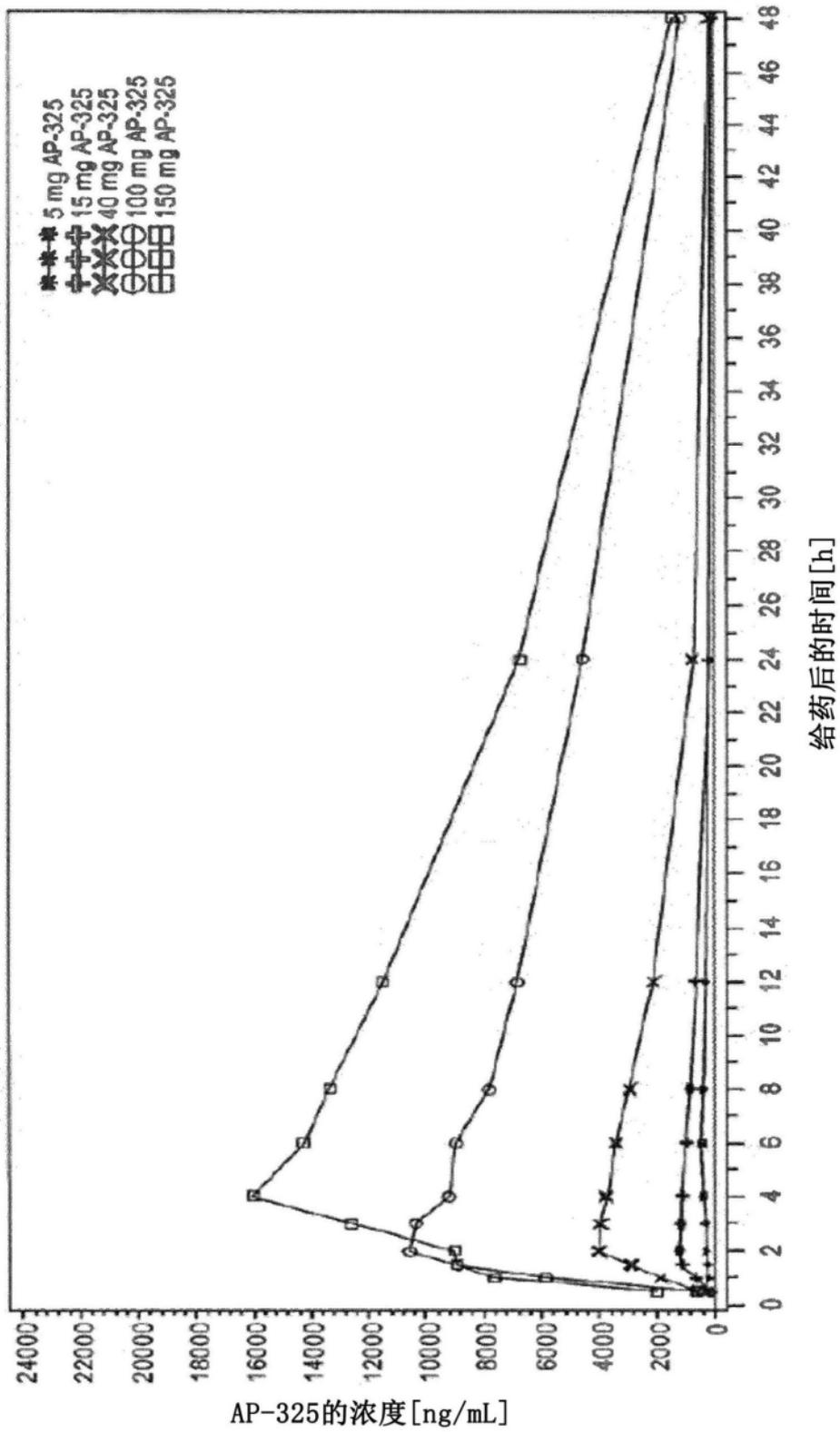


图7

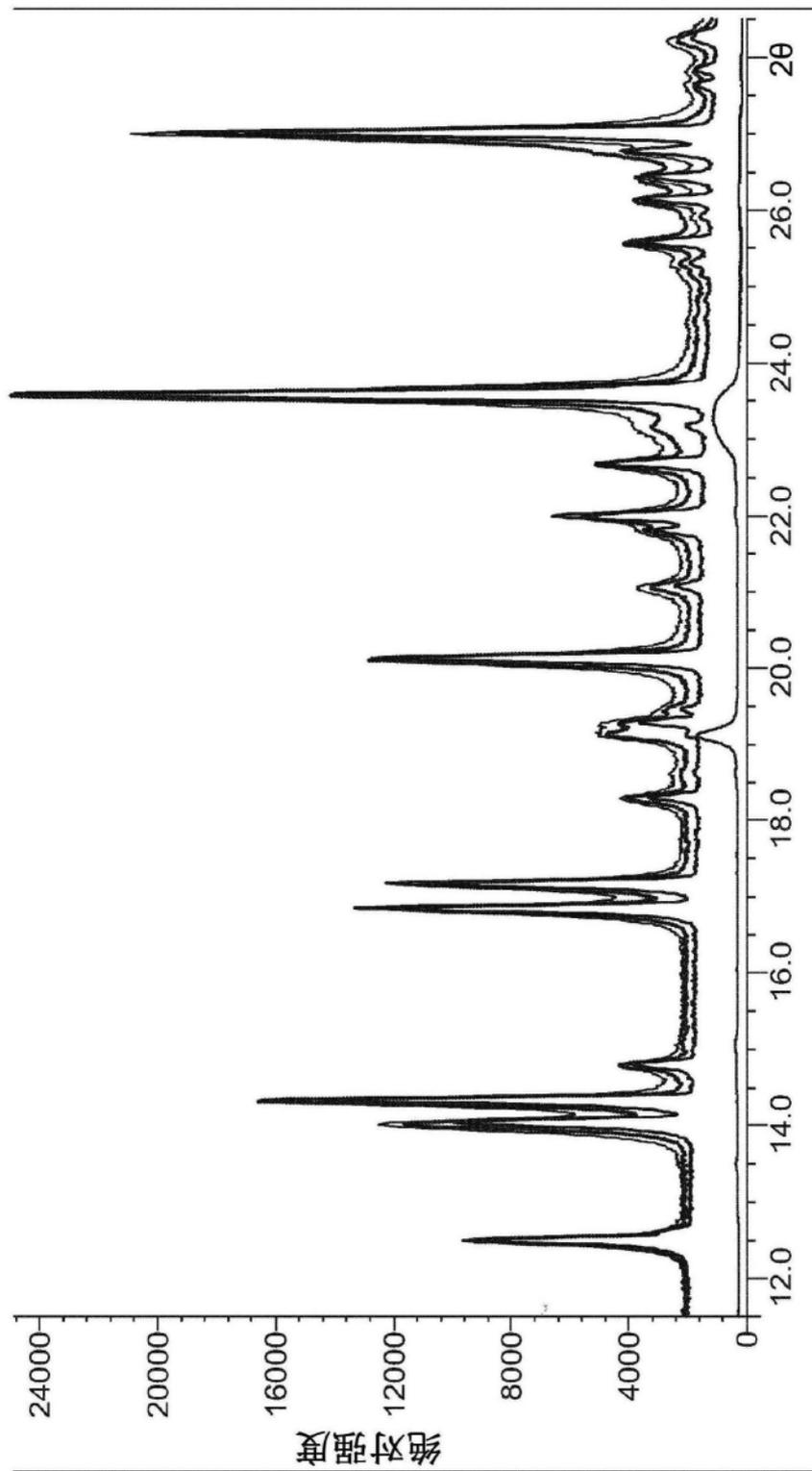


图8

批次G0625C101在25℃/ 75%相对湿度下的测试	初始	12个月	18个月	24个月
粒度分布	粒度	粒度	粒度	粒度
D(0.1)	0.070 μm	0.072 μm	0.076 μm	0.076 μm
D(0.5)	0.147 μm	0.161 μm	0.175 μm	0.177 μm
D(0.9)	0.489 μm	0.653 μm	0.770 μm	0.930 μm

图9

批次G0625C101在40℃/ 75%相对湿度下的测试	初始	1个月	3个月	6个月
粒度分布	粒度	粒度	粒度	粒度
D(0.1)	0.070 μm	0.071 μm	0.073 μm	0.073 μm
D(0.5)	0.147 μm	0.154 μm	0.164 μm	0.162 μm
D(0.9)	0.489 μm	0.617 μm	0.760 μm	0.657 μm

图10